




Acta

Medica

Croatica



Vol. 72 2018.  
Broj 3  
Zagreb

UDC 61 • AMCREF 72 (3)  
257-452 (2018)  
ISSN 1330-0164

**ACTA MEDICA CROATICA**  
GLASILO AKADEMIJE MEDICINSKIH ZNANOSTI HRVATSKE  
**Journal of the Academy of Medical Sciences of Croatia**

*Urednik – Editor-in-Chief*  
**PETAR KES**

*Gošća urednica – Guest Editor*  
**VANJA BAŠIĆ KES**

*Odabrana poglavlja iz neuroimunologije i neurogenetike – Selected Chapters from Neuroimmunology and Neurogenetics*

*Pomoćnik urednika – Editorial Assistant*  
**ILIJA KUZMAN**

*Tajnik – Secretary*  
**NIKOLA JANKOVIĆ**

*Tehnička urednica – Technical Editor*  
**DUNJA BERITIĆ-STAHULJAK**

*Urednički odbor – Section Editors*  
**Iva Alajbeg, Marko Banić, Nikolina Bašić Jukić, Josip Čulig, Iva Dekaris, Marko Duvnjak, Josip Djelmiš, Alenka Gagro, Josipa Kern, Dragutin Košuta, Ratko Matijević, Sanjin Rački, Zvonko Rumboldt, Adriana Vince**

*Predsjednik Uredničkog savjeta – Chief Council*  
**JASNA LIPOZENČIĆ**

*Počasna urednica – Honorary Editor*  
**NASTJA KUČIŠEC TEPEŠ**

*Urednički savjet – Editorial Council*  
**Mladen Belicza (Zagreb), Theodor Dürrigl (Zagreb), Davorin Djanić (Slavonski Brod), Željko Grabarević (Zagreb), Olga Jelić (Slavonski Brod), Tatjana Jeren (Zagreb), Vjekoslav Jerolimov (Zagreb), Anica Jušić (Zagreb), Eduard Klain (Zagreb), Vasilije Nikolić (Zagreb), M. William Novick (Memphis), Vlado Oberiter (Zagreb), Mladen Pavlović (Zagreb), Momir H. Polenaković (Skopje), Kristina Potočki (Zagreb), Senija Rašić (Sarajevo), Željko Reiner (Zagreb), Johannes Ring (München), Daniel Rukavina (Rijeka), Antun Tucak (Osijek), Ivan Urlić (Split), Melita Valentić-Peruzović (Zagreb), John Wallwork (Cambridge), Ljiljana Zergollern-Čupak (Zagreb), Željko Zupančić (Zagreb)**

*Lektor – Language Editor*  
**Antonija Redovniković**

*Omotna stranica – Cover designed*  
**Ivan Picelj**

*Adresa Uredništva – Address of the Editorial Board*  
**ACTA MEDICA CROATICA**

**Akademija medicinskih znanosti Hrvatske  
Praška 2/III, 10000 Zagreb, Hrvatska**

**Tel/fax: +385 1 46 40 589; E-mail: actamedicacroatica@amzh.hr Web: www.amzh.hr**

Časopis se tiska četiri puta godišnje. Prigodno se mogu publicirati tematski brojevi i suplementi.

The Journal is published four times a year. Conveniently may be publish supplements.

Naručuje se neposredno od Uredništva. Godišnja pretplata u zemlji iznosi za ustanove 350 kn, za pojedince 150 kn, a uplaćuje se na račun IBAN: HR542360001101481831 pri Zagrebačkoj banci.

Orders can be placed directly to our Editorial Office. The annual subscription outside Croatia is US \$150 to be paid to our bank account Akademija medicinskih znanosti Hrvatske, Privredna banka Zagreb d.d., Radnička cesta 50, 10000 Zagreb, Croatia, SWIFT PBZGHR2X IBAN: HR6323400091110089793 (for Acta Medica Croatica).

*Tisak – Print:*

**Gradska tiskara Osijek d.d., 31000 Osijek, Croatia**  
*Tiska se u 500 primjeraka - Printed in 500 copies*

*Tiskanje časopisa potpomognuto je financijskim sredstvima Ministarstva znanosti i tehnologije RH.*  
*The printing of the Journal is subsidized by the Ministry of Science and Technology of the Republic of Croatia*

# acta medica croatica

Časopis Akademije medicinskih znanosti Hrvatske

Acta Med Croatica • Vol. 72 Br. 3 • Str. 257-452 • Zagreb, rujan 2018.

The Journal of the Academy of Medical Sciences of Croatia

Indexed/abstracted in:

*Biosis Previews*

*Cancerlit*

*Embase/Excerpta Medica*

*Health Planning and Administration*

*Medline/Index Medicus*

*Toxline*

*EBSCO*



# SUPEROXIDE DISMUTASE ACTIVITY AND SERUM LIPID PROFILE IN HEMODIALYSIS PATIENTS

AMELA BEĆIRAGIĆ, HALIMA RESIĆ, AMELA DERVIŠEVIĆ<sup>1</sup>, ALMIR FAJKIĆ<sup>2</sup>, NEJRA PROHIĆ, NESINA AVDAGIĆ<sup>1</sup>, NERMINA BABIĆ<sup>1</sup>, SELMA AJANOVIĆ and AIDA ČORIĆ

*University Clinical Center Sarajevo, Department of Hemodialysis, <sup>1</sup>University of Sarajevo, Faculty of Medicine, <sup>2</sup>Department of Human Physiology, and <sup>2</sup>University of Sarajevo, Faculty of Medicine, Department of Pathophysiology, Sarajevo, Bosnia and Herzegovina*

**Objectives/Aim:** Hemodialysis (HD) is associated with a number of biochemical abnormalities including dyslipidemia and oxidative stress. The aim of this study was to evaluate the relationship between serum superoxide dismutase (SOD) activity and lipid profile in HD patients with different duration of HD treatment. **Material and Methods:** This cross-sectional study included 100 HD patients that were divided into two subgroups based on the duration of HD therapy: patients on HD for more than three months but less than five years (HD <5 years; n=48) and patients on HD for five years or more (HD ≥5 years; n=52). Control group (n=50) consisted of age- and gender-matched, apparently healthy individuals without subjective and objective indicators of any renal disease. Blood samples were obtained for determination of SOD, total cholesterol (TC), triglycerides (TG), low-density lipoprotein (LDL) and high-density lipoprotein (HDL). Serum SOD concentration was determined by ELISA method using a commercial kit. **Results:** Serum concentration of SOD was increased in HD patients when compared to healthy controls. SOD concentration was significantly higher in HD <5 year group compared with control group [12.29 (10.85-14.15) vs. 11.04 (9.42 -12.99) U/mL; p<0.05]; however, there was no significant difference in SOD concentration between HD ≥5 year group [12.97 (10.27-14.56) U/mL] and healthy control subjects. In addition, there was no significant difference in serum SOD concentration between HD patients with different duration of dialysis therapy. The levels of TC, LDL and HDL were significantly decreased in both groups of HD patients as compared with control subjects (p<0.0005); however, serum TG levels did not differ significantly between the study groups. According to the ROC analysis, serum levels of TC, LDL and HDL had higher sensitivity than serum SOD concentration in differentiating HD patients from healthy subjects. **Conclusions:** According to our results, it is concluded that increased serum SOD concentration together with alterations in the lipid profile enhances the risk of atherosclerosis and favors higher incidence of cardiovascular complications in HD patients.

**Key words:** hemodialysis, superoxide dismutase, dyslipidemia

**Address for correspondence:** Amela Bećiragić, MD, PhD  
Department of Hemodialysis  
Sarajevo University Clinical Centre  
Bolnička 25  
71 000 Sarajevo, Bosnia and Herzegovina  
Phone: 00387 33 29 80 89  
E-mail: aibisbegovic@hotmail.com

## INTRODUCTION

Hemodialysis (HD) is the most frequently used form of renal replacement therapy for many patients with end-stage renal disease (ESRD). One of the leading causes of morbidity and mortality in HD patients is cardiovascular disease (CVD). In 1998, the National Kidney Foundation reported that, after stratifying for age, race, and gender, mortality from CVD in HD patients was 10-30 times greater than in the general population (1).

Despite the neutral effect, HD is associated with a number of biochemical abnormalities including dyslipidemia and oxidative stress. Renal dyslipidemia is caused by certain dialysis-related parameters, which may significantly affect lipoprotein metabolism and modify the composition of plasma lipoproteins. It appears that a reduced catabolism and clearance of Apo B-containing lipoproteins of hepatic and intestinal origin constitutes the main abnormality.

Dyslipidemia in HD patients is distinct from that in the general population. Common lipid abnormality in HD patients is hypertriglyceridemia because patients with chronic renal failure mainly manifest insulin resistance activating hormone sensitive lipase; consequently, it leads to raised free fatty acids and the production of very low-density lipoprotein (VLDL) (2).

Other lipid abnormalities seen in HD patients are reduced concentrations of high-density lipoprotein (HDL) cholesterol level and increased levels of intact or partially metabolized triglyceride-rich Apo B-containing lipoproteins in VLDL, intermediate-density lipoprotein (IDL), and small low-density lipoprotein (LDL) particles (3).

Among the reasons of lipid abnormalities are malnutrition and hypoalbuminemia present in many of these patients. Hypoalbuminemia is associated with pathophysiological changes in lipid metabolism by decreasing oncotic pressure, which stimulates hepatic synthesis of albumin and other proteins, including apolipoproteins, thus also leading to increase in total cholesterol, triglycerides and LDL, and decrease in HDL (4).

Excessive oxidative stress has long been demonstrated in hemodialysis patients due to reduced antioxidant capacity and increased pro-oxidant activity with negative effects on carbohydrates, lipids and body proteins.

During HD treatment, uremic toxicity, malnutrition and *progressive* decline in kidney function can lead to hyperproduction of agents from oxidative metabolism with pro-oxidant function, including reactive oxygen species (ROS) and uremic toxins. Losses of antioxidants *via* dialysis, the use of low biocompatible membranes and purity of dialysis water are the factors that may be responsible for reduced antioxidant defense mechanisms in HD patients.

Superoxide dismutase (SOD) is the first-line defense against the deleterious effects of ROS (5). It specifically scavenges superoxide by catalyzing its dismutation to  $H_2O_2$  and  $O_2$ .

Dyslipidemia accompanied by excessive oxidative stress in HD patients accelerates the process of atherosclerosis, resulting in cardiovascular complications.

The present study evaluated the relationship between dyslipidemia and oxidative stress by evaluating lipid profile and serum SOD activity in patients on regular HD treatment.

## SUBJECTS AND METHODS

### *Study population*

The study was designed as a cross-sectional, clinical, comparative study, which was conducted at the Department of Hemodialysis, Sarajevo University Clinical Centre (SUCC). Based on the duration of hemodialysis therapy, study groups were divided into two subgroups of patients on HD for more than three months but less than five years (HD <5 years; n=48) and patients on HD for five years or more than five years (HD ≥5 years; n=52). Control group (n=50) consisted of age- and gender-matched, apparently healthy individuals without subjective and objective indicators of chronic renal disease.

Patients were on chronic HD program for a period longer than three months, for four hours three times a week (bicarbonate dialysis), with low-flux dialysate and Fresenius Medical Care dialysis monitors, 4008S with UF. The majority of patients (63%) were dialyzed through hemodiafiltration, while 37% patients were dialyzed through hemodialysis. The most common type of access for performing dialysis in HD patients was arteriovenous fistula (AVF, 79%), then tunnelled central venous catheter (12%) and temporary central venous catheter (9%).

Patients were regarded non-eligible for the study if any of the following criteria was met: age younger than 18 or more than 70 years, presence of malignancy, febrile disorders, acute or chronic inflammatory disease or coronary heart diseases during the study period.

Subjects of the control group had no history of inflammatory, autoimmune or rheumatic diseases, hyperlipidemia, hypertension or coronary heart diseases. None of the control subjects had received any medication, was current smoker or alcohol consumer.

Upon careful explanation of the study procedure, an informed consent in writing was obtained from all patients and healthy controls. The study was approved by the SUCC Ethics Committee. Investigations were carried out in accordance with the Declaration of Helsinki as revised in 2000.

### *Methods*

Blood collection was performed under aseptic precautions at the SUCC Department of Hemodialysis immediately before each HD session, according to days of the week and in the morning, afternoon and evening shifts. Blood was collected from antecubital vein using 10-mL vacutainer tubes (BD Vacutainer Systems, Plymouth, UK). Each specimen was centrifuged at 2000 g for 10 min to separate serum, which was stored at -80 °C until SOD analysis.

Serum SOD concentration was determined by the commercially available quantitative sandwich enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) (CSB-EL-022399HU, Cusabio Company, China) according to the manufacturer's instructions at the Department of Biochemistry, Faculty of Medicine, University of Sarajevo.

These assays employ the quantitative sandwich enzyme immunoassay technique. Antibody specific for each enzyme is pre-coated onto a microplate. Standards and samples are pipetted into the wells and any enzyme present is bound by the immobilized antibody. After adding biotin-conjugated antibody specific for each enzyme and avidin-conjugated horseradish peroxidase, the substrate solution is added to the wells and colors develop in proportion to the amount of enzymes bound in the initial step. In the final step, color intensities were measured in appropriate wavelengths, on the STAT FAX-2100 microplate reader (Awareness Technology Inc., USA). The enzyme levels were reported as U/mL.

Lipid parameters were determined on an automated apparatus (Dimension RxL Max, Dade Behring, Germany) at the Institute of Clinical Chemistry and Biochemistry, SUCC, using standard methods. Serum total cholesterol (TC) was measured by the cholesterol oxidase method, while HDL cholesterol levels were determined by direct homogeneous enzymatic method. Serum triglyceride (TG) levels were assayed after enzymatic hydrolysis by simultaneous enzymatic determination of glycerol. LDL cholesterol was calculated using the formula of Friedewald *et al.* (6). The reference values of TG, TC, LDL cholesterol, HDL cholesterol (according to the reagent manufacturer's instructions) are as follows: TG 0.11-1.7 mmol/L, TC 3.1-5.2 mmol/L, HDL cholesterol 1.06-1.94 mmol/L, and LDL cholesterol 2-4.3 mmol/L.

Kolmogorov-Smirnov test of normality was used to test the normality and variance homogeneity of data. Data were expressed as mean  $\pm$  SEM for normally distributed variables and as median and interquartile ranges for skewed variables. Categorical variables were shown as frequencies. Difference in normally distributed data was tested by independent *t*-test. Difference in the values of parameters that showed skewed distribution was assessed by Kruskal-Wallis test, followed by Mann-Whitney U test. Correlations between the variables were assessed by Pearson's test. To determine the accuracy and respective best cut-off values of serum SOD level and lipid profile for differentiating hemodialysis patients from healthy controls, the Receiver Operating Characteristic (ROC) curves and their corresponding areas under the curve (AUC) were used. Accuracy rate of diagnosing measures was calculated by use of 95% confidence interval (95% CI). The values of  $p < 0.05$  were considered statistically significant in all comparisons. Data were analyzed using

the Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) software version 13 (IBM, Chicago, Illinois, USA), and the results are presented in tables or figures.

## RESULTS

As shown in Table 1, HD patients were significantly older than healthy subjects ( $p < 0.05$ ). The percentage of males was higher than that of females in both HD groups, yielding a significant difference as compared with the control group ( $p < 0.05$ ).

Table 1.  
 Age and gender of HD patients with different duration of dialysis therapy and the control group.

Variables		HD group < 5 years (n=48)	HD group ≥ 5 years (n=52)	Control group (n=50)
Age (years)		53.4 $\pm$ 1.68**	54.8 $\pm$ 1.67*	41.72 $\pm$ 1.39
Gender	male	30 (62.5%)*	30 (57.7%)*	18 (36%)
	female	18 (40%)*	22 (42.3%)*	32 (64%)

Data are presented as mean  $\pm$  SEM; n (%); HD-hemodialysis; NS-not significant; p-probability \*  $p < 0.05$  - compared with control group = NS - compared with HD group  $\geq 5$  years

Fig. 1 shows the median and interquartile range of serum SOD concentration in control and HD groups. Median serum SOD concentration in HD <5 year group was statistically significantly higher compared with the control group [12.29 (10.85-14.15) vs. 11.04 (9.42-12.99) U/mL;  $p < 0.05$ ]. There was no significant difference in serum SOD concentration between HD patients who were on hemodialysis therapy for five and more than five years [12.97 (10.27-14.56) U/mL] and healthy control subjects. There was no significant difference in serum SOD concentration between the two HD groups.

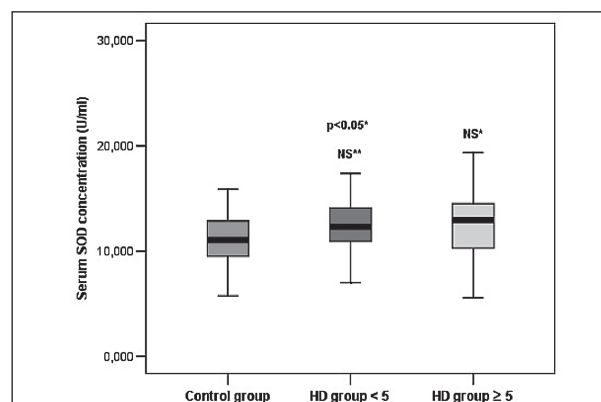


Fig. 1. Box-and-whisker plots of serum SOD concentration (U/ml) in HD patients with different duration of dialysis therapy and healthy controls.

Data are presented as median (25th and 75th percentiles); SOD - superoxide dismutase; HD - hemodialysis \* compared with control group \*\* compared with HD group  $\geq 5$  years



As shown in Table 2, serum concentrations of TC, LDL cholesterol and HDL cholesterol were significantly lower in both groups of HD patients in comparison with control subjects ( $p < 0.0005$ ). The values of these lipid parameters were higher in patients of HD <5 year

group than in patients of HD  $\geq 5$  year group, but the differences were not significant. There were no significant differences in serum TG concentrations between the study groups.

Table 2.

Comparison of serum concentrations of total cholesterol, triglycerides, low-density lipoprotein and high-density lipoprotein between hemodialysis patients with different duration of hemodialysis therapy and healthy controls.

Parameters	HD group < 5 years (n=48)	HD group $\geq 5$ years (n=52)	Control group (n=50)	HD group < 5 years vs HD group $\geq 5$ years $p=$	HD group < 5 years vs Control group $p=$	HD group $\geq 5$ years vs Control group $p=$
TC (mmol/L)	4.4 $\pm$ 0.13	4.2 $\pm$ 0.11	5.7 $\pm$ 0.16	NS	0.0005	0.0005
TG (mmol/L)	1.85 (1.27-2.38)	1.59 (1.27-2.25)	1.46 (0.96-2.3)	NS	NS	NS
LDL (mmol/L)	2.6 (2.10-2.86)	2.37 (1.91 -2.62)	3.35 (2.86-3.81)	NS	0.0005	0.0005
HDL (mmol/L)	0.89 (0.76-1.08)	0.85 (0.73-1.12)	1.28 (1.15-1.63)	NS	0.0005	0.0005

Data are presented as mean  $\pm$  SEM; median (25th and 75th percentiles); TC-total cholesterol; TG - triglycerides; LDL-Low-density lipoprotein; HDL - High-density lipoprotein; NS - not significant; p - probability

The ROC curve for serum SOD level in total study sample of HD patients vs. healthy control subjects with significant AUC is shown in Figure 2A. The optimal cut-off value for serum SOD level in differentiating HD patients from healthy subjects selected by ROC curve was 12.05 U/mL, with sensitivity of 57%, specificity of 72%, positive predictive value of 80% and negative predictive value of 45% (Table 3). The overall accuracy of serum SOD concentration in discriminating HD patients was 62%. Serum SOD level had fair diagnostic accuracy for differentiation between HD patients and healthy control (AUC 0.716;  $p=0.03$ ).

The ROC curve of TC, LDL and HDL for differentiation between HD patients and healthy controls is shown in Figure 2B. As shown in Table 3, the optimal cut-off value for LDL in differentiating HD patients from healthy subjects, selected by ROC curve (AUC 0.869;  $p=0.0005$ ) was 2.705 mmol/L (sensitivity 88%, specificity 72%, positive predictive value 63% and negative predictive value 92%). Moreover, ROC analysis also suggested 1.025 mmol/L as optimal cut-off point for HDL in differentiating HD patients from healthy controls (AUC 0.864;  $p=0.0005$ , sensitivity 92%, specificity 74%, positive predictive value 61% and negative predictive value 94%).

The optimal cut-off value for TC selected by ROC curve (AUC 0.855;  $p=0.0005$ ) was 4.85 mmol/L, yielding a sensitivity of 86%, specificity of 76%, positive predictive value of 64% and negative predictive value of 91%.

The overall accuracy of TC in identifying HD patients was highest (79%), followed by LDL (77%) and HDL (76%). According to ROC analysis, serum TC, LDL and HDL concentrations had good diagnostic accuracy in differentiating HD patients from healthy subjects.

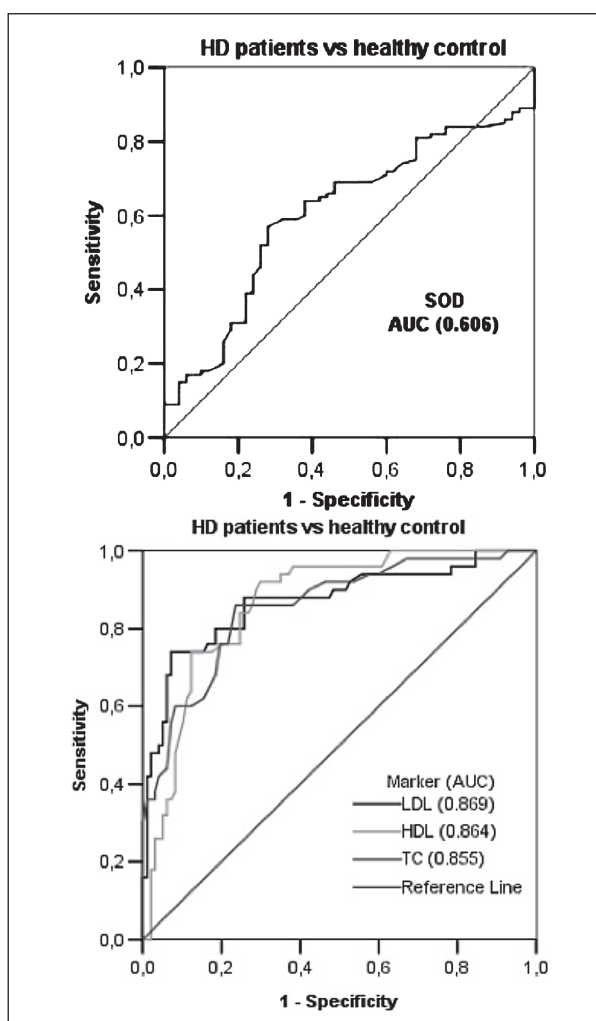


Fig. 2. (A) Receiver operating characteristic (ROC) curve of serum SOD level for differentiation between HD patients and healthy controls. (B) ROC curve of low-density lipoprotein (LDL), High-density lipoprotein (HDL) and total cholesterol (TC) for differentiation between HD patients and healthy controls.



Table 3.

Optimal cut-off, area under the curve with 95% confidence interval (AUC, 95% CI), sensitivity, specificity, positive and negative predictive value, overall accuracy of serum SOD level, low-density lipoprotein, high-density lipoprotein and total cholesterol in differentiating between HD patients and healthy controls.

Variable and cut-off values	Diagnosing measures						p
	AUC (95%CI)	SEN	SPE	PPV	NPV	Overall accurate	
<b>Hemodialysis patients vs healthy controls</b>							
<b>SOD</b> ( $\geq 12.05$ U/mL)	0.606 (0.51 -0.70)	57%	72%	80%	45%	62%	<b>0.03</b>
<b>LDL</b> ( $\leq 2.705$ mmol/L)	0.855 (0.79-0.92)	88%	74%	63%	92%	77%	<b>0.0005</b>
<b>HDL</b> ( $\leq 1.025$ mmol/L)	0.864 (0.80-0.92)	92%	70%	61%	94%	76%	<b>0.0005</b>
<b>TC</b> ( $\leq 4.85$ mmol/L)	0.869 (0.80-0.93)	86%	76%	64%	91%	79%	<b>0.0005</b>

**AUC**-Area under the curve; **CI**-Confidence Interval; **SOD**-superoxide dismutase; **LDL**-Low-density lipoprotein; **HDL**-High-density lipoprotein; **TC**-total cholesterol; **SEN**-sensitivity; **SPE**- specificity; **PPV**-positive predictive value; **NPV**-negative predictive value; **p**-probability

## DISCUSSION

The clearly confirmed fact that patients on chronic HD are at an increased risk of cardiovascular morbidity and mortality has stimulated a whole range of research aiming at identifying appropriate biomarkers to optimize the diagnosis and treatment of this group of patients. In this regard, the role of oxidative stress and dyslipidemia as potentially important processes is primarily attributed to atherosclerotic changes in blood vessels of HD patients.

Oxidative stress, as a result of the imbalance between toxic compounds and defense mechanisms, is associated with numerous adverse complications in patients with chronic renal disease. Consequently, excessive production of ROS or toxic compounds is accompanied by the lack of antioxidants, which is particularly pronounced in hemodialysis patients.

Superoxide dismutase is a metalloenzyme present in all eukaryotic cells, included in the front line defense against ROS mediated injury. Recent studies of SOD activity in HD patients found conflicting results (7,8). Results of our study showed significantly increased values of serum SOD concentration in HD <5 year group of patients compared to control subjects. There was no significant difference in serum SOD concentration between HD patients who were on HD for five and more than five years and healthy control subjects. Our findings are in accordance with the study conducted by Hacisevki (9), which included 64 patients on HD and a control group of 22 healthy subjects. SOD concentration was increased in dialysis patients as compared with healthy subjects. Kose *et al.* (10) report an increased erythrocyte SOD activity in the post-dialysis group when compared with the pre-dialysis group. Contrary to our observation, Mooujerlo (11) showed a

decreased activity of the SOD enzyme in HD patients, whereas Weinstein *et al.* (12) report no change in the SOD enzyme levels due to HD.

We presume that the increased activity of SOD in HD patients may be a defense mechanism of the cell due to the increased production of free radicals in renal failure. Decreased activity of antioxidants in maintenance HD patients may contribute to the increased oxidative damage and development of renal complications. Loss of antioxidants through dialysis membrane and the use of incompatible one are factors that may be responsible for the imbalance between oxidants and antioxidant mechanisms in patients on HD.

Progressive renal failure is associated with lipoprotein abnormalities and dyslipidemia. However, dyslipidemia may not appear as hyperlipidemia in the majority of HD patients. This gives rise to various differences, even though the pathogenesis and lipid profile phenotype in HD patients are similar to the pre-dialysis period.

Some of our findings are concordant with previous similar reports but vary from the others. Contrary to other results, we observed a statistically significantly lower TC level and no significant differences in serum TG concentrations in HD patients with different duration of HD therapy compared to control subjects. The possible explanation of our results is the impact of cytokinemia, which may be related to impaired removal of lipid substances (13).

In both HD patient groups, LDL and HDL cholesterol were significantly lower in comparison to controls. This hypo-HDL cholesterol level in ESRD patients on dialysis is agreed upon by several authors (14,15) and could be due to a decrease in the activity of le-

cithin-cholesterol acyltransferase (LCAT) responsible for the decrease in the esterification of free cholesterol in HDL cholesterol, decreased HDL components, and an increase in the activity of cholesterol ester transfer protein (CETP), implying an increase in HDL esterified cholesterol transfer to LDL (16).

Removal of excess lipids from the vascular wall by HDL cholesterol is a key anti-atherogenic mechanism of HDL-cholesterol. It has been shown that HDL cholesterol inhibits the expression of E-selectin or other adhesion molecules by vascular endothelial cells exposed to cytokines. This results in decreased binding of inflammatory cells, which is consistent with functional inhibition of atherosclerosis. Interruption of a signaling pathway involving sphingosine kinase activation and the synthesis of sphingosine-1-phosphate has been proposed as a mechanism for the anti-atherogenic effects of HDL cholesterol on the expression of adhesion molecules (17).

Our results are consistent with those of several recent studies which have reported normal or low levels of LDL cholesterol in HD patients (18,19). Although the results of a large number of studies show that LDL level is not elevated in CKD patients, LDL particles are usually smaller, denser and more atherogenic in their form. Accumulation of small LDL particles is associated with a higher rate of cardiovascular events. Previous studies showed an increased level of LDL in dialysis-dependent CKD patients compared to healthy controls and low LDL as a risk factor for CVD development. As a consequence of the significantly modified lipid subfraction turnover, retention time of lipoproteins in the circulation is prolonged. Thus, lipoproteins are at risk of post-ribosomal modification, which includes glycation, oxidation, and carbamylation. These modified lipoproteins have reduced affinity for the classic LDL receptors and are taken up by the scavenger receptors, especially increased in uremia, on the macrophage surface. The final result is the accumulation of cholesterol and the formation of foam cells, resulting in the development of atherosclerotic plaques in the vascular walls. There are several mechanisms by which small dense LDL is likely to play a causal role in promoting atherosclerosis: increasing superoxide generation ( $O_2^-$ ) from the endothelium, decreasing basal nitric oxide (NO) production, increasing trans-endothelial filtration, reducing affinity for LDL receptors, and increasing binding to intimal proteoglycans (20).

In addition, results of the previous studies show that chronic renal failure patients treated with HD have an increased prevalence of IDL and lipoprotein(a) (Lp(a)) (21). Hirowatari *et al.* report lower levels of HDL cholesterol and LDL cholesterol, and higher level of IDL

cholesterol in ESRD patients on HD (22). As a result of many studies, Shoji *et al.* propose that the IDL cholesterol level is the possible target in the management of dyslipidemia in renal disease (23).

Current literature suggests that the levels of Lp(a) increase as kidney disease progresses and decline after kidney transplantation. Some authors showed a decrease in the clearance of Lp(a) in HD patients, demonstrating the involvement of the kidney in its elimination. Lp(a) predicts the development of carotid atheromatous disease and vascular events in dialysis patients (24).

It should be noted that dialysis itself does not affect the serum lipid profile. However, certain parameters closely related to dialysis may have a significant influence on lipoprotein metabolism and lead to changes in the lipidogram of HD patients. Some of them are dialysis membrane, dialysis fluid, anticoagulant therapy, and treatment with phosphate binders such as sevelamer hydrochloride and sevelamer hydrocarbonate. The use of high-velocity polysulfonic or cellulose membranes instead of low-membrane membranes is associated with a significant reduction in TG levels and increased levels of apolipoprotein A and HDL cholesterol. The use of bicarbonate dialysis can increase the level of HDL cholesterol compared to acetic dialysis (25). Another possible factor that can potentially affect lipoprotein metabolism in HD patients is the repeated use of heparin as an anticoagulant. Heparin releases lipoprotein lipase from the endothelial surface and thus its chronic use may result in lipoprotein lipase depletion and defective catabolism of TG-rich lipoproteins (3).

According to the ROC analysis, our study revealed that, due to the poor diagnostic accuracy, serum SOD concentration could not be used as an independent marker in differentiating HD patients from healthy subjects, or in differentiating HD patients with different HD duration. In contrast, serum LDL, HDL and TC levels had good diagnostic accuracy in differentiating HD patients from healthy subjects. Since by searching the literature we found no similar study, we could not compare our results with results of other authors.

## CONCLUSION

In our study, oxidative stress was characterized by a significant increase of serum SOD concentration in ESRD patients on HD compared to controls. In respect of lipid profile, it was observed that serum levels of TC, LDL and HDL were significantly lower in HD patients when compared to control subjects. However, serum

TG levels did not differ significantly between the study groups. The accompanying serum lipid alteration in HD patients increases the risk of atherosclerosis and favors a higher incidence of cardiovascular complications. Therefore, lipid regulation must be instituted to decrease the risk of complications in HD patients.

The common pathogenesis of oxidative stress and dyslipidemia in HD patients has not yet been fully clarified and new studies regarding this pathogenesis are therefore needed. Thus, after HD, ESRD patients become more vulnerable to cardiac and cerebrovascular accidents due to increased oxidative stress and compromised lipid status. New approaches are to be adapted with reference to dialysis membrane and dialysis technique.

## R E F E R E N C E S

1. Sarnak MJ, Levey AS, Schoolwerth AC *et al.* Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease: a statement from the American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention. *Hypertension* 2003; 42(5): 1050-65.
2. Vaziri N. Dyslipidemia of chronic renal failure: the nature, mechanisms, and potential consequences. *Am J Physiol Renal Physiol* 2006; 290: 262-72.
3. Reddy E, Suchitra M, Reddy V, Bitla A, Rao P. Dyslipidemia: end stage renal disease and hemodialysis. *Internet J Nephrol* 2008; 5(1): 1-5.
4. Gyebi L, Soltani Z, Reisin E. Lipid nephrotoxicity: new concept for an old disease. *Curr Hypertens Rep* 2012; 14: 177-81.
5. Matés JM, Pérez-Gómez C, De Castro IN. Antioxidant enzymes and human diseases. *Clin Biochem* 1999; 32: 595-603.
6. Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem* 1972; 18(6): 499-502.
7. Paul JL, Sall ND, Soni T *et al.* Lipid peroxidation abnormalities in hemodialyzed patients. *Nephron* 1993; 64(1): 106-9.
8. Mimic-Oka J, Simic T, Djukanovic L, Reljic Z, Davicevic Z. Alteration in plasma antioxidant capacity in various degrees of chronic renal failure. *Clin Nephrol* 1999; 51: 233-41.
9. Hacisevki A. Effect of hemodialysis on oxidative stress in patients with chronic renal failure. *J Fac Pharm* 2008; 37(2): 91-100.
10. Kose K, Dogan P, Gunduz Z, Utaş C. Oxidative stress in hemodialysed patients and long-term effects of dialyzer reuse practice. *Clin Biochem* 1997; 30(8): 601-6.
11. Moujerloo M. Variations of lipid peroxidation and superoxide dismutase activity due to haemodialysis in Gorgan. *J Clin Diagnostic Res* 2010; 4: 2763-7.
12. Weinstein T, Chagnac A, Korzets A *et al.* Haemolysis in haemodialysis patients: evidence for impaired defense mechanisms against oxidative stress. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15(6): 883-7.
13. Iseki K, Yamazato M, Tozawa M, Takishita S. Hypocholesterolemia is a significant predictor of death in a cohort of chronic hemodialysis patients. *Kidney Int* 2002; 61: 1887-93.
14. Maoujoud O, Ahid S, Asseraji M *et al.* Prévalence du syndrome métabolique chez les hémodialysés chroniques au Maroc. *East Mediterr Health J* 2011;17:375-80. (in French)
15. Jamoussi K, Ayedi F, Abida N *et al.* Profil lipidique dans l'insuffisance rénale chronique au stade d'hémodialyse. *Pathol Biol* 2005;53:217-20. (in French)
16. Grimaldi A. Dyslipidémie et athérogénèse. EMC reference 2004. Paris: Elsevier/Masson, 2004.
17. Barter P. The role of HDL-cholesterol in preventing atherosclerotic disease. *Eur Heart J Suppl* 2005; 7(Suppl. 1): 4-8.
18. Kharrat I, Jamal A, Jamal L *et al.* Alterations in lipidic metabolism in hemodialysis patients. *Tunis Med* 2012; 90: 537-41.
19. Vaziri ND, Moradi H. Mechanisms of dyslipidemia of chronic renal failure. *Hemodial Int* 2006; 10: 1-7.
20. Rajman I, Eacho PI, Chowienczyk PJ, Ritter JM. LDL particle size: an important drug target? *Br J Clin Pharmacol* 1999; 48(2):125-33.
21. Kes P. Lipid abnormalities in chronic renal failure, nephrotic syndrome and dialysis. *Acta Med Croatica* 2001; 55(4-5): 177-86.
22. Hirowatari Y, Homma Y, Yoshizawa J, Homma K. Increase of electronegative-LDL-fraction ratio and IDL-cholesterol in chronic kidney disease patients with hemodialysis treatment. *Lipids Health Dis* 2012; 11: 111.
23. Shoji T, Ishimura E, Inaba M, Tabata T, Nishizawa Y. Atherogenic lipoproteins in end-stage renal disease. *Am J Kidney Dis* 2001; 38: 30-3.
24. Bermúdez-López M, Betriua A, Valdivielsoa JM, Bretones del Pinob T, Arroyoa D, Fernández E. Beyond the traditional lipid parameters in chronic kidney disease. *Nefrologia* Dec 2017.
25. Ratković-Gusić I, Kes P, Bašić-Kes V. Disturbances of phosphate balance: hypophosphatemia. *Acta Clin Croat* 2004; 43: 67-73.

## SAŽETAK

### AKTIVNOST SUPEROKSID DISMUTAZE I LIPIDNI PROFIL U SERUMU PACIJENATA S HEMODIJALIZOM

A. BEĆIRAGIĆ, H. RESIĆ, A. DERVIŠEVIĆ<sup>1</sup>, A. FAJKIĆ<sup>2</sup>, N. PROHIĆ, N. AVDAGIĆ<sup>1</sup>, N. BABIĆ<sup>1</sup>,  
S. AJANOVIĆ i A. ĆORIĆ

*Univerzitetski klinički centar Sarajevo, Klinika za hemodijalizu, <sup>1</sup>Univerzitet u Sarajevu, Medicinski fakultet, Zavod za humanu fiziologiju i <sup>2</sup>Univerzitet u Sarajevu, Medicinski fakultet, Zavod za patofiziologiju, Sarajevo, Bosna i Hercegovina*

**Uvod/cilj:** Hemodijaliza (HD) je povezana s brojnim biokemijskim abnormalnostima uključujući dislipidemiju i oksidativni stres. Cilj istraživanja bio je ispitati aktivnost i utvrditi povezanost enzima superoksid dismutaze (SOD) s parametrima lipidnog profila kod bolesnika na HD. **Metode:** Presječnom studijom obuhvaćeno je 100 HD bolesnika koji su podijeljeni u dvije skupine: bolesnici koji su bili liječeni pomoću HD više od tri mjeseca, ali manje od pet godina (HD <5 godina, n=48) i bolesnici koji su bili liječeni pomoću HD pet godina i više (HD ≥5 godina, n=52). Kontrolnu skupinu (n=50) činile su po dobi i spolu odgovarajuće zdrave osobe bez subjektivnih i objektivnih pokazatelja bubrežne bolesti. Uzorci krvi služili su za određivanje koncentracija SOD, ukupnog kolesterola, triglicerida (TG), lipoproteina male gustoće (LDL) i lipoproteina velike gustoće (HDL). Serumska koncentracija SOD određena je metodom ELISA upotrebom komercijalnog kita. **Rezultati:** Serumska koncentracija SOD bila veća kod HD bolesnika u usporedbi sa zdravim kontrolnim osobama. Koncentracija SOD u skupini bolesnika na HD <5 godina bila je značajno veća u odnosu na kontrolnu skupinu ispitanika [12,29 (10,85-14,15 prema 11,04 (9,42-12,99) U/mL (p<0,05)], ali nije utvrđena značajna razlika u koncentraciji SOD između skupina bolesnika na HD ≥5 godina [12,97 (10,27-14,56) U/mL] i zdravih ispitanika kontrolne skupine. Uz to, nije bilo značajne razlike u serumskoj koncentraciji SOD između HD bolesnika koji su bili liječeni pomoću HD <5 godina i ≥5 godina. Utvrđeno je značajno smanjenje koncentracija TC, LDL i HDL u objema skupinama HD bolesnika u odnosu na kontrolnu skupinu (p<0,0005), ali razine serumskih TG nisu se značajno razlikovale između promatranih skupina. Rezultati dobiveni ROC analizom pokazali su da su serumske razine TC, LDL i HDL u odnosu na serumsku koncentraciju SOD osjetljivije u razlikovanju HD bolesnika i zdravih osoba. **Zaključak:** Na osnovi naših rezultata može se zaključiti da povišena serumska koncentracija SOD, zajedno s promjenama lipidnog profila, povećava rizik od ateroskleroze i kardiovaskularnih komplikacija kod HD bolesnika.

**Cljučne riječi:** hemodijaliza, superoksid dismutaza, dislipidemija

# LIJEČENJE PEGILIRANIM INTERFERONOM PRIJE TRANSPLANTACIJE POBOLJŠAVA TRANSPLANTACIJSKI ISHOD U DIJALIZIRANIH BOLESNIKA INFICIRANIH VIRUSOM HEPATITISA C

MARIJANA GULIN<sup>1</sup> i NIKOLINA BAŠIĆ JUKIĆ<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup>Opća bolnica Šibensko-kninske županije, Šibenik, <sup>2</sup>Klinički bolnički centar Zagreb i

<sup>3</sup>Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet, Zagreb, Hrvatska

**Uvod:** Dijalizni bolesnici inficirani HCV kandidati su za transplantacijsko liječenje, no dugoročno preživljenje ovih bolesnika i transplantiranog bubrega lošije je no u neinficiranih bolesnika. Primarni cilj ovog rada je usporedba jednogodišnjeg i trogodišnjeg preživljenja transplantata i bolesnika koji su u predtransplantacijskom razdoblju liječeni pegiliranim interferonom alfa 2a (PEG-INF) (PEG DA skupina) i onih kod kojih ovo liječenje nije provedeno (PEG NE skupina). Sekundarni cilj je praćenje posttransplantacijskih komplikacija i to odgođene funkcije transplantata, odbacivanja transplantata, uroloških komplikacija (infekcije rane, urinom, limfokela, krvarenja), učestalost virusnih infekcija (infekcije polioima virusima -BK virusom, JS virusom, citomegalovirusom - CMV, te varicela-zoster virusom - VZV), te pojavnost neoplazmi. **Bolesnici i metode:** Retrospektivna analiza učinjena je pregledom medicinske dokumentacije 28 bolesnika s kroničnom HCV infekcijom koji su liječeni transplantacijom bubrega u KBC Zagreb (2007.-2010.). Devet od 28 bolesnika liječeno je pegiliranim interferonom alfa 2a (PEG-INF)-135 ug s.c. tjedno tijekom 48 tjedana, jednu do četiri godine prije transplantacije. Prosječna životna dob u trenutku transplantacije bila je 48,8 (17-61) godina, prosječno liječenje dijalizom 14 (5-23) godina. Šest od devet bolesnika liječenih PEG-INF postigli su SVR te su bili HCV RNA negativni, a kod troje bolesnika nije postignut SVR. U svih bolesnika učinjena je kadaverična transplantacija bubrega, imunosupresivni protokol uključivao je indukciju basiliksimumom ili daclizimumom, inhibitor kalcineurina (ciklosporin ili tacrolimus), mikofenolat mofetil i steroide. **Rezultati:** Trogodišnje preživljenje transplantata iznosilo je 78 % u PEG NE skupini, 88 % u PEG DA skupini, preživljenje bolesnika 89 % u PEG NE skupini, a 100 % u PEG DA skupini. Posttransplantacijske komplikacije bile su rjeđe u PEG DA skupini. Odgođena funkcija transplantiranog bubrega zabilježena je u 44,4 % bolesnika u PEG DA skupini, a u PEG NE skupini u 57,8 %. Akutno odbacivanje transplantiranog bubrega imalo je ukupno 25 % naših bolesnika, 31,58 % u skupini PEG NE, a značajno manje - 11,11 % u skupini PEG DA; samo jedan bolesnik u PEG DA skupini (11,1 %) imao je akutno odbacivanje transplantata, naprama 6 bolesnika (32 %) u PEG NE skupini. Virusne infekcije bile su nešto učestalije u PEG NE skupini. Nije zabilježena značajnija razlika u učestalosti infekcije polioima virusima BK/JS (26,3 %/33,3 %) i infekcije VZV (10,5 %/11,1 %), dok je CMV infekcija bila manje učestala u PEG DA skupini (22 % naprama 42,1 %). Zabilježen je samo jedan malignom i to planocelularni karcinom kože u bolesnika PEG DA skupine. **Zaključak:** Kod dijaliziranih bolesnika s kroničnom HCV infekcijom potrebno je provesti liječenje pegiliranim interferonom ili DAA lijekovima prije transplantacije bubrega, jer se eradikacijom HCV smanjuje rizik, a poboljšava transplantacijski ishod. Naši rezultati pokazuju da je uspješno liječenje HCV infekcije pegiliranim interferonom reduciralo rizik akutnog odbacivanja transplantiranog bubrega.

**Ključne riječi:** hepatitis C infekcija, pegilirani interferon, dijaliza, transplantacija, postransplantacijske komplikacije

**Adresa za dopisivanje:** Marijana Gulin, dr. med.  
Opća bolnica Šibensko-kninske županije  
22 000 Šibenik, Hrvatska  
E-pošta: gulinmarijana@gmail.com

## UVOD

Infekcija virusom hepatitisa C (HCV) značajan je zdravstveni problem koji povećava morbiditet i mortalitet u bolesnika koji nadomještaju bubrežnu funkciju (1). HCV kao jetreni patogen dovodi do (spore

progresije u teže stupnjeve jetrenog oštećenja uključujući jetrenu cirozu i hepatocelularni karcinom, a kao bubrežni patogen najčešće uzrokuje membranoproliferativni glomerulonefritis s posljedičnom bubrežnom insuficijencijom (2,3).



Bolesnici u završnom stadiju bubrežnog zatajenja inficirani HCV kandidati su za transplantacijsko liječenje. Dugoročno preživljenje ovih bolesnika, kao i transplantiranog bubrega lošije je no u neinficiranih bolesnika, mortalitet je veći (uglavnom vezano za jetrenu bolest i infekcije), a HCV je neovisni faktor za gubitak transplantata (4,5). Liječenje HCV infekcije u bolesnika koji nadomještaju bubrežnu funkciju nije jednostavno. U razdoblju dijalize optimalna terapija interferonom i ribavirinom mora biti znatno reducirana, praćena je povećanom učestalošću nuspojava (pancitopenija, mialgije) i lošijim odgovorom na terapiju (rani i produljeni virusni odgovor) (3,6). Nakon transplantacije bubrega liječenje interferonom nije preporučljivo, povezano je s većom učestalošću odbacivanja organa (7,8).

## CILJ RADA

### Primarni cilj

Usporedba ishoda transplantacijskog liječenja u dijaliziranih bolesnika s kroničnom HCV infekcijom koji su u predtransplantacijskom razdoblju liječeni pegiliranim interferonom alfa 2 a (PEG-INF), i onih kod kojih ovo liječenje nije provedeno. Transplantacijski ishod uključuje jednogodišnje i trogodišnje preživljenje transplantata i bolesnika.

### Sekundarni cilj

Praćenje posttransplantacijskih komplikacija i to odgođene funkcije transplantata, odbacivanje transplantata, uroloških komplikacija (infekcije rane, urinom, limfokela, krvarenja), učestalost virusnih infekcija (infekcije polioima virusima - BK virusom, JS virusom, citomegalovirusom-CMV, te varicela-zoster virusom - VZV), te pojavnost neoplazmi.

## BOLESNICI I METODE

Retrospektivna analiza učinjena je pregledom medicinske dokumentacije 28 bolesnika s terminalnim zatajenjem bubrežne funkcije i kroničnom HCV infekcijom (genotip 1b-dominantno, te 3a). Bolesnici su liječeni dijalizom u 13 dijaliznih centara Hrvatske (od čega dijalizni centar Opće bolnice Šibenik pet bolesnika, dijalizni centar KBC Zagreb (Rebro) pet bolesnika), a potom su od kolovoza 2007. (od kada je Hrvatska postala članicom Eurotransplanta) do prosinca 2010. liječeni kadaveričnom transplantacijom bubrega i posttransplantacijski praćeni u KBC Zagreb.

Devetnaest od 28 bolesnika nije liječeno pegiliranim interferonom alfa 2a (PEG-INF), a devet bolesnika je jednu do četiri godine prije transplantacije liječeno PEG-INF u matičnim dijaliznim centrima prema listi čekanja, s obzirom da PEG-INF u tom razdoblju nije bio široko dostupan u Republici Hrvatskoj. Bolesnici su liječeni monoterapijom reduciranom dozom PEG-INF 135 ug supkutano tjedno tijekom 48 tjedana (9). Uspješnost terapije procjenjivana je brzinom pada broja kopija HCV RNA tijekom liječenja. Za molekularnu dijagnostiku HCV RNA virusa u Hrvatskom zavodu za transfuzijsku medicinu u Zagrebu korišten je *real-time* PCR test: COBAS AmpliPrep/COBAS TaqMan HCV test (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Njemačka) na analizatoru Cobas AmpliPrep/Cobas TaqMan 48 (Roche Molecular Diagnostics, Pleasanton, CA, SAD). Određivanje HCV RNA provođeno je u 2 navrata tijekom liječenja; u 12. tjednu (rani virološki odgovor; engl. *early virological response*, EVR) i u 24. tjednu. Liječenje smo smatrali neučinkovitim ako je razina HCV RNA bila >1000 IU/mL u 12. tjednu ili ako je HCV RNA mjerljiva u 24. tjednu liječenja, te je bilo prekinuto. U bolesnika u kojih je HCV RNA bila < 1000 IU/mL u 12. tjednu ili nemjerljiva u 24. tjednu liječenja, PEG-INF primjenjivan je ukupno 48 tjedana. Odgovor na provedeno liječenje praćen je određivanjem HCV RNA na kraju liječenja (kasni virusološki odgovor; ETVR - *end of treatment virological response*), te nakon 72 tjedna (održani virološki odgovor; SVR - *sustained virological response*). Ribavirin nije korišten zbog (prevelikog) rizika razvoja hemolitičke anemije u dijaliziranih bolesnika (10). Šest od devet bolesnika liječenih PEG-INF postigli su SVR te su bili HCV RNA negativni, a kod troje bolesnika nije postignut SVR, te su i oni poput 19 neliječenih bolesnika bili HCV RNA pozitivni prije transplantacijskog liječenja.

U svih bolesnika učinjena je kadaverična transplantacija bubrega, podatci o donorima prikupljeni su iz baze Eurotransplanta. Imunosupresivni protokol uključivao je indukcijsku terapiju monoklonalnim antitijelima za receptor interleukina 2 na T limfocitima (basiliximab ili daclizumab) kod dijela bolesnika, te inhibitor kalcineurina (ciklosporin ili tacrolimus) - uz praćenje razine lijeka u krvi, mikofenolat mofetil i steroide u svih bolesnika.

Ovom unicentričnom retrospektivnom studijom željeli smo ispitati jesu li HCV pozitivni bolesnici (bez razvijene jetrene ciroze) koji su prije transplantacije bubrega liječeni PEG-INF i postigli SVR (skupina PEG DA SVR +) imali bolji posttransplantacijski ishod od bolesnika koji su liječeni PEG-INF i nisu postigli SVR (skupina PEG DA SVR -) te od bolesnika koji nisu liječeni PEG-INF (grupa PEG NE). Primarni cilj je usporedba trogodišnjeg preživljenja transplantata i bolesnika, a sekundarni cilj praćenje posttransplanta-



cijskih komplikacija i to odgođene funkcije transplantata (ovisnost o dijalizi 7 dana nakon transplantacije), odbacivanje transplantata (porast serumskog kreatinina 25 % od ishodišnog, biopsija bubrega), uroloških komplikacija (infekcije rane, urinom, limfokela, krvarenja, vaskularne komplikacije), učestalost virusnih infekcija (infekcije polio virusima - BK virusom, JS virusom, citomegalovirusom - CMV, te varicela-zoster virusom - VZV), te pojavnost neoplazmi.

Statistička obrada i analiza podataka izvršena je licenciranim programom STATISTICA 6.1 StatSoftinc. 1983-2003 (Serial number AGA304B211928E61). Uzorak je opisan deskriptivnom statistikom i frekvencijskim tablicama. Normalnost razdiobe kvantitativnih parametara testirana je Shapirovim i Koglomorov-Smirnovim testom i prikazana histogramom. Testiranje statističke razlike između skupina bolesnika u odnosu na kvalitativne parametre prikazana je kontingencijskim tablicama i testirana je Fisherovim egzaktnim testom. Testiranje statističke razlike između skupina bolesnika u odnosu na kvantitativne parametre (zbog malog broja bolesnika u skupinama i zato što

većina parametara ne slijedi normalnu razdiobu) testirana je Kruskal-Wallisovim ANOVA testom (razlika između triju skupina) i Mann-Whitneyevim testom (razlika između dviju skupina). Normalnost razdiobe numeričkih parametara provjerena je Shapiro-Wilkovim testom. Rezultati dobiveni statističkom obradom prikazani su grafički i numerički (u tablicama). Statističko testiranje provedeno je na razini značajnosti od 95 % ( $p < 0,05$ ).

## REZULTATI

Svi bolesnici (ukupno 28) infekciju HCV zadobili su tijekom liječenja hemodijalizom. Sintetska funkcija jetre (albumini, koagulogram) bili su uredni u svih bolesnika, vrijednosti aminotransferaza bile su u rasponu od urednih vrijednosti do 2 puta iznad gornje granice urednih vrijednosti.

Demografski podatci svih bolesnika navedeni su u tablici 1.

Tablica 1.  
Karakteristike bolesnika

Karakteristike ispitanika	PEG NE (N=19)	PEG DA SVR - (N=3)	PEG DA SVR + (N=6)	Statistika	
Muški spol (%)	11 (57,89)	3 (100)	4 (66,67)	Kruskal-Wallis ANOVA $p=0,364$	
Dob - godine; medijan (min - maks)	50 (17-61)	54 (35-55)	42 (39-62)	Kruskal-Wallis ANOVA $p=0,867$	Kruskal-Wallis ANOVA H=0,285
Duljina liječenja dijalizom godine; medijan (min - maks)	14 (5-22)	14,5 (13-23)	13 (6-17)	Kruskal-Wallis ANOVA $p=0,564$	Kruskal-Wallis ANOVA H=1,145
DM - prije Tx	0	0	1		
DM - nakon Tx	0	1	1		
RR - prije Tx	14	1	5	$p_{\text{Fisher 1}}=0,515$ $p_{\text{Fisher 2}}=0,226$	$c2=0,147$ $c2=N/A$
RR - nakon Tx	11	2	2	$p_{\text{Fisher 1}}=0,516$ $p_{\text{Fisher 2}}=0,500$	$c2=N/A$ $c2=N/A$
Kardiovask. bolest - prije Tx	5	2	2	$p_{\text{Fisher 1}}=0,295$ $p_{\text{Fisher 2}}=0,404$	$c2=0,920$ $c2=N/A$
Kardiovask. bolest - nakon Tx	2	0	0	$p_{\text{Fisher 1}}=0,452$ $p_{\text{Fisher 2}}=1,000$	$c2=N/A$ $c2=N/A$

LEGENDA: PEG NE = nije provedeno liječenje pegiliranim interferonom; PEG DA SVR - = provedeno liječenje pegiliranim interferonom, održani virološki odgovor nije postignut; PEG DA SVR + = provedeno liječenje pegiliranim interferonom, održani virološki odgovor postignut; DM = dijabetes melitus RR = hipertenzija Tx = transplantacija

$p_{\text{Fisher 1}}$ : razlika među skupinama PEG NE (N = 19), PEG DA (N = 9)

$p_{\text{Fisher 2}}$ : razlika među skupinama PEG DA SVR- (N = 3) PEG DA SVR + (N = 6)

Najčešća osnovna bubrežna bolest bio je kronični glomerulonefritis (veći broj bez biopsije bubrega), potom kronični tubulointersticijski nefritis, vezikoureteralni refluks, policistična bolest bubrega, te po jedna FSGS, vaskularna bolest i retroperitonejska fibroza.

Cerebrovaskularnu bolest (CVB), kao ni perifernu vaskularnu bolest (PVB) prije transplantacije bubrega nije imao nijedan bolesnik, dok su postransplantacijski CVB - inzult, te PVB zabilježeni u po jednog bolesnika iz PEG NE skupine bolesnika. DM imao je

predtransplantacijski jedan bolesnik iz PEG DA SVR + skupine, a postransplantacijski u dva bolesnika; jedan iz PEG DA SVR +, jedan iz PEG DA SVR - skupine. Bolesti štitnjače kako prije, tako ni nakon transplantacije nisu evidentirane.

Indukcijsku terapiju antitijelima primilo je ukupno 13 bolesnika, u PEG NE skupini sedam, u PEG DA SVR + četiri, a u PEG DA SVR - dvoje bolesnika. U PEG

NE skupini manje bolesnika primilo je indukcijsku terapiju antitijelima (36,84 %) nego u PEG DA SVR +, PEG DA SVR - ( u obje skupine indukcijsku terapiju antitijelima primilo je 66,3 % bolesnika).

Obilježja donora, imunološki transplantacijski parametri navedeni su u tablici 2, a posttransplantacijske komplikacije u tablici 3.

Tablica 2.  
Karakteristike, imunološki transplantacijski parametri donora

Donori	PEG NE (N = 19)	PEG DA SVR - (N = 3)	PEG DA SVR + (N = 6)	Statistika	
				$p_{\text{Fisher 1}}$	$c2$
Muški spol	12	1	4	$p_{\text{Fisher 1}}=0,587$	$c2=0,425$
				$p_{\text{Fisher 2}}=0,285$	$c2=N/A$
Dob - godine; medijan (min - maks)	52,5 (19-63)	50 (16-57)	46 (17-63)	$p=0,868$ H=0,285	
BMI; medijan (min - maks)	25,5 (18-38)	24,0 (18-31)	23 (21-31)	$p=0,836$ H=1,145	
Pušenje	6	1	2	$p_{\text{Fisher 1}}=0,587$	$c2=0,425$
				$p_{\text{Fisher 2}}=0,714$	$c2=N/A$
DM	2	0	0	$p_{\text{Fisher 1}}=0,471$	$c2=N/A$
				$p_{\text{Fisher 2}}=1,000$	$c2=N/A$
RR	5	1	1	$p_{\text{Fisher 1}}=0,639$	$c2=0,022$
				$p_{\text{Fisher 2}}=0,643$	$c2=N/A$
PRA %; medijan (min - maks)	0 (0-32)	0 (0-30)	0 (0-0)	$p=0,726$ H=0,641	
MM; medijan (min - maks)	3 (0-5)	3 (2-4)	2 (2-4)	$p=0,756$ H=0,555	
Hladna ishemija; medijan (min - maks)	19,1 (7,2-27,4)	14 (9-18,3)	15,8 (13,3-18,3)	$p=0,181$ H=3,421	
Marginalni donor	3	1	0	$p_{\text{Fisher 1}}=0,615$	$c2=N/A$
				$p_{\text{Fisher 2}}=0,333$	$c2=N/A$

LEGENDA:

PEG NE = nije provedeno liječenje pegiliranim interferonom

PEG DA SVR - = provedeno liječenje pegiliranim interferonom, održani virološki odgovor nije postignut

PEG DA SVR + = provedeno liječenje pegiliranim interferonom, održani virološki odgovor postignut

BMI = *body mass index*; DM = dijabetes melitus RR = hipertenzija; PRA = Panel reaktivnih antitijela; MM= HLA nepodudarnost (0-6);

marginalni donor (11); stariji od 59 godina, ili životne dobi 50-59 godina uz dva od navedena tri kriterija: anamneza arterijske hipertenzije, povišen serumski kreatinin (> 137  $\mu\text{mol/L}$ ), smrtni ishod zbog netraumatskog cerebrovaskularnog incidenta

$p_{\text{Fisher 1}}$ ; razlika među skupinama PEG NE (N = 19), PEG DA (N = 9)  $p_{\text{Fisher 2}}$ ; razlika među skupinama PEG DA SVR- (N = 3) PEG DA SVR + (N = 6)

Tablica 3.  
Transplantacijske komplikacije

Komplikacije	PEG NE (N = 19)	PEG DA SVR - (N = 3)	PEG DA SVR + (N = 6)	Statistika	
				$p_{\text{Fisher 1}}$	$c2$
Akutno odbacivanje	6	1	0	$p_{\text{Fisher 1}}=0,248$	$c2=1,365$
				$p_{\text{Fisher 2}}=0,333$	$c2=N/A$
Virusne infekcije	11	2	2	$p_{\text{Fisher 1}}=0,396$	$c2=0,444$
				$p_{\text{Fisher 2}}=0,404$	$c2=N/A$
Urološke komplikacije	10	1	3	$p_{\text{Fisher 1}}=0,500$	$c2=0,165$
				$p_{\text{Fisher 2}}=0,595$	$c2=N/A$

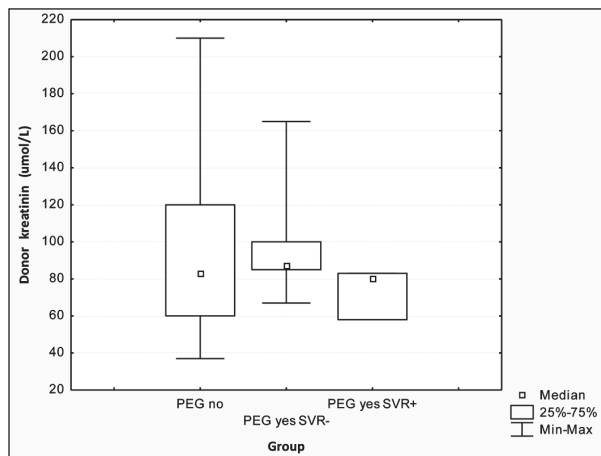
LEGENDA:

PEG NE = nije provedeno liječenje pegiliranim interferonom; PEG DA SVR - = provedeno liječenje pegiliranim interferonom, održani virološki odgovor nije postignut; PEG DA SVR + = provedeno liječenje pegiliranim interferonom, održani virološki odgovor postignut

$p_{\text{Fisher 1}}$ ; razlika među skupinama PEG NE (N = 19), PEG DA (N = 9)

$p_{\text{Fisher 2}}$ ; razlika među skupinama PEG DA SVR- (N = 3) PEG DA SVR + (N = 6)

Sl. 1 prikazuje maksimalni predeksplantacijski serumski kreatinin donora.



Sl. 1. Donori - maksimalan predeksplantacijski serumski kreatinin (umol/L)

Maksimalna vrijednost serumskog kreatinina u donora nije se statistički značajno razlikovala u tri promatrane skupine bolesnika ( $p > 0,05$ ).

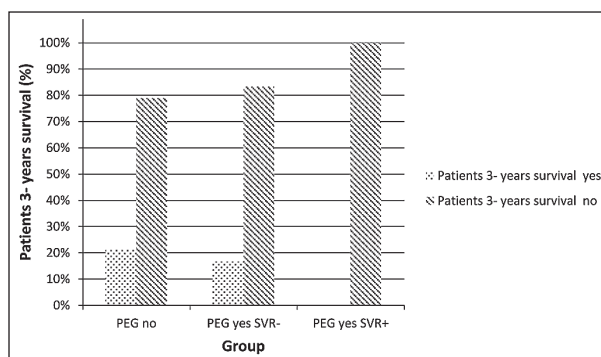
Transplantacijski ishod prikazan je u tablici 4 i sl. 2 i 3.

Tablica 4.  
Transplantacijski ishod

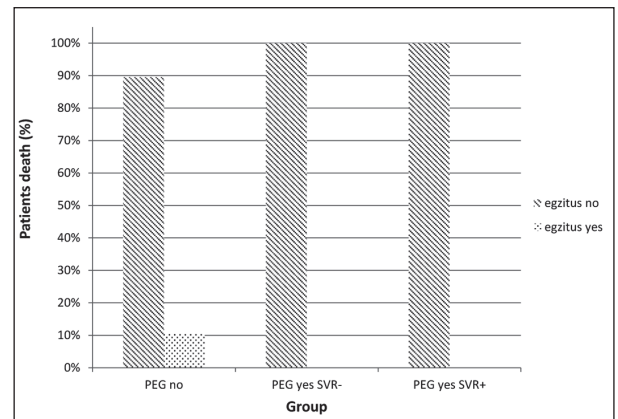
Ishod	PEG NE (N = 19)	PEG DA SVR - (N = 3)	PEG DA SVR + (N = 6)
1 godišnje preživljenje presatka (%)	15 (78,95)	3 (100)	5 (83,33)
1 godišnje preživljenje bolesnika (%)	17 (89,47)	3 (100)	6 (100)
3 godišnje preživljenje presatka (%)	15 (78,95)	3 (100)	5 (83,33)
3 godišnje preživljenje bolesnika (%)	17 (89,47)	3 (100)	6 (100)

LEGENDA:

PEG NE = nije provedeno liječenje pegiliranim interferonom;  
PEG DA SVR - = provedeno liječenje pegiliranim interferonom, održani virološki odgovor nije postignut; PEG DA SVR + = provedeno liječenje pegiliranim interferonom, održani virološki odgovor postignut



Sl. 2. Trogodišnje preživljenje bolesnika



Sl. 3. Smrtni ishod

Grafitomija je učinjena u tri bolesnika, u dva iz PEG NE skupine zbog primarne afunkcije transplantiranog bubrega (ovisno o dijalizi dulja od 3 mjeseca), te u jednog bolesnika PEG DA SVR + skupine zbog tromboze vene presatka.

Dvoje bolesnika sa smrtnim ishodom bili su iz skupine PEG NE. Jedna bolesnica preminula je 20 dana nakon transplantacije od aspergiloze pluća, a drugi bolesnik šest mjeseci nakon transplantacije od diseminirane CMV infekcije.

## RASPRAVA

HCV infekcija negativno utječe na preživljenje bolesnika s kroničnom bubrežnom bolesti. Prema multicentričnom istraživanju (KDIGO 1996.-2011.) provedenom u 12 zemalja, od 49.000 bolesnika s kroničnom bubrežnom bolesti završnog stadija registrirano je 4.000 HCV pozitivnih dijaliziranih bolesnika. Svega 1 % ovih bolesnika liječeno je antiviralnom terapijom, a smrtnost liječenih bila je značajno manja od neliječanih (12). Dijalizni bolesnici inficirani HCV-om mogu biti kandidati za transplantacijsko liječenje koje je povezano s boljim preživljenjem u odnosu na nastavak liječenja dijalizom (13-15), premda lošijim od HCV negativnih bolesnika (16). Negativan učinak HCV infekcije na preživljenje (kako transplantata, tako i bolesnika) posljedica je abnormalnog metabolizma imunosupresivnih lijekova iz skupine inhibitora kalcineurina (ciklosporin, takrolimus), veće učestalosti epizoda akutnog odbacivanja transplantata, infekcija (osobito bakterijskih, s teškim kliničkim oblicima - sepsa), poslijetransplantacijskog DM, malignoma (osobito posttransplantacijske limfoproliferacijske bolesti), te izraženije kronične nefropatije transplantata (17,18). Stoga je poželjno provesti liječenje HCV infekcije kako bi se eradikacijom virusa smanjila smrtnost dijaliziranih bolesnika, a u onih koji su kandidati

za transplantacijsko liječenje i poboljšao posttransplantacijski ishod. Posljednjih 25 godina u liječenju kronične infekcije HCV-om koristi se pegilirani interferon (PEG-INF) uz sintetički analog gvanozina ribavirin čija je primjena kontraverzna u uznapredovaloj kroničnoj bubrežnoj bolesti zbog dominantno bubrežnog metaboliziranja i izlučivanja, te visokog rizika razvoja značajne hemolitičke anemije (9,10). Važan iskorak u liječenju infekcije HCV-om nastupio je unatrag sedam godina razvojem lijekova s direktnim antivirusnim djelovanjem (engl. *direct-acting antiviral agents* - DAA). U odnosu na lijekove s nespecifičnim antivirusnim djelovanjem poput PEG-INF i ribavirina DAA djeluju specifično, inhibirajući virusne proteine uključene u životni ciklus HCV-a. Tijekom 2011. godine u Europi i SAD-u odobreni su prvi lijekovi iz skupine DAA, a od 2013. godine i u Republici Hrvatskoj (19). Lijekovi iz DAA skupine odlikuju se jednostavnom primjenom, minimalnom toksičnošću i visokom učinkovitošću koja dovodi do eradikacije virusa kod većine bolesnika, ali zbog vrlo visoke cijene nisu široko dostupni. Kako je očekivano vrijeme čekanja na DAA liječenje dijaliznih bolesnika bez ciroze jetre uzrokovane HCV-om u ovom trenutku oko dvije godine, preporuča se provesti antivirusno liječenje PEG-INF, iako je učinkovitost liječenja u bolesnika s kroničnom bubrežnom bolesti manja no u bolesnika bez kronične bubrežne bolesti (7,20). Održani virološki odgovor negativna HCV RNA 24 tjedna nakon završenog liječenja (engl. *sustained virological response* - SVR), postiže se u 37-69 % liječenih bolesnika (21-23), a u ove rezultate uklopivi su i naši; od devet liječenih bolesnika šest je postiglo SVR (66 %). Ipak i nakon provedenog liječenja PEG-INF i postizanja SVR može doći do reaktivacije virusa; literaturni podatci navode uspješno liječenje bez reaktivacije (21,24,25), ali i reaktivaciju nakon transplantacije i do 24 % (16). U dvoje od šest naših bolesnika došlo do reaktivacije virusa u drugoj posttransplantacijskoj godini. Liječenje HCV infekcije PEG-INF nakon transplantacije bubrega nije poželjno jer je povezano s većim brojem akutnog odbacivanja transplantata, mogućnošću egzacerbacije hepatitisa s razvojem ozbiljne hepatalne disfunkcije, a uz korištenje ribavirina opisan je i nastanak hemolitičko uremijskog sindroma s posljedičnim gubitkom transplantiranog bubrega (26,27).

U ovom radu željeli smo usporediti ishod transplantacije HCV pozitivnih bolesnika i bolesnika u kojih je predtransplantacijski pegiliranim interferonom (PEG-INF) uspješno eradican HCV. Naši bolesnici podijeljeni su u dvije, odnosno tri skupine; predtransplantacijski neliječene PEG-INF (19 bolesnika), predtransplantacijski liječene PEG INF (9 bolesnika), a potonju skupinu smo podijelili u dvije podskupine: bolesnike koji nisu postigli SVR (3 bolesnika), i bolesnike koji se postigli SVR (6 bolesnika). Poznato je kako osim HCV infekcije

na tijek, komplikacije i dugotrajni ishod transplantacije utječu i komorbiditeti bolesnika, ali i imunološki profil transplantacije i donorska obilježja, te smo zbog bolje objektiviziranja transplantacijskog ishoda provjerili i navedene parametre u svakog bolesnika posebno. Demografski podatci, komorbiditeti, imunološki profil (PRA, MM), vrijeme hladne ishemije, donorska obilježja – donorski predeksplantacijski serumski kreatinin, udio marginalnih donora, komorbiditeti (hipertenzija, DM), imunosupresivni protokol nisu se statistički značajno razlikovali u ove tri skupine bolesnika. Stoga smo razlike koje smo dobili u posttransplantacijskom tijeku: akutno odbacivanje, odgođena funkcija transplantata, urološke i infektivne komplikacije, te jedno i trogodišnje preživljenje transplantata i bolesnika pripisali postignutoj ili nepostignutoj eradikaciji HCV-a. Manji broj komplikacija i bolji ishod imali su bolesnici koji su prije transplantacije uspješno liječeni od HCV-a, iako zbog malog broja bolesnika u skupinama nismo postigli statističku značajnost.

Akutno odbacivanje transplantata u HCV pozitivnih bolesnika učestalije je no u HCV negativnih. Prema istraživanju Lopez-Fernanda i suradnika HVC pozitivni bolesnici imali su veću stopu akutnih odbacivanja i veću sklonost recidivima akutnih odbacivanja u komparaciji s HCV negativnima, unatoč učestalijoj primjeni indukcijske terapije antitimocitnim imunoglobulinima (28). Akutno odbacivanje transplantiranog bubrega imalo je ukupno 25 % naših bolesnika, 31,58 % u skupini PEG NE, a značajno manje - 11,11 % u skupini PEG DA. Unutar skupine PEG DA zabilježena je razlika u incidenciji akutnog odbacivanja; u skupini PEG DA SVR + nijedan bolesnik nije imao akutno odbacivanje, a u skupni PEG DA SVR – akutno odbacivanje imao je jedan bolesnik. Bolesnici koji su primili indukcijsku terapiju monoklonalnim antitijelima za receptor interleukina 2 na T limfocitima (daklizumab, basiliksimumab) imali su manje akutnih odbacivanja, i to u obje skupine PEG NE i PEG DA.

Odgođenu funkciju transplantiranog bubrega imao je visok postotak naših bolesnika, ukupno 53,60 %, za razliku od podataka SAD transplantacijskog registra primatelja bubrega HCV pozitivnih bolesnika; svega 26,5 % njihovih bolesnika imalo je potrebu za provođenjem dijalize 7 dana nakon transplantacije (29). Odgođenu funkciju transplantata u skupini PEG NE imalo je 57,89 %, a u skupini PEG DA 44,44 %. Unutar skupine PEG DA odgođena funkcija transplantata bila je učestalija kod bolesnika kod kojih SVR nije postignut (66,67 %) nego kod bolesnika kod kojih je SVR postignut (33,33 %). Visok postotak odgođene funkcije transplantiranog bubrega u našem istraživanju povezan je s visokim postotkom uroloških komplikacija: krvarenje, infekciju rane, urinom, limfocelu imala je polovina od ukupnog broja bolesnika.



Infektivne komplikacije najčešće se pojavljuju u prvom mjesecima nakon transplantacije (30-32) i vodeći su uzrok smrti transplantiranih bolesnika u prva tri mjeseca nakon transplantacije. Bakterijske infekcije, i to poglavito infekcije urinarnog trakta dominiraju kako kod HCV negativnih, tako i kod HCV pozitivnih bolesnika (28,33). U prvom redu zbog veće sklonosti klinički težim oblicima infekcija (bakterijemije, sepse) HCV pozitivni bolesnici s bubrežnim transplantatom imaju veći broj hospitalizacija, koje su duljeg trajanja u odnosu na bolesnike bez HCV infekcije (29,34). Najčešći oportunistički virusni patogen u transplantiranih bolesnika je citomegalovirus-CMV (35), sa širokom distribucijom pojavnosti nakon transplantacije prema literaturnim podacima; od 20 % do čak 60 % (36). Virusne infekcije (CMV, polioma virusima -BK, JS, varicela-zoster virusom) nakon transplantacije bile su vrlo učestale, zabilježene su u više od polovine naših bolesnika (53,6 %), od čega je 39,28 % imalo infekciju jednim uzročnikom, dok je 14,28 % bolesnika imalo virusne infekcije s više uzročnika. Najčešći uzročnik virusnih infekcija u naših bolesnika, kao i u većini literaturnih navoda, bio je CMV, uz napomenu da u vrijeme istraživanja nije provedena univerzalna šestomjesečna profilaksa CMV infekcije vangalciklovom, koja se provodi u Transplantacijskom centru KBC-a Zagreb od 2015. godine.

Jednogodišnje preživljenje kako presatka (88 %; 78 %), tako i bolesnika (100 %; 89 %) bilo je bolje u PEG DA skupini bolesnika. Slični su rezultati i iz našeg ranije publiciranog rada o ishodu transplantacije 91 HCV i HBV pozitivnog bolesnika; preživljenje transplantiranog bubrega iznosilo je 93 % nakon jedne, 64 % nakon pet, te 39 % nakon 10 godina od transplantacije, dok je preživljenje bolesnika u istim intervalima bilo 98 %, 72 % i 49 % (37). No ukupno preživljenje i transplantiranih bolesnika s HCV infekcijom, i transplantata manje je no u HCV negativnih. Komparacija preživljenja transplantata i transplantiranih bolesnika u petogodišnjem i desetogodišnjem praćenju iz rada Scota i sur. jasno je na strani HCV negativnih bolesnika; naime preživljenje transplantata HCV pozitivnih bolesnika u 5-godišnjem intervalu iznosilo je 77 %, HCV negativnih bolesnika 90 %, a još je izrazitija razlika 10-godišnjeg preživljenja HCV pozitivnih i HCV negativnih bolesnika: 50 % naprama 79 % (5).

## ZAKLJUČAK

Dijalizirani bolesnici s kroničnom HCV infekcijom koji su liječeni pegiliranim interferonom prije transplantacije bubrega imaju bolji transplantacijski ishod jednogodišnjeg i trogodišnjeg preživljenja kako transplantata tako i bolesnika, no razlika nije dosegla sta-

tističku značajnost s obzirom na mali broj bolesnika (kao i u većini publiciranih radova drugih autora). Bolesnici liječeni pegiliranim interferonom, a osobito oni koji su postigli održani virološki odgovor (negativna HCV RNA 24 tjedna nakon završenog liječenja; engl. *sustained virological response* – SVR) imali su manju učestalost odgođene funkcije i akutnih odbacivanja transplantata. Učestalost uroloških komplikacija nakon transplantacije bila je podjednaka u bolesnika koji su predtransplantacijski liječeni pegiliranim interferonom, kao i u onih u kojih liječenje nije provedeno, dok su infekcije CMV bile manje učestale u bolesnika u kojih je predtransplantacijski eradiciran HCV.

Uz poznati negativni utjecaj kako predtransplantacijskih (HCV), tako i posttransplantacijskih infekcija - bakterijskih i virusnih na transplantacijski ishod, nameće se zaključak da bi bilo optimalno kod svih HCV pozitivnih bolesnika (a osobito u onih koji su kandidati za transplantacijsko liječenje) provesti eradikaciju HCV. Osim HCV infekcije i imunosupresivni protokoli imaju utjecaj na poslijetransplantacijski ishod transplantata i bolesnika. Primjena monoklonalnih antitijela na receptor za interleukin 2 na T limfocitima (daklizumab, baziliksimumab) smanjuje broj epizoda akutnih odbacivanja, ali povećava rizik bakterijskih infekcija. Liječenje inhibitorima kalcineurina ima negativno metaboličko djelovanje koje se očituje hiperlipidemijom, inzulinskom rezistencijom i posljedičnom većom incidencijom posttransplantacijskog DM, te kroničnom nefropatijom transplantata zbog negativnog djelovanja na vaskulaturu. Antiproliferativni lijek mikofenolat mofetil dovodi se u vezu s većom učestalošću virusnih infekcija, poglavito BK virusa. Iz svega navedenog nameće se zaključak da je nužno u budućnosti iznaći imunometar kojim bi se "izmjerila" doza imunosupresiva kako bi se uravnotežio rizik odbacivanja transplantiranog organa s jedne strane, te učestalost infekcija primatelja s druge strane. Kod kandidata za transplantacijsko liječenje kroničnu HCV infekciju treba (pokušati) izliječiti kako bi transplantacijski ishod i preživljenje bolesnika bili što bolji.

## L I T E R A T U R A

1. Kes P, Basic-Jukić N. Hepatitis C in dialyses patients-what is the current optimal treatment? *Kidney Blood Pres Res* 2007; 30: 156-61.
2. Latt HN, Alachkar N, Gurakar A. Hepatitis C virus and its renal manifestations: a review and update. *Gastroenterol Hepatol* 2012; 8 (Supl. 7): 434-45.
3. Pipili C, Ilonidis G, Cholongitas E. Hepatitis C virus and kidney: a strong association with different clinical aspects. *Liver Int* 2011; 31: 1071 - 80.

4. Dominguez-Gil B, Morales JM. Transplantation in the patient with hepatitis C. *Transpl Int* 2009; 22 (Supl. 12): 1117-31.
5. Scott DR, Wong JK, Spicer TS i sur. Adverse impact of hepatitis C virus infection on renal replacement therapy and renal transplant patients in Australia and New Zealand. *Transplantation* 2010; 90 (Supl. 11): 1165-71.
6. KDIGO. KDIGO clinical practice guidelines for the prevention, diagnosis, evaluation, and treatment of hepatitis C in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2008; 109: 1-99.
7. Bašić-Jukić N, Gulin M, Slaviček J i sur. Pegylated Interferon for Treatment of Chronic Hepatitis C in Hemodialysis Patient in Croatia. *Kidney Blood Press Res* 2011; 34: 53-7.
8. Tang IYS, Walzer N, Aggarwal N i sur. Management of the Kidney Transplant Patient with Chronic Hepatitis C Infection. *Intern J Nephrol* 2011; Available from <http://dx.doi.org/10.4061/2011/245823>
9. Kes P, Slavicek J. Hepatitis C virus and chronic progressive kidney disease. *Acta Med Croatica* 2009; 63 (Supl. 5): 431-6.
10. Vince A, Hrštić I, Begovac J i sur. Virusni hepatitis Hrvatska konsenzus konferencija 2013. *Acta Med Croatica* 2013; 67: 263-72.
11. Rosengard BR, Feng S, Alfrey EJ i sur. Report of the Crystal City meeting to maximize the use of organs recovered from the cadaver donor. *Am J Transplant* 2002; 2: 701-11.
12. Goodkin DA, Bieber B, Gillespie B, Robinson BM, Jadoul M. Hepatitis C Infection Is Very Rarely Treated among Hemodialysis Patients. *Am J Nephrol* 2013; 38 (Supl. 5): 405-12.
13. Carbone M, Cockwell P, Neuberger J. Hepatitis C and kidney transplantation. *Int J Nephrol* 2011; Available from <http://dx.doi.org/10.4061/2011/593291>.
14. Rostami Z, Nourbala MH, Alavian SM i sur. The impact of Hepatitis C virus infection on kidney transplantation outcomes: A systematic review of 18 observational studies: The impact of HCV on renal transplantation. *Hepat Mon* 2011; 11 (Supl. 4): 247-54.
15. Roth D, Gaynor J, Reddy K i sur. Effect of kidney transplantation on outcomes among patients with hepatitis C. *J Am Soc Nephrol* 2011; 22 (Supl. 6): 1152-60.
16. Gentil Govantes MA, Esforzado N, Cruzado JM i sur. Harmful effects of viral replication in seropositive hepatitis C virus renal transplant recipients. *Transplantation* 2012; 94 (Supl. 11): 1131-7.
17. Fabrizi F, Martin P, Messa P. Hepatitis B and hepatitis C virus and chronic kidney disease. *Acta Gastroenterol Belg* 2010; 73 (Supl. 4): 465-71.
18. Shahbazian H, Hajiani E, Ehsanpour A. Patient and graft survival of kidney allograft recipients with minimal hepatitis C virus infection: a case-control study. *Urol J* 2008; 5 (Supl. 3): 178-83.
19. Schinazi R, Halfon P, Marcellin P, Asselah T. HCV direct-acting antiviral agents: the best interferon-free combinations. *Liver Int* 2014; 34 (Supl. 1): 69-78.
20. Kershenovich D. Treatment of HCV infected patients and renal disease. *Ann Hepatol* 2010; 9: 103-6.
21. Werner T, Aql B, Balan V i sur. Treatment of hepatitis C in renal transplantation candidates: a single-center experience. *Transplantation* 2010; 90(Supl. 4): 407-11.
22. Gordon CE, Uhlig K, Lau J i sur. Interferon treatment in hemodialysis patients with chronic hepatitis C virus infection: a systematic review of the literature and meta-analysis of treatment efficacy and harms. *Am J Kidney Dis* 2008; 51: 263-77.
23. Alsaran K, Sabry A, Shaheen N. Pegylated interferon alpha-2a for treatment of chronic HCV infection in hemodialysis patients: a single Saudi center experience. *Int Urol Nephrol* 2011; 43(Supl. 3): 865-73.
24. Casanovas-Taltavull T, Baliellas C, Benasco C i sur. Efficacy of interferon for chronic hepatitis C virus-related hepatitis in kidney transplant candidates on hemodialysis: results after transplantation. *Am J Gastroenterol* 2001; 96(Supl. 4): 1170-7.
25. Kamar N, Toupan O, Buchler M i sur. Evidence that clearance of hepatitis C virus RNA after alpha-interferon therapy in dialysis patients is sustained after renal transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 2092-8.
26. Caeiro F, Baptista V, Rodrigues N i sur. Treatment of hepatitis C virus infection in kidney transplant recipients: case report. *Transplant Proc* 2011; 43 (Supl. 1): 259-62.
27. Pegeaux GP, Hilleret MN, Garrigues V i sur. Pegylated interferon alfa-based treatment for chronic hepatitis C in renal transplant recipients: an open pilot study. *Transplant Int* 2009; 22: 562-7.
28. Lopez-Medrano F, Fernandez-Ruiz M, Morales JM i sur.: Impact of hepatitis C virus infection on the risk of infectious complications after kidney transplantation: data from the RESITRA/REIPI cohort. *Transplantation* 2011; 92 (Supl. 5): 543-9.
29. Batty DS, Swanson SJ, Kirk AD i sur. Hepatitis C virus seropositivity at the time of renal transplantation in the United States: associated factors and patient survival. *Am J Transplant* 2001; 1 (Supl. 2): 179-84.
30. Veroux M, Giuffrida G, Corona D i sur. Infective complications in renal allograft recipients: epidemiology and outcome. *Transplant Proc* 2008; 40 (Supl. 6): 1873-6.
31. Kosmadakis G, Daikos GL, Pavlopoulou ID i sur. Infectious complications in the first year post renal transplantation. *Transplant Proc* 2013; 45(Supl. 4): 1579-83.
32. Trzeciak S, Sharer R, Piper D i sur. Infections and severe sepsis in solid-organ transplant patients admitted from a university-based ED. *Am J Emerg Med* 2004; 22 (Supl. 7): 530-3.
33. Gulin M, Čivljak R, Bašić-Jukić, Gulin M. Infektivne komplikacije u primatelja bubrega tijekom prve godine nakon transplantacije: iskustvo županijske bolnice iz Šibenika. *Acta Med Croatica* 2014; 68: 121-7.
34. Lakhouda Gorgi Y, Gorgi F, Madkouri G i sur. Hepatitis viral C in kidney transplantation: comparative study between two Maghreb centers: Casablanca and Tunis. *Tunic Med* 2010; 88 (Supl. 12): 902-9.
35. Cukuranovic J, Ugrenovic S, Jovanovic I, Visnjic M, Stefanovic V. Viral infection in renal transplant recipients. *Scient World J* 2012; available from <http://dx.doi.org/10.1100/2012/820621>.



36. Viale P, Scudeller L. Infectious complications after renal transplantation G Ital Nefrol 2004; 21 (Supl. 26) : 48-52.

37. Gulin M, Slaviček J, Bašić-Jukić N i sur. Ishod transplantacije bubrega u bolesnika s kroničnim virusnim hepatitisom. Acta Med Croatica 2011; 65: 315-21.

## SUMMARY

### TREATMENT WITH PEGYLATED INTERFERON BEFORE TRANSPLANTATION IMPROVES POSTTRANSPLANT OUTCOME IN DIALYSIS PATIENTS INFECTED WITH HCV

M. GULIN<sup>1</sup> and N. BAŠIĆ JUKIĆ<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup>Šibenik-Knin County General Hospital, Šibenik, <sup>2</sup>Zagreb University Hospital Centre, Zagreb and <sup>3</sup>University of Zagreb, School of Medicine, Zagreb, Croatia

**Introduction:** Dialysis patients with hepatitis C virus (HCV) infection are candidates for transplantation, but long-term patient and graft survival is less favorable than in non-infected patients. The primary objective of this study was to compare three-year graft and patient survival in patients treated with pegylated interferon alfa 2 (PEG-IFN) before transplantation (PEG YES group) and patients without specific anti-HCV treatment (PEG NO group). The secondary target was tracking of the following post-transplant complications: delayed graft function, graft rejection, urologic complications (wound infection, urinoma, lymphocele, bleeding), viral infections (polyoma BK/JC virus infection, varicella-zoster (VZV) infection, cytomegalovirus (CMV) infection), and incidence of neoplasia. **Subjects and Methods:** A retrospective analysis was done by reviewing medical charts of 28 patients with chronic HCV infection that received renal allograft at Zagreb UHC (2007-2010). Nine of 28 patients received 135 µg of PEG-IFN 2a weekly for 48 weeks, 1-4 years before transplantation. The mean age at the time of transplantation was 48.8 (17-61) years, dialysis vintage 14 (5-23) years. Six (66.7%) patients achieved sustained virological response (SVR) and were HCV-RNA negative before transplantation, while three patients did not achieve SVR. All patients received kidney allograft from deceased donors, immunosuppressive protocol included basiliximab or daclizumab, calcineurin inhibitor cyclosporine or tacrolimus, mycophenolate mofetil, and steroids. **Results:** Three-year graft survival was 78% in the PEG NO group and 88% in the PEG YES group, with patient survival of 89% and 100%, respectively. Post-transplant complications were less frequent in the PEG YES group. Delayed graft function was observed in 44.4%, while in the PEG NO group it occurred in 57.8%. Acute rejection was recorded in 25% of our patients, 31.58% in the PEG NO group and significantly less (11.11%) in the PEG YES group; only one (11.1 %) patient treated with PEG-IFN developed acute allograft rejection, as opposed to six (32%) patients in the PEG NO group. Viral infections were more frequent in the PEG NO group; there was no difference in polyoma BK/JC virus infection (26.3%/33.3%) and VZV infection (10.5%/11.1%), but CMV infection was less common in the PEG YES group (42.1 %/22.2%). Only one case of malignancy (squamous cell carcinoma) was observed in a patient from the PEG YES group. **Conclusion:** HCV positive patients should be treated with pegylated interferon before transplantation in order to eradicate HCV, thus eliminating one of the risk factors for adverse outcome after transplantation. Our results demonstrated that treatment with pegylated interferon reduced the risk of acute allograft rejection after kidney transplantation.

**Key words:** hepatitis C, pegylated interferon, dialysis, transplantation, post-transplantation complications



# UTJECAJ KUMULATIVNE BILANCE TEKUĆINE U JEDINICI INTENZIVNE MEDICINE NA UNUTARBOLNIČKU SMRTNOST I POSLIJEOPERACIJSKU PLUĆNU FUNKCIJU BOLESNIKA OPERIRANIH ZBOG INFEKTIVNOG ENDOKARDITISA

ANDREJ ŠRIBAR<sup>1</sup>, VLASTA KLARIĆ<sup>1</sup>, VERICA MIKECIN<sup>1</sup>, MISLAV PLANINC<sup>2</sup>,  
VLADIMIR KRAJINOVIĆ<sup>3</sup>, IVAN MILAS<sup>4</sup> i JASMINKA PERŠEC<sup>1,5</sup>

<sup>1</sup>Sveučilište u Zagrebu, Stomatološki fakultet, Klinička bolnica Dubrava, Klinika za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivno liječenje <sup>2</sup>Klinička bolnica Dubrava, Zavod za kardijalnu i transplantacijsku kirurgiju, <sup>3</sup>Klinika za infektivne bolesti «Dr. Fran Mihaljević», Zavod za intenzivnu medicinu i neuroinfektologiju, <sup>4</sup>Klinički bolnički centar Zagreb, Klinika za urologiju i <sup>5</sup>Sveučilište u Zagrebu, Stomatološki fakultet, Zagreb, Hrvatska

Infektivni endokarditis (IE) upalna je bolest endokarda uzrokovana mikroorganizmima koji formiraju vegetacije na srčanim zalicima ili septalnim defektima. Dijagnosticira se prema modificiranim kriterijima Duke od kojih su najvažniji ehokardiografski dokaz vegetacija na površini endokarda i pozitivne hemokulture na najčešće uzročnike IE. Liječi se konzervativno i kirurški. Kod bolesnika kirurški liječenih zbog IE često je prisutna poslijeoperacijska hemodinamska nestabilnost uzrokovana hipovolemijom, slabosti srca multifaktorske etiopatogeneze i poremećajima tonusa periferne vaskulature. Korigira se nadoknadom volumena i korištenjem vazoaktivnih lijekova u perioperacijskom razdoblju. U ovom istraživanju ispitan je utjecaj kumulativne bilance unosa i gubitaka tekućine u jedinici intenzivne medicine (JIM) na unutarbolničku smrtnost, stopu provođenja bubrežnog nadomjesnog liječenja, trajanje mehaničke ventilacije, trajanje boravka u jedinici intenzivne medicine i parametre plućne funkcije u bolesnika operiranih zbog IE. Od 65 ispitanika koji su operirani zbog IE u kliničkoj ustanovi u razdoblju od 4 godine 55 bolesnika je preživjelo, a 10 umrlo (stopa smrtnosti od 15 %). Sedam (70 %) umrlih bolesnika imalo je kumulativnu bilancu tekućine veću od medijana (1190 mL). Binarnom logističkom regresijom, uzevši u obzir kovarijable zbroja SOFA i dobi bolesnika, dokazan je utjecaj kumulativne bilance na povećanje unutarbolničke smrtnosti ( $\exp(B)=2,753$ ,  $p=0,05$ ). Nije dokazana statistički značajna razlika u kumulativnoj bilanci tekućine između bolesnika kojima je provedeno odnosno nije provedeno bubrežno nadomjesno liječenje, kao ni povezanost kumulativne bilance tekućine i trajanja mehaničke ventilacije, tj. boravka u JIM. Dokazana je statistički značajna povezanost trajanja mehaničke ventilacije i boravka u JIM (Spearman  $\rho$  0,516,  $p<0,001$ ). Dokazana je statistički značajna razlika u stopi unutarbolničke smrtnosti ovisno o stopi provođenja bubrežnog nadomjesnog liječenja (bubrežno nadomjesno liječenje bilo je provedeno u 10,9 % preživjelih i 40 % umrlih bolesnika,  $p=0,039$ ). Nije dokazana statistički značajna razlika u vrijednostima Carricova indeksa (omjera parcijalnog tlaka kisika u arterijskoj krvi i udjela kisika u inspiratornoj smjesi) u mjerenjima pri prijemu u JIM te nakon 3, 6, 12 i 24h, kao ni u dinamici promjene Carricova indeksa ovisno o iznosu kumulativne bilance tekućine. Navedeni rezultati pokazuju da je u ovoj specifičnoj populaciji bolesnika precizna nadoknada tekućine jedan od čimbenika koji može dovesti do smanjenja unutarbolničke smrtnosti, ali su s obzirom na pojavnost IE potrebne veće multicentrične studije koje bi potvrdile dobivene rezultate.

**Ključne riječi:** infektivni endokarditis, jedinica intenzivnog liječenja, kardiokirurgija, mehanička ventilacija

**Adresa za dopisivanje:** Doc. dr. sc. Jasminka Peršec, dr. med.  
Klinika za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivno liječenje  
Stomatološkog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu  
Klinička bolnica Dubrava  
Av. Gojka Šuška 6  
10 000 Zagreb, Hrvatska  
E-pošta: jpersec@xnet.hr

## UVOD

Infektivni endokarditis (IE) definiran je kao upala endokardijske površine srca. Najčešće zahvaća srčane zaliske ili septalne defekte. Relativno se rijetko pojavljuje, u rasponu 3-7 slučajeva u 100 000 ljudi. Za IE je specifična relativno visoka smrtnost, te je od infektivnih bolesti na četvrtom mjestu po smrtnosti, nakon sepse, pneumonije i intraabdominalnog apscesa (1,2). Stopa smrtnosti tijekom hospitalizacije kreće se od 13 % do 25 %, a tijekom prve godine nakon otpusta iz bolnice očekivana stopa smrtnosti je 9 % do 20 % (3). Za patogenezu IE specifična je kolonizacija endokardijske površine infektivnim uzročnicima prisutnim u krvotoku i formiranje biofilma. Najčešći uzročnici IE su bakterijskog podrijetla, dominantno stafilokoki i streptokoki (3,4), a zabilježeni su i slučajevi fungalnog endokarditisa (3). Najčešća mjesta ulaska mikroorganizama u krvotok su koža, parodont i sluznica urogenitalnog trakta. Zbog promjena na samoj endokardijskoj površini koje su uvjetovane povećanim mehaničkim stresom uzrokovanim višim tlakovima u sustavnom krvotoku u odnosu na plućni i turbulentnim protocima krvi kroz degenerativno ili prirodno promijenjene zaliske, IE je češći na zaliscima lijeve strane srca (mitralnom i aortalnom) (5).

Stručnim multidisciplinskim konsenzusom (kardiolozi, infektolozi, mikrobiolozi i druge struke) doneseni su dijagnostički kriteriji Duke, potrebni za dijagnozu IE. Dije se na velike (ehokardiografski potvrđene vegetacije na površini endokarda i pozitivne dvije hemokulture iz različitih mjesta uzorkovanja za najčešće uzročnike IE) i male (intravensko uzimanje opijata, postojeće srčane greške, imunološke i vaskularne udaljene manifestacije IE te pozitivne hemokulture koje ne zadovoljavaju veliki kriterij). Za dijagnozu IE potrebno je zadovoljiti dva pozitivna velika kriterija, jedan veliki i tri mala ili 5 malih kriterija (6).

Infektivni endokarditis liječi se konzervativno i kirurški. Cilj konzervativnog liječenja je eradicacija uzročnika ciljanom intravenskom primjenom antimikrobnih lijekova do dokazane potpune eradikacije uzročnika. S obzirom na kliničku sliku same bolesti te moguće komplikacije drugih organskih sustava, osim antimikrobnog liječenja provode se i druge, potporne metode liječenja kao što su mehanička ventilacija, bubrežno nadomjesno liječenje i izvantjelesna membranska oksigenacija (7).

U novijoj literaturi prevladava stav da je kirurški zahvat na zahvaćenom zalisku preduvjet za optimalno liječenje u bolesnika s kompliciranim oblicima IE. Prema provedenim međunarodnim multicentričnim istraživanjima oko 50 % bolesnika oboljelih od IE bude kirurški liječeno tijekom aktivne faze bolesti (8,9).

Najčešći kirurški postupak u liječenju IE je zamjena zaliska zahvaćenog endokarditisom, uz eventualnu anuloplastiku susjednih zalistaka, plastike apscesne šupljine perikardijskom zakrpom ili zatvaranja septalnih defekata. Sam kirurški zahvat odvija se u općoj endotrahealnoj anesteziji uz primjenu izvantjelesnog krvotoka i zaustavljanje srca. Bolesnike se nakon operacije premiješta u jedinicu intenzivne medicine (JIM) gdje se nastavlja njihovo liječenje.

Hemodinamska stabilnost bolesnika operiranih zbog IE ugrožena je iz više razloga. Morfološke promjene na srčanim zaliscima uzrokovane vegetacijama dovede do značajne insuficijencije zaliska, infektivno zbivanje dovodi do nastanka sustavnog upalnog odgovora koji rezultira kliničkom slikom sepse i septičnog šoka, a sama kardijalna operacija povezana je s disfunkcijom miokarda koja je uzrokovana ishemijom tijekom izvantjelesnog krvotoka i sustavnim upalnim odgovorom kao posljedicom izlaganja krvi sintetskim materijalima (10). Tijekom ranog poslijeoperacijskog razdoblja mogući su značajni gubici krvi drenažom, te je za postizanje hemodinamske stabilizacije bolesnika potrebna precizna nadoknada volumena otopinama ili krvnim pripravcima i vazoaktivna potpora sa ciljem korekcije minutnog volumena srca bolesnika i očuvanja adekvatne tkivne perfuzije.

Značajno pozitivne bilance tekućine tijekom boravka u jedinici intenzivne medicine povezane su s višom stopom unutarbolničke smrtnosti (11,12), višom ekstravaskularnom plućnom vodom i višim razinama intraabdominalnog tlaka (12). Uzrok tome je gubitak vode iz krvožilja u međustanični prostor što dovodi do edema i hipoperfuzije.

Osim povećanog prometa tekućine dodatni čimbenik koji utječe na bilancu tekućine u ovih bolesnika razvoj je akutne ozljede bubrega, koja može napredovati sve do zatajenja bubrega koje zahtijeva bubrežno nadomjesno liječenje. Infektivni endokarditis jedan je od značajnih faktora rizika za nastanak akutne ozljede bubrega (13), pogotovo kod bolesnika kojima je IE uzrokovan bakterijama roda *Staphylococcus* (14). Provođenjem bubrežne nadomjesne terapije uz korekciju hipervolemije i metaboličkih poremećaja u ovih bolesnika mogu se odstranjivati i proupalni citokini prisutni zbog infektivnog zbivanja, kirurškog zahvata i izlaganja izvantjelesnom krvotoku (15).

## CILJ RADA

Cilj ovog istraživanja je utvrditi postoji li povezanost između kumulativne bilance tekućine tijekom boravka u JIM u bolesnika operiranih zbog IE s unutarbolnič-

kom stopom smrtnosti, trajanjem mehaničke ventilacije, trajanjem boravka u JIM i potrebe za bubrežnim nadomjesnim liječenjem te izmjerenim parametrima plućne funkcije tijekom prva 24 h boravka u JIM.

## ISPITANICI, MATERIJALI I METODE

Istraživanje je provedeno kao opservacijska studija. Podatci sakupljeni u izradi ovog rada korišteni su za izradu doktorske disertacije *Utjecaj oralnih patogena na unutarbolničku smrtnost bolesnika operiranih zbog infektivnog endokarditisa* (Stomatološki fakultet Sveučilišta u Zagrebu) (16).

Ispitanici su bolesnici kirurški liječeni zbog IE nativnog (vlastitog) zaliska u kliničkoj ustanovi, koji su nakon operacije poslijeoperacijski liječeni u jedinici intenzivne medicine specijaliziranoj za liječenje kardio-kirurških bolesnika. Plan istraživanja odobren je od etičkih povjerenstava ustanove i Stomatološkog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu.

Iz ispitivanja su isključeni bolesnici s prijašnjim zamjenama ili plastikama zalistaka, transplantacijom srca ili pluća, akutnom pneumonijom (radiološki ili mikrobiološki verificiranom), koji su prethodno operirali pluća, s postojećom plućnom hipertenzijom, kroničnom opstruktivnom bolesti pluća te anamnezom maligniteta pluća i tuberkuloze.

Iz medicinske dokumentacije zabilježeni su demografski podatci o ispitaniku (dob i spol), stopa unutarbolničke smrtnosti, postavke respiratora tijekom trajanja mehaničke ventilacije, trajanje mehaničke ventilacije i boravka u jedinici intenzivne medicine, bilanca unosa i gubitaka tekućine, laboratorijski parametri potrebni za izračun zbroja SOFA i podatci o provedenom bubrežnom nadomjesnom liječenju.

Bubrežno nadomjesno liječenje provedeno je kada je diureza bila manja od 0,3 mL/kg/h u razdoblju od 24 h ili ako je bila odsutna u razdoblju od 12 h.

Za procjenu respiratorne funkcije u poslijeoperacijskom razdoblju korištene su vrijednosti Carricovog indeksa, tj. kvocijenta Horovitz. Radi se o omjeru parcijalnog tlaka kisika u arterijskoj krvi ( $\text{PaO}_2$ ) i udjela kisika u inspiratornoj smjesi ( $\text{FiO}_2$ ) neposredno nakon prijma bolesnika iz operacijske dvorane u jedinicu intenzivne medicine, te 3, 6, 12 i 24 h nakon prijma. Vrijednosti  $\text{PaO}_2$  dobivene su plinskom analizom arterijske krvi uzorkovane iz femoralne ili radijalne arterije.

Zbroj SOFA izračunat je prema laboratorijskim i kliničkim parametrima izmjerenima u trenutku prijma

bolesnika u operacijsku dvoranu. Vrijednosti parcijalnog tlaka kisika korištene za izračun Carricovog indeksa izražene su u imperijalnim jedinicama (mm Hg) umjesto SI jedinica (kPa), jer se radi o trenutačno prihvaćenom standardu u znanstvenoj literaturi.

Hemodinamska stabilnost bolesnika u JIM (definirana kao indeks srca  $>2,4 \text{ L/min/m}^2$  i srednji arterijski tlak  $>75 \text{ mm Hg}$ ) postignuta je intravenskom nadoknadom kristaloida i koloida do ostvarenih adekvatnih tlakova punjenja srčanih komora (centralni venski tlak i okluzivni tlak plućne arterije) te korištenjem inotropa i vazopresora kao nadoknada volumena nije ostvarila zadovoljavajuće hemodinamske parametre.

Podatci su prikazani tablično i grafički. Kvantitativne vrijednosti su prikazane aritmetičkim sredinama i standardnim devijacijama, odnosno medijanima i interkvartilnim rasponima (IQR) u slučajevima neparametrijske raspodjele. Normalnost raspodjele testirana je Shapiro-Wilkovim testom. Razlike u brojčanim vrijednostima između skupina ispitanika analizirane su Mann-Whitneyevim U testom. Binarna logistička regresija uz kovarijable zbroja SOFA i dobi bolesnika korištena je za analizu utjecaja bilance tekućine na stopu unutarbolničke smrtnosti i provođenja bubrežnog nadomjesnog liječenja.

Analizom varijance za ponavljana mjerenja (RM ANOVA), s *between-within* interakcijama između pojedinih mjerenja i ispitivanih skupina analizirale su se predviđene vrijednosti Carricovog indeksa (*LS estimated means*) za sva vremena mjerenja između bolesnika kojima je kumulativna bilanca tekućine bila viša ili niža od medijana, te dodatno analizirane *post-hoc* korekcijom Bonferroni.

Povezanost kumulativne bilance tekućine s trajanjem mehaničke ventilacije i boravka u JIM testirana je Spearmanovim  $\rho$  i Kendallovim  $\tau$  testom.

Sve P vrijednosti manje od 0,05 smatrane su značajnima. U analizi se koristila programska podrška jamovi (dostupno na web mjestu [www.jamovi.org](http://www.jamovi.org)) verzija 0.8.1.13.

## REZULTATI

U istraživanje je uključeno 65 bolesnika operiranih zbog infektivnog endokarditisa u razdoblju od 4 godine. Među ispitanicima bilo je 10 žena (15 %) i 55 muškaraca (85 %), a prosječna dob ispitanika bila je  $54,2 \pm 15$  godina.

Medijan bilance unosa i gubitaka tekućine tijekom boravka u JIM iznosio je  $+1190 \text{ mL}$  (IQR  $-120 \text{ mL} \pm 3090$

mL). Medijan trajanja boravka u JIM iznosio je 60 h (IQR 42 h-82 h). Medijan trajanja mehaničke ventilacije iznosio je 17 h (IQR 13,5 h – 22,5 h). Vrijednosti ostalih kvantitativnih vrijednosti (zbroj SOFA i vrijednosti Carricovih indeksa tijekom prvog dana boravka)

prikazane su u tablici 1. U ispitivanoj populaciji 10 bolesnika (15 %) je umrlo tijekom bolničkog liječenja, dok je ostalih 55 (85 %) otpušteno iz bolnice.

Tablica 1.  
Prikaz izmjerenih kvantitativnih vrijednosti

	Dob	SOFA	Ekstubacija / h	PF0	PF3	PF6	PF12	PF24	Bilanca	Boravak u JIM / h
Srednja vrijednost	54.2	6.55	26.5	259	274	286	287	321	1048	70.5
SD	15.0	3.31	40.0	108	106	100	103	119	2848	46.1
Minimum	20.0	1.00	1.00	75.0	93.0	129	141	149	-9547	22.0
Maksimum	78.0	14.0	288	468	541	592	591	709	8050	310
25. centila	42.0	5.00	13.5	169	185	210	215	234	-120	42.0
Medijan	56.0	6.00	17.0	257	268	275	265	305	1190	60.0
75. centila	65.0	9.00	22.5	345	356	360	348	386	3090	82.0

Među preživjelim bolesnicima 56,4 % imalo je kumulativnu bilancu tekućine tijekom boravka u JIM nižu od medijana, a 43,6 % višu od medijana. Među umrlim bolesnicima 30 % ih je imalo kumulativnu bilancu tekućine nižu od medijana, a 70 % višu od medijana. Uzevši u obzir kovarijable zbroja SOFA i dobi bolesnika dokazana je gotovo 3 puta veća vjerojatnost smrti tijekom bolničkog liječenja u skupini kojoj je kumulativna bilanca tekućine bila veća od medijana ( $\exp(B)=2,753$ ,  $p=0,05$ ). (tablice 2. i 4.)

Tablica 2.

Prikaz stope unutarbolničke smrtnosti (UBS) u bolesnika kojima je kumulativna bilanca tekućine bila veća od medijana ( $B > M$ ) i bolesnika kojima je bila niža od medijana ( $B < M$ ) koji je iznosio 1190 mL

		Bilanca veća od medijana		Ukupno
UBS		0	1	
0	N (% u retku)	31 (56,4 %)	24 (43,6 %)	55
1	N (% u retku)	3 (30,0 %)	7 (70,0 %)	10
<b>Ukupno</b>	<b>N (% u retku)</b>	<b>34 (52,3 %)</b>	<b>31 (47,7 %)</b>	<b>65</b>

Tablica 3.

Prikaz stope provođenja bubrežnog nadomjesnog liječenja (BNL) u bolesnika kojima je kumulativna bilanca tekućine bila veća od medijana i bolesnika kojima je bila manja od medijana

		Bilanca veća od medijana		Ukupno
BNL		0	1	
0	N (% u retku)	28 (50,9 %)	27 (49,1 %)	55
1	N (% u retku)	6 (60,0 %)	4 (40,0 %)	10
<b>Ukupno</b>	<b>N (% u retku)</b>	<b>34 (52,3 %)</b>	<b>31 (47,7 %)</b>	<b>65</b>

Tablica 4.

Prikaz razlika u stopi unutarbolničke smrtnosti ovisno o kumulativnoj bilanci tekućine (veća odnosno manja od medijana,  $B > M$  i  $B < M$ ) i stopi provođenja bubrežnog nadomjesnog liječenja (BNL). Binarna logistička regresija uz post hoc korekciju po Bonferroniju.

				95 % IP		exp(B)	z	p
	Kontrast	Procjena	SG	Niža	Viša			
(Intercept)	Intercept	-2,0179	0,7034	-3,654	-0,766	0,133	-2,86	0,004
BNL	1 - (0,1)	0,2187	0,5833	-0,999	1,3703	1,244	0,375	0,708
DOB	DOB	-0,0125	0,0296	-0,072	0,0466	0,988	-0,42	0,671
SOFA	SOFA	0,3592	0,1771	0,0462	0,7655	1,432	2,028	0,043
$B > M$	1 - (0,)	1,0128	0,5172	0,0849	2,1766	2,753	1,958	0,050
$RRT * B > M$	1 - (0,1) * 1 - (0,1)	0,3600	0,4906	-0,573	1,4360	1,433	0,734	0,463

	$\chi^2$	df	p
BNL	0,138	1	0,710
DOB	0,180	1	0,671
SOFA	5,167	1	0,023
$B > M$	4,627	1	0,031
$RRT * B > M$	0,561	1	0,454

Post hoc test						
$B > M$		$B > M$	Razlika	SG	z	$P_{\text{bonferroni}}$
0	-	1	0,132	0,136	-1,96	0,050

Nije dokazana statistički značajna razlika u stopi provođenja bubrežnog nadomjesnog liječenja ovisno o kumulativnoj bilanci tekućine (tablice 3 i 4).



Nije dokazana statistički značajna razlika u vrijednosti-ma Carricova indeksa u individualnim mjerenjima (0, 3, 6, 12 i 24 h nakon prijma u JIM) između skupina ispitanika ovisno o kumulativnoj bilanci tekućine (tablica 5).

Tablica 5.

Razlike u vrijednostima Carricova indeksa između skupina bolesnika kojima je kumulativna bilanca tekućine bila veća odnosno manja od medijana u mjerenjima pri prijmu u JIM te 3, 6, 12 i h nakon prijma (Mann Whitneyev U test).

	Bilancia veća od medijana (1190 mL)	N	Srednja vr.	Medijan	SD	SG
PF0	0	34	238	220	107	18,3
	1	31	282	310	105,5	19,0
PF3	0	34	274	252	114	19,6
	1	31	275	285	99,3	17,8
PF6	0	34	289	273	104	17,8
	1	31	283	290	97,8	17,6
PF12	0	34	296	255	110	18,9
	1	31	278	268	95,8	17,2
PF24	0	34	332	301	133	22,7
	1	30	308	312	102,5	18,7

		statistic	p
PF0	Mann-Whitney U	396	0,087
PF3	Mann-Whitney U	511	0,834
PF6	Mann-Whitney U	549	0,783
PF12	Mann-Whitney U	568	0,595
PF24	Mann-Whitney U	548	0,619

Dokazana je statistički značajna povezanost trajanja mehaničke ventilacije i trajanja boravka u JIM ( $\rho=0,516$ ,  $\tau=0,362$ ,  $p<0,001$ ), ali nije dokazana povezanost navedenih varijabli sa kumulativnom bilancom tekućine u JIM (tablica 6).

Tablica 6.

Prikaz povezanosti kumulativne bilance tekućine tijekom boravka u JIM s trajanjem mehaničke ventilacije i boravka u JIM (Spearmanov  $\rho$  i Kendallov  $\tau$  test).

		Bilancia	Boravak u JIM / h	Ekstubacija / h
Bilancia	Spearman $\rho$	—	0,014	0,047
	Kendall $\tau$	—	0,008	0,039
Boravak u JIM / h	Spearman $\rho$	—	—	0,516 ***
	Kendall $\tau$	—	—	0,362 ***

\*  $p < .05$ , \*\*  $p < .01$ , \*\*\*  $p < .001$

Vrijednosti Carricovog indeksa mjerene neposredno nakon prijma te 3, 6, 12 i 24 h nakon prijma u JIM nisu bile značajno različite između skupine bolesnika

kojima je kumulativna bilanca tekućine bila viša odnosno niža od medijana (tablica 5). Ukupna dinamika promjene Carricova indeksa tijekom prvih 24 h boravka u JIM statistički je značajna, ali ne postoji razlika između skupina (tablica 7, sl. 1).

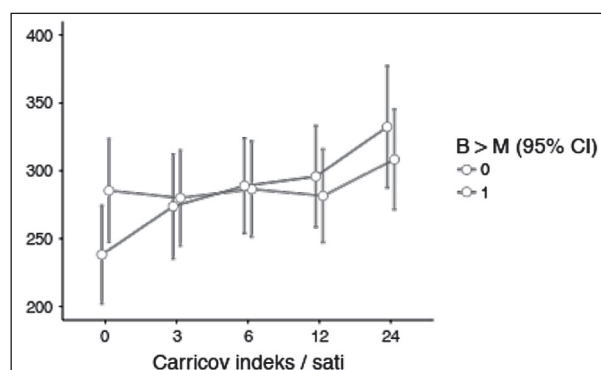
Tablica 7.

Prikaz razlike u dinamici promjene Carricovog indeksa unutar prvih 24 h između bolesnika kojima je bilanca unosa i gubitaka tekućine bila veća ( $B>M$ ) ili manja ( $B<M$ ) od medijana. RM-ANOVA uz post-hoc korekciju po Bonferroniju

Učinci unutar skupine					
	Zbroj kvadrata tipa III	df	Kvadrat srednje vr.	F	p
Carricov indeks	118085.39963	4	29521.34991	5.61048	< .001
Carricov indeks * B > M	48162.08713	4	12040.52178	2.28828	0.060
Residual	1.30493e+6	248	5261.81812		

Učinci između skupina					
	Zbroj kvadrata tipa III	df	Kvadrat srednje vr.	F	p
B > M	515.38266	1	515.38266	0.01399	0.906
Residual	2.28468e+6	62	36849.68289		

Post hoc test - B > M							
Usporedba		Razlika srednje vr.	SG	df	t	$P_{\text{bonferroni}}$	
B > M	B < M						
0	- 1	11.41701	18.73394	60.00000	0.60943	0.545	



Sl. 1. Slikovni prikaz podataka iz tablica 5 i 7. Skupine bolesnika kojima je kumulativna bilanca tekućine veća od medijana ( $B>M$ ) i manja od medijana ( $B<M$ )

Bolesnici kojima je provedeno bubrežno nadomjesno liječenje imali su značajno višu (40 % vs 10,9 %,  $p=0,039$ ) stopu unutarbolničke smrtnosti od bolesnika kojima nije provedeno bubrežno nadomjesno liječenje (tablica 8).

Tablica 8.

Razlika u unutarbolničkoj smrtnosti ovisno o stopi provođenja bubrežnog nadomjesnog liječenja (BNL). (Fisherov egzaktni test).

		Unutarbolnička smrtnost		
BNL		0	1	Ukupno
0	N (% u retku)	49 (89,1 %)	6 (10,9 %)	55
1	N (% u retku)	6 (60,0 %)	4 (40,0 %)	10
<b>Ukupno</b>	<b>N (% u retku)</b>	<b>55 (84,6 %)</b>	<b>10 (15,4 %)</b>	<b>65</b>

	Vrijednost	df	p
$\chi^2$	5,50	1	0,019
Fisherov egzaktni test	5,24		0,039
N	65		

## RASPRAVA

U ovom istraživanju dokazan je utjecaj kumulativne bilance tekućine tijekom boravka u JIM na unutarbolničku smrtnost bolesnika operiranih zbog IE. Prema dostupnoj literaturi ovo je prvo provedeno takvo istraživanje na ovoj specifičnoj skupini bolesnika. Istraživanje Cordemansa i sur. provedeno na bolesnicima liječenim u JIM pokazalo je slične rezultate (12), ali na internističkoj populaciji. Skupina preživjelih ispitanika imala je značajno niže dnevne i kumulativne bilance tekućine, a pozitivna bilanca nakon 2 dana iznosila je oko 3000 mL kod obje skupine. U navedenom istraživanju između skupina nije bilo razlika u bilanci tijekom prva dva dana boravka u JIM, a tek nakon trećeg dana su bilance tekućine počele divergirati. U ovom istraživanju boravak u JIM trajao je prosječno dva dana, a pozitivna bilanca u tom razdoblju iznosila je 1200 mL. Iako su bilance tekućine u navedenom istraživanju značajno više nego u našem istraživanju, potrebno je napomenuti da se radi o internističkim bolesnicima u kojih nema gubitaka drenažom pa su ti bolesnici imali viši zbroj SOFA pri prijmu u odnosu na bolesnike u ovom istraživanju (10,4 vs 6,5) (12). Prema istraživanju Pradeepa i sur. obilna intraoperacijska volumna nadoknada izravno je povezana s povećanjem 90-dnevne smrtnosti kardiokirurških bolesnika, i to kod bolesnika kojima je infundirano više od medijana (3,9 L) (17).

U ovom istraživanju nije dokazana povezanost između opterećenja bolesnika tekućinom sa stopom provođenja bubrežnog nadomjesnog liječenja, što odgovara rezultatima istraživanja de Oliveira i sur. (11).

Odluka o nadoknadi tekućine u ispitanika u ovom istraživanju donesena je na osnovi izmjerenih tlakova punjenja (CVP i PAOP), što je još uvijek standard praćenja u kardiokirurškim JIM kod bolesnika operiranih zbog IE s obzirom da je korištenje plućnog arterijskog katetera još uvijek standard hemodinamskog praćenja u kardijalnoj kirurgiji. Donošenje terapijskih odluka temeljeno na izmjerenim parametrima pomoću plućnog arterijskog katetera povisuje smrtnost bolesnika kojima je operirano aortokoronarno premoštenje, prije svega zbog donošenja agresivnih terapijskih odluka (između ostalog i o nadoknadi volumena) na temelju izmjerenih parametara (18). Dinamički parametri kao što su varijacija udarnog volumena i varijacija pulsne tlaka imaju veću osjetljivost i specifičnost u odnosu na statičke parametre kao što su tlakovi punjenja, te bi trebali biti korišteni za donošenje odluka o nadoknadi volumena (19). Istraživanje koje su proveli Bihari i sur. u bolesnika liječenih u kombiniranim kirurškim i internističkim jedinicama intenzivne medicine, a koji su ventilirani dulje od 48 h pokazalo je da je čimbenik koji utječe na smrtnost bolesnika opterećenje natrijem, a ne vodom (20). Bolesnici s višom stopom smrtnosti primali su 2 do 3 puta veću količinu natrija od preporučene dnevne količine. Dodatni čimbenik koji pogoršava retenciju natrija je mehanička ventilacija koja dovodi do smanjenja venskog priljeva u srce i posljedično tome aktivaciju renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava. U navedenom istraživanju pozitivna bilanca natrija povezana je s nižim Carricovim indeksom 24 h nakon prijma u JIM, ali kumulativna bilanca tekućine nije imala utjecaj na parametre respiratorne funkcije.

U JIM u kojoj su liječeni ispitanici u ovom istraživanju standardna kristaloidna tekućina koja se primjenjuje za održavanje intravaskularnog volumena je 10 %-tna glukoza u kombinaciji s brzodjelujućim inzulinom. Zbog toga je opterećenje natrija u ovoj populaciji bolesnika niže nego u bolesnika iz istraživanja Biharija i sur. te je dobivene rezultate potrebno sagledati u tom svjetlu.

Prema istraživanju Elseviers i sur. dokazana je povećana stopa smrtnosti u bolesnika liječenima u JIM kojima je provedeno bubrežno nadomjesno liječenje, što je dokazano i na specifičnoj populaciji bolesnika obuhvaćenoj u ovom istraživanju (21), iako je važno napomenuti da se u navedenom istraživanju radi o miješanoj populaciji (i internistički i kirurški pacijenti) za razliku od ovoga istraživanja u kojem su uključeni samo kirurški pacijenti.

Potrebno je napomenuti da postoje određena ograničenja u izradi ovog rada. Najvažnije je napomenuti da kod dijela bolesnika nije bilo moguće doći do podataka o preživljenju nakon otpusta iz bolnice, te zbog toga

nije napravljena analiza preživljenja po Kaplan-Meieru. Drugi nedostatak je bilježenje kumulativne bilance tekućine, a ne individualno dnevnih bilanci. Bilježenjem dnevnih bilanci bio bi omogućen uvid u bilanci tekućine neposredno prije započinjanja bubrežnog nadomjesnog liječenja, kao i u eventualno razilaženje dnevnih bilanci ovisno o danu boravka u JIM kod preživjelih i umrlih ispitanika.

## ZAKLJUČAK

Dokazan je utjecaj kumulativne bilance unosa i gubitaka tekućine tijekom boravka u JIM i stope provođenja bubrežnog nadomjesnog liječenja na stopu unutarbolničke smrtnosti u bolesnika koji su operirani zbog infektivnog endokarditisa. Rezultati ovog istraživanja pokazuju da je precizna nadoknada volumena tijekom boravka u JIM vođena dinamičkim hemodinamskim parametrima čimbenik koji može doprinijeti smanjenju smrtnosti IE u jedinicama intenzivne medicine u bolesnika koji su operirani zbog IE. S obzirom na specifičnost ispitivane populacije i relativno rijetku pojavnost IE koji zahtijeva kirurško liječenje, potrebne su veće, multicentrične studije koje bi mogle potvrditi dobivene rezultate.

