

REUMATIZAM

Volumen 68

Suppl 1

Godina 2021.



HOTEL LONE, ROVINJ
HIBRIDNI KONGRES
14.-17.10.2021.



23. GODIŠNJI KONGRES
HRVATSKOGA
REUMATOLOŠKOG
DRUŠTVA
S MEĐUNARODNIM
SUDJELOVANJEM

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



IZDAVAČ

Hrvatsko reumatološko društvo HLZ-a, Zagreb

GLAVNI UREDNIK

Simeon Grazio

glavni-urednik-reumatizam@reumatologija.org

UREDICA

Nadica Laktašić-Žerjavić

urednik-reumatizam@reumatologija.org

TAJNICA REDAKCIJE

Hana Skala-Kavanagh

tajnik-reumatizam@reumatologija.org

SAVJETNIK ZA ZNANOST

Armen Yuri Gasparyan

UREDNIK ZA IZOBRAZBU I DRUŠTVENE MEDIJE

Olena Zimba

GLAVNI UREDNICI

Drago Čop (1954.–1963.)

Theodor Dürriegl (1963.–1990.)

Ivo Jajić (1991.–1998.)

Goran Ivanišević (1999.–2013.)

Simeon Grazio (2014.–)

ADRESA UREDNIŠTVA

REUMATIZAM

Klinika za reumatologiju,
fizikalnu medicinu i rehabilitaciju,
KBC Sestre milosrdnice,
Vinogradska 29,
10000 Zagreb, Hrvatska

LEKTOR ZA HRVATSKI JEZIK

Silvija Brkić Midžić

LEKTOR ZA ENGLISKI JEZIK

Aleksandra Žmegač Horvat

PRIJEVOD

Aleksandra Mišak

RJEŠENJE NASLOVNE STRANICE

Zvonimir Barišić

GRAFIČKI DIZAJN I SLOG

Gređice, Zagreb

TISAK

Printera, Sveta Nedelja

NAKLADA

400

TISKANJE DOVRŠENO

Listopad 2021.

REUMATIZAM

Časopis Hrvatskoga reumatološkog društva HLZ-a

UREDNIČKI ODBOR

Jasminka Ahić-Milas

Branimir Anić

Xenofon Baraliakos (Njemačka)

Laszlo Czirjak (Mađarska)

Nada Čikeš

Marija Glasnović

Frane Grubišić

Iztok Holc (Slovenija)

Marija Jelušić

Tatjana Kehler

Ivan Malčić

Danijela Marasović-Krstulović

Marco Matucci Cerinic (Italija)

Miroslav Mayer

Mevludin Mekić (Bosna i Hercegovina)

Joško Mitrović

Dušanka Martinović-Kaliterna

Jadranka Morović-Vergles

Srđan Novak

Porin Perić

Dijana Perković

Denis Poddubnyy (Njemačka)

Višnja Prus

Mislav Radić

Tea Schnurrer-Luke-Vrbanić

Zoltán Szekanecz (Mađarska)

Ladislav Šenolt (Češka)

Tonko Vlák

UREDNIČKI SAVJET

Đurđica Babić-Naglić

Božidar Ćurković

Theodor Dürriegl

Zoja Gnjiđić

Andrija Kaštelan

Ladislav Krapac

Želimir Maštrović

Zmago Turk (Slovenija)

Reumatizam, službeno glasilo Hrvatskoga reumatološkog društva Hrvatskoga liječničkog zbora, je recenzirani časopis, koji redovito izlazi dva puta godišnje.

Reumatizam objavljuje uvodnike, znanstvene radove, stručne radove, kratka priopćenja, pregledne radove, prethodna izvješća i prikaze bolesnika. Časopis obavještava reumatologe o novostima u kliničkom i nekliničkom djelokrugu rada.

Reumatizam povremeno, kao suplement, objavljuje sažetke i/ili cjelovite radove s kongresa i simpozija. Časopis čitatelju daje bitne obavijesti u svezi evaluacije dijagnostičkih i terapijskih postupaka, odnosno pružanja sveobuhvatne skrbi osobama s reumatskim bolestima i stanjima.

Radovi se objavljuju na engleskom i hrvatskom jeziku uz uvjet da već nisu u istom obliku objavljeni drugdje.



Besplatan pristup internet izdanju časopisa

<http://www.reumatologija.org/Casopis.aspx>

<http://reumatizam.hlz.hr/>

<https://hrcak.srce.hr/reumatizam>



Autorska prava: Objava: Hrvatski liječnički zbor.

Svi su članci slobodno dostupni pod uvjetima Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivates 4.0 međunarodna licenca. Ova licenca dopušta drugima da preuzimaju radove i podijele ih s drugima sve dok vam priznaju, ali ih ne mogu ni na koji način promijeniti ili komercijalno koristiti. <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/legalcode>



PUBLISHER

Hrvatsko reumatološko društvo HLZ-a, Zagreb

EDITOR-IN-CHIEF

Simeon Grazio

glavni-urednik-reumatizam@reumatologija.org

EDITOR

Nadica Laktašić-Žerjavić

urednik-reumatizam@reumatologija.org

SECRETARY

Hana Skala-Kavanagh

tajnik-reumatizam@reumatologija.org

SCIENTIFIC CONSULTANT

Armen Yuri Gasparyan

EDUCATIONAL

AND SOCIAL MEDIA EDITOR

Olena Zimba

EDITORS-IN-CHIEF

Drago Čop (1954.–1963.)

Theodor Dürriegl (1963.–1990.)

Ivo Jajić (1991.–1998.)

Goran Ivanišević (1999.–2013.)

Simeon Grazio (2014.–)

EDITORIAL ADDRESS

REUMATIZAM

Department of Rheumatology,
Physical and Rehabilitation
Medicine, University Clinical Centre
Sestre milosrdnice, Vinogradska 29,
10000 Zagreb, Croatia

CROATIAN LANGUAGE EDITING

Silvija Brkić Midžić

ENGLISH LANGUAGE EDITING

Aleksandra Žmegač Horvat

TRANSLATION

Aleksandra Mišak

FRONT PAGE DESIGN

Zvonimir Barišić

GRAPHIC DESIGN AND TYPESETTING

Gredice, Zagreb

PRINTING

Printera, Sveta Nedelja

CIRCULATION

400

PRINTED FINISHED

October 2021

REUMATIZAM

Journal of the Croatian Rheumatology Society of the CMA

EDITORIAL BOARD

Jasminka Ahić-Milas

Branimir Anić

Xenofon Baraliakos (Germany)

Laszlo Czirjak (Hungary)

Nada Čikeš

Marija Glasnović

Frane Grubišić

Iztok Holc (Slovenia)

Marija Jelušić

Tatjana Kehler

Ivan Malčić

Danijela Marasović-Krstulović

Marco Matucci Cerinic (Italy)

Miroslav Mayer

Mevludin Mekić (Bosnia & Hercegovina)

Joško Mitrović

Dušanka Martinović-Kaliterna

Jadranka Morović-Vergles

Srđan Novak

Porin Perić

Dijana Perković

Denis Poddubnyy (Germany)

Višnja Prus

Mislav Radić

Tea Schnurrer-Luke-Vrbanić

Zoltán Szekanecz (Hungary)

Ladislav Šenolt (Czech Republic)

Tonko Vlák

EDITORIAL COUNCIL

Đurđica Babić-Naglić

Božidar Ćurković

Theodor Dürriegl

Zoja Gnjiđić

Andrija Kaštelan

Ladislav Krapac

Želimir Maštrović

Zmago Turk (Slovenia)

Reumatizam (Rheumatism) is the official peer-reviewed journal of the Croatian Society for Rheumatology of the Croatian Medical Association. The journal is published twice a year.

Reumatizam publishes editorials, scientific papers, professional papers, brief communications (reports), reviews, preliminary reports and case reports. It informs professionals in the field of rheumatology on developments that affect clinical and nonclinical aspect of their practices.

Periodically, supplements with abstracts or full-texts presented at the congresses or symposia are published. The journal brings relevant information on the evaluation of diagnostic and therapeutic procedures, as well as on comprehensive care for individuals with rheumatic diseases.

Papers are published in English and Croatian, provided they are not already published elsewhere.



Free On-line Access to Internet Edition

<http://www.reumatologija.org/engCasopis.aspx>

<http://reumatizam.hlz.hr/>

<https://hrcak.srce.hr/reumatizam>



Author's. Published by: Croatian Medical Association.

All articles are freely available under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivates 4.0 International Licence. This license allows others to download works and share them with others as long as they credit you, but they can't change them in any way or use them commercially. <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/legalcode>

23. godišnji kongres Hrvatskoga reumatološkog društva s međunarodnim sudjelovanjem

23th Annual Congress of the Croatian Society for Rheumatology with International Participation

Pozdravna riječ predsjednika / Welcome of the president	VII
--	------------

Program / Programme

23. godišnji kongres Hrvatskoga reumatološkog društva s međunarodnim sudjelovanjem 23 th Annual Congress of the Croatian Society for Rheumatology with International Participation	IX
--	-----------

Predavanja u spomen Dragi Čopu / Drago Čop memorial lecture

Klasifikacijski kriteriji za sistemski eritemski lupus Classification criteria for systemic lupus erythematosus	1
--	----------

Sažeci / Abstracts

Sjögrenov sindrom – Pozvana predavanja Sjögren's syndrome – Invited lectures	15
Pozvana predavanja – Usmena priopćenja Invited speakers – Oral communications	21
Sjögrenov sindrom – Usmena priopćenja Sjögren's syndrome – Oral communications	25
Mlada reumatologija – Usmena priopćenja Young rheumatology – Oral communications	29
Slobodne teme – Usmena priopćenja Free topics – Oral communications	37
Poster Posters	49
Udruge bolesnika – Usmena priopćenja Patients' societies – Oral communications	67
Medicinske sestre/tehničari i fizioterapeuti – Usmena priopćenja Allied health professionals – Oral communications	71

Kazalo autora / Author's index	76
---------------------------------------	-----------

Instructions for authors	83
Upute autorima	83

23. Kongres Hrvatskoga reumatološkog društva održat će se u skladu s mjerama zaštite te sukladno preporukama Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo. Za vrijeme kongresa sudionici su dužni pridržavati se svih općih protuepidemijskih mjera i preporuka.

Svi sudionici Kongresa dužni su imati EU digitalnu COVID potvrdu. U slučaju da nemate EU digitalnu COVID potvrdu na osnovi cijepljenja ili preboljenja dužni ste testirati se u vlastitom aranžmanu te temeljem negativnog testa ishoditi istu.

ORGANIZATOR

Hrvatsko reumatološko društvo

Predsjednik Kongresa

prof. dr. sc. Branimir Anić, dr. med.

Organizacijski i znanstveni odbor kongresa

prof. dr. sc. Simeon Grazio, dr. med.

prof. dr. sc. Nadica Laktašić Žerjavić, dr. med.

Nikolina Ljubičić Marković, dr. med.

doc. dr. sc. Daniela Marasović Krstulović, dr. med.

doc. dr. sc. Miroslav Mayer, dr. med.

prof. dr. sc. Jasminka Milas Ahić, dr. med.

doc. dr. sc. Joško Mitrović, dr. med.

prof. dr. sc. Srđan Novak, dr. med.

Urednici zbornika sažetaka kongresa

prof. dr. sc. Branimir Anić, dr. med.

prof. dr. sc. Simeon Grazio, dr. med.

Tehnički organizator

Globtour Event d.o.o.

Adresa: Trg Nikole Šubića Zrinskog 1, Zagreb

E-mail: mice@globtour.hr, ana.skolan@globtour.hr

T. +385 1 488 11 00

IZLAGAČI

ABBVIE

AMGEN

BERLIN-CHEMIE MENARINI HRVATSKA

BOEHRINGER INGELHEIM

ELI LILLY

MAKPHARM

MEDIS

MSD

NOVARTIS

OKTAL PHARMA

PFIZER

SANDOZ

REGISTRACIJSKI DESK

Svi sudionici se po dolasku moraju registrirati i preuzeti materijale te cijelo vrijeme trajanja kongresa nositi akreditaciju.

Radno vrijeme registracijskog deska:

14. 10., Četvrtak, 16:00 – 19:00 h

15. 10., Petak, 07:30 – 19:00 h

16. 10., Subota, 08:00 – 18:00 h

AKREDITACIJE

Akreditacija s imenom sudionika bit će izdana prilikom registracije. Molimo sudionike da nose akreditaciju tijekom cijelog kongresa. Akreditacija omogućuje ulazak na znanstvena predavanja i društvena događanja.

PAUZE ZA KAVU

Pauze za kavu bit će poslužene u prostoru sponzorske izložbe

RUČAK

15. 10. ručak će biti poslužen u restoranu hotela

16. 10. ručak će biti poslužen u restoranu hotela

KOKTEL DOBRODOŠLICE

14. 10. će se održati u prostoru sponzorske izložbe s početkom u 20:15 h

VEČERA

15. 10. večera će biti poslužena u restoranu hotela

16. 10. večera će biti poslužena u restoranu hotela



HOTEL LONE, ROVINJ
HIBRIDNI KONGRES
14.-17.10.2021.



23. **GODIŠNJI KONGRES**
HRVATSKOGA
REUMATOLOŠKOG
DRUŠTVA
S MEĐUNARODNIM
SUDJELOVANJEM

Poštovane kolegice i kolege, dragi prijatelji,

čast mi je i zadovoljstvo pozdraviti vas na 23. godišnjem kongresu Hrvatskoga reumatološkog društva HLZ-a s međunarodnim sudjelovanjem, od 14. do 17. listopada 2021. Zbog još uvijek nesigurnih i nepredvidljivih okolnosti u kojima se nalazimo zbog pandemije COVID-19 kongres se održava hibridno, dijelom u izravnom kontaktu na mjestu događaja, u hotelu Lone u Rovinju, dok će istodobno biti moguće online sudjelovanje svih zainteresiranih kolega.

Kao što je bilo uobičajeno u „starim normalnim“ vremenima, program ovogodišnjeg kongresa uključuje znanstvena i stručna edukacijska predavanja te će biti prikazani radovi članova Društva i naših gostiju. Nadam se da će glavna tema Kongresa, Sjögrenov sindrom, biti dovoljno zanimljiva kako za nas reumatologe, tako i za naše kolege iz drugih struka, uključivo liječnike obiteljske medicine. Uvjeren sam da će pozvani predavači, ugledni stručnjaci iz Hrvatske i iz inozemstva, kao i svake godine ispuniti naša očekivanja, a teme njihovih predavanja vezane su za još uvijek aktualnu pandemiju COVID-19. To je i tema više radova na ovom kongresu. Mladi reumatolozi će u okviru sekcije koju organiziraju omogućiti mlađim kolegama, napose specijalizantima, da pokažu vlastite rezultate i dostignuća u dijagnostici i terapiji, ali i izvornim istraživanjima, te da u tom smislu stječu iskustvo prikazivanja rezultata svog rada. Kongres će kao i uvijek biti izvrsna prigoda za prenošenje iskustava i stjecanje novih znanja. Predavanja u organizaciji sponzora i partnera Kongresa osvježit će i nadopuniti znanja o suvremenim terapijskim opcijama za bolesnike s reumatskim bolestima.

Optimalna primjena stručnih i znanstvenih spoznaja nezamisliva je bez timskog rada koji uključuje različite vrste zdravstvenih profesionalaca – u prvom redu reumatoloških medicinskih sestara i fizioterapeuta, ali i bolesnika putem njihovih udruga. Upravo stoga nastavlja se dobra praksa zajedničkih sastanaka (i druženja) tijekom kojih će svi biti uključeni u rad Kongresa. I dalje nastojimo promicati profesionalnost i visoku stručnu razinu te održati dobar kolegijalni i partnerski odnos između svih sudionika u procesu zbrinjavanja bolesnika. Godišnji kongresi našeg Društva za to su izvrsna prilika.

U ime članova Upravnog odbora Hrvatskoga reumatološkog društva i Organizacijskog odbora 23. godišnjeg kongresa Hrvatskoga reumatološkog društva želim vam dobrodošlicu, a osobito se veselim našem druženju uživo.

U ime organizacijskog odbora Kongresa i Upravnog odbora HRD-a

*prof. dr. sc. Branimir Anić
predsjednik Kongresa i predsjednik HRD-a*

23. KONGRES HRVATSKOGA REUMATOLOŠKOG DRUŠTVA s međunarodnim sudjelovanjem Zagreb (hibridni kongres), 14.–17. 10. 2021.

Četvrtak, 14. listopada 2021.

- 17.30 – 18.00 *Satelitski simpozij – Boehringer Ingelheim*
- 18.00 – 18.45 *Satelitski simpozij – Pfizer*
- 19.00 – 19.30 **Svečano otvaranje kongresa**
- 19.30 – 20.15 **Počasno predavanje u spomen Drage Čopa**
Višnja Prus (KBC Osijek): *Klasifikacijski kriteriji za sistemski eritemski lupus*
- 20.15 – 21.30 Domjenak dobrodošlice

Petak, 15. listopada 2021.

- 08.00 – 08.30 *Satelitski simpozij – Berlin-Chemie Menarini*
- 08.30 – 12.30 **Sjögrenov sindrom – pozvana predavanja**
Moderatori: Srđan Novak, Miroslav Mayer
- 08.35 – 08.55 Ljiljana Smiljanić Tomičević (KBC Zagreb): *Dijagnoza Sjögrenovog sindroma i klasifikacijski kriteriji*
- 08.55 – 09.15 Jasminka Milas-Ahić (KBC Osijek): *Patofiziologija Sjögrenovog sindroma*
- 09.15 – 09.35 Jasenka Markeljević (KBC Sestre milosrdnice): *Multidisciplinarni pristup u evaluaciji neurohumoralne regulacije autoimunosti i aterogeneze u primarnom Sjögrenovom sindromu*
- 09.35 – 09.55 Igor Petriček (KBC Zagreb): *Sjögrenov sindrom: oftalmološke manifestacije i njihovo liječenje*
- 09.55 – 10.15 Ivan Alajbeg (KBC Zagreb): *Oralna medicina i salivarni aspekti autoimunskih bolesti*
- 10.15 – 10.35 Katarina Borić, Dijana Perković (KBC Split): *Sistemske manifestacije Sjögrenovog sindroma*
- 10.35 – 10.55 Joško Mitrović (KB Dubrava): *Liječenje sistemskih manifestacija Sjögrenovog sindroma*
- 10.55 – 11.30 **Stanka za osvježenje**
Sjögrenov sindrom – usmena priopćenja
- 11.30 – 11.40 Daniela Marasović Krstulović, Ivana Irma Lerotić, Dijana Perković, Dušanka Martinović Kaliterna: *Razlike među spolovima u kliničkim manifestacijama oboljelih od Sjögrenove bolesti liječenih u KBC-u Split u razdoblju od 2010. do 2020. godine.*
- 11.40 – 11.50 Marija Miletić, Jasenka Markeljević, Ana Glavina, Ivan Sabol, Vinka Vukosav, Anastasija Barić, Fanika Mrsić, Marinka Mravak-Stipetić: *Korelacija kliničkih i patohistoloških nalaza u bolesnika sa suspektim primarnim Sjögrenovim sindromom*
- 11.50 – 12.00 Mislav Radić, Katica Parat, Dijana Perković, Dolores Biočina Lukenda, Dušanka Martinović Kaliterna: *Usporedba salivacije i aciditeta sline u bolesnika s primarnim Sjögrenovim sindromom u odnosu na oralno zdravlje i aktivnost bolesti*
- 12.00 – 12.10 Olga Rižanji, Martin Martinović, Helena Šarac, Fanika Mrsić, Anastasija Barić, Jasenka Markeljević: *Kvaliteta života pacijenata sa Sicca sindromom i spodiloartropatijama*
- 12.10 – 12.20 Matea Martinić, Mirna Reihl Crnogaj, Branimir Anić, Miroslav Mayer: *Razvoj non-Hodgkinovog limfoma u bolesnika s primarnim Sjögrenovim sindromom: retrospektivna, kohortna studija provedena u Kliničkom bolničkom centru Zagreb*
- 12.20 – 12.30 **Tehnička stanika**

- 12.30 – 13.15 **Satelitski simpozij – MSD**
- 13.15 – 15.30 Odmor za ručak i obilazak postera
Moderatori: Mislav Radić, Tea Schnurrer Luke Vrbanić, Ana Gudelj Gračanin
- 15.30 – 16.15 **Satelitski simpozij – Novartis**
- 16.15 – 16.30 **Tehnička stanika**
- 16.30 – 18.00 **Mlada reumatologija – usmena priopćenja**
Moderatori: Ivan Padjen, Mirna Reihl Crnogaj, Ivona Božić
- 16.30 – 16.40 Mario Šestan, Nastasia Kifer, Ezgi Deniz Batu, Kadir Ulu, Saša Sršen, Giovanni Filocamo, Donato Rigante, Martina Held, Marijan Frković, Seza Ozen, Betul Sozeri, Ferhat Demir, Francesco Baldo, Janne Kataja, Alenka Gagro, Marija Jelušić: *Prikaz kliničkih obilježja i liječenja do sada najveće kohorte bolesnika s težim kožnim promjenama u sklopu IgA vaskulitisa – multicentrično internacionalno istraživanje*
- 16.40 – 16.50 Martina Held, Mateja Batnožić Varga, Mario Šestan, Matej Šapina, Nastasia Kifer, Danica Grgurić, Kristina Crkvenac Gornik, Marijan Frković, Nena Arvaj, Jasenka Wagner, Marija Jelušić: *Polimorfizmi pojedinačnih nukleotida gena HMGB1 i AGER i povezanost s kliničkim značajkama IgA vaskulitisa*
- 16.50 – 17.00 Ana Mikulec, Kristina Kovačević Stranski, Mirna Lucić, Ana Kovač, Dora Cvitkušić, Ana Marija Masle, Ivana Kovačević, Željka Kardum, Višnja Prus, Jasminka Milas-Ahić: *COVID-19 infekcija u bolesnika s reumatskim bolestima*
- 17.00 – 17.10 Marija Rogoznica, Ana-Marija Laškarin, Vedrana Drvar, Renata Gržić, Viktor Peršić, Tatjana Kehler: *Bjelančevina toplinskog šoka 70 korelira s ograničenjem funkcije čeljusti i depresivnim poremećajem bolesnika s reumatoidnim artritisom*
- 17.10 – 17.20 Marija Barišić Kutija, Mario Šestan, Sanja Perić, Nastasia Kifer, Petra Kristina Ivkić, Martina Galiot Delić, Josip Knežević, Martina Held, Marijan Frković, Marija Jelušić, Nenad Vukojević: *Utvrdjivanje učinkovitosti primjene systemske imunomodulacijske terapije u ovisnosti o izabranim mjerama ishoda u liječenju bolesnika s uveitisom u sklopu juvenilnog idiopatskog artritisa*
- 17.20 – 17.30 Filip Mirić, Dora Palčevski, Tatjana Zekić: *Anti SS-A/Ro protutijelo i kongenitalni totalni atrioventrikularni blok*
- 17.30 – 17.40 Maja Maleš, Katarina Borić, Daniela Marasović Krstulović, Mislav Radić, Ivana Erceg, Ivona Božić, Dijana Perković: *Učinak biološke terapije na razinu serumskih urata u psorijatičnom artritisu*
- 17.40 – 17.50 Lorena Petrač Frljužec, Miroslav Mayer: *Naša iskustva s rituksimabom u liječenju Sjögrenovog sindroma*
- 17.50 – 18.00 Lucija Marković, Ivan Vlak, Ivana Erceg, Ivona Božić, Katarina Borić, Dijana Perković: *Komparativno istraživanje koronavirusne bolesti (COVID-19) u upalnim reumatskim bolestima i šećernoj bolesti kod bolesnika u Dalmaciji*
- 18.15 – 18.30 **Stanka za osvježenje**
- 18.30 – 19.00 **Satelitski simpozij – Eli Lilly**
- 08.00 – 19.00 **Razgledavanje postera**

Subota, 16. listopada 2021.

- 08.15 – 08.45 **Satelitski simpozij – Sandoz**
- 09.00 – 11.00 **Pozvana predavanja**
Moderatori: Branimir Anić, Simeon Grazio, Daniela Marasović Krstulović
- 09.00 – 09.30 Olena Zimba (Lviv, Ukraine), Armen Yuri Gasparyan (Dudley, West Midlands, UK): *Online rheumatology research and publishing amidst the COVID-19 pandemic*
- 09.30 – 10.00 Michael Bonelli, Daniel Mrak, Selma Tobudic, Daniela Sieghart, Maximilian Koblischke, Peter Mandl, Barbara Kornek, Elisabeth Simader, Helga Radner, Thomas Perkmann, Helmuth Haslacher, Marga-

- reta Mayer, Philipp Hofer, Kurt Redlich, Emma Husar-Memmer, Ruth Fritsch-Stork, Renate Thalhammer, Karin Stiasny, Stefan Winkler, Josef S. Smolen, Judith H. Aberle, Markus Zeitlinger, Leonhard X. Heinz and Daniel Aletaha (Vienna, Austria): *Additional heterologous versus homologous booster vaccination in immunosuppressed patients without SARS-CoV-2 antibody seroconversion after primary mRNA vaccination: a randomized controlled trial*
- 10.00 – 10.30 Matija Tomšič (Ljubljana, Slovenia): *How we adapted our work during the pandemic. Were we successful?*
- 10.30 – 11.00 Bruno Baršić (Klinika za zarazne bolesti, Zagreb): *Kontroverze u zbrinjavanju i liječenju COVID-19 bolesnika*
- 11.00 – 11.15 **Stanka za osvježenje**
- 11.15 – 12.00 **Satelitski simpozij – Eli Lilly**
- 13.00 – 15.00 Odmor za ručak i obilazak postera
Moderatori za postere: Mislav Radić, Tea Schnurrer Luke Vrbanić, Ana Gudelj Gračanin
- 15.00 – 15.45 **Satelitski simpozij – Abbvie**
- 15.45 – 16.00 **Tehnička stanica**
- 16.00 – 18.00 **Slobodne teme – usmena priopćenja**
Moderatori: Jasminka Milas Ahić, Frane Grubišić, Joško Mitrović
- 16.00 – 16.10 Dijana Perković, Marijana Janković Danolić, Marin Petrić, Katarina Gugo, Joško Božić: *Serumske razine adropina kod bolesnika s primarnim Sjögrenovim sindromom*
- 16.10 – 16.20 Ana Gudelj Gračanin, Matea Liskij, Majda Golob, Helena Radiković: *Kvaliteta života, funkcionalni status i aktivnost bolesti u bolesnika s reumatoidnim artritisom na biološkoj u usporedbi s konvencionalnom terapijom: naša iskustva*
- 16.20 – 16.30 Lea Šalamon, Antica Pasarić, Joško Mitrović, Melanie Ivana Čulo, Iva Domić, Jadranka Morović-Vergles: *Klinički ishodi hospitaliziranih bolesnika s COVID-19 i kroničnim upalnim i autoimunim reumatskim bolestima u usporedbi s ne-reumatskim bolesnicima: iskustvo Primarnog respiracijsko-intenzivističkog centra*
- 16.30 – 16.40 Frane Grubišić, Hana Skala Kavanagh, Ines Doko Vajdić, Stipe Čavar, Simeon Grazio: *Utjecaj biološke terapije na tijek i ishod infekcije COVID-19 kod bolesnika s upalnim reumatskim bolestima – iskustva jednog centra*
- 16.40 – 16.50 Daniela Marasović Krstulović, Ivan Vlak, Marin Petrić, Katarina Borić: *Utjecaj pandemije COVID-19 na adherenciju bolesnika s autoimunim i upalnim reumatskim bolestima liječenih u KBC-u Split.*
- 16.50 – 17.00 Marija Šenjuga Perica, Mandica Vidović, Helena Munivrana Škvorc, Karla Rubelj, Lana Tambić Bukovac: *Kliničke manifestacije i ishod liječenja u pedijatrijskih reumatoloških bolesnika oboljelih od COVID-19 na biološkim i sintetskim bolest modificirajućim lijekovima (DMARD-ovima) (disease modifying antirheumatic drugs)*
- 17.00 – 17.10 Marko Barešić, Ljiljana Smiljanić Tomičević, Boris Karanović, Darija Čubelić, Branimir Anić: *Bolesnica s progresivnom difuznom kožnom sistemskom sklerozom liječena transplantacijom autolognih matičnih stanica*
- 17.10 – 17.20 Filip Mirić, Daniel Victor Šimac, Srđan Novak: *Usporedba trogodišnjeg i petogodišnjeg preživljenja adalimumaba, golimumaba i etanercepta u liječenju reumatoidnog artritisa, ankilozantnog spondilitisa i psorijatičnog artritisa*
- 17.20 – 17.30 Tatjana Kehler, Ana-Marija Laškarin, Vedrana Drvar, Gordana Laškarin, Viktor Peršić, Daniel Rukavina, Renata Gržić, Nikša Dulčić: *Stupanj ograničenja funkcije čeljusti u bolesnika s aksijalnim spondiloartritisom i pomakom diska pozitivno korelira s koncentracijom matriksmetaloproteinaze-3 u slini*
- 17.30 – 17.40 Gordana Laškarin, Emina Babarović, Nastasia Kifer, Mario Šestan, Martina Held, Domagoj Kifer, Marijan Frković, Stela Bulimbašić, Marijana Ćorić, Alenka Gagro, Marija Jelušić: *Izražaj arginase-1 i inducibilne sintaze dušikovog oksida u bolesnika s nefritisom u sklopu Henoch-Schönlein-ove purpore*

- 17.40 – 17.50 Marija Barišić Kutija, Mario Šestan, Sanja Perić, Nastasia Kifer, Petra Kristina Ivkić, Martina Galot Delić, Sonja Jandroković, Martina Held, Marijan Frković, Marija Jelušić, Nenad Vukojević: *Potreba za lokalnom glukokortikoidnom terapijom u bolesnika s uveitisom u sklopu juvenilnog idiopatskog artritisa koji su na sistemske imunomodulacijske terapije*
- 17.50 – 18.00 Marijan Frković, Ana Mlinarić, Alenka Gagro, Saša Sršen, Sanda Huljev Frković, Dunja Rogić, Marija Jelušić: *Aktivnost eritrocitne glutatión S-transferaze u djece oboljele od Henoch-Schönleinove purpore*
- 18.15 – 18.45 **Satelitski simpozij – Amgen**
- 08.00 – 19.00 **Razgledavanje postera**

Nedjelja, 17. listopada 2021.

- 09.00 – 10.00 **Sastanak UO časopisa Reumatizam**
- 10.00 **Sjednica UO HRD**
- 11.00 – 11.30 **Proglašenje najboljeg postera**
Mislav Radić, Tea Schnurrer Luke Vrbanić, Ana Gudelj Gračanin
Zatvaranje kongresa – Branimir Anić



35. EDUKACIJSKI TEČAJ DRUŠTVA MEDICINSKIH SESTARA, TEHNIČARA I FIZIOTERAPEUTA U REUMATOLOGIJI I IMUNOLOGIJI

Zagreb (hibridni kongres), 14.–16. 10. 2021.

ORGANIZATOR:

Hrvatska udruga medicinskih sestara
Društvo medicinskih sestara u reumatologiji i rehabilitaciji HUMS-a

Organizacijski odbor:

Vesna Barbarić i Nikolino Žura

Četvrtak, 14. listopada 2021.

- 19.00 – 19.30 **SVEČANO OTVORENJE KONGRESA**
- 19.30 – 20.15 Počasno predavanje u spomen Drage Čopa

Petak, 15. listopada 2021.

- 08.00 – 09.00 **Registracija sudionika**
- 09.00 – 09.20 **Otvaranje tečaja**
Pozdravna riječ predsjednice Društva Vesne Barbarić
- 09.20 – 09.40 Marija Bakula (KBC Zagreb): Sjögrenov sindrom,
- 09.40 – 10.00 Valentina Župetić (KBC Zagreb): *Zdravstvena njega oboljelih od Sjögrenovog sindroma*

- 10.00 – 10.20 Ana Bešlić (KBC Split): *Sjögrenov sindrom i prehrana*
- 10.20 – 10.40 Ines Švajcar, Maja Bukovčan (KBC Zagreb): *Lijekovi koji se obično povezuju sa simptomima Sjögrenovog sindroma*
- 10.40 – 11.00 Ivana Došen (KBC Zagreb): *Sklerodermija*
- 11.00 – 11.30 **STANKA ZA OSVJEŽENJE**
- 11.30 – 11.50 Danica Grgurić (KBC Zagreb): *Praćenje i skrb o djeci s težim kožnim oblicima IgA vaskulitisa*
- 11.50 – 12.10 Marina Vajdić, Monika Draženović (KBC Zagreb): *Uloga rehabilitacije u palijativnoj skrbi*
- 12.10 – 12.30 Marija Rajkovača, Eva Matijević (KBC Osijek): *Zdravstvena njega oboljelih od SLE*
- 13.00 – 15.30 **ODMOR ZA RUČAK I RAZGLEDVANJE POSTERA**
- 15.30 – 15.50 Rajna Pelivan (KBC Sestre Milosrdnice): *Utjecaj SARS-CoV-2 pandemije na bolesnike sa upalnim reumatološkim bolestima*
- 15.50 – 16.10 Nikolino Žura, Gordana Grozdek Čovčić, Lukrecija Jakuš, Mirjana Telebuh, Marina Horvat Tišlar, Ivan Jurak (KBC Zagreb i Zdravstveno veleučilište u Zagrebu): *Četiri generacije zajedno u zdravstvenim ustanovama.*
- 16.10 – 16.30 Andreja Matijević, Narcisa Mandić Cafuta, Marija Jovanovac (KBC Zagreb): *Medicinske informacije i objavljivanje rezultata znanstvenog rada*
- 16.30 – 18.00 DISKUSIJA
- 18.00 – 18.30 **STANKA ZA OSVJEŽENJE**

Subota, 16. listopada 2021.

- 11.00 – 11.15 **STANKA ZA OSVJEŽENJE**
- 11.20 – 12.00 Gordana Maligec (KBC Zagreb): *Emocionalna inteligencija u poslovnom okruženju-prepoznavanje i upravljanje emocijama*
- 12.00 – 13.00 Skupština Društva medicinskih sestara i tehničara u reumatologiji
- 13.00 – 15.00 **ODMOR ZA RUČAK I RAZGLEDVANJE POSTERA**

Godišnji kongres HRD 2021. SASTANAK SEKCIJE UDRUGA BOLESNIKA Zagreb (hibridni kongres), 16. 10. 2021.

Subota, 16. listopada 2021.

- 08.30 – 08.45 **Pozdravna riječ**
Branimir Anić, Tibor Littvay, Nenad Horvat
- 08.45 – 09.05 Marija Bakula (KBC Zagreb): *Sjögrenov sindrom*
- 09.05 – 09.25 Hana Skala Kavanagh (KBC Sestre milosrdnice i Hrvatska liga protiv reumatizma): *Psorijatični artritis – važnost ranog prepoznavanja i liječenja bolesti*
- 09.25 – 09.45 Nenad Horvat (Udruga Remisija): *Koordiniranost struke i pacijanata u vrijeme COVID-19 pandemije*
- 09.45 – 10.05 Jadranka Brozd (Hrvatska udruga oboljelih od sklerodermije): *Poziv na suradnju – učinak BEMER terapije na Sjögrenov sindrom*
- 10.05 – 10.30 Rasprava

Posteri / Posters

- P1 Dora Palčevski, Filip Mirić, Tatjana Zekić. *Rituximab u liječenju reumatoidnog artritisa i Sjögrenovog sindroma – prikaz slučaja*
- P2 Lorena Petrač Frljužec, Alojzija Hočevar, Sandra Kinda, Snježana Dotlić, Andrea Crkvenac Gregorek, Miroslav Mayer. *Prikaz bolesnika: Primjena rituximaba u bolesnice sa Sjögrenovim sindromom kompliciranim krioglobulinemijskim vaskulitisom i EBV infekcijom*
- P3 Nadica Laktašić Žerjvić, Iva Žagar, Kristina Kovač Durmiš, Porin Perić. *Indolentni ekstrapodalni B-NHL CD20 pozitivni limfom tipa MALT u bolesnice sa Sjögrenovim sindromom uz dobar odgovor na liječenje rituksimabom*
- P4 Mirna Reihl Crnogaj, Ljiljana Smiljanić Tomičević, Miroslav Mayer, Branimir Anić. *Teški oblik COVID-19 u bolesnice s ANCA-vaskulitisom i terapijom održavanja rituksimabom*
- P5 Boris Karanović, Mislav Čaić, Branimir Anić. *Prikaz bolesnika s primarnim imunodeficijencijama i infekcijom virusom SARS-CoV-2*
- P6 Saša Jakšić, Ivan Padjen, Branimir Anić. *Trombotična trombocitopenična purpura (TTP) u bolesnika sa sistemskim eritemskim lupusom (SLE) liječena rituksimabom – prikaz slučaja*
- P7 Mislav Čaić, Ivan Padjen, Branimir Anić. *Optički neuromijelitis i infektivni endokarditis s pridruženim leukocitoklastičnim vaskulitisom nakon infekcije SARS-CoV-2*
- P8 Matea Prenc, Tomislav Badel, Davorka Rosić, Ladislav Krapac, Ivana Savić Pavičin, Sandra Anić Milošević, Dijana Zadavec. *Poremećaj temporomandibularnog zgloba u pacijenata s pozadinom reumatoidnog porijekla*
- P9 Mirna Lucić, Željka Kardum, Dora Cvitkušić, Ana Kovač, Kristina Kovačević-Stranski, Ana Marija Masle, Ivana Kovačević, Jasminka Milas-Ahić, Višnja Prus. *Prikaz bolesnice s refraktornim reumatoidnim artritisom*
- P10 Iva Rukavina, Tomislav Đapić, Marijan Frković, Marija Jelušić. *Infektivni spondilodiscitis: analiza serije slučajeva*
- P11 Adelmo Šegota, Tea Schnurrer-Luke-Vrbanić, Viviana Avancini-Dobrović, Doris Stamenković, Danijela Veljković Vujaklija. *Tuberkulozni spondilodiscitis kod bolesnika sa psorijatičnim artritisom liječenog ciljanim sintetskim bolest modifikirajućim anti-reumatskim lijekovima – prikaz slučaja*
- P12 Marija Rogoznica, Tatjana Kehler. *Neplodnost u muškaraca s ankilozantnim spondilitisom*
- P13 Ljiljana Smiljanić Tomičević, Marko Barešić, Miroslav Mayer, Branimir Anić. *Uspješna zamjena između inhibitora IL-17A u bolesnika sa psorijatičnim artritisom – prikaz bolesnika*
- P14 Tatjana Kehler, Antonija Ružić Baršić, Adriana Prunk. *Spondiloartritis i demijelinizacijska bolest – preklapanje ili slučajnost?*
- P15 Marija Bakula, Mislav Cerovec, Branimir Anić. *Sindrom gornjeg torakalnog otvora u bolesnice sa sindromom SAPHO – prikaz bolesnika*
- P16 Ana Gudelj Gračanin, Matej Nedić. *Bivalvularna bolest i Libman-Sacksov endokarditis u bolesnice sa sistemskim eritematoznim lupusom*
- P17 Mislav Cerovec, Mislav Pap. *Takayasu arteritis – prikaz bolesnika*
- P18 Ana Marija Masle, Željka Kardum, Jasminka Milas-Ahić, Ivana Kovačević, Ana Kovač, Kristina Kovačević-Stranski, Dora Cvitkušić, Mirna Lucić, Višnja Prus. *Melanom u podlozi krioglobulinemičnog vaskulitisa – prikaz bolesnika*
- P19 Matej Šapina, Mario Šestan, Nastasia Kifer, Mateja Batnožić Varga, Martina Held, Saša Sršen, Aleksandar Ovuka, Marijan Frković, Alenka Gagro, Marija Jelušić. *Korist stroja za učenje u predviđanju relapsa IgA vaskulitisa kod djece*
- P20 Dora Cvitkušić, Ivana Kovačević, Željka Kardum, Kristina Kovačević Stranski, Ana Marija Masle, Ana Kovač, Mirna Lucić, Višnja Prus, Jasminka Milas Ahić. *Terapijski pristup bolesniku sa antisintetaza sindromom – prikaz bolesnika*
- P21 Samir Mehmedagic, Nejra Džananović. *Izazovi u tretmanu (neuro) Behçeta*
- P22 Boris Karanović, Ivana Ježić, Branimir Anić. *Prikaz bolesnika s IgG-4 bolesti i pancitopenijom*
- P23 Matea Martinić, Stipe Čavar, Krešimir Rukavina, Branimir Anić. *Sindrom hemofagocitne limfohistiocitoze (HLH) uzrokovan akutnom HIV infekcijom – prikaz bolesnika*
- P24 Iva Rukavina, Ivana Brnadić, Marijan Frković, Mia Kovačević, Marija Jelušić. *Prikaz dva bolesnika sa pihodermodaktilijom*
- P25 Tamara Vukić. *Kompleksni regionalni bolni sindrom – prikaz bolesnika*

KLASIFIKACIJSKI KRITERIJI ZA SISTEMSKI ERITEMSKI LUPUS

CLASSIFICATION CRITERIA FOR SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS

Višnja Prus¹

¹Zavod za reumatologiju, kliničku imunologiju i alergologiju,
Klinika za unutarnje bolesti Medicinskog fakulteta Sveučilišta J. J. Strossmayera u Osijeku,
Klinički bolnički centar Osijek, Osijek / Division of Rheumatology, Clinical Immunology and Allergology,
Department of Internal Medicine of the Faculty of Medicine Osijek, Josip Juraj Strossmayer University of Osijek,
University Hospital Centre Osijek, Osijek

Adresa autora za dopisivanje / Corresponding author's address:

Doc. dr. sc. Višnja Prus, dr. med.

Zavod za reumatologiju, kliničku imunologiju i alergologiju
/ Division of Rheumatology, Clinical Immunology and Allergology
Klinika za unutarnje bolesti / Department of Internal Medicine
Medicinski fakultet Osijek / Faculty of Medicine Osijek
Klinički bolnički centar Osijek / University Hospital Centre Osijek
J. Huttlera 4
31 000 Osijek
Hrvatska / Croatia
e-pošta: prus1@net.hr

Primljeno / Received: 13. 9. 2021. / 13 September 2021
Prihvaćeno / Accepted: 23. 9. 2021. / 23 September 2021

SAŽETAK

Sistemska eritemski lupus (SLE) jest sustavna autoimunosna upalna bolest izrazito heterogene kliničke slike, nepoznate etiologije. Zbog potrebe za homogeniziranjem različitih fenotipa (kliničkih i laboratorijskih) te provođenja kliničkih studija s ciljem boljeg razumijevanja i liječenja ove kompleksne bolesti, tijekom desetljeća formirani su i korišteni različiti klasifikacijski alati – kriteriji temeljeni na zastupljenosti pojedinih očitovanja bolesti i laboratorijskih pokazatelja. Nerijetko su korišteni kao pomoćni dijagnostički kriteriji, što nije opravdano s obzirom na njihovu visoku specifičnost, a nisku osjetljivost. Tijekom vremena kriteriji su se mijenjali, nadopunjavali i korigirali, što je rezultiralo većom specifičnošću i osjetljivošću. I dalje je mišljenje iskusnog kliničara temelj dijagnoze SLE-a, dok je namjena klasifikacijskih kriterija formiranje dobro definirane homogene kohorte za klinička istraživanja.

KLJUČNE RIJEČI: Sistemska eritemski lupus – dijagnoza, klasifikacija

ABSTRACT

Systemic lupus erythematosus (SLE) is a systemic autoimmune inflammatory disease with highly heterogeneous clinical manifestations and of unknown etiology. Due to the need to homogenise different phenotypes (clinical and laboratory) and conduct various clinical studies, in order to better understand and treat this complex disease, different classification tools have been developed and used over the decades – criteria based on the presence of individual disease manifestations and quality indicators in laboratory medicine. Classification tools were often used as auxiliary diagnostic criteria, which is not justified due to their high specificity and low sensitivity. The criteria have changed, they were supplemented and corrected over time, which resulted in a higher level of specificity and sensitivity. The opinion of an expert clinician is still the basis for the diagnosis of SLE, while the purpose of the classification criteria is to form well-defined homogeneous cohorts for further clinical research.

KEYWORDS: Lupus erythematosus, systemic – classification, diagnosis

UVOD

Sistemski eritemski lupus (SLE – prema engl. *Systemic Lupus Erythematosus*) jest kronična upalna autoimunosna bolest koja zahvaća različite organe i organske sustave (1,2,3). SLE je „klasična“ autoimunosna bolest čije je obilježje stvaranje autoantitijela i imunokompleksa te njihovo odlaganje u tkiva.

Izrazito je heterogene kliničke slike („bolest sa stolicama“) koja uz imunološku heterogenost otežava postavljanje dijagnoze, posebice u ranoj fazi. Tijekom vremena izmjenjuju se faze remisije, niske aktivnosti i relapsa bolesti. Oštećenja organa ne javljaju se istovremeno, s vremenom se nakupljaju, što dodatno otežava ranu dijagnozu bolesti.

Fenotip bolesti, odnosno skup svih njezinih kliničkih i laboratorijskih očitovanja, može se opisati na nekoliko razina i stupnjeva složenosti (5). Zadnjih desetljeća razvijeno je više različitih instrumenata kojima se opisuje fenotip bolesti: 1. klasifikacijski kriteriji, kojima se opisuju najvažniji simptomi, znakovi i dijagnostičke pretrage karakteristične za SLE (6–9), 2. indeksi aktivnosti bolesti (10), 3. indeksi oštećenja (11).

Instrumenti su razvijeni kako bi se omogućilo ujednačeno praćenje bolesnika te usporedba rezultata različitih istraživanja.

KLASIFIKACIJSKI KRITERIJI

Klasifikacijske kriterije za određenu bolest čine standardizirane definicije uz formiranje dobro definirane i relativno homogene kohorte s ciljem usporedbe i interpretacije rezultata različitih studija (12). Značajka klasifikacijskih kriterija jest visoka specifičnost, što znači da će vrlo malo bolesnika koji ne boluju od određene bolesti biti obuhvaćeno kriterijima (tzv. lažno pozitivni), dok će zbog niže osjetljivosti dio oboljelih biti proglašen „zdravima“ (tzv. lažno negativni). Dijagnoza SLE-a postavlja se kombiniranjem kliničkih znakova, laboratorijskih, imunoloških nalaza i pretraga, uz poznavanje epidemiološke situacije. Zbog niske osjetljivosti klasifikacijski kriteriji nisu dobar dijagnostički alat u rutinskoj kliničkoj praksi; koriste se samo kao pomoćno sredstvo.

Kriteriji Američkoga reumatološkog društva (engl. American College of Rheumatology, ACR)

Prvo izdanje klasifikacijskih kriterija SLE-a Cohena i sur. objavljeno je 1971. godine. Prvi, preliminarni kriteriji za SLE sadržavali su 14 elemenata i bili visoko osjetljivi, no samo za bolesnike s dugotrajnom bolesti (7,13–15). Zbog nedovoljno visoke specifičnosti preliminarnih kriterija u kojima su kožne manifestacije bile suviše zastupljene, dok istovremeno nisu bili uključeni ostali organi u dovoljnoj mjeri, ACR je 1982.

INTRODUCTION

Systemic Lupus Erythematosus (SLE) is a chronic inflammatory autoimmune disease that affects various organs and organ systems (1,2,3). SLE is a “classic” autoimmune disease characterised by the production of autoantibodies, immunocomplexes and their deposition in tissues.

This disease has highly heterogeneous clinical manifestations (it is commonly known as “the disease with a thousand faces”) which, in addition to its immunological heterogeneity, make it difficult to diagnose, especially at an early stage. Phases of remission, low activity, and relapse of the disease alternate over time. Organ damage does not occur simultaneously, it accumulates over time, which further complicates the early diagnosis of the disease.

The phenotype of the disease, that is, the set of all its clinical and laboratory manifestations, can be described at several levels and degrees of complexity (5). In recent decades, several different tools have been developed in order to describe the disease phenotype: 1. classification criteria, which describe the most important symptoms, signs and diagnostic tests characteristic of SLE (6–9), 2. disease activity indices (10), 3. damage indices (11).

These tools have been developed to allow uniform patient monitoring and comparison of different studies' results.

CLASSIFICATION CRITERIA

Classification criteria for a particular disease consist of standardised definitions in addition to the formation of a well-defined and relatively homogeneous cohort with the aim of comparing and interpreting the results of different studies (12). One of the features of the classification criteria is high specificity, which means that very few patients who do not suffer from a particular disease will be covered by the criteria (the so-called “false-positive” outcome), while, due to lower sensitivity, some patients will be declared “healthy” (the so-called “false-negative” outcome). The diagnosis of SLE is made by combining clinical signs, laboratory, immunological findings and tests, in addition to the knowledge of the epidemiological situation. Due to their low sensitivity feature, classification criteria are not a good diagnostic tool in routine clinical practice; they are used only as an auxiliary tool.

The American College of Rheumatology (ACR) Classification Criteria

The first edition of the classification criteria for SLE, prepared by Cohen et al., was published in 1971. The first, preliminary criteria for SLE included 14 elements and they were highly sensitive, but only for patients

objavio njihovu reviziju (ACR-1982). Izostavljen je Raynaudov fenomen i alopecija iz kožnih kriterija, izdvojena su ANA (antinuklearna protutijela) kao poseban kriterij, a prag proteinurije snižen je s 3,5 g/dan na 0,5 g/dan te je dodana i prisutnost staničnih cilindara u urinu uz radiološki potvrđen neerozivni artritis. Dopunjeni klasifikacijski kriteriji Tana iz 1982. godine (8) validirani su i ustanovljena je viša osjetljivost i specifičnost od preliminarne verzije iz 1971. godine (17,18). Uvjet za uključivanje bolesnika u studiju bilo je ispunjenje ukupno četiriju kriterija, neovisno o kojim kriterijima se radi.

Somogy je 1993. godine validirao ACR-kriterije na populaciji od 100 bolesnika koji boluju od SLE te 100 bolesnika koji boluju od drugih reumatskih bolesti liječenih u Zavodu za kliničku imunologiju i reumatologiju KBC-a Zagreb. Rezultati su pokazali velike razlike u doprinosu određenog kriterija za SLE (19).

Daljnijim napretkom u dijagnostici i razumijevanju patogeneze bolesti ustanovljena je povezanost SLE i antifosfolipidnog sindroma (engl. APS) te je 1997. godine predloženo kriterijima dodati i antifosfolipidna protutijela (21). Ujedno je dogovoreno da se kriterij pozitivnih LE stanica izbacuje. Hochbergovu reviziju tih kriterija iz 1997. godine prihvatilo je Američko društvo za reumatologiju (ACR) (9,20).

Navedeni su kriteriji od svoje objave u širokoj upotrebi. Služe za opis kliničke slike bolesti u bolesnika s već postavljenom dijagnozom SLE-a, dok nepotpuni lupus (NLE) koji ne zadovoljava kriterije, a klinički i imunološki ukazuje na mogući razvoj lupusa, u ranoj fazi može ostati neprepoznat. Riječ je o 11 očitovanja bolesti (od kojih neka imaju podskupine ili potkriterije) koja uključuju simptome, znakove i nalaze dijagnostičke obrade karakteristične za SLE. Za klasifikaciju bolesnika potrebno je ispuniti 4 od ukupno 11 kriterija. Kriteriji su kumulativni, pribrajaju se tijekom vremena – jedanput ispunjen kriterij prema definiciji kriterija ispunjen je trajno (tablica 1) (8,9).

Klasifikacijski kriteriji često se koriste kao pomoćna mjera u postavljanju kliničke dijagnoze bolesti, s obzirom na to da do danas nisu razvijeni dijagnostički kriteriji za SLE. Kriteriji nisu dovoljno osjetljivi za bolesnike u ranoj fazi bolesti unatoč njihovoj visokoj osjetljivosti (>85%) i specifičnosti (>95%). U pacijenata s dugotrajnom bolesti, njihova osjetljivost na početku bolesti može biti značajno niža.

Striktno pridržavanje navedenih kriterija u dijagnostičke svrhe može odgoditi postavljanje dijagnoze, budući da su klasifikacijski kriteriji razvijeni s ciljem da budu u prvom redu specifični, a tek potom osjetljivi i namijenjeni su homogeniziranju skupina pri kliničkim istraživanjima (10,21,22).

Postoje bolesnici s jasno dijagnosticiranim SLE-om koji ne zadovoljavaju četiri klasifikacijska kriterija,

who suffered from a long-term, that is, chronic disease (7, 13–15). Due to the insufficiently high specificity of the preliminary criteria in which cutaneous manifestations were overrepresented, while other organs were not sufficiently represented, the ACR published the revised classification criteria in 1982 (ACR-1982). Raynaud's phenomenon and alopecia were omitted from the criteria related to cutaneous manifestations, ANAs (antinuclear antibodies) were singled out as a special criterion, and the proteinuria threshold was lowered from 3.5 g / day to 0.5 g / day, and the presence of cellular casts in urine was added along with radiologically confirmed non-erosive arthritis. Tan's updated classification criteria from 1982 (8) were validated, and a higher sensitivity and specificity were established in comparison with the preliminary version from 1971 (17,18). The condition for inclusion of patients in the study was the fulfilment of a total of four criteria, regardless of the criteria involved.

In 1993, Somogy validated the ACR criteria on a population of 100 patients who suffered from SLE and 100 patients who suffered from other rheumatic diseases treated at the Division of Clinical Immunology and Rheumatology, University Hospital Centre Zagreb. The results showed large differences in the contribution of a particular criterion for SLE (19).

Further advances in the diagnosis and understanding of the disease pathogenesis have established a connection between SLE and antiphospholipid syndrome (APS), and in 1997, a proposition was made for the addition of antiphospholipid antibodies to the criteria (21). It was also agreed that the criterion of positive LE cells be omitted from the criteria. Hochberg's 1997 revision of these criteria was accepted by the American College of Rheumatology (ACR) (9,20).

The aforementioned criteria have been widely used ever since the date of their publication. They are used to describe the clinical features of the disease in patients who are already diagnosed with SLE, while incomplete lupus erythematosus (ILE), which does not meet the criteria but clinically and immunologically indicates the possible development of lupus, may remain unrecognized at an early stage. These are 11 disease manifestations (some of which have subgroups or subcriteria) that include symptoms, signs, and diagnostic processing findings characteristic of SLE. In order to classify patients according to the aforementioned criteria, 4 out of a total of 11 criteria must be met. The criteria are cumulative, they are added over time – once the criterion is met according to the definition of the criterion, it is met permanently (Table 1) (8,9).

