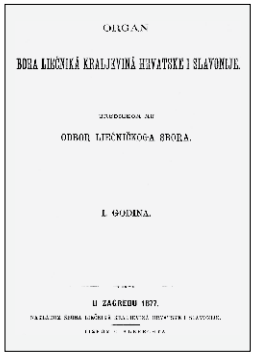
LIJEČNIČKI VJESNIK

GLASILO HRVATSKOGA LIJEČNIČKOG ZBORA

Utemeljen 1877.

https://lijecnicki-vjesnik.hlz.hr/
https://hrcak.srce.hr/lijecnicki-vjesnik



UDK 61(061.231)=862=20
Liječnički vjesnik citiraju: EMBASE/Excerpta Medica, Scopus, EBSCO, Hrčak

Liječnički vjesnik tiskano izdanje ISSN 0024-3477
Liječnički vjesnik online izdanje ISSN 1894-2177

Osnivač i izdavač
HRVATSKI LIJEČNIČKI ZBOR
Za izdavača
ŽELJKO KRZNARIĆ
Glavni i odgovorni urednik
BRANIMIR ANIĆ
Tajnik uredničkog odbora
Željko Ferenčić
Tajnica redakcije
Draženka Kontek
Lektorica za hrvatski jezik
Silvija Brkić Midžić
Lektorica za engleski jezik
Mirjana Marečić
Deskriptori
Anamarija Laboš
Naslovnica
KONTRAST
Tehnički urednik
Josip Vlahović
Slog
„Gredice" – Horvaćanska 67, Zagreb, Hrvatska
Tisak
PRINTERA grupa – Franje Tuđmana 14, Sveta Nedelja, Hrvatska
Web stranica
Alen Babacanli
Naklada
1000 primjeraka

SAVJET

Predsjednik
Mladen Belicza

Tajnik
Miroslav Hromadko

Članovi
Nada Čikeš (Zagreb) – **Hedvig Hricak** (New York) – **Miroslav Hromadko** (Zagreb) – **Mirko Jung** (Zürich) – **Ivica Kostović** (Zagreb) – **Ante Padjen** (Montreal) – **Marko Pećina** (Zagreb) – **Dinko Podrug** (New York) – **Miljenko Pukanić** (Sydney) – **Smiljan Puljić** (Upper Saddle River, New Jersey) – **Berislav Tomac** (Hagen) – **Marko Turina** (Zürich) – **Ljiljana Zergollern-Čupak** (Zagreb)

UREDNIČKI ODBOR

Branimir Anić (Zagreb) – **Anko Antabak** (Zagreb) – **Branka Aukst Margetić** (Zagreb) – **Alen Babacanli** (Zagreb) – **Ivan Bojanić** (Zagreb) – **Boris Brkljačić** (Zagreb) – **Venija Cerovečki** (Zagreb) – **Mislav Čavka** (Zagreb) – **Željko Ferenčić** (Zagreb) – **Božo Krušlin** (Zagreb) – **Martin Kuhar** (Zagreb) – **Julije Meštrović** (Split) – **Mislav Planinc** (Zagreb) – **Dražen Pulanić** (Zagreb) – **Duje Rako** (Zagreb) – **Željko Reiner** (Zagreb) – **Zdenko Sonicki** (Zagreb) – **Davor Štimac** (Rijeka) – **Adriana Vince** (Zagreb) – **Miroslav Župčić** (Rijeka)

MEĐUNARODNI UREDNIČKI ODBOR

Jurgen Deckert (Würzburg, Njemačka) – **Patrick Erik Eppenberger** (Zürich, Švicarska) – **Michael Fuchsjäger** (Graz, Austrija) – **Primož Gradišek** (Ljubljana, Slovenija) – **Andrej Grajn** (Manchester, UK) – **Emir Q. Haxhija** (Graz, Austrija) – **Tomas Jovaisa** (Kaunas, Litva) – **Jamin Kashwa** (London, Engleska) – **Živko Steven Pavletić** (Bethesda, SAD) – **Semir Vranic** (Doha, Katar)

Zagreb 2020.

Opis

Liječnički vjesnik je najstariji hrvatski medicinski časopis koji neprekidno izlazi od 1877. te redovito bilježi sva važna stručna i strukovna dostignuća u hrvatskoj i svjetskoj medicini. U *Liječničkom vjesniku* objavljuju se uvodnici, stručni i znanstveni radovi, pregledni članci, prikazi bolesnika, lijekova i metoda, preliminarna znanstvena i stručna priopćenja, osvrti, pisma uredništvu, prikazi knjiga, referati iz literature i drugi prilozi. Svi rukopisi podvrgnuti su procesu recenzija.

Rukopis i svi članci šalju se *Uredništvu Liječničkog vjesnika*, Zagreb, Šubićeva ul. 9, tel. (01) 46-93-300, e-pošta: lijecnicki-vjesnik@hlz.hr.

Članarina, pretplata i sve novčane pošiljke šalju se Hrvatskomu liječničkom zboru, Zagreb, Šubićeva ulica 9, na IBAN HR7423600001101214818, OIB 60192951611. Članarina Hrvatskoga liječničkog zbora iznosi 200 kuna; za liječnike pripravnike i obiteljska članarina iznosi 100 kuna. Pretplata za *Liječnički vjesnik* je 315 kuna (inozemstvo 84 eura). Radi redovitog primanja časopisa svaku promjenu adrese potrebno je javiti Uredništvu. Svaki član Hrvatskoga liječničkog zbora ima pravo besplatno objaviti članak u *Liječničkom vjesniku*; autori koji nisu članovi Zbora moraju platiti naknadu u iznosu od 187,50 kuna + PDV.

Tiskano u Hrvatskoj

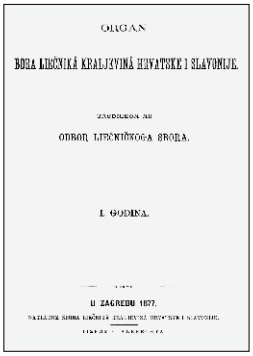
Autorska prava: Objava: Hrvatski liječnički zbor.
Svi su članci slobodno dostupni pod uvjetima Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivates 4.0 međunarodna licenca. Ova licenca dopušta drugima da preuzimaju radove i podijele ih s drugima sve dok vam priznaju, ali ih ne mogu ni na koji način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

LIJEČNIČKI VJESNIK

THE JOURNAL OF THE CROATIAN MEDICAL ASSOCIATION

Founded 1877

https://lijecnicki-vjesnik.hlz.hr/
https://hrcak.srce.hr/lijecnicki-vjesnik



UDK 61(061.231)=862=20
Liječnički vjesnik indexed or abstracted in: EMBASE/Excerpta Medica, Scopus, EBSCO, Hrčak

Liječnički vjesnik printed edition ISSN 0024-3477
Liječnički vjesnik online edition ISSN 1894-2177

Founder and Publisher
HRVATSKI LIJEČNIČKI ZBOR
For Publisher
ŽELJKO KRZNARIĆ
Editor-in-Chief
BRANIMIR ANIĆ
Secretary of the Editorial Board
Željko Ferenčić
Secretary of the Editorial Office
Draženka Kontek
Croatian Language Revision
Silvija Brkić Midžić
English Language Revision
Mirjana Marečić
Descriptors
Anamarija Laboš
Front Page
KONTRAST
Technical Board
Josip Vlahović
Typesetting
"Gredice" – Horvaćanska 67, Zagreb, Croatia
Printed by
PRINTERA grupa – Franjo Tuđman street 14, Sveta Nedelja, Croatia
Web page
Alen Babacanli
Edition
1000 copies

ADVISORY BOARD

President
Mladen Belicza

Secretary
Miroslav Hromadko

Members
Nada Čikeš (Zagreb) – Hedvig Hricak (New York) – Miroslav Hromadko (Zagreb) – Mirko Jung (Zürich) – Ivica Kostović (Zagreb) – Ante Padjen (Montreal) – Marko Pećina (Zagreb) – Dinko Podrug (New York) – Miljenko Pukanić (Sydney) – Smiljan Puljić (Upper Saddle River, New Jersey) – Berislav Tomac (Hagen) – Marko Turina (Zürich) – Ljiljana Zergollern-Čupak (Zagreb)

EDITORIAL BOARD

Branimir Anić (Zagreb) – Anko Antabak (Zagreb) – Branka Aukst Margetić (Zagreb) – Alen Babacanli (Zagreb) – Ivan Bojanić (Zagreb) – Boris Brkljačić (Zagreb) – Venija Cerovečki (Zagreb) – Mislav Čavka (Zagreb) – Željko Ferenčić (Zagreb) – Božo Krušlin (Zagreb) – Martin Kuhar (Zagreb) – Julije Meštrović (Split) – Mislav Planinc (Zagreb) – Dražen Pulanić (Zagreb) – Duje Rako (Zagreb) – Željko Reiner (Zagreb) – Zdenko Sonicki (Zagreb) – Davor Štimac (Rijeka) – Adriana Vince (Zagreb) – Miroslav Župčić (Rijeka)

INTERNATIONAL EDITORIAL BOARD

Jurgen Deckert (Würzburg, Germany) – Patrick Erik Eppenberger (Zürich, Switzerland) – Michael Fuchsjäger (Graz, Austria) – Primož Gradišek (Ljubljana, Slovenia) – Andrej Grajn (Manchester, UK) – Emir Q. Haxhija (Graz, Austria) – Tomas Jovaisa (Kaunas, Lithuania) – Jamin Kashwa (London, UK) – Živko Steven Pavletić (Bethesda, USA) – Semir Vranic (Doha, Qatar)

Zagreb 2020

Description

The Croatian Medical Association started publishing its professional journal *Liječnički Vjesnik* in 1877. *Liječnički Vjesnik* is one of only about a hundred international journals that were coming out in the late 19th century, maintained continuity during the 20th century, and then entered the 21st century. It is also the oldest Croatian medical journal and regularly captures all important achievements, professional and trade events. Editorials, professional and scientific papers, review articles, patient reviews, medications and methods, preliminary scientific and expert papers, reviews, letters to the editor, book reviews, literature papers and other contributions are published in the journal *Liječnički Vjesnik*. Through publishing original scientific and professional papers by local authors, *Liječnički Vjesnik* has contributed to the overall health care improvement. All manuscripts are subjected to a review process.

All articles should be addressed to the Croatian Medical Association, Office of Liječnički Vjesnik, Zagreb, Šubićeva 9, tel. (01) 46-93-300, e-mail: lijecnicki-vjesnik@hlz.hr.

MEMBERSHIP AND SUBSCRIPTION: Membership, subscription or any other cash dispatches should be sent to the Croatian Medical Association, Zagreb, Šubićeva 9, Croatia. Bank account: HR7423600001101214818, VAT number HR60192951611. The membership fee for the Croatian Medical Association is 200,00 HRK. The membership fee for the family member is 100,00 HRK. Subscription fee for *Liječnički vjesnik* is 315,00 HRK (84 euros). Members and other legal entities are advised to inform Croatian Medical Association – Editorial Board of Liječnički Vjesnik about any change of address in order to receive the journal regularly. Each member of the Croatian Medical Association is allowed to publish the article in the journal *Liječnički vjesnik* for free. Non-members are also allowed to publish the article with administration fee in amount of 187,50 HRK + VAT.

Printed in Croatia

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

SADRŽAJ / CONTENT

SMJERNICE / *GUIDELINES*

Siniša Maslovara, Silva Butković-Soldo, Petar Drviš, Davor Sunara, Alen Sekelj, Nikolina Ljubičić Marković, Tihana Mendeš, Anamarija Šestak, Marija Imširović, Karmela Maslovara, Olivera Čejić, Ingrid Sarić, Laura Dražić, Tihomir Živić
Smjernice za vestibularnu rehabilitaciju jednostranih i obostranih vestibularnih oštećenja
Guidelines for vestibular rehabilitation of unilateral and bilateral vestibular hypofunction 271

IZVORNI RADOVI / *ORIGINAL ARTICLES*

Adriana Vince, Ellen Dugan, Tatjana Nemeth-Blažić, Tajana Filipec, Irena Hrstic, Boris Lukšić, Diana Nonković, Tatjana Reic, Samantha Coleman, Homie Razavi, Sarah Blach
Strategies to eliminate hepatitis C in Croatia, a modelling study
Strategije za eliminaciju hepatitisa C u Hrvatskoj, studija modeliranja 285

Renata Kelemenić-Dražin, Anuška Budisavljević, Zvjezdana Borić-Mikez, Zvonimir Curić, Mislav Čonkaš, Iva Kardum Fucak, Duška Opačić, Vesna Telesmanić Dobrić, Mario Nalbani
Mjesto i važnost nekliničkih bolničkih centara u liječenju bolesnika sa zloćudnim bolestima u Republici Hrvatskoj
The role and importance of General/County Hospitals in treating oncology patients in the Republic of Croatia 296

Branka Aukst Margetić, Suzana Kukulj, Kristina Galić, Belma Šarić Zolj
Povezanost depresije i stigme u oboljelih od raka pluća
The association between depression and stigma in lung cancer patients 301

Goran Glodić, Antun Koprivanac, Anton Mažuranić, Tomislav Dujmović, Ante Marušić, Sanja Pleština, Suzana Kukulj, Lela Bitar, Fran Seiwerth, Sven Seiwerth, Luka Brčić, Dinko Stančić Rokotov, Zoran Janevski, Željko Djaković, Feđa Džubur, Mateja Janković Makek, Gzim Redžepi, Miroslav Samaržija, Marko Jakopović
Klinička obilježja i preživljenje bolesnika s malignim mezoteliomom pleure – iskustva jednog centra
Clinical characteristics and survival of patients with malignant pleural mesothelioma: a single center study 306

KLINIČKA ZAPAŽANJA / *CLINICAL OBSERVATIONS*

Domagoj Andrić, Ružica Čunović-Dubroja, Darija Granec, Miroslav Mayer, Iva Milivojević, Lorena Petrač, Branimir Anić
Učinkovitost i sigurnost tjelovježbe u idiopatskim upalnim miopatijama – prikaz bolesnika i pregled literature
Effectivness and safety of exercise in idiopathic inflammatory myopathies – case report and review of the literature 315

Branimir Cerovski, Tomislav Vidović, Zlatko Juratovac, Smiljka Popović Suić
Posteriorna kortikalna atrofija – izazov za oftalmologe
Posterior cortical atrophy – a challenge for ophthalmologists 323

PREGLED / *REVIEW*

Mario Laganović, Margareta Fištrek, Marijana Ćorić, Bojana Maksimović, Ivica Horvatić, Petar Šenjug, Danica Galešić Ljubanović, Mladen Knotek
Glomerularne bolesti prije i nakon transplantacije bubrega
Glomerular diseases before and after kidney transplantation 330

Marina Stilinović, Ozren Kubat, Mislav Čimić, Tomislav Drezga, Tomislav Đapić
Suradljivost bolesnika s adolescentnom idiopatskom skoliozom tijekom konzervativnog liječenja – pregled istraživanja i iskustva multidisciplinarnog tima Klinike za ortopediju Kliničkoga bolničkog centra Zagreb
Patient compliance during conservative treatment of adolescent idiopathic scoliosis – literature review and the experience of a tertiary Institution multidisciplinary team 343

ZDRAVSTVENA ZAŠTITA / *HEALTH CARE*

Venija Cerovečki, Marion Tomičić, Ines Diminić Lisica, Ljiljana Majnarić Trtica, Hrvoje Tiljak
Kontinuum u stjecanju kompetencija za rad u obiteljskoj medicini u Republici Hrvatskoj
Continuum in the acquisition of competencies for work in family medicine in Croatia 348

PISMO UREDNIKU / *LETTER TO THE EDITOR*

Darko Marčinko, Anko Antabak
Vještačenje stupnja oštećenja organizma temeljem bolesti hrvatskih branitelja
Expertise of the degree of damage to the organism based on the illness of Croatian veterans 355

IN MEMORIAM / *OBITUARIES*
Dr. Vlasta Girotto 356

VIJESTI / *NEWS* 314, 329

Liječ Vjesn 2020;142:271–284
https://doi.org/10.26800/LV-142-9-10-43

Smjernice | Guidelines

Smjernice za vestibularnu rehabilitaciju jednostranih i obostranih vestibularnih oštećenja*

Guidelines for vestibular rehabilitation of unilateral and bilateral vestibular hypofunction*

Siniša Maslovara[1,2,3], Silva Butković-Soldo[4,5], Petar Drviš[1,6], Davor Sunara[1,6], Alen Sekelj[1,7], Nikolina Ljubičić Marković[1,3], Tihana Mendeš[1,5], Anamarija Šestak[1,3], Marija Imširović[1,3], Karmela Maslovara[1,3], Olivera Čejić[1,3], Ingrid Sarić[1,8], Laura Dražić[9], Tihomir Živić[10]

[1] Hrvatsko društvo za vestibularnu rehabilitaciju Hrvatskoga liječničkog zbora
[2] Fakultet za dentalnu medicinu i zdravstvo Sveučilišta Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku
[3] Nacionalna memorijalna bolnica Vukovar
[4] Hrvatsko neurološko društvo Hrvatskoga liječničkog zbora
[5] Medicinski fakultet Sveučilišta Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, Klinički bolnički centar Osijek
[6] Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu, Klinički bolnički centar Split
[7] Opća bolnica Slavonski Brod
[8] Dom zdravlja Osijek
[9] Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu
[10] Fakultet agrobiotehničkih znanosti Sveučilišta u Osijeku

Deskriptori
VESTIBULARNI POREMEĆAJI – dijagnoza, etiologija, rehabilitacija; VESTIBULARNI LABIRINT – patofiziologija; VRTOGLAVICA – etiologija, rehabilitacija; VESTIBULARNI FUNKCIJSKI TESTOVI; VESTIBULO-OKULARNI REFLEKS; TERAPIJSKE VJEŽBE – metode; SMJERNICE; HRVATSKA

SAŽETAK. Vestibularna rehabilitacija jest planirani, individualno prilagođen sustav vježbi kojima se ubrzava proces središnje kompenzacije oštećenoga vestibularnog sustava. U medicinu ju uvode Cawthorne i Cooksey sredinom prošloga stoljeća. Godinama su postojali prijepori o značenju i učinkovitosti ovoga načina liječenja. Provedene su brojne randomizirane prospektivne kliničke studije, koje su dokazale važnost vestibularnih vježbi, kao i njihov povoljan učinak na brzinu i stupanj oporavka bolesnika, tako da one posljednjih desetljeća zauzimaju sve značajnije mjesto u liječenju vrtoglavica. Vestibularna hipofunkcija, bilo da je riječ o akutnome ili kroničnom poremećaju, ili pak o jednostranome ili obostranom oštećenju, predstavlja dosta čest problem za liječnika praktičara, osobito onoga koji se bavi problemima vrtoglavica. Premda je vestibularna rehabilitacija za većinu poremećaja ravnoteže metoda izbora u liječenju, ona je kod nas još uvijek podosta zapostavljena i neopravdano podcijenjena. Cilj ovih Smjernica za kliničku praksu jest pomoći liječnicima i fizioterapeutima pri ujednačavanju pristupa pacijentima s jednostranim i obostranim vestibularnim oštećenjima, izbjegavajući nepotrebne varijacije u primjeni vestibularnih vježbi. One nisu udžbenik niti jedini i neupitni izvor znanja, već pružaju okvir za strategiju kod donošenja odluka, ne zamjenjujući pritom značenje kliničke prosudbe. Vestibularnim vježbama značajno se ubrzava oporavak bolesnika s vestibularnom hipofunkcijom i njihov povratak uobičajenim životnim aktivnostima. Svrha ovih Smjernica jest utvrditi koga, kada, kako i koliko dugo liječiti, kao i kako otkloniti nepotrebne varijacije u pristupu rehabilitaciji pacijenata s vestibularnom hipofunkcijom. One se zasnivaju na dokazima dobivenim meta-analizom podataka iz dostupne medicinske literature, oslanjajući se pored toga i na naše dugogodišnje iskustvo u radu s vertiginoznim pacijentima.

Descriptors
VESTIBULAR DISEASES – diagnosis, etiology, rehabilitation; VESTIBULE, LABYRINTH – physiopathology; VERTIGO – etiology, rehabilitation; VESTIBULAR FUNCTION TESTS; REFLEX, VESTIBULO-OCULAR; EXERCISE THERAPY – methods; PRACTICE GUIDELINES AS TOPIC; CROATIA

SUMMARY. Vestibular rehabilitation is a planned, individually-tailored exercise system that speeds up the process of central compensation of the damaged vestibular system. In medicine, it was introduced by Cawthorne and Cooksey in the middle of the last century. For years, there have been controversies about the importance and effectiveness of this type of treatment. Numerous well-designed, prospective clinical studies that have been conducted in recent decades have demonstrated the significance of vestibular exercises, as well as their beneficial effect on the speed and degree of patients' recovery so that an increased impulse has been experienced just in recent decades. Vestibular hypofunction, be it an acute or chronic disorder, a one-sided, or bilateral phenomenon, is rather a common predicament for a practicing physician, especially the one dealing with the dizziness problems. Although the vestibular rehabilitation is an elective treatment for most of these disorders, it is still quite neglected and seriously underestimated. These Guidelines aim to assist the physicians and physiotherapists in equalizing the access to the patients with unilateral and bilateral vestibular hypofunction, avoiding unnecessary variations in vestibular rehabilitation application. They are neither a tutorial nor the only and accurate source, but they provide for an evidence-based framework for decision-making, not replacing the importance of clinical

✉ **Adresa za dopisivanje:**
Izv. prof. dr. sc. Siniša Maslovara, dr. med.,
https://orcid.org/0000-0001-6480-8146
Nacionalna memorijalna bolnica Vukovar,
Županijska 35, 32000 Vukovar;
e-mail: sinisamaslovara@yahoo.com

Primljeno 1. travnja 2020.,
prihvaćeno 26. svibnja 2020.

* Smjernice Hrvatskog društva za vestibularnu rehabilitaciju Hrvatskoga liječničkog zbora

judgment. Thus, the purpose of these Guidelines is to determine who should be treated and when, how, and how long the treatment should be administered. They take into account the evidence of metadata while analyzing the available medical literature, as well as our long-standing experience in dealing with such patients.

Nakon glavobolje, vrtoglavica je najčešći simptom na koji se pacijenti žale, ne samo neurologu ili otorinolaringologu, već i liječnicima općenito. Prema velikim populacijskim studijama, prevalencija vrtoglavica u odrasloj populaciji iznosi 15–20%, prevalencija perifernih oblika vrtoglavice na razini je od oko 5%, dok je njihova godišnja incidencija 1,4%. Prevalencija se značajno povećava starenjem, a učestalost je kod žena dva do tri puta veća nego kod muškaraca.[1] Postoji velika šarolikost u definiranju pojma vrtoglavice, osobito ako pogledamo anglosaksonske izvore, koji se koriste različitim izrazima pri njihovu opisu: *vertigo* (vrtoglavica) predstavlja snažnu iluziju da se prostor vrti oko bolesnika ili da se bolesnik kreće u prostoru kada stvarnoga kretanja nema (odgovara našemu poimanju vrtoglavice perifernoga tipa), *dizziness* (ošamućenost, dezorijentiranost, nelagoda pri kretanju) predstavlja poremećaj prostorne orijentacije, bez lažnoga ili iskrivljenog doživljaja kretanja, te *unsteadiness* (nestabilnost), koja označuje nesigurnost pri stajanju, hodanju i sjedenju, bez posebnoga davanja prednosti određenome smjeru[2]. Vrtoglavica je obično praćena pojavom nistagmusa, a ponekad i znacima poremećaja u neurovegetativnome živčanom sustavu, kao što su mučnina, povraćanje, bljedoća kože i sluznica, pojačano znojenje i drugo. Uvijek je neugodan osjećaj, udružen s otežanim održavanjem ravnoteže i hoda, koji se javlja zbog izobličenoga opažanja gravitacijske orijentacije od strane kortikalnih centara za doživljaj prostora.[3, 4]

Jednostrana i obostrana vestibularna hipofunkcija, bilo da je riječ o akutnome, subakutnom ili kroničnom poremećaju, jesu problemi s kojima se liječnici vrlo često susreću u svakodnevnoj praksi. Jednostrane vestibularne lezije (engl. *Unilateral Vestibular Hypofunctions* – UVHs) najčešće su posljedica upale vestibularnoga živca, Ménièreove bolesti, ozljede, otokirurškoga zahvata i perilimfatičke fistule. Nasuprot tomu, uzrok obostranih vestibularnih lezija (engl. *Bilateral Vestibular Hypofunctions* – BVHs) u najvećem broju slučajeva ostaje nepoznat. Kada je poznat, najčešće je riječ o djelovanju različitih vestibulotoksičnih lijekova, u prvome redu aminoglikozidnih antibiotika, dok su na drugome mjestu posljedice obostrane Ménièreove bolesti. Pacijenti s akutnim UVH-om imaju vrlo izraženu vrtoglavicu najčešće kružnoga tipa, praćenu vegetativnim simptomima i vrlo karakterističnim perifernim nistagmusom. Nasuprot tomu, pacijenti s BVH-om imaju vrlo blage simptome vrtoglavice, obično pri naglim pokretima glave, dok u kliničkoj slici dominiraju vizualni simptomi, kao što su oscilopsije, dvoslike i zamućenje vidne slike. Liječenje vrtoglavica u pravilu je farmakoterapijsko, rehabilitacijsko i psihoterapijsko, osim u nekoliko izuzetno rijetkih slučajeva, kada je indiciran otokirurški zahvat. Farmakološko i kirurško zbrinjavanje vertiginoznih bolesnika pruža ograničene rezultate.[5] Dok je farmakoterapija usmjerena na vestibularnu supresiju i/ili kontrolu simptoma, otokirurgija je namijenjena samo malome broju bolesnika, i to uglavnom onih s fluktuirajućom epizodičkom perifernom hipofunkcijom, s ciljem da se zahvatima kao što su labirintektomija ili presijecanje vestibularnoga živca fluktuirajući vestibularni deficit dovede na razinu stabilnoga. Otokirurgija može imati značajnu ulogu i u nekim specifičnim stanjima, kao što su zatvaranje perilimfatičke fistule, uklanjanje vestibularnoga švanoma i slično.

U slučajevima jednostrane ili obostrane vestibularne hipofunkcije najznačajniji oblik liječenja su metode vestibularne rehabilitacije (VR), kojima se postiže ubrzavanje fiziološkoga procesa središnje vestibularne kompenzacije te tako smanjenje simptoma bolesti, brži oporavak i osposobljenost za uobičajene svakodnevne aktivnosti. Vrlo je značajno da se vestibularnim vježbama također smanjuje mogućnost padova, koji mogu imati teške, ponekad i fatalne posljedice, osobito kod starijih osoba. Nažalost, vestibularne vježbe se u nas još uvijek premalo sustavno primjenjuju, uglavnom zbog nedovoljne educiranosti medicinskoga osoblja i neadekvatne prostorne i kadrovske organizacije dijagnostičko-terapijskoga protoka u našim zdravstvenim ustanovama. Cilj ovih Smjernica jest educirati liječnike i fizioterapeute o mogućnostima i prednostima VR-a u zbrinjavanju pacijenata s jednostranim ili obostranim vestibularnim oštećenjima, kao i ujednačavanje pristupa ovome načinu liječenja.

Metode

Na inicijativu Hrvatskoga društva za vestibularnu rehabilitaciju Hrvatskoga liječničkog zbora osnovana je Radna skupina naših istaknutih stručnjaka s dugogodišnjim iskustvom u području otologije, neurologije, otoneurologije i rehabilitacije u koju su uključeni i fizioterapeuti, kao i istaknuti liječnici primarne medicine, medicinski tehničari te pacijenti, i to s ciljem donošenja nacionalnih smjernica za vestibularnu rehabilitaciju jednostranih i obostranih vestibularnih oštećenja. Cilj donošenja Smjernica jest unaprjeđenje zbrinjavanja jednostranih i obostranih vestibularnih oštećenja u našim uvjetima. Smjernice su zasnovane na analizi i metaanalizi dostupne medicinske literature, kao i na dugogodišnjem vlastitom iskustvu. Kriteriji za uključivanje bila su istraživanja provedena na ljudima objavljena nakon 1990. godine. Nasuprot tomu,

kriteriji za isključivanje bila su patološka stanja, kao što su dehiscencija prednjega (gornjeg) polukružnog kanalića, sljepoća, benigni paroksizmalni pozicijski vertigo (BPPV), migrena, središnja vestibularna oštećenja, oštećenja središnjega živčanog sustava (SŽS), bolesti SŽS-a (Parkinsonova bolest, multipla skleroza, moždani udar, cerebelarna ataksija i dr.).

Značajan je oslonac pri izradbi ovih Smjernica Radna skupina pronašla u vrlo malome broju radova koji se ovom temom bave na sustavan i sveobuhvatan način.[6–9] Dosadašnja iskustva pokazala su da liječnici bolje provode smjernice u čijem su stvaranju sami sudjelovali prilagođujući svjetske spoznaje i iskustva svojim vlastitima, kao i specifičnim radnim uvjetima i mogućnostima zdravstvenoga sustava.

Pri izradbi ovih smjernica Radna skupina koristila se sustavom GRADE (engl. *Grading of Recommendation Assessment, Development and Evaluation*) međunarodne ekspertne skupine stručnjaka za donošenje smjernica utemeljenih na dokazima, koji uz snagu preporuke prikazuje i razinu dokaza.[10] Medicina utemeljena na dokazima (engl. *evidence-based medicine*) polazi od dvaju principa: prvi je hijerarhija kvalitete podataka, dok je drugi kliničko iskustvo i pozitivna praksa. Sustav se zbog toga koristi dvjema vrstama preporuka: jakima ili preporukama velike snage, označenima kao 1 (kojima nešto preporučujemo) i slabima ili preporukama male snage, označenima kao 2 (kojima nešto predlažemo). Razina kvalitete dokaza podijeljena je u četiri kategorije, označene sljedećim slovima: A) visoka, B) srednja, C) niska i D) vrlo niska razina. Pritom su u obzir uzeti samo čvrsti znanstveni dokazi, a samo izuzetno, kada je to bilo nužno zbog nedostatka boljih podataka, i tzv. „mišljenje stručnjaka". U radnu skupinu za pripremu i izradu ovih Smjernica uključeni su ne samo liječnici specijalisti i diplomirani fizioterapeuti, stručnjaci u ovome području, već i liječnici primarne zdravstvene zaštite, diplomirani medicinski tehničari, studenti medicine i pacijenti.[11]

Rezultati

Središnji kompenzatorni mehanizmi omogućuju da slabosti ili oštećenja u jednome dijelu sustava za održavanje ravnoteže tijekom vremena budu nadvladani od preostaloga zdravog dijela.[12] Vestibularna rehabilitacija jest osmišljeni sustav vježbi prilagođen pojedinačnom bolesniku kojim se ubrzava proces središnje kompenzacije oštećenoga vestibularnog sustava.

U medicinu ju uvode Cawthorne i Cooksey (vestibularne vježbe po prvi put su opisane 40-ih, a primjenjivane 50-ih godina prošlog stoljeća) kao pokušaj rehabilitacije labirintektomiranih bolesnika. Vježbe su se sastojale od pokreta očiju, glave i trupa, pa i penjanja po ljestvama i igranja igara, a provođene su u grupnome okruženju[13,14]. Međutim, veći zamah VR dobiva tek posljednjih desetljeća. Cilj primjene vestibularnih vježbi jest sjedeći: smanjiti rizik od pada, poboljšati bolesnikovu sposobnost jasnoga vida pri pokretima glave, smanjiti osjećaj nesigurnosti pri kretanju i oscilopsije (poremećaj vida pri kojem se zapaža oscilirajuće kretanje okoline tijekom pokreta oka ili glave), poboljšati opće tjelesno stanje te bolesnikovu funkcionalnu ravnotežu, osobito pri hodu, smanjiti njegovu društvenu izoliranost i omogućiti što ranije uključivanje u normalne društvene aktivnosti.

Godinama su postojali prijepori o značenju i učinkovitosti ovakvoga načina liječenja, ali su brojne randomizirane, prospektivne kliničke studije provedene posljednjih desetljeća dokazale važnost vestibularnih vježbi, kao i njihov povoljan učinak na brzinu i stupanj oporavka bolesnika.[15,16] Današnji standardi u liječenju vestibularnih poremećaja, uz farmakoterapijsko, psihoterapijsko i otokirurško zbrinjavanje, uključuju i vrlo specifične vestibularne vježbe. Naravno, ni danas ih ne uzimamo kao čarobni i univerzalni lijek kojim liječimo sve oblike vrtoglavica, ali nam, pravilno i prikladno primijenjene, pomažu pri oporavku mnogih skupina vertiginoznih bolesnika, posebice onih sa stabilnom vestibularnom lezijom. U najvećem dijelu utemeljene su na odašiljanju pogrješnoga, neprikladnog signala s periferije prema SŽS-u, koji zatim, zahvaljujući svojoj velikoj prilagodljivosti i plastičnosti, preoblikovanjem i reorganizacijom sinapsa svojih različitih dijelova, ali ponajviše smanjenjem osjetljivosti medijalnih vestibularnih jezgara na inhibitorne neurotransmitere GABA-e i glicin, ubrzava proces središnje vestibularne kompenzacije. Osim na velikoj plastičnosti i prilagodljivosti SŽS-a, proces VR-a zasniva se i na sljedećim osobinama vestibularnoga sustava: odašiljanju neurona iz medijalne vestibularne jezgre u vestibulo-okularni i vestibulo-spinalni refleksni luk te prema višim razinama SŽS-a, postojanju komisuralnih veza među parnim vestibularnim jezgrama i utjecaju ostalih živčanih struktura na vestibularne jezgre (mali mozak, oko, proprioceptori, retikularna formacija i kortikalna vestibularna središta). Ubrzavanje procesa središnje vestibularne kompenzacije za posljedicu ima smanjenje simptoma bolesti, smanjenje vjerojatnoće pada, poboljšanje ortostatike i dinamostatike i konačno poboljšanje kvalitete života vezane uz zdravlje[17].

Važno je napomenuti kako se VR provodi na osnovi dijagnoza iz Međunarodne klasifikacije funkcioniranja, onesposobljenosti i zdravlja – MKF (engl. *International Classification of Functioning Disability and Health* – ICF), a ne na temelju dijagnoza iz 10. revizije Međunarodne klasifikacije bolesti i srodnih zdravstvenih problema – MKB 10 (engl. *International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems* – ICD 10), pa tako njome primjerice ne liječimo vestibularni neuronitis, jer je riječ o upali i dijagnozi prema MKB-u (H81.2), već njegovu funkcionalnu posljedicu, jednostranu slabost labirinta, prema dijagnozi iz

MKF-a (b235). Danas se u praksi ponajviše koristi kombinacija četiriju skupina vestibularnih vježbi. Adaptacijske ili prilagodbene vježbe zasnivaju se na osobini SŽS-a da se prilagodi kako fiziološki tako i patofiziološki izmijenjenim uvjetima. Među ovim vježbama najčešće su primjenjivane vježbe stabilizacije pogleda, koje se baziraju na odašiljanju pogrješnoga signala prema SŽS-u, zahvaljujući fenomenu tzv. „mrežničnoga otklizavanja" (kretanja vidnoga objekta uzduž mrežnice oka zbog nemogućnosti njegova držanja u žarištu tijekom pokreta glave ili tijela). Tako SŽS dobiva informaciju o poremećaju u sustavu za održavanje ravnoteže, koji je puno veći nego što u stvarnosti zaista jest, a to ga onda potiče da oštećenje otkloni puno većom brzinom i snagom nego što bi se to inače dogodilo.[18,19] Supstitucijske ili zamjenske vježbe osmišljene su tako da potiču jedan ili više alternativnih osjetilnih sustava na veće uključivanje u održavanje sustava za spaciocepcije (percepcije prostora). Uklanjanje ili mijenjanje signala s periferije prisiljava pacijenta da se koristi preostalim vestibularnim signalima. Ovdje je najčešće riječ o vježbama za unaprjeđenje ravnoteže i hoda. Naravno, ove vježbe ne mogu nikad u potpunosti nadoknaditi narušeni VOR, jer alternativni osjetilni sustavi funkcioniraju na nižim frekvencijama i manjim brzinama od vestibularnoga. Mnogi bolesnici spontano se koriste pojedinim supstitucijskim metodama, no ipak su većini njih potrebne planirane, ciljane vježbe. Habituacijske vježbe ili vježbe privikavanja su osmišljene kako bi se smanjilo simptome vrtoglavice izazvane određenim pokretom ili položajem. Jedan od simptoma mora biti sustavno izazivan određenim pokretom kako bi se smanjio neželjeni odgovor SŽS-a na njega, a djelovanje vestibularnih jezgara, zahvaljujući velikoj plastičnosti mozga, dovelo u funkcionalnu ravnotežu.[20] Danas su ovoj skupini vježbi pridodane i optokinetičke vježbe, kao i vježbe pomoću sustava umjetne stvarnosti (engl. *virtual reality*)[9]. Vježbe općega kondicioniranja, kao što su vježbe izdržljivosti hoda, vožnja sobnoga bicikla ili aerobičke vježbe, imaju za cilj popravljanje opće kondicije pacijenata, koja je narušena njihovim izbjegavanjem tjelesnih aktivnosti zbog straha od provociranja simptoma, pada i ozljeđivanja. Ove vježbe su se pokazale neučinkovitima u pacijenata s perifernom vestibularnom hipofunkcijom.[15, 21]

Jednostrana nekompenzirana vestibularna hipofunkcija

Jednostrana nekompenzirana vestibularna hipofunkcija može biti akutna, subakutna ili kronična i obično je posljedica vestibularnoga neuronitisa, *mb Ménière*, perilimfatičke fistule, vestibularnoga neurinoma, operacije, traume i dr. Akutna vestibularna hipofunkcija definira se kao ona koja traje prva dva tjedna nakon pojave simptoma, subakutna vestibularna hipofunkcija kao period nakon prva dva tjedna do tri mjeseca od početka bolesti, a kronična vestibularna hipofunkcija kao prisutnost simptoma duže od tri mjeseca nakon početka bolesti. U akutnome obliku, za prvih nekoliko dana bolesti, indicirano je simptomatsko (antivertiginozno i antiemetičko) farmakoterapijsko liječenje, a odmah potom treba prijeći na vestibularne vježbe, i to u pravilu one najlakšega tipa, kao što su vježbe stabilizacije pogleda. Kod kroničnih nekompenziranih lezija jednoga labirinta također je vrlo indicirana vestibularna rehabilitacija, koju je potrebno započeti što prije.

Dijagnoza akutne jednostrane lezije postavlja se vrlo jednostavno. U sklopu kliničkoga otoneurološkog pregleda potrebno je zapaziti karakterističan periferni nistagmus, koji je pravilan, ritmičan, horizontalan ili horizontalno-kružni, usmjeren prema zdravoj strani (zato što uočavamo samo brzi, korektivni sastojak nistagmusa). Obilježje mu je slabljenje pri vizualnoj fiksaciji (fiksacijska supresija), što se događa zahvaljujući inhibitornome djelovanju Purkyněovih stanica flokulusa maloga mozga, koje su podražene vidnom ekscitacijom i sprječavaju prijenos podataka iz labirinta prema vestibularnim jezgrama. Od velikoga je dijagnostičkog značenja i proba *head impulse*, koja je pozitivna na zahvaćenoj strani. Proba se izvodi tako da ispitivač naglo, uz veliko ubrzanje, okrene glavu ispitanika na stranu, u ravnini koja prolazi kroz čeljusne zglobove, za oko 10 – 20°, dok ispitanik istovremeno fiksira pogled na neku točku središnje linije ispitivačeva lica (obično *nasion*). Nakon zaustavljanja promatra se hoće li se pojaviti značajan voljni, refiksacijski, dohvatni sakadički pokret očiju, koji označuje jednostranu leziju labirinta te strane. Pritom je važno da ispitanik nosi svoje naočale, jer je njegov vestibulo-okularni refleks (VOR) prilagođen gledanju kroz njih. Dijagnoza se danas može potkrijepiti i nalazom puno egzaktnije videoprobe *head impulsea* (engl. *video Head Impulse Test* – vHIT), gdje na slabost jednoga labirinta ukazuje vrijednost koeficijenta vestibularnoga doprinosa horizontalnoga angularnog VOR-a (odnos brzine pokreta glave u odnosu na brzinu pokreta oka, koja je kod zdravih osoba na razini 1,0) ≤ 0,7. Specifičnost ovoga testa vrlo je visoka i kreće se do 97%, dok osjetljivost varira od gotovo 100% nakon presijecanja vestibularnoga živca (npr. u Halmagyjevoj populaciji od 12 labirintektomiranih bolesnika), do 36% za razne oblike jednostrane lezije labirinta. Osjetljivost se može popraviti spuštanjem brade za oko 30°, tako da se položaj bočnih kanalića podudara s ravninom kretanja i tako da se probu učini naglo, nepredvidljivo. Kod umjereno teškoga oštećenja labirinta proba ponekad može biti negativna, a lažno negativan rezultat može se javiti i u slučaju neiskusnoga ispitivača. Treba naglasiti da se probom *head impulse* ispituju lezije labirinta u visokim frekvencijama (1 – 6 Hz), za razliku od široko primjenjivane kaloričke probe, kojom se VOR ispituje u

niskim frekvencijama (0,003 Hz). U kaloričkoj probi, koja je i dalje „zlatni standard" u vestibularnoj dijagnostici, vrijednosti jednostrane slabosti labirinta (engl. *unilateral weakness* – UW) ≥ 30% se uzimaju kao značajne, dok se vrijednosti UW≤ 20% uzimaju kao uredne. Vrijednosti UW-a koje su smještene između, u rasponu 20 – 30%, uzimaju se graničnima i interpretiraju se u skladu s nalazima drugih pretraga vestibularnoga osjetila.