## LITERATURA

1. Baddour LM, Wilson WR, Bayer AS i sur. Infective endocarditis in adults: Diagnosis, antimicrobial therapy, and management of complications: A scientific statement for health-care professionals from the American Heart Association. 2015 doi:10.1161/CIR.0000000000000296.
2. Slipczuk L, Codolosa JN, Davila CD i sur. Infective endocarditis epidemiology over five decades: A systematic review. *PLoS One* 2013. doi:10.1371/journal.pone.0082665.
3. Muñoz P, Kestler M, De Alarcon A i sur. Current Epidemiology and Outcome of Infective Endocarditis: A Multicenter, Prospective, Cohort Study. *Medicine (Baltimore)* 2015; 94: e1816.
4. Werdan K, Dietz S, Löffler B i sur. Mechanisms of infective endocarditis: pathogen–host interaction and risk states. *Nat Rev Cardiol* 2013; 11: 35-50.
5. Klein M, Wang A. Infective Endocarditis. *N Engl J Med* 2001; 345: 1318-30.
6. Durack DT, Lukes AS, Bright DK. New criteria for diagnosis of infective endocarditis: utilization of specific echocardiographic findings. Duke Endocarditis Service. *Am J Med* 1994; 96: 200-9.
7. Keynan Y, Singal R, Kumar K, Arora RC, Rubinstein E. Infective endocarditis in the intensive care unit. *Crit Care Clin* 2013; 29: 923-51.

8. Holland TL, Baddour LM, Bayer AS, Hoen B, Miro JM, Fowler VG. Infective endocarditis. *Nat Rev Dis Prim* 2016; 8: 583-92.
9. Kiefer T, Park L, Wang A. Association Between Vascular Surgery and Mortality Among Patients With Infective Endocarditis Complicated by Heart Failure. *JAMA* 2011; 306: 2239-47.
10. Punjabi P, Taylor K. The science and practice of cardiopulmonary bypass: From cross circulation to ECMO and SIRS. *Glob Cardiol Sci Pract* 2013; 32: 250-60.
11. de Oliveira FSV, Freitas FGR, Ferreira EM i sur. Positive fluid balance as a prognostic factor for mortality and acute kidney injury in severe sepsis and septic shock. *J Crit Care* 2015; 30: 97-101.
12. Cordemans C, De laet I, Van Regenmortel N i sur. Fluid management in critically ill patients: the role of extravascular lung water, abdominal hypertension, capillary leak, and fluid balance. *Ann Intensive Care* 2012; 2: S1.
13. Kristovic D, Horvatic I, Husedzinovic I i sur. Cardiac surgery-associated acute kidney injury: Risk factors analysis and comparison of prediction models. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2015; 21: 366-73.
14. Ritchie BM, Hirning BA, Stevens CA, Cohen SA, De-Grado JR. Risk factors for acute kidney injury associated with the treatment of bacterial endocarditis at a tertiary academic medical center. *J Chemother* 2017; 29: 292–298.
15. Kes P, Ljutić D, Bašić-Jukić N, Brunetta B. Indikacije za kontinuirano nadomještanje bubrežne funkcije. *Acta Med Croatica* 2003; 57: 71–75.
16. Šribar A. Utjecaj oralnih patogena na unutarbolničku smrtnost bolesnika operiranih zbog infektivnog endokarditisa (disertacija). Zagreb: Sveučilište u Zagrebu, 2018.
17. Pradeep A, Rajagopal S, Kolli HK i sur. High volumes of intravenous fluid during cardiac surgery are associated with increased mortality. *HSR Proc Intensive Care Cardiovasc Anesth* 2010; 2: 287-96.
18. Schwann NM, Hillel Z, Hoeft A i sur. Lack of effectiveness of the pulmonary artery catheter in cardiac surgery. *Anesth Analg* 2011; 113: 994-1002.
19. Cannesson M, Musard H, Desebbe O i sur. The ability of stroke volume variations obtained with vigeo/flotrac system to monitor fluid responsiveness in mechanically ventilated patients. *Anesth Analg* 2009; 108: 513–517.
20. Bihari S, Peake SL, Prakash S, Saxena M, Campbell V, Bersten A. Sodium balance, not fluid balance, is associated with respiratory dysfunction in mechanically ventilated patients: a prospective, multicentre study. *Crit Care Resusc* 2015; 17: 23-8.
21. Elseviers MM, Lins RL, Van der Niepen P i sur. Renal replacement therapy is an independent risk factor for mortality in critically ill patients with acute kidney injury. *Crit Care* 2010; 14: R221.

## SUMMARY

### EFFECT OF CUMULATIVE FLUID BALANCE DURING ICU STAY ON IN-HOSPITAL MORTALITY IN PATIENTS SURGICALLY TREATED FOR INFECTIVE ENDOCARDITIS

A. ŠRIBAR<sup>1</sup>, V. KLARIĆ<sup>1</sup>, V. MIKECIN<sup>1</sup>, M. PLANINC<sup>1</sup>, V. KRAJINOVIĆ<sup>2</sup>, I. MILAS<sup>3</sup> and J. PERŠEC<sup>1,4</sup>

<sup>1</sup>Dubrava University Hospital, Zagreb, Croatia, <sup>2</sup>Dr. Fran Mihaljević University Hospital for Infectious Diseases, Zagreb, Croatia, <sup>3</sup>Zagreb University Hospital Centre, Zagreb, Croatia, <sup>4</sup>University of Zagreb, School of Dental Medicine, Zagreb, Croatia

**Introduction:** Infective endocarditis (IE) is an inflammatory disease of endocardium caused by bacteria or fungi. It is caused by microbial adhesion to endocardial surface caused by the presence of bacteria or fungi in the bloodstream. Its clinical features are fever, malaise, heart murmurs, shortness of breath and symptoms caused by septic emboli. Current standard in the diagnosis of IE are Duke criteria, according to which two major (echocardiographic evidence and positive blood cultures for most common infective agents that cause IE), one major and three minor or five minor (pre-existing cardiac conditions, fever, vascular phenomena, immunologic phenomena and positive blood cultures) criteria need to be present to confirm the diagnosis of IE. It is treated with targeted antimicrobial therapy, and open-heart surgery using cardiopulmonary bypass is performed if there is persistent bacteremia, significant hemodynamic instability or threat of septic embolization. Hemodynamic instability is common during postoperative period due to systemic inflammatory response and myocardial injury after cardiopulmonary bypass and it is treated with volume replacement and vasoactive drugs. **Aim:** The aim of this study was to determine whether increased fluid balance during intensive care unit (ICU) stay after IE surgery had an effect on in-hospital mortality, duration of mechanical ventilation and ICU stay, need for renal replacement therapy and postoperative lung function. Sixty-five patients operated for native valve IE and treated in ICU specialized for cardiac patients in a tertiary hospital were included in this observational study. Design of the study was approved by the institutional ethics committee. Patients with pre-existing lung disease, history of malignant disease in the last 5 years, or history of organ transplantation were excluded. Demographic data (age and gender), clinical variables needed to calculate SOFA (sepsis related organ failure assessment) score, ventilator settings, fluid gains and losses during ICU stay, duration of mechanical ventilation and ICU stay, PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> ratio at ICU admission and at 3, 6, 12 and 24 h post-admission, and in-hospital mortality data were collected. There were 55 (85%) male and ten (15%) female patients, mean age 54.2±15 years. Median fluid gain/loss balance was +1190 mL (IQR -120 mL - +3090 mL), median duration of mechanical ventilation was 17 h (IQR 13.5-22.5 h) and median duration of ICU stay was 60 h (IQR 42-82 h). Ten (15%) patients died during hospital stay. Non-survivors had a significantly higher proportion of fluid balance above median (70% vs. 30%) compared to survivors (56% vs. 44%) (p=0.05, age and SOFA score adjusted binomial logistic regression with post-hoc Bonferroni correction). Correlation was found between duration of mechanical ventilation and ICU stay (Spearman's  $\rho=0.516$ ,  $p<0.001$ ) but not between these values and fluid balance. Patients that developed kidney failure in need of renal replacement therapy had a significantly higher mortality rate (40% vs. 10.9%,  $p=0.039$ , Mann Whitney U test). There was no statistically significant difference in PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> ratios measured during the first 24 hours of ICU stay between patients with fluid balance above and below median, either in individual values (Mann Whitney U test for individual measurements) or in the dynamics of change (RM-ANOVA with post-hoc Bonferroni correction). No statistically significant difference was found between the rate of renal replacement therapy and cumulative fluid balance above median. **Conclusion:** Study results showed that increased fluid balance during ICU stay had an effect on in-hospital mortality, but not on respiratory or kidney function in patients surgically treated for IE. Precise fluid administration guided by dynamic parameters might lead to increased survival rate in this group of patients. Further multicenter studies should be performed to validate these results.

**Key words:** infective endocarditis, intensive care unit, cardiac surgery, mechanical ventilation



## CEFALOSPORINAZE U IZOLATIMA BAKTERIJE *PROTEUS MIRABILIS* IZ DOMOVA ZA STARIJE I NEMOĆNE TE IZVANBOLNIČKIH PACIJENATA

TOMISLAV MEŠTROVIĆ<sup>1</sup>, AMARELA LUKIĆ-GRLIĆ<sup>2,3</sup>, MAJA BOGDAN<sup>4</sup>, DANIELA BANDIĆ-PAVLOVIĆ<sup>5</sup>, GORDANA CAVRIĆ<sup>6</sup>, DOMAGOJ DRENJANČEVIĆ<sup>7,8</sup>, KATHERINA BERNARDETTE SRETER<sup>9</sup>, ANA BENČIĆ<sup>2</sup>, SANDA SARDELIĆ<sup>10</sup> i BRANKA BEDENIĆ<sup>2,5</sup>

<sup>1</sup> Poliklinika "Dr. Zora Profozić", Jedinica za kliničku mikrobiologiju i parazitologiju, Zagreb, Hrvatska, <sup>2</sup>Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet, Zagreb, Hrvatska, <sup>3</sup>Zavod za laboratorijsku dijagnostiku, Klinika za dječje bolesti Zagreb, Zagreb, Hrvatska, <sup>4</sup>Služba za mikrobiologiju, Zavod za javno zdravstvo Osječko-baranjske županije, Osijek, Hrvatska, <sup>5</sup>Klinički bolnički centar Zagreb, Zagreb, Hrvatska, <sup>6</sup>Klinika za unutarnje bolesti, Klinička bolnica Merkur, Zagreb, Hrvatska, <sup>7</sup>Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, Medicinski fakultet, Osijek, Hrvatska, <sup>8</sup>Klinički bolnički centar Osijek, Osijek, Hrvatska, <sup>9</sup>Klinički bolnički centar "Sestre milosrdnice", Zagreb, Hrvatska, <sup>10</sup>Klinički bolnički centar Split, Split, Hrvatska

*Proteus mirabilis* (*P. mirabilis*) je sve značajniji uzročnik bolničkih i izvanbolničkih infekcija – uključujući i infekcije u domovima za starije i nemoćne osobe. Prethodna istraživanja rezistencije u *P. mirabilis* u Hrvatskoj su pokazala dominaciju TEM-52 beta-laktamaze proširenog-spektra (ESBL) i pojavu plazmidnih AmpC beta-laktamaza. Cilj ovog istraživanja bio je utvrditi evoluciju i dinamiku pojavljivanja cefalosporinaza u *P. mirabilis* u domovima umirovljenika te usporediti izolate iz domova s onima u izvanbolničkoj populaciji. Ukupno je prikupljen 41 izolat rezistentan na cefalosporine treće generacije iz dva doma za starije i nemoćne te od izvanbolničkih pacijenata u razdoblju od ožujka 2015. do rujna 2017. godine. Testiranje osjetljivosti na antibiotike provedeno je metodom dilucije u bujonu. ESBL i plazmidne AmpC beta-laktamaze su detektirane fenotipskim testovima s inhibitorima te metodom lančane reakcije polimerazom (PCR). Plazmidi su karakterizirani konjugacijom, transformacijom i replikon-tipizacijom. Svi izolati su pokazivali visoki stupanj rezistencije na amoksisicilin te na cefalosporine prve, druge i treće generacije. Tri izolata su pokazivala pozitivan test dvostrukog diska i kombiniranih diskova s klavulanskom kiselinom, što je upućivalo na produkciju ESBL. Trideset-osam izolata je bilo negativno fenotipski na ESBL ali su imali pozitivan Hodgeov test i test kombiniranih diskova s fenilboroničnom kiselinom, što je upućivalo na produkciju AmpC beta-laktamaze. PCR-om su dokazane CTX-M i TEM beta-laktamaze u ESBL-pozitivnih izolata i CMY u izolata pozitivnih na AmpC. U CTX-M pozitivnim izolatima identificiran je plazmid iz IncK grupe, dok AmpC-pozitivni sojevi nisu posjedovali plazmid. Ovim istraživanjem dokazali smo perzistenciju AmpC beta-laktamaze iz CMY porodice u izolatima ove bakterijske vrste u jednom domu za starije i nemoćne osobe, ali i diseminaciju takvih izolata u drugom domu te u izvanbolničkoj populaciji. Kao i u nekim drugim istraživanjima, uočen je trend skretanja beta-laktamaza od TEM varijanti prema CTX-M i CMY tipovima. Shodno tome, pravilna i brza laboratorijska identifikacija tipa cefalosporinaze postaje sve važniji preduvjet za odabir adekvatne terapije.

**Ključne riječi:** cefalosporinaze – genetika; cefalosporini – farmakologija; *Proteus mirabilis* – genetika; bakterijska otpornost na lijekove – djelovanje lijeka, genetika; beta-laktamaze – genetika, metabolizam; plazmidi – analiza, genetika; testovi osjetljivosti mikroorganizama; Hrvatska – epidemiologija

**Adresa za dopisivanje:** Prof. dr. sc. Branka Bedenić, dr. med.  
Klinički zavod za kliničku i molekularnu mikrobiologiju  
Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu  
KBC Zagreb  
10 000 Zagreb, Hrvatska  
Kišpatićeva 12  
E-pošta: branka.bedenic@mef.hr



## UVOD

*Proteus mirabilis* (*P. mirabilis*) je gram-negativna, fakultativno anaerobna bakterija iz obitelji *Enterobacteriaceae* koja je značajan uzročnik bolničkih i izvanbolničkih infekcija – uključujući i infekcije u domovima za starije i nemoćne osobe (1). Najčešće uzrokuje infekcije mokraćnog sustava i rana. Značajan terapijski problem jest sve veći postotak višestruko otpornih, tj. multirezistentnih izolata *P. mirabilis* zbog produkcije beta-laktamaza proširenog spektra i AmpC beta-laktamaza, a u novije vrijeme i karbapenemaza (2-4).

Beta-laktamaze proširenog spektra (ESBL) hidroliziraju cefalosporine treće i četvrte generacije te monobaktame, a osjetljive su na inhibitore kao što su klavulanska kiselina, sulbaktam i tazobaktam (3,5-8). TEM i SHV beta-laktamaze proširenog spektra nastaju od parentalnih TEM-1, TEM-21 i SHV-1 beta-laktamaza širokog spektra mutacijama koje mijenjaju konfiguraciju aktivnog središta i šire spektar djelovanja enzima (8). Za razliku od njih, CTX-M beta-laktamaze su nativne ESBL, a nastale su od kromosomskih beta-laktamaza vrste *Kluyvera ascorbata* i *Kluyvera georgiana* (9).

Prva CTX-M beta-laktamaza bila je CTX-M-1 opisana još u Njemačkoj 1995. godine („cefotaksimase-Munich“). Prema važećoj klasifikaciji dijele se u pet skupina: CTX-M-1, CTX-M-2, CTX-M-8, CTX-M-9 i CTX-M-25 (9, 10). U skupini 1 postoji više alelskih varijanti, a najčešća je CTX-M-15. Za razliku od većine TEM i SHV varijanti bolje hidroliziraju cefotaksim nego ceftazidim. Nadalje, AmpC beta-laktamaze hidroliziraju treću generaciju cefalosporina, monobaktame i cefamicine, ali ne djeluju na cefalosporine četvrte generacije. Za razliku od ESBL nisu osjetljive na inhibiciju klavulanskom kiselinom (11). *P. mirabilis* nema kromosomsku AmpC beta-laktamazu pa je rezistencija na cefoksitin u te vrste obično uzrokovana plazmidnim AmpC beta-laktamazama (12).

U prethodnom multicentričnom istraživanju u Europi utvrđeno je da je produkcija CMY beta-laktamaza najčešći mehanizam rezistencije na cefalosporine proširenog spektra u *P. mirabilis* (13) s dominacijom CMY-12 i CMY-14 varijante u Poljskoj (14), CMY-16 u Grčkoj i u Italiji (13), CMY-4 u Tunisu (15) i CMY-99 u Bugarskoj (16). Izolati s CMY-16 beta-laktamazom uzrokovali su epidemiju infekcija mokraćnog sustava u domu za starije u Italiji (17). Osim AmpC beta-laktamaza, i ESBL mogu dovesti do rezistencije na cefalosporine proširenog spektra u izolata *P. mirabilis* (18). Starija istraživanja su pokazala dominaciju TEM-10 i TEM-

52 beta-laktamaze u Europi (19-21). U novije vrijeme zapažen je porast CTX-M varijanti u *P. mirabilis*, kao i u ostalih enterobakterija (12,22,23).

Prethodna istraživanja rezistencije u *P. mirabilis* u Hrvatskoj su pokazala dominaciju TEM-52 beta-laktamaze proširenog-spektra u KBC-u Split (24, 25) i CMY-16 u domu za starije i nemoćne osobe „Godan“ u Zagrebu (26). U susjednoj Bosni i Hercegovini također su opisane CMY-2 i CTX-M-15 (27).

Domovi za starije i nemoćne općenito su značajan rezervoar multirezistentnih enterobakterija. Bolesnici koji borave u domovima često bivaju hospitalizirani i kolonizirani multirezistentnim izolatima za vrijeme boravka u bolnici. Nadalje, sve je veći trend propagacije ESBL i AmpC beta-laktamaza u izvanbolničku sredinu (29). U prethodnom istraživanju provedenom na izolatima iz doma Godan u Zagrebu utvrđena je visoka stopa AmpC beta-laktamaza iz CMY porodice (26). Cilj ovog istraživanja bio je usporediti molekularni profil rezistencije na cefalosporine proširenog spektra u izolata prikupljenih iz dva doma za starije i nemoćne u Zagrebu s onima u izvanbolničkim izolatima kako bi se utvrdili mehanizmi i putovi širenja.

## MATERIJALI I METODE

### Bakterijski izolati

U vremenskom razdoblju od ožujka 2015. godine do rujna 2017. godine prikupljen je ukupno 3321 izolat bakterije *P. mirabilis* iz izvanbolničkih uzoraka i iz domova umirovljenika, od čega je 41 izolat (1,23 %) bio rezistentan na cefalosporine treće generacije (ceftazidim, cefotaksim ili ceftriakson). Izolati su skupljeni iz različitih bolesničkih uzoraka, i to iz dva doma za starije i nemoćne osobe te od vanjskih bolesnika čiji su uzorci obrađivani u Kliničkom zavodu za kliničku i molekularnu mikrobiologiju Kliničkog bolničkog centra (KBC-a) Zagreb. Iz prvog doma (na tablici 1 označenog kao dom A) prikupljeno je 25 izolata, iz drugog doma (na tablici 1 označen kao dom B) dva izolata, dok je od vanjskih pacijenata prikupljeno 14 izolata. Pet izolata je potjecalo iz obrisaka rana, jedan iz iskašljaja (sputuma), a svi ostali iz urina. Izolati su identificirani konvencionalnim mikrobiološkim biokemijskim testovima te potvrđeni MALDI-TOF metodom masene spektrometrije (Microflex™ Maldi Bio-typer MS, Bruker-Daltonik, Fremont, CA, SAD; korišteni softver: MALDI BIOTYPER version 3.1., Build 65).

Tablica 1.

Minimalne inhibitorne koncentracije različitih antimikrobnih lijekova i tipovi beta-laktamaza izolata *Proteus mirabilis* (*P. mirabilis*) iz dva doma za starije i nemoćne (1A, 1B) te izvanbolničke populacije (1C)

1A. Dom za starije i nemoćne

Broj o	Godina izolacije	Uzorak	Broj protokola	AMX	AMC	TZP	CZ	CXM	CAZ	CTX	FOX	CRO	FEP	IMI	MEM	ERT	GM	CIP	ESBL	AmpC	BL
1	2015.	Urin	2015042665	≥128	32	32	≥128	≥128	≥128	≥128	≥128	≥128	8	2	1	2	≥128	≥128	-	+	CMY, TEM
2	2015.	Urin	2015046074	≥128	≥128	32	≥128	≥128	≥128	≥128	≥128	≥128	16	1	0,5	1	≥128	≥128	-	+	CMY, TEM
3	2015.	Iskašljaj	2015086441	≥128	≥128	16	≥128	≥128	≥128	≥128	≥128	≥128	4	2	0,5	1	32	≥128	-	+	CMY, TEM
4	2015.	Urin	2015087514	≥128	32	32	≥128	≥128	≥128	≥128	≥128	≥128	8	1	0,5	1	≥128	≥128	-	+	CMY, TEM
5	2015.	Urin	2015078518	≥128	≥128	32	≥128	≥128	≥128	≥128	≥128	≥128	16	1	0,25	1	64	≥128	-	+	CMY, TEM
6	2015.	Urin	2015117676	≥128	≥128	32	≥128	≥128	64	16	4	8	16	0,12	0,12	1	64	≥128	+	-	TEM
7	2015.	Urin	2014162797	≥128	≥128	16	≥128	≥128	≥128	≥128	≥128	≥128	4	1	0,25	1	64	≥128	-	+	CMY, TEM
8	2015.	Urin	2015221956	≥128	≥128	8	≥128	≥128	≥128	≥128	≥128	≥128	8	0,5	0,12	0,5	≥128	≥128	-	+	CMY, TEM
9	2016.	Urin	2016024787	≥128	≥128	32	≥128	≥128	≥128	≥128	≥128	≥128	16	2	1	1	64	≥128	-	+	CMY
10	2016.	Obrisak rane	51926	≥128	64	16	≥128	≥128	16	≥128	8	≥128	16	1	0,25	0,5	32	0,5	+	-	CTX-M, TEM
11	2016.	Urin iz katetera	110160	≥128	≥128	32	≥128	≥128	≥128	≥128	≥128	≥128	16	1	0,06	1	≥128	≥128	-	+	CMY, TEM
12	2016.	Urin	25390	≥128	≥128	16	≥128	≥128	≥128	≥128	≥128	≥128	8	1	0,25	2	≥128	≥128	-	+	CMY, TEM
13	2016.	Urin	54382	≥128	≥128	32	≥128	≥128	≥128	≥128	≥128	≥128	16	2	0,06	1	≥128	≥128	-	+	CMY, TEM
14	2016.	Obrisak rane	161241	≥128	≥128	32	≥128	≥128	≥128	≥128	≥128	≥128	4	2	0,25	1	≥128	≥128	-	+	CMY, TEM
15	2016.	Urin	6172449	≥128	≥128	32	≥128	≥128	≥128	≥128	≥128	≥128	16	2	0,25	2	64	≥128	-	+	CMY, TEM
16	2016.	Urin	6228367	≥128	≥128	16	≥128	≥128	≥128	≥128	≥128	≥128	8	1	0,25	1	64	≥128	-	+	CMY, TEM
17	2017.	Urin	7004595	≥128	≥128	32	≥128	≥128	≥128	≥128	≥128	≥128	8	2	0,25	0,5	32	≥128	-	+	CMY, TEM
18	2017.	Urin iz katetera	6008079	≥128	≥128	32	≥128	≥128	≥128	≥128	≥128	≥128	16	2	1	1	≥128	≥128	-	+	CMY, TEM
19	2017.	Obrisak rane	7033979	≥128	≥128	≥128	≥128	≥128	≥128	≥128	≥128	≥128	16	1	0,12	2	≥128	≥128	-	+	CMY, TEM
20	2017.	Urin	35792	≥128	32	64	≥128	≥128	≥128	≥128	4	≥128	64	0,5	0,12	1	64	≥128	+	+	CTX-M, TEM
21	2017.	Obrisak rane	64548	≥128	≥128	32	≥128	≥128	≥128	≥128	≥128	≥128	16	1	0,12	1	≥128	≥128	-	+	CMY, TEM
22	2017.	Urin	66550	≥128	≥128	8	≥128	≥128	≥128	≥128	≥128	≥128	8	0,5	0,12	0,5	≥128	≥128	-	+	CMY, TEM
23	2017.	Obrisak rane	74409	≥128	≥128	32	≥128	≥128	≥128	≥128	≥128	≥128	16	0,5	0,12	1	≥128	≥128	-	+	CMY, TEM
24	2017.	Urin	2015154570	≥128	≥128	8	≥128	≥128	≥128	≥128	≥128	≥128	8	1	0,25	1	≥128	≥128	-	+	CMY, TEM
25	2017.	Urin	165729	≥128	≥128	64	≥128	≥128	≥128	≥128	≥128	≥128	8	1	0,25	1	≥128	≥128	-	+	CMY, TEM

1B. Dom za starije i nemoćne osobe

Broj o	Godina izolacije	Uzorak	Broj protokola	AMX	AMC	TZP	CZ	CXM	CAZ	CTX	FOX	CRO	FEP	IMI	MEM	ERT	GM	CIP	ESBL	AmpC	BL
1	2016.	Urin	67410	≥128	≥128	16	≥128	≥128	≥128	≥128	≥128	≥128	16	0,5	0,12	1	4	≥128	-	+	CMY, TEM
2	2017.	Urin	76324	≥128	≥128	32	≥128	≥128	≥128	≥128	≥128	≥128	16	0,5	0,25	1	1	≥128	-	+	CMY, TEM

## 1C Vanjski pacijenti

Broj o	Godina izolacije	Uzrak	Broj protokola	AMX	AMC	TZP	CZ	CXM	CAZ	CTX	CRO	FOX	FEP	IMI	MEM	ERT	GM	CIP	ESBL	AmpC	BL
1	2015.	Urin	2015057631	≥128	≥128	8	≥128	≥128	≥128	≥128	≥128	≥128	16	2	0,12	2	≥128	≥128	-	+	CMY, TEM
2	2015.	Urin	2014064696	≥128	≥128	16	≥128	≥128	≥128	≥128	≥128	≥128	16	0,5	0,25	0,5	0,5	2	-	+	CMY, TEM
3	2015.	Urin	2015074408	≥128	≥128	4	≥128	≥128	≥128	≥128	≥128	≥128	16	0,5	0,12	2	≥128	≥128	-	+	CMY
4	2015.	Urin iz katetera	2015080157	≥128	≥128	16	≥128	≥128	≥128	≥128	≥128	≥128	16	2	0,12	0,5	2	≥128	-	+	CMY, TEM
5	2015.	Urin	2015110887	≥128	≥128	32	≥128	≥128	≥128	≥128	≥128	≥128	4	1	0,25	1	4	≥128	-	+	CMY, TEM
6	2016.	Urin	41644	≥128	≥128	64	≥128	≥128	≥128	≥128	≥128	≥128	32	2	0,06	4	4	≥128	-	+	CMY, TEM
7	2016.	Urin	47071	≥128	≥128	32	≥128	≥128	≥128	≥128	≥128	≥128	8	1	0,06	1	0,5	≥128	-	+	CMY, TEM
8	2016.	Urin	51896	≥128	≥128	16	≥128	≥128	≥128	≥128	≥128	≥128	16	0,5	0,12	1	8	≥128	-	+	CMY, TEM
9	2016.	Urin	6103301	≥128	≥128	32	≥128	≥128	≥128	≥128	≥128	≥128	16	2	0,25	0,5	16	≥128	-	+	CMY, TEM
10	2016.	Urin	55311	≥128	≥128	32	≥128	≥128	≥128	≥128	≥128	≥128	8	2	0,06	0,5	1	≥128	-	+	CMY, TEM
11	2016.	Urin	6233394	≥128	≥128	16	≥128	≥128	≥128	≥128	≥128	≥128	16	2	0,12	0,5	2	≥128	-	+	CMY, TEM
12	2017.	Urin	6013040	≥128	≥128	8	≥128	≥128	≥128	≥128	≥128	≥128	16	1	0,5	0,5	32	≥128	-	+	CMY, TEM
13	2017..	Urin	32252	≥128	≥128	16	≥128	≥128	≥128	≥128	≥128	≥128	32	2	0,12	0,5	32	≥128	-	+	CMY, TEM
14	2017.	Urin	65269	≥128	≥128	32	≥128	≥128	≥128	≥128	≥128	≥128	16	1	0,12	0,5	0,25	≥128	-	+	CMY, TEM

Kratice: AMX-amoksilin; TZP-piperacilin/tazobaktam; CXM-cefuroksim; CAZ-ceftazidim; CTX-cefotaksim; CRO-ceftriakson; FEP-cefepim; FOX-cefoksitin; IMI-imipenem; MEM-meropenem; GM-gentamicin; CIP-ciprofloksacin; ESBL-fenotipski test s klavulanskom kiselinom za dokaz beta-laktamaza proširenog spektra, AmpC-fenotipski test s feniloboroničnom kiselinom za dokaz AmpC beta-laktamaza; BL-sadržaj beta-laktamaza

### Testiranje osjetljivosti na antimikrobne lijekove

Testiranje osjetljivosti na antimikrobne lijekove rađeno je disk-difuzijskom metodom i bujonskom mikrodilucijskom metodom prema smjernicama Instituta za kliničke i laboratorijske standarde (*Clinical & Laboratory Standards Institute*; CLSI) (29). Izolati su testirani disk difuzijskom metodom po Kirby-Baueru na Mueller-Hintonovom (MH) agaru na sljedeće antimikrobne lijekove (BioRad, Francuska): amoksilin (30 mcg), ko-amoksiklav (20/10 mcg), cefuroksim (30 mcg), ceftazidim (30 mcg), cefepim (30 mcg), cefotaksim (30 mcg), ceftriakson (30 mcg), cefoksitin (30 mcg), piperacilin/tazobaktam (100/10 mcg), imipenem (30 mcg), meropenem (30 mcg), gentamicin (10 mcg), amikacin (30 mcg) i ciprofloksacin (30 mcg). Rezultati su interpretirani prema smjernicama CLSI-a (29). Minimalna inhibitorna koncentracija (MIK) je određivana metodom dilucije u bujonu u mikrotitracijskim pločicama s 96 jažica te u Mueller-Hintonovom bujonu. Za kontrolu kvalitete korišteni su

kontrolni sojevi *Escherichia coli* (*E. coli*) ATCC 25922 i *Klebsiella pneumoniae* (*K. pneumoniae*) ATCC 700603 kao standardno preporučeni standardni kontrolni sukladno uputama CLSI-a (29). Sojevi su karakterizirani kao multirezistentni, ekstenzivno rezistentni ili panrezistentni prema kriterijima Magiorakos i suradnika (30).

### Fenotipski testovi za detekciju beta-laktamaza

Izolati rezistentni na cefalosporine proširenog spektra podvrgnuti su testiranju na produkciju ESBL. Sumnja na produkciju plazmidnih AmpC beta-laktamaza postavljena je na temelju rezistencije na cefoksitin.

### Metoda dvostrukog diska

Prekonoćna kultura testiranog soja je razrijeđena tako da se dosegne optička gustoća koja odgovara McFarlandovu standardu 0,5, što odgovara za 10<sup>8</sup> CFU/mL. To razrijeđenje je zasijano na Mueller-Hintonov

agar, a zatim su postavljeni diskovi ceftazidima, cefotaksima, ceftriaksona i cefepima. U sredinu ploče je stavljen disk ko-amoksiklava kao izvor klavulanske kiseline na udaljenosti 2-3 cm od perifernih diskova. Ploče su inkubirane 18-24 h na 35-37 °C. Deformacija inhibicijske zone oko cefalosporinskih diskova i diska aztreonama u smjeru prema centralnom disku s klavulanskom kiselinom tumačena je kao pozitivan rezultat koji ukazuje na produkciju ESBL-a (31).

#### Metoda kombiniranih diskova po CLSI-u za detekciju ESBL i AmpC beta-laktamaza

Prekonoćna kultura testiranog izolata pripremljena je kao i za prethodnu metodu te zasijana na Mueller-Hintonov agar. Na ploču su postavljeni diskovi ceftazidima, cefotaksima, ceftriaksona i aztreonama – s dodatkom i bez dodatka klavulanske kiseline za detekciju ESBL te fenilboronične kiseline za detekciju AmpC beta-laktamaze. Klavulanska kiselina je kapana na površinu diska u koncentraciji od 10 000 µg/mL. Ploče su zatim inkubirane 18-24 h na 35-37 °C. Inhibicijska zona oko cefalosporinskih diskova i diska aztreonama uz dodatak klavulanske kiseline veća za više od 5 mm u odnosu na kontrolnu ploču bez klavulanske kiseline dokazala je produkciju ESBL, a uz fenilboroničnu kiselinu AmpC beta-laktamaze (29, 32).

#### Hodgeov test

*E. coli* ATCC 25922 (osjetljivi soj) zasijana je u Mueller-Hintonov bujon i inkubirana preko noći. Prekonoćna kultura je razrjeđivana u fiziološkoj otopini tako da se dobije gustoća koja odgovara McFarlandovu standardu 0,5 te zatim zasijavana na Mueller-Hintonov agar na koji je stavljen disk cefoksitina. Okomito na disk povučena je crta testiranog izolata. Ploče su inkubirane preko noći. Ako je izolat proizvodio AmpC beta-laktamazu, uočeno je uvrtnje inhibicijske zone oko diska cefoksitina u obliku lista djeteline (29).

#### Prijenos rezistencije metodom konjugacije

Prijenos rezistencije na ceftazidim testiran je metodom konjugacije u bujonu (33). Kao recipijent korišten je soj *E. coli* J62 rezistentan na natrijev azid. Donori i recipijent su inokulirani u srčano-moždani infuzijski bujon, inkubirani 4-6 sati (do kasne eksponencijalne faze) i zatim zasijani u omjeru 1:2 u 5 mL srčano-moždanog infuzijskog bujona. Mješavina donora i recipijenta inkubirana je preko noći te zasijavana na selektivne podloge. Transkonjuganti su selekcionirani na MacConkey agaru koji sadržava cefotaksim (2 mg/L) i/ili natrijev azid (100 mg/L). Testiran je i ko-transfer rezistencije na ne-beta-laktamske antibiotike kao što su aminoglikozidi, tetraciklin, kloramfenikol, sulfonamidi i trimetoprim s obzirom da se geni rezistencije na

te antibiotike često nalaze na istom plazmidu kao i gen koji kodira ESBL. Frekvencija prijenosa je određivana relativno u odnosu na broj stanica donora.

#### Detekcija gena rezistencije

Geni koji kodiraju beta-laktamaze širokog i proširenog spektra ( $bla_{SHV}$ ,  $bla_{TEM}$ ,  $bla_{CTX-M}$  i  $bla_{PER-1}$ ) (34-36), plazmidne AmpC β-laktamaze (37) i rezistenciju na fluorokinolone ( $qnrA$ ,  $qnrB$ ,  $qnrS$ ) određivani su primjenom lančane reakcije polimerazom (*polymerase chain reaction*; PCR) kao što je prethodno opisano. Skupina CTX-M beta-laktamaza određivana je multiplex PCR-om prema Woodford i suradnicima (38). PCR-mapiranje učinjeno je s početnicama za insercijske sekvence IS26 i *ISEcp1* u kombinaciji s uzvodnom i nizvodnom početnicom (*forward primer* i *reverse primer*) za  $bla_{CTX-M}$  ili  $bla_{CTX-M}$  gen kako bi se dokazala prisutnost insercijske sekvence ispred ili iza gena. Detekcija PCR produkata učinjena je elektroforezom u agarozu gelu s naknadnim bojenjem etidijevim bromidom. Vizualizacija produkata učinjena je pod ultraljubičastim (UV) transiluminatorom. Amplikoni pojedinih predstavnika pročišćeni su na kolonama *Qiagen Purification Kit* (Qiagen, Njemačka) i zatim sekvencirani u oba smjera u Eurofin servisu (Ebersberg, Njemačka). Sekvence nukleotida i aminokiseline koje proizlaze iz njih analizirane su pomoću Blast programa na stranici <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/BLAST>. Identifikacija mutacija u  $bla_{SHV}$ ,  $bla_{TEM}$  i  $bla_{CTX}$  genima temeljena je na: Bush K, Jacoby GA. *Amino acid sequences for TEM, SHV and OXA extended-spectrum and inhibitor resistant β-lactamases*. Lahey Clinic; 2002. Dostupno na <http://www.lahey.org/studies/>.

#### Karakterizacija plazmida

Plazmidi su ekstrahirani *Qiagen Mini Kitom* (Qiagen GmbH, Hilden, Njemačka) prema uputama proizvođača te podvrgnuti elektroforezi u agarozu gelu (0,7 %) s naknadnim bojenjem etidijevim bromidom. Veličini vrpce je uspoređivana s vrpčama kontrolnog soja *E. coli* NTCC 50192 koji ima četiri vrpce od 148, 64, 36 i 7 kilobaza. Plazmidi su zatim podvrgnuti multiplex PCR-u za određivanje inkompatibilne skupine prema Carattoli i sur. (39). Plazmidi reprezentativnih sojeva (1, 4 i 7) podvrgnuti su pokusu transformacije. Plazmidna DNA prenešena je na *E. coli* soj J62 koji je prethodno obrađen kalcijevim kloridom (CaCl) da bi mogao primiti plazmid. Transformanti su selekcionirani na podlozi koja je sadržavala 2 mg/L cefotaksima (33).

## REZULTATI

### Osnovni sociodemografski profil bolesnika

Od ukupno 41 izolata bakterijske vrste *P. mirabilis* rezistentne na cefalosporine treće generacije koji su prikupljeni iz dva doma za starije i nemoćne osobe te od izvanbolničkih pacijenata, 24 izolata pronađeno je kod ženskih pacijenata (58,54 %), a 17 izolata kod muških pacijenata (41,46 %). Raspon godina ženskih pacijenata bio je 71-94 (srednja vrijednost: 84,71; medijan: 84,5), a muških pacijenata 64-96 (srednja vrijednost: 80,12; medijan: 81). Raspon godina svih pacijenata (dakle, i muških i ženskih) od kojih su dobiveni izolati bio je 64-

96 (srednja vrijednost: 82,80; medijan: 83; mod: 94).

### Rezultati testiranja osjetljivosti na antimikrobne lijekove i fenotipska detekcija beta-laktamaza

Svi su izolati pokazivali visoki stupanj rezistencije na amoksicilin i cefalosporine prve, druge i treće generacije (tablica 1 i 2). Tri su izolata pokazivala pozitivan test dvostrukog diska i kombiniranih diskova s klavulanskom kiselinom, što je upućivalo na produkciju ESBL. Trideset-osam izolata bilo je negativno fenotipski na ESBL, ali su imali pozitivan Hodgeov test i test kombiniranih diskova s fenilboroničnom kiselinom, što je upućivalo na produkciju AmpC beta-laktamaze.

Tablica 2.

Distribucija minimalnih inhibitornih koncentracija (MIK-ova) različitih antimikrobnih lijekova za CMY-pozitivne izolate *P. mirabilis*. Sjenčanjem su označene prijelomne točke prema CLSI-u (27); vrijednost MIK-a istoznačna ili veća od prijelomne točke ukazuje na rezistenciju.

ATB	Postotak izolata inhibiranih uz određenu koncentraciju antibiotika												
	0.06	0.12	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	64	128	>128
AMX													100%
AMC										5,263%			94,737%
TZP							2,632%	13,158%	26,316%	50%	5,263%		2,632%
CZ													100%
CXM													100%
CAZ													100%
CTX													100%
CRO													100%
FEP							10,526%	28,947%	55,263%	5,263%			
IMI				21,053%	39,474%	39,474%							
MEM	13,158%	34,211%	34,211%	10,526%	7,895%								
ERT				28,947%	52,632%	15,789%	2,632%						
GM			2,632%	5,263%	5,263%	5,263%	7,895%	2,632%	2,632%	10,526%	13,158%		44,737%
CIP						2,632%							97,368%

Tri ESBL-pozitivna izolata su iskazivala rezistenciju na amoksicilin, ko-amoksiklav, cefazolin, cefuroksim i gentamicin, kao i varijabilne MIK-ove ceftazidima, cefotaksima, ceftriaksona i cefepima, kao što je vidljivo iz tablice 1. Svi su bili osjetljivi na karbapeneme i piperacilin/tazobaktam. Nadalje, svi AmpC-pozitivni sojevi bili su rezistentni na amoksicilin, ko-amoksiklav, cefazolin, cefuroksim, ceftazidim, cefotaksim i ceftriakson. Visoke stope rezistencije zabilježene su i za ciprofloksacin (97,4 %) i gentamicin (73,7 %) (tablica

2). Svi sojevi bili su osjetljivi na karbapeneme, a samo dva su bila rezistentna na cefepime (5,3 %) te jedan na piperacilin/tazobaktam (2,6 %) (tablica 2). Svi izolati iz mokraće bili su rezistentni na sulfametoksazol/trimetoprim i nitrofurantoin u disk-difuzijskom testu.

### Rezultati konjugacije

Ukupno su tri izolata prenijela rezistenciju na ceftazidim na *E. coli* recipijent uz frekvenciju od  $10^{-7}$  do  $10^{-5}$ .



Sva tri su bila fenotipski pozitivni na ESBL. Transkonjuganti su pokazivali smanjenu osjetljivost na cefalosporine treće i četvrte generacije, a također je prenešena i rezistencija na sulfometoksazol/trimetoprim, kloramfenikol i tetraciklin (a u jednog soja također i na gentamicin). AmpC-pozitivni izolati nisu prenijeli rezistenciju na ceftotaksim na recipijent.

#### Detekcija gena rezistencije

Od tri izolata fenotipski pozitivna na ESBL, dva su producirala CTX-M beta-laktamazu iz skupine 1, a jedan TEM beta-laktamazu. U svih sojeva fenotipski pozitivnih na AmpC je PCR-om identificirana CMY beta-laktamaza i dodatna TEM beta-laktamaza koja je u jednom soju (soj br. 2) identificirana kao TEM-1. Sekvenciranje *bla*<sub>CTX-M</sub> gena soja br. 1 je identificiralo CTX-M-15 beta-laktamazu, a *bla*<sub>CMY</sub> gena soja br. 2 CMY-16 alelsku varijantu. *ISEcp* je identificirana ispred *bla*<sub>CMY</sub> i *bla*<sub>CTX-M</sub> gena. *Qnr* geni nisu pronađeni.

#### Karakterizacija plazmida

Dva izolata s CTX-M beta-laktamazom su imala plazmid veličine od 100 do 110 parova baza koji je spadao u IncK grupu, dok svi ostali (CMY pozitivni) nisu imali vrpce na elektroforezi plazmida te su bili negativni na plazmidne inkompatibilne dosada opisane tipove. CMY-pozitivni sojevi koji nisu prenijeli rezistenciju na cefotaksim u pokusu konjugacije također nisu prenijeli plazmid ni u pokusu transformacije. S obzirom da su ESBL pozitivni sojevi proizveli transkonjugante u pokusu konjugacije nije ih bilo potrebno podvrgavati transformaciji.

## RASPRAVA

Rezultati našeg istraživanja ukazali su na perzistenciju AmpC beta-laktamaze iz CMY porodice u izolatima bakterije *P. mirabilis* u obuhvaćenom domu za starije i nemoćne osobe, ali i diseminaciju takvih izolata u drugom domu te u izvanbolničkoj populaciji. CMY cefalosporinaze su u *P. mirabilis* prethodno opisane, osim u domu za starije i nemoćne osobe Godan u Zagrebu, također i u Kliničkom bolničkom centru Split te u izolatima bakterije *E. coli* od kućnih ljubimaca (26,40,41).

U usporedbi s prethodnim istraživanjima u Hrvatskoj, u domu A su se u ovom istraživanju osim AmpC-pozitivnih izolata također pojavili i izolati koji proizvode ESBL, i to predominantno iz CTX-M porodice. Većina bolesnika je prethodno boravila u nekom od velikih bolničkih centara u Zagrebu gdje su vjerojatno prethodno kolonizirani takvim izolatima koje su unijeli u dom, nakon čega je došlo do njihove diseminacije pod

seleksijskim učinkom antibiotika koji se učestalo propisuju u gerijatrijskoj populaciji.

Prema našim saznanjima u literaturi dosad nisu objavljeni podatci o karakterizaciji hospitalnih ESBL ili AmpC-pozitivnih izolata *P. mirabilis* u Hrvatskoj. Nadalje, ovo istraživanje donosi prvi opis CTX-M-15 beta-laktamaze u izolatu *P. mirabilis* u Hrvatskoj. U prethodnim istraživanjima opisana je u *E. coli* izolatima iz KBC-a Zagreb (Rebro) (42,43) i izvanbolničkim izolatima *K. pneumoniae* (44). Također je opisana kao dodatna beta-laktamaza u izolatima *K. pneumoniae* i *Enterobacter cloacae* pozitivnim na metalo-beta-laktamaze iz porodice VIM i NDM (45-47). Urinarni trakt se pokazao kao najvažniji rezervoar multirezistentnih izolata, što se poklapa s rezultatima studija drugih autora. Pretežno su bile zahvaćene osobe s trajnim urinarnim kateterima, a čak su i u vanjskoj populaciji prevladavale osobe starije životne dobi.

CMY beta-laktamaze su tipične plazmidne beta-laktamaze u enterobakterija koje vuku podrijetlo od kromosomskog gena *ampC* bakterijske vrste *Citrobacter freundii* (49). Iako su one tipično plazmidno kodirane, u ovom istraživanju nismo uspjeli dokazati plazmidno podrijetlo gena. Rezistencija na cefotaksim nije prenešena na recipijent ni u pokusu konjugacije, a ni transformacijom, a PCR za inkompatibilne skupine plazmida bio je negativan. Neka istraživanja su dokazala da je došlo do inkorporacije plazmidnog gena u kromosom preko *ISEcp* insercijske sekvence (13), ali u našem istraživanju nije sa sigurnošću potvrđena kromosomska lokacija gena *CMY*. Dodatne bi analize pomoću metoda *Southern blotting* i S1-PFGE bile potrebne da se razjasni točna lokacija gena. CMY beta-laktamaze su, osim u proteusa, opisane i u izolata bakterije *K. pneumoniae* (50). Nadalje, CMY-16 beta-laktamaza je prethodno opisana u izolatima *P. mirabilis* koji su uzrokovali infekcije urinarnog trakta u jednom domu u Italiji, kao i u domu Godan u Zagrebu (13, 26). U ovom istraživanju je zapažen gotovo identičan fenotip rezistencije kod svih CMY-pozitivnih izolata, neovisno o njihovom podrijetlu, za razliku od ESBL izolata koji su iskazivali varijabilan fenotip rezistencije i na cefalosporine i na ostale antibiotike. Osim toga, zapažena je dobra korelacija između fenotipskih testova s inhibitorom (klavulanska i fenilboronična kiselina) i rezultata PCR-a – dakle, može se zaključiti da su fenotipski testovi pokazali vrlo visoku osjetljivost i specifičnost. Svi fenotipski ESBL-pozitivni sojevi su davali produkt s početnicama za beta-laktamaze proširenog spektra, dok su svi fenotipski pozitivni sojevi na AmpC davali produkt s početnicama za CMY. Nije bilo lažno pozitivnih rezultata.

Ova studija pokazuje slične trendove u dinamici rezistencije na cefalosporine proširenog spektra koji su

prethodno opisani i u ostalim europskim zemljama – konkretno, skretanje od TEM varijanti prema CTX-M i CMY tipovima u važnog izvanbolničkog patogena kao što je *P. mirabilis* (13,51,52). Uz to, iznimno visoke stope rezistencije na ciprofloksacin i gentamicin, kao i potpuna rezistencija na sulfometoksazol/trimetoprim detektirani su i u ESBL i u AmpC-pozitivnih sojeva. Potonje se tumači činjenicom da plazmidi koji kodiraju i jedne i druge beta-laktamaze često sadržavaju i gene rezistencije na ne-beta-laktamske antibiotike. Shodno tome, postoji i mogućnost korištenja gotovih diskova koji sadržavaju fenilboroničnu kiselinu što olakšava testiranje (53).

Precizna laboratorijska identifikacija točnog tipa beta-laktamaze je svakako važna pri pravilnom odabiru terapije (3,54). S terapijskog aspekta za infekcije koje uzrokuju ESBL-pozitivni izolati bi se mogli preporučiti samo karbapenemi ili piperacilin/tazobaktam, dok za AmpC izolate dolazi u obzir i cefepim. Potonji izbor antibiotika tumači se činjenicom da AmpC beta-laktamaze ne hidroliziraju cefepim, iako podatci iz literature navode da je sporna primjena i cefepima zbog mogućnosti razvoja hiperproducenta u toku terapije koji luče velike količine AmpC beta-laktamaze i imaju smanjenu osjetljivost i na cefepim (55).

Antimikrobni lijekovi koji se često koriste u terapiji infekcija mokraćnog sustava, kao što su fluorokinoloni i kotrimoksazol, pokazali su se potpuno neučinkovitim – kako u ESBL, tako i u AmpC-pozitivnih izolata. Naši ESBL-pozitivni izolati pokazivali su varijabilnu osjetljivost na cefalosporine treće i četvrte generacije; s druge strane, AmpC-pozitivni izolati su bili uniformno rezistentni na treću generaciju, a osjetljivi na četvrtu generaciju cefalosporina. Treba napomenuti kako za AmpC-pozitivne izolate ne postoje preporuke za korekciju antibiograma, premda neki autori preporučuju treću generaciju cefalosporina izdati kao rezistentnu, a četvrtu generaciju cefalosporina sukladno rezultatima testiranja *in vitro* (56).

Daljnja istraživanja ove teme trebala bi se također kretati u smjeru usporedbe genotipova bolničkih i izvanbolničkih izolata (ne samo od bolesnika, nego i iz okoliša) pomoću metoda molekularne epidemiologije te razumijevanja evolucije rezistencije kako bi se proučio potencijalni rezervoar infekcije, ali i mehanizmi te putovi širenja ovog važnog patogenog mikroorganizma. To bi omogućilo i lakše uvođenje preventivnih mjera te uspostavljanje kontrole širenja, a napose probira (skrininga) bolesnika koji dolaze u dom za starije osobe iz bolnice i obrnuto. Nadalje, higijena ruku je i dalje neizostavan korak u prevenciji s naglaskom na osoblje koje dolazi u najuži kontakt s hospitaliziranim i institucionaliziranim bolesnicima, ali i na osobe koje sudjeluju u pripremi i distribuciji hrane.

## ZAKLJUČCI

*P. mirabilis* je sve značajniji uzročnik bolničkih i izvanbolničkih infekcija – uključujući i infekcije u domovima za starije i nemoćne osobe. Ovim istraživanjem dokazali smo perzistenciju AmpC beta-laktamaze iz CMY porodice u izolatima ove bakterijske vrste u jednom domu za starije i nemoćne osobe, ali i diseminaciju takvih izolata u drugom domu i izvanbolničkoj populaciji. Kao i u nekim drugim istraživanjima uočen je trend skretanja beta-laktamaza od TEM varijanti prema CTX-M i CMY tipovima. Shodno tome, pravilna i brza laboratorijska identifikacija tipa cefalosporinaze postaje sve važniji preduvjet za odabir adekvatne terapije. Općenito vrijedi stav da se za infekcije koje uzrokuju ESBL-pozitivni sojevi mogu preporučiti samo karbapenemi ili piperacilin/tazobaktam, dok za AmpC-pozitivne sojeve u obzir dolazi i primjena cefepima koji ne podliježe hidrolizi AmpC beta-laktamazama. Potrebno je nastaviti s ovim tipom istraživanja kako bi se metodama molekularne epidemiologije utvrdilo širenje multirezistentnih sojeva bakterijske vrste *P. mirabilis* između bolnica, staračkih domova i okoliša.

## L I T E R A T U R A

1. Foris LA, Snowden J. *Proteus mirabilis* Infections. StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2017.
2. Phillipon A, Arlet G, Lagrange H. Origin and impact of plasmid-mediated extended-spectrum  $\beta$ -lactamases. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1994; 13: 17-29.
3. Bradford PA. Extended-spectrum beta-lactamases in the 21st century: characterization, epidemiology, and detection of this important resistance threat. Clin Microbiol Rev 2001; 14: 933-51.
4. Girlich D, Bonnin RA, Bogaerts P i sur. Chromosomal Amplification of the *bla*<sub>OXA-58</sub> Carbapenemase Gene in a *Proteus mirabilis* Clinical Isolate. Antimicrob Agents Chemother 2017; 61: e01697-16.
5. Bedenić B.  $\beta$ -laktamaze u laboratoriju i njihova uloga u rezistenciji I. dio. Lijec Vjesn 2004; 126: 314-24.
6. Bedenić B.  $\beta$ -laktamaze u laboratoriju i njihova uloga u rezistenciji II. dio. Lijec Vjesn 2005; 127: 12-21.
7. Bedenić B, Sardelić S, Ladavac M. Multirezistentne bakterije. Acta Med Croatica 2015; 69: 211-6.
8. Jacoby GA, Munoz Price LS. The new  $\beta$ -lactamases. N Eng J Med 2005; 352: 380-91.
9. Bonnet R. Growing group of extended-spectrum  $\beta$ -lactamases: the CTX-M enzymes. Antimicrob Agents Chemother 2004; 48: 1-14.
10. Rossolini GM, D'Andrea MM, Mugnaioli C. The spread of CTX-M-type extended-spectrum beta-lactamases. Clin Microbiol Infect 2008; 14 Suppl 1: 33-41.

11. Jacoby GA. AmpC  $\beta$ -lactamases. J Clin Microbiol 2009; 22: 161-82.
12. Wang JT, Chen PC, Chang SC i sur. Antimicrobial susceptibilities of *Proteus mirabilis*: a longitudinal nationwide study from the Taiwan surveillance of antimicrobial resistance (TSAR) program. BMC Infect Dis 2014; 14: 486.
13. D'Andrea MM, Literacka E, Zioga A i sur. Evolution and spread of a multidrug-resistant *Proteus mirabilis* clone with chromosomal AmpC-type cephalosporinases in Europe. Antimicrob Agents Chemother 2011; 55: 2735-42.
14. Literacka E, Empel J, Baraniak A, Sadowy E, Hryniewicz W, Gniadkowski M. Four variants of the *Citrobacter freundii* AmpC type cephalosporinase including two novel enzymes, CMY-14 and CMY-15 in a *Proteus mirabilis* clone widespread in Poland. Antimicrob Agents Chemother 2004; 48: 4136-43.
15. Cherif T, Saidani M, Decre D, Ben-Boubaker I, Arlet G. Cooccurrence of multiple AmpC beta-lactamases in *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli* and *Proteus mirabilis* in Tunisia. Antimicrob Agents Chemother 2016; 60: 44-51.
16. Schneider I, Markovska R, Marteva-Proeska Y, Miltov I, Bauernfeind A. Detection of CMY-99, a novel AmpC beta-lactamase and VIM-1 in *Proteus mirabilis* isolates in Bulgaria. Antimicrob Agents Chemother 2014; 58: 620-1.
17. Migliavacca R, Migliavacca A, Nucleo E i sur. Molecular epidemiology of ESBL producing *Proteus mirabilis* isolates from a long-term care and rehabilitation facility in Italy. New Microbiologica 2007; 30: 362-6.
18. Datta P, Gupta V, Arora S, Garg S, Chander J. Epidemiology of extended-spectrum  $\beta$ -lactamase, AmpC, and carbapenemase production in *Proteus mirabilis*. Jpn J Infect Dis 2014; 67: 44-6.
19. Palzkill T, Thomson KS, Sanders CC, Moland ES, Huang W, Milligan TW. New variant of TEM-10 beta-lactamase gene produced by a clinical isolate of *Proteus mirabilis*. Antimicrob Agents Chemother 1995; 39: 1199-200.
20. Pagani L, Migliavacca R, Pallechi L. Emerging extended-spectrum  $\beta$ -lactamases in *Proteus mirabilis*. J Clin Microbiol 2002; 40: 1549-52.
21. Biendo M, Thomas D, Laurans G i sur. Molecular diversity of *Proteus mirabilis* isolates producing extended-spectrum beta-lactamases in a French university hospital. Clin Microbiol Infect 2005; 11: 395-401.
22. Tian GB, Jiang YQ, Huang YM i sur. Characterization of CTX-M-140, a Variant of CTX-M-14 Extended-Spectrum  $\beta$ -Lactamase with Decreased Cephalosporin Hydrolytic Activity, from Cephalosporin-Resistant *Proteus mirabilis*. Antimicrob Agents Chemother 2016; 60: 6121-6.
23. Chaubey M, Shenoy S. Occurrence of TEM, SHV and CTX-M  $\beta$  lactamases in clinical isolates of *Proteus* species in a tertiary care center. Infect Disord Drug Targets. 2017; doi: 10.2174/1871526517666170425125217. [Epub ahead of print]
24. Sardelić S, Bedenić B, Šijak D, Colinson C, Kalenić S. Emergence of *Proteus mirabilis* isolates producing TEM-52  $\beta$ -lactamase in Croatia. Chemotherapy 2010; 56: 208-13.
25. Tonkić M, Mohar B, Sisko-Kraljević K i sur. High prevalence and molecular characterization of extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing *Proteus mirabilis* isolates in southern Croatia. J Med Microbiol 2010; 59: 1185-90.
26. Bedenić B, Firis N, Elvedi-Gašparović V i sur. Emergence of multidrug-resistant *Proteus mirabilis* in a long-term care facility in Croatia. Wien Klin Wochenschr 2016; 128: 404-13.
27. Uzunović S, Ibrahimagić A, Hodžić D, Bedenić B. Molecular epidemiology and antimicrobial susceptibility of AmpC-and/or extended-spectrum (ESBL)  $\beta$ -lactamase producing *Proteus* spp. clinical isolates in Zenica-Doboj Canton, Bosnia and Herzegovina. Med Glas (Zenica) 2016; 13: 103-12.
28. Mesa RJ, Blanc V, Blanch AR i sur. Extended-spectrum beta-lactamase-producing *Enterobacteriaceae* in different environments (humans, food, animal farms and sewage). J Antimicrob Chemother 2006; 58: 211-5.
29. Clinical and Laboratory Standards Institute. 2014. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing. CLSI/NCCLS M100-S25. Clinical and Laboratory Standards Institute, Wayne, PA.
30. Magiorakos AP, Srinivasan A, Carey RB i sur. Multi-drug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. Clin Microbiol Infect 2012; 18: 268-81.
31. Jarlier V, Nicolas MH, Fournier G, Philippon A. Extended broad-spectrum  $\beta$ -lactamases conferring transferable resistance to newer  $\beta$ -lactam agents in *Enterobacteriaceae*: hospital prevalence and susceptibility patterns. Rev Infect Dis 1988; 10: 867-78.
32. Coudron PE. Inhibitor-based methods for detection of plasmid-mediated AmpC  $\beta$ -lactamases in *Klebsiella* spp., *Escherichia coli* and *Proteus mirabilis*. J Clin Microbiol 2005; 43: 4163-7.
33. Elwell S, Falkow LP. The characterization of R plasmids and the detection of plasmid-specified genes. U: Lorian V, ur. Antibiotics in Laboratory Medicine. 2. izd. Baltimore MD: Williams and Wilkins, 1986, 683-721.
34. Nüesch-Inderbinen MT, Hächler H, Kayser FH. Detection of genes coding for extended-spectrum SHV  $\beta$ -lactamases in clinical isolates by a molecular genetic method, and comparison with the E test. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1996; 15: 398-402.
35. Arlet G, Bami G, Decre D i sur. Molecular characterization by PCR restriction fragment polymorphism of TEM  $\beta$ -lactamases. FEMS Microbiol Lett 1995; 134: 203-8.
36. Woodford N, Ward ME, Kaufmann ME i sur. Community and hospital spread of *Escherichia coli* producing CTX-M extended-spectrum  $\beta$ -lactamases in the UK. J Antimicrob Chemother 2004; 54: 735-43.
37. Perez-Perez FJ, Hanson ND. Detection of plasmid-mediated AmpC  $\beta$ -lactamase genes in clinical isolates by using multiplex PCR. J Clin Microbiol 2002; 40: 2153-62.
38. Woodford N, Fagan EJ, Ellington MJ. Multiplex PCR for rapid detection of genes encoding CTX-M extended-spectrum (beta)-lactamases. J Antimicrob Chemother 2006; 57: 154-5.



39. Carattoli A, Bertini A, Villa L, Falbo V, Hopkins KL, Threlfall EJ. Identification of plasmids by PCR-based replicon typing. *J Microbiol Methods* 2005; 63: 219-28.
40. Bedenić B, Matanović K, Mekić S, Varda-Brkić D, Šeol-Martinac B. Coproduction of CTX-M-15 and CMY-2 in animal *Escherichia coli* isolate from Croatia. 24<sup>th</sup> European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ECCMID), Barcelona, Spain; 2014 Book of Abstracts, R060. Dostupno na: ESCMID Online Lecture Library (<https://www.escmid.org/>).
41. Rubić Ž, Šoprek S, Jelić M i sur. The first detection of plasmid-mediated AmpC  $\beta$ -lactamase in multidrug-resistant *Proteus mirabilis* isolates from University Hospital Split, Croatia. 24th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ECCMID), Barcelona, Spain; 2014 Book of Abstracts, P 1027. Dostupno na: ESCMID Online Lecture Library (<https://www.escmid.org/>).
42. Literacka E, Bedenić B, Baraniak A i sur. *bla*<sub>CTX-M</sub> genes in *Escherichia coli* strains from Croatian Hospitals are located in new (*bla*<sub>CTX-M-3a</sub>) and widely spread (*bla*<sub>CTX-M-3a</sub> and *bla*<sub>CTX-M-15</sub>) genetic structures. *Antimicrob Agents Chemother* 2009; 53: 1630-5.
43. Tonkić M, Bedenić B, Goić-Barišić I i sur. First report of CTX-M producing isolates from Croatia. *J Chemother* 2007; 19: 97-100.
44. Bedenić B, Vraneš J, Bošnjak Z i sur. Emergence of CTX-M group 1 extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* strains in the community. *Med Glasn* 2010; 7: 32-9.
45. Zujic-Atalić V, Bedenić B, Kocsis E i sur. Diversity of carbapenemases in clinical isolates of *Enterobacteriaceae* in Croatia – the results of the multicenter study. *Clin Microbiol Infect* 2014; 20: O894-903.
46. Petrosillo N, Vranić-Ladavac M, Feudi C i sur. Spread of *Enterobacter cloacae* carrying *bla*<sub>NDM-1</sub>, *bla*<sub>CTX-M-15</sub>, *bla*<sub>SHV-12</sub> and plasmid-mediated quinolone resistance genes in a surgical intensive care unit in Croatia. *J Glob Antimicrob Res* 2016; 4: 44-8.
47. Bedenić B, Sardelić S, Luxner J i sur. Molecular characterization of class B carbapenemases in advanced stage of dissemination and emergence of class D carbapenemases in *Enterobacteriaceae* from Croatia. *Infect Genet Evol* 2016; 43: 74-82.
48. Bedenić B, Goić-Barišić I, Budimir A i sur. Antimicrobial susceptibility and beta-lactamase production of selected gram-negative bacilli from two Croatian hospitals: MYSTIC study results. *J Chemother* 2010; 22: 147-52.
49. Bauernfeind A, Chong Y, Lee K. Plasmid-encoded AmpC beta-lactamases: how far have we gone 10 years after the discovery? *Yonsei Med J* 1998; 39: 520-5.
50. Bauernfeind A, Stemplinger I, Jungwirth R, Giamairellou H. Characterization of the plasmidic beta-lactamase CMY-2, which is responsible for cephamycin resistance. *Antimicrob Agents Chemother* 1996; 40: 221-4.
51. Luzzaro F, Brigante G, D'Andrea MM i sur. Spread of multidrug-resistant *Proteus mirabilis* isolates producing an AmpC-type beta-lactamase: epidemiology and clinical management. *Int J Antimicrob Agents* 2009; 33: 328-33.
52. Mac Aogáin M, Rogers TR, Crowley B. Identification of emergent *bla*<sub>CMY-2</sub>-carrying *Proteus mirabilis* lineages by whole-genome sequencing. *New Microbes New Infect* 2015; 9: 58-62.
53. Black JA, Moland ES, Thomson KS. AmpC disk test for detection of plasmid-mediated AmpC beta-lactamases in *Enterobacteriaceae* lacking chromosomal AmpC beta-lactamases. *J Clin Microbiol* 2009; 47: 294-9.
54. Tamma PD, Rodriguez-Bano J. The use of Noncarbapenemctamases beta-Lactams for the treatment of extended-spectrum beta-lactamase infections. *Clin Infect Dis* 2017; 64: 972-80.
55. Leclercq R, Cantón R, Brown DF i sur. EUCAST expert rules in antimicrobial susceptibility testing. *Clin Microbiol Infect* 2013; 19: 141-60.
56. Tenover FC, Emery SL, Spiegel CA i sur. Identification of plasmid-mediated AmpC beta-lactamases in *Escherichia coli*, *Klebsiella* spp and *Proteus* species can potentially improve reporting of cephalosporin susceptibility testing results. *J Clin Microbiol* 2009; 47: 294-9.

## SUMMARY

### CEPHALOSPORINASES IN *PROTEUS MIRABILIS* ISOLATES FROM LONG-TERM CARE FACILITIES AND THE COMMUNITY

T. MEŠTROVIĆ<sup>1</sup>, A. LUKIĆ-GRLIĆ<sup>2,3</sup>, M. BOGDAN<sup>4</sup>, D. BANDIĆ-PAVLOVIĆ<sup>5</sup>, G. CAVRIĆ<sup>6</sup>,  
D. DRENJANČEVIĆ<sup>7,8</sup>, K. B. SRETER<sup>9</sup>, A. BENČIĆ<sup>2</sup>, S. SARDELIĆ<sup>10</sup> and B. BEDENIĆ<sup>2,5</sup>

<sup>1</sup>Dr. Zora Profozić Polyclinic, Clinical Microbiology and Parasitology Unit, Zagreb, Croatia, <sup>2</sup>University of Zagreb, School of Medicine, Zagreb, Croatia, <sup>3</sup>Department of Laboratory Diagnosis, Zagreb Children's Hospital, Zagreb, Croatia, <sup>4</sup>Microbiology Service, Institute of Public Health of the Osijek-Baranja County, Osijek, Croatia, <sup>5</sup>Zagreb University Hospital Centre, Zagreb, Croatia, <sup>6</sup>Internal Medicine Department, Merkur University Hospital, Zagreb, Croatia, <sup>7</sup>Josip Juraj Strossmayer University of Osijek, Faculty of Medicine, Osijek, Croatia, <sup>8</sup>Osijek University Hospital Centre, Osijek, Croatia, <sup>9</sup>Sestre milosrdnice University Hospital Centre, Zagreb, Croatia, <sup>10</sup>Split University Hospital Centre, Split, Croatia

*Proteus mirabilis* (*P. mirabilis*) is increasingly recognized as a causative agent of hospital and community acquired infections, including those in long-term care facilities (LTCFs). Previous studies on *P. mirabilis* from Croatia showed the predominance of TEM-52 extended spectrum beta-lactamase (ESBL) and the emergence of plasmid AmpC beta-lactamases. The aim of the present study was to investigate the evolution and dynamics of cephalosporinases in *P. mirabilis* from LTCFs and to compare the isolates found in the LTCFs with those from a community setting. A total of 41 isolates of *P. mirabilis* resistant to third-generation cephalosporins were collected from two nursing homes and from outpatients from March 2015 until September 2017. Antibiotic susceptibility testing was performed by the broth microdilution method. ESBLs and plasmid-mediated AmpC beta-lactamases were detected by phenotypic inhibitor-based tests and by polymerase chain reaction (PCR). Plasmids were characterized by utilizing conjugation and transformation experiments, as well as PCR-based replicon typing. All isolates exhibited high level of resistance to amoxicillin alone and in combination with clavulanic acid, as well as to first-, second- and third-generation cephalosporins. Three isolates tested positive in inhibitor-based test with clavulanic acid, and 38 in Hodge test and combined disk test with phenylboronic acid, indicating the production of ESBLs and plasmid-mediated AmpC beta-lactamases, respectively. Two ESBL-positive organisms yielded amplicons with primers specific for CTX-M beta-lactamase of group 1 and one for TEM. All AmpC-positive organisms were identified by PCR as CMY. CTX-M positive strains harbored IncK plasmid, whereas AmpC-positive strains were negative for known plasmid types. This study demonstrated persistence of CMY beta-lactamases in one LTCF, but also dissemination of the aforementioned resistance determinants to another nursing home and to the community setting. Akin to other studies, there was a trend of cephalosporinase dynamic switch from TEM variants to CTX-M and CMY. Therefore, accurate and swift laboratory identification of cephalosporinase type is becoming pivotal for appropriate choice of treatment.

**Key words:** Cephalosporinase – genetics; Cephalosporins – pharmacology; *Proteus mirabilis* – genetics; Drug resistance, bacterial – drug effects, genetics; Beta-lactamases – genetics, metabolism; Plasmids – analysis, genetics; Microbial sensitivity tests; Croatia – epidemiology





# ZNANSTVENA PRODUKCIJA KLINIČKOG BOLNIČKOG CENTRA SPLIT PREMA POKAZATELJIMA SCIMAGO INSTITUTIONS RANKINGS

VIKTOR ČULIĆ

*Sveučilište u Splitu, Medicinski fakultet, Klinički bolnički centar Split, Klinika za bolesti srca i krvnih žila, Split, Hrvatska*

Među sustavima vrjednovanja i usporedbe kvalitete znanstvenog rada svjetskih znanstvenih ustanova samo *SCImago Institutions Rankings* (SIR) osim sveučilišta uključuje i druge znanstvene ustanove. Putem SIR pokazatelja i rangiranosti proučeni su trendovi znanstvene aktivnosti djelatnika Kliničkog bolničkog centra (KBC-a) Split. Nekoliko je glavnih trendova znanstvene produkcije KBC-a Split. Broj znanstvenih radova autora iz KBC-a Split se do 2011. godine povećavao do prosječno 120 godišnje što je sporije u odnosu na opći svjetski trend porasta znanstvene produkcije. U razdoblju nakon 2013. godine slijedi značajno smanjenje produkcije kada se u dvije godine broj radova smanjio na manje od 100 na godinu zbog čega je KBC Split prestao biti uvrštavan u izvješća SIR. U razdoblju od 2009. do 2014. godine, pokazatelj *stopa izvrsnosti* ukazuje na smanjivanje kvalitetne produkcije KBC-a Split, odnosno udjela znanstvene produkcije među 10 % najcitrairanih radova iz odgovarajućeg područja. Vrijednost pokazatelja *znanstveno vodstvo*, odnosno postotak dopisnog autora iz KBC-a Split u ukupnoj znanstvenoj produkciji, postupno se povećava kao i vrijednost pokazatelja *izvrsnost s vodstvom*. Iako potonja dva pokazatelja ukazuju na poboljšanje te rezultate treba promatrati s oprezom zbog slabije definirane uloge dopisnog autora u hrvatskom kliničkom znanstvenoistraživačkom okružju. Zaključno, nakon blagog porasta u ranijem razdoblju, ukupnu znanstvenu produkciju KBC-a Split obilježava značajno kvantitativno smanjenje uz negativan trend pokazatelja njene kvalitete.

**Ključne riječi:** bibliometrija; Klinički bolnički centar Split; Hrvatska; scijentometrija; *SCImago Institutions Rankings*; SCOPUS

**Adresa za dopisivanje:** Prof. dr. sc. Viktor Čulić, dr. med.  
Klinika za bolesti srca i krvnih žila  
Klinički bolnički centar Split  
Šoltanska 1  
21 000 Split, Hrvatska  
E-pošta: viktor.culic@st.t-com.hr

## UVOD

Temeljna uloga znanosti jest potpomaganje stvaranja boljeg i naprednijeg društva u svim segmentima života i rada što bi svaki pojedinac jasno i izravno doživio kao dobrobit. Uloga medicinske znanosti je stalno poboljšavanje sprječavanja i liječenja bolesti te postizanje i održavanje zdravlja. Na svim područjima suvremene znanosti gotovo se svakodnevno događaju otkrića koja otvaraju nove smjerove istraživanja i razvoja s potencijalom unaprjeđenja ljudskog društva. Od početka prošlog stoljeća, a posebice posljednjih nekoliko desetljeća, razvijenost znanosti postala je dobar pokazatelj društvene i gospodarske razvijenosti nekog područja ili države (1-5).

Stalni napredak znanstvenog stvaralaštva stvorio je potrebu postojanja odgovarajućeg sustava vrijednosti znanstvenih otkrića i dostignuća, sa znanstvenom izvrsnošću kao konačnom težnjom. Znanstvena izvrsnost sve češće postaje preduvjet napredovanja, osiguravanja novčanih sredstava za nastavak istraživanja, a time i opstojnosti pojedinog znanstvenika ili neke ustanove u svijetu moderne znanosti. Za hijerarhijske potrebe, uloga vrjednovanja i usporedbe rada znanstvenika je postavljanje najboljih pojedinaca na vodeća mjesta znanstvenoistraživačkih timova i ustanova. Utvrđivanje najboljih znanstvenih ustanova ima za cilj njihovo isticanje kao primjera poželjne kvalitete znanstvenog procesa i predvodnika znanstvenog napretka neke države, odnosno znanstvenog područja.

Ocjenjivanje ustanova koje obavljaju znanstvenoistraživački rad, a posebice njihova usporedba i rangiranje, izrazito je složen postupak podložan objektivnim zamjerkama. Pri rangiranju upotrebljavaju se kombinacije različitih čimbenika i pokazatelja znanstvene djelatnosti poput znanstvene izvrsnosti, utjecaja, probira, uspješnosti ili ocjene stručnjaka-znanstvenika i studenata. Neujednačenost načina vrjednovanja i rangiranja izaziva neslaganja, kritike i neprihvatanje tuđih stavova i mjerila što uzrokuje postupnu pojavu sve većeg broja sustava rangiranja.

Jedan od prvih značajnijih pokušaja vrednovanja i usporedbe kvalitete znanstvenog rada svjetskih sveučilišta je *The Academic Ranking of World Universities* (ARWU) koji od 2003. godine izrađuje šangajsko sveučilište Jiao Tong (6). Ovo dosta utjecajno vrjednovanje svake godine procjenjuje više od 1200 sveučilišta, a objavljuju se rezultati za najboljih 500. Od 2007. godine, zbog različitosti sveučilišta, uvedeno je ARWU-FIELD, a potom 2009. godine i ARWU-SUBJECT koji pokazuju 200 najboljih svjetskih sveučilišta prema širim znanstvenim područjima. Od 2009. godine sve poslove oko ARWU preuzima *ShanghaiRanking Consultancy*, organizacija potpuno neovisna o sveučilištima i državnim institucijama (6). *Center for World University Rankings* (7), *Global University Ranking* (8), *High Impact Universities: Research Performance Index* (9) i *QS World University Rankings* (10) su također sustavi rangiranja svjetskih sveučilišta ustanovljeni tijekom posljednjeg desetljeća. Procjenu znanstvenog odjeka i međuinstitucijske suradnje 750 najznačajnijih svjetskih sveučilišta donosi CWTS *Leiden ranking*. Podatci za 2015. godinu, primjerice, dobiveni su temeljem bibliometrijskih pokazatelja radova uključenih u *Web of Science* objavljenih od 2010. do 2013. godine (11).

Godine 2009. ustanovljen je zacijelo najpotpuniji sustav vrednovanja i rangiranja svjetskih znanstvenih ustanova. Izrađuje ga *SCImago Lab* sa sjedištem u Španjolskoj, institut čija je glavna djelatnost mjerenje znanstvene produkcije i kvalitete znanstvenih ustanova. Redovita godišnja izvješća rezultata rangiranja, pod nazivom *SCImago Institutions Rankings* (SIR) *World Report*, objavljuju se na internetskom portalu spomenutog instituta (12). Ovaj sustav je poseban po tome što osim sveučilišta uključuje i sve svjetske visokoškolske ustanove, državne istraživačke ustanove i organizacije, zdravstvene ustanove poput bolnica te privatne i druge ustanove. Prikazani su rezultati svih ustanova koje zadovoljavaju osnovni kriterij uključivanja, a ne samo za određen broj najboljih. Stoga, procjena kvalitete i kvantitete znanstvene aktivnosti u Kliničkom bolničkom centru (KBC-u) Split objektivno je jedino moguća putem ovih pokazatelja.

Ključni kriterij uvrštavanja i izračunavanja SIR pokazatelja je da zaposlenici ustanove imaju više od 100 objavljenih radova uključenih u bibliografsku bazu podataka SCOPUS, izdavača ELSEVIER, tijekom zadnje godine promatranog petogodišnjeg razdoblja. U izvješću SIR za 2010. godinu kriterij uvrštavanja zadovoljile su 2833 svjetske znanstvene ustanove, 2013. godine njih 4300, a 2017. godine 5250. Za uvrštene ustanove, primjerice za 2017. godinu, pokazatelji se izračunavaju temeljem radova iz baze SCOPUS u razdoblju od 2011. do 2015. godine. Baza SCOPUS u 2017. godini sadržavala je sažetke i citate 36337 časopisa, od čega 34346 *peer-review* časopisa, iz područja društvenih, medicinskih i tehničkih znanosti koje objavljuje 11678 različitih izdavača. Uključeni su časopisi indeksirani u bazi *Medline* te većina svjetskih časopisa koji redovito izlaze. Trenutno, baza SCOPUS sveukupno sadržava preko 195 milijuna referenci. U bazu je uključen 21 hrvatski biomedicinski časopis: *Acta clinica Croatica*, *Acta dermatovenerologica Croatica*, *Acta medica Croatica*, *Acta medico-historica Adriatica*, *Acta pharmaceutica*, *Arhiv za higijenu rada i toksikologiju*, *Biochemia medica*, *Collegium antropologicum*, *Croatian medical journal*, *Diabetologia Croatica*, *Infektološki glasnik*, *Liječnički vjesnik*, *Medica Jadertina*, *Medicina fluminensis*, *Medicus*, *Paediatrica Croatica*, *Periodicum biologorum*, *Psychiatria Danubina*, *Rehabilitacijska istraživanja*, *Reumatizam* i *Signa vitae*.

U svojoj suštini bibliometrijska istraživanja uključuju pokazatelje ukupne produktivnosti, zastarijelosti i raspršenosti literature, citiranosti, prijenosa ideja i informacija te rangiranosti proučavanog znanstvenog subjekta. Temeljni cilj scijentometrije je procjenjivanje i usporedba znanstvenih subjekata temeljem broja i kvalitete radova poglavito glede značenja časopisa u kojem su objavljeni. Cilj scijentometrijskih i bibliometrijskih istraživanja nije proučavanje ili tumačenje sadržaja istraživanog područja literature nego brojčano prikazivanje osobitosti i tendencija. Za te potrebe razvijeni su različiti bibliometrijski pokazatelji uključujući čimbenik odjeka (engl. *impact factor*; *IF*), rezultat utjecaja članka (engl. *article influence score*; *AIS*), *eigenfactor score* (*EF*), čimbenik odjeka časopisa (engl. *journal impact factor*; *JIF*), pokazatelja poput *h*, *g* i *s* indeksa te drugih (13-15), no oni trenutno nemaju značajniju primjenu u usporedbi i vrednovanju znanstvenoistraživačkih ustanova.

Izvješća i pokazatelji SIR nisu zamišljeni kao natjecateljske tablice. Ipak, sve su prisutnije sredstvo usporedbe vrijednosti i trendova znanstvenog stvaralaštva svjetskih znanstvenih ustanova. Neki od pokazatelja su ovisni, drugi neovisni o veličini ustanove, a tijekom godina bili su mijenjani i prilagođavani. Promjena pokazatelja u godišnjim izvješćima SIR odražava promjenu trendova u vrednovanju svjetske znanosti, njenog

završnog proizvoda i njegova odjeka. Izvedeni pokazatelji su normalizirani da bi dobijene vrijednosti bile što objektivnije u određivanju položaja pojedine ustanove u odnosu na ostale znanstvenoistraživačke ustanove zbog poticanja sustavnog vrednovanja. Glavni cilj izvješća SIR je opisivanje ishoda znanstvenoistraživačkog rada ustanova i organizacija i dobijanje korisnih scijentometrijskih pokazatelja neke ustanove za njihove upravljačke strukture, ali i za nadređene razine odlučivanja u znanosti. Time se stvaraju preduvjeti za analizu i procjenu ishoda znanstvenoistraživačkog rada te planiranje budućih aktivnosti i poboljšanje tih ishoda.

KBC Split je jedan od četiri KBC-a na području Republike Hrvatske i jedini na području Dalmacije gdje ima predvodničku ulogu u sva tri segmenta svoje djelatnosti, stručno-zdravstvenom, nastavnom i znanstvenoistraživačkom. Glede organizacijske strukture, u sklopu bolnice djeluje 15 klinika, 4 klinička zavoda, 5 zavoda, 3 odjela i Centar za transfuzijsku medicinu. Važna uloga KBC-a Split je osiguravanje uvjeta za provođenje znanstvenoistraživačke djelatnosti na znanstvenom području biomedicine i zdravstva, uključujući grane polja kliničkih i temeljnih medicinskih znanosti, te polja javnog zdravstva i zdravstvene zaštite. Zbog potpore i nadziranja te djelatnosti, u okviru Ravnateljstva KBC-a Split djeluje Jedinica za znanstveni rad i klinička ispitivanja lijekova. Prema podacima Kadrovske službe, krajem 2017. godine u KBC-u Split radilo je ukupno 57 liječnika s titulom magistra znanosti te ukupno 190 doktora znanosti od kojih je 108 izabrano u neko od znanstveno-nastavnih zvanja, točnije 48 je profesora i 60 docenata.

U ovom članku su putem dostupnih pokazatelja SIR prikazani rezultati i trendovi znanstvene djelatnosti glede broja i kvalitete radova te uloge autora iz KBC-a Split u pisanju i objavljivanju znanstvenih radova. Također, prikazana je rangiranost KBC-a Split u hrvatskim i svjetskim okvirima.

2) *Stopa izvrsnosti* (engl. *excellence rate*) u postotcima označava dio znanstvene produkcije ustanove koji je uključen u 10 % najcitatiranih publikacija iz odgovarajućeg znanstvenog područja. To je mjera visoke kvalitete znanstvene produkcije ustanove, a pokazatelj je neovisan o veličini ustanove; 3) *Znanstveno vodstvo* (engl. *scientific leadership*) označava postotak znanstvene produkcije ustanove kao glavnog doprinositelja, odnosno udio članaka u kojima je autor za dopisivanje (engl. *corresponding author*) član ili zaposlenik ustanove. Pokazatelj je neovisan o veličini ustanove; 4) *Izvrsnost s vodstvom* (engl. *excellence with leadership*) označava udio dokumenata iz stope izvrsnosti u kojima je ustanova glavni doprinositelj, odnosno zaposlenik ustanove je dopisni autor, a također je pokazatelj neovisan o veličini ustanove. Osim ukupne produkcije koja je iskazana u stvarnom broju, svi ostali pokazatelji su normalizirani na ljestvici od 0 do 100.

Zbog prijelaznog razdoblja promjene načina obrade i prikazivanja podataka i pokazatelja na kojima se temelji rangiranje, u 2015. godini nije izdano izvješće SIR. Od 2016. godine, tijekom srpnja se objavljuje izvješće SIR koje sada ima samo jedan zbirni pokazatelj za svaku ustanovu normaliziran u rasponu od 0 do 100. Više se ne prikazuju pojedinačne vrijednosti specifičnih pokazatelja, već su oni sada putem odgovarajućeg „težinskog udjela“ uključeni u novi jedinstveni „kompozitni“ pokazatelj. Specifični pokazatelji/čimbenici koji doprinose kompozitnom pokazatelju podijeljeni su u 3 skupine kojima se opisuju znanstvena, ekonomska i društvena obilježja ustanove. Udio znanstvenih, odnosno istraživačkih čimbenika su sljedeći: *izvrsnost s vodstvom* 13 %, *normalizirani odjek* 13 %, *ukupna produkcija* 8 %, *izvor znanstvenih talenata* 5 %, *vodstvo* 5 %, *međunarodna suradnja* 2 %, *publikacije visoke kvalitete* 2 % i *izvrsnost* 2 %. Udio inovacijskog čimbenika *inovativno znanje* je 25 %, a *tehnološki odjek* 5 %. Čimbenici koji opisuju društveni utjecaj ustanove su *posredni linkovi na domenu* i *veličina Web-a* koji kompozitnom pokazatelju doprinose s 15 % i 5 % (12).

## METODE

### Izvor podataka

Pokazatelji SIR za KBC Split slobodno su preuzeti sa službene web-stranice instituta *SCImago Lab* (12). Uporabom funkcije *Research indicators* prikupljeni su podatci znanstvenih SIR pokazatelja za razdoblje od 2009. do 2014. godine kada su oni bili zasebno objavljivani u godišnjim izvješćima: 1) *Produkcija* (engl. *output*) označava ukupni broj dokumenata objavljenih u znanstvenim časopisima indeksiranim u bazi SCOPUS i pokazatelj je izravno ovisan o veličini ustanove;

## REZULTATI

### Hrvatske znanstvene ustanove u izvješćima SIR

Osim četiri najveća hrvatska sveučilišta (u Zagrebu, Splitu, Rijeci i Osijeku) te Instituta Ruđer Bošković, jedino još kliničke zdravstvene ustanove imaju znanstvenu produktivnost vidljivu i značajnu na svjetskoj razini te su zadovoljile kriterije uvrštenja u SIR u promatranom razdoblju. Od početne 2009. godine uključeni su KBC Rijeka, KBC Sestre milosrdnice, KBC Split i KBC Zagreb. Najveći broj hrvatskih ustanova, njih 11, bio je uvršten 2011. godine kada su kriterije uvrštenja za-

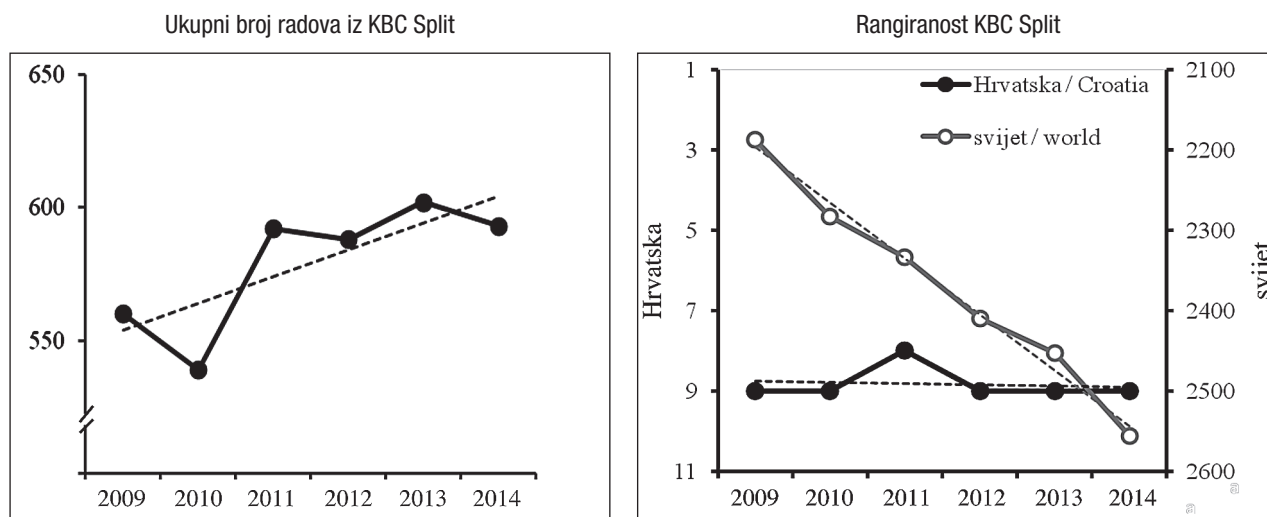
dovoljili još i Klinička bolnica Dubrava te Institut za medicinska istraživanja i medicinu rada. Ova potonja ustanova već od sljedeće godine više nije zadovoljila kriterije uvrštenja, a u 2017. godini broj rangiranih hrvatskih kliničkih ustanova smanjio se na samo dvije, KBC Zagreb i KBC Rijeka. KBC Sestre milosrdnice prestaju ispunjavati kriterij uvrštenja 2015. godine, a sljedeće 2016. godine još i KBC Split i KB Dubrava.

#### Specifični pokazatelji SIR za KBC Split

**Produkcija.** Zbirna petogodišnja produkcija KBC-a Split je u jednom razdoblju imala trend blagoga porasta

i od 560 radova u 2009. godini dosegla je prosječno 600 radova u posljednjim godinama zasebnog objavljivanja ovog pokazatelja. U tom se razdoblju KBC Split uglavnom nalazio na devetom mjestu među hrvatskim ustanovama koje su zadovoljile kriterije uključenja u SIR, dok je u usporedbi sa svjetskim znanstvenim ustanovama vidljiv značajan pad rangiranosti (sl. 1.). Među hrvatskim kliničkim ustanovama KBC Split je 2014. godine zauzimao četvrto mjesto nakon KBC-a Zagreb, KBC-a Sestre milosrdnice i KBC-a Rijeka čije su rangiranosti u svjetskim okvirima bile 1712., 2311. i 2482. mjesto. Najlošije je bila rangirana KB Dubrava na 2627. mjestu.

#### Znanstvena produkcija

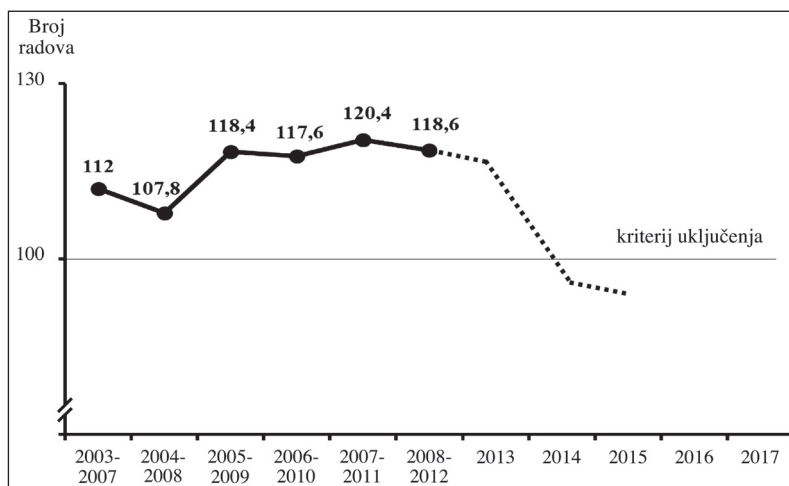


Sl. 1. Ukupna petogodišnja znanstvena produkcija iskazana kao broj radova u bazi podataka Scopus i odgovarajuća rangiranost Kliničkog bolničkog centra (KBC-a) Split u Hrvatskoj i svijetu prema SCImago Institutions Rankings izvješćima od 2009. do 2014. godine.

Budući da su izvješća SIR u godinama od 2009. do 2014. prikazivala samo zbirnu petogodišnju produkciju, točan godišnji broj objavljenih radova nije moguće ekstrahirati. Sl. 2. prikazuje prosječan godišnji broj radova za svako od tih razdoblja; godine od 2009. do

2012. jasno su bile najproduktivnije. U 2013. godini ukupan broj radova i dalje je iznad 100, no neuvrštavanje KBC Split u sustav SIR-a u sljedeće dvije godine nedvosmisleno potvrđuje da je u obje ove godine broj radova ispod te granice.

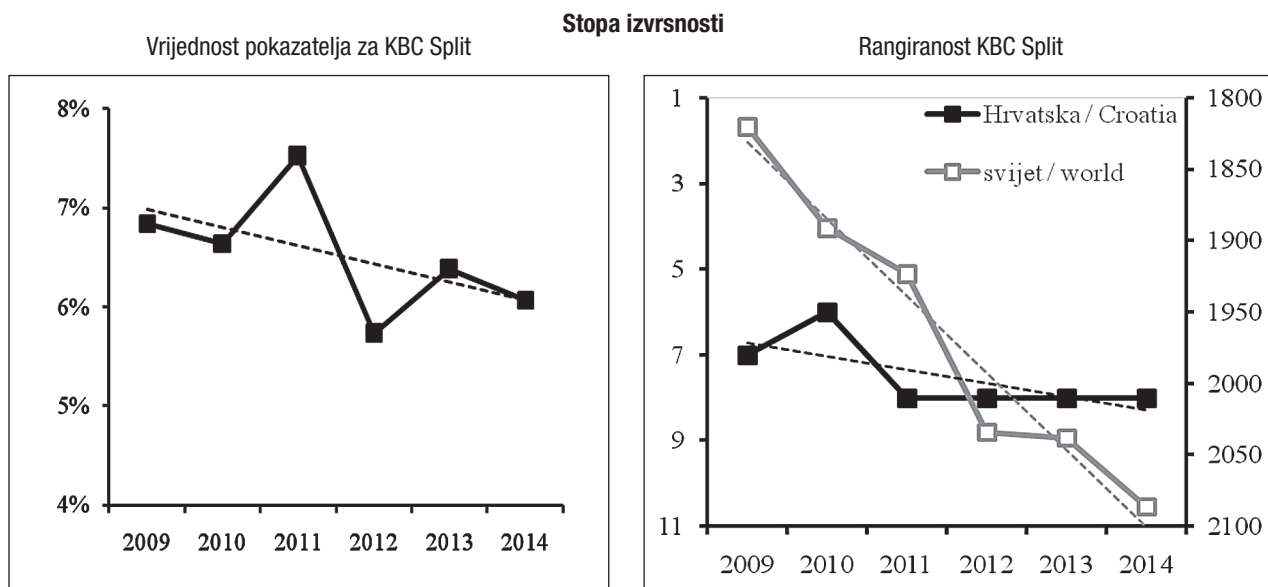
Sl. 2. Procjena godišnjeg broj radova autora iz KBC-a Split u bazi Scopus prema podatcima SCImago Institutions Rankings (SIR). U razdoblju do 2013. godine prikazan je prosječan godišnji broj radova izračunom iz ukupnog broja za prethodno petogodišnje razdoblje. Isprekidani dio crte, od 2013. do 2015. godine, označava razdoblje za koje se takav prosjek ne može izračunati, jer je počela primjena novog „kompozitnog“ pokazatelja kojem broj objavljenih radova doprinosi s 8 %. Nedvojbeno je da je 2013. godine broj radova bio veći od 100, a 2014. i 2015. godine manji od tog broja, budući da KBC Split 2016. i 2017. godine više nije uključen u SIR sustav. Za posljednje dvije godine podataka još nema.





*Stopa izvrsnosti.* Iako blag, u razdoblju od 2009. do 2014. godine jasan je pad kvalitete produkcije KBC-a Split, odnosno udjela znanstvene produkcije među 10 % najcitatiranijih radova iz odgovarajućeg područja. To se očituje postupnim smanjenjem normalizirane vrijednosti ovog pokazatelja sa 6,8 na 6,1 kao i lošijom rangiranošću KBC-a Split u nacionalnim, a posebice

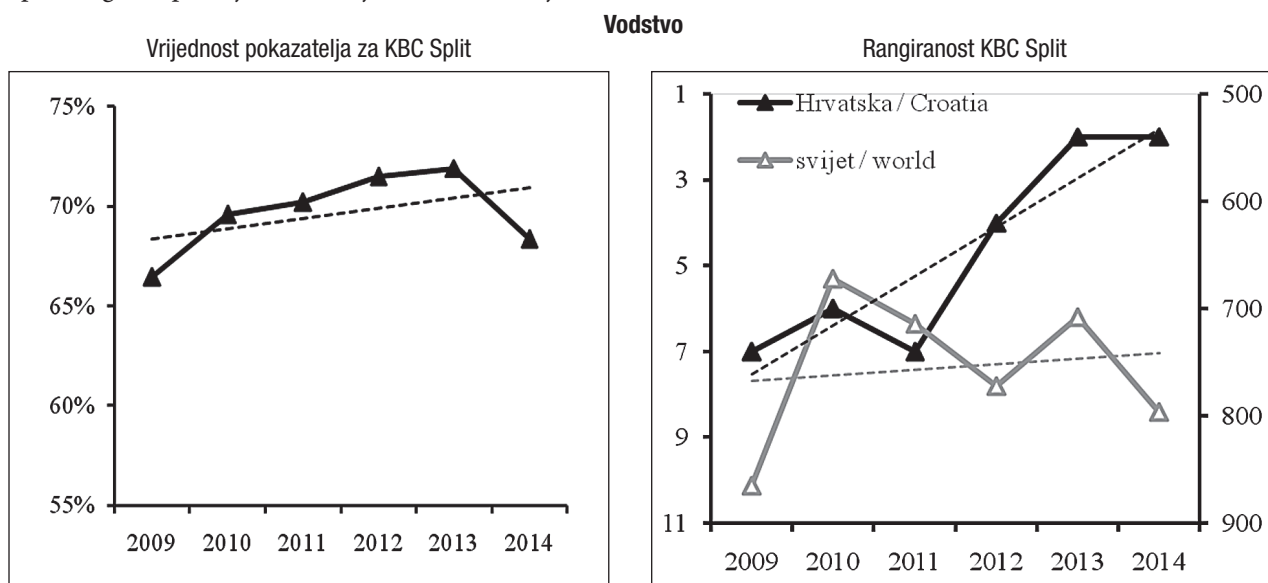
u svjetskim okvirima (sl. 3.). Među kliničkim ustanovama, 2014. godine KBC Split je i ovdje zauzimao četvrto mjesto nakon KBC-a Zagreb na 1989. mjestu te KB Dubrava i KBC-a Sestre milosrdnice koje dijele 2001. mjesto. Najlošije je bio rangiran KBC Rijeka na 2170. mjestu.



Sl. 3. Vrijednost pokazatelja stopa izvrsnosti i odgovarajuća rangiranost KBC-a Split u Hrvatskoj i svijetu prema izvješćima *SCIImago Institutions Rankings* od 2009. do 2014. godine.

*Znanstveno vodstvo.* Ovaj normalizirani postotak dopisnog autora iz KBC-a Split u ukupnoj znanstvenoj produkciji ustanove pokazuje postupni porast vrijednosti od 66,4 u 2009. godini do prosječno oko 70 u kasnijim godinama uz blagi pad 2014. godine. Iako uz dosta kolebljivu rangiranost, trend rangiranosti KBC-a Split blago se poboljšavao u svjetskim, a značajno u

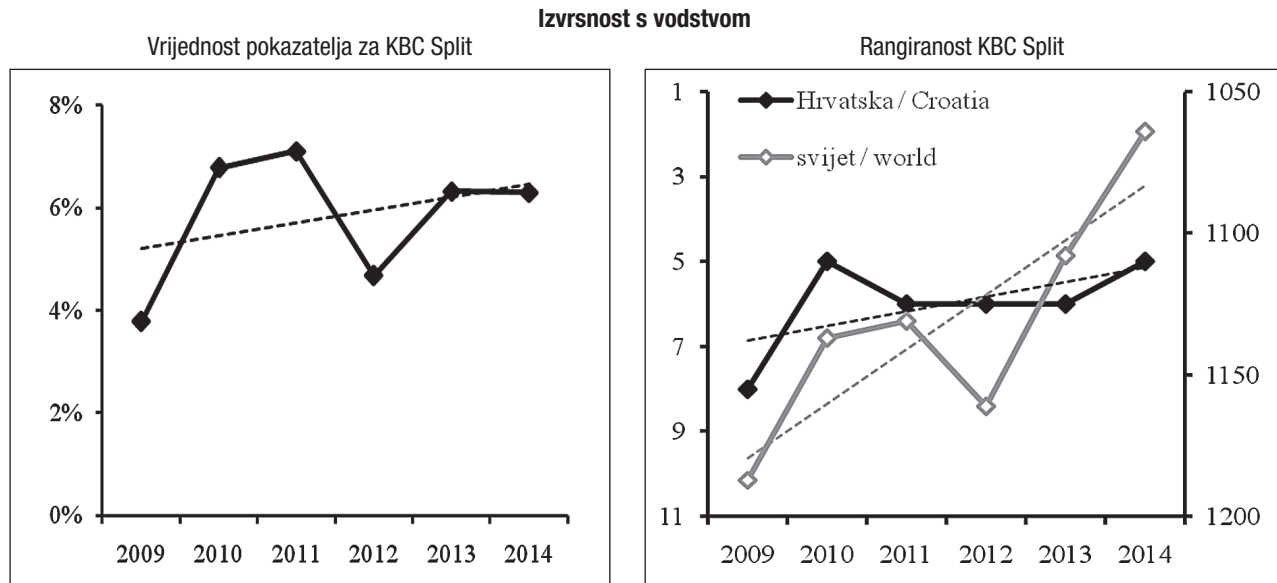
hrvatskim okvirima (sl. 4.) gdje je, unatoč smanjenju vrijednosti pokazatelja u 2014. godini, zauzimao prvo mjesto među kliničkim ustanovama. Te godine redom rangiranosti su dalje slijedili KBC Rijeka na 966. mjestu, KBC Sestre milosrdnice na 987., KBC Zagreb na 1455. te KB Dubrava na 1904. mjestu.



Sl. 4. Vrijednost pokazatelja vodstvo i odgovarajuća rangiranost KBC-a Split u Hrvatskoj i svijetu prema izvješćima *SCIImago Institutions Rankings* od 2009. do 2014. godine.

*Izvrstnost s vodstvom.* Iako donekle kolebljiva, uzlazna tendencija (od 3,8 u 2009. godini do 6,3 u 2014. godini) očit je u vrijednosti ovog pokazatelja koji udružuje osobitosti dva prethodno opisana pokazatelja. Vidljivo je i poboljšanje rangiranosti KBC-a Split u nacionalnim, a posebice u svjetskim okvirima (sl. 5.).

Kao i u slučaju pokazatelja *znanstveno vodstvo*, KBC Split je 2014. godine zauzimao prvo mjesto među hrvatskim kliničkim ustanovama. Slijedili su KBC Sestre milosrdnice na 1090., KBC Rijeka na 1136. mjestu, KBC Zagreb na 1137. i KB Dubrava na 1163. mjestu.

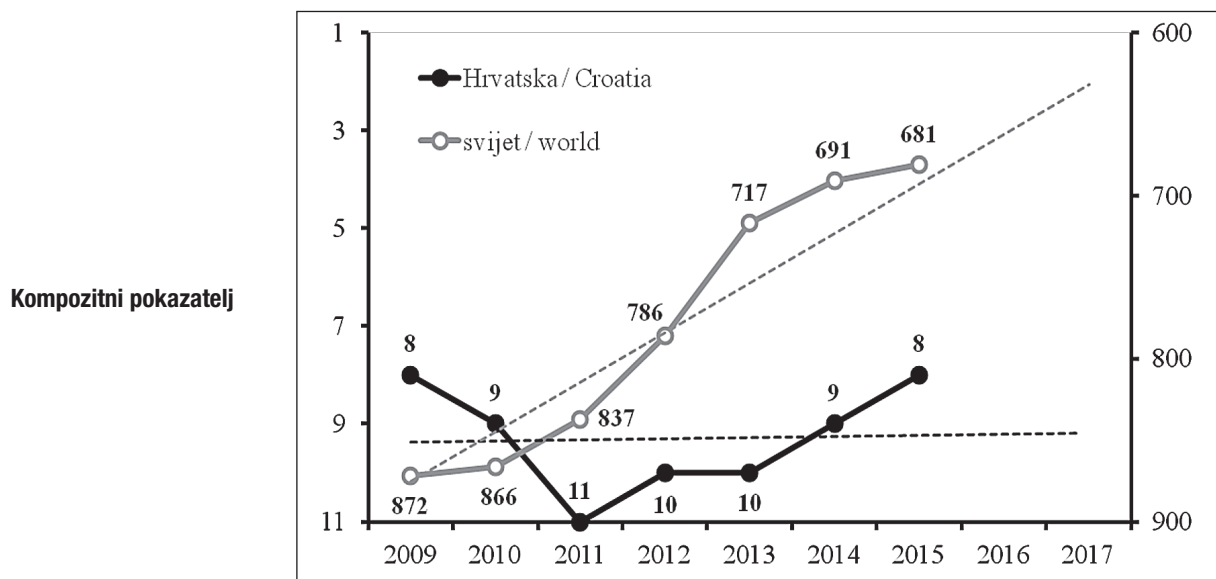


Sl. 5. Vrijednost pokazatelja izvrsnost s vodstvom i odgovarajuća rangiranost KBC-a Split u Hrvatskoj i svijetu prema izvješćima *SCImago Institutions Rankings* od 2009. do 2014. godine.

#### Ukupna rangiranost KBC-a Split

Do točke neuvrštavanja u SIR sustav 2016. godine, rangiranost KBC-a Split prema jedinstvenom kompozitnom pokazatelju u svjetskim okvirima se neprestano poboljšavala (sl. 6.). U nacionalnim okvirima KBC Split je rangiran između 8. i 11. mjesta, a točno mjesto

je ponajviše određeno samim brojem hrvatskih znanstvenih ustanova uvrštenih u sustav SIR, jer je KBC Split uglavnom smješten na njihovom začelju (sl. 6.). Od hrvatskih kliničkih ustanova, 2017. godine kriterij uvrštenja ispunili su samo KBC Zagreb na 641. i KBC Rijeka na 691. mjestu.



Sl. 6. Ukupna rangiranost KBC-a Split među znanstvenim ustanovama u Hrvatskoj i svijetu prema kompozitnom pokazatelju *SCImago Institutions Rankings*.

## RASPRAVA

Glavni trendovi znanstvene produkcije KBC-a Split su sljedeći: 1) broj znanstvenih radova autora iz KBC-a Split je do 2011. godine blago rastao, iako sporije u odnosu na opći svjetski trend porasta znanstvene produkcije, a u razdoblju nakon 2013. godine slijedi značajno smanjenje produkcije; 2) kvaliteta objavljenih znanstvenih radova postupno se smanjuje; 3) autori iz KBC-a Split sve su češće dopisni autori u objavljenim radovima, ali je upitno koliko to odražava njihovu voditeljsku, odnosno mentorsku ulogu u tim radovima.

Promatrajući ukupnu znanstvenu produkciju KBC-a Split, točnije broj objavljenih radova u bazi SCOPUS, najproduktivnije je bilo razdoblje od 2009. do 2013. godine, kada je broj objavljenih radova bio prosječno oko 120 godišnje. Unatoč trendu blagog porasta produkcije, KBC Split se i u tom razdoblju nalazio na začelju među hrvatskim ustanovama uključenima u SIR. Povećanje broja objavljenih radova autora iz KBC-a Split u tom razdoblju podudara se s trendovima u drugim hrvatskim ustanovama koje su sveukupno ipak zaostajale za porastom svjetske znanstvene produkcije.

Zbog smanjenja broja radova ispod 100 u 2014., a potom i 2015. godini, KBC Split nije uvršten u izvješća SIR za 2016. i 2017. godinu pa se čini da se radi o trajnijem procesu, a ne o kratkotrajnom smanjenju produkcije. Štoviše, opaženo smanjenje od oko 20 % između 2012. i 2014. godine, a nakon toga vjerojatno i više, može se smatrati dramatičnim i ukazuje na to da se znanstvenici KBC-a Split sve teže uz svakodnevni klinički rad mogu baviti znanstvenoistraživačkim radom i objavljivanjem. To bi moralo biti upozorenje i ako se želi očuvati, a po mogućnosti i unaprijediti klinička znanost u KBC-u Split, neophodne su ciljne mjere u tom smislu.

Povećanje ukupne znanstvene produkcije u KBC-u Split ne bi trebalo ostvariti na štetu već zajedno s poboljšanjem kvalitete produkcije. Pri tome znanstvena produkcija u kliničkoj medicini ima neke značajne posebnosti. Objavljivanje kliničkih stručnih i znanstvenih radova poput izvornih istraživanja, prikaza slučajeva, preglednih radova, komentara, smjernica i ostalih vrsta radova važna je spona između temeljnih biomedicinskih znanosti i liječenja ljudi jer se time stjecanjem novih spoznaja stalno preispituje dosadašnje znanje o uzrocima bolesti i njihovu liječenju.

*Stopa izvrsnosti* također je nezadovoljavajući segment znanstvene produkcije KBC-a Split. U modernom svijetu natjecateljske znanosti upravo je izvrsnost znanstvene produkcije glavni preduvjet pronalazača novčanih sredstava i međunarodnih suradnika za bu-

duća istraživanja. Čini se da na tom području čelnništvo i znanstvenici KBC-a Split moraju uložiti znatan napor za poboljšanje stanja. Jedna od mogućnosti je stimuliranje znanstvenika koji su sposobni publicirati u najznačajnijim svjetskim časopisima i surađivati s najboljim svjetskim znanstvenim ustanovama i stručnjacima. Stimuliranje može biti u obliku nagrađivanja, novčanog pomaganja istraživanja ili oslobađanja od drugih obveza u svakodnevnom radu čime bi ti pojedinci imali više vremena i energije za znanstvenu djelatnost.

Prema pokazatelju *znanstveno vodstvo*, KBC Split je u razdoblju od 2009. do 2014. godine bio najbolje rangirana hrvatska klinička ustanova. Budući da se izračun ovog pokazatelja temelji na postotku dopisnog autora u objavljenim člancima, to naoko ukazuje na značajan potencijal znanstvenika KBC-a Split u predvođenju znanstvenih istraživanja i objavljivanju radova. U međunarodnim znanstvenoistraživačkim okvirima mjesto dopisnog autora označava glavnog mentora i voditelja cjelokupnog istraživanja. Takva praksa tek se počinje primjenjivati u hrvatskoj medicinskoj znanosti pa je pri tumačenju podataka u svezi s ovim pokazateljem u hrvatskim okvirima nužan određen oprez. Kako je prethodno spomenuto, upravljačke strukture KBC-a Split te vodstva pojedinih njenih ustrojstvenih jedinica trebali bi prepoznati i stimulirati znanstvenike sposobne predvoditi klinička znanstvena istraživanja i objavljivanje radova te, povezano s time, mentorirati mlađe kolege kliničare u procesu kliničkog istraživanja i stjecanja zvanja doktora znanosti. U nacionalnim okvirima, jedna od uloga medicinskih fakulteta, Ministarstva znanosti, obrazovanja i sporta te Ministarstva zdravlja bi trebala biti prepoznavanje, pomaganje i promicanje hrvatske kliničke medicinske znanosti, poglavito izvrsnosti.

Uzlazna tendencija pokazatelja *izvrsnost s vodstvom* u svim promatranim aspektima nagovještava da se kvaliteta objavljenih radova u kojima su djelatnici KBC-a Split dopisni autori vidno poboljšava što dodatno ističe važnost izrečenog u prethodnom odjeljku. Imajući istovremeno u vidu pokazatelj *izvrsnost*, to ukazuje da znanstvena suradnja u kojoj autori iz KBC-a Split nisu glavni doprinositelji rjeđe rezultira visokom kvalitetom objavljenog rada te da takva suradnja doprinosi broju znanstvenih radova na štetu njihove kvalitete. Međutim, kako je pojašnjeno za pokazatelj *znanstveno vodstvo*, neophodan je oprez u tumačenju ovih rezultata zbog slabije definirane uloge dopisnog autora u hrvatskom kliničkom znanstvenoistraživačkom okružju u dosadašnjem razdoblju. Autori iz KBC-a Split trebali bi preusmjeravati suradnju na znanstveno kvalitetnije ustanove i pojedince, pa se i ovdje ističe važnost stimuliranja vlastitih kadrova sposobnih ostvarivati vrhunske znanstvene rezultate.

Bolje organiziranje i usmjeravanje znanstvenoistraživačke djelatnosti moglo bi unaprijediti kvalitetu istraživanja te poboljšati pokazatelje produktivnosti KBC-a Split i drugih hrvatskih znanstvenoistraživačkih ustanova neovisno o uložnim sredstvima. Ipak, jedan od važnih ciljeva bio bi pokušaj uređivanja načina financiranja znanosti u našim zdravstvenim ustanovama koje su u tom smislu trenutačno „razapete“ između djelokruga Ministarstva zdravlja i Ministarstva znanosti, obrazovanja i sporta. Najbolji put bio bi prepoznavanje vrijednosti i znanstvenog potencijala na državnoj razini, a potom ciljana stimulacija najboljih pojedinaca i ustanova. U tom smislu sve hrvatske znanstvenoistraživačke ustanove trebale bi svoje strategije znanstvenog razvoja barem dijelom osmisliti prema rezultatima izvješća i pokazatelja SIR.

Jedan od mogućih uzroka smanjivanja kvantitete i kvalitete znanstvene produkcije KBC-a Split mogao bi biti smanjenje broja iskusnog višeg znanstveno-nastavnog osoblja. U odnosu na kraj 2014. godine (16), prema podacima Kadrovske službe KBC-a Split, na kraju 2017. godine u ustanovi je bio zaposlen manji broj magistara znanosti (57 nasuprot 67), nešto veći broj doktora znanosti (190 nasuprot 177) te sličan broj liječnika u znanstveno-nastavnom zvanju docenta (60 nasuprot 57). Istovremeno se bilježi značajno smanjenje broja liječnika u znanstveno-nastavnom zvanju profesora - sa 68 na 48 što je smanjenje od 29,4 % od njihovog broja iz 2014. godine. Smanjenje profesorskog kadra gotovo za trećinu, uglavnom zbog umirovljenja, barem je dijelom doprinijelo opaženim nepovoljnim trendovima znanstvene produkcije KBC-a Split. Gubitak pojedinaca sposobnih mentorirati učinkovitu znanstvenu djelatnost s kvalitetnim završnim proizvodom mogao bi se još drastičnije odraziti na trendove znanstvene produkcije KBC-a Split u sljedećim godinama.

Nastavak nepovoljnih trendova znanstvene djelatnosti i smanjivanja broja najznačajnijeg znanstvenog kadra u KBC-u Split mogao bi u određenom trenutku ugroziti održavanje kliničkog i znanstvenog statusa pojedinih ustrojstvenih jedinica pa time i samog KBC-a Split. To bi se nepovoljno odrazilo na postignutu razinu obrazovanja na studijskim programima koji se obavljaju u KBC-u Split, na status i kvalitetu Sveučilišta u Splitu, a posljedično na ugled i status grada i regije. Štoviše, za očekivati bi bio i nepovoljni učinak na kvalitetu liječenja bolesnika koji gravitiraju KBC-u Split.

Jedan od preduvjeta opstanka i razvoja splitske akademске, a posebice kliničke medicine čini se potreba za boljom integracijom KBC-a Split s Medicinskim fakultetom u Splitu. U tom smislu, daljnji korak za poboljšanje stanja mogao bi biti ostvarivanje koncepta

sveučilišne bolnice. Za to je neophodno premoštavanje trenutne razdvojenosti zdravstvenog i znanstvenog sustava uz prethodnu pripremu zakonskog i provedbenog okvira. Svaki liječnik u sveučilišnoj bolnici istovremeno aktivno sudjeluje u liječenju bolesnika, održavanju nastave i obavljanju znanstvenoistraživačke djelatnosti. Koncept upotpunjen uvođenjem pametnih specijalizacija i translacijske medicine stvorio bi temelj suštinskog napretka i prožimanja svih spomenutih segmenata bolničke djelatnosti stvarajući motivirajuće okruže poglavito za mlade liječnike i znanstvenike. Konačno, ključna karika je postavljanje najkompetentnijih stručnjaka i znanstvenika na odgovarajuće položaje takvog sustava.

U medicinskoj literaturi malo je istraživanja hrvatskih autora o znanstvenoj izvrsnosti, vodstvu znanstvenoistraživačkih projekata, međunarodnoj suradnji, tendencijama znanstvene produkcije te usporedbe s drugim državama i znanstvenim ustanovama u području kliničke medicine. Neki negativni trendovi kvalitete produkcije KBC-a Split, ali i hrvatske kliničke medicinske znanosti općenito mogli bi biti u svezi sa slabo sustavno organiziranom znanstvenom djelatnošću, slabom kvalitetom istraživanja, još prisutnim nedostatkom međunarodne suradnje na projektima, jezičnim preprekama za mnoge istraživače i dr. Neka istraživanja upućuju na sklonost hrvatskih autora objavljivanju na hrvatskom jeziku i u domaćim časopisima, a zadovoljavanje kriterija stručnog i znanstvenog napredovanja, međunarodna vidljivost te veća mogućnost osiguravanja financiranja istraživanja glavni su razlozi objavljivanja u međunarodnim časopisima (17,18). I dok su radovi na hrvatskom jeziku značajni u promicanju dobre kliničke prakse, izobrazbi liječnika i održavanju hrvatskoga medicinskog nazivlja, radovi u prestižnim međunarodnim časopisima imaju veću vidljivost i utjecaj uz stvaranje međunarodnog ugleda autora i ustanove (19). U tome prednjače hrvatski autori mlađe životne dobi (18), a broj radova na engleskom jeziku i u hrvatskim časopisima raste (17) što bi moglo pozitivno djelovati na buduće trendove hrvatske znanosti.

Izvješća SIR su relativno novi sustav pokazatelja rezultata znanstvenoistraživačke djelatnosti s kojima se znanstvena javnost tek upoznaje. Najveća važnost i korist sustava SIR je u tome što on ne uključuje ustanove selektivno već prikazuje znanstvene pokazatelje za sve ustanove koje zadovoljavaju prethodno opisani kriterij uključenja. To je ujedno i jedna od važnijih zamjerki ovom sustavu jer istovremeno uključuje ustanove čiji se znanstvenoistraživački rezultati i djelatnici u stanovitom mjeri preklapaju, poput hrvatskih kliničkih ustanova, nadređenih sveučilišta i Instituta Ruđer Bošković. Posebno bi bili zanimljivi i korisni pokazatelji koji bi rangirali znanstvenoistraživačke ustanove sličnog



profila, primjerice unutar pojedinih znanstvenih područja ili samo bolničke ustanove. Unatoč opisanim ograničenjima, izvješća SIR su sustav koji pruža indikativne i korisne podatke. Izvedivost sustavne analize znanstvenih dokumenata ovalikog opsega u okviru jednog istraživačkog tima upitna je zbog ograničenosti sredstava i broja istraživača te je vjerojatno jedino i moguća u specijaliziranoj ustanovi poput *SCImago Lab* uz stalno ažuriranje podataka.

Uvođenje jedinstvenog kompozitnog pokazatelja SIR od 2016. godine ima za cilj pojednostavljenje ukupnog sustava rangiranja, pri čemu je sada umjesto nekoliko lista rangiranosti ponuđena samo jedna. Time se donekle dodatno ističe natjecateljski duh sustava rangiranja, a gubi bogatstvo informacija iz pojedinačnih pokazatelja. Štoviše, jedinstveni način rangiranja može proizvesti i određene nelogičnosti. Na primjeru KBC-a Split, prema kompozitnom pokazatelju rangiranost ustanove se jasno poboljšavala sve dok 2016. godine ustanova nije prestala ispunjavati kriterij uvrštenja. Taj kontradiktorni rezultat vjerojatno je prouzročen poboljšanjem rangiranosti temeljem kompozitnog pokazatelja zbog postupnog poboljšavanja pokazatelja *izvršnost s vodstvom* i posebice pokazatelja *znanstveno vodstvo*. Potonji pokazatelj značajno doprinosi kompozitnom pokazatelju – 13 %, a već je napomenuto da u hrvatskoj kliničkoj znanosti položaj dopisnog autora često ne odražava stvarnog mentora istraživanja. Za nadati se da će se sustav SIR-a i dalje unaprijeđivati, a uz trenutni ili neke druge buduće kompozitne pokazatelje, da će pojedinačni specifični pokazatelji ponovo postati dostupni.

Moguće ograničenje ovdje predstavljenih podataka je neuključenost nekih hrvatskih časopisa i radova u bazu SCOPUS i sustav SIR. Međutim, SCOPUS je naj-sveobuhvatnija bibliografska baza koja osim časopisa uključenih u bazu *Medline*, dodatno uključuje gotovo sve redovito izlazeće časopise, čak i one bez odgovarajućeg postupka recenzije. Rijetki neuključeni radovi hrvatskih, kao i autora iz drugih ustanova i sredina, zacijelo bitno ne mijenjaju opisane podatke i trendove.

## ZAKLJUČCI

Pokazatelji znanstvene produkcije KBC-a Split nisu povoljni s negativnim trendom kvalitete i znatnim smanjenjem broja objavljenih radova nakon 2013. godine. Mogući uzroci su osjetno smanjenje broja najiskusnijeg znanstveno-nastavnog osoblja u ustanovi te nemogućnost znanstvenika KBC-a Split da se uz svakodnevni klinički rad bave znanstvenoistraživačkom djelatnošću i objavljivanjem radova. Detaljno praćenje i usmjeravanje svih sastavnica znanstvene djelatno-

sti u KBC-u Split, a posebice pomaganje i poticanje znanstvenika koji rezultatima ostvaruju znanstvenu izvrsnost, moglo bi popraviti znanstvenu dinamiku i preokrenuti negativne trendove.

## ZAHVALA

Zahvaljujem svojim suradnicama iz Jedinice za znanstveni rad i klinička ispitivanja lijekova KBC-a Split, Mariji Barbarić-Bekavac, dipl.iur. i Ljiljani Lučin, dipl.knjiž. na korisnim savjetima i svesrdnoj pomoći u pripremi ovog članka.