Classification criteria are often used as an auxiliary measure in making a clinical diagnosis of the disease, as no diagnostic criteria for SLE have been developed to date. The criteria are not sensitive enough for pa-

TABLICA 1. Klasifikacijski kriteriji Američkoga reumatološkog društva (engl. kr. ACR) – revizija iz 1997. godine (prema referenciji br. 9)

TABLE 1 Classification criteria of the American College of Rheumatology (ACR) – the 1997 revision (according to reference No 9)

Kriterij ACR-a / ACR Criterion	Definicija / Definition
Leptirasti eritem / Malar Rash	Fiksni eritem, u razini ili iznad razine kože obraza, sklon poštedi nazolabijalnih brazda / Fixed erythema, flat or raised, over the malar eminences, tending to spare the nasolabial folds
Diskoidni osip / Discoid rash	Crveni uzdignuti kožni plakovi prekriveni keratotičnim ljuskama i folikularnim čepovima; atrofično ožiljkavanje može nastupiti u starijim lezijama / Erythematous raised patches with adherent keratotic scaling and follicular plugging; atrophic scarring may occur in older lesions
Fotosenzitivnost / Photosensitivity	Kožni osip kao rezultat neuobičajene reakcije na Sunčevu svjetlost, prema anamnezi ili opservaciji liječnika / Skin rash as a result of unusual reaction to sunlight, by patient history or physician observation
Oralne ulceracije / Oral ulcers	Oralne ili nazofaringealne ulceracije, obično bezbolne, uočio ih liječnik / Oral or nasopharyngeal ulceration, usually painless, observed by physician
Artritis / Arthritis	Neerozivni artritis koji zahvaća ≥ 2 periferna zgloba, karakteriziran osjetljivošću na dodir, oteklinom ili izljevom / Nonerosive arthritis involving 2 or more peripheral joints, characterized by tenderness, swelling, or effusion
Serozitis / Serositis	a) pleuritis – uvjerljiva anamneza pleuritične boli ili trenje koje je čuo liječnik ili dokaz pleuralnog izljeva / pleuritis – convincing history of pleuritic pain or rubbing heard by a physician or evidence of pleural effusion b) perikarditis – dokumentiran EKG-om, trenjem ili dokazom perikardijalnog izljeva / pericarditis – documented by electrocardiogram or rub or evidence of pericardial effusion
Bubrežni poremećaj / Renal Disorder	a) perzistentna proteinurija $>0,5$ grama na dan ili više od 3+ / persistent proteinuria > 0.5 grams per day or $> 3+$ if quantitation not performed b) stanični cilindri – eritrocitni, hemoglobinski, granularni, tubularni ili miješani / cellular casts – may be red cell, hemoglobin, granular, tubular, or mixed
Neuropsihijatrijski poremećaj / Neurologic Disorder	a) epilepsija / seizures b) psihoza / psychosis (obje u izostanku podražajnih lijekova ili poznatoga metaboličkog poremećaja kao što su uremija, ketoacidoza ili elektrolitni disbalans / both in the absence of offending drugs or known metabolic derangements; e.g., uremia, ketoacidosis, or electrolyte imbalance)
Hematološki poremećaj / Hematologic Disorder	a) hemolitička anemija – s retikulocitozom / hemolytic anemia – with reticulocytosis b) leukopenija – $< 4000/\text{mm}^3$ u barem dva navrata / leukopenia – $< 4,000/\text{mm}^3$ on ≥ 2 occasions c) limfopenija – $< 1500/\text{mm}^3$ u barem dva navrata / lymphopenia – $< 1,500/\text{mm}^3$ on ≥ 2 occasions d) trombocitopenija $< 100.000/\text{mm}^3$ bez podražajnih lijekova / thrombocytopenia – $< 100,000/\text{mm}^3$ in the absence of offending drugs
Imunosni poremećaj / Immunologic Disorder	a) anti-dsDNA-protutijela u abnormalnom titru / anti-DNA: antibody to native DNA in abnormal titer b) prisutnost protutijela protiv Sm-nuklearnog antigena / anti-Sm: presence of antibody to Sm nuclear antigen c) pozitivan nalaz antifosfolipidnih protutijela / positive finding of antiphospholipid antibodies on: – abnormalna razina antikardiolipinskih protutijela IgM ili IgG u serumu ili / an abnormal serum level of IgG or IgM anticardiolipin antibodies – pozitivan rezultat testa za lupusni antikoagulan dobiven standardnom metodom ili / a positive test result for lupus anticoagulant using a standard method or – lažno pozitivan test na sifilis / a false-positive test on syphilis
Antinuklearna protutijela / Positive Antinuclear Antibody	Abnormalni titar antinuklearnih protutijela određen imunofluorescencijom ili ekvivalentnim esejom / An abnormal titer of antinuclear antibody by immunofluorescence or an equivalent assay at any point in time

odnosno postoje bolesnici s jasno definiranim drugim sistemskim bolestima veziva koji zadovoljavaju četiri ili više klasifikacijskih kriterija. Također, s vremenom se uočilo da neki parametri koji su važni u svakodnevnom kliničkom radu nisu uključeni u klasifikacijske kriterije (10,11).

S obzirom na to da je tijekom bolesti obilježen periodičkom afekcijom jednoga organskog sustava za drugima, pacijenti mogu bolovati godinama kako bi ispunili klasifikacijske kriterije. Upravo ova činjenica osnovni je problem postojeće klasifikacije i postavljaju pravodobne dijagnoze.

tients in the early stages of the disease despite their high sensitivity ($> 85\%$) and specificity ($> 95\%$). Patients who suffer from a chronic, that is, long-term disease, may have a significantly lower sensitivity at the onset of the disease.

Strict adherence to these criteria for diagnostic purposes may delay diagnosis, as classification criteria have been developed to be primarily specific and secondarily sensitive and intended to homogenise groups in clinical trials (10,21,22).

There are patients with clearly diagnosed SLE who do not meet the four classification criteria, and there

Unatoč dugotrajnoj primjeni klasifikacijskih kriterija ACR-a još nije potpuno odgovoreno na pitanje u kojoj je mjeri ukupan broj kriterija pokazatelj težine bolesti (23).

Tijekom vremena učinjene su dodatne statističke obrade u svrhu unaprjeđivanja postojećih kriterija. Kalibrirani kriteriji Klinike u Clevelandu (*Cleveland Clinic weighted criteria*) te Bostonski kalibrirani kriteriji (*Boston weighted criteria*, BW) dobiveni su korištenjem Bayesovog teorema. BW-klasifikacija boduje svaki kriterij posebno (24–26). Posljedično, neke su definicije kriterija revidirane. Nakon usporedbe, ustanovljeno je da na ovaj način modificirani kriteriji imaju veću osjetljivost, ali manju specifičnost od aktualnih ACR-kriterija. Edworthy i sur., koristeći statističku metodu rekursivnog particioniranja, pokušali su ustanoviti važnost pojedinog kriterija u klasifikaciji SLE-a. Koristeći podatke iz ACR-1982 klasifikacije, autori su uvrstili dvije derivirane varijable: standardiziranu ANA (antinuklearna protutijela) i vrijednosti komplementa (C), dok su imunološki i hematološki kriteriji zastupljeni svaki zasebno. Ovom je metodom postignuta visoka specifičnost i osjetljivost te je većina ispitanika pravilno klasificirana u skupine bolesnih i zdravih (27).

U Hrvatskoj se dosadašnja saznanja o obilježjima bolesnika sa SLE-om temelje na rezultatima istraživanja iz baza podataka triju sveučilišnih centara (Zagreb, Osijek, Rijeka). Prus je ispitala epidemiološke značajke SLE-a u Istočnoj Hrvatskoj (28), Cerovec je 2012. ispitivao prevalenciju ACR-kriterija u pacijenata oboljelih od lupusa liječenih u Zavodu KBC-a Zagreb (29, 30), M. Majer model praćenja SLE u RH (31), Padjen analizu uzroka smrti oboljelih od SLE-a i kvantifikaciju fenotipa (6,32), F. Anić povezanost težine bolesti i aktivnosti bolesti s novim kriterijima (33), Bakula vrjednovanje kvalifikacijskih kriterija u SLE (34). Postoji potreba za objedinjavanjem podataka uz daljnju širu suradnju.

Usporedbe rezultata različitih istraživanja i dalje su otežane zbog metodoloških razlika. Studije se međusobno razlikuju po tome jesu li prospektivne ili retrospektivne, prema razdoblju provođenja, demografskim karakteristikama bolesnika, broju uključenih bolesnika, prema izvorima podataka i opsegu prikupljenih podataka te prema tomu jesu li rezultati studije uspoređeni sa sličnim parametrima dobivenima analizom opće populacije (33,34). Razlikuju se također prema načinu definiranja početka bolesti – radi li se o prvom postavljanju kliničke dijagnoze SLE-a ili trenutku ispunjavanja četiriju ili više klasifikacijskih kriterija ACR-a (35,36).

Iako kriteriji iz 1997. godine (ACR-1997) nikada nisu validirani, do danas se koriste u svrhu istraživanja, ali i kao i pomagalo u kliničkoj praksi za postavljanje dijagnoze SLE-a.

are patients with clearly defined other systemic connective tissue diseases who meet four or more classification criteria. In addition to that, over time, it has been observed that some parameters that are important in everyday clinical work are not included in the classification criteria (10,11).

Since the course of the disease is marked by periodic activity of one organ system after another, patients may be ill for years in order to meet the classification criteria. It is this fact that is the basic problem of the existing classification and timely diagnosis of the disease.

Despite the long-term application of the ACR classification criteria, the question of the extent to which the total number of criteria is an indicator of disease severity has not yet been fully answered (23).

Over time, additional statistical processing has been performed in order to improve the existing criteria. The Cleveland Clinic weighted criteria and the Boston weighted (BW) criteria were established through the application of Bayes' theorem. BW classification evaluates each criterion separately (24–26). Consequently, some definitions of the criteria have been revised. After their comparison, it was found that the criteria modified in this way have a higher sensitivity, but lower specificity than the current ACR criteria. Edworthy et al., have attempted to establish the importance of a particular criterion in the SLE classification by using a statistical method of recursive partitioning. Using data from the ACR-1982 classification, the authors included two derived variables: standardised ANAs (antinuclear antibodies) and complement values (C), while immunological and haematological criteria were represented separately. Through the use of this method, high specificity and sensitivity were achieved, and most subjects were correctly classified into groups of ill and healthy patients (27).

In Croatia, the current knowledge about the characteristics of patients suffering from SLE is based on the results of research from the databases of three university centres (Zagreb, Osijek and Rijeka). Prus examined the epidemiological features of SLE in Eastern Croatia (28), in 2012 Cerovec researched the prevalence of ACR criteria in patients suffering from lupus who were treated at the University Hospital Centre Zagreb (29, 30), M. Majer investigated models of SLE monitoring in the Republic of Croatia (31), Padjen explored the analysis of causes of death in patients suffering from SLE and quantification of disease phenotypes (6,32), F. Anić analysed the connection of disease severity and disease activity with new criteria (33), and Bakula explored the validation of qualification criteria in SLE (34). There is a need to consolidate data with further collaboration on a broader scale.

Comparisons of the results of different studies are still difficult to make due to methodological differences. The studies can be different from each other in

Klasifikacijski kriteriji Međunarodnih suradnih ustanova za sistemski lupus i Američkog reumatološkog društva (engl. Systemic Lupus International Collaborating Clinics / American College of Rheumatology – SLICC/ACR)

Međunarodna grupa autora posvećena istraživanju sistemskoga eritemskog lupusa učinila je reviziju i modifikaciju klasifikacijskih kriterija. Godine 2003. na sastanku grupe SLICC u Lundu (Švedska) započeto je stvaranje klasifikacijskih kriterija SLICC za SLE. Preliminarni klasifikacijski kriteriji SLICC doneseni su 2008. godine, a objavljeni tek 2012. godine. Sadrže 17 kriterija (11 kliničkih i 6 imunoloških). Uvedeni su brojni novi klinički (kožni, zglobovi, neurološki) i laboratorijski (hematološki, bubrežni, imunološki) kriteriji (tablica 2).

Za klasifikaciju SLE-a, prema novim kriterijima, također je potrebno četiri ili više klasifikacijskih kriterija, s time da obvezatno moraju biti prisutni i klinički i serološki kriteriji (barem jedan klinički i jedan laboratorijski) ili ako ima biopsijom dokazan lupusni nefritis s pozitivnom ANA i/ili ADNA. Stoga, bolesnici bez pozitivnih autoprotutijela ili niskog komplementa, što predstavlja osnovu SLE-a, ne mogu biti klasificirani kao oboljeli od SLE-a (10).

Višegodišnja revizija klasifikacije SLE-a koju je proveo SLICC bila je proces u dva koraka koji se sastojao od izvođenja kriterija i potvrđivanja kriterija u dvjema velikim skupinama pacijenata. U skupini derivacija, klasifikacija SLICC-12 pokazala je veću osjetljivost od kriterija ACR-97, gotovo jednaku specifičnost i imala je znatno manje pogrešnih klasifikacija. U koraku validacije nije bilo statističke razlike između dviju klasifikacija. Klasifikacijski kriteriji SLICC-a iz 2012. godine kompleksniji su od kriterija ACR-a te u odnosu prema njima imaju nešto višu osjetljivost (97% : 83%), a nižu specifičnost (84% : 96%) (10). Viša osjetljivost novoga klasifikacijskog pravila SLICC-a posljedica je ponajprije odvajanja i preciznijeg definiranja pojedinih obilježja koja pripadaju određenom klasifikacijskom kriteriju (tablice 3 i 4).

Odabir ovih kriterija ima prednost u studijama u kojima je potrebna viša osjetljivost s obzirom na to da smanjuju broj bolesnika s „nekompletnim“ lupusom (NLE) (38,39), za razliku od potrebe za višom specifičnošću, kada su kriteriji ACR-a ipak povoljniji izbor (39).

Još uvijek su revidirani kriteriji ACR-a „zlatni standard“ za klasifikaciju SLE-a, dok klasifikacijski kriteriji SLICC-a predstavljaju alternativne kriterije koji se koriste u svakodnevnom kliničkom radu i kliničkim istraživanjima.

Potrebna je daljnja validacija kriterija SLICC-a na novim skupinama bolesnika zbog procjene njihove

terms of various aspects: they can be either prospective or retrospective, they can differ in terms of their period of implementation, demographic characteristics of patients, number of patients included in the study, data sources and scope of data collected, and they can differ from each other in whether the study results were compared with similar parameters obtained by general population analysis or not (33,34). They also differ in the way they define the onset of the disease – whether it is the first time a clinical diagnosis of SLE is made or the moment when four or more ACR classification criteria are met (35,36).

Although the 1997 criteria (ACR-1997) were never validated, they have been used for research purposes but also as an auxiliary tool in clinical practice for SLE diagnosis to date.

The Systemic Lupus International Collaborating Clinics / American College of Rheumatology (SLICC/ACR) Classification Criteria

An international group of authors dedicated to the study of systemic lupus erythematosus has revised and modified the classification criteria. In 2003, at the meeting of the SLICC group in Lund (Sweden), the establishment of SLICC classification criteria for SLE was initiated. The preliminary SLICC classification criteria were adopted in 2008 and published in 2012. They include 17 criteria (11 clinical and 6 immunological). Numerous new clinical (cutaneous, articular, neurological) and laboratory (haematological, renal, immunological) criteria have been introduced (Table 2).

For the classification of SLE, according to the new criteria, four or more classification criteria are also required, provided that both clinical and serological criteria (at least one clinical and one laboratory) or biopsy-proven lupus nephritis with positive antinuclear antibodies (ANAs) and / or anti-double stranded DNA antibodies (Anti-dsDNA) are present. Therefore, patients without positive autoantibodies or a low complement, which is the basis of SLE, cannot be classified as suffering from SLE (10).

The perennial revision of the SLE classification conducted by SLICC was a two-step process consisting of deriving and validating criteria in two large groups of patients. In the derivation group, the SLICC-12 classification showed a higher sensitivity than the ACR-97 criterion, an almost equal specificity, and it had significantly fewer misclassifications. In the validation step, there was no statistical difference between the two classifications. The 2012 SLICC classification criteria are more complex than the ACR criteria and have a slightly higher sensitivity (97%:83%), and lower specificity (84%:96%) in relation to them (10). The higher sensitivity of the new SLICC classification rule is primarily due to the separation and more precise definition of

TABLICA 2. Klasifikacijski kriteriji *Systemic Lupus International Collaboration Clinics* (engl. kr. SLICC) (prema referenciji br. 10)
 TABLE 2 *The Systemic Lupus International Collaboration Clinics (SLICC) classification criteria (according to reference No 10)*

Klinički kriterij / Criterion	Definicija / Definition
Akutni kožni lupus / Acute Cutaneous Lupus	Leptirasti eritem, bulozni lupus, toksična epidermalna nekroliza, makulopapulozni osip, fotosenzitivni osip u odsutnosti dermatomiozitisa ili subakutni kožni lupus / Lupus malar rash, bullous lupus, toxic epidermal necrolysis, maculopapular lupus rash, photosensitive lupus rash in the absence of dermatomyositis or Subacute Cutaneous Lupus
Kronični kožni lupus / Chronic Cutaneous Lupus	Klasični diskoidni osip, hipertrofični (verukozni) lupus, lupusni panikulitis (profundus), mukozni lupus, lupus tumidus, <i>chilblains</i> lupus, preklapanje diskoidnog lupusa i lichena planusa / Classic discoid rash, hypertrophic (verrucous) lupus, lupus panniculitis (profundus), mucosal lupus, lupus erythematosus tumidus, chilblains lupus, discoid lupus/lichen planus overlap
Oralne ili nazalne ulceracije / Oral or nasal ulcers	U odsutnosti drugih uzroka / In the absence of other causes
Neožiljna alopecija / Non-scarring alopecia	Difuzno stanjivanje vlasišta uz fragilnost kose te vidljive otkrhnute vlasi, u odsutnosti drugih uzroka / Diffuse thinning or hair fragility with visible broken hairs, in the absence of other causes
Artritis / Arthritis	Sinovitis koji zahvaća ≥ 2 zgloba, karakteriziran oteklinom ili izljevom; ili osjetljivost ≥ 2 zgloba uz jutarnju zakočenost dulju od 30 minuta / Synovitis involving 2 or more joints, characterized by swelling or effusion; or tenderness in 2 or more joints and at least 30 minutes of morning stiffness
Serozitis / Serositis	Tipična pleuralna bol dulja od jednog dana ili pleuralni izljevi ili pleuralno trenje; tipična perikardijalna bol dulja od jednog dana ili perikardijalni izljev ili perikardijalno trenje ili perikarditis dokazan ultrazvukom, u odsutnosti drugih uzroka / Typical pleurisy for more than 1 day or pleural effusions or pleural rub; typical pericardial pain (pain with recumbency improved by sitting forward) for more than 1 day or pericardial effusion or pericardial rub or pericarditis by electrocardiography in the absence of other causes
Bubrežni poremećaj / Renal disorder	Proteinurija >500 mg/24 sata ili eritrocitni cilindri / Urine protein-to-creatinine ratio (or 24-hour urine protein) representing 500 mg protein/24 hours or red blood cell casts
Neurološki poremećaj / Neurologic disorder	Epilepsija, psihoza, mononeuritis multiplex u odsutnosti drugih uzroka, mijelitis, periferna ili kranijalna neuropatija u odsutnosti drugih uzroka, akutno smeteno stanje, u odsutnosti drugih uzroka / Seizures, psychosis, mononeuritis multiplex in the absence of other known causes, myelitis, peripheral or cranial neuropathy in the absence of other known, acute confusional state, in the absence of other causes
Hemolitička anemija / Hemolytic anemia	Prisutnost hemolitičke anemije / Presence of hemolytic anemia
Leukopenija / Leucopenia	Leukopenija $<4000/\text{mm}^3$ ili limfopenija $<1000/\text{mm}^3$ barem jedanput, u odsutnosti drugog uzroka / Leukopenia ($<4000/\text{mm}^3$) or Lymphopenia ($<1000/\text{mm}^3$) at least once: In the absence of other known causes
Trombocitopenija / Thrombocytopenia	$<100.000/\text{mm}^3$ barem jedanput, u odsutnosti drugih uzroka / $<100,000/\text{mm}^3$ at least once, in the absence of other known causes
Imunološki kriterij / Immunologic criteria	Definicija / Definition
Antinuklearna protutijela / Antinuclear antibody	Iznad gornje granice referentnih vrijednosti za laboratorij / Level above laboratory reference range
Anti-dsDNK-protutijela / Anti-dsDNA antibody	Kao za ANA (ili >2 puta iznad gornje granice referentnih vrijednosti ako se mjere metodom ELISA) / Level above laboratory reference range (or >2 -fold the reference range if tested by ELISA)
Anti-Sm-protutijela / Anti-Sm-antibody	Prisutnost protutijela protiv Sm-nuklearnog antigena / Presence of antibody to Sm nuclear antigen
Pozitivnost antifosfolipidnih protutijela / Antiphospholipid antibody positivity	Pozitivni test lupusnog antikoagulansa, lažno pozitivan test rapidnog reagina plazme, srednji ili visoki titar antikardiolipinskih protutijela (IgG, IgA, IgM), prisutnost protutijela protiv β_2 -glikoproteina I (IgG, IgA, IgM) / Positive test for lupus anticoagulant, false-positive test result for rapid plasma reagin, medium- or high-titer anticardiolipin antibody level (IgA, IgG, or IgM), positive test result for anti-2-glycoprotein I (IgA, IgG, or IgM)
Snižen komplement / Low complement	Snižen C3, C4 ili CH50 / Low C3, C4, or CH50
Izravni Coombsov test / Direct Coombs' test	Pozitivan test u odsutnosti hemolitičke anemije / Positive test in the absence of hemolytic anemia

TABLICA 3. Razlike između klasifikacija SLICC-12 i ACR-97 (prema ref. 39)
 TABLE 3 Differences between SLICC-12 and ACR-97 classifications (according to ref No 39)

Klinički kriteriji / Clinical criterion ACR 1997	Klinički kriteriji / Clinical criterion SLICC 2012
1. Leptirasti osip / Malar rash	Akutni kožni lupus (makulopapulozni, psoriaziformni, bulozni, toksična epidermalna nekroliza) / Acute Cutaneous Lupus (maculopapular lupus rash, psoriasiform lupus rash, bullous lupus, toxic epidermal necrolysis)
2. Diskoidni osip / Discoid rash	Kronični kožni lupus (hipertrofični, sluznički, panikulitis, <i>chillblain</i> , lupus tumidus, diskoid/lichen planus overlap) / Chronic cutaneous lupus (hypertrophic, mucosal, panniculitis, chilblains, lupus erythematosus tumidus, discoid lupus/lichen planus overlap)
3. Fotosenzitivnost / Photosensitivity	Alopecija bez stvaranja ožiljaka / Nonscarring alopecia
4. Oralne ulc. / Oral ulcer	<i>Vrijedi i anamnestički podatak / The anamnestic data is also valid</i>
5. Artritis / Arthritis	Bol duž zglobne linije, jutarnja zakočenost, <i>može biti i erozivni</i> / Pain along the joint line, morning stiffness, <i>it can also be erosive</i>
6. Serozitis / Serositis	Pleuritis >1 dan/pl. izljev ili pl. trenje. Perikarditis (klinička slika, perikard. izljev ili trenje, EKG) / Pleurisy for >1 day/pleural effusions, or pleural rub. Pericarditis (clinical picture, pericardial effusion or pericardial rub, EKG)
7. Bubrežno oštećenje / Renal disease	Prihvatljiv i jednokratni uzorak urina, eritrocitni cilindri / Single urine sample, red blood cell casts
8. NPSLE (grand mal epi/psihoza) / Neurologic disorders (grand mal epi/psychosis)	M. multiplex, mijelitis, periferna/kranijalna neuropatija, akutno konfuzno stanje / Mononeuritis multiplex, myelitis, peripheral or cranial neuropathy, acute confusional state
9. Hematološki poremećaj / Hematologic disorders	Hemolitička anemija / Hemolytic anemia Leukopenija (<4000) / Limfopenija (<1000) – 1x / Leukopenia (<4,000/mm ³)/Lymphopenia (<1,000/mm ³) – 1x Trombocitopenija – 1x / Thrombocytopenia (<100,000/mm ³) – 1x

TABLICA 4. Razlike između klasifikacija SLICC-12 i ACR-97 (prema ref. 39)
 TABLE 4 Differences between SLICC-12 and ACR-97 classifications (according to ref No 39)

Imunološki kriteriji / Immunologic criteria ACR 1997	Imunološki kriteriji / Immunologic criteria SLICC 2012
10. Anti-dsDNA positive ili/or Anti-Sm positive ili/or aCL IgG/IgM, LAC, RPR	12. Anti-dsDNA 13. Anti-Sm 14. aCL IgA/IgM/IgG, LAC, RPR, anti-β ₂ GPI (IgA, IgG, or IgM)
11. ANA	15. Utrošak / Low complement (C3/ C4/CH50) 16. Direktni Coombs+ (u odsutnosti HA) / Positive direct Coombs test (in the absence of hemolytic anemia) 17. ANA

eventualne superiornosti u odnosu na ACR-97 (40,41). M. Bakula provela je istraživanje u Referentnom centru MZ za SLE (KBC Zagreb) s ciljem potvrde novih kriterija klasifikacije SLICC-12 u skupini pacijenata u stvarnom okruženju, usporedbe kriterija ACR-97 i SLICC-12 i procjene kriterija SLICC-12 u ranim fazama SLE-a (<5 godina) u odnosu na kriterije ACR-97 (33).

Klasifikacijski kriteriji Europskog društva za reumatologiju i Američkog reumatološkog društva (EULAR/ACR) iz 2019. godine

U rujnu 2019. Europska liga protiv reumatizma (EULAR) i Američko društvo za reumatologiju (ACR) objavili su nove kriterije za klasifikaciju SLE-a (42–44).

individual characteristics that belong to a particular classification criterion (Tables 3 and 4).

The choice of these criteria is preferred in studies in which higher sensitivity is required as they reduce the number of patients with “incomplete” lupus erythematosus (ILE) (38,39), as opposed to the need for higher specificity, which is the case where the ACR criteria are the more favourable choice (39).

The ACR “gold standard” criteria for SLE classification are still being revised, while the SLICC classification criteria are alternative criteria used in day-to-day clinical work and clinical research.

Further validation of the SLICC criteria in new patient groups is required in order to assess their even-

EULAR/ACR kriteriji imaju osjetljivost od 96,1% i specifičnost od 93,4% u etabliranoj bolesti.

Iako su kriteriji SLICC-a iz 2012. uklonili neke nedostatke prethodnih ACR-ovih kriterija (npr. dodavanjem mukokutanih i neuropsihijatrijskih manifestacija, hipokomplementemije i antinuklearnih protutijela – ANA) i ponudili preciznije definicije kriterija, njihova specifičnost bila je niža od kriterija ACR-a iz 1997. godine. Iako klasifikacijski kriteriji ACR-a iz 1997. imaju istu specifičnost kao i novi EULAR/ACR od 93,4%, imaju osjetljivost od samo 82,8%. Kriteriji SLICC-a imaju nešto veću osjetljivost od navedenih, odnosno 96,7%, ali im je specifičnost samo 83,7%.

U najvećoj do sada međunarodnoj inicijativi za donošenjem novih kriterija za SLE sudjelovalo je 200 stručnjaka iz različitih neovisnih centara (među kojima B. Anić i I. Padjen iz Referentnog centra MZ za SLE u RH), analizirano je 4.000 pacijenata.

Pregledom literature sintetizirane su karakteristike ispitivanih kriterija bolesnika koje su razmatrane za klasifikaciju SLE-a. Zatim su poboljšane definicije kriterija, čime je poboljšana valjanost i pouzdanost konačnoga klasifikacijskog sustava. Uvažena je preporuka stručnjaka za SLE glede grupiranja kriterija u domene, stvarajući hijerarhijsku organizaciju kriterija unutar domena. (43,44) EULAR i ACR podržali su višefazni razvoj klasifikacijskih kriterija za SLE temeljen na rigoroznoj metodologiji.

Korištenjem metodološkog pristupa koji se temelji na mjernoj znanosti kriteriji su razvijeni u četiri faze: 1. generiranje kriterija, 2. smanjenje kriterija, 3. definiranje i ponderiranje kriterija i 4. pročišćavanje i validacija. Pri validacijskom postupku najvažnije je odrediti osjetljivost i specifičnost pojedinog kriterija i cijelog klasifikacijskog pravila (slika 1) (44,45).

Posljednja EULAR/ACR klasifikacija zahtijeva kao ulazni kriterij titar ANA koji je prepoznat kao važan kriterij za klasifikaciju lupusa, ali i kao test probira u kliničkoj praksi, od najmanje 1:80 na HEp-2 stanicama ili ekvivalent pozitivnog testa barem jednom; u suprotnom, smatra se da pacijent nema SLE. Ako je prisutan, razmatraju se 22 „aditivno ponderirana“ klasifikacijska kriterija, koji obuhvaćaju sedam kliničkih domena (konstitucionalne, hematološke, neuropsihijatrijske, mukokutane, serozne, mišićno-koštane, bubrežne) i tri imunološke domene (antifosfolipidna protutijela, komponente komplementa, SLE-specifična protutijela). Kriteriji se ne moraju javljati istodobno, ali se svaki morao dogoditi bar jednom da bi se uvrstio. Svakom se kriteriju dodjeljuju bodovi u rasponu od 2 do 10. Pacijenti s najmanje jednim kliničkim kriterijem i 10 ili više bodova klasificirani su kao SLE (slika 2) (43,44).

tual superiority over ACR-97 (40,41). M. Bakula conducted research at the National Referral Centre for SLE of the Ministry of Health of the Republic of Croatia (UHC Zagreb) with the aim of confirming the new SLICC-12 classification criteria in the group of patients in the real environment, comparing the ACR-97 and SLICC-12 criteria and evaluating the SLICC-12 criteria at the early stages of SLE (<5 years) in relation to the ACR-97 criteria (33).

The 2019 European Alliance of Associations for Rheumatology (EULAR) / American College of Rheumatology (ACR) SLE Classification Criteria

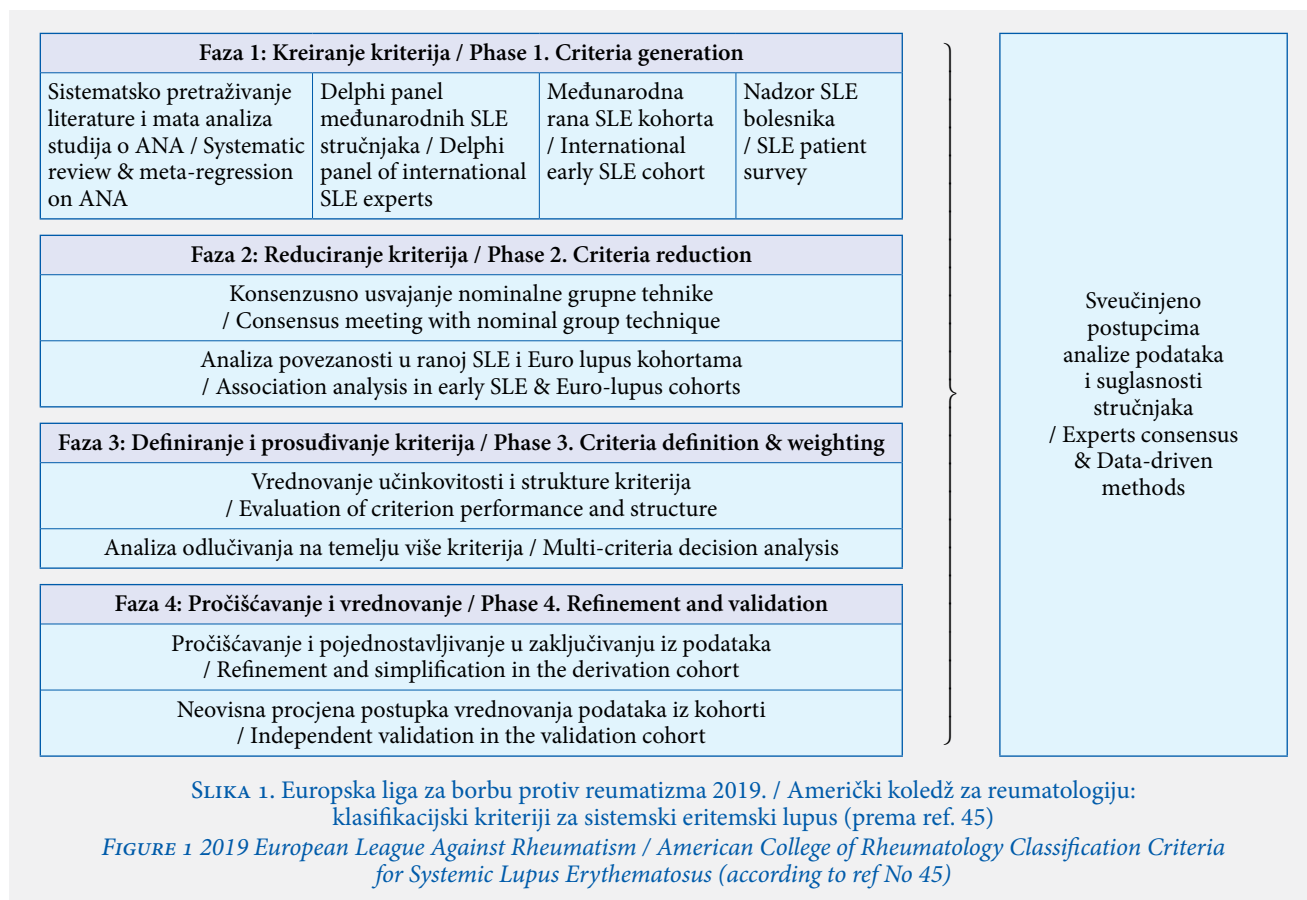
In September 2019, the European Alliance of Associations for Rheumatology (EULAR), formerly known as the European League Against Rheumatism, and the American Society of Rheumatology (ACR) published new criteria for SLE classification (42–44). EULAR / ACR criteria have a sensitivity of 96.1% and a specificity of 93.4% in the established disease.

Although the 2012 SLICC criteria removed some of the shortcomings of the previously used ACR criteria (e.g., by adding mucocutaneous and neuropsychiatric manifestations, hypocomplementemia and antinuclear antibodies – ANAs) and offered more precise definitions of the criteria, their specificity was lower than the specificity of the 1997 ACR criteria. Although the 1997 ACR classification criteria have the same specificity as the new EULAR / ACR criteria, that is, a specificity of 93.4%, they have a sensitivity of only 82.8%. The SLICC criteria have a slightly higher sensitivity than the above-mentioned ones, i.e., a sensitivity of 96.7%, but they have a specificity of only 83.7%.

200 experts from different independent centres participated in the largest international initiative for the adoption of new SLE criteria (including experts such as B. Anić and I. Padjen from the National Referral Centre for SLE of the Ministry of Health of the Republic of Croatia) in which 4,000 patients were analysed.

In the literature review, the characteristics of the examined patient criteria that were considered for the SLE classification were synthesised. The definitions of the criteria were then improved, thus improving the validity and reliability of the final classification system. The recommendation of SLE experts regarding the grouping of criteria into domains has been taken into account, thus creating a hierarchical organisation of criteria within domains. (43,44) EULAR and ACR have spoken in favour of the multi-stage development of SLE classification criteria based on a rigorous methodology.

By using a methodological approach based on metrology, the criteria were developed in four phases: 1. criteria generation, 2. criteria reduction, 3. criteria



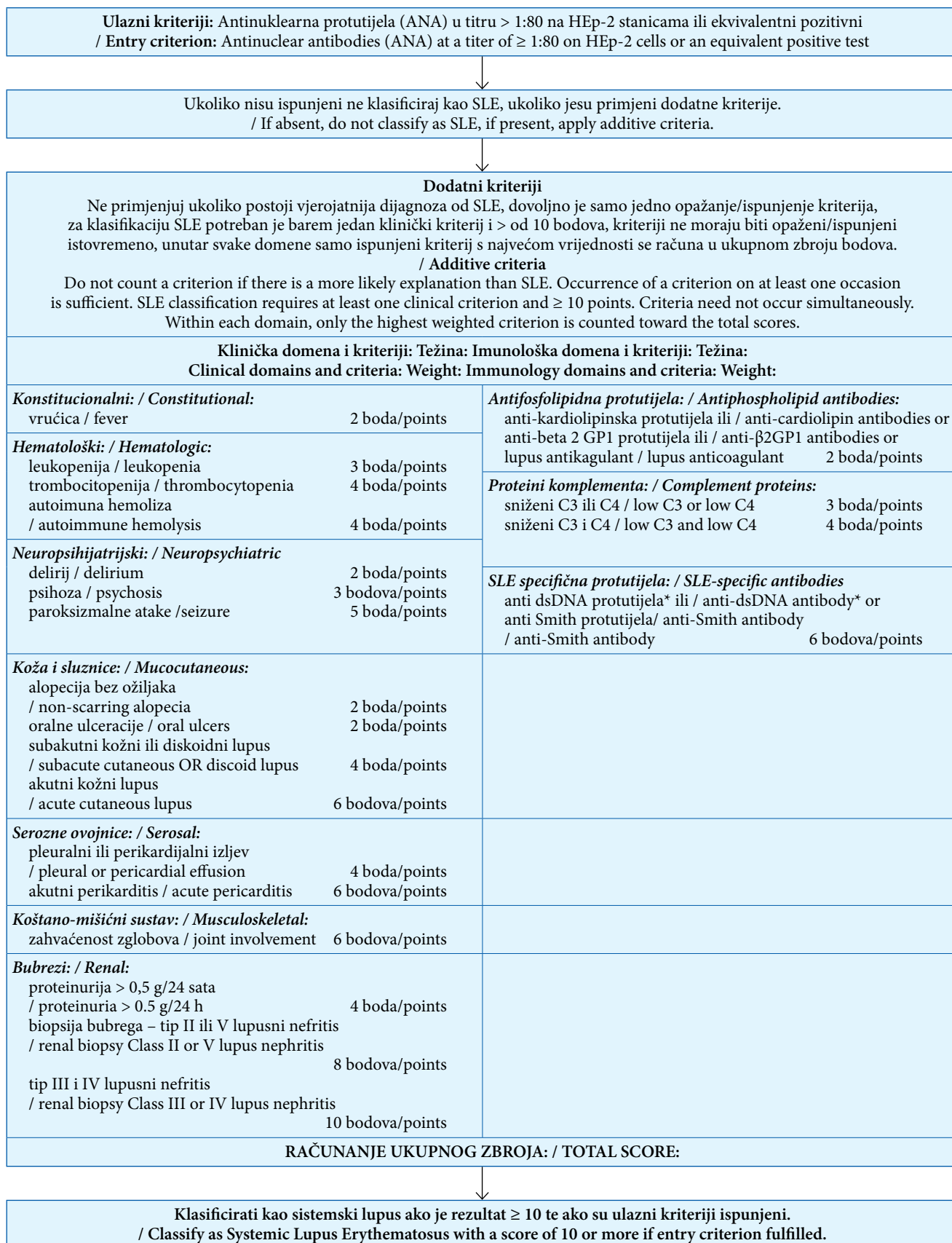
USPOREDBA KLASIFIKACIJSKIH KRITERIJA EULAR/ACR-A ZA SLES KRITERIJIMA SLICC-12 I RANIJIM KRITERIJIMA ACR-97

Iako su kriteriji SLICC-a iz 2012. uklonili neke nedostatke prethodnih ACR-ovih kriterija i ponudili preciznije definicije kriterija, njihova specifičnost bila je niža od kriterija ACR-a iz 1997. godine. Iako klasifikacijski kriteriji ACR-a iz 1997. imaju istu specifičnost kao i novi EULAR/ACR iz 2019. od 93,4%, imaju osjetljivost od samo 82,8%. Kriteriji SLICC-a imaju nešto veću osjetljivost od navedenih, odnosno 96,7%, ali im je specifičnost je samo 83,7%. Kriteriji SLICC-a zadržali su opću strukturu poznatu iz kriterija ACR-a. EULAR/ACR kriteriji koriste antinuklearna protutijela (ANA) kao obvezni ulazni kriterij, imaju ponderirane kriterije i grupiraju ih u domene. Ondje gdje su kriteriji SLICC-a značajno povećali osjetljivost, izgubivši određenu specifičnost, kriteriji EULAR/ACR ponovno su povećali specifičnost (46).

Novi sustav klasifikacije SLE-a otvara nove mogućnosti istraživanja za rani ili latentni lupus. Sustav aditivnih bodova i relativna vjerojatnost klasifikacije omogućili bi sustavno praćenje pojedinih bolesnika koji su ispod praga klasifikacije. To bi olakšalo proučavanje evolucije bolesti i ranu intervenciju (48).

definition and weighting, and 4. refinement and validation. In the validation procedure, the most important thing is to determine the sensitivity and specificity of each criterion and the entire classification rule (Figure 1) (44,45).

As an entry criterion, the latest EULAR / ACR classification requires the ANA titre, which is recognised as an important criterion for lupus classification, but also as a screening test in clinical practice, of at least 1:80 titre on HEp-2 cells or an equivalent positive test obtained at least once; otherwise, the patient is considered as not suffering from SLE. If the titre is present, 22 “additive-weighted” classification criteria are considered, comprising seven clinical domains (constitutional, haematological, neuropsychiatric, mucocutaneous, serosal, musculoskeletal, renal) and three immunological domains (antiphospholipid antibodies, complement components, SLE-specific antibodies). The criteria do not have to occur at the same time, but each criterion had to happen at least once to be included in the study. Each criterion is awarded points ranging from 2 to 10. Patients with at least one clinical criterion and 10 or more points were classified as patients suffering from SLE (Figure 2) (43,44).



SLIKA 2. Klasifikacijski kriteriji za sistemski eritemski lupus. § Dodatne stavke kriterija unutar iste domene neće se računati.

*Napomena: U testu s najmanje 90% specifičnosti prema relevantnim kontrolama (prema referencama 44,45)

FIGURE 2 Classification criteria for systemic lupus erythematosus. § Additional criteria items within the same domain will not be counted. *Note: In an assay with at least 90% specificity against relevant disease controls (according to ref No 44,45)

Uporaba dodatnog sustava bodovanja omogućila bi uvid u tijek i težinu bolesti, odnosno potencijalni utjecaj vrlo visokih ocjena na težinu bolesti i kasniju prognozu. Tijekom daljnje primjene novih klasifikacijskih kriterija potrebno je preispitivati relativni doprinos pojedinih kriterija (pondera) i eventualne dodatne kriterije koji bi potencijalno mogli imati prognostički značaj, a time i primjenu u kliničkoj praksi (47,48).

ZAKLJUČAK

Klasifikacijski kriteriji za SLE prošli su kroz mnoge revizije od prve verzije iz 1971. godine. Korisni su u definiranju homogenih skupina bolesnika s etabliranom bolesti. Definiranje i obuhvaćanje svih oboljelih izuzetno je zahtjevno kada je riječ o heterogenoj bolesti kao što je SLE. Do sada je kroz brojne studije i statističke analize uloženi velik napor kako bi se poboljšala njihova specifičnost i osjetljivost. Napredak u razumijevanju etiopatogeneze bolesti, kao i nove mogućnosti dijagnostike, doveli su do preispitivanja postojećih kriterija i potrebe za njihovim osuvremenjivanjem.

Novi klasifikacijski kriteriji EULAR/ACR-a iz 2019. razvijeni su primjenom rigorozne metodologije s multidisciplinarnim i međunarodnim sudjelovanjem te imaju izvrsnu osjetljivost i specifičnost. Korištenje ANA kao ulaznog kriterija, hijerarhijski grupirani i ponderirani kriteriji odražavaju trenutno razmišljanje o SLE-u. Poboljšani klasifikacijski kriteriji zasigurno će pridonijeti točnijem definiranju raznolikih kliničkih očitovanja u sklopu SLE-a. Iako su klasifikacija i dijagnoza različiti pojmovi koji moraju ostati jasno odvojeni, informacije izvedene iz procesa razvrstavanja prema kriterijima također su korisne u dijagnostičke svrhe (47).

Kliničko iskustvo i procjena reumatologa ostaju i dalje uporišna točka u postavljanju dijagnoze i planiranju liječenja SLE-a, dok su klasifikacijski kriteriji namijenjeni stvaranju homogenizirane kohorte za klinička istraživanja.

Zbog svega navedenog, postoji jasna potreba za izradom kriterija koji će se koristiti i u kliničkoj praksi i u istraživanjima.

Zahvala:

Zahvaljujem Ani Mariji Masle, dr. med. i Draženu Bedekoviću, dr. med. na svesrdnoj pomoći pri izradi rada.

IZJAVA O SUKOBU INTERESA: Autorica izjavljuje da nije u sukobu interesa.

COMPARISON OF THE EULAR / ACR CLASSIFICATION SLE CRITERIA WITH THE SLICC-12 CRITERIA AND PREVIOUSLY USED ACR-97 CRITERIA

Although the 2012 SLICC criteria removed some of the shortcomings of the previously used ACR criteria and offered more precise definitions of the criteria, their specificity was lower than the specificity of the 1997 ACR criteria. Although the 1997 ACR classification criteria have the same specificity as the new 2019 EULAR / ACR criteria, that is, the specificity of 93.4%, they have a sensitivity of only 82.8%. The SLICC criteria have a slightly higher sensitivity than the above-mentioned ones, i.e., a sensitivity of 96.7%, but they have a specificity of only 83.7%. The SLICC criteria retained the general structure known from the ACR criteria. The EULAR / ACR criteria use antinuclear antibodies (ANAs) as a mandatory inclusion criterion, they have weighted criteria and they group them into domains. In cases in which the SLICC criteria have significantly increased sensitivity, thus losing some specificity, the EULAR / ACR criteria have increased specificity once again (46).

The new SLE classification system opens up new research possibilities for early-stage or latent lupus. A system of additive points and the relative probability of classification would allow systematic monitoring of individual patients who are below the classification threshold. This would facilitate the study of disease evolution and early intervention (48). The use of an additional scoring system would provide insight into the course and severity of the disease, i.e., the potential impact of very high scores on the severity of the disease and the subsequent prognosis. During the further application of the new classification criteria, it is necessary to review the relative contribution of individual criteria (weights) and possible additional criteria that could potentially have prognostic significance, and thus could be applied in clinical practice (47,48).

CONCLUSION

The SLE classification criteria have undergone many revisions since their first version published in 1971. They are useful in defining homogeneous groups of patients with established disease. The process of definition and inclusion of all patients is extremely demanding when it comes to a heterogeneous disease such as SLE. So far, a great deal of effort has been made through numerous studies and statistical analyses in order to improve their specificity and sensitivity. Advances in understanding the etiopathogenesis of the disease, as well as new diagnostic possibilities, have led to a re-examination of existing criteria and the need for their modernisation.

LITERATURA / REFERENCES

1. Lahita RG. Introduction. U: Lahita RG, ur. Systemic Lupus Erythematosus. New York: John Willey and Sons; 2004, 29–32.
2. Tassioulas O, Boumpas DT. Clinical features and treatment of systemic lupus erythematosus. U: Firestein GS, Budd RC, Harris ED i sur, ur. Kelley's Textbook of Rheumatology. 8th ed. Philadelphia: W. B. Saunders Company; 2009, 1263–300.
3. Anić B, Bosnić D. Sustavni eritemski lupus. U: Vrhovac B, Jakšić B, Reiner Ž, Vucelić B, ur. Interna medicina. Zagreb: Naklada Ljevak; 2008, str. 1386–90.
4. Lisnevskaja L, Murphy G, Isenberg D. Systemic lupus erythematosus. Lancet. 2014;384:1878–88.
5. Bosnić D. Povijest sistemskog eritemskog lupusa. Reumatizam. 2009;56:9–13.
6. Padjen I, Cerovec M, Mayer M, Anić B. Sistemski eritemski lupus: opis i kvantifikacija fenotipa bolesti. Reumatizam. 2017; 64:1–9.
7. Cohen AS, Reynolds WE, Franklin EC i sur. Preliminary criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. Bull Rheum Dis. 1971;21:643–8.
8. Tan EM, Cohen AS, Fries JF i sur. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum. 1982;25:1271–7.
9. Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum. 1997;40:1725–34.
10. Petri M, Orbai AM, Alarcón GS i sur. Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum. 2012;64:2677–86.
11. Mikdashi J, Nived O. Measuring disease activity in adults with systemic lupus erythematosus: the challenges of administrative burden and responsiveness to patient concerns in clinical research. Arthritis Res Ther. 2015;17:183.
12. Gladman D, Ginzler E, Goldsmith C i sur. The development and initial validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology damage index for systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum. 1996;39:363–9.
13. Bourn R, James JA. Pre-clinical lupus. Curr Opin Rheumatol. 2015;27:433–9.
14. Aggarwal R, Ringold S, Khanna D i sur. Distinctions between diagnostic and classification criteria. Arthritis Care Res (Hoboken). 2015;67:891–7.
15. Fries JF, Siegel RC. Testing the „preliminary criteria for classification of SLE“. Ann Rheum Dis. 1973;32:171–7.
16. Fries JF, Siegel RC. Testing the „preliminary criteria for classification of SLE“. Ann Rheum Dis. 1973;32:171–7.
17. Wolf L, Sheahan M, McCormick J, Michel B, Moskowitz RW. Classification criteria for systemic lupus erythematosus. Frequency in normal patients. J AM Med Assoc. 1976;236:1497–9.
18. Passas CM, Wong RL, Peterson M, Testa MA, Rothfield NF. A comparison of the specificity of the 1971 and 1982 American Rheumatism Association criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum. 1985;28:620–3.
19. Levin RE, Weinstein A, Peterson M, Testa MA, Rothfield NF. A comparison of the sensitivity of the 1971 and 1982 American Rheumatism Association criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum. 1984;27:530–8.

The new 2019 EULAR / ACR classification criteria have been developed using a rigorous methodology with multidisciplinary and international participation and they have produced excellent results in terms of sensitivity and specificity. The use of ANA as an entry criterion and hierarchically grouped and weighted criteria reflects the current opinion in relation to SLE. The improved classification criteria will certainly contribute to a more accurate definition of the various clinical manifestations within the scope of SLE. Although classification and diagnosis are different terms that must remain clearly separated, information derived from the criteria classification process is also useful for diagnostic purposes (47).

The rheumatologists clinical experience and assessment continue to be a cornerstone in SLE diagnosis and SLE treatment planning, while the classification criteria are intended to create a homogenised cohort for clinical trials.

Due to all of the aforementioned facts, there is a clear need to develop criteria that will be used in both clinical practice and research.

Acknowledgment:

I would like to thank Ana Marija Masle, MD and Dražen Bedeković, MD for their wholehearted support in the preparation of this paper.

CONFLICT OF INTEREST STATEMENT: The author declares no conflict of interest.

20. Somogy L, Čikeš N, Marušić M. Evaluation of criteria contributions for the classification of systemic lupus erythematosus. *Scand J Rheumatol*. 1993;22:58–62.
21. Piette JC, Wechsler B, Francis C, Godeau P. Systemic lupus erythematosus and the antiphospholipid syndrome: reflections about the prevalence of ARA criteria. *J Rheumatol*. 1992;19:1835–7.
22. Bertsias GK, Pamfil C, Fanouriakis A i sur. Diagnostic criteria for systemic lupus erythematosus: has the time come? *Nat Rev Rheumatol*. 2013;9:687–94.
23. Petri M. Review of classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Rheum Dis Clin North Am*. 2005;3:245–54.
24. Cervera R, Khamashta MA, Font J i sur. Systemic lupus erythematosus: Clinical and Rheumatolmmunological patterns of disease in a cohort of 1000 patients. *Medicine (Baltimore)*. 1993;72:113–24.
25. Clough JD, Elrazak M, Calabrese LH, Valenzuela R, Braun WB, Williams GW. Weighted criteria for the diagnosis of systemic lupus erythematosus. *Arch Intern Med*. 1984; 144:281–5.
26. Costenbader KH, Karlson EW, Mandl LA. Defining lupus cases for clinical studies: the Boston weighted criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 2002; 29:2545–50.
27. Edworthy SM, Zatarain E, McShane DJ, Bloch DA. Analysis of the 1982 ARA lupus criteria dana set by recursive partitioning methodology: new insights to the relative merit of individual criteria. *J Rheumatol*. 1988;15:1493–8.
28. Prus V. Epidemiologija SLE u istočnoj Hrvatskoj. Disertacija, Medicinski fakultet Sveučilišta J. J. Strossmayera u Osijeku, 2011.
29. Cerovec M. Klinička i epidemiološka obilježja bolesnika oboljelih od SLE u RH. Disertacija, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, 2012.
30. Cerovec M, Anić B, Padjen I, Čikeš N. Prevalence of the American College of Rheumatology classification criteria in a group of 162 systemic lupus erythematosus patients from Croatia. *Croat Med J*. 2012;53:149–54.
31. Mayer M. Model praćenja sustavnog eritemskog lupusa analizom bolničkog morbiditeta te specifičnog mortaliteta mapiranjem. Disertacija, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, 2012.
32. Padjen I. Analiza uzroka smrti u bolesnika sa SLE praćenih u tercijarnom bolničkom centru tijekom 10-godišnjega razdoblja od 2002.–2011. Disertacija, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, 2016.
33. Bakula M. Validation of the new classification criteria for systemic lupus erythematosus on a patient cohort from a national referral center: a retrospective study. Dissertation, School of Medicine, University of Zagreb, 2019.
34. Anić F, Zuvic-Butorac M, Štimac D, Novak S. New classification criteria for systemic lupus erythematosus correlate with disease activity. *Croat Med J*. 2014;55:14–9.
35. Thumboo J, Lee HY, Fong KY I sur. Accuracy of medical record scoring of the SLICC/ACR damage index for systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2000;9:358–62.
36. Borchers AT, Keen CL, Shoenfeld Y, Gershwin ME. Surviving the butterfly and the wolf: mortality trends in systemic lupus erythematosus. *Autoimmun Rev*. 2004;3:423–5.
37. Ugarte-Gil MF, Alarcón GS. Incomplete systemic lupus erythematosus: Early diagnosis or over diagnosis? *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2016;68:285–7.
38. Aberle T, Bourn RL, Chen H i sur. Use of SLICC criteria in a large, diverse lupus registry enables SLE classification of a subset of ACR-designated subjects with incomplete lupus. *Lupus Sci Med*. 2017;4:176.
39. Ines L, Silva C, Galindo M i sur. Classification of systemic lupus erythematosus: Systemic Lupus International Collaborating Clinics versus American College of Rheumatology criteria. A comparative study of 2055 patients from a real-life, International systemic lupus erythematosus cohort. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2015;67:1180–5.
40. Touma Z, Costenbader KH, Johnson SR i sur. Do patients with SLE at onset differ from mimickers? A comparison of clinical and serological manifestations in a multicenter cohort to inform the development of new classification criteria for SLE. *Ann Rheum Dis*. 2016;75:558.
41. Martinez Muñoz A, Chaparro Del Moral R, Papisideroet SB i sur. Diagnostic value of the new classification criteria for systemic lupus erythematosus (SLE) developed by the Systemic lupus international collaborating clinics (SLICC) group in an Argentinian cohort of patients with SLE (abstract). *Lupus*. 2013;22:62–6.
42. Aringer M, Dorner T, Leuchten N, Johnson SR. Toward new criteria for systemic lupus erythematosus – A standpoint. *Lupus*. 2016;25:805–11.
43. Aringer M, Costenbader K, Daikh D i sur. 2019 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*. 2019;78:1151–9.
44. 2019 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology Classification Criteria for Systemic Lupus Erythematosus // *Arthritis Rheumat*. 2019;9:1400–14.
45. Tedeschi SK, Johnson SR, Boumpas DT i sur. Multicriteria decision analysis process to develop new classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*. 2019;78: 634–40.
46. Aringer M, Petri M. New classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Rheumatol*. 2020;32:590–6.
47. Petri M, Goldman DW, Alarcón GS i sur. A Comparison of 2019 EULAR/ACR SLE classification criteria with two sets of earlier SLE classification criteria. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2020;48:1231–5.

SJÖGREN'OV SINDROM / SJÖGREN'S SYNDROME POZVANA PREDAVANJA / INVITED LECTURES

DIJAGNOZA SJÖGREN'OVOG SINDROMA I KLASIFIKACIJSKI KRITERIJI DIAGNOSIS OF SJÖGREN'S SYNDROME AND CLASSIFICATION CRITERIA

Ljiljana Smiljanić Tomičević

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

Sjögrenov sindrom (SS) je kronična, sustavna autoimuna upalna bolest koja je histološki karakterizirana gustom limfocitnom infiltracijom egzokrinih žlijezda koja dovodi do oštećenja njihove funkcije. Zahvaćanje žlijezda slinovnica i suznih žlijezda te posljedična suhoća očiju i manjak sline, spadaju u najčešće kliničke manifestacije bolesti, iako klinički spektar SS može ići od umora i nespecifičnih tegoba pa do sustavne zahvaćenosti i maligne limfoproliferacije. SS se može pojaviti kao primarna ili sekundarna bolest te u preklapanju s drugim reumatološkim stanjima, najčešće uz reumatoidni artritis i sustavni eritemski lupus.

SS je ime dobila po švedskom oftalmologu Henriku Sjögrenu. Tijekom godina, SS je prvo opisivan kao organ specifična bolest koja zahvaća samo suzne žlijezde te slinovnice, a kasnije je prepoznat i kao sustavna autoimuna bolest. Najčešće se u kliničkoj praksi za postavljanje dijagnoze služe klasifikacijski kriteriji, iako su oni prvotno razvijeni i validirani u svrhu standardiziranja kohorti bolesnika oboljelih od SS za uključivanje u klinička ispitivanja i studije. Tijekom godina je predloženo više od 10 različitih klasifikacijskih kriterija za SS od 1960. g. Godine 1993. predloženi su preliminarni europski klasifikacijski kriteriji za SS koji su se uvelike koristili sljedećih 10 godina, kako u kliničkoj praksi, tako i u opservacijskim i intervencijskim studijama. Ti su kriteriji naknadno revidirani 2002 g. od Američko-europske grupe stručnjaka (AECG) te je prema njima za klasifikaciju bilo potrebno imati ili pozitivna protutijela karakteristična za bolest, SSA ili SSB, ili pozitivnu biopsiju malih žlijezda slinovnica. Godine 2012. objavljeni su novi ponešto izmijenjeni klasifikacijski kriteriji Američkog reumatološkog društva za SS. Naknadne analize za usporedbu ACR i AECG kriterija otkrile su srednju razinu podudarnosti.

Za klasifikaciju bolesti se trenutno koriste kriteriji iz 2016.g. Američkog reumatološkog društva i Europske lige za borbu protiv reumatizma. Oni se mogu koristiti kod bolesnika s najmanje jednim simptomom suhoće očiju ili usta prema upitniku AECG, ili kod sumnje na sustavnu bolest. Uključuju Schirmer-ov test za objektivizaciju suhoće očiju te procjenu nestimuliranog lučenja sline za objektivizaciju suhoće usta. Pozitivna SSB antitijela u odsustvu SSB više nisu kriterij, a također su iz kriterija izbačena i ANA te RF. Svaki kriterij nosi određen broj bodova, a za klasifikaciju bolesnik treba imati 4 ili više boda.