Bilateralna vestibularna hipofunkcija

Najčešći je uzrok posturalne vrtoglavice ovisne o kretanju kod starijih pacijenata. U više od polovice slučajeva bilateralne vestibularne hipofunkcije (BVH) uzrok bolesti ostaje nepoznat, idiopatski.[22] Među poznatim uzrocima bolest je najčešće posljedica djelovanja vestibulotoksičnih lijekova, ponajviše aminoglikozidnih antibiotika kao što su streptomicin, gentamicin, tobramicin i dr. Oštećenje labirinta mogu izazvati i kemoterapeutici kao što su cisplatin, vincristin i dr., diuretici Henleove petlje, nesteroidni protuupalni lijekovi, kao i salicilati u velikim dozama.[23] Međutim, dok su aminoglikozidni antibiotici ponajviše vestibulotoksični, ostale pobrojene skupine lijekova su više ototoksične, tako da više oštećuju pužnicu nego labirint. Drugi najčešći poznati uzrok BVH-a jest Ménièreova bolest, koja u oko 50% slučajeva prelazi i na drugo uho. Bilateralnu vestibulopatiju ponekad mogu prouzročiti i infekcije, među kojima najčešće meningitis, kao i različite autoimune bolesti. Rijetko, bilateralna vestibularna kljenut može nastati i u sklopu vestibularne migrene.[24] U prilog činjenici da će udio idiopatskih uzroka s vremenom postajati sve manji govori nedavno iskazana sumnja da je antiaritmik amiodaron vrlo vestibulotoksičan te odgovoran za nastanak oko 10% BVH-a koji su ranije smatrani idiopatskim[25]. Bilateralne vestibularne lezije daleko su manje učestale, a simptomi su im puno blaži od onih kod jednostrane vestibularne lezije, pa su stoga i slabije proučene.[26] Gubitak funkcije oba labirinta dovodi do gašenja vestibulookularnoga i vestibulo-spinalnoga refleksa pa se javlja poremećaj ravnoteže u obliku nestabilnosti i nesigurnosti pri hodu, osobito u mraku i po neravnoj ili mekoj podlozi. Klinički se BVH izražava dosta raznoliko i u manjoj ili većoj mjeri može biti povezana s migrenom, perifernom polineuropatijom, degeneracijom maloga mozga i oštećenjem sluha. Vrtoglavice u užem smislu riječi u pravilu se ne javljaju, posebice ne u sjedećem i ležećem položaju, osim u slučajevima kad postoji značajna asimetrija u oštećenju labirinata ili je prvo oštećen jedan, pa tek kasnije drugi labirint (kao što je slučaj kod obostranoga sekvencijskog vestibularnog neuritisa). Ponekad (u oko 25% slučajeva), u skladu s uzrokom koji je doveo do BVH-a, može joj biti pridruženo i oštećenje sluha. Uz manji ili veći nedostatak posturalne kontrole i nesigurnost pri hodu praćenu mučninom i/ili drugim vegetativnim simptomima, koji se javljaju kod gotovo svih bolesnika, u kliničkoj slici BVH-a dominantne značajke su poremećaji vida, među kojima se ističu vertikalne oscilopsije i zamućenje vidne slike (25–50% oboljelih), koji nastaju pri naglim pokretima glave, zbog obostranoga nedostatnog VOR-a.[27–29] Pri ležanju u postelji bolesnici ne primjećuju nikakve smetnje, a simptome koji se jave nakon ustajanja iz postelje obično pripisuju iscrpljenosti zaraznom bolešću zbog koje su ležali i, u velikom broju slučajeva, primali aminoglikozidne antibiotike.[30] U velikoj studiji na 255 bolesnika s BVH-om četvrtina ih je imala cerebelarnu ataksiju, a među njima je bila trećina onih koji su patili od periferne neuropatije, što bi značilo da $^{1}/_{12}$ bolesnika s BVH-om ima i cerebelarnu ataksiju i perifernu vestibulopatiju.[31] Pokazalo se da BVH dovodi do cirkumskriptne atrofije hipokampusa, što ima za posljedicu oštećenje prostornoga pamćenja i orijentacije.[32] U slučaju BVH-a praćenoga oštećenjem sluha, uvijek treba misliti na autosomno recesivne nasljedne čimbenike. Dosad su zabilježene samo dvije odgovorne genetske mutacije: DFNA9 (engl. *Deafness, Neurosensory, Autosomal Recessive 9*), uzrokovana mutacijom gena COCH (gen koagulacijskoga faktora C) i DFNA11 (engl. *Deafness, Neurosensory, Autosomal Recessive 11*), uzrokovana mutacijom na genu MYO7 (miozin 7).[33,34] U cilju prevencije BVH-a, potrebno je potencijalno oto-vestibulotoksične lijekove primijeniti samo u krajnjoj nuždi i uz stalni nadzor stanja sluha i ravnoteže. Važno je također dobro poznavati problematiku (što se posebno odnosi na liječnike primarne medicine) kako bi se izbjegla istovremena primjena većega broja ototoksičnih lijekova (npr. aminoglikozida s diureticima Henleove petlje). Premda glukokortikoidi kod dijela oboljelih donose značajan oporavak, ne može se dati opću preporuku za njihovu primjenu u liječenju BVH-a, jer i dalje ne možemo sa sigurnošću tvrditi je li do poboljšanja došlo zahvaljujući njihovu djelovanju ili je riječ o spontanome oporavku.[30,35] U zbrinjavanju oboljelih od BVH-a najvažniju ulogu imaju vestibularne vježbe, koje pomažu pacijentima da prevladaju nastali labirintni deficit, ponajviše vježbama hoda i vježbama održavanja ravnoteže u otežanim uvjetima, koristeći se krajnjim mogućnostima vizualne i senzomotorne supstitucije. U posljednje vrijeme, uz obećavajuće rezultate, učinjeni su prvi koraci u neposrednoj električnoj stimulaciji vestibularnoga živca ugradnjom umjetnoga labirinta.[36,37] Paralelno se razvijala i druga metoda posredne osjetilne stimulacije vestibularnoga sustava elektrotaktilnom stimulacijom (engl. *electrotactile stimulation* – ETS)[33], pri čemu se koristi mogućnost elektroda postavljenih na površinu tijela da kodiraju električnu energiju nastalu promjenom električnoga polja u osjetilu dodira u osjetni podražaj koji oboljela osoba ne može dobiti na uobičajen način i zatim ga kao signal šalju u mozak. Sve studije provedene do danas pokaza-

le su kod bolesnika koji su se koristili metodom ETS-a značajno poboljšanje stanja ravnoteže, kao i kvalitete života vezane uz zdravlje.[38] Povezanost bilateralne vestibulopatije i cerebelarne ataksije po prvi put je prioćena od strane skupine istraživača *Queen Square*, koja je opisala degenerativne promjene maloga mozga kod sedam od 53 pacijenata s obostranim vestibularnim oštećenjem.[39] Nešto kasnije, Szmulewicz i suradnici uočili su i svojim istraživanjem također potvrdili senzornu neuropatiju kao dodatni sastojak opisanoga sindroma, s posljedičnim teškim gubitkom osjetne funkcije koji značajno doprinosi onesposobljenosti bolesnika. Predložen je i naziv CANVAS za opisani sindrom, kao akronim za cerebelarnu ataksiju s neuropatijom i bilateralnom vestibularnom arefleksijom. Nadalje, u većine opisanih bolesnika MR-om je utvrđena cerebelarna atrofija, koja uključuje prednji i stražnji vermis i cerebelarne hemisfere, kao i značajan gubitak Purkyněovih stanica i stanica vestibularnoga, trigeminalnog i facijalnog ganglija.[40–42] Druga skupina autora također je zamijetila i opisala višeosjetilni sindrom, koji se sastoji od bilateralne vestibulopatije, cerebelarne ataksije i središnjega vestibularnog poremećaja, simptoma zastupljenih u različitim kombinacijama (ataksija hoda i stajanja, cerebelarni okularni motorički simptomi, obostrano pozitivna proba *head impulse*)[43]. S obzirom na to da je u većine bolesnika utvrđena predominantno mješovita i senzomotorna polineuropatija, koja uključuje aksonski gubitak i demijelinizaciju, kao i cerebelarna atrofija, koja zahvaća vermis i hemisfere, zaključeno je kako je opisani multisenzorni sindrom najvjerojatnije uzorkovan neurodegenerativnim poremećajem koji zahvaća različite sustave i dovodi do onesposobljenosti. Povezanost bilateralne vestibulopatije i degenerativnih bolesti maloga mozga danas je jasno utvrđena. Smatra se kako je CANVAS u podlozi barem 30% bolesnika s BVH-om koji su se ranije smatrali idiopatskim.[30] Veliki se napori ulažu i u otkrivanje etiologije i odgovarajućega liječenja CANVAS-a. Pokazalo se da cerebelarni simptomi mogu biti ublaženi primjenom diaminopiridina, klorzoksazona ili N-acetil-D-leucina.[44] Neki autori predlažu uporabu stabilizatora stanične membrane pregabalina za kontrolu neuropatske boli, u dozi od 75 mg, koja se postupno titrira do maksimalno 300 mg/dan. Obično je potrebno nekoliko tjedana za postizanje učinka ovim lijekom, a doza se nakon toga postupno smanjuje. Međutim, do danas je najučinkovitije liječenje ovoga sindroma metodama fizikalne terapije i rehabilitacije.[45] Prema preporukama Odbora za klasifikaciju Baranyjeva društva iz 2017. godine za postavljanje dijagnoze BVH-a, uz prisutnost kroničnoga poremećaja ravnoteže, praćenog nesigurnošću pri hodu i stajanju, zamućenjem vida i/ili oscilopsijama, poteškoćama pri kretanju u mraku i po mekoj ili neravnoj podlozi, potrebno je dokazati značajan deficit ili nedostatak funkcije oba labirinta. Za visokofrekventno područje ovo može biti dokazano probom *head impulse* (engl. *Head Impulse Test – HIT*) ili još preciznije videoprobom *head impulsea* (engl. *video Head Impulse Test – vHIT*). U tome slučaju vestibularni doprinos horizontalnoga angularnog VOR-a (odnos brzine pokreta glave u odnosu na brzinu pokreta oka, koja je kod zdravih osoba na razini 1,0) nakon 60 ms mora biti ≤ 0,6 (pri kutnoj brzini od 150–300°/s). Za niskofrekventno područje dokaz BVH-a je nalaz zbroja maksimalnih vršnih brzina sporoga sastojka nistagmusa pri podraživanju toplom i hladnom vodom, obostrano ≤ 6°/s, u kaloričkoj probi prema Fitzgerald-Hallpikeu. Patološki nalaz kaloričke probe treba, ako je to moguće, nadopuniti rotacijskim ispitivanjem. Prednost ove metode u odnosu na kaloričku probu jest u tome što je rotacijski test više fiziološki, a oba labirinta podražuje istovremeno i to na visokim frekvencijama, dok se kalorička proba koristi jednostranim podražajima vrlo niskih frekvencija (0,003Hz). Nalaz koji potvrđuje BVH jest koeficijent vestibularnoga doprinosa horizontalnoga angularnog VOR-a (omjer brzine sporoga sastojka nistagmusa koji se javlja u smjeru suprotnome od rotacije i brzine rotacije) ≤ 0,1 pri sinusoidnome podraživanju na rotacijskoj stolici (frekvencijom od 0.1Hz, najvećom brzinom od 50°/sec.), uz fazno zaostajanje za > 68° i vremensku konstantu (vrijeme potrebno da se brzina sporoga sastojka nistagmusa smanji na 37% od maksimalne vrijednosti) <5s. Dijagnozu vjerojatnoga BVH-a može se postaviti ako je uz kliničke simptome bolesti pozitivan nalaz HIT-a. U cilju otkrivanja preostaloga dijela vestibularne funkcije mogu biti korisni i drugi testovi kojima se ispituju više frekvencije, primjerice proba dinamičke oštrine vida (engl. *Dynamic Visual Acuity* – DVA), vestibularni evocirani mišićni potencijali (engl. *Vestibular Evoked Myogenic Potentials* – VEMP) i dr.[46]

Jesu li svi pacijenti s vestibularnom hipofunkcijom pogodni za vestibularnu rehabilitaciju?

Za VR su pogodni svi bolesnici koji imaju stabilan deficit jednoga labirinta (npr. nakon neuronitisa, labirintitisa, vestibularne TIA-e, ozljede i sl.), stabilan deficit oba labirinta, stabilan deficit SŽS-a ili funkcionalni poremećaj ravnoteže. Nasuprot tomu, nisu pogodni svi oni bolesnici koji imaju nestabilan, fluktuirajući deficit jednoga (npr. kod Ménièreove bolesti, vestibularne migrene, perilimfatičke fistule i sl.) ili oba labirinta ili pak progresivnu leziju SŽS-a, koji u tome slučaju ne može prepoznati i odlučiti koji od deficita kompenzirati, jer se oni jako brzo i stalno mijenjaju. Potrebno je naglasiti kako i „nepogodne" pacijente treba ohrabrivati da ostanu aktivni i unaprijede svoje opće zdravlje kroz tjelesne aktivnosti, koje moraju biti prilagođene njihovoj dobi i općem zdravstvenom stanju.

Treba li vestibularnu rehabilitaciju započeti za vrijeme akutne ili subakutne faze bolesti?

Premda nije definiran kritični period za započinjanje VR-a, nema nikakvoga razloga za njezino odgađanje. Naravno, treba izbjegavati sam početak bolesti, kada je ona praćena vrlo izraženim vegetativnim smetnjama u vidu mučnine, povraćanja, preznojavanja i sl. (to je obično prvoga dana ili prvih nekoliko dana bolesti), jer se navedeni simptomi tada uglavnom pojačavaju. U početnome periodu bolesti potrebno je simptomatsko (antivertiginozno, antiemetičko) liječenje, a osobito je važno istaknuti kako ga se nikako ne bi trebalo nastaviti nakon toga, jer se tako značajno usporava fiziološki proces središnje vestibularne kompenzacije, koji obično traje nekoliko mjeseci, rijetko kad i nešto duže, sve dok se ne postigne zadovoljavajuća razina vestibularne funkcije. Dobrobit rane primjene VR-a za pacijenta je u tome što značajno ubrzava fiziološki proces središnje vestibularne kompenzacije i tako popravlja ravnotežu pri hodu već tijekom početne faze bolesti, smanjuje vjerojatnost pada kao i subjektivne smetnje bolesnika te podiže razinu ukupne kvalitete života vezane uz zdravlje.[47] S druge strane, ovo ne znači da kasniji početak vestibularnih vježbi nema dobroga učinka. Dapače, VR se može vrlo uspješno primijeniti i kod kroničnih bolesnika.

Tko provodi i nadzire proces vestibularne rehabilitacije?

Proces VR-a trebao bi se odvijati u prostorno, kadrovski i organizacijski samostalnim i zaokruženim dijagnostičko-terapijskim centrima u okvirima sekundarne ili tercijarne zdravstvene zaštite. Trebao bi biti proveden i nadziran od strane multidisciplinarnoga tima stručnjaka zainteresiranih za zbrinjavanje bolesnika s poremećajem ravnoteže, koji čine otorinolaringolog, neurolog, audiolog, psihijatar i fizioterapeut. Cjelokupni koncept VR-a zasnovan je na individualnome pristupu svakomu pacijentu, koji provodi iskusan i dobro educiran fizioterapeut nakon učinjene fizioterapeutske procjene, vodeći se pritom rezultatima preliminarno obavljenoga specijalističkog vestibulološkog (otoneurološkog) kliničkog pregleda, kao i laboratorijske obrade. Poželjno je da liječnik kliničar razvije dobru uzajamnu komunikaciju i profesionalni odnos s fizioterapeutom, što bi trebalo dovesti do optimalne primjene vestibularnih vježbi. U suprotnome, primjena neodgovarajućih vježbi može dovesti do pacijentova odustajanja od liječenja i dodatnoga pogoršanja njegovih funkcionalnih poteškoća.

Kako procijeniti pacijentove subjektivne smetnje i ograničenja prije početka vestibularne rehabilitacije?

Kako bismo dobro procijenili subjektivne smetnje i ograničenja koja pacijent ima, možemo se poslužiti nizom upitnika koji ih procjenjuju, kao što su Tablica klasifikacije vrtoglavica (engl. *Dizziness Handicap Inventory* – DHI), Kratki obrazac 36 zdravstvenih istraživanja (engl. *Short Form 36 Health Survey* – SF-36) i Ljestvica anksioznosti i depresije (engl. *Hospital Anxiety and Depression Scale*® – HADS®). Kako bismo procijenili rizik od pada, na raspolaganju su nam također različiti anketni upitnici: Dinamički indeks hoda (engl. *Dynamic Gait Index* – DGI), Bergova ljestvica statičke i dinamičke sposobnosti održavanja ravnoteže (engl. *Berg Balance Scale* – BBS) i Ljestvica sigurnosti ravnoteže s obzirom na aktivnosti (engl. *Activities-specific Balance Confidence Scale* – ABC). Pored procjene subjektivnih smetnja i ograničenja, jako je važno utvrditi i opću kondiciju te osnovnu tjelesnu izdržljivost pacijenta. Kada su identificirani problemi i procijenjeno opće zdravstveno stanje bolesnika i ono vezano uz bolest, načini se individualno prilagođen plan VR-a, s naglaskom na vježbanje kod kuće (uz detaljne usmene i pismene upute).

Koje su vestibularne vježbe najprikladnije za UVH, a koje za BVH?

Za UVH se najčešće koristimo *adaptacijskim vježbama* (vježbama stabilizacije pogleda prema obrascima VOR×1 i VOR×2) te *habituacijskim vježbama*, koje proizlaze iz procjene DGI-a: brzi ponavljajući pokreti, oni koje pacijent izbjegava ili pak gubi ravnotežu prilikom izvedbe testova (npr. okretanje glave lijevo-desno ili gore-dolje tijekom hoda). Za razliku od navedenoga, kod BVH-a se koristimo *adaptacijskim i supstitucijskim vježbama* (na mekoj podlozi s vizualnim podražajima i bez njih), dok *habituacijske vježbe* u ovome slučaju treba izbjegavati, jer one za cilj imaju smanjiti neželjeni odgovor SŽS-a na pogrješan vestibularni signal, a ne postići posturalnu kontrolu i stabilnost. Pacijenti s BVH-om koji su obavljali program habituacijskih vježbi nisu pokazali značajan napredak, čak ni nakon tri mjeseca vježbanja.

Liječnici bi trebali propisivati vestibularnu rehabilitaciju pacijentima s akutnom i subakutnom jednostranom vestibularnom hipofunkcijom (1, A).

Dobrobit. Bolji ishod liječenja kod pacijenata koji su provodili VR u odnosu na one koji nisu.

Rizik, šteta i izdatci. Povećani izdatci prijevoza pacijenata koji žive udaljeno i pojačani simptomi bolesti na samome početku vježbanja.

Procjena dobrobiti i štete. Prevaga dobrobiti nad štetom.

Vrijednosna prosudba. Rani početak VR-a osigurava kraće liječenje, brži oporavak, smanjenje simptoma i brži povratak uobičajenim svakodnevnim aktivnostima.

Uloga pacijentovih preferencija. Ulogu mogu imati izdatci i vrijeme kojim pacijent raspolaže te udaljenost od mjesta provođenja VR-a.

Izuzetak. Osobe koje su već dovoljno kompenzirane, više nemaju simptome bolesti i imale su uredne rezultate pri fizioterapeutskoj procjeni te također kod Ménièreove bolesti ili kod pacijenata s kognitivnim poremećajem ili oštećenjem općih funkcija pokretljivosti koje onemogućuje adekvatno učenje i prenošenje informacija ili nečega drugoga što ometa smislenu primjenu terapije. Liječnici bi pacijentima s akutnom ili subakutnom vestibularnom hipofunkcijom trebali propisati vestibularne vježbe koje će im zatim, nakon fizioterapeutske obrade i procjene, individualno prilagoditi za to educirani fizioterapeuti. Premda su na ovaj način osmišljene i individualno skrojene vestibularne vježbe optimalne i najkorisnije za pacijenta, do značajno većega i bržeg oporavka u odnosu na pacijente koji uopće ne provode VR dovest će čak i primjena klasičnih, općih vestibularnih vježbi prema Cawthorneu i Cookseyu, popisanih na jednom listu papira.

Popratni dokazi i kliničko tumačenje

Brojne kliničke studije I. kategorije pokazale su dobrobit primjene VR-a kod bolesnika s akutnom i subakutnom vestibularnom hipofunkcijom[15,16,47].

Istraživačka preporuka. Istraživači bi trebali procjenjivati koncept kritičnoga perioda za optimalnu vestibularnu kompenzaciju kroz studije koje ocjenjuju ranu u odnosu na kasnu primjenu VR-a. Kako bi se optimizirali rezultati liječenja, istraživači bi također trebali identificirati čimbenike koji ukazuju na to kojim bi pacijentima bio potreban VR, a koji će se oporaviti bez njega.

Liječnici bi trebali propisati vestibularnu rehabilitaciju pacijentima s kroničnom jednostranom vestibularnom hipofunkcijom. (1, A)

Dobrobit. Bolji ishod liječenja kod pacijenta koji su provodili VR u odnosu na one koji nisu.

Rizik, šteta i izdaci. Povećani izdatci vezani uz prijevoz pacijenata koji žive udaljeno i pojačanje simptoma bolesti na samome početku vježbanja.

Procjena dobrobiti i štete. Prevaga koristi nad štetom.

Vrijednosna prosudba. Rani početak VR-a osigurava kraće liječenje, brži oporavak, smanjenje simptoma i brži povratak uobičajenim svakodnevnim aktivnostima.

Uloga pacijentovih preferencija. Ulogu mogu imati izdatci i vrijeme kojim pacijent raspolaže te udaljenost od mjesta provođenja VR-a.

Izuzetak. Osobe koje su već dovoljno kompenzirane, više nemaju simptome bolesti i imale su uredne rezultate pri fizioterapeutskoj procjeni te također kod Ménièreove bolesti ili kod pacijenata s kognitivnim poremećajem ili oštećenjem općih funkcija pokretljivosti koje onemogućuju adekvatno učenje i prenošenje informacija ili kod nečega drugog što ometa smislenu primjenu liječenja.

Popratni dokazi i kliničko tumačenje

Vestibularna rehabilitacija treba biti propisana pacijentima koji i nakon subakutne faze UVH-a, tj. ako niti nakon tri mjeseca od početka bolesti nisu uspostavili središnju vestibularnu kompenzaciju, i dalje imaju simptome bolesti (vrtoglavica, neravnoteža, osjetljivost na pokrete u okruženju). Snažni dokazi upućuju na to da VR i kod pacijenata s kroničnom UVH-om pruža jasne i znatne koristi[47,48].

Istraživačka preporuka. Istraživači bi trebali ispitati koji je kritični period za optimalnu vestibularnu kompenzaciju kroz studije koje procjenjuju rani odnosno kasni početak VR-a. Također bi trebali identificirati čimbenike koji će odrediti pacijente kojima će za brži oporavak biti potrebna VR u odnosu na one kojima neće biti potrebna.

Liječnici bi trebali propisivati vestibularnu rehabilitaciju pacijentima s bilateralnom vestibularnom hipofunkcijom (1, A)

Dobrobit. Bolji ishod liječenja kod pacijenta koji su provodili VR u odnosu na one koji nisu.

Rizik, šteta i izdatci. Povećani izdatci prijevoza pacijenata koji žive udaljeno i pojačani simptomi bolesti na samome početku vježbanja.

Procjena dobrobiti i štete. Prevaga koristi nad štetom.

Vrijednosna prosudba. Dobrobiti VR-a za pacijente s BVH-om prikazane su u brojnim studijama razine I, ali na malome broju ispitanika i uz korištenje različitih, često neusporedivih metoda mjerenja ishoda liječenja.

Uloga pacijentovih sklonosti. Ulogu mogu imati vrijeme kojim pacijent raspolaže i udaljenost od mjesta provođenja VR-a.

Izuzetak. Pacijenti s kognitivnim poremećajem ili oštećenjem općih funkcija pokretljivosti koji onemogućuju adekvatno učenje i prenošenje informacija ili s nečim drugim što ometa smislenu primjenu liječenja.

Popratni dokazi i kliničko tumačenje

Snažni dokazi ukazuju da VR daje jasne i bitne rezultate kod pacijenata s BVH-om. Vestibularna rehabilitacija trebala bi biti propisana pacijentima koji imaju simptome poremećaja ravnoteže zbog BVH-a (vrtoglavica, oscilopsije, dvoslike, zamućenje vida) [49,21].

Prednosti. Poboljšana funkcija i smanjeni simptomi kod pacijenata koji rade VR u usporedbi s kontrolnim skupinama koje su dobile druge ili lažne vježbe. Vestibularna rehabilitacija daje osobito dobre rezultate u slučajevima s djelomično očuvanom funkcijom labirinta, kada se primjenjuju adaptacijske vježbe kako bi

se ona što više osnažila. Početno se odrede vježbe stabilizacije pogleda prema obrascu VOR×1 u trajanju od jedne minute četiri puta dnevno, sjedeći, a kasnije stojeći (inicijalno se ne propisuje više od jedne vježbe koja uključuje pokrete glave kako se ne bi izazvala prejaka reakcija u obliku vrtoglavice, mučnine, povraćanja i sl.). Kasnije se uvode kompleksnije vježbe s fokusiranjem na dva horizontalna objekta, pa zatim vježbe s pamćenjem promatranoga objekta (cilja/mete) u trajanju oko tri minute, nakon kojih je obvezan kraći odmor. Kod potpunoga vestibularnog oštećenja pribjegava se supstitucijskim vježbama koje jačaju alternativne osjetilne sustave, kao što su sustavi osjetila za vid ili osjetila za duboki senzibilitet. U pravilu, za razliku od jednostrane vestibularne lezije, oporavak je dugotrajan i traje do dvije godine, pri čemu mlađi pacijenti mogu biti osposobljeni za rad i normalan hod bez pomagala u dovoljno osvijetljenoj okolini. Opservacijska studija u kojoj je više od 80 pacijenata praćeno tijekom pet godina pokazala je da nema gotovo nikakvoga oporavka u stanju vestibularnih osjetila kod više od 80% ispitanika, bez obzira na dob, spol ili etiologiju[22].

Istraživačka preporuka. Uvođenjem novih dijagnostičkih metoda kao što su VNG, VEMP, vHIT i dr. moguće je procjenjivati funkciju svih podjedinica vestibularnih osjetila, kako kupularnih, tako i otolitičkih, što je donedavno bilo nemoguće. Istraživači bi trebali ispitivati rezultate vestibularne rehabilitacije u slučajevima izoliranoga kupularnog oštećenja u usporedbi s izoliranim oštećenjem otolitičkoga osjetila, kao i u slučajevima kombinirane lezije obaju osjetila. Nadalje, istraživači bi trebali procjenjivati utjecaj veličine i opsega vestibularne hipofunkcije na stupanj i brzinu oporavka.

Liječnici ne bi trebali propisivati sakadičke vježbe i vježbe glatkoga slijeđenja pacijentima s UVH-om i BVH-om (1, A)

Dobrobit. Slabiji rezultati kod pacijenata koji su izvodili samo sakadičke vježbe ili pokrete glatkoga slijeđenja. Ove vježbe mogu biti korisne kod pacijenata s funkcionalnim smetnjama ravnoteže, jer su oni pritom usredotočeni na izvođenje vježbi, a ne na svoje simptome.

Rizik, šteta i izdatci. Premda se čini kako ove vježbe ne štete pacijentima s UVH-om i BVH-om, one im ni ne pomažu, pa njihova primjena usporava oporavak koji se postiže odgovarajućim vestibularnim vježbama. Povećani su izdatci liječenja, kao i vrijeme provedeno u izvedbi vestibularnih vježbi, neučinkovitih za ove pacijente.

Procjena dobrobiti i štete. Prevaga štete.

Vrijednost prosudba. Od velikoga je značenja u dizajniranju individualnoga programa vježbi voditi računa o tome da se on sastoji od ciljanih, učinkovitih i za pacijenta korisnih vježbi, a ne od širokoga spektra najrazličitijih vježbi, među kojima su i one za koje je poznato da nemaju nikakvoga povoljnog učinka na oporavak pacijenata, te se oni i dalje žale na simptome bolesti.

Uloga pacijentovih sklonosti. Vjerojatno je da pacijent ne bi odabrao neučinkovite vježbe.

Izuzetak. Nema ih.

Popratni dokazi i kliničko tumačenje

Brojne kliničke studije pokazale su da izvedba isključivo sakadičkih vježbi i/ili vježbi glatkoga slijeđenja daje slabije rezultate u odnosu na preostale skupine vestibularnih vježbi. Tako Herdman u svojoj kliničkoj studiji I. kategorije pokazuje da nema poboljšanja rezultata DVA kod pacijenata koji su izvodili sakadičke vježbe, dok se oni popravljaju kod gotovo svih pacijenata u skupini koja je izvodila adaptacijske i supstitucijske vježbe: ($p<0,001$) i 12/13 poboljšanja DVA do normalnoga.[49]

Liječnici mogu propisati ciljane vestibularne vježbe kako bi ostvarili specifične ciljeve u liječenju dijagnosticiranih vestibularnih oštećenja i funkcionalnih ograničenja (2, B)

Na osnovi rezultata dijagnostičke obrade, koja bi trebala obuhvatiti detaljnu povijest bolesti, potpuni klinički pregled i laboratorijsku dijagnostiku, liječnici propisuju ciljane vježbe, namijenjene rehabilitaciji dijagnosticiranoga vestibularnog oštećenja, npr. vježbe stabilizacije pogleda za poboljšanje stabilnosti vidne slike i smanjenje vidne preosjetljivosti tijekom pokreta glave, habituacijske vježbe ponavljanja određenih pokreta glave s ciljem smanjenja osjetljivosti na simptome provocirane tim pokretima te posturalne aktivnosti usmjerene na kontrolu otklona tijela od okomice, s ciljem poboljšanja držanja tijela i hoda.

Dobrobit. Nepoznata.

Rizik, šteta i izdatci. Povećavani izdatci i vrijeme provedeno na putovanju zbog liječenja.

Procjena dobrobiti i štete. Nepoznata. Postoji mogućnost da pacijenti izvode vježbe koje neće pomoći u rješavanju njihova glavnog problema.

Vrijednost prosudba. Važno je pacijentu propisati najprikladnije, ciljano osmišljene i individualno prilagođene vježbe koje će najviše pridonijeti njegovu funkcionalnom opravku i povratku svakodnevnim životnim aktivnostima te smanjiti rizik od pada.

Uloga pacijentovih sklonosti. Određenu ulogu mogu imati izdatci vezani uz liječenje i prijevoz, kao i raspoloživost pacijentova vremena.

Izuzetak. Kod Ménièreove bolesti ili kod pacijenata s kognitivnim poremećajem ili oštećenjem općih funkcija pokretljivosti koji onemogućuju adekvatno učenje i prenošenje informacija, odnosno kada nešto drugo ometa smislenu primjenu terapije.

Popratni dokazi i kliničko tumačenje

Među dosada objavljenim kliničkim studijama koje se bave usporedbom klasičnih vestibularnih vježbi i specifičnih, drugačijih oblika vježbanja, samo su dvije studije I. kategorije. U prvoj su uspoređeni rezultati optokinetičkih i klasičnih vestibularnih vježbi. Pritom se pokazalo da je optokinetička skupina imala veće poboljšanje u domeni subjektivnih simptoma, kao i u rezultatima probe senzorne organizacije (engl. *Sensory Organisation Test* – SOT) u sklopu kompjuterizirane dinamičke posturografije (engl. *Computerized Dynamic Posturography* – CDP). Međutim, „klasična" skupina je imala veći početni rezultat SOT-a, pa je moguće da je u njihovu slučaju riječ o „učinku stropa", odnosno dosegnutoj najvišoj mogućoj razini koju je nemoguće nadmašiti.[50] Druga studija je uspoređivala klasične i vježbe *tai chija*. Dok je „klasična" skupina postigla veću vizualnu stabilnost, skupina koja je prakticirala *tai chi* pokazala je bolje rezultate ukupne stabilnosti tijela.[51]

Istraživačka preporuka. Dovoljno je dokaza koji potvrđuju da VR u usporedbi s placebo vježbama ima bolji učinak na oporavak bolesnika pa bi buduća istraživanja trebalo usmjeriti na usporedbu učinkovitosti pojedinih tipova VR-a kako bi se odredio optimalni pristup vježbama. Jedno od skorašnjih istraživanja pokazalo je da nema značajnih razlika između skupina pacijenata s perifernim vestibularnim oštećenjem liječenih klasičnim vježbama prema Cawthorneu i Cookseyu i onih liječenih multimodalnom modifikacijom istih vježbi.[52]

Liječnici bi za pacijente s jednostranom i obostranom vestibularnom hipofunkcijom trebali propisivati vježbe pod nadzorom fizioterapeuta (2, A-C)

Neposredno nakon postavljanja točne i precizne dijagnoze bolesti, liječnik kliničar propisuju ciljane vestibularne vježbe i upućuje pacijenta iskusnomu, dobro educiranom fizioterapeutu, prema čijim će se uputama i pod čijim će se nadzorom provesti individualno prilagođena VR.

Dobrobit. Moguća bolja usklađenost i kontrola liječenja s vježbama koje se odvijaju pod nadzorom fizioterapeuta.

Rizik, šteta i izdatci. Povećani izdatci i vrijeme provedeno na liječenju. Potrebne su redovite kontrole, jer bez povratnih informacija od strane fizioterapeuta pacijent ponekad može samoinicijativno smanjiti ili povećati intenzitet vježbi, što za posljedicu može imati usporeni oporavak ili pojačanje simptoma, zbog čega poneki pacijenti mogu odustati od daljnjega liječenja.

Procjena dobrobiti i štete. Prevaga dobrobiti nad štetom. Premda ovako organiziran i proveden proces VR-a zahtijeva veće izdatke i vrijeme utrošeno na liječenje, dokazi ukazuju na činjenicu da pacijenti postižu slabije rezultate ako nisu pod nadzorom fizioterapeuta.

Vrijednosna prosudba. Rezultati vestibularne rehabilitacije pod nadzorom fizioterapeuta značajno su bolji od onih kod samostalnoga vježbanja bez nadzora. Osobe s kognitivnim oštećenjima ili većim problemima pokretljivosti trebale bi vježbati pod nadzorom, jednako kao i osobe koje imaju naglašen strah od padanja.

Uloga pacijentovih sklonosti. Određenu ulogu mogu imati izdatci vezani uz liječenje i prijevoz, kao i raspoloživost pacijentova vremena.

Izuzetak. Pacijenti koji žive udaljeno od ustanove u kojoj se provodi VR ponekad nisu u stanju dolaziti na redovite kontrole kod fizioterapeuta.

Popratni dokazi i kliničko tumačenje

Brojna klinička istraživanja pokazala su bolje rezultate liječenja pacijenta koji su vestibularne vježbe izvodili pod nadzorom fizioterapeuta od onih koji su vježbe izvodili samostalno, u vlastitome domu, prema uputama koje su ranije dobili. Pokazalo se da pacijenti koji vježbaju samostalno daleko češće odustaju i prekidaju liječenje.[50] Shepard i sur. su u svojoj studiji III. kategorije prikazali prednosti fizioterapeutskoga nadzora u slučaju da se dogodi bilo kakav incident u smislu mučnine, povraćanja, otolitičke krize i dr. Pritom bi se vježbe samo nakratko prekinule i zatim nastavile smanjenim intenzitetom pri sljedećem dolasku. U slučajevima kada je ovo bilo nemoguće, ordinirani su antiemetici ili antivertiginozni lijekovi. Potreban je oprez u primjeni navedenih lijekova, jer oni mogu značajno usporiti proces središnje vestibularne kompenzacije.[53]

Istraživačka preporuka. Istraživači ubuduće trebaju usklađivati mjerenja i ciljeve kako bi razumjeli utjecaj vježbi pod nadzorom u odnosu na vježbe bez nadzora. Isto tako, istraživači trebaju formulirati namjeru liječenja kako bi razumjeli odustajanje od terapije zbog nedostatka nadzora.

Fizioterapeuti bi trebali optimalno dozirati vestibularne vježbe (2, D)

Izvođenjem zaključaka iz podataka pronađenih u medicinskoj literaturi te iz dokaza i mišljenja stručnjaka, fizioterapeuti mogu propisati vježbe stabilizacije pogleda u cilju poboljšanja funkcije VOR-a i ubrzanja oporavka minimalno tri puta dnevno u ukupnom trajanju do 20 minuta. Mjere za vježbe stabilizacije pogleda su sljedeće: postizanje dinamičke vidne oštrine (DVA) te prisutnost i jačina subjektivnih simptoma.

Dobrobit. Poboljšani rezultati s prikladnim doziranjem vježbi.

Rizik, šteta i izdatci. Postoji rizik od pogoršanja vrtoglavice, kao i pratećih vegetativnih simptoma pri izvedbi vestibularnih vježbi tijekom najranije faze

akutnih vestibularnih oštećenja. Vestibularnu rehabilitaciju treba izbjegavati i u najranijoj postoperacijskoj fazi zbog mogućega krvarenja ili likvoreje. Povećani su izdatci liječenja, kao i vrijeme provedeno na putovanjima povezanim s nadziranim VR-om.

Procjena dobrobiti i štete. Prevaga dobrobiti nad štetom.

Vrijednosna prosudba. Dobrobiti precizno doziranih vježbi stabilizacije pogleda kod UVH-a prikazane su u brojnim studijama I. i II. razine. Ipak, učestalost i jačina vježbi bazirani su na ekstrapolaciji iz istraživanja, a ne na neposrednim dokazima.

Uloga pacijentovih sklonosti. Minimalna.

Izuzetak. Rizik od krvarenja i likvoreje.

Popratni dokazi i kliničko tumačenje

U nekoliko studija koje su procjenjivale doziranje vježbi došlo se do zaključka kako doziranje vježbi (učestalost i jačina) utječu na rezultate liječenja pacijenta s UVH-om i BVH-om[54,55]. U studiji koju su proveli Cohen i sur. uspoređene su dvije skupine pacijenata: prva, koja je izvodila vježbe s brzim pokretima glave (približno 1 – 2 Hz), i druga koja je izvodila vježbe sa sporim pokretima glave (približno 0,04 Hz) pet puta dnevno tijekom četiri tjedna. Prema rezultatima studije obje su skupine imale jednako poboljšanje u intenzitetu i frekvenciji vrtoglavice, kao i u funkcionalnim rezultatima. Funkcionalni ponavljajući pokreti glave s doziranom jačinom nisu čimbenik koji utječe na oporavak.[56] Ograničenja ove studije su sljedeća: prvo, nejasna duljina trajanja vježbi; drugo, do četiri mjeseca nakon početka vježbanja nije postignuto poboljšanje. Iako je daleko od idealnoga, pojedine spoznaje o doziranju vježbi mogu se saznati usporedbom podataka različitih studija. Doziranje vježbi u akutnome stadiju bolesti opisuju dvije studije, jedna razine I, a druga razine II.[57,20] Prema rezultatima navedenih studija, u kojima su pacijenti izvodili vježbe stabilizacije pogleda tri do pet puta dnevno u ukupnome trajanju od 12 do 20 minuta, za rane poslijeoperacijske faze nakon resekcije vestibularnoga švanoma pokazalo se da 12 minuta vježbanja dnevno u tri serije može biti dovoljno za ubrzanje oporavka pacijenta tijekom akutnoga i subakutnoga stadija. Dvije studije razine I procjenjuju učinkovitost vestibularnih vježbi kod kroničnoga UVH-a. U njima su uspoređeni rezultati pacijenata koji su izvodili vježbe stabilizacije pogleda tri do pet puta dnevno s kontrolnom skupinom, u ukupnome trajanju od 20 do 40 minuta. Prema rezultatima navedenih studija, izvedba rehabilitacijskih vježbi najmanje tri puta po 20 minuta dnevno trebalo bi biti dovoljno da potakne oporavak pacijenata s kroničnom UVH-om[57,58].

Preporuke za istraživanje. Istraživači trebaju procjenjivati utjecaj učestalosti, jačine, vremena i tipa vestibularnih vježbi na rezultate liječenja. Istraživači bi trebali odrediti težinu i progresiju vestibularnih vježbi.

Na osnovi ekstrapolacije iz dokaza i mišljenja stručnjaka, s vestibularnim vježbama treba prekinuti kad se dostignu primarni ciljevi, riješe simptomi ili se postigne plato progresije (2, D)

Vestibularnu rehabilitaciju trebali bismo prekinuti kada pacijent više nema simptome bolesti ili su oni svedeni na najmanju moguću mjeru, kao i kada su ciljevi vježbanja postignuti ili je dosegnut plato u poboljšanju. Isto tako, s vestibularnim vježbama ćemo prekinuti i u slučajevima kada su simptomi vrtoglavice pojačani ili se pojavio fluktuirajući, nestabilan deficit labirinta. Rehabilitacijsko liječenje prekidamo i u slučajevima pojave komorbiditeta (mišićno-koštanoga, neurološkog, kardiološkog, vizualnog, kognitivnog, psihološkog) ili su prisutna i neka druga stanja povezana s općom onesposobljenošću i sposobnošću sudjelovanja u vježbanju. Liječenje vestibularnim vježbama ponekad ćemo prekinuti ili okončati i na zahtjev samoga pacijenta, u slučajevima kad ono predugo traje, a nema značajnijega poboljšanja.

Za akutne oblike UVH-a liječenje bi u prosjeku trebalo trajati dva do četiri tjedna. Kontrole zbog praćenja pacijenta od strane fizioterapeuta provode se jednom do dva puta tjedno ili prema dogovoru (ako pacijenti žive daleko, kontrole mogu biti i jedanput mjesečno). Kod pacijenata s kroničnim UVH-om potrebne su kontrole jednom tjedno, tijekom četiri do šest tjedana. U slučajevima pacijenta s BVH-om liječenje bi trebalo trajati osam do dvanaest tjedana, a praćenje pacijenata od strane fizioterapeuta odvija se u ritmu jedanput u dva do četiri tjedna. Ove pacijente potrebno je kontrolirati i pratiti povremeno i kasnije, sve do dvije godine od početka liječenja, što je krajnji rok do kojega se može očekivati poboljšanje.

Dobrobit. Učinkovitije upravljanje trajanjem liječenja, izbjegavanje prestanka liječenja prije optimalnoga oporavka ili nastavljanja neopravdano dugotrajnoga liječenja.

Rizik, šteta i izdatci. Postoji određeni rizik od preranoga prekidanja liječenja, prije nego se postigne maksimalni cilj. Nasuprot tomu, neopravdano produljeno liječenje uzrokuje veće izdatke ne samo za zdravstveno osiguranje, već i za pacijenta i liječnika, dok istovremeno drugi pacijenti nepotrebno duže čekaju na liječenje.

Procjena dobrobiti i štete. Više dobrobiti nego štete.

Vrijednosna prosudba. Brojni čimbenici kojima se istraživači koriste za izuzeće pacijenata iz provedenih studija istovremeno se mogu uzeti i kao smjernice za prekid ili odgađanje liječenja metodama VR-a: pacijenti koji ne pokazuju napredak u liječenju, oni kod kojih se pojavi progresivno, fluktuirajuće ili nestabilno vestibularno oštećenje (npr. kod vestibularnoga švanoma, epizoda spontane vrtoglavice, nezacijeljene perilimfatičke fistule i aktivne Ménièreove bolesti), pacijenti s mišićno-koštanim stanjima koja utječu na spo-

sobnost stajanja pri izvođenju vježbi, s bolestima SŽS-a ili drugim neurološkim bolestima i stanjima (kao što su npr. ozljede glave) koja utječu na ravnotežu, motoričku kontrolu, snagu mišića ili somatosenzaciju, kao i značajnim kardiološkim ili ozbiljnim vidnim poremećajima, migrenom, kognitivnim i različitim psihološkim poremećajima.

Uloga pacijentovih sklonosti. Na pacijentu je odluka hoće li sudjelovati u VR-u i kada će ga završiti.

Izuzetak. Pacijentima smanjenih kognitivnih sposobnosti ili smanjene pokretljivosti potreban je veći broj vježbi pa ovakvim pacijentima nije prikladno vestibularne vježbe propisati na isti način kao i ostalima koji nemaju navedene smetnje. Veći broj vestibularnih vježbi potrebno je propisati i pacijentima s preosjetljivošću na kretnje te onima koji uzimaju vestibulosupresive.[53]

Popratni dokazi i kliničko tumačenje

Nema studije koja specifično ispituje odluku o prekidanju VR-a kod pacijenata s UVH-om i BVH-om (Hederman i Clendaniel, 2014). Implicitni razlozi za prekid terapije su oni kada pacijent više nema simptoma, kada su postignuti ciljevi ili je postignut plato progresije.[57]

Istraživačka preporuka. Istraživači trebaju odrediti optimalno trajanje VR-a za povoljnije rezultate i istraživati čimbenike koji utječu na funkcionalni oporavak.

Fizioterapeuti mogu procjenjivati čimbenike koji mogu utjecati na rezultate liječenja (1-2, A-C)

Dobrobit. Stariji pacijenti ostvaruju podjednaku korist od VR-a kao i mlađi.

Rizik, šteta i izdatci. Periferne neuropatije mogu negativno utjecati na ishod VR-a i povećati rizik od pada.

Procjena dobrobiti i štete. Kasniji početak liječenja može dovesti do potencijalne štete (smanjena kvaliteta života, povećan rizik od pada). Zbog toga je VR potrebno započeti što je ranije moguće.

Vrijednosna prosudba. Malo je dokaza dostupno za donošenje odluke o tome koji čimbenici utječu na rezultate liječenja VR-om.

Uloga pacijentovih sklonosti. Određenu ulogu mogu imati izdatci vezani uz liječenje ili prijevoz, kao i raspoloživost pacijentova vremena, što se posebno odnosi na pacijente starije životne dobi.

Izuzetak. Nema.

Popratni dokazi i kliničko tumačenje

Nekoliko čimbenika koji nisu povezani s bolestima ispitano je u različitim studijama. Čimbenici koji mogu utjecati na rezultate VR-a uključuju dob, spol, vrijeme proteklo od početka simptoma do početka liječenja te komorbiditet. Veći broj studija procjenjivalo je učinak dobi i niti jedna nije pokazala njezin značajan utjecaj na učinkovitost VR-a. Šest studija procjenjivalo je utjecaj dobi na VR kod pacijenata s UVH-om: među njima, tri studije su imale razinu dokaza A[49, 59, 60], jedna razinu B i dvije razinu C[57, 61]. Četiri studije procjenjivale su utjecaj dobi na VR kod pacijenata s različitim dijagnozama, uključujući i periferni i centralni vestibularni deficit. Od ovih studija jedna je imala razinu dokaza B[62], a tri studije razinu dokaza C[63, 64,65]. Jedna studija razine A procjenjivala je utjecaj dobi na rezultate VR-a kod pacijenata s BVH-om.[49] Dvije studije razine A procijenile su učinak VR-a samo u akutnome stadiju bolesti nakon resekcije vestibularnoga švanoma. Obje studije pružaju dokaze da rani VR kod ovih bolesnika blagotvorno utječe na oporavak.[66,67] Studija razine C izvješćuje da pacijenti s različitim poremećajima koji su se koristili lijekovima s utjecajem na SŽS kao što su vestibularni supresivi, antidepresivi, sedativi i antikonvulzivi zahtijevaju duže trajanje liječenja kako bi se postigao isti napredak u usporedbi s pacijentima koji se nisu koristili lijekovima.[68] Jedna od skorašnjih studija bavi se utjecajem najrazličitijih čimbenika na ishod VR-a. U navedenoj studiji autori sugeriraju da su dob, tjelesna aktivnost, određeni urođeni poremećaji, duljina trajanja simptoma, lokomotorni sustav, vizualni i neuromuskularni komorbiditeti, kognicija, san i lijekovi čimbenici koji utječu na učinkovitost i ishod VR-a. Psihološki čimbenici koji također utječu na ishod liječenja uključuju tjeskobu, depresiju, strah od kretanja i strah od pada. Ako liječnik na vrijeme prepozna izmjenjive čimbenike, može ih pokušati ukloniti i tako pozitivno utjecati na ishod VR-a.[69] Dvije studije, jedna razine B i jedna razine C, procijenile su utjecaj spola na rezultate liječenja i niti jedna nije pokazala njegov značajan učinak.[53, 57]

Istraživačka preporuka. Istraživači bi trebali procijeniti kako vrijeme proteklo od početka simptoma utječe na kratkoročne i dugoročne rezultate liječenja.

Rasprava i zaključak

Uzimajući u obzir pregled dostupne medicinske literature i dokaze o dobrobiti u odnosu na štetu, liječnici bi trebali propisivati vestibularne vježbe pacijentima s jednostranom ili obostranom vestibularnom hipofunkcijom, bilo akutnom, bilo kroničnom, kao i pacijentima s funkcionalnim ograničenjima vezanim uz UVH. Na osnovi snažnih dokaza, ne preporučuje se primjenjivati neučinkovite sakadičke vježbe i/ili vježbe glatkoga slijeđenja kao zamjenu za dokazano učinkovite adaptacijske vježbe stabilizacije pogleda. Na osnovi umjerenih dokaza, ponekad se u VR mogu uključiti specifične vježbe za ciljana vestibularna oštećenja ili funkcionalna ograničenja. Na osnovi umjerenih dokaza i specifičnih sklonosti i mogućnosti pacijenata, liječnici mogu propisati specifične vestibularne

vježbe pod nadzorom fizioterapeuta. Prema mišljenju stručnjaka i našemu vlastitom iskustvu, ukupno trajanje vestibularnih vježbi u slučaju jednostrane akutne ili subakutne nekompenzirane vestibularne hipofunkcije trebalo bi biti dva do četiri tjedna, uz kontrole i nadzor fizioterapeuta jedanput tjedno, dok je dužina trajanja rehabilitacijskoga liječenja i broj dolazaka kod pacijenata s kroničnim UVH-om nešto veća i trebala bi se primjenjivati najmanje četiri do šest tjedana, također uz kontrole fizioterapeuta jedanput tjedno. Osobama s BVH-om potrebno je dugotrajnije i upornije liječenje, koje bi trebalo provoditi osam do dvanaest tjedana, uz kontrole svaka dva do četiri tjedna.