## L I T E R A T U R A

1. Zacca-González G, Chinchilla-Rodríguez Z, Vargas-Quesada B, de Moya-Anegón F. Bibliometric analysis of regional Latin America's scientific output in Public Health through SCImago Journal & Country Rank. *BMC Public Health* 2014; 14: 632.
2. Lukenda J, Kolarić B, Kolčić I, Pažur V, Biloglav Z. Cardiovascular diseases in Croatia and other transitional countries: comparative study of publications, clinical interventions, and burden of disease. *Croat Med J* 2005; 46(6): 865-74.
3. Rahman M, Fukui T. Biomedical publication – global profile and trend. *Public Health* 2003; 117(4): 274-80.
4. Thompson DF. Geography of U.S. biomedical publications, 1990 to 1997. *N Engl J Med* 1999; 340(10): 817-8.
5. Hefler L, Tempfer C, Kainz C. Geography of biomedical publications in the European Union, 1990-98. *Lancet* 1999; 353(9167): 1856.
6. ARWU World University Ranking. Dostupno na URL adresi: <http://www.shanghairanking.com/index.html>. Datum pristupa informaciji: 23.01.2018.
7. CWUR - Center for World University Rankings. Dostupno na URL adresi: <http://cwur.org/>. Datum pristupa informaciji: 23.01.2018.
8. Global Universities Ranking. Dostupno na URL adresi: [https://web.archive.org/web/20100708013336/http://www.globaluniversitiesranking.org/index.php?option=com\\_content&view=article&id=68&Itemid=128](https://web.archive.org/web/20100708013336/http://www.globaluniversitiesranking.org/index.php?option=com_content&view=article&id=68&Itemid=128). Datum pristupa informaciji: 23.01.2018.
9. High Impact Universities: Research Performance Index. Dostupno na URL adresi: <http://www.highimpactuniversities.com>. Datum pristupa informaciji: 23.01.2018.
10. QS World University Rankings. QS Intelligence Unit. Dostupno na URL adresi: <http://www.iu.qs.com/university-rankings/world-university-rankings/>. Datum pristupa informaciji: 23.01.2018.
11. CWTS Leiden Ranking. Universiteit Leiden Centre for Science and Technology Studies. Dostupno na URL adresi:



<http://www.leidenranking.com/ranking>. Datum pristupa informaciji: 23.01.2018.

12. SCImago institutions rankings. Dostupno na URL adresi: <http://www.scimagoir.com/>. Datum pristupa informaciji: 23.01.2018.

13. Azer SA, Holen A, Wilson I, Skokauskas N. Impact factor of medical education journals and recently developed indices: can any of them support academic promotion criteria? *J Postgrad Med* 2016; 62(1): 32-9.

14. Joshi MA. Bibliometric indicators for evaluating the quality of scientific publications. *J Contemp Dent Pract* 2014; 15(2): 258-62.

15. West JD, Jensen MC, Dandrea RJ, Gordon GJ, Bergstrom CT. Author-level Eigenfactor metrics: evaluating the influence of authors, institutions, and countries within the social science

research network community. *JASIST* 2013; 64(4): 787-801.

16. Čulić V, koordinator. Strategija razvoja znanstveno-istraživačke djelatnosti KBC Split u razdoblju 2015. - 2020. Split: Klinički bolnički centar Split, 2015, str. 10.

17. Šember M, Petrak J. Radovi doktorskih kandidata s Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu u hrvatskim časopisima. *Lijec Vjesn* 2014; 136(1-2): 18-21.

18. Sambunjak D, Huić M, Hren D, Katić M, Marušić A, Marušić M. National vs. international journals: views of medical professionals in Croatia. *Learn Publ* 2009; 22(1): 57-70.

19. Petrak J, Šember M, Granić D. Procjena publicističke produktivnosti Klinike za unutrašnje bolesti Medicinskog fakulteta i Kliničkoga bolničkog centra Zagreb. *Lijec Vjesn* 2012; 134(3-4): 69-74.

## SUMMARY

### SCIENTIFIC PRODUCTION OF THE SPLIT UNIVERSITY HOSPITAL CENTER ACCORDING TO SCIMAGO INSTITUTIONS RANKINGS INDICATORS

V. ČULIĆ

*University of Split, School of Medicine, Split University Hospital Center, Department of Cardiovascular Diseases, Split, Croatia*

Among the systems of evaluation and comparison of scientific production of the world's scientific institutions, only SCImago Institutions Rankings (SIR) involves scientific institutions besides universities. Scientific production of the authors from the Split University Hospital Center (UHC) was investigated by means of SIR indicators. There are several main trends in the scientific production of Split UHC. Until 2011, the number of scientific papers by authors from Split UHC was slightly increasing to up to approximately 120 *per year*. This increase was slower in comparison with the global trend of increase in scientific production. In Split UHC, the period after 2013 was characterized by a significant decrease in the production. During the next two years, the number of papers lowered to less than 100 *per year* due to which Split UHC ceased to be included in the SIR world reports. In the period between 2009 and 2014, the excellence rate indicator suggested a decrease in the quality of the scientific production of Split UHC, i.e. the share of production included in the set of 10% of the most cited papers in their respective scientific fields fell from 6.8 to 6.1. According to the scientific leadership indicator, the normalized value of which reached approximately 70 on average during the last several years, the share of corresponding authors from Split UHC in total output gradually increased. Normalized value of the excellence with leadership indicator increased from 3.8 to 6.3. Although the last two indicators suggest better ranking of Split UHC among both Croatian and world's scientific institutions, these results should be taken with caution due to a less defined role of corresponding author in the Croatian clinical scientific setting. In conclusion, after a period of increase, the total scientific output of Split UHC is characterized by a significant quantitative decrease accompanied by a negative qualitative aspect of the production. One of the reasons for such trends could be a lowering number of senior scientists in Split UHC.

**Key words:** bibliometry; Croatia; scientometry; SCImago Institutions Rankings; SCOPUS; Split University Hospital Center

# UČINKOVITOST INTERKOSTALNE BLOKADE NA POSLIJEOPERACIJSKU BOL I POTROŠNJU ANALGETIKA NAKON PREDNJE SPONDILODEZE KOD KOREKCIJE SKOLIOZE

DAVORKA ŽIDAK, MARCEL ŽIDAK<sup>1</sup>, IVANA TUDORIĆ-ĐENO<sup>2</sup>, JASMINKA PERŠEC<sup>3</sup>  
i VLASTA KLARIĆ

*Klinička bolnica Dubrava, Klinika za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivnu medicinu, Zagreb, <sup>1</sup>Sveučilište J.J. Strossmayer, Osijek, Hrvatska, <sup>2</sup>Bolnica Sankt Joseph, Anestezija i intenzivna medicina, Beč, Austrija i <sup>3</sup>Sveučilište u Zagrebu, Stomatološki fakultet, Zagreb, Hrvatska*

**Cilj:** Kirurška korekcija skolioze prednjim pristupom je vrlo ekstenzivan ortopedski zahvat. Bol nakon torakotomije ubraja se u najintenzivnije boli uopće, a poslijeoperacijska analgezija je vrlo kompleksan zadatak. S obzirom na to da se u kirurgiji skolioza radi o populaciji djece i adolescenata pitanje dobre analgezije još više dobiva na važnosti. Cilj ove studije bio je ispitati utjecaj interkostalne blokade živaca na smanjenje potrošnje analgetika i zadovoljstvo bolesnika nakon kirurške korekcije skolioze prednjim pristupom. **Ispitanici i metode:** U 80 bolesnika s dijagnozom skolioze torakalne i torakolumbalne kralježnice učinjena je prednja spondilodeza. Ispitivanu skupinu (skupina I) čini 40 bolesnika kojima je apliciran interkostalni blok u dermatomu incizije i dva susjedna dermatoma s 10 mL 0,5 %-tnog levobupivakaina (Chirocaine, Abott, Latina, Italija), a kontrolnu skupinu (skupina NI) 40 bolesnika koji su dobivali intravensku analgeziju za intenzitet boli 6 ili više na numeričkoj ljestvici jednu dozu opioidnog analgetika (Tramal 2 mg/kg do maks. 100 mg), a za intenzitet boli od 4 do 6 jednu dozu nesteroidnog antireumatika (metamizol 1 g). **Rezultati:** Poslijeoperacijska potrošnja opioidnog analgetika ne razlikuje se u prvom poslijeoperacijskom danu skupina I vs. skupina NI 2,2 vs. 2,4, kao ni u trećem, četvrtom i petom poslijeoperacijskom danu. Statistički značajno smanjenje potrošnje opioida zabilježeno je u 2. danu u skupini I i iznosi 1,6 vs. 2,1 doza u skupini NI na razini  $p < 0,03$ . Između skupine I i skupine NI nije uočena razlika u potrošnji NSAID tijekom prvih 5 poslijeoperacijskih dana. Prosječna ocjena za kvalitetu poslijeoperacijske analgezije je u skupini I 8,6 vs. 6,8 u skupini NI ( $p < 0,03$ ). Respiracijske komplikacije u smislu pneumonije nisu zabilježene ni u jednog ispitanika. **Zaključak:** Infiltracijske tehnike smanjuju potrošnju intravenskih analgetika u ranom poslijeoperacijskom razdoblju, a kontinuirane infiltracijske tehnike mogle bi nam omogućiti još bolju analgetsku kontrolu.

**Ključne riječi:** interkostalni blok, intravenska analgezija, terapija boli, torakotomija, korekcija skolioze

**Adresa za dopisivanje:** Prim. Davorka Židak, dr. med.  
Klinička bolnica Dubrava  
Av. Gojka Suška 6  
10 000 Zagreb, Hrvatska

## UVOD

Kirurška korekcija skolioza prednjim pristupom pripada u vrlo ekstenzivne ortopedske zahvate. Bol nakon torakotomije je vrlo intenzivna i ubraja se u najintenzivnije boli uopće. Terapija boli je vrlo značajan i kompleksan zadatak. S obzirom na to da se u kirurgiji skolioza radi o populaciji djece i adolescenata pitanje dobre analgezije još više dobiva na važnosti (1). Neadekvatna analgezija uzrokuje smanjenje amplitude

disanja, neučinkovito kašljanje i smanjenje sposobnosti dubokog udisaja, što dovodi do razvoja plućnih komplikacija kao što su atelektaza i pneumonija (2). Osim toga pogoduje razvoju kroničnog posttorakotomijskog bolnog sindroma (3). Postoji stalna potraga za metodom koja uspješno smanjuje bol, a da pri tome ima što manje nuspojave i štetnih posljedica. Nakon kirurških zahvata koji uključuju torakotomiju koriste se razne metode analgezije. Uz sistemsko davanje analgetika primjenjuju se neuroaksijalne metode, a u

zadnje vrijeme su sve prihvaćenije metode regionalne blokade živaca (4). Multimodalni pristup koji povezuje sistemsku analgeziju i provodnu blokadu živaca pokazao se optimalnim analgetskim pristupom (5). U našoj se ustanovi godišnje učini između 100 i 150 kirurških korekcija skolioza od čega oko 50 % zahvata ventralnim pristupom. Tradicionalno koristimo intravensku analgeziju koristeći kombinaciju opioda i NSAID. Cilj ove studije je ispitati utjecaj interkostalne blokade živaca na smanjenje potrošnje analgetika u poslijeoperacijskom razdoblju.

## CILJ RADA

Cilj ovog istraživanja bio je ispitati utjecaj interkostalne blokade živaca na smanjenje potrošnje analgetika i zadovoljstvo bolesnika općim stanjem i analgezijom tijekom 72 sata nakon kirurške korekcije skolioze prednjim pristupom, te na nastanak respiracijskih komplikacija i na ukupan broj dana hospitalizacije.

## ISPITANICI I METODE RADA

Uz odobrenje Etičkog odbora KB Dubrava i potpisan informirani pristanak svakog bolesnika provedena je monocentrična opservacijska studija na Klinici za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivnu medicinu u Zavodu za traumatologiju i ortopediju Kliničke bolnice Dubrava od svibnja 2013. do prosinca 2015. g. Ispitanici su bolesnici s dijagnozom skolioze torakalne i torakolumbalne kralježnice kod kojih je učinjena prednja spondilodeza, u dobi od 12 do 18 godina ASA I i ASA II statusa. Istraživanje obuhvaća 80 bolesnika randomiziranih računalnim modelom. Ispitivanu skupinu (skupina I) čini 40 bolesnika kojima je apliciran interkostalni blok i kontrolnu skupinu od 40 bolesnika koji su dobivali standardnu intravensku analgeziju (skupina NI).

Svi bolesnici su u premedikaciji dobili midazolam 0,1 mg/kg (Dormicum, Roche, Basel, Švicarska) i atropin 0,01 mg/kg (Atropini Sulfas, Belupo, Koprivnica, Hrvatska). Anestezija je vođena standardno fentanil 10 mcg/kg (Fentanyl Janssen) u indukciji + 1 mcg/kg u vremenskim razmacima, norkuron 0,08 mg/kg (Norkuron, Schering - Plough, Epte, Francuska) i propofol 2-8 mg/kg/h (Propofol, Fresenius Kabi, Graz, Austrija).

Kod bolesnika ispitivane skupine je prije zatvaranja torakotomije od kirurga pod direktnom vizualnom kontrolom učinjena interkostalna blokada u dermatomu incizije i dva susjedna dermatoma. Apliciran je 0,5 % levobupivakain u ukupnoj dozi od 10 mL (Chirocaine, Abbott, Latina, Italija).

Pola sata prije kraja operacije bolesnici su intravenski dobili tramal 100 mg i analgin 2 g u 100 mL 0,9 % NaCl. Drugi poslijeoperacijski dan intenzitet boli je određivan pomoću ljestvice VAS: ispitanici su na 10 cm dugoj ljestvici označili mjesto koje najbolje odgovara jačini njihove boli, pri čemu 0 označava stanje bez boli, a 10 najjaču bol, nakon čega je na drugoj strani ljestvice očitana broj VAS. Za liječenje boli intenziteta 6 ili više na numeričkoj ljestvici ispitanici su primali jednu dozu opiodnog analgetika tramal 2 mg/kg do maks. 100 mg), a za intenzitet boli od 4 do 6 jednu dozu nesteroidnog antireumatika (metamizol 1 g). S obzirom da su ispitanici djeca u rasponu tjelesne težine od 23 do 82 kg potrošnja analgetika definirana je brojem doza. Bolesnici, odjelni liječnici i medicinske sestre nisu imali uvid u randomizacijske podatke te pokus možemo smatrati slijepim pokusom.

Pratili smo postojanje razlike u potrošnji opiodnih analgetika i nesteroidnih protuupalnih lijekova tijekom prvih pet poslijeoperacijskih dana, zadovoljstvo bolesnika općim stanjem i analgezijom tijekom 72 sata koje su opisivali koristeći ljestvicu VAS, nastanak respiracijskih komplikacija i ukupan broj dana hospitalizacije.

Obrada je napravljena u statističkom programu paketa STATISTICA v 7.0 (StatSoft, Inc. 2004. *STATISTICA-data analysis software system, version 7*). U statističkoj analizi opisani su parametri deskriptivne statistike: srednja vrijednost, standardna devijacija, minimalna i maksimalna vrijednost, medijan, varijanca. Korišten je Mann-Whitneyev U test za kategorijske podatke te t-test za kontinuirane. Granica statističke značajnosti je  $p < 0,05$ .

## REZULTATI

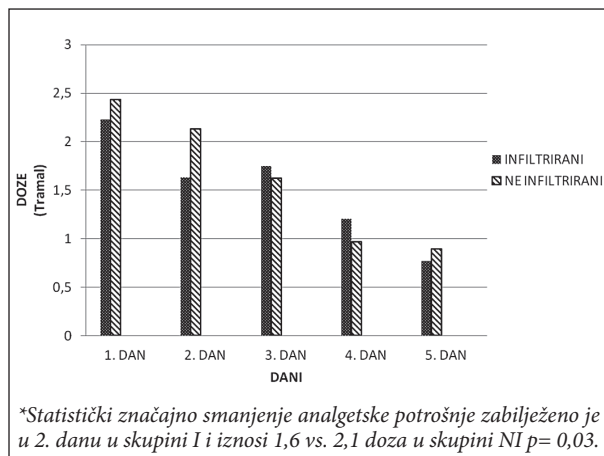
Nije bilo statistički značajne razlike među skupinama u odnosu na demografske osobine, stupanj komorbiditeta, broj segmenata kralježnice i Cobbov kut te trajanje kirurškog zahvata (tablica 1).

Tablica 1.  
Demografska obilježja skupina ispitanika

	Infiltrirani (n=40)	Neinfiltrirani (n=40)
Dob (god.)	14,4 ±3,6	15,8 ±2,2
Spol M:Ž	1:39	3:37
Težina (kg)	52 ±16	51 ± 11
Visina (cm)	164 ±11	158 ±13
ASA skor I i II	25/15	27/13
Broj segmenata	9 ±3	9 ±3
COBB kut (stupnjevi)	68 ±25	70 ±25
Trajanje operacije (min)	134 ±33	131 ±40

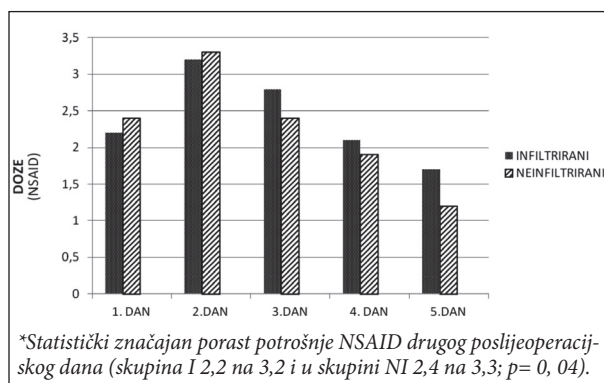
\*nema statistički značajne razlike među parametrima

Poslijeoperacijska potrošnja opioidnog analgetika ne razlikuje se u prvom poslijeoperacijskom danu skupina I vs. skupina NI 2,2 vs. 2,4, kao ni u trećem, četvrtom i petom poslijeoperacijskom danu. Statistički značajno smanjenje analgetske potrošnje zabilježeno je u 2. danu u skupini I i iznosi 1,6 vs. 2,1 doza u skupini NI  $p=0,03$  (sl. 1).



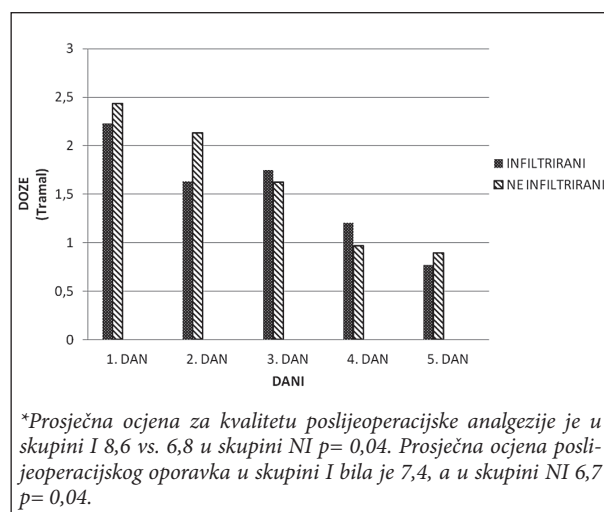
Sl. 1. Prosječan broj doza tramala po danima

Između skupine I i skupine NI nije uočena razlika u potrošnji NSAID tijekom prvih 5 poslijeoperacijskih dana. Uočen je porast potrošnje NSAID drugog poslijeoperacijskog dana (skupina I 2,2 na 3,2 i u skupini NI 2,4 na 3,3  $p=0,04$ ) (sl. 2).



Sl. 2. Prosječan broj doza NSAID po danima

Trećeg poslijeoperacijskog dana određena je razina zadovoljstva s obzirom na poslijeoperacijsku analgeziju i sveukupni oporavak. Bolesnici su pomoću numeričke ljestvice pokazali zadovoljstvo. Prosječna ocjena za kvalitetu poslijeoperacijske analgezije je u skupini I 8,6 vs. 6,8 u skupini NI  $p=0,04$ . Prosječna ocjena poslijeoperacijskog oporavka u skupini I bila je 7,4, a u skupini NI je 6,7  $p=0,04$  (sl. 3).



Sl. 3. Numerička ljestvica zadovoljstva

Respiracijske komplikacije u smislu pneumonije nisu zabilježene ni u jednog ispitanika, kao ni drugi uzroci koji bi utjecali na produženo trajanje hospitalizacije. Jedina zabilježena poslijeoperacijska komplikacija uključuje produženo krvarenje (1/80).

Ukupno trajanje boravka bolesnika u bolnici bilo je prosječno 7,68 (5-11) dana u skupini infiltriranih, a 7,7 (6-11) dana u skupini neinfiltriranih i nema statistički značajne razlike među skupinama ( $p=0,36$ ).

## RASPRAVA

Rezultat studije pokazuje da perioperacijska interkostalna infiltracija lokalnim anestetikom dugog djelovanja utječe na smanjenje količine analgetika u poslijeoperacijskom razdoblju i pozitivno djeluje na zadovoljstvo bolesnika.

Kao zlatni standard analgezije u torakalnoj kirurgiji smatra se epiduralna analgezija, široko se upotrebljava intravenska analgezija, a u novije vrijeme regionalna blokada živaca i njihove kombinacije (3,4). Zbog specifičnosti patologije u kirurgiji skolioza i dobi bolesnika metoda analgezije koju primjenjujemo u našoj ustanovi je intravenska, kombinacija opioda i nesteroidnih protuupalnih lijekova, što je u skladu s podacima iz literature (6-10).

U prvom danu razlika u potrošnji analgetika u naših bolesnika nije statistički značajna. Bolesnici obiju skupina dobili su jednaku temeljnu intravensku analgeziju na kraju operacije, tramal 100 mg i analgin 2,0 g. U drugom danu, u kojem je potrošnja analgetika najveća, postoji statistički značajno manja potrošnja tramala u skupini infiltriranih. Značajno smanjenje potrebe za



opoidnim analgeticima opisano je u ranijim studijama epiduralna vs. sistemska (11,12) i interkostalna vs. sistemska (13,14), gdje je uočeno smanjenje potrošnje opioida i za više od 60 %.

Regionalna blokada živaca postaje zadnjih godina sve važnija zbog svojih pozitivnih karakteristika – dobre analgezije i malo nuspojava. Provedene su mnoge studije na odraslima čiji rezultati potvrđuju prednosti regionalnih tehnika. Studije koje uspoređuju kontinuiranu paravertebralnu odnosno interkostalnu blokadu s epiduralnom (5,15-18) ili sistemskom analgezijom (14,15) dokazale su prednost regionalnih tehnika pred ostalima.

Postoje i studije u kojima nije potvrđena razlika u intenzitetu boli i potrošnji analgetika uspoređujući interkostalnu blokadu s intravenskom analgezijom (19,20).

Tehnike infiltracije mogu biti bolusne i kontinuirane. Studije koje uspoređuju te dvije metode ukazuju u prilog kontinuiranoj blokadi (15,21), ali je i bolusna metoda bolja od same intravenske (14,15).

Neadekvatna analgezija ima za posljedicu smanjenje plućnih funkcija što pogoduje razvoju atelektaza i pneumonije. Sabanathan i sur. (2) su dokazali smanjenje FVC, FEV1 i PEFr 24 h nakon operacije za više od 50 % u skupini neinfiltiranih za razliku od infiltiranih, ali to smanjenje respiracijskih funkcija nije povećalo incidenciju pneumonija. U naših bolesnika nismo zabilježili ni jedan slučaj respiracijskih komplikacija, što je u skladu s navedenim rezultatima. Na temelju ranije objavljenih podataka (2) s fizikalnom terapijom i vježbama disanja započinje se u ranom poslijeoperacijskom razdoblju.

Svi bolesnici su pokazali veliko zadovoljstvo analgezijom i općim stanjem, a bolesnici u skupini infiltiranih značajno veće, što je u skladu s rezultatima objavljenima u studiji na 340 bolesnika koji su dobivali kontinuiranu regionalnu anesteziju, a zadovoljstvo bolesnika bilo je značajno veće u odnosu na čistu intravensku analgeziju (22).

Individualne različitosti u potrebi za dozom i trajanjem analgetičke terapije uočene su i u ovom ispitivanju te je kod nekih bolesnika potreba za analgeticima trajala i do 11 dana. Trajanje hospitalizacije je u obje skupine bolesnika podjednako i iznosi u skupini NI 7,4 vs. 7,1 dana u skupini I. U usporedbi s drugim studijama u kojima je prosječna hospitalizacija bila 6,7 dana (19) naši podatci ne razlikuju se značajno.

Nepotpuno bilježenje podataka numeričke ljestvice boli glavni je nedostatak studije, ali s obzirom da su

naputci bili jasni smatramo da se osoblje pridržavalo protokola za provjeru razine boli i prema protokolu davalo analgetike.

Vrijednost ove studije je osim multimodalnog pristupa kojim se zadovoljavaju zahtjevi za učinkovitom analgezijom uz minimum nuspojava mlada skupina bolesnika.

## ZAKLJUČCI

Statistički značajno smanjenje poslijeoperacijske analgetičke potrošnje zabilježeno je u 2. danu u skupini I, a zadovoljstvo poslijeoperacijskom analgezijom je isto tako značajno više u skupini I. Nije bilo razlike u duljini boravka bolesnika u bolnici ni u pojavi respiracijskih komplikacija. Zaključno možemo reći da infiltracijske tehnike smanjuju potrošnju intravenskih analgetika u ranom poslijeoperacijskom razdoblju kod mlade populacije bolesnika i povećavaju zadovoljstvo cjelokupnim procesom liječenja. S obzirom na to da je potreba za analgezijom kod nekih bolesnika u našoj studiji trajala i do 11. poslijeoperacijskog dana mislimo da postoji potreba za kontinuiranom infiltracijskom analgetičkom tehnikom, a njihovu kliničku opravdanost treba potvrditi prospektivnim studijama.

## L I T E R A T U R A

1. Borgeat A, Blumenthal S. Postoperative pain management following scoliosis surgery. *Curr Opin Anaesthesiol* 2008; 21: 313-6.
2. Sabanathan S, Mearns AJ, Bickford Smith PJ i sur. Efficacy of continuous extrapleural intercostal nerve block on post-thoracotomy pain and pulmonary mechanics. *Br J Surg* 1999; 77: 221-5.
3. Gerner P. Postthoracotomy pain management problems. *Anesthesiol Clin* 2008; 26: 355-67.
4. Peeters-Asdourian C, Gupta S. Choices in pain management following thoracotomy. *Chest* 1999; 115: 122-4.
5. Bachmann-Mennenga B, Biscopling J, Kuhn DF i sur. Intercostal nerve block, interpleural analgesia, thoracic epidural block or systemic opioid application for pain relief after thoracotomy? *Eur J Cardiothorac Surg* 1993; 7: 12-8.
6. Russel P, Von Ungern-Sternberg BS, Schug SA. Perioperative analgesia in pediatric surgery. *Curr Opin Anaesthesiol* 2013; 26: 420-7.
7. Wong I, St John-Green C, Walker SM. Opioid-sparing effects of perioperative paracetamol and nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in children. *Paediatr Anaesth* 2013; 23: 475-95.



8. Tunali Y, Akcil EF, Dilmen OK i sur. Efficacy of intravenous paracetamol and dexketoprofen on postoperative pain and morphine consumption after a lumbar disk surgery. *Neurosurg Anesthesiol* 2013; 25: 143-7.
9. Blanco JS, Perlman SL, Cha HS, Delpizzo K. Multimodal pain management after spinal surgery for adolescent idiopathic scoliosis. *Orthopedics* 2013; 36: 33-5.
10. Butković D, Kralik S, Matolic M i sur. Postoperative analgesia with intravenous fentanyl PCA vs epidural block after thoracoscopic pectus excavatum repair in children. *Br J Anaesth* 2007; 98: 677-81.
11. Joshi GP, Bonnet F, Shah R i sur. A systematic review of randomized trials evaluating regional techniques for postthoracotomy analgesia. *Anesth Analg* 2008; 107: 1026-40.
12. Azad SC, Groh J, Beyer A, Schneck D. Continuous peridural analgesia vs. patient - controlled intravenous analgesia for pain therapy after thoracotomy. *Anaesthesist* 2000; 49: 9-17.
13. Gibson MP, Vetter T, Crow JP. Use of continuous retropleural bupivacaine in postoperative pain management for pediatric thoracotomy. *J Pediatr Surg* 1999; 34: 199-201.
14. Takamori S, Yoshida S, Hayasia A, Matsuo T, Mitsuoka M, Shirouzu K. Intraoperative intercostal nerve blockade for postthoracotomy pain. *Ann Thorac Surg* 2002; 74: 338-41.
15. Kotze A, Scally A, Howell S. Efficacy and safety of different techniques of paravertebral block for analgesia after thoracotomy: a systematic review and meta-regression. *Br J Anaesth* 2009; 103: 626-36.
16. Richardson J, Sabanathan S, Eng J i sur. Continuous intercostal nerve block versus epidural morphine for postthoracotomy analgesia. *Ann Thorac Surg* 1993; 55: 377-80.
17. Scarci M, Joshi A, Attia R. In patients undergoing thoracic surgery is paravertebral block as effective as epidural analgesia for pain management? *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2010;10: 92-6.
18. Wildgaard K, Petersen RC, Hansen HJ, Møller-Sørensen H, Ringsted TK, Kehlet H. Multimodal analgesic treatment in video-assisted thoracic surgery lobectomy using an intraoperative intercostal catheter. *Eur J Cardiothorac Surg* 2012; 41: 1072-7.
19. Allen MS, Halgren L, Nichols FC 3rd i sur. A randomized controlled trial of bupivacaine through intercostal catheters for pain management after thoracotomy. *Ann Thorac Surg* 2009; 88: 903-10.
20. Woltering EA, Flye MW, Huntley S, Kapp P, Dwyer A, McLees B. Evaluation of bupivacaine nerve blocks in the modification of pain and pulmonary function changes after thoracotomy. *Ann Thorac Surg* 1980; 30: 122-7.
21. Catala E, Casas JI, Unzueta MC, Diaz X, Aliaga L, Villar Landeira JM. Continuous infusion is superior to bolus doses with thoracic paravertebral blocks after thoracotomies. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1996; 10: 586-8.
22. Schug SA, Fry RA. Continuous regional analgesia in comparison with intravenous opioid administration for routine postoperative pain control. *Anaesthesia* 1994; 49: 528-32.

## SUMMARY

### EFFICACY OF INTERCOSTAL BLOCK ON POSTOPERATIVE PAIN AND ANALGESIC CONSUMPTION AFTER VENTRAL SPONDYLODESIS IN SCOLIOSIS CORRECTION

D. ŽIDAK, M. ŽIDAK<sup>1</sup>, I. TUDORIĆ-ĐENO<sup>2</sup>, J. PERŠEC<sup>3</sup> and V. KLARIĆ

*Dubrava University Hospital, Department of Anesthesiology, Resuscitation and Intensive Care, Zagreb, <sup>1</sup>Josip Juraj Strossmayer University of Osijek, Croatia, <sup>2</sup>Sankt Joseph Krankenhaus, Anaesthesie und Intensivmedizin, Vienna, Austria and <sup>3</sup>University of Zagreb, School of Dental Medicine, Zagreb, Croatia*

**Aim:** Surgical correction of scoliosis by anterior approach is a very extensive orthopedic procedure. Pain after thoracotomy is one of the most intense types of pain, and its treatment is a very complex procedure. In scoliosis surgery, the majority of patients are children and adolescents, and good analgesia is of even greater importance. The aim of this study was to examine the impact of intercostal nerve block on analgesic consumption and patient satisfaction in the early postoperative period after surgical correction of scoliosis by anterior approach. **Methods:** The study included 80 patients diagnosed with thoracic and thoracolumbar scoliosis having undergone anterior spondylodesis. The study group (group I) consisted of 40 patients administered intercostal block in the dermatome of incision and two adjacent dermatomes, with 10 mL 0.5% levobupivacain (Chirocaine, Abbott, Latina, Italy); control group (group NI) of 40 patients received intravenous analgesia for pain intensity of 6 or more on the visual analog scale, with a single dose of opioid analgesics (Tramal 2 mg/kg, max 100 mg), and for pain intensity of 4-6 a single dose of a nonsteroidal anti-inflammatory drug (metamizole 1 g). We observed differences in the consumption of opioid analgesics and nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) during the first five postoperative days, patient general satisfaction and satisfaction with analgesia. **Results:** Postoperative consumption of opioid analgesics did not differ on the first postoperative day (group I 2.2 vs. group NI 2.4 doses), but did differ on the third, fourth and fifth postoperative days. A statistically significant reduction in opioid consumption was observed on the second postoperative day (group I 1.6 vs. control group 2.1 doses;  $p < 0.03$ ). There was no difference between group I and group NI in the consumption of NSAIDs during the first five postoperative days. The mean score for the postoperative analgesia quality was 8.6 in group I and 6.8 in control group ( $p < 0.03$ ). Respiratory complications such as atelectasis and pneumonia were not reported in any of the patients. **Conclusion:** In conclusion, we can say that infiltration techniques reduce consumption of intravenous analgesics in the early postoperative period in young patients and increase satisfaction with the overall course of treatment. There is the need for continuous infiltration analgesic techniques and their clinical validity should be confirmed by prospective studies.

**Key words:** intercostal block, intravenous analgesia, pain therapy, thoracotomy, scoliosis correction

## THIRD- AND FOURTH-DEGREE PERINEAL TEARS AND RESTRICTIVE USE OF EPISIOTOMY

ŽELJKA KULJAK, MATIJA PRKA, DUBRAVKO HABEK, INGRID MARTON, ANA LUETIĆ, DEANA ŠVANJUG and BERIVOJ MIŠKOVIĆ

*Sveti Duh University Hospital, Croatian Catholic University, Department of Obstetrics and Gynecology, Zagreb, Croatia*

**Aim:** To determine the number and prevalence of third- and fourth-grade perineal tears with restrictive use of episiotomy, and the prevalence of obstetric anal sphincter injuries (OASIS) according to parity, mode of labor termination, delivery duration, epidural analgesia, obstetric team experience, and neonatal birth weight and head circumference. **Subjects and Methods:** This retrospective clinical study included 51 women diagnosed with OASIS, having delivered their newborns at Department of Gynecology and Obstetrics, Sveti Duh University Hospital from January 1, 2010 until December 31, 2014. **Results:** Out of 12858 vaginal deliveries, episiotomy was not used in 77% (n=9887), whereas it was used in 23% (n=2971) of women. The overall prevalence of OASIS during the study period was 0.4%, with 0.7% for mediolateral episiotomy versus 0.3% in women without episiotomy ( $p<0.05$ ). Statistically significant differences between primiparae and multiparae were recorded for the prevalence of OASIS (68.7% vs. 31.3%) and delivery duration  $>10$  hours ( $p<0.05$ ). Risk factors for OASIS were present in 33% of women and included fetal head malrotation, shoulder dystocia, and OASIS in previous delivery. There was no statistically significant difference in the prevalence of OASIS according to birth weight  $<4000$  g (78.4%) versus  $>4000$  g (21.6%), maternal body mass index, and second stage of labor  $>1$  hour (43.6%) versus  $<1$  hour (56.4%) ( $p>0.05$  both). **Conclusion:** Primiparity, delivery duration  $>10$  hours, and use of episiotomy were identified as risk factors for OASIS. Other obstetric risk factors for OASIS were present in one-third of OASIS cases. The prevalence of third- and fourth-degree perineal tears can be reduced with restrictive use of episiotomy and manual perineal protection.

**Key words:** third- and fourth-degree perineal tears, restrictive episiotomy, episiotomy, manual perineal protection

**Address for correspondence:** Prof. Dubravko Habek, MD, PhD  
Department of Obstetrics and Gynecology  
Sveti Duh University Hospital  
Croatian Catholic University  
Sveti Duh 64  
10 000 Zagreb, Croatia  
E-mail: dubravko.habek@os.t-com.hr

### INTRODUCTION

Episiotomy is a surgical incision of the perineum to prevent perineal and anal area laceration. It is the second most common surgical procedure in obstetrics after umbilical cord clamping (1). For some 30 years now, midwives and obstetricians all over the world have been reconsidering justification and role of episiotomy, as it used to be performed in almost all primiparae. In Croatia, episiotomy was introduced in the first half of the 20<sup>th</sup> century to become a routine procedure at maternity wards in the 1960s and 1970s, with a prevalence of 90%. Delivery management included manual perineal protection (MPP) performed

by midwife and episiotomy performed by midwife or obstetrician in Croatian maternity wards (2).

In their review from 1983, Thacker and Banta disputed the then rooted opinion that routine episiotomy reduced the incidence of third- and fourth-degree perineal tears, prevented pelvic floor lesions and consequential urinary and anal incontinence, and reduced the risk of neonatal brain damage (3). According to recent meta-analyses and guidelines, perineal lacerations can be reduced by avoiding routine use of episiotomy (4,5). The more so, routine episiotomy has been demonstrated to increase the rate of perineal pain and blood loss, and to favor the occurrence of hematoma, infection,

dehiscence and sexual dysfunction, while increasing economic cost of the procedure (4,5). The conventional attitude of some obstetric centers that episiotomy should be used in all primiparae, and consequentially also in multiparae, has been challenged by numerous studies demonstrating episiotomy to be justified exclusively in case of properly set indications to prevent pelvic floor laceration (5-7).

A restrictive approach with episiotomy used exclusively for medical indication while stimulating MPP has been introduced in clinical practice at Department of Gynecology and Obstetrics, Sveti Duh University Hospital for several years now, having changed the attitudes of midwives and obstetricians on the issue (6).

The aim of the study was to determine the number and prevalence of third- and fourth-degree perineal tears with restrictive use of episiotomy, and the prevalence of obstetric anal sphincter injuries (OASIS) according to obstetric and neonatologic parameters.

## SUBJECTS AND METHODS

This retrospective clinical study was performed at Department of Gynecology and Obstetrics, Sveti Duh University Hospital, during the period from January 1, 2010 until December 31, 2014, when consistent use of restrictive episiotomy was introduced with manual perineal protection. Our analysis approved by the Hospital Ethics Committee included 51 cases of third- and fourth-degree perineal tears out of the total number of 12858 vaginal deliveries.

The following data were collected: maternal parity, anthropometry data (body weight, gestational weight gain, body height and body mass index (BMI)) and age; neonatal gestational age, anthropometry (birth weight and birth length); OASIS distribution according to years, OASIS types (grades I, II, IIIa, IIIb, IIIc and IV) (8), labor onset, use of epidural analgesia, instrumental labor termination with vacuum extraction, and presence of obstetric risk factors (shoulder dystocia, fetal head deflection anomaly). Neonatal parameters were categorized into two groups, as follows: birth weight <4000 g and >4000 g; head circumference ≤34 cm and >34 cm; delivery duration: overall delivery duration <10 hours and >10 hours, and duration of the second stage of labor <1 hour and >1 hour. The obstetric team consisted of a resident and midwife or an obstetrician and midwife (<10 years, less experienced; and ≥10 years, experienced). A team consisting of an obstetrician and experienced midwife was considered most experienced. All these variables were assessed according to the use of episiotomy.

Data were processed by descriptive analysis and differences between the groups tested by use of z-test for proportions. Microsoft Excel™ was employed on data storage and processing. The level of statistical significance was set at  $p \leq 0.05$ .

## RESULTS

During the 5-year study period from January 1, 2010 until December 31, 2014, there were 12858 vaginal deliveries at our maternity ward, with OASIS diagnosed in 51 (0.4%) women. In the group of women with OASIS, there were 35 (68.7%) primiparae and 13 (25.5%) secundiparae, while there was only one (2.0%) tertipara and two (3.9%) quadriparae. The mean age of study women was 31.7 (range, 17-43) years, mean body weight 80 kg, mean gestational weight gain 15.7 kg, mean body height 168 cm, mean BMI 28.4 kg/m<sup>2</sup>, and mean gestational age 40 (range, 37-41.7) weeks (Table 1).

Table 1.

*Anthropometric parameters and age of women with OASIS*

Anthropometric data and age	n	M	SD	Minimum	Median	Maximum
Age (yrs)	51	31.67	5.58	17	32	43
Body weight (kg)	50	79.96	11.02	65	79	113
Gestational weight gain (kg)	49	15.65	4.39	7	15	25
Body height (cm)	50	167.58	6.47	153	168	182
Body mass index (kg/m <sup>2</sup> )	50	28.42	3.05	22.00	28.00	38.70

OASIS = obstetric anal sphincter injuries; n = number of subjects (data unavailable for some observations); M = arithmetic mean; SD = standard deviation

In this study, BMI >30 kg/m<sup>2</sup> was not a risk factor for OASIS ( $p > 0.05$ ). The mean neonatal birth weight was 3687.06 g and mean birth length 51.39 cm. Male newborns (52.9%) prevailed over female ones (47.1%).

The highest and lowest number of third-degree perineal tears was recorded in 2013 and 2010 with 14 (27.5%) and six (11.8%) cases, respectively. The IIIA type was most common, recorded in 68.8% (n=35) of women, whereas there was no case of type IV; button-hole tear, classified separately according to the Sultan and Royal College of Obstetricians and Gynecologists (RCOG) (8), occurred in two (3.9%) cases (Table 2). In the group of 51 women with OASIS, spontaneous delivery prevailed (n=25; 49%), with only four (7.8%) cases of amniotomy induced labor, while the rate of prostaglandin induced labor and labor induced by premature rupture of membranes (PPROM) was the same, 43.2% (n=22 each). Risk factors for OASIS were present in as many as one-third of women with OASIS

(n=17; 33.3%). More than two-thirds of study deliveries (35/51; 68.6%) were managed by an obstetrician and a midwife. Midwives with <10 and >10 years of work at maternity wards attended deliveries associated with the occurrence of OASIS in almost identical proportion, with a slight prevalence of the latter (28/51; 54.9%).

Table 2.  
 Distribution of particular OASIS types (8)

OASIS degree	n	%
Unclassified third-degree perineal tear	3	5.9
IIIA degree	35	68.6
IIIB degree	7	13.7
IIIC degree	4	7.8
Buttonhole tear	2	3.9
Total	51	100.0

OASIS = obstetric anal sphincter injuries; buttonhole tear = injury of rectal mucosa with intact external anal sphincter (ref. 11)

The overall number of deliveries with and without episiotomy was 2971 (23%) and 9887 (77%), respectively. The prevalence of OASIS was 0.7% (22/2971) in vaginal deliveries with episiotomy and 0.3% (29/9887) in vaginal deliveries without episiotomy. In the group of OASIS with episiotomy, 90.9% (n=20) of OASIS cases occurred in primiparae, and only 9.1% (n=2) in multiparae (z=2.98; p<0.01) (Table 3). More than half of OASIS cases (51%) occurred in the 3500-4000 g birth weight group. There was no statistically significant difference in the rate of OASIS between vaginal deliveries with and without episiotomy at neonatal birth weight <4000 g and ≥4000 g (z=-0.1752; p=0.8572) (Table 4).

Table 3.  
 Number of OASIS cases according to maternal parity – with and without episiotomy

Parity		OASIS		
		Episiotomy	No episiotomy	Total n (%)
Primiparae	n	20	15	35
	%	57,1%	42.9%	100.0%
Multiparae	n	2	14	16
	%	12,5%	87.5%	100.0%
Total	n	22	29	51
	%	43.1%	56.9%	100.0%
z-test for proportions		2.9869		
p-value		0.00278		

OASIS = obstetric anal sphincter injuries

Table 4.  
 Number of OASIS cases according to neonatal birth weight – with and without episiotomy

Neonatal birth weight		OASIS		
		Episiotomy	No episiotomy	Total n (%)
<4000 g	n	17	23	40
	%	42.5%	57.5%	100.0%
≥4000 g	n	5	6	11
	%	45.5%	54.6%	100.0%
Total	n	22	29	51
	%	43.1%	56.9%	100.0%
z-test for proportions		-0.1752		
p-value		0.8572		

OASIS = obstetric anal sphincter injuries

The greatest number of OASIS cases was recorded in the group of neonatal head circumference of 35-36 cm (31.3%). However, there was no statistically significant difference in the number of OASIS cases between vaginal deliveries with and without episiotomy according to neonatal head circumference (categorized in two groups of <34 cm and >34 cm; z=-0.1202; p=0.90448). In the group of deliveries of <10-hour duration, episiotomy was not performed in 71.4% (20/28) of deliveries in which OASIS occurred. On the other hand, in the group of deliveries of >10-hour duration, the prevalence of OASIS was 61.1% (n=11) in deliveries with episiotomy as compared with 38.9% (n=7) in deliveries without episiotomy, yielding a statistically significant difference (z=-2.185; p=0.028). In the group of deliveries of >10-hour duration, the occurrence of OASIS was higher in those with episiotomy (p=0.014). Difference obtained by comparison of the occurrence of OASIS with and without episiotomy irrespective of the second labor stage duration did not reach statistical significance (z=-0.099; p=0.920). Risk factors were present in 33% (n=17) of deliveries with OASIS (fetal head malrotation, shoulder dystocia and OASIS) in previous delivery (44% vs. 56%), whereas fetal rotation and deflection anomalies were the most common risk factors for OASIS (n=11; 64.7%), followed by shoulder dystocia (n=3; 17.6%), maternal noncompliance (n=2; 11.8%), and OASIS in previous delivery (n=1; 5.9%), while 65% (n=11) of all deliveries associated with risk factors were conducted by the most experienced team consisting of an obstetrician and experienced midwife. Epidural analgesia was administered to 21 of 51 (41.2%) women with OASIS. There was no statistically significant difference in the prevalence of OASIS in deliveries with and without episiotomy between women with and without epidural analgesia (z=1.11; p=0.26).

Out of 51 deliveries with OASIS, 11 (21.6%) labors were terminated by vacuum extraction. There was no statistically significant difference in the prevalence of OASIS in deliveries with and without episiotomy



between spontaneous labors and those terminated by vacuum extraction ( $z=1.55$ ;  $p=0.12$ ) (Table 5).

Table 5.  
 Number of OASIS cases according to labor termination – with and without episiotomy

Labor termination		OASIS		
		Episiotomy	No episiotomy	Total n (%)
Vacuum extraction	N	7	4	11
	%	63.6%	36.4%	100.0%
Spontaneous	N	15	25	40
	%	37.5%	62.5%	100.0%
Total	N	22	29	51
	%	43.1%	56.9%	100.0%
z-test for proportions		1.5501		
p-value		0.1210		

OASIS = obstetric anal sphincter injuries

## DISCUSSION

Good clinical practice has demonstrated that routine episiotomy is not justified and should be used exclusively when there is medical indication for it (7). Mediolateral episiotomy does not prevent anal sphincter injury, whereas midline episiotomy is a major risk factor for it (5). According to literature data, the prevalence of episiotomy worldwide ranges from 30% in Europe (9,10) to 62.5% in the USA (3). In Argentina, episiotomy has been performed routinely in almost all primiparae (11).

The overall risk of the occurrence of OASIS is 1% (12). Although the injury is diagnosed and appropriately treated immediately after delivery, pain, anal or urinary incontinence, and sexual dysfunction may persist as complications in one-third of these women, compromising their quality of life (12). The risk factors for OASIS include primiparity, neonatal birth weight >4000 g, vertex presentation, labor induction, epidural analgesia, prolonged second stage of labor >1 hour, shoulder dystocia, midline episiotomy, instrumental labor termination (vacuum extraction or forceps extraction), and OASIS in previous delivery (12,13). The prevalence of OASIS has been investigated most extensively in Scandinavian countries and was found to be 4.2% in Denmark, 2.3% in Norway, and 1% in Finland (14). The low prevalence of OASIS recorded in Finland has been attributed to better MPP technique (13). In Norway, considerable reduction in the rate of OASIS from 4.1% in 2004 to 2.3% in 2010 has been ascribed to the national interventional program of MPP (15).

The program included modified manual perineal protection (mMPP) consisting of the following: 1) good

communication between the woman in labor and midwife/obstetrician; 2) midwife/obstetrician slows down fetal head delivery with one hand; 3) while protecting the perineum with the other hand; 4) the woman in labor does not push while the fetal head is protruding and stretching the perineum; and 5) mediolateral or lateral episiotomy is only performed when indicated (15). Our study results showed the prevalence of episiotomy to be 23% in a cohort of 12858 vaginal deliveries, which is consistent with recommendations issued by the international perinatal societies, according to which the rate of episiotomy should not exceed 30% in tertiary perinatal centers with great numbers of pathologic pregnancies and deliveries, whereas in primary and secondary maternity wards it should not exceed 10%-20% (16,17).

According to RCOG, the acceptable rate of OASIS in vaginal deliveries is 1% (18). In our retrospective study, the prevalence of OASIS was 0.4%, i.e. lower than the rate reported elsewhere, where it ranged from 0.9% (18) to 4.2% (13). The lowest prevalence of OASIS of 0.25% has been reported from England (18). The prevalence of OASIS in vaginal deliveries with episiotomy was statistically significantly higher (0.7%) as compared with vaginal deliveries without episiotomy (0.3%). This result is consistent with those reported by other authors who also point out that episiotomy does not reduce the risk of OASIS (4,12,19-22). Randomized controlled studies also failed to demonstrate any major reduction of OASIS in women with *versus* women without episiotomy (23,24).

The prevalence of OASIS is associated with parity, i.e. the risk of OASIS is increased in primiparity (25,26), as also confirmed in the present study, in particular in primiparae with episiotomy. Besides primiparity, a recent Australian study points to birth weight >4000 g and instrumental labor with mediolateral episiotomy as risk factors for OASIS (27). In our study, there was no statistically significant difference in the prevalence of OASIS between neonatal birth weight >4000 g and <4000 g, although some authors suggest that birth weight >4000 g increases the risk of OASIS (28,29). Other authors investigating the risk factors for OASIS report on an association between fetal head circumference and OASIS as a finding of minor relevance (30). Komorowski *et al.* found a minor effect of head circumference on the occurrence of OASIS (31), whereas our results revealed the highest proportion of OASIS (31.3%) to have occurred in the group of newborns with head circumference of 35 cm and 36 cm. In a retrospective study, de Leeuw *et al.* demonstrated labor induction to be a risk factor for OASIS (28), which was not confirmed in our study. We found a statistically significant difference for deliveries of more than 10-hour duration and deliveries with episiotomy.

The presence of risk factors for OASIS was recorded in 33% of cases, while a team consisting of the obstetrician and midwife with greatest experience conducted deliveries in 65% of cases with OASIS, suggesting that the risk factors for the occurrence of OASIS had been recognized before delivery in most cases. Fetal vertex presentation and shoulder dystocia are reported as the major risk factors for OASIS (12,13,28), whereas in our study fetal rotation and deflection anomalies were the most common risk factors for OASIS, followed by shoulder dystocia (17.6%), maternal noncompliance (11.8%), and OASIS in previous delivery (5.9%).

In a prospective obstetric study conducted in Great Britain and Ireland, maternal morbidity was assessed relative to episiotomy and operative labor termination with vacuum extraction and forceps extraction. Study results showed restrictive use of episiotomy to be preferable in vacuum extraction and routine episiotomy in forceps assisted delivery. In vacuum extraction, restrictive use of episiotomy is advised because routine use of episiotomy increases the prevalence of OASIS (32). In our study, vacuum extraction was used in 21.6% (n=11) of OASIS cases. Based on the analysis of numerous retrospective studies, the RCOG guidelines point to epidural analgesia as one of the risk factors for the occurrence of OASIS, recorded in 2% of cases (12). In our study, epidural analgesia was applied in 41.2% (n=21) of all OASIS cases. There was no statistically significant difference in the prevalence of OASIS between deliveries with and without epidural analgesia according to episiotomy. Our results showed the prevalence of OASIS during the study period to be very low, suggesting that restrictive use of mediolateral episiotomy should be more widely employed in clinical routine.

Proper evaluation of the restrictive use of episiotomy and manual perineal protection as a basis of good midwifery practice have certainly contributed to reduction in the use of routine episiotomy as an unnecessary procedure associated with severe perineal tears. The present study showed that midwifery and obstetric routine could be modified with the aim to achieve evidence-based good clinical practice in order to reduce peripartum injuries and protect later reproductive health of women in labor.

## R E F E R E N C E S

1. Chescheir NC. Great expense for uncertain benefit. *Obstet Gynecol* 2008; 111: 1264-5.
2. Habek D. Episiotomy. In: Habek D *et al.* (eds.). *Obstetrics operation*. Zagreb: Medicinska naklada, 2009, 178-81.
3. Thacker SB, Banta HD. Benefits and risks of episiotomy: an interpretative review of the English language literature, 1860-1980. *Obstet Gynecol Surv* 1983; 38: 322-38.
4. Carroli G, Mignini L. Episiotomy for vaginal birth. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009; (1): CD000081.
5. Robinson JN. Approach to episiotomy. [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com) 2015 UpToDate\*.
6. Prka M, Habek D. Episiotomy – new approach. *Gynaecol Perinatol* 2011; 20 (Suppl 3): 134-9.
7. Hartmann K, Viswanathan M, Palmieri R, Gartlehner G, Thorp J, Lohr KN. Outcomes of routine episiotomy: a systematic review. *JAMA* 2005; 293: 2141-8.
8. Sultan AH, Kamm MA, Hudson CN, Thomas JM, Bartram CI. Anal-Sphincter Disruption during Vaginal Delivery. *NEJM* 1993; 329: 1905-1.
9. Buekens P, Lagasse R, Dramaix M, Wollast E. Episiotomy and third degree tears. *Br J Obstet Gynaecol* 1985; 92: 820-3.
10. Mascarenhas T, Eliot BW, Mackenzie IZ. A comparison of perinatal outcome, antenatal and intrapartum care between England and Wales and France. *Br J Obstet Gynaecol* 1992; 99: 955-8.
11. Lede R, Moreno M, Belizan JM. Reflections on the routine indications for episiotomy [Reflexiones acerca de la indicacion rutinaria de la episiotomia]. *Sinop Obstet Ginecol* 1991; 38: 161-6.
12. Fernando RJ, Williams AA, Adams EJ. The management of third or fourth degree perineal tears. RCOG Green-top Guidelines. No 29. London: Royal College of Obstetricians and Gynaecologists, 2007.
13. Leenskjoeld S, Høj L, Pirhonen J. Manual protection of the perineum reduces the risk of obstetric anal sphincter ruptures. *Dan Med J* 2015; 62(5): A5075: 1-5.
14. Laine K, Gissler M, Pirhonen J. Changing incidence of anal sphincter tears in four Nordic countries through the last decades. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2009; 146: 71-5.
15. Laine K, Rotvold, Staff AC. Are obstetric anal sphincter ruptures preventable? – Large and consistent rupture rate variations between the Nordic countries and between delivery units in Norway. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2013; 92: 94-100.
16. American College of Obstetricians-Gynecologists. American Congress of Obstetricians and Gynecologists Practice Bulletin: Episiotomy: clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists: Number 71, April 2006. *Obstet Gynecol* 2006; 107(4): 957-62.
17. Main EK. New perinatal quality measures from the National Quality Forum, the Joint Commission and the Leapfrog Group. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2009; 21(6): 532-40.

18. Thiagamorthy G, Johnson A, Thakar R, Sultan AH. National survey of perineal trauma and its subsequent management in the United Kingdom. *Int Urogynecol J* 2014; 25(12): 1621-7.
19. Oliveira LS, Brito LGO, Quintana SM, Duarte G, Marcolin AC. Perineal trauma after vaginal delivery in healthy pregnant women. *Sao Paulo Med J* 2014; 132(4): 231-8.
20. Groutz A, Cohen A, Gold R *et al.* Risk factors for severe perineal injury during childbirth: a case-control study of 60 consecutive cases. *Colorectal Dis* 2011; 13(8): e216-9.
21. Lowenstein L, Haddad L, Itskovitz-Eldor J, Sabo E, Jakobi P. Episiotomy as a risk factor for early perineal trauma. *Harefuah* 2005; 144(6): 389-93.
22. Gurol-Urganci I, Cromwell DA, Edozien LC *et al.* Third- and fourth-degree perineal tears among primiparous women in England between 2000 and 2012: time trends and risk factors. *BJOG* 2013; 120: 1516-25.
23. Carroli G, Belizan J. Episiotomy for vaginal birth. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012; (1): CD000081.
24. Murphy DJ, Macleod M, Bahl R, Goyder K, Howarth L, Strachan B. A randomised controlled trial of routine *versus* restrictive use of episiotomy at operative vaginal delivery: a multicentre pilot study. *BJOG* 2008; 115: 1695-702.
25. Christianson LM, Bovbjerg VE, McDavitt EC, Hullfish KL. Risk factors for perineal injury during delivery. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 189(1): 255-60.
26. Groutz A, Hasson J, Wengier A *et al.* Third- and fourth-degree perineal tears: prevalence and risk factors in the third millennium. *Am J Obstet Gynecol* 2011; 204(4): 347e1-4.
27. Twidale E, Cornell K, Litzow N, Hotchin A. Obstetric anal sphincter injury risk factors and the role of the mediolateral episiotomy. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2013; 53: 17-20.
28. de Leeuw JW, Struijk PC, Vierhout ME, Wallenburg HC. Risk factors for third degree perineal ruptures during delivery. *BJOG* 2001; 108(4): 383-7.
29. Handa VL, Danielsen BH, Gilbert WM. Obstetric anal sphincter lacerations. *Obstet Gynecol* 2001; 98: 225-30.
30. FitzGerald M, Weber A, Howden N *et al.* Risk factor for anal sphincter tear during vaginal delivery. *Obstet Gynecol* 2007; 109(1): 29-34.
31. Komorowski LK, Leeman LM, Fullilove AM, Bedrick EJ, Migliaccio LD, Rogers RG. Does a large infant head or a short perineal body increase the risk of obstetrical perineal trauma? *Birth* 2014; 41(2): 147-52.
32. Macleod M, Murphy DJ. Operative vaginal delivery and the use of episiotomy – a survey of practice in the United Kingdom and Ireland. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2008; 136:178-83.

## SAŽETAK

### RAZDORI III. I IV. STUPNJA MEĐICE I RESTRIKTIVNA UPORABA EPIZIOTOMIJE

Ž. KULJAK, M. PRKA, D. HABEK, I. MARTON, A. LUETIĆ, D. ŠVANJUG i B. MIŠKOVIĆ

*Klinička bolnica Sveti Duh, Hrvatsko katoličko sveučilište, Klinika za ginekologiju i porodništvo, Zagreb, Croatia*

**Cilj:** Utvrditi ukupan broj i učestalost razdora međice III. i IV. stupnja u uporabi restriktivne epiziotomije te učestalost opstetričkih ozljeda analnog sfinktera (OASIS) u odnosu na paritet, način dovršenja porođaja, trajanje porođaja, epiduralnu analgeziju, iskustvo porođničkog tima, porođajnu težinu i opseg glave novorođenčeta. **Ispitanice i metode:** U retrospektivno kliničko istraživanje uključena je 51 roditeljica koje su rodile na Klinici za ginekologiju i porodništvo KB-a Sveti Duh u razdoblju od 1. siječnja 2010 do 31. prosinca 2014. s dijagnozom OASIS. **Rezultati:** Od ukupno 12858 vaginalnih porođaja, 77 % (n=9887) žena nije imalo epiziotomiju, dok je 23% (n=2971) imalo epiziotomiju. Ukupna učestalost OASIS-a u promatranom razdoblju iznosila je 0,4%, s mediolateralnom epiziotomijom (0,7%) u odnosu na žene bez epiziotomije (0,3 %; p<0,05). Udio prvorođilja s OASIS-om statistički je bio viši (68,7 %) u odnosu na višerođilje (31,3%) te trajanja porođaja dulje od deset sati (p<0,05). Ukupno je bilo 33 % roditeljica s rizičnim čimbenicima za nastanak OASIS-a (malrotacija glavice, distocija fetalnih ramena, OASIS u prethodnom porođaju). Nije nađena statistički značajna razlika u odnosu na porođajnu težinu novorođenčeta ispod 4000 g (78,4 %) i iznad 4000 g (21,6 %), majčin indeks tjelesne mase u učestalosti OASIS-a u odnosu na trajanje drugog porođajnog doba duže od jedan sat (43,6 %) i kraće od jedan sat (56,4 %) (p>0,05). **Zaključak:** Kao rizični čimbenici za nastanak OASIS-a pokazali su se prvorođnost, duljina trajanja porođaja više od deset sati te primjena epiziotomije. U trećini slučajeva s OASIS-om bili su prisutni ostali opstetrički rizični čimbenici za nastanak OASIS-a. Restriktivna uporaba epiziotomije i manualna perinealna protekcija smanjuju incidenciju razdora III. i IV. stupnja.

**Ključne riječi:** treći i četvrti stupanj razdora međice, restriktivna epiziotomija, manualna perinealna protekcija

# METHOTREXATE THERAPY IN GYNECOLOGIC PATIENTS: FOUR-YEAR EXPERIENCE AT A TERTIARY REFERRAL CENTER

PAVO PERKOVIĆ<sup>1</sup>, KATJA VINCE<sup>1</sup> and RATKO MATIJEVIĆ<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Merkur University Hospital, Department of Gynecology and Obstetrics and <sup>2</sup>University of Zagreb, School of Medicine, Department of Gynecology and Obstetrics, Zagreb, Croatia

**Aim:** The aim of this study was to present methotrexate treatment results in ectopic pregnancy and gestational trophoblastic neoplasia (GTN) at a tertiary referral center. **Methods:** A retrospective case-series study was conducted using data from records of patients treated with methotrexate during a 4-year period at Merkur University Hospital in Zagreb, Croatia. The study included 11 patients divided into 2 groups: 6 patients with ectopic pregnancy (5 tubal and 1 cornual) and 5 patients with low-risk GTN. Patients with ectopic pregnancy were treated with single dose methotrexate protocol (1 mg/kg/day intramuscularly), whereas those with low-risk GTN were treated with 8-day single-agent methotrexate along with leucovorin rescue protocol. **Results:** Among 5 tubal pregnancies, methotrexate treatment was successful in 4 (80%) cases, while one patient required surgical treatment. One case of cornual pregnancy also required surgical treatment after ineffective methotrexate treatment. Of 5 GTN cases treated with methotrexate, 3 required further EMA-CO treatment and 1 required additional surgical treatment, yielding the overall success rate of methotrexate treatment of 20%. **Conclusion:** Methotrexate is a valuable medication for treatment of appropriately selected ectopic pregnancy cases, while its usefulness and efficiency in the treatment of low-risk GTN diseases has not been confirmed.

**Key words:** methotrexate, ectopic pregnancy, gestational trophoblastic disease, gestational trophoblastic neoplasia, invasive mole, choriocarcinoma

**Address for correspondence:** Katja Vince, MD  
Merkur University Hospital  
Zajčeva 19  
10000 Zagreb, Croatia  
E-mail: katjavince@gmail.com

## INTRODUCTION

Methotrexate (MTX) is a folic acid antagonist that inhibits cell division by interfering with DNA synthesis and cell replication (1). It has been used for more than 50 years as a chemotherapy agent and immune system suppressant in the treatment of various medical conditions, primarily tumors and autoimmune diseases. In gynecology, MTX has found its use in the treatment of two disorders, ectopic pregnancy and gestational trophoblastic neoplasia (GTN).

An ectopic pregnancy mostly occurring in the fallopian tube can also be cervical, ovarian, abdominal, interstitial (cornual) or located in a previous cesarean section scar. The incidence of ectopic pregnancy is increasing worldwide (mainly due to the increased incidence of pelvic inflammatory disease and assisted reproductive technologies) and is reported to be between 0.5%

and 2% (11.5 per 1000 pregnancies) (2, 3). Optimal candidates for MTX treatment of ectopic pregnancy are hemodynamically stable patients, willing and able to comply with post-treatment follow-up, having a human chorionic gonadotropin (hCG) serum value  $\leq 5000$  mIU/mL and no fetal cardiac activity in ectopic gestational sac (4). The size of ectopic mass being less than 3 to 4 cm is also commonly used as a patient selection criterion; however, this has not been entirely confirmed as a predictor of successful treatment. Two most commonly used protocols for MTX administration are single and multiple dose ones (four MTX doses which alternate with leucovorin). In 15% of cases, surgery is required due to treatment failure (3).

Gestational trophoblastic neoplasia (GTN) is a term used for malignant forms of gestational trophoblastic disease and includes the following conditions: invasive mole, choriocarcinoma, placental site trophoblastic tu-



mor and epithelioid trophoblastic tumor. These tumors develop following some form of pregnancy, half of them after hydatidiform mole, one-fourth develop after miscarriage or tubal pregnancy and the remaining fourth develop after normal pregnancy and are usually diagnosed by persistently elevated serum human chorionic gonadotropin (hCG) levels (5). The first report of MTX therapy of GTN appeared in 1956 (6) and today it has become the first choice of treatment for low-risk GTN. GTN is staged clinically and classified into low-risk or high-risk disease according to the FIGO/WHO scoring system (7). Patients with high-risk disease are primarily treated with combination chemotherapy, EMA-CO (etoposide, methotrexate, actinomycin D, cyclophosphamide, vincristine), since single-agent chemotherapy has shown low efficiency. On the other hand, MTX is the first choice therapy for low-risk disease, which includes non-metastatic neoplasia (except for lung metastasis), where the WHO score is 6 or less in FIGO stage I-III. The aim of this study was to present MTX treatment cases and compare treatment results at our center.

## PATIENTS AND METHODS

A retrospective case-series study was conducted using data from medical records of patients treated with MTX from October 2012 until May 2017 at the Department of Gynecology and Obstetrics, Merkur University Hospital, a tertiary referral center in Zagreb, Croatia. Patients treated with MTX were identified in medical records. During this 4 and a half-year period, 11 women were treated with MTX, among which 6 women were treated for ectopic pregnancy and 5 for low-risk GTN disease. Of the 6 cases of ectopic pregnancy, 5 tubal and 1 case of cornual pregnancy were diagnosed. General data (age, gravidity, parity) were collected with special attention to data relevant for determined study outcomes, i.e. hCG levels, indication for MTX treatment, as well as treatment response and outcome for both ectopic pregnancy and GTN. Single dose protocol was used in all cases treated for ectopic pregnancy (1 mg/kg MTX intramuscularly (im)) and hCG values were checked on days 4-5 and days 7-9. Second dose was administered if decrease in hCG levels between these two days was less than 15 percent. After second testing, hCG testing was repeated weekly until it became negative. Patients included in this study with the diagnosis of GTN were those with low-risk disease according to the FIGO/WHO scoring system and were treated with the 8-day single-agent MTX along with leucovorin (folic acid) rescue protocol. The dosage was 50 mg/day im on days 1, 3, 5 and 7 with leucovorin 15 mg im 24 hours after each dose of MTX on days 2, 4, 6 and 8. From that time, hCG levels were measured weekly and, in case of persistently elevated hCG levels, an additional 8-day

single agent MTX protocol was repeated. If after two cycles no symptom improvement was observed and/or hCG values were rising, further management was discussed with patients and either another course of single agent treatment or treatment with EMA/CO protocol (etoposide, methotrexate, actinomycin D, cyclophosphamide, vincristine) was applied. The study had received approval of the departmental clinical board. Since personal data of patients were not used, the patient informed consent was not required.

## RESULTS

During the study period, 11 women were treated with MTX. Data on 6 patients with ectopic pregnancy, i.e. age, gravidity, parity, hCG levels before and after MTX administration, as well as treatment outcomes are shown in Table 1. Among 5 tubal pregnancies, single dose MTX protocol was successful in 4 (80%) cases, with 1 case treated surgically due to failure of MTX therapy (patient No. 5). In this case, after initial treatment with single dose MTX, hCG levels rose on day 4 without expected decline of hCG levels on day 7. The patient was reluctant to receive a repeated course of MTX. hCG values continued to rise on day 10, and ultrasound examination on day 11 revealed free fluid in Douglas cavity suggestive of abdominal bleeding. A decision was made to perform laparoscopic unilateral salpingectomy. The diagnosis of ectopic pregnancy was confirmed by histopathology. The study included 1 case of cornual pregnancy treated by MTX (patient No. 6). The diagnosis was made on ultrasound examination showing a gestational sac separate from the uterine cavity and myometrial thickness of less than 5 mm, along with a hCG value of 953 IU/L. Seven days after administration of the first single dose of MTX, the patient developed abdominal pain and signs suggestive of abdominal bleeding. Rupture of cornual pregnancy was found during surgery.

Table 1.  
 Data and treatment outcomes in patients with ectopic pregnancy: age, gravidity, parity, and hCG levels

No	Age (yrs)	GxPx	hCG before MTX	hCG MTX day 4/5	hCG MTX day 7/9	hCG MTX week 2	hCG MTX week 3	hCG MTX week 4
1	43	G2P1	757	/	920	441	184	37
2	29	G4P1	263	/	/	36	/	/
3	26	G2P0	252	245	/	122	31	/
4	37	G2P0	519	749	563	220	30	8
5	40	G2P0	1031	1873	1638	LPSC		
6*	27	G2P1	953	LAP				

hCG = human chorionic gonadotropin (IU/L); G = gravidity; P = parity; LPSC = laparoscopy; LAP= laparotomy; 6\* = case of cornual pregnancy



Table 2.  
 Data and treatment outcomes in patients with gestational trophoblastic neoplasia: age, gravidity, parity, and hCG levels

No.	Age (yrs)	GxPx	hCG initial*	hCG max* after D&C	hCG before MTX*	hCG MTX wk 1**	hCG MTX wk 2	hCG MTX wk 3	hCG MTX wk 4	Outcome
7	17	G1P0	>225000	115981	107112	76262	36853	3921	754	Recovery without any further interventions
8	46	G3P1	>709000	36738	36738	31113	5852	6872	9400	EMA-CO after 2 courses of MTX treatment
9	49	G11P5	>373000	50771	6030	1306	390	292	316	Abdominal hysterectomy and bilateral adnexectomy, negativization of hCG
10	49	G7P3	>74000	7203	7203	/	/	4110	5869	EMA-CO after 2 courses of MTX treatment and surgery (abdominal hysterectomy and bilateral adnexectomy)
11	25	G2P1	>94000	5420	5420	/	4521	/	1988	Further chemotherapy with EMA-CO required

G = gravidity; P = parity; D&C = dilatation and curettage; hCG = human chorionic gonadotropin; \*hCG initial represents the first hCG value upon which gestational trophoblastic disease (neoplasia) was suspected, hCG max after D&C refers to the maximal hCG value measured during the period between the first dilatation and curettage performed and administration of MTX therapy, while hCG before MTX represents the final value before administration of MTX therapy; \*\*hCG MTX + week refers to the period of hCG measurement after MTX treatment

In total 5 cases of GTN were treated with MTX. Among them, 3 developed from partial hydatidiform mole (patients Nos. 7, 10 and 11), while the remaining 2 developed from complete hydatidiform mole (patients Nos. 8 and 9). All 5 cases were low-risk diseases according to the FIGO/WHO scoring system. Data on patients with GTN, i.e. age, gravidity, parity, hCG levels (initial, after dilatation and curettage, and then weekly), as well as treatment outcomes are shown in Table 2. Patients Nos. 7, 8, 10 and 11 had invasive mole. Patient No. 7 recovered after the first course of single agent multiple MTX treatment and was alive and well during the follow-up. Patient No. 11 had no follow-up after the first week of single agent multiple MTX treatment. The patient attended follow-up after 4 weeks without satisfactory decrease of hCG values and was offered further treatment with EMA/CO protocol. Similarly, patients Nos. 8 and 10 had good initial response but after 4 weeks and a repeated course of single agent multiple MTX treatment had a rise of hCG values and were also treated by EMA-CO protocol. All these 3 patients (Nos. 8, 10 and 11) attended follow-up at 4-6 months after completed treatment and were alive and well with negative values of hCG. Patient No. 9 had choriocarcinoma. There were no signs of metastases and she was also listed as low-risk. However, after initial treatment with good response and decline of hCG values, continuously elevated hCG values despite repeated single agent multiple MTX treatment were observed. Considering this, in combination with persistent vaginal bleeding, age of 49 years, ovarian theca lutein cysts and pelvic pressure, a decision was made to perform hysterectomy and bilateral salpingoophorectomy on the patient's request. The patient recovered well and hCG values were slightly elevated after one and two weeks following surgery but became negative a week later and remained negative during follow-up.

## DISCUSSION

During the study period, there were 99 cases of ectopic pregnancy at our department and only 6 of them were treated by MTX, yielding an incidence of 6% of ectopic pregnancies treated by MTX. The success rate for treatment of tubal ectopic pregnancies with MTX was 80%, while the single case of cornual pregnancy was not successfully treated with MTX. According to the available literature, the success rate of MTX treatment ranges between 63% and 97%. Such a difference is due to the heterogeneity of patient groups, different inclusion criteria used and differences in MTX treatment protocols. In a randomized trial by Song *et al.*, the success rate of the single-dose protocol was 83% (8). Lipscomb *et al.* report an even higher success rate of 90.7% (9), whereas a tertiary center from Turkey reports a success rate of 93.0% (10). The single best prognostic indicator of successful MTX treatment is initial serum hCG level (11). In a study by Menon *et al.*, the reported failure rates were 1.5% if initial hCG level was <1000 mIU/mL and 5.6% if initial hCG levels were between 1000 and 2000 mIU/mL (12). This is in concordance with our results where all cases with initial hCG level below 1000 IU/L responded well to treatment. Only one case had initial hCG level above 1000 IU/L and was ultimately treated surgically. In our case series, the single dose protocol was applied in all cases (1 mg/kg/day im). Another treatment option is 50 mg of MTX *per square meter* of body surface area (BSA). The hCG concentration usually declines to less than 15 mIU/mL by day 35 post injection (13). If the hCG does not decline to zero, a new pregnancy should be excluded; if hCG is rising, transvaginal ultrasound should be performed in order to exclude persistent disease with possible complications. In case No. 5, ultrasound examination was performed after an

increase in hCG level had been observed, and revealed a persistent ectopic gestational sac with free fluid in Douglas cavity. Surgical treatment was performed. Our study included 1 case of cornual pregnancy treated with MTX. According to RCOG Green-top Guidelines, excision of rudimentary horn where cornual pregnancy is present seems to be the best approach in the treatment of cornual pregnancy (4). However, a recently published case study describes successful treatment of cornual pregnancy with multi-dose protocol of MTX and folic acid (14). In our case, we attempted medical treatment of cornual ectopic pregnancy since hCG values were low and the patient had no clinical symptoms. Unfortunately, hCG values were not checked on day 4, and on day 7 prior to hCG testing the patient had rupture of cornual ectopic pregnancy.

Low-risk GTN is another indication for MTX treatment. Treatment protocols vary among medical centers worldwide and several drug schedules exist. Three most often used options are as follows: MTX 0.4 mg/kg intramuscularly (im) for 5 days, repeated every 2 weeks. This protocol has a primary failure rate of 11%-15% for non metastatic disease and 27%-33% for metastatic disease (15); MTX 50 mg im or 1 mg/kg every other day for 4 doses with leucovorin 15 mg or 0.1 mg/kg 24-30 hours after each dose of MTX is a widely used protocol but has a 20%-25% primary failure rate (16); and MTX 50 mg/m<sup>2</sup> BSA im given weekly is the least successful regimen with a 30% primary failure rate (17). There were 5 cases of GTN during the study period, all of them being confirmed by histopathology. All patients included in our study had low-risk GTN disease and were treated with the 8-day single-agent MTX with folic acid leucovorin rescue protocol. The overall success rate of the initial MTX treatment was only 20%, however, the numbers are small. Three of 5 (60%) cases required further multiple agent chemotherapy by EMA-CO (etoposide, methotrexate, actinomycin D, cyclophosphamide, vincristine). In one case, despite multiple MTX treatments, the patient still had signs of trophoblastic activity. Considering her age, symptoms and request for definitive treatment, hysterectomy was performed. The EMA-CO protocol is a highly effective second line treatment for high-risk GTN. In a study by Turan *et al.*, 33 patients with high-risk GTN were treated, 23 of them primarily with EMA-CO and 10 secondarily with EMA-CO after failure of single agent or MAC (methotrexate, actinomycin D, cyclophosphamide, or clorambucil) treatment. Survival rate was 91.3% (21/23) for primary treatment and 90% (9/10) for secondary treatment (18). In our case series, 3 patients received EMA-CO protocol and on follow-up all were alive and well. Success rate in our case series was lower than in previously published studies, where the overall success rate of treatment of low-risk GTN disease with MTX was

74% in a study performed in Turkey (19) and 83% in a study from Saudi Arabia (20). In a study conducted by Sita-Lumsden *et al.*, the success rate of single-dose MTX treatment ranged from 75% for FIGO score 0-1 through to 31% for those with FIGO score 6 (21). The low success rate in our study may have been due to erroneous classification of GTN disease, however, to the best of our knowledge, all patients met the criteria for low-risk group and therefore had an indication for treatment with the single agent MTX 8-day protocol. The diagnosis was based on high trophoblastic activity after evacuation of the uterus for hydatidiform mole and signs of invasive trophoblastic activity on ultrasound and color Doppler examination, which has been proven as a useful supplementary tool in the diagnosis and management of GTN (22, 23). Choriocarcinoma is more likely to develop after complete hydatidiform mole and it was the case in patient No 9.

Limitations of this study include small sample size consisting of only 6 cases of ectopic pregnancies and 5 cases of low-risk GTN disease eligible for MTX treatment. Furthermore, even though all low-risk GTN cases were managed and treated according to the same protocol, a single unified protocol for this condition does not exist at our department, which is essential when dealing with such serious and distinctive medical conditions. Also, some cases lacked appropriate follow-up (patients Nos. 6 and 10), which might have had an impact on further management of these patients. All of this will be addressed in future management of gestational trophoblastic disease and hopefully yield improved success rates of treatment with MTX, especially concerning GTN.

## CONCLUSION

The results of this study confirmed the usefulness of MTX in the treatment of ectopic pregnancies, particularly when eligible cases are attentively and appropriately selected according to available medical information. A success rate of 80% for the treatment of tubal ectopic pregnancies proves MTX to be a potent drug for the treatment of this condition. Efforts should be made to raise awareness among women affected with these conditions and among medical practitioners involved in their treatment regarding the usefulness and advantages of MTX treatment of ectopic pregnancies. The usefulness of MTX treatment for low-risk GTN disease was not confirmed in this study. With a success rate of only 20% (other cases requiring further combination chemotherapy or surgery), we were unable to confirm at our department the efficiency of MTX treatment of low-risk GTN disease as suggested by the FIGO Committee on Gynecologic Oncology (24). Ad-

ditional research, as well as follow-up of a larger number of our patients is needed to investigate the reasons of this low success rate.

## R E F E R E N C E S

1. Rajagopalan PTR, Zhang Z, McCourt L, Dwyer M, Benkovic SJ, Hammes GG. Interaction of dihydrofolate reductase with methotrexate: ensemble and single-molecule kinetics. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2002; 99: 13481-6.
2. Tay JI, Moore J, Walker JJ. Ectopic pregnancy. *Western J Med* 2000; 17: 131-4.
3. Hoover KW, Tao G, Kent CK. Trends in the diagnosis and treatment of ectopic pregnancy in the United States. *Obstet Gynecol* 2010; 115: 495-502.
4. Elson CJ, Salim R, Potdar N, Chetty M, Ross JA, Kirk EJ; on behalf of the Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Diagnosis and management of ectopic pregnancy. *BJOG* 2016; 123: 15-55.
5. Goldstein DP, Berkowitz RS. Current management of gestational trophoblastic neoplasia. *Hematol Oncol Clin North Am* 2012; 26: 111-31.
6. Hertz R, Li MC, Spencer DB. Effect of methotrexate therapy upon choriocarcinoma and chorioadenoma. *Proc Soc Exp Biol Med* 1956; 93: 361-6.
7. Ngan HY, Bender H, Benedet JL, Jones H, Montrucchi GC, Pecorelli S; FIGO Committee on Gynecologic Oncology. Gestational trophoblastic neoplasia, FIGO 2000 staging and classification. *Int J Gynecol Obstet* 2003; 8: 175-7.
8. Song T, Kim MK, Kim ML, Jung YW, Yun BS, Seong SJ. Single-dose *versus* two-dose administration of methotrexate for the treatment of ectopic pregnancy: a randomized controlled trial. *Hum Reprod* 2016; 31: 332-8.
9. Lipscomb GH, Gomez IG, Givens VM, Meyer NL, Bran DF. Yolk sac on transvaginal ultrasound as a prognostic indicator in the treatment of ectopic pregnancy with single-dose methotrexate. *Am J Obstet Gynecol* 2009; 200: 338.e1-4.
10. Cirik DA, Kinay T, Keskin U, Ozden E, Altay M, Gelisen O. Success rates of single-dose methotrexate and additional dose requirements among women with first and previous ectopic pregnancies. *Int J Gynaecol Obstet* 2016; 133: 49-52.
11. Kirk E, Van Calster B, Condous G *et al.* Ectopic pregnancy: using the b-hCG ratio to select women for expectant or medical management. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2011; 90: 264-72.
12. Menon S, Colins J, Barnhart KT. Establishing a human chorionic gonadotropin cutoff to guide methotrexate treatment of ectopic pregnancy: a systematic review. *Fertil Steril* 2007; 87: 481-4.
13. Saraj AJ, Wilcox JG, Najmabadi S, Stein SM, Johnson MB, Paulson RJ. Resolution of hormonal markers of ectopic gestation: a randomized trial comparing single-dose intramuscular methotrexate with salpingostomy. *Obstet Gynecol* 1998; 92: 989.
14. Pantoja Garrido M, Cabezas-Palacios MN, Tato-Varela S. Multidose treatment of methotrexate in cornual ectopic pregnancy. *Ginecol Obstet Mex* 2016; 84: 319-23.
15. Lurain JR, Elfstrand EP. Single-agent methotrexate chemotherapy for the treatment of nonmetastatic gestational trophoblastic tumors. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 172: 574-9.
16. McNeish IA, Strickland S, Holden L *et al.* Low risk persistent gestational trophoblastic disease: outcome after initial treatment with low-dose methotrexate and folinic acid from 1992 to 2000. *J Clin Oncol* 2002; 20: 1838-44.
17. Homesley HD, Blessing JA, Schlaerth J, Rettenmaier M, Major FJ. Rapid escalation of weekly intramuscular methotrexate for nonmetastatic gestational trophoblastic disease: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 1990; 39: 305-8.
18. Turan T, Karacay O, Tulunay G *et al.* Results with EMA/CO (etoposide, methotrexate, actinomycin D, cyclophosphamide, vincristine) chemotherapy in gestational trophoblastic neoplasia. *Int J Gynecol Cancer* 2006; 16: 1432-8.
19. Turkmen O, Basaran D, Karalok A *et al.* Factors related to treatment outcomes in low-risk gestational neoplasia. *Tumori* 2017; 103: 177-81.
20. Anfinan N, Sait K, Sait H. Gestational trophoblastic disease in the western region of Saudi Arabia (single-institute experience). *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2014; 180: 8-11.
21. Sita-Lumsden A, Short D, Lindsay I *et al.* Treatment outcomes for 618 women with gestational trophoblastic tumours following a molar pregnancy at the Charing Cross Hospital, 2000-2009. *Br J Cancer* 2012; 107: 1810-4.
22. Lin LH, Bernardes LS, Hase EA, Fushida K. Is Doppler ultrasound useful for evaluating gestational trophoblastic disease. *Clinics (Sao Paulo)* 2015; 70: 810-5.
23. Kurjak A, Zalud I, Salihagic A, Crvenkovic G, Matiječić R. Transvaginal color Doppler in the assessment of abnormal early pregnancy. *J Perinat Med* 1991; 19: 155-65.
24. Ngan HY. The FIGO staging for gestational trophoblastic neoplasia 2000, FIGO Committee Report. *Int J Gynecol Obstet* 2002; 77: 285-7.

## S A Ž E T A K

### TERAPIJA METOTREKSATOM GINEKOLOŠKIH PACIJENTICA: ČETVEROGODIŠNJE ISKUSTVO U TERCIJARNOJ ZDRAVSTVENOJ USTANOVI

P. PERKOVIĆ<sup>1</sup>, K. VINCE<sup>1</sup> i R. MATIJEVIĆ<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Klinička bolnica Merkur, Klinika za ginekologiju i opstetriciju i <sup>2</sup>Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet, Klinika za ginekologiju i opstetriciju, Zagreb, Hrvatska

**Cilj:** Cilj rada je prikazati rezultate liječenja metotreksatom dviju ginekoloških bolesti u tercijarnom referentnom centru. **Metode:** Provedena je retrospektivna studija uporabom podataka iz povijesti bolesti pacijentica liječenih metotreksatom tijekom četverogodišnjeg razdoblja u Kliničkoj bolnici Merkur, Zagreb, Hrvatska. U studiju je uključeno 11 pacijentica koje su podijeljene u 2 skupine: 6 pacijentica s ektopičnom trudnoćom (5 tubarnih i 1 kornualna) i 5 pacijentica s gestacijskom trofoblastičnom neoplazijom (GTN) niskog rizika. Pacijentice s ektopičnom trudnoćom liječene su jednokratnom dozom metotreksata (1 mg/kg/dan intramuskularno), dok su pacijentice s GTN niskog rizika liječene osmodnevnim protokolom metotreksatom i leukovorinom. **Rezultati:** Od 5 pacijentica s tubarnom trudnoćom liječenje metotreksatom bilo je uspješno u 4 (80%) slučaja, dok je u 1 slučaju bilo potrebno kirurško liječenje. U 1 zabilježenom slučaju kornualne trudnoće liječenje metotreksatom bilo je neuspješno te je pacijentica zbrinuta kirurški. Od 5 slučajeva GTN liječenih metotreksatom u 3 slučaja bio je potreban nastavak kemoterapije po EMA-CO protokolu, dok je u 1 slučaju bilo potrebno dodatno kirurško liječenje te je ukupna uspješnost liječenja metotreksatom iznosila 20 %. **Zaključak:** Metotreksat se može smatrati učinkovitom terapijom u liječenju pažljivo odabranih pacijentica s ektopičnom trudnoćom, dok njegova uspješnost u kemoterapijskom liječenju GTN niskog rizika nije potvrđena.

**Ključne riječi:** metotreksat, ektopična trudnoća, gestacijska trofoblastična bolest, gestacijska trofoblastična neoplazija, invazivna mola, koriokarcinom



# RACIONALNA PRIMJENA ANTIMIKROBNIH LIJEKOVA U SVAKODNEVNOJ KLINIČKOJ PRAKSI IMPLEMENTACIJOM BOLNIČKOG PROGRAMA PRAĆENJA ANTIMIKROBNIH LIJEKOVA (*ANTIMICROBIC STEWARDSHIP PROGRAMS*)

SANJA SAKAN, DAVORKA PRAJDIĆ-PREDRIJEVAC, VLADO JURANKO, MLADEN NOVKOSKI, ZDENKO POVŠIĆ-ČEVRA, JANKO SZAVITS-NOSSAN, IGOR ŠESTO, MARIJA RAZUM, LUKA ROTKVIĆ, IVAN BUDIMIR, NIVES TODORIĆ, NATAŠA ANDRIJAŠEVIĆ<sup>1</sup>  
i ZVONIMIR ANTE KORDA

*Klinika za kardiovaskularne bolesti Magdalena, Krapinske Toplice i <sup>2</sup>Klinička bolnica Sveti Duh, Zavod za kliničku mikrobiologiju i hospitalne infekcije, Zagreb, Hrvatska*

Prema dosadašnjim istraživanjima neracionalna primjena antimikrobne terapije značajan je problem u bolničkim i vanbolničkim ustanovama. Studije su pokazale da se približno 50 % antimikrobnih lijekova koristi nepotrebno i suboptimalno s obzirom na indikaciju, vrstu antimikrobnog lijeka, te duljinu primjene. Dosadašnja istraživanja su pokazala uzlazni trend prevalencije *Clostridium difficile* pseudomembranoznog kolitisa, bakterijskih patogena rezistentnih na fluorokinolone i vankomicin rezistentnih enterokoka. Porast multirezistencije gram negativnih bakterija i na karbapeneme opasnost je za sigurnost bolesnika te ostavlja ograničene terapijske mogućnosti zadnje linije obrane poput primjene toksičnog polimiksinskog antibiotika kolistina. U skladu s time mogućnosti optimalnog infektivnog liječenja već sada postaju ograničavajuće. Prema dosadašnjim radovima uvođenje bolničkog programa praćenja i rukovođenja antimikrobnom terapijom pokazalo se dobrim sredstvom optimalizacije antimikrobne terapije u 81 % studija. Primjena ovoga programa dovela je do značajnog poboljšanja mikrobiološkog ishoda, smanjenja stope antimikrobne rezistencije i nuspojava te kliničkog ishoda poput smanjenja stope mortaliteta i duljine boravka u bolnici. Stoga su *Centres for Disease Control and Prevention, Atlanta, USA* (CDC) i *European Centre for Disease Prevention and Control* (ECDC) suglasne da bi zdravstvene ustanove trebale implementirati multidisciplinarni Bolnički program praćenja i rukovođenja antimikrobnom terapijom (engl. *Antimicrobial Stewardship Programs - ASP*) u svakodnevnu kliničku praksu. Primjena navedenog programa započeta je 1. 12. 2016. g. u Klinici za kardiovaskularne bolesti Magdalena u sklopu Internacionalne kanadske akreditacije (*Accreditation Canada International*).

*Ključne riječi:* antibiotik, bolnica, infekcija, rezistencija

*Adresa za dopisivanje:* Sanja Sakan, dr. med.  
Klinika za kardiovaskularne bolesti Magdalena  
Ljudevita Gaja 2  
49 217 Krapinske Toplice, Hrvatska  
E-pošta: sanja.sakan@hotmail.com

## UVOD

Pravovremena antimikrobna terapija u bolesnika s teškim infekcijama poput septičkog stanja značajno smanjuje morbiditet i mortalitet. Primjena antimikrobnih lijekova omogućuje ne samo izliječenje letalnih infekcija nego i mogućnost ostalih medicinskih zahvata poput kemoterapije i transplantacije organa. Osim razvoja multirezistentnih bakterijskih patogena s ograničenim mogućnostima liječenja problem je i visoka stopa prevalencije infekcije probavnog sustava s *Clostridium difficile* od oko 20 % u kritično bolesnih

koju prati visoka stopa bolničkog mortaliteta od oko 28 % (1-3). Isto tako primijećen je rastući trend rezistencije bakterijskih patogena na fluorokinolone, vankomicin rezistentnih enterokoka, i bakterija koje proizvode beta-laktamaze proširenog spektra djelovanja (engl. „*extended spectrum beta lactamases*“, ESBL) još uvijek dobro osjetljivih na piperacilin-tazobaktam (4,5). Također, podatci su pokazali da se u europskim zemljama prati porast multirezistencije gram negativnih bakterija na karbapeneme, što ostavlja ograničene terapijske mogućnosti zadnje linije obrane, poput primjene toksičnog polimiksinskog antibiotika koli-



stina. Puno važnije je spomenuti da je u europskim zemljama registriran velik broj izolata rezistentnih na kolistin, što je važno upozorenje da su mogućnosti optimalnog infektivnog liječenja već sada značajno ograničavajuće (6). Nadalje, meticilin rezistentan *Staphylococcus aureus* (MRSA) i dalje čini veliki zdravstveni problem u 8 od 30 europskih zemalja sa prevalencijom iznad 25 % (6). U zdravstvenom sustavu 20-50% antimikrobne terapije se neopravdano propisuje (1,7,8). Ozbiljna posljedica i globalni problem neracionalne primjene antibiotika osim porasta sojeva rezistentnih na antibiotike, osobito multirezistentnih, toksičnost je antibiotika na ljudski organizam (3,7,8). Važno je naglasiti da su infekcije povezane sa zdravstvenom skrbi direktno odgovorne za smrt 37,000 ljudi godišnje, produženi boravak bolničkog liječenja te povećane troškove liječenja u prosjeku za 334 eura/dan (9). Prema ECDC Studiji prevalencije infekcija povezanih sa zdravstvenom skrbi i primjenom antimikrobnih lijekova u akutnim bolnicama u Europi za 2011. -2012. godinu prevalencija infekcija povezanih sa zdravstvenom skrbi u Republici Hrvatskoj iznosila je 6,0 % (95 % CI 2,3-10,8 %) što je slično prosjeku europskih zemalja od oko 5,7 % (95 % CI 4,5-7,5 %) (10). Važno je naglasiti da su jedinice intenzivnog liječenja mjesta s najvećom prevalencijom infekcija od oko 19,2 %, dok je stopa infekcije na ostalim odjelima oko 5,2 % (10). U Hrvatskoj su najčešće infekcije mokraćnog sustava (23 %), pneumonije (21 %), te infekcije kirurške rane (19 %), dok infekcije krvi povezane s primjenom perifernih i centralnih venskih katetera i čine 4,1 % (10). Najčešći uzročnici infekcija u Hrvatskoj su *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* te *Staphylococcus aureus*, dok su u europskim zemljama najčešći bakterijski uzročnici *Escherichia coli* (15,9 %), *Staphylococcus aureus* (12,3 %), *Enterococcus* spp (9,0 %), *Pseudomonas aeruginosa* (8,9 %) (10). U europskim zemljama prevalencija antibiotske monoterapije iznosi 70,9 %, a u Hrvatskoj gotovo za polovicu manje 32 % (10). Najveći potrošači antibiotika su jedinice intenzivnog liječenja sa 48 % (10).

Preporuka CDC, Atlanta, USA i ECDC je da bi zdravstvene ustanove trebale uvesti multidisciplinski program *Antimicrobial Stewardship Programs* (ASP)-Program praćenja i rukovođenja antimikrobnom terapijom koji bi poboljšao i racionalizirao liječenje infekcija, smanjio nuspojave antimikrobne terapije i profilakse, pomogao kliničarima da poboljšaju kvalitetu skrbi bolesnika i sigurnost pacijenta (11-14). Prednosti uvođenja Bolničkog programa praćenja i rukovođenja antimikrobnom lijekovima su značajno smanjenje antimikrobne rezistencije, smanjenje bolničke stope infekcije *Clostridium difficile*, te smanjivanje troškova bolničkog liječenja (12,15,16). Sukladno navedenom, zdravstvene ustanove, a osobito akutne bolnice, trebale bi uvesti program praćenja i rukovo-

đenja antimikrobnim lijekovima uz prilagodbu i modifikaciju prema vlastitim posebnostima (11).

Ključni elementi Bolničkog programa praćenja i rukovođenja antimikrobnim lijekovima su:

- 1) Obveza provođenja programa (*Leadership commitment*) je ključni dio za uspjeh Bolničkog programa praćenja i rukovođenja antimikrobnim lijekovima te se provodi službenim izvješćima i analizama o poboljšanju i praćenju primjene antimikrobnih lijekova tijekom određenog razdoblja, suradljivost medicinskog osoblja, edukaciju medicinskog osoblja, te financijsku i tehnološko informatičku potporu.
- 2) Imenovanje voditelja programa praćenja i rukovođenja antimikrobnim lijekovima koji je educiran i odgovoran za njegovo provođenje. Najčešće su to bolnički liječnici koji su i sami involvirani u medicinsku skrb bolesnika.
- 3) Multidisciplinski pristup praćenja i rukovođenja antimikrobne terapije je također ključni dio programa koji podrazumijeva konzultacije s liječnicima ostalih specijalnosti kao što su klinički mikrobiolog, infektolog, epidemiolog, klinički farmakolog te farmaceut.
- 4) 48-72 h nakon uvođenja antimikrobne terapije radi se obavezna klinička procjena primijenjene antimikrobne terapije u bolesnika (engl „time out“).
- 5) Svakodnevno praćenje dinamike antimikrobne terapije i pojave rezistencije.
- 6) Prikazivanje redovitih izvještaja i analiza za određeno razdoblje o primjeni antimikrobnih lijekova, pojavi rezistencije, njihovoj toksičnosti ostalom medicinskom osoblju.
- 7) Edukacija medicinskog osoblja o rezistenciji i optimalnom propisivanju antimikrobne terapije.

Prvi korak uvođenja Bolničkog programa praćenja i rukovođenja antimikrobnim lijekovima je uvođenje mjera koje će osigurati racionalnu i optimalnu primjenu antimikrobnih lijekova bilo kao profilaksa ili terapija:

- 1) Potrebno je dokumentirati indikaciju primjene antimikrobnih lijekova, vrstu, dozu i trajanje antimikrobne terapije, modifikaciju i prekid antimikrobne terapije.
- 2) Potrebno je razviti i uvesti preporuke i smjernice primjene antimikrobne terapije za svoju bolnicu na temelju nacionalnih smjernica te lokalne osjetljivosti bakterijskih patogena na izbor antibiotika i trajanje terapije u čestim indikacijama kao što su infekcije mokraćnog sustava, vanbolničke pneumonije, infekcije kože i mekog tkiva, kirurška profilaksa.

Drugi korak Bolničkog programa praćenja i rukovođenja antimikrobnim lijekovima je uvođenje specifičnih intervencija i mjera u svrhu poboljšanja njihove

primjene (17). Postoje tri kategorije intervencija: široke, farmakološke, te vezane za specifične infekcije i sindrome.

- 1) Široke intervencije uključuju razdoblja kliničke procjene ishoda empirijski uvedene antimikrobne terapije 48-72 h nakon uvođenja, budući da je tada klinička slika jasnija i dijagnostičke informacije dostupnije. Prije uvođenja rezervne antibiotske terapije potrebna je prethodna multidisciplinska konzultacija s obzirom na spektar aktivnosti rezervnih antibiotika, troškove liječenja i toksičnost (18). Kontrola i povratne informacije od eksperta u antimikrobnoj primjeni je visoko učinkovita mjera u optimalizaciji antimikrobne terapije u kritično bolesnih pacijenata, te onih s terapijom antibioticima širokog spektra, ili multiplom antimikrobnom terapijom (19,20).
- 2) Farmakološke intervencije uključuju promjenu intravenske primjene antibiotika u oralnu primjenu antibiotika u prikladnim situacijama te onih antibiotika s dobrom apsorpcijom (npr. fluorokinoloni, trimetoprim-sulfametoksazol, linezolid) (21). Prilagodbu doze antimikrobnih lijekova u bolesnika s disfunkcijom organskih sustava poput bubrežnog i jetrenog zatajenja, te u skladu s praćenjem terapijske koncentracije antimikrobnim lijekovima osobito u terapiji visoko rezistentnim bakterijama, infekcijama središnjeg živčanog sustava, te produženom primjenom beta-laktamskih antibiotika (21). Rani prekid terapije specifičnim antibioticima, osobito kod kirurške profilakse (22). Uočavanje i prevencija interakcije određenih lijekova s primijenjenom antibiotskom terapijom kao na primjer interakcija između oralno primijenjenog fluorokinolona i određenih vitamina.
- 3) Specifične intervencije s obzirom na infekciju i sindrom ne smiju odgađati brzu primjenu antibiotske terapije u stanjima ozbiljnih infekcija i sepsa. Odnose se na poboljšanje liječenja vanbolničke pneumonije u skladu s dijagnostičkim rezultatima, u skladu s rezultatima kultiviranih uzoraka i optimalno trajanje terapije u skladu sa smjernicama (23-27). Intervencije za liječenje infekcije mokraćnog sustava uključuju izbjegavanje nepotrebnih urinokultura, liječenje asimptomskih pacijenata, te primjenu terapije na temelju lokalne osjetljivosti i preporučenog trajanja liječenja (28-32). Intervencije za liječenje infekcije kože i mekog tkiva uključuju optimalno trajanje terapije i izbjegavanje uporabe antibiotika preširokog spektra djelovanja (33-35). Preporuka je da se empirijska terapija infekcije uzrokovane MRSA prekine ako se ista isključi u bolesnika ili se provede deeskalacija u beta-laktamske antibiotike ako se mikrobiološkim izolatom potvrdi meticilin osjetljivi *Staphylococcus aureus* (MSSA) (20,36). Preporuka za bolesnike s infekcijom *Clostridium difficile* je zaustavljanje ne-

potrebne antibiotske terapije sa svrhom poboljšanja ishoda liječenja infekcije *Clostridium difficile* i smanjenja rizika rekurencije (37-40). Preporuke su da invazivne infekcije krvi s pozitivnim hemokulturama treba uvijek liječiti u skladu s mikrobiološkim rezultatima i osjetljivosti (41).

Pokazatelj uspjeha i evaluacije Bolničkog programa praćenja i rukovođenja antimikrobnom terapijom su periodični retrospektivni izvještaji i analize nadzora primjene antimikrobnih lijekova. Periodični izvještaji bi trebali sadržavati indikatore kvalitete samog programa, kliničke ishode, te mikrobiološke ishode (tablica 1).

Tablica 1.

*Izvještaji Bolničkog programa praćenja antibiotika prikazuju indikatore potrošnje antibiotika, kliničke i mikrobiološke ishode.*

Indikatori potrošnje antibiotika	Klinički ishod	Mikrobiološki ishod
Potrošnja antibiotika	Opći mortalitet	Rezistentni mikroorganizmi
Trajanje terapije	Infekcijom uzrokovan mortalitet	Multirezistentni mikroorganizmi
Široko/usko deeskalacija	Dužina bolničkog liječenja	<i>Clostridium difficile</i> infekcije
Omjer oralne/intravenske primjene antibiotika	Stopa komplikacija	Bolnička stopa infekcije
Prilagodba doze antibiotika	Toksičnost antibiotika	
	Prijem u JIL	

## BOLESNICI I METODE

Na Odjelu kardiologije, kardiovaskularne kirurgije i Odjela za intenzivno liječenje mješovitog (kirurškog, internističkog, neurološkog) tipa naše klinike 1. 12. 2016. u sklopu Internacionalne kanadske akreditacije (*Accreditation Canada International*) započet je Bolnički program praćenja i rukovođenja antimikrobnim lijekovima. U sklopu programa svakom bolesniku kojem se uvodi antimikrobna terapija otvara se papirnata Lista praćenja antimikrobne terapije. Osim općih podataka o bolesniku (dob, tjelesna visina i težina, nadzorni brisevi, bolnička ili vanbolnička infekcija) Lista praćenja antimikrobne terapije sadrži ranije navedene kliničke parametre (upalni parametri, prisutnost febriliteta, vrsta infekcije, potpora strojne ventilacije, procjena bubrežne funkcije), mikrobiološke parametre (mikrobiološki uzorci), te podatke o antimikrobnim lijekovima (indikacija, vrsta, doza, prilagodba doze, deeskalacija) koji se ispunjavaju svakodnevno do prestanka liječenja. Voditeljem programa zaduženog za njegovo provođenje imenovan je liječnik specijalist anesteziolog. Ostalo profesionalno osoblje uključeno u provođenje programa su svi odjelni liječnici, glav-

na sestra odjela, mikrobiolog s kojim se konzultacije obavljaju svakodnevno telefonskim putem, i farmaceut koji dolazi na kliničke vizite u bolnicu jedanput na tjedan. Obveza voditelja programa je da obavlja redovite mjesečne vizite po odjelima Klinike u svrhu kontrole provođenja programa. Zadužen je i za prikazivanje tromjesečnih izvještaja i analiza na sastancima Klinike. Nakon inicijalnog tromjesečnog razdoblja implementacije programa napravljen je izvještaj analize Bolničkog programa praćenja i rukovođenja antimikrobnim lijekovima koji opisuje našu praksu primjene antimikrobnih lijekova i kratkoročni ishod.

## REZULTATI

Tijekom prvih triju mjeseca praćenja antimikrobne terapije od ukupno 1071 hospitaliziranog bolesnika 55 je primilo antimikrobnu terapiju od čega 5 bolesnika na Odjelu za intenzivno liječenje (9 %). Dakle, stopa bolničke infekcije prema programu u prva tri mjeseca bila je 5,8 % što odgovara prosjeku europskih zemalja. Najčešći razlozi za uvođenje antimikrobne terapije bili su infekcija neodređenog uzroka koja se klinički manifestirala kao ili febrilitet ili porast upalnih parametara leukocita, C-reaktivnog proteina, i prokalcitonina u odnosu na prijašnje vrijednosti, respiratorna infekcija, uroinfekcija, septičko stanje, infekcija kirurške rane, te infekcija kosti i mekog tkiva. U terapiji su se primjenjivale sljedeće skupine antibiotika: beta-laktamski penicilini (amoksisicilin+klavulanska kiselina, piperacilin+tazobaktam), cefalosporini (cefuroksim, cefaleksin, ceftriakson), kinoloni (ciprofloksacin, moksifloksacin), makrolidi i linkozamidi (klindamicin), te od ostalih antibiotika vankomicin i metronidazol (tablica 2 i 3). Inicijalna empirijska antimikrobna terapija primijenila se u 50, a ciljana u 5 bolesnika. Inicijalna antibiotska monoterapija primijenila se u 78,1 % ispitanika što odgovara europskim standardima liječenja od 70,9

% (10). Mikrobiološko uzorkovanje napravljeno je u 29, a deeskalacija antibiotika u 12 bolesnika. Toksičnost antibiotika manifestirala se samo u 1 bolesnika kao svrbež i crvenilo kože te su se doze antibiotika uglavnom prilagođavale stupnju oštećenja organskih sustava, najčešće bubrežnoj funkciji. Od ukupno 73 mikrobiološka izolata (urinokultura, aspirat traheje/iskašljaj, hemokultura, bris rane) uzetih u tromjesečnom razdoblju 28 izolata je bilo pozitivno, a 45 sterilno (tablice 2 i 3). Najčešće infekcije u našoj Klinici prema smanjenju učestalosti bile su infekcija mokraćnih puteva, pneumonija i infekcija donjih dišnih puteva, infekcija kirurške rane i infekcija kosti i mekog tkiva (t2). Najčešće izolirani bolnički patogeni u tromjesečnom razdoblju bili su *Enterococcus* spp (7 izolata), *Klebsiella* spp (5 izolata), *Candida* spp (5 izolata), *Escherichia coli* (4 izolata), *Staphylococcus aureus* (3 izolata), *Serratia marcescens* (3 izolata), *Enterobacter* spp (2 izolata), *Stenotrophomonas maltophilia* (2 izolata), *Pseudomonas aeruginosa* (1 izolat), *Citrobacter* spp (1 izolat), *Proteus mirabilis* (1 izolat) (tablica 4). Od rezistentnih patogena iz urinokulture izoliran je *Enterococcus faecium* rezistentan na beta-laktamske peniciline, te iz brisa rane izolirana je MRSA, MRSE, i *Pseudomonas aeruginosa* rezistentan na kinolone, aminoglikozide i piperacilin/tazobaktam (tablica 2 i 3). Najčešći patogen infekcija mokraćnog sustava je bila *Escherichia coli*, što odgovara rezultatima za Hrvatsku iz 2016. godine (tablica 3). Iz dišnog puta najčešći izolirani patogen je bio *Enterococcus faecalis* i *Candida* spp (tablica 2). Uzročnici infekcije kirurške rane i mekog tkiva pokazali su mikrobiološku raznolikost s podjednakim udjelima svih uzročnika (tablica 2). Prosječni boravak bolesnika u JIL-u bio je 4 dana (minimalno 1, a maksimalno 11 dana), a prosječni boravak u bolnici 12,9 dana (minimalno 2, a maksimalno 36 dana). Od 55 bolesnika samo ih je 3 umrlo i to od ne-infektivne kardijalne etiologije, 41 bolesnik je otpušten kući, a 11 bolesnika premješteno je u drugu bolničku ustanovu; 36 bolesnika otpušteno je iz bolnice s antimikrobnom terapijom.

Tablica 2.

Prikaz izvješća tromjesečne analize Bolničkog programa praćenja i rukovođenja antimikrobnom terapijom u Klinici za kardiovaskularne bolesti Magdalena.

N izolata ukupno 73	N*	Izolirani patogeni	Rezistentni izolati	Antimikrobna terapija
Infekcija mokraćnog sustava	12	<i>Escherichia coli</i> *, <i>Enterococcus faecium</i> , <i>Klebsiella</i> spp, <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Proteus mirabilis</i> , <i>Enterobacter aerogenes</i>	<i>Enterococcus faecium</i> na beta-laktamske peniciline	Beta-laktamski penicilini, Cefalosporini, Kinoloni
Pneumonija/infekcija donjih dišnih puteva	7	<i>Enterococcus faecalis</i> *, <i>Candida albicans</i> , <i>Klebsiella</i> spp, <i>Staphylococcus aureus</i>		Beta-laktamski-penicilini, Kinoloni, Vankomicin
Infekcija kirurške rane	6	<i>Serratia marcescens</i> *, <i>Enterococcus faecalis</i> *, <i>Enterobacter</i> spp, <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> , <i>Staphylococcus epidermidis</i> , <i>MRSA</i> , <i>MRSE</i> , <i>Citrobacter koseri</i> , <i>Aerococcus viridans</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> na ciprofloksacin i aminoglikozide, <i>MRSA</i> , <i>MRSE</i>	Beta-laktamski penicilini, Kinoloni, Makrolidi i linkozamidi, Metronidazol, Vankomicin
Infekcija mekog tkiva	3	<i>Enterococcus faecalis</i> , <i>Serratia marcescens</i> , <i>Enterobacter</i> spp, <i>Staphylococcus epidermidis</i>		Beta-laktamski penicilini, Kinoloni, Metronidazol
Infekcija neodređenog uzroka	0			Karbapenemi
Sterilno	45			

N\*-broj izolata

Tablica 3.  
Prikaz mikrobioloških izolata i antimikrobne osjetljivosti.

	<i>Staphylococcus aureus</i>	MRSA	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	MRSE	<i>Enterococcus</i> spp	<i>Enterobacter</i> spp	<i>Escherichia coli</i>	<i>Klebsiella</i> spp	<i>Proteus</i> spp	<i>Serratia</i> spp	<i>Citrobacter koseri</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	<i>Aerococcus viridans</i>	<i>Candida</i> spp
AMP					0/3	0	0/3	0	0	0	3				
AMC					0	0	3/0	3	3	0					
CXMO							3	3							
CXMP								3	3						
CTB							3	3							
CAZ					3	3	3	3	3	3	3	3		3	
CRO					3	3	3	3	3	3	3			3	
GM	0	3	3	3	0/3	3	3	3	3	3/0	3	3/0			
CIP	3		3	0	3	3	3	3/2	3	3/0	3	3/0			
NOR					0/3		3	3/2	3	3					
SXT	3	3	3/0	3	3	3	3/0	3/0	3	0	3		3		
LVX					3	3	3	3/2	3	3/0		3			
CFM					3		3	3	3						
FM							3		0						
CL					0	0	3	3	3	0					
VA					3										
TZP										3		3/0			
FEP										3		3			
IPM										3		3			
MEM										3		3			
AN										2/3		3/0			
ETP	3									3					
RIF	3	3	3	3											
CLR	3	0	0	0							0				
P	0/3														
E		0	0	0											
CM	3	0	0	0											
FOX	3	0	3	0											
AZM	3		0	0							0				
MOX						3		3		3/0					
LZD				3											
GAR				3											
MUP				3											

AMP-Amoksisilin+klavulanat, AMP-ampicilin, CAZ-ceftazidim, CFM-cefixime, CIP-ciprofloksacin, CL-cefaleksin, CRO-ceftriakson, CTB-ceftibuten, CXMO-cefuroksim aksetil (oralni pripravak), CXMP-cefuroksim (parenteralni pripravak), GM-gentamicin, LVX-levofloksacin, NOR-norfloksacin, SXT-trimetoprim-sulfametoksazol, FM-nitrofurantoin, CFM-cefixime, CL-cefaleksin, TZP-piperacilin+tazobaktam, FEP-cefepime, AN-amikacin, IPM-imipenem, MER-meropenem, ETP-ertapenem, SXT-trimetoprim-sulfametoksazol, FOX-cefoxitine, E-eritromicin, AZM-azitromicin, CM-klindamicin, CLR-klaritromicin, GAR-tigeciklin, LZD-linezolid, MUP-mupirocin, RIF-rifampicin, VA-vankomicin, P-benzilpenicilin.

0-otporan, 1,2-srednje osjetljiv, 3-osjetljiv



Tablica 4.

Distribucija uzročnika bolničkih infekcija u Klinici za kardiovaskularne bolesti, Republici Hrvatskoj i Europi u 2016. godini

Vrsta izolata	Magdalena	Hrvatska 2016 <sup>o</sup>	Europa <sup>n</sup>
<i>Enterococcus</i> spp	7*	283	24 787
<i>Klebsiella</i> spp	5	323	17972
<i>Escherichia coli</i>	4	<b>1045*</b>	<b>41 330*</b>
<i>Staphylococcus aureus</i>	3	458	32 268
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> rezistentan na florokinolone	1	97	489
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> rezistentan na aminoglikozide	1	33	153

\*- Najčešći izolirani uzročnici

<sup>o</sup>- Potrošnja antibiotika u Hrvatskoj. Payerl Pal M, Tambic Andrasevic A. 2016, 92-113

<sup>n</sup>- Summary of the latest data on antibiotic resistance in the European Union, EARS-Net surveillance data, November 2017. Dostupno na URL adresi: <https://ecdc.europa.eu>.

## RASPRAVA

U Republici Hrvatskoj bolnička potrošnja antimikrobne terapije prati se putem podataka sakupljenih od bolničkih ljekarni i veleroggerija. Izračun bolničke potrošnje antimikrobnih lijekova, kada se kao parametar koriste bolničko-opskrbeni dani za razliku od broja stanovnika, pokazuje trend porasta potrošnje antimikrobnih lijekova koji traje od 2013. godine (42). Sukladno, bilježi se porast potrošnje penicilinskih antibiotika, makrolida i linkozamida, kinolona i ostalih antibiotika (42). Cefalosporini, tetraciklini, sulfonamid i trimetoprim bilježe pad potrošnje, dok je potrošnja aminoglikozida ostala ista kao ranijih godina (42). U 2016. godini u Republici Hrvatskoj na prvome mjestu u bolničkoj potrošnji antibiotika su beta-laktamski penicilini (6,42), slijede cefalosporini, kinoloni, makrolidi i linkozamidi, aminoglikozidi (6,42). Izvještaji programa su pokazali da su najčešće korišteni antimikrobni lijekovi na našoj Klinici bili beta-laktamski penicilini, cefalosporini, makrolidi i linkozamidi, karbapenemi, vankomicin i metronidazol. Također, naši su rezultati potvrdili da infekcija mokraćnog sustava, infekcija kirurške rane i infekcija respiracijskog sustava čine i dalje najčešće bolničke infekcije u Republici Hrvatskoj (10). Također, europska studija prevalencije infekcija iz 2011.-2012. g. pokazala je sličnu distribuciju bolničkih infekcija u europskim tercijarnim ustanove kao što je naša Klinika: infekcija respiratornog sustava (23,5 %), infekcija kirurške rane (19,6 %), infekcija mokraćnog sustava (19 %) (6). Osim multirezistentnog *Pseudomonas aeruginosa* koji je već duže veliki problem u hrvatskim bolnicama, nismo izolirali ostale rezistentne bolničke patogene od posebne važnosti kao što su stafilokoki rezistentni na

vankomicin/linezolid, enterokoki rezistentni na vankomicin i enterobakterije rezistentne na karbapeneme (43). Na kraju, značajna prednost ovoga programa je da nema financijskih izdataka te se jednostavno može implementirati u svakodnevnu kliničku praksu bilo koje bolničke ili vanbolničke zdravstvene ustanove slijedeći gore navedene postupke uvođenja programa. S druge strane, čimbenici koji su otežavali provođenje programa bili su nedovoljan broj profesionalnog osoblja uključenog u provođenje i analizu izvještaja, nedovoljna edukacija i upoznavanje medicinskog osoblja o programu i njegovoj svrsi te rezistenciji i optimalnom propisivanju antimikrobnih lijekova, i na kraju izostanak informatičke i tehnološke podrške u svrhu digitalizacije programa. Da bi se dokazala svrsishodnost ovoga programa potrebno je njegovo uvođenje u zdravstvene ustanove Republike Hrvatske te analiza podataka na razini ustanove i nacionalnoj razini tijekom dužeg razdoblja praćenja, zajedno s analizama potrošnje antibiotika u Republici Hrvatskoj i Europi.

## ZAKLJUČAK

Uvođenje Bolničkog programa praćenja i rukovođenja antimikrobnim lijekovima omogućuje ne samo razboritu primjenu i propisivanje antimikrobnih lijekova, nego i kontrolu potrošnje antimikrobnih lijekova, realnu mikrobiološku distribuciju i dinamiku kretanja patogena zdravstvene ustanove. Posljedica je smanjena potrošnja antimikrobnih lijekova i stopa antimikrobne rezistencije. Prednosti implementacije protokola praćenja antimikrobne terapije su smanjeni troškovi bolničkog liječenja, predikcija bolničkih patogena, pojačan nadzor nad bolničkim infekcijama (osobito onima uzrokovanim rezistentnim patogenima), praćenje nuspojava antimikrobnog liječenja, monitoriranje kvalitete liječenja putem praćenja kliničkih i mikrobioloških ishoda, te indikatora kvalitete antimikrobnog liječenja.

## L I T E R A T U R A

1. Marr JJ, Moffet HL, Kunin CM. Guidelines for improving the use of antimicrobial agents in hospitals: A statement by the Infectious Diseases Society of America. *J Infect Dis* 1988; 157: 869-76.
2. Gonzales R, Malone DC, Maselli JH, Sande MA. Excessive antibiotic use for acute respiratory infections in the United States. *Clin Infect Dis* 2001; 33: 757-62. doi: 10.1086/322627
3. Marra AR, Edmond MB, Wenzel RP, Bearman GM. Hospital-acquired *Clostridium difficile*-associated disease in the intensive care unit setting: Epidemiology, clinical course and outcome. *BMC Infect Dis* 2007; 7: 42. doi: 10.1186/1471-2334-7-42.



4. Chen DK, McGeer A, de Azavedo JC, Low DE. Decreased susceptibility of *Streptococcus pneumoniae* to fluoroquinolones in Canada. Canadian Bacterial Surveillance Network. N Engl J Med 1999; 341: 233-9. doi: 10.1056/NEJM199907223410403.
5. Owens RC Jr, Rice L. Hospital-based strategies for combating resistance. Clin Infect Dis 2006; 42(Suppl 4): S173-81. doi: 10.1086/500664.
6. European Centre for Disease Prevention and Control. Summary of the latest data on antibiotic resistance in the European Union. <http://ecdc.europa.eu/en/publications/Documents/antibiotic-resistance-in-EU-summary.pdf>.
7. Alshammari TM, Larrat EP, Morrill HJ, Caffrey AR, Quilliam BJ, Laplante KL. Risk of hepatotoxicity associated with fluoroquinolones: A national case-control safety study. Am J Health-system Pharm AJHP 2014; 71: 37-43.
8. Lapi F, Wilchesky M, Kezouh A, Benisty JI, Ernst P, Suissa S. Fluoroquinolones and the risk of serious arrhythmia: a population-based study. Clin Infect Dis 2012; 55: 1457-65.
9. [www.ecdc.europa.eu](http://www.ecdc.europa.eu)
10. European Centre for Disease Prevention and Control. Point prevalence survey of healthcare-associated infections and antimicrobial use in European acute care hospitals. Stockholm: ECDC; 2013.
11. Fridkin SK, Baggs J, Fagan R i sur. Vital Signs: Improving Antibiotic Use Among Hospitalized Patients. MMWR 2014; 63.
12. Davey P, Brown E, Charani E i sur. Interventions to improve antibiotic prescribing practices for hospital inpatients. The Cochrane database of systematic reviews 2013; 4: CD003543.
13. Malani AN, Richards PG, Kapila S, Otto MH, Czerwinski J, Singal B. Clinical and economic outcomes from a community hospital's antimicrobial stewardship program. Am J Infect Control 2013; 41:145-8.
14. Stach LM, Hedican EB, Herigon JC, Jackson MA, Newland JG. Clinicians' Attitudes Towards an Antimicrobial Stewardship Program at a Children's Hospital. J Pediatr Infect Dis Soc 2012; 1: 190-7..
15. Griffith M, Postelnick M, Scheetz M. Antimicrobial stewardship programs: methods of operation and suggested outcomes. Exp Rev Anti-Infect Therapy 2012; 10: 63-73.
16. Standiford HC, Chan S, Tripoli M, Weekes E, Forrest GN. Antimicrobial stewardship at a large tertiary care academic medical center: cost analysis before, during, and after a 7-year program. Infect Control Hosp Epidemiol 2012; 33: 338-45.
17. Gerber JS, Kronman MP, Ross RK i sur. Identifying Targets for Antimicrobial Stewardship in Children's Hospitals. Infect Control Hosp Epidemiol 2013; 34: 1252-58.
18. Dancer SJ, Kirkpatrick P, Corcoran DS, Christison F, Farmer D, Robertson C. Approaching zero: temporal effects of a restrictive antibiotic policy on hospital-acquired *Clostridium difficile*, extended-spectrum beta-lactamase-producing coliforms and meticillin-resistant *Staphylococcus aureus*. Int J Antimicrob Agents 2013; 41(2): 137-42.
19. DiazGranados CA. Prospective audit for antimicrobial stewardship in intensive care: impact on resistance and clinical outcomes. Am J Infect Control 2012; 40: 526-9.
20. Di Pentima MC, Chan S. Impact of antimicrobial stewardship program on vancomycin use in a pediatric teaching hospital. Pediatr Infect Dis J 2010; 29: 707-11.
21. Canton R, Bryan J. Global antimicrobial resistance: from surveillance to stewardship. Part 2: stewardship initiatives. Exp Rev Anti-Infect Therapy 2012; 10: 1375-7.
22. Gomez MI, Acosta-Gnass SI, Mosqueda-Barboza L, Basualdo JA. Reduction in surgical antibiotic prophylaxis expenditure and the rate of surgical site infection by means of a protocol that controls the use of prophylaxis. Infect Control Hosp Epidemiol 2006; 27: 1358-65.
23. Ostrowsky B, Sharma S, Defino M i sur. Antimicrobial stewardship and automated pharmacy technology improve antibiotic appropriateness for community-acquired pneumonia. Infect Control Hosp Epidemiol 2013; 34: 566-72.
24. Caterino JM, Stevenson KB. Disagreement between emergency physician and inpatient physician diagnosis of infection in older adults admitted from the emergency department. Academic Emerg Med 2012; 19: 908-15.
25. Bosso JA, Drew RH. Application of antimicrobial stewardship to optimise management of community acquired pneumonia. Int J Clin Pract 2011; 65: 775-83.
26. Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A i sur. Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults. Clin Infect Dis 2007; 44 (Suppl 2): 27-72.
27. Bradley JS, Byington CL, Shah SS i sur. Executive summary: the management of community-acquired pneumonia in infants and children older than 3 months of age: clinical practice guidelines by the Pediatric Infectious Diseases Society and the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis 2011; 53: 617-30.
28. Drekonja DM, Abbo LM, Kuskowski MA, Gnadt C, Shukla B, Johnson JR. A survey of resident physicians' knowledge regarding urine testing and subsequent antimicrobial treatment. Am J Infect Control 2013; 41: 892-6.
29. Hermanides HS, Hulscher ME, Schouten JA, Prins JM, Geerlings SE. Development of quality indicators for the antibiotic treatment of complicated urinary tract infections: a first step to measure and improve care. Clin Infect Dis 2008; 46: 703-11.
30. Slekovec C, Leroy J, Vernaz-Hegi N i sur. Impact of a region wide antimicrobial stewardship guideline on urinary tract infection prescription patterns. Int J Clin Pharmacy 2012; 34:325-9.
31. Hooton TM, Bradley SF, Cardenas DD i sur. Diagnosis, prevention, and treatment of catheter-associated urinary tract infection in adults: 2009 International Clinical Practice Guidelines from the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis 2010; 50: 625-63.
32. Gupta K, Hooton TM, Naber KG i sur. International clinical practice guidelines for the treatment of acute uncomplicated cystitis and pyelonephritis in women: A 2010 update by the Infectious Diseases Society of America and the European

Society for Microbiology and Infectious Diseases. Clin Infect Dis 2011; 52: 103-20.

