



Časopis Hrvatskoga reumatološkog društva  
Hrvatskoga liječničkog zbora

# REUMATIZAM

Volumen 65

Broj 1

Godina 2018.



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



# REUMATIZAM

Časopis Hrvatskoga reumatološkog društva HLZ-a

Volumen 65, broj 1, 2018.

*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, Iztok Holc (Slovenija/Slovenia), Marija Jelušić, Tatjana Kehler,

Ivan Malčić, Danijela Marasović-Krstulović, Marco Matucci Cerinic (Italija/Italy), Miroslav Mayer,

Mevludin Mekić (Bosna i Hercegovina/Bosnia & Hercegovina), Joško Mitrović, Dušanka Martinović-Kaliterna,

Jadranka Morović-Vergles, Srđan Novak, Porin Perić, Dijana Perković, Denis Poddubnyy (Njemačka/Germany),

Višnja Prus, Mislav Radić, Tea Schnurrer-Luke-Vrbanić, Zoltán Szekanecz (Mađarska/Hungary),

Ladislav Šenolt (Češka/Czech Republic), Tonko Vlák

*Urednički savjet / Editorial Council*

Đurdica Babić-Naglić, Božidar Ćurković, Theodor Dürriegl, Zoja Gnjiđić, 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: lipanj / June 2018*



# SADRŽAJ / CONTENT

## PREGLEDNI RAD

### REVIEW PAPER

#### Enteropatski spondiloartritis

Enteropathic spondyloarthritis

*Fanika Mrsić, Branimir Anić* . . . . . 1

## ORIGINALNI ZNANSTVENI RAD

### ORIGINAL SCIENTIFIC PAPER

#### Korelacija rutinske procjene bolesnikova indeksa 3 (RAPID 3)

s indeksom aktivnosti bolesti 28 (DAS 28) i upitnikom procjene bolesnikova zdravlja (HAQ) u praćenju bolesnika s reumatoidnim i psorijatičnim artritisom – naša iskustva

Correlation of Routine Assessment of Patient Index Data3 score (RAPID3) with Disease Activity Score 28 (DAS28) and Health Assessment Questionnaire (HAQ) in patients with rheumatoid and psoriatic arthritis – our experience

*Tea Schnurrer-Luke-Vrbanić, Doris Stamenković, Viviana Avancini-Dobrović* . . . . . 9

#### Nutritivni status bolesnika sa sustavnom sklerozom

Nutritional status in patients with systemic sclerosis

*Doroteja Perić, Mislav Radić, Dijana Perković, Danijela Marasović Krstulović,*

*Katarina Borić, Porin Perić, Dušanka Martinović Kaliterna* . . . . . 16

## STRUČNI RAD

### PROFESSIONAL PAPER

#### Usporedba učinkovitosti tocilizumaba i inhibitora TNF- $\alpha$ u liječenju reumatoidnog artritisa

A comparison of the effectiveness of tocilizumab and TNF- $\alpha$  inhibitors in the treatment of rheumatoid arthritis

*Felina Anić, Marcela Bašić, Tatjana Zekić, Mladen Defranceschi, Srđan Novak* . . . . . 23

#### Klinička obilježja malignoma u bolesnika sa sistemskim eritemskim lupusom: desetogodišnji podatci iz Kliničkoga bolničkog centra Split

Clinical features of malignancies in patients with systemic lupus erythematosus: a 10-year data from University Hospital Split

*Antonija Vuković, Dijana Perković, Marin Petrić, Daniela Marasović Krstulović, Mislav Radić, Dušanka Martinović Kaliterna* . . . . . 29

**PISMO UREDNIKU**

*LETTER TO THE EDITOR*

**Identification of a corpse suffering from gout: a historical case of chiragra**

Identifikacija pokojnika koji je bolovao od gihta: povijesni prikaz slučaja chiragre

*Marta Licata, Giuseppe Armocida, Marco Broggin, Paola Badino* ..... 35

**NOVOSTI**

*NEWS* ..... 38

**UPUTE AUTORIMA**

*INSTRUCTIONS FOR AUTHORS* ..... 42

**IZJAVA O PUBLICISTIČKOJ ETICI I PUBLICISTIČKOJ ZLOUPOTREBI**

*PUBLICATION ETHICS AND PUBLICATION MALPRACTICE STATEMENT* ..... 48

# ENTEROPATSKI SPONDILOARTRITIS\*

## ENTEROPATHIC SPONDYLOARTHRITIS\*

Fanika Mrsić<sup>1</sup>, Branimir Anić<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Zavod za kliničku imunologiju, pulmologiju i reumatologiju, Klinika za unutarnje bolesti,  
Klinički bolnički centar Sestre milosrdnice, Zagreb, Hrvatska

<sup>2</sup>Zavod za kliničku imunologiju i reumatologiju, Klinika za unutarnje bolesti,  
Klinički bolnički centar Zagreb, Zagreb, Hrvatska

Adresa autora za dopisivanje/Corresponding author:

Fanika Mrsić, dr. med.

Zavod za kliničku imunologiju, pulmologiju i reumatologiju

Klinika za unutarnje bolesti

Klinički bolnički centar Sestre milosrdnice

Vinogradska cesta 29

10000 Zagreb

e-mail: fmrasic@yahoo.com

Primljeno/Received: 21. 2. 2018.

Prihvaćeno/Accepted: 7. 5. 2018.

### SAŽETAK

Upalne bolesti crijeva kronične su idiopatske upalne bolesti probavnog sustava koje se mogu komplicirati različitim ekstraintestinalnim manifestacijama kao što su primarni sklerozirajući kolangitis, nodozni eritem, gangrenozna pioderma, akutni prednji uveitis i aortalna insuficijencija. Reumatske manifestacije vrlo su česte, a spondiloartritis je jedna od najčešćih. Enteropatski spondiloartritis može se javiti prije, istodobno ili nakon dijagnoze upalne bolesti crijeva. Javlja se u dva oblika: aksijalni i periferni. Smatra se da genski, imunosni i okolišni čimbenici imaju ključnu ulogu u razvoju enteropatskog spondiloartritisa.

Iako je povezanost ekstraintestinalnih manifestacija s upalnom bolesti crijeva poznata još od prije, točan patogenetski mehanizam i veza između zglobova i crijeva nepoznati su. Funkcionalne studije u ovom području i dalje su potrebne za razumijevanje ovoga složenog imunosnog mehanizma.

Rano prepoznavanje enteropatskog spondiloartritisa u bolesnika s upalnom bolesti crijeva nalaže multidisciplinarni pristup kako bi se provodila prikladna terapija, snizio morbiditet, spriječio invaliditet i poboljšala bolesnikova kvaliteta života.

**KLJUČNE RIJEČI:** Spondiloartritis; Upalne bolesti crijeva; Crohnova bolest; Ulcerozni kolitis; Genska sklonost bolesti; Antireumatici; Biološki lijekovi

### ABSTRACT

Inflammatory bowel diseases are chronic idiopathic inflammatory diseases of the gastrointestinal tract that may be complicated by a variety of extraintestinal manifestations such as primary sclerosing cholangitis, erythema nodosum, pyoderma gangrenosum, acute anterior uveitis, and aortic insufficiency. However, rheumatological manifestations are the most common, with spondyloarthritis being the most prevalent one. Enteropathic spondyloarthritis can present before, be synchronous with, or after the diagnosis of inflammatory bowel disease with two subsets of joint involvement: axial and peripheral. It is believed that genetic, immunological, and environmental factors play a crucial role in the development of enteropathic spondyloarthritis.

Although the association between extraintestinal manifestation of symptoms and inflammatory bowel disease is known, the exact pathogenic mechanism and link between articular and gut involvement remains largely unexplained.

\* Rad je skraćeni prijevod diplomskog rada (na engleskom jeziku) Fanike Mrsić.

*The paper is the shortened version of the Fanika Mrsić's graduate thesis.*

Future functional studies in this particular field are still needed to elucidate the complex immune mechanism of these interrelated conditions.

Early recognition of enteropathic spondyloarthritis in inflammatory bowel disease patients requires a multidisciplinary approach in order to guide therapy, reduce morbidity, prevent future disability, and improve the quality of life in the affected patients.

**KEYWORDS:** Spondylarthritis; Inflammatory bowel diseases; Crohn disease; Colitis, ulcerative; Genetic predisposition to disease; Antirheumatic agents; Biological products

## Uvod

Crohnova bolest (CB) i ulcerozni kolitis (UK) kronične su upalne bolesti crijeva (IBD) koje mogu biti povezane s bolesti zglobova kao ekstraintestinalna manifestacija (EIM) (1). Enteropatski (spondilo)artritis (EA) najčešći je i podcijenjeni EIM u bolesnika s IBD-om. EA se ubraja u skupinu spondiloartritisa (SpA).

Seronegativni spondiloartritis heterogena su skupina kroničnih upalnih reumatskih bolesti nepoznate etiologije. Predilekcijska su mjesta kralježnica i zglobovi. Najčešće je obilježen oligoartritisom, upalom sakroilijakalnih zglobova i hvatišta tetiva, premda mogu biti zahvaćeni drugi organi poput srčanih zalistaka, aorte, kože i očiju. Porodica SpA obuhvaća skupinu bolesti koja uključuje: ankilozantni spondilitis (AS), psorijatični artritis (PsA), reaktivni artritis (ReA), enteropatski artritis (EA) i nediferencirani spondiloartritis. Klasifikacijski kriteriji za SpA prikazani su na tablici 1. (2).

TABLICA 1. Klasifikacijski kriteriji za seronegativni spondiloartritis (prilagođeno prema Anić B, Babić-Naglić Đ, 2008) (2).

TABLE 1 Classification criteria for seronegative spondyloarthritis (modified according to Anić B, Babić-Naglić Đ, 2008) (2).

Asimetrični periferni artritis
Negativan nalaz reumatoidnog faktora
Odsutnost potkožnih reumatoidnih čvorova
Rendgenski znak sakroileitisa s ankilozom ili bez nje
Kliničko preklapanje simptoma bolesti iz te skupine (≥ 2 istodobno)
Obiteljska sklonost bolesti
Prisutnost antigena HLA-B27

Prevalencija SpA, prema kriterijima ESSG-a (*Euro-pean Spondyloarthropathy Study Group*), u rasponu je od 0,3 do 1,4% u Europi i SAD-u (3, 4). Pojava SpA među bliskim rođacima upućuje na gensku predispoziciju u razvoju bolesti (2). Iako veza između antigena HLA-B27 i razvoja SpA nije do kraja objašnjena, velika učestalost HLA-B27 u bolesnika sa SpA upućuje na vjerojatnu ulogu u patogenezi.

S obzirom na heterogenost bolesti i simptoma SpA, terapijska strategija nalaže multidisciplinarni pristup.

Najčešće se rabe nesteroidni protuupalni lijekovi (engl. *nonsteroidal antirheumatic* – NSAR), glukokortikoidi, lijekovi koji modificiraju tijek bolesti (engl. *disease modifying antirheumatic drugs* – DMARDs) i biološki lijekovi. U posljednjih desetak godina biološki su lijekovi zauzeli važno mjesto u liječenju SpA zbog dokazanih imunosupresivnih, protuupalnih i imunomodulacijskih učinaka. S obzirom na to da je riječ o bolesti koja može imati različitu kliničku sliku, rana je dijagnoza velik izazov za kliničare u svakodnevnom radu.

## Upalne bolesti crijeva

Upalne bolesti crijeva (IBD) kronične su idiopatske upalne bolesti gastrointestinalnog trakta u koje se ubrajaju heterogeni poremećaji kao što su CB, UK te neklasificirani kolitis. Učestalost IBD-a u porastu je posljednjih nekoliko godina. Čak 1,4 milijuna ljudi u SAD-u i 2,2 milijuna ljudi u Europi pate od ovih bolesti (5). Bolest se najčešće javlja u dobi između 15. i 30. godine (6). Etiologija je nepoznata, ali je najvjerojatnije rezultat djelovanja više faktora, i genskih i okolišnih čimbenika. IBD može biti kompliciran različitim ekstraintestinalnim manifestacijama sa zahvaćenošću organa kao što su jetra, žučni putovi, usna šupljina, koža, oči i mišići.

## Crohnova bolest

Crohnova bolest (CB) kronična je upalna bolest nepoznate etiologije koja se može pojaviti na bilo kojem dijelu gastrointestinalnog sustava, ali najčešće se javlja na terminalnom ileumu. Glavno je patohistološko obilježje transmuralna upala. Riječ je o doživotnoj bolesti s varijabilnom kliničkom slikom koju karakteriziraju česte izmjene remisije i egzacerbacije te EIM.

Učestalost CB-a pokazuje tendenciju porasta u posljednjih nekoliko desetljeća (7). Incidencija u Hrvatskoj iznosi 7/100.000 (8). Bolest obično počinje u dobi između 15. i 30. godine. Češća je u žena, bijelaca i u nekim obiteljima. Bliski rođaci imaju 10 – 15 puta viši rizik od razvoja bolesti, a obiteljska je anamneza pozitivna u 6 – 20% bolesnika s CB-om (8).

Unatoč brojnim istraživanjima u proteklih nekoliko desetljeća etiologija IBD-a nije razjašnjena. Smatra se da je za razvoj CB-a odgovoran poremećeni imunosni



odgovor na gastrointestinalne bakterije u genski predisponiranih pojedinaca.

Prvi identificirani gen koji se dovodi u vezu s CB-om jest NOD2/CARD15. Točan mehanizam kojim mutacija NOD2 dovodi do upale nije posve jasan. Kao važni u razvoju bolesti, osim gena NOD2/CARD15, identificirani su i DLG5, OCTN1 i 2, TLR4, 23R, ATG16L1, DRB\*0301 (8). Čini se da nasljeđe nije dovoljno za razvoj bolesti te da su mnogi istraženi, ali i neistraženi okolišni čimbenici uključeni u patogenezu CB-a.

Klinička je slika CB-a varijabilna. Oko 75% bolesnika ima bolest tankog crijeva od kojih 90% ima zahvaćen terminalni ileum (8). Upalne promjene u crijevima jesu apscesi, granulomi, fibrostenotičke i upalne strikture. Upala je transmuralna (uključuje cijelu debljinu stijenke crijeva) s klasičnim „skip lezijama“, što može dovesti do stvaranja fistule između vijuga crijeva i/ili crijeva i ostalih struktura (vagine ili mjehura). Najistaknutiji simptomi CB-a jesu bol u trbuhu, proljev, gubitak tjelesne težine i umor.

Ne postoji patognomonični dijagnostički test koji bi potvrdio dijagnozu CB-a. Ona se temelji na kliničkoj slici te na dijagnostičkim testovima (endoskopija i PHD). Za procjenu upalne aktivnosti rabe se kompletna krvna slika, brzina sedimentacije eritrocita (SE), C-reaktivni protein (CRP), fibrinogen i prokalcitonin. Zlatni je standard za dijagnozu IBD-a pregled cijeloga probavnog trakta (endoskopska vizualizacija), što uključuje kolonoskopiju, ezofagogastroduodenoskopiju te u nekim slučajevima pregled kapsulom i enteroskopiju. Morfološke metode (CT, UZ, MR enterografija) korisne su za lociranje regije crijeva zahvaćene upalom i intraabdominalnih komplikacija. Magnetska rezonancija (MR) metoda je izbora u dokazivanju perianalne bolesti (8). Pri otkrivanju komplikacija, odnosno evaluacije upalnog stanja korisne su nativna rendgenska snimka abdomena, irigografija, pasaža tankog crijeva te enterokliza uz MR enterografiju.

Liječenje CB-a ovisi o aktivnosti, ozbiljnosti, lokaciji i vrsti upale, uzimajući u obzir prethodni odgovor, komplikacije te prisutnost EIM-a. U liječenju CB-a rabe se aminosalicilati, sistemski glukokortikoidi i imunomodulatorni lijekovi (azatioprin, 6-merkaptopurin, metotreksat). Posljednjih nekoliko godina unaprjeđenje znanja o biologiji kronične upale dovelo je do razvoja lijekova s ciljanim djelovanjem na molekule/posrednike upalnog odgovora. Takozvani biološki lijekovi rabe se za liječenje aktivnog, refraktornog CB-a i CB-a povezanog s EIM-om. Neki od inhibitora TNF- $\alpha$  koji se rabe u liječenju upalnih bolesti crijeva jesu infliksimab i adalimumab. Novije studije dokazuju ulogu ustekinumaba (IgG<sub>1</sub>k monoklonsko protutijelo protiv interleukina 12/23) i vedolizumaba (IgG<sub>1</sub> monoklon-

sko protutijelo koje se veže za integrin  $\alpha_4\beta_7$ ) u liječenju bolesnika s CB-om.

### Ulcerozni kolitis

Ulcerozni kolitis (UK) idiopatska je kronična upalna bolest probavnog sustava koja je karakterizirana upalom sluznice debeloga crijeva, a redovito zahvaća rektum i širi se u kontinuitetu proksimalno.

Incidencija zabilježena u razvijenim zemljama jest 0,6 – 24,5/100.000 (8). UK češći je u muškaraca i počinje najčešće u dobi između 20 i 40 godina s drugim povećanjem učestalosti nakon petog desetljeća života.

Etiologija UK je nepoznata. Kao i u CB-u, interakcija genskih i okolišnih čimbenika ima važnu ulogu u patogenezi. Postoji niz antitijela prisutnih u bolesnika s UK-om, a najčešće se nalazi pANCA (engl. *perinuclear antineutrophil cytoplasmic antibody*) koji se opisuje u 50 – 60% bolesnika (9). Treba naglasiti da se dokaz pANCA-e ne smije rabiti kao dijagnostički test za UK iako može pomoći pri razlikovanju ulceroznog kolitisa od CB-a. U literaturi se opisuje povezanost određenih gena s UK-om, primjerice, geni regije HLA te geni DLG5 i MDR-1.

Simptomi UK ovise o stupnju bolesti i upale. Prvi su znak krvave stolice (u više od 90% bolesnika) (9). Bolesnici također navode proljev, tenezme, urgenciju, povremeno teške zatvore i grčevitu bol u trbuhu. Uz UK razvijaju se brojni EIM-i, osobito aksijalna ili periferna artropatija, episkleritis, nodozni eritem i pioderma gangrenozum. EIM može biti prisutan u 10% bolesnika s UK-om (10).

UK klasificira se prema ekstenziji i težini bolesti, što određuje modalitet liječenja. Topička terapija u obliku supozitorija ili klizma često je prva linija izbora za bolesti distalnog dijela crijeva, dok je oralno (sustavno) liječenje prikladno za ekstenzivnu bolest.

Zlatni standard za dijagnozu ulceroznog kolitisa i dalje je donja endoskopija (kolonoskopija).

Liječenje UK može biti farmakološko ili kirurško. Cilj je liječenja postizanje remisije te sprječavanje relapsa. Prva je linija terapije topički mesalazin. Bolesnicima koji ne podnose aminosalicilate mogu se propisati glukokortikoidi kao druga linija terapije. Liječenje ekstenzivne ili teže bolesti nalaže oralnu primjenu aminosalicilata te glukokortikoide. Za održavanje remisije rabe se mesalazin, aminosalicilati i azatioprin. Novi lijek, vedolizumab, pokazuje obećavajuće rezultate u postizanju kliničkog odgovora i remisije u liječenju bolesnika sa srednje teškim i teškim oblikom ulceroznog kolitisa koji ne odgovaraju na terapiju anti-TNF (11). Za razliku od CB-a, UK se može izliječiti kirurški. Operacija izbora jest proktokolektomija s ileoanalnom anastomozom.

## Enteropatski spondiloartritis

Enteropatski (spondilo)artritis ili enteroartritis (EA) neerozivni je oligoartikularni epizodni migratorni periferni artritis. Ubraja se u skupinu seronegativnih spondiloartritisa koji se pojavljuju u bolesnika s definiranom upalnom bolesti crijeva, ali i drugim gastrointestinalnim poremećajima poput Whippleove bolesti ili stanja nakon kirurških zahvata na crijevima (*bypass arthritis*).

Povezanost zglobnih i crijevnih simptoma prvi je uočio Smith 1922. godine koji je opisao poboljšanje zglobnih simptoma u kolektomiranih bolesnika s reumatoidnim artritisom (12). Poslije je uočena tendencija egzacerbacije artritisa nakon pogoršanja kolitisa i remisija uz slabljenje crijevnih simptoma (13). Iako je pojava sakroileitisa u bolesnika s upalnom bolesti crijeva opisana 1950. godine, tek je 1964. godine prepoznat i klasificiran artritis povezan s upalnom bolesti crijeva kao samostalan klinički entitet (14), a naknadno je EA uključen u skupinu spondiloartritisa (SpA) (15).

### Epidemiologija enteropatskog spondiloartritisa

Određivanje prevalencije EA izazovan je zadatak, a objavljeni rezultati teško su usporedivi zbog uporabe različitih dijagnostičkih kriterija, metodoloških razlika u studijama i načinu uzimanja uzoraka, razlika učestalosti upalnih bolesti crijeva u različitim geografskim područjima te varijabilnosti učestalosti HLA-B27 u različitim etničkim grupama. Procijenjena prevalencija EA u općoj populaciji iznosi od 0,01 do 0,5% (16). EA se najčešće pojavljuje u dobi između 25. i 50. godine te podjednako u oba spola (8). Reumatološki su nalazi češći u bolesnika s bolešću ograničenom na debelo crijevo (17). Spinalni i zglobni simptomi javljaju se u 5 – 20% bolesnika s upalnom bolesti crijeva. Artritis i sakroileitis prisutni su u 10 – 20% bolesnika s upalnom bolesti crijeva, a spondilitis u njih 10%. Žene češće imaju zahvaćene periferne zglobove, dok su muškarci skloniji pretežnom zahvaćanju aksijalnih zglobova (18, 19). Sakroileitis i spondilitis povezani su s HLA-B27 (40 i 60%), ali ta je veza manje izražena nego u nekomplikiranom AS-u (90%). Periferni artritis nije pokazao nikakvu povezanost s HLA-B27. Potencijalni faktori rizika od razvoja EA jesu aktivna bolest crijeva, obiteljska povijest IBD-a, upala slijepog crijeva, pušenje i prisutnost ostalih EIM-a (20, 21).

### Etiopatogeneza enteropatskog spondiloartritisa

Unatoč mnogobrojnim studijama etiologija EA nije posve razjašnjena. Pretpostavlja se da kombinacija i interakcija genskih i imunskih faktora te bakterijske crijevne infekcije imaju važnu ulogu u nastanku i razvoju bolesti zajedno s čimbenicima okoliša. IBD i SpA pokazuju obiteljsku povezanost i mogu koegzistirati.

Brojne epidemiološke studije sugeriraju važnost sustava HLA u razvoju EA. Najistraživaniji gen jest HLA-B27 koji je pokazao i najjaču povezanost sa SpA i prisutan je u > 90% bolesnika s AS-om, za razliku od samo 5 – 15% u općoj populaciji (22). HLA-B27 ima više od 30 podtipova koji se razlikuju u samo jednoj aminokiselini. No, samo su neki od tih podtipova povezani s AS-om (npr., HLA-B\* 2705, HLA-B\* 2702, HLA-B\* 2704 i HLA-B\* 2707) (23).

Zaključno, izraženost HLA-B27 veća je u osoba sa SpA nego u populaciji osoba s upalnom bolesti crijeva bez SpA te se stoga može pretpostaviti da HLA-B27 u bolesnika s IBD-om povisuje rizik od razvoja EA (24). Osim HLA-B27, evidentirani su i drugi geni koji su povezani sa SpA i IBD-om. Najistaknutija veza opisana je s polimorfizmom receptora IL-23 (25). Pokazano je da je IL-23 jedini osjetljivi gen koji dijele SpA i IBD. Iako uloga IL-23 nije potpuno razjašnjena, vjeruje se da on sudjeluje u upali te da posredovanjem Th17 stimulira ekspresiju i proizvodnju IL-17, IL-22 i TNF- $\alpha$ . To znači da bi Th17 mogao biti zajednički patogenetski mehanizam u razvoju SpA i IBD-a (13, 26). Taj novi put – IL-23/IL-17 – potencijalni je cilj za liječenje enteropatskoga (spondilo)artritisa. NOD2/CARD15, koji se naziva proteinom upalne bolesti crijeva, još je jedan faktor što ima važnu ulogu u razvoju CB-a. Njegove su glavne funkcije prepoznavanje bakterijskog antigena te poticanje odgovarajuće imunosne reakcije. Mutacija CARD15 dovodi do poremećaja u prepoznavanju i eliminaciji bakterija. CARD15 prisutan je u bolesnika s razvijenom upalnom bolesti crijeva (27, 28). Studije, međutim, nisu pokazale povezanost s primarnim AS-om. Mutacija CARD15 za sada se smatra čimbenikom rizika od upale crijeva u bolesnika sa SpA.

Zaključno, gen za receptor IL-23 jedini je identificirani gen osjetljivosti i prvi zajednički gen rizika od primarnog AS-a, UK i CB-a, za razliku od CARD15, koji je faktor rizika od CB-a u SpA. Kao što se može vidjeti, mnoge su studije istraživale ulogu različitih gena u patogenezi SpA i IBD-a da bi pokušale objasniti međudodnos dviju bolesti. Ipak, mnogo toga ostaje nepoznato i potrebna su daljnja istraživanja da bi se otkrila eventualna zajednička genska komponenta ovih bolesti.

Rezultati upućuju na to da promijenjena migracija crijevnih limfocita i makrofaga iz upaljene crijevne mukoze u zglobove u genski osjetljivih osoba dovodi do poremećaja i imunosne netolerancije zbog disfunkcionalne interakcije imunosnog sustava i crijevnih bakterija (13, 29). Predloženi mehanizam i uloga propusnosti crijeva u patogenezi SpA i IBD-a govore da poremećaj funkcije barijere u probavnom sustavu dovodi do promjene mikrobioma i upale crijeva. U takvim kroničnim upalnim stanjima stanice koje prezentiraju antigene (engl. *antigen-presenting cells* – APC) predstavljaju prisutni antigen prirodnim T-sta-

nicama što kontinuirano cirkuliraju između limfnog tkiva i krvi. Aktivirane T-stanice iz sluznice crijeva sistemskom cirkulacijom dolaze do zglobova i generiraju specifični imunosni odgovor protiv sinovije uzrokujući stanje upale. Pokazano je da se limfociti iz crijeva bolesnika s upalnom bolesti crijeva mogu desetostruko jače vezati na sinoviju u usporedbi s kontrolnom skupinom (30). Zbog toga bi promijenjeni put crijevnih limfocita mogao biti još jedan dodatni faktor u imunopatogenezi EA te veza između IBD-a i razvoja SpA.

Ljudski gastrointestinalni sustav ima izuzetno složeni mikrobiom s više od tisuću različitih bakterijskih vrsta čiji se broj postupno povećava od želuca prema debelom crijevu gdje dostižu broj od  $10^{11}$  –  $10^{12}$  CFU/ml lumena sadržaja. Te bakterije imaju zaštitnu ulogu sprječavajući prijanjanje patogenih bakterija na sluznicu, reguliraju proliferaciju epitela i održavaju imunost homeostazu. Zbog velikog antigenskog opterećenja prisutnog u probavnom traktu imunost sustav mora stalno komunicirati s crijevnim bakterijama da bi se spriječio proces upale te kontinuirano suprimirati stanice tog sustava (31). Ovaj je proces poznat kao „oralna tolerancija“. Crijevne bakterije mogu biti pokretač iz okoliša u genski osjetljivih osoba, a gubitak imunostne tolerancije može dovesti do kronične upale (32). Nekoliko vrsta bakterija prepoznato je kao potencijalni uzročnik u patogenezi SpA i IBD-a. Neke od njih jesu: *Bacteroides vulgatus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Desulfovibrio desulfuricans*, *Salmonella* spp., *Campylobacter* spp. i *Yersinia enterocolitica*. Prisutnost bakterijskih komponenata u sinovijalnim zglobovima zanimljivo je otkriće s obzirom na to da su se zglobovi smatrali sterilnim okruženjem (33). Bakterijski antigeni izolirani su iz zglobova oboljelih osoba i upućuju na to da bakterije i njihovi antigeni mogu imati važnu ulogu u pokretanju artritisa, kada je prisutna upala crijeva.

Zaključno, patogenetski autoimunostni mehanizam EA nije definiran. SpA i IBD dijele mnoge genske i patogenetske značajke. Mnoge studije pokazuju da su u genski osjetljivih pojedinaca izmijenjena propusnost crijeva, bakterijski antigeni i razni potencijalni geni uključeni u razvoj tih dviju bolesti. Iako SpA i IBD dijele mnoge rizične gene, daljnje molekularne i funkcionalne studije potrebne su da bi se prikupili dokazi o njihovu zajedničkom patomehanizmu.

