

# Acta Medica Croatica

Vol. 76 2022.

Broj 2-3

Zagreb

UDC 61 • AMCREF 76 (2-3)

85-224 (2022)

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**

*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, Jasminka Peršec, Sanjin Rački, Zvonko Rumboldt, Adriana Vince, Lada Zibar**

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

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

*Urednički savjet – Editorial Council*

**Mladen Belicza (Zagreb), Davorin Djanić (Slavonski Brod), Željko Grabarević (Zagreb), Olga Jelić (Slavonski Brod), Tatjana Jeren (Zagreb), Vjekoslav Jerolimov (Zagreb), Eduard Klain (Zagreb), M. William Novick (Memphis), Vlado Oberiter (Zagreb), Kristina Potočki (Zagreb), Senija Rašić (Sarajevo), Željko Reiner (Zagreb), Johannes Ring (München), Antun Tucak (Osijek), Ivan Urlić (Split), Melita Valentić-Peruzović (Zagreb), John Wallwork (Cambridge), 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, p.p. 27, 10000 Zagreb, Hrvatska**

**Tel/fax: +385 99 535 916; E-mail: [actamedicacroatica@amzh.hr](mailto:actamedicacroatica@amzh.hr); Web: [www.amzh.hr](http://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. Special issues (supplements) can be published occasionally.

Naručuje se neposredno od Uredništva. Godišnja pretplata za časopis iznosi 500 kn, a uplaćuje se na račun IBAN: HR5423600001101481831 pri Zagrebačkoj banci, Zadarska 77, 10000 Zagreb.

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, Zagrebačka banka, Zadarska 77, 10000 Zagreb, Croatia, SWIFT: Zagreb Croatia ZABAHR2X IBAN: HR5423600001101481831 (for Acta Medica Croatica).

*Tisk – Print:*

**Gradska tiskara Osijek d.d., 31000 Osijek, Croatia**  
*Tiska se u 300 primjeraka - Printed in 300 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. 76 Br. 2-3 • Str. 85-224 • Zagreb, listopad 2022.

The Journal of the Academy of Medical Sciences of Croatia

Indexed/abstracted in:

*Biosis Previews*

*Cancerlit*

*Embase/Excerpta Medica*

*Health Planning and Administration*

*Toxline*

*EBSCO*



# KLINIČKA OBILJEŽJA I ISHODI U BOLESNIKA HOSPITALIZIRANIH ZBOG COVID-19 U KLINICI ZA INFЕKTIVNE BOLESTI „DR. FRAN MIHALJEVIĆ“ U ZAGREBU TIJEKOM PRVOG VALA EPIDEMIJE

EVA SMILJANIĆ<sup>1</sup>, IVAN KREŠIMIR LIZATOVIĆ<sup>2</sup>, MARTA PEROVIĆ MIHANOVIĆ<sup>2</sup>, EVA HULJEV<sup>2</sup>, NINOSLAVA VICKOVIĆ<sup>2</sup>, VANJA ROMIH PINTAR<sup>2</sup>, ANTONIA ČIVLJAK<sup>3</sup>, ANDREA RACETIN<sup>4</sup>, KRISTIAN BODULIĆ<sup>2</sup>, IVAN-CHRISTIAN KUROLT<sup>2</sup>, ALEMKA MARKOTIĆ<sup>2,5</sup>, ROK ČIVLJAK<sup>2,4</sup>

<sup>1</sup>Dom zdravlja Zagrebačke županije, Ljudevita Gaja 37, Samobor, Hrvatska; <sup>2</sup>Klinika za infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaljević“, Zagreb, Hrvatska; <sup>3</sup>Specijalistička ordinacija obiteljske medicine dr. Ljiljana Lipovac-Francuz, Zagreb, Hrvatska; <sup>4</sup>Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Zagreb, Hrvatska; <sup>5</sup>Hrvatsko katoličko sveučilište, Zagreb, Hrvatska

**Cilj:** Cilj ovog rada bio je ispitati klinička obilježja i ishode u bolesnika hospitaliziranih zbog bolesti COVID-19 u Klinici za infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaljević“ (KZIB) u Zagrebu tijekom prvog vala epidemije. **Metode:** Provedena je retrospektivna analiza medicinske dokumentacije kohorte bolesnika hospitaliziranih u KZIB zbog COVID-19 u kojih je infekcija virusom SARS-CoV-2 bila etiološki potvrđena pozitivnim nalazom RT-PCR testa. U istraživanje su uključeni svi bolesnici hospitalizirani tijekom prvog vala epidemije, između 25. veljače i 18. lipnja 2020. godine. **Rezultati:** Tijekom promatranog razdoblja, u KZIB je zbog COVID-19 bilo hospitalizirano ukupno 175 bolesnika, od čega 110 (62,9 %) muškaraca. Svi su bolesnici bili stariji od 18 godina (medijan 59 godina, raspon dobi 22–99 godina). Ukupno 110 (62,9 %) bolesnika imalo je jedan ili više komorbiditeta od kojih su najčešći bili kardiovaskularna bolest, uključujući hipertenziju (49,1 %), dijabetes (16,6 %) i KOPB/astma (6,9 %). Najčešći simptomi bolesti bili su: febrilitet (89,7 %), kašalj (73,7 %), dispneja (45,7 %), proljev (45,3 %) i malaksalost (33,1 %). Blagi oblik bolesti imalo je 24 (13,7 %) bolesnika, srednje teški oblik 54 (30,9 %), teški oblik 64 (36,6 %), a kritični oblik 33 (18,9 %) bolesnika. Potrebu za liječenje kisikom imalo je 104 (59,4 %) bolesnika, a za liječenjem u jedinici intenzivnog liječenja (JIL) 33 (18,9 %) bolesnika. Mehanički je ventilirano 29 (16,6 %) dok je 11 (6,3 %) bolesnika zahtijevalo liječenje hemodijalizom. Među bolesnicima hospitaliziranima zbog COVID-19 veći izgled smrtnog ishoda imali su bolesnici u dobi > 65 godina, oni s više od jednog komorbiditeta ili s istovremenim kardiovaskularnim bolestima, oni koji su pri prijmu imali perifernu saturaciju kisikom ( $\text{SpO}_2 \leq 90\%$ ), respiratornu frekvenciju  $\geq 22/\text{min}$ , MEWS zbroj  $\geq 3$ , patološke promjene na rendgenogramu pluća, oni s duljim trajanjem hospitalizacije te bolesnici s potrebotom za nadomjesnim liječenjem kisikom, dijalizom ili liječenjem u JIL-u. Terapiju hidroksiklorokinom primilo je 59 (22,3 %) bolesnika, lopinavir/ritonavirom 12 (6,9 %), azitromicinom 8 (4,6 %), a glukokortikoidima svega 11 (6,3 %) bolesnika. Preminuo je 21 hospitalizirani bolesnik (12 %). **Rasprrava:** Rezultati našeg istraživanja pokazuju da su tijekom prvog vala epidemije bolesti COVID-19 u KZIB u Zagrebu hospitalizirani isključivo odrasli bolesnici, češće muškarci, s jednim ili više komorbiditeta, nerijetko s blagim oblikom bolesti i bez respiratorne insuficijencije te potrebe za liječenjem kisikom. Bivarijatnom analizom nađene su razlike u kliničkim obilježjima i laboratorijskim nalazima između preživjelih i umrlih bolesnika, a značajnim prediktorma smrtnog ishoda pokazali su se dob > 65 godina, prisutnost komorbiditeta (osobito kardiovaskularnih bolesti), odsutnost febriliteta, prisutnost dispneje, težina bolesti (viši MEWS i respiratorna frekvencija, niža periferna saturacija kisikom pri prijmu te potreba za nadomjesnim liječenjem kisikom, dijalizom i liječenjem u JIL-u) te povišene vrijednosti leukocita, limfocita, CRP, ureje, ALT, kreatinina, CK i LDH. Multivarijatna analiza pokazala je da skup prediktora koji najčišće predviđa smrtni ishod bolesnika uključuje dob bolesnika, prisutnost kardiovaskularnih bolesti te vrijednosti CRP-a, ureje i AST-a, budući da su ove vrijednosti bile različite između skupina preživjelih i umrlih bolesnika neovisno o vrijednostima drugih prediktora. **Zaključak:** Bolest COVID-19 je postala velika opasnost tijekom 2020. godine s velikim brojem oboljelih i umrlih bolesnika uz letalitet od 12 % među našim hospitaliziranim bolesnicima. Nepovoljan ishod bolesti bio je povezan s više kliničkih i laboratorijskih parametara. U prvom valu epidemije zbog COVID-19 bili su hospitalizirani uglavnom odrasli bolesnici sa srednje teškim do kritičnim oblikom bolesti, a lošije ishode bolesti imali su bolesnici s jednim ili više čimbenika rizika. U budućnosti će biti potrebno uložiti dodatne napore u aktivno traženje i pravovremeno prepoznavanje bolesnika s potencijalnim rizičnim čimbenicima koji zahtijevaju pravovremeno antivirusno i imunomodulacijsko liječenje. U konačnici, bolest COVID-19 je multisistemska bolest s još puno nepoznanica, a koju još uvijek svakodnevno upoznajemo.

**Ključne riječi:** COVID-19, ishodi, klinička obilježja, liječenje, SARS-CoV-2

**Adresa za dopisivanje:** Doc. dr. sc. Rok Čivljak, dr. med.

Klinika za infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaljević“

Mirogojska 8

10000 Zagreb, Hrvatska

E-pošta: rok.civljak@bfm.hr

## UVOD

Do 2002. godine koronavirusi su bili poznati kao uzročnici blažih oblika bolesti dišnog sustava u ljudi te nisu pobuđivali veliki znanstveni interes. Međutim, 2002. godine u Kini je izbila epidemija teške respiratorne bolesti (SARS, od engl. *severe acute respiratory syndrome*), a kao uzročnik ove bolesti dokazan je novi koronavirus nazvan SARS koronavirus (SARS-CoV, od engl. *severe acute respiratory syndrome coronavirus*). Epidemija se proširila u Aziji, a manji broj oboljelih registriran je i u Europi i Sjevernoj Americi kao posljedica migracije ljudi. Epidemija je trajala svega 6 mjeseci tijekom kojeg je razdoblja oboljelo 8098 osoba od kojih je 774 (9,6 %) umrlo (1,2). Slična epidemija pojavila se 2012. godine u zemljama Bliskog istoka, zbog čega je bolest nazvana MERS (od engl. *Middle East respiratory syndrome*), no ova epidemija nije završila već se povremeno opisuju sporadični slučajevi i manje skupine oboljelih. Do sada je registrirano preko 2500 oboljelih s 890 (34,4 %) smrtnih slučajeva (3).

Koncem 2019. godine u Kini je izbila nova epidemija respiratorne bolesti nazvane koronavirusna bolest 2019 (COVID-19, od engl. *coronavirus disease 2019*) uzrokovanu novim koronavirusom (SARS-CoV-2, od engl. *severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*). Epidemija se početkom 2020. godine proširila cijelim svijetom te je Svjetska zdravstvena organizacija 11. ožujka 2020. godine proglašila pandemiju. Prvi slučaj u Republici Hrvatskoj zabilježen je 25. veljače 2020. (4,5), a do trenutka pisanja ovog članka registrirano je preko 1 136 000 oboljelih i više od 16 000 umrlih osoba (6). Pandemija je uzrokovala globalni rast zanimanja znanstvene zajednice za patogenezu bolesti, liječenje, prevenciju i otkrivanje najugroženijih skupina u populaciji. Do trenutka pisanja ovog članka u svijetu je oboljelo preko 528 milijuna ljudi od kojih je preko 6 milijuna umrlo (7).

Kod bolesnika oboljelih od COVID-19 potrebno je nakon etiološke potvrde uzročnika odrediti težinu bolesti radi pravovremene odluke o načinu zbrinjavanja i liječenja bolesnika. Kako svi oblici liječenja i lijekovi nisu dostupni u svim zemljama te radi ujednačavanja liječenja bolesnika, Ministarstvo zdravstva

Republike Hrvatske donijelo je Smjernice za liječenje oboljelih od COVID-19. Prema navedenim smjernicama uputno je na početku postupka zbrinjavanja bolesnika odrediti stupanj težine bolesti: blagi, srednje teški, teški i kritični oblik bolesti COVID-19. Pri određivanju težine bolesti u svakodnevnom radu možemo se poslužiti i vitalnim parametrima prema kriterijima *Modified Early Warning Score* (MEWS). Ako je zbroj MEWS  $\leq 2$  klasificira se kao blagi ili srednje teški oblik bolesti; ako je zbroj 3–4 klasificira se kao teški oblik, a ako je zbroj  $\geq 5$  kao kritični oblik bolesti. Pritom je imunokompromitirane bolesnike potrebno svrstati u jednu kategoriju težine bolesti više (8).

Najčešći simptomi bolesti COVID-19 uključuju febrilitet (70–90 %), suhi kašalj (60–86 %), dispneju (53–80 %), umor (38 %), mialgije (15–44 %), gastrointestinalne simptome poput mučnine, povraćanja ili proljeva (15–39 %), glavobolju (7–23 %), slabost (25 %) i rino-reju (7 %). Također može doći do olfaktorne i gustatorne disfunkcije (64–80 %), kao i drugih neuroloških simptoma (9,10).

Najčešće komplikacije bolesti COVID-19 su pneumonija (75 %), akutna respiratorna insuficijencija koja u najtežim slučajevima može progredirati do akutnog respiratornog distresnog sindroma (ARDS, od engl. *acute respiratory distress syndrome*) (15 %), protrombinska koagulopatija s rezultirajućim venskim i arterijskim tromboembolijama (10–25 %), akutno oštećenje jetre (19 %), oštećenje srca uključujući akutno zatajenje srca, aritmije i miokarditis (7–17 %), akutno oštećenje bubrega (9 %) i šok (6 %). Moguć je razvoj citokinske oluje i sindroma aktivacije makrofaga koji su obilježeni vrućicom i višestrukim povišenjem koncentracije citokina i C-reaktivnog proteina (CRP) (8).

U preglednom radu Wiersinga i sur., u kojem su analizirani rezultati iz 108 članaka o bolesnicima hospitaliziranim zbog COVID-19, nađeno je da su komorbiditeti prisutni u samo 25 % ukupno oboljelih, dok su među hospitaliziranim bolesnicima prisutni čak u 60–90 % bolesnika što povećava rizik razvoja komplikacija i nepovoljnog ishoda bolesti (9). U drugoj studiji nađeno je da letalitet u muškaraca iznosi 2,8 %, a u žena 1,7 %, s najvećim letalitetom u dobnoj skupini

> 80 godina (14,8 %). U bolesnika bez komorbiditeta letalitet je iznosio 0,9 %, dok je u onih s komorbiditeta bio: u bolesnika s kardiovaskularnim bolestima 10,5 %, u bolesnika s dijabetesom 7,3 %, u bolesnika s kroničnim respiratornim bolestima 6,3 %, u bolesnika s hipertenzijom 6,0 % te u bolesnika s malignom bolesti 5,6 %. Letalitet u skupini kritično oboljelih iznosio je 49 % (11). U studiji provedenoj na 20 133 bolesnika hospitalizirana zbog COVID-19 bolesti, od sveukupnog broja hospitaliziranih 17 % je zahtijevalo primat u jedinicu intenzivnog liječenja (JIL), od kojih je 32 % preminulo (12).

### CILJ RADA

Cilj ovog istraživanja bio je ispitati klinička obilježja i ishode bolesnika hospitaliziranih zbog COVID-19 u Klinici za infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaljević“ u Zagrebu (KZIB) tijekom prvog vala epidemije, uključujući njihova demografska i epidemiološka obilježja, težinu bolesti i oblike liječenja, komplikacije i ishode bolesti kao i prediktore smrtnog ishoda.

### METODE RADA

Provedeno je kohortno retrospektivno istraživanje bolesnika hospitaliziranih zbog COVID-19 u KZIB tijekom prvog vala epidemije. U istraživanje su uključeni svi bolesnici kojima je infekcija virusom SARS-CoV-2 dokazana pozitivnim nalazom RT-PCR testa, a koji su zbog težine kliničkog stanja bili zaprimljeni na bolničko liječenje u razdoblju između 26. veljače i 17. lipnja 2020. godine. Iz medicinske dokumentacije smo izdvojili demografska, epidemiološka i klinička obilježja bolesnika, rezultate dijagnostičkih pretraga i terapijske postupke te smo ih unijeli u bazu podataka koja je kreirana za potrebe ovog istraživanja.

Komorbiditete bolesnika smo bilježili podijelivši ih u veće skupine bolesti. U skupinu kardiovaskularnih bolesti uključili smo hipertenziju, srčane greške, preboljeли infarkt miokarda, anginu pektoris i druge bolesti srca i krvnih žila. U tu skupinu nismo uključili tromboembolijske događaje poput duboke venske tromboze ili plućne embolije. Imunodeficijenciju smo definirali kao urođenu ili stečenu imunodeficijenciju te imunosupresiju zbog imunomodulacijskog liječenja, uključujući uzimanje visokih doza glukokortikoida prije početka bolesti COVID-19 ili imunosuprimirajućih lijekova za sprječavanje odbacivanja transplantiranih organa. Pretilost smo definirali kao indeks tjelesne mase  $\geq 30$ .

Vezano uz bilježenje terapije, azitromicin je naveden kao ciljana antivirusna terapija ako je primijenjen u svrhu liječenja bolesti COVID-19, dok se terapija

azitromicinom ili drugim antibioticima nije smatraća ciljanom terapijom ako je dana bolesnicima radi liječenja suspektne ili dokazane bakterijske infekcije. Zbog nedostupnosti hidroksiklorokina tijekom cijelog ispitivanog razdoblja, u kategoriju liječenja hidroksiklorokinom svrstavani su i bolesnici u kojih je u svrhu liječenja COVID-19 primijenjen i klorokin-fosfat.

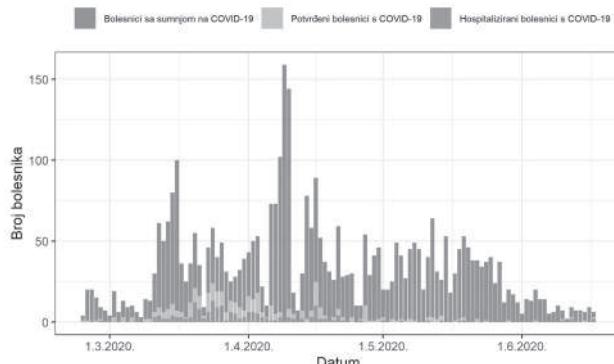
Obrada podataka napravljena je u programu (verzija 4.0.2). Za usporedbe kategoričkih varijabli korišten je Fisherov egzaktni test ili hi-kvadrat test, a za usporedbe dviju numeričkih varijabli Welchov t-test (kod normalno distribuiranih varijabli) ili Mann-Whitneyev U test (kod varijabli koje nisu normalno distribuirane).

Ishod bolesti kod bolesnika analiziran je i modelom multivariatne logističke regresije pri čemu su prediktori koji najtočnije predviđaju smrtni ishod odabrani metodom najboljeg podskupa (od engl. *best subset selection*). Pritom su vrijednosti laboratorijskih parametara radi jednostavnije interpretacije modela logaritamski skalirane (na bazu 2). Točnost modela na testnom setu bolesnika procijenjena je krosvalidacijom i krivuljom ROC (od engl. *receiver operating characteristic*).

Ovo je istraživanje odobrilo Etičko povjerenstvo KZIB.

### REZULTATI

Tijekom ispitivanog razdoblja u KZIB pregledano je ukupno 3118 bolesnika. Od njih je u 287 (9,2 %) etiološki potvrđena bolest COVID-19 pozitivnim nalazom RT-PCR testa na SARS-CoV-2 pri čemu je 175 (61 %) bilo hospitalizirano. Grafički prikaz broja pregledanih bolesnika sa sumnjom na COVID-19/dan, broj potvrđenih bolesnika s COVID-19/dan i hospitaliziranih bolesnika s COVID-19/dan u KZIB tijekom prvog vala epidemije prikazan je na sl. 1.



Sl. 1. Grafički prikaz broja pregledanih bolesnika sa sumnjom na COVID-19/dan (plavo), broj potvrđenih bolesnika s COVID-19/dan (narandžasto) i broj hospitaliziranih bolesnika s COVID-19/dan (crveno) u Klinici za infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaljević“ u Zagrebu tijekom prvog vala epidemije.

Među hospitaliziranim bolesnicima bilo je 110 (62,9 %) muškaraca, a svi su bolesnici bili stariji od 18 godina (medijan 59; raspon 22–99 godina). Tijekom ispitivanog razdoblja nije hospitalizirano ni jedno dijete s COVID-19. Medijan trajanja hospitalizacije bolesnika iznosio je 14 dana (raspon 2–67 dana). Od ukupnog broja hospitaliziranih, 21 bolesnik (12 %) je preminuo u bolnici, dok je 154 (88 %) preživjelo i otpušteno iz KZIB: 18 (11,7 %) kao izlječeni, 106 (68,8 %) u poboljšanom stanju, 3 (1,9 %) kao neizlječeni, a 27 (17,5 %) bolesnika je premješteno u drugu ustanovu. Među preživjelim bolesnicima 61 (39,6 % preživjelih) nije imalo ni jedan komorbiditet. Ostali demografski i epidemiološki podaci o bolesnicima prikazani su u tablici 1.

Tablica 1. Osnovni demografski i epidemiološki podaci o bolesnicima hospitaliziranim zbog COVID-19 u Klinici za infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaljević“ u Zagrebu tijekom prvog vala epidemije.

	Broj	%
<b>Ukupno</b>	<b>175</b>	<b>100</b>
<b>Dob (godine)</b>		
18–30	12	6,9
31–50	48	27,4
51–65	51	29,1
>65	64	36,6
<b>Težina bolesti*</b>		
blagi	24	13,7
srednje teški	54	30,9
teški	64	36,6
kritični	33	18,9
<b>Prisutnost komorbiditeta</b>		
ne	65	37,1
da	110	62,9
1	59	33,7
2	97	55,4
>2	19	10,9
<b>Vrsta komorbiditeta</b>		
Kardiovaskularna bolest (uključujući hipertenziju)	86	49,1
Dijabetes	29	16,6
KOPB <sup>a</sup> /astma	12	6,9
Imunodeficiencija	6	3,4
Pretilost	3	1,7
Ostalo	16	9,1

\*Prema Smjernicama Ministarstva zdravstva RH (8)

<sup>a</sup>KOPB – kronična opstruktivna plućna bolest

Tablica 2 prikazuje klinička obilježja i laboratorijske nalaze svih bolesnika, kao i razlike između preživjelih i umrlih bolesnika. Prikazana je i bivarijatna analiza čimbenika rizika povezanih s povoljnijim (preživjeli) i nepovoljnijim (umrli) ishodom bolesti.

Tablica 2. Klinička obilježja i laboratorijski nalazi svih bolesnika s razlikama između preživjelih i umrlih te bivarijatna analiza čimbenika rizika povezanih s povoljnijim (preživjeli) i nepovoljnijim (umrli) ishodom bolesti.

	Ukupno medijan (raspon)	Preživjeli medijan (raspon)	Umrli medijan (raspon)	p
<b>Dob (u godinama)</b>	59 (22–99)	57 (22–94)	70 (43–99)	<0,001
<b>Spol</b>	N (%)	N (%)	N (%)	
muškarci	110 (62,9)	95 (61,7)	15 (71,4)	0,475
žene	65 (37,1)	59 (38,3)	6 (28,6)	
<b>Komorbiditeti (broj)</b>	N (%)	N (%)	N (%)	
0 (bez komorbiditeta)	65 (37,1)	61 (39,6)	4 (19,1)	0,004
1	59 (33,7)	51 (33,1)	8 (38,1)	0,632
>1	51 (29,1)	42 (27,3)	9 (42,9)	0,199
<b>Komorbiditeti (vrsta)</b>	N (%)	N (%)	N (%)	
Kardiovaskуларне bolesti	86 (49,2)	74 (48,1)	12 (57,1)	0,451
Dijabetes	29 (16,6)	24 (15,6)	5 (23,8)	0,782
KOPB*	6 (3,4)	5 (3,3)	1 (4,8)	1,000
<b>Simptomi</b>	N (%)	N (%)	N (%)	
Febrilitet	157 (89,7)	143 (94,1)	14 (66,7)	0,002
Zimice	53 (30,3)	48 (31,6)	5 (23,8)	0,617
Tresavice	25 (14,3)	20 (13,2)	5 (23,8)	0,189
Malaksalost	58 (33,1)	53 (34,9)	5 (23,8)	0,460
Glavobolja	47 (26,9)	43 (28,3)	4 (19,1)	0,600
Mialgije/artralgije	34 (19,4)	31 (20,4)	3 (14,3)	0,769
Kašalj	129 (73,7)	116 (76,3)	13 (61,9)	0,196
Dispneja	80 (45,7)	68 (44,7)	12 (57,1)	0,351
Bolovi u prsima	40 (22,9)	39 (25,7)	1 (4,8)	0,048
Kongestija/rinoreja	31 (17,7)	29 (19,1)	2 (9,5)	0,377
Proljev	34 (45,3)	31 (20,4)	3 (14,3)	0,769
Povraćanje	12 (6,9)	11 (7,2)	1 (4,8)	1,000
<b>Stanje pri priјму</b>	Medijan (raspon)	Medijan (raspon)	Medijan (raspon)	
Temperatura (°C)	37,4 (34,4–39,6)	37,4 (35,5–39,6)	37,0 (34,4–38,6)	0,297
Puls (u minuti)	90 (60–150)	90 (60–150)	94 (76–111)	0,131
Sistolički talk (mmHg)	130 (60–190)	130 (68–180)	120 (60–190)	0,160
RF (u minuti)	20 (12–50)	20 (12–42)	22 (15–50)	0,026
MEWS	2 (0–11)	2 (0–11)	3 (1–8)	<0,001
Saturacija kisikom (%)	94 (60–100)	95 (60–100)	90 (81–98)	0,001
<b>Primitak na dan bolesti</b>	8,0 (1–34)	8,0 (1–34)	8,0 (3–21)	0,424
<b>Laboratorijski nalazi</b>	Medijan (raspon)	Medijan (raspon)	Medijan (raspon)	
Leukociti ( $\times 10^9/L$ )	6,3 (2,1–27,4)	6,1 (2,1–19,0)	9,7 (4,1–27,4)	0,004
Limfociti (%)	16,1 (2,0–38,3)	18,4 (2,0–38,3)	11,9 (3,0–38,0)	0,040
Hemoglobin (g/dL)	138 (14–171)	138 (14–171)	136 (82–160)	0,278
ALT (IU/L)	32 (5–352)	29 (5–244)	56 (12–352)	0,001
Kreatinin (mg/dL)	78 (30–522)	77 (30–386)	105 (45–522)	0,027
CK (IU/L)	124 (12–18745)	118 (12–7812)	218 (40–18745)	0,006
Troponin (ng/L)	12 (0,01–273)	12 (0,01–71)	59 (12–273)	0,003
LDH (IU/L)	273 (8–2224)	259 (8–1137)	465 (144–2224)	<0,001
D-dimeri (mcg/mL)	0,85 (0,17–4,38)	0,82 (0,17–4,38)	0,92 (0,4–4,35)	0,350
CRP (mg/L)	41 (0,4–513)	35 (0,4–513)	109 (10–341)	<0,001

\*KOPB – kronično opstruktivna plućna bolest; MEWS – od engl. Modified Early Warning Score; RF – respiratorna frekvencija

Na rendgenogramu prsnog koša 140 (80 %) bolesnika imalo je patološki nalaz, dok 35 (20 %) bolesnika nije imalo promjene na rendgenskim snimkama. Intersticijske upalne promjene obih plućnih krila imalo

je 122 (69,7 %) bolesnika, pleuralni izljev 13 (7,4 %), a konsolidate 8 (4,6 %) bolesnika. Nismo ustvrdili statistički značajnu razliku u ishodu bolesti s obzirom na radiološki nalaz.

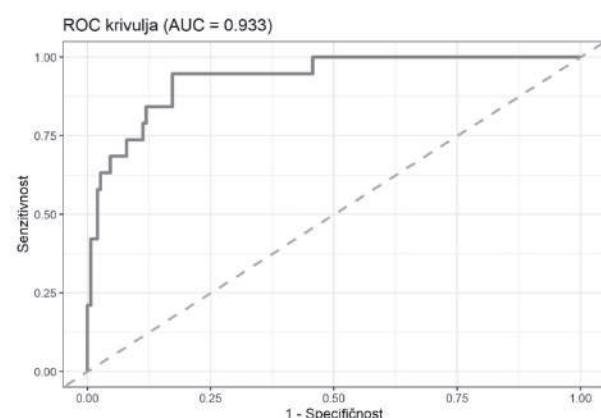
Samo simptomatsko liječenje provedeno je u 53 (30,3 %) bolesnika, dok je 122 (69,7 %) bolesnika primalo neki od oblika specifične terapije: hidroksiklorokin 59 (22,3 %) bolesnika, kombinaciju hidroksiklorokina i azitromicina 41 (23,4 %), samo azitromicin 8 (4,6 %), lopinavir/ritonavir 12 (6,9 %) te glukokortikoide 11 (6,3 %) bolesnika. Nije bilo statistički značajne razlike u ishodu bolesti s obzirom na vrstu primijenjene terapije. Nadomjesno liječenje kisikom zahtjevalo je 74 (42,3 %) bolesnika, liječenje u JIL-u 33 (18,9 %), a mehaničku ventilaciju 29 (16,6 %) bolesnika. Dijaliza zbog akutne renalne insuficijencije provedena je u 11 (6,3 %) bolesnika.

Ishod bolesti u bolesnika analiziran je i multivarijatnom logističkom regresijom čiji su rezultati prikazani u tablici 3. Pritom je utjecaj ostalih prediktora u modelu eliminiran. Točnost navedenog modela na testnom setu bolesnika iznosila je 92,4 %, sa senzitivnošću za predviđanje smrtnog ishoda od 68,3 % i specifičnošću od 95,4 %. Na sl. 2 prikazana je krivulja ROC navedenog modela, čija je vrijednost AUC (engl. *area under the curve*) iznosila 0,933.

Tablica 3. Model multivarijatne logističke regresije za predviđanje nepovoljnog ishoda (smrti) bolesnika.

Prediktor	aOR (95% CI)	p
Dob povećana za 1 godinu	1,13 (1,05 – 1,23)	0,004
Kardiovaskularne bolesti	7,88 (1,56 – 51,36)	0,018
Udvostručenje CRP	6,60 (2,49 – 24,00)	<0,001
Udvostručenje ureje	4,88 (1,65 – 19,46)	0,011
Udvostručenje AST	2,12 (1,02 – 5,02)	0,047

aOR = adjusted odds ratio, CI = confidence interval



Sl. 2. Krivulja ROC modela multivarijatne logističke regresije za predviđanje ishoda bolesnika. ROC = od engl. receiver operating characteristic, AUC = od engl. area under the curve.

## RASPRAVA

Rezultati našeg istraživanja pokazuju da su tijekom prvog vala epidemije bolesti COVID-19 u Klinici za infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaljević“ u Zagrebu hospitalizirani isključivo odrasli bolesnici, češće muškarci, s jednim ili više komorbiditeta, nerijetko s blagim oblikom bolesti i bez respiratorne insuficijencije te potrebe za liječenjem kisikom. Sveukupno je preminulo 12 % hospitaliziranih bolesnika. Bivarijatnom analizom nađene su razlike u kliničkim obilježjima i laboratorijskim nalazima između preživjelih i umrlih bolesnika, a značajnim prediktorma smrtnog ishoda pokazali su se dob >65 godina, prisutnost komorbiditeta (osobito kardiovaskularnih bolesti), odsutnost febriliteta, prisutnost dispneje, težina bolesti (viši MEWS i respiratorna frekvencija, te niža periferna saturacija kisikom pri prijmu te potreba za nadomjesnim liječenjem kisikom, dijalizom i liječenjem u JIL-u) te povišene vrijednosti leukocita, limfocita, CRP, ureje, ALT, kreatinina, CK i LDH.

Multivarijatna analiza pokazala je da skup prediktora koji najtočnije predviđa smrtni ishod bolesnika uključuje dob bolesnika, prisutnost kardiovaskularnih bolesti te vrijednosti CRP-a, ureje i AST-a, budući da su ove vrijednosti bile različite između skupina preživjelih i umrlih bolesnika neovisno o vrijednostima drugih prediktora.

Potvrdili smo da je hospitalizacija oboljelih od COVID-19 učestalija u osoba dobi >18 godina, dok su bolesnici u dobi >65 godina imali značajno veći stupanj težine bolesti povezan s nepovolnjim ishodom bolesti. Slične rezultate pokazuju i druga istraživanja koja su pokazala da je medijan dobi bolesnika liječenih u JIL-u bio veći u odnosu na bolesnike liječene na odjelima (66 naprava 51 godinu). U navedenim istraživanjima medijan dobi bolesnika koji su bili mehanički ventilirani i oporavili se bio je niži od onih bolesnika koji se nisu oporavili. Rizik od smrtnog ishoda nakon pojave bolesti bio je 0,6 puta veći u bolesnika mlađih od 30 godina, a 5,1 puta veći u bolesnika starijih od 59 godina (13).

U našem se istraživanju pokazalo da je preko 60 % bolesnika kojima je pri pregledu potvrđena dijagonza COVID-19 bilo hospitalizirano, iako svi nisu imali teži oblik bolesti niti zahtjevali nadomjesno liječenje kisikom. Razlog je tomu to što su se u početku epidemije hospitalizirali i bolesnici s blagim oblikom bolesti koji nisu imali objektivnih razloga za hospitalizaciju. Ponekad je indikacija za hospitalizaciju bio i epidemiološki podatak o nemogućnosti provođenja samoizolacije kod kuće pa su neki bolesnici bili hospitalizirani iz epidemioloških, a ne kliničkih razloga.

U ovom smo istraživanju potvrdili da je prisutnost komorbiditeta, a osobito više njih istovremeno, povezana sa statistički značajno većim rizikom smrtnog ishoda, što je u skladu s dosadašnjim spoznajama (11). Ustanovili smo da je u oko dvije trećine bolesnika hospitaliziranih zbog COVID-19 bio prisutan barem jedan komorbiditet, a u polovice dva ili više. S druge strane statistički je značajno i odsutstvo komorbiditeta u velike većine preživjelih. Različiti se komorbiditeti smatraju čimbenicima rizika za teži oblik bolesti COVID-19 (11). Hipertenzija, dijabetes, KOPB, pretilost i aktivna maligna bolest navedeni su kao jedan od čimbenika rizika (13). U istraživanju Capaka i sur. provedenom na kohorti pozitivnih bolesnika u Hrvatskoj 2020. godine dokazana je pozitivna korelacija između prisutnosti komorbiditeta i nepovoljnijih ishoda bolesti uključujući potrebu za mehaničkom ventilacijom i smrtnim ishodom, te su pozitivnu korelaciju sa smrtnim ishodom imali hipertenzija, dijabetes, ishemijska bolest srca, cerebrovaskularne bolesti, druge bolesti kardiovaskularnog sustava, maligniteti, kronična bubrežna bolest te kronične bolesti donjeg dijela dišnog sustava (14).

Zanimljivo je istaknuti da debljina nije bila prepoznata u prvim izvještajima iz Kine (15), SAD-a (16) i Italije (17) kao čimbenik rizika za teži oblik bolesti te ju ni mi nismo percipirali kao takvu tijekom prvog vala epidemije.

Analiza kliničkih obilježja bolesnika pokazala je da su febrilitet, kašalj, dispneja, proljev i malaksalost najčešći simptomi bolesti COVID-19. Ipak, jedino su prisutnost dispneje pri prijmu i odsutnost febriliteta tijekom hospitalizacije bili značajno povezani sa smrtnim ishodom. Slični su rezultati prikazani i u drugim studijama (18).

Neki vitalni parametri pri prijmu također su se pokazali kao značajan prediktor ishoda bolesti. Viša respiratorna frekvencija i zbroj MEWS te niža saturacija kisikom pri prijmu bili su značajno povezani sa smrtnim ishodom. No, nismo dobili značajnu razliku u izmjerenim vrijednostima tjelesne temperature, pulsa ni krvnog tlaka pri prijmu kod preživjelih i preminulih bolesnika.

U našem istraživanju statistički značajnu povezanost s težinom bolesti i nepovoljnijim ishodom imali su povišenje broja leukocita, smanjeni udio limfocita, te više vrijednosti CRP-a, ALT, kreatinina, CK, troponina i LDH. Najčešće promjene u laboratorijskim nalazima u hospitaliziranih bolesnika navedene u drugim istraživanjima bile su limfopenija (83 %), trombocitopenija (30 %), povišen CRP (>60 %), te povišeni LDH (50-60 %), ALT (25 %) i AST (33 %). Također su nađene smanjene razine albumina (75 %) te promjene u koagulacijskim parametrima, kao npr. produljeno protrombinsko vrijeme (>5 %) te povišen fibrinogen i D-dimeri (43-60 %) (9,19).

Novija istraživanja oboljelih od COVID-19 tijekom idućih epidemioloških valova naglasila su povećan rizik za smrtnu ishodu u bolesnika s malignitetima i u imunokompromitiranim, ulogu periferne saturacije kisikom kao prediktora smrtnosti, te od laboratorijskih parametara povezanih sa smrtnim ishodom češće se spominju D-dimeri, CRP, LDH i troponin I, te neke studije povezuju i limfopeniju ili granulocitopeniju s nepovoljnijim ishodima bolesti, rezultati koji djelomično odgovaraju rezultatima našeg istraživanja (20).

Cilj liječenja oboljelih od COVID-19 je ublažavanje simptoma, sprječavanje progresije bolesti i razvoja komplikacija. Liječenje se temelji na simptomatskim i potpornim mjerama te ciljanoj terapiji koja je bila aktualna u prvom valu pandemije, prema radnoj verziji prvih smjernica za liječenje oboljelih od COVID-19, kao i mjerama intenzivnog liječenja za teže oboljele bolesnike (8). Liječenje naših bolesnika se provodilo prema preporukama s početka epidemije, što je uključivalo lijekove za koje kasnije nije dokazano da imaju značajan utjecaj na ishod bolesti. Jednako tako nisu korišteni određeni lijekovi koji su kasnije ušli u smjernice poput deksametazona i remdesivira (21). Od ciljane terapije u ovom razdoblju propisivao se hidroksiklorokin, hidroksiklorokin u kombinaciji s azitromicinom, lopinavir/ritonavir, azitromicin, glukokortikoidi ili kombinacije ovih lijekova (21,22). Međutim, nije bilo statistički značajne razlike u ishodu bolesti s obzirom na primijenjenu terapiju. I mnoga druga istraživanja kasnije su potvrdila da primjena hidroksiklorokina, azitromicina, lopinavir/ritonavira, kao i njihovih kombinacija, nema kliničkog učinka na ishod bolesti te su ovi lijekovi isključeni kao terapijska opcija iz kasnije objavljenih smjernica (23).

Zanimljivost hrvatskog iskustva s pandemijom bolesti COVID-19 je i to što je za vrijeme prvog vala epidemije Zagreb pogodio potres tijekom kojega su oštećene i neke zdravstvene ustanove, pa i KZIB u Zagrebu. Na sreću, iako je dio bolesnika liječenih tada u KZIB bio evakuiran, ovo neugodno iskustvo i prirodna katastrofa nisu se negativno odrazili na tijek epidemije i ishode bolesti u naših bolesnika (24). To je potvrdilo spremnost našeg zdravstvenog sustava da odgovori i na najteže izazove kao što je pandemija bolesti COVID-19.

Nedostatak ovog istraživanja je što se iznosi iskustvo samo jednog centra (KZIB) u kojem su se hospitalizirali svi bolesnici s COVID-19 u prvom valu epidemije. Također, među kardiovaskularnim komorbiditetima hipertenzija nije bila izdvojena kao zasebni čimbenik rizika te u prvom valu epidemije pretilost nije bila percipirana kao čimbenik rizika zbog čega nije evidentirana u svih bolesnika. Nedostatak studije je također obuhvaćenost relativno malog broja preminulih bolesnika zbog čega su sve usporedbe preživjelih i preminulih bolesnika statistički slabije, odnosno sen-

zitivnost multivarijatnog modela logističke regresije korištenog u radu je relativno niska.

## ZAKLJUČAK

Bolest COVID-19 je postala velika opasnost tijekom 2020. godine s velikim brojem oboljelih i umrlih bolesnika uz letalitet od 12 % među našim hospitaliziranim bolesnicima koji su imali potvrđenu infekciju virusom SARS-CoV-2. Nepovoljan ishod bolesti bio je povezan s više kliničkih i laboratorijskih parametara. U prvom valu epidemije zbog COVID-19 bili su hospitalizirani uglavnom odrasli bolesnici sa srednje teškim do kritičnim oblikom bolesti, a lošije ishode bolesti imali su bolesnici s jednim ili više čimbenika rizika.

U budućnosti će biti potrebno uložiti dodatne napore u aktivno traženje i pravovremeno prepoznavanje bolesnika s potencijalnim rizičnim čimbenicima. Bolesnici s urođenim ili stečenim imunodeficiencijama, bolesnici s tromboembolijskim bolestima u osobnoj ili obiteljskoj anamnezi, te bolesnici s autoimunim bolestima su osjetljiva populacija koju treba na vrijeme prepoznati kao potencijalno rizičnu i pravovremeno započeti liječenje. Isto tako treba aktivno tragati za mogućim komplikacijama bolesti te ih adekvatno liječiti. U konačnici, bolest COVID-19 je multisistemska bolest s još puno nepoznanica, a koju još uvijek svakodnevno upoznajemo.

## LITERATURA

1. Christian MD, Poutanen SM, Loutfy MR, Muller MP, Low DE. Severe acute respiratory syndrome. Clin Infect Dis 2004; 38: 1420-7.
2. WHO. Cumulative number of reported probable cases of severe acute respiratory syndrome (SARS). [cited 2022 Jun 6]. Available from: <https://www.who.int/csr/sars/country/en/>.
3. WHO. MERS situation update, February 2022. [cited 2022 Jun 6]. Available from: <http://www.emro.who.int/health-topics/mers-cov/mers-outbreaks.html>.
4. Čiviljak R, Markotić A, Kuzman I. The third coronavirus epidemic in the third millennium: What's next? Croat Med J 2020; 61: 1-4.
5. Puca E, Čiviljak R, Arapović J i sur. Short epidemiological overview of the current situation on COVID-19 pandemic in Southeast European (SEE) countries. J Infect Dev Ctries 2020; 14: 433-7.
6. Hrvatski zavod za javno zdravstvo. [Internet]. Zagreb: COVID-19 – izvješće HZJZ-a. [cited 2022 Jun 6]. Available from: <https://www.hzjz.hr/aktualnosti/covid-19-izvjesce-hzjz-a/>
7. WHO COVID-19 Dashboard. Geneva: World Health Organization, 2020. [cited 2022 Jun 3] Available from: <https://covid19.who.int/>
8. Ministarstvo zdravstva Republike Hrvatske. Smjernice za liječenje oboljelih od koronavirusne bolesti 2019 (COVID-19); verzija 1 od 8. rujna 2020. [cited 2022 Mar 20]. Available from: [https://www.koronavirus.hr/uploads/Smjernice\\_20za\\_20lije\\_C4\\_8\\_Denje\\_20oboljelih\\_20od\\_20\\_COVID\\_19\\_2\\_C\\_20verzija\\_201\\_20od\\_2008\\_09\\_2020\\_pdf\\_698eb2ae2d.pdf](https://www.koronavirus.hr/uploads/Smjernice_20za_20lije_C4_8_Denje_20oboljelih_20od_20_COVID_19_2_C_20verzija_201_20od_2008_09_2020_pdf_698eb2ae2d.pdf)
9. Wiersinga WJ, Rhodes A, Cheng AC, Peacock SJ, Prescott HC. Pathophysiology, Transmission, Diagnosis, and Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review. JAMA 2020; 324: 782-93.
10. Niazkar HR, Zibaei B, Nasimi A, Bahri N. The neurological manifestations of COVID-19: a review article. Neurol Sci 2020; 41: 1667-71.
11. The Novel Coronavirus Pneumonia Emergency Response Epidemiology Team. The epidemiological characteristics of an outbreak of 2019 novel coronavirus diseases (COVID-19) - China, 2020. China CDC Wkly 2020; 2: 113-22..
12. Docherty AB, Harrison EM, Green CA i sur. ISARIC4C investigators. Features of 20 133 UK patients in hospital with covid-19 using the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol: prospective observational cohort study. BMJ 2020; 369: m1985.
13. Gao YD, Ding M, Dong X i sur. Risk factors for severe and critically ill COVID-19 patients: A review. Allergy 2021; 76: 428-55.
14. Capak K, Brkić-Biloš I, Kralj V i sur. Prevalence of somatic comorbidities among coronavirus disease 2019 patients in Croatia in the first pandemic wave: data from national public health databases. Croat Med J 2020; 61: 518-24.
15. Huang C, Wang Y, Li X i sur. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. Lancet 2020; 395: 497-506.
16. Harrison SL, Fazio-Eynullayeva E, Lane DA, Underhill P, Lip GYH. Comorbidities associated with mortality in 31,461 adults with COVID-19 in the United States: A federated electronic medical record analysis. PLoS Med 2020; 17: e1003321.
17. Grasselli G, Zangrillo A, Zanella A i sur. Baseline characteristics and outcomes of 1591 patients infected with SARS-CoV-2 admitted to ICUs of the Lombardy region, Italy. JAMA 2020; 323: 1574-81.
18. Zhang J, Wang X, Jia X i sur. Risk factors for disease severity, unimprovement, and mortality in COVID-19 patients in Wuhan, China. Clin Microbiol Infect 2020; 26: 767-72.
19. Levi M, Thachil J, Iba T, Levy JH. Coagulation abnormalities and thrombosis in patients with COVID-19. Lancet Haematol 2020; 7: e438-e440.
20. Gallo Marin B, Aghagoli G, Lavine K i sur. Predictors of COVID-19 severity: A literature review. Rev Med Virol 2021; 31: 1-10.
21. Ministarstvo zdravstva Republike Hrvatske. Smjernice za liječenje oboljelih od koronavirusne bolesti 2019 (COVID-19); verzija 4 od 21. prosinca 2021. [cited 2022 Jun 6]. Available from: <https://bfm.hr/wp-content/uploads/2020/08/Smjernice-za-lijecenje-oboljelih-od-koronavirusne-bolesti-2019-COVID-19-verzija-4-od-21.-prosinca-2021.pdf>

22. van Eijk LE, Binkhorst M, Bourgonje AR i sur. COVID-19: immunopathology, pathophysiological mechanisms, and treatment options. J Pathol 2021; 254: 307-31.

23. Ministarstvo zdravstva Republike Hrvatske. Smjernice za liječenje oboljelih od koronavirusne bolesti 2019 (COVID-19); verzija 5 od 8. veljače 2022. [cited 2022 Mar 20].

Available from: [https://www.koronavirus.hr/uploads/Smjernice\\_za\\_lijecenje\\_oboljelih\\_od\\_koronavirusne\\_bolesti\\_2019\\_COVID\\_19\\_verzija\\_5\\_od\\_08.veljace\\_2022.edb7d62da1.pdf](https://www.koronavirus.hr/uploads/Smjernice_za_lijecenje_oboljelih_od_koronavirusne_bolesti_2019_COVID_19_verzija_5_od_08.veljace_2022.edb7d62da1.pdf)

24. Čivljak R, Markotić A, Capak K. Earthquake in the time of COVID-19: The story from Croatia (CroVID-20). J Glob Health 2020; 10: 010349.

## SUMMARY

### CLINICAL CHARACTERISTICS AND OUTCOMES OF COVID-19 IN PATIENTS HOSPITALIZED AT THE UNIVERSITY HOSPITAL FOR INFECTIOUS DISEASES „DR. FRAN MIHALJEVIĆ“, ZAGREB, DURING THE FIRST WAVE OF THE EPIDEMIC

E. SMILJANIĆ<sup>1</sup>, I. K. LIZATOVIĆ<sup>2</sup>, M. PEROVIĆ MIHANOVIĆ<sup>2</sup>, E. HULJEV<sup>2</sup>, N. VICKOVIĆ<sup>2</sup>, V. ROMIH PINTAR<sup>2</sup>, A. ČIVLJAK<sup>3</sup>, A. RACETIN<sup>4</sup>, K. BODULIĆ<sup>2</sup>, I. C. KUROLT<sup>2</sup>, A. MARKOTIĆ<sup>2,5</sup>, R. ČIVLJAK<sup>2,4</sup>

<sup>1</sup>Zagreb County Health Centre, Ljudevita Gaja 37, Samobor, Croatia; <sup>2</sup>University Hospital for Infectious Diseases „Dr. Fran Mihaljević“, Zagreb, Croatia; <sup>3</sup>Dr. Ljiljana Lipovac-Francuz, Family Medicine Clinic, Zagreb, Croatia;

<sup>4</sup>University of Zagreb School of Medicine, Zagreb, Croatia; <sup>5</sup>Catholic University of Croatia, Zagreb, Croatia

**Aim:** The aim of this study was to examine the clinical characteristics and patient outcomes of patients hospitalized for COVID-19 in the University Hospital for Infectious Diseases „Dr. Fran Mihaljević“ (UHID) in Zagreb during the first wave of the epidemic. **Methods:** A retrospective analysis was conducted using medical records of a cohort of patients hospitalized due to COVID-19 in the UHID in which infection with the SARS-CoV-2 virus was etiologically confirmed by a positive result of the RT-PCR test. Included were all the patients hospitalized during the first wave of the epidemic, between February 25th and June 18th, 2020. **Results:** During the study period, 175 patients with COVID-19 were hospitalized in the UHID of which 110 (62.9%) were men. All patients were over 18 years old (median age 59, range 22–99 years). A total of 110 (62.9%) patients had one or more comorbidities, the most common of which were cardiovascular disease including hypertension (49.1%), diabetes (16.6%) and COPD/asthma (6.9%). The most common symptoms of the disease were: fever (89.7%), cough (73.7%), dyspnoea (45.7%), diarrhoea (45.3%) and fatigue (33.1%). Of the total number of patients, 24 (13.7%) had a mild disease, 54 (30.9%) moderate, 64 (36.6%) severe and 33 (18.9%) critical. 104 (59.4%) patients required oxygen therapy, while 33 (18.9%) patients required ICU care. 29 (16.6%) patients required mechanical ventilation and 11 (6.3%) patients required haemodialysis. Among patients hospitalized due to COVID-19, the higher chance of fatal outcomes had patients aged > 65 years, those with more than one comorbidity or with concurrent cardiovascular diseases, those with peripheral oxygen saturation ( $\text{SpO}_2 \leq 90\%$ ) on admission, respiratory frequency  $\geq 22/\text{min}$ , MEWS score  $\geq 3$ , pathological changes on the chest X-ray, those with longer hospitalization duration and patients in need of oxygen replacement treatment, dialysis or ICU care. 59 (22.3%) patients were treated with hydroxychloroquine, 11 (6.3%) glucocorticoids, 12 (6.9%) lopinavir/ritonavir and 8 (4.6%) azithromycin. 21 (12%) of hospitalized patients died. **Discussion:** Results show that during the first wave of the COVID-19 epidemic only adult patients were hospitalized in the UHID in Zagreb, more often men, with one or more comorbidities, often with mild disease, without respiratory insufficiency and need for oxygen treatment. The bivariate analysis found differences in clinical characteristics and laboratory findings between surviving and deceased patients, while significant predictors of fatal outcome proved to be age > 65 years, presence of comorbidities (especially cardiovascular diseases), absence of febrility, presence of dyspnoea, disease severity (higher MEWS and respiratory frequency, lower peripheral oxygen saturation on admission and need for oxygen replacement treatment, dialysis and treatment in ICU) and elevated values of leukocytes, lymphocytes, CRP, urea, ALT, creatinine, CK and LDH. Multivariate analysis showed that the set of predictors that most accurately predicts the fatal outcome includes the patient's age, presence of cardiovascular diseases, and values of CRP, urea and AST, since these differed between surviving and deceased patients regardless of the values of other predictors. **Conclusion:** The COVID-19 disease became a great danger during 2020 with many ill and deceased patients and a fatality rate of 12% among our hospitalized patients. Unfavourable disease outcome was associated with several clinical and laboratory parameters. In the first wave of the epidemic, mainly adult patients with moderate to critical COVID-19 disease were hospitalized, and those with one or more risk factors had worse disease outcomes. In the future, it will be necessary to invest additional efforts in active search and timely recognition of patients with potential risk factors that require timely antiviral and immunomodulating treatment. Ultimately, the COVID-19 disease is a multisystem disease with many unknowns, which we are still getting to know each day.

**Key words:** COVID-19, outcomes, clinical characteristics, treatment, SARS-CoV-2

# USPOREDBA OBJEKTIVNE I SUBJEKTIVNE PROCJENE FUNKCIONALNE SPOSOBNOSTI OSOBA STARIJE ŽIVOTNE DOBI

MELITA UREMOVIĆ<sup>1</sup>, DORA KUHARIĆ<sup>1</sup>, INA STAŠEVIĆ<sup>2</sup>

<sup>1</sup>*Hrvatsko katoličko sveučilište, Odjel za sestrinstvo, Zagreb; <sup>2</sup>Veleučilište u Bjelovaru, Preddiplomski studij sestrinstva, Bjelovar, Hrvatska*

**Cilj:** Cilj rada bio je ispitati odnos između samoprocjene funkcionalne sposobnosti i objektivnih pokazatelja funkcionalne sposobnosti osoba starije životne dobi, te utjecaja spola, dobi, vježbanja, kretanja i korištenja pomagala za kretanje na tu sposobnost. **Ispitanici i metode:** Istraživanje je uključilo 158 ispitanika starijih od 65 godina. Podatci su prikupljeni pomoću upitnika SF-36 za subjektivnu procjenu funkcionalne sposobnosti i Barthelovog indeksa za objektivnu procjenu funkcionalne sposobnosti. Istraživanje je provedeno u Domu za starije osobe Trešnjevka, Zagreb. **Rezultati:** Ograničavanje u obavljanju svakodnevnih tjelesnih aktivnosti evidentno je kod velikog dijela ispitanika. Procijenjena razina funkcionalne sposobnosti kod muškaraca nešto je viša u odnosu na žene, a porastom dobi funkcionalna sposobnost opada. Na funkcionalnu sposobnost pozitivno utječu odsutnost боли, emocionalna dobrobit i hodanje više od jednog kilometra/dan. Pokretne osobe su svoju tjelesnu sposobnost procijenile kao bolju nego slabije pokretne i nepokretne osobe, koje su objektivno teže obavljale svakodnevne aktivnosti i svoju tjelesnu sposobnost procijenile kao lošiju. **Zaključak:** Za većinu promatranih komponenti samoprocjene fukcionalne sposobnosti i objektivne procjene funkcionalne sposobnosti postoji pozitivna korelacija. Što su osobe samostalnije obavljale svoje svakodnevne aktivnosti bolje su ocijenile svoju funkcionalnu sposobnost u oba testa. Zbog svoje jednostavnosti i objektivnosti Barthelov indeks primjenjiviji je u kliničkoj praksi.

**Ključne riječi:** starije osobe, funkcionalna sposobnost

**Adresa za dopisivanje:** Dr. sc. Ina Stašević, v. pred.  
Veleučilište u Bjelovaru  
Trg E. Kvaternika 4  
43000 Bjelovar, Hrvatska  
E-pošta: istasevic@vub.hr

---

Istraživanje je izvršeno u okviru izrade diplomske rade na Hrvatskom katoličkom sveučilištu, Odje lza sestrinstvo, Zagreb, Hrvatska<sup>1</sup>

## UVOD

Zbog porasta općeg životnog standarda, podizanja razine zdravstvene zaštite koja utječe na poboljšanje zdravlja te kao posljedica smanjenog prirodnog prirasta stanovništva, broj i proporcija starijih osoba u stanovništvu razvijenih zemalja u stalnom je porastu (1). Starenje stanovništva potiče interes za razumijevanje tog životnog razdoblja te je u mnogim znanostima, ali i u javnosti, postalo jedna od glavnih tema. Prema procjeni Državnog zavoda za statistiku, u Hrvatskoj su 2019. godine osobe u dobi od 65 ili više godina činile udio od 24,1 % ukupne populacije, a od ukupne populacije starijih odraslih osoba 5 % osoba je živjelo u institucionaliziranim kućanstvima ili institucijama za starije (2).

U raznim oblicima zdravstvene i socijalne skrbi starenje naroda postavlja nove zahtjeve za organizaciju društva zbog specifičnih potreba starijih osoba. Svrha svakog zdravstvenog sustava je zadovoljiti objektivno utvrđene zdravstvene potrebe starijih osoba, ovisno o njihovoj funkcionalnoj sposobnosti (3). Funkcionalna sposobnost podrazumijeva sposobnost pojedinca za obavljanje onih aktivnosti koje treba ili želi obaviti u danoj situaciji. Starija dob često je povezana sa smanjenjem funkcionalne sposobnosti u složenim situacijama koje uključuju multimorbiditet i polipragmaziju (4). Iako je vjerojatnost pojave bolesti i oštećenja veća što je osoba starija, prisutnost bolesti ili oštećenja ne mora nužno uvjetovati nesposobnost starije osobe. U organizaciji skrbi o starijima pristup liječenju, njezi i rehabilitaciji je opravdanije temeljiti na funkcionalnoj sposobnosti nego na zdravstvenom stanju (3). Procjena funkcionalne sposobnosti važna je dopuna ukupnoj procjeni zdravstvenog stanja i trebala bi služiti kao komunikacijski alat između različitih profesija u sustavu zdravstvene skrbi pri planiranju liječenja, rehabilitacije i njege, te bi naglasak trebao biti na uspostavljanju i održavanju funkcije uz potrebne medicinske intervencije (3,5). Funkcionalna sposobnost može se utvrditi na temelju stvarne izvedbe neke aktivnosti ili na temelju prosudbe izvođenja neke aktivnosti (3). Istovremeno svaka osoba može procijeniti svoju tjesnu sposobnost što ne mora odgovarati stvarnoj funkcionalnoj sposobnosti.

Najvlažniji kriterij zdravlja gerijatrijskih bolesnika je funkcionalna sposobnost. Naime, funkcionalna sposobnost je kritični pokazatelj kvalitete života i zdravlja među starijim osobama, ponekad i važniji od prisutnosti neke bolesti. Ona podrazumijeva sposobnost pojedinca za individualno obavljanje svih svakodnevnih aktivnosti koje osiguravaju primjereno kvalitetno življenje, a uključuje biološko, psihološko i socijalno funkcioniranje neovisno o kronološkoj dobi: ranije starosti (65 – 74 g.), srednje starosti (75 – 84 g.), te du-

boke starosti (85 i više g.). S povećanjem životne dobi dolazi do smanjenja funkcionalne sposobnosti. To je posebno naglašeno ako osoba ima oštećen sluh ili vid, što značajno otežava obavljanje svakodnevnih poslova (npr. kućanskih poslova, nabavu namirnica, brigu o financijama). Pri tome je više poteškoća zamijećeno u žena nego u muškaraca (6). Procjena funkcionalne sposobnosti determinirana je praćenjem u odnosu na pokretljivost (sasvim pokretan, ograničeno pokretan, trajno ograničeno pokretan, trajno nepokretan) i u odnosu na samostalnost (sasvim samostalan, ograničeno samostalan, trajno nesamostalan, ne može se odgovoriti) (7).

Svaka disfunkcija, bez obzira na uzrok, izaziva nesposobnost i povlačenje iz aktivnog života zbog izolacije i depresije. Postoje brojni elementi koji doprinose razvoju nesposobnosti. Stariji bolesnici češće su hospitalizirani zbog brojnih bolesti koje ostavljaju prisutno ili skriveno funkcionalno oštećenje. Zbog visoke životne dobi bolesnici, obitelj i zdravstveno osoblje imaju manje zahtjeve zdravlja kao ishod liječenja. U bolesniku „pravo na ovisnost“ stvara briga koja je u akutnim stanjima usmjerenja na aktualnu medicinsku teškoću, a manje na samozbrinjavanje (8).

Najčešći javnozdravstveni problemi starijih osoba koji su razlog za institucijski smještaj međusobno su povezani i pojavljuju se kao sindrom 4N koji se odnosi na:

1. Nepokretnost (gerijatrijski imobilizacijski sindrom),
2. Nestabilnost (ozljede i padovi),
3. Nesamostalnost (demencije i Alzheimerova bolest),
4. Nekontrolirano mokrenje (inkontinencija) (9).

Nastanak bilo kojeg od navedenih problema često potakne lančanu reakciju poput domino-efekta u nastanku funkcionalne onesposobljenosti starije osobe. Domino-efekt može nastati u gerijatrijskog bolesnika tijekom bolesti uz pojavu funkcionalne onesposobljenosti ili obratno, kada zbog funkcionalne onesposobljenosti nastaje bolest (9).

Jedan od načina na koji se može mjeriti funkcionalna sposobnost je ljestvica dnevnih aktivnosti koja mjeri stupanj samostalnosti u samozbrinjavanju. Ljestvica dnevnih aktivnosti uključuje i aktivnosti korištenja javnog prijevoza, vožnju automobila i kupovinu.

Osnovna prednost ljestvica dnevnih aktivnosti zbog koje su često korištene u istraživanjima funkcionalne sposobnosti starijih osoba jest kratkoća i prihvatljivost starijim osobama (10). Funkcionalna sposobnost može se utvrditi na temelju procjene osobe o sposobnosti izvođenja neke aktivnosti, ili na temelju stvarne izvedbe određene aktivnosti. Poznavanje temeljnog psihičkog i tjelesnog funkcioniranja osobe omogućuje rano uoča-

vanje promjena u funkcioniranju. Multidisciplinarnim pristupom moguće je kreirati plan skrbi usmjeren na podizanje funkcionalne sposobnosti osobe.

Za potrebe skrbi u bolnici, ustanovi, domu za starije i nemoćne osobe ili u obitelji za što vjerniju sliku o samostalnosti osobe može se koristiti Barthelov indeks dnevnih aktivnosti (7).

Istraživanja povezanosti funkcionalnih sposobnosti sa sociodemografskim čimbenicima koji utječu na promjene stanja sposobnosti pokazala su da starija dob, ženski spol, slaba socijalna podrška, samački život i slabiji prihodi čine čimbenike koji su povezani s lošijom funkcionalnom sposobnosti. Obično se mjere funkcionalne sposobnosti temelje na samoprocjeni ispitanika pa su stoga pod utjecajem brojnih bioloških i nebioloških čimbenika, kao što su osobine ličnosti, motivacija, socioekonomski status, dostupnost zdravstvene skrbi, mreže socijalne podrške, osobna i kulturna vjerovanja te zdravstveno ponašanje (11,12).

Cilj intervencija je postići maksimalno sudjelovanje u aktivnostima svakodnevnog života pojedinca. Evaluacija aktivnosti svakodnevnog života provodi se s ciljem procjene funkcionalnog statusa, određivanja ograničenja u aktivnostima, izradi ciljeva i plana intervencija, evaluacije rezultata intervencija i osiguranja baze za znanstvena istraživanja (13).

## CILJ ISTRAŽIVANJA

Cilj istraživanja je ispitati odnos između samoprocjene tjelesne sposobnosti i objektivnih pokazatelja funkcionalne sposobnosti osoba starije životne dobi, te postoji li između ovih pokazatelja statistički značajna razlika. Osim toga cilj je utvrditi koje je značenje utjecaja dobi, spola, vježbanja, kretanja i korištenja pomagala za kretanje na tjelesnu sposobnost.

## ISPITANICI I METODE

Ispitivanje je provedeno u Domu za starije i nemoćne osobe Trešnjevka u Zagrebu. Kriterij za uključivanje ispitanika bio je dobrovoljni pristanak osoba starijih od 65 godina koji su mentalno dovoljno pouzdani da odgovaraju na pitanja. Ispitivanjem je obuhvaćeno 158 ispitanika.

Za potrebe istraživanja dobiveno je odobrenje Gradskog ureda za socijalnu zaštitu i osobe s invaliditetom, pri čemu je svaki ispitanik informiran o svrsi, ciljevima i načinu istraživanja. Podatci su prikupljeni individualno u sobama sudionika ili u prostorijama namijenj

njenim za druženje korisnika u domu. Svaki ispitanik dao je informirani pristanak na sudjelovanje u istraživanju. Sudionicima je zajamčena anonimnost. Prikupljeni su podaci o subjektivnoj procjeni zdravstvenog stanja, pokretljivosti i samostalnosti, vježbanju, hodanju, korištenju pomagala pri hodanju i prisutnosti boli kao značajnim faktorima u procjeni funkcionalne sposobnosti. Trajanje intervjua bilo je u prosjeku 40 minuta, ovisno o zdravstvenom stanju i kognitivnim sposobnostima ispitanika.

Za subjektivnu procjenu funkcionalne sposobnosti podaci su prikupljeni pomoću validiranog skraćenog oblika upitnika zdravstvenog statusa (*Short-Form Health Scale*) - SF-36 (prilog 1). Upitnik zdravstvenog statusa - SF-36 sastoji se od 36 pitanja (čestica). Upitnik služi za samoprocjenu fizičkog i psihičkog zdravlja te socijalnog funkcioniranja. Prema tipu odgovora pitanja su višestrukog izbora. Rezultat se standardno izražava na osam dimenzija koje čine profil zdravstvenog statusa. Osam dimenzija zdravlja (ljestvica) daju dva faktora višega reda koji se odnose na tjelesno zdravlje (tjelesno funkcioniranje, uloga tjelesnog ograničenja, tjelesna bol i opće zdravlje) i mentalno zdravlje (vitalnost i energija, socijalno funkcioniranje, uloga emocionalnog ograničenja i mentalno zdravlje). Upitnik SF-36 reprezentira teorijski utemeljenu i empirijski provjerenu operacionalizaciju dvaju generalnih koncepta zdravlja – tjelesno zdravlje i mentalno zdravlje, te dvije njegove općenite manifestacije – funkcioniranje i dobrobit (11).

## PRILOG 1. SF – 36 upitnik

BROJ	PITANJE/MOGUĆI ODOGOVORI
1	Općenito, biste li rekli da je Vaše zdravlje/odlično, vrlo dobro, dobro, zadovoljavajuće, loše
2	U usporedbi s prošlom godinom, kako biste sada ocijenili svoje zdravlje/Puno bolje, malo bolje, isto, lošije, puno lošije
3	Ograničava li Vas zdravlje u obavljanju fizičke aktivnosti, kao što su trčanje, podizanje teških predmeta, sudjelovanje u napornim sportovima/DA puno, DA malo, NE nimalo
4	Ograničava li Vas zdravlje u vožnji biciklom, boćanju i sl./ DA puno, DA malo, NE nimalo
5	Ograničava li Vas zdravlje u podizanju ili nošenju torbe s namirnicama / DA puno, DA malo, NE nimalo
6	Ograničava li Vas zdravlje u uspinjanju uz stepenice (nekoliko katova)/ DA puno, DA malo, NE nimalo
7	Ograničava li Vas zdravlje u uspinjanju uz stepenice (jedan kat)/ DA puno, DA malo, NE nimalo
8	Ograničava li Vas zdravlje u saginjanju, klečanju ili pregibanju/ DA puno, DA malo, NE nimalo
9	Ograničava li Vas zdravlje u hodanju više od 1 kilometra/ DA puno, DA malo, NE nimalo
10	Ograničava li Vas zdravlje u hodanju oko pola kilometra/ DA puno, DA malo, NE nimalo
11	Ograničava li Vas zdravlje u hodanju oko 100 metara/ DA puno, DA malo, NE nimalo
12	Ograničava li Vas zdravlje u kupanju, oblačenju/ DA puno, DA malo, NE nimalo

13	Da li ste u protekla 4 tjedna zbog svog fizičkog zdravlja morali skratiti vrijeme provedeno u radu ili drugim aktivnostima/ DA, NE
14	Da li ste u protekla 4 tjedna zbog svog fizičkog zdravlja obavili manje nego što ste željeli/ DA, NE
15	Da li u protekla 4 tjedna zbog svog fizičkog zdravlja niste mogli obavljati neke poslove ili druge aktivnosti/ DA, NE
16	Da li ste u protekla 4 tjedna imali zbog svog fizičkog zdravlja poteškoće pri obavljanju posla ili nekih drugih aktivnosti (npr. morali ste uložiti dodatni trud)/ DA, NE
17	Da li ste u protekla 4 tjedna zbog bilo kakvih emocionalnih poteškoća skratili vrijeme provedeno u radu ili drugim aktivnostima/ DA, NE
18	Da li ste u protekla 4 tjedna zbog bilo kakvih emocionalnih poteškoća obavili manje nego što ste željeli/ DA, NE
19	Da li u protekla 4 tjedna zbog bilo kakvih emocionalnih poteškoća niste obavili posao ili neke druge aktivnosti onako pažljivo kao obično/ DA, NE
20	U kojoj su mjeri u protekla 4 tjedna Vaše fizičko zdravlje ili emocionalne poteškoće utjecali na Vaše uobičajene društvene aktivnosti u obitelji, s prijateljima, susjedima ili drugim ljudima/ NE uopće, uj manjoj mjeri, umjereno, prilično, izrazito/
21	Da li ste u protekla 4 tjedna imali fizičke bolove/ nikakve, blage, vrlo blage, umjerene, teške, vrlo teške
22	U kojoj su Vas mjeri ti bolovi u protekla 4 tjedna ometali u uobičajenom radu (uključujući i rad izvan kuće i kućne poslove)/ uopće ne, malo, umjereno, prilično, izrazito
23	Da li ste se osjećali u protekla 4 tjedna puni života/ stalno, skoro uvijek, dobar dio vremena, povremeno, rijetko, nikad
24	Da li ste u protekla 4 tjedna bili vrlo nervozni/ stalno, skoro uvijek, dobar dio vremena, povremeno, rijetko, nikada
25	Da li ste se u protekla 4 tjedna osjećali tako potištenim da Vas ništa nije moglo razvedrebiti/ stalno, skoro uvijek, dobar dio vremena, povremeno, rijetko, nikada
26	Da li ste se u protekla 4 tjedna osjećali spokojnim i mirnim/ stalno, skoro uvijek, dobar dio vremena, povremeno, rijetko, nikada
27	Da li ste se u protekla 4 tjedna bili puni energije/ stalno, skoro uvijek, dobar dio vremena, povremeno, rijetko, nikada
28	Da li ste se u protekla 4 tjedna osjećali malodrušnim i tužnim/ stalno, skoro uvijek, dobar dio vremena, povremeno, rijetko, nikada
29	Da li ste se u protekla 4 tjedna osjećali iscrpljenim/ stalno, skoro uvijek, dobar dio vremena, povremeno, rijetko, nikada
30	Da li ste se u protekla 4 tjedna bili sretni/ stalno, skoro uvijek, dobar dio vremena, povremeno, rijetko, nikada
31	Da li ste se u protekla 4 tjedna osjećali umornim/ stalno, skoro uvijek, dobar dio vremena, povremeno, rijetko, nikada
32	Koliko su Vas vremena u protekla 4 tjedna fizičko zdravlje ili emocionalni problemi ometali u društvenim aktivnostima (npr. posjeti prijateljima, rodbini itd.)/ stalno, skoro uvijek, dobar dio vremena, povremeno, rijetko, nikada
33	Čini mi se da se razbolim lakše nego drugi ljudi/ potpuno točno, uglavnom točno, ne znam, uglavnom netočno, potpuno netočno
34	Zdrav sam kao i bilo tko drugi koga poznajem/ potpuno točno, uglavnom točno, ne znam, uglavnom netočno, potpuno netočno
35	Mislim da će mi se zdravlje pogoršati/ potpuno točno, uglavnom točno, ne znam, uglavnom netočno, potpuno netočno
36	Zdravlje mi je odlično/ potpuno točno, uglavnom točno, ne znam, uglavnom netočno, potpuno netočno

Izvor: Gandek B, Sinclair SJ, Kosinski M, Ware JE Jr. Psychometric evaluation of the SF-36 health survey in Medicare managed care. Health Care Financ Rev. 2004; 25(4):5–25. (11)

Za objektivnu procjenu funkcionalne sposobnosti primjenjen je Barthelov indeks (prilog 2) koji je jedan od najjednostavnijih i najčešće upotrebljavanih funkcio-

nalnih instrumenata. Na osnovi dobivenih rezultata ispitanici se funkcionalno procjenjuju kao potpuno samostalni (100), malo ovisni (91 – 99), umjereno ovisni (61 – 90), teško (21 – 60) i potpuno ovisni (0 – 20) (7).

#### PRILOG 2. Barthelov indeks dnevnih aktivnosti

HRANJENJE	0 potpuno ovisan (0 bodova)
	1 treba malu pomoć kod rezanja, mazanja i sl. (5 bodova)
	2 samostalan (hranu dohvaća sam) (10 bodova)
KUPANJE	0 ovisan / nesamostalan (0 bodova)
	1 samostalan (obavlja sve bez nadzora) (5 bodova)
	2 samostalan (pripor osiguran) (5 bodova)
OSOBNA HIGIJENA, DOTJERIVANJE	0 potrebna je pomoć kod njege lica, kose, zubi, brijanja (0 bodova)
	1 samostalan (pripor osiguran) (5 bodova)
	2 samostalan (0 bodova)
OBLAČENJE	1 treba pomoć, ali može pola aktivnosti obaviti sam (5 bodova)
	2 samostalan, uključujući gumbe, zatvarače, vezice i sl. (10 bodova)
	3 potpuno ovisan (0 bodova)
CRIJEVA / PROBAVA	0 inkontinentan (ili treba dati klizmu) (0 bodova)
	1 povremena inkontinencija (jednom tjedno) (5 bodova)
	2 kontinentan (10 bodova)
MOKRAĆNI MJEHUR	0 inkontinentan, ili kateteriziran i nije sposoban kontrolirati (0 bodova)
	1 povremena inkontinencija (najviše jednom u 24 sata) (5 bodova)
	2 kontinentan (kroz više od sedam dana) (10 bodova)
UPOTREBA TOALETA	0 ovisan (0 bodova)
	1 treba malu pomoć ali nešto može i sam (5 bodova)
	2 samostalan (brisanje, oblačenje) (10 bodova) (10 bodova)
PREMJЕŠTANJE I SJEDENJE	0 potpuno ovisan-nema sjedeće ravnoteže (0 bodova)
	1 veća pomoć (jedna ili dvije osobe ali može samostalno sjediti) (5 bodova)
	2 manja pomoć (verbalna ili tjelesna) (10 bodova)
POKRETLJIVOST (PO RAVNOME)	3 samostalan (15 bodova)
	0 nepokretan (0 bodova)
	1 samostalan u invalidskim kolicima (5 bodova)
POKRETLJIVOST PO STEPENICAMA	2 hoda uz pomoć jedne osobe (verbalna ili tjelesna pomoć) (10 bodova)
	3 samostalan (15 bodova)
	0 potpuno ovisan (0 bodova)
	1 treba pomoć (verbalnu, tjelesnu ili prenošenje) (5 bodova)
	2 samostalan prema gore i prema dolje (10 bodova)

Izvor: Mahoney Fl, Barthel DW. Functional evaluation: the Barthel Index. Md State Med J. 1965;14: 61-65. (7)

Kako bi se ustanovilo utječu li promatrani parametri analize na vrijednost promatranih kategorija provedeni su Kruskal Wallisov test i Mann-Whitneyev U test. Mann-Whitneyev U test spada u skupinu neparametrijskih testova za dvije varijable (neparametrijski t-test), dok Kruskal Wallisov test spada u skupinu neparametrijskih testova za više od dviju promatranih varijabli, svojevrsnu neparametrijsku inačicu ANOVA testa.

U cilju ispitivanja odnosa između promatranih faktora izračunat je Spearmanov koeficijent korelacijske. Spearmanovom korelacijom izražava se međusobna povezanost dvije varijable. Vrijednost ovog testa kreće se u intervalu  $-1 \leq r \leq +1$  pri čemu negativni predznak korelacijske označava negativnu (obrnutu) korelaciju, dok pozitivni predznak pozitivnu korelaciju. Što je vrijednost Spearmanovog koeficijenta korelacijske veća, to je korelacija između varijabli jača (značajnija). Za potrebe istraživanja u obzir je uzet koeficijent korelacijske  $r > 0,5$ , uz vrijednost  $p < 0,01$ .

## REZULTATI

U istraživanju je sudjelovalo 158 ispitanika od kojih je 109 (69,0 %) žena i 49 (31,0 %) muškaraca. Prema dobi 31,0 % ispitanika ima 65 - 75 godina, 57,6 % ima 76 - 90, dok 11,4 % ispitanika ima 91 i više godina. S porastom životne dobi raste udio žena.

Odgovori na pitanja iz upitnika SF-36 mogu se svesti na nekoliko zajedničkih varijabli. Prosječni pokazatelji za varijable izvedene iz upitnika prikazani su u tablici 1.

Temeljem rezultata za komponente upitnika (Barthelov indeks) razina samostalnosti je najveća za: hranjenje ( $\bar{x} = 9,56$ ), obavljanje nužde ( $\bar{x} = 8,92$ ), oblačenje ( $\bar{x} = 8,50$ ) te za premještanje (iz stolice na krevet i obratno) ( $\bar{x} = 13,32$ ). Ovisnost ispitanika o tuđoj pomoći temeljem rezultata Barthelovog indeksa prikazana je u tablici 2. Potpuno samostalno je 43 % ispitanika, dok je većina u jednoj od kategorija ovisnosti o tuđoj pomoći.

Tablica 2. *Ovisnost ispitanika - Barthelov indeks*

		N	%
Barthelov index	potpuno ovisni	10	6,3
	teško ovisni	17	10,8
	umjereno ovisni	38	24,1
	malo ovisni	25	15,8
	potpuno samostalni	68	43,0
	Ukupno	158	100,0

Što se tiče tjelesne aktivnosti rezultati pokazuju da 52,5 % ispitanika ne vježba, 21,5 % vježba jednom tjedno, 8,9 % više puta tjedno, dok 17,1 % ispitanika vježba svaki dan. Nadalje 20,9 % ispitanika navodi kako ne hoda, 42,4 % hoda manje od 1 km, 22,2 % hoda 1 km/dan, dok 14,6 % hoda više od 1 km/dan. Pomagala pri kretanju ne koristi 46,2 % ispitanika, 25,9 % koristi štap ili štakce, 22,2 % navodi hodalicu, dok se 5,7 % kreće pomoću invalidskih kolica.

Provđeno je testiranje promatranih komponenti (izvedene iz SF36), kako bi se utvrdila njihova međusobna povezanost, te povezanost s rezultatima Barthelovog indeksa, i Barthelovog indeksa u odnosu na dob, spol, vježbanje, hodanje i korištenje pomagala. Promatrane komponente bile su: tjelesno funkcioniranje, ograničenje zbog tjelesnih teškoća, ograničenje zbog emocionalnih teškoća, energija/umor, emocionalna dobrobit, socijalno funkcioniranje, bol, opće zdravlje i promjene zdravlja.

Tablica 1. *Prosječni pokazatelji za komponente iz upitnika SF-36*

Varijable	$\bar{x}$	Sd	Min	Maks	Interkvartilni raspon		
					25	50	75
Tjelesno funkcioniranje	38,0380	34,34017	,00	100,00	3,7500	32,5000	71,2500
Ograničenje zbog tjelesnih poteškoća	44,4620	46,16015	,00	100,00	,0000	25,0000	100,0000
Ograničenje zbog emocionalnih poteškoća	78,5247	38,66576	,00	100,00	66,7000	100,0000	100,0000
Vitalnost (energija/umor)	42,7215	21,99881	,00	100,00	30,0000	45,0000	55,0000
Emocionalna dobrobit	58,9873	19,89494	,00	100,00	48,0000	60,0000	72,0000
Socijalno funkcioniranje	77,5000	27,49783	,00	100,00	62,5000	87,5000	100,0000
Bol	62,5475	34,98347	,00	100,00	28,1250	67,5000	100,0000
Opće zdravlje	40,8544	21,14699	,00	95,00	25,0000	40,0000	55,0000
Promjene u zdravlju	41,7848	24,99563	,00	100,00	25,0000	50,0000	50,0000

Međusobna povezanost pojedinih komponenti (SF36) izračunata je pomoću Spearmanovog koeficijenta korelacijske. Utvrđena je pozitivna korelacija između sljedećih komponenti (razina pouzdanosti od 99 %):

- tjelesno funkcioniranje -ograničenje zbog tjelesnih poteškoća ( $r=0,665$ ;  $p<0,01$ ),
- energija/umor -emocionalna dobrobit ( $r=0,592$ ;  $p<0,01$ ),
- energija/umor -opće zdravlje ( $r=0,550$ ;  $p<0,01$ ).

Primjenom Spearmanovog koeficijenta korelacijske utvrđena je povezanost pojedinih komponenti SF36 i Barthelovog indeksa. Vrlo značajna povezanost ( $p < 0,01$ ) postoji za sljedeće komponente: tjelesno funkcioniranje, ograničenje zbog tjelesnih poteškoća, vitalnost (energija/umor) i socijalno funkcioniranje. Za komponente: ograničenje zbog emocionalnih poteškoća i emocionalna dobrobit značajnost povezanosti je na razini  $p < 0,05$  (dok za bol, opće zdravlje i promjene zdravlja nije utvrđena značajna korelacija).

Pomoću Kruskal Wallisovog testa utvrđena je značajna razlika između rezultata Barthelovog indeksa i sljedećih komponenti (SF36):tjelesno funkcioniranje, ograničenje zbog tjelesnih poteškoća, ograničenje zbog emocionalnih poteškoća, vitalnost, socijalno funkcioniranje i promjene zdravlja, uz  $p<0,05$ . Rezultati testiranja prikazani su u tablici 3.

Tablica 3: Značajnost razlike između Barthelovog indeksa i komponenti SF36

	Kruskal-Wallis H	df	Asimp. Sig.
Tjelesno funkcioniranje	65,225	4	,000
Ograničenje zbog tjelesnih poteškoća	26,318	4	,000
Ograničenje zbog emocionalnih poteškoća	9,516	4	,049
Vitalnost (energija/umor)	25,615	4	,000
Emocionalna dobrobit	7,711	4	,103
Socijalno funkcioniranje	23,073	4	,000
Bol	1,284	4	,864
Opće zdravlje	2,266	4	,687
Promjene u zdravlju	12,258	4	,016

Primjenom Mann-Whitneyevog U testa utvrđene su značajne razlike ( $p < 0,05$ ) pojedinih promatranih komponenti SF36 u odnosu na spol i to za: tjelesno funkcioniranje, ograničenje zbog tjelesnih poteškoća, vitalnost, emocionalna dobrobit, socijalno funkcioniranje, bol i opće zdravlje. Pritom rezultati dobiveni za ispitanike muškog spola pokazuju više vrijednosti, dakle, bolje

rezultate, što znači bolju funkcionalnost. Za Barthelov indeks nisu utvrđene razlike s obzirom na spol ispitanika. Rezultat testiranja prikazan je u tablici 4.