Odricanje sukoba interesa. Ove smjernice su izrađene bez financijske potpore bilo koje institucije, tvrtke ili udruge te svi autori odriču bilo kakav sukob interesa.

LITERATURA

1. *Neuhauser HK, Radtke A, von Brevern M, Lezius F, Lempert T.* Burden of dizziness and vertigo in the community. Arch Intern Med 2008;168(19):2118–24.
2. *Bisdorff A, Von Brevern M, Lempert T, Newman-Toker DE.* Classification of vestibular symptoms: towards an international classification of vestibular disorders. J Vestib Res 2009; 19(1–2):1–13.
3. *Salvinelli F, Farrisi L, Casale M i sur.* What is vertigo? Clin Ther 2003;154: 341–8.
4. *Baloh RW.* Vertigo. Lancet 1998;352:1841–6.
5. *Smith-Wheelock M, Shepard NT, Telian SA.* Physical therapy program for vestibular rehabilitation. Am J Otol 1991;12(3): 218–25.
6. *Cohen HS.* Specialized knowledge and skills in adult vestibular rehabilitation for occupational therapy practice. Am J Occup Ther 2001;55(6):661–5.
7. *Cohen HS.* Disability and rehabilitation in the dizzy patient. Curr Opin Neurol 2006;19(1):49–54.
8. *Cohen HS, Gottshall KR, Graziano M, Malmstrom EM, Sharpe MH, Whitney SL.* Barany Society Ad Hoc Committee on Vestibular Rehabilitation Therapy. International guidelines for education in vestibular rehabilitation therapy. J Vestib Res 2011;21(5):243–50.
9. *Hall CD, Herdman SJ, Whitney SL i sur.* Vestibular rehabilitation for peripheral vestibular hypofunction: an evidence-based clinical practice guideline: from the American physical therapy association neurology section. J Neurol Physi Ther 2016; 40(2):124–55.
10. *Guyat GH .* [Medicine before and after EBM (6 questions to Gordon H. Guyatt)]. Recent Prog Med 2008;99(7–8):404–5.
11. *Rumboldt Z.* Trebaju li nam smjernice o smjernicama? Liječ Vjesn 2014;136(3–4):110–2.
12. *Storper IS.* Dizziness and hearing loss u: Rowland LP. Merry'ts Neurology. 11. izd. Philadelphia: Lippincott. Williams&Wilkins; 2005:32–8.
13. *Cawthorne T.* The physiological basis for head exercises. J Chart Soc Physiother 1944;3:106–7.
14. *Cooksey FS.* Rehabilitation in vestibular injuries. Proc R Soc Med 1946;39:273–8.
15. *Horak FB, Jones-Rycewcz C, Black FO, Shumway-Cook A.* Effects of vestibular rehabilitation on dizziness and imbalance. Otoloringol Head Neck Surg 1992;106(2):1715–80.
16. *Topuz O, Topuz B, Ardic FN, Sarhus M, Ogmen G, Ardic F.* Efficacy of vestibular rehabilitation on chronic unilateral vestibular dysfunction. Clin Rehabil 2004;18(1):76–83.
17. *Maslovara S, Butković Soldo S.* Vestibularna rehabilitacija. Vukovar: Veleučilište Lavoslav Ružička; 2011.
18. *Balaban C, Hoffer M, Gottshall K.* Top-down approach to vestibular compensation: translational lessons from vestibular rehabilitation. Brain Res 2012;1482:101–11.
19. *Cullen K, Minor L, Beraneck M, Sadeghi S.* Neural substrates underlying vestibular compensation: contribution of peripheral versus central processing. J Vest Res 2009;19:171–82.
20. *Gans RE.* Vestibular rehabilitation: critical decision analysis. Sem Hear 2002;23:149–59.
21. *Krebs DE, Gill-Body KM, Riley PO, Parker SW.* Double-blind, placebo-controlled trial of rehabilitation for bilateral vestibular hypofunction: preliminary report. Otolaryngol Head Neck Surg 1993;109(4):735–41.
22. *Zingler VC, Cnyrim C, Jahn K i sur.* Cuasative factors and epidemiology of bilateral vestibulopathy in 255 patients. Ann Neurol 2007;61:524–32.
23. *Hertel S, Schwaninger M, Helmchen C.* Combined toxicity of penicillin and aspirin therapy may elicit bilateral vestibulopathy. Clin Neurol Neurosurg 2013;115(7):1114–6.
24. *Wester JL, Ishiyama A, Ishiyama G.* Recurrent Vestibular Migraine Vertigo Attacks Associated With the Development of Profound Bilateral Vestibulopathy: A Case Series. Otol Neurotol 2017;38(8):1145–48.
25. *Ruehl RM, Guerkov R.* Amiodarone-induced gait unsteadiness is revealed to be bilateral vestibulopathy. Eur J Neurol 2017;24(2):7–8.
26. *McCall AA, Yates BJ.* Compensation following bilateral vestibular damage. Front Neurol 2011;2:88.
27. *McGath JH, Barber HO, Stoyanoff S.* Bilateral vestibular loss and oscillopsia. J Otolaryngol 1989;18(5):218–21.
28. *Brown KE, Whitney SL, Wrisley DM, Furman JM.* Physical therapy outcomes for persons with bilateral vestibular loss. Laryngoscope 2001;111(10):1812–7.
29. *Straube A, Bronstein A, Straumann D.* Nystagmus and oscillopsia. Eur J Neurol 2012;19(1):6–14.
30. *Strupp M, Dietrich M, Brandt T.* The treatment and natural course of peripheral and central vertigo. Dtsch Arztebl Int 2013;110(29–30):505–16.
31. *Kerber KA, Baloh RW.* The evaluation of a patient with dizziness. Neurol Clin Pract 2011;1(1):24–33.
32. *Brandt T, Schautzer F, Hamilton D i sur.* Vestibular loss causes hippocampal atrophy and impaired spatial memory in humans. Brain 2005;128:2732–41.
33. *McCall AA, Linthicum FH Jr, O'Malley JT i sur.* Extra labyrinthine manifestations of DFNA9. J Assoc Res Otolaryngol 2011;12(2):141–9.
34. *Jones SM, Robertson NG, Given S, Giersch AB, Liberman MC, Morton CC.* Hearing and vestibular deficits in the Coch(–/–) null mouse model: comparison to the Coch(G88E/G88E) mouse and to DFNA9 hearing and balance disorder. Hear Res 2011;272(1–2):42.
35. *Deutschlander A, Glaser M, Strupp M, Dietrich M, Brandt T.* Imunosupressive treatment in bilateral vestibulopathy with inner ear antibodies. Acta Otolaryngol 2005;125:848–51.

36. *Guyot JP, Perez Fornos A.* Milestones in the development of a vestibular implant. Curr Opin Neurol 2019;32(1):145–53.
37. *Guinand N, Boselie F, Guyot JP, Kingma H.* Quality of life of patients with bilateral vestibulopathy. Ann Otol Rhinol Laryngol 2001;121(7):471–7.
38. *Danilov YP, Tyler ME, Skinner KL, Hogle RA, Bach-y-Rita P.* Efficacy of electrotactile vestibular substitution in patients with peripheral and central vestibular loss. J Vestib Res 2007; 17(2–3):119–30.
39. *Bronstein AM, Mossman S, Luxon LM.* The neck-eye reflex in patients with reduced vestibular and optokinetic function. Brain 1991;114:1–11.
40. *Szmulewicz DJ, Waterston JA, MacDougall HG i sur.* Cerebellar ataxia, neuropathy, vestibular areflexia syndrome: a review of the clinical features and video-oculographic diagnosis. Ann N Y Acad Sci 2001;1233:139–47.
41. *Szmulewicz DJ, Waterston JA, Halmagyi GM i sur.* Sensory neuropathy as part of the cerebellar ataxia neuropathy vestibular areflexia syndrome. Neurology 2011;76(22):1903–10.
42. *Szmulewicz DJ, Seiderer L, Halmagyi GM, Storey E, Roberts L.* Neurophysiological evidence for generalized sensory meuropathy in cerebellar ataxia with neuropathy and bilateral vestibular areflexia syndrome. Muscle Nerve 2015;51(4): 600–3.
43. *Kirchner H, Kremmyda O, Hufner K i sur.* Clinical, electrophysiological and MRI findings in patients with cerebellar ataxia and a bilaterally pathological head-impulse test. Ann N Y Acad Sci 2001;1233:127–8.
44. *Zwergal A, Strupp M, Brandt T.* Advances in pharmacotherapy of vestibular and ocular motor disorders. Expert Opin Pharmacother 2019;20(10):1267–76.
45. *Szmulewicz DJ, McLean CA, MacDougall HG, Roberts L, Storey E, Halmagyi GM.* CANVAS an update: clinical presentation, investigation and management. J Vestib Res 2014;24 (5–6):465–74.
46. *Strupp M, Kim JS, Toshihisa M i sur.* Bilateral Vestibulopathy: Diagnostic Criteria Consensus Document of the Classification Committee of the Bárány Society. J Vestib Res 27(1–2): 1–13.
47. *Enticott JC, O'leary SJ, Briggs RJ.* Effects of vestibulo-ocular reflex excersizes on vestibular compensation after vestibular schwannoma surgery. Otol Neurotol 2005;26(2):265–9.
48. *Herdman SJ, Schubert MC, Das VE, Tusa RJ.* Recovery of dynamic visual acuity in unilateral vestibular hypofunction. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 2003;129(8):819–82.
49. *Herdman SJ, Hall CD, Schubert MC, Das VE, Tusa RJ.* Recovery of dynamic visual acuity in bilateral vestibular hypofunction. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 2007;133(4):383–9.
50. *Pavlou M, Bronstein AM, Davies RA.* Randomized trial of supervised versus unsupervised optokinetic exercise in persons with peripheral vestibular disorders. Neurorehab Neural Repair 2013;27(3):208–18.
51. *McGibbon CA, Krebs DE, Wolf SL, Wayne PM, Scarborough DM, Parker SW.* Tai Chi and vestibular rehabilitation effects on gaze and whole-body stability. J Vestib Res 2004;14(6): 467–78.
52. *Aratani MC, Ricci NA, Caovilla HH, Ganança FF.* Benefits of vestibular rehabilitation on patient-reported outcomes in older adults with vestibular disorders: a randomized clinical trial. Braz J Phys Ther 2020. [Online ahead of print]
53. *Shepard NT, Smith-Wheelock M, Telian SA, Raj A.* Vestibular and balance rehabilitation therapy. Ann Otol Rhinol Laryngol 1993;102(3):198–205.
54. *Cohen HS, Kimball KT.* Increased independence and decreased vertigo after vestibular rehabilitation. Otolaryngol Head Neck Surg 2003;128(1):60–70.
55. *Cohen HS, Kimball KT.* Decreased ataxia and improved balance after vestibular rehabilitation. Otolaryngol Head Neck Surg 2004;130(4):418–25.
56. *Cohen HS, Kimball KT.* Changes in a repetitive head movement task after vestibular rehabilitation. Clin Rehabil 2004; 18(2):125–31.
57. *Herdman S J, Hall CD, Delaune W.* Variables associated with outcome in patients with unilateral vestibular hypofunction. Neurorehab Neural Repair 2012; 26(2):151–62.
58. *Hederman SJ, Clendaniel RA.* Vestibular rehabilitation: Contemporary respectives in rehabilitation. 4. izd. Philadelphia: F. A. Davis Company; 2014.
59. *Mruzek M, Barin K, Nichols DS, Burnett CN, Welling DB.* Effects of vestibular rehabilitation and social reinforcement on recovery following ablative vestibular surgery. Laryngoscope 1995;105:686–92.
60. *Telian S, Shepard N, Smith-Wheelock M, Kemink J.* Habituation therapy for chronic vestibular dysfunction: preliminary results. Otolaryngol Head Neck Surg 1990;103(1):89–95.
61. *Hall CD, Schubert MC, Herdman SJ.* Prediction of fall risk reduction as measured by dynamic gait index in individuals with unilateral vestibular hypofunction. Otol Neurotol 2004; 25(5):746–51.
62. *Pavlou M, Kanegaonkar RG, Swapp D, Bamiou DE, Slater M, Luxon LM.* The effect of virtual reality on visual vertigo symptoms in patients with peripheral vestibular dysfunction: a pilot study. J Vestib Res 2012;22(5–6):273–81.
63. *Patatas OHG, Gananca CF, Gananca FF.* Quality of life of individuals submitted to vestibular rehabilitation. Braz J Otorhinolaryngol 2009;75(3):387–94.
64. *Chen PY, Hsieh WL, Wei SH, Kao CL.* Interactive wiimote gaze stabilization exercise training system for patients with vestibular hypofunction. J Neuroeng Rehabil 2012;9:77.
65. *Cohen HS, Kimball KT, Jenkins HA.* Factors affecting recovery after acoustic neuroma resection. Acta Otolaryngol 2002;122 (8):841–50.
66. *Herdman SJ, Clendaniel RA, Mattox DE, Holliday MJ, Niparko JK.* Vestibular adaptation exercises and recovery: acute stage after acoustic neuroma resection. Otolaryngol Head Neck Surg 1995;113(1):77–87.
67. *Fife TD, Iverson DJ, Lempert T, et al.* Practice parameter: therapies for benign paroxysmal positional vertigo (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology 2008;70 (22):2067–74.
68. *Yardley L, Donovan-Hall M, Smith HE, Walsh BM, Mullee M, Bronstein AM.* Effectiveness of primary care-based vestibular rehabilitation for chronic dizziness. Ann Int Med 2004;141 (8):598–605.
69. *Whitney SL, Sparto PJ, Furman JM.* Vestibular Rehabilitation and Factors That Can Affect Outcome. Semin Neurol 2019.

Liječ Vjesn 2020;142:285–295
https://doi.org/10.26800/LV-142-9-10-44

Original article | Izvorni rad

Strategies to eliminate hepatitis C in Croatia, a modelling study

Strategije za eliminaciju hepatitisa C u Hrvatskoj, studija modeliranja

Adriana Vince[1], Ellen Dugan[2], Tatjana Nemeth-Blažić[3], Tajana Filipec[4], Irena Hrstic[5], Boris Lukšić[6], Diana Nonković[7], Tatjana Reic[8], Samantha Coleman[2], Homie Razavi[2], Sarah Blach[2]✉

[1] Medical School University of Zagreb, University Hospital of Infectious Diseases Zagreb, Zagreb, Croatia
[2] Center for Disease Analysis (CDA) Foundation, Lafayette, Colorado, United States
[3] Croatian Institute of Public Health
[4] Merkur Hospital Zagreb, Croatia
[5] General Hospital Pula, Pula, Croatia
[6] Clinical Department of Infectious Diseases, Split University Hospital and Split University Medical School, Split, Croatia
[7] Department of Epidemiology, Institute of Public Health, County of Dalmatia, Split, Croatia
[8] European Liver Patients Association, Sint-Truiden, Belgium

Descriptors
HEPATITIS C – diagnosis, epidemiology, prevention and control; NATIONAL HEALTH PROGRAMS – trends; CROATIA – epidemiology; WORLD HEALTH ORGANIZATION; MODELS, THEORETICAL

SUMMARY. *Background:* Since a 2016 analysis on the epidemiology and disease burden of HCV in Croatia, the HCV treatment paradigm has shifted substantially. Fibrosis restrictions were removed, and the number of patients treated tripled. With these encouraging changes to policy and practice, an updated analysis was completed to guide resource allocation and a national strategic plan for HCV elimination in Croatia. *Methods:* A comprehensive literature review and discussions with in-country experts were used to identify epidemiological factors defining HCV disease burden in Croatia. An HCV disease burden model, seeded with this data, was used to assess the impact of increasing screening rates and delineate the steps needed to reach the World Health Organization's (WHO) Global Health and Sector Strategy hepatitis C elimination targets. *Results:* Achieving WHO elimination targets would reduce the number of viremic cases of HCV from 21,000 in 2015 to 4,000 by 2030 while averting 500 liver-related deaths, and 680 cases of hepatocellular carcinoma and decompensated cirrhosis from 2015 to 2030, relative to the projections under the current standard of care. Screening practices will need to ramp up to testing about 250,000 Croatians annually so that about 1,500 patients can be diagnosed and treated each year. *Conclusions:* Elimination requires a coordinated effort between country and industry leaders including government authorities, policymakers and healthcare and insurance providers. Improved screening mechanisms will be needed for the scale-up required to achieve goals.

Deskriptori
HEPATITIS C – dijagnoza, epidemiologija, prevencija; NACIONALNI ZDRAVSTVENI PROGRAMI – trend; HRVATSKA – epidemiologija; SVJETSKA ZDRAVSTVENA ORGANIZACIJA; TEORETSKI MODELI

SAŽETAK. *Uvod:* Nakon posljednje analize epidemioloških i kliničkih podataka o HCV infekciji iz 2016. godine došlo je do velikih promjena u paradigmi liječenja. Uklonjene su restrikcije vezane uz uznapredovali stadij fibroze jetre, a broj liječenih se utrostručio. S obzirom na ohrabrujuće činjenice u mogućnostima liječenja napravljena je nova analiza, koja će peciznije usmjeriti prioritete i alokaciju resursa za provedbu nacionalnog akcijskog plana za eliminaciju hepatitisa C. *Metode:* Opsežan pregled literature i razgovori s hrvatskim stručnjacima korišteni su za identificiranje epidemioloških čimbenika koji definiraju opterećenje bolešću uzrokovanom virusom hepatitisa C u Hrvatskoj. Dobiveni podatci korišteni su u postojećem matematičkom modelu za procjenu opterećenja bolešću uzrokovanom HCV-om (engl. *HCV disease burden model*), kako bi se procijenio učinak povećanih stopa probira (engl. *screening*) i zacrtao putokaz potrebnih koraka za dostizanje globalnih ciljeva Strategije Svjetske zdravstvene organizacije (SZO) za eliminaciju hepatitisa C. *Rezultati:* Postizanje ciljeva SZO-a značilo bi redukciju HCV viremičnih slučajeva na 4.000 u 2030. uz sprječavanje 500 smrtnih ishoda uzrokovanih bolestima jetre i 680 slučajeva hepatocelularnog karcinoma i dekompenzirane ciroze u razdoblju od 2015. do 2030., za koje se procjenjuje da bi nastali uz sadašnju razinu probira i kliničku praksu. Prema upotrijebljenom matematičkom modelu to bi zahtijevalo povećanje broja testiranja na 250.000 osoba godišnje, kako bi se godišnje dijagnosticiralo i liječilo 1.500 pacijenata. *Zaključak:* Eliminacija virusnih hepatitisa kompleksan je proces koji zahtijeva koordinirane aktivnosti i suradnju između medicinskih stručnjaka, državne politike, donositelja odluka i pružatelja zdravstvenog osiguranja. Povećanje opsega probirnog testiranja bit će ključno za postizanje ciljeva SZO-a u Hrvatskoj.

Background

Viral hepatitis is a leading cause of death and affects one in 50 people worldwide.[1] Around 1% of the world's population has viremic hepatitis C virus (HCV)[2] and are at-risk of developing advanced-stage disease

✉ **Corresponding Author:**
Sarah Blach MHS, https://orcid.org/0000-0002-9252-7576
CDA Foundation, 1120 W. South Boulder Rd. Suite 102, Lafayette, Colorado, USA,
e-mail: sblach@cdafound.org

Primljeno 10. siječnja 2020., prihvaćeno 18. svibnja 2020.

Table 1. Epidemiologic inputs used to model the burden of HCV, Croatia
Tablica 1. Epidemiološki podaci koji se koriste za modeliranje opterećenja HCV-bolešću, Hrvatska

Parameter / Parametar	Value (Range) / Vrijednost (Raspon)	Estimate Year (EoY) / Godina procjene (kraj godine)	Source / Izvor
HCV-RNA positive infections / HCV-RNA pozitivne infekcije	21,800 (20,500–34,200)	2010	Vilibić-Čavlek 2014,[11] PC[12]
HCV genotype / HCV genotip	56.6% G1 [18.8% G1a and 23.2% G1b], 37.3% G3, 4.2% G4, 1.6% G2	2018	Vince 2018[13]
Total diagnosed / Ukupno dijagnosticirani (HCV-RNA)	4,000	2014	EC
Annual newly diagnosed / Godišnje novo dijagnosticirani (HCV-RNA)	170	2018	EC
Annual treated / Godišnje liječeni	470	2018	EC
Percent of the infected population infected through transfusion / Postotak populacije zaražene transfuzijom	23%	2018	EC
Percent of the infected population that are people who inject drugs actively / Postotak zaražene populacije koji aktivno injiciraju drogu	14%	2010	PC,[12] Kolaric 2010[15]

EC – expert consensus / stručni konsenzus; EoY – end of year / kraj godine; HCV – hepatitis C / virus hepatitisa C; PC – personal communication / osobna komunikacija.

including liver cirrhosis, hepatocellular carcinoma (HCC), and liver-related death. Despite the success of direct-acting antivirals (DAAs), HCC is an ongoing risk for some patients successfully treated for HCV, particularly those with advanced cirrhosis.[3] This research highlights the importance of disease prevention and timely linkage to care following diagnosis.

In 2016, we presented both the historical epidemiology of HCV in Croatia[4] and an analysis of future HCV disease burden.[5] In the past three years, substantial changes have been made to the HCV treatment paradigm in Croatia. Starting in 2018, all fibrosis restrictions were removed, although prioritization remains in place to guarantee prompt treatment for more advanced-stage patients. Treatment eligibility, previously restricted to adults aged 20–70 years, was expanded in 2018 to cover patients aged 18–84 years. The annual number of patients treated also tripled from the 2015 to 2018. With these encouraging changes to policy, an updated analysis was conducted to guide development of a national strategic plan and to strengthen surveillance efforts.

This analysis models the interventions needed to achieve WHO targets in addition to various screening strategies. Since HCV is more prevalent in older aged Croatians and in people who inject drugs, we modeled screening efforts for various population cohorts. Data inputs from previous analyses were also re-evaluated and updated with input from Croatian experts in the field of hepatitis. This analysis serves to guide decision-making and resource allocation to eliminate HCV in Croatia.

Methods

In January 2019, epidemiologists with the Centers for Disease Analysis Foundation (CDAF) completed a comprehensive literature search for epidemiologic factors associated with HCV infection in Croatia. Over the following three months, CDAF employed a Delphi process to facilitate discussions with in-country experts and reach consensus on epidemiologic inputs by reviewing available estimates and sharing unpublished research and insights. The data collected from this exercise were then input into a disease burden model that has been described in detail previously.[2] Analyses using this model have been published extensively in other countries and regions, including the original publication for Croatia in 2016.[5–8]

HCV disease burden model

The Microsoft® Excel-based Markov model uses annual disease progression rates to simulate the natural history of HCV through disease stages from acute hepatitis (considering spontaneous clearance) to chronic fibrosis and end-stage outcomes (including hepatocellular carcinoma, decompensated cirrhosis, liver transplantation and liver-related death).[9] The model is seeded with population and background mortality data specific to Croatia[10]as well as country-level HCV epidemiological data (Table 1). New infections entering the model were back-calculated between 1950 and 2018 using known prevalence. Annual case counts were calculated by applying a progression rate to each disease stage and adjusted for all-cause mortality, ageing, and cure. All-cause mor-

Table 2. Scenarios estimating projections of HCV burden based on annual screening rates, Croatia, 2018–2030
Tablica 2. Scenariji za procjenu opterećenja hepatitisa C na temelju godišnjih stopa probira, Hrvatska. 2018–2030

Scenario / Scenario	Model parameter / Parametar	2018	2019	2020	2022	2024	2026	2028
Base / Polazište	Screened / Broj testiranih	33,400	40,800	40,600	38,600	35,700	33,500	32,000
	Newly diagnosed / Novo dijagnosticirani	170	210	210	210	210	210	210
	Treated / Liječeni	470	470	470	400	320	250	250
	New infections / Nove infekcije	140	140	130	120	120	110	110
Screen / Testirano 75,000	Screened / Broj testiranih	33,400	40,800	75,000 per year				
	Newly diagnosed / Novo dijagnosticirani	170	210	740	710	680	610	610
	Treated / Liječeni	470	470	670	640	610	550	550
	New infections / Nove infekcije	140	140	130	120	110	100	100
Screen / Testirano 100,000	Screened / Broj testiranih	33,400	40,800	100,000 per year				
	Newly diagnosed / Novo dijagnosticirani	170	210	980	930	870	720	720
	Treated / Liječeni	470	470	880	830	780	650	650
	New infections / Nove infekcije	140	140	120	120	100		90
Graduated Screening + Link to Care / Probir+Uključivanje u skrb	Screened / Broj testiranih	33,400	40,800	75,000	100,000 per year			
	Newly diagnosed / Novo dijagnosticirani	170	210	740	940	880	750	750
	Treated / Liječeni	470	470	670+270	850+200	820+90	690+30	680+50
	New infections / Nove infekcije	140	140	130	120	100	90	90
WHO Elimination Targets / SZO eliminacijski ciljevi	Screened / Broj testiranih	33,400	40,800	75,600	151,000	224,000	*avg 273,000 per year	
	Newly diagnosed / Novo dijagnosticirani	170	210	740	1,400	1,800	1,000	1,000
	Treated / Liječeni	470	470	670 +300	1,300+300	1,600+300	900	900
	New infections / Nove infekcije	140	140	130	120	100	40	40

* Average number of patients screened annually from 2026–2028 in the WHO Elimination Targets scenario (278,000 to 324,000 range). / Prosječni broj testiranih godišnje od 2026. do 2030. prema eliminacijskim ciljevima SZO-a (raspon 278,000–324,000)

tality rates (extracted from the United Nations mortality database) were adjusted to increase incrementally in relation to transfusion and injection drug use trends.

Epidemiologic inputs to estimate HCV disease burden

A full list of epidemiological inputs is included in Table 1. Since many of the historical inputs have remained consistent with the original analysis[4], only inputs that have changed are described in detail here.

HCV-RNA Positive Infections – There were an estimated 21,980 Croatians chronically infected with viremic HCV (0.51% prevalence) in 2010. This was calculated by adjusting the reported adult anti-HCV prevalence estimate (0.90% anti-HCV among adults aged 20–85 in 2010)[11] to account for all ages (0.73% anti-HCV among all ages in 2010) and applying a 70% viremic rate.[12] *HCV Genotype* – Data from the three largest Croatian national laboratories collected over nine years on 3,655 patients reported the majority of infections were genotype 3, 1b and 1a, respectively.[13] *Total and Annual Diagnosed* – The number of people diagnosed via antibody or RNA testing and reported to the Croatian Institute of Public Health was available annually for 1994–2018.[14] Experts estimated that 4,000 total patients were diagnosed with chronic HCV as of 2014. This is based on an estimated average of 300 diagnoses annually from 1993–2010 and an estimated average of 200 diagnoses annually from 2011–2014, with adjustments for 70% viremia[12], mortality and cured patients.[10] *Annual Treated* – In 2018, about 470 patients were treated, and treatment eligibility was expanded from ≥F3 to remove all restrictions (expert input). *Risk Factors* – Two risk factors associated with a higher HCV-related mortality were included in the model.

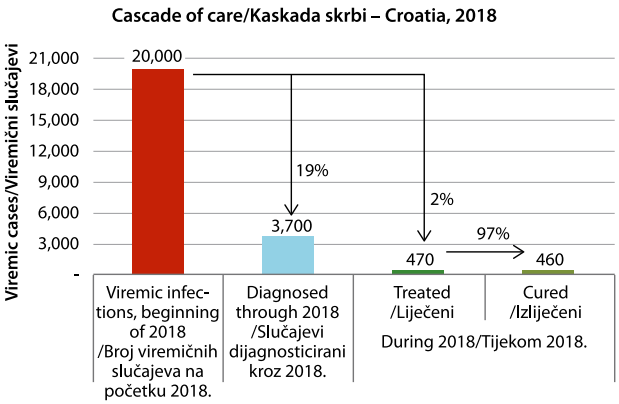


Figure 1. The HCV cascade of care, including the total number of viremic infections, the number of diagnosed patients, and the number of patients treated and cured, Croatia, 2018

Slika 1. HCV-kaskada skrbi, uključujući ukupni broj viremičnih slučajeva, broj dijagnosticiranih pacijenata i broj liječenih i izliječenih pacijenata u Hrvatskoj 2018

Experts estimated that 23% of 2018 total infections resulted from a blood transfusion and that 14% of the infected population were among people who inject drugs actively (injecting within the last year [PWID]). The PWID population was calculated by first estimating the number of drug users in Croatia (n=15,444)[15], of which experts estimated 74% were PWID. After applying a 35% anti-HCV prevalence among PWID[16]and adjusting for 70% viremia[12], 2,800 HCV-RNA positive PWID are estimated for 2018; 14% of total infections (n=2,800/20,000). The number of liver transplants were available from 1999–2017[17], of which 15% were estimated to be HCV-related (expert input).

Scenarios

After seeding the model with Croatia-specific epidemiological factors, the Base scenario and four intervention scenarios were modeled for 2015–2030 (Table 2). Data from 2015 is the baseline measure in the World Health Organization's Global Health Sector Strategy hepatitis elimination targets (WHO elimination targets) and was therefore utilized as the starting point for all scenarios.[2] As of 2018, all treatment restrictions based on fibrosis stage and patient age were dropped, such that for all five scenarios, patients aged 18–84 and fibrosis stages F0-F4 were eligible for treatment with high sustained virologic response (SVR) therapies.[18]

Screening trends were assessed for 2018–2030, under the following assumptions. *Base:* in 2018 and 2019, HCV screening occurred primarily through blood donation centers, voluntary centers, laboratories and screening vans. As a result, the average prevalence in the population screened is estimated to be the same as the general population prevalence in Croatia. *Intervention Scenarios:* Future screening campaigns are expected to target mixed-risk populations through primary care centers (estimated to be an average of twice the general population prevalence, in 2020) (Appendix, Table 2). To account for loss to follow-up within screening campaigns, only 90% of newly diagnosed patients were estimated to be initiated on treatment annually. Finally, it was assumed that procedures would be optimized to screen each individual only once.

Base – *Objective*: Model the current standard of care for HCV in Croatia. *Assumptions*: In 2018 and 2019, 30,000–40,000 patients were screened annually, of which 170 were diagnosed with viremic HCV and reported to the Croatian Institute of Public Health. The number of patients treated each year with DAAs, estimated at 470 patients in 2018, was expected to drop rapidly starting in 2022 to reflect a decreasing pool of previously diagnosed patients (expert input).

Screen 75K – *Objective*: Estimate the impact of an awareness campaign to increase screening rates. *Assumption*: Screen 75,000 Croatians annually, starting in 2020.

Screen 100K – *Objective*: Estimate the impact of an awareness campaign to ambitiously increase screening rates. *Assumption*: Screen 100,000 Croatians annually, starting in 2020.

Graduated Screening + Link to Care – *Objective*: Estimate the impact of an awareness campaign to ramp up screening over time while improving linkage to treatment for previously diagnosed patients. *Assumptions*: Increase screening to 100,000 people annually, by 2022. Treat patients who were diagnosed in previous years but were lost to follow-up.

WHO Elimination Targets – *Objective*: Quantify the level of effort needed to eliminate HCV in Croatia based on the four WHO elimination targets. *Assumptions*: Reduce new infections by 80%, diagnose 90% of all infections, treat 80% of eligible patients, and reduce liver-related mortality by 65%, between 2015 and 2030.[2]

Sensitivity analysis

Crystal Ball, an Excel add-in by Oracle, was used to run Monte Carlo simulations to generate 95% uncertainty intervals and sensitivity analysis. Beta-PERT distributions were used for all uncertain inputs.

Results

Estimates of disease burden

At the beginning of 2018, there were an estimated 20,000 (95% uncertainty interval (UI): 14,500 – 24,000) viremic infections in Croatia. By the end of

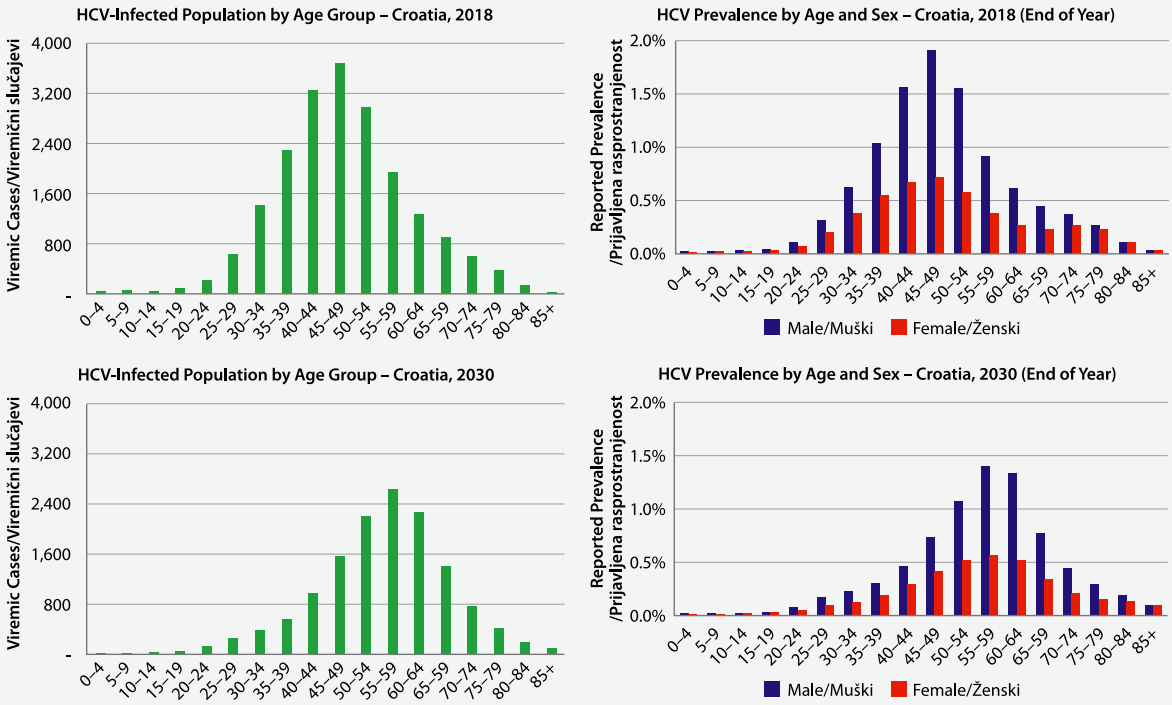


Figure 2. Age and sex distribution of hepatitis C cases, Croatia, 2018

Slika 2. Dobna i spolna distribucija slučajeva hepatitisa C u Hrvatskoj 2018. godine

2018, 19% (n=3,700) of infections were diagnosed. Of the total infected population, only 2% (n=470) were initiated on treatment. At an SVR rate of 97%, 460 of these patients were estimated to be cured (Figure 1). Sixty percent of patients with HCV in 2018 were estimated to have no fibrosis or early stage fibrosis (F0-F1), 30% had F2-F3, and 10% had F4 cirrhosis or end-stage liver-disease. Most infections (n=20%) were in adults aged 45–49 years.

Under the Base, the number of viremic cases peaked in 2007 and will continue to decline by 30% between 2015 and 2030, resulting in 14,100 cases by the end of 2030. This decline is largely due to mortality. If no change is made to the HCV treatment paradigm in Croatia, liver-related deaths (LRD), incident hepatocellular carcinoma (HCC), and incident decompensated cirrhosis (DC) will increase by 70%, 80% and 90%, respectively. LRD will increase from 60 in 2015 to 110 in 2030, and incident HCC will increase from 50 in 2015 to 90 in 2030. Annually, new cases of DC will also increase from 40 in 2015 to 70 in 2030 (Table 3, Figure 3). Croatia is estimated to screen a total of 460,000 patients and diagnose 2,700 patients from 2018–2030 (Figure 4).

By screening 75,000 Croatians annually and linking 90% of newly diagnosed patients to treatment, total infections would decline by 45%, but LRDs, incident HCC and incident DC would increase 45–55% from 2015–2030. Alternatively, if 100,000 Croatians are screened each year (with 90% of diagnosed patients linked to treatment), total infections would decline by 50%, compared with a 20–30% increase in LRD, incident HCC and incident DC. With graduated screening and linkage to care for previously diagnosed patients, total infections would decrease 55%, with a 5% reduction in LRD and 13–20% increase in HCC and DC from 2015–2030 (Table 3, Figure 3). All three enhanced screening scenarios require a 3–4-fold increase in total screenings and 2–3-fold increase in total diagnoses, compared to current practices (Figure 4).

Compared with the base scenario, eliminating HCV would avert 500 LRDs, 380 incident cases of HCC and 300 incident cases of DC by 2030 (Table 2). Achieving WHO elimination targets would reduce total infections by 17,000, decrease annual LRD by 40, and decrease incident cases of HCC and DC by 30 and 20, respectively, from 2015–2030 (Table 3, Figure 3). Elimination targets can be achieved by increasing screening, treatment, and linkage to care. Screening must ramp up to about 250,000 tests annually so that around 1,500 patients can be diagnosed and treated each year (Table 2). Compared to the Base, 5–6 times the total number of patients must be screened and diagnosed from 2018–2030 to achieve elimination targets (Figure 4).

Discussion

Now that a cure for HCV is available, case-finding has become the major obstacle to achieve elimination.

Table 3. Cases of viremic HCV infection, decompensated cirrhosis, hepatocellular carcinoma and liver-related deaths by scenario and percent change of case counts between 2018 and 2030, Croatia

Tablica 3. Slučajevi viremične infekcije HCV, dekompenzirane ciroze, hepatocelularnog karcinoma i smrti od bolesti jetre prema različitim scenarijima i postotne promjene u broju slučajeva od 2018. do 2030., Hrvatska

	Annual Outcomes* / Godišnji Ishodi		Cumulative Outcomes / Kumulativni Ishodi	
	2015	2030	Change from 2015 to 2030 / Promjene između 2015. i 2030	Incident cases averted from 2015 to 2030
Total viremic infections / Ukupni broj viremičnih slučajeva				
Base / Polazište	21,000	14,100	↓ 30%	–
Screen / Testirano 75,000		11,700	↓ 45%	90
Screen / Testirano 100,000		10,300	↓ 50%	150
Graduated Screening+LTC / Probir+Uključivanje u skrb		9,300	↓ 55%	190
WHO Elimination Targets / SZO eliminacijski ciljevi		4,000	↓ 80%	370
Annual liver-related deaths (LRD) / Godišnji broj smrti od bolesti jetre				
Base / Polazište	60	110	↑ 70%	–
Screen / Testirano 75,000		90	↑ 40%	100
Screen / Testirano 100,000		70	↑ 20%	190
Graduated Screening+LTC / Probir+Uključivanje u skrb		60	↓ 5%	290
WHO Elimination Targets / SZO eliminacijski ciljevi		20	↓ 65%	500
Incident hepatocellular carcinoma (HCC) / Incidencija hepatocelularnog karcinoma (HCC)				
Base / Polazište	50	90	↑ 80%	–
Screen / Testirano 75,000		80	↑ 45%	90
Screen / Testirano 100,000		70	↑ 25%	150
Graduated Screening+LTC / Probir+Uključivanje u skrb		60	↑ 13%	200
WHO Elimination Targets / SZO eliminacijski ciljevi		20	↓ 60%	380
Incident decompensated cirrhosis (DC) / Incidencija dekompenzirane ciroze				
Base / Polazište	40	70	↑ 90%	–
Screen / Testirano 75,000		60	↑ 55%	70
Screen / Testirano 100,000		50	↑ 30%	120
Graduated Screening+LTC / Probir+Uključivanje u skrb		50	↑ 20%	150
WHO Elimination Targets / SZO eliminacijski ciljevi		17	↓ 55%	300

*End of year/Kraj godine

Based on current disease burden assumptions, the model estimates that only 20% of infected Croatians are aware of their disease status, and only 2% of the infected population began treatment in 2018. In recent years, Croatia has enhanced effort to address HCV by removing fibrosis-level treatment restrictions and increasing the number of patients initiated on treatment, however a comprehensive strategy is needed to continue the momentum of action and to guide next steps. Four intervention scenarios were modeled to inform one data-driven, national screening strategy. Results demonstrate that as screening efforts are amplified (and assuming timely linkage to treatment for most patients) morbidity and mortality will decline in tandem (Figure 3, Figure 4). Achieving WHO elimination targets by 2030 is the best-case scenario: estimated to prevent nearly 1,200 cases of end-stage disease and HCV-related mortality. To achieve WHO elimination targets, treatment will have to scale faster than screening. This means that the approach to case-finding will need to be two-pronged: 1) finding and linking previously diagnosed patients to care and 2) increasing screening to increase new diagnoses. Current screening techniques in Croatia are inefficient, with some patients tested multiple times. The high volume of unique individuals that must be screened to achieve targets means that tracking systems must be improved so patients are tested no more than once or twice. As a compliment to the national plan, a central location should be elected to house and manage these data, and data should be routinely and completely reported for tracking purposes. Currently, experts believe that the number of people diagnosed with chronic HCV may be underreported because not all data are sent to the Croatian Institute of Public Health. It is imperative that reporting systems are improved so that progress can be tracked.

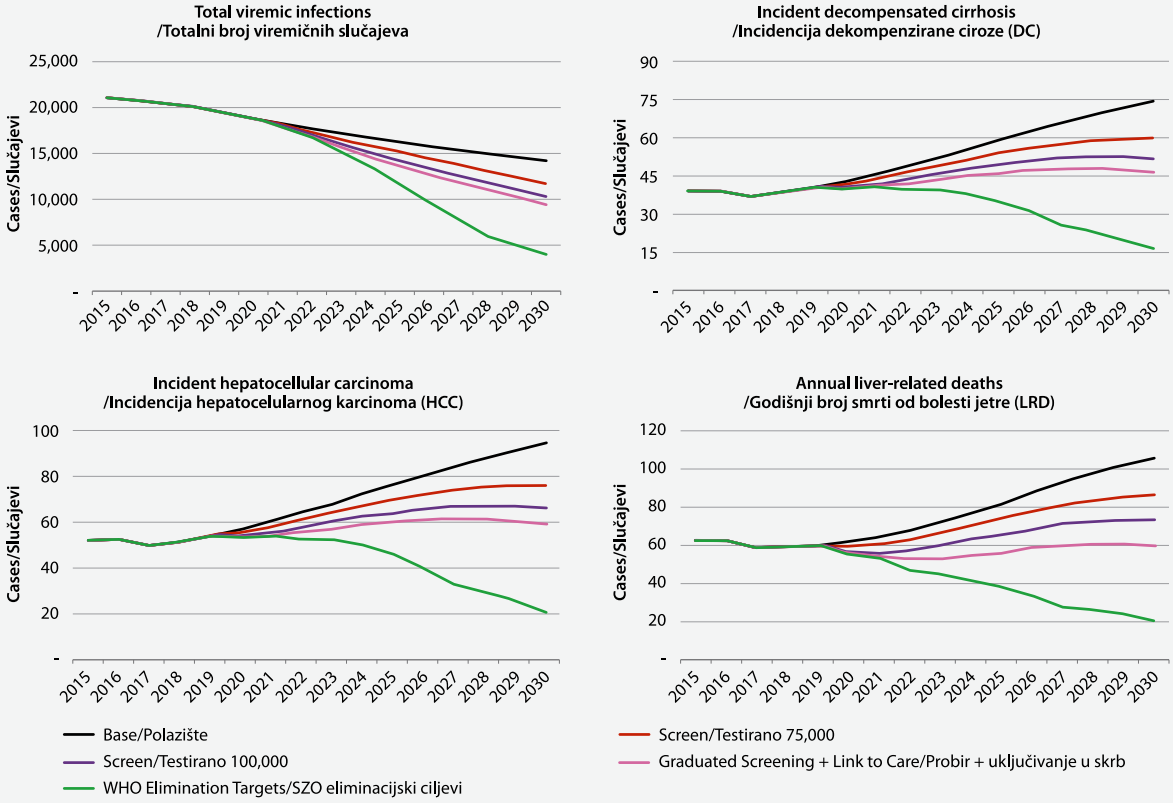


Figure 3. Total infected cases, prevalent decompensated cirrhosis, prevalent HCC, and liver-related deaths, Croatia, 2015–2030

Slika 3. Ukupni broj slučajeva, prevalencija dekompenzirane ciroze, prevalencija HCC-a i broj smrti od jetrenih bolesti, Hrvatska, 2015.–2030.