Ključne riječi: Sjögrenov sindrom, dijagnoza, klasifikacijski kriteriji

Keywords: Sjögren's syndrome, diagnosis, classification criteria

PATOFIZIOLOGIJA SJÖGREN'OVOG SINDROMA PATHOPHYSIOLOGY OF SJÖGREN'S SYNDROME

Jasminka Milas-Ahić

Zavod za reumatologiju, kliničku imunologiju i alergologiju, Klinika za unutarnje bolesti, Klinički bolnički centar Osijek, Medicinski fakultet Osijek, Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, Osijek, Hrvatska

Sjögrenov sindrom (SS) je sistemska autoimuna bolest koja prvenstveno zahvaća egzokrine žlijezde (slinovnice i suzne žlijezde), a kronična limfocitna infiltracija dovodi do tipičnih obilježja bolesti, suhoće očiju i usne šupljine. U etiopatogenezi razmatraju se endogeni čimbenici kao što su genski HLA polimorfizmi (povezanost s HLA-DR3

i HLA-B8), povećana ekspresija gena koji sudjeluju u proizvodnji interferona (IRF-5, IL-12A, TN1P1). Kao mogući egzogeni čimbenici i pokretači imunološkog odgovora u patogenezi SS, spominju se razni virusi (citomegalovirus, Epstein-Barrov virus, humani T limfotropnog virusa tipa 1 i dr.) koji stvaranjem imunološkog kompleksa aktiviraju Toll-like receptore (TLR 3, 7 i 9) što dovodi do aktivacije stanica urođene imunosti i proizvodnje interferona (IFN). Plazmacitoidne dendritične stanice (PDC) su ključne stanice koje pojačano luče interferone tip I, medijatore aktivacije T i B limfocita. Prisutnost ovog tzv. „IFN tipa I potpisa” u monocitima pacijenata s primarnim SS (pSS) povezana s višim EULAR SS indeksom aktivnosti bolesti (ESSDAI), prisutnošću biljega aktivnosti (povećana razina IgG i/ ili hipokomplementemija) i povećane razine mRNA čimbenika aktivacije B limfocita (BAFF) u monocitima. Aktivirani T-limfociti infiltriraju i izravno oštećuju ciljne stanice i tkiva, ali i dodatno stvaranjem citokina i produkcijom interferona tip II, dok aktivirani B-limfociti stvaraju specifična autoantitijela (antiRo/SS-A, anti La/SS-B), reumatoidni faktor te rjeđe anticentromerna protutijela. Posljednja istraživanja ukazuju na dominantnu ulogu B limfocita u patogenezi pacijenata s pSS, a otkrivaju se i druge funkcije podskupina B limfocita, poput proizvodnje citokina i prezentacije antigena u autoimunoj patogenezi ove bolesti. Razine BAFF-a u plazmi i žlijezdama slinovnicama značajno su povišene u bolesnika s pSS-om, što je povezano s većom aktivnošću bolesti, ali i s većim rizikom od razvoja limfoma B stanica.

Zaključak. Istraživanja patofiziologije ove autoimune bolesti upućuju na aktivaciju epitelnih stanica sluznice i PDC, vjerojatno virusnom stimulacijom putem TLR. Taj proces dovodi do aktivacije urođenog istečenog imunološkog odgovora sa stvaranjem specifičnih autoantitijela i posljedičnim oštećenjem ciljnih tkiva. BAFF, induciran interferonom tipa I i III, stvara poveznicu između urođene istečene imunosti u patogenezi bolesti.

Ključne riječi: Sjögrenov sindrom, patofiziologija, autoimunost

Keywords: Sjögren's syndrome, pathophysiology, autoimmunity

MULTIDISCIPLINARNI PRISTUP U EVALUACIJI NEUROHUMORALNE REGULACIJE AUTOIMUNOSTI I ATEROGENEZE U PRIMARNOM SJÖGRENOM SINDROMU MULTIDISCIPLINARY APPROACH IN THE EVALUATION OF NEUROHUMORAL REGULATION OF AUTOIMMUNITY AND ATHEROGENESIS IN PRIMARY SJÖGREN'S SYNDROME

Jasenka Markeljević

University of Zagreb, School of Medicine Department of Internal Medicine Division of Clinical Immunology, Pulmology and Rheumatology, University Hospital Sisters of Mercy, Zagreb, Croatia

Primary Sjögren's syndrome (pSS) is an interesting autoimmune disorder (AID) of unknown etiopathogenesis in the light of complex neuroimmunoendocrine dysregulation in genetically vulnerable individuals, exposed to environmental factors.

Current paradigm of immunopathogenesis of AID based on the reductionistic approach – the isolation of prestressed triggers is confronted to the multifactor scope of the disorders which is complementary to their heterogenic nature and diagnostic procedure. Considering the variety of clinical and immunology manifestations of the pSS as a model of systemic and local autoimmunity with the potential of early atherogenesis (AG), evolution into other AID and malignant alterations – multidisciplinary approach in the evaluation of neurohumoral regulation, the role of the polymorphism of genetic markers and early AG is required. Scientific interest is based on the assumption of immunopathogenic connection between pSS and AG; combined with epidemiological data about SS as the second most frequent AID (after RA) and the atherosclerosis as a main cause of death in modern world. Interaction of serotonergic system with humoral and cellular immunity and other biomarkers of the systemic and the local autoimmune reaction in pSS at the same time modulate the activity of inflammatory mediators of AG. The polymorphism of genes which regulates serotonergic system of serotonin transporter (SERT, 5-HTTLPR, 5-HTTVNTRin2), AG (MTHFR-Ala222Val, PPARG-Pro12Ala), as well as production of cytokines involved in the regulation of Th1/Th2 (responsible for cellular immunity/humoral immunity) and Toll-like receptors (TLRs) regulation and expression together with other predictive biomarkers are still the focus of our scientific research. Multidisciplinary approach in the research, diagnostic and evaluation of neurohumoral regulation of autoimmunity and atherogenesis in pSS will contribute to the formation of “network” of institutions

relevant for the diagnosis and monitoring of patients with pSS in field of the basic and the clinical medicine, to introduction of new diagnostic methods, selection of patients and approaching to a potentially new immunomodulatory therapy.

Ključne riječi: Sjögrenov sindrom, autoimunost, neurohumoralna regulacija, aterogeneza

Keywords: Primary Sjögren's syndrome, autoimmunity, neurohumoral regulation, atherogenesis

SJÖGREN OV SINDROM: OFTALMOLOŠKE MANIFESTACIJE I NJIHOVO LIJEČENJE SJÖGREN'S SYNDROME: OPHTHALMOLOGICAL MANIFESTATIONS AND TREATMENT

Igor Petriček

Klinika za očne bolesti, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Klinički bolnički centar Zagreb, Zagreb, Hrvatska

Jedna od glavnih manifestacija Sjögrenovog sindroma jest upala oka. Ona se prije svega manifestira sindromom suhoga oka. Sindrom suhoga oka danas je gotovo sveprisutan, posebno među starijom, ženskom te populacijom koja sve više vremena provodi pred računalom. No, suho oko u sklopu Sjögrenovog sindroma ima drugačije uzroke, a i terapija je drugačija no za suho oko povezano sa dobi ili spolom.

Cilj ovog preglednog predavanja jest prezentirati način kako pravilno dijagnosticirati suho oko uopće, kako detektirati suho oko u sklopu Sjögrenovog sindroma, te koje nam terapijske opcije stoje na raspolaganju u liječenju ovog stanja.

Ključne riječi: Sjögrenov sindrom, suho oko

Keywords: Sjögren's syndrome, dry eye

ORALNA MEDICINA I SALIVARNI ASPEKTI AUTOIMUNOSNIH BOLESTI ORAL MEDICINE AND SALIVARY ASPECTS OF AUTOIMMUNE DISEASES

Ivan Alajbeg

Stomatološki fakultet Sveučilišta u Zagrebu i Klinika za stomatologiju Kliničkog bolničkog centra Zagreb, Zagreb, Hrvatska

Prepoznavanje autoimunskih (AI) bolesti u ranom stadiju zahtijeva iskustvo i vještinu slaganja fragmenata informacija, katkada kontradiktornih zbog niske specifičnosti kliničkih znakova i niske senzitivnosti laboratorijskih testova. Suradnja specijalista, svakoga iz svojeg kuta, pruža interpretaciju informacije, rijetko objektivne i kvantifikabilne. Previd relevantnog parametra uzrokuje dijagnostički promašaj, a inzistiranje na „dijagnozi koje nema“ dovodi do nepotrebnog liječenja, često toksičnim lijekovima. Procjena salivarne funkcije predstavlja važnu kategoriju u dijagnostici AI bolesti, ponajviše Sjögrenovog sindroma (SS). Na Zavodu za oralnu medicinu (OM) postoji bliska suradnja s kliničkim imunolozima u dijagnostici AI bolesti. Suradnja je dvosmjerna, kao i stjecanje povratnih informacija, proces u kojem se trajno uči i poboljšava. Specijalist OM uglavnom će razumno kroz anamnezu i sijalometriju razlučiti uzroke suhoće usne šupljine. Moći će isključiti simptome, poput onih u „sindromu pekućih usta“, koji bi mogli lažno upućivati na simptomatologiju SS. Pregledom usne šupljine i zubi procijenit će ukazuju li na teže oštećenje salivarne funkcije i na vjerojatnu AI involviranosti. Među pacijentima sa suhim ustima sijalometrijom će ocijeniti radi li se o kserostomiji (subjektivni simptom suhih usta) ili se simptom može objektivizirati kao salivarna hipofunkcija. Sljedeći klinički korak je procjena utjecaja često prisutne polifarmacije na salivarnu hipofunkciju, s obzirom da su kserogene nuspojave lijekova njena dominantna etiologija. Na Zavodu za OM se tek tijekom posljednjeg desetljeća provodi biopsija radi histopatološke dijagnostike labijalnih slinovnica kao dio standardne obrade AI bolesti kad za to postoji klinička indikacija. Do tada se zahvat radio sporadično, često neadekvatno i agresivno, uz brojne postoperativne komplikacije i s nejasnim histopatološkim interpretacijama. Pretraga omogućuje znatno precizniju dijagnozu.

Za njenu učinkovitost bilo je potrebno usavršiti niskoinvazivnu tehniku biopsije i ostvariti blisku suradnju s patologom. Komparativna prednost „kliničkog filtera“ svakog involviranog specijalista, ako se multidisciplinarno

uvrsti u dijagnostički postupak, minimizirat će dijagnostičke promašaje i pretjerivanja. Suradnja i komunikacija racionalnih specijalista može u slučaju SS dosegnuti gotovo apsolutnu dijagnostičku točnost.

Ključne riječi: oralna medicina, Sjögrenov sindrom, Salivarna funkcija, Salivarna dijagnostika
Keywords: oral medicine, Sjögren's syndrome, Salivary function, Salivary diagnostics

SISTEMSKE MANIFESTACIJE SJÖGRENVOG SINDROMA SYSTEMIC MANIFESTATIONS OF SJÖGREN'S SYNDROME

Katarina Borić, Dijana Perković

*Division of Clinical Immunology and Rheumatology, Department of Internal Medicine,
University Hospital Center Split, Split, Hrvatska*

Sistemske manifestacije se pojavljuju u približno 25% bolesnika s primarnim Sjögrenovim sindromom (pSS). Klinička prezentacija sistemskih očitovanja SS je vrlo raznolika i može zahvatiti bilo koji organski sustav. Mogu nastati uslijed limfocitne infiltracije organa ili proliferacije B limfocita i odlaganja imunih kompleksa.

Umor je najčešća sistemska manifestacija. Najznačajnije dermatološke manifestacije bolestisu palpabilna purpura, ulceracije, urtikarijalni i leukocitoklastični vaskulitis. Koštano-mišićne manifestacije se u bolesnika s pSS pojavljuju u širokom rasponu od artralgija do erozivnog artritisa. Zahvaćenost pluća se može očitovati kao nespecifična intersticijska pneumonija s fibrozom i traheobronhalna bolest s hiperreaktivnošću bronha, bronhiektazijama, bronhiolitom ili učestalim respiratornim infekcijama. Bubrežne promjene se uočavaju u 10 do 20% bolesnika sa SS. Kao posljedica limfocitne infiltracije razvija se tubularni intersticijski nefritis, renalna tubularna acidoza tipa I ili nefrogeni dijabetes insipidus. Znatno rjeđe upalni proces zahvaća glomerule dovodeći do glomerulonefritisa. Jetreni poremećaji se nalaze u oko 20% bolesnika sa SS, a najčešće se očituju upalnim promjenama intrahepatalnih žučnih vodova nalikujući primarnoj bilijarnoj cirozi. Zahvaćenost perifernog živčanog sustava se manifestira senzomotornom aksonalnom polineuropatijom, senzornom ataksičnom i autonomnom neuropatijom, mononeuritisom multiplex, kranijalnim neuropatijama i radikulopatijama. Od promjena središnjeg živčanog sustava opisuju se optička neuropatija, hemipareza, poremećaji pokreta, cerebelarni sindromi, tranzitorne ishemijske atake, rjeđe transverzalni mijelitis i progresivna mijelopatija. Simptomi vaskulitisa mogu varirati od mononeuritis multiplexa do ishemije crijeva i disfunkcije zahvaćenih organa. Razvoj non-Hodgkinovog limfoma B-stanica predstavlja glavnu komplikaciju bolesti i pojavljuje se u 5–7% bolesnika sa Sjögrenovim sindromom. Većina limfoma je ekstranodalna, poput limfoma povezanog s limfnim tkivom sluznice (MALT) s najčešćim zahvaćanjem žlijezda slinovnica, ali mogu biti zahvaćeni i drugi organi poput želuca, pluća, jetre, slezene.

Sjögrenov sindrom je heterogena bolest koja se najčešće prezentira blagim kliničkim tijekom, a u manjeg dijela bolesnika poprma teški oblik sa sistemskim manifestacijama i lošim ishodom.

Ključne riječi: Sjögrenov sindrom, manifestacije, purpura, artritis, pneumonija, primarna bilijarna ciroza, nefritis, neuritis, limfom, vaskulitis

Keywords: Sjögren's syndrome, manifestations, purpura, arthritis, pneumonia, primary biliary cirrhosis, nephritis, neuritis, lymphoma, vasculitis

LIJEČENJE SISTEMSKIH MANIFESTACIJA SJÖGRENVOG SINDROMA MANAGEMENT OF SYSTEMIC MANIFESTATIONS IN SJÖGREN SYNDROME

Joško Mitrović

*Zavod za kliničku imunologiju, alergologiju i reumatologiju, Klinika za unutarnje bolesti,
Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Klinička bolnica Dubrava, Zagreb, Hrvatska*

Sjögrenov sindrom (SS) kronična je autoimuna bolest kod koje limfocitna infiltracija dovodi do oštećenja egzokrinih žlijezda, ponajprije pljuvačnih isuznih, što uzrokuje suhoću usne šupljine i oka. SS je sistemska bolest koja zahvaća i vitalne organe, a povećana smrtnost uglavnom je povezana s visokim rizikom razvoja limfoproliferativnih bolesti. Terapija SS zasniva se na liječenju lokalnih obilježja (prvenstveno oka i usne šupljine) i sistemskih

manifestacija bolesti. Potreba primjene sistemske imunosupresivne terapije može se procijeniti pomoću indeksa aktivnosti SS predloženog od EULAR-a (engl. EULAR Sjögren's syndrome disease activity index, skr. ESSDAI). Kod bolesnika koji imaju aktivnu bolest barem jednog organa/organskog sustava ili aktivnu bolest prema globalnom ESSDAI indeksu potrebno je primijeniti sistemska imunosupresivna odnosno imunomodulacijska terapija, koja uključuje glukokortikoide, antimalarike, klasične imunosupresive, intravenozne imunoglobuline i biološke lijekove. Od klasičnih imunosupresiva, ovisno o kliničkoj slici i sigurnosnom profilu, najčešće se koriste metotreksat, leflunomid, azatiopirin, sulfasalazin, mikofenolat i ciklofosfamid. Antimalarici mogu biti lijek prvog izbora kod blažih oblika bolesti, a pokazalo se da imaju dobar učinak na umor, zglobne manifestacije odnosno mišićno-koštano bol.

Načela liječenja teških oblika SS trebala bi biti ista kao i kod ostalih sistemskih autoimunih bolesti, a uključuju inicijalno agresivno indukcijsko liječenje s ciljem očuvanja funkcije organa i postizanja remisije bolesti, nakon čega slijedi terapija održavanja postignute remisije.

Kod teških sistemskih oblika bolesti, uglavnom se u prvoj liniji liječenja primjenjuju visoke doze glukokortikoida sa preporukom kratkotrajnog liječenja i brze redukcije doze. Ostali imunosupresivni/imunomodulacijski i biološki lijekovi uvode se ukoliko glukokortikoide nije moguće ukinuti odnosno ukoliko se doza glukokortikoida ne može pravovremeno sniziti.

Od bioloških lijekova najviše pozitivnih rezultata postignuto je liječenjem rituksimabom (poglavito kod vaskulitisa povezanog sa krioglobulinemijom), iako postoje ograničeni rezultati ili su u tijeku klinička ispitivanja i za druge biološke i ciljane sintetske lijekove.

Ne-Hodgkinov limfom predstavlja najtežu komplikaciju SS, a liječenje istoga ovisi o histološkom tipu i stadiju maligne bolesti.

Ključne riječi: Sjögrenov sindrom, terapija, glukokortikoidi

Keywords: Sjögren's syndrome, therapy, glucocorticoids

POZVANA PREDAVANJA / *INVITED LECTURES*
USMENA PRIOPĆENJA / *ORAL COMMUNICATIONS*

**ONLINE RHEUMATOLOGY RESEARCH AND PUBLISHING
AMIDST THE COVID-19 PANDEMIC**
MREŽNO ISTRAŽIVANJE I OBJAVLJIVANJE U REUMATOLOGIJI
U TIJEKU PANDEMIJE COVID-19

Olena Zimba¹, Armen Yuri Gasparyan²

¹*Department of Internal Medicine No. 2, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine*

²*Departments of Rheumatology and Research and Development, Dudley Group NHS Foundation Trust
(Teaching Trust of the University of Birmingham, UK), Russells Hall Hospital, Dudley, West Midlands, UK*

The ongoing COVID-19 pandemic has impacted all fields of scientific research. Rheumatology, as a rapidly developing clinical discipline, has embraced positive trends in online research and offered some valuable survey data. Depending on target populations, their size, and geographic coverage, the obtained survey data may form a basis for rheumatology practice guidelines.

The validity of online surveys is subjected to employing reliable channels for questionnaire dissemination and timeline of collecting responses. The strengths and limitations of online surveys share similarities with those of other observational studies. The reliability of the data change over time, necessitating revised surveys. Although full ethics review is not mandatory for most surveys, some precautions are warranted to preserve the anonymity of surveyees and avoid unjustified promotion of (repurposed) drugs amidst the COVID-19 pandemic.

The EQUATOR Network endorsed the CHERRIES standard for online surveys. We have proposed a set of recommendations that concentrate on designing questions, validating questionnaires, disseminating questionnaires via social media, choosing advanced platforms for data processing, and targeting journals. Given the relatively low citations of surveys, most high-impact journals decline related submissions outright. Nonetheless, some influential surveys, particularly those on COVID-19 vaccines for rheumatic patients, have been successfully published by top rheumatology journals.

During the ongoing pandemic, several other types of online research have gained their momentum. Bibliometric and altmetric analyses of COVID-19 publications, including those in rheumatology, have revealed trends successful use of Twitter and Mendeley platforms for disseminating reliable information and ranking the most influential topics. It is expected that more and more clinicians will embrace the benefits of online research for their daily practice.

Keywords: COVID-19, rheumatology, questionnaire and surveys, bibliometric and altmetric analyses
Ključne riječi: COVID-19, reumatologija, upitnik i ankete, bibliometrijske i altmetrijske analize

ADDITIONAL HETEROLOGOUS VERSUS HOMOLOGOUS BOOSTER VACCINATION IN IMMUNOSUPPRESSED PATIENTS WITHOUT SARS-COV-2 ANTIBODY SEROCONVERSION AFTER PRIMARY mRNA VACCINATION: A RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL

DODATNO HETEROLOGNO CIJEPLJENJE U ODNOSU NA HOMOLOGNO POJAČANO CIJEPLJENJE U IMUNOSUPRIMIRANIH PACIJENATA BEZ SEROKONVERZIJE ANTITIJELA SARS-COV-2 NAKON PRIMARNOG CIJEPLJENJA mRNA: RANDOMIZIRANO KONTROLIRANO ISPITIVANJE

Michael Bonelli^{#1}, Daniel Mrak^{#1}, Selma Tobudic², Daniela Sieghart¹, Maximilian Koblichke³, Peter Mandl¹, Barbara Kornek⁴, Elisabeth Simader¹, Helga Radner¹, Thomas Perkmann⁵, Helmuth Haslacher⁵, Margareta Mayer³, Philipp Hofer⁶, Kurt Redlich⁷, Emma Husar-Memmer⁸, Ruth Fritsch-Stork⁸, Renate Thalhammer⁵, Karin Stiasny³, Stefan Winkler², Josef S. Smolen¹, Judith H. Aberle³, Markus Zeitlinger⁹, Leonhard X. Heinz¹ and Daniel Aletaha^{*1}
#contributed equally

¹Division of Rheumatology, Department of Internal Medicine III, Medical University of Vienna, Austria

²Division of Infectious Diseases and Tropical Medicine, Department of Internal Medicine I, Medical University of Vienna, Austria

³Center for Virology, Medical University of Vienna, Austria

⁴Department of Neurology, Medical University of Vienna, Austria

⁵Department of Laboratory Medicine, Medical University of Vienna, Austria

⁶Department of Pathology, Medical University of Vienna, Vienna, Austria

⁷2nd Department of Medicine, Hietzing Hospital, Vienna, Austria

⁸School of Medicine, Sigmund Freud University Vienna, Vienna, Austria; 1st Medical Department, Hanusch Hospital of the Austrian Health Insurance Fund, Vienna, Austria; Ludwig Boltzmann Institute of Osteology, Hanusch Hospital and AUVA Trauma Center Meidling, Vienna, Austria

⁹Department of Clinical Pharmacology, Medical University of Vienna, Austria

Objectives. Severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2)-induced coronavirus disease 2019 (COVID-19) has led to exponentially rising mortality, particularly in immunosuppressed patients, who inadequately respond to conventional COVID-19 vaccination.

Methods. In this blinded randomized clinical trial we compare the efficacy and safety of an additional booster vaccination with a vector versus mRNA vaccine in non-seroconverted patients. We assigned 60 patients under rituximab treatment, who did not seroconvert after their primary mRNA vaccination with either BNT162b2 (Pfizer-BioNTech) or mRNA-1273 (Moderna), to receive a third dose, either using the same mRNA or the vector vaccine ChAdOx1 nCoV-19 (Oxford-AstraZeneca). Patients were stratified according to the presence of peripheral B-cells. The primary efficacy endpoint was the difference in the SARS-CoV-2 antibody seroconversion rate between vector (heterologous) and mRNA (homologous) vaccinated patients by week four. Key secondary endpoints included the overall seroconversion and cellular immune response; safety was assessed at weeks one and four.

Results. Seroconversion rates at week four were comparable between vector (6/27 patients, 22%) and mRNA (9/28, 32%) vaccine ($p=0.6$). Overall, 27% of patients seroconverted; specific T-cell responses were observed in 20/20 (100%) vector versus 13/16 (81%) mRNA vaccinated patients. Newly induced humoral and/or cellular responses occurred in 9/11 (82%) patients. No serious adverse events, related to immunization, were observed.

Conclusions. This enhanced humoral and/or cellular immune response supports an additional booster vaccination in non-seroconverted patients irrespective of a heterologous or homologous vaccination regimen.

Trial registration: EudraCT 2021-002348-57

Keywords: SARS-CoV-2, Rituximab, vaccination, immune response

Ključne riječi: SARS-CoV-2, rituksimab, cijepljenje, imunološki odgovor

HOW WE ADAPTED OUR WORK DURING THE PANDEMIC. WERE WE SUCCESSFUL? KAKO SMO PRILAGODILI SVOJ RAD TIJEKOM PANDEMIJE. JESMO LI BILI USPJEŠNI?

Matija Tomšič

University Department for Rheumatology, Unuversity Clinical Centre Ljubljana, Slovenia

CONTROVERSIES IN THE TRETAMENT OF COVID-19 PATIENTS KONTROVERZE U ZBRINJAVANJU I LIJEČENJU COVID-19 BOLESNIKA

Bruno Baršić

School of Medicine University of Zagreb, University Hospital Dubrava, Zagreb, Croatia

Since we started to treat first COVID-19 patients and find out the gloomy perspectives of positive outcome, there was a desperate desire to improve survival by introducing new, “logical” treatment options beside oxygenation, following the rapid elucidation of the pathogenesis of the disease. An intriguing option appeared that beside targeting SARS-CoV-2, modulation of devastating inflammatory response and supression of extensive coagulation might increase survival rates. Severe COVID-19 is usually bilateral pneumonia with characteristics of ARDS, multiorgan dysfunction and disseminated intravascular coagulation. These are characteristics of sepsis. The same pattern of thinking developed as over thirty years ago. The idea was that survival might be increased with early pathogen oriented therapy (remdesivir), neutralization of viral S antigen with monoclonal antibodies (bamla-nivimab, etesevimab, casirivimab/imdevimab), supression of inflammation with steroids (dexamethasone), supression of the production and neutralisation of activity of proinflammatory cytokines IL-6 (tocilizumab, sarilumab), IL-1 (anakinra), janus kinase (baricitinib, tofacitinib). Heparin and 5NOK inhibitors were used to supress and threat thrombosis. Unfortunately, in nineties we needed more than ten years to admit that only targeted antibacterial therapy, fluids, sympatomymetics, and in a selected group of patients hydrocortisone are of clinical importnace, while other antiinflamamntory therapeutic approaches were only the futile attempst. In Covid-19 pandemic that became clear after only one year due to the huge number of patients.

Our capabilities to supress viral replication by antiviral drugs (remdesivir) are still poor performing. Dexamethasone (6 mg daily) improve outcome in patients who need oxygen. Prophylactic heparin doses are as effective as therapeutic, and 5NOK inhibitors might be useful in very selected group of patients with proven extensive thromboses. Other therapeutic approaches are of little clinical significance. Intensive oxygen supplementation is needed. High-flow oxygenation became a standard therapy, but the outcome of mechanically ventilated patients is extremely poor, particularly in elderly. Early ECMO therapy is very useful but limited with low number of experienced and well equipped centers. Since pandemics continue these facts should be considered to prevent doing harm instead of helping severely ill patients.

Key words: COVID-19, treatment, controversies

Ključne riječi: COVID-19, treatment, controversies

SJÖGREN OV SINDROM / SJÖGREN'S SYNDROME USMENA PRIOPĆENJA / ORAL COMMUNICATIONS

RAZLIKE MEĐU SPOLOVIMA U KLINIČKIM MANIFESTACIJAMA OBOLJELIH OD SJÖGRENOVE BOLESTI LIJEČENIH U KBC-U SPLIT U RAZDOBLJU OD 2010. DO 2020. GODINE

GENDER DIFFERENCES IN CLINICAL MANIFESTATIONS OF PATIENTS WITH SJÖGREN'S SYNDROME TREATED IN THE UNIVERSITY HOSPITAL OF SPLIT IN THE PERIOD FROM 2010 TO 2020.

Daniela Marasović Krstulović¹, Ivana Irma Lerotić², Dijana Perković¹, Dušanka Martinović Kaliterna²

¹Zavod za reumatologiju i kliničku imunologiju, Klinika za unutarnje bolesti, Klinički bolnički centar Split, Split, Hrvatska

²Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu, Split, Hrvatska

Uvod. Sjögrenova bolest (SS) je sustavna autoimuna bolest koja može zahvatiti više organskih sustava i češće se javlja kod žena. Cilj istraživanja bio je ispitati razlike u kliničkim manifestacijama i komorbiditetima između muškaraca i žena oboljelih od SS liječenih u KBC-u Split u 10-godišnjem razdoblju.

Materijali i metode. Podatci bolesnika koji su imali dijagnozu SS-a u razdoblju od 2010. do 2020. prikupljeni su iz ambulanta, stacionara i dnevne bolnice Zavoda za reumatologiju i kliničku imunologiju Klinike za unutarnje bolesti KBC-a Split. U statističkoj analizi korišten je paket SPSS 20 for Windows (IBM, New York, SAD), χ^2 test, Fisherov test, Fisher-Freeman-Halton test, univarijantna logistička regresija, Firth univarijantna logistička regresija i multivarijantna logistička regresija.

Rezultati. Od 317 ispitanika, 17 (5,4 %) muškaraca i 300 (94,6 %) žena, medijana dobi od 64 godine (19–89 g.) dobili smo značajno veće izgleda za nastanak plućnih bolesti, vaskulitisa i limfoma u muškaraca te statistički značajno veće izgleda za pojavnost hipotireoze u žena. Nakon podjele u 3 dobne skupine (<59 g., 59–69 g. >69 g.) Fisher-Freeman-Halton testom dokazali smo značajnu povezanost mlađe dobi s trombocitopenijom i antifosfolipidnim sindromom (APS). U starijih s SS-om značajna povezanost uočena je za kardiovaskularne bolesti (KVB), hipertenziju, osteoporozu, šećernu bolest, dislipidemiju, RA, SSc i sSS. Multivarijantnom logističkom regresijom s dobi i spolom kao nezavisnim varijablama, potvrdili smo povezanost primarnog SS-a (pSS) s muškim spolom i mlađom dobi. Izgled za pojavnost pSS-a u muškaraca 8,7 puta je veći nego u žena ($P=0,038$), dok je izgled za nastanak pSS-a u skupini <59 g. 2,1 puta veći u odnosu na skupinu bolesnika 59–69 g. ($P=0,013$).

Zaključci. Istraživanje je pokazalo da je u muškaraca sa SS bila veća pojavnost limfoma, vaskulitisa i zahvaćenosti pluća, dok je u žena bila veća učestalost hipotireoze. Trombocitopenija i APS češće su se javljali u mlađih bolesnika. KVB, hipertenzija, šećerna bolest, dislipidemija, osteoporozu, RA, SSc i sSS bili su češći u bolesnika starije dobi. Unatoč činjenici da su muškarci manje skloni razvoju pSS-a, muški bolesnici imaju ozbiljniji oblik bolesti od žena. To ukazuje da se patogeni mehanizmi pSS-a mogu razlikovati među ženama i muškarcima što bi se trebalo uvažiti tijekom skrbi o ovim bolesnicima.

Ključne riječi: Sjögrenov sindrom, kliničke manifestacije, spolna razlika

Keywords: Sjögren's syndrome, clinical manifestations, gender differences

KORELACIJA KLINIČKIH I PATOHISTOLOŠKIH NALAZA U BOLESNIKA SA SUSPEKTNIM PRIMARNIM SJÖGRENOVIM SINDROMOM CORRELATION OF CLINICAL AND HISTOPATHOLOGICAL FINDINGS IN PATIENTS WITH CLINICALLY SUSPECTED PRIMARY SJÖGREN'S SYNDROME

Marija Miletić¹, Jasenka Markeljević¹, Ana Glavina², Ivan Sabol³, Vinka Vukosav¹, Anastasija Barić¹,
Fanika Mrsić¹, Marinka Mravak-Stipetić⁴

¹Zavod za kliničku imunologiju, pulmologiju i reumatologiju, Klinički bolnički centar Sestre milosrdnice, Zagreb, Hrvatska

²Zavod za oralnu medicinu i periodontologiju, Medicinski fakultet, Sveučilište u Splitu, Split, Hrvatska

³Institut Ruđer Bošković, Zagreb, Hrvatska

⁴Klinički zavod za oralnu medicinu, Sveučilište u Zagrebu, Stomatološki fakultet, Klinički bolnički centar Zagreb,
Zagreb, Hrvatska

Uvod. Cilj ove studije je procijeniti korelaciju nalaza biopsije malih žlijezda slinovnica, seroloških nalaza i sijalometrije, kao klasifikacijskih kriterija za primarni Sjögrenov sindrom.

Ispitanici i metode. 36 pacijenata sa subjektivnim simptomima koji odgovaraju primarnom Sjögrenovom sindromu bilo je uključeno u studiju. Svim pacijentima učinjena je biopsija malih žlijezda slinovnica isijalometrija. Iz medicinske dokumentacije prikupljenisu klinički i laboratorijski podaci. Uspoređeni su rezultati biopsije, seroloških nalaza i brzine izlučivanja sline pacijenata sa Sjögrenovim sindromom i pacijenata koji ne ispunjavaju klasifikacijske kriterije za Sjögrenov sindrom.

Rezultati. Pacijenti su klasificirani u dvije grupe, 28 (77,8%) je imalo dijagnozu primarnog Sjögrenovog sindroma dok ih osam (22,2%) nije ispunjavalo klasifikacijske kriterije za dijagnozu. Nađena je snažna pozitivna korelacija dijagnoze primarnog Sjögrenovog sindroma i "pozitivne" biopsije ($\rho = 0.93$, $p < 0.001$) i seroloških nalaza ($\rho = 0.38$, $p = 0.023$) te negativna korelacija s brzinom izlučivanja sline ($\rho = -0.41$, $p = 0.012$). Rezultati "pozitivne" biopsije su bili u negativnoj korelaciji s brzinom izlučivanja sline ($\rho = -0.41$, $p = 0.012$), ali je jača korelacija utvrđena kod pacijenata s nalazom ispod dijagnostičke razine brzine izlučivanja (≤ 0.1 ml/minute, $\rho = 0.46$, $p = 0.005$).

Zaključak. Nestimulirana brzina izlučivanja sline ≤ 0.1 ml/minuta je snažan prediktor "pozitivne" biopsije te može poslužiti kao dodatna metoda uz biopsiju u dijagnostici oralne komponente primarnog Sjögrenovog sindroma.

Ključne riječi: Sjögrenov sindrom, sijalometrija, male žlijezde slinovnice, biopsija

Keywords: Sjögren's syndrome, sialometry, small salivary glands, biopsy

USPOREDBA SALIVACIJE I ACIDITETA SLINE U BOLESNIKA S PRIMARNIM SJÖGRENOVIM SINDROMOM U ODNOSU NA ORALNO ZDRAVLJE I AKTIVNOST BOLESTI COMPARISON OF SALIVATION AND SALIVARY ACIDITY IN PATIENTS WITH PRIMARY SJÖGREN'S SYNDROME WITH ORAL HEALTH AND DISEASE ACTIVITY

Mislav Radić¹, Katica Parat², Dijana Perković¹, Dolores Biočina Lukenda², Dušanka Martinović Kaliterna³

¹Zavod za reumatologiju i kliničku imunologiju, Klinika za unutarnje bolesti, Referentni centar Ministarstva Zdravlja
Republike Hrvatske za sustavnu sklerozu, Split, Hrvatska

²Stomatološka poliklinika Split, Split, Hrvatska

³Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu, Split, Hrvatska

Uvod. Primarni Sjögrenov sindromom (pSjS) je autoimuna egzokrinopatija karakterizirana infiltracijom salivarnih i lakrimalnih žlijezda mononuklearnim stanicama sa sekundarnom destrukcijom parenhimnog tkiva. pSjS utječe na oralno zdravlje uslijed oštećene salivacije što se odražava kroz suhoću usne šupljine, smetnje gutanja i brojna oštećenja zubnog statusa. Cilj ovog istraživanja je procijeniti moguću povezanost proizvodnje sline i pH vrijednosti s aktivnošću bolesti i kvalitetom života povezanom s oralnim zdravljem u pSjS bolesnika mjerenu temeljem tzv, Oral Health Impact Profile 49 (OHIP). Upitnik OHIP se sastoji od 49 pitanja podijeljenih u sedam

podskupina: funkcionalna ograničenja, tjelesna nelagoda (bol), psihološka nelagoda, fizička nesposobnost, psihološka nesposobnost, socijalna nesposobnost i hendikep.

Ispitanici i metode. U ovom presječnom istraživanju sudjelovali su 31 bolesnik s postavljenom dijagnozom pSjS i odgovarajuća zdrava kontrolom. Sijalometrijska procjena i status karijesa uspoređeni su između dvije skupine. Klinički i laboratorijski parametri korišteni su za procjenu aktivnosti bolesti, u skladu s indeksom aktivnosti bolesti, tzv. EULAR Sjögren's Syndrome Disease Activity Index (ESSDAI).

Rezultati. Značajno više vrijednosti OHIP 49 potvrđene su u pSjS kohorti nego u kontrolnoj skupini. U pSjS bolesnika smanjena proizvodnja sline i viša pH vrijednost bile su povezane s aktivnošću bolesti; štoviše, status karijesa bio je u korelaciji s kliničkim karakteristikama pSjS bolesti, uključujući trajanje bolesti. U skupini pSjS bolesnika s višom aktivnosti bolesti (ESSDAI ≥ 14) potvrđene su više vrijednosti OHIP 49 (psihološka i tjelesna nelagoda, socijalna nesposobnost i hendikep). Izračunata je negativna korelacija između aktivnosti osnovne bolesti istvaranja nestimulirane/stimulirane sline. Kvaliteta života povezana s oralnim zdravljem (OHIP 49) bila je negativno povezana sa srednjom brzinom protoka sline.

Zaključak. Kvaliteta života povezana s oralnim zdravljem u pSjS bolesnika značajno je umanjena. Rezultati ovog istraživanja podupiru hipotezu da su globalne mjere aktivnosti osnovne bolesti povezane s protokom sline i statusom zuba u pacijenata s pSjS. Stručna suradnja između reumatologa i doktora dentalne medicine potrebna je u cilju poboljšanje zubnog statusa i ishoda oralnog zdravlja u pSjS bolesnika.

Ključne riječi: dentalni status; OHIP 49; Sjögrenov sindrom; aktivnost bolesti; karijes; protok sline.

Keywords: dental status; OHIP 49; Sjögren's syndrome; disease activity; caries; salivary flow.

KVALITETA ŽIVOTA PACIJENATA SA SICCA SINDROMOM I SPONDILOARTROPAIJAMA

QUALITY OF LIFE OF PATIENTS DIAGNOSED WITH SICCA SYNDROME AND SERONEGATIVE SPONDYLOARTHRITIS

Olga Rižanji¹, Martin Martinović¹, Helena Šarac², Fanika Mričić³, Anastasija Barić³, Jasenka Markeljević³

¹Zavod za unutarnje bolesti, Opća bolnica "Dr Josip Benčević", Slavonski Brod

²Zavod za neurologiju, Hrvatski institut za istraživanje mozga, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Zagreb, Hrvatska

³Zavod za kliničku imunologiju, pulmologiju i reumatologiju, Klinički bolnički centar Sestre milosrdnice, Zagreb, Hrvatska

Uvod. Ispitivanje kvalitete života pacijenata česta je tema raznih znanstvenih istraživanja. Do sada nema mnogo spoznaja o kvaliteti života oboljelih od sicca sindroma i seronegativnih spondiloartropatija. Cilj ove studije je prezentirati referentne podatke o navedenoj temi u hrvatskoj populaciji.

Ispitanici i metode. Ciljna skupina su bili bolesnici koji boluju od sicca sindroma i seronegativnih spondiloartropatija, a koji su liječeni na Zavodu za kliničku imunologiju, pulmologiju i reumatologiju KBC Sestre milosrdnice tijekom dvije godine. Prikupljeni su podaci 79 pacijenata (n=79). Kontrolna grupa je bila sastavljena od zdravih pripadnika populacije, njih 9,070 (n=9070) iz svih dijelova Hrvatske. Za procjenu kvalitete života povezane sa zdravljem, korištena je hrvatska verzija SF-36 upitnika, sastavljena od 36 pitanja koja obuhvaćaju 8 aspekata svakodnevnog života.

Rezultati. Rezultatusu pokazali da postoji statistički značajna razlika (p<0.005) u svakom od osam ispitivanih aspekata kvalitete života, između oboljelih pacijenata i zdravih kontrola. Najznačajnija razlika pokazala se vezana uz domenu tjelesne boli (p<0.001).

Zaključak. Dobiveni rezultati nam pokazuju kako konkomitantno postojanje sicca sindroma i seronegativne spondiloartropatije značajno narušava kvalitetu života pacijenata. S obzirom na učestalost zajedničku pojavu navedenih oboljenja potrebno je misliti i aktivno raditi na kvaliteti života ovih pacijenata.

Ključne riječi: kvaliteta života, sicca sindrom, seronegativne spondiloartropatije

Keywords: Quality of life, Sicca syndrome, seronegative spondyloarthritis

RAZVOJ NON-HODGKINOVOG LIMFOMA U BOLESNIKA S PRIMARNIM SJÖGRENÖVIM SINDROMOM: RETROSPEKTIVNA, KOHORTNA STUDIJA PROVEDENA U KLINIČKOM BOLNIČKOM CENTRU ZAGREB
EVOLUTION OF NON-HODGKIN'S LYMPHOMA IN PATIENTS WITH PRIMARY SJÖGREN'S SYNDROME: RETROSPECTIVE COHORT STUDY FROM UNIVERSITY CLINICAL CENTRE ZAGREB

Matea Martinić¹, Mirna Reihl Crnogaj², Branimir Anić³, Miroslav Mayer³

¹Ambulanta obiteljske medicine Pokupsko, Dom zdravlja Zagrebačke županije Velika Gorica, Hrvatska

²Odjel za fizikalnu medicinu, rehabilitaciju i reumatologiju, Nacionalna memorijalna bolnica Vukovar, Hrvatska

³Zavod za kliničku imunologiju i reumatologiju, Klinika za unutarnje bolesti, Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet, Klinički bolnički centar Zagreb, Zagreb, Hrvatska

Uvod. Primarni Sjögrenov sindrom (pSS) je autoimuna, multi-organska bolest koja se u prvom redu očituje osjećajem suhoće usta i očiju zbog kronične upale žlijezda slinovnica, odnosno suznih žlijezda. Razvoj non-Hodgkinovog limfoma (NHL) smatra se jednim od najtežih komplikacija bolesti. Poznato je da u usporedbi s općom populacijom, bolesnici sa pSS-om imaju povećan rizik od razvoja NHL-a. S obzirom na činjenicu da u Republici Hrvatskoj (RH) još nema objavljenih epidemioloških podataka o učestalosti NHL-a u osoba sa pSS-om, cilj ovog istraživanja bio je odrediti stopu incidencije NHL-a kod bolesnika sa pSS-om liječenih u Kliničkom bolničkom centru Zagreb (KBC Zagreb) i ustanoviti oboljevaju li ti bolesnici od NHL-a više od opće populacije RH.

Ispitanici i metode. Pregledani su medicinski kartoni bolesnika liječenih u KBC Zagreb sa šifrom dijagnoze M35.0 u razdoblju 2011. do 2021. godine. U studiju je uključeno 158 osoba koje su ispunjavale zajedničke klasifikacijske kriterije za pSS Američkog reumatološkog društva i Europske lige protiv reumatizma iz 2016. godine. Metoda neizravne standardizacije je korištena radi usporedbe stope oboljenja od NHL-a u kohorti sa stopom oboljenja od NHL-a u općoj populaciji RH. Stope oboljenja od NHL-a u općoj populaciji RH preuzete su iz nacionalnog registra za rak RH.

Rezultati. Prosjek godina praćenja pacijenata sa pSS-om iznosio je 12 godina. Od NHL-a je oboljelo 9 ispitanika, od kojih je dvoje oboljelo od dvije različite vrste NHL-a. Najčešći oblik NHL-a u kohorti bio je limfom marginalne zone. Ukupna stopa incidencije NHL-a iznosila je 603 na 100000 bolesnik-godina. Radi usporedbe stope oboljenja od NHL-a u kohortisa stopom oboljenja u općoj populaciji RH, korištena je metoda neizravne standardizacije. Standardizirani omjer incidencija iznosio je 17,6.

Zaključak. Velika stopa incidencije NHL-a u populaciji osoba sa pSS-om liječenih u KBC-u Zagreb te podatak o njegovoj 17 puta većoj pojavnosti od one u općoj populaciji Hrvatske važni su za sve liječnike uključene u praćenje ovih bolesnika.

Ključne riječi: primarni Sjögrenov sindrom, non-Hodgkinov limfom

Keywords: primary Sjögren's syndrome, non-Hodgkin lymphoma

MLADA REUMATOLOGIJA / YOUNG RHEUMATOLOGY USMENA PRIOPĆENJA / ORAL COMMUNICATIONS

PRIKAZ KLINIČKIH OBILJEŽJA I LIJEČENJA DO SADA NAJVEĆE KOHORTE BOLESNIKA S TEŽIM KOŽNIM PROMJENAMA U SKLOPU IgA VASKULITISA – MULTICENTRIČNO INTERNACIONALNO ISTRAŽIVANJE

OVERVIEW OF CLINICAL FEATURES AND TREATMENT OF THE LARGEST COHORT OF PATIENTS WITH SEVERE SKIN CHANGES IN IgA VASCULITIS – MULTICENTRIC INTERNATIONAL RESEARCH

Mario Šestan¹, Nastasia Kifer¹, Ezgi Deniz Batu², Kadir Ulu³, Saša Sršen⁴, Giovanni Filocamo⁵,
Donato Rigante⁶, Martina Held¹, Marijan Frković¹, Seza Ozen², Betül Sozeri³, Ferhat Demir³,
Francesco Baldo⁵, Janne Kataja⁷, Alenka Gagro⁸, Marija Jelušić¹

¹Klinika za pedijatriju, Klinički bolnički centar Zagreb i Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Zagreb, Hrvatska

²Department of Pediatrics, Hacettepe University, Ankara, Turkey

³University of Health Sciences, Umraniye Training and Research Hospital, Istanbul, Turkey

⁴Klinika za pedijatriju, Klinički bolnički centar Split i Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu, Split, Hrvatska

⁵UOC Pediatria a Media Intensità di Cure, Clinica de Marchi, Milano, Italia

⁶Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli IRCCS Università Cattolica Sacro Cuore Largo A. Gemelli n. 8, Rome, Italy

⁷Department of Paediatrics and Adolescents Medicine, Turku University Hospital, Finland

⁸Klinika za dječje bolesti Zagreb i Medicinski fakultet Sveučilišta u Osijeku, Osijek, Hrvatska

Uvod. IgA vaskulitis (IgAV) najčešći je sistemski vasulitis u djece. Kožne promjene, koje su obvezni klasifikacijski kriterij, najčešće su tipične, ali u oko 2% djece mogu se pojaviti teže promjene koje uključuju hemoragijske vezikule i bule koje mogu progredirati do ulceracija i nekroza. Pitanje je jesu li teže kožne promjene povezane i s težom kliničkom slikom.

Ispitanici i metode. U ovo istraživanje uključena su djeca iz 8 međunarodnih sveučilišnih centara koja su u sklopu IgAV-a razvila teže kožne manifestacije. Podaci su analizirani deskriptivno i primjenom Fisherova testa.

Rezultati. Prikupljeni su podaci o 40 bolesnika s težim kožnim manifestacijama koji su uspoređeni s kohortom od 611 bolesnika s IgAV-om iz nacionalne baze podataka. Od ukupnog broja bolesnika 65% bilo je muškog spola, a medijan (raspon) dobi pri dijagnozi iznosio je 8,5 (1,5–17,08) godina. Najznačajniji okidač bolesti bile su infekcije, prisutne u 57,5% bolesnika, najviše respiratorne. Najčešći prvi simptom bolesti bile su kožne promjene (60%), a tipične i teže kožne promjene dominantno su zahvaćale donje ekstremitete (45% odnosno 70%). Medijan (raspon) od prvog simptoma do prve teže kožne manifestacije iznosio je 4.5 (0–180) dana, a njihovog trajanja 10 (4–780) dana dok je od prve teže kožne promjene do početka liječenja proteklo 1 (0–37) dan. U 75% bolesnika nisu zabilježene trajne sekvele na koži dok su u 12,5% zaostali trajni ožiljci, a u 10% promjene pigmentacije. Nefritis je razvilo 40% bolesnika, a najčešći nalaz bila je kombinacija hematurije i proteinurije. Bolesnici s težim kožnim promjenama statistički su značajno češće razvili nefritis ($p = 0,0085$) i bili su značajno češće liječeni sistemskim glukokortikoidima ($p < 0,00001$), a većina bolesnika imala je i gastrointestinalne (67,5%) i zglobne manifestacije (62,5%). Svi su bolesnici liječeni, pri čemu ih je 75% liječeno primjenom metilprednizolona s medijanom (rasponom) kumulativne doze od 33 (4–170,46) mg/kg i medijanom (rasponom) trajanja liječenja od 17 (3–298) dana, a 40% liječeno je primjenom nesteroidnih protuupalnih lijekova u trajanju od 5 (2–30) dana. Ostali su lijekovi primijenjeni sporadično.

Zaključak. Bolesnici s IgAV-om i težim kožnim manifestacijama statistički su značajno češće razvili nefritis i bili liječeni sistemskim glukokortikoidima.

Potpora: Projekt Hrvatske zaklade za znanost, IP-2019-04-8822.

Ključne riječi: IgA vaskulitis, nefritis, nekroze, bule

Keywords: IgA vasculitis, nephritis, necrosis, bule

POLIMORFIZMI POJEDINAČNIH NUKLEOTIDA GENA HMGB1 I AGER I POVEZANOST S KLINIČKIM ZNAČAJKAMA IgA VASKULITISA SIMPLE NUCLEOTID POLYMORPHISM OF HMGB1 AND AGER PENES AND ASSOCIATION WITH CLINICAL FEATURES OF IgA VASCULITIS

Martina Held¹, Mateja Batnožić Varga², Mario Šestan¹, Matej Šapina¹, Nastasia Kifer¹, Danica Grgurić¹, Kristina Crkvenac Gornik³, Marijan Frković¹, Nena Arvaj⁴, Jasenka Wagner⁴, Marija Jelušić¹

¹Klinika za pedijatriju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, Klinički bolnički centar Zagreb, Hrvatska

²Klinika za pedijatriju Medicinskog fakulteta Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, Klinički bolnički centar Osijek, Osijek, Hrvatska

³Klinički zavod za laboratorijsku dijagnostiku Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, Klinički bolnički centar Zagreb, Zagreb, Hrvatska

⁴Medicinski fakultet Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, Klinički bolnički centar Osijek, Osijek, Hrvatska

Uvod. U manifestaciji različitih fenotipova IgA vaskulitisa (IgAV) važnu ulogu imaju i varijante gena izvan HLA sustava. Cilj je bio istražiti ulogu polimorfizama pojedinačnih nukleotida gena HMGB1 i AGER koji kodiraju za protein visoke pokretljivosti iz skupine 1 (HMGB1) i receptor za krajnje produkte uznapredovale glikozilacije (RAGE), u predispoziciji i kliničkim značajkama bolesnika s IgAV-om.

Ispitanici i metode. Genotipizirani su polimorfizmi gena za HMGB1 i RAGE metodom lančane reakcije polimeraze. Utvrđena je prisutnost i učestalost polimorfizama u HMGB1 (rs2249825, rs1045411, rs1060348, rs1412125 i rs41369348) i RAGE (rs1800625, rs1800624, rs2070600 i rs3134940). Klinički podaci prikupljeni su iz baze podataka bolesnika s IgAV-om iz dva hrvatska tercijarna centra za pedijatrijsku reumatologiju.

Rezultati. Istraživanje je obuhvatilo 81 bolesnika s IgAV-om, među kojima je bilo 45 dječaka i 36 djevojčica, te 150 kontrolnih ispitanika koji se po dobi i spolu nisu razlikovali od djece s IgAV-om. Medijan (raspon) dobi bolesnika s IgAV-om iznosio je 6,25 (4,60–8,20) godina, a među njima 71,6% imalo je zahvaćene zglobove, 29,62% imalo je gastrointestinalne manifestacije, dok je 27,16% bolesnika razvilo nefritis. Generalizirani purpurični osip bio je prisutan u 43,20% bolesnika, a 27,16% imalo je barem jedan recidiv bolesti. Nije bilo statistički značajne povezanosti analiziranih polimorfizama s predispozicijom za IgAV u usporedbi sa kontrolama. Polimorfizam rs2070600 bio je značajno povezan s razvojem nefritisa u IgAVu dok je rs1412125 bio povezan sa zahvaćanjem probavnog sustava. Bolesnici s IgAV-om koji su imali alel T (rs2070600) u genu AGER imali su značajno veći rizik za razvoj nefritisa u usporedbi s bolesnicima s homozigotnim genotipom CC u dominantnom (OR 4.05, CI 1.09–15.03, $p = 0.037$) i aditivnom modelu (OR 3.95, CI 1,16–13,47, $p = 0,049$). Utvrđeno je da minor alel C (rs1412125) u HMGB1-u značajno povećava rizik od zahvaćanja probavnog sustava u superdominantnom modelu s omjerom izgleda od 2,78 (CI 1,04–7,43, $p = 0,04$).

Zaključak. Iako niti jedan od analiziranih polimorfizama gena za HMGB1 i RAGE nije bio povezan s predispozicijom za IgAV, naši rezultati pokazali su da ti polimorfizmi mogu biti povezani s različitim fenotipovima IgAV. Potpora: Projekt Hrvatske zaklade za znanost IP-2019-04-8822.

Ključne riječi: IgA vaskulitis, HMGB1, AGER, polimorfizmi

Key words: IgA vasculitis, HMGB1, AGER, polymorphism

COVID-19 INFEKCIJA U BOLESNIKA S REUMATSKIM BOLESTIMA COVID-19 INFECTION IN PATIENTS WITH RHEUMATIC DISEASES

Ana Mikulec¹, Kristina Kovačević Stranski², Mirna Lucić², Ana Kovač², Dora Cvitkušić², Ana Marija Masle^{1,2}, Ivana Kovačević², Željka Kardum^{1,2}, Višnja Prus^{1,2}, Jasminka Milas-Ahić^{1,2}

¹Medicinski fakultet Osijek, Sveučilište Josipa Juraja Strossmayera u Osijeku, Osijek, Hrvatska

²Zavod za reumatologiju, kliničku imunologiju i alergologiju, Klinika za unutarnje bolesti, Klinički bolnički centar Osijek, Osijek, Hrvatska

Uvod. Pandemija Covid-19 infekcija predstavlja globalni problem u 21.stoljeću. Dosadašnje analize popratnih bolesti u bolesnika s COVID-19 sugeriraju da bi dijabetes, respiratorne bolesti i kardiovaskularne bolesti mogli biti čimbenici rizika za COVID-19. Reumatske bolesti su vrlo heterogene s obzirom na kliničke značajke, sistemske manifestacije, povezane popratne bolesti i vrstu terapije. Od izbijanja pandemije postoji zabrinutosti o mogu-

ćem razvoju teškog i po život opasnog stanja kod bolesnika s reumatskim bolestima. Postavlja se pitanje imaju li pacijenti s reumatskim bolestima, posebno oni koje primaju DMARD, povećani rizik infekcije SARS-CoV-2 ili teškim oblikom bolesti COVID-19 ostaje nejasno, iako nedavne epidemiološke studije daju određene informacije o težini i učestalosti bolesti u ovih pacijenata.

Cilj našeg presječnog istraživanja je ispitati čimbenike rizika za teži oblik COVID-19 infekcije u bolesnika s reumatskim bolestima te ispitati postoji li povezanost liječenja pacijenata s reumatskim bolestima i ishoda COVID-19 infekcije.

Ispitanici i metode. Uključeno je 55 reumatoloških pacijenata Zavoda za reumatologiju, kliničku imunologiju i alergologiju KBC-a Osijek s dokazanom COVID-19 infekcijom u razdoblju od ožujka 2020. do kraja ožujka 2021. godine. Podatci su prikupljeni iz medicinske dokumentacije.

Rezultati. 10 od 55 pacijenata je razvilo upalu pluća koja je zahtijevala prijem u bolnicu, dok je 1 pacijentica umrla. Najčešće dijagnoze bile su SpA (45,5 %), RA (32,7 %) i SLE (9,1 %). Najčešći simptomi bili su umor (83 %), slabost (79,2 %), vrućica (78,8 %), mialgija i artralgiya (67,3 %). Pacijenti su liječeni GK (38,2 %), csDMARD (61,8 %), ts/bDMARD (32,7 %). Stariji pacijenti sa medijanom dobi od 63 godine značajnije su razvili teži oblik COVID-19 ($P = 0,008$), dok su pacijenti koji koriste glukokortikoide češće imali blažu bolest nego teži oblik COVID-19 ($P = 0,04$).

Zaključak. Značajni rizični čimbenik za teži oblik bolesti COVID-19 je starija dob. Kronična upotreba GK u dozama manjim od 10 mg povezana je s razvojem manje komplikacija, a moguća je povezanost biološke terapije i boljeg ishoda COVID-19.