Tablica 4: Komponente SF36 i Barthelov indeks u odnosu na spol

	Mann-Whitney U	Wilcoxon W	Z	Asimp. Sig. (2-tailed)
Tjelesno funkcioniranje	1764,500	7759,500	-3,435	,001
Ograničenje zbog tjelesnih poteškoća	1663,000	7658,000	-4,099	,000
Ograničenje zbog emocionalnih poteškoća	2419,500	8414,500	-1,219	,223
Energija/umor	1511,000	7506,000	-4,373	,000
Emocionalna dobrobit	2020,500	8015,500	-2,449	,014
Socijalno funkcioniranje	1837,000	7832,000	-3,284	,001
Bol	1690,000	7685,000	-3,765	,000
Opće zdravlje	1928,000	7923,000	-2,798	,005
Promjene u zdravlju	2241,000	8236,000	-1,879	,060
<b>Barthelov indeks</b>	<b>2192,000</b>	<b>8187,000</b>	<b>-1,882</b>	<b>,060</b>

Testiranje razlike (Kruskal Wallis H test) pojedinih komponenti SF36 u odnosu na dob pokazuje postojanje značajne razlike za:tjelesno funkcioniranje i ograničenje zbog tjelesnih poteškoća ( $p < 0,05$ ).I za Barthelov indeks utvrđena je značajna razlika s obzirom na dob ispitanika. Rangovi su najviši (vrijednost pokazatelja je najveća) za ispitanike koji imaju 65 do 75, osim za Barthelov indeks gdje su rangovi viši za ispitanike koji imaju 76 do 90 godina. Rezultati testiranja prikazani su u tablici 5.

Tablica 5: Komponente SF36 i Barthelov indeks u odnosu na dob

	Kruskal-Wallis H	df	Asimp. Sig.
Tjelesno funkcioniranje	5,851	2	,049
Ograničenje zbog tjelesnih poteškoća	7,791	2	,020
Ograničenje zbog emocionalnih poteškoća	3,333	2	,189
Vitalnost (energija/umor)	2,006	2	,367
Emocionalna dobrobit	,568	2	,753
Socijalno funkcioniranje	,494	2	,781
Bol	2,298	2	,317
Opće zdravlje	3,282	2	,194
Promjene u zdravlju	,860	2	,651
<b>Barthelov indeks</b>	<b>8,300</b>	<b>2</b>	<b>,016</b>

Utvrđena je značajna razlika ( $p < 0,05$ ) pojedinih komponenti i Barthelovog indeksa u odnosu na vježbanje za socijalno funkcioniranje. Pri tome se jasno ističe kako su aritmetičke sredine rangova najviše (vrijednost pokazatelja je najveća) za ispitanike koji ne vježbaju.

Postoje značajne razlike ( $p < 0,01$ ) komponenti Barthelovog indeksa u odnosu na hodanje, a odnose se na tjelesno funkcioniranje, ograničenje zbog tjelesnih poteškoća, vitalnost i socijalno funkcioniranje. Pri tome su rangovi najviši (vrijednost pokazatelja je najveća) za ispitanike koji hodaju više od jednog kilometra/dan.

Ispitanici koji ne koriste pomagala pri kretanju pokazuju značajno bolje rezultate ( $p < 0,01$ ) u komponentama: tjelesno funkcioniranje, ograničenje zbog tjelesnih poteškoća ivrijednosti Barthelovog indeksa, što je posve logično.

## RASPRAVA

U istraživanju je sudjelovalo 158 ispitanika prosječne životne dobi 80,47 godina, smještenih u domu za starije i nemoćne. Većina sudionika su ženskog spola (69 %), a kod promatranih dobnih skupina najviše ispitanika (57,6 %) je u dobi od 76 do 90 godina. U skupini od 91 godinu i više veći je udio žena (15,6 %), nego muškaraca (2 %).

Većina sudionika (34,8 %) svoje su zdravlje procijenili zadovoljavajućim (u prosjeku s 41 na ljestvici od 100), dok je 29,1 % trenutno zdravlje procijenilo lošim, što je s obzirom na dob sudionika i očekivano. Radi se o osobama starije dobi u kojoj je veća vjerojatnost da je zdravlje zaista i objektivno narušeno prirodnim procesima starenja. Premda se vjerojatnost nastanka različitih bolesti povećava nakon dobi od 65 godina (15), 24,7 % ispitanika i dalje svoje zdravstveno stanje procjenjuju dobrim.

Većina (63 %) sudionika svoje zdravstveno stanje zadnjih godina dana ocjenjuju kao nepromijenjeno dok je do pogoršanja došlo kod 27,8 % ispitanika. Ograničavanje u obavljanju svakodnevnih tjelesnih aktivnosti utvrđeno je kod velikog dijela ispitanika. Čak 74,1 % ne može obavljati teže tjelesne aktivnosti, 61,4 % lakše aktivnosti, 39,9 % posve lake aktivnosti (nošenje torbe s namirnicama), a velike poteškoće kod uspinjanja stepenicama ima čak 57,6 % ispitanika. Ograničenje tjelesne aktivnosti je prisutno i kod saginjanja (38,6 %), hodanja više od jednog kilometra (60,8 %), dok pola kilometra ne može savladati 44,3 %. S oblaženjem ima poteškoće 38 % ispitanika. Ispitanici svoju tjelesnu aktivnost ocjenjuju dosta niskom (s 38 na ljestvici od 100), dok je tjelesno ograničenje zbog toga ocijenjeno sa 44/100, a emocionalno ograničenje sa 79/100.

Subjektivna procjena vlastitog zdravlja utječe na to kako će ljudi reagirati na tegobe koje osjećaju (14). Smatra se kako dobra procjena vlastitog stanja, u usporedbi s vršnjacima ukazuje na dobru prilagodbu osobe na životne izazove i probleme starosti (15). Ispitanici procjenu svog zdravlja prilagođavaju svojim očekivanjima vezanima uz dob, odnosno uz ljude kojima su okruženi. Stoga su samoprocjene zdravlja starijih osoba gotovo redovito pozitivnije od objektivnih procjena zdravstvenog stanja. Novije istraživanje koje je provedeno među 2911 starijih osoba s područja cijele Hrvatske pokazalo je da u samoprocjeni svoje zdravlje ocjenjuju dobrim, unatoč velikom udjelu kronično bolesnih osoba. Funkcionalna sposobnost ispitanih starijih osoba u toj studiji vrlo je dobra, što pokazuje da su neovisni u obavljanju većine aktivnosti u svakodnevnom životu (16). U istraživanju u kojem su ispitane 1262 starije osobe, prosječne dobi 74 godine, funkcionalna sposobnost pokazuje da stariji ljudi većinu aktivnosti obavljaju samostalno, iako uz određene teškoće, a zadovoljstvo životom ocjenjuju osrednjim. Zadovoljstvo životom je niže što je samoprocjena zdravlja lošija, funkcionalna sposobnost slabija, a socijalna podrška manja (17).

Rezultati ovog istraživanja ukazuju na prisutnost različitih intenziteta боли kod ispitanika. Dok 34,2 % ispitanika ne osjeća nikakvu bol, 22,2 % osjeća tešku bol, a 20,3 % umjerenu bol. Ispitanici su u prosjeku svoju bol ocijenili sa 63 na ljestvici od 100. Više od polovice ispitanika (57 %) odgovorilo je da ti bolovi u zadnjih mjesec dana nisu uopće ili su malo utjecali na njihovo obavljanje svakodневних aktivnosti, a 29 % ispitanika bol prilično i izrazito ograničava u njihovim uobičajenim aktivnostima. Što je bol manjeg intenziteta, pretpostavka je da će osoba bez velikih poteškoća obavljati aktivnosti, više se kretati i tako biti samostalnija i zadovoljnija. U ovom istraživanju je utvrđeno(Barthelov indeks) da bol nema značajnog utjecaja na funkcionalnu sposobnost ( $p>0,05$ ). Istraživanja drugih autora navode prisutnost mišićno-koštane boli kao najčešće kod starijih osoba u umjerenom intenzitetu, a koja utječe na funkcionalne sposobnosti i kvalitetu života (18). Treba imati na umu da većina distraktora koje starije osobe imaju u svakodnevnom životu u vlastitom domu nisu djelotvorni u institucionalnim uvjetima te da smanjenje tjelesne aktivnosti koju boravak u domu često uzrokuje dovodi do daljnog propadanja organizma, a s time i do jačanja boli (18).

Zadovoljstvo životom nije osjetilo 56,3 % sudionika, a svoju vitalnost su u prosjeku ocijenili sa 43 na ljestvici od 100. Čak 62 % ispitanika u zadnjih mjesec dana osjećalo je potištenost. Vidljiva je slaba pozitivna korelacija između emocionalne dobrobiti i funkcionalne sposobnosti, a testiranjem je dokazana statistička značajnost u tom odnosu ( $p<0,05$ ). Dakle, zdravstveno

stanje i pokretljivost utječe na kvalitetu života i kada je lošije čini starijeg čovjeka nezadovoljnijim i potištenim. Ovi su rezultati u skladu s drugim istraživanjem u kojem je utvrđena pozitivna korelacija između depresije i funkcionalne sposobnosti (19).

Rezultati (Barthelov indeks) pokazuju da većina ispitanika nema poteškoće sa samostalnim hranjenjem (93,7 %), dok ih gotovo polovica ima poteškoće s kuhanjem. Kod oblačenja ovisno je 7 % ispitanika, dok je kod 15,9 % potrebna tuđa pomoć. Ti rezultati potlapaju se s rezultatima samoprocjene zdravlja (upitnik SF-36) koji su pokazali da 29,1 % ispitanika svoje zdravljje ocjenjuje kao loše. Većina ispitanika uspješno kontrolira stolicu (87,3 %) i mokrenje (81 %), a pri tome ih je 78,5 % nezavisno o tuđoj pomoći. Potpuno samostalno je 43,0 % ispitanika.

Ne vježba polovica ispitanika (52,5 %), ne hoda 20,9 %, a 46,2 % ne treba pri tome nikakvo pomagalo. Ostali su ovisni o štapu, štakama, hodalicu ili invalidskim kolicima.

Cilj ovog rada bio je ispitati odnos između samoprocjene funkcionalne sposobnosti i objektivnih pokazatelja funkcionalne sposobnosti osoba starije životne dobi, jer samoprocjenjena sposobnost ne mora biti jednaka stvarnoj funkcionalnoj sposobnosti. Rezultati statističke obrade pokazuju da postoji značajna povezanost većine analiziranih parametara između subjektivne procjene i stvarne funkcionalne sposobnosti (koristenjem Barthelovog indeksa). Osobita povezanost (Spearmanov koeficijent korelacije) je između komponenti SF36 za: tjelesno funkcioniranje i ograničenje zbog tjelesnih poteškoća ( $r=0,665$ ;  $p<0,01$ ), energija/umor i emocionalna dobrobit ( $r=0,592$ ;  $p<0,01$ ), također energija/umor i opće zdravljje pozitivno je povezano ( $r=0,550$ ;  $p<0,01$ ). Vrlo značajna povezanost komponenti SF36 s rezultatima Barthelovog indeksa utvrđena je za komponente: tjelesno funkcioniranje, ograničenje zbog tjelesnih poteškoća, vitalnost (energija/umor) i socijalno funkcioniranje. Značajna povezanost utvrđena je za komponente: ograničenje zbog emocionalnih poteškoća i emocionalna bol, dok za opće zdravljje i promjene zdravljia nije utvrđena značajna korelacija.

Utvrđena je značajnost razlike za tjelesno funkcioniranje sljedećih komponenti u odnosu na Barthelov indeks ( $p < 0,05$ ): ograničenje zbog tjelesnih poteškoća, ograničenje zbog emocionalnih poteškoća, vitalnost, socijalno funkcioniranje i promjene u zdravlju. Kao što je i očekivano, najveće vrijednosti pokazatelja (rangovi) bile su za pokretne osobe koje su objektivno sposobne samostalno obavljati svakodnevne aktivnosti. Pokretne osobe su svoju tjelesnu sposobnost procijenile boljom nego slabije pokretne i nepokretne osobe

koje su objektivno teže obavljale svakodnevne aktivnosti i svoju tjelesnu sposobnost procijenile lošijom.

Rezultati pokazuju da postoji značajna razlika u tjelesnom funkcioniranju, ograničenju zbog tjelesnih poteškoća, vitalnosti, emocionalnoj dobrobiti, socijalnom funkcioniranju, boli i općem zdravlju s obzirom na spol ispitanika. Vrijednost pokazatelja je najveća za ispitanike muškog spola. Ovakav rezultat suprotan je rezultatima koje je 1992. iznio Rogers, kako navodi Despot Lučanin (20). Međutim, taj rezultat je sukla dan rezultatima ranijeg istraživanja koje je provela Rusac kod 968 ispitanika kojem je utvrđeno da muškarci u starijoj životnoj dobi pokazuju bolju fukcionalnu sposobnost od starijih žena (21). Ovdje treba imati na umu moguće razlike u rezultatima između ispitanika koji žive u domovina za starije i nemoćne osobe i onih koji žive unutar svojih obitelji ili samostalno.

Postoji statistički značajna razlika u tjelesnom funkcioniranju, ograničenju zbog tjelesnih poteškoća i Barthelovom indeksu s obzirom na dob ispitanika. Vrijednost pokazatelja je najveća za ispitanike koji imaju 65 do 75, osim za Barthelov indeks gdje su rangovi viši za ispitanike koji imaju 76 do 90 godina. Za očekivati je da s porastom dobi funkcionalna sposobnost opada (21), stoga iznenađuju viši rangovi za Barthelov indeks u dobroj skupini od 76 do 90 godina. Moguće je da je taj podatak posljedica većeg udjela muškaraca u toj dobroj skupini za koje se u ovom istraživanju pokazalo da su u prosjeku funkcionalno sposobniji od žena.

Rezultati su pokazali značajnu razliku u socijalnom funkcioniranju i Barthelovom indeksu s obzirom na vježbanje. Vrijednost pokazatelja (rangovi) bila je najveća za one ispitanike koji ne vježbaju, što se ne podudara s rezultatima istraživanja koji pokazuju da je manjak tjelesne aktivnosti jedan od čimbenika rizika za funkcionalnu onesposobljenost i nastanak bolesti (22). Zabrinjavajući je podatak da više od polovice sudionika uopće ne vježba, a samo ih 14,6 % hoda više od jedan kilometar/dan. Tjelesna aktivnost je važan čimbenik očuvanja funkcionalne sposobnosti osoba starije dobi. Svjetska zdravstvena organizacija preporučuje 150 minuta aerobnih aktivnosti na tjedan i vježbe namijenjene održavanju ravnoteže i prevenciji padova najmanje tri puta na tjedan za osobe starije životne dobi (23,24).

Razlika je značajna za tjelesno funkcioniranje, ograničenje zbog tjelesnih poteškoća, vitalnost, socijalno funkcioniranje i Barthelov indeks s obzirom na hodanje i korištenje pomagala, kao što je i očekivano. Vrijednost pokazatelja (rangovi) bila je najveća za ispitanike koji hodaju više od jedan kilometar/dan i ne trebaju koristiti pomagala.

Primarna zdravstvena zaštita ima ključnu ulogu u sprječavanju pojave bolesnog starenja i funkcionalne onesposobljenosti. Mjere prevencije bolesti i funkcionalne onesposobljenosti u staroj životnoj dobi podrazumijevaju promociju pozitivnog zdravstvenog ponašanja i uklanjanje čimbenika rizika za nastanak bolesnog starenja (25). U tom smislu rezultati ovog istraživanja daju znanstveni doprinos razumijevanju uzroka nastanka poteškoća s kojima se susreću starije osobe u pogledu svoje funkcionalne sposobnosti i samostalnosti te upućuju prema preventivnim mjerama za ublažavanje tih poteškoća. Istovremeno je utvrđena visoka korelacija između pojedinih parametara Barthelov indeksa i subjektivne procjene tjelesne sposobnosti pomoću validiranog upitnika SF-36 što ukazuje na prednost znatno jednostavnijeg i objektivnijeg Barthelovog indeksa u kliničkoj praksi.

Važno je istaknuti ograničavajuće čimbenike u ovom istraživanju. Prije svega radi se o relativno malom broju ispitanika tako da uzorak nije reprezentativan. Nadalje, radi se o presječnom tipu istraživanja koje ne omogućava praćenje dinamike promjena funkcionalne sposobnosti. Zbog toga ni zaključci ne mogu biti posve pouzdani pa valja nastaviti istraživanjem na većem broju ispitanika tijekom dužeg razdoblja.

## ZAKLJUČAK

Temeljem dobivenih rezultata može se zaključiti da za većinu promatranih komponenti postoji pozitivna korelacija između samoprocjene funkcionalne sposobnosti i objektivne procjene funkcionalne sposobnosti. S obzirom na dobivene rezultate u primjeni metode prikupljanja podataka o funkcionalnoj sposobnosti osoba starije životne dobi svoje mjesto u procjeni imaju i SF-36 upitnik (kao subjektivni pokazatelj) i Barthelov indeks (kao objektivni pokazatelj). S obzirom da je Barthelov indeks puno jednostavniji i brži, te u rukama stručnjaka, može se zaključiti kako je za kliničku praksu upravo ovaj indeks idealan za brzu orientaciju o funkcionalnoj sposobnosti osobe starije životne dobi.

Rezultati su pokazali da su osobe koje su samostalnije obavljale svoje svakodnevne aktivnosti bolje ocijenile svoju funkcionalnu sposobnost. Kod većine sudionika od funkcionalnih sposobnosti najbolje su očuvane sposobnosti samozbrinjavanja i to sposobnost da mogu samostalno jesti, hodati i obavljati osobnu higijenu, iako to rade otežano, te da im nije potrebna pomoći drugih. Što osoba samostalnije obavlja svoje svakodnevne aktivnosti, za očekivati je da će i bolje ocijeniti svoju funkcionalnu sposobnost. Bez obzira što većina ispitanika ima neku kroničnu bolest ili tje-

lesno oštećenje, uglavnom su zadovoljni svojim zdravlјem. Ti podatci pokazuju da se znatan broj sudionika dobro nosi sa svojom bolescu i trenutnim stanjem. Ovaj bi se rezultat mogao objasniti činjenicom kako se pojava bolesti, slabo zdravlje i funkcionalno ograničenje smatraju normom za stare ljudi. Samim time i starije osobe svoje bolesti smatraju prirodnom pojmom.

Polovica ispitanika osjećala je bol različitog intenziteta, a rezultati su pokazali da nema značajne povezanosti boli i funkcionalne sposobnosti. U skladu s očekivanim zdravstveno stanje i pokretljivost utječe na emocionalnu dobrobit i kvalitetu života. Lošije zdravstveno stanje čini čovjeka potištenijim. Ovim istraživanjem utvrđeno je da postoji značajna razlika u tjelesnom funkcioniranju s obzirom na dob i spol ispitanika. Pokazalo se da muškarci funkcioniraju bolje od žena i da najbolje funkcioniraju osobe u dobroj skupini od 65 do 75 godina. Funkcionalna sposobnost starijih ljudi njihovo je glavno zdravstveno obilježje i glavni kriterij za institucijsku gerijatrijsku skrb. Kvalitetna gerijatrijska skrb ima za cilj postići maksimalnu razinu funkcioniranja starijih osoba kako bi što duže bili aktivni i samostalni u životu. Često se za procjenu funkcionalne sposobnosti koriste subjektivni pokazatelji dobiveni od pacijenta, a ovim istraživanjem potvrđeno je da se informacije o funkcionalnoj sposobnosti dobivene subjektivnom procjenom ne razlikuju od onih dobivenih objektivnom procjenom, te se predlaže u kliničkoj praksi koristiti Barthelov indeks. Dobivene rezultate treba promatrati u kontekstu činjenice relativno malog broja ispitanika i presječnog tipa istraživanja.

## LITERATURA

1. Pulpiz V. Starenje stanovništva – izazov socijalne politike. Rev Soc Pol 2016; 23(1): 81-98. Dostupno na URL adresi: <https://doi.org/10.3935/rsp.v23i1.1281>. Datum pristupa informaciji 15. siječnja 2022.
2. Državni zavod za statistiku Republike Hrvatske – elektroničko izdanje: Žene i muškarci u Hrvatskoj 2019. Dostupno na URL adresi: [https://www.dzs.hr/Hrv\\_Eng/menandwomen/men\\_and\\_women\\_2019.pdf](https://www.dzs.hr/Hrv_Eng/menandwomen/men_and_women_2019.pdf). Datum pristupa informaciji 20. siječnja 2022.
3. Despot Lučanin J. Longitudinalna studija povezanosti psiholoških, socijalnih i funkcionalnih čimbenika u procesu starenja (disertacija). Zagreb: Filozofski fakultet, 1997, 75.
4. Guillot J, Maumus-Robert S, Bezin J. Polypharmacy: A general review of definitions, descriptions and determinants. Therapies 2020; 75(5): 407-16. Dostupno na URL adresi: <https://doi.org/10.1016/j.therap.2019.10.001>. Datum pristupa informaciji 1. veljače 2022.

5. Avlund K, Kreiner S, Schultz-Larsen K. Functional Ability Scales for the Elderly: A Validation Study. *Eur J Public Health* 1996; 6: 35-42. Dostupno na URL adresi: [https://www.academia.edu/download/42852022/Functional\\_ability\\_scales\\_for\\_the\\_elderly20160219-12661-1cz41lg.pdf](https://www.academia.edu/download/42852022/Functional_ability_scales_for_the_elderly20160219-12661-1cz41lg.pdf). Datum pristupa informaciji: 25. siječnja 2022.
6. Jaul E, Barron J. Age-Related Diseases and Clinical and Public Health Implications for the 85 Years Old and Over Population. *Front Public Health* 2017; 5: 335. Dostupno na URL adresi: <https://doi:10.3389/fpubh.2017.003354>. Datum pristupa informaciji 20. siječnja 2022.
7. Mahoney Fl, Barthel DW. Functional evaluation: the Barthel Index. *Md Med J* 1965; 14: 61-5. Dostupno na URL adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14258950/>. Datum pristupa informaciji 24. siječnja 2022.
8. Lena A, Ashok K, Padma M, Kamath V, Kamath A. Health and social problems of the elderly: A cross-sectional study in Udupi Taluk, Karnataka. *Indian J Community Med* 2009; 34: 131-4. Dostupno na URL adresi: <http://www.ijcm.org.in/text.asp?2009/34/2/131/51236>. Datum pristupa informaciji 20. siječnja 2022.
9. Čukljeć S. Kategorizacija pacijenata ovisno o potrebama za zdravstvenom njegom. Zbornik sažetaka 1. simpozija hrvatske udruge kardioloških medicinskih sestara, 2007, 26-8.
10. Bowling A. Measuring Health: A Review of Quality of Life Measurement Scales. Milton Keynes: Open University Press, 1991.
11. Gandek B, Sinclair SJ, Kosinski M, Ware JE Jr. Psychometric evaluation of the SF-36 health survey in Medicare managed care. *Health Care Financ Rev* 2004; 25(4): 5-25. Dostupno na URL adresi: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4194895/>. Datum pristupa informaciji 28. siječnja 2022.
12. Ajduković M, Ručević S, Majdenić M. Odnos depresivnosti, zdravlja i funkcionalne sposobnosti korisnika domova za starije i nemoćne osobe. *Rev za soc politiku* 2013; 20(2): 149-65. Dostupno na URL adresi: <https://doi.org/10.3935/rsp.v20i2.1148>. Datum pristupa informaciji 15. siječnja 2022.
13. Tomek-Roksandić S., Benjak T, Kolaric B ur. Geron-tološkojavnozdravstveni pokazatelji zaštite zdravlja starijih osoba u Republici Hrvatskoj i gradu Zagrebu. Zagreb: Nastavni zavod za javno zdravstvo „Dr. Andrija Štampar“, 2016, str. 52. Dostupno na URL adresi: [file:///C:/Users/Korisnik/Downloads/852905.Gerontolojko\\_javnozdravstveni\\_pokazateli\\_cijela\\_knjiga\\_29.12.206.pdf](file:///C:/Users/Korisnik/Downloads/852905.Gerontolojko_javnozdravstveni_pokazateli_cijela_knjiga_29.12.206.pdf). Datum pristupa informaciji 9. siječnja 2022.
14. Butković Soldo S. Neurorehabilitacijska i restauracijska neurologija. 1 izd. Osijek: Medicinski fakultet Osijek, 2013, 37.
15. Schaeie KW, Willis SL. Psihologija odrasle dobi i starenja. Jastrebarsko: Naklada Slap, 2001, 17-25.
16. Despot Lučanin J, Lučanin D, Havelka M. Kvaliteta starenja - samoprocjena zdravlja i potrebe za uslugama skrbi. *Društvena istraživanja* 2006; 15(4-5 (84-85)): 801-17. Dostupno na URL adresi: <https://hrcak.srce.hr/10879>. Datum pristupa informaciji 25. siječnja 2022.
17. Petrak O, Despot Lučanin J, Lučanin D. Kvaliteta starenja - neka obilježja starijeg stanovništva istre i usporedba s drugim područjima Hrvatske. *Rev Soc Pol* 2006; 13(1): 37-51. Dostupno na URL adresi: <https://doi.org/10.3935/rsp.v13i1.87>. Datum pristupa informaciji 10. siječnja 2022.
18. Brown ST, Kirkpatrick MK, Swanson MS, McKenzie IL. Pain Experience of the Elderly. *Pain Manag Nurs* 2010; 12(4): 190-19. Dostupno na URL adresi: <https://doi.org/10.1016/j.pmn.201005.004>. Datum pristupa informaciji 14. siječnja 2022.
19. Doeglas D, Suurmeijer T, Van den Heuvel W, Van Rijswijk R. Functional ability, social support and depression in rheumatoid arthritis. *Qual Life Res* 2004; 13(6): 1053-65. Dostupno na URL adresi: <https://doi.10.1023/B:QURE.000031339.04589.63>. Datum pristupa informaciji 29. siječnja 2022.
20. Despot Lučanin J. Iskustvo starenja. Jastrebarsko: Naklada Slap, 2003, 37.
21. Rusac S. Funkcionalna nesposobnost starijih osoba kao činitelj rizika za izloženost nasilju u obitelji. *Hrvat Rev Rehabil Istraz* 2011; 47(2): 87-95. Dostupno na URL adresi: <https://hrcak.srce.hr/70282>. Datum pristupa informaciji 29. siječnja 2022.
22. Mišigoj-Duraković M. Uloga tjelesne aktivnosti u prevenciji kroničnih nezaravnih bolesti. *Medicus* 2000; 9(1): 99-104. Dostupno na URL adresi: <https://hrcak.srce.hr/19191>. Datum pristupa informaciji 22. siječnja 2022.
23. Lepan Ž, Leutar Z. Važnost tjelesne aktivnosti u starijoj životnoj dobi. *Soc Ekol* 2012; 21(2): 203-24. Dostupni na URL adresi: <https://hrcak.srce.hr/84015>. Datum pristupa informaciji 29. siječnja 2022.
24. Jurakić D, Pedišić Ž. Hrvatske 24-satne preporuke za tjelesnu aktivnost, sedentarno ponašanje i spavanje: prijedlog utemeljen na sustavnom pregledu literature. *Medicus* 2019; 28(2): 143-53. Dostupno na URL adresi: <https://hrcak.srce.hr/227109>. Datum pristupa informaciji 17. siječnja 2022.
25. Kozina M, Lukšić Puljak M. Zdravstvena njega starijih osoba - udžbenik za peti razred medicinske škole za zanimanje medicinska sestra opće njegi/medicinski tehničar opće njegi. Zagreb: Školska knjiga, 2019, 53-7.

## S U M M A R Y

### COMPARISON OF OBJECTIVE AND SUBJECTIVE ASSESSMENT OF FUNCTIONAL ABILITY IN THE ELDERLY

M. UREMOVIĆ<sup>1</sup>, D. KUHARIĆ<sup>1</sup>, I. STAŠEVIĆ<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Catholic University of Croatia, Department of Nursing, Zagreb, Croatia; <sup>2</sup>University of Applied Sciences, Study of Nursing, Bjelovar, Croatia

**Aim:** The aim of the study was to examine the relationship between self-assessment of physical fitness and objective indicators of functional ability in the elderly, and the impact of gender, age, exercise, movement, and use of mobility aids on physical fitness. **Subjects and Methods:** The study included 158 respondents over 65 years of age. Data were collected using the SF-36 questionnaire for subjective assessment of functional ability and Barthel Index for objective assessment of functional ability. The study was conducted at the Trešnjevka Nursing Home, Zagreb. **Results:** Restrictions on daily physical activity were evident in a large proportion of respondents. The estimated level of functional ability was slightly higher in men than in women, and functional ability decreased with increasing age. Functional ability was found to be positively influenced by the absence of pain, emotional well-being, and walking more than one kilometer daily. The more physically mobile persons rated their physical fitness as better than the less mobile (and immobile) persons who objectively found it difficult to perform daily activities and rated their physical fitness worse. **Conclusion:** There is positive correlation of most of the observed components of self-assessment and objective assessment of functional ability. The more independently individuals performed their daily activities, the better they assessed their physical ability on both tests.

**Key words:** the elderly, functional ability



# KIDNEY INJURY FOLLOWING COVID-19: A RETROSPECTIVE STUDY IN A TERTIARY CARE CLINIC

ĐIDI DELALIĆ<sup>1</sup>, INGRID PRKAČIN<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>*University of Zagreb School of Medicine, Zagreb; <sup>2</sup>Emergency Internal Medicine Department, Merkur University Hospital, Zagreb, Croatia*

More than two years have passed since the beginning of the COVID-19 pandemic, with over 500 million people infected by SARS-CoV-2. In this period, thanks to the large amounts of enthusiasm and curiosity the medical community is well known for, an impressive body of evidence and literature regarding COVID-19 has been amassed, looking into every aspect of the disease that even today remains a mystery in a lot of its segments. While there are large amounts of research related to acute COVID-19 and the nuances of its pathophysiology, diagnosis and treatment, a new branch of 'COVID research' is starting to emerge as time passes, i.e., long or post-COVID research, especially following several papers that show that the effects of SARS-CoV-2 on the human body and its organ systems can last for far longer than the acute disease itself. This study assessed the incidence of kidney injury in patients who have previously had COVID-19, confirmed with a positive polymerase chain reaction test. On a modest sample of a little less than 200 patients, we found that around 6% of patients who had mild COVID-19 without the need for hospitalization had some degree of kidney injury that persisted from several weeks to several months. This number tells us that we should monitor COVID-19 patients not only during the active disease phase, but also enable routine checkups several months following the active infection.

**Key words:** COVID-19, kidney injury, long-COVID, post-COVID, SARS-CoV-2

**Address for correspondence:** Đidi Delalić

University of Zagreb School of Medicine  
Šalata 3  
10 000 Zagreb, Croatia  
Telephone: +385 993043500  
E-mail: dididelalic@gmail.com

## INTRODUCTION

Since the beginning of the COVID-19 pandemic, over 500 million people have been infected by SARS-CoV-2 (1). Such a high number of cases was followed by an equally large number of research publications related to COVID-19, with over 250 000 papers written on the topic of SARS-CoV-2 and the disease it causes. While an impressive body of research on acute COVID-19 has amassed and opened the way for new and improved diagnostic and therapeutic modalities and treatment protocols, a new branch of 'COVID research' has recently gained traction, i.e., research on the long-term consequences of COVID-19, the so-called 'post-COVID' or 'long COVID' manifestations. While it is difficult to ascertain that a specific symptom or disease process is a direct consequence of a previous SARS-CoV-2 infection, clinicians are eager for research evidence they can refer to while caring for patients following acute COVID-19. We have previously studied 'new onset' arterial hypertension follow-

ing mild COVID-19 (2) and found sharing our experience as a tertiary care nephrology clinic potentially useful. The aim of this paper, therefore is to describe our patient population with 'new onset' kidney injury following mild COVID-19 and compare them to patients with other 'post-COVID' manifestations.

## MATERIAL AND METHODS

This was a retrospective study done in a tertiary care center, studying post-COVID symptomatology in a population of patients cared for in the Nephrology, Hypertension and General Internal Medicine clinics. Patient data were obtained from the Hospital Informatics System and entered into a database. Data were collected from the history and clinical examination notes and laboratory results. The inclusion criteria were a chief complaint of a novel symptom manifested following a mild case of COVID-19 confirmed by a positive polymerase chain reaction (PCR) for SARS-

CoV-2. Patients without a positive SARS-CoV-2 PCR test in the past medical data and patients with incomplete medical history or laboratory test results were excluded from the study. The data collected covered a one-year period spanning from January 2021 to February 2022. Patients were divided into two groups of those with kidney injury and those with other post-COVID manifestations. Statistical analysis was performed in the open-source JASP statistics program.

## RESULTS

The study included 197 patients, 106 female and 91 male. The median patient age was 57 years. The median time elapsed from a positive PCR test for SARS-CoV-2 onset of symptoms was 2 months. There were 12 patients in the kidney injury group and 185 patients in the group with other post-COVID manifestations. Statistically significant differences in laboratory and clinical findings between the two groups are displayed in Table 1. There were no statistically significant differences in patient age, body mass index (BMI), systolic blood pressure, AST, ALT, GGT, ALP, total serum bilirubin or time from positive SARS-CoV-2 PCR test to symptom onset. There were differences in serum sodium and calcium designated as statistically significant, but these were most likely the result of the kidney injury group being much smaller ( $n=12$ ) and therefore will not be considered significant in further discussion. Primary diseases in the kidney injury group patients are listed in Table 2. While some of the patients had a primary disease that put them at a higher risk of developing renal function decline (e.g., arterial hypertension, diabetes mellitus), most of the primary conditions were unrelated to kidney injury in their pathophysiology.

*Table 1. Statistically significant differences between kidney injury and non-kidney injury groups of patients.*

	Kidney injury group	Non-kidney injury group	p value
Number of patients	12 (6.09%)	185 (93.91%)	-
Serum creatinine ( $\mu\text{mol/L}$ )	113	74.5	<0.001
C-reactive protein (mg/L)	76.4	32.6	0.033
Red blood cell count (cells/L)	$4.19 \times 10^9$	$4.71 \times 10^9$	<0.001
Prothrombin time (1)	0.89	0.92	<0.001
Diastolic blood pressure (mm Hg)	79	84	0.033

*Table 2. Primary diseases in the kidney injury group patients.*

Primary disease in kidney injury group patients	Number of patients
Arterial hypertension (OSA syndrome)	1
Hodgkin lymphoma	1
Crohn's disease	1
Type 2 diabetes mellitus	1
Pregnancy	1
Multiple myeloma	1
Prostate cancer	1
Post operation – uterine carcinoma	2
Previously healthy	3

## DISCUSSION

There are several mechanisms proposed for SARS-CoV-2 causing kidney injury, including direct viral damage, ACE-2 receptor-mediated damage and immune-mediated damage. Support for the direct viral damage comes from the finding that SARS-CoV-2 nucleocapsid protein (NP) has been recovered from the renal tissue of patients who died from COVID-19 (3). The ACE-2 receptor-mediated damage theory is based on the finding that ACE-2 receptor expression in the kidneys is at least equal to its expression in lung tissue (4). Finally, autopsies of patients who died from COVID-19 showed deposition of complement 5b-9 and CD68+ macrophages in renal tissue (3).

The incidence of kidney injury during or following mild COVID-19 has a wide margin of reporting, spanning from 3% to 15% of patients (5,6), but most of these studies followed hospitalized patients, where factors other than COVID-19 itself, such as dehydration, hypotension, concurrent bacterial infection from indwelling urinary catheters, etc. can precipitate kidney injury. This study, including only non-hospitalized patients cared for in the nephrology clinic, determined an incidence of kidney injury following mild COVID-19 of 6.09%. The importance of a study done on such a population lies exactly in the fact that most of the patients followed up and monitored for post-COVID manifestations are the ones that were hospitalized for COVID-19, while new-onset renal pathology in the non-hospitalized population that had the mild form of COVID-19 can often go unnoticed. This fact is problematic when taking into account the fact that more than 1 per 20 patients will suffer some degree of lasting kidney damage. The importance of this

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

finding is further confirmed by a study (7) reviewing renal outcomes in patients following acute COVID-19, which shows that non-hospitalized patients who had COVID-19 display an excess estimated glomerular filtration rate (eGFR) decline of 3.26 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> per year as compared to non-infected controls.

There is increasing awareness of the negative influence of post-COVID symptoms on population health, especially following the publication of new data on the topic. A retrospective analysis of 193 113 patients aged 18-65 years published by Daugherty *et al.* shows that 14% of the analyzed population had a new clinical condition that required medical management following COVID-19 (8). They found more than 50 clinical manifestations of post-COVID, including but not limited to chronic respiratory failure, hypercoagulation states, cardiac arrhythmias, myocarditis, peripheral neuropathy, etc. A review of the impact of post-COVID on healthcare economics demonstrated that over 30% of the total disease burden of COVID-19 was not due to mortality but due to post-COVID-induced disability (9). While there are no clear guidelines or markers used to follow up patients with renal function decrease following COVID-19, a novel biomarker of chronic kidney disease progression has been recently introduced, i.e., urinary dickkopf-3 (uDKK3). A study has shown that it remains elevated in cases of eGFR decline following COVID-19 even after 6 months (10) and could therefore serve as a valuable tool in distinguishing renal damage caused by COVID-19 from renal damage caused by other etiopathogenetic factors.

## CONCLUSION

In this retrospective study of patients with kidney injury following mild COVID-19, we showed that there was a relatively high incidence of renal damage in the study population (6% or approximately 1 per 16 patients). Since there are no major biochemical or clinical markers differentiating patients with kidney injury from patients without kidney injury (except for creatinine), we recommend providing every patient who had COVID-19 with a follow-up examination 3 months from the active infection (11), which includes measuring blood pressure and cardiac pulse and determining serum concentrations of creatinine and C-reactive protein in order to screen for new-onset arterial hypertension [which is also a common occurrence in this patient population with an incidence of approximately 15% (2)] and new-onset kidney injury.

1. Dong E, Du H, Gardner L. An interactive web-based dashboard to track COVID-19 in real time. Lancet Infect Dis 2020; 20(5): 533-4. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30120-1.
2. Delalić Đ, Jug J, Prkačin I. Arterial hypertension following COVID-19: a retrospective study of patients in a Central European tertiary care center. Acta Clin Croat 2022; 61 (Suppl 1): 23-6. doi: 10.20471/acc.2022.61.s1.03.
3. Diao B, Feng Z, Wang C *et al.* Human kidney is a target for novel severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection. Nat Commun 2021; 12(1): 2506. doi: 10.1038/s41467-021-22781-1.
4. Pan XW, Xu D, Zhang H *et al.* Identification of a potential mechanism of acute kidney injury during the COVID-19 outbreak: a study based on single-cell transcriptome analysis. Intensive Care Med 2020; 46(6): 1114-6. doi: 10.1007/s00134-020-06026-1.
5. Cheng Y, Luo R, Wang K *et al.* Kidney disease is associated with in-hospital death of COVID-19 patients. Kidney Int 2020; 97(5): 829-38. doi: 10.1016/j.kint.2020.03.005.
6. Zhou F, Yu T, Du R *et al.* Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. Lancet 2020; 395(10229): 1054-62. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3.
7. Bowe B, Xie Y, Xu E, Al-Aly Z. Kidney outcomes in long COVID. J Am Soc Nephrol 2021; 32(11): 2851-62. doi: 10.1681/ASN.2021060734.
8. Daugherty SE, Guo Y, Heath K *et al.* Risk of clinical sequelae after the acute phase of SARS-CoV-2 infection: retrospective cohort study. BMJ 2021; 373: 1098. doi: 10.1136/bmj.n1098.
9. Raman B, Cassar MP, Tunnicliffe EM *et al.* Living with COVID-19 second review. Natl Inst Health Res [cited Oct 18 2022]. Available from: <https://evidence.nihr.ac.uk/themed-review/living-with-covid19-second-review/>. doi:10.3310/theme-dreview\_45225
10. Husain-Syed F, Villa G, Wilhelm J *et al.* Renal markers for monitoring acute kidney injury transition to chronic kidney disease after COVID-19. Nephrol Dial Transplant 2021; 36(11): 2143-7. doi: 10.1093/ndt/gfab235.
11. Prkačin I, Mileta D, Delalić Đ. Zbrinjavanje bolesnika s komplikacijama prije i nakon bolesti COVID-19. In: Kardum Paro MM, editor. Laboratorijska dijagnostika u epidemiji bolesti COVID-19 prouzročenoj virusom SARS-CoV-2. Priručnik za trajno usavršavanje. Zagreb: Medicinska naklada, 2021; 69-76; ISBN 978-953-7468-53-8. (in Croatian)

## S A Ž E T A K

### OŠTEĆENJE BUBREGA NAKON COVID-19: RETROSPEKTIVNA STUDIJA U TERCIJARNOM CENTRU

Đ. DELALIĆ<sup>1</sup>, I. PRKAČIN<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Zagreb; <sup>2</sup>Poliklinika Klinike za unutarnje bolesti, Klinička bolnica Merkur, Zagreb, Hrvatska

Više od dvije godine je prošlo od početka pandemije COVID-19 s preko 500 milijuna ljudi zaraženih SARS-CoV-2. U tom se razdoblju, zahvaljujući velikim količinama entuzijazma i znatiželje po kojima je medicinska zajednica poznata, nakupila impresivna količina znanstvenih dokaza i literaturnih podataka vezanih uz COVID-19, koji istražuju svaki aspekt bolesti koja i danas ostaje u svojim brojnim dijelovima zagonetna. I dok postoji velik broj istraživanja povezanih s akutnim COVID-19 i njegovom patologijom, dijagnostikom i liječenjem, s prolaskom se vremena pojavljuje nova grana "COVID istraživanja", istraživanja o *post-COVID* ili *long COVID*-u, poglavito nakon objave nekoliko kvalitetnih radova koji pokazuju da utjecaj na ljudsko tijelo i organske sustave može trajati značajno dulje od same akutne bolesti. Ovaj rad istražuje pojavnost bubrežne ozljede kod pacijenata koji su prethodno imali COVID-19 potvrđen pozitivnim PCR testom. Na skromnom uzorku od malo manje od 200 pacijenata pronašli smo da oko 6 % pacijenata koji su imali blagi oblik COVID-19 bez potrebe za hospitalizacijom ima određen stupanj bubrežne ozljede koja je potrajala od nekoliko tjedana do nekoliko mjeseci. Ovaj nam broj ukazuje na to da bismo trebali promatrati pacijente oboljele od COVID-19 ne samo tijekom faze aktivne bolesti, nego im mogući pristup rutinskim kontrolnim pregledima nekoliko mjeseci nakon aktivne infekcije.

**Ključne riječi:** oštećenje bubrega, COVID-19, *long-COVID*, *post-COVID*, SARS-CoV-2

## EVALUATION OF HYPOPHEREMIA IN HEMODIALYSIS PATIENTS

AIDA ĆORIĆ<sup>1</sup>, ALMA MUTEVELIĆ TURKOVIĆ<sup>1</sup>, HALIMA RESIĆ<sup>1</sup>, AMINA VALJEVAC<sup>2</sup>,  
NEJRA PROHIĆ<sup>1</sup>, AMELA BECIRAGIĆ<sup>1</sup>, SELMA AJANOVIĆ<sup>1</sup>

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

**Aim:** The aim of this study was to evaluate the type of iron deficiency in hemodialysis patients and compare their clinical, hematological and inflammatory parameters according to this type of deficiency. **Material and methods:** The study included 100 chronic hemodialysis patients with their demographic and clinical characteristics, and analyzed for their complete blood count, erythropoietin level, iron, total iron binding capacity (TIBC), unsaturated iron binding capacity (UIBC), iron saturation, transferrin, ferritin, C-reactive protein (CRP) and hepcidin. **Results:** Absolute iron deficiency was found in 10%, functional deficiency in 2% and reticuloendothelial blockade in 2% of patients, while 86% of them had no iron deficiency. Examining clinical, hematologic and inflammatory parameters in patients on hemodialysis in relation to the type of iron deficiency, it was found that patients with absolute iron deficiency had significantly shorter duration of hemodialysis, length of erythropoietin therapy, significantly lower iron, ferritin and significantly lower saturation index values compared to patients without iron deficiency. Erythropoietin levels were low in 15% and high in 29% of patients. The study showed that anemia was present in 96% of patients receiving therapy for anemia, 90% received iron supplements; all of 100 patients received folic acid, 80% of patients received erythropoietin. Patients on hemodialysis had elevated hepcidin values up to 72%, which is expected in hemodialysis population, given the reduced renal clearance and a quarter of patients with inflammation, and proven CRP and hepcidin positive correlation. **Conclusion:** Patients with absolute iron deficiency should initially receive iron supplements in therapy, compared to erythropoietin for a more adequate response and better correction of anemia. Patients with functional iron deficiency receive maintenance doses of iron preparations, while patients with inflammation may have lower ferritin values and falsely low iron depots until the inflammatory parameters are corrected.

**Key words:** absolute and functional iron deficiency, erythropoietin, ferritin, inflammation, hepcidin

**Address for correspondence:** Aida Ćorić, MD, PhD

Klinički centar Univerziteta u Sarajevu  
Klinika za hemodijalizu  
Bolnička 25  
71000 Sarajevo, Bosna i Hercegovina  
Tel: + 387 61 518 652  
E-mail: idacoric@yahoo.com

### INTRODUCTION

Hypoproliferative, normocytic, normochromic anemia caused by excretory and endocrine renal dysfunction is often present in patients with chronic kidney disease (CKD). Patients with CKD have an increased loss of iron from the body, which contributes to the development of anemia. Iron deficiency can occur due to losses of blood from the digestive and genital systems and loss of iron and folic acid during hemodialysis (HD) procedure due to frequent blood clotting and poor flushing of dialyzers, hemodialysis filters and dialysis systems. Frequent bleeding can also occur due to platelet dysfunction in uremia, frequent blood sampling for medical analysis, blood loss during the HD procedure itself, i.e., bleeding during the prick or re-

moval of needles from vascular access, blood clotting in the extracorporeal hemodialysis system or infiltration of vascular access to the hemodialysis blood. The underlying disease, along with associated infections, contributes to the development of chronic anemia.

Erythropoietin therapy will most often correct anemia and improve the quality of life of patients, and avoid possible complications of treatment with blood transfusions. Today, different types of erythropoietin are used, from short-acting (erythropoietin alpha, beta, delta, zeta) to long-acting (darbepoetin and continuous erythropoietin receptor activator (CERA)). In addition to erythropoietin therapy, iron (preferably intravenously) and folic acid should always be added to therapy for iron deficiency anemia (1-4).

Iron is important in many physiological functions of the body such as respiration, energy production in the form of adenosine triphosphate (ATP) in mitochondria, deoxyribonucleic acid (DNA) synthesis and cell proliferation (1,2,4). Due to the lack of iron, weakness and fatigue of the body occurs.

In iron deficiency anemia, the most sensitive and reliable test for detecting iron deficiency and iron reserves is ferritin, especially in the absence of chronic disease. Absolute iron deficiency is characterized by sideropenic anemia (SA), while functional iron deficiency is characteristic of anemia of chronic or inflammatory diseases. Absolute iron deficiency implies reduced levels of Fe and Fe/total iron binding capacity (TIBC), low levels of ferritin and hepcidin. Ferritin is usually below 15 µg/L (children and women). Ferritin <30 µg/L is a diagnostic indicator of absolute iron deficiency. Decreased iron levels and increased transferrin synthesis correlate with the degree of sideropenia. Red blood cell (RBC) parameters (mean corpuscular volume (MCV), mean corpuscular hemoglobin (MCH)) are reliable if there is no anemia in chronic disease or hemoglobinopathy (1,4).

Functional iron deficiency occurs due to inadequate delivery of iron to the bone marrow despite existing reserves (with normal or elevated ferritin values) in patients with chronic or inflammatory disease (e.g., autoimmune diseases such as rheumatoid arthritis, inflammatory bowel disease, kidney disease, heart failure, malignancy). This anemia is most often normochromic and normocytic, mild to moderate. Ferritin is generally above 100 µg/L, often between 100 and 300 µg/L, rarely above 800 µg/L, and transferrin saturation is less than 20%.

An average of 10-20 mg of iron *per* day is ingested through the diet, and only 1-2 mg is absorbed (2). Iron intake may be reduced due to the loss of appetite for iron-rich foods or due to reduced protein intake. Decreased absorption of iron ingested with food has also been demonstrated, which is particularly present in HD patients (2). Iron consumption may be increased after the introduction of erythropoiesis-stimulating agents into therapy, resulting in reduction in body reserves and circulating iron (2,4). Absolute and functional iron deficiency may be observed in patients with CKD.

Hepcidin is a small cationic peptide which is produced in the liver and named liver-expressed antimicrobial peptide (LEAP-1) (3-5). The basic significance and role of hepcidin is in the regulation of iron metabolism and mediation in the body defense and inflammation (6-11). As hepcidin is considered the central regulator of iron metabolism, its role in the development of an-

mia in CKD has been investigated in several studies. Studies confirmed elevated levels of hepcidin in CKD (5,7,10). Serum hepcidin levels have been associated with anemia in patients on a chronic hemodialysis treatment program (7,9,11-15). Elevated hepcidin levels are thought to be caused by overproduction due to impaired iron metabolism and chronic inflammation (16-20), which can often be unrecognized, as well as decreased excretion due to reduced renal clearance (21-25).

The objective of this study was to evaluate the type of iron deficiency in hemodialysis patients and compare their clinical, hematologic and inflammatory parameters according to this type of deficiency.

## MATERIAL AND METHODS

This cross-sectional, observational clinical study (Ethics Committee approval number 0302-30013/2018) was performed at the Hemodialysis Department, Sarajevo University Clinical Center, and included 100 patients older than 18 years on chronic hemodialysis treatment (more than 3 months). Exclusion criteria were age over 80 years, patients with blood-borne diseases (hepatitis, HIV), autoimmune diseases and malignant diseases. All patients signed informed consent to take blood tests and other data as part of the study.

During the study period of 10 months, demographic (age, gender, length of hemodialysis treatment) and clinical characteristics (underlying renal disease, erythropoietin level, type of erythropoietin, length of erythropoietin administration and type of response to erythropoietin therapy) were analyzed in these 100 patients. Besides that, laboratory data on complete blood count, serum iron, saturation index, total iron binding capacity (TIBC), unsaturated iron binding capacity (UIBC), ferritin, transferrin, C-reactive protein (CRP) and hepcidin were analyzed.

Blood was drawn immediately after starting hemodialysis treatment at the second HD treatment in the middle of the week. Erythropoietin and other drugs were administered at the end of the treatment and were administered intravenously in all patients. The erythropoietin resistance index (ERI) was determined for each subject.

Statistical calculations were performed with the SPSS 19 software (version 19.0, SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA). All collected and obtained results were presented in tables and graphs. Descriptive methods were performed for all monitored parameters as measures of central tendency; mean values and mean numbers, standard error of arithmetic mean (SEM) and stan-

dard deviation (SD) were calculated. Numerical data were expressed as arithmetic means and standard deviations and medians. Comparisons were done by use of Student's t-test and Mann Whitney test. The Pearson, Spearman and Kendall correlation coefficients were used in correlation analysis. The level of statistical significance was set at  $p \leq 0.05$ .

## RESULTS

Therapy for anemia was received by 96% of study patients; 90% of patients were taking iron preparations, while all of them were taking folic acid. Erythropoietin therapy was received by 80% of patients for median length of 2 years (95% confidence interval (95% CI): 1-5 years). The mean RBC value was  $3.58 \pm 0.62 \times 10^{12}/L$ , hemoglobin  $106.9 \pm 18.3$  g/L, hematocrit  $32.5 \pm 5.7$ , TIBC 39.6 (33.3-44.7), UIBC 25.2 (20.1-31.3), and transferrin 1.8 (1.6-2.1) g/L, which was below the cut off value.

Most of the patients (39%) received darbepoetin at a mean dose of  $29.5 \pm 12.2$  µg, then epoetin beta at a mean dose of  $5809.5 \pm 1661.9$  IU/weekly and epoetin alfa at a mean dose of  $5571.4 \pm 1785.2$  IU/weekly. CERA was used in 6% of patients at a mean dose of  $119.2 \pm 27.0$  µg (Table 1).

Table 1. Type and doses of erythropoietin in HD patients

Type of erythropoietin	Epoetin alfa (n=14)	Epoetin beta (n=21)	Darbepoetin (n=39)	CERA (n=6)
Dose (weekly)	$5571.4 \pm 1785.2$ IU	$5809.5 \pm 1661.9$ IU	$29.5 \pm 12.2$ µg	
Dose (monthly)				$119.2 \pm 27.0$ µg
Therapy length (years)	1.0 (0.9-4.3)	1.0 (0.5-4.5)	2.0 (1.0-5.0)	5.0 (3.0-6.3)

Data are presented as median and interquartile range; CERA = continuous erythropoietin receptor activator

Examining the proportion of patients with low hemoglobin values, it was found that 40% of them had hemoglobin values below 100 g/L, while 35.0% of them had hemoglobin in the range of 100-120 g/L. Hemoglobin >130 g/L was found in 8 (8.0%) patients. Low hematocrit values were recorded in 40% of study patients.

Low UIBC values were recorded in 72.0% and low TIBC values in 58.0% of patients. Saturation index was low in 14% and high in 18% of patients, while the rest of them had values in normal ranges. Transferrin was low in 45% and only 2% of patients had elevated values.

Ferritin values <100 ng/mL were found in 22.2% and ferritin values in the range of 100-200 ng/mL in 32.3% of patients. Other ranges are shown in Figure 1.

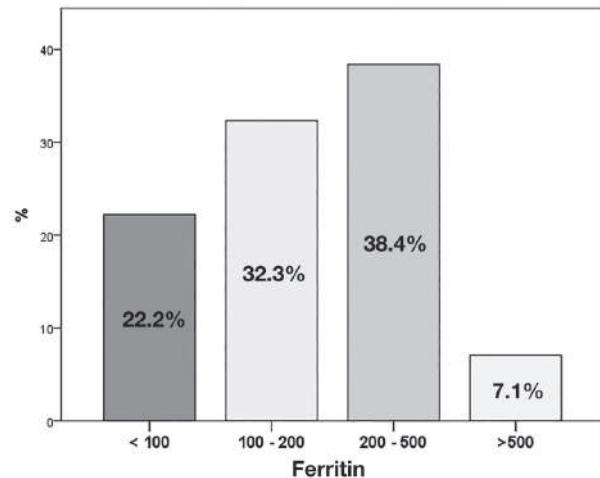


Figure 1. Representation of hemodialysis patients with low, reference and high serum ferritin values

Serum iron levels were in the normal range in 78% of hemodialysis patients, while only 22.0% had lower values.

Erythropoietin levels were low in 15.0% and high in 29.0% of patients, while 56% of patients had erythropoietin in normal ranges.

Absolute iron deficiency was found in 10% and functional deficiency in 2.0% of hemodialysis patients, while 86% of patients had no iron deficiency. Reticuloendothelial blockade was found in 2.0% of patients.

Examining clinical, hematologic and inflammatory parameters in patients on hemodialysis in relation to the type of iron deficiency, it was found that patients with absolute iron deficiency had a significantly shorter dialysis length, length of erythropoietin therapy, significantly lower iron, ferritin and hepcidin concentrations, and significantly lower iron saturation index values compared to patients without iron deficiency. Statistically significantly higher values of platelet count, TIBC and UIBC were found in patients with absolute iron deficiency compared to patients without iron deficiency. The mean CRP values were not statistically significantly different between patients with and without iron deficiency (Table 2).

Table 2. Clinical, hematologic and inflammatory parameters in hemodialysis patients according to type of iron deficiency

	<b>Absolute iron deficiency</b>	<b>Without deficiency</b>	<b>p</b>
<b>Hemodialysis length</b>	7.0 (4.0-31.0)	35.0 (9.8-70.0)	0.02
<b>Length of erythropoietin therapy</b>	0.8 (0.5-1.0)	2.0 (1.0-5.5)	0.009
<b>Vascular access</b>	9/1 (9/1%)	62/24 (72.1/27.9%)	0.4
<b>Body mass index</b>	28.1 (25.5-35.1)	25.5 (22.7-29.1)	0.06
<b>Red blood cells</b>	3.6±0.5	3.6±0.6	0.9
<b>Sedimentation rate</b>	43.5 (24.0-75.8)	41.5 (22.5-64.0)	0.5
<b>Hemoglobin (g/L)</b>	100.7±15.7	107.7±18.7	0.25
<b>Hematocrit</b>	30.6±5.0	32.8±5.7	0.26
<b>Platelets</b>	264.0 (224.0-333.0)	184.0 (159.0-232.0)	<0.001
<b>Reticulocytes</b>	89.0 (64.0-132.3)	78.0 (57.8-119.3)	0.6
<b>Leukocytes</b>	7.9 (7.3-9.5)	6.1 (5.2-8.1)	0.005
<b>Iron</b>	8.9 (6.1-10.1)	13.1 (10.4-17.4)	<0.001
<b>TIBC</b>	49.8 (43.3-55.0)	39.0 (32.3-43.2)	0.002
<b>UIBC</b>	40.6 (35.4-46.9)	23.9 (20.0-29.1)	<0.001
<b>Saturation index</b>	18.1 (13.0-19.7)	33.7 (29.0-44.0)	<0.001
<b>Transferrin</b>	1.95 (1.7-2.4)	1.8 (1.6-2.1)	0.13
<b>Ferritin</b>	45.4 (19.0-75.0)	203.0 (137-300)	<0.001
<b>Erythropoietin</b>	15.0 (6.2-44.9)	15.7 (7.0-36.6)	0.9
<b>ERI</b>	0.7 (0.5-1.0)	0.8 (0.5-1.1)	0.9
<b>Hepcidin</b>	39.8 (14.6-67.2)	89.2 (59.0-184)	0.003
<b>C-reactive protein</b>	5.6 (1.9-13.3)	4.0 (2.1-9.9)	0.62

Data with normal distribution are presented as mean and standard deviation, others are presented as median and interquartile range;  $p \leq 0.05$ . TIBC – total iron binding capacity, UIBC – unsaturated iron binding capacity, ERI – erythropoietin resistance index

The median serum hepcidin value in patients without iron deficiency was 89.2 (58.9-183.9)  $\mu\text{g}/\text{L}$ , and was significantly higher than in patients with absolute deficiency whose hepcidin median concentration was 39.8 (14.6-67.2)  $\mu\text{g}/\text{L}$  ( $p=0.003$ )

The median serum hepcidin value in patients with functional iron deficiency was 26.7 (14.74-26.7)  $\mu\text{g}/\text{L}$ , while in patients with reticuloendothelial blockade it was 87.8 (26.0-87.8)  $\mu\text{g}/\text{L}$  (Figure 2). There was also a significant positive correlation between CRP and serum hepcidin levels ( $\text{Rho}=0.22$ ;  $p=0.028$ ) (Figure 3), as well as between hepcidin and ferritin values ( $\text{Rho}=0.45$ ;  $p<0.001$ ) in hemodialysis patients (Figure 4).

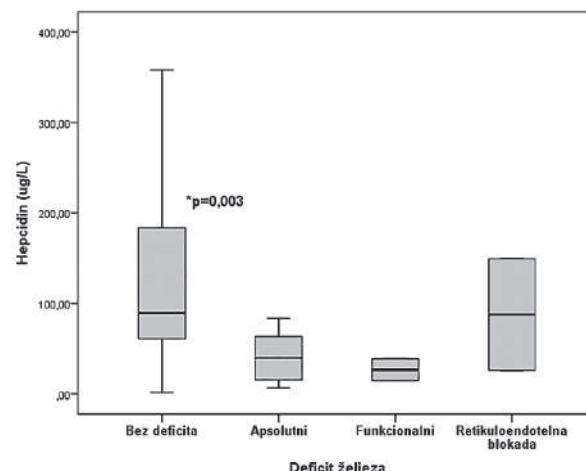


Figure 2. Serum hepcidin concentration in hemodialysis patients according to the presence and type of iron deficiency. Data are presented as median and interquartile range.

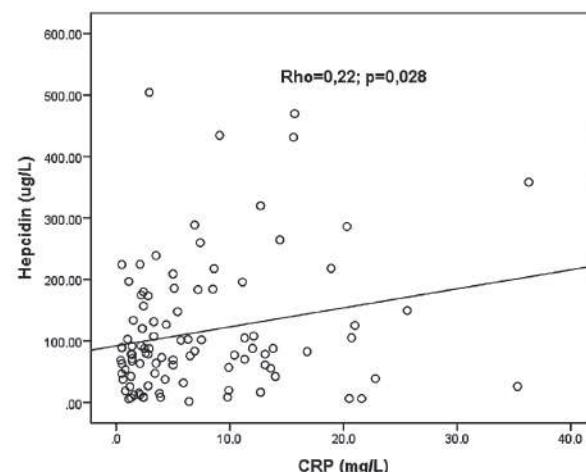


Figure 3. Correlation between C-reactive protein and serum hepcidin levels.

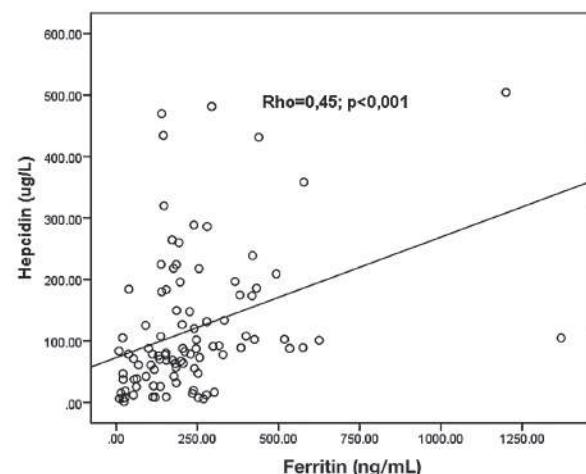


Figure 4. Correlation between hepcidin and ferritin serum values.

## DISCUSSION

Anemia is a common complication of CKD, the incidence of which increases with disease progression, so that, according to data from studies and scientific literature (26-30), the fifth (terminal) stage of CKD is present in over 90% of patients on hemodialysis. Our study showed that anemia, according to the definition and guidelines of the KDIGO Guidelines for the Treatment of Renal Anemia (1), is present in 96% of patients receiving therapy for anemia. Ninety percent of patients were taking iron preparations, while all of them were taking folic acid. Analysis of RBC indices (MCV, MCH and MCHC) showed that normocytic-normochromic, hypoproliferative anemia was present, which is common in anemia within CKD (1). Analysis of the total number of leukocytes, reticulocytes and platelets revealed that they were within the physiological values in a very high percentage, which means that the hematopoietic ability of bone marrow was preserved in our patients. The incidence of anemia increases with CKD progression, so that it is present in almost all patients in the fifth stage of CKD (26-38).

In accordance with the recommendations (1), 35% of our patients were treated with short-acting erythropoietin, while 45% of patients received long-acting erythropoietin. The highest percentage of patients received darbepoetin (Aranesp) at a mean dose of 29.5 µg per week. Erythropoietin preparations were administered intravenously to all patients. We analyzed various parameters of serum iron metabolism. Iron levels were reduced in 22% of patients, 78% of patients had reference values, and none of the patients had high iron values; 38.4% of patients with ferritin values of 200-500 ng/mL had replenished iron reserves, 7.1% of patients had ferritin values above 500, and only two patients had ferritin values above 1000 ng/mL.

Ten patients had absolute iron deficiency with ferritin values below 100 ng/mL and transferrin saturation (TsAT) lower than 20%. Two patients had functional iron deficiency and reticuloendothelial blockade each. Examining clinical, hematologic and inflammatory parameters in hemodialysis patients according to the type of iron deficiency, it was found that patients with absolute iron deficiency had a significantly shorter duration of hemodialysis treatment, length of erythropoietin therapy, significantly lower serum iron, ferritin and hepcidin, as well as lower values of saturation index compared to patients without iron deficiency. The most important question that arises and is important for patients with anemia is which of these patient groups could benefit from therapy with iron supplements. Erythropoietin levels were low in 15% and high in 29% of patients. An adequate response to iron therapy would lead to better response to erythropoietin therapy, while avoiding

the risks associated with iron over-substitution, which would be of great clinical and economic importance (35-39). Patients with absolute iron deficiency should first receive iron supplements, then erythropoietin for a more adequate response and correction of anemia in terms of the action of erythropoietin itself. Patients with functional deficits receive maintenance doses of iron supplements, while patients with inflammation may have lower ferritin values and falsely low iron depots until correction of inflammatory parameters (1,35,39-40).

Examining hepcidin in patients with iron deficiency and association with inflammation, the median value of hepcidin in patients without serum iron deficiency was significantly higher than in patients with absolute serum iron deficiency. Patients without iron deficiency were treated for a long time with hemodialysis and with saturated depots and higher serum ferritin values. Patients on a chronic HD program are expected to have elevated serum hepcidin levels compared to the healthy population due to decreased renal excretion of hepcidin and increased synthesis due to inflammation and increased body iron reserves (10,11,27). The mean value of hepcidin in the study group of hemodialysis patients was 83.5 ug/L (42.3-173.4). Hepcidin reference values were found in 28% of patients, while 72% of patients had high hepcidin values, and none of the patients had low hepcidin values. A positive correlation between hepcidin and CRP was demonstrated, as well as positive correlation between ferritin and CRP.

According to CRP values, 25% of our study patients were in a state of inflammation. Other studies found that the parameters of inflammation in HD patients were increased compared to the healthy population, and hepcidin and CRP positively correlated as in many other published studies (7-11,17,23,36).

## CONCLUSION

Patients with absolute iron deficiency should initially receive iron supplements in therapy, compared to erythropoietin for a more adequate response and better correction of anemia. Patients with functional iron deficiency receive maintenance doses of iron preparations, while patients with inflammation may have lower ferritin values and falsely low iron depots until the inflammatory parameters are corrected. Adequate iron therapy will also lead to better response to erythropoietin therapy, while avoiding the risks associated with iron over-substitution, which would be of great clinical and economic importance (37-40). Patients on HD had elevated hepcidin values up to 72%, which is expected in HD population, given the reduced renal clearance and a quarter of patients with inflammation, and proven CRP and hepcidin positive correlation.

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

1. KDIGO Clinical Practice Guidelines for Anemia in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int Suppl* 2012; 2: 279-335.
2. Babbitt JL, Lin HY. Mechanism of anemia in CKD. *J Am Soc Nephrol* 2012; 23: 1631-4.
3. Fung E, Nemeth E. Manipulation of the hepcidin pathway for therapeutic purposes. *Haematologica* 2013; 98(11): 1667-76.
4. Ganz T, Nemeth E. Hepcidin and iron homeostasis. *Biochim Biophys Acta* 2012; 1823(9): 1434-43.
5. Peters HPE, Laarakkers CMM, Swinkels DW, Wetzels JFM. Serum hepcidin-25 levels in patients with chronic kidney disease are independent of glomerular filtration rate. *Nephrol Dial Transplant* 2010; 25: 848-53.
6. van der Weerd NC, Grooteman MPC, Nubé MJ et al. Hepcidin in chronic kidney disease: not an anaemia management tool, but promising as a cardiovascular biomarker. *Nether J Med* 2015; 73(3): 108-18.
7. Mercadel L, Metzger M, Haymann JP et al. The relation of hepcidin to iron disorders, inflammation and hemoglobin in chronic kidney disease. *PLoS One* 2014; 9(6): e99781.
8. Valenti L, Messa P, Pelusi S, Campostrini N, Girelli D. Hepcidin levels in chronic hemodialysis patients: a critical evaluation. *Clin Chem Lab Med* 2014; 52: 613-9.
9. Pelusi S, Girelli D, Rametta R et al. The A736V TMPRSS6 polymorphism influences hepcidin and iron metabolism in chronic hemodialysis patients: TMPRSS6 and hepcidin in hemodialysis. *BMC Nephrol* 2013; 14: 48.
10. Uehata T, Tomosugi N, Shoji T et al. Serum hepcidin-25 levels and anemia in non-dialysis chronic kidney disease patients: a cross-sectional study. *Nephrol Dial Transplant* 2012; 27(3): 1076-83.
11. Weiss G, Theurl I, Eder S et al. Serum hepcidin concentration in chronic haemodialysis patients: associations and effects of dialysis, iron and erythropoietin therapy. *Eur J Clin Invest* 2009; 39(10): 883-90.
12. Zaritsky J, Young B, Wang HJ et al. Hepcidin – a potential novel biomarker for iron status in chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; 4: 1051-6.
13. van der Weerd NC, Grooteman MP, Bots ML et al. Hepcidin-25 in chronic hemodialysis patients is related to residual kidney function and not to treatment with erythropoiesis stimulating agents. *PLoS One* 2012; 7(7): e39783.
14. Wagner M, Ashby D. Hepcidin – a well-known iron biomarker with prognostic implications in chronic kidney disease. *Nephrol. Dial Transpl* 2013; 28: 2936-9.
15. Costa E, Swinkels DW, Laarakkers CM et al. Hepcidin serum levels and resistance to recombinant human erythropoietin therapy in haemodialysis patients. *Acta Haematol* 2009; 122: 226-9.
16. Kato A, Tsuji T, Luo J et al. Association of prohepcidin and hepcidin-25 with erythropoietin response and ferritin in hemodialysis patients. *Am J Nephrol* 2008; 28: 115-21.
17. Xu Y, Ding XQ, Zou JZ et al. Serum hepcidin in haemodialysis patients: associations with iron status and microinflammation. *J Int Med Res* 2011; 39(5): 1961-7.
18. Zumbrennen-Bullough K, Babbitt JL. The iron cycle in CKD: from genetics and experimental models to CKD patients. *Nephrol Dial Transplant* 2014; 29(2): 263-73.
19. Lankhorst CE, Wish JB. Anemia in renal disease: diagnosis and management. *Blood Rev* 2010; 24: 39-47.
20. Ganz T, Olbina G, Girelli D, Nemeth E, Westerman M. Immunoassay for human serum hepcidin. *Blood* 2008; 112: 4292-7.
21. Haase VH. Regulation of erythropoiesis by hypoxia-inducible factors. *Blood Rev* 2013; 27: 41-53.
22. Ruchala P, Nemeth E. The pathophysiology and pharmacology of hepcidin. *Trends Pharmacol Sci* 2014; 35(3): 155-61.
23. Sun CC, Vaja V, Babbitt JL, Lin HY. Targeting the hepcidin-ferroportin axis to develop new treatment strategies for anemia of chronic disease and anemia of inflammation. *Am J Hematol* 2012; 87: 392-400.
24. Ford BA, Eby CS, Scott MG, Coyne DW. Intra-individual variability in serum hepcidin precludes its use as a marker of iron status in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2010; 78: 769-73.
25. van der Weerd NC, Grooteman MP, Bots ML et al. Hepcidin-25 is related to cardiovascular events in chronic haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2013; 28(12): 3062-71.
26. Camaschella C. Iron-deficiency anemia. *N Engl J Med* 2015; 372(19): 1832-43.
27. Girelli D, Nemeth E, Swinkels DW. Hepcidin in the diagnosis of iron disorders. *Blood* 2016; 127(23): 2809-13.
28. Thomas DW, Hinchliffe RF, Briggs C et al. British Committee for Standards in Haematology. Guideline for the laboratory diagnosis of functional iron deficiency. *Br J Haematol* 2013; b161(5): b639-48.
29. Camaschella C. Iron deficiency: new insights into diagnosis and treatment. *Hematol Am Soc Hematol Educ Program* 2015; 2015: 8-13.
30. Bukmir L, Fišić M, Diminić- Lisica I, Ljubotina A. Anemija u kroničnoj bubrežnoj bolesti. *Acta Med Croatica* 2016; 70: 217-24. (in Croatian)
31. Cullis JO. Diagnosis and management of anaemia of chronic disease: current status. *Br J Haematol* 2011; 154: 289-300.
32. Tanaka T, Nangaku M. Recent advances and clinical application of erythropoietin and erythropoiesis-stimulating agents. *Exp Cell Res* 2012; 318: 1068-73.
33. National Kidney Foundation. KDOQI clinical practice guideline for hemodialysis adequacy: 2015 update. *Am J Kidney Dis* 2015; b 66: b884-930.
34. DeLoughery TG. Microcytic anemia. *N Engl J Med* 2014; b371(14): b1324-31.

35. Hershko C, Camaschella C. How I treat unexplained refractory iron deficiency anemia. *Blood* 2014; 123(3): 326-33.
36. van Santen S, de Mast Q, Oosting JD *et al.* Hematologic parameters predicting a response to oral iron therapy in chronic inflammation. *Haematologica* 2014; 99 (9): e171-3.
37. DeLoughery TG. Iron deficiency anemia. *Med Clin North Am* 2017; 101(2): 319-32.
38. Hempel EV, Bolland ER. The evidence-based evaluation of iron deficiency anemia. *Med Clin North Am* 2016; 100(5): 1065-75.
39. Onken JE, Bregman DB, Harrington RA *et al.* Ferric carboxymaltose in patients with iron-deficiency anemia and impaired renal function: the REPAIR-IDA trial. *Nephrol Dial Transplant* 2014; 29(4): 833-42.
40. Tessitore N, Girelli D, Campostrini N *et al.* Hepcidin is not useful as biomarker for iron needs in haemodialysis patients on maintenance erythropoiesis-stimulating agents. *Nephrol Dial Transpl* 2010; 25: 3996-4002.

## S AŽETAK

### EVALUACIJA HIPOFEREMIJE KOD PACIJENATA NA HEMODIJALIZI

A. ČORIĆ<sup>1</sup>, A. MUTEVELIĆ TURKOVIĆ<sup>1</sup>, H. RESIĆ<sup>1</sup>, A. VALJEVAC<sup>2</sup>, N. PROHIĆ<sup>1</sup>, A. BECIRAGIĆ<sup>1</sup>,  
S. AJANOVIĆ<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Klinika za hemodijalizu, Klinički centar Univerziteta u Sarajevu, Sarajevo; <sup>2</sup>Katedra za fiziologiju čovjeka,  
Medicinski fakultet Univerziteta u Sarajevu, Sarajevo, Bosna i Hercegovina

**Cilj:** Cilj ovog istraživanja bio je procijeniti vrstu nedostatka željeza u hemodijaliziranih pacijenata i usporediti njihove kliničke, hematološke i upalne parametre prema ovoj vrsti nedostatka. **Ispitanici i metode:** U studiju je bilo uključeno 100 pacijenata različite životne dobi, oba spola, različitog trajanja liječenja hemodijalizom, pacijenti s dobrim i lošijim odgovorom na terapiju eritropoetinom. Analizirali smo kompletну krvnu sliku (KKS), eritropoetin, željezo, ukupni kapacitet vezanja željeza (TIBC), nezasićeni kapacitet vezanja željeza (UIBC), indeks zasićenja (IZ), transferin, feritin, C-reaktivni protein (CRP), hepcidin. **Rezultati:** Apsolutni nedostatak željeza nađen je u 10 %, funkcionalni nedostatak u 2 %, a retikuloendotelna blokada u 2 % bolesnika, dok 86 % nije imalo nedostatak željeza. Ispitivanjem kliničkih, hematoloških i upalnih parametara u bolesnika na hemodijalizi u odnosu na vrstu nedostatka željeza utvrđeno je da bolesnici s apsolutnim nedostatkom željeza imaju značajno kraće trajanje hemodijalize, duljinu terapije eritropoetinom, značajno niže željezo, feritin i značajno nižu saturaciju te vrijednosti indeksa u usporedbi s pacijentima bez nedostatka željeza. Razina eritropoetina bila je niska kod 15 % i visoka kod 29 % pacijenata. Studija je pokazala da je anemija bila prisutna kod 96 % pacijenata koji su primali terapiju za anemiju, 90 % je primalo dodatke željeza; svih 100 pacijenata je primalo folnu kiselinu, 80 % pacijenata je primalo eritropoetin. Pacijenti na hemodijalizi imali su povišene vrijednosti hepcidina do 72 %, što je i očekivano u populaciji na hemodijalizi s obzirom na smanjeni bubrežni klirens i četvrtinu bolesnika s upalom te dokazanu pozitivnu korelaciju CRP-a i hepcidina. **Zaključak:** Bolesnici s apsolutnim nedostatkom željeza trebali bi u početku primati nadomjestke željeza u terapiji, u usporedbi s eritropoetinom za adekvatniji odgovor i bolju korekciju anemije. Bolesnici s funkcionalnim nedostatkom željeza primaju doze održavanja pripravaka željeza, dok bolesnici s upalom mogu imati niže vrijednosti feritina i lažno niske depone željeza dok se upalni parametri ne korigiraju.

**Ključne riječi:** apsolutni i funkcionalni nedostatak željeza, eritropoetin, feritin, upala, hepcidin



## DERMATOSCOPY IN PREDICTING BASAL CELL CARCINOMA MARGINS

IVANA MANOLA<sup>1</sup>, ANA MATAIĆ<sup>2</sup>, MILAN MILOŠEVIĆ<sup>3</sup>, DANIJELA LEDIĆ DRVAR<sup>4,5</sup>,  
ANDREJA PETROVIĆ<sup>6</sup>, BOŽO KRUSLIN<sup>4,7</sup>

<sup>1</sup>*Manola Polyclinic, Croatia; <sup>2</sup>Clinical Department of Pathology and Cytology, Zagreb University Hospital Center, Zagreb, Croatia; <sup>3</sup>Andrija Štampar School of Public Health, School of Medicine, University of Zagreb, Zagreb, Croatia; <sup>4</sup>School of Medicine, University of Zagreb, Zagreb, Croatia;*

<sup>5</sup>*Department of Dermatology and Venereology, Zagreb University Hospital Center, Zagreb, Croatia;*

<sup>6</sup>*Clinical Department of Pathology and Cytology, Merkur University Hospital, Zagreb, Croatia;*

<sup>7</sup>*Ljudevit Jurak Clinical Department of Pathology and Cytology, Sestre milosrdnice University Hospital Center, Zagreb, Croatia*

**Introduction:** Basal cell carcinoma (BCC) is a slow-growing epithelial tumor that rarely metastasizes, and has the rising incidence in the last decades. Complete surgical removal to reduce local recurrence is the therapy goal. **Aim:** To investigate the efficacy of dermatoscopy in distinguishing superficial from other histopathologic BCC subtypes and in predicting the required surgical margins to reduce recurrence rate. **Methods:** We conducted a single-center, retrospective study in the period between January 1, 2011 and December 31, 2020. After BCC diagnosis was established, skin lesions were evaluated using dermatoscopy. After surgical excision, histopathologic analysis of the tumor and peritumoral tissue was performed by an experienced pathologist. Correlation between dermatoscopy and histopathology findings were evaluated. **Results:** All tumors were up to 20 mm in largest diameter with head and neck being the most affected skin site (56%). There was an absolute correlation between dermatoscopy and histopathology in superficial BCC subtype (kappa coefficient 1.000; p<0.001), lower in nodular (kappa 0.847; p<0.001) and infiltrative subtype (kappa value 0.846, p<0.001). A large majority of tumors were 1-2 mm from the inked margins (81%), belonging to pT1 category. Regarding the recurrence rate, there was no statistically significant relationship with tumor size, margin or base status or tumor thickness; 8.8% of patients had recurrence in the median follow-up period of 120 months. There was a significantly poorer survival period regarding recurrence in infiltrative BCC subtype when compared to superficial (51 vs. 108 months; p<0.001) and nodular subtype (51 vs. 72 months, p<0.001). **Conclusion:** Dermatoscopic evaluation of the BCC margins could be helpful in preoperative assessment, with emphasis on inking of surgical specimen margins.

**Key words:** basal cell carcinoma, dermatoscopy, margins, inking

**Address for correspondence:** Prof. Božo Krušlin, MD, PhD  
 Ljudevit Jurak Clinical Department of Pathology  
 and Cytology  
 Sestre milosrdnice University Hospital Center  
 10000 Zagreb, Croatia  
 E-mail: bozo.kruslin@gmail.com

### INTRODUCTION

Basal cell carcinoma (BCC) is the most common malignancy in the fair skin population (1,2). Standard treatment of BCC includes surgical removal, while the application of imiquimod, 5-fluorouracil or photodynamic therapy should be restricted to low-risk superficial tumors (1). Since the recurrent BCC becomes more aggressive, the lesion should be completely surgically removed (1,3). In addition, the ap-

propriate margins for complete removal of recurrent BCC should be twice as large as those for complete removal of the primary BCC (4,5). The main factors that can influence recurrence rates are histologic BCC subtype and surgical margins (1,4,5). Recurrence rates vary from 2% to 8% at 5 years after complete surgical removal to up to 41% after incomplete removal (1,4-6). Therefore, a valid and easily applied preoperative method to define BCC margins can be useful for the clinicians.

Dermatoscopy, by providing a more accurate assessment of the true extension of the tumor, allows a more precise estimation of the required surgical margins helping to minimize the BCC recurrence rate (1,6). While the diagnostic significance of pigmented structures, such as blue-gray ovoid nests, blue-gray globules and dots or maple leaf-like areas is proven, the usefulness of vascular structures in defining surgical margins of BCC remains to be further elucidated (6,7). Preoperative use of dermatoscopy may improve recognition of the BCC margins and complete excision rate (8-10).

The aim of this study was to investigate the efficacy of dermatoscopy in distinguishing superficial from other histopathologic BCC subtypes and the efficacy in predicting the required margins of surgical excision to reduce recurrence rate.

## MATERIALS AND METHODS

We conducted a single-center, retrospective study in the period between January 1, 2011 and December 31, 2020. Dermatoscopic criteria applied to diagnose BCC were the following: arborizing vessels, ulceration, leaf-like areas, spoke wheel areas, large blue-gray ovoid nests, and multiple blue-gray globules (8). After BCC diagnosis was established, perilesional skin was evaluated using dermatoscopy. Dermatoscopic analysis and photo documentation in the period between January 1, 2011 and December 31, 2014 was performed with a Dermlite II Pro HR 3 GEN digital dermatoscope (DermLite LLC, USA) and Nikon Coolpix 5400 camera (Nikon, Japan), saved in PhotoMax program. In the period between January 1, 2015 and December 31, 2020, we used a FotoFinder ATBM system digital dermatoscope (FotoFinder Systems GmbH, Germany). During dermatoscopy, minimal pressure and immersion with the use of antiseptic fluid (Octenisept, Schülke & Mayr GmbH, Germany) were used to preserve vascular morphology and to obtain the clearest possible visualization of the tumor formation. Evaluation of dermatoscopic images was based on the combined dermatoscopic criteria (1,2,8). The BCC margins were marked with tissue dye and surgical sutures, i.e., one suture in the lateral part and two sutures in the medial part. After surgical excision, an experienced pathologist performed histopathologic analysis of the tumor and peritumoral tissue. Specimens were processed by fixation in 10% formalin for 24-72 hours, embedded in paraffin, cut at 4 µm and stained by hematoxylin-eosin (H&E) (11). The distance between the tumor margins and the nearest inked margins was measured on H&E stained slides by a computer program and expressed in millimeters (BX51, Olympus, Issa PACS software).

The study was done on archival material taken from the files of the Department of Pathology, School of Medicine, University of Zagreb, Croatia.