The next crucial decision for Croatian health authorities developing a national plan is to determine which populations to target in the screening campaign. Focused testing among high-risk groups or birth cohorts are the most common method of screening expansion, both shown to be cost-effective.[19] Most new infections occur among PWID, however, social stigma is a significant barrier to case identification. Blood donation centers in Croatia refer a significant number of patients to primary care testing, reporting that many at-risk individuals seek testing at blood banks to avoid disclosing risky behaviors. Screening can be effectively conducted in these at-risk populations to reduce transmission; however, innovative campaigns are needed to identify patients who may not self-identify with a risk factor. According to our analysis, of all chronic HCV infections, 14% were estimated to be active PWID, with the remainder of infections occurring among persons with other or unknown risk factor (including but not limited to former-PWID, nosocomial or transfusion related risks, etc.). In the absence of comprehensive estimates of populations based on risk, the age distribution of the infected population (Figure 2) could be used to inform or support age-based (or birth cohort) screening conducted in primary care settings. As part of the awareness campaign, experts envision expanding annual screening counts from about 40,000 Croatians (current) to 75,000 Croatians, starting in 2020, with a focus on primary care settings (Appendix, Section 4). Primary care facilities currently outsource all laboratory testing; however, experts agree that screening capacity can be significantly ramped-up if conducted in-house. This would involve a comprehensive, national action plan focused on increased testing capacity in primary care settings and maintaining screening levels in other settings. Significant investment would be needed to reach these goals; however, aggressive implementation of prevention and treatment strategies has been shown to reduce long-term economic and societal costs associated with HCV.[20–22] In other country settings, agencies such as the World Bank have also loaned monetary support for the up-front cost of HCV screening.[23]

Slight but significant changes were made to this analysis compared to previous reports. Guided by expert review and approval, this report updates data in

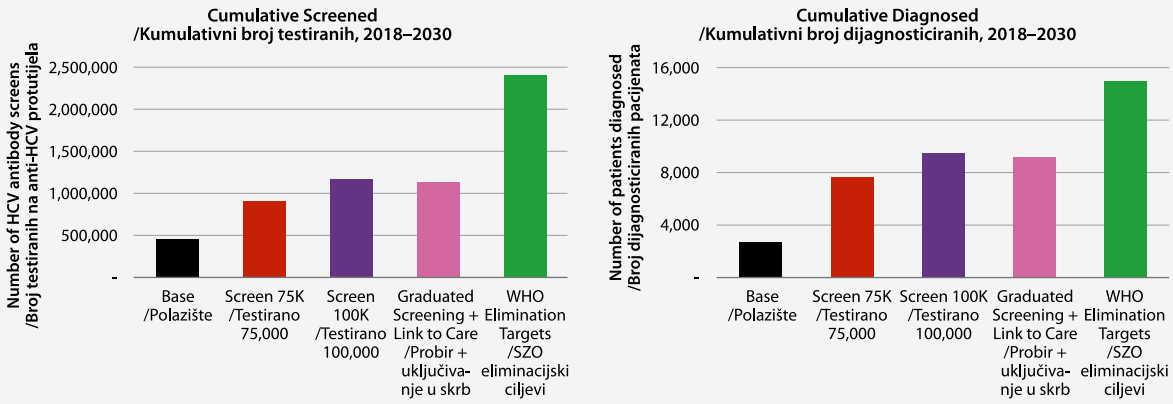


Figure 4. Cumulative number of patients screened and diagnosed, by scenario, Croatia, 2018–2030

Slika 4. Kumulativni broj testiranih i dijagnosticiranih pacijenata prema scenariju 2018.–2030.

the 2016 analysis[4] for the following epidemiological characteristics: genotype, fibrosis and age treatment restrictions, population diagnosed, population treated, and number of HCV-related liver transplants. Compared to the 2016 analysis, estimates for the population diagnosed increased and estimates for the population treated decreased, resulting in fewer total cases and fewer end-stage outcomes but similar disease burden trends overall.[5] Epidemiological data were also validated, when available. Data from local diagnosis registries (the distribution of prevalent cases by age and sex for 2018) were used to compare the distribution of cases by age and sex in the model for 2018. As well, one prominent healthcare facility in Croatia reported that about 60% of diagnosed cases were male, validating the sex distribution used in the model (about 55% male).[24] A sensitivity analysis was conducted to account for the depleting pool of infected individuals over time, expected to occur with the success of the screening campaign (Appendix, Section 3).

Limitations inherent to modelling affected this analysis, including the estimation of disease burden based on multiple data sources. Application of the Delphi process, however, ensured that the data were reviewed and vetted by experts and determined to be the best available. Shortcomings in data quality, however, make it difficult to model screening scenarios because current diagnosis and screening data are likely under-reported. Once a formal screening campaign included in a national action plan begins, the data should be used to re-evaluate progress toward elimination and strategic plans. It is also important to acknowledge that projections are dependent on the data inputs and assumptions. The model assumes that DAAs are consistently available to the diagnosed population and that treatment uptake, initiation and retention will remain high, even in difficult-to-treat populations. However, real-world fluctuations in these variables over time could impact projections.

Findings

If WHO elimination targets are achieved, 500 liver-related deaths and 680 cases of hepatocellular carcinoma and decompensated cirrhosis could be prevented, and viremic cases of HCV could be reduced from 21,000 to 4,000 between 2015 and 2030. Elimination requires a coordinated effort between various country and industry leaders including government authorities, policymakers and healthcare and insurance providers. Improved screening mechanisms and patient registries (for tracking screening and diagnosis) will be needed for the scale-up required to achieve goals.

Declarations

Statement on Financial and Other Relationships

This project was supported by Gilead Sciences. Gilead Sciences had no input on the content, study design, data selection, decision to publish, or preparation of the manuscript.

Acknowledgments

The authors gratefully thank the following organizations for their involvement in consultations in forming this analysis: the Croatian Institute of Public Health, University Hospital of Infectious Disease Zagreb, Split University Hospital, Merkur Hospital Zagreb, Croatian Health Insurance Fund and Hepatos.

APPENDIX

SECTION 1.
Data available for epidemiological inputs

Reports of the number of patients diagnosed with chronic HCV were provided by in-country experts for 2014–2018. Case counts were adjusted assuming 80% were viremic (expert input). Experts agree underreporting exists in Croatia, as some patients seek anonymous testing in blood donor clinics and these cases are not consistently reported. The rate of underreporting is unknown; however, experts estimate about 20% of the total infected population is diagnosed. The data shown in Table 1 represent known diagnosed cases, however true estimates are likely higher. Annual treatment estimates were based on the number of patients covered by insurance and therefore received DAAs, and an additional cohort who obtained treatment from alternative sources (expert input).

SECTION 2.
Description of the screening module in the HCV disease burden model

The screening module was developed to calculate the number of screening tests necessary to diagnose a given number of HCV-infections. The module used aforementioned epidemiological inputs (the infected population stratified by age and the number of annual diagnoses) to calculate the population eligible for screening, i.e., the undiagnosed, HCV-infected population that was either asymptomatic or not linked-to-care.

In the model, the more advanced stages of liver disease were assumed to be diagnosed first. It was also assumed that cases of spontaneous clearance were diagnosed at the same rate as asymptomatic, chronically infected cases.

To calculate the size of the population eligible for screening, the module tracked the populations with a history of screening, diagnosis, or SVR. It was assumed that each individual would receive at most one HCV antibody screen, and populations with a history of diagnosis or SVR would be excluded from future screening. Populations outside of the age range eligible for screening were excluded.

The number of patients needed to screen (NNS) to find one HCV antibody positive case was calculated, as shown in Equations 1–2. We then calculated the annual number of HCV antibody screens performed (Equation 3), of which all HCV antibody-positive tests were assumed to receive confirmatory HCV RNA testing. The case-finding algorithm assumed that persons with advanced liver disease were symptomatic and would seek care with or without active screening campaigns. Thus, each newly diagnosed case of advanced liver disease was assumed to require two screens; one HCV antibody and one confirmatory HCV RNA test.

Equation 1. Number needed to screen to diagnose one HCV antibody-positive case, unadjusted, in year t

$$NNS_t^* = \frac{1}{\frac{\text{Undiagnosed, asymptomatic or not linked-to-care HCV antibody-positive cases}_t}{\text{Population eligible for screening}_t}}, \text{ where}$$

Population eligible for screening$_t$ was the population eligible for screening in year t. Eligibility of screening was determined by birth year (by scenario), history of having received a screen within the screening strategy (excluded), history of diagnosis (excluded), and history of SVR (excluded).

Equation 2. Number needed to screen to diagnose one HCV antibody-positive case, adjusted, in year t

$$NNS_t = \frac{NNS_t^*}{k}, \text{ where}$$

NNS_t^* is the number needed to screen to diagnose one HCV antibody-positive case, unadjusted, in year t;

k is the ratio of prevalence in the population where the screening is conducted to that in the general population.

Equation 3. Number of HCV antibody screens performed, in year t

Newly diagnosed symptomatic HCV antibody-positive cases$_t$ + NNS_t ×

Newly diagnosed asymptomatic or not yet linked-to-care cases$_t$, where

NNS_t is the number needed to screen to diagnose one HCV antibody-positive case in year t.

Appendix Table 1. Sensitivity analysis calculating the average number of patients diagnosed
Dodatak tablica 1. Analiza osjetljivosti u izračunu prosječnog broja dijagnosticiranih

Average prevalence in the population screened / Prosječna prevalencija u skriniranoj populaciji	Average Annual Diagnosed (ages 15+) / Prosječni broj dijagnosticiranih godišnje (dob 15+), 2020–2030																						
	150	200	250	300	350	400	450	500	550	600	650	700	750	800	850	900	950	1,000	1,050	1,100	1,150	1,200
0.46%																						
0.57%																						
0.69%																						
0.80%																						
0.91%																						
1.03%																						
1.14%																						
1.26%																						
1.37%																						
1.48%																						

Screening an average of 40,000 people per year / Prosječni probir od 40,000 osoba godišnje
Screening an average of 75,000 people per year / Prosječni probir od 75,000 osoba godišnje
Screening an average of 100,000 people per year / Prosječni probir od 100,000 osoba godišnje

SECTION 3.
Screening model sensitivity analysis

Appendix Table 1 shows the number of patients we would expect to be diagnosed annually, based on the average number of patients screened each year for 2020 through 2030. An average was calculated to account for the depleting pool of infected individuals over time that necessitates additional screens. A range of 1 to 3 times the 2018 viremic prevalence (0.46%–1.48%) was used to account for screening practices in the general and at-risk populations. A sensitivity of +/– 20% was also considered. Results were as follows:

- Screening an average of 40,000 people/year results in an average of 200–650 new viremic diagnoses annually.
- Screening an average of 75,000 people/year results in an average of 350–900 new viremic diagnoses a year.
- Screening an average of 100,000 people/year results in an average of 450–1,1500 new viremic diagnoses a year.

SECTION 4.
Targeted population screening

Experts estimate that at least 40,000 Croatians were screened in 2018. The majority were tested in blood banks, with no tests conducted in primary care setting (expert input; Dr. Vince). Experts envisioned a goal of

Appendix Table 2. Targeted population screening currently in place (2018) and projected in 2020 to reach 75,000 screens, Croatia
Tablica 2. Aktualni ciljani probir u 2018. i projekcija za 2020. s dosegom 75.000 testiranih

Population / Populacija	Risk of infection in the population* / Rizik infekcije u populaciji	Number screened in 2018 / Broj testiranih u 2018.	Number to screen starting in 2020 / Broj testiranih od 2020.
Blood banks / Transfuziologija	Low / nizak	30,000	30,000
Voluntary centers / Centri za dobrovoljno testiranje	High / visok	5,000	5,000
Primary care/ Laboratories / Primarna zdravstvena zaštita/ različiti laboratoriji	Mixed / mješovit	4,500	39,500
Screening vans / Testiranje u zajednici/mobilne jedinice	High / visok	500	500
	Total / Ukupno	40,000	75,000

* Risk of infection in the population is defined as follows: Low – same prevalence (1x) as the general Croatian population; High – 3x general population prevalence (on average); Mixed – 2x general population prevalence (on average) / Rizik infekcije u populaciji je definiran na slijedeći način: nizak – ista prevalencija kao u općoj populaciji; visok – 3x veća prevalencija nego u općoj populaciji; mješovit – 2x veća prevalencija nego u općoj populaciji

Primary care facilities do not screen in-house, but outsource to laboratories (i.e. the 4,500 screened in 2018) / Testiranje se ne obavlja u ambulantama obiteljske medicine, nego se pacijenti upućuju u različite laboratorije koji pružaju tu uslugu

75,000 Croatians screened annually, starting in 2020 (Appendix Table 2). This would involve initiating a national action plan including an awareness campaign in primary care settings and maintaining testing levels in other settings.

REFERENCES

1. *World Health Organization.* Data and statistics. 2019. http://www.euro.who.int/en/health-topics/communicable-diseases/hepatitis/data-and-statistics (accessed October 22 2019).
2. *Blach S, Zeuzem S, Manns M, et al.* Global prevalence and genotype distribution of hepatitis C virus infection in 2015: a modelling study. Lancet Gastroenterol Hepatol 2016;2(3): 161–76.
3. *Kanwal F, Kramer J, Asch SM, Chayanupatkul M, Cao Y, El-Serag HB.* Risk of Hepatocellular Cancer in HCV Patients Treated With Direct-Acting Antiviral Agents. Gastroenterology 2017;153(4):996–1005.e1.
4. *Maaroufi A, Vince A, Himatt SM, et al.* Historical epidemiology of hepatitis C virus in select countries–volume 4. J Vir Hep 2017;24:8–24.
5. *Chen DS, Hamoudi W, Mustapha B, et al.* Strategies to manage hepatitis C virus infection disease burden–Volume 4. J Vir Hep 2017;24:44–63.
6. *Chan HLY, Chen CJ, Omede O, et al.* The present and future disease burden of hepatitis C virus infections with today's treatment paradigm: Volume 4. J Vir Hep 2017;24:25–43.
7. *Örmeci N, Malhan S, Balık İ, Ergör G, Razavi H, Robbins S.* Scenarios to manage the hepatitis C disease burden and associated economic impact of treatment in Turkey. Hepatology International 2017;11(6):509–16.
8. *Razavi H, Robbins S, Zeuzem S, et al.* Hepatitis C virus prevalence and level of intervention required to achieve the WHO targets for elimination in the European Union by 2030: a modelling study. Lancet Gastroenterol Hepatol; 2(5):325–36.
9. *Croatian Institute for Public Health.* Croatian National Cancer Registry. Cancer Incidence in Croatia in 2016.Bulletin No 41. Zagreb, Croatia, 2019.
10. *Croatian Institute for Public Health.* Izviješće o umrlim osobama u Hrvatskoj u 2018. godini (Mortality Report), 2019.
11. *Vilibic-Cavlek T, Kucinar J, Ljubin-Sternak S, Kaic B, Lazaric-Stefanovic L, Kolaric B.* Prevalence of viral hepatitis in Croatian adult population undergoing routine check-up, 2010–2011. Cent Eur J Public Health 2014;22(1):29–33.
12. *Blach S.* Personal communication with Croatian experts Dr. Irena Hrstic, Dr. Boris Lukšić, Dr. Miro Morović, Diana Nonković, Tatjana Reic and Dr. Adriana Vince. 2015.
13. *Vince A, Zidovec Lepej S, Bingulac-Popovic J, et al.* Distribution of hepatitis C virus genotypes and subtypes in Croatia: 2008–2015. Cent Eur J Public Health 2018;26(3):159–63.
14. *Croatian Institute for Public Health.* Communicable diseases in Croatia in 2016, 2017.
15. *Kolaric B, Stajduhar D, Gajnik D, Rukavina T, Wiessing L.* Seroprevalence of blood-borne infections and population sizes estimates in a population of injecting drug users in Croatia. Cent Eur J Public Health 2010;18(2):104–9.
16. *Croatian Institute for Public Health.* Report on persons treated for drug abuse in Croatia in 2017, 2018.
17. *IRODaT.* International Registry on Organ Donation and Transplantation. 2016. http://www.irodat.org/?p=database&c=MY#data2016). Accessed: December 23, 2019.
18. *Croatian Institute for Public Health.* Recommendation for the treatment of hepatitis C, Hrvatska 2019. 2019. www.bfm.hr.
19. *Morgan JR, Servidone M, Easterbrook P, Linas BP.* Economic evaluation of HCV testing approaches in low and middle income countries. BMC Infect Dis 2017;17(Suppl 1):697.
20. *Benzaken AS, Girade R, Catapan E, et al.* Hepatitis C disease burden and strategies for elimination by 2030 in Brazil. A mathematical modeling approach. Braz J Infect Dis 2019.
21. *Gountas I, Sypsa V, Papatheodoridis G, et al.* Economic evaluation of the hepatitis C elimination strategy in Greece in the era of affordable direct-acting antivirals. World J Gastroenterol 2019;25(11):1327–40.
22. *Blach S, Schaetti C, Bruggmann P, Negro F, Razavi H.* Cost-effectiveness analysis of strategies to manage the disease burden of hepatitis C virus in Switzerland. Swiss Med Wkly 2019; 149:w20026.
23. *Omran H.* World Bank to lend Health ministry $200m for hepatitis C screening: minister. Daily News Egypt 2018 March 28, 2018.
24. *Medical School University of Zagreb University Hospital of Infectious Diseases.* Zagreb, Croatia; 2019.

Liječ Vjesn 2020;142:296–300
https://doi.org/10.26800/LV-142-9-10-45

Izvorni rad | Original article

Mjesto i važnost nekliničkih bolničkih centara u liječenju bolesnika sa zloćudnim bolestima u Republici Hrvatskoj

The role and importance of general/county hospitals in treating oncology patients in the Republic of Croatia

Renata Kelemenić-Dražin[1], Anuška Budisavljević[2], Zvjezdana Borić-Mikez[3], Zvonimir Curić[4], Mislav Čonkaš[5], Iva Kardum Fucak[6], Duška Opačić[7], Vesna Telesmanić Dobrić[8], Mario Nalbani[4]

[1] Opća bolnica Varaždin, Odjel za hematologiju, onkologiju i kliničku imunologiju
[2] Opća bolnica Pula, Odjel za hematologiju i onkologiju
[3] Opća bolnica Slavonski Brod, Odjel za hematologiju i onkologiju
[4] Opća bolnica Dubrovnik, Odjel za onkologiju
[5] Županijska bolnica Čakovec, Odjel za internističku onkologiju i hematologiju
[6] Opća bolnica Koprivnica, Odjel za gastroenterologiju, hematologiju i onkologiju
[7] Opća bolnica Karlovac, Odjel za opću internu medicinu, internističku onkologiju i hematologiju
[8] Opća bolnica Zadar, Odjel za onkologiju i nuklearnu medicinu

Deskriptori
TUMORI – liječenje;
OPĆE BOLNICE – organizacija, statistički podatci;
ŽUPANIJSKE BOLNICE – organizacija, statistički podatci;
ONKOLOZI – statistički podatci;
ONKOLOGIJA – organizacija, standardi;
NEJEDNAKOSTI ZDRAVSTVENE SKRBI; HRVATSKA

SAŽETAK. Onkologija predstavlja važan segment sveukupnoga hrvatskoga zdravstvenog sustava. Sama onkologija jedna je od trenutačno najpropulzivnijih medicinskih struka te smo svakodnevno svjedoci ekspanzivnog rasta novih modaliteta onkološkog liječenja. Ove činjenice nameću imperativ stvaranja onkološke mreže koja bi kao zadatak imala standardiziranje onkološkog liječenja i osiguravanje dostupnosti novih modaliteta liječenja za sve oboljele od zloćudnih bolesti, neovisno o njihovom mjestu boravka.[1] Hrvatska već ima prepoznate i definirane regionalne onkološke centre u sklopu kliničkih bolničkih centara u Zagrebu, Rijeci, Osijeku i Splitu. Nasreću, u Hrvatskoj postoji tradicija, stara nekoliko desetljeća, razvoja onkoloških centara u općim i županijskim bolnicama. Poimence, to su neklinički onkološki centri u Županijskoj bolnici Čakovec, Općoj bolnici Dubrovnik, Općoj bolnici Karlovac, Općoj bolnici Koprivnica, Općoj bolnici Pula, Općoj bolnici Slavonski Brod, Općoj bolnici Šibenik, Općoj bolnici Varaždin i Općoj bolnici Zadar. Svrha ovoga istraživanja, provedenog u svim nekliničkim onkološkim centrima Hrvatske te korištenjem podataka Državnog zavoda za statistiku i Hrvatskog zavoda za zdravstveno osiguranje, bila je uvidjeti kako je trenutno organizirana onkološka skrb u Republici Hrvatskoj i koja je uloga nekliničkih onkoloških centara u liječenju bolesnika sa zloćudnim bolestima u Republici Hrvatskoj.

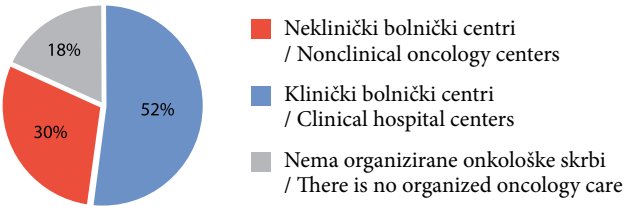
Descriptors
NEOPLASMS – therapy;
HOSPITALS, GENERAL – organization and administration, statistic and numerical data;
HOSPITALS, COUNTY – organization and administration, statistic and numerical data;
ONCOLOGISTS – statistic and numerical data;
MEDICAL ONCOLOGY – organization and administration, standards;
HEALTHCARE DISPARITIES; CROATIA

SUMMARY. Oncology is an important segment of the overall Croatian health care system. Oncology itself is one of the most propulsive medical professions currently, and we are witnessing daily the expansive growth of new modalities of oncology treatment. These facts impose the imperative to create an oncology network that would have as its task the standardization of oncology treatment and ensuring that new treatment modalities are available for all patients with malignant diseases regardless of their place of residence. Croatia has already recognized and defined regional oncology centers within clinical hospital centers in Zagreb, Rijeka, Osijek, and Split. Fortunately, in Croatia, there has been a tradition for several decades of developing oncology centers in general and county hospitals. Individually named, these are nonclinical oncology centers at County Hospital Čakovec, General Hospital Dubrovnik, General Hospital Karlovac, General Hospital Koprivnica, General Hospital Pula, General Hospital Slavonski Brod, General Hospital Šibenik, General Hospital Varaždin and General Hospital Zadar. The purpose of this research, conducted at all nonclinical oncology centers in the Republic of Croatia, and for which were used data from the Croatian Bureau of Statistics and the Croatian Health Insurance Fund, was to find out how oncology care is currently organized, and what is the role of nonclinical oncology centers in the treatment of patients with malignant diseases in the Republic of Croatia.

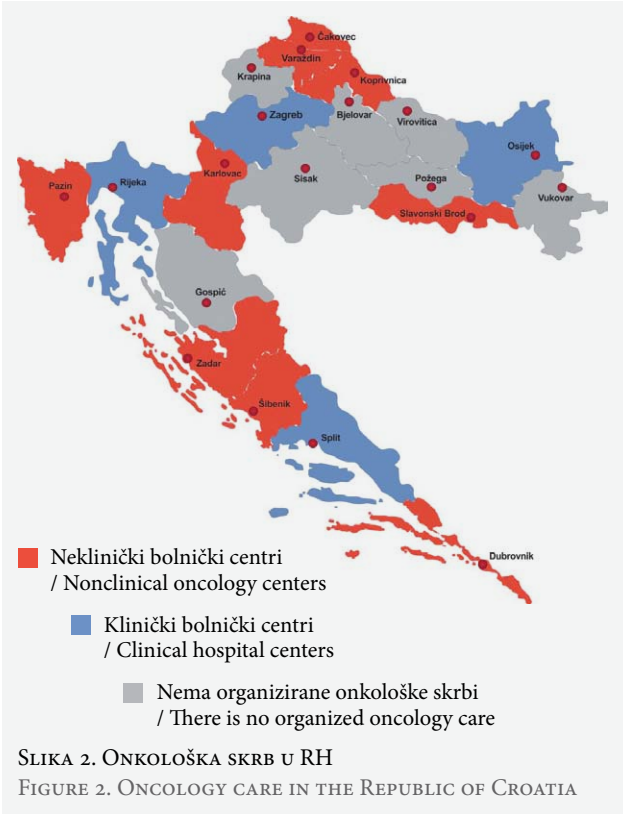
Zdravstvena zaštita oboljelih od zloćudnih bolesti u Republici Hrvatskoj se provodi u kliničkim bolničkim centrima te u općim i županijskim bolnicama. Sukladno podatcima Državnog zavoda za statistiku (DZS) kao i Hrvatskog zavoda za zdravstveno osiguranje (HZZO) 48% stanovništva Republike Hrvatske (RH) živi u županijama koje nemaju kliničke onkološke

✉ **Adresa za dopisivanje:**
Renata Kelemenić-Dražin, dr. med., https://orcid.org/0000-0002-2821-5703
Odjel za hematologiju, onkologiju i kliničku imunologiju, OB Varaždin,
Ivana Meštrovića 1, 42000 Varaždin;
e-pošta: renata.kelemenicdrazin@optinet.hr

Primljeno 9. veljače 2020., prihvaćeno 30. travnja 2020.



Slika 1. Onkološka skrb u RH
(Podatci DZS 2018. i HZZO 2018.)
Figure 1. Oncology care in the Republic of Croatia
(data DZS 2018 and HZZO 2018)



Slika 2. Onkološka skrb u RH
Figure 2. Oncology care in the Republic of Croatia

centre. Pri tome 30% stanovništva RH onkološku skrb i liječenje može ostvariti u svojim županijama, tj. županijskim i općim bolnicama, dok 18% stanovništva RH živi u županijama u kojima trenutno nema organizirane onkološke skrbi te stanovništvo tih županija, ovisno o mjestu stanovanja, onkološku skrb i liječenje ostvaruju u kliničkim ili nekliničkim onkološkim centrima. 52% stanovništva RH živi u županijama koje imaju kliničke bolničke centre (Osječko-baranjska županija, Primorsko-goranska županija, Splitsko-dalmatinska županija te Grad Zagreb i Zagrebačka županija) (slika 1.). Neklinički centri u RH u kojima se liječe oboljeli od zloćudnih bolesti su abecednim redom: 1. ŽB Čakovec, 2. OB Dubrovnik, 3. OB Karlovac, 4. OB Koprivnica, 5. OB Pula, 6. OB Slavonski Brod, 7. OB Šibenik, 8. OB Varaždin, 9. OB Zadar (slika 2.).

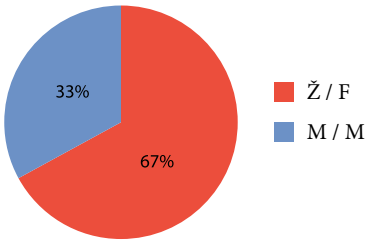
Materijal i metode

Korištenjem podataka Državnog zavoda za statistiku (DZS) i Hrvatskog zavoda za zdravstveno osiguranje (HZZO) željeli smo vidjeti koliko stanovnika Republike Hrvatske (RH) onkološku skrb i liječenje može ostvariti u svojim županijama, tj. županijskim i općim bolnicama, koliko stanovnika RH živi u županijama u kojima trenutno nema organizirane onkološke skrbi te koliko stanovnika RH živi u županijama u kojima postoje klinički onkološki centri. Potom smo prikupili podatke iz svih nekliničkih onkoloških centara u RH retrospektivno za 2018. godinu (1. ŽB Čakovec, 2. OB Dubrovnik, 3. OB Karlovac, 4. OB Koprivnica, 5. OB Pula, 6. OB Slavonski Brod, 7. OB Šibenik, 8. OB Varaždin i 9. OB Zadar) kako bismo vidjeli koliko je liječnika obavljalo onkološku djelatnost (specijalisti i specijalizanti) te kakva je njihova distribucija po spolu i specijalizaciji kao i kolika je prosječna dob specijalista i specijalizanata. Zanimalo nas je kako je organizirana onkološka služba u nekliničkim onkološkim centrima te koliko je odjelnih/bolničkih postelja, a koliko kreveta/fotelja za aplikaciju onkološke terapije u dnevnim bolnicama, koliko je medicinskih sestara zaposleno u dnevnim onkološkim bolnicama te imaju li sve ustanove psihoonkologa.

Također smo prikupili podatke iz svih nekliničkih onkoloških centara vezano uz postojanje multidisciplinarnih timova za tumore probave, dojke, urogenitalne tumore i tumore pluća. Korištenjem podataka HZZO-a i bolničkih informatičkih sustava (BIS) za 2018. godinu izračunali smo zbirni broj onkoloških usluga kao i broj prvih i kontrolnih onkoloških pregleda, broj apliciranih „klasičnih kemoterapija", bioloških terapija i broj aplikacija ostale sustavne onkološke terapije u nekliničkim onkološkim centrima. Također smo analizirali podatke HZZO-a o obavljenim dijagnostičko-terapijskim postupcima (DTP) za 2018. godinu kako bismo saznali koliko je fakturirano svih DTP postupaka u dnevnim bolnicama u nekliničkim onkološkim centrima te koliko je, u odnosu na sve onkološke centre u RH, ostvareno prvih i kontrolnih onkoloških pregleda. Retrospektivnom analizom podataka HZZO-a za 2018. godinu željeli smo vidjeti i kolika je potrošnja lijekova s liste posebno skupih lijekova u nekliničkim onkološkim centrima, ovisno o vodećoj dijagnozi.

Rezultati istraživanja

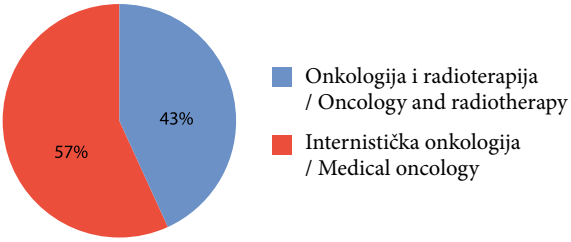
U nekliničkim centrima tijekom 2018. godine onkološku djelatnost obavljalo je ukupno 36 liječnika: 12 internističkih onkologa, 9 onkologa radioterapeuta, 12 specijalizanata internističke onkologije i 3 specijalizanta onkologije i radioterapije. Projekcijom plana za 2024. godinu ukupno 50 specijalista internističke onkologije kao i specijalista onkologije i radioterapije



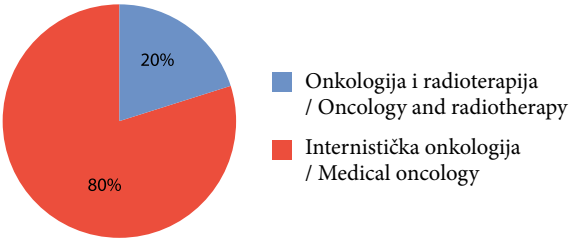
Slika 3. Podjela po spolu (specijalisti i specijalizanti)
Figure 3. Distribution by sex (specialists and residents)

SPECIJALISTI/SPECIALISTS	SPECIJALIZANTI/RESIDENTS
Ž/F 46 godina/years	31 godina/years
M/M 50 godina/years	33 godine/years

Slika 4. Medijan dobi (specijalisti i specijalizanti)
Figure 4. Median age (specialists and residents)



Slika 5. Podjela po specijalizaciji (specijalisti)
Figure 5. Distribution by specialization (specialists)



Slika 6. Podjela po specijalizaciji (specijalizanti)
Figure 6. Distribution by specialization (residents)

skrbilo bi o oboljelima od zloćudnih bolesti u svojim općim/županijskim bolnicama. Dvije trećine liječnika je ženskog spola (slika 3.). Prosječna dob specijalista je 50 godina, specijalistice 46 godina, dok je prosječna dob specijalizanta 33 godine, a specijalizantice 31 godina (slika 4.). Među specijalistima je 57% specijalista internističke onkologije, a 43% specijalista onkologije i radioterapije (slika 5.), dok se trenutno 80% specijalizanata iz nekliničkih onkoloških centara nalazi na specijalizaciji iz internističke onkologije, a samo 20% na specijalizaciji iz onkologije i radioterapije (slika 6.).

Onkološka služba u nekliničkim/lokalnim onkološkim centrima organizirana je u sklopu Djelatnosti za

Tablica 1. Prosječan broj usluga nekliničkih onkoloških centara 2018. godine
Table 1. The average number of medical services in nonclinical oncology centers in 2018

Usluge/Medical services	Broj/Number
Prvi onkološki pregledi / First oncology examinations	4.900
Kontrolni onkološki pregledi / Follow-up oncology examinations	61.000
Broj apliciranih kemoterapija / Number of chemotherapies applied	33.400
Broj apliciranih bioloških terapija / Number of biological therapies applied	6.000
Ostala sustavna onkološka terapija / Other systemic anti-cancer therapy	5.800

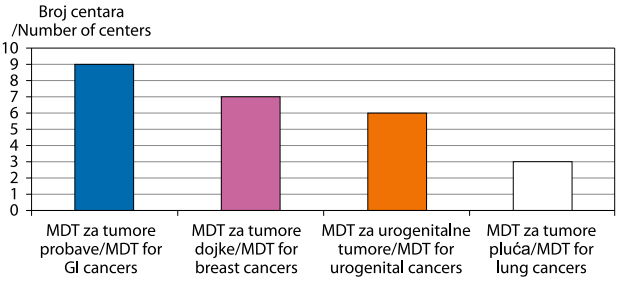
internističke bolesti u 8 općih/županijskih bolnica, a samo u jednoj bolnici samostalno djeluje kao Odjel za onkologiju i nuklearnu medicinu. Svi nekliničke onkološki centri imaju onkološku dnevnu bolnicu (ukupno 96 kreveta/fotelja za aplikaciju onkološke terapije u dnevnim bolnicama), a 7 lokalnih onkoloških centara ima i odjelne/bolničke postelje (89 bolničkih/stacionarnih kreveta) i dnevnu bolnicu, dok u 2 lokalna onkološka centra postoji samo dnevna bolnica bez stacionarnih kreveta. U onkološkim dnevnim bolnicama 2018. godine bilo je zaposleno 37 medicinskih sestara, a 8 nekliničkih onkoloških centara u sklopu dnevnih bolnica ima i psihoonkologa.

Kroz 2018. godinu u nekliničkim/lokalnim onkološkim centrima ostvareno je više od 100.000 onkoloških usluga. Ako gledamo broj pregleda, tada možemo vidjeti da je ukupni broj pregleda iznosio 65.900, od čega je prvih pregleda bilo 4.900, a kontrolnih 61.000. Aplicirano je 45.200 kemoterapijskih protokola, od čega 33.400 „klasičnih kemoterapija", 6.000 bioloških terapija, dok je broj aplikacija ostale sustavne onkološke terapije iznosio 5.800 (TKI inhibitori, hormonska terapija, CDK4/6 inhibitori...) (tablica 1.). Ako se ove brojke sagledaju s aspekta obavljenih dijagnostičko-terapijskih postupaka (DTP) na razini cijele Hrvatske, tada je u svim općim i županijskim bolnicama (neovisno o djelatnosti, za dijagnoze C00-D48 bez C81-C89), fakturirano ukupno 44% svih DTP postupaka u dnevnim bolnicama, ostvareno je 40% prvih onkoloških pregleda te 32% kontrolnih onkoloških pregleda (izvor podataka HZZO, tablica 2.). U ukupnoj potrošnji lijekova s liste posebno skupih lijekova u nekliničkim onkološkim centrima, ovisno o vodećoj dijagnozi, potrošeno je od 17 do 30% lijekova u odnosu na ukupnu potrošnju u RH (izvor podataka HZZO).

Razvoj multidisciplinarnih timova (MDT) također je prepoznat kao neizbježan segment onkološke skrbi

Tablica 2. DTP postupci 2018. godine za C00-D48, bez C81-C96 (neovisno o djelatnosti)
Table2. DTP procedures in 2018 for C00-D48, without C81-C96 (regardless of department)

Glavna dijagnoza C00-D48 bez C81-C96 / The main diagnosis without C81-C96	Sve ustanove / All hospitals	Opće i županijske bolnice / General and county hospitals	
DTP postupci / DTP procedures	Broj postupaka / Number of procedures	Broj postupaka / Number of procedures	% u odnosu na ukupan broj / % relative to the total
(1)	(2)	(3)	(3)/(2)
Dnevna bolnica / Daily hospital	153.527	67.585	44%
Prvi pregledi / First examinations	183.751	74.200	40%
Kontrolni pregledi / Follow-up	521.544	164.289	32%



Grafikon 1. Multidisciplinarni timovi u nekliničkim onkološkim centrima
Graph 1. Multidisciplinary teams in nonclinical oncology centers

te je u svih 9 centara oformljen MDT za zloćudne bolesti probavnog sustava, 7 centara ima MDT za bolesti dojke, postoji 6 MDT-a za zloćudne bolesti urogenitalnog sustava te 3 MDT-a za tumore pluća (grafikon 1.). Ako se uzmu u obzir podatci Registra za rak RH iz 2016. godine, razvidno je da se u nekliničkim onkološkim centrima razvijaju upravo oni MDT-ovi u kojima se zbrinjavaju, po incidenciji, 4 najčešća tumorska sijela u muškoj populaciji (prostata 19%, pluća 17%, kolorektum 16%, mokraćni mjehur 5%) kao i u ženskoj populaciji (dojka 25%, kolorektum 14%, pluća 8%, maternica 6%).[3]

Rasprava

U posljednjem izvještaju o petogodišnjem globalnom preživljenju oboljelih od zloćudnih bolesti, objavljenom u časopisu *The Lancet* u ožujku 2018. godine, Hrvatska je po rezultatima liječenja zloćudnih bolesti na začelju europskih zemalja.[4] Brojni su faktori koji utječu na krajnji ishod i uspjeh onkološkog liječenja. Pojedini su vezani isključivo za vrstu i stadij bolesti, potom socioekonomski čimbenici, kao i oni vezani uz organizaciju zdravstvenog sustava i izdvajanja za zdravstvo te provođenje suvremenih modaliteta liječenja u organizaciji zdravstvene skrbi poput liječenja putem multidisciplinarnih timova. Udaljenost, odnosno potreba putovanja radi ostvarivanja onkološkog liječenja, u brojnim je studijama pokazala obrnuto proporcionalni odnos s četirima važnim aspektima svake onkološke bolesti, a to su: inicijalni stadij bolesti, pridržavanje protokola liječenja, ishod liječenja kao i kvaliteta života oboljelih od zloćudnih bolesti. Po ovim je studijama putovanje od 80 km navedeno kao granica nakon koje se ova četiri aspekta, vezana za onkološke bolesnike i njihovo liječenje, dramatično pogoršavaju.[5,6,7]

Europsko društvo za internističku onkologiju (ESMO) prepoznalo je nekoliko važnih čimbenika koji će u budućnosti diktirati organizaciju onkološke skrbi, a to su porast broja oboljelih, rastući troškovi onkološkog liječenja i nejednakost u dostupnosti onkološke terapije među stanovništvom. U siječnju 2018. godine od strane ESMO-a, a u skladu s rezolucijom Svjetske zdravstvene organizacije iz 2017. godine, izdaju se preporuke kako ove čimbenike nadići implementiranjem novih paradigmi u provođenju zdravstvene skrbi onkoloških bolesnika. U ovom se izvještaju, između ostalog, naglašava potreba stvaranja onkološke mreže jačanjem suradnje lokalnih i „*high volume*" centara koja bi imala za cilj neutralizirati nejednakost u dostupnosti liječenja zloćudnih bolesti.[1]

Trenutačno je u Republici Hrvatskoj jedan od najsuvremenijih oblika liječenja zloćudnih bolesti, imunoterapija, dostupan bolesnicima samo u kliničkim centrima. Ovo ograničenje ne odnosi se samo na rijetke tumore, za koje je po svjetskim standardima liječenja utvrđeno da se najbolji rezultati postižu liječenjem u „*high volume*" centrima, već je u RH ovakav pristup prisutan i za tretiranje karcinoma pluća (drugi po učestalosti karcinom u muškoj populaciji u RH). Potrebno je ovdje naglasiti činjenicu da se, sukladno svjetskim standardima liječenja, u budućnosti očekuje i u Hrvatskoj širenje indikacija za primjenu imunoterapije za liječenje pojedinih podtipova karcinoma dojke, kolorektalnog karcinoma, karcinoma prostate... Dakle, imunoterapija „ulazi" u terapijske protokole za tretiranje najčešćih tumorskih sijela.

Kako ove činjenice utječu na naše bolesnike? Trenutačno 1/3 bolesnika koji ostvaruju pravo na imunoterapiju putuje iz matičnih županija u kliničke bolničke

centre u drugim županijama zbog liječenja. Za pacijente iz Dubrovnika to primjerice predstavlja putovanje od oko 230 km do KBC-a Split u jednom smjeru. Pritom ne smijemo zaboraviti da su ova putovanja višekratna, često zahtijevaju prisutnost pratnje koja najčešće predstavlja radno aktivno stanovništvo, tu su i brojni materijalni troškovi vezani uz putovanja... Svi ovi čimbenici, osobito uzimajući u obzir umor kao jedan od vodećih simptoma onkološke bolesti i nuspojave onkološkog liječenja, značajno doprinose nižoj kvaliteti života ovih bolesnika.

Prijedlog *Nacionalnog plana protiv raka* (NPPR) predviđa stvaranje onkološke mreže u sklopu koje bi navedeni klinički centri predstavljali osnovne točke za provođenje onkološkog liječenja. Neklinički centri također bi se uključivali u nacionalnu onkološku mrežu.[8] No, u NPPR-u nisu navedeni akreditacijski standardi za ove centre te se nameće pitanje: hoće li svi ovi centri postati sastavni dio nacionalne onkološke mreže? Također, iz plana NPPR-a nije jasno koje će biti ovlasti lokalnih centara, odnosno hoće li u aplikaciji sustavnoga onkološkog liječenja postojati ograničenja koja će i dalje nametati potrebu putovanja onkoloških bolesnika u kliničke centre zbog primjene onkološke terapije.

Zaključak

Važnost nekliničkih onkoloških centara u dijagnosticiranju, liječenju i praćenju onkoloških bolesnika jest neupitna. Također je neupitna činjenica lakše dostupnosti onkologa nekliničkih centara lokalnom stanovništvu, kao i značajno manja potreba za putovanjem u smislu ostvarivanja zajamčenih prava u liječenju zloćudnih bolesti. Razvojem snažne onkološke mreže koja bi se bazirala na jačanju suradnje kliničkih i nekliničkih onkoloških centara i koja bi nekliničke onkološke centre stavila u poziciju ravnopravnog partnerstva s kliničkim centrima u liječenju najčešćih tumorskih sijela, omogućilo bi se isporučivanje najsuvremenijeg standarda liječenja svim oboljelima od zloćudnih bolesti u Hrvatskoj, neovisno o njihovom mjestu boravka. Ovim bi načinom zasigurno došlo do sustavno ujednačenog terapijskog pristupa, bolje kvalitete života, većeg zadovoljstva bolesnika i posljedično boljih rezultata u ishodima liječenja svih oboljelih od zloćudnih bolesti u Republici Hrvatskoj.

Izjava

Autori ovim putem izjavljuju da nisu imali financijsku potporu niti jedne organizacije koja bi mogla imati korist od objave ovog članka. Nadalje, negiraju postojanje bilo kakvog sukoba interesa.

Zahvala

Zahvaljujemo svim kolegama iz kliničkih i nekliničkih onkoloških centara na suradnji i podršci.

Kratice

RH – Republika Hrvatska, ŽB – Županijska bolnica, OB – Opća bolnica, DZS – Državni zavod za statistiku, HZZO – Hrvatski zavod za zdravstveno osiguranje, MDT – multidisciplinarni tim, TKI – tirozin kinazni inhibitori, DTP – dijagnostičko-terapijski postupak, ESMO – Europsko društvo za internističku onkologiju, KBC – klinički bolnički centar, NPPR – Nacionalni plan protiv raka

LITERATURA

1. *Prager GW, Braga S, Bystricky B i sur.* Global cancer control: responding to the growing burden, rising costs and inequalities in access. ESMO open. 2018 Feb; 3(2), e000285. Dostupno na: https://doi.org/10.1136/esmoopen-2017-000285. [Pristupljeno: 1. 8. 2019.]
2. *Državni zavod za statistiku Republike Hrvatske.* Procjene stanovništva Republike Hrvatske u 2017. Priopćenje. Zagreb, 2018; broj 7.1.3.
3. *Hrvatski zavod za javno zdravstvo.* Registar za rak Republike Hrvatske. Incidencija raka u Hrvatskoj 2016. Zagreb, 2019; Bilten br. 41.
4. *Allemani C, Matsuda T, Di Carlo V i sur.* Global surveillance of trends in cancer survival 2000–14 (CONCORD-3): analysis of individual records for 37 513 025 patients diagnosed with one of 18 cancers from 322 population-based registries in 71 countries. Lancet 2018;391(10125):1023–75. Dostupno na: http://doi: 10.1016/S0140-6736(17)33326-3. [Pristupljeno: 17. 6. 2019.]
5. *Ambroggi M, Biasini C, Del Giovane C, Fornari F, Cavanna L.* Distance as a Barrier to Cancer Diagnosis and Treatment. Oncologist 2015;20(12):1378–85. Dostupno na: https://doi.org/10.1634/theoncologist.2015-0110. [Pristupljeno: 20. 8. 2019.]
6. *Lin CC, Bruinooge S, Kirkwood M i sur.* Association Between Geographic Access to Cancer Care, Insurance, and Receipt of Chemotherapy: Geographic Distribution of Oncologists and Travel Distance. J Clin Oncol 2015;33(28):3177–85. Dostupno na: https://doi.org/10.1200/JCO.2015.61.1558. [Pristupljeno: 1. 9. 2019.]
7. *Massarweh NN, Chiang YJ, Xing Y i sur.* Association Between Travel Distance and Metastatic Disease at Diagnosis Among Patients With Colon Cancer. J Clin Oncol 2014;32(9):942–8. Dostupno na: https://doi.org/10.1200/JCO.2013.52.3845. [Pristupljeno: 25. 8. 2019.]
8. *Nacionalni plan protiv raka. 2020.–2030.* Republika Hrvatska. 2020 Siječanj. Dostupno na: https://www.nppr.hr/. [Pristupljeno: 10. 9. 2019.]