Ključne riječi: COVID-19, reumatske bolesti, SARS-CoV-2

Keywords: COVID-19, rheumatic diseases, SARS-CoV-2

BJELANČEVINA TOPLINSKOG ŠOKA 70 KORELIRA S OGRANIČENJEM FUNKCIJE ČELJUSTI I DEPRESIVNIM POREMEĆAJEM BOLESNIKA S REUMATOIDNIM ARTRITISOM HEAT SHOCK PROTEIN 70 CORRELATES WITH JAW LIMITATION AND DEPRESSIVE BEHAVIOR IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS

Marija Rogoznica¹, Ana-Marija Laškarin², Vedrana Drvar³, Renata Gržić⁴, Viktor Peršić^{1,5}, Tatjana Kehler^{1,5}

¹Specijalna bolnica Thalassoterapia-Opatija, Opatija, Hrvatska

²Ambulanta dentalne medicine, Dom zdravlja Otočac, Otočac, Hrvatska

³Klinički zavod za laboratorijsku dijagnostiku, KBC Rijeka, Rijeka, Hrvatska

⁴Fakultet dentalne medicine, Sveučilišta u Rijeci, Rijeka, Hrvatska

⁵Zavod za medicinsku rehabilitaciju Medicinski fakultet, Sveučilišta u Rijeci, Rijeka, Hrvatska

Uvod. Mnoga predklinička i klinička istraživanja dokazuju da porast pro-upalnih citokina kao što su interleukin (IL)-1 beta (β), IL-6 i tumor nekrotizirajući faktor alfa (TNF- α) u perifernim tkivima ili primarno u centralnom živčanom sustavu, doprinose depresivnom ponašanju bolesnika. HSP70 posreduju u patogenezi velikog depresivnog poremećaja, ali i drugih psihijatrijskih poremećaja, međutim, njegova uloga u posredovanju depresivnog poremećaja u bolesnika s RA nije još istražena. Cilj ovog istraživanja je bio odrediti HSP70 u slini bolesnika s RA i korelirati s aktivnošću osnovne bolesti, stupnjem kronične boli, ograničenjem funkcije čeljusti te stupnjem tjeskobe i depresije.

Bolesnici i metode: Bolesnici s RA (53), koji su dijagnosticirani i liječeni u reumatološkoj ambulanti bolnice „Thalassoterapia-Opatija“ iz Opatije lijekovima koji mijenjaju tijekom reumatske bolesti po preporukama Hrvatskog i Europskog reumatološkog društva. Aktivnost RA smo mjerili brojem bolnih zglobova (BBZ), brojem otečenih zglobova (BOZ), vizualnom analognom skalom za bol, jutarnjom zakočenošću (JZ), sedimentacijom eritrocita i C-reaktivnim proteinom. Stupanj kronične boli smo procijenili upitnikom GCPSV 2.0, ograničenje funkcije čeljusti ljestvicom JFLS-20, tjeskobni poremećaj upitnikom GAD-7 i depresivno raspoloženje upitnikom PHQ-9. Svi upitnici su sastavnice međunarodnih Dijagnostičkih kriterija za temporomandibularni poremećaj.

Rezultati. Koncentracija HSP70 u slini nije korelirala sa sedimentacijom eritrocita, C-reaktivnim proteinom, BBZ, BOZ, VAS boli, jutarnjom zakočenošću i stupnjem kronične boli. Međutim HSP70 u slini je korelirao s ograničenjem funkcije čeljusti te depresivnim poremećajem, iako ne i anksioznim stanjem.

Zaključak. Koncentracija HSP70 u slini bolesnika s RA korelira s ograničenjem funkcije čeljusti i depresivnim poremećajem.

Financiranje: Sveučilišna potpora Uni-ri-biomed-18-110 i br. Uni-ri-biomed-18-160.

Ključne riječi: anksioznost, bol, depresija, temporomandibularni poremećaj, reumatidni artritis

Keywords: anxiety, pain, depression, temporomandibular disorder, rheumatoid arthritis

UTVRĐIVANJE UČINKOVITOSTI SISTEMSKE IMUNOMODULACIJSKE TERAPIJE U OVISNOSTI O IZABRANIM MJERAMA ISHODA U LIJEČENJU BOLESNIKA S UVEITISOM U SKLOPU JUVENILNOG IDIOPATSKOG ARTRITISA

ESTABLISHMENT EFFICACY OF SYSTEMIC IMUNOMODULATORY THERAPY IN DEPENDENCE OF CHOSEN OUTCOMES IN TREATMENT OF PATIENTS WITH UVEITIS WITHIN JUVENILE IDIOPATHIC ARTHRITIS

Marija Barišić Kutija¹, Mario Šestan², Sanja Perić¹, Nastasia Kifer², Petra Kristina Ivkić¹, Martina Galiot Delić¹, Josip Knežević¹, Martina Held², Marijan Frković², Marija Jelušić², Nenad Vukojević¹

¹Klinika za očne bolesti Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, Klinički bolnički centar Zagreb

²Klinika za pedijatriju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, Klinički bolnički centar Zagreb

Uvod. Broj bolesnika s uveitisom u sklopu juvenilnog idiopatskog artritisa (JIA-U), kojima je sistemska imunomodulacijska terapija (IMT) neophodna za kontrolu bolesti je malen. Razlike u kriterijima uključivanja u istraživanja kao i različiti načini prikazivanja učinkovitosti IMT-a otežavaju međusobnu usporedbu. Cilj ovog rada je prikazati na istom uzorku bolesnika s JIA-U-om, koji se liječe IMT, kako se učinkovitost liječenja razlikuje ovisno o odabranom kriteriju ishoda.

Ispitanici i metode. U longitudinalno opservacijsko istraživanje uključili smo bolesnike s JIA-U-om liječene IMT-om u Kliničkom bolničkom centru Zagreb u periodu od 2011. do 2017. godine.

Rezultati. Praćeno je 38 bolesnika u dobi od 2 do 15 godina, odnosno 69 očiju budući da je 7 bolesnika imalo jednostrani JIA-U. Pri prvom pregledu 46 (66.7%) očiju imalo je stupanj $\leq 1+$ upale u prednjoj očnoj sobici (POS) prema SUN kriterijima (engl. Standardization of Uveitis Nomenclature), 11 (15.9%) je imalo stupanj 2+, a 3 (4.4%) stupanj 3+. Na početku istraživanja 23 djece (60.5%) već je liječeno metotreksatom (MTX), 8 (21.0%) biološkim lijekovima, a 4 (10.5%) sistemskim glukokortikoidima (GK). Lokalnim glukokortikoidima (LGK) u obliku kapi liječeno je 61 (88.4%) oko s medijanom od 4 dnevne doze, uz GK mast u 75.4% očiju s medijanom od 1 doze. Do kraja istraživanja svi su bolesnici liječeni MTX-om, a 40% njih i biološkim lijekovima. Učinkovitost IMT-a prikazana je u obliku smanjenja doze LGK-a i smanjenja stupnja upale u POS-u. Nakon 12 mjeseci praćenja u 65% očiju bolesnika koji su primali biološki lijek i MTX zajedno više nije bilo potrebe za LGK-om, a pritom je u 75% očiju bolesnika postignut stupanj upale 0 u POS-u. Nakon 48 mjeseci praćenja u 50% očiju nije bilo potrebe za LGK, a u ostalih su trebale 1 do 2 doze LGK-a dok je stupanj upale 0 postignut u 61.1% očiju. U 12. mjesecu u 75% očiju stupanj upale 0 postignut je primjenom ≤ 2 doze LGK-a, a u 48. mjesecu u 61.1% očiju. Ako se primjene blaži kriteriji, u 12. mjesecu 90% očiju postiglo je stupanj upale $\leq 0,5+$ s ≤ 2 doze LGK-a, a u 48. mjesecu svi su bolesnici postigli takav rezultat.

Zaključak. Učinkovitost liječenja ovisila je o izabranim mjerama ishoda, što je važno za buduća istraživanja usporedbe učinkovitosti različitih lijekova, s obzirom na to da je odabir blažih kriterija povezan i s boljim uspjehom pojedinog lijeka.

Ključne riječi: juvenilni idiopatski artritis, učinkovitost, liječenje, ishod

Keywords: juvenile idiopathic arthritis, uveitis, efficacy, treatment, outcome

ANTI SS-A/RO PROTUTIJELO I KONGENITALNI TOTALNI ATRIOVENTRIKULARNI BLOK ANTI SS-A/RO ANTIBODY AND CONGENITAL COMPLETE ATRIOVENTRICULAR BLOCK

Filip Mirić¹, Dora Palčevski¹, Tatjana Zekić^{1,2}

¹Zavod za reumatologiju i kliničku imunologiju, Klinika za internu medicinu, Klinički bolnički centar Rijeka, Rijeka, Hrvatska

²Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci, Rijeka, Hrvatska

Uvod. Kongenitalni totalni atrioventrikularni blok (KTAVB) je rijedak. Incidencija KTAVB-a u SS-A pozitivnih trudnica je oko 2 %, a povezuje se s prisustvom anti SS-A/Ro protutijela (anti-Sjögren's-syndrome-related antigen A autoantibodies/Ro). Posljedice za djecu mogu biti potreba za pacerom, smrtni ishod, a rjeđe spontani oporavak. Protutijela na Ro (SS-A) antigen prisutna su u 25% pacijenata sa sistemskim eritemskim lupusom (SLE) te u do 15% zdravih pojedinaca, human leukocyte antigen (HLA DR-3) pozitivnih.

Ispitanici i metode. Retrospektivna serija slučajeva prikazuje 10 trudnica, od kojih su 3 zdrave trudnice koje su rodile djecu s KTAVB, 3 trudnice s autoimunim bolestima i pozitivnim SSA protutijelom, te 4 trudnice s autoimunim bolestima (SLE +/- antifosfolipidnisindrom (AFS) bez SS-A protutijela na imunosupresivnoj terapiji koje su rodile zdravu djecu. Podaci su prikupljeni iz medicinske arhive IBIS-a Zavoda za reumatologiju i kliničku imunologiju na Klinici za internu medicinu KBC-a Rijeka.

Rezultati. Median dobi majki u trudnoći je 28,5 godina. Dvije trudnice s KTAVB imaju SS-A protutijelo. Jedna majka nema inicijalno izmjeren SS-A, dijete ima 20 godina i pacemaker je dobilo s 12 godina, a naknadno mjeren SS-A je uredan. KTAVB se pojavio uglavnom u drugoj trudnoći urednom prvom trudnoćom. Dvije trudnice sa SS-A protutijelom (subacute cutaneous lupus erythematosus i SLE) na terapiji hidroksiklorokinom su rodile zdravu djecu, jedna trudnoća je bila prijevremena, a druga praćena preeklampsijom, dok je treća trudnoća s artralgijom i SS-A protutijelom bez terapije imala urednu trudnoću, bez KTAVB. Četiri majke (SLE +/- AFS) na različitim imunosupresivnim terapijama i niskomolekularnom heparinu bez SS-A protutijela su rodile zdravu djecu, od toga su 3 trudnoće uredne, a 1 praćena preeklampsijom.

Zaključak. Trudnice s poznatim autoimunim bolestima i SS-A protutijelima su u redovitom praćenju, djeca su najčešće zdrava, a trudnoće slične opisanim u literaturi (uredne, prijevremene, praćene preeklampsijom). Uvođenje screeninga zdravih trudnica na SS-A protutijelo bi doprinijelo smanjenju KTAVB u djece.

Ključne riječi: SS-A antitijelo, kongenitalni, atrioventrikularni blok, eritemski lupus, sistemski

Keywords: SS-A antibody, congenital, atrioventricular block, erythematous lupus, systemic

UČINAK BIOLOŠKE TERAPIJE NA RAZINU SERUMSKIH URATA U PSORIJATIČNOM ARTRITISU

THE EFFECT OF BIOLOGICAL THERAPY ON URIC ACID SERUM LEVELS IN PATIENTS WITH PSORIATIC ARTHRITIS

Maja Maleš¹, Katarina Borić², Daniela Marasović Krstulović², Mislav Radić², Ivana Erceg²,
Ivona Božić², Dijana Perković²

¹Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu, Split, Hrvatska

²Zavod za kliničku imunologiju i reumatologiju, Klinika za unutarnje bolesti, Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu,
Klinički bolnički centar Split, Split, Hrvatska

Cilj istraživanja. Cilj ovog istraživanja je odrediti razine serumskih urata u bolesnika s psorijatičnim artritisom (PsA) prije započinjanja biološke terapije te procijeniti učestalost hiperuricemije; postoji li utjecaj biološke terapije na razinu serumskih urata u bolesnika s PsA koji su liječeni biološkom terapijom na Zavodu reumatologiju i kliničku imunologiju KBC-a Split te procijeniti učinak biološke terapije na aktivnost bolesti u bolesnika s PsA.

Ispitanici i metode. Istraživanjem je obuhvaćeno 88 bolesnika s dijagnozom PsA koji su liječeni biološkom terapijom u razdoblju od siječnja 2007. godine do 15. lipnja 2021. godine. Podaci su prikupljeni iz medicinske dokumentacije koja uključuje elektronske i klasične papirnatu povijesti bolesti bolesnika koji su na biološkoj terapiji Zavoda za kliničku imunologiju i reumatologiju KBC-a Split.

Rezultati. Od ukupnog broja ispitanika (N=88) bilo je 47 (53%) žena i 41 (47%) muškaraca. Ispitanici su najčešće imali od 42 do 63 godine s prosječnom dobi od 53,5 godina. 3–6 mjeseci nakon biološke terapije bilježi se sljedeće: u 90% bolesnika je došlo do pada aktivnosti bolesti mjerene DAS28 zbrojem. U 76% bolesnika smanjio se broj bolnih zglobova, a u 72% bolesnika smanjio se broj otečenih zglobova. Smanjenje osjećaja boli bilježene VAS-om bilježi se u 85% bolesnika. Vrijednost sedimentacije eritrocita smanjila se u 66% bolesnika, a vrijednost C reaktivnog proteina u 69% bolesnika. Arterijsku hipertenziju imalo je 60% bolesnika. Srčane bolesti imalo je 11% bolesnika, a kardiovaskularni incident bilježi se u 2% bolesnika. Šećernu bolest imalo je 18% bolesnika. Smanjenje vrijednosti serumskih urata prije i nakon primijenjene biološke terapije bilježi se u 66% bolesnika. Povišenje vrijednosti urata bilježi se u 31% bolesnika. U 3% bolesnika vrijednosti serumskih urata su bile nepromijenjene.

Zaključak. Potvrđeno je značajno smanjenje serumskih razina urata 3–6 mjeseci nakon primijenjene biološke terapije. Biološki lijekovi su bili učinkoviti u smanjenju parametara aktivnosti bolesti. Komorbiditeti su bili češći u naših bolesnika s PsA u odnosu na opću populaciju.

Ključne riječi: psorijatični artritis, urati, biološka terapija
Keywords: psoriatic arthritis, urati, biological therapy

NAŠA ISKUSTVA S RITUKSIMABOM U LIJEČENJU SJÖGRENVOG SINDROMA OUR EXPERIENCE WITH RITUXIMAB IN TREATMENT OF SJÖGREN'S SYNDROME

Lorena Petrač Frljužec¹, Miroslav Mayer², Branimir Anić²

¹Specijalna bolnica za medicinsku rehabilitaciju Krapinske Toplice, Krapinske Toplice, Hrvatska

²Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Klinički bolnički centar Zagreb, Zagreb, Hrvatska

Rituksimab (RTX) je kimeričko mišje/ljudsko IgG1 monoklonsko protutijelo usmjereno protiv ekstracelularne domene CD20 na površini B-limfocita, a svoj učinak postiže posljedičnom deplecijom navedenih stanica. Terapija RTX-om nije standardna, niti se pokazala učinkovitom u Sjögrenovom sindromu (SSj), no u malog broja bolesnika može biti dobra terapijska opcija u ciljanom liječenju, ponajviše u sindromima preklapanja i miješanoj bolesti vezivnog tkiva u kojih je Sjögrenov sindrom jedna od komponenata, ali i kod nekih bolesnika s primarnim Sjögrenovim sindromom koji se očituju teškim komplikacijama koje ugrožavaju organske sustave. U Zavodu za kliničku imunologiju i reumatologiju Kliničkog bolničkog centra Zagreb do sada je liječeno ukupno 13 takvih bolesnika; od toga 5 bolesnika s primarnim te 8 bolesnika sa sekundarnim Sjögrenovim sindromom. U većine primarnih SSj RTX je primijenjen prema protokolu za liječenje reumatoidnog artritisa, a kod bolesnika sa sekundarnim SSj obično je primijenjen protokol za osnovnu bolest (u većine se radilo o reumatoidnom artritisu). U 12 bolesnika postignut je terapijski cilj, odnosno smirivanje komplikacija bolesti što je posljedično dovelo do smanjenja potrebe za visokim dozama glukokortikoida. U jednog bolesnika liječenje je prekinuto zbog razvitka serumske bolesti, rijetke nuspojave lijeka. Ovim radom željeli smo prikazati naše dosadašnje iskustvo.

Ključne riječi: rituksimab, Sjögrenov sindrom
Keywords: rituximab, Sjögren's syndrome

KOMPARATIVNO ISTRAŽIVANJE KORONAVIRUSNE BOLESTI (COVID-19) U UPALNIM REUMATSKIM BOLESTIMA I ŠEĆERNOJ BOLESTI KOD BOLESNIKA U DALMACIJI COMPARISON OF COVID-19 INFECTION BETWEEN INFLAMMATORY RHEUMATIC DISEASES AND DIABETES MELLITUS IN PATIENT FROM DALMATIA

Lucija Marković¹, Ivan Vlak², Ivana Erceg³, Ivona Božić³, Katarina Borić³, Dijana Perko³

¹Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu, Klinički bolnički centar Split, Split, Hrvatska

²Zavod za fizikalnu medicinu i rehabilitaciju s reumatologijom, Klinički bolnički centar Split, Split, Hrvatska

³Zavod za reumatologiju i kliničku imunologiju, Klinika za unutarnje bolesti, Klinički bolnički centar Split, Split, Hrvatska

Cilj. Procijeniti kliničke manifestacije, tijek i ishode COVID-19 infekcije u bolesnika sa sistemskim upalnim bolestima te iste usporediti kliničkim manifestacijama, tijekom i ishodom u bolesnika s šećernom bolešću.

Ispitanici i metode. Presječna studija provedena je u Zavodu za reumatologiju i kliničku imunologiju i Klinici za infektivne bolesti KBC-a Split i Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Splitu. U istraživanje je bilo uključeno 148 bolesnika od kojih 74 s upalnim reumatskim bolestima, a 74 sa šećernom bolesti. Za dobivanje podataka je korišten EULAR-COVID19 upitnik. Uključene su sljedeće varijable: dob, spol, dijagnoza, simptomi, liječenje, komplikacije, ishod, laboratorijski parametri (CRP).

Rezultati. Bolesnici sa šećernom bolešću su bili značajno češće hospitalizirani te im je češće rađen brzi antigenski test za dokazivanje COVID-19 infekcije u odnosu na bolesnike s upalnim reumatskim bolestima ($P < 0,01$). Reumatološki bolesnici su liječeni blažim terapijskim mjerama zbog COVID-19 infekcije nego bolesnici sa šećernom bolešću, u kojih se najčešće primjenjivalo kombinirano liječenje ($P < 0,01$). Reumatološki bolesnici imali su značajno manje respiratornih komplikacija COVID-19 infekcije u odnosu na bolesnike s šećernom bolešću ($P < 0,01$). Utvrđena je statistički značajna razlika u ishodu bolesti COVID-19 između dvije ispitivane skupine. Bolesnicima sa šećernom bolešću imali su lošiji ishod od bolesnika s upalnom reumatskom bolešću, ($P < 0,01$). Bolesnici s upalnom reumatskom bolešću su imali niže vrijednosti CRP-a, koje su u prosjeku bile 3,60 (s 95% CI od 1,93 do 5,02), dok su bolesnici sa šećernom bolešću imali veće vrijednosti CRP-a s medijanom od 83,1 (s 95% CI od 44,78 do 125, 73).

Zaključak. Naši su rezultati pokazali da bolesnici s reumatskom upalnom bolešću imaju bolji ishod bolesti od bolesnika sa šećernom bolešću, koji su imali učestalije komplikacije (uglavnom respiratorne) i trebali su intenzivnije liječenje.

Ključne riječi: COVID-19, upalne reumatske bolesti, šećerna bolest, kliničke manifestacije, ishod liječenja

Keywords: COVID-19, inflammatory rheumatic disease, diabetes mellitus, clinical manifestations, treatment outcome

SLOBODNE TEME / *FREE TOPICS*
USMENA PRIOPĆENJA / *ORAL COMMUNICATIONS*

**SERUMSKE RAZINE ADROPINA
KOD BOLESNIKA S PRIMARNIM SJÖGREN OVIM SINDROMOM**
ADROPINE SERUM LEVEL
IN PATIENTS WITH PRIMARY SJÖGREN'S SYNDROME

Dijana Perković¹, Marijana Janković Danolić², Marin Petrić¹, Katarina Gugo³, Joško Božić²

¹Zavod za reumatologiju i kliničku imunologiju, Klinika za unutarnje bolesti, Klinički bolnički centar Split, Split, Hrvatska

²Medicinski fakultet, Sveučilište u Splitu

³Zavod za medicinsku laboratorijsku dijagnostiku, Klinički bolnički centar Split

Uvod. U bolesnika oboljelih od primarnog Sjögrenovog sindroma (pSS) zabilježena je povišena pojavnost endotelne disfunkcije i ubrzana ateroskleroza. Adropin je protuupalni protein koji sudjeluje u regulaciji metabolizma lipida i inzulinskoj rezistenciji te pridonosi očuvanju normalne funkcije endotelnih stanica. Cilj našeg istraživanja je bio utvrditi serumske vrijednosti adropina u oboljelih od pSS te ih usporediti sa zdravom populacijom.

Ispitanici i metode. U istraživanje smo uključili 52 bolesnika sa pSS koji su zadovoljili klasifikacijske kriterije iz 2016. godine i 52 zdrave osobe. Svakom bolesniku s pSS su provjerena bolest specifična protutijela, lipidogram, vrijednosti glikemije, upalni parametri i ostali osnovni biokemijski parametri te su određeni rezultati EULAR-ovog indeksa aktivnosti bolesti (ESSDAI) i indeksa oštećenja u oboljelih od Sjögrenovog sindroma (SSDDI). U istraživanje nisu uključeni bolesnici s otprije poznatom hiperlipidemijom, šećernom bolesti i metaboličkim sindromom.

Rezultati. Bolesnici s pSS imaju značajno više vrijednosti serumskog adropina u usporedbi sa kontrolnom skupinom (3.76 ± 0.68 naspram 3.14 ± 0.69 ng/mL, $p < 0.001$). Korelacijska analiza pokazala je da razine adropina pozitivno koreliraju sa razinama lipoproteina visoke gustoće (HDL) ($r = 0.290$, $p = 0.036$) i protutijelima SSA/Ro52 ($r = 0.307$, $p = 0.026$) te da negativno koreliraju sa SSDDI ($r = -0.401$, $p = 0.003$).

Zaključak. Radi se o prvom istraživanju o vrijednostima i mogućoj ulozi adropina u pSS. U bolesnika s pSS je utvrđena značajno veća razina adropina u odnosu na zdravu populaciju što govori u prilog o mogućoj ulozi adropina u patofiziologiji bolesti. Naši rezultati upućuju na protektivnu ulogu što bi trebala razjasniti buduća istraživanja.

Ključne riječi: primarni Sjögrenov sindrom; adropin; endotelna disfunkcija; anti SSA/Ro52 protutijela; SSDDI
Keywords: primary Sjögren's syndrome, adropine, endothelial dysfunction, anti SSA/Ro52 antibodies, SSDDI

KVALITETA ŽIVOTA, FUNKCIONALNI STATUS I AKTIVNOST BOLESTI U BOLESNIKA S REUMATOIDNIM ARTRITISOM NA BIOLOŠKOJ U USPOREDBI S KONVENCIONALNOM TERAPIJOM: NAŠA ISKUSTVA

INFLUENCE OF BIOLOGICAL THERAPEUTICS ON PATIENT-REPORTED QUALITY-OF-LIFE OUTCOMES (WHOQOL-BREF), FUNCTIONAL SCORES AND DISEASE ACTIVITY AMONG CROATIAN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS: OUR EXPERIENCE

Ana Gudelj Gračanin¹, Matea Liskij², Majda Golob¹, Helena Radiković¹

¹Klinička bolnica Dubrava, Klinika za unutarnje bolesti, Zavod za kliničku imunologiju i reumatologiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Zagreb, Hrvatska

²Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Zagreb, Hrvatska

Uvod. Reumatoidni artritis (RA) je kronična autoimuna upalna bolest koja utječe na kvalitetu života. Cilj ovog istraživanja bio je procijeniti kvalitetu života, funkcionalni status i aktivnost bolesti bolesnika s RA koji su liječeni biološkim lijekovima (bDMARD, eng. biologic disease – modifying antirheumatic drug), u usporedbi s konvencionalnim lijekovima (csDMARD, eng. conventional synthetic DMARD). Analizirali smo četiri područja kvalitete života: fizičko zdravlje (D1), mentalno zdravlje (D2), društvene odnose (D3) i okruženje (D4); kao i cjelokupnu kvalitetu života (W1), opće zdravstveno stanje (W2).

Ispitanici i metode. U studiju je uključeno sedamdeset i sedam pacijenata s RA (skupina A = 29 na bDMARD-ovima, skupina B = 48 na csDMARD-ovima). Kvaliteta života procijenjena je pomoću upitnika Svjetske zdravstvene organizacije (WHOQOL-BREF), aktivnost bolesti pomoću indeksa DAS28CRP (eng. Disease Activity Score 28C-reactive protein) i funkcionalni status pomoću Upitnika za procjenu zdravlja (HAQ, eng. Health Assessment Questionnaire).

Rezultati. Nije uočena statistički značajna razlika srednjih vrijednosti u četiri područja kvalitete života, kao ni u cjelokupnoj kvaliteti života. Nije bilo statistički značajne razlike u pogledu aktivnosti RA (3,51 prema 3,54, $p = 0,56$). Varijabla općeg zdravstvenog stanja statistički je bila značajno veća u skupini B (2,66 prema 2,89, $p = 0,001$), dok je HAQ bio statistički značajno veći u skupini A (1,19 prema 1,07, $p = 0,018$), kao i trajanje RA (6,25 prema 3,75 godina, $p = 0,0006$). Statistički značajna povezanost utvrđena je u skupini A između HAQ i W2, te trajanja bolesti i D3, dok je u skupini B povezanost pronađena između DAS28CRP i D1, D2, W2, te između HAQ i D1, D2.

Zaključak. Znatno duže trajanje bolesti u oboljelih od RA koji su liječeni biološkim lijekovima u usporedbi s konvencionalnim lijekovima, kao i njihov znatno lošiji funkcionalni status mogu biti odgovorni za nepostizanje očekivanog efekta biološke terapije na kvalitetu života.

Ključne riječi: reumatoidni artritis, kvaliteta života, biološka terapija, konvencionalna terapija

Keywords: rheumatoid arthritis, quality of life, biologic therapy, conventional therapy

KLINIČKI ISHODI HOSPITALIZIRANIH BOLESNIKA S COVID-19 I KRONIČNIM UPALNIM I AUTOIMUNIM REUMATSKIM BOLESTIMA U USPOREDBI S NE-REUMATSKIM BOLESNICIMA: ISKUSTVO PRIMARNOG RESPIRACIJSKO-INTENZIVISTIČKOG CENTRA

CLINICAL OUTCOMES OF HOSPITALISED PATIENTS WITH COVID-19 AND CHRONIC INFLAMMATORY AND AUTOIMMUNE RHEUMATIC DISEASES COMPARED TO NON-RHEUMATIC CONTROLS: PRIMARY RESPIRATORY-INTENSIVE CENTRE EXPERIENCE

Lea Šalamon¹, Antica Pasarić¹, Joško Mitrović¹, Melanie Ivana Čulo¹, Iva Domic², Jadranka Morović-Vergles¹

¹Zavod za reumatologiju, kliničku imunologiju i alergologiju, Klinika za unutarnje bolesti i Primarni respiracijsko-intenzivistički centar, Klinička bolnica Dubrava, Zagreb, Hrvatska

²Zavod za fizikalnu i rehabilitacijsku medicinu s reumatologijom i Primarni respiracijsko-intenzivistički centar, Klinička bolnica Dubrava, Zagreb, Hrvatska

Uvod. Cilj istraživanja je bio utvrditi imaju li bolesnici s kroničnim upalnim i autoimunim reumatskim bolestima veći rizik od teške COVID-19 bolesti u usporedbi s ne-reumatskim bolesnicima tijekom hospitalizacije zbog COVID-19 zbog prirode bolesti i imunosupresivne terapije.

Ispitanici i metode. U ovo retrospektivno kohortno istraživanje je uključeno 105 bolesnika s kroničnim upalnim artritismom ili bolesti vezivnog tkiva koji su bili hospitalizirani zbog COVID-19 bolesti u Kliničkoj bolnici Dubrava od 1.10.2020. do 31.03.2021. g. Ne-reumatske kontrole su nasumično izabrane u omjeru 1:1 i uparene prema dobi i spolu prema podacima registra hospitaliziranih COVID-19 bolesnika KB Dubrava. Primarni ishod je bila teška COVID-19 bolest definirana potrebom za visokim protokom kisika (HFNOT), mehaničkom ventilacijom, liječenjem u jedinici intenzivnog liječenja ili smrću. Logističkom regresijom je procijenjena povezanost ishoda i mogućih prognostičkih varijabli.

Rezultati. Prosječna dob je bila 69,4 godina, a udio žena 65% u obje skupine. Reumatske bolesti su bile: 77,2% kronični upalni artritis, 16,1% kolagenoza i 6,7% vaskulitis. Reumatski i ne-reumatski bolesnici su imali sličnu učestalost komorbiditeta, osim češće preboljelog tromboembolijskog incidenta, prisutnosti gastritisa i kronične opstruktivne plućne bolesti u reumatskih bolesnika (10,5% vs 2,9%, 29,5% vs 14,3%, 12,4% vs 1%) te češće aktivne maligne bolesti u nereumatskih bolesnika (9,5% vs 2,9%).

U reumatskih bolesnika je bila značajno veća smrtnost (36,2% vs 20%, $p=0,009$), veći udio bolesnika na HFNOT (32,4% vs 14,3%, $p=0,002$) i liječenih u jedinici intenzivnog liječenja (36,2% vs 21,9%, $p=0,023$), veći udio onih s plućnom embolijom i bakterijemijom (5,7% vs 0%, $p=0,013$ te 12,4% vs 4,8%, $p=0,049$) uz neznačajno veći udio bolesnika na mehaničkoj ventilaciji (23,8% vs 17,1%, $p=0,231$) u usporedbi s ne-reumatskim bolesnicima. U multivarijantnoj logističkoj regresiji postojanje reumatske bolesti bilo je povezano sa značajno povišenim rizikom od teške COVID-19 bolesti (OR 2,34, 95% CI 1,33–4,13; $p=0,003$).

Zaključak. Bolesnici s upalnim reumatskim bolestima imaju značajno veći rizik od teške COVID-19 bolesti u usporedbi s ne-reumatskim bolesnicima tijekom hospitalizacije zbog COVID-19.

Ključne riječi: COVID-19, reumatska bolest, ishod

Keywords: COVID-19, rheumatic disease, outcome

UTJECAJ BIOLOŠKE TERAPIJE NA TIJEK I ISHOD INFEKCIJE COVID-19 KOD BOLESNIKA S UPALNIM REUMATSKIM BOLESTIMA – ISKUSTVA JEDNOG CENTRA

INFLUENCE OF BIOLOGIC THERAPY ON THE COURSE AND OUTCOME OF THE COVID-19 INFECTION IN PATIENTS WITH INFLAMMATORY RHEUMATIC DISEASES – A SINGLE CENTER EXPERIENCE

Frane Grubišić, Hana Skala Kavanagh, Ines Doko Vajdić, Stipe Ćavar, Simeon Grazio

Klinika za reumatologiju, fizikalnu medicinu i rehabilitaciju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, Referentni centar za spondiloartritis Ministarstva zdravstva Republike Hrvatske, KBC Sestre Milosrdnice Zagreb, Zagreb, Hrvatska

Cilj. Ispitati da li primjena bioloških ili ciljanih sintetskih lijekova koji mijenjaju tijek bolesti utječe na tijek i ishod infekcije SARS-COVID19 kod bolesnika s upalnim reumatskim bolestima

Ispitanici i metode. U ovom retrospektivnom istraživanju uključeno je 28 bolesnika koji su preboljeli COVID-19 infekciju (13 muškaraca i 15 žena) i koji su na terapiji biološkim lijekom ili ciljanim sintetskim molekulama. U kohortu su uključeni bolesnici s dijagnozom reumatoidnog artritisa (RA), psorijatičnoga artritisa (PsA) i aksijalnog spondiloartritisa (axSpA). U istraživanju su se koristili slijedeći podaci: dob i spol bolesnika, podaci vezani uz COVID-19 infekciju, podaci vezani uz upalnu reumatsku bolest (aktivnost bolesti stupnjevanja kao remisija, niska, umjerena, visoka; temeljna terapija upalne reumatske bolesti; popratna terapija glukokortikoidima, linija primjene biološke terapije, primjena MTX uz biološku terapije, postojanje komorbiditeta; podatak o trudnoći, podatak o pušenju).

Rezultati. Prosječna životna dob svih bolesnika bila je 54.5 ± 14.5 godina (prosječna životna dob muškaraca je 52.7 ± 14.8 godina, a žena 56 ± 14.6 godina). U pogledu aktivnosti bolesti: po 5 bolesnika s RA imalo je nisku odnosno umjerenu aktivnost bolesti; u PsA 2 bolesnika su bili u remisiji, 3 bolesnika su imali nisku, 4 bolesnika umjerenu i 1 bolesnik visoku aktivnost bolesti; u axSpA 3 bolesnika su imala nisku, 4 bolesnika ima umjerenu i 1 bolesnik je imalo visoku aktivnost bolesti. Uspoređujući aktivnost bolesti i težinu kliničke slike COVID 19 infekcije, u našoj je kohorti sedam bolesnika (tri axSpA, dva PsA i dva RA) imalo simptome srednjeg teške COVID-19 infekcije i umjereni do visoki stupanj aktivnosti bolesti i svi su imali popratni komorbiditet. U pogledu diferentnog liječenja upalne reumatske bolesti, 4 ih je liječeno TNF-alfa inhibitorom, 2 IL-17 inhibitorom i 1 ciljanom sintetskom molekulom. Prosječna životna dob bolesnika sa srednje teškim oblikom COVID19 infekcije bila je 53.8 ± 20.1 godinu što značajno ne razlikuje od prosječne životne dobi svih ispitanika u našoj kohorti.

Zaključak. Rezultati našeg retrospektivnog istraživanja na ograničenom broju bolesnika sugeriraju da su popratni komorbiditeti i aktivna upalna reumatska bolest povezani sa srednje teškim i teškim oblikom infekcije SARS-COVID19, ali bez smrtnog ishoda.

Ključne riječi: upalna reumatska bolest; COVID19 infekcija, biološki lijekovi, ishodi

Keywords: inflammatory rheumatic disease; COVID19 infection; biologic therapy; outcomes

UTJECAJ PANDEMIJE COVID-19 NA ADHERENCIJU BOLESNIKA S AUTOIMUNIM I UPALNIM REUMATSKIM BOLESTIMA LIJEČENIH U KBC-U SPLIT

THE IMPACT OF THE COVID-19 PANDEMIC ON THE ADHERENCE OF PATIENTS WITH AUTOIMMUNE AND INFLAMMATORY RHEUMATIC DISEASES TREATED AT THE UNIVERSITY HOSPITAL OF SPLIT

Daniela Marasović Krstulović¹, Ivan Vlak², Marin Petrić¹, Katarina Borić¹

¹Zavod za reumatologiju i kliničku imunologiju, Klinika za unutarnje bolesti, Klinički bolnički centar Split, Split, Hrvatska

²Zavod za fizikalnu medicinu i rehabilitaciju s reumatologijom, Klinički bolnički centar Split, Split, Hrvatska

Uvod. COVID pandemija u ranoj fazi je imala značajan utjecaj na liječenje bolesnika s autoimunim i upalnim reumatskim bolestima (AURB), adherenciju bolesnika s AURB i dostupnost zdravstvenih usluga. Uočene su i razlike u ponašanju bolesnika tijekom potpunog i djelomičnog „lockdown-a“.

Cilj našeg istraživanja bio je ispitati utjecaj COVID pandemije na ponašanje i ustrajnost u liječenju bolesnika s AURB u Splitsko-dalmatinskoj županiji tijekom siječnja i veljače 2021.

Ispitanici i metode. Istraživanje je provedeno putem pisanog upitnika koji se sastojao od 22 pitanja podijeljenih u 6 domena vezanih za demografske podatke, obilježja AURB, izloženost SARS-COV-2, obilježja COVID-a kod oboljelih, ustrajnost u terapiji, odaziv na kontrole i dijagnostike. Upitnik su dobrovoljno ispunjali susljedni bolesnici liječeni u Dnevnoj bolnici Zavoda za reumatologiju i kliničku imunologiju KBC-a Split u siječnju i veljači 2021. Za statističku analizu korišten je Microsoft Excel 2007.

Rezultati. Upitnik je predalo 193 bolesnika 50 muškaraca (25,9%), i 143 žene (74,1%). Većinu (69%) je činila gradska populacija, sa srednjom stručnom spremom (66,3%), sa zanimanjem bez javnog kontakta (66,3%) i s komorbiditetima (65,8%). 44 ispitanika (22,7%) je imalo simptome ili potvrđenu infekciju sa SARS-CoV-2. 1 bolesnik koji je liječen zbog AxSpA preminuo je zbog ARDS-a, a 2 bolesnika su prekinula sve preglede kroz 10 mjeseci. Modifikacija liječenja prijavljena je od 35 ispitanika (18,1%), od toga kod 25 koji su bili SARS-CoV-2 pozitivni (25/44), dok 15 bolesnika nije mijenjalo svoje liječenje unatoč COVID-u. Prekid bDMARD zabilježen je kod 22 ispitanika, prekid cDMARD kod 18, smanjenje doze cDMARD i bDMARD kod 1 ispitanika, prekid cDMARD i bDMARD te uvođenje glukokortikoida kod 1 ispitanika. Nedolazak na redovite preglede prijavilo je 63 (32,6%) dok je izostanak s laboratorijskih i radioloških pregleda zabilježen znatno rjeđe.

Zaključak. Veliki dio ispitanika prekinuo je liječničke posjete zbog straha od infekcije COVID-om, ali su ostali u kontaktu telefonom i/ili e-poštom. Naši su se ispitanici uglavnom pridržavali liječenja s cDMARD-om i bDMARD-om, a liječenje su prekidali tek kad je otkrivena infekcija SARS-Cov-2. Dio ispitanika je prijavio privremenu nedostupnost lijekova (antimalarika). Udio COVID-pozitivnih pacijenata s AURB sličan je udjelu COVID-pozitivnih u našoj županiji.

Ključne riječi: adherencija, COVID, upalne reumatske bolesti

Keywords: adherence, COVID, inflammatory rheumatic disease

KLINIČKE MANIFESTACIJE I ISHOD LIJEČENJA U PEDIJATRIJSKIH REUMATOLOŠKIH BOLESNIKA OBOLJELIH OD COVID-19 NA BIOLOŠKIM I SINTETSKIM BOLEST-MODIFICIRAJUĆIM ANTIREUMATICIMA (DMARD-OVIMA)

CLINICAL MANIFESTATIONS AND TREATMENT OUTCOME IN PEDIATRIC RHEUMATOLOGY PATIENTS WITH COVID-19 ON BIOLOGIC AND SYNTHETIC DISEASE – MODIFYING ANTIRHEUMATIC DRUGS (DMARD)

Marija Šenjuga Perica¹, Mandica Vidović², Helena Munivrana Škvorc¹, Karla Rubelj², Lana Tambić Bukovac¹

¹Odjel za reumatologiju, Dječja bolnica Srebrnjak, Zagreb, Hrvatska

²Klinika za pedijatriju, Klinički bolnički centar Sestre milosrdnice, Zagreb, Hrvatska

Cilj. Istražiti kliničke manifestacije i ishode liječenja u pedijatrijskih reumatoloških bolesnika oboljelih od COVID-19 na biološkim (bDMARD) i sintetskim (sDMARD-ovima).

Ispitanici i metode. Analizirani su podaci o kliničkim manifestacijama, liječenju COVID-19, ishodima liječenja i tijeku reumatske bolesti kod pedijatrijskih reumatoloških bolesnika s dokazanom COVID-19 infekcijom u periodu 10/2020-4/2021 koji su liječeni bDMARD isDMARD-ovima u dva centra pedijatrijske reumatologije.

Rezultati. Analizirano je 27 bolesnika, prosječne dobi 11,46 g. Dvadeset i pet bolesnika boluje od juvenilnog idiopatskog artritisa, 1 bolesnik ima uveits i 1 jSLE. Prosječno trajanje reumatske bolesti je 5,32 godine. U trenutku infekcije SARSCoV-2 trajanje liječenja bDMARD-ovima je bilo 1,31, a sDMARD-ovima 2,5 g. Jedan je bolesnik primao male doze kortikosteroidne terapije, 19 bolesnika je liječeno metotreksatom, bolesnik s Crohnovom bolesti i ERA je primao azatioprin, a bolesnik s jSLE hidroksiklorokin. Osam bolesnika je liječeno adalimumabom, 2 etanerceptom i 2 tocilizumabom. Uz navedeno, 21 bolesnik je liječen i NSAR. Kod 24 bolesnika (88,9%) SARS-CoV-2 infekcija je potvrđena PCR testom, a kod 3 bolesnika su nađena anti SARS-CoV-2 protutijela (11,1%). Nitko od pacijenata nije bio hospitalno liječen. 25,9% bolesnika je bilo asimptomatsko, 10 (37,0%) je imalo blage simptome (kašalj, glavobolja, anosmija), 6 (22,2%) je bilo subfebrilno, dok su 3 bolesnika (11,1%) bila febrilna dulje od 5 dana, a jedan je razvio dispneju, bez radioloških upalnih promjena na plućima. Jedan je bolesnik liječen azitromicinom, dok su ostali primali simptomatsku terapiju. Deset asimptomatskih (37,0%) bolesnika je nastavilo s redovitim primanjem bDMARD isDMARDova. Primanje sDMARDa je bilo pauzirano tijekom 1 ili 2 tjedna kod 5 odnosno 7 bolesnika, dok je primanje bDMARDa bilo pauzirano na 2 tjedna kod 3

bolesnika. Doza i bDMARD isDMARD je preskočena kod 2 bolesnika. Nije došlo do pogoršanja osnovne reumatske bolesti niti kod jednog bolesnika, dok su 2 bolesnika s ranije aktivnom bolesti zahtijevala manje izmjene u terapiji.

Zaključak. Naši bolesnici koji su preboljeli COVID-19 u tijeku trećeg pandemijskog vala su imali blagu kliničku sliku. Primanje bDMARD isDMARD-ova nije predstavljao veći rizik za teški oblik COVID-19, no za konačan su zaključak potrebna istraživanja na većem broju bolesnika.

Ključne riječi: COVID-19, bDMARD, sDMARD, djeca, reumatske bolesti

Keywords: COVID-19, bDMARD, sDMARD, children, rheumatic disease

BOLESNICA S PROGRESIVNOM DIFUZNOM KOŽNOM SISTEMSKOM SKLEROZOM LIJEČENA TRANSPLANTACIJOM AUTOLOGNIH MATIČNIH STANICA

PATIENT WITH PROGRESSIVE DIFFUSE CUTANEOUS; SYSTEMIC SCLEROSIS TREATED WITH AUTOLOGOUS STEM-CELL TRANSPLANTATION

Marko Barešić, Ljiljana Smiljanić Tomičević, Boris Karanović, Darija Čubelić, Branimir Anić

Zavod za kliničku imunologiju i reumatologiju, Interna klinika, Sveučilište u Zagrebu, Klinički bolnički centar Zagreb, Zagreb, Hrvatska

Uvod. Sistemska skleroza je neizlječiva sustavna bolest vezivnog tkiva koja zahvaća različite organske sustave bolesnika. Zadebljanje i fibroza kože je najčešća manifestacija po čemu je bolest i dobila ime. Bolest može biti indolentnog ili progresivnog tijeka a brza progresija simptoma zahtijeva agresivniji terapijski pristup. Terapija se prvenstveno sastoji od sustavnih immunosupresivnih lijekova a lokalna terapija (PUVA bath islično) je rezervirana za blaže oblike bolesti ili kao dodatak sustavnoj terapiji.

Isptanici i metode. Bolesnica rođena 1971. godine s neupadljivom anamnezom hospitalizirana je putem hitne službe zbog višemjesečne anamneze Raynaudovog sindroma i progresivnog novonastalog zatezanja kože. Tijekom hospitalizacije klinički je postavljena sumnja na sistemsku sklerozu koja je obradom i potvrđena. Utvrdi se značajna afekcija kože (mRSS 44/51), bez afekcije pluća i srca (bez ILD-a i PAH-a), bez zahvaćanja GI trakta, kapilaroskopski aktivni sklerodermijski uorak, te pristiže pozitivno protutijelo RNA-polimeraza III. Uz s.c. MTX, potom pulseve ciklofosfamida (kumulativna doza 7000 g) i PUVA bath dolazi do minimalnog poboljšanja kožnog stanja – mRSS 42/51. Nakon uvida u literaturu i konzultacije s inozemnim ekspertnim centrom odlučeno je da se učini transplantacija autolognih matičnih stanica.

Rezultati. U lipnju 2021. kod bolesnice je provedena transplantacija autolognih matičnih stanica. Rani post-transplantacijski tijek protječe uredno. Dva mjeseca nakon transplantacije bolesnica subjektivno primijećuje nešto mekšu kožu područja nadlaktica i ramena. Indicirano je praćenje.

Zaključak. Transplantacija autolognih matičnih stanica je metoda liječena rezervirana za progresivne oblike difuzne kožne sistemske skleroze, progresivnog tijeka koja ne reagira na više linija immunosupresivne terapije. Moguće su kratkoročne komplikacije (prvenstveno infekcije) no očekuje se povoljan dugoročni učinak transplantacije.

Ključne riječi: sistemska skleroza, difuzni kožni oblik, transplantacija autolognih matičnih stanica.

Keywords: systemic sclerosis, diffuse skin form, stem-cell autologous transplantation

USPOREDBA TROGODIŠNJEG I PETOGODIŠNJEG PREŽIVLJENJA ADALIMUMABA, GOLIMUMABA I ETANERCEPTA U LIJEČENJU REUMATOIDNOG ARTRITISA, ANKILOZANTNOG SPONDILITISA I PSORIJATIČNOG ARTRITISA COMPARISON OF THREE YEAR AND FIVE YEAR RETENTION RATE OF ADALIMUMAB, GOLIMUMAB AND ETANERCEPT IN TREATMENT OF RHEUMATOID ARTHRITIS, ANKYLOSING SPONDYLITIS AND PSORIATIC ARTHRITIS

Filip Mirić, Daniel Victor Šimac, Srđan Novak

Zavod za reumatologiju i kliničku imunologiju, Klinika za internu medicinu, Klinički bolnički centar Rijeka, Rijeka, Hrvatska

Uvod. Adalimumab, golimumab i etanercept tri su najčešća TNF- α inhibitora koja se u liječenju upalnih reumatskih bolesti primjenjuju supkutanim putem. Adalimumab i golimumab potpuno su humana monoklonska protutijela IgG1 κ čija se djelovanja očituju blokadom izolubilnog i transmembranskog TNF- α , dok je etanercept proteinska molekula koja sadrži dva humana solubilna TNF receptora p75 vezana na fragment Fc humanog IgG1, djelujući na način da inhibira i neutralizira djelovanje cirkulirajuće molekule TNF- α .

Ispitanici i metode. Retrospektivno istraživanje provedeno je prikupljanjem podataka iz medicinske dokumentacije Zavoda za reumatologiju i kliničku imunologiju na Klinici za internu medicinu KBC-a Rijeka. Uključuje ispitanike koji su primali jedan od navedenih lijekova u periodu između 2010.–2021., a analizirano je trogodišnje i petogodišnje preživljenje lijeka.

Rezultati. Od ukupno 154 analizirana bolesnika, 69 je primalo adalimumab, 35 golimumab i 50 etanercept. Ukupno trogodišnje preživljenje za adalimumab je 68.4%, a petogodišnje 62.9%, za golimumab trogodišnje i petogodišnje preživljenje je isto, 75.2%, dok je za etanercept trogodišnje preživljenje 73.2%, a petogodišnje 67.9%. U reumatoidnom artritisu (RA) zabilježena su ista trogodišnja i petogodišnja preživljenja, za adalimumab 55.5%, golimumab 60%, a etanercept 68.5%. U ispitanika koji boluju od ankilozantnog spondilitisa (AS) trogodišnje preživljenje za adalimumab je 69.4% (petogodišnje 64.4%), za etanercept 83.1% (petogodišnje 64.6%), dok je za golimumab i trogodišnje i petogodišnje 77.3%. Kod psorijatičnog artritisa (PsA) trogodišnje i petogodišnje preživljenje za adalimumab je 71.4%, golimumab 83.3%, dok je za etanercept trogodišnje 83.3%, a petogodišnje 66.7%. Kod nijedne od navedenih skupina nije zabilježena statistički značajna razlika u preživljenju lijeka (svi $p > 0.05$).

Zaključak. Uspoređujući preživljenje adalimumaba, golimumaba i etanercepta nije zabilježena statistički značajna razlika. U RA najveće preživljenje zabilježeno je za etanercept, dok je u AS i PsA to uočeno za golimumab.

Ključne riječi: adalimumab, etanercept, golimumab, preživljenje

Keywords: adalimumab, etanercept, golimumab, survival

STUPANJ OGRANIČENJA FUNKCIJE ČELJUSTI U BOLESNIKA S AKSIJALNIM SPONDILOARTRITISOM I POMAKOM DISKA POZITIVNO KORELIRA S KONCENTRACIJOM MATRIK-SMETALOPROTEINAZE-3 U SLINI
THE DEGREE OF LIMITATION OF JAW FUNCTION IN PATIENTS WITH AXIAL SPONDYLOARTHRTIS AND DISC DISPLACEMENT POSITIVELY CORRELATES WITH THE CONCENTRATION OF MATRIX METALLOPROTEINASE-3 IN THE SALIVA

Tatjana Kehler¹, Ana-Marija Laškarin², Vedrana Drvar³, Gordana Laškarin¹, Viktor Peršić¹, Daniel Rukavina⁴, Renata Gržić⁵, Nikša Dulčić⁶

¹Specijalna bolnica Thalassotherapia – Opatija, Opatija; Zavod za medicinsku rehabilitaciju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci, Rijeka, Hrvatska

²Ambulanta dentalne medicine, Dom zdravlja Otočac, Otočac, Hrvatska

³Klinički zavod za laboratorijsku dijagnostiku, Klinički bolnički centar Rijeka, Rijeka, Hrvatska

⁴Zavod za fiziologiju, patofiziologiju i imunologiju, Medicinski fakultet, Sveučilište u Rijeci; Odjel biomedicinskih znanosti u Rijeci, Hrvatska akademija znanosti i umjetnosti, Rijeka, Hrvatska

⁵Katedra za stomatološku protetiku, Fakultet dentalne medicine, Sveučilište u Rijeci, Rijeka, Hrvatska

⁶Zavod za mobilnu protetiku, Stomatološki fakultet, Sveučilište u Zagrebu, Zagreb

Uvod. Matriksmetaloproteinaza-3 (MMP-3) ima sposobnost preinačavanja vezivnog tkiva i cijepanja gotovo svih sastavnica hrskavice. Koncentracija MMP-3, u serumu bolesnika s aksijalnim spondiloartritisom (axSpA) raste i korelira s edemom kosti, a u sluznici crijeva sa stupnjem upale. Cilj rada je bio istražiti udio bolesnika s axSpA, koji imaju temporomandibularni poremećaj (TMP) s pomakom diska (PD), odrediti MMP-3 u slini i korelirati ograničenjem kretnji donje čeljusti i konvencionalnim mjerama aktivnosti axSpA.

Isпитanici i metode. Liječeni bolesnici s axSpA po ASAS kriterijima (engl. Assessment of Spondyloarthritis International Society) (75) potpisali su pristanak za pregled temporomandibularnog zgloba (TMZ-a) i uzorkovanje krvi. Osnovnu bolest procijenili smo s BASDAI (engl. Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index), BASFI (engl. Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index) i fekalnim kalprotektinom, a ograničenje funkcije donje čeljusti upitnikom JFLS-20, koji je u sastavu Dijagnostičkih kriterija za TMP. Koncentracija MMP-3 u slini je određena ELISA metodom.

Rezultati. Grupa se sastojala od bolesnika s ankilozantnim (36), psorijatičnim (21) i reaktivnim (18) axSpA. U bolesnika s axSpA je dijagnosticirano 50,7% (38) bolesnika s PD, 16% (12) bolesnika s osteoartritisom i 30,7% (23) bolesnika sa zdravim TMZ. PD je bio zastupljen u ankilozantnom, psorijatičnom i reaktivnom axSpA sa 66,7%, 57%, odnosno 33,3%. Koncentracija MMP-3 u slini se nije razlikovala između bolesnika s PD i zdravim TMZ-om. Bolesnici s PD su imali više bodova dodjeljenih JSFL-20 upitnikom [0,11 (0; 1,77)], [medijan (25. i 75. percentila)] u odnosu na bolesnike sa zdravim TMZ [0 (0;0)]. Koncentracija MMP-3 je pozitivno korelirala s bodovima dodjeljenim po JFLS-20 upitniku tj. sa stupnjem ograničenja kretnji donje čeljusti u bolesnika s PD. Nije bilo korelacije između MMP-3 i BASDAI, BASFI ili fekalnog kalprotektina.

Zaključci. PD ima oko polovice liječenih bolesnika s axSpA, a među njima su najzastupljeniji bolesnici s ankilozantnim spondilitisom. Stupanj ograničenja donje čeljusti veći je u bolesnika s PD nego u bolesnika sa zdravim TMZ i korelira s koncentracijom MMP3 u slini bolesnika.

Financiranje: Sveučilišna potpora Uni-ri-biomed-18-110 i br. Uni-ri-biomed-18-160.

Ključne riječi: ankilozantni spondilitis, funkcija, donja čeljust, intervertebralni disk, spondiloartritis, temporomandibularni poremećaj

Keywords: ankylosing spondylitis, function, lower jaw, intervertebral disc, spondyloarthritis, temporomandibular disorder

IZRAŽAJ ARGINASE-1 I INDUCIBILNE SINTAZE DUŠIKOVOG OKSIDA U BOLESNIKA S NEFRITISOM U SKLOPU HENOCH-SCHÖNLEIN-OVE PURPURE

EXPRESSION OF ARGINASE-1 AND INDUCIBLE SYNTHASE-NO IN PATIENTS WITH NEPHRITIS WITHIN HENOCH-SCHÖNLEIN PURPURA

Gordana Laškarin¹, Emina Babarović², Nastasia Kifer³, Mario Šestan³, Martina Held³, Domagoj Kifer⁴, Marijan Frković³, Stela Bulimbašić⁵, Marijana Ćorić⁵, Alenka Gagro⁶, Marija Jelušić³

¹Zavod za fiziologiju i imunologiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci, Rijeka;

Specijalna bolnica Thalassoterapia-Opatija, Opatija, Hrvatska

²Zavod za opću patologiju i patološku anatomiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci, Rijeka, Hrvatska

³Klinika za pedijatriju, Klinički bolnički centar Zagreb i Medicinski fakultet, Sveučilište u Zagrebu, Zagreb, Hrvatska

⁴Zavod za biofiziku, Farmaceutsko-biokemijski fakultet, Sveučilište u Zagrebu, Zagreb, Hrvatska

⁵Klinički zavod za patologiju i citologiju, Klinički bolnički centar Zagreb i Medicinski fakultet, Sveučilište u Zagrebu, Zagreb, Hrvatska

⁶Klinika za dječje bolesti Zagreb i Medicinski fakultet, Sveučilište u Osijeku, Hrvatska

Uvod. Makrofagi, kategorizirani kao M1 (kalprotektin+ podvrsta) ili M2 (CD163+ podvrsta) infiltriraju glomerule i tubulointersticij bubrega u bolesnika s Henoch-Schönlein-ovom purpurom (HSP-om). Broj tubulointersticijskih CD163+ makrofaga moćno predskazuje kronično bubrežno zatajivanje. Arginaza-1 jest biljeg svih M2 makrofaga, a inducibilna sintaza dušikovog oksida (iNOS) je biljeg svih klasično aktiviranih makrofaga M1. iNOS predstavlja aktivnost upalne bolesti, ukoliko je izražena na epitelnim stanicama crijeva. Međutim, uključenost iNOS u razvoju HSP-e je za sada neizvjesna. Cilj ovog rada je bio utvrditi raspodjelu CD68+, iNOS+ i arginaza-1+ stanica u biopatu bubrega bolesnika s HSP-om te tkivni međuodnos CD68+ stanica i izvršnih imunoloških stanica CD3+ iCD56+ fenotipa.