Dermatoscopic definition of the BCC surgical margins was based on vessel evaluation, detection of satellite BCC clues in perilesional tissue including whitish to erythematous translucent to opaque areas free of vascular structures, satellite pigmented dots and small, superficial ulcerations (1,8). Tumoral vessels and telangiectasia of the healthy skin were distinguished because BCC vessels are bright-red, appear sharply in focus, and exhibit evident ramifications to finer capillaries (1,8). Instead, the telangiectatic vessels of the surrounding undamaged skin were more blurred, unfocused, and showed few, if any, branches (1,2,8).

All included patients gave written informed consent for participating in the study, which was conducted in accordance with the principles of Good Clinical Practice and the current version of the Declaration of Helsinki.

Statistical analyses were performed using licensed IBM SPSS Statistics software, version 25.0 (<https://www.ibm.com/analytics/spss-statistics-software>). The distribution of variables was tested using Kolmogorov-Smirnov test. Categorical variables were expressed as absolute values and percentages. Categorical variables were compared by Fisher exact test and Fisher-Freeman-Halton test in cases of contingency tables larger than 2x2 format. Continuous data were expressed as means and standard deviations or median with corresponding interquartile range (IQR) in case of skewed distribution, and differences were analyzed by Kruskal-Wallis test. ROC analysis analyzed the effectiveness (sensitivity and specificity) of dermatoscopy in distinguishing superficial from other histopathologic subtypes of BCC, as well as the optimal size of the required surgical margin in relation to recurrence. The kappa coefficient was used as a measure of concordance between dermatoscopic and histopathologic findings. Kendall's tau-b correlation coefficients were calculated to analyze the association of tumor size, base, margins, and tumor thickness with recurrence. The analysis of freedom to recurrence was performed by a Kaplan-Meier curve with a log-rank test. A p-value of <0.05 was pre-specified to indicate statistical significance.

## RESULTS

This retrospective, single-center study included 57 Caucasian patients with a skin lesion having clinical and dermatoscopic features of BCC. Mean age of the study group was 66 (range, 20-91) years, 72% were fe-

male. All tumors were up to 20 mm in largest diameter (range 3 to 20 mm) and therefore classified as pT1 (12). The most affected skin site was head and neck in 32 (56%) patients, followed by trunk in 18 (32%) and extremities in 7 (12%) patients. Superficial BCC subtype using dermatoscopy was diagnosed in 24 (42%), nodular in 22 (39%) and infiltrative in 11 (19%) patients (Table 1). Histopathologic analysis revealed superficial subtype in 24 (42%), nodular in 18 (32%), infiltrative in 14 (25%) cases and mixed in one (1.8%) case. Baseline demographic characteristics, histopathology and dermatoscopy findings of the study population are shown in Table 1. In this study, no complications were noted during dermatoscopy evaluation.

Table 1. Demographic characteristics, histopathology and dermatoscopy findings in the study population

		n	%	95% CI	
Gender	Male	16	28.1	17.7	40.6
	Female	41	71.9	59.4	82.3
Age group (years)	<60	15	26.3	16.3	38.7
	60-70	13	22.8	13.4	34.9
	70-80	17	29.8	19.2	42.5
	>80	12	21.1	12.1	32.9
Histopathologic subtype	Superficial	24	42.1	29.9	55.0
	Nodular	18	31.6	20.7	44.3
	Infiltrative	14	24.6	14.8	36.8
	Mixed	1	1.8	0.2	7.9
Ulceration	No	38	66.7	53.8	77.8
	Yes	19	33.3	22.2	46.2
Subgroup according to base involvement	0	4	7.0	2.4	15.8
	1	21	36.8	25.2	49.8
	2	26	45.6	33.2	58.5
	3	6	10.5	4.5	20.4
	4	1	1.8	0.2	7.9
Subgroup according to border	0	3	5.3	1.5	13.4
	1	27	47.4	34.8	60.2
	2	19	33.3	22.2	46.2
	3	7	12.3	5.7	22.6
Diagnosed with dermatoscopy	Superficial	24	42.1	29.9	55.0
	Nodular	22	38.6	26.8	51.5
	Infiltrative	11	19.3	10.7	30.9
	Mixed	0	0.0		
Dermatoscopic features: arborizing (tree-like) telangiectasia with or without blue/gray dots	No	18	31.6	20.7	44.3
	Yes	39	68.4	55.7	79.3
Localization	Face and scalp	30	52.6	39.8	65.2
	Neck	2	3.5	0.7	10.8
	Body	18	31.6	20.7	44.3
	Foot	7	12.3	5.7	22.6
Relapse	No	52	91.2	81.8	96.6
	Yes	5	8.8	3.4	18.2

There was absolute correlation between dermatoscopy and histopathology in superficial BCC subtype ( $\kappa$  coefficient 1.000;  $p<0.001$ ). Correlation regarding nodular subtype (22 vs. 18 case) was lower ( $\kappa$  0.847;  $p<0.001$ ), while  $\kappa$  value was 0.846 ( $p<0.001$ ) comparing dermatoscopic and histopathologic diagnosis of infiltrative BCC (Table 2).

Table 2. Histopathologic subtype findings in relation to dermatoscopy findings

Histopathologic subtype		Diagnosed with dermatoscopy					
		Superficial		Nodular		Infiltrative	
		n	%	n	%	n	%
Superficial	Superficial	24	100	0	0.0	0	0
Superficial	Nodular	0	0	18	81.8	0	0
Superficial	Infiltrative	0	0	3	13.6	11	100
Superficial	Mixed	0	0	1	4.5	0	0

The most common dermatoscopic feature in the perilesional skin was superficial, bright-red, fine arborizing telangiectasia (51%), followed by a combination of gray dots and fine telangiectasias (8.7%), larger arborized blood vessels (5.2%), fine telangiectasias in combination with dotted vessels (3.5%), and scattered gray dots (1.8%). A total of 17 (30%) patients did not show dermatoscopic structures suspicious of BCC extension in perilesional skin (Table 3, Figure 1).

Table 3. Dermatoscopic features seen in perilesional skin

Dermatoscopic features	BCC subtype									
	Superficial		Nodular		Infiltrative		Mixed		Total	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
None	10	41.7	3	16.7	4	28.6	0	0	17	29.8
Arborizing (tree-like) telangiectasia	12	50	12	66.7	9	64.3	1	100	34	59.6
Blue/gray dots without telangiectasia	1	4.2	0	0	0	0	0	0	1	1.8
Arborizing (tree-like) telangiectasia with blue/gray dots	1	4.2	3	16.7	1	7.1	0	0.0	5	8.8

After a median follow-up of 36 (IQR 12-60, min 6, max 108) months, patients with superficial and nodular BCC subtypes did not have any recurrence, however, recurrence was recorded in 45.5% (5/11) of patients with infiltrative BCC subtype. There were three (5.3%) cases with positive lateral margins detected on histopathologic slides despite negative dermatoscopic finding. The large majority of tumors (46 cases, 81%) were 1 to 2 mm from the inked margins, belonging to pT1 category (2,12). The tumor was observed on the base of the specimen in 4 cases, however, 82% (47 cases) of tumors were 1-2 mm from the base of the specimen (Table 1, Figure 2). Regarding recurrence rate, there was no statistically significant relationship with tumor size, margin or base status, and tumor thickness. There was a significantly lower survival period to recurrence in infiltrative BCC subtype when compared to the superficial subtype (51 months, 95% CI 30-72 vs. 108 months, 95% CI 108-108;  $p<0.001$ ) and nodular sub-

type (51 months, 95% CI 30-72 vs. 72 months, 95% CI: 72-72;  $p<0.001$ ) (Figure 3). In addition, the optimal distance of the surgical excision margins in relation to the recurrence rate, with the best ratio of sensitivity and specificity, in superficial BCC tumors was 4 mm, in nodular subtype 8 mm and in infiltrative >8 mm of dermatoscopic structures associated with the tumor.

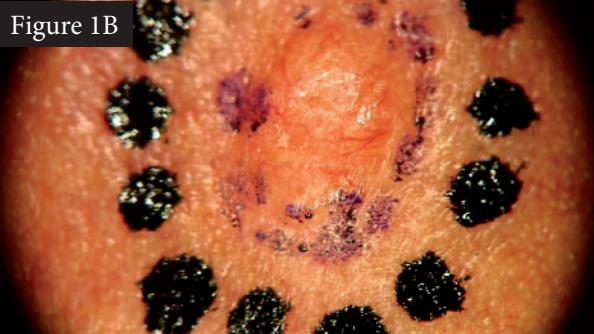
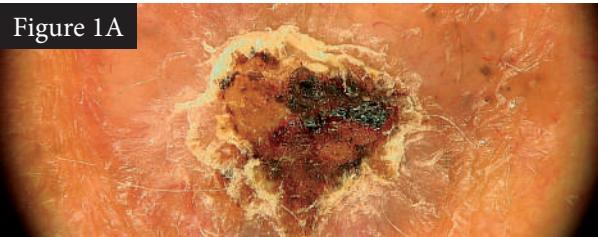


Figure 1. Dermatoscopic features of margins of basal cell carcinoma (A) and basal cell carcinoma after inking of tumor and surgical margins (B).

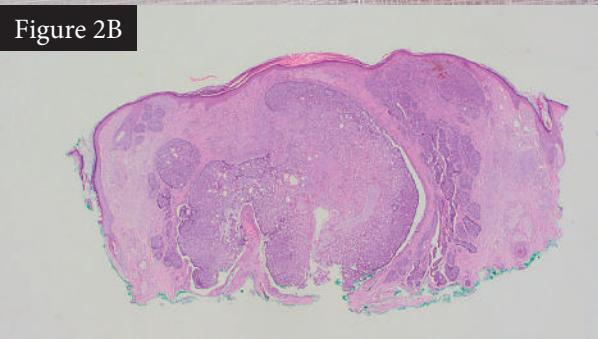


Figure 2. A. Gross photograph of surgical specimen of basal cell carcinoma after inking with tissue dyes (A) and microscopic features of basal cell carcinoma after inking of specimen margins with tissue dyes (B) (hematoxylin and eosin, X40).

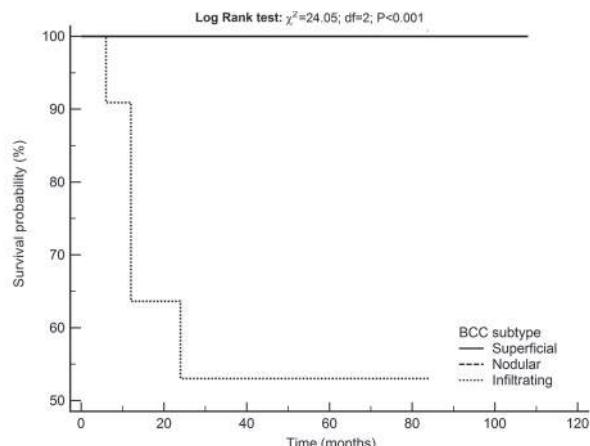


Figure 3. Kaplan-Meier survival analysis regarding dermatoscopic findings of basal cell carcinoma recurrence.

## DISCUSSION

The main findings of this single-center, retrospective cohort study which included 57 patients with BCC were as follows: 1) all tumors were up to 20 mm in largest diameter with head and neck being the most affected skin site; 2) there was an absolute correlation between dermatoscopy and histopathology in superficial BCC subtype (kappa coefficient 1.000;  $p<0.001$ ), lower but still high in nodular subtype (0.847;  $p<0.001$ ) and infiltrative subtype (0.846,  $p<0.001$ ); 3) regarding recurrence rate, there was no statistically significant relationship with tumor size, margin, base status or tumor thickness; and 4) there was a significantly lower survival period regarding recurrence in infiltrative BCC subtype when compared to superficial (51 vs. 108 months;  $p<0.001$ ) and nodular subtype (51 vs. 72 months,  $p<0.001$ ).

The mean age of the study group was 66 years, which is within the age at which BCC most commonly occurs, however, with a rather strong female predominance (13). In our study, all tumors were up to 20 mm in largest diameter, which is in line with previous studies, unlike the superficial subtype predominance (42%) and head and neck being the most affected skin site (56%) instead of thorax (10,13,14).

The large majority of tumors were 1-2 mm from the inked margins (81%), all of them belonging to pT1 category, which is also in line with previous studies (12-16). Therefore, there was a low recurrence rate, especially in superficial and nodular BCC subtypes. We could state that certain dermatoscopic vascular (fine telangiectasia and punctate vascular changes) and structural characteristics (gray spots) could be taken into consideration when predicting BCC extension into the surrounding tissues. In addition, current data show that the inci-

dence of these criteria are similar in BCCs located in different areas, implicating that these are tumor specific, which is in line with a previous study (13). Although dermatoscopy is nowadays an indispensable tool in clinical evaluation of skin tumors, there is still no standard protocol for determination of BCC margins prior to surgical treatment (9,10,15-17). There are some studies showing the value of dermatoscopy in assessing surgical margins during Mohs microscopic surgery, however, not decreasing the number of stages obtained during this procedure (1,9-11,18-21). Dermatoscopy, as a noninvasive method, is free of complications, which was proven again in our study (1,13-21). Moreover, several noninvasive methods, such as reflectance confocal microscopy (RCM) and optical coherence tomography (OCT), have been proposed to improve margin marking precision, however, dermatoscopy among these is likely to be fastest and least expensive (16,18). High costs with mandatory additional training to adequately interpret the resulting images largely limit the widespread availability of OCT and RCM (19-21).

Regarding correlation between dermatoscopy and histopathology findings, dermatoscopy proved to be highly efficient in all three BCC subtypes, especially in superficial BCC (kappa coefficient 1.000;  $p<0.001$ ), which was higher when compared to previous studies (1,2,9,10,13,14). This could be explained by the fact that we used the already known and adopted BCC characteristics gaining more experience. Caresana and Giardini used dermatoscopy to determine peripheral BCC margins consequently reducing surgical margins to 2 mm for conventional surgery (9). They achieved 98.5% of complete tumor excision, higher in comparison to our 93%, which was still high when compared to similar studies, especially for nodular subtype (14,15).

Considering recurrence rate, there was no statistically significant relationship with tumor size, margin, base status or tumor thickness, but there was an expected significantly lower survival period without recurrence in infiltrative BCC subtype despite a high total surgical excision rate. This fits well with previous results, where the higher recurrence rate was proven for this BCC subtype (2,13-20). Our study showed that the optimal distance of surgical margins in relation to the recurrence rate, with the best ratio of sensitivity and specificity, in superficial BCC tumors was 4 mm, in nodular subtype 8 mm and in infiltrative >8 mm of dermatoscopic structures associated with the tumor, which is higher than currently accepted recommendations (1,2). Moreover, it is much more difficult to determine distance between the tumor and the base of surgical specimen. Infiltrative subtype due to unpredictable tumor features and subclinical spread below visible margins dermatoscopically should be removed with a wider resection margin than proposed with a depth reaching to

the fascia, perichondria and periosteum. Dermatoscopic structures characteristic of BCC at tumor margin were more frequently observed in pigmented BCC, and in unpigmented BCCs we used blood vessels to predict the margins. The data suggest that dermatoscopy could be useful in perioperative assessment of BCC margins, but there is still space for improvement.

## CONCLUSION

According to our findings, dermatoscopic evaluation of the BCC margins could be helpful in preoperative assessment of the required surgical margins aiming to reduce the BCC recurrence rate. Randomized controlled studies comparing dermatoscopic findings with histopathologic evaluation of complete surgical excision are required to confirm the real usefulness of dermatoscopy in defining the preoperative tumor margins.

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

1. Trakatelli M, Morton C, Nagore E et al; BCC Subcommittee of the Guidelines Committee of the European Dermatology Forum. Update of the European guidelines for basal cell carcinoma management. Eur J Dermatol 2014; v24(3): 312-29.
2. Kim JYS, Kozlow JH, Mittal B, Moyer J, Olenki T et al; Work Group; Invited Reviewers. Guidelines of care for the management of basal cell carcinoma. J Am Acad Dermatol 2018; 78(3): 540-59.
3. Silverman MK, Kopf AW, Bart RS, Grin CM, Levenstein MS. Recurrence rates of treated basal cell carcinomas. Part 3: Surgical Excision. J Dermatol Surg Oncol 1992; 18: 471-6.
4. Boulinguez S, Grison-Tabone C et al. Histological evolution of recurrent basal cell carcinoma and therapeutic implications for incompletely excised lesions. Br J Dermatol 2004; 151(3): 623-6.
5. Breuninger H, Dietz K. Prediction of subclinical tumor infiltration in basal cell carcinoma. J Dermatol Surg Oncol 1991; 17: 574-8.
6. Carducci M, Bozzetti M, Foscolo AM, Betti R. Margin detection using digital dermatoscopy improves the performance of traditional surgical excision of basal cell carcinomas of the head and neck. Dermatol Surg 2011; 37(2): 280-5.
7. Mun JH, Jwa SW, Song M et al. Pitfalls of using dermatoscopy in defining surgical margins of basal cell carcinoma. Dermatol Surg 2011; 37(11): 1704-5.
8. Lallas A, Apalla Z, Argenziano G et al. The dermatoscopic universe of basal cell carcinoma. Dermatol Pract Concept 2014; 4(3): 11-24.
9. Caresana G, Giardini R. Dermoscopy-guided surgery in basal cell carcinoma. J Eur Acad Dermatol Venereol 2010; 24(12): 1395-9.

10. Suzuki HS, Serafini SZ, Sato MS. Utility of dermoscopy for demarcation of surgical margins in Mohs micrographic surgery. *An Bras Dermatol* 2014; 89(1): 38-43.
11. Manola I, Mataic A, Drvar DL *et al.* Peritumoral clefting and expression of MMP-2 and MMP-9 in basal cell carcinoma of the skin. *In Vivo* 2020; 34(3): 1271-5.
12. Huang SH, O'Sullivan B. Overview of the 8<sup>th</sup> Edition TNM Classification for Head and Neck Cancer. *Curr Treat Options Oncol* 2017; 18(7): 40.
13. Conforti C, Giuffrida R, Zalaudek I *et al.* Dermoscopic findings in the presurgical evaluation of basal cell carcinoma. A prospective study. *Dermatol Surg* 2021; 47(2): e37-e41.
14. Carducci M, Bozzetti M, De Marco G, Foscolo AM, Bettini R. Usefulness of margin detection by digital dermoscopy in the traditional surgical excision of basal cell carcinomas of the head and neck including infiltrative/morpheiform type. *J Dermatol* 2012; 39(4): 326-30.
15. Quazi S J, Aslam N, Saleem H, Rahman J, Khan S. Surgical margin of excision in basal cell carcinoma: a systematic review of literature. *Cureus* 2020; 12(7): e9211.
16. Husein-ElAhmed H, Fernandez-Pugnaire MA. Derma-toscopy-guided therapy of pigmented basal cell carcinoma with imiquimod. *An Bras Dermatol* 2016; 91(6): 764-9.
17. Ballester Sánchez R, Pons Llanas O, Pérez Calatayud J, Botella Estrada R. Dermoscopy margin delineation in radiotherapy planning for superficial or nodular basal cell carcinoma. *Br J Dermatol* 2015; 172(4): 1162-3.
18. Asilian A, Momeni I. Comparison between examination with naked eye, curettage and dermoscopy in determining tumor extension before Mohs micrographic surgery. *Adv Biomed Res* 2013; 2: 2.
19. Que SKT. Research techniques made simple: noninvasive imaging technologies for the delineation of basal cell carcinomas. *J Invest Dermatol* 2016; 136(4): e33-e38.
20. Ulrich M, Roewert-Huber J, González S, Rius-Díaz F, Stockfleth E, Kanitakis J. Peritumoral clefting in basal cell carcinoma: correlation of *in vivo* reflectance confocal microscopy and routine histology. *J Cutan Pathol* 2011; 38(2): 190-5.
21. Ghita MA, Caruntu C, Rosca AE *et al.* Reflectance confocal microscopy and dermoscopy for *in vivo*, non-invasive skin imaging of superficial basal cell carcinoma. *Oncol Lett* 2016; 11(5): 309-24.

## S A Ž E T A K

### PREDVIĐANJE RUBOVA KARCINOMA BAZALNIH STANICA POMOĆU DERMOSKOPIJE

I. MANOLA<sup>1</sup>, A. MATAIĆ<sup>2</sup>, M. MILOŠEVIC<sup>3</sup>, D. LEDIĆ DRVAR<sup>4,5</sup>, A. PETROVIĆ<sup>6</sup>, B. KRUŠLIN<sup>4,7</sup>

<sup>1</sup>Poliklinika Manola, Zagreb, Hrvatska; <sup>2</sup>Klinički zavod za patologiju i citologiju, Klinički bolnički centar Zagreb, Zagreb, Hrvatska; <sup>3</sup>Škola narodnog zdravlja „Andrija Štampar“, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Zagreb, Hrvatska; <sup>4</sup>Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Zagreb, Hrvatska; <sup>5</sup>Klinika za dermatologiju i venereologiju, Klinički bolnički centar Zagreb, Zagreb; <sup>6</sup>Klinički zavod za patologiju i citologiju KB Merkur, Zagreb, Hrvatska; <sup>7</sup>Klinički zavod za patologiju i citologiju „Ljudevit Jurak“, Klinički bolnički centar „Sestre milosrdnice“, Zagreb, Hrvatska

**Uvod:** Bazocelularni karcinom kože je spororastući tumor koji vrlo rijetko metastazira, a incidencija kojega se povećava tijekom posljednjih nekoliko desetljeća. Liječenje je većinom kirurško s ciljem kompletног odstranjenja i smanjenja mogućnosti nastanka lokalnih recidiva. Neki se podtipovi tumora mogu liječiti i konzervativno. **Cilj:** Analizirati uspješnost dermoskopije u identifikaciji kirurških rubova sa svrhom smanjenja učestalosti nastanka recidiva te razlikovanje superficijalnog od ostalih podtipova. **Metode:** Klinički dio studije je proveden u Poliklinici Manola, a analiza patohistoloških preparata na Zavodu za patologiju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu u razdoblju od 1. siječnja 2011. do 31. prosinca 2020. godine. Nakon postavljanja kliničke dijagnoze bazocelularnog karcinoma tumori su pregledani dermoskopski. Nakon kirurškog odstranjenja iskusni patolog je analizirao tumor i peritumorsko tkivo s naglaskom na korelaciju kliničkog i patohistološkog nalaza. **Rezultati:** Većina tumora bila je lokalizirana u području glave i vrata (56 %), a svi su bili manji od 20 mm u najvećem promjeru (pT1). Utvrđena je potpuna korelacija između dermoskopskog i patohistološkog nalaza superficijalnog podtipa (kappa koeficijent 1,000, p<0,001), ali manja podudarna glede nodularnog (kappa 0,847, p<0,001) i infiltrativnog podtipa (kappa 0,846, p<0,001). Većina tumora (81 %) se nalazila na 1-2 mm od blžeg resekcijiskog ruba označenog bojom za tkiva. Tijekom razdoblja praćenja recidiv tumora je dijagnosticiran u 8,8 % pacijenata. Međutim, nije utvrđena statistički značajna povezanost između veličine odnosno debljine tumora i statusa rubova i baze materijala. Utvrđena je statistički značajna razlika između infiltrativnog i superficijalnog bazocelularnog karcinoma u odnosu na razdoblje od dijagnoze do nastanka recidiva (51 u odnosu na 108 mjeseci, p<0,001) odnosno infiltrativnog i nodularnog podtipa (51 napram 72 mjeseca, p<0,001). **Zaključak:** Dermoskopska evaluacija rubova i baze bazocelularnog karcinoma je uspješna u većini slučajeva osim infiltrativnog podtipa. U patohistološkoj analizi je nužno označavanje resekcijiskih rubova poradi procjene potpunosti ekscizije i predviđanja mogućnosti nastanka lokalnih recidiva.

**Ključne riječi:** bazocelularni karcinom, dermoskopija, rubovi, označavanje bojom



# STRAŽNJI SINDROM SRAZA GLEŽNJA: PRIKAZ SERIJE BOLESNIKA LIJEČENIH ARTROSKOPSKIM ZAHVATOM

DAMJAN DIMNJAKOVIĆ<sup>1</sup>, TIN KARAKAŠ<sup>2</sup>, IGOR KNEŽEVIĆ<sup>1</sup>, IVAN BOJANIĆ<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Klinika za ortopediju Kliničkog bolničkog centra Zagreb i Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, Zagreb; <sup>2</sup>student 6. godine Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, Zagreb, Hrvatska

**Cilj:** Stražnji sindrom sraza gležnja (SSSG) se očituje pojavom boli u području stražnjeg dijela gležnja. Danas se kirurško liječenje ovog stanja uobičajeno provodi artroskopskom tehnikom koju su opisali van Dijk i suradnici 2000. godine. Svrha ovog rada jest prikazati rezultate provedenog artroskopskog liječenja SSSG-a tom tehnikom i usporediti dobivene rezultate s rezultatima objavljenima u literaturi. **Metode:** U razdoblju od 1. siječnja 2011. do 1. siječnja 2020. godine u Klinici za ortopediju KBC-a Zagreb i Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu operirano je zbog SSSG-a 47 bolesnika. U dostupnoj prijeoperacijskoj medicinskoj dokumentaciji sustavno su prikupljeni demografski podatci tih bolesnika, potom podatci o sportskoj aktivnosti i ozljedivanju gležnja, načinjenoj radiološkoj obradi, kao i o eventualno prethodno načinjenom kirurškom zahvatu na tom gležnju. Iz operacijskih listi sustavno su, uz opise zahvata, zabilježeni i podatci o vrsti anestezije te je li tijekom zahvata korištena blijeda staza. Podatci o poslijeoperacijskom tijeku prikupljeni su iz evidencije ambulantnih posjeta bolesnika u kojima su sustavno tražene zabilješke o komplikacijama kao i o tome je li bolesnik eventualno ponovno operiran. Procjena funkcionalnog stanja gležnja provedena je upitnikom Američkog ortopedskog društva za stopalo i gležanj (engl. American Orthopaedic Foot & Ankle Society - AOFAS score) prije zahvata te na zadnjem kontrolnom pregledu. Zadovoljstvo bolesnika ispitano je upitnikom prema Abdelatifu. **Rezultati:** Istraživanjem je obuhvaćeno 42-je ispitanika (25 muškaraca) kojima je prosječna životna dob u trenutku zahvata iznosila 27,2 godine (raspon od 15 do 63). Medijan poslijeoperacijskog praćenja iznosi 80 mjeseci (raspon od 24 do 127). Ozljeda gležnja utvrđena je u 27 ispitanika (64,3%). U 34 (80,9%) ispitanika uzrok nastanka SSSG-a bio je koštan sraz. Blijeda je staza uspostavljena za 31 (73,8%) zahvat. Artroskopski je zahvat u svih ispitanika protekao bez komplikacija, a tijekom poslijeoperacijskog razdoblja zabilježena je samo jedna komplikacija (2,4%) i to prolazni ispad senzibiliteta na lateralnoj strani stopala u trajanju od 4 tjedna. Prosječni rezultat dobiven upitnikom AOFAS prije zahvata iznosio je 71,9 (raspon od 60 do 86), a na pregledu provedenom u sklopu istraživanja 95,7 (raspon od 78 do 100). Prema upitniku Abdelatifa 39 je ispitanika (92,8%) bilo izrazito zadovoljno operacijom. **Rasprrava:** Broj usporedivih istraživanja u literaturi je malen, a pregledom literature pronađeno je samo pet istraživanja kod kojih je praćenje bolesnika provođeno barem 60 mjeseci. Valja naglasiti da je kod samo dva od navedenih istraživanja broj analiziranih bolesnika bio veći od 30. U tim je istraživanjima, kao i u našem, procjena funkcionalnog stanja gležnja pokazala poboljšanje. Osim toga, u tim je istraživanjima dokazan izuzetno uspješan povratak sportskim aktivnostima nakon načinjenog zahvata. Stopa komplikacija u našem istraživanju (2,4%) usporediva je ili manja nego u drugim istraživanjima. **Zaključak:** Ovo je istraživanje potvrdilo da je operacijsko liječenje SSSG-a, artroskopskom tehnikom koju su opisali van Dijk i sur. 2000. godine, sigurno i efikasno i nakon duljeg prosječnog praćenja te da omogućuje potpun povratak sportskim aktivnostima.

**Ključne riječi:** artroskopija, gležanj, stražnji sindrom sraza

**Adresa za dopisivanje:** Prof. dr. sc. Ivan Bojanic  
 Klinika za ortopediju  
 Klinički bolnički centar Zagreb  
 Šalata 6/7  
 10000 Zagreb, Hrvatska  
 E-pošta: ivan.bojanic@mef.hr

## UVOD

Stražnji sindrom sraza gležnja (SSSG) se očituje pojavom boli u području stražnjeg dijela gležnja i to kada

pri svakodnevnim i/ili sportskim aktivnostima stopalo dolazi u položaj maksimalno izvedive plantarne fleksije (1-3). Bol se javlja kao posljedica sraza kosti ili mekog tkiva i to napose u slučajevima nekih ana-

tomskih odstupanja kao što su primjerice postojanje akcesorne kosti os trigonum, povećanog lateralnog izdanka stražnjeg nastavka talusa ili pak nisko spuštenog mišićnog trbuha tetine mišića, *m. flexor hallucis longus*. SSSG može nastati nakon ozljede gležnja ili kao posljedica njegovog kontinuiranog prekomjernog opterećenja (1-3).

Liječenje SSSG-a najčešće započinje konzervativnim načinom, iako nema dokaza o njegovoj učinkovitosti (1-3). Prva izvješća o kirurškom liječenju SSSG-a objavljena su 1982. godine (4,5). Sve do kraja devedesetih godina prošlog stoljeća zahvat je uvijek izvođen otvorenim pristupom. Duga poslijeoperacijska rehabilitacija koja je zahtijevala i razdoblje imobilizacije te relativno velik broj komplikacija istaknuti su kao problemi takvog načina liječenja (1-3). Upravo se iz tog razloga pokušalo liječiti SSSG artroskopskim zahvatom. Marumoto i Ferkel su 1997. godine izvjestili o uspješnom artroskopskom odstranjenju akcesorne kosti, *os trigonum*, pri čemu su koristili standardne ulaze za artroskopiju subtalarnog zgloba (6). Dvije godine kasnije Lombardi i sur. su izvjestili o artroskopskom odstranjenju os trigonuma pri čemu su koristili dva ulaza smještena uz lateralni rub Ahilove tetine i to tako da su prvi načinili u razini gornjeg ruba petne kosti, a drugog 1,5 cm iznad prvoga (7). No tek je artroskopsku tehniku koju su opisali van Dijk i sur. 2000. godine prihvatio veći broj liječnika (8). Georgiannos i Bisbinas su 2017. godine proveli prospektivno randomizirano kontrolirano istraživanje i usporedili ishode liječenja u 52 bolesnika sa SSSG-om nakon pet godina praćenja koje su operirali ili otvorenim posterolateralnim pristupom ili artroskopskim zahvatom tehnikom koju su opisali van Dijk i sur. (9). Izvjestili su da i otvoreni i artroskopski zahvat daju prihvatljive rezultate u smislu poboljšanja funkcije gležnja i smanjenja bola. Međutim, stopa komplikacija kod artroskopskog zahvata (3,8 %) bila je značajno manja u usporedbi s otvorenim zahvatom (23,0 %) (9).

Svrha ovog rada jest prikazati kako rezultate provedenog artroskopskog liječenja SSSG-a tehnikom koju su opisali van Dijk i sur., tako i zadovoljstvo bolesnika načinjenim zahvatom te usporediti dobivene rezultate s rezultatima objavljenima u literaturi.

## ISPITANICI I METODE

U razdoblju od 1. siječnja 2011. do 1. siječnja 2020. godine zbog SSSG-a je u Klinici za ortopediju KBC-a Zagreb i Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu (Klinika) operirano 47 bolesnika artroskopskim zahvatom tehnikom koju su opisali van Dijk i sur. Nakon odobrenja Etičkog povjerenstva Kliničkog bolničkog

centra Zagreb kontaktirani su svi operirani bolesnici, a 42-(89,4 %) je pristalo sudjelovati u istraživanju. Potom su svu medicinsku dokumentaciju koja je bila dostupna u elektroničkoj i papirnatoj bazi podataka Klinike na dan 1. prosinca 2021. godine neovisno pregledali student završne godine Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu i liječnik koji nije izravno sudjelovao u liječenju tih bolesnika. U dostupnoj prijeoperacijskoj medicinskoj dokumentaciji sustavno su prikupljeni demografski podatci tih bolesnika, potom podatci o sportskoj aktivnosti i ozljđivanju gležnja, načinjenoj radiološkoj obradi, kao i o eventualno prethodno načinjenom kirurškom zahvatu na tom gležnju. Iz operacijskih listi sustavno su, uz opise zahvata, zabilježeni i podatci o vrsti anestezije te je li tijekom zahvata korištena blijeda staza. Podatci o poslijeoperacijskom tijeku prikupljeni su iz evidencije ambulantnih posjeta bolesnika u kojima su sustavno tražene zabilješke o komplikacijama, kao i o tome je li bolesnik eventualno ponovno operiran. Procjenu funkcionalnog stanja gležnja upitnikom Američkog ortopedskog društva za stopalo i gležanj (engl. *American Orthopaedic Foot & Ankle Society - AOFAS score*) prije zahvata načinio je operater, a na razgovoru provedenom u svrhu istraživanja liječnik koji nije izravno sudjelovao u liječenju tih bolesnika (10). Tada je i upitnikom kojeg je sastavio Abdelatif procijenjeno zadovoljstvo bolesnika načinjenim zahvatom (11). Tijekom tog razgovora svi su bolesnici ispitani jesu li se prije zahvata bavili sportom te jesu li se nakon načinjenog zahvata vratili tim sportskim aktivnostima i na kojoj razini, kao i bave li se još uvijek tim sportom. Ako se bolesnik nije vratio sportskim aktivnostima postavljeno mu je pitanje je li odustao/la zbog tegoba s operiranim gležnjem ili zbog nekih drugih razloga.

U svih je bolesnika isti operater (I. B.) načinio kirurški zahvat na gležnju standardiziranim načinom striktno se pridržavajući tehnike koju su opisali van Dijk i sur. (8). Svi su bolesnici perioperacijski dobivali antitrombotsku (niskomolekularni heparin) i antibiotsku profilaksu (cefalosporinom II. generacije ili klindamicinom u slučaju alergije na beta-laktamske antibiotike). Nakon što je bolesnik anesteziran postavljen je na trbuš i to tako da su stopala slobodno visjela preko ruba stola. Na natkoljenicu noge koju se operiralo uviјek je postavljana pneumatska poveska, ali nije u svih bolesnika uspostavljena blijeda staza. Za zahvat se uviјek rabio artroskop standardnog promjera 4,0 mm s optikom kojoj kut zakrivljenosti iznosi 30°, kao i svi standardni instrumenti koji se uobičajeno koriste za artroskopsku kirurgiju koljena i ramena te instrument za elektrokauterizaciju. Kod svih je bolesnika zahvat načinjen bez korištenja distrakcije. Tijekom zahvata distenzija zgloba održavana je dotokom fiziološke otpine iz vreće postavljene na stalku oko 2 metra iznad razine poda tako da je tekućina doticala u zglob za-

hvaljujući sili gravitacije. Zahvat je uvijek započinjao kreiranjem posterolateralnog ulaza za koji se, kao i za kreiranje posteromedijalnog ulaza, striktno slijedila tehnika koju su opisali van Dijk i sur. (8). Naizmjeničnim korištenjem oba ulaza, kao ulaza za artroskop, odnosno kao ulaza za instrumente, načinio se potreban zahvat u stražnjem dijelu gležnja. Na kraju zahvata u zglob nije postavljan dren, a rane su zašivene ne-resorptivnim koncem. Nakon toga je gležanj sterilno previjen te je u svih bolesnika čitava nogu omotana krep zavojem i potom je postavljena u potkoljeničnu sadrenu longetu u kojoj je gležanj bio imobiliziran u neutralnom položaju.

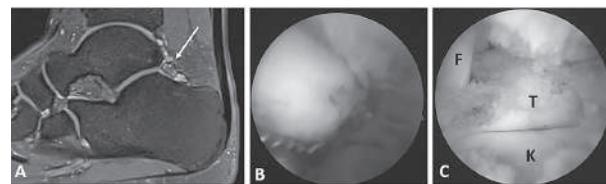
Nakon dolaska na odjel operirani gležanj bi se u imobilizaciji postavljao u povиen položaj na nosač tako da potkoljenica bude iznad razine srca kako bi se smanjila oteklina operiranog gležnja. Potkoljeničnu longetu je bolesnik imao kontinuirano tijekom 24 sata do prvog previjanja. Bolesnici su potom longetu postavljali na nogu samo prije spavanja tijekom tri tjedna s ciljem da gležanj bude tijekom sna u neutralnom položaju. Nakon prvog previjanja započinjalo se pasivnim i aktivnim vježbama razgibavanja operiranog gležnja i to u smislu činjenja maksimalno izvodive dorzalne i plantarne fleksije, dok kretanje inverzije i everzije stopala nisu bile dozvoljene. Osim toga, bolesnici su bili educirani da svakodnevno čine vježbe za poboljšanje cirkulacije donjih ekstremiteta. Nakon otpusta iz Klinike kod svih je bolesnika provedena ambulantna fizikalna terapija. Tijekom prva tri tjedna bolesnici su hodali uz pomoć podlaktičnih štaka, opterećujući pritom operiranu nogu tako da im to opterećenje ne izaziva bol. Bolesnici su se još i sljedeća dva tjedna služili jednom podlaktičnom štakom tijekom hoda, koju su nosili u suprotnoj ruci od operirane noge, a nakon toga više nisu koristili štake. S postupnim povratom sportskim aktivnostima započinjali su između desetog i dvanaestog tjedna nakon načinjenog artroskopskog zahvata.

## REZULTATI

Istraživanjem je obuhvaćeno 42-je ispitanika (25 muškaraca) kojima je prosječna životna dob u trenutku zahvata iznosila 27,2 godine (raspon od 15 do 63). Medijan poslijeoperacijskog praćenja iznosi 80 mjeseci (raspon od 24 do 127). Tri su bolesnika prije artroskopskog zahvata već imala kirurški zahvat na istom gležnju. Jedan je bolesnik operiran tri godine ranije u drugoj ustanovi i tada mu je prijelom potkoljeničnih kostiju liječen Kirschnerovim žicama. Drugi je bolesnik operiran u dva navrata u drugim ustanovama. Prvo mu je pod dijagnozom prednjeg i stražnjeg sindroma sraza gležnja, godinu dana prije zahvata u Klinici, načinjena u istom aktu artroskopija sprjeda

i straga, no tri mjeseca nakon zahvata, tijekom rehabilitacije zadobio je prijelom fibule pa mu je učinjena osteosinteza pločicom i vijcima. Kod treće je bolesnice dvije godine prije artroskopskog zahvata u Klinici načinjena tendoskopija tetive mišića, *m. tibialis posterior*.

Ozljeda gležnja koja je dovela do pojave simptoma SSSG-a anamnestički je utvrđena u 27 ispitanika (64,3 %), a medijan trajanja simptoma do postavljanja točne dijagnoze SSSG-a iznosio je 12 mjeseci (raspon od 1 do 36). U svih je ispitanika prije artroskopskog zahvata uz standardne rendgenske snimke gležnja načinjena i dodatna radiološka dijagnostika magnetskom rezonancijom (MR) i ili računalnom tomografijom (CT) (sl. 1). U 16 je slučaja (38,1 %) načinjen MR, u 12 (28,6 %) CT, dok je u 14 slučajeva (33,3 %) prije zahvata uz MR načinjen i CT.



Sl. 1. Snimka magnetske rezonancije te intraoperacijske fotografije bolesnika sa sindromom stražnjeg sraza gležnja koji je uzrokovan akcesornoj kosti, os trigonum. A - sagitalni presjek magnetne rezonancije gležnja u tehniци proton density-fat saturated (PD-FS) s prikazom akcesorne kosti, os trigonum (označena strjelicom) u stražnjem dijelu gležnja; B - intraoperacijska fotografija tijekom artroskopskog odstranjenja akcesorne kosti, os trigonum iz stražnjeg dijela gležnja; C - intraoperacijska fotografija stražnjeg dijela gležnja nakon što je odstranjena akcesorna kost, os trigonum (T - talus, K - kalkaneus, F - tetiva mišića, m. flexor hallucis longus).

U 34 (80,9 %) ispitanika uzrok nastanka SSSG-a bio je koštani sraz. Prijelom lateralne koštane krvizice stražnjeg nastavka talusa potvrđen je kao uzrok SSSG-a u 22 (52,4 %) ispitanika, povećani lateralni izdanak stražnjeg nastavka talusa (Stiedin nastavak) u 8 (19,1 %), prisutnost akcesorne kosti os trigonum u 4 (9,5 %), prisutnost nisko sruštenog mišićnog trbuha tetine mišića, *m. flexor hallucis longus*, u 5 (11,9%), a adhezije oko tetine mišića, *m. flexor hallucis longus*, u 3 (7,1 %) ispitanika.

Svi su ispitanici operirani u spinalnoj anesteziji, a blijeđa je staza uspostavljena kod 31 (73,8 %). Artroskopski je zahvat u svih ispitanika protekao bez komplikacija, a tijekom poslijeoperacijskog razdoblja zabilježena je samo jedna komplikacija (2,4 %) i to prolazni ispad senzibiliteta na lateralnoj strani stopala u trajanju od 4 tjedna. Zabilježeno je poboljšanje rezultata upitnika AOFAS u odnosu na prijeoperacijske rezultate. Naime, prosječni rezultat dobiven AOFAS upitnikom prije za-

hvata iznosio je 71,9 (raspon od 60 do 86), a na pregledu provedenom u sklopu istraživanja 95,7 (raspon od 78 do 100). Iako su svi ispitanici istaknuli da im se funkcija gležnja popravila nakon načinjenog zahvata, ipak je dvoje (4,8 %) ispitanika izjavilo da ne bi pristali na zahvat kada bi se mogli vratiti u tadašnju situaciju uz današnje znanje o zahvatu i njegovim rezultatima. Nitko od ispitanika nije nezadovoljan s načinjenim zahvatom, a 39 (92,8 %) ispitanika je izrazito zadovoljno.

Sportom se prije zahvata bavilo 30 (71,4 %) ispitanika i to najviše nogometom - 19-ero. Nakon načinjenog zahvata svojim sportskim aktivnostima vratilo ih se 28 (93,3 %) od kojih je 25 (83,3 %) dosegnulo istu ili višu razinu sportske aktivnosti nego prije zahvata. No, tijekom vremena praćenja još je 7 ispitanika prekinulo svoju sportsku aktivnost, ali ni jedan zbog tegoba povezanih s operiranim gležnjem.

## RASPRAVA

Ovo je istraživanje potvrdilo da je artroskopsko liječenje SSSG-a, tehnikom koju su opisali van Dijk i sur. 2000. godine (8), sigurno i efikasno i nakon duljeg prosječnog praćenja te da omogućuje povratak sportskim aktivnostima. Radi usporedbe naših rezultata s rezultatima objavljenima u literaturi analizirali smo 30 istraživanja u kojima je operirano 10 ili više bolesnika sa SSSG-om i u kojima su svi zahvati bili načinjeni tehnikom koju su opisali van Dijk i sur. (tablica 1.) (9,12-40). Iako je u literaturi objavljen relativno velik broj radova s najmanje 10 operiranih bolesnika u kojima se izvještava o ishodu liječenja SSSG-a artroskopskim zahvatom načinjenim tom tehnikom, ipak je u najvećem broju riječ o istraživanjima s kraćim prosječnim pra-

ćenjem do najdulje 36 mjeseci. U literaturi je do danas objavljeno samo pet radova s prosječnim praćenjem od oko 60 mjeseci što se smatra donjom granicom za procjenu srednjoročnog do dugoročnog uspjeha provedenog liječenja (9,23,35,37,39). Osim duljine prosječnog praćenja valja razmotriti i veličinu populacije praćenih bolesnika pa se tako rezultati provedenog istraživanja trebaju uspoređivati samo s rezultatima triju istraživanja, jer je u istraživanjima López Valerio i sur. te Georgiannos i Bisbinasa bilo manje od 30 bolesnika (9,23). Ling i Walsh su 2020. godine objavili rezultate liječenja u 49 bolesnika u kojih su načinili 52 zahvata i koje su prosječno pratili 58 (raspon od 18 do 126) mjeseci, dok su Sugimoto i sur. 2021. godine objavili rezultate liječenja u 59 bolesnika u kojih su načinili 72 zahvata, a koje su prosječno pratili 60 (raspon od 24 do 133) mjeseci (35,37). Rakha i Sallam su proveli prospektivno intervencijsko istraživanje u kojem su 32 bolesnika sa SSSG-om pratili najmanje 60 mjeseci nakon načinjenog zahvata (39). U tim je istraživanjima, kao i u našem u kojem je obuhvaćeno 42 ispitanika uz prosječno praćenje od 80 mjeseci (raspon od 24 do 127), procjena funkcionalnog stanja gležnja pokazala poboljšanje (35,37,39). Osim toga, izuzetno je visok uspješan povratak sportskim aktivnostima nakon načinjenog zahvata pa su tako Ling i Walsh objavili da se 94 % operiranih vratilo sportskim aktivnostima od kojih je 36 (73,5 %) dosegnulo istu ili višu razinu nego prije zahvata što je u potpunosti u skladu s rezultatom našeg istraživanja (35). Sugimoto i sur. su izvijestili da se sportu vratilo 48 od 56 (85,7 %) sportski aktivnih bolesnika, kao i da ni jedan od 8 operiranih bolesnika koji se nisu vratili sportu nije prekinuo sportsku aktivnost zbog tegoba povezanih s operiranim gležnjem (37).

Tablica 1. Podatci iz radova s 10 ili više operiranih bolesnika zbog stražnjeg sindroma sraza gležnja u kojima je artroskopija stražnjeg dijela gležnja načinjena tehnikom koju su opisali van Dijk i sur. 2000. godine (8).

Prvi autor / godina objave	Broj bolesnika (muški/ženski) [ukupan broj načinjenih artroskopskih zahvata]	Prosječna dob bolesnika u času kirurškog zahvata (raspon) u godinama	Promjer artroskopa korištenog za zahvat / je li primjenjivana blijeda staza tijekom zahvata	Prosječno poslijoperacijsko praćenje (raspon) u mjesecima	Procjena uspjeha provedenog liječenja ocjenskom ljestvicom – prosječan rezultat prije zahvata / prosječan rezultat nakon zahvata	Incidencija komplikacija u postotcima [broj komplikacija – teške/prolazne]
Jerosch / 2006.	10 (6/4) [10]	26 (19-32)	4,0 mm 30° / Da	25 (6-61)	AOFAS <sup>1</sup> - 43,0 / 87,0	0
Tey / 2007.	13 (6/7) [15]	21 (14-35)	4,5 mm 30° / Da	36 (15-63)	AOFAS - 84,4 / 98,5	6,7% [1 – 0/1]
Scholten / 2008.	55 (30/25) [55]	29 (15-68)	5 mm 30° / PN <sup>2</sup>	36 (24-54)	AOFAS - 75,0 / 90,0	1,8% [1 – 0/1]
Willits / 2008.	15 (8/7) [16]	25 (19-43)	5 mm 30° / Da	32 (6-74)	AOFAS - PN / 91,0	37,5% [6 – 0/6]
Smith / 2009.	14 (PN) [14]	PN	4,0 mm 30° / Da	12 (PN)	PN	14,3% [2 – 1/1]
Calder / 2010.	27 (27/0) [27]	25 (18-32)	4,5 mm 30° / Da	23 (15-49)	PN	3,7% [1 – 0/1]
Guo / 2010.	26 (19/7) [26]	25 (13-49)	4,0 mm 30° / Da	31 (12-76)	AOFAS - PN / 93,4	4,0% [1 – 0/1]
Galla / 2011.	30 (19/11) [30]	46 (14-71)	4,0 ili 2,7 mm 30° / Da ili Ne <sup>3</sup>	10 (6-14)	PN	20,0% [6 – 0/6]

Tablica 1. - nastavak

Prvi autor / godina objave	Broj bolesnika (muški/ženski) [ukupan broj načinjenih artroskopskih zahvata]	Prosječna dob bolesnika u času kirurškog zahvata (raspon) u godinama	Promjer artroskopa korištenog za zahvat / je li primjenjivana blijeda staza tijekom zahvata	Prosječno poslijeoperacijsko praćenje (raspon) u mjesecima	Procjena uspjeha provedenog lječenja ocjenskom ljestvicom – prosječan rezultat prije zahvata / prosječan rezultat nakon zahvata	Incidencija komplikacija u postotcima [broj komplikacija – teške/prolazne]
Ahn / 2013.	12 (10/2) [12]	30 (18-55)	4,0 mm 30° / Da	31 (18-55)	AOFAS - 64,8 / 89,9	8,3% [1 – 0/1]
Smyth / 2013.	22 (9/13) [22]	28 (12-44)	2,7 mm 30° / PN	25 (14-35)	FAOS <sup>4</sup> - 59,0 / 86,0	9,0% [2 – 1/1]
Vila / 2014.	38 (21/17) [38]	28 (16-59)	4,0 mm 30° / Da	28 (13-52)	AOFAS - 67,4 / 97,1	0
Lopez Valerio / 2015.	20 (19/1) [20]	25 (PN)	4,5 mm 30° / Da	79 (24-120)	PN	5,0% [1 – 1/0]
Weiss / 2015.	24 (13/11) [24]	37 (15-82)	2,7 mm 30° / Ne	26 (24-31)	AOFAS - 55,3 / 92,3	4,2% [1 – 0/1]
Ballal / 2016.	13 (6/7) [13]	20 (15-30)	4,5 mm 30° / Da	PN	PN	0
Carreira / 2016.	20 (6/14) [20]	21 (12-45)	4,0 mm 30° / Da	38 (14-59)	AOFAS - 75,0 / 94,9	10,0% [2 – 0/2]
Dinato / 2016.	32 (24/8) [32]	28 (16-41)	4,0 mm 30° / PN	≥24 (PN)	AOFAS - 65,3 / 93,1	9,0% [3 – 1/2]
Miyamoto / 2017.	61 (46/15) [61]	28 (18-43)	4,0 mm 30° / PN	24 (PN)	AOFAS - 73,4 / 95,4	0
Cuéllar-Avaroma / 2017.	24 (19/5) [24]	32 (PN)	4,0 mm 30° / Da	27 (PN)	AOFAS - 76,2 / 97,2	8,3% [2 – 0/2]
Georgiannos / 2017.	26 (18/8) [26]	25 (PN)	4,0 mm 30° / Da	PN	AOFAS - 65,8 / 92,4	3,8% [1 – 1/0]
Morelli / 2017.	12 (3/9) [12]	26 (15-47)	4,5 mm 30° / Da	39 (12-72)	AOFAS - 67,8 / 96,0	8,3% [1 – 0/1]
Zwiers / 2018.	203 (103/100) [203]	28 (21-39)	4,0 mm 30° / Da	PN	PN	PN
Rietveld / 2018.	16 (3/13) [19]	22 (14-48)	PN	23 (16-32)	AOFAS - PN / 98,7	58,0% [11 – 0/11]
Kim / 2018.	25 (14/11) [25]	24 (15-45)	PN	39 (24-84)	AOFAS - 62,0 / 96,0	4,0% [1 – 0/1]
Feng / 2020.	34 (20/14) [34]	33 (21-52)	4,0 mm 30° / Da	25 (12-36)	AOFAS - 84,1 / 97,7	0
Ling / 2020.	52 (18/34) [52]	22 (PN)	4,5 mm 30° / Da	58 (18-126)	SFRFFI <sup>5</sup> - 84,4 / 6,7	13,5% [7 – 0/7]
Nikolopoulos / 2020.	81 (54/27) [81]	27 (17-46)	4,0 mm 30° / Da	≥24 (PN)	AOFAS - 39,4 / 99,0	6,2% [5 – 1/4]
Sugimoto / 2021.	59 (29/30) [72]	22 (12-74)	2,7 mm, 30° / Ne <sup>6</sup>	60 (24-133)	AOFAS - 79,6 / 97,6	5,6% [4 – 0/4]
Thompson / 2021.	12 (7/5) [12]	34 (PN)	4,0 mm 30° / Da	10 (PN)	PN	8,3% [1 – 0/1]
Rakha / 2021.	32 (25/7) [32]	24 (12-45)	4,0 mm 30° / Da	62 (60-81)	AOFAS - 58,9 / 95,0	6,3% [2 – 0/2]
Symeonidis / 2021.	26 (16/10) [28]	29 (15-48)	PN	12	AOFAS - 64,1 / 89,9	0

<sup>1</sup> AOFAS - upitnik Američkog ortopedskog društva za stopalo i gležnaj (engl. American Orthopaedic Foot & Ankle Society - AOFAS score);

<sup>2</sup> PN - podatak nije prikazan u radu; <sup>3</sup> blijeda staza je uspostavljana prema odluci operatera; <sup>4</sup> FAOS - upitnik za procjenu ishoda lječenja stopala i gležnja (engl. Foot and Ankle Outcome Score - FAOS score); <sup>5</sup> SFRFFI - skraćeni oblik revidiranog upitnika za procjenu funkcije stopala (engl. Short Form of the Revised Foot Function Index - SFRFFI); <sup>6</sup> u slučaju većeg krvarenja uspostavljana je blijeda staza

Samo jedna zabilježena komplikacija (2,4 %) u naših bolesnika i to prolazni ispad senzibiliteta na lateralnoj strani stopala u trajanju od 4 tjedna potvrđuje zapažanje o vrlo niskom broju komplikacija nakon zahvata načinjenog tehnikom koju su opisali van Dijk i sur. (8). Naime, 2012. godine su Zengerink i van Dijk izvjestili o stopi komplikacija od 2,3 % na 311 načinjenih zahvata, a Donnenwerth i Roukis od 3,8 % na 452 zahvata (41,42). Chinnakkannu i sur. su 2019. godine izvjestili o stopi komplikacija od 6,4 % na 250 zahvata (43). Ribbans i sur. su u svom radu 2014. godine načinivši pregled literature usporedili pojavu komplikacija nakon kirurškog liječenja SSSG-a otvorenim načinom i artroskopskim zahvatom tehnikom koju su opisali van Dijk i sur. (44). Prema rezultatu te analize stopa komplikacija nakon otvorenog zahvata iznosi 11,2 %

(40 komplikacija na 357 zahvata), odnosno 3,9 % (16 komplikacija na 402 zahvata) nakon artroskopskog zahvata (44). Zwiers i sur. su 2022. godine u meta-analizi radova o kirurškom liječenju SSSG-a, koji su objavljeni između 1947. i rujna 2019. godine, izvijestili o stopi komplikacija od 13,6 % (60 komplikacija na 440 zahvata) nakon otvorenog zahvata, odnosno od 7,7 % (45 komplikacija na 587 zahvata) nakon artroskopskog zahvata (45). Valja istaknuti da se od tih 45 komplikacija nakon načinjenog artroskopskog zahvata samo u 8 (1,4 %) radilo o tzv. teškim komplikacijama prema kategorizaciji Zwiersa i sur. (31), tj. o infekciji zglobova, kompleksnom regionalnom bolnom sindromu, teškoj ozljedi živca te reoperaciji unutar 30 dana. Pri analizi stope komplikacija nakon artroskopskog zahvata Zwiers i sur. su analizirali rezultate četiri različitih ar-

troskopskih tehnika za liječenje SSSG-a (45). Tako u tu analizu ulaze rezultati dvadeset istraživanja u kojem su zahvati načinjeni artroskopskom tehnikom koju su opisali van Dijk i sur. (8), dva istraživanja u kojem su artroskopski zahvati načinjeni tehnikom s dva posterolateralno smještena ulaza, jednog istraživanja u kojem je artroskopski zahvat načinjen s dva standardna ulaza za subtalarnu artroskopiju i to posterolateralnim te anterolateralnim te jednog istraživanja u kojem je artroskopski zahvat korištenjem triju standardnih ulaza za subtalarnu artroskopiju i to posterolateralnim, središnjim te anterolateralnim. Prema našoj analizi u kojoj smo koristili rezultate dvadeset i devet istraživanja u kojima su svi zahvati bili načinjeni tehnikom koju su opisali van Dijk i sur. (8), a u kojima je objavljen broj zabilježenih komplikacija, stopa komplikacija nakon liječenja SSSG-a tom tehnikom iznosi 7,4 % (63 komplikacije na 852 zahvata). Valja naglasiti da se najveći dio broj tih komplikacija ubraja u lakše i prolazne komplikacije, a samo 6 od te 63 (0,95 %) zabilježene komplikacije ubrajamo u teške komplikacije prema kategorizaciji Zwiersa i sur. (31).

Iako se u opisu originalne tehnike savjetuje korištenje blijede staze, nakon provedenog istraživanja o korisnosti upotrebe blijede staze pri artroskopskim zahvatima u prednjem dijelu gležnja, započeli smo artroskopiju u stražnjem dijelu bez uspostavljanja blijede staze pa je tako više od četvrtine naših bolesnika (26,2 %) i operirano bez uspostave blijede staze. Galla i Lobenhoffer su, kao Sugimoto i sur. (19,37), izvijestili da su blijedu stazu uspostavljali tijekom zahvata samo u slučajevima većeg krvarenja, a samo su Weiss i sur. izvijestili da su sve zahvate načinili bez uspostavljanja blijede staze (24).

Podatak da je 92,8 % ispitanika izrazito zadovoljno s načinjenim zahvatom u skladu je s rezultatima drugih istraživanja, primjerice Willitsa i sur., Simtha i Berleeta, Cuéllar-Avaroma i sur., Rakha i Sallama te Mattos E Dinata i sur. (15,16,29,39,46). U našem je istraživanju 93,7 % bolesnika odgovorilo potvrđno da bi se uz današnje znanje o zahvatu i rezultatima zahvata svakako odlučilo za kirurški zahvat, dok je u istraživanju Zwiersa i sur. 80 % bolesnika odgovorilo potvrđno (31), a u istraživanju Rakha i Sallama 100 % bolesnika (39). Zwiers i sur. su 2018. godine izvijestili da je 91 % njihovih operiranih bolesnika izjavilo da im se nakon zahvata popravila funkcija gležnja (31), dok su isto izjavili svi naši bolesnici.

Georgianos i Bisbinas su na osnovi svog prospektivnog randomiziranog istraživanja izvijestili da je vrijeme potrebno za potpuni povratak sportskim aktivnostima bilo kraće u bolesnika operiranih artroskopskom tehnikom koju su opisali van Dijk i sur. te da je ono iznosilo prosječno 7,1 tjedan naspram 11,5 tjedana u

bolesnika koji su operirani otvorenim načinom (8,9). Taj rezultat ne potvrđuje rezultat meta-analize koju su proveli Zwiers i sur. 2022. godine (45). Naime, podatak o povratku sportu pronađen je 20 od 32 analizirana istraživanja i prema provedenoj analizi nema značajne razlike u brzini povratka između bolesnika kojima je načinjen otvoreni zahvat i kod kojih je iznosio prosječno 10,8 tjedana (raspon od 7,4 do 15,9), naspram 8,9 tjedana (raspon od 7,6 do 10,4) u bolesnika u kojih je načinjen artroskopski zahvat (45).

Osnovno ograničenje ovog istraživanja jest retrospektivni dizajn. Iako je ovo istraživanje imalo izrazito visoku stopu pristanka za sudjelovanjem od 89 %, ipak i nadalje postoji mogućnost za pristranost odgovara ispitanika. Osim toga, riječ je o monocentričnom istraživanju u kojem je sve zahvate načinio isti liječnik.

## ZAKLJUČAK

Rezultati našeg istraživanja, kao i analiza podataka iz literature ukazuju da je van Dijkova artroskopska tehnika za liječenje SSSG-a sigurna i učinkovita metoda, kao i da je dobrobit liječenja tom metodom dugotrajna. Komplikacije su malobrojne, a povratak sportskim aktivnostima je visok. Ipak, treba naglasiti da su osnovni preduvjeti za uspješno izvođenje te artroskopske tehnike dobro poznavanje regionalne anatomije, kao i striktno pridržavanje uputa o tehnici izvođenja kirurškog zahvata.

## LITERATURA

1. Maquiggain J. Posterior ankle impingement syndrome. *J Am Acad Orthop Surg* 2005; 13: 365-71.
2. Giannini S, Buda R, Mosca M, Parma A, Di Caprio F. Posterior ankle impingement. *Foot Ankle Int* 2013; 34: 459-65.
3. Bojanić I, Janjić T, Dimnjaković D, Križan S, Smoljanović T. Stražnji sindrom sraza gležnja. *Lijec Vjesn* 2015; 137: 109-15.
4. Hamilton WG. Stenosing tenosynovitis of the flexor hallucis longus tendon and posterior impingement upon the os trigonum in ballet dancers. *Foot Ankle* 1982; 3: 74-80.
5. Howse AJG. Posterior block of the ankle joint in dancers. *Foot Ankle* 1982; 3: 81-4.
6. Marumoto JM, Ferkel RD. Arthroscopic excision of the os trigonum: a new technique with preliminary clinical results. *Foot Ankle Int* 1997; 18: 777-84.
7. Lombardi CM, Silhanek AD, Connolly FG. Modified arthroscopic excision of the symptomatic os trigonum and release of the flexor hallucis longus tendon: operative technique and case study. *J Foot Ankle Surg* 1999; 38: 347-51.

8. van Dijk CN, Scholten PE, Krips R. A 2-portal endoscopic approach for diagnosis and treatment of posterior ankle pathology. *Arthroscopy* 2000; 16: 871-6.
9. Georgiannos D, Bisbinas I. Endoscopic versus open excision of os trigonum for the treatment of posterior ankle impingement syndrome in an athletic population: A randomized controlled study with 5-year follow-up. *Am J Sports Med* 2017; 45: 1388-94.
10. Kitaoka HB, Alexander IJ, Adelaar RS i sur. Clinical rating systems for the ankle-hindfoot, midfoot, hallux, and lesser toes. *Foot Ankle Int* 1994; 15: 349-53.
11. Abdelatif NM. Combined arthroscopic management of concurrent posterior and anterior ankle pathologies. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 2014; 22: 2837-42.
12. Jerosch J, Fadel M. Endoscopic resection of a symptomatic os trigonum. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 2006; 14:1188-93.
13. Tey M, Monllau JC, Centenera JM, Pelfort X. Benefits of arthroscopic tuberculoplasty in posterior ankle impingement syndrome. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 2007; 15: 1235-9.
14. Scholten P, Sierevelt IN, Van Dijk C. Hindfoot endoscopy for posterior ankle impingement. *J Bone Joint Surg Am* 2008; 90: 2665-72.
15. Willits K, Sonneveld H, Amendola A i sur. Outcome of posterior ankle arthroscopy for hindfoot impingement. *Arthroscopy* 2008; 24: 196-202.
16. Smith WB, Berlet GC. Posterior ankle impingement: the role of posterior ankle arthroscopy. *Tech Foot Ankle Surg* 2009; 8: 94-8.
17. Calder JD, Sexton SA, Pearce CJ. Return to training and playing after posterior ankle arthroscopy for posterior impingement in elite professional soccer. *Am J Sports Med* 2010; 38: 120-4.
18. Guo QW, Hu YL, Jiao C, Ao YF, Tian DX. Open versus endoscopic excision of a symptomatic os trigonum: a comparative study of 41 cases. *Arthroscopy* 2010; 26: 384-90.
19. Galla M, Lobenhoffer P. Technique and results of arthroscopic treatment of posterior ankle impingement. *Foot Ankle Surg* 2011; 17: 79-84.
20. Ahn JH, Kim YC, Kim HY. Arthroscopic versus posterior endoscopic excision of a symptomatic os trigonum: a retrospective cohort study. *Am J Sports Med* 2013; 41: 1082-9.
21. Smyth NA, Murawski CD, Levine DS, Kennedy JG. Hindfoot arthroscopic surgery for posterior ankle impingement: a systematic surgical approach and case series. *Am J Sports Med* 2013; 41: 1869-76.
22. Vilá J, Vega J, Mellado M, Ramazzini R, Golán P. Hindfoot endoscopy for the treatment of posterior ankle impingement syndrome: a safe and reproducible technique. *Foot Ankle Surg* 2014; 20: 174-9.
23. López Valerio V, Seijas R, Alvarez P i sur. Endoscopic repair of posterior ankle impingement syndrome due to os trigonum in soccer players. *Foot Ankle Int* 2015; 36: 70-4.
24. Weiss WM, Sanders EJ, Crates JM, Barber FA. Arthroscopic excision of a symptomatic os trigonum. *Arthroscopy* 2015; 31: 2082-8.
25. Ballal MS, Roche A, Brodrick A, Williams RL, Calder JD. Posterior endoscopic excision of os trigonum in professional national ballet dancers. *J Foot Ankle Surg* 2016; 55: 927-30.
26. Carreira DS, Vora AM, Hearne KL, Kozy J. Outcome of arthroscopic treatment of posterior impingement of the ankle. *Foot Ankle Int* 2016; 37: 394-400.
27. Dinato MC, Luques IU, Freitas Mde F i sur. Endoscopic treatment of the posterior ankle impingement syndrome on amateur and professional athletes. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 2016; 24: 1396-401.
28. Miyamoto W, Miki S, Kawano H, Takao M. Surgical outcome of posterior ankle impingement syndrome with concomitant ankle disorders treated simultaneously in patient engaged in athletic activity. *J Orthop Sci* 2017; 22: 463-7.
29. Cuéllar-Avaroma A, King-Hayata MA, Martínez-de Anda MC, King-Martínez M, King-Martínez AC. Tratamiento endoscópico del pinzamiento posterior del tobillo. *Acta Ortop Mex* 2017; 31: 24-9.
30. Morelli F, Mazza D, Serlorenzi P i sur. Endoscopic excision of symptomatic os trigonum in professional dancers. *J Foot Ankle Surg* 2017; 56: 22-5.
31. Zwiers R, Baltes TP, Wiegerinck JI, Kerkhoffs GM, van Dijk CN. Endoscopic treatment for posterior ankle impingement: high patient satisfaction and low recurrence rate at long-term follow-up. *J ISAKOS* 2018; 3: 269-73.
32. Rietveld ABMB, Hagemans FMT, Haitjema S, Vissers T, Nelissen RGHH. Results of treatment of posterior ankle impingement syndrome and flexor hallucis longus tendinopathy in dancers: A systematic review. *J Dance Med Sci* 2018; 22: 19-32.
33. Kim E-S, Lee C-R, Kim Y-J i sur. Hindfoot endoscopy for the treatment of posterior ankle impingement syndrome: a comparison of two methods (a standard method versus a method using a protection cannula). *J Korean Foot Ankle Soc* 2018; 22: 26-31.
34. Feng SM, Sun QQ, Wang AG, Fan JQ. Flexor hallucis longus tendon impingement syndrome: all-inside arthroscopic treatment and long-term follow-up. *J Foot Ankle Surg* 2020; 59: 1197-200.
35. Ling CT, Walsh SJ. Outcomes of a 2-portal endoscopic technique for osseous lesions resulting in posterior ankle impingement syndrome. *J Foot Ankle Surg* 2020; 59: 938-41.
36. Nikolopoulos D, Safos G, Moustakas K i sur. Endoscopic treatment of posterior ankle impingement secondary to os trigonum in recreational athletes. *Foot Ankle Orthop* 2020; 5: 2473011420945330.
37. Sugimoto K, Isomoto S, Samoto N, Matsui T, Tanaka Y. Arthroscopic Treatment of Posterior Ankle Impingement Syndrome: Mid-Term Clinical Results and a Learning Curve. *Arthrosc Sports Med Rehabil* 2021; 3: e1077-86.
38. Thompson JM, Langan TM, Hyer CF. Posterior ankle scope approach to symptomatic os trigonum removal. *Foot Ankle Spec* 2021; 14: 266-70.

39. Rakha M, Sallam A. Five-year follow-up of endoscopic resection of symptomatic os trigonum: a prospective interventional cohort study of a possible cause of ankle and big toe pain. Current Orthopaedic Practice 2021; 32: 597-602.
40. Symeonidis PD, Papakostas ET, Marín Fermín T i sur. Arthroscopic os trigonum en-bloc removal outcomes at 6-month follow-up are better compared to Stieda's process resection in patients with posterior ankle impingement syndrome: a prospective comparative study. J ISAKOS 2021; 6: 329-32.
41. Zengerink M, van Dijk CN. Complications in ankle arthroscopy. Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc 2012; 20: 1420-31.
42. Donnenwerth MP, Roukis TS. The incidence of complications after posterior hindfoot endoscopy. Arthroscopy 2013; 29: 2049-54.
43. Chinnakkannu K, Femino JE, Glass N, Phisitkul P, Amendola A. Posterior ankle and hindfoot arthroscopy: Complications and posterior ankle impingement pathologies. Foot & Ankle Orthopaedics 2019; 4(4):2473001419S00018.
44. Ribbans WJ, Ribbans HA, Cruickshank JA, Wood EV. The management of posterior ankle impingement syndrome in sport: a review. Foot Ankle Surg 2015; 21: 1-10.
45. Zwiers R, Miedema T, Wiegerinck JI, Blankevoort L, van Dijk CN. Open versus endoscopic surgical treatment of posterior ankle impingement: A meta-analysis. Am J Sports Med 2022; 50 : 563-75.
46. Mattos E Dinato MC, Pereira Filho MV, Pagnano RG. Endoscopy for the treatment of posterior ankle impact syndrome: Learning curve. Foot Ankle Surg 2021; 27: 755-9.

## SUMMARY

### POSTERIOR ANKLE IMPINGEMENT SYNDROME: CASE SERIES OF PATIENTS TREATED WITH ARTHROSCOPIC PROCEDURE

D. DIMNJKOVIĆ<sup>1</sup>, T. KARAKAŠ<sup>2</sup>, I. KNEŽEVIĆ<sup>1</sup>, I. BOJANIĆ<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Orthopedic Surgery, Zagreb University Hospital Center and School of Medicine, University of Hospital Centre Zagreb, Zagreb; <sup>2</sup>6th year college student, School of Medicine, University of Zagreb, Zagreb, Croatia

**Aims:** Posterior ankle pain is a characteristic of the posterior ankle impingement syndrome (PAIS). Currently, this condition is commonly treated arthroscopically following the technique published in 2000 by van Dijk et al. We aimed to investigate our outcomes in treating PAIS using this technique and to compare them to those published in the available literature. **Methods:** From January 1, 2011 until January 1, 2020, 47 patients were operated on for PAIS at the Department of Orthopedic Surgery, Zagreb University Hospital Center in Zagreb. The available medical records were systematically searched for demographic data, information about sports activities and ankle trauma, radiological studies, as well as previous surgical procedures on the ankle. Operation notes were thoroughly searched for the procedure details, type of anesthesia, and application of a tourniquet. Clinic records were scoured for complications noted or notes on ankle reoperations. The ankle function was assessed before the procedure and on the last check-up using the American Orthopedic Foot & Ankle Society (AOFAS) score. Patient satisfaction was evaluated using the questionnaire published by Abdelatif. **Results:** This study included 42 patients (25 male), mean age at the time of the procedure 27.2 (range 15 to 63) years. The median follow-up period was 80 (range 24 to 127) months. A history of ankle trauma was confirmed in 27 (64.3%) cases. In 34 (80.7%) cases, PAIS was the consequence of bony impingement. Tourniquet was used in 31 (73.8%) cases. There were no complications noted during the procedure, with only one postoperative complication (2.4%) presenting as transient lateral foot sensitivity palsy that spontaneously resolved in 4 weeks. The mean preoperative AOFAS score was 71.9 (range 60 to 86), while the mean AOFAS score on the last follow-up was 95.7 (range 78 to 100). Based on Abdelatif questionnaire, 39 (92.8%) patients were very satisfied with the procedure. **Discussion:** The number of comparable studies in the literature is small. Literature review yielded only five studies which had a follow-up period of minimally 60 months. Moreover, only two of those included more than 30 patients. In these two studies, similar to ours, assessment of the functional state of the ankle showed improvement. In addition, the procedure appears to be highly successful in allowing the patients to return to sports activities. Furthermore, the complication rate in our study (2.4%) was comparable or lower than in other studies. **Conclusion:** Our research confirmed that arthroscopic treatment for PAIS using the van Dijk et al. technique was safe and efficient even after a longer follow-up period, and it also consistently allowed return to sports activities.

**Key words:** arthroscopy, ankle, posterior impingement syndrome

# PRIMARY VITREORETINAL LYMPHOMA: AN OPHTHALMOLOGIST PERSPECTIVE ON DIAGNOSIS AND TREATMENT

NATASA VIDOVIC VALENTINCIC<sup>1,2</sup>, ANA GORNIK<sup>1</sup>, SASA POCKAR<sup>3</sup>,  
MOJCA GLOBOCNIK PETROVIC<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>*Eye Hospital, University Medical Centre, Ljubljana, Slovenia;* <sup>2</sup>*Faculty of Medicine, University of Ljubljana, Slovenia;* <sup>3</sup>*Central Manchester University Hospitals NHS Foundation Trust – Manchester Royal Eye Hospital (MREH), Manchester, Great Britain*

Primary vitreoretinal lymphoma (PVRL) is a rare subset of central nervous system lymphoma occurring primarily in the vitreous and retina. Often presenting as a masquerade syndrome mimicking infectious or non-infectious uveitis, PVRL presents a diagnostic and therapeutic challenge. A vitreal or retinal biopsy is essential for diagnosis. This paper reviews recent advances and updates in the diagnosis and treatment of PVRL with a focus on intravitreal chemotherapy. Current diagnostic techniques for PVRL are demanding and detailed clinical history, examination, ocular and central nervous system imaging with immunohistochemistry, flow cytometry, molecular and genetic analysis are needed. In the last few years, local intravitreal treatment in cases with isolated PVRL is the topic of many published papers, however, the number of patients involved is small and treatment recommendations are not standardized and unique.

**Key words:** lymphoma, masquerade, intraocular, extranodal, intravitreal treatment, local chemotherapy

**Address for correspondence:** Natasa Vidovic Valentincic, MD, PhD, FEBO  
 Eye Hospital  
 University Medical Centre Ljubljana, Slovenia  
 Faculty of Medicine, University of Ljubljana, Slovenia  
 Grabovičeva 46, 1000 Ljubljana, Slovenia  
 Tel: +386 15221 900; fax: +38615221 960  
 E-mail: natasa.vidovic-valentincic@guest.arnes.si

## INTRODUCTION

Primary vitreoretinal lymphoma (PVRL) is a rare, primary intraocular disease of the vitreous and neuroretina. It is the most frequent intraocular lymphoma subtype, after primary uveal lymphoma and systemic metastatic retinal lymphomas (1). It represents a subset of central nervous system (CNS) lymphoma (2, 3). Prognosis is generally poor due to late disease recognition and poor treatment response with secondary CNS involvement at presentation in 16%-50% (4, 5). Secondary involvement of CNS is reported to occur in up to 53.8% (6) of cases. Advancements in treatment in recent years have shown promising results with great local control and prolongation of the interval to CNS spread, with reported 5-year survival rate of 71% with

proper management (5). Randomized studies are lacking due to the rarity of the disease and consequently, the protocols and clear guidelines for the treatment of PVRL are very diversely reported in the literature. The use of multimodal therapy combining systemic chemotherapy with radiotherapy and intravitreal therapy has evolved and has improved the disease prognosis. In recent years, ever more importance is given to local, intravitreal chemotherapy for patients with both isolated PVRL and PVRL with known CNS involvement, as it provides good local control of the disease and even prolongs the interval to CNS involvement (5). Intravitreal methotrexate and rituximab have been routinely used in practice with the addition of novel therapies (7-16).

## CLINICAL PRESENTATION

Clinical features of PVRL are one of the masquerade syndrome (17). The mean duration of symptoms before reaching the correct diagnosis has been reported as 6 months (18). PVRL can occur at any age, but mostly affects patients from the third to eighth decade of life (4), with median age at diagnosis of 64 (range 48-87) years (7).

In 60%-90% of cases, there is bilateral ocular involvement, even if the disease clinically seems to be unilateral (18, 19). PVRL is often presenting itself as chronic posterior uveitis in the elderly (20, 21), with symptoms of blurred vision in 40%-50%, floaters in 20%-25% and decreased visual acuity in 25%-30% of patients (18). Anterior eye segment findings are inconclusive, there is mild conjunctival injection and mostly no posterior synechiae (21); some have stellate keratic precipitates and cells in the anterior chamber (22, 23), and rare cases present with infiltration of the angle or pseudohypopyon (23). In PVRL, there is typically vitritis with clumps, sheets or strands of cells present in the vitreous, and creamy lesions with orange yellow infiltrates on the retina, giving a typical look of leopard skin (24-26). In up to 40% of patients (27, 28), PVRL can also mimic choroiditis and vasculitis with perivasculär infiltrates, rarely PVRL can present with optic nerve infiltration (29-33). Cystoid macular edema (CME) is rare and thus visual acuity is often relatively preserved (34).

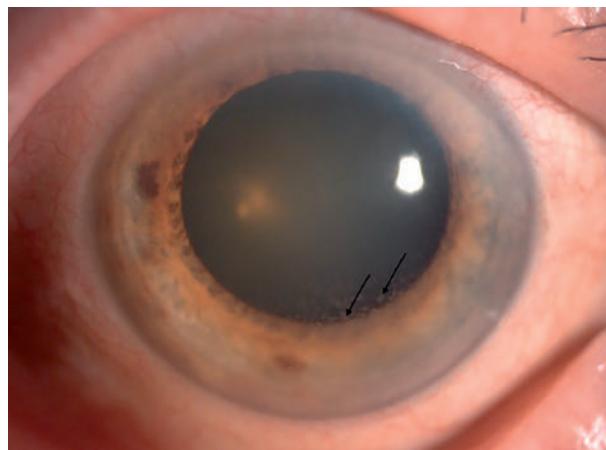


Figure 1. Anterior segment of PVRL patient: right eye with mild conjunctival injection, no posterior synechiae, stellate keratic precipitates (black arrows), cells in anterior chamber are not visible.

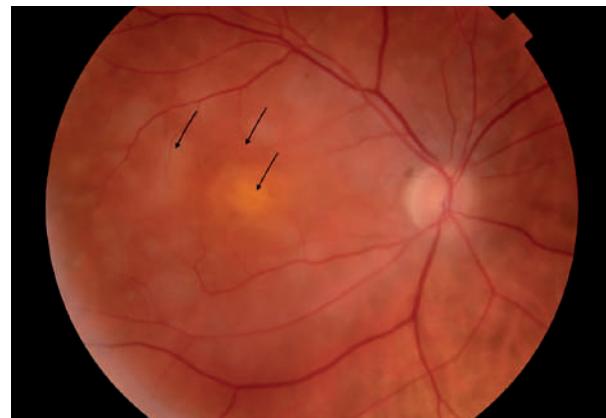


Figure 2. Retinal infiltrates in PVRL patient: right eye with not completely clear fundus view because of cells in the vitreous (not visible); creamy lesions with orange yellow retinal (subretinal) infiltrates on the posterior pole are seen (black arrows).

## DIFFERENTIAL DIAGNOSIS

Since PVRL is a masquerade syndrome, there is a wide spectrum of differential diagnoses, covering infectious and noninfectious uveitis, such as all forms of posterior or intermediate uveitis or panuveitis. Differential diagnosis can also be extended to neoplasms, metastatic cancers, and amelanotic melanoma (4, 35, 36).

## PATHOLOGY AND ETIOPATHOGENESIS

Most PVRL cases are diffuse large B-cell lymphomas (37). Since the eye is an immune-privileged site in which normal immune mediated inflammation and recognition of foreign antigens are inactive, some speculative theories about the etiopathogenesis of PVRL have been proposed, i.e., the cause of PVRL could either be the attraction of malignant B-cells to intraocular space or intraocular malignant transformation of B-cells (37). Cytokine analyses in primary central nervous system lymphoma (PCNSL) have shown increased production of cytokines that promote chemotaxis and prolong B-cell survival (CXCL12 and CXCL13, IL-10) and an increase in the expression of their receptors (CXCR4 and CXCR5) (38-42). Chan (42) hypothesizes that there is a hematologic spread of neoplastic cells, i.e., lymphoma cells are attracted to the retinal pigment epithelium (RPE) from the choroidal circulation. Ligands, B-lymphocyte chemoattractant (BLC) and stromal cell-derived factor-1 (SDF-1), were found only in the RPE, and B-cell chemokine receptors (CXCR4 and 5) were found on lymphoma cells. Thus, B-cell chemokines may be involved in the pathogenesis of primary intraocular lymphoma. Some authors associate the disease with infectious agents,

predominantly Epstein-Barr virus (EBV), human herpes virus-8 (HHV-8) (43) and less frequent *Toxoplasma gondii* (44), which can trigger antigen-driven B-cell proliferation that becomes monoclonal with time with neoplastic transformation and cause lymphoma. The infectious theory is partly supported by finding EBV in AIDS patients with PCNLS (45). There is also dysregulation of IL-10 production, i.e., an increase in IL-10 levels downregulates the immune response to malignant cells and control over cellular proliferation. On the other hand, increased levels of IL-10 enhance B-cell survival, proliferation and antibody production, and lead to increased production of potentially malignant cells (46, 47).

## DIAGNOSIS

Primary vitreoretinal lymphoma is part of the well-named masquerade syndrome, e.g., an insidious onset, initial response to steroids, and delayed diagnosis due in part to the common prolonged and indiscriminate use of steroids are common (53). Besides the clinical picture described, ocular and CNS imaging are the key features in the diagnosis of the disease.

## OCULAR IMAGING

Ocular imaging and imaging of CNS are the key features in the diagnosis of the disease. In optic coherence tomography (OCT), nodular or band hyperreflective lesions/spots in the RPE layer are seen in 43% of PVRL patients (48), as well as damage to the RPE, disruption of the inner/outer segment layers of photoreceptors (49). Reduced foveal thickness is present compared to uveitis cases (4), and the absence of cystoid macular edema is useful to confirm suspicion of PVRL.

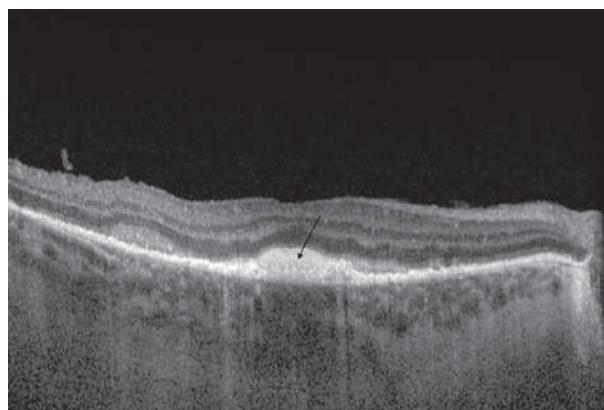


Figure 3. Optical coherence tomography of PVRL patient: right eye, nodular hyper-reflective deposits throughout the macula and subfoveal area are also seen (black arrow).