Liječ Vjesn 2020;142:301–305
https://doi.org/10.26800/LV-142-9-10-46

Izvorni rad | Original article

Povezanost depresije i stigme u oboljelih od raka pluća

The association between depression and stigma in lung cancer patients

Branka Aukst Margetić[1,2]✉, Suzana Kukulj[2,3,4], Kristina Galić[4,5], Belma Šarić Zolj[5]

[1] Klinika za psihijatriju, KBC Sestre milosrdnice, Zagreb, Hrvatska
[2] Medicinski fakultet, Sveučilište u Zagrebu, Hrvatska
[3] Klinika za plućne bolesti, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb, Hrvatska
[4] Medicinski fakultet, Sveučilište u Mostaru, Bosna i Hercegovina
[5] Klinika za pulmologiju, Sveučilišna bolnica Mostar, Bosna i Hercegovina

Deskriptori
KARCINOM PLUĆA NEMALIH STANICA – komplikacije, psihologija;
DEEPRESIJA – dijagnoza, etiologija;
PUŠENJE – psihologija; STIGMA;
PSIHOMETRIJA – metode; STEREOTIPIJA

SAŽETAK. *Uvod:* Rak pluća je povezan s visokom učestalošću depresije i stigme. I depresija i stigma povezane su s lošijim ishodima u dijagnostici i liječenju raka pluća te je potrebno njihovo daljnje istraživanje i uključivanje u terapiju. *Cilj:* Istraživanje je imalo za cilj ispitati prisutnost depresije i stigme u uzorku oboljelih od raka pluća i njihovu međusobnu povezanost. *Metode:* Sedamdeset šest pacijenta iz dviju sveučilišnih bolnica s dijagnozom nesitnostaničnog raka pluća uključeno je konsekutivno u istraživanje. Pacijente smo ispitali samoprocjenjujućim ljestvicama, a sociodemografski podatci i podatci o stadiju bolesti prikupljeni su iz povijesti bolesti. Depresija je ispitana primjenom Ljestvice za depresiju Centra za epidemiološka istraživanja (*Center for Epidemiological Study – Depression Scale* – CES-D), a prisutnost stigme u uzorku ispitana je Cataldovom ljestvicom stigme u raku pluća (*Cataldo Lung Cancer Stigma Scale* – CLCSS). Istraživanje je također ispitalo povezanost depresije i stigme s pušenjem i sociodemografskim varijablama (dob, spol) te stadijem tumora prema TNM klasifikaciji. *Rezultati:* Depresija je bila prisutna u 38,7% ispitanika. Depresija i stigma su bile međusobno značajno povezane (r=0,365). Nije nađena njihova povezanost s pušenjem, sociodemografskim varijablama i stadijem bolesti. Stigma je bila jedini značajan prediktor depresije u logističkoj regresijskoj analizi. *Zaključak:* Depresija i stigma su u pacijenata s rakom pluća povezane te, s obzirom na implikacije koje imaju na prognozu liječenja, trebaju pozornost kliničara u svakodnevnom radu.

Descriptors
CARCINOMA, NON-SMALL-CELL LUNG – complications, psychology;
DEPRESSION – diagnosis, etiology;
SMOKING – psychology; SOCIAL STIGMA;
PSYCHOMETRICS – methods; STEREOTYPING

SUMMARY. *Introduction:* Lung cancer is often associated with high prevalence of depression and stigma of self-inflicted disease. Both depression and stigma are associated with poor outcomes in diagnostics and treatment and should be detected and managed. *Aim:* The aim of the study was to assess the prevalence of depression and stigma in the sample of lung cancer patients and the associations between depression and stigma. *Methods:* Seventy-six patients from two university clinics with diagnosis of non-small cell lung cancer were consecutively included in the study. The self-report scales were used for the assessment of depression and stigma and sociodemographic data and clinical data were taken from patients' clinical charts. Depression was assessed with Center for Epidemiological Study-Depression scale (CES-d) and the presence of stigma using Cataldo Lung Cancer Stigma Scale (CLCSS). The research also assessed the associations between stigma, depression, smoking and sociodemographic variables (age and gender) and tumor stage according to TNM classification. *Results:* Depression was present in 38.7% of the participants. Depression and stigma were significantly correlated (r=0.365). Stigma and depression were not associated with smoking and other measured sociodemographic variables. Stigma was the sole predictor of depression in logistic regression analysis. *Conclusion:* Depression and stigma are interconnected in patients with lung cancer, and considering their impact on the illness outcome, they need to be addressed in clinical work.

Rak pluća je jedna od najčešćih vrsta raka općenito, a spada među one s lošijom prognozom. Niz dokaza govori u prilog tomu da je pušenje glavni rizični čimbenik za razvoj raka pluća. Naime, u oko 80% slučajeva rak se javio u sadašnjih ili bivših pušača.[1] Zahvaljujući brojnim psihoedukacijskim aktivnostima, može se reći da se rak pluća u općoj populaciji smatra bolešću koju se može prevenirati. Ovo je dovelo do značajnog smanjenja stope pušenja u nizu zemalja, ali i do

Rad je napravljen na Klinici za plućne bolesti Medicinskog fakulteta, KBC Zagreb te Klinici za pulmologiju u Sveučilišnoj bolnici u Mostaru, Bosna i Hercegovina.

✉ **Adresa za dopisivanje:**
Branka Aukst Margetić, dr. med., https://orcid.org/0000-0002-7830-224X
Klinika za psihijatriju KBC Sestre milosrdnice, Vinogradska 29, 10000 Zagreb,
e-pošta: branka.aukst-margetic@zg.t-com.hr

Primljeno 18. studenoga 2019., prihvaćeno 14. svibnja 2020.

pojave percepcije da su pušači sami odgovorni za svoju bolest.[2] Iz ove se percepcije u oboljelih može razviti osjećaj stigme. Stigma, naime, nastaje kada se specifična osobina ili karakteristika osobe poveže s negativnom evaluacijom od strane drugih, a to dalje vodi do negativne diskriminacije i aktivacije stereotipa. Kada ju pacijent internalizira, ta negativna evaluacija dovodi do srama, krivnje i straha od diskriminacije.[3,4] Stigma je obrnuto povezana sa socijalnim interakcijama te samopoštovanjem. Istraživanja stigme do sada su ukazala da je ona povezana s kasnijim dijagnosticiranjem niza bolesti koje se s njom povezuju te da doprinosi niskom samopoštovanju i suicidalnosti.[3]

Depresija je čest pratilac malignih bolesti i pogoršava njihovu prognozu. U oboljelih od raka pluća javlja se prevalencijom između 21% i 44%.[5] Ove relativno visoke stope opisane su u svim fazama bolesti, a rak pluća spada u one povezane s najvišim stopama depresije.[6] Naime, premda je prognoza raka pluća zahvaljujući napretku u liječenju poboljšana, on i dalje spada u one s najlošijom prognozom. Loša prognoza bolesti je i među najznačajnijim uzrocima ovako visoke pojavnosti depresije.[7]

Utjecaj pojedinih sociodemografskih čimbenika na nastanak depresije u raku pluća nije dovoljno istražen. Depresija je općenito češća u žena, a rak pluća u muškaraca, među ostalim i zbog veće učestalosti pušenja u muškaraca.[8] Dosadašnja istraživanja ukazala su da je u oboljelih od raka pluća depresija učestalija u žena.[6] Ona se u oboljelih od raka općenito rjeđe javlja u starijih osoba, premda ne ukazuju sve studije na ovu povezanost.[6,9] Stadij bolesti, tj. metastatska bolest bio je prediktor depresije u muškaraca, ali ne i u žena u studiji Vondermeyera i sur.[6] Međutim, ovi rezultati nisu nađeni u ostalim studijama.[9] Kao i stigma, i depresija je povezana s kasnijim dijagnosticiranjem bolesti, nižom suradljivošću te općenito lošijim ishodima liječenja raka.[10,11]

Razumijevanje povezanosti depresije i stigme također je nedovoljno ispitano, a važno je i vezano uz ishod liječenja ovih bolesnika. Budući da rak pluća, zahvaljujući napretku u liječenju, pak ima bolju prognozu no ranije i sve češće je kronična bolest, potrebno je ispitati prisutnost stigme i depresije u tih bolesnika kao i njihovu međusobnu povezanost.

Metode

U studiju je uključeno 76 (73,7% muških) bolesnika prosječne dobi 61,5 godina SD= 8,69 (raspon 30–82) s dijagnozom nesitnostaničnog karcinoma pluća. Bolesnici su uključivani tijekom boravka na onkološkim odjelima dviju sveučilišnih klinika, Klinike za plućne bolesti Jordanovac KBC Zagreb te Klinike za plućne bolesti Kliničke bolnice u Mostaru, tijekom prvog tjedna hospitalizacije. Uključivanje je trajalo šest mjeseci. Isključujući kriteriji bili su demencija koju je dijagnosticirao odjelni liječnik ili nesposobnost ispunjavanja upitnika (zbog nemogućnosti pacijenta da ih samostalno ispuni zbog općega lošeg stanja).

Pristupili smo ukupno osamdeset sedmorici bolesnika koji su ispunjavali ove kriterije. Šest je isključeno zbog nepotpunog ispunjavanja upitnika, a pet ih je odbilo sudjelovati. Svi bolesnici su, nakon što im je objašnjena svrha istraživanja, potpisali informirani pristanak. Etička povjerenstava dviju ustanova odobrila su provođenje ovog istraživanja.

Podatci o stadiju tumora na osnovi TNM klasifikacije prikupljeni su iz povijesti bolesti. Prema njima je u 46,1% pacijenata dijagnosticiran stadij IV, 38,2% ima stadij III, a 15,8% ih je sa stadijem I/II raka pluća. Nadalje, 65,8% pacijenata bili su pušači (puše trenutno ili su prestali otkako je dijagnosticirana bolest).

Depresivnost je ispitana uporabom Ljestvice Centra za epidemiološko istraživanje depresije (engl. *Center for Epidemiological Studies – Depression Scale* – CES-D) koja se sastoji od 20 čestica i koja se smatra validnom mjerom ispitivanja depresivnosti u onkološkoj populaciji i kao takva je korištena i u domaćoj populaciji.[12,13] CES-D je i u ovoj studiji pokazala dobru internalnu konzistentnost (Cronbach's alpha=0,85). Zbroj od 16 i više smatran je pokazateljem klinički značajnoga depresivnog sindroma.[14]

Stigma je mjerena Cataldovom ljestvicom stigme u raka pluća (engl. *Cataldo Lung Cancer Stigma Scale* – CLCSS) koja se sastoji od 31 čestice s četiri mogućnosti odgovora na Likertovoj skali (od 1 – u potpunosti se ne slažem do 4 – u potpunosti se slažem) koja ima četiri podskale: stigma i sram, socijalna izolacija, diskriminacija i pušenje.[15] Za potrebe ovog istraživanja, vezano uz broj ispitanika, u analizu nisu uključene podskale.

Ljestvica je prevedena na hrvatski jezik prema smjernicama Svjetske zdravstvene organizacije s dozvolom autora.[16] Koeficijent internalne konzistencije za cijelu skalu je bio 0,86.

Statistika

U analizi smo koristili statistički program SPSS 20.0. Nakon provedene analize distribucije, svi rezultati su prikazani kao prosječne vrijednosti i standardne devijacije. Normalnost raspodjele testirana je Kolmogorov-Smirnoffljevim testom. Povezanost kontinuiranih varijabli ispitana je Pearsonovim korelacijama te t-testom, a kategorijskih varijabli hi-kvadrat testom. Potom je za depresiju kao zavisnu kategorijsku varijablu učinjena logistička regresijska analiza s varijablama stigme, dobi, spola, stadija tumora i pušenja kao mogućim prediktorima. Razina statističke značajnosti definirana je kao $P<0,05$.

Rezultati

Skala CES-D pokazivala je prosječnu vrijednost depresivnosti od 13,66 SD± 7,1 (raspon 3–32), a u uzorku je postotak depresije prema kriteriju > 16 bodova na skali bio 38,7%. Stigma je na Cataldovoj ljestvici stigme u raka pluća imala prosječnu vrijednost 46,01 SD± 11,66 (raspon 37–87). Korištenjem t-testa niti depresija niti stigma nisu bile povezane sa spolom i pušenjem, a u učinjenoj analizi varijance nije bilo povezanosti ovih dviju varijabli sa stadijem tumora.

Učinjene su Pearsonove korelacije povezanosti stigme, depresije i dobi. Pokazalo se da je povezanost stigme i depresije statistički značajna uz Pearsonov koeficijent korelacije r=0,365 (p<0,05). Učinjena je logistička regresija za depresiju kao zavisnu varijablu te spol, dob, stigmu, pušenje i stadij tumora kao prediktore. Značajnim prediktorom depresije pokazala se jedino varijabla stigma. Rezultati logističke regresijske analize su prikazani tablicom 1.

Tablica 1. Logistička regresija za depresiju kao zavisnu varijablu

Table 1. Logistic regression for depression as dependent variable

Varijabla Variable	B	WALD	P	EXP(B)
Dob/Age	*0,009*	0,063	0,802	1,009
Spol/Gender	*–0,532*	0,829	0,362	0,587
Pušenje/Smoking	*–0,860*	1,933	0,164	0,423
Stigma	*0,109*	10,561	0,001	1,116
Stadij/Stage		4,253	0,119	
Stadij(1)/Stage(1)	*0,26*	0,001	0,046	1,026
Stadij(2)/Stage(2)	*1,332*	3,967	0,010	3,789

Rasprava

Stopa depresije u ovom je uzorku 38,7% i slična je stopama opisanima u ranijim istraživanjima.[17–19] Unatoč poboljšanoj prognozi raka pluća, stope u novijim istraživanjima prevalencije depresije i dalje pokazuju njenu vrlo visoku zastupljenost. Ovo je prva studija koja je u novodijagnosticiranih bolesnika s rakom pluća usporedila depresivnost i osjećaj stigmatiziranosti i govori o tome da se osjećaj stigmatiziranosti javlja već rano u procesu bolesti, tj. već na početku liječenja. Više studija do sada je ispitalo povezanost stigme i depresivnosti i sve su se koristile presječnim nacrtom kao i ova. Gonzalez i sur. su ispitali povezanost depresije i stigma u bolesnika koji su bili na kemoterapiji,[19] a ispitana je i povezanost depresije i stigmatiziranosti u bolesnika koji su završili liječenje.[20] Učinjene su također kvalitativne studije vezano uz stigmatizaciju u bolesnika s rakom pluća te konstrukata povezanih s mentalnim zdravljem kao što su samopoštovanje, kvaliteta života i anksioznost.[21]

Nedavna istraživanja su pokazala da je stopa stigme u raka pluća viša no u raka dojke ili prostate,[22] a u istraživanju Lebel i sur. bolesnici s rakom pluća imali su više izraženu stigmu od onih s rakom glave i vrata, unatoč sličnostima u ulozi pušenja u obiju lokalizacija. To je objašnjeno značajnim medijskim kampanjama kojima se informiralo javnost o povezanosti pušenja s rakom pluća, a znatno manje nego o povezanosti s rakom glave i vrata.[23]

U usporedbi s rezultatima postignutim na ljestvici stigme u ranijim istraživanjima, vrijednosti ukupne stigme u ovoj studiji razmjerno su niže.[24] Naime, objavljene vrijednosti na Cataldovoj ljestvici stigme u raka pluća kreću se od 75,9 (SD= 18,2)[24] do 102,6 SD=20,22[25], što se može objasniti time da kampanja protiv pušenja u nas nije bila povezana s porastom stigmatizacije kao npr. u Sjedinjenim Američkim Državama, otkuda dolazi većina dosadašnjih istraživanja stigme u oboljelih od karcinoma pluća. Pušenje, naime, predstavlja i dalje značajan javnozdravstveni problem u Hrvatskoj i ističe se potreba proširivanja kampanje protiv pušenja.[26,27] Posredno se može zaključiti da je u nas pušenje samo po sebi manje stigmatizirajuće u društvu pa manje i doprinosi osjećaju stigmatiziranosti u oboljelih.

Javno zdravstvo se ovdje susreće s kompleksnim zadatkom da educira o štetnom učinku cigareta na različite tipove i sijela raka, a da istovremeno balansira učinak na razvoj stigmatizacije u onih koji su uključeni u ovakvo ponašanje. Osim toga, oboljeli od raka pluća često smatraju da su stigmatizirani i od strane zdravstvenih profesionalaca, a istraživanja su i pokazala da zdravstveni radnici imaju negativan stav prema oboljelima koji nastavljaju pušiti unatoč dijagnozi raka.[28]

Izbjegavanje istraživanja i uključivanja ovih tema u klinički rad može dovesti do toga da se stigma i sram pojačaju. Načelno, većina pristupa smanjenju stigme bazira se na edukaciji javnosti o netočnostima stereotipa i njihovom zamjenjivanju činjenicama. Ovdje ovakav pristup nije moguć. Učinkovitima su se pokazali drugi pristupi usmjereni na redukciju osjećaja stigmatiziranosti u samoga oboljelog, kao što je kognitivna psihoterapija. Kognitivna psihoterapija može biti učinkovita u suzbijanju negativnih učinaka stigme na pojedinca. Modificirana kognitivna terapija koja bi se usmjerila na promjenu misli i osjećaja povezanih s percepcijom stigme može utjecati na smanjenje depresivnih simptoma koje izaziva stigma.[29] Osobe koje skrbe o oboljelima od raka pluća također se mogu osjećati stigmatizirano te bi njihovo uključivanje u grupe podrške moglo doprinijeti smanjenju osjećaja izolacije koja je često posljedica stigme, ali i indirektno

djelovati na osjećaj stigmatiziranosti u bolesnika.[30] Kliničari moraju biti svjesni da stigmatizirani ljudi imaju nisku razinu samopoštovanja i sklonost samooptuživanju i da je to povezano sa stresom i depresijom, a samim tim utječe i na ishode liječenja.[31] Kliničar može direktno pitati bolesnika o tome što misli da je dovelo do razvoja njegovog karcinoma, naglasiti krive postavke, ako postoje, predlažući promjene ponašanja ondje gdje je primjereno.[32]

Ovo istraživanje nije ukazalo na povezanost niti stigme niti depresije s pušenjem, što su pokazala i neka ranija istraživanja.[24,25] Naime, stigmu razvijaju i oni koji prije obolijevanja nisu pušili, jer ih društvo automatski percipira kao odgovorne za svoju bolest, a oboljeli mogu introjicirati stav okoline bez obzira na to jesu li ranije pušili.[33] Učinak spola na pojavnost stigme i depresije u ovom istraživanju nije se pokazao, premda je depresija uglavnom značajno češća kod žena, što je vjerojatno posljedica malog udjela žena u uzorku.

Ovo istraživanje ima više ograničenja. Najprije, uzorak je relativno mali. Depresija je ispitana samoprocjenjujućim upitnikom koji se najčešće koristi u istraživanju pacijenata s karcinomom pluća, no upitnik baziran na kliničkom strukturiranom razgovoru dao bi precizniju procjenu prisutnosti depresije. Radi se o specifičnom uzorku novodijagnosticiranih bolesnika, što nam omogućava da istražimo depresiju i stigmatizaciju u ovoj fazi, ali i onemogućava da generaliziramo rezultate na druge faze u liječenju bolesti. Nadalje, istraživanje je presječno, kao i sva dosadašnja istraživanja povezanosti stigme i depresije. Većina do sada objavljenih presječnih istraživanja ukazuje na nužnost longitudinalnog praćenja ovog odnosa vezano uz fazu liječenja. Naime, rezultati ovoga i sličnih presječnih istraživanja ne odgovaraju na pitanje je li stigma ta koja doprinosi depresiji te shodno tome negativnim ishodima koji su s njom povezani ili je moguće i obrnuto, tj. da depresija dovodi do osjećaja stigmatiziranosti ili ga pojačava. Također, longitudinalna istraživanja bi istražila i utjecaj procesa prilagodbe na bolest na percepciju stigme. Osim toga, istraživanja ukazuju da stigma može biti kulturno specifična, a na tom tragu je i ovo istraživanje. Međutim, u ovom istraživanju rezultate stigme prikazane u drugim studijama možemo samo komentirati, ali ne i direktno usporediti. Stoga su potrebna i istraživanja percepcije stigmatiziranosti u pojedinih etniciteta i njihova međusobna usporedba. Sva dosadašnja istraživanja stigme u raku pluća učinjena su u Sjedinjenim Američkim Državama i zemljama zapadne Europe.

Zaključak

I depresija i osjećaj stigmatizacije visoko su izraženi u oboljelih od raka pluća i međusobno su povezani. U vrijeme kada zbog napretka medicine i rak pluća postaje kronična bolest, raste značaj istraživanja depresije i stigme zbog njihova ključnog doprinosa kvaliteti života oboljelih.[33] Konačno, daljnje istraživanje mehanizama nastanka depresije i stigme i njihove međusobne povezanosti te veza s drugim relevantnim psihosocijalnim čimbenicima ima za cilj razvoj adekvatnijih intervencija i inkorporiranje elemenata smanjenja stigme u izgradnju zdravije strukture podrške bolesnicima.[24] Naglašavamo da javno zdravstvo treba čak intenzivirati kampanju protiv pušenja i širiti poruku prevencije razvoja bolesti, a kliničar mora uzeti u obzir moguću stigmatiziranost pacijenta i djelovati u svrhu njenog smanjenja.

U budućim istraživanjima preporučujemo longitudinalni pristup kojim bi se ispitali temporalni odnosi percepcije stigme i razvoja depresije. Osim toga, buduće studije trebaju ispitati mogućnosti intervencija u smanjenju stigme i depresije u oboljelih od karcinoma pluća.

LITERATURA

1. *González-Marrón A, Martín-Sánchez JC, Matilla-Santander N i sur.* Estimation of the adult population at high risk of developing lung cancer in the European Union. Cancer Epidemiol 2018;57:140–7.
2. *Hamann HA, Howell LA, McDonald JL.* Causal attributions and attitudes toward lung cancer. J Appl Soc Psychol 2013; 43:E37–45.
3. *Graham H.* Smoking, stigma and social class. J Soc Policy 2012;41:83–99.
4. *Marlow LAV, Waller J, Wardle J.* Does lung cancer attract greater stigma than other cancer types? Lung Cancer 2015; 88:104–7.
5. *Alderson SL, Foy R, Glidewell L, McLintock K, House A.* How patients understand depression associated with chronic physical disease-a systematic review. BMC Fam Pract 2012;13:41.
6. *Vodermaier A, Linden W, MacKenzie R, Greig D, Marshall C.* Disease stage predicts post-diagnosis anxiety and depression only in some types of cancer. Br J Cancer 2011;105: 1814–7.
7. *Torre LA, Siegel RL, Ward EM, Jemal A.* Global Cancer Incidence and Mortality Rates and Trends-An Update. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2016;25:16–27.
8. *Knekt P, Raitasalo R, Heliövaara M i sur.* Elevated lung cancer risk among persons with depressed mood. Am J Epidemiol 1996;144:1096–103.
9. *Shi Y, Gu F, Hou LL, Hu YQ.* Self-reported depression among patients with non-small cell lung cancer. Thorac Cancer 2015; 6:334–7.
10. *Marlow LAV, Waller J, Wardle J.* Variation in blame attributions across different cancer types. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2010;19:1799–805.
11. *Chambers S K, Baade P, Youl P i sur.* Psychological distress and quality of life in lung cancer: the role of health-related stigma, illness appraisals and social constraints. Psychooncology 2015;24: 1569–77.

12. *Aukst-Margetić B, Jakovljević M, Margetić B, Bisćan M, Samija M.* Religiosity, depression and pain in patients with breast cancer. Gen Hosp Psychiatry 2005;27:250–5.
13. *Pibernik-Okanovic M, Begic D, Peros K, Szabo S, Metelko Z.* European Depression in Diabetes Research Consortium Psychosocial factors contributing to persistent depressive symptoms in type 2 diabetic patients: a Croatian survey from the European Depression in Diabetes Research Consortium. J Diab Compl 2008;22:246–53.
14. *Radloff L.* The CES-D scale: A self-report depression scale for research in the general population. Appl Psychol Meas 1977;1: 381–401.
15. *Cataldo JK, Slaughter R, Jahan TM, Pongquan VL, Hwang WJ.* Measuring stigma in people with lung cancer: psychometric testing of the cataldo lung cancer stigma scale. Oncol Nurs Forum 2011;38:E46–54.
16. *Sartorius N, Kuyken W.* Translation of health status instruments. U: Orley J, Kuyken W, editors. Quality of life assessment: international perspectives. Berlin: Springer; 1994, str. 3–19.
17. *Aukst Margetić B, Kukulj S, Santić Z, Jakšić N, Jakovljević M.* Predicting depression with temperament and character in lung cancer patients. Eur J Cancer Care (Engl) 2013;22: 807–14.
18. *Shahedah KK, How SH, Jamalludin AR, Mohd Faiz MT, Kuan YC, Ong CK.*Depressive Symptoms in Newly Diagnosed Lung Carcinoma: Prevalence and Associated Risk Factors. Tuberc Respir Dis (Seoul) 2019;82:217–26.
19. *Gonzalez BD, Jacobsen PB.* Depression in lung cancer patients: the role of perceived stigma. Psychooncology 2012; 21:239–46.
20. *Cataldo JK, Brodsky JL.* Lung Cancer Stigma, Anxiety, Depression and Symptom Severity. Oncology 2013;85:33–40.
21. *Occhipinti S, Dunn J, O'Connell DL i sur.* Lung Cancer Stigma across the Social Network: Patient and Caregiver Perspectives. J Thorac Oncol 2018;13:1443–53.
22. *LoConte NK, Else-Quest NM, Eickhoff J, Hyde J, Schiller JH.* Assessment of guilt and shame in patients with non-small-celllung cancer compared with patients with breast and prostate cancer. Clin Lung Cancer 2008;9:171–8.
23. *Lebel S, Castonguay M, Mackness G, Irish J, Bezjak A, Devins GM.* The psychosocial impact of stigma in people with head and neck or lung cancer. Psychooncology 2013;22(1):140–52.
24. *Brown CG, Brodsky J, CataldoJ K.* Lung Cancer Stigma, Anxiety, Depression and Quality of Life. J Psychosoc Oncol 2014; 32:59–73.
25. *Cataldo JK, Jahan TM, Pongquan VL.* Lung cancer stigma, depression, and quality of life among ever and never smokers. Eur J Oncol Nurs 2012;16:264–9.
26. *Padjen I, Dabić M, Glivetić T, Biloglav Z, Biočina-Lukenda D, Lukenda J.*The analysis of tobacco consumption in Croatia-are we successfully facing the epidemic? Cent Eur J Public Healt 2012;20:5–10.
27. *Civljak M, Tudor Car L, Skara S, Oreskovic S.* The Gap between the Knowledge and Current Practices – A Case of Tobacco Control Programs in Croatia. Coll Antropol 2015;39: 803–8.
28. *Wang LD, Zhan L, Zhang J, Xia Z.*Nurses' blame attributions towards different types of cancer: A cross-sectional study. Int J Nurs Stud 2015;52:1600–6.
29. *Phianmongkhol Y, Thongubon K, Woottiluk P.* Effectiveness of Cognitive Behavioral Therapy Techniques for Control of Pain in Lung Cancer Patients: An Integrated Review. Asian Pac J Cancer Prev 2015;16:6033–8.
30. *Badr H, Smith CB, Goldstein NE, Gomez JE, Redd WH.* Dyadic psychosocial intervention for advanced lung cancer patients and their family caregivers: results of a randomized pilot trial. Cancer 2015;121:150–8.
31. *Carter-Harris L.* Lung Cancer Stigma as a Barrier to Medical Help-Seeking Behavior: Practice Implications. J Am Assoc Nurse Pract 2015;27:240–5.
32. *Sun S, Schiller JH, Gazdar AF.* Lung cancer in never smokers — a different disease. Nat Rev Cancer 2007;7:778–90.
33. *Chambers SK, Dunn J, Occhipinti S i sur.* A systematic review of the impact of stigma and nihilism on lung cancer outcomes. BMC Cancer 2012; 20;12:184.

Liječ Vjesn 2020;142:306–314
https://doi.org/10.26800/LV-142-9-10-47

Izvorni rad | Original article

Klinička obilježja i preživljenje bolesnika s malignim mezoteliomom pleure – iskustvo jednog centra

Clinical characteristics and survival of patients with malignant pleural mesothelioma: a single center study

Goran Glodić[1], Antun Koprivanac[1], Anton Mažuranić[2], Tomislav Dujmović[3], Ante Marušić[4], Sanja Pleština[1,5], Suzana Kukulj[1,2,6], Lela Bitar[1], Fran Seiwerth[1], Sven Seiwerth[7], Luka Brčić[8], Dinko Stančić Rokotov[2,9], Zoran Janevski[2,9], Željko Djaković[9], Feđa Džubur[1], Mateja Janković Makek[1], Gzim Redžepi[1], Miroslav Samaržija[1], Marko Jakopović[1]✉

[1] Klinika za plućne bolesti Jordanovac, Medicinski fakultet Sveučilište u Zagrebu, KBC Zagreb
[2] Medicinski fakultet, Sveučilište u Zagrebu
[3] Klinička bolnica Merkur, Zagreb
[4] Klinički zavod za dijagnostičku i intervencijsku radiologiju, Medicinski fakultet Sveučilište u Zagrebu, KBC Zagreb
[5] Medicinski fakultet, Sveučilište u Rijeci
[6] Medicinski fakultet, Sveučilište u Mostaru
[7] Zavod za patologiju Medicinskog fakulteta u Zagrebu
[8] Zavod za patologiju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Grazu
[9] Klinika za torakalnu kirurgiju Jordanovac, Medicinski fakultet Sveučilište u Zagrebu, KBC Zagreb

Deskriptori
MEZOTELIOM – dijagnoza, liječenje, patologija; PLEURALNI TUMORI – dijagnoza,liječenje, patologija; TUMORSKI STADIJ; AZBEST –toksičnost; MULTIMODALNO LIJEČENJE; TORAKALNI KIRURŠKI ZAHVATI; PROTUTUMORSKI KEMOTERAPIJSKI PROTOKOLI – terapijska uporaba; RADIOTERAPIJA; PLEURODEZA; TALK; ANALIZA PREŽIVLJENJA; KAPLAN-MEIEROVA ANALIZA

SAŽETAK. Maligni pleuralni mezoteliom rijetka je i agresivna primarna novotvorina mezotelnih stanica pleure. Glavni rizični čimbenik je izloženost azbestu, najčešće uz latenciju od 30–50 godina. Unatoč terapiji medijan preživljenja je od 4 do 18 mjeseci, ovisno o izvoru. Cilj istraživanja bio je odrediti karakteristike bolesnika oboljelih od malignoga pleuralnog mezotelioma te ishode njihova liječenja na KBC Zagreb u razdoblju od 1999. do 2012. godine. Ispitane su karakteristike 101 bolesnika dijagnosticiranog i liječenog na KBC Zagreb u razdoblju od rujna 1999. do rujna 2012. Analizirali smo ukupno preživljenje (OS), preživljenje bez progresije bolesti (PFS) te preživljenje ovisno o histološkom podtipu tumora, dobi, kliničkom stadiju, pleurodezi talkom i modalitetu liječenja. Koristili smo Kaplan-Meierovu metodu za izradu krivulje preživljenja. 89 bolesnika bilo je muškog, 12 ženskog spola, a medijan dobi 62 godine. Prema TNM klasifikaciji stadij IV je utvrđen kod 69,3%, stadij III kod 26,73%, te stadij II kod samo 3,96% bolesnika. 73,26% bolesnika imalo je epiteloidni, 4,95% sarkomatoidni, 1% mješoviti te 20,79% NOS (nespecifirani) histološki podtip bolesti. Kirurški je liječeno 14,85% bolesnika, kemoterapijom 55,44%, dok je radioterapija primijenjena kod 9,9% bolesnika. Medijan OS iznosi 11 mjeseci, dok je PFS 10 mjeseci. Prema histološkom podtipu medijan OS iznosio je 11 mjeseci za epiteloidni, 12,5 za NOS te 5,5 za sarkomatoidni, a prema kliničkom stadiju 7 mjeseci za stadij II, 17,5 mjeseci za stadij III te 11 mjeseci za stadij IV. Medijan OS bio je dulji u skupini bolesnika mlađoj od 65 godina (12 naspram 8,5 mjeseci, p=0.28), skupini sa učinjenom pleurodezom (13 naspram 7,5 mjeseci, p=0.06) te u skupini liječenoj kemoterapijom (12,5 naspram 7,5 mjeseci, p=0.10). Očekivano preživljenje bolesnika oboljelih od malignoga pleuralnog mezotelioma u Republici Hrvatskoj u skladu je s podatcima iz literature. Ispitane metode liječenja relativno skromno utječu na preživljenje bolesnika.

Descriptors
MESOTHELIOMA – diagnosis, pathology, therapy; PLEURAL NEOPLASMS – diagnosis, pathology, therapy; NEOPLASM STAGING; ASBESTOS – toxicity; COMBINED MODALITY THERAPY; THORACIC SURGICAL PROCEDURES; ANTINEOPLASTIC COMBINED CHEMOTHERAPY PROTOCOLS – therapeutic use; RADIOTHERAPY; PLEURODESIS; TALC; SURVIVAL ANALYSIS; KAPLAN-MEIER ESTIMATE

SUMMARY. Malignant pleural mesothelioma (MPM) is an aggressive tumor that develops from the mesothelial cells lining the pleural cavity. The most relevant risk factor is asbestos exposure. Despite therapy the median survival is poor ranging from four to 18 months. The aims and objectives of this study were to assess the clinical characteristics and survival of patients with MPM treated at UHC Zagreb. This study included 101 patients diagnosed and treated for MPM at UHC Zagreb from September 1999 to September 2012. We analyzed the overall survival (OS), progression free survival (PFS) and OS depending on histological subtype, clinical stage, age, treatment method and pleurodesis performed using the Kaplan-Meier method. Eighty-nine patients were male and 12 female with the median age of 62 years. Using the TNM staging system, 69.3% were stage IV, 26.73% were stage III and 3.96% were stage II. 73.26% of MPM were epitheloid, 4.95% sarcomatous and 20.79% were NOS (non otherwise specified) histological subtype. 14.85% of patients had surgery, 55.44% of patients received chemotherapy and 9.9% radiotherapy. Median OS was 11 months and PFS was ten months. OS by histological subtype was 11 months for epitheloid, 12.5 months for NOS and 5.5 months for sarcomatous MPM. OS by TNM stage was seven months for stage II, 17.5 months for stage III and 11 months for stage IV disease. Median OS was longer for patients younger than 65 (12 vs. 8.5 months, p=0.28), patients treated with pleurodesis (13 vs. 7.5 months, p=0.06) and patients who received chemotherapy (12.5 vs. 7.5 months, p=0.10). The overall survival and prognosis of patients with malignant pleural mesothelioma in Croatia is poor in accordance with the literature. The studied treatment methods offer only a modest survival benefit to our patients.

✉ **Adresa za dopisivanje:**
Prof. dr. sc. Marko Jakopović, dr. med.
https://orcid.org/0000-0002-4815-7512
Klinika za plućne bolesti Jordanovac,
Jordanovac 104, 10000 Zagreb, Hrvatska;
e-pošta: marko.jakopovic@kbc-zagreb.hr

Primljeno 24. travnja 2019.,
prihvaćeno 3. veljače 2020.

Maligni mezoteliom rijetka je i agresivna primarna novotvorina koja se razvija iz mezotelnih stanica pleure i peritoneuma. Više od 90% prijavljenih slučajeva malignog mezotelioma dijagnosticirano je na pleuri.[1–3] Incidencija malignoga pleuralnog mezotelioma (MPM) pokazuje različite obrasce prostorne raspodjele u pojedinim dijelovima svijeta. U općoj svjetskoj populaciji ona iznosi 2–3 slučaja na 100.000 stanovnika godišnje, dok je u Republici Hrvatskoj stopa incidencije malignoga pleuralnog mezotelioma 1,8 slučajeva na 100.000 stanovnika za 2015. godinu – 3,4/100.000 među muškarcima, 0,4/100.000 među ženama. Prema podatcima Registra za rak Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo (HZJZ) u 2015. godini zabilježeno je 77 novih slučajeva mezotelioma u Republici Hrvatskoj.[4] Njegova incidencija među osobama okupacijski izloženim azbestu veća je i do 40 puta. Rizik za razvoj malignog mezotelioma na razini pojedinog bolesnika ovisan je o dobi i raste desetljećima nakon izlaganja azbestu.[5] Uzevši u obzir podatke o latenciji, unatoč trendu smanjenja korištenja azbesta u industriji i aktualnim zabranama, može se očekivati stagnacija ili čak vršni porast incidencije ove bolesti u razdoblju od 2010. do 2030. godine.

Maligni pleuralni mezoteliom gotovo uvijek ima vrlo nepovoljan tijek i prognozu. Medijan preživljenja iznosi od 4 do 13 mjeseci za neliječene bolesnike, odnosno od 6 do 18 mjeseci za liječene bolesnike, neovisno o terapijskom pristupu.[6–8]

Cilj ovog istraživanja bio je odrediti karakteristike bolesnika s dijagnosticiranim malignim pleuralnim mezoteliomom te ishod njihova liječenja u Klinici za plućne bolesti Jordanovac Kliničkoga bolničkog centra Zagreb u razdoblju od 1999. do 2012. te usporediti dobivene podatke s podatcima iz svjetske literature. Napravili smo sveobuhvatan pregled koristeći podatke prikupljene tijekom navedenih trinaest godina, što je bilo potrebno zbog niske učestalosti malignog mezotelioma pleure. Specifični ciljevi su bili ispitivanje utjecaja različitih kemoterapijskih protokola, pleurodeze talkom, operativnih zahvata te kliničkih i patohistoloških karakteristika mezotelioma na preživljenje bolesnika.

Budući da je maligni pleuralni mezoteliom rijetka bolest, svako provedeno i objavljeno istraživanje koje obuhvaća veći broj bolesnika pridonosi razumijevanju bolesti te razvoju i uspostavljanju novih vrijednih spoznaja.

Materijali i metode

U istraživanje je uključen 101 bolesnik s dijagnozom MPM koji je liječen u Klinici za plućne bolesti Jordanovac, KBC Zagreb u razdoblju od rujna 1999. do rujna 2012. godine. Podatci koji su obrađeni prikupljeni su iz povijesti bolesti bolesnika. Statistička analiza napravljena je uz pomoć programa IBM SPSS Statistics V21.0. Preživljenja (OS – engl. *overall survival*, ukupno preživljenje i PFS – engl. *progression free survival*, preživljenje bez progresije bolesti) analizirali smo koristeći Kaplan-Meierovu metodu za izradu krivulje preživljenja. Za sve podatke izračunali smo aritmetičku sredinu i medijan te standardnu devijaciju u mjesecima. Utjecaj određenih čimbenika na preživljenje izračunali smo koristeći *log-rank* test. Kao statistički značajne uzimali smo u obzir rezultate kojima je „*p*" vrijednost bila manja od 0,05. Istraživanje je provedeno u skladu s Helsinškom deklaracijom uz suglasnost Etičkog povjerenstva Kliničkoga bolničkog centra Zagreb.

Rezultati

Medijan dobi pri dijagnozi ove skupine bolesnika bio je 62 godine (najmlađi je dijagnosticiran s 27 godina, a najstariji s 82 godine) dok je aritmetička sredina dobi pri dijagnozi 61,12 godina. Od 101 bolesnika 88,11% (89) je muškog spola, a samo 11,88% (12) ženskog.

Od 101 bolesnika 55,44% (56) je dijagnosticirano videotorakoskopijom (engl. *video assisted thoracoscopy* – VATS), 35,64% (36) torakotomijom, 7,92% (8) pleuralnom biopsijom te 0,99% (1) mini torakotomijom. Svim bolesnicima određen je histološki podtip tumora: 73,26% (74) imalo je epiteloidni mezoteliom, 4,95% (5) sarkomatoidni, 1 mješoviti te 20,79% (21) NOS (engl. *not otherwise specified*; maligni pleuralni mezoteliom nespecifične histološke slike).

Klinički stadij određen je kompjuteriziranom tomografijom (CT) toraksa. Prema TNM klasifikaciji klinički stadij IV utvrđen je kod 69,30% (70) bolesnika, stadij III kod 26,73% (27) bolesnika te stadij II kod samo 3,96% (4) bolesnika. (Tablica 1)

Kirurški je liječeno ukupno 14,85% (15) bolesnika, njih 8 isključivo kirurški, dok je kod 7 bolesnika uz kirurško liječenje primijenjena i kemoterapija i radioterapija. Od 15 operativnih zahvata izvedene su 4 dekortikacije pleure, 2 parcijalne pleurektomije, 2 pleurektomije/dekortikacije, 2 operacije redukcije tumorske mase, 2 resekcije dijafragme i rebara, 1 lobektomija s resekcijom dijafragme te 1 pulmektomija s pleurektomijom.

Kemoterapiju je primilo 55,44% (56) bolesnika, njih 42,57% (43) kao jedini modalitet liječenja. 37,62% (38) bolesnika primilo je kemoterapiju kao prvu liniju liječenja, a 4,95% (5) kao drugu liniju liječenja. 35,64% (36) nije uopće liječeno kemoterapijom, dok za 8,91% (9) bolesnika ne postoji pouzdani podatak. (Tablica 2)

14,85% (15) bolesnika liječeno je kombinacijom cisplatine i doksorubicina, 12,87% (13) kombinacijom cisplatine i gemcitabina, 6,93% (7) bolesnika kombinacijom pemetrekseda i cisplatine te 5,94% (6) bole-

Tablica 1. Demografske i kliničke karakteristike ispitanika

Table 1. Demographic and clinical characteristics

Parametri / Clinical characteristics		N (ukupno / total 101)	%
Spol / Sex	Muškarci / Male	89	88,11
	Žene / Female	12	11,88
Prosjek godina / Average age	Muškarci / Male	61.14*	57,88 – 63,03**
	Žene / Female	61*	53,28 – 68,72**
Dob / Age	< 65	60	59,40
	> 65	41	40,59
Izloženost azbestu / Asbestos exposure	Da / Yes	15	14,85
	Ne / No	38	37,62
	Ne može se odrediti / No data available	48	47,52
Histološki tip tumora / Tumor histology	Epiteloidni / Epitheloid	74	73,26
	Sarkomatoidni / Sarcomatous	5	4,95
	Mješoviti tip / Biphasic	1	0,99
	NOS	21	20,79
Klinički stadij (TNM) / Clinical stage (TNM)	II	4	3,96
	III	27	26,73
	IV	70	69,30
Zahvaćena strana prsišta / Tumor site	Lijeva / Left	37	36,63
	Desna / Right	64	63,36
Pleurodeza talkom / Talc pleurodesis	Učinjena / Performed	48	47,52
	Nije učinjena / Not performed	53	52,48
Pleuralni izljev pri dijagnozi / Pleural effusion at diagnosis	Prisutan / Present	72	71,28
	Nije prisutan / Not present	29	28,71
Način postavljanja dijagnoze / Diagnosis made by	VATS	57	56,44
	Biopsija pleure / Pleural biopsy	8	7,92
	Torakotomija / Thoracotomy	35	34,65
	Mini torakotomija / Mini thoracotomy	1	0,99

* aritmetička sredina / mean
** 95% interval pouzdanosti / 95% confidence interval

Tablica 2. Liječenje

Table 2. Treatment protocols

Način liječenja / Treatment protocol	N	%
Samo kemoterapija / Chemotherapy – sole treatment	43	42,57
Samo kemoterapija, 1 linija / 1st line chemotherapy	38	37,62
Samo kemoterapija, 2 linije / 2nd line chemotherapy	5	4,95
Kemoterapija + radioterapija / Chemotherapy and radiation therapy	10	9,90
1 linija kemoterapije + radioterapija / 1st line chemotherapy with radiation therapy	7	6,93
2 linije kemoterapije + radioterapija / 2nd line chemotherapy with radiation therapy	3	2,97
Kirurgija / Surgical treatment	15	14,85
Samo kirurgija / Surgery with no adjuvant treatment	8	7,92
Kirurgija + kemoterapija / Surgical treatment with adjuvant chemotherapy	3	2,97
Kirurgija + nepoznato / Surgery and adjuvant treatment	1	0,99
Trimodalna terapija (kirurgija + kemoterapija + radioterapija) / Trimodal therapy – surgical treatment with adjuvant chemoradiotherapy	3	2,97

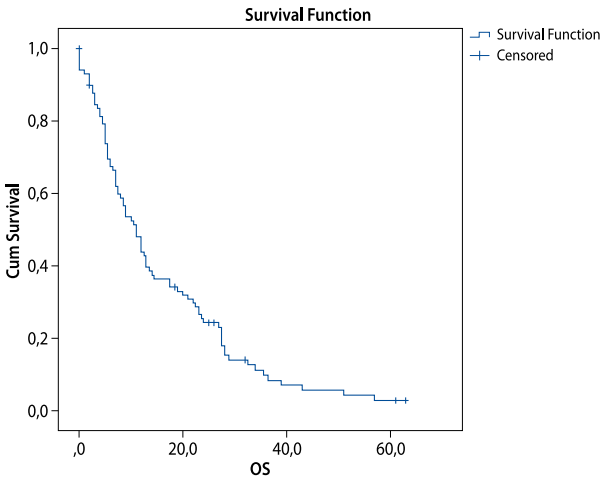
snika epirubicinom. Kod 9,90% (10) bolesnika primijenjena je radioterapija uz kemoterapiju, 6,93% (7) bolesnika primilo je kemoterapiju uz radioterapiju kao prvu liniju liječenja, 2,97% (3) kao drugu liniju.

Medijan PFS je bio 10 mjeseci (7,4 – 12,6). Medijan PFS prema histologiji iznosio je 10 (7,0 – 13,0) mjeseci za epiteloidni, 11,00 (6,8 – 15,2) za NOS te 5,5 mjeseci (0,9 – 10) za sarkomatoidni tip mezotelioma. Prema kliničkom stadiju PFS iznosio je 7,0 (4,9 – 9,1) za stadij II, 17,5 (10,5 – 24,5) za stadij III te 8,5 (6,2 – 10,8) mjeseci za stadij IV. Medijan OS bolesnika liječenih od malignog pleuralnog mezotelioma bio je 11 mjeseci (8,2 – 13,8). (Slika 1)

Medijan OS prema histološkom podtipu tumora iznosio je 11 mjeseci (8,1 – 13,9) za epiteloidni mezoteliom, 12,5 (8,4 – 16,6) za NOS i 5,5 (0,9 – 10,1) za sarkomatoidni (p=0.08). (Slika 2)

Medijan OS po kliničkom stadiju iznosio je 7 mjeseci (4,9 – 9,1) za stadij II, 17,5 (10,5 – 24,5) mjeseci za stadij III te 11,00 (8,2 – 13,8) za stadij IV (p=0,33). (Slika 3)

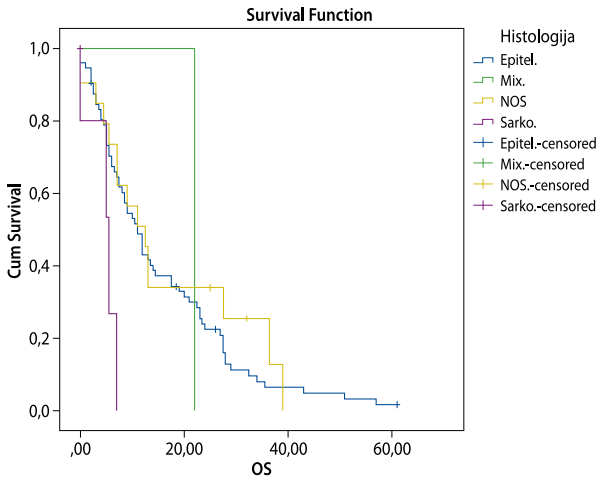
Ispitali smo utjecaj pleurodeze talkom, spola, različitih modaliteta terapije, izloženosti azbestu, dobi, izljeva te primjene kirurškog liječenja na ukupno preživljenje. (Tablica 3)



Cum Survival – kumulativno preživljenje / cummulative survival;
OS – ukupno preživljenje u mjesecima / overall survival – months.