Ispitanici i metode. CD68, iNOS i arginaza-1 su obilježavani metodom imunohistologije (reakcija imunoperoksidaze uz vizualizaciju diaminobenzidinom), dok je dvostruko obilježavanje iNOS, arginaza-1, CD3 ili CD56 s CD68 biljegom učinjeno metodom dvostruke imunofluorescencije (uz vizualizaciju primarnih mišjih ili zečjih protutijela sekundarnim protutijelima obilježenim fluorescentnim bojama Alexa fluor 488 i Alexa fluor 594) u biopsijama bubrega 22 bolesnika s nefritisom u sklopu HSP.

Rezultati. Broj CD68+ stanica je podjednak u glomerulima [4,6 (2,6; 13,7)] i tubulointersticiju [3,3 (2; 6,2)], [median (25. i 75. percentila)]. Također je podjednak broj arginaza-1+ i iNOS+ stanica u glomerulima, intersticiju i epitelnim stanicama tubula. U glomerulima i tubulima obilježile su se dvostruko pozitivne CD68+/iNOS+ stanice, međutim samo rijetke CD68+/arginaza-1+ stanice. Morfološki CD68+ i iNOS+ stanice prepoznaju se kao razgranati makrofagi, ali i kao kuboidne tubularne epitelne stanice. Nakupine CD3+ limfocita utiskivale su se u intersticij, a znatno manje u glomerule, te nalazile u blizini makrofaga i tubularnih epitelnih stanica. CD56+ limfocitisu se rijetko obilježavali, uglavnom u glomerulima.

Zaključak. Pored CD68+ makrofaga, tubularne epitelne stanice izražavaju CD68 i predstavljaju važan izvor iNOS-a, koje ograđuju brojni CD3+ limfociti. Funkcijski međuodnos iNOS+CD68+ stanica i limfocita tek treba istražiti, kao i njihovu povezanost s aktivnošću nefritisa.

Financiranje istraživanja: projekt HRZZ br. IP-2019-04-8822, projekt Sveučilišta u Rijeci br. Uni-ri-biomed-18-110.

Ključne riječi: arginaza-1, iNOS, makrofagi, nefritis, purpura, Henoch-Schönlein

Keywords: arginase-1, iNOS, macrophages, nephritis, purpura, Henoch-Schönlein

POTREBA ZA LOKALNOM GLUKOKORTIKOIDNOM TERAPIJOM U BOLESNIKA S UVEITISOM U SKLOPU JUVENILNOG IDIOPATSKOG ARTRITISA KOJI SU NA SISTEMSKOJ IMUNOMODULACIJSKOJ TERAPIJI

NEED FOR LOCAL GLUCOCORTICAL THERAPY IN PATIENTS WITH UVEITIS WITHIN JUVENILE IDIOPATHIC ARTHRITIS IN SYSTEMIC IMMUNOMODULATORY THERAPY

Marija Barišić Kutija¹, Mario Šestan², Sanja Perić¹, Nastasia Kifer², Petra Kristina Ivkić¹, Martina Galiot Delić¹, Sonja Jandroković¹, Martina Held², Marijan Frković², Marija Jelušić², Nenad Vukojević¹

¹Klinika za očne bolesti Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, Klinički bolnički centar Zagreb, Hrvatska

²Klinika za pedijatriju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, Klinički bolnički centar Zagreb, Hrvatska

Uvod. Uveitis u sklopu juvenilnog idiopatskog artritisa (JIA-U) najčešća je izvanzglobna manifestacija JIA-e. Cilj ovog istraživanja bio je utvrditi potrebu za lokalnom glukokortikoidnom terapijom (LGK) u bolesnika s JIA-U-om koji se liječe biološkom terapijom u odnosu na bolesnike koje se liječe samo primjenom metotreksata (MTX).

Ispitanici i metode. U longitudinalno opservacijsko istraživanje uključeni su bolesnici s JIA-U-koji su liječeni sistemskom imunomodulacijskom terapijom (IMT – biološki lijekovi i/ili MTX) uz praćenje od najmanje 3 mjeseca u periodu od 2011. do 2017. godine. Prikupljeni su podaci o broju stanica u prednjoj očnoj sobici (POS) prema SUN kriterijima (engl. Standardization of Uveitis Nomenclature), primjeni LGK-a i sistemske terapije te komplikacijama JIA-e pri svakom pregledu. Za utvrđivanje odnosa između primjene bioloških lijekova, MTX-a, LGK-a i stupnja upale u POS-u prema SUN kriterijima korišteni su generalizirani linearni mješoviti modeli.

Rezultati. Kroz ukupno 1205 pregleda praćeno je 38 JIA-U bolesnika (69 očiju) s medijanom (rasponom) dobi od 4.9 (2–15) godina i periodom opservacije od 209 (19–381) tjedana. Pri prvom pregledu JIA-U imalo je 16 (42.1%) bolesnika, 59 (79.7%) očiju imalo je ≤1+ stanica u POS-u, a u 19 (50%) bolesnika bile su prisutne komplikacije. MTX je uveden u 23 (60.5%) bolesnika prije prvog pregleda, 8 (21%) ih je prethodno liječeno biološkim lijekovima, a 4 (10.5%) sistemskim glukokortikoidima. Do kraja istraživanja svi su bolesnici liječeni MTX-om, a 40% liječeno je biološkim lijekovima. Prosječan broj doza LGK-a opadao je tijekom praćenja, od 3.74 doze na početku praćenja, preko 0.95 doza u 12. mjesecu praćenja do 0.72 doze na kraju 48 mjeseci praćenja. Friedmanovim testom utvrđena je statistički značajna razlika u broju dnevnih doza LGK-a nakon 12 mjeseci od početka primjene sistemske IMT. Primjenom generaliziranih mješovitih modela utvrđeno je kako je primjena bioloških lijekova, ali ne i MTX-a ili sistemskih glukokortikoida, bila nezavisno združena s nižim intenzitetom LGK-a. Liječenje biološkim lijekovima i sistemskim glukokortikoidima, ali ne i MTX-om, bilo je nezavisno združeno s nižim stupnjem upale u POS-u.

Zaključak. Rezultati istraživanja pokazuju kako primjena sistemske biološke terapije može rezultirati manje intenzivnom LGK pritom smanjujući intraokularnu upalu.

Ključne riječi: juvenilni idiopatski artritis, uveitis, imunomodulacijsko liječenje

Keywords: juvenile idiopathic arthritis, immunomodulatory therapy

AKTIVNOST ERITROCITNE GLUTATION S-TRANSFERAZE U DJECE OBOLJELE OD HENOCH-SCHÖNLEINOVE PURPURE

ACTIVITY OF ERITHROCYTE GLUTATION S-TRANSFERASIS IN CHILDREN WITH HENOCH-SCHÖNLEIN PURPURA

Marijan Frković¹, Ana Mlinarić², Alenka Gagro³, Saša Sršen⁴, Sanda Huljev Frković¹, Dunja Rogić¹, Marija Jelušić¹

¹Klinički bolnički centar Zagreb, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Zagreb, Hrvatska

²Klinički bolnički centar Zagreb, Zagreb, Hrvatska

³Klinika za dječje bolesti Zagreb, Zagreb, Hrvatska

⁴Klinički bolnički centar Split, Split, Hrvatska

Uvod. Henoch-Schönleinova purpura (HSP) najčešći je vaskulitis dječje dobi. Nefritis, kojise može razviti u sklopu bolesti (HSPN), glavni je i gotovo jedini uzrok morbiditeta i mortaliteta oboljele djece. Cilj rada bio je istražiti vrijednost određivanja aktivnosti eritrocitne glutation S-transferaze (e-GST) kao ranog prediktora razvoja nefritisa u sklopu navedene bolesti.

Isпитanici i metode. U istraživanje je uključeno 97 djece s dijagnozom HSP i 52 djece kontrolne skupine. U svih je sudionika u istraživanju aktivnost e-GST određena spektrometrijski u pripremljenom uzorku pune krvi, nakon inkubacije s komercijalnim GST testom.

Rezultati. Aktivnost e-GST u skupini djece s HSPN bila je na početku bolesti statistički značajno veća u odnosu na skupinu djece s HSP bez nefritisa: medijan (interkvartilniraspon) 5,70 U/gHb (4,38–7,50 U/gHb) prema 3,10 U/gHb (2,20–4,20 U/gHb); $P < 0,001$ (Mann-Whitneyjev test), kao i u odnosu na kontrolu: 5,70 U/gHb (4,38–7,50 U/gHb) prema 3,13 U/gHb (1,91–4,20 U/gHb); $P < 0,001$ (Kruskal-Wallisov test). Razlike između skupine HSP bolesnika bez nefritisa u odnosu na kontrolnu skupinu djece nisu bile statistički značajne ($P = 0,837$, Kruskal-Wallisov test). U skupini bolesnika s HSPN tijekom šestomjesečnog praćenja došlo je do značajnog pada aktivnosti e-GST ($P = 0,018$), ali ona je i dalje bila statistički značajno veća u odnosu na skupinu HSP bolesnika bez nefritisa ($P < 0,001/P < 0,001$ (Mann-Whitneyjev test)). Pri ROC analizi vrijednosti određivanja aktivnosti e-GST u predikciji nastanka nefritisa, na početku istraživanja kod vrijednosti eGST $> 4,1$ U/gHb nađena je značajna površina ispod krivulje (AUC) od 91,1 % ($P < 0,001$) te osjetljivost od 90,5 % ispecifičnost od 72,7 %. Nakon tri, odnosno šest mjeseci, pala je osjetljivost, a povećana specifičnost testova u otkrivanju nefritisa. U oboljelih nije nađena korelacija aktivnosti e-GST s izraženošću kožnih promjena i primijenjenom terapijom. Konzistentna, statistički značajna, pozitivna korelacija utvrđena je samo između aktivnosti e-GST i broja E/mm³ urina ($P < 0,001$ (Spearmanov koeficijent korelacije)).

Zaključak. Aktivnost e-GST je pouzdan, neovisan marker rane procjene rizika od razvoja nefritisa u djece s HSP. Kao osjetljiva, specifična, jednostavna i jeftina laboratorijska pretraga, ima potencijalnu praktičnu primjenu u dijagnostičkom algoritmu obrade i praćenja navedenih bolesnika.

Ključne riječi: Henoch-Schönleinova purpura, nefritis, eritrocitna glutation S-transferaza

Keywords: Henoch-Schönlein purpura, nephritis, erythrocyte glutathione S-transferase

POSTERI / POSTERS

RITUXIMAB U LIJEČENJU REUMATOIDNOG ARTRITISA I SJÖGRENNOVOG SINDROMA – PRIKAZ SLUČAJA RITUXIMAB IN THE TREATMENT OF RHEUMATOID ARTHRITIS AND SJÖGREN'S SYNDROME – A CASE REPORT

Dora Palčevski, Filip Mirić, Tatjana Zekić

Zavod za reumatologiju i kliničku imunologiju, Klinika za internu medicinu, Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci, Klinički bolnički centar Rijeka, Rijeka, Hrvatska

Uvod. U patofiziologiji reumatoidnog artritisa (RA) i Sjögrenovog sindroma su B stanice. Rituksimab (RTX) je monoklonalno antitijelo, veže se na CD20 molekulu B limfocita te izaziva depleciju B stanične populacije u perifernoj cirkulaciji. EULAR guidelines i offlabel indikacije preporučuju RTX za teške manifestacije Sjögrenovog sindroma, vaskulitis, plućne i neurološke simptome. Neke studije ukazuju na poboljšanje glandularnih i hematoloških simptoma te artralgijska.

Prikaz bolesnice. Pacijentica u dobi od 58 godina (2001.godine) je dijagnosticiran RA. Imala je otečene male zglobove šaka i stopala, ramena, koljena, uz pozitivan antiCCP. Liječena glukokortikoidima i metotreksatom (MTX), kasnije (2007.–2010.) MTX i leflunomidom. Tijekom obrade 2012. dijagnosticiran joj je sekundarni Sjögrenov sindrom (ANA, SSa, SSb, Ro52 pozitivan) uz povremeno oticanje limfnih čvorova u području uha i suhoću očiju. Radilo se o progresivnoj erozivnoj bolesti s deformacijama šaka i stopala, Steinbrocker stadij IV. Od 2014. godine se liječi u KBC Rijeka. Tad je imala egzacerbaciju artritisa malih zglobova šaka i stopala te gležnjeva uz otečene limfne čvorove vrata (citološki: limfatično tkivo). Indeks aktivnosti bolesti (DAS 28CRP) je bio > 5,1, hepatitis B iC markeri i kvantiferon test negativni. U dobi od 71 godine primijeni se prva doza RTX 2x1 g i.v., uz standardnu premedikaciju. Primjena RTX je nastavljena svakih 6 mjeseci u dozi 2x1 g i.v. uz MTX 10–15 mg tjedno i prednizon 5–10 mg. Tijekom 2017. g. je imala tranzitornu neutropeniju, tada je smanjena doza metotreksata do 7,5 mg. Jedina ozbiljna infekcija stopala je bila 2020. g., zahtjevala je bolničku primjenu antibiotika. Parametri upale su uglavnom bili uredni ili CRP 5–10 mg/L, zglobovi, limfni čvorovi niti slinovnice nisu oticali. Od komorbiditeta, pacijentica ima povišen krvni tlak i operaciju mrežnice. Zadnja primjena RTX je bila u 7. mj. 2021. g. Pacijentica nije bila sklona cijepljenju protiv virusa gripe, kao niti protiv SARS-CoV-2.

Zaključak. Iako RTX izaziva depleciju B stanica dobro se podnosi i u starijoj životnoj dobi. U kontinuiranoj terapiji tijekom 8 godina održana je remisija RA bez novih simptoma Sjögrenovog sindroma. Glavne nuspojave opisane u literaturi su kasni nastup neutropenije, povećan rizik infekcija i slabiji odgovor na cjepiva.

Ključne riječi: reumatoidni artritis, Sjogren sindrom, rituksimab

Keywords: rheumatoid arthritis, Sjögren's syndrome, rituximab

PRIKAZ BOLESNIKA: PRIMJENA RITUXIMABA U BOLESNICE SA SJÖGRENOVIM SINDROMOM KOMPLICIRANIM KRIOGLOBULINEMIJSKIM VASKULITISOM I EBV INFEKCIJOM

CASE REPORT: RITUXIMAB IN A PATIENT WITH SJÖGREN'S SYNDROME COMPLICATED WITH CRYOGLOBULINEMIC VASCULITIS AND EBV INFECTION

Lorena Petrač Frljužec¹, Alojzija Hočevar², Sandra Kinda³, Snježana Dotlić⁴,
Andrea Crkvenac Gregorek⁵, Miroslav Mayer⁶

¹Specijalna bolnica za medicinsku rehabilitaciju Krapinske Toplice, Krapinske Toplice, Hrvatska

²Klinički odjel za reumatologiju, UKC Ljubljana, Medicinski fakultet Sveučilišta u Ljubljani, Ljubljana, Slovenija

³Zavod za hematologiju, Klinika za unutrašnje bolesti Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu,
Klinički bolnički centar Zagreb, Zagreb

⁴Klinički zavod za patologiju i citologiju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, Klinički bolnički centar Zagreb, Zagreb

⁵Zavod za vaskularnu kirurgiju, Klinika za kirurgiju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu,
Klinički bolnički centar Zagreb, Zagreb

⁶Zavod za kliničku imunologiju i reumatologiju, Klinika za unutarnje bolesti Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu,
Klinički bolnički centar Zagreb, Zagreb

Uvod. Sjögrenov sindrom je kronična upalna bolest nejasne etiologije koja primarno zahvaća egzokrine žlijezde, serološki se povezuje uz SS-A i SS-B protutijela, a klinički očituje razvojem sicca sindroma te širokim spektrom ekstraglandularnih manifestacija. Potonje mogu biti blage, dok se u manjeg broja bolesnika mogu razviti i teške komplikacije.

Prikaz bolesnika. Prikazujemo slučaj bolesnice koja se inicijalno prezentirala naglo nastalim poliartritisom šaka i stopala, zatim i generaliziranom limfadenopatijom uz febrilitet i druge B simptome. Obradom nije dokazan infektivni uzročnik, dok je citološkom punkcijom limfnog čvora postavljena sumnja na non-Hodgkinov limfom i započeto hematološko liječenje prema CHOP protokolu. Tijek se komplicirao razvojem ishemijskih promjena na stopalima i potkoljenicama, bez adekvatnog odgovora na prednizon u dozi 30 mg dnevno. Radi sumnje na krioglobulinemijski vaskulitis te kritičnu ishemiju udova, bolesnica je hitno premještena u KBC Zagreb. Revidirana je hematološka obrada kojom se definitivno isključila limfoproliferativna bolest, a temeljem učinjenih seroloških pretraga, UZV nalaza žlijezda slinovnica i kliničke slike postavi dijagnozu Sjögrenovog sindroma, uz visoku razinu krioglobulina tipa 2 (IgM kapa tipa) u serumu. Histološki i citogenetski je također potvrđen Epstein Barr virus limfadenitis, bez dokaza viremije. Započeto je liječenje pulsним dozama metilprednizolona koje je nastavljeno peroralnim glukokortikoidom u padajućoj dozi, provedena je plazmafereza te uključena vazodilatatorna, antitrombotična i antikoagulatna terapija. Rane su sterilno previjane po vaskularnom kirurgu. Po terapiji se inicijalno pratio dobar klinički i laboratorijski odgovor. Nakon 4 mjeseca dolazi do ponovnog pogoršanja kožnih promjena i razvoja sekundarne infekcije rane na potkoljenici, praćeno porastom krioglobulina u serumu te akutnom EBV viremijom. Po zbrinjavanju inficirane rane ciljanom antibiotskom terapijom, odlučeno je za nastavak liječenja rituximabom po protokolu za reumatoidni artritis. Uz terapiju bolesnica je uspješno dovedena u sustavnu remisiju – krioglobulini su bitno reducirani, održana je sekrecija suza i sline, a prati se i potpuna regresija kožnih promjena.

Zaključak. Ovim slučajem željeli smo pokazati da rituximab, iako nije standardna terapija u liječenju Sjögrenovog sindroma, može biti dobra terapijska opcija u određenih, kompleksnih bolesnika.

Ključne riječi: Sjögrenov sindrom, krioglobulinemijski vaskulitis, EBV infekcija, rituximab

Keywords: Sjögren's syndrome, cryoglobulinemic vasculitis, EBV infection, rituximab

INDOLENTNI EKSTRANODALNI B-NHL CD20 POZITIVNI LIMFOM TIPA MALT U BOLESNICE SA SJOGRENOVIM SINDROMOM UZ DOBAR ODGOVOR NA LIJEČENJE RITUKSIMABOM

INDOLENT EXTRANODAL B-NHL CD20 POSITIVE MALT-TYPE LYMPHOMA IN A PATIENT WITH SYOGREN'S SYNDROME, AND WITH A GOOD RESPONSE TO RITUXIMAB TREATMENT.

Nadica Laktašić Žerjvić, Iva Žagar, Kristina Kovač Durmiš, Porin Perić

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

Uvod. Sjögrenov sindrom (SS) kronična je autoimunosna bolest u kojoj limfocitna infiltracija dovodi do oštećenja egzokrinih žlijezda i sljedstvenog suhog sindroma. Najčešće zahvaća suzne i slinovne žlijezde, a manje često se javljaju simptomi egzokrinih žlijezda druge lokalizacije, artritis i vaskulitis. Najteža komplikacija je razvoj limfoproliferativne bolesti, u prvom redu NHL-a (ne Hodgkin-ov limfom).

Prikaz bolesnice. Autoimunosna bolest započela je 1997. g. (u dobi od 30 g.) recidivirajućim simetričnim artritisom šaka praćenim ubrzanom SE. Do 2004. g. povremeno je liječena malom dozom prednizolona i nesteroidnim antireumaticima. Dijagnoza primarnog SS-a postavljena je 2008. g. u Klinici za reumatske bolesti i rehabilitaciju KBC Zagreb na osnovi simetričnog neerozivnog artritisa malih zglobova šaka, umjereno ubrzanu SE, subjektivnog i objektivnog nalaza suhoće očiju i usta, PHD nalaza male slinovne žlijezde, pozitivnog ANF-a (točkasta indirektna imunofluorescencija) i RF-a uz negativan nalaz anti-dsDNA i ENA. Tada su ultrazvučnim pregledom utvrđene tipične difuzne promjene slinovnica. Bolesnica je od 2008. g. kontinuirano liječena antimalarikom, a od 2008. do 2016. g. liječena je i prednizolonom u dnevnoj dozi do 10 mg kada se lijek postepeno ukida radi intolerancije glukoze i bez posljedične aktivacije artritisa. Bolesnica također provodi simptomatsko liječenje suhoće očiju i usta. Od prosinca 2013. g. prati se klinički, ultrazvučno i citološki bezbolna nodozna otekline desne parotide uz odsustvo B-simptoma. U listopadu 2017. g. prvi puta citološki nalaz ukazuje na moguć razvoj NHL-a tipa MALT (ekstranodalni B-stanični limfom marginalne zone podrijetlom limfatičnog tkiva sluznice). Početkom 2021. g. potvrđena je dijagnoza indolentnog ekstranodalnog B staničnog NHL-a, CD20 pozitivnog, tipa MALT bez zahvaćanja limfnih čvorova i koštane srži. Bolesnica je u travnju 2021. primila prvi ciklus rituksimaba s dobrim učinkom. Klinički i ultrazvučno nastupilo je smanjenje desne parotidne žlijezde za 30% već tri tjedna nakon početka liječenja uz poboljšanje salivacije.

Zaključak. Razvoj malignog limfoma iz benigne limfocitne infiltracije, odnosno limfoepitelijalnog sijaloadenitisa u pravilu je dugotrajan proces, a što je slučaj i u prikazane bolesnice.

Ključne riječi: Sjögrenov sindrom, limfoproliferativne bolesti, rituksimab

Keywords: Sjögren's syndrome, lymphoproliferative diseases, rituximab

TEŠKI OBLIK COVID-19 U BOLESNICE S ANCA-VASKULITISOM I TERAPIJOM ODRŽAVANJA RITUKSIMABOM

SEVERE FORM OF COVID-19 IN A PATIENT WITH ANCA-VASCULITIS AND MAINTENANCE THERAPY WITH RITUXIMAB

Mirna Reihl Crnogaj¹, Ljiljana Smiljanić Tomičević², Miroslav Mayer², Branimir Anić²

¹*Odjel za fizikalnu medicinu, rehabilitaciju i reumatologiju, Nacionalna memorijalna bolnica Vukovar, Vukovar, Hrvatska*

²*Zavod za kliničku imunologiju i reumatologiju, Klinika za unutarnje bolesti, Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet, Klinički bolnički centar Zagreb, Zagreb, Hrvatska*

Uvod. Rituksimab je lijek s pleotropnim učinkom na imunološki sustav, između ostalog uzrokujući dugotrajnu redukciju humoralnog odgovora deplecijom B-stanica. Krajnji učinak terapije rituksimabom je redukcija proizvodnje protutijela, što posljedično može dovesti do manjkavog odgovora na infekcije i cjepiva.

Prikaz bolesnika. Bolesnica u dobi 71 godinu koja je u dugogodišnjim kontrolama radi seropozitivnog poliartritisa, MPO-ANCA pozitivnog vaskulitisa uz afekciju pluća te proliferativnu IgA nefropatiju, liječena je rituksimabom u terapiji održavanja remisije. Posljednja aplikacija rituksimaba bila je u veljači 2021. godine. Od svibnja

2021. bolesnica se žali na intermitentne febrilitete do 39°C uz opću slabost isuhi kašalj. U nekoliko navrata PCR-test brisa nazofarinksa na SARS-CoV2 bio je negativan. U srpnju 2021. se hospitalizira zbog radiološki opisane progresije lezija plućnog intersticija, shvaćene kao progresija osnovne bolesti. Prilikom hospitalizacije pristize pozitivan nalaz brisa nazofarinksa na SARS-CoV2. Morfološki nalaz kompjutorizirane tomografije pluća govorio je u prilog Covid-19 pneumonije. Zbog postupnog respiratornog pogoršanja liječena empirijskom antibiotskom terapijom, intenzivirana je doza glukokortikoida te je primjenjeno ukupno četiri doze rekonvalescentne plazme. Zbog respiratorne insuficijencije uslijed ARDS-a premješta se u jedinicu intenzivnog liječenja gdje je započeta oksigenoterapija preko maske, a kasnije i putem nosne kanile visokog protoka kisika. Nakon gotovo 2 mjeseca liječenja, bolesnica je otpuštena kući u poboljšanom stanju, no uz trajnu oksigenoterapiju.

Zaključak. U bolesnika s ANCA-vaskulitisom liječenih rituksimabom, može se očekivati dugotrajni i teži oblik Covid-19 te je, između ostalog, potrebno razmotriti i liječenje rekonvalescentnom plazmom.

Ključne riječi: ANCA-vaskulitis, rituksimab, COVID-19

Keywords: ANCA-vasculitis, rituximab, COVID-19

PRIKAZ BOLESNIKA S PRIMARNIM IMUNODEFICIJENCIJAMA I INFEKCIJOM VIRUSOM SARS-COV-2 PRIMARY IMMUNODEFICIENCY PATIENTS INFECTED WITH SARS-COV-2

Boris Karanović, Mislav Čaić, Branimir Anić

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

Uvod. COVID-19 u imunodeficientnih bolesnika često je nepovoljnog tijeka i neizvjesnog ishoda.

Ispitanici i metode. Prikazujemo 3 bolesnika s različitim fenotipom "Common variable immunodeficiency" (CVID) i jednog bolesnika s Brutonovom agamaglobulinemijom koji su oboljeli od COVID-19, njihov cjepni status, tijek liječenja i stanje stanične i humoralne imunosti.

Rezultati. Dvoje bolesnika s kompliciranim CVID-om imali su blage simptome te su liječeni u kućnim uvjetima simptomatskom terapijom i antibiotikom uz nastavak terapije glukokortikoidima i imunoglobulinima te se kod jednog pratio protrahirani serološki pozitivitet. Jedna bolesnica s CVID-om hospitalizirana je zbog teškog oblika COVID-19 te je liječena terapijom visokih protoka kisikom uz remdesivir i imunoglobuline te antibiotikom i antimikotikom zbog bakterijske i gljivične superinfekcije. Kod bolesnika s Brutonovom agamaglobulinemijom pratio se produljeni pozitivitet te superinfekcija Salmonelom i H. influenzae zbog čega je hospitaliziran. Liječen je antibiotskom terapijom, rekonvalescentnom plazmom i redovnom terapijom imunoglobulinima.

Zaključak. Prema literaturnim podacima bolesnici s CVID-om često imaju nepovoljan tijek infekcije virusom SARS-CoV-2, a komplicirani CVID s epifenomenima predstavlja poseban izazov u liječenju. Kod bolesnika s Brutonovom agamaglobulinemijom nerijetko se bilježi povoljniji tijek bolesti u odnosu na bolesnike s CVID-om što je moguće posljedica težeg imunološkog poremećaja uslijed kojeg je manja mogućnost započinjanja hiperinflatarnog sindroma. Inhibitori Brutonove tirozin kinaze stoga su predmet istraživanja kao potencijalni lijek koji smanjuje smrtnost od COVID-19.

Ključne riječi: CVID, Brutonova agamaglobulinemija, COVID-19

Keywords: CVID, Bruton's agamaglobulinemia, COVID-19

**TROMBOTIČNA TROMBOCITOPENIČNA PURPURA (TTP)
U BOLESNIKA SA SISTEMSKIM ERITEMSKIM LUPUSOM (SLE)
LIJEČENA RITUKSIMABOM – PRIKAZ SLUČAJA
THROMBOTIC THROMBOCYTOPENIC PURPURA (TTP) IN A PATIENT
WITH SYSTEMIC LUPUS ERYTHOMATOUS (SLE) TREATED WITH RITUXIMAB
– A CASE REPORT**

Saša Jakšić¹, Ivan Padjen², Branimir Anić²

¹Odjel za hematologiju, onkologiju i kliničku imunologiju, Služba za interne bolesti, Opća bolnica Varaždin

²Zavod za kliničku imunologiju i reumatologiju, Klinika za unutrašnje bolesti Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, Klinički bolnički centar Zagreb, Referentni centar za SLE isrodne bolesti Ministarstva zdravstva RH

Uvod. TTP je poremećaj u kojem dolazi do tromboza u mikrovaskulaturi zbog nakupljanja multimeričkih Von Willebrandovog faktora, što je uzrokovano disfunkcijom proteaze ADAMTS13. Posljedično dolazi do trombocitopenije, mikroangiopatske hemolitičke anemije te moguće neurološke simptomatologije, bubrežne insuficijencije i vrućice.

Prikaz bolesnika. Bolesnik u dobi od 22 godine hospitaliziran je zbog hematoma obje potkoljenice, trombocitopenije i hemolitičke anemije. U juvenilnoj dobi dijagnosticiran mu je SLE s lupusnim nefritisom tipa V, zbog čega je liječen ciklofosamidom i rituksimabom, a potom mikofenolat mofetilom u svrhu održavanja remisije. Unatrag pet godina pred aktualni prijem nije uzimao imunosupresivnu terapiju. Početkom aktualne hospitalizacije, pod sumnjom na Fisher-Evansov sindrom, započeta je terapija metilprednizolonom, IVIG-ima i klorokinom. Četvrtog dana hospitalizacije javila se epizoda prolazne centralne desnostrane faciopareze, motorne afazije i pareze desne ruke. Radiološkom obradom nije dokazan cerebrovaskularni inzult i centralni vaskulitis. Evidentirana je nemjerljivo niska aktivnost ADAMTS13, postavljena je sumnja na TTP, a bolesnik je premješten u jedinicu intenzivnog liječenja. Ondje je provedeno pet postupaka plazmafereze, bez kliničkog odgovora. Započeto je liječenje pulsevima metilprednizolona te rituksimabom, na što dolazi do kliničkog poboljšanja. Lupusna serologija naknadno pristiže pozitivna. U daljnjem ambulantnom praćenju bolesnik je bez znakova relapsa osnovne bolesti, a uz terapiju održavanja metilprednizolonom i klorokinom prate se normalni parametri krvne slike.

Zaključak. Opisan je slučaj TTP-a u bolesnika sa SLE-om. Temelj liječenja TTP-a je plazmafereza, a rituksimab je pokazao dobar učinak.

Ključne riječi: trombotična trombocitopenična purpura, sistemski eritemski lupus, plazmafereza, ADAMTS13, rituksimab

Keywords: thrombotic thrombocytopenic purpura, systemic lupus erythematosus, plasmapheresis, ADAMTS13, rituximab

**OPTIČKI NEUROMIJELITIS I INFEKTIVNI ENDOKARDITIS S PRIDRUŽENIM
LEUKOCITOKLASTIČNIM VASKULITISOM NAKON INFEKCIJE SARS-COV-2
NEUROMYELITIS OPTICA AND INFECTIVE ENDOCARDITIS
WITH LEUKOCYTOCLASTIC VASCULITIS FOLLOWING SARS-COV-2 INFECTION**

Mislav Čaić, Ivan Padjen, Branimir Anić

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

Uvod. COVID-19 povezan je s pojačanim stvaranjem različitih autoantitijela, a progresija u klinički značajnu autoimunost u odraslih osoba opisana je prvenstveno na razini prikaza slučajeva.

Ispitanici i metode. Prikazujemo bolesnika s kompliciranim tijekom optičkog neuromijelitisa po preboljelom teškom obliku COVID-19 uz pregled literature. Pretraživana je baza podataka MEDLINE/PubMed po ključnim riječima: autoimunost, anti-akvaporin 4, COVID-19, optički neuritis, SARS-CoV-2.

Prikaz bolesnika. Bolesnik u dobi od 44 godine hospitaliziran je u Kliniku za očne bolesti zbog novoutvrđenog optičkog neuritisa. Dva mjeseca ranije bio je hospitaliziran zbog teškog oblika COVID-19 koji je iziskivao primjenu oksigenoterapije. Zbog optičkog neuritisa liječen je pulsevima glukokortikoida koji su konvertirani u

peroralni oblik. Tjedan dana po otpustu hospitaliziran je u Zavod za kliničku imunologiju i reumatologiju zbog intermitentnih febriliteta uz pojavu osipa te novoutvrđeni šum na srcu. Dokazan je endokarditis mitralne valvule koji je liječen kardiokirurški i antibioticima. Dvadesetak dana od otpusta ponovno je hospitaliziran kod nas zbog leukocitoklastičnog vaskulitisa. Obradom nije dokazana primarna sistemska autoimuna bolest, a temeljem neuroradiološke obrade i protutijela na akvaporinske kanale dijagnosticiran je optički neuromijelitis te je uz glukokortikoid uveden i azatioprin.

Zaključak. Pretragom literature utvrdili smo da entiteti iz spektra autoimunih bolesti koji se najčešće vežu uz COVID-19 su citopenije, kožni vaskulitisi, encefalitis i sindrom Guillain-Barre, dok su poremećaji iz spektra optičkog neuromijelitisa na razini pojedinačnih prikaza slučaja.

Ključne riječi: COVID-19, optički neuritis, optički neuromijelitis, endokarditis, vaskulitis

Keywords: COVID-19, optic neuritis, optic neuromyelitis, endocarditis, vasculitis

POREMEĆAJ TEMPOROMANDIBULARNOG ZGLOBA U PACIJENATA S POZADINOM REUMATOIDNOG PORIJEKLA DISORDER OF TEMPOROMANDIBULAR JOINT IN A PATIENT WITH A BACKGROUND OF RHEUMATOID ARTRITIS

Matea Prenc¹, Tomislav Badel², Davorka Rosić³, Ladislav Krapac⁴, Ivana Savić Pavićin⁵,
Sandra Anić Milošević⁶, Dijana Zadravec¹

¹Zavod za dijagnostičku i intervencijsku radiologiju, KBC Sestre milosrdnice, Zagreb, Hrvatska

²Zavod za mobilnu protetiku, Stomatološki fakultet u Zagrebu, Zagreb, Hrvatska

³Specijalna bolnica za medicinsku rehabilitaciju Lipik, Lipik, Hrvatska

⁴Akademija medicinskih znanosti Hrvatske, Zagreb, Hrvatska

⁵Zavod za dentalnu antropologiju, Stomatološki fakultet u Zagrebu, Zagreb, Hrvatska

⁶Zavod za ortodontiju, Stomatološki fakultet u Zagrebu, Zagreb, Hrvatska

Uvod. Svaha rada je analizirati kliničke i radiološke značajke tegoba TMZ-a sa osvrtom na etiopatogenetsku pozadinu upalnih reumatskih bolesti.

Ispitanici i metode. U prospektivnom istraživanju od 2001. do 2020. prikupljeni su podaci o 413 bolesnika podjeljenih prema dijagnosticiranom poremećaju TMZ-a te bolesnika kod kojih je uz poremećaj TMZ-a dokazana reumatska bolest. Svaki bolesnik imao je bolnost TMZ-a mjereno na vizualno-analognu skali (VAS). Definitivna dijagnoza TMZ-a potvrđena je magnetskom rezonancijom.

Rezultati. U istraživanju nije uključen 121 bolesnik sa pomakom diska (prosječne dobi 30,10 godina). Analizirani su podaci od 46 bolesnika (prosječne dobi 50,37 godina) sa sistemskom bolešću reumatske pozadine, dok je drugu grupu činilo 246 bolesnika sa OA TMZ-a (prosječne dobi 44,84 godina). Nije bilo značajnosti u razlici dobi između podgrupa ($p=0,026$). Tegobe TMZ-a pripisane su slijedećim dijagnozama reumatskih upalnih bolesti (% bolesnika): reumatoidni artritis i psorijatični artritis (po 17,4%), seropozitivna spondiloartropatija i mješovita bolest veziva (po 15,2%), seronegativna spondiloartropatija (19,6%), Sjögrenov sindrom (8,7%), juvenilni reumatoidni artritis (4,3%) te Crohnova bolest (2,1% bolesnika). Ti bolesnici trpili su prosječnu bol u TMZ-u intenziteta VAS 6,27, dok je za podgrupu OA TMZ prosječna VAS bila 6,35 ($p=0,703$). U podgrupi reumatskog artritisa osim uobičajenog nalaza sličnog podgrupi OA (osteofiti, erozije, pseudociste, efuzije intrakapsularnog prostora, redovito u komorbiditetu sa anteriornim pomakom diska) u dva pacijenta nađen je posterioni pomak diska s artritičnim promjenama, te u 3 bolesnika nalaz nespecifičnog artritisa, a u 18 bolesnika detektirana je i efuzija zgloba.

Zaključak. Ukazan je značaj multidisciplinarnе suradnje kad je u pitanju sistemska bolest reumatološkog porijekla koja zahvaća i TMZ. Iako ne postoje statistički značajne razlike za kliničke varijable, radiološki nalaz TMZ-u je varijabilan u sklopu reumatološke bolesti. TMZ jedan je od funkcijskih najopterećenijih zglobova u tijelu pa treba obratiti pažnju i u dijagnostici postCOVID sindroma.

Ključne riječi: temporomandibularni zglob, magnetska rezonancija, reumatoidni artritis, psorijatični artritis, Sjögrenov sindrom

Keywords: temporomandibular joint, magnetic resonance, rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, Sjögren's syndrome

PRIKAZ BOLESNICE S REFRAKTORNIM REUMATOIDNIM ARTRITISOM CASE REPORT OF A PATIENT WITH REFRACTORY RHEUMATOID ARTHRITIS

Mirna Lucić¹, Željka Kardum^{1,2}, Dora Cvitkušić¹, Ana Kovač¹, Kristina Kovačević-Stranski¹, Ana Marija Masle¹, Ivana Kovačević¹, Jasminka Milas-Ahić^{1,2}, Višnja Prus^{1,2}

¹Zavod za reumatologiju, kliničku imunologiju i alergologiju, Klinika za unutarnje bolesti, Klinički bolnički centar Osijek, Osijek, Hrvatska

²Medicinski fakultet Sveučilišta Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, Osijek, Hrvatska

Uvod. Reumatoidni artritis (RA) je sustavna kronična upalna bolest karakterizirana simetričnim sinovitisom malih i srednje velikih zglobova koji dovodi do propadanja zglobne hrskavice i koštanog tkiva te deformiteta zglobova i poremećaja funkcije. U zadnjih 30-ak godina mogućnosti liječenja su izrazito napredovale, unatoč tome, kod pojedinih bolesnika prisutan je tzv. na lijekove rezistentni ili refraktorni RA. Razlikujemo 2 tipa – perzistentni inflamatorni refraktorni RA (PIRRA) i refraktorni RA s visokom aktivnosti bolesti, ali bez objektivnih dokaza upale, tzv. neinflamatorni refraktorni RA (NIRRA).

Prikaz bolesnika. Prikazujemo 49-godišnju bolesnicu koja boluje od RA od 26. godine života. Od početka bolesti prati se visoka upalna aktivnost, uz pozitivan RF i negativna CCP protutijela. Unatoč primjeni glukokortikoida i csDMARD, dolazi do progresije bolesti uz razvoj erozija i deformiteta zglobova. 2011. god. započeto je liječenje etanerceptom, uz dobar klinički učinak do 2017. god., kada je zbog sekundarne neučinkovitosti isključen iz terapije te je uveden tocilizumab. Uz tocilizumab pratila se niska aktivnost bolesti. Terapija je prekinuta u 6./2018. zbog operacije karcinoma dojke. Po završetku liječenja isti je nastavljen, ali bez pozitivnog učinka, stoga se u 2./2019. u terapiju uključuje baricitinib uz primarnu neučinkovitost. U 7./2019. uveden je adalimumab, kojeg je primala 6 mjeseci, no javlja se pogoršanje uz porast upalnih parametara i pogoršanje sinovitisa. Tek nakon uvođenja rituksimaba kojeg je bolesnica do sada primila kroz 3 ciklusa (svakih 6 mjeseci) postiže se zadovoljavajući klinički odgovor uz smanjenje upalne aktivnosti. Prikazali smo bolesnicu s refraktornim inflamatornim oblikom RA koji je bio rezistentan na više DMARD. Iako se u literaturi primjena rituksimaba pokazala najefikasnijom kod bolesnika s pozitivnim CCP protutijelima, u ovom prikazu, unatoč tome što se radi o CCP negativnom RA, uz rituksimab postiže se dobar odgovor. S obzirom na razvoj neučinkovitosti anti-TNF α i IL-6 inhibitora te primarnu neučinkovitost inhibicije JAK/STAT puta, moguće da su dugogodišnja bolest i liječenje doveli do prevladavanja drugog citokinskog profila (IL-1 i IL-17). Pretpostavka je da se zbog toga rituksimab pokazao kao učinkovita terapija, s obzirom na njegov učinak deplecije perifernih B stanica te indirektni učinak na smanjenje razine šire mreže proupalnih citokina.

Ključne riječi: reumatoidni artritis, rituksimab, refraktorni

Keywords: rheumatoid arthritis, rituximab, refractory

INFEKTIVNI SPONDILODISCITIS: ANALIZA SERIJE SLUČAJEVA INFECTIVE SPONDYLODISCITIS: CASE SERIES ANALYSIS

Iva Rukavina¹, Tomislav Đapić², Marijan Frković¹, Marija Jelušić¹

¹Klinički bolnički centar Zagreb, Klinika za pedijatriju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Zagreb, Hrvatska

²Klinički bolnički centar Zagreb, Klinika za ortopediju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Zagreb, Hrvatska

Uvod. Infektivni spondilodiscitis je infekcija intervertebralnog diska susjednih kralješaka koja može uključivati paraspinalna meka tkiva. Rijetko se javlja, a može rezultirati ozbiljnim komplikacijama. Predstavlja 2–4 % osteoartikularnih infekcija u djece i obično ima podmucao početak. Zasad ne postoje sasvim jasno definirane smjernice za liječenje ovog poremećaja.

Ispitanici i metode. Retrospektivno smo analizirali kliničke, laboratorijske, mikrobiološke te radiološke značajke 5 bolesnika s infektivnim spondilodiscitisom, način liječenja i ishod.

Rezultati. Radilo se o jednoj djevojčici i 4 dječaka u dobi od 4 mjeseca do 16 godina koji su se prezentirali nemoćnošću hodanja i sjedenja (37,5 %), bolovima u ekstremitetima (12,5 %) i bolovima u leđima (87,5 %). Vrućicu je imalo 60 % bolesnika dok je jedna bolesnica (20%) bila subfebrilna. Većina bolesnika (80 %) imalo je povišene upalne parametre (SE, CRP, broj leukocita), a dio tijela koji je najčešće bio zahvaćen bio je lumbalni dio kralješnice (80%). Uzročnik je izoliran samo kod jednog bolesnika (20%) iz hemokulture (*Staphylococcus aureus*). Bolesnici su liječeni antibioticima širokog spektra 6 – 12 tjedana. Jedan bolesnik je razvio paraspinalni apsces

(20%) koji je operativno liječen te je također nosio ortožu. Svi bolesnici su se u potpunosti oporavili izuzev najmladjeg bolesnika koji ima rezidualnu kifožu koja se planira kirurški korigirati. Kasnije učinjeni kontrolni MR kralješnice nije se uvijek u potpunosti podudarao sa kliničkom slikom bolesnika.

Zaključak. O spondilodiscitisu treba razmišljati kod djece koju bole leđa, koja odbijaju sjediti i hodati, a posebice ukoliko je prisutna i povišena tjelesna temperatura i upalni parametri. Za povoljan ishod nužna je adekvatna primjena antibiotika kao i pravovremena kirurška intervencija. Smjernice za liječenje spondilodiscitisa u djece su više nego dobrodošle.

Ključne riječi: spondilodiscitis, bol u leđima, infekcija, kralješnica, vertebralni osteomijelitis

Keywords: spondylodiscitis, back pain, infection, spine, vertebral osteomyelitis

TUBERKULOZNI SPONDILODISCITIS KOD BOLESNIKA SA PSORIJATIČNIM ARTRITISOM LIJEČENOG CILJANIM SINTETSKIM BOLEST-MODIFICIRAJUĆIM ANTIREUMATSKIM LIJEKOVIMA – PRIKAZ BOLESNIKA

TUBERCULOSIS SPONDYLODISCITIS IN PATIENT WITH PSORIATIC ARTHRITIS ON TARGETED SYNTHETIC DISEASE-MODIFYING ANTI-RHEUMATIC DRUGS – CASE REPORT

Adelmo Šegota¹, Tea Schnurrer-Luke-Vrbanić¹, Viviana Avancini-Dobrović¹, Doris Stamenković¹, Danijela Veljković Vujaklija²

¹Zavod za FRM, Klinički bolnički centar Rijeka, Rijeka, Hrvatska

²Klinički zavod za radiologiju, Klinički bolnički centar Rijeka, Rijeka, Hrvatska

Uvod. U liječenje psorijatičnog artritisa (PsA) uključeni su i ciljani sintetski bolest modificirajući anti-reumatski lijekovi (targeted synthetic disease-modifying anti-rheumatic drugs; tsDMARD) kao što su apremilast i inhibitori janus-kinaza (iJAK).

Rezultati randomiziranih kliničkih studija i malobrojnih podataka iz svakodnevne prakse pokazuju da navedeni lijekovi imaju niži rizik za aktivaciju tuberkuloze u PsA u usporedbi sa inhibitorima faktora tumorske nekroze (iTNF). U daljnjem tekstu prikazati ćemo bolesnika s PsA koji je razvio TBC spondilodiscitis i apsces m. psoasa tijekom liječenja tsDMARD-ovima.

Prikaz bolesnika. Bolesnik, XY, 1952. godište, dugi niz godina boluje od psorijaze te se liječi lokalnom terapijom. 2017. godine postavljena je dijagnoza PsA te se u terapiju uključuje metotreksat a od 11/2018. isulfasalazin. U 05/2019. zbog pogoršanja bolesti, DAS28(CRP)4,88 (Disease activity score 28; DAS28), razmatra se uvođenje biološke terapije uz negativne hepatitis markere i quantiferon. Po preferencijama bolesnika započne se liječenje apremilastom u 08/2019.–te godine. Zbog neučinkovitosti(DAS28(SE)3,91) u 12/2019. mijenja se terapija u tofacitinib uz potpunu remisiju aktivnosti bolesti na tromjesečnoj evaluaciji(03/2020); DAS28(SE) je 2,62. U 08/2020. bolesnik dolazi febrilan, PCR na SARS-CoV-2 negativan, SE 61, CRP 72 uz jake bolove u križima i kukovima, VAS boli 10/10. Liječenje tsDMARD se prekida. Na scintigramu kosti uočava se intenzivna pregradnja lumbosakralnog prijelaza otvorene etiologije. Na presjecima magnetne rezonancije evidentira se spondilodiscitis L5-S1, epiduralni apsces i apsces desnog m. psoasa. Nalaz quantiferona je pozitivan. U 10/2020. operativno se učini evakuacija apscesa, mikrodisektomija i vertebrosinteza L5-S1. Biopat pozitivan na TBC. Kod bolesnika se radi o TBC spondilodiscitisu sa apscesom m. psoasa. Započeta antituberkulotska terapija u trajanju od 1g. uz hiperbaričnu oksigenoterapiju (HBOT). Na zadnjoj kontroli (09/2021) dobrog općeg stanja, afebrilan, blage psorijaze, pokretan uz štap, minimalnih kretnji lumbosakralne kralješnice, bolnih 16 zglobova/otečenih 2, SE 62, CRP 11, te se čeka kontrolni CT lumbosakralnog područja.

Zaključak. Kod pojave simptoma koji nam se ne uklapaju u kliničku sliku PsA, treba razmišljati o mogućnosti razvoja TBC iako je bolesnik na tsDMARD-u.

Ključne riječi: psorijatični artritis, tuberkuloza, apremilast, tofacitinib

Keywords: psoriatic arthritis, tuberculosis, apremilast, tofacitinib

NEPLODNOST U MUŠKARACA S ANKILOZANTNIM SPONDILITISOM MALE INFERTILITY WITH ANKYLOSING SPONDYLITIS

Marija Rogoznica¹, Tatjana Kehler^{1,2}

¹Specijalna bolnica Thalassoterapia-Opatija, Opatija, Hrvatska

²Zavod za medicinsku rehabilitaciju, Medicinski fakultet, Sveučilišta u Rijeci, Rijeka, Hrvatska

Uzroci neplodnosti u muškaraca koji boluju od ankilozantnog spondilitisa (AS) su multifaktorijalni. Povezani su s osnovnom bolešću, medikamentoznom terapijom te drugim uzrocima, urološkim, endokrinološkim i genetskim. Neplodnost se definira kao nemogućnost začeća nakon godine dana spolnih odnosa bez zapreke. Kronična sistemska upala djeluje na libido i erektilnu funkciju te može biti povezana sa smanjenom testikularnom funkcijom. AS dovodi do limitiranosti u spolnoj aktivnosti poradi smanjenja spolne želje i tjelesne sposobnosti. Dugotrajna upotreba acetilsalicilne kiseline, vrlo rijetko i nesteroidnih antireumatika (NSAR), može reverzibilno utjecati na kvalitetu sperme i dovesti do smanjena broja, promjene motiliteta, vitalnosti i morfologije spermija. Toksični učinci su ovisni o dozi lijeka. Većina istraživanja o učincima salazopyrina (SSZ) na plodnost je provedena u bolesnika koji boluju od upalnih bolesti crijeva. Upotreba SSZ dulja od 2 mjeseca može dovesti do reverzibilne promjene u parametrima sperme. Toksičan mehanizam SSZ na neplodnost je nepoznat. Pretpostavka je da aktivan metabolit, sulphapyridine, dovodi do oksidativnog stresa s posljedičnim djelovanjem na kvalitetu sperme. Nakon 2–3 mjeseca od ukidanja SSZ očekuje se oporavak sperme. Istraživanja pokazuju regresiju osnovne bolesti liječenjem inhibitorima tumor nefrotizirajućeg faktora alfa (anti-TNF α) time i poboljšanje sperminalnih parametara. Također je dokazana sigurnost kratkotrajne i dugotrajne upotrebe anti-TNF α u testikularnoj funkciji. Bolesnici koji boluju od AS imaju reducirani motilitet spermija, povišene vrijednosti luteinizirajućeg i folikulostimulirajućeg hormona te sniženu razinu serumskog testosterona usporedno sa zdravim kontrolama. Nađena je signifikantna korelacija između osnovne bolesti i kvalitete sperme. Varikokele su učestale u AS te su, prema jednom istraživanju, nađene u 40% bolesnika. Pri liječenju bolesnika s ankilozantnim spondilitisom u fertilnoj dobi važno je praćenje seksualne funkcije i rutinsko planiranje obitelji. Ukoliko postoji podatak o neplodnosti nužno je učiniti evaluaciju spolnih hormona, spermioigram i ultrazvuk testisa. Poboljšanje reproduktivnog zdravlja postiže se liječenjem osnovne bolesti, sveobuhvatnim savjetovanjem i ukoliko je potrebno upućivanjem drugim specijalistima.

Ključne riječi: neplodnost u muškaraca, ankilozantni spondilitis

Keywords: male infertility, ankylosing spondylitis

USPJEŠNA ZAMJENA IZMEĐU INHIBITORA IL-17A U BOLESNIKA SA PSORIJATIČNIM ARTRITISOM – PRIKAZ BOLESNIKA SUCCESSFUL SWITCH BETWEEN IL-17A INHIBITORS IN A PATIENT WITH PSORIATIC ARTHRITIS – CASE REPORT

Ljiljana Smiljanić Tomičević, Marko Barešić, Miroslav Mayer, Branimir Anić

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

Uvod. Psorijatični artritis (PsA) je upalni artritis s heterogenom kliničkom prezentacijom. Liječenje PsA ima za cilj kontrolu upale i prevenciju bolova, zglobnih oštećenja te invaliditeta. Najteže zahvaćene kliničke domene bolesti određuju terapijski pristup. Broj terapijskih opcija u liječenju bolesnika sa PsA je u značajnom porastu zadnjih nekoliko godina. Podaci iz randomiziranih kontroliranih studija su dokazali učinkovitost i sigurnost različitih bioloških terapija, koje su sada preporučene kao terapija druge linije za bolesnike sa PsA. Prema dostupnoj literaturi, održana učinkovitost inhibitora IL-17A je pokazala učinkovitost u liječenju svih domena bolesti.

Prikaz bolesnika. Ovdje prikazujemo slučaj 34-godišnjeg muškarca sa svih šest ključnih domena psorijatičnog artritisa (psorijaza, periferni artritis, aksijalne skeletne manifestacije, daktilitis, promjene na noktima i entezitis) koji se neuspješno liječio konvencionalnim sintetskim lijekovima koji modificiraju tijek bolesti, nesteroidnim antireumeticima i steroidima, uz lokalno liječenje i fototerapiju. S golimumabom – inhibitorom TNF alfa, kao prvom linijom biološke terapije postignuta je remisija no nakon 24 mjeseci liječenja, zbog sekundarne neučinko-

vitosti, prebačen je na inhibitor interleukina 17A – sekukinumab. Psorijaza i psorijatični artritis su se ponovno vratili nakon 21 mjeseca liječenja sekukinumabom. Bolesnik je zatim prebačen na lijek istog mehanizma djelovanja – iksekizumab s odličnim rezultatom na sve kliničke domene bolesti.

Zaključak. Nekoliko studija u bolesnika sa plak psorijazom je pokazalo dobar učinak u promjeni između inhibitora IL-17A, no postoji manjak dokaza iste strategije liječenja u bolesnika sa PsA. Ovaj prikaz slučaja pokazuje da iksekizumab može također biti dobra opcija u liječenju nekih bolesnika sa PsA koji su izgubili odgovor na sekukinumab.

Ključne riječi: psorijatični artritis, interleukin 17A inhibitor, sekukinumab, iksekizumab

Keywords: psoriatic arthritis, IL-17A inhibitor, secukinumab, ixekizumab

SPONDILOARTRITIS I DEMIJELINIZACIJSKA BOLEST – PREKLAPANJE ILI SLUČAJNOST? SPONDYLOARTHRITIS AND DEMYELINATING DISEASE – OVERLAPPING OR A COINCIDENCE?

Tatjana Kehler, Antonija Ružić Baršić, Adriana Prunk

Thalassotherapia – Opatija, Opatija, Hrvatska

Uvod. Spondiloartritis (SpA) je naziv za upalne reumatske bolesti koje zahvaćaju aksijalni skelet i periferne zglobove te se manifestiraju na drugim organskim sustavima. Upalna križobolja vodeći je simptom u aksijalnom SpA te, ako se tome pridoda HLA-B27 i sakroilitis, na magnetskoj rezonanci (MR), dolazimo do kliničke dijagnoze. Multipla skleroza (MS) je progresivna neuroinflamatorna autoimuna bolest koja utječe oko 2,3 milijuna ljudi diljem svijeta. Imunološki posredovano citotoksično oštećenje oligodendrociti (OL) uzrokuju demijelinizaciju i stvaranje žarišnih naslaga u pratnji progresivnim aksonskim oštećenjima u bijeloj tvari (WM) i tipično aktivnim MS plakovima pokazuju rub upale s mijelinskom fagocitozom.

Prikaz bolesnika. U kratkom periodu, prije godinu dana, u dvoje pacijenata s kliničkom slikom spondiloartritisa (jedan pacijent sa slikom bilateralnog sakroileitisa HLA B27 pozitivan i ulceroznim kolitisom, te pacijentica sa slikom psorijatičnog artritisa), primjenom adalimumaba ispoljila se multipla skleroza. Prvi pacijent je prethodno u terapiji imao infliksimab na kojeg je razvio sekundarnu neučinkovitost, te je nakon tri mjeseca adalimuma razvio kliničku sliku tetrapareze, a na magnetskoj rezonanci (MR) znakove demijelinizacije. Druga pacijentica je mjesec dana od početka primjene adalimumaba razvila sliku parestezija u nogama. MR je pokazivala svježije promjene u smislu krične lezije, ali i svježja žarišta demijelinizacije. Ponukani neželjenim događajima, u standardnu obradu bolesnika sa spondiloartritisom, a prije uvođenja biološke terapije, uveli smo MR mozga i cervikalne kralježnice te je kod 6 od 20 bolesnika utvrđeno postojanje primarne demijelinizacijske bolesti uz spondiloartritis.

Zaključak. Postavljamo si pitanje da li su to bile slučajnosti ili je preklapanje dvije navedene autoimune bolesti, relativno česta pojava. Navedeni pacijenti u pravilu dolaze s kliničkom slikom upalne križobolje, a na MR nađemo potvrdu i za sakroileitis, ali i za demijelinizacijsku bolest.