33. Jenkins TC, Sabel AL, Sarcone EE, Price CS, Mehler PS, Burman WJ. Skin and soft-tissue infections requiring hospitalization at an academic medical center: opportunities for antimicrobial stewardship. Clin Infect Dis 2010; 51: 895-903.

34. Stevens DL, Bisno AL, Chambers HF i sur. Practice guidelines for the diagnosis and management of skin and soft-tissue infections. Clin Infect Dis 2005; 41: 1373-1406.

35. Lipsky BA, Berendt AR, Cornia PB i sur. Infectious Diseases Society of America clinical practice guideline for the diagnosis and treatment of diabetic foot infections. Clin Infect Dis 2012; 54: 132-73.

36. Johannsson B, Johnson SJ, Ernst EJ i sur. Antimicrobial Therapy for Bloodstream Infection Due to Methicillin-Susceptible Staphylococcus aureus in an Era of Increasing Methicillin Resistance: Opportunities for Antimicrobial Stewardship. Ann Pharmacotherapy 2012; 46: 904-05.

37. Drekonja DM, Amundson WH, Decarolis DD, Kuskowski MA, Lederle FA, Johnson JR. Antimicrobial use and risk for recurrent Clostridium difficile infection. Am J Med 2011; 124: 1081-7.

38. Harpe SE, Inocencio TJ, Pakyz AL, Oinonen MJ, Polk RE. Characterization of continued antibacterial therapy after

diagnosis of hospital-onset Clostridium Difficile infection: implications for antimicrobial stewardship. Pharmacotherapy 2012; 32: 744-54.

39. Shaughnessy MK, Amundson WH, Kuskowski MA, DeCarolis DD, Johnson JR, Drekonja DM. Unnecessary antimicrobial use in patients with current or recent Clostridium difficile infection. Infect Control Hosp Epidemiol 2013; 34: 109-16.

40. Mullane KM, Miller MA, Weiss K i sur. Efficacy of fidaxomicin versus vancomycin as therapy for Clostridium difficile infection in individuals taking concomitant antibiotics for other concurrent infections. Clin Infect Dis 2011; 53: 440-7.

41. Garnacho-Montero J, Gutierrez-Pizarra A, Escoroca-Ortega A i sur. De-escalation of empirical therapy is associated with lower mortality in patients with severe sepsis and septic shock. Intensive Care Med 2014; 40: 32-40.

42. Osjetljivost i rezistencija bakterija na antibiotike u Republici Hrvatskoj u 2016. g. Payerl Pal M, Tambic Andrasevic A. Potrošnja antibiotika u Hrvatskoj. Zagreb: Akademija medicinskih znanosti Hrvatske, 2016, 92-113.

43. Osjetljivost i rezistencija bakterija na antibiotike u Republici Hrvatskoj u 2016.g. Tambic Andrasevic A, Tambic T. Rezistencija bakterijskih izolata u 2016. godini. Zagreb: Akademija medicinskih znanosti Hrvatske, 2016, 7-25.

## SUMMARY

### RATIONAL USE OF ANTIMICROBIAL DRUGS IN CLINICAL PRACTICE BY IMPLEMENTING ANTIMICROBIAL STEWARDSHIP PROGRAMS

S. SAKAN, D. PRAJDIĆ-PREDRIJEVAC, V. JURANKO, M. NOVKOSKI, Z. POVŠIĆ-ČEVRA, J. SZAVITS-NOSSAN, I. ŠESTO, M. RAZUM, L. ROTKVIĆ, I. BUDIMIR, N. TODORIĆ, N. ANDRIJAŠEVIĆ<sup>1</sup> and Z. A. KORDA

*Magdalena Special Hospital for Cardiovascular Surgery and Cardiology, Krapinske Toplice, Croatia and <sup>1</sup>Sveti Duh University Hospital, Department of Clinical Microbiology and Hospital Infections, Zagreb, Croatia*

According to studies, about 50% of antimicrobial drugs are prescribed unnecessarily and inappropriately in hospitals and other healthcare institutions. Besides the high prevalence of *Clostridium difficile* infection, of particular concern is the increase in bacterial pathogen resistance to fluoroquinolones and vancomycin-resistant enterococci. Additionally, infections due to bacterial pathogens completely resistant to carbapenems are currently emerging in Europe. In this case, therapeutic options are limited to the use of the polymyxin antibiotic colistin, which is old and has many adverse and toxic events. Growing evidence demonstrates that hospital programs dedicated to improving the use of antimicrobial therapy, referred to as Antimicrobial Stewardship Programs (ASP), can optimize treatment of infections, reduce adverse events of antimicrobial therapy, improve patient safety and quality of care, and at the same time significantly reduce hospital costs, mortality rate and length of hospital stay. Therefore, the US Centers for Disease Control and Prevention and European Centre for Disease Prevention and Control recommend that every acute care hospital implement the multidisciplinary ASP in daily clinical practice.

**Key words:** antibiotic, hospital, infection, resistance

## RADIOLOŠKE METODE U DIJAGNOSTICI TUPE TRAUME ABDOMENA DJEČJE DOBI

ANAMARIJA BOŽIĆ, MARKO BAŠKOVIĆ<sup>1</sup>, ANA TRIPALO BATOŠ<sup>1</sup> i BOŽIDAR ŽUPANČIĆ<sup>1</sup>

*Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet i <sup>1</sup>Klinika za dječje bolesti Zagreb, Zagreb, Hrvatska*

Tupa trauma abdomena kod djece je vodeći uzrok mortaliteta, morbiditeta i trajne invalidnosti. Najčešće ozlijeđeni organi zbog tupe traume abdomena su slezena, jetra, bubrezi, gušterača, dok su ozljede crijeva i mokraćnog mjehura rjeđe. Dijagnostika tupe traume abdomena kod djece otežana je te bi bez primjene radioloških metoda bila nepouzdana. Najčešće korištene radiološke metode su kompjuterizirana tomografija (CT) i ultrazvuk. Kod hemodinamski stabilne djece metoda izbora u dijagnostici tupe traume abdomena je CT. Ako postoji potreba za brzom slikovnom dijagnostikom hemodinamski nestabilne djece primjenjuje se ultrazvuk uz krevet djeteta. Primjena ultrazvuka u dijagnostici tupe traume abdomena je ograničena.

**Ključne riječi:** tupa trauma abdomena, dječja trauma, dječja radiologija

**Adresa za dopisivanje:** Marko Bašković, dr. med.  
Klinika za dječje bolesti Zagreb  
Ulica Vjekoslava Klaića 16  
10 000 Zagreb, Hrvatska  
E-pošta: baskovic.marko@gmail.com

### UVOD

Trauma je vodeći uzrok smrtnosti u dječjoj populaciji pri čemu tupa trauma abdomena čini glavni uzrok morbiditeta, mortaliteta i trajne invalidnosti (1,2). Nastanak tupe traume abdomena kod djece uzrokovan je prometnim nesrećama, padom s visine, ozljedama upravljačem bicikla, sportskim ozljedama te namjerno nanesenim ozljedama. Najčešće ozlijeđeni organi prilikom tupe traume abdomena su slezena, zatim jetra, gušterača, bubrezi, tanko crijevo, dok najrjeđe susrećemo ozljede mokraćnog mjehura (2,3).

Razlike u anatomiji i fiziologiji dječjeg tijela u odnosu na odrasle prigodom abdominalne traume uzrok su različitom pristupu zbrinjavanju teško ozlijeđenog djeteta u odnosu na odraslu osobu. Stijenka abdomena djece ima tanji sloj masnog i vezivnog tkiva i slabije razvijene mišiće pružajući manju zaštitu abdominalnim organima. Rebra su zbog svoje povećane fleksibilnosti manje sklona prijelomu, ali lakše prenose energiju udarca na unutarnje organe, poglavito jetru i slezenu. Krvne žile su im manjeg promjera s poboljšanim vazokonstriktorskim odgovorom tako da krvarenje kod ozljeda parenhimskih organa često prestaje spontano.

Bubrezi još uvijek imaju fetalnu lobuliranu građu što ih čini podložnijima ozljedi.

Pristup i klinička procjena djeteta s tupom traumom abdomena je zahtjevan zadatak koji je često kompliciran nepouzdanom fizičkom pregledom (4,5) i prisutnosti ozljeda niza organskih sustava koji se kod tupe traume abdomena javljaju u 5-10 % pacijenata, dok kod djece u predpubertetskoj dobi taj broj raste do 25 % (6,7). Smrtnost je najmanja kod izolirane ozljede slezene, jetre, bubrega i gušterače (<20 %), dok se postotak penje ako je uključena ozljeda gastrointestinalnog trakta (>20 %). Ako su ozljedom zahvaćene velike krvne žile smrtnost je veća od 50 % (8). Zbog toga dijagnostičke slikovne metode imaju važnu ulogu u dijagnostici i planiranju liječenja ozlijeđene djece.

### DIJAGNOSTIKA TUPE TRAUME ABDOMENA

Dijagnostika tupe traume abdomena kod djece otežana je činjenicom da djeca često ne mogu verbalizirati simptome i lokalizaciju boli. Fizikalnim pregledom mogu se naći abdominalne modrice, izostanak crijev-

ne peristaltike, bolovi u abdomenu, bolovi u lijevom ramenu (Kehrov znak), distenzija abdomena, povraćanje, krvarenje iz rektuma, hematurija te neurološki deficit. Važan utjecaj na procjenu opsega traume kod djece ima i poremećaj laboratorijskih parametara kao što su snižene vrijednosti hematokrita i hemoglobina, povišene vrijednosti amilaza, lipaza, transaminaza (ALT, AST) te metabolička acidoza. No, prema Capraro i sur. standardni laboratorijski parametri ne mogu služiti kao probirna metoda u dijagnostici tupe traume abdomena (7).

Hemodinamska stabilnost i odsutnost neposrednih ekstraabdominalnih životno ugrožavajućih ozljeda primarni su zahtjevi koji moraju biti zadovoljeni kako bi se utvrdila mogućnost uporabe slikovnih dijagnostičkih metoda (12). Indikacije za radiološku obradu su fizikalni pregled i laboratorijski parametri.

Najčešća indikacija za slikovnu obradu nakon tupe traume abdomena jest hematurija (9). Hematurija nije povezana samo s ozljedom urinarnog trakta. Prema Tayloru i sur. većina djece s hematurijom nema ozljedu urinarnog trakta, mnogo se češće sumnja na ozljedu drugih abdominalnih organa te je hematurija pokazatelj visokog rizika za abdominalnu ozljedu i posljedičnu potrebu slikovne obrade (9,10).

Uz hematuriju na visoki rizik od postojanja abdominalne traume ukazuje i osjetljivost abdominalne stijenke, abdominalne modrice i niski trauma rezultat. Pojasaste abdominalne modrice pokazatelj su visokog rizika za postojanje abdominalne traume (11). One nastaju kao posljedica pritiska sigurnosnog pojasa o donji dio abdomena ili boka putnika stradali u sudaru motornih vozila.

### **Kompjutorizirana tomografija (CT)**

CT s intravenskim kontrastom zlatni je standard u dijagnostici tupe traume abdomena kod hemodinamski stabilne djece (12). Hemodinamski nestabilnu djecu treba prije snimanja stabilizirati ili uputiti na hitnu eksplorativnu laparotomiju. Ako postoji potreba za brzom slikovnom dijagnostikom, treba učiniti ultrazvuk uz krevet djeteta. Indikacije za primjenu CT-a su sljedeće; bolnost abdomena, znak sigurnosnog pojasa, AST >200 IU/L, ALT >125 IU/L, hematurija >50 eritrocita/VP, pad hematokrita <30%, nemogućnost provođenja pregleda kod djeteta <3 godine te kod mentalno oštećenog djeteta. CT omogućuje otkrivanje ozljeda parenhimskih i šupljih organa, prisutnost intraperitonejskog i ekstraperitonejskog izljeva i plina, hematoma, aktivnog krvarenja te pridružene ozljede rebra, kralježnice i zdjelice. CT pregled abdomena obuhvaća područje od razine donjeg prsišta do simfize. Kako se napretkom tehnologije smanjilo vrijeme

trajanja snimanja, sedacija pacijenta je sve rjeđe potrebna. Glavni razlog artefakta je pomicanje pacijenta što smanjuje kvalitetu slike i otežava očitavanje, pa je ponekad neizbježna primjena kratko djelujućeg sedativa, ako to dopušta stanje pacijenta. Na kvalitetu slike utječu brojni artefakti od kojih je kod traumatiziranih pacijenata najčešći artefakt prisutnost metalnih čestica u polju snimanja što najsvremeniji softverski programi uspijevaju zaobići.

Ako stanje pacijenta dopušta, prigodom snimanja koristi se intravensko kontrastno sredstvo kako bi se omogućilo otkrivanje aktivnog krvarenja. Kontrast se primjenjuje u bolusu u dozi od 2 mL/ kg (12-14) primjenom tehnika snimanja ovisno o tipu CT uređaja. Snimke se rade prije i nakon uporabe intravenskog kontrasta ovisno o postavljenoj sumnji koji je organ ozlijeđen u arterijskoj, venskoj i/ ili odgođenoj fazi (12,14). Melikian i sur. su također pokazali da kod pacijenata kod kojih postoji sumnja na rupturu slezene, CT snimke u arterijskoj fazi pokazuju osjetljivost od 80 % (15).

Uporaba oralnog kontrastnog sredstva kod tupe traume abdomena je kontroverzna (16). Oralno kontrastno sredstvo može pomoći u detekciji diskretne rupture crijeva koja se opisuje kao ekstravazacija kontrasta, ali jednostavno je primjenom različitih načina analize slike detektirati i minimalni pneumoperitoneum bez primjene peroralnog kontrastnog sredstva. Nedostaci peroralne aplikacije kontrasta su vremensko ograničenje, jer kontrast treba primijeniti najmanje 30 minuta prije početka pretrage, mogućnost povraćanja s aspiracijom sadržaja, smanjen motilitet crijeva zbog traume koji ograničava pregled dalje od tankog crijeva i nastanak artefakata zbog kontakta sa zrakom u želucu. Multicentrične studije jasno ukazuju da gotovo nema razlike u osjetljivosti identifikacije intraabdominalne ozljede, ako se uz intravenski kontrast koristi i oralni (17).

Zabrinjavajuća je činjenica da se CT diljem svijeta koristi u većoj mjeri od potrebne (18) bez jasno postavljenih indikacija pritom znajući da je CT najveći pojedinačni izvor zračenja u dijagnostičkim pretragama. Djeca su pod većim rizikom od utjecaja zračenja od odraslih, radiosenzitivnija su te imaju više preostalih godina života tijekom kojih se može razviti zračenjem inducirana maligna bolest. Studije provedene u Australiji i Velikoj Britaniji pokazale su 24 %-tno povećanje pojave karcinoma kod djece koja su bila izložena ionizirajućem zračenju CT-a (19,20). Procjenjuje se kako se u SAD-u godišnje učini oko 8 milijuna CT pretraga u djece (21). Stoga je veoma bitno racionalizirati i smanjiti dozu zračenja CT-om. Kod primjene CT-a treba slijediti principe ALARA (*as low as reasonably achievable*) (22).



## Ultrazvuk

Primjena ultrazvuka u dijagnostici tupe traume abdomena ograničena je no izuzetno korisna u inicijalnoj procjeni. Ultrazvuk pokazuje nisku specifičnost za direktno otkrivanje ozljede visceralnih organa (23). U dijagnostici traume slezene standardni ultrazvuk je prema Krupnick i sur. pokazao nisku osjetljivost i degradaciju stupnja ozljede (24).

Tehnike koje se koriste u dijagnostici tupe traume abdomena su fokusirana abdominalna sonografija za traumu (FAST) i ultrazvuk s kontrastnim sredstvom (*Contrast-Enhanced Ultrasound*, CEUS). FAST protokol ciljani je ultrazvučni pregled abdomena i osrčja u traumatiziranih bolesnika. Cilj je protokola utvrditi postojanje slobodne tekućine (krvi) u abdomenu ili perikardu. Pretražuju se četiri prostora: hepatorenalni (Morisonov), splenorenalni, zdjelični te perikardijski prostor. Ben-Ishay i sur. opisuju osjetljivost od 50 % i specifičnost od 88% pri uporabi FAST tehnike u detekciji slobodne tekućine (25). Negativni FAST nema adekvatnu osjetljivost ili negativnu prediktivnu vrijednost za isključivanje intraabdominalnih ozljeda, osobito ozljeda solidnih organa.

Kontrast koji se koristi u CEUS-u je otopina mikromjehurića inertnog plina okruženih stabilizatorima membrane. Kontrast se zadržava intravaskularno, a iz organizma se izbacuje disanjem, dok se stabilizatori membrane metaboliziraju u jetri (26). Kako se kontrast zadržava unutar krvnih žila, nema prodiranja u intersticij te se ne filtrira bubrezima (27). CEUS pokazuje osjetljivost od 92,2 % i specifičnost od 100 % u dijagnostici tupe traume abdomena u djece (28).

Prednosti ultrazvuka su njegova dostupnost uz krevet bolesnika i brzina izvedbe što kod hemodinamski nestabilnih pacijenata može dati orijentacijski uvid u abdominalnu traumu prije kirurškog liječenja.

## Standardni rendgenogram

Standardni rendgenogram ima veoma ograničenu ulogu u dijagnostici tupe traume abdomena. Njime ne možemo prikazati abdominalne organe i tako dobiti direktne dokaze abdominalne ozljede, ali možemo prikazati prijelom rebara ili prisutnost slobodnog zraka u abdomenu što može postaviti sumnju i biti indirektni pokazatelj ozljede abdominalnih organa. Pneumoperitoneum nalazimo u manje od 33 % bolesnika s gastrointestinalnom ozljedom nakon tupe traume abdomena (29-31). Intestinalna pneumatoza i plin u ograncima vene porte zabilježeni su kod zlostavljane djece koja nisu odmah dovedena u bolničku ustanovu (32,33).

Zbog ograničenih dijagnostičkih mogućnosti, često predstavlja nepotrebnu izloženost pacijenta zračenju i kosi se s principom ALARA.

## Magnetska rezonancija (MR)

Magnetska rezonancija je dijagnostička metoda snimanja koja vizualizira strukturu tkiva s velikom prostornom razlučivošću i kontrastom između različitih vrsta tkiva prigodom čega ne koristi ionizirajuće zračenje. Stoga, magnetska rezonancija je potencijalna metoda u praćenju konzervativno liječenih pacijenata nakon tupe traume abdomena (*follow-up*). Uporaba magnetske rezonancije u dijagnostici tupe traume abdomena kod djece ograničena je relativno dugim vremenom pretrage, potrebom za suradnjom pacijenta te potencijalnim prisustvom metalnih implantata, umjetne pužnice i električnog stimulatora srca (*pace-maker*).

## OZLJEDE ABDOMINALNIH ORGANA

Ozljede abdominalnih organa se prema mehanizmu nastanka mogu podijeliti na otvorene ili zatvorene. Otvorene ozljede abdominalnih organa dalje dijelimo u odnosu na peritonej. Ako je peritonej probijen govorimo o penetrantnim ozljedama, a o nepenetrantnim ako peritonej nije probijen.

Zatvorene ozljede abdominalnih organa nastaju tupim djelovanjem vanjske sile te zbog vrlo čestog izostanka vidljivih znakova na površini tijela dijagnostički su izazov.

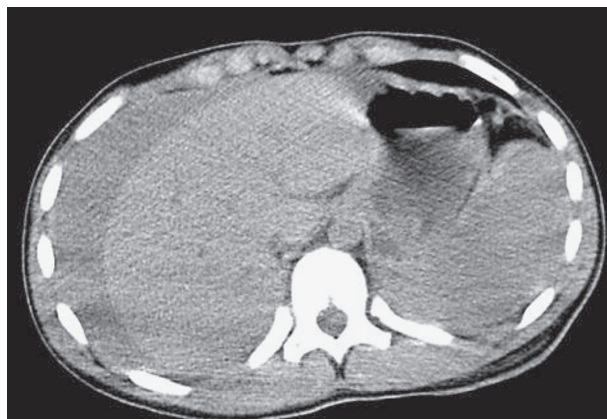
## Slezena

Slezena je najčešće ozlijeđeni organ zbog tupe traume abdomena (24,34). Bolesti koje dovode do povećanja slezene, kao što su infektivna mononukleoza ili limfoproliferativne bolesti čine pacijenta izloženijim rupturi slezene, čak i pri manjoj traumi. Prigodom pregleda pacijenta mogu se naći modrice ili ogrebotine u lijevom gornjem kvadrantu abdomena, bol i osjetljivost abdomena te Kehrov znak. Kehrov znak je bol u području lijevog ramena koja se javlja kao posljedica iritacije ošita krvlju rupturirane slezene.

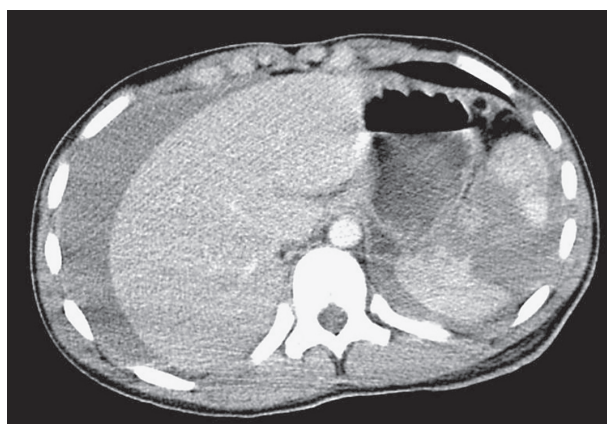
Ozljede slezene uključuju razderotine, fragmentaciju, rupturu te intraparenhimske i subkapsularne hematome. Razderotine se na CT-u prikazuju kao iregularna hipodenzna područja koja obuhvaćaju parenhim slezene i šire se do kapsule koja je očuvana. Ako se razderotina proteže čitavim presjekom kapsule, riječ je o fragmentaciji slezene.



Parenhimski hematomi su hipodenzni u odnosu na tkivo slezene. Kao takvi na CT-u se prikazuju i subkapsularni hematomi, no oni su lentiformnog oblika i udruženi s kompresijom priležećeg parenhima (13). Trauma slezene može biti udružena s hematoperitonejem (sl. 1a, 1b), što ovisi o cjelovitosti kapsule slezene. Krv se može nakupljati intraperitonejski ili retroperitonejski, ako se ozljeda proteže do hilusa slezene.



Sl. 1a. Nativni CT abdomena pokazuje slobodnu tekućinu oko jetre i slezene koja mjeri 35HU i odgovara hematoperitoneju. Parenhim slezene je heterogenog izgleda, hipodenzan.



Sl. 1b. Postkontrastni presjeci pokazuju potpuni prekid parenhima slezene u smislu rupture. Heterogena je postkontrastna imbibicija ostatnog parenhima.

Vizualizacija slezene ultrazvukom može biti ograničena zbog interpolacije rebra i splenične fleksure debelog crijeva. Uloga standardnog ultrazvuka u prikazu traume slezene je ograničena. Razderotine se mogu prikazati kao područja inhomogenog hipoehogog parenhima (35). Razderotine na kontrastnom ultrazvuku prikazuju se kao hipoehogeno područje parenhima slezene. Intraparenhimski hematomi prikazuju se kao heterogeno hipoehogeno područje iregularnih rubova, dok se subkapsularni hematomi prikazuju kao anehogeno područje lentiformnog oblika koji okružuje parenhim (27,28,36).

Kontrast se zadržava kratko u venama slezene, jer ona služi kao filter za mikromjehuriće stoga se vene veoma brzo nakon primjene kontrasta prikazuju kao hipoehogeno područje koje se može zamijeniti s nalazom razderotine (27,35).

Najčešće korištena ljestvica za kvantifikaciju ozljeda slezene je ljestvica Američkog udruženja za kirurgiju traume (AAST) (37) (tablica 1). Ljestvica nije indikativna za određivanje potreba kirurškog liječenja, već za odluke vezane uz konzervativno liječenje što je metoda izbora u terapiji traume slezene te je kod izolirane ozljede slezene uspješna u 90-95 % slučajeva (38-40).

Pogreške koje mogu uzrokovati lažno pozitivnu dijagnozu ozljede slezene su heterogena opacifikacija brzo nakon bolusa kontrasta te rascjepi slezene koji mogu oponašati razderotine (13) pa je stoga vrlo važan dobro educiran radiološki tim.

Tablica 1.

Klasifikacija ozljede slezene (prema: „Scaling system for organ specific injuries. Ernest E. Moore, MD, Thomas H. Cogbill, MD, Mark Malangoni, MD, Gregory J. Jurkovich, MD, and Howard R Champion“, <http://www.aast.org/Library/TraumaTools/InjuryScoringScales.aspx#htmlBody>)

Stupanj	Vrsta ozljede	Opis ozljede
I.	Hematom	Subkapsularni, < 10 % površine
	Laceracija	Razdor kapsule, < 1 cm dubine parenhima
II.	Hematom	Subkapsularni, 10 %-50 % površine; intraparenhimni, < 5 cm u promjeru
	Laceracija	Razdor kapsule, 1-3 cm dubine parenhima bez zahvaćanja trabekularnih krvnih žila
III.	Hematom	Subkapsularni, > 50 % površine ili šireći; rupturirani subkapsularni ili parenhimni hematom; intraparenhimni hematom ≥ 5 cm ili šireći
	Laceracija	>3 cm dubine parenhima ili zahvaćene trabekularne krvne žile
IV.	Laceracija	Razderotina koja zahvaća segmentne ili hilarne krvne žile koje uzrokuju značajnu devaskularizaciju (>25 % slezene)
V.	Laceracija	Potpuno fragmentirana slezena
	Vaskularna ozljeda	Hilarna vaskularna ozljeda s potpuno devaskulariziranom slezenom

## Jetra

Jetra je drugi najčešće ozlijeđeni organ prigodom tupe traume abdomena, a ozljede jetre često su prisutne uz ozljede drugih organa. Ozljede jetre uglavnom zahvaćaju desni režanj, jer je stražnji dio desnog režnja fiksiran koronarnim ligamentima koji onemogućavaju njegovo pokretanje, dok je ostatak jetre slobodno pokretan (2,41).

Ozljede jetre mogu biti razderotine, hematomi i vaskularne ozljede. Razderotine se na CT-u prikazuju

kao iregularna linearna ili granajuća hipodenzna područja. Razderotine su često udružene s hematomima (sl. 2). Hematomi mogu biti subkapsularni, parenhimski ili istovremeno subkapsularni i parenhimski.



Sl. 2. Nativni CT abdomena pokazuje izmjenične neoštro ograničene hipo- i hiperdenzne zone koje odgovaraju parenhimnim hematomima unutar jetrenog parenhima s rupturom kapsule i razvojem hematoperitoneja. Ivi aplikacija kontrastnog sredstva nije bila moguća jer se pacijent hemodinamski destabilizirao.

Subkapsularni hematomi se vide kao eliptične hipodenzne zone između jetrene kapsule i parenhima (13). Subkapsularni hematomi uzrokuju kompresiju priležnog jetrenog parenhima te se time diferenciraju od peritonejskog izljeva koji okružuje jetru (14). Parenhimni hematomi se prikazuju kao fokalna hipodenzna područja s neoštro ograničenim, nepravilnim rubovima unutar jetrenog parenhima. Arterijske ozljede jetre vide se kao hiperdenzne kolekcije ekstravaziranog kontrastnog sredstva u arterijskoj fazi CT-a (13).

Na standardnom (B-mod) ultrazvuku razderotina jetre može se prikazati kao inhomogeni prikaz parenhima ili iregularno hiperehogeno područje unutar parenhima jetre (35).

Kontrastnim ultrazvukom se razderotine prikazuju kao hipoehogena područja parenhima, bolje definiranih granica u odnosu na standardni ultrazvuk (27,36).

U svrhu što boljeg zbrinjavanja ozljeda jetre postoji više klasifikacija jetrene ozljede. Klasifikacije ozljede jetre u obzir uzimaju anatomske opsege ozljede, opseg disrupcije jetrenog parenhima, veličinu subkapsularnog hematoma, cjelovitost jetrene kapsule i stanje vaskularne peteljke. Najčešće korištena klasifikacija je Američkog udruženja za kirurgiju traume (AAST) (37) (tablica 2).

Tablica 2.

Klasifikacija ozljede jetre (prema: „Scaling system for organ specific injuries. Ernest E. Moore, MD, Thomas H. Cogbill, MD, Mark Malangoni, MD, Gregory J. Jurkovich, MD, and Howard R. Champion“, <http://www.aast.org/Library/TraumaTools/InjuryScoringScales.aspx#htmlBody>)

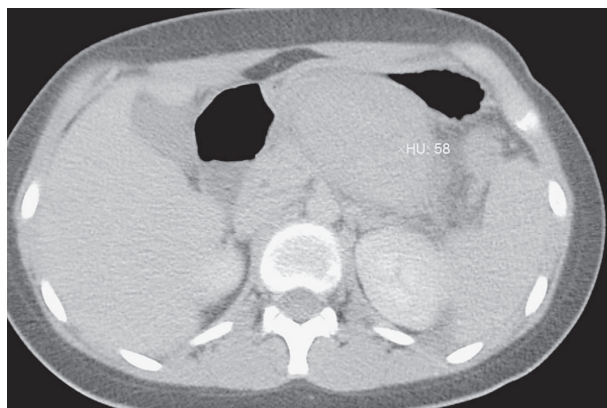
Stupanj	Vrsta ozljede	Opis ozljede
I.	Hematom	Subkapsularni, < 10 % površine
	Laceracija	Razdor kapsule, <1 cm dubine parenhima
II.	Hematom	Subkapsularni, 10 %-50 % površine; Intraparenhimno, <10 cm u promjeru
	Laceracija	Razdor kapsule, 1-3 cm dubine, <10 cm u dužinu
III.	Hematom	Subkapsularni, >50 % površine rupturiranog subkapsularnog ili parenhimnog hematoma; intraparenhimni >10 cm ili šireći
	Laceracija	>3 cm dubine parenhima
IV.	Laceracija	Parenhimni razdor koji obuhvaća 25 % do 75 % jetrenog režnja ili 1-3 Couinadov segment
V.	Laceracija	Parenhimni razdor koji obuhvaća >75 % jetrenog režnja ili >3 Couinadova segmenta unutar istog režnja
	Vaskularna ozljeda	Ozljeda jukstahepatičkih vena, retrohepatične vene kave/centralnih velikih jetrenih vena
VI.	Vaskularna ozljeda	Avulzija jetre

Prema Arslan i sur. te Kepertis i sur. kirurško zbrinjavanje ozljeda jetre ima veći mortalitet od konzervativnog zbrinjavanja (1,41).

### Gušterača

Ozljede gušterače kod tupe traume abdomena su rijetke te su često prisutne s ozljedama drugih solidnih abdominalnih organa. Najveći dio ozljeda, čak 65 % otpada na trup gušterače, dok ostatak otpada na glavu i rep gušterače (13,42). Ozljede trupa obično nastaju zbog kompresije gušterače uz kralježnicu. U dijagnostici ozljeda gušterače je presudno što ranije postavljanje dijagnoze jer njezinim odgađanjem dolazi do porasta mortaliteta i morbiditeta. Ozljeda gušterače je dijagnostički izazov zbog često nespecifičnih simptoma, različitog stupnja abdominalne boli i poteškoća u identifikaciji ozljede zbog male veličine žlijezde, male količine okolnog masnog tkiva i minimalnog pomaka fragmenata. Serumska amilaza ne mora korelirati s težinom ozljede gušterače. Prvotne vrijednosti amilaza mogu biti u granicama normale. Osjetljivost i specifičnost CT-a u dijagnostici ozljeda gušterače je oko 80 % (42,43). Razderotine gušterače mogu biti s pomakom fragmenata ili bez pomaka, a ako je došlo do potpune separacije fragmenata govorimo o transekciji. Radiološki znak transekcije se teško prepoznaje na CT-u osim ako dva fragmenta nisu odvojena zonom izljeva ili hematomom koji se prikazuju kao hipodenzna područja (42). Razderotine gušterače prikazuju se

kao linearna hipodenzna područja unutar parenhima. Kontuzije se prikazuju kao lokalizirana ili difuzna hipodenzna područja unutar okolnog parenhima u parenhimskoj fazi (14,42). Prema Laneu i sur. u 90 % ozljeda gušterače može se naći izljev u prostoru između gušterače i splenične vene (44). Osim navedenog prisutnost izljeva u peripankreatičnom prostoru također upućuje na ozljedu gušterače (45). Dodatni pokazatelji ozljede gušterače uključuju fokalno i difuzno povećanje žlijezde, promjena denziteta peripankreatične ili mezenterijske masti, hematoma u burzi omentuma (sl. 3), zadebljanje prednje bubrežne fascije, nemogućnost vizualizacije okolnih krvnih žila i slobodna tekućina (14,43). Ozljeda pankreatičnog kanala također se može dijagnosticirati uporabom CT-a. Dok neki autori navode osjetljivost i specifičnost CT-a od 91% u dijagnostici ozljeda pankreatičnog kanala, drugi kao zlatni standard u dijagnostici ozljede pankreatičnog kanala navode ERCP (42,46,47).



Sl. 3. Na postkontrastnim CT presjecima kroz abdomen u području burze omentuma vidi se tekuća nakupina koja mjeri 58 HU i odgovara hematoma burze omentuma.

Ozljede gušterače se na pregledu standardnim ultrazvukom ne moraju prikazati ili se može vidjeti slobodna tekućina u peripankreatičnom prostoru. Na kontrastnom ultrazvuku razderotine gušterače mogu se prikazati kao anehogena ili hipoehogena područja parenhima s iregularnim rubovima (35).

Zbog niske incidencije ne postoje randomizirane studije koje bi usporedile konzervativni i kirurški pristup terapiji ozljede pankreatičnog kanala. Provedene studije odluku o načinu zbrinjavanja temelje na stupnju ozljede gušterače po klasifikacijskoj ljestvici AAST (47,48) (Tablica 3). Ozljede gušterače mogu se komplicirati razvojem pseudociste gušterače, posttraumatskog pankreatitisa, fistulom gušterače i intraabdominalnim apscesom. Trauma je vodeći uzrok nastanka pankreatitisa u djece te se znakovi pankreatitisa na CT-u kao što je difuzno povećanje gušterače, nepravilnost kontura i nakupljanje okolnog masnog tkiva vide na kasnijim snimkama (14,42,43).

Tablica 3.

Klasifikacija ozljede gušterače (prema: „Scaling system for organ specific injuries. Ernest E. Moore, MD, Thomas H. Cogbill, MD, Mark Malangoni, MD, Gregory J. Jurkovich, MD, and Howard R. Champion“; <http://www.aast.org/Library/TraumaTools/InjuryScoringScales.aspx#htmlBody>)

Stupanj	Vrsta ozljede	Opis ozljede
I.	Hematoma	Manja kontuzija bez ozljede kanala
	Laceracija	Površinska laceracija bez ozljede kanala
II.	Hematoma	Veća kontuzija bez ozljede kanala ili gubitka tkiva
	Laceracija	Veća laceracija bez ozljede kanala ili gubitka tkiva
III.	Laceracija	Distalnatransekcija ili parenhimska ozljeda s ozljedom kanala
IV.	Laceracija	Proksimalna* transekcija ili ozljeda parenhima koja uključuje ampulu
V.	Laceracija	Opsežna disrupcija glave gušterače

\*proksimalni dio gušterače je s pacijentove desne strane od gornje mezenterične vene

### Bubreg

Bubreg je treći najčešće ozlijeđeni abdominalni organ u djece. Ozljede bubrega nastaju kao posljedica izravnog udara ili djelovanja deceleracijskih sila kada najčešće bivaju ozlijeđeni vaskularni i odvodni sustav bubrega. Djeca su, u odnosu na odraslu populaciju, podložnija ozljedi bubrega iz nekoliko razloga: manja količina perirealnog masnog tkiva, dimenzija bubrega u odnosu na tijelo je kod djece veća, donji pol bubrega seže ispod rebrenog luka, mišići trbušnog zida su slabije razvijeni, kao i krajnja rebra.

Indikacije za radiološkom obradom hemodinamski stabilnih pacijenata su tupa trauma abdomena povezana s prijelomom 11. i 12. rebra, prijelomom poprečnih nastavaka torakalnih ili lumbalnih kralježaka, posttraumatske ekhimoze lateralne trbušne stijenke i hematurija (49,50).

Hematurija je najbolji indikator ozljede bubrega, ali Brown i sur. te Ather i Noor zaključuju kako stupanj hematurije ne korelira sa stupnjem ozljede bubrega (49,51). Ozljede bubrega klasificiraju se u kategorije 1 do 5 temeljem težine stupnja ozljede koristeći ljestvicu AAST (37) (tablica 4). Najčešće ozljede bubrega su kontuzije, područja mikroskopskog krvarenja unutar bubrežnog parenhima okružena okolnim edemom. Na CT-u kontuzija se prikazuje kao fokalno ili difuzno područje odgođenog nakupljanja kontrasta (13,14).



Tablica 4.

Klasifikacija ozljede bubrega (prema: „Scaling system for organ specific injuries. Ernest E. Moore, MD, Thomas H. Cogbill, MD, Mark Malangoni, MD, Gregory J. Jurkovich, MD, and Howard R Champion“; <http://www.aast.org/Library/TraumaTools/InjuryScoringScales.aspx#htmlBody>)

Stupanj	Vrsta ozljede	Opis ozljede
I.	Kontuzija	Mikro- ili makrohematurnija, urološke analize uredne
	Hematom	Subkapsularni, nešireći bez laceracije parenhima
II.	Hematom	Nešireći perirenalni hematom ograničen na retroperitonej
	Laceracija	<1 cm dubine parenhima renalnog korteksa bez ekstravazacije urina
III.	Laceracija	<1 cm dubine parenhima renalnog korteksa bez ruptur kanalnog sustava i ekstravazacije urina
	Laceracija	Laceracija parenhima koja se proteže kroz korteks, medulu i kanalni sustav
IV.	Vaskularna ozljeda	Ozljeda glavne renalne arterije ili vene s ograničenim krvarenjem
	Laceracija	Potpuno smrskan bubreg
V.	Laceracija	Potpuno smrskan bubreg
	Vaskularna ozljeda	Avulzija bubrežnog hilusa s potpunom devaskularizacijom

Razderotine bubrega prikazuju se kao linearna hipodenzna područja unutar parenhima (14). Ozljeda bubrežnog odvodnog sustava rezultira ekstravazacijom kontrasta na odgođenim snimkama CT-a (sl. 4a, 4b) (13,14,49). Laceracijom glavne ili lobarnih renalnih arterija dolazi do nastanka infarkta bubrega. Ozljedom glavne bubrežne arterije dolazi do devaskularizacije cijelog bubrega, stanja koje zahtijeva hitnu intervenciju zbog brzog gubitka bubrežne funkcije. Ozljeda lobarne arterije uzrokuje segmentni bubrežni infarkt što se na CT-u prikazuje kao periferno područje neopacificiranog parenhima klinastog oblika ili kao znak trajnog kortikalnog obruba (14,49). Znak kortikalnog obruba je uska periferna zona obilježenog parenhima koju krvlju opskrbljuje perirenalna kapsularna cirkulacija (49). Nedostatak znaka kortikalnog obruba je činjenica da se javlja osam ili više sati nakon nastale ozljede (52).

Ozljede bubrega mogu biti komplicirane nastankom hematoma. Bubrežni hematom može biti subkapsularni ili perirenalni. Subkapsularni hematom će se na CT-u prikazati kao polumjesečasta zona koja komprimira bubrežni parenhim (13). Perirenalni hematom se proteže čitavim perirenalnim prostorom i imat će manji kompresivni učinak na bubrežni parenhim od subkapsularnog hematoma (14).

Uporaba ultrazvuka u dijagnostici ozljeda bubrega je ograničena. Dijagnoza ozljeda bubrega ultrazvukom temelji se na prikazu slobodne tekućine u parenhimu,

koja je prisutna kod svega 20 % pacijenata s ozljedom bubrega i češće je udružena s ozljedama slezene, jetre ili crijeva (50,53).

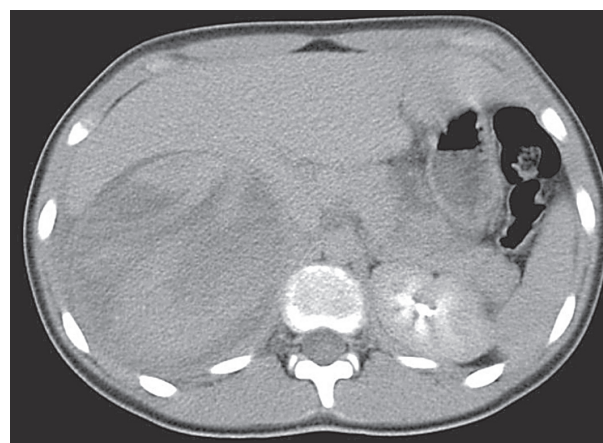
Traumatizirani bubrežni parenhim prikazuje se kao hipoehogena zona u usporedbi s ostalim parenhimom.

U dijagnostici traume bubrega kontrastnim ultrazvukom potrebno je koristiti dva bolusa kontrasta, po jedan za svaki bubreg (35). Kontuzije se prikazuju kao hipoehogena područja parenhima nejasnih rubova, dok se razderotine opisuju kao linearno ili razgranato hipoehogeno područje parenhima (27).

Ultrazvuk može biti dobar dijagnostički alat kod hemodinamski nestabilnih pacijenata, jer omogućava brzu, neinvazivnu procjenu stanja pacijenta.



Sl. 4a. Nativni CT abdomena pokazuje u cijelosti povećan desni bubreg s heterogenim neoštro ograničenim hipodenznim zonama u gornjem polu bubrega uz vidljive perirenalne efuzije koje mjere oko 30 HU. Razderotina desnog bubrega s perirenalnim hematomom.



Sl. 4b. CT nakon iv. primjene kontrasta pokazuje urednu opacificaciju bubrežnog parenhima lijevo kao i lijevog pijelona i čašica. Desno nema postkontrastne imbibicije. Razderotina desnog bubrega s perirenalnim hematomom.



## Crijeva

Ozljede crijeva zbog tupe traume abdomena kod djece nisu česte. Klasificiraju se u pet kategorija ovisno o stupnju ozljede (tablica 5, tablica 6). Često su udružene s ozljedom mezenterija. Dijagnoza ozljeda crijeva problematična je zbog otežane komunikacije djeteta i liječnika te zbog odsutnih ili minimalnih kliničkih simptoma. Ozljede mogu zahvatiti čitavu debljinu stijenke crijeva što dovodi do njegove perforacije ili djelomičnu debljinu što dovodi do pojave intramuralnih hematoma.

Tablica 5.

Klasifikacija ozljede dvanaesnika (prema: „Scaling system for organ specific injuries. Ernest E. Moore, MD, Thomas H. Cogbill, MD, Mark Malangoni, MD, Gregory J. Jurkovich, MD, and Howard R Champion“, <http://www.aast.org/Library/TraumaTools/InjuryScoringScales.aspx#htmlBody>)

Stupanj	Vrsta ozljede	Opis ozljede
I.	Hematom	Zahvaća jedan segment dvanaesnika
	Laceracija	Djelomična debljina stijenke, bez perforacije
II.	Hematom	Zahvaća više od jednog segmenta dvanaesnika
	Laceracija	Razdor <50 % cirkumferencije
III.	Laceracija	Razdor 50-70 % cirkumferencije segmenta D2 ili razdor 50-100 % cirkumferencije segmenta D1, D3, D4
	Laceracija	Razdor >75 % cirkumferencije D2 segmenta; zahvaća ampulu ili distalni zajednički žučni vod
V.	Laceracija	Masivni razdor duodenopankreatičnog kompleksa
	Vaskularna ozljeda	Devaskularizacija dvanaesnika

D1 – prvi segment dvanaesnika, D2 – drugi segment dvanaesnika, D3 – treći segment dvanaesnika, D4 – četvrti segment dvanaesnika

Tablica 6.

Klasifikacija ozljede tankog i debelog crijeva (prema: „Scaling system for organ specific injuries. Ernest E. Moore, MD, Thomas H. Cogbill, MD, Mark Malangoni, MD, Gregory J. Jurkovich, MD, and Howard R Champion“, <http://www.aast.org/Library/TraumaTools/InjuryScoringScales.aspx#htmlBody>)

Stupanj	Vrsta ozljede	Opis ozljede
I.	Hematom	Kontuzija ili hematom bez devaskularizacije
	Laceracija	Djelomična debljina stijenke, bez perforacije
II.	Laceracija	Razderotina <50 % cirkumferencije
	Laceracija	Razderotina ≥50 % cirkumferencije bez transekcije
IV.	Laceracija	Transekcija
	Laceracija	Transekcija sa segmentnim gubitkom tkiva
V.	Laceracija	Transekcija sa segmentnim gubitkom tkiva
	Vaskularna ozljeda	Devaskularizacija segmenta

Intramuralni hematomi su posljedica oštećenja krvnih žila između submukoze i mišićnog dijela stijenke i nakupljanja krvi u tom prostoru, a najčešće su lokalizirani u dvanaesniku. Na CT-u se prikazuje kao žarišno zadebljanje stijenke crijeva bez ekstraparacije

kontrastnog materijala ili prisutnosti zraka u abdomenu (13,14). Veliki duodenalni hematomi mogu dovesti do opstrukcije proksimalnog tankog crijeva te su uz abdominalne bolove i distenziju praćeni i povraćanim žučnim sadržajem. Većina duodenalnih hematoma može se liječiti konzervativno. Na ultrazvuku intramuralni hematomi se prikazuju kao heterogene, nevas-kularizirane mase duž stijenke duodenuma (54).

Perforacija crijeva najčešće zahvaća tanko crijevo te u kliničkom pregledu ne mora biti praćeno iritacijom peritoneja (55). Najčešće mjesto je jejunum. Specifičan znak perforacije crijeva je prisutnost intraperitonejskog zraka. U tankom crijevu zraka obično ima u malim količinama pa je češće prisutan kod perforacije želuca ili debelog crijeva. Iako specifičan, prema Shi i sur. slobodni zrak prisutan je u svega četvrtini slučajeva perforacije crijeva (16). Najčešći znak perforacije crijeva na CT-u je prisutnost slobodne tekućine uz odsutnost ozljede drugih visceralnih organa, te se javlja u više od 76 % slučajeva perforacije crijeva (14,16). Dakle, negativni nalaz CT-a ne može se koristiti za pouzdano isključivanje ozljede crijeva nakon tupe traume abdomena te se mora povezati s kliničkim i laboratorijskim nalazima.

## Mokraćni mjehur

Ozljede mokraćnog mjehura u dječjoj populaciji nisu česte. Ruptura mokraćnog mjehura može biti intraperitonejska i ekstraperitonejska ili kombinacija ozljeda. Intraperitonejske ruptur mokraćnog mjehura nastaju zbog rastezanja mokraćnog mjehura pojasom za vezanje. Ekstraperitonejske ruptur nastaju zbog ozljede mokraćnog mjehura koštanim fragmentom nakon prijeloma zdjelice. Stoga nakon svake traume zdjelice potrebna je dijagnostička obrada kako bi se isključila ozljeda mokraćnog mjehura. Ozljede mokraćnog mjehura klasificiraju se u pet kategorija (tablica 7).

Tablica 7.

Klasifikacija ozljede mokraćnog mjehura (prema: „Scaling system for organ specific injuries. Ernest E. Moore, MD, Thomas H. Cogbill, MD, Mark Malangoni, MD, Gregory J. Jurkovich, MD, and Howard R Champion“, <http://www.aast.org/Library/TraumaTools/InjuryScoringScales.aspx#htmlBody>)

Stupanj	Vrsta ozljede	Opis ozljede
I.	Hematom	Kontuzija, intramuralni hematom
	Laceracija	Djelomična debljina stijenke
II.	Laceracija	Ekstraperitonejski razdor stijenke <2 cm
	Laceracija	Ekstraperitonejski (≥2 cm) ili intraperitonejski razdor (<2 cm)
IV.	Laceracija	Intraperitonejski razdor stijenke mjehura ≥2 cm
	Laceracija	Intraperitonejski ili ekstraperitonejski razdor stijenke koji se proteže do vrata mjehura ili trigonuma

CT s kontrastom i retrogradna cistografija metode su izbora u dijagnostici ozljeda mokraćnog mjehura (56). Retrogradna cistografija izvodi se primjenom vodotopivog kontrastnog sredstva u mokraćni mjehur pomoću Foleyovog katetera.

Na CT-u ruptura mokraćnog mjehura na nativnim presjecima prikazuje se kao slobodna tekućina u malo zdjelici, a nakon iv aplikacije kontrastnog sredstva na odgođenim snimkama kao ekstravazacija kontrastnog sredstva. Lokacija ekstravaziranog sredstva upućuje na vrstu rupture. Kod ekstraperitonejske rupture kontrast je lociran u prostoru koji okružuje mjehur iznad i ispred do pupka i straga iza rektuma. U intraperitonejskoj rupturi kontrast se nalazi u prostoru lateralno i iznad mjehura te ispred rektosigmoidnog debelog crijeva (14).

Važnost razlikovanja intra- od ekstraperitonejske rupture je u načinu liječenja. Dok se ekstraperitonejske rupture uglavnom liječe konzervativno, intraperitonejske zahtijevaju kirurško liječenje. Metoda izbora je laparoskopski kirurški pristup (57).

Pronalazak sentinel ugruška na CT snimkama je također indikativan za intraperitonejsku rupturu mokraćnog mjehura. Prema Shin i sur. znak sentinel ugruška pronalazi se u 80 % pacijenata s intraperitonejskom rupturom mokraćnog mjehura. Znak sentinel ugruška prikazuje se kao hiperdenzno područje koje priliježe uz kupolu mokraćnog mjehura (56).

Za vizualizaciju mokraćnog mjehura ultrazvukom potreban je u potpunosti ispunjen mokraćni mjehur. Kod pacijenata s postavljenom sumnjom rupture mokraćnog mjehura može se pomoću Foleyovog katetera ispuniti mokraćni mjehur fiziološkom otopinom. Izostanak prikaza mokraćnog mjehura nakon instalacije fiziološke otopine ili vizualizacija slobodne tekućine u zdjelici su indikativne za rupturu mokraćnog mjehura.

Budući da se kontrast kod kontrastnog ultrazvuka ne eliminira bubrezima, ozljede mokraćnog mjehura ne mogu se prikazati kontrastnim ultrazvukom (27,35), ali mogu ultrazvučnom kontrastnom cistografijom koja još uvijek nije u općoj upotrebi.

## ZAKLJUČAK

U dijagnostici tupe traume abdomena kod djece CT s intravenskim kontrastom zlatni je standard. S obzirom da je CT značajan izvor ionizirajućeg zračenja, uz pravilnu kliničku indikaciju kontrastni ultrazvuk je dijagnostička metoda kojom možemo izbjeći izlaganje djeteta ionizirajućem zračenju i proširiti njegovu ulogu u praćenju pacijenata nakon traume i u samoj

inicijalnoj dijagnostici. Kontrastni ultrazvuk je pokazao visoku osjetljivost i specifičnost. Američki pristup ultrazvuku koji u SAD-u rade radiološki tehnolozi te veća opasnost od sudskih tužbi zbog pogrešnog liječenja (*malpractice*) razlog je mnogo češćeg upućivanja na CT kod tupe traume u djece u SAD-u. Europski pedijatrijski radiolozi izrazito favoriziraju ultrazvuk kao dobru dijagnostičku metodu u tupoj traumi abdomena, osobito s primjenom kontrastnog sredstva bez obzira što je interpretacija ovisna o operateru, jer ga svakodnevno koriste u kliničkoj praksi.

## L I T E R A T U R A

1. Kepertis C, Zavitsanakis A, Filippopoulos A, Kallergis K. Liver Trauma in Children: Our Experience. *J Indian Assoc Pediatr Surg* 2008; 13(2): 61-3.
2. Djordjevic I, Slavkovic A, Marjanovic Z, Zivanovic D. Blunt Trauma in Paediatric Patients – Experience from a Small Centre. *West Indian Med J* 2015; 64(2): 126-30.
3. Orak M, Ustündağ M, Güloğlu C, Gökdemir MT, Erdoğan MO, Al B. Clinical importance of ultrasonographic pelvic fluid in pediatric patients with blunt abdominal trauma. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg* 2010; 16(2): 155-9.
4. Isaacman DJ, Scarfone RJ, Kost SI, i sur. Utility of routine laboratory testing for detecting intra-abdominal injury in the pediatric trauma patient. *Pediatrics* 1993; 92: 691-4.
5. Holmes JF, Sokolove PE, Brant WE, i sur. Identification of children with intra-abdominal injuries after blunt trauma. *Ann Emerg Med* 2002; 39: 500-9.
6. Holmes JF, Lillis K, Monroe D i sur. Identifying children at very low risk of clinically important blunt abdominal injuries. *Ann Emerg Med* 2013; 62: 107-16.
7. Capraro AJ, Mooney D, Waltzman ML. The use of routine laboratory studies as screening tools in pediatric abdominal trauma. *Pediatr Emerg Care* 2006; 22: 480-4.
8. Cooper A, Barlow B, DiScala C, String D. Mortality and truncal injury: the pediatric perspective. *J Pediatr Surg* 1994; 29: 33-8.
9. Taylor GA, Eichelberger MR, O'Donnell R, Bowman L. Indications for computed tomography in children with blunt abdominal trauma. *Ann Surg* 1991; 213(3): 212-18.
10. Taylor GA, Eichelberger MR, Potter BM. Hematuria. A marker of abdominal injury in children after blunt trauma. *Ann Surg* 1988; 208(6): 688-93.
11. Sokolove PE, Kuppermann N, Holmes JF. Association between the "seat belt sign" and intra-abdominal injury in children with blunt torso trauma. *Acad Emerg Med* 2005; 12(9): 808-13.
12. Radhiana H, Azian AA, Mubarak MY, Saot A, Mohd AAR, Jamalludin AR. The role of multislice computed tomography (MSCT) in the detection of blunt traumatic intra abdominal injury: our experience in hospital Tengku Ampuan Afzan (HTAA), Kuantan, Pahang. *Med J Malaysia* 2012; 67(3): 316-22.

13. Visrutaratna P, Na-Chiangmai W. Computed tomography of blunt abdominal trauma in children. *Singapore Med J* 2008; 49(4): 352-8.
14. Sivit CJ. Imaging Children with Abdominal Trauma. *Am J Roentgenol* 2009; 192: 1179-89.
15. Melikian R, Goldberg S, Strife BJ, Halvorsen RA. Comparison of MDCT protocols in trauma patients with suspected splenic injury: superior results with protocol that includes arterial and portal venous phase imaging. *Diagnostic Intervent Radiol* 2016; 22(5): 395-9.
16. Shi YB, Hao JM, Hu CN, Dou LN. Diagnosis of bowel and mesenteric blunt trauma with multidetector CT. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2015; 19(9): 1589-94.
17. Ellison AM, Quayle KS, Bonsu B i sur. Use of Oral Contrast for Abdominal Computed Tomography in Children With Blunt Torso Trauma. *Ann Emerg Med* 2015; 66: 107-14.
18. Kerrey BT, Rogers AJ, Lee LK i sur. A multicenter study of the risk of intra-abdominal injury in children after normal abdominal computed tomography scan results in the emergency department. *Ann Emerg Med* 2013; 62: 319-26.
19. Pearce MS, Salotti JA, Little MP i sur. Radiation exposure from CT scans in childhood and subsequent risk of leukaemia and brain tumours: a retrospective cohort study. *Lancet* 2012; 380(9840): 499-505.
20. Mathews JD, Forsythe AV, Brady Z i sur. Cancer risk in 680 000 people exposed to computed tomography scans in childhood or adolescence: data linkage study of 11 million Australians. *BMJ* 2013; 346 : f2360.
21. Larson DB, Johnson LW, Schnell BM, Goske MJ, Salisbury SR, Forman HP. Rising use of CT in child visits to emergency department in the United States, 1995-2008. *Radiology* 2011; 259(3): 793-801.
22. McCollough CH, Primak AN, Braun N, Kofler J, Yu L, Christner J. Strategies for Reducing Radiation Dose in CT. *Radiol Clin North Am* 2009;47(1): 27-40.
23. Valentino M, De Luca C, Galloni SS i sur. Contrast-enhanced US evaluation in patients with blunt abdominal trauma. *J Ultrasound* 2010; 13(1): 22-7.
24. Krupnick AS, Teitelbaum DH, Geiger JD i sur. Use of abdominal ultrasonography to assess pediatric splenic trauma. Potential pitfalls in the diagnosis. *Ann Surg* 1997; 225(4): 408-14.
25. Ben-Ishay O, Daoud M, Peled Z, Brauner E, Bahouth H, Kluger Y. Focused abdominal sonography for trauma in the clinical evaluation of children with blunt abdominal trauma. *World J Emerg Surg WJES* 2015; 10: 27.
26. Laugesen NG, Nolsoe CP, Rosenberg J. Clinical Application of Contrast-Enhanced Ultrasound in the Pediatric Work-Up of Focal Liver Lesion and Blunt Abdominal Trauma: A Systematic Review. *Ultrasound Int Open* 2017; 3: E2-E7
27. Cagini L, Gravante S, Malaspina CM i sur. Contrast enhanced ultrasound (CEUS) in blunt abdominal trauma. *Crit Ultrasound J* 2013; 5(Suppl 1):S9.
28. Valentino M, Serra C, Pavlica P i sur. Blunt Abdominal Trauma: diagnostic performance of contrast-enhanced US in children – initial experience. *Radiology* 2008; 246: 903-9.
29. Bensard DD, Beaver BL, Besner GE, Cooney DR. Small bowel injury in children after blunt abdominal trauma: is diagnostic delay important? *J Trauma* 1996; 41: 476-83.
30. Ulman I, Avanoğlu A, Ozcan C i sur. Gastrointestinal perforations in children: a continuing challenge to nonoperative treatment of blunt abdominal trauma. *J Trauma* 1996; 41: 110-13.
31. Fakhry SM, Watts DD, Luchette FA, EAST Multi-Institutional Hollow Viscus Injury Research Group. Current diagnostic approaches lack sensitivity in the diagnosis of perforated blunt small bowel injury: analysis from 275,557 trauma admissions from the EAST multi-institutional HVI trial. *J Trauma* 2003; 54: 295-306.
32. Gurland B, Dolgin SE, Shlasko E, Kim U. Pneumatosis intestinalis and portal vein gas after blunt abdominal trauma. *J Pediatr Surg* 1998; 33: 1309-11.
33. Mueller GP, Cassidy CI, Dietrich RB i sur. Pediatric case of the day. Occult child abuse (manifesting with pneumatosis intestinalis and portal venous gas). *Radiographics* 1994; 14: 928-30.
34. Mohanta PK, Ghosh A, Pal R, Pal S. Blunt splenic injury in Sikkimese children and adolescents. *J Emerg Trauma Shock* 2011; 4(2): 217-21.
35. Miele V, Piccolo CL, Galluzzo M, Ianniello SA, Sessa B, Trinci B. Contrast-enhanced ultrasound (CEUS) in blunt abdominal trauma. *Br J Radiol* 2016; 89(1061): 20150823.
36. Catalano O, Lobianco R, Sandomenico F, Siani A. Splenic trauma: evaluation with contrast-specific sonography and second generation contrast medium: preliminary experience. *J Ultrasound Med* 2003; 22: 467-77.
37. Moore EE, Coqbill TH, Jurkovich GJ, Shackford SR, Malangoni MA, Champion HR. Organ injury scaling: spleen and liver (1994 revision). *J Trauma* 1995; 38: 323-4.
38. Oumar N, Dominique F, Nikola K, Pierre GM, Mammadou N, Benoit GR. Results of non-operative management of splenic trauma and its complications in children. *J Indian Assoc Pediatr Surg* 2014; 19(3): 147-50.
39. Rialon KL, Englum BR, Gulack BC i sur. Comparative effectiveness of treatment strategies for severe splenic trauma in the pediatric population. *Am J Surg* 2016; 212(4): 786-93.
40. Muniz A, Vella A, Whiteman P. Evaluation and management of pediatric abdominal trauma. *Pediatric emergency medicine practice* 2008; 8(3): 1-32.
41. Arslan S, Guzel M, Turan i sur. Management and treatment of liver injury in children. *Ulus Travma Acil Cerr Derg* 2014; 20: 45-50.
42. Almaramhy HH, Guraya SY. Computed tomography for pancreatic injuries in pediatric blunt abdominal trauma. *World J Gastrointest Surg* 2012;4(7):166-70.
43. Kulaylat AN, Pastor DM, Santos MC. Isolated pediatric pancreatic transection secondary to ocean-related trauma. *JOP* 2013; 14(2): 203-6.
44. Lane MJ, Mindelzun RE, Sandhu JS, McCormick VD,

- Jeffrey RB. CT diagnosis of blunt pancreatic trauma: importance of detecting fluid between the pancreas and the splenic vein. *Am J Roentgenol* 1994; 163: 833-35.
46. Sivit CJ, Eichelberger MR, Taylor GA, Bulas DI, Gotshall CS, Kushner DC. Blunt pancreatic trauma in children: CT diagnosis. *Am J Roentgenol* 1992; 158: 1097-100.
47. Teh SH, Sheppard BC, Mullins RJ, Schreiber MA, Mayberry JC. Diagnosis and management of blunt pancreatic ductal injury in the era of high-resolution computed axial tomography. *Am J Surg* 2007; 193: 641-3.
48. Yamamoto H, Ochi T, Miyazaki E, Machida H, Tobayama S, Suzuki K. Blunt pancreatic duct injury in children. *Acute Med Surg* 2016; 3: 204-6.
49. Iqbal CW, St Peter SD, Tsao K i sur. Operative vs non-operative management for blunt pancreatic transection in children: multi-institutional outcomes. *J Am Coll Surg* 2014; 218: 157-62.
50. Ather MH, Noor MA. Role of imaging in the evaluation of renal trauma. *J Pak Med Ass* 2002; 52: 423-8.
51. Lin WC, Lin CH. The role of interventional radiology for pediatric blunt renal trauma. *Ital J Pediatr* 2015; 41: 76.
52. Kamel IR, Berkowitz JF. Assessment of the cortical rim sign in post-traumatic renal infarction. *J Comp Assist Tomogr* 1996; 20: 803-4.
53. Sheth S, Casalino DD, Remer EM i sur. Expert Panel on Urologic Imaging. ACR Appropriateness Criteria® renal trauma. [online publication]. Reston (VA). *Am Coll Radiol (ACR)*; 2012; 7 p.
54. Gale HI, Gee MS, Westra SJ, Nimkin K. Abdominal ultrasonography of the pediatric gastrointestinal tract. *World J Radiol* 2016; 8(7): 656-7.
55. Yaylaci S, Ercelik H, Seyit M, Kocyigit A, Serinken M. Handlebar Trauma Causing Small Bowel Hernia with Jejunal Perforation. *Western J Emerg Med* 2014; 15(4): 367-8.
56. Shin SS, Jeong YY, Chung TW i sur. The sentinel clot sign: a useful CT finding for the evaluation of intraperitoneal bladder rupture following blunt trauma. *Korean J Radiol* 2007; 8(6): 492-7.
57. Deshpande AV, Michail P, Gera P. Laparoscopic repair of intra-abdominal bladder perforation in preschool children. *J Minimal Access Surg* 2017; 13(1): 63-5.



## SUMMARY

### RADIOLOGICAL METHODS IN DIAGNOSIS OF PEDIATRIC BLUNT ABDOMINAL TRAUMA

A. BOŽIĆ, M. BAŠKOVIĆ<sup>1</sup>, A. TRIPALO BATOŠ<sup>1</sup> and B. ŽUPANČIĆ<sup>1</sup>

*University of Zagreb, School of Medicine, and <sup>1</sup>Children's Hospital Zagreb, Zagreb, Croatia*

Blunt abdominal trauma in children is the leading cause of mortality, morbidity and permanent disability. Most commonly injured organs due to blunt abdominal trauma are spleen, liver, kidneys and pancreas. Injuries of bowels and bladder are not so common. Diagnosis of blunt abdominal trauma in children is a challenging task where diagnostic imaging plays a significant role. The most commonly used imaging modalities are computed tomography (CT) and ultrasonography. CT is a method of choice for hemodynamically stable children. Ultrasonography can be performed in hemodynamically unstable patients at their bedside. Ultrasonography has a limited use in the diagnosis of blunt abdominal trauma in children.

**Key words:** blunt abdominal trauma, pediatric trauma, pediatric radiology

# RETROSPEKTIVNA ANALIZA OKLUZIJE SREDIŠNJE MREŽNIČNE VENE I OGRANAKA U DUBROVAČKO-NERETVANSKOJ ŽUPANIJI

KATE MILUTINOVIĆ, ANTONELA GVEROVIĆ ANTUNICA, HELENA KAŠTELAN,  
SANDA TEŠANOVIĆ<sup>1</sup>, VEDRANA IVETA<sup>2</sup> i SANJA ZORANIĆ<sup>3</sup>

*Odjel za oftalmologiju Opće bolnice Dubrovnik, <sup>1</sup>Poliklinika Hygea, <sup>2</sup>Dom zdravlja Dubrovnik i <sup>3</sup>Studij Sestrinstva Sveučilišta u Dubrovniku*

**Cilj rada** je prikazati incidenciju okluzije središnje mrežnične vene i ogranaka u Dubrovačko-neretvanskoj županiji u razdoblju od 1.1.2010. do 31.12.2014. godine. **Metode:** Retrospektivna analiza podataka po spolu, dobi, vrsti okluzije, vidnoj oštini prije i poslije terapije i komorbiditetima iz dokumentacije retinološke ambulante Odjela za oftalmologiju Opće bolnice Dubrovnik. **Rezultati:** U razdoblju od 1.1.2010. do 31.12. 2014. god. u retinološkoj ambulanti Opće bolnice Dubrovnik dijagnoza okluzije središnje mrežnične vene i ogranaka postavljena je na 48 očiju, u 47 pacijenata. Jedna pacijentica imala je bilateralnu okluziju mrežnične vene. Žena je bilo 62,5 %. Ukupna srednja dob svih oboljelih bila je 68,79 godina. Žene su u prosjeku bile nešto starije i prosječna dob im je bila 69,33 godine, u muškaraca 67,89 godina, ali razlika u dobi nije statistički značajna,  $p < 0,05$ . Ukupna srednja vrijednost vidne oštine prije terapije bila je  $0,27 \pm 0,313$ , a nakon terapije  $0,29 \pm 0,313$ . Pacijenata s okluzijom središnje mrežnične vene bilo je 25 (53,08 %), s okluzijom gornjeg ogranaka 18 (37,5 %), a s okluzijom donjeg ogranaka 5 (10,42 %), pa je prosječni godišnji broj okluzije središnje mrežnične vene 5, okluzije gornjeg ogranaka 3,6 i donjeg ogranaka 1. Od hipertenzije je bolovalo 34 (72,34 %), a od dijabetesa samo 8 (17,02 %). **Zaključak:** Incidencija okluzije središnje mrežnične vene u ovom istraživanju je 4,07 novooboljelih godišnje, ogranaka gornjeg i donjeg 3,74 novooboljelih u Dubrovačko-neretvanskoj županiji, a ukupna incidencija je 7,8 na 100 000 stanovnika.

**Ključne riječi:** incidencija, okluzija mrežnične vene, Dubrovačko neretvanska županija

**Adresa za dopisivanje:** Kate Milutinović, dr. med.  
Odjel za oftalmologiju  
Opća bolnica Dubrovnik  
Roka Mišetića bb  
20 000 Dubrovnik, Hrvatska  
E-pošta: katemilutinovic@gmail.com

## UVOD

Okluzija mrežnične vene i njenih ogranaka je druga najčešća bolest krvnih žila retine (1-3). Spominju se sljedeći čimbenici rizika: starija životna dob, arterijska hipertenzija, hiperlipidemija, pušenje, pretilost, povišeni intraokularni tlak, upalne bolesti (sarkoidoza, Bechetova bolest), hiperviskoznost krvi, stečeni i nasljedni trombofolni poremećaji. Iako se najčešće javlja u dobi iznad 50 godina, rijetko se može javiti i u dječjoj dobi (4) pa su čak zabilježeni slučajevi i u novorođenčadi (5). Postoje dva osnovna tipa okluzije središnje retinalne vene i ogranaka: ishemijski i neishemijski. Ishemijski tip je karakteriziran značajno oslabljenom vidnom oštrinom, suženjem vidnog polja i intraretinalnim krvarenjima, a neishemijski venskom stazom bez difuznih krvarenja. Okluzija središnje retinalne

vene (CRVO) najčešće nastaje zbog razvoja tromboze na razini kribiformne ploče, dok se okluzija ogranaka središnje retinalne vene (BRVO) razvija na mjestima arterio-venskih križanja. Na križanjima arterija i vena imaju zajedničku adventiciju te će sklerotski promijenjena tvrda stjenka arterije kompromitirati venu ispod arterije (6-9). Okluzije ogranaka najčešće se dogode u super temporalnom kvadrantu, jer je tamo najviše arteriovenskih križanja (10-12).

Bolesnici s okluzijom središnje mrežnične vene primjećuju iznenadni, bezbolni i značajni pad vida sve do mahanja ruke pred okom (13,14). Navedeni simptomi mogu biti i posljedica okluzije ogranaka, ako su edem, hemoragija ili ishemija obuhvatili područje makule, dok BRVO u nazalnom kvadrantu može biti posve asimptomatska (15,16).

Cilj ovog rada je odrediti incidenciju okluzije središnje mrežnične vene i ogranaka u Dubrovačko-neretvanskoj županiji i prikazati oboljele prema dobi i spolu, vidnu oštrinu u vrijeme dijagnoze i nakon terapije, kao i prema tipu okluzije, oboje prema komorbiditetima (dijabetes, glaukom, oni koji su operirali mrežnicu).

## METODE

Studija je retrospektivna i podatci su dobiveni iz dokumentacije retinološke ambulante i ambulante za fluoresceinsku angiografiju Odjela za oftalmologiju Opće bolnice Dubrovnik.

Ispitanici su bolesnici retinološke ambulante Odjela za oftalmologiju Opće bolnice Dubrovnik kojima je postavljena dijagnoza okluzija središnje mrežnične vene i ogranaka mrežnične vene u vremenskom razdoblju od 1. 1. 2010. do 31. 12. 2014. godine.

Svi oboljeli imali su kompletni oftalmološki pregled: pregled vidne oštine, biomikroskopiju, aplanacijsku tonometriju, pregled fundusa u širokoj zjenici na biomikroskopu i fluoresceinsku angiografiju.

Analizirani su sljedeći podatci: spol, dob, godina postavljanja dijagnoze, zahvaćeno oko, vidna oštrina na dan postavljanja dijagnoze, vidna oštrina nakon terapije, vrsta terapije, podatci o operaciji mrežnice i prisutnost komorbiditeta.

## REZULTATI

U razdoblju od 1. 1. 2010. do 31. 12. 2014. u retinološkoj ambulanti Opće bolnice Dubrovnik dijagnoza okluzije središnje mrežnične vene i ogranaka postavljena je na 48 očiju u 47 pacijenata. Jedna je pacijentica imala bilateralnu okluziju mrežnične vene. Od ukupnog broja oboljelih u ovoj studiji bilo je 62,5 % žena. Najmlađi oboljeli imao je 40, a najstariji 89 godina. Broj oboljelih prema dobnim skupinama prikazan je u sl. 1. U tablici 1. prikazan je broj novooboljelih po dobnim skupinama prema ukupnom broju unutar dobne skupine u županiji. Najveći broj oboljelih, čak 50 % od ukupnog broja, bio je u dobi od 70 do 79 god. Ukupna srednja dob svih oboljelih u ovom istraživanju je 68,79 godina. Žene su u prosjeku bile nešto starije i prosječna dob im je bila 69,33 godine, a u muškaraca 67,89 godina, ali razlika u dobi nije statistički značajna  $p < 0,05$  ( $T = 0,28$   $p = 0,38$ ). Srednja dob prema tipu bolesti prikazana je u tablici 2. Sedamdesetpetogodišnja pacijentica imala je obostranu okluziju središnje mrežnične vene, od komorbiditeta liječila se od glau-

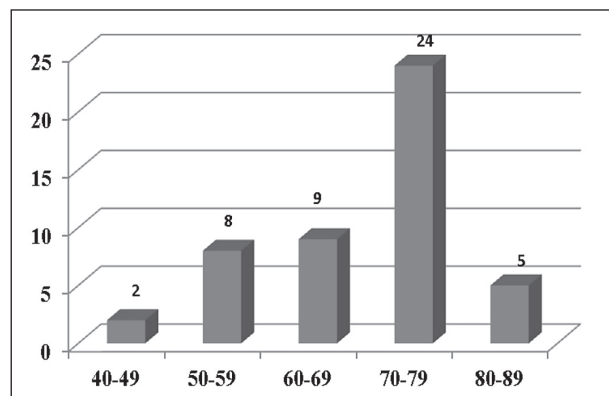
koma, a u terapijskom postupku primijenjen je laser obostrano. Desno oko bilo je nešto češće zahvaćeno i imalo je okluziju u 25 oboljelih (52,08 %). Prosječni godišnji broj okluzija bio je 9,6, a kako je ukupan broj stanovnika Dubrovačko-neretvanske županije po popisu iz 2011. 122 568, izračunata incidencija u ovoj studiji je 7,8 novooboljelih godišnje na 100 000 stanovnika. Pacijentata s okluzijom središnje mrežnične vene bilo je 25 (53,08 %), s okluzijom gornjeg ogranaka 18 (37,5 %), a s okluzijom donjeg ogranaka 5 (10,42 %) (sl. 2) pa je prosječni godišnji broj okluzije središnje mrežnične vene 5, okluzije gornjeg ogranaka 3,6 i donjeg ogranaka 1. Incidencija središnje mrežnične vene u Dubrovačko-neretvanskoj županiji je 4,07 novooboljelih godišnje, a ogranaka gornjeg i donjeg 3,74 novooboljelih godišnje (sl. 3).

Tablica 1.  
 Broj stanovnika i oboljelih prema dobnim skupinama

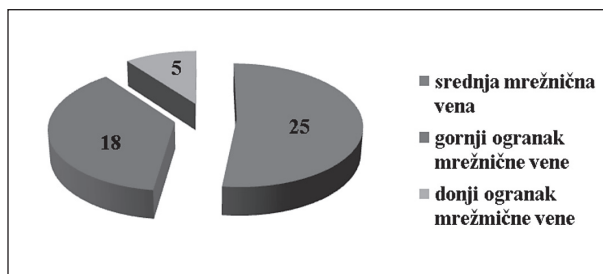
Dob (god.)	Broj stanovnika	Broj oboljelih od okluzije
0-9	12 734	0
10-19	14 559	0
20-29	15 506	0
30-39	15 903	0
40-49	16 259	2
50-59	17 753	8
60-69	13 323	9
70-79	11 135	24
80-89	4 852	5
>90	544	0

Tablica 2.  
 Srednja dob prema spolu i tipu okluzije

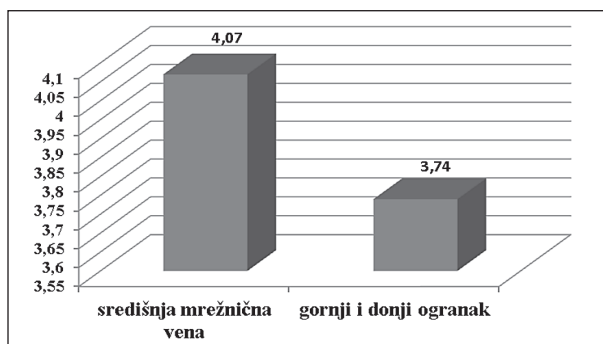
Bolest	Dob		
	Žene (god.)	Muškarci (god.)	Ukupno (god.)
Okluzija središnje mrežnične vene	70,8	66,90	73,85
Okluzija gornjeg ogranaka	66,89	73,85	65,8
Okluzija donjeg ogranaka	65,6	65,6	65,67



Sl. 1. Prikaz oboljelih prema dobnim skupinama



Sl. 2. Ukupan broj oboljelih prema tipu okluzije mrežnične vene



Sl. 3. Incidencija središnje mrežnične vene i ogranaka

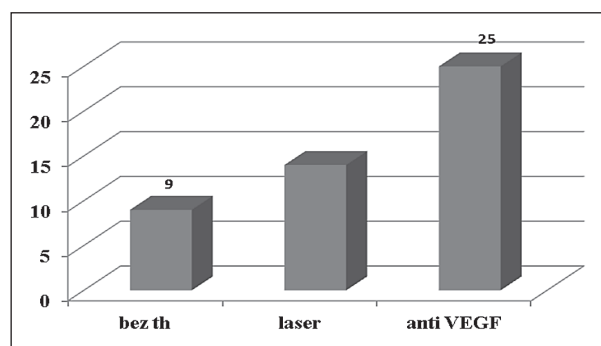
Terapijski tretman prikazan je u grafički u sl. 4. Najveći broj oboljelih - 25 (52 %) liječen je intravitrealnom aplikacijom anti VEGF-a, bez terapije bilo je 9 oboljelih (18,75 %), a kod 14 (29,17 %) urađena je laserska fotokoagulacija mrežnice. Od praćenih komorbiditeta od hipertenzije je bolovalo 34 (72,34 %, a od dijabetesa samo 8 (17,02 %). Glaukom je prije dijagnoze okluzije imalo 12 bolesnika, dok je nakon dijagnoze okluzije glaukom razvilo 4 bolesnika. Vidna oštrina u vrijeme dijagnoze okluzije bila je od 0,01 do 1,0, a nakon terapije od 0,0 do 1,0. Ukupna srednja vrijednost vidne oštrine prije terapije bila je  $0,27 \pm 0,313$ , a nakon terapije  $0,29 \pm 0,313$ . Nije bilo statistički značajne razlike u vidnoj oštrini u vrijeme dijagnoze i 6 mjeseci nakon liječenja ( $p > 0,05$ ) ( $df-t: 93,5; p = 0,37747$ ). Vidna oštrina poboljšala se nakon terapije u 14 bolesnika, u 13 se pogoršala, a u 17 je ostala ista (sl. 5).

Tablica 3.  
 Vidna oštrina prije i nakon terapije

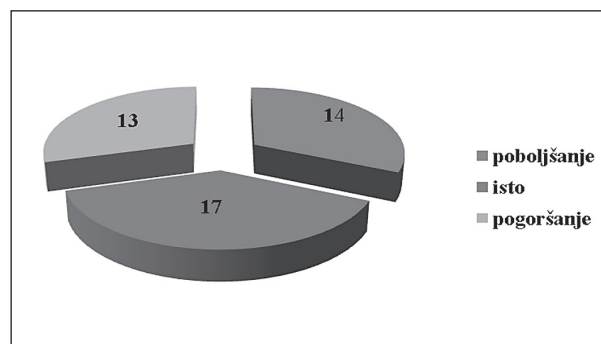
Tip okluzije	Vidna oštrina					
	Prije terapije			Nakon terapije		
	žene	muškarci	ukupno	žene	muškarci	Ukupno
Okluzija središnje mrežnične vene	0,08	0,12	0,10	0,07	0,06	0,06
Okluzija gornjeg ogranaka	0,48	0,29	0,43	0,56	0,27	0,48
Okluzija donjeg ogranaka	0,32	0,70	0,47	0,32	0,65	0,45

Tablica 4.  
 Vidna oštrina prema vrsti terapije i tipu okluzije

Tip okluzije	Vidna oštrina po tipu tip terapije					
	Bez terapije		Laser		Anti VEGF	
	Početna vidna oštrina	Završna vidna oštrina	Početna vidna oštrina	Završna vidna oštrina	Početna vidna oštrina	Završna vidna oštrina
Okluzija središnje mrežnične vene	0,70	0,70	0,04	0,06	0,09	0,03
Okluzija gornjeg ogranaka	0,61	0,67	0,36	0,43	0,37	0,39
Okluzija donjeg ogranaka	0,42	0,47	0,42	0,47	-	-



Sl. 4. Vrsta terapije



Sl. 5. Rezultat vidne oštrine poslije terapije

Najlošiju vidnu oštrinu imali su bolesnici s okluzijom središnje mrežnične vene, a najbolju oni s okluzijom ogranaka gornje mrežnične vene; razlika je statistički značajna  $p < 0,05$ . Vidne oštrine prije i poslije terapije prikazane su u sl. 6. Vidne oštrine prema tipu okluzije prikazane su u tablici 3, a prema vrsti terapije u tablici 4. Najbolju vidnu oštrinu imali su bolesnici u kojih je unutar 3 mjeseca nastupio spontani oporavak i nije bio potrebno liječenje laserom i/ili intravitrealnom aplikacijom lijeka. Uspoređujući vidne oštrine u bolesnika oboljelih od mrežnične okluzije najbolju vidnu oštrinu imali su bolesnici bez hipertenzije i dijabetesa,



a najlošiju s postojećim komorbiditetima hipertenzije i glaukoma. Većina oboljelih 33 (68,75 %) nije imala operaciju mrežne. Samo 4 (8,33 %) imali su operaciju mrežne nakon dijagnosticirane okluzije mrežnične vene, a 11 (22,92 %) prije dijagnosticirane okluzije (tablica 5).

Tablica 5.  
Vidna oštrina prema komorbiditetima

	Bolesti				
	Bez hipertenzije i dijabetesa	S hipertenzijom bez dijabetesa	Dijabetes bez hipertenzije	Hipertenzija i glaukom prije okluzije	Hipertenzija i glaukom poslije okluzije
Vidna oštrina u vrijeme postavljanja dijagnoze	0,53	0,14	-	0,17	0,01
Vidna oštrina nakon terapije	0,53	0,16	-	0,14	0,04

## RASPRAVA

Incidencija okluzije vene retine i ogranaka u Dubrovačko-neretvanskoj županiji u ovoj studiji je 7,8 novooboljelih godišnje na 100 000 stanovnika, dok je incidencija središnje mrežnične vene 4,07 novooboljelih godišnje, a gornjeg i donjeg ogranaka vene 3,74.

Ivanišević i sur. u svojoj su studiji analizirali incidenciju središnje mrežnične vene za Splitsko-dalmatinsku županiju i za petnaestogodišnje promatrano razdoblje izračunali godišnju incidenciju od 2,4 na 100 000 stanovnika (19). Ubunwangho i sur. (20) opisali su vrlo nisku incidenciju okluzije mrežnične vene u Nigeriji. Oni su u retrospektivnoj studiji u petogodišnjem razdoblju, koliko je trajala i naša studija, opisali samo 20 okluzija mrežnične vene, dok je u našoj studiji taj broj bio 48. Muškaraca je bilo statistički značajno više, što nije bilo u našoj studiji, kao ni u većini ostalih studija (21-23). Lab i sur. (24) analizirali su incidenciju okluzije vene u Njemačkoj četiri tjedna nakon Svjetskog nogometnog prvenstva 2014. g. i usporedili ju s istim razdobljem 2013. g. pa zaključuju kako je stres, koji u ovom slučaju povezuju s nogometnim utakmicama, jedan od čimbenika za povećanje broja okluzije mrežnične vene. Godine 2013. broj oboljelih bio je 18, a nakon nogometnih utakmica 26.

U našoj studiji srednja dob svih oboljelih bila je 68,79, a oboljelih od okluzije središnje mrežnične vene 70,8 godina, dok je u studiji Ivaniševića i sur. bila 62,8 god. Muškarci su bili mlađi u obje studije. U našoj studiji najveći broj oboljelih bio je u dobi od 70 do 79 g., dok

Ivanišević i sur. navode dob od 60 do 69 g. (19). Mitchell (25) je u studiji prevalencije mrežnične okluzije u Australiji na broj pregledanih od 3654 imao 59 oboljelih, a 69,5 % imalo je okluziju ogranaka, dok ju je našoj studiji imalo 47 %.

Zhou i sur. (26) u svojoj studiji analizirali su desetogodišnju incidenciju okluzije mrežnične vene u Kini – Bejing studija. Okluzija vene nađena je u 51 oku, a čak 88 % oboljelih imalo je okluziju ogranaka, što se značajno razlikuje od naše studije. Roger i sur. navode manju prevalenciju okluzije vene u bijelaca u odnosu na Azijate. U njihovoj i našoj studiji, jednako kao i većini drugih studija, dob je važan rizični čimbenik za razvoj bolesti zbog aterosklerotskih promjena krvnih žila, hipertenzije, kao i glaukoma (27). Stem i sur. (28) u svojoj su studiji pokazali da hipertenzija povećava rizik okluzije središnje retinalne vene za 66 %, a osobe koje boluju samo od dijabetesa ili samo od hiperlipidemije bez hipertenzije nemaju povećani rizik za okluziju središnje vene. I u našoj studiji najviše oboljelih imalo je hipertenziju (34 osobe -72 %), a samo 8 (17 %) dijabetes. Svi dijabetičari u našoj studiji istovremeno su imali i hipertenziju. Glaukom je imalo 18 (34 %) oboljelih.

## L I T E R A T U R A

1. Cerovski B. i sur. Oftalmologija (udžbenik za studente medicine). Zagreb: Stega tisak, 2012.
2. Bušić M, Kuzmanović Elabjer B, Bosnar D. Seminaria Ophthalmologica (udžbenik oftalmologije i optometrije). 3. izd. Osijek–Zagreb, 2014.
3. Čupak K, Gabrić N, Cerovski B i sur. Oftalmologija 2. izd. Zagreb; Nakladni zavod Globus, 2004.
4. Garg A, Mohamed M. Central retinal vein occlusion in an otherwise healthy child treated successfully with a single injection of bevacizumab. J AAPOS 2016; 20(2): 186-7.
5. Phalak D, Rani PK, Balakrishnan D, Jalali S. Central retinal vein obstruction in a neonate occurring during laser photocoagulation treatment for retinopathy of prematurity. J Pediatr: e72-4. doi: 10.3928/01913913-20141120-01.
6. Yatsuya H, Folsom AR, Wong TY, Klein R, Klein BE, Sharrett AR. Retinal microvascular abnormalities and risk of lacunar stroke: Atherosclerosis Risk in Communities Study. Stroke 2010; 41: 1349-55.
7. Doubal FN, MacGillivray TJ, Patton N, Dhillon B, Dennis MS, Wardlaw JM. Fractal analysis of retinal vessels suggests that a distinct vasculopathy causes lacunar stroke. Neurology 2010; 74: 1102-07.
8. Marcucci R, Sofi F, Grifoni E, Sodi A, Prisco D. Retinal vein occlusions: a review for the internist. Intern Emerg Med 2011; 6(4): 307-14.

9. Ribeauudeau-Saindelle F, Glacet-Bernard A, Lelong F, Coscas G, Soubrane G. Retinal vein occlusion and lipoprotein (a). *J Fr Ophthalmol* 1998; 21(4): 245-50.
10. Bandello F, Vigano D, Angelo S, Parlavecchia M. Hypercoagulability and high lipoprotein(a) levels in patients with central retinal vein occlusion. *Thromb Haemost* 1994; 72(1): 39-43.
11. Rath EZ, Frank RN, Shin DH, Kim C. Risk factors for retinal vein occlusions. A case-control study. *Ophthalmology* 1992; 99: 509-14.
12. Risk factors for branch retinal vein occlusion. The Eye Disease Case-control Study Group. *Am J Ophthalmol* 1993; 116: 286-96.
13. Sodi A, Giambene B, Marcucci R. Atherosclerotic and thrombophilic risk factors in patients with recurrent central retinal vein occlusion. *Eur J Ophthalmol* 2008; 18(2): 233-8.
14. McIntosh RL, Rogers SL, Lym L i sur. Natural history of central retinal vein occlusion: an evidence-based systematic review. *Ophthalmology* 2010; 117: 1113-23
15. Rogers SL, McIntosh RL, Lim L i sur. Natural history of branch retinal vein occlusion: an evidence-based systematic review. *Ophthalmology* 2010; 117: 1094-101. e5.
16. Park SJ, Choi NK, Park KH, Woo SJ. Nationwide incidence of clinically diagnosed retinal vein occlusion in Korea, 2008 through 2011: preponderance of women and the impact of aging. *Ophthalmology* 2014; 121: 1274-80.
17. Klein R, Klein BE, Moss SE, Meuer, SM. The epidemiology of retinal vein occlusion: the Beaver Dam Eye Study. *Trans Am Ophthalmol Soc* 2000; 98: 133-41; discussion 141-43.
18. Laouri M, Chen E, Looman M, Gallagher M. The burden of disease of retinal vein occlusion: review of the literature. *Eye (Lond)* 2011; 25: 981-8.
19. Ivanišević M, Kovačić Ž, Stanić R, Bojić L, Karelović D, Vuković I. Incidence of central retinal vein obstruction *Acta Clin Croat* 2002; 41: 331-4.
20. Uhumwangho OM, Oronsaye D. Retinal Vein Occlusion in Benin City, Nigeria. *Niger. J Surg* 22(1):17-20
21. Fiebai B, Ejimadu CS, Komolafe RD. Incidence and risk factors for retinal vein occlusion at the University of Port Harcourt Teaching Hospital, Port Harcourt, Nigeria. *Niger J Clin Prac* 2014; 17: 462-6.
22. Nwosu SN. Pattern and risk factors for retinal vein occlusion in Onitsha, Nigeria. *Niger, J Ophthamol* 2008; 16: 30-2.
23. Stowe GC, 3rd, Zakov ZN, Albert DM. Central retinal vascular occlusion associated with oral contraceptives. *Am J Ophthalmol* 1978; 86: 798-800.
24. Lob F, Kortüm K, Müller M i sur. Incidence of retinal vein occlusion during the football World Cup in 2014. *Ophthalmologie* 2016; 113(9): 763-6.
25. Mitchell P, Smith W, Chang A. Prevalence and associations of retinal vein occlusion in Australia. The Blue Mountains Eye Study. *Arch Ophthalmol* 1996; 114(10): 1243-127.
26. Zhou JQ, Xu L, Wang S i sur. The 10-year incidence and risk factors of retinal vein occlusion: the Beijing eye study. *Ophthalmology* 2013; 120(4): 803-8.
27. Roger S, McIntosh, Cheung N i sur. The Prevalence of Retinal Vein Occlusion: Pooled Data from Population Studies from the United States, Europe, Asia, and Australia. *Ophthalmology* 2010; 117(2): 313-19.
28. Stem MS, Talwar N, Comer GM, Stein JD. A longitudinal analysis of risk factors associated with central retinal vein occlusion. *Ophthalmology* 2013; 120(2): 362-70.

## SUMMARY

### RETROSPECTIVE ANALYSIS OF CENTRAL RETINAL VEIN AND BRANCH OCCLUSION IN THE DUBROVNIK-NERETVA COUNTY

K. MILUTINOVIĆ, A. GVEROVIĆ ANTUNICA, H. KAŠTELAN, S. TEŠANOVIĆ, V. IVETA<sup>1</sup>  
and S. ZORANIĆ<sup>2</sup>

<sup>1</sup>*Dubrovnik General Hospital, Department of Ophthalmology, Hygea Polyclinic, Dubrovnik Health Centre, and*

<sup>2</sup>*University of Dubrovnik, Study of Nursing in Dubrovnik, Dubrovnik, Croatia*

*The aim* of this study is to present the characteristics of the population of newly discovered cases of central retinal vein and branch occlusion in Dubrovnik-Neretva County during the period from January 1, 2010 till December 31, 2014. *Methods:* This retrospective study analyzed data collected from documentation of the Retinal Clinic, Department of Ophthalmology, Dubrovnik General Hospital, including patient age and gender, type of retinal occlusion, visual acuity before and after therapy, and comorbidity. *Results:* During the study period, 47 patients were diagnosed with occlusion of central retinal vein and its branches, while one patient had bilateral vein occlusion, yielding a total of 48 patients. There were 62.5% of women. The mean age of all patients was 68.79 years, higher in women as compared with men (69.33 vs. 67.89 years), but the difference was not statistically significant ( $p < 0.05$ ). There were 25 (53.08%) patients with central retinal vein occlusion, 18 (37.5%) patients with upper branch occlusion, and 5 (10.42%) patients with lower branch occlusion. The mean number of central vein occlusion cases was 5.0, upper branch occlusion 3.6 and lower branch occlusion 1.0 *per year*. Thirty-four (72.34%) patients had hypertension, and only 8 (17.02%) patients had diabetes. *Conclusion:* In this study, the annual incidence of central retinal vein occlusion was 4.07 of new cases and of upper and lower branch occlusion 3.74 of new cases annually in Dubrovnik-Neretva County, yielding a total incidence of 7.8 new cases *per 100 000 inhabitants*.

*Key words:* incidence, retinal vein occlusion, Dubrovnik-Neretva County

# METASTATIC RENAL CELL CARCINOMA AS A RARE CAUSE OF DUODENAL OBSTRUCTION AND GASTROINTESTINAL BLEEDING

IVANA POPOVIĆ, ANTONELA MUSLIM<sup>1</sup>, PETRA JURČIĆ<sup>2</sup>, MARKO NIKOLIĆ<sup>3</sup> and IVAN BUDIMIR<sup>3</sup>

*Požega General County Hospital, Department of Internal Medicine, Požega, <sup>1</sup>Dr. Ivo Pedišić General Hospital, Department of Gastroenterology, Sisak, <sup>2</sup>Sestre milosrdnice University Hospital Center, Department of Radiotherapy and Medical Oncology, Zagreb, <sup>3</sup>Sestre milosrdnice University Hospital Center, University of Zagreb, School of Medicine and School of Dental Medicine, Department of Internal Medicine, Division of Gastroenterology, Zagreb, Croatia*

Renal cell carcinoma (RCC) is the most common primary malignant kidney tumor in adults. The clear cell subtype is most common and has a potential to metastasize to almost any site. Small intestine metastases of RCC are very rare. We report a case of a 58-year-old male patient with duodenal obstruction and gastrointestinal bleeding induced by a metastasis from clear-cell RCC (ccRCC). Although rare, small intestine metastasis from RCC in a patient with medical history of RCC should be considered as a possible cause of acute abdomen. Upper gastrointestinal endoscopy with deep duodenoscopy and tissue examination should be performed whenever clinically feasible.

**Key words:** carcinoma, renal cell; neoplasm metastasis; duodenal obstruction; gastrointestinal bleeding

**Address for correspondence:** Ivana Popović, MD  
Požega General County Hospital  
Department of Internal Medicine  
Osječka 107  
34 000 Požega, Croatia  
E-mail: ivana.jakobovic1@gmail.com

## INTRODUCTION

Renal cell carcinoma (RCC) accounts for approximately 2%-3% of all malignancies, with a worldwide increasing incidence of about 2% over the last two decades (1). Although there are multiple histologic subtypes of RCC, there are three main RCC types: clear cell (ccRCC), papillary (pRCC) and chromophobe (chRCC). Moreover, 90% of all RCC cases are ccRCC (1). ccRCC is well known for its propensity to metastasize to unusual sites even 17.5 years from initial surgery (2). The most common sites of metastasis are lungs (75%), bones (20%), lymph nodes (11%), liver (18%), and brain (8%) (3). Occurrences of metastatic disease from RCC to the small intestine are quite uncommon, with just a few cases reported in the literature (4).

We present a case of gastrointestinal bleeding and small intestine obstruction caused by a duodenal RCC metastasis in a 58-year-old man with a history of ccRCC, treated seven years earlier by left radical nephrectomy.

## CASE REPORT

A 58-year-old Caucasian male was hospitalized due to nausea and frequent vomiting. Immediately before admission, he had hematemesis. He did not report black tarry stools. Seven years before, he had undergone radical left nephrectomy with concurrent ipsilateral adrenalectomy for a ccRCC. After the surgery, the patient was not treated with any additional therapy, since at the time, this pathology was considered to be of low risk (T2N0Mx). Four years before, he had presented with retroperitoneal lymph node metastases, for which he had undergone retroperitoneal lymph node dissection. Seven months before admission, the patient was diagnosed with a metastasis in the right adrenal gland and contralateral radical adrenalectomy was performed. At admission, the patient was afebrile, pale, heart rate 120 bpm, blood pressure 14/9 kPa and respiratory rate 12 breaths/minute. Abdominal examination revealed a non-distended soft abdomen. Abdominal sounds were normal. Digital rectal examination was also normal. Laboratory investigations at admissi-



on were significant for microcytic hypochromic anemia with hemoglobin 10 g/dL, hematocrit 32%, MCV 70.9 fL and MCH 22.2 pg/. White cell count ( $12.4 \times 10^9/L$ ) and C-reactive protein (55 mg/L) were elevated. Serum potassium was 3.6 mEq/L. The rest of his blood investigations were within the normal limits. By introducing nasogastric tube, two liters of black liquid was extracted.

Abdominal x-ray showed normal air-fluid levels without evidence of bowel obstruction or perforation. The patient underwent initial upper gastrointestinal endoscopy, which showed a mass in the third portion of the duodenum causing severe obstruction (Fig. 1). There were no signs of active bleeding and biopsy of the lesion was obtained to reveal a metastatic clear-cell renal cell carcinoma (mccRCC) (Fig. 2).

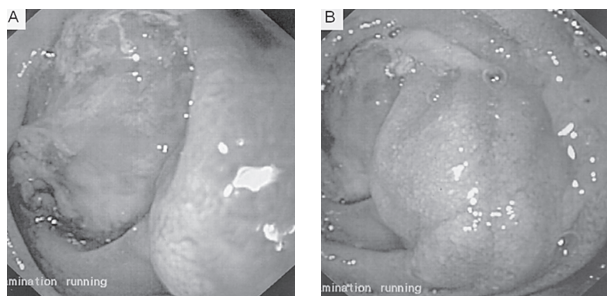


Fig. 1. (A, B) Upper gastrointestinal endoscopy (a mass of the third portion of the duodenum with total obstruction).

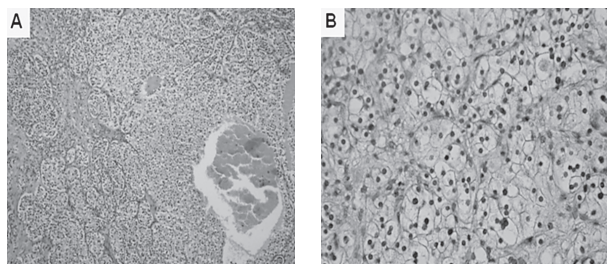


Fig. 2. Histology: (A) renal clear cell adenocarcinoma (hematoxylin and eosin (H&E), 100x); (B) renal clear cell adenocarcinoma (hematoxylin and eosin (H&E), 400x).

Abdominal computed tomography showed a large expansive mass lesion in the anatomical position of the right kidney, with a diameter of 11.8 cm. The lesion was pressing upon the liver and dislocating the right kidney caudally. Another solid expansive mass with craniocaudal diameter of 7.6 cm and transverse diameter of 4.1 cm intruded the duodenum from the left nephrectomy bed.

After case assessment, the patient underwent surgery. Gastroenteroanastomosis and partial resection of the tumor were performed. The patient was hospitalized on several more occasions due to gastrointestinal bleeding from the metastatic tumor. Bleedings were

stopped endoscopically by thermocoagulation and hemoclips. Posthemorrhagic anemia was treated with 20 red blood cell units. He died eleven years after the initial diagnosis of RCC and four years after the diagnosis of duodenal metastasis.

## DISCUSSION

Renal cell carcinoma accounts for the majority of adult renal malignancies. RCC can metastasize *via* lymphatic or hematogenous route, and by peritoneal dissemination or direct invasion to the adjacent anatomic structures (5). The mechanism of adjacent invasion was responsible for metastases in the case reported. Due to different sites to which RCC can metastasize, clinical examination can be difficult, which can prolong the diagnosis and treatment.

Synchronous metastatic disease can be found in approximately one-third of patients, whereas another 20% experience recurrence or develop metastatic RCC after nephrectomy (6, 7). RCC metastasizes to the gastrointestinal tract in 4% of cases and accounts for 7.1% of all metastatic tumors to the small intestine (8, 9). Other common types of primary tumors that can metastasize to the duodenum are lung cancer, malignant melanoma, and breast cancer (10). Isolated case reports exist of obstruction due to metastases from the ovary, prostate, colon, cecum, synovial sarcoma, germ cell tumor of the testis, and other tumors of the genital tract (10).

Duodenal metastasis from RCC may present with abdominal pain, nausea, weight loss, jaundice, anemia, gastrointestinal bleeding, duodenal obstruction, perforation and duodenal intussusceptions (11). The most common clinical presentation is gastrointestinal bleeding, resulting from the invasion of intestinal vessels by the neoplastic disease and/or intestinal obstruction (12, 13).

The 5-year cancer specific survival rate of ccRCC was 91% for TNM stage I, decreasing to 32% for TNM stage IV (14).

Our patient developed metastatic RCC in retroperitoneal lymph nodes four years after nephrectomy. Seven years after nephrectomy, a metastatic lesion was detected in the duodenum intruded from the left nephrectomy bed. In addition to gastrointestinal bleeding, our patient had nausea, anemia, and duodenal obstruction. This matches a subset of symptoms of duodenal metastasis from RCC. The patient died from disseminated malignant disease eleven years after the initial

diagnosis of RCC and four years after the diagnosis of duodenal metastasis.

In conclusion, metastatic RCC should be considered on differential diagnosis in patients presenting with small intestine obstruction and gastrointestinal bleeding who have a previous history of RCC resection. Patients need to be evaluated with radiologic and endoscopic procedure, especially with deep duodenoscopy.

## REFERENCES

1. Ljungberg B, Bensalah K, Bex A *et al.* Guidelines on Renal Cell Carcinoma – European Association of Urology Guidelines (2016). Available from: <http://uroweb.org/guideline/renal-cell-carcinoma/>
2. Janzen RM, Ramj AS, Flint JDA *et al.* Obscure gastrointestinal bleeding from an ampullary tumor in a patient with a remote history of renal cell carcinoma: a diagnostic conundrum. *Can J Gastroenterol* 1998; 12: 75-8.
3. Maldazys JD, deKernion JB. Prognostic factors in metastatic renal carcinoma. *J Urol* 1986; 136: 376-9.
4. Bahli ZM, Panesar KJ. Solitary jejunal metastasis from renal cell carcinoma. *J Ayub Med Coll Abbottabad* 2007; 19: 62-3.
5. Chang WT, Chai CY, Lee KT. Unusual upper gastrointestinal bleeding due to late metastasis from renal cell carcinoma: a case report. *Kaohsiung J Med Sci* 2004; 20: 137-41.
6. Athar U, Gentile TC. Treatment options for metastatic renal cell carcinoma: a review. *Can J Urol* 2008; 15: 3954-66.
7. Motzer RJ, Bander NH, Nanus DM. Renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 1996; 335: 865-75.
8. Lynch-Nyhan A, Fishman EK, Kadir S. Diagnosis and management of massive gastrointestinal bleeding owing to duodenal metastasis from renal cell carcinoma. *J Urol* 1987; 138: 611-3.
9. Nabi G, Gandhi G, Dogra PN. Diagnosis and management of duodenal obstruction due to renal cell carcinoma. *Trop Gastroenterol* 2001; 22: 47-9.
10. Kaswala DH, Patel N, Jadallah S, Wang W. Metastatic prostate cancer to the duodenum: a rare case. *J Family Med Prim Care* 2014; 3: 166-8.
11. Cherian SV, Das S, Garcha AS *et al.* Recurrent renal cell cancer presenting as gastrointestinal bleed. *World J Gastrointest Oncol* 2011; 3: 99-102.
12. Pavlakis GM, Sakorafas GH, Anagnostopoulos GK. Intestinal metastases from renal cell carcinoma: a rare cause of intestinal obstruction and bleeding. *Mt Sinai J Med* 2004; 71: 127-30.
13. Heymann AD, Vieta JO. Recurrent renal carcinoma causing intestinal hemorrhage. *Am J Gastroenterol* 1978; 69: 582-5.
14. Tsui KH, Shvarts O, Smith RB *et al.* Prognostic indicators for renal cell carcinoma: a multivariate analysis of 643 patients using the revised 1997 TNM staging criteria. *J Urol* 2000; 163: 1090.

## SAŽETAK

### METASTAZA ADENOKARCINOMA BUBREGA KAO RIJEDAK UZROK DUDENALNE OPSTRUKCIJE I GASTROINTESTINALNOG KRVARENJA

I. POPOVIĆ, A. MUSLIM<sup>1</sup>, P. JURČIĆ<sup>2</sup>, M. NIKOLIĆ<sup>3</sup> and I. BUDIMIR<sup>3</sup>

*Opća županijska bolnica Požega, Odjel za internu medicinu, Požega, <sup>1</sup>Opća bolnica "Dr. Ivo Pedišić", Odjel za gastroenterologiju, Sisak, <sup>2</sup>Klinički bolnički centar Sestre milosrdnice, Zavod za radioterapiju i medicinsku onkologiju i <sup>3</sup>Klinički bolnički centar Sestre milosrdnice, Sveučilište u Zagrebu, Medicinski i Stomatološki fakultet, Klinika za interne bolesti, Zavod za gastroenterologiju, Zagreb, Hrvatska*

Adenokarcinom bubrega je najčešći zloćudni tumor bubrega u odrasloj dobi. Karcinom bubrega svijetlih stanica je najčešći i ima potencijal metastaziranja gotovo na bilo koje mjesto. Metastaze u tanko crijevo su rijetke. Prikazali smo slučaj 58-godišnjeg bolesnika s duodenalnom opstrukcijom i gastrointestinalnim krvarenjem uzrokovanim metastazama adenokarcinoma bubrega svijetlih stanica. Iako su rijetke, metastaze adenokarcinoma bubrega u tanko crijevo u bolesnika s ranijom anamnezom tumora bubrega trebaju se razmotriti kao uzrok mogućeg akutnog abdomena. Gornju endoskopiju s dubokom duodenoskopijom i biopsijom tkiva treba učiniti kadgod je moguće.

**Ključne riječi:** adenokarcinom bubrega, tumorske metastaze, opstrukcija duodenuma, krvarenje iz probavnog sustava



# PREDNOSTI I NEDOSTATCI POJEDINIH VRSTA ANESTEZIJE ZA TRANSURETRALNE RESEKCIJE

MONIKA KOCMAN, IVA BAČAK KOCMAN<sup>1</sup> i TOMISLAV KULIŠ<sup>2</sup>

*Opća bolnica Varaždin, Odjel anesteziologije, reanimatologije i intenzivnog liječenja, Varaždin, <sup>1</sup>Klinički bolnički centar Zagreb, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Klinika za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivnu medicinu, <sup>2</sup>Klinika za urologiju, Zagreb, Hrvatska*

Transuretralne resekcije kirurški su zahvati na mokraćnom mjehuru, mokraćnoj cijevi ili prostati, a izvode se uz pomoć resektoskopa. Osobe liječene ovom metodom najčešće su starije životne dobi s više pridruženih bolesti. Zbog toga je ova skupina bolesnika izazov prigodom odabira vrste anestezije. Hemodinamska stabilnost, brzo otkrivanje komplikacija intra- i poslijeoperacijski i nepromijenjeno stanje svijesti bolesnika od presudne su važnosti. Pregledom literature i baze podataka cilj ovoga rada je prikazati moguće prednosti i nedostatke anestezioloških tehnika kod bolesnika podvrgnutih transuretralnim resekcijama. Zaključujemo da spinalna anestezija s minimalnim dozama lokalnog anestetika u kombinaciji s opioidom ima prednost pred ostalim vrstama anestezije zbog minimalnog utjecaja na hemodinamsku stabilnost i bolje poslijeoperacijske analgezije. Anesteziolog mora biti svjestan mogućih rizika i prednosti svake tehnike, ali se za bolji ishod preporučuje ipak individualan pristup bolesniku.

**Ključne riječi:** transuretralna resekcija, opća anestezija, regionalna anestezija, selektivna spinalna anestezija, epiduralna anestezija

**Adresa za dopisivanje:** Monika Kocman, dr. med.  
Odjel anesteziologije, reanimatologije i intenzivnog liječenja  
Opća bolnica Varaždin  
Ivana Meštrovića bb  
42 000 Varaždin, Hrvatska  
E-pošta: monika.kocman88@gmail.com

## UVOD

Transuretralne resekcije su minimalno invazivni endoskopski zahvati na mokraćnom mjehuru, prostati ili mokraćnoj cijevi. Indikacije za zahvat su tumori mokraćnog mjehura, otežano mokrenje zbog povećanja prostate (bilo zbog dobroćudne hiperplazije prostate ili tumora prostate) te hematurija. Transuretralne resekcije često se izvode kod starijih osoba s više pridruženih bolesti od strane srca, pluća ili bubrega. Ako se ovi endoskopski zahvati izvode hitno zbog hematurije, bolesnici su često hemodinamski nestabilni. Neke komplikacije ovih zahvata je teže prepoznati kod bolesnika u općoj anesteziji. Iz navedenih razloga izbor tehnike anestezije za transuretralne resekcije je izazov za anesteziologa. Cilj rada je prikazati prednosti i nedostatke pojedinih tehnika anestezije kod transuretralne resekcije.

## TRANSURETRALNE RESEKCIJE I KOMPLIKACIJE

Transuretralne resekcije su kirurški zahvati koji se izvode uz pomoć resektoskopa koji se kroz mokraćnu cijev uvodi u mokraćni mjehur. Za vrijeme zahvata pomoću izvora energije (obično monopolarna struja) odstranjuje se suspektno tkivo mokraćnog mjehura ili tkivo prostate. Tijekom ovog endoskopskog zahvata koristi se kontinuirana irigacija tekućinom koja omogućava bolju vidljivost u radnom polju, te ispiranje krvi i ko-madića tkiva. Ako dođe do prevelike apsorpcije irigacijske tekućine u krvotok može nastati komplikacija pod nazivom transuretralni resekcijski sindrom (TUR sindrom). Kako bi se smanjila incidencija TUR sindroma idealna irigacijska tekućina trebala bi biti izotonična, prozirna, netoksična, nehemolitička, sterilna, ne smije se metabolizirati, te ne smije prenositi struju.



Idealna tekućina trenutno ne postoji (1), a u Hrvatskoj se najčešće koristi otopina sorbitol- manitol 1,5 % (Purisol® Fresenius Kabi, Sorbitol/Manitol 3% B. Braun). Otopina sorbitol-manitol je prozirna, neprovodljiva tekućina, a oba sastavna dijela su osmotski diuretici. Teorijski može izazvati laktatnu acidozu u dijabetičara, ali je manja mogućnost nastanka TUR sindroma. Otopina sorbitol-manitol ima bolje sigurnosne značajke u odnosu na prije korištenu otopinu glicina (2).

Komplikacije mogu biti intraoperacijske i poslijeoperacijske. Intraoperacijske komplikacije koje se mogu javiti su TUR sindrom, krvarenje, perforacija mokraćnog mjehura, poremećaji srčanog ritma ili ishemija, hipotenzija, hipotermija, diseminirana intravaskularna koagulopatija, erekcija. Kao poslijeoperacijske komplikacije najčešće se javljaju spazam mjehura, tamponada mjehura, TUR sindrom, duboka venska tromboza, krvarenje, promjena kognitivnih funkcija, bakterijemija i sepsa (1,3).

TUR sindrom je jatrogena komplikacija transuretralnih zahvata, obično na prostati, koja se javlja u 0,7-1,4 % slučajeva (4,5). Nastaje zbog dilucijske hiponatremije (natrij u serumu <125 mmol/L) kao posljedice reSORpcije hipotonične otopine za irigaciju kroz otvorene krvne žile ili iz paraprostaticnog ekstrasvazata. Javlja se u prvih 15 minuta od početka resekcije pa do 24 sata nakon operacije. Praćen je elektrolitskim disbalansom, promjenom u osmolalnosti i intravaskularnom volumenu. Simptome možemo podijeliti na one od središnjeg živčanog sustava (dezorijentacija, mučnina, poremećaji vida, smetenost, konvulzije i koma) i srčanožilne (bradikardija, hiper/hipotenzija, bolovi u prsima, poremećaji ritma, plućni edem, arrest) (1,3,6). Navedene simptome lakše je pravodobno prepoznati kod budnog bolesnika za vrijeme zahvata nego kod sediranog ili potpuno uspavanog bolesnika.

Krvarenje kod resekcije prostate je neizbježno zbog činjenice da je prostata, kao i mokraćni mjehur, dobro prokrvljeni organ. Uobičajeni gubitak krvi može biti oko 500 mililitara, ali procjenu otežava kontinuirano ispiranje mokraćnog mjehura tijekom i često nakon zahvata. Nekoliko je čimbenika koji povećavaju količinu krvarenja, a u prvom redu duljina trajanja operacije, veličina prostate, infekcija i ranije nošeni urinarni kateter. Dugotrajna i povratna krvarenja mogu dovesti do stvaranja ugrušaka u mokraćnom mjehuru odnosno tamponade, koja je često povezana s poremećajima koagulacije. Tamponada mokraćnog mjehura povezana je s jakim bolovima i zahtijeva brzu intervenciju uz detamponadu mokraćnog mjehura (7).

Perforacija mokraćnog mjehura javlja se u 0,9-5 % slučajeva (8). Osim vizualizacije mjesta perforacije za vrijeme endoskopskog zahvata mogući znakovi koji

upućuju na perforaciju su nemogućnost adekvatne distenzije mokraćnog mjehura, neodgovarajući povrat irigacijske tekućine te distenzija abdomena i tahikardija. Perforacija može biti ekstraperitonejska i intraperitonejska. Najčešće se radi o ekstraperitonejskoj rupturi mokraćnog mjehura koja se rješava konzervativno s nešto duljim držanjem urinarnog katetera (9). Intraperitonejska perforacija je ozbiljnije stanje koje može biti povezano s ozljedom crijeva, krvarenjem, infekcijama, diseminacijom tumora te svakako zahtijeva kirurško zbrinjavanje perforacije (7).

## ODABIR ANESTEZIJE

Za odabir anestezije važna je dobra prijeoperacijska procjena potencijalnih rizika i informativni razgovor s bolesnikom s obzirom da se često radi o osobama starije životne dobi s mnogim pridruženim bolestima.

Procjena srčanožilnog rizika je ključna, jer većina bolesnika u anamnezi ima dugogodišnju hipertenziju, fibrilaciju atriya i/ili koronarnu bolest. Dodatni čimbenik rizika kod ovih bolesnika je primjena antikoagulantne terapije koju je potrebno na vrijeme korigirati i kontrolirati koagulaciju prihvatljivu za zahvat u regionalnoj anesteziji. Ako to nije moguće zbog hitnoće zahvata, treba planirati opću anesteziju (1,3). Kod plućnih bolesnika s kroničnom opstruktivnom bolesti pluća i dispnejom za procjenu plućnog statusa potrebno je učiniti testove plućne funkcije i pregled pulmologa (3). Velik dio bolesnika prijeoperacijski ima opstruktivnu uropatiju s povišenim vrijednostima kreatinina, te na to treba posebno obratiti pozornost. Poslijeoperacijski, ako nije bilo komplikacija intraoperacijski, bolesnici se premještaju na odjel tako da je u nekim slučajevima problem poslijeoperacijska analgezija. Regionalna anestezija preemtivno djeluje na bolni podražaj, pa je poslijeoperacijska analgezija bolje kontrolirana nego nakon opće anestezije (10). Također, nakon regionalne anestezije bolesnici su ranije pokretni, imaju manje nuspojava poput mučnina i povraćanja, te se ranije može započeti s prehranom na usta, nego nakon opće anestezije.

## OPĆA ANESTEZIJA

Opća anestezija je reverzibilno stanje amnezije, hipnoze, analgezije i relaksacije koja omogućuje siguran kirurški zahvat (11,12). Kod endoskopskih zahvata u urologiji primjenjuje se često, ako je spinalna anestezija apsolutno kontraindicirana (odbijanje bolesnika, infekcija na mjestu punkcije ili koagulopatija) ili postoji nemogućnost izvođenja spinalnog bloka (3,13).

Sukladno tome danas u nekim bolnicama postotak općih anestezija prigodom ovih zahvata manji je od 10 % (Opća bolnica Varaždin, Klinički bolnički centar Zagreb). Opća anestezija može se primijeniti na nekoliko načina ovisno o tome kako se održava prohodnost dišnog puta postavljanjem laringealne maske, ventilacijom putem oronazalne maske ili postavljanjem endotrahejskog tubusa koji zahtijeva mišićnu relaksaciju. Klinički status bolesnika i tip kirurškog zahvata uvjetuju način održavanja dišnog puta. Važno je naglasiti da opća endotrahealna anestezija pruža idealne uvjete za operatera, jer je bolesnik relaksiran. Litotomijski položaj bolesnika na operacijskom stolu utječe na povećane tlakove u dišnim putevima, a kod spontane respiracije smanjuje volumen udisaja i funkcionalni rezidualni kapacitet, te povećava rizik od aspiracije (6). Kod ovog položaja cirkulacijske promjene su minimalne, iako prigodom spuštanja nogu na kraju zahvata nastaje relativna hipovolemija. Mehanička ventilacija s pozitivnim tlakom povećava rizik od apsorpcije tekućine za irigaciju zbog povećanja venskog tlaka (11). Kod bolesnika u općoj anesteziji putem orotrahealnog tubusa ili laringealne maske važno je omogućiti dovoljnu neuromišićnu relaksaciju i mirnog bolesnika zbog rizika jačeg krvarenja ili perforacije organa (11). Tijekom opće anestezije ne mogu se pratiti simptomi koji bi mogli ukazivati na pojavu TUR sindroma i perforaciju mjehura što povećava smrtnost, ako se ne prepozna i odmah reagira (14). Opća anestezija povezana je s višim srčanožilnim rizikom i drugim neželjenim događajima (12). Atektaze koje se javljaju zbog mehaničke kompresije na alveole, reapsorpcije alveolarnih plinova i paralize dijafragme zbog upotrebe mišićnih relaksansa uzrokuju povećani otpor u plućima i smanjenje funkcionalnog rezidualnog volumena i plućne popustljivosti, te mogu uzrokovati pneumoniju i akutnu ozljedu pluća (12).

U osoba starije životne dobi češća je poslijeoperacijska kognitivna disfunkcija, smanjenje razine spoznajne sposobnosti u odnosu na prijeoperacijsko testiranje, a može se javiti zbog promjena u razini kisika i promjene krvnog tlaka tijekom opće anestezije (12). Akutna bubrežna ozljeda tijekom anestezije i u perioperacijskom razdoblju može biti posljedica niza čimbenika. Rizik od bubrežne ozljede povišen je u bolesnika kod kojih već postoji oštećenje bubrega s određenim bolestima u podlozi (dijabetes, hipertenzija, srčanožilna bolest). Intraoperacijski tijekom opće anestezije hipoperfuzija bubrega najviše doprinosi bubrežnom oštećenju (15). Na smanjenje krvnog protoka u bubregu utječe hipotenzija inducirana lijekovima i ventilacija pozitivnim tlakom. Neki lijekovi (nesteroidni anti-reumatici, aminoglikozidni antibiotici) i kontrastna sredstva imaju direktan utjecaj na autoregulatorni mehanizam odgovoran za održavanje bubrežnog krvnog protoka. Održavanje zadovoljavajuće bubrežne perfu-

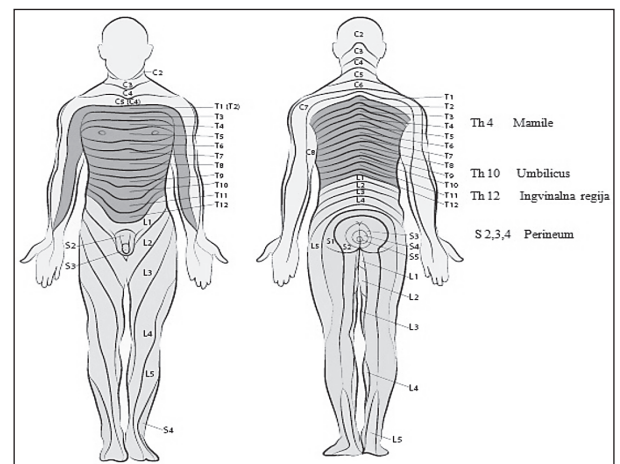
zije i dopreme kisika stanicama je ključno tijekom svake anestezije kako bi se smanjio rizik perioperacijskog oštećenja bubrega (12).

### Regionalna anestezija

Danas je regionalna anestezija najčešće primjenjivana tehnika prigodom endoskopskih uroloških zahvata. Prednosti spinalne anestezije su jednostavnost izvođenja i brzina nastupa bloka, te primjena malih količina lokalnog anestetika s opioidima ili bez njih. Neposredno nakon primjene anestetika u spinalni prostor ispituju se visina senzornog bloka i motorni blok.

### Senzorni blok

Osjet boli kod prostate i mokraćnog mjehura potječe iz simpatičkih (Th11-L2, S2-4) i parasimpatičkih (S2-4) živčanih završetaka. Autonomna kontrola za uretru potječe od S2-4, a perineum inerviraju somatske grane pudendalnog živca (S2-4) (16) (sl. 1).

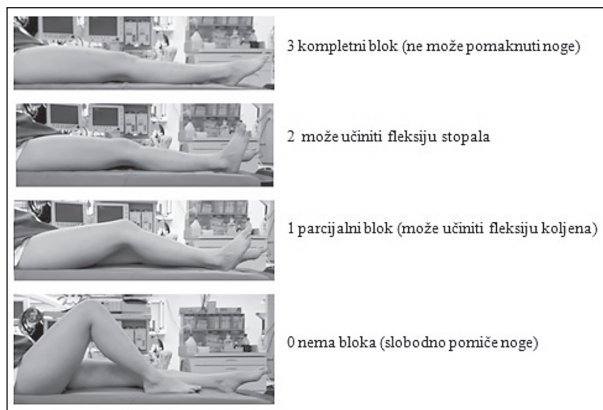


Sl. 1. Kožni dermatomi (preuzeto iz arhive autora teksta)

Za ispitivanje razine senzornog bloka može se koristiti nekoliko testova: test bockanja, dodira (pritiska), test hladnoćom ili test toplim zrakom. Gubitak osjeta za hladno javlja se prije nego osjet bockanja i na višoj razini, a oboje prije dodira. Testiranje započinje od donjih dijelova tijela koji su ranije anestezirani prema višim dijelovima s normalnim osjetom (17-19).

### Motorički blok

Za procjenu motoričkog bloka koristi se prilagođeni Bromage zbroj (14) (sl. 2).



Sl. 2. Procjena motornog bloka (preuzeto iz arhive autora teksta)

### Spinalna anestezija

Spinalna anestezija oblik je anestezije kod koje se punkcijom spinalnog prostora te davanjem lokalnog anestetika s opioidima ili bez njih postiže blokada prijenosa bolnih podražaja na razini kralježnične moždine. Kralježnična moždina u odraslih osoba završava otprilike na razini Th9-L1 kralješka. Kako bi se izbjeglo oštećenje kralježnične moždine spinalnom iglom punkcija se izvodi u lumbalnom dijelu kralježnice ispod te razine (od L1 kralješka prema niže) (20). Za transuretralne resekcije preporučuje se visina senzornog bloka u razini dermatoma Th10-12 (razina umbilikusa/pupka) (16,21). Dodavanjem opioida lokalnom anestetiku smanjuje se količina lokalnog anestetika potrebna za postizanje bloka, ima brži početak djelovanja i dulje trajanje (22). Spinalnom primjenom opioida mogu se javiti nuspojave slične onima koje se javljaju kod intravenske primjene. Najčešće nuspojave su svrbež lica, vrata i prsnog koša, povraćanje, retencija urina i depresija disanja (23). Razina bloka i trajanje ovise o nekoliko čimbenika, a to su baricitet mješavine anestetika danog u subarahnoidni prostor, konture spinalnog kanala i položaj bolesnika neposredno nakon aplikacije mješavine lokalnog anestetika (24,25). S obzirom na navedene čimbenike koji utječu na razinu bloka, spinalna punkcija se može izvoditi u lumbalnom dijelu kralježnice, a na visinu i selektivnost bloka utječe se promjenom bariciteta lokalnog anestetika i položaja bolesnika. Otopina samo lokalnog anestetika aplicirana u spinalni prostor je izobarična, a neke su otopine blago hiperbarične u odnosu na likvor pa mogu zahvatiti i nešto više dermatome. Dodavanjem 40 %-tne otopine glukoze ili sterilne vode u određenom omjeru otopina postaje hiperbarična ili hipobarična. Na tržištu ima i gotovih pripravaka hiperbarične otopine (20,26). Primjenom hiperbarične ili hipobarične otopine lokalnog anestetika postiže se selektivni senzorni blok s minimalnom dozom anestetika i željena visina bloka okretanjem bolesnika. Selektivni spinalni blok danas je

unaprijeđena spinalna anestezija specifičnog dijela tijela na kojem se izvodi zahvat (16). Kod sedalnog bloka blok se postiže davanjem hiperbarične otopine lokalnog anestetika te se postiže blok regije perineuma. Kod ovog tipa spinalne anestezije niskom dozom lokalnog anestetika postizemo hemodinamsku stabilnost intraoperacijski, rjeđu primjenu vazoaktivnih lijekova i manje volumno opterećenje intravenskim tekućinama. Motorni blok kod selektivne spinalne anestezije najčešće nije kompletan kao kod klasične spinalne anestezije, te je povratak normalne funkcije puno brži nego kod standardnog subarahnoidnog bloka čime su bolesnici zadovoljniji (16,22). Hipotenzija kao jedna od komplikacija spinalne anestezije povezana s blokadom simpatikusa vezana je uz klasičnu spinalnu anesteziju, gdje se primjenjuju standardne, više doze lokalnog anestetika za postizanje adekvatnog motoričkog i senzornog bloka. Dodatkom opioida smanjuje se koncentracija lokalnog anestetika potrebna za postizanje bloka, te je hipotenzija rjeđa (16). Kod spinalne anestezije smanjena je potreba za analgeticima intraoperacijski i poslijeoperacijski, gubitak krvi je manji (27), a smanjuje se i učestalost poslijeoperacijskih plućnih komplikacija (21). Budan bolesnik u spinalnoj anesteziji za vrijeme transuretralnih resekcija omogućuje bolje praćenje stanja svijesti bolesnika i eventualna signalizacija boli kod komplikacija kao što su ruptura mokraćnog mjehura i TUR sindrom (6,28). Spinalna anestezija je posljednjih desetak godina postala zlatni standard za visokorizične bolesnike, te zbog selektivnosti upravo se osobe s jednom od apsolutnih kontraindikacija, visoki stupanj aortalne stenozе (29), mogu podvrgnuti kirurškom zahvatu (KBC Zagreb) (13,21,30). Kod spinalne anestezije za transuretralnu resekciju mjehura zbog stimulacije opturatornog živca koji se proteže lateralnom stijenkom mokraćnog mjehura može se pojaviti neželjeni trzaj aduktornih mišića natkoljenice. Opturatorni refleksi se povezuje s ozljedama koje mogu dovesti do krvarenja, perforacije mjehura ili neodgovarajuće resekcije. Kao metodu sprječavanja refleksa možemo koristiti infiltraciju opturatornog živca lokalnim anestetikom pod kontrolom ultrazvuka ili uz stimulator živaca (30).

### Epiduralna anestezija

Epiduralna anestezija oblik je neuroaksijalnog bloka kod koje lociranjem epiduralnog prostora i davanjem mješavine lokalnog anestetika, opioida i fiziološke otopine postizemo blok. Može se aplicirati jednokratna doza mješavine ili postaviti kateter. Bolesnici u epiduralnoj anesteziji nemaju motorni blok jednake kvalitete kao kod spinalne anestezije (27). I vrijeme za postizanje bloka je dulje nego kod spinalne anestezije. Razlozi koji utječu na to su volumen lokalnog anestetika (potreban 6-8 puta volumen veći nego kod spinalne anestezije), u epiduralnom prostoru nalaze



se veći miješani živci, lokalni anestetici moraju proći kroz dvije ovojnice (duru mater i arahnoidnu), dio se apsorbira u okolno masno tkivo, a vršne koncentracije u krvi javljaju se 10-20 minuta nakon bolusa mješavine lokalnog anestetika (31). Iako su hemodinamske varijacije manje kod epiduralne anestezije nego kod spinalne, spinalna anestezija se preferira zbog jednostavnosti izvođenja. Kod epiduralne anestezije postoji mogućnost inkompletnog bloka sakralnih živaca, a to se izbjegne spinalnom anestezijom. Još neki od nedostataka su velike doze lokalnog anestetika, desetak puta veće doze, trajanje bloka i vremena postavljanja (28).

### Lokalna anestezija uz sedaciju

Lokalna anestezija se izvodi infiltracijom perineuma ili endoskopski transvezikalnim blokom. Ovaj oblik anestezije primjenjuje se kod bolesnika s visokim rizikom za anesteziju. Problem je osjećaj boli i/ili napetosti prilikom rastezanja mokraćnog mjehura koji može znatno uznemiriti bolesnika, te je u većini slučajeva potrebno još dodatno sedirati pacijenta. Analgezija je puno slabija nego kod primjene spinalne anestezije (1,32).

## ZAKLJUČCI

Transuretralne resekcije su izazov za anesteziologa s obzirom da se radi o bolesnicima starije životne dobi s mnoštvom pridruženih bolesti. Dosadašnja iskustva prikazana u literaturi pokazuju da spinalna anestezija (osobito selektivni blok) ima prednost pred ostalim oblicima anestezije. Učinak na hemodinamiku i zahtjev za analgeticima postoperacijski je minimalan, a u slučaju razvoja TUR sindroma ili perforacije mjehura lakše je prepoznati komplikacije u budnog bolesnika. Opća anestezija preporučuje se ako postoje apsolutne kontraindikacije za spinalnu anesteziju. Potrebno je dobro poznavati sve prednosti, ali i potencijalne komplikacije određene vrste anestezije, te u cilju optimalnog ishoda svakom bolesniku pristupiti individualno.

## L I T E R A T U R A

1. O'Donnell AM, Foo ITH. Anaesthesia for transurethral resection of the prostate. *Continuing Education in Anaesthesia Critical Care & Pain* 2009; 9: 92-6.
2. Dawkins GPC, Miller RA. Sorbitol-Mannitol Solution for Urological Electrosurgical Resection – A Safer Fluid than Glycine 1.5%, BPH. *Eur Urol* 1999; 36: 99-102.
3. Porter M, McCormick B. Anaesthesia for transurethral resection of the prostate (TURP). 2003; [6 stranica]. Dostupno

na URL adresi: [e-safe-anaesthesia.org/e\\_library/06/Anaesthesia\\_for\\_TURP\\_Update\\_2003.pdf](http://e-safe-anaesthesia.org/e_library/06/Anaesthesia_for_TURP_Update_2003.pdf). Datum pristupa: 13. rujna 2017.

4. Reich O, Gratzke C, Bachmann A i sur. Morbidity, mortality and early outcome of transurethral resection of the prostate: a prospective multicenter evaluation of 10,654 patients. *J Urol* 2008; 180: 246-9.

5. Zepnick H, Steinbach F, Schuster F. Value of transurethral resection of the prostate (TURP) for treatment of symptomatic benign prostatic obstruction (BPO): an analysis of efficiency and complications in 1015 cases. *Aktuelle Urol* 2008; 39: 369-72.

6. Gupta R. Anaesthesia for transurethral resection of the prostate (TURP). 2009; [8 stranica]. Dostupno na URL adresi: [www.frca.co.uk/Documents/155%20Anaesthesia%20for%20Transurethral%20resection%20of%20the%20prostate%20\(TURP\).pdf](http://www.frca.co.uk/Documents/155%20Anaesthesia%20for%20Transurethral%20resection%20of%20the%20prostate%20(TURP).pdf). Datum pristupa: 12. rujna 2017

7. Marszalek M, Ponholzer A, Pusman M, Berger I, Madersbacher S. Transurethral Resection of the Prostate. *European Urol* 2009; 8: 504-12.

8. Herkommer K, Hofer C, Gschwend JE, Kron M, Treiber U. Gender and body mass index as risk factors for bladder perforation during primary transurethral resection of bladder tumors. *J Urol* 2012; 187: 1566-70.

9. Collado A, Chéchile GE, Salvador J, Vicente J. Early complications of endoscopic treatment for superficial bladder tumors. *J Urol* 2000; 164: 1529-32.

10. Jakobsson J, Johnson MZ. Perioperative regional anaesthesia and postoperative longer-term outcomes. *F1000Research* 2016; 5: 2501.

11. Lukauskis KC, Kimball WL. Anesthesia for Urologic Surgery. U: Levine WC, Allain R, Alston TA i sur. *Clinical anesthesia procedures of the Massachusetts General Hospital*. 8th ed. Philadelphia: Lippincott, Williams and Wilkins, 2010, 423.

12. Harris M, Chung F. Complications of General Anesthesia. *Clin Plastic Surg* 2013; 40: 503-13.

13. Torres ATM, Klamt JG, Garcia LV. Anesthesia for Transurethral Resection of the Prostate: Comparison between Two Periods in a University Hospital. *Rev Bras Anestesiol* 2005; 55:197-206.

14. Sirivanasandha B, Lennox PH, Vaghadia H. Transurethral resection of the prostate (TURP) with low dose spinal anesthesia in outpatients: a 5 year review. *Can J Urol* 2011; 18: 5705-09.

15. Bačak KI, Bašić JN, Topalović GM, Perić M. Anestezioološki pristup bolesniku s kroničnom bubrežnom bolesti. *Acta Med Croatica* 2014; 68: 129-34.

16. Young KN, Yeon KS, Ju HM, Kil HK. Selective Spinal Anesthesia Using 1 mg of Bupivacaine with Opioid in Elderly Patients for Transurethral Resection of Prostate. *Yonsei Med J* 2015; 56: 535-42.

17. Hocking G. Assessment of spinal anaesthetic block. 2006; [5 stranica] Dostupno na URL adresi : [www.anaesthesia-uk.com/documents/spinal\\_pt1\\_final\[1\].pdf](http://www.anaesthesia-uk.com/documents/spinal_pt1_final[1].pdf). Datum pristupa: 20. listopada 2017.



18. Nor NM, Russell IF. Assessing blocks after spinal anaesthesia for elective caesarean section: how different questions affect findings from the same stimulus. *Int J Obstet Anesth* 2013; 22: 294-7.
19. Shah J, Ayorinde BT, Rowbotham D J, Buggy DJ. Warm air sensation for assessment of block after spinal anaesthesia. *Br J Anaesth* 2000; 84: 399-400.
20. Press DC. Subarachnoid Spinal Block. 2015; [3 stranica]. Dostupno na URL adresi: <https://emedicine.medscape.com/article/2000841-overview#a3>. Datum pristupa: 10.listopad 2017
21. Tiwari D, Gehlaut P, Chhabra S, Ahlawat M. Subarachnoid block versus saddle block in patients undergoing traurethral thulium laser prostatic ablation: a comparative study. *Int J Curr Res* 2016; 8: 26963-5.
22. Cuvas O, Basar H, Yeygel A, Turkyilmaz E, Sunay MM. Spinal anesthesia for transurethral resection operations : levobupivacaine with or without fentanyl. *M E J Anesth* 2010; 20: 547-52.
23. Khangure N. Adjuvant agents in neuraxial blockade 2011; [10 stranica]. Dostupno na URL adresi : <http://www.frca.co.uk/Documents/230%20Neuraxial%20adjuvants.pdf>. Datum pristupa: 21.listopada 2017.
24. Openanesthesia.org [Internet] San Francisco: International Anesthesia Research Society. Dostupno na URL adresi: [https://www.openanesthesia.org/spinal\\_anesthesia/](https://www.openanesthesia.org/spinal_anesthesia/). Datum pristupa:10.listopada 2017.
25. Chavez VC, Baumann H, Biscopig J. Spread of hyperbaric local anesthetics in a spinal canal model. The influence of Trendelenburg position and spinal configuration. *Anaesthesist* 2010; 59: 23-9.
26. Lui AC, Polis TZ, Cicutti NJ. Densities of cerebrospinal fluid and spinal anaesthetic solutions in surgical patients at body temperature. *Can J Anaesth* 1998; 45: 297-303.
27. McGowan SS, Vasdev N, Gowrie MS. Spinal anesthesia facilitates the early recognition of TUR syndrome. *Curr Urol* 2015; 9: 57-61.
28. Özmen S, Kosar A, Soyupek S, Armagan A, Hoscan MB, Aydin C. The selection of the regional anaesthesia in the transurethral resection of the prostate (TURP) operation. *Int Urol Nephrol* 2003; 35: 507-12.
29. Gurajala I, Vaddi S, Devraj R, Reddy NP. Anaesthetic management of transurethral resection of prostate in a patient with aortic and mitral valve replacement. *Indian J Anaesth* 2011; 55: 435-7.
30. Deepak S, Singh VP, Agarwal N, Malhotra MK. Obturator nerve block in transurethral resection of bladder tumor:A comparative study by two techniques. *Anesth Essays Res* 2017; 11: 101-4.
31. Medbox.org [Internet]. Würzburg: Department of Humanitarian Collaboration Medical Mission Institute Advisory Organisation for International Health. Dostupno na URL adresi: <https://www.medbox.org/epidural-anesthesia/download.pdf>. Datum pristupa: 15.listopad 2017.
32. Chander J, Gupta U, Mehra R, Ramteke VK. Safety and efficacy of transurethral resection of the prostate under sedoanalgesia. *BJU International* 2000; 86: 220-2.

## SUMMARY

### RISKS AND BENEFITS OF DIFFERENT ANESTHESIA TECHNIQUES FOR TRANSURETHRAL RESECTIONS

M. KOČMAN, I. BAČAK KOČMAN<sup>1</sup> and T. KULIŠ<sup>2</sup>

*Varaždin General Hospital, Department of Anesthesiology, Resuscitation and Intensive Care, Varaždin, Croatia; Zagreb University Hospital Centre and School of Medicine, University of Zagreb, Zagreb, Croatia; <sup>1</sup>Department of Anesthesiology, Resuscitation and Intensive Medicine, and <sup>2</sup>Department of Urology, Zagreb, Croatia*

Transurethral resections are procedures on urinary bladder, urethra or prostate performed with a resectoscope. Patients undergoing this type of surgery are usually older with associated comorbidities. For this reason, they represent a challenge for anesthesiologists and anesthesia technique as well. Hemodynamic stability and the possibility to diagnose complications during or after the operation without impairment of consciousness is of great importance. After detailed literature and database search, we reviewed different approaches to anesthesia for the specific group of patients. According to our search, we conclude that spinal anesthesia with minimal doses of local anesthetic in combination with an opioid is preferable over general anesthesia because of the minimal effect on hemodynamic stability and postoperative analgesic requirement. The anesthesiologist must be aware of the risks and benefits of each anesthesia technique; therefore, individual approach is crucial for optimal outcome.

**Key words:** transurethral resection, general anesthesia, regional anesthesia, selective spinal anesthesia, epidural anesthesia

**ODABRANA POGLAVLJA  
IZ NEUROGENETIKE I  
NEUROIMUNOLOGIJE**

**Gošća-urednica: Vanja Bašić Kes**



## DIJAGNOSTIKA ANDERSON-FABRYJEVE BOLESTI

VANJA BAŠIĆ KES<sup>1,2,3</sup>, NEVENA GRBIĆ<sup>1</sup>, MILJENKA JELENA JURAŠIĆ<sup>1</sup>, IRIS ZAVOREO<sup>1</sup>  
i LUCIJA ZADRO MATOVINA<sup>1</sup>

*<sup>1</sup>Klinički bolnički centar Sestre milosrdnice, Klinika za neurologiju, Referentni centar Ministarstva zdravstva za neuroimunologiju i neurogenetiku, Zagreb, <sup>2</sup>Sveučilište u Zagrebu, Stomatološki fakultet, Zagreb i <sup>3</sup>Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, Medicinski fakultet, Osijek, Hrvatska*

Anderson-Fabryjeva bolest je nakon Gaucherove bolesti najčešća lizosomalna bolest nakupljanja. Bolest se nasljeđuje X-vezano recesivno. Karakterizirana je smanjenom aktivnošću enzima  $\alpha$ -galaktozidaze (GLA) zbog čega dolazi do nakupljanja glikosfingolipida, posebice globotriaolceramida (Gb3) u različitim stanicama. Nakupljanje glikosfingolipida dovodi do multisistemnog oštećenja organa, a time i do manifestacija Anderson-Fabryjeve bolesti. Često se bolest manifestira svojim komplikacijama kao što su npr. moždani udar, zatajenje bubrega ili tegobe od strane srca. Dijagnozu najčešće postavljaju specijalisti neurolozi, nefrolozi i kardiolozi. Kad se postavi dijagnoza važno je učiniti probir daljnjih članova obitelji te započeti enzimatsko nadomjesno liječenje.

**Ključne riječi:** Anderson-Fabryjeva bolest, dijagnostika, probir, moždani udar

**Adresa za dopisivanje:** Prof. dr. sc. Vanja Bašić Kes, dr. med.  
Klinika za neurologiju  
Klinički bolnički centar Sestre milosrdnice  
Vinogradska 29  
10 000 Zagreb, Hrvatska  
E-pošta: kesvanja@gmail.com

### UVOD

Anderson-Fabryjeva bolest je nakon Gaucherove bolesti najčešća lizosomska bolest nakupljanja. Bolest je nasljedna, a nasljeđuje se X-vezano recesivno. Karakterizirana je smanjenom aktivnošću enzima  $\alpha$ -galaktozidaze (GLA) zbog čega dolazi do nakupljanja glikosfingolipida, posebice globotriaolceramida (Gb3) u različitim stanicama (najčešće u endotelnim i vaskularnim mišićnim stanicama) (1). Nakupljanje glikosfingolipida dovodi do multisistemnog oštećenja organa, a time i do manifestacija Anderson-Fabryjeve bolesti. Gen za GLA nalazi se na Xq22. Identificirano je više od 585 mutacija. Najčešće se na tu bolest posumnja kada se javi njene komplikacije, npr. zatajenje bubrega, srčane tegobe ili moždani udar. Dijagnostički pristup uključuje, osim anamneze, detaljnog pregleda, slikovnu dijagnostiku i analizu aktivnosti GLA te kod žena i nekih muškaraca DNA sekvencioniranje (1,2).

### EPIDEMIOLOGIJA I GENETIKA

Smatra se da je prevalencija bolesti u općoj populaciji 1:117 000. Vjerojatno je prevalencija i veća, no kako manifestacije bolesti nisu specifične, bolest se teže dijagnosticira. Bolest je u muškaraca češća zbog X-vezanog recesivnog načina nasljeđivanja, iako mogu biti zahvaćene i žene koje su nositeljice defektnog gena (1). Pojavnost u muškaraca je veća nego u žena, a iznosi 1:40 000-60 000. Bolest se s muškaraca koji su hemizigoti prenosi na kćeri (heterozigote), ali ne na sinove. Žene koje su heterozigoti imaju 50 % šanse da predaju gen na kćeri i sinove. Kod žena koje su heterozigoti klinička slika varira od asimptomatske do ozbiljnije varijante koja je vidljiva u muškaraca (2).



## KLINIČKA SLIKA

Bolest se može manifestirati na tzv. "klasičan način" i "atipičnom varijantom". Klasična varijanta Anderson-Fabryjeve bolesti je ona koja se predominantno javlja u muškaraca (iako može i u žena koje su heterozigoti). Muškarci s klasičnim oblikom Anderson-Fabryjeve bolesti imaju malo ili uopće nemaju funkcijske GLA (<1 %). Klinički se bolest može manifestirati već u djetinjstvu ili adolescenciji, a simptomi koji se javljaju su:

- neuropatska bol u ekstremitetima (akroparestezije) – provocira ju stres, vrućina ili hladnoća te fizička aktivnost. U tablici 1 navedena su stanja koja diferencijalno-dijagnostički mogu dovesti do bolne neuropatije osim Anderson-Fabryjeve bolesti (3).
- teleangiektazije i angiokeratomi – nalaze se najčešće na preponama, stražnjici, pupku i bedrima
- kornealni opaciteti
- poremećaji bubrežne funkcije – najčešće proteinurija, izostenurija, poliurija ili polidipsija te neobjašnjeno bubrežno zatajenje
- hipo/hiperhidroza.

U odrasloj dobi pojavljuju se ozbiljnije cerebrovaskularne i srčane manifestacije koje dovode do povećane smrtnosti pacijenata s Fabryjevom bolesti.

Od srčanih manifestacija najčešće dolazi do hipertrofije lijevog ventrikula, fibroze miokarda, srčanog zastoja, bolesti koronarnih arterija, poremećaja srčanih zalistaka i provodnje srčanog impulsa. Tegobe se najčešće javljaju u dobi od 42 godine.

Od cerebrovaskularnih manifestacija najčešće dolazi do pojave tranzitorne ishemične atake i ishemijskog moždanog udara. Najčešća pojava navedenih tegoba javlja se u prosjeku od dobi od 40 godina. Anderson-Fabryjeva bolest jedna je od dijagnoza do koje se dođe pri utvrđivanju etiologije kriptogenih moždanih udara (4).

Osim navedenih manifestacija mogu biti zahvaćeni i drugi organi pa i dišni sustav (bronhitis, dispneja). Javlja se i subklinička hipotireoza, osteopenija i osteoporozna, psihološke manifestacije (tjeskoba, depresija, kronični umor).

Žene heterozigoti mogu biti asimptomatske nositeljice gena, a bolest se može različito manifestirati – od blažih simptoma do klasične kliničke slike. Za fenotipsku varijaciju odgovorna je X-inaktivacija kromosoma. Srčane, cerebrovaskularne i bubrežne manifestacije javljaju se u prosjeku 10 godina kasnije nego u muškaraca (2). U tablici 2 prikazana su stanja koja također mogu dovesti do moždanog udara, a diferencijalno di-

jagnostički ih treba razlikovati od Anderson-Fabryjeve bolesti (3).

Atipična varijanta pojavljuje se u kasnijoj životnoj dobi (od trećeg do sedamdesetog desetljeća). Najčešće se manifestira iz određenog organskog sustava (srčani, bubrežni ili cerebrovaskularni), a do postavljanja dijagnoze se najčešće dođe tokom obrade neobjašnjene hipertrofije lijevog ventrikula, aritmije, proteinurije, zatajenja bubrega ili kriptogenog moždanog udara. Smatra se da u atipičnoj varijanti postoji rezidualna aktivnost GLA (2-30 %) te da ne dolazi do nakupljanja Gb3 u kapilarama i malim krvnim žilama (1,2,5).

Tablica 1.

*Druga stanja koja dovode do bolne neuropatije osim Anderson-Fabryjeve bolesti.*

Bolest
• Juvenilni reumatoidni artritis
• Bol reumatskog podrijetla
• Bol povezana s rastom
• Bolna neuropatija povezana s nasljednim metaboličkim poremećajima (npr. amiloidoza i porfirija)
• Bolna neuropatija u drugim metaboličkim poremećajima (npr. dijabetes melitus tip 1, manjak vitamina)
• Neuropatija u sistemnom vaskulitisu
• Psihogeni bol

(Preuzeto i modificirano prema: Salviati A, Burlina AP, Borsini W. Nervous system and Fabry disease, from symptoms to diagnosis: damage evaluation and follow-up in adult patients, enzyme replacement, and support therapy. *Neurol Sci* 2010; 31(3): 299-30.)

Tablica 2.

*Poremećaji koji dovode do moždanog udara na koje treba diferencijalno-dijagnostički razmišljati pri sumnji na Anderson-Fabryjevu bolest*

Poremećaj
• Juvenilni kriptogeni ishemični moždani udar
• Juvenilni ishemični moždani udar u monogenim bolestima (npr. CADASIL, homocistinurija)
• Mitohondrijske bolesti
• Sistemni vaskulitis i vaskulitis SŽS-a
• Multifokalna/lakunarna leukoencefalopatija nepoznate etiologije
• Amiloidoza
• Demijelinizacijske bolesti

(Preuzeto i modificirano prema Salviati A, Burlina AP, Borsini W. Nervous system and Fabry disease, from symptoms to diagnosis: damage evaluation and follow-up in adult patients, enzyme replacement, and support therapy. *Neurol Sci* 2010; 31(3):299-30.)

## DIJAGNOSTIKA ANDERSON-FABRYJEVE BOLESTI

Pravilno i pravovremeno postavljanje dijagnoze je važno radi provođenja nadomjesne enzimske terapije koja poboljša kvalitetu života pacijenata. Nerijetko se na dijagnozu pomisli nakon moždanog udara u mlađoj dobi, neobjašnjivih srčanih tegoba ili neobjašnjivog bubrežnog zatajenja pa tako liječnici koji najčešće postavljaju dijagnozu su specijalisti neurolozi, kardiolozi ili nefrolozi (1,2).

Na Anderson-Fabryjevu bolest treba pomisliti kod muškaraca i žena koji imaju jedan od sljedećih kriterija:

- Intermitentne epizode žareće boli u ekstremitetima (akroparestezije)
- Angiokeratomi po koži
- Hipo/anhidroza
- Promjene na rožnici
- Bol u trbuhu, mučnina i/ili proljev nepoznate etiologije u mlađoj životnoj dobi
- Aritmije nepoznate etiologije, posebno u mlađoj dobi
- Moždani udar nepoznate etiologije u bilo kojoj dobi
- Kronično zatajenje bubrega i/ili proteinurija nepoznate etiologije
- Multiple bubrežne ciste sinusa koje su slučajno otkrivene
- Žene za koje se sumnja da su nositeljice gena
- Članovi obitelji novodijagnosticiranih pacijenata (2)

Prema Hrvatskim smjernicama za dijagnostiku, liječenje i praćenje Anderson-Fabryjeve bolesti kod pacijanata sa sumnjom na Anderson-Fabryjevu bolest potrebno je provesti sljedeće pretrage:

- Opće stanje, kvaliteta života, obavljanje školskih ili radnih obaveza, depresija, anksioznost, uporaba lijekova, somatski rast
- Fizikalni i neurološki pregled, upitnici (*Brief Pain Inventory*)
- Laboratorijske pretrage: KKS, SE, CRP, kreatinin u serumu, ionogram, BUN (*Blood Urea Nitrogen*), omjer proteina : kreatinina u mokraći, omjer albumina : kreatinina u mokraći, testovi jetrene funkcije, razine glukoze, hormona štitnjače, CK, LDH
- Aktivnost GLA, razine Gb3 u serumu i mokraći, genotip
- EKG, dopler 2D ehokardiografija, holter ekg
- MR srca, koronarna angiografija
- MR mozga bez kontrasta, MR angiografija
- Procjena krvnih žila glave i vrata ultrazvukom
- Komorbiditetni čimbenici rizika za moždani udar: kolesterol (ukupni, LDL, HDL), trigliceridi, Lp(a), ukupni homocistein u plazmi, testiranje na vaskulitis i trombofiliju

- Ultrazvuk abdomena, biopsija bubrega, ako je potrebno
- Endoskopska procjena probavnog sustava
- Opći oftalmološki pregled
- Spirometrija
- Audiometrija, timpanometrija, otoakustičke emisije
- Dermatološki pregled i biopsija kože, ako je potrebno
- Mineralna gustoća kostiju, razine 25(OH) vitamina D

Nakon što se posumnja na Anderson-Fabryjevu bolest, kako je ranije navedeno, potrebno je procijeniti aktivnost GLA u plazmi u leukocitima periferne krvi (plazmatska i lizosomna GLA), koncentraciju Gb3 u mokraći te kod nekih bolesnika provesti i genetske pretrage kako bi se utvrdile mutacije gena GLA. U muškaraca kod kojih je aktivnost GLA nedektabilna (<3 %) može se postaviti dijagnoza Anderson-Fabryjeve bolesti. Može se provesti genetsko testiranje kako bi se utvrdilo broj i tip mutacije.

Muškarci u kojih je aktivnost GLA smanjena (3-35 %) najčešće imaju atipičnu kliničku sliku bolesti. Dijagnozu je moguće postaviti, ali je potrebno pacijenta uputiti na genetsko testiranje. Ako se ne pokaže mutacija, dijagnozu se može isključiti. U muškaraca u kojih je GLA aktivnost >35 %, dijagnoza se ne može postaviti.

Dijagnostika u žena razlikuje se u odnosu na muškarce. Kod žena se mora provesti genetska DNA analiza. Mjerenje aktivnosti GLA je nepouzđano jer kod žena heterozigota aktivnosti GLA mogu varirati.

Ako mutacija nije otkrivena te ako se kod bolesnika ustanovi genetska varijanta nepoznatog značenja, može se učiniti biopsija zahvaćenog organa (npr. bubrež) te spektroskopijom i traženjem za Gb3 potvrditi/isključiti dijagnozu.

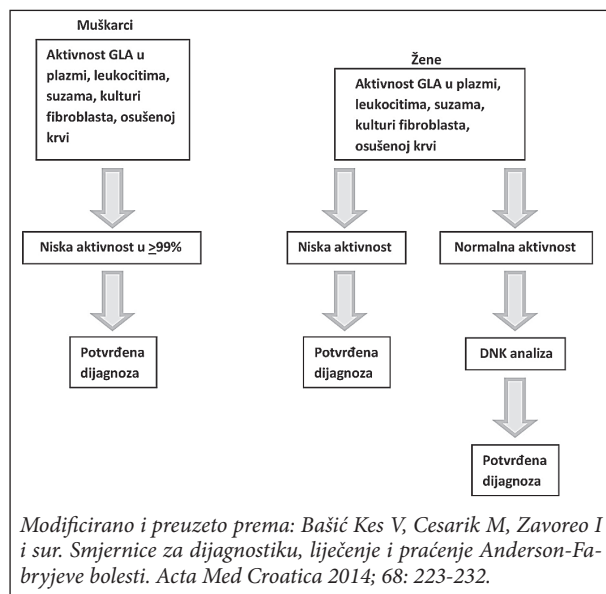
Aktivnost GLA može se određivati u leukocitima, plazmi, fibroblastima, osušenoj krvi. Genskim testiranjem utvrđuje se mutacija GLA gena.

Globotriaosilceramid (Gb3) i globotriaosilsfingosin (lysoGb3) – produkti razgradnje Gb3 mogu se otkriti u urinu i plazmi te su predloženi kao potencijalni biomarkeri za dijagnozu i praćenje aktivnosti bolesti. Razine Gb3 i lysoGb3 u pacijenata sa sumnjom na Anderson-Fabryjevu bolest rutinski se ne mjere.

Biopsija tkiva, npr. kože ili bubrega, u postavljanju dijagnoze obično se provodi ako drugi testovi nisu dostupni.

Prenatalna dijagnostika je moguća. Uvođenjem enzimske nadomjesne terapije postala je etički i medicinski

ski upitna stoga se ne preporuča rutinska prenatalna dijagnostika. Moguće je odrediti GLA u izravnim i/ili kultiviranim korionskim resicama u gestacijskoj dobi od 10 tjedana. Moguće je odrediti i aktivnost GLA u kultiviranim amnionskim stanicama u gestacijskoj dobi od 14 tjedana (1,2,6). Na sl. 1 prikazan je algoritam laboratorijske dijagnostike Anderson-Fabryjeve bolesti u muškarca i žena prema Smjernicama za dijagnostiku, liječenje i praćenje Anderson-Fabryjeve bolesti



Sl. 1. Algoritam laboratorijske dijagnostike Anderson-Fabryjeve bolesti kod muškaraca i žena

## NEURORADIOLOŠKA DIJAGNOSTIKA

Od slikovnih metoda za dijagnostiku Anderson-Fabryjeve ne postoji određena metoda za dijagnosticiranje bolesti. U neurologiji se najčešće koristi MR mozga. Kod pacijenata sa stabilnom bolesti MR bi trebalo provoditi svake 3 godine. Za vizualizaciju krvnih žila rabe se MR angiografija te CT angiografija. Na MR mozga karakteristično je zahvaćena bijela tvar, a opisuje se tzv. CHWM (od engl. *Chronic White Matter Hyperintensity*). Nastaje kao posljedica mikrovaskularne ishemije. CHWM mogu biti prisutne kao pojedinačne, multiple ili konfluirajuće lezije u T2 vremenu. Najbolje su vidljive FLAIR metodom. Lezije mogu biti lokalizirane subkortikalno, duboko u bijeloj tvari ili periventrikularno. Obično su simetrične te je primijećeno da im se broj povećava s godinama. Lezije mogu podsjećati na one u multiploj sklerozi pa je važno diferencijalno-dijagnostički razmisliti o konačnoj dijagnozi. Visoko senzitivne tehnike snimanja MR-om kao što je DTI (od engl. *Diffusion Tensor Imaging*) mogu biti korisne za praćenje CWMH. Tzv. "znak pulvinara" če-

sto se pojavljuje u pacijenata s Anderson-Fabryjevom bolesti. Bilateralni hiperintenzitet u T1 vremenu vidljiv je u posteriornom dijelu talamusa. Smatra se da do njegovog nastajanja dolazi zbog kalcifikacije zbog hipoperfuzije u području talamusa (7).

## KOD KOGA JE POTREBAN PROBIR?

Prema Hrvatskim smjernicama za dijagnostiku, liječenje i praćenje Anderson-Fabryjeve bolesti

- Ne preporuča se probir u općoj populaciji
- Preporuča se pribaviti obaviješteni pristanak bolesnika prije probira s primjenom dotičnog obrasca izrađenog u suradnji s kliničkim genetičarom
- Preporuča se probir u muških bolesnika s kroničnom bubrežnom bolešću mlađih od 50 godina kod kojih ne postoji pouzdana dijagnoza
- Predlaže se probir kod žena s neobjašnjenom kroničnom bubrežnom bolešću bez obzira na dob, koje imaju druge neobjašnjene simptome moguće povezane s Anderson-Fabryjevom bolešću
- Preporuča se razgovarati s bolesnikom o implikacijama dijagnosticiranja genetske bolesti i mogućim implikacijama za rođake s istim rizikom (1).

## DIFERENCIJALNA DIJAGNOSTIKA

Anderson-Fabryjeva bolest može se često pogrešno dijagnosticirati zbog nespecifičnih manifestacija i svoje rijetke učestalosti. Najčešće se kod pacijenata postave sljedeće dijagnoze:

- *Reumatske dijagnoze* uključujući dermatomiozitis i reumatsku vrućicu
- Artritis (diferencijalno-dijagnostički nije karakteriziran sinovijalnom upalom);
- *Neuropsihološki poremećaji* (diferencijalno-dijagnostički pacijenti s psihijatrijskim bolestima nemaju tipično proteinuriju, angiokeratome i hipertrofiju lijevog ventrikula);
- *Fibromialgija* (diferencijalno-dijagnostički proteinurija, hipertrofija lijevog ventrikula te angiokeratomi nisu prisutni u pacijenata s fibromialgijom)
- *Eritromelalgija* (diferencijalno-dijagnostički pacijenti sa Anderson-Fabryjevom bolesti nemaju trombocitemiju koja može uzrokovati bolove u ekstremitetima s policitemijom verom);
- *Hereditarna hemoragična teleangiektazija* (diferencijalno-dijagnostički bolesnici mogu imati teleangiektazije, ali obično ne razvijaju spontane epistakse ili gastrointestinalno krvarenje);
- *Menièreova bolest* (diferencijalno-dijagnostički tinitus je prisutan u 40 % pacijenata s Anderson-Fa-

bryjevom bolesti, ali prisutnost angiokeratoma, neuropatske boli i proteinurije pomaže pri razlikovanju od *Menièreove* bolesti);

- *Multipla skleroza* (diferencijalno-dijagnostički prisutnost angiokeratoma, proteinurije i hipertrofije lijevog ventrikula nisu karakteristični za multiplu sklerozu)
- *Sindrom iritabilnog kolona* (diferencijalno-dijagnostički neuropatska bol, proteinurija te angiokeratomi nisu karakteristični za sindrom iritabilnog kolona);
- *Idiopatska hipertrofična kardiomiopatija* (diferencijalno-dijagnostički ultrazvukom srca moguće je razlikovati pacijente s hipertrofijom kod Anderson-Fabryjeve bolesti i drugih uzroka hipertrofije lijevog ventrikula);
- *Bubrežno zatajenje nepoznatog uzroka* (diferencijalno-dijagnostički kod mlade osobe sa zatajenjem bubrega nepoznatog uzroka trebalo bi posumnjati na Anderson-Fabryjevu bolest, posebno ako su prisutni drugi klinički znakovi Anderson-Fabryjeve bolesti i ako u obiteljskoj anamnezi postoji zatajenje bubrega) (2).

#### PRAĆENJE PACIJENATA S ANDERSON-FABRYJEVOM BOLESTI

Kod pacijenata s postavljenom dijagnozom Anderson-Fabryjeve bolesti i asimptomatskih heterozigotnih žena potreban je multidisciplinski pristup koji uključuje specijaliste neurologe, kardiologe i nefrologe, a po potrebi i dermatologe, oftalmologe i psihijatre (2).

Jednom godišnje potrebno je učiniti kontrolni pregled s detaljno ispitanom anamnezom i fizikalnim pregledom te učinjenom analizom krvne slike, biokemije, analizom urina, odnos protein : kreatinin, albumin : kreatinin i procjenom renalne funkcije kao što je glomerularna filtracija.

Ultrazvuk srca i elektrokardiogram bi trebalo provoditi barem svake dvije godine, a ako je potrebno preporuča se učiniti MR srca kako bi se eventualno proučile fibrozne lezije u pacijenata s hipertrofijom lijevog ventrikula ili bez hipertrofije.

Kod asimptomatskih žena, nositeljica gena trebalo bi također provoditi gore navedene pretrage svakih 3-5 godina, posebno s povećavanjem životne dobi. Muškarci s atipičnom varijantom trebali bi učiniti kontrolni pregled s gore navedenim pretragama jednom godišnje (2).

#### LIJEČENJE

U liječenju se koristi nadomjesna enzimska terapija (tzv. ERT, od engl. *Enzyme Replacement Therapy*). Postoji nadomjesno liječenje pomoću rekombinantnog pripravka GLA - agalsidaza alfa i beta. Nadomjesno liječenje dovodi do smanjenja oštećenja organa i do smanjene pojave boli (1,6).

#### ZAKLJUČAK

Anderson-Fabryjeva bolest je rijetka, nasljedna, X-vezana-recesivna lizosomska bolest nakupljanja. S obzirom na nedostatak enzima GLA dolazi do nakupljanja globotriaosilceramida u raznim stanicama. Nakupljanje supstrata se u različitim organima očituje njihovim oštećenjem. Ovisno o kliničkoj slici, tj. ima li ona "klasičan oblik" ili "atipičnu varijantu" simptomi variraju te je ponekad teško posumnjati na bolest i postaviti dijagnozu. Kako je bolest multisistemna obično je pri pregledu bolesnika od specijalista potrebno napraviti kompletni fizikalni pregled, proširiti obradu te uključiti druge specijaliste u postavljanje dijagnoze. Pravovremenim postavljanjem dijagnoze može se započeti nadomjesna enzimska terapija te proširiti probir užih članova obitelji na Anderson-Fabryjevu bolest.

#### L I T E R A T U R A

1. Bašić Kes V, Cesarik M, Zavoreo I i sur. Smjernice za dijagnostiku, liječenje i praćenje Anderson-Fabryjeve bolesti. Acta Med Croatica 2014; 68: 223-32.
2. UpToDate [Internet]. Fabry disease: Clinical features and diagnosis. c2018-01 [cited 2018 March 2]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/fabry-disease-clinical-features-and-diagnosis>.
3. Salviati A, Burlina AP, Borsini W. Nervous system and Fabry disease, from symptoms to diagnosis: damage evaluation and follow-up in adult patients, enzyme replacement, and support therapy. Neurol Sci 2010; 31(3): 299-30.
4. Rolfs A, Biederman C. Cryptogenic Stroke and Fabry Disease. Eur Neurol Rev 2006; (2): 82-5.
5. Soliman Y, Abassi R, England JD. Diagnosing and treatment of Fabry's disease from a neurologic perspective. J Rare Dis Res Treat 2016; 2(1): 12-18.
6. Schiffmann R, Hughes DA, Linthorst GE i sur. Screening, diagnosis, and management of patients with Fabry disease: conclusions from a "Kidney Disease: Improving Global Outcomes" (KDIGO) Controversies Conference. Kidney Int 2017; 91(2): 284-93.
7. Tuttolomondo A, Pecoraro R, Simonetta I i sur. Neurological complications of Anderson-Fabry disease. Curr Pharm Des 2013; 19(33): 6014-30.



## SUMMARY

### DIAGNOSIS OF ANDERSON-FABRY DISEASE

V. BAŠIĆ KES<sup>1,2,3</sup>, N. GRBIĆ<sup>1</sup>, M. J. JURAŠIĆ<sup>1</sup>, I. ZAVOREO<sup>1</sup> and L. ZADRO MATOVINA<sup>1</sup>

<sup>1</sup>*Sestre milosrdnice University Hospital Centre, Department of Neurology, Reference Center for Neuroimmunology and Neurogenetics of the Ministry of Health, <sup>2</sup>University of Zagreb, School of Dental Medicine, Zagreb and <sup>3</sup>Josip Juraj Strossmayer University of Osijek, Faculty of Medicine, Osijek, Croatia*

**Introduction:** Anderson-Fabry disease is one of the most common lysosomal storage diseases (after Gaucher disease). It is an X-linked inborn error. A disease is characterized by deficiency of the lysosomal enzyme  $\alpha$ -galactosidase, which leads to the accumulation of glycosphingolipids, especially globotriaosylceramide (Gb3) in cells of various organs. Accumulation of glycosphingolipids leads to multisystem organ damage. Very often, the disease is manifested by complications that include stroke, renal insufficiency, or cardiac disorders. The disease is usually diagnosed by neurologists, nephrologists and cardiologists. **Aim:** Since the disease has been investigated increasingly in recent years, our aim was to collect recent data on the disease and unite the latest information about diagnosing the disease. **Methods:** We performed MEDLINE search and included literature dating back from the year 2005. We also searched the Croatian scientific database Hrčak. **Results:** We found 207 review articles by exploring MEDLINE, but chose only those that we considered systematized. On the Croatian scientific page Hrčak, we found Croatian guidelines for diagnosis, therapy and follow up of Anderson-Fabry disease. **Discussion:** Men are usually affected by Anderson-Fabry disease because of its X-linked mode of inheritance, even though women who are carriers of a defective gene can also be affected. The disease can manifest by its classic variant and atypical variant. In the classic variant, the disease is usually manifested in childhood by acroparesthesias, telangiectasias, angiokeratomas, corneal opacities, renal manifestations, and hypo/hyperhidrosis. Atypical variant of the disease usually occurs later in life (third to seventh decades of life). According to the Croatian guidelines for diagnosing, treatment and follow up of Anderson-Fabry disease, when establishing the diagnosis, it is recommended to perform extensive workup including careful taking disease history and physical examination, complete laboratory testing (complete blood count, erythrocyte sedimentation rate, C-reactive protein, serum creatinine, ionogram, blood urea nitrogen, albumin:creatinine ratio in urine, liver function tests, glucose ratio, thyroid gland hormones, creatine kinase, lactate dehydrogenase),  $\alpha$ -galactosidase activity, Gb3 values in serum and urine, genotype, electrocardiogram, Doppler 2D echocardiography, Holter electrocardiogram, magnetic resonance imaging (MRI) of the heart, coronary angiography, brain MRI and MR angiography, ultrasound examination of blood vessels of the neck, risk factors for stroke, abdominal ultrasound, kidney biopsy (if necessary), endoscopic examination of digestive system, spirometry, audiometry, tympanometry, oto-acoustic emissions, ophthalmologist and dermatologist examination, skin biopsy (if necessary), mineral bone density, and 25(OH) vitamin D values. On making the diagnosis, it is important to measure leukocyte  $\alpha$ -galactosidase activity; the diagnosis can be established in males with <3% activity; in males with activity from 3% to 35%, the disease diagnosis is likely but it is necessary to perform genetic testing. Diagnosing in women is different because DNA analysis has to be performed. When the diagnosis has been established, it is important to screen other family members and start enzyme replacement therapy. **Conclusion:** It is important to suspect Anderson-Fabry disease in every person with stroke of unknown etiology, chronic kidney disease, arrhythmias of unknown etiology, nonspecific digestive problems, acroparesthesias, angiokeratomas, diminished perspiration, and corneal opacities. Later on, it is important to start enzyme replacement therapy and stay in follow up by medical specialists. Timely enzyme replacement therapy is very important because it decreases organ damage and neuropathic pain. Only by proper education and increasing awareness of Anderson-Fabry disease, it will be easier for physicians of various specialties to suspect this diagnosis.

**Key words:** Anderson-Fabry disease, diagnosis, screening, stroke

# NEUROLOŠKE KOMPLIKACIJE ANDERSON-FABRYJEVE BOLESTI

NEVENA GRBIĆ<sup>1</sup>, MILJENKA-JELENA JURAŠIĆ<sup>1</sup>, IRIS ZAVOREO<sup>1</sup>, LUCIJA ZADRO MATOVINA<sup>1</sup>  
i VANJA BAŠIĆ KES<sup>1,2,3</sup>

<sup>1</sup>Klinički bolnički centar Sestre milosrdnice, Klinika za neurologiju, Referentni centar Ministarstva zdravstva za neuroimunologiju i neurogenetiku, <sup>2</sup>Sveučilište u Zagrebu, Stomatološki fakultet i <sup>3</sup>Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, Medicinski fakultet, Osijek, Hrvatska

Anderson-Fabryjeva bolest je rijetka X-vezana recesivna bolest u kojoj je prisutna smanjena aktivnost lizosomalnog enzima  $\alpha$ -galaktosidaze. Posljedica smanjene aktivnosti navedenog enzima je nakupljanje glikosfingolipida u stanicama raznih organa te njihovo posljedično oštećenje. Bolest se najčešće manifestira komplikacijama. Neurološke komplikacije najčešće uključuju zahvaćenost cerebrovaskularnog sustava (tranzitorna ishemična ataka, moždani udar), zahvaćenost perifernog živčanog sustava (bolne parestezije u ekstremitetima, autonomni simptomi) te zahvaćenost osjetnih organa (poremećaji sluha i vida).

**Ključne riječi:** Anderson-Fabryjeva bolest, neurološke komplikacije, moždani udar

**Adresa za dopisivanje:** Prof. dr. sc. Vanja Bašić Kes, dr. med.  
Klinički bolnički centar Sestre milosrdnice  
Klinika za neurologiju  
Vinogradska 29  
10 000 Zagreb, Hrvatska  
E-pošta: kesvanja@gmail.com

## UVOD

Anderson-Fabryjeva bolest je rijetka X-vezana recesivna bolest u kojoj je prisutna smanjena aktivnost lizosomalnog enzima  $\alpha$ -galaktosidaze (1). Nakon Gaucherove bolesti jedna je od najčešćih lizosomalnih bolesti nakupljanja (2). Rezultat neaktivnosti enzima je progresivno i difuzno nakupljanje glikosfingolipida, posebno globotriaosilceramida (Gb3) u stanicama raznih organa, primjerice u vaskularnom endotelu, bubrezima, srcu, mozgu, koži i rožnici. Nakupljanje Gb3 u organima dovodi do oštećenja zahvaćenih organa (1,2). Oštećenja organa klinički se očituju kao akroparestezije, angiokeratomi, promjene na leći, hipo- i/ili anhidroza, gastrointestinalne tegobe, zatajenjem bubrega i srca. Bolest češće zahvaća muškarce zbog X-vezanog recesivnog načina nasljeđivanja, iako mogu biti zahvaćene i žene koje su nositeljice defektnog gena. Kod bolesnika je očekivani životni vijek smanjen (muškarci oko 20 godina, žene oko 10-15 godina). U središnjem živčanom sustavu lipidi se nakupljaju u neuronima i krvnim žilama. Manifestacije od središnjeg živčanog sustava uključuju cerebrovaskularne komplikacije (tranzitorna ishemična ataka, moždani

udar), zahvaćenost perifernog živčanog sustava (bolne parestezije u ekstremitetima, autonomni simptomi) te zahvaćenost osjetnih organa (poremećaji sluha i vida) (tablica 1) (1).

Tablica 1.  
Neurološke komplikacije Anderson-Fabryjeve bolesti.

Središnji živčani sustav
<ul style="list-style-type: none"> <li>Ishemijski moždani udar</li> <li>Hemoragijski moždani udar</li> <li>Epilepsija</li> <li>Kognitivno oštećenje</li> <li>Promjene u ponašanju</li> </ul>
Periferni živčani sustav
<ul style="list-style-type: none"> <li>Neuropatija malih živčanih vlakana</li> <li>Autonomna disfunkcija</li> </ul>
Osjetni organi
<ul style="list-style-type: none"> <li>Uho - poremećaj sluha, vrtoglavica, tinitus</li> <li>Oko - cornea verticillata, subkapsularna mrena, vijugaste žile mrežnice</li> </ul>

(Preuzeto i modificirano prema: Tuttolomondo A, Pecoraro R, Simonetta I i sur. Neurological complications of Anderson-Fabry disease. *Curr Pharm Des* 2013; 19(33): 6014-30).

## KOMPLIKACIJE PERIFERNOG ŽIVČANOG SUSTAVA

Kod Anderson-Fabryjeve bolesti karakteristična je tzv. neuropatija malih živčanih vlakana (engl. *Small fiber neuropathy*). Neuropatija koja zahvaća mala živčana vlakana uzrokuje neuropatsku bol. Neuropatska bol jedan je od prvih simptoma u većine pacijenata. Javlja se u 60 % - 80 % dječaka i djevojčica. U literaturi se opisuju dvije vrste boli – tzv. "Fabryjeva kriza" i kronična bol. "Fabrijeva kriza" je karakterizirana jakim boli te osjećajem pečenja u ekstremitetima, a mogu ju provocirati umor, stres, vrućica te nagle i brze promjene temperature. Kronična bol ili nelagoda u ekstremitetima (akroparestezije) karakterizirana je žarećom i sijevajućom boli te disestezijama u rukama i nogama (2,3). Često se kod djece s gore navedenim simptomima postavi dijagnoza reumatizma, viroze, psihogene boli i sl. (3).

Patofiziološki glikolipidi se nakupljaju u perineuriju, senzornim ganglijima, mišićnom sloju stijenke krvne žile, fibroblastima i endotelnim stanicama. Mala osjetna živčana vlakna su ili A-delta mijelinizirana (prenose mehanički osjet, osjet boli, ali i topline i hladnoće) ili nemijelinizirana C vlakna (prenose osjet topline, hladnoće i boli). U Anderson-Fabryjevoj bolesti najprije i najčešće su zahvaćena A-delta vlakna što ukazuje u prilog da su osjetljivija na Gb3. Senzacije u osjetu topline izraženiji su u nogama nego u rukama, a tek vremenom zahvaćaju i proksimalnije dijelove. Oštećenja autonomnih živčanih vlakana objašnjavaju gastrointestinalne tegobe (abdominalni grčevi, proljev i mučnina), hipohidrozu, nepravilno lučenje sline (3,4).

## LIJEČENJE

Za liječenje kronične boli koriste se antiepileptici i antidepresivi. Često se koristi gabapentin. Njegove prednosti uključuju nisku toksičnost, mali broj interakcija i smanjeno metaboliziranje u jetri. Prije uvođenja lijeka treba provjeriti bubrežnu funkciju. Djeci mlađoj od 12 godina gabapentin se primjenjuje 10-15 mg/kg/dan podijeljeno u tri doze. Kod djece starije od 12 godina i odraslih početna doza je 300 mg 3x/dan. Maksimalna doza na dan varira od 1800 do 2400 mg. Liječenje se može započeti i karbamazepinom ili kombinacijom karbamazepina i pregabalina (1). Karbamazepin je dosta učinkovit, ali inducira P450 sustav u jetri pa treba biti oprezan kod pacijenata koji uzimaju više lijekova. Amitriptilin u niskim dozama rijetko uzrokuje nuspojave. Prije uvođenja u terapiju preporuča se učiniti elektrokardiogram, jer korištenje lijeka može dovesti do promjena u provođenju srčanog impulsa. Doza lijeka kod djece je 0,1 mg/kg navečer, a tijekom 2-4 tjedna može se povećati na 0,5-2 mg/kg navečer (5).

## CEREBROVASKULARNE KOMPLIKACIJE

Cerebrovaskularne komplikacije najčešće su uzrokovane vaskulopatijom te su glavni uzrok morbiditeta i ranog mortaliteta muškaraca i žena koji boluju od Anderson-Fabryjeve bolesti. Moždani udar se često pojavljuje prije kardioloških i bubrežnih komplikacija Anderson-Fabryjeve bolesti.

Cerebrovaskularne komplikacije najčešće uključuju ishemijski moždani udar te tranzitornu ishemičnu ataku. Ipak, u literaturi se opisuju slučajevi s intracerebralnim krvarenjem, subarahnoidnim krvarenjem, mikrokrvarenjima, trombozom venskih sinusa i cervikalnom disekcijom karotide (6).

U registru pacijenata s Anderson-Fabryjevom bolesti 87 % moždanih udara bili su ishemijski. Srednja dob u kojoj se javio moždani udar bila je kod muškaraca 39 godina, a kod žena 45,7 godina. Rizik za moždani udar kod muškaraca u dobi između 35 i 45 godina s klasičnim oblikom Anderson-Fabryjeve bolesti je 10 x veći u usporedbi sa zdravom populacijom iste dobi.

Rizični faktori za moždani udar kod pacijenata s Anderson-Fabryjevom bolesti isti su kao u općoj populaciji. Rizični faktori uključuju: pušenje, pretilost, dislipidemiju, arterijsku hipertenziju te manjak tjelesne aktivnosti. Postoje i genetski faktori koji povećavaju vjerojatnost moždanog udara (npr. hiperhomocisteinemija). Prevencija moždanog udara uključuje standardnu primarnu i sekundarnu prevenciju. Potrebno je uvesti antiagregacijsku terapiju. Češće se preporuča klopogrel u dozi od 75 mg nego aspirin, jer je prema podacima koji su do sada objavljeni došlo do ponavljanja moždanog udara u pacijenata koji su uzimali aspirin.

Klasifikacija moždanog udara u Anderson-Fabryjevoj bolesti može se podijeliti na zahvaćenost velikih i malih krvnih žila. Kod zahvaćenosti velikih krvnih žila najčešće dolazi do okluzije velike krvne žile ili pojave embolusa (npr. iz srca). Primijećena je i povećana učestalost proširenja i elongacije arterija mozga (dolihoektazija), posebno u vertebrobazilarnom slivu (6). Češće su zahvaćene male krvne žile pa se moždani udar javlja subkortikalno ili asimptomatski u bijeloj tvari. Zahvaćena bijela tvar na MR-u mozga vidi se kao hiperintenzitet u T2 vremenu (engl. *chronic white matter hyperintensity*, CWHM), a nastaje zbog mikrovaskularne ishemije (6).

Patofiziološki vaskulopatija je karakterizirana abnormalnostima u stijenci krvne žile, promijenjenim protokom i promijenjenim sastavom krvi. Promjene u širini stijenke krvne žile javljaju se zbog proliferacije endotela, stenoze ili opstrukcije koji potiču metabo-

lizam glukoze i ishemiju. Iz toga slijedi povećana aktivnost trombocita, promijenjena cerebrovaskularna reaktivnost zbog autonomne disfunkcije. Gb3 se nakuplja u vaskularnom endotelu krvne žile te u glatkim mišićnim stanicama. Akumulacija Gb3 dovodi do povećanja oksidativnog stresa koji uzrokuje dilataciju krvne žile i njenu sklonost oštećenju te povećanje ekspresije adhezivnih molekula. Ipak, cijeli mehanizam je kompleksniji te ga treba do kraja istražiti.

Od slikovnih metoda u dijagnostici Anderson-Fabryjeve bolesti ne postoji određena metoda za dijagnosticiranje bolesti. Najčešće se koristi MR mozga. Kod pacijenata sa stabilnom bolesti bi ju trebalo provoditi svake 3 godine. Za vizualizaciju krvnih žila rabe se MR angiografija te CT angiografija. Na MR mozga pojavljuju se CHWM kao pojedinačne, multiple ili konfluirajuće lezije u T2 vremenu. Najbolje su vidljive FLAIR metodom. Lezije mogu biti lokalizirane subkortikalno, duboko u bijeloj tvari ili periventrikularno. Obično su simetrične te je primijećeno da im se broj povećava s godinama. Lezije mogu podsjećati na one u multiploj sklerozi pa je važno diferencijalno-dijagnostički razmisliti o konačnoj dijagnozi. Visoko senzitivne tehnike snimanja MR-om kao što je DTI (od engl. *diffusion tensor imaging*) mogu biti korisne za praćenje CWMH. Tzv. "znak pulvinara" često se pojavljuje u pacijenata s Anderson-Fabryjevom bolesti. Bilateralni hiperintenzitet u T1 vremenu vidljiv je u posteriornom dijelu talamusa. Smatra se da do njegovog nastajanja dolazi zbog kalcifikacije zbog hiperper-fuzije u području talamusa.

## PSIHIJATRIJSKI I KOGNITIVNI POREMEĆAJI

Pacijenti koji boluju od Anderson-Fabryjeve bolesti imaju povećani rizik za neuropsihološke simptome. Smatra se da do njih dolazi zbog cerebralne ishemije u određenim dijelovima mozga. Osim toga, pacijenti su izloženi bolovima koji vrlo vjerojatno pridonose razvoju psiholoških poremećaja. Od psihijatrijskih poremećaja česta je pojava depresije. Prema podatcima iz literature depresija se često pojavljuje kod muškaraca i žena. Povezana je s povećanim rizikom od suicida i mortalitetom (1).

## LIJEČENJE ENZIMSKOM TERAPIJOM I ISHODS OBZIROM NA NEUROLOŠKE KOMPLIKACIJE

Za sada ne postoji lijek kojim bi se izliječila Anderson-Fabryjeva bolest, ali postoji enzimska nadomjesna terapija (alfa i beta agalsidaza) kojom se reducira progresija i razina oštećenja organa. U jednoj se studiji

promatralo pacijente (58) koji su uzimali alfa galzidazu tijekom 36 mjeseci te je ustanovljeno da je bol bila manje izražena. Recidiv moždanog udara ili tranzitorna ishemična ataka su se pojavili u 8,6 % pacijenata. Druga studija analizirala je muškarce koji uzimaju alfa galzidazu tijekom 4-4,5 godine te je primijećeno da je 16 % muškaraca imalo moždani udar.

Zaključno, enzimska nadomjesna terapija za sada ne dovodi do smanjenog rizika za moždani udar, ali dovodi do redukcije boli čime se poboljšava kvaliteta života pacijenata (5).

## ZAKLJUČAK

Anderson-Fabryjeva bolest je rijetka bolest koja može imati razne manifestacije. Često se njena dijagnoza postavi nakon pojave komplikacija, a jedna od njih je i moždani udar. Zbog toga je jako važno u mladih osoba istražiti etiologiju moždanog udara. Osim toga, kod bolesnika je česta manifestacija, pogotovo u mladosti i djetinjstvu, neuropatska bol koja umanjuje kvalitetu života te pridonosi depresiji. Pravovremenim postavljanjem dijagnoze i provremenim uvođenjem enzimske nadomjesne terapije može se spriječiti progresija bolesti i poboljšati kvaliteta života pacijenata koji boluju od Anderson-Fabryjeve bolesti.

## L I T E R A T U R A

1. Tuttolomondo A, Pecoraro R, Simonetta I i sur. Neurological complications of Anderson-Fabry disease. *Curr Pharm Des* 2013; 19(33): 6014-30.
2. Bašić Kes V, Cesarik M, Zavoreo I i sur. Smjernice za dijagnostiku, liječenje i praćenje Anderson-Fabryjeve bolesti. *Acta Med Croatica* 2014; 68: 223-32.
3. Politei JM, Durand C, Schenone AB. Small Fiber Neuropathy in Fabry Disease: a Review of Pathophysiology and Treatment. *J Inher Metab Dis* 2016; 4: 1-5.
4. Dütsch M, Hilz MJ. Neurological complications in Fabry disease. *Rev Med Interne* 2010; (Suppl 2): 243-50.
5. UpToDate [Internet]. Fabry disease: Neurologic manifestations. c2016-07 [cited 2018 March 02]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/fabry-disease-neurologic-manifestation>.
6. Kolodny E, Fellgiebel A, Hilz MJ i sur. Cerebrovascular involvement in Fabry disease: current status of knowledge. *Stroke* 2015; 46(1): 302-13.



## SUMMARY

### NEUROLOGIC COMPLICATIONS OF ANDERSON-FABRY DISEASE

N. GRBIĆ<sup>1</sup>, M. J. JURAŠIĆ<sup>1</sup>, I. ZAVOREO<sup>1</sup>, L. ZADRO MATOVINA<sup>1</sup> and V. BAŠIĆ KES<sup>1,2,3</sup>

<sup>1</sup>*Sestre milosrdnice University Hospital Centre, Department of Neurology, Reference Center for Neuroimmunology and Neurogenetics of the Ministry of Health, <sup>2</sup>University of Zagreb, School of Dental Medicine, Zagreb and <sup>3</sup>Josip Juraj Strossmayer University of Osijek, Faculty of Medicine, Osijek, Croatia*

**Introduction:** Anderson-Fabry disease is a rare X-linked inborn error and one of the most prevalent lysosomal storage diseases. It is characterized by deficiency of the lysosomal enzyme  $\alpha$ -galactosidase, which leads to the accumulation of glycosphingolipids, especially globotriaosylceramide (Gb3), in cells of various organs. Accumulation of glycosphingolipids leads to multisystem organ damage. The most affected organs are brain, kidney and heart. In nervous system, accumulation of Gb3 is noticed in endothelial, perithelial and smooth muscle cells of the vascular system, dorsal root ganglia, and cells of the autonomic nervous system. According to these information, complications of the nervous system include cerebrovascular involvement, peripheral nervous system involvement, and sensory organ involvement. **Aim:** As all authors work at neurology department, our aim was to collect the newest data on neurological complications of Anderson-Fabry disease. **Methods:** We searched MEDLINE and included literature dating back from the year 2005 by entering the terms Fabry disease and neurological manifestations. We also searched the Croatian scientific database Hrčak. **Results:** We found 19 review articles by searching MEDLINE but chose only the most systematic ones. On the Croatian scientific page Hrčak, we found Croatian guidelines for diagnosis, therapy and follow up of Anderson-Fabry disease. **Discussion:** Small fiber neuropathy is one of the most common complications of the peripheral nervous system. It can manifest as burning sensation in the limbs. Cerebrovascular complications are mostly caused by vasculopathy and they include ischemic stroke and transient ischemic attack. Stroke appears to occur at a younger age in men than in women. Stroke also usually occurs earlier than nephrologic and cardiac manifestations. Stroke localization is usually subcortical or it is asymptomatic in white matter, and that is why the lesions in Anderson-Fabry disease can mimic multiple sclerosis lesions. According to this information, it is important to make good differential diagnosis. Also, neuropsychological symptoms are often noticed in Anderson-Fabry disease. It is considered that they are caused by ischemia in certain parts of the brain and because of long-lasting chronic pain. **Conclusion:** Anderson-Fabry disease is one of the causes of stroke in young adults and that is why it is important to determine the etiology of stroke in young adults. Besides this, one of the manifestations is pain in the limbs, which leads to lower quality of life and tendency to develop neuropsychological symptoms. All of up above are the reasons why it is important to diagnose the disease on time and start enzyme replacement therapy.

**Key words:** Anderson-Fabry disease, neurologic complications, stroke

# OPTIČKI NEUROMIJELITIS I DIFERENCIJALNA DIJAGNOSTIKA OPTIČKOG NEUROMIJELITISA

VANJA BAŠIĆ KES<sup>1,2,3</sup>, NEVENA GRBIĆ<sup>1</sup>, MILJENKA JELENA JURAŠIĆ<sup>1</sup>, IRIS ZAVOREO<sup>1</sup>  
i LUCIJA ZADRO MATOVINA<sup>1</sup>

*Klinički bolnički centar Sestre milosrdnice, Klinika za neurologiju, Referentni centar Ministarstva zdravstva za neuroimunologiju i neurogenetiku, <sup>2</sup>Sveučilište u Zagrebu, Stomatološki fakultet i <sup>3</sup>Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, Medicinski fakultet, Osijek, Hrvatska*

Optički neuromijelitis (NMO, od engl. *neuromyelitis optica*) je autoimuna demijelinizacijska bolest središnjeg živčanog sustava koja zahvaća uglavnom očne živce i kralježničnu moždinu. Više rasprave o bolesti pokrenuto je 2004. godine kada su otkrivena ciljna protutijela, tzv. anti-akvaporinska protutijela (AQP4-IgG) koja imaju glavnu ulogu u samom mehanizmu nastanka. Za postavljanje dijagnoze potrebno je zadovoljiti dva glavna kriterija i dva od tri suportivna kriterija. Dva glavna kriterija uključuju: optički neuritis i mijelitis, a suportivni kriteriji uključuju: MR mozga koji ne ispunjava kriterije za dijagnozu multiple skleroze, prisutnost seropozitivnih AQP4-IgG (NMO-IgG) protutijela, longitudinalno ekstenzivni transverzalni mijelitis (LETM) u T2 vremenu na MR. Kako određena skupina pacijenata nije upotpunjavala sve kriterije za postavljanje dijagnoze NMO, 2007. godine uveden je pojam tzv. NMO-spektar poremećaja (NMOSD od engl. *neuromyelitis optica spectrum disorder*). Godine 2015. pokušalo se ujediniti termin NMO i NMOSD te su donijeti kriteriji za postavljanje dijagnoze NMOSD. Terapija koja se primjenjuje uglavnom je orijentirana na akutno zbrinjavanje simptoma dok je cilj dugoročne terapije sprječavanje egzacerbacija bolesti i novih relapsa. U radu je prikazana definicija, dijagnostika, diferencijalna dijagnostika te liječenje NMO/NMOSD.

**Ključne riječi:** AQP4, optički neuromijelitis, dijagnostika, kriteriji

**Adresa za dopisivanje:** Prof. dr. sc. Vanja Bašić Kes, dr. med.  
Klinički bolnički centar Sestre milosrdnice  
Klinika za neurologiju  
Vinogradska 29  
10 000 Zagreb, Hrvatska  
E-pošta: kesvanja@gmail.com

## UVOD

Optički neuromijelitis, NMO, od engl. *neuromyelitis optica* je autoimuna demijelinizacijska bolest središnjeg živčanog sustava koja uglavnom zahvaća optičke živce i kralježničnu moždinu. Bolest je karakterizirana unilateralnim ili bilateralnim optičkim neuritisom i ekstenzivnim longitudinalnim transverzalnim mijelitisom (LETM, od engl. *longitudinally extensive transverse myelitis*) u kojem se upalno oštećenje proteže duž tri ili više spinalnih segmenata (1). Bolest je bila prvi puta opisana još krajem 19. stoljeća od strane francuskog neurologa Eugenea Devica kao udruženost optičkog neuritisa s mijelitisom te je često bila smatrana varijantom multiple skleroze (2,3). Godine 2004. otkrićem specifičnih ciljnih protutijela na astro-

citima (AQP4-IgG, anti-akvaporinska antitijela) postalo je poznato da je riječ o posebnoj bolesti (3). U usporedbi s multiplom sklerozom bolest je teža te može uzrokovati značajniju invalidnost. Osim toga lijekovi za liječenje multiple skleroze nisu učinkoviti u liječenju NMO-a. Naprotiv, mogu pogoršati tijek NMO-a (4). NMO-spektar poremećaja (NMOSD od engl. *neuromyelitis optica spectrum disorder*) je pojam koji je bio uveden 2007. kada određena skupina pacijenata nije upotpunjavala sve kriterije za postavljanje dijagnoze optičkog neuromijelitisa. I NMO i NMOSD nemaju različitu kliničku sliku, a i samo liječenje je isto. Godine 2015. internacionalnim konsenzusom pokušalo se ujediniti NMO i NMOSD pa su donijeti su kriteriji za postavljanje dijagnoze NMOSD.

## EPIDEMIOLOGIJA

Što se tiče incidencije i prevalencije za sada ne postoji dovoljno dokaza prema kojima bi se oni mogli odrediti, ali se procjenjuje da u zapadnim zemljama prevalencija varira od 1 do 4,4/100 000. U nekim azijskim zemljama NMO zauzima oko 50 % dijagnoza demijelinizacijskih bolesti (5-7). Također, NMO je zastupljeniji u osoba kod kojih je MS rijetka. Češći je kod osoba crne i žute rase kao što su afroamerikanci, azijati i afrički crnci, a u Japanu se isticala varijanta tzv. optičko-spinalne multiple skleroze.

Bolest se prosječno javlja u dobi od 39 godina. Češća u žena u odnosu na muškarce (9:1). Osim navedenog opisani su i slučajevi u mlađoj pedijatrijskoj dobi (8-10).

Bolest je često udružena s drugim autoimunim bolestima kao što su npr. Sjögrenov sindrom, sistemni eritemski lupus te sarkoidoza (3,6).

Uloga genetike je za sada kompleksna. Oko 3 % pacijenata ima rođake koji boluju od iste bolesti (9,12).

## PATOGENEZA

Uzrok bolesti je za sada nepoznat. Zna se da je bolest pokrenuta autoimunim procesom pri kojem dolazi do oštećenja aksona te posljedično oštećenja oligodendrocita i mijelina. I astrociti putem svojih tijesnih spojeva i oligodendrociti sudjeluju u prometu mijelina.

AQP4 je monomer koji se sastoji od šest helikalnih, transmembranskih domena te dva kratka helikalna segmenta koja se nalaze oko vodene pore. Kanal se nalazi na astrocitima u mozgu, kralježničnoj moždini i optičkim živcima te se nalazi na endodimalnim i pijalnim površinama u kontaktu s likvorom. AQP4 ima ulogu u kretanju vode između krvi i mozga te likvora (8). Protutijelo AQP4-IgG veže se za AQP4 kanal te uzrokuje aktivaciju komplekta i depoziciju membranskog aktivirajućeg kompleksa (MAC, od engl. *membrane attack complex*) koji zatim potiču lučenje brojnih citokina (IL17, IL8, granulocit stimulirajući faktor) te privlače neutrofile i eozinofile. Neutrofilima otpuštanjem granula uzrokuju uništenje astrocita što dovodi do uništenja oligodendrocita. Na početku stvaranja lezije mijelin je očuvan, a do njegovog oštećenja dolazi posljedično zbog uništenja astrocita. Cijelom kaskadom dolazi i do oštećenja krvno-moždane barijere (8,12).

U NMO-u lezije su karakterizirane okruglim perivaskularnim depozicijama IgG, IgM i kompleksom te zadebljanim i hijeliniziranim krvnim žilama te infiltratom stanicama (neutrofilima, eozinofilima, makrofazima)

(7). Smatra se da neutrofilima oslobođanjem svojih radikala sudjeluju u oštećenju stanica CNS-a, dok se za neočekivano prisutne eozinofile smatra da uzrokuju oštećenja lučeci neurotoksine i slobodne radikale.

## DIJAGNOSTIKA

Pri postavljanju dijagnoze važno je pratiti kliničke, slikovne i laboratorijske parametre. Godine 2006. Dean Wigerchuck je predložio kriterije prema kojima se postavlja dijagnoza.

Glavni kriteriji uključuju:

- optički neuritis
- mijelitis

Suportivni kriteriji uključuju:

- MR mozga koji ne ispunjava kriterije za dijagnozu MS
- Prisutnost seropozitivnih AQP4-IgG (NMO-IgG) protutijela
- LETM u T2 vremenu na MR

Pri postavljanju dijagnoze moraju biti pozitivna dva glavna i dva od tri potporna kriterija (3,6).

## LABORATORIJSKA I SLIKOVNA DIJAGNOSTIKA

Pri ispitivanju anamneze posebnu je pozornost važno usmjeriti na simptome koje pacijent opisuje, ali i na one bolesti koje se povezuju s NMO.

Laboratorijskim testovima potrebno je dokazati prisutnost protutijela AQP4, te provjeriti titar tijekom akutne faze i prije imunosupresivne terapije. Kod pacijenata sa sumnjom na NMO, a koji nemaju prisutna protutijela, treba u više navrata ponoviti testiranje. Dvije od boljih metoda za otkrivanje protutijela su kombinacija CBA (*cell based assay*) i ELISA (od engl. *enzyme-linked immunosorbent assay*) (10).

Pri analizi cerebrospinalnog likvora uočava se umjerena pleocitoza. Uočavaju se monociti, limfociti, neutrofilima, a mogu se pronaći i eozinofili. Jedan od biljega kojim bi se moglo olakšati dijagnostiku je interleukin-6 (6).

Uvijek je potrebno napraviti MR mozga i vratne kralježnice te MR s kontrastom, bez obzira na početne simptome. Karakteristične lezije su longitudinalno ekstenzivne kroz tri ili više segmenata. Najčešće zahvaćaju torakalni i cervikalni dio, uz centralnu sivu tvar, hiperintenzivne su u T2 aksijalnoj i hipointenzivne u

T1 mjernoj slici. Akutne lezije imbibiraju se gadolinijem te su praćene edemom i zahvaćaju poprečne presjeke određenog segmenta. U ozbiljnijim slučajevima mogu biti prisutni znakovi kavitacije i nekroze. Lezije se mogu širiti prema produljenoj moždini. Lezije kod NMO-a u 55-84 % slučajeva ne zahvaćaju mozak, no ako se ipak pojave u mozgu, zahvaćaju područja s visokom ekspresijom AQP4 (subependimne stanice, hipotalamus, moždano deblo). Lezije su najčešće prisutne jukstakortikalno, subkortikalno, duboko u bijeloj tvari. T2/FLAIR hiperintenzivne lezije javljaju se u 60 % slučajeva, ali nisu ovalnog oblika kao one kod MS. Kao i kod MS lezije se javljaju i u području korpusa kalozuma, ali su kod NMO-a manje, bez edema, smještene na donjem dijelu korpus kalozuma. Za NMO su tipične i multiple lezije s imbibicijom nejasnih rubova tzv. "cloud-like lesions", a u literaturi se opisuju i tzv. "pencil-like lesions" (ependimne lezije s imbibicijom oko prednjih rogova lateralnih ventrikula) (6,11,13).

#### KLINIČKA SLIKA

NMO se obično prezentira unilateralnim ili bilateralnim optičkim neuritisom i transverzalnim mijelitisom.

Optički neuritis se očituje zamućenim vidom, boli u oku, promjenama u percepciji boje te različitim stupnjevima gubitka vida. Često bilateralni optički neuritis s brzom progresijom upućuje na NMO.

*Relapsni oblik* NMO-a se javlja često (80-90 % slučajeva). Prema nekim podacima u 55 % pacijenata novi relaps se javi unutar godinu dana. Tzv. "prediktorima relapsa" smatraju se ženski spol, bolest koja je počela u starijoj dobi, duže razdoblje između dva neurološka ispada te prisutnost druge autoimune bolesti (11).

*Monofazni oblik* se javlja rijetko te su tada prisutni istovremeni/vremenski bliski (manji od 30 dana) optički neuritis i LETM nakon kojih nema daljnjih relapsa.

Transverzalni mijelitis koji karakterizira NMO je longitudinalno ekstenzivni (LETM) te zahvaća tri i više segmenta. Najčešće pacijenti imaju simetričnu tetraplegiju i paraplegiju, gubitak osjeta ispod razine lezije te gubitak funkcije sfinktera. Ostali simptomi mogu uključivati paroksizmalne toničke spazme trupa ili ekstremiteta, radiokularnu bol te pozitivan Lhermitteov znak (8,11).

Od ostalih simptoma moždanog debela mogu se javiti mučnina, štućanje i povraćanje što se pripisuje povećanoj ekspresiji AQP4 kanala u području medule oblongate. U ostalim slučajevima javljaju se gubitak sluha, vrtoglavica, diplopija, ptoza kapka, neuralgija trigeminusa te nistagmus. Pri bilateralnoj leziji hipo-

talamusa može doći do narkolepsije, debljanja, autonomnih manifestacija (npr. hipotenzija, bradikardija, hipotermija) (5,11,13).

#### OPTIČKI NEUROMIJELITIS SPEKTAR POREMEĆAJA

Praćenjem bolesnika s NMO uvidjelo se da postoji manja skupina pacijenata koja ne upotpunjava sve kriterije za postavljanje dijagnoze NMO-a. Npr. optički neuritis i mijelitis javili bi se zasebno ili određena skupina nije imala AQP4-IgG antitijela (5,11,14).

Godine 2007. uveden je pojam optički neuromijelitis-spektar poremećaja (NMOSD, od engl. *neuromyelitis optica spectrum disorder*) koji je uključivao:

1. IgG pozitivne pacijente koji nisu u potpunosti ispunjavali kriterije za NMO (prvi ispad LETM ili rekurentni ili bilateralni optički neuritis), ali su bili visokog rizika za novi ispad;
2. pacijente s cerebralnim, diencefaličkim lezijama te lezijama moždanog debela s tipičnim NMO lezijama;
3. pacijente s AQP4-IgG pozitivnim antitijelima i pridruženom drugom autoimunom bolešću (sistemski eritemski lupus ili Sjorgenov sindrom);
4. pacijente s dijagnozom azijske optičko-spinalne multiple skleroze (14-16).

Godine 2015. IPND (*International Panel for NMO Diagnosis*) je na neki način pokušao ujediniti termin NMO i NMOSD te je donio novije i preciznije kriterije za postavljanje dijagnoze NMOSD, a koji ujedno olakšavaju razlikovanje bolesti od multiple skleroze.

Temeljni klinički kriteriji za postavljanje dijagnoze NMOSD uključuju: optički neuritis, akutni mijelitis, sindrom areje postreme, akutni sindrom moždanog debela, simptomatsku narkolepsiju ili akutni diencefalički sindrom s NMOSD MR tipičnim lezijama, simptomatski cerebralni sindrom s tipičnim lezijama za NMOSD MR (tablica 1).

Tablica 1. Kriteriji NMOSD

##### Temeljni klinički kriteriji NMOSD

1. optički neuritis
2. akutni mijelitis
3. sindrom areje postreme
4. akutni sindrom moždanog debela
5. simptomatska narkolepsija ili akutni diencefalički sindrom s NMOSD MR tipičnim lezijama
6. simptomatski cerebralni sindrom s NMOSD MR tipičnim lezijama



AQP4-IgG	AQP4-IgG – ili nepoznatog statusa
<ul style="list-style-type: none"><li>• prisutna AQP-4 IgG protutijela</li><li>• 1 ili više od 6 temeljnih kliničkih kriterija</li><li>• isključene ostale potencijalne dijagnoze</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• AQP-4-IgG nisu prisutna</li><li>• 1 ili više od 6 temeljnih kliničkih kriterija (jedan mora biti optički neuritis), LETM ili sindrom areje postreme), klinički dokazana diseminacija u prostoru (2 ili više različita temeljna klinička kriterija), ispunjeni dodatni MR kriteriji</li><li>• isključene ostale potencijalne dijagnoze</li></ul>

(Preuzeto i modificirano prema Wingerchuk DM, Banwell B, Bennett JL i sur. International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optic spectrum disorders. *Neurology*, 2015; 85(2): 177-89.)

Određena klinička slika može upućivati na NMOSD. To je najčešće istovremeni bilateralni optički neuritis (uključuje optičku hijazmu i dovodi do većeg ispada vida), zahvaćenost kralježnične moždine s paroksizmalnim toničkim grčevima i sindrom areje postreme praćen mučninom, štucajem i povraćanjem.

NMOSD se dalje može podijeliti u dvije skupine: NMOSD s prisutnim AQP4-IgG i NMOSD bez AQP4-IgG.

NMOSD s prisutnim AQP4-IgG se dijagnosticira kada su u likvoru prisutna AQP-4 IgG protutijela, kada je zadovoljeno jedno od šest temeljnih kriterija te su isključene ostale potencijalne dijagnoze (tablica 1).

NMOSD bez AQP4-IgG ili s nepoznatim AQP4-IgG statusom dijagnosticira se kad u likvoru nisu nađena AQP4-IgG protutijela, a zadovoljena su dva od šest temeljnih kriterija kao rezultat jednog ili više ispada, uz napomenu da najmanje jedan mora biti optički neuritis, LETM ili sindrom areje postreme, mora biti dokazana diseminacija u prostoru (2 ili više različita temeljna klinička kriterija, tj. zahvaćenost dviju različitih neuroanatomskih regija), ispunjeni dodatni MR kriteriji, te moraju biti isključene druge dijagnoze (tablica 1). Spomenuti dodatni MR kriteriji uključuju:

1. akutni optički neuritis koji zahtijeva MR mozga koji je normalnog nalaza ili nespecifične lezije bijele tvari, MR prikaz optičkog živca sa T2 hiperintenzivnom lezijom ili leziju u T1 vremenu koja se proteže duž više od ½ optičkog živca ili uključuje optičku hijazmu;
2. akutni mijelitis koji zahtijeva pridruženu intramedularnu MR leziju koja se proteže u 3 ili više segmenata (LETM) ili zahvaćena 3 ili više segmenata žarišne atrofije kralježnične moždine kod pacijenata s povijesti bolesti kompatibilnom s akutnim mijelitisom;
3. sindrom areje postreme koji zahtijeva pridružene lezije dorzalne medule/areje postreme;
4. akutni sindrom moždanog debila koji zahtijeva pridružene periependimne lezije moždanog debila (14,17).

IPND je donio i dodatne napomene uz postavljanje dijagnoze:

- da bi se postavila dijagnoza NMOSD osoba mora imati najmanje jedan neurološki ispad
- dijagnoza se ne postavlja kod asimptomskih pacijenata, iako MR upućuje na dijagnozu, jer je za sad nepoznat klinički ishod takvih pacijenata
- ni jedan klinički znak nije tipičan za NMOSD
- ni jedan klinički znak ne upućuje na isključenje dijagnoze, ali postoje znakovi koji mogu upućivati na neku drugu bolest (u literaturi se nazivaju "red flags", tablica 2)

Tablica 2.

„Red flags“. Znakovi koji upućuju da se pri dijagnosticiranju možda i ne radi o NMOSD.

„Red flags“ (radiološki kriteriji)
<p><b>Mozak (vjerojatno MS)</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Lezije oko lateralnih ventrikula, tzv. „Dawsonovi prsti“</li><li>• Lezije u donjem temporalnom režnju pored lateralnih ventrikula</li><li>• Jukstakortikalne lezije (subkortikalna U vlakna)</li></ul>
<p><b>Mozak (vjerojatno se ne radi o MS ni o NMOSD)</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Produljena inhibicija (&gt;3 mjeseca)</li></ul>
<p><b>Kralježnična moždina (veća vjerojatnost da se radi o MS)</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Lezije koje u T2 sekvenci zahvaćaju manje od 3 segmenta</li><li>• Lezije koje su predominantno (&gt;70 %) locirane periferno u T2 sekvenci</li><li>• Difuzna promjena signala u T2 sekvenci (može se raditi o primarno progresivnoj MS)</li></ul>
„Red flags“ (klinički i laboratorijski znakovi)
<p><b>Klinički i laboratorijski znakovi</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Progresivni tijek (pogoršanje u neurološkom statusu nepovezano s atakama bolesti – vjerojatno MS)</li><li>• Vrijeme nastanka (manje od 4 sata – vjerojatno ishemijska kralježnična moždina; više od 4 tjedna – vjerojatno sarkoidoza, neoplazme)</li><li>• Parcijalni transverzalni mijelitis (vjerojatno MS, pogotovo ako nije LETM)</li><li>• Pozitivne oligoklonske vrpce (u NMO su pozitivne u 20 % slučajeva, u MS-u 80 %)</li></ul>
Druge dijagnoze koje mogu imitirati NMOSD
<ul style="list-style-type: none"><li>• Sarkoidoza (dokazana ili suspektna klinički, laboratorijski ili radiološki: medijastinalna adenopatija, vrućica, noćno znojenje, povišene vrijednosti ACE ili IL2 receptora)</li><li>• Tumori (dokazani ili suspektni klinički, laboratorijski ili radiološki: limfom ili u sklopu paraneoplastičkog sindroma)</li><li>• Kronične infekcije (dokazane ili suspektno klinički, laboratorijski ili radiološki: HIV, sifilis)</li></ul>

(Preuzeto i modificirano prema Wingerchuk DM, Banwell B, Bennett JL i sur. International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optic spectrum disorders. *Neurology*, 2015; 85(2): 177-89.)

## ULOGA MOG-IGG I AQP1-IGG

U pacijenata koji nisu imali AQP4-IgG protutijela zamijećena su tzv. MOG-IgG protutijela. Naime, otkriveno je da se navedena protutijela vežu na mijelo-oligodendrocitni glikoprotein, MOG (od engl. *myelin oligodendrocyte protein*) koji se nalazi na mijelinskoj ovojnici (17). Važno je napomenuti da su navedena protutijela nađena i u osoba s multiplom sklerozom te akutnim diseminirajućim encefalomijelitisom. U usporedbi s pacijentima koji imaju AQP4-IgG protutijela kod kojih su lezije smještene u cervikalnom dijelu kralježnične moždine, pacijenti s prisutnim MOG-IgG protutijelima su češće imali lezije koje se proširuju prema lumbalnom dijelu kralježnične moždine (16). Osim toga, osobe koje imaju MOG-IgG protutijela su češće muškog spola, imaju jedan ili malo neuroloških ispada, manje češće toničke spazme i simptome moždanog debila (mučnina, povraćanje, štucanje) te češće, ali ne i uvijek, imaju bolji ishod bolesti u usporedbi s onima koji imaju AQP4-IgG protutijela. Protutijela na vodeni kanal AQP1 su samo još jedna od novijih koja su pronađena u osoba s NMO ili NMOSD. Za sada je teško govoriti o MOG-IgG protutijelima ili AQP1-IgG kao biomarkerima NMO-a te je potrebno istražiti i druge potencijalne antigene te protutijela koji su važna za samu patogenezu bolesti (16,19, 20).

## DIFERENCIJALNA DIJAGNOSTIKA

Osim o MS potrebno je diferencijalno-dijagnostički razmišljati i o dolje navedenim bolestima.

*Akutni diseminirajući encefalomijelitis* je demijelinizacijska bolest koja se učestalo javlja nakon cijepljenja ili prethodne infekcije. Bolest je češća u pedijatrijskoj dobi, nema predominacije u ženskom spolu te je monofaznog toka. Prezentera se češće polifokalnim simptomima koji uključuju encefalopatiju, motorne i senzorne ispade, optičkim neuritisom i/ili transverzalnim mijelitisom.

*Sarkoidoza* je sistemska granulomatozna bolest koja zahvaća limfne čvorove, kožu, pluća, oči i živčani sustav. Bolest se često manifestira neurološkim simptomima koji često zahvaćaju optički živac i kralježničnu moždinu. Ipak, traženje sarkoidoze ostalih organskih sustava olakšava dijagnostiku.

*Sjörgenov sindrom* i *sistemska eritemski lupus* mogu se također manifestirati od živčanog sustava te su često shvaćene zasebnom bolešću koja se javlja uz NMO.

*Limfom SŽS-a* sustava može se manifestirati kao NMO. Na limfom bi trebalo posumnjati ako se simptomi po-

goršavaju, ako pokazuju imbibiciju lezija 3 mjeseca nakon početka bolesti i ako se na PET CT-u pokaže hipermetabolizam fluorodeoksiglukoze. Kortikosteroidi su kontraindicirani prije biopsije jer mogu smanjiti značenje patohistološkog nalaza.

*Bechtova bolest* se često manifestira neurološkim simptomima, ali tada ima prisutne i ostale sistemske simptome.

*Infektivne bolesti*, kao što su sifilis, infekcije iz skupine herpes virusa, HTLV-1, borelioza, tuberkuloza, infekcije *Mycoplasma pneumoniae* i *Streptococcus pneumoniae* mogu se manifestirati kao LETM i/ili optički neuritis (3,21).

## LIJEČENJE

Liječenje uključuje primjenu terapije u akutnoj fazi kada je važno što više smanjiti oštećenje mijelina te dugoročnu terapiju kod koje je cilj smanjiti učestalost i intenzitet novih egzacerbacija. Preporuke za liječenje izdala je 2014. skupina NEMOS (7).

U akutnoj fazi preporuča se primjena metilprednisolona u dozi od 1 g/dan, intravenski, kroz pet uzastopnih dana što ima imunosupresivni i protuupalni učinak. Kada ne dolazi do poboljšanja upotrebom kortikosteroida indicirana je plazmafereza (5 do 7 kklusa), a ako je ona kontraindicirana ili nema mogućnosti njene primjene, mogu se primijeniti kortikosteroidi u većim dozama. Plazmafereza se pokazala učinkovitom u seropozitivnom i seronegativnom NMO (8). Određene studije pokazuju da se u akutnoj fazi mogu koristiti i intravenski imunoglobulini ili infuzija ciklofosfamida (6,8).

Što se dugoročnog liječenja tiče, kao lijekovi prve linije koriste se azatioprin i rituksimab, a kad oni nisu učinkoviti primjenjuju se lijekovi druge linije koji uključuju: mikofenolat mofetil, mitoksantron i metotreksat. Prije početka dugoročnog liječenja važno je pacijenta upozoriti na nuspojave koje uključuju rizik maligniteta, citotoksičnost, neplodnost, infekcije (progresivna multifokalna leukoencefalopatija), mogući problemi s cijepljenjem, a nužno je i uvođenje kontracepcije. Prije liječenja preporuča se napraviti test na HIV, hepatitis B i C te test na trudnoću. Ako i nakon druge linije nema poboljšanja, primjenjuje se tzv. kombinacijska terapija ili neki od novijih lijekova. Kombinacijska terapija uključuje: peroralni kortikosteroidi i azatioprin ili metotreksat i peroralni kortikosteroidi ili metotreksat i rituksimab ili peroralni kortikosteroid i ciklosporin A ili kombinaciju intermitentne plazmafereze i imunosupresivne terapije (sl. 1) (6,11,22).

Sl. 1. Dugoročna terapija optičkog neuromijelitisa.

Kombinacijska terapija Tocilizumab <b>Treća linija liječenja</b>
Mikofenolat mofetil, Mitoksantron, Metotreksat <b>Druga linija liječenja</b>
Azatioprin ↔ Rituksimab (Imunoglobulini) <b>Prva linija liječenja</b>



(Preuzeto i modificirano prema: Trebst C, Jarius S, Berthele A i sur. Update on the diagnosis and treatment of neuromyelitis optica: Recommendations of the Neuromyelitis Optica Study Group (NEMOS). J Neurol 2014; 261: 1-16).

Noviji se lijekovi koriste kada ostali navedeni nisu učinkoviti. Npr. tocilizumab djeluje na blokadu receptora na koju se veže interleukin 6 koji je jedan od glavnih uključen u patogenezu NMO-a (10).

## ZAKLJUČAK

Iako je NMO/NMOSD relativno rijetka bolest na našim prostorima u odnosu na npr., multiplu sklerozu, važno ju je imati na umu u diferencijalnoj dijagnostici demijelinizacijskih bolesti. Patogenetski i terapijski gledano važno je napomenuti da su NMO i NMOSD jedna te ista bolest. Od otkrića AQP4-IgG 2004. godine do NMOSD klasifikacije 2015. godine napravljen je u tom smislu velik napredak. Otkrića potencijalnih novih antigena i protutijela te mehanizama patogeneze, noviji klinički prikazi pacijenata, napredak laboratorijske i slikovne dijagnostike sigurno će razjasniti cijelu bolest i klasifikaciju, a samim time potaknuti i ciljano liječenje NMO/NMOSD.

## L I T E R A T U R A

1. Pandit L, Asgari N, Apiwattanakul M i sur. Demographic and clinical features of neuromyelitis optica: A review. Mult Scler 2015; 21(7) 845-53.
2. Papadopoulos MC, Verkman AS. Aquaporin 4 and neuromyelitis optica. Lancet Neurol 2012; 11: 535-44.
3. Bašić Kes i sur. Neuroimunologija. Zagreb: Medicinska naklada, 2015.
4. Baranello RJ, Avasarala JR. Neuromyelitis optica spectrum disorders with and without aquaporin 4 antibody: Characterization, differential diagnosis, and recent advances. J Neurol Ther 2015; 1(1): 9-14.
5. Myelitis.org [Internet]. Transverse Myelitis Association. c2018 [cited 2018 March 01]. Available from: [https://archive.myelitis.org/resources/Information\\_Sheets/About\\_NMOSD.pdf](https://archive.myelitis.org/resources/Information_Sheets/About_NMOSD.pdf)
6. Trebst C, Jarius S, Berthele A i sur. Update on the diagnosis and treatment of neuromyelitis optica: Recommendations

of the Neuromyelitis Optica Study Group (NEMOS). J Neurol 2014; 261: 1-16.

7. Kowarik CM, Soltys J, Bennett LJ. The Treatment of Neuromyelitis optica. J Neuroophthalmol 2014; 34: 70-82 .

8. Papadopoulos MC, Bennet JL, Verkman AS. Treatment of neuromyelitis optica: state-of-the-art and emerging therapies. Nat Rev Neurol 2014; 10: 493-506.

9. Asgari N. Epidemiological, clinical and immunological aspects of neuromyelitis optica (NMO). Dan Med J 2013; 60(10): 4730.

10. Kitley J, Leite IM, Nakashima I i sur. Prognostic factors and disease course in aquaporin-4 antibody – positive patients with neuromyelitis optica spectrum disorder from the United Kingdom and Japan. Brain 2012; 135: 1834-49.

11. UpToDate [Internet]. Neuromyelitis optica spectrum disorders. c2017-08. [cited 2018 March 01]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/neuromyelitis-optica-spectrum-disorders>

12. Retelade J, Verkman AS. Aquaporin-4 based pathogenesis mechanisms and new therapies. Int J Biochem Cell Biol 2012; 44: 1519-30.

13. Sahrain MA, Radue EW, Minagar A. Neuromyelitis optica – Clinical Manifestations and Neuroimaging Features. Neurol Clin 2013; 31: 139-52.

14. Wingerchuk DM, Banwell B, Bennett JL i sur. International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders. Neurology 2015; 85(2): 177-89.

15. Dimitrijević N, Dimitrijević A, Nikolić D, Bogičević D, Nedović S. Optički neuromijelitis u dječjoj dobi. Paediatr Croat 2013; 57 (Supl 1): 36-41.

16. Jasiak-Zatonska M, Kalinowska-Lyszczarz A, Michalak S, Kozubski W. The immunology of neuromyelitis optica-current knowledge, clinical implications, controversies and future perspectives. Int J Mol Sci 2016; 17(3): 273.

17. Kim HJ, Paul F, Lana-Peixoto MA i sur. MRI characteristics of neuromyelitis optica spectrum disorder. Neurology 2015; 84(11): 1165-73

18. Pröbstel AK, Rudolf G, Dornmair K i sur. Anti-MOG antibodies are present in a subgroup of patients with a neuromyelitis optica phenotype. J Neuroinflammation 2015; 12: 46.

19. Sato DK, Callegaro D, Lana-Peixoto MA i sur. Distinction between MOG antibody positive and AQP4 antibody-positive NMO spectrum disorders. Neurology 2014; 82(6): 474-81.

20. Zamvil SS, Slavin AJ. Does MOG-Ig-positive AQP4-seronegative opticospinal inflammatory disease justify a diagnosis of NMO spectrum disorder? Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm 2015; 2(1): 262.

21. Kim SM, Kim SJ, Lee HJ i sur. Differential diagnosis of neuromyelitis optica spectrum disorders. Ther Adv Neurol Disord 2017; 10(7): 265-89.

22. Retelade J, Verkman AS. Aquaporin-4 based pathogenesis mechanisms and new therapies. Int J Biochem Cell Biol 2012; 44: 1519-30.

## SUMMARY

### NEUROMYELITIS OPTICA AND DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF NEUROMYELITIS OPTICA

V. BAŠIĆ KES<sup>1,2,3</sup>, N. GRBIĆ<sup>1</sup>, M. J. JURASIĆ<sup>1</sup>, I. ZAVOREO<sup>1</sup> and L. ZADRO MATOVINA<sup>1</sup>

<sup>1</sup>*Sestre milosrdnice University Hospital Centre, Department of Neurology, Reference Center for Neuroimmunology and Neurogenetics of the Ministry of Health, <sup>2</sup>University of Zagreb, School of Dental Medicine, Zagreb and <sup>3</sup>Josip Juraj Strossmayer University of Osijek, Faculty of Medicine, Osijek, Croatia*

**Introduction:** Neuromyelitis optica (NMO) is an autoimmune demyelinating disease of the central nervous system that mainly affects optic nerve and spinal cord. The disease can be clinically presented similar to multiple sclerosis. Even though the disease was described in the late 19<sup>th</sup> century, discussion about the disease was initiated in 2004 when antibodies against aquaporin (AQP4-IgG) were discovered. They play the main role in the mechanism of the disease. **Aim:** Knowing that NMO can be presented similar to multiple sclerosis, our aim was to collect and review data about NMO and differential diagnosis of NMO. **Methods:** We performed MEDLINE search for NMO and included literature dating back from the year 2010. We also explored the Croatian scientific database Hrčak. **Results:** We found 334 review articles by exploring MEDLINE but chose only the most systemized ones. On Hrčak, we found 3 articles in Croatian language. **Discussion:** The prevalence of the disease is 1-4.4/100 000 in Western countries. In some Asian countries, NMO accounts for 50% of demyelinating disease diagnoses. Searching through the literature, NMO was found to be more common in women as compared with men (9:1 ratio). The disease can be associated with other autoimmune diseases such as systemic lupus erythematosus, sarcoidosis and Sjögren syndrome. The disease can be clinically presented by optic neuritis, symptoms of transverse myelitis, nausea, and other brain stem symptoms. At the beginning of defining criteria for diagnosing NMO, there were two main criteria and supportive criteria. The two main diagnostic criteria included optic neuritis and myelitis. Supportive criteria included brain magnetic resonance imaging (MRI) not meeting the criteria for multiple sclerosis (MS) diagnosis positive AQP4-IgG antibody and longitudinally extensive transverse myelitis (LETM) on T2-weighted imaging on MRI. A group of patients did not meet the criteria for NMO diagnosis, so in 2007 the term NMO spectrum disorder (NMOSD) was introduced. In 2015, there was a tendency to unite the NMO and NMOSD terms; so diagnostic criteria for NMOSD were developed by Wingerchuk *et al.* The criteria were extended to those with AQP4-IgG positive and AQP4-IgG negative or unknown status. In the article, we also mention the so called 'red flags' that help in differential diagnosing of NMO/NMOSD. Treatment is still limited to treating acute exacerbations by methylprednisolone or plasmapheresis. Long-term therapy is focused on reducing the frequency and intensity of exacerbations. **Conclusions:** Even though NMO is more common in some Asian countries, it can also occur in other countries. Clinically, it is similar to MS but treatment is different. There are some data that medications used in the treatment of MS can worsen the course of the disease in NMO. That is why it is important to make a correct diagnosis.

**Key words:** AQP4, neuromyelitis optica, diagnosis, criteria





## SEKUNDARNO PROGRESIVNA MULTIPLA SKLEROZA

VANJA BAŠIĆ KES<sup>1,2,3</sup>, NEVENA GRBIĆ<sup>1</sup>, MILJENKA JELENA JURAŠIĆ<sup>1</sup>, IRIS ZAVOREO<sup>1</sup>  
i LUCIJA ZADRO MATOVINA<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Klinički bolnički centar Sestre milosrdnice, Klinika za neurologiju, Referentni centar Ministarstva zdravstva za neuroimunologiju i neurogenetiku, <sup>2</sup>Sveučilište u Zagrebu, Stomatološki fakultet, Zagreb i <sup>3</sup>Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, Osijek, Hrvatska

Multipla skleroza (MS) je kronična upalna autoimuna bolest središnjeg živčanog sustava. Postoji nekoliko oblika bolesti, a u ovom radu je prikazana sekundarno progresivna multipla skleroza (SPMS). SPMS je oblik bolesti koji je karakteriziran pojavom simptoma koji se na početku povlače, a nakon nekog vremena zaostaju te bolest napreduje progresivnim pogoršanjem. Za kliničare je i dalje izazov kada postaviti dijagnozu bolesti pa su 2016. godine predloženi kriteriji za definiciju SSPM. Za sada ne postoje određeni biljezi progresije bolesti u sekundarno progresivni oblik, ali su zamijećene određene epidemiološke karakteristike koje mogu upućivati na daljnju progresiju bolesti. Iako kod relapsno remitentne multiple skleroze (RRMS) postoje brojne imunomodulacijske terapijske mogućnosti, SPMS je i dalje terapijski izazov.

**Ključne riječi:** sekundarno progresivna multipla skleroza, liječenje, kriteriji

**Adresa za dopisivanje:** Prof. dr. sc. Vanja Bašić Kes, dr. med.  
Klinika za neurologiju  
Klinički bolnički centar Sestre milosrdnice  
Vinogradska 29  
10 000 Zagreb, Hrvatska  
E-pošta: kesvanja@gmail.com

### UVOD

Multipla skleroza je kronična upalna autoimunska bolest središnjeg živčanog sustava. Postoji više tipova multiple skleroze. Relapsno remitentni tip (RRMS) je najčešći, a obilježen je pogoršanjima (relaps) i mirovanjem (remisijama bolesti). Primarno progresivni (PPMS) je karakteriziran progresijom simptoma koji slijede jedan za drugim, a javlja se u 10-15 % slučajeva. Progresivno relapsni tip (PRMS) karakteriziran je progresijom neurološkog oštećenja s povremenim pogoršanjima uz djelomičan oporavak. Benigni oblik multiple skleroze karakteriziran je retrogradno kada 15 godina nakon bolesti nema neuroloških pogoršanja. Sekundarno progresivna multipla skleroza (SPMS) je oblik bolesti koji je karakteriziran pojavom simptoma koji se na početku povlače, a nakon nekog vremena zaostaju i progresivno se pogoršavaju. Ovaj je oblik bolesti prisutan u 80-90 % neliječenih bolesnika, a razdoblje u kojem bolest prelazi u sekundarno progresivnu fazu je 15 do 20 godina (1). Obično bolest nakon relapsno-remitentne faze prijeđe u progresivnu fazu tako da je SPMS obično prepoznat retrospektivno nakon što se neprestano ponavlja razdoblje pogoršanja unatrag 6-12 mjeseci (2).

### EPIDEMIOLOGIJA

Kod kojih bolesnika i kada će bolest iz relapsno-remitentnog oblika prijeći u sekundarni oblik ne može se još sa sigurnošću odrediti. Postoje određeni epidemiološki pokazatelji koji mogu ukazivati na moguću, ali ne i definitivnu konverziju bolesti u progresivnu fazu. Smatra se da je kod muškog spola kraće vrijeme za postizanje progresije, no odnos muškarci : žene jest 1:2. Vrhunac pojave bolesti je između 40. i 50. godine. Dob u kojoj se bolest javlja je prediktor konverzije u sekundarno progresivnu fazu. Naime, što se bolest javlja kasnije, kraće je vrijeme za početak progresije. Također, zamijećena je učestalost relapsa i progresija u SPMS. Prema nekim podacima visoka učestalost relapsa u prvih 2-5 godina povezana je s povećanim rizikom prelaska u SPMS. U većini slučajeva primijećeno da je kod inicijalnih simptoma koji uključuju vizualne smetnje, smetnje osjeta i smetnje od moždanog debla potrebno dulje vrijeme konverzije u sekundarno progresivnu fazu, dok su simptomi od leđne moždine povezani s potrebnim kraćim vremenom razvoja u progresivnu fazu bolesti (3) (tablica 1).

Tablica 1.

Mogući, ali ne i definitivni pokazatelji progresije multiple skleroze u sekundarno agresivni oblik

**Kriterij moguće progresije**

- Muški spol
- Pojava bolesti u kasnijoj dobi
- Povećana učestalost relapsa u prvih 2-5 godina
- Inicijalni simptomi iz ledne moždine

## PATOLOGIJA

Poznato je da je MS karakterizirana upalom i neurodegeneracijom. PPMS i SPMS imaju sličan patohistološki nalaz, tj. kod progresivne faze bolesti izraženija je neurodegeneracija (1,4).

Kod akutnih lezija prisutno je nakupljanje makrofaga s raspadnim produktima mijelina u citoplazmi. Takve su lezije često viđene u RRMS. Kronične aktivne demijelinizacijske lezije karakterizirane su prstenom mikroglije i makrofaga, bez razgradnih produkata mijelina u citoplazmi te se češće viđaju u bolesnika sa SPMS i PPMS. Kortikalne demijelinizacijske lezije su obilježje bolesnika s PPMS i SPMS. Upalna reakcija smanjuje se trajanjem bolesti. Prisutna je u bijeloj tvari normalnog izgleda NAWH (od engl. *normal appearing white matter*), a karakterizirana je prisutnošću mikroglije i difuzne niske koncentracije T limfocita. Isto su tako prisutne i promjene u sivoj tvari normalnog izgleda NAGM (od engl. *normal appearance gray matter*). MR spektroskopijom može se vidjeti smanjenje natrijeva aspartata u NAWH što upućuje na difuzno aksonalno oštećenje pa je tako aksonalno oštećenje u NAWH prisutno u bolesnika sa SPMS i PPMS u odnosu na RRMS. Remijelinizacija je donekle prisutna u akutnim lezijama, a u progresivnoj fazi bolesti je manje izražena pa tako i u bolesnika sa SPMS (1,4).

## PREDIKTORI KONVERZIJE U SPMS

Ponekad je vrijeme postavljanja dijagnoze SPMS za kliničara veliki izazov. Za sada ne postoje biomarkeri ili slikovne metode koje bi definitivno mogle predvidjeti tijek bolesti (2). Klinički i paraklinički kriteriji nisu pokazali određenu prognostičku vrijednost konverzije RRMS u SPMS. Imunološki i patološki supstrati su slabo definirani, kao i metode magnetskom rezonancijom pa je potrebno još istražiti markere neurodegeneracije. Za sada je pokazano da je prosječan broj T2 hiperintenzivnih lezija veći u pacijenata sa SPMS u odnosu na one sa PPMS te RRMS. Prisutnost fokalnih lezija kralježničke moždine, prema ne-

kim istraživanjima je viša u pacijenata sa SPMS nego u onih sa PPMS i RRMS. Nije pokazana korelacija ili je korelacija slaba između pojave invalidnosti i T2 hiperintenzivnih lezija mozga ili kralježnične moždine u SPMS. Broj gadolinijem imbibirajućih lezija se smanjuje u pacijenata s RRMS koji prelaze u SPMS, no to ne pokazuju sva istraživanja (3). Atrofija je rezultat upale i neurodegeneracije, a izražena je u dubokoj sivoj tvari mozga. Veći znakovi atrofije mozga i kralježnične moždine pojavljuju se u SPMS u odnosu na RRMS i benignu MS, a znakovi atrofije koreliraju sa stupnjem neurološkog oštećenja (3, 5).

## POSTAVLJANJE DIJAGNOZE

Zbog olakšanja postavljanja definicije SPMS, provođenja kliničkih ispitivanja te boljeg liječenja predloženi su kriteriji za postavljanje lakše definicije SPMS (6). Kriterije su 2016. g. objavili Locheider i sur. (tablica 2). Potrebno je dalje vidjeti hoće li definicija u okviru ovih kriterija zaživjeti.

Tablica 2.

Prijedlog kriterija za postavljanje definicije multiple skleroze

**Predloženi kriterij**

- Povećanje EDSS-a za 1 bod, ako je inicijalna EDSS  $\leq 5$  ili povećanje EDSS-a za 0,5 boda, ako je inicijalni EDSS u odsutnosti relapsa
- Minimalni EDSS 4 u trenutku progresije
- Minimalni zbroj u piramidnom FS sustavu u trenutku progresije  $> 2$
- Potvrđeno pogoršanje između dva posjeta u minimalnom trajanju između  $\geq 3$  mjeseca
- Potvrda pogoršanja unutar FS-a koji je doveo do progresije

Prijedlog kriterija uključuje:

- Povećanje EDSS-a za 1 bod, ako je inicijalni EDSS  $\leq 5$  ili povećanje EDSS-a za 0,5 boda, ako je inicijalni EDSS  $\geq 6$  u odsutnosti relapsa
- Minimalni EDSS 4 u trenutku progresije
- Minimalni zbroj u piramidnom FS sustavu u trenutku progresije  $> 2$
- Potvrđeno pogoršanje između dva posjeta u minimalnom trajanju između  $\geq 3$  mjeseca
- Potvrda pogoršanja unutar FS-a koji je doveo do progresije (6).

## LIJEČENJE

Izbor imunomodulacijske terapije kod SPMS nije tako širok kao kod RRMS. Prema smjernicamaECTRIMS/EAN objavljenima 2018. g. na temelju četiri studije u kojima je uspoređivan interferon s placebom, pokazana je njegova učinkovitost u pogoršanju bolesti te je pokazan i pozitivan manji učinak na invalidnost pa se

stoga preporuča interferon beta-1a (supkutano) i beta-1b (supkutano) u dogovoru s pacijentom, imajući na umu njegovu učinkovitost, sigurnost i toleranciju (7).

Djelovanje interferona u multiploj sklerozi za sada nije do kraja poznato. Od interferona beta-1a poznata su dva lijeka: Avonex i Rebif. Avonex se primjenjuje im jednom na tjedan u dozi od 30 µg, dok se Rebif primjenjuje u dozi od 22 i 44 µg 3 x/tjedan supkutano. Od interferona beta-1b primjenjuje se Betaferon u dozi od 250 µg. Nuspojave interferona uključuju: kožne reakcije na mjestu uboda, simptomi nalik gripi (umor, bolovi u kostima, povišena temperatura, bolovi u mišićima), depresija, suicidalne ideje te nekroza na mjestu uboda, a od laboratorijskih parametara može doći do povišenih vrijednosti jetrenih enzima. Interferon je kontraindiciran u bolesnika s preosjetljivošću na prirodni ili rekombinantni interferon beta, u bolesnika koji boluju od depresije te u žena koje su trudne ili planiraju trudnoću (1,8).

Preporuča se i liječenje mitoksantronom u razgovoru s pacijentom imajući na umu njegovu sigurnost i toleranciju s obzirom da je jedna studija usporedila mitoksantron s placebom te je pokazan smanjeni rizik pogoršanja bolesti (7). Mitoksantron suprimira razvoj limfocita i makrofaga, te inhibira aktivaciju B stanica, a kao nuspojave ističu se leukopenija, sklonost infekcijama, kardiotsičnost te u manjem broju slučajeva mogući razvoj leukemije (8).

## ZAKLJUČAK

SPMS je i nadalje i klinički i terapijski izazov. Ne postoje određeni klinički kriteriji koji bi mogli pred-

vidjeti kada i kod kojih će bolesnika bolest prijeći u sekundarno progresivnu fazu. Ipak, nedavno predloženi kriteriji mogu olakšati tu dilemu, a s vremenom će se vidjeti u kojem smjeru će se definicija mijenjati. S terapijske se strane za sada preporuča u dogovoru s pacijentom terapija interferonom ili mitoksantronom.

## L I T E R A T U R A

1. Bašić Kes, ur. Neuroimunologija. Zagreb: Medicinska naklada, 2015.
2. Davies F, Wood F, Brain EK i sur. The Transition to Secondary Progressive Multiple Sclerosis. *Int J MS Care* 2016; 18(5): 257-64.
3. UpToDate Pathogenesis and epidemiology of multiple sclerosis. c2017-09 [cited 2018 February 26]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/pathogenesis-and-epidemiology-of-multiple-sclerosis>.
4. Brinar V, ur. Neurologija za medicinare. Zagreb: Medicinska naklada, 2008.
5. Rovaris M, Confavreux C, Furlan R i sur. Secondary progressive multiple sclerosis: current knowledge and future challenges. *Lancet Neurol* 2006; 5(4): 343-54.
6. Lorscheider J, Buzzard K, Jokubaitis V i sur. Defining secondary progressive multiple sclerosis. *Brain* 2016; 139: 2395-405.
7. Montalban X, Gold R, Thompson AJ i sur.ECTRIMS/EAN Guideline on the pharmacological treatment of people with multiple sclerosis. *Mult Scler* 2018; 24(2): 96-120.
8. UpToDate [Internet]. Disease-modifying treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis in adults. c2018-03 [cited 2018 March 20]. Available at : <https://www.uptodate.com/contents/disease-modifying-treatment-of-relapsing-remitting-multiple-sclerosis>.



## SUMMARY

### SECONDARY PROGRESSIVE MULTIPLE SCLEROSIS

V. BAŠIĆ KES<sup>1,2,3</sup>, N. GRBIĆ<sup>1</sup>, M. J. JURAŠIĆ<sup>1</sup>, I. ZAVOREO<sup>1</sup> and L. ZADRO MATOVINA<sup>1</sup>

<sup>1</sup>*Sestre milosrdnice University Hospital Centre, Department of Neurology, Reference Center for Neuroimmunology and Neurogenetics of the Ministry of Health, <sup>2</sup>University of Zagreb, School of Dental Medicine, Zagreb and <sup>3</sup>Josip Juraj Strossmayer University of Osijek, Faculty of Medicine, Osijek, Croatia*

**Introduction:** Multiple sclerosis (MS) is a chronic inflammatory autoimmune disease of the central nervous system. There are various types of the disease but this article is based on describing secondary progressive multiple sclerosis (SPMS). SPMS is defined by relapses at the disease onset, then progressing with continuous worsening during the course of the disease. Diagnosis is made retrospectively. It is still a challenge for clinicians when to decide that the disease course has taken the secondary progressive phase. **Aim:** Our aim was to unite scientific papers on SPMS and see if there is any pattern that can predict progression of the disease. Also, we investigated whether there were any criteria on how and when to make the diagnosis of MS. **Methods:** We searched MEDLINE for chronic progressive MS and included literature dating back from the year 2005. **Results:** We found 92 review articles by exploring MEDLINE but only chose the systematize ones and those describing SPMS. By studying the literature, it is noticed that SPMS occurs in 80%-90% of patients receiving no treatment. Usually, the disease reaches chronic phase after 15-20 years. There are some patterns that can predict the disease course in secondary phase. It appears that the age at disease onset could predict disease progression to secondary phase. If the disease occurs later in life, the time to progressive phase is shorter. The frequency of relapses can also be a predictor of disease progression. According to some data, the frequency of relapses in the first 2-5 years is associated with a higher risk of disease progression. Even though these data are available, there are no clear predictors of disease progression. Locheider *et al.* published an article in 2016, proposing criteria for SPMS definition. These criteria include increasing EDSS by 1 point if initial EDSS was <5, or increasing EDSS by 0.5 points if initial EDSS was ≥6 in the absence of relapse, minimal EDSS 4 at the time of progression, minimal pyramid FS score >2 at the time of progression, confirmation of disease progression at two or more consecutive visits at ≥3 months apart, and required confirmation within the FS leading to the progression event. It is necessary to see whether the criteria proposed will be definitely accepted. SPMS is still a therapeutic challenge for clinicians. According to theECTRIMS/EAN guidelines from 2018, it is recommended to start treatment of SPMS with mitoxantrone or interferon but in agreement with patients because of the potential side effects. **Conclusion:** SPMS is still a clinical and therapeutic challenge. The recently proposed definition criteria can make it easier for clinicians to establish the diagnosis of SPMS. It will take time to see if these criteria will be definitely accepted or modified.

**Key words:** secondary progressive multiple sclerosis, treatment, criteria

## LIJEČENJE MULTIPLE SKLEROZE

LUCIJA ZADRO MATOVINA<sup>1</sup>, MILJENKA JELENA JURAŠIĆ<sup>1</sup>, IRIS ZAVOREO<sup>1</sup>, NEVENA GRBIĆ<sup>1</sup>  
i VANJA BAŠIĆ KES<sup>1,2,3</sup>

<sup>1</sup>Klinički bolnički centar Sestre milosrdnice, Klinika za neurologiju, Referentni centar Ministarstva zdravstva za neuroimunologiju i neurogenetiku, <sup>2</sup>Sveučilište u Zagrebu, Stomatološki fakultet, Zagreb i <sup>3</sup>Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, Osijek, Hrvatska

Liječenje multiple skleroze se osobito tijekom posljednjeg desetljeća intenziviralo te obuhvaća liječenje osnovne bolesti imunomodulacijskom terapijom i primjenu simptomatske terapije za redukciju popratnih simptoma. Imunomodulacijsku terapiju multiple skleroze čine interferon beta-a1 (Avonex, Rebif), interferon beta-1b (Betaseron, Extavia), peginterferon beta-1a (Plegridy), glatiramer-acetat (Copaxone), mitoksantron (Novantrone), teriflunomid (Aubagio), dimetil fumarat (Tecfidera), fingolimod (Gilenya), natalizumab (Tysabri), alemtuzumab (Lemtrada), daclizumab (Zinbryta) i ocrelizumab (Ocrevus). Lijekovi se prema redoslijedu primjene dijele na lijekove prve, druge i treće linije. U liječenju bolesnika teži se postizanju koncepta NEDA („No Evidence Of Disease Activity“) čiji ciljevi su da nema relapsa, nema povećanja onesposobljenosti, nema novih ili aktivnih lezija na MR slikama, nema znakova atrofije mozga. Postizanje cilja NEDA podrazumijeva ranu dijagnozu, ranu primjenu indiciranog lijeka uz mogućnost zamjene terapije učinkovitijim lijekom. U kliničkoj praksi se trenutno provode dva različita terapijska pristupa: eskalacijski i indukcijski. Eskalacijska terapija uključuje rano započinjanje primjene prve linije imunomodulacijske terapije te ako su lijekovi djelomično učinkoviti ili neučinkoviti brzi prelazak na drugu liniju liječenja. Indukcijska terapija uključuje ranu upotrebu imunosupresivnih lijekova nakon koje slijedi dugoročna terapija održavanja imunomodulacijskim lijekovima. Sigurnosni profil lijekova za indukciju ukazuje na potrebu stratifikacije rizika i pažljivu selekciju bolesnika.

**Ključne riječi:** multipla skleroza, NEDA, ljestvica EDSS, imunomodulacijska terapija, liječenje

**Adresa za dopisivanje:** Lucija Zadro Matovina, dr. med.  
Klinika za neurologiju  
Klinička bolnica Sestre milosrdnice  
Vinogradska 29  
10 000 Zagreb, Hrvatska  
Tel: 01 3787 740, faks: 01 376 8282  
E-pošta: lucija.zadro@gmail.com

### UVOD

Liječenje multiple skleroze obuhvaća terapiju koja modificira tijek bolesti te simptomatsku terapiju. Imunomodulacijsko liječenje čine lijekovi kojima se općenito postiže smanjenje učestalosti i težine relapsa, smanjenje broja lezija vidljivih magnetnom rezonancijom te se usporava napredovanje bolesti i odgađa razvoj konačnog trajnog neurološkog deficita. U ovu skupinu ubrajaju se interferon beta-a1 (Avonex, Rebif), interferon beta-1b (Betaseron, Extavia), peginterferon beta-1a (Plegridy), glatiramer-acetat (Copaxone), mitoksantron (Novantrone), teriflunomid (Aubagio), dimetil fumarat (Tecfidera), fingolimod (Gilenya), natalizumab (Tysabri), alemtuzumab (Lemtrada), dac-

lizumab (Zinbryta) i ocrelizumab (Ocrevus). Interferoni, glatiramer acetat, teriflunomid i dimetil fumarat smatraju se lijekovima prve linije terapije, dok se ostali ubrajaju u lijekove druge/treće linije. Fingolimod je jedini u Europi odobren kao lijek druge linije, dok je u SAD-u, Kanadi i nekim drugim državama odobren kao lijek prve linije imunomodulacijske terapije MS.

Oralno se primjenjuju fingolimod, teriflunomid i dimetil fumarat, dok se natalizumab, alemtuzumab, ocrelizumab i mitoksantron primjenjuju parenteralno u obliku intravenske infuzije; Avonex se primjenjuje intramuskularnom injekcijom, dok se Rebif i interferoni beta-1b, glatiramer acetat i daclizumab apliciraju u obliku supkutane injekcije (tablica 1).

Tablica 1.  
 Primjena imunomodulacijske terapije.

Aktivna tvar	Generički naziv	Tip MS	Linija terapije	Doza	Način primjene	Frekvencija primjene
<b>INTERFERONI</b>						
IFN BETA-1A	Avonex	RRMS	1.	30 mcg	Im	jednom/tjedan
	Rebif	RRMS	1.	22 mcg	Sc	tri put/tjedan
				44 mcg	Sc	tri put/ tjedan
IFN BETA-1B	Betaferon	RRMS	1.	250 mcg	Sc	svaki drugi dan
PEGINTERFERON BETA-1A	Plegridy	RRMS	1.	125 mcg	Sc	svaki drugi tjedan
<b>GLATIRAMER-ACETAT</b>						
	Copaxone	RRMS	1.	20 mg	Sc	svakodnevno
				40 mg	Sc	tri put/tjedan
<b>TERIFLUNOMID</b>	Aubagio	RRMS	1.	14 mg	<i>per os</i>	svakodnevno
<b>DIMETIL FUMARAT</b>	Tecfidera	RRMS	1.	2x240 mg	<i>per os</i>	svakodnevno
<b>FINGOLIMOD</b>	Gilenya	RRMS	1.(SAD) 2.(EU)	0,5 mg	<i>per os</i>	svakodnevno
<b>MITOKSANTRON</b>	Novantrone	SPMS	2./3.	12 mg/m <sup>2</sup>	lv	svaka 3 mjeseca
<b>ALEMTUZUMAB</b>	Lemtrada	RRMS	2./3.	1. ciklus 60mg 2. ciklus 36mg	lv	dva ciklusa u 12 mjeseci
<b>OCRELIZUMAB</b>	Ocrevus	PPMS RRMS	1. 2.	600 mg	lv	svakih 6 mjeseci
<b>NATALIZUMAB</b>	Tysabri	RRMS	2.	300 mg	lv	jednom mjesečno

Prvom studijom kojom je uspoređivana vjerojatnost ranog relapsa zbog prelaska s parenteralne terapije na oralnu u populaciji bolesnika sa stabilnom kontrolom bolesti parenteralnom terapijom pokazano je da je to siguran proces te da nema razlike u stopi pojave prvog relapsa ili progresije onesposobljenosti tijekom prvih 6 mjeseci.

Svi imunomodulacijski pripravci prvotno su odobreni za liječenje relapsno remitirajućeg oblika multiple skleroze. Na temelju dodatno provedenih istraživanja, nešto kasnije FDA je odobrila upotrebu lijekova Avonex, Betaseron, Extavia, Glatopa i Copaxone za liječenje klinički izoliranog sindroma (CIS) (tablica 2).

Tablica 2.

Utjecaj imunomodulatora na progresiju bolesti iz faze CIS u klinički definitivnu multiplu sklerozu.

Studija	Liječenje	Klinički ishod – prelazak u CDMS
CHAMPS	IFN β-1a 30 mcg im vs placebo 3 godine praćenja	IFN β-1a 35 %, placebo 50 % P=0,002
BENEFIT	IFN β-1b 250 mcg sc vs placebo 2 godine praćenja	IFN β-1b 28 %, placebo 45 % P<0,001
ETOMS	IFN β-1a 22 mcg sc vs placebo 2 godine praćenja	IFN β-1a 34 %, placebo 45 % P=0,047
PreCISe	GA 20 mg sc vs placebo 3 godine praćenja	GA 25 %, placebo 43 % P<0,0001
TOPIC	Teriflunomide 7 mg ili 14 mg vs placebo 108 tjedana praćenja	Teriflunomide 7 mg 27,6 % P= 0,0271 Teriflunomide 14mg 24% P=0.0087 placebo 35.9%

Za liječenje primarno progresivne multiple skleroze do sada je u ožujku 2017. g. FDA odobrila Ocrelizumab.

U liječenju sekundarno progresivne multiple skleroze u čijem tijeku se još uvijek bilježe relapsi i/ili znaci aktivnosti bolesti utvrđeni neuroradiološkim slikovnim prikazom mozga, od imunomodulacijske terapije odobren je nastavak dotadašnje terapije (interferoni beta, teriflunomid, fingolimod, alemtuzumab, dimetil fumarat, natalizumab) dok ona iskazuje učinak u smislu kontrole aktivnosti bolesti. Ako akdekvatan učinak više nije prisutan, liječenje se može nastaviti drugim agensom iz ove skupine ili mitoksantronom, koji je FDA odobrila za liječenje SPMS.

U liječenju bolesnika teži se postizanju koncepta NEDA („No Evidence Of Disease Activity“). Četiri cilja NEDA koncepta su da nema relapsa, nema povećanja onesposobljenosti, nema novih ili aktivnih lezija na MR slikama, nema znakova atrofije mozga. Postizanje ciljeva NEDA podrazumijeva ranu dijagnozu RRMS, ranu primjenu indiciranog lijeka uz mogućnost zamjene terapije učinkovitijim lijekom. Podrazumijeva se proaktivniji pristup u liječenju. U kliničkoj praksi se provode dva različita terapijska pristupa: eskalacijski i indukcijski. Eskalacijska terapija uključuje rano započinjanje primjene prve linije imunomodulacijske terapije (beta interferon, glatiramer acetat, teriflunomid, dimetil fumarat) a ako su lijekovi djelomično učinkoviti ili neučinkoviti, prelazak na drugu liniju liječenja (mitoksantron, natalizumab, fingolimod). Indukcijska pak terapija uključuje ranu upotrebu imunosupresivnih lijekova nakon koje slijedi dugoročna terapija održavanja, obično imunomodulacijskim lijekovima. Natalizumab je u tom svjetlu indiciran kao lijek prve

linije za liječenje agresivnih oblika multiple skleroze, dok je mitoksantron indiciran kao indukcijska terapija. Sigurnosni profil lijekova za indukciju ukazuje na potrebu stratifikacije rizika i pažljivu selekciju bolesnika.

## 1. INTERFERONI

Interferoni su citokini koji se mogu izolirati iz ljudske krvi, prvi puta opisani 1957. godine, a naziv su dobili zbog sposobnosti inhibicije replikacije virusa. Neglikozilirani interferon beta-1b (Betaseron/Betaferon) registriran je za liječenje multiple skleroze 1993. g., glikozilirani interferon beta-1a (Avonex) registriran je 1996., Rebif je u dozi od 22 mcg s.c. registriran 2001.g., dok je Rebif u dozi od 44 mcg s.c. registriran 2009. g. Spoznaje se da su visoke doze učinkovitije u sprječavanju progresije bolesti.

Kriterije za primjenu interferona beta ispunjavaju bolesnici stariji od osamnaest godina, koji mogu samostalno hodati 500 m, u posljednje dvije godine su imali barem dva klinički značajna relapsa, te nemaju kontraindikacije u obliku trudnoće, depresije ili alergije na lijek.

*Avonex* se primjenjuje im u dozi od 30 mcg jednom/tjedan, *Rebif* se aplicira s.c. u dozi od 22 i 44 mcg tri puta/tjedan, dok se *Betaferon* primjenjuje s.c. u dozi od 250 mcg svaki drugi dan.

Osim sposobnosti interferencije s virusima interferoni imaju sposobnost inhibiranja tumorskog rasta i utjecanja na imunološki sustav. Način djelovanja interferona beta u multiploj sklerozi je kompleksan i nije poznat u cijelosti, a obuhvaća inhibiciju diferencijacije, proliferacije i aktivacije mijelin reaktivnih T-stanica, preusmjeravanje proupalnog Th1 odgovora prema protuupalnom Th2 odgovoru, inhibiciju prezentacije antigena, djelovanje na B stanice, inhibiciju prolaska T stanica kroz krvno-moždanu barijeru te iskazuju i neuroprotektivno djelovanje (1,2).

Jedna od prvih kliničkih studija o učinkovitosti interferona beta, provedena od 1988. do 1990. g., uključivala je 372 bolesnika s relapsno remitirajućom multiplo sklerozom, a uspoređivala je djelovanje placeba i interferona beta-1b. Pokazala je da postoji značajno manji postotak godišnje stope relapsa te značajno smanjenje težine relapsa bolesnika na interferonu u odnosu na one na placebo (3). Produžetak studije na ukupno 5 godina potvrdio je nalaze osnovne studije. Praćenjem tijekom ukupno 16 godina, bolesnici koji su kontinuirano koristili interferon beta-1b pokazali su sporiju progresiju bolesti (EDSS 6 dosegnuli su nakon medijana od 13 godina) u odnosu na bolesnike koji su

kratkotrajno liječeni interferonom-beta 1b (EDSS 6 dosegnuli su nakon medijana od 7 godina). Također je uočena značajna redukcija godišnje stope relapsa u skupini koja je 16 godina kontinuirano koristila interferon beta-1b u odnosu na ispitanike koji nisu koristili ili su vrlo kratko koristili interferon beta-1b (4-6).

Brojnim drugim studijama se utvrdilo i da veliki broj bolesnika tijekom liječenja interferonima razvija neutralizirajuća protutijela koja umanjuju njegovu učinkovitost. Studija INCOMIN (*Independent Comparison of Interferon*) pokazala je značajnu prednost interferona beta-1b pred intramuskularno primijenjenim interferonom beta-1a s obzirom na postotak relapsa, bolesnika bez progresije bolesti i udjela bolesnika bez MRI prikazom zabilježenih novih lezija (7). Studija BENEFIT (*Betaseron in Newly Emerging Multiple Sclerosis for Initial Treatment*), dizajnirana je s ciljem da se utvrdi učinak interferona beta-1b na rano liječenje multiple skleroze, pokazala je tijekom 5 godina praćenja da rano liječenje u usporedbi s odgođenim liječenjem značajno smanjuje rizik prelaska u klinički definitivnu multiplu sklerozu.(8-10). Interferon beta-1b je i pri dugotrajnoj primjeni dugotrajne studije praćenja bolesnika imao i mnoga ograničenja, a najvažnije od njih je da zbog duljine trajanja bolesti bolesnici nisu primali samo istraživanu terapiju već i druge terapije po potrebi.

Nešto kasnije započeta su i istraživanja vezana uz primjenu interferona beta-1a. Studija PRISMS (*Prevention of Relapses and Disability by Interferon beta-1a Subcutaneously in Multiple Sclerosis*) kao randomizirana, dvostruko slijepa placebo kontrolirana studija imala je za primarni cilj odrediti stopu relapsa u bolesnika s RRMS tijekom dvije godine ispitivanja. Pokazalo se da je stopa relapsa u bolesnika na interferonu bila značajno niža od one u skupini placebo (2,56,  $p < 0,005$ ), uz značajnu redukciju stope relapsa, značajno smanjenje srednje teških i teških relapsa te primjene kortikosteroida, značajno smanjenje ukupnog broja lezija vidljivih MRI-em te broj T2 aktivnih lezija. Srednje vrijeme do pojave prvog relapsa bilo je odgođeno za 3 mjeseca (za nižu dozu interferona) odnosno za 5 mjeseci (za višu dozu interferona) u odnosu na placebo (11,12). Dvogodišnji produžetak studije (PRISMS-4) u kojem su bolesnici koji su primali placebo randomizirani u jednu od skupina koje su primale interferon potvrdio je pozitivne učinke zabilježene prvotnom studijom, izraženije u onih bolesnika koji su od početka primali interferon beta-1a. Osmogodišnjim praćenjem u studiji (PRISMS-8) utvrđeno je da su bolesnici koji su od početka liječeni dozom od 44 mcg interferona beta-1a imali najdulje razdoblje bez progresije bolesti, veću šansu da budu bez relapsa, te manju akumulaciju T2 lezija i nižu stopu relapsa nego u skupini koja je u početku primala placebo, a kasnije interferon beta-1a.



Studijom EVIDENCE (*Evidence of Interferon Dose-response: European North American Comparative Efficacy*) uspoređeno je djelovanje doze od 132 mcg sc/tjedan i doze od 30 mcg im/tjedan te su bolesnici koji su primali višu dozu imali duže razdoblje bez relapsa te manje MRI aktivnih lezija. Iako je lijek administriran različitim putevima, u različitim dozama i različitim frekvencijama, ipak se smatra vjerojatnim da kod primjene interferona beta-1a u liječenju multiple skleroze postoji ovisnost odgovora o dozi (13). Dvogodišnja studija ETOMS (*Early Treatment of Multiple Sclerosis Study group*) proučavala je učinak interferona beta-1a od 22 mcg apliciranog jednom/tjedan bolesnicima s CIS-om u odnosu na placebo. Rezultati su pokazali da je u skupini koja je primala interferon u odnosu na placebo postotak bolesnika koji su razvili CDMS bio značajno niži, sa značajno duljim razdobljem do razvoja CDMS, značajno nižom godišnjom stopom relapsa, značajno manjim brojem T2 aktivnih lezija, značajno manjim volumenom lezija te smanjenjem gubitka moždanog tkiva (14). Svi su ovi rezultati bili sukladni onima dobivenim u studiji CHAMPS (*Controlled High-risk subjects Avonex Multiple Sclerosis Prevention Study*), kao i njenom nastavku, studiji CHAMPIONS (*Controlled High risk Avonex MS Prevention study in Ongoing Neurological Surveillance*). Studijom ASSURANCE (*Assessment of Drug Utilization, Early Treatment, and Clinical Outcomes*) se 15 godina pratio učinak ranog liječenja u odnosu na kasnije započeto liječenje. Ustanovljeno je da su bolesnici koji su još uvijek nakon prve dvije godine osnovnog istraživanja primali terapiju interferonom beta-1a u odnosu na one koji nisu, imali značajno niži rezultat EDSS, kao i da ih je značajno manji broj dosegao EDSS od 4, 6 ili 7. Sigurnosni profil lijeka nije odudarao od rezultata u ostalim studijama (15-19).

Preporuka je da se liječenje interferonom beta započne manjim dozama koje se postepeno povećavaju do željene doze održavanja da bi se takvim režimom primjene lijeka smanjio broj nuspojava.

Studijama potvrđene nuspojave interferona beta kreću se od onih lakših i učestalih čija se prevalencija smanjuje nakon prve godine liječenja (simptomi nalik gripi kao što su umor, mialgija, bolovi u kostima, povišena temperatura te kožne reakcije na mjestu uboda) do onih najtežih kao što su depresija, suicidalne ideje i nekroza na mjestu injekcije. Od poremećenih laboratorijskih parametara česte su leukopenija te povećane vrijednosti jetrenih enzima. U nekoliko studija dokazano je pojavljivanje neutralizirajućih antitijela protiv interferona beta (NABs), rjeđe pri intramuskularnoj administraciji lijeka i rjeđe pri primjeni interferona beta-1a (7). Njihov biološki učinak još je uvijek nepoznat, ali se smatra da ima udjela u smanjenju kliničke učinkovitosti terapije interferonima. Nekoliko je stu-

dija također pokazalo da je s vremenom moguće da neutralizirajuća antitijela iščeznu.

Kontraindikacije za primjenu interferona beta su preosjetljivost na prirodni ili rekombinirani interferon beta i albumin, depresija, trudnoća laktacija, planiranje trudnoće. Savjetuje se dva i pol mjeseca prije planiranja trudnoće prestati terapiju interferonom beta-1b.

## 2. PEGINTERFERON BETA-1A (PLEGRIDY)

Peginterferon beta-1a prvi je pegilirani interferon, odobren od FDA 2014.g. za liječenje RRMS. Primjenjuje se u obliku supkutanih injekcija svaka dva tjedna u dozi od 125 mcg. Preporuča se inicijalna titracija doze, počevši sa dozom od 63 mcg prvog dana, 94 mcg 15. dana te punom dozom od 125 mcg 29. dana.

Mehanizam djelovanja peginterferona beta-1a u multiploj sklerozi nije do kraja razjašnjen. Peginterferon beta-1a veže se na površini stanica za tip 1 interferonskog receptora i pokreće kaskadu unutarstaničnih događaja koja regulira ekspresiju gena pod kontrolom interferona. Biološki procesi posredovani djelovanjem peginterferona beta-1a uključuju poticanje produkcije protuupalnih citokina (npr. IL-4, IL-10, IL-27), te smanjenje proizvodnje proupalnih citokina (npr. IL-2, IL-12, IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ ) te zaustavljanje migracije aktiviranih T stanica preko krvno-moždane barijere (20).

Rezultati dvogodišnje multicentrične, randomizirane, dvostruko slijepo, kontrolirane placebo studije ADVANCE pokazali su u skupini koja je primala peginterferon beta-1a značajnu redukciju godišnje stope relapsa u prvoj godini u odnosu na placebo, kao i redukciju rizika progresije onesposobljenosti tijekom 12 tjedana, mjereno EDSS-om, značajnu redukciju broja novih gadolinij-imbibirajućih lezija ( $P < 0,001$ ) te redukciju novih ili novije uvećanih T2 hiperintenzivnih lezija. Studija ATTAIN kao nastavak studije ADVANCE potvrdila je redukciju T2 lezija, te redukciju imbibirajućih lezija u odnosu na placebo tijekom 4 godine (21).

Sigurnosni profil odgovara sigurnosnom profilu ostalih imunomodulacijskih lijekova prve linije liječenja. Najčešće nuspojave su crvenilo na mjestu uboda, simptomi nalik influenci, febrilitet, glavobolja, mialgija, bol i svrbež na mjestu uboda, astenija, artralgija. Od rjeđih nuspojava zabilježeno je povećanje jetrenih transaminaza te leukopenija, neutropenija, trombocitopenija i limfocitopenija, koji su se diskontinuacijom terapije povlačili.

Kod bolesnika s oštećenom funkcijom jetre potrebno je praćenje vrijednosti jetrenih transaminaza te kompletne krvne slike.

Primjena je kontraindicirana u osoba preosjetljivih na prirodni ili rekombinirani interferon beta ili peginterferon, za vrijeme trudnoće te u bolesnika u kojih je u tijeku teška depresivna epizoda i/ili imaju suicidalne ideje.

### 3. GLATIRAMER-ACETAT (COPAXONE)

Glatiramer-acetat je prvi imunomodulatorni agens koji je razvijen na životinjskom modelu multiple skleroze nazvanom eksperimentalni autoimuni encefalomijelitis.

Za liječenje RRMS primjenjuje se od 1996. g. svakodnevnim supkutanim injekcijama u dozi od 20 mg odnosno 40 mg tri puta/tjedan.

Glatiramer-acetat je sintetski polipeptid glutaminske kiseline, lizina, alanina i tirozina nalik mijelinskom bazičnom proteinu. Prve studije proučavale su ga s ciljem da se njegovom aplikacijom životinjama izazove eksperimentalni autoimuni encefalomijelitis, ali ne samo da ga nikad nije izazvao već se kod životinja kojima je bio apliciran nije uopće mogao razviti autoimuni encefalomijelitis. Jedan od mogućih načina djelovanja glatiramer-acetata je direktna modifikacija stanica koje prezentiraju antigen u neupalne stanice tipa II, prezentacija i modifikacija djelovanja CD4+ i CD8+ stanica te posljedičnog direktnog ubijanja Th1CD4+ T stanica što u konačnici rezultira pomakom proupalnog Th1 odgovora prema protuupalnom Th2 odgovoru kojim se sprječava upala u središnjem živčanom sustavu. Također modulira djelovanje protuupalnih citokina, monocita i makrofaga sistemno i u središnjem živčanom sustavu, te stimulira neurogenezu i pokazuje neuroprotektivan učinak povećanom ekspresijom faktora rasta u lezijama u središnjem živčanom sustavu, poticanje proliferacije neuronalnih progenitor stanica, njihovom migracijom u oštećeno područje te diferencijacijom u zrele neurone (22).

Trogodišnja multicentrična randomizirana dvostruko slijepa studija kontrolirana placebom u kojoj su sudjelovali bolesnici s RRMS pokazala je značajno smanjenje relapsa u odnosu na placebo. Dugoročnom studijom (*Continuous Long-Term Immunomodulatory Therapy in Relapsing Multiple Sclerosis: Results from the 15-Year Analysis of the U.S. Prospective Open-label Study of Glatiramer Acetate*) nakon 15 godina praćenja bolesnika u terapiji Copaxone-om zabilježeno je poboljšanje EDSS vrijednosti ili stagnacija početne zabilježene kod 57 % ispitanika, kod 65 % sudionika bolest nije prešla u sekundarno progresivan oblik, s varijabilnom godišnjom stopom relapsa. Ovom studijom dodatno je potvrđen sigurnosni profil

Copaxone-a s reakcijom na mjestu uboda i reakcijama neposredno nakon primjene kao najčešćim nuspojavama. Nisu zabilježene druge imunološki posredovane bolesti, infekcije ni maligniteti. Studijom *PreCISE (Effect of glatiramer acetate on conversion to clinically definite multiple sclerosis in patients with clinically isolated syndrome)*, provedenom u bolesnika s CIS-om potvrđeno je da je Copaxone u usporedbi s placebom za 45 % smanjio rizik prelaska bolesti u klinički definitivnu multiplu sklerozu te da je za 386 dana produžio razdoblje prelaska CIS-a u CDMS u odnosu na placebo. U skupini koja je primala placebo 43 % bolesnika je razvilo CDMS, dok ga je u skupini koja je primala Copaxone razvilo 25 %. Studijom *BECOME (Betaseron vs Copaxone in MS with Triple-Dose Gadolinium and 3-T MRI Endpoints)* i studijom *BEYOND (Betaferon/Betaseron Efficacy Yielding Outcomes of a New Dose)* potvrđeno je da interferon beta-1b i glatiramer-acetat imaju vrlo sličan učinak s obzirom na pojavu novih lezija, aktivnih lezija i na aktivnost bolesti, uz manje razlike u pojavi nuspojava. U studiji *REGARD (Rebif vs Glatiramer Acetate in Relapsing MS Disease)* uspoređeno je djelovanje interferona beta-1a i glatiramer-acetata u RRMS te nije dokazana nikakva razlika između dva ispitivana lijeka s obzirom na vrijeme pojave prvog relapsa, ali smatra se da je studija bila preslabe snage budući da su bolesnici koji su bili u nju uključeni imali slabije aktivnu bolest nego bolesnici u ranijim studijama i ciljanoj populaciji. Brojnim studijama utvrđene prednosti glatiramer-acetata pred ostalim imunomodulacijskim lijekovima su mogućnost njegove primjene kod bolesnika s depresijom, dobra učinkovitost s početkom liječenja i u kasnijoj fazi multiple skleroze te činjenica da ne uzrokuje stvaranje neutralizirajućih antitijela u organizmu (23-27).

Od nuspojava se najčešće pojavljuju kožne reakcije na mjestu uboda kao što su crvenilo, otjecanje, bol, svrbež, a rjeđe se odmah nakon primjene lijeka javljaju reakcije poput crvenila u licu, boli u prsištu, ubrzanih otkucaja srca, dispneje, stezanja u grlu te tjeskobe u trajanju od najčešće 15-ak minuta i obično ne zahtijevaju nikakvu terapiju.

Primjena Copaxone-a kontraindicirana je pri alergiji na glatiramer-acetat ili manitol. Spada u skupinu B lijekova te se pri planiranju začeca preporuča prekinuti njegovu primjenu. Nije poznato prolazi li u majčino mlijeko.

### 4. DIMETIL FUMARAT (TECFIDERA)

Dimetil fumarat oralni je imunomodulator, koji je 2013. g. odobren od FDA za liječenje relapsnih oblika multiple skleroze.

Dimetil fumarat primjenjuje se oralno u obliku kapsula od 120 mg i 240 mg te se uzimanjem s hranom smanjuje pojava gastrointestinalnih nuspojava. Tijekom prvih sedam dana uvođenja lijeka preporuča se doza od 120 mg dva puta/dan, a nakon toga doza održavanja od 240 mg dva puta/dan. Doza se može privremeno smanjiti u bolesnika kod kojih se manifestiraju nuspojave crvenila i gastrointestinalnih problema te se unutar 4 tjedna treba omogućiti povratak na dozu održavanja. Ako se doza održavanja ponovno ne podnosi, potrebno je razmisliti o diskontinuaciji terapije. U nekim slučajevima u sprječavanju pojave crvenila može biti učinkovita primjena Aspirina u dozi do maksimalno 325 mg 30 minuta prije primjene dimetil fumarata.

Djelovanje dimetil fumarata je kompleksno, nepotpuno razjašnjeno, modificiranjem funkcije mnogih staničnih proteina, a obuhvaća antioksidativno djelovanje aktivnog metabolita (monometil fumarat) aktiviranjem Nrf2 proteina, blokadu indukcije citokina inhibicijom nekoliko puteva vezanih uz međumjesne receptore koji sudjeluju u prirodnoj imunosti, blokadu ubikvitin-konjugirajućih enzima (E2 enzimi) i blokadu NFκB i ERK1/2 signalizaciju (28).

Klinički dokazi o učinkovitosti i sigurnosti primjene dimetil fumarata prikazani su u završenim studijama DEFINE i CONFIRM te u studiji ENDORSE, koja je još u tijeku. Dvogodišnjom studijom DEFINE dokazana je značajna redukcija relativnog rizika relapsa, relativna redukcija godišnje stope relapsa, te redukcija relativnog rizika 12-tjedne progresije onesposobljenosti, značajno smanjenje srednjeg broja novih ili novo uvećanih T2 lezija i značajno smanjenje srednje vrijednosti novih T1 hipointenzivnih lezija u odnosu na placebo. Studija CONFIRM također je potvrdila da Tecfidera ima statistički značajan učinak na redukciju relapsa i redukciju MRI lezija, međutim nije potvrđen statistički značajan učinak lijeka na redukciju progresije onesposobljenosti. Postoje podatci koji indiciraju da je dimetil fumarat povezan sa značajno nižom godišnjom stopom relapsa u odnosu na glatiramer acetat, interferon beta i teriflunomid te da je godišnja stopa relapsa slična kao i pri uporabi fingolimoda. U tijeku je studija ENDORSE koja ima za cilj utvrditi dugogodišnju sigurnost i učinkovitost primjene Tecfidere (uključuje ispitanike iz prvih dviju studija) tijekom ukupno 8 godina primjene lijeka (28-30).

Crvenilo i gastrointestinalne nuspojave (abdominalna bol, proljev i mučnina) su najčešće nuspojave, osobito pri uvođenju terapije, te se s vremenom povlače. Od ostalih rjeđih nuspojava moguća su anafilaksija i angioedem, ozljeda jetre, limfopenija, PML osobito u kombinaciji s limfopenijom (<0,5x10<sup>9</sup>/L). Pri perzistiranju limfopenije (<0,5x10<sup>9</sup>/L) dulje od 6 mjeseci potrebno je razmotriti prekidanje terapije.

Prije inicijacije terapije dimetil fumaratom potrebna je kontrola kompletne krvne slike, uključujući limfocite, serumske aminotransferaze, alkalne fosfataze i ukupnog bilirubina. Ponovna kontrola broja limfocita preporuča se 6 mjeseci nakon početka primjene lijeka te potom svakih 6-12 mjeseci. Kontrola jetrenih transaminaza preporuča se prema kliničkoj indikaciji oštećenja jetre (tablica 3).

Tablica 3.  
Praćenje parametara tijekom primjene Tecfidere

Prije inicijacije TECFIDERE	Nakon inicijacije	TCFIDERE
	1. Kontrola za 6 mjeseci	Kontrola svakih 6-12 mjeseci
KKS Jetrene transaminaze ALP Ukupni bilirubin	Limfociti Jetrene transaminaze u slučaju kliničke indikacije	Limfociti Jetrene transaminaze u slučaju kliničke indikacije

Primjena Tecfidere kontraindicirana je kod bolesnika preosjetljivih na dimetil fumarat ili drugi sastojak lijeka.

## 5. TERIFLUNOMID (AUBAGIO)

Teriflunomid je također novi oralni imunomodulator za liječenje relapsno remitirajućeg oblika multiple skleroze.

Od 2012. g. u Sjedinjenim Američkim Državama, Kanadi, Australiji, Argentini, Čileu i Južnoj Koreji u upotrebi je u dozama od 7 mg ili 14 mg/dan, dok je 2013. g. odobrena upotreba za istu indikaciju u državama Europske unije u dozi od 14 mg/dan.

Teriflunomid pripada u razred inhibitora sinteze pirimidina. Djeluje na stanice koje se brzo umnožavaju, sprječavajući njihov prelazak u fazu umnožavanja DNA. Budući da su limfociti stanice koje se brzo umnožavaju, teriflunomid smanjuje broj cirkulirajućih T i B limfocita u krvi, umanjuje invaziju preostalih limfocita u CNS i napad na neurone te se vjeruje da potiče prekapčanje proupalnog imunološkog odgovora na protuupalni (31).

Dvogodišnjom randomiziranom, dvostruko slijepom, multinacionalnom studijom, kontroliranom placebom, TEMSO (*TEriflunomide Multiple Sclerosis Oral*) pokazano je da teriflunomid u odnosu na placebo značajno reducira godišnju stopu relapsa, da je vrijeme prije nastupa prvog relapsa značajno duže u skupinama koje su dobivale teriflunomid, manji je relativni rizik od pojave kontinuiranog pogoršanja onesposobljenosti, kao i značajno smanjenje volumena MRI vidljivih lezija, značajno smanjenje gadolinijem imbibiranih lezija na T1 slikama te značajno smanjenje pojave i samo jedne



aktivne lezije vidljive MRI metodom. Rezultati dobiveni ovom studijom potakli su na produžetak III. faze studije TEMSO, 5 godina nakon primarnog uključanja u studiju. Rezultati su potvrdili prednosti utvrđene osnovnom studijom te su pokazali da bolesnici koji od početka osnovne studije primaju teriflunomid imaju brojčano veća poboljšanja od onih bolesnika koji su u početku primali placebo. Studijom TENERE (*Teriflunomide and IFN- $\beta$ -1a in Patients with Relapsing Multiple Sclerosis*) usporedilo se učinkovitost, sigurnost i podnošljivost oralnog pripravka teriflunomida i interferona beta-1a (Rebif). Primarni cilj studije bio je pokazati bolje djelovanje teriflunomida u odnosu na interferon beta-1a, što se nije dogodilo. Studija TENERE bila je drugačija od ostalih po primarnom neuobičajenom cilju i varijabli te što svi sudionici nisu tretirani lijekovima jednako dugo razdoblje. Studija TOWER (*Teriflunomide Oral in people With relapsing-remitting Multiple Sclerosis*) slično je dizajnirana sa sličnim ciljevima kao studija TEMSO te su njeni rezultati pokazali značajnu redukciju godišnje stope relapsa, značajno veći broj sudionika bez relapsa tijekom ispitivanja te smanjeni rizik progresije onesposobljenosti u trajanju od 12 tjedana za skupinu koja je primala teriflunomid od 14 mg u odnosu na placebo. Studija TERACLES (*Efficacy and Safety to Teriflunomide in Patients with Relapsing MS and Treated with IFN- $\beta$* ) u kojoj je istraživano djelovanje teriflunomida kao dodatne terapije uz interferon beta zaustavljena je zbog nedovoljne zainteresiranosti tržišta. Iako teriflunomid nije odobren za liječenje CIS-a dvostruko slijepa multicentrična studija TOPIC (*Teriflunomide versus Placebo in Patients with First Clinical Symptom of Multiple Sclerosis*) usporedila je djelovanje teriflunomida u odnosu na placebo te je pokazala manji rizik prelaska CIS-a u klinički definitivnu multiplu sklerozu (CDMS), manju vjerojatnost prelaska u CDMS unutar 108 tjedana te značajno smanjenje pojave novog relapsa ili MRI prikazom vidljive nove lezije. Sve do sada napravljene studije pokazale su dobar stupanj sigurnosti i učinkovitosti lijeka s naglaskom na veću učinkovitost doze teriflunomida veće od 14 mg (32).

Prije početka primjene teriflunomida kod bolesnika je potrebno obaviti pretrage jetrenih enzima, kompletnu krvnu sliku, mjerenje krvnog tlaka, tuberkulinski test te kod žena reproduktivne dobi test na trudnoću (tablica 4).

Tablica 4.  
 Praćenje parametara tijekom primjene teriflunomida

Prije inicijacije TERIFLUNOMIDA	Nakon inicijacije TERIFLUNOMIDA
	Jednom mjesечно tijekom prvih 6 mjeseci
KKS Jetrene transaminaze Tuberkulinski test Test na trudnoću Mjerenje krvnog tlaka	Razina kalija Jetrene transaminaze Parametri bubrežne funkcije Upalni parametri Mjerenje krvnog tlaka

Nakon primjene teriflunomida potrebno je jednom mjesечно prvih 6 mjeseci pratiti funkciju jetre, bubrega, razinu kalija, vrijednosti krvnog tlaka te znakove infekcije. Nakon primjene posljednje doze, lijek u krvi ostaje još 8 mjeseci, a moguće i do 2 godine. U slučaju iznenadne trudnoće ili planiranja začeca u pripadnika oba spola razina lijeka u krvi može se sniziti na sigurnu razinu tijekom 11 dana primjenom kolestiramina ili aktivnog ugljena (32).

Najčešće nuspojave su proljev, povišena vrijednost ALT, mučnina, hiperpireksija i alopecija. Teške nuspojave su neutropenija i limfocitopenija, ozbiljne infekcije, povišeni krvni tlak, hipersenzitivnost i druge kožne reakcije.

Primjena teriflunomida kontraindicirana je kod bolesnika koji uzimaju leflunomid, teških jetrenih bolesnika, trudnica, dojilja ili žena reproduktivne dobi koje ne koriste kontracepciju, te pripadnika oba spola pri planiranju trudnoće.

## 6. FINGOLIMOD (GILENYA)

Fingolimod je bio prvi odobreni predstavnik oralne linije imunomodulacijskih lijekova.

U SAD-u je 2010. g. kao prvi oralni pripravak i prva linija terapije odobren za liječenje relapsno remitirajućeg oblika multiple skleroze. U mnogim zemljama Europske unije 2011. g. registriran je kao druga linija liječenja RRMS. Primijenjuje se svakodnevno oralno u dozi od 0,5 mg.

Djelovanje fingolimoda (FTY720) nepotpuno je razjašnjeno, ali je u potpunosti različito od djelovanja ranije navedenih imunomodulatora. Nakon ingestije fingolimod u organizmu prolazi proces fosforilacije te je njegov fosforilirani metabolit modulator sfingozin-1-fosfat receptora. Djeluje kao funkcionalni antagonist tako da se visokim afinitetom veže na 4 od 5 podtipova sfingozin-1-fosfat receptora te dovodi do njihove internalizacije i disfunkcije. U fiziološkim uvjetima sfingozin-1-fosfat posreduje izlazak limfocita iz perifernih limfnih organa u perifernu cirkulaciju. Funkcijski antagonizam fingolimoda ima za posljedicu smanjenje broja limfocita u perifernoj krvi zbog blokade njihovog izlaska iz perifernih limfnih organa uključujući i T stanice koje sudjeluju u multiploj sklerozi. Sveukupni učinak je reducirana migracija limfocita u središnji živčani sustav. Za očekivati bi bilo da će smanjenje broja cirkulirajućih limfocita dovoditi do povećane pojave infekcija, međutim to se ne događa, budući da fingolimod djeluje na naivne limfocite i limfocite centralne memorije koji ekspimiraju kemo-



kinski CCR7 receptor, ali ne i na efektorske memorijske limfocite koji predstavljaju većinu cirkulirajućih limfocita u bolesnika liječenih fingolimodom. Fingolimod pospješuje supresivnu funkciju efektorskih memorijskih limfocita na autoimuni odgovor organizma. Neke studije također ukazuju da fingolimod također može imati direktan učinak na središnji živčani sustav budući da se sfingozin-1-fosfat receptori nalaze i na oligodendrocitima, astrocitima, mikrogliji i neuronima. Još uvijek su predmetom rasprava mogućnosti da fingolimod modulira preživljavanje progenitornih oligodendrocitnih stanica te sudjeluje u procesima popravka mijelina, astrocitne proliferacije, migracije i glioze. U prilog tim tezama su i podatci iz nekih preliminarnih studija *in vitro* kojima je pokazano da bi signalni put sfingozin-1-fosfata mogao imati neuroprotektivan učinak (33,34).

Godine 2006. objavljeni su rezultati dvostruko slijepe, randomizirane, placebom kontrolirane kliničke studije koja je za cilj imala procijeniti učinkovitost i sigurnost upotrebe fingolimoda u liječenju RRMS, a pokazivali su da je ukupni kumulativni broj gadolinijem imbibiranih lezija na T1 MRI prikazu po pacijentu bio niži pri primjeni fingolimoda, kao i značajno niži udio bolesnika koji nisu imali gadolinijem imbibirane lezije, relativno smanjenje godišnje stope relapsa te produženje procijenjenog vremena do pojave prvog relapsa. Šestomjesečni produžetak studije potvrdio je rezultate primarne studije. U studiji je zabilježena veća incidencija nuspojava u skupini koja je primala veću dozu fingolimoda, a kao najčešće nuspojave navedeni su nazofaringitis, hiperpireksija, dispneja, glavobolja, proljev i mučnina. Od ostalih nuspojava navode se klinički asimptomatska limfopenija, povišene vrijednosti ALT te obično asimptomatska bradikardija unutar 6 sati nakon primjene prve doze fingolimoda. Rezultati ove studije ukazali su na potrebu daljnjeg proučavanja djelovanja i sigurnosti fingolimoda u većim studijama. Studijom FREEDOMS (*FTY720 REsearch Evaluating of Daily Oral Therapy in Multiple Sclerosis*) utvrđena je u skupini koja je primala teriflunomid u odnosu na placebo manja godišnja stopa relapsa, smanjenje kumulativne vjerojatnosti progresije nesposobnosti, redukcija broja novih ili povećanih lezija vidljivih T2 prikazom, redukcija gadolinijem imbibiranih lezija vidljivih MRI prikazom te manja redukcija ukupnog volumena mozga. Godine 2010. objavljeni su i rezultati III. faze, multicentrične, dvostruko slijepe, paralelne studije TRANSFORMS (*Trial Assessing Injectable Interferon versus FTY720 Oral in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis*). Dokazano je da je fingolimod u odnosu na interferon beta-1a imao manju godišnju stopu relapsa te odgovarajuće pozitivne MRI rezultate (34-36).

Od nuspojava tijekom uzimanja fingolimoda u studijama su za sada zabilježena dva smrtna slučaja tijekom

studije TRANSFORMS, oba u skupini koja je primala višu dozu fingolimoda, jedan zbog primarne diseminirane infekcije herpes zosterom, a drugi zbog encefalitisa herpes simpleks. Nije jasan točan uzrok smrti, ali se smatra da je smrtnom ishodu doprinijelo uzimanje fingolimoda. Od ostalih nuspojava zabilježen je blaži porast infekcija pretežno gornjeg dišnog sustava (studija FREEDOMS) i infekcija uzrokovanih herpes virusom, osobito kod sudionika koji su primali fingolimod od 1,25 mg. Najčešće ozbiljne nuspojave opažene u prethodno navedenim studijama su bradikardija (1-3 % bolesnika) i prvi ili drugi stupanj AV-bloka (<1 %), opažene obično nakon primanja prve doze fingolimoda. Najčešće su se u potpunosti povukle bez ponavljanja nakon nastavka primjene terapije. Zabilježeno je također i blago povišenje krvnog tlaka. Kod manje od 1 % bolesnika uočen je uglavnom asimptomatski makularni edem koji se povlačio nekoliko mjeseci nakon prestanka primjene terapije. Lokalizirani kožni karcinomi (karcinom bazalnih stanica i melanom) te karcinom dojke uočeni su češće u skupinama koje su primale fingolimod nego u skupini koja je primala interferon beta-1a (studija TRANSFORMS) te zahtijevaju daljnje provođenje dugotrajnijih studija. Od ostalih nuspojava zabilježeno je još blaže smanjenje plućne funkcije, smanjenje broja perifernih limfocita te povećane vrijednosti jetrenih aminotransferaza koje su se tijekom nastavljenog primjene fingolimoda vratile na normalnu razinu (35,36).

Prije uvođenja fingolimoda u terapiju potrebno je napraviti pretrage KKS, DKS, jetrenih aminotransferaza, bilirubina te varicela-zoster antitijela, EKG i pregled kardiologa, ako bolesnik ima abnormalan EKG, smetnje provođenja ili uzima lijekove koji mogu utjecati na funkciju provođenja. Pri prisutnosti rizičnih faktora od dišnog sustava potrebno je napraviti spirometriju. Pregledi oftalmologa i dermatologa nužni su zbog mogućnosti pojave makularnog edema i karcinoma kože.

Nakon primjene prve doze fingolimoda potrebno je monitoriranje vitalnih znakova bolesnika zbog potencijalne pojave bradikardije. Kasnije se tijekom liječenja preporuča svaka tri mjeseca provjeriti vrijednosti bilirubina, jetrenih aminotransferaza i leukocita. Također se preporučaju povremene oftalmološke i dermatološke kontrole. Upotreba fingolimoda u žena zahtijeva primjenu učinkovite kontracepcije, te se preporuča prije planiranja trudnoće dva mjeseca ne uzimati fingolimod. Fingolimod prelazi u mlijeko dojilja te se ne preporuča njegova primjena za vrijeme dojenja (tablica 5).

Tablica 5.  
 Praćenje parametara tijekom primjene fingolimoda

Prije inicijacije FINGOLIMODA	Tijekom inicijacije FINGOLIMODA	Nakon inicijacije FINGOLIMODA
		svaka tri mjeseca
KKS, DKS Jetrene transaminaze Ukupni bilirubin Varicela-zoster AT EKG Spirometrija Pregled oftalmologa Pregled dermatologa	Monitoriranje vitalnih parametara	Leukociti Jetrene transaminaze Ukupni bilirubin

Fingolimod je kontraindiciran kod bolesnika s nedavnim infarktom miokarda, nestabilnom anginom pectoris, prolaznom ishemijskom atakom, hospitalizacijom zbog dekompenziranog srčanog zatajenja, QT intervalom većim ili jednakim 500 ms te pri primjeni antiaritmika razreda Ia ili III (34).

## 7. MITOKSANTRON (NOVANTRONE)

Mitoksantron je citotoksični lijek odobren od FDA 2000. g. za liječenje bolesnika s brzo pogoršavajućom RRMS, bolesnika s progresivnom relapsnom MS, ali ne PPMS. Prvi je odobreni imunomodulacijski lijek za liječenje SPMS.

Primjenjuje se kratkotrajnom intravenskom infuzijom (5-15 min) u dozi od 12 mg/m<sup>2</sup> svaka tri mjeseca. Ukupna kumulativna životna doza ne smije prijeći 140 mg/m<sup>2</sup>.

Mitoksantron je citotoksična tvar koja uzrokuje interkalaciju DNA i inhibiciju aktivnosti topoizomeraza II enzima zaduženog za popravak DNA. Imunosupresijsko djelovanje kanalizira se smanjenjem broja B stanica, inhibicijom T staničnih pomagača i pojačavajući aktivnost T stanica supresora. Učinak koji postiže u MS objašnjavaju različiti učinci na imunološki sustav, u smislu negativne regulacije CD4 stanica, supresivnog učinka na različite funkcije B stanica (prezentacija antigena, demijelinizacija ovisna o antigenu, mijelinoliza posredovana komplementom), inhibicije demijelinizacijske aktivnosti makrofaga i proliferacije nespecifičnih supresorskih T stanica. Mitoksantron ima dugu fazu eliminacije s poluvremenom od 9 dana te se dobroano sekvestrira tijekom mjesec dana u odjeljke dubokih tkiva odakle se polagano otpušta (37).

Studijom MIMS, dvogodišnjom, placebom kontroliranom, dvostruko slijepom, randomiziranom, ispitivana je učinkovitost placeba i mitoksantrona u bolesnika s RRMS ili SPMS. Mitoksantron u većoj dozi bio je značajno bolji u usporedbi s placebom u promjeni

EDSS, indeksu pokretljivosti i standardnom neurološkom statusu, broju relapsa koji su zahtijevali kortikosteroidnu terapiju, vremenu proteklom do prvog relapsa koji je zahtijevao kortikosteroidnu terapiju i u parametrima sekundarne učinkovitosti kojima se procjenjuje neurološka onesposobljenost, relapsu, kvaliteti života i hospitalizaciji. I anualizirana stopa relapsa bila je zamjetno niža u skupini s mitoksantronom. Rezultati slikovnog prikaza mozga podupiru hipotezu da mitoksantron smanjuje upalni proces CNS-a. U drugoj randomiziranoj studiji tijekom 6 mjeseci ispitivana je učinkovitost metilprednisolona u usporedbi s kombinacijom metilprednisolona i mitoksantrona u bolesnika s RRMS ili SPMS. Rezultati studije ukazali su na poboljšanje značajno većeg broja bolesnika u skupini s kombinacijom lijekova, definirano Gd- MR prikazom nakon 6 mjeseci, kao i na značajno bolje rezultate u broju novih i perzistirajućih Gd+ MR lezija, kliničkim rezultatima procijenjenim EDSS-om i brojem relapsa. Ovom studijom postavljen je temelj za upotrebu mitoksantrona u brzo pogoršavajućoj MS, što je kasnije potvrđeno studijom s agresivnom RMS u kojoj se uspoređivala učinkovitost metilprednisolona u kombinaciji s mitoksantronom i metilprednisolona u kombinaciji s IFNB-1b tijekom 6 mjeseci. Rezultati studije ukazali su da je potrebno vrijeme do pogoršanja EDSS za barem jedan bod u skupini s mitoksantronom bilo odgođeno za 18 mjeseci u usporedbi sa skupinom s IFN (P<0,012). Bolesnici s mitoksantronom imali su veću redukciju GD+lezija i sporiju akumulaciju novih T2 lezija, kao i smanjen rizik akumulacije onesposobljenosti i smanjenu godišnju stopu relapsa. Slični rezultati dobiveni su i jednom petogodišnjom studijom na 100 bolesnika s agresivnom RMS (37-44).

Od nuspojava, akumulirani dokazi trećeg i četvrtog razreda ukazuju na povećanu incidenciju sistoličke disfunkcije i akutne leukemije povezane s liječenjem (TRAL). Sistolička disfunkcija javlja se u otprilike 12 % bolesnika liječenih mitoksantronom, kongestivno srčano zatajenje u 0,4 %, dok se leukemija javlja u oko 0,8 % bolesnika. Broj bolesnika potreban za pojavu nuspojave je 8 za sistoličku disfunkciju te 123 za TRAL. Kardiotoksičnost može biti rana i odgođena (godinama nakon prestanka uzimanja mitoksantrona), ponekad i djelomično reverzibilna. Dokazano je da je učestalost pojave TRAL u pozitivnoj sprezi s dozom primijenjenog mitoksantrona. Rezultati petogodišnje studije faze IV, studije RENEW pokazali su da je 5,6 % bolesnika imalo smanjenje LVEF, 2 % bolesnika kongestivno srčano zatajenje, 0,6 % bolesnika razvilo je TRAL te je 5 % žena razvilo poremećaj amenoreje. Rezultati studije RENEW konzistentni su s rezultatima ranijih studija. Rezultati posljednje retrospektivne kohortne studije o malignitetima zbog primjene mitoksantrona pokazali su da je 5,5 % bolesnika razvilo malignu bolest koja je uključivala rak dojke, kolorektalni karcinom, akutnu

mijeloičnu leukemiju i ostale. Multivarijantnom analizom kao rizični čimbenik ustanovljena je starija dob na početku liječenja. Zaključak studije je da je ukupna incidencija malignih bolesti blago povišena, dok su naznačeno povišeni rizici leukemije i kolorektalnog karcinoma, što bi trebalo dodatno potvrditi studijama te uzeti u obzir primjenu kolonoskopije i nakon prestanka liječenja mitoksantronom (41,42).

Primjena lijeka se ne preporuča u bolesnika s početnim brojem neutrofila  $<1500$  stanica/ $\text{mm}^3$ . Prije početka terapije preporuča se učiniti EKG i bazalnu evaluaciju LVEF. Ako je početna LVEF ispod donje granice, mitoksantron se ne bi smjelo primjenjivati. Bolesnici bi trebali prije svake doze mitoksantrona ponoviti evaluaciju LVEF. Bolesnici kojima se verificira pad LVEF ispod donje granice ili značajan pad u odnosu na početne vrijednosti ne bi dalje trebali primati lijek te bi godišnje trebali pratiti LVEF i nakon prestanka primjene mitoksantrona radi monitoriranja kasne kardiotskičnosti. Potrebno je periodično ponavljanje KKS radi monitoriranja supresije koštane srži, primarno neutropenije (tablica 6).

Tablica 6.  
Praćenje parametara tijekom primjene mitoksantrona

Prije inicijacije MITOKSANTRONA	Nakon inicijacije MITOKSANTRONA		Nakon prestanka uzimanje lijeka
	Prije svake primjene lijeka	Periodično	Jednom godišnje
KKS EKG Evaluacija LVEF	Evaluacija VEF	KKS	Evaluacija LVEF

Primjena mitoksantrona kontraindicirana je kod preosjetljivosti na sastavnice lijeka.

## 8. KLADRIBIN (MAVENCLAD)

Prvi je oralni imunorekonstitucijski agens za kratkotrajno liječenje multiple skleroze, u drugoj polovini 2017. g. odobren od FDA i EMA za liječenje visoko aktivnih agresivnih oblika relapsno remitirajuće multiple skleroze.

Preporučena kumulativna doza je 3,5 mg/kg tjelesne težine tijekom dvije godine, primijenjena u obliku jednog ciklusa liječenja od 1,75 mg/kg/godina. Jedan ciklus liječenja sastoji se od 2 tjedna liječenja, jednog na početku prvog mjeseca i drugog na početku drugog mjeseca dotične godine liječenja. Svaki tjedan liječenja sastoji se od 4 ili 5 dana u kojima bolesnik prima 10 mg ili 20 mg u obliku jedne dnevne doze, ovisno o tjelesnoj težini. Nakon završetka drugog ciklusa liječenja nije potrebno daljnje liječenje kladribinom tijekom 3. i 4. godine (45).

Kladribin je sintetizirani klorirani analog deoksiadenozina koji je biološki aktivan u određenim tipovima stanica i omogućuje ciljanu redukciju cirkulirajućih T i B limfocita koji sudjeluju u patogenezi MS. Kladribin fosfati interferiraju sa sintezom i popravkom DNA inkorporacijom u DNA i inhibicijom enzima uključenih u DNA metabolizam, uključujući DNA polimerazu i ribonukleotidnu reduktazu. Konačni rezultat je raspad lanca DNA i stanična smrt.

Klinička učinkovitost i sigurnost ispitivane su u randomiziranoj, dvostruko slijepoj studiji kontroliranoj placebom, CLARITY, u bolesnika s RRMS tijekom dvije godine. Više od dvije trećine bolesnika prethodno nije primilo IMT, dok su ostali bili liječeni interferonom beta-1<sup>a</sup>, interferonom beta-1<sup>b</sup>, glatiramer acetatom ili natalizumabom. Bolesnici koji su primili kladribin u dozi od 3,5 mg/kg u usporedbi s bolesnicima liječenim placebom pokazali su statistički značajno poboljšanje u godišnjoj stopi relapsa, udjelu bolesnika bez relapsa tijekom 96 tjedana, udjelu bolesnika bez postojane onesposobljenosti tijekom 96 tjedana, vremenu do 3-mjesečne progresije onesposobljenosti mjereno EDSS-om, značajno manjim brojem i relativnim smanjenjem T1 Gd+lezija i aktivnih T2 lezija te 47 %-tno smanjenje rizika od progresije onesposobljenosti za 6 mjeseci mjereno EDSS-om. U ekstenziji studije CLARITY ispitivana je sigurnost primjene lijeka te je utvrđeno da su značenje učinka lijeka na smanjenje učestalosti relapsa i usporavanje napredovanja onesposobljenosti održani 3. i 4. godinu. Studija ORACLE MS je pokazala da kladribin u usporedbi s placebom značajno produljuje vrijeme do prelaska CIS u klinički definitivnu MS, uz preporuke daljnjih istraživanja. Dvogodišnja, randomizirana, dvostruko slijepa studija ONWARD ispitivala je učinkovitost djelovanja kladribina kao dodatne terapije uz interferon beta u bolesnika s aktivnom RRMS te se pokazalo da ima signifikantnu učinkovitost, u skladu s rezultatima studije CLARITY. U tijeku je opservacijska prospektivna studija PREMIERE s osmogodišnjim praćenjem bolesnika liječenih kladribinom u ranijim studijama.

Klinički najznačajnije nuspojave u studijama bile su limfopenija ovisna o dozi i herpes zoster. Često se javlja neutropenija, oralni herpes, alopecija, osip. Rijetke nuspojave uključivale su tuberkulozu. Opaženo je da se zloćudne bolesti javljaju češće u bolesnika liječenih kladribinom nego placebom. Iako nije zabilježen slučaj PML, potrebno je napraviti početno snimanje MR mozga prije primjene Mavenclada.

Prije primjene ciklusa liječenja u 1. godini broj limfocita mora biti u granicama normalnih vrijednosti te najmanje 800 stanica/ $\text{mm}^3$  prije ciklusa liječenja u 2. godini. Prema potrebi se ciklus u drugoj godini može odgoditi do 6 mjeseci kako bi se omogućio oporavak



limfocita. Ako do njega ne dođe, bolesnik više ne smije primati Mavenclad. Prije uvođenja kladribina u 1. i 2. godini potrebno je isključiti HIV infekciju, aktivnu tuberkulozu i aktivni hepatitis B i C. Preporuča se cijepiti bolesnike negativne na antitijela VZV te odgoditi primjenu terapije za 4-6 tjedana.

Nakon primjene Mavenclada broj limfocita potrebno je pratiti 2 i 6 mjeseci nakon početka liječenja u svakoj godini liječenja. Ako je broj limfocita manji od 500 stanica/mm<sup>3</sup> potrebno ga je aktivno pratiti do oporavka. Ako je broj limfocita manji od 200 stanica/mm<sup>3</sup> potrebno je razmotriti profilaksu protiv herpesa. Preporuča se primjena kontracepcije bolesnicima i bolesnicama tijekom najmanje 6 mjeseci nakon zadnje doze.

Kontraindiciran je u bolesnika s umjerenim ili teškim oštećenjem bubrene funkcije (<60 mL/min). Ne preporuča se njegova primjena u bolesnika s umjerenim ili teškim oštećenjem jetre. Kontraindikacije za primjenu su također preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih, nasljedno nepodnošenje fruktoze, infekcija HIV-om, aktivna kronična infekcija (tuberkuloza ili hepatitis), imunokompromitirani bolesnici, aktivna zloćudna bolest, trudnoća i dojenje.

## L I T E R A T U R A

1. Barbero P, Bergui M, Versino E i sur. Every-other-day interferon beta-1b versus once-weekly -interferon beta-1a for multiple sclerosis (INCOMIN Trial) II: analysis of MRI response to treatment and correlation with Nab. *Mult Scler* 2006; 12(1): 72-6.

2. Bermel RA, Weinstock-Guttman B, Bourdette DN, Rudick RA, Zhang H, Foulds P. Avonex® 15-year long-term follow-up study of patients with relapsing multiple sclerosis. Presented at the World Congress on Treatment and Research in Multiple Sclerosis (WCTRIMS) 2008:14.

3. CHAMPIONS study group. IM interferon beta-1a delays definite multiple sclerosis 5 years after a first demyelinating event. *Neurology* 2006; 66(5): 678-84.

4. Ebers GC, Reder AT, Traboulsee A i sur. za the Betaseron®/Betaferon® LTF Study Group. Results from the interferon beta-1b 16-year long-term follow-up study. *Mult Scler* 2006; 12(S1): 189.

5. Ebers GC, Reder AT, Traboulsee A i sur. Long-term follow-up of the original interferon-1b trial in multiple sclerosis: design and lessons from a 16-year observational study. *Clin Ther* 2009; 31: 1724-36.

6. Ebers GC, Rice G, Konieczny A i sur. The interferon beta-1b 16-year long-term follow-up study: the final results. *Neurology* 2006; 66(S2): A32.

7. Herndon RM, Rudick RA, Munschauer FE i sur. Eight year immunogenicity and safety of interferon-beta-1a-Avonex®

treatment in patients with multiple sclerosis. *Mult Scler* 2005; 11: 409-19.

8. IFN Multiple Sclerosis Study Group. Interferon beta-1b is effective in relapsing-remitting multiple sclerosis: I: clinical results of a multicenter, randomized, double blind, placebo-controlled trial. *Neurology* 1993; 43: 662-7.

9. Jacobs LD, Beck RW, Simon JH i sur. Intramuscular interferon beta-1a therapy initiated during a first demyelinating event in multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2000; 343: 898-904.

10. Jacobs LD, Cookfair DL, Rudick RA i sur. Intramuscular interferon beta-1a for disease progression in relapsing multiple sclerosis. *Ann Neurol* 1996; 39: 285-44.

11. Kappos L, Freedman MS, Polman CH i sur. Long-term effect of early treatment with interferon beta-1b after a first clinical event suggestive of multiple sclerosis: 5-year active treatment extension of the phase III BENEFIT trial. *Lancet Neurology* 2009; 8(11): 987-97.

12. Kappos L, Traboulsee A, Constantinescu C i sur. Long-term subcutaneous interferon beta-1a therapy in patients with relapsing-remitting MS. *Neurology* 2006; 67: 944-53.

13. Kinkel RP, Kollman C, O'Connor P i sur. IM interferon beta-1a delays definite multiple sclerosis 5 years after a first demyelinating event. *Neurology* 2006; 66: 678-84.

14. Li D, Ebers GC, Traboulsee A, Tam R, Goodin D, Konieczny A za the Betaseron/Betaferon LTF Study Group and the UBC MS/MRI. Interferon beta-1b 16-year long-term follow-up study: MRI outcomes. *Mult Scler* 2006; 12(suppl 1): 188-9.

15. McDyer JF, Li Z, John S, Yu X, Wu CY, Ragheb JA. IL-2 receptor blockade inhibits late, but not early, IFN-gamma and CD40 ligand expression in human T cells: disruption of both IL-12-dependent and -independent pathways of IFN-gamma production. *J Immunol* 2002; 169(5): 2736-46.

16. Panitch H, Goodin DS, Francis G i sur. Randomized comparative study of interferon beta-1a treatment regimens in MS: The EVIDENCE Trial. *Neurology* 2002; 59(10): 1496-506.

17. PRISMS Study Group. PRISMS-4: long-term efficacy of interferon beta-1a in relapsing MS. *Neurology* 2001; 56: 1628-36.

18. PRISMS Study Group. Randomized double-blind placebo-controlled study of interferon beta-1a in relapsing remitting multiple sclerosis. *Lancet* 1998; 352: 1498-504.

19. Rudick R, Lee J-C, Bermel R i sur. Progression of disability over 2 years predicts disability at 8 years in relapsing MS: analysis from the phase III clinical trial of intramuscular interferon beta-1a. *Neurology* 2008; 70(suppl 1): 579-84.

20. Xiao Hu i sur. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of peginterferon beta-1a in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis in the randomized ADVANCE study. *Br J Clin Pharm* 2015; 79(3): 514-22.

21. Bhargava P, Newsome SD. An update on the evidence base for peginterferon beta-1a in the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis. *Ther Adv Neurol Disord* 2016; 9(6): 483-90.

22. Racke MK, Lovett-Racke AE. Glatiramer Acetate Treatment of Multiple Sclerosis: An immunological Perspective. *J Immunol* 2011; 186(4): 1887-90.



23. Comi G, Martinelli V, Rodegher M i sur. Effect of glatiramer acetate on conversion to clinically definite multiple sclerosis in patients with clinically isolated syndrome (PreCISe study): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2009; 374(9700): 1503-11.
24. Mikol DD, Barkhof F, Chang P i sur. Comparison of subcutaneous interferon beta-1a with glatiramer acetate in patients with relapsing multiple sclerosis (the Rebif vs Glatiramer Acetate in Relapsing MS Disease [REGARD] study): a multi-centre, randomised, parallel, open-label trial. *Lancet Neurology* 2008; 7(10): 903-14.
25. O'Connor P, Filippi M, Arnason B i sur. 250 mcg or 500 mcg interferon beta-1b versus 20mg glatiramer acetate in relapsing-remitting multiple sclerosis: a prospective, randomised, multicentre study. *Lancet Neurology* 2009; 8(10): 889-97.
26. Ford C, Goodman AD, Johnson K i sur. Continuous long-term immunomodulatory therapy in relapsing multiple sclerosis: results from the 15-year analysis of the US prospective open-label study of glatiramer acetate. *Mult Scler* 2010; 16(3): 342-50.
27. Ford CC, Johnson KP, Lisak RP, Panitch HS, Shifroni G, Wolinsky JS. A prospective open-label study of glatiramer acetate: over a decade of continuous use in multiple sclerosis patients. *Mult Scler* 2006; 12: 309-20.
28. Gold R i sur. Placebo-Controlled Phase 3 Study of Oral BG-12 for Relapsing Multiple Sclerosis. *N Engl J Med* 2012; 367: 1098-107. DOI: 10.1056/NEJMoa1114287
29. Fox RJ, Miller DH, Phillips JT i sur. Placebo-Controlled Phase 3 Study of Oral BG-12 or Glatiramer in Multiple Sclerosis. *N Engl J Med* 2012; 367: 1087-97. DOI: 10.1056/NEJMoa1206328
30. Gold R, Arnold DL, Bas-Or A i sur. Long-term effects of delayed-release dimethyl fumarate in multiple sclerosis: Interim analysis of ENDORSE, a randomized extension study. *Mult Scler* 2017; 23(2): 253-65.
31. O'Connor P, Wolinsky JS, Confavreux C i sur. Randomised Trial of Oral Teriflunomide for Relapsing Multiple Sclerosis. *N Engl J Med* 2011; 365: 1293-1303.
32. Oh J, O'Connor PW. An update of teriflunomide for treatment of multiple sclerosis. *Ther Clin Risk Manag* 2013; 9: 177-90.
33. Rudick R i sur. Progression of disability over 2 years predicts disability at 8 years in relapsing MS: analysis from the phase III clinical trial of intramuscular interferon beta-1a. *Neurology* 2008; 70(suppl 1): 579-84.
34. Pelletier D, Hafler DA. Fingolimod for Multiple Sclerosis. *N Engl J Med* 2012; 366: 339-47.
35. Cohen JA, Barkhof F, Comi G i sur. Oral Fingolimod or Intramuscular Interferon for Relapsing Multiple Sclerosis. *N Engl J Med* 2010; 362: 402-15.
36. Kappos L, Antel J, Comi G i sur. Oral Fingolimod (FTY720) for Relapsing Multiple Sclerosis. *N Engl J Med* 2006; 355: 1124-40.
37. Kappos L, Radue E-W, O'Connor P i sur. A Placebo-Controlled Trial of Oral Fingolimod in Relapsing Multiple Sclerosis. *N Engl J Med* 2010; 362: 387-401.
38. Marriott JJ, Miyasaki J, Gronseth G, O'Connor WP. Evidence Report: The efficacy and safety of mitoxantrone (Novantrone) in the treatment of multiple sclerosis: Report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2010; 74: 1463-70.
39. Buttmann M, Seuffert L, Mäder U, Toyka KV. Malignancies after mitoxantrone for multiple sclerosis. *Neurology* 2016; 86(23): 2203-7.
40. Rivera VM, Jeffery DR, Weinstock-Guttman B, Bock D, Dangond F. Results from the 5-year, phase IV RENEW (Registry to Evaluate Novantrone Effects in Worsening Multiple Sclerosis) study. *BMC Neurol* 2013; 13: 80.
41. Edan G, Comi G, Le Page E, Leray E, Rocca MA, Filippi M; French-Italian Mitoxantrone Interferon-beta-1b Trial Group. Mitoxantrone prior to interferon beta-1b in aggressive relapsing multiple sclerosis: a 3-year randomised trial. *J Neurol Neurosurg Psych* 2011; 82(12): 1344-50.
42. Edan G, Miller D, Clanet M i sur. Therapeutic effect of mitoxantrone combined with methylprednisolone in multiple sclerosis: a randomised multicentre study of active disease using MRI and clinical criteria. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997; 62(2): 112-8.
43. Le Page E, Leray E, Taurin G i sur. Mitoxantrone as induction treatment in aggressive relapsing remitting multiple sclerosis: treatment response factors in a 5 year follow-up observational study of 100 consecutive patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008; 79(1): 52-6.
44. Hartung HP, Gonsette R, König N i sur. Mitoxantrone in Multiple Sclerosis Study Group (MIMS). Mitoxantrone in progressive multiple sclerosis: a placebo-controlled, double-blind, randomised, multicentre trial. *Lancet* 2002; 360(9350): 2018-25.

## SUMMARY

### MULTIPLE SCLEROSIS TREATMENT

L. ZADRO MATOVINA<sup>1</sup>, M. J. JURAŠIĆ<sup>1</sup>, I. ZAVOREO<sup>1</sup>, N. GRBIĆ<sup>1</sup> and V. BAŠIĆ KES<sup>1,2,3</sup>

<sup>1</sup>*Sestre milosrdnice University Hospital Centre, Department of Neurology, Reference Center for Neuroimmunology and Neurogenetics of the Ministry of Health, <sup>2</sup>University of Zagreb, School of Dental Medicine, Zagreb and <sup>3</sup>Josip Juraj Strossmayer University of Osijek, Faculty of Medicine, Osijek, Croatia*

**Introduction:** Lately, treating multiple sclerosis is becoming ever more challenging. It includes a combination of immunomodulatory and symptomatic treatments. There is an expansion of immunomodulatory agents, especially monoclonal antibodies. New drugs to treat relapse-remittent multiple sclerosis (RRMS) and a drug for primary progressive multiple sclerosis have been introduced. Also, a new concept of treating, named No Evidence of Disease Activity (NEDA) appeared with an aim to achieve a patient that is free of relapses, free of new EDSS deteriorations, free of new or newly enlarged lesions on magnetic resonance imaging, and free of brain atrophy. It would encompass early diagnosis, early therapy implementation, and the possibility of therapy changing. To achieve NEDA, two approaches are available, escalating and induction therapy. Escalating therapy includes the use of first-line drugs with the possibility of changing to second-line agents in case of therapy failure. The induction therapy approach considers induction with immunosuppressants followed by maintenance therapy with immunomodulatory agents. **Aim:** Our aim was to search through scientifically published papers for medically valid data in order to provide the best medical advice for both physicians and patients in search for appropriate treatment. **Methods:** We performed extensive MEDLINE search, dating from 1993. **Results and Discussion:** The interferons, glatiramer acetate, teriflunomide and dimethyl fumarate are considered as the first-line RRMS therapy, while other available medications represent second- or even third-line therapy. Avonex, Betaseron, Extavia, Glatopa and Copaxone can be utilized as an early treatment of clinically isolated syndrome. Ocrelizumab is a monoclonal antibody used to treat primary progressive form of multiple sclerosis. Secondary progressive multiple sclerosis can presumably be treated with interferon beta, teriflunomide, fingolimod, alemtuzumab and dimethyl fumarate while they express an effect on disease activity control, otherwise mitoxantrone is another option available. **Conclusion:** The goal would be to collect as much data as possible and re-evaluate all relevant data on multiple sclerosis immunomodulatory therapy that does not include monoclonal antibodies. Also, the goal would be to notice adverse effects and special recommendations on pre-treatment concerns, as much as control of certain parameters during and after the application of disease modifying agents. The best approach to patient management is through multiple sclerosis centers where interdisciplinary team can effectively resolve all the concomitant events.

**Key words:** multiple sclerosis, NEDA, EDSS scale, immunomodulatory therapy, treatment



# MONOKLONSKA ANTITIJELA U LIJEČENJU MULTIPLE SKLEROZE

MARIJANA LISAK<sup>1,2</sup> i VANJA BAŠIĆ KES<sup>1,2,3</sup>

<sup>1</sup>Klinički bolnički centar Sestre milosrdnice, Klinika za neurologiju, Referentni centar Ministarstva zdravstva za neuroimunologiju i neurogenetiku, <sup>2</sup>Sveučilište u Zagrebu, Stomatološki fakultet, Zagreb i <sup>3</sup>Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, Osijek, Hrvatska

Patofiziologija multiple skleroze tradicionalno uključuje imunološki posredovanu upalnu reakciju središnjeg živčanog sustava, tzv. neuroinflamaciju, koja je posredovana CD4+ pomoćnim T stanicama tipa 1. Dostupna imunomodulacijska terapija koja je razvijena na temelju ove teorije smanjuje stopu relapsa za otprilike jednu trećinu, ali ne može u potpunosti spriječiti ni relapse ni akumulaciju invaliditeta, te uglavnom nije učinkovita u primarno progresivnom obliku multiple skleroze. B stanice imaju temeljnu ulogu u patogenezi autoimunih neuroloških poremećaja i važni su regulatori procesa aktivacije T stanica, proizvodnje citokina i stvaranja ektopičnih germinalnih centara u središnjem živčanom sustavu. Smatra se da su memorijske B stanice, koje prelaze krvno-moždanu barijeru, podložne ponovljenoj stimulaciji, klonalnoj ekspanziji i diferencijaciji u plazma stanice koje izlučuju protutijela. Posljedično, središnji živčani sustav bolesnika nije samo cilj meta imunopatološkog procesa, već postaje i mjesto lokalne proizvodnje protutijela. B stanice mogu ili povećati ili ublažiti neuroinflamaciju, ali u većini bolesnika prevladava proupalni učinak stanica. Deplecija B stanica pomoću humaniziranih monoklonskih antitijela koja prepoznaju specifične ciljane antigene, npr. CD20, CD25 ili CD52, je obećavajući terapijski koncept u bolesnika s multiplom sklerozom. Primjena monoklonskih protutijela smatra se gotovo revolucionarnom terapijom i potentna je mogućnost liječenja multiple skleroze, sa snažnim učinkom na progresiju bolesti i dokazanom učinkovitosti u primarno progresivnom obliku bolesti koji se liječi na nezadovoljavajući način.

*Ključne riječi:* multipla skleroza, B stanice, monoklonska protutijela

*Adresa za dopisivanje:* Marijana Lisak, dr. med.  
Klinika za neurologiju  
Klinički bolnički centar Sestre milosrdnice  
Vinogradska 29  
10 000 Zagreb, Hrvatska  
E-pošta: marijanalisak@gmail.com

## UVOD

Multipla skleroza (MS) je upalna demijelinizirajuća bolest središnjeg živčanog sustava koja obično započinje kao epizodni relaps (relapsno-remitentna multipla skleroza, RRMS), te se razvija u kroničnu neurodegenerativnu bolest koju obilježava progresivna neurološka onesposobljenost (1,2). Patofiziologija multiple skleroze tradicionalno uključuje imunološki posredovanu upalnu reakciju središnjeg živčanog sustava, tzv. neuroinflamaciju, koja je posredovana CD4+ pomoćnim T stanicama tipa 1. Dostupna imunomodulacijska terapija koja je razvijena na temelju ove teorije smanjuje stopu relapsa za otprilike jednu trećinu (3,4), ali ne može u potpunosti spriječiti ni relapse ni akumulaciju invaliditeta, te uglavnom nije učinkovita u primarno progresivnom obliku multiple skleroze (PPMS) (5,6).

Rano uvođenje terapije može prevenirati nastanak fokalnih demijelinizacijskih lezija, te odgoditi razvoj progresivnih oblika bolesti, što je odlika novih terapijskih mogućnosti u multiploj sklerozi (7). Za razliku od koncepta patogeneze MS, koji počiva na aktivaciji T stanica koje su dovoljne za punu ekspresiju bolesti, najnovije spoznaje ukazuju da autoimune B stanice i humoralni mehanizmi imunosti imaju ključnu ulogu u patogenezi multiple skleroze (8). Postojanje humoralne komponente poznato je unazad nekoliko desetljeća, te potvrđeno dokazivanjem intratekalne sinteze i oligoklonskih vrpca u cerebrospinalnom likvoru bolesnika (9-11). B stanice imaju temeljnu ulogu u patogenezi različitih autoimunih neuroloških poremećaja i važni su regulatori procesa aktivacije T stanica i prezentacije antigena, te proizvodnje citokina i stvaranja ektopičnih germinalnih centara u meningealnim me-



đuprostorima središnjeg živčanog sustava. Odlaganje protutijela i aktivacija sustava komplementa povezani su s vezikularnom dezintegracijom mijelinske ovojnice i kao patološki mehanizmi prisutni su u većini MS lezija (12-14) kao i protutijela usmjerena protiv raznih antigena koja se mogu detektirati u cerebrospinalnom likvoru (15). Smatra se da su memorijske B stanice, koje prelaze krvno-moždanu barijeru podložne ponovljenoj stimulaciji, klonalnoj ekspanziji i diferencijaciji u plazme stanice koje izlučuju protutijela. Posljedično, središnji živčani sustav bolesnika nije samo ciljna meta imunopatološkog procesa, već postaje i mjesto lokalne proizvodnje protutijela (16). Takvo poticajno okruženje za B stanice uključuje aktivaciju trofičkih čimbenika poput BAFF (engl., *B-cell activating factor*), APRIL (engl., *a proliferation-inducing ligand*) i faktor preživljenja plazma stanica, CXCL12, koji zajednički doprinose klonalnoj ekspanziji B stanica te mogu ili povećati ili ublažiti neuroinflamaciju, iako u većini bolesnika prevladava upravo proupalni učinak B stanica. Memorijske B stanice i plazma stanice nalaze se u demijelinizacijskim lezijama i u cerebrospinalnom likvoru (17-21) bolesnika, a mogu se otkriti i kod pojave prvih kliničkih simptoma (22) baš kao i poremećaj citokinskog odgovora B stanica u multiploj sklerozi (23-26).

## NATALIZUMAB

Natalizumab je rekombinirano humanizirano anti- $\alpha 4$ -integrin antitijelo proizvedeno u murinoj staničnoj liniji. Natalizumab selektivno inhibira adhezijske molekule vezanjem za integrin  $\alpha 4\beta 1$  te time sprječava interakciju s receptorom, vaskularnom staničnom adhezijskom molekulom-1 (VCAM-1), ligandima osteopontinom i veznim segmentom-1 (engl. *connecting segment-1*, CS-1). U prisustvu protuupalnih citokina, dolazi do ekspresije VCAM-1 na endotelnim stanicama i na glija stanicama. Prekid molekulskih interakcija  $\alpha 4\beta 1$  s njegovim metama smanjuje upalnu aktivnost i inhibira daljnji prodor imunih stanica u moždani parenhim čime smanjuje nastanak i povećanje lezija. Natalizumab (Tysabri) je indiciran kao imunomodulacijska monoterapija za visoko aktivni oblik RRMS, unatoč potpunom i odgovarajućem ciklusu liječenja barem jednom imunomodulacijskom terapijom ili u bolesnika s teškom i brzo napredujućom RRMS, definiranom s dva ili više relapsa u jednoj godini i s jednom ili s više lezija utvrđenih gadolinijem (Gd+) na magnetskoj rezonanciji (MR) mozga ili sa značajnim povećanjem opterećenja T2 lezijama u odnosu na prethodni nalaz. Natalizumab 300 mg primjenjuje se u obliku intravenske infuzije svaka četiri tjedna. Učinkovitost natalizumaba ocijenjena je randomiziranim, dvostruko slijepim kliničkim ispitivanjem,

kontroliranim placebo skupinom, u trajanju od dvije godine (studija AFFIRM) (27) u RRMS bolesnika koji su doživjeli barem jedan klinički relaps u godini prije pristupanja ispitivanju te koji su prema Kurtzkeovoj ljestvici stanja širenja nesposobnosti (engl. *Expanded Disability Status Scale*, EDSS) (28) ocijenjeni između nultog i petog stupnja. Bolesnici su nasumično raspodijeljeni u skupinu koja je primala natalizumab 300 mg i skupinu koja je primala placebo, svaka četiri tjedna do ukupno 30 infuzija. Analiza rezultata dobivenih u ispitivanju faze 4 s jednom skupinom ispitanika u programu opažanja za natalizumab pokazala je da se u bolesnika koji prelaze s beta interferona ili glatiramer-acetata na natalizumab, zadržalo značajno smanjenje godišnje stope relapsa. Prema rezultatima učinkovitosti opaženim u bolesnika koji su na natalizumab prelazili s beta interferona ili glatiramer acetata, za one u kojih je prijelaz bio s fingolimoda na natalizumab opaženo je značajno smanjenje godišnje stope relapsa, stabilno do dvije godine, a srednje vrijednosti rezultata EDSS ostale su slične od početka do druge godine (29). Primjena natalizumaba povezana je s povećanim rizikom od progresivne multifokalne leukoencefalopatije (PML), oportunističke infekcije uzrokovane JC virusom, koja može biti smrtonosna ili može biti uzrokom teškog invaliditeta. JC virus također uzrokuje neuronopatiju granularnih stanica uzrokovanu JC virusom (JCV GCN, engl. *JCV granule cell neuropathy*) koja je prijavljena u bolesnika liječenih natalizumabom, a simptomi su slični simptomima PML-a. Testiranje na anti-JCV protutijela u serumu preporuča se prije početka terapije natalizumabom ili u bolesnika s nepoznatim statusom protutijela koji primaju lijek. Ponovno testiranje bolesnika negativnih na anti-JCV protutijela preporuča se svakih šest mjeseci. Prije početka liječenja natalizumabom mora biti dostupan nedavni MR kao referentni nalaz, koji treba ponavljati barem jednom godišnje. Ako se sumnja na PML ili JCV GCN, mora se prekinuti daljnje doziranje sve dok nije otklonjena sumnja na PML. Natalizumab povećava rizik od razvoja encefalitisa i meningitisa uzrokovanih HSV i VZV i akutne retinalne nekroze (30).

## ALEMTUZUMAB

Alemtuzumab je humanizirano rekombinirano monoklonsko IgG1 kapa protutijelo s humanim varijabilnim okvirom i konstantnim regijama te komplementarnim regijama murinog monoklonskog protutijela. Veže na glikoprotein CD52, površinski antigen na T (CD3+) i B limfocitima (CD19+) koji je prisutan i na NK (engl. *natural killer*) stanicama, monocitima i makrofagima. Djeluje putem stanične citolize ovisne o protutijelima i lize posredovane komplementom, nakon vezivanja na T i B limfocite na površini

stanice. Mehanizam kojim ostvaruje svoje terapijske učinke u multiploj sklerozi nije u potpunosti razjašnjen, ali istraživanja ukazuju na imunomodulatorne učinke putem deplecije i repopulacije limfocita te povećanje udjela podskupina regulacijskih T stanica kao i povećanje udjela memorijskih T i B limfocita, te prolazne učinke na komponente urođenog imuniteta (neutrofile, makrofage, NK stanice). Smanjenje razine cirkulirajućih T i B stanica i njihova repopulacija mogu smanjiti broj relapsa te usporiti napredovanje bolesti. Do repopulacije B limfocita dolazi u roku od 6 mjeseci, dok broj T-CD3+ i T-CD4+ limfocita bilježi sporiji rast prema normalnim vrijednostima, a na početne se vrijednosti vraćaju do 12 mjeseci nakon liječenja. Alemtuzumab (Lemtrada) je indiciran u liječenju bolesnika s visoko aktivnim oblikom RRMS, što je određeno kliničkim ili radiološkim značajkama. Sigurnost i učinkovitost alemtuzumaba ocijenjena je u tri randomizirana klinička ispitivanja koja su uključivala RRMS bolesnike, CAMMS223 studiju, te studije CARE-MS I i CARE-MS II. U kliničkom ispitivanju faze 2, CAMMS223, ocjenjivala se sigurnost i učinkovitost alemtuzumaba u usporedbi s interferonom beta 1a (IFNB-1a), tijekom razdoblja od pet godina. Nakon tri godine, alemtuzumab je smanjio rizik od šestomjesečne trajne progresije onesposobljenosti za 76 % te godišnju stopu relapsa za 67 %, u usporedbi sa supkutano primijenjenim IFNB-1a. Alemtuzumab u dozi od 12 mg/dan je tijekom dvije godine kontrolnog praćenja doveo do značajno nižeg rezultata EDSS u usporedbi s IFNB-1a. Nakon pet godina alemtuzumab je smanjio rizik od trajne progresije onesposobljenosti za 69 % te godišnju stopu relapsa za 66 %, u usporedbi s IFNB-1a (31,32). Analize kliničkog ispitivanja CARE-MS I (CAMMS323) pokazale su da je primjena alemtuzumaba u dozi od 12 mg/dan značajno smanjila broj teških relapsa za 61 % kao i broj relapsa koji iziskuju liječenje kortikosteroidima za 58 % u usporedbi s IFNB-1a. Analize ispitivanja CARE-MS II (CAMMS32400507) pokazale su da je primjena alemtuzumaba u dozi od 12 mg/dan značajno smanjila broj ozbiljnih relapsa za 48 % kao i broj relapsa koji iziskuju liječenje kortikosteroidima za 56 % ili hospitalizaciju za 55 % u usporedbi s IFNB-1a. U kliničkom ispitivanju CARE-MS II vrijeme do nastupa trajno smanjene onesposobljenosti (engl. *sustained reduction of disability*, SRD), postiglo je 29 % bolesnika liječenih alemtuzumabom, dok je isti ishod postiglo samo 13 % bolesnika liječenih IFNB-1a (33-35). U otvorenom kontrolnom praćenju u sklopu kliničkih ispitivanja alemtuzumaba pojedini su bolesnici primili dodatnu terapiju alemtuzumaba nakon dokumentiranih dokaza o ponovnoj aktivnosti multiple skleroze. Dodatni ciklusi liječenja primijenjeni su u dozi od 12 mg/dan tijekom 3 uzastopna dana najmanje dvanaest mjeseci nakon prethodnog ciklusa liječenja. Ako će se primijeniti dodatni ciklusi liječenja, oni se moraju provesti

najmanje dvanaest mjeseci nakon prethodnog ciklusa. Liječenje može dovesti do stvaranja protutijela na vlastiti organizam i povećati rizik od razvoja autoimuno posredovanih stanja, uključujući imunu trombocitopenijsku purpuru (ITP), poremećaje štitnjače ili nefropatije. U kontroliranim kliničkim ispitivanjima reakcije povezane s infuzijom opisuju se kao bilo koja nuspojava koja se pojavi tijekom infuzije ili unutar 24 sata nakon. U većine bolesnika javile su se blage do umjerene reakcije povezane s infuzijom. Uključivale su glavobolju, osip, pireksiju, mučninu, urtikariju, pruritus, nesanicu, zimicu, crvenilo praćeno osjećajem vrućine, umor, dispneju, nelagodu u prsištu, generalizirani osip, tahikardiju, bradikardiju, dispepsiju, omaglicu i bol. U bolesnika liječenih alemtuzumabom u dozi od 12 mg također je zabilježena infekcija cerviksa humanim papiloma virusom (HPV) uključujući cervikalnu displaziju pa se u bolesnicima preporuča provesti godišnji probir na HPV. U bolesnika koji su u kontroliranim kliničkim ispitivanjima liječeni alemtuzumabom i IFNB-1a, zabilježena je aktivna i latentna tuberkuloza u 0,3 % bolesnika. Profilaksa peroralnim lijekom protiv herpesa mora se uvesti prvoga dana liječenja i primjenjivati najmanje mjesec dana nakon svakog ciklusa liječenja. U kliničkim su ispitivanjima bolesnici dobivali aciklovir u dozi od 200 mg dvaput/dan. Potreban je oprez pri propisivanju alemtuzumaba bolesnicima za koje se utvrdilo da su nositelji HBV-a i/ili HCV-a, jer ti bolesnici mogu biti izloženi riziku od ireverzibilnog oštećenja jetre povezanog s mogućom reaktivacijom virusa (36).

## DAKLIZUMAB

Daklizumab je humanizirano IgG1 monoklonsko protutijelo koje se veže na CD25 (IL-2R $\alpha$ ), te sprječava vezanje IL-2. Daklizumab modulira signalni put blokiranjem receptora visokog afiniteta za IL-2 ovisnog o CD25. Ključni učinci modulacije signalnog puta IL-2 su potencijalno povezani s terapijskim učincima daklizumaba te uključuju selektivni antagonizam odgovora aktiviranih T-stanica i ekspanziju imunoregulatornih CD56<sub>bright</sub> NK stanica za koje je dokazano da selektivno smanjuju broj aktiviranih T stanica. Smatra se da imunomodilirajući učinci daklizumaba smanjuju pojavu relapsa i progresiju onesposobljenosti. Daklizumab (Zinbryta) je indiciran za liječenje RRMS bolesnika s visoko aktivnom bolesti, unatoč potpunom i odgovarajućem ciklusu liječenja najmanje jednom terapijom, koja modificira tijek bolesti, ili u bolesnika s brzo razvijajućom teškom RRMS, koji nisu pogodni za liječenje drugim terapijama koje modificiraju tijek bolesti. Visoko aktivna bolest je definirana u bolesnika s dva ili više relapsa u jednoj godini, i s jednom ili više lezija Gd+ na MR snimci mozga; ili bolesnici koji

nisu odgovorili na potpun i adekvatni tijek od najmanje jedne godine prethodnog liječenja terapijom koja modificira tijek bolesti imali su najmanje jedan relaps u protekloj godini, dok su primali terapiju, i najmanje devet hiperintenzivnih lezija na MR T2-mjerenju snimci ili barem jednu Gd+ leziju ili su imali nepromijenjenu ili povećanu stopu relapsa u prethodnoj godini u usporedbi s prethodne dvije godine. Preporučena doza Zinbryte je 150 mg koja se daje supkutano injekcijom jedanput na mjesec. Učinkovitost daklizumaba dokazana je u dva klinička ispitivanja (studija SELECT i studija DECIDE) u RRMS bolesnika. Studija SELECT je dvostruko slijepo, randomizirano, placebo kontrolirano kliničko ispitivanje daklizumaba 150 mg ili 300 mg u odnosu na placebo, primijenjen svaka 4 tjedna tijekom 52 tjedana. Studija DECIDE je dvostruko slijepo, randomizirano, aktivnim komparatorom kontrolirano kliničko ispitivanje usporednih skupina daklizumaba 150 mg svaka 4 tjedna u odnosu na IFN beta-1a, 30 mikrograma tjedno, u trajanju od najmanje 2 do maksimalno 3 godine. U studiji SELECT liječenje daklizumabom 150 mg, svaka 4 tjedna, u odnosu na placebo, značajno je smanjilo godišnju stopu relapsa i rizik od relapsa. Osim toga, u bolesnika liječenih daklizumabom zabilježeno je statistički značajno smanjenje progresije onesposobljenosti tijekom 24 tjedna. Doza daklizumaba od 300 mg nije pokazala dodatnu korist u odnosu na dozu od 150 mg (37). U studiji DECIDE daklizumab je značajno smanjio godišnju stopu relapsa i rizik od relapsa, u odnosu na IFN beta-1a. Analize podskupina u studijama SELECT i DECIDE pokazale su dosljedan učinak daklizumaba u usporedbi s placebo i IFNbeta-1a za sve podskupine MS definirane demografskim značajkama. U analizi podskupina u ispitivanju DECIDE zabilježeno je statistički značajno smanjenje godišnje stope relapsa i broja novih ili novoprogredirajućih hiperintenzivnih lezija na T2-mjerenju slici za sve podskupine u usporedbi s IFNbeta-1a. Iako je učinak na progresiju onesposobljenosti uglavnom opažen kod bolesnika s početnom vrijednosti EDSS manjom od 3,5, dokazana je učinkovitost u bolesnika sa sekundarno progresivnom MS (SPMS). Najčešće prijavljene nuspojave koje dovode do trajnog prekida liječenja daklizumabom bile su jetrene nuspojave, uključujući povišenje razine serumskih transaminaza, te kožne reakcije. Ozbiljne reakcije, uključujući autoimuni hepatitis, hepatitis i žuticu, opažene su u 1,7 % bolesnika. Ostale nuspojave prijavljene pri liječenju daklizumabom bile su depresija, nazofaringitis, infekcija gornjih dišnih putova, gripa, orofaringealna bol i limfadenopatija (38,39).

## OFATUMUMAB

Ofatumumab je humano monoklonsko protutijelo (IgG1) koje se specifično veže za CD20 epitop. Molekula CD20 je transmembranski fosfoprotein izražen na B limfocitima od pre-B do zrele B limfocitne faze. Molekula CD20 se nakon vezanja protutijela ne odvajava od stanične površine i ne ulazi u stanicu. Vezivanje ofatumumaba na proksimalni membranski epitop CD20 molekule uzrokuje regrutaciju i aktivaciju puta komplementa na staničnoj površini što dovodi do citotoksičnosti ovisne o komplementu i rezultira lizom B stanica. Ofatumumab inducira lizu stanica koje imaju visoku razinu ekspresije molekula za obranu od komplementa. Dodatno, vezanje ofatumumaba omogućuje regrutiranje NK stanica što dovodi do poticanja apoptoze putem citotoksičnosti ovisne o protutijelima posredovane stanicama. Probno ispitivanje faze 2 u maloj skupini RRMS bolesnika, sprovedeno je tijekom 48 tjedana s različitim dozama ofatumumaba. Zabilježeno je smanjenje broja i stvaranje novih demijelinizacijskih lezija, uz depleciju B stanica (40). Rezultati ispitivanja bili su temelj za sljedeću kliničku multicentričnu, dvostruko slijepu, placebo kontroliranu studiju, faze 2, tzv. studiju MIRROR, s 232 RRMS bolesnika. Sudionici su randomizirani u jednu od pet skupina: placebo, ofatumumab 3 mg, 30 mg ili 60 mg supkutano svakih 12 tjedana, ili ofatumumab 60 mg svaka četiri tjedna. Rezultati ispitivanja pokazuju da ofatumumab brzo smanjuje broj B stanica, ovisno o dozi i učestalosti primjene, te smanjuje stvaranje novih demijelinizacijskih lezija u odnosu na placebo (41). Dvije randomizirane i dvostruko slijepo studije faze 3, studija ASCLEPIOS I i studija ASCLEPIOS II su u tijeku te uspoređuju učinkovitost i sigurnost ofatumumaba u odnosu na teriflunomid u RRMS bolesnika. Sudionici će dobiti različite doze ofatumumaba supkutano svaka četiri tjedna ili teriflunomid *per os* jednom/dan. Primarni cilj je evaluacija godišnje stope relapsa tijekom 2,5 godine, a sekundarni ciljevi uključuju mjerenje progresije bolesti prema rezultatima EDSS-a (42). Tijekom terapije ofatumumabom prijavljena je citopenija, uključujući dugotrajnu i odgođenu neutropeniju, stoga je potrebno pratiti kompletnu krvnu sliku, uključujući neutrofile, te broj trombocita.

## RITUKSIMAB

Rituksimab je kimerno murino/ljudsko monoklonsko antitijelo koje predstavlja glikozilirani imunoglobulin s konstantnim regijama ljudskog IgG1 i varijabilnim nizovima murinih regija. Rituksimab se veže isključivo za transmembranski antigen CD20, neglikozilirani fosfoprotein smješten na pre-B i zrele B-limfocitima. Nakon vezanja antitijela ovaj se antigen ne interna-



lizira i ne odvaja od stanične površine. Budući da ne cirkulira plazmom kao slobodni antigen, CD20 se ne natječe za vezanje antitijela. Fab domena rituksimaba veže se na antigen CD20 na B-limfocitima, a Fc domena može pokrenuti funkcije imunog efektor na posredovanje lize B-stanica. Mogući mehanizmi stanične lize posredovane efektorom uključuju citotoksičnost ovisnu o komplementu, nastalu kao rezultat vezanja C1q, i staničnu citotoksičnost ovisnu o antitijelima, posredovanu jednim ili više Fc $\gamma$  receptora na površini granulocita, makrofaga i NK-stanica. Vezanje rituksimaba na antigen CD20 na B-limfocitima može inducirati staničnu smrt putem apoptoze. Rituksimab je pokazao korisne učinke u dva randomizirana placebo kontrolirana klinička ispitivanja faze 2, studija HERMES za RRMS i studija OLYMPUS PPMS. PML je zabilježena u bolesnika liječenih rituksimabom, koji su prethodno liječeni imunosupresivima, ali prema dostupnim podacima, nijedan slučaj PML nije bio prijavljen kod MS bolesnika koji su liječeni rituksimabom. Od objavljivanja rezultata studije HERMES i OLYMPUS, rituksimab se sve više koristi za tzv. „*off-label*“ liječenje PPMS, te u JCV-pozitivnih RRMS bolesnika s aktivnim tijekom bolesti. U fazi 2 dvostruko slijepo 48-tjedne studije HERMES studije koja je uključivala 104 RRMS bolesnika, 69 pacijenata je primilo 1000 mg intravenskog rituksimaba, a 35 pacijenata primilo je placebo, prvog i petnaestog dana. Primarni ishod bio je ukupan broj Gd $^{+}$  MRI lezija. Klinički ishodi uključivali su sigurnost ispitivanog lijeka, udio pacijenata koji su imali relapse i godišnju stopu relapsa. U usporedbi s placebo, bolesnici koji su primali rituksimab imali su manji ukupni broj Gd $^{+}$  lezija i manji broj novih Gd $^{+}$  lezija, a rezultati su bili održani tijekom 48 tjedana. U usporedbi s placebo, udio bolesnika u rituksimab skupini s relapsima bio je značajno smanjen u 24. tjednu (14,5 % prema 34,3 %) i 48. tjednu (20,3 % prema 40,0 %). Više pacijenata u skupini rituksimab imalo je nuspojave u roku od 24 sata nakon prve infuzije od kojih su većina bili blagi do umjereni događaji (43). U studiji OLYMPUS učinkovitost rituksimaba ispitivana je u bolesnika s PPMS tijekom 96 tjedana, a sigurnost lijeka tijekom 122 tjedna. Uključeno je 439 bolesnika s PPMS koji su primili dvije infuzije 1000 mg intravenskog rituksimaba ili placebo infuzije svakih 24 tjedna, tijekom 96 tjedana. Primarni ishod bilo je vrijeme potvrđivanja progresije bolesti, prema EDSS-u, tijekom dvanaest tjedana. Sekundarni ishodi bili su promjena u volumenu T2 lezija od početnog volumena do 96. tjedna i ukupnog volumena mozga na MRI slikama. Razlike u vremenu potvrđivanja progresije bolesti između rituksimaba i placebo nisu bile značajne. Od početka do 96. tjedna, bolesnici s rituksimabom imali su manje povećanje volumena T2 lezija, a promjena volumena mozga bila je slična u usporedbi s placebo. Analiza podskupina pokazala je da je progresija bolesti odgođena u bole-

snika starijih od 51 godine i u bolesnika mlađih od 51 godine koji su imali Gd $^{+}$  lezije. Ozbiljne infekcije su se dogodile u 4,5 % bolesnika na rituksimabu i u manje od 1,0 % pacijenata s placebo. Događaji povezani s infuzijom bili su češći u skupini rituksimab tijekom prvog ciklusa, a smanjili su se na stope usporedive s placebo u sljedećim ciklusima. Iako vrijeme potvrđivanja progresije bolesti između skupina nije bilo značajno, sveukupne analize podskupina navode da selektivna deplecija B-stanica može utjecati na progresiju bolesti kod mlađih bolesnika, posebno onih s upalnim lezijama (44).

## OCRELIZUMAB

Ocrelizumab je humano monoklonsko protutijelo koje se specifično veže za transmembranski epitop CD20 izražen na B-limfocitima, od pre-B do zrele B limfocitne faze, ali se ne eksplicira na limfoidnim matičnim stanicama ni plazma stanicama. Točan mehanizam kojim ocrelizumab ostvaruje svoje terapijske kliničke učinke kod MS nije posve razjašnjen, ali pretpostavlja se da uključuje imunomodulaciju putem smanjenja broja i funkcije B-stanica koje ekspliciraju CD20. Nakon što se veže za površinu stanice ocrelizumab selektivno dovodi do deplecije B-stanica putem stanične fagocitoze ovisne o protutijelima (engl. *antibody-dependent cellular phagocytosis*, ADCP), stanične citotoksičnosti ovisne o protutijelima (engl. *antibody-dependent cellular cytotoxicity*, ADCC), citotoksičnosti ovisne o komplementu (engl. *complement dependent cytotoxicity*, CDC) i apoptoze. Sposobnost rekonstitucije B-stanica i prethodno postojeća humoralna imunost ostaju očuvani. Osim toga, liječenje ne utječe na prirodenu imunost ni na ukupan broj T-stanica. Kliničko ispitivanje faze 2 ispitivalo je prednost ocrelizumaba u usporedbi s IFN $\beta$ 1a i s placebo u skupini 218 RRMS bolesnika. Ocrelizumab je smanjio broj relapsa za oko 75 % i broj aktivnih MRI lezija u usporedbi s placebo tijekom 24 tjedna. Ove prednosti su održavane u skupini koja je nastavila uzimati ocrelizumab tijekom 96 tjedana (45). Dva klinička ispitivanja faze tri (OPERA I i OPERA II) koja su uključivala više od 1600 bolesnika s RRMS, randomiziranih na ocrelizumab 600 mg intravenskom infuzijom svakih 6 mjeseci ili IFN $\beta$ 1a, tri puta tjedno supkutano, tijekom dvije godine, pokazala su da ocrelizumab smanjuje godišnju stopu relapsa za oko 46 %. Ocrelizumab je smanjio napredovanje kliničke onesposobljenosti nakon tri i šest mjeseci za 40 %, mjereno pomoću EDSS-a, a 50 % ispitanika na ocrelizumabu nije pokazalo nikakve dokaze o aktivnosti bolesti (engl. *no evidence of disease progression*, NEDA). NEDA je definirana stanjem bez relapsa, bez potvrđene progresije onesposobljenosti, mjereno EDSS-om i bez novih



ili povećavajućih MRI lezija (46). Kliničko ispitivanje ORATORIO faze 3 ispitivalo je prednost 600 mg intravenski ocrelizumaba u usporedbi s placebo u 732 PPMS bolesnika s EDSS-om od 3 do 6,5, svakih 6 mjeseci, tijekom više od 2 godine. Primarni ishod studije bila je progresija invalidnosti, mjereno brojem ispitanika s povećanim EDSS-om, koji je vidljiv nakon 3 i 6 mjeseci, te brzinom hodanja preko 25 stopa, volumenom mozga i brojem MS lezija. Progresija invalidnosti tijekom 3 mjeseca zabilježena je kod 32,9 % ispitanika na ocrelizumabu i 39,3 % na placebo. Osim toga, povećana invalidnost koja je trajala najmanje 6 mjeseci bila je vidljiva u 29,6 % ispitanika u skupini ocrelizumaba i 35,7 % u skupini placebo. Uspoređujući dvije skupine, ispitanici u skupini ocrelizumab imali su 24 % manju vjerojatnost da će imati progresiju invalidnosti u usporedbi s placebo. Nakon 120 tjedana liječenja brzina hodanja preko 25 stopa bila je 39 % sporija u skupini ocrelizumab u usporedbi s 55 % za placebo. Volumen lezija mozga smanjen je za 3,4 % u skupini s ocrelizumabom, a povećao se za 7,4 % u skupini placebo. Gubitak volumena mozga bio je 0,9 % za ocrelizumab i 1,09 % za placebo (47). U kliničkim ispitivanjima faze 3 nisu zabilježene neočekivane nepovoljne nuspojave, dok su u kliničkom ispitivanju faze 2 ozbiljne nuspojave bile rijetke i usporedive su za sve skupine, češće su zabilježene reakcije povezane s infuzijom, respiratorne infekcije, herpes simpleks infekcije te pojavnost neoplazmi u skupini s ocrelizumabom. Ocrelizumab (Ocrevus) je indiciran za liječenje RRMS bolesnika koji imaju aktivnu bolest definiranu kliničkim i MRI značajkama te za liječenje bolesnika s PPMS. Ocrelizumab se primjenjuje u venskoj infuziji uz premedikaciju metilprednizolonom i antihistaminicima te antipireticima kako bi se smanjila moguća reakcija na infuziju. Početna doza od 600 mg primjenjuje se u dvije posebne intravenske infuzije: prva infuzija od 300 mg, a dva tjedna kasnije druga infuzija od 300 mg. Doze ocrelizumaba koje slijede nakon toga primjenjuju se u obliku jedne intravenske infuzije od 600 mg svakih 6 mjeseci. Prvu sljedeću dozu od 600 mg treba primijeniti 6 mjeseci nakon prve infuzije početne doze, a potrebno je održavati interval od najmanje 5 mjeseci između dviju doza lijeka.

#### NOVA MONOKLONSKA ANTITIJELA U LIJEČENJU BOLESTI IZ MS SPEKTRA

Monoklonsko antitijelo secukinumab, koje inhibira interleukin IL-17A, ispitivano je u RRMS bolesnika tijekom randomiziranog, dokaznog (engl. *proof-of-concept*) istraživanja. Primarni ishod je bio ukupni broj kombiniranih aktivnih demijelinizacijskih i ukupan broj novi Gd+ MRI lezija. Bolesnici su bili randomizirani na secukinumab 10 mg/kg intravenski u infuziji

ili na placebo u 0., 2., 4., 8., 12., 16., i 20. tjednu. U usporedbi s placebo, secukinumab je smanjio ukupan broj kombiniranih aktivnih MRI lezija za 49 % te ukupan broj novi Gd+ lezija za 67 %. Nije bilo značajnih nuspojava, iako su bile zabilježene blage do umjerene infekcije (49). U tijeku je kliničko ispitivanje faze 2 za procjenu farmakokinetike, sigurnosti i podnošljivosti jedinstvene doze opicinumaba (anti-lingo-1, BIIB033) u RRMS i SPMS bolesnika, u usporedbi s placebo. Opicinumab je humano monoklonsko antitijelo koje promovira razvoj oligodendrocita blokiranjem aktivnosti proteina Lingo-1 te omogućava sazrijevanje oligodendrocita i restrauraciju oštećenog mijelina. Preliminarni rezultati nisu pokazali značajne neželjene nuspojave. Klinička studija faze 2, RENEW studija za procjenu učinkovitosti, sigurnosti i podnošljivosti BIIB033 u ispitanika s akutnim optičkim neuritisom nije pokazala prednost opicinumaba u usporedbi s placebo. Opicinumab je blaže ubrzao prijenos vidnog signala što ukazuje na potencijalnu obnovu mijelinske ovojnice optičkog živca (50). Klinička studija faze 2, SYNERGY, za procjenu učinkovitosti, sigurnosti i podnošljivosti BIIB033 u RRMS bolesnika liječenih IFNbeta 1a nije pokazala učinkovitost u usporavanju progresije onesposobljenosti, ali nisu ni zabilježene značajnije nuspojave (51). U tijeku je kliničko ispitivanje faze 2 koje ispituje učinkovitost, sigurnost i podnošljivost GNbAc1 (IgG4), rekombiniranog humaniziranog monoklonskog protutijela koje je usmjereno na neutralizaciju humanih endogenih retrovirusnih proteina (MSRV/HERV-Env) izraženih na stanicama makrofaga. Humana endogena retrovirusna DNA čini 8 % humanog genoma i kodira površinski protein MSRV-Env (HERV-W). Env-MS može aktivirati cirkulirajuće monocite, makrofage, dendritičke stanice i vaskularne endotelne stanice na periferiji, s produkcijom pro-upalnih citokina (IL-6, IL-8), te pospješuje adheziju cirkulirajućih stanica na endotel i migraciju kroz krvno-moždanu barijeru i posljedičnu neuroinflammaciju. MSRV-Env je detektiran u 100 % aktivnih MS plakova, a MSRV+ bolesnici imaju značajno veću vjerojatnost za konverziju RRMS u SPMS (52). Tocilizumab je humanizirano IgG1 monoklonsko antitijelo usmjereno na IL-6 receptor. IL-6 potiče proizvodnju anti-Aqp-4 antitijela iz plazmablasta. Plazmablasti ne ekspimiraju biljeg CD20 i deplecija tih stanica nije moguća. Povećana razina IL-6 i memorijskih Th17 stanica može se otkriti u cerebrospinalnoj tekućini bolesnika s NMO i MS. Osim učinaka na plazmablaste, IL-6 ima važne funkcije u diferencijaciji Th17 stanica (53,54). Tocilizumab dovodi do poboljšanja tijekom bolesti kod bolesnika s neuromijelitis optika (NMO). U prikazima slučajeva i malih serija slučajeva tocilizumab je primijenjen u bolesnika koji nisu pokazali zadovoljavajući odgovor na liječenje. Nisu zamijećene značajne neželjene nuspojave, osim respiratornih infekcija. Eculizumab je humanizirano IgG2 i IgG4 kapa

protutijelo, koje je usmjereno na protein C5 iz sustava komplementa te uzrokuje inhibiciju cijepanja sustava na komponente C5a i C5b i sprječava stvaranje membranskog napadačkog kompleksa C5b-9. Eculizumab je testiran u pokusu s NMO-IgG pozitivnim pacijentima. Svi bolesnici imali su aktivnu bolest s najmanje dva relapsa u posljednjih šest mjeseci ili tri relapsa u posljednjih dvanaest mjeseci, a devet pacijenata prije uključivanja prošlo je imunosupresivno liječenje bez odgovarajućeg odgovora. Pacijenti su primili 600 mg eculizumab intravenski/tjedan tijekom prvog mjeseca, a nakon toga 900 mg intravenski svaka 2 tjedna u trajanju od 48 tjedana. Eculizumab je značajno smanjio broj relapsa tijekom razdoblja od dvanaest mjeseci u NMO bolesnika (55).

### ZAKLJUČAK

U posljednjih nekoliko desetljeća liječenje multiple skleroze doživjelo je svojevrstu revoluciju u terapijskom pristupu, od liječenja u kojem je bio dominantan terapijski nihilizam, a dijagnoza se postavljala s određenim stupnjem nelagode, do liječenja u kojem dostupnost lijekova koji modificiraju tijek bolesti, dovodi do ranog postavljanja dijagnoze i uvođenja terapije. Dostupnost imunomodulacijskih lijekova potaknula je niz kliničkih ispitivanja u kojima je postignut određeni stupanj učinkovitosti, tj. djelomično smanjenje stope relapsa te minimalno smanjenje progresije bolesti. Terapija monoklonskim protutijelima pokazala se obećavajućom i klinički potentnom mogućnosti liječenja, sa snažnim utjecajem na progresiju bolesti i s dokazanom učinkovitosti u progresivnim oblicima MS. Iako su odobrena monoklonska protutijela dokazala svoju učinkovitost u liječenju multiple skleroze, neurolog treba imati na umu potencijalne sigurnosne rizike i opasnosti. Monoklonska protutijela mogu se primijeniti kao početna indukcijska MS terapija ili kronična terapija održavanja, ali pod uvjetom pouzdanog upravljanja sigurnosnim rizicima. Liječenje je potrebno prilagoditi svakom pojedinom pacijentu, stoga se u neurologiji sve više usvaja kliničko znanje iz onkologije i reumatologije, a težište djelovanja preusmjerava od dijagnoze prema opsežnoj kliničkoj obradi. Za oboljele to znači veću dostupnost i širi izbor terapije, ali također intenzivnije i rizičnije iskustvo medicinske skrbi. Odabir terapije potrebno je prilagoditi omjeru rizika i koristi za svakog bolesnika te redovito pratiti biološke biljege bolesti. Konačan izazov je izabrati učinkovit i pouzdan lijek za svakog pojedinog pacijenta na što utječe razvoj osobnih terapija i personalizirane neurologije koji olakšavaju proces terapijskog izbora i dovode do najboljeg ishoda za bolesnika (56).

### L I T E R A T U R A

1. Hauser SL, Oksenberg JR. The neurobiology of multiple sclerosis: genes, inflammation, and neurodegeneration. *Neuron* 2006; 52: 61-76.
2. Weinstenker BG, Bass B, Rice GP i sur. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study. I. Clinical course and disability. *Brain* 1989; 112: 133-46.
3. Jacobs LD, Cookfair DL, Rudick RA i sur. Intramuscular interferon beta-1a for disease progression in relapsing multiple sclerosis. *Ann Neurol* 1996; 39: 285-94. [Erratum, *Ann Neurol* 1996; 40: 480.]
4. Johnson KP, Brooks BR, Cohen JA i sur. Copolymer 1 reduces relapse rate and improves disability in relapsing-relapsing multiple sclerosis: results of a phase III multicenter, double-blind placebo-controlled trial. *Neurology* 1995; 45: 1268-76.
5. Wolinsky JS, Narayana PA, O'Connor P i sur. Glatiramer acetate in primary progressive multiple sclerosis: results of a multinational, multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Neurol* 2007; 61: 14-24.
6. Polman CH, O'Connor PW, Havrdova E i sur. A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2006; 354: 899-910.
7. Trojano M, Pellegrini F, Fuiani A i sur. New natural history of interferon-beta- treated relapsing multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2007; 61: 300-6.
8. Owens GP, Bennett JL, Gilden DH, Burgoon MP. The B cell response in multiple sclerosis. *Neurol Res* 2006; 28: 236-44.
9. Andersson L, Bolling M, Wirestam R, Holtås S, Ståhlberg F. Combined diffusion weighting and CSF suppression in functional MRI. *NMR Biomed* 2002; 15: 235-40.
10. Link H, Huang Y-M. Oligoclonal bands in multiple sclerosis cerebrospinal fluid: an update on methodology and clinical usefulness. *J Neuroimmunol* 2007; 180: 17-28.
11. Sidén A. Isoelectric focusing and crossed immunoelectrofocusing of CSF immunoglobulins in MS. *J Neurol* 1979; 221: 39-51.
12. Genain CP, Cannella B, Hauser SL, Raine CS. Identification of autoantibodies associated with myelin damage in multiple sclerosis. *Nat Med* 1999; 5: 170-5.
13. O'Connor KC, Appel H, Bregoli L i sur. Antibodies from inflamed central nervous system tissue recognize myelin oligodendrocyte glycoprotein. *J Immunol* 2005; 175: 1974-82.
14. O'Connor KC, Chitnis T, Griffin DE i sur. Myelin basic protein-reactive autoantibodies in the serum and cerebrospinal fluid of multiple sclerosis patients are characterized by low-affinity interactions. *J Neuroimmunol* 2003; 136: 140-8.
15. Kanter JL, Narayana S, Ho PP i sur. Lipid microarrays identify key mediators of autoimmune brain inflammation. *Nat Med* 2006; 12: 138-43.
16. Magliozzi R, Howell O, Vora A i sur. Meningeal B-cell follicles in secondary progressive multiple sclerosis associate with early onset of disease and severe cortical pathology. *Brain* 2007; 130: 1089-104.

17. Baranzini SE, Jeong MC, Butunoi C, Murray RS, Bernard CC, Oksenberg JR. B cell repertoire diversity and clonal expansion in multiple sclerosis brain lesions. *J Immunol* 1999; 163: 5133-44.
18. Colombo M, Dono M, Gazzola P i sur. Accumulation of clonally related B lymphocytes in the cerebrospinal fluid of multiple sclerosis patients. *J Immunol* 2000; 164: 2782-9.
19. Corcione A, Casazza S, Ferretti E i sur. Recapitulation of B cell differentiation in the central nervous system of patients with multiple sclerosis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004; 101: 11064-9.
20. Owens GP, Kraus H, Burgoon MP, Smith-Jensen T, Devlin ME, Gilden DH. Restricted use of VH4 germline segments in an acute multiple sclerosis brain. *Ann Neurol* 1998; 43: 236-43.
21. Zhang Y, Da RR, Hilgenberg LG i sur. Clonal expansion of IgA-positive plasma cells and axon-reactive antibodies in MS lesions. *J Neuroimmunol* 2005; 167: 120-30.
22. Smith-Jensen T, Burgoon MP, Anthony J, Kraus H, Gilden DH, Owens GP. Comparison of immunoglobulin G heavy-chain sequences in MS and SSPE brains reveals an antigen-driven response. *Neurology* 2000; 54: 1227-32.
23. Duddy M, Niino M, Adatia F i sur. Distinct effector cytokine profiles of memory and naive human B cell subsets and implication in multiple sclerosis. *J Immunol* 2007; 178: 6092-9.
24. Köhler G, Milstein C. Continuous cultures of fused cells secreting antibody of predefined specificity. *Nature* 1975; 256: 495-.
25. Reichert JM. Monoclonal antibodies as innovative therapeutics. *Curr Pharm Biotechnol* 2008; 9: 423-30.
26. Rommer PS, Dudesek A, Stüve O, Zettl UK. Monoclonal antibodies in treatment of multiple sclerosis. *Clin Exp Immunol* 2014; 175(3): 373-84.
27. Polman CH, O'Connor PW, Havrdova E, Hutchinson M, Kappos, Miller DH, Phillips JT, Lublin FD, Giovannoni G, Wajgt A, Toal M, Lynn F, Panzara MA, Sandrock AW for the AFFIRM Investigators. A Randomized, Placebo-Controlled Trial of Natalizumab for Relapsing Multiple Sclerosis. *N Engl J Med* 2006; 354: 899-910.
28. Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an Expanded Disability Status Scale (EDSS) *Neurology*. 1983; 33: 1444-52.
29. Baroncini D, Ghezzi A, Annovazzi PO i sur. Natalizumab versus fingolimod in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis non-responding to first-line injectable therapies. *Mult Scler* 2016; 22(10): 1315-26.
30. [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000603/human\\_med\\_001119.jsp&mid=WC0b01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000603/human_med_001119.jsp&mid=WC0b01ac058001d124)
31. The CAMMS223 Trial Investigators. Alemtuzumab vs. Interferon Beta-1a in Early Multiple Sclerosis. *N Engl J Med* 2008; 359: 1786-1801.
32. Coles AJ, Fox E, Vladic A i sur. Alemtuzumab more effective than interferon-1a at 5-year follow-up of CAMMS223 clinical trial. *Neurology* 2012; 78: 1069-78.
33. Cohen JA, Coles AJ, Arnold DL i sur. Alemtuzumab versus interferon beta 1a as first-line treatment for patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet* 2012; 380: 1819-28.
34. Coles AJ, Twyman CL, Arnold DL i sur. Alemtuzumab for patients with relapsing multiple sclerosis after disease-modifying therapy: a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet* 2012; 380: 1829-39.
35. Coles A, Fox E, Vladic A i sur. Alemtuzumab versus interferon beta-1a in early relapsing-remitting multiple sclerosis: post-hoc and subset analyses of clinical efficacy outcomes. *Lancet Neurol* 2011; 10: 338-48.
36. [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/003718/human\\_med\\_001678.jsp&mid=WC0b01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/003718/human_med_001678.jsp&mid=WC0b01ac058001d124)
37. Gold R, Giovannoni G, Selmaj K, Havrdova E, Montalban X, Radue EW, Stefoski D, Robinson R, Riester K, Rana J, Elkins J, O'Neill G; SELECT study investigators. Daclizumab high-yield process in relapsing-remitting multiple sclerosis (SELECT): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2013; 381(9884): 2167-75.
38. Kappos L, Wiendl H, Selmaj K i sur. Daclizumab HYP versus Interferon Beta-1a in Relapsing Multiple Sclerosis. *N Engl J Med* 2015; 373: 1418-28.
39. [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/003862/human\\_med\\_001987.jsp&mid=WC0b01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/003862/human_med_001987.jsp&mid=WC0b01ac058001d124)
40. Sorensen PS, Lisby S, Grove R i sur. Safety and efficacy of ofatumumab in relapsing-remitting multiple sclerosis: a phase 2 study. *Neurology* 2014; 82 (7): 573-81.
41. Bar-Or A, Grove R, Austin D i sur. The MIRROR Study: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group, Dose-Ranging Study to Investigate the Safety and MRI Efficacy of Subcutaneous Ofatumumab in Subjects with Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis (RRMS). *Neurology* 2014; 82 (10 Supplement): S23.006.
42. Hauser SL, Bar-Or A, Cohen J i sur. Ofatumumab versus teriflunomide in relapsing MS: adaptive design of two Phase 3 studies (ASCLEPIOS I and ASCLEPIOS II). *Neurology* 2017; 88 (16 Supplement): S16.005.
43. Hauser SL, Waubant E, Arnold DL i sur. B-cell depletion with rituximab in relapsing-remitting multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2008; 358: 676-88.
44. Hawker K, O'Connor P, Freedman MS i sur. Rituximab in patients with primary progressive multiple sclerosis: results of a randomized double-blind placebo-controlled multicenter trial. *Ann Neurol* 2009; 66: 460-71.
45. Kappos L, Li D, Calabresi PA i sur. Ocrelizumab in relapsing-remitting multiple sclerosis: a phase 2, randomised, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet* 2011; 378: 1779-7.
46. Hauser SL, Bar-Or A, Comi G, Giovannoni G, Hartung HP, Hemmer B, Lublin F, Montalban X, Rammohan KW, Selmaj K, Traboulsee A, Wolinsky JS, Arnold DL, Klingelschmitt G, Masterman D, Fontoura P, Belachew S, Chin P, Mairon N,

Garren H, Kappos L for the OPERA I and OPERA II Clinical Investigators. Ocrelizumab versus Interferon Beta-1a in Relapsing Multiple Sclerosis. *N Engl J Med* 2017; 376: 221-34.

47. Montalban X, Hauser SL, Kappos L, Arnold DL, Bar-Or A, Comi G, de Seze J, Giovannoni G, Hartung HP, Hemmer B, Fred Lublin F, Rammohan KW, Selmaj K, Traboulsee A, Sauter A, Masterman D, Fontoura P, Belachew S, Garren H, Mairon N, Chin P, Wolinsky JS, for the ORATORIO Clinical Investigators. Ocrelizumab versus Placebo in Primary Progressive Multiple Sclerosis. *N Engl J Med* 2017; 376: 209-20.

48. Havrdová E, Belova A, Goloborodko A i sur. Activity of secukinumab, an anti-IL-17A antibody, on brain lesions in RRMS: results from a randomized, proof-of-concept study. *J Neurol* 2016; 263(7): 1287-95.

49. Tran JQ, Rana J, Barkhof F i sur. Randomized phase I trials of the safety/tolerability of anti-LINGO-1 monoclonal antibody BIIB033. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2014; 21:1(2): e18.

50. Cadavid D, Balcer L, Galetta S, Aktas O, Ziemssen T, Vanopdenbosch L, Frederiksen J, Skeen M, Jaffe GJ, Butzkueven H, Ziemssen F, Massacesi L, Chai Y, Xu L, Freeman S; RENEW Study Investigators. Safety and efficacy of opicinumab in acute optic neuritis (RENEW): a randomised, placebo-control-

led, phase 2 trial. *Lancet Neurol* 2017; 16(3): 189-99.

51. McCroskery P, Selmaj K, Fernandez O i sur. Safety and Tolerability of Opicinumab in Relapsing Multiple Sclerosis: the Phase 2b SYNERGY Trial. *Neurology* 2017; 88 (16 Supplement): P5.369.

52. Kremer D, Förster M, Schichel T i sur. The neutralizing antibody GNBAC1 abrogates HERV-W envelope protein-mediated oligodendroglial maturation blockade. *MSJ* 2015; 21(9): 1200-03.

53. Zhou L, Ivanov II, Spolski R i sur. IL-6 programs T(H)-17 cell differentiation by promoting sequential engagement of the IL-21 and IL-23 pathways. *Nat Immunol* 2007; 8: 967-74.

54. Torchinsky MB, Blander JM. T helper 17 cells: discovery, function, and physiological trigger. *Cell Mol Life Sci* 2010; 67: 1407-21.

55. Pittock SJ, Lennon VA, McKeon A i sur. Eculizumab in AQP4-IgG-positive relapsing neuromyelitis optica spectrum disorders: an open-label pilot study. *Lancet Neurol* 2013; 12: 554-62.

56. Fontura P. Monoclonal antibody therapy in multiple sclerosis. Paradigm shifts and emerging challenges. *MAbs*. 2010; 2(6): 670681. doi: 10.4161/mabs.2.6.13270



## SUMMARY

### MONOCLONAL ANTIBODIES IN THE TREATMENT OF MULTIPLE SCLEROSIS

M. LISAK<sup>1,2</sup> and V. BAŠIĆ KES<sup>1,2,3</sup>

*<sup>1</sup>Sestre milosrdnice University Hospital Centre, Department of Neurology, Reference Center for Neuroimmunology and Neurogenetics of the Ministry of Health, <sup>2</sup>University of Zagreb, School of Dental Medicine, Zagreb and <sup>3</sup>Josip Juraj Strossmayer University of Osijek, Faculty of Medicine, Osijek, Croatia*

The traditional view of multiple sclerosis (MS) pathophysiology is the immune mediated inflammation of the central nervous system or so called neuroinflammation mediated by type 1 CD4 + auxiliary (helper) T cells. The available immunomodulatory therapy based on this theory reduces the relapse rate by approximately one-third but cannot completely prevent relapses or accumulation of disability and is generally not effective in the primary progressive form of the disease. B cells play a fundamental role in the pathogenesis of various autoimmune neurological disorders and are important regulators of the T cell activation process, cytokine production and formation of ectopic germinal centers in the central nervous system. It is thought that memory B cells, which cross the blood-brain barrier, are susceptible to repeated stimulation, clonal expansion, and differentiation in plasma cells that secrete antibodies. Consequently, the central nervous system is not only the target of the immunopathological process, but also becomes the site of local antibody production. B cells can increase or mitigate neuroinflammation, but in most patients, the prophylactic effect prevails. Depletion of B cells by humanized monoclonal antibodies that recognize specific target antigens, directed mostly towards CD20 cell antigens, provides a promising therapeutic concept in MS patients. Therapy with monoclonal antibodies has been shown to be a revolutionary and clinically potent treatment for MS, with a strong influence on disease progression and proven efficacy in progressive clinical phenotypes of the disease, currently treated unsatisfactorily. Although approved monoclonal antibodies have proven their efficacy in MS treatment, the neurologist should keep in mind the potential safety hazards and dangers. Monoclonal antibodies can be used as initial induction MS therapy or chronic maintenance therapy, provided a reliable safety risk management. Treatment needs to be tailored to each individual patient, so neurology increasingly acquires clinical knowledge from oncology or rheumatology, and the focus of action is shifted from diagnosis to extensive clinical treatment. For patients, this means greater availability and wider choice of therapy, but also more intensive and risky medical care experience. The choice of therapy should be adjusted to the risk and benefit ratio for each patient and regularly monitored via biological markers. The ultimate challenge is to choose an effective and reliable drug for each patient, which will influence the development of personalized therapies and personalized neurology that could facilitate the process of therapeutic choice and lead to the best outcome for the patient.

**Key words:** multiple sclerosis, B cells, monoclonal antibodies

## PREHRANA U LIJEČENJU MULTIPLE SKLEROZE

MILJENKA JELENA JURAŠIĆ<sup>1</sup>, IRIS ZAVOREO<sup>1</sup>, LUCIJA ZADRO MATOVINA<sup>1</sup>, NEVENA GRBIĆ<sup>1</sup>  
i VANJA BAŠIĆ KES<sup>1,2,3</sup>

<sup>1</sup>Klinički bolnički centar Sestre milosrdnice, Klinika za neurologiju, Referentni centar Ministarstva zdravstva za neuroimunologiju i neurogenetiku, <sup>2</sup>Sveučilište u Zagrebu, Stomatološki fakultet, Zagreb i <sup>3</sup>Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, Osijek, Hrvatska

Multipla skleroza je kronična, cjeloživotna bolest. Obilježje su joj brojni simptomi koji zahvaćaju nekoliko funkcijskih sustava SŽS-a te zbog toga čine lepezu raznolikih poteškoća s kojima se bolesnici suočavaju. Stoga ne iznenađuje da mnogi pomišljaju na promjenu prehranbenog režima, odnosno na uzimanje određenih dodataka u prehrani koji mogu neke od simptoma ublažiti ili, ponekad, i ukloniti. Prehrana je jedan od tri ključa zdravlja, zajedno uz tjelesnu aktivnost i dobro psihičko zdravlje. Pionir prehrane u multiploj sklerozi je Roy Lever Swank koji je osmislio prvu dijetu za ove bolesnike, no od tada se do danas razradilo nekoliko različitih prehranbenih režima koji su ponekad i značajno suprotstavljeni jedni drugima tako da ne postoji jasno znanstveno mišljenje o tome koji je od navedenih režima prehrane najbolji. Primjeri ovih prehranbenih režima su: paleo dijeta, Wahlsova dijeta, dijeta bez glutena, McDougalova dijeta, OMS (*engl. Overcoming multiple sclerosis*) dijeta, dijeta Asthon Embry, ketogena dijeta te detoksikacijska dijeta. Najznačajnija skupina dodataka u prehrani svakako su vitamini, osobito B skupina i vitamin D, te omega-3 nezasićene masne kiseline.

**Ključne riječi:** multipla skleroza, prehrana, dodatci prehrani, EDSS ljestvica, simptomi

**Adresa za dopisivanje:** Miljenka Jelena Jurašić, dr. med.  
Klinika za neurologiju  
Klinički bolnički centar Sestre milosrdnice  
Vinogradska 29  
10 000 Zagreb, Hrvatska  
Tel: 01 3787 740; faks: 01 376 8282  
E-pošta: mjjurasic@gmail.com

### UVOD

Prehrana je jedan od tri ključa zdravlja, zajedno uz kretanje i dobro psihičko zdravlje, te je važna svakom čovjeku pa tako i osobi koja se suočava s multiplom sklerozom.

Multipla skleroza (MS) je bolest koju karakteriziraju dvostruki procesi: kronična autoimuna reakcija u kojoj dolazi do demijelinizacije središnjeg živčanog sustava autoimunom reakcijom te neurodegenerativna faza koja je ponajviše izazvana oksidativnim stresom i posljedičnim propadanjem neurona. Ujedno, sklonost oksidativnom stresu mogu pospješiti inzulinska rezistencija i adipozitet što u konačnici može uzrokovati bržu progresiju stupnja invaliditeta kod bolesnika s multiplom sklerozom (1).

U MS-u upalne stanice imunološkog sustava koje u prvom redu podrazumijevaju B i T limfocite, ali i neke

druge podskupine, uključene su u promociju upale i oštećenja koja nastaju u SŽS-u. Smatra se da tom procesu doprinose genetska obilježja uz značajan utjecaj okoliša. Od okolišnih čimbenika najistraživaniji, i onaj s najviše dokaza je, najvjerojatnije, utjecaj vitamina D na pojavnost odnosno razvoj multiple skleroze (2-3). Zatim tu je i povećani unos soli povezan s aktivacijom autoimune reakcije u organizmu (4). Posljednje i nedavno objavljeno je promjena mikrobiološkog statusa u crijevima koja se pokazala povezanom s nastankom multiple skleroze i razmatra se već u pedijatrijskoj populaciji. U slučaju disbioze može doći do promocije upalnih reakcija imunološkog sustava usmjerenih prema vlastitom tkivu, odnosno diskontinuiteta krvno-moždane barijere pa čak i kolonizacije mikroorganizama u moždanom tkivu (prema istraživanjima na eksperimentalnim animalnim modelima). Ipak, povezanost između MS-a i sindroma „propusnih crijeva“ nije u potpunosti dokazana, a istraživači istražuju je li početak MS-a zapravo u crijevu (5-7).

Pravilna prehrana može umanjiti kronični umor, poboljšati funkciju mjehura i crijeva, povećati energetske rezerve organizma, poboljšati pokretljivost, prevenirati osteoporozu, a ima i pozitivan učinak na opće emocionalno stanje organizma, kognitivne sposobnosti i mogućnost koncentracije.

## PROCJENA PREHRAMBENIH NAVIKA

Kod procjene navika prehrane u obzir se uzima apetit osobe, veličina obroka te raspored i sastav obroka. Procjenjuje se učestalost uzimanja raznolikih namirnica iz pojedine prehrambene skupine, uzimanje makronutrijenata (proteini, masti i ugljikohidrati) te mikronutrijenata (vitamini i minerali). Također se vode dnevnicu prehrane koji obuhvaćaju sve obroke konzumirane u 3 ili 4 dana, 2 tjedna te oni dnevnicu u kojima se posebno ističe učestalost ingestije pojedinih namirnica odnosno pojedine prehrambene skupine. Postoje i posebni upitnici koji procjenjuju učestalost konzumiranja namirnica različitih prehrambenih skupina pod engleskim nazivom „FFQ – *food frequency questionnaire*“. Osobito je važna procjena uzimanja vode. Poželjno je uključiti bolesnika u samoprocjenu na način da ga se pita što misli kako može poboljšati vlastite prehrambene navike (8).

No, osim procjene nutritivnih navika, potrebno je procijeniti način života te osobe. Kod nekih bolesnika u obzir se mora uzeti i otežano gutanje odnosno druga moguća prateća medicinska stanja poput endokrinih poremećaja ili bolesti srca, crijeva, jetre, bubrega odnosno pluća.

Nedavno je provedeno istraživanje na 75 žena s relapsno remitirajućim oblikom multiple skleroze i 75 kontrola kojim je utvrđeno 7 skupina prehrambenih navika. Analiza podataka je pokazala da mediteranska prehrana, mješovita prehrana i ona s više začina, sušenog voća i mliječnih proizvoda smanjuje rizik relapsa kod bolesnika s multiplom sklerozom. Veganska i lakto-veganska prehrana se pokazala kao ona koja smanjuje rizik od razvoja multiple skleroze. Suprotno tome, zapadnjački orijentirana prehrana koja je bogata visokim udjelom masnoća životinjskog podrijetla, krumpirom, mesom, šećerima, hidrogeniziranim mastima, a niska u zastupljenosti cjelovitih žitarica, začina, peradi bez kožice povezana je s povišenom incidencijom relapsnog oblika multiple skleroze (9).

Neki su istraživači utvrdili protektivan učinak cjelovitih žitarica te upravo suprotan učinak svinjetine odnosno prerađenih mesnih proizvoda koji povećavaju rizik nastanka multiple skleroze. Suprotno tome, konzumiranje proteina biljnog podrijetla, dijetalnih vlakana, vlakana iz žitarica, vitamina C, tiamina, riboflavina, kalcija i ka-

lija (žitarice, voće i povrće) obrnuto je proporcionalno povezano s rizikom nastanka multiple skleroze (9).

## ULOGA PREHRANE U BOLESNIKA S MS-OM

Glavni cilj prehrane u bolesnika s multiplom sklerozom je uspostavljanje ravnoteže između proupalnih i protuupalnih čimbenika u organizmu. Pažljivo planiranom prehranom može se utjecati na procese upalnih reakcija koje se javljaju nakon obroka, tijekom procesa razgradnje hrane i njezine apsorpcije (količina i sastav mikroorganizama u crijevima, prijenos tvari kroz stijenku crijeva, intolerancija na sastojke hrane), kao i na sistemske učinke hranom unešenih tvari (upala i neurodegeneracija).

## PROUPALNI ČIMBENICI

Prvo ćemo spomenuti one namirnice koje je poželjno izbjegavati u prehrani kako bi se umanjio proupalni učinak u multiploj sklerozi. Prema današnjim znanstvenim spoznajama to su ponajprije zasićene masnoće životinjskog podrijetla, masno meso, prehrana bogata kalorijama, nerafiniranim ugljikohidratima siromašnim vlaknima, povećan unos soli u prehrani, kravlje mlijeko bogato MFGM (engl. *milk fat globule membrane*) proteinima odnosno onim proteinima iz kojih nastaju stanične membrane, pušenje, alkohol, kofein, gazirana pića, tjelesna neaktivnost, celijakija i sindrom propusnih crijeva (1,4,9).

Nakon svakog obroka dolazi do prolaznog i umjerenog oksidativnog stresa i upalnog odgovora ovisno o tipu i količini konzumirane hrane. Prehrana temeljena na obrocima s visokim unosom soli/životinjskih masti/slatkiša/slatkih sokova povećava oksidativni stres i dovodi do mogućeg poremećaja homeostaze unutar našeg metaboličkog sustava što može uzrokovati imunološke i metaboličke poremećaje (5-7).

Povećani unos soli može biti rizični faktor razvoja autoimune bolesti, jer je dokazano da inducira proinflammatorne citokine (4).

Nekoliko je studija istraživalo utjecaj pušenja na tijek multiple skleroze i rezultati su ponekad oprečni, jer je teško razdvojiti utjecaj pušenja od drugih faktora. Ipak, smatra se da pušenje može pogoršati tijek MS-a s obzirom da inhibira antiupalne čimbenike te inducira oksidativni stres (10).

Celijakija je kao i multipla skleroza autoimuna bolest te samim time svakako postoje slični mehanizmi koji

povezuju nastanak ove dvije bolesti. Neka istraživanja su pokazala da kod oboljelih od MS-a postoji veća incidencija i celijakije. Međutim, ta činjenica još uvijek nije službeno potvrđena. Unatoč nekim izvješćima o poboljšanju tijeka MS-a kod oboljelih koji su slijedili bezglutensku dijetu, još uvijek ne postoje medicinski dokazi koji su u tome jednoznačni (11-13).

## PROTUUPALNI ČIMBENICI

Za sada postoji nekoliko učinaka kojima prehrana može utjecati na razvoj MS-a. U prvom redu radi se o regulaciji funkcije pojedinih stanica imunološkog sustava, no i o utjecaju na stanične receptore na površini neurona. Upravo je to mehanizam zbog kojeg je povećani unos zasićenih masnoća rizik za promociju upalnih procesa, dok povećani unos nezasićenih masnoća ima upravo suprotan učinak. Također, dobre crijevne bakterije pomažu kod razgradnje višelančanih masnih kiselina na kratkolančane masne kiseline koje za uzvrat utječu na modulaciju aktivnosti T limfocita i time usmjeravaju reakciju imunološkog sustava prema upalnom odnosno neupalnom odgovoru. Posljednje, razmatra se direktan učinak na neurone odnosno potporne stanice središnjeg živčanog sustava (SŽS), glijalne stanice – potporne stranice, koje su također uključene u upalne procese (14).

Specifične bioaktivne molekule kao što su vitamini, minerali, oligoelementi, polifenoli, vitamini, omega nezasićene aminokiseline, lipoična kiselina, koenzim Q10, L glutamin, acetil-L-karnitin mogu utjecati na ekspresiju upalnih čimbenika. Najveći je dio poznat po antioksidativnom djelovanju za koji se smatra da djeluje protektivno na oštećenje mijelina i aksona. Međutim, antioksidansi iz hrane, osim samog antioksidativnog djelovanja, djeluju i na ekspresiju protuupalnih čimbenika i angiogenezu (15).

Smatra se da tjelesna aktivnost kod pacijenata s MS-om smanjuje simptome kroničnog umora i sprječava razvoj invalidnosti. Nadalje, dokazano je da fizička aktivnost utječe na kvalitetu života i može stimulirati sintezu protuupalnih citokina. Također, studije su pokazale kako tjelesna aktivnost zajedno s smanjenim unosom kalorija dovodi do smanjenja upalnih parametara (16).

## DODATCI PREHRANI

Dodatci prehrani zasigurno imaju, no za sada slabo istraženi, učinak na imunološki sustav. Slobodne radikale nazivamo oksidansima, kemijski se radi o mo-

lekulama koje sadrže neparan elektron. Neparni elektron je visoko nestabilan i uglavnom stupa u kemijske reakcije s okolnim tvarima. Smatra se da je upravo ovaj proces jedan od onih koji uzrokuje oštećenje u bolesnika s multiplom sklerozom. Antioksidativni mehanizmi uključuju vitamin A odnosno beta-karoten, vitamin C i E (16). Njihova glavna uloga je smanjenje oštećenja koje nastaje oksidansima odnosno slobodnim radikalima. Osim toga, vitamini sudjeluju u međusobnoj interakciji jedni s drugima. Među njima treba posebno istaknuti vitamin D čije djelovanje je zapravo hormonsko, a unosi se hranom u organizam, no djelomično i pretvara u koži što je ovisno o pigmentaciji, zemljopisnoj lokaciji i godišnjem dobu. Više doze vitamina D dokazane su kao protektivne u zaštiti od oboljenja od multiple skleroze, a ujedno djeluju protektivno od nastanka osteoporoze kod žena koje se smanjeno kreću te učestalo liječe primjenom kortikosteroida (2-3).

Ipak, potrebno je istaknuti da prekomjerno uzimanje vitamina može biti štetno: veliki oprez potreban je kod primjene vitamin A tijekom trudnoće, veće doze vitamina C mogu dovesti do intestinalnih tegoba odnosno oštećenja bubrega, visoke doze vitamina E (preko 1500 IU) kod pušača mogu potencirati nastanak karcinoma pluća, piridoksin ili vitamin B6 u dozi od 1000 mg/dan može dovesti do neurološkog ispada koji uvelike imitira relaps multiple skleroze. Posljednje, budući da se vrijednosti vitamina B12 mogu lako izmjeriti u krvi, preporuča se njegovo nadomjesno uzimanje tek kod detekcije njegovih sniženih vrijednosti (16).

Od minerala posebno ističemo tri o kojima se u medicinskim krugovima MS znalaca najviše raspravlja, a to su kalcij, cink i selen (16). Iako postoje neke starije hipoteze o uzročnoj povezanosti manjka kalcija i nastanka multiple skleroze, danas se preporuča njegovo uzimanje radi prevencije osteoporoze. Dokazano je da visoke doze cinka dovode do deplecije tjelesnih rezervi bakra, a koje za uzvrat mogu prouzrokovati mijelopatije nalik na smetnje u multiploj sklerozu te je potreban izrazit oprez kod uzimanja cinka uz savjet da se ne uzimaju prekomjerno velike doze i istodobno nadoknađuje bakar. Za selen je utvrđeno da kod mnogih bolesnika koji boluju od multiple skleroze postoji njegov manjak u krvi te se stoga preporuča njegovo nadomjesno uzimanje. U tablici 1. navedeni su najčešće upotrebljavani dodatci prehrani kod osoba s MS-om.



Tablica 1.  
*Najčešće upotrebljavani dodatci prehrani kod bolesnika s MS-om i njihove preporučene dnevne doze*

Dodatak prehrani	Dnevna doza
Alfa lipoična kiselina	1200 mg
Alga Spirulina	250-1000 mg
Ashwaganda	3-6 g
Cink	10-15 mg
Ekstrakt sjemenki crnog grožđa	100-300 mg
Azijski ginseng (panax)	200-400 mg ekstrakta (4 %)
Kalcij	1000-1600 mg elementarnog kalcija
Karotenoidi	6-15 mg
Kava-kava	90-300mg (70 %)
Koenzim Q 10	50-300 mg
Kofein	250-350 mg
Kreatin	20g inicijalna doza tijekom 2-5 dana pa doza održavanja od 2 g
Laneno ulje	15-30 mL
L-karnitin	2000 mg/dan tijekom 4 tjedna
Magnezij	300-500 mg/dan
Melatonin	3-5 mg navečer
Padma 28 (složena mješavina od više od 20 biljnih vrsta)	dvije tablete tri puta/dan
Selen	do 50 mcg
Sena	upotrebljava se samo dva tjedna u dozi od 2 tablete navečer (187 mg)
Sibirski ginseng	400 mg
Sok od brusnica	30-300 mL ili 400-500 mg u obliku kapsula
Tahićanski Noni sok	od 0,3 dcl do 1,2 dcl (ovisno o stanju)
Ulje noćurka	2-4 g
Ulje crnog ribizla	500-1000 mg (uzimati vitamin E)
Ulje od jetre bakalara i drugo riblje ulje	50 mg navečer
Valerijana	400-900 mg
Vitamin A	2300 IU za žene i 3000 IU za muškarce, 800 mcg
Vitamin B1	1,4-3,3 mg

## POSEBNI REŽIMI PREHRANE U BOLESNIKA S MULTIPLOM SKLEROZOM

Mnogi ljudi s dijagnozom MS-a žele biti u mogućnosti utjecati na svoju bolest, a prehrana je područje u kojem mogu dodatno izraziti svoje težnje i kreativnost. Iako to nije nepobitno dokazano, veliki broj ljudi s MS-om otkrili su da uz propisanu i ograničenu dijetu,

mogu upravljati i pronaći olakšanje za neke svoje MS simptome. Nedavna istraživanja su, također, pokazala da gladovanje koje se provodi kod muslimana u vjerske svrhe, a kod manjeg stupnja motoričkog deficita, dovodi po povećanog stupnja kvalitete života nakon provedene dijete, iako nije bilo utjecaja na stupanj zamora (17).

## PALEO DIJETA

Sama dijeta se zasniva na istraživanju o mogućoj prehrani naših predaka iz razdoblja paleolita (paleolit ili starije kameno doba). Autor dijete tvrdi da žitarice nisu bile dio prahistorijske ljudske ishrane, te da su uvedene u jelovnik tek u vrijeme agrokulturne revolucije, pa se kao takva, paleo dijeta temelji na ishrani koja je bila dostupna ljudima u to vrijeme. Stoga su dozvoljene organske namirnice bogate nutrijentima, a od napitaka: voda, čaj, a povremeno i nezaslađeni sok. Izbjegava se procesirana hrana, osobito ona koja ima visoki glikemijski indeks, tj. ona koja brzo povećava razinu glukoze u krvi. Ključno je da omjer zasićenih prema nezasićenim masnoćama bude 1,4-2:1 nasuprot današnjih uobičajenih 10:1. Preporuča se da dnevni unos životinjskih proteina bude oko 30-35 % dnevnog kalorijskog unosa. Paleo prehrana izbacuje sve žitarice (kako one glutenske, tako i bezglutenske i pseudožitarice) i sve mahunarke, kao i mliječne proizvode (18).

Glavne postavke ove dijete primijenjene su u jednoj studiji provedenoj na bolesnicima koji su oboljeli od sekundarno progresivnog oblika MS-a. Oboljeli su uzimali: 1) 3 porcije zelenog lisnatog povrća svaki dan, povrće bogato sumporom i povrće intenzivne boje, 2) 2 žlice omega-3 masnih kiselina; 90 g ili nešto više proteina životinjskog ili biljnog podrijetla; mlijeko bez laktoze; ne više od 2 porcije žitarica bez glutena, 3) potpuno isključivanje mliječnih proizvoda, jaja ili žitarica s glutenom. Primjena takvog načina prehrane tijekom 12 mjeseci zabilježila je značajno manji osjećaj umora. Ipak, mora se spomenuti da su osobe uključene u ispitivanje također vježbale snagu, istezale se, koristile masažu i meditaciju odnosno elektrostimulaciju te da nije bilo kontrolne skupine ispitanika. Primijetilo se da primjena ovog režima prehrane utječe na gubitak tjelesne mase što je zasigurno pridonijelo poboljšanju ovih bolesnika.

## WAHLSOVA DIJETA

Postavke paleo dijete dijeli Wahlsova dijeta koju je osmislila dr. Terry Wahls, liječnica koja je i sama oboljela od multiple skleroze, u konačnici s dijagnozom

sekundarno progresivnog oblika multiple skleroze. U početku dr. Wahls je razvila dugačak popis vitamina i dodataka prehrani koji su povoljni za mozak. Koristeći ono što je naučila iz medicinske literature, funkcionalne medicine i njezina znanja o prehrani lovca-sakupljača (engl. *Hunter-Gatherer Diet*), dr. Wahls je stvorila novi plan prehrane.

Ni jedan od recepata dr. Wahls ne sadrži gluten, mliječne proizvode ni jaja. Drugim riječima, ova dijeta se temelji na paleo prehrani s naglaskom na organske i nutritivno bogate namirnice, velike količine povrća različitih boja, omega-3 masne kiseline, i nizak unos ugljikohidrata. Navode se sveukupno 31 glavna nutrijenta koji su potrebni u rastu živčanih stanica mozga - neurona, a posebno se ističe cijeli spektar B vitamina, vitamini A, C, K i E. Osim vitamina spominju se i minerali te tvari u tragovima kao kofaktori u brojnim enzimskim procesima u stanicama tijela koji potpomažu antioksidativno djelovanje vitamina. Dr. Wahls dodatno zagovara da se uz navedeni način prehrane treba primjenjivati i mišićna elektrostimulacija, meditacija i vježba (10).

### MEDITERANSKA DIJETA

Mediteranska dijeta ima neke sličnosti s paleo dijetom, ali je jednostavnija za primjenu. Iako i pojedinačne namirnice iz ovog režima prehrane samostalno iskazuju povoljne učinke na zdravlje, ukupno veći utjecaj ima primjena cjelovitog režima prehrane. Glavna obilježja su: visoki unos cjelovitih žitarica, povrće, mahunarke, maslinovo ulje i riba, mali unos zasićenih masnih kiselina, crvenog mesa, peradi i mliječnih proizvoda i redoviti umjereni unos crvenog vina. Dio ove slike čini i sustav životnih navika koji ponajprije uključuje redovitu tjelesnu aktivnost koja se nalazi u podnožju ove piramide.

Trenutno nema znanstvenih dokaza o ulozi ovog režima prehrane u multiploj sklerozi. Meta-analiza 17 randomiziranih kontroliranih pokusa pokazala je korisnost primjene ove dijete u obliku smanjenja pokazatelja upale (19-23).

### MCDUGALLOVA DIJETA

McDougallova dijeta je način prehrane koji uključuje niski udio masnoća, visoki udio ugljikohidrata, umjereni unos soli, i u osnovi je, veganska dijeta. Njena temeljna pretpostavka jest da je bogata zapadna dijeta uzrok dijela kroničnih bolesti stoga joj je cilj uklanjanje namirnica s visokim udjelom masnoća bilo da su

životinjskog podrijetla i biljnog te njihova zamjena s namirnicama biljnog podrijetla i niskog udjela masnoća. Osnovna obilježja ove prehrane su biljni izvori složenih ugljikohidrata i škroba (bez rafiniranog brašna ili bijele riže). Svježe voće i ne-škrobno zeleno ili obojano povrće mogu se dodati u prehranu u bilo kojoj količini. Ističe se nizak unos natrija i male količine šećera i drugih začina za poboljšanje okusa hrane. Nijedna hrana proizvedena od namirnica životinjskog podrijetla nije dopuštena. Zbog toga su isključeni mliječni proizvodi, jaja, meso, perad i riba. Osim toga, ulja nisu dopuštena (uključujući biljna ulja).

Dokazi učinkovitosti u drugim zdravstvenim poremećajima, prema istraživanju McDougallovog centra, pokazali su da je 7 dana ovakve prehrane dovelo do smanjenja težine, razine krvnoga tlaka i kolesterola. Nisu poznati dugoročni učinci ove vrste prehrane (24).

### DIJETA BEZ GLUTENA (DBG)

DBG je način prehrane iz koje je u potpunosti isključen gluten sadržan u žitaricama poput pšenice, ječma, raži i tritikala (križanac između pšenice i raži). Preosjetljivost na gluten je glavno obilježje celijakije i tada je primjena DBG uobičajeni postupak liječenja ovog poremećaja. Za DBG je potrebno izbjegavati svu hranu koja sadrži derivate pšenice, ječma ili 5 tritikala. Osim toga, također je važno uzeti u obzir kontaminaciju ako se neka druga hrana priprema u tvornicama gdje se glutenski proizvodi prerađuju. Osobito je važno pronaći zamjenske namirnice jer se na taj način osigurava izbjegavanje hrane koja sadrži gluten, a ne dovodi do značajnog ograničenja u unosu kalorija i konačno u nutritivnim nedostacima.

Nema jasnih dokaza o ulozi DBG u bolesnika s MS. Višestruke studije upućuju na to da ljudi s MS-om imaju istu prevalenciju anti-gliadin i anti-TTG antitijela (antitijela povišena u celijakijskoj bolesti) kao zdrave kontrole. DBG je izbor za liječenje celijakije i herpetiformnog dermatitisa (kronični, svrbež, neravan i crveni osip). Također se istražuje kao dodatni oblik liječenja u drugim autoimunim stanjima poput reumatoidnog artritisa, no bez jasnih dokaza o njegovu djelovanju (11-13).

### SWANKOVA DIJETA

Neurolog dr. Roy Laver Swank osmislio je prehranu koja navodno značajno smanjuje pogoršanje multiple skleroze i stopu smrtnosti od ove bolesti. Profesor Swank je dizajnirao ovu dijetu na temelju rezultata is-

pitivanja 144 MS bolesnika, s studiju jer provodio u Montrealu, Kanada. Glavno obilježje ovog režima prehrane je vrlo nizak unos zasićenih masnih kiselina (do 15 g/dan), a potreban je odgovarajući unos određenih količina višestruko nezasićenih ulja (ispod 20-50 grama dnevno). Preporuča se korištenje cjelovitih žitarica i tjestenina, voće i povrće, bjelanjčevine, dodataka bakalarova ulja, velike doze vitamina B12, A, D, E, K, C, kao i dodatno unošenje magnezija, omega 3, 6 i 9 esencijalnih masnih kiselina, te cinka. Maslac, margarin i hidrirana ulja strogo su zabranjeni. Savjetuje se potpuno izbjegavanje uporabe crvenog mesa tijekom prve godine.

Svoje bolesnike je dr. Swank pratio 20 godina te iznio rezultate 1970. godine. U mnogim slučajevima je ova dijeta usporila tijek bolesti i smanjila broj napada. Najizrazitije poboljšanje se pokazalo kod bolesnika koji su s dijetom niskog udjela masnoće započeli prije nego što su jako onemogućali. Swankovom studijom je pokazano da ako bismo oboljele od MS-a stavili na dijetu prije no što je došlo do invaliditeta, 95 % ih je živjelo daljnjih trideset godina bez znakova invaliditeta. Suprotno tome, onima koji nisu bili na dijeti zdravlje se značajno pogoršalo i većina ih je u sljedećih dvadeset godina umrla. Ipak, važno je napomenuti da u istraživanju nije korišten danas standardizirani sustav bodovanja EDSS, jer nije bio dostupan u to doba, pa je i usporedba s drugim skupinama MS bolesnika bila izazov (25).

### **OMS (OVERCOMING MULTIPLE SCLEROSIS)/ JELINEKOVA MS DIJETA**

OMS program se temelji na rigoroznoj znanstvenoj procjeni medicinske literature. Ovaj način prehrane je razvio prof. George Jelinek 1999. g. te je tijekom godina usavršavan kako su publicirana daljnja istraživanja u tom polju. Prof. Jelinek i sam boluje od MS-a, te je navodno bez relapsa MS posljednjih petnaest godina. OMS je zapravo stil života koji podrazumijeva određeni način prehrane, tjelesnu aktivnost, meditaciju, medicinske lijekove te suplemente prehrani u obliku vitamina, minerala i mikroelemenata. Preporuke za provođenje OMS-a slične su Swankovoj dijeti. Ona zagovara izbacivanje mliječnih proizvoda i mesa te preporučuje unos masnoća – pogotovo nezasićenih. Isto tako zagovara povećani unos suplemenata, naročito omega 3 (u obliku ribljeg ulja) i vitamina D ako je smanjeno izlaganje sunčevoj svjetlosti. Potrebno je napomenuti da provedena istraživanja nisu pokazala dovoljno uvjerljivih dokaza o prednostima ove

dijete. Usprkos tome, držanje smjernica OMS-a, pa tako i Swankove dijetе vjerojatno neće loše utjecati na zdravlje. Potrebno je voditi računa o dovoljnom unosu proteina tako da se zabranjene namirnice zamijene ribom i ostalim preporučenim namirnicama, time da se održi preporučena dnevna energetska razina (26).

### **DIJETA ASHTON EMBRY**

Ovu dijetu zamislio je dr. Ashton Embry i temelji se na teoriji da je autoimuni proces u tijelu potaknut neprerađenim proteinima iz hrane koji prolaze kroz membranu crijeva u krvotok. Imunološki sustav ih registriira kao provokatore imunološke reakcije te time potiče razvoj upale. Započinje začarani krug u kojem propusna crijeva rasplamsavaju autoimunu bolest, što i dalje oštećuje crijevni zid i to se opetovano ponavlja, te je tako ova teorija dobila naziv sindroma propusnih crijeva. Dr. Ashton Embry smatra da molekulska struktura pojedinih namirnica nalikuje na mijelin, tj. ovojnicu živčanih stanica koju onda vlastito tijelo napada, jer ne može razlikovati jedno od drugog.

Režim prehrane za autoimune bolesti je dijeta za oporavak crijeva. Cilj je iz prehrane ukloniti sve namirnice koje sadrže komponente koje djeluju proupalno i kao okidač za imunološki sustav, te koje doprinose prekomjernom razmnožavanju kvasnih gljivica i stvaranju propusnih crijeva. Dopuštene namirnice su one koje su jeli naši pretci u većem dijelu ljudske povijesti, te izostavljanje onih koje su prerađene i industrijskog uzgoja. Dopuštena je fermentirana hrana, najbolje iz sobne proizvodnje, meso iz slobodnog uzgoja, ribu iz mora te iznutrice i životinjske masnoće. Preporuča se organsko netretirano voće niskog glikemijskog indeksa. Treba izbjegavati sve namirnice koje sadrže rafinirani šećer, voće s visokim glikemijskim indeksom, općenito žitarice i brašno žitarica te one sa skrivenim glutenom, jaja, mliječne proizvode, orašasto voće i sjemenke, mahunarke, gljive, alkohol, kavu, soju i sojine prerađevine te margarin i industrijska ulja. Povoljno je uzimanje dodataka prehrani u obliku polivitaminskih i mineralnih preparata (27).

### **KETOGENA DIJETA**

Posljednja dijeta koju navodimo je ketogena dijeta. Naime, ketonska tijela mogu posredovati aktivaciju mehanizama neuroprotekcije. Ketonska oksidacija se kompenzira smanjenjem oksidacije glukoze u mozgu tijekom produljenog gladovanja ili tijekom provođenja ketogene dijetе. Ketogena dijeta i produljeno gladovanje modulira aktivnost imunološkog sustava u uvje-

tima eksperimentalnog encefalomijelitisa. Skupina istraživača iz Njemačke upravo je na tim saznanjima utemeljila svoja istraživanja čiji rezultati ukazuju na moguće povoljne učinke kod bolesnika s multiplom sklerozom što je dokazano poboljšanim vrijednostima u analizi kvalitete života te putem sniženja vrijednosti LDL kolesterola u krvi.

Ketogenu dijetu odlikuje visok unos masti te nizak unos ugljikohidrata i proteina, u omjerima 2:1, 3:1, 4:1 (masti i proteina prema ugljikohidratima). Često se prehrana planira i u ovisnosti o vrsti masnoća te su u nekim slučajevima primarni izvor masti srednjelančani trigliceridi. Ketogena dijeta stimulira stvaranje ketonskih tijela u gladovanju koji su savršeno gorivo za naše tijelo, za razliku od glukoze koja je manje stabilna, ekscitatorna i zapravo skraćuje životni vijek. Nadalje, primijećeno je da ketoza ublažava bolove, osim što ima općenit protuupalni učinak.

Primijećeno je također da mitohondriji puno bolje rade pri ketogenoj prehrani jer mogu podići razinu energije na stabilan, dugotrajan, učinkovit i uravnotežen način jer su specifično građeni za korištenje masnoća i za dobivanje energije. Uz to, ketogena prehrana uzrokuje promjene u genetskoj ekspresiji koje povećavaju razinu energije koju mitohondriji proizvode, smanjuju stvaranje štetnih slobodnih radikala i potiču proizvodnju gaba-aminomaslačne kiseline (GABA), najvažnijeg inhibitornog spoja u mozgu. GABA ima ključno djelovanje u opuštanju te njena proizvodnja u ketozi također smanjuje toksične učinke ekscitacijskih putova u mozgu, a time je možda moguće objasniti mehanizme neuroprotekcije kod primjene ketogene dijete u bolesnika s multiplom sklerozom (28).

## DETOKSIKACIJA

Posljednje što je sadržaj ovog poglavlja je činjenica da diljem svijeta ljudi oboljeli od MS-a eksperimentiraju s detoksikacijskim režimima prehrane koji se za neke čine učinkoviti, čak do momenta nalik izlječenju. U njima se apostrofira proupalna prehrana u ranijoj fazi života u kojoj dominiraju jednostavni šećeri zbog čega nastaje pad imuniteta i dolazi do sklonosti nastanku infekcija, što bakterijskih, što virusnih (osobito Epstein Barrovim virusom), a što gljivičnih (kandidijaza). Tijekom procesa detoksikacije potrebno je promijeniti prehranu, a neke namirnice jedno vrijeme potpuno izbaciti iz konzumacije, npr. mliječne proizvode, šećere, alkohol, gluten i kukuruz (29).

Zaključno, iako se promoviraju mnoge različite prehrambene strategije za osobe s MS-om, trenutno nema jednoznačnih dokaza za preporučiti isključivo

bilo koju od ovih strategija. Zanimljivo je da, unatoč razlikama između ovih dijeta, postoji nekoliko sličnosti. Gotovo sve dijete zagovaraju izbjegavanje visoko procesirane hrane, hrane s visokim glikemijskim indeksom i hrane s visokim udjelom zasićenih masnoća. Većina dijeta također preporučuje smanjenje unosa masnog crvenog mesa i povećanje potrošnje voća i povrća. Razmatra se i kalorijsko ograničenje, koje se pokazalo učinkovitim u životinjskim modelima MS-a. Posljednje, uz prehranu, potrebno je bolesnike savjetovati o vježbanju, potrebi čuvanja emotivnog zdravlja, savjetovati prestanak pušenja, te važnost redovitog odmora i spavanja.

## L I T E R A T U R A

1. Matute C, Alberdi E, Domercq M i sur. The link between excitotoxic oligodendroglial death and demyelinating diseases. *Trends Neurosci* 2001; 24: 224-30.
2. Mowry EM, Krupp LB, Milazzo M i sur. Vitamin D status is associated with relapse rate in pediatric-onset multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2010; 67(5): 618-24.
3. Mowry EM, Waubant E, McCulloch CE i sur. Vitamin D status predicts new brain magnetic resonance imaging activity in multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2012; 72(2): 234-40.
4. Kleiweietfeld M, Manzel A, Titze J i sur. Sodium chloride drives autoimmune disease by the induction of pathogenic TH17 cells. *Nature* 2013; 496(7446): 518-22.
5. Trott S, King IL. An introduction to the microbiome and MS. *Mult Scler* 2018; 24(1): 53-7. doi: 10.1177/1352458517737391.
6. Bhargava P, Mowry EM. Gut microbiome and multiple sclerosis. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2014; 14(10): 492.
7. David LA, Maurice CF, Carmody RN i sur. Diet rapidly and reproducibly alters the human gut microbiome. *Nature* 2014; 505(7484): 559-63.
8. Fitzgerald KC, Tyry T, Salter A i sur. Diet quality is associated with disability and symptom severity in multiple sclerosis. *Neurology*. 2018; 90(1): e1-e11. doi: 10.1212/WNL.0000000000004768. Epub 2017 Dec 6.
9. Jahromi SR, Toghae M, Jahromi MJ, Aloosh M. Dietary pattern and risk of multiple sclerosis. *Iran J Neurol* 2012; 11(2): 47-53.
10. Marabita F, Almgren M, Sjöholm LK i sur. Smoking induces DNA methylation changes in multiple sclerosis patients with exposure-response relationship. *Sci Rep* 2017; 7(1): 14589. doi: 10.1038/s41598-017-14788-w. Erratum in: *Sci Rep* 2018 7;8(1):4340.
11. El-Chammas K, Danner E. Gluten-free diet in nonceliac disease. *Nutr Clin Pract* 2011; 26(3): 294-9.
12. Hadjivassiliou M, Sanders DS, Grünewald RA. Multiple sclerosis and occult gluten sensitivity. *Neurology* 2005; 64(5): 933-4; author reply 933-4.



13. Pengiran Tengah CDSNA, Lock RJ, Unsworth DJ, Wills AJ. Multiple sclerosis and occult gluten sensitivity. *Neurology* 2004; 62(12): 2326-7.
14. Li B, Reynolds JM, Stout RD, Bernlohr DA, Suttles J. Regulation of Th17 differentiation by epidermal fatty acid-binding protein. *J Immunol* 2009; 182(12): 7625-33.
15. Masullo L, Papas MA, Cotugna N, Baker S, Mahoney L, Trabulsi J. Complementary and alternative medicine use and nutrient intake among individuals with multiple sclerosis in the United States. *J Community Health* 2015; 40(1): 153-60.
16. Bisht B, Darling WG, Grossmann RE i sur. A multimodal intervention for patients with secondary progressive multiple sclerosis: feasibility and effect on fatigue. *J Altern Complement Med* 2014; 20(5): 347-55.
17. Etemadifar M, Sayahi F, Alroughani R, Toghianifar N, Akbari M, Nasr Z. Effects of prolonged fasting on fatigue and quality of life in patients with multiple sclerosis. *Neurol Sci* 2016; 37(6): 929-33. doi: 10.1007/s10072-016-2518-9.
18. Boers I, Muskiet FA, Berkelaar E i sur. Favourable effects of consuming a Palaeolithic-type diet on characteristics of the metabolic syndrome: a randomized controlled pilot-study. *Lipids Health Dis* 2014; 13(1): 160.
19. Ostan R, Lanzarini C, Pini E i sur. Inflammaging and Cancer: A Challenge for the Mediterranean Diet. *Nutrients* 2015; 7(4): 2589-621.
20. Widmer RJ, Flammer AJ, Lerman LO, Lerman A. The Mediterranean Diet, its Components, and Cardiovascular Disease. *Am J Med* 2014 [cited 2015]; 128(3): 229-38.
21. Schwingshackl L, Hoffmann G. Adherence to Mediterranean diet and risk of cancer: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Int J Cancer* 2014; 135(8): 1884-97.
22. Schwingshackl L, Hoffmann G. Mediterranean dietary pattern, inflammation and endothelial function: a systematic review and meta-analysis of intervention trials. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2014; 24(9): 929-39.
23. Huo R, Du T, Xu Y i sur. Effects of Mediterranean-style diet on glycemic control, weight loss and cardiovascular risk factors among type 2 diabetes individuals: a meta-analysis. *Eur J Clin Nutr* 2014; 69(11): 1200-8. doi: 10.1038/ejcn.2014.243.
24. McDougall J, Thomas LE, McDougall C i sur. Effects of 7 days on an ad libitum low-fat vegan diet: the McDougall Program cohort. *Nutr J* 2014; 13: 99.
25. Swank RL. Multiple sclerosis: twenty years on low fat diet. *Arch Neurol* 1970; 23(5): 460-74.
26. Jelinek GA, Hadgkiss EJ, Weiland TJ i sur. Association of fish consumption and omega-3 supplementation with quality of life, disability and disease activity in an international cohort of people with multiple sclerosis. *Int J Neurosci* 2013; 123(11): 792-800.
27. <http://www.direct-ms.org/bestbet.html>, last accessed March 2018.
28. Storoni M, Plant GT. The therapeutic potential of the ketogenic diet in treating progressive multiple sclerosis. *Mult Scler Int* 2015; 2015: 681289. doi: 10.1155/2015/681289. Epub 2015 Dec 29.
29. Choi IY, Piccio L, Childress P i sur. A diet mimicking fasting promotes regeneration and reduces autoimmunity and multiple sclerosis symptoms. *Cell Rep* 2016; 15(10): 2136-46.

## SUMMARY

### DIET IN THE TREATMENT OF MULTIPLE SCLEROSIS

M. J. JURAŠIĆ<sup>1</sup>, I. ZAVOREO<sup>1</sup>, L. ZADRO MATOVINA<sup>1</sup>, N. GRBIĆ<sup>1</sup> and V. BAŠIĆ KES<sup>1,2,3</sup>

<sup>1</sup>*Sestre milosrdnice University Hospital Centre, Department of Neurology, Reference Center for Neuroimmunology and Neurogenetics of the Ministry of Health,* <sup>2</sup>*University of Zagreb, School of Dental Medicine, Zagreb and* <sup>3</sup>*Josip Juraj Strossmayer University of Osijek, Faculty of Medicine, Osijek, Croatia*

**Introduction:** Multiple sclerosis (MS) is a chronic, lifelong disease. It affects many functional central nervous system segments, thus posing great burden on those facing the disease. It is, therefore, not surprising that many MS patients consider changing their dietary regimen or adding some dietary supplements in order to alleviate and sometimes remove some of the disease symptoms. Appropriate nutrition is one of the three keys to health, along with physical activity and strong psychological stamina. **Aim:** Our aim was to search through scientifically published papers for medically valid data in order to provide the best medical advice for both physicians and patients in search for the most utilized dietary regimens in MS patients. **Methods:** We performed extensive MEDLINE search and included recent references (dating from the year 2000), since we believed the most recent data to carry the most relevant and updated information. **Results and Discussion:** Dr. Roy Lever Swank is definitely a pioneer in dietary changes influencing MS, who came up with the first specific diet plan for MS patients. The main paradigm is low saturated fat intake, increase in unsaturated fat intake, plenty of protein and dietary supplements in high doses, the first year on diet being very strict. Since then, several different dietary regimens have been established, sometimes proposing rather opposite food choices, thus making expert consensus on the best dietary approach impossible. In this review, we will mention several other dietary regimens, i.e. paleo diet that is seclusionary towards all grains, legumes and cow's milk; Wahl's diet that avoids gluten, milk products and eggs with many dietary supplements; non-gluten diet; McDougal's diet, basically a vegan diet with low fat intake, high carbohydrate intake and moderate salt intake; overcoming multiple sclerosis (OMS) diet that proposes high fish intake, omega-3 and other vitamin supplements; and Ashton Embry diet that prohibits the use of sugar, refined and processed food and fruit with high glycemic index. Some special diets are also mentioned, such as ketogenic diet that favors fatty intake four times higher than protein and carbohydrate intake, and detoxication diet that proposes strict dietary regimen to cleanse the body. Additionally, we will mention all frequently used dietary supplements and their doses proposed, among which vitamins B and D, as well as omega-3 fatty acids are mostly prescribed by doctors and mostly used among MS patients. **Conclusion:** MS patient should opt for a dietary plan that is in accordance with personal preferences. Simultaneous addition of dietary supplements in recommended doses is advisable. All these changes should be reported to the neurologist or MS team in charge of the patient. It would be advisable to form a support group in the community, so people could share their concerns and problems along the way. Most importantly, the best dietary plan comes when offered by a dietitian.

**Key words:** multiple sclerosis, diet, dietary supplements, EDSS scale, symptoms



## KOMPLEMENTARNA I ALTERNATIVNA MEDICINA U LIJEČENJU MULTIPLE SKLEROZE

MILJENKA JELENA JURAŠIĆ<sup>1</sup>, IRIS ZAVOREO<sup>1</sup>, LUCIJA ZADRO MATOVINA<sup>1</sup> i VANJA BAŠIĆ KES<sup>1,2,3</sup>

<sup>1</sup>Klinički bolnički centar Sestre milosrdnice, Klinika za neurologiju, Referentni centar Ministarstva zdravstva za neuroimunologiju i neurogenetiku, <sup>2</sup>Sveučilište u Zagrebu, Stomatološki fakultet, Zagreb i <sup>3</sup>Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, Medicinski fakultet, Osijek, Hrvatska

Multipla skleroza je kronična, za sada, neizlječiva bolest. Pet osnovnih smjerova čini lepezu u liječenju bolesnika s MS-om: modificiranje tijeka bolesti, liječenje relapsa, liječenje simptoma bolesti, produživanje funkcijske sposobnosti putem fizikalne terapije te pružanje emocionalne podrške. S obzirom na trajanje bolesti i na smetnje s kojima se bolesnici susreću, istraživanja su pokazala da mnogi oboljeli od multiple skleroze primjenjuju barem neku od tehnika komplementarne i alternativne medicine (KAM) radi liječenja bolesti, a taj se udio kreće od 30 do 80 %. Dio bolesnika primjećuje korist od primijenjene terapije, no suvremena medicinska zajednica ima, za sada, samo ograničene spoznaje o sigurnosti primjene pojedinih postupaka odnosno o njihovoj učinkovitosti koja je u prvom redu usmjerena na protuupalni učinak i neuroprotekciju. Zdravstveni su profesionalci pritom važan i pouzdan izvor podataka za bolesnike o komplementarnoj i alternativnoj medicini, posebno zato što mnogi bolesnici ne spominju uporabu tehnika komplementarne i alternativne medicine tijekom redovitih pregleda kod neurologa. Neki bolesnici su nedovoljno kritični ili upoznati sa svim mogućim djelovanjima pojedinih tvari. Stoga je važno da liječnik bude informiran o svemu što bolesnik poduzima za svoje zdravlje, jer se samo tako mogu procijeniti moguće posljedice primjene terapije KAM, povoljne ili nepovoljne, odnosno moguće interakcije s konvencionalnim načinima liječenja.

*Ključne riječi:* multipla skleroza, komplementarna i alternativna medicina, liječenje, ljestvica EDSS, simptomi

*Adresa za dopisivanje:* Dr. sc. Miljenka – Jelena Jurašić, dr. med.  
Klinika za neurologiju  
Klinički bolnički centar Sestre milosrdnice  
Vinogradska 29  
10 000 Zagreb, Hrvatska  
E-pošta: mjjurasic@gmail.com

### UVOD

Danas, nažalost, MS još nije izlječiva bolest. To je kompleksna multifaktorska bolest za čiji nastanak su najvjerojatnije odgovorni okolišni čimbenici u odnosu na genetsku podlogu neke osobe (1-4). Kad se to dvoje udruži dolazi do aktivacije niza imunoloških zbivanja u organizmu koji uključuju upalnu ozljedu mijelina, aksona neurona te potpornih glijalnih stanica, te nakon ozljede i mehanizma reparacije kojima nastaje gli- oza odnosno neurodegeneracija (2-4). U cijeli proces uključeni su imunološki posredovana upala, oksida- tivni stres i ekscitotoksičnost koji svi doprinose traj- nom oštećenju neurona uz posljedičnu smrt neurona čime se promovira progresija bolesti (2). S obzirom da je prevalencija MS-a u Europi, u mediteranskim zem- ljama te vjerojatno i drugdje u svijetu u porastu, po-

trebno je razmotriti svaku terapijsku mogućnost koju možemo pružiti našim bolesnicima (5).

Pet osnovnih smjerova čini lepezu u liječenju bole- snika s MS-om: modificiranje tijeka bolesti, liječe- nje relapsa, liječenje simptoma bolesti, produživanje funkcijske sposobnosti putem fizikalne terapije te pru- žanje emocionalne podrške. No, s obzirom da je bolest kronična, cjeloživotna i onesposobljavajuća, bolesni- ci s multiplom sklerozom u velikom broju slučajeva (30-80 %) tijekom trajanja svoje bolesti isprobaju neki oblik liječenja koji uključuje terapijske tehnike KAM, a posebno koriste dodatke u prehrani. Jedan dio bole- snika koristi terapiju KAM kao jedini lijek, dok većina bolesnika, prema nekim istraživanjima 90 %, koriste ovu terapiju kao dodatnu uz onu prepisanu od strane nadležnog neurologa (6-17).



Glavne okosnice tehnika KAM mogu se svrstati u neku od navedenih kategorija: prehrana i dijetni režimi, povećani unos nezasićenih masnih kiselina (omega-3) i antioksidansa, tjelovježba, tehnika smanjenja stresa i akupunktura (6-18). Napominjemo da se ni jedan dijetalni režim nije pokazao boljim od ostalih te da stručnjaci za MS diljem svijeta najradije preporučuju dijetu koja podrazumijeva zdravu ishranu bogatu vlaknatim namirnicama i manjeg udjela masnoća. Tjelovježba se pokazala korisnom oboljelima od MS-a. Osim što općenito poboljšava zdravlje, aerobna aktivnost smanjuje osjećaj umora i poboljšava funkciju mokraćnog mjehura odnosno crijeva. Vježbe istezanja smanjuju krutost i povećavaju mobilnost. Fizikalni terapeut može preporučiti plan vježbe koji odgovara sposobnostima odnosno ograničenjima pojedinog bolesnika. Ima li povećani stres učinak na razvoj MS-a još i danas je tema o kojoj postoje oprečna mišljenja. Naime, vrste stresa su različite, pa su tako zabilježeni i različiti utjecaji na razvoj bolesti, no sigurno je da su tehnike smanjivanja stresa nužne kako bi se poboljšalo ukupnu kvalitetu života. Akupunktura se polako sve više približava „zapadnjačkoj medicini“ s rezultatima već objavljenih studija koje ukazuju moguću korisnost za mnogobrojne i raznolike probleme s kojima se bolesnici susreću kao što su bol ili anksioznost (19). Otprilike polovica je osjetila smanjeni osjećaj umora, depresije, smanjeni spasticitet te manje probleme sa snom. Čini se da one mogu pomoći modificirati ili usporiti tijek razvoja bolesti, liječiti pojavu relapsa odnosno pojedinih simptoma, poboljšati funkciju i sigurnost bolesnika, odnosno osvrnuti se na emocionalno zdravlje. Zdravstveni profesionalci, pritom, trebaju biti važan i pouzdan izvor podataka za bolesnike o komplementarnoj i alternativnoj medicini, posebno zato što mnogi bolesnici ne spominju uporabu tehnika KAM tijekom redovitih pregleda kod neurologa.

Dosada su putem kliničkih studija ispitivani učinci omega-3 masnih kiselina, lipoične kiseline, ginkgo bilobe, prehrambeni režimi poput mediteranske prehrane ili povećanog unosa ribljeg ulja, primjena vitamina D te kanabinoida (18,20-25). Djelovanje navedenih tehnika se procjenjivalo kao moguće kod relapsno remitirajućeg oblika multiple skleroze, ali i onog koji je primarno odnosno sekundarno progresivan. U ovim procesima sudjeluje nekoliko različitih mehanizama imunološkog odgovora: aktivirani T limfociti, B limfociti i makrofazi te protuupalne molekule kao što su protutijela, citokini, slobodni radikali i proteaze.

Osim toga, za liječenje MS-a koristi se i homeopatija koja je etablirana u sklopu zdravstvenih sustava još od 1948. godine. Medicinski homeopati su uvijek zainteresirani za integraciju konvencionalne i komplementarne medicine. Obično se koriste različiti terapijski modaliteti koji pristupaju liječenju u cjelovitosti osobe,

no ujedno su i potpuno individualizirani i uključuju i detalje života bolesnika (26). Homeopatija djeluje na simptome MS-a, a neki od primjera lijekova i njihova djelotvornost je navedena u tablici ispod. Mora se napomenuti da je učinak navedene terapije individualan pa tako uvijek treba provjeravati učinkovitost preparata. Potrebno je napomenuti da homeopatski lijek nije štetan, čak niti ako se pokaže neučinkovit. U tablici 1. naveden je popis primjena i vrsta homeopatskih sredstava koje se najčešće koriste za liječenje MS-a.

Tablica 1.  
*Homeopatski lijekovi koji se primjenjuju u liječenju MS-a*

Smetnje u funkcijskom sustavu	Homeopatski lijek
Vid	Physostigmas
Vid	Gelsemium
Osjet	Oksalna kiselina
Osjet	Pikrička kiselina
Slabost nogu	Conium
Slabost nogu	Argentum nitricum
Ataksija	Gelsemium
Ataksija	Alumina
Spasticitet	Lathyrus sativus

Danas se smatra da, ako se primjenjuje neka od metoda liječenja KAM, nije uputno trajno napustiti konvencionalne metode liječenja, jer su one koje prepisuje liječnik provjerene u valjanim kliničkim studijama i široko prihvaćene u krugu MS stručnjaka. Osim toga, poželjno je zabilježiti primijenjenu tehniku ili tvar odnosno njen učinak na zdravlje putem vođenja dnevnika u koji se mogu ubilježiti i primijenjeni konvencionalni lijekovi (27).

Svakako, zadatak medicinske zajednice je da znanstveno provjeri učinkovitost pojedinih terapijskih pristupa jer su neki bolesnici nedovoljno kritični ili nedovoljno upoznati sa svim mogućim djelovanjima pojedinih tvari odnosno nisu kritični o količini uzimanja pojedinih dodataka prehrani. Stoga je važno da liječnik bude informiran o svemu što bolesnik poduzima za svoje zdravlje, jer je jedino tako moguće procijeniti moguće posljedice primjene terapije KAM odnosno moguće interakcije s konvencionalnim načinima liječenja. Stoga, tehnike KAM možemo podijeliti u one za koje postoji dovoljno znanstvenih dokaza za procjenu njihove učinkovitosti za bolesnike oboljele od MS-a. To su, ugrubo: 1) kanabinoidi – oralni (učinkoviti ponajprije za spazam i bol), sintetski THC (učinkoviti u prvom redu za spazam i bol, ali slabije od oralnih kanabinoida) te oromukozni sprej Sativex (neučinkovit za simptome spasticiteta, boli i povećane urinarne frekvencije – slabije od oralnih kanabinoida) i kanabis koji se puši (neučinkovit) te 2. druge tehnike KAM: uporaba pčelinjeg otrova (neučinkovita, ginkgo biloba (slabije učinkovita kod umora i smanjene kognitivne funkcije), lofepramin s fenilalaninom i B12 vitaminom (program Cari Loder, neučinkovit za onesposo-

bljenost, simptome MS-a, depresiju i umor), dijeta s niskim udjelom masnoća te nadomjestkom omega-3 masnih kiselina (neučinkovita), magnetoterapija (slabije učinkovita za umor) i refleksologija (slabije učinkovita za parestezije) (16).

Nekoliko se tehnika KAM nije pokazalo osobito učinkovitim za MS bolesnike, no treba napomenuti da i nema jasnih dokaza o tome jesu li te terapije odgovorne za moguće pogoršanje kod bolesnika s MS-om. To su: 1) biološki temeljene terapije: program Padma 28, linoleinska kiselina, kreatin monohidrat, acetyl-L-karnitin, inozin, treonin, glukozamin sulfat, naltrekson u maloj dozi, kreatin monohidrat, transdermalna primjena histamina i kofeina, kelacija te hiperbarična oksigenacija, 2) manipulativne terapije i tjelesne terapije: hipoterapija, joga, kiropraktika, masaža, akupunktura, elektroakupunktura i progresivna relaksacija mišića, 3) energomedicina: naturopatija i neuralna terapija, 4) terapija usmjerena na interakciju um-tijelo: *biofeedback*, muzikoterapija, trening usredotočene svjesnosti, hipnoza. Tradicionalna kineska medicina, zamjena dentalnih amalgama i *tai chi* još su neki od primjera terapija KAM za koje ne postoje snažni dokazi o učinkovitosti (16).

Zbog navedenog, Američka udruga neurologa (AAN) izdala je preporuku o primjeni terapijskih tehnika KAM u MS-u. Niže navedeno prenosimo njihove pozitivne zaključke. Kliničari mogu ponuditi oralno uzimanje ekstrakata kanabisa za simptome spasticiteta i boli (ne uključuje centralnu neuropatsku bol) (razina A). Kliničari mogu ponuditi primjenu tetrahidrokanabidiola za spasticitet i liječenje boli (ne uključuje centralnu neuropatsku bol) (razina B). Kliničari bi trebali savjetovati bolesnike da su ove tvari najvjerojatnije neučinkovite za kratkoročno liječenje spasticiteta i tremora (razina B) odnosno učinkovite za dugoročno liječenje spasticiteta i boli (razina C). Kliničari mogu preporučiti Sativex oromukozni kanabinodni sprej (nabiksimoli) za simptome spasticiteta, boli i učestale frekvencije uriniranja (razina B). Kliničari bi trebali posavjetovati svoje bolesnike da su navedene tvari najvjerojatnije slabe učinkovitosti za liječenje spasticiteta i urinarne inkontinencije (razina B). Kliničari mogu odabrati ne preporučivati ove tvari za liječenje tremora (razina C). Kliničari mogu savjetovati svoje bolesnike da je magnetoterapija vjerojatno učinkovita za sprječavanje umora, ali je vjerojatno neučinkovita za tretiranje depresije (razina B); riblje ulje je vjerojatno neučinkovito za liječenje relapsa, stupnja invalidnosti, pojačanog zamaranja, tretiranje MR lezija i poboljšanje kvalitete života (QOL) (razina B); ginkgo biloba je neučinkovita za kogniciju (razina A) i vjerojatno učinkovita za liječenje umora (razina C), refleksologija je vjerojatno učinkovita za tretiranje parestezija (razina C); protokol Cari Loder je vjerojatno neučinkovit za

smanjenje stupnja invalidnosti, općenito simptoma MS-a, depresivnih tegoba i pojačanog zamaranja (razina C); a pčelinji ubodi su vjerojatno neučinkoviti za relapse, smanjenje stupnja invalidnosti, stupnja zamaranja, volumen i broj MR lezija te QOL povezan sa zdravljem (razina C) (17).

Sigurnost i učinkovitost drugih KAM tehnika odnosno njihovih mogućih interakcija s imunomodulacijskom terapijom u MS-u za sada nije dovoljno poznata (tablica 2).

Tablica 2  
Stupnjevanje razine značajnosti snage dokaza

Kod	Razina značajnosti	Definicija
A	Visoka	Daljnje istraživanje vjerojatno ne bi utjecalo na sigurne procjene učinkovitosti <ul style="list-style-type: none"><li>• Nekoliko studija visoke kvalitete s konzistentnim rezultatima</li><li>• U specijalnim slučajevima jedna velika multicentrična studija visoke kvalitete</li></ul>
B	Umjerena	Dodatna istraživanja bi vjerojatno imala značajan utjecaj na sigurnost u procjeni učinkovitosti i vjerojatno mogu ozbiljno utjecati na tu procjenu <ul style="list-style-type: none"><li>• Jedna studija visoke kvalitete</li><li>• Nekoliko studija s djelomičnim ograničenjima</li></ul>
C	Niska	Dodatna istraživanja bi vjerojatno imala značajan utjecaj na sigurnost u procjeni učinkovitosti i vjerojatno mogu ozbiljno utjecati na tu procjenu <ul style="list-style-type: none"><li>• Jedna ili više studija sa snažnim ograničenjima</li></ul>
D	Vrlo niska	Bila koja procjena učinkovitosti je vrlo nesigurna <ul style="list-style-type: none"><li>• Mišljenje stručnjaka</li><li>• Nema direktnih dokaza iz istraživanja</li><li>• Jedna ili više studija sa snažnim ograničenjima</li></ul>

Niže su izdvojene one tehnike za koje je dokazana najveća učinkovitost u primjeni kod MS bolesnika te načini njihove primjene.

## KANABINOIDI

Kanabinoidi su psihoaktivne tvari. Dobivaju se iz biljke marihuane (lat. *Cannabis sativa*). Glavne aktivne tvari su tetrahidrokanabidiol (THC) i kanabidiol (CBD). Sintetički kanabinoidi su kemijski sličniji THC-u. Može ju je konzumirati na nekoliko načina, u jelu ili pušenjem, a smola biljke, poznata kao hašiš, također se može pušiti. Preparati kanabinoida marihuane, kao i njihovi sintetički oblici, koji se mogu nabaviti u SAD, Europi, Australiji i Kanadi. Djeluju na imunološki i živčani sustav putem dviju vrsta receptora, CB1 i CB2. Kanabinoidi imaju antioksidantni i neuroprotektivni učinak.

Kliničke studije su obuhvaćale primjenu oralnih kanabinoida (ekstrakt kanabisa i sintetski THC), mukoznih oblika kanabinoida (kanabis ekstrakt oralni sprej, na-

biksimol – Sativex) i pušenja kanabinoida. Učink se procjenjivao analizom na nekoliko kliničkih studija (klase III do klase I), a ključni rezultati se mogu sažeti time da se istakne da su pozitivni učinci zabilježeni kod primjene oralnih oblika kanabinoida za simptome spasticiteta i boli tijekom 12 do 15 tjedana i može se produljiti na godinu dana odnosno za poboljšanje spavanja (klasa III) i smanjenje boli (klasa II i I). Pušenje kanabisa je klinički najslabije istraživano, a zaključak je da nema jasnih dokaza o sigurnosti ili učinkovitosti primjene ovog oblika kanabinoida na spasticitet, središnju bol, ravnotežu ili posturu odnosno kogniciju (17,25).

Prema Preporukama za doziranje krutih oralnih pripravaka kanabinoida sukladno smjernicama Ministarstva zdravlja Republike Hrvatske, ovi pripravci su namijenjeni ublažavanju: spasticiteta, središnje neurotske boli, bolnih mišićnih spazama te smetnji zbog hiperaktivnog mokraćnog mjehura. Prije propisivanja preporuča se provjera jačine boli putem ljestvice NRS (prema engl. *Numeric Pain Rating Scale*). Nije zabilježen povoljan učinak na druge simptome.

Preporuča se započeti liječenje nižom dozom pripravka lijeka, tj. 2,5 mg THC i 2,5 mg CBD te se istom dozom u većem dnevnom broju davanja povisuje ukupna dnevna doza lijeka. Potom se može povećati na veći pojedinačni preparat sastava 5 mg THC i 5 mg CBD te se konzumira do maksimalne dnevne doze od 30 mg THC-a i 30 mg CBD-a. Ovi se pripravci koriste kao adjuvantna (dodatna) terapija uz standardnu imunomodulacijsku terapiju, no moguće je istodobno uzimati i druge potrebne lijekove, kao što su: opioidni analgetici, triciklički antidepresivi, venlafaksin, duloksetin, milnacipran, gabapentin, pregabalin, karbamazepin, okskarbamazepin, topiramet, levetiracetam, diazepam i klonazepam. Svakako je potrebno napomenuti da se uz ovu terapiju ne preporuča istodobno koristiti alkohol ili antipsihotike. Tada je moguće potaknuti neurološke odnosno psihološke neželjene učinke kao što su halucinacije, snažna sedacija, poremećaji stanja svijesti različitog stupnja te konvulzije.

Gotovi kanabinoidni pripravak u obliku oromukoznog spreja je Sativex, koji, također, postoji u nekoliko doza (označeno bojama). Preporuča se voditi dnevnik te prema njemu odrediti koja je doza učinkovita za ublažavanje tegoba. Titracija ponekad traje nekoliko dana pa sve do 2 tjedna. Prva dva dana su ključna u fazi prilagodbe na djelatne tvari. Svakako nije uputno pretjerivati s primjenom dok se ne osjeti kakav učinak ima preparat na vaše tijelo. Kad se jednom postigne ta doza, daljnje povećanje lijeka nije uputno, a primjena doze tada može biti ravnomjerno raspoređena preko dana. Ako osjetite neželjeno djelovanje preparata, najčešće vrtoglavicu, smanjite ukupnu dnevnu dozu za jednu primjenu sve dok se ne osjeti olakšanje tih smet-

nji te istodobno korist primjene zbog simptoma MS-a. Oromukozni kanabinoidni sprej Sativex pokazao je povoljan učinak u primjeni na subjektivne simptome spasticiteta, bol i povećanu učestalost uriniranja, dok objektivni znakovi smanjenja spasticiteta nisu toliko izraženi, kao ni smanjen broj epizoda urinarne inkontinencije. Također, nije zabilježen povoljan učinak na tremor, san, kognitivne teškoće, umor i kvalitetu života. Zaključno, potrebno je napomenuti bolesnicima da se mogući učinak ove terapije može očekivati tijekom primjene u trajanju od jedne godine (28).

Važno je napomenuti da u nekim zemljama nije dopušteno upravljati motornim vozilom kod primjene ovih preparata te da njihova uporaba može biti i zakonom kažnjiva ako su oni u tim zemljama ilegalni.

Kod uporabe kanabinoida moguće su sljedeće nuspojave:

- U probavnom sustavu: suha usta, mučnina, povraćanje, opstipacija, dispepsija, bol u epigastriju, proljev
- U središnjem živčanom sustavu: umor, glavobolja, omamljenost, sedacija, omaglica, poremećaji koordinacije pokreta, suicidalne ideje, halucinacije, deluzije, euforično raspoloženje, depresivno raspoloženje, konfuzija-dezorijentacija, anksioznost
- Djelovanje na opće stanje je sljedeće: gubitak apetita, gubitak tjelesne težine.

Svi ovi neželjeni fenomeni (s učestalošću većom nego uz placebo/bez tretmana) uočeni su u različitim indikacijama (multipla skleroza, maligna bolest). Treba, također, istaknuti da se u nekoliko studija provedenih na MS bolesnicima pojavila bol u mišićima i mišićni spazmi češće nego kod primjene placeba. Osim toga, nije moguće predvidjeti koja će skupina bolesnika razviti nuspojave, a koja će razviti toleranciju na primjenu kanabinoida (28).

Važno je znati da sukladno odredbama Pravilnika o mjerilima za razvrstavanje lijekova te o propisivanju i izdavanju lijekova na recept lijekove koji sadrže tetrahidrokanabinol, dronabinol i nabilon propisuju izabrani doktori medicine u primarnoj zdravstvenoj zaštiti temeljem preporuke doktora medicine specijalista neurologije.

## GINGKO BILOBA

Gingko biloba se uzima u dozi od 120 mg dvaput/dan, a kao preparat se dobro podnosi, nije bilo zabilježenih nuspojava ni slučajeva hemoragija. Kliničke studije su pokazale da njegova primjena može biti učinkovita ako se uzima dulje od 4 tjedna za smanjenje umora

(klasa II) te nije učinkovita za poboljšavanje kognitivne funkcije tijekom 12 tjedana primjene (klasa I) (17).

### LOFEPRAMIN

Lofepramin je tricilički antidepressiv, a kad se koristi s L-fenilalaninom te intramuskularnom primjenom vitamina B12, nazivamo ga režimom Cari Loder. No, nije zabilježena njegova učinkovitost mjerena smanjenim skorom na ljestvici EDSS (*Expanded Disability Status Scale*). Ipak, zabilježeno je manje poboljšanje u smanjenju zamora i simptoma MS-a, koja nije znanstveno značajna. Također, valja istaknuti da nije bilo poboljšanja u depresivnosti. Stoga, zaključeno je da ova primjena nije učinkovita (17).

### REFLEKSOLOGIJA

Refleksologija podrazumijeva manualni pritisak na određene točke na stopalu. U kliničkim studijama ispitivala se primjena ove tehnike tijekom 45 minuta u trajanju od 10 tjedana, a zabilježene su smanjene parestezije, bol, onesposobljenost, spasticitet, umor i depresija. Bila bi najviše za preporučiti u prevenciji parestezija tijekom 11 tjedana, dok ostali nabrojani učinci nisu pokazali znanstvenu značajnost (17).

### PČELINJI OTROV

Pčelinji otrov se primjenjuje tako da se zadobije 20 uboda od živućih pčela tri puta/tjedan tijekom 24 tjedna, jer se smatralo da djeluje povoljno na smanjenje slabosti i poboljšanje koordinacije, no taj učinak nije se pokazao značajnim, ako se kao cilj uzme broj i volumen novih gadolinijem obojanih lezija na MR-u mozga, ukupni volumen lezija, broj relapsa, onesposobljenost, umor. Zabilježene su i sljedeće nuspojave: osjetljivost, otok tkiva, crvenilo na mjestu uboda, svrbež i simptomi poput gripe, stoga se smatra da primjena ove KAM terapijske tehnike nije učinkovita za liječenje MS-a. Kao ozbiljnu nuspojavu napominjemo anafilaktičku reakciju i moguću smrt (17).

### MAGNETOTERAPIJA

Magnetoterapija se primjenjuje s nisko-frekventnim pulsним elektromagnetskim poljem u obliku metalne prostirke na koju bolesnik liježe tijekom 8 minuta dva puta/dan. Takva se primjena pokazala vjerojatno učin-

kovitom za smanjenje umora i vjerojatno neučinkovito za ublažavanje simptoma depresije, a učinak na EDSS nije bilo moguće ispitati jer je trajanje terapije bilo prekratko (studije su trajale 12 i 15 tjedana). U kliničkoj studiji koja je ispitivala primjenu sličnog uređaja koji se nosi na zapešću tijekom 2 mjeseca 10-24 sata/dan nije zabilježeno nikakvo poboljšanje (funkcija mokraćnog mjehura, kognicija, umor, mobilitet, osjet, spasticitet, vid, funkcija ruke ili ukupni učinak). Slično je pronađeno kad se takva terapija primjenjivala tijekom 3 terapijska dolaska u 8 tjedana. Važno je napomenuti da u većini studija nije bilo prijavljenih nuspojava, no u jednoj su zabilježene: glavobolje, spazmi i osjećaj žarenja (17).

### ZAKLJUČAK

Želimo istaknuti da primjena KAM tehnika liječenja svakako ima svoje mjesto kao dodatna terapija uz onu propisanu od nadležnog neurologa, a ponajprije iz okvira imunomodulacijske terapije. Model sveobuhvatnog MS liječenja treba uključivati integraciju stručnjaka medicinski srodnih područja koji bi svaki sa svoje strane mogao pružiti vrijedne preporuke kako bi se praćenje bolesti i njeno liječenje bolesniku olakšalo. Stoga se i preporuča oformiti skupinu stručnjaka odnosno tim koji bi se prigodom jednog dolaska bolesnika mogli osvrnuti na sve zdravstvene poteškoće s kojima se ona ili on susreću. Ovakav pristup bolesnicima pridonosi njihovom osjećaju sigurnosti u sustav, funkcionalnosti u brzini liječenja te neovisnosti. Preporuča se da voditelj ovakvog tima bude neurolog, budući da njegovo znanje omogućava postavljanje dijagnoze, uočava daljnje simptome te određuje postupke liječenja i, stoga, najlakše koordinira ostale članove tima.

### L I T E R A T U R A

1. Compston A, Coles A. Multiple sclerosis. *Lancet* 2002; 359: 1221-31.
2. Matute C, Alberdi E, Domercq M i sur. The link between excitotoxic oligodendroglial death and demyelinating diseases. *Trends Neurosci* 2001; 24: 224-30.
3. Owens T. The enigma of multiple sclerosis: inflammation and neurodegeneration cause heterogeneous dysfunction and damage. *Curr Opin Neurol* 2003; 16: 259-65.
4. Smith KJ, Kapoor R, Felts PA. Demyelination: the role of reactive oxygen and nitrogen species. *Brain Pathol* 1999; 9: 69-92.
5. Benito-Leon J, Bermejo-Pareja F. Is the epidemiology of multiple sclerosis changing? *Rev Neurol* 2010; 51: 385-6.



6. Berkman CS, Pignotti MG, Pamela FC. Use of alternative treatments by people with multiple sclerosis. *Neurorehab Neural Re* 1999; 13: 243-54.
7. Schwartz CE, Laitin E, Brotman S, LaRocca N. Utilization of unconventional treatments by persons with MS: is it alternative or complementary? *Neurology* 1999; 52: 626-9.
8. Marrie RA, Hadjmichael O, Vollmer T. Predictors of alternative medicine use by multiple sclerosis patients. *Mult Scler* 2003; 9: 461-6.
9. Nayak S, Matheis RJ, Schoenberger NE, Shiflett SC. Use of unconventional therapies by individuals with multiple sclerosis. *Clin Rehab* 2003; 17: 181-91.
10. Stuifbergen AK, Harrison TC. Complementary and alternative therapy use in persons with multiple sclerosis. *Rehab Nurs* 2003; 28: 141-7.
11. Apel A, Greim B, Zettl UK. How frequently do patients with multiple sclerosis use complementary and alternative medicine? *Complement Therapies Med* 2005; 13: 258-63.
12. Apel A, Greim B, Konig N, Zettl UK. Frequency of current utilisation of complementary and alternative medicine by patients with multiple sclerosis. *J Neurol* 2005; 253: 1331-6.
13. Schwarz S, Knorr C, Geiger H. Complementary and alternative medicine for multiple sclerosis. *Mult Scler* 2008; 14: 1113-9.
14. Leong EM, Semple SJ, Angley M, Siebert W, Petkov J, McKinnon RA. Complementary and alternative medicines and dietary interventions in multiple sclerosis: what is being used in South Australia and why? *Complement Ther Med* 2009; 17: 216-23.
15. Yadav V, Shinto L, Bourdette D. Complementary and alternative medicine for the treatment of multiple sclerosis. *Exp Rev Clin Immunol* 2010; 6(3): 381-95. doi:10.1586/eci.10.12.
16. Bowling AC, Ibrahim R, Stewart TM. Alternative medicine and multiple sclerosis: an objective review from an American perspective. *Int J MS Care* 2000; 2: 14-21.
17. Yadav V, Bever C, Bowen J i sur. Summary of evidence-based guideline: complementary and alternative medicine in multiple sclerosis. Report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2014; 82(12): 1083-92.
18. Harris P, Embree N. Quantitative consideration of the effect of polyunsaturated fatty acid content of the diet upon the requirements for vitamin E. *Am J Clin Nutr* 1963; 13: 385-92.
19. Schwartz CE, Laitin E, Brotman S, LaRocca N. Utilization of unconventional treatments by persons with MS: Is it alternative or complementary? *Neurology* 1999; 52(3): 626. DOI: 10.1212/WNL.52.3.626
20. Grimble RF. Effect of antioxidative vitamins on immune function with clinical applications. *Int J Vit Res* 1997; 67: 312-20.
21. Schwingshackl L, Hoffmann G. Mediterranean dietary pattern, inflammation and endothelial function: a systematic review and meta-analysis of intervention trials. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2014; 24(9): 929-39.
22. Duan S, Lv Z, Fan X i sur. Vitamin D status and the risk of multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *Neurosci Lett* 2014; 570: 108-13. doi: 10.1016/j.neulet.2014.04.021. Epub 2014 Apr 24. Review.
23. Goldberg P, Fleming M, Picard H. Multiple sclerosis: decreased relapse rate through dietary supplementation with calcium, magnesium and vitamin D. *Med Hyp* 1986; 21: 193-200.
24. van der Mei IA, Ponsonby AL, Engelsen O i sur. The high prevalence of vitamin D insufficiency across Australian populations is only partly explained by season and latitude. *Environ Health Perspect* 2007; 115(8): 1132-9.
25. Zajicek J, Fox P, Sanders H, Wright D, Wickery J, Nunn A, Thompson A, UK MS Research Group. Cannabinoids for treatment of spasticity and other symptoms related to multiple sclerosis (CAMS study): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2003; 362(9395): 1517-26.
26. Shinto L, Calabrese C, Morris C, Sinsheimer S, Bourdette D. Complementary and alternative medicine in multiple sclerosis: survey of licensed naturopaths. *J Altern Complement Med* 2004; 10(5): 891-7.
27. Yadav V, Shinto L, Morris C. Use and self reported benefit of complementary and alternative (CAM) therapies among multiple sclerosis patients. *Int J MS Care* 2006; 8: 5-10.
28. hnd.hlz.hr/wp-content/uploads/Upotreba-kanabinoida-u-multiploj-sklerozi1.doc

## SUMMARY

### COMPLEMENTARY AND ALTERNATIVE MEDICINE IN THE TREATMENT OF MULTIPLE SCLEROSIS

M. J. JURAŠIĆ<sup>1</sup>, I. ZAVOREO<sup>1</sup>, L. ZADRO MATOVINA<sup>1</sup> and V. BAŠIĆ KES<sup>1,2,3</sup>

<sup>1</sup>*Sestre milosrdnice University Hospital Centre, Department of Neurology, Reference Center for Neuroimmunology and Neurogenetics of the Ministry of Health, <sup>2</sup>University of Zagreb, School of Dental Medicine, Zagreb and <sup>3</sup>Josip Juraj Strossmayer University of Osijek, Faculty of Medicine, Osijek, Croatia*

**Introduction:** Multiple sclerosis (MS) is a chronic, yet incurable disease. Currently, there are five different approaches in patient management: disease modifying therapy, relapse treatment, symptomatic treatment, and extension of better functional ability through implication of physical therapy and emotional support. Considering the long-term lifelong duration of the disease and concomitant symptoms, many patients (30%-80%) use at least one of complementary and alternative (CAM) techniques for either primary or additional treatment of this disease. **Aim:** Our aim was to search through scientifically published papers for medically valid data in order to provide the best medical advice for both physicians and patients in search for useful and non-harmful CAM methods. **Methods:** We performed extensive MEDLINE search and included references dating back from the year 2000, since we believed the most recent data to carry the most relevant and updated information. **Results and Discussion:** We noticed that patients were prone to using CAM methods, either solely or in addition to prescribed therapy by their conventional medical doctor, usually a neurologist. The rate was higher for women, those with higher educational level, and those whose health was not rated well. CAM therapies can be divided into biologically based practices (cannabinoids, ginkgo biloba), other biologically based practices such as bee venom, dietary supplementation (omega-3 fatty acids, Cari Loder regimen), energy medicine and manipulative body-based practices (magnetic therapy and reflexology). Some benefits are reported as subjective and others as objective improvement, but patients tend to be either over- or under-critical in therapy assessment. Thus, true scientifically supported data are necessary for evaluation, best collected by the primary care giving neurologist, or by the patients themselves. All these data need to be handed to a medical specialist, i.e. MS nurse or neurologist in charge, who will thus be informed on the treatment effects and potential adverse effects. Therefore, in this article, we propose data collection tabulated diaries for easier monitoring. We, also, present scientific evidence based data that support the beneficial effect of CAM therapies for the patient. Additionally, severe adverse effects of these therapies are also mentioned. Most importantly, the level of interaction with disease modifying therapy is still unknown, so it is best to advise your patients about the possible interactions and to monitor for any changes in physical or mental status. **Conclusion:** The goal would be to collect as much data as possible and re-evaluate all relevant three points in patient management, i.e. effectiveness of CAM therapy, noted adverse effects, and possible influence on disease modifying agents. The best approach to patient management is through MS centers that are comprehensively equipped for both diagnostic and therapeutic approach. This team approach would improve the patient sense of security in the system of care, and increase the functionality of diagnosis and treatment and patient independence. The neurologist should be in charge of this team and coordinate it, since his knowledge of the disease process and pathophysiology allows for identification of important issues that can further determine or alter the course of treatment.

**Key words:** multiple sclerosis, complementary and alternative medicine, treatment, EDSS scale, symptoms



# DESET GODINA ISKUSTVA U LIJEČENJU ANDERSON FABRYJEVE BOLESTI U KLINICI ZA NEUROLOGIJU KLINIČKOG BOLNIČKOG CENTRA SESTRE MILOSRDNICE

LUCIJA ZADRO MATOVINA<sup>1</sup>, MILJENKA-JELENA JURAŠIĆ<sup>1</sup>, IRIS ZAVOREO<sup>1</sup>, NEVENA GRBIĆ<sup>1</sup>  
i VANJA BAŠIĆ KES<sup>1,2,3</sup>

<sup>1</sup>Klinički bolnički centar Sestre milosrdnice, Klinika za neurologiju, Referentni centar Ministarstva zdravstva za neuroimunologiju i neurogenetiku, <sup>2</sup>Sveučilište u Zagrebu, Stomatološki fakultet, Zagreb i <sup>3</sup>Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, Medicinski fakultet, Osijek, Hrvatska

Anderson Fabryjeva bolest je rijetka genetska bolest koja pokazuje X-vezano nasljeđivanje. U podlozi bolesti nalazi se lizosomski poremećaj koji obuhvaća smanjenu aktivnost odnosno odsutnost enzima alfa-galaktozidaze zbog mutacije gena GLA. Prevalencija se procjenjuje na oko 1 na 40 000 stanovnika. Bolest se manifestira predominantno u muškaraca. Posljedica nedostatka enzima alfa galaktozidaze je nakupljanje glikosfingolipida u lizosomima svih tkiva. U kliničkoj se slici najčešće uočavaju simptomi vezani uz moždani, srčani i bubrežni sustav. Neurološka prezentacija uključuje simptome moždanog udara, kao što su hemipareza, vrtoglavica, dizartrijska, hemianopsija te gubitak osjeta. Srčane manifestacije uključuju hipertrofiju lijevog ventrikla, smetnje provođenja, valvularnu insuficijenciju te srčane infarkte. Nefrološki znakovi uključuju proteinuriju te progresivno bubrežno zatajenje uz posljedični nastanak arterijske hipertenzije. Dijagnostika Fabryjeve bolesti obuhvaća laboratorijske pretrage urina te serumske razine globotriaosilceramida. Konačna dijagnoza postavlja se molekularnim genetskim testiranjem. Liječenje Anderson Fabryjeve bolesti moguće je primjenom jednog od dva enzima, algazidaze alfa i algazidaze beta čime se stabilizira i usporava progresiju Fabryjeve bolesti. Smatra se da bi u Hrvatskoj moglo biti oko 80 bolesnika koji boluju od Anderson Fabryjeve bolesti, ali stvarni podatci pokazuju nedovoljno prepoznavanje bolesti.

**Ključne riječi:** Anderson Fabryjeva bolest, bolest nakupljanja, lizosomska bolest, simptomi, liječenje

**Adresa za dopisivanje:** Lucija Zadro Matovina, dr. med.  
Klinika za neurologiju  
Klinički bolnički centar Sestre milosrdnice  
Vinogradska 29  
10 000 Zagreb, Hrvatska  
E-pošta: lucija.zadro@gmail.com

Anderson Fabryjeva bolest je rijedak, X-vezani lizosomski poremećaj koji obuhvaća smanjenu aktivnost odnosno odsutnost enzima alfa-galaktozidaze zbog mutacije gena GLA. Prevalencija se procjenjuje na oko 1 na 40 000 stanovnika. Bolest se manifestira predominantno u muškaraca, heterozigotne žene obično imaju blaže simptome i kasniji nastup simptoma, iako mogu biti i asimptomatske, ali i s potpuno ispoljenom kliničkom slikom (1). Posljedica nedostatka enzima alfa galaktozidaze je nakupljanje glikosfingolipida u lizosomima svih tkiva što potiče proliferaciju i povećanje volumena endotelinih stanica. Poremećaj građe krvnih žila i intraluminalnog tlaka precipitiraju nastanak angiektazije i dolihoektazije koje u kombinaciji s

protrombotskim stanjem dovode do okluzije krvnih žila, osobito u području malih penetrantnih arterija što u konačnici rezultira moždanim udarom (2).

U kliničkoj slici najčešće se uočavaju simptomi povezani s moždanim, srčanim i bubrežnim sustavom. Neurološka prezentacija uključuje simptome moždanog udara kao što su hemipareza, vrtoglavica, dizartrijska, hemianopsija te gubitak osjeta. Stopa pojave moždanog udara procjenjuje se na 10-24 %, od čega oko 70 % otpada na moždane udare u području vertebralne cirkulacije. Nije neočekivana i pojava recidivnih moždanih udara. Srčane manifestacije uključuju hipertrofiju lijevog ventrikla, smetnje provođenja,



valvularnu insuficijenciju te srčane infarkte. Nefrološki znakovi uključuju proteinuriju te progresivno bubrežno zatajenje uz posljedični nastanak arterijske hipertenzije. Letalan ishod obično je uzrokovan bubrežnim ili srčanim zatajenjem odnosno moždanim udarom (3).

Fizikalnim pregledom ponekad je moguće primijetiti potkožne nakupine ektatičnih krvnih žila, angiokeratome, najčešće u području trupa. Auskultacijom je moguće evidentirati poremećaje srčanog ritma. U razdoblju djetinjstva i adolescencije često se zbog periferne neuropatije javlja simptom akroparestezija koji se prezentira akutnom ili kroničnom boli u šakama i stopalima. Akutne epizode akroparestezija mogu biti provocirane visokim/niskim temperaturama, stresom, povišenim emocijama i/ili umorom. Od gastrointestinalnih smetnji javlja se proljev i abdominalna bol, a od ostalih simptoma moguća je pojava poremećaja znojenja, najčešće u smislu hipohidroze ili anhidroze, hipoakuzije, senzornog gubitka sluha te paroksizmalne vrtoglavice zbog oštećenja labirinta. *Cornea verticillata* je opacitet rožnice vidljiv procjepnom lampom. Ostali oftalmološki znakovi uključuju lentikularnu kataraktu, aneurizmatsko proširenje i izvijuganost konjunktivalnih i retinalnih krvnih žila (4).

Dijagnostika Fabryjeve bolesti obuhvaća laboratorijske pretrage od kojih se izdvaja mikroskopski pregled urina kojim se u sedimentu urina mogu opaziti kupinasta tjelešca koja su distalne epitelne stanice s akumuliranim globotriaozilceramidom. Moguć je i nalaz proteinurije. Zbog renalnog zatajenja moguć je nalaz elektrolitskog poremećaja. Razina globotriaozilceramida može biti povišena. Konačna dijagnoza postavlja se molekularnim genetskim testiranjem budući da razina globotriaozilceramida i alfa-galaktozidaze A može u heterozigotnih žena biti uredna. Biopsijom kože verificiraju se stanice s povećanim sadržajem lipida. EKG može ukazivati na smetnje provođenja. Radiološkim pretragama utvrđuje se nalaz kardiomegalije. Ultrasonografijom srca verificira se prisutnost ranije nabrojanih znakova srčane bolesti. Neurografijom se može utvrditi smanjena brzina provodljivosti te produžena distalna latencija. Neuroradiološkim slikovnim pretragama mozga prikazuju se moždani udar, dilatacijska arteriopatija, stenoze i okluzije (5).

Liječenje Anderson Fabryjeve bolesti moguće je primjenom jednog od dva enzima, algazidaze alfa i algazidaze beta, čija je učinkovitost veća pri ranom započinjanju liječenja. Enzimska nadomjesna terapija stabilizira i usporava progresiju Fabryjeve bolesti. Transplantacija bubrega je indicirana u slučaju renalnog zatajenja, iako ona ne utječe na progresiju bolesti u drugim organskim sustavima (6).

Smatra se da bi u Hrvatskoj moglo biti oko 80 bolesnika koji boluju od Anderson Fabryjeve bolesti, međutim stvarni podatci ukazuju da ih je prepoznata i liječena tek jedna četvrtina. Od tog broja je u razdoblju od 2008. do 2015. g. dijagnoza Fabryjeve bolesti u 9 slučajeva postavljena u Klinici za neurologiju KBC-a Sestre milosrdnice. Kao kod mnogih drugih rijetkih nasljednih bolesti od velikog značenja je izrada rodoslovnog stabla koje obuhvaća oboljelog, barem jednu generaciju prije njega i jednu ili više generacija nakon njega. Značenje rodoslovnog stabla je u otkrivanju mogućih oboljelih i što ranijem početku primjene terapije s ciljem smanjenja pojave neuroloških, kardioloških i nefroloških komplikacija koje smanjuju kvalitetu života te su potencijalno i životno ugrožavajuće. U polovine bolesnika koji se liječe u Klinici za neurologiju KBC-a Sestre milosrdnice dijagnoza je postavljena prije njihove 35. godine života, dok je u ostatku bolesnika dijagnoza postavljena u četvrtom, petom i šestom desetljeću života. Od simptoma koji su neposredno prethodili postavljanju dijagnoze Anderson Fabryjeve bolesti, šest bolesnika imalo je ishemijski moždani udar, dok ih je dvoje imalo hematuriju (tablica 1). Većina bolesnika je, međutim, od djetinjstva ili rane mladosti imala određene simptome (tablica 2). Najčešći neurološki simptomi koji su se

Tablica 1.

Prikaz neposrednih simptoma koji su prethodili postavljanju dijagnoze Anderson-Fabryjeve bolesti bolesnicima u Klinici za neurologiju KBC-a Sestre milosrdnice

Bolesnici	Dob pri pojavi simptoma neposredno prije dijagnoze	Dob pri postavljanju dijagnoze	Ishemijski moždani udar	Hematurija	Pozitivna obiteljska anamneza
ž., 67 g.	64	64	da	da	nepoznato
ž., 59 g.	50	50	da	ne	nepoznato
ž., 27 g.	bez neposrednih simptoma	24	ne	ne	da
ž., 38 g.	bez neposrednih simptoma	35	ne	ne	da
m., 53 g.	44	44	da	ne	nepoznato
ž., 26 g.	20	20	da	ne	nepoznato
m., 47 g.	24	24	ne	da	ne
ž., 60 g.	43, 43	52	da x 2	ne	nepoznato
m., 31 g.	20	20	da	ne	ne
ž., 36 g.	bez neposrednih simptoma	33	ne	ne	da

Tablica 2.

*Prikaz ranih simptoma u bolesnika s Anderson-Fabryjevom bolesti u Klinici za neurologiju KBC-a Sestre milosrdnice*

Bolesnici	Neurološki simptomi	Bubrežni simptomi	Kožni simptomi	Očni simptomi	Srčani simptomi	Dob početka simptoma
ž., 67 g.	akroparestezije, vrtoglavice	kronična renalna insuficijencija	angiokeratom	-	hipertrofija L.V., dijastolička disfunkcija mitralnog ušća	mladost
ž., 59 g.	akroparestezije	-	-	-	-	nakon postavljanja dijagnoze
ž., 27 g.	akroparestezije	-	-	-	-	djetinjstvo
ž., 38 g.	-	renalna hipertenzija	-	netipični za Fabryjevu bolest	-	32 g
m., 53 g.	-	-	-	-	-	-
ž., 26 g.	-	-	-	-	-	-
m., 47 g.	akroparestezije	-	angiokeratomi	-	-	mladost
ž., 60 g.	-	-	-	-	-	-
m., 31 g.	vrtoglavice, dvoslike	-	Raynaudov sindrom, akro-keratomi	-	-	djetinjstvo
ž., 36 g.	vrtoglavice, akroparestezije	-	-	-	-	mladost

javljali tijekom života bolesnika obuhvaćaju akroparestezije (7 bolesnika) i vrtoglavice (3 bolesnika). Od bubrežnih simptoma javila se u jednog bolesnika kronična renalna insuficijencija te renalna hipertenzija u drugog. Jedna bolesnica razvila je simptome disfunkcije srčanog sustava u obliku hipertrofije lijevog ventrikla te dijastoličke disfunkcije mitralnog ušća. Od ostalih simptoma u tri bolesnika verificirani su angiokeratomi, dok je u jednog bolesnika bio prisutan Raynaudov sindrom. Dijelu bolesnika dijagnoza je postavljena ciljanim testiranjem na Fabryjevu bolest u Zavodu za neuroimunologiju i neurogenetiku Klinike za neurologiju KBC-a Sestre milosrdnice, dok je dijelu bolesnika Fabryjeva bolest potvrđena sudjelovanjem u studiji SIFAP 1 koja je provedena u oko 50 centara (KBSCM kao jedan od njih) u 15 europskih država s ciljem utvrđivanja frekvencije javljanja Fabryjeve bolesti. Iako je dio bolesnika inicijalno liječen algazidazom beta zbog razvoja nuspojava trenutno svi bolesnici primaju terapiju algazidazom alfa. Lijek se aplicira svaka dva tjedna hospitalno što omogućuje izvanredno praćenje bolesnika. Predviđeno rutinsko praćenje bolesnika s Anderson Fabryjevom bolesti u Klinici za neurologiju KBC-a Sestre milosrdnice odvija se jednom godišnje i obuhvaća kontrolu neurološkog, dermatološkog, kardijalnog i renalnog statusa čime se osigurava mogućnost pravovremenog reagiranja na pojavu novih znakova napredovanja bolesti.

## L I T E R A T U R A

1. Wilcox WR, Banikazemi M, Guffon N, Waldek S, Lee P, Linthorst GE, Desnick RJ, German DP, Intern Fabry Disease Study Group. Long-term safety and efficacy of enzyme replacement therapy for Fabry disease. *Am J Hum Genet* 2004; 75(1): 65-74.
2. Hilz MJ, Kolodny EH, Brys M, Stemper B, Haendl T, Marthol H. Reduced cerebral blood flow velocity and impaired cerebral autoregulation in patients with Fabry disease. *J Neurol* 2004; 251(5): 564-70.
3. Fabry disease. NIH. Dostupno na URL adresi: <https://ghr.nlm.nih.gov/condition/fabry-disease#statistics>. Datum pristupa informaciji: 3. travnja 2018.
4. Yano T, Takahashi R, Yamashita T i sur. Detection of Urinary Mulberry Bodies Leads to Diagnosis of Fabry Cardiomyopathy: A Simple Clue in the Urine Sediment. *Circ Heart Fail* 2017; 10(12): e004538.
5. Moore DF, Ye F, Brennan ML i sur. Ascorbate decreases Fabry cerebral hyperperfusion suggesting a reactive oxygen species abnormality: an arterial spin tagging study. *J Magn Reson Imaging* 2004; 20(4): 674-83.
6. Alegria T, Vairo F, de Souza MV, Krug BC, Schwartz IV. Enzyme replacement therapy for Fabry disease: A systematic review and meta-analysis. *Genet Mol Biol* 2012; 35(Supl4): 947-54.

## SUMMARY

### TEN-YEAR EXPERIENCE IN TREATING ANDERSON-FABRY DISEASE AT THE DEPARTMENT OF NEUROLOGY, SESTRE MILOSRDNICE UNIVERSITY HOSPITAL CENTRE

L. ZADRO MATOVINA<sup>1</sup>, M. J. JURAŠIĆ<sup>1</sup>, I. ZAVOREO<sup>1</sup>, N. GRBIĆ<sup>1</sup> and V. BAŠIĆ KES<sup>1,2,3</sup>

<sup>1</sup>*Sestre milosrdnice University Hospital Centre, Department of Neurology, Reference Center for Neuroimmunology and Neurogenetics of the Ministry of Health, <sup>2</sup>University of Zagreb, School of Dental Medicine, Zagreb and <sup>3</sup>Josip Juraj Strossmayer University of Osijek, Faculty of Medicine, Osijek, Croatia*

**Introduction:** Anderson-Fabry disease is an X-linked lysosomal disorder that leads to excessive deposition of neutral glycosphingolipids in vascular endothelium of several organs and in epithelial and smooth muscle cells. It is highly suspected in patients with signs and symptoms of a stroke along with previous skin lesions, renal insufficiency and cardiac symptoms. The diagnosis of Fabry disease has considerable implications regarding treatment, management, and counseling. The diagnosis and treatment of Fabry disease sometimes can be challenging. If the family history suggests a diagnosis of Fabry disease, genetic testing and counseling should be offered to all family members, regardless of their sex. **Aim:** Our aim was to present Anderson-Fabry disease and to give an inspection into our clinical experience with Anderson-Fabry patients in order to provide more information for physicians to reconsider and diagnose this rare disease. **Methods:** We performed MEDLINE search and also collected and analyzed information from hospitalization documents of our Anderson-Fabry patients. **Results and Discussion:** It is presumed that there are about 80 patients with Anderson-Fabry disease in Croatia. However, the majority of them are still not recognized, not diagnosed or misdiagnosed. At Department of Neurology, Sestre milosrdnice University Hospital Centre, ten patients have been treated so far. Half of the patients were diagnosed before age 35 years. Most of the patients were admitted to hospital with symptoms of ischemic stroke. Also, during childhood or early adulthood, most of the patients had some symptoms that were underestimated and were not investigated. Currently, there are two treatment options available, both parenteral. A novel therapeutic, oral pharmacological chaperone, migalastat is being developed and will be available soon to our patients as the first oral Fabry therapy. **Conclusion:** The goal of this article is to introduce physicians more closely to the symptoms, clinical features, diagnostic procedures and treatment options in Anderson-Fabry disease. Reconsidering Fabry disease is important for early diagnosis and early treatment initiation, which will lead to reducing serious complications of unrecognized and untreated disease. As it is a genetically inherited disorder, family tree also plays an important role in detecting the next generation of possible patients. Additional education of physicians should be performed in order to boost awareness of this rare but important disease, as it can be treated with replacement therapy.

**Key words:** Anderson-Fabry disease, storage disorder, lysosomal disorder, symptoms, treatment

# OSUVREMENJENE SMJERNICE ZA FARMAKOLOŠKO LIJEČENJE OBOLJELIH OD MULTIPLE SKLEROZE HRVATSKOG DRUŠTVA ZA NEUROVASKULARNE POREMEĆAJE HRVATSKOG LIJEČNIČKOG ZBORA I HRVATSKOG DRUŠTVA ZA NEUROIMUNOLOGIJU I NEUROGENETIKU

VANJA BAŠIĆ KES<sup>1,2</sup>, MILJENKA JELENA JURAŠIĆ<sup>1</sup>, IRIS ZAVOREO<sup>1</sup>, MARIJANA LISAK<sup>1,2</sup>,  
SILVA SOLDO BUTKOVIĆ<sup>3,4</sup>, MARINA TITLIĆ<sup>5</sup>, MERI MATIJACA<sup>5</sup>, INES LAZIBAT<sup>3,6</sup>, DAVOR  
JANČULJAK<sup>3,4</sup>, MARIO HABEK<sup>7,8</sup>, MARIJA BOŠNJAK PAŠIĆ<sup>3,7</sup>, IVANA ZADRO<sup>7,8</sup>, INGRID ŠKARPA  
PRPIĆ<sup>9</sup>, IVANA HUSTIĆ<sup>1</sup>, NEVENA GRBIĆ<sup>1</sup>, IVANA KOBASIĆ<sup>1</sup>, TEA MIROŠEVIĆ ZUBONJA<sup>4</sup>,  
ANITA MARČINKO<sup>10</sup>, ANTON VLADIĆ<sup>3,10</sup>, DOLORES JANKO LABINEC<sup>11</sup>, TIHANA GRŽINČIĆ<sup>12</sup>,  
BISERKA KOVAČ<sup>13</sup>, ANKA ALEKSIĆ SHIHABI<sup>14</sup> i VIDA DEMARIN<sup>15</sup>

<sup>1</sup>Klinički bolnički centar Sestre milosrdnice, Klinika za neurologiju, Zagreb, <sup>2</sup>Sveučilište u Zagrebu, Stomatološki fakultet, Zagreb, <sup>3</sup>Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijek, Medicinski fakultet, Osijek, <sup>4</sup>Klinički bolnički centar Osijek, Klinika za neurologiju, Osijek, <sup>5</sup>Klinički bolnički centar Split, Klinika za neurologiju, Split, <sup>6</sup>Klinička bolnica Dubrava, Klinika za neurologiju, Zagreb, <sup>7</sup>Klinički bolnički centar Zagreb, Klinika za neurologiju, Zagreb, <sup>8</sup>Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet, Zagreb, <sup>9</sup>Klinički bolnički centar Rijeka, Klinika za neurologiju, Rijeka, <sup>10</sup>Klinička bolnica Sveti Duh, Klinika za neurologiju Zagreb, <sup>11</sup>Opća bolnica Pula, Odjel neurologije, Pula, <sup>12</sup>Opća bolnica Bjelovar, Odjel neurologije, Bjelovar, <sup>13</sup>Opća bolnica Vukovar, Odjel neurologije, Vukovar, <sup>14</sup>Opća bolnica Šibenik, Odjel neurologije, Šibenik i <sup>15</sup>Hrvatska akademija znanosti i umjetnosti, Zagreb

Multipla skleroza (MS) je bolest središnjeg živčanog sustava koja se prezentira brojnim simptomima iz različitih funkcijskih cjelina toga sustava. Kako se posljednjih godina povećao broj dostupnih lijekova, ukazuje se potreba trajne provjere saznanja o dijagnostici i liječenju ove bolesti putem medicine temeljene na dokazima. Time se nameće i potreba kontinuiranog obnavljanja nacionalnih i međunarodnih smjernica, u našem slučaju, na razini regionalnih smjernica Europskog odbora za liječenje i istraživanje multiple skleroze (engl.ECTRIMS, *European Committee of Treatment and Research in Multiple Sclerosis*) i Europske neurološke akademije (engl. EAN, *European Academy of Neurology*) s ciljem omogućavanja najbolje medicinske terapije za svakog bolesnika, koja je temeljena na individualiziranom pristupu. Temelji novih smjernica su nedavno ažurirane EAN-ove preporuke za razvoj smjernica, koje su rezultat iscrpnog istraživanja literature do prosinca 2016. godine. S obzirom na rizik od sistemske pogreške, kvaliteta dokaza za svaki ishod bila je stupnjevana u četiri kategorije kako slijedi: vrlo visoka, visoka, niska i vrlo niska. S obzirom na kvalitetu dokaza te omjera rizika i dobiti preporukama je pridružena snažna i slaba jačina. Pozornost istraživanja bila je usmjerena na nekoliko najvažnijih pitanja, koja su obuhvaćala uspješnost liječenja, odgovor na primijenjenu terapiju, strategiju za prepoznavanje odgovarajućeg odgovora i sigurnost, te terapijsku strategiju liječenja multiple skleroze u trudnoći. Smjernicama su obuhvaćeni svi lijekovi koji modificiraju tijek bolesti, a koji su odobreni od strane Europske agencije za lijekove (engl. EMA, *European Medicine Agency*). U posebne skupine raspoređeni su bolesnici s klinički izoliranim sindromom koji ne ispunjavaju dijagnostičke kriterije za klinički definitivnu MS, dok su bolesnici s dokazanom MS podijeljeni s obzirom na različite kliničke podtipove MS-a sukladno važećim dijagnostičkim smjernicama.

**Ključne riječi:** multipla skleroza, lijekovi koji modificiraju tijek bolesti, smjernice

**Adresa za dopisivanje:** Prof. dr. sc. Vanja Bašić Kes, dr. med.  
Zavod za neuroimunologiju i neurogenetiku  
Klinika za neurologiju  
Klinički bolnički centar Sestre milosrdnice  
Vinogradska 29  
10 000 Zagreb, Hrvatska  
E-pošta: kesvanja@gmail.com; vanjakes@net.hr



## UVOD

Multipla skleroza (MS) je bolest središnjeg živčanog sustava (SŽS) karakterizirana upalom, demijelinizacijom i postupnim degenerativnim promjenama uz prisutnu atrofiju mozga u kasnijim fazama bolesti. Kako se posljednjih godina povećao broj dostupnih lijekova za liječenje MS-a, ukazuje se potreba trajne procjene saznanja o dijagnostici i liječenju koja počiva na medicini temeljenoj na dokazima. Time se nameće i potreba kontinuiranog obnavljanja nacionalnih i međunarodnih smjernica na razini regionalnih smjernica Europskog odbora za liječenje i istraživanje multiple skleroze (engl. *European Committee of Treatment and Research in Multiple Sclerosis*,ECTRIMS) i Europske neurološke akademije (engl. *European Academy of Neurology*, EAN), s ciljem omogućavanja najbolje medicinske terapije za svakog bolesnika, koja se temelji na individualiziranom pristupu (1,2). Prema procjenama, u Europi je više od 700 000 oboljelih te više od 2,5 milijuna u cijelom svijetu (3). Najčešće se javlja u razdoblju između 20. i 40. godine života, 2-3 puta češće u osoba ženskog spola. Najčešći je uzrok netraumatske invalidnosti u mlađoj odrasloj populaciji (4). Oko 85 % do 90 % bolesnika početno ima relapsno-remitentni tijek bolesti karakteriziran relapsima i remisijama, dok više od pola neliječenih bolesnika nakon dva desetljeća trajanja bolesti doživi progresiju bolesti u smislu postupnog pogoršanja neovisnog o akutnim atakama (5). U oko 10 % do 15 % bolesnika bolest se početno javlja u primarno progresivnom obliku (6).

Terapijske strategije liječenja MS-a imaju za cilj redukciju rizika od relapsa i potencijalne progresije onesposobljenosti. Trenutno se u liječenju bolesnika s multiplom sklerozom primjenjuje 12 lijekova koji modificiraju tijek bolesti (7). Veliki broj lijekova pruža nove mogućnosti i korak prema cilju individualiziranog liječenja, ali uz ograničenja koja proizlaze iz njihovih različitih mehanizama djelovanja te rizika njihove primjene (8). Revizija smjernica potrebna je između ostalog i zbog toga što su velike kliničke studije pokazale da je terapiju potrebno započeti već u fazi klinički izoliranog sindroma, ali ju često nije moguće primijeniti zbog ograničenja koja proizlaze iz dosadašnjih kriterija za primjenu terapije u multiploj sklerozi te ograničavajućih čimbenika kao što su cijena i sigurnost pojedinog lijeka (9). Za sada nije moguća klasifikacija bolesnika prema riziku za progresiju bolesti, što bi olakšalo i odabir same terapije (10).

## I. UČINKOVITOST TERAPIJE KOJA MODIFICIRA TIJEK BOLESTI

### 1. Liječenje bolesnika s CIS-om (neovisno o tome ispunjavaju li kriterije za definitivnu MS)

Placebom kontrolirane studije ispitivale su djelovanje interferona, glatiramer acetata i teriflunomida u bolesnika s CIS-om.

Sva ispitivanja uključivala su sudionike koji prethodno nisu dobili nikakvu terapiju koja modificira tijek bolesti te su imali bazni EDSS rezultat (*Expanded Disability Status Scale*) u rasponu od 1 do 1,67 (prosječno 1,42). Uzorci osnovnih studija kretali su se između 383 i 618 sudionika (prosječno 483), s vremenom praćenja koje se kretalo između 104 i 156 tjedana (prosječno 125 tjedana).

Tri studije na ukupno 1368 ispitanika (11-13) uspoređivale su interferon s placebom. Tijekom 2 godine praćenja dvije studije pokazale su s visokom kvalitetom dokaza dulje vrijeme do konverzije u klinički definitivnu MS (CDMS) (omjer ugroženosti (*hazard ratio*, HR) 0,49, 95 % interval pouzdanosti (*confidence interval*, CI) 0,38-0,64). Umjerenom kvalitetom dokaza pokazale su reducirani broj sudionika koji su se konvertirali u CDMS (relativni rizik (RR) 0,71, 95 % CI 0,61-0,82), viši, ali ne značajan, rizik diskontinuacije terapije iz bilo kojeg razloga u skupini koja je dobivala interferon (RR 1,11, 95 % CI 0,80-1,54). S niskom kvalitetom dokaza skupina na interferonu pokazala je viši rizik diskontinuacije zbog nuspojava (RR 2,17, 95 % CI 0,16-28,82). Pokazana je i dobrobit u smislu broja bolesnika koji nisu imali nove ili uvećane postojeće T2 lezije i lezije koje se imbibiraju gadolinijem (GAD). U nastavcima osnovnih studija bolesnici koji su bili na placebo primali su interferon. Skupina koja je od početka primala interferon pokazala je tijekom trogodišnjeg praćenja dulje vrijeme potrebno za konverziju u CDMS u odnosu na skupinu koja je dobila interferon tek u produžetku studije te je ta razlika ostala postojana i nakon 5, 8 i 11 godina praćenja (14-17).

Samo je jedna dostupna studija umjerene kvalitete u kojoj se uspoređuje glatiramer acetat s placebom provedena na 481 ispitaniku s CIS-om čiji rezultati tijekom 3 godine praćenja pokazuju odgođenu konverziju u CDMS (omjer ugroženosti (*hazard ratio*, HR) 0,55, 95 % CI 0,40-0,76), s većim brojem diskontinuacije terapije iz bilo kojeg razloga u skupini koja je primala glatiramer acetat (RR 1,66, 95 % CI 1,02-2,69) i zbog pojave nuspojava (RR 3,43, 95 % CI 1,14-10,26). Prema ekstenziji te studije tijekom 5 godina praćenja postojao je povoljan učinak ranog liječenja glatiramer acetatom na vrijeme do konverzije u CDMS, broj GAD lezija, broj novih ili uvećanih postojećih T2 lezi-

ja, i promjenu volumena mozga te nije bilo statistički značajne razlike u pojavi nuspojava (18,19).

Jedna placebo kontrolirana studija niske kvalitete s teriflunomidom na 413 ispitanika s CIS-om tijekom 2 godine pokazala je odgođenu konverziju u CDMS (HR 0,57, 95 % CI 0,38-0,87) i smanjeni broj sudionika koji su prešli u CDMS (RR 0,64, 95 % CI 0,44-0,92). MRI rezultati pokazali su smanjeni broj GAD lezija (prosječna razlika - *mean difference*, MD) = -0,56, 95 % -1,04 do -0,08) i pozitivan učinak na promjenu volumena T2 lezija (MD = -0,07, 95 % CI -0,18-0,03), bez razlike među skupinama vezano za atrofiju mozga. Veći broj diskontinuacija liječenja bio je u skupini s placebo iz bilo kojeg razloga (RR 0,83, 95 % CI 0,60-1,15) kao i radi nuspojava (RR 0,91, 95 % CI 0,49-1,70) (20).

## 2. Liječenje bolesnika s relapsno remitirajućom MS ili sekundarno progresivnom MS

### 2.a. Relapsno remitirajuća MS

Analizirane studije o relapsno remitirajućoj MS obuhvaćaju 16 placebo kontroliranih studija koje uključuju primjenu interferona, glatiramer acetata, teriflunomida, dimetil fumarata, fingolimoda, natalizumaba i daklizumaba. Dvanaest studija uspoređivalo je lijekove međusobno uključujući i alemtuzumab. Velikne uzorka varirale su između 75 i 2244 sudionika, dok je duljina praćenja varirala od 48 do 260 tjedana. Sudionici su predominantno bili ženskog spola (srednja vrijednost prosjeka 70 %) u kasnim 30-ima (srednja vrijednost prosjeka 36 godina) s postavljenom dijagnozom MS u prosjeku 5,3 godina prije uključanja u studiju (raspon 1,1-10,6 godina). Od 22 studije, u 5 studija sudionici prethodno nisu primili terapiju koja modificira tijek bolesti, u 1 su svi primili, dok ih je u ostalih 16 primilo između 7,6 % i 75 % (srednja vrijednost prosjeka 32 %). Bazni EDSS rezultat bio je od 1,9 do 2,9 (srednja vrijednost prosjeka 2,5), dok je broj relapsa u godini prije studije bio 1-1,8 (srednja vrijednost prosjeka 1,4). Svi analizirani lijekovi pokazali su značajan terapijski učinak u usporedbi s placebo.

Analizirane su 4 studije s interferonom. Interferon je umjerenom kvalitetom dokaza praćenjem od 48 do 104 tjedna pokazao smanjenje godišnje stope relapsa (*annualised relapse rate*, ARR) (MD = -0,10, 95 % CI -0,16 do -0,04), smanjenje broja sudionika koji nisu imali relaps tijekom 48 tjedana (RR 1,15, 95 % CI 1,08-1,23) i tijekom 104 tjedna praćenja (niska kvaliteta meta-analize 3 studije, RR 1,73, 95 % CI 1,35-2,21) te manje novih ili povećanih postojećih T2 lezija (MD = -7,30, 95 % CI -8,85 do -5,75) i smanjenu promjenu volumena mozga tijekom 48 tjedana (MD = -0,10, 95 % CI -0,20-0,00) (49) i tijekom dvije godine

praćenja (MD = -0,11, 95 % CI -0,28-0,06). Dokazi niske kvalitete pokazano je da je interferon imao utjecaj na smanjenje pogoršanja onesposobljenosti u razdoblju od 3 mjeseca praćenjem od 48 tjedana (RR 0,61, 95 % CI 0,39-0,93) i u razdoblju od 6 mjeseci u dvogodišnjem praćenju (k = 2; RR 0,71, 95 % CI 0,51-0,98) te veći udio sudionika bez T2 aktivnih lezija (RR 2,80, 95 % CI 1,69-4,63) i smanjenje broja sudionika bez aktivnih lezija tijekom dvije godine (RR 2,97, 95 % CI 1,49-5,92) te povećani rizik diskontinuacije studije zbog nuspojava, ali i iz bilo kojeg razloga u skupini koja je primala interferon u odnosu na skupinu koja je primala placebo tijekom 48-tjednog i dvogodišnjeg praćenja (RR 1,72, 95 % CI 1,04-2,86) (49-53). Rezultati ekstenzije četiri osnovne studije o interferonu ukazali su da su skupine s ranom intervencijom imale niže godišnje stope relapsa i manje novih ili povećanih postojećih T2 lezija tijekom 2 i 4 godine praćenja, kao i manji udio sudionika s pogoršanjem onesposobljenosti tijekom 2 i 8 godina praćenja. Praćenjem 16 godina uočena je mala razlika između skupine s ranom intervencijom i skupine s odgođenim liječenjem u broju sudionika koji su dosegli EDSS rezultat 6 i onih koji su prešli u sekundarno progresivan oblik MS (21-24).

Tri studije na 3217 ispitanika uspoređivale su glatiramer acetat s placebo s vremenom praćenja od 52 do 104 tjedna. S visokom kvalitetom dokaza glatiramer acetat imao je niži broj ukupnih GAD lezija (MD = -0,73, 95 % CI -1,15 do -0,31) i niži ukupan broj novih ili povećanih postojećih T2 lezija tijekom 6 i 12 mjeseci praćenja kao i pozitivan (statistički neznačajan) učinak na postotak promjene volumena mozga u jednoj godini (MD = -0,06, 95 % CI -0,19 do -0,06). Umjerenom kvalitetom dokaza pokazano je da je glatiramer acetat imao nižu godišnju stopu relapsa u praćenju tijekom 52 do 96 tjedana (MD = -0,14, 95 % CI -0,21 do -0,06), veći udio sudionika koji nisu imali relaps praćenjem od 1 do 2 godine (RR 1,17, 95 % CI 1,10-1,24). Niskom kvalitetom dokaza utvrđeno je povoljno djelovanje na progresiju onesposobljenosti tijekom 96-104 tjedana praćenja (RR 0,86, 95 % CI 0,66-1,11) i tijekom 128 tjedana praćenja (RR 0,79, 95 % CI 0,52-1,20). Jedinom dostupnom nastavnom studijom pokazana je mala razlika među skupinama u udjelu bolesnika s diskontinuacijom sudjelovanja u nastavnoj studiji iz bilo kojeg razloga (25-28).

Dvije studije na 1479 ispitanika uspoređivale su teriflunomid i placebo s vremenom praćenja od 104 do 108 tjedana. Umjerenom kvalitetom dokaza prikazano je da je teriflunomid smanjio rizik relapsa (RR 1,25, 95 % CI 1,16-1,36), što je rezultiralo smanjenjem godišnje stope relapsa (MD = -0,18, 95 % CI -0,24 do -0,11) i smanjenjem pogoršanja onesposobljenosti u usporedbi s placebo (RR 0,76, 95 % CI 0,62-0,93) tijekom 48-108 tjedana praćenja. MRI rezultati jedne

studije pokazali su umjerenom kvalitetom dokaza pozitivan učinak na srednji broj GAD lezija (MD = -1,07, 95 % CI -1,40 do -0,74) i na broj bolesnika bez imbibirajućih lezija (RR 1,62, 95 % CI 1,39–1,87). U jedinjoj dostupnoj nastavnoj studiji tijekom 9 godina praćenja između skupine s ranom primjenom terapije i skupine s odgođenim početkom primjene terapije bila je mala razlika u godišnjoj stopi relapsa i udjelu sudionika s pogoršanjem onesposobljenosti (29-31).

Dvije studije na ukupno 2667 bolesnika uspoređivale su dimetil fumarat s placebom tijekom razdoblja od 96 do 104 tjedna. Meta-analizom umjerene kvalitete pokazan je pozitivan učinak dimetil fumarata tijekom 2 godine praćenja na broj sudionika bez relapsa (RR 1,28, 95 % CI 1,14–1,43), godišnju stopu relapsa (MD = -0,19, 95 % CI -0,25 do -0,13), rizik pogoršanja onesposobljenosti (RR 0,66; 95 % CI 0,51–0,85) i prisutnost novih ili uvećanih postojećih T2 lezija (MD = -13,36, 95 % CI -16,63 do -10,9) i GAD lezija (MD = -1,64, 95 % CI -2,17 do -1,10). Rezultati nastavne studije u kojoj su 5 godina praćeni sudionici koji su prethodno primali placebo te su re-randomizirani u jednu od dvije skupine s različitim dozama dimetil fumarata ukazivali su na malu razliku u skupinama s ranim i odgođenim početkom liječenja za godišnju stopu relapsa, kao i niži udio sudionika s pogoršanjem onesposobljenosti u skupini s ranim početkom liječenja (25,32,33).

Fingolimod i placebo uspoređivani su u dvije studije na 2355 ispitanika tijekom 104 tjedna praćenja. Dokazi umjerene kvalitete meta-analize pokazali su da je fingolimod bio povezan s većim udjelom sudionika koji nisu imali relaps (RR 1,44, 95 % CI 1,28–1,63), nižom godišnjom stopom relapsa (MD = -0,21, 95 % CI -0,25 do -0,16), nižim rizikom progresije onesposobljenosti (RR 0,71, 95 % CI 0,56–0,90) i pozitivnim trendom koji bi ukazivao u prilog fingolimoda po svim MRI parametrima. Nastavne studije obje početne studije pokazale su pozitivan učinak ranog liječenja u odnosu na odgođeno liječenje smanjenom godišnjom stopom relapsa, veći udio sudionika bez pogoršanja onesposobljenosti i pozitivno djelovanje na broj novih T2 lezija, GAD lezija i postotak promjene volumena mozga tijekom 4-6 i 4,5 godina praćenja (34-36).

Jedna studija uspoređivala je natalizumab i placebo na 942 ispitanika tijekom 104 tjedna. Dokazi visoke kvalitete upućuju na povećani broj sudionika bez relapsa (RR 1,59, 95 % CI 1,40–1,81), nižu godišnju stopu relapsa (MD = -0,50, 95 % CI -0,63 do -0,37), manje GAD lezija (RR 1,10, 95 % CI 1,54-0,66) i manje novih ili povećanih ranije postojećih T2 lezija (RR 9,10, 95 % CI 10,98-7,22) u skupini koja je dobivala natalizumab. Dokazi umjerene kvalitete ukazuju na pozitivan učinak na broj sudionika bez progresije onesposobljenosti (RR 0,59, 95 % CI 0,46–0,75). (37)

Daclizumab s placebom uspoređivan je na 621 ispitaniku s praćenjem tijekom 52 tjedna. Dokazi visoke kvalitete upućuju na nižu godišnju stopu relapsa (MD = -0,25, 95 % CI -0,37 do -0,13), viši udio bolesnika bez relapsa (RR 1,25, 95 % CI 1,11–1,42). Dokazi umjerene kvalitete ukazuju na manji prosječan broj GAD lezija (MD = -1,10, 95 % CI -1,45 do -0,75) te manje novih ili novije povećanih T2 lezija u skupini koja je dobivala daclizumab. S niskom razinom dokaza pokazana je redukcija rizika pogoršanja onesposobljenosti (RR 0,43, 95 % CI 0,22–0,85). U nastavnoj su studiji sudionici koji su primali placebo re-randomizirani u skupine sa 150 odnosno 300 mg daclizumaba, dok su oni koji su od ranije primali daclizumab nastavili režim uzimanja terapije ili su 20 tjedana prekinuli terapiju te ju potom nastavili. Rezultati ekstenzije tijekom 2 godine praćenja ukazali su na nižu godišnju stopu relapsa i manje novih T2 lezija u skupini koja je nastavila inicijalno liječenje i skupini koja je imala prekid liječenja u odnosu na odgođeni početak liječenja (38,39).

Kladribin i placebo uspoređivani su na 1326 sudionika tijekom 96 tjedana. Dokazi visoke kvalitete upućuju na visoki broj sudionika bez relapsa (RR 1,31, 95 % CI 1,20–1,42) i nižu godišnju stopu relapsa (MD = -0,19, 95 % -0,23 do -0,14) u intervencijskoj skupini. Izvješteno je o statistički značajnoj redukciji GAD lezija, aktivnih T2 lezija i kombiniranih solitarnih lezija u intervencijskoj skupini u usporedbi s placebom ( $P < 0,0001$ ) (40).

Paralelna usporedba lijekova provedena je samo za interferon, glatiramer acetat i natalizumab.