Slika 1. Kaplan-Meier krivulja ukupnog preživljenja za sve bolesnike (N=101).

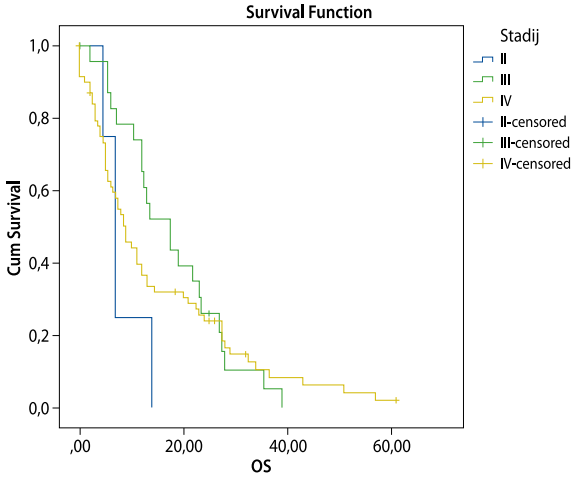
Figure 1. Kaplan-Meier curve of overall survival for all patients studied (N=101)



Cum Survival – kumulativno preživljenje / cummulative survival;
OS – ukupno preživljenje u mjesecima / overall survival – months;
Epitel. – epiteloidni mezoteliom / epitheloid MPM;
Mix. – mješoviti tip mezotelioma / mixed histology;
Sarko. / Sarco. – sarkomatoidni mezoteliom. / sarcomatous MPM

Slika 2. Kaplan-Meier krivulje preživljenja prema histološkoj slici tumora

Figure 2. Kaplan-Meier curve of survival depending on the histological subtype of MPM



Cum Survival – kumulativno preživljenje / cummulative survival;
OS – ukupno preživljenje u mjesecima / overall survival – months.

Slika 3. Kaplan-Meier krivulje preživljenja prema TNM stadiju tumora

Figure 3. Kaplan-Meier survival curve depending on TNM stage

Bolesnici muškog spola imali su medijan OS 10,5 (6,97 – 14,03), a ženskog spola 11 mjeseci (8,84 – 13,16) (p=0,98). Medijan OS u skupini bolesnika mlađih od 65 iznosio je 12,00 (8,88 – 15,12) mjeseci, a u skupini starijoj od 65 bio je 8,5 (3,17 – 13,84) (p=0,28). (Slika 4)

Skupina sa zabilježenom izloženošću azbestu u anamnezi imala je medijan OS 13,00 (10,10 – 11,61) mjeseci, a skupina bez zabilježene izloženosti azbestu 7,5 (3,39 – 11,61) (p=0,74).

Bolesnici koji su liječeni kemoterapijom imali su medijan OS 12,5 mjeseci (8,94 – 16,06), u usporedbi sa 7,5 (4,80 – 9,20) mjeseci onih koji nisu liječeni (p=0,10). Medijan OS prema vrsti kemoterapije iznosio je 13,00 (8,15 – 17,86) za kombinaciju gemcitabina i cisplatine, 12,5 (8,08 – 16,92) za doksorubicin i cisplatinu te 3,5 (0,00 – 7,7) za epirubicin (p=0,18). (Slika 5)

Prisutnost pleuralnog izljeva pri dijagnozi nije utjecala na medijan OS (11,00 mjeseci (7,51 – 14,49) kod skupine sa izljevom, odnosno 11,00 mjeseci (6,07 – 15,93) kod skupine bez pleuralnog izljeva (p=0,23). Bolesnici s učinjenom pleurodezom imali su medijan OS 13 mjeseci (6,99 – 19,00), a oni bez učinjene pleurodeze 7,5 (4,59 – 10,42) (p=0,06). (Slika 6)

U bolesnika liječenih kirurškom terapijom medijan OS bio je 7,00 (4,28 – 9,72) mjeseci, bez kirurške terapije 11,00 (8,50 – 13,50) (p=0,29).

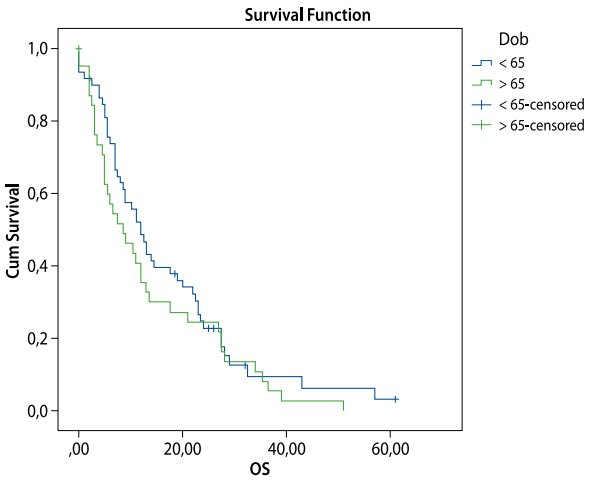
Rasprava

Maligni pleuralni mezoteliom agresivna je i podmukla zloćudna novotvorina koja se razvija iz mezotelnih stanica pleure. Glavni etiološki čimbenik za razvoj MPM-a je izloženost azbestu, zbog čega je MPM najveći zdravstveni problem u zemljama u razvoju. Iako se u Hrvatskoj azbest koristi sve manje, incidencija MPM-a ne opada zbog činjenice da se MPM javlja desetcima godina nakon izloženosti azbestu. Ovisno o izvoru, prosječno vrijeme pojave MPM-a nakon izlaganja azbestu procjenjuje se na 30 do 50 godina.[5] Podatak o prethodnoj izloženosti azbestu prisutan je u

Tablica 3. Podatci o povezanosti kliničkih faktora i ukupnog preživljenja
Table 3. Clinical factors, treatment and median overall survival

Parametri / Clinical factors and treatment modality		Medijan preživljenja (mj.) / Overall survival (months)	Interval pouzdanosti / Confidence interval (95% C.I.)	P vrijednost / P value
Ukupno preživljenje (OS) za sve bolesnike / Overall survival	–	11,00	8,25 – 13,76	–
Pleurodeza talkom / Talc pleurodesis	Učinjena / Performed	13,00	6,99 – 19,00	**0,06**
	Nije učinjena / Not performed	7,50	4,59 – 10,42	
Histološka slika MPM-a / Tumor histology	Epiteloidni / Epitheloid	11,00	8,14 – 13,86	**0,08**
	Sarkomatoidni / Sarcomatous	5,50	0,94 – 10,06	
	Mješoviti tip / Biphasic	22,00		
	NOS	12,50	8,43 – 16,57	
Liječenje kemoterapijom / Chemotherapy	Da / Applied	12,50	8,94 – 16,06	**0,10**
	Ne / Not applied	7,50	4,80 – 9,20	
Vrsta kemoterapije / Chemotherapy protocol	Pemetreksed – cisplatina	–	–	**0,18**
	Gemcitabin – cisplatina	13,00	8,15 – 17,86	
	Doksorubicin – cisplatina	12,50	8,08 – 16,92	
	Epirubicin	3,50	0,00 – 7,70	
	Bez kemoterapija / Not applied	7,00	4,80 – 9,20	
Pleuralni izljev pri dijagnozi / Pleural effusion at diagnosis	Prisutan / Present	11,00	7,51 – 14,49	**0,23**
	Nije prisutan / Not present	11,00	6,07 – 15,93	
Dob / Age	< 65	12,00	8,88 – 15,12	**0,28**
	> 65	8,50	3,17 – 13,84	
Kirurška terapija / Surgical treatment	Da / Yes	7,00	4,28 – 9,72	**0,29**
	Ne / No	11,00	8,50 – 13,50	
Klinički stadij (TNM) / Clinical stage	II	7,00	4,88 – 9,12	**0,33**
	III	17,50	10,51 – 24,49	
	IV	9,00	6,37 – 11,63	
Sijelo tumora / Tumor site	Lijevo prsište / Left hemithorax	8,50	5,77 – 11,23	**0,57**
	Desno prsište / Right hemithorax	12,00	9,83 – 14,18	
Izloženost azbestu / Asbestos exposure	Da / Yes	13,00	10,10 – 11,61	**0,74**
	Ne / No	7,50	3,39 – 11,61	
Spol / Sex	Muško / Male	10,50	6,97 – 14,03	**0,98**
	Žensko / Female	11,00	8,84 – 13,16	

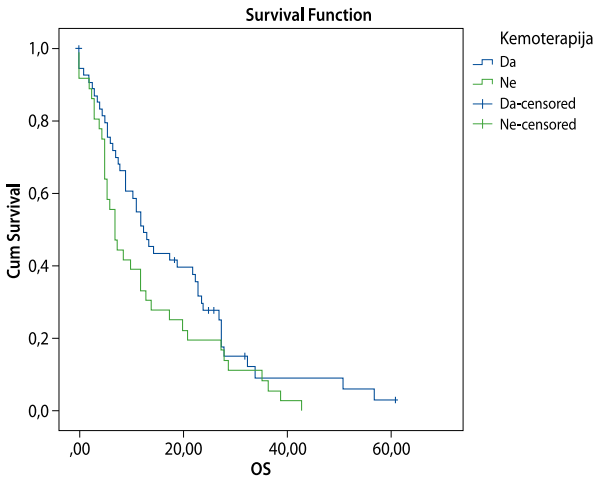
80–95% novodijagnosticiranih slučajeva malignog mezotelioma u ljudi.[1,2,5] U našem istraživanju, od ukupno 101 ispitanika, za 37,62% (38) ispitanika sa sigurnošću je potvrđena izloženost azbestu, kod 14,85% (15) ispitanika sa sigurnošću je utvrđeno da nisu bili izloženi azbestu, a kod ostalih 47,52% (48) nije bilo moguće odrediti izloženost azbestu. Točno vrijeme izlaganja azbestu kod ispitanika kod kojih je izlaganje potvrđeno nije zabilježeno. Ispitanici koji su bili izloženi azbestu imali su nešto dulji medijan OS nego oni koji nisu bili izloženi (13,00 naspram 7,5 mjeseci), međutim bez statističke značajnosti (p=0.74). Ostali potencijalni rizični čimbenici poput pušenja cigareta i izloženosti zračenju nisu navedeni kod naših ispitanika. Obiteljska anamneza MPM-a nije navedena u medicinskoj dokumentaciji.



Cum Survival – kumulativno preživljenje / cummulative survival; OS – ukupno preživljenje u mjesecima / overall survival – months.

Slika 4. Kaplan-Meier krivulje preživljenja ovisno o dobi bolesnika (< 65/ > 65)

Figure 4. Kaplan-Meier curve of survival depending on patient age (< 65/ > 65)



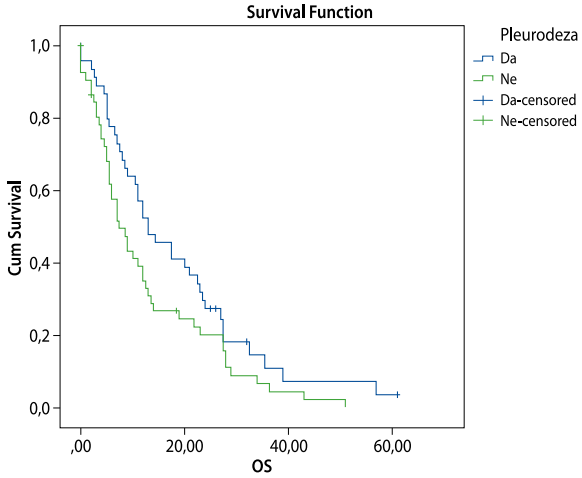
Cum Survival – kumulativno preživljenje / cummulative survival; OS – ukupno preživljenje u mjesecima / overall survival – months.

Slika 5. Kaplan-Meier krivulje preživljenja ovisno o liječenju kemoterapijom

Figure 5. Kaplan-Meier curve of survival depending on treatment with chemotherapy

Više od 80% bolesnika s dijagnosticiranim malignim pleuralnim mezoteliomom su muškarci.[5] U našem istraživanju, od 101 ispitanika, njih 88,11% (89) je muškog spola, dok je 11,88% (12) ženskog spola. Ukupno preživljenje nije ovisilo o spolu (10,5 naspram 11 mjeseci za muškarce naspram žena, p=0.98). Od 12 osoba ženskog spola, 25,00% (3) bilo ih je izloženih azbestu, a od 89 osoba muškog spola njih 39,32% (35). Jedan od uzroka veće prevalencije bolesti kod muškaraca vjerojatno je činjenica da su muškarci češće profesionalno izloženi većim količinama azbesta.[5] Među našim ispitanicima, prosječna dob pri dijagnozi bila je gotovo identična kod muškaraca (61,14) i kod žena (61,00). Dob manja od 65 godina prilikom dijagnoze MPM-a poznat je pozitivan prognostički čimbenik, što se jasno uočava i u našem radu – medijan preživljenja za bolesnike mlađe od 65 godina pri postavljanju dijagnoze MPM bio je 12 mjeseci, dok je za one starije od 65 godina bio 8,5 mjeseci (p=0,28). Dobna granica od 65 godina pri dijagnozi MPM-a također je bitna jer se bolesnicima mlađima od 65 godina preporučuje agresivnija terapija.[9,10]

Očekivano trajanje života je dulje u bolesnika s ranijim anatomskim stadijem bolesti i histološkom slikom epiteloidnog MPM-a.[9] Suprotno očekivanom, nismo otkrili statistički značajnu razliku u ukupnom preživljenju s obzirom na anatomski stadij (p=0,329), iako trend pokazuje kako je najdulji medijan preživljenja zabilježen kod bolesnika sa TNM stadijem III (17,5 mjeseci), zatim kod bolesnika sa TNM stadijem IV (9 mjeseci), dok je najniži medijan preživljenja kod bolesnika s TNM stadijem II (7 mjeseci naspram prema literaturi očekivanih 19 mjeseci). Kao razlog ovakvim



Cum Survival – kumulativno preživljenje / cummulative survival; OS – ukupno preživljenje u mjesecima / overall survival – months.

Slika 6. Kaplan-Meier krivulje preživljenja ovisno o učinjenoj pleurodezi talkom

Figure 6. Kaplan-Meier curve of survival depending on talc pleurodesis

rezultatima, osim malog broja ispitanika uključenih u istraživanje, možemo smatrati i činjenicu da su bolesnici s TNM II stadijem bolesti bili isključivo radikalno kirurški liječeni, što je danas prepoznato kao nedostatno. Suvremeni pristup podrazumijeva nužnost multimodalnog liječenja s težištem na kemoterapiji.[11]

Standardna i najčešće korištena dijagnostička metoda za dijagnozu MPM-a je VATS.[12] U našem je radu, sukladno tome, najzastupljenija dijagnostička metoda bila VATS i to kod 56,44% (57) ispitanika, zatim torakotomija kod 34,65% (35) ispitanika, biopsija pleure

kod 7,92% (8) ispitanika te mini torakotomija kod 0,99% (1) ispitanika.

Bolesnici s epiteloidnim tipom MPM-a imaju najbolju prognozu te su pogodni za agresivno liječenje.[9] Usporedbom dobivenih medijana preživljenja za pojedini histološki podtip, medijan preživljenja za bolesnike s epiteloidnom histološkom slikom bio je 11 mjeseci, za bolesnike s histološki nedefiniranom slikom mezotelioma (NOS) medijan preživljenja bio je 12,5 mjeseci, a medijan preživljenja za bolesnike sa sarkomatoidnom histološkom slikom bio je 5,5 mjeseci (p=0,08). Možemo zaključiti da postoji značajan trend pri kojem je preživljenje bolesnika sa sarkomatoidnom histološkom slikom dvostruko lošije u odnosu na bolesnike s epiteloidnom histološkom slikom i nedefiniranom histološkom slikom (NOS), što je u skladu s podatcima iz literature.[9]

Kirurški pristup liječenju mezotelioma najčešće podrazumijeva VATS s ciljem postavljanja dijagnoze, određivanja proširenosti i lokalne invazivnosti bolesti te kontrole simptoma manjim palijativnim zahvatima poput pleurodeze talkom i parcijalne pleurektomije. Rjeđe su indicirani ekstenzivni citoreduktivni zahvati gdje je cilj produljiti preživljenje smanjenjem intratorakalno smještene tumorske mase na mikroskopsku razinu, odnosno R1 resekcija (potpuna makroskopska resekcija), budući da zbog patofiziologije i patoanamtomije bolesti R0 (mikroskopski negativni resekcijski rubovi) resekcija nije moguća. Razlikujemo ekstrapleuralnu pneumonektomiju (EPP) koja podrazumijeva „*en block*" resekciju parijetalne i visceralne pleure, ipsilateralnog pluća, perikarda i dijafragme te poštedniju pleurektomiju/dekortikaciju (P/D) koja je definirana kao resekcija parijetalne i visceralne pleure.[13–15]

Najčešće provođene metode su pleurektomija i dekortikacija. Uloga isključivoga radikalnog torakalno-kirurškog liječenja u bolesnika s resektabilnom bolešću ostaje kontroverzna te za sada niti jedna randomizirana kontrolirana studija ne podupire isključivu primjenu istog. Produljenje preživljenja uz EPP i P/D dokazano je u više studija gdje je radikalno kirurško liječenje bilo dio multimodalnoga onkološkog pristupa.[10,11,15] Mortalitet kao izravna posljedica kirurškog liječenja mezotelioma u literaturi ne prelazi 5%.[15] U našem radu nije zabilježen niti jedan smrtni slučaj kao posljedica kirurškog liječenja te niti jedan slučaj komplikacije kirurškog liječenja. Ukupno je 14,85% (15) ispitanika bilo podvrgnuto kirurškom liječenju. Rezultati našeg istraživanja pokazuju kako kirurško liječenje ne pridonosi ukupnom preživljenju bolesnika (p=0,29) uz negativan trend – medijan OS bolesnika liječenih kirurški (bez obzira na zahvat) bio je 7 mjeseci naspram 11 mjeseci kod bolesnika bez ikakve kirurške intervencije. Analiza pojedinačnih kirurških metoda nije pokazala superiornost niti jedne od njih u međusobnoj usporedbi (p=0,810).

Kod 71,28% (72) ispitanika bio je prilikom dijagnoze MPM-a prisutan pleuralni izljev. Prisutnost pleuralnog izljeva pri dijagnozi kod naših ispitanika nije utjecala na ukupno preživljenje (p=0,229). Pleurodeza talkom (kemijska pleurodeza, za razliku od kirurške, mehaničke pleurodeze) najčešće je korištena metoda za sprječavanje ponovnog javljanja pleuralnog izljeva. U bolesnika oboljelih od MPM-a pleurodeza talkom koristi se kako bi se postigla kontrola simptoma izazvanih javljanjem pleuralnog izljeva.[16] Neki od simptoma koji se nastoje kontrolirati su dispneja, kašalj i bolovi pri disanju koji značajno narušavaju kvalitetu života bolesnika. Talk, mineral hidriranog magnezijevog sulfata koji se koristi pri pleurodezi, ispoljava i određeno antitumorsko djelovanje tako što pokreće apoptozu tumorskih stanica te se putem endostatina upliće u blokadu angiogeneze.[16,17] Pleurodezom je liječeno 47,52% (48) bolesnika. Medijan preživljenja za bolesnike liječene pleurodezom iznosio je 13 mjeseci, dok je medijan preživljenja za bolesnike koji nisu bili liječeni pleurodezom medijan preživljenja iznosio 7,5 mjeseci (p=0,06).

Dok se lokalna kontrola MPM-a najčešće postiže kirurškim liječenjem i kod manjeg broja bolesnika radioterapijom, temelj liječenja ostaje sistemska kemoterapija koja produljuje ukupno preživljenje i poboljšava kvalitetu života bolesnika.[11] U ovom trenutku kemoterapija izbora u Republici Hrvatskoj te u većini zemalja svijeta za liječenje MPM-a jest kombinacija pemetrekseda i cisplatine koja je postala standard liječenja nakon studije faze III iz 2003. godine, kada je dokazano produljenje preživljenja u usporedbi s monoterapijom cisplatinom.[11,18] Iznimka je Francuska, gdje je unazad nekoliko godina standardna terapija prve linije pemetreksed, cisplatina i bevacizumab temeljem rezultata MAPS studije.[19]

Nažalost, većina bolesnika u našem istraživanju liječena je kemoterapijskim protokolima prema starijim smjernicama. Ukupno je 55,44% (56) ispitanika bilo liječeno kemoterapijom. Bolesnici su primali nekoliko različitih protokola kemoterapije koji su gotovo svi bili bazirani na cisplatini: 14,85% (15) bolesnika primalo je kombinaciju cisplatine i doksorubicina, 12,87% (13) ih je primalo kombinaciju cisplatine i gemcitabina, 6,93% (7) ih je primalo kombinaciju cisplatine i pemetrekseda, 5,94% (6) ih je primalo epirubicin, dok je ostatak bolesnika liječenih kemoterapijom primao više linija različitih kombinacija kemoterapije. Niti jedan pojedinačni kemoterapijski protokol nije bio superioran u produljenju OS (p=0,18) u međusobnoj usporedbi. Unatoč relativno zastarjelim i heterogenim kemoterapijskim protokolima kojima su liječeni, medijan preživljenja ispitanika koji su bili liječeni kemo-

terapijom bio je 18 mjeseci, dok je kod ispitanika koji nisu bili liječeni kemoterapijom medijan preživljenja bio 12,5 mjeseci (p=0,1).

Radioterapija se koristi u liječenju mezotelioma kao sastavni dio multimodalne terapije u ranim oblicima bolesti u svrhu prevencije lokalnog relapsa bolesti nakon kirurške resekcije te u kasnim stadijima bolesti kao palijativna terapija.[20] Široka primjena radikalne radioterapije visokih doza zračenja značajno je limitirana osjetljivošću okolnih vitalnih struktura (srca, pluća, jetre, jednjaka i kralježničke moždine) uklopljenih u polje iradijacije.[20] Studija koja govori o trimodalnoj terapiji među bolesnicima u stadijima I, II i III pokazuje kako je medijan preživljenja 16,8 mjeseci za one bolesnike koji su primili neoadjuvantnu kemoterapiju kombinacijom cisplatine i pemetrekseda te nakon toga bili liječeni EPP operativnom metodom i primili radioterapiju. U istoj se studiji navodi da je medijan preživljenja među bolesnicima koji su u potpunosti završili liječenje svim navedenim terapijskim modalitetima bio 29,1 mjesec, uz dvogodišnje preživljenje od 61,2%. [21] Među našim ispitanicima, tri ispitanika bila su liječena operativnim zahvatom, radioterapijom i kemoterapijom. Imali su medijan preživljenja 27,5 mjeseci (p=0,316).

Zaključak

Bolesnici oboljeli od malignoga pleuralnog mezotelioma uključeni u naše istraživanje imaju ukupno preživljenje u skladu s podatcima iz svjetske literature. Kemoterapija, radioterapija i kirurško liječenje pojedinačno su se pokazali kao relativno neučinkovite metode bez obzira na liniju i protokol liječenja. Limiti ovoga rada uključuju relativno malen broj ispitanika, retrospektivno prikupljanje i analizu podataka te dug vremenski period prikupljanja podataka praćen neizbježnim promjenama u smjernicama. Tek je u novije vrijeme pemetreksed u kombinaciji s cisplatinom ili karboplatinom postao standardna prva linija kemoterapije te većina naših bolesnika nije primila istu, već protokole prema starijim smjernicama s posljedično skromnijim rezultatima liječenja. Naglasili bismo važnost multimodalnog pristupa liječenju i razvoja novih lijekova i metoda liječenja malignog mezotelioma pleure poput imunoterapije, ciljane terapije, inhibitora angiogeneze i višestrukih tirozin-kinaznih inhibitora od kojih su neki pokazali obećavajuće rezultate u novijim studijama.[22–28] Zbog uloge azbesta u patogenezi malignog mezotelioma pleure primarna prevencija u smislu zakonske regulative upotrebe azbesta ključna je za sprječavanje novih slučajeva ove bolesti u budućnosti.

Potreban je veći uzorak te nastavak praćenja i bilježenja svih novih slučajeva malignoga pleuralnog mezotelioma u Republici Hrvatskoj kako bi se došlo do kvalitetnijih podataka koji će nam omogućiti bolje razumijevanje, dijagnostiku i liječenje ove izrazito zloćudne novotvorine.

LITERATURA

1. *Leigh J, Driscoll T.* Malignant mesothelioma in Australia, 1945–2002. Int J Occup Environ Health 2003;9(3):206–17.
2. *Marinaccio A, Binazzi A, Di Marzio D i sur.* Incidence of extrapleural malignant mesothelioma and asbestos exposure, from the Italian national register. Occup Environ Med 2010; 67(11):760–5.
3. *Gemba K, Fujimoto N, Kato K i sur.* National survey of malignant mesothelioma and asbestos exposure in Japan. Cancer Sci 2012;103(3):483–90.
4. *Registar za rak Republike Hrvatske, Hrvatski zavod za javno zdravstvo.* Incidencija raka u Hrvatskoj 2015. Dostupno na: http://www.hzjz.hr/wp-content/uploads/2015/11/Bilten-2015_final.pdf. Pristupljeno: 15. 3. 2020.
5. *Craighead J.* Epidemiology of mesothelioma and historical background. Rec Res Cancer Res 2011;189:13–25.
6. *Ong ST, Vogelzang NJ.* Chemotherapy in malignant pleural mesothelioma. A review. J Clin Oncol 1996;14:1007.
7. *Antman KH.* Natural history and epidemiology of malignant mesothelioma. Chest 1993;103:373S.
8. *Aisner J.* Current approach to malignant mesothelioma of the pleura. Chest 1995;107:332S.
9. *Curran D, Sahmoud T, Therasse P, van Meerbeeck J, Postmus PE, Giaccone G.* Prognostic factors in patients with pleural mesothelioma: the European Organization for Research and Treatment of Cancer experience. J Clin Oncol 1998;16: 145–52.
10. *Balduyck B, Trousse D, Nakas A, Martin-Ucar AE, Edwards J, Waller DA.* Therapeutic surgery for nonepitheloid malignant pleural mesothelioma: is it really worthwhile? Ann Thorac Surg 2010;89:907–11.
11. *Baas P, Fennell D, Kerr KM, Schil PEV, Haas RL, Peters S.* Malignant pleural mesothelioma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2015;26(suppl 5):v31–v39.
12. *Greillier L, Cavailles A, Fraticelli A i sur.* Accuracy of pleural biopsy using thoracoscopy for the diagnosis of histologic subtype in patients with malignant pleural mesothelioma. Cancer 2007;110(10):2248–52.
13. *Rice D, Rusch V, Pass H i sur.* International Association for the Study of Lung Cancer International Staging Committee and the International Mesothelioma Interest Group. Recommendations for uniform definitions of surgical techniques for malignant pleural mesothelioma: a consensus report of the international association for the study of lung cancer international staging committee and the international mesothelioma interest group. J Thorac Oncol 2011;6(8):1304–12.
14. *Treasure T, Lang-Lazdunski L, Waller D i sur.* Extra-pleural pneumonectomy versus no extra-pleural pneumonectomy for patients with malignant pleural mesothelioma: clinical outcomes of the Mesothelioma and Radical Surgery (MARS) randomised feasibility study. Lancet Oncol 2011;12(8): 763–72.
15. *Bertoglio P, Waller DA.* The role of thoracic surgery in the management of mesothelioma: an expert opinion on the limited evidence. Expert Rev Respir Med 2016;10(6):663–72.
16. *Sonoda A, Jeudy J, White CS i sur.* Pleurodesis: indications and radiologic appearance. Jpn J Radiol 2015;33(5):241–5.

17. *Nasreen N, Mohammed KA, Dowling PA, Ward MJ, Galffy G, Antony VB.* Talc induces apoptosis in human malignant mesothelioma cells in vitro. Am J Respir Crit Care Med 2000; 161(2):595–600.
18. *Vodelzang NJ, Rusthoven JJ, Symanowski J i sur.* Phase III study of pemetrexed in combination with cispltain versus cisplatin alone in patients with malignant pleural mesothelioma. J Clin Oncol 2003;21:2636.
19. *Zalcman G, Mazieres J, Margery J i sur.* Bevacizumab for newly diagnosed pleural mesothelioma in the Mesothelioma Avastin Cisplatin Pemetrexed Study (MAPS): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. Lancet 2016;387:1405.
20. *Price A.* What is the role of radiotherapy in malignant pleural mesothelioma? Oncologist 2011;16(3):359–65.
21. *Krug LM, Pass HI, Rusch VW i sur.* Multicenter phase II trial of neoadjuvant pemetrexed plus cisplatin followed by extrapleural pneumonectomy and radiation for malignant pleural mesothelioma. J Clin Oncol 2009;27(18):3007–13.
22. *Thomas A, Hassan R.* Immunotherpies for non-small-cell lung cancer and mesothelioma. Lancet Oncol 2012;13(7): e301–310.
23. *Scherpereel A, Wallyn F, Albelda S, Munck C.* Novel therapies for malignant pleural mesothelioma. Lancet Oncol 2018;19 (3):e161–172.
24. *Grosso F, Steele N, Novello S i sur.* Nintedanib plus pemetrexed/cisplatin in patients with malignant pleural mesothelioma: phase 2 results from the randomized, placebo-controlled LUME-meso trial. J Clin Oncol 2017;5:3591–600.
25. *Szlosarek PW, Steele JP, Nolan L i sur.* Arginine deprivation with pegylated arginine deiminase in patients with argininosuccinate synthetase 1–deficient malignant pleural mesothelioma: a randomized clinical trial. JAMA Oncol 2017;3: 58–66.
26. *Alley EW, Lopez J, Santoro A i sur.* Clinical safety and activity of pembrolizumab in patients with malignant pleural mesothelioma (KEYNOTE-028): preliminary results from a non-randomised, open-label, phase 1b trial. Lancet Oncol 2017; 18:623–30.
27. *Scherpereel A, Mazieres J, Greillier L i sur.* Second- or third-line nivolumab (Nivo) versus nivo plus ipilimumab (Ipi) in malignant pleural mesothelioma (MPM) patients: results of the IFCT-1501 MAPS2 randomized phase 2 trial. Proc Am Soc Clin Oncol 2017;35(suppl 18):8507(abstr).
28. *Sterman DH, Alley E, Stevenson JP i sur.* Pilot and feasibility trial evaluating immuno-gene therapy of malignant mesothelioma using intrapleural delivery of adenovirus-IFN combined with chemotherapy. Clin Cancer Res 2016;22:3791–800.

Vijest | News

Hrvatsko društvo umirovljenih liječnika
Hrvatskoga liječničkog zbora
HDUL HLZ

Pozivamo umirovljene liječnike da nam se pridruže!

- stručna predavanja
- druženje uz kavu
- izleti
- kulturne manifestacije
- pomoć potrebitim kolegama
- u pripremi IV. knjiga HDUL
- rješavanje naših problema

Pridruži se! Budi naš član!

Informacije i kontakti: zoricicletoja@gmail.com 091 7271041; kaiczvonimir@gmail.com 099 6460878; mat.janec949.mm@gmail.com 091 5133793; brinarpeter@gmail.com 098 350108

Dr. sc. Ivka Zoričić-Letoja
Predsjednica HDUL HLZ

Liječ Vjesn 2020;142:315–322
https://doi.org/10.26800/LV-142-9-10-48

Kliničko zapažanje | Clinical observation

Učinkovitost i sigurnost tjelovježbe u idiopatskim upalnim miopatijama – prikaz bolesnika i pregled literature

Effectivness and safety of exercise in idiopathic inflammatory myopathies – case report and review of the literature

Domagoj Andrić[1]✉, Ružica Čunović-Dubroja[1], Darija Granec[1], Miroslav Mayer[2], Iva Milivojević[1], Lorena Petrač[1], Branimir Anić[2]

[1] Odjel za reumatologiju i medicinsku rehabilitaciju reumatoloških bolesnika, Specijalna bolnica za medicinsku rehabilitaciju Krapinske Toplice
[2] Zavod za kliničku imunologiju i reumatologiju Klinike za unutarnje bolesti Medicinskog fakulteta Sveučilšta u Zagrebu i Kliničkoga bolničkog centra Zagreb

Deskriptori
MIOZITIS – dijagnoza, farmakoterapija, imunologija, rehabilitacija; SRP – imunologija; AUTOANTITIJELA – imunologija; TERAPIJSKE VJEŽBE – metode; VJEŽBE SNAŽENJA; FIZIČKA IZDRŽLJIVOST; MIŠIĆNA SNAGA; GLUKOKORTIKOIDI – terapijska uporaba; IMUNOSUPRESIVI – terapijska uporaba; ISHOD LIJEČENJA

SAŽETAK. Idiopatske upalne miopatije (engl. *idiopathic inflammatory myopathies* – IIM) su rijetke sustavne autoimunosne bolesti karakterizirane slabošću proksimalnih mišića, znakovima upale i oštećenja mišića i drugih organskih sustava, prvenstveno pluća. Rano prepoznavanje bolesti i pravovremeni početak liječenja smanjuju mišićnu upalu, trajna oštećenja mišića i razvoj ekstramuskularnih komplikacija. Temelj farmakološkog liječenja su glukokortikoidi uz dodatak imunosupresivnih i imunomodulirajućih lijekova. Klinički i serološki podtipovi miozitisa vrlo su različiti i ne reagiraju jednako na farmakološku terapiju. Terapijske su vježbe, uz medikamente, važan čimbenik u liječenju IIM-a. Povećanje mišićne snage, smanjenje onesposobljenosti, protuupalni učinci i poboljšanje metabolizma u mišićnim stanicama učinci su tjelovježbe dokazani u mnogim znanstvenim studijama. Vježbe su se pokazale sigurnima i učinkovitima u akutnoj i kroničnoj fazi miozitisa. Rehabilitacijski program vježbi treba individualno prilagoditi svakom bolesniku, a njegov učinak mjeriti validiranim instrumentima. U ovom radu prikazujemo trogodišnji klinički tijek bolesnika s anti-SRP pozitivnim miozitisom, s posebnim osvrtom na akutnu stacionarnu rehabilitaciju u aktivnoj fazi bolesti te donosimo pregled literature.

Descriptors
MYOSITIS – diagnosis, drug therapy, immunology, rehabilitation; SIGNAL RECOGNITION PARTICLE – immunology; AUTOANTIBODIES – immunology; EXERCISE THERAPY – methods; RESISTANCE TRAINING; PHYSICAL ENDURANCE; MUSCLE STRENGTH; GLUCOCORTICOIDS – therapeutic use; IMMUNOSUPPRESSIVE AGENTS – therapeutic use; TREATMENT OUTCOME

SUMMARY. Idiopathic inflammatory myopathies (IIM) are rare systemic autoimmune diseases characterized by proximal muscle weakness, evidence of muscle inflammation and damage and other extramuscular organ involvement, especially lungs.Early diagnosis and initiation of treatment reduces muscle inflammation and lowers the chance of developing extramuscular disease and muscle damage. Glucocorticoids are the cornerstone of pharmacological treatment, they are used in combination with immunosuppressive and immunomodulatory medications. Clinical and serological subtypes of IIM are very diverse, and they respond differently to pharmacological treatment. Therapeutic exercise in addition to medicaments is an important adjunct for the treatment of IIM. Improvement in muscle strength, impairment reduction, anti-inflammatory activity and increased metabolism in muscle fibers are all proven effects of exercise in many scientific studies.Exercise is a safe and effective treatment in both chronic and acute stage of myositis. Rehabilitation program should be individually adapted to every patient, and validated instruments should be used to measure clinically important change.In this paper we present a 3-year clinical course of a patient diagnozed with an anti-SRP positive myositis with a special review of stationary rehabilitation in the acute stage of the disease. Review of the literature is presented in discussion.

Idiopatske upalne miopatije su heterogena skupina rijetkih stečenih autoimunosnih bolesti karakteriziranih upalnim infiltratima u mišićnom tkivu i slabošću mišića zahvaćenih upalom. Opći simptomi kao što su febrilitet, umor i gubitak tjelesne težine te moguća afekcija drugih organskih sustava (pluća, srce, zglobovi, gastrointestinalni sustav, koža i meka tkiva) ukazuju na to da se radi o sustavnim bolestima, a ne samo o bolestima mišića.[1] Godišnja incidencija IIM-a u populaciji kreće se od 1,6 do 19 slučajeva na 1.000.000 stanovnika, a prevalencija od 2,4 do 33,8 slučajeva na 100.000 stanovnika.[2] Temeljem razlika u kliničkim i histopatološkim karakteristikama bolesti povijesno su IIM podijeljene u četiri kategorije: polimiozitis, dermatomiozitis, juvenilni dermatomiozitis i miozitis inkluzijskih tjelešaca (engl. *inclusion body myositis* – IBM).[3] Polimiozitis je karakteriziran postupnim razvojem mišićne slabosti proksimalnih mišićnih grupa, a dermatomiozitis uz mišićnu slabost obilježava tipični kožni osip.[4] IBM je entitet sa sporije progredirajućim obrascem mišićne slabosti koja zahvaća i proksimalne i distalne mišiće na udovima. U zadnjih četrdesetak godina, osim ove četiri osnovne kategorije, opi-

✉ **Adresa za dopisivanje:**
Domagoj Andrić, dr. med., https://orcid.org/0000-0003-2209-7635
Odjel za reumatologiju i medicinsku rehabilitaciju reumatoloških bolesnika,
Specijalna bolnica za medicinsku rehabilitaciju Krapinske Toplice,
Gajeva 2, 49217 Krapinske Toplice, e-pošta: domagoj.andric@sbkt.hr

Primljeno 10. svibnja 2020., prihvaćeno 16. rujna 2020.

sani su i drugi klinički i patohistološki fenotipovi miozitisa: sindrom antisintetaze, amiopatski dermatomiozitis, imunosno posredovani nekrotizirajući miozitis (engl. *immune-mediated nectrotizing myositis* – IMNM).[5] Pronalazak autoantitijela specifičnih za miozitis (engl. *myositis specific autoantibodies* – MSA) i autoantitijela povezanih s miozitisom (engl. *myositis associated autoantibodies* – MAA) pomogao je u razlikovanju različitih podtipova IIM-a, prognozi tijeka bolesti i procjeni odgovora na terapiju.[6] Dosad je otkriveno petnaestak MSA za koje je utvrđeno da su monospecifični za određeni klinički fenotip, tj. u pojedinog bolesnika se otkriva samo jedna vrsta protutijela.[7] Anti-SRP (engl. *signal recognition particle* – SRP) i anti-HMGCR (engl. *3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase* – HMGCR) protutijela javljaju se u IMNM-u, entitetu kod kojega je patohistološki u mišiću manje izražen upalni infiltrat, a naglašenija je nekroza mišićnih vlakana.[8] Anti-SRP protutijela povezuju se s težim kliničkim tijekom bolesti. Klinička slika miozitisa može se preklapati i s drugim bolestima vezivnog tkiva kao što su sustavni eritemski lupus, reumatoidni artritis, Sjögrenov sindrom, sustavna skleroza ili miješana bolest vezivnog tkiva, gdje su MAA koristan dijagnostički biomarker.[6] Patogeneza oštećenja mišića i nastanka mišićne slabosti u IIM-u nije u potpunosti razjašnjena, a uključuje stanične i humoralne imunosne te neimunosne mehanizme.[9] U ranoj fazi bolesti patohistološki u mišićinim vlaknima dominiraju upalni infiltrati CD4+ i CD8+ T limfocita, makrofaga i drugih stanica, ali njihova prisutnost ne pokazuje dobru korelaciju s kliničkim simptomima. Neimunosni mehanizmi poremećaja energetskog metabolizma mišićnih stanica vjerojatno pridonose mišićnoj slabosti u ranoj fazi bolesti.[10] Kasna faza bolesti obilježena je atrofijom mišićnih vlakana, masnom supstitucijom i fibrozom koje uzrokuju ireverzibilno oštećenje strukture i funkcije zahvaćenog mišića. Farmakološka terapija IIM-a temelji se na protuupalnoj terapiji sustavnim glukokortikoidima, imunosupresivnoj i imunomodulirajućoj terapiji. Unatoč pravovremenoj farmakološkoj terapiji kojom se smanjuje upalna aktivnost u mišićima, slabost često perzistira i dovodi do značajnog ograničenja u aktivnostima svakodnevnog života (ASŽ) i smanjenja kvalitete života bolesnika.[11] Temelj nefarmakološkog liječenja miozitisa jesu vježbe kojima se ostvaruju pozitivni učinci na aktivnost bolesti, funkciju mišića i opće zdravlje.[12] Intenzivna istraživanja na području rehabilitacije miozitisa u zadnjih dvadesetak godina sugeriraju da vježbanje kod bolesnika ne pogoršava aktivnost bolesti i ne uzrokuje mišićno oštećenje.[13] Rehabilitacija bolesnika s IIM-om temelji se na individualiziranim vježbama izdržljivosti (engl. *endurance exercise*), vježbama snaženja mišića (engl. *strength exercise*) ili kombinaciji jednog i drugog.[14] U literaturi se mogu pronaći različiti rehabilitacijski protokoli za bolesnike kod kojih je bolest pod kontrolom ili u fazi egzacerbacije bolesti odnosno novodijagnosticirane bolesti. Heterogenost miozitisa i njihova mala incidencija u populaciji razlogom su nepostojanja specifičnih smjernica za rehabilitaciju. Program vježbi je stoga potrebno prilagoditi pojedinom tipu miozitisa i kliničkim osobitostima pojedinog bolesnika, vodeći računa i o ekstramuskularnim manifestacijama bolesti.[5]

Prikaz bolesnika

Četrdesetjednogodišnji muškarac s mišićnom slabošću ramenog i zdjeličnog obruča i otežanoga gutanja hospitaliziran je u svibnju 2017. godine na odjelu neurologije u kliničkoj ustanovi u Zagrebu radi dijagnostičke obrade mišićne slabosti. Simptomi mišićne slabosti u rukama i nogama započeli su 6 mjeseci prije prve hospitalizacije, nakon kratkotrajnog febriliteta i preboljene viroze, a 2–3 mjeseca od javljanja prvih simptoma značajno su se pogoršali. Ustajanje, hod po stubama i podizanje ruku iznad glave postali su mu zahtjevni, a primijetio je i da otežano guta čvrstu hranu. Tri mjeseca od početka bolesti tjelesna masa mu se smanjila za 7 kg. Osnovni laboratorijski nalazi učinjeni po obiteljskom liječniku (kompletna krvna slika, sedimentacija eritrocita, osnovni biokemijski pokazatelji) nisu pokazali otklon u referentnim vrijednostima. Mišićni enzimi (kreatin kinaza – CK, laktat dehidrogenaza – LDH, mioglobin) tada nisu analizirani. Tijekom hospitalizacije u svibnju 2017. godine proširena je dijagnostička obrada i zabilježene su višestruko povišene vrijednosti mišićnih enzima u serumu (CK > 12000 U/L). Elektromioneurografski nalaz slijedio je miopatski obrazac te je interdisciplinarnom suradnjom s reumatologom postavljena dijagnoza polimiozitisa. Dijagnoza je potvrđena biopsijom mišića i dodatnom analizom seruma na MSA. Anti-SRP protutijela bila su visoko pozitivna. Bolesnik je zadovoljio EULAR/ACR kriterije za definitivnu dijagnozu IMNM-a. Dodatnom dijagnostičkom obradom isključene su druge moguće pridružene bolesti i zahvaćenost drugih organskih sustava. Započeto je liječenje visokim dozama glukokortikoida, intravenskim imunoglobulinima (1g/kg) tijekom 5 dana te metotreksatom 20 mg tjedno. Tri tjedna od početka medikamentoznog liječenja razina CK u serumu značajno se smanjila na 3520 U/L (slika 1.). Mišićna slabost i funkcionalna onesposobljenost su perzistirali te je bolesnik nakon četiri tjedna liječenja u kliničkoj bolnici premješten na nastavak liječenja u rehabilitacijsku ustanovu. Pri prijemu na rehabilitaciju učinjena je klinička, laboratorijska i funkcionalna evaluacija bolesnika. Mjere procjene funkcionalnog statusa i praćenja ishoda rehabilitacije bile su: procjena snage mišića proširenim manualnim mišićnim testom (engl. *manual*

muscle test – MMT) u rasponu 0–5; bolesnikova procjena aktivnosti bolesti koja je mjerena vizualnom analognom ljestvicom (engl. *visual analogue scale* – VAS) u rasponu 0–100 mm; upitnik za ocjenu zdravstvenog stanja (engl. *Health Assessment Questionnaire – Disability Index* – HAQ-DI). Za procjenu aerobnog kapaciteta učinjeno je ergometrijsko testiranje. Periodično se provjeravala i serumska razina mišićnih enzima (CK). Pri prijemu na rehabilitaciju kod bolesnika je bila izražena slabost mišića ramenog i zdjeličnog obruča te fleksora vrata, znatno smanjen aerobni kapacitet (indirektna procjena na ergometru 2.8 MET), a vrijednost HAQ-DI od 1,75 upućivala je na srednje tešku do tešku onesposobljenost. Bolesnikova procjena aktivnosti bolesti bila je visoka (VAS 70 mm), što je vidljivo u tablici 1.



Slika 1. Shematski prikaz kretanja vrijednosti enzima kreatin kinaze (CK) u serumu bolesnika od svibnja 2017. do siječnja 2020. godine. Fiziološki raspon vrijednosti CK za muškarce je 26–192 U/L.

Figure 1. Schematic representation of creatin kinase (CK) values in patient's serum from May 2017 January 2020. Physiologic reference value for men is 26–192 U/L.

Rehabilitacijski program bio je temeljen na vježbama snaženja mišića i povećanju mišićne izdržljivosti. Provođene su individualizirane vježbe s otporima prilagođene jakosti pojedinih mišićnih skupina, koristeći težinu vlastitog tijela, utege i elastične trake; aerobni trening na biciklu ergometru na 60–80% maksimalne srčane frekvencije i aerobni trening umjerenog intenziteta u bazenu (plivanje) uz vježbe snaženja mišića u vodi. Nastavljena je imunosupresivna i protuupalna terapija po reumatologu. Nakon četiri tjedna rehabilitacije poboljšan je aerobni kapacitet bolesnika (3.7 MET), snaga pojedinih mišića ramenog i zdjeličnog obruča mjerena manualnim mišićnim testom bila je u poboljšanju, reduciran je stupanj funkcionalne one-

Tablica 1. Mjere aktivnosti bolesti i mjere ishoda

Table 1. Disease activity measures and outcome measures

Mjera aktivnosti bolesti /mjera ishoda / Disease activity measure/outcome measure	19.6.2017. (početak stacionarne rehabilitacije / start date of inpatient rehabilitation)	24.7.2017. (završetak stacionarne rehabilitacije / end date of inpatient rehabilitation)	18.2.2019. (reumatološka ambulanta / outpatient rheumatology clinic)	25.2.2020. (reumatološka ambulanta / outpatient rheumatology clinic)
MMT odabranih mišića aksijalnog i perifernog skeleta / MMT of exial and peripheral muscle groups tested	IP 2/5 bil. HAM 3/5 bil. GM 3/5 d, 3+/5 l. QF 4+/5 d, 4+/5 l. DM 2/5 bil. TRAP 2+/5 bil. PM 2+ l, 3+ d. WF 5/5 bil. WE 5/5 bil. AD 5/5 bil. AP 5/5 bil. NF 3/5	IP 2+/5 bil. HAM 3+/5 bil. GM 3/5 d, 3+/5 l. QF 4+/5 bil. DM 3/5 bil. TRAP 4+/5 bil. PM 3 l, 3+ d. WF 5/5 bil. WE 5/5 bil. AD 5/5 bil. AP 5/5 bil. NF 3+/5	IP 2/5 bil. HAM 5/5 bil. GM 2+/5 d, 2+/5 l. QF 5/5 bil. DM 4/5 l, 5/5 d. TRAP 5/5 bil. WF 5/5 bil. WE 5/5 bil. NF 4/5	IP 3+/5 bil. HAM 5/5 bil. GM 3+/5 d, 3+/5 l. QF 5/5 l, 4/5 d. DM 5/5 bil. TRAP 5/5 bil. WF 5/5 bil. WE 5/5 bil. NF 5/5
HAQ-DI	1,75	0,85	0,0	0,0
Ergometrija / Ergometry	50 W/2.8 MET	75 W/3.7 MET	–	–
CK	2742 U/L	1598 U/L	1316 U/L	930 U/L
VAS aktivnosti bolesti (bolesnik) / Patient disease activity assessment (VAS)	70 mm	50 mm	14 mm	18 mm

MMT – manualni mišićni test / manual muscle test; IP – iliopsoas / iliopsoas muscle; HAM – skupina Hamstrings / „Hamstrings" group of muscles; GM – gluteus maximus / gluteus maximus muscle; QF – quadriceps femoris / quadriceps femoris muscle; DM – deltoideus / deltoideus muscle; TRAP – trapezius – gornji dio / trapezius muscle – upper part; PM – pectoralis major / pectoralis major muscle; WF – fleksori šake / wrist flexors; WE – ekstenzori šake / wrist extensors; AF – fleksori stopala / ankle plantar flexors; AD – ekstenzori stopala / ankle dorsiflexors; NF – fleksori vrata / neck flexors; l – lijevo / left, d – desno / right, bil – obostrano / bilateral; CK – kreatin kinaza / creatin kinase; VAS – vizualno-analogna ljevica / visual analog scale.

sposobljenosti (HAQ-DI 0.85) na blagu do umjerenu onesposobljenost (tablica 1.). Vrijednosti mišićnih enzima u serumu za vrijeme rehabilitacije kontinuirano su pokazivale regresivnu dinamiku (slika 1.). Bolesnik je nakon otpusta iz rehabilitacijske bolnice nastavio samostalno vježbati (vježbe snaženja mišića u teretani, aerobni trening – plivanje), nastavljena je medikamentozna terapija i redovito kliničko praćenje po reumatologu. Bolesnik je u tri navrata imao egzacerbaciju bolesti koja se manifestirala dodatnim slabljenjem proksimalnih mišićnih skupina i porastom mišićnih enzima u serumu (slika 1.). Devetnaest mjeseci nakon prve hospitalizacije ponovno je zbog pogoršanja bolesti hospitaliziran na reumatološkom odjelu u kliničkoj ustanovi. Kliničko poboljšanje je ostvareno privremenim povišenjem doze glukokortikoida, a uz stalnu terapiju metotreksatom tada su u terapiju uvedeni i parenteralni imunoglobulini jednom mjesečno. Unatoč redovnoj terapiji i dobrom kliničkom odgovoru, u intervalu praćenja nisu nikada postignute fiziološke vrijednosti CK u serumu (slika 1.). Razmatra se uvođenje rituksimaba u terapiju. Dvije godine nakon prve hospitalizacije opserviran je u hitnoj internističkoj ambulanti zbog undulacije atrija koja je parenteralnim amiodaronom uspješno konvertirana u sinus ritam. Naknadno učinjenom neinvazivnom kardiološkom obradom nisu pronađena patološka odstupanja te nije bilo potrebe za uvođenjem diferentne kardiološke terapije. Nakon isteka osamnaest mjeseci i trideset mjeseci od početka liječenja učinjena je reevaluacija mišićne snage i funkcionalne onesposobljenosti po fizijatru (tablica 1.). Snaga mišića ramenog obruča i fleksora vrata u potpunosti se oporavila, dok je snaga pojedinih mišića zdjeličnog obruča ostala smanjena. Bolesnik nema ograničenja u aktivnostima svakodnevnog života.

Diskusija

Pristup rehabilitaciji u upalnim reumatskim bolestima u prošlosti je bio temeljen na mirovanju i poštedi tjelesne aktivnosti, najviše zbog straha da mišićni rad može pogoršati sustavnu upalu i time naštetiti zahvaćenim organima.[15] Paradigma se u posljednjih četrdesetak godina u potpunosti promijenila zahvaljujući brojnim znanstvenim studijama koje ukazuju na to da aktivne vježbe ne pogoršavaju upalnu aktivnost u upalnim reumatskim bolestima, već mogu djelovati i protuupalno.[16] Publiciran je niz znanstvenih radova u kojima se polemizira o pozitivnoj ulozi tjelovježbe u smanjivanju kronične upale niskog stupnja (engl. *chronic low-grade inflammation*).[17,18] Smatra se da je kronična upala važan čimbenik u nastanku kroničnih nezaraznih bolesti poput šećerne bolesti tipa 2, metaboličkog sindroma, kardiovaskularnih bolesti i pojedinih tumora, koje su na svjetskoj razini najveći uzrok mortaliteta i onesposobljenosti.[19] Budući da je rizik nastanka kroničnih nezaraznih bolesti u bolesnika oboljelih od upalnih reumatskih bolesti povišen, redovita tjelovježba je prepoznata kao bitan čimbenik smanjenja rizika.[20] O protuupalnom učinku tjelovježbe u zdravoj populaciji postoje brojni dokazi[18], a mehanizmi kojima se protuupalni učinci vježbi ostvaruju u upalnim reumatskim bolestima još uvijek se istražuju. Otkriveno je da se skeletni mišići ponašaju poput endokrinološkog organa komunicirajući s drugim organskim sustavima preko sekrecije specijaliziranih citokina u sustavnu cirkulaciju. Takvi citokini, koji se još nazivaju miokinima, oslobađaju se iz mišića u cirkulaciju nakon svake vježbe (npr. interleukin 6 – IL-6) te mogu inducirati sustavne protuupalne učinke.[21] Temeljem ovih spoznaja vježbu možemo smatrati adjuvantnom terapijom u upalnim reumatskim bolestima.

Prvi prikazi bolesnika s miozitisom u kojima je dokazana neškodljivost tjelovježbe objavljeni su početkom 90-ih godina 20. stoljeća[22,23], nakon čega su objavljeni i prvi randomizirani kontrolirani pokusi bolesnika u stabilnoj fazi bolesti.[17–20] U navedenim istraživanjima vježbe nisu pogoršale aktivnost bolesti, a imale su statistički značajne učinke na povećanje mišićne snage, aerobni kapacitet, funkcionalne ishode i kvalitetu života. Odabir tipa vježbi varirao je od istraživanja do istraživanja, a provođeni su programi koji su se bazirali na treningu mišićne izdržljivosti (engl. *endurance training*) ili treningu snaženja mišića (engl. *strength training*) uz vježbe istezanja mišića (*engl.* stretching). Vježbe za povećanje mišićne izdržljivosti tipično su se provodile na biciklu ili steperu (engl. *step aerobics*) u rehabilitacijskom centru ili kod kuće, s ciljnim intenzitetom vježbanja 50–80% VO2 max kroz 5–12 tjedana.[24,27–29] Za vježbe snaženja mišića provođeni su različiti protokoli od laganog do intenzivnog treninga, ovisno o mišićnoj izvedbi ispitanika na početku istraživanja.[24,25,30–32] Iako definitivnih preporuka o odabiru tipa i intenziteta vježbi u upalnim idiopatskim miopatijama za sada nema, u preglednim se člancima mogu pronaći sažetci rehabilitacijskih protokola koji su korišteni u dosadašnjim istraživanjima.[13,14,33–35] U sustavnom pregledu iz 2019. godine u kojem je analizirana sigurnost i učinkovitost tjelovježbe u IIM-u, autori preporučuju trening mišićne izdržljivosti na biciklu ili steperu tri puta tjedno, a dodatni trening snaženja mišića smatraju sigurnim za primjenu, iako jasnih zaključaka o učincima takvog treninga iz dosadašnjih istraživanja još nemamo.[13] Kod našeg bolesnika odabrali smo vježbe snaženja mišića s malim otporima zbog izražene slabosti proksimalnih mišićnih skupina i nemogućnosti izvođenja antigravitacijskog pokreta u ramenom i zdjeličnom obruču. Intenzitet aerobnog treninga na biciklu ergometru odredili smo prema maksimalnoj srčanoj minutnoj frekvenciji (engl. *heart rate maximum* – HR max). Trening je provođen na 60–80% HR max, što je u skladu s preporukama objav-

ljenim u dosadašnjim istraživanjima.[14] Bolesnik je dobro podnosio trening izdržljivosti i vježbe snage, a vrijednosti mišićnih enzima u serumu tijekom akutne rehabilitacije pratile su regresivnu dinamiku.

Mjere ishoda rehabilitacije znatno se razlikuju od studije do studije. Kako bi se ujednačili kriteriji za procjenu aktivnosti bolesti, praćenje ishoda rehabilitacije i učinka medikamentoznog liječenja, dvije grupe stručnjaka pod nazivima *International Myositis Assessment & Clinical Studies Group* (IMACS) i *Paediatric Rheumatology International Trials Organisation* (PRINTO) predložile su niz ključnih mjera (engl. *core set measures*) za procjenu aktivnosti bolesti i oštećenja ciljnih organa izazvanih idiopatskim upalnim miopatijama.[36] Za procjenu aktivnosti bolesti predložen je set od 6 ključnih mjera: globalna procjena aktivnosti bolesti mjerena VAS-om ili Likertovom ljestvicom od strane bolesnika i liječnika, snaga mišića aksijalnog i perifernog skeleta izražena s MMT, tjelesna funkcija mjerena validiranim alatom (npr. HAQ), laboratorijska procjena aktivnosti mišićnih enzima (CK, LDH, aldolaza, alanin aminotransferaza, aspartat aminotransferaza) i procjena zahvaćenosti drugih organskih sustava (koža, zglobovi, gastrointestinalni sustav, srce, pluća).[36] Učinjena je validacija i standardizacija ovih mjera te su predloženi kriteriji kojima se kvantificira klinički značajno poboljšanje.[37] U našem slučaju koristili smo sljedeće metode: procjenu snage mišića proširenim MMT-om, bolesnikovu procjenu aktivnosti bolesti mjerenu VAS-om, HAQ-DI i serumska razina mišićnih enzima (CK). U kliničkim istraživanjima za kvantitativnu procjenu mišićne snage često se koristi izokinetički dinamometar, osobito kod bolesnika s manje izraženim deficitom snage. U našem slučaju nismo mogli provesti izokinetičko testiranje jer pojedine mišićne skupine nisu imale antigravitacijski pokret (MMT <3). Stoga smo za procjenu mišićne snage koristili isključivo MMT. Za procjenu mišićne snage i izdržljivosti može se koristiti i funkcionalni indeks (engl. *functional index* – FI).[38] To je test za mjeru funkcionalne onesposobljenosti mišića u IIM-u, budući da MMT kod manje izražene slabosti mišića može biti nepouzdan. Originalni FI sastoji se od 14 mjerenja kojima se procjenjuje snaga i izdržljivost aksijalnih, perifernih i respiratornih mišića. Testiranje je vremenski zahtjevno pa su autori objavili i validirali revidiranu verziju, FI 2, kod koje se testira sposobnost ponavljanja pokreta (60 ili 120 puta) u 7 mišićnih grupa.[39] Iako je izravno mjerenje aerobnog kapaciteta spiroergometrijom najpouzdaniji način mjerenja VO2 max, neizravna procjena aerobnog kapaciteta ergometrijskim testiranjem često se koristi u kliničkoj praksi. Ergometrijsko testiranje sa snimanjem EKG-a u našem je slučaju bilo metoda izbora.

Gubitak mišićne snage i izdržljivosti vodeći su znakovi zahvaćenosti mišića u IIM-u. Iako je u akutnoj fazi slabost mišića vjerojatno posljedica nekroze mišićnih vlakana posredovane imunološkim mehanizmima, u kroničnoj fazi nastupa mišićna atrofija s masnom supstitucijom i fibrozom. Neimunosni mehanizmi koji doprinose mišićnoj slabosti kompleksni su i nisu do kraja istraženi.[35] Razumijevanje neimunosnih mehanizama nastanka mišićne slabosti postaje važan aspekt u istraživanjima jer se pokazalo da mišićna slabost slabo korelira s prisutnošću upalnih infiltrata u mišićima i može perzistirati usprkos učinkovitoj protuupalnoj terapiji.[40] U literaturi je moguće pronaći različite hipoteze neimunosnih uzroka mišićne slabosti poput patogeneze stresnog odgovora endoplazmatskog retikuluma koji može inducirati promjene energetskog metabolizma stanice i uzrokovati disfunkciju kontrakcije mišićnih vlakana.[10] Oporavak mišićne snage i izdržljivosti u IIM-u ovisi o brojnim čimbenicima: o vremenu početka liječenja bolesti od nastanka prvih simptoma, kliničkom i serološkom tipu miozitisa, dobi i komorbiditetima. Glukokortikoidi također mogu izazvati slabost mišića (steroidna miopatija), što predstavlja dodatni problem u rehabilitaciji bolesnika.[41] Kod našeg bolesnika tijekom tri godine praćenja vidljiv je spori oporavak mišićne snage ramenog obruča i nepotpuni oporavak fleksora i ekstenzora kuka. Otegotna okolnost u ovom slučaju jest kašnjenje u postavljanju dijagnoze i početku liječenja (6 mjeseci od javljanja prvih simptoma). Također, miozitis s anti-SRP protutijelima, koji se u literaturi još kategorizira kao IMNM, manifestira se težom kliničkom slikom, opsežnijim zahvaćanjem mišića, lošijim ishodima i učestalim relapsima.[42–44] Tomu u prilog govori i naš slučaj gdje se prati perzistentna mišićna slabost s višestruko povišenim mišićnim enzimima unatoč provedenim farmakološkim i nefarmakološkim mjerama. Znanstveni radovi o učinku tjelovježbe kod IMNM-a su rijetki.[45] Nadamo se da će istraživanja u budućnosti pojasniti mehanizme kako bismo bolje razumjeli zašto je IMNM rezistentniji na standarnu terapiju u odnosu na druge IIM-e i time doprinijeti razvijanju boljih terapijskih protokola.

Povezanost tjelovježbe sa smanjenjem upalne aktivnosti miozitisa potvrđena je molekularnim mehanizmima. Nader i suradnici su analizom transkripcije m-RNA dokazali da se nakon sedmotjednog treninga snaženja mišića smanjuje ekspresija gena koji su povezani s upalom i fibrozom.[46] Također, Munters i suradnici su molekularnom analizom bioptata mišića ispitanika prije i nakon dvanaestotjednog treninga izdržljivosti pokazali da vježba utječe na povećanu ekpresiju gena odgovornih za rast kapilara, stvaranje mitohondrija, sintezu proteina i hipertrofiju mišićnih vlakana, dok se geni odgovorni za upalu i stresni odgovor endoplazmatskog retikula manje prepisuju.[47] Studije s vježbama u akutnoj fazi novootkrivenog miozitisa ili u refrakternom tipu bolesti metodološki su lošije kvalitete

zbog malog broja istraživanih bolesnika i nemogućnosti randomizacije. Ipak, i u klinički aktivnoj bolesti vježbe su se pokazale sigurnima jer nisu dovele do pogoršanja mišićne snage i funkcije, a razina mišićnih enzima nije porasla.[48–50] Tomu u prilog ide i primjer našeg bolesnika kod kojega se tijekom rehabilitacije, koja je započeta u vrijeme akutne faze miozitisa, već tri tjedna nakon početka medikamentoznog liječenja bilježi daljnji oporavak vrijednosti mišićnih enzima u serumu, unatoč intenzivnoj mišićnoj aktivnosti.

Za bolesnike koji ne mogu izvoditi vježbe s otporima visokog intenziteta (npr. izražena slabost mišića, akutna faza bolesti) posljednjih je godina u fokusu interesa modalitet vježbanja s parcijalnom restrikcijom krvotoka (engl. *partial blood flow restriction* – BFR).[51] U tom načinu vježbanja manžeta za napuhavanje ili elastični kompresivni zavoj aplicira se na ekstremitet proksimalno od ciljane mišićne skupine, čime se smanjuje dovod krvi u mišiće. Hipotetski se na taj način u mišiću stvaraju hipoksični uvjeti koji induciraju mišićnu hipertrofiju. Cilj je takvog pristupa vježbama s manjim otporima, s 20–40% maksimalne mase koju ispitanik može jednom podignuti (engl. *1 repetition maximum* – 1RM) postići rezultate za koje su u fiziološkim uvjetima potrebna veća opterećenja (70% 1RM). Iako mehanizmi na kojima počiva učinak BFR-a još nisu u potpunosti razjašnjeni, dokazi upućuju na to da vježbe s malim otporima uz parcijalnu restrikciju krvotoka dovode do mišićne hipertrofije i povećanja mišićne snage u zdravoj populaciji i u pojedinim bolestima u kojima se javlja mišićna slabost (osteoartritis, IBM, posttraumatska mišićna slabost).[51] Stupanj okluzije krvotoka na ekstremitetu se određuje individualno, a u praksi se najčešće određuje tlak potpune okluzije arterija (engl. *total arterial limb occlusive pressure* – LOP) te se odabire postotak LOP-a kojim se izaziva BFR. Mattar i suradnici su na kohorti od 13 pacijenata s polimiozitisom/dermatomiozitisom provodili 12-tjedni trening snaženja natkoljeničnih mišića koristeći male otpore (30% 1RM) uz BFR manžetu na 70% LOP-a u ingvinalnoj razini. Trening je doveo do povećanja snage mišića, hipertrofije i funkcionalne izvedbe, a bez kliničkih ili laboratorijskih znakova oštećenja mišića.[52] Bolesnici s IBM-om u pravilu nemaju dobar odgovor na imunosupresivnu terapiju i imaju značajan gubitak mišićne snage na godišnjoj razini. Dosadašnje studije utjecaja vježbi na funkciju mišića pokazuju da bolesnici s IBM-om vježbanjem također ostvaruju klinički značajne promjene u mišićnoj snazi i aerobnom kapacitetu[29,53]. Recentno su objavljene dvije randomizirane kontrolirane studije o utjecaju treninga snaženja mišića uz BFR kod bolesnika s IBM-om.[54,55] Jorgensen i suradnici su istražili učinak 12-tjednog treninga snaženja mišića uz BFR na bolesnike s IBM-om.[55] Trening nije poboljšao mišićnu funkciju i snagu u skupini koja je vježbala, ali su vježbe spriječile daljnji gubitak mišićne snage koji je zabilježen u kontrolnoj skupini. Jensen i suradnici su analizirali utjecaj vježbi s BFR-om na ekspresiju imunoloških stanica u bioptatima natkoljeničnih i potkoljeničnih mišića bolesnika s IBM-om.[54] Primijećena je povećana ekspresija CD3+/8– NK stanica u grupi koja je vježbala u odnosu na kontrolnu grupu, što sugerira da vježba mijenja imunosni odgovor u mišićima, ali nije jasno kakav će se učinak na mišićnu funkciju time ostvariti. Infiltracija T limfocita i makrofaga koji podržavaju upalnu aktivnost nije zamijećena, što upućuje na sigurnu primjenu vježbe kod ovih bolesnika. Potrebna su daljnja istraživanja koja će razjasniti na koji način vježbe u IBM-u utječu na aktivnost bolesti i funkciju mišića.

Raznovrsnost kliničkih slika u spektru IIM-a i različit odgovor na terapiju danas se povezuju s identifikacijom MSA koji su obično monospecifični za svakog bolesnika.[5] Anti-SRP, koji je izoliran u serumu bolesnika iz ovog prikaza, često se povezuje s lošijim odgovorom na standardnu medikamentoznu terapiju.[56] Kod našeg bolesnika, unatoč kontinuiranoj terapiji glukokortikoidima, metotreksatom i parenteralnim imunoglobulinima, uz redovitu tjelovježbu ne postiže se normalizacija vrijednosti CK u serumu. Iako reumatolog razmatra druge farmakološke opcije poput terapije rituksimabom, redovita tjelovježba zbog svojih opisanih učinaka ostaje temelj liječenja ovog bolesnika. Uloga fizijatra i educiranog fizioterapeuta u praćenju ovakvih bolesnika može doprinijeti boljoj kontroli bolesti i ranijem prepoznavanju komplikacija.[12]

Zaključak

Pozitivan utjecaj vježbanja na klinički tijek bolesti u IIM-u, neovisno o tome radi li se o klinički neaktivnoj fazi bolesti, novootkrivenom miozitisu ili recidivu bolesti, promiče tjelovježbu kao važnu nefarmakološku mjeru u rutinskom liječenju bolesnika. Dosadašnje studije s različitim protokolima vježbi pokazale su da je tjelovježba sigurna za primjenu te učinkovita u povećanju mišićne snage, hipertrofije, izdržljivosti, funkcije i kvalitete života bolesnika. Ovaj prikaz bolesnika potvrđuje dosadašnje spoznaje o neškodljivosti i učinkovitosti tjelovježbe u akutnom stadiju miozitisa, a dodatno daje uvid u trogodišnji klinički tijek anti-SRP pozitivnog miozitisa sa slabijim odgovorom na standardnu farmakološku terapiju. Također ukazuje na neophodnost stacionarne rehabilitacije kod značajnog funkcionalnog deficita bolesnika s IIM-om u specijaliziranim rehabilitacijskim centrima koji imaju mogućnost interdisciplinarne i multidisciplinarne skrbi. Bolesnici s miozitisom zahtijevaju redovito praćenje reumatologa i drugih specijalista ovisno o ekstramuskularnim manifestacijama bolesti, a uloga rehabilitacijskog tima je stvaranje i adaptacija programa vježbi prema individualnim karakteristikama i mogućnostima svakog bolesnika.

LITERATURA

1. *Dalakas MC.* Inflammatory muscle diseases. N Engl J Med 2015;372(18):1734–47.
2. *Meyer A, Meyer N, Schaeffer M, Gottenberg J-E, Geny B, Sibilia J.* Incidence and prevalence of inflammatory myopathies: a systematic review. Rheumatol Oxf Engl 2015;54(1):50–63.
3. *Dalakas MC.* Polymyositis, dermatomyositis and inclusion-body myositis. N Engl J Med 1991;325(21):1487–98.
4. *Bohan A, Peter JB.* Polymyositis and dermatomyositis (first of two parts). N Engl J Med 1975;292(7):344–7.
5. *Vencovský J, Alexanderson H, Lundberg IE.* Idiopathic Inflammatory Myopathies. Rheum Dis Clin North Am 2019;45(4): 569–81.
6. *Betteridge Z, McHugh N.* Myositis-specific autoantibodies: an important tool to support diagnosis of myositis. J Intern Med 2016;280(1):8–23.
7. *McHugh NJ, Tansley SL.* Autoantibodies in myositis. Nat Rev Rheumatol 2018;14(5):290–302.
8. *Satoh M, Tanaka S, Ceribelli A, Calise SJ, Chan EKL.* A Comprehensive Overview on Myositis-Specific Antibodies: New and Old Biomarkers in Idiopathic Inflammatory Myopathy. Clin Rev Allergy Immunol 2017;52(1):1–19.
9. *Rayavarapu S, Coley W, Nagaraju K.* An update on pathogenic mechanisms of inflammatory myopathies. Curr Opin Rheumatol 2011;23(6):579–84.
10. *Lightfoot AP, Nagaraju K, McArdle A, Cooper RG.* Understanding the origin of non-immune cell-mediated weakness in the idiopathic inflammatory myopathies – potential role of ER stress pathways. Curr Opin Rheumatol 2015;27(6):580–5.
11. *Ponyi A, Borgulya G, Constantin T, Váncsa A, Gergely L, Dankó K.* Functional outcome and quality of life in adult patients with idiopathic inflammatory myositis. Rheumatol Oxf Engl 2005;44(1):83–8.
12. *Alexanderson H.* Exercise in Myositis. Curr Treat Options Rheumatol 2018;4(4):289–98.
13. *Van Thillo A, Vulsteke J-B, Van Assche D, Verschueren P, De Langhe E.* Physical therapy in adult inflammatory myopathy patients: a systematic review. Clin Rheumatol 2019;38(8): 2039–51.
14. *Alexanderson H.* Physical exercise as a treatment for adult and juvenile myositis. J Intern Med 2016;280(1):75–96.
15. *Partridge RE, Duthie JJ.* Controlled Trial of the Effect of Complete Immobilization of the Joints in Rheumatoid Arthritis. Ann Rheum Dis 1963;22(2):91–9.
16. *Perandini LA, de Sá-Pinto AL, Roschel H i sur.* Exercise as a therapeutic tool to counteract inflammation and clinical symptoms in autoimmune rheumatic diseases. Autoimmun Rev 2012;12(2):218–24.
17. *Mathur N, Pedersen BK.* Exercise as a mean to Control Low-Grade Systemic Inflammation. Mediators Inflamm [Internet]. 2008. Dostupno na: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2615833/. [Pristupljeno: 9. 2. 2020.]
18. *Cronin O, Keohane DM, Molloy MG, Shanahan F.* The effect of exercise interventions on inflammatory biomarkers in healthy, physically inactive subjects: a systematic review. QJM Mon J Assoc Phys 2017;110(10):629–37.
19. *Daar AS, Singer PA, Leah Persad D i sur.* Grand challenges in chronic non-communicable diseases. Nature 2007;450(7169): 494–6.
20. *Cooney JK, Law R-J, Matschke V i sur.* Benefits of exercise in rheumatoid arthritis. J Aging Res 2011;2011:681640.
21. *Benatti FB, Pedersen BK.* Exercise as an anti-inflammatory therapy for rheumatic diseases-myokine regulation. Nat Rev Rheumatol 2015;11(2):86–97.
22. *Hicks JE, Miller F, Plotz P, Chen TH, Gerber L.* Isometric exercise increases strength and does not produce sustained creatinine phosphokinase increases in a patient with polymyositis. J Rheumatol 1993;20(8):1399–401.
23. *Escalante A, Miller L, Beardmore TD.* Resistive exercise in the rehabilitation of polymyositis/dermatomyositis. J Rheumatol 1993;20(8):1340–4.
24. *Alemo Munters L, Dastmalchi M, Katz A i sur.* Improved exercise performance and increased aerobic capacity after endurance training of patients with stable polymyositis and dermatomyositis. Arthritis Res Ther 2013;15(4):R83.
25. *Alemo Munters L, Dastmalchi M, Andgren V i sur.* Improvement in health and possible reduction in disease activity using endurance exercise in patients with established polymyositis and dermatomyositis: a multicenter randomized controlled trial with a 1-year open extension followup. Arthritis Care Res 2013;65(12):1959–68.
26. *Wiesinger GF, Quittan M, Graninger M i sur.* Benefit of 6 months long-term physical training in polymyositis/dermatomyositis patients. Br J Rheumatol 1998;37(12):1338–42.
27. *Wiesinger GF, Quittan M, Aringer M i sur.* Improvement of physical fitness and muscle strength in polymyositis/dermatomyositis patients by a training programme. Br J Rheumatol 1998;37(2):196–200.
28. *Bertolucci F, Neri R, Dalise S, Venturi M, Rossi B, Chisari C.* Abnormal lactate levels in patients with polymyositis and dermatomyositis: the benefits of a specific rehabilitative program. Eur J Phys Rehabil Med 2014;50(2):161–9.
29. *Johnson LG, Collier KE, Edwards DJ i sur.* Improvement in aerobic capacity after an exercise program in sporadic inclusion body myositis. J Clin Neuromuscul Dis 2009;10(4): 178–84.
30. *Alexanderson H, Dastmalchi M, Esbjörnsson-Liljedahl M, Opava CH, Lundberg IE.* Benefits of intensive resistance training in patients with chronic polymyositis or dermatomyositis. Arthritis Rheum 2007;57(5):768–77.
31. *Arnardottir S, Alexanderson H, Lundberg IE, Borg K.* Sporadic inclusion body myositis: pilot study on the effects of a home exercise program on muscle function, histopathology and inflammatory reaction. J Rehabil Med 2003;35(1):31–5.
32. *Chung Y-L, Alexanderson H, Pipitone N i sur.* Creatine supplements in patients with idiopathic inflammatory myopathies who are clinically weak after conventional pharmacologic treatment: Six-month, double-blind, randomized, placebo-controlled trial. Arthritis Rheum 2007;57(4):694–702.
33. *Babić-Naglić Đ.* Vježbe kod miozitisa – aktivna terapijska mjera? Reumatizam 2012;59(2):73–6.
34. *de Oliveira DS, Misse RG, Lima FR, Shinjo SK.* Physical exercise among patients with systemic autoimmune myopathies. Adv Rheumatol Lond Engl 2018;58(1):5.
35. *Munters LA, Alexanderson H, Crofford LJ, Lundberg IE.* New Insights into the Benefits of Exercise for Muscle Health in Patients with Idiopathic Inflammatory Myositis. Curr Rheumatol Rep 2014;16(7):429.
36. *Miller FW, Rider LG, Chung YL i sur.* Proposed preliminary core set measures for disease outcome assessment in adult and juvenile idiopathic inflammatory myopathies. Rheumatol Oxf Engl 2001;40(11):1262–73.

37. *Rider LG, Werth VP, Huber AM i sur.* Measures of adult and juvenile dermatomyositis, polymyositis, and inclusion body myositis: Physician and Patient/Parent Global Activity, Manual Muscle Testing (MMT), Health Assessment Questionnaire (HAQ)/Childhood Health Assessment Questionnaire (C-HAQ), Childhood Myositis Assessment Scale (CMAS), Myositis Disease Activity Assessment Tool (MDAAT), Disease Activity Score (DAS), Short Form 36 (SF-36), Child Health Questionnaire (CHQ), physician global damage, Myositis Damage Index (MDI), Quantitative Muscle Testing (QMT), Myositis Functional Index-2 (FI-2), Myositis Activities Profile (MAP), Inclusion Body Myositis Functional Rating Scale (IBMFRS), Cutaneous Dermatomyositis Disease Area and Severity Index (CDASI), Cutaneous Assessment Tool (CAT), Dermatomyositis Skin Severity Index (DSSI), Skindex, and Dermatology Life Quality Index (DLQI). Arthritis Care Res 2011;63 Suppl 11:S118–157.
38. *Josefson A, Romanus E, Carlsson J.* A functional index in myositis. J Rheumatol 1996;23(8):1380–4.
39. *Alexanderson H, Broman L, Tollbäck A, Josefson A, Lundberg IE, Stenström CH.* Functional index-2: Validity and reliability of a disease-specific measure of impairment in patients with polymyositis and dermatomyositis. Arthritis Rheum 2006;55 (1):114–22.
40. *Englund P, Lindroos E, Nennesmo I, Klareskog L, Lundberg IE.* Skeletal muscle fibers express major histocompatibility complex class II antigens independently of inflammatory infiltrates in inflammatory myopathies. Am J Pathol 2001;159 (4):1263–73.
41. *Pereira RMR, Freire de Carvalho J.* Glucocorticoid-induced myopathy. Joint Bone Spine 2011;78(1):41–4.
42. *Anquetil C, Boyer O, Wesner N, Benveniste O, Allenbach Y.* Myositis-specific autoantibodies, a cornerstone in immune-mediated necrotizing myopathy. Autoimmun Rev 2019;18 (3):223–30.
43. *Suzuki S, Nishikawa A, Kuwana M i sur.* Inflammatory myopathy with anti-signal recognition particle antibodies: case series of 100 patients. Orphanet J Rare Dis 2015;10:61.
44. *Pinal-Fernandez I, Casal-Dominguez M, Mammen AL.* Immune-Mediated Necrotizing Myopathy. Curr Rheumatol Rep 2018;20(4):21.
45. *de Souza JM, de Oliveira DS, Perin LA i sur.* Feasibility, safety and efficacy of exercise training in immune-mediated necrotising myopathies: a quasi-experimental prospective study. Clin Exp Rheumatol 2019;37(2):235–41.
46. *Nader GA, Dastmalchi M, Alexanderson H i sur.* A longitudinal, integrated, clinical, histological and mRNA profiling study of resistance exercise in myositis. Mol Med Camb Mass 2010;16(11–12):455–64.
47. *Munters LA, Loell I, Ossipova E i sur.* Endurance Exercise Improves Molecular Pathways of Aerobic Metabolism in Patients With Myositis. Arthritis Rheumatol J 2016;68(7): 1738–50.
48. *Mattar MA, Gualano B, Perandini LA i sur.* Safety and possible effects of low-intensity resistance training associated with partial blood flow restriction in polymyositis and dermatomyositis. Arthritis Res Ther 2014;16(5):473.
49. *Alexanderson H, Stenström CH, Jenner G, Lundberg I.* The safety of a resistive home exercise program in patients with recent onset active polymyositis or dermatomyositis. Scand J Rheumatol 2000;29(5):295–301.
50. *Alexanderson H, Munters LA, Dastmalchi M i sur.* Resistive home exercise in patients with recent-onset polymyositis and dermatomyositis – a randomized controlled single-blinded study with a 2-year followup. J Rheumatol 2014;41(6):1124–32.
51. *Hughes L, Paton B, Rosenblatt B, Gissane C, Patterson SD.* Blood flow restriction training in clinical musculoskeletal rehabilitation: a systematic review and meta-analysis. Br J Sports Med 2017;51(13):1003–11.
52. *Mattar MA, Gualano B, Perandini LA i sur.* Safety and possible effects of low-intensity resistance training associated with partial blood flow restriction in polymyositis and dermatomyositis. Arthritis Res Ther 2014;16(5):473.
53. *Johnson L, Edwards D, Walters S, Thickbroom G, Mastaglia F.* The Effectiveness of an Individualized, Home-Based Functional Exercise Program for Patients With Sporadic Inclusion Body Myositis. J Clin Neuromuscul Dis 2007;8(4): 187–94.
54. *Jensen KY, Jacobsen M, Schrøder HD i sur.* The immune system in sporadic inclusion body myositis patients is not compromised by blood-flow restricted exercise training. Arthritis Res Ther 2019;21(1):293.
55. *Jørgensen AN, Aagaard P, Frandsen U, Boyle E, Diederichsen LP.* Blood-flow restricted resistance training in patients with sporadic inclusion body myositis: a randomized controlled trial. Scand J Rheumatol 2018;47(5):400–9.
56. *Allenbach Y, Benveniste O.* Peculiar clinicopathological features of immune-mediated necrotizing myopathies. Curr Opin Rheumatol 2018;30(6):655–63.

Liječ Vjesn 2020;142:323–329
https://doi.org/10.26800/LV-142-9-10-49

Kliničko zapažanje | Clinical observation

Posteriorna kortikalna atrofija – izazov za oftalmologe

Posterior cortical atrophy – a challenge for ophthalmologists

Branimir Cerovski[1,2]✉, Tomislav Vidović[1,2], Zlatko Juratovac[1,2], Smiljka Popović Suić[1,2]

[1] Klinika za očne bolesti, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Klinički bolnički centar Zagreb
[2] Katedra za oftalmologiju i optometriju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu

Deskriptori
NEURODEGENERATIVNE BOLESTI – dijagnostički slikovni prikaz, komplikacije; ATROFIJA – dijagnoza, komplikacije; MOZAK – dijagnostički slikovni prikaz; OKCIPITALNI REŽANJ – patologija; PARIJETALNI REŽANJ – patologija; VIDNI POREMEĆAJI – etiologija; AGNOZIJA – etiologija; ATAKSIJA – etiologija; PERCEPCIJSKI POREMEĆAJI – etiologija; POZITRONSKA EMISIJSKA TOMOGRAFIJA; F-18 FLUORODEOKSIGLUKOZA; MAGNETSKA REZONANCIJA

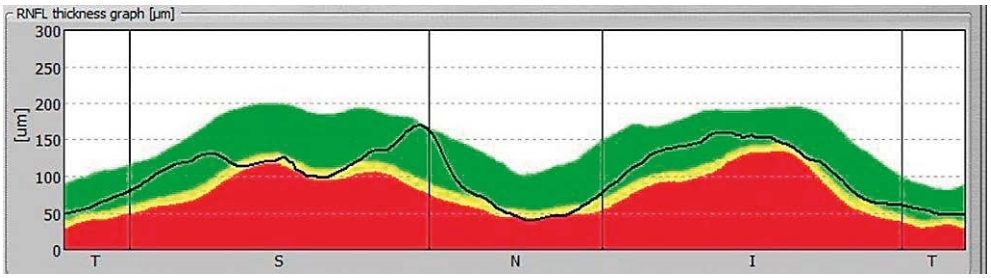
SAŽETAK. Posteriorna kortikalna atrofija (PCA) je neurodegenerativno kliničko-radiološko stanje s atrofijom posteriornih dijelova moždanog korteksa uključujući vidni korteks i dijelove parijetalnog i temporalnog korteksa. Nespecifični vidni poremećaji često se pogrešno interpretiraju kao oftalmološki, što vodi prema zakašnjeloj pravoj dijagnozi. Razlikovanje PCA od drugih bolesti može biti zahtjevno i može oduzeti mnogo vremena. Prikazuje se bolesnica s PCA u dobi od 57 godina koja godinama pokazuje vidne perceptualne poremećaje koji se inicijalno dijagnosticiraju kao oftalmološke bolesti te potom kao neobjašnjeno oštećenje vida. Dvadeset pet godina ranije obostrano je učinjena radijarna keratotomija, a šest godina prije prijema u oba se oka implantira fakična intraokularna *Verisyse* leća. Unazad četiri godine liječi glaukomsku bolest. Tijekom neurooftalmološke opservacije nije potvrđena sumnja na optičku neuropatiju niti na makulopatiju. Pažljivom anamnezom saznaje se da obitelj već godinama ranije zapaža tegobe bolesnice kod prepoznavanja lica, pri čitanju i pisanju. Navode se tegobe procjene dubine i prostorne orijentacije, problemi sa stepenicama, osobito pri silasku. Nađena je velika diskrepancija između iskazanih funkcionalnih vizualnih oštećenja (vidna oštrina, vidno polje, Ishihara kolorni test) s jedne strane i s druge strane urednoga oftalmoskopskog nalaza na mrežnicama i urednog morfološkog nalaza OCT dijagnostike. Učinjena MR pretraga također otvara sumnju na kortikalnu problematiku te je bolesnica usmjerena na daljnju neurološku i neuro-radiološku opservaciju uz PET-FDG, što je dovelo do dijagnoze PCA. PCA je važan dijagnostički entitet jer se ti bolesnici obično najprije javljaju oftalmolozima i nerijetko se svrstavaju u skupinu onih s neobjašnjenim oštećenjem vida. Kod diskrepancije vizualnih oštećenja registriranih funkcionalnom dijagnostikom u odnosu na srazmjerno uredan oftalmoskopski nalaz i nalaz OCT dijagnostike, važno je ponovno pažljivo provjeriti anamnezu i heteroanamnezu i pomisliti na mogućnost kortikalnog uzroka iskazanih oštećenja s ciljem ranog otkrivanja uzroka neobjašnjenog oštećenja vida. Tu je važna dobra suradnja s kognitivnim neurolozima specijaliziranim za neurodegenerativne bolesti. Cilj je rada podignuti svijest liječnika o postojanju ovog entiteta kao mogućeg uzroka neobjašnjenog gubitka vida i olakšati rano prepoznavanje uz primjenu odgovarajućih dijagnostičkih metoda.

Descriptors
NEURODEGENERATIVE DISEASES – complications, diagnostic imaging; ATROPHY – diagnosis, complications; BRAIN – diagnostic imaging; OCCIPITAL LOBE – pathology; PARIETAL LOBE – pathology; VISION DISORDERS – etiology; AGNOSIA – etiology; ATAXIA – etiology; PERCEPTUAL DISORDERS – etiology; POSITRON-EMISSION TOMOGRAPHY; FLUORODEOXYGLUCOSE F18; MAGNETIC RESONANCE IMAGING

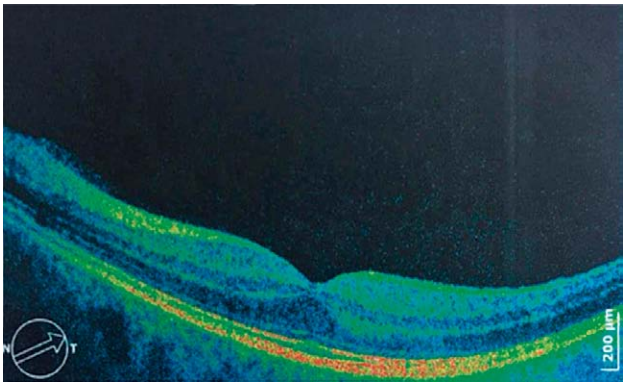
SUMMARY. Posterior cortical atrophy (PCA) is a neurodegenerative clinical-radiological condition with atrophy of the posterior portions of the cerebral cortex, including the visual cortex and portions of the parietal and temporal cortex. Nonspecific visual disorders are often misinterpreted as ophthalmological leading to a delayed true diagnosis. Differentiating PCA from other diseases can be demanding and time-consuming. A patient with PCA at the age of 57 is shown presenting visual perceptual disorders for years, initially diagnosed as ophthalmic diseases and then as unexplained visual impairment. A radial keratotomy was performed 25 years ago, and six years ago a phakic intraocular verisyse lens was implanted. No suspected optical neuropathy or maculopathy was confirmed during neuroophthalmological observation. Careful medical history reveals that the family noted the patient's facial recognition, reading and writing difficulties years earlier. The difficulties of estimating depth and spatial orientation, problems with stairs especially when descending were noted. A large discrepancy was found between the reported functional visual impairments (visual acuity, visual field, Ishihara color test) on the one hand, and on the other hand a normal ophthalmoscopic examination on the retina and a normal morphological finding on OCT (Optical Coherence Tomography). The MRI scan also raised suspicion of cortical problems and the patient was directed to further neurological and neuro-radiological observation with PET-FDG leading to the diagnosis of PCA. PCA is an important condition, since these patients usually refer first to ophthalmologists because of visual impairment. Due to normal finding on ophthalmoscopy and normal OCT, they are considered as patients with unexplained visual loss, which is not appropriate. In these cases cortical cause of visual impairment should be considered. Therefore, history data or medical history should be obtained. Sometimes, gathering of comprehensive data pertainingto past and present medical condition from the family members is needed. A specialist in cognitive neurologyshould also be consulted. The aim of this paper is to raise the awareness of physicians about this entity as a possible cause of unexplained vision loss, and to facilitate early recognition with appropriate diagnostic methods.

✉ **Adresa za dopisivanje:**
Prof. dr. sc. Branimir Cerovski, dr. med.
https://orcid.org/0000-0002-4747-8496
10000 Zagreb, Ul. Frana Kesterčaneka 2B,
e-pošta: branimir.cerovski@zg.t-com.hr

Primljeno 5. studenoga 2019.,
prihvaćeno 8. travnja 2020.



Slika 1. OCT: normalna debljina sloja živčanih vlakana mrežnice
Figure 1. OCT: normal RNFL (retinal nerve fiber layer) thickness



Slika 2. OCT: uredan morfološki prikaz makule
Figure 2. OCT: cross sectional image of the macula shows the physiologic foveal depression in the center of the macula

Posteriorna kortikalna atrofija (PCA) kao dijagnoza relativno je novijega datuma, odnosno kao stanje je prepoznata prije tri desetljeća i još je donekle zanemarena u stručnim krugovima. Benson i suradnici opisali su 1988. godine progresivno neurodegenerativno stanje obilježeno složenim vizualnim poremećajem bez jasne okularne disfunkcije, ali s promjenama u parijetalnom, okcipitalnom i okcipitalno-temporalnom području.[1] Tipično se javlja u dobi od 50 do 65 godina. Često se kasni s dijagnozom, s obzirom na pritajeni spori početak u srazmjerno mlađoj životnoj dobi i na nespecifične simptome, radi čega se nerijetko proglašava neobjašnjenim oštećenjem vida.

Osobe s PCA obično se ponajprije javljaju oftalmolozima u uvjerenju da im trebaju nove naočale te da su očne abnormalnosti uzrok njihovih poteškoća s vidom. Međutim, bez dobrog poznavanja znakova i simptoma, PCA se neće odmah prepoznati. Vjerojatno iz toga razloga zapažamo višegodišnje kašnjenje od prve prezentacije vizualnih simptoma do konačne dijagnoze. Ostaje otvoreno pitanje koji će testovi pomoći kliničarima razlikovati vizualne simptome s optičko-okularnim uzrocima od onih s kortikalnim podrijetlom.

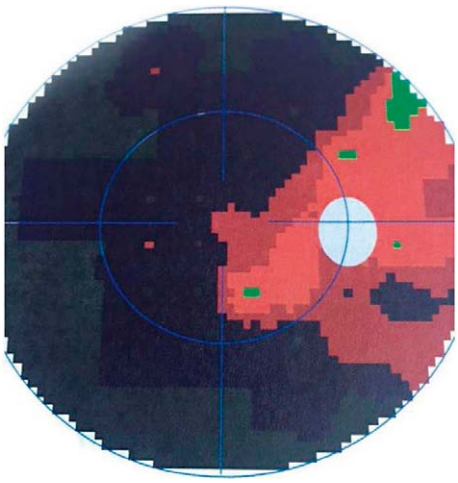
Osobe s PCA daju sliku vizualnih poteškoća koje se mogu naći u pojedinaca s tipičnom Alzheimerovom bolesti (AD). Sama priroda kortikalnih vizualnih poteškoća u PCA može otežavati primjenu standardnih oftalmoloških pretraga.

Cilj je ovoga rada podignuti svijest liječnika o postojanju ovog entiteta kao mogućeg uzroka neobjašnjenog gubitka vida te olakšati rano prepoznavanje uz primjenu odgovarajućih dijagnostičkih metoda.

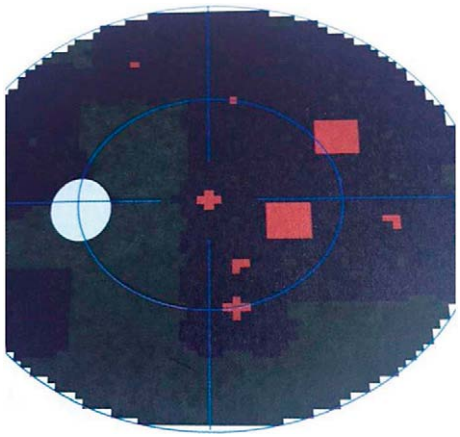
Prikaz bolesnice

Bolesnica u dobi 57 godina primljena je u Specijalistički zavod za neurooftalmologiju KBC Zagreb radi neobjašnjenog oštećenja vida i sumnje na optičku neuropatiju. Dvadeset pet godina ranije obostrano je učinjena radijarna keratotomija, a šest godina prije prijema u oba se oka implantira fakična *Verisyse* IOL (intraokularna leća). Unazad četiri godine liječi glaukomsku bolest. Obitelj godinama zapaža tegobe bolesnice kod prepoznavanja lica, pri čitanju i pisanju. Navode se tegobe procjene dubine i prostorne orijentacije te problemi sa stepenicama, osobito pri silasku.

Tijekom opservacije nađe se VOD (vidna oštrina desnog oka) +2.5–6.0/100=0.3 i VOS (vidna oštrina lijevog oka) 0.4 ne korigira. Bulbomotorika uredna, ne javlja dvoslike. Biomikroskopski na rožnicama se nađu ožiljci nakon radijarne keratotomije, prednja očna sobica bistra, uredno pozicionirane iris fiksirajuće fakične verysize IOL, leće diskretno zamućene. Intraokularni tlak bio je obostrano uredan. Oftalmoskopski papile vidnoga živca jasnih granica i nešto svjetlije, u nivou retine, makula urednog izgleda, mrežnica prileži. VEP (vidni evocirani potencijali) bljeskalica: valovi P1 se obostrano izoliraju, no desno značajno nižih amplituda nego lijevo. Ishihara pseudoizokromatske tablice: poteškoće u čitanju uz očuvan kolorni vid. Vidno polje Goldmann desno ostatak vida ekscentrično temporalno za III4, a lijevo ostatak vida centralno za III4. Vidno polje testirano na Octopus 900 uređaju u LVC (engl. *low vision central*) programu (slike 3 i 4) pokazuje puni ispad lijevih polovica vidnoga polja, opsežno oštećenje desnih polovica s otočićima vida izraženije za lijevo oko, međutim visok RF (41/46) upućuje na manju pouzdanost nalaza vidnog polja, koji nalaz također nije u korelaciji u odnosu na nađenu vidnu oštrinu. OCT (engl. *Optical coherence tomography*) dijagnostika (slike 1 i 2) na uređaju SOCT Copernicus pokazuje uredan izgled makula te urednu debljinu sloja retinskih živčanih vlakana (96/112µm). MR (magnetska rezonanca) orbita, optičkih živaca, paranazal-



Slika 3. Lijevi hemianopski ispad vidnog polja
Figure 3. Left side hemianopic visual field loss



Slika 4. Ostatak desnih polovica vidnog polja u obliku manjih otočića vida
Figure 4. Remaining visual field in form of eccentric islands of vision in right hemifield

nih sinusa te morfološki nalaz područja sele, hijazme i kavernoznih sinusa nađen je uredan. Na preglednim presjecima mozga u T1 i T2 mjerenom vremenu nalazi se značajna atrofija korteksa parijetalno i okcipitalno obostrano uz blagu redukciju volumena parenhima i ostalih režnjeva s proporcionalno širim ventrikularnim sustavom koji je centralno smješten bez znakova hidrocefalusa.

Klinička opservacija nije utvrdila postojanje oftalmološkog uzroka iskazanoga oštećenja vida. Teškoće suradnje ispitanice pri oftalmološkim funkcionalnim testiranjima bile su evidentne (vidna oštrina, vidno polje, kolorni vid). Manifestacija iskazanih funkcionalnih oštećenja vida u pacijentice bila je u suprotnosti s prozirnim optičkim medijima, urednim izgledom mrežnice i OCT dijagnostikom urednoga morfološkog stanja mrežnice, što je sve upućivalo na neobjašnjeno oštećenje vida. Opis tegoba s vidom nije bio specifičan za određenu očnu bolest ili stanje, ali je ukazivao na mogućnost vizuospacijalnih deficita, kao i sam nalaz MR dijagnostike. Iz toga razloga pacijentica je upućena na opservaciju u području kognitivne neurologije. PET/CT (F-18 FDG, 183MBq) pokazao je izražen kortikalni hipometabolizam cingulatnog korteksa, parijetalno, temporalno te okcipitalno obostrano u skladu s metaboličkim obrascem posteriorne kortikalne atrofije.

Klinička slika posteriorne kortikalne atrofije

Vizualne manifestacije

Važna poteškoća u dijagnostici bolesnika s PCA jest u tome da je opis problema koji ovi bolesnici daju često pretežak za analizu. Oni često mogu reći da ne vide, da im je vid zamagljen ili da imaju problema dok voze ili čitaju. Samo detaljna anamneza i pregled mogu otkriti specifične deficite koji upućuju na funkcionalno oštećenje. U nastavku će se opisati najvažniji vizualni deficiti u PCA.

Simultanagnozija

Odnosi se na nesposobnost pojedinca da zapazi više od jednog predmeta u isto vrijeme, odnosno stanje kada osoba može zapaziti neki detalj, ali ima poteškoće u shvaćanju cijele slike. To uključuje gubitak primanja multiplih simultanih vidnih lokacija odnosno smjenu pažnje s jednog predmeta na drugi, što rezultira smanjivanjem efektivnoga vidnog polja. Pacijent može izgubiti predmet koji je prethodno vidio ili reći da mu se čini da se predmet pojavi pa nestane. Smatra se da je simultanagnozija najčešći deficit u PCA. U teškim slučajevima percepcija čak jednostavnih i velikih predmeta može biti oštećena. Ponekad može nedostajati samo dio različitih predmeta. Zadatci vezani za vizualnu integraciju koriste se u dijagnostici jer traže interpretaciju složene vizualne slike. Ukoliko pacijent ima poteškoća u čitanju Ishihara pseudoizokromatskih tablica, iako mu je očuvan kolorni vid, podiže sumnju na simultanagnoziju.[3] Budući da se pacijent najviše muči s prvom (kontrolnom) tablom koja ne zahtijeva toliko kolorni vid koliko ga zahtijevaju ostale table, može se zaključivati o oštećenju vizualne pažnje.

Optička ataksija i okularna apraksija

Simultanagnozija se može pojaviti izolirano ili u kombinaciji s optičkom ataksijom ili okularnom apraksijom. Nedostatak koordinacije oko – ruka odnosno nesposobnost hvatanja predmeta pod nadzorom vida uz očuvanu sposobnost pod vodstvom drugog osjetila, npr. zvuka, naziva se optička ataksija.[4] Okularna apraksija je poremećaj kontrole motorike odnosno fiksacije kada bolesnik propušta fiksirati određeni

predmet unutar vidnog polja, a bez okulomotornog deficita.[5] U PCA Balintov sindrom većinom nije kompletan te se simultanagnozija u početku javlja izolirana ili u kombinaciji s okularnom apraksijom, dok se optička ataksija obično javlja kasnije.[6]

Vidna agnozija

Radi se o vizuoperceptivnom poremećaju u kojem pacijent ne prepoznaje predmet koji vidi, ali ga prepoznaje npr. kada ga opipa. Dijeli se u aperceptivni i asocijativni oblik prema defektivnom procesu perceptualne analize predmeta odnosno defektu u pripisivanju značenja. Aperceptivni oblik je češći, a pacijent ne može npr. posložiti iste figure ili ima poremećaj grafomotoričke izvedbe ili crtanja.[7] Poseban oblik vidne agnozije je prosopagnozija, tj. nemogućnost prepoznavanja lica, deficit koji dovodi do znatnoga socijalnog uznemirenja.[6] Kada se javlja zajedno s vizualnom agnozijom misli se da se radi o perceptualnom obliku prije nego o samoj agnoziji.[6]

Poremećaji čitanja

Teškoća s čitanjem vrlo je čest deficit radi kojega ovi pacijenti traže pomoć. Iako se može javiti kod stečene primarne aleksije[8], najčešće se radi o kombinaciji deficita simultanagnozije, okularne apraksije, vizualne konfuzije[7,2] i možda homonimne hemianopsije.

Ispadi vidnog polja

Pojava deficita vidnog polja u PCA bez sumnje je kontroverzna te se pripisuje vizuospacijalnim deficitima višega reda[9] kao kompromis u interpretaciji testiranja vidnog polja. Međutim, u serijama prikaza ranih PCA nedostaju ispadi vidnog polja kao posebnost u tom stanju.[10] No, homonimna hemianopsija ili kvadrantanopsija nađu se u 50% bolesnika u drugim serijama i učestalost je veća u bolesnika gdje je testiranje vidnog polja bilo dio planirane opservacije[11], sugerirajući da se ovi deficiti lako mogu previdjeti ako testiranje nije zatraženo. Homonimni ispadi vidnog polja sve se više prepoznaju kao rani znak u PCA[12] i njihova pojava može prethoditi vizualnom poremećaju višega reda[13]. Donji kvadranti su možda više zahvaćeni[14], što bi moglo ukazivati na afekciju optičke radijacije kod obostrane okcipitoparijetalne infarkcije.

Ostali deficiti vida

Pacijenti s PCA žale se i na druge poteškoće, znaju opažati kretanje statičkih podražaja, žale se na vizualnu konfuziju i na nesigurnost u interpretaciji kolornih sadržaja.[2] Također postoje izvješća o nenormalnoj kontrastnoj osjetljivosti, o gubitku kolorne diskriminacije, a posebno kratkovalnih podražaja (plavo).[15] Poteškoće detekcije i diskriminacije kolorne percepcije i povezanosti pokreta pripisuju se deficitima višega reda u PCA.[16] Sugerira se i da je specifična disfunkcija magnocelularnog (M) puta u AD udružena s oštećenjem percepcije pokreta kao i gubitak akromatskog kontrasta.[17]

Nevizualni deficiti

Najčešći su deficiti računanja, pisanja i čitanja koji se mogu javiti izolirano ili u sklopu Gertsmanova sindroma (akalkulija, agrafija, lijevo-desna dezorijentacija i finger agnozija). Depresija je česta i uglavnom reaktivna.[9]

Anatomija i fiziologija vizualnih deficita u PCA

Smatra se da vizualni deficiti višega reda koji se zapažaju u PCA odražavaju disrupciju dvaju vidnih putova za procesiranje predmeta (ventralni tijek – P sustav, percepcija tipa "što") i prostora (dorzalni tijek, percepcija tipa "gdje").[18] Ovakvo objašnjenje podržavaju neuroradiološka istraživanja koja pokazuju korelaciju simultanagnozije kao prototipa vidno-prostornih poremećaja u PCA s većom atrofijom u dorzalnim okcipitoparijetalnim područjima[16], dok se vidno-prostorni poremećaji (npr. vidna agnozija) više povezuju s gubitkom volumena u ventralnim, tj. okcipitotemporalnim područjima[8]. Na temelju toga načinjena je i klinička klasifikacija PCA u ventralni i dorzalni subtip.[7] Ventralni tip uključuje bolesnike s Balintovim sindromom (apraksija), dok dorzalni tip upućuje na vizualnu agnoziju, prosopagnoziju i aleksiju. Treći subtip uključuje bolesnike s primarno vizualnim oštećenjem u bazičnim vizualnim vještinama[19], gdje se očekuje okcipitalno oštećenje. Nedavno je nađena veza homonimne hemianopsije s lateralnom okcipitalnom degeneracijom u PCA.[11] No, zanimljivo je da je unatoč ispadima vidnog polja primarni vidni korteks ostao uglavnom nezahvaćen u usporedbi s višim vizualnim područjima.

Klinički se, u većine bolesnika, deficiti okcipitalnog, parijetalnog i posteriornog temporalnog režnja ujedinjuju i odražavaju promjene nađene neuroradiološkim istraživanjima te pokazuju značajno preklapanje obrazaca atrofije kada se te podgrupe analiziraju u kombinaciji.[16]

Dijagnoza

Danas se smatra da je PCA kliničko-radiološki sindrom te je u dijagnostici ključno prepoznati progresivnu fokalnu posteriornu kortikalnu disfunkciju u povezanosti s neuroradiološkim dokazom oštećenja posteriornih kortikalnih područja. Radi procjene opsega kognitivnog zahvaćanja nužno je i neuropsihologijsko testiranje.

Postoji nekoliko objavljenih dijagnostičkih kriterija koji definiraju PCA. Ističe se poremećaj višega vizual-

nog reda s pritajenim početkom i postupnom progresijom, s manifestacijom deficita dorzalnog i/ili ventralnog tipa uz relativno očuvane anteriorne funkcije kao što su memorija i govor. Ispadi vidnog polja danas su važan dio slike PCA, odnosno prezentacija vizualnih tegoba, a bez značajnih primarno očnih bolesti koje bi objasnile simptome.[12]

Magnetska rezonancija

U PCA sindromu često se nađe zamjetna okcipitoparijetalna i okcipitotemporalna obostrana atrofija uz jače zahvaćanje desne hemisphere.[10,8] Millington i suradnici[11] su pomoću multimodalnog MR istraživali strukturne i funkcijske promjene u mozgu bolesnika s PCA koji su imali ispade vidnoga polja. Kortikalna aktivacija bila je smanjena u okcipitalnim režnjevima bez značajne lateralizacije. Gubitak bijele tvari bio je veći u ekstrastrijatnim okcipitalnim područjima, ali izraženije u kontralateralnim hemisferama u odnosu na ispade vidnog polja. Redukcija bijele tvari bila je proširena na hemisferu iz koje potječe hemianopsija, ali samo u okcipitalnim režnjevima.

Pozitronska emisijska tomografija s fluorodeoksiglukozom (FDG-PET)

Funkcionalna neuroradiološka dijagnostika pruža dokaz neurodegeneracija u PCA, osobito kada je MR nađen u granicama normale. Kod FDG-PET pretrage može se naći hipometabolizam izraženije u okcipitoparijetalnim područjima. U usporedbi s amnestičkim AD, u PCA bolesnika se nađe izraženiji hipometabolizam u desnoj hemisferi.[20,21] U diferencijalnoj dijagnostici prema LBD (engl. *Levy Body Dementia*) okcipitalni hipometabolizam se može javiti u oba stanja. Međutim, u PCA bolesnika izraženiji hipometabolizam se nađe u desnom temporookcipitalnom korteksu, dok kod LBD više u lijevom okcipitalnom korteksu. U drugom je istraživanju nađena veća razlika u stupnju asimetrije i anteriorne ekstenzije. Naime, veći stupanj asimetrije upućuje na PCA, dok ekstenzija prema orbitofrontalnim i prednjim temporalnim regijama sugerira LBD.[20,22,23]

Razvoj novih neuroradioloških tehnologija (PET SPECT, engl. *single-photon emission computed tomography*) omogućava interpretaciju aktivacije mikroglije kao efekta lokalne degeneracije, što može pomoći u razlikovanju od amnestičkih AD pacijenata.[24]

U dijagnostičkom procesu demencije i drugih srodnih oboljenja sve je više mjerenja i analize biokemijskih markera u cerebrospinalnom likvoru (CSF), što može odražavati udružene biokemijske patološke promjene.[25,26] CSF razine tau i fosforiliziranog tau često su povišene u AD, dok su razine amiloida obično niske, moguće i stoga jer se amiloid deponira više u mozgu nego u likvoru.[27,28]

Elektrofiziološka istraživanja

ERPs istraživanja (engl. *event-related potentials*) omogućuju neinvazivnu kvantifikaciju elektroencefalografskih promjena nastalih motornom, kognitivnom ili senzornom stimulacijom. VEP se u PCA pojavljuje u pojedinačnim izvješćima kao normalan nalaz ili se nađu produžene latencije.[29,30] Iako promjene u VEP-u u odgovarajućem kliničkom kontekstu mogu sugerirati PCA, ipak nema dokaza za njihovu vrijednost u diferencijalnoj dijagnostici prema amnestičkoj AD.

Liječenje

S obzirom na jaku asocijaciju s AD, neurolozi su skloni PCA pacijentima ponuditi inhibitore acetilkolinesteraze, iako nije provedeno odgovarajuće istraživanje koje bi poduprlo takav pristup.

Međutim, važan dio liječenja PCA bolesnika jest pomaganje u donošenju odluka u vezi njihovog daljnjega profesionalnog pa i dnevnog života. Naime, uzima se u obzir da će se vid i kognicija s vremenom smanjivati.

Rasprava

Iako mnogi PCA bolesnici imaju normalnu vidnu oštrinu, mogu imati teškoće s čitanjem standardnih međunarodnih ili Snellen optotipa radi smanjenja efektivnoga vidnog polja, a neki pojedinci mogu lakše čitati manje, a teže veće fontove. Neki imaju teškoće radi ekscesivne konfuzije u području centralnog vida, što dovodi do problema čitanja slova koja su okružena drugim slovima ili znakovima, kao što je uobičajeno na tablicama za ispitivanje vida.

Očigledno je da su kraći i jednostavniji testovi prihvatljiviji za bolesnike s PCA. Testovi s mnogo varijabli su teži i manje učinkoviti. Npr. Amslerov test i testiranje vidnog polja pokazali su se problematičnima, kao i testiranje kolornoga vida. Nije posve jasno je li to zbog poteškoća u razumijevanju uputa ili radi vizualno-perceptivnih poteškoća pri izvođenju testa ili se možda radi o kombinaciji.

Treba uzeti u obzir da nevizualni poremećaji, poput poremećaja govora i memorije, nastupaju tek u kasnijim stadijima i da su obično blaži, tako da vizualni poremećaj ostaje vodeće oštećenje tijekom bolesti. Neuroradiološke slikovne pretrage ovih bolesnika pokazuju disproporciju gubitka volumena u posteriornim područjima, posebice u okcipitalnim i posteriornim parijetalnim režnjevima. S obzirom na navedeno, PCA se shvaća kao atipična varijanta Alzheimerove bolesti (AD) te se katkada referira kao "vizualna varijanta" AD. S vremenom PCA bolesnici progrediraju prema demenciji tipa AD.[30]

Prevalencija bolesnika s PCA nije poznata. Iako najčešće zahvaća osobe u kasnim pedesetim i ranim šezdesetim godinama, može zahvatiti i osobe u četrdese-

tim godinama pa sve do osamdestih godina. Stoga nije rijetkost da se pacijenti opskrbljuju s mnogo različitih naočala ili se čak podvrgavaju operaciji leće, refrakcijskoj kirurgiji ili drugim procedurama, a da se tek kasnije utvrdi da problem nije u očima. To upućuje na zaključak da to stanje lako ostaje nedijagnosticirano. Također, relativna rijetkost pojavljivanja PCA, mlađa životna dob u kojoj se javlja i katkada neobična priroda simptoma mogu voditi u krivu dijagnozu depresije, anksioznosti ili čak sumnju na simuliranje u ranim stadijima bolesti.

Unatoč napretku našega znanja o neuralnoj osnovi PCA, u kliničkoj praksi često dolazi do značajnog kašnjenja u dijagnozi. Tomu je, bez sumnje, važan uzrok što oftalmolozi, kojima se ovi pacijenti javljaju, ne nađu vezu njihovih simptoma s disfunkcijom mozga, nego to najčešće proglašavaju neobjašnjivim oštećenjem vida. Upravo ove činjenice ukazuju koliko je važno podizati svjesnost kliničara, prije svega liječnika opće prakse i oftalmologa, da trebaju pomisliti na PCA kada se sretnu s pacijentima koji imaju vizualne simptome, osobito ako pokazuju znakove prostorne dezorijentacije.

Tijekom oftalmološke kliničke opservacije važno je obratiti pozornost na tzv. neobjašnjiva oštećenja vida koja se manifestiraju teškoćama pri čitanju Ishihara tablica, homonimnim i drugim ispadima vidnog polja, tendencijom da propuštaju pročitati neka slova na Snellenovim ili međunarodnim optotipima, jer sve to može otvoriti sumnju na PCA. Osobito valja posumnjati na PCA ukoliko su optički mediji transparentni, promjene na mrežnici nisu evidentne, a OCT nalaz makule i vidnoga živca je neupadljiv. Naime, OCT je važna pretraga u dijagnostici optičkih neuropatija i bolesti makule i stoga važan alat u istraživanju tzv. neobjašnjenih oštećenja vida.[31,32,33] Pri kliničkoj oftalmološkoj opservaciji dobro je razmisliti o potrebi češćih odmora kod zahtjevnih pretraga gdje je bitna suradnja ispitanika, kao npr. pri istraživanju vidnog polja, koja je bitna pretraga prema kriterijima Tang-Wai i suradnika[34]. Pritom se mogu izabrati programi s kraćim trajanjem testa odnosno s većom suradnjom operatera.[35]

Zaključno, za postavljanje korektne dijagnoze važan je pažljiv klinički pregled s dobro uzetom anamnezom, odgovarajući klinički testovi i njihova precizna analiza, kao i dobra suradnja oftalmologa s kognitivnim neurolozima.

LITERATURA

1. *Benson DF, Davis RJ, Snyder BD.* Posterior cortical atrophy. Arch Neurol 1988;45:789–93.
2. *Brazis PV, Graff-Radford NR, Newman NJ, Lee AG.* Ishihara color plates as a test for simultanagnosia. Am J Ophthalmol 1998;126:850.
3. *McIntosh RD, Schenk T.* Two visual streams for perception and action: current trends. Neuropsychologia 2009;47: 1391–6.
4. *Battaglia-Mayer A, Caminiti R.* Optic ataxia as a result of the breakdown of the global tuning fields of parietal neurones. Brain 2002;125:225–37.
5. *Singh TD, Josephs KA, Machulda MM i sur.* Clinical, FDG and amyloid PET imaging in posterior cortical atrophy. J Neurol 2015;262:1483–92.
6. *McMonagle P, Deering F, Berliner Y, Kertesz A.* The cognitive profile of posterior cortical atrophy. Neurology 2006;66: 331–8.
7. *Migliaccio R, Agosta F, Scola E i sur.* Ventral and dorsal visual streams in posterior cortical atrophy: a DT MRI study. Neurobiol Aging 2012;33:2572–84.
8. *Crutch SJ, Lehmann M, Schott JM, Rabinovici GD,Rossor MN, Frox NC.* Posterior cortical atrophy. Lancet Neurol 2012;11: 170–8.
9. *Mendez MF, Ghajarania M, Perryman KM.* Posterior cortical atrophy: clinical characteristics and differences to Alzheimers disease. Dement Geriatr Cogn Disord 2002;14:33–40.
10. *Millington RS, James-Galton M, Da Silva MNM, Plant GT, Bridge H.* Lateralized occipital degeneration in posterior cortical atrophy predicts visual field deficits. Neuroimage Clin 2017;14:242–9.
11. *Chan LT, Lynch W, De May M, Horton JC, Miller BL, Rabinovici GD.* Prodromal posterior cortical atrophy: clinical, neuropsychological, and radiological correlation. Neurocase 2015;21:44–55.
12. *Cordano C, Alessandria G, Leonardi A i sur.* Homonymous hemianopia as the first sign of posterior cortical atrophy. J Neurol Sci 2017; 373:38–40.
13. *Trick GL, Trick LR, Morris P, Wolf M.* Visual field loss in senile dementia of the Alzheimer's type. Neurology 1995;45:68–74.
14. *Cronin-Golomb A, Rizzo JF, Corkin S, Growdon H.* Visual function in Alzheimer's disease and normal aging. Ann NY Acad Sci 1991;640:28–55.
15. *Lehmann M, Barnes J, Ridgway GR i sur.* Basic visual function and cortical thickness patterns in posterior cortical atrophy. Cereb Cortex 2011;21:2122–32.
16. *Sartucci F, Borghetti D, Bocci T i sur.* Dysfunction of the magnocellular stream in Alzheimer's disease evaluated by pattern electroretinograms and visual evoked potentials. Brain Res Bull 2010; 82:169–76.
17. *Goodale MA, Milner AD.* Separate visual pathways for perception and action. Trends Neurosci 1992;15:20–5.
18. *Alladi S, Xuereb J, Bak T i sur.* Focal cortical presentations of Alzheimer's disease. Brain 2007;130:2636–45.
19. *Spehl TS, Hellwig S, Amtage F i sur.* Syndrome-specific Patterns of Regional Cerebral Glucose Metabolism in Posterior Cortical Atrophy in Comparison to Dementia With Lewy Bodies and Alzheimer's disease – A(F-18)-FDG Pet Study. J Neuroimaging 2015;25:281–8.
20. *Wang XD, Lu H, Shi Z i sur.* A pilot study on clinical and neuroimaging characteristics of Chinese posterior cortical atrophy: comparison with typical Alzheimer's disease. PLoS One 2015 12;10(8):e0134956. doi: 10.1371/journal.pone.0134956. eCollection 2015.
21. *Whitwell JL, Graff-Radford J, Singh TD i sur.* 18F-FDG PET in posterior cortical atrophy and dementia with lewy bodies. J Nucl Med 2017;58:632–8.

22. *Graff Radford J, Murray ME, Lowe VJ i sur.* Dementia with Lewy bodies: basis of cingulated island sign. Neurology 2014; 83:801–9.
23. *Vivash L, O'Brien TJ.* Imaging microglial activation with TSPO PET: Lighting Up Neurologic Diseases? J Nucl Med 2016;37:165–8.
24. *Hampel H, Lista S, Khachaturian ZS.* Development of Biomarkers to Chart All Alzheimer's Disease Stages: The Royal Road to Cutting the Therapeutic Gordian Knot. Alzheimers Dement 2012,8:312–36.
25. *Mulder C, Verwey NA, van der Flier WM i sur.* Amyloid-beta(1-42),total tau, and phosporylated tau as cerebrospinal fluid biomarkers for the diagnosis of Alzheimer disease. Clin Chem 2010;56:248–53.
26. *Blennow K, Dubois B, Fagan AM, Lewczuk P, de Leon MJ, Hampel H.* Clinical utility of cerebrospinal fluid biomarkers in the diagnosis of early Alzheimer's disease. Alzheimers Dement 2015;11:58–69.
27. *Kiđemet-Piskač S, Babić Leko M, Blažeković A i sur.* Evaluation of cerebrospinal fluid phosphorylated tau_{231} as a biomarker in the differential diagnosis of Alzheimer's disease and vascular dementia. CNS Neurosci Ther 2018;24(8): 730–40.
28. *Wan SL, Bukowska DM, Ford S, Chen FK.* Posterior cortical atrophy presenting with superior arcuate field defect. Case Rep Ophthalmol Med 2015;796:381.
29. *Babić Leko M, Krbot Skorić M, Klepac N i sur.* Event-related Potentials Improve the Efficency of Cerebrospinal Fluid Biomarkers for Differential Diagnosis of Alzheimer's Disease. Curr Alzheimer Res 2018;15(13):1244–60.
30. *Beh SC, Muthusamy B, Calabresi P i sur.* Hiding in plain site: a closer look at posterior cortical atrophy. Pract Neurol 2015; 15:5–13.
31. *Cerovski B.* Neobjašnjeno oštećenje vida. U: Cerovski B. Neurooftalmologija. Zagreb: Fraktura; 2007, str. 25–40.
32. *Mrak B, Čaljkušić-Mance T, Mrak B, Cerovski B, Trobonjača Z.* The role of the spectral domain ocular coherence tomography in detection of age-related macular degeneration. Coll Antropol 2011;35(Suppl 2):157–60.
33. *Cerovski B, Kutija MB, Vidović T i sur.* The role of optical coherence tomography (OCT) in optic neuritis (ON). Coll Antropol 2013;37(Suppl 1):121–5.
34. *Tang-Wai DF, Graff-Radford NR, Boeve BF i sur.* Clinical, genetic, and neuropathologic characteristics of posterior cortical atrophy. Neurology 2004;63:1168–74.
35. *Cerovski B, Vidović T.* Perimetrija. Zagreb: Cerovski d. o. o.; 2018, str. 100–101.

Vijest | News

Hrvatsko vertebrološko društvo HLZ-a
u suradnji
s Klinikom za reumatologiju, fizikalnu medicinu i rehabilitaciju
i Klinikom za neurokirurgiju KBC Sestre milosrdnice

organizira

Simpozij
OSTEOPOROZA KRALJEŽNICE

13. listopada 2020. godine s početkom u 9 sati
Preporodna dvorana Narodnog doma Hrvatske akademije znanosti i umjetnosti,
Opatička br. 18, Zagreb,
ili, shodno epidemiološkoj situaciji, virtualno, putem video-platforme

Voditelji simpozija: prof. dr. sc. Simeon Grazio i prof. dr. sc. Boris Božić
Kontakt osoba: Veronika Jurić, Mob. 098-594281, E-pošta: veronika.juric@moment.hr
Kotizacija: 100 kuna za članove HVD-a, 300 kuna za ostale
www.hvdsimp-2020.com

Liječ Vjesn 2020;142:330–342
https://doi.org/10.26800/LV-142-9-10-50

Pregled | Review

Glomerularne bolesti prije i nakon transplantacije bubrega

Glomerular diseases before and after kidney transplantation

Mario Laganović[1,6], Margareta Fištrek[1], Marijana Ćorić[2,6], Bojana Maksimović[3,6], Ivica Horvatić[4,6], Petar Šenjug[5], Danica Galešić Ljubanović[5,6], Mladen Knotek[3,6]

[1] Zavod za nefrologiju, arterijsku hipertenziju, dijalizu i transplantaciju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Klinički bolnički centar Zagreb
[2] Klinički zavod za patologiju i citologiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Klinički bolnički centar Zagreb
[3] Zavod za nefrologiju, Klinička bolnica Merkur, Zagreb
[4] Zavod za nefrologiju i dijalizu, Klinička bolnica Dubrava, Zagreb
[5] Zavod za patologiju, Klinička bolnica Dubrava, Zagreb, Hrvatska
[6] Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Zagreb, Hrvatska

Deskriptori
FOKALNA SEGMENTALNA GLOMERULOSKLEROZA – dijagnoza, patologija, liječenje; IGA NEFROPATIJA – dijagnoza, patologija, liječenje; MEMBRANOPROLIFERATIVNI GLOMERULONEFRITIS – dijagnoza, patologija, liječenje; MEMBRANSKA NEFROPATIJA – dijagnoza, patologija, liječenje; BUBREŽNI GLOMERUL – imunologija, patologija; PODOCIT – patologija; KRONIČNO ZATAJENJE BUBREGA – etiologija, kirurgija; TRANSPLANTACIJA BUBREGA; POVRAT BOLESTI; RIZIČNI ČIMBENICI

SAŽETAK. Glomerularne bolesti bubrega jedan su od glavnih uzroka zatajivanja bubrežne funkcije u bolesnika koji se pripremaju za transplantaciju bubrega. Kliničko praćenje takvih bolesnika može biti zahtjevno zbog varijabilnog tijeka različitih glomerulonefritisa kao i zbog mogućnosti povrata bolesti u transplantirani bubreg. U tekstu se opisuju fokalna segmentalna glomeruloskleroza, IgA nefropatija, C3 glomerulopatija i membranska nefropatija prije i poslije transplantacije. Rizični čimbenici i rano otkrivanje povrata bolesti, kliničke osobine, histološke karakteristike, terapijske mogućnosti i modifikacija imunosupresivne terapije te ishodi liječenja različitih oblika glomerulonefritisa u transplantiranom bubregu tema su ovoga preglednog članka.

Descriptors
GLOMERULOSCLEROSIS, FOCAL SEGMENTAL – diagnosis, pathology, therapy; GLOMERULONEPHRITIS, IGA – diagnosis, pathology, therapy; GLOMERULOPHRITIS, MEMBRANOPROLIPHERATIVE – diagnosis, pathology, therapy; GLOMERULONEPHRITIS, MEMBRANOUS – diagnosis, pathology, therapy; KIDNEY GLOMERULUS – immunology, pathology; PODOCYTE – pathologhy; KIDNEY FAILURE, CHRONIC – etiology, surgery; KIDNEY TRANSPLANTATION; RECURRENCE; RISK FACTORS

SUMMARY. Glomerular kidney diseases are one of the major causes of renal failure in patients preparing for kidney transplantation. Clinical monitoring of these patients may be a great challenge because of the variable course of various types of glomerular diseases, as well as the possibility of disease recurrence in the transplanted kidney. Focal segmental glomerulosclerosis, IgA nephropathy, C3 glomerulopathy, and membrane nephropathy before and after transplantation are described in this text. Risk factors and early detection of disease recurrence, clinical features, histologic characteristics, therapeutic options, modification of immunosuppressive therapy, and treatment outcomes for various forms of glomerulonephritis in the transplanted kidney are the topics of this review article.

Glomerularne bolesti bubrega jedan su od glavnih etioloških čimbenika zatajivanja bubrežne funkcije u bolesnika koji se pripremaju za transplantaciju bubrega. Različite forme glomerulonefritisa uzrok su zatajivanja bubrega u 20–40% bolesnika u svijetu, dok su u Republici Hrvatskoj prema podatcima Hrvatskog registra nadomještanja bubrežne funkcije prema učestalosti na trećem mjestu, nakon dijabetesa i arterijske hipertenzije, i pogađaju 10–15% bolesnika.[1–3] Klinički tijek bolesnika transplantiranih zbog zatajivanja bubrega uzrokovanih glomerularnom bolešću može biti različit, kako zbog varijabilnog kliničkog tijeka različitih glomerulonefritisa tako i zbog različite učestalosti povrata osnovne bolesti u transplantirani bubreg, što ovu skupinu bolesnika čini osobito zahtjevnom u praćenju njihovoga posttransplantacijskog tijeka. Prema podatcima različitih centara učestalost povrata različitih formi glomerulonefritisa u transplantirani bubreg može varirati od 3% do 50%, što ovisi o dužini praćenja, indikaciji za biopsiju bubrega, karakteristikama populacije i tehnikama histološke evaluacije biopsije transplantiranog bubrega.[1,4,5] Prema definiciji, dijagnoza povrata glomerulonefritisa u transplantirani bubreg zahtijeva histološku potvrdu u nativnom i transplantiranom bubregu. Kako taj kriterij nije uvijek

✉ **Adresa za dopisivanje:**
Doc. dr. sc. Mario Laganović, dr. med., https://orcid.org/0000-0002-0240-4178
Zavod za nefrologiju, arterijsku hipertenziju, dijalizu i transplantaciju,
Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Klinički bolnički centar Zagreb,
Kišpatićeva 12, Zagreb, e-pošta: mlaganovic@gmail.com

Primljeno 26. studenoga 2019., prihvaćeno 14. svibnja 2020.

ispunjen, vjeruje se da da je prava incidencija povrata glomerulonefritisa u transplantirani bubreg podcijenjena i predstavlja više od 3% uzroka gubitaka transplantiranog bubrega, što se danas navodi u literaturi[1,6].

Namjera ovog preglednog članka jest prikazati glavne kliničke osobine najčešćih oblika glomerularnih bolesti koje su uzrok terminalnoga bubrežnog zatajivanja bolesnika koji idu na transplantaciju, uz osvrt na histološke osobitosti i kliničko-patološku korelaciju, klinički tijek nakon transplantacije i mogućnosti liječenja.

Fokalna segmentalna glomeruloskleroza

Etiologija i patogeneza

Fokalna segmentalna glomeruloskleroza (FSGS) histološki je obrazac ozljede bubrega, tj. podocita. Bolest se dijeli na primarnu, idiopatsku i sekundarnu. Kod idiopatskog oblika smatra se da postoji cirkulirajući faktor u plazmi koji utječe na povećanu permeabilnost u glomerulima (npr. sUPAR), no stavovi nisu jedinstveni. Postoje pokušaji da se navedeni učinak seruma na glomerule koristi kao prediktor povrata FSGS nakon transplantacije.[7,8] Sekundarni oblik bolesti mogu uzrokovati mutacije u genima koji kodiraju proteine podocita (npr. ACTN4, NPHS2, TRPC6, CD2AP) kao i infekcije, toksini, debljina ili hiperfiltracija uzrokovana gubitkom nefrona.[9–12] Ukoliko se radi o genetski uvjetovanoj FSGS, rizik povrata bolesti nakon transplantacije je načelno vrlo nizak, iako su opisane rekurentne forme FSGS i kod tih bolesnika.[9–12]

FSGS koja se javlja u presađenom bubregu može biti rekurentna idiopatska ili *de novo* bolest, a također može biti uzrokovana nekim od navedenih sekundarnih uzroka koji se mogu javiti u objema varijantama povrata bolesti u transplantirani bubreg. Patogeneza primarne *de novo* FSGS u transplantiranom bubregu najčešće je istovjetna patogenezi bolesti u nativnim bubrezima[13,14], no ponekad su moguće i druge varijante, kao npr. pojava protutijela na angiotenzin II tip 1 receptore (AT1) koja mogu biti povezana s nastankom *de novo* FSGS, a rezultiraju nastankom kolapsnog tipa FSGS u transplantiranom bubregu[15]. Određeni virusi također mogu uzrokovati FSGS, a osobito u transplantiranom bubregu (npr. parvovirus B19, citomegalovirus, Ebstein Barrin virus, BK), budući da takvi bolesnici primaju imunosupresiju, što ih čini podložnijim infekcijama.[16] Čimbenici rizika za povrat bolesti u transplantirani bubreg prikazani su u tablici 1.[17–18]

Klinička slika

Povrat FSGS u transplantirani bubreg, kao i kod bolesti u nativnom bubregu, klinički se prezentira najčešće proteinurijom koja je često u nefrotskom rangu s pogoršanjem ili bez pogoršanja renalne funkcije i uz eritrocituriju. Kod povrata bolesti bolesnici imaju simptome nefrotskog sindroma koji se najčešće naglo jave.[19] Novonastala FSGS u transplantiranom bubregu u pravilu se javlja kasnije nego kod rekurentne forme; proteinurija se detektira tri ili više mjeseci nakon transplantacije. Iako je u načelu klinička slika blaža kod novonastale FSGS u transplantiranom bubregu, moguća je i pojava brzog zatajenja funkcije transplantiranog bubrega ukoliko se javi kao kolapsni tip bolesti.[13]

Tablica 1. Čimbenici rizika za povrat FSGS u transplantirani bubreg
Table 1. Risk factors for FSGS recurrence in transplanted kidney

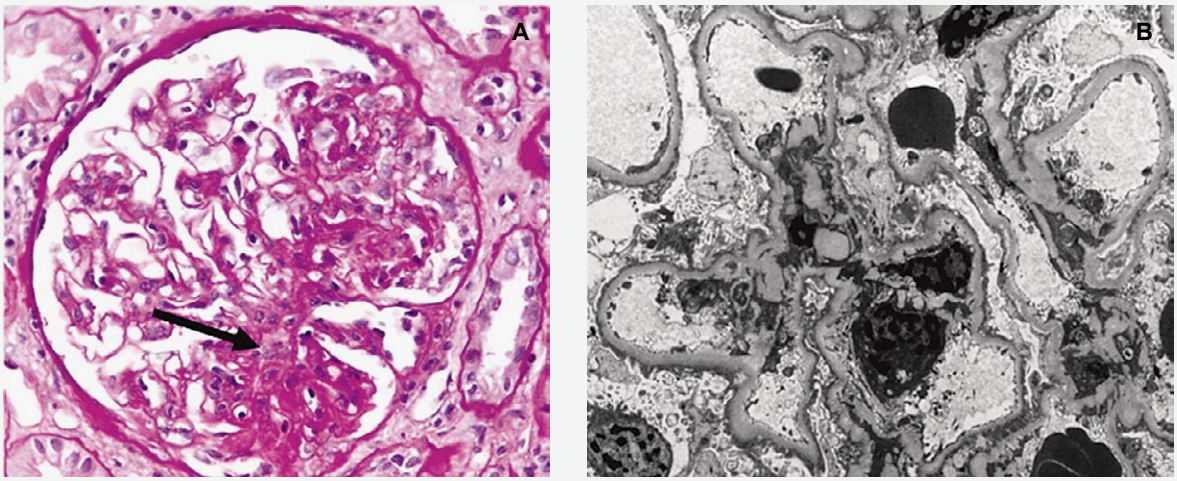
1. FSGS u djetinjstvu / FSGS in childhood
2. Brza progresija osnovne bolesti / Fast progression of disease
3. Bijela rasa / Caucasians
4. Povrat bolesti pri ranijoj transplantaciji / Disease recurrence in earlier transplantation

Dijagnostika, histološke osobine i rani probir

Kod bolesnika koji su u riziku povrata bolesti potrebno je pažljivo praćenje proteinurije i funkcije transplantiranog bubrega. Proteinurija se prati od prvoga postoperativnog dana, jednom tjedno u prvom mjesecu, a potom jednom mjesečno kroz prvu posttransplantacijsku godinu. Također je potrebno proteinuriju potvrditi nalazom biureta.[16] Značajnom proteinurijom smatra se svaka koja prelazi 1g/dU i tada je potrebno učiniti biopsiju transplantiranog bubrega kojom se i postavlja konačna dijagnoza.[20]

Patohistološki kriteriji za dijagnozu glomerulonefritisa u transplantiranim bubrezima jednaki su kao i za nativne bubrege. Unatoč tomu, postavljanje dijagnoze glomerulonefritisa u transplantiranim bubrezima za patologe često predstavlja dijagnostički izazov zbog promjena patohistološke slike radi primjene imunosupresivne terapije i promjena uzrokovanih odbacivanjem.[21] Za točnu dijagnozu glomerulonefritisa u transplantiranim bubrezima ključno je uzorak analizirati svjetlosnom, imunofluorescentnom i elektronskom mikroskopijom. Kako bi se povećala dijagnostička točnost, uz standardna bojenja za svjetlosnu mikroskopiju uputno je provesti imunofluorescentnu analizu za IgG, IgA, IgM, C3, C1q, kappa i lambda lance, C4d te, po potrebi, albumin i fibrinogen. Kod bolesnika s FSGS histološke promjene u transplantiranom bubregu identične su promjenama pri FSGS u nativnim bubrezima (slika 1).

U biopsiji bubrega nalazi se skleroza koja zahvaća samo neke glomerule (fokalna promjena) i samo dio



Slika 1. Glomerul s perihilarnim segmentom skleroze (strelica) (A), PAS bojenje, povećanje 400x. Potpuni nestanak nožica podocita uz mikroviloznu transformaciju (B), povećanje 4400x.

Figure 1. Glomerulus with perihilar segment of sclerosis (arrow) (A), PAS staining, 400x magnification. Complete disappearance of podocyte foot processes with microvillous transformation (B), magnification 4400x.

glomerularnog klupka (segmentalna promjena). Prema Columbia klasifikaciji iz 2004. razlikujemo pet tipova FSGS: kolapsni, celularni, perihilarni, vršni („tip" lezija) i klasični (NOS).[22] Nalaz imunofluorescencije (IF) često je negativan, a ponekad se može naći nespecifično nakupljanje IgM i C3 u sklerotičnim područjima. Na elektronskoj mikroskopiji (EM) u glomerulu se mogu se naći područja žarišne obliteracije glomerularnih kapilara. U mezangiju i bazalnim membranama nema imunih depozita, a GBM su uredna izgleda. U primarnom obliku FSGS nalazi se difuzni nestanak nožica podocita, dok se u sekundarnim oblicima nalazi fokalni i segmentalni nestanak nožica podocita.

U transplantiranom bubregu možemo naći segment skleroze koji je morfološki jednak podtipu FSGS koji je bolesnik imao prije transplantacije, ili se može naći različiti podtip.[23] