



Časopis Hrvatskoga reumatološkog društva
Hrvatskoga liječničkog zbora

REUMATIZAM

Volumen 64

Broj 2

Godina 2017.



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

REUMATIZAM

Časopis Hrvatskoga reumatološkog društva HLZ-a

Volumen 64, broj 2, 2017.

Izdavač / Publisher

HRVATSKO REUMATOLOŠKO DRUŠTVO HLZ-a, Zagreb

Glavni urednik / Editor-in-Chief

Simeon Grazio

glavni-urednik-reumatizam@reumatologija.org

Urednica / Editor

Nadica Laktašić-Žerjavić

urednik-reumatizam@reumatologija.org

Tajnica redakcije / Secretary

Hana Skala-Kavanagh

tajnik-reumatizam@reumatologija.org

Glavni urednici / Editors-in-Chief

Drago Čop (1954.–1963.)

Theodor Dürriegl (1963.–1990.)

Ivo Jajić (1991.–1998.)

Goran Ivanišević (1999.–2013.)

Simeon Grazio (2014.–)

Članovi Uredničkog odbora / Editorial Board

Jasminka Ahić-Milas, Branimir Anić, Xenofon Baraliakos (Njemačka/Germany), Laszlo Czirjak (Mađarska/Hungary), Nada Čikeš, Marija Glasnović, Frane Grubišić, Marija Jelušić, Tatjana Kehler, Ivan Malčić, Danijela Marasović-Krstulović, Marco Matucci Cerinic (Italija/Italy), Miroslav Mayer, Joško Mitrović, Dušanka Martinović-Kaliterna, Jadranka Morović-Vergles, Srđan Novak, Porin Perić, Denis Poddubnyy (Njemačka/Germany), Višnja Prus, Mislav Radić, Tea Schnurrer-Luke-Vrbanić, Ladislav Šenolt (Češka/Czech Republic), Tonko Vlak

Urednički savjet / Editorial Council

Durdica Babić-Naglić, Božidar Ćurković, Theodor Dürriegl, Zoja Gnjidić, Andrija Kaštelan, Ladislav Krapac, Želimir Maštrović, Zmago Turk (Slovenija)

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

400

Tiskanje dovršeno / Printed finished: prosinac / December 2017

SADRŽAJ / CONTENT

PREGLEDNI RAD

REVIEW PAPER

Prijedlog preporuka Hrvatskoga reumatološkog društva za liječenje bolesnika s reumatoidnim artritisom biološkim i ciljanim sintetskim lijekovima, 2017.

2017 Recommendation proposal of the Croatian Society of Rheumatology for the treatment of patients with rheumatoid arthritis with biologic drugs and targeted synthetic drugs

Joško Mitrović, Jadranka Morović-Vergles, Dušanka Martinović Kaliterna, Branimir Anić, Đurđica Babić-Naglić, Simeon Grazio, Frane Grubišić, Nadica Laktašić-Žerjavić, Nikolina Ljubičić Marković, Miroslav Mayer, Srđan Novak, Višnja Prus, Tea Schnurrer-Luke-Vrbanić, Tonko Vlák

uime Hrvatskoga reumatološkog društva Hrvatskoga liječničkog zbora 65

Prijedlog preporuka Hrvatskoga reumatološkog društva za liječenje odraslih bolesnika s aksijalnim spondiloartritisom i psorijatičnim artritisom biološkim lijekovima i ciljanim sintetskim molekulama, 2017.

2017 Recommendation proposal of the Croatian Society of Rheumatology for the treatment of adults with axial spondyloarthritis and psoriatic arthritis with biologic drugs and targeted synthetic drugs

Simeon Grazio, Srđan Novak, Nadica Laktašić-Žerjavić, Branimir Anić, Đurđica Babić-Naglić, Frane Grubišić, Nikolina Ljubičić Marković, Dušanka Martinović Kaliterna, Miroslav Mayer, Joško Mitrović, Jadranka Morović-Vergles, Višnja Prus, Tea Schnurrer-Luke-Vrbanić, Tonko Vlák

uime Hrvatskoga reumatološkog društva Hrvatskoga liječničkog zbora 71

Utjecaj prehrane i stila života te drugih okolišnih čimbenika na pojavnost reumatoidnog artritisa

Effects of diet, lifestyle, and other environmental factors on the incidence of rheumatoid arthritis

Nadica Laktašić-Žerjavić, Dragica Soldo-Jureša, Porin Perić, Simeon Grazio, Branimir Anić 88

ORIGINALNI ZNANSTVENI RAD

ORIGINAL SCIENTIFIC PAPER

Prekid biološke terapije nakon postizanja kliničke remisije u bolesnika s juvenilnim idiopatskim artritisom: Iskustva referentnog centra za pedijatrijsku i adolescentnu reumatologiju Republike Hrvatske

Discontinuation of biologics in patients with juvenile idiopathic arthritis after achieving clinical remission: Experience of the Republic of Croatia referral center for pediatric and adolescent rheumatology

Marija Jelušić, Karla Jurić, Marijan Frković, Kristina Potočki, Nenad Vukojević,

Sanja Perić, Dubravko Bajramović, Vlatko Duspara 97

STRUČNI RAD
PROFESSIONAL PAPER

Kratkoročna učinkovitost terapijskog ultrazvuka i lasera u liječenju sindroma karpalnog kanala

Short-term efficacy of ultrasound and laser therapy in carpal tunnel syndrome
Nadica Laktašić-Žerjavić, Nikolino Žura, Ivan Jurak, Mislav Jezidžić, Iva Žagar, Kristina Kovač-Durmiš, Josip Draženović, Porin Perić 103

Intermetatarzalni burzitis kao manifestacija reumatoidnog artritisa – prikaz bolesnice

Intermetatarsal bursitis as a manifestation of rheumatoid arthritis – a case presentation
Mirna Reihl, Miroslav Mayer, Branimir Anić 110

PRIKAZ BOLESNIKA
CASE REPORT

Limfedem-distihijazni sindrom – prikaz bolesnika

Lymphedema-Distichiasis Syndrome – a case report
Domagoj Marković, Nikola Crnčević, Dijana Perković, Bernarda Lozić, Dušanka Martinović Kaliterna 116

CRTICE
REMINISCENCE 120

NOVOSTI
NEWS 121

PRIKAZ KNJIGE
BOOK REVIEW 125

UPUTE AUTORIMA
INSTRUCTIONS FOR AUTHORS 126

IZJAVA O PUBLICISTIČKOJ ETICI I PUBLICISTIČKOJ ZLOUPOTREBI
PUBLICATION ETHICS AND PUBLICATION MALPRACTICE STATEMENT 132

PRIJEDLOG PREPORUKA HRVATSKOGA REUMATOLOŠKOG DRUŠTVA ZA LIJEČENJE BOLESNIKA S REUMATOIDNIM ARTRITISOM BIOLOŠKIM I CILJANIM SINTETSKIM LIJEKOVIMA, 2017.

2017 RECOMMENDATION PROPOSAL OF THE CROATIAN SOCIETY OF RHEUMATOLOGY FOR THE TREATMENT OF PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS WITH BIOLOGIC DRUGS AND TARGETED SYNTHETIC DRUGS

Joško Mitrović¹, Jadranka Morović-Vergles¹, Dušanka Martinović Kaliterna²,
Branimir Anić³, Đurđica Babić-Naglić⁴, Simeon Grazio⁵, Frane Grubišić⁵,
Nadica Laktašić-Žerjavić⁴, Nikolina Ljubičić Marković⁶, Miroslav Mayer³, Srđan Novak⁷,
Višnja Prus⁸, Tea Schnurrer-Luke-Vrbanić⁹, Tonko Vlasković¹⁰
u ime Hrvatskoga reumatološkog društva Hrvatskoga liječničkog zbora

¹Klinika za unutarnje bolesti Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, KB Dubrava, Zagreb

²Klinika za unutarnje bolesti Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Splitu, KBC Split, Split

³Klinika za unutarnje bolesti Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb, Zagreb

⁴Klinika za reumatske bolesti i rehabilitaciju, KBC Zagreb, Zagreb

⁵Klinika za reumatologiju, fizikalnu medicinu i rehabilitaciju, KBC Sestre milosrdnice, Zagreb

⁶Opća županijska bolnica Vukovar

⁷Klinika za unutarnje bolesti, KBC Rijeka, Rijeka

⁸Klinika za unutarnje bolesti, KBC Osijek, Osijek

⁹Zavod za fizikalnu i rehabilitacijsku medicinu, KBC Rijeka, Rijeka

¹⁰Zavod za fizikalnu medicinu i rehabilitaciju s reumatologijom, KBC Split, Split

Adresa autora za dopisivanje/Corresponding author:

Dr. sc. Joško Mitrović, dr. med.

Klinika za unutarnje bolesti

Zavod za kliničku imunologiju, alergologiju i reumatologiju

Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu

Klinička bolnica Dubrava

Avenija Gojka Šuška 6

10040 Zagreb

Tel.: +385-1-290 2389

Faks: +385-1-290 3551

E-mail: josko.mitrovic@kbd.hr

Primljeno/Received: 21. 11. 2017.

Prihvaćeno/Accepted: 16. 12. 2017.

SAŽETAK

Reumatoidni artritis sustavna je upalna reumatska bolest koja, osim zglobova, zahvaća i unutarnje organe, kožu, osjetilni i živčani sustav, a znatno povisuje i rizik od kardiovaskularnih bolesti. Posljednjih godina znatno se promijenio pristup u dijagnostici i liječenju bolesnika s reumatoidnim artritisom. Rana dijagnoza i pravodobno započinjanje liječenja sintetskim i biološkim lijekovima iznimno su važni da bi se spriječile ireverzibilne posljedice ove teške bolesti.

Hrvatsko reumatološko društvo Hrvatskoga liječničkog zbora u skladu s novijim spoznajama u reumatologiji obnovilo je preporuke za liječenje reumatoidnog artritisa.

KLJUČNE RIJEČI: Reumatoidni artritis – dijagnoza, farmakoterapija; Ocjena težine bolesti; Antireumatici – terapijska primjena; Biološki lijekovi – terapijska primjena; Bioslični lijekovi – terapijska primjena; Čimbenik tumorske nekroze alfa – antagonisti i inhibitori; Janus kinaze – antagonisti i inhibitori; Smjernice; Hrvatska

ABSTRACT

Rheumatoid arthritis is a systemic inflammatory rheumatic disease that primarily affects joints, but may also affect inner organs, skin, as well as the sensory and nervous systems. Additionally, patients with rheumatoid arthritis have an increased risk of cardiovascular diseases. Over the last years the approach to management of rheumatoid arthritis has been significantly changed. Early diagnosis as well as early onset of treatment with synthetic and biologic disease-modifying antirheumatic drugs is now considered to be of utmost importance to prevent irreversible damage in this serious illness.

The Croatian Rheumatological Society of the Croatian Medical Association has updated the recommendations for management of rheumatoid arthritis in line with the most recent advances in the field.

KEYWORDS: Arthritis, rheumatoid – diagnosis, drug therapy; Severity of illness index; Antirheumatic agents – therapeutic use; Biological products – therapeutic use; Biosimilar pharmaceuticals – therapeutic use; Tumor necrosis factor alpha – antagonists and inhibitors; Janus kinases – antagonists and inhibitors; Practice guidelines as topic; Croatia

Uvod

Hrvatsko reumatološko društvo (HRD) Hrvatskoga liječničkog zbora (HLZ) obnovilo je prije objavljene preporuke za liječenje reumatoidnog artritisa (RA) (1 – 3) u skladu s novim preporukama Europske reumatološke udruge (engl. *European League Against Rheumatism* – EULAR) iz 2013. (4) i 2016. godine (5).

RA je sustavna upalna reumatska bolest koja osim zglobova zahvaća i unutarnje organe, kožu, osjetilni i živčani sustav, a znatno povisuje i rizik od kardiovaskularnih bolesti.

Dijagnoza, liječenje i praćenje bolesnika s RA moraju se temeljiti na trima glavnim načelima: brigu za bolesnike ponajprije trebaju voditi specijalisti reumatolozi, terapijske odluke moraju se zasnivati na partnerskom odnosu, tj. zajedničkoj odluci bolesnika i reumatologa, a prilikom odabira i nastavka liječenja potrebno je voditi brigu o troškovima liječenja i na osobnoj i na društvenoj razini (4, 5). Ranu dijagnozu te rano i odgovarajuće liječenje lijekovima koji mijenjaju tijek bolesti (engl. *Disease-modifying antirheumatic drugs* – DMARDs), i to prema predloženoj modelu „liječenjem do cilja“ (engl. *treat-to-target* – T2T), potrebno je primijeniti kako bi se spriječile ireverzibilne posljedice ove teške bolesti (6, 7).

Prema novijoj nomenklaturi, u skupinu DMARDs-a ubrajaju se konvencionalni sintetski lijekovi (engl. *conventional synthetic* DMARDs – csDMARDs), biološki lijekovi (engl. *biologic* DMARDs – bDMARDs) i ciljani sintetski lijekovi (engl. *targeted synthetic* DMARDs – tsDMARDs) (4, 5).

Biološke lijekove možemo podijeliti na originalne (engl. *biologic originator* DMARDs – boDMARDs) i bioslične lijekove (engl. *biosimilar* DMARDs – bsDMARDs).

Biološki lijekovi koji su dostupni u Hrvatskoj i čija su glavna obilježja i učinkovitost opisani u prethodnim preporukama HRD-a (1 – 3) blokatori su čimbenika nekroze tumora-alfa – TNF- α (infliksimab, etanercept,

adalimumab, golimumab), inhibitora receptora interleukina 6 (tocilizumab) i blokatora CD-20 limfocita (rituksimab).

U prvu liniju liječenja uz prije opisane blokatore TNF- α i tocilizumab (1 – 3) kao ravnopravni lijekovi uvršteni su certolizumab pegol, bsDMARDs i tsDMARDs – inhibitori Janus kinaze (JAK). Rituksimab se sada uz prisutnost posebnih okolnosti (1 – 3) može primijeniti i u prvoj liniji liječenja.

Certolizumab pegol pegilirani je oblik monoklonskog protutijela usmjerenog na TNF- α , koji se primjenjuje u obliku potkožnih injekcija. Djelotvornost i sigurnost ovog lijeka potvrđena je u dva randomizirana, placebom kontrolirana, dvostruko slijepa klinička istraživanja u kojima je certolizumab pegol primjenjivan u kombinaciji s oralnim metotreksatom (MTX). U ovim ispitivanjima dokazana je djelotvornost certolizumab pegola u smanjivanju aktivnosti bolesti, manjim strukturalnim oštećenjima i poboljšanju fizikalne funkcije i umora (8, 9). Lijek se pokazao učinkovit i kao monoterapija, a sigurnosni profil bio je sličan ostalim inhibitorima TNF- α (10).

Djelotvornost i sigurnost inhibitora JAK-a, intracelularne kinaze važne u prijenosu signala posredovanih citokinima, procijenjene su za tofacitinib i baricitinib u randomiziranim, dvostruko slijepim ispitivanjima u kojima su dokazani učinkovitost i sigurnosni profil tofacitiniba (11) i baricitiniba (12) koji su u kombinaciji s metotreksatom bili usporedivi s liječenjem adalimumabom, a dokazana je učinkovitost ovih lijekova i u monoterapiji (13, 14).

Bioslični lijekovi biološki su lijekovi za koje je dokazana sličnost u pogledu kakvoće, biološke aktivnosti, sigurnosti primjene i djelotvornosti s odobrenim izvornim biološkim lijekom (15). U Hrvatskoj su registrirani bioslični infliksimab CT-P13 (Remsima® i Inflectra®) i bioslični etanercept SB4 (Benepali®). Istraživanje Planetra za CT-P13 te randomizirano, kontrolirano ispitivanje faze III za SB4 pokazala su jednaku

učinkovitost, farmakokinetiku, farmakodinamiku, sigurnosni profil i imunogeničnost biosličnih lijekova s izvornim infliksimabom (Remicade®) (16), odnosno etanerceptom (Enbrel®) (17, 18).

Članovi HRD-a dogovorili su se da je zbog farmakovigilancije u kliničkoj praksi potrebno rabiti zaštićena imena za sve biološke i bioslične lijekove. Zamjena referentnoga biološkog lijeka biosličnim lijekom (ili obrnuto, biosličnog lijeka originalnim referentnim lijekom), kao i međusobna zamjena biosličnih lijekova mora se temeljiti samo na medicinski opravdanim razlozima. Automatska zamjena iz nemedicinskih razloga ne preporučuje se, iako je moguća, ali samo uz suglasnost mjerodavnog reumatologa i bolesnika.

Opće preporuke za liječenje bolesnika s reumatoidnim artritismom

Dijagnoza RA zasniva se na primjeni kriterija ACR-a/EULAR-a iz 2010. godine (19, 20) i/ili modificiranih kriterija ACR-a iz 1987. godine (21). Aktivnost RA ocjenjuje se prema indeksu aktivnosti bolesti (engl. *Disease Activity Score* – DAS) koja se procjenjuje na 28 zglobova gornjih ekstremiteta i koljenima. Visoka aktivnost bolesti definirana je s $DAS28 \geq 5,1$ ili $DAS28 \geq 3,2$ plus 4 otečena i 4 bolna zgloba bilo koje lokalizacije.

Funkcionalni status bolesnika određuje se upitnikom funkcionalne sposobnosti (engl. *Health Assessment Questionnaire* – HAQ).

Farmakološko liječenje potrebno je započeti što prije, a očekivani ishod jest postizanje remisije ($DAS28 < 2,6$ kod bolesnika s ranim oblikom bolesti) ili niske aktivnosti bolesti ($DAS28 < 3,2$ kod bolesnika u kojih bolest traje duže) (tablica 1.).

Prilikom odabira terapije i tijekom praćenja bolesnika s RA potrebno je voditi računa o sigurnosnom profilu lijekova i prisutnosti komorbiditeta (5, 7).

MTX u oralnom ili supkutanom obliku trebao bi biti prvi lijek na početku liječenja RA. Tada je preporučljiva kratkotrajna primjena glukokortikoida (GK) uz brzo sniženje doze, a liječenje s GK ne bi trebalo trajati duže od 6 mjeseci. U slučaju potrebe kombinirane terapije MTX se može primijeniti u kombinaciji s ostalim csDMARDs-ima (najbolje sulfasalazinom ili hidroklorokinom).

Kod kontraindikacije za primjenu MTX-a ili kod rane nepodnošljivosti lijeka liječenje se može započeti drugim lijekovima iz skupine csDMARDs-a, primjerice, leflunomidom ili sulfasalazinom s dodatkom GK ili bez njega. Iznimno se GK u niskim dozama može primijeniti kao monoterapija kod bolesnika u kojih je kontraindicirana primjena drugih sintetskih i bioloških DMARDs-a.

Kod bolesnika koji imaju nisku aktivnost bolesti na početku liječenja RA, umjesto MTX-a, mogu se primi-

TABLICA 1. Opće preporuke Hrvatskoga reumatološkog društva za liječenje RA kod odraslih bolesnika (modificirano prema referenci 3)

TABLE 1 General recommendation of the Croatian Society of Rheumatology for the treatment of adult patients with rheumatoid arthritis (modified according to reference No 3)

Parametar	Instrument
Dijagnoza RA	Kriteriji EULAR-a iz 2010./Kriteriji ACR-a iz 1987.
Aktivnost bolesti	DAS28
Funkcionalni status	HAQ
Terapija	metotreksat, leflunomid, sulfasalazin, antimalarik +/- glukokortikoidi
Ocjena djelotvornosti	Svaki 1 – 3 mjeseca uz prilagodbu strategije
Očekivani ishod	Remisija ($DAS28 \leq 2,6$), odnosno niska aktivnost bolesti ($DAS28 \leq 3,2$) nakon 6 mjeseci liječenja
Izostanak očekivanog učinka nalaže promjenu terapijske strategije	
Biološki lijekovi prvog izbora: inhibitori TNF- α , tocilizumab, rituksimab ili inhibitori JAK-a	
Izostanak očekivanog učinka nalaže promjenu terapijske strategije	
Drugi inhibitor TNF- α , tocilizumab, rituksimab ili inhibitori JAK-a	
Konačni cilj liječenja	Remisija, odnosno niska aktivnost bolesti

DAS28 – *Disease Activity Score* (ocjena aktivnosti bolesti na 28 zglobova); DMARDs – *Disease-Modifying Antirheumatic Drugs*; HAQ – *Health Assessment Questionnaire*

Biološki lijekovi za liječenje RA odobreni u Hrvatskoj:

Inhibitori TNF- α :

- Humira® (adalimumab)
- Cimzia® (certolizumab)
- Enbrel®, Benepali® (etanercept)
- Simponi® (golimumab)
- Remicade®, Inflectra®, Remsima® (infliksimab)

Inhibitor IL-6:

- RoActemra® (tocilizumab)

Inhibitori B-limfocita (anti-CD20)

- Mabthera® (rituksimab)

Ciljani sintetski lijekovi za liječenje RA odobreni u Hrvatskoj:

Inhibitori Janus kinaze (JAK)

- Xeljanz® (tofacitinib)
- Olumiant® (baricitinib)

jeniti drugi csDMARDs-i (npr. antimalarici ili sulfasalazin).

Na početku liječenja bolesnici bi trebali biti redovito ambulantno kontrolirani svakih 1 do 3 mjeseca do postizanja očekivanog ishoda liječenja. Ako taj ishod nije postignut, potrebno je promijeniti liječenje povišenjem doze csDMARDs-a, odnosno dodatkom GK ili drugih csDMARDs-a. Kad ni nakon 6 mjeseci od početka liječenja nije postignut očekivani ishod, potrebno je razmotriti primjenu bioloških ili ciljanih sintetskih lijekova.

Primjena bioloških i ciljanih sintetskih lijekova u liječenju reumatoidnog artritisa

Primjena bioloških i ciljanih sintetskih lijekova indicirana je kod bolesnika koji imaju visoku aktivnost bolesti ($DAS28 \geq 5,1$ ili $DAS28 \geq 3,2$ plus 4 otečena i 4 bolna zgloba bilo koje lokalizacije).

Prije započinjanja biološke ili terapije ciljanim sintetskim lijekovima potrebno je provesti liječenje s najmanje 2 csDMARDs-a tijekom ukupno 6 mjeseci u punoj dozi (ili u maksimalno podnošljivoj dozi) od kojih je jedan obvezatno metotreksat primijenjen najmanje 2 mjeseca u dozi od 20 mg/tjedan (u nižoj dozi u bolesnika kod kojih je potrebno prilagoditi dozu).

Biološke i ciljane sintetske lijekove potrebno je primijeniti što prije u bolesnika s prisutnim prediktorima lošeg ishoda bolesti, a to su: visoka aktivnost bolesti ili srednja aktivnost bolesti nakon primjene csDMARDs-a, visoki reaktanti akutne faze upale, velik broj otečenih zglobova, visoko pozitivan titar reumatoidnog faktora ili anticitrulinskih protutijela, rana pojava erozija, nedostatan odgovor na dva ili više csDMARDs-a (22 – 28). U bolesnika kod kojih prediktori lošeg ishoda nisu prisutni liječenje se može nastaviti kombinacijama csDMARDs-a i GK tijekom sljedećih 6 mjeseci do postizanja očekivanog ishoda.

Prva linija liječenja bDMARDs-ima kako je već opisano u prijašnjim preporukama HRD-a (1 – 3) uključuje sve TNF-alfa-inhibitore (originalne i bioslične) i tocilizumab. U prvoj liniji liječenja mogu se primijeniti rituksimab i JAK-inhibitori. Rituksimab se pokazao učinkovit kod bolesnika koji prethodno nisu liječeni biološkim lijekovima, kao i u liječenju bolesnika s ranim RA (29, 30). Primjena rituksimaba preporučuje se ako su prisutne posebne okolnosti, primjerice, u bolesnika liječenih od limfoma ili kod kojih u anamnezi postoji demijelinizacijska bolest, u bolesnika s latentnim TBC-om kod kojih je kontraindicirana ili onemogućena primjena kemoprofilakse, kod bolesnika koji dolaze iz područja u kojima je TBC endemijski prisutan te kod bolesnika koji su u anamnezi imali malignu bolest (4, 5).

Ako se nakon uključivanja bDMARDs-a ili tsDMARDs-a poslije 3 mjeseca primjene ne postigne poboljšanje, odnosno očekivani ishod u 6 mjeseci, tada se može primijeniti drugi biološki odnosno ciljani sintetski lijek istog ili različitog mehanizma djelovanja. Valja spomenuti i abatacept koji nije na listi lijekova HZZO-a za liječenje RA, dok se u većini drugih zapadnoeuropskih zemalja može rabiti već kao prva linija biološke terapije.

Obično se svi bDMARDs-i i tsDMARDs-i primjenjuju u kombinaciji s MTX-om ili nekim drugim csDMARDs-om, a kada je to potrebno, adalimumab,

TABLICA 2. Preporuke Hrvatskoga reumatološkog društva za liječenje biološkim i ciljanim sintetskim lijekovima kod RA u odraslih bolesnika (modificirano prema referenci 3)

TABLE 2 Recommendation of the Croatian Society of Rheumatology for the treatment of rheumatoid arthritis patients with biologic and targeted synthetic drugs (modified according to reference No 3)

Indikacija za primjenu	U slučaju izostanka učinka liječenja na prethodno primijenjenu terapiju i visoke aktivnosti bolesti ($DAS28 \geq 5,1$ ili $DAS28 \geq 3,2$ plus 4 otečena i 4 bolna zgloba bilo koje lokalizacije).
Prethodna terapija	1. Liječenje s najmanje 2 csDMARDs-a tijekom 6 mjeseci u punoj dozi od kojih je jedan obvezatno metotreksat primijenjivan najmanje 2 mjeseca u dozi od 20 mg/tjedan (u nižoj dozi u bolesnika kod kojih je potrebno prilagoditi dozu). 2. Nakon izostanka učinka ili nepodnošenja drugoga biološkog ili ciljanoga sintetskog lijeka.
Način primjene, kontraindikacije i mjere opreza	Prema uputi o lijeku, a prije primjene obvezatan je probir na hepatitis B i C te latentni TBC u skladu s preporukama HRD-a.
Zadani učinak liječenja	Učinak liječenja biološkim i ciljanim sintetskim lijekovima procjenjuje se 3 mjeseca nakon početka terapije (rituksimabom nakon 4 mjeseca), a poslije svakih 6 mjeseci, i to sniženjem $DAS28$ za $\geq 1,2$ u odnosu prema početnoj vrijednosti ili postignućem remisije, odnosno niske aktivnosti bolesti.
Trajanje liječenja	Ukupno trajanje liječenja individualno je, a određuje ga reumatolog u skladu s kliničkim odgovorom i načelima dobre kliničke prakse.
Zahtjev za odobrenje liječenja od HZZO-a	Traži reumatolog prvo za period od 3 mjeseca, a poslije za period od 6 mjeseci i dokumentiranim ishodom kao što je gore navedeno.
Prekid terapije	1. Teške nuspojave, komorbiditeti ili pridružena stanja kod kojih je kontraindiciran nastavak terapije. 2. Kad izostane učinak biološkog ili ciljanoga sintetskog lijeka, reumatolog odlučuje o daljnjem odabiru lijeka (drugi TNF-blokator ili tocilizumab ili rituksimab ili inhibitor JAK-a) koji podliježe već spomenutim zahtjevima ishoda. 3. Prema procjeni reumatologa i u dogovoru s bolesnikom u slučaju postignuća stabilne kliničke remisije u trajanju od 6 mjeseci ($CRP \leq 1$ mg/dL, broj bolnih zglobova / 28 ≤ 1 , broj otečenih zglobova / 28 ≤ 1 , bolesnikova ocjena (0 – 10) ≤ 1) kod bolesnika koji nastavljaju liječenje csDMARDs-ima. U slučaju apsolutnog pogoršanja $DAS28$ za 1,2 nužna je reekspozicija biološkom ili ciljanome sintetskom lijeku bez obzira na vrijednost $DAS28$.

golimumab, certolizumab, etanercept, tocilizumab, inhibitori JAK-a mogu se primijeniti prema monoterapijskom načelu. U slučaju potrebe za biološkom monoterapijom tocilizumab (31 – 33) i inhibitori JAK-a (13, 14) trebali bi imati prednost pred ostalim lijekovima.

Učinak liječenja bDMARDs-ima i tsDMARDs-ima procjenjuje se 3 mjeseca nakon početka terapije (izuzevak je rituksimab, nakon 4 mjeseca), a poslije svakih 6 mjeseci, i to sniženjem DAS28 za $\geq 1,2$ u odnosu prema početnoj vrijednosti ili postignućem remisije, odnosno niske aktivnosti bolesti.

Nakon postizanja očekivanog ishoda liječenja, kontrole se mogu nastaviti svaka 3 – 6 mjeseci.

Zahtjev za odobrenje liječenja biološkim i ciljanim sintetskim lijekovima traži specijalist reumatolog prvotno za period od 3 mjeseca, a poslije za period od 6 mjeseci.

Trajanje liječenja individualno je. Određuje ga reumatolog u skladu s kliničkim odgovorom i načelima dobre kliničke prakse. Primjena biološkog lijeka prekida se u slučaju teških nuspojava ili pri izostanku zadanog učinka. Prema procjeni reumatologa i u dogovoru s bolesnikom biološki ili ciljani sintetski lijek može se davati u nižim dozama, odnosno produženom intervalu ili isključiti iz terapije, ali samo ako je postignuta stabilna klinička remisija (34) u trajanju od 6 mjeseci ($CRP \leq 1$ mg/dL, broj bolnih zglobova / $28 \leq 1$, broj otečenih zglobova / $28 \leq 1$, bolesnikova ocjena ($0 - 10$) ≤ 1) pod uvjetom da za to vrijeme nije bilo epizoda pogoršanja aktivnosti RA. U bolesnika u stabilnoj kliničkoj remisiji kod kojih je isključen biološki ili ciljani sintetski lijek, preporučuje se nastavak liječenja csDMARDs-ima koje je bolesnik uzimao uz biološki ili ciljani sintetski lijek (tablica 2.).

U slučaju apsolutnog pogoršanja DAS28 za $1,2$ nužna je reekspozicija biološkom lijeku odnosno ciljanome sintetskom lijeku bez obzira na vrijednost DAS28.

Zaključno, Hrvatsko reumatološko društvo HLZ-a donijelo je obnovljen prijedlog preporuka za liječenje bolesnika s RA biološkim i ciljanim sintetskim lijekovima, u koje su uvršteni i lijekovi koji su se u međuvremenu pojavili na tržištu. Vjerujemo da će ove preporuke biti korisne reumatolozima, ali i svima ostalima koji su i u širem smislu uključeni u liječenje ovih bolesnika (uključivo regulatorna tijela i osiguravatelje). Kao i kod drugih preporuka Hrvatsko reumatološko društvo pažljivo će pratiti razvoj u ovom području te će prema potrebi revidirati prijedlog preporuka.

IZJAVA O SUKOBU INTERESA: Autori izjavljuju da u vezi s ovim radom nemaju nikakav sukob interesa.

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

LITERATURA

1. Ćurković B, Babić-Naglić D, Morović-Vergles J, Anić B, Grazio S. Prijedlog primjene antagonista TNF- α u reumatoidnom artritisu. *Reumatizam*. 2007;54(1):16–9.
2. Ćurković B, Babić-Naglić D, Morović-Vergles J, Anić B, Grazio S, Kaliterna DM, Hanih M, Novak S. Prijedlog primjene bioloških lijekova u reumatoidnom artritisu. *Reumatizam*. 2010; 57(1):29–35.
3. Babić-Naglić D, Anić B, Čikeš N, Novak S, Grazio S, Morović-Vergles J, Kehler T, Marasović-Krstulović D, Milanović S, Hanih M, Perić P, Vlák T, Potočki K, Ćurković B. Prijedlog Hrvatskoga reumatološkog društva HLZ-a za liječenje reumatoidnog artritisa odraslih bolesnika biološkim lijekovima, 2013. *Reumatizam*. 2013;60(1):47–51.
4. Smolen JS, Landewé R, Breedveld FC i sur. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 update. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(3):492–509.
5. Smolen JS, Landewé R, Bijlsma J i sur. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(6):960–77.
6. Smolen JS, Aletaha D, Bijlsma JW i sur. Treating rheumatoid arthritis to target: recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis*. 2010;69:631–7.
7. Smolen JS, Breedveld FC, Burmester GR i sur. Treating rheumatoid arthritis to target: 2014 update of the recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(1): 3–15.
8. Keystone E, van der Heijde D, Mason D Jr i sur. Certolizumab pegol plus methotrexate is significantly more effective than placebo plus methotrexate in active rheumatoid arthritis: findings of a fifty-two-week, phase III, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. *Arthritis Rheum*. 2008;58:3319–29.
9. Smolen J, Landewé RB, Mease P i sur. Efficacy and safety of certolizumab pegol plus methotrexate in active rheumatoid arthritis: the RAPID 2 study. A randomised controlled trial. *Ann Rheum Dis*. 2009;68:797–804.
10. Fleischmann R, Vencovsky J, van Vollenhoven RF. Efficacy and safety of certolizumab pegol monotherapy every 4 weeks in patients with rheumatoid arthritis failing previous disease-modifying antirheumatic therapy: the FAST4WARD study. *Ann Rheum Dis*. 2009;68(6):805–11.
11. Fleischmann R, Mysler E, Hall S i sur. Efficacy and safety of tofacitinib monotherapy, tofacitinib with methotrexate, and adalimumab with methotrexate in patients with rheumatoid arthritis (ORAL Strategy): a phase 3b/4, double-blind, head-to-head, randomised controlled trial. *Lancet*. 2017;390:457–468.
12. Taylor PC, Keystone EC, van der Heijde D i sur. Baricitinib versus placebo or adalimumab in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*. 2017;376(7):652–662.
13. Lee EB, Fleischmann R, Hall S i sur. Tofacitinib versus methotrexate in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*. 2014;370(25): 2377–86.
14. Fleischmann R, Schiff M, van der Heijde D, i sur. Baricitinib, Methotrexate, or Combination in Patients with Rheumatoid Arthritis and No or Limited Prior Disease-Modifying Antirheumatic Drug Treatment. *Arthritis and Rheumatol*. 2017;69(3): 506–517.
15. Müller-Ladner U, Hong S, Oh C, Taylor P. Scientific rationale behind the development and approval of biosimilar infliximab.

- mab (CT-P13) in Europe. *Expert Rev Clin Immunol.* 2015;11 (Suppl 1):ii5–14.
16. Yoo DH, Hrycaj P, Miranda P. A randomised, double-blind, parallel-group study to demonstrate equivalence in efficacy and safety of CT-P13 compared with innovator infliximab when coadministered with methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis: the PLANETRA study. *Ann Rheum Dis.* 2013;72(10):1613–20.
 17. Emery P, Vencovský J, Sylwestrzak A i sur. A phase III randomised, double-blind, parallel-group study comparing SB4 with etanercept reference product in patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate therapy. *Ann Rheum Dis.* 2017;76:51–7.
 18. Lee YJ, Shin D, Kim Y, Kang J, Gauliard A, Fuhr R. A randomized phase I pharmacokinetic study comparing SB4 and etanercept reference product (Enbrel®) in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol.* 2016;82:64–73.
 19. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ i sur. 2010 rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis.* 2010;69:1580–8.
 20. Radner H, Neogi T, Smolen JS i sur. Performance of the 2010 ACR/EULAR classification criteria for rheumatoid arthritis: a systematic literature review. *Ann Rheum Dis.* 2014;73(1): 114–23.
 21. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA i sur. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1988;31:315–24.
 22. Vastesaeger N, Xu S, Aletaha D i sur. A pilot risk model for the prediction of rapid radiographic progression in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2009;48:1114–21.
 23. Smolen JS, Han C, Van der Heijde DM i sur. Radiographic changes in rheumatoid arthritis patients attaining different disease activity states with methotrexate monotherapy and infliximab plus methotrexate: the impacts of remission and tumour necrosis factor-blockade. *Ann Rheum Dis.* 2009;68:823–7.
 24. Smolen JS, Van Der Heijde DM, St Clair EW i sur. Predictors of joint damage in patients with early rheumatoid arthritis treated with high-dose methotrexate without or with concomitant infliximab: results from the ASPIRE trial. *Arthritis Rheum.* 2006;54:702–10.
 25. van Leeuwen MA, van Rijswijk MH, Sluiter WJ i sur. Individual relationship between progression of radiological damage and the acute phase response in early rheumatoid arthritis. Towards development of a decision support system. *J Rheumatol.* 1997;24:20–7.
 26. Van der Heijde DM, van Riel PL, van Leeuwen MA i sur. Prognostic factors for radiographic damage and physical disability in early rheumatoid arthritis. A prospective follow-up study of 147 patients. *Br J Rheumatol.* 1992;31:519–25.
 27. Scott DL, Symmons DP, Coulton BL i sur. Long-term outcome of treating rheumatoid arthritis: results after 20 years. *Lancet.* 1987;1:1108–11.
 28. Kiely P, Walsh D, Williams R i sur. Outcome in rheumatoid arthritis patients with continued conventional therapy for moderate disease activity – the early RA network (ERAN). *Rheumatology (Oxford).* 2011;50:926–31.
 29. Buch MH, Smolen JS, Betteridge N i sur. Updated consensus statement on the use of rituximab in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2011;70:909–20.
 30. Porter D, van Melckebeke J, Dale J i sur. Tumour necrosis factor inhibition versus rituximab for patients with rheumatoid arthritis who require biological treatment (ORBIT): an open-label, randomised controlled, non-inferiority, trial. *Lancet.* 2016; 388:239–47.
 31. Maini RN, Taylor PC, Szechinski J i sur. Double-blind randomized controlled clinical trial of the interleukin-6 receptor antagonist, tocilizumab, in European patients with rheumatoid arthritis who had an incomplete response to methotrexate. *Arthritis Rheum.* 2006;54:2817–2829.
 32. Dougados M, Kissel K, Sheeran T i sur. Adding tocilizumab or switching to tocilizumab monotherapy in methotrexate inadequate responders: 24-week symptomatic and structural results of a 2-year randomised controlled strategy trial in rheumatoid arthritis (ACT-RAY). *Ann Rheum Dis.* 2013;72:43–50.
 33. Gabay C, Emery P, van Vollenhoven R i sur. Tocilizumab monotherapy versus adalimumab monotherapy for treatment of rheumatoid arthritis (ADACTA): a randomised, double-blind, controlled phase 4 trial. *Lancet.* 2013;381:1541–50.
 34. Felson DT, Smolen JS, Wells G i sur. American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism provisional definition of remission in rheumatoid arthritis for clinical trials. *Ann Rheum Dis.* 2011;70(3):404–13.

**PRIJEDLOG PREPORUKA
HRVATSKOGA REUMATOLOŠKOG DRUŠTVA
ZA LIJEČENJE ODRASLIH BOLESNIKA
S AKSIJALNIM SPONDILOARTRITISOM
I PSORIJATIČNIM ARTRITISOM BIOLOŠKIM LIJEKOVIMA
I CILJANIM SINTETSKIM MOLEKULAMA, 2017.**

2017 RECOMMENDATION PROPOSAL
OF THE CROATIAN SOCIETY OF RHEUMATOLOGY
FOR THE TREATMENT OF ADULTS
WITH AXIAL SPONDYLOARTHRITIS AND PSORIATIC ARTHRITIS
WITH BIOLOGIC DRUGS AND TARGATED SYNTHETIC DRUGS

Simeon Grazio¹, Srđan Novak², Nadica Laktašić-Žerjavić³, Branimir Anić⁴, Đurđica Babić-Naglić⁵,
Frane Grubišić¹, Nikolina Ljubičić Marković⁶, Dušanka Martinović Kaliterna⁷, Miroslav Mayer⁴,
Joško Mitrović⁸, Jadranka Morović-Vergles⁸, Višnja Prus⁹, Tea Schnurrer-Luke-Vrbanić¹⁰, Tonko Vlasković¹¹
u ime Hrvatskoga reumatološkog društva Hrvatskoga liječničkog zbora

¹Klinika za reumatologiju, fizikalnu medicinu i rehabilitaciju, KBC Sestre milosrdnice, Zagreb

²Klinika za unutarnje bolesti, KBC Rijeka, Rijeka

³Klinika za reumatske bolesti i rehabilitaciju, KBC Zagreb, Zagreb

⁴Klinika za unutarnje bolesti, KBC Zagreb, Zagreb

⁵Klinika za reumatske bolesti i rehabilitaciju, KBC Zagreb, Zagreb

⁶Opća županijska bolnica i bolnica hrvatskih veterana Vukovar

⁷Klinika za unutarnje bolesti, KBC Split, Split

⁸Klinika za unutarnje bolesti, KB Dubrava, Zagreb

⁹Klinika za unutarnje bolesti, KBC Osijek, Osijek

¹⁰Zavod za fizikalnu i rehabilitacijsku medicinu, KBC Rijeka, Rijeka

¹¹Zavod za fizikalnu medicinu i rehabilitaciju s reumatologijom, KBC Split, Split

Adresa autora za dopisivanje/Corresponding author:

Prof. dr. sc. Simeon Grazio, dr. med.

Klinika za reumatologiju, fizikalnu medicinu i rehabilitaciju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu

Referentni centar za spondiloartritise Ministarstva zdravstva RH

Klinički bolnički centar Sestre milosrdnice

Vinogradska 29

10000 Zagreb

Tel.: +385-1-3787248

Faks: +385-1-3787395

E-mail: simeon.grazio@zg.t-com.hr; simeon.grazio@kbcsm.hr

Primljeno/Received: 21. 11. 2017.

Prihvaćeno/Accepted: 16. 12. 2017.

SAŽETAK

Spondiloartritis (SpA) grupa su upalnih reumatskih bolesti koje dijele zajednička etiopatogenetska, radiološka i klinička obilježja. Te su bolesti znatan teret za bolesnika i za društvo. Posljednjih godina dogodile su se velike novosti u klasifikaciji, dijagnostici i liječenju SpA. Stoga je Hrvatsko reumatološko društvo Hrvatskoga liječničkog zbora ažuriralo prijedlog primjene bioloških lijekova (referentnih ili biosličnih) i novouvedenih ciljanih sintetskih molekula u

algoritam liječenja odraslih bolesnika sa SpA. Prijedlog preporuka usklađen je s preporukama uglednih europskih i drugih međunarodnih organizacija iz ovog područja. Nadamo se da će standardizirani, sveobuhvatni i aktualni pristup u ispunjavanju kriterija, odabiru lijekova, praćenju i evaluaciji ishoda koji smo primijenili u cijelom spektru bolesnika sa SpA pomoći kliničarima i drugim zainteresiranima u postizanju optimalnih rezultata liječenja ovih bolesnika.

KLJUČNE RIJEČI: Spondiloartritis – dijagnoza, farmakoterapija; Psorijatični artritis – dijagnoza, farmakoterapija; Ocjena težine bolesti; Antireumatici – terapijska primjena; Biološki lijekovi – terapijska primjena; Bioslični lijekovi – terapijska primjena; Čimbenik tumorske nekroze alfa – antagonisti i inhibitori; Interleukin-17 – antagonisti i inhibitori; Interleukin-23 – antagonisti i inhibitori; Monoklonska protutijela – terapijska primjena; Ustekinumab – terapijska primjena; Talidomid – analozi i derivati, terapijska primjena; Molekularna ciljana terapija; Smjernice; Hrvatska

ABSTRACT

Spondyloarthritis (SpA) is a group of inflammatory rheumatic diseases that shares common etiopathogenetical, radiological, and clinical features. These diseases represent a considerable burden both for the individual patient as well as for society. In the last few years important novelties have been introduced in the classification, diagnosis, and treatment of SpA. Therefore, the Croatian Society for Rheumatology of the Croatian Medical Association has updated its proposal for the use of biologic drugs (reference or biosimilar) and introduced targeted synthetic drugs in the treatment algorithm for adult patients with SpA. The proposed recommendations are largely in accordance with those of renowned European and other international organizations in this field. We hope that a standardized, comprehensive, and up-to-date approach to the fulfilling criteria, drug selection, monitoring, and outcome evaluation that we applied in the full spectrum of patients with SpA will aid clinicians and other interested parties in reaching optimal treatment outcomes for these patients.

KEYWORDS: Spondyloarthritis – diagnosis, drug therapy; Arthritis, psoriatic – diagnosis, drug therapy; Severity of illness index; Antirheumatic agents – therapeutic use; Biological products – therapeutic use; Biosimilar pharmaceuticals – therapeutic use; Tumor necrosis factor alpha – antagonists and inhibitors; Interleukin-17 – antagonists and inhibitors; Interleukin-23 – antagonists and inhibitors; Ustekinumab – therapeutic use; Thalidomide – analogs and derivatives, therapeutic use; Molecular targeted therapy; Practice guidelines as topic; Croatia

Uvod

Spondiloartritis (SpA) grupa su upalnih reumatskih bolesti koje imaju neka zajednička genetička, patogenetska, klinička i radiološka obilježja (1). Spondiloartritis karakteriziraju različita zglobna i izvanzglobna obilježja, a novija klasifikacija SpA, sukladno dominantnoj lokalizaciji patofiziološkog procesa, dijeli ih u dvije skupine: aksijalne i periferne (2). U aksijalnim oblicima bolesti, čiji je tipični predstavnik ankilozantni spondilitis (AS) najvažnija su obilježja sakroileitis i spondilitis, a u perifernom obliku bolesti, čiji je tipični predstavnik psorijatični artritis (PsA), to je periferni artritis. Također, jedno od karakterističnih obilježja SpA jest entezitis, za koji postoji hipoteza da je preteča svih patofizioloških zbivanja u SpA (3, 4). Bolesnici s aksijalnim tipom bolesti, koji još nemaju jasne radiološke promjene na sakroilijakalnim zglobovima vidljive na nativnom radiogramu, ali imaju karakteristične promjene u obliku upale vidljive na magnetskoj rezonanciji (MR) te još neka druga obilježja za SpA, klasificiraju se u skupinu neradiografskog aksijalnog spondiloartritisa (nr-axSpA) (5). Među izvanskeletnim manifestacijama SpA relativno su česte upale oka (napose uveitis), upalne bolesti crijeva, karakteristične upale mokraćno-spolnog sustava (*Chlamydia trachomatis*, *Ureaplasma urealyticum* i *Mycoplasma hominis*) te promjene kože najtipičnije u obliku psorijaze.

Etiopatogeneza SpA usko je povezana s nekim genskim čimbenicima, a napose genima tkivne histokompatibilnosti među kojima se ističe antigen HLA B27, koji je pozitivan u većine bolesnika s aksijalnim oblikom bolesti (6).

SpA karakteriziraju oštećenja i smanjenje funkcionalnih sposobnosti te je ova skupina bolesti teret ne samo za samog bolesnika nego i za društvo u cjelini (7 – 9). Kad se ocjenjuje financijski teret za društvo, moraju se uzeti u obzir direktni i indirektni troškovi. Potonji su ponajprije oni koji se odnose na gubitak radne sposobnosti, a za ovu skupinu bolesti, općenito, relativno su visoki (10 – 13).

Razumijevanje patofiziologije i ocjene bolesti, zajedno s velikim napretcima u terapiji, doveli su do potrebe revizije smjernica za liječenje bolesnika sa SpA suvremenim lijekovima. Stoga u ovom radu iznosimo prijedlog smjernica Hrvatskoga reumatološkog društva (HRD) Hrvatskoga liječničkog zbora za liječenje bolesnika s AS-om, nr-axSpA i PsA biološkim lijekovima i ciljanim sintetskim molekulama. U biti, ovaj je prijedlog inačica preporuka Hrvatskoga reumatološkog društva objavljenih 2013. godine (14).

Prijedlog preporuka namijenjen je svim zdravstvenim profesionalcima koji se skrbe za bolesnike sa SpA. To se odnosi ponajprije na reumatologe, ali može se

odnositi i na liječnike drugih specijalnosti koji ne propisuju navedenu terapiju (npr., fizijatre, ortopede) uključivo i liječnike obiteljske medicine, kao i na liječnike drugih specijalnosti koji propisuju navedene lijekove, ali u drugim indikacijama (npr., dermatologe, gastroenterologe, oftalmologe). One mogu pomoći i u edukaciji bolesnika, u pogledu informiranja i donošenja zajedničkih odluka. Na kraju, ove preporuke mogu poslužiti i farmaceutskoj industriji u najširem smislu, agenciji za lijekove, osigurateljima i svima onima koji su uključeni u stvaranje zdravstvene politike.

Težište je preporuka na mišićno-koštanim znakovima i simptomima bolesti te njihovu liječenje biološkim lijekovima i sintetskim ciljanim molekulama. Iako se prijedlog ponegdje referira i na izvanzglobne manifestacije kao što su psorijaza, uveitis, upalna bolest crijeva, a dotiču se i komorbiditeta poput osteoporoze ili kardiovaskularnih bolesti, načelno, liječenje ovih izvanzglobnih manifestacija i komorbiditeta izvan je okvira ovih smjernica. Prijedlog preporuka temelji se na konsenzusu grupe stručnjaka koji se bave problematikom SpA, pri čemu su u obzir uzete stručne publikacije, a ponajprije smo se vodili recentnim preporukama i smjernicama međunarodno najrelevantnijih neprofitnih organizacija: *Assessment of SpondyloArthritis International Society / European League Against Rheumatism (ASAS/EULAR)* za aksijalni SpA (15), EULAR-a za liječenje PsA (16) i *Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis (GRAPPA)*, međunarodne grupe stručnjaka za PsA (17).

Budući da je SpA potencijalno teška bolest s različitim manifestacijama, obično nalaže liječenje u sklopu multidisciplinarnog tima koji koordinira reumatolog (18, 19). Optimalno liječenje bolesnika sa SpA uključuje kombinaciju nefarmakoloških i farmakoloških modaliteta. Ono treba biti individualizirano, a njegov je glavni cilj postizanje najviše moguće dugotrajne kvalitete života povezane sa zdravljem, i to kontrolom simptoma i upale, prevencijom progresije strukturnih oštećenja te očuvanjem i normalizacijom funkcije i socijalne participacije (15 – 17).

Pri liječenju bolesnika sa SpA treba težiti provođenju najbolje skrbi, temeljene na zajedničkoj odluci liječnika-reumatologa i bolesnika. Pojam najbolje skrbi ovdje se odnosi na odabir najbolje terapijske opcije za individualnog bolesnika, dok se zajednička odluka temelji na dogovoru liječnika-reumatologa i bolesnika uzevši u obzir različite čimbenike važne za tu odluku. Zajednička odluka pretpostavlja ne samo znanje reumatologa nego i dovoljnu edukaciju bolesnika o samoj bolesti te o rizicima i dobrotima različitih terapijskih opcija (19).

Na terapijske odluke mogu utjecati različiti čimbenici kao što su aktivnost bolesti, strukturne promjene,

prognostički čimbenici, komorbiditeti i prethodne terapije, troškovi i lokalna dostupnost terapije, kao i bolesnikove preferencije. Posebno je aktualno pitanje troškova liječenja, i to u širem smislu, jer u kliničkoj praksi oni mogu biti relevantan čimbenik pri odabiru liječenja. Naime, ako se očekuje da će učinak određenog liječenja ili specifičnog lijeka biti sličan učinku nekoga drugog lijeka, zdravstveni troškovi pri tom izboru mogu postati bitni. To je napose važno u svjetlu činjenice da u mnogim zemljama, pa tako i u nas, postoji određeni pritisak radi sniženja troškova za zdravstvenu skrb. Povijesna, ali danas gotovo neodrživa jest premissa da liječnik ne smije biti pod utjecajem troškova pri odluci o liječenju. Stoga HRD preporučuje da se pri liječenju bolesnika sa SpA u obzir uzmu troškovi liječenja, napose kad se radi o primjeni bioloških lijekova, ali na kraju to ne smije ugroziti najbolju moguću skrb.

Dijagnoza, ocjena težine bolesti, praćenje i praktični ciljevi liječenja

Prije primjene biološkog lijeka obvezatno je provjeriti dijagnozu (AS, nr-axSpA ili PsA) i isključiti druge, vjerojatnije, dijagnoze. Pritom nam pomažu međunarodno prihvaćeni kriteriji. Iako je radna skupina svjesna da se individualna dijagnoza temelji na mišljenju stručnjaka-reumatologa radi postavljanja striktnih kriterija za primjenu tako specifične terapije kao što su biološki lijekovi, mislimo da je uz mišljenje stručnjaka-reumatologa potrebno zadovoljiti i kriterije za pojedine bolesti/grupu bolesti. Za AS su to modificirani Njujorški kriteriji (20), za nr-axSpA ASAS-ovi kriteriji (21), a za PsA kriteriji CASPAR (engl. *Classification criteria for Psoriatic ARthritis*) (22).

Praćenje bolesnika sa SpA treba uključivati ishode podnesene od bolesnika (engl. *patient-reported outcomes* – PRO), ishode o kojima izvještava liječnik te kliničke, laboratorijske i slikovne nalaze, uz primjenu odgovarajućih metoda. S obzirom na heterogenu prezentaciju bolesti, monitoriranje može uključiti različite modalitete ocjene, a za SpA to uključuje upitnik o stupnju boli, aktivnosti bolesti i fizičkoj funkciji bolesnika, o broju bolnih i otečenih zglobova, mobilnosti kralježnice i ocjenu izvanzglobnih manifestacija (ako je potrebno) (23). Nema općeprihvaćenih smjernica za učestalost praćenja bolesnika sa SpA, već se to određuje na individualnoj osnovi, ovisno o simptomima, težini bolesti i liječenju. Jedina randomizirana studija koja se specifično odnosi na strogu, tj. češću kontrolu u bolesnika sa PsA jest studija TICOPA (24, 25). Stoga, iako nedostaju uvjerljivi podaci o optimalnom intervalu kontrola, razumnim se čini da bi u aktivnoj bolesti kontrola bolesnika bila u razdobljima od 1 do 3 mjeseca, a u stabilnoj bolesti duže, na primjer, svakih 6 mjeseci. Pri ocjeni aktivnosti bolesti kod SpA, kao jednom od najvažnijih elemenata u odluci o primjeni bioloških

lijekova, rabe se različiti parametri, jednodimenzionalni i multidimenzionalni. Među složenim instrumentima/upitnicima za ocjenu aktivnosti bolesti aksijalnog SpA, ponajprije AS-a, tradicionalno se rabi upitnik BASDAI (*Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index*) (26). U novije vrijeme u istu se svrhu sve više rabi ASDAS (*Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score*), složeni indeks koji uključuje ishode prema ocjeni bolesnika i CRP (ili SE) (27). ASDAS bolje korelira s bolesnikovom i liječnikovom globalnom ocjenom aktivnosti bolesti (27). Nadalje, povišena vrijednost ASDAS-a povezuje se sa stvaranjem sindezmofta, dok za BASDAI (sam ili u kombinaciji s CRP-om) to nije dokazano (28). Granične vrijednosti visoke aktivnosti bolesti za BASDAI iznose 4 i više, a za ASDAS 2,1 i više. One najčešće međusobno dobro koreliraju, iako se, u slučajevima kad postoji nesuglasje, ASDAS pokazao boljim prediktorom za dobar terapijski odgovor nego povišena vrijednost BASDAI-ja (29). Radna grupa HRD-a smatra da se radi kvantifikacije aktivnosti bolesti ravnopravno mogu primijeniti oba instrumenta, s tim da se, zbog prije navedenih obilježja, određena prednost daje ASDAS-u. Za potonji postoji i slobodno dostupna aplikacija za pametne mobilne telefone. Za ocjenu aktivnosti bolesti u bolesnika sa PsA (periferni oblik bolesti) predloženi su različiti složeni instrumenti/upitnici, od kojih svaki ima svoje prednosti i nedostatke (30). Neki su „posuđeni“ od reumatoidnog artritisa (RA), npr. *Disease activity score* (DAS) i ne pokrivaju znatan dio spektra bolesti, uključivo i onu najvažniju, zglobnu sastavnicu (31). Postoje složeni upitnici koji su primjenjiviji za PsA kao što su, npr., *Disease Activity index for Psoriatic Arthritis* (DAPSA) (32) ili *Composite Psoriatic Disease Activity Index* (CPDAI) (33) te najnoviji *Psoriatic Arthritis Impact of Disease* (PsAID) (34) ili *Psoriatic Arthritis Disease Activity Score* (PASDAS) (35). Međutim, nijedan nije općeprihvaćen niti uvršten u smjernice uglednih međunarodnih organizacija/udruga. Osim toga, nema dovoljno uvjerljivih podataka o definiciji aktivne bolesti u odnosu prema entezitisu i posebno daktilitisu, kao važnim kliničkim obilježjima PsA (16). Stoga radna grupa HRD-a predlaže da se pri ocjeni aktivnosti bolesti u bolesnika sa PsA (periferni oblik bolesti) rabe parametri koji uključuju kvantifikaciju te da to prije i tijekom primjene bioloških lijekova bude broj bolnih i otečenih zglobova, s tim da se daktilitis računa kao jedan zglob po bolnom i zadebljanom prstu (šaka ili stopala). U bolesnika sa PsA koji imaju dominantno aksijalnu bolest preporučuje se rabiti instrumente koji se primjenjuju za AS/axSpA (BASDAI ili ASDAS). Predloženi parametri ocjene aktivnosti bolesti i njihove granične vrijednosti potrebne pri propisivanju bioloških lijekova za AS, nr-axSpA ili PsA navedeni su na tablici 1.

U liječenju bolesnika s AS-om, nr-axSpA i PsA moramo se voditi predefiniranim ciljevima. Liječenje prema zadanom cilju (engl. *treat to target* – T2T) jedan je od novijih koncepata u reumatologiji i općeprihvaćen kod RA, no u području SpA prisutan je unatrag nekoliko godina, a posljednja je inačica objavljena 2017. (36, 37). Specifično, cilj je postizanje inaktivne bolesti – remisije, a alternativno se, ponajprije u bolesnika s dugotrajnom i uznapređovalom bolešću, kao cilj može uzeti niska aktivnost bolesti. U AS-u dokazi upućuju na postojanje poveznice između kliničke aktivnosti bolesti i stvaranja sindezmofta te funkcionalne sposobnosti (28, 38, 39). Također, bolesnici s inaktivnom bolešću imaju bolju kvalitetu života povezanu sa zdravljem (40). Slične poveznice aktivnosti bolesti, strukturnih promjena i funkcionalne sposobnosti, odnosno kvalitete života opažene su i u PsA (41 – 43). Remisija se može različito definirati, ali je općenito možemo smatrati odsutnošću kliničkih i laboratorijskih dokaza upalne aktivnosti. Valja istaknuti da je, osim odsutnosti upale zglobova (uključivo i onih sakroilijakalnih), važna odsutnost entezitisa i daktilitisa (16). Zbog heterogene prezentacije SpA cilj liječenja i ocjena učinka moraju biti individualizirani.

Prethodna farmakološka terapija

Farmakološko liječenje bolesnika sa SpA obuhvaća primjenu nesteroidnih antireumatika (NSAR), čistih analgetika (neopioidnih i opioidnih), glukokortikoida te lijekova koji mijenjaju tijek upalne reumatske bolesti (engl. *Disease-modifying anti-rheumatic drugs* – DMARDs). Potonji se mogu podijeliti na konvencionalne sintetske (csDMARDs) i biološke (bDMARDs), a posebna novija grupa tih lijekova jesu ciljane sintetske molekule (tsDMARDs).

U bolesnika s axSpA (AS i nr-axSpA) prebiološko konvencionalno farmakološko liječenje treba uključiti NSAR-e, koji su se za tu indikaciju pokazali učinkoviti (44, 45). Za axSpA csDMARDs-i (sulfasalazin, metotreksat i leflunomid) nisu pokazali učinkovitost (46 – 48) pa primjena ovih lijekova ne treba biti uvjet prije liječenja bDMARDs-om ili tsDMARDs-om. U bolesnika sa PsA NSAR-i su se također pokazali učinkovitima ponajprije u liječenju artritisa (49, 50). Iako se ti lijekovi rabe i u liječenju entezitisa, za to nema dokaza iz randomiziranih kontroliranih studija (51), dok se za daktilitis mogu preporučiti na temelju ograničenog broja studija (17). Da bi se postigao protuupalni učinak, važno je da se NSAR-i (ali i ostali lijekovi) primijene u punoj dozi dovoljno dugo vremena. Stoga je prijedlog radne skupine da se prije biološkog lijeka u dominantno aksijalnom obliku SpA (AS i nr-axSpA) moraju primijeniti najmanje dva NSAR-a u punoj protuupalnoj dozi i ukupnog trajanja liječenja najmanje jedan mjesec. To se odnosi na dominantno aksijalni

oblik PsA. U slučaju kontraindikacija ili nuspojava na NSAR-e u obzir dolazi primjena čistih analgetika (paracetamol, opioidni analgetik), iako oni ne bi trebali biti preduvjet za liječenje biološkim lijekom ili ciljanom sintetskom molekulom. U perifernom obliku SpA (PsA – periferni oblik) uobičajeno se primjenjuju NSAR-i, ali se kao preduvjet za liječenje bDMARDs-om ili tsDMARDs-om predlaže primjena najmanje dvaju od triju csDMARDs-a: metotreksat, leflunomid i/ili sulfasalazin. Potrebna doza za pojedine lijekove jest: za metotreksat 20 mg/tjedan, za sulfasalazin 3 g/dan i leflunomid 20 mg/dan, s tim da trajanje liječenja u navedenoj dozi mora biti najmanje 2 mjeseca po lijeku. Doza može biti niža u slučaju nepodnošljivosti lijeka. Posebno je važno da se provede liječenje metotreksatom (*per os* ili parenteralno), jer za taj lijek postoje podatci o širokoj primjeni i dobroj perzistenciji, a najbolje djeluje na zglobnu i kožnu bolest, pa bi načelno trebao biti prvi izbor u ovoj grupi lijekova (52, 25, 53). U dozama metotreksata od 15 mg/tjedan i više bilo bi preporučljivo primijeniti parenteralni (sc.) oblik, jer je taj način primjene povezan s manje nuspojava, ponajprije onih gastrointestinalnih, te ima i bolju raspoloživost, a time i učinkovitost u odnosu prema peroralnom obliku lijeka (54, 55). Ostala dva navedena csDMARDs-a također su pokazala učinkovitost u liječenju bolesnika sa PsA. Tako je leflunomid u 24-tjednoj randomiziranoj studiji kontroliranoj placebom pokazao znatno poboljšanje zglobnih simptoma, fizičke funkcije i kvalitete života u bolesnika sa psorijatičnim artritisom i psorijazom (56), a njegova je učinkovitost potvrđena i u velikoj recentnoj europskoj prospektivnoj opservacijskoj studiji (57). Sulfasalazin je u nekoliko studija pokazao poboljšanje zglobne bolesti, koje je u usporedbi s dva prethodno navedena lijeka bilo numerički manje glede razlika prema placebo (58 – 60). U slučaju nuspojava ili kontraindikacija uz prethodno navedene mogu se pokušati primijeniti i drugi csDMARDs-i, uključivo ciklosporin (njegova je dugotrajna primjena ograničena toksičnošću) te u nekim slučajevima i sintetski antimalarici, soli zlata i azatioprin, iako je za potonja tri lijeka razina dokaza zglobne bolesti niska, dok na kožne promjene nemaju učinak (61, 17). Premda se tim lijekovima može pokušati liječenje bolesnika sa PsA, radna skupina HRD-a predlaže da oni ne trebaju biti uvjet za primjenu bDMARDs-a ili tsDMARDs-a.

Prema indikaciji reumatologa za periferne simptome (artritis, entezitis, daktilitis), mogu se primijeniti lokalne infiltracije glukokortikoida (15, 16, 62). Pritom kao pomoć u instilaciji lijeka može poslužiti dijagnostički ultrazvuk.

Glede sistemske primjene glukokortikoida noviji podatci sugeriraju da kratkotrajno primijenjene visoke doze glukokortikoida (50 mg na dan) mogu imati

određeni, iako blaži učinak na znakove i simptome u bolesnika s aksijalnom bolešću (63). Strah od reaktivacije psorijaze nakon primjene glukokortikoida nije poduprt čvrstim dokazima (16), iako postoje određeni radovi o riziku od indukcije pustularnog oblika psorijaze koja može biti znatno onesposobljiva u širem smislu (64). Radna skupina HRD-a ne preporučuje sistemsko liječenje glukokortikoidima kao preduvjet za liječenje bDMARDs-om ili tsDMARDs-om te, inače, smatra da bolesnici s AS-om, nr-axSpA i PsA ne bi trebali dugotrajno sistemski uzimati glukokortikoide, bez obzira na primijenjenu dozu, ponajprije zbog nuspojava i nedostatka kvalitetnih dokaza o njihovoj učinkovitosti.

Ostali uvjeti prije liječenja biološkim lijekovima

Biološki lijekovi i ciljane sintetske molekule primjenjuju se u slučaju kad se konvencionalnim liječenjem ne može postići odgovarajući terapijski odgovor, što se u prvom redu odnosi na situaciju perzistirajuće visoke aktivnosti bolesti koju je potrebno kvantificirati (vidi prethodno). Osim toga, važna je pozitivna ocjena stručnjaka-reumatologa.

Iako nije predložen kao ograničavajući čimbenik, članovi radne skupine HRD-a naglašavaju da je visoki CRP jedan od važnih prediktora dobrog terapijskog odgovora, kao i „preživljenja“ lijeka, što je, npr., nađeno za najčešće primjenjivane lijekove te skupine, inhibitore TNF- α , u bolesnika s AS-om, s nr-axSpA (15) i sa PsA (65, 66).

Prije započinjanja biološke terapije potrebno je učiniti probir na viruse hepatitisa B i C, tuberkulozu te eventualno na HIV. Naime, biološki lijekovi mogu promijeniti normalne imunodne odgovore i dovesti do reaktivacije tih bolesti. Navedena testiranja trebalo bi provoditi u suglasju s našim smjernicama i standardima kliničke prakse. Za ciljanu sintetsku molekulu apremilast ne postoji zahtjev ili preporuka za probir na tuberkulozu prije započinjanja liječenja.

Svim bolesnicima kojima se planira liječenje biološkim lijekovima potrebno je istražiti imaju li aktivnu infekciju, napose onu težu poput sepse, apscesa ili oportunističke infekcije, jer su to kontraindikacije za primjenu bioloških lijekova. Za jednu grupu bioloških lijekova, inhibitore čimbenika tumorske nekroze alfa (TNF- α), kontraindikacija je i umjereno do teško zatajenje srca (stupnjevi NYHA III/IV). Nadalje, potrebno je znati za kronične ili recidivirajuće infekcije, preboljelu zloćudnu bolest, blaže zatajenje srca, upalnu bolest crijeva, psorijazu, teški oblik astme ili dugotrajno pušenje, demijelinizacijsku bolest (npr., multipla skleroza, Guillain-Barréov sindrom), kao i je li bolesnik neposredno prije liječen ili je u tijeku liječenje antibiotikom. Korisne su i informacije planira li se ikakav

kirurški zahvat, je li bolesnik nedavno posjetio područje u kojima su tuberkuloza, gljivne ili druge infekcije endemske, je li bolesnik nedavno bio cijepljen živim cjepivom, želi li bolesnica imati djecu, je li bolesnica trudna ili doji.

Biološki lijekovi

Biološki su lijekovi osmišljeni na temelju spoznaja o patofiziologiji upalnih reumatskih bolesti. Dobivaju se složenim, visokotehnološkim sofisticiranim procesima iz živih stanica tehnologijom rekombinantnog DNK tako što se geni koji proizvode željeni protein ugrade u genom stanice sisavca ili bakterije te takva stanična linija s rekombiniranim genima počinje proizvoditi željeni protein, koji se onda složenim postupcima ekstrahira, pročišćuje i kao djelatna tvar rabi u proizvodnji lijeka.

Prvi biološki lijekovi za liječenje upalnih reumatskih bolesti, pa tako i liječenje bolesnika s bolestima iz grupe SpA, jesu lijekovi koji inhibiraju djelovanje čimbenika tumorske nekroze alfa (engl. *Tumor necrosis factor alpha* – TNF- α). Danas je u Hrvatskoj na raspolaganju pet inhibitora TNF- α , od kojih su četiri monoklonska protutijela, adalimumab (Humira[®]), certolizumab pegol (Cimzia[®]), infliksimab (Remicade[®], Inflectra[®] i Remsima[®]) i golimumab (Simponi[®]), a jedan je solubilni receptor – antagonist TNF- α , etanercept (Enbrel[®], Benepali[®]) (67).

Inhibitori TNF- α u kliničkoj su praksi najčešće rabljeni biološki lijekovi. To je posljedica i pozitivnih rezultata registracijskih studija i dugotrajnog iskustva u širokom spektru bolesnika te utvrđenoga povoljnog odnosa učinkovitosti prema sigurnosti, kao i kliničke prakse u kojoj su oni obično prvi izbor (15, 16).

Svi inhibitori TNF- α odobreni su za liječenje PsA i AS-a, četiri od pet njih i za liječenje nr-axSpA, a izuzetak je u tom pogledu infliksimab. Indikacije su temeljene na registracijskim studijama tih lijekova u kojima je pokazana učinkovitost u AS-u (68 – 73), u PsA (74 – 85), dok je većina njih potvrdila učinkovitost i u nr-axSpA (71, 69, 73, 86). Veličina terapijskog učinka (engl. *effect-size*) inhibitora TNF- α relativno je velika i, na primjer, za postizanje odgovora ASAS 40 u AS-u u rasponu je između 2,6 – 5,2, a u nr-axSpA između 2,3 – 5,4 (87). Inhibitori TNF- α djelotvorni su i u bolesnika sa PsA, uključujući i usporenje radiološke progresije (88, 89, 77, 83 – 85). Ne manje važno jest da su inhibitori TNF- α pokazali pozitivna farmakoekonomska obilježja u širem smislu (90, 91). Glede mišićno-koštanih znakova i simptoma usporediva je učinkovitost inhibitora TNF- α u liječenju AS-a i PsA (87, 52, 92), dok za takvu ocjenu o relativnoj učinkovitosti u nr-axSpA nema dovoljno podataka. Međutim, čini se da postoje određene razlike u učinkovitosti glede izvanzglobnih manifestacija pa su tako monoklonska

protutijela učinkovita u liječenju upalnih bolesti crijeva i prevenciji recidiva uveitisa (za golimumab nema podataka), dok etanercept, zbog drugačijega temeljnog načina blokade ciljnog citokina nema učinka na upalnu bolest crijeva. Također, potonji je lijek pokazao nešto manju učinkovitost ili barem sporiji nastup učinka u liječenju psorijaze nego drugi inhibitori TNF- α , uz napomenu da nema usporednih studija *head-to-head* (16, 15).

Prediktivni čimbenici dobroga kliničkog odgovora inhibitora TNF- α u bolesnika s axSpA, identificirani tijekom randomiziranih kliničkih studija, uključuju: mlađu dob, kraće trajanje bolesti, višu vrijednost BASDAI-ja, nižu vrijednost BASFI-ja, povišene vrijednosti reaktanata akutne faze i znakove upale na sarkroilijakalnim zglobovima ili kralježnici (primjenom MR-a) (93, 94, 36, 15, 95, 96). U bolesnika sa PsA čimbenici povezani s visokim stopama remisije primjenom inhibitora TNF- α jesu: mlađa dob, niski stupanj funkcionalne onesposobljenosti i, u nekim slučajevima, visoki CRP (97).

Primjeri važnosti identificiranja komorbiditeta za optimalno liječenje jesu kardiovaskularne bolesti, šećerna bolest, a napose prekomjerna tjelesna masa (odnosno povišeni indeks tjelesne mase), koja može dovesti do smanjene učinkovitosti inhibitora TNF- α u tih bolesnika u odnosu prema bolesnicima s normalnim indeksom tjelesne mase (98 – 102). Također, kada biološki lijek treba primijeniti u trudnoći i u dojilja, preporučuje se primijeniti onaj za koji je dokazano da ne prolazi ili minimalno prolazi kroz placentu i da se ne izlučuje ili se minimalno izlučuje u majčinu mlijeku: certolizumab pegol (103, 104).

Inhibitori IL-17 i IL-12/IL-23

Osim inhibitora TNF- α , za liječenje bolesnika s AS-om i PsA primjenjuju se inhibitori interleukina 17A (IL-17A), a za bolesnike sa PsA i inhibitori interleukina 12/23 (IL-12/IL-23). Iz prve grupe lijekova u nas je registriran lijek sekukinumab (Cosentyx[®]), a iz druge grupe lijekova lijek ustekinumab (Stelara[®]). Naime, genetički eksperimentalni modeli pokazali su usmjeravanje žarišta interesa na mehanizme putova IL-17 i IL-23, odnosno na njihovu važnost u patogenezi SpA pa su daljnja istraživanja dovela do razvoja lijekova koji blokiraju te patogenetske citokinske puteve (105, 106).

Sekukinumab je humani imunoglobulin s visokim afinitetom koji veže i neutralizira IL-17A. Dvije kliničke registracijske studije potvrdile su učinkovitost sekukinumaba u bolesnika s AS-om: MEASURE 1 (n = 371 bolesnika) i MEASURE 2 (n = 219 bolesnika) (96, 107). Valja napomenuti da u ovim studijama veći dio ispitanika, iako ne i svi, prethodno nije liječen inhibitorima TNF- α (71% u MEASURE 1 i 61% u MEASURE

2). U studiji MEASURE 1 bolesnici su primili iv. udarnu dozu (10 mg/kg) na početku te nakon 2. i 4. tjedna, a nakon toga mjesečno ili 75 mg ili 150 mg sc. ili placebo. Primarni ishod ASAS 20 bio je u 16. tjednu dosegnut u 61% bolesnika koji su primali dozu od 150 mg i u 60% bolesnika liječenih dozom od 75 mg, dok je ASAS 40 nađen u 49% bolesnika, odnosno u njih 34%. U studiji MEASURE 2 bolesnici su primali sc. udarnu dozu od 150 ili 75 mg jedan mjesec, a zatim sc. jedanput na mjesec lijek ili placebo. Odgovor ASAS 20 u 16. tjednu bio je postignut u 61% bolesnika koji su dobivali 150 mg u odnosu prema 41% onih koji su dobivali 75 mg, dok je odgovor ASAS 40 nađen u 43%, odnosno 31%, a parcijalna remisija u 14%, odnosno 15% bolesnika. Na temelju boljeg rezultata većine domena za liječenje SpA preporučena je doza od 150 mg. Ako usporedimo bolesnike koji su prethodno uzimali inhibitore TNF- α , ali na njih nisu odgovarajuće reagirali i one koji nisu primali inhibitore TNF- α u 16. tjednu, bolji rezultati odgovora bili su u bolesnika koji prethodno nisu uzimali te lijekove (107). Dostupni su i dvogodišnji rezultati učinkovitosti sekukinumaba u studiji MEASURE 2. Oba su doziranja (75 i 150 mg) rezultirala sličnim odgovorima ASAS 20 i ASAS 40 kao i u kontroliranoj fazi studije, dok je proporcija bolesnika koji su u obje doze dostigli ASAS 20 bila 72%, a ASAS 40 48%. Stupnjevi postizanja ASAS 20 i ASAS 40 u bolesnika čiji prethodni terapijski odgovor na inhibitore TNF- α nije zadovoljavao ili u TNF-*naivnih* bolesnika bili su nakon 2 godine slični kao i prije, dok su i drugi parametri znakova i simptoma bolesti, uključivo i stupanj boli te fizičku funkciju, umor i kvalitetu života, bili održani primjenom sekukinumaba tijekom 2 godine (108). Glede radiografskih promjena u studiji MEASURE 1 rezultati (udruženi za doze od 150 i od 75 mg) pokazali su odsutnost radiografske progresije u 80% bolesnika koji su primali lijek tijekom 2 godine (104 tjedna) (109). Čimbenici koji su pridonijeli progresiji bili su slični kao i u studijama s inhibitorima TNF- α : muški spol, početni nalaz sindezmozofita i povišena vrijednost CRP-a (109). Autori su komentirali da bi radiografske promjene (mjereno primjenom mSASSS-a) mogle biti manje nego one koje su bile zamijećene u drugim intervencijskim i opservacijskim studijama u AS-u, ali se mora uzeti u obzir da nije bilo kontrolne skupine.

Učinkovitost sekukinumaba u PsA ispitana je u dvije randomizirane multicentrične dvostruko slijepo studije faze III kontrolirane placebo: FUTURE I i FUTURE II. U FUTURE I bili su uključeni bolesnici koji prije nisu primali inhibitore TNF- α i oni koji su ih primali, a na njih su imali neodgovarajući terapijski odgovor (110). Sekukinumab je primijenjen u dozi od 10 mg/kg TT u 0., 2. i 4. tjednu, a zatim je nastavljen u dozi od 75 ili 150 mg sc. svaka 4 tjedna. Primarni ishod ACR20 bio je u 24. tjednu znatno bolji u bolesnika

koji su primali sekukinumab u odnosu prema placebo ($p < 0,001$), a poboljšanje je perzistiralo do 52. tjedna. Odgovor ACR bio je sličan u bolesnika koji su primali konkomitantni metotreksat i onih koji nisu. Sličan obrazac odgovora nađen je za ACR50 i ACR70, dok je smanjenje radiografske progresije bilo statistički značajno u aktivnoj grupi u odnosu prema placebo. Studija FUTURE II imala je sličan nacrt, a jedina je razlika bila sc. primjena tjednih doza od 75 mg, 150 mg, 300 mg sekukinumaba ili placebo do 4. tjedna za razliku od iv. udarne doze. Poboljšanje je nađeno i za psorijazu, promjene na noktima, entezitis, daktilitis, kao i za aksijalnu bolest (110). Zaključno, veličina terapijskog odgovora primjenom sekukinumaba slična je onoj koja je zamijećena kod primjene inhibitora TNF- α , uz napomenu da zasad ne postoje studije usporedbe *head-to-head*. Kao i kod drugih bioloških lijekova najvažnija praktična sigurnosna briga jest povišen rizik od infekcije, a za ovu grupu, s obzirom na mehanizam djelovanja sekukinumaba, i infekcija kandidijazom, što, pak, u kliničkim studijama s inhibitorima TNF- α nije uočeno. Nije bilo novih slučajeva TBC-a ili reaktivacije latentnog TBC-a (110). To je u skladu s testiranjem *in vitro* mononuklearnih stanica iz periferne krvi koje su inficirane mikobakterijom tuberkuloze, a kod kojih inhibitor IL-17A nije doveo do aktivacije mikobakterija tuberkuloze u modelu humanoga granuloma (111). Veće kardijalne nuspojave izračunane su za cjelokupno razdoblje liječenja i bile su konzistentne rezultatima za inhibitore TNF- α (110). Učinkovitost u uveitisu manje je jasna; sekukinumab nije učinkovit u bolesnika s upalnom bolesti crijeva (112), a nije jasno niti može li potaknuti to stanje (113).

Ustekinumab je monoklonsko protutijelo protiv IL-12 i IL-23 koje se veže na podjedinicu p40 obaju citokina, tako da se oni ne mogu vezati na odgovarajuće receptore. Učinkovitost ustekinumaba u PsA evaluirana je u 2 studije: PSUMMIT I i PSUMMIT II. Objе studije bile su slična nacrtu s tim da je studija PSUMMIT I uključila samo bolesnike koji prethodno nisu primali inhibitor TNF- α , dok je PSUMMIT II uključila i bolesnike koji su imali neodgovarajući odgovor na inhibitore TNF- α (oko 60% bolesnika) (114, 115). PSUMMIT I bila je randomizirana kontrolirana studija sa 615 bolesnika u kojoj su primijenjeni ustekinumab 45 mg sc. i ustekinumab 90 mg sc. ili placebo u 0. i 4. tjednu, a zatim svakih 12 tjedana. U 24. tjednu odgovor ACR20 bio je postignut u 42,4%, 49,5% i 22,8% bolesnika, a statistički značajan broj bolesnika dosegao je i ACR50, odnosno odgovor ACR70 (116). Bolesnici koji su prethodno liječeni inhibitorima TNF- α imali su sličan odgovor kao i oni koji prethodno nisu bili liječeni tim lijekovima, iako je taj odgovor bio relativno niži nego u bolesnika koji prethodno nisu primali inhibitore TNF- α . Znatno je poboljšanje nađeno u psorijazi, uključivo i psorijazu nokata, a u studiji

PSUMMIT I pokazano je znatno poboljšanje u domeni entezitisa i daktilitisa. Ustekinumab se pokazao učinkovit neovisno o konkomitantnoj primjeni MTX-a. Znatno niža radiološka progresija na šakama i stopalima utvrđena je nakon 24 tjedna u liječenih bolesnika (kombinirano PSUMMIT I i PSUMMIT II) u odnosu prema placebo ($p = 0,003$) (115). U otvorenoj studiji naziva TOPAS ustekinumab je poboljšao znakove i simptome aktivnog AS-a, kao i aktivne upale detektirane MR-om, ali u ovoj indikaciji lijek nije registriran (117).

Iako je za inhibitore IL-17A i IL-12/IL-23 pokazana manja učinkovitost (gledajući numerički) u bolesnika koji su prethodno dobivali inhibitore TNF- α u odnosu prema onima koji su prethodno bili liječeni samo csDMARDs-ima, valja imati na umu da je slično smanjenje odgovora zamijećeno i pri sekvencijalnoj primjeni inhibitora TNF- α (16).

Bioslični lijekovi

Od početka 2014. u Hrvatskoj je u primjeni bioslični infliksimab, CT-P13 (pod zaštićenim imenima Inflectra® i Remsima®), a od 2017. bioslični etanercept, SB4 (Benepali®) (118, 119). Bioslični su lijekovi kopije referentnih, originalnih bioloških lijekova kojima je istekla licencija. S obzirom na to da svaki proizvođač rabi svoju staničnu liniju genetski modificiranih stanica za proizvodnju određenoga biološkog lijeka te da su postupci ekstrakcije i pročišćavanja djelatne tvari vrlo kompleksni, biološki lijekovi različitih proizvođača ne mogu biti identični, već slični referentnom lijeku. Važno je razumjeti da zbog prirode bioloških sustava ni različite serije istog lijeka jednog proizvođača ne mogu biti identične. Bez obzira na razlike koje se ne mogu izbjeći, odobreni bioslični lijekovi moraju imati isti profil učinkovitosti i sigurnosti kao i referentni lijek. EU je dao okvir za odobravanje biosličnih lijekova već 2003. godine tako da bioslični lijekovi mogu biti odobreni za liječenje u zemljama EU-a samo centraliziranim postupkom putem Europske medicinske agencije (EMA) (120). EMA je bioslični infliksimab odobrila na temelju provedenih randomiziranih kliničkih studija u bolesnika s RA i AS-om, što je ekstrapolirano na ostale indikacije koje su inače odobrene za infliksimab (118). I bioslični etanercept odobren je za liječenje bolesnika s AS-om, PsA i nr-axSpA na temelju ekstrapolacije studije provedene u bolesnika s RA (119). Budući da su proizvođači obvezatni provesti opsežna testiranja usporedivosti fizičko-kemijskih karakteristika, bioloških karakteristika, učinkovitosti i sigurnosti biosličnog i referentnog lijeka, a odobrenje ide centralizirano putem EMA-e, radna grupa HRD-a smatra da se učinkovitost i sigurnost biosličnih lijekova klinički znatno ne razlikuju od referentnih, originalnih bioloških lijekova. Zdravstveno-ekonomski čimbenici imaju važnu ulogu pri izboru bioloških lijekova kod

upalnih artritisa. Međutim, unatoč važnosti troškova liječenja, HRD se protivi automatskoj zamjeni lijeka zbog nemedicinskih razloga, već smatra da se u praksi ne bi smio provoditi medicinski neutemeljen ni odabir prvoga biološkog lijeka, a ni kasnija zamjena referentnoga biološkog lijeka biosličnim lijekom ili obrnuto, odnosno da odluka kojim će se biološkim lijekom pojedini bolesnik liječiti mora biti individualna, temeljena na stručnoj procjeni reumatologa i zajedničkoj odluci reumatologa i bolesnika. Također, zalažemo se da se pri propisivanju lijekova rabe tvornička imena kako bi se uz ostale ključne identifikacijske elemente, na temelju plana rukovođenja rizicima, moglo odgovarajuće pratiti liječenje biološkim lijekovima za pojedinog bolesnika.

Ciljane sintetske molekule

Apremilast (Otezla®) ciljani je sintetski DMARD koji je indiciran za liječenje bolesnika sa PsA. Njegov mehanizam djelovanja jest inhibicija proupalnog enzima fosfodiesteraze-4 (PDE4). Naime, blokiranjem PDE4 apremilast sprječava razgradnju cikličkog AMP-a u stanici, tj. povisuje njegovu razinu, što na kraju dovodi do smanjenja količine proupalnih citokina poput TNF- α , IL-17 i IL-23, a povećanja protuupalnih citokina poput IL-10. Moduliranjem mreže citokina i uspostavljanjem njihove ravnoteže objašnjava se pozitivan učinak apremilasta na različite aspekte bolesti, ponajprije one kožne i mišićno-koštane (121).

Apremilast je evaluiran u kliničkim studijama faze III naziva PALACE te je pokazao učinkovitost na zglobove i enteze u PsA, a još bolji učinak na kožne psorijatične promjene (122 – 124). U studiji PALACE I apremilast je uspoređen s placebo u bolesnika s aktivnim PsA i neadekvatnim odgovorom na konvencionalni sintetski DMARDs i/ili biološku terapiju. Radilo se o 24-tjednoj studiji kontroliranoj placebo u kojoj su bolesnici bili randomizirani da prime placebo, apremilast 20 mg oralno dva puta na dan ili apremilast 30 mg oralno dva puta na dan. Primarni ishod bio je ACR20 nakon 16 tjedana te je pokazana statistički značajna razlika u bolesnika koji su primali apremilast 20 mg dva puta na dan (31%) i 30 mg dva puta na dan (40%) u odnosu prema placebo (19%) ($p > 0,001$) (122). U studiji PALACE III pokazano je znatno poboljšanje i u PsA i u psorijazi (125). Nacrt studije bio je sličan kao za PALACE I. U 16. tjednu znatno je više bolesnika koji su dobivali apremilast 20 mg dva puta na dan (28%) i 30 mg dva puta na dan (41%) doseglo odgovor ACR20 u odnosu prema placebo (18%) ($p = 0,0299$ i $p < 0,001$). Entezitis je poboljšán u bolesnika na dozi od 30 mg dva puta na dan, ali ne i u dozi od 20 mg dva puta na dan. Statistički značajno poboljšanje daktilitisa nije bilo pokazano. Apremilast povoljno djeluje i na psorijazu nokata. Za razliku od drugih dosad odobrenih bioloških lijekova, u indikaciji SpA nema

odgovarajućih podataka o učinku inhibitora PDE4 na radiografske promjene. Apremilast je pokazao dobar profil podnošljivosti i sigurnosti. Najčešće nuspojave bile su proljev, mučnina, glavobolja i infekcije gornjega respiratornog trakta. Mučnina i proljev bili su najčešći u prva 2 tjedna liječenja i obično su prestajali u roku od 30 dana. Smanjenje tjelesne težine nađeno je u manjem postotku bolesnika i nije nalagalo prekid liječenja (125). Pilot-studija pokazala je da apremilast može biti učinkovit u smanjenju znakova i simptoma AS-a, ali u toj indikaciji lijek nije registriran (126).

Uzimajući u obzir relativno malo slabiji učinak apremilasta na zglobne simptome i znakove bolesti, ne baš neznatne troškove, nedostatak podataka za strukturne promjene uz činjenicu povoljnog ukupnoga sigurnosnog profila (prije s obzirom na imunomodulatorno djelovanje negoli na blokadu citokina), radna skupina HRD-a sugerira da je mjesto ovog lijeka pri liječenju bolesnika u kojih nije postignut cilj primjenom csDMARDs-a ili, na primjer, u onih kod kojih biološki DMARDs-i ne bi odgovarali. To bi, na primjer, uključivalo bolesnike bez čimbenika lošije prognoze, one koji izjave da ne žele primati lijekove parenteralno, bolesnike s komorbiditetima, anamnezom infekcija, one u kojih je napose izražena palmoplantarna psorijaza i/ili psorijaza vlasišta te bolesnike u kojih je, inače, kontraindiciran biološki lijek. Ovo je, međutim, diskrecijsko pravo mišljenja liječnika u dogovoru s bolesnikom te radna skupina nije uspjela doći do konsenzusa u ovakvim slučajevima.

Komedikacija lijekovima koji mijenjaju tijek upalne reumatske bolesti

Biološki se lijekovi često primjenjuju s csDMARDs-ima. U bolesnika sa PsA nema randomiziranih studija koje bi upućivale na to poboljšava li komedikacija s csDMARDs-ima učinkovitost bioloških lijekova. Međutim, ograničeni dokazi govore u prilog takvoj kombiniranoj strategiji liječenja, odnosno da nema potrebe prekidati csDMARDs-e, tj. da nije pogrešno nastaviti ih dalje primjenjivati (127, 52). Istraživanja temeljena na registrima pokazala su bolje „preživljenje“ inhibitora TNF- α uz komedikaciju s metotreksatom (62, 128, 129). Jedan od mogućih mehanizama nedostatka ili gubitka učinkovitosti, a što je dokazano za neke inhibitore TNF- α , jest stvaranje protutijela usmjerenih na lijek (130). Tako su studije na bolesnicima s AS-om pokazale da je stvaranje takvih protutijela bilo povezano s kliničkim nedostatkom odgovora na infliksimab i adalimumab (131 – 132), dok je uloga protutijela prema etanerceptu manje jasna (134). S druge strane, nekoliko manjih studija u indikaciji AS-a u tom je smislu pokazalo proturječne rezultate (135 – 137), dok u nekim studijama konkomitantna primjena metotreksata nije bila prediktor dužeg „preživljenja“ lijeka (138 – 140).

Recentna studija Elisabeth Lie i sur. u bolesnika s AS-om ili nediferenciranim SpA iz Svešvedskoga nacionalnog registra evaluirala je petogodišnje „preživljenje“ bioloških lijekova (adalimumab, etanercept ili infliksimab) (141). U multivariabilnoj Coxovoj regresijskoj analizi komedikacija s konvencionalnim sintetskim DMARDs-ima bila je povezana s boljim „preživljenjem“, odnosno retencijom liječenja inhibitorima TNF- α u AS-u ($p < 0,001$) i nediferenciranom SpA ($p = 0,020$). Rezultati su bili slični ako se uzmu i kovarijable vremena, CRP-a/SE-a, bolesnikove globalne ocjene, broja otečenih zglobova, uveitisa, psorijaze i upalne bolesti crijeva. U bolesnika sa PsA podatci pokazuju da konkomitantna primjena csDMARDs-a u kombinaciji s inhibitorom TNF- α ima prednosti u pogledu „preživljenja“ lijeka, kao i stupnja odgovora, napose u onih bolesnika u kojih su primijenjena monoklonska antitijela. I u toj indikaciji potrebna su daljnja istraživanja o međudjelovanju konkomitantnoga konvencionalnog sintetskog DMARDs-a i imunogeničnosti (129, 74, 16). Zaključno, stajalište je radne skupine HRD-a da se biološki lijekovi u indikacijama AS-a, nr-axSpA i PsA mogu primjenjivati s csDMARDs-ima te kako to može pomoći u „preživljenju“ primjene biološkog lijeka, iako su u tom pogledu potrebna daljnja istraživanja.

Postupnik liječenja

Pri razmatranju odabira biološkog lijeka i ciljane sintetske molekule na početku liječenja i u kasnijem liječenju treba voditi računa o činjenici da je primarna namjena razvoja svih bioloških lijekova bila primjena u slučaju neučinkovitosti konvencionalno primjenjivanih lijekova. Naime, to su lijekovi koji su u registracijskim studijama primarno evaluirani kao lijekovi nakon neučinkovitosti primjene NSAR-a ili csDMARDs-a, iako su neki od njih već u postpilotnim, kao i u većim randomiziranim studijama primijenjeni i kao druga linija liječenja biološkim lijekovima.

Prijedlog postupnika liječenja biološkim lijekom ili ciljanom sintetskom molekulom sažeto je prikazan na tablici 1.

Sadašnja je klinička praksa da su među biološkim lijekovima i ciljanim sintetskim molekulama inhibitori TNF- α prva terapijska opcija s obzirom na to da s njima ima najviše iskustva. Ipak, radi što preciznijeg liječenja u kojem se mora voditi računa o individualnim obilježjima bolesnika, radna skupina HRD-a smatra da se kao prva linija liječenja biološkim lijekom mogu primijeniti svi lijekovi koji su registrirani u odgovarajućim indikacijama. To su: za bolesnike s AS-om inhibitori TNF- α ili inhibitor IL-17 (sekukinumab), za bolesnike sa PsA inhibitori TNF- α , inhibitor IL-17 (sekukinumab), inhibitor IL-12/IL-23 (ustekinumab) ili inhibitor PDE4 (apremilast), a za one s nr-axSpA odre-

TABLICA 1. Prijedlog preporuka HRD-a 2017. za liječenje biološkim lijekovima i ciljanim sintetskim molekulama bolesnika s aksijalnim spondiloartritisom (ankilozantni spondilitis i neradiografski aksijalni spondiloartritis) i psorijatičnim artritisom.
 TABLE 2 Recommendation proposal of the Croatian Society of Rheumatology for the treatment of adults with axial spondyloarthritis (ankylosing spondilitis and non-radiographic axial spondyloarthritis) and psoriatic arthritis with biologic drugs and targeted synthetic drugs.

Bolest	Aksijalni spondiloartritis: ankilozantni spondilitis (AS) i neradiografski aksijalni spondiloartritis (nr-axSpA)	Psorijatični artritis (PsA)
Kriteriji indikacije za biološki lijek	Dijagnoza reumatologa temeljem Njujorskih modificiranih kriterija (iz 1984. g.) za AS i kriterija ASAS-a (iz 2009. g.) za nr-axSpA Aktivna bolest tijekom najmanje 4 tjedna prema kriterijima: BASDAI (0 – 10) \geq 4,0 ili ASDAS \geq 2,1* + Pozitivno mišljenje reumatologa i globalna ocjena težine bolesti od reumatologa \geq 4 (na ljestvici 0 – 10) + Izostanak učinka ili nepodnošljivost prethodne terapije: – najmanje 2 nesteroidna antireumatika u maksimalnoj podnošljivoj dozi ukupnog trajanja liječenja od barem 4 tjedna + – najmanje jedna lokalna primjena glukokortikoida u slučaju perifernih manifestacija bolesti na 1 – 2 lokalizacije (artritis, entezitis, daktilitis) (samo ako je, prema mišljenju reumatologa, indicirano)	Dijagnoza reumatologa temeljem kriterija CASPAR (iz 2006. g.) Aktivna bolest tijekom najmanje 4 tjedna prema kriterijima: \geq 3-ju bolnih i \geq 3-ju otečenih zglobova + Pozitivno mišljenje reumatologa i globalna ocjena težine bolesti od reumatologa \geq 4 (na ljestvici 0 – 10) + Izostanak učinka ili nepodnošljivost prethodne terapije: – najmanje 2 nesteroidna antireumatika u maksimalnoj podnošljivoj dozi ukupnog trajanja liječenja od barem 4 tjedna + – najmanje 2 od 3 konvencionalna sintetska antireumatska lijeka koji modificiraju bolest (csDMARDs): metotreksat (doza od 20 mg/tjedan – sc. ili po.), leflunomid (doza od 20 mg/dan) i sulfasalazin (doza od 2 g/dan) najmanje dva mjeseca primjene u navedenoj dozi po lijeku (izuzetci: kontraindikacija ili niža doza u slučaju nepodnošljivosti) + – najmanje jedna lokalna primjena glukokortikoida u slučaju perifernih manifestacija bolesti na 1 – 2 lokalizacije (artritis, entezitis, daktilitis) (samo ako je, prema mišljenju reumatologa, indicirano)
Biološki DMARD (bDMARDs) ili ciljani sintetski DMARD (tsDMARDs) – prva linija liječenja	Inhibitor TNF- α ili inhibitor IL-17	Inhibitor TNF- α ili inhibitor IL-17 ili inhibitor IL-12/IL-23 ili apremilast
Vrijeme evaluacije	12 tjedana za inhibitore TNF- α , a 16 tjedana za inhibitore IL-17	12 tjedana za inhibitore TNF- α , 16 tjedana za inhibitore IL-17 i apremilast, 28 tjedana za inhibitore IL-12/IL-23
Očekivani pozitivni učinak	Poboljšanje prema BASDAI-ju \geq 2,0 ili poboljšanje prema ASDAS-u \geq 1,1 + Pozitivno mišljenje reumatologa i poboljšanje globalne ocjene težine bolesti od reumatologa za barem 50% od početne vrijednosti ili barem 2 boda (na ljestvici 0 – 10)	Poboljšanje u broju bolnih i /ili otečenih zglobova za \geq 50% + Pozitivno mišljenje reumatologa i poboljšanje globalne ocjene težine bolesti od reumatologa za barem 50% od početne vrijednosti ili barem 2 boda (na ljestvici 0 – 10)
	U slučaju postignutoga pozitivnog terapijskog odgovora kontrolna evaluacija svakih 6 mjeseci	
	U slučaju nepostizanja ciljanoga terapijskog odgovora kod prve evaluacije ili kontrolnih evaluacija lijek se prekida s mogućnošću liječenja drugim lijekom	
Biološki DMARD (bDMARDs) ili ciljani sintetski DMARD (tsDMARDs) – druga linija liječenja	(Drugi) inhibitor TNF- α ili inhibitor IL-17	(Drugi) inhibitor TNF- α ili inhibitor IL-17 ili inhibitor IL-12/IL-23 ili apremilast
Vrijeme evaluacije	12 tjedana za inhibitore TNF- α , a 16 tjedana za inhibitore IL-17	12 tjedana za inhibitore TNF- α , 16 tjedana za inhibitore IL-17 i apremilast, 28 tjedana za inhibitore IL-12/IL-23
Očekivani pozitivni učinak	Kao prethodno	
	U slučaju postignutoga pozitivnog terapijskog odgovora kontrolna evaluacija svakih 6 mjeseci	
	U slučaju nepostizanja ciljanoga terapijskog odgovora kod prve evaluacije ili kontrolnih evaluacija lijek se prekida s mogućnošću liječenja drugim lijekom	

*za praćenje pojedinog bolesnika preporučuje se primjena istoga mjernog instrumenta (BASDAI ili ASDAS) koji je upotrijebljen i pri uvođenju lijeka

đeni inhibitori TNF- α . Pritom bi bilo dobro uzeti u obzir neke od poznatih terapijskih obilježja lijekova, ali i samih bolesnika, kao što su, na primjer, preferencija inhibitora TNF- α u žena generativne dobi, lijekovi intravenskog načina primjene u prekomjerno teških/pretilih bolesnika (mogućnost doziranja lijeka prema tjelesnoj masi), lijekovi s niskim potencijalom za reaktivaciju TBC-a (neinhibitori TNF- α , eventualno etanercept ili apremilast) u bolesnika s povišenim rizikom od TBC-a, primjena monoklonskih inhibitora TNF- α u bolesnika s uveitisom ili s upalnom bolesti crijeva, eventualna primjena etanercepta u metaboličkom sindromu ili pri visokome kardiovaskularnom riziku u PsA, bolesnikova preferencija itd. (142).

Vrijeme prve evaluacije biološkog lijeka u smjernicama međunarodnih ekspertnih grupa i organizacija za AS, nr-axSpA i PsA različito je definirano (15 – 17). Radna skupina HRD-a smatra da bi se glede vremena ocjene učinka bDMARDs-a i tsDMARDs-a trebalo držati rezultata registracijskih studija pa je stoga predloženo vrijeme za prvu evaluaciju učinkovitosti inhibitora TNF- α 12 tjedana, za inhibitor IL-17A i inhibitor PDE4 16 tjedana, a za inhibitor IL-12/IL-23 28 tjedana.

Evaluacija učinka bDMARDs-a ili tsDMARDs-a mora uključiti predefinicirane parametre koji su bili određeni i prije početka liječenja biološkim lijekom, a različiti su s obzirom na bolest. Za AS i nr-axSpA granična vrijednost poboljšanja prema BASDAI-ju jest sniženje za 2,0 ili više, a prema ASDAS-u za 1,1 ili više, za PsA to je više od polovičnog smanjenja broja bolnih i otečenih zglobova, dok je za sve indikacije to sniženje globalne ocjene za 2 (ocijenjeno na VAS-u od 0 do 10). Važno je da evaluacija bude u suglasju s pozitivnim mišljenjem reumatologa, koji pri terapijskim odlukama treba u obzir uzeti i dobrobiti i potencijalne rizike.

Ako liječenje jednim bDMARDs-om ili tsDMARDs-om nije učinkovito ili nastupe nuspojave, valja razmotriti primjenu drugog lijeka. Prema dosadašnjim dokazima, nije jasno bi li se bolesnici koji nisu odgovarajuće reagirali na liječenje biološkim lijekom jednog mehanizma djelovanja (u praksi su to najčešće inhibitori TNF- α) trebali prebaciti na lijek drugog mehanizma ili bi trebalo pokušati s drugim lijekom iste klase. Pri toj odluci može nam pomoći određivanje protutijela, napose onih neutralizirajućih, što je donekle različito za različite biološke lijekove, kao i koncentracije samog lijeka (143 – 145). Ipak, mora se voditi računa da zasad nije nađena jasna i čvrsta povezanost između prisutnosti protutijela na lijek i aktivnosti bolesti (146). Podatci za bolesnike s AS-om i PsA upućuju na to da primjena drugog inhibitora TNF- α nakon neučinkovitosti prvoga može biti dobra, ali je stupanj odgovora niži nego za prvi inhibitor TNF- α (15, 147, 148, 138, 52). U bolesnika s primarnom neučinkovitošću prvog inhibitora TNF- α može se primijeniti lijek drukčijeg mehanizma djelovanja, npr. inhibitor IL-17 (15). U

studijama s inhibitorom IL-17A i inhibitorom IL-12/IL-23 33 – 60% bolesnika prije je bilo liječeno inhibitorom TNF- α , s tim da su njihove stope odgovora bile nešto niže u odnosu prema bolesnicima koji prije nisu bili liječeni inhibitorima TNF- α (110, 149, 150, 122, 84). Pritom je u praksi važno ponovo evaluirati samu indikaciju za početak liječenja prvim biološkim lijekom, tj. je li ona zaista bila točna. Toksičnost prvog lijeka, npr. inhibitora TNF- α također može biti razlog prelaska na lijek drugog mehanizma djelovanja, npr., inhibitor IL-17. Težina psorijaze, periferne zglobne bolesti, dominantni entezitis i/ili daktilitis mogu upućivati na izbor prema ustekinumabu ili sekukinumabu u bolesnika sa PsA, a potonjeg lijeka i u bolesnika s aksijalnim zahvaćanjem skeleta (150). Nema podataka jesu li inhibitori TNF- α učinkoviti nakon što je nastupila neučinkovitost lijeka drugog mehanizma, npr., inhibitora IL-17, ali radna skupina drži razumnim da primjena inhibitora TNF- α u toj situaciji ima smisla.

Dakle, u nedostatku studija usporedbe *head-to-head*, radna skupina HRD-a smatra da nema razloga za generalno favoriziranje bilo kojeg od bDMARDs-a ili tsDMARDs-a i na početku liječenja biološkim lijekovima i u kasnijim linijama liječenja, a izbor se temelji na težnji što specifičnijem/preciznijem liječenju.

Sniženje doze i prekid liječenja biološkim lijekom

U bolesnika s održanom remisijom može se razmotriti postupno snižavanje doze, pa i ukidanje bDMARDs-a. Podatci govore da postoji mogućnost sniženja doze/ukidanja lijeka i prihvatljive učinkovitosti nakon njegova ponovnog uvođenja (151 – 154). Sniženje doze primijenjenoga biološkog lijeka može uključiti ili sniženje pojedinačne doze ili produženje intervala davanja. Iako nije jasno koji bi način bio bolji, čini se da je, barem za potkožne oblike lijeka, praktičniji pristup produžavanje intervala primjene. Sniženje doze mora biti vrlo sporo i uz sigurnost da smo postigli dugotrajnu remisiju, pri čemu je vrlo važna zajednička odluka bolesnika i liječnika. Podatci iz literature, međutim, upućuju na to da potpuni prestanak terapije biološkim lijekom dovodi do velikog postotka recidiva/pogoršanja bolesti (155 – 158). Definicija remisije u SpA nije općeprihvaćena, a nema ni suglasja oko trajanja te remisije da bi se ona mogla proglasiti održanom (npr., 6 mjeseci ili duže). U tom kontekstu bilo bi važno znati postoji li rezidualna upala na perifernim zglobovima ili sakroilijakalnim zglobovima/kralježnici. Za potonje bi najbolje bilo primijeniti MR. Uzimajući u obzir načelo najbolje skrbi, kao i da ona mora biti važan čimbenik pri odluci s obzirom na troškove, radna skupina smatra da dosadašnji rezultati nisu dostatni da se u tom pogledu dâ posebna preporuka.

Zaključno, prijedlog preporuka za liječenje bolesnika sa SpA primjenom bDMARDs-a i tsDMARDs-a

jedan je set kriterija za sve indikacije koje su uključene u suvremeno liječenje tim lijekovima (AS, nr-axSpA, PsA). U obzir su uzeti svi takvi lijekovi koji su odobreni u Europskoj uniji i u Republici Hrvatskoj. Bit će potrebni daljnji koraci da se ovaj prijedlog proširi i da ga prihvate struka, bolesnici i drugi relevantni čimbenici kao što su osiguravatelji i kreatori zdravstvene politike. Kao i prethodnih godina HRD će pozorno pratiti razvoj terapijskih opcija u ovoj grupi bolesti, a sljedeća inačica preporuka bit će napravljena kad se skupi dovoljno novih podataka u odnosu prema sadašnjem liječenju. Do tada se nadamo da će ove preporuke biti korisne svima kojima su namijenjene.

IZJAVA O SUKOBU INTERESA: Autori izjavljuju da u vezi s ovim radom nemaju nikakav sukob interesa.

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

LITERATURA

- Dougados M, Baeten D. Spondyloarthritis. *Lancet*. 2011;377(9783):2127–37.
- Sieper J, Rudwaleit M, Khan MA, Braun J. Concepts and epidemiology of spondyloarthritis. *Best Prac Res Clin Rheumatol*. 2006;20:401–17.
- Braun J, Khan MA, Sieper J. Enthesis and ankylosis in spondyloarthropathy: What is the target of the immune response? *Ann Rheum Dis*. 2000;59:985–94.
- McGonagle D. Enthesitis: an autoinflammatory lesion linking nail and joint involvement in psoriatic disease. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2009;23(Suppl 1):9–13.
- Zeidler H, Amor B. The Assessment in Spondyloarthritis International Society (ASAS) classification criteria for peripheral arthritis and for spondyloarthritis in general: the spondyloarthritis concept in progress. *Ann Rheum Dis*. 2011;70:1–3.
- van Onna M, Jurik AG, van der Heijde D, van Tubergen A, Heuft-Dorenbosch L, Landewé R. HLA-B27 and gender independently determine the likelihood of a positive MRI of the sacroiliac joints in patients with early inflammatory back pain: a 2-year MRI follow-up study. *Ann Rheum Dis*. 2011;70:1981–5.
- Kiltz U, van der Heijde D. Health-related quality of life in patients with rheumatoid arthritis and in patients with ankylosing spondylitis. *Clin Exp Rheumatol*. 2009;27(4 Suppl 55):S108–11.
- Boonen A, Sieper J, van der Heijde D, Dougados M, Bukowski JF, Valluri S i sur. The burden of non-radiographic axial spondyloarthritis. *Semin Arthritis Rheum*. 2015;44(5):556–62. doi: 10.1016/j.semarthrit.2014.10.009. Epub 2014 Oct 22.
- 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):iii14–7.
- Michelsen B, Fiane R, Diamantopoulos AP, Soldal DM, Hansen IJ, Sokka T i sur. A comparison of disease burden in rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis and axial spondyloarthritis. *PLoS One*. 2015;10(4):e0123582. doi: 10.1371/journal.pone.0123582. eCollection 2015.
- Cortesi PA, Scalone L, D'Angiolella L, Belisari A, Fusco F, Olivieri I i sur. Systematic literature review on economic implications and pharmaco-economic issues of psoriatic arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2012;30(4 Suppl 73):S126–31. Epub 2012 Oct 18.
- Malinowski KP, Kawalec P. The indirect costs of ankylosing spondylitis: a systematic review and meta-analysis. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*. 2015;15(2):285–300. doi: 10.1586/14737167.2015.1001370. Epub 2015 Jan 12.
- Kawalec P, Malinowski KP. The indirect costs of psoriatic arthritis: systematic review and meta-analysis. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*. 2015;15(1):125–32. doi: 10.1586/14737167.2015.965154. Epub 2014 Oct 1.
- Babić-Naglić Đ, Grazio S, Anić B, Čikeš N, Novak S, Morović-Vergles J, Kehler T i sur. Prijedlog Hrvatskoga reumatološkog društva HLZ-a za primjenu inhibitora TNF-alfa u odraslih bolesnika sa spondiloartritisima, 2013. *Reumatizam*. 2013;60:52–6.
- van der Heijde D, Ramiro S, Landewé R, Baraliakos X, Van den Bosch F, Sepriano A i sur. 2016 update of the ASAS-EULAR management recommendations for axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis*. Jun;76:978–991. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210770. Epub 2017 Jan 13.
- Gossec L, Smolen JS, Ramiro S, de Wit M, Cutolo M, Dougados M i sur. European League Against Rheumatism (EULAR) recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2015 update. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(3):499–510. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-208337. Epub 2015 Dec 7.
- Coates LC, Kavanaugh A, Mease PJ, Soriano ER, Laura Acosta-Felquer M, Armstrong AW. Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis. 2015 Treatment Recommendations for Psoriatic Arthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2016;68(5):1060–71.
- Schett G, Coates LC, Ash ZR, Finzel S, Conaghan PG. Structural damage in rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, and ankylosing spondylitis: traditional views, novel insights gained from TNF blockade, and concepts for the future. *Arthritis Res Ther*. 2011;13(Suppl 1):S4. doi: 10.1186/1478-6354-13-S1-S4.
- Wilson BA, Cooper M, Barber CE. Standards of care for inflammatory arthritis: A literature review. *Semin Arthritis Rheum*. 2017;47:22–28. doi: 10.1016/j.semarthrit.2017.02.009. Epub 2017 Mar 6.
- Van der Linden SM, Valkenburg HA, Cats A. Evaluation of the diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. A proposal for modification of the New York criteria. *Arthritis Rheum*. 1984;27:361–8.
- Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewé R, Listing J, Akkoc N, Brandt J i sur. The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part II): validation and final selection. *Ann Rheum Dis*. 2009;68:777–83.
- Taylor W, Gladman D, Helliwell P, Marchesoni A, Mease P, Mielants H i sur. Classification criteria for psoriatic arthritis. Development of new criteria from a large International Study. *Arthritis Rheum*. 2006;54:2665–73.
- Sieper J, Rudwaleit M, Baraliakos X, Brandt J, Braun J, Burgos-Vargas R i sur. The Assessment of Spondyloarthritis International Society (ASAS) handbook: a guide to assess a spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2009;68(Suppl 2):ii1–44.
- Coates LC, Navarro-Coy N, Brown SP, Brown S, McParland L, Collier H i sur. The TICOPA protocol (Tight Control of Psori-

- atic Arthritis): a randomised controlled trial to compare intensive management versus standard care in early psoriatic arthritis. *BMC Musculoskelet Disord.* 2003;14:101.
25. Coates LC, Moverley AR, McParland L, Brown S, Navarro-Coy N, O'Dwyer JL i sur. Effect of tight control of inflammation in early psoriatic arthritis (TICOPA): a UK multicentre, open-label, randomised controlled trial. *Lancet.* 2015;386:2489–98. doi: 10.1016/S0140-6736(15)00347-5.
 26. Garrett S, Jenkinson T, Kennedy LG, Whitelock H, Gaisford P, Calin A. A new approach to defining disease status in ankylosing spondylitis: the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index. *J Rheumatol.* 1994;21(12):2286–91.
 27. van der Heijde D, Lie E, Kvien TK, Sieper J, van den Bosch F, Listing J i sur. ASDAS, a highly discriminatory ASAS-endorsed disease activity score in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* 2009;68:1811–8.
 28. Ramiro S, van der Heijde D, van Tubergen A, Stolwijk C, Dougados M, van der Bosch F i sur. Higher disease activity leads to more structural damage in the spine in ankylosing spondylitis: 12-year longitudinal data from the OASIS cohort. *Ann Rheum Dis.* 2014;73:1455–61.
 29. Vastesaeger N, Cruyssen BV, Mulero J, Gratacos Masmitja J, Zarco P, Almodovar R i sur. ASDAS high disease activity versus BASDAI elevation in patients with ankylosing spondylitis as selection criterion for anti-TNF therapy. *Reumatol Clin.* 2014;10:204–9.
 30. Machado PM, Raychaudhuri SP. Disease activity measurements and monitoring in psoriatic arthritis and axial spondyloarthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2014;28:711–28.
 31. van Gestel A, Prevoe M, van't Hof M, van Rijswijk M, van der Putte L, van Riel P. Development and validation of the European League against rheumatism response criteria for rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1996;39:34–40.
 32. Schoels M, Aletaha D, Funovits J, Kavanaugh A, Baker D, Smolen JS. Application of the DAREA/DAPSA score for assessment of disease activity in psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2010;69:1441–7.
 33. Mumtaz A, Gallagher P, Kirby B, Waxman R, Coates LC, Veale JD i sur. Development of a preliminary composite disease activity index in psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2011;70:272–7.
 34. Gossec L, de Wit M, Kiltz U, Braun J, Kalyoncu U, Scriver R i sur. EULAR PsAID Taskforce. A patient-derived and patient-reported outcome measure for assessing psoriatic arthritis: elaboration and preliminary validation of the Psoriatic Arthritis Impact of Disease (PsAID) questionnaire, a 13-country EULAR initiative. *Ann Rheum Dis.* 2014;73:1012–9.
 35. Helliwell PS, Fitzgerald O, Fransen J, Gladman DD, Krueger GG, Callis-Duffin K i sur. The development of candidate composite disease activity and responder indices for psoriatic arthritis (GRACE project). *Ann Rheum Dis.* 2013;72:986–91.
 36. Smolen JS, Schöls M, Braun J, Dougados M, FitzGerald O, Gladman DD i sur. Treating axial spondyloarthritis and peripheral spondyloarthritis, especially psoriatic arthritis, to target: 2017 update of recommendations by an international task force. *Ann Rheum Dis.* 2018;77(1):3–17. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-211734. Epub 2017 Jul 6.
 37. van der Heijde D; uime T2T in SpA working group. Update of the T2T recommendations in SpA. *Ann Rheum Dis.* 2017;76 (Suppl 2):14(SP0056).
 38. Landewé R, Dougados M, Mielants H, van der Tempel H, van der Heijde D. Physical function in ankylosing spondylitis is independently determined by both disease activity and radiographic damage of the spine. *Ann Rheum Dis.* 2009;68:863–7.
 39. Poddubnyy D, Protopopov M, Haibel H, Braun J, Rudwaleit M, Sieper J. High disease activity according to the Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score is associated with accelerated radiographic spinal progression in patients with early axial spondyloarthritis: results from the GERMAN SPONDYLOARTRITIS Inception Cohort. *Ann Rheum Dis.* 2016;75:2114–18.
 40. van der Heijde D, Joshi A, Pangan AL, Chen N, Betts K, Mittal M i sur. ASAS40 and ASDAS clinical responses in the ABILITY-1 clinical trial translate to meaningful improvements in physical function, health-related quality of life and work productivity in patients with non-radiographic axial spondyloarthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2016;55:80–8.
 41. Bond SJ, Farewell VT, Schentag CT, Gladman DD. Predictors for radiological damage in psoriatic arthritis: results from a single centre. *Ann Rheum Dis.* 2007;66:370–6.
 42. McHugh NJ, Balachrishnan C, Jones SM. Progression of peripheral joint disease in psoriatic arthritis: a 5-yr prospective study. *Rheumatology.* 2003;42:778–83.
 43. Gladman DD, Farewell VT, Nadeau C. Clinical indicators of progression in psoriatic arthritis: multivariate relative risk model. *J Rheumatol.* 1995;22:675–9.
 44. Baraliakos X, Kiltz U, Peters S, Appel H, Dybowski F, Igelmann M i sur. Efficiency of treatment with non-steroidal anti-inflammatory drugs according to current recommendations in patients with radiographic and non-radiographic axial spondyloarthritis. *Rheumatology.* 2017;56(1):95–102.
 45. Wang R, Dasgupta A, Ward MM. Comparative efficacy of non-steroidal anti-inflammatory drugs in ankylosing spondylitis: a Bayesian network meta-analysis of clinical trials. *Ann Rheum Dis.* 2016;75:1152–60.
 46. Chen J, Liu C. Sulfasalazine for ankylosing spondylitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005;(2):CD004800.
 47. Chen J, Liu C, Lin J. Methotrexate for ankylosing spondylitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006;(2):CD004524.
 48. Haibel H, Brandt HC, Song IH, Brandt A, Listing J, Rudwaleit M i sur. No efficacy of subcutaneous methotrexate in active ankylosing spondylitis: a 16-week open-label trial. *Ann Rheum Dis.* 2007;66:419–21.
 49. Sarzi-Puttini P, Santandrea S, Boccassini L, Panni B, Caruso I. The role of NSAIDs in psoriatic arthritis: evidence from a controlled study with nimesulide. *Clin Exp Rheumatol.* 2001;19:S17–20.
 50. Kivitz AJ, Espinoza LR, Sherrer YR, Li-Dumaw M, West CR. A comparison of the efficacy and safety of celecoxib 200 mg and celecoxib 400 mg once daily in treating the signs and symptoms of psoriatic arthritis. *Semin Arthritis Rheum.* 2007;37:164–73.
 51. Sakkas LI, Alexiou I, Simopoulou T, Vlychou M. Entesitis in psoriatic arthritis. *Semin Arthritis Rheum.* 2013;43:325–34.
 52. Ramiro S, Smolen JS, Landewé R, van der Heijde D, Dougados M, Emery P i sur. Pharmacological treatment of psoriatic arthritis: a systematic literature review for the 2015 update of the EULAR recommendations for the management of psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2016;75(3):490–8.
 53. Lie E, van der Heijde D, Uhlig T, Heiberg MS, Koldingsnes W, Rodevand E i sur. Effectiveness and retention rates of methotrexate in psoriatic arthritis in comparison with methotrexate-treated patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2010;69:671–6.
 54. Schiff MH, Jaffe JS, Freundlich B. Head-to-head, randomised, crossover study of oral versus subcutaneous methotrexate in

- patients with rheumatoid arthritis: drug-exposure limitations of oral methotrexate at doses ≥ 15 mg may be overcome with subcutaneous administration. *Ann Rheum Dis* 2014;73:1549–51.
55. Yesudian PD, Leman J, Balasubramanian P, Macfarlane AW, AI-Niami F, Griffiths CEM i sur. Effectiveness of Subcutaneous Methotrexate in Chronic Plaque Psoriasis. *J Drugs Dermatol*. 2016;15:345–9.
 56. Kaltwasser JP, Nash P, Gladman D, Rosen CF, Behrens F, Jones P i sur. Efficacy and safety of leflunomide in the treatment of psoriatic arthritis and psoriasis: a multinational, double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trial. *Arthritis Rheum*. 2004;50:1939–50.
 57. Behrens F, Finkenwirth C, Pavelka K, Štolfa J, Šipek-Dolničar A, Thaci D i sur. Leflunomide in psoriatic arthritis: results from a large European prospective observational study. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2013;65:464–70.
 58. Combe B, Goupille P, Kuntz JL, Tebib J, Liote F, Bregeon C. Sulphasalazine in psoriatic arthritis: a randomized, multicentre, placebo-controlled study. *Br J Rheumatol*. 1996;35:664–8.
 59. Farr M, Kitas GD, Waterhouse L, Jubb R, Felix-Davies D, Bacon PA. Sulphasalazine in psoriatic arthritis: a double-blind placebo-controlled study. *Br J Rheumatol*. 1990;29:46–9.
 60. Gupta AK, Grober JS, Hamilton TA, Ellis CN, Siegel MT, Voorhees JJ i sur. Sulfasalazine therapy for psoriatic arthritis: a double blind, placebo controlled trial. *J Rheumatol*. 1995;22:894–8.
 61. Ash Z, Gaujoux-Viala C, Gossec L, Hensor EM, Fitzgerald O, Winthrop K i sur. A systematic literature review of drug therapies for the treatment of psoriatic arthritis: current evidence and meta-analysis informing the EULAR recommendations for the management of psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2012;71:319–26.
 62. Eder L, Chandran V, Ueng J, Bhella S, Lee KA, Rahman P, Pope A i sur. Predictors of response to intra-articular steroid injection in psoriatic arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2010;49:1367–73.
 63. Haibel H, Fendler C, Listing J, Callhoff J, Braun J, Sieper J. Efficacy of oral prednisolone in active ankylosing spondylitis: results of a double-blind, randomised, placebo-controlled short-term trial. *Ann Rheum Dis*. 2014;73:243–6.
 64. Ritchlin CT, Kavanaugh A, Gladman DD, Mease PJ, Helliwell P, Boehncke WH i sur. Treatment recommendations for psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2009;68:1387–94.
 65. Glinborg B, Østergaard M, Dreyer L, Krogh NS, Tarp U, Hansen MS i sur. Treatment response, drug survival, and predictors thereof in 764 patients with psoriatic arthritis treated with anti-tumor necrosis factor α therapy: results from the nationwide Danish DANBIO registry. *Arthritis Rheum*. 2011;63(2):382–90. doi: 10.1002/art.30117.
 66. Au SC, Ramirez-Fort MK, Gottlieb AB. Analysis of trial data for infliximab and golimumab: baseline C-reactive protein level and prediction of therapeutic response in patients with psoriatic arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2014;66(7):1114–8.
 67. Bruner V, Atteno M, Spanò A, Scarpa R, Peluso R. Biological therapies for spondyloarthritis. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2014;6:92–101.
 68. Davis JC Jr, van der Heijde D, Braun J, Dougados M, Cush J, Clegg DO i sur. Recombinant human tumor necrosis factor receptor (etanercept) for treating ankylosing spondylitis: a randomized, controlled trial. *Arthritis Rheum*. 2003;48:3230–6.
 69. Dougados M, van der Heijde D, Sieper J, Braun J, Maksymowych WP, Citera G i sur. Symptomatic efficacy of etanercept and its effects on objective signs of inflammation in early non-radiographic axial spondyloarthritis: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheumatol*. 2014;66:2091–102.
 70. van der Heijde D, Kivitz A, Schiff MH, Sieper J, Dijkmans BA, Braun J i sur. Efficacy and safety of adalimumab in patients with ankylosing spondylitis: results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum*. 2006;54:2136–46.
 71. Sieper J, van der Heijde D, Dougados M, Mease PJ, Maksymowych WP, Brown MA i sur. Efficacy and safety of adalimumab in patients with non-radiographic, axial spondyloarthritis: results of a randomised placebo-controlled trial (ABILITY-1). *Ann Rheum Dis*. 2013;72:815–22.
 72. Inman RD, Davis JC Jr, Heijde Dv, Diekmann L, Sieper J, Kim SI i sur. Efficacy and safety of golimumab in patients with ankylosing spondylitis: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial. *Arthritis Rheum*. 2008;58:3402–12.
 73. Sieper J, van der Heijde D, Dougados M, Maksymowych WP, Scott BB, Boice JA i sur. A randomized, double-blind, placebo-controlled, sixteen-week study of subcutaneous golimumab in patients with active nonradiographic axial spondyloarthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2015;67:2702–12.
 74. Mease PJ, Kivitz AJ, Burch FX, Siegel EL, Cohen SB, Ory P i sur. Continued inhibition of radiographic progression in patients with psoriatic arthritis following 2 years of treatment with etanercept. *J Rheumatol*. 2006;33:712–21.
 75. Antoni C, Krueger GG, de Vlam K, Birbara C, Beutler A, Guzzo C i sur. Infliximab improves signs and symptoms of psoriatic arthritis: results of the IMPACT 2 trial. *Ann Rheum Dis*. 2005;64:1150–7.
 76. van der Heijde D, Kavanaugh A, Gladman DD, Antoni C, Krueger GG, Guzzo C i sur. Infliximab inhibits progression of radiographic damage in patients with active psoriatic arthritis through one year of treatment: results from the induction and maintenance psoriatic arthritis clinical trial 2. *Arthritis Rheum*. 2007;56:2698–707.
 77. Baranaukaite A, Raffayova H, Kungurov NV, Kubanova A, Venalis A, Helmle L i sur. Infliximab plus methotrexate is superior to methotrexate alone in the treatment of psoriatic arthritis in methotrexate-naïve patients: the RESPOND study. *Ann Rheum Dis*. 2012;71:541–8.
 78. Mease PJ, Gladman DD, Ritchlin CT, Ruderman EM, Steinfeld SD, Choy EH i sur. Adalimumab for the treatment of patients with moderately to severely active psoriatic arthritis: results of a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum*. 2005;52:3279–89.
 79. Genovese MC, Mease PJ, Thomson GT, Kivitz AJ, Perdok RJ, Winberg MA i sur. Safety and efficacy of adalimumab in treatment of patients with psoriatic arthritis who had failed disease modifying antirheumatic drug therapy. *J Rheumatol*. 2007;34:1040–50.
 80. Karanikolas GH, Koukli EM, Katsalira A, Arida A, Petrou P, Komninou E i sur. Adalimumab or cyclosporine as monotherapy and in combination in severe psoriatic arthritis: results from a prospective 12-month non-randomized unblinded clinical trial. *J Rheumatol*. 2011;38:2466–74.
 81. Kavanaugh A, McInnes I, Mease P, Krueger GG, Gladman D, Gomez-Reino J i sur. Golimumab, a new human tumor necro-

- sis factor alpha antibody, administered every four weeks as a subcutaneous injection in psoriatic arthritis: twenty-four-week efficacy and safety results of a randomized, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum.* 2009;60:976–86.
82. Kavanaugh A, van der Heijde D, McInnes IL, Mease P, Krueger GG, Gladman DD i sur. Golimumab in psoriatic arthritis: one-year clinical efficacy, radiographic and safety results from a phase III, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum.* 2012;64:2504–17.
 83. Kavanaugh A, McInnes IL, Mease P, Krueger GG, Gladman DD, van der Heijde D i sur. Clinical efficacy, radiographic and safety findings through 5 years of subcutaneous golimumab treatment in patients with active psoriatic arthritis: results from a long-term extension of a randomised, placebo-controlled trial (the GO-REVEAL study). *Ann Rheum Dis.* 2014;73:1689–94.
 84. Mease PJ, Fleischmann R, Deodhar AA, Wollenhaupt J, Khraishi M, Kielar D i sur. Effect of certolizumab pegol on signs and symptoms in patients with psoriatic arthritis: 24-week results of a Phase 3 double-blind randomised placebo-controlled study (RAPID-PsA). *Ann Rheum Dis.* 2014;73:48–55.
 85. van der Heijde D, Fleischmann R, Wollenhaupt J, Deodhar A, Kielar D, Woltering F i sur. Effect of different imputation approaches on the evaluation of radiographic progression in patients with psoriatic arthritis: results of the RAPID-PsA 24-week phase III double-blind randomised placebo-controlled study of certolizumab pegol. *Ann Rheum Dis.* 2014;73:233–7.
 86. Landewé R, Braun J, Deodhar A i sur. Efficacy of certolizumab pegol on signs and symptoms of axial spondyloarthritis including ankylosing spondylitis: 24-week results of a double-blind randomised placebo-controlled phase 3 study. *Ann Rheum Dis.* 2014;73:39–47.
 87. Sepriano A, Regel A, van der Heijde D, Braun J, Baraliakos X, Landewé R i sur. Efficacy and safety of biological and targeted-synthetic DMARDs: a systematic literature review informing the 2016 update of the ASAS/EULAR recommendations for the management of axial spondyloarthritis. *RMD Open.* 2017;3(1):e000396. doi: 10.1136/rmdopen-2016-000396. eCollection 2017.
 88. Mease PJ, Ory P, Sharp JT, Ritchlin CT, Van den Bosch F, Wellborne F i sur. Adalimumab for long-term treatment of psoriatic arthritis: 2-year data from the Adalimumab Effectiveness in Psoriatic Arthritis Trial (ADEPT). *Ann Rheum Dis.* 2009;68(5):702–9.
 89. Sterry W, Ortonne JP, Kirkham B, Brocy O, Robertson D, Pedersen RD i sur. Comparison of two etanercept regimens for treatment of psoriasis and psoriatic arthritis: PRESTA randomised double blind multicentre trial. *BMJ.* 2010;340:c147. doi: 10.1136/bmj.c147.
 90. Corbett M, Soares M, Jhuti G, Rice S, Spackman E, Sideris E i sur. Tumour necrosis factor- α inhibitors for ankylosing spondylitis and non-radiographic axial spondyloarthritis: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess.* 2016;20(9):1–334, v–vi. doi: 10.3310/hta20090.
 91. Kavanaugh A, Gladman D, van der Heijde D, Purcaru O, Mease P. Improvements in productivity at paid work and within the household, and increased participation in daily activities after 24 weeks of certolizumab pegol treatment of patients with psoriatic arthritis: results of a phase 3 double-blind randomised placebo-controlled study. *Ann Rheum Dis.* 2015;74:44–51.
 92. Hamilton L, Barkham N, Bhalla A, Brittain R, Cook D, Jones G i sur. BSR and BHRP guideline for the treatment of axial spondyloarthritis (including ankylosing spondylitis) with biologics. *Rheumatology (Oxford).* 2017;56:313–16. doi: 10.1093/rheumatology/kew223.
 93. Rudwaleit M, Listing J, Brandt J, Braun J, Sieper J. Prediction of a major clinical response (BASDAI 50) to tumour necrosis factor alpha blockers in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* 2004;63:665–70.
 94. Rudwaleit M, Schwarzlose S, Hilgert ES, Listing J, Braun J, Sieper J. MRI in predicting a major clinical response to anti tumour necrosis factor treatment in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* 2008;67:1276–81.
 95. Toussiroit E. New treatment options and emerging drugs for axial spondyloarthritis: biological and targeted synthetic agents. *Expert Opin Pharmacother.* 2017;18:275–82.
 96. Cheung PP. Anti IL-17 in Axial Spondyloarthritis – where are we at? *Front Med (Lausanne).* 2017;4:1. doi: 10.3389/fmed.2017.00001.
 97. Iervolino S, Di Minno MN, Peluso R, Lofrano M, Russolillo A, Di Minno G i sur. Predictors of early minimal disease activity in patients with psoriatic arthritis treated with tumor necrosis factor- α blockers. *J Rheumatol.* 2012;39:568–73.
 98. Gremese E, Bernardi S, Bonazza S, Nowik M, Peluso G, Masara A i sur. Body weight, gender and response to TNF-alpha blockers in axial spondyloarthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2014;53(5):875–81.
 99. Di Minno MN, Peluso R, Iervolino S, Lupoli R, Russolillo A, Scarpa R i sur. Obesity and the prediction of minimal disease activity: a prospective study in psoriatic arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2013;65(1):141–7.
 100. Di Minno MN, Peluso R, Iervolino S. Weight loss and achievement of minimal disease activity in patients with psoriatic arthritis starting treatment with tumour necrosis factor alpha blockers. *Ann Rheum Dis.* 2014;73:1157–62.
 101. Eder L, Thavaneswaran A, Chandran V, Cook RJ, Gladman DD. Obesity is associated with a lower probability of achieving sustained minimal disease activity state among patients with psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2015;74:813–7.
 102. Micheroli R, Hebeisen M, Wildi LM, Exer P, Tamborrini G, Bernhard J i sur.; uime Rheumatologists of the Swiss Clinical Quality Management Program. Impact of obesity on the response to tumor necrosis factor inhibitors in axial spondyloarthritis. *Arthritis Res Ther.* 2017;19(1):164.
 103. Clowse ME, Förger F, Hwang C, Thorp J, Dolhain RJ, van Tubergen A i sur. Minimal to no transfer of certolizumab pegol into breast milk: results from CRADLE, a prospective post-marketing, multicentre, pharmacokinetic study. *Ann Rheum Dis.* 2017;76(11):1890–6.
 104. Mariette X, Förger F, Abraham B, Flynn AD, Moltó A, Flipo RM i sur. Lack of placental transfer of certolizumab pegol during pregnancy: results from CRIB, a prospective, postmarketing, pharmacokinetic study. *Ann Rheum Dis.* 2018;77(2):228–233. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-212196. Epub 2017 Oct 13.
 105. Paine A, Ritchlin CT. Targeting the interleukin-23/17 axis in axial spondyloarthritis. *Curr Opin Rheumatol.* 2016;28:359–67.
 106. Hreggvidsdottir HS, Noordenbos T, Baeten DL. Inflammatory pathways in spondyloarthritis. *Mol Immunol.* 2014;57:28–37.
 107. Baeten D, Sieper J, Braun J, Baraliakos X, Dougados M, Emery P i sur. Secukinumab, an interleukin-17A inhibitor in ankylosing spondylitis. *N Engl J Med.* 2015;373:2534–48.

108. Emery P, Baeten D, Deodhar A, Wei A, Geusens P, Talloczy Z i sur. Secukinumab improves physical function and quality of life in patients with active ankylosing spondylitis: 2 year data from MEASURE 1, a phase 3 randomised trial [abstract]. *Ann Rheum Dis.* 2016;75(Suppl 2):818.
109. Braun J, Baraliakos X, Deodhar A, Baeten D, Sieper J, Emery P i sur. Effect of secukinumab, an interleukin-17A inhibitor, on spinal radiographic changes through 2 years in patients with active ankylosing spondylitis: results of the phase 3 study, MEASURE 1. *Ann Rheum Dis.* 2016;75(Suppl 2):52.
110. Mease PJ, McInnes IB, Kirkham B, Kavanaugh A, Rahman P, van der Heijde D i sur. Secukinumab inhibition of interleukin-17A in patients with psoriatic arthritis. *N Engl J Med.* 2015;373:1329–39.
111. Kapoor N, Kammuller M, Kolattukudy PE. No reactivation of dormant *Mycobacterium tuberculosis* in human in vitro granuloma model after anti-IL-17A treatment, in contrast to anti-TNF treatment [abstract]. *Ann Rheum Dis.* 2016;75 (Suppl 2):434.
112. Hueber W, Sands BE, Lewitzky S, Vandemeulebroecke M, Reinisch W, Higgins PD i sur. Secukinumab, a human anti-IL17A monoclonal antibody, for moderate to severe Crohn's disease: unexpected results of a randomized, double-blind placebo controlled trial. *Gut.* 2012;61:1963–700.
113. Schrieber S, Sands BE, Deodhar A, Baeten D, Huang J, Gandhi K i sur. No increased incidence of inflammatory bowel disease among secukinumab treated patients with moderate to severe psoriasis, psoriatic arthritis or ankylosing spondylitis: data from 14 phase 2 and phase 3 clinical studies [abstract]. *Ann Rheum Dis.* 2016;75(Suppl 2):97.
114. Ritchlin C, Rahman P, Kavanaugh A, McInnes IB, Puig L, Li S i sur. PSUMMIT 2 Study Group. Efficacy and safety of the anti-IL-12/23 p40 monoclonal antibody, ustekinumab, in patients with active psoriatic arthritis despite conventional non-biological and biological anti-tumour necrosis factor therapy: 6-month and 1-year results of the phase 3, multicentre, double-blind, placebo-controlled, randomised PSUMMIT 2 trial. *Ann Rheum Dis.* 2014;73:990–9.
115. Kavanaugh A, Puig L, Gottlieb AB, Ritchlin C, You Y, Li S i sur. Efficacy and safety of ustekinumab in psoriatic arthritis patients with peripheral arthritis and physician-reported spondylitis: post-hoc analyses from two phase III, multicentre, double-blind, placebo-controlled studies (PSUMMIT-1/PSUMMIT-2). *Ann Rheum Dis.* 2016;75:1984–8.
116. McInnes IB, Kavanaugh A, Gottlieb AB, Puig L, Rahman P, Ritchlin C i sur. Efficacy and safety of ustekinumab in patients with active psoriatic arthritis: 1 year results of the phase 3, multicentre, double-blind, placebo-controlled PSUMMIT 1 trial. *Lancet.* 2013;382:780–9.
117. Poddubnyy D, Hermann KG, Callhoff J, Listing J, Sieper J. Ustekinumab for the treatment of patients with active ankylosing spondylitis: results of a 28-week, prospective, open-label, proof-of-concept study (TOPAS). *Ann Rheum Dis.* 2014; 73:817–23.
118. Park W, Hrycaj P, Jeka S, Kovalenko V, Lysenko G, Miranda P i sur. A randomised, double-blind, multicentre, parallel-group, prospective study comparing the pharmacokinetics, safety and efficacy of CT-P13 and innovator infliximab in patients with ankylosing spondylitis: the PLANETAS study. *Ann Rheum Dis.* 2013;72:1605–12.
119. Emery P, Vencovsky J, Sylwestrzak A, Leszczyrski P, Porawska P, Stasluk B i sur. A phase III randomized double-blind, parallel group study comparing SB4 with etanercept reference product in patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate therapy. *Ann Rheum Dis.* 2017;76:51–7.
120. GaBI Online – Generics and Biosimilars Initiative. EU guidelines for biosimilars [www.gabionline.net]. Mol, Belgium: Pro Pharma Communications International; [Updated 08 January 2016]. Dostupno na: www.gabionline.net/Guidelines/EU-guidelines-for-biosimilars. Pristupljeno: 16. svibnja 2017.
121. Keating GM. Apremilast: a review in psoriasis and psoriatic arthritis. *Drugs.* 2017;77:459–72.
122. Kavanaugh A, Mease PJ, Gomez-Reino JJ, Adebajo AO, Wollenhaupt J, Gladman DD i sur. Treatment of psoriatic arthritis in a phase 3 randomised, placebo-controlled trial with apremilast, an oral phosphodiesterase 4 inhibitor. *Ann Rheum Dis.* 2014;73:1020–6.
123. Schett G, Wollenhaupt J, Papp K, Joos R, Rodrigues JF, Vessey AR i sur. Oral apremilast in the treatment of active psoriatic arthritis: results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum.* 2012;64:3156–67.
124. Strand V, Schett G, Hu C, Stevens RM. Patient-reported Health-related Quality of Life with apremilast for psoriatic arthritis: a phase II, randomized, controlled study. *J Rheumatol.* 2013;40:1158–65.
125. Edwards CJ, Blanco FJ, Crowley J, Birbara CA, Jaworski J, Aelion J i sur. Apremilast, an oral phosphodiesterase 4 inhibitor, in patients with psoriatic arthritis and current skin involvement: a phase III, randomised, controlled trial (PALACE 3). *Ann Rheum Dis.* 2016;75:1065–73.
126. Pathan E, Abraham S, Van Rossen E, Withrington R, Keat A, Charles PJ i sur. Efficacy and safety of apremilast, an oral phosphodiesterase 4 inhibitor, in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* 2013;72:1475–80.
127. Acosta Felquer ML, Coates LC, Soriano ER, Ranza R, Espinoza LR, Helliwell PS i sur. Drug therapies for peripheral joint disease in psoriatic arthritis: a systematic review. *J Rheumatol.* 2014;41:2277–85.
128. Kristensen LE, Gulfe A, Saxne T, Geborek P. Efficacy and tolerability of anti-tumour necrosis factor therapy in psoriatic arthritis patients: results from the South Swedish Arthritis Treatment Group register. *Ann Rheum Dis.* 2008;67:364–9.
129. Fagerli KM, Lie E, van der Heijde D, Heiberg MS, Lexberg AS, Rodevand E i sur. The role of methotrexate co-medication in TNF-inhibitor treatment in patients with psoriatic arthritis: results from 440 patients included in the NOR-DMARD study. *Ann Rheum Dis.* 2014;73:132–7.
130. Garces S, Demengeot J, Benito-Garcia E. The immunogenicity of anti-TNF therapy in immune-mediated inflammatory diseases; a systematic review of the literature with a meta-analysis. *Ann Rheum Dis.* 2013;72:1947–55.
131. De Vries MK, Wolbink GJ, Stapel SO, de Groot ER, Dijkmans BA, Aarden LA i sur. Inefficacy of infliximab in ankylosing spondylitis is correlated with antibody formation. *Ann Rheum Dis.* 2007;66:133–4.
132. De Vries MK, Brouwer E, van der Horst-Bruinsma IE, Sporenberg A, van Denderen JC, Jamnitski A i sur. Decreased clinical response to adalimumab in ankylosing spondylitis is associated with antibody formation. *Ann Rheum Dis.* 2009; 68:1787–8.
133. Plasencia C, Pascual-Salcedo D, Nuño L, Bonilla G, Villalba A, Peiteado D i sur. Influence of immunogenicity of the efficacy of longterm treatment of spondyloarthritis with infliximab. *Ann Rheum Dis.* 2012;71:1955–60.

134. De Vries MK, van der Horst-Bruinsma IE, Nurmohamed MT i sur. Immunogenicity does not influence treatment with etanercept in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* 2009;68:531–5.
135. Pérez-Guijo VC, Cravo AR, Castro Mdel C, Font P, Muñoz-Gomariz E, Collantes-Estevez E. Increased efficacy of infliximab associated with methotrexate in ankylosing spondylitis. *Joint Bone Spine.* 2007;74:254–8.
136. Mulleman D, Lauferon F, Wendling D, Ternant D, Ducourau E, Paintaud G i sur. Infliximab in ankylosing spondylitis: alone or in combination with methotrexate? A pharmacokinetic comparative study. *Arthritis Res Ther.* 2011;13:R82.
137. Ternant D, Mulleman D, Lauferon F, Vignault C, Ducourau E, Wendling D i sur. Influence of methotrexate on infliximab pharmacokinetics and pharmacodynamics in ankylosing spondylitis. *Br J Clin Pharmacol.* 2012;73:55–65.
138. Glinborg B, Ostergaard M, Krogh NS, Dreyer L, Kristensen HL, Hetland ML. Predictors of treatment response and drug continuation in 842 patients with ankylosing spondylitis treated with anti-tumour necrosis factor: results from 8 years' surveillance in the Danish nationwide DANBIO registry. *Ann Rheum Dis.* 2010;69:2002–8.
139. Heiberg MS, Koldingsnes W, Mikkelsen K, Rodenvand E, Kaufmann C, Mowinckel P i sur. The comparative one-year performance of anti-tumour necrosis factor alpha drug in patients with rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis and ankylosing spondylitis: results from a longitudinal, observational, multicenter study. *Arthritis Rheum.* 2008;59:234–40.
140. Kristensen LE, Karlsson JA, Englund M, Petersson IF, Saxne T, Geborek P. Presence of peripheral arthritis and male sex predicting continuation of anti-tumor necrosis factor therapy in ankylosing spondylitis: an observational prospective cohort study from the South Swedish Arthritis Treatment Group Register. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2010;62:1362–9.
141. Lie E, Kristensen LE, Forsblad-d'Elia H, Zverkova-Sandström T, Askling J, Jacobsson LT; the ARTIS Study Group. The effect of comedication with conventional synthetic disease modifying antirheumatic drugs on TNF inhibitor drug survival in patients with ankylosing spondylitis and undifferentiated spondyloarthritis: results from a nationwide prospective study. *Ann Rheum Dis.* 2015;0:1–9. Doi:10.1136/annrheumdis-2014-206616.
142. Cantini F, Niccoli L, Nannini C, Cassarà E, Kaloudi O, Giulio Favalli E i sur.; Italian board for the Tailored Biologic therapy (ITABIO). Tailored first-line biologic therapy in patients with rheumatoid arthritis, spondyloarthritis, and psoriatic arthritis. *Semin Arthritis Rheum.* 2016;45(5):519–32. doi: 10.1016/j.semarthrit.2015.10.001. Epub 2015 Oct 22.
143. Plasencia C, Pascual-Salcedo D, García-Carazo S, Lojo L, Nuño L, Villalba A i sur. The immunogenicity to the first anti-TNF therapy determines the outcome of switching to a second anti-TNF therapy in spondyloarthritis patients. *Arthritis Res Ther.* 2013;15(4):R79. doi: 10.1186/ar4258.
144. Arstikyte I, Kapleryte G, Butrimiene I, Venalis A. Influence of Immunogenicity on the Efficacy of Long-Term Treatment with TNF α Blockers in Rheumatoid Arthritis and Spondyloarthritis Patients. *Biomed Res Int.* 2015;2015:604872. doi: 10.1155/2015/604872. Epub 2015 Apr 27.
145. Strand V, Balsa A, Al-Saleh J, Barile-Fabris L, Horiuchi T, Takeuchi T i sur. Immunogenicity of Biologics in Chronic Inflammatory Diseases: A Systematic Review. *BioDrugs.* 2017;31(4):299–316. doi: 10.1007/s40259-017-0231-8.
146. Hiltunen J, Parmanne P, Sokka-Isler T, Lamberg T, Kaipiainen-Seppanen O, Isomaki P i sur. Drug trough levels and anti-drug antibodies in nonselected ankylosing spondylitis patients using self-injected anti-TNF drugs. *Ann Rheum Arthritis.* 2017;76 (Suppl 2):61. (OP0024).
147. Lie E, van der Heijde D, Uhlig T, Mikkelsen K, Rødevand E, Koldingsnes W i sur. Effectiveness of switching between TNF inhibitors in ankylosing spondylitis: data from the NOR-DMARD register. *Ann Rheum Dis.* 2011;70:157–63.
148. Fagerli KM, Lie E, van der Heijde D, Heiberg MS, Kalstad S, Rødevand E i sur. Switching between TNF inhibitors in psoriatic arthritis: data from the NOR-DMARD study. *Ann Rheum Dis.* 2013;72:1840–4.
149. McInnes IB, Sieper J, Braun J, Emery P, van der Heijde D, Isaacs JD i sur. Efficacy and safety of secukinumab, a fully human anti-interleukin-17A monoclonal antibody, in patients with moderate-to-severe psoriatic arthritis: a 24-week, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase II proof-of-concept trial. *Ann Rheum Dis.* 2014;73:349–56.
150. McInnes IB, Mease PJ, Kirkham B, Kavanaugh A, Ritchlin CT, Rahman P i sur. Secukinumab, a human anti-interleukin-17A monoclonal antibody, in patients with psoriatic arthritis (FUTURE 2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2015;386:1137–46.
151. Cantini F, Niccoli L, Nannini C, Cassarà E, Kaloudi O, Giulio Favalli E i sur. Second-line biologic therapy optimization in rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, and ankylosing spondylitis. *Semin Arthritis Rheum.* 2017;47(2):183–192. doi: 10.1016/j.semarthrit.2017.03.008. Epub 2017 Mar 22.
152. Yates M, Hamilton LE, Elender F, Dean L, Doll H, MacGregor AJ i sur. Is etanercept 25 mg once weekly as effective as 50 mg at maintaining response in patients with ankylosing spondylitis? A randomized control trial. *J Rheumatol.* 2015;42:1177–85.
153. Cantini F, Niccoli L, Cassarà E, Kaloudi O, Nannini C. Duration of remission after halving of the etanercept dose in patients with ankylosing spondylitis: a randomized, prospective, long-term, follow-up study. *Biologics.* 2013;7:1–6.
154. Janta I, Martínez-Estupiñán L, Valor L, Montoro M, Baniandres Rodriguez O, Hernández Aragüés I i sur. Comparison between full and tapered dosages of biologic therapies in psoriatic arthritis patients: clinical and ultrasound assessment. *Clin Rheumatol.* 2015;34:935–42.
155. Song IH, Althoff CE, Haibel H, Hermann KG, Poddubnyy D, Listing J i sur. Frequency and duration of drug-free remission after 1 year of treatment with etanercept versus sulfasalazine in early axial spondyloarthritis: 2 year data of the ESTHER trial. *Ann Rheum Dis.* 2012;71:1212–5.
156. Haibel H, Heldmann F, Braun J, Listing J, Kupper H, Sieper J. Long-term efficacy of adalimumab after drug withdrawal and retreatment in patients with active non-radiographically evident axial spondyloarthritis who experience a flare. *Arthritis Rheum.* 2013;65:2211–3.
157. Moverley A, Coates L, Marzo-Ortega H, Waxman R, Torgerson D, Cocks K i sur. A feasibility study for a randomised controlled trial of treatment withdrawal in psoriatic arthritis (REMOVAL of treatment for patients in REMission in psoriatic Arthritis (RETREAT(F))). *Clin Rheumatol.* 2015;34:1407–12.
158. Araujo EG, Finzel S, Englbrecht M, Schreiber DA, Faustini F, Hueber A i sur. High incidence of disease recurrence after discontinuation of disease-modifying antirheumatic drug treatment in patients with psoriatic arthritis in remission. *Ann Rheum Dis.* 2015;74:655–60.

UTJECAJ PREHRANE I STILA ŽIVOTA TE DRUGIH OKOLIŠNIH ČIMBENIKA NA POJAVNOST REUMATOIDNOG ARTRITISA

EFFECTS OF DIET, LIFESTYLE, AND OTHER ENVIRONMENTAL FACTORS ON THE INCIDENCE OF RHEUMATOID ARTHRITIS

Nadica Laktašić-Žerjavić¹, Dragica Soldo-Jureša², Porin Perić¹, Simeon Grazio³, Branimir Anić⁴

¹Medicinski fakultet, Sveučilište u Zagrebu, Klinika za reumatske bolesti i rehabilitaciju
Medicinskog fakulteta u Zagrebu, Klinički bolnički centar Zagreb, Zagreb, Hrvatska

²Medicinski fakultet, Sveučilište u Zagrebu, Sveučilišna klinika za dijabetes, endokrinologiju
i bolesti metabolizma Vuk Vrhovac, Klinička bolnica Merkur, Zagreb, Hrvatska

³Medicinski fakultet, Sveučilište u Zagrebu, Klinika za reumatologiju, fizikalnu medicinu i rehabilitaciju
Medicinskog fakulteta u Zagrebu, Klinički bolnički centar Sestre milosrdnice, Zagreb, Hrvatska

⁴Medicinski fakultet, Sveučilište u Zagrebu, Zavod za kliničku imunologiju i reumatologiju,
Klinika za unutarnje bolesti Medicinskog fakulteta u Zagrebu, Klinički bolnički centar Zagreb, Zagreb, Hrvatska

Adresa autora za dopisivanje/Corresponding author:

Doc. dr. sc. Nadica Laktašić-Žerjavić, dr. med.

Klinika za reumatske bolesti i rehabilitaciju Medicinskog fakulteta u Zagrebu

Klinički bolnički centar Zagreb

Kišpatićeva 12

10000 Zagreb

Hrvatska

Mob.: +385-91-5606957

E-mail: nadica_laktasic@yahoo.com

Primljeno/Received: 23. 1. 2017.

Prihvaćeno/Accepted: 9. 6. 2017.

SAŽETAK

Suočeni s dijagnozom kronične bolesti kao što je reumatoidni artritis (RA), bolesnici često razmišljaju o tome jesu li svojim dotadašnjim načinom života sami pridonijeli pojavi bolesti i što mogu učiniti da bi se izliječili. Pred javnozdravstvene sustave također se postavlja pitanje utvrđivanja okolišnih čimbenika rizika od razvoja RA te provođenja javnozdravstvenih mjera radi modificiranja tih rizičnih čimbenika, sniženja incidencije, a time i prevalencije RA kao kronične bolesti. Novije spoznaje o etiopatogenezi RA upućuju na moguće ekstrastinovijsko podrijetlo autoprotutijela pod utjecajem okolišnih čimbenika. U ovome preglednom članku razmatrani su mogući okolišni čimbenici rizika od razvoja RA kao što su pušenje, kronične infekcije, disbioza mikrobioma pluća, gingive i crijeva, prehrana, status vitamina D, konzumiranje alkohola i kave, fizička aktivnost, debljina, kronični psihološki stres i socioekonomski status.

KLJUČNE RIJEČI: Reumatoidni artritis – etiologija, imunologija, mikrobiologija; Autoprotutijela – imunologija; Citrulin – imunologija; Ciklički peptidi – imunologija; Disbioza – imunologija, mikrobiologija; Mikrobiom – imunologija; Gastrointestinalni mikrobiom – genetika, imunologija; Periodontitis – imunologija, mikrobiologija; Bronhiektazije – imunologija; Konzumacija alkohola – štetni učinci; Pušenje – štetni učinci; Pretilost – komplikacije; Prehrana; tjelesna aktivnost; Stil života

ABSTRACT

Faced with the diagnosis of a chronic disease such as rheumatoid arthritis (RA), patients often wonder whether they themselves have contributed to the development of the disease with their lifestyle and what lifestyle modifications

are effective in order to cure the disease. On the other hand, it is important for the public health system to determine the environmental risk factors for the development of RA and to implement specific public health measures aimed at modifying those risk factors, in order to reduce the incidence and, consequently, the prevalence of RA as a chronic disease. New insights into the etiopathogenesis of RA suggest the possibility of an initial autoantibody disease origin from the extrasynovial tissue, a pathogenic process which seems to be affected by environmental risk factors. In this review we discuss the possible environmental risk factors important for the development of RA, such as cigarette smoking, chronic infections, lung, gingival, and gut dysbiosis, nutrition, vitamin D status, alcohol and coffee consumption, physical activity, obesity, chronic psychological stress, and socioeconomic status.

KEYWORDS: Arthritis, rheumatoid – etiology, immunology, microbiology; Autoantibodies – immunology; Citrulline – immunology; Peptides, cyclic – immunology; Dysbiosis – immunology, microbiology; Microbiota – immunology; Gastrointestinal microbiome – genetics, immunology; Periodontitis – immunology, microbiology; Bronchiectasis – immunology; Alcohol drinking – adverse effects; Smoking – adverse effects; Obesity – complications; Diet; Exercise; Life style

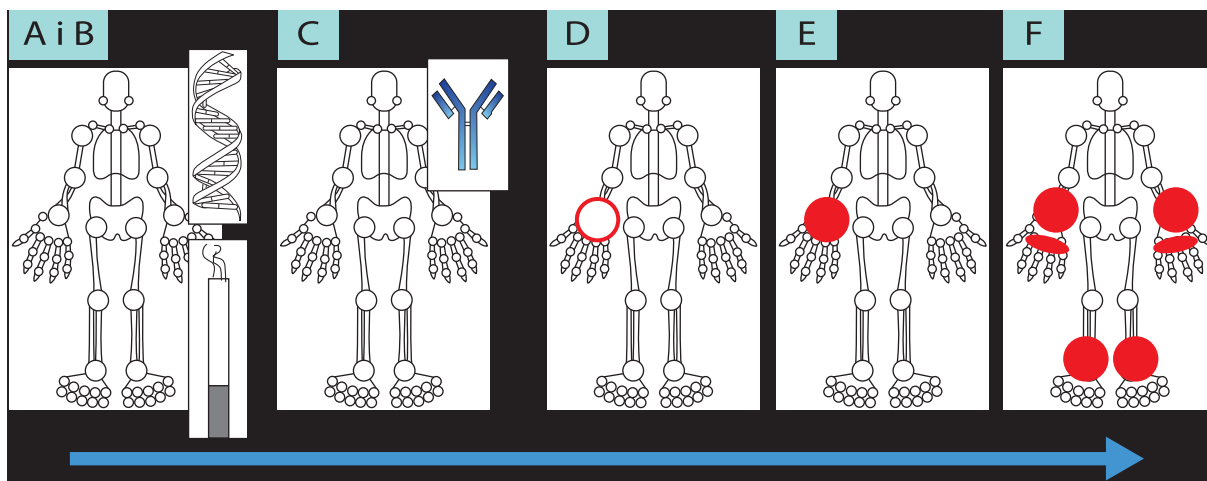
Uvod

Reumatoidni artritis (RA) kronična je autoimunska upalna reumatska bolest koju karakterizira sinovitis s posljedičnom destrukcijom hrskavice i zglobova, što dovodi do invaliditeta. Bolest se razvija postupno. Autoimunosni poremećaj nastaje tiho, prije kliničkog očitovanja bolesti. Taj proces razvoja bolesti može se podijeliti u nekoliko faza (slika 1.) i teče od osobe pod rizikom (bilo zbog genetske predispozicije i/ili utjecaja okolišnih rizičnih čimbenika), preko pojave sustavne autoimunosti (razvoja autoprotutijela), do pojave prvih simptoma bolesti u smislu boli u zglobovima, nekласificiranog artritisa i, na kraju, razvoja pune kliničke slike RA (1). Na tom putu RA pojedine faze razvoja bolesti mogu biti preskočene, a rizični čimbenici važni za prelazak iz jedne u drugu fazu mogu se razlikovati. Čini se da su okolišni čimbenici važniji za razvoj autoprotutijela (reumatoidni faktor – RF; protutijela na citrulinirane proteine – ACPA) i sustavne autoimunosti, dok je genetska predispozicija, tj. prisutnost alela zajedničkog epitopa (engl. *shared epitope* – ShEp) važnija za razvoj klinički manifestne bolesti u osoba s pozitivnim autoprotutijelima (2, 3). Aleli gena HLA-DRB1 0101, 0102, 0401, 0404, 0405 i 1001 klasificiraju se kao aleli ShEp-a, a povezuju se s povišenim rizikom od RA, težim tijekom i lošijim ishodom bolesti (2, 3).

Prisutnost protutijela na citrulinirane proteine definira klinički fenotip RA koji se naziva ACPA-pozitivni RA. Citruliniranje je konverzija aminokiseline arginina u aminokiselinu citrulin koja nije jedna od 20 standardnih aminokiselina kodiranih genetskim DNK-kodom. To znači da je citruliniranje posttranslacijski proces kataliziran porodicom enzima nazvanih peptidil-arginin deaminaze (PAD-enzimi), a potencijalno dovodi do promjene strukture, funkcije i imunogeničnosti proteina te je važna u patogenezi RA (4). Zabilježena je statistički značajno manja učestalost pozitivnosti alela ShEp-a u ACPA-pozitivnih bolesnika s artralgijom u odnosu prema ACPA-pozitivnim bolesnicima s

ranim artritisom i razvijenim RA (frekvencija 58% : 80% i 58% : 92%; u obje usporedbe $p < 0,001$). Blizanci s ACPA-pozitivnim RA češće su nosioci alela ShEp-a nego zdravi ACPA-pozitivni blizanci (3). Također, ACPA-pozitivni bolesnici s artralgijom i negativnim ShEp-om imaju niži rizik od razvoja RA nego ACPA-pozitivni bolesnici s artralgijom i pozitivnim ShEp-om. Sve navedeno upućuje na to da ShEp-negativni bolesnici imaju niži rizik od razvoja ACPA-pozitivne artralgije u RA. Čini se da pozitivnost ShEp-a utječe i na viši titar protutijela ACPA u bolesnika s ACPA-pozitivnom artralgijom te time pridonosi razvoju RA (2).

Etiologija i patogeneza reumatoidnog artritisa nisu do kraja razjašnjene pa se ne može reći počinje li bolest u sinoviji, kao poznatome primarnom ciljnom tkivu u RA, ili negdje drugdje u tijelu. Zna se da autoimunosni proces u RA počinje znatno prije (često i više godina prije) negoli nastupi klinički sinovitis (5, 6). Analiza uzoraka krvi u darivatelja krvi kod kojih se poslije razvio RA potvrdila je prisutnost protutijela ACPA i nekoliko godina prije početka bolesti (5, 6). Pozitivan nalaz izotipa IgG i IgA čvršće je povezan s povišenim rizikom od razvoja RA, dok je najveća učestalost pozitivnog nalaza izotipa IgM zabilježena u ranom RA (6, 7). Sinovija zdravih osoba s pozitivnim nalazom autoprotutijela (RF, ACPA) ne razlikuje se od sinovije zdravih osoba s negativnim nalazom autoprotutijela, odnosno pojavu specifičnih autoprotutijela ne prati istodobna pojava sinovitisa (8, 9). To pokazuje da sustavna autoimunost prethodi sinovitisu i pridonosi potvrdi hipoteze da je primarno mjesto stvaranja autoprotutijela smješteno ekstrasinovijalno, odnosno da humoralni imunosni odgovor prethodi sinovitisu. Sluznice koje su stalno izložene velikoj količini bakterija i njihovih gena (u prvom redu periodontalna sluznica, sluznica crijeva i respiratorna sluznica) smatraju se mogućim primarnim mjestom stvaranja specifičnih autoprotutijela u RA (10). Od trenutka kada smo rođeni ljudsko tijelo biva naseljeno kompleksnom i stalno promjenjivom zajednicom bakterija koja pomaže razvoju našeg



SLIKA 1. Pojedinaac može proći nekoliko faza od stanja punog zdravlja do razvijenoga reumatoidnog artritisa (prilagođeno prema referenciji 1.)

FIGURE 1. An individual may pass through several phases in the transition from health to the development of rheumatoid arthritis (modified according to reference No 1)

Faza A i B: osoba pod rizikom zbog genetske predispozicije i/ili okolišnih čimbenika.

Faza C: razvoj sustavne autoimunosti.

Faza D: prvi simptomi bolesti u obliku boli u zglobovima.

Faza E: pojava otekline zgloba i slike neklasificiranog artritisa.

Faza F: razvijeni reumatoidni artritis.

Pojedine faze razvoja bolesti mogu biti preskočene, osoba može perzistirati u određenoj fazi ili čak regresirati na prijašnju fazu razvoja bolesti.

Phase A and B: individuals at risk for RA with genetic risk factors and/or exposed to relevant environmental risk factors.

Phase C: development of systemic autoimmunity.

Phase D: joint pain without clinical arthritis.

Phase E: unclassified arthritis.

Phase F: developed RA.

Some individuals may skip phases, may halt at an intermediate phase or may even revert to an earlier phase.

imunostnog sustava i stvaranju esencijalnih nutrijenata. Mikrobiom je termin koji označava ukupnu bakterijsku zajednicu i njezine gene koji naseljavaju ljudsku kožu, usnu šupljinu, dišne puteve, gastrointestinalni trakt i genitourinarni trakt. Navedene bakterije i njihovi genomi klasificiraju se kao neutralni, simbiotski ili patogeni. Do danas je otkriven i katalogiziran gotovo cijeli ljudski mikrobiom i utvrđena je znatna individualna raznolikost bakterijskih zajednica na koju utječu prehrana, okoliš, izloženost mikrobima i geni domaćina, no veći dio te raznolikosti i dalje je nerazjašnjen (11, 12). Postavlja se pitanje možemo li promjenom okolišnih rizičnih čimbenika utjecati na promjenu mikrobioma, sniziti rizik od stvaranja specifičnih autoprotutijela i na taj način spriječiti razvoj RA.

Disbioza mikrobioma pluća i reumatoidni artritis

U novije vrijeme kronična infekcija pluća, tj. bronhiektazije kao model kronične infekcije pluća povezuju se s citruliniranjem proteina u plućima, indukcijom autoimunostnog odgovora, produkcijom autoprotutijela (RF i ACPA) te povišenim rizikom od RA (10, 13). Istraživanje pluća bolesnika s novootkrivenim, nelije-

čenim RA kompjutoriziranom tomografijom visoke rezolucije (HRCT) upozorilo je na povišenu prevalenciju supkliničkih deformacija dišnih putova prema tipu bronhiektazija, što potvrđuje tezu o ulozi bronhiektazija i promjene mikrobioma pluća (disbioza pluća), tj. kronične bakterijske infekcije u plućima u patogenezi i razvoju RA (13). Promjeni mikrobioma pluća, razvoju kronične infekcije i citruliniranju proteina u plućima pridonosi i pušenje (14). Predloženi mogući mehanizam indukcije RA u plućima bakterijskom infekcijom i pušenjem uključuje prvo indukciju stvaranja limfoidnog tkiva u bronhima (engl. *inducible bronchus-associated lymphoid tissue* – iBALT). Stvaranje iBALT-a može rezultirati lokalnom produkcijom autoprotutijela koja ulaskom u cirkulaciju dovode do razvoja sustavne autoimunosti i zatim sinovitisa (14).

Pušenje cigareta i reumatoidni artritis

Epidemiološke studije potvrdile su čvrstu povezanost pušenja i povišenog rizika od RA tako da se danas pušenje smatra najvažnijim okolišnim rizičnim čimbenikom za razvoj ponajprije ACPA/RF-pozitivnog RA. Rizik ovisi o težini pušenja te ostaje povišen i više godina nakon njegova prekida (15). Utvrđena je i znatna

interakcija pušenja i genetske predispozicije (prisutnost alela ShEp-a) na povišen rizik od ACPA-pozitivnog RA (16).

Pušači koji su nosioci obaju alela ShEp-a imaju 21 put viši rizik od RA u odnosu prema nepušačima koji nisu nosioci tih alela (16). Pušenje može inducirati citruliniranje i posljedično lokalno nakupljanje citruliniranih proteina u plućima (16). U bronhoalveolarnom lavatu pušača i bioptatu bronhalne sluznice pluća bilježi se veća aktivnost enzima PAD2 nego u nepušača, a povećana aktivnost enzima PAD2 prisutna je i u bolesnika s ranim RA (17, 18, 19). Bolesnici koji puše imaju veću aktivnost RA i slabiji odgovor na terapiju te viši kardiovaskularni rizik i češću intersticijsku bolest pluća u RA (20, 21, 22, 23).

Disbioza mikrobioma gingive, periodontalna bolest i reumatoidni artritis

Prema rezultatima opservacijskih studija, periodontalna bolest (PB) čvrsto je povezana s RA (24 – 27). PB je rezultat kronične infekcije, a posebno se povezuje s *Porphyromonas gingivalis* (*P. gingivalis*), gram-negativnom, anaerobnom, patogenom bakterijom. Prisutnost i količina *P. gingivalis* direktno su povezane s težinom PB-a, jer *P. gingivalis* sintetizira kolagenaze, no *P. gingivalis* sintetizira i enzim PAD te tako dovodi do citruliniranja proteina čime se objašnjava veza PB-a i povišenog rizika od RA. U ranom RA pri postavljanju dijagnoze, a prije započinjanja liječenja, u bolesnika su utvrđene disbioza (promijenjen mikrobiom) usne šupljine, odnosno infekcija *P. gingivalis* i velika učestalost umjerenog do teškog oblika PB-a (24). Gingivalna disbioza nije prisutna samo u ranom RA već i u bolesnika s dugotrajnim RA (24). Čvršća je povezanost PB-a i infekcije *P. gingivalis* s RF-pozitivnim i ACPA-pozitivnim RA, no nije jednoznačno utvrđeno da težina infekcije *P. gingivalis* korelira s visinom titra ACPA (24, 25, 27). Pojedine intervencijske studije upućuju na to da težina PB-a utječe na aktivnost RA, odnosno da liječenje PB-a može utjecati na brzinu sedimentacije eritrocita (SE) i C-reaktivnog proteina (CRP) te na aktivnost bolesti mjerenu indeksom DAS28 (engl. *Disease Activity Score*) (28, 29). Očekuju se rezultati nove intervencijske studije ESPERA (engl. *Experimental Study of Periodontitis and Rheumatoid Arthritis*) koja bi trebala potvrditi da liječenje PB-a utječe na aktivnost RA (30).

Disbioza mikrobioma crijeva i reumatoidni artritis

Najveća bakterijska zajednica nalazi se u našim crijevima, oko 1,5 kg bakterija i više od 3 milijuna bakterijskih gena koji više od 100 puta nadmašuju humani genom (11, 12, 31).

Dvije dominantne bakterijske porodice u humanim crijevima jesu *Firmicutes*, koje uključuju i klasu

Clostridia te *Bacteroidetes* (32). Animalni model upućuje na to da sustav HLA (engl. *Human leukocyte antigen*) utječe na individualnu bioraznolikost crijevnog mikrobioma (33). Prema tomu modelu prisutnost predisponirajućega gena DRB1*0401 za RA može dovesti do smanjenja omjera *Bacteroidetes* prema porodici *Firmicutes*, a ta genetski uvjetovana disbioza crijeva dovodi do tzv. artritogenih crijeva u kojima prevladava porodica *Firmicutes* (bakterije slične klostridijama). Nasuprot tomu, prisutnost zaštitnoga gena DRB1*0402 pozitivno utječe na mikrobiom crijeva, a povećana količina *Bifidobacterium* spp. dovodi do imunosne tolerancije. Ova teorija implicira da mikrobiom crijeva utječe na homeostazu crijevnog imunskog sustava potičući proinflamatorni (TH1/Th17) ili antiinflatarni (TH1/TH2) odgovor (33). Osim gena, čini se da na crijevni mikrobiom utječe prehrana, no treba naglasiti da će tek trebati do kraja razjasniti i dokazati utjecaj različitih režima prehrane i probiotika na modifikaciju crijevnog mikrobioma i razvoj upalnog artritisa.

Prehrana i reumatoidni artritis

Radi očuvanja zdravlja ljudi često mijenjaju prehranu, tj. gladuju, pridržavaju se specifičnih režima prehrane – dijeta, izbacuju pojedine namirnice ili dodaju druge namirnice i nutrijente. Suočeni s bolešću čine to radi smanjenja aktivnosti bolesti i, u konačnici, izlječenja. Dijeta se sve češće spominje kao čimbenik koji modificira rizik od RA, no većina je studija epidemiološki i/ili opservacijski temeljena na upitnicima o prehrani koje su ispunjavali sami ispitanici najčešće pri postavljanju dijagnoze. Malen je broj prospektivnih i intervencijskih studija, a rezultati su često oprečni te je stoga teško izvući čvrste zaključke. Danska prospektivna epidemiološka studija (57.053 ispitanika na kohorti Danskoga nacionalnog registra bolesnika uz prosječno praćenje od 5,3 godine) pokazala je da konzumiranje masne ribe snižava rizik od RA. Nasuprot tomu i suprotno očekivanjima, konzumiranje voća, mesa, maslinova ulja i kave, uzimanje vitamina A, E, C i D te minerala cinka, selena i željeza nije utjecalo na rizik od RA (34). Kineska studija (968 novodijagnosticiranih bolesnika s RA i 1037 zdravih kontrola koji su ispunili upitnik o prehrani tijekom posljednjih 5 godina) pokazala je da konzumiranje mliječnih proizvoda, citrusnog voća i gljiva snižava rizik od RA. Pozitivan trend sniženja rizika od RA pokazalo je konzumiranje riba i grahorica. Prema ovoj studiji, konzumiranje crvenog mesa i općenito povrća (isključen krumpir) nije mijenjalo rizik od RA, a konzumiranje krumpira taj je rizik povisivalo (možda se navedeno može objasniti činjenicom da krumpir nije dio tradicionalne kineske prehrane) (35). Rezultati većine studija ipak upućuju na protektivni učinak konzumiranja masne ribe bogate ome-

ga-3 masnim kiselinama, maslinova ulja, povrća i voća (posebno bogatog vitaminom C) te mliječnih proizvoda (36, 37, 38, 35, 39). Nema čvrstih dokaza da konzumiranje mesa povisuje rizik od razvoja RA, odnosno većina studija pokazuje neutralan učinak na rizik od RA (34, 35).

Kada je bolest već nastupila, rezultati manje intervencijske studije pokazuju da mediteranska dijeta može smanjiti aktivnost bolesti mjerenu indeksom DAS28, poboljšati funkcionalnu sposobnost mjerenu indeksom HAQ (engl. *Health Assessment Questionnaire*) te poboljšati osjećaj zdravlja mjerenu indeksom SF36 (engl. *Short Form 36 Questionnaire*), a nema jednoznačnih rezultata o utjecaju veganske i vegetarijanske dijeta na aktivnost bolesti (40, 41, 42). Unos mliječnih proizvoda koji su bogati kalcijem i proteinima važan je pri očuvanju mišićne i koštane mase u bolesnika s RA, a novije studije pokazuju da mliječni proizvodi nisu proinflamatorni te imaju brojne povoljne učinke na očuvanje zdravlja (43 – 47).

Zaključno, radi prevencije RA i smanjenja aktivnosti već razvijene bolesti može se preporučiti mediteranska prehrana koja uključuje konzumiranje ribe, maslinova ulja, povrća (ne i krumpira) i voća te mliječnih proizvoda.

Konzumiranje alkohola i reumatoidni artritis

Utvrđena je inverzna povezanost konzumiranja alkohola i rizika od RA. Konzumiranje alkohola uz pušenje i prisutnost alela ShEp-a najčvršće je povezan čimbenik s rizikom od RA, a može smanjiti učinak pušenja na povišen rizik od RA. Mehanizam je te povezanosti nerazjašnjen (mogući utjecaj na hormonski status, proinflamatorne citokine i humani mikrobiom), ovisan je o dozi unesenog alkohola i očituje se u sniženju rizika od ACPA-pozitivnog i ACPA-negativnog RA (48 – 50). Ovisnost doze alkohola i rizika od RA potvrdili su rezultati velikih skandinavskih studija (švedska EIRA i danska CACORA). Osobe s najvišom dozom konzumiranja alkohola (≥ 5 alkoholnih pića ili 80 g/tjedan etanola) imale su 40 – 50% niži rizik od razvoja RA u usporedbi s osobama koje su najmanje ili uopće nisu konzumirale alkohol ($< 0,5$ g/tjedan etanola) (48). Druga velika američka epidemiološka prospektivna studija na populaciji medicinskih sestara pokazala je da konzumiranje alkohola u dozi od 5,0 do 9,9 g/dan dovodi do 22%-tnog sniženja rizika od RA i do 31%-tnog sniženja rizika od seropozitivnog RA (49). Prema navedenim rezultatima, umjereno konzumiranje alkohola moglo bi se preporučiti u prevenciji RA, uvijek imajući na umu štetne učinke prekomjernog konzumiranja alkohola na zdravlje, koje je često povezano s pušenjem i lošim prehrambenim navikama.

Konzumiranje kofeina ili teina i reumatoidni artritis

Rezultati studija upozoravaju da konzumiranje kofeinizirane kave ne utječe na rizik od RA, dok su rezultati učinka konzumiranja čaja i dekofeinizirane kave na rizik od RA oprečni (51, 52). Pojedine studije upućuju na to da dekofeinizirana kava i čaj ne mijenjaju rizik od RA, dok druge studije pokazuju da konzumiranje dekofeinizirane kave može povisiti rizik od RA te da konzumiranje čaja može sniziti rizik od RA, uz čvršću povezanost s RF-pozitivnim oblikom bolesti (51, 52).

Vitamin D i reumatoidni artritis

Poznata je uloga vitamina D u brojnim funkcijama koje nisu uključene u homeostazu kalcija pa je tako poznata i njegova uloga u modulaciji prirođenog i stečenog imunskog odgovora (53). Limfociti T i B te stanice koje prezentiraju antigen (APC) imaju receptor za vitamin D (VDR) te enzim 1-alfa-hidroksilazu, što im omogućuje stvaranje aktivnog metabolita vitamina D, a sam aktivni vitamin D djeluje autokrano modulirajući funkciju imunskih stanica (54).

Nedostatak vitamina D prisutan je u autoimunskim bolestima pa tako i u bolesnika s RA (55). Rastuća je spoznaja o povezanosti nedostatka vitamina D s povišenim rizikom od razvoja RA i s većom aktivnosti bolesti (55, 56, 57). Prospektivna kohortna studija koja je uključila više od 29.000 ispitanica dobi od 55 do 69 godina pokazala je da je veći unos vitamina D povezan s 33% nižim rizikom od razvoja RA (RR 0,67; 95%-tni CI 0,44 – 1,00; p za trend = 0,05). Inverzna povezanost bila je očita i za vitamin D unesen hranom (RR 0,72; 95%-tni CI 0,46 – 1,14; p za trend = 0,16) i za vitamin D unesen suplementima (RR 0,66; 95%-tni CI 0,43 – 1,00; p za trend = 0,03) (57). Pojedine intervencijske studije pokazuju da nadoknada vitamina D u bolesnika s RA može utjecati na smanjenje aktivnosti bolesti, kao i na sniženje rizika od reaktivacije bolesti nakon postignute stabilne remisije (58, 59).

Tjelesna aktivnost i reumatoidni artritis

Tjelesna aktivnost utječe na sniženje rizika od razvoja RA, no da bi se taj utjecaj ostvario, ona mora biti redovita i određenog intenziteta (60). Velika švedska prospektivna studija u populaciji sredovječnih i starijih žena (30.000, mamografska kohorta) pokazala je da svakodnevna aerobna aktivnost provedena u slobodno vrijeme i duža od 20 minuta (hodanje i/ili vožnja biciklom, prosječno 40 – 60 min/dan) u kombinaciji s vježbanjem tijekom tjedna u trajanju od najmanje sat vremena snižava rizik od razvoja RA za 35% posto (RR 0,65; 95%-tni CI 0,43 – 0,96) (60). Rezultati iste studije upozoravaju na 27% povišen rizik od RA u tjelesno

neaktivnih ispitanika (60). Navedeno pridonosi rastućoj spoznaji o važnosti redovite aerobne tjelesne aktivnosti u prevenciji mnogih kroničnih bolesti uključujući i RA (61). Tjelesna aktivnost ne samo da snižava rizik od RA već i bolesnici koji su bili redovito tjelesno aktivni (aerobna aktivnost najmanje 30 minuta 3 – 5 puta na tjedan) prije nastupa RA imaju manju aktivnost bolesti mjerenu indeksom DAS28 i bolji funkcionalni status mjerenu indeksom HAQ (62). Na žalost, bolesnici s RA najčešće nisu tjelesno aktivni (više od 80% bolesnika), što je potvrdila velika multicentrična studija u kojoj je sudjelovalo više od 5000 bolesnika iz 21 zemlje. Rezultati studije pokazali su da je tjelesna neaktivnost povezana sa ženskim spolom, starijom dobi, nižom razinom obrazovanja, pretilošću, komorbiditetima, nižim funkcionalnim statusom, većom aktivnosti bolesti, boli i umorom (63). Suprotno neaktivnosti, tjelesna aktivnost u bolesnika s RA pozitivno utječe ne samo na aktivnost bolesti već i na bol, umor, funkcionalni status, mineralnu gustoću kosti, kardiovaskularni status i kvalitetu života (64). Sve navedeno upućuje na važnost promicanja redovite aerobne tjelesne aktivnosti u općoj populaciji javnozdravstvenim mjerama radi snižavanja rizika od RA i drugih kroničnih bolesti, kao i na važnost edukacije liječnika i bolesnika o višestruko pozitivnom učinku aerobne tjelesne aktivnosti u razvijenom RA.

Pretilost i reumatoidni artritis

Pretilost (indeks tjelesne mase – BMI ≥ 30 kg/m²; engl. *body mass index*) povezuje se s kroničnom sustavnom upalom niskog stupnja, a adipokini kao medijatori upale i imunskog odgovora sudjeluju u patofiziologiji upalnih reumatskih bolesti (65, 66). Rezultati studija koje su pokušale utvrditi je li pretilost čimbenik rizika od razvoja RA donekle se razlikuju. U danskoj studiji debljina je potvrđena kao čimbenik rizika samo za ACPA-negativni RA uz 3 puta viši rizik od ovoga serološkog tipa bolesti u pretilih u odnosu prema osobama normalne tjelesne težine (OR = 3,45; 95%-tni CI 1,73 – 6,87), dok nije utvrđen znatno povišen rizik od ACPA-pozitivnog RA (50). Američka retrospektivna studija na populaciji ispitanika Olmsteda u Minesoti upozorila je da nije važna samo tjelesna težina pri nastupu bolesti već i anamneza pretilosti, a povezanost pretilosti i RA bila je prisutna u oba serološka oblika bolesti, nešto čvršća u RF/ACPA-pozitivnih bolesnika i u osoba s nastupom bolesti do 60. godine života (67). Druga američka epidemiološka prospektivna studija na populaciji medicinskih sestara pokazala je također trend porasta rizika od RA u žena prekomjerne tjelesne težine i pretilih žena (HR 1,37; 95%-tni CI 0,95 – 1,98 i HR 1,37; 95%-tni CI 0,91 – 2,09; p za trend = 0,068), a ta je povezanost bila snažnija u žena kod kojih

je bolest nastupila do dobi od 55 godina i koje su bile pretile tijekom 10 godina (37% povišen rizik od RA u mlađoj dobi) (68). Metaanaliza 14 studija koje su istraživale povezanost pretilosti i RA potvrdila je povišen rizik od razvoja bolesti uz čvršću povezanost u žena nego u muškaraca (26% povišen rizik od RA u pretilih žena), a neovisno o spolu rizik od seronegativnog RA povišen je za čak 47% (69). Utvrđena povezanost BMI-ja i rizika od RA bila je linearna uz 13%-tno povišenje rizika za svakih 5 kg/m² porasta BMI-ja (69).

Kronični psihološki stres i reumatoidni artritis

Kronični psihološki stres u osoba izloženih dugotrajnom i neprimjerenome mentalnom, emocionalnom ili fizičkom naporu suprimira imunoprotektivne reakcije i/ili potiče patološki imunski odgovor (70). Kronični psihološki stres prepoznat je kao važan rizični čimbenik u patogenezi autoimunskih bolesti i RA (71 – 74). On utječe ne samo na pojavnost bolesti već i na njezinu težinu (73, 74).

Socioekonomski status i reumatoidni artritis

Niži socioekonomski status (SES) povezan je s višim rizikom od razvoja RA. Razina obrazovanja kao sastavnica SES-a inverzno je povezana s rizikom od RA, posebice od RF-pozitivnog RA (75, 76). Danska je studija pokazala da osobe s najdužim formalnim obrazovanjem imaju 2 puta niži rizik od RA u usporedbi s osobama najkraćega formalnog obrazovanja (OR = 0,43; 95%-tni CI 0,24 – 0,76, p trend = 0,001) (76). Osobe lošijeg SES-a također imaju veću aktivnost bolesti pri postavljanju dijagnoze RA (77). U toj populaciji bolesnika viša je i stopa smrtnosti (75).

Zaključak

Velik broj okolišnih čimbenika utječe na rizik od razvoja RA, a taj utjecaj ovisi o serološkom profilu bolesti, tj. različit je u njezinu ACPA-pozitivnom i ACPA-negativnom obliku, što upućuje na različitu etiopatogenezu ovih dvaju oblika RA. Činjenica da okolišni čimbenici mogu utjecati na rizik od razvoja bolesti upućuje na razmišljanje o implementaciji javnozdravstvenih mjera radi njihove modifikacije, kako bi se snizila incidencija, a time i prevalencija ponajprije RF i/ili ACPA-pozitivnog RA.

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. Raza K, Gerlag DM. Preclinical inflammatory rheumatic diseases: an overview and relevant nomenclature. *Rheum Dis Clin North Am.* 2014;40(4):569–80. doi:10.1016/j.rdc.2014.07.001.
2. Bos WH, Ursum J, de Vries N, Bartelds GM, Wolbink GJ, Nur-mohamed MT i sur. The role of the shared epitope in arthralgia with anti-cyclic citrullinated peptide antibodies (anti-CCP), and its effect on anti-CCP levels. *Ann Rheum Dis.* 2008;67(9):1347–50. doi: 10.1136/ard.2008.089953.
3. Hensvold AH, Magnusson PK, Joshua V, Hansson M, Israelsson L, Ferreira R i sur. Environmental and genetic factors in the development of anticitrullinated protein antibodies (ACPAs) and ACPA-positive rheumatoid arthritis: an epidemiological investigation in twins. *Ann Rheum Dis.* 2015;74(2):375–80. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203947.
4. Wegner N, Lundberg K, Kinloch A, Fisher B, Malmström V, Feldmann M i sur. Autoimmunity to specific citrullinated proteins gives the first clues to the etiology of rheumatoid arthritis. *Immunol Rev.* 2010;233(1):34–54. doi: 10.1111/j.0105-2896.2009.00850.x.
5. Nielen MM, van Schaardenburg D, Reesink HW, van de Stadt RJ, van der Horst-Bruinsma IE, de Koning MH i sur. Specific autoantibodies precede the symptoms of rheumatoid arthritis: a study of serial measurements in blood donors. *Arthritis Rheum.* 2004;50(2):380–6.
6. Kokkonen H, Mullazehi M, Berglin E, Hallmans G, Wadell G, Rönnelid J i sur. Antibodies of IgG, IgA and IgM isotypes against cyclic citrullinated peptide precede the development of rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther.* 2011;13(1):R13. doi: 10.1186/ar3237.
7. Lakos G, Soós L, Fekete A, Szabó Z, Zeher M, Horváth IF i sur. Anti-cyclic citrullinated peptide antibody isotypes in rheumatoid arthritis: association with disease duration, rheumatoid factor production and the presence of shared epitope. *Clin Exp Rheumatol.* 2008;26(2):253–60.
8. van de Sande MG, de Hair MJ, van der Leij C, Klarenbeek PL, Bos WH, Smith MD i sur. Different stages of rheumatoid arthritis: features of the synovium in the preclinical phase. *Ann Rheum Dis.* 2011;70(5):772–7. doi: 10.1136/ard.2010.139527.
9. de Hair MJ, van de Sande MG, Ramwadhoebe TH, Hansson M, Landewé R, van der Leij C i sur. Features of the synovium of individuals at risk of developing rheumatoid arthritis: implications for understanding preclinical rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheumatol.* 2014;66(3):513–22. doi: 10.1002/art.38273.
10. Brusca SB, Abramson SB, Scher JU. Microbiome and mucosal inflammation as extra-articular triggers for rheumatoid arthritis and autoimmunity. *Curr Opin Rheumatol.* 2014;26(1):101–7. doi: 10.1097/BOR.0000000000000008.
11. Human Microbiome Project Consortium. Structure, function and diversity of the healthy human microbiome. *Nature.* 2012;486(7402):207–14. doi: 10.1038/nature11234.
12. Qin J, Li R, Raes J, Arumugam M, Burgdorf KS, Manichanh C i sur. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. *Nature.* 2010;464(7285):59–65. doi: 10.1038/nature08821.
13. Quirke AM, Perry E, Cartwright A, Kelly C, De Soyza A, Eggleston P i sur. Bronchiectasis is a Model for Chronic Bacterial Infection Inducing Autoimmunity in Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheumatol.* 2015;67(9):2335–42. doi: 10.1002/art.39226.
14. Demoruelle MK, Solomon JJ, Fischer A, Deane KD. The lung may play a role in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Int J Clin Rheumatol.* 2014;9(3):295–309.
15. Chang K, Yang SM, Kim SH, Han KH, Park SJ, Shin JI. Smoking and rheumatoid arthritis. *Int J Mol Sci.* 2014;15(12):22279–95. doi: 10.3390/ijms15122279.
16. Klareskog L, Stolt P, Lundberg K, Källberg H, Bengtsson C, Grunewald J i sur. A new model for an etiology of rheumatoid arthritis: smoking may trigger HLA-DR (shared epitope)-restricted immune reactions to autoantigens modified by citrullination. *Arthritis Rheum.* 2006;54(1):38–46.
17. Makrygiannakis D, Hermansson M, Ulfgrén AK, Nicholas AP, Zendman AJ, Eklund A, Grunewald J i sur. Smoking increases peptidylarginine deiminase 2 enzyme expression in human lungs and increases citrullination in BAL cells. *Ann Rheum Dis.* 2008;67(10):1488–92. doi: 10.1136/ard.2007.075192.
18. Damgaard D, Friberg Bruun Nielsen M, Quisgaard Gaunsaek M, Palarasah Y, Svane-Knudsen V, Nielsen CH. Smoking is associated with increased levels of extracellular peptidylarginine deiminase 2 (PAD2) in the lungs. *Clin Exp Rheumatol.* 2015;33(3):405–8.
19. Reynisdottir G, Olsen H, Joshua V, Engström M, Forsslund H, Karimi R i sur. Signs of immune activation and local inflammation are present in the bronchial tissue of patients with untreated early rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2016;75(9):1722–7. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-208216.
20. Sokolove J, Wagner CA, Lahey LJ, Sayles H, Duryee MJ, Reimold AM i sur. Increased inflammation and disease activity among current cigarette smokers with rheumatoid arthritis: a cross-sectional analysis of US veterans. *Rheumatology (Oxford).* 2016;55(11):1969–1977.
21. Matthey DL, Brownfield A, Dawes PT. Relationship between pack-year history of smoking and response to tumor necrosis factor antagonists in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2009;36(6):1180–7. doi: 10.3899/jrheum.081096.
22. Zegkos T, Kitas G, Dimitroulas T. Cardiovascular risk in rheumatoid arthritis: assessment, management and next steps. *Ther Adv Musculoskelet Dis.* 2016;8(3):86–101. doi: 10.1177/1759720X16643340.
23. Shaw M, Collins BF, Ho LA, Raghu G. Rheumatoid arthritis-associated lung disease. *Eur Respir Rev.* 2015;24(135):1–16. doi: 10.1183/09059180.00008014.
24. Scher JU, Ubeda C, Equinda M, Khanin R, Buischi Y, Viale A i sur. Periodontal disease and the oral microbiota in new-onset rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2012;64(10):3083–94. doi: 10.1002/art.34539.
25. Mikuls TR, Payne JB, Yu F, Thiele GM, Reynolds RJ, Cannon GW i sur. Periodontitis and *Porphyromonas gingivalis* in Patients with Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheumatol.* 2014;66(5):1090–100. doi: 10.1002/art.38348.
26. Mercado FB, Marshall RI, Bartold PM. Inter-relationships between rheumatoid arthritis and periodontal disease. A review. *J Clin Periodontol.* 2003;30(9):761–72.
27. Kharlamova N, Jiang X, Sherina N, Potempa B, Israelsson L, Quirke AM i sur. Antibodies to *Porphyromonas gingivalis* Indicate Interaction Between Oral Infection, Smoking, and Risk Genes in Rheumatoid Arthritis Etiology. *Arthritis Rheumatol.* 2016;68(3):604–13. doi: 10.1002/art.39491.
28. Ortiz P, Bissada NF, Palomo L, Han YW, Al-Zahrani MS, Panneerselvam A i sur. Periodontal therapy reduces the severity of active rheumatoid arthritis in patients treated with or without

- tumor necrosis factor inhibitors. *J Periodontol.* 2009;80: 535–40.
29. Al-Katma MK, Bissada NF, Bordeaux JM, Sue J, Askari AD. Control of periodontal infection reduces the severity of active rheumatoid arthritis. *J Clin Rheumatol.* 2007;13:134–7.
 30. Monsarrat P, Vergnes JN, Cantagrel A, Algans N, Cousty S, Kéroun P i sur. Effect of periodontal treatment on the clinical parameters of patients with rheumatoid arthritis: study protocol of the randomized, controlled ESPERA trial. *Trials.* 2013;14:253. doi: 10.1186/1745-6215-14-253.
 31. Scher JU, Abramson SB. The microbiome and rheumatoid arthritis. *Nat Rev Rheumatol.* 2011;7(10):569–78. doi: 10.1038/nrrheum.2011.121.
 32. Arumugam M, Raes J, Pelletier E, Le Paslier D, Yamada T, Mende DR i sur. Enterotypes of the human gut microbiome. *Nature.* 2011;473(7346):174–80.
 33. Gomez A, Luckey D, Yeoman CJ, Marietta EV, Berg Miller ME, Murray JA i sur. Loss of sex and age driven differences in the gut microbiome characterize arthritis-susceptible 0401 mice but not arthritis-resistant 0402 mice. *PLoS One.* 2012;7(4): e36095. doi: 10.1371/journal.pone.0036095.
 34. Pedersen M, Stripp C, Klarlund M, Olsen SF, Tjønneland AM, Frisch M. Diet and risk of rheumatoid arthritis in a prospective cohort. *J Rheumatol.* 2005;32(7):1249–52.
 35. He J, Wang Y, Feng M, Zhang X, Jin YB, Li X i sur. Dietary intake and risk of rheumatoid arthritis – a cross section multi-center study. *Clin Rheumatol.* 2016;35(12):2901–8.
 36. Shapiro JA, Koepsell TD, Voigt LF, Dugowson CE, Kestin M, Nelson JL. Diet and rheumatoid arthritis in women: a possible protective effect of fish consumption. *Epidemiology.* 1996;7(3): 256–63.
 37. Di Giuseppe D, Wallin A, Bottai M, Askling J, Wolk A. Long-term intake of dietary long-chain n-3 polyunsaturated fatty acids and risk of rheumatoid arthritis: a prospective cohort study of women. *Ann Rheum Dis.* 2014;73(11):1949–53. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-2.
 38. Linos A, Kaklamanis E, Kontomerkos A, Koumantaki Y, Gazi S, Vaiopoulos G i sur. The effect of olive oil and fish consumption on rheumatoid arthritis – a case control study. *Scand J Rheumatol.* 1991;20(6):419–26.
 39. Pattison DJ, Symmons DP, Young A. Does diet have a role in the aetiology of rheumatoid arthritis? *Proc Nutr Soc.* 2004;63(1):137–43.
 40. Sköldstam L, Hagfors L, Johansson G. An experimental study of a Mediterranean diet intervention for patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2003;62(3):208–14.
 41. Sköldstam L. Fasting and vegan diet in rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol.* 1986;15(2):219–21.
 42. Müller H, de Toledo FW, Resch KL. Fasting followed by vegetarian diet in patients with rheumatoid arthritis: a systematic review. *Scand J Rheumatol.* 2001;30(1):1–10.
 43. Rozenberg S, Body JJ, Bruyère O, Bergmann P, Brandi ML, Cooper C i sur. Effects of Dairy Products Consumption on Health: Benefits and Beliefs – A Commentary from the Belgian Bone Club and the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases. *Calcif Tissue Int.* 2016;98:1–17. doi: 10.1007/s00223-015-0062-x.
 44. Labonte ME, Couture P, Richard C, Desroches S, Lamarche B. Impact of dairy products on biomarkers of inflammation: a systematic review of randomized controlled nutritional intervention studies in overweight and obese adults. *Am J Clin Nutr.* 2013;97:706–17. doi: 10.3945/ajcn.112.052217.
 45. Labonte ME, Cyr A, Abdullah MM, Lepine MC, Vohl MC, Jones P i sur. Dairy product consumption has no impact on biomarkers of inflammation among men and women with low-grade systemic inflammation. *J Nutr.* 2014;144:1760–7. doi: 10.3945/jn.114.200576.
 46. Albus E, Sinning K, Winzer M, Thiele S, Baschant U, Hannemann A i sur. Milk Fat Globule-Epidermal Growth Factor 8 (MFG-E8) is a Novel Anti-inflammatory Factor in Rheumatoid Arthritis in Mice and Humans. *J Bone Miner Res.* 2016;31(3):596–605. doi: 10.1002/jbmr.2721.
 47. Arntz OJ, Pieters BC, Oliveira MC, Broeren MG, Bennink MB, de Vries M i sur. Oral administration of bovine milk derived extracellular vesicles attenuates arthritis in two mouse models. *Mol Nutr Food Res.* 2015;59(9):1701–12. doi: 10.1002/mnfr.201500222.
 48. Källberg H, Jacobsen S, Bengtsson C, Pedersen M, Padyukov L, Garred P i sur. Alcohol consumption is associated with decreased risk of rheumatoid arthritis: results from two Scandinavian case-control studies. *Ann Rheum Dis.* 2009;68(2): 222–7. doi: 10.1136/ard.2007.086314.
 49. Lu B, Solomon DH, Costenbader KH, Karlson EW. Alcohol consumption and risk of incident rheumatoid arthritis in women: a prospective study. *Arthritis Rheumatol.* 2014;66(8):1998–2005. doi: 10.1002/art.38634.
 50. Pedersen M, Jacobsen S, Klarlund M, Pedersen BV, Wiik A, Wohlfahrt J, Frisch M. Environmental risk factors differ between rheumatoid arthritis with and without auto-antibodies against cyclic citrullinated peptides. *Arthritis Res Ther.* 2006;8(4):R133.
 51. Karlson EW, Mandl LA, Aweh GN, Grodstein F. Coffee consumption and risk of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2003;48(11):3055–60.
 52. Mikuls TR, Cerhan JR, Criswell LA, Merlino L, Mudano AS, Burma M i sur. Coffee, tea, and caffeine consumption and risk of rheumatoid arthritis: results from the Iowa Women's Health Study. *Arthritis Rheum.* 2002;46(1):83–91.
 53. Laktašić-Zerjavić N, Korsić M, Crncević-Orlić Z, Anić B. [Vitamin D: vitamin from the past and hormone of the future]. *Liječ Vjesn.* 2011;133(5–6):194–204.
 54. Aranow C. Vitamin D and the Immune System. *J Investig Med.* 2011;59(6):881–6. doi: 10.231/JIM.0b013e31821b8755.
 55. Lee YH, Bae SC. Vitamin D level in rheumatoid arthritis and its correlation with the disease activity: a meta-analysis. *Clin Exp Rheumatol.* 2016;34(5):827–33.
 56. Song GG, Bae SC, Lee YH. Association between vitamin D intake and the risk of rheumatoid arthritis: a meta-analysis. *Clin Rheumatol.* 2012;31(12):1733–9. doi: 10.1007/s10067-012-2080-7.
 57. Merlino LA, Curtis J, Mikuls TR, Cerhan JR, Criswell LA, Saag KG. Vitamin D intake is inversely associated with rheumatoid arthritis: results from the Iowa Women's Health Study. *Arthritis Rheum.* 2004;50(1):72–7.
 58. Chandrashekar S, Patted A. Role of vitamin D supplementation in improving disease activity in rheumatoid arthritis: An exploratory study. *Int J Rheum Dis.* 2015 Oct 20. doi: 10.1111/1756-185X.12770. [U tisku].
 59. Yang J, Liu L, Zhang Q, Li M, Wang J. Effect of vitamin D on the recurrence rate of rheumatoid arthritis. *Exp Ther Med.* 2015; 10(5):1812–6.

60. Di Giuseppe D, Bottai M, Askling J, Wolk A. Physical activity and risk of rheumatoid arthritis in women: a population-based prospective study. *Arthritis Res Ther*. 2015;17:40. doi: 10.1186/s13075-015-0560-2.
61. The World Health Organization [Internet]. Global recommendations on physical activity for health. World Health Organization; 2010. Dostupno na: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44399/1/9789241599979_eng.pdf. [Pristupljeno: 5. 12. 2016.].
62. Sandberg ME, Wedrén S, Klareskog L, Lundberg IE, Opava CH, Alfredsson L i sur. Patients with regular physical activity before onset of rheumatoid arthritis present with milder disease. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(8):1541–4. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-205180.
63. Sokka T, Häkkinen A, Kautiainen H, Maillefert JF, Toloza S, Mørk Hansen T i sur; QUEST-RA Group. Physical inactivity in patients with rheumatoid arthritis: data from twenty-one countries in a cross-sectional, international study. *Arthritis Rheum*. 2008;59(1):42–50. Doi: 10.1002/art.23255.
64. Verhoeven F, Tordi N, Prati C, Demougeot C, Mougin F, Wendling D. Physical activity in patients with rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine*. 2016;83(3):265–70. doi: 10.1016/j.jbspin.2015.10.002.
65. Gomez R, Conde J, Scotece M, Gomez-Reino JJ, Lago F, Gualillo O. What's new in our understanding of the role of adipokines in rheumatic diseases? *Nat Rev Rheumatol*. 2011;7(9):528–36.
66. Derdemezis CS, Voulgari PV, Drosos AA, Kiortsis DN. Obesity, adipose tissue and rheumatoid arthritis: coincidence or more complex relationship? *Clin Exp Rheumatol*. 2011;29(4):712–27.
67. Crowson CS, Matteson EL, Davis JM 3rd, Gabriel SE. Contribution of obesity to the rise in incidence of rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2013;65(1):71–7. doi: 10.1002/acr.21660.
68. Lu B, Hiraki LT, Sparks JA, Malspeis S, Chen CY, Awosogba JA i sur. Being overweight or obese and risk of developing rheumatoid arthritis among women: a prospective cohort study. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(11):1914–22. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-205459.
69. Feng J, Chen Q, Yu F, Wang Z, Chen S, Jin Z, Cai Q, Liu Y, He J. Body Mass Index and Risk of Rheumatoid Arthritis: A Meta-Analysis of Observational Studies. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(8):e2859. Doi: 10.1097/MD.0000000000002859.
70. Dhabhar FS. Effects of stress on immune function: the good, the bad, and the beautiful. *Immunol Res*. 2014;58(2–3):193–210. doi: 10.1007/s12026-014-8517-0.
71. Herrmann M, Schölmerich J, Straub RH. Stress and rheumatic diseases. *Rheum Dis Clin North Am*. 2000;26:737–63.
72. Malysheva O, Pierer M, Wagner U, Baerwald CG. [Stress and rheumatoid arthritis]. *Z Rheumatol*. 2010;69(6):539–43. doi: 10.1007/s00393-010-0662-9.
73. Cutolo M, Straub RH. Stress as a risk factor in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Neuroimmunomodulation*. 2006;13(5–6):277–82.
74. Bengtsson C, Theorell T, Klareskog L, Alfredsson L. Psychosocial stress at work and the risk of developing rheumatoid arthritis: results from the Swedish EIRA study. *Psychother Psychosom*. 2009;78(3):193–4. doi: 10.1159/000209351.
75. Ghawi H, Crowson CS, Rand-Weaver J, Krusemark E, Gabriel SE, Juhn YJ. A novel measure of socioeconomic status using individual housing data to assess the association of SES with rheumatoid arthritis and its mortality: a population-based case-control study. *BMJ Open*. 2015;5(4):e006469. doi: 10.1136/bmjopen-2014-006469.
76. Pedersen M, Jacobsen S, Klarlund M, Frisch M. Socioeconomic status and risk of rheumatoid arthritis: a Danish case-control study. *J Rheumatol*. 2006;33(6):1069–74.
77. Massardo L, Pons-Estel BA, Wojdyla D, Cardiel MH, Galarza-Maldonado CM, Sacnun MP i sur. Early rheumatoid arthritis in Latin America: low socioeconomic status related to high disease activity at baseline. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012;64(8):1135–43. doi: 10.1002/acr.21680.

**PREKID BIOLOŠKE TERAPIJE
NAKON POSTIZANJA KLINIČKE REMISIJE
U BOLESNIKA S JUVENILNIM IDIOPATSKIM ARTRITISOM:
ISKUSTVA REFERENTNOG CENTRA
ZA PEDIJATRIJSKU I ADOLESCENTNU REUMATOLOGIJU
REPUBLIKE HRVATSKE**

**DISCONTINUATION OF BIOLOGICS IN PATIENTS
WITH JUVENILE IDIOPATHIC ARTHRITIS
AFTER ACHIEVING CLINICAL REMISSION:
EXPERIENCE OF THE REPUBLIC OF CROATIA REFERRAL CENTER
FOR PEDIATRIC AND ADOLESCENT RHEUMATOLOGY**

**Marija Jelušić¹, Karla Jurić¹, Marijan Frković¹, Kristina Potočki², Nenad Vukojević³,
Sanja Perić³, Dubravko Bajramović², Vlatko Duspara²**

¹Zavod za kliničku imunologiju i reumatologiju, Referentni centar za pedijatrijsku i adolescentnu reumatologiju
Ministarstva zdravstva Republike Hrvatske, Klinika za pedijatriju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu,
KBC Zagreb, Zagreb

²Klinički zavod za interventnu i dijagnostičku radiologiju, KBC Zagreb, Zagreb

³Klinika za očne bolesti, Odjel za dječju oftalmologiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu,
KBC Zagreb, Zagreb

Adresa autora za dopisivanje/Corresponding author:

Prof. dr. sc. Marija Jelušić, dr. med.

Zavod za kliničku imunologiju i reumatologiju

Referentni centar za pedijatrijsku i adolescentnu reumatologiju Ministarstva zdravstva RH

Klinika za pedijatriju

Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu

KBC Zagreb

Kišpatićeva 12

10000 Zagreb

E-mail: marija.jelusic.drazic@gmail.com

Primljeno/Received: 29. 11. 2017.

Prihvaćeno/Accepted: 19. 12. 2017.

SAŽETAK

Cilj: Utvrditi trajanje kliničke remisije tijekom terapije biološkim lijekovima te rizik od relapsa nakon prekida njihove primjene u bolesnika s juvenilnim idiopatskim artritisom (JIA).

Ispitanici i metode: Retrospektivna analiza podataka bolesnika s JIA, liječenih biološkim lijekovima u Referentnom centru za pedijatrijsku i adolescentnu reumatologiju Ministarstva zdravstva RH, u razdoblju od 2010. do 2015. godine, kojima je nakon postizanja kliničke remisije ukinuta biološka terapija.

Rezultati: Biološkim lijekovima (blokatorima TNF- α , IL-1 i IL-6) liječen je 71 bolesnik s JIA. U 17 bolesnika (23,9%) biološka je terapija prekinuta zbog postizanja kliničke remisije u prosječnom trajanju od 27 mjeseci (1 – 60). Prosječno vrijeme praćenja nakon prekida biološke terapije iznosilo je 24 mjeseca (12 – 59). Rani relaps, tijekom prvih 6 mjeseci nakon prekida terapije, zabilježen je u 5/17 bolesnika (29,4%), u 1 bolesnika (5,8%) zabilježen je relaps u periodu od 6. do 12. mjeseca praćenja. Jedanaest bolesnika (64,7%) ostalo je u remisiji tijekom cijelog razdoblja praćenja.

Zaključak: Vrijeme početka terapije biološkim lijekovima jasno je definirano u recentnim smjernicama za liječenje JIA. S druge strane, prekid njihove primjene nakon postizanja kliničke remisije zasad se temelji na iskustvu i prosudbi pedijatrijskih reumatologa. Stoga je razvoj primjerenih smjernica koje definiraju vrijeme i način prekida biološke terapije jedan od esencijalnih ciljeva u liječenju i praćenju bolesnika s ovom bolešću.

KLJUČNE RIJEČI: Juvenilni artritis – farmakoterapija; Biološki lijekovi – terapijska primjena; Ishod liječenja; Indukcija remisije; Recidiv; Vremenski čimbenici

ABSTRACT

Aim: To determine the duration of clinical remission under biologics and the risk of relapse after discontinuation of their application in patients with JIA.

Patients and methods: Retrospective collection of medical records of JIA patients treated with biologics at the Referral Center for Pediatric and Adolescent Rheumatology of the Republic of Croatia Ministry of Health during the period from 2010 to 2015, in whom biological therapy was discontinued after achieving clinical remission.

Results: The biologics (anti TNF, anti IL-6, anti IL-1) were used in 71 patients with JIA. In 17 patients (23.9%) the biologics were discontinued after achieving clinical remission after an average treatment duration of 27 months (1–60). The average monitoring time after the discontinuation of biologics was 24 months (12–59). Early relapses were observed in 5/17 patients (29.4%) during the first 6 months of therapy discontinuation, while in one patient (5.8%) there was a relapse in the 6- to 12-month monitoring period. Eleven patients (64.7%) remained in remission throughout the monitoring period.

Conclusion: The introduction of biologics into the therapy is clearly defined in recent guidelines for JIA treatment. On the other hand, discontinuing their use after achieving clinical remission is still based on the experience and judgment of pediatric rheumatologists. Therefore, the development of appropriate guidelines with defined time and mode of discontinuation of biological therapy is one of the essential goals in the treatment and monitoring of JIA patients.

KEY WORDS: Arthritis, juvenile – drug therapy; Biological products – therapeutic use; Treatment outcome; Remission induction; Recurrence; Time factors

Uvod

Juvenilni idiopatski artritis (JIA) najčešća je kronična reumatska bolest dječje dobi (1). Međunarodna liga reumatoloških udruženja (engl. *International League of Association for Rheumatology – ILAR*) definirala je JIA kao bolest još nedovoljno poznate etiologije, koja počinje prije navršene 16. godine života, a manifestira se kroničnom upalom jednog ili više zglobova u minimalnom trajanju od 6 tjedana (2). Razvojem novih terapijskih pristupa, posebno biološke terapije, stabilna remisija postala je realan cilj kojem se teži u liječenju svih bolesnika s JIA. Američko reumatološko društvo (engl. *American College of Rheumatology – ACR*) izdalo je 2011. godine smjernice za liječenje JIA (3) koje su 2013. godine obnovljene zbog novih spoznaja o patogenezi i liječenju sistemskog tipa JIA (4). Liječenje JIA ovisi o tipu bolesti te uključuje primjenu nesteroidnih protuupalnih lijekova (NSAIL), lokalnu i sistemsku primjenu glukokortikoida, sintetskih antireumatskih lijekova koji modificiraju tijek bolesti (DMARD) i bioloških DMARD-a (bioloških lijekova), od kojih se rabe blokatori TNF- α , IL-1 i IL-6. Primjenom biološke terapije znatno je povećan broj bolesnika s JIA u kojih se postiže remisija, a remisija je dugotrajnija u bolesnika u kojih je prije započelo agresivnije liječenje (5, 6). Ipak, zbog dobro poznatih

nuspojava vezanih uz dugotrajnu primjenu biološke terapije u odraslih bolesnika s reumatskim bolestima, u djece s JIA biološka se terapija nastoji primjenjivati u ograničenom periodu (7). U recentnim preporukama za liječenje JIA dobro su definirani kriteriji za uvođenje biološke terapije, kao i kriteriji postizanja remisije, ali, s obzirom na još relativno skromna iskustva, nisu jednoznačno definirani trajanje liječenja niti kriteriji za prekid navedene terapije. Cilj našeg istraživanja bio je utvrditi trajanje liječenja biološkim pripravcima u bolesnika s JIA te ovisnost navedenog razdoblja i rizika od relapsa bolesti nakon prekida biološke terapije.

Ispitanici i metode

U retrospektivno istraživanje uključena su sva dje-ca u dobi od 1 do 18 godina oboljela od JIA (prema ILAR-ovim kriterijima (8)), koja su u razdoblju od 2010. do 2015. godine liječena biološkom terapijom u Zavodu za kliničku imunologiju i reumatologiju, Referentnom centru za pedijatrijsku i adolescentnu reumatologiju RH, Klinike za pedijatriju KBC-a Zagreb i u kojih je zbog postizanja i uspješnog održavanja stabilne kliničke remisije navedena terapija obustavljena. Epidemiološki i klinički podaci prikupljeni su iz medicinske dokumentacije. Demografski podaci uključivali su spol, datum rođenja, dob pri postavljanju

dijagnoze JIA, tip JIA, datum početka, vrstu i trajanje liječenja biološkom terapijom. Tijek bolesti pratili smo prema podacima o trajanju remisije tijekom primjene biološke terapije i nakon njezina prekida te prema vremenu pojave relapsa. Klinički i laboratorijski podaci koji upućuju na uspostavljanje kliničke remisije (KR) jesu: odsutnost znakova artritisa, odsutnost febriliteta, osipa, serozitisa, splenomegalije, generalizirane limfadenopatije (vezane uz JIA), odsutnost aktivnog uveitisa, normalna vrijednost sedimentacije eritrocita (SE) ili C-reaktivnog proteina (CRP) te liječnikova procjena aktivnosti bolesti (MD global) = 0. Kriteriji za KR moraju biti zadovoljeni najmanje 6 mjeseci (9). Relaps je definiran kao nezadovoljavanje navedenih kriterija prilikom barem jednog posjeta liječniku (9).

Pri analizi rezultata koristili smo se metodom deskriptivne statistike.

Rezultati

U razdoblju od 2010. do 2015. godine biološkom terapijom liječen je 71 bolesnik s JIA, 47 djevojčica i 24 dječaka. U ovo je istraživanje uključeno sedamnaest bolesnika (23,9%), 9 djevojčica i 8 dječaka, u kojih smo prekinuli biološku terapiju s obzirom na postignutu i održavanu kliničku remisiju. Prosječna dob pri postavljanju dijagnoze bila je (\pm SD) 8 godina (\pm 5,18). U 6/17 (35,3%) bolesnika dijagnosticiran je poliartikularni tip (4 bolesnika s poliartikularnim RF-negativnim tipom i jedan s RF-pozitivnim tipom), u 4/17 (23,5%) entezitis povezan s artritismom (ERA), u 3/17 (17,6%) oligoartikularni, u 3/17 (17,6%) sistemski, a u jednog bolesnika (5,9%) psorijatični tip JIA. Biološka terapija započela je u prosjeku 2 godine nakon postavljanja dijagnoze osnovne bolesti (najranije 24. dan, najkasnije 13 godina nakon postavljene dijagnoze). Većina bolesnika (14/17, 82,4%) liječena je TNF-blokatorima, dok su bolesnici sa sistemskim tipom JIA (3/17, 17,6%) liječeni blokatorom IL-6 ili IL-1 (tablica 1.). Samo je dvoje bolesnika liječeno monoterapijom, biološkim lijekom, dok su svi ostali liječeni kombiniranom terapijom biološkog lijeka i metotreksata. Liječenje biološkom terapijom u prosjeku je trajalo 34 mjeseca (3 – 66), a bolesnici su u postignutoj remisiji u prosjeku bili 27 mjeseci (1 – 60) prije prekida terapije. U 14 bolesnika (82,4%) prekidu terapije prethodilo je postupno prorjeđivanje aplikacija biološkog lijeka tijekom 3 – 6 mjeseci, dok je u troje bolesnika (17,6%) terapija naglo prekinuta zbog razvoja teških nuspojava (milijarna tuberkuloza, psorijaza, alergijska reakcija). U većine bolesnika (9/15) koji su liječeni kombinacijom biološkog lijeka i MTX-a, prvo smo iz terapije isključili biološki lijek, a u 6/15 bolesnika prvo smo isključili MTX. Prosječno vrijeme praćenja nakon prekida biološke terapije iznosilo je 24 mjeseca (12 – 59).

TABLICA 1. Pojava relapsa pri ukidanju biološkog lijeka u bolesnika s juvenilnim idiopatskim artritismom
TABLE 1 Flares after discontinuation of biologics in patients with juvenile idiopathic arthritis

Bioški lijek	Broj ispitanika	Relaps
Etanercept	4 (-1) ^a	3/3 (100%)
Infliximab	2 (-1) ^a	0/1 (0%)
Adalimumab	8 (+2) ^a	2/10 (20%) ^b
Tocilizumab	2	0/2 (0%)
Anakinra	1	1/1 (100%)

^a Etanercept i infliximab su zbog neučinkovitosti zamijenjeni adalimumabom

^b Relaps u bolesnika od početka liječenja adalimumabom

TABLICA 2. Ishod liječenja bolesnika s juvenilnim idiopatskim artritismom nakon prekida biološke terapije
TABLE 2 Treatment outcome in patients with juvenile idiopathic arthritis after discontinuation of biologic therapy

Remisija na biološkoj terapiji, medijan \pm SD (mjeseci)	27 \pm 17,1	
Remisija nakon prekida biološke terapije, sr. v. \pm SD (mjeseci)	16,8 \pm 15,6	
Relaps	Da (n, %)	6 (35,3%)
	Ne (n, %)	11 (64,7%)
Prekid biološke terapije	Naglo (n, %)	3 (17,6%)
	Postupno (n, %)	14 (82,4%)

TABLICA 3. Usporedba različitih oblika prekida biološke terapije

TABLE 3 Comparison of various therapy withdrawal methods

Oblik terapije	Broj ispitanika	Relaps
Kombinirana	Prvo isključen biološki lijek (nastavljena terapija MTX-om)	9 1/9 (11,1%)
	Prvo isključen MTX (nastavljena terapija biološkim lijekom)	6 4/6 (66,7%)
Monoterapija (biološki lijek)	2	1/2 (50%)

MTX: metotreksat

Remisija nakon prekida biološke terapije trajala je u prosjeku 16,8 mjeseci (1 – 59). Nakon prekida liječenja relaps se razvio u 2/10 (20%) bolesnika liječenih adalimumabom, u 3/3 (100%) bolesnika liječenih etanerceptom te u 1/1 (100%) bolesnika liječenih anakinrom (tablica 1.). Rani relaps, tijekom prvih 6 mjeseci od prekida biološke terapije, razvio se u 5/17 bolesnika (29,4%), dok se u jedne bolesnice (5,9%) relaps razvio u periodu od 6. do 12. mjeseca praćenja (tablica 2.).

U skupini bolesnika liječenih kombinacijom biološkog lijeka i metotreksata (MTX) relaps se razvio u 1/9 (11,1%) bolesnika u kojih smo iz terapije prvo isključili biološki lijek te u 4/6 (66,7%) bolesnika u kojih je prvo isključen MTX (tablica 3.).

U svih bolesnika s relapsom osnovne bolesti remisija je uspješno uspostavljena početkom liječenja istim biološkim lijekom.

U jedanaest od 17 bolesnika (64,7%) do kraja ovog istraživanja nije se razvio relaps bolesti te su u remisiji ostali u prosjeku 22,4 mjeseca (12 – 59).

Rasprava

Dosadašnja iskustva s primjenom biološke terapije upućuju na njezinu visoku učinkovitost u liječenju različitih upalnih reumatskih bolesti, uključujući i JIA. Smatra se da je otkriće bioloških pripravaka, nakon glukokortikoida i metotreksata, treća terapijska revolucija u liječenju reumatskih bolesti. S obzirom na moguće nuspojave (koje su posebno dobro proučene u slučajevima dugotrajnog liječenja odraslih bolesnika), dijelom povoljnije ishode liječenja u djece s JIA (u odnosu prema odraslim bolesnicima s upalnim bolestima zglobova) te, na kraju, i cijenu liječenja biološkim pripravcima (u odnosu prema terapiji nesteroidnim antireumaticima, glukokortikoidima i lijekovima koji modificiraju bolest), biološka se terapija u djece nastoji primjenjivati u ograničenom periodu (10, 11). Dok je u smjernicama ACR-a za liječenje JIA jasno definirano vrijeme početka biološke terapije (3), još ne postoje jednoznačne smjernice (preporuke) za njezin prekid. Budući da su iskustva, prema recentnoj literaturi i dalje relativno skromna, a rezultati i zaključci provedenih istraživanja često vrlo različiti, trenutak prekida biološke terapije nakon postizanja stabilne remisije JIA zasad se uglavnom temelji na iskustvima i individualnoj procjeni pojedinih pedijatrijskih reumatologa (7, 12).

Razdoblje primjene biološke terapije u liječenju naših bolesnika s JIA iznosilo je prosječno 34 mjeseca, što odgovara duljini primjene u istraživanjima drugih autora (34 – 36 mjeseci) (13 – 15). U većini navedenih istraživanja primjenjivani biološki pripravak najčešće je (16) ili jedino bio etanercept (10, 13 – 15, 17). U svojih bolesnika primjenjivali smo različite anticitokinske pripravke, no većina ih je liječena adalimumabom (58,8%).

Prema navodu dijela autora, bolesnici s JIA trebali bi biti u stabilnoj remisiji uz primjenu lijekova najmanje 6 mjeseci prije prekida biološke terapije (12, 18 – 21). Vezano uz navedeni period, podaci iz literature upućuju na različito trajanje remisije (od 3 do 18 mjeseci (14, 15)) i postotak recidiva osnovne bolesti nakon prekida terapije (13 – 15, 17, 18, 22, 23). Femke Prince sa suradnicima uočila je da dulja primjena biološke terapije te dulja, stabilna remisija uz primjenu lijekova rezultiraju duljom remisijom nakon prekida liječenja (15). Slijedom navedenoga, autori predlažu da bolesnici s JIA prije prekida biološke terapije budu u

stabilnoj remisiji najmanje 18 mjeseci. U svojih bolesnika biološku smo terapiju prekidali nakon uspješno postignute i održavane remisije uz primjenu lijekova u prosječnom trajanju od 27 mjeseci. Remisija nakon prekida terapije u naših je bolesnika prosječno trajala 16,8 mjeseci. Međutim, tijekom cijelog perioda praćenja, u našem je istraživanju gotovo 65% bolesnika ostalo u remisiji nakon ukidanja biološke terapije, dok se u nešto manje od 30% njih razvio relaps u 6 mjeseci.

U literaturi nema jednoznačnih smjernica niti za način prekida biološke terapije pa pitanje naglog ili postupnog prekida terapije ostaje i dalje otvoreno. Većina pedijatrijskih reumatologa u svojim radovima ipak opisuje postupni prekid terapije (12, 15, 17). Ana Remesal i suradnici opisali su 12 bolesnika u kojih je postupno ukinuta terapija biološkim pripravkom. Ni u jednog bolesnika nije se razvio relaps sve do potpunog prekida liječenja. Autori sugeriraju da bi nastavak liječenja niskim dozama do tada primjenjivanog etanercepta mogao biti dovoljan za daljnje održavanje remisije (17). U većine svojih bolesnika biološki lijek ukidali smo postupno, produžavajući razdoblje između aplikacija. Samo u njih troje terapija je naglo prekinuta, i to zbog razvoja teških nuspojava (milijarna tuberkuloza, psorijaza, alergijska reakcija). Na temelju navedenih literaturnih podataka, ali i naših, iako brojem bolesnika relativno ograničenih iskustava, u većini slučajeva primjene biološkog pripravka u bolesnika s JIA preporučujemo da se liječenje redovito provodi tijekom najmanje dvije godine te se zatim aplikacije pripravka postupno prorjeđuju tijekom sljedeća 3 – 6 mjeseci do potpunog prekida, a ovisno o inicijalnoj prezentaciji bolesti, odnosno u težih bolesnika i tijekom dužeg razdoblja.

Zbog nedostatka iskustva i jasnih smjernica pedijatrijski reumatolozi često su u nedoumici vezanoj uz slijed isključivanja lijekova u slučajevima danas uobičajene, kombinirane terapije (TNF-blokator + MTX). Caroline Chang i suradnici u kohorti svojih 335 bolesnika navode razvoj relapsa u samo 12% ispitanika kojima je prvo ukinut MTX i nastavljen TNF-blokator, za razliku od 89% ispitanika u kojih je prvo iz terapije isključen TNF-blokator (18). Iako se prema broju ispitanika naše istraživanje teško može uspoređivati s prethodno navedenim, naši su rezultati potpuno suprotni. Naime, u skupini bolesnika kojoj smo prvo iz terapije isključili biološki lijek u samo se 11,1% slučajeva razvio relaps, nasuprot gotovo 67% slučajeva u skupini bolesnika kojoj smo prvo isključili MTX. Takvi rezultati nađeni su u radovima koji su većinom obuhvaćali odrasle bolesnike s reumatoidnim artritisom (RA) u kojih je prvo snižavana doza ili prekinuta terapija TNF-blokatorom, a nastavljen MTX, na što su bolesnici imali dobar odgovor, odnosno ostajali u remisiji (19, 20, 24, 25).

Slijedom podataka u istraživanjima odraslih bolesnika s RA te naših iskustava, u bolesnika s JIA koji su u dugotrajnoj, stabilnoj remisiji uz primjenu lijekova preporučujemo prvo obustavljanje primjene biološkog pripravka uz nastavak terapije MTX-om.

Na kraju, prema rezultatima naše je istraživanje najbližnje onomu Postępskog i suradnika (13). Iako autori navode vrlo sličan period do uvođenja biološke terapije (2,8 godina od početka bolesti), duljinu liječenja biološkim pripravkom (34,7 mjeseci), duljinu trajanja remisije prije (21,3 mjeseca) i nakon prekida biološke terapije (14,2 mjeseca) u usporedbi s našim podacima (period do uvođenja biološke terapije 2 godine, duljina liječenja 34 mjeseca, remisija prije prekida 27 mjeseci, remisija nakon prekida 16,8 mjeseci), postotak bolesnika u kojih se nije razvio relaps nakon prekida biološke terapije u našem je istraživanju bitno veći: gotovo 65%, za razliku od 30% u navedenom istraživanju.

Iako se naše istraživanje temelji na malenom uzorku, što otežava donošenje statistički relevantnih zaključaka, razlog bitno manjeg postotka relapsa u naših bolesnika u odnosu prema literaturnim podacima možda se nalazi u primjeni različitih anticitokinskih pripravaka, odnosno dominantnoj primjeni adalimumaba, za razliku od ostalih istraživanja u kojima je pri liječenju JIA gotovo jedino upotrebljavan etanercept. Može li terapija adalimumabom (i drugim anticitokinskim pripravcima) uistinu znatno smanjiti učestalost relapsa u odnosu prema terapiji etanerceptom pri liječenju bolesnika s JIA, rasvijetlit će prospektivne studije s većim brojem ispitanika, kao i dulja razdoblja njihova praćenja nakon prekida liječenja različitim biološkim pripravcima.

Zaključak

Prema do sada objavljenim podacima, biološka je terapija uvelike unaprijedila liječenje bolesnika s različitim upalnim reumatskim bolestima, uključujući i JIA. Ipak, s obzirom na moguće nuspojave i povoljnije očekivane ishode liječenja, ta se terapija u djece nastoji primjenjivati u ograničenom periodu. Naše istraživanje doprinos je nastojanjima velikog broja autora u definiranju optimalnog trajanja stabilne remisije JIA tijekom terapije biološkim pripravcima, određivanju najboljeg trenutka i načina prekida biološke terapije te utvrđivanju optimalnog razdoblja praćenja bolesnika nakon prestanka liječenja.

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

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

LITERATURA

- Ravelli A, Martini A. Juvenile idiopathic arthritis. *Lancet*. 2007;369:767–78.
- Petty RE, Southwood TR, Manners PJ i sur. International League of Associations for Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: second revision, Edmonton, 2001. *J Rheumatol*. 2004;31:390–2.
- Beukelman T, Patkar NM, Saag KG i sur. 2011 American College of Rheumatology recommendations for the treatment of juvenile idiopathic arthritis: initiation and safety monitoring of therapeutic agents for the treatment of arthritis and systemic features. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011;63:465–482.
- Ringold S, Weiss PF, Beukelman T i sur. 2013 update of the 2011 American College of Rheumatology recommendations for the treatment of juvenile idiopathic arthritis: recommendations for the medical therapy of children with systemic juvenile idiopathic arthritis and tuberculosis screening among children receiving biologic medications. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2013;65:1551–63.
- van der Heide A, Jacobs JW, Bijlsma JW i sur. The effectiveness of early treatment with "second-line" antirheumatic drugs. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med*. 1996;124:699–707.
- Tanaka Y, Hirata S, Saleem B, Emery P. Discontinuation of biologics in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2013;31(4 Suppl 78):S22–7.
- Verazza S, Negro G, Marafon D, Consolaro A, Martini A, Ravelli A. Possible discontinuation of therapies after clinical remission in juvenile idiopathic arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2013;31(Suppl 78):S98–S101.
- Petty RE, Southwood TR, Baum J i sur. Revision of the proposed classification criteria for juvenile idiopathic arthritis: Durban, 1997. *J Rheumatol*. 1998;25:1991–4.
- Wallace CA, Ruperto N, Giannini E; Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance; Pediatric Rheumatology International Trials Organization; Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group. Preliminary criteria for clinical remission for select categories of juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol*. 2004;31:2290–4.
- Verazza S, Davi S, Consolaro A i sur. Disease status, reasons for discontinuation and adverse events in 1038 Italian children with juvenile idiopathic arthritis treated with etanercept. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2016;14:68. DOI: 10.1186/s12969-016-0126-0. PMID: PMC5170898.
- Horneff G, Klein A, Oommen PT i sur. Update on malignancies in children with juvenile idiopathic arthritis in the German BIKER Registry. *Clin Exp Rheumatol*. 2016;34:1113–20.
- Horton DB, Onel KB, Beukelman T, Ringold S. Attitudes and approaches for withdrawing drugs for children with clinically inactive nonsystemic JIA: A survey of the Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance. *J Rheumatol*. 2017;44:352–360.
- Postępski J, Kobusińska K, Olesińska E, Osińska V, Opoka-Winiarska V. Clinical remission in juvenile idiopathic arthritis after termination of etanercept. *Rheumatol Int*. 2013;33:2657–60.
- Pratsidou-Gertsis P, Trachana M, Pardalos G, Kanakoudi-Tsakalidou F. A follow-up study of patients with juvenile idiopathic arthritis who discontinued etanercept due to disease remission. *Clin Exp Rheumatol*. 2010;28:919–22.

15. Prince FHM, Twilt M, Simon SC i sur. When and how to stop etanercept after successful treatment of patients with juvenile idiopathic arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2009;68:1228–9.
16. Davies R, Carrasco R, Foster HE i sur. Treatment prescribing patterns in patients with juvenile idiopathic arthritis (JIA): Analysis from the UK Childhood Arthritis Prospective Study (CAPS). *Semin Arthritis Rheum*. 2016;46:190–5.
17. Remesal A, de Inocencio J, Merino R, García-Consuegra J. Discontinuation of etanercept after successful treatment in patients with juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol*. 2010;37:1970–1.
18. Chang CY, Meyer RML, Reiff AO. Impact of medication withdrawal method on flare-free survival in patients with juvenile idiopathic arthritis on combination therapy. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2015;67:658–66.
19. Allaart CF, Lems WF, Huizinga TW. The best way of withdrawing biologic agents. *Clin Exp Rheumatol*. 2013;31(4 Suppl 78):S14–8.
20. Kavanaugh A, Smolen JS. The when and how of biologic agent withdrawal in rheumatoid arthritis: learning from large randomised controlled trials. *Clin Exp Rheumatol*. 2013;31(4 Suppl 78):S19–21.
21. van den Broek M, Lems WF, Allaart CF. Do we need guidelines to stop as well as to start biological therapies for rheumatoid arthritis? *Clin Exp Rheumatol*. 2012;30(4 Suppl 73):S21–6.
22. Baszis K, Garbutt J, Toib D i sur. Clinical outcomes after withdrawal of anti-tumor necrosis factor α therapy in patients with juvenile idiopathic arthritis: a twelve-year experience. *Arthritis Rheum*. 2011;63:3163–8.
23. Simonini G, Ferrara G, Pontikaki I i sur. Flares after withdrawal of biologic therapies in juvenile idiopathic arthritis: clinical and laboratory correlates of remission duration. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2017 Lis 3. DOI: 10.1002/acr.23435. PMID: 28973842.
24. Detert J, Bastian H, Listing J i sur. Induction therapy with adalimumab plus methotrexate for 24 weeks followed by methotrexate monotherapy up to week 48 versus methotrexate therapy alone for DMARD-naive patients with early rheumatoid arthritis: HIT HARD, an investigator-initiated study. *Ann Rheum Dis*. 2013;72:844–50.
25. Wiland P, Dudler J, Veale D i sur. The effect of reduced or withdrawn etanercept-methotrexate therapy on patient-reported outcome in patients with early rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2016;43:1268–77.



www.reumatologija.org

www.reumatizam.hlz.hr

KRATKOROČNA UČINKOVITOST TERAPIJSKOG ULTRAZVUKA I LASERA U LIJEČENJU SINDROMA KARPALNOG KANALA

SHORT-TERM EFFICACY OF ULTRASOUND AND LASER THERAPY IN CARPAL TUNNEL SYNDROME

Nadica Laktašić-Žerjavić^{1,2}, Nikolino Žura^{2,3}, Ivan Jurak³, Mislav Jezidžić², Iva Žagar^{1,2},
Kristina Kovač-Durmiš^{1,2}, Josip Draženović^{2,3}, Porin Perić^{1,2}

¹Medicinski fakultet, Sveučilište u Zagrebu, Šalata 3, 10000 Zagreb, Hrvatska

²Klinika za reumatske bolesti i rehabilitaciju Medicinskog fakulteta u Zagrebu, Klinički bolnički centar Zagreb,
Kišpatićeva 12, 10000 Zagreb, Hrvatska

³Zdravstveno veleučilište Zagreb, Mlinarska cesta 38, 10000 Zagreb, Hrvatska

Adresa autora za dopisivanje/Corresponding author:

Doc. dr. sc. Nadica Laktašić-Žerjavić, dr. med.

Medicinski fakultet, Sveučilište u Zagrebu

Klinika za reumatske bolesti i rehabilitaciju Medicinskog fakulteta u Zagrebu

Klinički bolnički centar Zagreb

Kišpatićeva 12, 10000 Zagreb, Hrvatska

E-mail: nadica_laktasic@yahoo.com

Primljeno/Received: 20. 11. 2017.

Prihvaćeno/Accepted: 18. 12. 2017.

SAŽETAK

Glavni cilj istraživanja bio je procjenom boli, gibljivosti ručnog zgloba, snage stiska šake i funkcionalne sposobnosti šake u bolesnika sa sindromom karpalnog kanala (engl. *Carpal tunnel syndrome* – CTS) prikazati kratkoročnu učinkovitost terapijskog ultrazvuka i terapijskog lasera u kombinaciji s terapijskim vježbama te utvrditi moguće razlike u učinkovitosti. Istraživanje je provedeno na 60 odraslih bolesnica nasumce podijeljenih u dvije skupine po 30 ispitanica. Uz terapijske vježbe za šaku, jedna skupina bila je podvrgnuta terapijskom ultrazvuku (ultrazvučna grupa – UZ-G) (kontinuirani ultrazvuk, 1 W/cm², trajanja 5 minuta, 5 dana u tjednu, tijekom dva tjedna), dok je druga skupina bila podvrgnuta terapijskom laseru (laserska grupa – LLLT-G) (1,5 J/cm², trajanja 2 minute, 5 dana u tjednu, tijekom 2 tjedna) uz iste terapijske vježbe za šaku. Mjerenja su obavljena prije i neposredno nakon provedene fizikalne terapije.

Rezultati mjerenja pokazali su učinkovitost obaju terapijskih modaliteta u kombinaciji s terapijskim vježbama pri smanjenju boli (mjereno vizualno-analognom skalom – VAS), povećanju gibljivosti (mjereno goniometrom u stupnjevima) i snage stiska šake (mjereno dinamometrom u kilogramima), kao i poboljšanju općega funkcionalnog statusa šake (mjereno MHQ-om – engl. *Michigan Hand Outcomes Questionnaire*) uz utvrđenu statistički značajnu pozitivnu promjenu nakon provedene terapije ($p < 0,05$) u svim mjernim varijablama u obje grupe ispitanika. Između grupa nije bilo znatnih razlika u svim mjernim varijablama osim u rezultatima MHQ-a (promjena prije/poslije terapije, MHQ Δ srednja vrijednost: UZ-G : LLLT-G = 14,9 : 4,3). Grupa kojoj je uz terapijske vježbe bio apliciran ultrazvuk pokazala je statistički značajno veću, pozitivnu promjenu funkcionalnog statusa šake (mješovita 2 \times 2 ANOVA, MHQ-interakcija između grupa, $p < 0,05$, parcijalna kvadrirana eta – $\eta_p^2 < 0,27$).

Rezultati ovog istraživanja upućuju na zaključak da se obje metode mogu primijeniti u konzervativnom liječenju CTS-a u kombinaciji s terapijskim vježbama i uz bolji kratkoročni učinak terapijskog ultrazvuka na funkcionalni status šake.

KLJUČNE RIJEČI: Sindrom karpalnog kanala – dijagnoza, liječenje, patofiziologija; Liječenje ultrazvukom; Inducirana hipertermija; Liječenje laserom niske izlazne snage; Procjena boli; Zglobna pokretljivost; Snaga šake; Terapijske vježbe; Ishod liječenja

ABSTRACT

The goal of the study was to demonstrate the short-term efficacy of therapeutic ultrasound and therapeutic laser in combination with therapeutic exercises, as well as to determine possible differences in their effectiveness, through the evaluation of pain, wrist range of motion, grip strength, and functional hand capacity in patients with carpal tunnel syndrome (CTS).

The study was conducted on 60 adult patients randomly divided into two groups of 30. In addition to the hand exercise therapy, one group was subjected to therapeutic ultrasound (UZV-G; continuous ultrasound therapy with an intensity of 1 W/cm², for 5 minutes, 5 days a week, for 2 weeks), while the other was subjected to therapeutic laser (LLLT-G; 1.5 J/cm², for 2 minutes, 5 days a week, for 2 weeks). The measurements were performed before and after the treatment cycle.

The measured results showed a positive effect of both therapeutic modalities, combined with therapeutic exercises, on pain reduction (measured by visual analogue scale - VAS), wrist range of motion (measured by goniometer in degrees), and grip strength (measured by dynamometer in kilograms), as well as on general hand function (measured by the Michigan Hand Outcomes Questionnaire - MHQ), with a statistically significant improvement post therapy ($p < 0.05$) in all measured variables in both groups of patients. There were no significant differences between the groups in any of the variables except for the MHQ (pre/post therapy, MHQ Δ mean: UZV-G vs LLLT-G, 14.9 vs 4.3). The ultrasound group showed a significantly larger, positive change in functional status as compared to the laser group (two-way ANOVA, MHQ group interaction, $p < 0.05$, partial eta squared - $\eta_p^2 < 0.27$).

The results indicate that therapeutic ultrasound and therapeutic laser in combination with therapeutic exercises can be used in conservative management of CTS, with better short-term efficacy of ultrasound on the general hand function.

KEYWORDS: Carpal tunnel syndrome – diagnosis, physiopathology, therapy; Ultrasonic therapy; Hyperthermia, induced; Low-level light therapy; Pain measurement; Range of motion, articular; Hand strength; Exercise therapy; Treatment outcome

Uvod

Sindrom karpalnog kanala (engl. *Carpal tunnel syndrome* – CTS) najpoznatiji je i najčešće opisivani kanalikularni sindrom u kojem dolazi do pritiska na medijani živac u karpalnom kanalu na korijenu šake ispod samog dlana te je stoga CTS jedna od najčešćih perifernih neuropatija (1, 2). Prvi opis kliničke slike CTS-a dao je Sir James Paget 1854., termin *sindrom karpalnog kanala* uveo je Moersch 1938., a Learmonth je 1933. prvi opisao kiruršku dekompresiju živca (3). Karpalni kanal čvrsto je ograničen i u njemu nema slobodnog prostora pa lako dolazi do pojave kompresije na medijani živac zbog raznih poremećaja koji na kraju povisuju unutar kanalni tlak. Idiopatski CTS češći je u žena srednje dobi od 30 do 60 godina zbog karpalnog kanala manjih dimenzija (1, 2, 4). Uzroci sekundarnog CTS-a jesu redukcija volumena karpalnog kanala (tenosinovitis fleksora i sinovitis ručnog zgloba u sklopu inflamatornog artritisa, kalus nakon traume u području ručnog zgloba, degenerativne promjene ručnog zgloba), povećana osjetljivost živca na kompresiju (šećerna bolest i drugi metabolički poremećaji, hipotireoza, trudnoća) i ostali čimbenici kao što su pretilost, uzimanje estrogena i glukokortikoida te profesionalno preopterećenje (rad za računalom) (1, 2).

Klinička slika očituje se bolima i parestezijama u inervacijskom području medijanog živca na šaci (prva tri prsta) posebice noću, uz objektivne smetnje osjeta,

hipotrofiju mišića tenara te slabost opozicije palca i stiska šake. Može biti i bolno ograničena gibljivost u ručnom zglobo. Navedeno rezultira smanjenom funkcionalnom sposobnosti šake u aktivnostima svakodnevnog života. Dijagnoza se postavlja kliničkim pregledom i potvrđuje elektrofiziološki (elektromioneurografija – EMNG) (1, 2).

Bolesnici sa sindromom karpalnog kanala s blagim i umjerenim simptomima mogu biti liječeni konzervativno, dok je u težim slučajevima kirurška resekcija transverzalnoga karpalnog ligamenta optimalno rješenje (5, 6). Do danas još nije jasno definirana najučinkovitija konzervativna metoda u liječenju CTS-a niti je utvrđen postupnik njegova fizioterapijskog tretmana. U konzervativno liječenje ubrajaju se izbjegavanje dugotrajnih i ponavljanih neželjenih pokreta i položaja kojima se pojačava kompresija na živac, primjena udloga koje se uglavnom nose noću i fizikalnoterapijskih procedura (terapijski ultrazvuk, terapijski laser niske razine izlazne snage, transkutana električna neuralna stimulacija – TENS, silazna galvanizacija) u kombinaciji s terapijskim vježbama te lokalne infiltracije glukokortikoida. Primjenjuju se vježbe mobilizacije tetiva i živca, vježbe opsega pokreta i vježbe snaženja (5, 6, 7, 8).

Materijal i metode

Cilj istraživanja bio je usporediti kratkoročnu učinkovitost kontinuiranoga terapijskog ultrazvuka i tera-

pijskog lasera niske razine izlazne snage (engl. *Low-level Laser Therapy* – LLLT) u kombinaciji s terapijskim vježbama pri liječenju CTS-a. Istraživanje je provedeno na uzorku od 60 odraslih ispitanica, prosječne životne dobi 54 godine (± 23 g.), s kliničkom i elektrofiziološkom dijagnozom CTS-a koje su liječene u Klinici za reumatske bolesti i rehabilitaciju Kliničkoga bolničkog centra Zagreb. Bolesnice su nasumce raspoređene u dvije grupe po 30 ispitanica. Prva grupa (UZ-G) tretirana je kontinuiranim terapijskim ultrazvukom kružnim pokretima u području karpalnog kanala (uređaj Sonopuls 590, Enraf Nonius, Nizozemska) intenziteta 1 W/cm^2 u trajanju od 5 minuta i uz vježbe za šaku radi povećanja gibljivosti i snage ručnog zgloba te snage stiska šake. Druga grupa (LLLT-G) tretirana je terapijskim laserom niske razine izlazne snage u području karpalnog kanala (uređaj Endolaser 422, Enraf Nonius, Nizozemska) intenziteta $1,5 \text{ J/cm}^2$ u trajanju od 2 minute i uz iste terapijske vježbe za šaku koje su izvodile ispitanice u prvoj grupi. Terapijski program od 10 tretmana trajao je 10 radnih dana, od ponedjeljka do petka tijekom dva tjedna. Bolesnicama nije bila dopuštena promjena medikamentne analgetske terapije tijekom ispitivanja.

Pri procjeni učinkovitosti mjereno je 11 varijabla koje se rabe u standardnoj kliničkoj praksi. Sve ispitivane varijable mjerene su neposredno prije i neposredno nakon završetka terapije. Za mjerenje gibljivosti i snage ručnog zgloba upotrebljavani su tehnike i mjerni instrumenti koji su prihvaćeni standard u fizioterapijskoj praksi za kliničku procjenu (9). Mjerene su četiri varijable gibljivosti ručnog zgloba: opseg pokreta (OP) palmarne fleksije, dorzalne fleksije, radijalne devijacije i ulnarne devijacije. Sve mjere gibljivosti mjerene su goniometrom u stupnjevima. Za mjerenje snage mišića koji izvode kretanje dorzalne i palmarne fleksije te radijalne i ulnarne devijacije upotrijebljen je manualni mišićni test (MMT, 0 = nema kontrakcije, 5 = antigravitacijski pokret uz svladavanje primjerenog otpora). Snaga stiska šake mjerena je dinamometrom u kilogramima. Za mjerenje boli upotrijebljena je vizualno-analogni skala boli (VAS boli, 0 = nema boli, 10 = najjača bol). Za procjenu funkcionalne sposobnosti šake upotrijebljen je indeks MHQ-a (engl. *Michigan Hand Outcomes Questionnaire*, od 0 do 100) koji se pokazao kao pouzdan i valjan instrument takve procjene (10, 11, 12). Indeks MHQ-a sastoji se od 6 domena (37 pitanja): funkcija šake, aktivnosti svakodnevnog života, bol, radna sposobnost, estetika i zadovoljstvo bolesnika. Viši rezultat upućuje na bolji funkcionalni ishod. Minimalna klinički važna razlika (engl. *the Minimal clinically important difference* – MCID) MHQ-a u bolesnika sa sindromom karpalnog tunela za funkciju iznosi 13 (13).

U statističkoj analizi pretpostavka normalne distribucije mjerenih varijabla testirana je s pomoću Shapiro-Wilkova testa te vizualno s pomoću Q-Q-grafikona. Za varijable snaga stiska šake, VAS boli i MHQ može se pretpostaviti normalna distribucija, dok za ostale varijable (MMT za sve pokrete i opsezi pokreta za sve pokrete) pretpostavka normaliteta nije valjana. Radi analize podataka svi su podaci prikazani deskriptivno (srednja vrijednost, standardna devijacija, minimum i maksimum). Varijable s pretpostavkom normalne distribucije analizirane su mješovitom analizom varijancije (2×2 ANOVA), uz prikaz veličine efekta (engl. *effect size* – ES). Varijable bez pretpostavke normalne distribucije analizirane su Scheirer-Ray-Hareovim (SRH) testom.

Rezultati

Tablice 1. i 2. prikazuju deskriptivne parametre UZ-G i LLLT-G prije i poslije terapije. Eksplorativna analiza pokazala je da se samo za varijable MHQ, snaga stiska šake i VAS boli može pretpostaviti normalna distribucija. Sukladno tomu, varijable su testirane odgovarajućom statističkom metodom. U svih 11 ispitivanih varijabla i u obje grupe bolesnica došlo je do pozitivne promjene vrijednosti poslije terapije (tablice 1. i 2.).

ANOVA (mješovita 2×2 metoda) upotrijebljena je radi usporedbe razlika u izmjenjenim vrijednostima MHQ-a, snaga stiska šake i VAS-a boli između grupa bolesnica prije i poslije terapije. Razina statističke značajnosti postavljena je na $p < 0,05$ (5%). Parcijalna kvadrirana eta (η_p^2) iskorištena je kao mjera veličine ES-a, odnosno za procjenu veličine terapijskog učinka procjenom razlika u terapijskom učinku u grupi i između grupa bolesnica (tablica 3.). Razvidno je da je u varijabla MHQ, snaga stiska šake i VAS boli učinak terapije bio znatan ($p < 0,05$), tj. došlo je do statistički značajne promjene ispitivanih varijabla nakon provedene terapije u obje ispitivane grupe bolesnica, a sve tri varijable pokazuju veliku veličinu efekta ($\eta_p^2 > 0,13$; MHQ, snaga stiska šake i bol $\eta_p^2 = 0,55, 0,33$ i $0,56$) (13). Međutim, nije dokazana statistički značajna razlika u učinkovitosti između terapijskih grupa (glavni efekt između terapijskih grupa nije statistički značajan ni u jednoj varijabli) ($p > 0,05$). Jedina interakcija pokazala se u varijabli MHQ ($p < 0,05$), što upućuje na razliku u poboljšanju funkcionalnog statusa šake između grupa bolesnica (slika 1.). U UZ-G zabilježena je veća promjena rezultata MHQ-a od one u LLLT-G. Veličina efekta razlike između grupa u MHQ-u velika je ($\eta_p^2 = 0,27$). Sve navedeno pokazuje da terapijski ultrazvuk u kombinaciji s terapijskim vježbama jednako kao i terapijski laser u kombinaciji s terapijskim vježbama dovode do znatnoga kratkoročnog poboljšanja snage stiska šake, smanjenja boli i poboljšanja funkcionalnog statusa šake, no zabilježen je znatno bolji kratkoročni uč-

TABLICA 1. Deskriptivni parametri UZ-G prije i poslije terapije (N = 30)
 TABLE 1 Descriptive parameters of US-G before and after therapy (N = 30)

Varijabla	Prije terapije				Poslije terapije				ΔSV
	SV	SD ±	Min.	Maks.	SV	SD ±	Min.	Maks.	
MHQ (0 – 100)	70,4	17,6	41	100	85,3	12,5	65	100	14,9
Snaga stiska šake (kg)	15,3	8,1	0	35	17,9	9,7	1	44	2,6
VAS boli (0 – 10)	6,8	2,4	1	10	4,9	2,5	0	10	-1,9
MMT dorzalna fleksija (0 – 5)	3,4	0,6	3	5	3,8	0,8	3	5	0,4
MMT palmarna fleksija (0 – 5)	3,5	0,6	3	5	4,1	0,7	3	5	0,6
MMT ulnarna devijacija (0 – 5)	3,5	0,5	3	4	3,9	0,8	3	5	0,4
MMT radijalna devijacija (0 – 5)	3,4	0,5	3	4	3,8	0,7	3	5	0,4
OP dorzalna fleksija (stupnjevi)	66,3	20,6	10	90	75,9	17,7	15	90	9,6
OP palmarna fleksija (stupnjevi)	60,9	20,3	15	90	74,0	16,4	20	90	13,1
OP ulnarna devijacija (stupnjevi)	31,9	6,9	20	40	35,2	5,2	20	40	3,3
OP radijalna devijacija (stupnjevi)	17,8	3,4	10	20	19,3	2,1	10	20	1,5

UZ-G / UZV-G: grupa bolesnica tretirana terapijskim ultrazvukom i terapijskim vježbama za šaku / patient group treated with therapeutic ultrasound and therapeutic exercises; N: broj bolesnica / number of patients; SV: srednja vrijednost / mean; SD: standardna devijacija / standard deviation; Min.: najmanja izmjerena vrijednost / lowest measured value; Maks. / Max: najveća izmjerena vrijednost / highest measured value; Δ: promjena od početne vrijednosti / change from baseline; MHQ: Michigan Hand Outcomes Questionnaire; MMT: manualni mišićni test / manual muscle test; OP: opseg pokreta / range of motion

TABLICA 2. Deskriptivni parametri LLLT-G prije i poslije terapije (N = 30)
 TABLE 2 Descriptive parameters of LLLT-G before and after therapy (N = 30)

Varijabla	Prije terapije				Poslije terapije				ΔSV
	SV	SD ±	Min.	Maks.	SV	SD ±	Min.	Maks.	
MHQ (0 – 100)	71,8	14,9	26	94	76,1	15,7	32	99	4,3
Snaga stiska šake (kg)	16,2	9,3	6	40	19,8	10,0	7	45	3,6
VAS (0 – 10)	7,0	2,0	3	10	5,1	2,4	0	8	-1,9
MMT dorzalna fleksija (0 – 5)	3,3	0,6	2	4	3,8	0,6	3	5	0,5
MMT palmarna fleksija (0 – 5)	2,3	0,7	1	4	3,9	0,8	2	5	1,6
MMT ulnarna devijacija (0 – 5)	3,3	0,5	2	4	3,6	0,7	3	5	0,3
MMT radijalna devijacija (0 – 5)	3,2	0,5	2	4	3,5	0,5	3	4	0,3
OP dorzalna fleksija (stupnjevi)	62,6	21,7	15	85	71,6	20,5	20	90	9,0
OP palmarna fleksija (stupnjevi)	62,0	25,7	10	90	71,1	21,0	25	90	9,1
OP devijacija (stupnjevi)	28,5	7,8	10	40	33,9	6,9	18	40	5,4
OP radijalna devijacija (stupnjevi)	16,9	3,2	10	20	19,4	1,6	15	20	2,5

LLLT-G: grupa bolesnica tretirana terapijskim laserom i terapijskim vježbama za šaku / patient group treated with therapeutic laser and therapeutic exercises; N: broj bolesnica / number of patients; SV: srednja vrijednost / mean; SD: standardna devijacija / standard deviation; p: razina statističke značajnosti $p < 0,05$ / level of statistical significance $p < 0,05$; MHQ: Michigan Hand Outcomes Questionnaire; MMT: manualni mišićni test / manual muscle test; OP: opseg pokreta / range of motion

nak terapijskog ultrazvuka u kombinaciji s terapijskim vježbama na funkcionalnu sposobnost šake u odnosu prema terapijskom laseru u kombinaciji s terapijskim vježbama. Analiza podataka gibljivosti i snage ručnog zgloba SRH-testom (tablica 4.) prije i poslije terapije pokazala je slične rezultate kao i ANOVA ponovljenih mjerenja za funkcionalnu sposobnost, snagu stiska šake i bol. Sve mjerene varijable pokazale su znatnu promjenu s vremenom ($p < 0,05$), tj. uspoređujući vrijednosti prije i poslije terapije, došlo je do velike pro-

mjene u opsegu pokreta ručnog zgloba i snazi u obje grupe bolesnica, no nijedna varijabla gibljivosti i snage ručnog zgloba nije se razlikovala između grupa bolesnica. Interakcija razlika između grupa također se nije pokazala znatnom ni u jednoj testiranoj varijabli. Navedeno upućuje na to da terapijski ultrazvuk u kombinaciji s terapijskim vježbama, kao i terapijski laser u kombinaciji s terapijskim vježbama dovode do podjednake i znatnoga kratkoročnog poboljšanja gibljivosti i snage ručnog zgloba.

TABLE 3. Usporedba razlika u izmjerenim vrijednostima MHQ-a, snage stiska šake i VAS-a boli u obje grupe bolesnica te između grupa bolesnica prije i poslije terapije

TABLE 3 Comparison of differences in measured values of MHQ, grip strength, and VAS pain in both patient groups and between patient groups before and after therapy

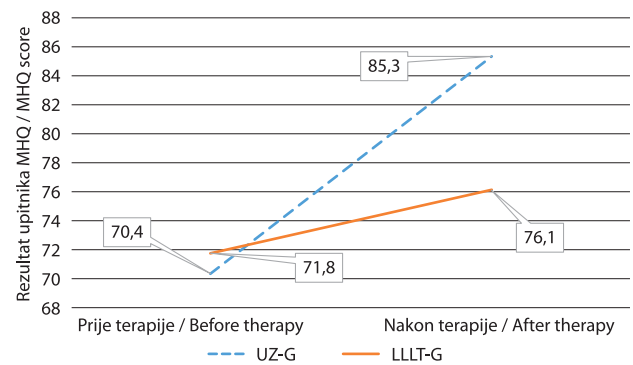
Varijabla	Prije / poslije (PP)			UZ-G / LLLT-G (UL)			PP × UL (interakcija)		
	F	p	η^2_p	F	p	η^2_p	F	p	η^2_p
MHQ (0 – 100)	57,42	< 0,05*	0,55 [#]	0,86	> 0,05	/	17,86	< 0,05*	0,27 [#]
Snaga stiska šake (kg)	23,22	< 0,05*	0,33 [#]	0,29	> 0,05	/	5,42	> 0,05	/
VAS boli (0 – 10)	60,1	< 0,05*	0,56 [#]	0,1	> 0,05	/	< 0,01	> 0,05	/

UZ-G / UZV-G: grupa bolesnica tretirana terapijskim ultrazvukom i terapijskim vježbama za šaku / patient group treated with therapeutic ultrasound and therapeutic exercises; LLLT-G: grupa bolesnica tretirana terapijskim laserom i terapijskim vježbama za šaku / patient group treated with therapeutic laser and therapeutic exercises; F: vrijednost ANOVA mješovita 2×2 ; p: p-vrijednost / p value; * razina statističke značajnosti $p < 0,05$ / statistical significance set at $p < 0,05$; η^2_p : parcijalna kvadrirana eta kao mjera veličine efekta / Partial Eta Squared as the most commonly reported estimate of effect sized for ANOVA; [#] $\eta^2_p > 0,13$ velika veličina efekta / $\eta^2_p > 0,13$ high effect size; MHQ: Michigan Hand Outcomes Questionnaire; VAS: vizualno-analogni skala / Visual Analogue Scale

Rasprava

Rezultati ovog istraživanja upućuju na kratkoročnu učinkovitost terapijskog ultrazvuka kao dubinske termoterapijske procedure i lasera kao atermalne procedure u kombinaciji s terapijskim vježbama pri liječenju CTS-a. Sve mjerene varijable pokazale su veliku promjenu s vremenom ($p < 0,05$), tj. došlo je do znatnog povećanja opsega pokreta i snage ručnog zgloba, smanjenja boli, povećanja snage stiska šake i poboljšanja funkcionalnog statusa šake u obje grupe ispitanica uspoređujući vrijednosti prije i poslije terapije. U postignutom poboljšanju nije bilo znatne razlike između terapijskih grupa, osim u funkcionalnom statusu šake (mješovita 2×2 ANOVA, MHQ-interakcija između grupa, $p < 0,05$, parcijalna kvadrirana eta – $\eta^2_p < 0,27$), što navodi na zaključak da su obje metode u kombinaciji s terapijskim vježbama učinkovite pri smanjenju boli, poboljšanju gibljivosti ručnog zgloba, snage stiska šake te funkcionalnog statusa šake uz statistički značajno bolji učinak ultrazvuka na funkciju šake od lasera.

Terapijski ultrazvuk u fizikalnoj terapiji rabi se radi zagrijavanja dublje smještenih mekih tkiva s posljedičnim poboljšanjem cirkulacije, tkivnog metabolizma, živčane funkcije, elastičnosti vezivnog tkiva i permeabilnosti bioloških membrana. U bolesnika s kompresivnom neuropatijom pozitivan učinak terapijskog ultrazvuka nije do kraja razjašnjen, no može se dijelom objasniti selektivnim zagrijavanjem perifernog živca (14). Učinak pulsog (atermalnog) i kontinuiranoga (termalnog) terapijskog ultrazvuka na parametre senzorne i motorne živčane provodljivosti u zdravih ispitanika općenito je pozitivan (15, 16). S druge strane, porast temperature i kontinuirani terapijski ultrazvuk dovode do bloka provodljivosti, odnosno do pada brzine senzorne provodljivosti u demijeliniziranim senzornim živcima kod kanalikularnih neuropatija, što se može povezati s analgetskim učinkom ultrazvuka (17, 18). Kliničke randomizirane studije upućuju na bolju kratkoročnu učinkovitost terapijskog ultrazvuka u od-



SLIKA 1. Grafikon interakcije za varijablu MHQ između dvije grupe ispitanica

FIGURE 1 Interaction graph for variable MHQ between two groups of patient

UZ-G / UZV-G: grupa bolesnica tretirana terapijskim ultrazvukom i terapijskim vježbama za šaku / patient group treated with therapeutic ultrasound and therapeutic exercises; LLLT-G: grupa bolesnica tretirana terapijskim laserom i terapijskim vježbama za šaku / patient group treated with therapeutic laser and therapeutic exercises; MHQ: Michigan Hand Outcome Questionnaire

nosu prema placebo pri liječenju CTS-a, no prema Cochraneovoj analizi, nije dokazana prednost jednoga terapijskog režima ultrazvukom nad drugime. Također nema dokaza da je terapijski ultrazvuk bolji od drugih nekirurških metoda liječenja CTS-a (npr., primjene udloga ili terapijskih vježba), a sama je procedura sigurna jer nisu prijavljene nuspojave (19, 20, 21).

Terapijski laser niske razine izlazne snage povećava produkciju mijelina, reducira retrogradnu degeneraciju motornih neurona nakon ozljede, djeluje protuupalno, dovodi do selektivne inhibicije nociceptivne aktivacije perifernih živaca te povećava produkciju ATP-a, cirkulaciju krvi i uklanjanje algogenih tvari (22, 23, 24). Rezultati većine kontroliranih randomiziranih studija i metaanaliza upućuju na kratkoročnu učinkovitost LLLT-a u odnosu prema placebo. Nakon 5 tjedana pozitivni učinak LLLT-a na bol i funkciju postupno slabi (25, 26, 27, 28).

TABLICA 4. Usporedba razlika u izmjenjenim vrijednostima pokretljivosti i snage ručnog zgloba u obje grupe bolesnica i između grupa bolesnica prije i poslije terapije
 TABLE 4 Comparison of differences in measured wrist mobility and strength in both patient groups and between patient groups before and after therapy

Varijabla	Prije / poslije (PP)		UZ-G / LLLT-G (UL)		PP x UL (interakcija)	
	H	p	H	p	H	p
MMT dorzalna fleksija (0 – 5)	5,1	< 0,05*	1,1	> 0,05	2,1	> 0,05
MMT palmarna fleksija (0 – 5)	14,9	< 0,05*	0,2	> 0,05	0,3	> 0,05
MMT ulnarna devijacija (0 – 5)	6,1	< 0,05*	0,01	> 0,05	0,2	> 0,05
MMT radijalna devijacija (0 – 5)	9,1	< 0,05*	0,5	> 0,05	0,05	> 0,05
OP dorzalna fleksija (stupnjevi)	8,1	< 0,05*	0,3	> 0,05	0,01	> 0,05
OP palmarna fleksija (stupnjevi)	6,6	< 0,05*	1,2	> 0,05	0,4	> 0,05
OP ulnarna devijacija (stupnjevi)	7,8	< 0,05*	1,3	> 0,05	0,6	> 0,05
OP radijalna devijacija (stupnjevi)	7,8	< 0,05*	1,3	> 0,05	0,6	> 0,05

UZ-G / UZV-G: grupa bolesnica tretirana terapijskim ultrazvukom i terapijskim vježbama za šaku / patient group treated with therapeutic ultrasound and therapeutic exercises; LLLT-G: grupa bolesnica tretirana terapijskim laserom i terapijskim vježbama za šaku / patient group treated with therapeutic laser and therapeutic exercises; H: vrijednost Scheirer-Ray-Hareova (SRH) testa / Scheirer-Ray-Hare (SRH) value; p: p-vrijednost / p value; * razina statističke značajnosti $p < 0,05$ / statistical significance set at $p < 0,05$; MMT: manualni mišićni test / manual muscle test; OP: opseg pokreta 7 range of motion

Cochraneova analiza upozorila je na ograničene dokaze povoljnog učinka terapijskih vježba i mobilizacije te primjene noćnih udloga pri liječenju blagog do umjerenog CTS-a uz upozorenje da primjena udloga katkad može dovesti do razvoja otekline i nelagode (29, 30).

Rezultati dosadašnjih istraživanja daju ograničenu spoznaju o učinkovitosti različitih nekirurških modaliteta u liječenju blagog do umjerenog CTS-a, bez jasne prednosti jedne metode pred drugom i uz mogućnost njihove kombinirane primjene.

Zaključak

Rezultati ove studije upućuju na kratkoročnu učinkovitost terapijskog lasera i ultrazvuka u kombinaciji s terapijskim vježbama pri liječenju CTS-a, što je u skladu s dosadašnjom spoznajom, uz bolji učinak ultrazvuka na funkciju šake, te se obje metode mogu preporučiti u konzervativnom liječenju blagog do umjerenog CTS-a koji ne iziskuje žurno kirurško liječenje.

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

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

LITERATURA

- Aroori S, Spence RA. Carpal tunnel syndrome. *Ulster Med J.* 2008;77(1):6–17.
- Katz JN, Simmons BP. Clinical practice. Carpal tunnel syndrome. *N Engl J Med.* 2002;346(23):1807–12.
- Stecco C, Aldegheri R. Historical review of carpal tunnel syndrome. *Chir Organi Mov.* 2008;92(1):7–10.
- Dekel S, Papaioannou T, Rushworth G, Coates R. Idiopathic carpal tunnel syndrome caused by carpal stenosis. *Br Med J.* 1980;280(6227):1297–9.
- Wilson JK, Sevier TL. A review of treatment for carpal tunnel syndrome. *Disabil Rehabil.* 2003;25(3):113–9.
- Barros MF, da Rocha Luz Júnior A, Roncaglio B, Queiróz Júnior CP, Tribst MF. Evaluation of surgical treatment of carpal tunnel syndrome using local anesthesia. *Rev Bras Ortop.* 2015;51(1):36–9.
- Verdugo RJ, Salinas RA, Castillo JL, Cea JG. Surgical versus non-surgical treatment for carpal tunnel syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008;(4):CD001552.
- O'Connor D, Marshall S, Massy-Westropp N. Non-surgical treatment (other than steroid injection) for carpal tunnel syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003;(1):CD003219.
- Williams MA, Williamson EM, Heine PJ i sur. Strengthening And stretching for Rheumatoid Arthritis of the Hand (SARAH). A randomised controlled trial and economic evaluation. *Health Technol Assess.* 2015 Mar;19(19):1–222. DOI: 10.3310/hta19190.
- Chung KC, Pillsbury MS, Walters MR, Hayward RA. Reliability and validity testing of the Michigan Hand Outcomes Questionnaire. *J Hand Surg Am.* 1998;23(4):575–87.
- Shauver MJ, Chung KC. The Michigan hand outcomes questionnaire after 15 years of field trial. *Plast Reconstr Surg.* 2013; 131(5):779e–87e. DOI:10.1097/PRS.0b013e3182865d83.
- Shauver MJ, Chung KC. The minimal clinically important difference of the Michigan hand outcomes questionnaire. *J Hand Surg Am.* 2009;34(3):509–14.
- Cohen J. Eta-Squared and Partial Eta-Squared in Fixed Factor Anova Designs. *Educ Psychol Meas.* 1973;33(1):107–12.
- Szumski AJ. Mechanisms of pain relief as a result of therapeutic application of ultrasound. *Phys Ther Rev.* 1960;40:116–9.
- Schuhfried O, Vukanovic D, Kollmann C, Pieber K, Paternostro-Sluga T. Effects of Pulsed Ultrasound Therapy on Sensory

- Nerve Conduction Parameters and the Pain Threshold Perceptions in Humans. *PM&R*. 2017;9(8):781–6.
16. Halle JS, Scoville CR, Greathouse DG. Ultrasound's effect on the conduction latency of the superficial radial nerve in man. *Phys Ther*. 1981;61(3):345–50.
 17. Aydin E, Tastaban E, Omurlu IK, Turan Y, Şendur ÖF. Effects of deep heating provided by therapeutic ultrasound on demyelinating nerves. *J Phys Ther Sci*. 2016;28(4):1278–83.
 18. Tilki HE, Stålberg E, Coşkun M, Güngör L. Effect of heating on nerve conduction in carpal tunnel syndrome. *J Clin Neurophysiol*. 2004;21(6):451–6.
 19. Page MJ, O'Connor D, Pitt V, Massy-Westropp N. Therapeutic ultrasound for carpal tunnel syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;(3):CD009601.
 20. Ebenbichler GR, Resch KL, Nicolakis P i sur. Ultrasound treatment for treating the carpal tunnel syndrome: randomised "sham" controlled trial. *BMJ*. 1998;316(7133):731–5.
 21. Ekim A, Colak E. Ultrasound treatment in carpal tunnel syndrome: a placebo controlled study. *Turkiye Fiziksel Tip ve Rehabilitasyon Dergisi*. 2008;54(3):96–101.
 22. Padua L, Padua R, Aprile I, Tonali P. Noninvasive laser neurolysis in carpal tunnel syndrome. *Muscle Nerve*. 1998;21(9):1232–3.
 23. Rochkind S, Vogler I, Barr-Nea L. Spinal cord response to laser treatment of injured peripheral nerve. *Spine (Phila Pa 1976)*. 1990;15(1):6–10.
 24. Passarella S. He-Ne laser irradiation of isolated mitochondria. *J Photochem Photobiol B*. 1989;3(4):642–3.
 25. Franke TP, Koes BW, Geelen SJ, Huisstede BM. Do Patients With Carpal Tunnel Syndrome Benefit From Low-Level Laser Therapy? A Systematic Review of Randomized Controlled Trials. *Arch Phys Med Rehabil*. 2017. pii:S0003-9993(17)30391-X. DOI: 10.1016/j.apmr.2017.06.002.
 26. Li ZJ, Wang Y, Zhang HF, Ma XL, Tian P, Huang Y. Effectiveness of low-level laser on carpal tunnel syndrome: A meta-analysis of previously reported randomized trials. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(31):e4424. DOI:10.1097/MD.0000000000004424.
 27. Lazović M, Ilić-Stojanović O, Kočić M, Živković V, Hrković M, Radosavljević N. Placebo-controlled investigation of low-level laser therapy to treat carpal tunnel syndrome. *Photomed Laser Surg*. 2014;32(6):336–44.
 28. Naeser MA, Hahn KA, Lieberman BE, Branco KF. Carpal tunnel syndrome pain treated with low-level laser and microamperes transcutaneous electric nerve stimulation: A controlled study. *Arch Phys Med Rehabil*. 2002;83(7):978–88.
 29. Page MJ, O'Connor D, Pitt V, Massy-Westropp N. Exercise and mobilisation interventions for carpal tunnel syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;(6):CD009899.
 30. Page MJ, Massy-Westropp N, O'Connor D, Pitt V. Splinting for carpal tunnel syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;(7):CD010003.



www.reumatologija.org
www.reumatizam.hlz.hr

INTERMETATARZALNI BURZITIS KAO MANIFESTACIJA REUMATOIDNOG ARTRITISA – PRIKAZ BOLESNICE

INTERMETATARSAL BURSITIS AS A MANIFESTATION OF RHEUMATOID ARTHRITIS – A CASE PRESENTATION

Mirna Reihl¹, Miroslav Mayer², Branimir Anić²

¹Odjel za fizikalnu medicinu, rehabilitaciju i reumatologiju, OŽB Vukovar, Županijska ulica 35, 32000 Vukovar

²Zavod za kliničku imunologiju i reumatologiju, Klinika za unutarnje bolesti
Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb, Kišpatičeva 12, 10000 Zagreb

Adresa autora za dopisivanje/Corresponding author:

Mirna Reihl, dr. med.

Opća županijska bolnica Vukovar i bolnica hrvatskih veterana

Županijska ulica 35

32000 Vukovar

Mob.: 095 5507914

E-mail: mirna.reihl@gmail.com

Primljeno/Received: 6. 3. 2017.

Prihvaćeno/Accepted: 15. 12. 2017.

SAŽETAK

U radu je prikazana bolesnica s reumatoidnim artritisom i egzacerbacijom bolesti koja se očitovala pretežno intermetatarzalnim burzitisom. On je objektiviziran muskuloskeletnim ultrazvukom, dok nalaz na metatarzofalangealnim zglobovima nije upućivao na upalnu aktivnost. Na prikazu zahvaćenog stopala magnetskom rezonancijom jasno su vidljive povećane strukture intermetatarzalnih burza, koje prelaze uobičajene anatomske granice te tvore znak *pješčanog sata*. Učinjena je infiltracija burza depo-pripravkom metilprednizolona, čime su postignuti znatno kliničko poboljšanje i radiološka regresija upalnih promjena intermetatarzalnih burza. S obzirom na to da je u trenutku egzacerbacije bolesti postavljena sumnja na aktivni artritis, a bolesnica je prethodno liječena konvencionalnom terapijom (cDMARD) te bi se, prema terapijskim smjernicama, u tom trenutku trebala uvesti biološka terapija, istaknuta je vrijednost muskuloskeletnog ultrazvuka i ciljane intervencije poduprte ultrazvukom u striktnoj kontroli aktivnosti bolesti i razlučivanju uzroka metatarzalgije u pacijenata s upalnim reumatskim bolestima. U daljnjim istraživanjima nužno je bolje opisati pojavnost intermetatarzalnih burza u reumatoidnom artritisu, njihovo kliničko i prognostičko značenje i optimalne terapijske pristupe.

KLJUČNE RIJEČI: Burzitis – dijagnostički prikaz, etiologija, farmakoterapija; Sinovijalna burza – dijagnostički prikaz; Metilprednizolon – terapijska primjena; Reumatoidni artritis – farmakoterapija, komplikacije; Metatarzalgija – etiologija, farmakoterapija; Metatarzalne kosti – dijagnostički prikaz; Metatarzofalangealni zglob – dijagnostički prikaz; Antireumatici – terapijska primjena; Ultrasonografija

ABSTRACT

We present a patient with an exacerbation of rheumatoid arthritis featuring intermetatarsal bursitis. Inflammatory changes in the intermetatarsal bursae were confirmed by ultrasonography, whereas there was no sign of inflammation in the metatarsophalangeal joints. Enlarged structures of the intermetatarsal bursae that transgressed the normal anatomical boundaries, thus producing the *'hourglass'* sign, were visualized by magnetic resonance imaging. Ultrasound-controlled infiltration of depo-methylprednisolon administered to the affected bursae led to clinical improvement and radiological regression. Administration of a biological agent would be the next disease-management option in line with the therapeutic guidelines in the setting of active arthritis suspected in our patient's arthritis flare-

up. Thus we would like to emphasize the value of musculoskeletal US and targeted intervention in 'tight-control' disease management and in differentiating the cause of metatarsalgia in patients with inflammatory rheumatic diseases. Further investigations are required to determine the incidence of intermetatarsal bursitis in rheumatoid arthritis as well as their clinical and prognostic significance and optimal therapeutic approach.

KEYWORDS: Bursitis – diagnostic imaging, drug therapy, etiology; Bursa, synovial – diagnostic imaging, drug effects; Methylprednisolone – therapeutic use; Arthritis, rheumatoid – complications, drug therapy; Metatarsalgia – drug therapy, etiology; Metatarsal bones – diagnostic imaging; Metatarsophalangeal joint – diagnostic imaging; Anti-rheumatic agents – therapeutic use; Ultrasonography

Uvod

Metatarzalgija (bol u metatarzalnom području) jedan je od najčešćih problema u pacijenata s patologijom u području stopala. Neki rabe navedeni termin u širim razmjerima da bi se definirala raznolikost bolnih stanja koja zahvaćaju stopalo. No, metatarzalgija je definirana od ostalih patoloških stanja koja mogu zahvatiti prednji dio stopala i definirana je bolnošću u području plantarne strane prednjeg dijela stopala ispod glavice druge, treće i četvrte metatarzalne kosti (1, 2).

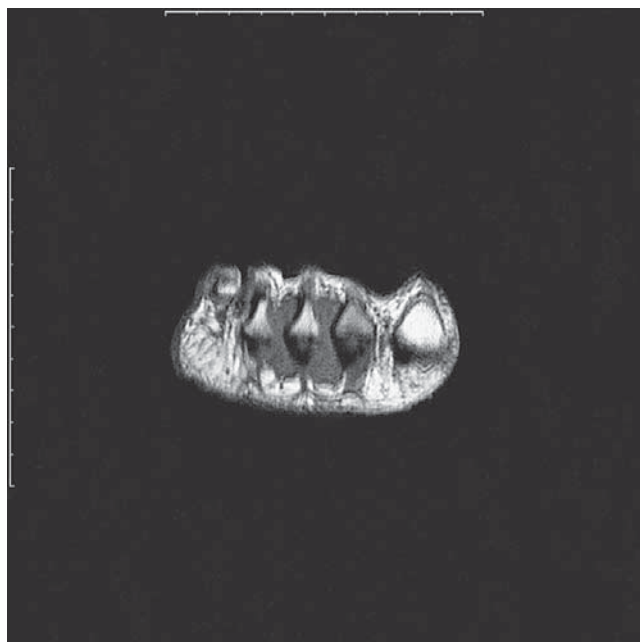
Metatarzalgija u pacijenata s degenerativnim i upalnim reumatskim bolestima čest je klinički problem. Postavljanje točne dijagnoze boli u metatarzalnom području može biti izazov jer je diferencijalnodijagnostički potrebno uzeti u obzir velik broj poremećaja, koji se dijele u nekoliko glavnih skupina: kapsulitis metatarzofalangealnih (MTP) zglobova, burzitis ili tenosinovitis, neuropatska bol metatarzalnog područja koju uzrokuje kompresivna neuropatija zajedničkog interdigitalnog živca (Mortonov neurom). Druga stanja koja je potrebno uzeti u obzir jesu abnormalnosti metatarzalnih kostiju, bilo prirodene ili stečene, metatarzalne stresne frakture kao posljedice prenaprezanja, razdor plantarne fascije, avaskularna nekroza glavice metatarzalne kosti (osteohondroza), osteoartritis, infekcija, tumor, promjene potkožja i kože (kalusi, klavusi) i statički uzorci (najčešće transverzoplanus) (1, 3, 4).

Prikaz bolesnice

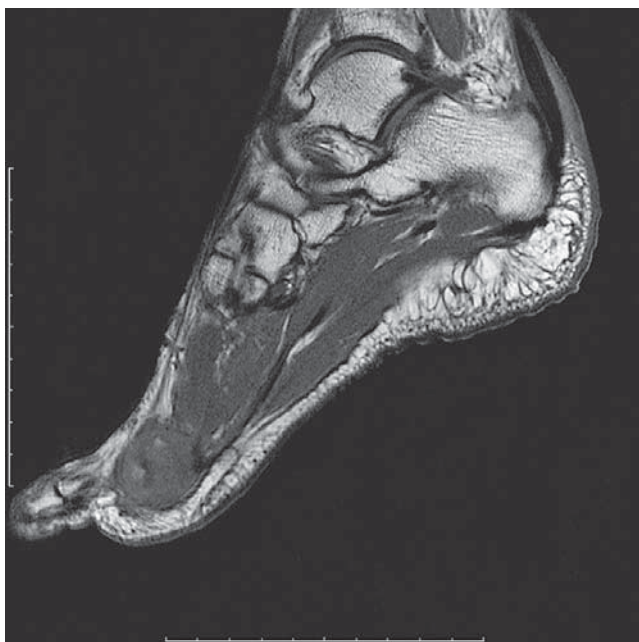
Bolesnica rođena 1970. godine, neupadljive osobne anamneze, u dobi od 38 godina (2008. godine) počinje se žaliti na metatarzalgije i migrirajuće poliartralgijske uz otekline pojedinih metakarpofalangealnih (MCP) i proksimalnih interfalangealnih (PIP) zglobova. Laboratorijski su verificirani granično pozitivna antitijela na citrulinirane proteine (anti-CCP) i reumatoidni faktor (RF). U vanjskoj ustanovi u terapiju je uveden klorokin, meloksikam, a preporučeni metotreksat (MTX) bolesnica nije bila sklona uzimati. Bolesnica je prvi put pregledana u našoj ustanovi 2009. godine. Temeljem kliničke slike simetričnog artritisa, visokopozitivnog RF-a i anti-CCP-a (RF 96 IU/mL; anti-CCP > 200 IU/mL) te povišenih reaktanata upale (C-reaktivni protein – CRP 28 mg/L; brzina sedimentacije eri-

trocita – SE 74 mm/h) postavila se dijagnoza ranoga reumatoidnog artritisa (RA). Započeta je terapija MTX-om u dozi od 15 mg na tjedan uz klorokin 250 mg i prednizon u početnoj dozi od 20 mg s postupnom redukcijom doze čime se postigla stabilna remisija. Reevaluacija bolesti učinjena je 2012. godine. Tada su na konvencionalnim rendgenogramima opisana suženja intraartikularnih prostora ručnih zglobova te nekoliko cista na malim kostima karpusa, no bez koštanih erozija. Kliničko-laboratorijski perzistira potpuna remisija (DAS28-SE 1,68). U skladu sa željom bolesnice u listopadu 2012. godine ukida se sva dotadašnja terapija.

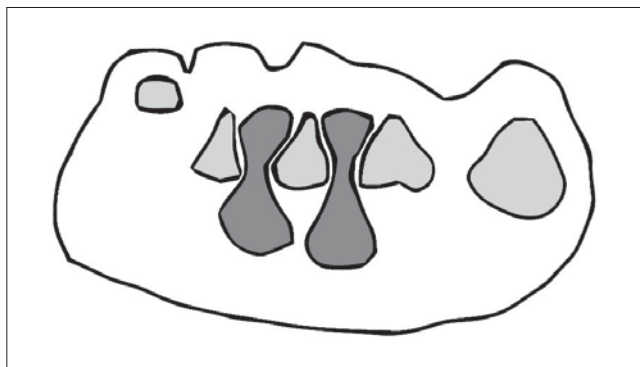
Na kontrolnom pregledu dva mjeseca poslije bolesnica je i dalje bila u potpunoj remisiji (DAS28-SE 1,54). Tada je prvi put učinjena ultrazvučna (UZ) evaluacija zglobova šaka. Dok je UZ nalaz na lijevoj šaci bio bez osobitosti, na desnoj su šaci vizualizirani blagi iregulariteti zglobnih ploha radijusa i ulne uz intaktne stiloidne nastavke. Na zglobovima između kostiju karpusa i karpometakarpalne etaže vizualiziraju se brojne sitne erozije, zadebljanje sinovije I/III uz PDI (*Power Doppler imaging*) signale I – II/III, bez promjena na MCP i interfalangealnim (IP) zglobovima. Odlučili smo se ponovo u terapiju uvesti MTX u tjednoj dozi od 10 mg i klorokin 250 mg na dan. U veljači 2013. bolesnica je uz navedenu terapiju klinički u potpunoj remisiji uz mirne laboratorijske parametre upale (DAS28-CRP 0,99), osim povišenih vrijednosti jetrenih enzima (aspartat aminotransferaza 54 U/L; alanin aminotransferaza 111 U/L). Ponovljeni UZ pregled šaka upućivao je na smirenje aktivnosti bolesti (prema *Power Doppler* signalu), bez znakova progresije. Zbog povišenih vrijednosti jetrenih enzima iz terapije je izostavljen MTX, a nakon normalizacije vrijednosti transaminaza mjesec dana poslije uveden je leflunomid u dozi od 20 mg svaki drugi dan uz klorokin. U svibnju 2013. na kontrolnom pregledu prisutne su klinička i UZ remisija bolesti (DAS28-SE 0,97). U dogovoru s bolesnicom odlučeno je da se pokuša prekinuti klorokin i da se reducira doza prednizona na 2,5 mg na dan. Od lipnja 2013. bolesnica samovoljno prekida terapiju i ne dolazi na kontrolu do kolovoza 2014., kada je također klinički i laboratorijski bila u remisiji (DAS28-SE 1,74).



SLIKA 1. MR prikaz desnog stopala – intermetatarzalne burze (znak pješčanog sata), transverzalni prikaz, T1-sekvencija
 FIGURE 1. MRI of the right foot showing enlarged intermetatarsal bursae ('hourglass sign'), transverse view, T1-weighted image



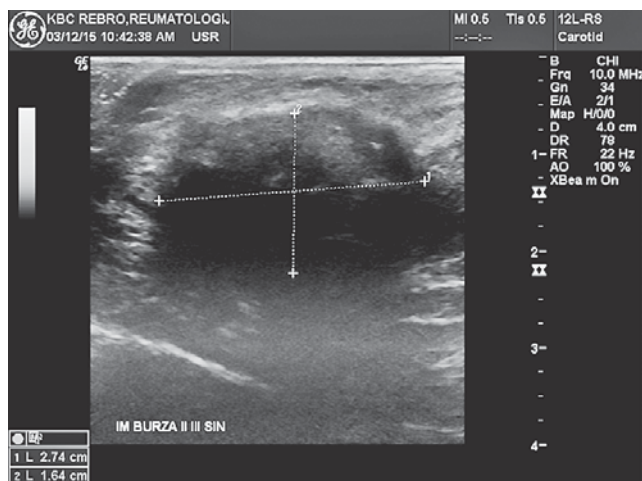
SLIKA 3. MR prikaz desnog stopala – intermetatarzalna burza, sagitalni prikaz, T1-sekvencija
 FIGURE 3. MRI of the right foot showing enlarged intermetatarsal bursae ('hourglass sign'), sagittal view, T1-weighted image



SLIKA 2. Shematski prikaz slike 1.
 FIGURE 2. Schematic view of Figure 1.

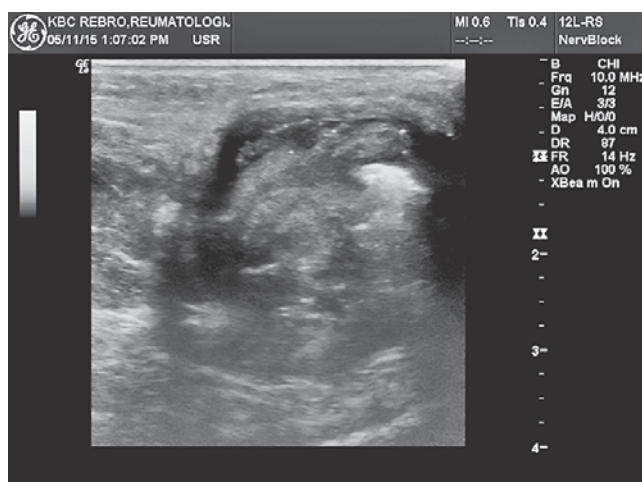
Na kontrolnom pregledu u siječnju 2015. godine bolesnica se žalila na nelagodu u području MTP zglobova obostrano, nije navodila jasnu bol niti jutarnju zakočenost. Klinički je bilo prisutno zadebljanje zglobova i metatarzusa obostrano. Ultrazvučno se prikazalo zadebljanje sinovije svih MTP zglobova desnog stopala, mali izljev u I. MTP zglobu desno, veći izljev I. MTP zgloba lijevo te jače zadebljana sinovija II., III. i IV. MTP zgloba lijevo. U svim navedenim zglobovima nije bilo PDI-signala. Doza leflunomida povišena je na 20 mg na dan. Tri mjeseca poslije bolesnica i dalje nije uspjela izostaviti prednizon iz terapije, subjektivno se žalila samo na prolazne boli u MCP i PIP etažama bez otekline. Klinički je bio prisutan lagano zadebljan II. prst desnog stopala (DAS28-CRP 1,34). U studenome

2015. bolesnica se prezentirala sve jačom obostranom metatarzalgijom i oteklinama prednjeg dijela obaju stopala, koje su joj bile smetnja pri nošenju obuće. Zbog izražene metatarzalgije u vanjskoj je ustanovi učinjena magnetska rezonancija (MR) desnog stopala koja opisuje izljev „uz I., II., III. i IV. MTP zglob“ (slike 1., 2. i 3.). Učinjenim ultrazvukom stopala u ambulanti prikazane su četiri intermetatarzalne (IMT) burze (između II. i III. te III. i IV. MTP zgloba obaju stopala). Veličina navedenih burza bila je od 2,5 do 3,5 cm dužeg promjera s manjom količinom anehogenog sadržaja i obilnom hipoehogenom sinovijom (slika 4.). Prikazani MTP zglobovi i mali zglobovi tarzusa bili su bez upalne aktivnosti prema PDI-u. Pod kontrolom ultrazvuka uz lokalnu anesteziju 2%-tnim lidokainom učinjene su punkcija burza i infiltracija depo-pripravka metilprednizolona interdigitalnim pristupom s dorzalne strane stopala (slika 5.). Na kontrolnom pregledu četiri tjedna nakon procedure bolesnica javlja bitno smanjenje boli i otekline stopala te je bez tegoba (DAS28-CRP 1,05). Kliničkim pregledom nisu nađene otekline prednjeg dijela stopala uz bezbolne poprečne hvatove preko MTP-etaže. Ultrazvučno se prikazala bitna redukcija volumena IMT burza. U veljači 2016. i dalje je prisutna kliničko-laboratorijska remisija (DAS28-CRP 1,24), ultrazvučno se ne prikazuju upalne aktivnosti, a na MTP zglobovima obostrano su prisutne manje erozije uz proliferaciju sinovije bez pojačanih protoka. Ne vidi se povećanje IMT burza. U lipnju 2016. dolazi do egzacerbacije bolesti (DAS28 5,3). Bolesnica se žali na boli,



SLIKA 4. Ultrazvučni prikaz IMT burze

FIGURE 4. Ultrasound image of hypertrophied intermetatarsal bursa



SLIKA 5. Ultrazvučni prikaz IMT burze neposredno nakon punkcije i infiltracije depo-pripravka metilprednizolona

FIGURE 5. Ultrasound image of intermetatarsal bursa after aspiration and infiltration with depo-methylprednisolone

oteklinu i jutarnju zakočenost u MCP i PIP zglobovima, kao i zglobovima stopala uz pojavu reumatoidnih čvorića. Ultrazvučno je vidljiva jasna aktivnost bolesti: ponovno povećanje IMT burza i naznačena PDI-aktivnost u oba radiokarpalna zgloba, većini MTP i MCP zglobova te oba talokruralna zgloba. Prema terapijskim smjernicama, u terapiju se u kolovozu 2017. godine uvodi biološki DMARD (adalimumab 40 mg supkutano svaka dva tjedna) uz nastavak terapije leflunomidom i prednizonom. U daljnjim kontrolama prati se stabilna remisija bolesti, što je omogućilo postupnu redukciju doze prednizona.

Rasprava i zaključci

Zahvaćenost stopala u RA važan je problem kao uzrok boli i disfunkcije. U studijama se navodi da uz zglobove ruke, koji su najčešća simptomatska zglobna

regija, do 80% ispitanika u promatranom trenutku javlja bol ili oteklinu struktura stopala (5). U prospektivnoj studiji koju su proveli Marike van der Leeden i suradnici 2010. godine u bolesnika s ranim RA, u prosjeku 40% ispitanika, koji su prema skorima DAS28 bili u remisiji, imalo je bolnost i/ili oteklinu u području jednog ili više MTP zglobova (6). Na osnovi rezultata navedene studije može se zaključiti da je kriterijima remisije, temeljene na skorima DAS28, zanemaren velik udio bolesnika s aktivnom bolesti prednjeg dijela stopala. S obzirom na ograničeno vrijeme kliničkog pregleda u reumatologiji, u procjeni zahvaćanja prednjeg dijela stopala u bolesnika s RA primjenjuju se poprečni hvat regije MTP zglobova i palpacija pojedinih MTP zglobova. Prema istraživanju De Jonga i sur., uporaba kompozitnog skora koji se sastoji od DAS28 i poprečnog hvata preko MTP etaže pruža veću osjetljivost u procjeni aktivnosti bolesti od samog skora DAS28 (7).

Radiogrami su do sada bili standardna metoda izbora u procjeni progresije RA (gubitak hrskavice i koštane erozije). Muskuloskeletni ultrazvuk pokazao se uz MR kao najbolja i najdostupnija metoda za procjenu upalne aktivnosti sinovitisa u RA, a uz to je visokoosjetljiva i specifična metoda za detekciju ranih oštećenja zglobova i tetiva (8). Uloga UZ-a u procjeni zglobne aktivnosti i oštećenja dobro je istražena i standardizirana (8, 9). UZ je omogućio uvid u promjene u mekotkivnim strukturama kao što su burze, reumatoidni čvorići ili tetive. Upalne promjene navedenih struktura nisu jasno valorizirane u indeksima aktivnosti, oštećenja i prognoze kod oboljelih od RA. UZ prednjeg stopala znatno pridonosi diferencijalnoj dijagnostici metatarzalgije. Mortonov neurom i IMT burzitis kao češći uzroci metatarzalgije očituju se pojavom hipohogenih masa u IMT prostorima (10 – 13). IMT burze prisutne su između glavica metatarzalnih (MT) kostiju i UZ-om se uglavnom ne prikazuju u normalnim uvjetima. Područja između distalnih dijelova MT kostiju ehogena su (14). U slučaju burzitisa hipertrofične IMT burze prikazuju se kao dobro ograničena hipohogena ili anehogena zona koja se izbočuje više od 1 mm ispod razine glavice MT kosti (14, 15). Količina tekućine u IMT burzi smatra se patološkom ako je burza poprečnog promjera većeg od 3 mm (16). Submetatarzalne adventicijske (lažne) burze prikazuju se kao anehogene ili heterogene kolekcije tekućine u submetatarzalnome masnom jastučiću (15). U studiji Annamarije Iagnocco i sur. uspoređivano je 112 ispitanika s unilateralnom metatarzalgijom s 50 zdravih ispitanika. Ultrazvučni pregled pokazao je IMT burzitis u jednom ili više IMT područja u 20,5% slučajeva, Mortonov neurom u 15,2% i efuziju u MTP zglobu u 11% slučajeva. U skupini zdravih ispitanika ultrazvukom nije nađena važna patologija (17).

Prema literaturi, ultrazvučno detektirane burze prednjeg dijela stopala (intermetatarzalne i submetatarzal-

ne) visoko su prevalentne u bolesnika s RA i njihova pojavnost ne korelira s kliničkim pokazateljima aktivnosti bolesti kao što su brzina sedimentacije eritrocita (SE), razina C-reaktivnog proteina (CRP), skor DAS28 ili vizualno-analoga skala (VAS) (18, 19). UZ skorovi u RA bazirani su na evaluaciji, odnosno pokušajima kvantificiranja sinovitisa u zglobovima. U novije vrijeme zaživio je i koncept striktno kontrole (*tight control*) poduprt UZ-om (20). Razvijeni su brojni UZ skorovi za praćenje aktivnosti RA, ali nijedan nije općeprihvaćen u praksi kao standard (20, 21). Samo neki skorovi (npr., skor US7) evaluiraju mekotkivne promjene (sinovitis i tenosinovitis/paratenonitis) uz destruktivne koštane promjene. Prema našim spoznajama, burzitis se ne boduju u postojećim indeksima aktivnosti bolesti u bolesnika s RA (21).

U modernom pristupu bolesniku s RA rana dijagnoza, rana agresivna terapija oboljelih s visokim rizikom, rana i potpuna remisija te striktna kontrola aktivnosti bolesti temelji su dobre kliničke prakse i većine vrijedećih smjernica (22, 23). *American College of Rheumatology* (ACR) i *European League Against Rheumatism* (EULAR), uz OMERACT (*Outcome Measures in Rheumatology*) predložili su nove kriterije za definiciju remisije u RA. U prvoj definiciji remisijom bolesti smatra se nalaz ovih obilježja aktivnosti bolesti manji ili jednak 1: broj bolnih zglobova, broj otečenih zglobova, razina C-reaktivnog proteina (mg/dL) i *Patient global assessment scale* (0 – 10). Druga definicija remisiju definira kao skor SDAI (*Simplified Disease Activity Index*) manji ili jednak 3,3 (24). Slikovne tehnike poput UZ-a i MR-a mogu vizualizirati sinovitis, kao i koštana oštećenja. U kliničkoj praksi UZ je dostupnija i jeftinija pretraga i može se primijeniti kao dodatna dijagnostička metoda izravno pri kliničkom pregledu. Aktivnost bolesti mjerena s pomoću UZ-a dobro korelira s većinom kliničkih i laboratorijskih indeksa aktivnosti pri čemu je UZ osjetljiviji (9). Prema studiji Browna i sur. iz 2006. godine, većina ispitanih bolesnika koji boluju od RA i zadovoljavaju kliničke i laboratorijske kriterije remisije, imaju ultrazvučno (GS i PDI) i MR prisutne znakove sinovitisa (25). UZ nalaz u odnosu je prema kliničkom pregledu bolji prediktor ishoda bolesti u RA, usporediv s MR-om. (8) Uloga IMT burzitisa kao parametra aktivnosti i prognoze u RA nije dovoljno istražena, kao ni utjecaj IMT burzitisa na kliničku procjenu aktivnosti bolesti. U tom smislu nije dovoljno istražena njegova UZ definicija. Naime, definicija burzitisa bazirana na veličini i pozicioniranju ili samoj ultrazvučnoj detektabilnosti IMT burza doima se nedostatnom. Prema našem iskustvu, dojam je da se simptomatski IMT burzitis češće nalaze uz upalno aktivne ili prethodno aktivne zglobove u RA, što do sada nije opisano u literaturi. Na primjeru prikazane bolesnice želimo naglasiti korist ranog agresivnog liječenja RA

prema principima striktno kontrole te jasno korist ultrazvuka u utvrđivanju uzroka metatarzalgije i odabiru ispravne strategije liječenja. Smatramo da je bitno upozoriti na radiološku progresiju RA usprkos niskim standardnim indeksima aktivnosti bolesti koji upućuju na remisiju. Mislimo da definitivnim IMT burzitisom u sklopu upalnih reumatskih bolesti trebamo proglašiti klinički simptomatske IMT burze tipične lokalizacije. U daljnjim istraživanjima nužno je bolje opisati pojavnost IMT burza u RA, njihovo kliničko i prognostičko značenje, kao i optimalne terapijske pristupe.

IZJAVA O SUKOBU INTERESA: Autori izjavljuju da u vezi s ovim radom nemaju nikakav sukob interesa.

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

LITERATURA

1. Clinical Practice Guideline Forefoot Disorders Panel, Thomas JL, Blitch EL, Chaney DM, Dinucci KA, Eickmeier K i sur. Diagnosis and treatment of forefoot disorders. Section 2. Central metatarsalgia. *J Foot Ankle Surg Off Publ Am Coll Foot Ankle Surg.* 2009;48(2):239–50.
2. Espinosa N, Maceira E, Myerson MS. Current concept review: metatarsalgia. *Foot Ankle Int.* 2008;29(8):871–9.
3. Clinical Practice Guideline Forefoot Disorders Panel, Thomas JL, Blitch EL, Chaney DM, Dinucci KA, Eickmeier K i sur. Diagnosis and treatment of forefoot disorders. Section 3. Morton's intermetatarsal neuroma. *J Foot Ankle Surg Off Publ Am Coll Foot Ankle Surg.* 2009;48(2):251–6.
4. West SG, Woodburn J. ABC of rheumatology. Pain in the foot. *BMJ.* 1995;310(6983):860–4.
5. Grondal L, Tengstrand B, Nordmark B, Wretenberg P, Stark A. The foot: still the most important reason for walking incapacity in rheumatoid arthritis: Distribution of symptomatic joints in 1,000 RA patients. *Acta Orthop.* 2008;79(2):257–61.
6. van der Leeden M, Steultjens MP, van Schaardenburg D, Dekker J. Forefoot disease activity in rheumatoid arthritis patients in remission: results of a cohort study. *Arthritis Res Ther.* 2010;12(1):R3.
7. de Jong PH, Weel AE, de Man YA, Huisman AM, Gerards AH, van Krugten MV i sur. Brief Report: to squeeze or not to squeeze, that is the question! Optimizing the disease activity score in 28 joints by adding the squeeze test of metatarsophalangeal joints in early rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2012;64(10):3095–101.
8. Colebatch AN, Edwards CJ, Østergaard M, van der Heijde D, Balint PV, D'Agostino M-A i sur. EULAR recommendations for the use of imaging of the joints in the clinical management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2013;72(6):804–14.
9. Płaza M, Nowakowska-Płaza A, Pracoń G, Sudoł-Szopińska I. Role of ultrasonography in the diagnosis of rheumatic diseases in light of ACR/EULAR guidelines. *J Ultrason.* 2016;16(64):55–64.
10. Ultrasound of the Musculoskeletal System [Internet]. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2007 [citirano 4. travnja 2016.]. (Medical Radiology). Dostupno na: <http://link.springer.com/10.1007/978-3-540-28163-4>.

11. Redd RA, Peters VJ, Emery SF, Branch HM, Rifkin MD. Morton neuroma: sonographic evaluation. *Radiology* 1989;171(2): 415–7.
12. Read JW, Noakes JB, Kerr D, Crichton KJ, Slater HK, Bonar F. Morton's Metatarsalgia: Sonographic Findings and Correlated Histopathology. *Foot Ankle Int.* 1999;20(3):153–61.
13. Shapiro PP, Shapiro SL. Sonographic Evaluation of Interdigital Neuromas. *Foot Ankle Int.* 1995;16(10):604–6.
14. Koski JM. Ultrasound detection of plantar bursitis of the forefoot in patients with early rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 1998;25(2):229–30.
15. Gregg JM, Schneider T, Marks P. MR Imaging and Ultrasound of Metatarsalgia–The Lesser Metatarsals. *Radiol Clin North Am.* 2008;46(6):1061–78.
16. Zanetti M, Strehle JK, Zollinger H, Hodler J. Morton neuroma and fluid in the intermetatarsal bursae on MR images of 70 asymptomatic volunteers. *Radiology.* 1997;203(2):516–20.
17. Iagnocco A, Coari G, Palombi G, Valesini G. Sonography in the study of metatarsalgia. *J Rheumatol.* 2001;28(6):1338–40.
18. Bowen CJ, Culliford D, Dewbury K, Sampson M, Burridge J, Hooper L i sur. The clinical importance of ultrasound detectable forefoot bursae in rheumatoid arthritis. *Rheumatology.* 2010;49(1):191–2.
19. Bowen CJ, Hooper L, Culliford D, Dewbury K, Sampson M, Burridge J i sur. Assessment of the natural history of forefoot bursae using ultrasonography in patients with rheumatoid arthritis: A twelve-month investigation. *Arthritis Care Res.* 2010;62(12):1756–62.
20. Wakefield RJ, D'Agostino MA, Naredo E, Buch MH, Iagnocco A, Terslev L i sur. After treat-to-target: can a targeted ultrasound initiative improve RA outcomes? *Ann Rheum Dis.* 2012; 71(6):799–803.
21. Backhaus M, Ohrndorf S, Kellner H, Strunk J, Backhaus TM, Hartung W i sur. Evaluation of a novel 7-joint ultrasound score in daily rheumatologic practice: A pilot project. *Arthritis Care Res.* 2009;61(9):1194–201.
22. Smolen JS, Landewé R, Breedveld FC, Buch M, Burmester G, Dougados M i sur. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 update. *Ann Rheum Dis.* 2014;73(3):492–509.
23. Smolen JS, Breedveld FC, Burmester GR, Bykerk V, Dougados M, Emery P i sur. Treating rheumatoid arthritis to target: 2014 update of the recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis.* 2016;75(1):3–15.
24. Felson DT, Smolen JS, Wells G, Zhang B, van Tuyl LHD, Funovits J i sur. American College of Rheumatology/European League against Rheumatism provisional definition of remission in rheumatoid arthritis for clinical trials. *Ann Rheum Dis.* 2011;70(3):404–13.
25. Brown AK, Quinn MA, Karim Z, Conaghan PG, Peterfy CG, Hensor E i sur. Presence of significant synovitis in rheumatoid arthritis patients with disease-modifying antirheumatic drug-induced clinical remission: Evidence from an imaging study may explain structural progression. *Arthritis Rheum.* 2006;54 (12):3761–73.



www.reumatologija.org

www.reumatizam.hlz.hr

LIMFEDEM-DISTIHIJAZNI SINDROM – PRIKAZ BOLESNIKA

LYMPHEDEMA-DISTICHIASIS SYNDROME – A CASE REPORT

**Domagoj Marković¹, Nikola Crnčević¹, Dijana Perković²,
Bernarda Lozić³, Dušanka Martinović Kaliterna²**

¹Klinika za bolesti srca i krvnih žila, KBC Split, Hrvatska

²Zavod za reumatologiju i imunologiju, Klinika za unutarnje bolesti, KBC Split, Hrvatska

³Klinika za pedijatriju, KBC Split, Hrvatska

Adresa autora za dopisivanje/Corresponding author:

Domagoj Marković, dr. med.

Klinika za bolesti srca i krvnih žila, Klinički bolnički centar Split

Spinčićeva 1

21000 Split

Hrvatska

Mob.: +385 (0)91 187 1771

E-mail: markovic.domagoj@gmail.com

Primljeno/Received: 28. 4. 2017.

Prihvaćeno/Accepted: 8. 11. 2017.

SAŽETAK

Limfedem-distihijazni sindrom rijedak je nasljedni oblik limfedema koji se obično počinje klinički manifestirati u kasnom pubertetu. Obilježen je asimetričnim limfedemom donjih ekstremiteta i dvostrukim redom trepavica koje se najčešće nalaze u lateralnom dijelu vjeđe. U radu prikazujemo četrdesetčetverogodišnjaka koji se prezentirao limfedemom nogu i hilotoraksom. S obzirom na opisanu kliničku prezentaciju, anamnestičkim podatkom operacije ventrikularnoga septalnog defekta i dvostrukim redom trepavica zadovoljeni su kriteriji limfedem-distihijaznog sindroma. Liječenje limfedema simptomatsko je, a uključuje elastične čarape i masažu čime se usporava njegova progresija.

KLJUČNE RIJEČI: Limfedem – dijagnoza, genetika; Trepavice – anomalije; Donji ekstremiteti – patologija; Fox transkripcijski čimbenici – genetika; Ventrikularni defekt septuma; Sindrom

ABSTRACT

Lymphedema-distichiasis is a rare form of hereditary lymphedema which usually begins to manifest clinically in the late teens. It is marked with asymmetrical lymphedema of the lower limbs and a double row of eyelashes that is usually located at the lateral part of the eyelid. We are describing a 44-year-old patient that presented with lymphedema of the legs and chylothorax. With such a presentation, a history of ventricular septal defect surgery, and double row of eyelashes he fulfills the criteria for lymphedema-distichiasis syndrome. Treatment of lymphedema is symptomatic and includes elastic socks and massage, which slow down its progression.

KEYWORDS: Lymphedema – diagnosis, genetics; Eyelashes – abnormalities; Lower extremity – pathology; Fork-head transcription factors – genetics; Heart septal defects, ventricular; Syndrome

Uvod

Nasljedni oblik limfedema rijedak je poremećaj čija je incidencija 1:6000 (1). Opisano je više oblika ovog poremećaja, a najpoznatiji su kongenitalni nasljedni

limfedem, nasljedni oblik limfedema tipa I, limfedem prekoks i tarda. Jedan od nasljednih oblika limfedema rijetko je opisan limfedem-distihijazni sindrom, koji se najčešće klinički počinje manifestirati u kasnom pubertetu. Obilježen je asimetričnim limfedemom donjih

udova i dvostrukim redom trepavica koje se najčešće nalaze u lateralnom dijelu vjeđe. U literaturi je opisano da se sindrom može klinički manifestirati u nekoliko uzastopnih generacija iste obitelji (2, 3, 4). Povezanost limfedema donjih udova s prisutnošću dvostrukog reda trepavica prvi je put opisana 1899. godine (5). Genetičkim istraživanjem u ovih bolesnika otkrivena je mutacija gena FOXC2 (6). Mutacija u genu FOXC2 jedna je od onih za koje je dokazano da uzrokuju nasljedni limfedem-distihijazni poremećaj, ali mogu uzrokovati abnormalnosti i drugih organa jer imaju ključnu ulogu u razvoju mezenhimalnih stanica (7). Neki bolesnici (oko 6,8%) s ovim sindromom imaju prirođene srčane grješke od kojih je najčešća Fallotova tetralogija, a ventrikularni septalni defekt pojavljuje se u oko 1,4% bolesnika (6). Iako je uzrok primarnog limfedema obično hipoplazija ili aplazija limfnog sustava, u bolesnika s limfedem-distihijazom nalazi se povećan broj disfunkcionalnih limfnih žila i limfnih čvorova (8).

Cilj je ovog rada prikazati bolesnika s rijetkim oblikom nasljednog limfedema.

Prikaz bolesnika

Prikazujemo 44-godišnjeg bolesnika s neupadljivom obiteljskom anamnezom, koji je u više navrata liječen zbog limfedema nogu i hilotoraksa. Bolesnik je iz druge uredne trudnoće i drugog porođaja. U petoj godini života operiran mu je ventrikularni septalni defekt (VSD). Operacija je protekla bez komplikacija s urednim poslijeoperativnim oporavkom. Godine 1980. operiran je zbog lijevostrane hidrocele, a godinu dana poslije zbog desnostrane ingvinalne hernije. Od 1996. god. obrađuje se zbog limfedema lijeve noge. Tada mu je učinjena fleboscintigrafija koja nije pokazala patološke promjene u području dubokih vena lijeve noge, odnosno lijeve strane zdjelice. Limfoscintigrafijom se dobio nešto slabiji prikaz limfnih čvorova zdjelice, ali bez znakova redukcije limforetikularne strukture. Pasaža radiokoloida bila je obostrano usporena, posebice u lijevoj potkoljenici gdje je zabilježen limfni zastoj te preporučena kontrolna scintigrafija za tri mjeseca. Na toj limfoscintigrafiji koja je učinjena nakon godinu dana opisane su iste promjene kao i na prethodnoj. Od 1996. do 2016. godine bolesnik je redovito odlazio na limfnu drenažu i masaže. U tom je periodu u više navrata liječen na Infektologiji zbog erizipela lijeve potkoljenice. Početkom prosinca 2016. godine ponovo je liječen zbog erizipela lijeve potkoljenice. Nakon toga je hospitaliziran u drugoj ustanovi zbog dispneje te nepodnošenja napora prilikom uspinjanja uza stube. Pri prijemu bio je afebrilan, a kliničkim pregledom utvrđen je limfedem obiju nogu, izraženije lijeve noge s palpabilnim arterijskim pulzacijama. U nalazima se bilježe blaga leukocitoza (10,99 x

10E9/L) s granulocitozom (9,54 x 10E9/L) uz uredne vrijednosti C-reaktivnog proteina (CRP). Utvrđene su snižene vrijednosti imunoglobulina G [(IgG) 3,59 g/L]. Radiogram prsišta (Rtg) pokazao je pleuralni izljev desno bazalno, što je potvrđeno ultrazvukom pleure. Napravljena je pleuralna punkcija desno te je dobiveno 15 mL mliječnobijele, guste, zamućene tekućine u smislu hilotoraksa. Analizom punktata dobivene su ove vrijednosti: alfa-amilaza 52 U/L, laktat dehidrogenaza (LDH) 47 U/L, glukoza 5,65 mmol/L, proteini 24 g/L, alkalni pH. Također, na kompjutoriziranoj tomografiji (CT) toraksa prikazana je veća količina izljeva u desnom prsištu, koja ispunjava oko dvije trećine desnog prsišta te umjereni izljev u lijevom prsištu do oko 3 cm uz potisnuće medijastinuma na lijevu stranu. CT trbuha pokazao je povećani lijevi bubreg uz prošireni kanalni sustav lijevo, ali bez jasno vidljiva razloga za dilataciju. U području male zdjelice viđena je manja količina slobodne tekućine, a u supkutanome masnom tkivu u abdomenu i zdjelici difuzni edem. Iste promjene bile su vidljive u području lijeve ingvinalne i femoralne regije. Obojenim doplerom vena donjih ekstremiteta isključena je duboka venska tromboza. Zbog sniženih vrijednosti IgG-a bolesnik je hospitaliziran na Zavodu za reumatologiju i kliničku imunologiju Kliničkoga bolničkog centra Split. U kliničkoj slici dominira limfedem obiju nogu uz izraženiji otok lijeve noge radi čega je potrebna prilagodba veličine cipela (slike 1. i 2.). Početnom biokemijskom analizom krvi dobivena je snižena razina albumina (30 g/L) i alkalne fosfataze (46 U/L) uz uredne ostale vrijednosti. Rendgenogram potkoljenica, koljena i stopala ne opisuje koštane promjene. Ponovljena je punkcija pleuralnog izljeva, a analiza punktata odgovara hilotoraksu – mliječan izgled, specifična težina 1020 kg/L, albumini 14 g/L te LDH u serumu 130 U/L, a LDH u izljevu 41 U/L (granične vrijednosti za transudat jesu < 2/3 vrijednosti LDH iz seruma). Uz to su nađeni brojni fagociti, nešto eritrocita, limfocita i neutrofila, dok je kultura uzorka bila sterilna. Analizom serumskih hormona utvrđeni su povišeni folikularni stimulirajući hormon (FSH) 23,66 IU/L, globulin koji veže spolne hormone (SHBG) 92,72 nmol/L, slobodni testosteron 1,04%, kortizol 647,6 nmol/L, a snižene razine enzima koji konvertira angiotenzin (ACE) 2 U/L i IgG-a 3,64 g/L, albumina 27 g/L te ukupnih proteina 48 g/L. Imunološki parametri bili su uredni. Snižene vrijednosti navedenih laboratorijskih rezultata mogu se obrazložiti sekundarnim promjenama nastalima zbog gubitka albumina i ukupnih proteina u treći prostor. Zbog karakterističnog habitusa konzultiran je medicinski genetičar. Citogenetička analiza periferne krvi pokazala je uredan muški kariotip 46,XY. Daljnjim fizikalnim pregledom ustanovljeno je da bolesnik ima dvostruki red trepavica koji se najbolje vidi na lateralnom dijelu desne vjeđe (slika 3). Na



SLIKA 1. Limfedem nogu
FIGURE 1 *Lymphedema of legs*



SLIKA 2. Limfedem stopala
FIGURE 2 *Lymphedema of feet*

temelju kliničke slike koja uključuje limfedem nogu, lice bez dismorfije i postojanje dvostrukog reda trepavica na lateralnom dijelu desne vjeđe te anamnestičkog podatka o operaciji ventrikularnoga septalnog defekta postavljena je sumnja na limfedem-distihijazni sindrom. U dogovoru s medicinskim genetičarem nismo se odlučili za genetičku analizu kojom bi se definitivno potvrdio navedeni sindrom. Naime, prema mišljenju



SLIKA 3. Dupli red trepavica
FIGURE 3 *Double row of eyelashes*

genetičara, genetička analiza ne bi utjecala na terapijski postupak.

Zaključak

Limfedem-distihijazni sindrom jedan je od genskih nasljednih oblika limfedema gdje se klinička manifestacija bolesti prezentira u različitoj dobi, a obično s početkom razvoja u pubertetu. Kod muškaraca se klinička slika najčešće prezentira prije nego kod žena, a kod svih zahvaćenih trebala bi se prezentirati do četrdesete godine kao što je bilo i u slučaju našeg pacijenta. Nažalost, ne postoji specifično liječenje poremećaja. U literaturi je opisana konzervativna metoda za liječenje distihijaze vjeđe s lubrikacijom ili epilacijom, a konačno su rješenje krioterapija, rezanje vjeđe ili elektroliza (9). Limfedem ne može biti izliječen, ali se njegova progresija može usporiti i zaustaviti odgovarajućim elastičnim čarapama i masažama. Kirurško je liječenje indicirano ako postoje ptoza ili simptomatska spinalna cista (10).

Bolesnik je prikazan kako bi se podsjetilo da se genske nasljedne bolesti mogu manifestirati i u odrasloj životnoj dobi te da ih tijekom kliničke obrade ne treba isključiti samo zbog dobi bolesnika.

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. NORD (National Organization for Rare Disorders). Hereditary Lymphedema. Dostupno na: <https://rarediseases.org/rare-diseases/hereditary-lymphedema/>. Pristupljeno: 1. 4. 2017.
2. Yildirim-Toruner C, Subramanian K, El Manjra L i sur. A novel frameshift mutation of FOXC2 gene in a family with hereditary

- lymphedema-distichiasis syndrome associated with renal disease and diabetes mellitus. *Am J Med Genet.* 2004;131(3): 281–6.
3. Kumar S, Carver C, McCall S i sur.; Lymphoedema Consortium. A family with lymphoedema-distichiasis where identical twins have a discordant phenotype. (Letter) *Clin Genet.* 2007;71:285–7.
 4. Mellor RH, Brice G, Stanton AWB i sur. Mutations in FOXC2 are strongly associated with primary valve failure in veins of the lower limb. *Circulation.* 2007;115:1912–20.
 5. Kuhnt H. Ueber distichiasis (congenital) vera. *Ztschr Augenhkd.* 1899;2:46.
 6. Brice G, Mansour S, Bell R i sur. Analysis of the phenotypic abnormalities in lymphoedema-distichiasis syndrome in 74 patients with FOXC2 mutations or linkage to 16q24. *J Med Genet.* 2002;39:478–83.
 7. Fang J, Dagenais SL, Erickson RP i sur. Mutations in FOXC2 (MFH-1), a forkhead family transcription factor, are responsible for the hereditary lymphedema-distichiasis syndrome. *Am J Hum Genet.* 2000;67:1382–8.
 8. Dale RF. Primary lymphoedema when found with distichiasis is of the type defined as bilateral hyperplasia by lymphography. *J Med Genet.* 1987;24:170–1.
 9. Marques NS, Miranda A, Barros S i sur. Lymphedema-distichiasis syndrome. *BMJ Case Rep.* 2016 Sij 11;2016. pii: bcr2015213651. DOI:10.1136/bcr-2015-213651.
 10. Mansour S, Brice GW, Jeffery S i sur. Lymphedema-distichiasis syndrome. U: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Stephens K, Amemiya A (ur.). *GeneReviews*® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2018; 2005 Ožu 29. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1457/>. Pristupljeno: 1. 4. 2017.



www.reumatologija.org
www.reumatizam.hlz.hr

ŠEZDESETA OBLJETNICA SMRTI BOŽIDARA ŠPIŠIĆA

Ove se godine navršava 60 godina od smrti Božidara Špišića, utemeljitelja ortopedije i organizirane skrbi za invalidne osobe u Hrvatskoj.

Budući da u početku na području Hrvatske za novu medicinsku struku ortopediju nije bilo mnogo sluha, Špišić je 1908. godine osnovao privatnu ustanovu. Ta prva ortopedijska ustanova na jugoistoku Europe bila je smještena u stanu u Zagrebu, u Palmotićevoj ulici 22. Prvi su pacijenti bila djeca koju su roditelji odveli u Graz ili Beč, odakle su ih Wittek, Spitzzy i Lorenz (tada vodeći ortopedi u Austro-Ugarskoj Monarhiji) vraćali s pitanjem: zašto dolazite ovamo kad u Zagrebu imate Špišića? I tako je ortopedska praksa u nas postupno zaživjela, u čemu je nemalu ulogu imala i tada moderna „ortopedska gimnastika“ koju je provodila Ema Špišić, naš prvi izučeni fizioterapeut.

Prvi je svjetski rat donio problem zbrinjavanja ranjenika. Stoga je u travnju 1915. u Zagrebu osnovan Odbor za liječenje i naobrazbu ratnih invalida, a Carsko-kraljevsko ratno ministarstvo istodobno je prihvatilo već razrađene Špišićeve prijedloge te mu je povjereni da uredi „ortopedski zavod“. Nakon samo mjesec dana taj je zavod otvoren, a svoj prvi iscrpni izvještaj o radu i početnim iskustvima Špišić objavljuje u studenome 1915. godine. Posebnost te institucije, po kojoj ona i prema današnjim mjerilima zaslužuje visoko priznanje, jest njezin ustroj. Naime, ta je ustanova imala tri jedinice: 1) ortopedsku bolnicu za operativno i konzervativno liječenje te za fizikalnu terapiju (osobito ortopedsku gimnastiku), koja se već 1916. g. proširila na 800 kreveta; 2) ortopedske radionice u kojima su se izrađivale proteze, aparati i druga pomagala (jer tada gotovih za kupnju nije bilo) koje su izrađivali odgovarajući majstori, ali uz njih i sami invalidi – prema svojim preostalim mogućnostima, što je bio prvi oblik radne terapije u Hrvatskoj. Špišić prvi put u nas tu uvodi i rabi termine „liječenje radom“ i „radna terapija“ te piše kako se radom invalidu pruža prilika neprestanog vježbanja; i napokon 3) „invalidske škole“ u sastavu iste institucije, koje vode učitelji i instruktori u uskoj suradnji s ortopedom. U njima su ustrojeni analfabet-ski tečajevi, potom tečajevi za činovnička zvanja te za niz obrtničkih zanimanja (njih ukupno tridesetak), ovisno o prethodnom školovanju invalida i, što valja posebno istaknuti, o njegovim preostalim sposobnostima. Tako je Špišić već za vrijeme Prvoga svjetskog rata postavio kriterij koji je i danas prisutan kao suvremeni princip i zakonska kategorija – invalidnost se ocjenjuje prema *preostalim* sposobnostima. O svemu tome Špišić je 1917. izvijestio u *Liječničkom vjesniku* i iste godine, u vlastitoj nakladi, izdao knjigu *Kako po-*

mažemo našim invalidima (knjiga je u reprintu izdana 2005. g.), bogato opremljenu vlastitim fotografijama i statističkim podatcima. Unatoč ratnom vihoru, Špišić nije zapostavio djecu, već je u spomenutoj ustanovi uredio i odjel za liječenje invalidne djece.

Valja upozoriti i na još jedan segment Špišićeva djelovanja u našoj sredini, tj. na organizaciju ortopedске djelatnosti u borbi protiv koštano-zglobne tuberkuloze koja je u nas, uz plućnu tuberkulozu, harala kao jedno od nacionalnih zala.

Daljnji stručni i znanstveni *curriculum* Božidara Špišića napisan je na mnogim mjestima. Spominjem tek da Božidar Špišić uređuje našu prvu ortopedsku kliniku u prostoru dječje klinike na Šalati i odmah počinje gradnju samostalne ortopedске klinike na Šalati koja je, opet uz dosta muke, nakon 10 godina dovršena i u travnju 1940. ona je započela radom.

Drugi svjetski rat ponovo je uzrokovao golem broj invalida pa Špišić opet piše o ortopedskim aspektima, o novijim protezama, a posebno upozorava operatere na prikladno oblikovanje bataljka, jer o tome ovisi mogućnost i svrhovitost primjene proteze.

U svibnju 1945. g. dobiva zadatak da u bolnici na Svetom Duhu organizira novi ortopedski centar, a Ministarstvo socijalne politike tadašnje Narodne Republike Hrvatske poziva ga na suradnju pri organizaciji Doma za invalidnu djecu na Goljaku, koji danas djeluje kao specijalna bolnica i kao centar za obrazovanje. I tu se zrcali dvostruka briga za pacijente, istodobno liječenje/rehabilitacija i edukacija.

Godine 1946. Špišić je zbog bolesti umirovljen. No, on i dalje prati svoju struku te 1952. izdaje udžbenik *Ortopedija*, prvijenac na hrvatskom jeziku. U vrijeme kad pojedine medicinske struke nisu još bile segmentirane kao danas, u svojoj je praksi liječio i brojne bolesnike s upalnim i degenerativnim reumatskim bolestima. Objavio je nekoliko radova i na stranicama ovoga časopisa (u čijem je uredništvu bio kraće vrijeme). To su radovi:

Reumatologija i ortopedija, *Reumatizam* 2, 1955:77–81; Reumatološko-ortopedska problematika, *Reumatizam* 3, 1956:7–12; Scoliosis ischiadica i spondylarthrititis ankylopoetica, *Reumatizam* 3, 1956:73–76; Hiropraktika, *Reumatizam* 4, 1957:7–10.

Božidar Špišić preminuo je 31. kolovoza 1957. godine u Zagrebu.

U okviru skrbi za invalide za njega je uvijek bio važan ne samo medicinski nego i socijalni aspekt. Uvijek je naglašavao važnost društvene i radne uključenosti. Neke njegove misli i zasade i danas su aktualne.

THEODOR DÜRRIGL

STRUČNI SASTANAK – MIŠLJENJE RADNE SKUPINE HRVATSKOGA REUMATOLOŠKOG DRUŠTVA HLZ-a O PRIMJENI TOCILIZUMABA U LIJEČENJU BOLESNIKA S ARTERITISOM DIVOVSKIH STANICA

Dana 23. siječnja 2018. u Zagrebu je pod pokroviteljstvom tvrtke Roche održan stručni sastanak o primjeni tocilizumaba u liječenju bolesnika s arteritisom divovskih stanica (engl. *Giant cell arteritis* – GCA). Sastanak je moderirala doc. dr. sc. Višnja Prus, a aktivno su sudjelovali i stručnjaci-reumatolozi (abecednim redom): prof. dr. sc. Branimir Anić, prof. dr. sc. Simeon Grazio, prof. dr. sc. Tatjana Kehler, prof. dr. sc. Dušan-ka Martinović Kaliterna, prof. dr. sc. Jadranka Morović-Vergles i prof. dr. sc. Srđan Novak.

Konsenzusom su doneseni zaključci o mjestu tocilizumaba u liječenju bolesnika s arteritisom divovskih stanica (tablica 1.).

TABLICA 1. Preporuka primjene tocilizumaba u liječenju arteritisa divovskih stanica (GCA)

POGORŠANJE BOLESTI	Pri pogoršanju kliničke slike i/ili pogoršanju upalnih parametara nakon postignute remisije sukladno liječnikovoj prosudbi
REFRAKTORNA BOLEST	<ul style="list-style-type: none">• U bolesnika kod kojih se nakon 4 – 6 tjedana ne može sniziti inicijalna doza glukokortikoida• U bolesnika kod kojih je nakon 6 mjeseci liječenja potrebna doza prednizona > 0,2 mg/kg/dan• U bolesnika kod kojih je nakon 12 mjeseci liječenja potrebna doza prednizona > 0,1 mg/kg/dan
INICIJALNO LIJEČENJE U bolesnika s drugim pridruženim bolestima i u onih s povišenim rizikom od razvoja nuspojava primjenom glukokortikoida	<ul style="list-style-type: none">• Neregulirana hipertenzija• Kardiovaskularni komorbiditet• Neregulirana šećerna bolest• Teška osteoporoza• Glaukom• Anamneza ulkusne bolesti

VIŠNJA PRUS

18. MEĐUNARODNA LOŠINJSKA ŠKOLA

U Lječilištu Veli Lošinj održana je 12. i 13. listopada 2017. godine 18. međunarodna lošinjska škola/akademija prirodnih ljekovitih činitelja i lječilišne medicine „Prirodni ljekoviti činitelji i komplementarne metode u zdravstvenom turizmu i kroničnim nezaraznim bolestima“. Skup je održan o 125. obljetnici proglašenja Maloga Lošinja i Veloga Lošinja lječilišnim mjestima u Austro-Ugarskoj Monarhiji 1892. godine, kao i godini obilježavanja 90. godišnjice rođenja profesora dr. sc. Branka Vukelića (1927.), doajena velološinjske talasoterapije.

Organizatori skupa bili su Odbor za zdravstveni turizam i lječilišnu medicinu Akademije medicinskih znanosti Hrvatske, Hrvatsko društvo za balneoklimatologiju i prirodne ljekovite činitelje Hrvatskoga liječničkog zbora, Lječilište Veli Lošinj i Jadranka grupa Mali Lošinj. U Organizacijskom su odboru bili: Renata Žugić – koordinatorica, Josipa Tokić Maružin – tajnica, Goran Ivanišević – voditelj i članice Anamarija Margan Šulc i Đurđica Šimičić.

Teme ovogodišnjeg Skupa bile su prirodni ljekoviti činitelji, komplementarne metode, zdravstveni turizam, kronične nezarazne bolesti, slobodne teme (astronomija, bibliotekarstvo i dr.). Skupu je nazočilo 40-ak sudionika. Prijavljeno je bilo 15 radova.

Prof. dr. sc. Vladis Vujnović prikazao je rad „Utječe li Sunce na globalno zatopljenje?“ (*Whether the Sun is affecting global warming?*); mr. sc. Darko Vlahović poslao je rad „Moćne hotelske kuće zdravlja“ (*Mighty hotel houses of health*); prim. mr. sc. Goran Ivanišević prikazao je u svojem radu prirodne ljekovite činitelje u zdravstvenom turizmu i kroničnim nezaraznim bolestima (*Natural remedies in health tourism and chronic noncommunicable diseases*); prof. dr. sc. Jadranka Mustajbegović govorila je o izgradnji sustava unaprjeđenja i očuvanja zdravlja, kvalitete života i radne sposobnosti prirodnim ljekovitim činiteljima (*Natural remedies building system for improving and preserving health, quality of*

life and work ability); slijedio je rad mr. sc. Mašenjke Katić „Uporaba prirodnih mineralnih voda u dijetoterapiji kroničnih nezaraznih bolesti – dodana vrijednost u ponudi zdravstvenog turizma“ (*The use of natural mineral waters in nutritional therapy of chronic non-communicable diseases – added value in health tourism*); Roko Nikolić Margan govorio je o zdravstvenom turizmu – domeni hrvatske ekonomije koju treba razbuditi (*Health tourism – the sleepy domain of Croatian tourism*); slijedio je rad dipl. ing. Radovana Čepelaka, prim. Gorana Ivaniševića i Lovre Čepelaka „Iz hrvatske balneološke baštine: Balneološka zbirka u Demeetrovoj 18 u Zagrebu“ (*Croatian balneologic heritage: Balneologic collection in Demetrova 18, Zagreb*) u kojem je prikazan dio bogatog inventara ugasloga Balneološkog zavoda; prof. dr. sc. Ankica Senta-Marić, Radovana Čepelak, Rea Janda i Damir Andabaka prikazali su rad „Balneologija u Školi narodnog zdravlja Andrija Štampar u Zagrebu“ (*Balneology in School of Public Health Andrija Štampar in Zagreb*); prof. dr. sc. Tatjana Peroš-Golubičić poslala je rad „Sveobuhvatna rehabilitacija bolesnika sa sarkoidozom“ (*Comprehensive rehabilitation of sarcoidosis patients*); dr. Anna Matt prikazala je rad „Osteoporozna – homeopatski pristup liječenju i prevenciji“ (*Osteoporosis – homeopathic treatment and prevention*); Ana Banić i Andreja Lebar Bašić poslale su rad „Važnost plućne rehabilitacije u respiratornih bolesnika otoka Lošinja“ (*The importance of pulmonary rehabilitation in patients with respiratory diseases of the island of Lošinj*); mr. sc. Anamarija Margan Šulc sa suradnicima Anom Bodiš i Domenicom Jurešom prikazali su rad „Program plućne rehabilitacije u hotelima Jadranka grupe na otoku Lošinj“ (*Pulmonary rehabilitation in Jadranka group hotels on the island of Lošinj*); Dorian Božičević prikazao je rad o Asteroidu 10415 Mali Lošinj (*Asteroid 10415 Mali Lošinj*) kojim je grad Mali Lošinj ovjekovječen u svemirskome prostoru; dr. sc. Hrvoje Zorc

prikazao je svoja sjećanja na profesora Paola Budinicha (1916. – 2013.) (*Memory on professor Paolo Budinich (1916–2013)*), svjetski uglednoga fizičara rodom iz Veloga Lošinja; profesorica Armida Vlašić sa suradnicama Vesnom Andrič, Sarom Širola i Lornom Živković prikazala je donaciju Velološinjske zbirke dr. Gorana Ivaniševića Gradskoj knjižnici i čitaonici Mali Lošinj (*Donation of the Goran Ivanišević, MD, Veli Lošinj collection to the City Library and Reading Room of Mali Lošinj*) uručivši mu prigodnu Zahvalnicu.

Svih 15 referata 25 autora iz Hrvatske – Maloga Lošinja, Veloga Lošinja, Postira na Braču i Zagreba i troje iz Njemačke – Bad Waldseea objavljeni su u Zborniku radova na 111 stranica. Autori su bili različitih struka: fizičar-geofizičar, fizičar, teolog, liječnici specijalisti fizijatar, internist, medicine rada, pulmolog, fizioterapeuti, kineziolozi, nutricionista, bibliotekarke i drugi.

Drugog dana skupa, u petak 13. listopada 2017., sudionici su u Malome Lošinjku posjetili Muzej Apoksiomena i Miomirisni vrt.

Ovogodišnja Lošinjska škola održana je u kasnijem, listopadskom terminu. Okupila je relativno manji broj sudionika nego prijašnjih godina. Tijekom 2017. godine održani su VII. balneološki skup „Dr. Ivan Šreter“ u Lipiku 12. listopada i 1. hrvatski kongres zdravstvenog turizma u Zagrebu 4. srpnja, koji su okupili veći broj sudionika. Cijele 2017. godine zdravstveni se turizam često spominjao u Hrvatskoj, i u stručnoj medicinskoj i turističkoj javnosti i u mjerodavnim ministarstvima. Nažalost, pod tim se pojmom sve manje razumijeva medicinska djelatnost koja iskorištava hrvatske prirodne ljekovite činitelje i rezultate hrvatske lječilišne medicine. Danas se pod pojmom zdravstveni turizam razumijeva i medicinski turizam, koji svoje različite medicinske usluge pruža posjetiteljima Hrvatske, bili oni bolesnici i/ili turisti, klijenti, korisnici i drugi.

GORAN IVANIŠEVIĆ

XIX. GODIŠNJI KONGRES HRVATSKOGA REUMATOLOŠKOG DRUŠTVA S MEĐUNARODNIM SUDJELOVANJEM*

Dubrovnik, 26. – 29. listopada 2017.

UDubrovniku je od 26. do 29. listopada 2017. održan XIX. kongres Hrvatskoga reumatološkog društva HLZ-a. Sukladno zahtjevima za timskim radom, što je već postalo i tradicija ovog kongresa, paralelno su bili održani 28. edukacijski tečaj Društva medicinskih sestara u reumatologiji i rehabilitaciji HUMS-a te Sastanak sekcije udruga bolesnika. Kongres je okupio 378 sudionika, a kao i svake godine, središnji je stručni događaj naše reumatološke zajednice. Otvorio ga je prof. Branimir Anić, predsjednik Hrvatskoga reumatološkog društva. U ime HUMS-a pozdravnu je riječ održala gđa Vesna Barbarić, a u ime udruga bolesnika gosp. Nenad Horvat. Vesna Barbarić na kraju je svojeg mandata predala zahvalnice osobama koje su osobito pomogle Sekciju medicinskih sestara: prof. Đurđici Babić-Naglić, prof. Branimiru Aniću, prof. Simeonu Graziju i gosp. Nenadu Horvatu. Slijedilo je tradicionalno počasno predavanje u spomen Dragi Čopu, koje je održala prof. Dušanka Martinović Kaliterna (KBC Split) s temom *Sistemska skleroza: pregled*. Glavna tema ovogodišnjeg kongresa bio je *Psorijatični artritis*, obrađen sveobuhvatno, a moderator su bili Simeon Grazio i Daniela Marasović Krstulović. Teme i autori bili su: *Epidemiologija i klasifikacijski kriteriji* (Nadica Laktašić-Žerjavić i Tea Schnurrer-Luke-Vrbanić), *Patogeneza psorijatičnog artritisa* (Srđan Novak i Tatjana Zekić), *Klinička slika psorijatičnog artritisa* (Tea Schnurrer-Luke-Vrbanić i Nadica Laktašić-Žerjavić), *Entezitis i dak-*

tilitis – obilježja u psorijatičnom artritisu (Jadranka Morović-Vergles, Ana Gudelj Gračanin), *Psorijaza* (Marija Kaštelan), *Komorbiditeti u psorijatičnom artritisu* (Daniela Marasović Krstulović i Petra Šimac), *Slikovne metode u psorijatičnom artritisu – pregled i novosti* (Gordana Ivanac i Eugen Divjak), *Ocjena aktivnosti bolesti u psorijatičnom artritisu* (Višnja Prus i Dražen Bedeković), *Farmakološko liječenje bolesnika sa psorijatičnim artritismom – simptomatski lijekovi i konvencionalni sintetski lijekovi koji mijenjaju tijek reumatske bolesti* (Simeon Grazio i Frane Grubišić), *Liječenje psorijatičnog artritisa biološkim i ciljanim sintetskim lijekovima* (Branimir Anić i Ivan Padjen), *Nefarmakološko liječenje psorijatičnog artritisa* (Ana Poljičanin i Tonko Vlasko).

Novost ovog kongresa, koja je znatno pridonijela njegovoj kvaliteti, jest organizacija četiriju paralelnih radionica (posebno bodovanih) koje su bile prilika da kolege, poglavito oni mlađi, prošire svoja praktična znanja o posebnim reumatološkim temama. Teme paralelnih radionica bile su: *Dijagnostički ultrazvuk u reumatologiji* (voditelj: Porin Perić), *Uloga MR-a u dijagnostici SpA* (voditelj: Gordana Ivanac), *DAS28 – klinički indikator aktivnosti reumatoidnog artritisa* (voditelji: Đurđica Babić-Naglić i Mislav Radić) i *Croatian workshop on scientific writing and communication* (voditelji: Armen Yuri Gasparyan, Simeon Grazio). Novost je bila i sekcija s prikazima izazovnih kliničkih slučajeva koju su moderirali Višnja Prus i Joško Mitrović, gdje je mlađi reumatolog prikazivao bolesnika, a stariji (i to ne iz iste ustanove) navodio *evidences*

(znanstvene dokaze), čime se posebno ponosimo. U ovoj sekciji aktivno su sudjelovali ovi parovi: Miroslav Mayer i Felina Anić, Diana Perković i Lea Šalamon, Iva Žagar i Željka Kardum. Također su s predavanjima bili prisutni vrhunski strani predavači, a tu su sekciju moderirali Branimir Anić i Tea Schnurrer-Luke-Vrbanić. Predavači i teme bili su: Daniel Aletaha: *Remission in RA*; Jacob M. van Laar: *Bone marrow transplantation in autoimmune diseases* (uz kraći prikaz Mislava Cerovca i sur.: *First BMT in systemic sclerosis patient in Croatia – a case report*); Armen Yuri Gasparyan: *Behçet's disease: current evidence on an ancient disease*.

I ove je godine bilo prijavljeno više sažetaka originalnih radova, a dio je prezentiran u obliku usmenih priopćenja. Dva su rada izložena u okviru glavne teme: Ana Gudelj Gračanin i sur.: *Inhibitori TNF-alfa u liječenju PsA – naša iskustva* i Iva Žagar i sur.: *Atipična klinička slika PsA – prikaz slučaja*. Usmene prezentacije Slobodnih tema moderirali su Srđan Novak i Nikolina Ljubičić-Marković, a bilo je prezentirano sedam radova: T. Kehler i sur.: *Citotoksični i proupalni posrednik granulizin u pozitivnom je međuodnosu s jačinom boli u koljenu bolesnica s osteoartritisom*; S. Grazio i sur.: *Praćenje kvalitete života bolesnika s RA i PsA prevedenih s oralnog na potkožni oblik metotrek-sata u svakodnevnoj kliničkoj praksi*; F. Anić i sur.: *Usporedba učinkovitosti tocilizumaba i inhibitora TNF-alfa u liječenju RA*; A. Bijedić i sur.: *Faktori rizika od razvoja kardiovaskularnih bolesti u bolesnika s RA*; A. Vuković, D. Perković i sur.: *Obilježja malignoma u bolesnika sa SLE-om u KBC-u Split*; M. Novose-

* Članak je prethodno objavljen u časopisu *Medix*, a ovdje ga prenosimo uz dopuštenje.

lec i sur.: *Aktivnost bolesti i oštećenje organa u bolesnika sa sistemskim eritemskim lupusom od dječje do odrasle dobi*; M. Held i sur.: *IgA vaskulitis s nefritisom u djece – desetogodišnje iskustvo dvaju tercijarnih centara*.

Usmene prezentacije sekcije Mlada reumatologija moderirale su Ines Doko i Mirna Reihl, a također je bilo prikazano sedam radova: M. Šupe i sur.: *Usporedba učinkovitosti djelovanja bioloških lijekova u bolesnika s RA – naša iskustva*; I. Padjen i sur.: *Prediktori izvanbolničke smrti u bolesnika sa sustavnim eritemskim lupusom*; M. Reihl i sur.: *Utje-*

čaj aktivnosti i funkcionalne onesposobljenosti pacijenata s RA na razinu zadovoljstva polikliničkom uslugom; K. Borić i sur.: *Naša iskustva u liječenju bolesnika inhibitorom interleukina 17A sekukinumabom*; Ž. Kardum i sur.: *Prikaz bolesnice s cANCA-vaskulitisom bez zahvaćanja dišnih putova*; V. Šakić i sur.: *Usporedba liječenja neuropatske boli u bolesnika s osteoartritisom u razdoblju od 2012. do 2016. god.*; L. Lamot i sur.: *Otkrivanje mehanizma reumatske bolesti sekvencioniranjem cjelokupnog egzoma*.

I ove godine održan je Reumatlon – utrka za artritis, četvrta po

redu kojoj je osnovna ideja podići razinu osviještenosti o važnosti pravodobnog prepoznavanja i liječenja upalnih reumatskih bolesti te isticanja da bolest nije zapreka za uključanje u svakodnevne aktivnosti u koje se svakako ubraja i bavljene sportom. Ona je i ove godine uključila utrku za djecu s reumatskim bolestima. U nedjelju su održani sastanci: Upravni odbor HRD-a, Urednički odbor časopisa Reumatizam te Sastanak inicijativnog odbora sekcije mladih reumatologa HRD-a.

HANA SKALA KAVANAGH
SIMEON GRAZIO



www.reumatologija.org

www.reumatizam.hlz.hr

Ivo Lučić. Vukovarska bolnica – svjetionik u povijesnim olujama hrvatskoga istoka / Vukovar Hospital a Lighthouse in Historic Storms of Eastern Croatia. Zagreb: Hrvatska liječnička komora. Hrvatski institut za povijest; 2017:1–288.

Domovinski rat u istočnoj Hrvatskoj ostavio je u dušama mnogih preživjelih stradalnika i branitelja bolne rane, koje ih i dalje tište. Oni koji su dali svoj život, a znamo za njih, kao i oni čija nam je sudbina nepoznata vaze za sjećanjem i poštovanjem, kojima osim putem javnih godišnjica, iskazujemo trajni spomen u objavljenim knjigama, kao i znanstvenim istraživanjima njihovih sudbina.

Pred nama je velika liječnička knjiga o Vukovaru, koja je svojom najavom, a napose pojavom bila očit znak da se Domovinski rat u Vukovaru treba osvijetliti s medicinsko-zdravstveno-humanističke strane. Knjiga osvjetljava ulogu liječnika u obrani Vukovara i njihove moralne i etičke doprinose liječničkoj profesiji.

U knjizi susrećemo mnoga poznata i manje poznata imena liječnika koji su svoj rad ugradili u Bolnicu u Vukovaru tijekom Domovinskoga rata. Čitajući njihova imena, autor se sjetio doktorice Ane Matoš i doktora Ivice Matoša, s kojima je 1980-ih godina radio u Bolnici za reumatske bolesti i rehabilitaciju u Varaždinskim Toplicama. Radeći u pitomome varaždinskotopličkom kraju, nisu ni slutili što ih čeka za nekoliko godina u Vukovaru, kamo su otišli raditi. Dr. Ana Matoš specijalizirala je radiologiju, a dr. Ivica Matoš urologiju. Ne sjećam se da sam ih susretao nakon našega rada u Bolnici u Varaždinskim Toplicama. Neka ovih nekoliko redaka bude naš ponovni susret.

Knjigu je napisao profesor dr. sc. Ivo Lučić, viši znanstveni suradnik u Hrvatskom institutu za povijest u Zagrebu. Djelatno je sudjelovao u Domovinskom ratu u obrani Hrvat-

ske i Bosne i Hercegovine, stekavši čin stožernog brigadira Hrvatske vojske, kao i general-bojnika Hrvatskoga vijeća obrane.

Zahvaljujući dr. sc. Trpimiru Goluži, predsjedniku Hrvatske liječničke komore, koji mi je knjigu poklonio s posvetom, dobio sam priliku da ju pročitam. Čitajući njezine retke i promatrajući mnoge fotografije koji zajedno daju dokumentarnu vrijednost knjizi, obnovio sam sjećanja na Domovinski rat u Hrvatskoj.

Nakon autorova predgovora u kojem je istaknuo istraživački pristup proučavanju Domovinskoga rata u Vukovaru i njegovoj Bolnici slijedi niz poglavlja koja približavaju suvremenom čitatelju to vrijeme i događaje. To su poglavlja:

Uvod; Srijemska županija – „širiti katoličku vjeru, ali i poštovati pravoslavnu“; „Proljeće naroda“ – revolucionarna previranja 1848. godine; Srpska Vojvodina i pretenzije na Srijemsku županiju; „Pobunjenici kojima je oprošteno“; Srijem i Vukovar na razmeđu XIX. i XX. stoljeća; Zdravstvo u Vukovaru tijekom Prvoga svjetskog rata; Vukovar u Kraljevini Srba, Hrvata i Slovenaca / Jugoslaviji; Drugi svjetski rat; Vukovar u komunističkoj Jugoslaviji; Vukovar – srpska pobuna u Hrvatskoj; Rat u Vukovaru; Jugoslavenska narodna armija i srpske snage u bitci za Vukovar; Ideološka podloga napada na Vukovar; Hrvatske snage u obrani Vukovara; Ratni sanitet; Vukovarska bolnica; Svjedočenja o radu i važnosti vukovarske bolnice u obrani grada; Ranjenici i bolesnici u vukovarskoj bolnici; Razaranje bolnice; Evakuacija ranjenika iz okruženja; Nitko ne može reći da nije znao; Poruke svijetu iz Hrvatske; Rad bolnice po odjelima; Pad i okupacija Vukovara; Kršenje sporazuma i odvođenje ljudi iz bolnice; Zločin nad ranjenicima i osobljem bolnice; Evakuacija preostalih ranjenika i osoblja bolnice; Medijska priprema zločina; Medijsko prikriivanje zločina; Vukovarska bolnica u središtu društvenih i političkih zbi-

vanja i prijepora; Žrtve rata u Vukovaru; Pobunjenicima je „opet“ oprosteno; Zločin i kazna; Optužnice i procesi pred međunarodnim kaznenim sudovima; Optužnice i procesi u Republici Srbiji.

U tim je poglavljima navedeno 286 literaturnih i drugih bilježaka. Na kraju slijedi zaključak. Pogovor knjizi napisao je dr. sc. Trpimir Goluža. Slijedi popis imena 43-je liječnika – dobitnika Medalje časti, najvišega odličja Hrvatske liječničke komore. Medalju su dobili:

Dr. Zoran Aleksijević, dr. Gordana Antić, dr. Davor Bandić, prim. dr. Sadika Biluš, mr. sc. Vesna Bosanac, dr. Ivan Dasović, dr. Vladimir Emedi †, dr. Tomo Grgić, dr. Miroslav Holoker, dr. Vladimir Horvatić, dr. Ivan Hudolin †, mr. sc. Josip Husar, prim. dr. sc. Željko Jelinčić, dr. Dražen Karnaš, mr. sc. Boris Kratofil, dr. Dubravka Kuljiš, dr. Jakov Kuljiš, dr. Stanko Kušt †, dr. Nada Mađarević, dr. Hicham Malla, mr. sc. Slavica Marašić-Emedi, mr. sc. Antun Matić, dr. Ana Matoš, mr. sc. Ivica Matoš, dr. Ivanka Mihajlović, dr. Goranka Muharemagić-Njegić, dr. Vladislav Nadaš, dr. Juraj Njavro †, dr. Slavica Pančić, dr. Mirjana Semenić Rutko, prof. dr. sc. Borislav Spajić, prim. dr. Neda Striber, prim. mr. sc. Zlatko Šimunović, dr. Branka Šipek, dr. Ljerka Šumski, dr. Renato Šumski, dr. Siniša Telarević, prim. dr. Jozo Tomić, dr. Blanka Vagenhofer, doc. prim. dr. sc. Tomislav Vlahović, dr. Edin Zujović, dr. Slavko Živić, dr. Grozdana Žužić

Pri pisanju knjige autor se koristio arhivskim fondovima, monografijama, člancima u časopisima i zbornicima, rukopisima, agencijskim tiskovinama, službenim glasilima i mrežnim stranicama. U popisu priloga nalazi se 66 fotografija. U kazalu osoba nalazimo 401 osobu. Na kraju ove knjige bilješka je o autoru.

Ova dvojezična knjiga, lijepo grafički uređena, opremljena i tiskana, vrijedna je čitanja i prisjećanja na žrtve Vukovara.

GORAN IVANIŠEVIĆ

UPUTE AUTORIMA

O ČASOPISU

„Reumatizam” je službeni recenzirani časopis Hrvatskoga reumatološkog društva Hrvatskoga liječničkog zbora. Izlazi dva puta na godinu. Objavljuje uvođnike, 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

Objavljuju 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 29, 10000 Zagreb, Hrvatska (e-adresa: glavni-urednik-reumatizam@reumatologija.org).

Radovi se ne objavljuju prema redoslijedu prispjeha 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), 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.

Sljedi 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 Medicus*. 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 podaci, 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 podatcima omogućilo da potvrdi navedene rezultate. Gdje god je to moguće zaključke treba kvantificirati i prezentirati odgovarajućim indikatorima pogriješke 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 podaci 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 podatcima. Opažanja iz ove studije treba usporediti s ostalim relevantnim studijama. Kad je potrebno, mogu se navesti nove hipoteze uz jasno naglašavanje da su nove.

ZAKLJUČCI

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

KRATICE

Treba rabiti samo standardne kratice. Puni pojam za koji se rabi kratica mora biti naveden pri 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 dopuštenjem njihova izdavača i autora.

Ako se dostavljaju u elektroničkom obliku, slike/ilustracije moraju biti u formatu TIFF ili JPEG visoke kvalitete, najmanje širine 1500 piksela. Ilustracije u ostalim formatima mogu biti prihvaćene 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 pojavljivanja. Ako brojeva ima više, odvajaju se zarezima.

U popisu literature **autori** i/ili **urednici** navode se prezimenom/prezimenima i inicijalima imena. Iza inicijala ne stavlja se točka, osim ako je riječ o inicijalu neposredno prije naslova. Ako autora/urednika ima više, odvajaju se zarezima. Ako ih ima više od šest, nakon prva tri treba napisati „i sur.,” a ostale ispustiti. U **naslovu** se velika slova rabe samo za početno slovo prve riječi u naslovu i u riječima koje se uobičajeno pišu velikim slovima. Kad se navode **brojevi stranica**, treba ispustiti iste početne znamenke stranica (npr. 123-125 postaje 123-5). Na kraju svake referencije stavlja se točka.

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. Obvezatno 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

Obvezatno 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. lošinjskoj školi 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 osvrtnja 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 recenzentata 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 recenzentata 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 recenzentata

Doprinos uredničkoj odluci

Ravnopravna recenzija pomaže urednicima pri donošenju uredničkih odluka i preko uredničkih komunikacija s autorima može pomoći autorima u poboljšanju 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. Prijevarne ili namjerno 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: www.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 publication. AP-SMART editors follow the COPE *Flowcharts* when dealing with cases of suspected misconduct. If, on investigation, the ethical concern is well-founded, a correc-

tion, 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 evidence 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: www.reumatizam.hlz.hr