Fundus autofluorescence (FAF) is useful in diagnosis and follow-up. Hypoautofluorescent areas correspond to RPE atrophy or lymphoma cells above the RPE, while on hyperfluorescent spots, there is overlapping of PVRL and RPE cells. The treatment effect can be seen on FAF; hyperautofluorescent spots turned to hypoautofluorescent after intravitreal methotrexate treatment (48, 50). There is a new report confirming the usefulness of FAF; a small study conducted by Casady (48) showed that granular autofluorescence patterns can be associated with active disease although the negative predictive value was low. According to this study, FAF granularity was also the main reason for clinical suspicion where there was no 'leopard skin' pattern on fluorescein angiography (FA) or indocyanine green angiography (ICG).

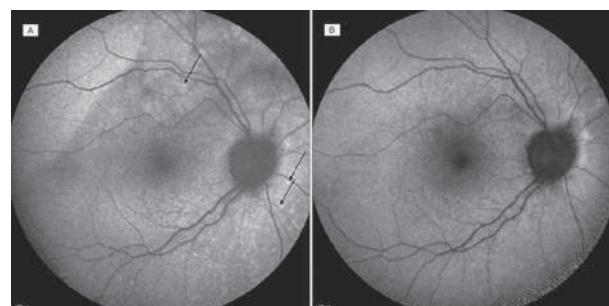


Figure 4. Fundus autofluorescence before and after treatment: right eye, hyperautofluorescent spots representing active disease (A, black arrows), regressing after treatment with intravitreal methotrexate, B).

The most typical feature on FA are extensive RPE changes shown as hypofluorescent round spots with a 'leopard-spot' appearance (27, 34), and also granularity, blockage and late staining. Cystoid macular edema (CME) and perivasculär staining are rare (34). Only 2% of the 44 patients in the study by Cassoux had CME (51). RPE detachment and punctate hyperfluorescent lesion as window defects can also be seen (27). ICG shows small hypofluorescent lesions in early phase, which are less apparent in late phases and can be seen better on FA. FA and ICG have a positive predictive value of 89% and negative predictive value of 85% (4, 27).

Abnormal ultrasonographic findings were found in all patients in the study by Ursea (52); most commonly there was vitreous debris, choroidal-scleral thickening, widening of the optic nerve, elevated chorioretinal lesions, and retinal detachment. B-scan ultrasound is a useful diagnostic tool, but it is often nonspecific.

## NEUROIMAGING

Primary vitreoretinal lymphoma is closely related to PCNSL and it is therefore imperative to evaluate CNS with magnetic resonance imaging (MRI) (53). According to the literature, 42%-92% of PVRL patients present with intracranial lymphoma within less than 2.5 years (4, 23, 51, 54). The preferred methods in MRI of the cranium are fluid-attenuated inversion recovery (FLAIR) and T1-weighted sequences before and after contrast injection (55).

## TISSUE BIOPSY AND MOLECULAR ANALYSES

Definitive diagnosis of PVRL is made by detection of malignant lymphoid cells in the retina, vitreous and/or optic nerve (56), which must be done at any cost before deciding to start treatment (57). The diagnosis could remain challenging due to a limited sample volume, low cellularity of vitreous fluid samples, and extreme fragility of lymphoma cells in the vitreous. Discontinuation of steroids several weeks before vitrectomy, good communication and collaboration between the ophthalmologist and the cytologist/pathologist trained in handling vitreous samples, and immediate analysis of both pure and diluted vitreous samples are critical for success (58).

An adjunct to diagnosis is the measurement of specific cytokines in aqueous and vitreous (59). An IL-10/IL-6 ratio >1 or elevated IL-10 level in an aqueous or vitreous specimen is suggestive of PVRL; however, the precise cut-off of IL-10 concentration or IL-10/IL-6 ratio may differ between laboratories. A recent study on 103 uveitis samples showed cut-off of 65 pg/mL for IL-10 and IL-6 30 pg/mL for IL-6 in the vitreous and aqueous humor, and was correlated with 93% and 78% sensitivity and 100% and 97% specificity, respectively (61, 63).

Morphological evidence for PVRL is characterized by atypical lymphoid cells (49). Histologically, according to the WHO classification, PVRL is mostly a high-grade malignant non-Hodgkin's lymphoma, and in most cases a diffuse large B-cell lymphoma (56). Phenotyping of cell surface markers is useful for identification of lymphomatous cells, especially in cases where cytology is not sufficient (62-64). Supportive to the diagnosis of PVRL is the monoclonality of B-cell population (CD19, CD20 or CD22 B-cell markers) with restricted expression of either kappa or lambda or T-cell population (CD3, CD4) (66). To identify the clonal population of B and T lymphocytes, immunoglobulin heavy chain (IgH) gene sequencing, particularly in the third complementarity-determining region (CDR3), have been used (20). PCR studies suggest

that PVRL cells are mature B-cells that have undergone the germinal center reaction and the identical clone can be identified in ocular and cerebral tissues in cases of CNS involvement (66). Flow cytometry is used for profiling of larger panels of different cell surface markers simultaneously to help differentiate uveitis from lymphoma. A kappa to lambda ratio of >3 or <0.6 is a marker of clonality. The ratio in inflammatory reactions is close to 1 (67).

The gold standard in diagnosis is vitreous or retinal biopsy which proves malignant cells in the vitreous and/or retina. Several disadvantages such as the vitreous size sample, low cellularity of the sample and high level of necrosis in the tumor make the diagnosis difficult. Only cytologically confirmed PVRL can be treated as such. Pars plana vitrectomy is performed to obtain sufficient vitreous specimen (68). If the patient is on corticosteroid treatment, this should be stopped two weeks before the procedure (69). If there is a need for retinal biopsy with retinectomy or fine needle aspiration, samples are taken from the retina, near to choriocapillaris, where viable lymphoma cells are most likely to be found (70). Lymphoma cells are highly sensitive to environmental stress, and it is of utmost importance that vitrectomy is performed by an experienced surgeon; it is also very important that the samples be handled gently to prevent cell degeneration. Lymphoma cells undergo morphological degradation within 60 min and if transport time exceeds this, an appropriate preservative should be used (69). During pars plana vitrectomy, vitreous cells are taken before saline infusion and after as much as possible. Diluted and undiluted samples are immediately sent to cytology. In this case, the negative predictive value is high, around 60% (71). The rate of success increases with repeated vitrectomies, retinal biopsies and with close collaboration between ophthalmologists and pathologists (72, 73).

Next-generation genetic sequencing is another aid in diagnosis. MYD88 L265P mutation, typical of hematologic B-cell malignancies, is an oncogenic mutation (74) and detection of this mutation provides definitive evidence for a malignant neoplasm, i.e., PVRL (75). In the last few years, there were continuous literature reports on MYD88 mutations in PCNSL for detection of L265P mutations (74, 76-79). Techniques used for detection of the above-mentioned mutation are different. In the study by Cani (77), the targeted next-generation sequencing (NGS) technique was shown to be a promising method in intraocular liquid biopsies; diluted samples contained enough genomic DNA for analysis. In the study by Hiemicke (75), a sensitive droplet digital PCR (ddPCR) was used to detect MYD88 L265P mutation in the vitreous and aqueous humor in patients with VRL and uveitis. The mutation was

detected in 74% of VRL patients in the aqueous humor and in the vitreous, and none in uveitis patients. In the vitreous fluid and aqueous humor (AqH), the MYD88 ddPCR test showed a positive predictive value and specificity of 100%, sensitivity of 75% in the vitreous fluid and 67% in AqH. After treatment, the mutation was no longer detectable in any of the ocular fluids.

When PCNSL is suspected, lumbar puncture should be performed. Up to 25% of patients with identifiable lesions on MRI have positive cerebrospinal fluid (CSF) cytology (19, 80). Stereotactic brain biopsy is performed if there are suspicious brain lesions on MRI (81).

To make definitive diagnosis of PVRL, a multidisciplinary approach and good collaboration are key features for success. Cell samples from the above-mentioned tissues are sent to pathologists who perform cytopathologic evaluation, immunocytochemistry, and flow cytometry.

## TREATMENT PANEL

The approach to treatment is multidisciplinary and includes systemic therapy, local therapy in terms of radiotherapy, and chemotherapy. There is no definitive consensus on the treatment of PVRL, especially isolated intraocular disease with no CNS involvement. Treatment is focused on intraocular and retinal disease in two ways, i.e., to restore the patient's vision and to decrease the incidence of CNS relapses (20, 53). The main two approaches are local therapy and systemic therapy with local therapy. The basic treatment algorithm is shown in Figure 5.

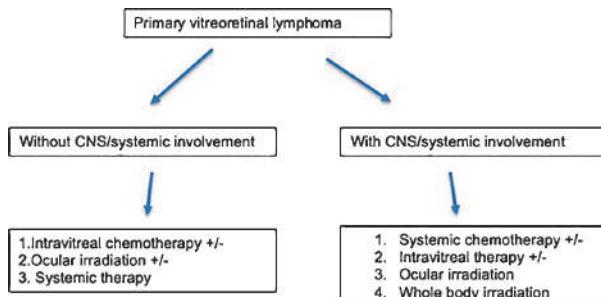


Figure 5. Treatment of primary vitreoretinal lymphoma (adapted from European Association of Neuro-Oncology guidelines for the treatment of PCNSL) (20). The above-mentioned approaches are embedded with +/- signs for local +/- systemic treatment in isolated PVRL or vice versa in PVRL with CNS/systemic involvement.

Primary vitreoretinal lymphoma initially partially responds to corticosteroid treatment as corticosteroids have an antineoplastic effect (82) and patients are on

topical and systemic corticosteroid treatment for presumed uveitis/vitritis before the diagnosis of intraocular lymphoma has been made. All PVRL patients who received steroids showed either a transient response or no response that could point to the diagnosis.

### Local radiotherapy

Doses between 30 and 36 Gy, 1.5-2.0 Gy fractions are recently administered in ocular irradiation (83). All these doses can cause complications such as radiation retinopathy, dry eye syndrome, conjunctivitis, punctate epithelial erosions, or cataract (22, 84). Radiation retinopathy can be caused even with doses less than 20 Gy, as it was shown in the study by Kaushik (85). However, the rate of local recurrence is 7%-56% (86, 87) and treatment has limited repeatability (89).

### Ocular-intravitreal chemotherapy

Intravitreal chemotherapy is now the mainstay of the treatment of PVRL. Its role is intensely researched especially in patients with PVRL without CNS involvement, where there is much controversy in different approaches since there is no large and prospective randomized control trial available on that topic. In 2007, an International Primary Nervous Central System Lymphoma Collaborative Group retrospectively reviewed 83 primary intraocular lymphoma patients without CNS involvement but including 9 patients with positive CSF cytology from 16 centers (19). They compared two general treatment strategies, focused intraocular (methotrexate, radiation, and combination) and general with or without focused intraocular therapy. They did not reveal any significant difference between these two strategies in terms of the site of relapse, progression free survival or overall survival. That implicates that focused intraocular therapy for primary intraocular lymphoma with strict follow up may be appropriate. Starting with systemic chemotherapy or whole brain radiotherapy (WBRT) would be reserved for tumor progression. The same International Primary CNS Collaborative Group retrospectively reviewed 221 patients with PCNSL and VRL a year later from the same 16 centers (89). In those 221 patients, the same patients from previous study (19) with isolated primary intraocular lymphoma were included, others had brain lymphoma with ocular dissemination. The study found out that adding focused therapy, as defined above in previous study (19), resulted in prolonged disease control but did not impact survival or risk of recurrent ocular lymphoma. In 2015, a multicenter study on PVRL treatment strategies involving 17 referral ophthalmologic centers in Europe included 78 PVRL patients without CNS involvement at presentation (67). It showed that the use of systemic chemotherapy was not proven to prevent

CNSL progression, it was similar as in patients receiving local ocular treatment only. In 2018, Abu Samra published a 10-year review of tertiary referral center records of 51 eyes of 26 ocular lymphoma patients with minimum 6-month follow up (72). He divided patients into 3 groups, as follows: patients with VRL with CNS involvement, patients with VRL lymphoma and systemic lymphoma, and patients with PVRL without CNS involvement. Patients with PVRL were treated with a combination of intravitreal methotrexate and rituximab, while patients with concomitant CNS or systemic lymphoma were treated additionally with systemic chemotherapy or radiotherapy. All patients had resolution of vitreoretinal lesions after treatment. After 5-year follow up, all patients from all groups were still alive and in remission, and after 10 years only 3 patients died. The report suggests that PVRL without CNS involvement can be managed with local measures (intravitreal methotrexate or rituximab or local irradiation). With this approach, toxicity of systemic treatment is reduced. The same recommendation to avoid toxicity with local treatment was stated by the International Primary CNS Collaborative Group (IPCG) (19).

There are some studies not supportive of the above-mentioned ones, however, they are not multi-center and include less patients. Castellino (91) proposed a different treatment approach; they analyzed data of a single center over a 28-year period. They had three groups of patients, i.e., isolated PVRL, concurrent intraocular and CNS lymphoma or systemic lymphoma, and secondary VRL. The analysis showed that combined systemic and intraocular therapy for PVRL resulted in higher median of failure-free survival and CNS relapse-free survival, concluding that VRL required combined systemic and intraocular chemotherapy to prevent CNS progression. The study by Klimova (5) from 2016 included 20 patients, i.e., 10 with PVRL only and 10 with PCNSL with VRL plus 53 patients with primary CNS lymphoma without intraocular involvement. The reported 5-year survival rate was 71%. A significantly longer 5-year survival rate of 89% was recorded in patients with PVRL without CNS involvement comparing to survival of patients with PCNSL with vitreoretinal involvement (58%) and PCNSL without vitreoretinal involvement (34%).

#### *Possibilities of intravitreal treatment*

The two most common agents used for intravitreal treatment are methotrexate and rituximab. Methotrexate is the first intravitreal treatment option for PVRL patients since the study by Frenkel (90) demonstrated that there was no intraocular recurrence in 26 patients. On the other hand, with intravitreal rituximab the disease recurred in approximately half of the eyes (6).

#### **INTRAVITREAL METHOTREXATE**

Methotrexate is an antimetabolite, a folate antagonist. It inhibits cell growth and proliferation by depleting the pool of reduced folates or tetrahydrofolates; it is a cytotoxic drug (92). Besides being fundamental therapy for the treatment of non-Hodgkin's lymphoma, methotrexate is also used in ophthalmology, i.e., it is one of the most widely used immunosuppressants for uveitis patients who need steroid-sparing treatment. The first published papers about intravitreal treatment of intraocular lymphoma with methotrexate date back to 1995 (93).

In 1997, Fishburne (94) treated 7 eyes of 4 patients with a 14-month course with intravitreal methotrexate and systemic therapy, and all treated eyes reached remission with no serious ocular side effects, with median follow up of 14 months. Later, they published a larger retrospective case series (95) including 26 eyes of 16 HIV-negative patients, where they evaluated the safety and efficacy of intravitreal methotrexate. All patients had PCNSL with ocular involvement. Two patients with isolated PVRL received only intravitreal methotrexate without systemic therapy. Clinical remission was reached by 100% of eyes. In 3 patients who relapsed during a median of 18-month follow up, second clinical remission was achieved with the prolonged course of intravitreal chemotherapy. Six out of 16 patients died due to intracranial progression of the disease, however, with no signs of intraocular tumor.

In 2008, Frenkel reported results of a 10-year retrospective study (91); they treated 44 eyes in 26 patients. Clinical remission was achieved in all patients, and no intraocular recurrence was found. In 2008, another study from Japan was published (96). These authors treated 10 eyes of 6 patients, with 3 patients without CNS involvement after at least 30 months. All patients also received systemic therapy from the start. Nine eyes achieved remission, with the only side effect of corneal epitheliopathy and one cataract progression. In 2012, a retrospective chart review was published from a longitudinal study. The authors observed changing approaches in the treatment of vitreoretinal lymphoma during 17 years at one center (97). Median follow up was 33.5 months. There were 12 eyes of 8 patients; 7 patients had CNS non-Hodgkin's lymphoma. Six eyes were treated with intravitreal methotrexate and none of the patients had recurrence of vitreoretinal lymphoma. A report by above-mentioned Samra (72) in 2016 showed remission of intraocular lymphoma in all 25 patients receiving intravitreal methotrexate and/or rituximab. The mean follow up was 56 months; at the mean follow up of 10 months, 3 patients showed recurrence of intraocular lymphoma and received further intravitreal methotrexate or rituximab and

resolved completely. Another two studies from China from 2016 (88, 98) evaluated effectiveness of intravitreal methotrexate, among other things. Altogether 29 patients achieved remission after intravitreal methotrexate treatment, some in combination with systemic treatment. Side effects of intravitreal methotrexate are well documented and encompass corneal epitheliopathy which is one of the most common side effects (95, 99). According to the studies by Smith (95) and Wei (94), it can reach up to 58%, then progression of cataract (37%-73%), maculopathy (42%), vitreous hemorrhage (8%), optic atrophy (4%), glaucoma (3%) and sterile endophthalmitis (10%). Corneal epitheliopathy can be resolved naturally when the once/twice weekly schedule regimen is omitted.

The dose of methotrexate used for intravitreal treatment is 400 µg/0.1 mL. This dose achieved local tumor control in relapsed PIOL, in ocular relapse of PCNLS, and as primary treatment in combination with systemic therapy (4, 93, 94, 100, 101). The time administration protocols are different; the ones proposed and used in our tertiary center are mostly intravitreal injections given twice weekly for 4 weeks, weekly for 8 weeks, and monthly for 9 months (4), which follows most of the literature recommendations (91, 94, 95).

With the studies mentioned showing high effectiveness in inducing ocular remission and re-remission after relapses, and the clear fact that even high dosage methotrexate intravenously does not reach tumoricidal levels within the vitreous (102), intravitreal methotrexate is now routinely used for the treatment of primary intravitreal lymphoma.

### INTRAVITREAL RITUXIMAB

Intravitreal rituximab, a humanized monoclonal antibody, is often used in methotrexate resistant cases or to decrease the frequency of methotrexate injections, thus decreasing the severity of side effect. It targets CD 20 positive cells while sparing normal ocular tissue such as human stem cells, progenitor cells, and neurons (103). First use of intravitreal rituximab for intraocular lymphoma was described in 2007. It was used to treat 3 patients (5 eyes) successfully and it did not have any ocular toxicity (104). A report of a patient who relapsed after vitrectomy and intravitreal methotrexate for PVRL treatment with intravitreal rituximab was published in 2009 (105). Intravitreal rituximab was applied and showed promising results without toxicity for ocular structures at short term, however, the patient relapsed after 3 months of therapy with visual deterioration. Further efficacy of local therapy with rituximab was reported in 2012 in a group of 12

eyes of eight patients, seven of them with concomitant CNS lymphoma (97). Local therapy with EBRT (3 patients), intravitreal methotrexate (6 eyes) and intravitreal rituximab (2 eyes) was proven to efficiently control PVRL. After a median follow up of 33.5 months, VRL resolved in 7 eyes and persisted in 5 eyes. In 2012, a prospective study of 20 eyes of 13 female patients with CD20+PVRL was reported (6). The patients were treated only with monthly intravitreal rituximab due to intravitreal methotrexate side effects in the form of severe corneal epitheliopathy. Rituximab was administered for 4 consecutive months and then additional monthly injections were given. If the disease still appeared active, all patients had at least 1-year follow up interval after treatment. In 69% of patients, secondary CNS involvement occurred. In 2013, a series of 10 patients with PVRL, who were repeatedly treated with intravitreal rituximab or methotrexate, was reported and IL-10 levels and IL-10/IL-6 ratio in the vitreous and aqueous were recorded, as these have been found to be good markers of therapeutic response or recurrence of the disease (61). The largest and most relevant study of intravitreal rituximab for the treatment of vitreoretinal lymphoma was conducted by Larkin in 2014 (106). It was a multicenter retrospective study which collected 34 patients (48 eyes) from 12 centers. Sole treatment with rituximab ± methotrexate was given to 39.6% of eyes; 37.5% with rituximab only. Complete remission was achieved by 64.6% of 48 eyes treated with intravitreal rituximab. Fifteen of those patients received intravitreal treatment only and 53% of those eyes achieved complete remission. Lymphoma occurred in 23% of those eyes after a median follow up of 18 months. The study showed that intravitreal rituximab was not superior to intravitreal methotrexate alone in terms of preventing relapse, but the number of injections and keratopathy could be reduced. According to the cited studies, secondary VRL has been shown to be well controlled with injections of intravitreal rituximab combined with methotrexate and such local therapy is well tolerated and reduces the intraocular tumor load in addition to systemic chemotherapy (107, 108). Ocular PVRL relapses managed with intravitreal rituximab (due to complications of intravitreal methotrexate therapy) have shown to provide good local control of the disease without evidence for toxicity (109).

Treatment with intravitreal rituximab has often been reported to be safe without ocular toxicity (72, 105, 110). Intravitreal therapy presents a general risk of complications such as cataracts, vitreous hemorrhage, endophthalmitis, and retinal detachment (106, 111). Besides, there is a specific side effect of intravitreal rituximab treatment; a prospective interventional study of 13 patients with PVRL evaluated side effects of intravitreal rituximab therapy and 35% of patients had iridocyclitis with mutton-fat KPs, responsive to local

treatment with transient intraocular pressure elevations in 60%. No other significant ocular complications or systemic side effects were reported (6). In the study by Larkin (106), granulomatous anterior uveitis affected only 2.1% (1 eye) of the observed pool. There is a serious case report of side effects of intravitreal therapy with rituximab reported in terms of occlusive retinal vasculitis (109, 112). However, there are some literature reports of vascular side effects of systemic therapy with rituximab in the form of cutaneous vasculitides (113).

The dose of rituximab used for intravitreal treatment is consistent, i.e., 1 mg/0.1 mL but scheduling the intravitreal injections of rituximab is not uniform. In 2019, a group of 18 eyes of 9 patients with PVRL treated with intravitreal rituximab was reported (115). Patients were divided into two groups according to receiving intravitreal rituximab biweekly or monthly schedules. SD-OCT were analyzed at every visit and compared. Conclusion was that treatment frequency with intravitreal rituximab did not influence the rate of disappearance of activity signs.

#### OTHER PROMISING INTRAVITREAL AGENTS

There are published reports of novel treatments in animal models using FasL vesicles to activate innate immunity and terminate the eye immune privilege (8). The HA22 immunotoxin was used by Li and Pastan (9, 10). Recombinant proteins, immunotoxins are chimeric proteins composed of Fv portion of a monoclonal antibody, which ensures target specific killing, fused to a portion of a toxin. Some other monoclonal antibodies (efalizumab, alemtuzumab, daclizumab), which showed effectiveness in animal models, were also studied (11). However, there are no new clinical application studies following the publication of the above-listed trials. In 2020, a study on the treatment of relapsed or refractory PVRL was published with promising results; single-agent temozolomide produced encouraging results in a retrospective study of 21 patients, not all with the disease limited to the eye. The overall response rate was 81% (115). Two targeted therapies, i.e., lenalidomide single or combined with rituximab and ibrutinib, were used in phase I and phase II studies (16, 116, 117).

To conclude, the real efficacy of intravitreal panel treatment possibilities as the sole first-line treatment for PVRL as stated by Cassoux cannot be properly assessed because of the heterogeneity encountered in retrospective studies in terms of disease characteristics (initial PVRL or relapse, vitreoretinal involvement associated with PCNSL) and frequent association of systemic treatments (58).

#### AUTOLOGOUS STEM CELL TRANSPLANTATION

From 2001 to 2012, a number of articles were published using stem cell transplantation for PVRL treatment (118-121). Concerning CNLS with PVRL, there was only one publication describing stem cell transplantation for PVRL (118). The results can be promising, however, limited to refractory PVRL cases. There are a few other agents such as ibrutinib and pomalidomide (14, 15, 117) used in the treatment of PVRL and PCNLS. They have not been used in clinical practice after the above-mentioned publication.

#### PROGNOSIS

Primary vitreoretinal lymphoma has a poor prognosis. The available data and publications do not allow a conclusion whether the PVRL prophylactic systemic therapy is effective in preventing the progression of CNS involvement or prolonging CNS progression-free survival (123).

Prognosis is better with the isolated central nervous system or vitreoretinal involvement. The mortality rate is inconsistent because of the rarity of the disease, delayed diagnosis, and various treatment modalities (124). According to Freeman (125), the 5-year survival rate was 30%; later, it was found to be around 55% (118, 126) and in 2012, a multicenter study from Japan reported a 5-year survival rate of 61% (127). The study by Tsubota published this year showed that there could be some new prognostic markers of survival, the most important being low serum IgA which was associated with shorter survival (128). Although the study was small and differences were not statistically significant, lower serum IgA was noticed in patients with MYD88 mutation which is often present in PVRL patients (129, 130).

#### CONCLUSIONS

Diagnostic techniques and treatment possibilities have improved in primary vitreoretinal lymphoma, an important ocular masquerade syndrome that mostly occurs in the elderly population. Diagnostic challenges with a novel (non)invasive diagnostic approaches and techniques are presented in the paper. The literature review for the intravitreal treatment of specifically isolated PVRL revealed many inconsistencies regarding combination with systemic treatment in terms of preventing CNS progression. However, because of the evident effectiveness of intravitreal treatment, it is now the standard of treatment of PVRL. It achieves durable ocular remission with fewer side effects as com-

pared with systemic treatment. The best therapeutic approach is yet to be found. The only and appropriate patient care is based on close collaboration between ophthalmologists, pathologists, and oncologists.

## REFERENCES

1. Llorenç V, Fuster C, Alba-Linero C *et al.* Clinical features of primary and systemic metastatic intraocular lymphomas in Spanish patients. *J Ophthalmol* 2019; 2019: 6327041. Doi: 10.1155/2019/6327041.
2. Chan CC, Buggage RR, Nussenblatt RB. Intraocular lymphoma. *Curr Opin Ophthalmol* 2002; 13(6): 411-8. Doi: 10.1097/00055735-200212000-00012.
3. Qualman SJ, Mendelsohn G, Mann RB GW. Intraocular lymphomas: natural history based on a clinicopathologic study of eight cases and review of the literature. *Cancer* 1983; 52(5): 878-86. Doi: 10.1002/1097-0142.
4. Sagoo MS, Mehta H, Swampillai AJ *et al.* Primary intraocular lymphoma. *Surv Ophthalmol* 2014; 59(5): 503-16. Doi: 10.1016/j.surophthal.2013.12.001.
5. Klimova A, Heissigerova J, Rihova E *et al.* Combined treatment of primary vitreoretinal lymphomas significantly prolongs the time to first relapse. *Br J Ophthalmol* 2018; 102(11): 1579-85. Doi: 10.1136/bjophthalmol-2017-311574.
6. Hashida N, Ohguro N, Nishida K. Efficacy and complications of intravitreal rituximab injection for treating primary vitreoretinal lymphoma. *Transl Vis Sci Technol* 2013; 1(3): 1. Doi: 10.1167/tvst.1.3.1.
7. Abu Samra K, Oray M, Ebrahimiadib N *et al.* Intraocular lymphoma: descriptive data of 26 patients including clinico-pathologic features, vitreous findings, and treatment outcomes. *Ocul Immunol Inflamm* 2018; 26(3): 347-52. Doi: 10.1080/09273948.2016.1193206.
8. Gregory MS, Koh S, Huang E. A novel treatment for ocular tumors using membrane FasL vesicles to activate innate immunity and terminate immune privilege. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005; 46(7): 2495-502. Doi: 10.1167/iovs.05-0048.
9. Li Z, Mahesh SP, Shen DF. Eradication of tumor colonization and invasion by a B cell-specific immunotoxin in a murine model for human primary intraocular lymphoma. *Cancer Res* 2006; 66(21): 10586-93. Doi: 10.1158/0008-5472.CAN-06-1981.
10. Pastan I, Beers R, Bera TK. Recombinant immunotoxins in the treatment of cancer. *Methods Mol Biol* 2004; 248: 503-18. Doi: 10.1385/1-59259-666-5:503.
11. Rodrigues EB, Farah ME, Maia M *et al.* Therapeutic monoclonal antibodies in ophthalmology. *Prog Retin Eye Res* 2009; 28(2): 117-44. Doi: 10.1016/j.preteyes.2008.11.005.
12. Cabanillas F, Shah B. Advances in diagnosis and management of diffuse large B-cell lymphoma. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2017; 17(12):783-96. Doi: 10.106/j.clml.2017.10.007.
13. Illerhaus G, Marks R, Ihorst G *et al.* High-dose chemotherapy with autologous stem-cell transplantation and hyperfractionated radiotherapy as first-line treatment of primary CNS lymphoma. *J Clin Oncol* 2006; 24(24):3865-70. Doi: 10.1200/JCO.2006.06.06.2017.
14. Li Z, Qiu Y, Personett D *et al.* Pomalidomide shows significant therapeutic activity against CNS lymphoma with a major impact on the tumor microenvironment in murine models. *PLoS One* 2013; 8(8): e71754. Doi: 10.1371/journal.pone.0071754.
15. Wilson WH, Young RM, Schmitz R *et al.* Targeting B cell receptor signaling with ibrutinib in diffuse large B cell lymphoma. *Nat Med* 2015; 21(8): 922-6. Doi: 10.1038/nm.3884.
16. Ghesquieres H, Houillier C, Chinot O *et al.* Rituximab-Lenalidomide (REVRI) in relapse or refractory primary central nervous system (PCNSL) or vitreoretinal lymphoma (PVRL): results of a “proof of concept” phase II study of the French LOC network. *Blood* 2016; 128: 785. <https://doi.org/10.1182/blood.V128.22.785.785>.
17. AlQahtani A, Touitou V, Cassoux N *et al.* More than a masquerade syndrome: atypical presentations of vitreoretinal lymphomas. *Ocul Immunol Inflamm* 2014; 22(3): 189-96. Doi: 10.3109/09273948.2013.835427.
18. Fend F, Ferreri AJM, Coupland SE. How we diagnose and treat vitreoretinal lymphoma. *Br J Haematol* 2016; 173(5): 680-92. Doi: 10.1111/bjh.14025.
19. Grimm SA, Pulido SJ, Jahnke K *et al.* Primary intraocular lymphoma: an international primary central nervous system lymphoma collaborative group report. *Ann Oncol* 2007; 18(11): 1851-5. Doi: 10.1093/annonc/mdm340.
20. Venkatesh R, Bavaharan B, Mahendradas P, Yadav NK. Primary vitreoretinal lymphoma: prevalence, impact, and management challenges. *Clin Ophthalmol* 2019; 13: 353-64. Doi: 10.2147/OPTH.S159014.
21. Cassoux N, Merle-Beral H, Leblond V *et al.* Ocular and central nervous system lymphoma: clinical features and diagnosis. *Ocul Immunol Inflamm* 2000; 8(4): 243-50. Doi: 10.1076/ocii.8.4.243.6463.
22. Buggage RR, Chan CC, Nussenblatt RB. Ocular manifestations of central nervous system lymphoma. *Curr Opin Oncol* 2001; 13(3): 137-42. Doi: 10.1097/00001622-200105000-00001.
23. Coupland SE, Heimann H, Bechrakis NE. Primary intraocular lymphoma: a review of the clinical, histopathological and molecular biological features. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2004; 242(11): 901-13. Doi: 10.1007/s00417-004-0973-0.
24. Rajagopal R, Harbour JW. Diagnostic testing and treatment choices in primary vitreoretinal lymphoma. *Retina* 2011; 31(3): 435-40. Doi: 10.1097/IAE.0b013e3182016743.
25. Forooghian F, Merkur AB, White VA *et al.* High-definition optical coherence tomography features of primary vitreoretinal lymphoma. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging* 2011; 42: 97-9. Doi: 10.3928/15428877-20110922-02.
26. Hashida N, Nakai K, Soitoh N, Nishida K. Association between ocular findings and preventive therapy with onset of central nervous system involvement in patients with primary vitreoretinal lymphoma. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2014; 252(4): 687-93. Doi: 10.1007/s00417-014-2584-8.

27. Velez G, Chan CC, Csaky KG. Fluorescein angiographic findings in primary intraocular lymphoma. *Retina* 2002; 22(1): 37-43. Doi: 10.1097/00006982-200202000-00007.
28. Reddy V, Winslow R, Cao JH *et al.* Vitreoretinal lymphoma, secondary to non-CNS systemic lymphoma, masquerading as an infectious retinitis. *Am J Ophthalmol Case Rep* 2019; 15: 16. Doi: 10.106/j.ajoc.2019.100545.
29. Brown SM, Jampol LM, Cantrill HL. Intraocular lymphoma presenting as retinal vasculitis. *Surv Ophthalmol* 1994; 39(2): 133-40. Doi: 10.1016/0039-6257(94)90158-9.
30. Gill MK, Jampol LM. Variations in the presentation of primary intraocular lymphoma: case reports and a review. *Retina* 2001; 21: 281-4. Doi: 10.1016/s0039-6257(01)00217-x.
31. Hedayatfar A, Phaik Chee S. Presumptive primary intraocular lymphoma presented as an intraocular mass involving the optic nerve head. *J Ophthalmic Inflamm Infect* 2012; 2(1): 49-51. Doi: 10.1007/s12348-011-0045-7.
32. Zlotol O, Elkader AE, Fabian ID, Vishnievska-Dai V. Primary vitreoretinal lymphoma masquerading as refractory retinitis. *Case Rep Ophthalmol* 2015; 6(3): 345-50. Doi: 10.1159/000440762.
33. Takkak B, Rathi A, Gaur N, Kumar A. Perivascular tumour balls in primary vitreoretinal lymphoma. *BMJ Case Rep* 2018; 11(1): e228006. Doi: 10.1136/bcr-2018-228006.
34. Fardeau C, Lee CPL, Merle-Béral H *et al.* Retinal fluorescein, indocyanine green angiography, and optic coherence tomography in non-Hodgkin primary intraocular lymphoma. *Am J Ophthalmol* 2009; 147(5): 886-94. Doi: 10.1016/j.ajo.2008.12.025.
35. Read RW, Zamir E, Rao NA. Neoplastic masquerade syndromes. *Surv Ophthalmol* 2002; 47(2): 81-124. Doi: 10.1016/s0039-6257(01)00305-8.
36. Kitaratschky VBD, Deuter Ch, Beck R *et al.* Relationship between suspected reasons of intraocular inflammation and the results of diagnostic vitrectomy: an observational study. *Ocul Immunol Inflamm* 2015; 23(1): 59-66. Doi: 10.3109/09273948.2013.870212.
37. Reichstein D. Primary vitreoretinal lymphoma: an update on pathogenesis, diagnosis and treatment. *Curr Opin Ophthalmol* 2016; 27(3): 177-84. Doi: 10.1097/ICU.000000000000255.
38. Brunn A, Montesinos-Rongen M, Strack A *et al.* Expression pattern and cellular sources of chemokines in primary central nervous system lymphoma. *Acta Neuropathol* 2007; 114(3): 271-6. Doi: 10.1007/s00401-007-0258-x.
39. Jahnke K, Coupland SE, Na IK *et al.* Expression of the chemokine receptors CXCR4, CXCR5, and CCR7 in primary central nervous system lymphoma. *Blood* 2005; 106(1): 384-5. Doi: 10.1182/blood-2005-01-0324.
40. Smith JR, Brazil RM, Paoletti S *et al.* Expression of B-cell-attracting chemokine 1 (CXCL13) by malignant lymphocytes and vascular endothelium in primary central nervous system lymphoma. *Blood* 2003; 101(3): 815-21. Doi: 10.1182/blood-2002-05-1576.
41. Smith JR, Falkenhagen KM, Coupland SE *et al.* Malignant B cells from patients with primary central nervous system lymphoma express stromal cell-derived factor-1. *Am J Clin Pathol* 2007; 127(4): 633-41. Doi: 10.1309/NUQHJ79BHWY-D9TAF.
42. Chan CC, Shen D, Hackett JJ, Buggage RR, Tuailon N. Expression of chemokine receptors, CXCR4 and CXCR5, and chemokines, BLC and SDF-1, in the eyes of patients with primary intraocular lymphoma. *Ophthalmology* 2003; 110(2): 421-6. Doi: 10.1016/S0161-6420(02)01737-2.
43. Chan CC, Shen DF, Whitcup SM, Nussenblatt RB. Detection of human herpesvirus-8 and Epstein-Barr virus DNA in primary intraocular lymphomas. *Blood* 1999; 93(8): 2749-51.
44. Shen DF, Herbert CP, Tuailon N *et al.* Detection of *Toxoplasma gondii* DNA in primary intraocular B-cell lymphoma. *Mod Pathol* 2001; 14: 995-9. Doi: 10.1038/modpathol.3880424.
45. Hatton OL, Harris Arnold A, Schaffert S, Kramps SM, Martinez OM. The interplay between Epstein-Barr virus and B lymphocytes: implications for infection, immunity, and disease. *Immunol Res* 2014; 58(2-3): 268-76. Doi: 10.1007/s12026-014-8496-1.
46. Faia LJ, Chao CC. Primary intraocular lymphoma. *Arch Pathol Lab Med* 2009; 133(8): 1228-32. Doi: 10.5858/133.8.1228.
47. Nussenblatt RB, Chan CC, Wilson WH *et al.* International Central Nervous System and Ocular Lymphoma Workshop: recommendations for the future. *Ocul Immunol Inflamm* 2006; 14 (3): 139-44. Doi: 10.1080/09273940600630170.
48. Casady M, Faia L, Nazemzadeh M *et al.* Fundus auto-fluorescence patterns in primary intraocular lymphoma. *Retina* 2014; 34(2): 366-72. Doi: 10.1097/IAE.0bo13e31829977fa.
49. Zhou M, Xu G. Recent progress in the diagnosis and treatment of primary vitreoretinal lymphoma. *Taiwan J Ophthalmol* 2016; 6(4): 170-6. Doi: 10.1016/j.tjo.2016.05.002.
50. Egawa M, Mitamura Y, Hayashi Y NT. Spectral-domain optical coherence tomographic and fundus auto-fluorescence findings in eyes with primary intraocular lymphoma. *Clin Ophthalmol* 2014; 8: 335-41. Doi: 10.2147/OPTH.S58114.
51. Cassoux N, Merle-Béral H, Leblond V *et al.* Ocular and central nervous system lymphoma: clinical features and diagnosis. *Ocul Immunol Inflamm* 2000; 8(4): 243-50. Doi: 10.1076/ocii.8.4.243.6463.
52. Ursea R, Heinemann MH, Silverman RH *et al.* Ophthalmic, ultrasonographic findings in primary central nervous system lymphoma with ocular involvement. *Retina* 1997; 17(2): 118-23. Doi: 10.1097/00006982-199703000-00006.
53. Chan CC, Rubenstein JL, Coupland SE *et al.* Primary vitreoretinal lymphoma: a report from an International Primary Central Nervous System Lymphoma Collaborative Group Symposium. *Oncologist* 2011; 16(11): 1589-99. Doi: 10.1634/theoncologist.2011-0210.
54. Buettner H, Bolling JP. Intravitreal large-cell lymphoma. *Mayo Clin Proc* 1993; 68(10): 1011-20. Doi: 10.1016/s0025-6196(12)62276-9.
55. Cai Q, Fang Y, Young HY. Primary central nervous system lymphoma: molecular pathogenesis and advances in treatment. *Transl Oncol* 2019; 12(3): 523-38. Doi: 10.1016/j.tranon.2018.11.011.

56. Coupland SE, Heiman H, Bechrakis N. Primary intraocular lymphoma: a review of the clinical, histopathological and molecular biological features. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2004; 242(11): 901-3. Doi: 10.1007/s00417-004-0973-0.
57. Touhami S, Audo I, Terrada C et al. Neoplasia and intraocular inflammation: from masquerade syndromes to immunotherapy-induced uveitis. *Prog Retin Eye Res* 2019; 72: 100761. Doi: 10.1016/j.preteyes.2019.05.002.
58. Soussain C, Malaise D, Cassoux N. Primary vitreoretinal lymphoma: a diagnostic and management challenge. *Blood* 2021; 138 (17): 1519-34. Doi:10.1182/blood.2020008235.
59. Kalogeropoulos D, Vartholomatos G, Mitra A et al. Primary vitreoretinal lymphoma. *Saudi J Ophthalmol* 2019; 33(1): 66-80. Doi: 10.1016/j.sjopt.2018.12.008.
60. Pochat-Cotilloux C, Bienvenu J, Nguyen AM et al. Use of a threshold of interleukin-10 and IL-10/IL-6 ratio in ocular samples for the screening of vitreoretinal lymphoma. *Retina* 2018; 38(4): 773-81. Doi: 10.1097/IAE.0000000000001922.
61. Raja H, Snyder MR, Johnston PB et al. Effect of intravitreal methotrexate and rituximab on interleukin-10 levels in aqueous humor of treated eyes with vitreoretinal lymphoma. *PLoS One* 2013; 8(6): e65627. Doi: 10.1371/journal.pone.0065627.
62. Davis JL, Solomon D, Nussenblatt RB, Palestine AG, Chan CC. Immunocytochemical staining of vitreous cells. Indications, techniques, and results. *Ophthalmology* 1992; 99(2): 250-6. Doi: 10.1016/s0161-6420(92)31984-0.
63. Intzedy L, Teoh SCB, Hogan A et al. Cytopathological analysis of vitreous in intraocular lymphoma. *Eye* 2008; 22(2): 289-93. Doi: 10.1038/sj.eye.6702965.
64. Wilson DJ, Braziel R, Rosenbaum JT. Intraocular lymphoma. Immunopathologic analysis of vitreous biopsy specimens. *Arch Ophthalmol* 1992; 110(10): 1455-8. Doi: 10.1001/archophth.1992.01090220117032.
65. Davis JL. Intraocular lymphoma: a clinical perspective. *Eye* 2013; 27(2): 153-62. Doi: 10.1038/eye.2012.250.
66. Coupland SE, Loddenkemper C, Smith JR et al. Expression of immunoglobulin transcription factors in primary intraocular lymphoma and primary central nervous system lymphoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005; 46(11): 3957-64. Doi: 10.116/iov.05-0318.
67. Riemens A, Bromberg J, Touitou V et al. Treatment strategies in primary vitreoretinal lymphoma: a 17-center European collaborative study. *JAMA Ophthalmol* 2015; 133(2): 191-7. Doi: 10.1001/jamaophthalmol.2014.4755
68. Zhao T, Li Y, Tang L, Wei X et al. Two cases of primary intraocular lymphoma: fine needle aspiration diagnosis and intravitreal methotrexate treatment. *J Huazhong Univ Sci Technol Med Sci* 2011; 31(1): 142-4. Doi: 10.1007/s11596-011-0166-0.
69. Whitcup SM, Chan CC, Buggage RR et al. Improving the diagnostic yield of vitrectomy for intraocular lymphoma. *Arch Ophthalmol* 2000; 118(3): 446.
70. Gonzales JA, Chan CC. Biopsy techniques and yields in diagnosing primary intraocular lymphoma. *Int Ophthalmol* 2007; 27(4): 241-50. Doi: 10.1007/s10792-007-9065-6.
71. Davis JL, Miller DM, Ruiz P. Diagnostic testing of vitrectomy specimens. *Am J Ophthalmol* 2005; 140(5): 822-5. Doi: 10.1016/j.ajo.2005.05.032.
72. Abu Samra K, Oray M, Ebrahimiadib N et al. Intraocular lymphoma: descriptive data of 26 patients including clinico-pathologic features, vitreous findings, and treatment outcomes. *Ocul Immunol Inflamm* 2018; 26(3): 347-52. Doi: 10.1080/09273948/2016.1193206
73. Kanavi MZ, Soheilian M, Hosseini SB, Azari AA. 25-gauge transconjunctival diagnostic vitrectomy in suspected cases of intraocular lymphoma: a case series and review of the literature. *Int J Ophthalmol* 2014; 7(3): 577-81. Doi: 10.3980/j.issn.2222-3959.2014.03.33.
74. Bonzheim I, Giese S, Deuter C et al. High frequency of MYD88 mutations in vitreoretinal B-cell lymphoma: a valuable tool to improve diagnostic yield of vitreous aspirates. *Blood* 2015; 126(1): 76-9. Doi: 10.1182/blood-2015-01-620518.
75. Hiemcke-Jiwa LS, ten Dam-van Loon NH, Leguit RJ et al. Potential diagnosis of vitreoretinal lymphoma by detection of MYD88 mutation in aqueous humor with ultrasensitive droplet digital polymerase chain reaction. *JAMA Ophthalmol* 2018; 136(10): 1098-104. Doi: 10.1001/jamaophthalmol.2018.2887.
76. Araujo I, Coupland SE. Primary vitreoretinal lymphoma – a review. *Asia Pacific J Ophthalmol (Phila)* 2017; 6(3): 283-9. Doi: 10.22608/APO.2017150.
77. Cani AK, Hovelson DH, Demirci H et al. Next generation sequencing of vitreoretinal lymphomas from small-volume intraocular liquid biopsies: new routes to targeted therapies. *Oncotarget* 2017; 8(5): 7989-98. Doi: 10.18632/oncotarget.14008.
78. Raja H, Salomao DR, Viswanatha DS, Pulido JS. Prevalence of MYD88 L265P mutation in histologically proven, diffuse large B-cell vitreoretinal lymphoma. *Retina* 2016; 36(3): 624-8. Doi: 10.1097/0000000000000996.
79. Pulido JS, Salomao DR, Frederick LA, Viswanatha DS. MYD-88 L265P mutations are present in some cases of vitreoretinal lymphoma. *Retina* 2015; 35(4): 624-7. Doi: 10.1097/IAE.000000000000589.
80. Ursea R, Heinemann MH, Silverman RH, Deangelis LM, Daly SWCD. Primary central nervous system lymphomas. *Curr Treat Options Oncol* 2001; 2(4): 309-18. Doi: 10.1007/s11864-001-0024-6.
81. Nasir S, DeAngelis LM. Update on the management of primary CNS lymphoma. *Oncology* 2000; 14(2): 228-34.
82. Dietrich J, Rao K, Pastorino S, Kesari S. Corticosteroids in brain cancer patients: benefits and pitfalls. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2011; 4(2): 233-42. Doi: 10.1586/ecp.11.1.
83. Pe'er J, Hochberg FH, Foster SC. Clinical review: treatment of vitreoretinal lymphoma. *Ocul Immunol Inflamm* 2009; 17(5): 299-306. Doi: 10.3109/09273940903370755.
84. Margolis L, Fraser R, Lichter A, Char DH. The role of radiation therapy in the management of ocular reticulum cell sarcoma. *Cancer* 1980; 45(4): 688-92. Doi: 10.1002/1097-0142(19800215)45.
85. Kaushik M, Pulido JS, Schild SE, Stafford S. Risk of radiation retinopathy in patients with orbital and ocular lym-

- phoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012; 84(5): 1145-50. Doi: 10.1016/j.ijrobp.2011.12.097.
86. Sobe K, Ejima Y, Tokumaru S et al. Treatment of primary intraocular lymphoma with radiation therapy: a multi-institutional survey in Japan. *Leuk Lymphoma* 2006; 47(9): 1800-5. Doi: 10.1080/10428190600632881.
87. Berenbom A, Davila RM, Lin HS, Harbour JW. Treatment outcomes for primary intraocular lymphoma: implications for external beam radiotherapy. *Eye* 2007; 21(9): 1198-201.
88. Akiyama H, Takase H, Kubo F et al. High-dose methotrexate following intravitreal methotrexate administration in preventing central nervous system involvement of primary intraocular lymphoma. *Cancer Sci* 2016; 107(10): 1458-64. Doi: 10.1111/cas.13012.
89. Grimm SA, McCannel CA, Omuro AMP et al. Primary CNS lymphoma with intraocular involvement: International PCNSL Collaborative Group Report. *Neurology* 2008; 71(17): 1355-10. Doi: 10.1212/01.wnl.0000327672.04729.8c.
90. Castellino A, Pulido JS, Johnston PB et al. Role of systemic high-dose methotrexate and combined approaches in the management of vitreoretinal lymphoma: a single center experience 1990-2018. *Am J Hematol* 2019; 94(3): 291-8. Doi: 10.1002/ajh.25350.
91. Frenkel S, Handler K, Siegal T et al. Intravitreal methotrexate for treating vitreoretinal lymphoma: 10 years of experience. *Br J Ophthalmol* 2008; 92(3): 383-8. Doi: 10.1136/bjo.2007.127928.
92. Woo SJ. Use of methotrexate for the treatment of ocular inflammation and uveitis. *J Pharmacovigilance* 2013; 1: 1-6. Doi: 10.4172/2329-6887.1000117.
93. De Smet MD, Vancs VS, Kohler D, Solomon D, Chan CC. Intravitreal chemotherapy for the treatment of recurrent intraocular lymphoma. *Br J Ophthalmol* 1999; 83(4): 448-51. Doi: 10.1136/bjo.83.4.448.
94. Fishburne BC, Wilson DJ, Rosenbaum JT, Neuwelt EA. Intravitreal methotrexate as an adjunctive treatment of intraocular lymphoma. *Arch Ophthalmol* 2011; 115(9): 1152-6. Doi: 10.1001/archophth.1997.01100160322009.
95. Smith JR, Rosenbaum JT, Wilson DJ et al. Role of intravitreal methotrexate in the management of primary central nervous system lymphoma with ocular involvement. *Ophthalmology* 2002; 109(9): 1709-16. Doi: 10.1016/s0161-6420(02)1125-9.
96. Sou R, Ohguro N, Maeda T, Saishin Y, Tano Y. Treatment of primary intraocular lymphoma with intravitreal methotrexate. *Jpn J Ophthalmol* 2008; 52(3): 167-74. Doi: 10.1007/s10384-008-0519-9.
97. Turaka K, Shepard B, De Souza S et al. Vitreoretinal lymphoma: changing trends in diagnosis and local treatment modalities at a single institution. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2012; 12(6): 412-7. Doi: 10.1016/j.clml.2012.07.006.
98. Baehring JM, Androudi S, Longtine JJ et al. Analysis of clonal immunoglobulin heavy chain rearrangements in ocular lymphoma. *Cancer* 2005; 104(3): 591-7. Doi: 10.1002/cncr.21191.
99. Sahay P, Maharana PK, Temkar S, Chawla R. Corneal epithelial toxicity with intravitreal methotrexate in a case of B-cell lymphoma with ocular involvement. *BMJ Case Rep* 2018; 27: bcr2018226005. Doi: 10.1136/bcr-2018-226005.
100. de Smet MD, Stark-Vancs V, Kohler Dret et al. Intraocular levels of methotrexate after intravenous administration. *Am J Ophthalmol* 1996; 121(4): 442-4. Doi: 10.1016/s0002-9394(14)70444-1.
101. Kim E, Kim C, Lee J, Cho Y. A case of primary intraocular lymphoma treated by intravitreal methotrexate. *Korean J Ophthalmol* 2009; 23(3): 210-4. Doi: 10.3341/kjo.2009.23.3.210.
102. Henson JW, Yang J, Batchelor T. Intraocular methotrexate level after high-dose intravenous infusion. *J Clin Oncol* 1999; 17(4): 1329.
103. Maloney DG, Smith B, Rose A. Rituximab: mechanism of action and resistance. *Semin Oncol* 2001; 29(1S2): 2-9. Doi: 10.1053/sonc.2002.30156.
104. Kitzman AS, Pulido JS, Mohney BG et al. Intraocular use of rituximab. *Eye* 2007; 21(12): 1524-7. Doi: 10.1038/sj.eye.6702804.
105. Itty S, Pulido JS. Rituximab for intraocular lymphoma. *Retina* 2009; 29(2): 129-32. Doi: 10.1097/IAE.0b013e318192f574.
106. Larkin KL, Saboo US, Comer GM et al. Use of intravitreal rituximab for treatment of vitreoretinal lymphoma. *Br J Ophthalmol* 2014; 98(1): 99-103. Doi: 10.1136/bjophthalmol-2013-304043.
107. Agarwal NA, Sadiq MA, Rhoades WR et al. Combined systemic and ocular chemotherapy for anterior segment metastasis of systemic mantle cell lymphoma. *J Ophthalmic Inflamm Infect* 2015; 5(1): 30. Doi: 10.1186/s12348-015-0060-1.
108. Ryan ME, Shantha JG, Grossniklaus HE, Yeh S. Secondary vitreoretinal lymphoma masquerading as acute retinal necrosis. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina* 2015; 46(10): 1048-50. Doi: 10.3928/23258160-20151027-11.
109. Ohguro N, Hashida N, Tano Y. Effect of intravitreal rituximab injections in patients with recurrent ocular lesions associated with central nervous system lymphoma. *Arch Ophthalmol* 2008; 126(7): 1002-3. Doi: 10.1001/archophth.126.7.1002.
110. Kim H, Csaky KG, Chan CC et al. The pharmacokinetics of rituximab following an intravitreal injection. *Exp Eye Res* 2006; 82(5): 523-30. Doi: 10.1016/j.exer.2005.09.018.
111. Sampat KM, Garg JS. Complications of intravitreal injections. *Curr Opin Ophthalmol* 2010; 21(3): 178-83. Doi: 10.1097/ICU.0b013e328338679a.
112. Conrad CD, Shakoor A. Rituximab-associated retinal occlusive vasculopathy: a case report and literature review. *Ocul Immunol Inflamm* 2020; 28(4): 622-5. Doi: 10.1080/09273948.2019.1611874.
113. Kim MJ, Kim HO, Kim HY, Park YM. Rituximab-induced vasculitis: a case report and review of the medical published work. *J Dermatol* 2009; 36(5): 284-7. Doi: 10.1111/j.1346-8138.2009.00639.x.

114. Cincinelli MV, Marchese A, Misericordi E et al. Retinal and choroidal changes of vitreoretinal lymphoma from active to remission phase after intravitreal rituximab. *Ocul Immunol Inflamm* 2020; 28(4): 637-46. Doi: 10.1080/09273948.2019.1616769.
115. Baron M, Belin L, Cassoux N et al. Temozolomide is effective and well tolerated in patients with primary vitreoretinal lymphoma. *Blood* 2020; 135(20): 1811-5. Doi: 10.1182/blood.2019003073.
116. Soussain C, Choquet S, Blonski M et al. Ibrutinib monotherapy for relapse or refractory primary CNS lymphoma and primary vitreoretinal lymphoma: final analysis of the phase II 'proof-of-concept' iLOC study by the Lymphoma Study Association (LYSA) and the French Oculo-Cerebral Lymphoma (LOC) net. *Eur J Cancer* 2019; 117: 121-30. Doi: 10.1016/j.ejca.2019.05.024.
117. Rubenstein JL, Geng H, Fraser EJ et al. Phase 1 investigation of lenalidomide/rituximab plus outcomes of lenalidomide maintenance in relapsed CNS lymphoma. *Blood Adv* 2018; 2(13): 1595-607. Doi: 10.1182/bloodadvances.2017014845.
118. Soussain C, Choquet S, Fourme E et al. Intensive chemotherapy with thiotepa, busulfan and cyclophosphamide and hematopoietic stem cell rescue in relapsed or refractory primary central nervous system lymphoma and intraocular lymphoma: a retrospective study of 79 cases. *Haematologica* 2012; 97(11): 1751-6. Doi: 10.3324/haematol.2011.060434.
119. Soussain C, Hoang-Xuan K, Taillandier L et al. Intensive chemotherapy followed by hematopoietic stem-cell rescue for refractory and recurrent primary CNS and intraocular lymphoma: Société Française de Greffe de Moëlle Osseuse-Thérapie Cellulaire. *J Clin Oncol* 2008; 26(15): 2512-8. Doi: 10.1200/JCO.2007.13.5533.
120. Soussain C, Merle BH, Reux I et al. A single-center study of 11 patients with intraocular lymphoma treated with conventional chemotherapy followed by high-dose chemotherapy and autologous bone marrow transplantation in 5 cases. *Leuk Lymphoma* 1996; 23(3-4): 339-45. Doi: 10.3109/10428199609054837.
121. Soussain C, Suzan F, Hoang-Xuan K et al. Results of intensive chemotherapy followed by hematopoietic stem-cell rescue in 22 patients with refractory or recurrent primary CNS lymphoma or intraocular lymphoma. *J Clin Oncol* 2001; 19(3): 742-9. Doi: 10.1200/JCO.2001.19.3.742.
122. Tun HW, Johnston PB, DeAngelis LM et al. Phase 1 study of pomalidomide and dexamethasone for relapsed/refractory primary CNS or vitreoretinal lymphoma. *Blood* 2018; 132(21): 2240-8. Doi: 10.1182/blood-2018-02-835496.
123. Sobolewska B, Chee SP, Zaguia F et al. Vitreoretinal lymphoma. *Cancers* 2021; 13(16): 3921. Doi: 10.3390/cancers13163921.
124. Tang LJ, Gu CL, Zhang P. Intraocular lymphoma. *Int J Ophthalmol* 2017; 10(8): 1301-7. Doi: 10.18240/ijo.2017.08.19.
125. Freeman LN, Schachat AP, Knox DL, Michels RG, Green WR. Clinical features, laboratory investigations, and survival in ocular reticulum cell sarcoma. *Ophthalmology* 1987; 94(12): 1631-9. Doi: 10.1016/s0161-6420(87)33256-7.
126. Ma WL, Hou HA, Hsu YJ et al. Clinical outcomes of primary intraocular lymphoma patients treated with front-line systemic high-dose methotrexate and intravitreal methotrexate injection. *Ann Hematol* 2016; 95(4): 593-601. Doi: 10.1007/s00277-015-2582-x.
127. Kimura K, Usui Y, Goto H et al. Clinical features and diagnostic significance of the intraocular fluid of 217 patients with intraocular lymphoma. *Jpn J Ophthalmol* 2012; 56(4): 383-9. Doi: 10.1007/s10384-012-0150-7.
128. Tsubota K, Usui Y, Goto H. Identification of prognostic markers in patients with primary vitreoretinal lymphoma by clustering analysis using clinical data. *J Clin Med* 2020; 9(7): 2298. Doi: 10.3390/jcm9072298.
129. Ishdorj G, Streu E, Lambert P et al. IgA levels at diagnosis predict for infections, time to treatment, and survival in chronic lymphocytic leukemia. *Blood Adv* 2019; 3(14): 2188-98. Doi: 10.1182/bloodadvances.20180026591.
130. Kubinak JL, Petersen Ch, Zac Stephens W et al. MyD88 signaling in T cells directs IgA-mediated control of the microbiota to promote health. *Cell Host Microbe* 2015; 17(2): 153-63. Doi: 10.1016/j.chom.2014.12.009.

## S A Ž E T A K

### PRIMARNI VITREORETINALNI LIMFOM: STAV OFTALMOLOGA O DIJAGNOZI I LIJEČENJU

N. VIDOVIC VALENTINCIC<sup>1,2</sup>, A. GORNIK<sup>1</sup>, S. POCKAR<sup>3</sup>, M. GLOBOCNIK PETROVIC<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Očna bolnica, Univerzitetски клинички центар, Љубљана, Slovenija; <sup>2</sup>Медицински факултет, Свеучилиште Љубљана, Љубљана, Slovenija; <sup>3</sup>Central Manchester University Hospitals NHS Foundation Trust – Manchester Royal Eye Hospital (MREH), Manchester, Velika Britanija

Primarni vitreoretinalni limfom (PVRL) rijetka je podskupina limfoma središnjega živčanog sustava (SŽS) koja se javlja ponajprije u staklastom tijelu i retini. Često se predstavlja kao maskirani sindrom koji oponaša infektivni ili neinfektivni uveitis pa je dijagnostički i terapijski izazov. Biopsija vitreusa ili retine bitna je za dijagnozu. Ovaj rad prikazuje nedavna dostignuća i ažuriranja u dijagnostici i liječenju PVRL s naglaskom na intravitrealnu kemoterapiju. Suvremene dijagnostičke tehnike za PVRL su zahtjevne. Potrebna je detaljna klinička anamneza, pregled, očna i SŽS slika s imunohistokemijom, protočna citometrija, molekularna i genetska analiza. Posljednjih nekoliko godina lokalno intravitrealno liječenje u slučajevima s izoliranim PVRL tema je brojnih objavljenih radova. Međutim, broj uključenih pacijenata je malen, a preporuke za liječenje nisu standardizirane i jedinstvene.

**Ključne riječi:** limfom, maskirani sindrom, intraokularno, ekstranodalno, intravitrealno liječenje, lokalna kemotrapija

# CURTAILING PROCEDURAL PAIN / STRESS IMPACT IN EXTREMELY PREMATURE INFANTS: CURRENT PRUDENCE AND CROATIAN CONSUELITUDE

ANA ČOLIĆ<sup>1</sup>, NENAD VUKOJEVIĆ<sup>2</sup>, SONJA ANIĆ JURICA<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Division of Neonatology, University Hospital for Gynecology and Obstetrics, University Hospital Centre Zagreb, Zagreb, Croatia; <sup>2</sup>School of Medicine, University of Zagreb, University Hospital for Eye Disorders, University Hospital Centre Zagreb, Zagreb, Croatia

For a long time belief persisted that premature infants do not experience pain. Extremely premature newborns are exposed to number of diagnostic and therapeutic interventions during their stay in neonatal intensive care units. That time coincides the time of rapid brain development, when transitional neuronal structures are particularly vulnerable. Repeated painful and stressful procedures have proven impact on brain development of premature infant. As long-term effects of procedural pain and stress were recognized efforts of reduction became an imperative of neonatal medicine. We present non-pharmacological and pharmacological methods of procedural pain control; action, known side-effects and efficacy. We also refer to practice of high level neonatal intensive care units in Croatia. Non-pharmacological methods such as non-nutritive sucking, facilitated tucking, swaddling, parental involvement, and others, have proven efficiency in pain control of many procedures causing mild pain. In combination with topical anesthetics and sweeteners they are effective in procedures of moderate intensity. Non-pharmacological methods affect transmission of painful stimuli and as sweeteners dampen behavioral response. Among drugs opioids are far most effective during severely painful procedures and side-effects should be balanced with impact of pain and stress. Eye examination for retinopathy of prematurity is an inevitable procedure stressful at the very eye drops application. It demands to be marked since only opioids have proven absolute efficacy which should be kept in mind with ventilated and haemodynamically unstable patients. Non-pharmacological methods as well as topical anesthetics are ineffective when heel lance for blood sampling is performed. Overall, awareness of pain and stress in Croatian high level units exists, but recognition of pain and stress malevolence and action in terms of prevention are still insufficient, especially in terms of mild to moderate intensity procedures.

**Key words:** premature infant, newborn infant, pain, pain management, analgesia, retinopathy of prematurity

**Address for correspondence:** Prim. Ana Čolić, MD., pediatrician-neonatologist  
 Department for Semi-Intensive Treatment of Newborns  
 Department of Neonatology  
 University Hospital for Gynecology and Obstetrics  
 University Hospital Centre Zagreb  
 Petrova 13  
 10000 Zagreb, Croatia  
 E-mail: dr\_anach@yahoo.com

## INTRODUCTION

After birth, very premature infants spend weeks, sometimes months, in neonatal intensive care units (NICU). During that time they undergo many diagnostic interventions and interventions of treatment and care. For a long time possibility of premature infants to experience pain and stress was not acknowledged in NICU. When their capacity to feel and experience stress was

recognized focus arised to investigate the effects and consequences of NICU procedures. (1,2)

Nociceptive system of very premature infant is functionally immature. Discrimination of noxious and non-noxious stimuli is difficult and descending modulation and inhibitory processes inadequate. (2-6) Also repeated touch, or pain, lead to sensitization. (4,7)

Reactions to procedural pain related stress may be acute and obvious, behavioral and physiological, such as grimassing, crying, movement, oxygen desaturation, changes in heart rate, respiratory rate, blood pressure. Procedural pain is also associated with feeding difficulties, alterations of sleep-wake states, and apnea. (2,3,8) Pain assessment scales are based on obvious displays of discomfort and stress. (3,9)

Reactions to procedural pain and stress have been investigated by other methods; such as measurement of cerebral blood flow and near infrared spectroscopy of the brain showing alterations of blood supply and oxygenation. (5,10) Also there is significant relationship between pain and oxydative stress. (11) Alterations of cortisol levels were recorded as well. (3,4)

Electroencephalography showed that pain induces diffuse brain activation across the immature brain in very preterm infant. (4,12) Central neuronal activation may be present without visible reactions in very premature infants revealing standardized pain assessment scales as suboptimal tool. (3)

Beside acute reactions on pain and stress due to procedures, consequences on the future life were searched for. The time in NICU, the last trimester, is the time of rapid brain development, process that may be altered by repeated painful and stressful procedure. (4,13)

Greater exposure to pain related stress is associated with impaired brain development and brain microstructure, independent on comorbidities, other insults and injuries. In the studies, exposure to pain was measured as number of skin breaking procedures and intubation from birth to term adjusted for multiple confounding factors. Maturation of white matter and subcortical grey matter is altered, as well as cortical grey matter, resulting in lower cortical thickness and slower head growth. (3,4,13,14)

Neuronal proliferation and cell differentiation, formation of synapses, selective pruning of neuronal processes and synapses happen during the third trimester, the time of exposure to repeated procedures inducing pain related stress in prematurely born infants. (13,15)

Altered brain development may be related to pain related increase in proinflammatory cytokines, oxydative stress, or overstimulation of immature neurons. (3,4,11) Developing brain may be directly influenced by hemodynamic changes at the time of immature auto-regulation of cerebral blood flow. (4,5) Also alterations of sleep-wake states may affect developing brain. (4)

At the time of rapid development transitional neuronal structures are particularly vulnerable. Injuries to pre-

oligodendrocytes and sublate zone are especially detrimental. Two proliferative zones subventricular zone and germinative epithelium are also vulnerable, as well as GABAergic neurons and microglia. (13,15) The role of preoligodendrocytes is ensheathement of axons. They are predominant in white matter from 24 to 40 weeks of gestation. Their injury leads to hypomyelinization, a designation of periventricular leukomalacia in premature infants, with impaired axonal development affecting neuronal migration with diminished cerebral cortical and thalamus volumes due to trans-synaptic effects (13,15). Subplate zone serves as a waiting compartment for thalamocortical and corticocortical afferents with maximal developmental impact between 24 to 32 weeks of gestation. Injury to subplate has secondary maturational disturbances affecting cerebral cortex and thalamus with volumetric deficit. (15) Procedural pain and stress induce cerebral blood flow and oxygen fluctuations, oxidative stress and inflammatory reactions, that impact preoligodendrocytes and subplate zone. (3,13,15). Also, subplate-glutamate receptors involved in pain transmission are more expressed in early life due to developmental stage (3)

Developing brain is affected with stimulation. Pain induces diffuse brain activation across the brain in very preterm infant. (4) Non-noxious stimuli might as well. (3,4) Possible mechanism of brain injury is that pain and stress lead to high stimulation of immature vulnerable neurons susceptible to overstimulation and excitotoxic damage, especially at the time of early development while thalamocortical connections are waiting in the subplate zone. (14) Increased neuronal activation of immature developing circuitry may be detrimental by altering apoptosis and survival. Repeated noxious nociceptive stimulation may cause rewiring. (13).

As long-term effects of procedural pain and stress were recognized efforts of reduction became an imperative.

## REDUCTION OF PAIN AND STRESS

### *Non-pharmacological measures*

Non-nutritive sucking (NNS) promotes comfort and calmness. It is associated with increased oxygenation, improvement in respiratory and gastrointestinal functions, decreased heart rate and energy expenditure (16) It is effective in reducing pain, especially when combined with sweeteners. (9,17) It was shown to reduce pain of heel lance better than facilitated tucking alone. (16)

Facilitated tucking is a process of gently manually keeping the infant's limb flexed still allowing the infant control over body and some movement. Facilitated

tucking activates proprioceptive, tactile and thermal systems, favors self-soothing behaviour. A containment that still allows some movement sends the central nervous system a continuous stream of stimuli that competes with painful stimuli and modulates pain perception, attenuates responses to painful stimuli, and facilitates self-regulation (11,16). Facilitated tucking is developmentally supportive and provides some pain relief. It can be achieved by swaddling the infant gently in the blanket. When infant is in the blanket and nest during procedure reduces crying and heart rate changes. Tucking and swaddling should be started before the procedure and maintained for some time after. (16)

Skin-to-skin contact or Kangaroo care stimulates tactile and proprioceptive systems and reduces pain. It decreases behavioral and physiological responses on painful procedures and has other benefits for the infant. (11,16) It should be started before and continued after the procedure. (16)

Combination of sweeteners and NNS with other non-pharmacological measures attenuates physiological and behavioral responses to painful procedures. Tucking, swaddling and skin-to skin are recommended in junction with sweeteners and NNS, topical anaesthetic if indicated, during venipuncture, heel lance, intramuscular and subcutaneous injections, nasogastric or orogastric tube insertion, percutaneous insertion of central catheters, endotracheal suctioning and screening for retinopathy of prematurity (ROP) (10,17-19). During screening for ROP this combination reduces the responses but does not provide appropriate pain relief with pain scores remaining high. (18)

Other modalities of non-pharmacological measures include sensorial saturation, multi-modal sensory inputs and massage during procedure. Sensorial saturation and massage distract the neonate and provide the stimuli to stop pain transmission to the cerebral cortex. (17) Music, lullaby and mother's voice seem to ease pain responses. (20)

Breast milk is not as effective as sucrose and breastfeeding appears not to be effective in providing pain relief in premature infants. (16)

Neonatal development care includes broad category of proceedings to minimize the effects of NICU stress exposure, such as control of external stimuli, kangaroo and parental involvement, nesting, swaddling, prone positioning, and pain management. With higher quality of neonatal developmental care conducted, behavioral outcome is better (21). Neonatal development care does not decrease the pain responses during eye examination for ROP but results in faster recovery (22).

### ***Sweeteners - sucrose and glucose***

Sucrose is an established modus for pain and stress reduction of minor procedures. (10,11,23,24,31-33) Optimal dosing, mechanism of action, soothing versus analgesic effects and long term consequences are not completely defined yet. (9,24)

Current recommendations are for sucrose to be applied through the pacifier or directly to the tongue to ventilated infants 2 minutes prior to procedure. 24% solution is commonly used. Recommended doses depend on the gestational age and severity of procedure: 24 to 26 weeks gestational age 0,1 ml, 27 to 31 0,25, 32 to 36 0,5 ml. (17,24) Recent study revealed that minimal dose of 0,1 ml might be as effective as larger doses suggesting that just exposure to sucrose is relevant, not the amount. (25) Practice of 2 minutes before the stimulus with 4 minutes lasting effect has been challenged by recent data of immediate effect when used with non-nutritive sucking. (26)

Sucrose appears to increase response of endogenous endorphine, possibly dopaminergic and cholinergic pathways, though might augment the anti-nociceptive response. (9,27)

Worse neurodevelopmental scores at term were recorded in infants who had received more than 10 doses per day in the first week of life. (27) Sucrose should be tracked as medication. (9)

Sucrose dampens pain behaviours but does not reduce the cortical pain signal which is an issue for brain vulnerability. (12,14,28) The question remains whether despite generation of electrical activity in the brain of premature infant interpretation of the procedure is other than painful. Sucrose provides more comfort but might not prevent negative effect of pain on neuronal programming. (28,29)

In conjunction with other non-pharmacological measures sucrose provides an additive analgesic effect. (9) Non-nutritive sucking has a synergic and enhanced effect. (17,24) Oral sucrose is used as a first line in all painful procedures, combined with other measures. (17,23) It is not effective for retinopathy of prematurity screening (ROP). (18) Also it is not effective for heel lance (17,23)

Glucose is an alternative to sucrose. Glucose is also effective for brief procedures and can be used as a substitute for sucrose but dose and timing are not established. Currently 10-33% glucose are used at doses 1-2 ml. (9) Most find it ineffective for longer procedures and eye examination for ROP. (9,30)

**Topical anesthetics**

Eutectic mixture of local anesthetics - EMLA cream may reduce pain for some procedures. It is applied 60 minutes before the procedure and covered with an occlusive bandage. Newer topical anesthetics with shorter onset of action of 30 minutes, but not more effective, are 4% tetracaine gel and 4% liposomal lidocaine cream. Although some NICU use tetracaine gel some find it ineffective in neonates. Methemoglobinemia, especially in premature infants, is accentuated concerns if topical anesthetics are used properly. Transient skin rashes are possibility. Topical anesthetics in combination with sweateners and non-pharmacological measures have found to be effective in venipuncture, percutaneous central cathether insertion, intramuscular or subcutaneous injections and lumbar puncture. They are not effective in reducing pain for heel lancing. (9,17,31)

Before screening for ROP anesthetic eye drops are applied. Mostly used are 1% tetracaine chlorhydrate, 0.5% proparacaine (proxymetacaine), 0.4% oxybuprocaine, equal parts combination of tetracaine chlorhydrate and oxybuprocaine chlorhydrate. No pharmacological side effects are recorded. Topical anesthetics do not ameliorate but marginally decrease pain of the eye examinations. Still, due to futility of other strategies, other than opioids, their use is mandatory in efforts of pain reduction. (17,18,32)

**Drugs**

Nonopiod analgesic acetaminophen is **not** effective for procedural pain in premature infants. (33) It has not found a place in NICU as a sole agent in preventing and treating acute pain. Use of acetaminophen is promoted in treatment of postoperative pain in combination with opioid drugs which dosage can be decreased. (9) It may be used for mild pain in conjunction with non-pharmacological measures. Overdosage that may cause liver damage is rare in infants but caution is recommended due to slower clearance. (33).

Nonsteroidal anti-inflammatory agents, indomethacin and ibuprofen, are also not an option. They are associated with complications such as gastrointestinal bleeding, decreased glomerular filtration, pulmonary hypotension and platelet dysfunction. Their use in population of premature infants is limited to treatment of patent ductus arteriosus. (9)

Opioids are most effective for treatment of acute pain in premature infants. They provide adequate analgesia but also sedate and attenuate stress responses. (31)

Fentanyl is a widely used opioid analgesic in NICUs. It provides rapid analgesia which makes it appropriate for preventing procedural pain especially in more

acute situations such as exigency for intubation. Advantage of fentanyl is minimal sway on haemodynamics, moderate sedation effect and relatively short action. It rapidly crosses the blood-brain barrier, blocks endocrine stress responses and prevents pain-induced responses such as increase in pulmonary resistance. (32,34,35) Hepatic clearance capability increases after 2 weeks after birth. The disadvantages are potential effect on bowel evacuation, especially meconium passage, effect on respiration drive, and chest wall rigidity. (36) Problems are rapid tolerance development and withdrawal symptoms in cumulative doses and prolonged continuous infusion. (31,34,35) Higher cumulative dose in premature infants were associated with cerebellar injury and lower cerebellar diameter at term reached. (37) However cumulative doses of fentanyl did not show correlation with 5-year developmental outcomes. (38) Data suggest that in ventilated infants fentanyl provides neuroprotective effect due to protection from pain and stress. (39) Fentanyl is recommended for prevention of pain of invasive procedures, especially in ventilated and haemodynamically unstable infants. (31)

Fentanyl derivates remifentanil, alfentanil and sulfentanil are in increased usage for prevention of procedural pain due to their shorter-acting feature. Remifentanil is twice as potent and of ultra-short duration of action. It is rapidly cleared by plasma esterases so excretion is independent of liver and renal function, so it is rapidly metabolised and does not accumulate. Alfentanil is less potent, with short duration of action. Alfentanil and sulfentanil are metabolised by liver resulting in increased levels in premature infants after repeated use. They are recommended for brief invasive procedures. (31,34,40)

Ketamine is effective analgesic, unique for providing deep sedation while maintaining respiratory drive and producing bronchodilatation, also improving hemodynamic function, while mildly increasing heart rate and blood pressure. It does not significantly affect brain blood flow. High doses can however reduce heart rate and blood pressure. Some recommend usage in haemodynamic unstable infants, such as those with congenital heart diseases and diaphragmal hernia. Still possible neurotoxicity remains concern. (8,9,31) Some NICUs use it for intubation and ROP screening, especially in unstable infants. (17)

Propofol is associated with bradycardia, desaturation and prolonged hypotension, also clearance and neurotoxicity inversely depend on gestational age. (34,35,40) Although appropriate dosing without reaching the threshold of autoregulation is shown to preserve adequate cerebral blood flow. (41)

Morphine is mostly used for chronic pain, especially in ventilated infants, in continuous infusion. It is not recommended for prevention of acute pain in short procedures. (31,40) Methadone, due to long half-life, is not an option for acute procedural pain management. (9,31,34) Gabapentin might be a choice for visceral hyperalgesia, refractory chronic pain and agitation. (42) Usage of dexmedetomidine is spreading in the NICUs although sufficient data are lacking. (39) It causes reduction in the cerebral oxygen saturation probably due to local vasoconstriction even when systemic is avoided. Dexmedetomidine is used for continuous sedation and analgesia. It has decreased clearance in premature infants. (43)

It should be underlined that sedatives and anxiolytics do not provide analgesia. (44) When used for sedation and relaxation in combination with analgesic measures caution is advised as they can mask signs of pain. A barbiturate phenobarbital used to be widely utilized in NICUs for sedation. It remains a choice for seizure control with levetiracetam taking over. (44) Benzodiazepines such as midazolam and lorazepam are still of sedative usage. Midazolam is resort in refractory seizures. It causes hypotension with decreases in oxygen saturation and cerebral blood flow velocity and therefore might affect developing brain. Midazolam might be associated with adverse neurological outcome in other terms as well, but still frequently prescribed as sedative. (45) Clearance of midazolam increases with age so adjustment of dosage is recommended accordingly. (45) Some authors discourage use of midazolam in infants of less than 34 weeks of gestation. (40)

Cumulative doses of opioids, and sedatives, may cause abstinence syndrome. Clonidine, although further studies are recommended, is used in NICUs as an adjunct or monotherapy treatment of neonatal abstinence syndrome after intrauterine exposure to drugs. (46,47) It is an alpha-2 adrenergic receptor agonist that reduces sympathetic symptoms of withdrawal. It shortens the duration of drug tapering. Current practice of neonatal exposure is slow tapering of addictive drug and introduction of clonidine if it fails. Earlier introduction of clonidine is considered in prolonged opioid infusion. (46) While treating with clonidine potential decrease in heart rate and blood pressure should be monitored, as well as acyclosis and hyperkalemia. (47)

### Digest

In regard of measures not affecting central nervous reaction to pain, perception of stimuli and comfort are not negligible part of approach to the little patient. Also haemodynamic changes that add to detrimental effect of pain on developing brain might be suppressed by some methods. Therefore use of sucrose, as well as non-pharmacological methods should be supported in the practice. (4,5,15,17,29)

In terms of cumulative pain reducing choice, what seems more invasive and painful procedure might be a better option. As best example heel squeezing is the most painful part of the procedure when heel lance for blood sampling is performed. Therefore warming the heel and local anesthetics are not useful. Intravenous sampling is proven as less painful and pain provoked can be relieved with sweeteners, non-pharmacological and local measures. When multiple daily sampling is expected central catheters are recommendable. (17)

In respect to concern of opioid side effects, balance with pain and stress side effects should be deliberated. Endotracheal intubation should be performed with adequate analgesia. Appropriate analgesia facilitates intubation and reduces harmful physiological fluctuations, and pain. The same stands for placement of central catheters in ventilated infants prone to haemodynamic instability. (17)

Eye examinations for ROP demands to be marked since non-pharmacological measures and sweeteners as well as topical anaesthetic have not been proven to be useful in preventing pain. Even instillation of mydriatic eyedrops is proven to cause pain. Screening for ROP is the diagnostic procedure that can not be avoided and must be performed according adopted protocols. In ventilated and haemodynamic unstable patients opioids are strongly recommended. In stable patients combination of other measures might be considered in terms of somewhat lessen behavioral responses and solace. Anesthetics eyedrops are obligatory. (8,18,22,37,48-50)

In view of nursing and care processes, impossibility to discriminate non-noxious and noxious stimuli and following sensitization are not negligible. For example diaper change can provoke blood flow fluctuations and adhesive tape removal is proven to cause oxydative stress. Care procedures should be downsized to essentials (2-6)

In concern of sensitization, clustering of painful procedures ought to be banned in exception of life-threatening circumstances. Two hours pause is advised. (4,7,17)

### PRACTICE OF PROCEDURAL PAIN AND STRESS MANAGEMENT IN CROATIA

Data about procedural pain and stress management were collected from four level 3 and one level 4 NICUs. Used pharmacological and nonpharmacological approaches in routine and mandatory procedures in the care of premature infants were recorded. Procedures for which information was collected are intubation

(primary reanimation in the birth room excluded), tracheal suctioning, placement of intravenous routes (peripheral and central), diagnostic blood sample collection (intravenous, heel lance), ophthalmic examination for retinopathy of prematurity (Table 1).

There are no standardized protocols for procedural pain and stress management in any of the high level NICUs encountered. None of the NICUs uses pain assessment scales. None of the NICUs uses developmental care pain management approach for diagnostic and treatment procedures in forms of individual approach

to infant, non disturbive approach or parental involvement, e.g. Kangaroo care while performing procedures. Swaddling is a part of routine care in most NICUs but special attention is randomly enforced during procedures. Sweeteners are utilized in few NICUs, but often not targeted prior to procedures. Drugs are used randomly, often sedatives.

Use of sweeteners, non-pharmacological and pharmacological approaches in prevention and treatment of pain is inconsistent between but also within the encountered Croatian NICUs.

Table 1. Number of Croatian NICU (of 5 encountered) using pharmacological and non-pharmacological pain management during specific medical procedures in years 2018 and 2022

Year 2018	Year 2022	Drugs		Topical anaesthetics		Sucrose / Glucose		Swaddling/ Tucking		Sensorial saturation /massage		Parental involvement	
<b>Elective intubation</b>	R all	1, R 3	/	1	/	/		none	none	none	none	none	none
<b>Tracheal suctioning</b>	none	none	/	/	none	none		none	R 1	none	none	none	none
<b>Percutaneous central routes</b>	R all	1, R 4	none	none	none	R 1	none	none	none	none	1	none	none
<b>Peripheral venous routes / sampling</b>	none	R 1	none	none	R 1	R 2	none	R 1	none	none	1	none	none
<b>Heel lance</b>	none	none	/	/	none	none	none	none	R 1	none	1	none	none
<b>Eye exam for ROP</b>	none	1 after exam	all	all	none	none	none	R 1	none	none	none	none	none

R = random

## CONCLUSION

Preventing, reducing and treating pain and concomitant stress are beholden part of the endeavour to preserve and improve life and health of premature infants. The effects of pain and stress on the infant should not be ignored in actions of treatment of what might impose as more important and rather recognized threat on the outcome. Procedures performed in order of better outcome can be detrimental. The extent of pain/stress impact on the outcome of the premature infant is proven and should be adopted as a trajectory of chronic complications of prematurity. As such the attempts of prevention have to be incorporated in the practice. In search of optimal approach current recommendations have to be granted: reduction of number of procedures, prediction and detection of pain, pain prevention and treatment; in nonpharmacological way when effective. If rational number of interventions is performed gross of medications and sweeteners with possible side effects would not be reached.

Overall, awareness of pain and stress in Croatian high levels NICUs exists, but recognition of pain and stress malevolence is still insufficient. Noted progress of pain control is hopeful. Practice of contemporary neonatal medicine has to implement the pain/stress control programme in order to improve the outcome

of Croatian NICU patients. We believe that institution of pain management protocols in each NICU, with interexpert agreement, would significantly improve the practice. We propose the pain and stress management for procedures covered in this analysis of Croatian NICUs' consuetud (Table 2).

Table 2. Proposed procedural pain management for abstracted procedures

Procedure	Pain/stress management
<b>Elective intubation</b>	Drugs <sup>1</sup>
<b>Tracheal suctioning</b>	Sweeteners (+ non-nutritive sucking) <sup>2</sup> swaddling, facilitated tucking
<b>Percutaneous central venous routes</b>	Sweeteners (+ non-nutritive sucking) <sup>2</sup> drugs <sup>1</sup>
<b>Peripheral venous routes/sampling</b>	Sweeteners (+ non-nutritive sucking) <sup>2</sup> Swaddling / facilitated tucking Topical anaesthetics if MV or HU
<b>Heel lance</b>	Sweeteners (+ non-nutritive sucking) <sup>2</sup> Swaddling / facilitated tucking or parental involvement <sup>3</sup>
<b>Ophthalmic examination for ROP</b>	Sweeteners (+ non-nutritive sucking) <sup>2</sup> Swaddling / facilitated tucking or parental involvement <sup>3</sup> Topical anaesthetics Drugs <sup>1</sup> if MV or HU

<sup>1</sup> we suggest fentanyl, preferably remifentanil if available <sup>2</sup>chiefly sucrose, combined with non-nutritive sucking when possible <sup>3</sup>carried out; Kangaroo care or facilitated tucking, depending on the condition of the infant MV = mechanical ventilation HU = haemodynamic unstable

**ACKNOWLEDGMENT**

We would like to thank the Chiefs of Croatian NICUs who shared their practice of pain management.

**R E F E R E N C E S**

1. Anand K, Brown M, Causon R *et al.* Can the human neonate mount an endocrine and metabolic response to surgery? *J Ped Surg* 1985; 20(1): 41-8.
2. Marchant A. Neonates do not feel pain: a critical review of the evidence. *Biosci Horiz* 2014; 7: 1-9.
3. Vinall J, Grunau RE. Impact of repeated procedural pain-related stress in infants born very preterm. *Pediatr Res* 2014; 75(5): 584-7.
4. Grunau RE. Neonatal pain in very preterm infants: long-term effects on brain, neurodevelopment and pain reactivity. *Rambam Maimonides Med J* 2013; 4(4). e0025. Available at: [www.rmmj.org.il](http://www.rmmj.org.il).
5. Slater R, Cantarella A, Gallels S *et al.* Cortical pain responses in human infants. *J Neurosci*. 2006; 26(14): 3662-6.
6. Fabrizi L, Slater R, Worley A *et al.* A shift in sensory processing that enables the developing human brain to discriminate touch from pain. *Curr Biol*. 2011; 21: 1552-8.
7. Slater R, Fabrizi L, Worley A *et al.* Premature infants display increased noxious-evoked neuronal activity in the brain compared to healthy age-matched term-born infants. *Neuroimage*. 2010; 52: 583-9.
8. Rush R, Rush S, Nicolau J, Chapman K, Naqvi M. Systemic manifestations in response to mydriasis and physical examination during screening for retinopathy of prematurity. *Retina*. 2014; 24(2): 242-5.
9. American academy of pediatrics. Prevention and management of procedural pain in the neonate: an update. *Pediatrics* 2016; 137(2): 1-13.
10. Bartocci M, Berquist LL, Lagercrantz H *et al.* Pain activates cortical areas in the preterm newborn brain. *Pain*. 2006; 122: 109-17.
11. Slater L, Asmerom Y, Boskovic DS *et al.* Procedural pain and oxydative stress in premature neonates. *J Pain*. 2012; 13(6): 590-7.
12. Slater R, Cornelissen L, Fabrizi L *et al.* Oral sucrose as an analgesic drug for procedural pain in newborn infants: a randomized controlled trial. *Lancet* 2010; 376: 1225-232.
13. Ranger M, Chau CMY, Garg A *et al.* Neonatal pain-related stress predicts cortical thickness at age 7 years in children born very preterm. *PLOS ONE*. 2013; 8(10): e76702. Available at: [www.plosone.org](http://www.plosone.org)
14. Brummelte S, Grunau RE, Chau V *et al.* Procedural pain and brain development in premature newborns. *Ann Neurol*. 2012; 71(3): 385-96.
15. Volpe JJ. The encephalopathy of prematurity – Brain injury and impaired brain development inextricably intertwined. *Semin Pediatr Neurol* 2009; 16(4): 167-78.
16. De cassia Pinheiro da Motta G, Chollopetz da Cuhna ML. Prevention and non-pharmacological management of pain in newborns. *Rev Bras Enferm*. 2015; 68(1): 123-7.
17. Lago P, Garetti E, Merazzi D *et al.* Guidelines for procedural pain in the newborn. *Acta Paediatr*. 2009; 98: 932-9.
18. Sullivan A, O'Connor M, Brosnahan D, McCreery K, Dempsey EM. Sweeten, soother and swaddle for retinopathy of prematurity screening: a randomised placebo controlled trial. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2010; 95: 419-22.
19. Gomes Neto M, da Silva Lopes IA, Araujo ACCLM. *et al.* The effect of facilitated tucking position during painful procedure in painful procedure in pain management of preterm infants in neonatal intensive care unit: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Pediatr* 2020; 179: 699-709.
20. Olsson E, Carlsen Misic M, Dovland Andersen R *et al.* Study protocol: parents as pain management in Swedish neonatal care – SWEpap, a multi randomized controlled trial. *BMC Pediatrics*. 2020; 20: 474-82.
21. Montiroso R, Casini E, Del Prete A, Zanini R, Bellu R, Borgatti R, NEO-ACQUA study group. Neonatal developmental care in infant pain management and internalizing behaviours at 18 months in prematurely born children. *Eur J Pain* 2016; 20: 1010-21.
22. Kleberg A, Warren I, Norman E *et al.* Lower stress responses after newborn individualized care and assessment program care during eye screening examinations for retinopathy of prematurity: a randomized study. *Pediatrics* 2008; 121(5): 1267-78.
23. Lago P, Garetti E, Pirelli A *et al.* Sucrose for procedural pain control in infants: should we change our practice? *Acta Paediatr* 2014; 103: 88-90.
24. Stevens B, Yamada J, Ohlsson A, Haliburton S, Shorkey A. The Cochrane Collaboration. Sucrose for analgesia in newborn infants undergoing painful procedures. *Cochrane Library*. Jul 15 2016 Available at: <http://www.cochrane.org>
25. Stevens B, Yamada J, Campbell-Yeo M *et al.* The minimally effective dose of sucrose for procedural pain relief in neonates: a randomized controlled trial. *BMC Pediatrics* 2018; 18: 85.
26. Meesters N, Simmons S, Van Rosmalen J *et al.* Waiting 2 minutes after sucrose administration-unnecessary? *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2017; 102: 167-9.
27. Johnston CC, Filion F, Snider L *et al.* Routine sucrose analgesia during the first week of life in neonates younger than 31 weeks postconceptional age. *Pediatrics* 2002; 110(3): 523-8.
28. Fernandez M, Blass EM, Hernandez-Raif M *et al.* Sucrose attenuates a negative electroencephalographic response to an aversive stimulus for newborns. *J Dev Behav Pediatr* 2013; 24(4): 261-6.
29. Steed D, Port L, Conell TG. *et al.* Correspondances on Oral sucrose for procedural pain in infants by Slater R *et al.* *Lancet* 2011 (377): 25-7.

30. Olsson E, Eriksson M. Oral glucose for pain relief during eye examination for retinopathy of prematurity. JCN 2011; 20: 1054-9.
31. Hall RW. Anesthesia and analgesia in the NICU. Clin Perinatol 2012; 39(1): 239-54.
32. Cogen MS, Pareker JS, Sleep TE *et al.* Masked trial of topical anesthesia for retinopathy of prematurity eye examinations. J AAPOS 2011; 15(1): 45-8.
33. Allegaert K. A critical review on the relevance of paracetamol for procedural pain management in neonates. Front Pediatr 2020; 8: 89.
34. Pacifici GM. Clinical pharmacology of analgesics in infants and pharmacological management of pain in neonates. Medical Express 2014; 1(3): 105-15.
35. Pacifici GM. Clinical pharmacology of fentanyl in preterm infants. Pediatr Neonatol 2015; 456: 143-8.
36. Völler S, Flint RB, Andriessen P *et al.* Rapidly maturing fentanyl clearance in preterm neonates. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2019;104(6): F598-F603.
37. McPherson C, Haslam M, Pineda R *et al.* Brain injury and development in preterm infants exposed to fentanyl. Ann Pharmacother 2015; 49(12): 1291-7.
38. Mills KP, Lean RE, Smyser CD *et al.* Fentanyl exposure in preterm infants: Five-year neurodevelopmental and socio-emotional assessment. Front Pain Res 2022; 3: 836705.
39. Qiu J, Yang Y, Zhang J *et al.* Effects of fentanyl for pain control and neuroprotection in very preterm newborns on mechanical ventilation. J Matern Fetal Neonatal Med 2019; 32(22): 3734-40.
40. McPherson C, Ortinau C.M, Vesoulis Z. Practical approaches to sedation and analgesia in the newborn. J Perinatol 2021; 41: 383-95.
41. Thewissen L, Caicedo A, Dereymaeker A *et al.* Cerebral autoregulation and activity after propofol for endotracheal intubation in preterm neonates. Pediatr Res 2018; 84: 719-25.
42. Burnsed JC, Heinan K, Letzkus L *et al.* Gabapentin for pain, movement disorders, and irritability in neonates and infants. Dev Med Child Neurol 2019; v62(3): v386-9.
43. Cortes-Ledesma C, Arruza L, Sainz-Villamayor A *et al.* Dexmedetomidine affects cerebral activity in preterm infants. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2022 Mar 14;fetalneonatal-2021-323411.
44. Canadian paediatric society. Prevention and management of pain and stress in the neonate. Paediatr Child Health 200; 5(1): 31-8.
45. Völler S, Flint RB, Beggah F *et al.* Recently registered midazolam doses for preterm neonates do not lead to equal exposure: A population pharmacokinetic model. J Clin Pharmacol 2019; 59(10): 1300-08.
46. Streetz VN, Gildon BL, Thompson DF. Role of clonidine in neonatal abstinence syndrome: a systematic review. Ann Pharmacother 2016; 50(4): 301-10.
47. Fister P, Krzan M, Paro-Panjan D. Clonidine for neonatal abstinence syndrome: a single neonatology department's experience. Signae Vitae 2016; 12(1): 116-18.
48. Wade KC, Pistilli M, Baumriter A. Safety of ROP Examination and imaging in premature infants. J Pediatr 2015; 167(5): 994-1000.
49. Mitchell AJ, Green A, Jeffs DA, Roberson PK. Physiologic effects of retinopathy of prematurity screening examinations. Adv Neonatal Care 2011; 11(4): 291-7.
50. Cohen AM, Cook N, Harris MC, Ying G-S, Binenbaum G. The pain response to mydriatic eyedrops in preterm infants. J Perinatol 2013; 33: 462-5.

## S A Ž E T A K

### UBLAŽAVANJE UTJECAJA PROCEDURALNE BOLI I STRESA U IZRAZITO NEZRELE NEDONOŠČADI: SADAŠNJA SAZNANJA I HRVATSKA PRAKSA

A. ČOLIĆ<sup>1</sup>, N. VUKOJEVIĆ<sup>2</sup>, S. ANIĆ JURICA<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Zavod za neonatologiju, Klinika za ženske bolesti i porode, Klinički bolnički centar Zagreb, Hrvatska;

<sup>2</sup>Medicinski fakultet, Sveučilište u Zagrebu, Klinika za očne bolesti, Klinički bolnički centar Zagreb, Hrvatska

Dugo vremena smatralo se da nedonošad nije sposobna osjetiti bol. Izrazito nezrela nedonoščad izložena je brojnim dijagnostičkim i terapijskim intervencijama tijekom boravka u jedinicama intenzivnog liječenja. To se vrijeme u ove skupine nedonoščadi podudara s vremenom brzog razvoja mozga kada su prijelazne neuronske strukture izvanredno osjetljive. Ponavljeni bolni i stresni postupci kao neizbjježan dio liječenja i skrbi dokazanog su utjecaja na razvoj mozga prijevremeno rođenog djeteta. Priznavanjem dugoročnih učinaka boli i stresa kao i naporu da se ti učinci spriječe postaju imperativ neonatalne medicine. Izlažemo pregled nefarmakoloških i farmakoloških metoda kontrole proceduralne boli, njihova djelovanja, poznatih nuspojava i učinkovitosti. Također se osvrćemo na praksu jedinica intenzivnog liječenja trećeg i četvrtog stupnja u Republici Hrvatskoj. Nefarmakološke metode kao što su nenutritivno sisanje, pomognuti utješni položaj odnosno umatanje djeteta, kontakt roditelja i druge metode pokazale su se djelotvornima u ublaživanju boli tijekom mnogih postupaka praćenima blažom boli, a u kombinaciji s lokalnim anesteticima i sladilima i u onih umjerena intenziteta. Nefarmakološke metode utječu na prijenos bolnog podražaja te kao i sladila smanjuju odgovor na bolni podražaj. Među farmacima opioidi su daleko najučinkovitiji tijekom intervencija izrazito bolnog učinka te nuspojave boli i stresa treba uravnotežiti s nuspojavama lijekova. Među procedurama za izdvojiti je oftalmološki pregled probira za retinopatiju nedonoščadi neizbjježan postupak stresan za nedonošče već pri samoj primjeni kapi u oko, u kojega su samo opioidi dokazali apsolutnu učinkovitost što svakako treba imati na umu u strojno ventilirane i hemodinamski nestabilne djece. Također treba izdvojiti neučinkovitost kako nefarmakoloških metoda tako i lokalnih anestetika pri uzimanju krvnih uzoraka ubodom u petu. Sveukupno gledano, u hrvatskim jedinicama intenzivnog liječenja novorođenčadi visokog profila svijest o boli u nedonoščadi postoji no priznavanje negativnih učinaka i djelovanje u smislu prevencije, posebice tijekom postupaka blažeg do umjerene intenziteta još uvijek je relativno slabo. Vjerujemo da bi uvođenje protokola za kontrolu boli u svakoj hrvatskoj neonatalnoškoj jedinici značajno unaprijedilo praksu te u ovom članku predlažemo taj protokol. Kontrola boli i popratnog stresa obavezan su dio napora za očuvanjem i poboljšanjem života i zdravlja izrazito nezrele nedonoščadi. U traganju za optimalnim metodama tekuće preporuke nužno je sustavno usvajati. U prvom redu redukcija broja procedura, a potom predikcija i detekcija boli te njezina prevencija i liječenje, nefarmakološkim metodama kada su dokazano učinkovite, sustavan su dio suvremene neonatalne prakse u svrhu poboljšanja ishoda ove osjetljive populacije.

**Ključne riječi:** nedonoščad, novorođenče, bol, liječenje boli, analgezija, retinopatija nedonoščadi



## HIOPARATIREOIDIZAM U BOLESNIKA NA HEMODIJALIZI

DRAŠKO PAVLOVIĆ<sup>1</sup>, IVICA HORVATIĆ<sup>2</sup>, SLAVA DOKO<sup>3</sup>, IVANČICA HRŠAK<sup>1</sup>, SONJA DITS<sup>1</sup>,  
DIJANA KNEŽEVIĆ STRINAVIĆ<sup>4</sup>, BORIS KUDUMIJA<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Poliklinika za internu medicinu i dijalizu B.Braun Avitum, Zagreb; <sup>2</sup>Zavod za nefrologiju i dijalizu, KB Dubrava, Zagreb; <sup>3</sup>Centar za dijalizu, Dom zdravlja Zagreb-Istok, Zagreb; <sup>4</sup>Opća bolnica Nova Gradiška, Nova Gradiška, Hrvatska

**Sekundarni hiperparatireoidizam (SHPT)** česta je komplikacija u bolesnika na hemodializi, međutim u nekim bolesnika mogu biti prisutne relativno niske koncentracije parathormona (PTH), tj. relativni hipoparatireoidizam (RhPT). Cilj rada je ispitati povezanost pojave RhPT s kliničkim i laboratorijskim obilježjima bolesnika te s lijekovima koje uzimaju. **Bolesnici i metode:** Proveli smo opservacijsko presječno istraživanje u bolesnika na hemodializi u tri centra. Uključeno je 199 bolesnika (127 muškaraca, 72 žene) prosječne dobi 66 godina i srednjeg trajanja hemodialize 5,7 godina. Bolesnicima su određeni sljedeći parametri: dob, spol, šećerna bolest (DM), trajanje hemodialize, vrsta lijekova koje uzimaju te laboratorijski parametri: Ca, P, PTH, albumin, alkalna fosfataza. RhPT je definiran kao koncentracija PTH < 21,6 pmol/L. **Rezultati:** RhPT je bio statistički značajno povezan sa starijom dobi (prosječne dobi 70,5 prema 65,1 godina, p=0,026), šećernom bolesti (DM) (p=0,042), neuzimanjem vezača fosfata u terapiji (p=0,001), neuzimanjem aktivatora receptora vitamina D (aVDR) (p<0,001) i s uzimanjem vitamina D (p<0,001). U multivarijatnoj logističkoj regresiji, kao nezavisni prediktori za RhPT nađeni su: DM (OR 2,585; 95 % CI=1,247-5,359) terapija vitaminom D (OR 3,704, 95 % CI=1,579-8,687), a negativni nezavisni prediktori uzimanje vezača fosfata (OR 0,221; 95 % CI=0,059-0,829) i uzimanje aVDR (OR 0,248; 95 % CI=0,107-0,575). **Zaključak:** Šećerna bolest i terapija vitaminom D povezani su s većim rizikom RhPT, a terapija vezačima fosfata i aVDR s manjim rizikom RhPT. U starijih bolesnika i onih s DM treba biti oprezan, jer je RhPT povezan s usporenom pregradnjom kosti.

**Ključne riječi:** dijaliza, hipoparatireoidizam, koštana bolest

**Adresa za dopisivanje:** Prof. dr. sc. Draško Pavlović  
Poliklinika za internu medicinu i dijalizu B.Braun Avitum  
Hondlova 2/11  
10000 Zagreb, Hrvatska  
E-pošta: draskop1311@gmail.com

### UVOD

Poremećaj mineralnog metabolizma je čest u bolesnika s kroničnom bubrežnom bolesti (KBB). Najčešće se radi o sekundarnom hiperparatireoidizmu. Već u 3a stadiju ( $eGFR < 59 \text{ ml/min}/1,73 \text{ m}^2$ ) povećava se lučenje paratiroidnog hormona (PTH). Nema dvojbe da su poremećen metabolizam fosfata, nedostatak vitamina D, povećana koncentracija FGF 23 (čimbenik rasta fibroblasta 23, prema engl. *fibroblast growth factor 23*) te hipokalcemija čimbenici koji potiču lučenje PTH i hiperplaziju stanica paratiroidne žlijezde (1). Međutim, u nekim bolesnika zapažaju se i relativno niske vrijednosti PTH (1,2).

Hipoparatireoidizam osim u populaciji bolesnika s KBB je bolest uvjetovana djelomičnim ili potpunim nedostatkom PTH. Radi se o rijetkoj bolesti kao po-

sljedici poremećaja u razvoju paratiroidnih žlijezda, oštećenja žlijezda, npr. kirurškim zahvatom na vratu, poremećaju u stvaranju ili izlučivanju PTH. Navedeni poremećaji se prije svega očituju u pojavi hipokalcemije, hiperfosfatemije te niskom ili nemjerljivom koncentracijom PTH. Postoje mnogobrojni dokazi kako su u KBB za optimalni metabolizam minerala te urednu pregradnju kosti ciljne vrijednosti PTH 3 do 10 deset puta iznad referentnog raspona (3,4). Zbog toga se za koncentraciju manju od 3 puta iznad referentnog raspona može reći da se radi o hipoparatireoidizmu, odnosno o relativnom hipoparatireoidizmu (RhPT). Kao mogući uzrok niske razine PTH u KBB navodi se paratiroidektomija, učinak lijekova, starija dob te šećerna bolest (DM). U našem ranijem radu češće smo našli niske koncentracije PTH u bolesnika na dijalizi sa šećernom bolesti te u ženskoj populaciji bolesnika na dijalizi (1,5).

Cilj našeg rada bio je ispitati povezanost pojave RhPT s kliničkim i laboratorijskim obilježjima bolesnika te s lijekovima koje uzimaju.

## BOLESNICI I METODE

U opservacijsko presječno istraživanje bilo je uključeno 199 bolesnika iz tri centra za dijalizu. Bolesnici su određeni klinički parametri: dob, spol, dužina liječenja hemodializom, postojanje DM, terapija vezacima fosfata, kolekalciferolom, analozima vitamina D i kalcimimeticima, postojanje paratireoidektomije. Od laboratorijskih parametara pratili smo: Ca, P, serumski albumin i alkalnu fosfatazu standardnim bio-kemijskim metodama. Koncentracija PTH određena je kemiluminiscentnom imunokemijskom analizom na mikrokuglicama (Abbott, referentni raspon 2,1-7,2 pmol/L). RhPT smo definirali kao koncentraciju PTH < 21,6 pmol/L, tj. 3 x iznad referentnog raspona.

Kontinuirane varijable prikazane su kao srednja vrijednost ± standardna devijacija, a kategorisane varijable brojem i postotkom. Razlike kontinuiranih varijabli između dviju nezavisnih skupina testirane su Studentovim t testom, a razlike kategorisanih varijabli testirane su  $\chi^2$ -testom. Multivarijatna logistička regresija s forward stepwise metodom korištena je za utvrđivanje nezavisnih prediktora za RhPT, a uključene su sve varijable koje su u univariatnoj analizi imale  $p < 0,05$ . Analiza je provedena pomoću računalnog programa SPSS 19.0 for Windows (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). Za sve analize p vrijednost < 0,05 korištena je kao pokazatelj statističke značajnosti.

## REZULTATI

U istraživanje je uključeno 199 bolesnika (127 muškaraca, 72 žene) prosječne dobi 66 godina i prosječnog trajanja hemodializnog liječenja 5,7 godina. U 57 bolesnika (29 %) koncentracija PTH bila je < 21,6 pmol/L, od toga u 18 žena (25 %), te nešto češće u muškaraca (39; 31%), ali bez statističke značajnosti ( $p < 0,392$ ). U univariatnoj analizi RhPT je bio statistički značajno povezan sa starijom dobi (srednja dob 70,5 u bolesnika s RhPT prema 65,1 godina u bolesnika bez RhPT,  $p=0,026$ ), s DM ( $p=0,042$ ), neuzimanjem veziča fosfata u terapiji ( $p=0,001$ ), neuzimanjem parikalcitola ili aktivnog oblika vitamina D u terapiji ( $p<0,001$ ) i s uzimanjem vitamina D u terapiji ( $p<0,001$ ). Nije bilo razlike u koncentraciji Ca, albumina ili u aktivnosti alkalne fosfataze između dviju skupina. Koncentracija fosfora bila je niža u skupini bolesnika s RhPT ( $1,52 \pm 0,51$  prema  $1,66 \pm 0,47$ , razlika nije statistički značajna;  $p = 0,067$ ) (tablica 1.). Zanimljivo, u jednog

bolesnika sa subtotalnom paratireoidektomijom koncentracija PTH bila je < 21,6 pmol/L, a u dva > 21,6 pmol/L.

Tablica 1. *Klinička i laboratorijska obilježja bolesnika u ovisnosti o postojanju relativnog hipoparatiroidizma (kriterij = PTH < 21,6 pmol/L)*

	Relativni hipoparatiroidizam			
	Svi	Ne (%)	Da (%)	p
Spol (Ž/M)	72/127 (36,2/63,8)	54/88 (38,0/62,0)	18/39 (31,6/68,4)	0,392
Dob (god.)	66,6±15,5	65,1±16,1	70,5±13,2	0,026
Trajanje HD (god.)	5,7±6,4	5,8±6,4	5,4±6,2	0,624
Dijabetes melitus (Ne/Da)	133/66 (66,8/33,2)	101/41 (71,1/28,9)	32/25 (56,1/43,9)	0,042
S-kalcij (mmol/L)	2,29±0,17	2,28±0,16	2,30±0,20	0,627
S-fosfat (mmol/L)	1,62±0,49	1,66±0,47	1,52±0,51	0,067
S-alkalna fosfataza (U/L)	82,52±31,84	84,68±32,84	77,14±28,80	0,131
S-albumini (g/L)	38,4±3,5	38,4±3,4	38,4±4,0	0,925
Paratireoidektomija (Ne/Da)	196/3 (98,5/1,5)	140/2 (98,6/1,4)	56/1 (98,2/1,8)	0,856
Vezači fosfata u terapiji (Ne/Da)	13/186 (6,5/93,5)	4/138 (2,8/97,2)	9/48 (15,8/84,2)	0,001
Kalcimimetik u terapiji (Ne/Da)	168/31 (84,4/15,6)	116/26 (81,7/18,3)	52/5 (91,2/8,8)	0,093
Aktivni Vitamin D ili parikalcitol u terapiji (Ne/Da)	35/164 (17,6/82,4)	16/126 (11,3/88,7)	19/38 (33,3/66,7)	<0,001
Vitamin D u terapiji (Ne/Da)	166/13 (83,4/16,6)	127/15 (89,4/10,6)	39/18 (68,4/31,6)	<0,001

U multivariatnoj logističkoj regresiji, kao značajni nezavisni prediktori za RhPT nađeni su: postojanje DM (omjer šansi - OR = 2,585, prema engl. *odds ratio*; 95 % interval pouzdanosti - CI = 1,247-5,359, prema engl. *confidence interval*) i uzimanje u terapiji vitamina D, kolekalciferola (OR 3,704, 95 % CI = 1,579-8,687), a negativni nezavisni prediktori bili su uzimanje vezača fosfata u terapiji (OR 0,221; 95 % CI = 0,059-0,829) i uzimanje parikalcitola ili aktivnog oblika vitamina D, kalcitriola u terapiji (OR 0,248; 95 % CI = 0,107-0,575) (tablica 2).

Tablica 2. *Multivarijabilna logistička regresija za RhPT*

	B	SE	p	OR	95% CI
Spol (m prema ž)	-0,238	0,378	0,529	0,788	0,375 - 1,654
Dob (god)	0,022	0,013	0,076	1,022	0,998 - 1,048
Dijabetes melitus (DA prema NE)	0,950	0,372	0,011	2,585	1,247 - 5,359
Parikalcitol ili aktivni vitamin D u terapiji (DA prema NE)	-1,393	0,428	0,001	0,248	0,107 - 0,575
Vezač fosfata u terapiji (DA prema NE)	-1,508	0,674	0,025	0,221	0,059 - 0,829
Neaktivni vitamin D u terapiji (DA prema NE)	1,309	0,435	0,003	3,704	1,579 - 8,687

## RASPRAVA

U ovom presječnom opservacijskom ispitivanju relativno niske koncentracije PTH, odnosno RhPT, koji smo definirali kao koncentracija PTH < 21,6 pmol/L, našli smo u 29 % bolesnika, nešto češće u muškoj populaciji. U našem ranijem radu hipoparatireoidizam smo našli u 38 % bolesnika na dijalizi, isto nešto češće u muškoj populaciji (5). S druge strane u ovom ispitivanju RhPT je bio povezan sa starijom dobi što nismo primijetili u našem ranijem radu. Prosječna koncentracija fosfora bila je manja u bolesnika s RhPT, iako su oni značajno rjeđe rabili vezače fosfata. Shavit L i sur. su u prikazu bolesnika s hipoparatireoidizmom kao posljedicom kirurškog zahvata ili liječenja kalcimimeticima primijetili dugotrajnu hipofosfatemiju (6). Hiperfosfatemija u bolesnika na dijalizi posljedica je bubrežnog oštećenja, neadekvatne prehrane, ali i hiperparatireoidizma, tj. učinka PTH na kost (7). U naših bolesnika s RhPT, kao i u skupini bolesnika Shavita i sur. izostaje učinak PTH na ubrzanu pregradnju kosti i oslobođanje fosfora iz kosti. Postoje dokazi kako je malnutricija u bolesnika na dijalizi uzrok relativnog hipoparatireoidizma. Lorenzo i sur. su u 207 starijih bolesnika dokazali smanjeni apetit, smanjeni unos bjelančevina te manje koncentracije fosfora i PTH (8). Zaključili su kako je hipoparatireoidizam u ovih bolesnika posljedica malnutricije. U 14-godišnjem prospektivnom ispitivanju bolesnika na hemodializi i peritonejskoj dijalizi, Avram i sur. su dokazali kako manji unos bjelančevina, a s time i fosfora dovodi do hipoparatireoidizma (9). Ako uzmemu koncentraciju albumina kao grubi pokazatelj malnutricije, u naših ispitanika nismo dokazali razliku u uhranjenosti između dviju skupina bolesnika.

RhPT je u naših bolesnika bio povezan s uzimanjem kolekalcifera. Odnosno RhPT je rjeđe zabilježen u bolesnika liječenih kalcitriolom i parikalcitolom. Ne smatramo da se radi o uzročno posljedičnoj povezaniosti. Najvjerojatnije, aktivni metabolit vitamina D, kalцитriol ili analog parikalcitol su uvedeni u terapiju u bolesnika sa sekundarnim hiperparatireoidizmom, dok je kolekalciferol u terapiji bolesnika zbog korekcije nedostatka vitamina D, a ne sa ciljem smanjenja razine PTH (7). I drugi su autori dokazali manje koncentracije PTH u bolesnika na dijalizi s DM, što je potvrđeno i u našem ispitivanju. Postoje eksperimentalni *in vitro* dokazi da povećana koncentracija glukoze smanjuje sekreciju PTH u kulturi stanica paratireoidne žlezde (1). Postojanje DM te liječenje kolekalciferolom dokazani su kao značajni nezavisni prediktori RhPT, a negativni prediktori su u našoj skupini bolesnika bili liječenje kalcitriolom ili parikalcitolom te uzimanje vezače fosfata.

Ne zna se incidencija i prevalencija hipoparatireoidizma u bolesnika na dijalizi. Jedan od uzroka ove ne-

poznanice može biti što autori rabe različite kriterije za definiciju hipoparatireoidizma. Neki autori koriste pojam apsolutni hipoparatireoidizam (AhPT), najčešće ako je koncentracija PTH unutar referentnog raspona za zdravu populaciju, a pojam RhPT, ako je PTH 2 do 3 puta iznad referentnog raspona. U našem ranijem radu koristeći navedene kriterije AhPT smo našli u 16,4 % bolesnika, a relativni u 21,6 %. Akizawa i sur. su definirajući AhPT kao koncentraciju PTH < 60 pg/mL (6,3 pmol/L), a RhPT kao koncentraciju PTH od 60 pg/mL (6,3 pmol/L) do 160 pg/mL (16,9 pmol/L) našli AhPT u 31 % bolesnika na hemodializi, 31,3 % na peritonejskoj dijalizi, a RhPT u 33,4 % bolesnika na hemodializi i 31,4 % u bolesnika na peritonejskoj dijalizi (10). Svi autori se slažu kako se hipoparatireoidizam u bolesnika na dijalizi češće nalazi u bolesnika s DM, malnutricijom te u starijoj dobi.

Dobro su poznate posljedice sekundarnog hiperparatireoidizma. To su koštana bolest, patološki prijelomi kosti, patološke kalcifikacije posebno krvnih žila te kardiovaskularne komplikacije, odnosno značajno povećan rizik ukupnog, a posebno kardiovaskularnog morbiditeta i mortaliteta (11-14). Posljedicama hipoparatireoidizma dugo se nije pridavala veća važnost. Zadnjih desetak godina dokazano je kako i posljedice hipoparatireoidizma mogu biti vrlo ozbiljne. U više ispitivanja dokazano je kako su niske koncentracije PTH povezane s ukupnim i kardiovaskularnim morbiditetom i mortalitetom. Hong i sur. su u svom ispitivanju opazili u bolesnika na dijalizi s niskom koncentracijom PTH povećani rizik mortaliteta zbog infekcije (15). Postoje brojni dokazi kako su niske koncentracije PTH povezane s posebnim oblikom koštane bolesti, adinamičnom lezijom kosti i povećanim rizikom prijeloma kosti (16,17). Tako su prije desetak godina He-lal i sur. dokazali kako su koncentracije PTH < 100 pg/mL (10,6 pmol/L) bile povezane s povećanim rizikom prijeloma kuka u bolesnika na dijalizi (17). U našem ranijem ispitivanju dokazali smo kako je učestalost prijeloma kosti u bolesnika češća u onih s hiperparatireoidizmom, ali nije bila rijetka ni u bolesnika s nižim koncentracijama (18). Nažalost, osim biopsije kosti teško je postaviti dijagnozu adinamične lezije kosti. Pored biokemijskih pokazatelja, za praćenje koštane pregradnje mogu biti korisne razne metode denzitometrije, ali u ovoj skupini bolesnika treba biti vrlo oprezan u interpretaciji nalaza denzitometrija (19). Drugi problem je što danas ne znamo kako liječiti bolesnike s AhPT ili RhPT. Prema nekim preliminarnim rezultatima može biti koristan teriparatid, lijek koji se rabi u liječenju osteoporoze (20).

## ZAKLJUČAK

Naše opservacijsko presječno ispitivanje sigurno ne može dati odgovore na sva pitanja. Sigurno je da će trebati više prospektivnih multicentričnih ispitivanja s jasnim kriterijima kako bismo dobili više podataka o incidenciji i prevalenciji te posljedicama hipoparatiroidizma u bolesnika s kroničnom bubrežnom bolesti. Ipak možemo zaključiti kako hipoparatiroidizam nije tako rijedak u bolesnika na dijalizi kao što se ranije smatralo. Prema dosadašnjim, ispitivanjima, pa i u našem radu DM i starija dob su neosporno veliki rizik. Treba biti oprezan, posebno u starijih ili bolje rečeno neophodne su češće kontrole u bolesnika liječenih aktivnim metabolitima ili analozima vitamina D kao i kalcimimeticima.

## LITERATURA

1. Komaba H, Kakuta T, Fukagawa M. Disease of the parathyroid gland in chronic kidney disease- Clin Exp Nephrol 2011; 15: 797-809.
2. Pavlovic D, Tomic Brzac H. Prevention and treatment of secondary hyperparathyroidism still a challenge for the nephrologist. Nephrol Dial Transplant 2003; 18: (Suppl 5): v5-v6.
3. KDIGO 2017 Clinical Practice Guideline Update for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease–Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD) Kidney Int Suppl 2017; 7: 1-59.
4. Bašić-Jukić N, Pavlović D, Šmalcej R i sur. Smjernice za prevenciju, praćenje i liječenje poremećaja koštano-mineralnog metabolizma u bolesnika s kroničnom bubrežnom bolesti. Lijec Vjesn 2016; 138: 107-20.
5. Pavlović D, Orlic L, Samardžija G i sur. Hypoparathyroidism in hemodialysis patients. Nephrol Dial Transplant 2003; 18 (Supl 4): 140.
6. Shavit L, Lifschitz M, Slotki I. Long-term hypoparathyroidism and hypophosphatemia in dialysis patients. J Investig Med High Impact Case Rep 2014; 2: 1-5.
7. Komaba H, Ketteler M, Cunningham J, Fukagawa M. Old and new drugs for the management of bone disorders in CKD. Calcif Tissue Int 2021; 108: 486-95.
8. Lorenzo V, Martin M, Rufino M i sur. Protein intake, control of serum phosphorus, and relatively low levels of parathyroid hormone in elderly hemodialysis patients. Am J Kidney Dis 2001; 37: 1260-6.
9. Avram MM, Mittman N, Mynt MM, Fein P. Importance of low serum intact parathyroid hormone as a predictor of mortality in hemodialysis and peritoneal dialysis patients: 14 years of prospective observation. Am J Kidney Dis 2001; 38: 1351-7.
10. Akizawa T, Kinugasa E, Akiba T, Tsukamoto Y, Kurokawa K. Incidence and clinical characteristics of hypoparathyroidism in dialysis patients. Kidney Int Supl 1997; 62: S72-4.
11. Merle E, Roth H, London GM i sur. Low parathyroid hormone status induced by high dialysate calcium is an independent risk factor for cardiovascular death in hemodialysis patients. Kidney Int 2016; 89: 666-74.
12. Guh JY, Chen HC, Chuang HY, Huang SC, Chien LC, Lai YH. Risk factors and risk for mortality of mild hypoparathyroidism in hemodialysis patients. Amer J Kidney Dis 2002; 39: 1245-54.
13. Jean G, Lataillade D, Genet L i sur. Association between very low PTH levels and poor survival rate in haemodialysis patients: results from the French ARNOS cohort. Nephron Clin Pract 2011; 118: c21-c216.
14. Lee SA, Lee MJ, Ryi GW i sur. Low serum intact parathyroid hormone level is independent risk factor for overall mortality and major adverse cardiac and cerebrovascular events in incident dialysis patients. Osteoporosis Int 2016; 27: 2717-26.
15. Hong YA, Kim JH, Lim JK i sur. Low parathyroid hormone level predicts infection-related mortality in incident dialysis patients: a prospective cohort study. Korean J Intern Med 2020; 35: 160-70.
16. Sharma S, Gupta A. Adynamic bone diseases: revisited. Nefrologia 2022; 42: 8-14.
17. Hell BA, Su WS, Churchill DN, Gangi AS. Relative hypoparathyroidism and hypoalbuminemia are associated with hip fracture in hemodialysis. Clin Nephrol 2021; 73: 88-93.
18. Šimunović I, Pavlović D, Kudumija B, Mihaljević D, Lovčić D, Jakić M. Bone fragility in hemodialysis patients. Coll Antropol 2015; 39: 1-4.
19. Orlic L, Crnčević Z, Pavlović D, Zaputovac L. Bone mineral densitometry in patients on hemodialysis: difference between genders and what to measure. Ren Fail 2010; 32: 300-08.
20. Sumida K, Ubara Y, Hoshino J i sur. Once-weekly teriparatide in hemodialysis patients with hypoparathyroidism and low bone mass: a prospective study. Osteoporosis Int 2016; 27: 1441-50.

## S U M M A R Y

### HYPOPARATHYROIDISM IN HEMODIALYSIS PATIENTS

D. PAVLOVIĆ<sup>1</sup>, I. HORVATIĆ<sup>2</sup>, S. DOKO<sup>3</sup>, I. HRŠAK<sup>1</sup>, S. DITS<sup>1</sup>, D. KNEŽEVIĆ STRINAVIĆ<sup>4</sup>,  
B. KUDUMIJA<sup>1</sup>

<sup>1</sup>B. Braun Avitum Polyclinic for Internal Medicine and Dialysis, Zagreb; <sup>2</sup>Department of Nephrology and Dialysis, Dubrava University Hospital, Zagreb; <sup>3</sup>Dialysis Center, Zagreb-East Health Center, Zagreb;

<sup>4</sup>Nova Gradiška General Hospital, Nova Gradiška, Croatia

Although secondary hyperparathyroidism (SHPT) is a common complication in hemodialysis patients, in some patients the concentration of parathyroid hormone (PTH) is relatively low, which can be defined as relative hypoparathyroidism (RhPT). The aim of this study was to examine the association of the occurrence of RhPT with clinical and laboratory characteristics of patients and their medication. *Patients and methods:* We conducted an observational cross-sectional study in hemodialysis patients at three centers. Altogether 199 patients were included. There were 127 men and 72 women, mean age 66 years and mean duration of hemodialysis 5.7 years. The following parameters were determined: age, sex, diabetes (DM), duration of hemodialysis, drugs, and laboratory parameters (Ca, P, PTH, albumin, alkaline phosphatase). RhPT was defined as PTH concentration <21.6 pmol/L. *Results:* RhPT was statistically significantly associated with older age (mean age 70.5 vs. 65.1 years, p=0.026), DM (p=0.042), not taking phosphate binders in therapy (p=0.001), not taking vitamin D receptor activator (aVDR) (p<0.001) and taking vitamin D (p<0.001). In multivariate logistic regression, the following independent predictors for RhPT were found: DM (OR 2.585; 95% CI=1.247-5.359), vitamin D therapy (OR 3.704, 95% CI=1.579-8.687), and negative independent predictors for RhPT were taking phosphate binders (OR 0.221; 95% CI=0.059-0.829) and taking aVDR (OR 0.248; 95% CI=0.107-0.575). *Conclusion:* Diabetes mellitus and vitamin D therapy are associated with a higher risk of RhPT, and therapy with phosphate binders and aVDRs with a lower risk of RhPT. The possible cause is that patients with significant SHPT are treated with aVDR. In elderly patients and those with DM, caution is recommended because RhPT is associated with slow bone remodeling.

**Key words:** dialysis, hypoparathyroidism, bone disease



# VITAMIN D U BOLESNIKA S KRONIČNOM BUBREŽNOM BOLEŠĆU LIJEČENIH HEMODIJALIZOM

IVICA HORVATIĆ<sup>1</sup>, DRAŠKO PAVLOVIĆ<sup>2</sup>, IVANČICA HRŠAK<sup>2</sup>, SONJA DITS<sup>2</sup>, BORIS KUDUMIJA<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Klinička bolnica Dubrava, Zagreb, Zavod za nefrologiju i dijalizu; Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Zagreb; <sup>2</sup>Poliklinika za internu medicinu i dijalizu B.Braun Avitum, Zagreb, Hrvatska

**Cilj** rada bio je odrediti status vitamina D u bolesnika s terminalnom kroničnom bubrežnom bolešću liječenih kroničnom hemodijalizom (KBB-5-HD) i povezanost s osnovnim kliničkim i laboratorijskim parametrima. **Bolesnici i metode:** Presječno opservacijsko retrospektivno istraživanje provedeno je u bolesnika liječenih u Poliklinici za internu medicinu i dijalizu B. Braun Avitum. Bolesnicima je određena koncentracija 25OH-vitamina D (25(OH)D) u serumu, praćeni su dob i spol bolesnika, dužina liječenja na hemodijalizi, postojanje šećerne bolesti, koncentracija PTH, Ca, P, albumina i C-reaktivni protein (CRP) u serumu te oblik vitamina D primijenjen u liječenju. Na osnovi koncentracije 25(OH)-D bolesnici su klasificirani u tri skupine: deficijencija (<50 nmol/L), insuficijencija (50-75 nmol/L) i suficijencija (>75nmol/L). Značajnost razlike među skupinama testirana je t-testom i jednosmjernim ANOVA testom za kontinuirane varijable i  $\chi^2$ -testom za kategoriske varijable, a postavljena razina značajnosti bila je  $p<0,05$ . **Rezultati:** U istraživanje je uključeno 134 bolesnika (dobi  $68\pm15$  godina, prosječne dužine liječenja hemodijalizom  $5,9\pm6,3$  godina), od čega 43 žene (32,1 %). Deficijenciju vitamina D imalo je 65 bolesnika (48,5 %), a insuficijenciju 35 bolesnika (26,1 %). Najviše bolesnika liječeno je samo parikalcitolom (50 bolesnika) i kombinacijom parikalcitol+kolekalciferol (34 bolesnika). Bolesnici s deficijencijom vitamina D bili su mlađi u odnosu na bolesnike sa suficijencijom vitamina D (65 prema 73 godine;  $p = 0,046$ ) i imali su češće šećernu bolest u odnosu na druge dvije skupine ( $p=0,018$ ). Dodatnom analizom, kada su bolesnici podijeljeni u dvije skupine ( $25(\text{OH})\text{D} < 50\text{nmol/L}$  prema  $> 50\text{nmol/L}$ ), oni s  $25(\text{OH})\text{D} < 50\text{nmol/L}$  imali su viši PTH (40,78 prema 28,42 pmol/L,  $p=0,003$ ), više fosfate (1,72 prema 1,53 mmol/L,  $p=0,039$ ), niži CRP (18,9 prema 26,7 mg/L,  $p=0,019$ ) te češće šećernu bolest (29/65 prema 16/69,  $p=0,011$ ). **Zaključak:** Ovi rezultati pokazuju da su deficijencija i insuficijencija vitamina D u bolesnika s KBB-5-HD česte unatoč nadoknadi i liječenju. Potrebne su prospективne studije da bi se utvrdio optimalni način liječenja, kao i učinak liječenja na pobol i preživljavanje bolesnika.

**Ključne riječi:** vitamin D, parathormon, kronična bubrežna bolest, hemodijaliza, hiperparatiroidizam, mineralno-koštani poremećaj

**Adresa za dopisivanje:** Doc. dr. sc. Ivica Horvatić  
Klinička bolnica Dubrava  
Zavod za nefrologiju i dijalizu  
Avenija Gojka Šuška 6  
HR-10000 Zagreb  
E-pošta: ivica.horvatic@yahoo.com

## UVOD

Vitamin D je vitamin topiv u mastima i esencijalni steroidni hormon, koji je tradicionalno vezan uz regulaciju metabolizma kalcija, fosfata te rasta i mineralizacije koštanog tkiva. Danas znamo da su njegovi učinci dalekosežniji s obzirom na to da je uključen u regulaciju transkripcije oko 3 % ljudskog genoma (1-5). Vitamin D postoji u dva osnovna oblika:  $D_2$  (ergokalciferol) i  $D_3$  (kolekalciferol). Vitamin  $D_2$  stvara se u biljkama, glivama i lišajevima, a vitamin  $D_3$  u životinjama pod utjecajem ultraljubičastog (UV) zračenja

iz preteča ergosterola, odnosno 7-hidroksikolesterol (3,6). Ljudi većinu vitamina D dobivaju sintezom u koži pod utjecajem UV zračenja (oko 80 %), a preostali dio iz hrane (najviše masne ribe, gljiva i žumanjci) (3,5). Vitamini  $D_2$  i  $D_3$  prenose se krvlju pomoću proteina plazme (VDBP, prema engl. *vitamin D binding protein*) do jetre, gdje se pod utjecajem 25-hidroksi-laze (mikrosomalni enzim CYP2R1 i mitohondrijski CYP2A1) metaboliziraju u 25-hidroksi-vitamin D (25(OH)D ili kalcidiol). To je glavni cirkulirajući oblik vitamina D u krvi s najdužim poluvijekom života (2-3 tjedna) (1,5,6). On se dalje pretvara u aktivni oblik

vitamina D, 1,25-dihidroksi-vitamin D ( $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  ili kalcitriol) putem mitohondrijske  $1\alpha$ -hidroksilaze (CYP27B1), dominantno u proksimalnim kanaličima bubrega (1,3,5,6). Kalcitriol ima najveći kapacitet vezanja na receptore vitamina D (VDR, prema engl. *vitamin D receptors*), ali oko 1000 puta manju koncentraciju u krvi i kraći poluvijek života (8-12 sati) od kalcidiola (1). Kalcidiol također može aktivirati VDR, ali tek pri 100-150 puta većim koncentracijama od kalcitriola kakve se ne postižu u fiziološkim uvjetima (1). Glavni korak u sintezi vitamina D koji određuje njegovu aktivnost jest  $1\alpha$ -hidroksilacija, koju potiče paratireoidni hormon (PTH) i kalcitonin, a inhibiraju je FGF-23 (čimbenik rasta fibroblasta-23, prema engl. *fibroblast growth factor-23*), sam kalcitriol i leptin (1,3,5,7). Danas je poznato da je  $1\alpha$ -hidroksilaza osim u bubregu eksprimirana i u drugim tkivima i stanicama: makrofagima, osteoblastima i keratinocitima kože (6,7). Metabolička inaktivacija kalcidiola i kalcitriola odvija se putem 24-hidroksilaze (CYP24A1), dominantno u bubrežima i crijevu, ali i u limfocitima, makrofagima, fibroblastima, koži i kostima (6,7). Aktivnost 24-hidroksilaze stimuliraju kalcitriol i FGF-23, a inhibiraju PTH i hipokalcijemija (7). Vitamin D veže se na citoplazmatski VDR i tako regulira transkripciju gena (genomski učinci). Smatra se da izravno ili neizravno utječe na transkripciju oko 11000 gena, odnosno do 3 % ljudskog genoma (2,4,7). Također ostvaruje i negenomske učinke regulirajući aktivaciju drugih glasnika i signalne puteve u stanci (1,4,7). Molekularni mehanizmi djelovanja vitamina D su vrlo dobro opisani u dva rada Hausslera i sur. (4,8). U tablici 1. prikazani su osnovni oblici vitamina D, a u tablici 2. izdvojeni su najvažniji učinci vitamina D (prema 1,4,5,7), a uključujući učinke na kosti, metabolizam minerala (ponajprije kalcija i fosfata), stanični ciklus (proliferaciju, diferencijaciju, migraciju i staničnu smrt), imunološki sustav te metabolizam aminokiselina, lipida i ugljikohidrata. Funkcionalni status vitamina D u organizmu procjenjuje se na osnovi koncentracije kalcidiola u krvi. Prema učinku na normalizaciju PTH, prevenciji koštanih fraktura i povećanju apsorpcije kalcija u crijevu, kao optimalnu koncentraciju  $25(\text{OH})\text{D}$  većina stručnih društava preporuča 75-150 nmol/L. Koncentracija između 50 i 70 nmol/L smatra se insuficijencijom, a koncentracija <50 nmol/L deficijencijom vitamina D (9,10). Osnovne su posljedice deficijencije vitamina D koštani poremećaji rahič i osteomalacija i u tim stanjima je jasno dokazana učinkovitost nadomjesne terapije (10). Rizični čimbenici za deficijenciju uključuju klimatske uvjete, lokaciju i način života povezane sa smanjenim stvaranjem vitamina D, starenje, pigmentaciju kože, stanja i bolesti kao što su pretilost, malapsorpcija, zatajenje jetre i kronična bubrežna bolest (KBB) te uzimanje lijekova (glukokortikoidi, antikonvulzivi, imunosupresivi, antivirusni lijekovi) (3,10). KBB je

stanje s vrlo visokom prevalencijom deficijencije vitamina D (>80 %), koja raste s pogoršanjem bubrežne ekskrecijske funkcije (1,3,5). Rizični čimbenici povezani s time su: dob, ženski spol, pretilost, proteinurija, smanjena fizička aktivnost, šećerna bolest, smanjena ekspresija VDR, smanjena tubularna reapsorpcija  $25(\text{OH})\text{D}$ , smanjena kožna sinteza vitamina  $D_2$  i  $D_3$ , uporaba kalcineurinskih inhibitora i smanjena eksprese CYP enzima u jetri (5). Glavni razlog deficijencije kalcitriola (osim deficijencije  $25(\text{OH})\text{D}$ ) uključuje i visok FGF-23 i smanjeni uptake  $25(\text{OH})\text{D}$  (5). Osnovna posljedica deficijencije kalcitriola jest hipokalcijemija i sekundarni hiperparatireoidizam (SHPT), a oni su najvažniji dijelovi mineralno-koštanog poremećaja u KBB koji uključuje poremećaj serumske koncentracije kalcija, fosfata, PTH, poremećaje volumena, pregradnje, mineralizacije i jakosti kosti te vaskularne i tkivne kalcifikacije (1,3,5,6,11). Nadomještanje deficijencije vitamina D te liječenje koštano-mineralnog poremećaja u KBB i dalje je predmet brojnih rasprava (12,13) posebice u svjetlu mogućih dodatnih učinaka vitamina D izvan spektra mineralno-koštanog poremećaja. U nadomještanju i/ili liječenju koristimo se neaktivnim, nutritivnim oblicima vitamina D te aktivnim oblicima vitamina D (tablica 1). Preporuke većine vodećih stručnih društava su relativno neodređene. KDIGO smjernice iz 2017. godine preporučuju određivanje i praćenje koncentracije  $25(\text{OH})\text{D}$  u bolesnika s KBB stadija G3a-G5 te korekciju deficijencije i insuficijencije kao u općoj populaciji (14). Također u bolesnika na dijalizi sa SHPT preporučuju aktivni oblik vitamina D u terapiji, dok ga u bolesnika koji nisu ovisni o dijalizi ne preporučuju rutinski, već samo u slučaju teškog i napredujućeg SHPT (14).

Tablica 1. Oblici vitamina D

	VITAMIN D2 I DERIVATI	VITAMIN D3 I DERIVATI
Neaktivni (nutritivni)	VITAMIN D2 (ERGOKALCIFEROL)	VITAMIN D3 (KOLEKALCIFEROL)*
	25(OH)D2 (ERKALCIDIOL)	25(OH)D3 (KALCIDIOL)
Aktivni		1 $\alpha$ -HIDROKSIVITAMIN D3 (1 $\alpha$ -KALCIDIOL)*
	1,25-DIHIDROKSI-VITAMIN D2 (ERKALCITRIOL)	1,25-DIHIDROKSI-VITAMIN D3 (KALCITRIOL)*
	1- $\alpha$ -HIDROKSIER-GOKALCIFEROL (DOXERKALCIFEROL)	22-OXAKALCITRIOL (MAXAKALCITOL)
	19-NOR-1,25-DIHIDROKSI-VITAMIN D2 (PARIKALCITOL)*	F6-1 $\alpha$ ,25-DIHIDROKSI-VITAMIN D3 (FALEKALCITRIOL)

\* dostupni u Republici Hrvatskoj

Tablica 2. Najvažniji učinci vitamina D (prema 1,4,5,7)

"KLASIČNI"	"PLEIOTROPNI"
KOSTI	KOLON - indukcija CYP enzima (CYP3A4) i detoksifikacija ksenobiotika; KOŽA - stimulacija rasta dlaka i funkcije kožne barijere; IMUNOLOŠKI SUSTAV - proliferacija i diferencijacija monocita - protuupalni učinak na aktivne makrofage - smanjenje ekspresije molekula MHC II i kostimulacijskih molekula na stanicama koje predočuju antigene - smanjenje aktivnosti Th1 i Th17 limfocita - povećanje aktivnosti regulacijskih T limfocita; SRČANO-ŽILNI SUSTAV - poboljšanje učinkovitosti funkcije kardiomiocita (povećana sinteza proteina koji vežu kalcij, aktivacija adenilat-ciklaze, brža aktivacija kalcijskih kanala ovisnih o naponu, povećan utok i otpuštanje kalcija iz sarkoplazmatskog retikuluma) - modulacija rasta glatkih mišićnih stanica i endotela krvnih žila (stimulacija sintetaze dušikova monoksida, inhibicija ciklooksigenaze-1, smanjenje oksidacijskog stresa)
TANKO CRIJEVO	- povećanje apsorpcije kalcija
BUBREZI	- smanjenje reapsorpcije fosfata - povećanje reapsorpcije kalcija - smanjenje lučenje renina
PARATIREOIDNE ŽLIJEZDE	- smanjeno lučenje paratireoidnog hormona

CYP - citokrom P450 enzimi (engl. cytochromes P450)  
 MHC - glavni kompleks tkive histokompatibilnosti (engl. major histocompatibility complex)

## CILJ RADA

Cilja rada bio je odrediti status vitamina D u bolesnika s terminalnom kroničnom bubrežnom bolešću liječenih kroničnom hemodializom (KBB-5-HD) i njegovu povezanost s osnovnim kliničkim i laboratorijskim parametrima.

## METODE

Ovo istraživanje bilo je retrospektivno, presječno i opservacijsko, a u njega su uključeni svi bolesnici koji se liječe nadomeštanjem bubrežne funkcije kroničnom intermitentnom hemodializom u Poliklinici za internu medicinu i dijalizu B. Braun Avitum Zagreb. Istraživanje je provedeno u lipnju 2021. godine. U bolesnika su praćeni dob, spol, dužina liječenja hemodializom, postojanje šećerne bolesti (DM), koncentracija 25(OH)D u serumu, koncentracija kalcija,

fosfata, albumina, C-reaktivnog proteina (CRP) i PTH u serumu te oblik vitamina D primijenjen u liječenju. Koncentracija 25(OH)D određena je referentnom metodom visokotlačne tekućinske kromatografije s dvojnom spektrometrijom masa u Kliničkom laboratoriju KB Merkur u Zagrebu. Ostale varijable određene su metodama uobičajenim u kliničko-laboratorijskoj praksi. Na osnovi koncentracije 25(OH)D u serumu bolesnici su kategorizirani u 3 skupine: deficijencija vitamina D (koncentracija 25(OH)D < 50 nmol/L), insuficijencija vitamina D (koncentracija 25(OH)D = 25-75 nmol/L) i suficijencija vitamina D (koncentracija 25(OH)D >75 nmol/L). Normalno distribuirane kontinuirane varijable prikazane su kao srednja vrijednost ± standardna devijacija (SV ± SD) i uspoređene Studentovim t-testom i jednosmjernim ANOVA testom. Kontinuirane varijable koje nisu normalno distribuirane prikazane su kao medijan (interkvartilni raspon) i uspoređene Mann-Whitneyevim U testom i Kruskal-Wallisovim testom. Kategorische varijable prikazane su frekvencijom i postotnim udjelom i uspoređene  $\chi^2$ -testom i Fischerovim egzaktnim testom. Analiza je provedena pomoću računalnog programa SPSS 19.0 for Windows (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). Za sve analize p vrijednost < 0,05 korištena je kao pokazatelj statističke značajnosti.

## REZULTATI

U istraživanje je uključeno 134 bolesnika prosječne dobi  $68 \pm 15$  godina. Među njima bio je 91 muškarac (67,9 %) i 43 žene (32,1 %). Prosječna dužina liječenja hemodializom bila je  $5,9 \pm 6,3$  godina. U tablici 3. prikazani su rezultati praćenih varijabli kada su bolesnici podijeljeni u 3 skupine određene statusom vitamina D. Deficijencija vitamina D nađena je u 65 bolesnika (48,5 %), a insuficijencija u 35 bolesnika (26,1 %). Najviše bolesnika u liječenju je koristilo samo parikalcitol (50 bolesnika, 37,3 %) i kombinaciju parikalcitola i kolekalciferola (34 bolesnika, 25,4 %). U tablici 3 prikazana je i usporedba triju osnovnih skupina bolesnika prema ispitivanim varijablama. Bolesnici s deficijencijom vitamina D bili su mlađi u odnosu na bolesnike sa suficijencijom vitamina D (65 godina prema 73 godine;  $p = 0,046$ ) i imali su češće DM u odnosu na druge dvije skupine (44,6 % u skupini s deficijencijom prema 17,1 % u skupini s insuficijencijom i 29,4 % u skupini sa suficijencijom vitamina D;  $p = 0,018$ ). U ostalim praćenim varijablama nije bilo razlike među skupinama. Dodatno je učinjena usporedba kada su bolesnici podijeljeni u dvije skupine (bolesnici s deficijencijom u jednoj skupini, a bolesnici s insuficijencijom i suficijencijom u drugoj skupini, 25(OH)D<50 nmol/L prema 25(OH)D>50 nmol/L) i rezultati su prikazani u tablici 4. Bolesnici s 25(OH)D<50 nmol/L imali su

višu koncentraciju PTH ( $40,78 \text{ pmol/L}$  prema  $28,42 \text{ pmol/L}$ ;  $p = 0,003$ ), višu koncentraciju fosfata ( $1,72 \text{ mmol/L}$  prema  $1,53 \text{ mmol/L}$ ;  $p = 0,039$ ), nižu koncen-

traciju CRP-a ( $18,9 \text{ mg/L}$  prema  $26,7 \text{ mg/L}$ ;  $p = 0,019$ ) te češće DM ( $44,6\%$  prema  $23,2\%$ ;  $p = 0,011$ ).

Tablica 3. Rezultati praćenih varijabli u bolesnika ukupno i u tri skupine određene statusom vitamina D

	Status vitamina D			
	Deficijencija (N=65)	Insuficijencija (N=35)	Suficijencija (N=34)	Svi (N=134)
Dob (godine)	$65,9 \pm 16,3$	$67,4 \pm 14,1$	$73,6 \pm 12,2^*$	$68,3 \pm 15,0$
Spol (M/Ž)	44/21 67,7 %/32,3 %	24/11 68,6 %/31,4 %	23/11 67,6 %/32,4 %	91/43 67,9 %/32,1 %
Trajanje HD (godine)	$5,5 \pm 4,6$	$6,1 \pm 6,7$	$6,7 \pm 8,4$	$5,9 \pm 6,3$
Šećerna bolest (ne/da)	36/29 55,4 %/44,6 %	29/6 82,9 %/17,1 %	24/10* 70,6 %/29,4 %	89/45 66,4 %/33,6 %
25(OH)-D (nmol/L)	$33,90 \pm 9,68$	$59,71 \pm 7,24$	$111,90 \pm 28,29$	$60,43 \pm 35,75$
PTH (pmol/L)	$40,78 \pm 25,53$	$32,64 \pm 27,67$	$24,08 \pm 13,74$	$34,42 \pm 24,58$
S-Ca (mmol/L)	$2,31 \pm 0,17$	$2,29 \pm 0,18$	$2,27 \pm 0,15$	$2,30 \pm 0,17$
S-P (mmol/L)	$1,72 \pm 0,49$	$1,52 \pm 0,51$	$1,55 \pm 0,44$	$1,62 \pm 0,49$
S-Albumini (g/L)	$38,5 \pm 3,2$	$38,8 \pm 4,1$	$39,1 \pm 3,1$	$38,7 \pm 3,4$
S-CRP (mg/L)	$18,9 \pm 16,4$	$25,9 \pm 25,0$	$27,5 \pm 16,7$	$22,9 \pm 19,4$
Kalcitriol u terapiji	14 (21,5 %)	4 (11,4 %)	11 (32,4 %)	29 (21,6 %)
Parikalcitol u terapiji	47 (72,3 %)	21 (60,0 %)	17 (50,0 %)	85 (63,4 %)
Kolekalciferol u terapiji	36 (55,4 %)	12 (34,3 %)	14 (41,2 %)	62 (46,3 %)
VRSTA TERAPIJE	Bez terapije	1 (1,5 %)	6 (17,1 %)	10 (7,5 %)
	Kalcitriol	5 (7,7 %)	0 (0 %)	11 (8,2 %)
	Kalcitriol+Parikalcitol	1 (1,5 %)	0 (0 %)	1 (0,7 %)
	Kalcitriol+Kolekalciferol	8 (12,3 %)	4 (11,4 %)	17 (12,7 %)
	Parikalcitol	22 (33,8 %)	17 (48,6 %)	50 (37,3 %)
	Parikalcitol+Kolekalciferol	24 (36,9 %)	4 (11,4 %)	34 (25,4 %)
	Kolekalciferol	4 (6,2 %)	4 (11,4 %)	11 (8,2 %)

\*  $p < 0,05$  (za točne vrijednosti molimo vidjeti tekst); za sve ostale varijable  $p > 0,05$

Tablica 4. Rezultati praćenih varijabli u bolesnika ukupno i u dvije skupine određene statusom vitamina D

	Status vitamina D		
	Deficijencija (N = 65)	Insuficijencija ili suficijencija (N = 69)	Svi (N = 134)
Dob (godine)	$65,9 \pm 16,3$	$70,5 \pm 13,5$	$68,3 \pm 15,0$
Spol (M/Ž, %)	44/21 67,7 %/32,3 %	47/22 68,1 %/31,9 %	91/43 67,9 %/32,1 %
Trajanje HD (godine)	$5,5 \pm 4,6$	$6,4 \pm 7,5$	$5,9 \pm 6,3$
Šećerna bolest (ne/da)	36/29 55,4 %/44,6 %	53/16 76,8 %/23,2 %*	89/45 66,4 %/33,6 %
25(OH)-D (nmol/L)	$33,90 \pm 9,68$	$85,42 \pm 33,25$	$60,43 \pm 35,75$
Kalcitriol u terapiji	14 (21,5 %)	15 (21,7 %)	29 (21,6 %)
Parikalcitol u terapiji	47 (72,3 %)	38 (55,1 %)	85 (63,4 %)
Kolekalciferol u terapiji	36 (55,4 %)	26 (37,7 %)	62 (46,3 %)
PTH (pmol/L)	$40,78 \pm 25,53$	$28,42 \pm 22,20^*$	$34,42 \pm 24,58$
S-Ca (mmol/L)	$2,31 \pm 0,17$	$2,28 \pm 0,16$	$2,30 \pm 0,17$
S-P (mmol/L)	$1,72 \pm 0,49$	$1,53 \pm 0,47^*$	$1,62 \pm 0,49$
S-Albumini (g/L)	$38,5 \pm 3,2$	$39,0 \pm 3,6$	$38,7 \pm 3,4$
S-CRP (mg/L)	$18,9 \pm 16,4$	$26,7 \pm 21,2^*$	$22,9 \pm 19,4$
S-Albumini (g/L)	$38,5 \pm 3,2$	$39,0 \pm 3,6$	$38,7 \pm 3,4$

\*  $p < 0,05$  (za točne vrijednosti molimo vidjeti tekst); za sve ostale varijable  $p > 0,05$

## RASPRAVA

U ovom radu pratili smo pojavnost deficijencije odnosno insuficijencije vitamina D u bolesnika s terminalnom KBB na hemodializu te povezanost s drugim kliničkim i laboratorijskim parametrima. Učestalost deficijencije u našoj skupini bolesnika iznosila je 48,5 %, a insuficijencije 26,1 % (ukupno 74,6 %), što je u skladu s literaturnim podatcima (1,5,15–17). U našem radu nađena je povezanost deficijencije vitamina D i mlađe životne dobi, što je suprotno podatcima iz literature i opisivanom većem riziku od deficijencije u starijoj životnoj dobi (1,15). Većina bolesnika u našem istraživanju je već liječena nekim oblikom vitamina D, međutim nije rađena analiza dužine primjene vitamina D, kao ni doza primijenjenog vitamina, i moguće je da u mlađih, aktivnijih bolesnika postoji potreba za većom dozom, odnosno da su primili premalu dozu. Također, u starijih bolesnika se obično primjenjuje liječenje pod strožim nadzorom, pa i nakon hemodialize, dok kod mlađih bolesnika to obično nije slučaj. Povezanost deficijencije vitamina D s većom učestalošću DM u našem istraživanju je u skladu s literaturnim podatcima (1,5,15–17). Povezanost deficijencije vitamina D s višim razinama PTH i fosfata, koja je nađena u našem istraživanju, ne opisuje se u literaturi konzistentno (5,16,17).

Deficijencija vitamina D u KBB povezuje se s brojnim komplikacijama, neželjenim srčano-žilnim događajima i lošijim preživljnjem u većini istraživanja (opisano široko i sveobuhvatno u preglednim radovima Nigwekara i sur. te Jeana i sur.) (5,15). Deficijencija vitamina D povezana je s ubrzanom aterosklerozom (11,18,19), bržim gubitkom bubrežne ekskrecijske funkcije (20,21), bržim razvojem koštano-mineralnog poremećaja, rizikom frakturna te mišićnom slabobošću i kognitivnim smetnjama (5,22) te srčano-žilnom i općom smrtnošću (23–26). Unatoč ovim podatcima, kao i podatcima iz istraživanja na životinjskim modelima, u kojima je pokazan povoljan učinak nadoknade vitamina D na krvni tlak, smanjenje hipertrofije lijeve klijetke, albuminuriju, parametre upale i kalcifikacije (detaljno opisano u preglednom članku Melameda i sur.) (1), danas i dalje nemamo jasnih i nedvojbenih dokaza u ljudi o dugoročnoj koristi primjene nadoknade nutritivnih oblika vitamina D u bolesnika s KBB (12,13). U Cochrane sustavnom preglednom radu i meta-analizi praćena je zajedno primjena i nutritivnog i aktivnog oblika vitamina D i dokazan je njezin povoljan učinak na SHPT u bolesnika s KBB-om stadija G3-5 (27,28). Isto je pokazano u sustavnom preglednom radu i meta-analizi Durantona i sur. samo za aktivni oblik vitamina D (26). U zadnjoj meta-analizi Agarwala i Georgianosa uporaba nutritivnog oblika vitamina D nije utjecala na SHPT, iako je korigirala deficijenciju (13). Što se tiče učinka primjene vitamina

D na stanja izvan spektra mineralno-koštano poremećaja u KBB, rezultati su relativno skromni. U randomiziranim kontroliranim istraživanjima pokazan je povoljan učinak nutritivnog vitamina D samo na poboljšanje parametara endotelne funkcije (29), dok nije dokazan učinak na druge hemodinamske parametre, anemiju (30), poboljšanje imunološke funkcije (31), kvalitetu života, funkcionalnu i mišićnu sposobnost (32), na pojavnost malignoma (33) te u konačnici ni na pojavnost velikih kardiovaskularnih događaja, hospitalizacija ni na smrtnost (30,34). Za razliku od toga primjena aktivnih oblika vitamina D u usporedbi s placebo pokazala se učinkovita u smanjenju proteinurije i upalnih parametara (35), krvnog tlaka (36) te na poboljšanje preživljjenja bolesnika (36–38). U randomiziranim kontroliranim istraživanjima OPERA i PRIMO parikalcitol se ipak nije pokazao učinkovit u smanjenju hipertrofije lijeve klijetke u usporedbi s placeboom (39,40). U nekoliko manjih randomiziranih istraživanja izravne usporedbe primjene nutritivnih i aktivnih oblika vitamina D u bolesnika s KBB većinom nije nađena razlika u utjecaju na parametre izvan spektra mineralno-koštano poremećaja (1,5,13). U studiji Moea i sur. nije bilo razlike u učinku na PTH, albuminuriju i krvni tlak (41), a u istraživanju Riccia i sur. nije bilo razlike u učinku na hematološke parametre (42).

Naše istraživanje je manje opservacijsko istraživanje i kao takvo ima značajne nedostatke. Kao najvažnije, nisu uzimani u obzir svi čimbenici o kojima bi mogla ovisiti koncentracija vitamina D (dodatni komorbidiiteti osim DM, način ishrane, izloženost suncu, doza i duljina primjene vitamina D). Kao takvo ne može služiti u svrhu donošenja zaključaka o eventualnoj potencijalnoj koristi i povoljnim učincima nadomještanja nutritivnog vitamina D u bolesnika s KBB na liječenju hemodializom. Međutim, jedno je od rijetkih istraživanja u Republici Hrvatskoj u kojem je na relativno homogenoj populaciji bolesnika jednog dijalognog centra praćena pojavnost deficijencije vitamina D i načina nadomještanja. Zbog toga može služiti kao ishodište budućem prospективnom istraživanju i praćenju učinaka takve terapije. Također smo pokušali dati širi pregled rezultata primjene vitamina D u literaturi.

U nedostatku odgovarajuće dizajniranih randomiziranih i kontroliranih istraživanja s odgovarajućim brojem bolesnika nema definitivnog odgovora da bi nadomještanje nutritivnog oblika vitamina D poboljšalo dugoročne ishode u bolesnika s KBB-om (srčano-žilni specifični poboljšaji) i preživljjenje. Također, nemamo definitivnog odgovora kojim se točno cilnjim ishodima, osim smanjenjem PTH i korekcije deficijencije 25(OH)D, trebamo voditi u praćenju takvog liječenja.

## ZAKLJUČCI

Deficijencija i insuficijencija vitamina D u bolesnika s kroničnom bubrežnom bolešću liječenih hemodializom je česta unatoč nadomjesnoj terapiji nutritivnim oblikom vitamina D. Primjenom nutritivnog oblika vitamina D možemo korigirati deficijenciju 25(OH), dok za sada nemamo dokaza o dugoročnoj koristi takvog liječenja na poboljšanje preživljjenje bolesnika. Primjena aktivnog oblika vitamina D dokazano je korisna u liječenju poremećaja mineralno-koštanog metabolizma, ponajprije sekundarnog hiperparatireoidizma, a postoje neke naznake i o mogućim dugoročnim povoljnijim učincima. Ako se nutritivni i aktivni oblik vitamina D primjenjuju zajedno, potrebno je pomno praćenje koncentracije kalcija u serumu zbog rizika od hiperkalcijemije.

## LITERATURA

1. Melamed ML, Thadhani RI. Vitamin D therapy in chronic kidney disease and end stage renal disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012; 7: 358–65.
2. Leckstroem DC, Salzer J, Goldsmith DJ. The trials and tribulations of vitamin D: time for the ‘sunshine’ vitamin to come in out of the cold – or just more broken promises? *Expert Rev Endocrinol Metab* 2014; 9: 327–44.
3. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2007; 357: 266–81.
4. Haussler MR, Jurutka PW, Mizwicki M, Norman AW. Vitamin D receptor (VDR)-mediated actions of 1 $\alpha$ ,25(OH) $_2$ vitamin D3: Genomic and non-genomic mechanisms. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2011; 25: 543–59.
5. Jean G, Souberbielle J, Chazot C. Vitamin D in chronic kidney disease and dialysis patients. *Nutrients* 2017; 9: 328.
6. Keung L, Perwad F. Vitamin D and kidney disease. *Bone Rep* 2018; 9: 93–100.
7. Saponaro F, Saba A, Zucchi R. An update on vitamin D metabolism. *Int J Mol Sci* 2020; 21: 6573.
8. Haussler MR, Whitfield GK, Kaneko I i sur. Molecular mechanisms of vitamin D action. *Calcif Tissue Int* 2013; 92: 77–98.
9. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA i sur. Evaluation, treatment and prevention of vitamin D deficiency: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96: 1911–30.
10. Haines ST, Park SK. Vitamin D supplementation: what’s known, what to do, and what’s needed. *Pharmacother J Hum Pharmacol Drug Ther* 2012; 32: 354–82.
11. Pavlović D, Josipović J, Pavlović N. Vitamin D in cardiovascular and renal disease prevention / Vitamin D u prevenciji kardiovaskularne i bubrežne bolesti. *J Med Biochem* 2013; 32: 11–5.
12. Goldsmith DJA. Pro: Should we correct vitamin D deficiency/insufficiency in chronic kidney disease patients with inactive forms of vitamin D or just treat them with active vitamin D forms? *Nephrol Dial Transplant* 2016; 31: 698–705.
13. Agarwal R, Georgianos PI. Con: Nutritional vitamin D replacement in chronic kidney disease and end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 2016; 31: 706–13.
14. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Update Work Group. KDIGO 2017 Clinical Practice Guideline Update for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease–Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney Int Suppl* 2017; 7: 1–59.
15. Nigwekar SU, Bhan I, Thadhani R. Ergocalciferol and cholecalciferol in CKD. *Am J Kidney Dis* 2012; 60: 139–56.
16. Wolf M, Shah A, Gutierrez O i sur. Vitamin D levels and early mortality among incident hemodialysis patients. *Kidney Int* 2007; 72: 1004–13.
17. Valle ED, Negri AL, Aguirre C, Fradinger E, Zanchetta JR. Prevalence of 25(OH) vitamin D insufficiency and deficiency in chronic kidney disease stage 5 patients on hemodialysis. *Hemodial Int* 2007; 11: 315–21.
18. de Boer IH, Kestenbaum B, Shoben AB i sur. 25-Hydroxyvitamin D levels inversely associate with risk for developing coronary artery calcification. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20: 1805–12.
19. London GM, Guérin AP, Verbeke FH i sur. Mineral metabolism and arterial functions in end-stage renal disease: potential role of 25-hydroxyvitamin D deficiency. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18: 613–20.
20. de Boer IH, Katz R, Chonchol M i sur. Serum 25-hydroxyvitamin D and change in estimated glomerular filtration rate. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011; 6: 2141–9.
21. Melamed ML, Astor B, Michos ED i sur. 25-hydroxyvitamin D levels, race, and the progression of kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20: 2631–9.
22. Boudville N, Inderjeeth C, Elder G, Glendenning P. Association between 25-hydroxyvitamin D, somatic muscle weakness and falls risk in end-stage renal failure: 25OHD and falls risk in CKD-5D. *Clin Endocrinol (Oxford)* 2010; 73: 299–304.
23. Drechsler C, Verduijn M, Pilz S i sur. Vitamin D status and clinical outcomes in incident dialysis patients: results from the NECOSAD study. *Nephrol Dial Transplant* 2011; 26: 1024–32.
24. Ravani P, Malberti F, Tripepi G i sur. Vitamin D levels and patient outcome in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2009; 75: 88–95.
25. Pilz S, Iodice S, Zittermann A, Grant WB, Gandini S. Vitamin D status and mortality risk in CKD: a meta-analysis of prospective studies. *Am J Kidney Dis* 2011; 58: 374–82.
26. Duranton F, Rodriguez-Ortiz ME, Duny Y i sur. Vitamin D treatment and mortality in chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Am J Nephrol* 2013; 37: 239–48.

27. Palmer SC, McGregor DO, Craig JC i sur. Vitamin D compounds for people with chronic kidney disease requiring dialysis. Cochrane Database Syst Rev 2009; 4: CD005633.
28. Palmer SC, McGregor DO, Craig JC i sur. Vitamin D compounds for people with chronic kidney disease not requiring dialysis. Cochrane Database Syst Rev 2009; 4: CD008175.
29. Dreyer G, Tucker AT, Harwood SM i sur. Ergocalciferol and microcirculatory function in chronic kidney disease and concomitant vitamin D deficiency: an exploratory, double-blind, randomised controlled trial. PLoS One 2014; 9: e99461.
30. Miskulin DC, Majchrzak K, Tighiouart H i sur. Ergocalciferol supplementation in hemodialysis patients with vitamin D deficiency: a randomized clinical trial. J Am Soc Nephrol 2016; 27: 1801–10.
31. Seibert E, Heine GH, Ulrich C i sur. Influence of cholecalciferol supplementation in hemodialysis patients on monocyte subsets: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. Nephron Clin Pract 2013;123: 209–19.
32. Hewitt NA, O'Connor AA, O'Shaughnessy DV, Elder GJ. Effects of cholecalciferol on functional, biochemical, vascular, and quality of life outcomes in hemodialysis patients. Clin J Am Soc Nephrol 2013; 8: 1143–9.
33. Manson JE, Cook NR, Lee I-M i sur. Vitamin D supplements and prevention of cancer and cardiovascular disease. N Engl J Med 2019; 380: 33–44.
34. Bhan I, Dobens D, Tamez H i sur. Nutritional vitamin D supplementation in dialysis: a randomized trial. Clin J Am Soc Nephrol 2015; 10: 611–9.
35. Alborzi P, Patel NA, Peterson C i sur. Paricalcitol reduces albuminuria and inflammation in chronic kidney disease: a randomized double-blind pilot trial. Hypertension 2008; 52: 249–55.
36. Kovacs CP. Association of activated vitamin D treatment and mortality in chronic kidney disease. Arch Intern Med 2008; 168: 397.
37. Teng M, Wolf M, Ofsthun MN i sur. Activated injectable vitamin D and hemodialysis survival: a historical cohort study. J Am Soc Nephrol 2005; 16: 1115–25.
38. Naves-Díaz M, Álvarez-Hernández D, Passlick-Deetjen J i sur. Oral active vitamin D is associated with improved survival in hemodialysis patients. Kidney Int 2008; 74: 1070–8.
39. Wang AY-M, Fang F, Chan J i sur. Effect of paricalcitol on left ventricular mass and function in CKD - the OPERA trial. J Am Soc Nephrol 2014; 25: 175–86.
40. Thadhani R, Appelbaum E, Pritchett Y, i sur. Vitamin D therapy and cardiac structure and function in patients with chronic kidney disease: the PRIMO randomized controlled trial. JAMA 2012; 307: 674.
41. Moe SM, Saifullah A, LaClair RE, Usman SA, Yu Z. A randomized trial of cholecalciferol *versus* doxercalciferol for lowering parathyroid hormone in chronic kidney disease. Clin J Am Soc Nephrol 2010; 5: 299–306.
42. Riccio E, Sabbatini M, Bruzzese D i sur. Effect of paricalcitol vs calcitriol on hemoglobin levels in chronic kidney disease patients: a randomized trial. PLoS One 2015; 10: e0118174.

## S U M M A R Y

### VITAMIN D IN PATIENTS WITH CHRONIC KIDNEY DISEASE TREATED WITH HEMODIALYSIS

I. HORVATIĆ<sup>1</sup>, D. PAVLOVIĆ<sup>2</sup>, I. HRŠAK<sup>2</sup>, S. DITS<sup>2</sup>, B. KUDUMIJA<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Dubrava University Hospital, Department of Nephrology and Dialysis; School of Medicine, University of Zagreb, Zagreb; <sup>2</sup>B. Braun Avitum Polyclinic for Internal Medicine and Dialysis, Zagreb, Croatia

The aim of this study was to determine vitamin D status in patients with end-stage kidney disease (ESKD) treated with chronic hemodialysis and its relationship with basic clinical and laboratory parameters in these patients. The cross-sectional observational retrospective study was carried out in patients treated at B. Braun Avitum Internal Medicine and Dialysis Polyclinic. Serum 25OH-vitamin D (25(OH)D) was determined; other parameters included were age and gender, length of hemodialysis treatment, finding of diabetes mellitus, serum concentrations of parathyroid hormone (PTH), calcium, phosphate, albumin and C-reactive protein (CRP). Based on 25(OH)D serum concentrations, patients were classified into 3 groups as follows: deficiency (<50 nmol/L), insufficiency (50-70 nmol/L) and sufficiency (>75 nmol/L). Between group differences were analyzed with t-test and one-way ANOVA for continuous variables, and  $\chi^2$ -test for categorical variables. The level of statistical significance was set at  $p<0.05$ . The study included 134 patients (age  $68\pm15$  years, mean hemodialysis treatment length  $5.9\pm6.3$  years), of which 43 (32.1 %) were women. Vitamin D deficiency was found in 65 (48.5%) and insufficiency in 35 (26.1%) patients. Most patients were on monotherapy with paricalcitol (50 patients) and on paricalcitol+cholecalciferol therapy (34 patients). Patients with vitamin D deficiency were younger compared to patients with vitamin D sufficiency (65 vs. 73 years;  $p=0.046$ ) and had more often diabetes compared to the other two groups ( $p=0.018$ ). Additional analysis comparing deficient patients with the other two groups combined (25(OH)D <50 nmol/L vs. >50 nmol/L) showed that those with deficiency had higher PTH (40.78 vs. 28.42 pmol/L,  $p=0.003$ ), higher phosphate (1.72 vs. 1.53 mmol/L,  $p=0.039$ ), lower CRP (18.9 vs. 26.7 mg/L,  $p=0.019$ ) and more often diabetes (29/65 vs. 16/69,  $p=0.011$ ). These results showed a high prevalence of vitamin D deficiency and insufficiency in patients with ESKD despite supplementation and treatment. Additional randomized and prospective studies are necessary to determine optimal treatment regimen, as well as its effects on morbidity and mortality.

**Key words:** vitamin D, parathormone, chronic kidney disease, hemodialysis, hyperparathyroidism, mineral-bone disorder

# PROMJENE TJELESNE MASE TIJEKOM PANDEMIJE COVID-19 U BOLESNIKA SA STABILNOM FUNKCIJOM BUBREŽNOG TRANSPLANTATA

TEA VRDOLJAK MARGETA<sup>1</sup>, NIKA ŠIMIĆ<sup>2</sup>, TULIA MARIA ŠKABIĆ<sup>2</sup>, LIDIJA ORLIĆ<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Klinički bolnički centar Rijeka, Klinika za internu medicinu, Zavod za nefrologiju, dijalizu i transplantaciju bubrega; <sup>2</sup>Sveučilište u Rijeci, Medicinski fakultet, Rijeka, Hrvatska

Nakon transplantacije bubrega u velikog broja bolesnika dolazi do značajnog porasta tjelesne mase. Pandemija COVID-19 koja se javila kod nas početkom 2020. godine promjenila je dotadašnji način života i navike svih stanovnika uključujući i bolesnike s transplantatom. Cilj rada bio je ispitati kretanje tjelesne mase (TM) u bolesnika sa stabilnom funkcijom bubrežnog transplantata. Istraživanje je bilo retrospektivno. U ispitivanju je bilo uključeno 35 bolesnika (19 muškaraca, 16 žena). Prosječna životna dob na početku praćenja bila je  $60,7 \pm 11,5$  godina, a prosječno vrijeme proteklo od transplantacije bubrega  $9,3 \pm 7,1$  godina. Podatci su se analizirali u razdoblju od 18 mjeseci, od početka pandemije COVID-19 (od siječnja 2020. do 30. 06. 2021.) Referentno razdoblje od 18 mjeseci podijeljeno je u tri intervala u trajanju od 6 mjeseci. Analizirani podatci sakupljeni su na početku te nakon šest, 12 i 18 mjeseci. U svih ispitanih pratili smo: TM, izračunali indeks tjelesne mase (ITM), laboratorijske parametre i krvni tlak (KT). Od laboratorijskih parametara pratili smo: ureju, kreatinin, kolesterol i trigliceride. Uz to pratila se antihipertenzivna terapija i terapija hipolipemicima. Svi ispitani u imunosupresivnom protokolu imali su kortikosteroide, a 91,4 % ispitanih bilo je na trojnoj imunosupresivnoj terapiji. Tijekom ispitivanog razdoblja došlo je do značajnog porasta TM i ITM ( $P=0,007$ ;  $P=0,03$ ). U žena tijekom ispitivanog razdoblja nije bilo statistički značajnog porasta TM u odnosu na početnu vrijednost nakon šest, 12 i 18 mjeseci. U muškaraca je došlo do značajnog porasta TM nakon 12 i 18 mjeseci od ispitivanog razdoblja ( $P=0,01$ ;  $P=0,04$ ). Nije bilo statistički značajnih promjena u vrijednostima serumskog kreatinina, kolesterola i triglicerida. Nije bilo statističke značajne razlike u prosječnim vrijednostima sistoličkog i dijastoličkog KT. Na početku istraživanja prosječan broj antihipertenziva po bolesniku je bio 2,17, a nakon 18 mjeseci trajanja pandemije prosječan broj antihipertenziva je narastao na 2,54; radilo s o statistički značajnoj razlici ( $P=0,002$ ). Analizom prema spolu, u muškarca i u žena broj antihipertenziva u terapiji tijekom ispitivanog razdoblja se statistički značajno povećao ( $P=0,01$ ;  $P=0,04$ ). Nije bilo značajne razlike u uzimanju hipolipemika. Dobiveni rezultati pokazuju da je promjena životnih navika u bolesnika sa stabilnom funkcijom bubrežnog transplantata zbog pandemije COVID-19 uzrokovala porast TM uz značajno povećanje uzimanja antihipertenzivne terapije.

**Ključne riječi:** arterijska hipertenzija, pandemija COVID-19, debljina, tjelesna težina, transplantacija bubrega

**Adresa za dopisivanje:** Prof. dr. sc. Lidija Orlić., dr. med.  
Zavod za nefrologiju, dijalizu i transplantaciju bubrega  
KBC Rijeka  
T. Strižića 3  
51000 Rijeka, Hrvatska  
E-pošta: lidija.orlic@gmail.com

## UVOD

Nakon transplantacije bubrega u velikog broja bolesnika dolazi do značajnog porasta tjelesne mase (TM). Prema ispitivanjima i do 90 % bolesnika poveća svoju TM nakon transplantacije (1-4). Vrlo često nakon transplantacije bolesnicima se poboljšava apetit, počinju unositi više energije, a smanjuju ili nedovoljno prakticiraju fizičku aktivnost. Porast TM ovisi o dobi, spolu bolesnika, životnim navikama, fizičkoj aktivnosti i o imunosupresivnoj terapiji (5-7).

Praćenje TM u transplantiranim bolesnika jednako je važno kao praćenje bubrežne funkcije i ostalih klinički te biokemijskih parametara. U ovoj skupini bolesnika povećana je incidencija za razvoj širokog spektra metaboličkih komplikacija posebice hiperlipidemije, hiperglikemije i hipertenzije. Zbog takozvanih tradicionalnih i netradicionalnih faktora rizika imamo utjecaj na kardiovaskularni morbiditet i mortalitet koji su značajno češći u ovoj skupini bolesnika (8). S dobrim praćenjem transplantiranih bolesnika, preventivnim

mjerama i liječenjem mogu se metaboličke komplikacije držati pod kontrolom te na taj način možemo utjecati na smanjenje mortaliteta i morbiditeta od kardiovaskularnih događaja u ovoj skupini bolesnika.

COVID-19 pandemija koja se javila kod nas početkom 2020. godine je zbog svojih karakteristika promijenila dotadašnji način života i navika u svih stanovnik, uključujući i transplantirane bolesnike (9). Zbog ograničenog poznavanja same bolesti, te zbog nedostatka cijepiva tijekom prve godine, preporučene mjere izolacije su utjecali da se tjelesna aktivnost smanjila u velikog dijela stanovnika u odnosu na do tada uobičajenu. Izolirani način života svakako je rizik za prekomerni unos hrane, kao i za smanjenu potrošnju kalorija. Svakako da transplantirani bolesnici su zbog specifičnosti svoje bolesti i povećanog rizika za obolijevanje bili još u dodatnom riziku.

Cilj rada bio je ispitati kretanje TM u bolesnika sa stabilnom funkcijom bubrežnog transplantata u kojih je transplantacija učinjena u našoj ustanovi i koji se redovito kontroliraju u ambulanti za transplantirane bolesnike. Uz kretanje TM, pratile su se vrijednosti krvnog tlaka (KT), lipida te antihipertenzivne terapije.

## METODE I ISPITANICI

Ovo je retrospektivno istraživanje. U ispitivanje je bilo uključeno 35 bolesnika (19 muškaraca, 16 žena) kojima je učinjena transplantacija bubrega u KBC Rijeka i koji se redovito kontroliraju u Ambulanti za transplantaciju. Glavni uključni kriteriji bili su da je transplantacija bubrega učinjena najmanje godinu dana prije početka ispitivanja te da ispitanci imaju stabilnu funkciju bubrežnog transplantata. Isključni kriteriji bili su: da je u razdoblju praćenja bolesnik imao kriza odbacivanja, infekcije, maligne bolesti i značajne kardiovaskularne događaje, kao akutni srčani infarkt, akutno srčano popuštanje i nestabilnu anginu. Također isključni kriterij je bila i hospitalizacija bilo kojeg uzroka u navedenom razdoblju.

Prosječna dob ispitnika na početku praćenja bila je  $60,7 \pm 11,5$  godina, a prosječno vrijeme proteklo od transplantacije bubrega bilo je  $9,3 \pm 7,1$  godine. U 34 ispitnika je učinjena transplantacija od umrlog donora, u samo jednog bolesnika učinjena je transplantacija od živog donora. Svi ispitnici u imunosupresivnom protokolu imali su kortikosteroide, a njih 91,4% bilo je na trojnoj imunosupresivnoj terapiji (tablica 1).

Podaci su se analizirali u razdoblju od 18 mjeseci od početka COVID-19 pandemije (od siječnja 2020. do 30.06.2021.) Referentno razdoblje od 18 mjeseci podijeljeno je u tri intervala u trajanju od šest mjeseci.

Korišteni podaci uzeti su na početku, te nakon šest, 12 i 18 mjeseci. U svakom razdoblju uzeti su točno određeni parametri. Za dobivanje podataka korištena je medicinska dokumentacija i dokumentacija u bolničkom informatičkom sustavu. Istraživanje je odobreno od strane Etičkog povjerenstva ustanove.

U svih ispitanika pratili smo: TM, tjelesnu visinu, izračunali indeks tjelesne mase (ITM), laboratorijske parametre i KT. ITM računao se po formuli: Tjelesna masa (kg) podijeljena s kvadratom visine ( $m^2$ ). Od laboratorijskih parametara pratili smo: ureu, kreatinin, kolestrol, trigliceride. Analizirani parametri određeni su standardnim biokemijskim metodama, a mjerne jedinice izražene su u SI ustanovi. Također u svih bolesnika analizirali smo antihipertenzivnu terapiju i terapiju za hiperlipidemiju na početku praćenja i nakon 18 mjeseci.

Tablica 1. Značajke ispitnika

<b>Ukupan broj ispitnika</b>	35
Muškarci	19 (54,3 %)
Žene	16 (45,7 %)
Životna dob (godine)	$60,7 \pm 11,3$ (raspon od 41 do 71)
Vrijeme proteklo od transplantacije (godine)	$9,1 \pm 7,5$ (raspon od 2 do 27)
Tx od živog donora N(%)	1
Tx od umrlog donora	34
<b>Osnovna bubrežna bolest N(%)</b>	
Glomerulonefritis	12 (34,3 %)
Tubulointersticiji nefrits	10 (28,6 %)
Policistična bolest bubrega	5 (14,3 %)
Dijabetička nefropatija	2 (5,7 %)
Ostalo	6 (17,1 %)
<b>Imunosupresivna terapija N(%)</b>	
Kortikosteroidi	35 (100%)
Mikofenolat	30 (85,7%)
Takrolimus	30 (85,7%)
Sandimmun	3 (8,6%)
m-TOR	3 (8,6%)
Trojna imunosupresivna terapija	32 (91,4%)
Dvojna munosupresivna terapija	3 (8,6 %)

## Statistička obrada

Dobiveni podatci su statistički obrađeni deskriptivnim statističkim metodama, (aritmetička sredina i standardna devijacija, raspon, postotak). Testiranje važnosti razlika za dvije nezavisne skupine učinjeno je primjenom t-testa. Statistički značajnom razlikom uzeta je vrijednost  $P < 0,05$ .

Obrada statističkih podataka rađena je primjenom statističkog programskog paketa MedCalc, inačica 10 (MedCalc, Mariakerke, Belgium).

## REZULTATI

Na početku ispitivanja prema ITM, od ukupnog broja pacijenata njih 20 (57,1%) bilo je preuhranjeno (ITM >25 kg/m<sup>2</sup>), a samo jedan pacijent je bio pothranjen. Preostalih 14 je bilo normalne uhranjenosti. Tijekom perioda praćenja nakon 12 mjeseci 20 bolesnika

(57,1%) je povećalo TM, prosječno povećanje TM bilo je  $2,7 \pm 6,1$  kg, a nakon 18 mjeseci praćenja 18 (51,4%) ispitanika je povećalo TM u odnosu na početnu, a prosječno povećanje bilo je za  $2 \pm 6,5$  kg. Povećanje TM i ITM nakon 12 i 18 mjeseci u odnosu na početne vrijednosti bilo je statistički značajno ( $P=0,007$ ;  $P=0,03$ ) (tablica 2).

Tablica 2. *Klinički i laboratorijski parametri svih ispitanika na početku ispitivanja, tijekom narednih 6, 12 i 18 mjeseci*

	<b>0. mjesec</b>	<b>6 mjeseci</b>	<b>12 mjeseci</b>	<b>18 mjeseci</b>	<b>P</b> (između 0 i 12.)	<b>P</b> (između 0 i 18.)
<b>TM kg</b>	$77,2 \pm 17,3$	$79,9 \pm 20,9$	$80,6 \pm 21,4$	$79,4 \pm 19,1$	<b>0,007</b>	<b>0,03</b>
<b>ITM kg/m<sup>2</sup></b>	$27,1 \pm 5,1$	$28,1 \pm 6,1$	$28,2 \pm 6,0$	$27,8 \pm 5,6$	<b>0,007</b>	<b>0,3</b>
<b>Ureja mmol/L</b>	$8,9 \pm 5,4$	$9,2 \pm 2,9$	$9,2 \pm 2,9$	$10,1 \pm 3,4$	NS	NS
<b>Kreatinin µmol/L</b>	$147 \pm 3,8$	$123,9 \pm 39,5$	$119,9 \pm 40,4$	$128,0 \pm 43,2$	NS	NS
<b>Kolesterol mmol/L</b>	$5,0 \pm 1,1$	$5,1 \pm 1,3$	$5,0 \pm 1,2$	$4,8 \pm 1,4$	NS	NS
<b>Trigliceridi mmol/L</b>	$2,2 \pm 1,3$	$2,3 \pm 1,2$	$2,1 \pm 0,9$	$1,9 \pm 0,9$	NS	NS
<b>Sistolički KT mmHg</b>	$143,9 \pm 17,5$	$143,3 \pm 21,7$	$151,5 \pm 16$	$142 \pm 16,3$	NS	NS
<b>Dijastolički KT mmHg</b>	$88,5 \pm 12,3$	$85 \pm 13,9$	$89,7 \pm 11,2$	$84 \pm 10,5$	NS	NS
<b>Broj antihipertenziva</b>	$2,17 \pm 1,1$	/	/	$2,54 \pm 1,0$		<b>0,002</b>
<b>Broj hipolipemika</b>	$0,67 \pm 0,5$	/	/	$0,67 \pm 0,49$	/	NS

Pokrate: ITM -indeks tjelesne mase; KT- krvni tlak; TM tjelesna masa

Analiza TM i ITM po spolovima tijekom ispitivanog razdoblja, pokazala je bitni porast TM-a u muškaraca nakon 12 odnosno 18 mj. ( $P=0,01$ ;  $P=0,04$ ) (tablica 3), za razliku od žena (tablica 4.). Laboratorijske analize ureje, kreatinina, kolesterola i triglycerida u promatranom razdoblju nisu pokazale značajnije promjene. Isto vrijedi i za prosječne vrijednosti sistoličkog i dijastoličkog KT-a . Tijekom cijelog razdoblja istraživanja 33 (94,2 %) ispitanika liječeno je antihipertenzivima, a u promatranom periodu pridružio im se još jedan bolesnik s arterijskom hipertenzijom, dok je u 10 bolesnika trebalo povećati dozu i/ili dati dodatni lijek protiv visokog krvnog tlaka. Na početku istraživanja prosječni broj antihipertenziva po bolesniku s arterijskom hipertenzijom bio je 2,17, a nakon 18 mj. porastao je

na 2,54 (razlika je bila statistički značajna,  $P=0,002$ ). Potreba za reguliranjem arterijske hipertenzije uvođenjem dodatnih antihipertenzivnih lijekova zamijećeno je u ispitanika oba spola (tablice 3. i 4).

Zbog dislipidemije 15 (42,8 %) bolesnika kontinuirano je liječeno hipolipemicima, 8 (22,8 %) povremeno, a u 12 (34,2 %) ispitanika nije postojala indikacija za tu vrstu terapije. Na kraju promatranog razdoblja jednom bolesniku je ukinut hipolipemik, a u 4 ispitanika ukazala se potreba za liječenjem dislipidemije. Tijekom istraživanja prosječni broj hipolipemika po bolesniku se povećao u oba spola, ali se nije radilo o statistički značajnoj razlici (tablice 2, 3 i 4).

Tablica 3. *Klinički i laboratorijski parametri muškaraca na početku ispitivanja, tijekom narednih 6, 12 i 18 mjeseci*

	<b>0. mjesec</b>	<b>6 mjeseci</b>	<b>12 mjeseci</b>	<b>18 mjeseci</b>	<b>P</b> (između 0 i 12.)	<b>P</b> (između 0 i 18.)
<b>TM kg</b>	$89,8 \pm 18,1$	$94,4 \pm 23,3$	$95,5 \pm 23,3$	$95,3 \pm 23,7$	<b>0,01</b>	<b>0,04</b>
<b>ITM kg/m<sup>2</sup></b>	$28,1 \pm 5,2$	$29,4 \pm 6,6$	$29,7 \pm 6,5$	$29,5 \pm 6,1$	<b>0,01</b>	<b>0,04</b>
<b>Ureja mmol/L</b>	$9,3 \pm 3,5$	$9,3 \pm 3,2$	$9,8 \pm 3,9$	$11,4 \pm 3,8$	NS	NS
<b>Kreatinin µmol/L</b>	$138,4 \pm 38,2$	$137,6 \pm 40,1$	$133,2 \pm 41,2$	$141,2 \pm 46,0$	NS	NS
<b>Kolesterol mmol/L</b>	$4,8 \pm 1,5$	$4,9 \pm 1,4$	$4,6 \pm 1,4$	$4,7 \pm 1,0$	NS	NS
<b>Trigliceridi mmol/L</b>	$1,7 \pm 1,1$	$1,9 \pm 0,9$	$1,6 \pm 0,8$	$1,7 \pm 1,2$	NS	NS
<b>Sistolički KT mmHg</b>	$147,9 \pm 16,5$	$150,3 \pm 17,2$	$155,3 \pm 16,9$	$144,1 \pm 17$	NS	NS
<b>Dijastolički KT mmHg</b>	$89,1 \pm 13,9$	$91,1 \pm 11,3$	$92,2 \pm 10,2$	$86 \pm 11,5$	NS	NS
<b>Broj antihipertenziva</b>	$2,36 \pm 1,1$	/	/	$2,73 \pm 1,0$		<b>0,01</b>
<b>Broj hipolipemika</b>	$0,58 \pm 0,5$	/	/	$0,59 \pm 0,5$	/	NS

Pokrate: ITM -indeks tjelesne mase; KT- krvni tlak; TM- tjelesna masa

Tablica 4. *Klinički i laboratorijski parametric žena na početku ispitivanja, tijekom narednih 6, 12 i 18 mjeseci*

	0. mjesec	6 mjeseci	12 mjeseci	18 mjeseci	P (između 0 i 12.)	P (između 0 i 18.)
TM kg	68,7±11,8	69,4±11,5	69,2±11,2	69,1±10,8	NS	NS
ITM kg/m <sup>2</sup>	26,7±5,3	26,7±4,9	2,7±4,9	26,9±4,8	NS	NS
Ureja mmol/L	8,1±2,4	8,2±2,1	8,7±2,8	10,1±3,4	NS	NS
Kreatinin µmol/L	102,2±31,7	103,9±27,2	102,9±32,5	102,9±29,4	NS	NS
Kolesterol mmol/L	5,3±1,1	5,5±1,4	5,4±1,4	5,2±1,3	NS	NS
Trigliceridi mmol/L	2,3±1,4	2,5±1,3	2,2±1,2	2,2±1,1	NS	NS
Sistolički KT mmHg	137,3±17,1	141,2±19,7	146,3±20,1	140,8±15,9	NS	NS
Dijastolički KT mmHg	86,6±10	84,4±12,9	87,7±11,7	84±9,3	NS	NS
Broj antihipertenziva	1,93±1,2	/	/	2,31±1,1	/	<b>0,04</b>
Broj hipolipemika	0,4±0,5	/	/	0,52±0,5	/	NS

Pokrate: ITM -indeks tjelesne mase; KT- krvni tlak; TM- tjelesna masa

## RASPRAVA

Analizom bolesnika s trnsplantatom na početku praćenja više od polovice je bilo preuhranjeno. Sami po sebi takvi su bolesnici visoko rizični za preuhranjenost. Smatra se da je preuhranjenost i do deset puta češća u ovoj skupini bolesnika u usporedbi s općom populacijom (2-4). Prema različitim podatcima i do 50% transplantiranih bolesnika je preuhranjeno, što ovisi o vremenu proteklom od transplantacije, o životnoj dobi, spolu i pratećim bolestima. (1,3). U usporedbi s podatcima iz drugih transplantacijskih istraživanja postotak preuhranjenih u naših ispitanika je bio je sličan.

Promjenom dotadašnjeg načina života koje je diktirala COVID-19 pandemija, smanjenjem uobičajenih tjelesnih aktivnosti i izoliranost dovela je do očekivanog značajnog porasta TM u naših ispitanika. Redovita tjelesna aktivnost povezana je s povećanom kvalitetom života te smanjenim morbiditetom i mortalitetom u općoj populaciji te u bolesnika s kroničnom bubrežnom bolešću. Tjelesna aktivnost pogoduje kardiometaboličkoj, neuromuskularnoj i kognitivnoj funkciji (10,11). Jedna od bitnih karika za kontrolu debljine nakon transplantacije je tjelesna aktivnost koja je dodatno bila smanjena u svih bolesnika. Dokazi o učinkovitosti intervencijskog vježbanja ili kombinacijom dijete i intervencijskog vježbanja na tjelesnu funkciju, debljanje i kardiometaboličko zdravlje u bolesnika s bubrežnim transplantatom nedostaju (12).

Prema podacima iz istraživanja različitih transplantacijskih centara žene su u većem riziku za povećanje tjelesne težine nakon transplantacije u odnosu na muškarce. Prema radu poljskih autora dva puta je češća preuhranjenost nakon transplantacije u žena spram muškaraca (13). Naše istraživanje je pokazalo da je i

u muškaraca i u žena došlo do porasta tjelesne težine tijekom 12 i 18 mjeseci praćenja, ali u muškaraca je bio značajno veći dobitak tjelesne težine nego u žena, radilo se o statistički značajnoj razlici. Objasnjenje za to je moguće što su žene i tijekom izoliranosti nastavljale s dijelom svojih svakodnevnih fizičkih aktivnosti kroz kućanske poslove, dok muškarci još uvijek u našim podnebljima manje sudjeluju u takvima aktivnostima.

Pored ženskog spola, starija životna dob, debljina prije transplantacije i šećerna bolest dodatni su rizik za pojačanu pretilost ovih bolesnika, koje nismo u ovom istraživanju posebno analizirali. Smanjena fizička aktivnost osim povećanju tjelesne težine doprinosi i smanjenju mišićne mase, odnosno pogoduje razvoju sarkopenije kojoj su transplantirani bolesnici značajno podložniji u odnosu na opću populacije (12,14,15). Sigurno je da će to dodatno utjecati na njihovu fizičku sposobnost, mišićno koštani sustav i kvalitetu života, što će se uočiti kroz neka buduća istraživanja.

Veliki broj transplantiranih bolesnika nakon transplantacije razvija hipertenziju, čak do 80 i 90% (16). Prema našim istraživanjima iz 2006. godine 79% transplantiranih bolesnika imalo je hipertenziju, a više od četvrtina od njih uzimalo je tri i više antihipertenziva (17). Na hipertenziju pored imunosupresivne terapije utječe debljina i smanjena tjelesna aktivnost. U ovom istraživanju iako se radilo o stabilnim bolesnicima kojima je prošlo duže vrijeme od transplantacije, dobitak na TM i smanjena tjelesna aktivnost doveli su do značajnog povećanja broja antihipertenziva u terapiji. Značajno povećanje broja antihipertenziva u terapiji bio je kod muškaraca i kod žena. Pravovremenom intervencijom u sklopu redovitih kontrola nije došlo do značajnijeg povećanja sistoličkog i dijastoličkog KT. Također tjelesna neaktivnost, povećani unos energije utjecali su na povećanje uzimanja hipolipemika.

## ZAKLJUČAK

Iz analiziranih podataka vidljivo je da su ispitanici značajno povećali TM i ITM nakon 12 i 18 mjeseci u odnosu na početak ispitivanja. Tijekom navedenog razdoblja nije bilo značajnih promjena serumskog kreatinina i krvnog tlaka, dok se broj antihipertenziva povećao. Rezultati pokazuju da je promjena životnih navika u bolesnika sa stabilnom funkcijom bubrežnog transplantata zbog pandemije COVID-19 uzrokovala porast TM uz povećanje broja antihipertenziva,

Proc 2018; 50(6): 1786-9.

## LITERATURA

1. Chan W, Bosch JA, Jones D, i sur. Obesity in kidney transplantation. *J Ren Nutr* 2014; 24(1): 1-12.
2. Ateş D, Cebeci F. Obesity in the kidney transplant process. *Exp Clin Transplant* 2018; 16 (Suppl 1): 61-3.
3. Wołoszyk P, Małgorzewicz S, Chamienia A, Dębska-Śliżień A. Obesity after successful kidney transplantation. *Transplant Proc* 2020; 52(8): 2352-6.
4. Aksoy N. Weight gain after kidney transplant. *Exp Clin Transplant*. 2016; 14(Suppl 3): 138-40.
5. Forte CC, Pedrollo EF, Nicoletto BB i sur. Risk factors associated with weight gain after kidney transplantation: A cohort study. *PLoS One* 2020; 15(12): e0243394.
6. Workeneh B, Moore LW, Nolte Fong JV i sur. Successful kidney transplantation is associated with weight gain from truncal obesity and insulin resistance. *J Ren Nutr* 2019; 29(6): 548-55.
7. Małgorzewicz S, Wołoszyk P, Chamienia i sur. Obesity risk factors in patients after kidney transplantation. *Transplant* Proc 2018 ;50(6): 1786-9.
8. Mikolasević I, Jelić I, Sladoje-Martinović B i sur. Metabolic complications in a patient with stable renal transplant. *Acta Med Croatica* 2012; 66(3): 35-41.
9. Chams N, Chams S, Badran R i sur. COVID-19: A multidisciplinary review. *Front Public Health* 2020; 8: 383.
10. Zelle DM, Klaassen G, van Adrichem E i sur. Physical inactivity: a risk factor and target for intervention in renal care. *Nat Rev Nephrol* 2017; 13(3): 152-68.
11. De Smet S, Van Craenenbroeck AH. Exercise training in patients after kidney transplantation. *Clin Kidney J* 2021; 14 (Supl 2): 15-24.
12. Klaassen G, Zelle DM, Navis GJ i sur. Lifestyle intervention to improve quality of life and prevent weight gain after renal transplantation: Design of the Active Care after Transplantation (ACT) randomized controlled trial. *BMC Nephrol* 2017; 18(1): 296.
13. Hap K, Madziarska K, Hap W i sur. Are females more prone than males to become obese after kidney transplantation? *Ann Transplant* 2019; 29(24): 57-61.
14. Tantisattamo E, Kalantar-Zadeh K, Halleck F, Dettmann W, Naik I, Budde K. Novel approaches to sarcopenic obesity and weight management before and after kidney transplantation. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2021; 30(1): 14-26.
15. Dienemann T, Ziolkowski SL, Bender S i sur. Changes in body composition, muscle strength, and fat distribution following kidney transplantation. *Am J Kidney Dis* 2021; 78(6): 816-25.
16. Mangray M, Vella JP. Hypertension after kidney transplant. *Am J Kidney Dis* 2011; 57(2): 331-41.
17. Orlić L, Sladoje-Martinović B, Vlahović A, Pavletić M, Rački S. Hipertenzija u bolesnika s bubrežnim transplantatom. *Lijec Vjesn* 2006; 128(11-12): 378-80.

## S U M M A R Y

### BODY MASS PATTERNS DURING COVID-19 PANDEMIC IN PATIENTS WITH STABLE KIDNEY TRANSPLANT FUNCTION

T. VRDOLJAK MARGETA<sup>1</sup>, N. ŠIMIĆ<sup>2</sup>, T. M. ŠKABIĆ<sup>2</sup>, L. ORLIĆ<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Rijeka University Hospital Center, Department of Internal Medicine, Division of Nephrology, Dialysis and Kidney Transplantation; <sup>2</sup>University of Rijeka, School of Medicine, Rijeka, Croatia

After kidney transplant, a large number of patients gain weight. The COVID-19 pandemic, which occurred in our country in early 2020, changed the way of life and habits of all residents, including transplant patients. The aim of this study was to examine body mass (BM) patterns in patients with stable renal transplant function. The study was retrospective and included 35 patients (19 male and 16 female), mean age  $60.7 \pm 11.5$  years and mean time elapsed from kidney transplantation  $9.3 \pm 7.1$  years. Data were analyzed for 18-month period, from the beginning of the COVID-19 pandemic (from January 2020 to June 30, 2021). The reference period of 18 months was divided into three intervals of 6 months, and the data used were taken at the beginning and after 6, 12 and 18 months. In all subjects, we monitored BM, calculated body mass index (BMI), laboratory parameters and blood pressure (BP). Laboratory data included urea, creatinine, cholesterol and triglycerides. In addition, antihypertensive therapy and hypolipidemic therapy were followed. All subjects had corticosteroids in the immunosuppressive protocol, and 91.4% of them were on triple immunosuppressive therapy. There was a significant increase in BM and BMI ( $p=0.007$  and  $p=0.03$ , respectively) during the study period. There was no statistically significant increase in BM compared to baseline BM in females. In men, there was a significant increase in BM after 12 and 18 months ( $p=0.01$  and  $p=0.04$ , respectively). There were no statistically significant differences in serum urea, creatinine, cholesterol, and triglyceride levels during the follow-up period. There was no statistically significant difference in the mean systolic and diastolic BP values. At the beginning of the study, the mean number of antihypertensives per patient was 2.17 and after 18 months of the pandemic the mean number of antihypertensives increased to 2.54, yielding a statistically significant difference ( $p=0.002$ ). The number of antihypertensives in therapy increased statistically significantly during the study period in males and females ( $p=0.01$  and  $p=0.04$ , respectively). There was no significant difference in the use of hypolipidemic therapy. The results obtained show that the change in life habits due to the COVID-19 pandemic in patients with stable kidney transplant function caused an increase in BM and significantly increased the use of antihypertensive therapy.

**Key words:** arterial hypertension, body weight, COVID-19 pandemic, kidney transplantation, obesity

# DJELOTVORNOST, SIGURNOST I PODNOŠLJIVOST MIRABEGRONA U BOLESNIKA U DOBI OD $\geq 65$ GODINA S MOKRIM TIPOM PREKOMJERNO AKTIVNOG MOKRAĆNOG MJEHURA: DVOSTRUKO SLIJEPO, RANDOMIZIRANO, PLACEBOM KONTROLIRANO ISPITIVANJE FAZE IV (PILLAR)

ADRIAN WAGG<sup>1</sup>, DAVID STASKIN<sup>2</sup>, ELI ENGEL<sup>3</sup>, SENDER HERSCHEIN<sup>4</sup>, RITA M. KRISTY<sup>5</sup>,  
CAROL R. SCHERMER<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Odjel za gerijatrijsku medicinu, Sveučilište u Alberta, Edmonton, Alberta, Kanada; <sup>2</sup>Odjel za urologiju, Medicinski centar „St. Elizabeth“, Boston, MA, SAD; <sup>3</sup>Istraživačka skupina „Bayview“, LLC, Valley Village, CA, SAD; <sup>4</sup>Centar za medicinske znanosti „Sunnybrook“, Toronto, Ontario, Kanada;  
<sup>5</sup>Astellas Pharma Global Development, Inc, Northbrook, IL, SAD

**Pozadina:** Većina bolesnika s prekomjerno aktivnim mokraćnim mjehurom (PAMM) starija je od 65 godina. Dosad nije bilo prospективnih ispitivanja kojima bi se ocijenila djelotvornost liječenja agonistom  $\beta_3$ -adrenoreceptora mirabegronom u ovoj specifičnoj doboj skupini. **Cilj:** Ispitivanje faze IV u kojem se uspoređuju mirabegron u fleksibilnoj dozi i placebo u starijih bolesnika s PAMM om i urgentnom inkontinencijom. **Dizajn, uvjeti i sudionici:** Bolesnici iz lokalne zajednice koji imaju  $\geq 65$  godina i PAMM u trajanju od  $\geq 3$  mjeseca. **Intervencija:** Nakon 2 tjednog uvodnog razdoblja tijekom kojeg se primjenjivao placebo bolesnici s jednom ili više epizoda inkontinencije, tri ili više epizoda urgencije i prosječno osam ili više mokrenja tijekom 24 h bili su randomizirani u omjeru 1:1 za dvostruko zaslijepljenu primjenu 25 mg mirabegrona ili odgovarajuće formulacije placebo na dan tijekom 12 tjedana. Nakon 4. ili 8. tjedna doza se prema odluci bolesnika i ispitivača mogla povećati na 50 mg mirabegrona/odgovarajuće formulacije placebo na dan. **Mjere ishoda i statistička analiza:** Primarne mjere ishoda: promjena srednjeg broja mokrenja tijekom 24 h i srednjeg broja epizoda inkontinencije tijekom 24 h od početka ispitivanja do završetka liječenja. Sekundarne mjere ishoda: promjena srednjeg izmokrenog volumena nakon mokrenja, srednjeg broja epizoda urgencije tijekom 24 h i srednjeg broja epizoda urgente inkontinencije tijekom 24 h od početka ispitivanja do završetka liječenja. Za ocjenu srednjeg broja mokrenja tijekom 24 h, srednjeg izmokrenog volumena nakon mokrenju i srednjeg broja epizoda urgencije tijekom 24 h koristila se analiza kovarijance (ANCOVA). Za ocjenu srednjeg broja epizoda inkontinencije tijekom 24 h i srednjeg broja epizoda urgente inkontinencije tijekom 24 h koristila se stratificirana rang ANCOVA. **Rezultati i ograničenja:** Uz mirabegron su opažena statistički značajna poboljšanja u odnosu na placebo s obzirom na promjenu srednjeg broja mokrenja tijekom 24 h, srednjeg broja epizoda inkontinencije tijekom 24 h, srednjeg izmokrenog volumena nakon mokrenja, srednjeg broja epizoda urgencije tijekom 24 h i srednjeg broja epizoda urgente inkontinencije tijekom 24 h od početka ispitivanja do završetka liječenja. Sigurnost i podnošljivost odgovarale su poznatom sigurnosnom profilu mirabegrona. **Zaključci:** Potvrđene su djelotvornost, sigurnost i podnošljivost mirabegrona tijekom 12 tjedana u bolesnika s PAMM om i inkontinencijom u dobi od  $\geq 65$  godina.

**Sažetak za bolesnike:** Ispitivali smo učinak mirabegrona u usporedbi s placebom u osoba u dobi od 65 ili više godina s prekomjerno aktivnim mokraćnim mjehurom i inkontinencijom. Mirabegron je ublažio simptome prekomjerno aktivnog mokraćnog mjehura u usporedbi s placebom. Opažene nuspojave bile su slične poznatim nuspojavama mirabegrona.

**Ključne riječi:** dob, kliničko ispitivanje faze IV, kognitivne sposobnosti, simptomi donjih mokraćnih putova, mokračni mjehur, prekomjerno aktivan

© 2019. Autori. Objavio Elsevier B. V. u ime Europskog urološkog društva. Pristup ovom članku je slobodan u skladu s uvjetima CC BY licencije (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

**Adresa za dopisivanje:** Adrian Wagg  
Department of Medicine  
1-198 Clinical Sciences Building  
University of Alberta  
Edmonton, Alberta, Canada.  
Tel. +1-780-492-5338; faks: +1-780-492-2874.  
E-pošta: adrian.wagg@ualberta.ca (A. Wagg)

## UVOD

Sindrom prekomjerno aktivnog mokraćnog mjehura (PAMM) karakterizira neodgodiva potreba za mokrenjem koja u nekim slučajevima može biti praćena urgentnom inkontinencijom (1,2) i čija se prevalencija povećava s dobi (3,4). Simptomi sa strane mokraćnog sustava bitnu smanjuju kvalitetu života bolesnika s PAMM-om. Stariji bolesnici s PAMM-om često imaju brojne komorbiditete i istodobno uzimaju velik broj lijekova, podložniji su smanjenoj sposobnosti obavljanja svakodnevnih aktivnosti i izloženi povećanom riziku od padova i prijeloma (5-7).

Premda se liječenje antimuskarinicima pokazalo učinkovitim u starijih osoba (8), ono može uzrokovati ne-podnošljive nuspojave i pridonijeti problematičnom antikolinergičkom teretu (5,9-12). Izlaganje lijekovima s antikolinergičkim svojstvima povezano je sa štetnim učincima na kognitivne sposobnosti, naročito u osoba starijih od 65 godina (10-14). Agonist  $\beta_3$  adrenoceptora mirabegron je zamjena za antimuskarinike u farmakološkom liječenju PAMMa koja bi mogla imati povoljniji omjer koristi i rizika u starijih bolesnika (11,12,25,26).

Ovdje su navedeni primarni rezultati ispitivanja PILLAR – prvog prospективnog, randomiziranog kontroliranog ispitivanja djelotvornosti, sigurnosti i podnošljivosti mirabegrona u bolesnika u dobi od  $\geq$  65 godina.

## BOLESNICI I METODE

PILLAR je bilo 12tjedno, dvostruko slijepo, randomizirano, placeboom kontrolirano, multicentrično ispitivanje faze IV s paralelnim skupinama (NCT02216214) koje se provodilo od listopada 2014. do prosinca 2017. na 103 ispitivačka mjesta u SAD-u i Kanadi. Ispitivanje je bilo dizajnirano za usporedbu mirabegrona u fleksibilnoj dozi i placebo.

### Bolesnici

U ispitivanju su sudjelovali bolesnici iz lokalne zajednice koji su imali  $\geq$  65 godina i jednu ili više epizoda inkontinencije, tri ili više epizoda urgencije [3. ili 4. stupnja (teška urgencija ili urgentna inkontinencija)] na ljestvici za ocjenu intenziteta urgencije prema percepцији bolesnika [engl. *Patient Perception of Intensity of Urgency Scale*, PPIUS] i prosječno osam ili više epizoda mokrenja na dan na temelju 3dnevног dnevnika mokrenja. Isključni kriteriji bili su boravak u domu za starije i nemoćne, opstrukcija izlaznog dijela mokraćnog mjehura, u prvom redu stresna inkontinencija, volumen rezidualnog urina nakon mokrenja >

150 mL, neurogena prekomjerna aktivnost detruzora, akutna infekcija mokraćnih putova, nedavno uvođenje konzervativne/invazivne terapije za PAMM, trajna ili povremena kateterizacija, teško oštećenje bubrežne ili jetrene funkcije ili nekontrolirana hipertenzija. Mentalna nesposobnost za dovršetak ispitivanja ili davanje pristanka bio je jedini isključni kriterij povezan s kognitivnom funkcijom (tablica 1 u Dodatku prikazuje sve uključne/isključne kriterije). Od svih je sudiionika ili njihovih zakonski ovlaštenih zastupnika prije provođenja bilo kakvih postupaka povezanih s ispitivanjem pribavljen pisani informirani pristanak koji je odobrilo povjerenstvo za klinička ispitivanja/neovisno etičko povjerenstvo.

### Pregled ispitivanja

Nakon probira bolesnici pogodni za sudjelovanje u ispitivanju ušli su u 2tjedno uvodno razdoblje tijekom kojega su primali placebo i ispunili 3dnevni elektronički dnevnik mokrenja (sl. 1). Bolesnici su bili randomizirani u omjeru 1:1 za primanje mirabegrona ili odgovarajuće formulacije placeboa i bili su stratificirani prema dobi ( $< 75$  ili  $\geq 75$  godina). Randomizacija se temeljila na telefonskoj ili mrežnoj platformi, a provedena je prema računalno generiranom rasporedu randomizacije koji je izradio naručitelj ispitivanja. Bolesnici, ispitivači i naručitelj ispitivanja bili su zaslijepljeni za dodijeljeno liječenje. Bolesnici uključeni u ispitivanje liječenje su započeli dozom od 25 mg mirabegrona ili odgovarajuće formulacije placeboa na dan, no ta se doza nakon 4. ili 8. tjedna mogla povećati na 50 mg na dan, ovisno o djelotvornosti/podnošljivosti lijeka u pojedinog bolesnika i odluci ispitivača. Bolesnici su neposredno prije posjeta u 4., 8. i 12. tijednu ispitivanja ispunjavali 3-dnevni dnevnik mokrenja.



Sl. 1. Grafički prikaz tijeka ispitivanja. Kraj = završetak liječenja (12. tjedan).

### Ocjene

Primarne mjere ishoda bile su promjena srednjeg broja mokrenja tijekom 24 h i srednjeg broja epizoda inkontinencije tijekom 24 h od početka ispitivanja do završetka liječenja (12. tjedan). Ostale mjere ishoda uključivale su promjenu srednjeg izmokrenog volumena nakon mokrenja, srednjeg broja epizoda urgencije tijekom 24 h (3. ili 4. stupnja prema ljestvici PPIUS) i srednjeg broja epizoda urgentne inkontinencije tijekom 24 h od početka ispitivanja do završetka liječenja.

Podatci o nuspojavama prikupljali su se tijekom cijelog ispitivanja, sve do telefonskog poziva radi praćenja u 16. tjednu (4 tjedna nakon završetka liječenja). Bolesnici su prijavljivali nuspojave odgovarajući na otvorena pitanja, a ne pitanja o specifičnim događajima. Nuspojave koje su se javile tijekom liječenja bile su one koje su se pojavile ili pogoršale u razdoblju od primjene prve doze ispitivanog lijeka do 4 tjedna nakon završetka liječenja. Težinu i uzročnu povezanost tih nuspojava s ispitivanim lijekom ocjenjivao je ispitivač u skladu s planom ispitivanja. Pri svakom su se posjetu u sklopu ispitivanja mjerili vitalni znakovi (krvni tlak i srčana frekvencija) i radioelektrokardiogram. Tijekom 3 dana prije svakog posjeta u sklopu ispitivanja bolesnici su bilježili krvni tlak i srčanu frekvenciju u elektronički dnevnik. Pri probiru i na kraju liječenja provedeni su fizikalni pregledi, laboratorijske pretrage i ultrazvuk/oslikavanje mokraćnog mjeđura radi ocjene volumena rezidualne mokraće nakon mokrenja. Na početku ispitivanja i na kraju liječenja proveden je i kratki test za probir na blago oštećenje kognitivne funkcije korištenjem Montrealske ljestvice za ocjenu kognitivne funkcije (engl. *Montreal Cognitive Assessment*, MoCA) (17).

### Analize

Na temelju podataka iz prethodnih ispitivanja utvrđeno je da vjerojatnost da će bolesnik liječen mirabegronom postići veću promjenu srednjeg broja epizoda inkontinencije tijekom 24 h nego bolesnik koji prima placebo iznosi 56 % (18,19). Na temelju Wilcoxonova (Mann-Whitneyeva) testa sume rangova, 340 bolesnika prema liječenoj skupini dalo bi statističku snagu od 82 %, uz dvostrani test pri razini značajnosti od 0,05. Za promjenu početnog srednjeg broja mokrenja tijekom 24 h procijenjeno je da bi 340 bolesnika prema liječenoj skupini dalo statističku snagu od 97 % za utvrđivanje smanjenja od 0,8, uz pretpostavku da standardno odstupanje iznosi 2,7, na temelju dvostranog *t* testa pri razini značajnosti od 0,05 (18,19). Pod pretpostavkom da su promjene broja mokrenja i epizoda inkontinencije bile međusobno neovisne, ukupna statistička snaga iznosila je 80 %.

Ispitivanje je imalo odgovarajući dizajn i statističku snagu za otkrivanje razlike između bolesnika koji su primali placebo i svih bolesnika koji su primali mirabegron (bolesnici koji su nastavili primati dozu od 25 mg tijekom 12 tjedana i oni kojima je u 4. ili 8. tjednu doza povećana na 50 mg), ali ne i za otkrivanje razlika među pojedinim doznim skupinama. Prikazani su podatci za bolesnike koji su primali placebo u odnosu na sve bolesnike liječene mirabegronom, i to prema posljednjoj primijenjenoj dozi mirabegrona (tj. 25 mg ili 50 mg).

Populacija za analizu sigurnosti (engl. *safety analysis set*, SAF) uključivala je sve randomizirane bolesnike koji su primili jednu ili više doza ispitivanog lijeka. Početne značajke i nuspojave u toj populaciji sažete su deskriptivnim metodama. Cjelokupna analizirana populacija s inkontinencijom (engl. *full analysis set-incontinence*, FASI) uključivala je sve bolesnike koji su primili jednu ili više doza ispitivanog lijeka te prijavili jednu ili više epizoda mokrenja na početku i nakon početka ispitivanja i jednu ili više epizoda inkontinencije na početku ispitivanja. Početne značajke PAMM-a sažete su deskriptivnim metodama, a sve analize djelotvornosti provedene su u FASI populaciji. Radi kontrole mogućih učinaka testiranja više povezanih mjera ishoda, hipoteze su se testirale sljedećim redoslijedom: srednji broj epizoda inkontinencije tijekom 24 h, srednji broj mokrenja tijekom 24 h i srednji izmokreni volumen rezidualnog urina nakon mokrenja.

Promjena srednjeg broja mokrenja tijekom 24 h, srednjeg volumena rezidualnog urina nakon mokrenja i srednjeg broja epizoda urgencije tijekom 24 h od početka ispitivanja do završetka liječenja analizirala se korištenjem modela za analizu kovarijance (ANCOVA), u kojima su liječena skupina, spol, dobna skupina ( $< 75$  ili  $\geq 75$  godina) i država bili fiksni faktori, a početna vrijednost kovarijata. Promjena srednjeg broja epizoda inkontinencije tijekom 24 h i srednjeg broja epizoda urgencije tijekom 24 h od početka ispitivanja do završetka liječenja analizirala se korištenjem stratificiranih rang ANCOVA modela s istim faktorima. Osim u cjelokupnoj FASI populaciji primarne mjere ishoda ocjenjivale su se i podskupinama bolesnika u dobi od  $< 75$  godina i onih u dobi od  $\geq 75$  godina.

Analize udjela bolesnika s odgovorom (postotak bolesnika koji su postigli smanjenje broja epizoda inkontinencije tijekom 24 h za 50 %, izostanak epizoda inkontinencije tijekom 24 h i normalizaciju učestalosti mokrenja [ $< 8$  puta tijekom 24 h] na kraju liječenja temeljile su se na modelu logističke regresije u kojem su se koristili isti faktori kao i u ANCOVA modelima, uz omjere izgleda (engl. *odds ratio*, OR) i intervale pouzdanosti (engl. *confidence interval*, CI) od 95 % za usporedbu učinka liječenja u skupini svih bolesnika liječenih mirabegronom i onoj koja je primala placebo.

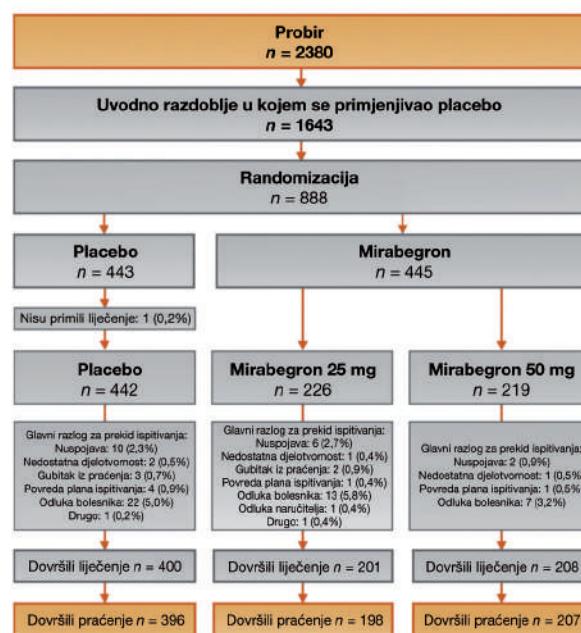
## REZULTATI

### Bolesnici

Ispitivanje se provodilo na 103 ispitivačka mjesta, 86 u SAD-u i 16 u Kanadi. Podatci s jednog ispitivačkog mjesta u SAD-u izbrisani su iz baze podataka prije njezina zaključavanja i otkrivanja slijepje šifre liječe-

nja zbog neregularnosti podataka; ti se podatci nisu analizirali i nisu uključeni u ovaj rad. Od 2380 bolesnika koji su pristupili probiru, 443 bolesnika randomizirana su za primanje placeba, a 445 za primanje mirabegrona (sl. 2). Većina bolesnika koji su prekinuli sudjelovanje u ispitivanju tijekom uvodnog razdoblja u kojem se primjenjivao placebo nije zadovoljavala uključne/isključne kriterije na kraju uvodnog razdoblja (početak ispitivanja) ili je povukla pristanak za sudjelovanje u ispitivanju. SAF populacija sastojala se od 887 bolesnika (tablica 1). Većina bolesnika bila je ženskog spola i bijele rase, a 28 % imalo je  $\geq 75$  godina. Srednji broj [(standardno odstupanje (engl. *standard deviation, SD*)] komorbiditeta na početku ispitivanja iznosio je 8,2 (5,7), a najčešći među njima bili su hipertenzija (57 %) i osteoartritis (36 %) u anamnezi. Charlsonov indeks komorbiditeta (srednja vrijednost  $\pm$  SD) iznosio je  $2,3 \pm 1,2$  i u skupini liječenoj mirabegronom i u onoj koja je primala placebo (20). Na početku ispitivanja zabilježen je srednji broj (SD) od 6,5 (4,7) istodobno primjenjenih lijekova. Među 883 bolesnika za koje su bili dostupni MoCA rezultati na početku ispitivanja, većina (70 %) ih je imala normalan rezultat, a približno 25 % bolesnika imalo je blago oštećenje kognitivne funkcije, dok je  $< 1$  % imalo umjereno ili teže oštećenje. Nije bilo vidljivih razlika između skupine svih bolesnika liječenih mirabegronom i one koja je primala placebo s obzirom na

početne demografske značajke (tablica 1 i tablica 2 u Dodatku).



Sl. 2. Raspodjela bolesnika

Tablica 1. Početne demografske značajke i značajke PAMMa

Demografske značajke (populacija za analizu sigurnosti)	Placebo (n=442)	Mirabegron 25 mg <sup>a</sup> (n=226)	Mirabegron 50 mg <sup>a</sup> (n=219)	Mirabegron ukupno (n=445)
Žene, n (%)	324 (73)	168 (74)	149 (68)	317 (71)
Dob, srednja vrijednost $\pm$ SD	$71,9 \pm 6,0$	$71,6 \pm 5,8$	$71,7 \pm 5,2$	$71,7 \pm 5,5$
Dob $\geq 75$ godina, n (%)	124 (28)	66 (29)	59 (27)	125 (28)
Kategorija ITMA, n (%)				
< 25	91 (21)	60 (27)	48 (22)	108 (24)
$\geq 25$ i $< 30$	150 (34)	84 (37)	73 (33)	157 (35)
$\geq 30$	201 (46)	82 (36)	98 (45)	180 (40)
Rasa, n (%)				
Bijelci	357 (81)	151 (67)	197 (90)	348 (78)
Azijci	54 (12)	58 (26)	1 (0,46)	59 (13,3)
Crnci ili Afroamerikanci	25 (5,7)	16 (7,1)	17 (7,8)	33 (7,4)
Ostali	6 (1,4)	1 (0,4)	4 (1,8)	5 (1,1)
Kategorija prema ukupnom MoCA rezultatu, n (%) <sup>b</sup>				
Normalna kognitivna funkcija ( $\geq 26$ )	305 (69)	168 (74)	142 (65)	310 (70)
Blago oštećenje (18 - 25)	103 (23)	44 (20)	68 (31)	112 (25)
Umjereno oštećenje (10 - 17)	3 (0,68)	1 (0,44)	2 (0,91)	3 (0,67)
Teško oštećenje ( $< 10$ )	0	0	0	0
Nema podataka	29 (6,6)	13 (5,8)	5 (2,3)	18 (4,1)
Medicinska anamneza, najčešće bolesti, n (%) <sup>c</sup>				
Hipertenzija	243 (55,0)	134 (59,3)	125 (57,1)	259 (58,2)
Osteoartritis	173 (39,1)	60 (26,5)	87 (39,7)	147 (33,0)

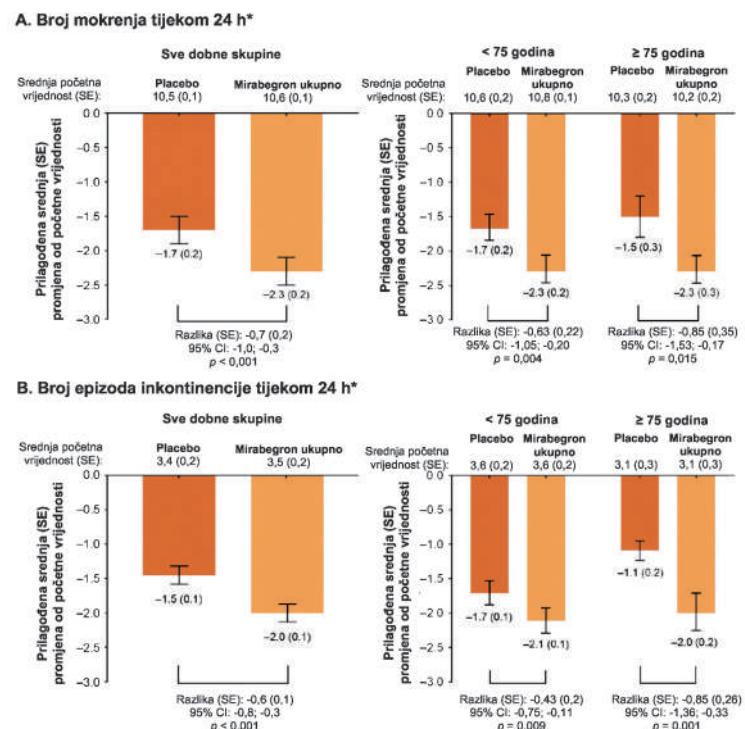
Hipertonija mokraćnog mjeđura <sup>d</sup>	145 (32,8)	86 (38,1)	72 (32,9)	158 (35,5)
Gastroezofagusna refleksna bolest	135 (30,5)	54 (23,9)	77 (35,2)	131 (29,4)
Značajke PAMM-a (cjelokupna analizirana populacija s inkontinencijom)	Placebo (n=431)	Mirabegron 25 mg <sup>a</sup> (n=220)	Mirabegron 50 mg <sup>a</sup> (n=217)	Mirabegron ukupno (n=437)
Trajanje simptoma (mjeseci), srednja vrijednost $\pm$ SD	120 $\pm$ 112	119 $\pm$ 119	123 $\pm$ 113	121 $\pm$ 116
Broj mokrenja tijekom 24 h, srednja vrijednost $\pm$ SD <sup>e</sup>	10,5 $\pm$ 3,1	10,7 $\pm$ 2,3	10,5 $\pm$ 2,5	10,6 $\pm$ 2,4
Broj epizoda inkontinencije tijekom 24 h, srednja vrijednost $\pm$ SD <sup>e</sup>	3,4 $\pm$ 3,2	3,2 $\pm$ 3,1	3,7 $\pm$ 3,1	3,5 $\pm$ 3,1
Broj epizoda urgencije tijekom 24 h, srednja vrijednost $\pm$ SD <sup>e,f</sup>	5,8 $\pm$ 3,9	6,7 $\pm$ 3,9	5,0 $\pm$ 3,0	5,9 $\pm$ 3,6
Broj epizoda urgentne inkontinencije tijekom 24 h, srednja vrijednost $\pm$ SD <sup>e</sup>	3,4 $\pm$ 3,1	3,2 $\pm$ 3,1	3,7 $\pm$ 3,1	3,4 $\pm$ 3,1
Izmokreni volumen po mokrenju (ml), srednja vrijednost $\pm$ SD	185 $\pm$ 75,2	175 $\pm$ 59,2	199 $\pm$ 90,1	186 $\pm$ 76,3

ITM = indeks tjelesne mase; MoCA = Montrealska ljestvica za ocjenu kognitivne funkcije; PAMM = prekomjerno aktivan mokraćni mjeđur; SD = standardno odstupanje. Cjelokupna analizirana populacija s inkontinencijom: svih bolesnika koji su primili jednu ili više doza ispitivanog lijeka nakon randomizacije te prijavili jednu ili više epizoda mokrenja na početku ili nakon početka ispitivanja i jednu ili više epizoda inkontinencije na početku ispitivanja. Populacija za analizu sigurnosti: svih randomiziranih bolesnika koji su primili jednu ili više doza ispitivanog lijeka. <sup>a</sup> Doza na kraju liječenja. <sup>b</sup> Placebo (n = 440); mirabegron 25 mg (n = 226); mirabegron 50 mg (n = 217); mirabegron ukupno (n = 443). <sup>c</sup> Prema preferiranom pojmu. <sup>d</sup> Pogoršanje PAMM-a. <sup>e</sup> Placebo (n = 430). <sup>f</sup> 3. ili 4. stupanj na ljestvici za ocjenu intenziteta urgencije prema percepciji bolesnika.

FASI populaciju činilo je ukupno 868 bolesnika. Srednje trajanje PAMM-a na početku ispitivanja iznosilo je približno 10 godina, 60 % bolesnika mokrilo je  $\geq$  10 puta tijekom 24 h, a 56 % imalo je 2 ili više epizoda inkontinencije tijekom 24 h. Podatci o lijekovima za PAMM koje su bolesnici uzimali prije početka ispitivanja prikupljali su se samo tijekom 30 dana prije uključivanja u ispitivanje. Najčešće korišten lijek za PAMM bio je oksibutinin, a zatim su slijedili solifenacin i tolterodin (tablica 3 u Dodatku). Budući da to 30-dnevno promatrano razdoblje nije najbolji odraz odnosa između prethodno neliječenih i prethodno liječenih bolesnika, ti podatci nisu uključeni u analizu. Značajke PAMM-a bile su slične u skupini svih bolesnika liječenih mirabegronom i skupini koja je primala placebo. Gotovo polovici [219/445 (49 %)] bolesnika kojima je randomizacijom dodijeljen mirabegron dozog lijeka povećana je s 25 na 50 mg.

## Djelotvornost

U skupini liječenoj mirabegronom opažena su statistički značajna prilagođena srednja poboljšanja u odnosu na skupinu koja je primala placebo s obzirom na primarne mjere ishoda, koje su uključivale promjenu srednjeg broja mokrenja tijekom 24 h (razlika [standardna pogreška {engl. standard error, SE}]: 0,7 [0,2]; 95% CI: 1,0; 0,3) i srednjeg broja epizoda inkontinencije tijekom 24 h (razlika [SE]: 0,6 [0,1]; 95% CI: 0,8; 0,3; slike 3A i 3B) od početka ispitivanja do završetka liječenja.

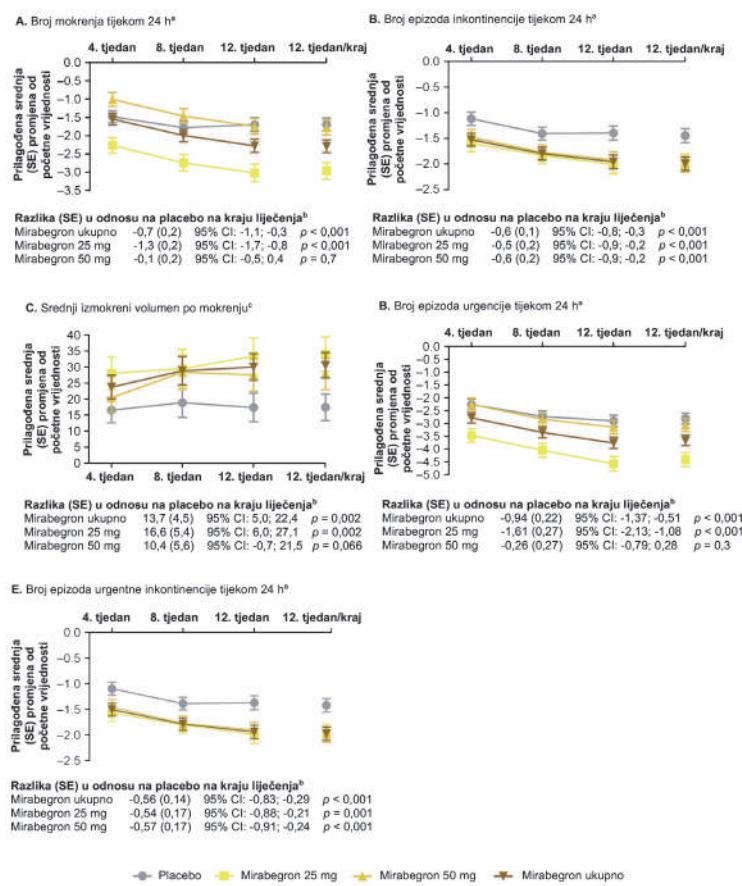


Sl. 3. Prilagođena srednja promjena (A) broja mokrenja tijekom 24 h i (B) broja epizoda inkontinencije tijekom 24 h od početka ispitivanja do završetka liječenja (12. tjedan) u svim dobnim skupinama i u bolesnika u dobi od < 75 godina odnosno  $\geq$  75 godina (cjelokupna analizirana populacija s inkontinencijom). Cjelokupna analizirana populacija s inkontinencijom: svih bolesnika koji su primili jednu ili više doza ispitivanog lijeka nakon randomizacije, prijavili jednu ili više epizoda mokrenja u dnevniku koji su ispunjavali na početku i nakon početka ispitivanja te prijavili jednu ili više epizoda inkontinencije na početku ispitivanja. Prilagođene srednje promjene temelje se na ANCOVA modelima u kojima su liječena skupina, spol, dobna skupina (< 75 ili  $\geq$  75 godina) i država bili fiksni faktori, a početna vrijednost kovarijata. ANCOVA = analiza kovarijance; CI = interval pouzdanoći; SE = standardna pogreška. \* Početak ispitivanja: placebo (n = 430); mirabegron ukupno (n = 437). Završetak liječenja: placebo (n = 427); mirabegron 25 mg (n = 220); mirabegron 50 mg (n = 215); mirabegron ukupno (n = 435).

Promjene sekundarnih mjera ishoda s obzirom na titraciju doze mirabegrona prikazane su na sl. 4. U skupini svih bolesnika liječenih mirabegronom opažena su statistički značajna prilagođena srednja poboljšanja u odnosu na skupinu koja je primala placebo s obzirom na srednji izmokreni volumen po mokrenju (razlika [SE]: 13,7 [4,5]; 95 % CI: 5,0; 22,4), srednji broj epizoda urgencije tijekom 24 h (razlika [SE]: 0,94 [0,22]; 95 % CI: 1,37; 0,51) i srednji broj epizoda urgente inkontinencije tijekom 24 h (razlika [SE]: 0,56 [0,14]; 95 % CI: 0,83; 0,29; Slika 4C, 4D odnosno 4E).

Premda su bolesnici na početku ispitivanja imali sličan broj epizoda inkontinencije tijekom 24 h (tablica 4 u Dodatku), prilagođena srednja promjena na kraju liječenja (SE) bila je manja u bolesnika koji su imali  $\geq$  75 godina nego u onih mlađih od 75 godina (svi bolesnici u dobi od  $\geq$  75 godina koji su primali mirabegron: 1,98 [0,20]; 95 % CI: 2,37; 1,60; svi bolesnici u dobi od  $<$  75 godina koji su primali mirabegron: 2,09 [0,14]; 95 % CI: 2,36; 1,81; bolesnici u dobi od  $\geq$  75 godina koji su primali placebo: 1,13 [0,21]; 95 % CI: 1,54; 0,73; bolesnici u dobi od  $<$  75 godina koji su primali placebo: 1,66 [0,14]; 95 % CI: 1,94; 1,38), iako je promjena broja mokrenja tijekom 24 h bila slična u objema dobним skupinama (svi bolesnici u dobi od  $\geq$  75 godina koji su primali mirabegron: 2,33 [0,26]; 95 % CI: 2,84; 1,81; svi bolesnici u dobi od  $<$  75 godina koji su primali mirabegron: 2,30 [0,19]; 95 % CI: 2,67; 1,93; bolesnici u dobi od  $\geq$  75 godina koji su primali placebo: 1,58 [0,27]; 95 % CI: 2,11; 1,05; bolesnici u dobi od  $<$  75 godina koji su primali placebo: 1,77 [0,19]; 95 % CI: 2,14; 1,40; slike 3A i B i tablica 4 u Dodatku).

U odnosu na skupinu koja je primala placebo, u onoj liječenoj mirabegronom statistički značajno veći udio bolesnika postigao je smanjenje broja epizoda inkontinencije tijekom 24 h za 50 % (72 % naspram 60 %; OR: 1,78; 95 % CI: 1,32; 2,38), izostanak epizoda inkontinencije tijekom 24 h (38 % naspram 30 %; OR: 1,50; 95 % CI: 1,09; 2,06) i normalizaciju učestalosti mokrenja (45 % naspram 36 %; OR: 1,50; 95 % CI: 1,13; 2,00) na kraju liječenja ( $p < 0,05$  za sve; tablica 5 u Dodatku).



Sl. 4. Prilagođena srednja promjena tijekom vremena u odnosu na početni (A) broj mokrenja tijekom 24 h, (B) broj epizoda inkontinencije tijekom 24 h, (C) srednji izmokreni volumen po mokrenju, (D) broj epizoda urgencije tijekom 24 h i (E) broj epizoda urgente inkontinencije tijekom 24 h (cjelokupna analizirana populacija s inkontinencijom). Cjelokupna analizirana populacija s inkontinencijom: svi bolesnici koji su primili jednu ili više doza ispitivanog lijeka nakon randomizacije, prijavili jednu ili više epizoda mokrenja u dnevniku koji su ispunjavali na početku i nakon početka ispitivanja te prijavili jednu ili više epizoda inkontinencije na početku ispitivanja. Prilagođene srednje promjene temelje se na ANCOVA modelima u kojima su liječena skupina, spol, dobra skupina (< 75 ili  $\geq$  75 godina) i država bili fiksni faktori, a početna vrijednost kovarijata. Nije provedena korekcija za povećanje stope pogreške tipa I pri testiranju više hipoteza u skupinama koje su primale 25 mg odnosno 50 mg mirabegrona. ANCOVA = analiza kovarijance; CI = interval pouzdanosti; kraj = završetak liječenja; SE = standardna pogreška. a Početak ispitivanja: placebo (n = 430); mirabegron ukupno (n = 437). Završetak liječenja: placebo (n = 427); mirabegron 25 mg (n = 220); mirabegron 50 mg (n = 215); mirabegron ukupno (n = 435). b Ispitivanje je imalo statističku snagu za otkrivanje razlika između skupine koja je primala placebo i skupine svih bolesnika liječenih mirabegronom. c Početak ispitivanja: placebo (n = 322); mirabegron ukupno (n = 330). Završetak liječenja: placebo (n = 319); mirabegron 25 mg (n = 171); mirabegron 50 mg (n = 155); mirabegron ukupno (n = 326).

### Sigurnost

Nuspojave koje su se javile tijekom liječenja prijavljene su u 174 (39 %) bolesnika koji su primali placebo i 209 (47 %) bolesnika liječenih mirabegronom. Od toga je za 57 (13 %) odnosno 84 (19 %) utvrđena moguća ili vjerojatna povezanost s ispitivanim lijekom (tablica 2). Najčešće nuspojave koje su se javile tijekom liječenja u

bolesnika koji su primali mirabegron bile su infekcija mokraćnih putova, glavobolja i proljev. Ozbiljne nuspojave koje su se javile tijekom liječenja prijavljene su u 12 (2,7 %) bolesnika koji su primali placebo i 15 (3,4 %) onih koji su primali mirabegron. Dva bolesnika u skupini koja je primala placebo (0,5 %) imala su ozbiljne nuspojave koje su se javile tijekom liječenja (cerebrovaskularni incident i tranzitorna ishemijska ataka) za koje je ispitivač utvrdio da su moguće ili vje-

rojatno povezane s ispitivanim lijekom. Srčani poremećaji prijavljeni su u pet (1,1 %) bolesnika koji su primali placebo i devet (2,0 %) bolesnika liječenih mirabegronom. Nijedna nuspojava koja se javila tijekom liječenja nije dovela do smrti. Nije opažena statistički značajna promjena MoCA rezultata od početka ispitivanja do završetka liječenja te je prilagođena srednja (SE) promjena iznosila 0,1 (0,1) uz placebo i 0,2 (0,1) uz mirabegron.

Tablica 2. Nuspojave koje su se javile tijekom liječenja (populacija za analizu sigurnosti).

Nuspojave koje su se javile tijekom liječenja, n (%) <sup>a</sup>	Sve dobne skupine			< 75 godina			$\geq 75$ godina		
	Placebo (n=442)	Mirabegron 25 mg (n=226)	Mirabegron 50 mg (n=219)	Placebo (n=318)	Mirabegron 25 mg (n=160)	Mirabegron 50 mg (n=160)	Placebo (n=124)	Mirabegron 25 mg (n=66)	Mirabegron 50 mg (n=59)
$\geq 1$ nuspojava koja se javila tijekom liječenja	174 (39)	100 (44)	109 (50)	125 (39)	65 (41)	80 (50)	49 (40)	35 (53)	29 (49)
Nuspojave povezane s lijekom <sup>b</sup>	57 (13)	47 (21)	37 (17)	43 (14)	30 (19)	29 (18)	14 (11)	17 (26)	8 (14)
Ozbiljne nuspojave	12 (2,7)	7 (3,1)	8 (3,7)	9 (2,8)	5 (3,1)	7 (4,4)	3 (2,4)	2 (3,0)	1 (1,7)
Ozbiljne nuspojave povezane s lijekom <sup>b</sup>	2 (0,45)	0	0	2 (0,63)	0	0	0	0	0
Nuspojave koje su dovele do prekida liječenja	14 (3,2)	8 (3,5)	6 (2,7)	6 (1,9)	6 (3,8)	4 (2,5)	8 (6,5)	2 (3,0)	2 (3,4)
Nuspojave povezane s lijekom koje su dovele do prekida liječenja <sup>b</sup>	7 (1,6)	6 (2,7)	4 (1,8)	5 (1,6)	4 (2,5)	2 (1,3)	2 (1,6)	2 (3,0)	2 (3,4)
Srčani poremećaji	5 (1,1)	2 (0,88)	7 (3,2)	3 (0,94)	2 (1,3)	7 (4,4)	2 (1,6)	0	0
Najčešće nuspojave koje su se javile tijekom liječenja <sup>c</sup>									
Infekcija mokraćnih putova <sup>d</sup>	31 (7,0)	16 (7,1)	9 (4,1)	21 (6,6)	11 (6,9)	5 (3,1)	10 (8,1)	5 (7,6)	4 (6,8)
Glavobolja	12 (2,7)	15 (6,6)	8 (3,7)	8 (2,5)	12 (7,5)	4 (2,5)	4 (3,2)	3 (4,5)	4 (6,8)
Proljev	6 (1,4)	11 (4,9)	2 (0,91)	2 (0,63)	8 (5,0)	2 (1,3)	4 (3,2)	3 (4,5)	0
Umor	14 (3,2)	6 (2,7)	4 (1,8)	8 (2,5)	3 (1,9)	3 (1,9)	6 (4,8)	3 (4,5)	1 (1,7)
Infekcija gornjih dišnih putova	10 (2,3)	3 (1,3)	7 (3,2)	6 (1,9)	3 (1,9)	5 (3,1)	4 (3,2)	0	2 (3,4)
Mučnina	6 (1,4)	7 (3,1)	1 (0,46)	5 (1,6)	4 (2,5)	1 (0,63)	1 (0,8)	3 (4,5)	0
Omaglica	7 (1,6)	1 (0,44)	5 (2,3)	7 (2,2)	1 (0,63)	5 (3,1)	0	0	0
Nazofaringitis	10 (2,3)	3 (1,3)	2 (0,91)	7 (2,2)	2 (1,3)	2 (1,3)	3 (2,4)	1 (1,5)	0
MedDRA verzija 20.1									
Populacija za analizu sigurnosti: svi randomizirani bolesnici koji su primili jednu ili više doza ispitivanog lijeka. <sup>a</sup> Nuspojava koja se javila tijekom liječenja – nuspojava koja se pojavila ili pogoršala u razdoblju od prve dvostruko zasljepljene primjene lijeka do 30 dana nakon posljednje dvostruko zasljepljene primjene lijeka. Naveden je broj bolesnika koji su prijavili određeni događaj. <sup>b</sup> Moguća ili vjerojatna povezanost prema ocjeni ispitivača ili nedostajući podaci o povezanosti. <sup>c</sup> Preferirani pojам; zabilježen u $\geq 2$ % bolesnika iz bilo koje liječene skupine. <sup>d</sup> Infekcija mokraćnih putova koju je uzrokovala <i>Escherichia</i> , streptokokna infekcija mokraćnih putova, infekcija mokraćnih putova ili bakterijska infekcija mokraćnih putova.									

## RASPRAVA

PILLAR je prvo prospektivno ispitivanje mirabegrona specifično provedeno u bolesnika u dobi od  $\geq 65$  godina. Velik broj komorbiditeta i istodobno primjenjenih lijekova u bolesnika iz ovog ispitivanja odgovarali su situaciji u općoj populaciji starijih osoba u SAD-u (5).

U usporedbi s placeboom, liječenje mirabegronom tijekom 12 tjedana dovelo je do statistički značajnog smanjenja srednjeg broja mokrenja tijekom 24 h i srednjeg

broja epizoda inkontinencije tijekom 24 h. Nadalje, opažena su i veća poboljšanja srednjeg volumena rezidualnog urina nakon mokrenja, broja epizoda urgencije tijekom 24 h i broja epizoda urgentne inkontinencije tijekom 24 h.

Ovo ispitivanje nije bilo dizajnirano za otkrivanje razlike između pojedinačnih doza mirabegrona i placeboa, jer bolesnicima doze nisu bile nasumično dodijeljene. Povećanje doze na 50 mg temeljilo se na djelotvornosti i podnošljivosti lijeka u svakog ispitniku pojedinačno

te na odluci bolesnika i ispitivača, što je moglo dovesti do opaženih razlika između skupina koje su primale različite doze mirabegriona. Bolesnici koji su nastavili primati dozu od 25 mg imali su drugačije početne demografske značajke i značajke bolesti od onih koji su u 4. ili 8. tijednu odlučili prijeći na dozu od 50 mg mirabegriona, uključujući veći udio žena, više Azijaca, manji indeks tjelesne mase (ITM), veću učestalost mokrenja (10-15 epizoda tijekom 24 h) i manji broj epizoda inkontinencije.

U prethodnim su ispitivanjima opažene razlike u prevalenciji i značajkama PAMM-a među različitim rasnim/etničkim skupinama (21,22) te je viši ITM prepoznat kao mogući faktor rizika za PAMM (23). Budući da je nedostatan učinak liječenja vjerojatno bio glavni razlog za povećanje doze, čini se mogućim da je s obzirom na višu razinu inkontinencije i dulje trajanje PAMM-a, u skupini kojoj je doza povećana na 50 mg bilo više bolesnika s težom bolešću nego u skupini koja se liječila dozom od 25 mg. Nапослјетку, budući da su na podatke o djelotvornosti liječenja utjecali nedostatna statistička snaga za pojedinačne dozne skupine i dizajn ispitivanja utemeljen na elektivnoj titraciji doze, potreban je oprez pri tumačenju rezultata za specifičnu dozu mirabegriona. Dodatni je ometajući faktor i poboljšanje od početka ispitivanja u skupini koja je primala placebo, koje je česta pojava u kliničkim ispitivanjima kod PAMM-a (24,25). Međutim, važno je napomenuti da podaci iz ispitivanja PILLAR odgovaraju djelotvornosti mirabegrona utvrđenoj u prethodnoj podanalizi podataka o bolesnicima u dobi od  $\geq 65$  godina uključenima u tri ispitivanja faze III (26) i *post hoc* analizi podataka o bolesnicima u dobi od  $\geq 75$  godina uključenima u ispitivanje provedeno nakon stavljanja lijeka u promet u Japanu (27).

Mirabegron se dobro podnosio. U ovom je ispitivanju ukupna učestalost nuspojava mirabegriona koje su se javile tijekom liječenja bila nešto manja nego u bolesnika u dobi od  $\geq 65$  godina koji su sudjelovali u ispitivanjima faze III (mirabegron 25 mg: 55%; mirabegron 50 mg: 50%) (26). Najčešće nuspojave koje su se javile tijekom liječenja odgovarale su poznatom sigurnosnom profilu ovog lijeka (28). Klasifikacija prema početnom MoCA rezultatu pokazala je da je 24% bolesnika liječenih mirabegronom i 25% onih koji su primali placebo imalo blago oštećenje kognitivne funkcije. Tijekom 12-tjednog ispitivanja nisu utvrđeni dokazi koji bi upućivali na promjenu kognitivne funkcije mjerene MoCA rezultatom, što je osobito važno kad se uzme u obzir činjenica da potencijalne kognitivne nuspojave izazivaju zabrinutost kod odraslih bolesnika koji primaju terapiju za PAMM (29).

Premda se prevalencija PAMM-a povećava s dobi (3,4), osobe koje imaju  $\geq 65$  godina često su nedovoljno zastupljene u kliničkim ispitivanjima (30); stoga su rezultati opaženi u ovoj ispitivanoj populaciji, koja uključuje značajan udio bolesnika u dobi od  $\geq 75$  godina, klinički važni.

no zastupljene u kliničkim ispitivanjima (30); stoga su rezultati opaženi u ovoj dobno specifičnoj ispitivanoj populaciji, koja uključuje značajan udio bolesnika u dobi od  $\geq 75$  godina, klinički važni. Uključni kriteriji oblikovani su tako da budu jednostavni, no i dalje su jedno od ograničenja svakog randomiziranog kontroliранog ispitivanja. Relativno velik broj bolesnika nije zadovoljio kriterije za sudjelovanje u ispitivanju nakon uvodnog razdoblja u kojem se primjenjivao placebo i u kojem su se ponovno ocjenjivali podaci iz njihovih dnevnika i ažurirani podaci o njihovoj kliničkoj anamnezi. Od varijabli iz dnevnika većina bolesnika nije zadovoljila kriterij za epizode urgencije. Ustrajanje u liječenju i pridržavanje liječenja veći su u prethodno liječenih nego u prethodno neliječenih bolesnika (31), a neki bolesnici mogu biti refrakterni na liječenje. Budući da se u ovom ispitivanju bilježila samo primjena terapije za PAMM tijekom 30 dana prije uvodnog razdoblja u kojem se primjenjivao placebo, ne znamo koliki je stvarni udio prethodno liječenih bolesnika i stoga nismo mogli utvrditi potencijalni utjecaj prethodnog liječenja na ovdje navedene ishode. S obzirom na kompleksan utjecaj onemoćalosti na starije bolesnike s PAMM-om (32), formalna procjena onemoćalosti mogla bi biti koristan dodatak za utvrđivanje primjenjivosti dobivenih podataka na opću populaciju.

## ZAKLJUČCI

Na temelju rezultata istraživanja može se zaključiti da je mirabegron djelotvoran i siguran lijek (u promatranom razdoblju od 12 tj.) koji se može rabiti u bolesnika u dobi  $\geq 65$  god. s PAMM-om i smetnjama mokrenja. Premda se prevalencija PAMM-a povećava s dobi (3,4), osobe koje imaju  $\geq 65$  godina često su nedovoljno zastupljene u kliničkim ispitivanjima (30); stoga su rezultati opaženi u ovoj ispitivanoj populaciji, koja uključuje značajan udio bolesnika u dobi od  $\geq 75$  godina, klinički važni.

## LITERATURA

1. Abrams P, Cardozo L, Fall M *et al*. The standardisation of terminology of lower urinary tract function: report from the Standardisation Sub-committee of the International Continence Society. *Neurourol Urodyn* 2002; 21: 167-78.
2. Drake MJ. Do we need a new definition of the overactive bladder syndrome? ICI-RS 2013. *Neurourol Urodyn* 2014; 33: 622-4.
3. Stewart WF, Van Rooyen JB, Cundiff GW *et al*. Prevalence and burden of overactive bladder in the United States. *World J Urol* 2003; 20: 327-36.

4. Milsom I, Stewart W, Thuroff J. The prevalence of overactive bladder. *Am J Manage Care* 2000; 6: S565–7.
5. Ganz ML, Liu J, Zou KH, Bhagnani T, Luo X. Real-world characteristics of elderly patients with overactive bladder in the United States. *Curr Med Res Opin* 2016; 32: 1997–2005.
6. Soliman Y, Meyer R, Baum N. Falls in the elderly secondary to urinary symptoms. *Rev Urol* 2016; 18: 28–32.
7. Zarowitz BJ, Allen C, O’Shea T, Tangalos E, Berner T, Ouslander JG. Clinical burden and nonpharmacologic management of nursing facility residents with overactive bladder and/or urinary incontinence. *Consult Pharm* 2015; 30: 533–42.
8. Oelke M, Becher K, Castro-Diaz D et al. Appropriateness of oral drugs for long-term treatment of lower urinary tract symptoms in older persons: results of a systematic literature review and international consensus validation process (LUTS-FORTA 2014). *Age Ageing* 2015; 44: 745–55.
9. Kachru N, Sura S, Chatterjee S, Aparasu RR. Antimuscarinic medication use in elderly patients with overactive bladder. *Drugs Aging* 2016; 33: 755–63.
10. Salahudeen MS, Nishtala PS, Duffull SB. The influence of patient characteristics on anticholinergic events in older people. *Dement Geriatr Cogn Dis Extra* 2015; 5: 530–41.
11. Wagg A, Nitti VW, Kelleher C et al. Oral pharmacotherapy for overactive bladder in older patients: mirabegron as a potential alternative to antimuscarinics. *Curr Med Res Opin* 2016; 32: 621–38.
12. Wagg A. Choosing oral drug therapy for overactive bladder in older people. *Expert Opin Pharmacother* 2018; 19: 1375–80.
13. Risacher SL, McDonald BC, Tallman EF et al. Association between anticholinergic medication use and cognition, brain metabolism, and brain atrophy in cognitively normal older adults. *JAMA Neurol* 2016; 73: 721–32.
14. Wagg A, Verdejo C, Molander U. Review of cognitive impairment with antimuscarinic agents in elderly patients with overactive bladder. *Int J Clin Pract* 2010; 64: 1279–86.
15. Chapple CR, Cardozo L, Nitti VW, Siddiqui E, Michel MC. Mirabegron in overactive bladder: a review of efficacy, safety, and tolerability. *Neurotol Urodyn* 2014; 33: 17–30.
16. Chapple CR, Siddiqui E. Mirabegron for the treatment of overactive bladder: a review of efficacy, safety and tolerability with a focus on male, elderly and antimuscarinic poor-responder populations, and patients with OAB in Asia. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2017; 10: 131–51.
17. Nasreddine ZS, Phillips NA, Bedirian V et al. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc* 2005; 53: 695–9.
18. Nitti VW, Auerbach S, Martin N, Calhoun A, Lee M, Herschorn S. Results of a randomized phase III trial of mirabegron in patients with overactive bladder. *J Urol* 2013; 189: 1388–95.
19. Herschorn S, Barkin J, Castro-Diaz D et al. A phase III, randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled, multicentre study to assess the efficacy and safety of the beta(3)
- adrenoceptor agonist, mirabegron, in patients with symptoms of overactive bladder. *Urology* 2013; 82: 313–20.
20. Hall WH, Ramachandran R, Narayan S, Jani AB, Vijayakumar S. An electronic application for rapidly calculating Charlson comorbidity score. *BMC Cancer* 2004; 4: 94.
21. Coyne KS, Margolis MK, Kopp ZS, Kaplan SA. Racial differences in the prevalence of overactive bladder in the United States from the epidemiology of LUTS (EpiLUTS) study. *Urology* 2012; 79: 95–101.
22. Coyne KS, Sexton CC, Bell JA et al. The prevalence of lower urinary tract symptoms (LUTS) and overactive bladder (OAB) by racial/ ethnic group and age: results from OAB-PO-LL. *Neurotol Urodyn* 2013; 32: 230–7.
23. Zhu J, Hu X, Dong X, Li L. Associations between risk factors and overactive bladder: a meta-analysis. *Female Pelvic Med Reconstr Surg* 2019; 25: 238–46.
24. Lee S, Malhotra B, Creanga D, Carlsson M, Glue P. A meta-analysis of the placebo response in antimuscarinic drug trials for overactive bladder. *BMC Med Res Methodol* 2009; 9: 55.
25. Nabi G, Cody JD, Ellis G, Herbison P, Hay-Smith J. Anticholinergic drugs versus placebo for overactive bladder syndrome in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; 18: CD003781.
26. Wagg A, Cardozo L, Nitti VW et al. The efficacy and tolerability of the beta3-adrenoceptor agonist mirabegron for the treatment of symptoms of overactive bladder in older patients. *Age Ageing* 2014; 43: 666–75.
27. Yoshida M, Nozawa Y, Kato D, Tabuchi H, Kuroishi K. Safety and effectiveness of mirabegron in patients with overactive bladder aged more than 75 years: analysis of a Japanese post-marketing study. *Low Urin Tract Symptoms* 2019; 11: 30–8.
28. Astellas Pharma US, Inc. Prescribing information: MYRBETRIQ1 (mirabegron extended-release tablets). [https://www.us.astellas.com/docs/Myrbetriq\\_WPI.pdf](https://www.us.astellas.com/docs/Myrbetriq_WPI.pdf).
29. Decalf VH, Huion AMJ, Benoit DF, Denys MA, Petrovic M, KCMM Everaert. Older people’s preferences for side effects associated with antimuscarinic treatments of overactive bladder: a discrete-choice experiment. *Drugs Aging* 2017; 34: 615–23.
30. Kistler KD, Xu Y, Zou KH, Ntanios F, Chapman DS, Luo X. Systematic literature review of clinical trials evaluating pharmacotherapy for overactive bladder in elderly patients: an assessment of trial quality. *Neurotol Urodyn* 2018; 37: 54–66.
31. Wagg A, Franks B, Ramos B, Berner T. Persistence and adherence with the new beta-3 receptor agonist, mirabegron, versus antimuscarinics in overactive bladder: early experience in Canada. *Can Urol Assoc J* 2015; 9: 343–50.
32. Wolff GF, Kuchel GA, Smith PP. Overactive bladder in the vulnerable elderly. *Res Rep Urol* 2014; 6: 131–8.

*Doprinosi autora:* Adrian Wagg imao je neograničen pristup svim podacima iz ispitivanja i preuzima odgovornost za cjelovitost tih podataka i točnost analize podataka.

*Koncept i dizajn ispitivanja:* Schermer

*Prikupljanje podataka:* Kristy, Schermer.

*Analiza i tumačenje podataka:* Wagg, Staskin, Engel, Herschorn, Kristy, Schermer.

*Izrada nacrta:* Wagg, Staskin, Engel, Herschorn, Kristy, Schermer.

*Kritička revizija važnog intelektualnog sadržaja:* Wagg, Staskin, Engel, Herschorn, Kristy, Schermer.

*Statistička analiza:* Kristy.

*Pribavljanje novčane potpore:* Nitko.

*Administrativna, tehnička ili materijalna potpora:* Nitko.

*Nadzor:* Nitko.

*Drugo:* Nitko.

*Izjave o finansijskim interesima:* Adrian Wagg potvrđuje da su svi sukobi interesa, uključujući specifične finansijske interese te odnose i veze relevantne za temu ovog rada ili materijale koji se u njemu spominju (npr. zaposlenja/suradnje, bespovratna sredstva ili novčane potpore, savjetovanja, honorari, vlasništvo nad dionicama ili dioničke opcije, iskazi stručnjaka, dohotci od autorskih prava ili podneseni, neriješeni i odobreni zahtjevi za patentnu zaštitu), sljedeći: Adrian Wagg primio je bespovratna sredstva, osobne naknade i druge oblike nenovčane potpore od tvrtki Astellas, Essity, Pfizer i Pierre Fabre. David Staskin primio je bespovratna sredstva i osobne naknade za ispitivačke, savjetničke i predavačke usluge pružene tvrtki Astellas. Eli Engel dobio je naknadu za usluge ispitivača od tvrtke Astellas. Sender Herschorn dobio je bespovratna sredstva od tvrtki Allergan, Astellas, Ipsen i Ixtalis te osobne naknade od tvrtki Allergan, Astellas i Pfizer. Rita M. Kristy i Carol R. Schermer zaposlenice su tvrtke Astellas Pharma Global Development, Inc.

*Novčane i ostale potpore te uloga naručitelja:* Ovo je ispitivanje financirala tvrtka Astellas Pharma Global

Development, Inc. Pomoć u pisanju stručnog medicinskog teksta pružila je Emily Howard, ovlaštena stručnjakinja za medicinske publikacije iz tvrtke Envision Scientific Solutions, dok je novčanu potporu osigurala tvrtka Astellas Pharma Global Development, Inc.

*Zahvale:* Autori bi htjeli zahvaliti ispitivačima i svim bolesnicima i njihovim zakonskim zastupnicima koji su sudjelovali u ispitivanju PILLAR. Pristup anonimiziranim podatcima o pojedinačnim sudionicima koji su prikupljeni tijekom ispitivanja, kao i popratnoj kliničkoj dokumentaciji, namjerava se osigurati za ispitivanja odobrenih indikacija i formulacija, kao i za spojeve čiji je razvoj obustavljen. Uvjeti za dobivanje tih podataka i izuzetci opisani su u dijelu sa specifičnim informacijama o ispitivanjima čije je naručitelj Astellas na stranici [www.clinicalstudydatarequest.com](http://www.clinicalstudydatarequest.com). Popratna dokumentacija o ovom ispitivanju, poput plana ispitivanja i njegovih izmjena, plana statističke analize i izvješća o kliničkom ispitivanju, priprema se i dostavlja ako je dostupna. Pristup podatcima o pojedinačnim sudionicima osigurat će se istraživačima nakon objavljivanja rada (ako je to primjenjivo) i bit će moguće sve dok Astellas bude imao zakonsko pravo pružiti te podatke. Istraživači moraju dostaviti prijedlog za provedbu znanstveno relevantne analize podataka iz ispitivanja. Taj prijedlog potom ocjenjuje neovisno povjerenstvo za istraživanja. Ako se prijedlog odobri, pristup podatcima iz ispitivanja osigurava se putem sigurnog sustava za razmjenu podataka nakon primitka potpisanih ugovora o razmjeni podataka.

#### *Dodatak A. Dodatni podatci*

Dodatni materijali povezani s ovim člankom dostupni su u obliku mrežne verzije na adresi: <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2019.10.002>.

## S U M M A R Y

### EFFICACY, SAFETY, AND TOLERABILITY OF MIRABEGRON IN PATIENTS AGED $\geq$ 65 YR WITH OVERACTIVE BLADDER WET: A PHASE IV, DOUBLE-BLIND, RANDOMISED, PLACEBO-CONTROLLED STUDY (PILLAR)

A. WAGG<sup>1</sup>, D. STASKIN<sup>2</sup>, E. ENGEL<sup>3</sup>, S. HERSCHORN<sup>4</sup>, R. M. KRISTY<sup>5</sup>, C. R. SCHERMER<sup>5</sup>

<sup>1</sup>*Geriatric Medicine, University of Alberta, Edmonton, Alberta, Canada;* <sup>2</sup>*Division of Urology, St Elizabeth's Medical Center, Boston, MA, USA;* <sup>3</sup>*Bayview Research Group, LLC, Valley Village, CA, USA;*

<sup>4</sup>*Sunnybrook Health Sciences Centre, Toronto, Ontario, Canada;* <sup>5</sup>*Astellas Pharma Global Development, Inc., Northbrook, IL, USA*

**Background:** The majority of patients with overactive bladder (OAB) are aged  $>65$  yr. There has been no prospectively designed study assessing treatment efficacy with the b3-adrenoreceptor agonist, mirabegron, specifically in this age group.

**Objective:** A phase IV study comparing flexibly dosed mirabegron versus placebo in elderly patients with OAB and urgency incontinence. **Design, setting, and participants:** Community-dwelling patients aged  $\geq$ 65 yr with OAB for  $\geq$ 3 mo. **Intervention:** Following a 2-wk placebo run in, patients with one or more incontinence episodes, three or more urgency episodes, and an average of eight or more micturitions/ 24 h were randomised 1:1 to double-blind 25 mg/d mirabegron or matched placebo, for 12 wk. After week 4 or 8, the dose could be increased to 50 mg/d mirabegron/matched placebo based on patient and investigator discretion. **Outcome measurements and statistical analysis:** Coprimary endpoints: change from baseline to end of treatment (EOT) in the mean numbers of micturitions/24 h and incontinence episodes/24 h. Secondary endpoints: change from baseline to EOT in the mean volume voided/micturition, mean number of urgency episodes/24 h, and mean number of urgency incontinence episodes/24 h. Analysis of covariance (ANCOVA) was used for the mean number of micturitions/24 h, mean volume voided/micturition, and mean number of urgency episodes/24 h. Stratified rank ANCOVA was used for the mean numbers of incontinence episodes/24 h and urgency incontinence episodes/24 h. **Results and limitations:** Statistically significant improvements were observed for mirabegron versus placebo in change from baseline to EOT in the mean number of micturitions/24 h, mean number of incontinence episodes/24 h, mean volume voided/micturition, mean number of urgency episodes/24 h, and mean number of urgency incontinence episodes/24 h. Safety and tolerability were consistent with the known mirabegron safety profile. **Conclusions:** Mirabegron efficacy, safety, and tolerability over 12 wk were confirmed in patients aged  $\geq$ 65 yr with OAB and incontinence.

**Key words:** aged, clinical trial phase IV, cognition, lower urinary tract symptoms, urinary bladder, overactive



# SMJERNICE ZA KLASIFIKACIJU, DIJAGNOSTIKU, OBRADU I HABILITACIJU NOVOROĐENČADI I DJECE S Porođajnim oštećenjem pleksusa brahijalisa

ASIJA ROTA ČEPRNJA<sup>1</sup>, VALENTINA MATIJEVIĆ<sup>2,3,4</sup>, TATJANA ŠIMUNIĆ<sup>5</sup>, SLAĐANA VUKOVIĆ  
BARAS<sup>1</sup>, SANDRA KUZMIĆIĆ<sup>1</sup>, MLADENKA PARLOV<sup>1</sup>, VESNA BILANDŽIĆ<sup>1</sup>, DANIJEL MIKULIĆ<sup>6</sup>

<sup>1</sup>Zavod za fizikalnu medicinu i rehabilitaciju s reumatologijom, Klinički bolnički centar Split, Split;

<sup>2</sup>Odjel za dječju rehabilitaciju, Klinika za reumatologiju, fizikalnu medicinu i rehabilitaciju, Klinički bolnički centar Sestre milosrdnice, Zagreb; <sup>3</sup>Fakultet za dentalnu medicinu i zdravstvo, Osijek;

<sup>4</sup>Međunarodno sveučilište Libertas, Zagreb; <sup>5</sup>Odjel za fizikalnu medicinu i rehabilitaciju, Opća bolnica Dr. Ivo Pedišić, Sisak; <sup>6</sup>Objedinjeni hitni bolnički prijam, Klinički bolnički centar Sestre milosrdnice, Zagreb, Hrvatska

Porođajno oštećenje pleksusa brahijalisa (POPB) je neuromotorna flakcidna paraliza ruke uzrokovana ozljedom jednog ili više korijenova pleksusa brahijalisa (PB) tijekom poroda. Uočava se obično ubrzo nakon poroda. Incidencija POPB je između 0,5 i 4,4 na 1000 poroda. U većini slučajeva, oštećenja brahijalnog pleksusa (OPB) su prolazna i dolazi do spontanog, potpunog oporavka funkcije u prvim tjednima života. Kod neke djece (20 do 30 %) slabost ruke zaostaje i dovodi do živčano-mišićne disfunkcije i trajnog invaliditeta. U literaturi postoje razlike u klasifikaciji, dijagnozi i liječenju ovog poremećaja. Variraju od autora do autora i zasnivaju se na različitim studijama. Zajednički cilj habilitacije je vratiti senzornu i motoričku kontrolu, održati i povećati opseg pokreta, povećati mišićnu snagu, potaknuti bilateralnu funkcionalnu aktivnost i spriječiti sekundarne komplikacije. Razlike nastaju u načinu ostvarivanja tih zadataka. Dva su osnovna oblika liječenja OBP: konzervativno i kirurško. Konzervativno liječenje uključuje: intenzivnu kineziterapiju, korištenje komplementarnih tehnika poput elektrostimulacije, termoterapije, hidrogimnastike, udlaga, injekcija botulin toksina, radne terapije. Rano konzervativno liječenje je glavna opcija u liječenju OBP. Pregledom literature smo primijetili da nema znanstvenih dokaza o nekim habilitacijskim tehnikama koje se koriste u konzervativnom liječenju. Koriste se u brojnim centrima, iako njihova djelotvornost nije dokazana. Kirurško liječenje OBP-a može biti primarno (neurokirurško) i sekundarno (ortopedsko). Postoje razmimoilaženja u literaturi u pogledu potrebe neurokirurškog liječenju OBP-a kao i o dobi kada ga provesti. Svrlja ovog istraživanja bila je učiniti pregled literature o klasifikaciji, dijagnostičkoj obradi i habilitaciji POPB-a te odgovoriti na pitanja s kojima se susrećemo u svakodnevnom radu. Zbog neujednačenih stavova u literaturi, na osnovi dostupnih znanstvenih dokaza te osobnih kliničkih iskustava, izradili smo vlastite smjernice za klasifikaciju, dijagnostiku, obradu i habilitaciju novorođenčadi i djece s OPB-om. Članovi Sekcije dječjih fizijatara pri Hrvatskom društvu za fizikalnu i rehabilitacijsku medicinu na Kongresu fizikalne i rehabilitacijske medicine u travnju 2022. u Šibeniku usvojili su ove smjernice (postupnik) za habilitaciju djece s porođajnim oštećenjem pleksusa brahijalisa.

**Ključne riječi:** pleksus brahijalis, porod, oštećenje, postupnik, dijagnoza, habilitacija

**Adresa za dopisivanje:** Asija Rota Čeprnja, dr. med.

Zavod za fizikalnu medicinu rehabilitaciju s reumatologijom

KBC Split

Spinčićeva 1

Tel 020 / 556 116

E-pošta: arotaceprnja@hotmail.com

Oštećenje pleksusa brahijalisa (OPB) definira se kao ozljeda korijena bilo kojeg živca brahijalnog pleksusa i najčešća je porođajna povreda perifernih živaca. Obično se uočava ubrzo nakon poroda (1). Prema SZO-u,

incidencija POPB-a (porođajnog oštećenja pleksusa brahijalisa ) je između 0,5 i 4,4 slučaja na 1000 poroda (2). Unatoč sve većoj svjesnosti faktora rizika koji do toga dovode, i dalje se pojavljuje.

Klinička slika OBP-a jedinstvena je za svako dijete i raznolika u prezentaciji i intenzitetu. Klinička slika varira od blagih, privremenih ispada motorike do potpune mlohave oduzetosti zahvaćene ruke uz potpuni gubitak osjeta (3).

Iako se za prirođeno oštećenje pleksusa brahijalisa zna, i ulaze u njegovo liječenje više od dva stoljeća, postoje i dalje varijacije glede klasifikacije, dijagnostike, evaluacije te liječenja ovog poremećaja. Preporuke variraju od autora do autora, od klinike do klinike i zasnovaju se na različitim studijama (4-8).

Tijekom habilitacije djece s oštećenjem pleksusa brahijalisa suočavamo se s nizom problema i pitanja na koja nemamo jedinstvene odgovore ni u literaturi, a ni među kolegama koji se bave rehabilitacijom djece. Stoga smo uvidjeli potrebu odgovoriti na ta pitanja i izraditi dijagnostičko-terapijske smjernice habilitacije djece s oštećenjem pleksusa brahijalisa. Smjernice će biti nit vodilju u dalnjem radu.

### **Kako klasificirati porodajna oštećenja pleksusa brahijalisa?**

U literaturi postoje različite klasifikacije OPB-a. Pojedini autori ne odobravaju izdvajanje donjeg tipa oštećenja kao posebnog kliničkog entiteta (9), a pojedini izdvajaju povredu korijena C7 kao izolirani srednji tip oštećenja (3).

Uobičajena je klasifikacija prema oštećenim korijenima pleksusa brahijalisa (10) na:

- Gornji tip lezije ili Erb-Duchenova paraliza - povreda C5 i C6 korijena. Zahvaćeni su mišići rame-nog obruča te fleksori i supinatori podlaktice
- Prošireni tip I može zahvatiti i korijen C7. Dodatno su zahvaćeni i m. triceps brahii i ekstensori ručnog zgloba i prstiju
- Donji tip lezije ili Klumpke-Dejerineova parali za-povreda korijena C8 i Th1. Zahvaćeni su mali mišići šake i fleksori ručnog zgloba
- Kompletna lezija PB (plexus brahialis) ili Erb Klumpkeova povreda svih korijena C5 -Th1. Zahvaćeni su svi mišići inervirani živčanim ograncima pleksusa brahijalisa.

Mnogi slučajevi OBP-a su prolazni i dolazi do spontanog i potpunog oporavka funkcije u prvim tjednima života (11). Prema nekim studijama kod 10-27 % djece slabost ruke se zadržava i može prijeći u doživotnu živčano-mišićnu disfunkciju i trajni invaliditet (12-14). Iz toga proizlazi važnost ove problematike, a istovremeno i važnost rane intervencije (15).

### **Koju dijagnostičku obradu i evaluaciju treba provoditi u rodilištu?**

Kompletan pregled treba učiniti što prije nakon poroda. Klinički pregled omogućava postavljanje dijagnoza OPB-a na osnovi kliničke slike i karakterističnog položaja zahvaćene ruke. Klinički pregled i drugi oblici dijagnostičke obrade potrebni su nam za razlikovanje OPB-a od neuroloških i mišićno-koštanih stanja sa sličnom kliničkom slikom: kongenitalna amioplastija, lezija prednjih rogova leđne moždine, cerebelarna lezija, lezija piramidnog trakta, pseudopareze kod frakturna klavikule ili humerusa, lezija perifernih živaca, intrauterina lezija PB, intrauterina malpozicija šake ili cijele ruke, povreda cervicalne kralježnice. Pregled i obrada su nam nužni i za utvrđivanje postojanja pridruženih povreda: frakturna klavikule i humerusa, tortikolis, kefalhematom, pareza n facijalisa, pareza diafragme, oštećenje CNS-a.

Dijagnoza pridruženih anomalija te diferencijalna dijagnoza drugih stanja sa sličnom kliničkom slikom postavlja se tražeći promjene i odstupanja u uzorcima držanja, motornoj funkciji, tonusu, spontanim pokretima, opsegu aktivnih i pasivnih pokreta, u dubokim i primitivnim refleksima, obliku i osjetljivosti ramena i nadlaktice.

Ako je potrebno može se napraviti dodatna dijagnostička obrada (16). Pojedini autori preporučuju panoramsku snimku prsnog koša, rendgen nadlaktice i ultrazvuk mozga odmah nakon poroda (3).

Frakturna klavikula smatra se najčešćom porodajnom ozljedom koštanog sustava, a javlja se u stopi između 0,2 i 2,9 % svih poroda (16); 13,8-38,9 % slučajeva dijagnosticira se nakon otpusta iz bolnice (16,17). Devet do-25 % djece s frakturnom klavikule ima i oštećenje pleksusa brahijalisa (18-20).

Pojedini autori frakturnu klavikulu smatraju dobrim (18,19), a pojedini lošim prognostičkim znakom (20). S obzirom da je frakturna klavikula učestala komplikacija, a relativno često prođe nedijagnosticirano, te zbog razlike u ranoj intervenciji kod djece s frakturem i bez frakture klavikule, opravdano je kao minimum obrade u rodilištu, uz klinički pregled, napraviti i rendgen ramenog obruča, a ostalu obradu učiniti prema kliničkoj slici koju dijete prezentira.

Već tijekom prvih tjedana i mjeseci života potrebno je napraviti niz pregleda i evaluacija. Opisano je više klasifikacijskih ljestvica za vrednovanje i praćenje motorne i senzorne funkcije, što je iznimno teško u novo-rođenčadi i male djece.

## Koje evaluacijske ljestvice treba koristiti za praćenje oporavka i što se smatra potpunim oporavkom?

Za evaluaciju motoričke i senzorne funkcije novorođenčadi, dojenčadi i starije djece koristi se niz ljestvica (12,21).

Najčešće korištene ljestvice su:

1. Ljestvica *Medical Research Council* (MRC) upotrebjava stupnjevanje mišićne kontrakcije od 0 do 5, gdje 0 označava potpuni izostanak kontrakcije, a 5 predstavlja normalnu mišićnu snagu tijekom cijelog opsega pokreta. Gilbert i Tassion modificirali su ljestvicu MRC kako bi se mogla lakše koristiti kod djece (21,22):
  - M0 - nema kontrakcije
  - M1 - mišićna kontrakcija
  - M2 - pokret bez opterećenja gravitacije
  - M3 - potpuni pokret protiv težine ekstremiteta
2. Ljestvica aktivnog pokreta (Clark i Curtis) testira 15 pokreta zahvaćene ruke prema zglobovima: rame (abdukcija, addukcija, vanjska rotacija, fleksija i unutarnja rotacija), lakan (fleksija, ekstenzija, supinacija i pronacija), ručni zglob (fleksija i ekstenzija), šaka (ekstenzija i fleksija prstiju, fleksija i ekstenzija palca) (23). Ocjene su od 0 do 7:

Pokreti bez utjecaja gravitacije:

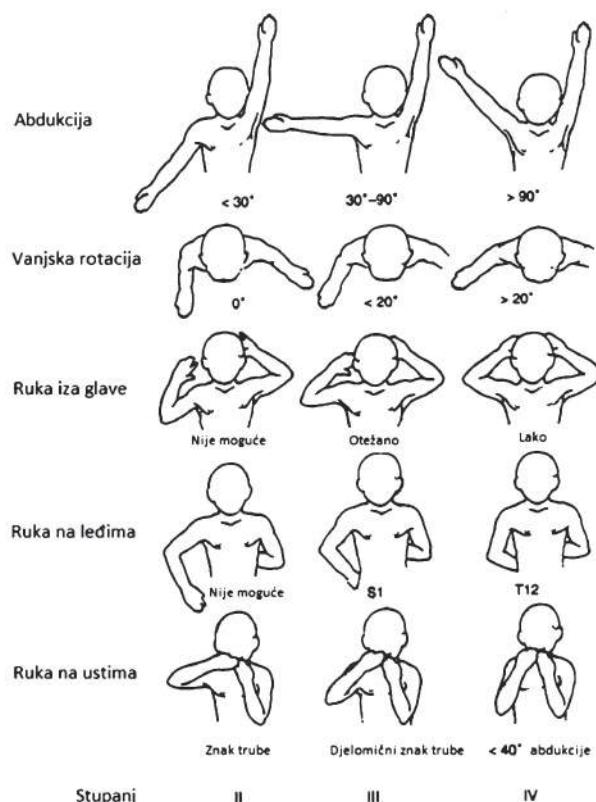
- 0 - nema kontrakcije
- 1 - kontrakcija jedva primjetna
- 2 - pokret manje od pola opsega kretnje
- 3 - pokret više od pola opsega kretnje
- 4 - potpuni pokret kroz cijeli opseg kretnje

Pokreti protiv gravitacije:

- 5 - pokret manje od pola opsega kretnje
- 6 - pokret više od pola opsega kretnje
- 7 - potpuni pokret tijekom cijelog opsega kretnje

3. Klasifikacija Mallet: koristi se obično kod starije djece za praćenje oporavka nakon konzervativnog ili kirurškog liječenja. Ruka se testira u 5 različitim prirodnih pokreta: abdukcija, vanjska rotacija, ruka iza glave, ruka na leđima i ruka na ustima. Ocjenjuje se stupnjevima I - V. (2,21) (sl.1).

Stupanj I označava da nema aktivnog pokreta. Stupnjevi II – IV različiti intenzitet odstupanja aktivnog pokreta.  
 Stupanj V označava normalan pokret u punom opsegu.



Sl. 1. Klasifikacija funkcije ramenog zgoba prema Malletu  
 (2) Stupanj I: nema aktivnog pokreta - Stupnjevi II – IV: prikazani su na slici - Stupanj V: označava normalan pokret u punom opsegu

4. Raimondova ljestvica za procjenu funkcije ručnog zgoba i šake (24):
  - I - potpuna paraliza ili je moguća lagana fleksija prstiju, ali bez funkcije, nefunkcionalni palac (nema pincetnog hvata), osjet neznatan ili ga nema
  - I - ograničena aktivna fleksija prstiju zahvaćene šake, bez ekstenzije ručnog zgoba ili prstiju; mogući lateralni pincetni hvat
  - II - aktivna fleksija ručnog zgoba s pasivnom fleksijom prstiju (tenodeza) i pasivnim lateralnim pincetnim hватом palca
  - III - potpuna aktivna fleksija ručnog zgoba i prstiju, pokretan palac s djelomičnom abdukcijom-opozicijom. Intrinzična ravnoteža, nema aktivne supinacije; dobre mogućnosti za palijativnu kirurgiju
  - IV - potpuna aktivna fleksija ručnog zgoba i prstiju, aktivna ekstenzija ručnog zgoba; slaba ili odsutna ekstenzija prstiju. Dobra opozicija palca, s aktivnom ulnarnom intrizičkom muskulaturom i djelomičnom pronacijom/supinacijom
  - V - šaka kao pod IV, s ekstenzijom prstiju i gotovo potpunom pronacijom/supinacijom

5. Za senzornu evaluaciju koristi se Narakas senzorni sustav stupnjevanja (22):

- S0 - nema reakcije na bolni ili drugi stimulans
- S1 - reakcija na bolni podražaj, ali ne i na dodir
- S2 - reakcija na dodir, ali ne i na lagani dodir
- S3 - normalan osjet

Izvješća o postotku oporavka djece s OPB-om često su insuficijentna i variraju u rezultatima (4-93 %) jer ne prate dijete trijekom dovoljno dugog razdoblja a evaluacije se provode na različite načine (25). Kako bi se moglo kazati da je nastao potpuni oporavak djeteta nakon OPB-a, na evaluacijskim ljestvicama dijete bi trebalo postići maksimalnu vrijednost.

**Koliko učestalo treba provoditi specijalističke preglede i evaluacije tijekom prve i nakon prve godine života?**

U literaturi nema jedinstvenih smjernica o učestalosti kontrolnih pregleda i do kada treba pratiti djecu s OPB-om. U ranoj dobi pregledi i evaluacije moraju biti učestale za optimalno praćenje oporavka, sprječavanja ili pravovremenog uočavanja komplikacija i određivanje potrebe za dodatnom obradom ili drugim oblicima liječenja. Studije koje ne prate djecu do 3. godine života mogu propustiti zaostale defekte (25).

**Koje dijagnostičke obrade uz klinički pregled i evaluaciju treba provesti i kada?**

Ako neurološki oporavak ne napreduje kao što je očekivano, daljnja obrada je opravdana. Dijagnostička obrada je ovisna o stupnju motoričkog deficitu i pridruženim komplikacijama. Od dodatne obrade koristi se rtg, EMNG, CT mijelografija, MRI te ultrazvuk.

Rtg se koristi kod pridruženih povreda osteoartikularnog sustava i kod sumnji na hemidiagrafmalnu paralizu. Preporuča se i kod progresivnog gubitka vanjske rotacije ramena, sumnje na stražnju dislokaciju zgoba te kod uočenih deformacija kralježnice (3,22).

EMNG bi trebao pomoći u potvrđivanju dijagnoze, određivanju stupnja oštećenja živca, davanju podataka o zahvaćenim mišićima i praćenju oporavka, ali stvarni doprinos primjene ove metode je dvojben (22,23,26).

EMNG pregled se teško izvodi i interpretira kod novorođenčeta i dojenčeta. Preporuka većine autora je da se EMNG koristi ako se kliničkim pregledom posumnja na avulziju korijena živca ili ako se pregledom i evaluacijskim procjenama ne registrira daljnji napredak motoričke funkcije (22).

CT mijelografija i MRI daju korisne informacije o lokaciji lezije, veličini lezije i odnosu prema ostalim

strukturama. Obično se rade preoperacijski. Nedostatci su njihova potreba za općom anestezijom, dostupnost i cijena. MRI ima prednost što je izravan, neinvazivan pregled koji je lakše izvesti jednostavnom sedacijom, dok CT mijelografija uvijek zahtijeva opću anesteziju (27,28). U novije vrijeme sve se više koristi ultrazvuk brahijalnog pleksusa (27, 28).

**Kakva treba biti terapijska intervencija u prvim danima djetetovog života?**

Nakon pregleda potrebno je oblikovati program habilitacije za djecu s OPB-om. Terapija se planira individualno za svaku dijete.

Ciljevi habilitacije su: vratiti senzornu i motoričku kontrolu, održati i povećati opseg pokreta, povećati mišićnu snagu, poticati bilateralnu funkcionalnu aktivnost i spriječiti sekundarne komplikacije (26). U literaturi nema jedinstvenih stavova kako to postići (kada započeti, koju terapiju provoditi, kolika je uloga roditelja...). Preporuke variraju od autora do autora, od klinike do klinike i zasnivaju se na različitim studijama.

Prevladava mišljenje da je potreban rani tretman, onaj koji počinje brzo nakon povrede, koji omogućava integraciju normalnog senzomotoričkog iskustva (3,29-31).

Neki autori preferiraju da se odmah započne s laganim vježbama opsega pokreta (3) od prvog dana života, dok drugi preferiraju odmor da bi se omogućio oporavak oštećenog živca (12). Pojedini autori preporučuju mirovanje, pozicioniranje, neki i immobilizaciju u udlagama (3,12).

Pozicioniranje, odnosno postavljanje i odmor ruke u pravilnom položaju minimalizira stres i bol u ozlijedenoj ruci (12), omogućava resorpciju edema i hemoragije i cijeljenje pridruženih oštećenja. Pozicioniranje je važno i za razvoj pravilne posture. Dijete s OPB-om ima sklonost okretati glavu suprotno od zahvaćene strane što rezultira razvojem tortikolisa ili okcipitalne plagiocefalije (13).

Većina autora preporuča pozicioniranje prvih 10 dana života kod frakture klavikule. Ruka se fiksira preko djetetova prsnog koša sigurnosnom iglom za košuljicu (2). Ako je prisutan prijelom nadlaktice, ruku treba immobilizirati s ramenom u adukciji i unutarnjoj rotaciji, s flektiranim laktom od 90 stupnjeva tako da prvi nekoliko tjedana ruka počiva na djetetovim prsim (12). Immobilizaciju ruke u udlaži u položaju abdukcije i vanjske rotacije brojni autori smatraju nepotrebnom i potencijalno štetnom jer dovodi do abduksijske kontrakte i do jatrogene dislokacije ramena. Iznimka je ektenzivna paraliza u području ramena zbog nestabilnosti zgoba (12,32).

Uz pozicioniranje provodi se usmjerenja njega, odnosno handling. Handling je ispravno držanje i okretanje djeteta u raznim dnevnim aktivnostima što ograničava nepotrebno pokretanje zahvaćene ruke. Handling daje djetetu iskustvo ispravnog, efikasnog pokreta, a sprječava nepravilne pokrete i kompenzacije (33).

### Koje oblike kineziterapije je opravdano koristiti i kojim intenzitetom?

Intenzivna fizička terapija je neophodna da se održi opseg pokreta u zglobovima, stimulira aktivnost u mišićima čija je živčana opskrba prekinuta, prevenira sindrom zanemarivanja ruke i sprijeći pojava nepravilnih pokreta i držanja tijela, kontraktura i deformacija. Od kineziterapijskih postupaka provode se ovi:

- Pasivne vježbe koje održavaju opseg pokreta u zglobovima. Preko pasivnog pokreta osigurava se i optimalni položaj zglobova za stimulaciju aktivnog pokreta (26). Treba voditi računa o očekivanoj amplitudi pokreta specifičnoj za novorođenče odnosno dojenče (3,34).
- Vježbe motoričkih funkcija treba započeti unutar prva dva tjedna djetetova života. One stimuliraju aktivnost mišića čija je nervna inervacija privremeno prekinuta. Trening se izvodi u položaju najboljem za određeni mišić (26).
- Senzornim osvješćivanjem preko dodira tijela, kretanja, podizanja ruke u vidno polje dijete razvija percepciju tijela, dobiva osjećaj sebe kao jedinke odvojene od okoline. Senzorno osvješćivanje je korisno za poboljšanje aktivne motoričke izvedbe, kao i za minimaliziranje zanemarivanja zahvaćene ruke te doprinosi rastu ruke (35).
- U programu medicinske gimnastike, osim ciljanih vježbi za mišiće inervirane živčanim vlaknima iz inervacijskog područja brahijalnog pleksusa, treba provoditi i vježbe za stimulaciju razvoja opće motorike preko aktivnih kinezioloških pristupa neurorazvojne terapije (NRT) i Vojta terapije (3), a u kasnijoj dobi, kada dijete postane suradljivije i vježbe snaženja (3,35,36).

### Kakva i kolika uloga roditelja treba biti u habilitacijskom procesu djece s OPB-om?

Edukacija roditelja i obitelji važan je zadatok terapeuta u habilitaciji OPB-om. Terapeut mora znati procijeniti oštećenje živca i pružati informacije roditeljima kako zaštiti zglove i ruke od dalnjeg oštećenja pravilnim pozicioniranjem i rukovanjem s djetetom u svakodnevnim aktivnostima te ih educirati za program vježbi kod kuće. Edukacija treba započeti u rodilištu i uključivati vježbe opsega pokreta, handling i tehnike ranog pozicioniranja. Nakon toga roditelje treba podučiti i vježbama koje će omogućiti razvoj motorike, snaženje i senzorno osvješćivanje (12) te elemente

programa NRT-a i Vojta terapije. Intenzitet i učestalost vježbi treba individualno odrediti ovisno o dobi djeteta, kliničkoj slici, a prilagođeno specifičnosti obiteljske situacije. Elementi vježbe implementiraju se u svakodnevne aktivnosti (3).

Upute roditeljima trebaju biti jasne, roditelji moraju shvatiti važnost vježbi, ali ne i pretjerivati s njima. Edukacija mora biti kontinuirana te uključivati izravno podučavanje i demonstracije. Video materijali trebaju biti samo dodatak neposrednoj edukaciji.

### Koje oblike konzervativnog liječenja uz kineziterapiju je opravdano koristiti?

U liječenju OPB-a uz kineziterapiju i senzorno osvješćivanje koriste se i drugi oblici konzervativnog liječenja: elektrostimulacija, EMG *biofeedback*, hidroterapija, termoterapija, botulinum toksin tip A (BTX-A), ortoze, kinezitaping i druga pomagala (37).

Izostaju znanstveni dokazi o učinkovitosti nekih habilitacijskih tehniki koje se koriste u konzervativnom liječenju (uporaba kinezitape traka, hidroterapije, elektrostimulacije). Iako njihova djelotvornost nije dokazana, ne znači da nisu učinkovite pa se koriste u brojnim centrima (37).

Elektrostimulacijom (ES) izaziva se kontrakcija skeletnih mišića serijom podražajnih impulsa s ciljem sprječavanja njihove atrofije i poticanja regeneracije živaca. Nema dokaza o njenoj učinkovitosti ni jasnih preporuka u pogledu opreme, vrsti struje, intenzitetu i trajanju impulsa, mjestu postavljanja elektroda, početku tretmana, trajanju terapije. Vrijeme početka liječenja u literaturi varira od 3 tjedna do 4,5 mjeseci (37). Potrebno je individualno odlučivanje o njezinoj primjeni, jer učinkovitost električne stimulacije na ozlijedežni živac i denervirani mišić tek treba ispitati. Ako se netko odluči na primjenu ES-a, parametri moraju biti pažljivo prilagođeni dobi djeteta i stupnju senzornog i motoričkog deficitata. Terapeut treba poduzeti mjere opreza kako bi izbjegao pretjerano stimuliranje ili zamor okolnih mišića (zamor može dovesti do izraženije atrofije) kao i oštećenje kože i okolnog tkiva (34,38). Preporuka je da se klasična ES zamjeni EMG *biofeedbackom* gdje god je to moguće.

Iako nema znanstvenih radova koji dokazuju učinkovitost hidroterapije kod OPB-a, hidroterapija je zahvaljujući pozitivnom utjecaju uzgona u provođenju aktivnog pokreta, otporu pokretu pri kretanju kroz vodu, stjecanju simetričnih obrazaca pokreta plivanjem i povoljnim toplinskim učinkom, dokazala svoju učinkovitost kod drugih bolesti s izraženom mišićnom slabosću (39).

Termoterapiju možemo primijeniti pomoću topnih obloga ili parafina. Koristi se kao uvod u pasivne i aktivne vježbe. Treba biti oprezan pri primjeni topline jer se često radi o djetetu male dobi, a dječja koža osjetljivija je na toplinu i razvoj opeklina (34).

Injekcija botulinum toksina u zdrave mišiće antagoniste pokazala se učinkovitom u liječenju mišićne neravnoteže, ko-kontrakcija i mišićnih kontraktura u djece s neonatalnom paralizom brahijalnog pleksusa (naviše se primjenjuje u *m. latissimus dorsi*, *m. subscapularis*, *m. pectoralis major*, *m. triceps*) (37).

Kinezitape traka se može koristiti za stabilizaciju lopatice i poboljšanje mobilnosti ramena, ali u literaturi nema dokaza njezine učinkovitosti.

Literatura podržava korištenje ortoza. Ortoza je ortopedsko pomagalo za stabilizaciju, sprječavanje kontraktura i deformacije te pomoći u funkciji. Posebno su korisne za smanjenje kompenzacijских pokreta i kod slabosti zapešća i prstiju. Dostupne su statičke i dinamičke udlage, korisne su ovisno o problemima koji su identificirani. Statičke se ortoze koriste za imobilizaciju i prevenciju deformacija i kontraktura, dok dinamičke ortoze primjenjuju sile vlaka i tlaka za ispravljanje deformacija, očuvanje pokretljivosti zglobova, jačanje mišića i poboljšanje funkcije (40).

S ciljem razvijanja funkcionalnih sposobnosti potrebnih za izvođenje aktivnosti svakodnevnog života, prevladavanju različitih poteškoća tijekom razvoja i obrazovanja te pružanja psihološke pomoći djeci i roditeljima, potrebno je dijete pravodobno uključiti u radnu terapiju, tretman edukacijskog rehabilitatora i psihologa.

### **Kada preporučiti kirurško liječenje, koji oblik kirurške intervencije i kome ga uputiti?**

Osim konzervativnog oblika liječenja u literaturi se često spominje i kirurško liječenje djece s OPB-om koje može biti rano i kasno. Rane operacije, neuroliza (eksicija neuroma i skidanje ožiljnog tkiva) i rekonstrukcija nervnim presatkom su neurokirurške intervencije sa ciljem uspostavljanja kontinuiteta živca (2). Kasne kirurške intervencije koje uključuju transfer tetiva i/ili osteotomiju, te tenotomije su ortopedске intervencije s ciljem poboljšanja funkcije zglobova (2). Mišljenja o potrebi ranog kirurškog liječenja i optimalnoj dobi djeteta za intervenciju su podijeljena. Neki smatraju da je rana kirurška intervencija neopravdana, jer se oporavak događa i spontano tijekom prve godine života (11). Drugi smatraju da do optimalnog oporavka neće doći bez neurokirurške intervenciju i to bolje što je dijete mlađe (2,11).

Većina podržava stav da je kirurško liječenje potrebno kod kompletnе lezije OPB-a kod djece koja ne pokazuju spontani oporavak tijekom prvih mjeseci života, odnosno kod djece koja nemaju funkciju bicepsa (fleksija lakta protiv gravitacije) u dobi od 3 mjeseca (14,41,42).

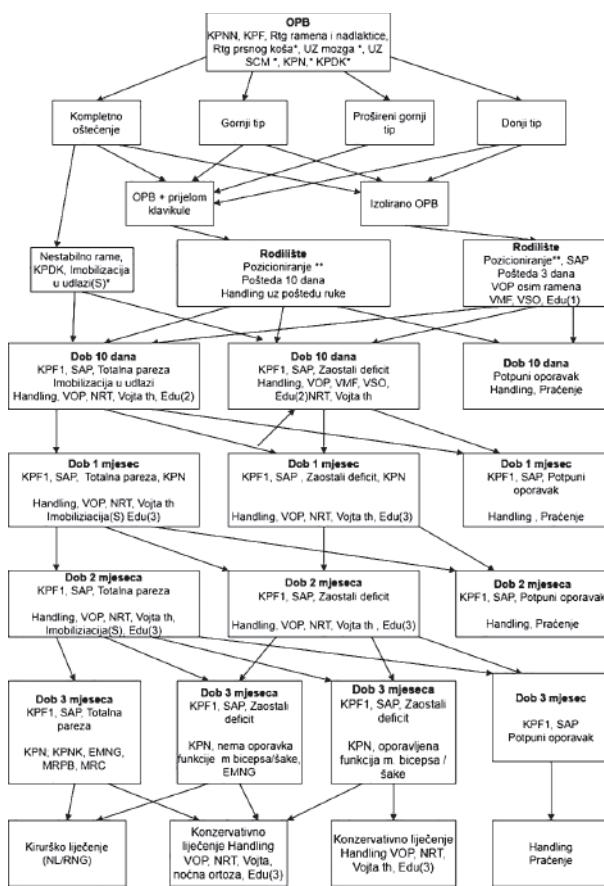
### **Do kada treba provoditi habilitaciju djece s OPB-om?**

Oporavak evidentan na EMG-u 6-8 godina nakon povrede opisao je Gatchava, što je suprotno mišljenju da se oporavak javlja unutar prve dvije godine (26). Na temelju tih rezultata preporuča se dugogodišnja terapija. Habilitaciju treba nastaviti dok god se pojavljuje oporavak. Ako zaostane makar i malen hendikep, preporučljivo je nastaviti tretman do odrasle dobi uz stalnu superviziju.

Kod starije djece kod koje perzistira nesposobnost treba se usredotočiti na vježbe u kući koje će djetetu pomoći u osamostaljivanju. Preporuča se da se dijete uključi u razne rekreativne aktivnosti poput plivanja.

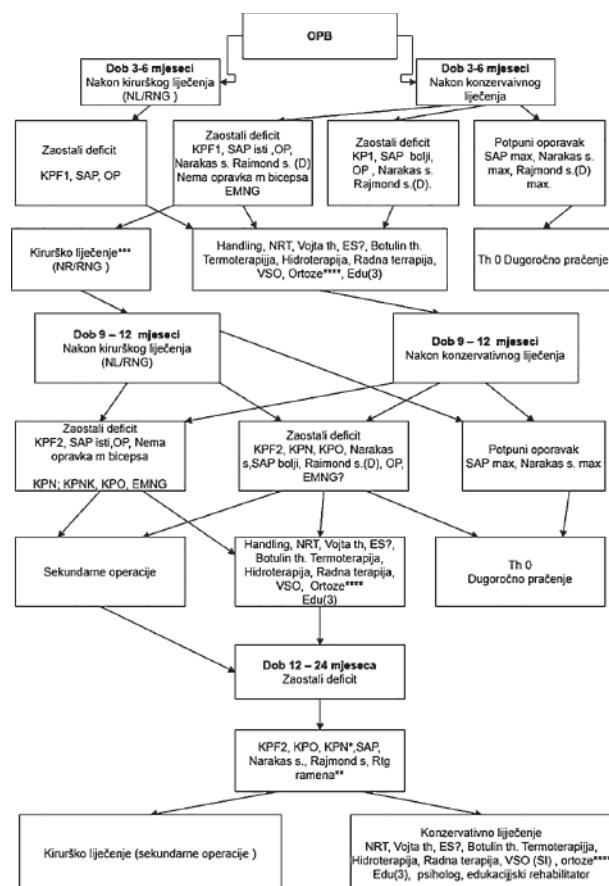
Analizirajući dostupnu znanstvenu literaturu koja nudi različita dijagnostička i habilitacijska rješenja i na osnovi kliničkog iskustva stručni tim je odgovorio na pitanja s kojima se susrećemo pri habilitaciji djece s prirođenim oštećenjem pleksusa brahijalisa te izradio dijagnostičko-habilitacijske smjernice za djecu u dobi 0-3 mjeseca (sl. 2); smjernice za djecu u dobi 3-24 mjeseca (sl. 3) te smjernice za stariju djecu (sl. 4.) Članovi Sekcije dječjih fizijatara pri Hrvatskom društvu za fizičkalnu i rehabilitacijsku medicinu na Kongresu fizičkalne i rehabilitacijske medicine u travnju 2022. u Šibeniku usvojilo je ove smjernice (postupnik) za habilitaciju djece s prirođenim oštećenjem pleksusa brahijalisa

Pojedina pitanja, ponajprije povezana s nekim oblicima dijagnostičke obrade i terapije ostala su otvorena i potrebna su daljnja proučavanja.



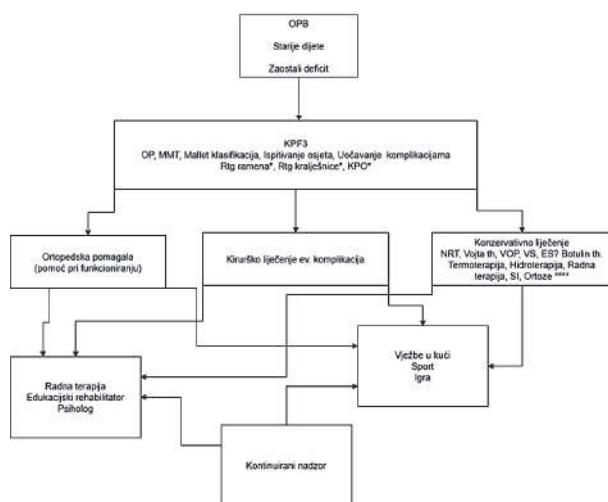
Sl. 2. Dijagnostičko habilitacijske smjernice za djecu s OPB-om u dobi od 0 do 3 mjeseca

OPB - Oštećenje pleksusa brahijalisa; KPNN - Klinički pregled neonatologa; KPF - Klinički pregled fizijatra; KPF1 Klinički pregled fizijatra jednom mjesечно; KPN - Klinički pregled neuropedijatra; KPDF - Klinički pregled dječjeg kirurga; KPNK - Klinički pregled neurokirurga; SAP - Skala aktivnog pokreta; VOP - Vježbe opsega pokreta ; VMF - Vježbe motoričke funkcije; VSO - Vježbe senzornog osvješćivanja; (S) - Tijekom spavanja; (D) - Donji tip oštećenja; NL - Neurozila; RNG - Rekonstrukcija nervnim graftom; MRPB - Magnetska rezonanca pleksusa brahijalisa; MRC - Magnetska rezonanca vratne kralješnice; \* - U slučaju sumnje na pridružene povrede/ prema kliničkoj slici; \*\* - Izbjegavati pronirani položaj i ležanje na strani povrijeđene ruke; ? - Individualno odlučivanje (procjena fizijatra); Edu(1) - Edukacija roditelja za Pozicioniranje, VOP, Handling; Edu(2) - Edukacija roditelja za: Pozicioniranje, VOP, Handling, VSO, VMF; Edu(3) - Edukacija roditelja za: Pozicioniranje, VOP, Handling, VSO, VMF, elemente NRT i Vojta th;



Sl. 3. Dijagnostičko habilitacijske smjernice za djecu s OPB-om u dobi od 3 do 24 mjeseca

OPB - Oštećenje pleksusa brahijalisa; KPNN - Klinički pregled neonatologa; KPF - Klinički pregled fizijatra; KPF1 Klinički pregled fizijatra jednom mjesечно; KPF2 - Klinički pregled fizijatra jednom u 6 tjedana; KPN - Klinički pregled neuropedijatra; KPDF - Klinički pregled dječjeg kirurga; KPNK - Klinički pregled neurokirurga; KPO - Klinički pregled ortopeda; SAP - Skala aktivnog pokreta; VOP - Vježbe opsega pokreta; VSO - Vježbe senzornog osvješćivanja; (D) - Donji tip oštećenja; NL - Neurozila; RNG - Rekonstrukcija nervnim graftom; \*\*\* - Kirurško liječenje i MR ako je SAP ispod određene vrijednosti; \*\*\*\* - s ciljem sprječavanja kontraktura, stabilizacije zgloba, poboljšanja funkcije; ? - Individualno odlučivanje (procjena fizijatra); Edu(3) - Edukacija roditelja za Pozicioniranje, VOP, Handling, VSO, VMF, elemente NRT i Vojta th;



Slika. 4. Dijagnostičko-habilitacijske smjernice za djece s OPB-om u dobi iznad 2 godine

OPB - Oštećenje pleksusa brahijalisa; KPF3 - Klinički pregled fizijatra svakih 3-6 mjeseci; KPO - Klinički pregled ortopeda; VOP - Vježbe opseg-a pokreta; \* - U slučaju sumnje na pridružene povrede/ prema kliničkoj slici; \*\*\*\* - s ciljem sprječavanja kontraktura, stabilizacije zgloba, poboljšanja funkcije; ? - Individualno odlučivanje (procjena fizijatra); OP - Opseg pokreta zgloba, pasivni; SI - Senzorna integracija; VS - Vježbe snaženja; MMT - Manualni mišićni test;

## LITERATURA

1. Mardešić D. Novorođenče. U: Mardešić D, ur. Pedijatrija. Zagreb: Školska knjiga, 2003, 349.

2. Semel-Concepcion J, Gray JM, Nasr H, Conway A. Neonatal Brachial Plexus Palsies. Medscape Updated: Sep 14, 2022. <https://emedicine.medscape.com/article/317057-overview>

3. Stojčević Polovina M. Načela rehabilitacijskog tretmana djece s porezom plexus brahijalisa. Anal Klin boln Dr M. Stojanović 1987; 26; 1-50.

4. Smith BW, Daunter AK, Yang LJ, Wilson TJ. An update on the management of neonatal brachial plexus palsy—replacing old paradigms: a review. JAMA Ped 2018; b172(6): 585-91.

5. Dodds SD, Wolfe SW. Perinatal brachial plexus palsy. Current Opin Ped 2000; 12(1): v40-7.

6. Abid A. Brachial plexus birth palsy: management during the first year of life. Orth Traumatol Surg Res 2016; 102(1): 125-32.

7. Pondaag W, Malessy MJ. Outcome assessment for brachial plexus birth injury. Results from the Pluto world-wide consensus survey. J Orth Res 2018; 36(9): 2533-41.

8. Thatte MR, Nayak NS, Hiremath AS. Management of birth brachial plexus injury including use of distal nerve transfers. J Hand Surg 2020; 25(3): 267-75.

9. Volpe JJ. Injuries of extracranial, cranial, intracranial, spinal cord, and peripheral nervous system structure. U: Volpe JJ, ur. Volpe's Neurology of the Newborn. Philadelphia: Elsevier; 2018, 1106-13.

10. Benjamin K. Part 1. Injuries to the brachial plexus: mechanisms of injury and identification of risk factors. Adv Neonat Care 2005; 5(4): 181-9.

11. Hoeksma AF, Ter Steeg AM, Nelissen RG i sur. Neurological recovery in obstetric brachial plexus injuries: a historical cohort study. Develop Med Child Neurol 2004; 46(2):76-83.

12. Benjamin K. Part 2. Distinguishing physical characteristics and management of brachial plexus injuries. Adv Neonat Care 2005; 5(5): 240-51.

13. Walle T, Hartikainen-Sorri AL. Obstetric shoulder injury: associated risk factors, prediction and prognosis. Acta Obstet Gynecol Scand 1993; 72(6): 450-4.

14. Jackson ST, Hoffer MM, Parrish N. Brachial-plexus palsy in the newborn. Bone Joint Surg 1988; 70(8): 1217-20.

15. Yang LJ. Neonatal brachial plexus palsy—Management and prognostic factors. Int Sem Perinatol 2014; 38(4): 222-34.

16. Ahn ES, Jung MS, Lee YK i sur. Neonatal clavicular fracture: recent 10-year study. Pediat Int 2015; 57(1): 60-3.

17. Joseph PR, Rosenfeld W. Clavicular fractures in neonates. Am J Dis Child 1990; 144(2): 165-7.

18. Leshikar HB, Bauer AS, Lightdale-Miric N i sur. Clavicle fracture is not predictive of the need for microsurgery in brachial plexus birth palsy. J Pediatr Orthop 2018; 38(2): 128-32.

19. Wall LB, Mills JK, Leveno K i sur. Incidence and prognosis of neonatal brachial plexus palsy with and without clavicle fractures. Obst Gynecol 2014; 123(6): 1288-93.

20. Al-Qattan MM, Clarke HM, Curtis CG. The prognostic value of concurrent clavicular fractures in newborns with obstetric brachial plexus palsy. J Hand Surg 1994; 19(6): 729-30.

21. Duff SV, DeMatteo C. Clinical assessment of the infant and child following perinatal brachial plexus injury. J Hand Therap 2015; 28(2): 126-34.

22. Soucacos PN, Vekris MD, Kostas J i sur. Secondary reconstructive procedures in obstetrical brachial plexus palsy: forearm, wrist, and hand deformities. Sem Plast Surg 2005; 19(1): 96-102.

23. Curtis C, Stephens D, Clarke HM i sur. The active movement scale: an evaluative tool for infants with obstetrical brachial plexus palsy. J Hand Surg 2002; 27(3): 470-8.

24. Raimondi P. Evaluation of results in obstetric brachial plexus palsy. The hand. Presented at the International Meeting on Obstetric Brachial Plexus Palsy, Heerlen, Germany, 1993.

25. Sundholm LK, Eliasson AC, Foissbeig H. Obstetric brachial plexus injuries: assessment protocol and functional outcome at age 5 years. Develop Med Child Neurol 1998; 40(1): 4-11.

26. Durrigl T, Vitulić V. Reumatologija. Zagreb: Jugoslavenska medicinska naklada, 1982, 112.

27. Girard AO, Suresh V, Lopez CD i sur. Radiographic imaging modalities for perinatal brachial plexus palsy: a systematic review. Chil Nerv Syst 2022; 38(7): 1241-58.

28. Gunes A, Bulut E, Uzumcugil A i sur. Brachial plexus ultrasound and MRI in children with brachial plexus birth injury. Am J Neuroradiol 2018; 39(9): 1745-50.

29. Brown T, Cupido C, Scarfone H i sur. Developmental apraxia arising from neonatal brachial plexus palsy. *Neurology* 2000; 55(1): 24-30.
30. Veličković TD. Basic principles of the neurodevelopmental treatment (NDT) Bobath. *life*. 2002;4:9-11.
31. Quinton MB. The Importance of the body image in our daily lives and in therapy. *Schweizerischer, Bund der Therapeuten cerebraler Bewegungsstörungen*. Mittteilungsblatt 1986; 25: 9-17.
32. Sherlock DA, Hems TE. Obstetric brachial plexus injuries. *Scot Med J* 2004; 49(4): 123-5.
33. Bobath K. A neurophysiological basis for the treatment of cerebral palsy. Lavenham: Mac Keith Press, 1980, 26-88.
34. Ramos LE, Zell JP. Rehabilitation program for children with brachial plexus and peripheral nerve injury. *Sem Ped Neurol* 2000; 7(1): 52-7.
35. Quinton MB. Concepts and Guidelines in Baby Treatment. *Clinician's View*, 2003.
36. Bly L, Whiteside A, Medvescek R. Baby treatment based on NDT Principles. San Antonio: Therapy Skill Builders, 1999, 1-7.
37. Frade F, Gómez-Salgado J, Jacobsohn L i sur. Rehabilitation of neonatal brachial plexus palsy: integrative literature review. *J Clin Med* 2019; 8(7): 980.
38. Bobinac Georgievski A, Jušić A, Mandić V i sur. Elektrofiziološke metode u medicinskoj rehabilitaciji. Tečaj trajne izobrazbe liječnika. 1986, 28:40.
39. Ljubin Č. Eektrostmulacijska terapija. U: Jajić I, ur. Fizikalna medicina. Zagreb: Medicinska knjiga, 1996, 137.
40. Jelić M. Ortopedska pomagalica. U: Pećina M, ur. Ortopedija. Zagreb: Naprijed, 1996, 120-2.
41. Gilbert A. Long-term evaluation of brachial plexus surgery in obstetrical palsy. *Hand Clin* 1995; 11(4): 583-94.
42. Waters PM. Comparison of the natural history, the outcome of microsurgical repair, and the outcome of operative reconstruction in brachial plexus birth palsy. *JBJS* 1999; 81(5): 649-59.

## S U M M A R Y

### GUIDELINES FOR THE CLASSIFICATION, DIAGNOSIS, TREATMENT AND REHABILITATION OF NEWBORNS AND CHILDREN WITH BRACHIAL PLEXUS BIRTH INJURY

A. ROTA ČEPRNJA<sup>1</sup>, V. MATIJEVIĆ<sup>2,3,4</sup>, T. ŠIMUNIĆ<sup>5</sup>, S. VUKOVIĆ BARAS<sup>1</sup>, S. KUZMIČIĆ<sup>1</sup>,  
M. PARLOV<sup>1</sup>, V. BILANDŽIĆ<sup>1</sup>, D. MIKULIĆ<sup>6</sup>

<sup>1</sup>Split University Hospital Center, Department of Physical and Rehabilitation Medicine, Split; <sup>2</sup>Department of Rheumatology, Physical Medicine and Rehabilitation, Sestre milosrdnice University Hospital Center, Zagreb;

<sup>3</sup>Faculty of Dental Medicine and Health, Osijek; <sup>4</sup>Libertas International University, Zagreb; <sup>5</sup>Department of Physical Medicine and Rehabilitation, Dr Ivo Pedišić General Hospital, Sisak; <sup>6</sup>Emergency Department, Sestre milosrdnice University Hospital Center, Zagreb, Croatia

Brachial plexus birth palsy (BPBP) is a neuromotor flaccid paralysis caused by injury to one or more roots of the brachial plexus (BP) during childbirth. It is usually observed shortly after birth. The incidence of BPBP is between 0.5 to 4.4 per 1000 childbirths. Most cases of BPBP are transient and there is a spontaneous, complete recovery of function in the first weeks of life. In some children (20% to 30%), arm weakness persists and leads to neuromuscular dysfunction and permanent disability. In the literature, there are still variations in the classification, diagnosis and treatment of this disorder. They vary from author to author and are based on different studies. The common guideline for habilitation is to restore sensory and motor control, maintain and increase the range of motion, increase muscle strength, encourage bilateral functional activity, and prevent secondary complications. Differences can be seen in the way these tasks are accomplished. There are two basic forms of BPBP treatment, conservative and surgical. Conservative treatment includes intensive kinesitherapy, use of complementary techniques such as electrostimulation, thermotherapy, hydrogymnastics, use of splints, botulinum toxin injections, occupational therapy, etc. Early conservative treatment is the main option in the treatment of BPBP. By reviewing the literature, we noticed that there is no scientific evidence for some habilitation techniques used in conservative treatment. They are used in many centers, although their effectiveness has not been proven. Surgical treatment can be primary (neurosurgical) and secondary (orthopedic). There are disagreements in the literature regarding the need for neurosurgical treatment of PBPB and, if decided upon, the age at which it should be performed. The purpose of this research was to review the literature with the aim of assessing the available information on the classification, diagnosis and habilitation prognosis. Due to uneven attitudes in the literature, based on the available scientific evidence and personal clinical experiences, we have created our own guidelines for the classification, diagnosis, treatment and habilitation of newborns and children with BPBP. Members of the Section of Pediatric Physiatrists at the Croatian Society for Physical and Rehabilitation Medicine adopted these guidelines (procedure) for the habilitation of children with brachial plexus birth injury at the Congress of Physical and Rehabilitation Medicine in April 2022 in Šibenik.

**Key words:** brachial plexus, birth, damage, procedure, diagnosis, habilitation

# PREPORUKE ZA LIJEČENJE PRIMARNIH GLAVOBOLJA HRVATSKOG DRUŠTVA ZA NEUROVASKULARNE POREMEĆAJE HRVATSKOG LIJEČNIČKOG ZBORA I HRVATSKOG DRUŠTVA ZA PREVENCIJU BOLI, REFERENTNOG CENTRA ZA GLAVOBOLJU TE REFERENTNOG CENTRA ZA DIJAGNOSTIKU I LIJEČENJE BOLI MINISTARSTVA ZDRAVSTVA REPUBLIKE HRVATSKE TE SEKCIJE ZA GLAVOBOLJU HRVATSKOG NEUROLOŠKOG DRUŠTVA HRVATSKOG LIJEČNIČKOG ZBORA

VANJA BAŠIĆ KES<sup>1</sup>, VIŠNJA SUPANC<sup>1</sup>, LUCIJA ZADRO MATOVINA<sup>1</sup>, NEVENA GRBIĆ<sup>1</sup>,  
IRIS ZAVOREO<sup>1</sup>, MARIJANA LISAK<sup>1</sup>, TOMISLAV BREITENFELD<sup>1</sup>, MARIJANA BOSNAR PURETIĆ<sup>1</sup>,  
ARIJANA LOVRENČIĆ HUZJAN<sup>1</sup>, DAVOR JANČULJAK<sup>2</sup>, DAMIR PETRAVIĆ<sup>3</sup>, KORALJKA BAČIĆ  
BARONICA<sup>4</sup>, DARIJA MAHOVIĆ LAKUŠIĆ<sup>3</sup>, MARISTELA STOJIĆ<sup>5</sup>, MARINA TITLIĆ<sup>6</sup>,  
ZLATKO HUCIKA<sup>7</sup>, DRAGAN SOLDO<sup>8</sup>, VLADIMIRA VULETIĆ<sup>9</sup>, ZLATKO TRKANJEC<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Klinika za neurologiju, Referentni centar Ministarstva zdravstva za neuroimunologiju neurogenetiku,  
Klinički bolnički centar „Sestre milosrdnice“, Zagreb; <sup>2</sup>Klinika za neurologiju, Klinički bolnički centar  
Osijek, Osijek; <sup>3</sup>Klinika za neurologiju, Klinički bolnički centar Zagreb, Zagreb; <sup>4</sup>Klinika za neurologiju,  
Klinička bolnica „Sveti Duh“, Zagreb; <sup>5</sup>Zavod za neurologiju, Klinička bolnica Dubrava, Zagreb;  
<sup>6</sup>Klinika za neurologiju, Klinički bolnički centar Split, Split; <sup>7</sup>Odjel neurologije, Opća bolnica Zabok,  
Zabok; <sup>8</sup>Dom zdravlja Zagreb-Centar, Zagreb; <sup>9</sup>Klinika za neurologiju, Klinički bolnički centar Rijeka,  
Rijeka, Hrvatska

Glavobolja je jedno od najčešćih neuroloških stanja što upućuje za veliku potrebu za lijekovima i ostalim metodama liječenja same akutne faze glavobolje, a po potrebi i prevenciju ostalih napada glavobolje. Prema Međunarodnoj klasifikaciji glavobolja razlikujemo primarne glavobolje (migrena i njeni podtipovi, tenzijska glavobolja i njeni podtipovi, trigeminalne autonomne glavobolje i njeni podtipovi) i sekundarne glavobolje (povezane s infekcijom, traumom glave i vrata, kranijalnim ili cervikalnim vaskularnim poremećajima, nevaskularnim intrakranijalnim poremećajima, prestankom uzimanja određenih tvari, psihijatrijskim poremećajima, poremećajima kranija, vrata, očiju, ušiju, nosa, sinusa, ustiju te drugih facialnih ili kranijalnih struktura). Najvažnije je prije uvođenja terapije razlučiti radi li se o primarnoj ili sekundarnoj glavobolji, postaviti dijagnozu primarne glavobolje te se odlučiti za liječenje akutne ili preventivne faze. Od analgetika se najčešće primjenjuju nespecifični analgetici koji djeluju na široku paletu boli te specifični anageticici koji djeluju samo na određenu vrstu glavobolje (npr. triptani kod migrenoznih napada). Osim navedenog, u tekstu su navedene i ostale metode koje se koriste u liječenju glavobolja, a one uključuju promjenu životnog stila, izbjegavanje provočujućih faktora, akupunktura te primjena botulinum toksina. Smjernice koje smo objavili 2018. godine nadopunili smo novim lijekovima koji su u međuvremenu registrirani za liječenje akutnih napada te profilaksu migrenskog napada (1).

**Ključne riječi:** primarne glavobolje, liječenje, migrenska glavobolja, tenzijska glavobolja, cluster glavobolja

**Adresa za dopisivanje:** Prof. dr. sc. Vanja Bašić Kes, dr. med.

Klinika za neurologiju  
Klinički bolnički centar „Sestre milosrdnice“  
Vinogradnska 29  
10000 Zagreb, Hrvatska  
kesvanja@gmail.com

## UVOD

Glavobolja je jedno od najčešćih neuroloških stanja zbog kojeg pacijenti dolaze u hitnu neurološku službu. Procijenjuje se da oko 50 % svjetskog stanovništva ima glavobolju što ukazuje da je glavobolja na prvom mjestu što se tiče prevalencije same boli. Najjednostavnija podjela glavobolja je na primarne i sekundarne. Najčešće primarne glavobolje su migrena, tenzijska i *cluster* glavobolja. Od primarnih glavobolja tenzijska se smatra najčešćom, migrena najneosposobljavajućom, a *cluster* glavobolja je najrjeđa. Sekundarne glavobolje su one koje su povezane s infekcijom, traumom glave i vrata, kranijalnim ili cervikalnim vaskularnim poremećajima, nevaskularnim intrakranijalnim poremećajima, prestankom uzimanja određenih tvari, psihiatrijskim poremećajima, poremećajima kranija, vrata, očiju, ušiju, nosa, sinusa, ustiju te drugih facijalnih ili kranijalnih struktura. Postoje razni načini liječenja glavobolje, ali najprije je važno odrediti o kojoj glavobolji radi. Pri evaluaciji glavobolje važno je diferencijalno dijagnostički isključiti životno ugrožavajuću glavobolju. Neki znakovi upozorenja su: fokalni neurološki deficit (koji nije tipična aura), dob iznad 50 godina, edem papile, kočenje vrata, imunokompromitirane osobe, glavobolja u naporu, anamnestički podatak da do sada nije bilo slične glavobolje, prisutnost infekcije, promjena stanja svijesti, u obiteljskoj anamnezi prisutna subarahnoidna hemoragija, primjena određenih lijekova (npr. antikoagulantni, glukokortikoidi, nesteroidni protuupalni lijekovi), učestala primjena analgetika, konzumiranje određenih droga (npr. kokain, metamfetamin) te eventualna izloženost toksičnim agensima (npr. ugljikovu monoksidu). Liječenj primarnih glavobolja fokusirano je na prestanak simptoma u akutnom napadu glavobolje (npr. bol, mučnina, povraćanje) te po potrebi preventivno profilaktičko liječenje s ciljem sprječavanja novih ataka glavobolje). Idealan lijek trebao bi omogućiti brzo olakšanje simptoma, biti bez nuspojava ili uzrokovati minimalne nuspojave te pomoći pacijentu da se vrati u svoju dnevnu rutinu. Također u praksi se osim medikamentne analgetske primjenjuju razne nefarmakološke metode (1-3).

## MIGRENA I LIJEČENJE MIGRENE

Migrena je epizodični poremećaj koja je u nekim slučajevima karakterizirana aurom (tranzitorni neurološki deficit u obliku smetnji govora, vida, osjetnog ili motoričkog deficit), često unilateralnom pulsirajućom glavoboljom koja je praćena mučninom i povraćanjem te fotofobiom i/ili fonofobiom. Tako prema ICHD-3 razlikujemo migrenu bez aure od migrene s aurom te epizodnu migrenu od kronične migrene. Kod migrene patofiziološkim podražajima iz korteksa ili jezgara u moždanom deblu dolazi do aktivacije tri-

gmino-vaskularnog sustava za time i neurogene upale djelovanjem neuropeptida uključujući kalcitonin gen-povezani peptid (CGRP). Aktivacija navedenog sustava dovodi do karakteristične glavobolje (4).

Cilj lječenja migrene je prekinuti ataku – akutna/abortivna terapija odnosno reducirati broj ataka, skratiti njihovo trajanje te smanjiti njihov intenzitet – profilaktička terapija. Pri akutnom liječenju migrenskih napada postoje nespecifični analgetici (nesteroidni protuupalni lijekovi, jednostavni i kombinirani analgetici) i specifični lijekovi (triptani, ditani i gepanti). Nespecifični lijekovi dovode do liječenja boli i u drugim bolnim stanjima, dok specifični lijekovi za liječenje migrene nisu u pravilu učinkoviti u drugim bolnim stanjima (5). U profilaktičkoj terapiji migrene koriste se monoklonska protutijela usmjerena na receptor CGRP/ CGRP te gepanti antagonisti CGRP receptora.

## NESPECIFIČNI LIJEKOVI

### NESTEROIDNI PROTUUPALNI LIJEKOVI (NSA-IL) I NEOPIODNI ANALGETICI

Analgetici, nesteroidni protuupalni lijekovi i acetilsalicilna kiselina djeluju inhibicijom sinteze prostaglandina te mogu utjecati na periferne receptore i otpuštanje medijatora upale. Najučinkovitijima su se pokazali acetilsalicilna kiselina, nesteroidni protuupalni lijekovi, ibuprofen, diklofenak i ketoprofen.

Ovi lijekovi pokazuju dobru toleranciju, širok raspon doza i relativno malo nuspojava. **Acetil salicilna kiselina (ASA)** učinkovita je u dozi do 1000 mg. **Ibuprofen** djeluje u dozama od 200 do 1000 mg, premda se učinkovitom pokazala doza iznad 400 mg. **Ketoprofen** je učinkovit u dozi iznad 25 mg. **Paracetamol** pokazuje učinkovitost u dozi od 1000 mg, ali ta doza je manja od ASA i NSAIL tako da je ovaj lijek indiciran kod nepodnošenja ili kontraindikacije za ASA i NSAIL. Također postoji fiksne **kombinacije ASA**, paracetamola i kofeina te aspirina i metoklopramida koje su također učinkovite u liječenju migrenskih ataka. Pravilo je da se navedeni lijekovi primijene što prije! Kontraindikacije: ASA i NSAIL kontraindicirani su u pacijenata s hemoraškom dijatezom, poremećajem koagulacije, ulkusom želuca ili duodenuma, lezijom jetre ili zatajivanjem bubrega. Određeni NSAIL kontraindicirani su u bolesnika s kongestivnim srčanim zatajenjem. Paracetamol je jedini lijek koji se može koristiti tijekom cijele trudnoće; ostali su kontraindicirani su u trudnoći, osim NSAIL u drugom trimestru. ASA je kontraindicirana u djece mlađe od 16 godina zbog moguće pojave Reyevog sindroma. Nuspojave: gastrointestinalne tegobe, somnolencija, astenija, poremećaji u krvnoj slici, osip, urtikarija te rijetko anafilaktična reakcija (5,6).

## ANTIEMETICI

Antiemetici se u akutnom napadu migrene koriste za prestanak mučnine te sprječavanje povraćanja. Od antiemetika se najčešće koristi **metoklopramid i domperidol**. Kada se primjeni **metoklopramid** peroralno, ima i analgetski učinak. Primjenjuje se u dozi od 10 do 20 mg. Put primjene može biti oralni, intramuskularni, intravenski ili supkutan, a intravenska se primjena pokazala učinkovitijom. Kontraindikacije za primjenu metoklopramida su u bolesnika s feokromocitomom, epilepsijom te u pacijenata kod kojih metoklopramid može potencijalno uzrokovati ekstrapiramidne reakcije. Domperidol se koristi u djece u dozi od 10 mg (5,6).

## SPECIFIČNA TERAPIJA

### TRIPTANI

Triptani su agonisti serotonininskih 1B/1D receptora. U Hrvatskoj su dostupni **sumatriptan** (tablete 50 mg), **zolmitriptan** (rastopive tablete 2,5 mg, tablete 2,5 mg), **rizatriptan** (oralni liofilizat od 10 mg), **eletriptan** (tbl 40 mg).

Odluka koji triptan primijeniti je individualna i ovisi o odgovoru na liječenje svakog bolesnika. Važno je napomenuti da kada jedan triptan nije uspješan treba ga zamijeniti drugim triptanom. Put primjene ovisi o izraženoj mučnini i ili povraćanju. Triptani djeluju poticanjem izlučivanja vazoaktivnih tvari preko serotonininskih receptora razreda 1B, D ili F i posljedično uzrokuju vazkonstrikciju krvnih žila mozga uz blokiranje puteva boli u moždanom deblu. Navedeni lijekovi učinkoviti su u liječenju srednje teškog do teškog migrenskog napada ili u napadu kod kojeg nije došlo do poboljšanja nakon primjene nespecifičnih analgetika. Triptani utječu i na glavobolju te na prateće simptome kao što su foto/fonobija i mučnina i ili povraćanje. Njihova primjena preporuča se što ranije u ataci glavobolje. Smatra se da su triptani učinkoviti u liječenju čak 60 % napadaja koji ne prolaze na primjenu NSAIL.

Kontraindikacije: triptani su kontraindicirani u bolesnika s ishemijom miokarda, preboljenim infarktom miokarda, vazospazmom korornarnih krvnih žila, nekontroliranom hipertenzijom, WPW sindromom, određenim srčanim aritmijama, u bolesnika s pretvodno preboljenim moždanim udarom ili tranzitornom ishemičnom atakom, hemiplegičnom migrenom, migrenom s aurom moždanog debla, perifernom vaskularnom bolešću te u bolesnica koje su trudne i doje. Nuspojave: paretezije, bol u prsima, mučnina, umor (5,6).

## DITANI

Ditani (**lasmiditan**) su selektivni agonisti serotonininskog receptora razreda 1F. Imaju brzu učinkovitost mjerljivu s triptanima. Nemaju vazkonstriktorski učinak pa su pogodna zamjena za triptane u kardioških, cerebrovaskularnih i hipertenzivnih bolesnika. Lasmiditan se daje samo jednom u 24 sata u dozi od 50 ili 100 ili 200 mg.

Kontraindikacija: uzimanje betablokatora s lasmiditonom u dozi od 200 mg izaziva bradikardiju.

Nuspojava lasmiditana uključuju uz mučninu, vrtočavicu, depresiju središnjeg živčanog sustava i izraženu pospanost. Stoga je Američka agencija za hranu i lijekove (FDA) izdala upozorenje da treba zabraniti upravljanje vozilom osam sati nakon uzimanja lasmiditana (7).

## GEPANTI

Gepanti su male molekule koje djeluju kao antagonisti receptora kalcitonin gen-povezanog peptida (CGRP). S obzirom na malu veličinu smatra se da prolaze kroz krvno-moždanu barijeru i djeluju, osim na perifernom, i u središnjem živčanom sustavu. Malo je izravnih usporednih studija o učinkovitosti gepanata u odnosu na triptane. Rezultati za sada pokazuju da gepanti nemaju veću učinkovitost nego triptani u prestanku i smanjenju boli i popratnih simptoma migrena. Njihova prednost je bolji sigurnosni profil u odnosu na triptane i lasmiditan. Kod njih nije uočen vazkonstriktijski učinak na krvne žile, te se mogu primjenjivati u osoba s koronarnom bolesti, cerebrovaskularnom i drugim vaskularnim bolestima. Potrebna su istraživanja o učinkovitosti gepanata u nerespondera na druge oblike nespecifične i specifične terapije migrene. Za razliku od nespecifičnih analgetika i specifičnih analgetika koji djeluju na serotoniniske receptore (triptane i ditane), te ergote, čini se da gepanti u eksperimentalnim modelima nemaju sklonost razvoja ovisnosti o lijekovima. Nema dokaza o mogućim neželjenim interakcijama kod konkomitantnog uzimanja gepanata i triptana ili gepanata i NSAIL u akutnoj terapiji migrene. Nema dovoljno podataka u utjecaju gepanta tijekom trudnoće i dojenja, tako da se preporuča izbjegavanje njihove primjene u ovih bolesnica (7).

**Rimegepant** je jedini registrirani gepant u Europi koji se primjenjuje i u akutnom liječenju i u profilaksi migrene. Dolazi u dozi od 75 mg i može se uzeti isključivo jednom/dan. Nuspojave su rijetke, a najčešća je mučnina.

**Ubrogepant** nije registriran u Europi, ali se primjenjuje u SAD-u u dozama 50 i 100 mg u akutnom liječenju

migrene. Učinkovitost mu je slična onoj rimegepanta. Najčešće nuspojave su mu mučnina i povraćanje, iako njihove stope nisu veće u odnosu na placebo.

### LIJEKOVI KOJE TREBA IZBJEGAVATI U AKUTNOM LIJEČENJU MIGRENE :

Kombinirani lijekovi koji uključuju kofein jesu učinkoviti u akutnoj terapiji migrene, ali povećavaju rizik od kronifikacije migrene i njihova primjena ne smije biti dulja od osam dana mjesечно. Oralni ergot alkaloidi su slabo učinkoviti i potencijalno toksični te se ne bi trebali koristiti kao zamjena za triptane. Parenteralni ergot alkaloidi mogu se koristiti u terapiji migrenskog statusa. Učinkovitost opioida i barbiturata je upitna, a oba su povezana sa značajnim nuspojavama i rizikom od ovisnosti. Stoga bi se ovi lijekovi trebali izbjegavati za akutno liječenje migrene (6).

### POSTUPCI U AKUTNOM LIJEČENJU MIGRENE

Na temelju nekoliko randomiziranih, placebom kontroliranih studija uspješnim liječenjem akutne migrene smatra se (8) :

- Prestanak boli nakon 2 sata
- Poboljšanje simptoma od srednje teške do blage glavobolje ili do potpunog prestanka glavobolje nakon 2 sata
- Učinkovitost liječenja u dvije od tri atake migrene
- Nakon primjene lijekova ne dolazi do ponovnog javljanja glavobolje ili potrebe za ponovnim uzimanjem analgetika unutar 24 sata od uspješnog tretmana.

Postoje dva pristupa liječenju akutnog migrenskog napadaja: postupni i stratificirani pristup. Postupni pristup – prvo se ordiniraju nespecifični jednostavniji analgetici (acetilsalicilna kiselina i paracetamol) ili nesteroidni antireumatici (diklofenak, ibuprofen, ketoprofen, naproksen) koji imaju visoku razinu dokaza učinkovitosti u migreni. Ako nespecifični analgetici nisu učinkoviti ili izazivaju neželjene učinke, prelazi se na specifične analgetike (u Hrvatskoj su to do nedavno bili ponajprije triptani, a ubrzo postaju dostupni ditani i gepanti). Ako je jedan specifični analgetik neučinkovit ili nepodnošljiv može se zamijeniti drugim dostupnim specifičnim lijekom.

Prije odluke o izboru analgetika u stratificiranom pristupu važno je razlučiti o koliko se teškom tipu atake migrene se radi:

- Blagi napad migrene – pacijent je svjestan glavobolje, ali se može vratiti u svoju dnevnu rutinu
- Srednje teški napad – glavobolja znatno ometa dnevne aktivnosti, ali nije potpuno onesposobljavajuća

- Teški napad migrene – glavobolja ograničava dnevne aktivnosti ili ih pogoršava
- Migrenski status – jaku glavobolju koja traje dulje od 72 sata.

Pri akutnom napadu migrene potrebno je:

1. Napade liječiti brzo (potrebno je educirati bolesnike da započnu liječenje što je prije moguće);
2. Upotrijebiti lijekove koji nemaju nuspojave ili će imati minimalne nuspojave u terapijskoj dozi. U slučaju nemogućnosti primjene peroralnih lijekova zbog mučnine i/ili povraćanja preporuka je lijekove primijeniti intravenski/supkutano/intramuskularno:
- **Blagi ili srednje teški napad migrene** – preporuča se primjena nesteroidnih protuupalnih lijekova ili kombinacija aspirina i paracetamolai kofeina. U slučaju pojave mučnine primjenjuju se antiemetici, najčešće metoklopramid i domperidol (kod odraslih metoklopramid). U slučaju daljnje boli mogu se primijeniti specifični lijekovi
- **Srednji ili teški napad migrene** – koriste se odmah dostupni specifični lijekovi (triptani, ditani, gepanti). Ako jedan specifičan analgetik nije učinkovit ili je nepodnošljiv, zamjenjuje se drugim specifičnim lijekom.
- **Migrenski status** – bolesnike u ovom slučaju treba zadržati u hitnoj službi ili hospitalizirati. U slučaju migrenskog statusa potrebno je razmotriti hitnu neuroradiološku obradu, korekciju metaboličkih parametara parenteralno primijeniti analgetike, NSAIL (uključujući ketorolac) i antiemetike u maksimalnoj dnevnoj dozi.

Ako su dostupni ordinirati sumatriptan 6 mg supkutano ili dihidroergotamin iv, po potrebi neuroleptici proklorezapin 10 mg ili haloperidol 2,5 do 5 mg.

Za sprječavanje ponavljanja statusa treba ordinirati kortikosteroide (npr. 50-100 mg prednizona ili 10 mg deksametazona).

Sedirane bolesnike mora se pojačano nadzirati zbog moguće hipotenzije, somnolencije i distoničkih reakcija (1,3,4). Potrebno je minimalizirati upotrebu lijekova sljedeće linije u slučaju da ne dolazi do regresije glavobolje.

Radije se preporuča primjena veće doze istoga lijeka od inicijalne doze (4). Bolesnike je potrebno educirati o potencijalnoj glavobolji zbog povećane uporabe analgetika (5).

## PREVENCIJA MIGRENSKIH NAPADA

Prije početka preventivnog, tj. profilaktičkog liječenja migrene važno je ustanoviti kod kojih je bolesnika potrebno provesti profilaktičke mjere. Preventivne mjere potrebitno je provesti:

- kod bolesnika narušene kvalitete života
- kod bolesnika koji imaju 2 ili više napada mjesecno
- kod bolesnika s migrenskim napadima koji ne odgovaraju na akutno liječenje
- kod bolesnika kod kojih su aure česte, dugotrajne i neugodne.

Profilaksa migrene smatra se uspješnom, ako je učestalost migrenskih napada smanjena na 50 % u prvih 3 mjeseca liječenja.

## NESPECIFIČNI ORALNI PROFILAKTICI

U prevenciji migrenoznih napada preferira se monoterapija. Preventivna terapija uključuje primjenu betablokatora, inhibitora renin-angiotenzin sustava, blokatora kalcijevih kanala, antiepileptičkih lijekova, antidepresiva i nesteroidnih antireumatika.

**Beta blokatori** su učinkoviti u prevenciji migrene, posebno **metoprolol** u dozi od 50 do 100 mg te **propranolol** u dozi 80 do 160 mg/dan. Mogu se koristiti i **atenolol** u dozi 25 do 100 mg/dan, te **bisprolol** 5-10 mg /dan. Nuspojave uključuju hipotenziju, bradicardijsku, umor i vrtoglavicu. Kontraindicirana je njihova primjena u bolesnika s astmom, kroničnom opstruktivnom plućnom bolesti (KOPB) i Raynaudovim fenomenom.