Glatiramer acetat i interferon uspoređivani su na uzorku od 2314 ispitanika u četiri studije s praćenjem od 52 do 104 tjedna. S umjerenom kvalitetom dokaza ukazano je tijekom 2 godine praćenja da nije bilo značajne razlike u broju sudionika bez relapsa (RR 0,98, 95 % CI 0,90-1,06) te pogoršanja onesposobljenosti (RR 1,07, 95 % CI 0,83-1,31). S niskom kvalitetom dokaza pokazano je da je manji broj sudionika liječenih glatiramer acetatom u odnosu na sudionike liječene interferonom odustao od liječenja iz bilo kojeg razloga (RR 1,30, 95 % CI 0,68-2,47) i zbog pojave nuspojave (RR 1,15, 95 % CI 0,75-1,17) (41-44).

Terinoflunomid, fingolimod i daklizumab su uspoređivani s interferonom u pojedinačnim studijama.

Umjerena kvaliteta dokaza pokazala je veći broj sudionika bez relapsa (RR 1,19, 95 % CI 1,11-1,29), manju godišnju stopu relapsa (MD = -0,17, 95 % CI -0,26 do -0,08) i manje sudionika s pogoršanjem onesposobljenosti u skupini s fingolimodom u odnosu na interferon u jednoj godini. Međutim, procjena je bila neprecizna i nije bila statistički značajna. MR ishodi su bili bo-



liji u skupini sudionika koji su liječeni fingolimodom. (45,46) Dvije ekstenzijske studije s fingolimodom u trajanju od 2 i 4,5 godine pokazale su da je rani početak liječenja imao značajan učinak na godišnju stopu relapsa u 2 godine bez značajne razlike za godišnji relaps ili pogoršanje onesposobljenosti te malu razliku u broju novih T2 lezija, GAD lezija i postotku volumena mozga u 4,5-godišnjem praćenju (47,48).

Pokazalo se s niskom kvalitetom dokaza da je u skupini liječenoj interferonom u praćenju od 48 tjedana bio veći udio sudionika bez relapsa (RR 0,68, 95 % CI 0,57-0,82) u odnosu na skupinu koja je liječena terinfumidom, s malim razlikama u godišnjoj stopi relapsa.

Tri ispitivanja s ukupno 1755 sudionika uspoređivala su alemtuzumab i interferon s praćenjem od 104 do 260 tjedana. Praćenjem 2-3 godine srednjom kvalitetom dokaza pokazan je veći udio sudionika bez relapsa (RR 1,38, 95 % CI 1,26-1,51), manja godišnja stopa relapsa (MD= -0,25, 95 % CI -0,33 do -0,18) te manji udio sudionika s novim ili povećanim postojećim T2 lezijama u skupini ispitanika liječenih alemtuzumabom. Niskom kvalitetom dokaza pokazano je da je učinak alemtuzumaba na smanjenje godišnje stope relapsa održan tijekom 5 godina (MD= -0,23, 95 % CI -0,30 do -0,16), da je manji broj sudionika liječenih alemtuzumabom imao pogoršanje onesposobljenosti tijekom 2 do 3 godine (RR 0,59, 95 % CI 0,40-0,86) te tijekom 5 godina (RR 0,4, 95 % CI 0,24-0,78) (49-51).

U usporedbi s interferonom daklizumab je praćenjem od 144 tjedna, s umjerenom kvalitetom dokaza pokazao manji broj relapsa (RR 1,31, 95 % CI 1,22-1,42), manju godišnju stopu relapsa (MD= -0,27, 95 % CI -0,22 do -0,12), smanjeni rizik pogoršanja onesposobljenosti (RR 0,82, 95 % CI 0,66-0,98) te manji ili prosječan broj novih T2 lezija (MD = -5,20, 95 % CI -6,30 do -4,10) (52).

Dvije studije su na 1656 ispitanika uspoređivale okrelizumab i interferon u razdoblju od 96 tjedana. Visokom kvalitetom dokaza utvrđeno je da je godišnja stopa relapsa bila značajno niža kod sudionika liječenih okrelizumabom u odnosu na interferon (MD = -0,13, 95 % CI -0,18 do -0,08). Umjerenom kvalitetom dokaza pokazano je da je veći broj sudionika liječen okrelizumabom pokazao poboljšanje onesposobljenosti u 12. tjednu (RR 1,32, 95 % CI 1,04-1,68) i u 24. tjednu (RR 1,35, 95 % CI 1,02-1,79) (53).

### 2.b. Sekundarno progresivna MS

U studijama sa sekundarno progresivnom MS veći je udio žena (58 %) u odnosu na muškarce, s prosječnom dobi od 43 godine, postavljenom dijagnozom MS-a u rasponu 10-14,7 godina te baznim EDSS-om od 4,8

do 5,4 (prosjeck 5,1). Jedini lijekovi koji modificiraju bolest, a koji su proučavani, bili su interferon i mitoksantron.

Četiri studije na ukupno 2646 ispitanika uspoređivale su interferon s placebom. Srednjom kvalitetom dokaza u 3 godine praćenja pokazan je značajan učinak na pogoršanje onesposobljenosti potvrđen u 3. mjesecu (RR 0,78, 95 % CI 0,66-0,92) i manji učinak na onesposobljenost potvrđen u 6. mjesecu (RR 0,92, 95 % CI 0,80-1,06) te veći udio pacijenata bez ijedne aktivne lezije kod skupine sudionika liječene interferonom u odnosu na placebo (RR 1,71, 95 % CI 1,17-2,49). Jedina dostupna ekstenzijska studija 10 godina nakon randomizacije glavnog istraživanja u kojoj su pacijenti primili interferon u otvorenoj studiji u trajanju od 18 mjeseci te nakon toga liječenje provodili individualizirano pokazala je da je manji broj sudionika koji je započeo ranije liječenje (29 %) imalo progresiju EDSS-a na 8 i više u odnosu na one kod kojih je kasnije započeto liječenje (54-58).

Jedna studija je na 194 ispitanika uspoređivala mitoksantron s placebom te je pokazala smanjeni rizik pogoršanja onesposobljenosti (RR 0,38, 95 % CI 0,15-0,99) tijekom 104 tjedna. MR mozga nije pokazao značajnu razliku između skupina u broju sudionika s pozitivnim GAD lezijama ili broju GAD lezija u 1 ili 2 godine. Prosječna promjena u pojavi novih T2 lezija nije bila značajna u 1. godini, dok u 2. godini bila značajna (59).

### 3. Primarno progresivna MS

Analizirano je pet randomiziranih kliničkih ispitivanja koja su sva uspoređivala aktivne lijekove s placebom na uzorku od 50 do 970 pacijenata u trajanju od 104 do 156 tjedana (60-64). Malo više od pola sudionika bilo je ženskog spola, prosječne dobi od 47 godina. Sudionici su imali postavljenu dijagnozu primarno progresivne MS u prosjeku 6 godina (2,9-11,4 godina), a EDSS je varirao od 4,7 do 5,2 (prosjeck 4,9).

Dvije dostupne studije koje su uspoređivale interferon s placebom na 108 ispitanika pokazale su s niskom kvalitetom dokaza malu razliku u broju pacijenata s pogoršanjem onesposobljenosti (potvrđeno u 3. mjesecu) u vremenskom praćenju od 2 godine ((60,62) RR 0,97, 95 % CI 0,62-1,52). U jedinjoj dostupnoj ekstenzijskoj studiji sudionici iz primarnog ispitivanja praćeni su 5 godina bez liječenja te je ustanovljeno da nije bilo značajne razlike između ranog i odgođenog liječenja u udjelu pacijenata s pogoršanjem onesposobljenosti ni u njihovom kognitivnom statusu (mjereno *Paced Auditory Serial Addition Test*-om (PASAT3)) ili promjeni volumena T2 lezija. Objavljen je koristan učinak ranog liječenja na parenhim mozga (60-65).



Umjerena kvaliteta dokaza jedine studije glatiramer acetata u usporedbi s placebom na 2646 sudionika u 156. tjednu nije pokazala značajni učinak na pogoršanje onesposobljenosti (RR 0,87, 95 % CI 0,75-1,02) i na produljenje vremena do pogoršanja onesposobljenosti (HR 0,87, 95% CI 0,71-1,07) (64).

Studija koja je uspoređivala fingolimod i placebo na 970 ispitanika umjerenom kvalitetom dokaza pokazala je razliku između skupina u udjelu sudionika s progresijom onesposobljenosti (61).

Studija na 732 ispitanika koja je uspoređivala okrelizumab s placebom visokom kvalitetom dokaza pokazala je da je potrebno duže vrijeme do pogoršanja invaliditeta kod sudionika liječenih okrelizumabom u odnosu na placebo tijekom 120 tjedana, potvrđeno u 12. tjednu (HR 0,76, 95 % CI 0,59-0,98) i 24. tjednu (HR 0,75, 95 % CI 0,58-0,97). Također je opisano povoljno djelovanje okrelizumaba na volumen hiperintenzivnih T2 lezija (HR 0,90, 95 % CI 0,88-0,92) i promjenu volumena mozga kroz 120 tjedana (HR 17,5, 95 % CI 3,2-29,3) (63).

## II. MONITORIRANJE ODGOVORA NA TERAPIJU

Monitoriranje odgovora na terapiju (relaps i/ili progresija deficita i/ili MR aktivnost tijekom 6/12 mjeseci, pojava rane aktivnosti bolesti) imalo bi za svrhu dati smjernice liječniku koji imunomodulacijskom terapijom liječi bolesnika s relapsirajućom MS u smislu povećanog rizika budućih deficita. U literaturi su opisani kriteriji korišteni za definiciju kratkoročnog (manje od 2 godine od početka tretmana) i dugoročnog (više od 2 godine od početka tretmana) nepovoljnog odgovora na interferon ili glatiramer acetat te je proučavano kako kratkoročni suboptimalni odgovor (uključujući EDSS i/ili relaps i/ili MR parametre) utječe na dugoročni odgovor. Dvije dodatne studije koje nisu bile uključene u prethodne rezultate pretraživanja koristile su Rio ljestvicu i modificiranu Rio ljestvicu godinu dana da bi predvidjele odgovor nakon 3 i 5 godina kod MS pacijenata liječenih interferonom beta najmanje godinu dana. Također su povučeni podatci iz devet europskih MS-centara koji evaluiraju odgovor na terapiju tijekom 3 ili više godina. Kriteriji za odsutnost aktivnosti bolesti (kriteriji NEDA) određivani su na godišnjoj razini u prospektivnoj kohortnoj studiji, ali i provjerom relapsno-remitirajućih MS pacijenata kako bi se provjerila odsutnost pogoršavanja deficita (66-69).

## III. PRAĆENJE PACIJENATA S MULTIPLOM SKLEROZOM LIJEČENIH MODIFICIRAJUĆIM LIJEKOVIMA MAGNETNOM REZONANCIJOM

Za sada nema studija o načinu praćenja bolesnika magnetnom rezonancijom (MR). Korištenje MR u rutinskom praćenju pacijenata s MS manje je izraženo nego u samoj dijagnostici bolesti. U studijama koje procjenjuju kriterije odgovora na terapiju evaluacija MR je izvođena svakih 6-12 mjeseci nakon početka liječenja i uspoređivana s bazičnom MR. Kriteriji koji su uključivali MR ili MR u kombinaciji s kliničkim mjerenjima imali su višu predskazujuću vrijednost nego sami klinički kriteriji. Mjerenje novonastalih ili rastućih T2 lezija ima veću specifičnost nego njihovo bojanje kontrastom. Najbolju predskazujuću vrijednost imaju (70):

1. jedna ili više novonastalih/rastućih T2 lezija,
2. dvije ili više novonastalih/rastućih T2 lezija,
3. dva ili više kriterija modificirane Rio ljestvice.

Prisutnost jedne ili više novonastalih/rastućih T2 lezija u predviđanju EDSS pogoršanja za 4-4,8 godina praćenja pokazali su specifičnost od 70,2 % i osjetljivost od 85,5 % te specifičnost od 83,6 % i osjetljivost od 62,4 % za dvije ili više lezija prema meta-analizi dviju studija. Prisutnost dvaju ili više kriterija modificirane Rio ljestvice imala je specifičnost od 89,1 % i osjetljivost od 26,4 % u predviđanju pogoršanja EDSS tijekom 4-godišnjeg praćenja prema meta-analizi tri studije (67,68,71,72). Jedna studija sadrži isključivo pozitivne i negativne predskazujuće vrijednosti odsutnosti znakova aktivnosti bolesti. Pozitivna predskazujuća vrijednost upućuje na to da 71,1 % ispitanika bez znakova aktivnosti bolesti, bez pogoršanja deficita unatrag jednu godinu tijekom 7 godina ostaju također bez pogoršanja (73).

U upotrebi je više smjernica koje pokušavaju definirati indikacije kao i učestalost snimanja MR-a u svrhu monitoriranja tijeka bolesti, dok smjernice razvijene od skupine MAGNIMUS raspravljaju o aspektima uporabe MR-a za monitoriranje terapijskog učinka i sigurnosti (74-76).

## IV. STRATEGIJA LIJEČENJA KOD NEADEKVATNOG ODGOVORA NA TERAPIJU

Javlja se pitanje eskalacijske terapije u bolesnika s relapsnim oblikom MS liječenih interferonom ili glatiramer acetatom kod kojih postoje dokazi o pojavi rane aktivnosti bolesti (relaps i/ili progresija deficita i/ili MR aktivnost za 6/12 mjeseci).

Zbog različitih dizajna dosadašnjih studija i karakteristika uključenih ispitanika, njihovi rezultati inter-

pretiraju se posebno. Tri studije su randomizirane, pet je retrospektivnih kohortnih te je jedna prospektivna kohortna (51,77-84). Svi su ispitanici prvotno dobivali interferon beta-1a, interferon beta-1b ili glatiramer acetat. Kod svih je učinak terapije opisan kao neuspjeh, premda taj termin nije točno definiran ili točno procijenjen. U dvije studije neuspjeh je definiran kombiniranim relapsom (više od jednog ili više od dva) i pogoršanjem postojećeg deficita (povećanje najmanje za 0,5 bodova ili 1 bod na ljestvici EDSS u odnosu na godinu prije korištenja navedene terapije). U četiri studije sudionici su primali fingolimod, u dvije studije su primali imunomodulacijsku terapiju, dok su u jednoj studiji primali natalizumab te alemtuzumab u drugoj. Sve analizirane studije pokazale su benefit prelaska na alemtuzumab, fingolimod ili natalizumab u usporedbi s interferonom ili glatiramer acetatom.

Prelazak na alemtuzumab pokazao je nižu godišnju stopu relapsa (0,26 vs. 0,52;  $P=0,0002$ ), veći udio ispitanika bez relapsa (66 % vs. 47 %;  $P<0,0001$ ), manji udio ispitanika s pogoršanjem postojećeg deficita (13 % vs. 20 %;  $P=0,02$ ) i manji broj ispitanika s novim ili rastućim T2 lezijama (46 % vs. 68 %;  $P<0,00001$ ) 2 godine nakon promjene terapije, prema dokazima s umjerenim rizikom sistemne pogreške (51). Također je pokazano da je veći udio ispitanika s diskontinuacijom u skupini liječenoj interferonom iz raznih razloga (8 % vs. 32 %;  $P<0,00001$ ) kao i zbog nuspojava (3 % vs. 7 %;  $P=0,02$ ).

Prelazak na fingolimod pokazao je smanjenje godišnje stope relapsa za 61 %, smanjenje GAD lezija za 46 % - 48 % te smanjenje novih ili rastućih T2 lezija za 21 % - 27 % 52 tjedna od početka studije, uz mali rizik od sistemne pogreške. Dokazi iz dviju studija s umjerenim rizikom sistemne pogreške pokazali su produljenje vremena do relapsa, smanjenje godišnje stope relapsa i produljenje vremena progresije onesposobljenosti prema ljestvici EDSS tijekom 2 godine od promjene terapije. Dokazi uz visoki rizik sistemne pogreške ukazuju na produljenje vremena do prvog relapsa (360 vs. 274 dana;  $P=0,006$ ) i smanjenu godišnju stopu relapsa (0,19 vs. 0,51;  $P=0,0013$ ) u skupini koja je prešla na fingolimod nakon 51 tjedna od početka nove terapije. Diskontinuacija liječenja veća je tijekom liječenja interferonom ili glatiramer acetatom nego tijekom liječenja fingolimodom (77-81).

Prelazak na natalizumab uz dokaze s većim rizikom sistemne pogreške rezultirao je produljenjem vremena do pojave relapsa ili pogoršanja onesposobljenosti (HR 0,42, 95 % CI 0,24-0,71; HR 0,38, 95 % CI 0,20-0,71) 2 godine nakon prelaska, što nekim studijama nije potvrđeno. Zabilježen je i pozitivan utjecaj na godišnju stopu relapsa mjerenu 2., 3., i 4. godine, s umjerenim rizikom sistemne pogreške, ali i dispropo-

porcionalno visoka stopa diskontinuacije terapije natalizumabom (82-84).

## V. SIGURNOST PREKIDA/PROMJENE TERAPIJE

### **Rizik povratka aktivnosti bolesti (povećani rizik relapsa, progresije onesposobljenosti i/ili MRI aktivnosti) u bolesnika s relapsnom multiplom sklerozom koji prestanu uzimati visoko učinkoviti lijek?**

Analizirano je 19 studija, od čega jedna randomizirana kontrolirana, 12 prospektivnih kohortnih te šest retrospektivnih kohortnih (85-103,120-138). Broj uključenih sudionika varirao je od 18 do 333 (prosječno 83). U 15 studija sudionici su primali natalizumab prije prekida tretmana radi pitanja sigurnosti, dok su u jednoj studiji primali fingolimod. Nakon diskontinuacije terapije primjenjivane su razne strategije koje su uključivale obustavu svakog liječenja, kortikosteroide, interferon/glatiramer acetat i fingolimod. Razdoblje ispiranja variralo je od 1 do 6 mjeseci. Medijan broja doza natalizumaba primljenih prije promjene terapije varirao je od 19 do 41. "Rebound fenomen" uglavnom je opisan kao povratak aktivnosti bolesti osim one već viđene u razdoblju prije liječenja, no postajale su razlike u definicijama između pojedinih studija. Od 11 studija dvije nisu pokazale dokaza "rebound fenomena" (88,100). Udio sudionika kod kojih je dokazan "rebound fenomen" varira u većini studija od 9 % to 12 % (91,92,96,97,102), s ekstremima od 14 % (101), 21,2 % (99) i 38,3 % (103).

### *Ishod opisan relapsom.*

Nekim studijama je dokazano da u 24. i 52. tjednu nakon prekida natalizumaba postoji signifikantno smanjenje u godišnjoj stopi relapsa između razdoblja prije i poslije natalizumaba (2 vs. 0,3;  $P=0,009$ ) i smanjenje u srednjoj vrijednosti relapsa (93,96,98,103). Bolesnici liječeni fingolimodom otprilike 3 mjeseca nakon prekida natalizumaba pokazivali su signifikantno smanjenu godišnju stopu relapsa, dok su oni bez liječenja imali istu stopu relapsa kao i u razdoblju prije natalizumaba (98). Dužina razdoblja ispiranja prije promjene terapije na fingolimod imala je učinak na udio sudionika s relapsom s 19,9 % u razdoblju do 3 mjeseca, 31,1 % za 3-6 mjeseci te 59,1 %, ako je razdoblje ispiranja bilo duže od 6 mjeseci (89).

### *Ishod opisan MR-om.*

Rezultati 6 studija ukazuju da je prisutnost nove ili povećane T2 lezije ili GAD lezije 52 tjedna nakon prekida terapije opisano u 48 % sudionika koji su prekinuli uzimanje natalizumaba, u usporedbi s 54 % u

razdoblju prije natalizumaba. Različite studije su pokazale povećanje u srednjoj vrijednosti broja GAD lezija u svih sudionika tijekom razdoblja prije natalizumaba u usporedbi s razdobljem nakon natalizumaba (86,88,90, 93,103).

### **Postoji li korist od budućeg liječenja bolesnika s relapsnim MS-om koji prestanu uzimati visoko učinkovit lijek?**

Tri prospektivne kohortne studij i jedna randomizirana kontrolirana sa sudionicima koji su primali natalizumab prije promjene na druge lijekove koji modificiraju tijek bolesti te praćenjem od 28 do 52 tjedna (srednja vrijednost 44 tjedna) pokazale su da je manji broj sudionika koji su ostali na natalizumabu imalo relapse (4 %) u usporedbi s onima koji su prešli na placebo (17 %) ili druge terapije (20 %) (interferon, glatiramer acetat, metilprednisolon) te manji broj bolesnika bez recidiva (nova GAD lezija  $>0,8 \text{ cm}^3$  ili dvije ili više GAD lezija bilo koje veličine), u usporedbi sa 46 % u placebo skupini i 37 % u skupini s ostalim terapijama (96,104-106). Prelazak s natalizumaba na rituksimab rezultirao je smanjenim rizikom relapsa u usporedbi s onim prigodom prelaska na fingolimod (1,8 % vs. 17,6 %; HR 0,10, 95 % CI 0,02–0,43) te manjim udjelom sudionika s GAD lezijama (1,4 % vs. 24,2 %; OR 0,05, 95 % CI 0,0–0,22).

### **Korist nastavka terapije u usporedbi s prekidom u bolesnika liječenih lijekovima koji modificiraju tijek bolesti, ako su stabilni tijekom dužeg razdoblja?**

Ispitivani su bolesnici liječeni interferonom ili glatiramer acetatom najmanje 3 godine, bez relapsa tijekom 5 godina te su uspoređivani s bolesnicima koji su prestali uzimati lijek i onima koji su nastavili liječenje. Srednja dob ispitanika bila je 44 godine, a srednja EDSS vrijednost 3,5. Četrdeset posto sudionika je diskontinuiralo terapiju. Studija je pokazala malu razliku između skupina u udjelu sudionika koji su imali relaps (36 % vs. 37,8 %) kao i u vremenu do relapsa (HR 1,07, 95 % CI 0,84–1,37;  $P = 0,584$ ). Zabilježeno je duže vrijeme do progresije onesposobljenosti u skupini bolesnika koji su nastavili u odnosu na one koji su prekinuli liječenje (HR 1,47, 95 % CI 1,18–1,84;  $P = 0,001$ ) (107).

## **VI. LIJEČENJE U POSEBNIM SITUACIJAMA: TRUDNOĆA**

Nekoliko je studija istraživalo utjecaj izloženosti interferonu beta i/ili glatiramer acetatu (108-122), dok se manje istraživalo utjecaj natalizumaba (123-125), dimetil fumarata (126), teriflunomida (127) i fingolimo-

da (128). U većini studija žene su bile izložene lijeku koji modificira tijek bolesti sa zadnjom uzetom dozom nakon zadnjeg menstruacijskog ciklusa prije začeća. Procjenom kvalitete prema Cochrane Robinsu, gotovo sve kohortne studije koje su uključivale izloženu i neizloženu skupinu procijenjene su da imaju ozbiljni rizik sistemne pogreške.

### *Izloženost interferonu i/ili glatiramer acetatu.*

Studija interferona s umjerenim rizikom sistemne pogreške nije pokazala značajnije razlike između skupina (izloženi vs neizloženi) u udjelu novorođenčadi rođene s niskom porođajnom masom (OR 1,14, 95 % CI 0,41–3,15;  $P = 0,803$ ). Dokazi s ozbiljnim rizikom od sistemne pogreške zbog niskih brojeva indiciraju veći udio žena sa spontanom pobačajem u skupini izloženoj lijeku. Udio novorođenih s kongenitalnim malformacijama bio je u jednoj studiji veći u izloženoj skupini (9 % vs. 5 %), ali nije bio potvrđen kasnom studijom koja je pokazala veći rizik u neizloženoj skupini (3,1 % vs. 5,5 %). Usporedbe su temeljene na malom broju sudionika i treba ih interpretirati s oprezom (108,109,119,129).

Za glatiramer acetat, dokaz s umjerenim rizikom sistemne pogreške ( $n = 246$ ) indicira veći broj spontanih pobačaja u izloženoj skupini nego u neizloženoj (8,6 % vs. 6,3 %), međutim kongenitalne malformacije su bile češće u neizloženoj skupini (6,7 % vs. 2,2 %). Postoje nekonzistentni nalazi između različitih studija s obzirom na nisku porođajnu masu, spontane pobačaje i kongenitalne malformacije (117).

### *Izloženost natalizumabu.*

Jedna studija s ozbiljnim rizikom sistemne pogreške usporedila je izloženost natalizumabu s interferonom ili glatiramer acetatom i ukazala na malu razliku između skupina u udjelu novorođenčadi s niskom porođajnom masom, ali veći rizik spontanih pobačaja u skupini izloženoj interferonu ili glatiramer acetatu (21,1 % vs. 17,4 %) te veći udio novorođenih s kongenitalnim malformacijama izloženih natalizumabu (3,9 % vs. 1,4 %) (123). U usporedbi sa ženama koje nisu bile izložene lijekovima koji modificiraju tijek bolesti, dokaz s ozbiljnim rizikom od sistemne pogreške upućuje na veći udio žena sa spontanom pobačajem u skupini izloženoj natalizumabu (125).

Tri studije s ozbiljnim rizikom sistemne pogreške uspoređivale su ishode trudnoće u žena koje su imale neplanirana začeća za vrijeme uzimanja dimetil fumarata, fingolimoda i teriflunomida tijekom kliničkih istraživanja. Između žena koje su uzimale fingolimod 24 % je imalo spontani pobačaj, te je 5 % žive novorođenčadi imalo kongenitalne malformacije. Od



žena koje su bile izložene teriflunomidu, 18,8 % imalo je spontane pobačaje te na 27 živorođenih nije bilo malformacija. Jedina studija s kontrolnom placebo skupinom ukazuje na višu stopu trudnoća sa spontanim pobačajima u placebo skupini (15,4 %) nego u skupini izloženoj dimetil fumaratu (7,7 %) (126).

## VII. PREPORUKE

**1. Cijeli spektar lijekova koji modificiraju bolest trebalo bi izdavati samo u primjerenim centrima koji mogu omogućiti:**

- 1) pravilan monitoring pacijenta,
- 2) sveobuhvatnu procjenu,
- 3) otkrivanje nuspojava i mogućnost njihovog pravovaljanog zbrinjavanja (odluka konsenzusa).

**2. Preporučiti interferon ili glatiramer acetat pacijentima sa CIS-om i MR-om mozga s lezijama koje upućuju na MS i ne ispunjavaju kriterije za MS. (snažna preporuka)**

**3. Preporučiti rano liječenje lijekovima koji modificiraju bolest pacijentima s relapsno-remitirajućom MS koja je definirana kliničkim relapsima i/ili MR aktivnošću (aktivne lezije, kontrastom imbibirajuće lezije; nove ili nejednako povećane T2 lezije koje su praćene na godišnjoj bazi). Ovo također uključuje CIS upotpunjujuće kriterije za MS. (snažna preporuka)**

**4. Za aktivnu relapsno-remitirajuću MS izbor između velikog broja dostupnih lijekova (interferon beta-1b, interferon beta-1a supkutano, intramuskularno, peginterferon beta-1a, glatiramer acetat, terinoflumid dimetil-fumarat, kladribin, fingolimod, natalizumab, alemtuzumab i okrelizumab) od manje učinkovitog do više učinkovitog ovisi o sljedećim faktorima:**

1. karakteristike pacijenta i njegovi komorbiditeti,
2. ozbiljnost/aktivnost bolesti,
3. sigurnosni profil lijeka,
4. dostupnost lijeka (odluka konsenzusa).

**5. U dogovoru s bolesnikom razmotriti liječenje interferonom beta-1a (supkutano) ili interferonom beta-1b u pacijenata s aktivnom sekundarno progresivnom MS uzimajući u obzir neizvjesnu učinkovitost kao i toleranciju te sigurnosni profil lijeka. (slaba preporuka)**

**6. Razmotriti u dogovoru s bolesnikom liječenje mitoksantronom kod pacijenata sa sekundarno progresivnom MS uzimajući u obzir učinkovitost te posebno toleranciju i sigurnosni profil lijeka. (slaba preporuka)**

**7. Razmotriti liječenje okrelizumabom kod pacijenata s primarno progresivnom MS.**

**8. Uvijek provjeriti sažetak opisa svojstava lijeka za dozu, posebna upozorenja, mjere opreza, kontraindikacije, praćenje nuspojava i potencijalne štete.**

**9. Treba razmotriti kombiniranje MR-a s kliničkim mjerenjima u evaluaciji napredovanja bolesti u liječenih pacijenata.**

**10. Kod praćenja odgovora na terapiju bolesnika liječenih modificirajućom terapijom treba učiniti standardni MR obično 6 mjeseci od samog početka liječenja te sljedeći obično 12 mjeseci nakon početka terapije. Vrijeme snimanja MR-a treba prilagoditi imajući na umu sljedeće:**

1. mehanizam djelovanja terapije ( točnije brzina djelovanja),
2. aktivnost bolesti ( uključujući kliničke i MR kriterije) (odluka konsenzusa).

**11. Ako se prati odgovor bolesnika liječenih modificirajućom terapijom, mjerenje novih ili povećanje T2 lezija je preferirana metoda magnetske rezonancije nadopunjena GAD pozitivnim lezijama u monitoriranju odgovora na terapiju. Evaluacija ovih parametara podrazumijeva:**

1. visoko kvalitetne standardizirane MRI slike,
2. interpretaciju od strane visoko kvalificiranih liječnika koji imaju iskustva u MS-u (odluka konsenzusa).

**12. Kod praćenja sigurnosti terapije u pacijenata liječenih modificirajućom terapijom treba provoditi standardne preporuke za MR:**

1. jednom godišnje kod bolesnika s malim rizikom od progresivne multifokalne leukoencefalopatije (PML),
2. učestalije (svakih 3-6 mjeseci) kod bolesnika s velikom rizikom od PML-a (JC virus pozitivni ili oni liječeni natalizumabom preko 18 mjeseci),
3. kod bolesnika s visokim rizikom od PML-a koji prelaze na drugu terapiju treba učiniti MR kod prekidanja terapije te nakon uvođenja nove (odluka konsenzusa).

**13. Ponuditi učinkovitiji lijek bolesnicima liječenima s interferonom ili glatiramer acetatom kod kojih postoji dokaz o aktivnosti bolesti prema procjeni liječnika (snažna preporuka)**

**14. Kod odlučivanja na koji lijek prijeći, osim konzultacije s pacijentom treba imati na umu i sljedeće:**

1. bolesnikove karakteristike i komorbiditete,
2. sigurnost lijeka,
3. težinu i aktivnost bolesti (odluka konsenzusa).



**15. Kada je zaustavljeno liječenje visoko učinkovitim lijekom, radi neučinkovitosti ili sigurnosti, potrebno je razmotriti uvođenje u terapiju drugog visoko učinkovitog lijeka. Pri uvođenju novog lijeka potrebno je uzeti u obzir sljedeće čimbenike:**

1. aktivnost bolesti (klinički te MRI), s obzirom da je što je veća aktivnost bolesti to veća potreba za započinjanjem nove terapije,
2. poluživot i biološku aktivnost prethodnog lijeka,
3. potencijalni povratak aktivnosti bolesti ili pojavu „rebound fenomena“, osobito s natalizumabom (odluka konsenzusa).

**16. Pri odluci o liječenju potrebno je uzeti u obzir povratak aktivnosti bolesti ili čak „rebound fenomena“, osobito s natalizumabom (slaba preporuka)**

**17. Uzeti u obzir nastavak liječenja lijekovima koji modificiraju tijek bolesti ako je bolesnik stabilan (klinički ili MRI) te nema pitanja sigurnosti ili podnošenja lijeka (slaba preporuka)**

**18. Potrebno je sve žene reproduktivne dobi savjetovati kako lijekovi koji modificiraju tijek bolesti nisu licencirani tijekom trudnoće, osim glatiramer acetata 20 mg/mL. (odluka konsenzusa)**

**19. Za žene koje planiraju trudnoću, ako postoji visok rizik za reaktivaciju bolesti, potrebno je uzeti u obzir interferon ili glatiramer acetat dok trudnoća nije potvrđena. U nekim specifičnim (aktivnim) slučajevima nastavak ove terapije može se uzeti u obzir i tijekom same trudnoće (slaba preporuka)**

**20. Za žene s perzistentnom visokom aktivnošću bolesti savjetuje se odgoditi trudnoću. Za one koje unatoč savjetu odluče ostati trudne ili imaju neplaniranu trudnoću:**

1. liječenje natalizumabom tijekom trudnoće može se uzeti u obzir nakon potpune diskusije potencijalnih implikacija,
2. liječenje alemtuzumabom može biti alternativna terapijska opcija za planiranje trudnoće u visoko aktivnim slučajevima, pod uvjetom da se 4-mjesečni interval strogo promatra od zadnje infuzije do začeca (slaba preporuka).

3. Browne P, Chandraratna D, Angood C i sur. Atlas of Multiple Sclerosis 2013: a growing global problem with widespread inequity. *Neurology* 2014; 83: 1022–1024.

4. Noseworthy JH, Lucchinetti C, Rodriguez M, Weinshenker BG. Multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2000; 343: 938–952.

5. Weinshenker BG, Bass B, Rice GP i sur. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study. I. Clinical course and disability. *Brain* 1989; 112: 133–46.

6. Miller DH, Leary SM. Primary-progressive multiple sclerosis. *Lancet Neurol* 2007; 6: 903–12.

7. European public assessment reports: European Medicines Agency. <http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp>

8. Winkelmann A, Loebermann M, Reisinger EC, Hartung HP, Zettl UK. Disease-modifying therapies and infectious risks in multiple sclerosis. *Nat Rev Neurol* 2016; 12: 217–33.

9. Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F i sur. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol* 2017; [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(17\)30470-2](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(17)30470-2). (Epub ahead of print).

10. Jokubaitis VG, Spelman T, Kalincik T i sur. Predictors of long-term disability accrual in relapse-onset multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2016; 80: 89–100.

11. Comi G, De Stefano N, Freedman MS i sur. Comparison of two dosing frequencies of subcutaneous interferon beta-1a in patients with a first clinical demyelinating event suggestive of multiple sclerosis (REFLEX): a phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Neurol* 2012; 11: 33–41.

12. Jacobs LD, Beck RW, Simon JH i sur. Intramuscular interferon beta-1a therapy initiated during a first demyelinating event in multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2000; 343: 898–904.

13. Kappos L, Polman CH, Freedman MS i sur. Treatment with interferon beta-1b delays conversion to clinically definite and McDonald MS in patients with clinically isolated syndromes. *Neurology* 2006; 67: 1242–9.

14. Kinkel RP, Kollman C, O'Connor P i sur. IM interferon beta-1a delays definite multiple sclerosis 5 years after a first demyelinating event. *Neurology* 2006; 66: 678–84.

15. Edan G, Kappos L, Montalban X i sur. Long-term impact of interferon beta-1b in patients with CIS: 8-year follow-up of BENEFIT. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2014; 85: 1183–9.

16. Kappos L, Freedman MS, Polman CH i sur. Effect of early versus delayed interferon beta-1b treatment on disability after a first clinical event suggestive of multiple sclerosis: a 3-year follow-up analysis of the BENEFIT study. *Lancet* 2007; 370: 389–97.

17. Kappos L, Freedman MS, Polman CH i sur. Longterm effect of early treatment with interferon beta-1b after a first clinical event suggestive of multiple sclerosis: 5-year active treatment extension of the phase 3 BENEFIT trial. *Lancet Neurol* 2009; 8: 987–97.

18. Comi G, Martinelli V, Rodegher M i sur. Effect of glatiramer acetate on conversion to clinically definite multiple sclerosis in patients with clinically isolated syndrome (PreCISe study): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial.

## L I T E R A T U R A

1. Montalban X i sur.ECTRIMS/EAN guideline on the pharmacological treatment of people with multiple sclerosis. *Eur J Neurol* 2018; 5(2): 215–237. doi:10.1111/ene.13536

2. Degenhardt A, Ramagopalan SV, Scalfari A, Ebers GC. Clinical prognostic factors in multiple sclerosis: a natural history review. *Nat Rev Neurol* 2009; 5: 672–82.

Lancet 2009; 374: 1503-11.

19. Comi G, Martinelli V, Rodegher M i sur. Effects of early treatment with glatiramer acetate in patients with clinically isolated syndrome. *Mult Scler* 2013; 19: 1074-83.

20. Miller AE, Wolinsky JS, Kappos L i sur. Oral teriflunomide for patients with a first clinical episode suggestive of multiple sclerosis (TOPIC): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Neurol* 2014; 13: 977-86.

21. PRISMS-4: Long-term efficacy of interferon-beta-1a in relapsing MS. *Neurology* 2001; 56: 1628-36.

22. Kieseier BC, Arnold DL, Balcer LJ i sur. Peginterferon beta-1a in multiple sclerosis: 2-year results from ADVANCE. *Mult Scler* 2015; 21: 1025-35.

23. Kappos L, Traboulsee A, Constantinescu C i sur. Long-term subcutaneous interferon beta-1a therapy in patients with relapsing remitting MS. *Neurology* 2006; 67: 944-53.

24. Ebers GC, Traboulsee A, Li D i sur. Analysis of clinical outcomes according to original treatment groups 16 years after the pivotal IFNB-1b trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2010; 81: 907-12.

25. Fox RJ, Miller DH, Phillips JT i sur. Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 or glatiramer in multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2012; 367: 1087-97.

26. Johnson KP, Brooks BR, Cohen JA i sur. Copolymer 1 reduces relapse rate and improves disability in relapsing remitting multiple sclerosis: results of a phase III multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. *Neurology* 1995; 45: 1268-76.

27. Khan O, Rieckmann P, Boyko A, Selmaj K, Zivadinov R. Three times weekly glatiramer acetate in relapsing remitting multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2013; 73: 705-13.

28. Johnson KP, Brooks BR, Ford CC i sur. Sustained clinical benefits of glatiramer acetate in relapsing multiple sclerosis patients observed for 6 years. Copolymer 1 Multiple Sclerosis Study Group. *Mult Scler* 2000; 6: 255-66.

29. Confavreux C, O'Connor P, Comi G i sur. Oral teriflunomide for patients with relapsing multiple sclerosis (TOWER): a randomised, double-blind, placebo controlled, phase 3 trial. *Lancet Neurol* 2014; 13: 247-56.

30. O'Connor P, Wolinsky JS, Confavreux C i sur. Randomised trial of oral teriflunomide for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2011; 365: 1293-1303.

31. O'Connor P, Comi G, Freedman MS i sur. Long-term safety and efficacy of teriflunomide: nine-year follow-up of the randomized TEMSO study. *Neurology* 2016; 86: 920-30.

32. Gold R, Kappos L, Arnold DL i sur. Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2012; 367: 1098-1107.

33. Gold R, Arnold DL, Bar-Or A i sur. Long-term effects of delayed-release dimethyl fumarate in multiple sclerosis: interim analysis of ENDORSE, a randomized extension study. *Mult Scler* 2016; 23: 253-65.

34. Calabresi PA, Radue EW, Goodin D i sur. Safety and efficacy of fingolimod in patients with relapsing remitting multiple

sclerosis (FREEDOMS II): a doubleblind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Neurol* 2014; 13: 545-56.

35. Kappos L, Radue EW, O'Connor P i sur. A placebo controlled trial of oral fingolimod in relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2010; 362: 387-401.

36. Kappos L, O'Connor P, Radue EW i sur. Long-term effects of fingolimod in multiple sclerosis: the randomized FREEDOMS extension trial. *Neurology* 2015; 84: 1582-91.

37. Polman CH, O'Connor PW, Havrdova E i sur. A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2006; 354: 899-910.

38. Gold R, Giovannoni G, Selmaj K i sur. Daclizumab high-yield process in relapsing remitting multiple sclerosis (SELECTION): a randomised, double-blind, placebo controlled trial. *Lancet* 2013; 381: 2167-75.

39. Giovannoni G, Gold R, Selmaj K i sur. Daclizumab high-yield process in relapsing remitting multiple sclerosis (SELECTION): a multicentre, randomised, double-blind extension trial. *Lancet Neurol* 2014; 13: 472-81.

40. Giovannoni G, Comi G, Cook S i sur. A placebo-controlled trial of oral cladribine for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2010; 362: 416-26.

41. Cadavid D, Wolansky LJ, Skurnick J i sur. Efficacy of treatment of MS with IFNbeta-1b or glatiramer acetate by monthly brain MRI in the BECOME study. *Neurology* 2009; 72: 1976-83.

42. Calabrese M, Bernardi V, Atzori M i sur. Effect of disease-modifying drugs on cortical lesions and atrophy in relapsing remitting multiple sclerosis. *Mult Scler* 2012; 18: 418-24.

43. Mikol DD, Barkhof F, Chang P i sur. Comparison of subcutaneous interferon beta-1a with glatiramer acetate in patients with relapsing multiple sclerosis (the REBif vs Glatiramer Acetate in Relapsing MS Disease (REGARD) study): a multicentre, randomised, parallel, open-label trial. *Lancet Neurol* 2008; 7: 903-14.

44. O'Connor P, Filippi M, Arnason B i sur. 250 lg or 500 lg interferon beta-1b versus 20 mg glatiramer acetate in relapsing remitting multiple sclerosis: a prospective, randomised, multicentre study. *Lancet Neurol* 2009; 8: 889-97.

45. Vermersch P, Czlonkowska A, Grimaldi LM i sur. Teriflunomide versus subcutaneous interferon beta-1a in patients with relapsing multiple sclerosis: a randomised, controlled phase 3 trial. *Mult Scler J* 2014; 20: 705-16.

46. Cohen JA, Barkhof F, Comi G i sur. Oral fingolimod or intramuscular interferon for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2010; 362: 402-15.

47. Khatri B, Barkhof F, Comi G i sur. Comparison of fingolimod with interferon beta-1a in relapsing remitting multiple sclerosis: a randomised extension of the TRANSFORMS study. *Lancet Neurol* 2011; 10: 520-9.

48. Cohen JA, Khatri B, Barkhof F i sur. Long-term (up to 4.5 years) treatment with fingolimod in multiple sclerosis: results from the extension of the randomised TRANSFORMS study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2016; 87: 468-75.

49. Cohen JA, Coles AJ, Arnold DL i sur. Alemtuzumab versus interferon beta 1a as first-line treatment for patients with relapsing remitting multiple sclerosis: a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet* 2012; 380: 1819-28.
50. Coles AJ, Compston DA, Selmaj KW i sur. Alemtuzumab vs. interferon beta-1a in early multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2008; 359: 1786-1801.
51. Coles AJ, Twyman CL, Arnold DL i sur. Alemtuzumab for patients with relapsing multiple sclerosis after disease-modifying therapy: a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet* 2012; 380: 1829-39.
52. Kappos L, Wiendl H, Selmaj K i sur. Daclizumab HYP versus interferon beta-1a in relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2015; 373: 1418-28.
53. Hauser SL, Bar-Or A, Comi G i sur. Ocrelizumab versus interferon beta-1a in relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2017; 376: 221-34.
54. Placebo-controlled multicentre randomised trial of interferon beta-1b in treatment of secondary progressive multiple sclerosis. European Study Group on interferon beta-1b in secondary progressive MS. *Lancet* 1998; 352: 1491-7.
55. Randomized controlled trial of interferon- beta-1a in secondary progressive MS: clinical results. *Neurology* 2001; 56: 1496-1504.
56. Andersen O, Elovaara I, Farkkila M i sur. Multicentre, randomised, double blind, placebo controlled, phase III study of weekly, low dose, subcutaneous interferon beta-1a in secondary progressive multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004; 75: 706-10.
57. Panitch H, Miller A, Paty D, Weinshenker B; North American Study Group on Interferon beta-1b in Secondary Progressive MS. Interferon beta-1b in secondary progressive MS: results from a 3-year controlled study. *Neurology* 2004; 63: 1788-95.
58. Kuhle J, Hardmeier M, Disanto G i sur. A 10-year follow-up of the European multicenter trial of interferon beta-1b in secondary-progressive multiple sclerosis. *Mult Scler* 2016; 22: 533-43.
59. Hartung HP, Gonsette R, Konig N i sur. Mitoxantrone in progressive multiple sclerosis: a placebo-controlled, double-blind, randomised, multicentre trial. *Lancet* 2002; 360: 2018-25.
60. Leary SM, Miller DH, Stevenson VL, Brex PA, Chard DT, Thompson AJ. Interferon beta-1a in primary progressive MS: an exploratory, randomized, controlled trial. *Neurology* 2003; 60: 44-51.
61. Lublin F, Miller DH, Freedman MS i sur. Oral fingolimod in primary progressive multiple sclerosis (INFORMS): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2016; 387: 1075-84.
62. Montalban X. Overview of European pilot study of interferon b-1b in primary progressive multiple sclerosis. *Mult Scler* 2004; 10(3 suppl): S62-S64.
63. Montalban X, Hauser SL, Kappos L i sur. Ocrelizumab versus placebo in primary progressive multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2017; 376: 209-20.
64. Wolinsky JS, Narayana PA, O'Connor P i sur. Glatiramer acetate in primary progressive multiple sclerosis: results of a multinational, multicenter, doubleblind, placebo-controlled trial. *Ann Neurol* 2007; 61: 14-24.
65. Tur C, Montalban X, Tintore M i sur. Interferon beta1b for the treatment of primary progressive multiple sclerosis: five-year clinical trial follow-up. *Arch Neurol* 2011; 68: 1421-7.
66. Sormani MP, Gasperini C, Romeo M i sur. Assessing response to interferon-beta in a multicenter dataset of patients with MS. *Neurology* 2016; 87: 134-40.
67. Romeo M, Martinelli V, Rodegher M i sur. Validation of 1-year predictive score of long-term response to interferon-beta in everyday clinical practice multiple sclerosis patients. *Eur J Neurol* 2015; 22: 973-980.
68. Hyun JW, Kim SH, Jeong IH i sur. Utility of the Rio score and modified Rio score in Korean patients with multiple sclerosis. *PLoS One* 2015; 10: e0129243.
69. Rotstein DL, Healy BC, Malik MT, Chitnis T, Weiner HL. Evaluation of no evidence of disease activity in a 7-year longitudinal multiple sclerosis cohort. *JAMA Neurol* 2015; 72: 152-8.
70. Rio J, Ruiz-Pena JL. Short-term suboptimal response criteria for predicting long-term non-response to firstline disease modifying therapies in multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *J Neurol Sci* 2016; 361: 158-67.
71. Prosperini L, Mancinelli CR, De Giglio L, De Angelis F, Barletta V, Pozzilli C. Interferon beta failure predicted by EMA criteria or isolated MRI activity in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2014; 20: 566-76.
72. Rotstein DL, Healy BC, Malik MT, Chitnis T, Weiner HL. Evaluation of no evidence of disease activity in a 7-year longitudinal multiple sclerosis cohort. *JAMA Neurol* 2015; 72: 152-8.
73. Sormani MP, Rio J, Tintore M i sur. Scoring treatment response in patients with relapsing multiple sclerosis. *Mult Scler* 2013; 19: 605-12.
74. Simon JH, Li D, Traboulsee A i sur. Standardized MR imaging protocol for multiple sclerosis: consortium of MS centers consensus guidelines. *AJNR Am J Neuroradiol* 2006; 27: 455-61.
75. Cook SD, Dhib-Jalbut S, Dowling P i sur. Use of magnetic resonance imaging as well as clinical disease activity in the clinical classification of multiple sclerosis and assessment of its course: a report from an international CMSC consensus conference, March 57, 2010. *Int J MS Care* 2012; 14: 105-14.
76. Wattjes MP, Rovira A, Miller D i sur. Evidence-based guidelines: MAGNIMS consensus guidelines on the use of MRI in multiple sclerosis – establishing disease prognosis and monitoring patients. *Nat Rev Neurol* 2015; 11: 597-606.
77. Cohen JA, Barkhof F, Comi G i sur. Fingolimod versus intramuscular interferon in patient subgroups from TRANFORMS. *J Neurol* 2013; 260: 2023-32.
78. Fox E, Edwards K, Burch G i sur. Outcomes of switching directly to oral fingolimod from injectable therapies: results of the randomized, open-label, multicenter, Evaluate Patient Out-



- Comes (EPOC) study in relapsing multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord* 2014; 3: 607-19.
79. Bergvall N, Makin C, Lahoz R i sur. Relapse rates in patients with multiple sclerosis switching from interferon to fingolimod or glatiramer acetate: a US claims database study. *PLoS One* 2014; 9: e88472.
80. Braune S, Lang M, Bergmann A. Efficacy of fingolimod is superior to injectable disease modifying therapies in second-line therapy of relapsing remitting multiple sclerosis. *J Neurol* 2016; 263: 327-33.
81. He A, Spelman T, Jokubaitis V i sur. Comparison of switch to fingolimod or interferon beta/glatiramer acetate in active multiple sclerosis. *JAMA Neurol* 2015; 72: 405-13.
82. Rio J, Tintore M, Sastre-Garriga J i sur. Change in the clinical activity of multiple sclerosis after treatment switch for suboptimal response. *Eur J Neurol* 2012; 19: 899-04.
83. Spelman T, Kalincik T, Zhang A i sur. Comparative efficacy of switching to natalizumab in active multiple sclerosis. *Ann Clin Transl Neurol* 2015; 2: 373-87.
84. Prosperini L, Gianni C, Leonardi L i sur. Escalation to natalizumab or switching among immunomodulators in relapsing multiple sclerosis. *Mult Scler J* 2012; 18: 64-71.
85. Weinstock-Guttman B, Hagemeyer J, Kavak KS i sur. Randomised natalizumab discontinuation study: taper protocol may prevent disease reactivation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2016; 87: 937-43.
86. Borriello G, Prosperini L, Mancinelli C, Gianni C, Fubelli F, Pozzilli C. Pulse monthly steroids during an elective interruption of natalizumab: a post-marketing study. *Eur J Neurol* 2012; 19: 783-87.
87. Borriello G, Prosperini L, Marinelli F, Fubelli F, Pozzilli C. Observations during an elective interruption of natalizumab treatment: a post-marketing study. *Mult Scler J* 2011; 17: 372-5.
88. Clerico M, Schiavetti I, De Mercanti SF i sur. Treatment of relapsing remitting multiple sclerosis after 24 doses of natalizumab: evidence from an Italian spontaneous, prospective, and observational study (the TY-STOP study). *JAMA Neurol* 2014; 71: 954-60.
89. Cohen M, Maillart E, Tourbah A i sur. Switching from natalizumab to fingolimod in multiple sclerosis: a French prospective study. *JAMA Neurol* 2014; 71: 436-41.
90. Evangelopoulos ME, Koutoulidis V, Andreadou E, Evangelopoulos DS, Kilidireas C. Pulsed corticosteroid treatment in MS patients stabilizes disease activity following natalizumab withdrawal prior to switching to fingolimod. *Int J Neurosci* 2016; 126: 1097-1102.
91. Gueguen A, Roux P, Deschamps R i sur. Abnormal inflammatory activity returns after natalizumab cessation in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2014; 85: 1038-40.
92. Hatcher SE, Waubant E, Nourbakhsh B, Crabtree Hartman E, Graves JS. Rebound syndrome in patients with multiple sclerosis after cessation of fingolimod treatment. *JAMA Neurol* 2016; 73: 790-94.
93. Magraner MJ, Coret F, Navarre A i sur. Pulsed steroids followed by glatiramer acetate to prevent inflammatory activity after cessation of natalizumab therapy: a prospective, 6-month observational study. *J Neurol* 2011; 258: 1805-11.
94. Miravalle A, Jensen R, Kinkel RP. Immune reconstitution inflammatory syndrome in patients with multiple sclerosis following cessation of natalizumab therapy. *Arch Neurol* 2011; 68: 186-91.
95. Rossi S, Motta C, Studer V i sur. Treatment options to reduce disease activity after natalizumab: paradoxical effects of corticosteroids. *CNS Neurosci Ther* 2014; 20: 748-53.
96. Sangalli F, Moiola L, Ferre L, i sur. Long-term management of natalizumab discontinuation in a large monocentric cohort of multiple sclerosis patients. *Mult Scler Relat Disord* 2014; 3: 520-6.
97. West TW, Cree BAC. Natalizumab dosage suspension: are we helping or hurting? *Ann Neurol* 2010; 68: 395-9.
98. Havla J, Tackenberg B, Hellwig K i sur. Fingolimod reduces recurrence of disease activity after natalizumab withdrawal in multiple sclerosis. *J Neurol* 2013; 260: 1382-7.
99. Lo Re M, Capobianco M, Ragonese P i sur. Natalizumab discontinuation and treatment strategies in patients with multiple sclerosis (MS): a retrospective study from two Italian MS centers. *Neurol Ther* 2015; 4: 147-57.
100. Melis M, Cocco E, Frau J i sur. Post-natalizumab clinical and radiological findings in a cohort of multiple sclerosis patients: 12-month follow-up. *Neurol Sci* 2014; 35: 401-8.
101. Rinaldi F, Seppi D, Calabrese M, Perini P, Gallo P. Switching therapy from natalizumab to fingolimod in relapsing remitting multiple sclerosis: clinical and magnetic resonance imaging findings. *Mult Scler* 2012; 18: 1640-3.
102. Salhofer-Polanyi S, Baumgartner A, Kraus J, Maida E, Schmied M, Leutmezer F. What to expect after natalizumab cessation in a real-life setting. *Acta Neurol Scand* 2014; 130: 97-102.
103. Vidal-Jordana A, Tintore M, Tur C i sur. Significant clinical worsening after natalizumab withdrawal: predictive factors. *Mult Scler* 2015; 21: 780-5.
104. Alping P, Frisell T, Novakova L i sur. Rituximab versus fingolimod after natalizumab in multiple sclerosis patients. *Ann Neurol* 2016; 79: 950-8.
105. Iaffaldano P, Lucisano G, Pozzilli C i sur. Fingolimod versus interferon beta/glatiramer acetate after natalizumab suspension in multiple sclerosis. *Brain* 2015; 138: 3275-86.
106. Fox RJ, Cree BAC, De Seze J i sur. MS disease activity in RESTORE: a randomized 24-week natalizumab treatment interruption study. *Neurology* 2014; 82: 1491-8.
107. Kister I, Spelman T, Alroughani R i sur. Discontinuing disease-modifying therapy in MS after a prolonged relapse-free period: a propensity score-matched study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2016; 87: 1133-7.
108. Amato MP, Portaccio E, Ghezzi A i sur. Pregnancy and fetal outcomes after interferon-beta exposure in multiple sclerosis. *Neurology* 2010; 75: 1794-1802.



109. Boskovic R, Wide R, Wolpin J, Bauer DJ, Koren G. The reproductive effects of beta interferon therapy in pregnancy: a longitudinal cohort. *Neurology* 2005; 65: 807-11.
110. Coyle PK, Sinclair SM, Scheuerle AE, Thorp JM Jr, Albano JD, Rametta MJ. Final results from the Betaseron (interferon beta-1b) Pregnancy Registry: a prospective observational study of birth defects and pregnancy-related adverse events. *BMJ Open* 2014; 4: e004536.
111. De Las Heras V, De Andres C, Tellez N i sur. Pregnancy in multiple sclerosis patients treated with immunomodulators prior to or during part of the pregnancy: a descriptive study in the Spanish population. *Mult Scler* 2007; 13: 981-4.
112. Fares J, Nassar AH, Gebeily S, Kobeissy F, Fares Y. Pregnancy outcomes in Lebanese women with multiple sclerosis (the LeMS study): a prospective multicentre study. *BMJ Open* 2016; 6: e011210.
113. Fernandez Liguori N, Klajn D, Acion L i sur. Epidemiological characteristics of pregnancy, delivery, and birth outcome in women with multiple sclerosis in Argentina (EMEMAR study). *Mult Scler* 2009; 15: 555-62.
114. Fragoso YD, Boggild M, Macías-Islas MA i sur. The effects of long-term exposure to disease-modifying drugs during pregnancy in multiple sclerosis. *Clin Neurol Neurosurg* 2013; 115: 154-9.
115. Giannini M, Portaccio E, Ghezzi A i sur. Pregnancy and fetal outcomes after glatiramer acetate exposure in patients with multiple sclerosis: a prospective observational multicentric study. *BMC Neurol* 2012; 12: 124.
116. Hellwig K, Haghikia A, Rockhoff M, Gold R. Multiple sclerosis and pregnancy: experience from a nationwide database in Germany. *Ther Adv Neurol Disord* 2012; 5: 247-53.
117. Herbstritt S, Langer-Gould A, Rockhoff M i sur. Glatiramer acetate during early pregnancy: a prospective cohort study. *Mult Scler* 2015; 22: 810-16.
118. Lu E, Dahlgren L, Sadovnick AD, Sayao A, Synnes A, Tremlett H. Perinatal outcomes in women with multiple sclerosis exposed to disease-modifying drugs. *Mult Scler J* 2012; 18: 460-7.
119. Patti F, Cavallaro T, Lo Fermo S i sur. Is in utero early-exposure to interferon beta a risk factor for pregnancy outcomes in multiple sclerosis? *J Neurol* 2008; 255: 1250-3.
120. Romero RS, Lunzmann C, Bugge J-P. Pregnancy outcomes in patients exposed to interferon beta-1b. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2015; 86: 587-9.
121. Shimizu Y, Makioka H, Harada N, Nakabayashi S, Saida T, Kira JI. Outcomes of pregnancy during interferon beta-1a therapy in Japanese patients with multiple sclerosis: interim results of a postmarketing surveillance study. *Clin Exp Neuroimmunol* 2015; 6: 402-8.
122. Weber-Schoendorfer C, Schaefer C. Multiple sclerosis, immunomodulators, and pregnancy outcome: a prospective observational study. *Mult Scler* 2009; 15: 1037-42.
123. Ebrahimi N, Herbstritt S, Gold R, Amezcua L, Koren G, Hellwig K. Pregnancy and fetal outcomes following natalizumab exposure in pregnancy. A prospective, controlled observational study. *Mult Scler* 2015; 21: 198-205.
124. Friend S, Richman S, Bloomgren G, Cristiano LM, Wenten M. Evaluation of pregnancy outcomes from the Tysabri (natalizumab) pregnancy exposure registry: a global, observational, follow-up study. *BMC Neurol* 2016; 16: 150.
125. Hellwig K, Haghikia A, Gold R. Pregnancy and natalizumab: results of an observational study in 35 accidental pregnancies during natalizumab treatment. *Mult Scler J* 2011; 17: 958-63.
126. Gold R, Phillips JT, Havrdova E i sur. Delayed release dimethyl fumarate and pregnancy: preclinical studies and pregnancy outcomes from clinical trials and postmarketing experience. *Neurol Ther* 2015; 4: 93-104.
127. Kieseier BC, Benamor M. Pregnancy outcomes following maternal and paternal exposure to teriflunomide during treatment for relapsing remitting multiple sclerosis. *Neurol Ther* 2014; 3: 133-8.
128. Karlsson G, Francis G, Koren G i sur. Pregnancy outcomes in the clinical development program of fingolimod in multiple sclerosis. *Neurology* 2014; 82: 674-80.
129. Thiel S, Langer-Gould A, Rockhoff M i sur. Interferon-beta exposure during first trimester is safe in women with multiple sclerosis a prospective cohort study from the German Multiple Sclerosis and Pregnancy Registry. *Mult Scler* 2015; 22: 801-9.

## SUMMARY

### UPDATE ON GUIDELINES FOR PHARMACOLOGICAL TREATMENT OF MULTIPLE SCLEROSIS BY THE CROATIAN SOCIETY FOR NEUROVASCULAR DISORDERS OF THE CROATIAN MEDICAL ASSOCIATION AND CROATIAN SOCIETY OF NEUROIMMUNOLOGY AND NEUROGENETICS

V. BAŠIĆ KES<sup>1,2</sup>, M. J. JURAŠIĆ<sup>1</sup>, I. ZAVOREO<sup>1</sup>, M. LISAK<sup>1,2</sup>, S. SOLDI BUTKOVIĆ<sup>3,4</sup>, M. TITLIĆ<sup>5</sup>, M. MATIJACA<sup>5</sup>, I. LAZIBAT<sup>3,6</sup>, D. JANČULJAK<sup>3,4</sup>, M. HABEK<sup>7,8</sup>, M. BOŠNJAK PAŠIĆ<sup>3,7</sup>, I. ZADRO<sup>7,8</sup>, I. ŠKARPA PRPIĆ<sup>9</sup>, I. HUSTIĆ<sup>1</sup>, N. GRBIĆ<sup>1</sup>, I. KOBASIĆ<sup>1</sup>, T. MIROŠEVIĆ ZUBONJA<sup>4</sup>, A. MARČINKO<sup>10</sup>, A. VLADIĆ<sup>3,10</sup>, D. JANKO LABINEC<sup>11</sup>, T. GRŽINČIĆ<sup>12</sup>, B. KOVAČ<sup>13</sup>, A. ALEKSIĆ SHIHABI<sup>14</sup> and V. DEMARIN<sup>15</sup>

<sup>1</sup>Sestre milosrdnice University Hospital Centre, Department of Neurology, Zagreb, <sup>2</sup>University of Zagreb, School of Dental Medicine, Zagreb, <sup>3</sup>Josip Juraj Strossmayer University of Osijek, Faculty of Medicine, Osijek, <sup>4</sup>Osijek University Hospital Centre, Department of Neurology, Osijek, <sup>5</sup>Split University Hospital Centre, Department of Neurology, Split, <sup>6</sup>Dubrava University Hospital, Department of Neurology, Zagreb, <sup>7</sup>Zagreb University Hospital Centre, Department of Neurology, Zagreb, <sup>8</sup>University of Zagreb, School of Medicine, Zagreb, <sup>9</sup>Rijeka University Hospital Centre, Department of Neurology, Rijeka, <sup>10</sup>Sveti Duh University Hospital, Department of Neurology, Zagreb, <sup>11</sup>Pula General Hospital, Department of Neurology, Pula, <sup>12</sup>Bjelovar General Hospital, Department of Neurology, Bjelovar, <sup>13</sup>Vukovar General Hospital, Department of Neurology, Vukovar and <sup>14</sup>Šibenik General Hospital, Department of Neurology, Šibenik and <sup>15</sup>Croatian Academy of Sciences and Arts, Zagreb

Multiple sclerosis (MS) affects the central nervous system (CNS) and presents by numerous symptoms from different CNS functional systems. As the number of available treatments has increased in recent years, the need has emerged for continuous evaluation on MS diagnosis and treatment based on evidence-based medicine. This implies the need for continuous renewal of national and international guidelines, in our case, based on the regional guidelines of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis and European Academy of Neurology (EAN) with the aim of providing the best medical therapy for each patient, based on an individualized approach. These new guidelines are based on the recently updated EAN recommendations that have been derived as the result of exhaustive literature research as of December 2016. Given the risk of system error, the quality of evidence for each outcome has been subdivided into four categories, as follows: very high, high, low and very low. Given the quality of evidence and the risk and benefit ratio, the recommendations are accompanied by strong and weak strength. The research was focused on several key issues, including treatment effectiveness, response to therapy applied, strategy for recognizing appropriate response and safety, and therapeutic strategy for MS treatment during pregnancy. The guidelines cover all medicines that modify the course of the disease and are approved by the European Medicines Agency. Patients with clinically isolated syndrome that do not meet diagnostic criteria for clinically definitive MS have been assigned to special groups while patients with proven MS are divided into different clinical subtypes of MS in accordance with valid diagnostic guidelines.

**Key words:** multiple sclerosis, disease-modifying treatment, guidelines



## UPUTE AUTORIMA

Časopis ACTA MEDICA CROATICA objavljuje uvodnike, izvorne radove, smjernice, preglede, klinička zapažanja, osvrte, prikaze bolesnika, pisma uredništvu i prikaze knjiga na hrvatskom i engleskom jeziku. Osim redovitih brojeva časopis objavljuje tematske i dodatne brojeve (posvećene kongresima i simpozijima). Dodatne brojeve časopisa uređuje gost-urednik u skladu s uputama časopisa Acta Medica Croatica. Upute autorima u skladu su s općim zahtjevima za rukopise dogovorenim na International Committee of Medical Journal Editors dostupnim na [www.icmje.org](http://www.icmje.org)

### Prijava rukopisa

Rukopis i popratno pismo šalju se u elektroničkom obliku, isključivo e-poštom na adresu [actamedicacroatica@amzh.hr](mailto:actamedicacroatica@amzh.hr). Priloge koji se šalju treba označiti prezimenom prvog autora uz dodatak što prilog sadrži (npr. Horvati-pismo; Horvat-rad; Horvat-slike; Horvat-tablice; Horvat-literatura). Rukopisi koji ne udovoljavaju tehničkim zahtjevima oblikovanja biti će vraćeni autoru na doradu bez razmatranja sadržaja.

### Popratno pismo

Popratno pismo mora sadržavati puni naziv članka, popis i potpisanu izjavu svih autora da se radi o originalnom radu koji do danas nije objavljen, kao i da se slažu s njegovim sadržajem i da nisu u sukobu interesa. Nadalje, potrebno je navesti podatke o autoru za kontakt (ime i prezime, titule, naziv i punu adresu ustanove u kojoj radi i e-poštansku adresu).

### Oblikovanje rukopisa

Članci i svi prilozi dostavljaju se na hrvatskom ili engleskom jeziku u elektroničkom obliku (Word for Windows) pisan oblikom slova Times New Roman veličine 11 točkica. Rad ne bi trebao imati više od 15 stranica, tipkanih 1,5 preredom te rubom širine 2,5 cm sa svih strana. Smije imati do ukupno 10 slika i/ili tablica i do 50 navoda iz literature. Svaki rukopis izvornog rada mora sadržavati sljedeće sastavnice: naslovnu stranicu, proširene strukturirane sažetke na hrvatskom i engleskom jeziku, organizacijske sastavnice ovisno o vrsti znanstvenoga članka, priloge (slike i tablice) i popis literature. Prošireni strukturirani sažetak (naslov rada, autori, naziv i adresu ustanove, cilj, metode, rezultati, rasprava i zaključak) koji smije sadržavati do 600 riječi, treba napisati na engleskom jeziku ako je rad napisan na hrvatskom odnosno na hrvatskom ako je rad napisan na engleskom jeziku. Naslovna stranica sadrži: puni naslov rada, puna imena i prezimena svih autora (bez titula) nazive ustanova autora i do 6 ključnih riječi bitnih za brzu identifikaciju i klasifikaciju sadržaja rada. Izvorni radovi sadrže: uvod, cilj rada, metode rada, rezultate, raspravu, zaključke i literaturu. Uvod je kratak i jasan prikaz problema, cilj sadrži kratak opis svrhe istraživanja. Metode se prikazuju tako da čitatelju omoguće ponavljanje opisana istraživanja. Poznate se metode ne opisuju, nego se navode izvorni literaturni podatci. Ako se navode lijekovi, rabe se njihova generička imena (u zagradi se može navesti njihovo tvorničko ime). Rezultate treba prikazati jasno i logički, a njihovu značajnost dokazati odgovarajućim statističkim metodama. U raspravi se tumače dobiveni rezultati i uspoređuju s postojećim spoznajama na tom području. Zaključci moraju odgovoriti postavljenom cilju rada. Popis literature počinje na zasebnoj stranici s rednim brojevima prema redosljedu kojim se citat pojavljuje u tekstu. Literatura se citira prema dogovoru postignutom u Vancouveru, a za naslove časopisa treba rabiti kraticu navedenu u Index medicus. Na posebnoj stranici prilaže se popis tablica s rednim brojem i naslovom te popratnim objašnjenjima ispod tablice kao i popis slika s rednim brojem i naslovom te popratnim opisom ili legendom ispod slike. Tablice moraju imati redni broj koji ih povezuje s tekстом i naslov. Prikazuju se posebno u svojoj datoteci u izvornom obliku i PDF formatu.

Slike moraju imati redni broj koji ih povezuje s tekстом i ime

prvog autora rada. Prikazuju se zasebno u svojoj datoteci u JPEG ili TIF formatu razlučivosti ne manje od 300 dpi.

### Upute za pisanje popisa literature

Članak u časopisu (navedite sve autore ako ih je 5 ili manje, ako ih je više, navedite prva 3 i dodajte: i sur.: Smerdelj M, Pećina M, Hašpl M. Surgical treatment of infected knee contracture after war injury. Acta Med Croatica 2000; 53: 151-5.

### Suplement časopisa

Djelmiš J, Ivanišević M, Mrzljak A. Sadržaj lipida u placenti trudnica oboljelih od dijabetesa. Acta Med Croatica 2001; 55 (Supl. 1): 47-9.

### Knjige i monografije

Guluyer AY, ur. Health indicators. An international study for the European Science Foundation. Oxford: M. Robertson, 1983.

### Poglavlje u knjizi

Weinstein I, Swartz MN. Pathogenic properties of invading microorganisms. U: Sodeman WA, ur. Pathologic physiology: mechanism of disease. Philadelphia: WB Saunders, 1974, 457-72.

### Disertacija ili magistarski rad

Cigula M. Aktivnosti nekih enzima u humanom serumu kao pokazatelji apsorpcije žive (disertacija). Zagreb: Medicinski fakultet, 1987, str. 127.

### Članak sa znanstvenog skupa

Christensen S, Oppacher F. An analysis of Koza's computational effort statistic for genetic programming. U: Foster JA, Lutton E, Miller J, Ryan C, Tettamanzi AG (ur.). Genetic programming. EuroGP 2002: Proceedings of the 5th European Conference on Genetic Programming; 2002 Apr 3-5; Kinsdale, Ireland. Berlin: Springer, 2002; 182-91.

### Članak objavljen u online znanstvenom časopisu

Terauchi Y, Takamoto I, Kubota N. Glucokinase and IRS-2 are required for compensatory beta cell hyperplasia in response to high-fat diet-induced insulin resistance. J Clin Invest [Internet]. 2007;117. [cited 2007 Aug 12]. Available from: <http://www.jci.org/cgi/content/full/117/1/246>

### Internetska stranica

Cancer-Pain.org [Internet]. New York: Association of Cancer Online Resources, Inc. c2000-01 [cited 2002 Jul 9]. Available from: <http://www.cancer-pain.org/>.

### Baza podataka na internetu

Who's Certified [Internet]. Evanston (IL): The American Board of Medical Specialists. c2000 [cited 2001 Mart 8]. Available from: <http://www.abms.org/newsearch.asp>

### Softver (program)

Epi Info [kompjutorski program]. Verzija 6. Atlanta, GA. Center for Disease Control and Prevention, 1994.

### Opće napomene

Autori rada mogu predložiti do 4 recenzenta s ekspertnim znanjem o tematici rada, a konačna odluka o izboru ovisi o uredničkom odboru. Svaki rad mora proći najmanje dvostruku anonimnu recenziju. Ako recenzenti predlažu određene promjene ili dopune rada, nepotpisana kopija recenzije dostavlja se autoru za kontakt radi konačne odluke o doradi teksta. Autor za kontakt dobiva probni otisak prihvaćenog rada na korekturu. Uredništvo ne mora radove objavljivati onim redom kojim pristižu. Ako tiskanje rada zahtijeva veće troškove od uobičajenih Uredništvo časopisa može zatražiti od autora da sudjeluje u njihovom pokrivanju. Sadržaj Acta Medica Croatica može se reproducirati uz navod "preuzeto iz Acta Medica Croatica"



## INSTRUCTIONS TO AUTHORS

Acta Medica Croatica publishes editorials, original research articles, guidelines, reviews, clinical observations, case reports, letters to the Editor, and book reviews, written in Croatian or English language. Besides regular issues, the journal publishes topical issues and supplements (related to congresses and symposia). Journal supplements are edited by guest editors, in line with the journal Instructions to Authors. Instructions to Authors are consistent with general requirements for manuscripts, agreed upon by the International Committee of Medical Journal Editors, available at [www.icmje.org](http://www.icmje.org).

### Manuscript submission

The manuscript and cover letter should be submitted in e-form, exclusively by e-mail, to the following e-address: [actamedicacroatica@amzh.hr](mailto:actamedicacroatica@amzh.hr). Attachments should be identified by first author's name and description (e.g., Horvat-letter; Horvat-manuscript; Horvat-figures; Horvat-tables). Manuscripts that do not meet technical requirements will be returned to the author without considering its contents.

### Cover letter

Cover letter should contain title of the manuscript, list and signed statement of all authors that the manuscript has not been published or submitted for publishing elsewhere, a statement that they have read the manuscript and approved its contents, and a statement that there is no conflict of interest. Data on the corresponding author should be provided including first and last name, degree, affiliation name and postal address, and e-address.

### Preparation of manuscript

Manuscripts and all attachments are submitted in Croatian or English language in e-form (Word for Windows), font Times New Roman, font size 11, not more than 15 pages, 1.5 line spacing, with 2.5 cm left, right, top and bottom margins. The number of figures and/or tables is limited to 10 and the list of references to 50. The manuscript should be divided into the following sections: title page, summary in Croatian and English language, organizational sections depending on the type of manuscript, attachments (figures and tables), and list of references. If the paper is written in Croatian language, the extended structured summary (containing title of manuscript, author names, affiliation name and address, objective, methods, results, discussion and conclusion) of not more than 600 words should be written in English language, and *vice versa*. Title page: full title of the manuscript, first and last names of all authors (no degrees), names of all authors' affiliations, and up to 6 key words for fast identification and classification of the paper. Original research articles: introduction, aim, methods, results, discussion, conclusion and references. The introduction section briefly presents the problem of the study; the aim section gives short description of the study purpose. Methods should be so presented to enable reproducibility of the research described; widely known methods are not described but referred to by respective reference number. Generic names of drugs should be used (trade names can be written in parentheses with first letter capitalized). Results should be presented clearly and logically, and their significance demonstrated by appropriate statistical methods. In discussion section, the results obtained are presented and compared with current state-of-the-art in the field. Conclusions should be so structured to correspond to the study objective set above. The list of references should begin on a separate page and numbered in the order of their first citation in the text. References are cited according to the Vancouver style, with journal abbreviations as stated in Index Medicus. The list of tables with their numbers, titles and possible legend below tables, and the list of figures with their numbers, captions and possible legend below figures should be written on a separate page. Tables should be numbered consecutively and entitled;

figures are written each on a separate page and in PDF format. Figures should be numbered consecutively and marked with the first author's name; figures are presented in JPEG or TIF format, resolution no less than 300 dpi.

### References – examples

*Journal article* (list all authors if there are 5 or less; list the first 3 authors and add et al. if there are 6 or more authors): Smerdelj M, Pećina M, Hašpl M. Surgical treatment of infected knee contracture after war injury. *Acta Med Croatica*. 2000;53:151-5.

### *Journal supplement*

Djelmiš J, Ivanišević M, Mrzljak A. Sadržaj lipida u placenti trudnica oboljelih od dijabetesa. *Acta Med Croatica*. 2001;55 (Suppl 1):47-9. (in Croatian)

### *Books and monographs*

Guluyer AY, editor. *Health Indicators. An International Study for the European Science Foundation*. Oxford: M. Robertson, 1983.

### *Chapter in a book*

Weinstein I, Swartz MN. Pathogenic properties of invading microorganisms. In: Sodeman WA, editor. *Pathologic Physiology: Mechanism of Disease*. Philadelphia: WB Saunders, 1974;457-72.

### *Doctoral dissertation or MS thesis*

Cigula M. Aktivnosti nekih enzima u humanom serumu kao pokazatelji apsorpcije žive. *Doctoral dissertation*. Zagreb: School of Medicine, 1987; p. 127. (in Croatian)

### *Conference paper*

Christensen S, Oppacher F. An analysis of Koza's computational effort statistic for genetic programming. In: Foster JA, Lutton E, Miller J, Ryan C, Tettamanzi AG, editors. *Genetic Programming. EuroGP 2002: Proceedings of the 5<sup>th</sup> European Conference on Genetic Programming; 2002 Apr 3-5; Kinsdale, Ireland*. Berlin: Springer, 2002;182-91.

### *Article in online journal*

Terauchi Y, Takamoto I, Kubota N. Glucokinase and IRS-2 are required for compensatory beta cell hyperplasia in response to high-fat diet-induced insulin resistance. *J Clin Invest [Internet]*. 2007;117. [cited 2007 Aug 12]. Available from: <http://www.jci.org/cgi/content/full/117/1/246>

### *Web site*

Cancer-Pain.org [Internet]. New York: Association of Cancer Online Resources, Inc. c2000-01 [cited 2002 Jul 9]. Available from: <http://www.cancer-pain.org/>

### *Database on the Internet*

Who's Certified [Internet]. Evanston, IL: The American Board of Medical Specialists. c2000 [cited 2001 Mar 8]. Available from: <http://www.abms.org/newsearch.asp>

### *Software*

Epi Info [computer program]. Version 6. Atlanta, GA: Center for Disease Control and Prevention, 1994.

### General notes

Authors can suggest up to 4 reviewers with expert knowledge in the field of manuscript, however, final decision on the reviewers is on the Editorial Board. Each manuscript should undergo at least double anonymous peer reviewing. If reviewers suggest modifications or amendments to the manuscript, unsigned copy of the review is sent to the corresponding author for final decision on the manuscript revision. Corresponding author will receive page-proof version for approval. Editorial Board is not obliged to publish papers in the order of their receipt. If printing of a paper requires higher than usual expenses, Editorial Board can ask the authors to participate in the cost. The contents of *Acta Medica Croatica* can be reproduced with a note "taken from *Acta Medica Croatica*".

Kada započeti liječenje  
aktivne multiple skleroze?

 **OCREVUS<sup>®</sup>**

Nova nada u liječenju aktivne  
RMS i jedini lijek s dokazanim  
djelovanjem u PPMS-u<sup>1,2,3</sup>

1. OCREVUS (okrelizumab) SmPC, Roche Registration GmbH, 2018.
2. Montalban X et al. Ocrelizumab versus placebo in primary progressive multiple sclerosis. N Engl J Med. 2017;376(3):209-220.
3. Hauser SL et al. Ocrelizumab versus interferon  $\beta$ -1a in relapsing multiple sclerosis: N Engl J Med. 2017; 376(3):221-234.

**OCREVUS<sup>®</sup> 300 mg koncentrat za otopinu za infuziju**

okrelizumab

▼ 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](http://www.halmed.hr).

Sastavni dio ovog materijala je cjelokupni odobreni Sažetak opisa svojstava lijeka, te odobrena Uputa.

Broj odobrenja za stavljanje lijeka u promet: EU/1/17/1231

Nositelj odobrenja: Roche Registration GmbH, Grenzach-Wyhlen, Njemačka

Način izdavanja: Lijek se izdaje na recept.

Datum sastavljanja: srpanj, 2018.

Oznaka: HR/NEUR/0718/0051

OCREVUS<sup>®</sup> je zaštićeni žig (trademark) prema Zakonu o žigu i ne smije se koristiti bez prethodnog odobrenja vlasnika. Cjelokupan sadržaj uživa autorsko-pravnu zaštitu.

**SAMO ZA ZDRAVSTVENE RADNIKE**

**Roche d.o.o.**

Ulica grada Vukovara 269a, HR - 10000 Zagreb  
Tel: +385 1 4722 333, Fax: +385 1 4722 300

**OCREVUS<sup>®</sup>**  
okrelizumab 

# OVO JE PRIMARNI CILJ LEMTRADE

## Utjecaj na važne trenutke u životu

**SKRAĆENI SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA – 1. NAZIV LIJEKA I SASTAV:** Lemtrada 12 mg koncentrat za otopinu za infuziju. Jedna bočica sadrži 12 mg alemtuzumaba u 1,2 ml (10 mg/ml). Alemtuzumab je monoklonsko protutijelo koje se proizvodi u suspenziji stanične kulture sisavaca (ljajnici kineskog hrčka) u hranjivom mediju tehnologijom rekombinantne DNK. **2. TERAPIJSKE INDIKACIJE:** Za liječenje odraslih bolesnika s relapsno-remitentnom multiplom sklerozom (RRMS) kada je bolest aktivna, što je definirano kliničkim ili slikovnim značajkama. **3. DOZIRANJE I NAČIN PRIMJENE:** Preporučena doza alemtuzumaba je 12 mg/dan, a primjenjuje se intravenskom infuzijom u 2 ciklusa liječenja te ako je potrebno mogu se primijeniti do 2 dodatna ciklusa liječenja. Početno liječenje. Prvi ciklus - 12 mg/dan tijekom 5 uzastopnih dana (ukupna doza 60 mg); drugi ciklus - 12 mg/dan tijekom 3 uzastopna dana (ukupna doza 36 mg) primijenjeno 12 mjeseci nakon prvog ciklusa liječenja. Mogu se razmotriti najviše dva dodatna ciklusa liječenja ako je potrebno (treći ili četvrti ciklus) - 12 mg/dan tijekom 3 uzastopna dana (ukupna doza od 36 mg) primijenjeno najmanje 12 mjeseci nakon prethodnog ciklusa liječenja. Propuštene doze ne smiju se primijeniti istoga dana kada i doza predviđena po rasporedu. **Praćenje bolesnika.** Potrebno je praćenje bolesnika radi utvrđivanja sigurnosti od početka prvog ciklusa liječenja do 48 mjeseci nakon posljednje infuzije drugog ciklusa liječenja. Ako se primjenjuje treći ili četvrti ciklus: praćenje sigurnosti nastavlja se do 48 mjeseci nakon posljednje infuzije. **Premedikacija.** Bolesnici moraju tijekom svakog od prva 3 dana bilo kojeg ciklusa liječenja primiti premedikaciju kortikosteroidima neposredno prije primjene lijeka LEMTRADA. Osim toga, može se razmotriti i premedikacija antihistaminicima i/ili antipireticima. U svih se bolesnika mora primijeniti peroralna profilaksa za infekciju herpesom, koja počinje prvog dana svakog ciklusa liječenja i traje još najmanje mjesec dana nakon liječenja lijekom LEMTRADA. **Starije osobe.** Klinička ispitivanja nisu obuhvatila bolesnike starije od 61 godine. Nije utvrđeno reagiraju li stariji bolesnici drukčije od mladih bolesnika. **Oštećenje bubrežne ili jetrene funkcije.** LEMTRADA nije ispitivana u bolesnika s oštećenjem bubrežne ili jetrene funkcije. **Pedijatrijska populacija.** Sigurnost i djelotvornost lijeka LEMTRADA u djece s MS-om u dobi od 0 do 18 godina još nisu ustanovljene. Nema relevantne primjene alemtuzumaba kod djece u dobi od rođenja do manje od 10 godina za liječenje multiple skleroze. Način primjene. LEMTRADA se prije infuzije mora razrijediti. Razrijedena otopina primjenjuje se intravenskom infuzijom tijekom razdoblja od približno 4 sata. **4. KONTRAINDIKACIJE:** Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari. Infekcija virusom humane imunodeficijencije (HIV). Bolesnici s teškom aktivnom infekcijom sve do izlječenja. **5. POSEBNA UPOZORENJA I MJERE OPREZA PRI UPORABI:** Ne preporučuje se za bolesnike kod kojih bolest nije aktivna ili za one koji su stabilni na trenutnoj terapiji. Bolesnicima koji se liječe lijekom LEMTRADA mora se dati uputa o lijeku, Kartica za bolesnika i Vodič za bolesnika. Bolesnici prije liječenja moraju biti informirani o rizicima i koristima te o nužnosti da pristanu na praćenje od početka liječenja do 48 mjeseci nakon posljednje infuzije u drugom ciklusu liječenja lijekom LEMTRADA. Ako se primjenjuje dodatni ciklus, praćenje sigurnosti se treba nastaviti do 48 mjeseci nakon posljednje infuzije. Kako bi se smanjio rizik od infekcije bolesnici koji primaju lijek LEMTRADA trebali bi izbjegavati uzimanje sirovog ili nedovoljno kuhanog mesa, mekih sireva i nepasteriziranih mliječnih proizvoda dva tjedna prije, tijekom i barem mjesec dana nakon infuzije lijeka LEMTRADA. **Autoimunost.** Liječenje može dovesti do stvaranja protutijela na vlastiti organizam i povećati rizik od razvoja autoimuno posredovanih stanja, uključujući imunu trombocitopenijsku purpuru (ITP), poremećaje štitnjače ili, rijetko, nefropatije (npr. bolest s protutijelima na glomerularnu bazalnu membranu). Potreban je oprez u bolesnika s prethodnim autoimunim stanjima osim multiple skleroze, premda dostupni podaci upućuju da nakon liječenja lijekom LEMTRADA nije došlo do pogoršanja već postojećih autoimunih stanja. Kod bolesnika s postojećim poremećajem štitnjače, lijek LEMTRADA treba primijeniti ako potencijalna korist opravdava potencijalne rizike. **Preporučene laboratorijske pretrage za praćenje bolesnika.** Do 48 mjeseci nakon posljednjeg ciklusa liječenja lijekom LEMTRADA, treba periodički provoditi laboratorijske pretrage, kako bi se pratila pojava ranih znakova autoimune bolesti: kompletna krvna slika s diferencijalnom krvnom slikom (prije početka liječenja i jednom mjesečno nakon toga), razine kreatinina u serumu (prije početka liječenja i jednom mjesečno nakon toga), mikroskopska analiza mokraće (prije početka liječenja i u mjesečnim intervalima nakon toga), pretraga funkcije štitnjače, kao što je razina hormona koji stimulira rad štitnjače (prije početka liječenja i svaka 3 mjeseca nakon toga). **6. INTERAKCIJE S DRUGIM LIJEKOVIMA I DRUGI OBLICI INTERAKCIJA:** Nisu provedena službena ispitivanja interakcija drugih lijekova s lijekom LEMTRADA kod primjene preporučene doze u bolesnika s multiplom sklerozom. **7. PLODNOST, TRUDNOĆA I DOJENJE:** Žene u reproduktivnoj dobi moraju primjenjivati djelotvornu kontracepciju tijekom liječenja lijekom LEMTRADA i do 4 mjeseca nakon svakog ciklusa liječenja. **Trudnoća.** U ograničeni su podaci o primjeni alemtuzumaba u trudnica. LEMTRADA se smije primjenjivati tijekom trudnoće samo ako potencijalna korist opravdava mogući rizik za plod. Alemtuzumab može prijeći placentarnu barijeru i tako potencijalno predstavljati rizik za plod. Ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost. Nije poznato može li alemtuzumab uzrokovati oštećenje ploda kada se primjenjuje u trudnica niti utječe li na sposobnost reprodukcije. Bolest štitnjače predstavlja poseban rizik za trudnice. Ako se hipotireoza tijekom trudnoće ne liječi, postoji povećan rizik od spontanog pobačaja i štetnih učinaka na plod, kao što su mentalna retardacija i patuljast rast. U majki s Gravesovom bolešću, majčina protutijela koja stimuliraju receptore hormona štitnjače mogu se prenijeti na plod u razvoju i uzrokovati prolaznu neonatalnu Gravesovu bolest. Dojenje. Nije poznato izlučuje li se alemtuzumab u majčino mlijeko u ljudi. Ne može se isključiti rizik za dojenje novorođenčad/dojenčad. Stoga dojenje treba prekinuti tijekom svakog ciklusa liječenja lijekom LEMTRADA i 4 mjeseca nakon posljednje infuzije u sklopu svakog ciklusa liječenja. **8. UTJECAJ NA SPOSOBNOST UPRAVLJANJA VOZILIMA I RADA SA STROJEVIMA:** LEMTRADA malo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Neke od reakcija povezanih s infuzijom (npr. omaglica) mogle bi privremeno utjecati na bolesnikovu sposobnost upravljanja vozilima ili rada sa strojevima, pa je potreban oprez do prestanka istih. **9. NUSPOJAVE:** Najčešće nuspojave lijeka LEMTRADA (u >20% bolesnika) bile su osip, glavobolja, pireksija i infekcije dišnih puteva. Nuspojave u ispitivanjima primijećene u >0.5% bolesnika liječenih lijekom LEMTRADA u dozi od 12 mg: *vrlo česte* (> 1/10): Infekcija gornjih dišnih puteva, infekcija mokraćnih puteva, infekcije herpes virusom, infekcije herpes zosterom, limfopenija, leukopenija, Basedowljeva bolest, hipertireoza, hipotireoza, glavobolja\*, tahikardija\*, crvenilo praćeno osjećajem vrućine\*, mučnina\*, urtikarija\*, osip\*, pruritus\*, generalizirani osip\* pireksija\*, umor\*, zimica\*. *Česte* (> 1/100 i < 1/10): Infekcije donjih dišnih puteva, gastroenteritis, oralna kandidijaza, vulvovaginalna kandidijaza, gripa, upala uha, pneumonija, vaginalna infekcija, limfadenopatija, imuna trombocitopenijska purpura, trombocitopenija, povišen broj bijelih krvnih stanica, amenija, smanjene vrijednosti hematokrita, neutrofilija, povišen broj eozinofila, povećano otpuštanje citokina, autoimuni tireoiditis, guša, pozitivna protutijela na štitnjaču, nesanicna\*, anksioznost, depresija, relaps multiple skleroze, omaglica\*, hipoestezija, parestezija, tremor, disgeuzija\*, konjunktivitis, endokrina oftalmopatija, zamagljen vid, vrtoglavica, bradikardija\*, palpitacije, hipotenzija\*, hipertenzija, dispneja\*, kašalj, epistaksa, štucanje, bol u ustima i ždrijelu, bol u abdomenu, povraćanje, proljev, dispepsija\*, stomatitis, povišene vrijednosti AST, povišene vrijednosti ALT, eritem, ekhimoza, alopecija, hiperhidroza, akne, migalija, slabost mišića, artralgija, bol u leđima, bol u udovima, grčenje mišića, bol u vratu, proteinurija, hematurija, menoragija, neredovite mjesečnice, nelagoda u prsima\*, bol\*, periferni edem, astenija, bolest nalik gripu, malaksalost, bol na mjestu infuzije, povišena vrijednost kreatinina u krvi, povišen broj limfocita, urin pozitivan na leukocitnu esterazu, kontuzija, reakcija povezana s infuzijom. *Manje česte* (> 1/1000 i < 1/100): infekcija zuba, apsces zuba, onihomikoza, virusni gastroenteritis, gingivitis, gljivična infekcija kože, tonsilitis, akutni sinusitis, bakterijska vaginoza, celulitis, pneumonitis, papilomi na koži, mononitoza, preosjetljivost, smanjeni apetit, poremećaj osjeta, hiperestezija, diplopija, bol u uhu, stezanje u grlu, nadraženost grla, astma, produktivni kašalj, konstipacija, gastroezofagealna refluksna bolest, krvarenja iz desnih, suha usta, disfagija, poremećaj probavnog sustava, hematokozeja, mjehurici, noćno nozjenje, kožne lezije, oticanje lica, ekcem, dermatitis, mišićno-koštana bol, mišićno-koštana ukočenost, mišićno-koštana bol u prsnom košu, nelagoda u udovima, nefrolitijaza, ketonurija, cervikalna displazija, amenoreja, smanjenje tjelesne težine, povećanje tjelesne težine, smanjen broj crvenih krvnih stanica, pozitivan test na bakterije, smanjen omjer CD4/CD8, povišena vrijednost glukoze u krvi, povećan srednji volumen stanice. *Pojmovi označeni \* obuhvaćaju nuspojave prijavljene kao reakcije povezane s infuzijom.* Za sve ostale rijetke nuspojave molim o vidjeti cjeloviti Sažetak opisa svojstava lijeka. **10. PREDOZIRANJE:** U kontroliranim kliničkim ispitivanjima dva bolesnika primila su do 60 mg lijeka LEMTRADA (tj. ukupnu dozu za početni ciklus liječenja) u jednoj infuziji te su se u njih javile ozbiljne reakcije (glavobolja, osip i hipotenzija ili sinusna tahikardija). Doze lijeka LEMTRADA veće od onih ispitivanih u kliničkim ispitivanjima mogu pojačati intenzitet i/ili produljiti trajanje reakcija povezanih s infuzijom ili njihove učinke na imunološki sustav. **11. FARMAKODINAMIČKA SVOJSTVA:** Farmakoterapijska skupina: imunosupresivi, selektivni imunosupresivi. ATK oznaka: L04AA34. Alemtuzumab je humanizirano monoklonsko protutijelo dobiveno tehnologijom rekombinantne DNK, usmjereno na glikoprotein CD52 molekularne težine 21-28 kD. Smanjenje razine cirkulirajućih B i T stanica primjenom lijeka LEMTRADA, te njihova kasnija repopulacija, mogu smanjiti mogućnost relapsa, što u konačnici usporava napredovanje bolesti. **12. NOSITELJ ODOBRENJA:** Genzyme Therapeutics Ltd, 4620 Kingsgate, Cascade Way, Oxford Business Park South, Oxford OX4 2SU, Ujedinjeno Kraljevstvo. **13. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET:** EU/1/13/869/001. **14. NAČIN I MJESTO IZDAVANJA:** Na recept, u ljekarni. Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove [www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu)

Ovo je Skraćeni sažetak opisa svojstava lijeka. Sukladno Pravilniku o načinu oglašavanja o lijekovima (Narodne novine broj 43/15) molimo prije propisivanja lijeka LEMTRADA pročitajte zadnji odobreni Sažetak opisa svojstava lijeka i Uputu o lijeku.



▼ 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. **Ocrevus** 300 mg koncentrat za otopinu za infuziju, okrelizumab. **Broj odobrenja:** EU/1/17/1231. **Način izdavanja:** Lijek se izdaje na recept. Nositelj odobrenja: Roche Registration GmbH, Grenzach-Wyhlen, Njemačka. **Odobrene indikacije:** Ocrevus je indiciran za liječenje odraslih bolesnika s relapsirajućim oblicima multiple skleroze (RMS) koji imaju aktivnu bolest definiranu kliničkim značajkama ili značajkama vidljivima u pretragama oslikavanja. Ocrevus je indiciran za liječenje odraslih bolesnika s ranom primarno progresivnom multiplom sklerozom (PPMS) u smislu trajanja bolesti i razine onesposobljenosti te sa značajkama karakterističnima za upalnu aktivnost vidljivima u pretragama oslikavanja. **Kontraindikacije:** preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari, trenutna aktivna infekcija, teško imunokompromitirani bolesnici, poznate aktivne zloćudne bolesti. **Učestale nuspojave:** Najvažnije i najčešće prijavljene nuspojave lijeka bile su reakcije na infuziju i infekcije, koje mogu biti povezane s otpuštanjem citokina i/ili drugih kemijskih posrednika. Simptomi povezani s reakcijama na infuziju uključivali su, između ostalih: pruritus, osip, urtikariju, eritem, navale crvenila, hipotenziju, pireksiju, umor, glavobolju, omaglicu, nadraženost grla, orofaringealnu bol, dispneju, edem ždrijela ili grkljana, mučninu, tahikardiju. Nije bilo reakcija na infuziju sa smrtnim ishodom. Nuspojave prijavljene kod primjene lijeka Ocrevus (kod RMS-a ili PPMS-a) prema MedDRA klasifikaciji organskih sustava kao vrlo česte ( $\geq 1/10$ ): infekcija gornjih dišnih putova, nazofaringitis, gripa (Infekcije i infestacije), snižena vrijednost imunoglobulina M u krvi (Pretrage), reakcija na infuziju (Ozljede, trovanja i proceduralne komplikacije). Kao česte nuspojave ( $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ ) prijavljene su: sinusitis, bronhitis, oralni herpes, gastroenteritis, infekcija gornjih dišnih putova, virusna infekcija, herpes zoster, konjunktivitis, celulitis (Infekcije i infestacije), kašalj, katar (Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja), snižena vrijednost imunoglobulina G u krvi (Pretrage) i neutropenija (Poremećaji krvi i limfnog sustava). **Doziranje:** Početna doza od 600 mg primjenjuje se u dvije zasebne intravenske infuzije – najprije se primjenjuje jedna infuzija od 300 mg, a 2 tjedna kasnije druga infuzija od 300 mg. Doze lijeka Ocrevus koje slijede nakon toga primjenjuju se u obliku jedne intravenske infuzije od 600 mg svakih 6 mjeseci. Prije svake infuzije lijeka Ocrevus mora se primijeniti premedikacija sa sljedeća dva lijeka kako bi se smanjile učestalost i težina reakcija na infuziju: 100 mg metilprednizolona (ili ekvivalenta) primijenjenog intravenski približno 30 minuta prije svake infuzije i antihistaminik približno 30 – 60 minuta prije svake infuzije lijeka Ocrevus. Uz to se može razmotriti i premedikacija antipiretikom (npr. paracetamolom) približno 30 – 60 minuta prije svake infuzije lijeka Ocrevus. **Način uporabe:** Ocrevus se nakon razrjeđivanja primjenjuje intravenskom infuzijom kroz zasebnu liniju. Infuzije lijeka Ocrevus ne smiju se primijeniti brzom ili bolusnom intravenskom injekcijom. **Upozorenja i mjere opreza:** Ocrevus je povezan s reakcijama na infuziju, koje mogu biti povezane s otpuštanjem citokina i/ili drugih kemijskih posrednika. Može se javiti i reakcija preosjetljivosti (akutna alergijska reakcija na lijek). Akutne reakcije preosjetljivosti tipa 1 (u kojima posreduje IgE) mogu biti klinički nerazpoznatljive od simptoma reakcije na infuziju. Primjena lijeka Ocrevus mora se odgoditi u bolesnika koji imaju aktivnu infekciju, sve dok se ona ne povuče. Preporučuje se prije primjene utvrditi imunološki status bolesnika jer se teško imunokompromitirane bolesnike ne smije liječiti. Ne može se isključiti rizik od PML-a U bolesnika liječenih drugim anti-CD20 protutijelima prijavljena je reaktivacija virusa hepatitisa B (HBV), koja u nekim slučajevima može uzrokovati fulminantni hepatitis, zatajivanje jetre i smrt. U kliničkim je ispitivanjima u bolesnika liječenih okrelizumabom opažen povećan broj slučajeva zloćudnih bolesti (uključujući rak dojke) u odnosu na kontrolne skupine. Teško imunokompromitirani bolesnici ne smiju primiti liječenje dok im se zdravstveno stanje ne popravi. Budući da se nije ispitala sigurnost imunizacije živim ili živim atenuiranim cjepivima nakon liječenja lijekom Ocrevus, ne preporučuje se cijepljenje živim ili živim atenuiranim cjepivima tijekom liječenja kao ni prije nego dođe do oporavka broja B stanica. Zbog moguće deplecije B stanica u novorođenčadi/dojenčadi majki izloženih lijeku Ocrevus tijekom trudnoće, novorođenčad/dojenčad treba nadzirati kako bi se uočila moguća deplecija stanica, a cijepljenje živim i živim atenuiranim cjepivima odgoditi dok se broj B stanica ne vrati u normalu.

Za cjelovitu informaciju molimo pogledati zadnji odobreni sažetak opisa svojstava lijeka i uputu o lijeku.

#### **SAMO ZA ZDRAVSTVENE RADNIKE**

**Datum sastavljanja:** srpanj, 2018.



# JEDNOSTAVNO UTIŠAJMO MS



Jedanput dnevno

**AUBAGIO**<sup>®</sup>  
(teriflunomid) 14mg  
filmom obložene  
tablete

## SKRAĆENI SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

**1. NAZIV LIJEKA I SASTAV:** Aubagio 14 mg filmom obložene tablete. Jedna filmom obložena tableta sadrži 14 mg teriflunomida. **2. TERAPISKE INDIKACIJE:** Za liječenje odraslih bolesnika s relapsno-remitirajućom multiplom sklerozom (MS). **3. DOZIRANJE I NAČIN PRIMJENE:** Preporučena doza teriflunomida je 14 mg jedanput na dan. Tablete se moraju progutati cijele s malo vode. *Starija populacija* AUBAGIO se mora primjenjivati uz oprez u bolesnika u dobi od 65 godina i starijih zbog nedostatnih podataka o sigurnosti i djelotvornosti. *Oštećenje bubrezne funkcije* Nije potrebno prilagođavati dozu u bolesnika s blagim, umjerenim ili teškim oštećenjem bubrezne funkcije koji se ne liječe dijalizom. Bolesnici s teškim oštećenjem bubrezne funkcije koji se liječe dijalizom nisu ispitivani. Teriflunomid je kontraindiciran u toj populaciji. *Oštećenje jetrene funkcije* Nije potrebno prilagođavati dozu u bolesnika s blagim i umjerenim oštećenjem jetrene funkcije. Teriflunomid je kontraindiciran u bolesnika s teškim oštećenjem jetrene funkcije. *Pedijatrijska populacija* Sigurnost i djelotvornost teriflunomida u djece i adolescenata u dobi od 10 do manje od 18 godina nisu još ustanovljene. Nema relevantne primjene teriflunomida u djece od rođenja do manje od 10 godina starosti za liječenje multiple skleroze. **4. KONTRAINDIKACIJE:** Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari. Bolesnici s teškim oštećenjem jetrene funkcije (Child-Pugh stadij C). Trudnice ili žene reproduktivne dobi koje ne upotrebljavaju pouzdanu kontracepciju tijekom liječenja teriflunomidom i nakon liječenja sve dok su koncentracije lijeka u plazmi iznad 0,02 mg/L. Prije početka liječenja mora se isključiti trudnoća. Dojilje. Bolesnici s teškim imunodeficientnim stanjima, npr. AIDS-om. Bolesnici sa značajno oštećenom funkcijom koštane srži ili značajnom anemijom, leukopenijom, neutropenijom ili trombocitopenijom. Bolesnici s teškom aktivnom infekcijom, od njezina izlječenja. Bolesnici s teškim oštećenjem bubrega na dijalizi. Bolesnici s teškom hipoproteinemijom, npr. u nefrotskom sindromu. **5. POSEBNA UPOZORENJA I MJERE OPREZA PRI UPORABI:** *Prije liječenja* teriflunomidom treba provjeriti: krvni tlak, alanin aminotransferazu (ALT/SGPT), kompletnu krvnu sliku, uključujući diferencijalnu sliku leukocita i broj trombocita. *Tijekom liječenja* teriflunomidom treba kontrolirati: krvni tlak, alanin aminotransferazu/serumsku glutamat-piruvat transaminazu (ALT/SGPT), kompletnu krvnu sliku na temelju kliničkih znakova i simptoma (npr. infekcija). **6. INTERAKCIJE S DRUGIM LIJEKOVIMA I DRUGI OBLICI INTERAKCIJA:** Farmakokinetičko djelovanje drugih tvari na teriflunomid *Snažni induktori citokroma P450 (CYP) i prijenosnika:* istodobna primjena ponovljenih doza (600 mg jedanput na dan tijekom 22 dana) rifampicina (induktora CYP2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 3A) kao i induktora efluksnih prijenosnika P-glikoproteina [P-gp] i proteina koji uzrokuje rezistenciju raka dojke na lijekove s teriflunomidom (70 mg u jednokratnoj dozi) smanjila je izloženost teriflunomidu za približno 40%. Rifampicin i drugi poznati snažni induktori citokroma i prijenosnika, kao što su karbamazepin, fenobarbital, fenitoin i gospina trava, moraju se primjenjivati uz oprez tijekom liječenja teriflunomidom. *Kolestiramin ili aktivni ugljen* Osim ako je ubrzana eliminacija poželjna, ne preporučuje se bolesnicima koji primaju teriflunomid liječiti kolestiraminom ili aktivnim ugljenom jer oni uzrokuju brzo i značajno smanjenje koncentracije lijeka u plazmi. Farmakokinetičke interakcije teriflunomida na druge tvari *Učinak teriflunomida na supstrat izoenzima CYP2C8:* lijekovi koji se metaboliziraju putem CYP2C8, poput repaglinida, paklitaksela, pioglitazona ili roziglitazona, moraju se primjenjivati uz oprez tijekom liječenja teriflunomidom. *Učinak teriflunomida na oralne kontraceptive:* 0,03 mg etinilestradiola i 0,15 mg levonorgestrela lako se ne očekuje da bi ova interakcija s teriflunomidom mogla negativno utjecati na djelotvornost oralnih kontraceptiva, treba razmisliti o vrsti ili dozi oralnih kontraceptiva koji se upotrebljavaju u kombinaciji s teriflunomidom. *Učinak teriflunomida na supstrat izoenzima CYP1A2:* kofein Lijekovi koji se metaboliziraju putem CYP1A2 (poput duloksetina, alosetrona, teofilina i tizanidina) moraju se primjenjivati uz oprez tijekom liječenja teriflunomidom, jer on može smanjiti njihovu djelotvornost. *Učinak teriflunomida na varfarin* Preporučuje se purna kontrola i praćenje INR-a kada se varfarin primjenjuje istodobno s teriflunomidom. *Učinak teriflunomida na supstrate organskog anionskog transportera 3 (OAT3):* Potreban oprez kada se teriflunomid primjenjuje istodobno sa supstratima OAT3, kao što su cefaklor, benzilpenicilin, ciprofloksacin, indometacin, ketoprofen, furosemid, cimetidin, metotreksat i zidovudin. *Učinak teriflunomida na BCRP i/ili supstrate organskog anionskog transportnog polipeptida B1 i B3 (OATP1B1/B3):* Kada se primjenjuje istodobno s teriflunomidom, preporučuje se smanjenje doze rosuvastatina za 50%. Također je potreban oprez kada se teriflunomid primjenjuje istodobno s drugim supstratima BCRP-a (npr. metotreksatom, topotekanom, sulfasalazinom, daunorubicinom, doksorubicinom) i lijekovima iz skupine organskih anionskih transportnih polipeptida, osobito inhibitorima HMG-CoA reduktaze (npr. simvastatinom, atorvastatinom, pravastatinom, metotreksatom, nateglinidom, repaglinidom, rifampicinom). Bolesnike treba pažljivo motriti kako bi se uočili mogući znakovi i simptomi prekomjerne izloženosti lijekovima, a u obzir treba uzeti i smanjenje doza tih lijekova. **7. PLODNOST, TRUDNOĆA I DOJENJE:** *Primjena u muškaraca* Rizik od embriofetalne toksičnosti uslijed liječenja muškaraca teriflunomidom smatra se niskim. *Trudnoća* Postoje malobrojni podaci o primjeni teriflunomida u trudnica. Ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost. Teriflunomid može prouzročiti ozbiljne prirodne mane ako se primjenjuje tijekom trudnoće. Teriflunomid je kontraindiciran tijekom trudnoće. Žene reproduktivne dobi moraju koristiti djelotvornu kontracepciju tijekom liječenja i nakon liječenja, sve dok je razina teriflunomida u plazmi iznad 0,02 mg/L. Tijekom tog razdoblja žena treba s nadležnim liječnikom razgovarati o planovima za prekid kontracepcije ili promjenu metode kontracepcije. Ako je test na trudnoću pozitivan, liječnik i bolesnica moraju razgovarati o rizicima za trudnoću. Moguće je da se brzim snižavanjem razine teriflunomida u krvi primjenom postupka ubrzane eliminacije pri prvom kašnjenju menstruacije može smanjiti rizik za plod. U žena koje primaju teriflunomid i koje žele zatrudnjati treba prekinuti primjenu lijeka, a preporučuje se i primjena postupka ubrzane eliminacije kako bi se što prije postigla koncentracija manja od 0,02 mg/L. *Dojenje* Teriflunomid je kontraindiciran tijekom dojenja. *Plodnost* Rezultati ispitivanja na životinjama nisu pokazali utjecaj na plodnost. Prema nedostajućim podacima u ljudi, ne očekuje se učinak na plodnost u muškaraca i žena. **8. UTJECAJ NA SPOSOBNOST UPRAVLJANJA VOZILIMA I RADA NA STROJEVIMA:** AUBAGIO ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada na strojevima. U slučaju nuspojava poput omaglice bolesnici se moraju suzdržati od upravljanja vozilima i rada na strojevima. **9. NUSPOJAVE:** *Vrlo česte* nuspojave prijavljene kod primjene lijeka AUBAGIO u placebom kontroliranim ispitivanjima su bile glavobolja, proljev, mučnina, alopecija i povišene vrijednosti ALTA. *Česte* su nuspojave bile gripa, infekcija gornjih dišnih putova, infekcija mokraćnog putova, bronhitis, sinusitis, faringitis, cistitis, virusni gastroenteritis, oralni herpes, infekcija zuba, laringitis, atletsko stopalo, neutropenija, anemija, blage alergijske reakcije, anksioznost, parestezija, ishijas, sindrom karpalnog kanala, palpitacije, hipertenzija, bol u gornjem dijelu abdomena, povraćanje, zubobolja, osp, akne mišićno-koštana bol, mijalgija, artralgija, polakizurija, menoragija, bol, povišene vrijednosti GGT-a, povišene vrijednosti aspartat aminotransferaze, smanjenje tjelesne težine, smanjenje broja neutrofila i leukocita, povišena kreatin-fosfokinaza u krvi. *Manje česte* nuspojave su blaga trombocitopenija, hiperestezija, neuralgija, periferna neuropatija, postrautamska bol. **10. PREDOZIRANJE:** Nema iskustva s predoziranjem niti trovanjem teriflunomidom u ljudi. Teriflunomid u dozi od 70 mg na dan primjenjivan je tijekom najviše 14 dana u zdravim ispitanicima. Nuspojave su bile sukladne sigurnosnom profilu teriflunomida u bolesnika s multiplom sklerozom. **11. FARMAKODINAMIČKA SVOJSTVA:** Imunosupresivi, selektivni imunosupresivi, ATK oznaka: L04AA31. **12. NOSITELJ ODOBRENJA:** sanofi-aventis groupe, 54 rue La Boétie, F-75008 Paris, Francuska. **13. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET:** EU/1/13/838/001-005. **14. NAČIN I MJESTO IZDAVANJA:** Na recept, u ljekarni. Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na web stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu/>.

Ovo je skraćeni sažetak opisa svojstava lijeka te sukladno Pravilniku o načinu oglašavanja o lijekovima (Narodne Novine broj 43/15) molimo prije propisivanja lijeka Aubagio pročitajte zadnji odobreni sažetak opisa svojstava lijeka i Uputu o lijeku.

SAMO ZA ZDRAVSTVENE RADNIKE

SANOFI GENZYME

Prije propisivanja, pročitajte cijeli Sažetak opisa svojstava lijeka. Detaljnije informacije su dostupne na:  
Sanofi-aventis Croatia d.o.o. | Heinzelova 70 | 10000 Zagreb | Hrvatska | GZHS.AUBA.18.07.0295 (07/18)

Jedanput dnevno  
**AUBAGIO**<sup>®</sup>  
(teriflunomid) 14mg  
filmom obložene  
tablete

# acta medica croatica

The Journal of the Academy of Medical Sciences of Croatia  
Acta Med. Croatica • Vol. 72 No. 3 • pp 257-452 • Zagreb, September 2018.

## Table of Contents

### Original Papers

- 259 Superoxide dismutase activity and serum profile in hemodialysis patients**  
*A. Bećiragić, H. Resić, A. Dervišević, A. Fajkić, N. Prohić, N. Avdagić, N. Babić, S. Ajanović, A. Ćorić*
- 267 Treatment with pegylated interferon before transplantation improves posttransplant outcome in dialysis patients infected with HCV**  
*M. Gulin, N. Bašić Jukić*
- 277 Effect of cumulative fluid balance during ICU stay on in-hospital mortality in patients surgically treated for infective endocarditis**  
*A. Šribar, V. Klarić, V. Mikecin, M. Planinc, V. Krajnović, I. Milas, J. Peršec*
- 285 Cephalosporinases in *Proteus mirabilis* isolates from long-term care facilities and the community**  
*T. Meštrović, A. Lukić-Grić, M. Bogdan, D. Bandić-Pavlović, G. Cavrić, D. Drenjančević, K. B. Sreter, A. Benčić, S. Sardelić, B. Bedenić*
- 297 Scientific production of University Hospital Center Split according to SCImago Institutions Rankings indicators**  
*V. Čulić*

### Clinical Studies

- 307 Efficacy of intercostal block on postoperative pain and analgesic consumption after central spondylodesis in scoliosis correction**  
*D. Židak, M. Židak, I. Tudorić-Đeno, J. Peršec, V. Klarić*
- 313 Third- and fourth-degree perineal tears and restrictive use of episiotomy**  
*Ž. Kuljak, M. Prka, D. Habek, I. Marton, A. Luetić, D. Švanjug, B. Mišković*
- 319 Methotrexate therapy in gynecologic patients: 4 year experience from a tertiary referral center**  
*P. Perković, K. Vince, R. Matijević*
- 325 Rational use of antimicrobial drugs in clinical practice by implementing Antimicrobial Stewardship Programs**  
*S. Sakan, D. Prajdić-Predrijevac, V. Juranko, M. Novkoski, Z. Povšić-Čevra, J. Szavits-Nossan, I. Šesto, M. Razum, L. Rotkvić, I. Budimir, N. Todorčić, N. Andrijašević, Z. A. Korda*

### Review

- 333 Radiological methods in diagnosis of pediatric blunt abdominal trauma**  
*A. Božić, B. Bašković, A. Tripalo Batoš, B. Župančić*

### Professional Paper

- 345 Retrospective analysis of central retinal vein and branch occlusion in the Dubrovnik-Neretva County**  
*K. Milutinović, A. Gverović Antunica, H. Kaštelan, S. Tešanović, V. Iveta, S. Zoranić*

### Case Report

- 351 Metastatic renal cell carcinoma as a rare cause of duodenal obstruction and gastrointestinal bleeding**  
*I. Popović, A. Muslim, P. Jurčić, M. Nikolić, I. Budimir*

#### **Annotation**

- 355 Risks and benefits of different anesthesia techniques for transurethral resections**  
*M. Kocman, I. Bačak Kocman, T. Kuliš*

#### *SELECTED CHAPTERS FROM NEUROIMMUNOLOGY AND NEUROGENETICS*

#### **Reviews**

- 363 Diagnosis of Anderson-Fabry disease**  
*V. Bašić-Kes, N. Grbić, M. J. Jurašić, I. Zavoreo, L. Zadro Matovina*
- 369 Neurologic complications of Anderson-Fabry disease**  
*N. Grbić, M. J. Jurašić, I. Zavoreo, L. Zadro Matovina, V. Bašić Kes*
- 373 Optic neuromyelitis and differential diagnosis of optic neuromyelitis**  
*V. Bašić-Kes, N. Grbić, M. J. Jurašić, I. Zavoreo, L. Zadro Matovina*
- 381 Secondary progressive multiple sclerosis**  
*V. Bašić-Kes, N. Grbić, M. J. Jurašić, I. Zavoreo, L. Zadro Matovina*
- 385 Treatment of multiple sclerosis**  
*L. Zadro Matovina, M. J. Jurašić, I. Zavoreo, N. Grbić, V. Bašić Kes*
- 399 Monoclonal antibodies in the treatment of multiple sclerosis**  
*M. Lisak, V. Bašić Kes*
- 409 Diet in the treatment of multiple-sclerosis**  
*M. J. Jurašić, I. Zavoreo, L. Zadro Matovina, N. Grbić, V. Bašić Kes*
- 419 Complementary and alternative medicine in the treatment of multiple sclerosis**  
*M. J. Jurašić, I. Zavoreo, L. Zadro Matovina, V. Bašić Kes*

#### **Annotation**

- 427 Ten-year experience in treating Anderson-Fabry disease at the Department of Neurology, Sestre milosrdnice University Hospital Centre**  
*L. Zadro Matovina, M. J. Jurašić, I. Zavoreo, N. Grbić, V. Bašić Kes*

#### **Guidelines**

- 431 Update on Guidelines for pharmacological treatment of multiple sclerosis by the Croatian Society for Neurovascular Disorders of the Croatian Medical Association and Croatian Society of Neuroimmunology and Neurogenetics**  
*V. Bašić Kes, M. J. Jurašić, I. Zavoreo, M. Lisak, S. Soldo Butković, M. Titlić, M. Matijaca, I. Lazibat, D. Jančuljak, M. Habek, M. Bošnjak Pašić, I. Zadro, I. Škarpa Prpić, I. Hustić, N. Grbić, I. Kobasić, T. Mirošević Zubonja, A. Marčinko, A. Vladić, D. Janko Labinec, T. Gržinčić, B. Kovač, A. Aleksić Shihabi, V. Demarin*
- 448 Notes for Contributors**

# acta medica croatica

Časopis Akademije medicinskih znanosti Hrvatske  
Acta Med. Croatica • Vol. 72 Br. 3 • str. 257-452 • Zagreb, rujan 2018.

## Sadržaj

### Izvorni radovi

- 259 Aktivnost superoksid dismutaze i lipidni profil u serumu pacijenata s hemodijalizom (na engl.)**  
*A. Bećiragić, H. Resić, A. Dervišević, A. Fajkić, N. Prohić, N. Avdagić, N. Babić, S. Ajanović, A. Ćorić*
- 267 Liječenje pegiliranim interferonom prije transplantacije poboljšava transplantacijski ishod u dijaliziranih bolesnika inficiranih virusom hepatitisa C**  
*M. Gulin, N. Bašić Jukić*
- 277 Utjecaj kumulativne bilance tekućine u jedinici intenzivne medicine na unutarbolničku smrtnost i poslijeoperacijsku plućnu funkciju bolesnika operiranih zbog infektivnog endokarditisa**  
*A. Šribar, V. Klarić, V. Mikecin, M. Planinc, V. Krajinović, I. Milas, J. Peršec*
- 285 Cefalosporinaze u izolatima bakterije *Proteus mirabilis* iz domova za starije i nemoćne te izvanbolničkih pacijenata**  
*T. Meštović, A. Lukić-Grič, M. Bogdan, D. Bandić-Pavlović, G. Cavrić, D. Drenjančević K. B. Sreter, A. Benčić, S. Sardelić, B. Bedenić*
- 297 Znanstvena produkcija Kliničkog bolničkog centra Split prema pokazateljima *SCImago Institutions Rankings***  
*V. Čulić*

### Klinička istraživanja

- 307 Učinkovitost interkostalne blokade na poslijeoperacijsku bol i potrošnju analgetika nakon prednje spondilodeze kod korekcije skolioze**  
*D. Židak, M. Židak, I. Tudorić-Đeno, J. Peršec, V. Klarić*
- 313 Razdori III i. IV. stupnja međice i restriktivna uporaba epiziotomije (na engl.)**  
*Ž. Kuljak, M. Prka, D. Habek, I. Marton, A. Luetić, D. Švanjug, B. Mišković*

- 319 Terapija metotreksatom ginekoloških pacijentica: četverogodišnje iskustvo u tercijarnoj zdravstvenoj ustanovi (na engl.)**  
*P. Perković, K. Vince, R. Matijević*

- 325 Racionalna primjena antimikrobnih lijekova u svakodnevnoj kliničkoj praksi implementacijom bolničkog programa praćenja antimikrobnih lijekova (*Antimicrobial Stewardship Programs*)**  
*S. Sakan, D. Prajdić-Predrijevac, V. Juranko, M. Novkoski, Z. Povšić-Čevra, J. Szavits-Nossan, I. Šesto, M. Razum, L. Rotkvić, I. Budimir, N. Todorčić, N. Andrijašević, Z. A. Korda*

### Pregled

- 333 Radiološke metode u dijagnostici tupe traume abdomena dječje dobi**  
*A. Božić, B. Bašković, A. Tripalo Batoš, B. Župančić*

### Stručni rad

- 345 Retrospektivna analiza okluzije središnje mrežnične vene i ogranaka u Dubrovačko-neretvanskoj županiji**  
*K. Milutinović, A. Gverović Antunica, H. Kaštelan, S. Tešanović, V. Iveta, S. Zoranić*

### Prikaz bolesnika

- 351 Metastaza adenokarcinoma bubrega kao rijedak uzrok duodenalne opstrukcije i gastrointestinalnog krvarenja (na engl.)**  
*I. Popović, A. Muslim, P. Jurčić, M. Nikolić, I. Budimir*



## Osvrt

### 355 Prednosti i nedostaci pojedinih vrsta anestezije za transuretralne resekcije

*M. Kocman, I. Bačak Kocman, T. Kuliš*

## ODABRANA POGLAVLJA IZ NEUROIMUNOLOGIJE I NEUROGENETIKE

### Pregledi

### 363 Dijagnostika Anderson-Fabryjeve bolesti

*V. Bašić-Kes, N. Grbić, M. J. Jurašić, I. Zavoreo, L. Zadro Matovina*

### 369 Neurološke komplikacije Anderson-Fabryjeve bolesti

*N. Grbić, M. J. Jurašić, I. Zavoreo, L. Zadro Matovina, V. Bašić Kes*

### 373 Optički neuromijelitis i diferencijalna dijagnostika optičkog neuromijelitisa

*V. Bašić-Kes, N. Grbić, M. J. Jurašić, I. Zavoreo, L. Zadro Matovina*

### 381 Sekundarno progresivna multipla skleroza

*V. Bašić-Kes, N. Grbić, M. J. Jurašić, I. Zavoreo, L. Zadro Matovina*

### 385 Liječenje multiple skleroze

*L. Zadro Matovina, M. J. Jurašić, I. Zavoreo, N. Grbić, V. Bašić Kes*

### 399 Monoklonska protutijela u liječenju multiple skleroze

*M. Lisak, V. Bašić Kes*

### 409 Prehrana u liječenju multiple skleroze

*M. J. Jurašić, I. Zavoreo, L. Zadro Matovina, N. Grbić, V. Bašić Kes*

### 419 Komplementarna i alternativna medicina u liječenju multiple skleroze

*M. J. Jurašić, I. Zavoreo, L. Zadro Matovina, V. Bašić Kes*

## OSVRT

### 427 Deset godina iskustva u liječenju Anderson-Fabryjeve bolesti u Klinici za neurologiju KBC-a Sestre milosrdnice

*L. Zadro Matovina, M. J. Jurašić, I. Zavoreo, N. Grbić, V. Bašić Kes*

## SMJERNICE

### 431 Osvremenjene smjernice za farmakološko liječenje oboljelih od multiple skleroze Hrvatskog društva za neurovaskularne poremećaje Hrvatskog liječničkog zbora i Hrvatskog društva za neuroimunologiju i neurogenetiku

*V. Bašić Kes, M. J. Jurašić, I. Zavoreo, M. Lisak, S. Soldo Butković, M. Titlić, M. Matijaca, I. Lazibat, D. Jančuljak, M. Habek, M. Bošnjak Pašić, I. Zadro, I. Škarpa Prpić, I. Hustić, N. Grbić, I. Kobasić, T. Mirošević Zubonja, A. Marčinko, A. Vladić, D. Janko Labinec, T. Gržinčić, B. Kovač, A. Aleksić Shihabi, V. Demarin*

### 447 Upute autorima