Ključne riječi: spondiloartritis, primarna demijelinizacijska bolest, biološka terapija

Keywords: spondyloarthritis, primary demyelinating disease

SINDROM GORNJEG TORAKALNOG OTVORA U BOLESNICE SA SINDROMOM SAPHO – PRIKAZ BOLESNIKA THORACIC OUTLET SYNDROME IN A PATIENT WITH SAPHO SYNDROME

Marija Bakula, Mislav Cerovec, Branimir Anić

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

Uvod. Sindrom gornjeg torakalnog otvora je poremećaj koji se javlja prilikom kompresije živaca i žila na mjestu gdje prolaze kroz torakalni otvor ispod skalenskog mišića i preko prvog rebra prije ulaska u aksilu. Uzroci kompresije mogu biti anatomske inačice okolnih struktura, a rijetko je u podlozi ovog sindroma tumorska tvorba.

Prikaz bolesnika. Šezdesetogodišnja bolesnica hospitalizirana je zbog bolova i trnaca u području lijevog ramena i dojke uz oteklinu, izražen venski crtež te sumnje na Pagetovu bolest. Tegobe su počele prije 5 g. i tada su na RTG

toraksa opisane lezije sternalnih krajeva rebra i klavikule. Nekoliko mjeseci prije hospitalizacije primjećuje otičanje lijevo klavikularno, pojačano znojenje neovisno o naporu, bolove klavikule, ramena, vrata, glave i ruke lijevo te u torakalnoj kralježnici i sternumu uz subfebrilitet. UZV dojke i mamografija su bili uredni. Bilježio se blaži porast upalnih parametara (CRP 8) uz leukocitozu. Anamnezom se ustanovilo da već neko vrijeme ima karakterističan osip na dlanovima i tabanima. Na CT-u i RTG-u gornje torakalne aperture opisana je promijenjena struktura akromijalnih okrajaka ključnih kostiju, naglašenije lijevo, zone lize, endostoze i skleroze koje su prisutne i na sternumu, u cijelosti uvećana klavikula te trup Th12 prožet zonama razrijeđenja, valovitih kontura pokrovnih ploha. Na scintigrafiji je opisan karakterističan "bull's head" nalaz te je postavljena sumnja na sindrom SAPHO. Laboratorijskom obradom verificirana je uredna vrijednost ukupne i koštane alkalne fosfataze, uredan metabolizam kalcija te odsustvo monoklonalne gamapatije. Pacijentica se izgubila iz kontrole te nije uzimala terapiju. Na kontroli u ambulanti Zavoda 3 g. kasnije u nalazima SE 39, CRP 66 uz nepromijenjen fizikalni nalaz u području lijevog prsišta te potreba pacijentice da uzima maksimalne doze NSAID. U terapiju je uveden sulfasalazin, glukokortikoid, NSAID i bisfosfonat. Na kontrolnom pregledu 3 mj. kasnije prati se značajno poboljšanje lokalnog statusa uz gotovo potpunu regresiju bolova i mirne upalne parametre.

Sindrom SAPHO rijetka je bolest, a obzirom na heterogenu kliničku prezentaciju često je otežano pravovremeno postavljanje dijagnoze. Važno je isključiti osteomijelitis i tumorski proces. Diferencijalno-dijagnostički valja misliti na Pagetovu bolest, Sweet sy. te Tietzeov sy. Radiološki znaci osteitisa s hiperostozom upućuju na dijagnozu.

Ključne riječi: sindrom gornjeg torakalnog otvora, sindrom SAPHO

Keywords: thoracic outlet syndrom, SAPHO syndrome

BIVALVULARNA BOLEST I LIBMAN-SACKSOV ENDOKARDITIS U BOLESNICE SA SISTEMSKIM ERITEMATOZNM LUPUSOM BIVALVULAR DISEASE AND LIBMAN-SACKS' ENDOCARDITIS IN A PATIENT WITH SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOUS

Ana Gudelj Gračanin¹, Matej Nedić²

¹KB Dubrava, Zagreb, Hrvatska

²Poliklinika Slatina, Slatina, Hrvatska

Uvod. Libman-Sacks endokarditis je oblik neinfektivnog endokarditisa, karakteriziran taloženjem neinfektivnih vegetacija na srčanim zaliscima. Povezan je sa sistemskim eritematoznim lupusom te najčešće zahvaća mitralni zalistak. Može biti udružen i sa sekundarnim antifosfolipidnim sindromom.

Prikaz bolesnice. Bolesnica stara 28 godina koja unazad 3 godine boluje od sistemskog eritemskog lupusa primljena je u bolnicu zbog slabosti, nedostatka zraka i progresivne intolerancije napora. U statusu je za izdvojiti holosistolčki šum nad apeksom stupnja 3/6 sa širenjem u aksilu i batičaste prste. U učinjenim laboratorijskim uočeni su povišeni upalni parametri, pozitivna antinuklearna antitijela, povišena anti-ds DNA antitijela i snižena koncentracija C3 i C4 komponente komplekta, u skladu sa dijagnozom aktivnog sistemskog eritematoznog lupusa dijagnosticiranog prije 3 godine. Učinjen je transtorakalni ultrazvuk srca kojim se ustanovila očuvana sistolička funkcija lijevog ventrikula, mitralna regurgitacija teškog stupnja, umjerena mitralna stenoza, bikuspidni aortni zalistak s hemodinamskim pokazateljima umjerene aortne regurgitacije i blage aortne stenozе nakon čega je mehanizam mitralne regurgitacije ustanovljen transezofagijskim ultrazvukom srca kojim se prikazao mikso-matozno promijenjen mitralni zalistak sa prolapsom A2 segmenta prednjeg mitralnog kuspisa te ekscentričnim mlazom mitralne regurgitacije sa „choanda efektom“ i dilatiranim lijevim atrijem te bikuspidnim aortnim zalistkom. Usprkos konzervativnom liječenju imunosupresivnim lijekovima, zbog progresije bolesti, bolesnica je naposljetku podvrgnuta kardiokirurškom zahvatu zamjene mitralnog zalistka mehaničkim nakon čega je, u kontrolnom intervalu, došlo do subjektivnog poboljšanja stanja.

Zaključak. U evaluaciji bolesnika oboljelih od sistemskog eritemskog lupusa moramo misliti na brojne manifestacije bolesti uključujući i kardiološke, kao što je Libman-Sacksov endokarditis. U skrbi za bolesnike za SLE potrebna su daljnja istraživanja koja će jasnije ustanoviti prediktivne i prognostičke faktore za razvoj kardioloških manifestacija bolesti i doprinijeti boljem iranije prepoznavanju te liječenju bolesnika sa Libman-Sacksovim endokarditisom.

Ključne riječi: sistemski eritemski lupus, Libman-Sacksov endokarditis, mitralni zalistak, aortni zalistak

Keywords: systemic lupus erythematosus, Libman-Sacks' endocarditis, mitral valve, aortic valve

TAKAYASU ARTERITIS – PRIKAZ BOLESNIKA A CASE REPORT OF TAKAYASU ARTHRITIS

Mislav Cerovec, Mislav Pap

Zavod za kliničku imunologiju i reumatologiju, Klinički bolnički centar Zagreb

Uvod. Takayasu arteritis je sistemski vaskulitis velikih žila nepoznate etiologije koji najčešće pogađa žene reproduktivne dobi. Prema Chapel Hill konsenzusu iz 2012. godine definiran je kao granulomatozna upala aorte i njezinih glavnih grana. Promjene na stijenkama arterija moguće je evidentirati ultrazvučnim metodama prikaza (kolor dopler i transkranijalni dopler), te angiografskim tehnikama slikovnog prikazivanja krvnih žila kao što je CT ili MR angiografija.

Prikaz bolesnika. Bolesnik je sa 17.g. dijagnosticiran Takayasuov arteritis sa afekcijom trunkus brahiocefalikus i okluzijom lijeve potključne arterije. Započeto je liječenje glukokortikoidima (GK) i metotreksatom (MTX) koji je zbog laboratorijski aktivne bolesti zamijenjen azatioprinom (AZA), potom je u 4/2012. AZA zamijenjen ciklofosamidom (CYC). U 11/2012. PET-CT-om verificirana remisija bolesti. U 3/2013. ponovno laboratorijski aktivna bolest te je CYC zamijenjen s AZA. U 10/2013. je zbog remisije bolesti prekinut AZA. U 3/2014. hospitalizacija zbog relapsa bolesti bolovima u lijevoj ruci i lijevoj polovici leđa uz povišene upalne parametre. Liječena je pulsnom GK terapijom uz dodatak CYC-a. U 10/2014. relaps bolesti s pulpitisom i bolnosti u lijevoj ruci i leđima liječen GK-om uz dobar učinak, no perzistenciju povišenih upalnih parametara. Od 5/2016. zbog iregularnih menstrualnih ciklusa CYC zamijenjen mofetilmikofenolatom (MMF). Od 8/2017. bez kontrola kroz 14 mjeseci, subjektivno dobro. U 11/2019. subjektivno i klinički dobro bez znakova aktivne bolesti uz trajno povišene upalne parametre, radi čega je učinjen PET-CT kojim se nađe aktivna upala luka aorte i brahiocefaličnog trunkusa. U 2/2020. hospitalna reevaluacija i terapija pulsnom dozama GK zbog doplerom opisanog zadebljanja stijenke obje ACC uz povišene brzine protoka u svim ispitivanim arterijama. Zbog navedenog je započeta terapija tocilizumabom s.c. (RoActemra 162 mg tjedno) uz nastavak MMF-a. U 9/2020. se ultrazvučno i dalje prati zadebljanje intima-media kompleksa (IMC) uz znak „haloa“ lijeve potključne, aksilarne arterije i karotidnih arterija, te je tocilizumab zamijenjen blokatorom TNF-alfa uz prekid MMF-a. Od 12/2020. redovite aplikacije infliksimaba (Remicade 200 mg i.v.). Bolesnica je trajno bez tegoba, mirnih upalnih parametara uz regresiju debljine IMC-a karotidnih arterija. Pri kontroli u 9/2021. prekid GK terapije.

Ključne riječi: artritis Takayasu

Keywords: Takayasu arthritis

MELANOM U PODLOZI KRIOGLOBULINEMIČNOG VASKULITISA – PRIKAZ BOLESNIKA

MALIGNANT MELANOMA IN THE BACKGROUND OF CRYOGLOBULINEMIC VASCULITIS – A CASE REPORT

Ana Marija Masle^{1,2}, Željka Kardum^{1,2}, Jasminka Milas-Ahić^{1,2}, Ivana Kovačević¹, Ana Kovač¹,
Kristina Kovačević-Stranski¹, Dora Cvitkušić¹, Mirna Lucić¹, Višnja Prus^{1,2}

¹Zavod za reumatologiju, kliničku imunologiju i alergologiju, Klinika za unutarnje bolesti, Klinički bolnički centar Osijek, Osijek, Hrvatska

²Medicinski fakultet Osijek, Sveučilište Josipa Juraja Strossmayera u Osijeku, Osijek, Hrvatska

Uvod. Krioglobulinemija je naziv za prisutnost cirkulirajućih krioglobulina u serumu bolesnika, koja se prema sastavu imunoglobulina klasificira u tri podvrste. Tip I. koju čine monoklonalni imunoglobulini bez aktivnosti reumatskog faktora (RF) i javlja se u sklopu hematoloških bolesti. Zatim, tip II. i III. su miješane krioglobulinemije jer uključuju dvije vrste imunoglobulina koji mogu stvarati imunokomplekse zbog specifičnosti RF i povezano su najčešće s infekcijom hepatitis C virusa (HCV) te sa sistemskim autoimunim bolestima.

Prikaz bolesnice. U radu prikazujemo 66-godišnjeg bolesnika s purpurnim promjenama na gornjim i donjim ekstremitetima, uz pokoju plitku ulceraciju na lijevoj potkoljenici, te Raynaudovim fenomenom prilikom izlaganja hladnoći. Od ranije boluje od arterijske hipertenzije i zna za hemangiome na jetri. 2015.g. liječen je po dermatologu zbog leukocitoklastičnog vaskulitisa, a od 2017.g. po otorinolaringologu zbog recidivirajućih epistaksi. 2018.g. primljen je na naš Zavod zbog pogoršanja kožnih promjena na potkoljenicama. Učinjenom obradom

pratila se povišena vrijednost upalnih parametara, uz mikrocitnu anemiju zbog koje je učinjena endoskopska obrada i utvrđen benigni epitelni tumor jednjaka te kronični gastritis. U nalazima se izdvaja prisutnost krioglobulina u geliranom obliku, monoklonski IgA tip lambda, negativan RF, bez dokaza HCV infekcije ili prisutne limfoproliferativne bolesti. Rezultati ostalih imunoloških pokazatelja bili su uredni. Bolesnik je liječen glukokortikoidima u dozi 1 mg/kg tjelesne težine, uz redukciju doze, nakon čega je došlo do djelomične regresije purpurnog osipa. Na idućim kontrolama uočena je suspektna promjena na leđima, i indicirana biopsija koju bolesnik nije pravovremeno učinio. U lipnju 2019.g. učinjenom biopsijom i PET/CT-om dokazan je metastatski nodularni melanom kože. Trenutno po onkologu sprovodi liječenje nivolumabom. Prema posljednje učinjenom PET/CT-u prati se regresija diseminirane maligne bolesti. Radi se o bolesniku sa krioglobulinemičnim vaskulitisom bez zahvaćanja bubrega i živčanog sustava, uz dokazan metastatski melanom kože.

Zaključak. Povezanost krioglobulinemije i melanoma rijetko je opisana u literaturi, stoga je od izuzetnog značenja detaljan pregled i obrada bolesnika u svrhu što ranijeg otkrivanja i pravodobnog liječenja osnovne bolesti.

Ključne riječi: krioglobulinemija, vaskulitis, melanom, imunoterapija

Keywords: cryoglobulinemia, vasculitis, melanoma, immunotherapy

KORIST STROJA ZA UČENJE U PREDVIĐANJU RELAPSA IgA VASKULITISA KOD DJECE

USEFULNESS OF LEARNING MACHINE FOR RELAPSE PREDICTION IN CHILDREN WITH IgA VASCULITIS

Matej Šapina¹, Mario Šestan², Nastasia Kifer², Mateja Batnožić Varga¹, Martina Held², Saša Sršen³, Aleksandar Ovuka⁴, Marijan Frković², Alenka Gagro^{1,5}, Marija Jelušić²

¹Klinika za pedijatriju Medicinskog fakulteta Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, Klinički bolnički centar Osijek, Osijek, Hrvatska

²Klinika za pedijatriju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, Klinički bolnički centar Zagreb, Zagreb, Hrvatska

³Klinika za pedijatriju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Splitu, Klinički bolnički centar Split, Split, Hrvatska

⁴Klinika za pedijatriju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Rijeci, Klinički bolnički centar Rijeka, Rijeka, Hrvatska

⁵Klinika za pedijatriju, Klinika za dječje bolesti Zagreb, Zagreb, Hrvatska

Uvod. IgA vaskulitis (IgAV) najčešći je sistemski vaskulitis u djece. Ključno kliničko obilježje bolesti je purpurni osip koji pretežno zahvaća donje ekstremitete popraćen difuznom boli u trbuhu, zahvaćanjem zglobova, nefritisom i/ili odlaganjem IgA depozita u bioptičkim uzorcima (kože, crijeva, bubrega). IgAV je većinom samooograničavajuća bolest povoljnog ishoda, ipak relapsi su mogući i nisu rijetki. Cilj istraživanja je procijeniti korist algoritama za nadzirano strojno učenje (SU) u identifikaciji onih bolesnika koji bi mogli razviti relaps IgAV.

Ispitanici i metode. Veliki skup prediktivnih varijabli vezanih uz demografske varijable, povijest kliničke slike, simptoma, laboratorijskih nalaza i lijekova iskorišten je za početno prikupljanje podataka u razvoju prediktivnog modela strojnog učenja (SU). Nakon pripreme podataka, rukovođenja vrijednostima koje nedostaju i podacima koji nisu uravnoteženi istrenirani su, unakrsno provjereni i testirani modeli stroja za slučajni odabir (SSO) i stroja za podršku s polinomskom jezgrom (SPPJ).

Rezultati. Pilot istraživanje obuhvatilo je 539 djece s IgAV-om (260 muške i 279 ženske) s medijanom dobi od 6.17 (4.42–8.75) godina. Među njima, 78.11% imalo je zahvaćene zglobove, 44.53% imalo je zahvaćen probavni sustav, a u 18.92% razvio se nefritis. Atipični raspored purpurnog osipa (koji nije na donjim ekstremitetima kao ni generalizirani osip od početka bolesti) imalo je 5.19% bolesnika s IgAV-om dok je njih 8.91% imalo perzistirajući purpurni osip duži od mjesec dana. Incidencija recidiva IgAV bila je 10.2%. SSO model pokazao je sveukupnu točnost od 95% s osjetljivošću od 100% i specifičnost od 94.48%. SPPJ model pokazao je točnost od 87.58% s osjetljivošću od 100% i specifičnost od 86.21%. Prisutnost perzistirajućeg purpurnog osipa se u oba modela pokazala kao najkorisnija prediktivna varijabla. Prediktivne varijable zajedničke za oba modela također su uključivale i prisutnost purpurnog osipa na atipičnim mjestima, dob i nefritis.

Zaključak. Rezultati ovog pilot istraživanja pokazuju obećavajuću primjenu stroja za učenje i to kao korisnu pomoć u predviđanju skupine bolesnika rizične za razvoj relapsa IgAV.

Potpورا: Projekt Hrvatske zaklade za znanost IP-2019-04-8822.

Ključne riječi: IgA vaskulitis, relaps, stroj za učenje

Keywords: IgA vasculitis, relaps, learning machine

TERAPIJSKI PRISTUP BOLESNIKU SA ANTISINTETAZA SINDROMOM – PRIKAZ BOLESNIKA THERAPEUTIC APPROACH TO A PATIENT WITH ANTISYNTHETASE SYNDROME – A CASE REPORT

Dora Cvitkušić¹, Ivana Kovačević¹, Željka Kardum¹, Kristina Kovačević Stranski¹, Ana Marija Masle¹, Ana Kovač¹, Mirna Lucić¹, Višnja Prus^{1,2}, Jasminka Milas Ahić^{1,2}

¹Zavod za reumatologiju, kliničku imunologiju i alergologiju, Klinika za unutarnje bolesti, Klinički bolnički centar Osijek, Osijek, Hrvatska

²Medicinski fakultet Sveučilišta Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, Osijek, Hrvatska

Uvod. Antisintetaza sindrom (ASS) pripada skupini sustavnih autoimunskih poremećaja koji su karakterizirani protutijelima na aminoacil-tRNA sintetazu. Čini 30% svih upalnih miopatija. Klasična slika ASS uključuje miozitis, artritis, Raynaudov fenomen, mehaničarske ruke i intersticijsku bolest pluća.

Prikaz bolesnika. Prikazujemo 50-godišnjeg bolesnika upućenog iz hitne internističke ambulante zbog mialgija i slabosti miškulature ekstremiteta, febriliteta te gubitka na tjelesnoj težini. Bolesnik je obradu započeo prije mjesec dana zbog opće slabosti, mialgija i bolova u lijevoj ingvinalnoj regiji koji su liječeni kao epididimitis. Unatoč provedenom antibiotskom liječenju perzistiraju povišeni upalni parametri uz mialgije i febrilitet. Pri prijemu dominiraju povišeni upalni parametri, povišene vrijednosti transaminaza uz uredne vrijednosti CK i Mgb, RF visoko pozitivan, u ENA screenu pozitivna anti-Jo1 protutijela, na UZV abdomena je verificirana hepatomegalija. Serologija na HBV, HCV, HIV, CMV i EBV pristigla negativnom. Na RTG srca/pluća opisan je intersticijski crtež retikulonodularnog tipa, DLCO značajno snižen po tipu restriktivnih promjena (43%), na HRCT-u toraksa opisane su promjene po tipu GGO uz retikulacije i trakcijske bronhiektazije. Na EMNG gornjih i donjih ekstremiteta registriran je miopatski uzorak. Liječen je GK u bolus dozama, a potom je liječenje nastavljeno GK u postupno snizujućim dozama na što se pratilo kliničko i laboratorijsko poboljšanje. Kao dodatna imunosupresivna terapija uveden je azatioprin koji je isključen zbog jetrene lezije, a liječenje je nastavljeno ciklofosfamidom kroz 6 ciklusa. Tijekom daljnjeg praćenja na HRCT-u toraksa se pratila regresivna dinamika GGO. U kasnijem tijeku bolesti kod bolesnika se bilježi pojava Raynaudovog fenomena, kontrolni HRCT toraksa stacionaran te se kao terapija održavanja uvede mikofenolat mofetil.

Zaključak. Antisintetaza sindrom je rijetka autoimunosna sustavna bolest koja ukoliko ostane neprepoznata dovodi do razvoja ireverzibilne plućne fibroze kao glavnog uzroka loše prognoze i smrtnog ishoda. Pravovremenom primjenom imunosupresivne terapije može se poboljšati kvaliteta života i prognoza bolesnika sa ASS.

Ključne riječi: antisintetaza sindrom, anti-Jo1 protutijela, intersticijska bolest pluća

Key words: antisynthetase syndrome, anti-Jo1 antibody, interstitial lung disease

IZAZOVI U TRETMANU (NEURO) BEHÇETA CHALLENGES IN THE TREATMENT OF NEURO-BEHÇETS

Samir Mehmedagic, Nejra Džananović

Clinical Center, University of Sarajevo, Sarajevo, Bosnia and Herzegovina

Uvod. Behçetova bolest je sistemski vaskulitis nepoznatog uzroka. Najčešće su zahvaćene sluznice u sklopu zidova probavnih i genitalnih organa rijeđe koža, oči, zglobovi a najrijeđe nervni sistem. Terapija su imunosupresivi sa individualnim pristupom za svakog pacijenta.

Prikaz bolesnice. Cilj rada je prikaz slučaja pacijentice sa neuro-formom Behçeta kod koje su pokušani različiti lijekovi sa djelimičnim uspjehom ili bez uspjeha. Pacijentica je imala 27 godina u vrijeme postavljanja dijagnoze Mb Behçeta (juni 2020), sa prisutnim glavoboljama uz oralne i genitalne afte te erythema nodosum na koži potkoljenica koji su se javili godinu dana prije prve hospitalizacije. U lab nalazima SE 21, CRP 32, HLA B51 pozitivan, a svi ostali imunološki nalazi negativni. Upečatljiv nalaz je MRI mozga koji je neuroradiloga uputio na postavljanje sumnje Behçetove bolesti tokom hospitalizacije na neurološkoj klinici koja je bila u aprilu 2020 kada je imala povišenu temp i jake glavobolje. Po postavljanju dijagnoze u terapiju uključen pored kortikosteroida i azatioprim. Nakon 4–5 mjeseci nastupa pogoršanje u smislu ljevostrane hemipareze te se u terapiju uključi ciklofosfamid u dozi od 1000 mg/ mjesечно, po preporuci reumatologa iz Zagreba, a koji istovremeno predloži i

biološku terapiju –rituksimab ili infliksmab. Nakon jednog ciklusa (dva bolusa rituksimaba – u aprilu mjesecu 2021) pacijentica se osjeća dosta bolje, nema glavobolja, ali neurološki deficit i dalje perzistira, zbog čega pacijentica odlazi u Tursku na pregled i mišljenje, gdje joj predlože vraćanje azatioprima u terapiju i da se uključi infliksimab po šemi kao i za RA. Pacijentica trenutno u fazi odlučivanja da li će moći finansijski podnijeti nastavak biološke terapije.

Zaključak. Uspjeh u tretmanu neuro-forme Behceta nisu zadovoljavajući. Mortalitet neuroforme je 40 % i pored terapije koja se uključi mada treba pokušati iskoristiti sve dostupne lijekove koji se mogu primijeniti.

Ključne riječi: Behcetova bolest, Neuro-Behcet, immunosupresivna terapija, biološka terapija

Keywords: Behcet's disease, Neuro-Behcet, immunosuppressive therapy, biological therapy

PRIKAZ BOLESNIKA S IGG-4 BOLESTI I PANCITOPENIJOM

A CASE REPORT OF A PATIENT WITH IGA-4 DISEASE AND PANCYTOPENIA

Boris Karanović, Ivana Ježić, Branimir Anić

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

Uvod. IgG4-bolest je autoimuna multiorganska bolest nerazjašnjene etiologije, vrlo rijetko povezana s pojavom citopenije i krvarenjem iz gastrointestinalnog sustava kao posljedicom infiltracije crijeva IgG-4 stanicama.

Prikaz bolesnika. Prikazan je 64-godišnji bolesnik s dijabetičkom nefropatijom i retinopatijom, arterijskom hipertenzijom, preklapajućom primarnom bilijarnom cirozom i primarnim sklerozirajućim kolangitisom, patohistološki potvrđenom IgG4 bolesti te stanjem po flebotrombozi lijeve noge koji je hospitaliziran zbog pancitopenije, pogoršanja renalne insuficijencije, anasarke, mukozitisa i rediciva duboke venske tromboze. Radiološki je opisana generalizirana limfadenopatija, promjene plućnog parenhima te žučnih vodova i gušterače uz tumorski proces bubrega i zadebljana stijenka transverzalnog kolona. Biopsijom kosti i limfnog čvora isključena je limfoproliferativna bolest. Antileukocitna protutijela i direktni antiglobinski test pristigli su pozitivni, a antitrombocitna protutijela negativna. Međutim, na terapiju glukokortikoidima prati se povoljan učinak na trombocitopeniju i leukopeniju uz perzistenciju teške mikrocitne anemije. Bronhoskopski nalaz bio je neupadljiv. Makroskopski nalaz endoskopije može upućivati na malignitet kolona, međutim patohistološki nalaz pristigao je neupadljiv. Scintigrafijom obilježenim eritrocitima i CT angiografijom postavljena je sumnja na krvarenje iz tankog crijeva, međutim pregledom videokapsulom nije potvrđena.

Zaključak. Prikazani komorbidni bolesnik predstavlja diferencijalno dijagnostički izazov. Radiološke promjene visceralnih organa mogu odgovarati IgG4-bolesti ili malignitetu, pancitopenija limfoproliferativnoj bolesti ili autoimunom zbivanju odnosno krvarenju. Inicijalnom obradom nije nađeno jasnih znakova solidnog tumora niti limfoproliferativne bolesti te je posumnjano da je enteroragija posljedica infiltracije crijeva osnovnom bolešću, međutim tek je ponovljenom kolonoskopijom potvrđen adenokarcinom transverzalnog kolona. Na terapiju glukokortikoidima prati se klinički oporavak uz regresiju radioloških promjena te je u planu operativni zahvat.

Ključne riječi: IgG4-bolest, pancitopenija, adenokarcinom

Keywords: IgG4-disease, pancytopenia, adenocarcinoma

SINDROM HEMOFAGOCITNE LIMFOHISTIOCITOZE (HLH) UZROKOVAN AKUTNOM HIV INFEKCIJOM – PRIKAZ BOLESNIKA HEMOPHAGOCYTIC LYMPHOHISTIOCYTOSIS SYNDROME CAUSED BY ACUTE HIV INFECTION – A CASE REPORT

Matea Martinić¹, Stipe Čavar², Krešimir Rukavina³, Branimir Anić³

¹Dom zdravlja Zagrebačke županije, Ispostava Velika Gorica, Velika Gorica, Hrvatska

²Klinika za reumatologiju, fizikalnu medicinu i rehabilitaciju, KBC Sestre milosrdnice, Zagreb, Hrvatska

³Zavod za kliničku imunologiju i reumatologiju, Klinika za unutarnje bolesti Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, Klinički bolnički centar Zagreb, Zagreb, Hrvatska

Uvod. HLH je rijedak, potencijalno fatalan sindrom. Posljedica je nekontrolirane imunološke kaskade u sklopu imunodeficijencija, infekcija, malignoma ili sistemskih bolesti. U postavljanju dijagnoze pomažu kriteriji iz 2004. god., a liječenje ovisi o uzroku.

Prikaz bolesnika. Bolesnik u dobi od 23 godine primljen je u KBC Zagreb zbog daljnje obrade protražiranog febrilnog stanja odnosno sumnje na sistemsku ili limfoproliferativnu bolest. Prethodnom je obradom u vanjskim ustanovama isključeno infektivno zbivanje. Tvrdokorna vrućica praćena makulopapuloznim osipom, artralgi-jama, splenomegalijom i generaliziranom limfadenopatijom javila se tri tjedna pred hospitalizaciju. U nalazima su utvrđene visoke vrijednosti feritina, jetrenih transaminaza i LDH uz neutropeniju, hipofibrinogenemiju i hipertrigliceridemiju. Bioptrani su aksilarni limfonodi i kost te su u koštanoj srži pronađeni hemofagociti. U kontekstu navedenih nalaza posumnjalo se na HLH. Po isključenju radne dijagnoze sistemske bolesti, postavilo se pitanje liječenja HLH u sklopu mogućeg limfoproliferativnog stanja. No, budući se bolesnik i klinički i laboratorijski počeo spontano oporavljati, konzilijarni je hematolog preporučio ekspektativni stav do prispeća patohistologije (PHD). U međuvremenu su ponovljene i virološke pretrage te je ponovljeni test na HIV pristigao pozitivan. Budući limfoproliferativna bolest nije dokazana, zaključeno je da je HLH uzrokovan akutnom HIV infekcijom, a spontani oporavak bolesnika je pripisan dovršetku serokonverzije. Liječenje je nastavljeno u drugoj ustanovi.

Rasprava i zaključak. HLH se u sklopu akutne HIV infekcije javlja iznimno rijetko, a opisano je svega 10-ak slučajeva u svijetu. Češće se javlja u sklopu kronične HIV infekcije, kao posljedica oportunističke infekcije, novonastalog malignoma ili reakcije na antiretrovirusnu terapiju. Ukoliko je riječ o scenariju kao u našem slučaju, ne preporuča se liječenje HLH prema zadanim protokolima jer oni mogu produbiti stanje imunokompromitiranosti i dodatno ugroziti bolesnika. Liječenje mora biti usmjereno na sam uzrok odnosno infekciju koju u akutnom periodu, unatoč burnoj kliničkoj slici, katkad nije moguće dokazati standardnim testovima zbog tzv. razdoblja prozora. I upravo je jedna od bitnih poruka ovog prikaza da dijagnostički proces u složenim slučajevima mora biti opsežan, a nerijetko i repetitivan.

Ključne riječi: hemofagocitni sindrom, HIV, razdoblje prozora

Keywords: hemophagocytic syndrome, HIV, window of opportunity

PRIKAZ DVA BOLESNIKA SA PAHIDERMODAKTILIJOM CASE REPORT OF TWO PATIENTS WITH PACHYDERMODACTILIA

Iva Rukavina¹, Ivana Brnadić², Marijan Frković¹, Mia Kovačević¹, Marija Jelušić¹

¹Klinika za pedijatriju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Klinički bolnički centar Zagreb, Zagreb, Hrvatska

²Klinika za dermatovenerologiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Klinički bolnički centar Zagreb, Zagreb, Hrvatska

Uvod. Pahidermodaktilija (PDD) je rijetka digitalna fibromatoza benigna tijekom. Najčešće se manifestira simetričnim, asimptomatskim zadebljanjem mekih tkiva u području proksimalnih interfalangealnih zglobova. Nejasne je etiologije, a ponavljana mehanička stimulacija opisuje se kao rizični faktor. Uglavnom se javlja kod adolescenata muškog spola.

Ispitanici i metode. Prikazati ćemo kliničke, laboratorijske i radiološke karakteristike 2 mladića u dobi od 16 i 17 godina sa simetričnim zadebljanjima proksimalnih interfalangealnih zglobova.

Rezultati. Prvi pacijent je dječak koji je u dobi od 14 godina zamijetio lateralna proširenja PIP zglobova na obje šake uz mjestimice stvaranje kožnih čvorića na dorzalnim dijelovima istih. Subjektivno je bez tegoba, ima urednu

funkciju zglobova, negira jutarnju ukočenost, a svakodnevno radi teške fizičke poslove na obiteljskom gospodarstvu. Rezultati učinjenih dijagnostičkih pretraga u smislu upalnih reumatskih bolesti su uredni. Histološkom analizom kožnog zadebljanja prikazuje se hiperkeratoza uz brojna kolagena vlakna. Drugi pacijent je mladić koji je u dobi od 16 godina razvio bezbolna zadebljanja svih PIP zglobova te metakarpofalangealnih zglobova II i III obostrano. Pregledan je od strane dermatologa te je postavljena dijagnoza kontaktnog alergijskog dermatitisa. Rezultati učinjene dijagnostičke obrade kod ovog mladića su također uredni izuzev patohistološkog nalaza koji odgovara prethodno navedenom. Nakon isključenja upalnih reumatskih bolesti te pristiglog histopatološkog nalaza postavljena je dijagnoza pahidermodaktilije. Bolesnicima je preporučena izbjegavanje mehaničke iritacije, pojačana njega ruku te im je predložena terapija kortikosteroidima lokalno kojoj nisu bili skloni.

Zaključak. Premda je PDD rijetka bolest, vrlo vjerojatno je subdijagnosticirana. Često je povezana sa mehaničkom traumom prstiju koja kod nekih bolesnika može biti i nesvjesna (trljanje i „lomljenje prstiju”). Potrebno je isključiti druge reumatske bolesti koje se mogu manifestirati sličnom simptomatologijom, a brzo prepoznavanje ovog benignog poremećaja će umanjiti nepotrebnu dijagnostiku kao i anksioznost bolesnika.

Ključne riječi: pahidermodaktilija, interfalangealni zglobovi, fibromatoza

Keywords: pachydermodactilia, interphalangeal joints, fibromatosis

KOMPLEKSNI REGIONALNI BOLNI SINDROM – PRIKAZ BOLESNIKA COMPLEX REGIONAL PAIN SYNDROME – A CASE REPORT

Tamara Vukić

Klinički zavod za rehabilitaciju i ortopedsku pomagala, Klinički bolnički centar Zagreb, Zagreb, Hrvatska

Bolesnica u dobi od 50 godine upućena je na pregled u fizijatrijsku ambulantu u 04/2018 godine s izraženim žarećim bolovima u lumbosakralnom području uz širenje bolova duž obje noge, VAS boli 8/10. Anamnestički se doznaje da je bolesnica u 01/2015 godine pala i zadobila frakturu S3 kralješka, fraktura je bila bez pomaka, liječena konzervativno, prema nalazima kirurga fraktura je sanirana. Pri pregledu pokretljivost LS kralježnice je značajno reducirana, prisutna je hiperalgezija, tremor i slabost u nogama prilikom hoda. Ove tegobe su značajno utjecale na kvalitetu života bolesnice, navodi da radi bolova ne može sjediti duže od 5 minuta, hodna pruga joj je do 200 m, postala je anksiozna te se liječi i kod psihijatra. Nakon ozljede provodila je program ciljane fizikalne terapije, a od lijekova je uzimala NSARL i opioidne analgetike, no s vremenom su tegobe progredirale. U postupku liječenja učinjena je detaljna dijagnostička obrada te je pregledana od više specijalista. Učinjen je MR C, TH, LS kralježnice: nalaz ukazuje na primjerenu širinu kanala kralježnice, bez jasnog kompresijskog supstrata, medula spinalis je bez mijelopatskih promjena, bez znakova ekspanzivnog procesa. Učinjen je i MR SIZ zglobova te pregled reumatologa uz dodatnu obradu: nalazi su nespecifični za upalnu reumatsku bolest. Bolesnici se u konačnici postavlja dijagnoza kompleksnog regionalnog bolnog sindroma (CRPS) nastalog postraumatski nakon frakture S3 kralješka. Bolesnici je u terapiju uveden pregabalin, na primjenu kojeg bolesnica nije imala nuspojave, a povremeno je bolove kupirala i NSARL. Liječenje smo provodili i fizikalnom terapijom (kineziterapijom te odgovarajućim fizikalnim procedurama). Na primijenjenu fizikalnu i medikamentnu terapiju postignuto je djelomično poboljšanje; veća pokretljivost LS kralježnice, duža hodna pruga do 500 m bez bolova, te djelomično smanjenje bolova, VAS boli 4/10. Ovaj sindrom je često dugo vremena neprepoznat, ali slijedom dijagnostičkih kriterija te isključivanjem drugih stanja koji inače uzrokuju ovakav stupanj boli i disfunkciju moguće je postaviti točnu dijagnozu i što prije započeti s adekvatnim liječenjem, a s ciljem sprječavanja trajne funkcionalne onesposobljenosti bolesnika.

Ključne riječi: kompleksni regionalni bolni sindrom, dijagnoza, liječenje

Keywords: complex regional pain syndrome, diagnosis, treatment

HRVATSKA UDRUGA MEDICINSKIH SESTARA



Društvo medicinskih sestara i tehničara u reumatologiji i rehabilitaciji

**35. EDUKACIJSKI TEČAJ
DRUŠTVA MEDICINSKIH SESTARA I TEHNIČARA
U REUMATOLOGIJI I REHABILITACIJI**

14. 10. – 17. 10. 2021, Hotel Lone – Rovinj



MEDICINSKE SESTRE, TEHNIČARI I FIZIOTERAPEUTI
/ ALLIED HEALTH PROFESSIONALS

**SJÖGREN OV SINDROM
SJÖGREN'S SYNDROME**

Marija Bakula, Branimir Anić

*Zavod za kliničku imunologiju i reumatologiju, Klinika za unutarnje bolesti, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu,
Klinički bolnički centar Zagreb, Zagreb, Hrvatska*

Sjögrenov sindrom (SS) sistemska je autoimuna bolest karakterizirana zahvaćanjem egzokrinih žlijezda te u kliničkoj slici dominira suhoća sluznica. Često se u praksi za SS koristi naziv „sindrom sicca“ tj. sindrom suhih sluznica. Incidencija bolesti u Europi je 1–23 bolesnika na 10000 stanovnika, sa znatno višom prevalencijom u žena. Tradicionalno se SS u bolesnika s drugim sistemskim bolestima vezivnog tkiva smatra sekundarnim sindromom, no u posljednje vrijeme aktualna je rasprava o potrebi da se SS karakterizira kao zasebni entitet, a ne kao primarna tj. sekundarna bolest. Sama bolest obilježena je širokim spektrom kliničkih očitovanja te, izuzev kronične, protutijelima posredovane, upale u egzokrinim žlijezdama, bolesnici često osjećaju mišićno-koštanu bol, kronični umor i druge sustavne tegobe. Važno je naglasiti kako bolesnici sa SS imaju značajno viši rizik za razvoj limfoma koji se razvija u 2–5% slučajeva. Pri postavljanju dijagnoze SS pomažu klasifikacijski kriteriji ACR/

EULAR-a iz 2016.g., iako je osnovna namjena ovih kriterija formiranje skupina bolesnika za klinička istraživanja. U laboratorijskim nalazima najčešće se nalaze antinuklearna antitijela, protutijela SS-A i SS-B i reumatoidni faktor. Liječenje bolesnika sa SS temelji se na kombinaciji simptomatske terapije za suhoću sluznica i sustavne imunosupresivne terapije namijenjene bolesnicima s izraženom aktivnošću bolesti. U njezi bolesnika sa SS važno je obratiti pažnju na suhoću usne šupljine koja može dovesti do upale desni, karijesa i otežanog gutanja te na suhoću očiju zbog koje bolesnici imaju osjećaj stranog tijela u oku i sklone su konjunktivitisu. Također, u žena suhoća vaginalne sluznice dovodi do dispareunije i lakše se razvijaju infekcije. Potrebno je savjetovati bolesnike o primjenoj prehrani i adekvatnom unosu tekućine. Konačno, važno je imati na umu da se u ovih bolesnika može razviti limfoproliferativna bolest na koju valja posumnjati ukoliko se jave febriliteti, gubitak na težini, povećanje limfnih čvorova, naglašena slabost i umor.

Ključne riječi: Sjögrenov sindrom, egzokrine žlijezde, klasifikacijski kriteriji, skrb bolesnica

Keywords: Sjögren's syndrome, exocrine glands, classification criteria, case, patients

ZDRAVSTVENA NJEGA OBOLJELIH OD SJÖGRENVOG SYNDROMA HEALTH CARE FOR PATIENTS WITH SJÖGREN'S SYNDROME

Valentina Župetić

Klinički bolnički centar Zagreb, Zagreb, Hrvatska

Sjögrenov sindrom (SS) je kronična, upalna, autoimuna bolest vezivnog tkiva nepoznate etiologije. Obilježava ju suhoća ustiju, očiju i drugih sluznica. Pojavljuje se samostalno ili u sklopu neke druge autoimune bolesti te najčešće pogađa žene srednje dobi. Razvije se kod oko 30% bolesnika sa već prisutnim autoimunim bolestima kao što su SLE, RA, sklerodermija i druge. Dijagnoza se postavlja na temelju šest kriterija od kojih su dovoljna četiri za postavljanje dijagnoze Sjögrenovog sindroma. U kriterije spadaju očni simptomi, oralni simptomi, očni testovi, promjene slinovnica, autoprotutijela i patohistologija. Liječenje je simptomatsko i multidisciplinarno. Provodi se njega usne šupljine, preporuča se korištenje umjetnih suza, umjetne sline te uzimanje analgetika po potrebi. Medicinska sestra, uz ostale članove multidisciplinarnog tima, ima važnu ulogu u edukaciji oboljelog i njegove obitelji. Edukacija je usmjerena na poboljšanje kvalitete života oboljelog te pravilnu i redovitu primjenu terapije. Potrebno je prilagoditi svoje životne navike i prihvatiti zdravstveno stanje.

Ključne riječi: Sjögrenov sindrom, zdravstvena njega, suhoća sluznica, multidisciplinarno liječenje, medicinska sestra, edukacija

Keywords: Sjögren's syndrome, health care, mucosal dryness, multidisciplinary treatment, nurse, education

MEDICINES COMMONLY ASSOCIATED WITH SYMPTOMS OF SJÖGREN SYNDROME

LIJEKOVI UOBIČAJENO POVEZANI SA SIMPTOMIMA SJÖGRENVOG SINDROMA

Ines Švajcar, Maja Bukovčan

Klinički bolnički centar Zagreb, Zagreb, Hrvatska

Xerostomia (dry mouth) and xerophthalmia (dry eyes) are the main clinical presentation of Sjögren syndrome in adults. The onset of this disease is insidious and the correct diagnosis can often be made only after several years. Extraepithelial and extraglandular involvement are caused by B lymphocyte activation and hypergammaglobulinaemia, leading over time to immune complex formation, purpura, neuropathy, glomerulonephritis and an increased risk of progression into lymphoma. Even though xerophthalmia and xerostomia are the dominant symptoms of the Sjögren syndrome, sicca symptoms in the majority of patients often have other causes. Sometimes this can be due to fibrosis and atrophy of the mucosal glandular tissue associated with aging and at other times, the patient may be experiencing a side effect of medicines. Drugs that have been observed to cause sicca symptoms include: antidepressants, antihistamines, diuretics, anticholinergics, beta blockers and hormonal replacement therapy. The underlying mechanisms involved likely range from antisecretory and anticholinergic effects to volume depletion and neurovegetative axis modulation. In conclusion, before suspecting the patient of having the

Sjögren syndrome, a mindful health care worker should first check if the patient is taking any of the medicines outlined above and rule out a possible side effect of chronic therapy. Only after careful consideration of the patient's other illnesses and concomitant treatments can one proceed with further evaluation of the suspected diagnosis of the Sjögren syndrome.

Keywords: Sjögren syndrome, sicca symptoms, chronic therapy, patient
Ključne riječi: Sjögren's sindrom, sicca simptomi, kronična terapija, bolesnik

SKLERODERMIJA SCLERODERMA

Ivana Došen

Klinički bolnički centar Zagreb, Zagreb, Hrvatska

Sklerodermija je sistemska kronična bolest nepoznate etiologije kod koje dolazi do hiperplazije kolagena u vezivnom tkivu kože i unutarnjih organa. Sklerodermija je 4 puta češća u žena nego u muškaraca a vrlo se rijetko pojavljuje kod djece. CREST sindrom obično je manje težak oblik bolesti koji rjeđe uzrokuje oštećenja unutrašnjih organa. Ime je dobilo po simptomima koje uzrokuje: kalcinoza, Raynaudov fenomen, ezofagealna disfunkcija, sklerodaktilija, teleangiektazija. Javljaju se promjene na koži koje vrlo nepovoljno utječu na psihičko zdravlje pacijenata i njihovo samopoštovanje. Zbog same prirode bolesti potrebna je konstantna edukacija i iskustvo da bi se napravio odgovarajući plan zdravstvene njege i izabrale najprikladnije intervencije. S obzirom na to da je terapija simptomatska a tijek bolesti nepredvidiv, uloga medicinske sestre je pristupiti pacijentu individualno te svojim stručnim znanjem aktivno sudjelovati s pacijentom u unapređenju kvalitete života.

Ključne riječi: sklerodermija, koža, medicinska sestra, CREST sindrom, kvaliteta života
Keywords: scleroderma, skin, nurse, CREST syndrome, quality of life

PRAĆENJE I SKRB O DJECI S TEŽIM KOŽNIM OBLICIMA IgA VASKULITISA FOLLOW-UP AND CARE OF CHILDREN WITH SEVERE FORMS OF IgA VASCULITIS

Danica Grgurić, Jasna Belošević, Željka Bolfan Veljković, Luja Čabraja, Ines Stanić, Martina Held, Mario Šestan, Nastasia Kifer, Marija Jelušić

Klinika za pedijatriju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Klinički bolnički centar Zagreb, Zagreb, Hrvatska

Uvod. IgA vaskulitis (IgAV) najčešći je sistemski vaskulitis dječje dobi. Prema PRES/PRINTO/EULAR klasifikacijskim kriterijima, od pet je kriterija purpurični osip obvezan za dijagnozu IgAV-a. Osip je najčešće rasprostranjen po donjim ekstremitetima i gluteusima iako može biti proširen i na atipičnim mjestima poput lica, trupa i gornjih ekstremiteta. U najtežim slučajevima mogu biti prisutne ulceracije, nekroze i hemoragijske bule. Cilj ovog istraživanja bio je procijeniti učestalost i težinu purpuričnog osipa s naglaskom na teže kožne oblike u IgAV-u.

Ispitanici i metode. Retrospektivna analiza podataka bolesnika s IgAV-om dijagnosticiranih i liječenih u Referentnom centru za pedijatrijsku i adolescentnu reumatologiju Ministarstva zdravstva RH, u razdoblju od 2009. do 2020. godine, koji su imali teže kožne oblike bolesti.

Rezultati. Od 216 bolesnika s IgAV-om u navedenom razdoblju bilo je 116 dječaka i 100 djevojčica s medijanom (rasponom) dobi u trenutku dijagnoze 6,5 (4,5–8,4) godina. Svi su bolesnici imali purpurični osip. U 116 (53,7%) bolesnika IgAV je i započeo osipom. Purpura je u 94 bolesnika (43,5%) bila generalizirana, a 46 bolesnika (21,3%) imalo je recidive kožnih promjena. 9 bolesnika (4,2%) imalo je najteže kožne promjene u vidu ulceracija i nekroza. Bolesnici s generaliziranom purpurom imali su statistički značajno češće zahvaćen gastrointestinalni sustav u odnosu na bolesnike bez generaliziranog osipa (53,2% u odnosu na 37,7%, $p=0,023$), kao i pojavu nefritisa (57,7% u odnosu na 39,8%, $p=0,030$). Bolesnici s ulceracijama i nekrozama statistički su češće trebali liječenje imunosupresivnim lijekovima (22,2% u odnosu na 4,8%, $p=0,026$), a češće su liječeni i glukokortikoidima.

Zaključak. Učestalost generaliziranog purpuričnog osipa, ulceracija i nekroza u IgAV-u manja je od karakterističnog purpuričnog osipa. Uočili smo da bolesnici s generaliziranim purpuričnim osipom imaju češće zahvaćen gastrointestinalni sustav i veću pojavu nefritisa te da su bolesnici s najtežim kožnim promjenama češće zahtijevali liječenje imunosupresivim.

Ključne riječi: IgA vaskulitis, sestrinska skrb, ulceracije, nekroze, purpura
Keywords: IgA vasculitis, nurse care, ulcerations, necrosis, purpura

ULOGA REHABILITACIJE U PALIJATIVNOJ SKRBI THE ROLE OF REHABILITATION IN PALLIATIVE CARE

Marina Vajdić, Monika Draženović

Klinika za reumatske bolesti i rehabilitaciju, Klinički bolnički centar Zagreb, Zagreb, Hrvatska

Prema Svjetskoj zdravstvenoj organizaciji palijativna skrb je pristup koji poboljšava kvalitetu života bolesnika i njihovih obitelji suočenih s problemima povezanim sa smrtonosnom bolešću, primjenom prevencije i olakšanja patnje. Putanju većine smrtonosnih bolesti prati gubitak funkcionalnosti uz fizičke, emocionalne i duhovne promjene koje bolesnici doživljavaju od dijagnoze do smrti. Oboljeli često izražavaju želju da ostanu fizički neovisni u izvođenju aktivnosti svakodnevnog života do kraja svog života. Stoga je cilj rehabilitacije u palijativnoj skrbi poboljšanje kvaliteta života bolesnika pomažući im da postignu svoj puni fizički, psihološki, socijalni i kognitivni potencijal sa što manje ovisnosti o drugima, neovisno o očekivanom trajanju života. Smrtno oboljeli često su prisiljeni donositi važne odluke o svom zdravlju, budućnosti, obitelji te se intervencije rehabilitacije mogu činiti neprimjerenima u navedenim okolnostima. Ipak, sve veći broj istraživanja pokazuje da rehabilitacija radi na zadovoljavanju mnogih potreba palijativnih bolesnika, iako ne uklanja štetu koju bolesti uzrokuju, svakako može ublažiti istu. Rehabilitacija doprinosi smanjenju simptoma, poboljšanu prehranbenog i emocionalnog statusa, jačanju mišića i povećanju raspona pokreta, poboljšanu ravnoteže i osjećaja kontrole nad tijelom, doprinosi smanjenju tjeskobe, stresa i depresije. Pored toga, oboljeli i njegova obitelj ujedinjaju se u zajedničkom cilju, a to je djelovanje protiv gubitka funkcionalnosti što ujedno doprinosi doživljavanju bolesnika da nije izoliran od obitelji i zdravstvenog tima. Primjereno znanje o rehabilitaciji u palijativnoj skrbi je od temeljne važnosti za cjelovitu i sveobuhvatnu skrb bolesnika s neizlječivim bolestima. Rehabilitacija doprinosi poboljšanju funkcionalnosti što rezultira boljom kvalitetom života ove populacije.

Ključne riječi: rehabilitacija, palijativna skrb, kvaliteta života
Keywords: rehabilitations, palliative care, quality of life

ZDRAVSTVENA NJEGA OBOLJELIH OD SISTEMSKOG ERITEMSKOG LUPUSA HEALTH CARE OF PATIENTS WITH SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSIS

Marija Rajkovača, Eva Matijević

Klinički bolnički centar Osijek, Osijek, Hrvatska

Sistemska eritemski lupus je autoimuna, sistemska kronična upalna bolest nepoznate etiologije. Incidencijom je češća u mlađih žena, no mogu oboljeti i muškarci. U samom liječenju ove bolesti danas se koristi veliki broj lijekova s različitim učinkovitošću i nuspojavama, često zahtijeva liječenje glukokortikoidima, antimalaricima, pa i imunosupresivima. Naglasak treba biti i na zdravstvenoj njezi te edukaciji bolesnika s obzirom da se radi o autoimunij bolesti. Ne treba zanemariti ni važnost podrške prijatelja, obitelji, ali i osoba koje boluju od istih bolesti. Zdravstvena njega oboljelih od sistemskog eritemskog lupusa treba biti usmjerena na tjelesne, psihološke, socijalne i duhovne potrebe bolesnika i obitelji. Pri tome je svakako bitno voditi računa o zdravstvenom stanju, ali i socijalnim i ekonomskim prilikama oboljelih. Sistemska lupus ima jako veliki učinak na kvalitetu života bolesnika. Obzirom da se radi o neizlječivoj bolesti, jako je važna psihička potpora. Medicinska sestra koja provodi zdravstvenu njegu u bolesnika oboljelih od sistemskog eritemskog lupusa, osim fizičke pomoći, treba pružiti i

psihološku pomoć kako bi poboljšala psihičku funkciju bolesnika. Također, ne treba zaboraviti i savjetovanje o lijekovima kao i njihov nadzor i pružanje informacija o prednostima i mogućim nuspojavama liječenja kako bi se omogućilo bolesniku informirani izbor o njihovoj skrbi.

Ključne riječi: zdravstvena njega, medicinska sestra, sistemski eritemski lupus

Keywords: health care, nurse, systemic lupus erythematosus

UTJECAJ SARS-COV-2 PANDEMIJE NA BOLESNIKE S UPALNIM REUMATOLOŠKIM BOLESTIMA IMPACT OF THE SARS-COV-2 PANDEMIC ON PATIENTS WITH INFLAMMATORY RHEUMATIC DISEASES

Rajna Pelivan

KBC Sestre milosrdnice, Zagreb, Hrvatska

COVID-19 pandemija je izazvala brojne poteškoće ne samo u svakodnevnom životu, već u zdravstvenoj skrbi. Mnogi kronični bolesnici, pa i reumatološki, su tijekom pandemije izostali s redovnih kontrolnih pregleda, a neki bolesnici su i svojom odlukom prekidali biološku terapiju, jer nisu znali kakav je utjecaj bolesti i terapije na dobivanje i sam tijek COVID-19, zbog straha da ne dobiju infekciju na putu (potencijalni kontakt s više ljudi npr. u prijevoznim sredstvima ili čekaonici) itd. U kontaktu sa zdravstvenim djelatnicima neke od tih nedoumica i problema su riješeni. SARS-CoV-2 virus, uzročnik infekcije COVID-19 može uzrokovati različite oblike infekcije, od blage, gotovo asimptomatske do teških oblika uz potrebu za ventilacijom te konačno do smrtnog ishoda. Upalne reumatske bolesti (URB) su autoimune bolesti, a patogeneza COVID-19 je usko povezana s imunskim sustavom. Uz simptomatsku terapiju, lijekovi kod URB su načelno imunomodulatorni odnosno imunosupresivni. S obzirom na to bolesnici s URB bi mogli predstavljati rizičnu skupinu za obolijevanje od COVID-19, ali istraživanja pokazuju da je stopa obolijevanja tih bolesnika slična kao i u općoj populaciji. Bolesnici s težim oblicima nekih upalnih reumatskih bolesti, a napose oni koji koriste glukokortikoide imaju povišeni rizik za teži oblik COVID-19, dok za ostale lijekove to nije utvrđeno, već je naglasak na drugim, poznatim nepovoljnim prognostičkim faktorima: starija dob, komorbiditeti, debljina i pušenje. Za mRNA cjepiva (Pfizer, Moderna) preporuča se barem tjedan dana prije i poslije izostaviti metotreksat, duži razmak kod primjene ritksimaba, dok drugi lijekovi ne utječu na učinkovitost cjepiva.

Ključne riječi: COVID-19, pandemija, reumatološke bolesti, strah

Keywords: COVID-19, pandemic, rheumatic diseases, fear

ČETIRI GENERACIJE ZAJEDNO U ZDRAVSTVENIM USTANOVAMA FOUR GENERATION TOGETHER IN HEALTH INSTITUTIONS

Nikolino Žura^{1,2}, Gordana Grozdek Čovčić², Lukrecija Jakuš², Mirjana Telebuh², Marina Horvat Tišlar², Ivan Jurak²

¹Klinika za reumatske bolesti i rehabilitaciju, Klinički bolnički centar Zagreb, Zagreb, Hrvatska

²Zdravstveno veleučilište, Zagreb, Hrvatska

Suvremeni način rada i sve dulji radni vijek u 21. stoljeću doveo je do specifične situacije gdje po prvi puta četiri, odnosno pet generacija radi zajedno, a što za posljedicu ima vrlo složene interakcije. Različitost generacija može donijeti potrebnu heterogenost na radnom mjestu, ali također može uzrokovati sukobe i komplikacije kada zajedno rade zaposlenici različitih generacija. Upravo je zbog toga važno kvalitetno upravljanje različitim generacijama. Mnoge organizacije provode aktivnosti u upravljanju različitim generacijama kako bi premostile generacijski jaz, a provode ga implementacijom rješenja u postojeću strategiju upravljanja različitostima. Bez strategije upravljanja, zaposlenici će se teško nositi s različitostima na radnom mjestu. Kada se razmišlja o načinima upravljanja nekom generacijom potrebno je uzeti u obzir mnogo čimbenika: od svjetski važnih događaja poput ratova, gospodarskih kriza i ubrzanog razvoja tehnologije, do naizgled banalnih stvari kao što su moda, glazba i heroji doba koji su obilježili tu generaciju. Tek se na takav način može dobiti potpuni uvid u neku generaciju. U upravljanju različitostima potrebno je povećano obratiti pozornost na različitosti i u komunikaciji. Generacijski

sukobi su uglavnom temeljeni na neizrečenim mišljenjima i pretpostavkama, a sučeljavanje sukobljenih mišljenja je jedan veliki korak prema njihovom rješavanju. U globalnim multinacionalnim kompanijama „pretjerano“ komuniciranje (engl. overcommunication) poželjno i svakodnevno, odnosno jedan je od njihovih čimbenika uspjeha. Uz neprestano komuniciranje među svim članovima tima važno je međusobno poštovanje i prihvaćanje različitih stavova. Važno je razumjeti svaku generaciju baš kao i izazove koje donosi generacijska različitost. Razumijevanje je svake generacije neizmjerljivo važno jer se samo takvi poslodavci mogu prilagoditi multigeneracijskoj radnoj snazi te će tako moći privući najkvalitetnije zaposlenike. Upravljanje je različitim generacijama zaposlenika jedno od područja strategijskog menadžmenta ljudskih potencijala kojem treba posvetiti povećanu pozornost zbog promjene demografske strukture istarenja stanovništva. Management mora stalno voditi računa o svim generacijama uključenim u specifični proces rada i liječenja vrlo različitih generacija koje se susreću u zdravstvenim ustanovama i kao djelatnici i kao bolesnici i u međusobnoj interakciji.

Ključne riječi: zaposlenici, zdravstvo, upravljanje, naraštaj

Keywords: employment, health, management, generation

MEDICINSKE INFORMACIJE I OBJAVLJIVANJE REZULTATA ZNANSTVENOG RADA

MEDICAL INFORMATION AND PUBLISHING THE RESULTS OF SCIENTIFIC WORK

Andreja Matijević, Narcisa Mandić Cafuta, Marija Jovanovac

Klinika za reumatske bolesti i rehabilitaciju, Klinički bolnički centar Zagreb, Zagreb, Hrvatska

Neprekidno dolazi do promjena u medicinskom znanju pa je praćenje novih informacija preduvjet kvalitetnog profesionalnog razvoja. Razvoj informacijske tehnologije ubrzano mijenja narav informacija i načine kojima im se pristupa. Online pretraživanja baze Medline označilo je početak uporabe telekomunikacijske tehnologije za brz i pouzdan pristup objavljenim znanstvenim istraživanjima. Znanstveni članak je glavni način komuniciranja u znanosti, a znanstveni časopis primarni je medij u kojem se takvi članci objavljuju. Znanstveni radovi dostupni su radi digitalizacije u elektroničkim oblicima u bazama podataka. Među najpoznatijim elektroničkim bazama podataka koji citiraju znanstvene radove na području medicine i zdravstva su Google znalac, Hrčak, Web of science, Medscape. U bazi podataka Hrčak, na području znanosti iz biomedicine i zdravstva, aktivna su 66 časopisa. Suvremeni znanstveni članak počeo se razvijati početkom 20. stoljeća kada su uvedena pravila za strukturu i organizaciju teksta. To je bio početak nastanka IMRaD strukture teksta koja je i danas jedina u upotrebi u znanstvenim časopisima. Devedesatih godina prošlog stoljeća, zbog potrebe suradnje u znanstvenoj zajednici, nastao je model otvorenog pristupa kao globalna ideja u znanstvenom komuniciranju. Fizioterapija temeljena na dokazima omogućuje zdravstvenim djelatnicima donošenje racionalnih zaključaka u praksi. Elektronsko pronalaženje medicinskih informacija dovodi do poboljšanja prakse, a četiri opsežne baze podataka koje procjenjuju medicinske intervencije su CENTRAL, PEDro, PubMed i EMBASE. Veliku ulogu o korištenju podataka temeljenih na dokazima ima i sposobnost zdravstvenih djelatnika da ispravno protumače te procijene valjanost, pa tako i kvalitetu istraženog.

Ključne riječi: medicinske informacije, dokazi, publiciranje

Keywords: medical informations, evidence, publications

UDRUGE BOLESNIKA / PATIENTS' SOCIETIES

SJÖGREN OV SINDROM SJÖGREN'S SYNDROME

Marija Bakula

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

PSORIJATIČNI ARTRITIS – VAŽNOST RANOG PREPOZNAVANJA I LIJEČENJA BOLESTI PSORIATIC ARTHRITIS – IMPORTANCE OF EARLY RECOGNITION AND TREATMENT

Hana Skala Kavanagh

Klinika za reumatologiju, fizikalnu medicinu i rehabilitaciju, KBC Sestre milosrdnice, Zagreb, Hrvatska; Hrvatska liga protiv reumatizma

Psorijatični artritis (PsA) je kronični upalni artritis povezan sa kožnom bolesti, psorijazom. Uz kožu, bolest često ima i druge izvanzglobne manifestacije, pa bolest sveukupno može uzrokovati značajna oštećenja i smanjenje funkcionalne sposobnosti, te predstavlja teret kako za bolesnika, tako i za društvo u cjelini. PsA podjednako zahvaća žene i muškarce, a obično se javlja između 35. i 50. godine života, iako može započeti u svakoj životnoj dobi, uključujući i djetinjstvo. Postoji pet najčešćih obrazaca PsA: asimetrični oligoartikularni artritis (zahvaćenost 2–4 zglobova), simetrični poliartritis (zahvaćenost 5 i više zglobova), izoliran artritis krajnjih zglobova prstiju, mutilirajući artritis i psorijatični spondiloartritis (zahvaćenost kralježnice i sakroilijakalnih zglobova). Važna značajka ove bolesti je entezopatija (upala na mjestu pripoja tetiva i ligamenata za kost). Izvanzglobne manifestacije PsA su: kožne promjene (koža i nokti), uveitis (upala srednje očne ovojnice), kardiološke manifestacije, zahvaćenost pluća, zahvaćenost bubrega ili crijeva. Aktivni kronični PsA povezan je sa kardiovaskularnim, metaboličkim i psihološkim komorbiditetima. Postoje poteškoće u postavljanju pravodobne dijagnoze PsA, tim više što se u određenog, istina manjeg broja bolesnika, zglobna bolest javlja prije kožne bolesti. Postavljanje dijagnoze ovisi o prepoznavanju iskusnog kliničara, pri čemu nam pomažu CASPAR kriteriji, koji imaju 91,4% osjetljivost i 98,7% specifičnost u etabliranoj bolesti. Mnogo je truda uloženo u razvoj alata za probir bolesnika koji imaju PsA, a koji bi se primjenjivali u kliničkoj praksi. Zabrinjavaju podaci iz literature da se u oko polovice bolesnika sa PsA dijagnoza postavlja nakon više od 2 godine od početka simptoma, dok znamo da već period od 6 mjeseci trajanja bolesti vezujemo uz razvoj strukturnih oštećenja zglobova i lošiju dugoročnu prognozu. Sadašnja paradigma liječenja PsA je rano agresivno liječenje prema zadanom cilju (engl. treat to target – T2T) gdje je cilj postizanje inaktivne bolesti – remisije, a alternativno se, ponajprije u bolesnika s dugotrajnom i uznapredovalom bolešću, kao cilj može uzeti niska aktivnost bolesti. Zaključno, rana dijagnoza i adekvatno liječenje su ključni u postizanju dugoročnih ishoda zbog čega je neophodna rana detekcija i precizna klasifikacija bolesnika.

Ključne riječi: psorijatični artritis, izvanzglobne manifestacije, probir, rana dijagnoza
Key words: psoriatic arthritis, extraarticular manifestations, screening, early diagnosis

KOORDINIRANOST STRUKE I PACIJANATA U VRIJEME COVID-19 PANDEMIJE

COORDINATION OF THE PROFESSION AND PATIENTS AT THE TIME OF THE COVID-19 PANDEMIC

Nenad Horvat

Udruga „Remisija”, Zagreb, Hrvatska

Na proljeće 2020. godine Hrvatsku, kao i cijeli svijet, zahvatila je pandemija uzrokovana virusom COVID-19. U Hrvatskoj je to utjecalo na mnoge segmente života, a posebno zdravstvenog sustava. To stoga što u RH postoje 4 KBC-a, no bez obzira na to dosta oboljelih koji gravitiraju jednom KBC-u, skrb prima u drugom KBC-u, a pored toga KB Dubrava (KBD dalje), koja skrbi o velikom broju oboljelih od Upalnih reumatskih bolesti (URB dalje), postala je COVID bolnica, te su gotovo svi specijalistički pregledi, kontrole, primanje terapija bili u prekidi i to za vrijeme tzv. „prvog, drugog i trećeg vala“. Pored toga situacija u Zagrebu je bila posebno otežana tijekom „prvog vala“ jer je Zagreb zadesio i potres, koji je nanio veliku štetu na zgradama bolnica, što je dodatno otežalo skrb o oboljelima, zbog potpunog iseljavanja nekih zgrada („Jordanovac“ npr.). Tijekom „prvog vala“ u vrlo kratkom vremenu struka se organizirala, uz pomoć udruge Remisija, te osigurala za pacijente iz KBD skrb na KBC Zagreb, koji je, treba znati, radio u izuzetno otežanim uvjetima obzirom da je interna klinika u prostor svoje dnevne bolnice primila pacijente s Jordanovca (plućne bolnice). Istovremeno je, a potencirano i karantenom – posljedično i nemogućnošću kretanja iz grada u grad, ubrzana je procedura na HZZO-u po pitanju Rx-a, tj. podizanja subkutanih terapija u ljekarnama (na čemu se djelovalo već nekoliko mjeseci do tada), no jednako važno je i da smo uspjeli postići da oboljeli preporuku za svoje terapije dobivaju u svojim domicilnim, Županijskim bolnicama, čak ne u najbližem KBC-u. U obje akcije udruga Remisija je bila involvirana zajedno sa Reumatološkim društvom. (prof. Anić ključna osoba !) Kada je KBD počela, nakon prvog vala, pomalo funkcionirati, krenuli su i drugi, pa i treći val i situacija je bila poprilično kritična, čak kaotična, jer je KBD ponovno postala isključivo COVID bolnica. Tada su oboljeli raspoređeni i u KBC Zagreb i u KBC Sestre milosrdnice, što je predstavljalo izuzetan napredak u smjeru očuvanja skrbi za oboljele, specijalističke preglede i kontrole. Izneseno predstavlja fascinantno uspjeh i pokazuje od kolike je važnosti suradnja, povezanost, pa čak i u svako doba dana i noći, ključnih ljudi struke i udruge, a sve usmjereno na očuvanje zdravstvene skrbi za oboljele.

POZIV NA SURADNJU – UČINAK BEMER TERAPIJE NA SJÖGREN SINDROM

CALL FOR COOPERATION – EFFICACY OF BEMER THERAPY IN SJÖGREN'S SYNDROME

Jadranka Brozd

Hrvatska udruga oboljelih od sklerodermije, Zagreb, Hrvatska

Sjögrenov sindrom (SS) je sustavna autoimuna bolest koja uzrokuje disfunkciju sekretornih žlijezda. SS dovodi do suhoće uglavnom žlijezda slinovnica i suznih žlijezda poput usta, očiju, nosa, grkljana i rodnice. Sindrom razvija oko 30% bolesnika s drugim autoimunim bolestima, kao RA, SLE, sklerodermija, vaskulitis, MCTD, Hashimotov tireoiditis, primarna bilijarna ciroza ili kronični autoimuni hepatitis. Bolest većinom pogađa žene srednjih godina. Oboljele imaju simptome smanjene funkcije suznih žlijezda i žlijezda slinovnica koje obično prethode zahvaćanju drugih egzokrinih žlijezda, poput gornjih dišnih putova, gastrointestinalnog trakta i vanjskih genitalija (dispareunija). U evidenciji oboljelih od sklerodermije, koja broji 200-tinjak oboljelih, njih 18 uz sistemsku sklerozu ima pridružen Sjögrenovim sindrom. U prikazu slučaja, želimo potaknuti na istraživanje učinka BEMER terapije na simptome Sjögren sindrom. Pacijentica (62) uz simptome sistemske skleroze, ima pridružen Sjögren sindrom te za ublažavanje suhoće usta i oka koristi umjetnu slinu i suze. Nakon puna dva mjeseca korištenja Bemer terapije mikrocirkulacije stanje korisnice se znatno poboljšalo. Korisnica uočava: “oči – opuštenije, ne zateže, lice mi se čini opuštenije, a ne zategnuto, manje sam trebala kapati oči jer mi nisu bile toliko suhe i nije bilo zatezanja po cijele dane.“ Ovim putem pozivamo kolege na suradnju kako bi istražili utjecaj BEMER terapije na Sjögrenov sindrom. BEMER-ova terapija koristi impulsne elektromagnetske valove za poticanje mišića i povećanje cirkulacije krvi. Grupa BEMER prvi ju je predstavila kao vrstu fizikalne vaskularne terapije

1998. godine. BEMER terapija se provodi putem uređaja, poput ručnog aplikatora ili jastučića u punoj veličini. Tijekom terapijske sesije uređaj isporučuje pulsirajuće magnetsko polje niske frekvencije vašim mišićima i tkivima. Intenzitet magnetskog polja može se prilagoditi ovisno o protokolu liječenja. Ovim putem na minimalno invazivan i siguran način, putem ručnih aplikatora mogli bi se smanjiti simptomi Sjögrena kao što su suhoća očiju, usta i rodnice.

Ključne riječi: Sjögrenov sindrom, sistemska skleroza, BEMER terapija, mikrocirkulacija

Keywords: Sjögren's syndrome, systemic sclerosis, BEMER therapy, microcirculation

KAZALO AUTORA / AUTHOR'S INDEX

- A**
 Aberle J. H. 22
 Alajbeg I. 17
 Aletaha D. 22
 Anić B. 28, 34, 42, 51, 52, 53, 57, 58, 63, 64, 67
 Anić Milošević S. 54
 Arvaj N. 30
 Avancini-Dobrović V. 56
- B**
 Babarović E. 45
 Badel T. 54
 Bakula M. 58, 67, 73
 Baldo F. 29
 Barešić M. 42, 57
 Barić A. 26, 27
 Barišić Kutija M. 32, 46
 Baršić B. 23
 Batnožić Varga M. 30, 61
 Batu E. D. 29
 Belošević J. 69
 Biočina Lukenda D. 26
 Bolfan Veljković Ž. 69
 Bonelli M. 22
 Borić K. 18, 33, 34, 40
 Božić I. 33, 34
 Božić J. 37
 Brnadić I. 64
 Brozd J. 74
 Bukovčan M. 68
 Bulimbašić S. 45
- C**
 Cerovec M. 58, 60
 Crkvenac Gornik K. 30
 Crkvenac Gregorek A. 50
 Cvitkušić D. 30, 55, 60, 62
- Č**
 Čabreja L. 69
 Čaić M. 52, 53
 Čubelić D. 42
 Čulo M. I. 39
- Ć**
 Ćavar S. 40, 64
 Ćorić M. 45
- D**
 Demir F. 29
 Doko Vajdić I. 40
 Domić I. 39
 Došen I. 69
 Dotlić S. 50
 Draženović M. 70
 Drvar V. 31, 44
 Dulčić N. 44
- Dž**
 Džananović N. 62
- Đ**
 Đapić T. 55
- E**
 Erceg I. 33, 34
- F**
 Filocamo G. 29
 Fritsch-Stork R. 22
 Frković M. 29, 30, 32, 45, 46, 55, 61, 64
- G**
 Gagro A. 29, 45, 46, 61
 Galiot Delić M. 32, 46
 Gasparyan A. Y. 21
 Glavina A. 26
 Golob M. 38
 Grazio S. 40
 Grgurić D. 30, 69
 Grozdek Čovčić G. 71
 Grubišić F. 40
 Gržić R. 31, 44
 Gudelj Gračanin A. 38, 59
 Gugo K. 37
- H**
 Haslachner H. 22
 Heinz L. X. 22
 Held M. 29, 30, 32, 45, 46, 61, 69
 Hočevar A. 50
 Hofer P. 22
 Horvat N. 74
 Horvat Tišlar M. 71
 Huljev Frković S. 46
 Husar-Memmer E. 22
- I**
 Ivkić P. K. 32, 46
- J**
 Jakšić S. 53
 Jakuš L. 71
 Jandroković S. 46
 Janković Danolić M. 37
 Jelušić M. 29, 30, 32, 45, 46, 55, 61, 64, 69
 Ježić I. 63
 Jovanovac M. 72
 Jurak I. 71
- K**
 Karanović B. 42, 52, 63
 Kardum Ž. 30, 55, 60, 62
 Kataja J. 29
 Kehler T. 31, 44, 57, 58
 Kifer D. 45
 Kifer N. 29, 30, 32, 45, 46, 61, 69
 Kinda S. 50
 Knežević J. 32
 Koblichke M. 22
 Kornek B. 22
 Kovač A. 30, 55, 60, 62
 Kovač Durmiš K. 51
 Kovačević I. 30, 55, 60, 62
 Kovačević M. 64
 Kovačević Stranski K. 30, 55, 60, 62
 Krapac L. 54
- L**
 Laktašić Žerjvić N. 51
 Laškarin A.-M. 31, 44
 Laškarin G. 44, 45
 Lerotić I. I. 25
 Liskij M. 38
 Lucić M. 30, 55, 60, 62
- M**
 Maleš M. 33
 Mandić Cafuta N. 72
 Mandl P. 22
 Marasović Krstulović D. 25, 33, 40
 Markeljević J. 16, 26, 27
 Marković L. 34
 Martinić M. 28, 64
 Martinović Kaliterna D. 25, 26

- Martinović M. 27
 Masle A. M. 30, 55, 60, 62
 Matijević A. 72
 Matijević E. 70
 Mayer M. 22, 28, 34, 50, 51, 57
 Mehmedagic S. 62
 Mikulec A. 30
 Milas Ahić J. 62
 Milas-Ahić J. 15, 30, 55, 60
 Miletić M. 26
 Mirić F. 33, 43, 49
 Mitrović J. 18, 39
 Mlinarić A. 46
 Morović-Vergles J. 39
 Mrak D. 22
 Mravak-Stipetić M. 26
 Mrsić F. 26, 27
 Munivrana Škvorc H. 41
- N**
- Nedić M. 59
 Novak S. 43
- O**
- Ovuka A. 61
 Ozen S. 29
- P**
- Padjen I. 53
 Palčevski D. 33, 49
 Pap M. 60
 Parat K. 26
 Pasarić A. 39
 Pelivan R. 71
 Perić P. 51
 Perić S. 32, 46
 Perkmann T. 22
 Perković D. 18, 25, 26, 33, 34, 37
 Peršić V. 31, 44
 Petrač Frljužec L. 34, 50
 Petriček I. 17
- Petrić M. 37, 40
 Prenc M. 54
 Prunk A. 58
 Prus V. 1, 30, 55, 60, 62
- R**
- Radić M. 26, 33
 Radiković H. 38
 Radner H. 22
 Rajkovača M. 70
 Redlich K. 22
 Reihl Crnogaj M. 28, 51
 Rigante D. 29
 Rižanji O. 27
 Rogić D. 46
 Rogoznica M. 31, 57
 Rosić D. 54
 Rubelj K. 41
 Rukavina D. 44
 Rukavina I. 55, 64
 Rukavina K. 64
 Ružić Baršić A. 58
- S**
- Sabol I. 26
 Savić Pavičin I. 54
 Schnurrer-Luke-Vrbanić T. 56
 Sieghart D. 22
 Simader E. 22
 Skala Kavanagh H. 40, 73
 Smiljanić Tomičević Lj. 15, 42, 51, 57
 Smolen J. S. 22
 Sozeri B. 29
 Sršen S. 29, 46, 61
 Stamenković D. 56
 Stanić I. 69
 Stiasny K. 22
- Š**
- Šalamon L. 39
 Šapina M. 30, 61
- Šarac H. 27
 Šegota A. 56
 Šenjug Perica M. 41
 Šestan M. 29, 30, 32, 45, 46, 61, 69
 Šimac D. V. 43
 Švajcar I. 68
- T**
- Tambić Bukovac L. 41
 Telebuh M. 71
 Thalhammer R. 22
 Tobudic S. 22
 Tomšič M. 23
- U**
- Ulu K. 29
- V**
- Vajdić M. 70
 Veljković Vujaklija D. 56
 Vidović M. 41
 Vlasković I. 34, 40
 Vukić T. 65
 Vukojević N. 32, 46
 Vukosav V. 26
- W**
- Wagner J. 30
 Winkler S. 22
- Z**
- Zadravec D. 54
 Zeitlinger M. 22
 Zekić T. 33, 49
 Zimba O. 21
- Ž**
- Žagar I. 51
 Župetić V. 68
 Žura N. 71

3

indikacije 1 terapija

Ofev je indiciran za liječenje:¹

- idiopatske plućne fibroze (IPF) u odraslih osoba,
- intersticijske bolesti pluća u sistemskoj sklerozi (IBP-SSc) u odraslih osoba,
- drugih kroničnih fibrozirajućih intersticijskih bolesti pluća (IBP) s progresivnim fenotipom u odraslih osoba.

SKRAĆENI SAŽETAK

Ofev 100 mg/150 mg meke kapsule

Terapijske indikacije Ofev je indiciran za liječenje idiopatske plućne fibroze (IPF) u odraslih osoba. Ofev je također indiciran za liječenje drugih kroničnih fibrozirajućih intersticijskih bolesti pluća (IBP) s progresivnim fenotipom u odraslih osoba. Ofev je indiciran u odraslih za liječenje intersticijske bolesti pluća u sistemskoj sklerozi (IBP-SSc).

Doziranje i način primjene Liječenje moraju započeti liječnici s iskustvom u zbrinjavanju bolesti za koje je Ofev odobren. **Doziranje** Preporučena doza nintedaniba je 150 mg dvaput dnevno primijenjeno u razmaku od približno 12 sati. Primjena doze od 100 mg dvaput dnevno preporučuje se samo u bolesnika koji ne podnose dozu od 150 mg dvaput dnevno. Ako se doza propusti uzeti, primjenu treba nastaviti u sljedeće predviđeno vrijeme i u preporučenoj dozi. U slučaju propuštene doze, bolesnik ne smije uzeti dodatnu dozu. Preporučena maksimalna dnevna doza od 300 mg ne smije se prekoračiti.

Prilagodbe doze - osim simptomatskog liječenja, ako je primjenjivo, zbrinjavanje nuspojava Ofeva može uključivati smanjenje doze i privremeni prekid liječenja sve dok se specifična nuspojava ne smanji do razine koje dozvoljava nastavak terapije. Liječenje Ofevom tada se može nastaviti u punoj dozi (150 mg dvaput dnevno) ili u smanjenoj dozi (100 mg dvaput dnevno). Ako bolesnik ne podnosi dozu od 100 mg dvaput dnevno, liječenje Ofevom mora se prekinuti. Ako proljev, mučnina i/ili povraćanje traju unatoč odgovarajućim potpornim mjerama (uključujući antiemetičku terapiju), potrebno je smanjiti dozu ili prekinuti liječenje. Liječenje se može nastaviti smanjenom dozom (100

mg dvaput dnevno) ili punom dozom (150 mg dvaput dnevno). U slučaju trajnog teškog proljeva, mučnine i/ili povraćanja unatoč simptomatskom liječenju, terapija Ofevom mora se prekinuti.

U slučaju privremenog prekida liječenja zbog povišenih vrijednosti aspartat aminotransferaze (AST) ili alanin aminotransferaze (ALT) $\geq 3x$ od gornje granice normale (GGN), nakon što se vrijednosti transaminaza vrate na početne vrijednosti, liječenje Ofevom može se ponovno započeti u smanjenoj dozi (100 mg dvaput dnevno), koja se postupno može povećavati do pune doze (150 mg dvaput dnevno). **Posebne populacije** **Stariji bolesnici** (≥ 65 godina) Nisu primijećene ukupne razlike u sigurnosti i djelotvornosti u starijih bolesnika. Nije potrebna a priori prilagodba doze na temelju dobi bolesnika. Veća je vjerojatnost da će u bolesnika ≥ 75 godina biti potrebno smanjenje doze radi zbrinjavanja nuspojava. **Oštećenje funkcije bubrega** - Prilagodba početne doze u bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije bubrega nije potrebna. Sigurnost, djelotvornost i farmakokinetika nintedaniba nisu ispitani u bolesnika s teškim oštećenjem bubrega (klirens kreatinina < 30 ml/min.). **Oštećenje funkcije jetre** - U bolesnika s blagim oštećenjem funkcije jetre (Child Pugh A) preporučena doza Ofeva je 100 mg dvaput dnevno, u razmaku od približno 12 sati. U bolesnika s blagim oštećenjem funkcije jetre (Child Pugh A) potrebno je razmotriti privremeni ili trajni prekid liječenja radi zbrinjavanja nuspojava. Sigurnost i djelotvornost nintedaniba nisu ispitani u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre klasificiranim kao Child Pugh B i C. Liječenje Ofevom ne preporučuje se u bolesnika s umjerenim (Child Pugh B) i teškim (Child Pugh C) oštećenjem funkcije jetre. **Pedijatrijska populacija** - Sigurnost i djelotvornost Ofeva u djece u dobi od 0 - 18 godina nisu još

ustanovljene. Nema dostupnih podataka. **Način primjene** - Ofev se primjenjuje peroralno. Kapsule se moraju uzeti s hranom, progutati cijele s vodom i ne smiju se žvakati. Kapsule se ne smiju otvarati ili drobiti.

Kontraindikacije Trudnoća. Preosjetljivost na nintedanib, kikiriki ili soju, ili neku od pomoćnih tvari. **Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi** Poremećaji probavnog sustava **Proljevi** - U kliničkim ispitivanjima, proljev je bio najčešća prijavljena nuspojava probavnog sustava. Nuspojava je u većine bolesnika bila blag do umjerenog intenziteta i pojavila se unutar prva 3 mjeseca liječenja. Nakon stavljanja lijeka u promet prijavljen su ozbiljni slučajevi proljeva koji su doveli do dehidracije i poremećaja elektrolita. Bolesnike se mora liječiti pri pojavi prvih znakova odgovarajućim nadomještanjem tekućine i lijekovima protiv proljeva, npr. loperamidom, a može biti potrebno smanjenje doze ili privremeni prekid terapije. Liječenje Ofevom može se nastaviti u smanjenoj dozi (100 mg dvaput dnevno) ili u punoj dozi (150 mg dvaput dnevno). U slučaju trajnog teškog proljeva unatoč simptomatskom liječenju, liječenje Ofevom mora se prekinuti. **Mučnina i povraćanje** Mučnina i povraćanje bile su često prijavljene gastrointestinalne nuspojave. U većine bolesnika mučnina i povraćanje bili su blag do umjerenog intenziteta. U kliničkim ispitivanjima mučnina je dovela do prekida liječenja Ofevom u do 2,1% bolesnika, a povraćanje je dovelo do prekida liječenja Ofevom u do 1,4% bolesnika. Ukoliko simptomi traju unatoč odgovarajućim suportivnim mjerama (uključujući antiemetičku terapiju), potrebno je smanjiti dozu ili prekinuti liječenje. Liječenje se može nastaviti smanjenom dozom (100 mg dvaput dnevno) ili punom dozom (150 mg dvaput dnevno). U slučaju trajnih teških simptoma, terapija Ofevom mora se prekinuti. **Jetrena funkcija** Sigurnost i djelotvornost Ofeva nisu ispitane u bolesnika s umjerenim (Child Pugh B) ili teškim (Child Pugh C) oštećenjem funkcije jetre. Stoga, liječenje Ofevom nije preporučeno u takvih bolesnika. Na temelju povećane izloženosti može postojati povećan rizik od nuspojava u bolesnika s blagim oštećenjem funkcije jetre (Child Pugh A). Bolesnike s blagim oštećenjem funkcije jetre (Child Pugh A) potrebno je liječiti smanjenom dozom Ofeva. Tijekom liječenja nintedanibom opaženi su slučajevi oštećenja jetre uzrokovanoj lijekovima, uključujući teško oštećenje jetre sa smrtnim ishodom. Većina jetrenih događaja javila se unutar prva tri mjeseca liječenja. Stoga se razine jetrenih transaminaza i bilirubina moraju ispitati prije početka liječenja i tijekom prvog mjeseca liječenja Ofevom. Bolesnike je zatim potrebno nadzirati u redovitim intervalima tijekom naredna dva mjeseca liječenja te potom periodično, npr. pri svakom dolasku bolesnika na pregled ili prema kliničkoj indikaciji. Povišena vrijednost jetrenih enzima [ALT, AST, alkalne fosfataze u krvi (AP), gama-glutamilttransferaze (GGT) i bilirubina u u većini slučajeva nakon sniženja doze ili prekida primjene bila reverzibilna. Ako su izmjerena povišenja transaminaza (AST ili ALT) $\geq 3x$ od GGN, preporučuje se smanjiti dozu ili privremeno prekinuti terapiju Ofevom, a bolesnika se mora pomno nadzirati. Kada se razine transaminaza vrate na početne vrijednosti, liječenje Ofevom može se nastaviti punom dozom (150 mg dvaput dnevno) ili ponovno započeti smanjenom dozom (100 mg dvaput dnevno), koja se može postupno povećavati do pune doze. Ako su bilo koja povišenja jetrenih testova povezana s kliničkim znakovima ili simptomima oštećenja jetre, npr. žuticom, liječenje Ofevom mora se trajno prekinuti. Moraju se istražiti drugi uzorci povišenja jetrenih enzima. Bolesnici niske tjelesne težine (< 65 kg), bolesnici azijskog porijekla i žene imaju viši rizik od povišenja vrijednosti jetrenih enzima. Izloženost nintedanibu linearno se povećava s dobi bolesnika, što bi također moglo povećati rizik razvoja povišenih vrijednosti jetrenih enzima. Preporučuje se pažljivo nadzirati bolesnike s ovim čimbenicima rizika. **Bubrežna funkcija** Uz primjenu nintedaniba zabilježeni su slučajevi oštećenja/zatajenja bubrega, koji su u nekim slučajevima imali smrtni ishod. Bolesnike je potrebno nadzirati tijekom terapije nintedanibom, s time da osobito pozornost treba posvetiti bolesnicima koji imaju čimbenike rizika za oštećenje/zatajenje bubrega. U slučaju oštećenja/zatajenja bubrega, potrebno je razmotriti prilagodbu terapije. **Krvarenje** Inhibicija receptora vaskularnog endotelnog faktora rasta [engl. *vascular endothelial growth factor receptor*, VEGFR] može biti povezana s povećanim rizikom od krvarenja. Bolesnici s poznatim rizikom od krvarenja, uključujući bolesnike s naslijeđenom predispozicijom za krvarenje ili bolesnike koji primaju punu dozu antikoagulantnog liječenja, nisu bili uključeni u klinička ispitivanja. U razdoblju nakon stavljanja lijeka u promet bilo je prijavljenih slučajeva krvarenja koje nije bilo ozbiljno i slučajeva ozbiljnog krvarenja od kojih su neki bili sa smrtnim ishodom, uključujući bolesnike sa ili bez terapije antikoagulantima ili drugim lijekovima koji mogu uzrokovati krvarenje. Ove bolesnike se stoga smije liječiti Ofevom samo ukoliko je očekivana korist liječenja veća od potencijalnog rizika. **Arterijski tromboembolijski događaji** Bolesnici s anamnezom nedavnog infarkta miokarda ili moždanog udara bili su isključeni iz kliničkih ispitivanja. U kliničkim ispitivanjima arterijski tromboembolijski događaji nisu bili često prijavljeni (Ofev 2,5% naspram placeba 0,7% za INPULSIS; Ofev 0,9% naspram placeba 0,9% za INBUILD; Ofev 0,7% naspram placeba 0,7% za SENCIS). U ispitivanjima INPULSIS veći postotak bolesnika doživio je infarkt miokarda u skupini liječenoj Ofevom (1,6%) nego u skupini koja je primala placebo (0,5%), dok su štetni događaji, koji odražavaju ishemijsku bolest srca, bili uravnoteženi između skupina liječenih Ofevom i placeboom. U ispitivanju INBUILD infarkt miokarda nije bio opažen u niskoj učestalosti: Ofev 0,9% naspram placeba 0,9%. U ispitivanju SENCIS infarkt miokarda bio je opažen u niskoj učestalosti u skupini koja je primala placebo (0,7%) i nije bio opažen u skupini liječenoj lijekom Ofev. Nužan je oprez u liječenju bolesnika s višim kardiovaskularnim rizikom uključujući poznatu koronarnu arterijsku bolest. Privremeni prekid liječenja mora se razmotriti u bolesnika koji razviju znakove ili simptome akutne ishemijske miokarda. **Aneurizme i disekcije arterije** Primjena inhibitora VEGF puta u bolesnika s hipertenzijom ili bez nje može potaknuti stvaranje aneurizama i/ili disekcije arterije. Prije početka primjene lijeka Ofev potrebno je pažljivo razmotriti ovaj rizik u bolesnika s čimbenicima rizika kao što su hipertenzija ili aneurizma u anamnezi. **Venska tromboembolija** U kliničkim ispitivanjima nije opažen povećani rizik od venske tromboembolije u bolesnika liječenih nintedanibom. Zbog mehanizma djelovanja nintedaniba, bolesnici mogu imati povećani rizik tromboembolijskih događaja. **Gastrointestinalne perforacije i ishemijski kolitis** U kliničkim ispitivanjima, učestalost bolesnika s perforacijom bila je do 0,3% u obje liječene skupine. Zbog mehanizma djelovanja nintedaniba, bolesnici mogu imati povećani rizik gastrointestinalnih perforacija. Slučajevi gastrointestinalnih perforacija i ishemijskog kolitisa, od kojih su neki imali smrtni ishod, prijavljeni su u razdoblju nakon stavljanja lijeka u promet. Osobiti oprez se mora primijeniti pri liječenju bolesnika koji su bili podvrgnuti ranijem abdominalnom kirurškom zahvatu, koji u anamnezi imaju peptički ulkus, divertikularnu bolest ili istodobno primaju kortikosteroide ili nesteroidne protuupalne lijekove (NSAID-ove). Liječenje Ofevom se smije započeti najmanje 4 tjedna nakon abdominalnog kirurškog zahvata. Liječenje Ofevom se mora trajno prekinuti u bolesnika koji razviju gastrointestinalnu perforaciju ili ishemijski kolitis. Iznimno se Ofev može ponovno primijeniti nakon potpunog povlačenja ishemijskog kolitisa i pažljive ocjene bolesnikovog stanja i drugih čimbenika rizika. **Proteinurija nefrotskog ranga i trombotska mikroangiopatija** Nakon stavljanja lijeka u promet prijavljeno je vrlo malo slučajeva proteinurije nefrotskog ranga s oštećenjem ili bez oštećenja funkcije bubrega. Histološki nalazi u pojedinačnim slučajevima bili su konzistentni s glomerularnom mikroangiopatijom s bubrežnim tromba ili bez bubrežnih tromba. Nakon prekida primjene Ofeva, opaženo je povlačenje simptoma uz zaostalu proteinuriju u nekim slučajevima. U bolesnika

koji razviju znakove ili simptome nefrotskog sindroma potrebno je razmotriti prekid terapije. Inhibitori VEGF puta povezani su s trombotskom mikroangiopatijom (TMA), uključujući i svega nekoliko izvješća za nintedanib. Ako bolesnik koji prima nintedanib ima laboratorijske ili kliničke nalaze povezane s trombotskom mikroangiopatijom, potrebno je prekinuti liječenje nintedanibom i provesti temeljitu procjenu za trombotsku mikroangiopatiju. **Hipertenzija** Primjena Ofeva može povisiti krvni tlak. Sistemski krvni tlak se mora mjeriti periodički i prema kliničkoj indikaciji. **Plućna hipertenzija** Podaci o primjeni Ofeva u bolesnika s plućnom hipertenzijom su ograničeni. Bolesnici sa značajnom plućnom hipertenzijom (srčani indeks ≤ 2 U/min/m² ili parenteralni epoprostenol/treprostnil ili značajno zatajenje desnog srca) bili su isključeni iz ispitivanja INBUILD i SENCIS. Ofev se ne smije primjenjivati u bolesnika sa značajnom plućnom hipertenzijom. Preporučuje se pažljivo pratiti bolesnike s blagom do umjerenom plućnom hipertenzijom. **Komplicacije pri cijeljenju rana** U kliničkim ispitivanjima nije opažena povećana učestalost usporenog cijeljenja rana. Na temelju mehanizma djelovanja, nintedanib može usporiti cijeljenje rana. Nisu provedena ciljana ispitivanja za istraživanje učinka nintedaniba na cijeljenje rana. Liječenje Ofevom stoga se smije započeti, ili u slučaju perioperativnog prekida, nastaviti samo na temelju kliničke procjene odgovarajućeg cijeljenja rane. **Istodobna primjena s pirfenidonom** U ciljanom farmakokinetičkom ispitivanju istraženo je istodobno liječenje nintedanibom s pirfenidonom u bolesnika s IPF-om. Na temelju rezultata, nema dokaza da postoje značajne farmakokinetičke interakcije nintedaniba i pirfenidona kada se primjenjuju u kombinaciji. Zbog sličnosti sigurnosnih profila ta dva lijeka, mogu se očekivati aditivne nuspojave, uključujući gastrointestinalne i jetrene štetne događaje. Oprijor koristi i rizika istodobne primjene s pirfenidonom nije ustanovljen. **Učinak na QT-interval** U programu kliničkog ispitivanja nije opažen dokaz produljenja QT-intervalu za nintedanib. Budući da je poznato da neki drugi inhibitori tirozin kinaze utječu na QT-interval, nužan je oprez pri primjeni nintedaniba u bolesnika koji mogu razviti produljenje QTc-intervalu. **Alergijska reakcija** Poznato je da prehrambeni proizvodi osu uzrokuju alergijske reakcije uključujući tešku anafilaksiju u osoba alergičnih na soju. Bolesnici s poznatom alergijom na protein kikiriki imaju povećani rizik od teških reakcija na sojnu pripravku. **Nuspojave** **Sažetak profila sigurnosti** - Najčešće prijavljene nuspojave povezane s primjenom nintedaniba uključivale su proljev, mučninu i povraćanje, bol u abdomenu, smanjen apetit, smanjenje težine i povišene vrijednosti jetrenih enzima. **Sažetak nuspojava na lijek po kategoriji učestalosti:** **Idiopatska plućna fibroza** vrlo često ($\geq 1/10$): proljev, mučnina, bol u abdomenu, povišene vrijednosti jetrenih enzima; često ($\geq 1/100 < 1/10$): gubitak tjelesne težine, smanjeni apetit, krvarenje, povraćanje, povišena alanin aminotransferaza (ALT), povišena aspartat aminotransferaza (AST), povišena gama-glutamilt-transferaza (GGT), osip, glavobolja; manje često ($\geq 1/1000 < 1/100$): trombocitopenija, dehidracija, infarkt miokarda, hipertenzija, pankreatitis, kolitis, lijekom izazvano oštećenje jetre, hiperbilirubinemija, povišena alkalna fosfataza u krvi, pruritus, alopecija, proteinurija; Nepoznato: aneurizme i disekcije arterije, zatajenje bubrega. **Drugi kronični fibrozirajući IBP-i s progresivnim fenotipom** vrlo često ($\geq 1/10$): smanjeni apetit, proljev, mučnina, bol u abdomenu, povraćanje, povišene vrijednosti jetrenih enzima, povišena alanin aminotransferaza (ALT); često ($\geq 1/100 < 1/10$): gubitak tjelesne težine, krvarenje, hipertenzija, lijekom izazvano oštećenje jetre, povišena aspartat aminotransferaza (AST), povišena gama-glutamilt-transferaza (GGT), povišena alkalna fosfataza u krvi, osip, glavobolja; manje često ($\geq 1/1000 < 1/100$): trombocitopenija, dehidracija, infarkt miokarda, pankreatitis, kolitis, hiperbilirubinemija, pruritus, alopecija, proteinurija; Nepoznato: aneurizme i disekcije arterije, zatajenje bubrega. **Intercistična bolest pluća povezana sa sistemskom sklerozom** vrlo često ($\geq 1/10$): proljev, mučnina, bol u abdomenu, povraćanje, povišene vrijednosti jetrenih enzima; često ($\geq 1/100 < 1/10$): gubitak tjelesne težine, smanjeni apetit, krvarenje, hipertenzija, povišena alanin aminotransferaza (ALT), povišena aspartat aminotransferaza (AST), povišena alkalna fosfataza u krvi, glavobolja; manje često ($\geq 1/1000 < 1/100$): trombocitopenija, dehidracija, infarkt miokarda, pankreatitis, kolitis, hiperbilirubinemija, pruritus, alopecija, proteinurija; Nepoznato: aneurizme i disekcije arterije, zatajenje bubrega. **Opis odabranih nuspojava Proljevi** - U kliničkim ispitivanjima proljev je bila najčešća prijavljena nuspojava probavnog sustava. U većine bolesnika događaj je bio blag do umjerenog intenziteta. Više od dvije trećine bolesnika koji su imali proljev prijavilo je prvu pojavu proljeva već tijekom prva tri mjeseca liječenja. Većina bolesnika bila je zbrinuta terapijom protiv proljeva, smanjenjem doze ili privremenim prekidom liječenja. **Porast vrijednosti jetrenih enzima** - U ispitivanjima INPULSIS povišene vrijednosti jetrenih enzima prijavljene su u 13,6% bolesnika liječenih Ofevom naspram 2,6% bolesnika liječenih placeboom. U ispitivanju INBUILD povišene vrijednosti jetrenih enzima prijavljene su u 22,6% bolesnika liječenih Ofevom naspram 5,7% bolesnika liječenih placeboom. U ispitivanju SENCIS povišene vrijednosti jetrenih enzima bile su prijavljene u 13,2% bolesnika liječenih Ofevom naspram 3,1% bolesnika liječenih placeboom. Povišene vrijednosti jetrenih enzima bile su reverzibilne i nisu bile povezane s klinički manifestiranom bolešću jetre. **Krvarenje** - Učestalost bolesnika koji su imali krvarenje u kliničkim ispitivanjima bila je nešto viša u bolesnika liječenih Ofevom ili usporediva između liječenih skupina (Ofev 10,3% naspram placeboa 7,8% za INPULSIS; Ofev 11,1% naspram placeboa 12,7% za INBUILD; Ofev 11,1% naspram placeboa 8,3% za SENCIS). Najčešći prijavljeni događaj krvarenja bila je epistaksa koja nije bila ozbiljna. Ozbiljni događaji krvarenja pojavili su se u niskoj učestalosti u 2 terapijske skupine (Ofev 1,3% naspram placeboa 1,4% za INPULSIS; Ofev 0,9% naspram placeboa 1,5% za INBUILD; Ofev 1,4% naspram placeboa 0,7% za SENCIS). Događaji krvarenja nakon stavljanja lijeka u promet uključuju ali nisu ograničeni na probavni, dišni i središnji živčani sustav, pri čemu je najčešće bio zahvaćen probavni sustav. **Proteinurija** Učestalost bolesnika koji su imali proteinuriju u kliničkim ispitivanjima bila je niska i usporediva između liječenih skupina (Ofev 0,8% naspram placeboa 0,5% za INPULSIS; Ofev 1,5% naspram placeboa 1,8% za INBUILD; Ofev 1,0% naspram placeboa 0,0% za SENCIS). U kliničkim ispitivanjima nije zabilježen nefrotski sindrom. Nakon stavljanja lijeka u promet prijavljeno je vrlo malo slučajeva proteinurije nefrotskog ranga s oštećenjem ili bez oštećenja funkcije bubrega. Histološki nalazi u pojedinačnim slučajevima bili su konzistentni s glomerularnom mikroangiopatijom s bubrežnim tromba ili bez bubrežnih tromba. Nakon prekida primjene Ofeva, opaženo je povlačenje simptoma uz zaostalu proteinuriju u nekim slučajevima. U bolesnika koji razviju znakove ili simptome nefrotskog sindroma potrebno je razmotriti prekid terapije. **Prestavnik nositelja odobrenja:** Boehringer Ingelheim Zagreb d.o.o., Radnička 40-5, Zagreb. **Način izdavanja:** na ograničeni recept. **Brojevi odobrenja za stavljanje lijeka u promet:** EU/1/14/979/001-004. Ovaj promotivni materijal sadrži bitne podatke o lijeku koji su istovjetni cjelokupnom sažetku opisa svojstva lijeka te cjelokupnoj odobrenju uputi sukladno članku 15. Pravilnika o načinu oglašavanja lijekovima i homeopatskim proizvodima (INN 43/2015). **Za više informacija molimo pročitate zadnji odobreni sažetak opisa svojstva lijeka i uputu o lijeku odobreno od EMA-e 2021.** <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/ofev>
Datum sastavljanja/datum posljednje izmjene: Rujan 2021

Literatura: 1. Sažetak opisa svojstva lijeka i uputa o lijeku Ofev odobreno od EMA-e 2021

U slučaju potrebe za medicinskom informacijom molimo nazovite **Boehringer Ingelheim Zagreb d.o.o.** na tel. 01/2444-600 ili pošaljite e-mail na medinfo@boehringer-ingelheim.com.



Boehringer Ingelheim Zagreb d.o.o.
Radnička 40-5, 10 000 Zagreb

EM-HR-100952
Samo za zdravstvene radnike.

Za odrasle
bolesnike sa
PsA ili axSpA¹



“Ona misli da sam najjači čovjek na svijetu.
I Vi ste to omogućili.”

 **Cosentyx**[®]
sekukinumab

Ovdje za Vas

SVE-U-JEDNOM LIJEKU^{1-5*}

Zaslужeno povjerenje reumatologa
već 5 godina, a brojimo i dalje.¹

* Cosentyx (sekukinumab) je pokazao djelotvornost kod svih kliničkih obilježja PsA i kod ključnih obilježja AS ili ax-SpA.
axSpA=aksijalni spondiloartritis i uključuje ankilozantni spondilitis (AS) i ne-radiografski aksijalni spondilitortritis (nr-axSpA); PsA=psorijatični artritis.
Hipotetski prikaz bolesnika namijenjen samo za ilustraciju, citat nije namijenjen kao tvrdnja o djelotvornosti.

 **NOVARTIS**

Novartis Hrvatska d.o.o., Radnička cesta 37 b. 10000 Zagreb, Hrvatska
tel.: +385 1 6274 220, fax: +385 1 6274 255, e-mail: novartis.hrvatska@novartis.com
COS-SPA-PM3-9/2021-HR2109224188

SAMO ZA ZDRAVSTVENE RADNIKE

Kratki sažetak opisa svojstava lijeka¹: Naziv lijeka i međunarodni naziv djelatne tvari: Cosentyx 150 mg i 300 mg otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici (sekukinumab). **Terapijske indikacije:** Plak psorijaza u odraslih: Cosentyx je indiciran za liječenje umjerene do teške plak psorijaze u odraslih osoba koje su kandidati za sistemsku terapiju. Plak psorijaza u djece: Cosentyx je indiciran za liječenje umjerene do teške plak psorijaze u djece i adolescenata u dobi od 6 i više godina koji su kandidati za sistemsku terapiju. **Psorijatični artritis:** Cosentyx, sam ili u kombinaciji s metotreksatom (MTX), indiciran je za liječenje aktivnog psorijatičnog artritisa u odraslih bolesnika kada je odgovor na prethodnu terapiju antireumatskim lijekom koji modificira tijek bolesti bio neodgovarajući. **Aksijalni spondiloartritis (axSpA): Ankilozantni spondilitis (AS, radiografski aksijalni spondiloartritis):** Cosentyx je indiciran za liječenje aktivnog ankilozantnog spondilitisa u odraslih osoba koje su imale neodgovarajući odgovor na konvencionalno liječenje. **Neradiografski aksijalni spondiloartritis (nr-axSpA):** Cosentyx je indiciran za liječenje aktivnog neradiografskog aksijalnog spondiloartritisa s objektivnim znakovima upale na koje upućuju povišene vrijednosti C-reaktivnog proteina (CRP) i/ili slikovna pretraga magnetskom rezonancijom (MR) u odraslih osoba koje su imale neodgovarajući odgovor na nesteroidne protuupalne lijekove (NSAIL). **Doziranje i način primjene:** **Doziranje: Plak psorijaza u odraslih:** Preporučena doza je 300 mg sekukinumaba supkutanom injekcijom s početnom dozom u 0., 1., 2., 3. i 4. tjednu, nakon čega slijedi mjesečna doza održavanja. Svaka doza od 300 mg daje se u obliku jedne supkutane injekcije od 300 mg ili dvije supkutane injekcije od 150 mg. **Plak psorijaza u djece (adolescenti i djeca u dobi od 6 i više godina):** Preporučena doza temelji se na tjelesnoj težini i primjenjuje se supkutanom injekcijom s početnom dozom u 0., 1., 2., 3. i 4. tjednu, nakon čega slijedi mjesečna doza održavanja. Svaka doza od 75 mg daje se u obliku jedne supkutane injekcije od 75 mg. Svaka doza od 150 mg daje se u obliku jedne supkutane injekcije od 150 mg. Svaka doza od 300 mg daje se u obliku jedne supkutane injekcije od 300 mg ili dvije supkutane injekcije od 150 mg. Preporučena doza: 75 mg za tjelesnu težinu u vrijeme doziranja <50 kg, te 150 mg (*može se povećati do 300 mg) za tjelesnu težinu u vrijeme doziranja ≥50 kg. 150 mg i 300 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki i napunjenoj brizgalici nisu indicirane za primjenu u pedijatrijskih bolesnika težine <50 kg. Cosentyx može biti dostupan u drugim jačinama i/ili oblicima i veličinama pakiranja ovisno o individualnim potrebama liječenja. **Psorijatični artritis:** Za bolesnike s istodobnom umjerenom do teškom plak psorijazom ili one koji imaju neodgovarajući odgovor (NO) na anti-TNF α , preporučena doza je 300 mg supkutanom injekcijom s početnom dozom u 0., 1., 2., 3. i 4. tjednu, nakon čega slijedi mjesečna doza održavanja. Svaka doza od 300 mg daje se u obliku jedne supkutane injekcije od 300 mg ili dvije supkutane injekcije od 150 mg. Za ostale bolesnike preporučena doza je 150 mg supkutanom injekcijom s početnom dozom u 0., 1., 2., 3. i 4. tjednu, nakon čega slijedi mjesečna doza održavanja. Na temelju kliničkog odgovora doza se može povećati na 300 mg. **Aksijalni spondiloartritis (axSpA): Ankilozantni spondilitis (AS, radiografski aksijalni spondiloartritis):** Preporučena doza je 150 mg supkutanom injekcijom s početnom dozom u 0., 1., 2., 3. i 4. tjednu, nakon čega slijedi mjesečna doza održavanja. Na temelju kliničkog odgovora doza se može povećati na 300 mg. Svaka doza od 300 mg daje se u obliku jedne supkutane injekcije od 300 mg ili dvije supkutane injekcije od 150 mg. **Neradiografski aksijalni spondiloartritis (nr-axSpA):** Preporučena doza je 150 mg supkutanom injekcijom s početnom dozom u 0., 1., 2., 3. i 4. tjednu, nakon čega slijedi mjesečna doza održavanja. Za sve prethodno navedene indikacije dostupni podaci ukazuju na to da se klinički odgovor obično postiže unutar 16 tjedana liječenja. Potrebno je razmotriti prekid liječenja u bolesnika koji nisu imali odgovor do 16. tjedna liječenja. U nekih bi se bolesnika s početnim djelomičnim odgovorom stanje moglo poboljšati uz nastavak liječenja i nakon 16 tjedana. **Posebne populacije:** Nije potrebno prilagođavanje doze u starijih bolesnika (u dobi od 65 godina i stariji). Ne mogu se dati preporuke o doziranju u bolesnika s oštećenjem bubrega i jetre. Sigurnost i djelotvornost Cosentyxa u djece s plak psorijazom mlađe od 6 godina te u djece mlađe od 18 godina u drugim indikacijama nisu još ustanovljene. **Način primjene:** Cosentyx se treba primijeniti supkutanom injekcijom. Ako je moguće, površinu kože zahvaćenu psorijatičnim promjenama kao mjesto primjene injekcije treba izbjegavati. Štrcaljka ili brizgalica se ne smiju tresti. **Kontraindikacije:** Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari. Klinički važna, aktivna infekcija, npr. aktivna tuberkuloza. **Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi:** **Sljeditivost:** Kako bi se poboljšala sljeditivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati. **Infekcije:** U bolesnika koji su primali sekukinumab u periodu nakon stavljanja lijeka u promet bile su uočene ozbiljne infekcije. Potrebno je oprez kada se razmatra primjena sekukinumaba u bolesnika s kroničnom infekcijom ili rekurentnom infekcijom u anamnezi. Ako se u bolesnika razvije ozbiljna infekcija, bolesnika je potrebno pažljivo motriti, a sekukinumab se ne smije primjenjivati dok se infekcija ne povuče. Sekukinumab se ne smije davati bolesnicima s aktivnom tuberkulozom. Terapiju protiv tuberkuloze potrebno je razmotriti prije početka primjene sekukinumaba u bolesnika s latentnom tuberkulozom. **Upalna bolest crijeva (uključujući Crohnovu bolest i ulcerozni kolitis):** Prijavljeni su novi slučajevi ili egzacerbacije upalne bolesti crijeva uz sekukinumab. Sekukinumab se ne preporučuje kod bolesnika s upalnom bolešću crijeva. U slučaju da se kod bolesnika razviju znakovi i simptomi upalne bolesti crijeva ili dođe do egzacerbacije prethodno postojeće upalne bolesti crijeva, potrebno je prekinuti primjenu sekukinumaba te započeti odgovarajuće liječenje. **Reakcije preosjetljivosti:** U kliničkim ispitivanjima opaženi su rijetki slučajevi anafilaktičkih reakcija u bolesnika koji su primali sekukinumab. Ako dođe do anafilaktičke ili nekih drugih ozbiljnih alergijskih reakcija, potrebno je odmah prekinuti primjenu sekukinumaba i započeti odgovarajuću terapiju. **Pojedinci osjetljivi na lateks – samo za Cosentyx 150 mg otopinu za injekciju u napunjenoj brizgalici:** Poklopac igle Cosentyx 150 mg otopine za injekciju u napunjenoj brizgalici sadrži derivat prirodnog gumenog lateksa te postoji potencijalni rizik od reakcija preosjetljivosti koji se ne može u potpunosti isključiti. **Cjepiva:** Ziva cjepiva ne smiju se davati istodobno sa sekukinumabom. Bolesnici koji primaju sekukinumab mogu istodobno primiti inaktivirana ili neživa cjepiva. Prije započinjanja terapije Cosentyxom, preporučuje se prvo završiti imunizaciju pedijatrijskih bolesnika svim potrebnim cjepivima prema aktualnim smjernicama, sukladno njihovoj dobi. **Istodobna imunosupresivna terapija:** Sekukinumab se istodobno primjenjivao s metotreksatom (MTX), sulfasalazinom i/ili kortikosteroidima u ispitivanjima artritisa. Potrebno je oprez prilikom razmatranja istodobne primjene drugih imunosupresiva i sekukinumaba. **Plodnost, trudnoća i dojenje:** Žene reproduktivne dobi moraju koristiti učinkovitu metodu kontracepcije tijekom liječenja i najmanje 20 tjedana nakon liječenja. **Trudnoća:** Kao mjera opreza, preporučuje se izbjegavati primjenu lijeka Cosentyx tijekom trudnoće. **Dojenje:** Zbog potencijala za nuspojave sekukinumaba u dojenčadi, potrebno je odlučiti da li prekinuti dojenje tijekom liječenja i do 20 tjedana nakon liječenja ili prekinuti terapiju Cosentyxom uzimajući u obzir korist dojenja za dijete i korist liječenja Cosentyxom za ženu. **Plodnost:** Učinak sekukinumaba na plodnost u ljudi nije bio ocjenjivan. Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na izravne ili neizravne štetne učinke na plodnost. **Nuspojave:** Vrlo česte nuspojave (≥1/10): infekcije gornjeg dijela dišnog sustava. Česte nuspojave (≥1/100 i <1/10): oralni herpes, tinea pedis, glavobolja, rinoreja, proljev, mučnina, umor. Manje česte nuspojave (≥1/1000 i <1/100): oralna kandidijaza, upala vanjskog uha, infekcije donjih dišnih puteva, neutropenija, konjunktivitis, upalna bolest crijeva, urtikarija. **Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija:** Ziva cjepiva ne smiju se davati istodobno sa sekukinumabom. U ispitivanju u odraslih bolesnika s plak psorijazom nije uočena interakcija između sekukinumaba i midazolama (CYP3A4 supstrat). Nisu opažene nikakve interakcije kada se sekukinumab primjenjivao istodobno s metotreksatom (MTX) i/ili kortikosteroidima u ispitivanjima artritisa (koja su uključivala bolesnike sa psorijatičnim artritisom i aksijalnim spondiloartritisom). **Način izdavanja:** Na recept. **Naziv i adresa nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:** Novartis Europharm Limited, Vista Building, Elm Park, Merrion Road, Dublin 4, Irska. Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet: **Novartis Hrvatska d.o.o.**, tel. +385 1 6274 220. **Broj odobrenja:** EU/1/14/980/004-005, 007, 010-011. **Napomena:** Prije propisivanja molimo pročitajte zadnji odobreni sažetak opisa svojstava lijeka i uputu o lijeku, odobrene od Europske komisije, dostupne i na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove www.ema.europa.eu/ema/. Ovaj promotivni materijal sadrži bitne podatke o lijeku u skladu s onima iz sažetka opisa svojstava lijeka, sukladno članku 15. Pravilnika o načinu oglašavanja o lijekovima (NN 43/15).



RemsimaTM
infliksimumab

Truxima[®]
rituksimumab

CEL-REM-TRU-10/2021-ADV

UPUTE AUTORIMA

O ČASOPISU

„Reumatizam“ je službeni recenzirani časopis Hrvatskoga reumatološkog društva Hrvatskoga liječničkog zbora s platinum slobodnim pristupom koji izlazi dva puta godišnje. Objavljuje kliničke smjernice, uvodnike, originalne znanstvene radove, stručne radove, pregledne radove, dobro dokumentirane prikaze bolesnika, kratka priopćenja i preliminarna priopćenja. Prioritet časopisa jesu radovi temeljeni na dokazima iz područja reumatologije, ali i srodnih struka (fizikalne medicine i rehabilitacije, ortopedije/ki-rurgije) čime se čitatelju daju bitne znanstvene informacije o dijagnostičkim i terapijskim procedurama, odnosno pružanju sveobuhvatne skrbi osobama oboljelima od autoimunih i autoinflamatornih reumatskih bolesti.

Iako je časopis otvoren svim kvalitetnim člancima iz cijelog svijeta, naglasak je na autorima i specifičnostima iz Hrvatske i susjednih zemalja, **odnosno napretku reumatologije i srodnih struka u tim zemljama**. Cilj internacionalizacije časopisa je objavljivanje najboljih reumatoloških istraživanja i prakse te praćenje napretka reumatološke struke i pridruženih zdravstvenih profesija u Hrvatskoj i susjednim zemljama.

Reumatizam izlazi dva puta na godinu, a u njemu se kao suplement objavljuju sažetci ili cjeloviti radovi s nacionalnih i regionalnih kongresa i simpozija u sklopu trajne medicinske izobrazbe. Časopis objavljuje i novosti iz stručne literature (kao prošireni sažetak) i kratke informacije o stručnim aktivnostima reumatoloških i srodnih stručnih društava iz Hrvatske i susjednih država. Radovi mogu biti napisani hrvatskim ili engleskim jezikom, s pojedinim dijelovima napisanima na drugom jeziku, a objavljeni su na oba jezika kako bi se privuklo čitateljstvo iz Hrvatske i drugih zemalja. Radovi se objavljuju pod uvjetom da nisu prethodno drugdje publicirani.

Časopis se izdaje u tiskanom i elektroničkom obliku s *platinum* slobodnim pristupom, bez potrebe za registracijom. Autorstvo u časopisu i čitanje časopisa se ne naplaćuje. Troškove izdavanja časopisa pokriva Hrvatsko reumatološko društvo. Engleska inačica časopisa *Reumatizam* u elektroničkom obliku dostupna je na: <http://reumatizam.hlz.hr/> i http://www.reumatologija.org/engCasopis.aspx?link=Reumatizam_pdf_en. Svi sadržaji časopisa *Reumatizam* su pohranjeni na portalu Hrčak, središnjem portalu za hrvatske znanstvene i stručne časopise koji nude otvoreni pristup svojim radovima (<https://hrcak.srce.hr/reumatizam>).

Upute autorima u skladu su s preporukama Međunarodnog odbora urednika medicinskih časopisa (*International Committee of Medical Journal Editors* – ICMJE; <http://icmje.org/icmje-recommendations.pdf>) i Svjetske udruge medicinskih urednika (*World Association of Medical Editors* – WAME; <http://www.wame.org>), a etički standardi sukladni su onima Odbora publicističke etike (*Committee on Publication Ethics* – COPE; <https://publicationethics.org/resources>) i Vijeća znanstvenih urednika (*Council of Science Editors* – CSE; <https://bit.ly/2WvbCxK>).

Također se mogu konzultirati relevantni znanstveni standardi EQUATOR mreže koji su dostupni na <http://www.equator-network.org/>.

Uredništvo *Reumatizma* podupire principe integriteta, transparentnosti i kvalitete u komunikaciji prije i nakon objavljivanja radova u skladu sa Sarajevskom deklaracijom (*Sarajevo Declaration on Integrity and Visibility of Scholarly Publications*; <http://bit.ly/2qVgJvs>).

Sadržaj iz časopisa *Reumatizam* smije se bez naknade rabiti u nastavne i istraživačke svrhe, uz potpuno navođenje izvora u skladu sa dozvolom Creative Commons (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>). Svaka druga uporaba zabranjena je bez izričitog dopuštenja izdavača.

PREDAJA RADA / OBJAVA RUKOPISA

Rukopisi se dostavljaju elektroničkom poštom (glavni-urednik-reumatizam@reumatologija.org i urednik-reumatizam@reumatolo-

INSTRUCTIONS FOR AUTHORS

ABOUT THIS JOURNAL

Reumatizam (Rheumatism) is the platinum open-access peer-reviewed biannual journal of the Croatian Society for Rheumatology. The journal publishes practice guidelines, editorials, original research, reviews, expert opinion pieces, case reports, letters, interviews, meeting reports, and news items. Priority is given to evidence-based research reports in rheumatology, physical medicine and rehabilitation, orthopedics, and allied health specialties to provide the readership with new scientific information on diagnostic and therapeutic procedures as well as comprehensive care for patients with autoimmune and autoinflammatory rheumatic diseases.

Although the journal primarily serves the interests of rheumatologists and physiatrists from Croatia and other Adriatic-Ionian countries, the editors welcome high-quality submissions from all over the world. The aim of the journal's internationalization is to publicize the best rheumatology research and practice, and monitor the progress in rheumatology and allied health professions in Croatia and neighboring countries.

Reumatizam regularly publishes biannual issues and supplements that include abstracts and full texts of papers presented at national and regional congresses and symposia as part of lifelong medical training. The journal also publishes news from scientific literature (in the form of extended abstracts) and brief information on the professional activities of rheumatology societies and other related associations in Croatia and neighboring countries. Submissions in Croatian and English are welcome, with papers published bilingually to attract the readership in Croatia and other countries. Duplicate items that are processed or published elsewhere in any languages are not considered.

The journal is published in print and electronic versions, employing the platinum open-access model, without processing, publication, and view charges. Publication expenses are covered by the Croatian Society for Rheumatology. The English version of *Reumatizam* is available in electronic format at: <http://reumatizam.hlz.hr/> and http://www.reumatologija.org/engCasopis.aspx?link=Reumatizam_pdf_en. All contents of the journal *Reumatizam* are archived in Hrčak, the central portal of Croatian scientific journals, which offers free access to the journals following the Open Access Initiative (<https://hrcak.srce.hr/reumatizam>).

Instructions for Authors follow the updated recommendations of the International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) (<http://icmje.org/icmje-recommendations.pdf>) and the World Association of Medical Editors (WAME) (<http://www.wame.org>). Ethical standards comply with those of the Committee on Publication Ethics (COPE) (<https://publicationethics.org/resources>) and the Council of Science Editors (CSE) (<https://bit.ly/2WvbCxK>).

All contributors are also advised to consult the relevant research reporting standards of the EQUATOR Network, which are available at <http://www.equator-network.org/>.

The *Reumatizam* editorial board supports the principles of integrity, transparency, and quality in pre- and post-publication communication, in compliance with the Sarajevo Declaration on Integrity and Visibility of Scholarly Publications (<https://bit.ly/2qVgJvs>).

The contents of *Reumatizam* can be used free of charge for educational and research purposes, with full reference to the primary source, in line with the Creative Commons license (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>). Any other use is prohibited without permission by the publisher.

PAPER SUBMISSION / MANUSCRIPT PUBLICATION

Manuscripts should be submitted electronically to the following addresses: glavni-urednik-reumatizam@reumatologija.org and urednik-reumatizam@reumatologija.org). Alternatively, if agreed with the editor, they may be submitted on paper (in one computer printout), including an electronic version on CD, DVD, or USB

logija.org) ili u dogovoru s urednikom u papirnatom obliku (u računalnom ispisu), zajedno s elektroničkom verzijom na CD-u, DVD-u, USB-sticku na adresu: *Reumatizam*, Uredništvo, Klinika za reumatologiju, fizikalnu medicinu i rehabilitaciju, Klinički bolnički centar Sestre milosrdnice, Vinogradska 29, 10000 Zagreb, Hrvatska.

Uredništvo časopisa slijedi upute Međunarodnog odbora urednika medicinskih časopisa – Preporuke za provedbu, prikazivanje, uređivanje i objavljivanje radova u medicinskim časopisima (*International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) – Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals*; <http://www.icmje.org/icmje-recommendations.pdf>) i Svjetske udruge medicinskih urednika (*World Association of Medical Editors – WAME*; <http://www.wame.org>). 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.

Uz rukopis treba priložiti pisanu izjavu da rad prethodno nije bio objavljen ili ponuđen/prihvaćen za objavu u nekom drugom časopisu, da autori rada prenose autorska prava na časopis, te priložiti potpisane Izjave o autorstvu i Izjave o sukobu interesa.

AUTORSTVO

Osobe određene kao autori moraju biti kvalificirane za autorstvo sukladno preporukama Međunarodnog odbora urednika medicinskih časopisa (*International Committee of Medical Journal Editors – ICMJE*). Autori trebaju uz rukopis priložiti pisanu izjavu da su svi koautori znatno sudjelovali u koncepciji ili nacrtu rada ili u prikupljanju, analizi i interpretaciji podataka i napisali prvu verziju rada ili su ga kritički revidirali u znatnom dijelu intelektualnog sadržaja i odobrili završnu verziju rada te su se složili da su odgovorni za sve značajke rada i jamče da će se pitanja koja se odnose na točnost i integritet bilo kojeg dijela rada prikladno istražiti i riješiti (<http://bit.ly/34nZotQ>). Uredništvo ohrabruje autore, kao i recenzente, da se registriiraju kod ORCID-a (Open Researcher and Contributor iD; <https://orcid.org>) i prilikom prijave dostave ORCID-ov identifikacijski broj (ID). Idealno ne bi trebalo biti nikakvih promjena u autorstvu nakon upućivanja rada prema uredništvu. U situacijama kada je došlo do ispuštanja navođenja autora ili je obavljen značajan posao nakon što je rad revidiran može se dodati autor uz pisano objašnjenje razloga za to, kao i pisanu potvrdu (e-mail, faks, dopis) od strane svih autora da se slažu s dodavanjem, izostavljanjem ili promjenom redoslijeda autora.

Osobe koje ne zadovoljavaju kriterije za autorstvo poput osoba koje su pružile, tehničku pomoć ili osigurale specijalnu opremu i materijale, statističku analizu ili pokrile troškove istraživanja treba navesti u dijelu Zahvale.

PLAGIRANJE I POVLAČENJE RADOVA

Svi se radovi provjeravaju na originalnost i plagiranje, umnažanje, dupliciranje i prekomjernu prijavu/publikacije i teksta i slikovnih prikaza iz drugih izvora (pomoću, na primjer, programa Duplchecker, Plagiarism Checker, Plagium, PlagScan). Plagirani ili na bilo koji drugi neetički način objavljeni radovi bit će povučeni u skladu s COPE-ovim Uputama o povlačenju radova (*COPE – Retraction Guidelines*; <https://publicationethics.org/files/retraction%20guidelines.pdf>).

KATEGORIZACIJA, FORMAT I OPSEG RADOVA

Reumatizam objavljuje ove vrste radova kod kojih je potrebna recenzija : kliničke smjernice, uvodnike, originalne znanstvene radove, pregledne radove, stručne radove, kratka/preliminarna priopćenja, pregledne radove i dobro dokumentirane prikaze bolesnika (s pregledom literature).

Uvodnik (*Editorial*): maksimalno 1200 riječi; do 1 slike ili tablice; do 20 referencija; 3 – 6 MeSH ključnih riječi; nestrukturirani sažetak do 300 riječi (ako je primjenjivo).

mailed to: *Reumatizam*, Uredništvo, Klinika za reumatologiju, fizikalnu medicinu i rehabilitaciju, Klinički bolnički centar Sestre milosrdnice, Vinogradska 29, 10000 Zagreb, Croatia.

The editorial board of the journal acts in accordance with the instructions of the International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) – Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals (<http://www.icmje.org/icmje-recommendations.pdf>) and the World Association of Medical Editors – WAME (<http://www.wame.org>). For texts in English, it is recommended that authors who are not native English speakers consult a professional for correct and good quality language revision and/or translation. The editor may provide such a service upon payment.

It is required to include with the manuscript a written statement indicating that the paper has not been previously published or submitted/accepted for publication in another journal, a statement that the authors of the paper agree to transfer their copyright to the journal, and a signed Statement of Authorship as well as a Conflict of Interest Statement.

AUTHORSHIP

Individuals designated as authors must meet the four ICMJE authorship criteria. The authors are required to include with the manuscript a written statement indicating that all co-authors have made substantial contributions to the conception or design of the work, or to the acquisition, analysis, or interpretation of data for the work; that they have drafted the work or revised it critically for important intellectual content; that they give final approval of the version to be published; and that they agree to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work have been appropriately investigated and resolved (<https://bit.ly/34nZotQ>). The editors encourage the authors and the reviewers to register with ORCID (Open Researcher and Contributor iD; <https://orcid.org>) and present their informative ORCID iDs. There should not be any change in the authorship after the manuscript is submitted. In exceptional cases, when an omission occurred or substantial work is still being done while the submission is being revised, an author's name may be added or the order of authors can be rearranged with a written statement explaining the reasons for that and a confirmation (e-mail, fax, letter) from all authors that they agree with the addition, removal, or rearrangement. Individuals who do not meet the traditional authorship criteria, e.g., persons who provide special equipment or materials, technical assistance, statistical analyses, or funding, can be listed in the Acknowledgments.

PLAGIARISM AND RETRACTION OF PAPERS

All papers are screened for originality and plagiarism, copying, as well as duplicate and redundant submission/publication of texts and images from other sources (with checker tools such as Duplchecker, Plagiarism Checker, Plagium, PlagScan). Plagiarized papers or papers unethically published in any other way will be retracted following the COPE Retraction Guidelines (<https://publicationethics.org/files/retraction%20guidelines.pdf>).

CATEGORIZATION, FORMATTING, AND WORD LIMIT FOR PAPERS

Reumatizam publishes the following types of peer-reviewed articles: practice guidelines, editorials, original research, reviews, expert opinion pieces, case reports, letters, interviews, meeting reports, and news items.

Editorial: 1200 words maximum; up to 1 figure or table; up to 20 references; 3–6 Medical Subject Heading (MeSH) keywords of the National Library of Medicine of US; unstructured abstract up to 300 words (if applicable).

Original Research: 6,500 words maximum; up to 6 figures and 6 tables; unlimited number of references; 3 – 6 keywords; structured abstract up to 300 words (except for articles on the history of medicine that may have an unstructured abstract).

Originalni rad (*Original Research Article*): maksimalno 6500 riječi; do 6 slika i 6 tablica; neograničeni broj referencija; 3 – 6 ključnih riječi; strukturirani sažetak do 300 riječi (izuzetak su radovi iz povijesti medicine koji mogu imati nestrukturirani sažetak).

Kliničke smjernice (Practical Guidelines), pregledni radovi (Review) i radovi temeljeni na mišljenju eksperata (Expert Opinion Articles): maksimalno 6 000 riječi; 5 slika i 5 tablica; neograničeni broj referencija; 3-6 ključnih riječi, strukturirani sažetak sa do 300 riječi (izuzetak su radovi iz povijesti medicine koji mogu imati nestrukturirani sažetak).

Kratko priopćenje (*Short Communication, Brief Report*): maksimalno 1500 riječi; do 3 slike ili tablice; do 15 referencija; 3 – 6 ključnih riječi.

Prikaz bolesnika (*Case Based Review*) maksimalno 6000 riječi; do 5 slika ili tablica; neograničeni broj referencija; 3 – 6 ključnih riječi; nestrukturirani sažetak do 300 riječi.

Ispravak (*Erratum*): omogućuje korekciju pogrešaka koje su se pojavile kod pisanja, printanja ili u procesu publikacije članka. Šalje se na adresu: *Reumatizam*, Uredništvo, Klinika za reumatologiju, fizikalnu medicinu i rehabilitaciju, Klinički bolnički centar Sestre milosrdnice, Vinogradska 29, 10000 Zagreb, Hrvatska ili elektroničkom poštom na: glavni-urednik-reumatizam@reumatologija.org i urednik-reumatizam@reumatologija.org.

PRIPREMA RADA / RUKOPISA

U časopisu *Reumatizam* objavljuju se članci na hrvatskom jeziku, s naslovom, sažetkom, ključnim riječima te s naslovom i legendom tablica i slika na engleskom jeziku ili članci na engleskom jeziku (*UK spelling*), s naslovom, sažetkom, ključnim riječima te s naslovom i legendom tablica i slika na hrvatskom jeziku. Stil pisanja treba biti jasan i jezgrovit. Radovi trebaju biti strukturirani sukladno principima EQUATOR Networka (<http://www.equator-network.org>).

Tekst treba biti napisan slovima veličine 12 točaka na bijelom papiru formata A4 (210 × 297 mm) s dvostrukim proredom, s najviše 30 redaka po stranici, 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.

Pri potrebi izražavanja podataka rabe se SI mjerne jedinice. Kod naziva koji se mogu pisati kraticom pri prvom je pojavljivanju potrebno napisati puni naziv, s kraticom, a u daljnjem tekstu samo kraticu. Latinski nazivi pišu se načinom *Italic*, i to puni naziv kod prvog pojavljivanja u tekstu, a u daljnjem tekstu navodi se kratica. Lijekovi se navode generičkim imenom, a ako je nužno, može se u zagradi navesti tvorničko ime, s imenom proizvođača. Proizvođače specifičnih instrumenata ili reagensa (naziv i lokacija) treba navesti u zagradi.

Izuzev preglednih radova i pisama uredniku radovi trebaju imati slijedeće elemente: naslovna stranica (posebna stranica), sažetak i ključne riječi (posebna stranica), glavni tekst rada (s dijelovima: uvod, ispitani i metode, rezultati, rasprava i zaključak), zahvale, financiranje, izjava o sukobu interesa, literatura, popis tablica i slika te tablice i slike.

Naslovna stranica

Na naslovnoj stranici trebaju biti naslov rada (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. 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.

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

Practice Guidelines, Review and Expert Opinion articles: 6,000 words maximum; up to 5 figures and 5 tables; unlimited number of references; 3 – 6 keywords; structured abstract up to 300 words (except for articles on the history of medicine that may have an unstructured abstract).

Letters (Short or Preliminary Communication, Brief Report): 1,500 words maximum; up to 3 figures or tables; up to 15 references; 3 – 6 keywords.

Case Report (Case Based Review): 6,000 words maximum; up to 5 figures or tables; unlimited number of references; 3–6 keywords; unstructured abstract up to 300 words.

Erratum: enables correction of errors made in writing, printing, or publication process of an article. To be sent to: *Reumatizam*, Uredništvo, Klinika za reumatologiju, fizikalnu medicinu i rehabilitaciju, Klinički bolnički centar Sestre milosrdnice, Vinogradska 29, 10000 Zagreb, Croatia, or via email: glavni-urednik-reumatizam@reumatologija.org and urednik-reumatizam@reumatologija.org.

ARTICLE / MANUSCRIPT PREPARATION

Reumatizam publishes articles in Croatian, including the title, abstract, keywords, and table and figure titles and legends in English, or articles in English (American standard), including the title, abstract, keywords, and table and figure titles and legends in Croatian. The writing style should be clear and concise. Articles should be structured following the EQUATOR Network principles (<http://www.equator-network.org>).

The text should be typed in 12-point font, on white A4 paper (210 x 297 mm), double-spaced, with a maximum of 30 lines per page, including the title page, abstract, text, acknowledgments, conflict of interest statement, references, tables, and legends. The left margin should be 35 mm, and the right, top and bottom margins 25 mm each. All the pages, including the title page, should be numbered in the bottom right corner.

Measurements, if needed, should be reported using the International System of Units (SI). Names that can be abbreviated should be spelled out in full followed by the abbreviation in parentheses at the first mention, and referred to only in the abbreviated form further in the text. Latin names should be italicized, with the full name at the first mention, and only the abbreviated form further in the text. Drugs should be referred to by their generic names, and trade names, if necessary, may follow in parentheses, with the manufacturer's name. Manufacturers of specific instruments or reagents (name and location) should be given in parentheses.

Except for reviews and letters to the editor, manuscripts should include the following: a title page (on a separate page), abstract and keywords (on a separate page), the main text (with the following sections: introduction, participants and methods, results, discussion, and conclusion), acknowledgments, funding, conflict of interest statement, references, list of tables, list of figures, tables and figures.

Title page

The title page should include the article title (concise, clear, and informative) both in Croatian and in English, and the full name of each author, followed by the full name of the author's affiliation, with full postal address (street, city, and country) of the institution. If the article was prepared by several authors of various affiliations, all authors should be linked to their corresponding affiliation(s) using superscript numerals after their respective names, and preceding the institution name.

This should be followed by the name, surname, and full contact address of the corresponding author responsible for the correspondence related to the article, with his/her telephone and fax numbers, and e-mail address.

Abstract and keywords

The second page should include the abstract, both in Croatian and in English, of up to 300 words, providing the purpose of the study/research, materials (participants) and methods, results, and conclusions.

Sažetak i ključne riječi

Druga stranica treba sadržavati sažetak na hrvatskom i engleskom jeziku (do 300 riječi) u kojem su navedeni cilj studije/istraživanja, materijal (ispitanici) i metode, rezultati i zaključci.

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

Uvod

U uvodu se ukratko navode kontekst/pozadinsko znanje o temi, svrha i razlog provođenja studije/istraživanja. Preporučuje se navesti samo relevantne referencije, koje trebaju biti uravnotežene i recentne (po mogućnosti ne starije od 10 godina). Na kraju treba jasno i točno navesti cilj/-eve studije/istraživanja. U uvodu se ne navode podatci iz rada niti zaključci.

Materijal i metode

Navode se detalji provedbe studije/istraživanja: gdje i kad je provedena, na koji je način učinjen odabir i sve važne karakteristike ispitanika (ili laboratorijskih životinja) koje su studirane ili opservirane. Treba detaljno specificirati nacrt studije (npr., randomizirana-kontrolirana studija, opservacijska studija, prospektivna/retrospektivna itd.), način prikupljanja podataka, značenje deskriptora te objasniti, identificirati metode, aparate (s nazivom proizvođača u zagradi) i postupke, dovoljno detaljno kako bi se rezultati mogli reproducirati. Za poznate metode treba navesti referencije, a nove metode ili metode koje su znatnije modificirane detaljno opisati, 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

Radovi koji uključuju ljude ili životinje trebaju imati odobrenje od odgovarajućeg etičkog povjerenstva. Takav rad treba biti proveden sukladno etičkim standardima intuicije ili nacionalnom povjerenstvu odgovornom za eksperimente koji uključuju ljude i s Etičkim kodeksom udruge World Medical Association (Helsinkička deklaracija iz 1964. i njezine kasnije inačice) za istraživanja koja uključuju ljude <http://www.wma.net/en/30publications/10policies/b3/index.html>; EU Direktiva 2010/63/EU I za istraživanja na životinjama http://ec.europa.eu/environment/chemicals/lab_animals/legislation_en.htm. Također, treba jasno navesti da je dobiven informirani pristanak od strane svih odraslih ispitanika ili od strane roditelja ili zakonskih skrbnika za maloljetne ispitanike ili nesposobne odrasle osobe, kao i način na koji je taj pristanak dobiven (npr. usmeno ili pismeno).

Imena i /ili prezimena ispitanika ne smiju biti obznanjena, naročito u grafičkim/slikovnim materijalima.

Statistika

Treba iscrpno opisati statističke metode kako bi se obrazovanom čitatelju koji ima pristup originalnim podacima 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 slikama. U ovom se dijelu rezultati ne tumače niti se raspravljaju o njihovi-

The abstract should emphasize new and important aspects of the study, or observations. Below the abstract, three to six keywords or short terms should be listed, both in Croatian and in English, to help index the article. The keywords may be published with the abstract. Terms from the Medical Subject Headings (MeSH) list of the National Library of Medicine of US should be used for the keywords. General and plural terms, and multiple concepts (e.g., using “and”, “or”) should be avoided. The abstract should not include references.

Introduction

The introduction provides a brief outline of the context/background of the topic, as well as the purpose and rationale for conducting the study/research. It is recommended to cite only relevant references, which should be well-balanced and recent (not older than 10 years, if possible). At the end, the objective(s) of the study/research should be stated clearly and precisely. No data from the paper or conclusions should be given in the introduction.

Materials and methods

This section provides details about how the study/research was conducted: the place and time, as well as the eligibility criteria for selecting the experimental or observational participants (or laboratory animals), with all their important characteristics. The author(s) should provide a detailed outline of the study (e.g., a randomized-controlled study, an observational study, a prospective/retrospective study, etc.), the data collection methods applied, the meaning of the descriptors, and explain and identify the methods, devices (including the manufacturer's name in parentheses), and procedures, sufficiently detailed to enable others to reproduce the results. References should be given for established methods, and new or substantially modified methods should be described in detail, stating the reasons for using them, and evaluating their limitations.

Generic names should be used for drugs and chemicals. All measurements should be given in SI units. In Croatian texts a decimal comma should be used, and in texts in English a decimal point.

Ethics / Ethical standards

Studies involving human subjects or animals should have received the approval of the respective ethics committee. The work described should have been carried out in accordance with the ethical standards of an institutional or national committee responsible for experiments involving human subjects, as well as with The Code of Ethics of the World Medical Association (Declaration of Helsinki 1964 and its revisions) for experiments involving humans <http://www.wma.net/en/30publications/10policies/b3/index.html>; EU Directive 2010/63/EU and for animal experiments http://ec.europa.eu/environment/chemicals/lab_animals/legislation_en.htm. Also, it should be stated explicitly that informed consent was obtained from all participating adult subjects or from parents or legal guardians for minors or incapacitated adults, together with the manner in which informed consent was obtained (i.e., oral or written).

Participants' names and/or surnames should not appear, particularly in figurative/illustrative materials.

Statistics

Statistical methods should be described in detail, to enable a knowledgeable reader with access to the original data to verify the reported results. Where possible, findings should be quantified and presented with appropriate indicators of measurement error or uncertainty. The statistical software used should be specified.

Results

Results should be presented in a logical sequence in the text, tables, and figures. In this section, the results are not interpreted nor are their implications discussed. In addition to absolute numbers

vim implikacijama. Uz apsolutne brojeve i postotke potrebno je uključiti rezultate statističke analize, navođenjem obično p-vrijednosti ili drugog parametra. U tekstu se ne ponavljaju svi podatci iz tablica ili slika, već se naglašavaju ili sažimaju samo bitna opažanja. Potrebno je izbjegavati suvišne tablice i slike (npr. prikaz istih podataka u različitim formatima) ili uporabu slika i tablica u slučaju kada je informacije bolje uključiti u tekstualni dio (npr. kada nema dovoljno podataka za tablice ili slike).

Rasprava

Većina ovog dijela odnosi se na interpretaciju rezultata. Potrebno je naglasiti nove i bitne aspekte studije te implikacije koje 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 usporediti vlastite rezultate s rezultatima iz drugih studija/istraživanja te navesti sličnosti i razlike. Također, važno je objasniti značenje dobivenih rezultata, njihova ograničenja i implikacije vezane uz buduća istraživanja, ali uz izbjegavanje izjava i zaključaka koji nisu potpuno potvrđeni dobivenim podacima. Kad je potrebno, mogu se navesti nove hipoteze uz jasno naglašavanje da su nove.

Zaključci

Na osnovi vlastitih rezultata izvode se glavni zaključci (maksimalno 3 – 5 rečenica).

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 na posebnoj stranici. Ne smiju se slati kao slike/fotografije. Svaka tablica mora imati naslov i redni broj prema redoslijedu pojavljivanja u tekstu. Tablica mora biti pregledna i jednostavna. Legende tablica trebaju biti napisane ispod tablice, uz oznaku u tablici u superskriptu. Tablice ne bi trebale ponavljati rezultate koji su prezentirani bilo gdje drugdje u radu (npr. u slici). Tablice preuzete iz drugih izvora treba popratiti dopuštenjem za objavu njihovih izdavača/autora.

Slike / Ilustracije

Sve slike trebaju biti profesionalno nacrtane ili snimljene. Slova, brojevi i simboli moraju biti čitki i u smanjenom obliku u kojem će se objaviti. Svaka slika 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 dovoljno kvalitetno izrađeni za objavu u tisku. Fotokopije slika ili fotografija nisu pogodne za reprodukciju. Ako se dostavljaju u elektroničkom obliku, slike/ilustracije moraju biti u formatu TIFF ili JPEG visoke kvalitete, najmanje širine 1500 piksela. Slike/ilustracije u ostalim formatima mogu biti prihvaćene samo uz prethodni dogovor s uredništvom. Uredništvo pridržava pravo ne objaviti slike/ilustracije koje ne zadovoljavaju ove uvjete. Fotografije osobe mogu se objavljivati samo uz pismeno dopuštenje osobe na fotografiji (ili skrbnika) ili osoba mora biti neprepoznatljiva (prekrivanje očiju, lica i sl.). Slike preuzete iz drugih izvora treba popratiti dopuštenjem za objavu njihova izdavača/autora.

and percentages, it is necessary to include the results of statistical analysis, by stating, for example, P values or other parameters. All the data from the tables or figures should not be repeated in the text, but rather only the most important observations should be emphasized or summarized. Redundant tables and figures (e.g., presenting the same data in different formats) should be avoided, as should the use of figures and tables when it is better to include the data in the textual part (e.g., when there is insufficient data for tables or figures).

Discussion

Most of this section is the interpretation of results. New and important aspects of the study, and its implications, should be emphasized. It is not recommended to repeat in detail data or any other material given in the Introduction or in the Results section. Own findings should be compared with the findings of other studies/research, showing the similarities and differences. It is also important to explain the significance of the results obtained, their limitations, and implications for future research, avoiding, however, making statements and drawing conclusions not completely confirmed by the obtained data. When necessary, new hypotheses may be given, but clearly labelled as such.

Conclusions

The main conclusions are drawn based on the author's or authors' own results (3 – 5 sentences maximum).

Abbreviations

Only standard abbreviations should be used. The spelled-out abbreviation followed by the abbreviation in parentheses should be used at the first mention unless the abbreviation is a standard unit of measurement. Abbreviations should be avoided in the manuscript title.

Symbols

Symbols used in the text should be explained. A detailed list of symbols may be given in an appendix.

Tables

Tables should be presented on a separate page. They should not be submitted as images/photographs. Each table should have a title and be numbered consecutively in the order it appears in the text. Tables should be self-explanatory and as simple as possible. Table legends should be given below the table, and may include a reference to data in the table indicated by a superscript figure or letter. Results presented elsewhere in the article (e.g., in an illustration), should not be repeated in the table. If a table originating from other sources is used, permission for such publication should be obtained from the respective publisher/author.

Figures / Illustrations

All figures should be professionally drawn or photographed. Letters, numbers, and symbols on figures should be clear enough to remain legible when the figure is reduced for publication. Figure titles and descriptions are considered to be a part of the text, and not part of the figure/illustration. Each figure/illustration should be numbered consecutively according to the order in which it appears in the text, and have a clear mark showing which is the upper side. Figures/illustrations should appear in a quality appropriate for print publication. Photocopied images or photographs are not suitable for reproduction. If submitted in electronic format, figures/illustrations should be in a high resolution TIFF or JPEG file format, a minimum of 1,500 pixels wide. Figures/illustrations submitted in other formats may be accepted only with the prior consent of the editorial board. The editorial board reserves the right not to publish any figures/illustrations that fail to meet the above require-

Zahvale

U zahvali treba navesti sve suradnike koji nisu zadovoljili ICMJE kriterije za autorstvo poput osoba koje su pružile tehničku pomoć ili osigurale specijalnu opremu i materijale, ili statističku analizu. Financijska i materijalna potpora također trebaju biti navedene, s detaljima institucije/organizacije/tvrtke koja je takvu pomoć pružila (uključivo i identifikacijske brojeve pomoći) te tko je dobio takvu potporu (projekt, program, pojedinac). Međunarodni odbor urednika medicinskih časopisa (*International Committee of Medical Journal Editors* – ICMJE) ima detaljne smjernice koga valja navesti u Zahvalama (<https://bit.ly/36oo0UZ>).

Izjava o sukobu interesa

Autori moraju izjaviti postoji li financijski odnos između njih i organizacije/tvrtke koja je sponzorirala istraživanje. Ne financijski sukob interesa koji može također utjecati na prihvaćanje rada bi također trebao biti jasno naznačen. Molimo pogledati preporuke na stranici <http://bit.ly/337vidA>. Autori moraju popuniti i poslati sljedeći obrazac (<http://www.icmje.org/conflicts-of-interest/>)

Izjava će stajati u posebnom dijelu prije navoda literature.

Literatura

Preporuča se sistematično petraživanje u bazama Scopus, Web of Science, PubMed i Directory of Open Access Journals (DOAJ) i specijaliziranim bazama podataka s ciljem citiranja relevantnih, novijih i radova utemeljenih na dokazima. Takve relevantne preporuke mogu se naći na <http://rdcu.be/bVOOt> i <https://bit.ly/2PxEGDz>.

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

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

U popisu literature autori i/ili urednici navode se prezimenom/prezimenima i inicijalima imena. Iza inicijala ne stavlja se točka osim ako je riječ o inicijalu neposredno prije naslova. Ako autora/urednika ima više, odvajaju se zarezima. Ako ih ima više od šest, nakon prva tri t 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* (<https://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, mogu se izostaviti mjesec/broj u godištu časopisa i pripadajuća zagrada.

Photographs of individuals will be published only with the written consent of the person photographed (or his/her guardian), or the individual should be rendered unrecognizable (concealing the eyes, face, etc.). If a figure is taken from other sources, permission for such reproduction obtained from the respective editor/author should be submitted.

Acknowledgments

All contributors who do not meet the ICMJE authorship criteria, such as persons who provide technical help, special equipment or materials, and statistical analyses should be listed in the Acknowledgments section. Funding and material support should also be listed, with details of the institution/organization/company that provided such support (including the grant numbers), and the beneficiary (a project, a program, an individual). The International Committee of Medical Journal Editors – ICMJE provides detailed guidelines as to who to list under this section (<https://bit.ly/36oo0UZ>).

Conflict of interest statement

The authors must declare whether there is a financial relationship between them and the organization/pharmaceutical company that sponsored the research. Conflicting non-financial relationships that may add bias in the journal submissions should be also transparently declared. All contributors of the journal are advised to consult the recommendations available at <https://bit.ly/337vidA>. The authors should fill and send the following form (WEB-MJESTO NA NAŠOJ STRANICI ILI <http://www.icmje.org/conflicts-of-interest/>).

The Statement will be included in a separate section of the paper before the References.

References

Comprehensive and systematic searches through Scopus, Web of Science, PubMed, Directory of Open Access Journals (DOAJ), and specialist bibliographic databases are strongly encouraged to cite highly relevant, updated, and evidence-based items. The following relevant recommendations could be consulted at <http://rdcu.be/bVOOt> and <https://bit.ly/2PxEGDz>.

References should be presented using the Vancouver style, a numeric citation style as recommended by the US National Library of Medicine. The most frequent examples can be consulted in the following recommendations: *ICMJE Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing and Publication of Scholarly Work in Medical Journals: Samples of Formatted References for Authors of Journal Articles* (https://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html). Detailed instructions can be found in the following book: *Citing Medicine* (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK7256>).

References in the text, tables, and legends should be numbered in Arabic numerals, in parentheses, consecutively in the order of appearance in the text. When more than one reference is given, these should be separated by a comma.

In the list of references, **authors** and/or **editors** are cited with the surname(s) and followed by the initial(s) of the name(s). Initials do not end with a full stop, unless the initial comes immediately before the title. For several authors/editors, their names are separated by a comma. For more than six authors/editors, the first six should be listed with surnames and initials followed by “et al.,” and the others omitted. In **titles**, only the first word is capitalized, and any other words that are usually written with a capital. In pagination, repeated identical initial digits for page numbers are omitted (for example: 123-125 becomes 123-5). Each reference should end with a full stop.

For articles in **English**, it is recommended that titles of references published in other languages are cited in English (if available), or an English translation of the title provided (placed in square brackets), with an indication of the language of the original placed at the end.

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

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

[Primjer] Članak iz časopisa, kontinuirana paginacija:

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

[Primjer] Članak iz suplementa:

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

Knjige

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 (ur.). 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 (ur.). *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 dodaju se napomena „Zbornik izlaganja na“, naziv skupa te vrijeme, mjesto (grad ili država) održavanja konferencije.

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

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

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

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

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

9. Gordon DA (ur.). 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, sadržava 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.

When referencing an accepted, but not yet published, article, “Forthcoming” should be added at the end. Authors should have written consent to cite such an article, with confirmation that the article has been accepted for publication.

Journal article

Journal titles should be cited with the usual abbreviations (NLM Title Abbreviation), to be found in the *National Library of Medicine Catalog* (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/nlmcatalog/journals>). Journal references omit information about the publisher. It is required to include the year of publication, volume, and page numbers. If the journal uses continuous pagination, the month/volume number of the journal indicated in parentheses may be omitted.

[Example] Journal article, 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] Journal article, continuous pagination:

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

[Example] Supplement article:

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

Books

It is required to cite the place of publication, the publisher, and the year of publication. Pagination is provided only if part of a 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. pp. 151–85.

Papers presented at meetings

If a conference paper is published in a journal or a supplement, the instructions for citing a journal or a supplement should be applied. If a conference paper is published in a book, the book title is followed by “Proceedings of”, the conference title, date(s), and location (city and country) of the conference.

[Example] Papers presented at meetings, published in a supplement:

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

[Example] Papers presented at meetings, published in a book:

8. Babić-Naglić Đ. Fizička aktivnost i vježbe [Physical activities and exercises]. In: Ivanišević G, editor. *Talassoterapija, kineziterapija i aromaterapija u Hrvatskoj* [Thalassotherapy, kineziterapija 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, pp. 49–55. Croatian.

[Example] Conference proceedings (book):

9. Gordon DA, editor. Immune reactions and experimental models in rheumatic diseases. Proceedings of the Fourth Ca-

[Primjer] Knjiga/monografija na internetu:

- Chen Q (ur.). 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:

- 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

Svaki se rukopis tretira kao strogo povjerljiv materijal, a proces ocjene rada provodi se anonimno (dvostruko slijepo gdje su identiteti i autora i recenzenta zamaskirani). Recenzenti časopisa trebaju se pridržavati COPE etičkih smjernica dostupnih na <http://bit.ly/323WOHL>.

Glavni i odgovorni urednik pročita sve prijavljene radove i označava njihovu općenitu razinu prioriteta: a) rukopis se odmah šalje dvojici recenzenta, b) rukopis se vraća autorima sa sugestijama za modifikaciju, c) rukopis se odbacuje smjesta bez prethodne recenzije. Svaki upućeni rad dobiva svoj broj i oznaku (ID), a autori će biti obaviješteni o prijemu rada i njegovu broju. Autori su se dužni tim ID brojem koristiti u svakoj budućoj korespondenciji. Autor kojega su ostali autori imenovali za korespondenciju djeluje u ime ostalih u procesu vezanom za publikaciju rada. Rukopisi i ostali dostavljeni materijali ne vraćaju se pošiljateljima.

Autori mogu predložiti do 5 potencijalnih recenzenta (osim koautora i suradnika u posljednje 3 godine) ili uz obrazloženje zatražiti isključenje određenih recenzenta. Glavni i odgovorni urednik donosi konačnu odluku. Preslika mišljenja recenzenta dostavlja se anonimno autoru. Autor treba uzeti u obzir mišljenja recenzenta pri izradi konačne verzije rada ili argumentirano obrazložiti svoje mišljenje.

Radovi se ne objavljuju prema redoslijedu prispjeća rukopisa u uredništvo časopisa. Uredništvo zadržava pravo prilagoditi stil rada određenim standardima ujednačenosti.

Svaki objavljeni članak dobiva svoj DOI (*Digital Object Identifier*) koji je jedinstven za svaki članak objavljen u *Reumatizmu*. Uredništvo će osigurati svakom autoru (ili autoru koji je zadužen za korespondenciju ako je grupa autora prijavila rad) jednu kopiju časopisa *Reumatizma*.

nadian Conference on Research in Rheumatic Diseases; 1970 Oct 15–17; Toronto, Canada. Toronto: University of Toronto Press; 1972.

Web publications

References for web publications should include the URL and date of access, unless it is a publication with a DOI.

[Example] Journal article on the Internet:

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

[Example] Journal article on the Internet, with a DOI:

- 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:

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

[Example] Web page:

- Hrvatsko reumatološko društvo [Internet]. Zagreb: Croatian Society for Rheumatology of the CMA; c2014. Available from: <http://www.reumatologija.org/Pocetna.aspx>. [cited: 2014 Apr 1].

REVIEW PROCESS

Each manuscript is treated as highly confidential material, and the review process is performed anonymously (double-blind peer review when identities of reviewer and authors are masked). The journal reviewers are required to adhere to the COPE ethical guidelines available at <https://bit.ly/323WOHL>.

The editor-in-chief checks all the submitted manuscripts, and assigns the respective priority level: a) the manuscript is sent immediately for a double-blind peer review; b) the manuscript is returned to authors with suggestions for modifications; c) the manuscript is rejected outright without peer review. Each submitted manuscript is assigned a number and an ID. The authors are informed that the manuscript has been received and a number assigned. The authors are obliged to use such an ID number in all correspondence. A corresponding author acts on behalf of the others in the process related to the manuscript's publication. Manuscripts and other submitted material are not returned to senders.

Authors may suggest up to 5 potential reviewers (excluding co-authors and contributors for the past 3 years), or, providing reasons, ask for the exclusion of a particular reviewer. The editor-in-chief makes the final decision. A copy of the reviewers' opinion is sent to the authors, with the reviewers' identity blinded. The author should take into account the reviewers' opinions for the final version of the manuscript, or provide arguments for their own opinion.

Manuscripts are not published in the order in which they are received by the editorial board. The editorial board reserves the right to adjust the manuscript style to certain standards of uniformity.

Each published article is assigned a DOI (*Digital Object Identifier*), a unique identifier for every article published in *Reumatizam*. The editorial board provides one copy of *Reumatizam* for each author (or for the corresponding author, if the manuscript was submitted by a group of authors).

ljiva područja kao što su lice, vrat, intertriginozna područja i genitalno područje. Liječenje se ne smije započeti u bolesnika s apsolutnim brojem limfocita (ABL) manjim od $0,5 \times 10^9$ stanica/l, apsolutnim brojem neutrofila (ABN) manjim od 1×10^9 stanica/l ili vrijednošću hemoglobina manjom od 8 g/dl. Liječenje može započeti nakon što se vrijednosti vrate iznad tih granica. Primjena lijeka Olumiant ne preporučuje se u bolesnika s klirensom kreatinina < 30 ml/min niti u bolesnika s teškim oštećenjem jetrene funkcije. Starije osobe Budući da je kliničko iskustvo s primjenom u bolesnika u dobi od ≥ 75 godina vrlo ograničeno, za te je bolesnike prikladna početna doza od 2 mg. **Pedijatrijska populacija** Sigurnost i djelotvornost lijeka Olumiant u djece i adolescenata u dobi od 0 do 18 godina još nisu ustanovljene. **Način primjene:** Za peroralnu primjenu. Olumiant se primjenjuje jedanput na dan, uz hranu ili bez nje, a može se uzeti u bilo koje doba dana. **Kontraindikacije:** Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari. **Trudnoća. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi: Infekcije** - Baricitinib je, u usporedbi s placebo, povezan s povišenom stopom infekcija kao što su infekcije gornjih dišnih putova. U prethodno neliječenim bolesnika, kombinacija s metoterapijom baricitinibom. U bolesnika s aktivnim, kroničnim ili rekurentnim infekcijama potrebno je pažljivo razmotriti rizike i koristi liječenja lijekom Olumiant prije početka njegove primjene. Ako se razvije infekcija, bolesnika treba pažljivo nadzirati, a liječenje lijekom Olumiant privremeno prekinuti ako bolesnik ne odgovara na standardnu terapiju. Liječenje lijekom Olumiant ne smije se nastaviti dok se infekcija ne povuče. **Tuberkuloza** Prije početka liječenja lijekom Olumiant u bolesnika treba provesti probir na tuberkulozu (TBC). Olumiant se ne smije davati bolesnicima s aktivnim TBC om. U bolesnika s prethodno neliječenim latentnim TBC om potrebno je razmotriti antituberkuloznu terapiju prije početka liječenja lijekom Olumiant. **Ponovna aktivacija virusa** U kliničkim je ispitivanjima prijavljena ponovna aktivacija virusa, uključujući slučajeve ponovne aktivacije virusa herpesa (npr. herpes zoster, herpes simpleks). Herpes zoster češće se prijavljivao u bolesnika u dobi od ≥ 65 godina koji su prethodno bili liječeni i biološkim i konvencionalnim antireumatskim lijekovima koji modificiraju tijek bolesti (engl. disease modifying anti rheumatic drug DMARD). Ako se u bolesnika razvije herpes zoster, liječenje lijekom Olumiant mora se privremeno prekinuti dok se epizoda ne povuče. Prije početka liječenja lijekom Olumiant potrebno je provesti probir na virusni hepatitis u skladu s kliničkim smjernicama. Ako se utvrdi prisutnost HBV DNK, treba se savjetovati sa specijalistom za jetrene bolesti kako bi se utvrdilo treba li prekinuti liječenje. **Cijepljenje** Ne preporučuje se primjena živih, atenuiranih cjepiva tijekom ili neposredno prije liječenja lijekom Olumiant. Preporučuje se da prije početka liječenja lijekom Olumiant svi bolesnici obave sva potrebna cijepljenja u skladu s važećim smjernicama za cijepljenje. **Lipidi** U usporedbi s placebo, u bolesnika liječenih baricitinibom prijavljena su o dozi ovisna povišenja vrijednosti lipidnih parametara. Primjena terapije statinima dovela je do spuštanja povišene vrijednosti LDL kolesterola na razinu na kojoj je bila prije liječenja. Lipidne parametre treba odrediti približno 12 tjedana nakon početka liječenja lijekom Olumiant, nakon čega bolesnike treba liječiti u skladu s međunarodnim kliničkim smjernicama za hiperlipidemiju. Učinak tih povišenja vrijednosti lipidnih parametara na pobol i smrtnost od kardiovaskularnih bolesti još nije utvrđen. **Povišenja vrijednosti jetrenih transaminaza** Ako se tijekom rutinskih mjera skrbi u bolesnika primijete povišenja vrijednosti ALT a ili AST a i posumnja na lijekom izazvano oštećenje jetre, primjenu lijeka Olumiant treba

Važno: Samo za zdravstvene radnike. Lijek Olumiant izdaje se na recept. Prije propisivanja lijeka Olumiant molimo pročitajte zadnji odobreni sažetak opisa svojstava lijeka i uputu o lijeku. Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.

privremeno prekinuti dok se ta dijagnoza ne isključi. **Zloćudna bolest** Rizik od zloćudnih bolesti, uključujući limfom, povećan je u bolesnika s reumatoidnim artritismom. Imunomodulacijski lijekovi mogu povećati rizik od zloćudnih bolesti, uključujući limfom. **Venska tromboembolija** U bolesnika liječenih baricitinibom prijavljeni su slučajevi duboke venske tromboze (DVT) i plućne embolije (PE). Olumiant treba primjenjivati uz oprez u bolesnika s faktorima rizika za DVT/PE, kao što su starija dob, pretilost, DVT/PE u povijesti bolesti, te u bolesnika u kirurškoj obradi i imobilizaciji. Ako se pojave klinički znakovi DVT a/PE a, potrebno je obustaviti liječenje lijekom Olumiant i odmah ocijeniti stanje bolesnika te potom uvesti odgovarajuće liječenje. **Imunosupresivni lijekovi** Ne preporučuje se primjena u kombinaciji s biološkim DMARD-ovima ili drugim inhibitorima Janus kinaze (JAK) jer se ne može isključiti rizik od aditivne imunosupresije. Podaci o primjeni baricitiniba zajedno sa snažnim imunosupresivima (npr. azatioprinom, takrolimusom, ciklosporinom) su ograničeni pa je kod primjene tih kombinacija potreban oprez. **Preosjetljivost** U slučaju pojave bilo koje ozbiljne alergijske ili anafilaktičke reakcije potrebno je odmah obustaviti liječenje baricitinibom. **Divertikulitis** U kliničkim ispitivanjima izvorima nakon stavljanja lijeka u promet prijavljeni su događaji divertikulitisa i perforacije probavnog sustava. **Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija:** In vitro, baricitinib je supstrat organskog anionskog prijenosnika (OAT)3, P glikoproteina (P gp), proteina koji uzrokuje otpornost raka dojke na liječenje (engl. breast cancer resistance protein, BCRP) i proteina za izlučivanje više lijekova i toksina (engl. multidrug and toxin extrusion transporter, MATE)2 K. Predlijelek leflunomid brzo se pretvara u teriflunomid, koji je slab inhibitor OAT3, pa može povećati izloženost baricitinibu. **Plodnost, trudnoća i dojenje:** **Trudnoća** Olumiant je kontraindiciran u trudnoći. Žene reproduktivne dobi moraju koristiti učinkovitu metodu kontracepcije tijekom liječenja i još najmanje tjedan dana po njegovu završetku. Ako bolesnica zatrudni dok uzima Olumiant, roditelje treba upozoriti na mogući rizik za plod. **Dojenje** Ne može se isključiti rizik za novorođenčad/dojenčad i stoga se Olumiant ne smije uzimati tijekom dojenja. **Plodnost** Ispitivanja na životinjama upućuju na to da bi baricitinib mogao smanjiti plodnost žena tijekom liječenja, dok učinka na spermatogenezu nije bilo. **Nuspojave:** U placebo kontroliranim kliničkim ispitivanjima kod reumatoidnog artritisa, najčešće prijavljene nuspojave lijeka koje su se tijekom razdoblja do 16 tjedana javile u $\geq 2\%$ bolesnika liječenih lijekom Olumiant u monoterapiji ili u kombinaciji s konvencionalnim sintetskim DMARD-ovima bile su povišene vrijednosti LDL kolesterola (33,6%), infekcije gornjih dišnih putova (14,7%) i glavobolja (3,8%). Infekcije prijavljene kod liječenja lijekom Olumiant uključivale su herpes zoster (1,4%). U placebo kontroliranim kliničkim ispitivanjima kod atopijskog dermatitisa, najčešće prijavljene nuspojave lijeka koje su se tijekom razdoblja do 16 tjedana javile u $\geq 2\%$ bolesnika liječenih lijekom Olumiant u monoterapiji ili u kombinaciji s topikalnim kortikosteroidima bile su slične onima opaženima kod reumatoidnog artritisa, uz izuzetak povišenih vrijednosti LDL kolesterola (13,2%) i herpesa simpleksa (6,1%). Među bolesnicima liječenima baricitinibom u kliničkim ispitivanjima kod atopijskog dermatitisa učestalost herpesa zostera bila je vrlo rijetka. **Broj i datum odobrenja za stavljanje lijeka u promet:** EU/1/16/1170/004, EU/1/16/1170/012 od 13. veljače 2017. **Način i mjesto izdavanja lijeka:** Lijek se izdaje na recept. **Naziv i adresa nositelja odobrenja za stavljanje gotovog lijeka u promet:** Eli Lilly Nederland B.V, Papendorpseweg 83, 3528 BJ Utrecht, Nizozemska **Datum revizije Sažetka opisa svojstava lijeka:** 20. studeni 2020.

Olumiant već 4 godine¹ bolesnicima s RA omogućuje **aktivan život**

Najmanje 1 od 3 bolesnika* **ODRŽAVA REMISIJU do 3 godine²**

33% - 39%* bolesnika održalo je remisiju (SDAI <3,3) do 148. tjedna liječenja

- **4 od 5 bolesnika održava LDA do 3 godine** 79 - 84%* bolesnika održalo je LDA (SDAI ≤11) do 148. tjedna liječenja²
- **Usporava napredovanje strukturnih oštećenja zglobova do 5 godina³**
- Sigurnosni profil je stabilan **do 8,4 godine** izloženosti⁴
- **Poboljšava bolove u zglobovima**, jutarnju ukočenost zglobova i umor⁵⁻⁷

* Analiza podataka "As observed"

Reference:

1. Odluka o izmjenama i dopunama Odluke o utvrđivanju Osnovne liste lijekova Hrvatskog zavoda za zdravstveno osiguranje (NN 99/2017). **2.** Josef S Smolen, et al. Rheumatology, 2020, <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keaa576>. **3.** van der Heijde et al. The Journal of Rheumatology September 2021, jrheum.210346; DOI: <https://doi.org/10.3899/jrheum.210346>. **4.** Genovese MC et al. Poster presented at EULAR Annual meeting 2020. FRI0123. **5.** Zadnji odobreni sažetak opisa svojstava lijeka Olumiant. **6.** Taylor et al. Baricitinib vs Placebo or Adalimumab in Rheumatoid Arthritis. N Engl J Med 2017;376:652-62. **7.** Taylor et al. SUPL APPENDIX to Baricitinib versus Placebo or Adalimumab in Rheumatoid Arthritis, N Engl J Med 2017; 376: 1-71.

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Upute za prijavljivanje dostupne su na www.halmed.hr

Olumiant 2 mg filmom obložene tablete	Olumiant 4 mg filmom obložene tablete
Jedna filmom obložena tableta sadrži 2 mg baricitiniba.	Jedna filmom obložena tableta sadrži 4 mg baricitiniba.

Terapijske indikacije: Reumatoidni artritis Olumiant je indiciran za liječenje umjerenog do teškog oblika aktivnog reumatoidnog artritisa u odraslih bolesnika koji nisu dovoljno dobro odgovorili na jedan ili više antireumatskih lijekova koji modificiraju tijek bolesti ili koji ne podnose takve lijekove. Olumiant se može primjenjivati u monoterapiji ili u kombinaciji s metotreksatom (vidjeti dijelove 4.4, 4.5 i 5.1 za dostupne podatke o različitim kombinacijama). Atopijski dermatitis Olumiant je indiciran za liječenje umjerenog do teškog atopijskog dermatitisa u odraslih bolesnika koji su kandidati za sistemsku terapiju. **Doziranje:** Liječenje moraju

započeti liječnici s iskustvom u dijagnosticiranju i liječenju bolesti za koje je Olumiant indiciran. **Reumatoidni artritis** Preporučena doza lijeka Olumiant je 4 mg jedanput na dan. Doza od 2 mg jedanput na dan prikladna je za bolesnike poput onih u dobi od ≥ 75 godina, a može biti prikladna i za bolesnike koji u anamnezi imaju kronične ili rekurentne infekcije. Doza od 2 mg jedanput na dan može se razmotriti i u bolesnika koji su dozom od 4 mg jedanput na dan postigli održanu kontrolu aktivnosti bolesti i koji su kandidati za smanjenje doze. **Atopijski dermatitis** Preporučena doza lijeka Olumiant je 4 mg jedanput na dan. Doza od 2 mg jedanput na dan prikladna je za bolesnike poput onih u dobi od ≥ 75 godina, a može biti prikladna i za bolesnike koji u anamnezi imaju kronične ili rekurentne infekcije. Doza od 2 mg jedanput na dan može se razmotriti i u bolesnika koji su dozom od 4 mg jedanput na dan postigli održanu kontrolu aktivnosti bolesti i koji su kandidati za smanjenje doze. Olumiant se može koristiti u kombinaciji s topikalnim kortikosteroidima ili bez njih. Primjena u kombinaciji s topikalnim kortikosteroidima može pospješiti djelotvornost lijeka Olumiant (vidjeti dio 5.1). Mogu se koristiti i topikalni inhibitori kalcineurina, no njihovu primjenu treba rezervirati samo za osjet-

SAMO ZA ZDRAVSTVENE RADNIKE

Eli Lilly (Suisse) S.A. Predstavništvo u RH, Ulica grada Vukovara 269
G, 10 000 Zagreb Tel: +385 1 2350 999, Fax: +385 1 2305 870
PP-BA-HR-0354, 4.10.2021.

Lilly