### Antiepileptici

Učinci **topiramata** u dozi od 50 do 100 mg/ dan u profilaksi epizodne migrene dokazani su u brojnim randomiziranim studijama. Nuspojave samog lijeka su psihomotorna usporenost, kognitivne smetnje i mršavljenje. Treba biti oprezan s primjenom lijeka u bolesnika s glaukom, poremećajem raspoloženja, depresijom, osteoporozom i metaboličkom acidozom u anamnezi.

Zbog svojih teratogenih svojstava kod žena u fertilnoj dobi, **valproična kiselina** u dozi 600-1500 mg/dan može se propisati samo ako nije moguć drugi oblik profilaksse i nakon osiguranja sigurne kontracepcije. S obzirom da djeluje kao inhibitor citokroma P450 enzima, može povisiti koncentracije drugih lijekova u krvi i uzrokovati njihovu toksičnost. Slijedom navedenoga moguće nuspojave su oštećenje jetre, umor, mučnina, dobivanje na tjelesnoj težini i ispadanje kose.

Od **blokatora kalcijevih kanala** najčešće se primjenjuje nespecifični blokator kalcijskih kanala – **flunarizin** u dozi od 5 do 10 mg/dan. Nije registriran u Hrvatskoj.

**Blokator renin-angiotenzinskih receptora kandesartan** učinkovit je u profilaksi epizodne migrene u dozi od 16 do 32 mg na dan.

Od **antidepresiva** u profilaksi migrene daje se **amitriptilin** u dozi 10-100 mg/dan. To je triciklički antidepresiv koji ima dobar učinak u profilaksi epizodne migrene, ali i u profilaksi kronične glavobolje tenzijskog tipa gdje je lijek prvog izbora. Idealan je za profilaksu glavobolja gdje se uz migrenu javljaju i nemigrenске glavobolje, osobito one koje imaju elemente neuropatske boli. Najčešće nuspojave su konstipacija, vrtoglavica, suhoća usta. Kontraindiciran je u osoba s recentnim infarktom miokarda, zatajenjem srca, aritmijom, hipertireozom i glaukomom. Antidepresivi, selektivni inhibitori pohrane serotoninu nisu učinkoviti u profilaksi migrene. Antidepresivi, inhibitori pohrane serotoninu i noradrenalina (dualni antidepresivi) koriste se u liječenju neuropatske boli i profilaksi kronične glavobolje tenzijskog tipa, manje su učinkoviti u profilaksi migrene.

### Nesteroidni protuupalni lijekovi

U menstrualnoj migreni, ako bolesnice imaju redoviti menstrualni ciklus, postoji mogućnost kratkotrajne profilaksse uz primjenu **naproksena** u dozi od 550 mg, počevši 2 dana prije očekivanog početka migrene, ukupno 5 do 7 dana.

## SPECIFIČNA PROFILAKSA MIGRENE

### Specifična profilaksa migrene antagonistima kalcitonin-gen povezanog peptida (CGRP)

Ključna molekula u inicijaciji migrenskog napada je CGRP. Postoje dvije vrste lijekova antagonista CGRP koji se koriste u profilaksi migrene; velike molekule monoklonskih antititijela (Mab) koji se isključivo koriste u profilaksi migrene i male molekule, gepanti, od kojih se jedan (Rimegepant) može koristiti osim u akutnom liječenju migrene i u profilaksi migrene.

### Monoklonska antitijela na CGRP/CGRP receptor

Indicirani su za profilaksu migrene u odraslih osoba koje imaju najmanje 4 dana migrene mjesечно. Zbog farmakološkog profila Mab su pogodni za liječenje u parenteralnom obliku u većim razmacima aplikacije (4 tjedna / mjesec dana ili 3 mjeseca). Imaju odličan klinički učinak na redukciju frekvencije učestale epi-

zodne i kronične migrene, koji se postiže za nekoliko tjedana, uz dobru podnošljivost, za razliku od nespecifičnih profilaktika koji kasnije postižu učinkovitost i imaju slabiju podnošljivost. Zasad nema adekvatnih studija izravne usporedbe ovih lijekova s drugom profilaktičkom terapijom migrene s iznimkom studije HERMES kojom je pokazana veća učinkovitost i bolja adherencija terapije erenumabom u usporedbi s topiramatom (9). Do sada su registrirana četiri lijeka iz ove skupine (tablica 1).

Tablica 1. Monoklonska antitijela na kalcitonin gen-povezani peptid u profilaksi migrene

Lijek	Doza, način primjene
Erenumab	70 ili 140 mg, sc. svakih 28 dana
Fremanezumab	225 mg sc. svaki mjesec ili 675 mg sc. svaka 3 mj.
Galkanezumab	Prva aplikacija 2x120 mg sc., a dalje 120 mg sc. mjesечно
Eptinezumab	100 ili 300 mg, iv. svaka 3 mjeseca

Erenumab je antagonist receptora CGRP, a galkanezumab, fremanezumab i eptinezumab su antagonisti liganda CGRP. Apliciraju se supkutano, osim eptinezumaba koji se aplicira intravenski u kratkotrajnoj infuziji. Erenumab dolazi u dozama od 70 mg i 140 mg, te se primjenjuje svakih 28 dana. Galkanezumab se inicijalno aplicira u dvostrukoj dozi od 240 mg, a zatim jednom mjesечно u dozi od 120 mg. Fremanezumab dolazi u dozi od 225 mg koja se aplicira jedanput mjesечно ili u dozi od 675 mg koja se primjenjuje svaka tri mjeseca. Eptinezumab se primjenjuje u infuziji doze 100 mg ili 300 mg svaka tri mjeseca.

Kontraindikacije: nisu namijenjeni maloljetnicima, trudnicama i dojiljama, ženama koje planiraju trudnoću. Oprez u starijih osoba i žena u reproduktivnoj dobi. Zbog vazokonstriktijskog djelovanja potreban je oprez u bolesnika s kardiovaskularnim i cerebrovaskularnim komorbiditetima, a odluka o uvođenju terapije je na individualnoj osnovi.

Nuspojave: lokalne reakcije na mjestu uboda, preosjetljivost na lijek, opstipacija (nešto češće erenumab)

#### Male molekule antagonista receptora CGRP (gepanți)

Koriste se u profilaksi epizodne migrene. Nemaju izraženo vazokonstriktijsko djelovanje te su sigurniji za primjenu u osoba sa stabilnim kardiovaskularnim rizicima. Zbog kraćeg vremena eliminacije mogu se brže izostaviti iz profilakse u žena koje planiraju trudnoću.

**Rimegepant** je odobren u Europskoj uniji u jednoj dozi oralno topive tablete od 75 mg svaki drugi dan za

profilaksu epizodne migrene, ako bolesnik ima najmanje 4 napadaja/mjesec. Ako za vrijeme profilaktičkog liječenja bolesnik dobije napadaj migrene izvan dana kada ga uzima u profilaksi, može ga uzeti za akutnu terapiju ako je prošlo 24 sata od zadnje profilaktičke doze lijeka.

**Atogepant** je profilaktik za epizodnu migrenu koji se uzima svaki dan u jednoj od tri moguće različite doze (10-30-60 mg). U postupku je registracije lijekova u Europskoj uniji.

Kontraindikacije: preosjetljivost na lijek.

Nuspojava obih lijekova je mučnina, a dodatne nuspojave atogepanta su opstipacija i umor (6).

#### PROFILAKTIK KOJI SE ISKLJUČIVO RABI ZA KRONIČNU MIGRENU

**Botulinski toksin A** ima učinkovitost u profilaksi samo kronične, ali ne i epizodne migrene. Aplicira se intramuskularno na 31 do 39 ubodnih mjestu u području mišića glave i vrata, u ukupnoj dozi od 155 do 195 IJ i razmacima od 3 mjeseca. Prema stručnim smjernicama u Hrvatskoj (10) s obzirom na omjer troškova i korisnosti liječenja, botulin toksin tip A nije prvi izbor za profilaktičko liječenje kronične migrene, nego se koristi nakon iscrpljivanja učinka ili nepodnošljivosti dvaju lijekova iz različitih skupina profilaktika u prethodnim ciklusima liječenja.

Koji će profilaktik neurolog odabrati kao opciju prvog lijeka u profilaksi migrene ovisi o ranijoj anamnezi, kontraindikacijama, komorbiditetima, opterećenju i motiviranosti bolesnika za kontinuirano liječenje. Komorbidna depresija i migrena mogu dati prednost izboru antidepresivima, komorbidna nekontrolirana hipertenzija beta-blokatoru ili inhibitorima renin-angiotenzinskog sustava, a osobe s epilepsijom i migrrenom mogu imati korist od primjene antiepileptika. Prethodna primjena nespecifičnih profilaktika prije specifičnih nije obavezna, niti može biti razlog za odgađanje početka primjene specifičnih profilaktika, osim ako ne postoje mjere opreza za uporabu monoklonskih antitijela na CGRP (11).

#### TENZIJSKA GLAVOBOLJE I LIJEČENJE TENZIJSKE GLAVOBOLJE

Tensijska glavobolja najčešća je primarna glavolja. Najčešće je karakteristika stezanja, locirana bilateralno, obično nije praćena mučninom i/ili povraćanjem, može biti praćena blagobm foto/fonofobiom. Prema

Međunarodnoj klasifikaciji glavobolja postoji više podvrsta ove glavobolje (12).

Za liječenje tenzijske glavobolje najčešće se koriste nespecifični analgetici ili u kombinaciji s kofeinom. Primjena triptana opioidnih analgetika nije potrebna u ovom slučaju. Važno je izbjegći prekomjernu upotrebu analgetika zbog moguće pojave glavobolje uzrokovane prekomjernom upotrebom analgetika (12).

### Liječenje akutnog napada tenzijske glavobolje

Liječenje akutnog napada može započeti primjenom paracetamola u dozi 500-1000 mg ili aspirina u dozi 500-1000 mg. Također u slučaju perzistiranja tegoba mogu se primijeniti nesteroidni protuupalni lijekovi (npr. ibuprofen u dozi od 800 mg).

U slučaju nedjelotvornosti prije navedenih lijekova mogu se primjeniti kombinacije analgetika, npr. acetilsalicilna kiselina ili paracetamol s kofeinom, ali je njihovu primjenu važno ograničiti zbog moguće pojave glavobolje uzrokovane prekomjernom upotrebom analgetika.

### Preventivno liječenje tenzijske glavobolje

U prevenciji tenzijske glavobolje svoju učinkovitost pokazao je antidepresiv amitriptilin u dozi od 25-75 mg/dan. Osim njega mogu se primijeniti i ostali antidepresivi kao što su mirtazapin i venlafaksin (12).

### Liječenje cluster glavobolje i ostalih trigeminalnih autonomnih cefalgija

Cluster glavobolja je najmanje učestala od primarnih glavobolja, ali njeni simtomi su teški. Prema Međunarodnoj klasifikaciji glavobolja uz ostale glavobolje spada u trigeminalne autonome glavobolje. Takva vrsta glavobolja karakterizirana je unilateralnom, kratkotrajnom boli lokaliziranoj u području inervacije trigeminalnog živca. Praćena je autonomnim simptomima (npr. lakrimacija, kongestija nosa, znojenje lica). Patofiziološki mehanizam za sada nije jasan u potpunosti, ali smatra se da dolazi do strukturnih i funkcionalnih poremećajima u hipotalamusu koje su posljedica aktivacije trigeminovaskularnog sustava (13).

### Akutno liječenje cluster glavobolje i ostalih autonomnih trigeminalnih glavobolja

U akutnoj fazi učinkovitom se smatrala primjena 100 %-tnog kisika na masku 6-12 litara tijekom 15 minuta u sjedećem položaju (1). Obično nakon 30-tak minuta dolazi do smanjenja boli u 60 % pacijenata. Smatra se da kisik reducira bol jer dovodi do cerebralne vazokonstrikcije i smanjenja neurogene upale. Također,

učinkovitim se prikazala i upotreba zomitriptana u dozi od 10 mg. Od ostalih lijekova mogu se primjeniti lidokain kapi za nos, te ergot darivati, no njihova učinkovitost se pokazala manjom (1) (tablica 2).

Tablica 2. *Preporuka za akutno i preventivno liječenje cluster glavobolje prema razinama dokaza A* (13).

<b>Akutni napad cluster glavobolje</b>	100 % kisik Sumatriptan 6 mg supkutano Sumatriptan 20 mg nazalno Zolmitriptan 5-10 mg nazalno
<b>Preventivno liječenje cluster glavobolje</b>	Verapamil Kortikosteroidi

### Preventivno liječenje cluster glavobolje i ostalih autonomnih trigeminalnih glavobolja

#### Blokatori kalcijevih kanala

Od preventivnih lijekova kao lijek prvog izbora je kalcijev blokator - verapamil u dozi 240-960 mg/dan. Nuspojave verapamila uključuju hipotenziju, bradikardiju, konstipaciju periferne edeme. Da bi se sprječila pojave navedenih nuspojava važno je postupno uvoditi lijek (preporučena početna doza je 120 mg/ dan) (1).

#### Kortikosteroidi

Kortikosteroidi se također prepisuju u liječenju cluster glavobolje. Dovode do remisije, smanjene učestalosti i intenziteta boli. Najčešće se primjenjuje prednizon u dozi 50-60 mg tijekom 2-3 dana te smanjivanjem doze za 10 mg svaka 2-3 dana. Liječenje kortikosteroidima ne bi trebalo trajati duže od 3 tjedna (tablica 2).

#### Litij

Treća vrsta lijeka koja se može koristiti je litij s čijom primjenom treba biti oprezan zbog nuspojava (tremor, proljev, konfuzija, leukocitoza). Ako se litij i primjenjuje, češće se primjenjuje u manjim dozama uz verapamil. Početna doza je 300 mg, do 900 mg/dan. Koncentracija litija u serumu ne bi trebala biti veća od 1,2 mmol/L.

#### Antiepileptici

Od antiepileptika se najčešće primjenjuju – valproat i topiram. Valproat se primjenjuje u dozi 500 – 2000 mg u dvije podijeljene doze, a topiram 50-200 mg u dvije podijeljene doze.

U slučaju refraktornih cluster glavobolja koje ne reagiraju na navedenu preventivnu terapiju pacijenti se mogu uputiti na neurokirurško liječenje, ako zadovolje kriterije za tkvo liječenje. Kriteriji za refraktornu cluster glavobolju uključuju: rezistenciju na farmakoterapiju, glavobolja isključivo na istoj strani, bol u oftalmičnoj

regiji n. trigeminusa, pacijenti sa stabilnom osobnošću i psihološkim profilom s malom tendencijom somatizacije. Neke od kirurških metoda uključuju: radiofrekventnu termokoagulaiciju trigeminalnog ganglija, *deep brain* stimulaciju u području hipotalamus, mikrovaskularnu dekompresiju (1).

### Ostale metode liječenja primarnih glavobolja

Unatoč brojnim lijekovima kojima je moguće liječiti glavobolje, sve veća važnost se pripisuje komplementarnim metodama - promjenama u prehrani, životnom stilu, alternativnim terapijama kao što su bihevioralna terapija, akupunkura i primjena botulinum toksina. U početku liječenja jako je važno educirati pacijenta o njegovoj vrsti glavobolje, načinu liječenja akute faze te objasniti potencijalne okidače glavobolje. Neka istraživanja pokazala su učinkovitost bihevioralnim načinom liječenja (*biofeedback*, tehnike relaksacije, kognitivno bihevioralna terapija). Što se prehrane tiče, upotreba riboflavina koenzima Q dovela je do smanjenog broja migrenoznih napada, kao i primjena magnezija. Kod migrenskih ataka uočeno je da promjena životnog stila, prestanak pušenja i izbjegavanje stresora dovodi do smanjenog intenziteta i smanjene pojavnosti migrenskih napadaja. Također, izbjegavanje određene vrste hrane (kava, čaj, čokolada) pridosi mogućnosti smanjenja migrenoznih napada jer mogu djelovati kao okidači. Iste preporuke vrijede za tenziju i *cluster* glavobolju (1-3).

### Akupunktura u liječenju glavobolja

Uloga akupunkture je dosta dugo bila kontradiktorna u liječenju glavobolja. Nedavna istraživanja pokazala su njenu učinkovitost u liječenju glavobolja (posebno migrene i tenzijske glavobolje). Tradicionalna kineska medicina ima dva dijagnostička okvira za glavobolje: *meridijanska dijagnoza* koja je bazirana na lokaciji boli i meridiana koji prolaze kroz nju te *dijagnoza sindroma* koja ovisi o vanjskim i unutarnjim faktorima i karakteristikama boli. Akupunktura je osim toga kompleksni proces koji uključuje interakciju pacijenta i liječnika. Pokazano je da je liječenje akupunkturom bilo učinkovitije u smanjenju trajanja migrenskih ataka u odnosu na flufenazine (kalcijev antagonist) kao i smanjenju učestalosti migrenskih ataka. Također, pokazana je veća učinkovitost akupunkture u odnosu na standardnu terapiju kod tenzijske glavobolje (1,2,14-17).

### Liječenje botulinum toksinom tip A

Stručna skupina Sekcije za glavobolje Hrvatskog neurološkog društva i Hrvatsko društvo za neurovaskularne poremećaje donijeli su 2018. god. Prijedlog preporuka za profilaktičko liječenje bolesnika s kroničnom migrenom botulin toksinom A. *Clostridium*

*botulinum* blokira oslobođanje neuromuskularnih transmittera, pretpostavlja se mehanizmom blokiranja perifernih podražaja prema središnjem živčanom sustavu što inhibira centralnu senzitizaciju i nastanak боли. Kriteriji koji određuju pacijente kod kojih se može provesti liječenje kronične migrene botulinum toksinom A moraju imati postavljenu dijagnozu kronične migrene prema Međunarodnoj klasifikaciji glavobolje: glavobolja najmanje 15 dana u posljednja tri mjeseca, najmanje 8 dana u mjesecu glavobolja ima značajke migrene bez aure i ili migrene s aurom i ili se uspješno tretira triptanima na početku za koju se vjeruje da je migrena; prethodno provedena neuspješno profilaktička terapija s najmanje 2 peroralna lijeka koji se koriste za profilaktičko liječenje migrene; kod pacijenta je riješeno pitanje o ovisnosti o analgeticima. Primjena botulin toksina je intramuskularna u dozi od 0,1 ml na 31 mjesto. Preporučeni vremenski razmak za sljedeću aplikaciju je 3 mjeseca (10).

### ZAKLJUČAK

Glavobolje su jedno od najčešćih stanja u neurologiji, posebno u hitnoj službi. Ovisno o vrsti glavobolja liječenje može biti nespecifično i specifično. Pri evaluaciji glavobolje važno je razlučiti primarnu od sekundarne glavobolje, a prema tome i liječiti bolesnika. Kod primarnih glavobolja, koje su učestale, važno je i prevencijati nove napade. Također sve se više ističe i promjena stila života i životnih navika uz komplementarne metode liječenja glavobolja.

Zadnjih nekoliko godina veliki pomak je učinjen pojavom novih lijekova koje koristimo u svrhu liječenja akutnog napada te u profilaksi migrenskih napada.

### LITERATURA

1. Bašić Kes V, Lisak M, Grbić N, Zavoreo I, Jurašić MJ. Preporuke za liječenje primarnih glavobolja Hrvatskog društva za neurovaskularne poremećaje Hrvatskog liječničkog zborna i Hrvatskog društva za prevenciju boli. Acta Med Croat 2018; 72(4):537-44.
2. Vuković Cvetković V, Bašić Kes V, Šerić V i sur. Evidence-based guidelines for treatment of primary headaches – 2012 update. Acta Clin Croat 2012; 51: 323-78.
3. Peters GL. Pharmacotherapy for primary headache disorders in the emergency department. S Pharm 2018; 43(3): HS2-HS8.
4. Dodick DW. A Phase-by-phase review of migraine pathophysiology. Headache 2018; 58 Suppl 1: 4-16.
5. Bašić Kes V, Demarin V i sur. Migrena. Zagreb: Medicin-

ska naklada, 2022, 45-62.

6. Eigenbrodt AK, Ashina H, Khan S i sur. Diagnosis and management of migraine in ten steps. Nat Rev Neurol 2021; 17: 501-14.

7. Burch RC, Ailani J, Robbins MS. The American Headache Society Consensus Statement: Update on integrating new migraine treatments into clinical practice. Headache 2022; 62(1): 111-2.

8. Diener HC, Tassorelli C, Dodick DW i sur. Guidelines of the International Headache Society for controlled trials of acute treatment of migraine attacks in adults: Fourth edition. Cephalgia 2019; 39(6): 687-710.

9. Reuter U, Ehrlich M, Gendolla A i sur. Erenumab versus topiramate for the prevention of migraine - a randomised, double-blind, active-controlled phase 4 trial. Cephalgia 2022; 42: 108-18.

10. Jančuljak D, Petravić D, Mahović Lakušić D, Bačić Baronica K, Bašić Kes V. Smjernice za profilaktičko liječenje botulinskim toksinom tipa A u bolesnika s kroničnom migrenom. Lijec Vjesn 2019; 141: 255-61.

11. Sacco S, Amin FM, Ashina M i sur. European Headache Federation guideline on the use of monoclonal antibodies targeting the calcitonin gene related peptide pathway for migraine prevention - 2022 update. J Headache Pain. 2022; 23(1): 67.

12. Bendtsen L, Evers S, Linde M i sur. EFNS guideline on the treatment of tension-type headache - report of an EFNS task force. Eur J Neurol 2010; 17: 1318-25.

13. May A, Leone M, Afra J i sur. EFNS guidelines on the treatment of cluster headache and other trigeminal-autonomic cephalgias. Eur J Neurol 2006; 13(10): 1066-77.

14. Molsberger A. The role of acupuncture in the treatment of migraine; CMAJ 2012; 184(4): 391-92.

15. Schiapparelli P, Allais G, Rolando S i sur. Acupuncture in primary headache treatment. Neurol Sci 2011; 32 (Supl 1): 15-8.

16. Bašić Kes V i sur. Bol. Zagreb: Medicinska naklada 2019, 106-21.

17. Demarin V, Bašić Kes V i sur. Glavobolja i druga bolna stanja. Zagreb: Medicinska naklada 2011, 326-9.

## S U M M A R Y

GUIDELINES FOR TREATMENT OF PRIMARY HEADACHES BY THE CROATIAN SOCIETY FOR NEUROVASCULAR DISORDERS OF THE CROATIAN MEDICAL ASSOCIATION AND CROATIAN SOCIETY FOR PAIN PREVENTION, REFERENCE CENTER FOR THE HEADACHE OF THE MINISTRY OF HEALTH OF THE REPUBLIC OF CROATIA, REFERENCE CENTER CROATIA FOR DIAGNOSIS AND TREATMENT OF ACUTE AND CHRONIC PAIN BY THE MINISTRY OF HEALTH OF REPUBLIC OF CROATIA AND HEADACHE SECTION OF CROATIAN NEUROLOGICAL SOCIETY OF THE CROATIAN MEDICAL ASSOCIATION

V. BAŠIĆ KES<sup>1</sup>, V. SUPANC<sup>1</sup>, L. ZADRO MATOVINA<sup>1</sup>, N. GRBIĆ<sup>1</sup>, I. ZAVOREO<sup>1</sup>, M. LISAK<sup>1</sup>, T. BREITENFELD<sup>1</sup>, M. BOSNAR PURETIĆ<sup>1</sup>, A. LOVRENČIĆ HUZJAN<sup>1</sup>, D. JANČULJAK<sup>2</sup>, D. PETRAVIĆ<sup>3</sup>, K. BAČIĆ BARONICA<sup>4</sup>, D. MAHOVIĆ LAKUŠIĆ<sup>3</sup>, M. STOJIĆ<sup>5</sup>, M. TITLIĆ<sup>6</sup>, Z. HUCIKA<sup>7</sup>, D. SOLDO<sup>8</sup>, V. VULETIĆ<sup>9</sup>, Z. TRKANJEC<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Neurology, Reference Center of the Ministry of Health for Neuroimmunology and Neurogenetics, University Hospital Centre „Sestre milosrdnice“, Zagreb; <sup>2</sup>Department of Neurology, University

Hospital Centre Osijek, Osijek; <sup>3</sup>Department of Neurology, University Hospital Centre Zagreb, Zagreb;

<sup>4</sup>Department of Neurology, Clinical Hospital „Sveti Duh“, Zagreb; <sup>5</sup>Department of Neurology, Clinical Hospital Dubrava, Zagreb; <sup>6</sup>Department of Neurology, University Hospital Centre Split, Split; <sup>7</sup>Department of Neurology, General Hospital Zabok, Zabok; <sup>8</sup>Health Center Zagreb-Center, Zagreb; <sup>9</sup>Department of Neurology, University Hospital Centre Rijeka, Rijeka

**Introduction:** Headache is one of the most frequent neurological conditions, so a big need for medications for headache treatment and other methods is needed for acute pain relief and chronic prevention of headaches. **Aim:** Knowing that headache is one of the most frequent conditions we wanted to summarise its treatment. **Methods:** We explored MEDLINE searches about the treatment of primary headaches. We also explored the Croatian scientific base Hrčak. **Results:** We found articles on both scientific bases, but have chosen only the most systemised. **Discussion:** According to International Headache Classification there are two main types of headaches: primary headaches (migraine and its subtypes, tension-type headache and its subtypes, trigeminal autonomic cephalgias) and secondary headaches (attributed to infection, head or neck trauma, cranial or cervical vascular disorders, non-vascular intracranial disorders, substance withdrawal, psychiatric conditions, pain attributed to the disorders of cranium, neck, eyes, ears, nose, sinuses, teeth, mouth or other facial or cervical structure). When managing a diagnosis of primary headache, it is important to make a difference between the primary and secondary headache, manage the right diagnosis of primary headache and decide on the right treatment for the acute or preventive phase of headache. The most used medications in headache treatment are nonspecific analgetics which can treat headaches, but also other pain disorders. Specific headache medication includes medications which can treat only specific types of headaches. Except for the above, there are other methods in headache treatment which include a change of lifestyle, avoiding provocative factors, acupuncture and treatment with botulinum toxin. **Conclusion:** For primary headache treatment it is important to establish the right diagnosis and act fast in the treatment of acute headache attacks. For some patients, it is important to start a prophylactic treatment but also try to prevent a medication overuse headache. When treating a headache of any kind it is also important to take a whole picture of a patient and his/hers comorbidities and think about possible side effects. Changing a lifestyle and some complementary methods can help us in treating chronic headaches. We supplemented the guidelines published in 2018 with new drugs that have since been registered for the treatment of acute attacks and prophylaxis of migraine attacks.

**Key words:** primary headache, treatment, migraine, tension-type headache, cluster headache

# OTORINOLARINGOLOŠKI ODJEL U MERKUROVU SANATORIJU U ZAGREBU 1939. - 1944.

LJILJANA OBRADOVIĆ, DUBRAVKO HABEK

*Hrvatsko katoličko sveučilište u Zagrebu, Zagreb, Hrvatska*

Cilj ovog medikohistoriografskog istraživanja bio je istražiti hospitalizirane pacijente na odjelu otorinolaringologije Merkurove sanatorije u Zagrebu u razdoblju za vrijeme II. svjetskoga rata od 1939. do 1944. godine. Retrospektivnim istraživanjem arhivske medicinske dokumentacije protokola Kirurške ambulante Merkurove sanatorije koji se nalaze u Hrvatskom državnom arhivu dobiveni su podatci o broju zaprimljenih pacijenata te podjela bolesti uha, nosa i grla u četiri skupine: upale, traume, tumori i ostalo. U navedenom šestogodišnjem razdoblju na Otorinolaringološkom odjelu Merkurove sanatorije ukupno je hospitalizirano 1252 bolesnika, a najveći broj prijmova bio je 1940.-1943. godine, od 9,8 do 19 % od ukupnog broja hospitaliziranih bolesnika na kirurškim odjelima Sanatorija. Zaprimljeno je i bolnički liječeno 44,7 % bolesnika s upalnim dijagnozama glave i vrata, 21,7 % s tumorskim dijagnozama, 32,3 % s ozljedama glave i vrata, te 1,4 % ostalih. Nije bilo zabilježenih ratnih strijelnih ili eksplozivnih rana, već isključivo mirnodopska kazuistika.

**Ključne riječi:** Merkuov sanatorij, otorinolaringologija, II. svjetski rat, povijest medicine, Hrvatska

**Adresa za dopisivanje:** Prof. prim. dr. sc. Dubravko Habek, dr. med.  
 Hrvatsko katoličko sveučilište u Zagrebu  
 Medicinski fakultet  
 Ilica 242  
 1000 Zagreb, Hrvatska  
 E-pošta: dhabek@unicath.hr

## UVOD

Godine 1924. u Merkurovu društvu u Zagrebu stvorila se inicijativa za izgradnju sanatorija koji bi bio namijenjen Merkurovim osiguranicima, ali i drugim bolesnicima koji su plaćali privatno zdravstveno osiguranje. Tako je početkom 1929. godine Društvo kupilo vilu Pogorelec na Florijanskom putu, a arhitekt Ignat Fischer je odabran da izradi nacrt sanatorija, jer je već projektirao Kliniku za ženske bolesti u Petrovoj ulici, Kirurško-ginekološki odjel Opće bolnice u Bjelovaru, sanatorij u Klaičevoj i druge zdravstvene ustanove. Već za godinu dana, 1. siječnja 1930. godine "Jutarnji list" piše i svečano najavljuje otvaranje Merkurove sanatorije za nedjelju, 5. siječnja, gdje se navodi da je sanatorij smješten na prekrasnom mjestu s mnoštvom svježeg zraka i sunca, divnim pogledom na Savsku dolinu i Zagrebačku goru, udaljen tek 25 do 30 metara od ceste; bolesničke sobe su lijepo opremljene i namještene, udobne i tople sa centralnim loženjem. Sanatorij je otvorio ban Josip Šilović, a prvi ravnatelj sanatorija bio je Maks Grossman (1,2). Nakon otvorenja i početka rada, Merkuov sanatorij se proširivao 1934. i 1939. godine. Na kraju prve dogradnje 1934. godine sanatorij je

imao ukupno 95 kreveta, osim internog odjela imao je i kirurški, ginekološko-porođajni i otorinolaringološki (ORL) odjel koji su bili spojeni u kiruršku djelatnost. Nakon druge dogradnje sanatorij je imao ukupno 7 odjela s 203 kreveta sa internim odjelom koji je imao 95 kreveta, kirurški odjel 57, ginekološko-porođajni 34 i ORL odjel 17 kreveta. U sanatoriju je radilo 116 zaposlenika, od kojih je 17 liječnika, 1 biokemičar i 20 bolničarki. U 1939. godini dolazi do ponovnog proširenja i dovršenja Merkurove sanatorije, pa ima 203 kreveta, od čega Interni odjel ima 95 kreveta, Kirurški odjel 57, Ginekološko - porođajni 34 i ORL odjel 17 kreveta. Tada se ORL odjel odvaja od kirurgije i osamostaljuje kao djelatnost, ima dvije operacijske dvorane i deset bolesničkih soba, a prvi predstojnik je dr. Milutin Rabar. U knjigama medicinskih protokola sve kirurške djelatnosti se vode zajedno, pa tako i ORL, kirurgija i ginekologija sve do kraja 1945. godine (1-5).

Cilj ovog izvornog medikohistoriografskog istraživanja je prikupiti i analizirati saznanja o djelovanju Odjela za ORL Merkurove sanatorije u Zagrebu u razdoblju od 1939. do 1945. godine, za vrijeme II. svjetskoga rata.

## MATERIJALI I METODE

Provđeno je retrospektivno sustavno istraživanje iz bolničke arhive - protokola Kirurške ambulante Merkurova sanatorija upisanih pod Odjelom ORL od 1939. do 1945. godine koji se čuvaju u Hrvatskom državnom arhivu. Fond sadrži registraturna pomagala, opće spise, medicinsku dokumentaciju (o pacijentima i liječenju), računovodstvenu dokumentaciju i ostalo gradivo [Katalog knjiga liječničke biblioteke Merkurovog sanatorija] (3-7). Istraživani su brojevi prijmove na bolničko liječenje, odnos prijmove između muškaraca i žena, prijami po dijagnozama (upalne bolesti, tumorski procesi, trauma, ostalo). Rezultati su prikazani tablično uz statističku obradu podataka. Istraživanje je odobreno od Etičkog povjerenstva Kliničke bolnice Merkur.

## REZULTATI

U navedenom šestogodišnjem razdoblju na ORL odjelu Merkurova sanatorija ukupno je hospitalizirano 1252 bolesnika, a najveći broj prijmove bio je 1940.-

1943. godine, od 9,8 do 19 % od ukupnog broja hospitaliziranih bolesnika na kirurškim odjelima sanatorija. Tako je zaprimljeno 44,7 % upalnih dijagnoza glave i vrata (najčešće furunkuli, apsesi, limfadenitis), 21,7 % tumorskih dijagnoza (najčešće ateromi, strume), 32,3 % ozljeda glave i vrata (lacerokontuzne rane, opekljene, kontuzije glave skomocijom mozga ili bez komocije mozga), te 1,4 % ostalih dijagnoza (epistaksa, fistula vrata) (tablice 1-5). S obzirom na ratno stanje, nije bilo zabilježeno zaprimljenih ratnih strijelnih ili eksplozivnih rana, već isključivo mirnodopska kazuistika.

Tablica 1. *Ukupan broj hospitalizacija u razdoblju od 1939. do 1944. godine*

Godina	Ukupan broj hospitalizacija	Broj ORL dijagnoza u promatranoj medicinskoj ustanovi n=1252 (%)
1939.	2250	77 (3,4)
1940.	3047	299 (9,8)
1941.	2272	249 (11,0)
1942.	2273	249 (11,0)
1943.	1984	374 (19,0)
1944.	55	4 (7,3)

Tablica 2. *Hospitalizacije prema upalnim dijagnozama*

Dijagnoza	1939.	1940.	1941.	1942.	1943.	1944.	Ukupno (%)
<i>Furunculus capititis et colli</i>	9	105	60	31	69	3	277 (49,5)
<i>Lymphadenitis colli</i>	0	48	12	40	95	0	195 (34,8)
<i>Oedema or abscessus capiti et colli</i>	8	10	4	4	27	0	53 (9,5)
<i>Tonsillitis et sinusitis</i>	0	4	3	3	5	0	15 (2,7)
<i>Stomatitis</i>	0	5	0	0	0	0	5 (1,0)
<i>Granuloma submandibularis</i>	0	0	0	0	5	0	5 (0,9)
<i>Periostitis maxillae</i>	0	4	0	0	0	0	4 (0,8)
<i>Otitis media</i>	2	0	0	0	0	0	2 (0,4)
<i>Periostitis mandibulae</i>	0	0	1	0	0	0	1 (0,2)
<i>Parotitis</i>	0	0	0	0	1	0	1 (0,2)
<i>Gingivitis</i>	0	0	0	1	0	0	1 (0,2)
<i>Rhinitis</i>	0	0	1	0	0	0	1 (0,2)
Ukupno (%)	19 (24,7)	176 (58,9)	81 (32,5)	79 (31,7)	202 (54,0)	3 (75,0)	560 (44,7 %)

Tablica 3. *Hospitalizacije prema tumorskim dijagnozama*

Dijagnoza	1939.	1940.	1941.	1942.	1943.	1944.	Ukupno (%)
<i>Atheroma capititis et colli</i>	0	17	15	70	36	0	138 (51,3)
<i>Struma nodosa gl. thyreoideae</i>	0	3	47	18	10	0	78 (29,0)
<i>Verrucae faciei et colli</i>	0	14	9	9	11	0	43 (16,0)
<i>Epithelioma nasi</i>	0	0	1	4	2	0	7 (2,7)
<i>Ca colli</i>	0	1	0	0	1	0	2 (0,7)
<i>Tumor parotis</i>	0	0	0	1	0	0	1 (0,4)
Ukupno (%)	0	35 (11,7)	72 (28,9)	102 (41,0)	60 (16,0)	0 (0,0)	269 (21,5 %)

Tablica 4. Hospitalizacije prema traumatološkim dijagnozama

Dijagnoza	1939.	1940.	1941.	1942.	1943.	1944.	Ukupno (%)
<i>Vulnus laceratum capitis, frontalis, faciei et colli</i>	16	56	68	51	65	1	257 (63,5)
<i>Contusio/commotio capitis or cerebri</i>	15	15	28	15	39	0	112 (27,6)
<i>Combustio capitis et colli</i>	12	2	0	0	3	0	17 (4,2)
<i>Fractura nasi</i>	5	5	0	0	0	0	10 (2,5)
<i>Fractura zygomae</i>	0	5	0	0	0	0	5 (1,2)
<i>Fractura capitis</i>	4	0	0	0	0	0	4 (1,0)
Ukupno (%)	52 (67,5)	83 (27,8)	96 (38,5)	66 (26,5)	107 (28,6)	1 (25,0)	405 (32,3 %)

Tablica 5. Hospitalizacije prema ostalim dijagnozama

Dijagnoza	1939.	1940.	1941.	1942.	1943.	1944.	Ukupno (%)
<i>Epistaxis</i>	6	5	0	1	3	0	15 (83,3)
<i>Fistula colli</i>	0	0	0	1	2	0	3 (16,7)
Ukupno (%)	6 (7,8)	5 (1,7)	0 (0,0)	2 (1,0)	5 (1,3)	0 (0,0)	18 (1,4 %)

## RASPRAVA

Povjesni razvoj pojedinih odjela i specijalističkih kirurških struka prije II. svjetskog rata sporadično je objavljen, a kazuistika zaprimljena i liječena na tim odjelima nije sustavno istraživana, osim nekolice rada. Glavni razlog bio je nedostupnost izvornog arhiva za istraživanje koji je danas dostupan istraživačima, pa je ovaj rad izvorno istraživačko djelo iz naše medikohistoriografije, navlastito neistražene hrvatske medicine II. svjetskoga rata.

Merkurov sanatorij je u to vrijeme imao ORL odjel u sastavu kirurških djelatnosti, dok je Bolnica milosrdnih sestara imala već razvijenu ORL djelatnost. Zakladna bolnica Rebro, otvorena 1942., imala je u svojem sastavu samostalni ORL odjel koji je tijekom II. svjetskog rata uz mirnodopsku kazuistiku, ponajvećma rješavao ratnokiruršku ORL problematiku, o čemu postoje izvorni nedavno publicirani radovi (8,9). Tako Habek i Tot navode 1532 pacijenata muškoga spola 86 % zaprimljenih na liječenje u Zakladnu bolnicu Rebro od 1942.do 1945. od čega s kraniocerebralnim ozljedama 964 (62,93 %), a s maksilofacialnim ozljedama 568 (37 %), navlastito strijelnih i eksplozivnih rana uz druge ozljede, poput komocije mozga i fraktura visceri i neurokranija (9). Ako se usporede kraniofacialne rane (*Vulnus sclopetarium crani*, *Vulnus lacero contusum capitis*, *Vulnus sclopetarium facie*, *Vulnus laceratum capitis* i *Vulnus explosivum capitis*) imamo ukupan broj od čak 454 (29,6 %) što je znatno veće od zbrinjavanja rana u Merkurovom sanatoriju u raz-

doblju 1939.- 1944. u ukupnom broju od 257. Također, u Zakladnoj bolnici Rebro prevladavao je muški spol po broju hospitalizacija s ukupnim brojem od 937 (84,0 %), dok je ženski spol bio značajno manji s ukupnim brojem od 178 (16,0 %), što korelira sa statusom Zakladne bolnice kao ratne bolnice s prijmovima takve kazuistike (8,9). Za razliku od ratne bolnice na Rebru, ORL odjel Merkurova sanatorija zbrinjavao je isključivo mirnodopsku kazuistiku sa 44,7 % upalnih dijagnoza glave i vrata (najčešće furunkuli, apsesi, limfadenitisi, granulomi, parotitis), 21,7 % tumorskih dijagnoza (najčešće ateromi, strume, veruke, epiteliomi), 32,3 % ozljeda glave i vrata (lacerokontuzne rane, opekljene, kontuzije glave s komocijom ili bez komocije mozga), bez zabilježenih ratnih ozljeda nanešenih vatrenim oružjem, kako je spomenuto, te 1,4 % ostalih dijagnoza (epistaksia, fistula vrata). U gradu Zagrebu je posebice bila aktivna Kirurška klinika Sveučilišta u Zagrebu u Draškovićevoj ulici (danas Traumatološka klinika) u kojoj su se obavljali također brojni kirurški zahvati iz mirnodopske i ratnokirurške problematike, tako i ratne kraniocerebralne i cervikofacialne kirurgije, što zorno u svojoj knjizi opisuje prim. Peršić (10).

## ZAKLJUČAK

Iz navedenog istraživanja možemo zaključiti kako je ORL odjel Merkurovog sanatorija u razdoblju od 1939. godine do 1944. godine imao bitnu ulogu u javnozdravstvenoj zajednici Grada Zagreba, iako je bio elitna zdravstvena ustanova namijenjena u prvom redu osiguranicima Merkurovog trgovackog društva

ili onima koji su mogli sami finansijski osigurati liječenje. Hitna stanja su činila gotovo četiri petine svih pacijenata obrađenih u ORL odjelu, što se odnosilo na razna upalna stanja i traume, a mirnodopska kazuistika ukazala je na finansijsko-ekonomski status bolesnika liječenih u Merkurovu sanatoriju, bez obzira na ratno stanje (11).

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

1. Povijest bolnice, Klinička bolnica Merkur, pristup ostvaren 31. svibnja 2018., <http://www.kb-merkur.hr/merkur-informacije/povijest-bolnice>

2. Fatović Ferenčić S, Hofgraff D. Stvorena je jedna veoma lijepa ustanova, koja služi svim osiguranicima u slučaju bolesti: osnutak i razvoj Merkurova sanatorija u Zagrebu do 1945. godine. Lij Vjesn 2013. godište, 135.

3. HR-DAZG-241 Merkurov sanatorij. Popis liječnika sanatorija.

4. HR-DAZG-241. Merkurov sanatorij. Opći spisi. 1942-1944.
5. HR-DAZG-241. Merkurov sanatorij. Opći spisi A-Ž. 1944.
6. HR-DAZG-241 Merkurov sanatorij. Kazalo matične knjige. 1939.-1944.
7. HR-DAZG-241 Merkurov sanatorij. Knjiga kirurške ambulante. 1939.-1943.
8. Mikulec M, Habek D. O Zakladnoj bolnici na Rebru u II. svjetskom ratu. Acta med Croatica 2019; 73(2): 219-25.
9. Habek D, Tot M. Kraniocerebralne i maksilofacijalne ozljede liječene u Zakladnoj bolnici Rebro u Zagrebu 1942.- 1945. Acta med Croatica 2020; 74(2): 200-200.
10. Peršić Z. Ratne godine prve kirurške klinike Sveučilišta u Zagrebu. Zagreb, 1971.
11. Obradović Lj. Otorinolaringologija u Merkurovom sanatoriju 1939.-1945. Diplomski rad. Hrvatsko katoličko sveučilište u Zagrebu, Zagreb, 2022.

## S U M M A R Y

DEPARTMENT OF OTORHINOLARYNGOLOGY IN MERKUR SANATORIUM IN ZAGREB 1939-1944

LJ. OBRADOVIĆ, D. HABEK

*School of Medicine, Catholic University of Croatia, Zagreb, Croatia*

The aim of this medico-historiographic research was to investigate hospitalized patients at the Otolaryngology Department of Merkur Sanatorium in Zagreb during World War II (1939-1944). Retrospective research of archival medical documentation of the protocols of the Surgical Outpatient Clinic of the Merkur Sanatorium, kept at the Croatian State Archives, yielded data on the number of admitted patients and division of ear, nose and throat diseases into four groups of inflammation, trauma, tumors, and others. In the mentioned six-year period, a total of 1252 patients were hospitalized at the Otolaryngology Department of the Merkur Sanatorium; the largest number of admissions was recorded in 1940-1943, i.e., 9.8%-19% of the total number of hospitalized patients at the Sanatorium surgical departments. There were 44.7% of patients with inflammatory diagnoses of the head and neck, 21.7% with tumor diagnoses, 32.3% with head and neck injuries, and 1.4% others. There were no wartime gunshot or explosive wounds recorded, but exclusively peacetime casuistics.

**Key words:** Merkur Sanatorium, otorhinolaryngology, World War II, history of medicine, Croatia

## IS POST-COVID-19 AN IMMUNE DISEASE?

GORDANA PAVLIŠA<sup>1,2</sup> and NIKOLINA BAŠIĆ-JUKIĆ<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup>Jordanovac Department for Respiratory Diseases, Zagreb University Hospital Center, Zagreb, Croatia

<sup>2</sup>School of Medicine, University of Zagreb, Zagreb, Croatia; <sup>3</sup>Department of Nephrology, Hypertension, Dialysis and Transplantation, Zagreb University Hospital Center, Zagreb, Croatia

**Address for correspondence:** Prof. Gordana Pavliša, MD, PhD

Jordanovac Department for Respiratory Diseases  
Zagreb University Hospital Center  
Jordanovac 104  
10 000 Zagreb, Croatia  
Tel: +385 91 792 9063  
E-mail: gordana.pavliša11@gmail.com

ORCID ID: 0000-0001-7162-7212

### DEAR EDITOR,

The coronavirus disease 2019 (COVID-19) causes long-term consequences in a large number of patients. Sequels have been identified in several organ systems including pulmonary, cardiac, renal, and central nervous systems. Symptoms can persist after both mild to moderate and severe forms of the disease. According to some studies, about 80% of patients still reported symptoms 12 months after the acute illness (1). An accumulating body of evidence suggests involvement of the immune system in the pathogenesis of this disease. In our unpublished data, two-thirds of acute COVID patients had positive antinuclear (ANA) and anti-neutrophil cytoplasmic (ANCA) antibodies. Patients that tested positive for auto-antibodies had a significantly more severe prognosis. Seeßle *et al.* showed that 43.6% of patients with present post-COVID symptoms had positive ANA titers (1). This phenomenon could be explained by a complex virus-host interaction. It has been shown that there is a homology of primary sequence between humans and components of SARS-CoV-2. Molecular mimicry stimulates the acquired immune system to produce antibodies. Besides, SARS-CoV-2 infection causes immune dysregulation, which may lead to a reduced ability of monocytes/macrophages and dendritic cells to correctly recognize foreign from self-cells, with the possibility of losing self-tolerance towards some self-antigens (2). Autoantibodies previously present in the body at very low levels may be boosted by excessive inflammation. In our opinion, frequently detected ANA and ANCA could be responsible for the pathophysiology

of the syndrome. For example, the ANA IIF pattern is often positive in patients with systemic sclerosis (SSc). Lung involvement in SSc has characteristics of interstitial pneumonia, similar to COVID-19 (3). ANCA are associated with the development of small-to-medium-sized vasculitides. As in COVID-19, *pulmonary vasculitis* is characterized by a reduced diffusion capacity, on computed tomography scans ground-glass opacities and 'crazy paving' patterns could be seen.

Current treatment of post-COVID-19 is based on nonpharmaceutical interventions. Better understanding of the syndrome pathophysiology may enable the application of immunomodulatory drugs.

### REFERENCES

1. Seeßle J, Waterboer T, Hippchen T *et al.* Persistent symptoms in adult patients 1 year after coronavirus disease 2019 (COVID-19): a prospective cohort study. *Clin Infect Dis* 2022; 74: 1191-8.
2. Cañas CA. The triggering of post-COVID-19 autoimmunity phenomena could be associated with both transient immunosuppression and an inappropriate form of immune reconstitution in susceptible individuals. *Med Hypotheses* 2020; 145: 110345.
3. Orlandi M, Landini N, Sambataro G *et al.* The role of chest CT in deciphering interstitial lung involvement: systemic sclerosis *versus* COVID-19. *Rheumatology (Oxford)*. 2022 Apr 11; 61(4): 1600-9.



## 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 ureduje 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 potpisano 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 proredom 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) nazine 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 redoslijedu 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 tekstrom i naslovom. Prikazuju se posebno u svojoj datoteci u izvornom obliku i PDF formatu.

Slike moraju imati redni broj koji ih povezuje s tekstrom 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>

### *Sofтвер (program)*

Epi Info [kompjutorski program]. Verzija 6. Atlanta, GA. Center for Disease Control and Prevention, 1994.

### **Opće napomene**

Svaki rad mora proći najmanje dvostruku anonimnu recenziju. Ako recenzenti predlaže 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: [actamedicroatica@amzh.hr](mailto:actamedicroatica@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; tables 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

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".



**Depresija može uključivati raznolike simptome, koji pogađaju osobe na različite načine.<sup>1</sup>**



### **Manjak motivacije**

„Više ne sudjelujem u društvenim aktivnostima.“



### **Pomanjkanje interesa**

„Nemam interesa za obavljanje svakodnevnih zadataka kod kuće ili na poslu.“



### **Niska razina energije**

„Stalno sam umorna.“



### **Anhedonija**

„Ništa mi ne pruža zadovoljstvo; ni lijepa mjesto, ni glazba, niti aktivnosti.“  
„Ni za čim ne žudim.“

**Simptomi se mogu razlikovati prema vrsti, trajanju, broju i težini.<sup>2</sup>**

Razgovor s liječnikom o vašim simptomima je ključan kako bi odabrali najbolju terapijsku opciju za vas.

**Vratite si svoj život!**

# DA SE RADI O VAMA, BISTE LI UZELI U OBZIR I UČINKOVITOST I SIGURNOST?



## Odaberite i učinkovitost i sigurnost uz ELIQUIS®

U bolesnika s nevalvularnim AF-om ELIQUIS je jedini inhibitor faktora Xa koji nudi oboje:

- dokazanu superiornost naspram varfarina s obzirom na moždani udar / sistemsku emboliju<sup>1</sup>
- dokazanu superiornost naspram varfarina s obzirom na veliko krvarenje<sup>1</sup>

AF = fibrilacija atrija

Reference: 1. Granger CB et al. N Engl J Med 2011; 365: 981–992.

Prije propisivanja molimo proučite zadnji odobreni Sažetak opisa svojstava lijeka i Uputu o lijeku.

**SAMO ZA ZDRAVSTVENE RADNIKE.**

## BITNI PODACI O LIJEKU

### Eliquis 2,5 mg filmom obložene tablete

(EU/1/11/691/002 EU/1/11/691/003)

### Eliquis 5 mg filmom obložene tablete

(EU/1/11/691/009)

apiksaban

Prije propisivanja lijeka pročitajte zadnji odobreni sažetak opisa svojstava lijeka i uputu o lijeku. Samo za zdravstvene radnike.

### INDIKACIJE

#### Eliquis 2,5 mg filmom obložene tablete

Prevencija venskih tromboembolijskih događaja (VTE) u odraslih bolesnika podvrgnutih elektivnom kirurškom zahvalu ugradnje endoproteze kuka ili koljena.

#### Eliquis 2,5 mg/5 mg filmom obložene tablete

Prevencija moždanog udara i sistemskih embolija u odraslih bolesnika s nevalvularnom fibrilacijom atrija (NVAF) koji imaju jedan ili više čimbenika rizika poput pretrpjelog moždanog udara ili tranzitorne ishemische atake (TIA), dobi  $\geq 75$  godina, hipertenzije, šećerne bolesti, simptomatskog zatajivanja srca (NYHA kategorija  $\geq II$ ). Liječenje duboke venske tromboze (DVT) i plućne embolije (PE) te prevencija ponavljajućih DVT i PE u odraslih.

### DOZIRANJE

#### Eliquis 2,5 mg filmom obložene tablete

Prevencija venskih tromboembolijskih događaja (VTEp): elektivni kirurški zahvat ugradnje endoproteze kuka ili koljena

$2 \times 2,5$  mg/dan. Početnu dozu treba uzeti 12 do 24 sata nakon kirurškog zahvata. U bolesnika podvrgnutih kirurškom zahvalu ugradnje endoproteze kuka preporučeno liječenje traje 32 do 38 dana, a endoproteze koljena 10 do 14 dana.

#### Eliquis 2,5 mg/5 mg filmom obložene tablete

Prevencija moždanog udara i sistemskie embolije u bolesnika s NVAF

$2 \times 5$  mg/dan. Smanjenje doze na  $2 \times 2,5$  mg/dan potrebno je u bolesnika s NVAF (koji imaju barem dvoje od sljedećeg:  $\geq 80$  godina, tjelesna težina  $\leq 60$  kg ili kreatinin u serumu  $\geq 1,5$  mg/dl (133  $\mu\text{mol/l}$ )). Liječenje mora biti dugotrajno.

#### Liječenje DVT i PE

$2 \times 10$  mg/dan tijekom 7 dana, nakon čega  $2 \times 5$  mg/dan. Kratko trajanje liječenja (najmanje 3 mjeseca) treba temeljiti na prolaznim čimbenicima rizika (primjerice, nedavni kirurški zahvat, trauma, imobilizacija).

#### Prevencija ponavljajućih DVT i PE (VTEt)

$2 \times 2,5$  mg/dan. Doziranje treba započeti s dozom  $2 \times 2,5$  mg/dan, nakon završetka 6-mjesečnog liječenja apiksabonom u dozi  $2 \times 5$  mg/dan ili drugim antikoagulansom.

#### Propuštena doza

Bolesnik odmah mora uzeti Eliquis i zatim nastaviti uzmati lijek dvaput na dan kao i prije.

#### Prelazak s terapije antagonistima vitamina K na Eliquis

Liječenje varfarinom ili drugim antagonistom vitamina K treba prekinuti te započeti primjenu lijeka Eliquis kad međunarodni normalizirani omjer (engl. international normalized ratio, INR) bude  $< 2$ .

#### Prelazak s lijeka Eliquis na terapiju antagonistom vitamina K

Treba nastaviti primjenjivati Eliquis još barem 2 dana nakon početka liječenja antagonistom vitamina K, nakon 2 dana istodobne primjene treba odrediti INR prije sljedeće planirane doze lijeka Eliquis. Istodobno primjenu lijeka Eliquis i antagonistu vitamina K treba nastaviti dok INR ne bude  $\geq 2,0$ .

#### Oštećenje bubrežne funkcije

U bolesnika s blagim ili umjerenim oštećenjem bubrežne funkcije nije potrebno prilagodjavati dozu osim ako su zadovoljeni kriteriji za smanjenje doze na  $2,5$  mg dvaput na dan ovisno o dobi, tjelesnoj težini i/ili vrijednosti kreatinina u serumu. U bolesnika s teškim oštećenjem bubrežne funkcije (klirens kreatinina  $15-29$  ml/min) apiksaban

treba primjenjivati s oprezom a u prevenciji moždanog udara i sistemskie embolije u bolesnika s NVAF, bolesnici trebaju primati dozu  $2 \times 2,5$  mg/dan. U bolesnika s klijensom kreatinina  $< 15$  ml/min, ili u bolesnika na dijalizi, nema kliničkog iskustva stoga se primjena apiksabana ne preporučuje.

#### Oštećenje jetrene funkcije

Eliquis je kontraindiciran u bolesnika s bolesću jetre udruženom s koagulopatijom i klinički značajnim rizikom od krvarenja. Ne preporučuje se u bolesnika s teškim oštećenjem jetre. Nije potrebno prilagodavati dozu u bolesnika s blagim ili umjerenim oštećenjem jetrene funkcije. Bolesnici u kojih je povisena razina jetrenih enzima  $> 2 \times$  gornje granične normale (GGN) ili u kojih je ukupni bilirubin  $\geq 1,5 \times$  GGN nisu bili uključeni u klinička ispitivanja. Stoga se u navedenoj populaciji Eliquis treba primjenjivati uz oprez. Prije početka liječenja lijekom Eliquis treba provesti testove jetrene funkcije.

#### Kateterska ablacija u bolesnika s NVAF

Nastaviti s primjenom apiksabana.

#### Kardioverzija u bolesnika s NVAF

U bolesnika prethodno neliječenih antikoagulansima prije razmotriti primjenu pristupa vodenog slikom radi isključenja tromba u lijevom atriju. Bolesnici koji započinju liječenje moraju prije kardioverzije primiti dozu od  $2 \times 5$  mg/dan tijekom najmanje 2,5 dana (5 pojedinačnih doza) a ako bolesnik ispunjava kriterije za smanjenje doze smanjiti na  $2 \times 2,5$  mg/dan tijekom najmanje 2,5 dana (5 pojedinačnih doza); ako je kardioverzija hitno potrebna, primijeniti udarnu dozu od  $10$  mg najmanje 2 sata prije postupka, a zatim  $2 \times 5$  mg/dan (u bolesnika koji ispunjavaju kriterije za smanjenje doze udarna doza je  $5$  mg, a zatim  $2 \times 2,5$  mg/dan).

#### Bolesnici s NVAF-om i akutnim koronarnim sindromom i/ili perkutanom koronarnom intervencijom

Iskustvo liječenja je ograničeno kada se primjenjuje u preporučenoj dozi u kombinaciji s antitrombocitnim lijekovima.

#### NAČIN PRIMJENE

Peroralno s vodom, s hranom ili bez nje. Za bolesnike koji ih ne mogu prougativati cijele, tablete se mogu zdrobiti i suspenzirati u vodi, ili 5%-noj otopenoj glukoze u vodi ili soku od jabuke, ili pomiješati s pireom od jabuke i primjeniti peroralno. Alternativno, tablete Eliquis mogu se zdrobiti i otopiti u  $60$  ml vode ili 5%-ne glukoze u vodi i primjeniti putem nazogastricne sonde. Zdrobljene tablete Eliquis stabilne su u vodi, ili 5%-noj otopeni glukoze u vodi, soku od jabuke i pireu od jabuke do 4 sata.

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari; aktivno, klinički značajno krvarenje; bolest jetre udružena s koagulopatijom i klinički značajnim rizikom od krvarenja; lezija ili stanje koje se smatra značajnim čimbenikom rizika za veliko krvarenje. To može uključivati sadašnju ili nedavnu gastrointestinalnu ulceraciju, prisutnost malinih novotvorina kod kojih postoji veliki rizik od krvarenja, nedavne ozljede mozga ili kralježnice, nedavni kirurški zahvat na mozgu, kralježnici ili očima, nedavno intrakranielno krvarenje, utvrđene ili suspektnе varikozite jednjaka, arteriovenske malformacije, vaskularne aneurizme ili značajne abnormalnosti intraspinalnih ili intracerebralnih krvnih žila; istodobno liječenje bilo kojim drugim antikoagulansom (povećan rizik od krvarenja).

#### UPOZORENJA I MJERE OPREZA

##### Eliquis 2,5 mg/5 mg filmom obložene tablete

Ovaj lijek se preporučuje primjenjivati uz oprez kod bolesti kod kojih postoji povećan rizik od krvarenja. Primjena apiksabana mora se prekinuti ako nastupi ozbiljno krvarenje.

Dostupan je lijek za reverziju anti-faktora Xa aktivnosti apiksabana. Rizik od krvarenja je veći uz istodobnu primjenu apiksabana s antitromboticima, SSRI, SNRI ili NSAIL (uključujući acetilsalicilicu kiselinsku). Ne preporučuje se primjena lijeka u bolesnika sa protetskim srčanim zališcima. Direktno djelujući oralni antikoagulansi ne preporučuju se bolesnicima koji u anamnezi imaju trombozu a dijagnosticiran im je antifosfolipidni sindrom. Posebice se ne preporučuju u trostruko pozitivnih bole-

nika (na lupus antikoagulans, antikardioliptinsku antitijela i anti-beta2-glikoprotein-l antitijela), u kojih bi liječenje direktno djelujući oralni antikoagulansima moglo biti povezano s povećanom stopom rekurentnih trombotičkih događaja u usporedbi s terapijom antagonistima vitamine K. Apiksaban treba prestati primjenjivati barem 48 sati prije elektivnog kirurškog zahvata ili invazivnih postupaka kod kojih postoji umjereni ili visoki rizik od krvarenja ili barem 24 sata prije elektivnog kirurškog zahvata ili invazivnog postupka kod kojeg postoji maleni rizik od krvarenja. Privremeni prekid liječenja antikoagulansima povećava rizik od tromboze te liječenje treba ponovo uvesti što je prije moguće. Apiksaban se ne preporučuje kao alternativa nefrakcioniranom heparinu u bolesnika s plućnom embolijom koji su hemodinamski nestabilni ili u kojih bi se mogla primijeniti tromboliza ili plućna embolektomija. Potrebno je pažljivo procijeniti koristi naspram rizika kada se razmatra primjena apiksabana za liječenje DVT ili PE u bolesnika koji boluju od raka. Porast životne dobi i niska tjelesna težina ( $< 60$  kg) mogu povećati rizik od krvarenja. Ne preporučuje se primjena s inhibitorima CYP3A4 i P-gp-a jer se povećava izloženost apiksabunu ili sa snazišnim induktorma CYP3A4 i P-gp jer smanjuju izloženost apiksabunu i povećava rizik od krvarenja. U liječenju DVT i PE apiksaban se ne smije primjenjivati sa snazišnim induktorma CYP3A4 i P-gp.

##### Eliquis 2,5 mg filmom obložene tablete

Spinalna/epiduralna anestezija ili punkcija povećava rizik od epiduralnog ili spinalnog hematomata i posljedične paralize; rizik je veći uz trajni epiduralni ili intratekalni kateter postavljen postoperativno. Kateter(e) treba ukoniti barem 5 sati prije primjene prve doze lijeka Eliquis, a bolesnike često kontrolirati na znakove neurološkog oštećenja. Eliquis sadrži laktozu.

### PLODNOST, TRUDNOĆA I DOJENJE

Kao mjeru opreza, poželjno je izbjegavati primjenu apiksabana tijekom trudnoće. Nužno je odlučiti da li prekinuti dojenje ili prekinuti/suzdržati se od liječenja apiksabonom, uzimajući u obzir korist dojenja za dijetu i korist liječenja za majku. Ispitivanja u životinja koje su dobile dozu apiksabana nisu pokazala štetne učinke na plodnost.

### ČESTE NUSPOJAVE

#### Prevencija VTE: elektivni kirurški zahvat ugradnje endoproteze kuka ili koljena

Anemija, krvarenje, hematom, mučnina, kontuzija

#### Prevencija moždanog udara i sistemskie embolije u odraslih bolesnika s NVAF koji imaju jedan ili više čimbenika rizika

Anemija, krvarenje u oko (uključujući krvarenje u konjunktive), krvarenje, hematom, hipotenzija (uključujući hipotenziju tijekom zahvata), epistaksu, mučnina, krvarenje u probavnom sustavu, rektalno krvarenje, krvarenje iz gingive, povišenje gama-glutamiltransferaze, hematurija, kontuzija.

#### Liječenje DVT i PE te prevencija ponavljajućih DVT i PE (VTEt)

Anemija, trombocitopenija, krvarenje, hematom, epistaksu, mučnina, krvarenje u probavnom sustavu, krvarenje u ustini, rektalno krvarenje, krvarenje iz gingive, povišenje gama-glutamiltransferaze, povišenje alanin aminotransferaze, kožni osip, hematurija, abnormalno vaginalno krvarenje, urogenitalno krvarenje, kontuzija.

Primjena apiksabana može biti povezana s povećanim rizikom od okultnog ili vidljivog krvarenja iz bilo kojeg tkiva ili organa, što može prouzročiti posthemoragijsku anemiju.

### NAČIN IZDAVANJA

Na recept, u ljekarni.

### NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Bristol-Myers Squibb/Pfizer EEIG, Plaza 254, Blanchards-town Corporate Park 2, Dublin 15, D15 T867, Irska

### DATUM REVIZIJE TEKSTA

02/2022



## BROJNA LICA MIGRENE JEDNO JEDNOSTAVNO RJEŠENJE

Prvi i jedini lijek za liječenje i prevenciju napadaja migrene<sup>1</sup>



### Djeluje brzo unutar sat vremena<sup>1,2</sup>

Značajno poboljšanje:

- postotka bolesnika koji postižu stanje bez boli nakon 2 sata,<sup>1\*</sup>
- postotka bolesnika kojima je ublažena bol nakon 60 minuta.<sup>2†</sup>



### Pruža dugotrajno olakšanje do 48 sati<sup>2</sup>

Značajno poboljšanje postotka bolesnika sa stanjem bez boli od 2 do 48h.<sup>2‡</sup>



### Smanjuje broj dana s migrenom mjesечно<sup>3</sup>

Značajno smanjenje u prosječnom broju dana s migrenom mjesечно od 9. do 12. tjedna.<sup>3§</sup>



### Profil nuspojava sličan placebu<sup>2</sup>

Najčešća nuspojava bila je mučnina i kod liječenja akutnog napadaja (1,2%) i kod profilakse migrene (1,4%).

Preosjetljivost na lijek VYDURA primjećena je u manje od 1% ispitanika.<sup>1</sup>

\* 21,2 % bolesnika koji su uzimali lijek VYDURA postiglo je stanje bez boli nakon 2 sata u usporedbi s 10,9 % na placebu.<sup>1</sup>

† 36,8 % bolesnika koji su uzimali lijek VYDURA postiglo je ublažavanje boli nakon 60 minuta u usporedbi s 31,2 % na placebu.<sup>2</sup>

‡ 42,2 % bolesnika koji su uzimali lijek VYDURA postiglo je ublažavanje boli koje se održalo do 48 sati u usporedbi s 25,2% s placebom.<sup>2</sup>

§ Broj dana s migrenom mjesечно (MMD) za bolesnike koji su uzimali lijek VYDURA smanjen je za 4,3 u usporedbi sa smanjenjem od 3,5 MMD s placebom.<sup>3</sup>

**Literatura:** 1. Sažetak opisa svojstava lijeka VYDURA, prosinac 2022. 2. Croop R, Goadsby PJ, Stock DA, et al. Efficacy, safety, and tolerability of rimegepant orally disintegrating tablet for the acute treatment of migraine: a randomised, phase 3, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet. 2019;394(10200):737-745. 3. Croop R, Lipton RB, Kudrow D, et al. Oral rimegepant for preventive treatment of migraine: a phase 2/3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet. 2021;397(10268):51-60.

▼ 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 putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: Agencija za lijekove i medicinske proizvode (HALMED) Internetska stranica: www.halmed.hr ili potražite HALMED aplikaciju putem Google Play ili Apple App Store trgovine.

## BITNI PODACI O LIJEKU

### VYDURA 75 mg oralni liofilizat (rimegepant)

EU/1/22/1645/001, EU/1/22/1645/002, EU/1/22/1645/003

▼ 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 putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: Agencija za lijekove i medicinske proizvode (HALMED) Internetska stranica: [www.halmed.hr](http://www.halmed.hr) ili potraže HALMED aplikaciju putem Google Play ili Apple App Store trgovine i navedu broj serije/Lot ako je dostupan.

**INDIKACIJE:** za liječenje akutnog napadaja migrene s aurom ili bez nje u odraslim; za preventivno liječenje epi-zodične migrene u odraslim koji imaju najmanje 4 napadaja migrene mjesечно. **DOZIRANJE:** Liječenje akutnog napadaja migrene: preporučena doza je 75 mg rimegepanta prema potrebi, jednom dnevno. **Profilaksa migrene:**

preporučena doza je 75 mg rimegepanta svaki drugi dan. Najviša dnevna doza iznosi 75 mg rimegepanta. VYDURA se može uzimati uz obrok ili bez obroka. **Istdobno uzimani lijekovi:** kad se rimegepant uzima istodobno s umjerenim inhibitorima CYP3A4, drugu dozu rimegepanta treba izbjegavati idućih 48 sati. **Starije osobe (u dobi od 65 i više godina):**

ograničeno je iskustvo s primjenom rimegepanta u bolesnika u dobi od 65 godina i starijih. Budući da dob ne utječe na farmakokinetiku rimegepanta, nije potrebna prilagodba doze. **Oštećenje bubrežne funkcije:**

u bolesnika s blagim, umjerenim ili teškim oštećenjem bubrežne funkcije nije potrebna prilagodba doze. Teško oštećenje bubrežne funkcije rezultiralo je povećanjem AUC-a nevezanog lijeka > 2 puta, ali povećanje ukupnog AUC-a bilo je manje od 50%. Pri učestaloj primjeni u bolesnika s teškim oštećenjem bubrežne funkcije potreban je oprez. Rimegepant nije ispitivan u bolesnika sa završnim stadijem bubrežne bolesti i u bolesnika na dijalizi. U bolesnika sa završnim stadijem bubrežne bolesti ( $CL_{cr} < 15 \text{ ml/min}$ ) primjenu rimegepanta treba izbjegavati. **Oštećenje jetrene funkcije:**

u bolesnika s blagim (Child-Pugh A) ili umjerenim (Child-Pugh B) oštećenjem jetrene funkcije nije potrebna prilagodba doze. Koncentracije rimegepanta u plazmi (AUC nevezanog lijeka) bile su značajno više u bolesnika s teškim (Child-Pugh C) oštećenjem jetrene funkcije. U bolesnika s teškim oštećenjem jetrene funkcije primjenu rimegepanta treba izbjegavati. **Pedijatrijska populacija:**

Sigurnost i djelotvornost lijeka VYDURA u pedijatrijskih bolesnika (< 18 godina) nisu ustanovljene. Nema dostupnih podataka. **NAČIN PRIMJENE:** ovaj lijek namijenjen je za peroralnu primjenu. Oralni liofilizat treba staviti na jezik ili pod jezik. U ustima će se raspasti pa se može uzimati bez tekućine. Bolesnicima treba savjetovati da blister otvaraju suhim rukama, a potpune upute za primjenu procitaju u uputu o lijeku.

**KONTRAINDIKACIJE:** preosjetljivost na djelatne tvari ili neku od pomoćnih tvari. **UPOZORENJA I MJERE OPREZA:**

reakcije preosjetljivosti, uključujući dispneju i osip, pojavile su se u manje od 1% bolesnika liječenih rimegepantom u kliničkim ispitivanjima. Reakcije preosjetljivosti, uključujući ozbiljnu preosjetljivost, mogu se pojaviti nakon nekoliko dana od primjene. Ako se pojavi reakcija preosjetljivosti, primjenu rimegepanta treba prekinuti i započeti odgovarajuću terapiju. VYDURA se ne preporučuje u bolesnika s teškim oštećenjem jetrene funkcije; u bolesnika sa završnim stadijem bubrežne bolesti ( $CL_{cr} < 15 \text{ ml/min}$ ); pri istodobnoj primjeni s jakim inhibitorima CYP3A4; pri istodobnoj primjeni s jakim ili umjerenim induktorima CYP3A4. **Glavobolje uzrokovane prekomjernim uzimanjem lijekova:**

prekomjerno uzimanje bilo koje vrste lijekova protiv glavobolje može glavobolju pogoršati. Ako bolesnik iskusi takvu pojavu ili posumnja na nju, potrebno je potražiti liječnički savjet i prekinuti liječenje. Na dijagnozu glavobolje uzrokovane prekomjernim uzimanjem lijekova treba posumnjati u bolesnika koji često ili svakodnevno imaju glavobolje unatoč redovitom uzimanju lijekova protiv akutne glavobolje (ili upravo zbog toga). **PLODNOST, TRUDNOĆA I DOJENJE:**

**Trudnoća:** podaci o primjeni rimegepanta u trudnica su ograničeni. Ispitivanja na životinjama pokazuju da rimegepant nije embriocidan, a pri klinički relevantnoj izloženosti nije opažen teratogeni potencijal. Štetni učinci na embriofetalni razvoj (smanjena težina fetusa i veći broj varijacija kostura u štakora) zabilježeni su samo pri razinama izloženosti povezanim s maternalnom toksičnošću (približno 200 puta većom od kliničke izloženosti) nakon primjene rimegepanta tijekom skotnosti. Kao mjera opreza, preporučuje se izbjegavati primjenu lijeka VYDURA tijekom trudnoće.

**Dojenje:** u ispitivanju u mlijeku 12 dojilja liječenih jednom dozom rimegepanta od 75 mg nađene su minimalne koncentracije rimegepanta. Relativan postotak doze koju je primila majka i za koji se procjenjuje da će dospjeti u dojenče manji je od 1%. Nema podataka o učincima na stvaranje mlijeka. S obzirom na kliničko stanje majke, potrebno je razmotriti koristi dojenja za razvoj i zdravlje kao i kliničku potrebu za primjenom lijeka VYDURA u majke i sve potencijalne nuspojave koje u dojenčeta može izazvati rimegepant ili osnovna bolest majke. **Plodnost:** Ispitivanja na životinjama nisu pokazala klinički relevantan učinak na plodnost u oba spola. **ČESTE NUSPOJAVE:** mučnina **NAČIN IZDAVANJA:** na recept, u ljekarni. **NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET:** Pfizer Europe MA EEIG; Boulevard de la Plaine 17; 1050 Bruxelles; Belgija **DATUM REVIZIJE TEKSTA:** 12/2022.

Prije propisivanja molimo proučite zadnji odobreni Sažetak opisa svojstava lijeka i Uputu o lijeku.

**SAMO ZA ZDRAVSTVENE RADNIKE.**





# Ne dozvolite da mjehur kroji vaš život!

STUDIJE SU POKAZALE DA OTPRILIKE SVAKA ŠESTA OSOBA STARIJA OD 40 GODINA IMA TEGOBE S PREKOMJERNO AKTIVNIM MOKRAĆNIM MJEHUROM.<sup>1,2</sup>

Često osjetite iznenadnu potrebu za mokrenjem i u stisci ste zbog traženja toaleta?

Noću se više puta probudite jer morate na toalet?

NE DOZVOLITE DA MJEHUR KROJI VAŠ ŽIVOT! PITAJTE SVOG LIJEČNIKA JER

**POSTOJI RJEŠENJE!**

ZA POMOĆ PRI RAZGOVORU POSJETITE:

[www.mojmjeđur.hr](http://www.mojmjeđur.hr)



# **acta medica croatica**

The Journal of the Academy of Medical Sciences of Croatia  
Acta Med. Croatica • Vol. 76 (2-3) • pp 85-224 • Zagreb, October 2022.

## **Table of Contents**

- Original Articles**
- 87 **Clinical characteristics and outcomes of COVID-19 in patients hospitalized at the University Hospital for Infectious Diseases „Dr. Fran Mihaljević“, Zagreb, during the first wave of the epidemic**  
*E. Smiljanić, I. K. Lizatović, M. Perović Mihanović, E. Huljev, N. Vicković, V. Romih Pintar, A. Čivljak, A. Racetin, K. Bodulić, I. C. Kurolt, A. Markotić, R. Čivljak*
- 95 **Comparison of objective and subjective assessment of the functional ability in the elderly**  
*M. Uremović, D. Kuharić, I. Stašević*
- Clinical Studies**
- 107 **Kidney injury following COVID-19: a retrospective study in a tertiary care clinic**  
*D. Delalić, I. Prkačin*
- 111 **Evaluation of hypoperfusion in hemodialysis patients**  
*A. Čoric, A. Mutelović Turković, H. Resić, A. Valjevac, N. Prohić, A. Beciragić, S. Ajanović*
- 119 **Dermoscopy in prediction of basal cell carcinoma margins**  
*I. Manola, A. Mataić, M. Milošević, D. Ledić Drvar, A. Petrović, B. Krušlin*
- 127 **Posterior ankle impingement syndrome: case series of patients treated with arthroscopic procedure**  
*D. Dimnjaković, T. Karakaš, I. Knežević, I. Bojanic*
- Reviews**
- 135 **Primary vitreoretinal lymphoma: an ophthalmologist perspective on diagnosis and treatment**  
*N. Vidovic Valentincic, A. Gornik, S. Pockar, M. Globocnik Petrović*
- 149 **Curtailing procedural pain / stress impact in extremely premature infants: Current prudence and Croatian consuetude**  
*A. Čolić, N. Vukojević, S. Anić Jurica*
- Professional Papers**
- 159 **Hypoparathyroidism in patients on hemodialysis**  
*D. Pavlović, I. Horvatić, S. Doko, I. Hršak, S. Dits, D. Knežević Strinavić, B. Kudumija*
- 165 **Vitamin D in patients with chronic kidney disease treated with hemodialysis**  
*I. Horvatić, D. Pavlović, I. Hršak, S. Dits, B. Kudumija*
- 173 **Body mass patterns during COVID-19 pandemic in patients with stable kidney transplant function**  
*T. Vrdoljak Margreta, N. Šimić, T. M. Škabić, L. Orlić*

- Global Accomplishments in Medicine**
- 179 Efficacy, safety, and tolerability of mirabegron in patients aged ≥65 yr with overactive bladder wet: a phase IV, double-blind, randomised, placebo-controlled study (PILLAR)**  
*A. Wagg, D. Staskin, E. Engel, S. Herschorn, R. M. Kristy, C. R. Chermer*
- Guidelines**
- 191 Guidelines for the classification, diagnosis, treatment and rehabilitation of newborns and children with brachial plexus birth injury**  
*A. Rota Čeprnja, V. Matijević, T. Šimunić, S. Vuković Baras, S. Kuzmičić, M. Parlov, V. Bilandžić, D. Mikulić*
- 201 Guidelines for treatment of primary headaches by the Croatian Society for Neurovascular Disorders of the Croatian Medical Association and Croatian Society for pain prevention, Reference Center for the headache of the Ministry of Health of the Republic of Croatia, Reference Center Croatia for diagnosis and treatment of acute and chronic pain by the Ministry of Health of Republic of Croatia and Headache section of Croatian Neurological Society of the Croatian Medical Association**  
*V. Bašić Kes, V. Supanc, L. Zadro Matovina, N. Grbić, I. Zavoreo, M. Lisak, T. Breitenfeld, M. Bosnar Puretić, A. Lovrenčić Huzjan, D. Jančuljak, D. Petravić, K. Bačić Baronica, D. Mahović Lakušić, M. Stojić, M. Titlić, Z. Hucika, D. Soldo, V. Vuletić, Z. Trkanjec*
- From the Croatian Medical History**
- 211 Department of Otorhinolaryngology in Merkur Sanatorium in Zagreb 1939-1944**  
*Lj. Obradović, D. Habek*
- Letter to the Editor**
- 215 Is post-COVID-19 an immune disease?**  
*G. Pavliša, N. Bašić-Jukić*
- 218 Notes for Contributors**

# acta medica croatica

Časopis Akademije medicinskih znanosti Hrvatske  
Acta Med. Croatica • Vol. 76(2-3) • str. 85-224 • Zagreb, listopad 2022.

## Sadržaj

### Izvorni radovi

- 87 **Klinička obilježja i ishodi u bolesnika hospitaliziranih zbog COVID-19 u Klinici za infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaljević“ u Zagrebu tijekom prvog vala epidemije**  
*E. Smiljanić, I. K. Lizatović, M. Perović Mihanović, E. Huljev, N. Vicković, V. Romih Pintar, A. Čiviljak, A. Racetin, K. Bodulić, I. C. Kurolt, A. Markotić, R. Čiviljak*
- 95 **Usporedba objektivne i subjektivne procjene funkcionalne sposobnosti osoba starije životne dobi**  
*M. Uremović, D. Kuharić, I. Stašević*

### Klinička istraživanja

- 107 **Oštećenje bubrega nakon COVID-19: retrospektivna studija u tercijarnom centru** (na engl.)  
*D. Delalić, I. Prkačin*
- 111 **Evaluacija hipoferemije kod pacijenata na hemodijalizi** (na engl.)  
*A. Ćoric, A. Mutevelić Turković, H. Resić, A. Valjevac, N. Prohić, A. Beciragić, S. Ajanović*
- 119 **Predviđanje rubova karcinoma bazalnih stanica pomoću dermoskopije**  
*I. Manola, A. Matačić, M. Milošević, D. Ledić Dva, A. Petrović, B. Krušlin*
- 127 **Stražnji sindrom sraza gležnja: prikaz serije bolesnika liječenih artroskopskim zahvatom**  
*D. Dimnjaković, T. Karakaš, I. Knežević, I. Bojanic*

### Pregledi

- 135 **Primarni vitreoretinalni limfom: stav oftalmologa o dijagnozi i liječenju** (na engl.)  
*N. Vidovic Valentincic, A. Gornik, S. Pockar, M. Globocnik Petrović*
- 149 **Ublažavanje utjecaja proceduralne боли i stresa u izrazito nezrele nedonoščadi: Sadašnja saznanja i hrvatska praksa** (na engl.)  
*A. Čolić, N. Vukojević, S. Anić Jurica*

### Stručni radovi

- 159 **Hipoparatireoidizam u bolesnika na hemodijalizi**  
*D. Pavlović, I. Horvatić, S. Doko, I. Hršak, S. Dits, D. Knežević Strinavić, B. Kudumija*
- 165 **Vitamin D u bolesnika s kroničnom bubrežnom bolešću liječenih hemodijalizom**  
*I. Horvatić, D. Pavlović, I. Hršak, S. Dits, B. Kudumija*
- 173 **Promjene tjelesne mase tijekom pandemije COVID-19 u bolesnika sa stabilnom funkcijom bubrežnog transplantata**  
*T. Vrdoljak Margreta, N. Šimić, T. M. Škabić, L. Orlić*
- 179 **Globalna postignuća u medicini**  
**Djelotvornost, sigurnost i podnošljivost mirabegrona u bolesnika u dobi od  $\geq 65$  godina s mokrim tipom prekomjerno aktivnog mokraćnog mjehura: dvostruko slijepo, randomizirano, placeboom kontrolirano ispitivanje faze IV (PILLAR)**  
*A. Wagg, D. Staskin, E. Engel, S. Herschorn, R. M. Kristy, C. R. Schermer*

- Smjernice**
- 191 Smjernice za klasifikaciju, dijagnostiku, obradu i habilitaciju novorođenčadi i djece s porođajnim oštećenjem pleksusa brahijalisa**  
*A. Rota Čeprnja, V. Matijević, T. Šimunić, S. Vuković Baras, S. Kuzmičić, M. Parlov, V. Bilandžić, D. Mikulić*
- 201 Preporuke za liječenje primarnih glavobolja Hrvatskog društva za neurovaskularne poremećaje Hrvatskog liječničkog zbora i Hrvatskog društva za prevenciju boli, Referentnog centra za glavobolju te Referentnog centra za dijagnostiku i liječenje boli Ministarstva zdravstva Republike Hrvatske te Sekcije za glavobolju Hrvatskog neurološkog društva Hrvatskog liječničkog zbora**  
*V. Bašić Kes, V. Supanc, L. Zadro Matovina, N. Grbić, I. Zavoreo, M. Lisak, T. Breitenfeld, M. Bosnar Puretić, A. Lovrenčić Huzjan, D. Jančuljak, D. Petravić, K. Bačić Baronica, D. Mahović Lakušić, M. Stojić, M. Titlić, Z. Hucika, D. Soldo, V. Vuletić, Z. Trkanjec*
- Iz hrvatske medicinske prošlosti**
- 211 Otorinolaringološki odjel u Merkurovu sanatoriju u Zagrebu 1939.-1944.**  
*Lj. Obradović, D. Habek*
- Pismo Uredniku**
- 215 Je li post-COVID-19 imunosna bolest? (na engl.)**  
*G. Pavliša, N. Bašić-Jukić*
- 217 Upute autorima**