### **Klinička slika i dijagnostika enteropatskog spondiloartritisa**

Zglobne komplikacije najčešći su EIM u IBD-u. S reumatološkoga gledišta artropatija povezana s IBD-om ubraja se u skupinu SpA. Artritis može zahvatiti kralježnicu, sakroilijakalne i periferne zglobove. Zglobne promjene dijele se, prema klasifikaciji ASAS-a, u dvije podgrupe: aksijalne (uključujući sakroileitis sa spondi-

litisom ili bez njega) i periferne (34). Aksijalne i/ili periferne promjene mogu prethoditi dijagnozi IBD-a, mogu se pojaviti istodobno ili se razviti nakon dijagnoze IBD-a, nerijetko nakon 10 i više godina (35).

Prevalencija aksijalne zahvaćenosti u bolesnika s IBD-om jest 5 – 12%. Češća je u muškaraca u omjeru 3 : 1. Zahvaćenost aksijalnog skeleta češća je u bolesnika s CB-om (5 – 22%) nego s UK (2 – 6%) (36). Aksijalne promjene mogu prethoditi nastupu enteritisa. Grupne studije u Torontu pokazale su da 52% bolesnika s IBD-om ima crijevne simptome nakon početka simptoma SpA, 39% bolesnika ima crijevne simptome prije izbijanja SpA, a samo 9% ima crijevne simptome i simptome SpA istodobno (37). Aksijalne tegobe ne moraju biti sinkronizirane sa znakovima osnovne crijevne bolesti i ne ovise o pogoršanju upale crijeva. Glavni su simptomi bol u zdjelici nakon duljeg mirovanja, jutarnja ukočenost koja popušta razgibavanjem, bol u donjem dijelu leđa koja traje najmanje 3 mjeseca i obično počinje prije dobi od 45 godina (23, 38).

Dijagnoza aksijalnog spondiloartritisa (axSpA) temelji se na kliničkim obilježjima upalne križobolje praćene radiološkim promjenama sakroileitisa gdje je MR dijagnostički test izbora. Radiološki nalaz razvijene bolesti sličan je idiopatskom AS-u s „kvadratičastim“ kralješkom, marginalnim sindezmoftima i nepokretnošću vratne kralježnice (39).

Periferni artritis upalna je, neerozivna, nedeformirajuća artropatija s negativnim nalazom RF-a. To je najčešći nalaz u bolesnika s IBD-om (17 – 20%) (40), a nešto je više prisutan u CB-u sa zahvaćenim debelim crijevom nego u UK te je češći u UK s pankolitisom nego u izoliranoj ljevostranoj bolesti (13, 35). Artritis se javlja podjednako u muškaraca i žena u dobi između 25 i 45 godina.

Periferni artritis u bolesnika s IBD-om uglavnom uključuje velike zglobove nogu (koljena, gležnjevi i metatarzofalangealni zglobovi), a očituje se kao asimetrični mono/oligoartritis. Tijek je epizodni, ponavljani sa spontanim smirenjem u roku od 6 mjeseci (13). Mali će postotak bolesnika imati kronični oblik (10 – 20%) (41). Egzacerbacije prate intenzitet IBD-a, a stabilna remisija uočava se nakon kolektomije (42).

Smjernice ASAS-a dijele periferni artritis u oligo/pauciartikularni (tip I) i poliartikularni tip (tip II). Tip I je pauciartikularni artritis koji zahvaća manje od 5 velikih zglobova. Javlja se u otprilike 5% bolesnika s UK-om i onih s CB-om (35). Obično je asimetričan, akutan, samolimitirajući i povezan s aktivnom bolesti crijeva. Tijekom kliničkog pregleda nalaze se jasni znakovi sinovitisa. Najčešće je migratoran i tranzitoran te se povlači bez trajnog oštećenja zglobova. Tip I povezan je s HLA-DRB1 0103 koji se nalazi u 35% bolesnika s tipom I u odnosu prema 3% kontrolne skupine (43).

Tip II je poliartritis (zahvaća  $\geq 5$  zglobova) koji uglavnom pogađa male zglobove ruke kao simetrična

TABLICA 2. Tip I i tip II perifernog artritisa u EA.  
TABLE 2 Type I and type II peripheral arthritis.

	Tip I (oligo/pauci)	Tip II (poli)
Zglobovi	< 5 zglobova	≥ 5 zglobova
Uzorak	asimetričan	simetričan
Akutni/kronični	akutni	kronični
Povezanost s aktivnosti IBD-a	+	-
HLA-regija	HLA-DRB1*	HLA-B44*
Egzacerbacije	-	+
Ekstremiteti	donji	gornji

seronegativna artropatija. Javlja se u manje od 5% bolesnika s IBD-om (23). Simptomi mogu trajati mjesecima ili godinama, neovisno o aktivnosti IBD-a. Može postojati i nakon kolektomije, a egzacerbacije mogu trajati godinama (23, 39). Dijagnoza se temelji na kliničkoj slici i isključivanju drugih oblika artritisa. Opisana je povezanost tipa II s HLA-B44\* (43). Neke od najvažnijih karakteristika tipa I i tipa II perifernog artritisa prikazane su na tablici 2.

Diferencijalna dijagnoza boli u zglobovima bolesnika s IBD-om široka je. Zbog različitih kliničkih slika koje karakteriziraju EA, a nisu specifične niti patognomonične, potrebna je pozorna klinička obrada da bi se uočila razlika u odnosu prema SpA, reumatoidnom artritisu i drugim upalnim artropatijama (sarkoidoza, Behçetova bolest). Potrebno je diferencijalnodijagnostički isključiti sekundarnu hipertrofičnu osteoartropatiju, osteonekrozu povezanu s glukokortikoidima i septički artritis.

Dijagnoza EA temelji se na kliničkoj slici i povezivanju reumatskih i crijevnih simptoma te isključivanju drugih specifičnih oblika artritisa. Nema patognomoničnog znaka koji vodi do dijagnoze artritisa povezanog s IBD-om. Stoga je važno prepoznati IBD i njegove pridružene EIM-e. Većina laboratorijskih nalaza također je nespecifična. Anemija u bolesnika s IBD-om očituje se kao sideropenična anemija i anemija kronične bolesti. Trombocitoza i leukocitoza nisu rijetke u EA. Markeri upale, poput brzine sedimentacije eritrocita i CRP-a, povišeni su, dok su reumatoidni faktor (RF) i antinuklearna antitijela negativni. Analiza sinovijalne tekućine ne daje karakterističan nalaz. Mogu se dokazati leukociti od 1500 do 50.000/mm<sup>3</sup>, razina glukoze je normalna, a mikrobiološka kultura negativna (44). Biopsija sinovijalne membrane također je nespecifična – obično se nađe proliferacija sinovijalnih stanica i povećana vaskularizacija s infiltracijom mononuklearnih stanica (23). Punkcija sinovijalne tekućine presudno je važna u isključenju septičkog artritisa budući da klinička prezentacija bolesnika s IBD-om može biti atipična zbog protuupalne/imunosupresivne terapije.

## Liječenje bolesnika s enteropatskim spondiloartritisom

Terapijski pristup bolesniku s EA trebao bi podrazumijevati suradnju reumatologa i gastroenterologa. Prilikom odabira terapije moralo bi se voditi računa o sveobuhvatnosti i prilagoditi ju potrebama pojedinog bolesnika uzimajući u obzir aktivnosti bolesti, kliničku sliku i opće stanje, dob, spol, komorbiditet i trenutačno liječenje. Nefarmakološko liječenje EA uključuje odmor i fizikalnu terapiju. Cilj fizikalne terapije jest održavanje ukupne funkcionalne sposobnosti bolesnika, pokretljivosti kralježnice te sprječavanje deformacije kralježnice koja bi mogla dovesti do respiratorne ugroženosti i invalidnosti. Plivanje, vježbe disanja i medicinska gimnastika poželjni su kao dodatna pomoć da bi se spriječile moguće neželjene posljedice (23). Farmakološka terapija usmjerena je ponajprije na liječenje osnovne bolesti crijeva. Upotreba analgetika, DMARD-a, glukokortikoida i u novije vrijeme bioloških lijekova obično je dovoljna za liječenje većine simptoma. Nesteroidni antireumatici (NSAR) propisuju se da bi se periferni artritis, križbolja i ukočenost držali pod kontrolom. Nuždan je oprez poglavito u bolesnika s UK-om zbog mogućeg utjecaja NSAR-a na pogoršanje crijevne bolesti. Selektivni inhibitori ciklo-oksigenaze-2 mogu biti propisani bolesnicima s EA radi učinka na proliferaciju epitela i zacjeljivanje rana, no njihovo je djelovanje vrlo ograničene vrijednosti i u kliničkoj se praksi često ne propisuju. Nedavno je istraživanje pokazalo da se sredstva selektivna za COX-2 bolje toleriraju u kratkom roku. Nuspojave poput kardiovaskularne toksičnosti ograničavaju uporabu inhibitora COX-2 (23). Unatoč oprezu zbog nuspojava i potencijalnog pogoršanja IBD-a reumatolozi i gastroenterolozi uspješno rabe NSAR i inhibitore COX-2 u bolesnika s IBD-om i ograničenim rizikom od pogoršanja crijevnih simptoma. Međutim, ako se klinička slika pogorša, savjetuje se prekid.

Uvođenje biološke terapije, tj. primjena anti-TNF- $\alpha$ , uvelike je utjecalo na liječenje bolesnika s IBD-om i axSpA. Trebalo bi ih davati radi smanjenja progresije ranoga neradiološkog axSpA kod bolesnika koji ne podnose NSAR ili su otporni na primjenu ili koji imaju kontraindikacije za upotrebu NSAR (45). Inhibitori TNF- $\alpha$  koji su učinkoviti u IBD-u, axSpA i perifernom EA jesu infliksimab, adalimumab te golimumab. U slučaju primarne nedjelotvornosti ili nepodnošljivosti prebacivanje na drugi inhibitor TNF- $\alpha$  pokazalo se korisnim. Pegilirani humani Fab usmjeren na TNF- $\alpha$  (certolizumab) još nije odobren od Europske agencije za lijekove, ali preliminarni rezultati upućuju na to da bi certolizumab mogao biti koristan u bolesnika koji su početno odgovorili na infliksimab, ali su s vremenom izgubili odgovor ili postali netolerantni na lijek (23, 46). U bolesnika s perifernim artritisom liječenje upale

crijeva obično je dovoljno. Simptomatsko liječenje kratkoročnom primjenom glukokortikoida, NSAR-om i lokalnim injekcijama steroida ima dokazani učinak. Oralni su glukokortikoidi učinkoviti, ali samo kratkoročno, a treba ih prekinuti što je prije moguće. U određenim situacijama sulfasalazin se može upotrijebiti kao terapija za artritis povezan s IBD-om. Iako su neka istraživanja pokazala da sulfasalazin nije bio bolji od placeba (47), još je optimalni izbor za liječenje u bolesnika sa SpA s perifernom bolesti.

Razvijeni su i drugi biološki lijekovi za CB, UK i EA. Jedan od njih jest vedolizumab koji je učinkovit u umjerenom do teškom IBD-u, ali njegov mogući utjecaj na artritis povezan s IBD-om još treba dokazati (48). Nedavna istraživanja opravdavaju kliničku primjenu ustekinumaba (inhibitora interleukina 12/23) kao monoterapiju u bolesnika s AS-om kod kojih postoji kontraindikacija za primjenu inhibitora TNF- $\alpha$ . Dokazano je smanjenje znakova i simptoma u bolesnika s ankilozantnim spondilitisom (49).

### Zaključak

EA je neerozivni oligoartikularni epizodni migracijski periferni artritis koji se ubraja u skupinu seronegativnih spondiloartritisa, a javlja se u bolesnika s IBD-om. Točna etiopatogenetska veza između zglobova i zahvaćenosti crijeva nije poznata, ali se pretpostavlja da interakcija genskih i imunskih faktora te bakterijske crijevne infekcije imaju važnu ulogu u nastanku i razvoju bolesti zajedno s čimbenicima iz okoliša. Mnoge provedene studije pokazuju da su izmijenjena permeabilnost crijeva, bakterijski antigeni i različiti geni uključeni u razvoj EA u genski osjetljivih osoba. Zahvaćenost zglobova u EA može se podijeliti u dvije podskupine: aksijalne i periferne. Zglobne tegobe mogu prethoditi IBD-u, mogu biti istodobne s njim ili se razviti nakon dijagnoze IBD-a. Dijagnoza se temelji na kliničkoj slici, povezivanju reumatskih i crijevnih simptoma uz isključenje drugih specifičnih oblika artritisa. Nefarmakološko liječenje uključuje odmor i fizikalnu terapiju. Farmakološka je terapija ponajprije usmjerena na liječenje osnovne bolesti crijeva. Uporaba analgetika, DMARD-a, glukokortikoida i anti-TNF- $\alpha$  lijekova obično je dovoljna za liječenje većine simptoma. Prepoznavanje EA nalaže multidisciplinarni pristup i aktivnu suradnju reumatologa i gastroenterologa da bi se smanjila upala te spriječili deformacija i pogoršanje kvalitete života u bolesnika s IBD-om.

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

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

### LITERATURA

- Podolsky DK. Inflammatory bowel disease. *N Engl J Med*. 2002;347:417–29.
- Anić B, Babić-Naglić Đ. Reumatske bolesti: seronegativni spondiloartritis. U: Vrhovac B, Jakšić B, Reiner Ž, Vucelić B (ur.). *Interna medicina*. Zagreb: Naklada Ljevak; 2008, str. 1380–6.
- Sieper J, Rudwaleit M, Khan MA, Braun J. Concepts and epidemiology of spondyloarthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2006;20(3):401–17.
- Reveille JD, Witter JP, Weisman MH. The prevalence of axial spondyloarthritis in the United States: Estimates from the U.S. National Health and Nutrition Examination Survey, 2009–10. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012;64(6):905–10.
- Loftus E. Clinical epidemiology of inflammatory bowel disease: incidence, prevalence, and environmental influences. *Gastroenterology*. 2004;126(6):1504–17.
- Calkins BM, Lilienfeld AM, Garland CF i sur. Trends in incidence rates of ulcerative colitis and Crohn's disease. *Dig Dis Sci*. 1984;29(10):913–20.
- Lakatos PL. Recent trends in the epidemiology of inflammatory bowel diseases: Up or down? *World J Gastroenterol*. 2006;12(38):6102–8.
- Vucelić B, Čuković-Čavka S. Gastroenterologija: upalne bolesti crijeva. U: Vrhovac B, Jakšić B, Reiner Ž, Vucelić B (ur.). *Interna medicina*. Zagreb: Naklada Ljevak; 2008, str. 794–803.
- Dignass A, Eliakim R, Magro F i sur. Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis Part 1: Definitions and diagnosis. *J Crohn's Colitis*. 2012;6(10):965–90.
- Danese S, Semeraro S, Papa A i sur. Extraintestinal manifestations in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol*. 2005;11(46):7227–36.
- Gilroy L, Allen PB. Is there a role for vedolizumab in the treatment of ulcerative colitis and Crohn's disease? *Clin Exp Gastroenterol*. 2014;7:163–72.
- Smith R. Treatment of rheumatoid arthritis by colectomy. *Ann Surg*. 1922;76:515–78.
- Peluso R, Di Minno M, Iervolino S i sur. Enteropathic Spondyloarthritis: From Diagnosis to Treatment. *Clin Develop Immunol*. 2013;2013:1–12.
- Blumberg B, Bunim J, Calkins E, Pirani C, Zvaifler N. A nomenclature and classification of arthritis and rheumatism. *Arthritis Rheum*. 1964;7:93–7.
- Wright V, Moll JHM (ur.). *Seronegative polyarthritis*. Amsterdam: North Holland Publishing Company; 1976.
- Molodecky NA, Soon IS, Rabi DM i sur. Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review. *Gastroenterology*. 2012;142(1):46–54.
- Repiso A, Alcántara M, Muñoz-Rosas C i sur. Extraintestinal manifestations of Crohn's disease: prevalence and related factors. *Rev Esp Enferm Dig*. 2006;98:510–7.
- Orchard T, Wordsworth B, Jewell D. Peripheral arthropathies in inflammatory bowel disease: their articular distribution and natural history. *Gut*. 1998;42(3):387–91.
- Yüksel İ, Ataseven H, Başar Ö i sur. Peripheral Arthritis in the Course of Inflammatory Bowel Diseases. *Dig Dis Sci*. 2010;56(1):183–7.
- Vavricka SR, Brun L, Ballabeni P i sur. Frequency and Risk Factors for Extraintestinal Manifestations in the Swiss Inflamma-

- tory Bowel Disease Cohort. *Am J Gastroenterol.* 2010;106(1):110–9.
21. Manguso F, Sanges M, Staiano T i sur. Cigarette smoking and appendectomy are risk factors for extraintestinal manifestations in ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol.* 2004;99(2):327–34.
  22. Brown M, Pile K, Kennedy L i sur. HLA class I associations of ankylosing spondylitis in the white population in the United Kingdom. *Ann Rheum Dis.* 1996;55(4):268–70.
  23. Voulgari PV. Rheumatological manifestations in inflammatory bowel disease. *Ann Gastroenterol.* 2011;24(3):173–80.
  24. Rudwaleit M, Baeten D. Ankylosing spondylitis and bowel disease. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2006;20(3):451–71.
  25. Duerr R, Taylor K, Brant S i sur. A genome-wide association study identifies IL-23R as an inflammatory bowel disease gene. *Science.* 2006;314(5804):1461–3.
  26. Gheita T, El Gazzar I, El-Fishawy H, Aboul-Ezz M, Kenawy S. Involvement of IL-23 in enteropathic arthritis patients with inflammatory bowel disease: preliminary results. *Clin Rheumatol.* 2014;33:713–7.
  27. Laukens D, Peeters H, Marichal D i sur. CARD15 gene polymorphisms in patients with spondyloarthropathies identify a specific phenotype previously related to Crohn's disease. *Ann Rheum Dis.* 2005;64(6):930–5.
  28. van der Paardt M, Crusius JB, de Koning MH i sur. CARD15 gene mutations are not associated with ankylosing spondylitis. *Gen Immun.* 2003;4(1):77–8.
  29. Jacques P, Elewaut D, Mielants H. Interactions between gut inflammation and arthritis/spondylitis. *Curr Opin Rheumatol.* 2010;22(4):368–74.
  30. Salmi M, Rajala P, Jalkanen S. Homing of mucosal leukocytes to joints: Distinct endothelial ligands in synovium mediate leukocyte-subtype specific adhesion. *J Clin Invest.* 1997;99(9):2165–72.
  31. Papadakis KA, Targan SR. Current theories on the causes of inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Clin North Am.* 1999;28(2):283–96.
  32. Stebbings S, Jenks K, Roberts R, Schultz M. The immune response to gut bacteria in spondyloarthritis: a role in pathogenesis? *J Clin Rheumatol Musculoskelet Med.* 2010;1:39–48.
  33. Kempell KE, Cox CJ, Hurler M i sur. Reverse transcriptase-PCR analysis of bacterial rRNA for detection and characterization of bacterial species in arthritis synovial tissue. *Infect Immunol.* 2000;68(10):6012–26.
  34. Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewé R 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.
  35. Levine JS, Burakoff R. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Hepatol.* 2011;7(4):235–41.
  36. Salvarani C, Fries W. Clinical features and epidemiology of spondyloarthritides associated with inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol.* 2009;15(20):2449–55.
  37. O'Shea FD, Chandran V, Schentag CT, Salonen D, Gladman DD, Inman RD. Clinical and radiographic differences between primary ankylosing spondylitis, psoriatic spondylitis and spondylitis associated with inflammatory bowel disease. *Arthritis Rheum.* 2007;56:S259.
  38. Rudwaleit M, Metter A, Listing J, Sieper J, Braun J. Inflammatory back pain in ankylosing spondylitis: a reassessment of the clinical history for application as classification and diagnostic criteria. *Arthritis Rheum.* 2006;54:569–78.
  39. Ardizzone S, Sarzi Puttini P, Cassinotti A, Bianchi Porro G. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease. *Dig Liver Dis.* 2008;40:253–9.
  40. Rodríguez-Reyna T, Martínez-Reyes C, Yamamoto-Furusho JK. Rheumatic manifestations of inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol.* 2009;15(44):5517–24.
  41. Colombo E, Latiano A, Palmieri O i sur. Enteropathic spondyloarthropathy: A common genetic background with inflammatory bowel disease? *World J Gastroenterol.* 2009;15(20):2456–62.
  42. Klippel JH, Dieppe PA (ur.). *Rheumatology.* 2. izd. London: Mosby;1998, str. 6.24.1–3.
  43. Williams H, Walker D, Orchard TR. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease. *Curr Gastroenterol Rep.* 2008;10:597–605.
  44. Leirisalo-Repo M, Turunen U, Stenman S, Helenius P, Seppälä K. High frequency of silent inflammatory bowel disease in spondylarthropathy. *Arthritis Rheum.* 1994;37:23–31.
  45. Sieper J, van der Heijde D, Dougados M 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.
  46. Sandborn WJ, Abreu MT, D. Haens G i sur. Certolizumab pegol in patients with moderate to severe Crohn's disease and secondary failure to infliximab. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2010;8:688–95.
  47. van den Berg R, Baraliakos X, Braun J i sur. First update of the current evidence for the management of ankylosing spondylitis with non-pharmacological treatment and non-biologic drugs: a systematic literature review for the ASAS/EULAR management recommendations in ankylosing spondylitis. *Rheumatology (Oxford).* 2012;51:1388–96.
  48. McLean LP, Shea-Donohue T, Cross RK. Vedolizumab for the treatment of ulcerative colitis and Crohn's disease. *Immunotherapy.* 2012;4(9):883–98.
  49. Poddubny 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(5):817–23.

**KORELACIJA RUTINSKE PROCJENE  
BOLESNIKOVA INDEKSA 3 (RAPID 3)  
S INDEKSOM AKTIVNOSTI BOLESTI 28 (DAS 28)  
I UPITNIKOM PROCJENE BOLESNIKOVA ZDRAVLJA (HAQ)  
U PRAĆENJU BOLESNIKA S REUMATOIDNIM  
I PSORIJATIČNIM ARTRITISOM – NAŠA ISKUSTVA**

**CORRELATION OF ROUTINE ASSESSMENT  
OF PATIENT INDEX DATA3 SCORE (RAPID3)  
WITH DISEASE ACTIVITY SCORE 28 (DAS28)  
AND HEALTH ASSESSMENT QUESTIONNAIRE (HAQ)  
IN PATIENTS WITH RHEUMATOID AND PSORIATIC ARTHRITIS  
– OUR EXPERIENCE**

**Tea Schnurrer-Luke-Vrbanić, Doris Stamenković, Viviana Avancini-Dobrović**

Zavod za fizikalnu i rehabilitacijsku medicinu, Klinički bolnički centar Rijeka, Rijeka, Hrvatska

Adresa autora za dopisivanje/Corresponding author:

**Prof. dr. sc. Tea Schnurrer-Luke-Vrbanić, dr. med.**

Zavod za fizikalnu i rehabilitacijsku medicinu

Klinički bolnički centar Rijeka

Tome Stržića 3

51000 Rijeka

Tel.: 051 407 120

Faks: 051 407 242

E-mail: fizikalna@kbc-rijeka.hr

Primljeno/Received: 27. 11. 2017.

Prihvaćeno/Accepted: 28. 5. 2018.

**SAŽETAK**

Rutinska procjena bolesnikova indeksa 3 (engl. *Routine Assessment of Patient Index Data 3* – RAPID3) jest indeks aktivnosti bolesti koji se izračunava na temelju jednostavnih i kratkih pitanja, a konstruiran je tako da ga bolesnik lako i brzo ispuni bez pomoći liječnika. On procjenjuje učinak upale zgloba na funkciju u aktivnostima svakodnevnog života. Originalno je dizajniran za bolesnike s reumatoidnim artritisom (RA), ali se može primjenjivati i u psorijatičnom artritisu (PsA). Indeks dokazano točno mjeri aktivnost bolesti i osjetljiv je na promjenu. Dio indeksa sadržava dijelove upitnika procjene bolesnikova zdravlja (engl. *Health Assessment Questionnaire* – HAQ), a mnogi radovi potvrđuju njegovu korelaciju s indeksom aktivnosti bolesti 28 (engl. *Disease Activity Score 28* – DAS 28). S obzirom na činjenicu da je to indeks koji bolesnici ispunjavaju samostalno, važno je imati na umu stupanj edukacije bolesnika i međukulturne razlike što bi mogle utjecati na rezultate pozitivne korelacije opisane u literaturi. Stoga su ciljevi našeg istraživanja bili usporediti vrijednosti aktivnosti bolesti prema indeksu RAPID3, koji bolesnici ispunjavaju samostalno, u odnosu prema indeksu DAS 28 i upitniku HAQ što ga ispunjavaju u interakciji bolesnik–liječnik te utvrditi koreliraju li i u našoj populaciji ti indeksi.

U istraživanje je uključeno ukupno 57 bolesnika, 49 s RA i 8 sa PsA kod kojih smo pratili povezanost aktivnosti bolesti prema indeksu RAPID3 u usporedbi s upitnikom HAQ i indeksom DAS 28. Povezanost numeričkih i ordinalnih vrijednosti indeksa RAPID3 s HAQ-om i DAS 28 vrlo je jaka (uglavnom  $> 0,7$  /  $> 0,6$ ) i statistički značajna (statistička značajnost gubi se u skupini PsA zbog malenog broja bolesnika), što znači da su navedeni rezultati uspoređivi te vrijednosti indeksa RAPID3 odgovaraju vrijednostima HAQ-a i DAS 28.

Zaključno, u svojim smo bolesnika dokazali korelaciju vrijednosti među ispitivanim indeksima te da indeks RAPID3 može biti prihvatljiv alat za brzo mjerenje aktivnosti bolesti bolesnika s RA u reumatološkim ambulantama u Hrvatskoj.

**KLJUČNE RIJEČI:** Reumatoidni artritis – dijagnoza; Psorijatični artritis – dijagnoza; Ankete i upitnici; Osjetljivost i specifičnost; Ocjena težine bolesti

#### ABSTRACT

Routine Assessment of Patient Index Data 3 (RAPID3) is a disease activity index which is computed from a short and simple questionnaire designed to be quick and easy to fill out by the patient, without requiring the help of a physician. It assesses the effect of arthritis on daily life. Originally designed for patients with rheumatoid arthritis (RA), it can be used for psoriatic arthritis (PA) as well. Although it is quite simple, this index accurately captures the disease activity and is sensitive to change. The index contains parts of the Health Assessment Questionnaire (HAQ). Also, many papers have confirmed its correlation with the Disease Activity Score 28 (DAS28). Considering the fact that it is a completely patient-derived index, when interpreting the results it is important to bear in mind the degree of patient education and cross-cultural differences that may affect the positive correlation with the indices described in the literature. Therefore, the aim of our study was to compare the value of the patient-derived RAPID3 index with the patient-practitioner derived HAQ and DAS28 and to determine whether these indices also correlate positively in our study population.

This research included a total of 57 patients, 49 with RA and 8 with PA, in whom we studied the association of RAPID3 with the HAQ and DAS28 indices. The study showed that numerical and ordinal values of RAPID3 correlate very strongly (mostly  $>0.7$ ) with HAQ and DAS28, and that these were statistically significant (the statistical significance diminished in the PA group due to a small number of patients), which means that the results are comparable, and RAPID3 values correspond to the HAQ and DAS28 values.

In conclusion, in our patients with RA and PA we have demonstrated a correlation among the investigated indices, and the fact that the RAPID3 index can be an acceptable tool for rapidly measuring and monitoring disease activity in patients with RA in the Croatian rheumatology outpatient practice.

**KEYWORDS:** Arthritis, rheumatoid – diagnosis; Arthritis, psoriatic – diagnosis; Surveys and questionnaires; Sensitivity and specificity; Severity of illness index

## Uvod

U svakodnevnoj kliničkoj praksi reumatologa od ključne je važnosti evaluacija aktivnosti bolesti u bolesnika s upalnom reumatskom bolesti zglobova. Postoji niz kvantitativnih indeksa za evaluaciju aktivnosti bolesti i funkcionalnog statusa bolesnika, a rabe se u kliničkim istraživanjima, kao i u svakodnevnoj reumatološkoj kliničkoj praksi. Praćenje bolesnika više se ne može temeljiti samo na praćenju laboratorijskih testova i na nekvantitativnome subjektivnom dojmu. Među mjernim indeksima koji se rabe u kliničkim istraživanjima ne postoji zlatni standard, ali najčešće upotrebljavani jest indeks aktivnosti bolesti koji procjenjuje 28 zglobova (engl. *Disease Activity Score 28 – DAS 28*) (1), a gubitak funkcije mišićno-koštanog sustava mjeri se vrijednostima upitnika procjene bolesnikova zdravlja (engl. *Health Assessment Questionnaire – HAQ*) (2).

Većina indeksa iziskuje dosta vremena za pravilno ispunjavanje i interpretaciju. Primjerice, za određivanje DAS 28 potroši se oko 2 minute (3), uključujući brojenje zglobova i uporabu kalkulatora. Za određivanje vrijednosti upitnika HAQ potroši se prosječno 42

sekunde (4). S obzirom na to da su nužni redoviti kontrolni pregledi bolesnika, najčešće svaka 3 – 4 mjeseca, jasno je da kliničari žele imati praktične, brze, ali i pouzdane alate s pomoću kojih će dobiti željene odgovore. Ti su odgovori vodiči za odluke o daljnjem liječenju, tj. odabiru doze i vrste terapije.

Traženjem novih pristupa u kvantitativnom mjerenju aktivnosti bolesti reumatološkog bolesnika, razvili su se indeksi koje ispunjava sam bolesnik. U njima podatke upisuje bolesnik i oni su standardizirani, kvantitativni te prihvatljivi cijenom izvedbe. U radu Pincusa i suradnika navodi se da su u kliničkim istraživanjima indeksi koje ispunjava bolesnik dovoljno osjetljivi da razlikuju bolesnike koji imaju određenu aktivnost bolesti od kontrolne skupine, sa značajnošću koja je slična vrijednostima laboratorijskih nalaza i brojenja zglobova (3). Jedan takav instrument jest multidimenzionalni upitnik za procjenu zdravlja pod nazivom „Rutinska procjena bolesnikova indeksa 3“ (engl. *Routine Assessment of Patient Index Data 3 – RAPID3*). Navedeni upitnik statistički značajno korelira s DAS 28 u kliničkim istraživanjima (3) i u kliničkoj praksi (5, 6), a sadržava 13 pitanja iz upitnika HAQ te dvije vizualne skale – za procjenu boli i za procjenu općeg



zdravlja. Vrijeme koje je potrebno za ispunjavanje prosječno se procjenjuje na 10 sekunda (4).

Svrha našeg istraživanja bila je provesti u bolesnika, koji se redovito kontroliraju u našoj reumatološkoj ambulanti, sva tri upitnika te ocijeniti pouzdanost rezultata indeksa RAPID3 u usporedbi s indeksom DAS 28 i upitnikom HAQ. S obzirom na to da je poznato kako na krajnji rezultat indeksa koji bolesnici sami ispunjavaju utječu i stupanj edukacije bolesnika te sociokulturni čimbenici, zanimalo nas je je li i u našoj populaciji indeks RAPID3 pouzdan za samostalnu uporabu u brzinskom probiru i praćenju aktivnosti bolesti te funkcije mišićno-koštanog sustava.

### Bolesnici i metode

Istraživanje je provedeno na 57 bolesnika koji se redovito kontroliraju pri ambulantnoj reumatološkoj službi Zavoda za fizikalnu medicinu i rehabilitaciju s reumatologijom Kliničkoga bolničkog centra Rijeka te su pregledani od iskusnog reumatologa, u periodu od 3 mjeseca, tijekom 2016. godine.

Bolesnici su pismeno dali suglasnost da se njihovi anonimni podaci iskoriste u istraživanju, a istraživanje je odobrilo Etičko povjerenstvo KBC-a Rijeka.

Pri upisu za pregled medicinska je sestra svakom ispitaniku predala upitnik RAPID3 uz usmene upute o

ispunjavanju testa, koji su oni samostalno ispunili u čekaonici.

Pri reumatološkom pregledu u suradnji bolesnik-reumatolog ispunjeni su još indeks DAS 28 i upitnik HAQ.

Upotrijebljeni indeksi (DAS 28, HAQ i RAPID3) dostupni su na internetskoj stranici <https://www.rheumakit.com/en/calculators>.

Krajnje vrijednosti aktivnosti bolesti dobivene prema indeksu RAPID3 podijelili smo u četiri kategorije: visoka aktivnost bolesti (13 – 30), srednja aktivnost bolesti (7 – 12,9), niska aktivnost bolesti (4,0 – 6,9) i remisija (1,0 – 3,9).

I krajnje dobivene vrijednosti aktivnosti bolesti prema indeksu DAS 28 podijelili smo u četiri kategorije: visoka aktivnost bolesti (DAS > 5,1), srednja aktivnost bolesti (DAS > 3,2 – 5,1), niska aktivnost bolesti (DAS > 2,6 – 3,2) i remisija (DAS < 2,6).

Krajnje vrijednosti nesposobnosti funkcije mišićno-koštanog sustava dobivene na temelju upitnika HAQ podijelili smo također u četiri kategorije: nesposobnost funkcije (> 2,1), veće teškoće (1,1 – 2,0), manje teškoće (0,6 – 1,0) i uredan nalaz (0 – 0,5).

Navedene vrijednosti indeksa međusobno smo usporedili.

### Statistička analiza

Demografske rezultate ispitivane skupine, učestalost pojedinih stupnjeva aktivnosti bolesti prema pojedinim indeksima i korelacije indeksa bolesti radi određivanja povezanosti numeričkih i ordinalnih vrijednosti različitih indeksa statistički smo analizirali s pomoću programa Statistica (Version 12.0, StatSoft Inc. Tulsa, SAD). Pri statističkoj obradi koristili smo se Pearsonovim  $\chi^2$ -testom i koeficijentom korelacije.

TABLICA 1. Obilježja skupina bolesnika.  
TABLE 1 Characteristics of patient group.

	Svi (N = 57)	RA (N = 49)	PsA (N = 8)	<i>P</i>
Dob/god., $\bar{x} \pm SD$	62 ± 9	62 ± 9	58 ± 9	0,191
Spol Ž/M, %	45/12 (79%)	40/9 (82%)	5/3 (63%)	0,345

TABLICA 2. Učestalost pojedinih stupnjeva aktivnosti bolesti prema pojedinim ispitivanim indeksima.  
TABLE 2 Frequency of disease activity grades according to indices of interest.

Indeks	Stupanj	Svi (N = 57)	RA (N = 49)	PsA (N = 8)	<i>P</i>
RAPID3	Remisija	4 (7%)	4 (8%)	0 (0%)	0,774
	Niska aktivnost	4 (7%)	3 (6%)	1 (13%)	
	Srednja aktivnost	23 (40%)	20 (41%)	3 (37%)	
	Visoka aktivnost	26 (46%)	22 (45%)	4 (50%)	
HAQ	Uredan	18 (32%)	16 (33%)	2 (25%)	0,779
	Manje teškoće	23 (40%)	20 (41%)	3 (37%)	
	Veće teškoće	13 (23%)	11 (22%)	2 (25%)	
	Nesposobnost	3 (5%)	2 (4%)	1 (13%)	
DAS 28	Remisija	6 (11%)	6 (12%)	0 (0%)	0,604
	Niska aktivnost	10 (17%)	8 (16%)	2 (25%)	
	Srednja aktivnost	26 (46%)	23 (47%)	3 (37,5%)	
	Visoka aktivnost	15 (26%)	12 (25%)	3 (37,5%)	

## Rezultati

### Demografski rezultati ispitivane skupine

Istraživanje je provedeno na 57 bolesnika. Od uključenih bolesnika njih 49 (86%) bolovalo je od RA, a njih 8 (14%) od PsA. Prosječna dob bolesnika s RA bila je  $62 \pm 9$  godina, dok je prosječna dob bolesnika s PsA bila nešto niža ( $58 \pm 9$  godina), no navedena razlika nije bila statistički značajna (Studentov t-test,  $t = 1,32$ ,  $p = 0,191$ ). Udio žena u skupini bio je velik (79%) i bez značajne razlike prema dijagnozi RA ili PsA (Fisherov egzaktan test,  $p = 0,345$ ) (tablica 1.).

### Učestalost pojedinih stupnjeva aktivnosti bolesti prema dijagnozama

Učestalost pojedinih stupnjeva aktivnosti bolesti po pojedinim indeksima nije se razlikovala prema dijagnozama (Pearsonov  $\chi^2$ -test; RAPID3  $\chi^2 = 1,11$ ,  $p = 0,774$ ; HAQ  $\chi^2 = 1,12$ ,  $p = 0,779$ ; DAS 28  $\chi^2 = 1,85$ ,  $p = 0,604$ ) (tablica 2.).

### Korelacije povezanosti numeričkih vrijednosti između ispitivanih indeksa

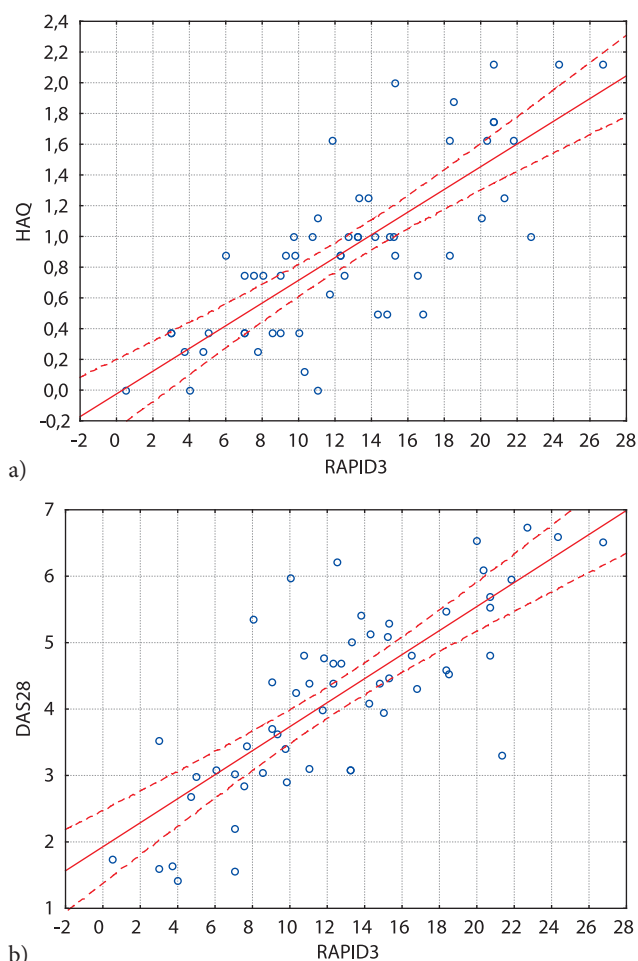
Radi određivanja povezanosti numeričkih vrijednosti različitih indeksa (u cijelom uzorku bolesnika) određeni su koeficijenti korelacije ( $r$ ) i njihove odgovarajuće razine statističke značajnosti ( $p$ ). Povezanost vrijednosti indeksa RAPID3 s HAQ-om, odnosno indeksom DAS 28 bila je vrlo jaka (uglavnom  $> 0,7$ ) i statistički značajna (statistička značajnost gubila se u skupini PsA zbog malenog broja bolesnika) (tablica 3., slika 1.).

### Korelacija povezanosti ordinalnih vrijednosti između ispitivanih indeksa

Također je izmjeren koeficijent korelacije za povezanost ordinalnih vrijednosti između ispitivanih indeksa. Učinjena je korelacijska analiza povezanosti stupnjeva te su dodijeljene ordinalne vrijednosti svakom stupnju aktivnosti za pojedine intervale numeričkih vrijednosti indeksa. Povezanost ordinalnih vrijednosti indeksa RAPID3 s vrijednostima HAQ-a, odnosno DAS 28 bila je nešto slabija nego kod kontinuiranih

numeričkih vrijednosti. Povezanost je bila jaka (uglavnom  $> 0,6$ ) i statistički značajna. Zbog malenog broja bolesnika ponovo se statistička značajnost gubila u skupini PsA (tablica 4.).

Rezultati su pokazali da u više od polovice slučajeva (54,4%) RAPID3 i DAS 28 daju istu procjenu aktivnosti bolesti (odstupanje = 0). Razlike od 2 stupnja nađene su u malom broju bolesnika, u njih 8,8% (ukupno  $1,8 + 7,0\% = 8,8\%$ ), a razlike od jednog stupnja u 36,9% bolesnika. U većem postotku (38,6%) odstupanje RAPID3 – DAS 28 bilo je pozitivno (što znači da u većem broju slučajeva RAPID3 daje procjenu višeg stupnja aktivnosti bolesti nego DAS 28). Odstupanja indeksa RAPID3 od DAS 28 nisu se razlikovala prema spolu, a ni prema dobi ispitanika.



SLIKA 1. Koeficijenti korelacije povezanosti numeričkih vrijednosti indeksa: a) RAPID3 – HAQ (cijela skupina), pravac regresije HAQ =  $-0,0247 + 0,07391 * RAPID3$ ; koeficijent korelacije  $r = 0,777$ ; b) RAPID3 – DAS 28 (cijela skupina), pravac regresije DAS 28 =  $1,9272 + 0,18076 * RAPID3$ ; koeficijent korelacije  $r = 0,778$ .

FIGURE 1 Correlation coefficients among numerical values of the indices: a) RAPID3-HAQ (whole sample group), regression regimen HAQ =  $-0,0247 + 0,07391 * RAPID3$ ; coefficient of correlation  $r = 0,777$ ; b) RAPID3-DAS28 (whole sample group), regression regimen DAS28 =  $1,9272 + 0,18076 * RAPID3$ ; coefficient of correlation  $r = 0,778$ .

TABLICA 3. Korelacija između numeričkih vrijednosti ispitivanih indeksa.

TABLE 3 Correlation among numerical values of the indices of interest.

	Svi (N = 57)		RA (N = 49)		PsA (N = 8)	
	HAQ	DAS 28	HAQ	DAS 28	HAQ	DAS 28
RAPID3	0,777	0,778	0,812	0,770	0,676	0,881
$p$	<b>&lt; 0,001</b>	<b>&lt; 0,001</b>	<b>&lt; 0,001</b>	<b>&lt; 0,001</b>	0,066	<b>0,004</b>
HAQ		0,620		0,638		0,612
$p$		<b>&lt; 0,001</b>		<b>&lt; 0,001</b>		0,107

TABLICA 4. Koeficijent korelacije povezanosti ordinalnih vrijednosti između ispitivanih indeksa: a) ordinalne vrijednosti; b) koeficijent korelacije; c) odstupanja ordinalnih vrijednosti indeksa RAPID3 od ordinalnih vrijednosti DAS 28; d) odstupanja ordinalnih vrijednosti indeksa RAPID3 od ordinalnih vrijednosti HAQ-a.

TABLE 4 Correlation among ordinal values among the examined indices: a) ordinal values; b) correlation coefficient; c) deviations of ordinal values of RAPID3 from ordinal DAS28 values; d) deviations of ordinal values of RAPID3 from ordinal HAQ values.

a) Ordinalne vrijednosti

Indeks	Stupanj	Numerička vrijednost	Ordinalna vrijednost
RAPID3	Remisija	1,0 – 3,9	1
	Niska aktivnost	4,0 – 6,9	2
	Srednja aktivnost	7,0 – 12,9	3
	Visoka aktivnost	13,0 – 30,0	4
HAQ	Uredan	0,0 – 0,5	1
	Manje teškoće	0,6 – 1,0	2
	Veće teškoće	1,1 – 2,0	3
	Nesposobnost	> 2,1	4
DAS 28	Remisija	< 2,6	1
	Niska aktivnost	2,6 – 3,2	2
	Srednja aktivnost	3,2 – 5,1	3
	Visoka aktivnost	> 5,1	4

b) Koeficijenti korelacije za povezanost ordinalnih vrijednosti indeksa

	Svi (N = 57)		RA (N = 49)		PsA (N = 8)	
	HAQ	DAS 28	HAQ	DAS 28	HAQ	DAS 28
RAPID 3	0,579	0,635	0,605	0,611	0,417	0,834
<i>p</i>	< <b>0,001</b>	< <b>0,001</b>	< <b>0,001</b>	< <b>0,001</b>	0,304	<b>0,010</b>
HAQ		0,552		0,565		0,455
<i>p</i>		< <b>0,001</b>		< <b>0,001</b>		0,258

c) Odstupanja ordinalnih vrijednosti indeksa RAPID3 od ordinalnih vrijednosti DAS 28

Odstupanje RAPID3 – DAS 28	N	Udio
-2	1	1,8%
-1	3	5,3%
0	31	54,4%
1	18	31,6%
2	4	7,0%

d) Odstupanja ordinalnih vrijednosti indeksa RAPID3 od ordinalnih vrijednosti HAQ-a

Odstupanje RAPID3 – HAQ	N	Udio
0	10	17,5%
1	27	47,4%
2	17	29,8%
3	3	5,3%

Pri usporedbi procjena aktivnosti bolesti s pomoću indeksa RAPID3 i upitnika HAQ pokazalo se da istu procjenu zamjećuje 17,5% bolesnika (odstupanje = 0). Sve su detektirane razlike bile pozitivne (RAPID3 uvijek je viši od HAQ-a). Odstupanja od 1 stupnja nađena su u 47,4% bolesnika, a odstupanja od 2 stupnja u oko 30% bolesnika. Malen udio od 5,3% imao je procjenu primjenom RAPID3 za 3 stupnja višu nego na skali HAQ-a.

Odstupanja indeksa RAPID3 od HAQ-a nisu se razlikovala prema spolu (Pearsonov  $hi-2 = 1,55$ ,  $p = 0,671$ ) ni prema dijagnozi ispitanika (Pearsonov  $hi-2 = 2,17$ ,  $p = 0,538$ ).

Također, odstupanja indeksa RAPID3 od DAS 28 nisu pokazala znatne razlike glede dobi ispitanika (ANOVA,  $F = 0,443$ ,  $p = 0,723$ ).

## Rasprava

Primjena kvantitativnih mjerenja u evaluaciji upalnih reumatskih bolesti uvelike je poboljšala liječenje, a osobito u pogledu prepoznavanja loše prognoze bolesti (7) i praćenja poboljšanja kliničkih ishoda u istraživanjima i u kliničkoj praksi (1). Međutim, mnoga mjerenja obavljena u kliničkim studijama i istraživanjima sastoje se od brojenja zahvaćenih zglobova (8) ili ispunjavanja raznih upitnika (9) te se vrlo teško inkorporiraju u rutinski procjenu aktivnosti bolesti bolesnika u svakodnevnoj praksi.

Pažljivi pregled zglobova potreban je za postavljanje dijagnoze RA i PsA. Broj otečenih i bolnih zglobova i indeksi koji uključuju taj broj kao što je, npr., DAS 28 najčešće su upotrijebljeni u mjerenju aktivnosti RA i PsA (1). Međutim, ovi indeksi ne moraju biti i najosjetljiviji da prepoznaju promjenu u aktivnosti bolesti. Indeksi koje ispunjava samo bolesnik i odnose se na bolesnikovo detektiranje promjena u opisu bolesti evidentiraju razlike između aktivne bolesti i kontrolne skupine u kliničkim istraživanjima s metotreksatom (10), leflunomidom (10), adalimumabom (11) i infliksimabom (12), a rezultati aktivnosti bolesti slični su rezultatima indeksa koji uključuju vrijednosti laboratorijskih nalaza te broj otečenih i bolnih zglobova.

Kod indeksa koje bolesnici ispunjavaju samostalno postoji bojazan reumatologa da bolesnici prejako budu ireverzibilne promjene zgloba. Ako se takva promjena prejako bude, indeks će biti neosjetljiv na upalne promjene u aktivnosti bolesti tijekom liječenja (13, 14). Međutim, rezultati kliničkih studija koje rabe indekse u kojima se broje zglobovi ili upitnike koje ispunjavaju bolesnici samostalno pokazuju sličnu relativnu učinkovitost podataka u krajnjim rezultatima. Navedeni podaci sugeriraju da oba načina mjerenja aktivnosti bolesti imaju sličnu osjetljivost na promjene u kontroli upale (13, 14).

Nijedan indeks, uključujući DAS 28, HAQ i RAPID3, ne može zamijeniti brižljiv klinički pregled i komunikaciju s bolesnikom, ali uporaba upitnika koje bolesnici ispunjavaju samostalno tijekom vremena provedenog u čekaonici može ubrzati cijeli proces evaluacije aktivnosti i progresije bolesti tako da ostane više vremena za razgovor s bolesnikom o njegovim željama i htijenjima, a u sklopu mogućnosti daljnjeg liječenja i titriranja terapije.

Dakle, DAS 28 i HAQ široko se primjenjuju i dokazano su indikatori aktivnosti bolesti, njezine radio-loške progresije i onesposobljenosti bolesnika (1, 2). Ispunjavaju ih zajedno bolesnik i kliničar, ali zbog kratkoće vremena u svakodnevnom radu reumatologa pokazala se potreba za brzim instrumentom evaluacije aktivnosti bolesti, koji će ispuniti sam bolesnik u čekaonici, a to je RAPID3. Dokazano je da ovaj instrument daje slične kvantitativne informacije kao i DAS 28 u pogledu aktivnosti bolesti (1), što je pokazalo i istraživanje Merite Qoroli i suradnika koji su pronašli jaku korelaciju indeksa RAPID3 s indeksom DAS 28 glede procjene varijabla šake (15). U našem istraživanju također je potvrđena statistički značajno evidentirana jaka povezanost numeričkih vrijednosti indeksa RAPID3 s indeksom DAS 28 u bolesnika s RA. S obzirom na to da je RAPID3 izveden iz upitnika HAQ, to jest skraćeni je oblik upitnika HAQ s 13 pitanja, u našem je istraživanju i ovdje potvrđena statistički značajno evidentirana jaka povezanost numeričkih vrijednosti navedenih indeksa.

Dakle, oba indeksa (DAS 28 i HAQ) možemo zamijeniti s indeksom RAPID3 koji će bolesnik ispuniti samostalno u čekaonici, a dat će nam dovoljno informacija o trenutnom stanju aktivnosti bolesti. Uzmemo li u obzir da se DAS 28 ispunjava prosječno 2 minute (3), HAQ prosječno 42 s (4), a RAPID3 10-ak sekunda (3), to je još jedna potvrda da se ovaj indeks lakše može rabiti kod svakoga kliničkog rada, a dobijemo jednako pouzdan rezultat aktivnosti bolesti kao i s pomoću indeksa DAS 28 te korelaciju s funkcionalnom sposobnosti mjerenu HAQ-om.

Vrijednosti korelacije DAS 28 i upitnika HAQ s indeksom RAPID3 pokazuju povezanost i u bolesnika sa PsA, ali u našim rezultatima bez statističke značajnosti, zbog malenog broja tih bolesnika koji su uključeni u ispitivanje.

Nadalje, ako promotrimo korelacijsku analizu povezanosti stupnjeva preko ordinalnih vrijednosti koje su dodijeljene svakom stupnju aktivnosti, vidimo također povezanost ordinalnih vrijednosti indeksa RAPID3 s ordinalnim vrijednostima upitnika HAQ, odnosno ordinalnim vrijednostima indeksa DAS 28, no ta je povezanost nešto slabija nego kod numeričkih vrijednosti. Naime, u 54,4% bolesnika RAPID3 u odnosu prema DAS 28 daje istu procjenu aktivnosti bolesti, u

36,9% bolesnika razlika je 1 stupanj, a u 8,8% razlika je 2 stupnja. U većem broju slučajeva RAPID3 daje procjenu višeg stupnja aktivnosti bolesti i funkcionalne nesposobnosti nego DAS 28. Odstupanja indeksa RAPID3 od DAS28 ne razlikuju se prema spolu ni prema dobi ispitanika.

Kod usporedbe indeksa RAPID3 i upitnika HAQ procjena aktivnosti bolesti pokazuje da istu procjenu zamjećujemo u 17,5% slučajeva (odstupanje = 0). Sve detektirane razlike jesu pozitivne (RAPID3 uvijek je viši od HAQ-a). Odstupanja od 1 stupnja javljaju se u 47,4% slučajeva, a odstupanja od 2 stupnja u oko 30% slučajeva. Malen udio od 5,3% ima procjenu prema indeksu RAPID3 za 3 stupnja višu nego na skali HAQ-a.

Sve to potvrđuje navode u literaturi o limitiranosti pojedinih indeksa. S obzirom na navedeno, potrebna je pomna i pozorna interpretacija aktivnosti bolesti ako su prisutne ireverzibilne promjene na zglobo, koje rezultiraju funkcionalnom onesposobljenosti i vezane su uz strukturna oštećenja zgloba i dugo trajanje bolesti, a ne uz aktualne aktivnosti bolesti (13, 14) te kad se radi o bolesnicima starije dobi i nižeg stupnja edukacije.

Dakle, sva kvantitativna mjerenja i indekse kod bolesnika s RA i PsA mora interpretirati iskusni reumatolog koji bolesnika promatra na individualnoj osnovi radi formiranja kliničke odluke o daljnjem liječenju. Nijedan indeks, pa tako ni RAPID 3, ne može zamijeniti pozorno uzimanje anamneze i klinički pregled. Klinička odluka bazira se na kliničkom prosuđivanju inkorporirajući sve tipove informacija koje je kliničar dobio, a tiču se bolesnika individualno. Dakako da je kliničko prosuđivanje bolje ako uključuje kvantitativne podatke iz indeksa RAPID3, kao i indeksa DAS 28 te upitnika HAQ ili bilo kojega drugog indeksa koji se rabi kao vodič za pomoć pri kliničkoj odluci, ali nije potpuna zamjena za tu odluku. Svi indeksi (DAS 28, HAQ i RAPID3) na određeni su način nadomjesti i imaju svoje granice (16, 17).

Također treba napomenuti da postoji nekoliko ograničenja ove studije. To su, između ostaloga (iako nije ograničeno samo na to): malen broj bolesnika, pogotovo bolesnika sa PsA koji nam nije omogućio zaključivanje o toj bolesti, zatim to što je istraživanje proveo samo jedan reumatolog te nije mjereno vrijeme potrebno za ispunjavanje svih triju upitnika pojedinačno.

### Zaključak

Aktivnost bolesti i posljedično funkcionalno oštećenje evaluira se indeksom DAS 28, HAQ i RAPID3. Glavni zaključak ovog istraživanja jest da se RAPID3 može upotrijebiti kao indeks koji bolesnik ispunjava samostalno u čekaonici, u svakodnevnoj reumatološkoj kliničkoj praksi u Hrvatskoj. On nam pomaže pri praćenju aktivnosti bolesti i funkcije kao brza zamjena za DAS 28 te dobro korelira i s HAQ-om. No, iako je

RAPID3 pouzdan i praktičan u primjeni za brzu evaluaciju funkcionalnog statusa i aktivnosti bolesti, ne može potpuno zamijeniti DAS 28 i HAQ gdje se u kombinaciji bolesnik-lijječnik zajednički procjenjuju aktivnost bolesti i funkcionalna onesposobljenost, a radi određivanja, prilagodbe ili promjene terapije.

**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. Pincus T, Swearingen CJ, Bergman MJ, Colglazier CL, Kaell AT, Kunath AM i sur. RAPID3 (Routine Assessment of Patient Index Data) on an MDHAQ (Multidimensional Health Assessment Questionnaire): agreement with DAS28 (Disease Activity Score) and CDAI (Clinical Disease Activity Index) activity categories, scored in five versus more than ninety seconds. *Arthritis Care Res.* 2010;62(2):181–9.
2. Fries JE, Spitz P, Kraines RG, Holman HR. Measurement of patient outcome in arthritis. *Arthritis Rheum.* 1980;23(2):137–45.
3. Pincus T, Bergman MJ, Yazici Y, Hines P, Raghupathi K, Maclean R. An index of only patient-reported outcome measures, routine assessment of patient index data 3 (RAPID3), in two abatacept clinical trials: similar results to disease activity score (DAS28) and other RAPID indices that include physician-reported measures. *Rheumatology.* 2008;47(3):345–9.
4. Yazici Y, Bergman M, Pincus T. Time to score quantitative rheumatoid arthritis measures: 28-Joint Count, Disease Activity Score, Health Assessment Questionnaire (HAQ), Multidimensional HAQ (MDHAQ), and Routine Assessment of Patient Index Data (RAPID) scores. *J Rheumatol.* 2008;35(4):603–9.
5. Wolfe F, Michaud K, Pincus T. A composite disease activity scale for clinical practice, observational studies, and clinical trials: the patient activity scale (PAS/PAS-II). *J Rheumatol.* 2005;32(12):2410–5.
6. Pincus T, Swearingen CJ, Bergman M, Yazici Y. RAPID3 (Routine Assessment of Patient Index Data 3), a rheumatoid arthritis index without formal joint counts for routine care: proposed severity categories compared to disease activity score and clinical disease activity index categories. *J Rheumatol.* 2008;35(11):2136–47.
7. Wolfe F. The natural history of rheumatoid arthritis. *J Rheumatol Suppl.* 1996;44:13–22.
8. Pincus T, Segurado OG. Most visits of most patients with rheumatoid arthritis to most rheumatologists do not include a formal quantitative joint count. *Ann Rheum Dis.* 2006;65(6):820–2.
9. Pincus T. The DAS is the most specific measure, but a patient questionnaire is the most informative measure to assess rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2006;33(5):834–7.
10. Strand V, Cohen S, Crawford B, Smolen JS, Scott DL. Patient-reported outcomes better discriminate active treatment from placebo in randomized controlled trials in rheumatoid arthritis. *Rheumatology.* 2004;43(5):640–7.
11. Pincus T, Amara I, Segurado OG, Bergman M, Koch GG. Relative efficiencies of physician/assessor global estimates and patient questionnaire measures are similar to or greater than joint counts to distinguish adalimumab from control treatments in rheumatoid arthritis clinical trials. *J Rheumatol.* 2008;35(2):201–5.
12. Pincus T, Zelinger D, Bolce RJ. High/moderate versus low activity/remission patient proportions are similar according to DAS28, CDAI and RAPID3 in ATTRACT and ASPIRE Infliximab clinical trials in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2009;68(Suppl 3):433.
13. Aletaha D, Smolen J, Ward MM. Measuring function in rheumatoid arthritis: Identifying reversible and irreversible components. *Arthritis Rheum.* 2006;54(9):2784–92.
14. Smolen JS, Aletaha D, Grisar JC, Stamm TA, Sharp JT. Estimation of a numerical value for joint damage-related physical disability in rheumatoid arthritis clinical trials. *Ann Rheum Dis.* 2010;69(6):1058–64.
15. Qorolli M, Hundozi-Hysenaj H, Rexhepi S, Rexhepi B, Grazio S. RAPID3 scores and hand outcome measurements in RA patients: a preliminary study. *Clin Rheumatol.* 2017;36(6):1379–85.
16. Pincus T. Limitations of a quantitative swollen and tender joint count to assess and monitor patients with rheumatoid arthritis. *Bull NYU Hosp Jt Dis.* 2008;66(3):216–23.
17. Mäkinen H, Hannonen P. How to assess patients with rheumatoid arthritis and concomitant fibromyalgia? *J Rheumatol.* 2009;36(1):9–11.

## NUTRITIVNI STATUS BOLESNIKA SA SUSTAVNOM SKLEROZOM

### NUTRITIONAL STATUS IN PATIENTS WITH SYSTEMIC SCLEROSIS

Doroteja Perić<sup>1\*</sup>, Mislav Radić<sup>1\*</sup>, Dijana Perković<sup>1</sup>, Danijela Marasović Krstulović<sup>1</sup>,  
Katarina Borić<sup>1</sup>, Porin Perić<sup>2</sup>, Dušanka Martinović Kaliterna<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Medicinski fakultet, Sveučilište u Splitu, Zavod za reumatologiju i kliničku imunologiju  
Klinike za unutarnje bolesti, Klinički bolnički centar Split, Split

<sup>2</sup>Medicinski fakultet, Sveučilište u Zagrebu, Klinika za reumatske bolesti i rehabilitaciju,  
Klinički bolnički centar Zagreb, Zagreb

\*prvi autori (podjednako sudjelovanje)

Adresa autora za dopisivanje/Corresponding author:

Doc. dr. sc. Mislav Radić, dr. med.

Zavod za reumatologiju i kliničku imunologiju

Klinika za unutarnje bolesti Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Splitu

Klinički bolnički centar Split

Šoltanska 1

21000 Split

E-mail: mislavradic@gmail.com

Primljeno/Received: 12. 12. 2017.

Prihvaćeno/Accepted: 23. 5. 2018.

#### SAŽETAK

Sustavna skleroza (SSc) rijetka je bolest vezivnog tkiva, klinički obilježena poremećajima u vaskularnim, imunskim i fibroznim putovima. Nutritivni status danas se rabi kao biljeg za aktivnost i težinu bolesti koji ujedno predviđa i smrtnost u pacijenata sa SSc-om.

Cilj ovog istraživanja bio je odrediti nutritivni status (stupanj malnutricije) bolesnika sa SSc-om te odrediti moguću povezanost nutritivnog statusa sa stanjem usne šupljine, samoprocijenjenim doživljajem zdravlja, funkcionalnom onesposobljenošću i stupnjem uznapređovalosti bolesti te s težinom kliničke slike i aktivnošću osnovne bolesti.

U istraživanju smo određivali nutritivni status (stupanj malnutricije) u 17 bolesnika sa SSc-om uz pomoć alata probira *Malnutrition Universal Screening Tool* (MUST). Iz dobivenih podataka o nutritivnom statusu tražili smo njegovu povezanost sa stanjem usne šupljine mjerenim upitnikom OHIP-49, sa samoprocijenjenim doživljajem zdravlja mjerenim upitnikom SF-36 te s funkcionalnom onesposobljenošću i stupnjem uznapređovalosti bolesti mjerenim upitnikom SHAQ.

Od ukupno 17 bolesnika visoki rizik od razvoja malnutricije procijenjen je u 11 bolesnika (65%), dok je srednji rizik od razvoja malnutricije imalo 6 bolesnika (35%). Jedine znatne razlike ( $P < 0,05$ ) bile su u vrijednostima upitnika SHAQ. Ispitanici s visokim rizikom od malnutricije imali su znatno više vrijednosti dobivene tim upitnikom. Kod skupine s visokim rizikom od malnutricije prema MUST-u uočene su znatno češće pozitivne vrijednosti SCL70, negativne vrijednosti ACA-e, veća aktivnost bolesti te veća učestalost općih, kožnih i zglobnih simptoma.

Rezultati ovog istraživanja upućuju na povezanost nutritivnog statusa (stupnja malnutricije) s težinom kliničke slike i aktivnošću osnovne bolesti. S obzirom na malen broj bolesnika uključenih u ovo istraživanje, za potpunu potvrdu naših zaključaka potrebna su dodatna istraživanja na većem broju bolesnika.

**KLJUČNE RIJEČI:** Sistemska skleroza; Malnutricija; Stanje uhranjenosti; Zdravlje usne šupljine; Ocjena invalidnosti; Ankete i upitnici; Samoprocjena; Ocjena težine bolesti; Presječna istraživanja

\* Rad je skraćeni oblik diplomskog rada Doroteje Perić.

*The paper is the shortened version of the Doroteja Perić's graduate thesis.*

**ABSTRACT**

Systemic sclerosis (SSc) is a rare connective tissue disease, clinically characterized by disorders in the vascular, immunological, and fibrotic pathways. Nutritional status is used as a marker for disease activity and severity, predicting mortality in patients with systemic sclerosis.

The aim of this study was to determine the nutritional status (degree of malnutrition) of SSc patients and to determine the possible association of nutritional status with the state of the oral cavity, the self-assessed evaluation of health, functional disability, and degree of disease progression, as well as with the severity and activity of the underlying disease.

In this study we determined the nutritional status (degree of malnutrition) in 17 patients with SSc using the Malnutrition Universal Screening Tool (MUST). From the obtained data on nutritional status, we searched for a correlation of the patients' nutritional status with the state of their oral cavities measured by the OHIP 49 and with self-assessed evaluation of health measured by the SF-36 questionnaire, as well as with the functional disability and degree of disease progression measured by the SHAQ questionnaire.

Out of a total of 17 patients, a high risk of developing malnutrition was estimated in 11 patients, while a medium risk of developing malnutrition was found in 6 patients. The only statistically significant differences ( $P < 0.05$ ) were obtained by the SHAQ questionnaire. The patients with a high risk of developing malnutrition had significantly higher values obtained by the SHAQ questionnaire. In the MUST group with a high risk of developing malnutrition, positive SCL70 values, negative ACA values, higher disease activity, and a higher incidence of general, skin, and joint symptoms were observed to be significantly more common.

This pilot study suggests that there is a correlation of nutritional status (degree of malnutrition) with disease severity and activity of the underlying disease. Given the small number of patients involved in this study, additional studies are needed in a larger number of patients to fully confirm the conclusions of this study.

**KEYWORDS:** Scleroderma, systemic; Malnutrition; Nutritional status; Oral health; Disability evaluation; Surveys and questionnaires; Self-assessment; Severity of illness index; Cross-sectional studies

**Uvod**

Sustavna skleroza (SSc) ili skleroderma rijetka je bolest vezivnog tkiva, klinički obilježena poremećajima u vaskularnim, imunskim i fibroznim patofiziološkim sljedovima (1). Bolest je obilježena različitim stupnjem zahvaćenosti unutarnjih organa – probavnog sustava, srca, pluća i bubrega. SSc ima visok stupanj smrtnosti osobito u bolesnika s ranom difuznom bolešću i lošim prognostičkim znakovima kao što su opsežna zahvaćenost kože i zahvaćenost unutarnjih organa (2). Gastrointestinalne su manifestacije SSc-a učestale te one utječu na prognozu, morbiditet, mortalitet i kvalitetu života bolesnika. Zahvaćenost gastrointestinalnog sustava (GIT) prisutna je u približno 90% bolesnika sa SSc-om, a očituje se različitim stupnjem upale, vaskularnog oštećenja i fibroze i u gornjem i u donjem GIT-u (3). Zahvaćanje gastrointestinalnog sustava može uzrokovati teške poremećaje motiliteta crijeva i usporenje peristaltike crijeva, koji dovode do preraščivanja bakterijske flore te posljedično malapsorpcijskog sindroma (4). Nutritivni status u bolesnika sa SSc-om počeo je privlačiti pozornost zbog prijavljene pothranjenosti u oko 56% pacijenata (5, 6, 7). Međutim, čini se da konvencionalni biljezi nutritivnog statusa, uključujući BMI i nešto stariji i opsoletniji biljeg serumski albumin, nisu dobri pokazatelji pothranjenosti u pacijenata sa SSc-om (6, 7). Nekoliko kliničkih izvješća upućuje

na to da je niža nemasna tjelesna masa s varijabilnom komponentom masne tjelesne mase povezana s ishodom bolesti (5, 6). Zbog toga se danas u procjeni stupnja malnutricije (nutritivnog statusa) bolesnika sa SSc-om rabi alat probira MUST razvijen u Velikoj Britaniji. Nutritivni status danas se rabi kao biljeg za aktivnost i težinu bolesti koji ujedno predviđa i smrtnost u bolesnika sa SSc-om (8). Smatra se da bi nutritivna potpora mogla pomoći u sprječavanju iscrpljenosti i lošeg stanja bolesnika sa SSc-om. Zbog toga je Sjevernoamerički stručni panel preporučio procjenu nutritivnog statusa u svakog bolesnika sa SSc-om (9).

**Ispitanici i metode**

Cilj ovog istraživanja bio je odrediti nutritivni status te dobiti podatke o stupnju malnutricije u bolesnika sa SSc-om. Daljnji cilj ove presječne studije bio je odrediti moguću povezanost nutritivnog statusa sa stanjem usne šupljine mjerene uz pomoć upitnika *Oral Health Impact Profile 49* (OHIP-49) – osmišljenog da bi se mjerile subjektivno opisane disfunkcija, nelagoda i nesposobnost povezane s oralnim zdravljem. Nadalje, tražila se povezanost nutritivnog statusa sa samoprocijenjenim doživljajem zdravlja mjenjenim upitnikom SF-36 (engl. *Short-Form Health Survey 36*) – dobro poznatim i često primjenjivanim višenamjenskim upitnikom za samoprocjenu zdravstvenog stanja koji se sa-

TABLICA 1. Testna lista za određivanje težine kliničke slike SSc-a u skladu s modificiranim Medsgerovim zbrojem (34).

TABLE 1 Modified Medsger systemic sclerosis severity scale (34).

Organski sustav	Uredan nalaz (0)	Početna zahvaćenost (1)	Umjerena zahvaćenost (2)	Znatna zahvaćenost (3)	Terminalna zahvaćenost (4)
Opći status	gubitak TT < 5% Htc > 0,37 l/l Hgb > 123 g/l	gubitak TT 5,0 – 9,9% Htc 0,330 – 0,369 l/l Hgb 110 – 122 g/l	gubitak TT 10,0 – 14,9% Htc 0,290 – 0,329 l/l Hgb 97 – 109 g/l	gubitak TT 15,0 – 19,9% Htc 0,250 – 0,289 l/l Hgb 83 – 96 g/l	gubitak TT > 20% Htc < 0,250 l/l Hgb < 83 g/l
Periferne krvne žile	<i>Raynaudov fenomen</i> koji ne nalaže vazodilatatore	<i>Raynaudov fenomen</i> koji nalaže vazodilatatore	trofički ožiljci kože prstiju	ulceracije na vrhovima prstiju	gangrena
Koža	mRSS 0	mRSS 1 – 14	mRSS 15 – 29	mRSS 30 – 39	mRSS > 40
Zglobovi /tetivne sveze	udaljenost vrh prsta – dlan pri fleksiji 0 – 0,09 cm	udaljenost vrh prsta – dlan pri fleksiji 1,0 – 1,9 cm	udaljenost vrh prsta – dlan pri fleksiji 2,0 – 3,9 cm	udaljenost vrh prsta – dlan pri fleksiji 4,0 – 4,9 cm	udaljenost vrh prsta – dlan pri fleksiji > 5 cm
Mišići	uredni tonus i snaga proksimalnih mišića	blaga slabost proksimalnih mišića	umjerena slabost proksimalnih mišića	znatna slabost proksimalnih mišića	nužna tuđa pomoć
GI sustav	uredna pasaža jednjaka, bez proljeva/opstipacije	hipoperistaltika distalnog jednjaka, proljev/opstipacija	malapsorpcija	pseudoopstrukcija	parenteralna prehrana
Pluća	DLCO > 80% FVC > 80% RDG bez fibroze sPAP < 35 mmHg	DLCO 70 – 79% FVC 70 – 79% RDG fibroza sPAP 35 – 49 mmHg	DLCO 50 – 69% FVC 50 – 69% sPAP 50 – 64 mmHg	DLCO < 50% FVC < 50% sPAP > 65 mmHg	potreban kisik
Srce	EKG: uredan, EF > 50%	EKG: smetnje provođenja, EF 45 – 49%	EKG: aritmije, EF 40 – 44%	EKG: aritmije (terapija), EF 30 – 40%	srčano zatajenje, EF < 30%
Bubreg	bez povijesti sklerodermijske bubrežne krize, kreatinin < 115 µmmol	u anamnezi sklerodermijska renalna kriza, kreatinin < 130 µmmol	u anamnezi sklerodermijska renalna kriza, kreatinin 130 – 210 µmmol	u anamnezi sklerodermijska renalna kriza, kreatinin 210 – 440 µmmol	u anamnezi sklerodermijska renalna kriza, kreatinin > 400 µmmol/dijaliza

stoji od 36 pitanja. S pomoću upitnika SHAQ (engl. *Scleroderma Health Assessment Questionnaire*), modificiranog za bolesnike sa SSc-om, utvrđivala se moguća povezanost nutritivnog statusa s funkcionalnom onesposobljenošću i stupnjem uznapredovalosti bolesti. Naposljetku, cilj nam je bio odrediti moguću povezanost nutritivnog statusa s težinom kliničke slike i aktivnošću osnovne bolesti.

S obzirom na pristup, provedeno se istraživanje ubraja u teorijska istraživanja, a s obzirom na vremensku orijentaciju, u presječno. Prema specifičnom ustroju, riječ je o presječnom istraživanju koje je jedno od opservacijskih istraživanja.

U skladu s planom istraživanja ispitivanje je provedeno na 17 bolesnika s dijagnozom SSc-a. Njihova je dijagnoza postavljena temeljem revidiranih kriterija Američkoga reumatološkog društva (10). Svi ispitanici potpisali su prije početka istraživanja pristanak informiranog pacijenta u kojem su objašnjeni postupak i tijek istraživanja. Ispitivanje je provedeno uz odobrenje Etičkog povjerenstva KBC-a Split i Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Splitu uz osigurano poštovanje temeljnih etičkih i bioetičkih principa – osobnog integriteta (autonomnosti), pravednosti, dobročinstva i neškodljivosti – u skladu s Nürnberškim kodeksom i najnovijom revizijom Helsinške deklaracije.

Izabrani su ispitanici sa SSc-om koji u trenutku uključanja nisu bolovali od neke druge bolesti gastrointestinalnog sustava ili infekcije te nisu imali povišenu tjelesnu temperaturu.

U ispitivanje su uključeni bolesnici od 24 do 77 godina s aktivnom fazom bolesti procijenjenom prema kriterijima EUSTAR-a (engl. *European Scleroderma Trials and Reserch group*), minimalnog trajanja od 12 do 60 mjeseci (11). Aktivnu fazu bolesti definira zbroj bodova veći ili jednak 3. Pritom zahvaćenost kardio-pulmonalnog sustava nosi 2 boda, kože 2 boda, sedimentacija eritrocita > 30 mm/h 1,5 bodova, modificirani Rodnanov kožni test > 20 1 bod, snižena vrijednost komponenata komplementa 1 bod, nekroze na okrajcima prstiju ručja 0,5 boda i DLCO < 80% 1 bod.

Težina kliničke slike određuje se prema modificiranom Medsgerovu zbroju koji sjedinjuje devet organskih sustava (opći status, periferne krvne žile, kožu, zglobove i tetive, mišiće, GI sustav, pluća, srce i bubreg) (12) (tablica 1.). Zahvaćenost s obzirom na pojedini organski sustav prikazuje se u rasponu od urednog nalaza (0) do terminalne zahvaćenosti (4) pri čemu je ukupni maksimalni zbroj 36.

Stupanj malnutricije (nutritivni status) bolesnika određivali smo s pomoću MUST-a (engl. *Malnutrition Universal Screening Tool*). To je alat probira koji je u



Velikoj Britaniji razvilo Britansko udruženje za parenteralnu i enteralnu prehranu (engl. *British Association for Parenteral and Enteral Nutrition* – BAPEN). Njime se probire populacija s rizikom od malnutricije u pet koraka.

Ulazni parametri određivani od ispitivača jesu:

- BMI ( $> 20 \text{ kg/m}^2$  0 bodova;  $18,5 - 20 \text{ kg/m}^2$  1 bod;  $< 18,5 \text{ kg/m}^2$  2 boda)
- postotak gubitka težine u posljednjih tri do šest mjeseci ( $< 5\%$  0 bodova;  $5 - 10\%$  1 bod;  $> 10\%$  2 boda)
- akutna bolest koja podrazumijeva smanjeni unos hrane u posljednjih pet dana (2 boda).

Ukupni zbroj bodova od 0 znači niski rizik, 1 srednji, a  $\geq 2$  visoki rizik od pothranjenosti. MUST je namijenjen univerzalnom probiru svih odraslih bolesnika, uključujući i starije hospitalizirane, institucionalizirane i one koji žive u zajednici.

Povezanost nutritivnog statusa sa stanjem usne šupljine mjerili smo uz pomoć upitnika *Oral Health Impact Profile 49* (OHIP-49) – osmišljenog da bi se mjerile subjektivno opisane disfunkcija, nelagoda i nespoznobnost povezane s oralnim zdravljem.

Povezanost nutritivnog statusa sa samoprocijenjenim doživljajem zdravlja mjerili smo upitnikom SF-36 (engl. *Short-Form Health Survey 36*) – dobro poznatim i često primjenjivanim višenamjenskim upitnikom za samoprocjenu zdravstvenog stanja koji se sastoji od 36 pitanja.

Autoprotutijela klase IgG na topoizomerazu I određivana su enzimski vezanom imunoapsorpcijskom metodom (engl. *Enzyme-linked immunosorbent assay* – ELISA), s osjetljivošću od 97,2% i specifičnošću od 99,2%. Dobiveni rezultati izraženi su kao J/ml, a titar autoprotutijela na topoizomerazu I  $\geq 120 \text{ J/ml}$  smatra se pozitivnim nalazom. Pri izvođenju metode rabio se automatski imunoanalizator BOS MINI-Fully Automated Microplate FIA Immunoanalyzer, Biomedica Gruppe, Beč, Austrija.

Antinukleolarna autoprotutijela određivana su imuno fluorescentnom tehnikom koja rabi stanice Hep-2 kao supstrat, a kozji antihumani IgG obilježen fluorescein-izocijanatom kao konjugat (BioSystem S.A., Costa Brava 30, Barcelona, Španjolska). Za sustavne autoimunosne bolesti dijagnostička je osjetljivost 98,3%, a specifičnost 93%. Vrijednosti  $\geq 1 : 40$  smatrane su pozitivnim nalazom. Za polukvantitativno određivanje autoprotutijela usmjerenih na različite antigene, među kojima je i centromera (centromera B), upotrijebljena je metoda mnogostrukog određivanja autoprotutijela, koja primjenjuje tehnike protočne citometrije u kombinaciji s homogenim fluoroiimunokemijskim metodom (AtheNA Multi-Lyte ANA II Test System, Zeus Scientific, Inc., Raritan, NJ, 08869 SAD). Rezultati su očitani na prilagođenom protočnom citometru Lumi-

nex 100 (Austin, SAD). Za sustavne autoimunosne bolesti dijagnostička je osjetljivost 80%, a specifičnost 93,8%. Rezultati su izraženi u J/ml, a titar autoprotutijela na centromeru  $\geq 120 \text{ J/ml}$  smatra se pozitivnim nalazom.

Istraživanje je provedeno u Zavodu za reumatologiju i kliničku imunologiju Klinike za unutarnje bolesti Kliničkoga bolničkog centra Split.

Podaci su prikazani tablično i grafički. Razlike u kategorijskim vrijednostima analizirane su  $\chi^2$ -testom, dok su razlike u kvantitativnim vrijednostima analizirane Mann-Whitneyevim testom. Pri statističkoj analizi upotrijebljena je programska potpora IBM SPSS (verzija 24.0). Sve P-vrijednosti niže od 0,05 smatrane su statistički značajnima.

## Rezultati

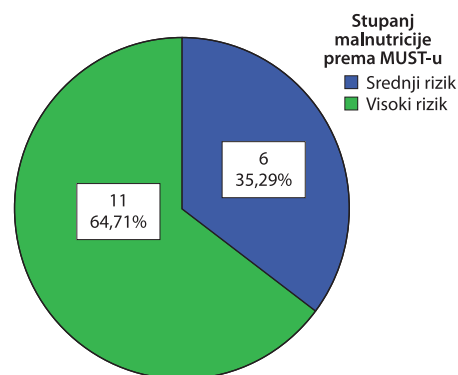
U ovo presječno istraživanje uključeno je 17 bolesnika sa SSc-om koji su liječeni u Internoj klinici Kliničkoga bolničkog centra Split.

Nutritivni status (stupanj malnutricije) pacijenata određivali smo s pomoću upitnika MUST. Od ukupno 17 pacijenata sa SSc-om visoki rizik od razvoja malnutricije procijenjen je u 11 bolesnika (65%), dok je srednji rizik imalo njih 6 (35%) (slika 1.).

U skladu sa zadanim ciljem istraživanja određivali smo povezanost nutritivnog statusa sa stanjem usne šupljine mjerenim upitnikom OHIP-49, sa samoprocijenjenim doživljajem zdravlja mjerenim upitnikom SF-36 te s funkcionalnom onesposobljenošću i stupnjem uznapređovalosti bolesti mjerenim upitnikom SHAQ. Jedine znatne razlike ( $P < 0,05$ ) bile su u vrijednostima upitnika SHAQ. Ispitanici s visokim rizikom od malnutricije imali su znatno više vrijednosti dobivene upitnikom SHAQ.

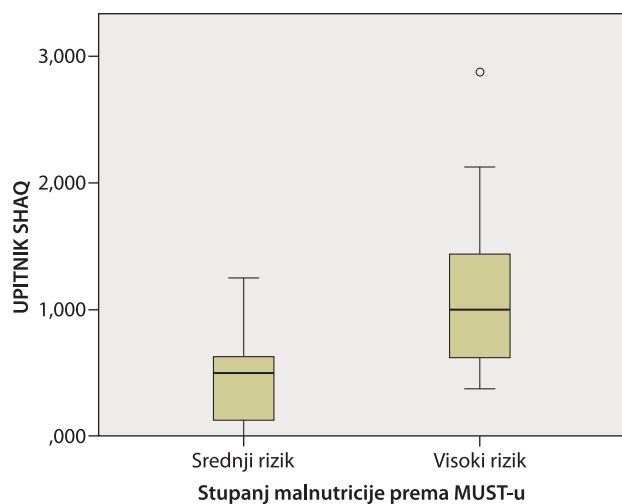
Povezanost nutritivnog statusa s funkcionalnom onesposobljenošću i stupnjem uznapređovalosti bolesti mjerenim upitnikom SHAQ prikazuje slika 2.

Skupina s visokim rizikom od malnutricije prema MUST-u češće ima pozitivne vrijednosti SCL70, nega-



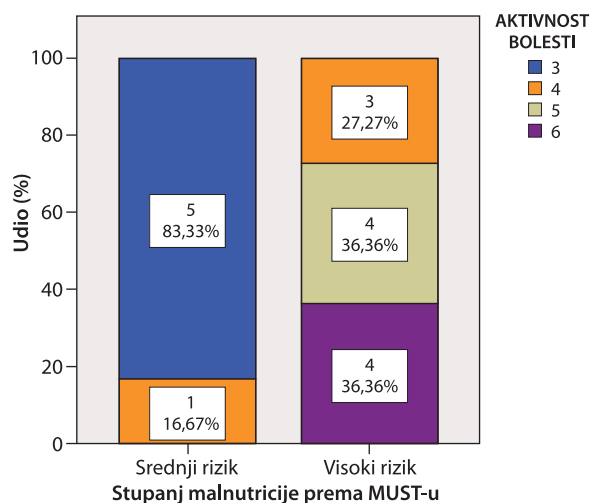
SLIKA 1. Nutritivni status (stupanj malnutricije) pacijenata sa SSc-om (n = 17).

FIGURE 1 Nutritional status in patients with SSc (n=17).



SLIKA 2. Povezanost nutritivnog statusa s funkcionalnom onesposobljenošću i stupnjem uznapredovalosti bolesti mjerenim upitnikom SHAQ.

FIGURE 2 Correlation of the nutritional status with the functional disability and the degree of disease progression, measured by the SHAQ questionnaire.



SLIKA 3. Odnos stupnja malnutricije prema MUST-u i aktivnosti osnovne bolesti ( $P = 0,001$ ). Brojevi na slici odnose se na broj bolesnika.

FIGURE 3 Correlation of the MUST degree of malnutrition with the disease activity ( $P=0,001$ ). Numbers on the figure are related to the number of patients.

tivne vrijednosti ACA-e, veću aktivnost bolesti (slika 3.), češće opće simptome te kožne i zglobne manifestacije bolesti. Pozitivne vrijednosti SCL70 imalo je 10 bolesnika s visokim rizikom od malnutricije prema MUST-u, negativne vrijednosti ACA-e imalo je 10 bolesnika s visokim rizikom od malnutricije prema MUST-u, a veća aktivnost bolesti zabilježena je u 11 bolesnika (65%) s visokim rizikom malnutricije prema MUST-u ( $P = 0,001$ ). Veća učestalost općih, kožnih i zglobnih simptoma (povećani trend) bila je prisutna u 11 bolesnika s visokim rizikom od malnutricije prema MUST-u, ali nije zabilježena statistički značajna raz-

lika u odnosu prema skupini bolesnika sa srednjim rizikom od malnutricije.

## Rasprava

Predviđanje ishoda za pojedinog bolesnika sa SSc-om izazovno je jer bolest može biti heterogena, i u načinu na koji se prezentira i u stupnju zahvaćenosti unutarnjih vitalnih organa. Nutritivni status danas se rabi kao biljeg za aktivnost i težinu bolesti, koji ujedno predviđa i smrtnost u bolesnika sa sustavnom sklerozom (8). Kao i kod mnogih drugih kroničnih bolesti, u bolesnika koji imaju SSc teško je odijeliti oštećenje izazvano bolešću (težina kliničke slike) od aktivnosti same bolesti, međutim, smatra se da ubrzani gubitak tjelesne težine u bolesnika sa SSc-om pomaže u razlikovanju umjerene faze bolesti (5,0 – 9,9 kg) od njezine krajnje faze (gubitak tjelesne težine veći od 20 kg) (13).

Nutritivni status u SSc-u počeo je privlačiti pozornost zbog prijavljene pothranjenosti u oko 56% bolesnika (5, 6, 7). Utvrđivanjem nutritivnog statusa konvencionalnim biljezima, BMI-jem i prije toga serumskim albuminom, uočena je njihova manjkavost u predviđanju pothranjenosti u bolesnika sa SSc-om (6, 7). Zbog toga se danas u procjeni stupnja malnutricije (nutritivnog statusa) bolesnika sa SSc-om rabi alat probira MUST razvijen u Velikoj Britaniji. Cereda i suradnici u svojem su istraživanju pokazali važnost određivanja stupnja malnutricije prema MUST-u zbog njegove važne uloge u predikciji mortaliteta bolesnika sa SSc-om (14).

Gastrointestinalne manifestacije SSc-a učestale su te one utječu na prognozu, morbiditet, mortalitet i kvalitetu života bolesnika. Svi dijelovi probavne cijevi mogu biti zahvaćeni. Najčešća je promjena progresivna atrofija stijenke jednjaka koja započinje i najjače zahvaća submukozu i mišićni sloj (15). Te promjene mogu biti udružene s atrofijom i ulceracijom sluznice. Slične atrofične promjene i fibroza javljaju se u želucu, tankom i debelom crijevu (15). Teškoće pri gutanju i gastrointestinalni simptomi posljedica su promjena jednjaka i tankog crijeva. Često dolazi do dilatacije i stenozne jednjaka. Najčešće su prisutni disfagija i gastroezofagealni refluks te induracija želuca i crijeva sa simptomima proljeva i opstipacije. Malapsorpcija je odraz fibroze submukoze tankog crijeva te atrofije mišićnog dijela (16).

Kao što je već rečeno, SSc je rijetka bolest. Zbog toga, kao i zbog nedovoljnog broja provedenih istraživanja vezanih uz nutritivni status bolesnika sa SSc-om, povezanost između neadekvatnoga nutritivnog statusa i SSc-a još nije dobro utvrđena. Važnost identificiranja simptoma malnutricije ne može se dovoljno naglasiti zbog njezine uloge u predikciji lošega kliničkog ishoda bolesti, kao i zbog mogućnosti njezina modificiranja.

Mnogi klinički aspekti SSc-a, poput zahvaćenosti gastrointestinalnog sustava, poremećaja raspoloženja, funkcionalne onesposobljenosti i upale, mogu dovesti do malnutricije uzrokovane osnovnom bolešću. Zbog činjenice da su gastrointestinalne manifestacije SSc-a prisutne u približno 90% pacijenata (3), kao i zbog toga što direktno utječu na nutritivni status bolesnika (5), analizirali smo ih s pomoću upitnika OHIP-49 i SF-36, alata probira MUST te upitnika SHAQ kao indirektnog pokazatelja stupnja malnutricije.

Prema dosadašnjim istraživanjima nutritivnog statusa bolesnika sa SSc-om, uočena je povezanost težine kliničke slike i aktivnosti same bolesti s malnutricijom i gubitkom tjelesne težine te je utvrđena uloga malnutricije (nutritivnog statusa) u predviđanju preživljenja bolesnika sa SSc-om (5, 6, 13). Stoga se određivanje nutritivnog statusa preporučuje učiniti svim bolesnicima sa SSc-om.

U skladu s ciljem istraživanja određivali smo nutritivni status (stupanj malnutricije) u 17 bolesnika sa SSc-om te dobili podatke prema kojima je visoki rizik od malnutricije utvrđen kod 11 bolesnika (65%), dok je srednji rizik od razvoja malnutricije imalo njih 6 (35%). Nadalje, na temelju dobivenih podataka o nutritivnom statusu tražili smo njegovu povezanost sa stanjem usne šupljine mjerene upitnikom OHIP-49, sa samoprocijenjenim doživljajem zdravlja mjenim upitnikom SF-36 te s funkcionalnom onesposobljenošću i stupnjem uznapredovalosti bolesti mjenim upitnikom SHAQ. Pri ispunjavanju upitnika SHAQ bolesnici procjenjuju svoju mogućnost obavljanja određenih dnevnih aktivnosti te upozoravaju na potrebu za pomagalima ili pomoći. Jedine znatne razlike bile su u vrijednostima upitnika SHAQ. Ispitanici s visokim rizikom od malnutricije imali su znatno više vrijednosti dobivene tim upitnikom, što potvrđuje povezanost funkcionalne onesposobljenosti i stupnja uznapredovalosti bolesti s lošim nutritivnim statusom bolesnika.

Dosad provedena istraživanja poput onoga Elizabeth Harrison i suradnika pokazuju da bolesnici s višim rizikom od malnutricije češće imaju ograničeno otvaranje usne šupljine, čime su potvrdili povezanost nutritivnog statusa bolesnika sa stanjem usne šupljine (14, 17), dok u našem istraživanju takva povezanost nije bila statistički značajna. Međutim, s obzirom na to da na sastavnice upitnika SHAQ indirektno utječe nutritivni status bolesnika te da je on direktno povezan s teškoćama pri otvaranju usta, možemo pretpostaviti da će lošiji nutritivni status imati bolesnici s razvijenijim oblikom bolesti, odnosno ona skupina bolesnika koja je imala visoki rizik od malnutricije prema MUST-u. Iako u našem istraživanju nije potvrđena statistički značajna povezanost nutritivnog statusa sa samoprocijenjenim doživljajem zdravlja mjenim upitnikom

SF-36, a imajući u vidu da poremećaji raspoloženja, funkcionalne onesposobljenosti i upale mogu dovesti do malnutricije uzrokovane osnovnom bolešću, možemo pretpostaviti da će bolesnici s višim vrijednostima dobivenim upitnikom SF-36 imati i lošiji nutritivni status. Maureen Murtaugh i suradnici pokazali su u svojem istraživanju da je pothranjenost u starijih i nemoćnih bolesnika posljedica simptoma depresije te da su oni povezani s gastrointestinalnim manifestacijama osnovne bolesti (8).

Što se tiče moguće povezanosti nutritivnog statusa s težinom kliničke slike i aktivnošću osnovne bolesti, kod skupine bolesnika s visokim rizikom od malnutricije prema MUST-u uočene su češće pozitivne vrijednosti SCL70, negativne vrijednosti ACA-e, veća aktivnost bolesti te veća učestalost općih, kožnih i zglobnih simptoma u odnosu prema skupini sa srednjim rizikom od malnutricije. To također upozorava da bolesnici s jasnom kliničkom slikom sustavne skleroze (pozitivna protutijela na SCL70), negativnim vrijednostima ACA-e, većom aktivnosti bolesti i učestalijom afekcijom različitih organskih sustava mogu češće imati malnutriciju te da, iako naši rezultati nisu pokazali statističku značajnost, postoji trend povezanosti navedenih parametara (više vrijednosti u skupini bolesnika s visokim rizikom od malnutricije bez statističke značajnosti).

Rezultati ovog istraživanja upućuju na zaključak da postoji povezanost stupnja malnutricije s aktivnošću i težinom kliničkih simptoma bolesti (u skladu s modificiranim Medsgerovim zbrojem) (tablica 1.) kao što su to pokazala i dosadašnja klinička istraživanja nutritivnog statusa bolesnika sa SSc-om (5, 6, 13, 14). Međutim, s obzirom na malen broj bolesnika uključenih u ovo istraživanje, za potpunu potvrdu naših zaključaka potrebna su dodatna istraživanja na većem broju bolesnika.

## Zaključak

Nutritivni status (stupanj malnutricije) bolesnika sa SSc-om još je nedovoljno istražen klinički problem. Rezultati ovog istraživanja – pilot-studije upućuju na trend povezanosti nutritivnog statusa (stupnja malnutricije) s težinom kliničke slike (u skladu s modificiranim Medsgerovim zbrojem) i aktivnošću osnovne bolesti kao što su to pokazala i dosadašnja klinička istraživanja nutritivnog statusa bolesnika sa SSc-om (5, 6, 13, 14).

S obzirom na to da su dosadašnja klinička istraživanja također pokazala kako poboljšanje nutritivnog statusa bolesnika sa SSc-om ima ulogu u sprječavanju iscrpljenosti i lošeg stanja te potvrdila ulogu nutritivnog statusa kao prediktora morbiditeta, mortaliteta i kvalitete života bolesnika, potrebno je svim bolesnicima sa

SSc-om napraviti procjenu nutritivnog statusa kao što i preporučuje Sjevernoamerički stručni panel (9).

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

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

## LITERATURA

- Hachulla E, Czirják L. EULAR textbook on systemic sclerosis. London: BMJ Publishing Group Limited; 2013.
- Hesselstrand R, Scheja A, Akesson A. Mortality and causes of death in a Swedish series of systemic sclerosis patients. *Ann Rheum Dis.* 1998;57:682–6.
- Lock G, Holstege A, Lang B, Schölmerich J. Gastrointestinal manifestations of progressive systemic sclerosis. *Am J Gastroenterol.* 1997;92:763–71.
- Gyger G, Baron M. Gastrointestinal manifestations of scleroderma: recent progress in evaluation, pathogenesis, and management. *Curr Rheumatol Rep.* 2012;14:22–9.
- Lundberg AC, Akesson A, Akesson B. Dietary intake and nutritional status in patients with systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis.* 1992;51(10):1143–8.
- Krause L, Becker MO, Brueckner CS, Bellinghausen CJ, Becker C, Schneider U i sur. Nutritional status as marker for disease activity and severity predicting mortality in patients with systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis.* 2010;69:1951–7.
- Baron M, Hudson M, Steele R. Is serum albumin a marker of malnutrition in chronic disease? The scleroderma paradigm. *J Am Coll Nutr.* 2010;29:144–51.
- Murtaugh M, Frech T. Nutritional status and gastrointestinal symptoms in systemic sclerosis patients. *Clinical Nutrition.* 2013;32(1):130–5.
- Baron M, Bernier P, Côté LF i sur. Screening and therapy for malnutrition and related gastro-intestinal disorders in systemic sclerosis: recommendations of a North American expert panel. *Clin Exp Rheumatol.* 2010;28:S42–6.
- Subcommittee for Scleroderma Criteria of the American Rheumatism Association Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee: Preliminary criteria for the classification of systemic-sclerosis (scleroderma). *Arthritis Rheum.* 1980;23:581–90.
- Valentini G, Della Rossa A, Bombardieri S i sur. European multicentre study to define disease activity criteria for systemic sclerosis. II. Identification of disease activity variables and development of preliminary activity indexes. *Ann Rheum Dis.* 2001;60:592–8.
- Geirsson AJ, Wollheim FA, Akesson A. Disease severity of 100 patients with systemic sclerosis over a period of 14 years: using a modified Medsger scale. *Ann Rheum Dis.* 2001;60:1117–22.
- Medsger TA. Assessment of damage and activity in systemic sclerosis. *Curr Opin Rheumatol.* 2000;12(6):545–8.
- Cereda E, Codullo V, Klersy C, Breda S, Crippa A, Rava M i sur. Disease-related nutritional risk and mortality in systemic sclerosis. *Clinical Nutrition.* 2014;33(3):558–61.
- Young MA, Rose S, Reynolds JC. Gastrointestinal manifestation of scleroderma. *Rheum Dis Clin North Am.* 1996;22:797–823.
- Davidson A, Russell C, Littlejohn GO. Assessment of esophageal abnormalities in progressive systemic sclerosis using radionuclide transit. *J Rheumatol.* 1985;12:472–7.
- Harrison E, Herrick A, McLaughlin J, Lal S. Malnutrition in systemic sclerosis. *Rheumatology.* 2012;51(10):1747–56.



[www.reumatologija.org](http://www.reumatologija.org)  
[www.reumatizam.hlz.hr](http://www.reumatizam.hlz.hr)

# USPOREDBA UČINKOVITOSTI TOCILIZUMABA I INHIBITORA TNF- $\alpha$ U LIJEČENJU REUMATOIDNOG ARTRITISA

## A COMPARISON OF THE EFFECTIVENESS OF TOCILIZUMAB AND TNF- $\alpha$ INHIBITORS IN THE TREATMENT OF RHEUMATOID ARTHRITIS

Felina Anić<sup>1</sup>, Marcela Bašić<sup>2</sup>, Tatjana Zekić<sup>1</sup>, Mladen Defranceschi<sup>1</sup>, Srđan Novak<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Odjel reumatologije i kliničke imunologije, Klinički bolnički centar Rijeka, Rijeka, Hrvatska

<sup>2</sup>Medicinski fakultet Rijeka, Rijeka, Hrvatska

Adresa autora za dopisivanje/Corresponding author:

Dr. sc. Felina Anić, dr. med.

Odjel reumatologije i kliničke imunologije

Klinički bolnički centar Rijeka

Krešimirova 42

51000 Rijeka

Hrvatska

Tel.: +385 51 658 188

Faks: +385 51 658 826

E-mail: inaanic@yahoo.com

Primljeno/Received: 30. 11. 2017.

Prihvaćeno/Accepted: 1. 3. 2018.

### SAŽETAK

Reumatoidni artritis (RA) kronična je, progresivna, autoimunosna upalna bolest. Glavnu ulogu u patogenezi RA imaju interleukin 6 (IL-6) i čimbenik tumorske nekroze alfa (TNF- $\alpha$ ). Ciljevi rada bili su: usporediti učinak tocilizumaba i inhibitora TNF- $\alpha$  u bolesnika s RA koji prije nisu primali biološku terapiju, ustanoviti kako se mijenjaju parametri upale u svakoj skupini i jednoj naspram drugoj te analizirati stopu ostanka na biološkoj terapiji nakon 18 mjeseci. Istraživanje je provedeno na 26 ispitanika (10 tocilizumab, 16 inhibitor TNF- $\alpha$ ) koji su započeli biološku terapiju u razdoblju od siječnja 2011. do lipnja 2015. i praćeni su 18 mjeseci. Bilježeni parametri jesu: C-reaktivni protein (CRP), indeks aktivnosti bolesti (engl. *Disease Activity Score 28* – DAS 28), broj bolnih i otečenih zglobova. Nakon 3 mjeseca terapije zbroj DAS 28 bio je znatno niži u bolesnika liječenih tocilizumabom nego u onih liječenih inhibitorima TNF- $\alpha$  ( $P = 0,009$ ). U obje skupine ispitanika zabilježeno je statistički značajno smanjenje broja bolnih zglobova. U bolesnika liječenih tocilizumabom već je nakon tri mjeseca došlo do statistički značajnog smanjenja broja otečenih zglobova, za razliku od bolesnika liječenih inhibitorima TNF- $\alpha$  u kojih nije zabilježeno to smanjenje. Srednje vrijednosti CRP-a u ispitanika obje skupine nisu se znatno razlikovale za svako ispitivano razdoblje. Kod bolesnika na tocilizumabu nije zabilježen prekid biološke terapije, dok se u liječenih inhibitorima TNF- $\alpha$  liječenje prekinulo u 7 bolesnika (44%). Pojava remisije u bolesnika s RA uslijedila je već nakon 3 mjeseca terapije tocilizumabom, a kod bolesnika na inhibitorima TNF- $\alpha$  u razdoblju između 3 i 6 mjeseci.

**KLJUČNE RIJEČI:** Reumatoidni artritis; Antireumatici; Biološki lijekovi; Monoklonska protutijela; Faktor tumorske nekroze-alfa – antagonisti i inhibitori; Ishod liječenja; Indukcija remisije

### ABSTRACT

Rheumatoid arthritis (RA) is a chronic, progressive, autoimmune disease. The main role in the pathogenesis of RA is played by interleukin 6 (IL-6) and tumor necrosis factor alpha (TNF- $\alpha$ ). The objectives of this study were to compare the efficacy of tocilizumab and TNF- $\alpha$  inhibitors in RA patients who did not receive previous biological therapy, to determine how parameters of inflammation changed within each group and between the two groups, and to analyze drug retention rates after 18 months of treatment. The research included 26 patients (10 tocilizumab, 16 TNF- $\alpha$

inhibitors) who started biological therapy in the period between January 2011 and June 2015 and were followed for 18 months. The recorded parameters were C-reactive protein (CRP), the Disease Activity Score 28 (DAS 28 score), and the number of tender and swollen joints. After 3 months of treatment the DAS 28 score was significantly lower in patients treated with tocilizumab compared with patients treated with TNF- $\alpha$  inhibitors ( $P=0.009$ ). In both patient groups the number of tender joints was significantly reduced. In patients treated with tocilizumab the number of swollen joints was significantly reduced after 3 months of tocilizumab treatment, while in patients treated with TNF- $\alpha$  inhibitors this change was not observed. The mean values of CRP in both groups did not differ significantly during the study period. In the patients treated with tocilizumab there was no discontinuation of treatment, while in patients treated with TNF $\alpha$  inhibitors therapy was interrupted in 7 patients (44%). Remission in RA patients occurred as soon as 3 months after tocilizumab treatment, while in patients treated with TNF- $\alpha$  inhibitors it occurred within a period of 3 to 6 months.

**KEYWORDS:** Arthritis, rheumatoid; Antirheumatic agents; Biological products; Antibodies, monoclonal; Tumor necrosis factor-alpha – antagonists and inhibitors; Treatment outcome; Remission induction

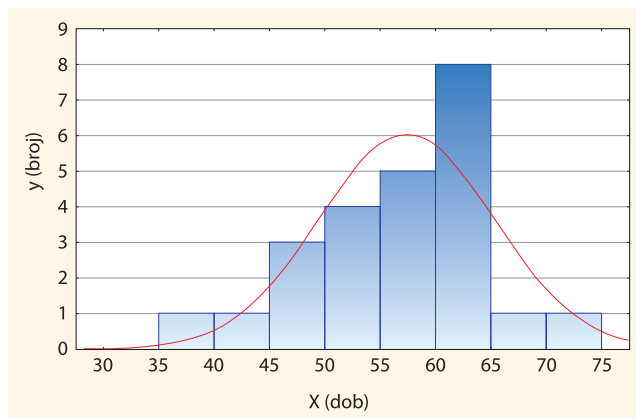
## Uvod

Reumatoidni artritis (RA) kronična je, progresivna, autoimunosna upalna bolest nepoznata uzroka. Glavna je značajka bolesti perzistentni sinovitis koji simetrično zahvaća periferne zglobove. Klinička slika reumatoidnog artritisa obuhvaća opće simptome, zglobna i izvanzglobna očitovanja. Zglobne manifestacije karakteriziraju jutarnja zakočenost u trajanju duljem od sat vremena te bolnost i otekline zglobova. Izvanzglobna očitovanja uključuju hematološke, plućne, kardijalne, očne, neurološke i kožne manifestacije. U inicijalnoj fazi bolesti uz gensku predispoziciju i okolinske nokse dolazi do kvalitativnih i kvantitativnih promjena citrulinacije. Aktiviraju se imunopredočne stanice (makrofagi i dendritičke stanice) te sinoviociti nalik fibroblastima (FLS). U drugom koraku imunopredočne stanice pokreću humoralni odgovor B-stanica koji se očituje nastankom specifičnih autoantitijela i autoreaktivnih T-stanica. Dolazi do povećanog lučenja proupalnih citokina, ponajprije interleukina 6 (IL-6) i čimbenika tumorske nekroze  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) (1, 2). Dijagnoza RA temelji se na specifičnim kliničkim, laboratorijskim i radiološkim kriterijima (1 – 5). U procjeni aktivnosti RA najčešće se primjenjuju indeks aktivnosti bolesti (engl. *Disease Activity Score 28* – DAS 28), koji uključuje broj bolnih i otečenih zglobova od 28 izabраниh, C- reaktivni protein (CRP) i procjena zdravlja bolesnika na vizualnoj analognoj skali. Ako se u roku od šest mjeseci ne postignu remisija ili niska aktivnost bolesti primjenom najviših doza i kombinacija lijekova koji mijenjaju tijek reumatske bolesti (engl. *Disease-modifying antirheumatic drugs* – DMARDs), preporučuje se uvođenje bioloških lijekova (6). Biološki su lijekovi rekombinantni proteini koji se vežu na specifične molekule što sudjeluju u imunosnom i upalnom procesu. Trenutačno su dostupni inhibitori TNF- $\alpha$ , inhibitori IL-6 te antitijela koja se vežu na receptore CD20 na površini B-limfocita (rituksimab).

Lijekovi anti-TNF- $\alpha$  inhibiraju molekulu TNF- $\alpha$  koja, prisutna u suvišku, dovodi do neprimjerene upalne reakcije i trajnog oštećenja tkiva. Tocilizumab je rekombinantno monoklonsko IgG-protutijelo na receptor za IL-6 koje blokira učinke navedenog citokina i posljedično smanjuje upalni odgovor. Rituksimab kao kimeričko humano monoklonsko protutijelo na protein CD20 na površini limfocita B smanjuje broj tih limfocita mehanizmima apoptoze, stanične citotoksičnosti i aktivacijom komplementa. Novi pristup u liječenju RA pojavljuje se s novim nebiološkim ciljnim sintetskim antireumaticima koji modificiraju bolest iz skupine Janusovih kinaza (JAK) (7 – 9). Usporedba učinkovitosti bioloških lijekova u liječenju bolesnika s RA glavni je cilj ovog rada. Specifični ciljevi bili su: usporediti učinak tocilizumaba i inhibitora TNF- $\alpha$  u bolesnika s RA koji prije nisu primali biološku terapiju, utvrditi kako se mijenjaju parametri upale u svakoj skupini i jednoj naspram drugoj te analizirati stopu ostanka na biološkoj terapiji nakon 18 mjeseci.

## Ispitanici i metode

Ova retrospektivna studija provedena je na uzorku od 26 ispitanika koji su započeli biološku terapiju u razdoblju od siječnja 2011. godine do lipnja 2015. godine. Prije početka biološke terapije svi su bolesnici liječeni s najmanje 2 sintetska DMARD-a tijekom 6 mjeseci u punoj dozi od kojih je jedan obvezatno bio MTX primjenjivan najmanje 2 mjeseca u dozi od 20 mg na tjedan (ili zbog nepodnošljivosti u nižoj dozi). Podaci su prikupljeni iz medicinske dokumentacije pri čemu su za svakog bolesnika u periodu od 18 mjeseci od početka primjene biološke terapije analizirani ovi parametri: CRP, DAS 28 te broj bolnih i otečenih zglobova. Skupina „R“ ( $n = 10$ ) označava bolesnike liječene tocilizumabom, a skupina „N“ ( $n = 16$ ) bolesnike liječene inhibitorima TNF- $\alpha$ . U obje skupine ispitanika analizirane su i uspoređene vrijednosti DAS 28 i CRP-a prije



SLIKA 1. Raspodjela svih bolesnika prema životnoj dobi.

FIGURE 1 The distribution of the patients according to their age.

TABLICA 1. Usporedba srednjih vrijednosti DAS 28 u bolesnika skupina R i N s obzirom na vrijeme praćenja.

TABLE 1 A comparison of the mean values of DAS 28 score in patients of groups R and N considering time tracking period.

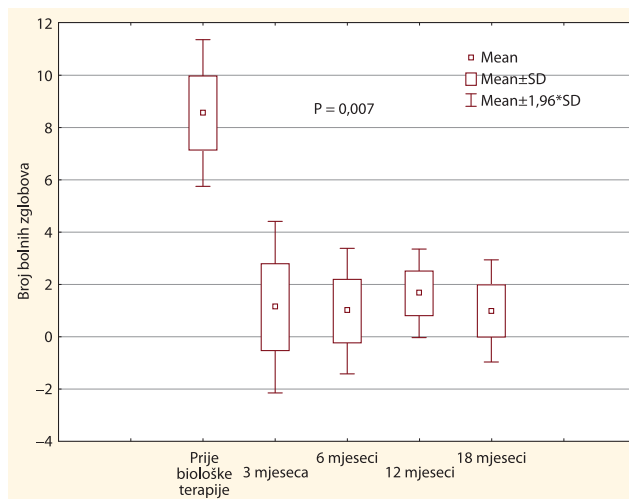
Vrijeme mjerenja	DAS 28 / $\bar{x} \pm SD$		t-vrijednost	P
	R	N		
Prije biološke terapije	5,89 $\pm$ 0,46	5,85 $\pm$ 0,56	0,03	0,863
Nakon 3 mjeseca	1,87 $\pm$ 0,55	3,21 $\pm$ 0,99	9,81	0,009*
Nakon 6 mjeseci	2,08 $\pm$ 0,57	2,46 $\pm$ 0,59	1,51	0,243
Nakon 12 mjeseci	2,58 $\pm$ 0,55	3,21 $\pm$ 0,48	0,11	0,743
Nakon 18 mjeseci	2,83 $\pm$ 0,84	3,21 $\pm$ 0,57	0,05	0,824

\*statistički značajna razlika

R – skupina bolesnika liječenih tocilizumabom

N – skupina bolesnika liječenih inhibitorima TNF- $\alpha$ 

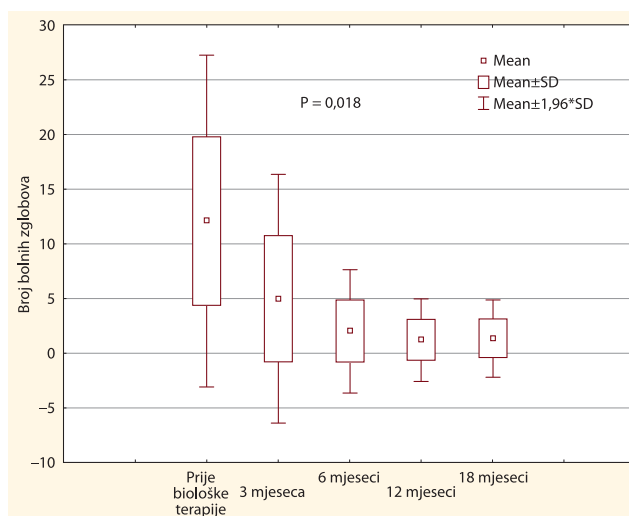
biološke terapije te nakon 3, 6, 12 i 18 mjeseci liječenja. Zasebno smo u obje grupe bolesnika analizirali broj bolnih i otečenih zglobova prije biološke terapije te nakon 3, 6, 12 i 18 mjeseci liječenja. Osim navedenoga, bilježili smo broj bolesnika koji su u 18 mjeseci prekinuli započetu biološku terapiju uz navod razloga prekida. U analiziranim grupama neki su ispitanici uz biološku terapiju primali konkomitantni DMARD (metotreksat 7,5 – 10 mg na tjedan, leflunomid 20 mg na dan), kao i sistemske glukokortikoide (metilprednizolon 2 – 16 mg na dan). Istraživanje je provedeno sukladno etičkim standardima institucijskog ili regionalnog odbora odgovornog za provođenje eksperimenata na ljudima te u skladu s Helsinškom deklaracijom iz 1975. godine, revidiranom 1983. godine. Statistička obrada podataka učinjena je uporabom statističkoga programskog paketa Statistica® (verzija 12.0, StatSoft Inc. Tulsa, OK, SAD). Normalnost raspodjele podataka ispitana je Kolmogorov-Smirnovljevim testom. Normalno raspodijeljene kontinuirane numeričke varijable prikazane su aritmetičkom sredinom i standardnom devijacijom, a kada podaci nisu normalno



R – skupina bolesnika liječenih tocilizumabom

SLIKA 2. Broj bolnih zglobova u skupini R (rezultati su statistički značajni; P = 0,007).

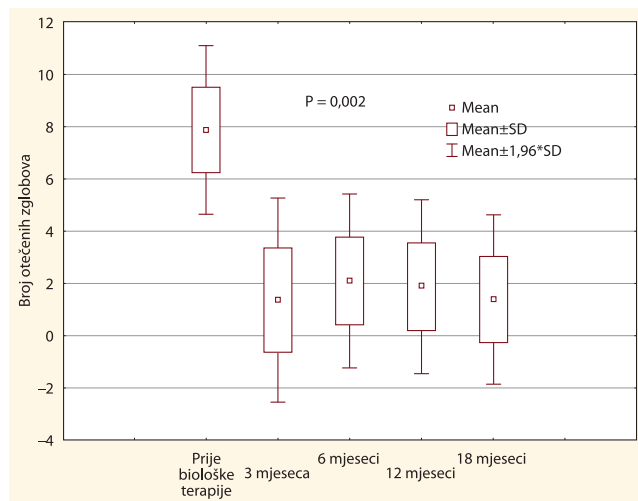
FIGURE 2 Number of tender joints in group R (results are significant, P=0.007).

N – skupina bolesnika liječenih inhibitorima TNF- $\alpha$ 

SLIKA 3. Broj bolnih zglobova u skupini N (rezultati su statistički značajni; P = 0,018).

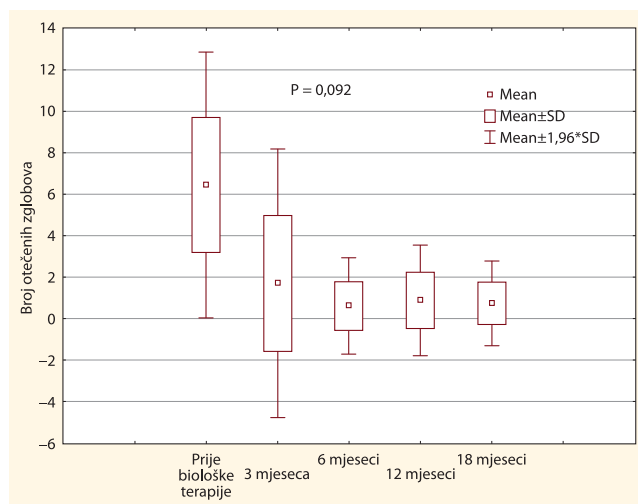
FIGURE 3 Number of tender joints in group N (results are significant; P=0.018).

distribuirani, navedeni su medijanom i (5<sup>-im</sup> – 95<sup>-im</sup>) percentilom. Kategoričke varijable, kao što su spol ispitanika, broj bolnih i otečenih zglobova, opisane su frekvencijom odnosno postotnim udjelom. Usporedbe vrijednosti numeričkih varijabla učinjene su Studentovim t-testom ili odgovarajućim neparametrijskim Mann-Whitneyevim U-testom. T-test za zavisne uzorke upotrijebljen je kako bi se odredilo postoji li znatna razlika DAS 28 u mjerjenim vremenima ispitanika iz skupine R te ispitanika iz skupine N. Promjene broja bolnih i otečenih zglobova u praćenom vremenu ispitane su Friedmanovim testom. Usporedba između ka-



R – skupina bolesnika liječenih tocilizumabom

SLIKA 4. Broj otečenih zglobova u skupini R (rezultati su statistički značajni; P = 0,002).  
 FIGURE 4 Number of swollen joints in group R (results are significant; P=0.002).



N – skupina bolesnika liječenih inhibitorima TNF-α

SLIKA 5. Broj otečenih zglobova u skupini N (rezultati nisu statistički značajni; P = 0,092).  
 FIGURE 5 Number of swollen joints in group N (results are not significant; P=0.092).

tegoričkih varijabla određena je primjenom Pearsonova  $\chi^2$ -testa, a za analizu *post-hoc* upotrijebljen je t-test za proporcije. Razina statističke značajnosti određena je u svim analizama na  $P < 0,05$ .

### Rezultati

U naših bolesnika nije utvrđena znatna razlika u dobi i spolu između skupina. Najmlađa osoba bila je u dobi od 38 godina, a najstarija je imala 71 godinu (slika 1.).

Nije nađena razlika u aktivnosti bolesti (DAS 28) između skupina bolesnika prije početka biološke terapije, dok je nakon 3 mjeseca terapije u bolesnika liječenih

TABLICA 2. Srednje vrijednosti CRP-a u bolesnika iz skupina R i N s obzirom na vrijeme praćenja.

TABLE 2 Mean values of CRP in patients of groups R and N considering time tracking period.

Vrijeme mjerenja	CRP (mg/dl)/ $\bar{x} \pm SD$		t-vrijednost	P
	R	N		
Prije biološke terapije	22 ± 14,7	27,5 ± 18,2	0,58	0,474
Nakon 3 mjeseca	1,6 ± 2,4	2,7 ± 2,5	0,72	0,41
Nakon 6 mjeseci	0,9 ± 0,8	8,7 ± 11,8	3,48	0,083
Nakon 12 mjeseci	3,0 ± 6,0	6,3 ± 6,9	1,12	0,305
Nakon 18 mjeseci	3,7 ± 8,9	3,6 ± 4,0	0,11	0,976

R – skupina bolesnika liječenih tocilizumabom

N – skupina bolesnika liječenih inhibitorima TNF-α

tocilizumabom uočeno znatno sniženje zbroja DAS 28 u odnosu prema ispitanicima liječenim inhibitorima TNF-α (P = 0,009) (tablica 1.).

U obje skupine ispitanika došlo je do statistički značajnog smanjenja broja bolnih zglobova tijekom 18 mjeseci liječenja (slike 2. i 3.).

Broj otečenih zglobova u skupini R već je nakon tri mjeseca liječenja bio statistički značajno manji, a navedena se vrijednost zadržala i nakon 18 mjeseci (slika 4.). Za razliku od toga, u skupini N nije zabilježeno statistički značajno smanjenje broja otečenih zglobova tijekom 18 mjeseci liječenja (slika 5.).

Vrijednosti CRP-a prije biološke terapije bile su podjednake u obje skupine ispitanika, a tijekom razdoblja praćenja nije zabilježena znatna razlika u vrijednostima CRP-a između skupina (tablica 2.).

U petero bolesnika koji su primali inhibitor TNF-α lijek je prekinut, dok u skupini bolesnika na tocilizumabu nije zabilježen prekid liječenja, što je bila statistički značajna razlika (P = 0,034).

### Rasprava

Biološka terapija u bolesnika s RA znatno pridonosi postizanju remisije, bilo da se uzima kao monoterapija ili u kombinaciji s DMARD-om ili glukokortikoidnom terapijom. U svojem radu na malom broju bolesnika zabilježili smo razliku u pojavi remisije u bolesnika s RA liječenih tocilizumabom u usporedbi s onima liječenim inhibitorima TNF-α. U skupini bolesnika liječenih tocilizumabom nismo zabilježili pojavu primarne ili sekundarne neučinkovitosti ni razvoj znatne nuspojave koja bi dovela do prekida terapije. Kod ispitanika liječenih inhibitorima TNF-α u petero bolesnika (35,71%) terapija je prekinuta zbog sekundarne neučinkovitosti, a u 2 bolesnika zbog primarne neučinkovitosti nakon 3 mjeseca liječenja. Među bolesnicima liječenim inhibitorima TNF-α koji su prekinuli terapiju troje ispitanika primalo je infliksimab, dvoje adalimumab i dvoje golimumab.



Ovakvi rezultati u skladu su i s nekim dosad objavljenim znanstvenim istraživanjima (10, 11). Na temelju dosadašnjih istraživanja tocilizumab je pokazao dobru učinkovitost u bolesnika s reumatoidnim artritismom (12 – 15). Primjena inhibitora TNF- $\alpha$  u bolesnika s RA također rezultira poboljšanjem simptoma i znakova bolesti (16 – 19). Istraživanje provedeno na temelju podataka iz Portugalskog registra o reumatskim bolestima uspoređivalo je učinkovitost inhibitora TNF- $\alpha$  i tocilizumaba u bolesnika s RA. Nakon šest mjeseci liječenja bolesnici liječeni tocilizumabom imali su znatnije sniženje vrijednosti DAS 28, kao i vrijednosti upalnih parametara (SE i CRP) u odnosu prema bolesnicima liječenim inhibitorima TNF- $\alpha$  (10). Retrospektivna studija na velikom broju ispitanika, koja je trebala usporediti učinak tocilizumaba i inhibitora TNF- $\alpha$  u bolesnika s neadekvatnim odgovorom na DMARD-e i/ili inhibitor TNF- $\alpha$ , pokazala je da je znatno veći broj bolesnika postigao remisiju u skupini koja je primala tocilizumab u odnosu prema onima liječenim inhibitorom TNF- $\alpha$  (11). U radu iz Japana analizirane su učinkovitost, sigurnost i stopa ostanka na biološkoj terapiji u bolesnika s RA liječenih tocilizumabom u usporedbi s inhibitorima TNF- $\alpha$ . Rezultati navedenog istraživanja pokazali su da je remisija RA određena primjenom DAS 28 znatno češća u ispitanika na tocilizumabu od onih na inhibitorima TNF- $\alpha$ . U tom istraživanju tocilizumab je u usporedbi s inhibitorima TNF- $\alpha$  imao sličan sigurnosni profil, kao i stopu ostanka na biološkoj terapiji (20). Opservacijska studija na velikom broju ispitanika, koja je također trebala usporediti učinkovitost tocilizumaba i inhibitora TNF- $\alpha$  u bolesnika što prije nisu primali biološku terapiju, pokazala je da bolesnici liječeni tocilizumabom imaju znatniji pad vrijednosti DAS 28 u 24. i 52. tjednu praćenja, kao i veći ostatak na terapiji nakon 52 tjedna liječenja u usporedbi s onima liječenim inhibitorima TNF- $\alpha$  (21). Rezultati studije ADACTA u kojoj je uspoređena učinkovitost tocilizumaba i adalimumaba kao monoterapije u bolesnika s RA pokazali su da su bolesnici liječeni tocilizumabom imali znatan pad vrijednosti DAS 28 u odnosu prema onima liječenim adalimumabom. Udio bolesnika liječenih tocilizumabom koji su postigli remisiju bio je 39,9%, a onih liječenih adalimumabom 10,5% (22). Retrospektivna, opservacijska studija, koja je uključila bolesnike što su dobivali tocilizumab, infliksimab, etanercept ili adalimumab kao prve biološke lijekove u bolesnika s RA između 1999. i 2012. g., pokazala je nakon pet godina liječenja da je ostatak na istome biološkom lijeku bio znatno veći za tocilizumab i za etanercept nego za infliksimab i adalimumab. Prekid liječenja zbog nedostatka ili gubitka učinkovitosti bio je znatno manji u bolesnika na tocilizumabu u usporedbi s onima na inhibitorima

TNF- $\alpha$  (23). Analiza sigurnosti i učinkovitosti tocilizumaba u monoterapiji tijekom pet godina liječenja pokazala je njegovu dugotrajnu učinkovitost, kao i dobar sigurnosni profil (24).

Rezultati našeg istraživanja ne razlikuju se znatnije od prije navedenih istraživanja.

Naše istraživanje ima više ograničenja, među kojima su najvažnija: retrospektivni nacrt, nemogućnost kontrole parametara koji su mogli utjecati na ishode i malen uzorak bolesnika. Stoga se ne može s potpunom sigurnošću zaključiti da se ovakav ishod može očekivati kod svih pacijenata liječenih tocilizumabom. S obzirom na to da inhibicija IL-6 pokazuje dobru učinkovitost u bolesnika s RA, u razvoju su i drugi biološki lijekovi usmjereni na IL-6 (25, 26).

## Zaključci

U svojem radu na malom broju bolesnika s RA zabilježili smo znatno češću remisiju u bolesnika liječenih tocilizumabom u usporedbi s onima liječenim inhibitorima TNF- $\alpha$ , a ona je i nastupila prije. Bolesnici liječeni inhibitorima TNF- $\alpha$  znatno su češće prekidali terapiju od onih liječenih tocilizumabom. Rezultati ovog istraživanja upućuju na dobru učinkovitost, perzistenciju i sigurnosni profil tocilizumaba pri liječenju bolesnika s 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. Ravlić-Gulan J, Novak S, Gulan G. The pathogenic mechanisms in rheumatoid arthritis. *Med Flum.* 2012;48:403–13.
2. Choy E. Understanding the dynamics: pathways involved in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2012;51(Supl 5):ii3–11.
3. Santos Savio A, Machado Diaz AC, Chico Capote A i sur. Differential expression of pro-inflammatory cytokines IL-15, IL-6 and TNF- $\alpha$  in synovial fluid from rheumatoid arthritis patients. *BMC Musculoskelet Disord.* 2015;16:51.
4. Chizzolini C, Dayer JM, Miossec P. Cytokines in chronic rheumatic diseases: is everything lack of homeostatic balance? *Arthritis Res Ther.* 2009;11:246.
5. Jajić I. Fizijskijsko-reumatološka propedeutika. 2. izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2004.
6. Novak S. Nove EULAR-ove preporuke za liječenje reumatoidnog artritisa sintetskim i biološkim antireumatskim lijekovima koji mijenjaju tijek bolesti. *Reumatizam.* 2014;61:48–9.
7. Vanhoutte F, Mazur M, Voloshyn O i sur. Efficacy, safety, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of filgotinib, a selective JAK-1 inhibitor, after short-term treatment of rheumatoid arthritis: results of two randomized phase IIa trials. *Arthritis Rheumatol.* 2017;69:1949–59.

8. Tanaka Y, Atsumi T, Amano K i sur. Efficacy and safety of baricitinib in Japanese patients with rheumatoid arthritis: Subgroup analyses of four multinational phase 3 randomized trials. *Mod Rheumatol*. 2017;14:1–9.
9. Mori S, Yoshitama T, Ueki Y. Tofacitinib therapy in rheumatoid arthritis: a direct comparison study between biologic-naive and experienced patients. *Intern Med*. 2018;57(5):663–70.
10. Romão VC, Santos MJ, Polido-Pereira J i sur. Comparative effectiveness of tocilizumab and TNF- $\alpha$  inhibitors in rheumatoid arthritis patients: Data from the Rheumatic diseases Portuguese Register, Reuma. pt. *Biomed Res Int*. 2015;2015:279890.
11. Backhaus M, Kaufmann J, Richter C i sur. Comparison of tocilizumab and tumor necrosis factor inhibitors in rheumatoid arthritis: a retrospective analysis of 1603 patients managed in routine clinical practice. *Clin Rheumatol*. 2015;34:673–81.
12. Nishimoto N, Hashimoto J, Miyasaka N i sur. Study of active controlled monotherapy used for rheumatoid arthritis, an IL-6 inhibitor (SAMURAI): evidence of clinical and radiographic benefit from an x-ray reader-blinded randomised controlled trial of tocilizumab. *Ann Rheum Dis*. 2007;66:1162–7.
13. 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;54:2817–29.
14. Smolen JS, Beaulieu A, Rubbert-Roth A i sur. Effect of interleukin-6 receptor inhibition with tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis (OPTION study): a double-blind, placebo-controlled, randomised trial. *Lancet*. 2008;371:987–97.
15. Genovese MC, McKay J, Nasonov EL i sur. Interleukin-6 receptor inhibition with tocilizumab reduces disease activity in rheumatoid arthritis with inadequate response to disease-modifying antirheumatic drugs: the tocilizumab in combination with traditional disease-modifying antirheumatic drug therapy study. *Arthritis Rheum*. 2008;58:2968–80.
16. Schneider M, Krüger K. Rheumatoid arthritis – early diagnosis and disease management. *Dtsch Arztebl Int*. 2013;110:477–84.
17. Babić-Naglić Đ. Liječenje reumatoidnog artritisa. *Reumatizam*. 2014;61:55–9.
18. Ćurković B, Babić-Naglić Đ, Morović-Vergles J i sur. Prijedlog primjene bioloških lijekova u reumatoidnom artritisu. *Reumatizam*. 2010;57:29–35.
19. Babić-Naglić Đ, Anić B, Čikeš N i sur. Prijedlog Hrvatskoga reumatološkog društva HLZ-a za liječenje reumatoidnog artritisa odraslih bolesnika biološkim lijekovima, 2013. *Reumatizam*. 2013;60:47–51.
20. Yoshida K, Tokuda Y, Oshikawa H i sur. An observational study of tocilizumab and TNF- $\alpha$  inhibitor use in a Japanese community hospital: different remission rates, similar drug survival and safety. *Rheumatology (Oxford)*. 2011;50:2093–9.
21. Choy EH, Bernasconi C, Aassi M, Molina JF, Epis OM. Treatment of rheumatoid arthritis with anti-tumor necrosis factor or tocilizumab therapy as first biologic agent in a global comparative observational study. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2017;69:1484–94.
22. Gabay C, Emery P, van Vollenhoven R i sur.; ADACTA Study Investigators. Tocilizumab monotherapy versus adalimumab monotherapy for treatment of rheumatoid arthritis (ADACTA): a randomised, double-blind, controlled phase 4 trial. *Lancet*. 2013;381:1541–50.
23. Hishitani Y, Ogata A, Shima Y i sur. Retention of tocilizumab and anti-tumour necrosis factor drugs in the treatment of rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol*. 2013;42:253–9.
24. Nishimoto N, Miyasaka N, Yamamoto K, Kawai S, Takeuchi T, Azuma J. Long-term safety and efficacy of tocilizumab, an anti-IL-6 receptor monoclonal antibody, in monotherapy, in patients with rheumatoid arthritis (the STREAM study): evidence of safety and efficacy in a 5-year extension study. *Ann Rheum Dis*. 2009;68:1580–4.
25. Aly AM, Furst DE. Update of sarilumab to treat rheumatoid arthritis based on randomized clinical trials: a systematic review. *Expert Rev Clin Immunol*. 2017;13:741–52.
26. Takeuchi T, Thorne C, Karpouzas G i sur. Sirukumab for rheumatoid arthritis: the phase III SIRROUND-D study. *Ann Rheum Dis*. 2017;76:2001–8.

# KLINIČKA OBILJEŽJA MALIGNOMA U BOLESNIKA SA SISTEMSKIM ERITEMSKIM LUPUSOM: DESETOGODIŠNJI PODATCI IZ KLINIČKOGA BOLNIČKOG CENTRA SPLIT

## CLINICAL FEATURES OF MALIGNANCIES IN PATIENTS WITH SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS: A 10-YEAR DATA FROM UNIVERSITY HOSPITAL SPLIT

Antonija Vuković<sup>1</sup>, Dijana Perković<sup>2</sup>, Marin Petrić<sup>2</sup>, Daniela Marasović Krstulović<sup>2</sup>,  
Mislav Radić<sup>2</sup>, Dušanka Martinović Kaliterna<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu, Split

<sup>2</sup>Zavod za reumatologiju i kliničku imunologiju, Klinika za unutarnje bolesti, KBC Split, Split

Adresa autora za dopisivanje/Corresponding author:

Doc. dr. sc. Dijana Perković, dr. med.

Klinika za unutarnje bolesti

Zavod za reumatologiju i kliničku imunologiju

Šoltanska 1

21000 Split

Mob.: 098 773 507

E-mail: dijana.perkovic@hotmail.com

Primljeno/Received: 6. 12. 2017.

Prihvaćeno/Accepted: 15. 6. 2018.

### SAŽETAK

*Cilj istraživanja:* Cilj istraživanja bio je utvrditi klinička obilježja malignih bolesti u bolesnika sa sistemskim eritemskim lupusom (SLE) liječenih u Kliničkome bolničkom centru (KBC) Split.

*Materijal i metode:* U istraživanje su uključeni bolesnici sa SLE-om koji su liječeni u KBC-u Split u razdoblju od 1. siječnja 2007. do 31. prosinca 2016. godine. Podatci su prikupljeni retrospektivno, pretraživanjem medicinske dokumentacije.

*Rezultati:* Od 271 bolesnika maligni su tumor imala 24 (8,85%) bolesnika od kojih su 3 bila muškog spola (12,50%), a 21 ženskog spola (87,50%). Ukupno je zabilježeno 27 malignih tumora jer su neki bolesnici imali više od jednog tumora. Tri bolesnika (12,50%) sa SLE-om i malignomom bila su muškarci, a 21 su bile žene (87,50%). Bolesnici sa SLE-om i malignomom bili su znatno stariji od bolesnika koji boluju samo od SLE-a ( $t = 3,43$ ;  $p < 0,001$ ). Većina bolesnika (79,17%) oboljela je od malignog tumora nakon postavljanja dijagnoze SLE-a. Najčešće sjelo maligne bolesti bilo je grlo maternice (25%), zatim štitnjača (12,50%), pluća (8,33%), debelo crijevo (8,33%) i dojka (8,33%). Prema patohistološkom nalazu, najveći broj bolesnika imao je karcinom (83,33%;  $p < 0,001$ ). Većina bolesnika s malignom bolesti bila je pozitivna na ANA [*antinuclear antibody*] (79,17%) i ENA [*extractable nuclear antibody*] (79,17%). Bolesnici s malignomom najčešće su bili na terapiji glukokortikoidima (54,16%) te kombinaciji glukokortikoida i imunosupresiva (29,16%).

*Zaključak:* Maligne bolesti javljaju se u starijih bolesnika sa SLE-om. Prema rezultatima našeg istraživanja, najčešća lokalizacija maligne bolesti jest grlo maternice iako se u literaturi najčešće spominje ne-Hodgkinov limfom. Većina bolesnika s malignomom i SLE-om bila je pozitivna na ANA i ENA.

**KLJUČNE RIJEČI:** Sistemski eritemski lupus; Tumori; Kliničke bolnice – statistički podatci; Učestalost; Rizični čimbenici; Retrospektivne studije; Hrvatska

### ABSTRACT

*Objectives:* The aim of this study was to determine the clinical features of malignant neoplasms in patients with systemic lupus erythematosus (SLE) treated at the University Hospital Split.

**Methods:** All of the patients included in this study were suffering from SLE and were treated at the University Hospital Split during the period from January 1, 2007 to December 31, 2016. The data were collected from the archives of the Department of Clinical Immunology and Rheumatology.

**Results:** In a group of 271 patients, 24 developed a malignant neoplasm (8.85%), 3 of whom were male (12.50%) and 21 female (87.50%). We found 27 malignant neoplasms due to the fact that some patients had had more than one tumor. The patients suffering from SLE and malignant neoplasms were statistically significantly older than the patients suffering only from SLE ( $T=3.43$ ;  $p<0.001$ ). Most patients developed malignoma after the diagnosis of SLE (79.17%). The most common malignoma localization was the cervix (25%), followed by the thyroid gland (12.50%), lungs (8.33%), colon (8.33%), and breast (8.33%). According to the patohistological findings most of the patients had cancer (83.33%;  $p<0.001$ ). Most of the patients in the malignoma group were ANA [antinuclear antibody] (79.17%) and ENA [extractable nuclear antibody] (79.17%) positive. The majority of them were on glucocorticoid therapy (54.16%), followed by a combination of glucocorticoid and immunosuppressive therapy (29.16%).

**Conclusion:** Malignant diseases most commonly occur in elderly patients with SLE. In our study, the cervix was the most common localization of the malignoma. That differs from other studies, in which non-Hodgkin lymphoma was the most common finding. Most of the patients with malignoma and SLE were ANA and ENA positive.

**KEYWORDS:** Lupus erythematosus, systemic; Neoplasms; Hospitals, university – statistics and numerical data; Incidence; Risk factors; Retrospective studies; Croatia

## Uvod

Sistemski eritemski lupus (SLE) autoimunosna je bolest obilježena kroničnom upalom, stvaranjem brojnih protutijela, aktivacijom komplementa i depozitima imunokompleksa koji dovode do oštećenja tkiva i organa. Nastanak bolesti posljedica je interakcije genskih i okolišnih čimbenika (1). Ova kompleksna interakcija gena i okoliša povezana je s različitim fenotipskim obilježjima i komorbiditetima koji utječu na životni vijek i kvalitetu života bolesnika sa SLE-om. Posljednjih se godina intenzivno istražuje povezanost autoimunskih bolesti, uključujući SLE, s malignomima (2, 3). Većina sistemskih upalnih bolesti udružena je s povišenim rizikom od malignih bolesti, posebice onih organa koji su zahvaćeni upalnim procesom (4). No, ne pojavljuju se sve maligne bolesti s jednako povećanom učestalošću u bolesnika koji boluju od sistemskih upalnih bolesti, a neke maligne bolesti mogu se točno povezati uz određene bolesti. U bolesnika koji boluju od SLE-a i reumatskog artritisa uočena je povećana učestalost ne-Hodgkinova limfoma (NHL). Osim limfoma, u SLE-u je zabilježena povećana učestalost karcinoma pluća, hepatobilijarnog trakta, štitnjače, genitalnog sustava, kao i displazija cerviksa. Malignomi čine znatan uzrok smrtnosti u SLE-u (5 – 8). Opisano je više mehanizama kojima autoimunosne bolesti mogu pogodovati nastanku malignih tumora. Neosporivo je da dio imunskog sustava potiče antikarcinogeni odgovor, dok dio potiče karcinogenezu. Medijatori imunskog procesa poput citokina, kemokina i slobodnih radikala mogu uzrokovati oštećenje tkiva te povisiti rizik od karcinogeneze. Drugi čimbenici koji utječu na aktivnost imunskog sustava kao što su genske mutacije i okoliš također potiču karcinogenezu (9 – 12). Pri-

mjena imunosupresivnih lijekova često se navodi kao mogući pokretač karcinogeneze. Međutim, nije potvrđena povezanost imunosupresiva i povećane učestalosti malignoma u SLE-u (13, 14). S druge strane, postoje indicije o protektivnom učinku antimalarika za nastanak malignoma u SLE-u (3).

Cilj našeg istraživanja bio je utvrditi klinička obilježja i učestalost pojavljivanja malignih bolesti u bolesnika sa SLE-om liječenih u Kliničkome bolničkom centru (KBC) Split u desetogodišnjem periodu.

## Bolesnici i metode

U istraživanje su uključeni bolesnici koji se liječe i kontroliraju u Zavodu za reumatologiju i kliničku imunologiju KBC-a Split. Kriteriji uključenja u istraživanje bili su jasna dijagnoza SLE-a prema revidiranim kriterijima ACR-a (*American college of Rheumatology*) (15, 16) i dob iznad 18 godina. Ukupno je uključen 271 bolesnik koji je zadovoljio navedene kriterije. Za dobivanje podataka upotrijebljena je medicinska dokumentacija ambulante, stacionara i dnevne bolnice Zavoda za kliničku imunologiju i reumatologiju KBC-a Split u razdoblju od 1. siječnja 2007. do 31. prosinca 2016.

Prikupljeni su ovi podatci: dob i spol za sve bolesnike, vrijeme dijagnoze SLE-a i trajanje bolesti, vrijeme pojave, lokalizacija i patohistološki nalaz malignoma, pušenje, vrijednosti antinuklearnih protutijela (*antinuclear antibody* – ANA), protutijela na dvostruku uzvojnici deoksiribonukleinske kiseline (*anti-double-stranded deoxyribonucleic acid antibody* – anti-dsDNA), ekstraktibilna nuklearna protutijela (*extractable nuclear antibody* – ENA), terapija i ishod.

Etičko povjerenstvo Kliničkoga bolničkog centra Split odobrilo je provedbu ovog istraživanja.

TABLICA 1. Razlika u dobi između bolesnika sa SLE-om i malignomima u SLE-u.  
TABLE 1 Age difference between SLE patients and SLE patients with malignancy.

	Srednja vrijednost – SLE + maligni tumori	Srednja vrijednost – SLE	t-vrijednost	df	P	Broj bolesnika – SLE + maligni tumori	Broj bolesnika – SLE
Dob	60,25	49,45	3,43	234	0,00*	24	247

\*T-test; SLE: sistemski eritemski lupus

Za statističku analizu upotrijebljeni su hi-kvadrat test, Fisherov egzaktan test, T-test i testiranje razlika u proporcijama. Hi-kvadrat testom i Fisherovim egzaktnim testom ispitana je zavisnost obilježja, odnosno povezanost među nenumeričkim vrijednostima. T-testom testirana je razlika u numeričkoj vrijednosti s obzirom na kategorijsku varijablu koja se pojavljuje u dva oblika. Testom razlike u proporciji ispitana je zastupljenost odabranog obilježja. Analiza je rađena u statističkom programu STATISTICA 12. Zaključci su doneseni pri razini pouzdanosti od 95%.

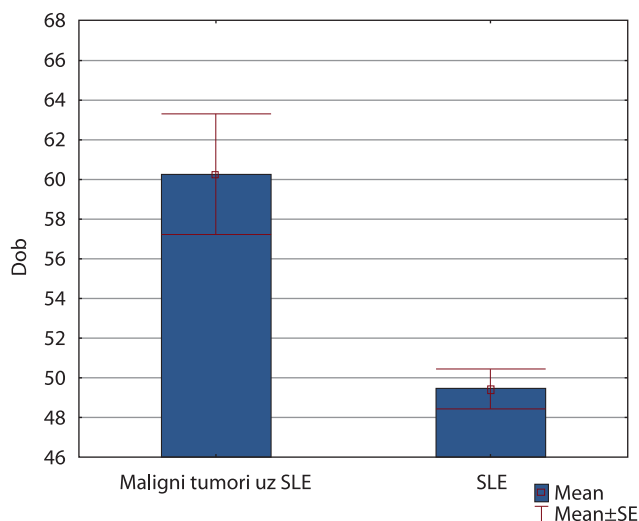
## Rezultati

Od 271 bolesnika s dijagnozom SLE-a 26 je bilo muškog spola (9,59%), a 245 ženskog spola (90,41%). Prosječna dob bolesnika bila je  $50,40 \pm 14,98$  godina. Od 271 bolesnika 24 su imala maligni tumor, 3 su bila muškog spola (12,50%), a 21 ženskog spola (87,50%). U 16 bolesnika nađeno je 18 dobroćudnih novotvorina, a u 24 bolesnika 27 malignih novotvorina. Maligni tumori bili su češći u žena sa SLE-om (87,50%) nego u muškaraca (12,50%), što je inače odraz omjera žena (90,69%) i muškaraca (9,21%) među našim bolesnicima sa SLE-om. Nije nađena statistički značajna razlika u spolu između bolesnika sa SLE-om i bolesnika koji uz SLE imaju i malignom ( $p = 0,61$ ).

Prosječna dob bolesnika sa SLE-om bila je 49,45 godina, a najveći broj bolesnika bio je u dobi između 40 i 60 godina, dok je prosječna dob bolesnika koji uz SLE imaju malignu bolest bila 60,25 godina, a raspon dobi ovih bolesnika iznosio je od 30 do 89 godina. Najzastupljeniji su bili bolesnici između 60 i 70 godina. Bolesnici s malignomima uz SLE bili su znatno stariji od bolesnika koji su imali samo SLE ( $t = 3,43$ ;  $p < 0,001$ ) (tablica 1., slika 1.).

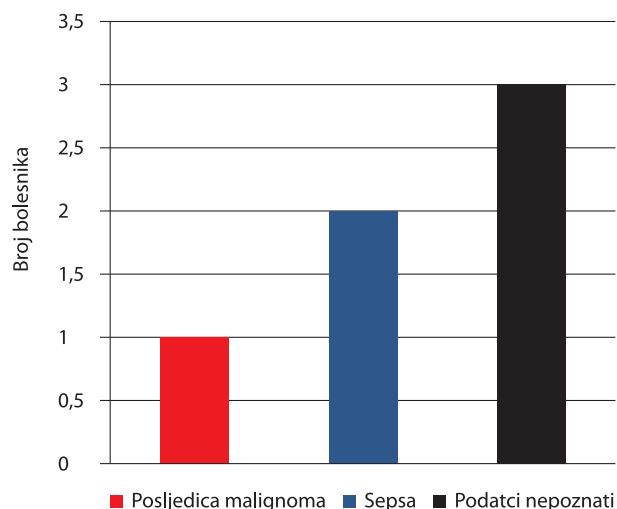
U skupini bolesnika koji uz SLE boluju i od malignoma umrlo je 6 bolesnika. Jedna bolesnica umrla je od posljedica karcinoma, dvije zbog sepse, a za troje bolesnika nedostaju podatci o uzroku smrti (slika 2.).

U četiri bolesnika (16,67%) dijagnoza je malignoma postavljena prije obolijevanja od SLE-a, a u preostalih 19 bolesnika (79,19%) nakon postavljanja dijagnoze SLE-a. Prosječno trajanje SLE-a prije pojave malignoma bilo je 13,2 godine. Dakle, najveći broj bolesnika dobio je malignom nakon postavljanja dijagnoze lupusa. Za jednog bolesnika nisu nađeni podatci o vremenu obolijevanja od lupusa i pojave malignoma uz lupus.



SLIKA 1. Razlika u dobi između bolesnika sa SLE-om i bolesnika s malignomima u SLE-u.

FIGURE 1 Age difference between SLE patients and SLE patients with malignancy.



SLIKA 2. Preminuli bolesnici u skupini sa SLE-om i malignomima.

FIGURE 2 Cause of death in SLE patients with malignancy.

Prema lokalizaciji, maligna je bolest najčešće zahvaćala grlo maternice (25%), zatim štitnjaču (12,50%), pluća (8,33%), debelo crijevo (8,33%) i dojku (8,33%). Najčešće zahvaćeni organski sustavi bili su spolni organi, ukupno 9 bolesnika i 1 bolesnik, a zatim probavni sustav s 4 bolesnice (tablica 2.).

Tri bolesnice imale su dvije maligne bolesti. Jedna bolesnica imala je karcinom bubrega nakon čega se

TABLICA 2. Lokalizacija malignoma u bolesnika sa SLE-om.  
TABLE 2 Localization of malignancy in SLE patients.

Lokalizacija malignoma	Broj bolesnika	%
Melanom kože	1	4,17
Grlo maternice	6	25,00
Jajovod	1	4,17
Vulva	1	4,17
Dojka	2	8,33
Štitnjača	3	12,50
Maternica	1	4,17
Pluća	2	8,33
Kronična mijeloična leukemija	1	4,17
Ne-Hodgkinov limfom	1	4,17
Bauhinijeva valvula	1	4,17
Prostata	1	4,17
Debelo crijevo	2	8,33
Rektum	1	4,17
Koža	1	4,17
Bubreg	1	4,17
Mokraćni mjehur	1	4,17

razvio karcinom mokraćnog mjehura, druga je imala karcinom grla maternice, zatim i karcinom jajovoda, a treća je istodobno imala intraepitelnu neoplaziju vulve i grla maternice.

Patohistološki najzastupljeniji bili su karcinomi (83,33%;  $p < 0,001$ ) (tablica 3.).

TABLICA 3. Učestalost pojedinih patohistoloških nalaza.  
TABLE 3 Pathohistological finding frequency.

Patohistološki nalaz	Broj bolesnika	%
Karcinom	20	83,33
Melanom	1	4,17
Limfom	1	4,17
Intraepitelna neoplazija	4	16,67

Većina bolesnika sa SLE-om i malignomima bili su nepušači (54,17%), no razlika nije statistički značajna ( $p > 0,1$ ).

Najveći broj bolesnika sa SLE-om i malignomima bio je pozitivan na ANA (79,17%;  $p > 0,01$ ). Negativna ds-DNA-protutijela imalo je 50% bolesnika sa SLE-om i malignomima.

pozitivna ENA-protutijela imalo je 19 bolesnika sa SLE-om i malignomima (79,17%). U 11 bolesnika (45,8%) bila su pozitivna anti-Ro-protutijela (*anti-SSA antibodies*), u 6 bolesnika (25%) bila su pozitivna anti-La-protutijela (*anti-SSB antibodies*), u 4 bolesnika (16,7%) bila su prisutna anti-RNP-protutijela (*anti-ribonucleoprotein*) te u 3 (12,5%) bolesnika anti-Sm-pro-

tutijela (*anti-Smith*). Dakle, znatan broj bolesnika sa SLE-om i malignomom imao je pozitivna ENA-protutijela ( $p > 0,01$ ). Većina bolesnika bila je na terapiji glukokortikoidima bez imunosupresiva (54,16%), ali se ne radi o statistički značajnoj većini u odnosu prema bolesnicima s drugim terapijskim opcijama (tablica 4.). Imunosupresivni lijekovi bili su azatioprin, ciklofosamid, metotreksat, leflunomid i mikofenolat mofetil.

TABLICA 4. Terapija u bolesnika sa SLE-om i malignomima.  
TABLE 4 Therapy in SLE patients with malignancy.

Terapija:	Broj bolesnika	Postotak
Bez kortikosteroida i imunosupresiva	4	16,66%
Samo kortikosteroidi	13	54,16%
Samo imunosupresivi	0	0%
Kortikosteroidi i imunosupresivi	7	29,16%

## Rasprava

Povećana učestalost pojave malignih tumora u bolesnika s autoimunskim bolestima primijećena je prije više desetaka godina i brojna su istraživanja objavljena o toj temi (4). Neosporivo je da su pojavnost i smrtnost od zloćudnih bolesti u svijetu i kod nas u porastu. S obzirom na podatke o povećanoj učestalosti pojedinih malignih bolesti u autoimunskim bolestima (4), željeli smo istražiti klinička obilježja malignih tumora u bolesnika koji boluju od SLE-a u našem centru kojem gravitiraju stanovnici Splitsko-dalmatinske županije.

U 271 bolesnika sa SLE-om nađeno je 18 dobroćudnih i 27 zloćudnih novotvorina. U dva bolesnika nađene su po dvije dobroćudne novotvorine, a tri bolesnice imale su po dvije maligne bolesti. Omjer dobroćudnih naspram malignih novotvorina nije u skladu s našim očekivanjima i rezultatima jedne španjolske studije iz 2013. godine. Naime, Ana Hidalgo-Conde i suradnici u skupini od 175 bolesnika našli su 35 tumora u 28 bolesnika, a svega 9 tumora bilo je maligno (17). Mali broj dobroćudnih tumora u našem istraživanju mogao bi se objasniti nepotpunom medicinskom dokumentacijom koja je služila kao izvor podataka te činjenicom da bolesnici dobroćudne tumore smatraju manje bitnima pa ih rjeđe prijavljuju svojim liječnicima reumatolozima.

Maligni tumori nađeni su u 24 bolesnika sa SLE-om (8,85%), ali ne možemo sa sigurnošću reći radi li se o povišenoj incidenciji bolesti u odnosu prema općoj populaciji s obzirom na to da rezultati nisu standardizirani. U studijama Ane Hidalgo-Conde i suradnika te Sultana i suradnika, koje su prema broju ispitanika slične našoj studiji, nakon standardizacije rezultata gubi se znatna razlika učestalosti malignoma između bolesnika sa SLE-om i opće populacije. Sultan i suradnici

našli su u skupini od 276 bolesnika sa SLE-om 16 malignoma u 15 bolesnika (17, 18). No za razliku od njih, velike multicentrične studije kao što je studija Sashe Bernatsky i suradnika, koja je obuhvatila 9547 bolesnika iz 23 centra i zabilježila pojavu 431 malignoma, potvrđuje blago povišeni rizik od pojave malignoma u bolesnika sa SLE-om [SIR 1,15 (95%-tni CI 1,05 – 1,27)], a posebice za hematološke novotvorine i ne-Hodgkinove limfome [SIR 3,64 (95%-tni CI 2,63 – 4,93)] (19). Također, metaanaliza Caa i suradnika, koja je obuhvatila 59.662 bolesnika, pokazuje povišeni rizik od pojave malignoma [omjer rizika (*risk ratio* – RR) 1,28 (95%-tni CI 1,17 – 1,41)], i to ne samo hematoloških novotvorina već i solidnih karcinoma poput karcinoma grkljana, pluća, jetre, vagine/vulve te štitnjače (20).

U našem je istraživanju među bolesnicima koji su uz SLE imali utvrđen i malignom 21 bio ženskog spola (87,50%), a 3 su bila muškog spola (12,50%). Ovi su rezultati očekivani i u skladu sa znatno većom učestalošću SLE-a u žena. Naime, bolest u 80 – 90% slučajeva zahvaća žene (21). Raspodjela bolesnika prema spolu istovjetna je raspodjeli u španjolskom istraživanju gdje je od 175 bolesnika 158 bilo ženskog spola (90%) te veoma slična istraživanju Sultana i suradnika gdje žene čine 93,5% bolesnika (17, 18).

Bolesnici sa SLE-om i malignom bolesti bili su znatno stariji od bolesnika koji su se liječili samo od SLE-a. U odnosu prema drugima sličnim istraživanjima naši su bolesnici bili stariji u obje skupine. Ova razlika mogla bi biti odraz pojavljivanja bolesti, ali i malignoma u nešto kasnijoj životnoj dobi. S obzirom na to da u španjolskoj studiji nije bilo bolesnika iznad 65 godina, možemo spekulirati i o dužem preživljenju naših bolesnika (17).

Maligni tumori opisani su u gotovo svim organskim sustavima uključujući genitourinarni sustav, dojke, štitnjaču, pluća, probavni sustav, kožu te krvotvorne organe. Najučestalija lokalizacija malignoma bilo je grlo maternice koje je nađeno u 6 bolesnika (25%). Dio bolesnika imao je razvijen karcinom grla maternice, a ostale su bile konizirane zbog intraepitelne neoplazije. U istraživanju španjolske grupe autora karcinom grla maternice bio je najučestaliji u bolesnika koje su od malignoma oboljele prije postavljanja dijagnoze SLE-a, dok je u bolesnika kojima je malignom otkriven nakon SLE-a najčešći bio karcinom dojke (17). Sultan i suradnici također su zabilježili najveći broj karcinoma dojke, no nakon standardiziranja rezultata jedini malignom za koji su dokazali povišen rizik od nastanka bio je ne-Hodgkinov limfom. Njihovi se podatci podudaraju s već spomenutim rezultatima metaanalize Sashe Bernatsky i suradnika (18, 19).

Rezultati našeg istraživanja razlikuju se od podataka Registra za rak u Hrvatskoj za opću populaciju u 2014.

godini. Prema evidenciji Registra, karcinom grla maternice na četvrtom je mjestu zastupljenosti u žena, a najčešći je karcinom dojke (22). Razlog tomu mogao bi biti nacionalni program ranog otkrivanja tumora koji se provodi za karcinom cerviksa u Hrvatskoj, ali i povećana sklonost infekciji humanim papiloma virusom u žena koje boluju od SLE-a (23). Idući prema zastupljenosti malignoma u naših bolesnika jesu karcinomi štitnjače (12,5%), zatim karcinomi pluća (8,33%) i karcinomi kolona (8,33%). Do sada rađena istraživanja najčešće povezuju SLE uz hematološke novotvorine, posebice ne-Hodgkinov tumor. Primjerice, Sasha Bernatsky i suradnici opisuju hematološke novotvorine kao najzastupljenije u bolesnika sa SLE-om [SIR 2,75]. Slični rezultati mogu se vidjeti i u metaanalizi Caa i suradnika za NHL (RR 5,40), kao i u istraživanju Abu-Shakra i suradnika (SIR 5,38) za sve hematološke malignome (19, 20, 24). U našem istraživanju nađena su svega dva hematološka tumora, i to kronična mijeloična leukemija i NHL. Vjerojatno je to posljedica malog broja ispitanika s obzirom na to da ni španjolska studija sa sličnim brojem uključenih bolesnika nije dokazala povezanost između hematoloških novotvorina i SLE-a (17).

Većina naših bolesnika bili su nepušači (54,17%), no zbog malenog broja bolesnika ne može se utvrditi povezanost pušenja s nastankom malignoma u bolesnika sa SLE-om.

Znatan broj bolesnika bio je pozitivan na ANA (79,17%), što je očekivano s obzirom na to da su ANA najzastupljenija protutijela u bolesnika sa SLE-om. S druge strane, polovica bolesnika (50%) nije imala prisutna anti-dsDNA-protutijela. Poznato je da su razine anti-dsDNA-protutijela u serumu bolesnika sa SLE-om promjenjive i često su odraz aktivnosti bolesti te se može spekulirati da su ova protutijela bila negativna zbog pojave malignoma u starijoj dobi. Naime, bolesnici sa SLE-om i malignomima znatno su stariji od bolesnika sa SLE-om, a aktivnost bolesti obično je manja u starijoj životnoj dobi zbog menopauze i posljedičnih hormonskih promjena (25). Protutijela ENA bila su pozitivna u 79,17% bolesnika, od kojih su najučestalija (45,8%) bila anti-Ro-protutijela. Ovi rezultati djelomično se podudaraju s rezultatima španjolske studije u kojoj su protutijela ANA bila pozitivna u 100% bolesnika, a dsDNA u 65% bolesnika. ENA-protutijela bila su rjeđe pozitivna nego u našem istraživanju (22 – 44%). Međutim, kada se gledaju pojedinačna protutijela, učestalost anti-Ro-protutijela u bolesnika sa SLE-om i malignomima u našoj studiji podudara se s rezultatima španjolske studije, dok je učestalost anti-RNP-protutijela i Sm-protutijela nešto manja u našoj studiji (17).

Primjena glukokortikoida i imunosupresiva navodi se kao rizičan čimbenik za obolijevanje od malignih

bolesti u SLE-u (26). No, istraživanje Karin Smedby i suradnika više naglašava utjecaj aktivnosti i težine SLE-a za nastanak malignoma nego primjenu imunosupresivnih lijekova (27). Budući da u našem istraživanju nije nađena statistički značajna razlika između primijenjenih terapijskih postupaka, na temelju ovih rezultata ne mogu se donijeti zaključci o utjecaju terapije na nastanak malignoma.

S obzirom na to da se radi o retrospektivnom istraživanju, nisu se mogli analizirati rizik od obolijevanja od malignoma u odnosu prema općoj populaciji, kao ni rizični čimbenici za nastanak malignoma u bolesnika sa SLE-om. Osim toga, studija je obuhvatila relativno malen broj bolesnika, što je njezin glavni nedostatak.

U zaključku možemo reći da se maligne bolesti javljaju u starijih bolesnika sa SLE-om te da je u našem istraživanju najčešća lokalizacija maligne bolesti bilo grlo maternice iako se u literaturi najčešće spominju ne-Hodgkinovi limfomi. S obzirom na to da se rezultati našeg istraživanja razlikuju od velikih metaanaliza, iako su donekle sukladni manjim studijama koje su provedene na sličnom broju bolesnika, potrebno je provesti daljnja istraživanja u kojima bi se prospektivno pratio nastanak malignoma u bolesnika sa SLE-om.

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

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

## LITERATURA

- D'Cruz DP, Khamashta MA, Hughes GR. Systemic lupus erythematosus. *Lancet*. 2007;369(9561):587–96.
- Bernatsky S, Ramsey-Goldman R, Clarke A. Malignancy and autoimmunity. *Curr Opin Rheumatol*. 2006;18(2):129–34.
- Ruiz-Irastorza G, Ugarte A, Egurbide MV, Garmendia M, Pijoan JI, Martinez-Berriotxo A, Aguirre C. Antimalarials may influence the risk of malignancy in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*. 2007;66(6):815–7.
- Franks AL, Slansky JE. Multiple associations between a broad spectrum of autoimmune diseases, chronic inflammatory diseases and cancer. *Anticancer Res*. 2012;32(4):1119–36.
- Moss KE, Ioannou Y, Sultan SM, Haq I, Isenberg DA. Outcome of a cohort of 300 patients with systemic lupus erythematosus attending a dedicated clinic for over two decades. *Ann Rheum Dis*. 2002;61(5):409–13.
- Ruiz-Irastorza G, Egurbide MV, Pijoan JI, Garmendia M, Villar I, Martinez-Berriotxo A, Erdozain JG, Aguirre C. Effect of antimalarials on thrombosis and survival in patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2006;15(9):577–83.
- Goobie GC, Bernatsky S, Ramsey-Goldman R, Clarke AE. Malignancies in Systemic Lupus Erythematosus: a 2015 Update. *Curr Opin Rheumatol*. 2015;27(5):454–60.
- Chang SH, Park JK, Lee YJ, Yang JA, Lee EY, Song YW, Lee EB. Comparison of cancer incidence among patients with rheumatic disease: a retrospective cohort study. *Arthritis Res Ther*. 2014;16(4):428.
- Alexandrescu DT, Riordan NH, Ichim TE, Kauffman CL, Kabigting F, Dutton CT, Dasanu CA. On the missing link between inflammation and cancer. *Dermatol Online J*. 2011;17:10.
- Sansone P, Bromberg J. Environment, inflammation, and cancer. *Curr Opin Genet Dev*. 2011;21(1):80–5.
- Grivennikov SI, Greten FR, Karin M. Immunity, inflammation, and cancer. *Cell*. 2010;140(6):883–99.
- Olesen AB, Svaerke C, Farkas DK, Sørensen HT. Systemic sclerosis and the risk of cancer: a nationwide population-based cohort study. *Br J Dermatol*. 2010;163(4):800–6.
- Bernatsky S, Ramsey-Goldman R, Clarke A. Exploring the links between systemic lupus erythematosus and cancer. *Rheum Dis Clin North Am*. 2005;31(2):387–402, viii–ix.
- Cibere J, Sibley J, Haga M. Systemic lupus erythematosus and the risk of malignancy. *Lupus*. 2001;10(6):394–400.
- Tan EM, Cohen AS, Fries JF, Masi AT, McShane DJ, Rothfield NF, Schaller JG, Talal N, Winchester RJ. The 1982 Revised Criteria for the Classification of Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1982;25:1271–7.
- Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1997;40(9):1725.
- Hidalgo-Conde A, de Haro Liger M, Abarca-Costalago M, Álvarez Pérez M, Valdivielso-Felices P, González-Santos P i sur. Incidence of cancer in a cohort of Spanish patients with systemic lupus erythematosus. *Reumatol Clin*. 2013;9(6):359–64.
- Sultan S, Ioannou Y, Isenberg DA. Is there an association of malignancy with systemic lupus erythematosus? An analysis of 276 patients under long-term review. *Rheumatology*. 2000;39(10):1147–52.
- Bernatsky S, Boivin JF, Joseph L, Rajan R, Zoma A, Manzi S i sur. An international cohort study of cancer in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2005;52(5):1481–90.
- Cao L, Tong H, Xu G, Meng H, Wang J, Zhao X, Tang Y, Jin J. Systemic lupus erythematosus and malignancy risk: a meta-analysis. *PLoS One*. 2015;10(4):e0122964.
- Danchenko N, Satia JA, Anthony MS. Epidemiology of systemic lupus erythematosus: a comparison of worldwide disease burden. *Lupus*. 2006;15(5):308–18.
- Hrvatski zavod za javno zdravstvo, Registar za rak Republike Hrvatske. Incidencija raka u Hrvatskoj 2014., Bilten 39, Zagreb, 2016.
- Tam LS, Chan AY, Chan PK, Chang AR, Li EK. Increased prevalence of squamous intraepithelial lesions in systemic lupus erythematosus: association with human papillomavirus infection. *Arthritis Rheum*. 2004;50(11):3619–25.
- Abu-Shakra M, Gladman DD, Urowitz MB. Malignancy in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1996;39(6):1050–4.
- Mok CC, Lau CS. Pathogenesis of systemic lupus erythematosus. *J Clin Pathol*. 2003;56(7):481–90.
- Bernatsky S, Joseph L, Boivin JF, Gordon C, Urowitz M, Gladman D i sur. The relationship between cancer and medication exposures in systemic lupus erythematosus: a case-cohort study. *Ann Rheum Dis*. 2008;67(1):74–9.
- Smedby KE, Hjalgrim H, Askling J, Chang ET, Gregersen H, Porwit-MacDonald A i sur. Autoimmune and chronic inflammatory disorders and risk of non-Hodgkin lymphoma by subtype. *J Natl Cancer Inst*. 2006;98(1):51–60.



## IDENTIFICATION OF A CORPSE SUFFERING FROM GOUT: A HISTORICAL CASE OF CHIRAGRA

### IDENTIFIKACIJA POKOJNIKA KOJI JE BOLOVAO OD GIHTA: POVIJESNI PRIKAZ SLUČAJA CHIRAGRE

Dear Editor,

This paper describes a singular discovery of a corpse with obvious signs of chironia. On September 4, 1618, a colossal landslide destroyed the town of Piuro in the Italian valley of Chiavenna (Fig. 1). The landslide debris swept through the houses, killing more than fifteen hundred inhabitants (1). The local press reported the disaster, the hard work of the rescuers, and several cases of corpses identified by lacerations caused by the traumatic event (2). We documented an interesting case of a post-mortem examination carried out by physicians of the time. The corpse was unrecognizable, but the hands, clearly marked by chironia, allowed them to identify the victim as Lorenzo Scandola, a wealthy citizen of Piuro (3): “[...] we found him on the right bank of the river, Lorenzo Scandola who had dined [...]: still had a napkin tied to his waist, his fingers were bandaged and hands suffering from gout [...].” (4). This particular case allows us to present some considerations about this disease that has often been confused with other arthritic conditions in the past.

In the 17<sup>th</sup> century, gout was interpreted within the medical knowledge of the time. The first attestation of gout dates back to Egypt in 2640 BC (5), but a more detailed diagnosis had been described in Hippocrates's aphorisms in the 5<sup>th</sup> century BC. The Greek physician made the association between gout and lifestyle and classified the disease as “arthritis of the rich”. According to the Hippocratic humoral theory, arthropathy was caused by the deposition of drops of acrid humor in organ tissues. The definition of the cause was transformed to indicate the effect, becoming synonymous with the term gout. Medicine in classical antiquity described gout as an irregular flow of humors, both phlegm and bile.

The fluid which deposited in the body had a different nature, perhaps acrid and caustic. Later, the hypotheses regarding the pathogenic origin of gout associated it with a particular gaseous fluid, a kind of miasma, released by humors in all body tissues. During the Middle Ages, the Dominican monk Randolphus of Bocking described gout-podagra as “*gutta quam podagram vel artiticam vocant*”. He thought of gout as an excess



FIGURE 1 The Piuro landslide of 1618 in a representation from the 18<sup>th</sup> century. (Bressan D, *Documentazione storica e disastri naturali* in “Storia della geologia”, 2012).

SLIKA 1. Klizanje tla u mjestu Piuro godine 1618., prikaz iz 18. stoljeća (Bressan D. *Documentazione storica e disastri naturali* in „Storia della geologia”, 2012.).

of one of the humors that caused inflammation of the joints. In medieval times colchicum, a plant extract from the Middle East, was widely used. Despite some criticism, this substance was applied to give relief in the acute phases of the disease during the 19<sup>th</sup> century. Only in the 20<sup>th</sup> century, due to the discovery of antibiotics, colchicum was replaced by modern drug treatments.

The ancient knowledge did not distinguish gout from rheumatism (6). These diseases were confused owing to their common painful symptoms, and were referred to by the generic term arthropathy. For several centuries, the dominant medical doctrine associated joint pain caused by gout to a specific alteration of moods. Gout was considered a “humoral” disease par excellence, linked to the “dripping” of humors in the joints. The first physician who discovered the link between joint pathology and renal pathology was Paracelsus (1493–1541). He moved away from the tradi-

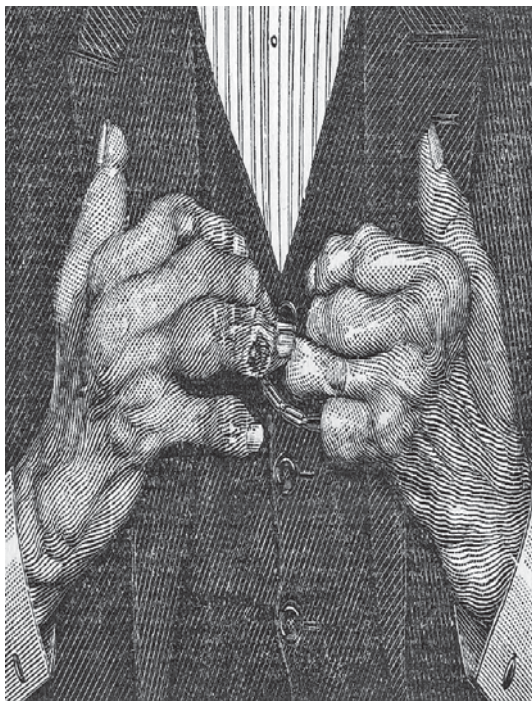


FIGURE 2 Drawing of gouty hands. (Ceconi A, *La gotta*, Minerva Medica Edizioni, 1930).

SLIKA 2. Crtež šaka zahvaćenih gihtom (Ceconi A, *La gotta*, Minerva Medica Edizioni, 1930.).

tional humoral theory and suggested that gout and kidney stones were caused by the tendency of certain individuals to retain acidic substances. In his work *De Tartaro* Paracelsus introduced his “theory of gout”. He reported that this disease was linked to the accumulation of a particular substance called tartar. He considered this substance to be the product of poisons deposited in the joints from specific foods. Later, researchers tried to explain the presence of these substances by associating them with an excessively rich diet, especially meat and wine. In the 17<sup>th</sup> and 18<sup>th</sup> centuries, Thomas Sydenham (1624–1689) and William Cullen (1712–1790) were convinced that the cause of gout must be found in the digestive tract. Different compositions of sweat or urine allowed them to distinguish acid gout from alkaline gout, both caused by a nutritional deficiency. In his *Tractatus de podagra et hydrope* (1683), Sydenham, the most famous English clinician of the time and himself a gout sufferer, presented a complete and accurate clinical description of gout to make it clearly distinguishable from other rheumatic diseases (7). At the same time, George Ernest Stahl (1660–1734) added a few important notes to the masterful and indisputable observations made by Sydenham. He gave importance to the origin of the disease, to the role of a plethoric and massive constitution of the individual, the habit of good food, anger, and strong infected souls, as well as the absence of sweating and perspiration. All modern authors believed in the importance of a healthy

digestive tract and attributed “gastric catarrh”, “abdominal plethora” or “intestinal fermentation” as the common sources of the disease. Moving away from the Hippocratic humoral theories, medicine proposed to interpret gout as an alteration of the lymphatic system, but pathological anatomy did not identify changes in the lymphatic system in those who had died from gout.

During the early 19<sup>th</sup> century Giovanni Maria Scavini (1761–1825) (8) devoted himself to the study of gout. He believed that the fibrous system was the primary site of the disease.

Charles Scudamore (1779–1849) claimed that arthritic disease depended on an overabundance of blood in the portal venous system or on functions and secretions of the liver and digestive system. Consequently, the use of purgatives was often recommended in the treatment. In his *Treatise on the nature and treatment of gout*, the author analyzed many cases of gout and offered one of the first contributions to the study of the changes in a body suffering from gout (9). Only in the second half of the 19<sup>th</sup> century, medicine began to realize that there was an excess of sodium urate in the blood of the gouty and that the deposit of uric acid in joints and in different organ systems was the cause of both gouty attacks and other extra-articular manifestations of the disease. In 1860, Alfred Baring Garrod (10, 11) developed the ingenious “thread test”, by which he demonstrated the presence of high concentrations of uric acid in the blood of the gouty for the first time. The presence of uric acid in the blood was correlated to an alteration of kidney function. Beside his work on gout, Garrod made important contributions to the elucidation of other pathophysiological problems as well.

In addition to the study of historical medical sources, the analysis of ancient human remains, both from archaeological contexts and museum collections (12, 13), testifies the knowledge of gout since ancient times (14).

It has always been common belief that a comfortable and inert lifestyle encouraged the disease, while physical exercise was a good remedy, better than many medicines. This is illustrated in La Fontaine’s fable about the gout and the spider: “[...] The gout initially settled in a farmer’s big toe, sure that no physician would worry about curing a poor man simply to send her (*the gout*) away. But the farmer, “silly and rude”, mistreated her: he led her into the woods to cut firewood, to the fields to plow, stamped his foot on the spade, and did not allow her to rest [...]. Then, agreeing with the spider, which had experienced a similar treatment, the gout changed residence. She went to burrow into the foot of a great lord who made excessive use of fatty foods and alcoholic beverages. The lord did not notice her presence immediately, but due to the pain he began to stay in bed and to spoil her with poultices, oint-

ments, and a thousand kindnesses, so that her life became the most comfortable and the most charming of all" (15).

Marta LICATA<sup>1</sup>, Giuseppe ARMOCIDA<sup>1</sup>,  
Marco BROGGINI<sup>2</sup>, Paola BADINO<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Biotechnology and Life Sciences,  
Insubria University

<sup>2</sup>Hospital Circle Varese and Macchi Foundation,  
Division of Rheumatology

#### Corresponding author:

Paola Badino

paola.badino@yahoo.it

Department of Biotechnology and Life Sciences,  
Insubria University

O. Rossi, 9 21100 Varese

+39 0332 217534

#### REFERENCES

- Scaramellini G, Kahl G, Calappi GP. La frana di Piuro del 1618: storia e immagini di una rovina. Mevio-Sondrio: Associazione italo-svizzera per gli scavi di Piuro; 1988.
- Colombo A. Piuro sepolta. Milano: L'Ariete; 1969.
- Armocida G, Broggin M. Un caso di chiragra nella Valchiavenna del seicento. *Reumat* 2007; 59:75–4.
- Romegialli G. Storia della Valtellina e delle già contee di Bormio e Chiavenna. Sondrio: tip. Giovanni Battista della Cagnoletta; 1834.
- Nuki P, Simkin A. A concise history of gout and hyperuricemia and their treatment. *Arthr Res Ther* 2006; 8. doi: 10.1186/ar1906.
- Licata M, Armocida G, Broggin M, Borgo M. To investigate the degenerative alterations of the spine in Paleopathology. *Acta Reumatol Port* 2017; 42(1):94–5.
- Sydenham T. *Tractatus de podagra et hydrope*. London: Walter Kettibly; 1683.
- Scavini GM. *Sulla gotta e sui gottosi. Cenni patologici*. Torino: Saluzzese; 1816.
- Scudamore C. *Treatise on the nature and treatment of gout*. Philadelphia: William Brown; 1818.
- Garrod AB. Observations on the blood and urine of gout, rheumatism and Bright's disease. *Med Chir Trans* 1854; 37:49–59.
- Garrod AB. *The nature and treatment of gout and rheumatic gout*; London: Walton and Maberly; 1859.
- Licata M, Iorio S, Badino P, Tornali C, Vecchio I. Leopoldo Maggi: Physician, anthropologist and archaeologist. *Acta Med Mediterr* 2016; 32(5):1569–70.
- Monza F, Licata M. I preparati anatomici nei musei. Una particolare categoria di beni culturali. *Med secoli* 2015; 27(2): 615–28.
- Fornaciari G, Giuffra V. The "gout of the Medici": making the modern diagnosis using paleopathology. *Gene* 2013; 528(1):46–50.
- Marson P. La Gotte et l'Araignée" di Jean de La Fontaine (1621–1695), ovvero le metamorfosi di un apologo reumatologico. *Reumat* 2002; 54:372–80.

## POPIS RECENZENATA

za članke u volumenu 64 (2017)

Felina Anić  
Marinko Artuković  
Marko Barešić  
Dubravka Bobek  
Mislav Cerovec  
Vesna Gall  
Frane Grubišić  
Franka Jelavić Kojić  
Tatjana Kehler

Jasminka Milas Ahić  
Dijana Perković  
Tanja Planinšek Ručigaj  
Tomislav Prpić  
Višnja Prus  
Mislav Radić  
Tea Schnurrer-Luke-Vrbanić  
Hana Skala Kavanagh  
Lea Šalamon

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

## STRUČNI SASTANAK HRVATSKOGA REUMATOLOŠKOG DRUŠTVA HRVATSKOGA LIJEČNIČKOG ZBORA

*Karlovac, 6. listopada 2017.*

U Karlovcu se 6. listopada 2017. održao Stručni sastanak Hrvatskoga reumatološkog društva Hrvatskoga liječničkog zbora. Organizatori sastanka bili su Hrvatsko reumatološko društvo, Hrvatski liječnički zbor, Zavod za kliničku imunologiju i reumatologiju, Klinika za unutarnje bolesti Medicinskog fakulteta – Klinički bolnički centar Zagreb, Opća bolnica Karlovac, Hrvatski liječnički zbor – Podružnica Karlovac i Odjel za fizikalnu medicinu i rehabilitaciju Opće bolnice Karlovac. U organizacijskom odboru stručnog sastanka bili su: Branimir Anić, Vladimir Bauer, Hrvoje Cvitanović, Ervin Jančić, Miroslav Mayer, Sonja Milanović i Igor Salopek. Prije početka stručnih predavanja u prostorijama ravnateljstva Opće bolnice Karlovac prim. dr. sc. Ervin Jančić, ravnatelj Opće bolnice Karlovac, primio je predsjednika Hrvatskoga

reumatološkog društva i pročelnika Zavoda za kliničku imunologiju i reumatologiju prof. dr. sc. Branimira Anića. Sastanak je počeo pozdravnim riječima organizatora i domaćina, a nastavio se predavanjem prof. dr. sc. Branimira Anića „Reumatologija u Hrvatskoj – jučer, danas, sutra”. Slijedila su izlaganja liječnika Krešimira Rukavine, dr. med., „Prikaz bolesnice s anki-lozantnim spondilitisom”, zatim „Prikaz bolesnika s polimialgijom reumatikom” Darije Čubelić, dr. med., iz Zavoda za kliničku imunologiju i reumatologiju KBC-a Zagreb. Poslije stanke za osvježenje Vesna Lukačić, dr. med., izlagala je „Povijest Odjela za fizikalnu medicinu i rehabilitaciju Opće bolnice Karlovac”, a Sonja Milanović, dr. med., održala je predavanja „Organizacija rada reumatološke ambulante” i „Prikaz bolesnice s anki-lozantnim spondilitisom i reuma-

toidnim artritisom”. Doc. dr. sc. Miroslav Mayer završio je ovaj niz predavanja prikazom „Organizacija rada polikliničke službe Zavoda za kliničku imunologiju i reumatologiju”. Stručnim predavanjima nazočilo je dvadesetak reumatologa (KBC Zagreb, KB Dubrava, SB za medicinsku rehabilitaciju „Krapinske Toplice”, OB „Ivan Pedišić”, Sisak, SB za medicinsku rehabilitaciju „Thalassotherapie”, Opatija i četrdesetak kolega drugih specijalnosti iz Opće bolnice Karlovac. Svima od srca zahvaljujem što su svojim dolaskom uveličali i uljepšali naš sastanak. Upriličen je obilazak Odjela za fizikalnu medicinu i rehabilitaciju Opće bolnice Karlovac, nakon čega je nastavljeno prigodno druženje s međusobnim konzultacijama u ugodnu ambijentu Aquatike – slatkovodnog akvarija i dvorca „Stari grad Dubovac”.

SONJA MILANOVIĆ

## XVII. MEDITERANSKI REUMATOLOŠKI KONGRES

*Genova, 12. – 14. travnja 2018.*

U Genovi (Italija) održan je od 12. do 14. travnja 2018. XVII. Mediteranski reumatološki kongres. Skup duge tradicije okupio je 426 sudionika iz više zemalja, uglavnom iz područja Sredozemlja, ali i udaljenih zemalja. Predsjednik Kongresa, profesor Maurizio Cutolo, bivši predsjednik EULAR-a, okupio je ugledne predavače, a glavna tema Kongresa bila je učinak prehrane i klime na najčešće reumatske i mišićno-koštane bolesti, uključivo njihovu ranu dijagno-

stiku i napredne terapije. Teme Kongresa uglavnom su prezentirane u sekvencijskom rasporedu iako su za neke postojale i paralelne sekcije. Prof. Simeon Grazio bio je član Znanstvenog odbora i vodio je sekciju Kongresa “Gouty arthritis and dismetabolism”, uz uvodno predavanje. Radovi koje su prezentirali autori iz Hrvatske u obliku poster-skih prezentacija bili su: F. Grubišić, H. Skala Kavanagh, I. Doko, S. Grazio “Global health assessment by rheumatologist and by patient in

psoriatic arthritis, rheumatoid arthritis and osteoarthritis”; M. Barešić, L. Šimetić, D. Herceg, B. Anić “Rituximab for the treatment of rheumatoid arthritis in a patient with comorbidity – chondrosarcoma/osteosarcoma of the cavernous sinus”; D. Čubelić, M. Reihl, M. Mayer, B. Anić “Patients’ satisfaction with health care provided in an outpatient clinic for rheumatology: results of a questionnaire study of specific aspects of care”; I. Doko, A. Dubravić, I. Michieli, B.

Medved Rogina, S. Grazio "New dynamometric parameters in evaluation of hand function in rheumatoid arthritis based on dynamic measurements – a pilot evaluation study"; M. Barešić, R. Jurakić Tončić, B. Marinović, B. Anić "Screening for skin malignancies among patients treated with biologics – pilot study from a single Croatian rheumatology center"; I. Padjen,

M. Erceg, M. Cerovec, M. Mayer, R. Stevanović, B. Anić "Features associated with out-of-hospital death in a group of patients with systemic lupus erythematosus deceased over a 10-year period"; Ž. Kardum, V. Prus, J. Milas-Ahić "Two cases of thrombotic thrombocytopenic purpura in patients with SLE"; M. Radić, D. Perić, D. Perković, D. Marasović Krstulović, K. Borić, D. Mar-

tinović Kaliterna "Nutritional status in systemic sclerosis – a possible additional tool in assessing disease severity and prognosis".

Kongres je bio na visokoj stručno-znanstvenoj razini i izvrsno organiziran. Sljedeći Mediteranski reumatološki kongres najvjerojatnije će biti održan u Grčkoj. Veselimo se ponovnom susretu.

INES DOKO

## REUMATOLOŠKA AKADEMIJA

*Trakošćan, 4. i 5. svibnja 2018.*

U Trakošćanu je 4. i 5. svibnja 2018. održana tradicionalna Reumatološka akademija. Ovaj stručni skup pod pokroviteljstvom Hrvatskoga reumatološkog društva, kao i prije, organizirala je farmaceutska tvrtka Roche, ovaj put u suradnji s tvrtkom Celgene. Uz reumatoidni artritis ove su godine glavna tema bile plućne bolesti, i to ponajprije one povezane s reumatskim bolestima. Nakon otvorenja Kongresa prva su sekcija bile *Intersticijske bolesti pluća* (moderatori: Jadranka Morović-Vergles, Ljiljana Bulat-Kardum, Srđan Novak, Miroslav Samaržija), a predavanja su

bila: Ana Hećimović „Uvod u intersticijsku bolest pluća (IBP)”; Suzana Mladinov „Testovi plućne funkcije u IBP-u”; Ana Gudelj Gračanin „Izazovi u liječenju plućnih manifestacija RA”; Marko Barešić „Prikaz bolesnika”; Jasna Tekavec Trkanjec „Zašto je važno prepoznati silikozu/pneumokoniozu”; Melanie Ivana Čulo „Antisintetaza sindrom”. Slijedio je simpozij tvrtke Celgene (*Otezla u liječenju PsA*), a nakon toga simpozij tvrtke Roche (*Gdje se susreću reumatologija i pulmologija*). U sekciji *Novosti u kliničkoj praksi* (moderatori: Tatjana Kehler, Višnja Prus, Duška Marti-

nović Kaliterna, Miroslav Harjaček) predavanja su bila: Daniela Marasović Krstulović „Novosti u liječenju arteritisa divovskih stanica (GCA)”; Mirna Sentić „Smjernice u liječenju GCA”; Doris Stamenković „Uska veza GCA i polimialgije reumatike”; Mandica Vidović „Izazovi u liječenju pJIA” i Marijan Frković „Primjena biološke terapije u djece”. Skup je završio još jednim simpozijem tvrtke Roche (*Usporedba učinkovitosti bioloških lijekova u RA*). Veselimo se susretu na sljedećoj Reumatološkoj akademiji.

SIMEON GRAZIO

## SPA DAN

*Zagreb, 12. svibnja 2018.*

U Zagrebu je pod pokroviteljstvom Hrvatskoga reumatološkog društva i u organizaciji tvrtke Novartis 12. svibnja 2018. održan drugi Spondiloartritisni (SpA) dan. Na skupu su bile obrađene dvije grupe tema: ankilozantni spondilitis (AS) i psorijatični artritis (PsA). U temi AS-a (moderatori: Simeon Grazio, Jadranka Morović-Vergles, Višnja Prus) u paru su prikazani bolesnici uz stručno objašnjenje razloga njihove dijagnostike i liječenja, a parovi iz pojedinih ustanova bili su: Simeon Grazio

i Frane Grubišić (KBC Sestre milosrdnice), Joško Mitrović i Ana Gudelj Gračanin (KB Dubrava), Jasminka Milas-Ahić i Ana Marija Lukinac (KBC Osijek) te Mislav Čavka i Mislav Cerovec (KBC Zagreb). Uslijedilo je predavanje prof. Marije Kaštelan o sekukinumabu u psorijazi te debata o ranom liječenju SpA biološkom terapijom (Miroslav Mayer – KBC Zagreb i Mislav Radić – KBC Split). Dio posvećen prikazu bolesnika i stručnim objašnjenjima u PsA (moderatori: Tatjana Kehler, Porin Perić, Dijana

Perković i Mirna Sentić) u parovima su održali: Porin Perić i Iva Žagar (KBC Zagreb), Marko Barešić i Ljiljana Smiljanić Tomičević (KBC Zagreb), Daniela Marasović Krstulović i Daniela Šošo (KBC Split) te Tea Schnurrer-Luke-Vrbanić i Tatjana Zekić (KBC Rijeka). Nakon izlaganja uslijedila je bogata rasprava koju je vodio prof. Branimir Anić. Drugi godišnji SpA dan opravdao je očekivanja i nadamo se da će postati tradicija u stručnom usavršavanju reumatologa.

SIMEON GRAZIO

## SVJETSKI DAN KRALJEŠNICE

Desetljeće kostiju i zglobova - Savez za mišićnokožstano zdravlje

# SAKROILIJAKALNI ZGLOBOVI

### POKROVITELJ:

Razred za medicinske znanosti  
Hrvatske akademije znanosti i umjetnosti

### Organizatori:

HRVATSKO VERTEBROLOŠKO DRUŠTVO HLZ-a  
u suradnji s Klinikom za reumatologiju,  
fizikalnu medicinu i rehabilitaciju i s  
Klinikom za neurokirurgiju KBC Sestre milosrdnice, Zagreb

### Voditelji simpozija:

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

utorak, 16. listopada 2018.  
s početkom u 09:00 h

Knjižnica Hrvatske akademije znanosti i umjetnosti  
Strossmayerov trg 14, Zagreb



### Poštovani,

čast nam je i zadovoljstvo pozvati Vas na simpozij povodom obilježavanja Svjetskog dana kralješnice

### SAKROILIJAKALNI ZGLOBOVI

koji pod pokroviteljstvom Hrvatske akademije znanosti i umjetnosti (Razred za medicinske znanosti) organizira Hrvatsko vertebralno društvo HLZ-a, u suradnji s Klinikom za reumatologiju, fizikalnu medicinu i rehabilitaciju i s Klinikom za neurokirurgiju KBC Sestre milosrdnice.

Bolesti i stanja u području sakroilijakalnih zglobova su značajni, ali u kliničkoj praksi često zanemareni uzrok križobolje. Bolovi s izvorištem u sakroilijakalnim zglobovima obično se zamijene s onima iz slabinske kralješnice ili kuka. Naime, sakroilijakalni zglobovi imaju specifična obilježja, što uzrokuje poteškoću u dijagnosticiranju i liječenju promjena lokaliziranih u njihovom području. Uzroci bolova iz sakroilijakalnih zglobova najčešće su posljedica upalnih i degenerativnih promjena, a posebno su karakteristične te dijagnostički i terapijski izazovne disfunkcijske promjene, dok u diferencijalnoj dijagnozi u obzir dolaze i npr. neravnoteža mišića, trauma, infekcije ili hormonalne promjene.

Stoga, na 15. godišnjem simpoziju, koji organiziramo povodom obilježavanja Svjetskog dana kralješnice, obradit ćemo temu sakroilijakalnih zglobova, od topografske i funkcionalne anatomije, epidemiologije i etiopatogeneze, kliničke slike, s posebnim osvrtom na fizikalni pregled i slikovne metode, do mogućnosti konzervativnog i invazivnog/kirurškog liječenja. Vjerujemo da ćemo predstavljanjem novih spoznaja, te razmjenom iskustava i kroz zanimljivu raspravu riješiti neke nepoznanice i još bolje skrbiti za bolesnike s ovim ne tako rijetkim, ali važnim uzrokom križobolje.

Simpozij će se održati u utorak, 16. listopada 2018., u Knjižnici Hrvatske akademije znanosti i umjetnosti, Strossmayerov trg 14, u Zagrebu, s početkom u 9.00 h.

Vjerujemo da ćete svojom nazočnošću pridonijeti kvaliteti simpozija.

Radujemo se Vašem dolasku!

Prvi dopredsjednik  
Hrvatskog vertebralnog društva  
Prof. dr. sc. **Boris Božić**

Predsjednik  
Hrvatskog vertebralnog društva  
Prof. dr. sc. **Simeon Grazio**

Sudjelovanje na simpoziju vrednovat će se temeljem Pravilnika o trajnom usavršavanju Hrvatske liječničke komore.

- 08:30-09:00** Registracija
- 09:00-09:30** Pozdravna riječ  
akademik **Zvonko Kusić** – predsjednik HAZU,  
akademik **Marko Pećina** – tajnika Razreda za medicinske znanosti HAZU,  
prof. dr. sc. **Željko Krznarić** – predsjednik Hrvatskog liječničkog zbora,  
prof. dr. sc. **Mario Zovak** – ravnatelj KBC Sestre milosrdnice
- 09:30-09:50** Funkcionalna i topografska anatomija sakroilijakalnih zglobova  
prof. dr. sc. **Lovorka Grgurević**, dr. med.
- 09:50-10:10** Epidemiologija i etiopatogeneza boli s izvorištem u sakroilijakalnim zglobovima  
prim. dr. sc. **Frane Grubišić**, dr. med., **Hana Skala Kavangh**, dr. med.
- 10:10-10:30** Klinička slika u bolestima i stanjima koja zahvaćaju sakroilijakalne zglobove  
prof. dr. sc. **Tea Schnurrer Luke Vrbanić**, dr. med.
- 10:30-10:50** Radiološka dijagnostika bolesti i stanja u području sakroilijakalnih zglobova  
**Rudolf Vukojević**, dr. med., doc. dr. sc. **Dijana Zadravec**, dr. med.
- 10:50-11:20** STANKA
- 11:20-11:40** Sustavno farmakološko liječenje bolesti i stanja koja zahvaćaju sakroilijakalne zglobove  
prof. dr. sc. **Simeon Grazio**, dr. med., **Ines Doko**, dr. med.
- 11:40-12:00** Fizikalno-terapijske metode u liječenju bolesti i stanja koje zahvaćaju sakroilijakalne zglobove  
prim. **Tatjana Nikolić**, dr. med., **Dubravka Sajković**, dr. med.
- 12:00-12:20** Manualna medicina u liječenju bolesnika s bolnim stanjima s izvorištem u sakroilijakalnim zglobovima  
prim. mr. sc. **Dunja Barak Smešny**, dr. med.
- 12:20-12:40** Minimalno-invazivno liječenje bolesti i stanja koja zahvaćaju sakroilijakalne zglobove  
doc. dr. sc. **Karlo Houra**, dr. med., mr. sc. **Dražen Kvesić**, dr. med.
- 12:40-13:00** Kirurško liječenje bolesti i stanja koja zahvaćaju sakroilijakalne zglobove  
dr. sc. **Darko Perović**, dr. med., prof. dr. sc. **Boris Božić**, dr. med.,  
dr. sc. **Vide Bilić**, dr. med.
- 13:00-14:00** USKLAĐENA RASPRAVA  
Moderatori: prof. dr. sc. **Simeon Grazio**, dr. med.,  
prof. dr. sc. **Boris Božić**, dr. med.  
ZAJEDNIČKO DRUŽENJE

Molimo potvrdite svoje sudjelovanje na internet stranici simpozija:  
[www.hvdsimp-2018.com](http://www.hvdsimp-2018.com)

### ORGANIZATORI



HRVATSKI LIJEČNIČKI ZBOR - CROATIAN MEDICAL ASSOCIATION  
HRVATSKO VERTEBROLOŠKO DRUŠTVO  
Croatian Society of Vertebralogy  
Hrvatska, 10000 Zagreb, Šubičeva 9  
Utemeljeno/Established 1979.

U suradnji s Klinikom za reumatologiju, fizikalnu medicinu i rehabilitaciju i  
s Klinikom za neurokirurgiju KBC Sestre milosrdnice, Zagreb.



**penta** *Creating value*

TEHNIČKI ORGANIZATOR  
Penta d.o.o.  
A: I. Kršnjavoga 25, 10000 Zagreb  
OIB: 31375495391  
ID: HR-AB-01-080183668  
Kontakt: Veronika Jurić  
T: +385 1 4628 601  
E: veronika.juric@penta-zagreb.hr

**Medix** Specializirani medicinski društveni

08. 12. 2018. ZAGREB, CROATIA, HOTEL WESTIN

# HRD 20. Kongres Hrvatskog reumatološkog društva

hrd-kongres.org

## Poštovane kolegice i kolege, dragi prijatelji!

Osobita mi je čast i zadovoljstvo pozvati vas na jubilarni, 20. kongres Hrvatskoga reumatološkog društva Hrvatskoga liječničkog zbora, koji će se održati 8. prosinca 2018., u hotelu Westin, u Zagrebu.

Ovogodišnji Kongres održava se u nastavku na Srednjoeuropski reumatološki kongres CECR 2018. CECR svake 2 godine okuplja reumatološka društva sedam zemalja (Poljska, Češka, Slovačka, Austrija, Mađarska, Slovenija, Hrvatska). Ove je godine domaćin naše stručno društvo, što je za nas velika čast. Stoga je kongres Hrvatskoga reumatološkog društva vremenski skraćen u odnosu prema uobičajenom. Nastojali smo održati sličnu osnovnu strukturu koju smo imali i prethodnih godina, uključivo memorijalno predavanje u spomen Drage Čopa, glavnu temu s plenarnim predavanjima te postersku sekciju. Kao i prijašnjih godina uz kongres se održavaju već tradicionalni tečaj medicinskih sestara/tehničara (s fizioterapeutima) te sastanak udruga bolesnika.

Glavna tema ovogodišnjeg Kongresa odnosi se na kirurške zahvate u reumatskim bolestima. S obzirom na obilježja reumatskih bolesti, naši bolesnici imaju potrebu i za kirurškim liječenjem, a suradnja s kolegama kirurških struka (ortopedi, traumatolozi, oftalmolozi, stomatolozi i dr.) važna je radi optimalne skrbi za te bolesnike. Prije samog kongresa ponovo će biti održana međunarodna radionica o pisanju, uređivanju i objavljivanju radova (voditelji: Simeon Grazio i Armen Yuri Gasparyan), koja je prošle godine bila vrlo dobro posjećena i koja će zasigurno biti korisna, ponajprije mlađim kolegama.

I ove će godine radovi *in extenso* i sažetci s kongresa biti objavljeni u časopisu Reumatizam.

Uvjeren sam da će 20. godišnji kongres Hrvatskoga reumatološkog društva biti prigoda za unaprjeđenje struke radi stjecanja novih znanja i razmjene iskustava, a sve na korist i dobrobit naših bolesnika.

Dodatne informacije o kongresu možete dobiti na web-stranici <http://hrd-kongres.org>

U ime Upravnog odbora Hrvatskoga reumatološkog društva te Znanstvenog i Organizacijskog odbora još jedanput vas pozivam na ovogodišnji Kongres i veselim se druženju u provjereno ugodnu okruženju.

Predsjednik Kongresa i predsjednik Hrvatskoga reumatološkog društva  
prof. dr. sc. Branimir Anić

06-08. 12. 2018. ZAGREB, CROATIA, HOTEL WESTIN

# CECR Central European Congress of Rheumatology 2018

cecr2018.hr

## Dear rheumatologists, dear colleagues and friends,

as you all already may know **Central European Congress of Rheumatology (CECR)** is traditional meeting of rheumatologists and it is organized every other year by seven central European countries (Austria, Czech Republic, Hungary, Poland, Slovakia, Slovenia and Croatia). Since its introduction CECR became perfect place for exchange of scientific and clinical information. At the end of this year CECR 2018 will be organized in Croatia in Zagreb between **6th and 8th of December**.

This meeting is great opportunity to present your results and to share your experience. It is also a great opportunity to meet your colleagues and friends, renew old and make new friendships, start new collaborations and plan new projects.

Scientific and organizing committees of CECR 2018 are planning to continue with good practice that each organizing country choose scientific/clinical topic and organize one session. The scientific programme of CECR usually covers a wide range of topics on basic, translational and clinical science. There will be a separate session for young rheumatologists and poster session. Organizing committee is also planning after-congress workshop on scientific writing.

Beginning of December, Advent time, is the perfect time to visit **Zagreb**, beautiful small central European town. Do not hesitate to register and come to Zagreb and join us. It will be our great pleasure in welcoming all participants.

Welcome to CECR 2018, welcome to Zagreb

Sincerely,  
Branimir Anić, MD, PhD  
President of Croatian Society for Rheumatology



Web-page with basic information and preliminary programme is available (<https://CECR2018.hr>).

# UPUTE AUTORIMA

## O ČASOPISU

„Reumatizam” je službeni recenzirani časopis Hrvatskoga reumatološkog društva Hrvatskoga liječničkog zbora. Izlazi dva puta na godinu. Objavljuje uvođne, 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 obrazovanom 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](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 recenzenata, a preslik njihova mišljenja dostavlja se anonimno autoru. Autor treba uzeti u obzir mišljenja recenzenata 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](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 recenzenata koji su eksperti u području. Glavni urednik odgovoran je za odluku koji će od primljenih rukopisa biti objavljen na temelju provjere valjanosti danog rada, njegove važnosti za istraživače i čitaoce, komentara recenzenata kao što su pravni zahtjevi koji su trenutačno na snazi, a vezano uz klevetu, povredu autorskog prava i plagijate. Glavni se urednik može savjetovati s drugim urednicima ili recenzentima pri donošenju odluke.

### *Uključenost i suradnja u istraživanju*

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

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

## Obveze recenzenata

### *Doprinos uredničkoj odluci*

Ravnopravna recenzija pomaže urednicima pri donošenju uredničkih odluka i preko uredničkih komunikacija s autorima može pomoći autorima u 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 u 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.hljz.hr](http://reumatizam.hljz.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.hljz.hr](http://www.reumatizam.hljz.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](http://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](http://www.reumatizam.hlz.hr)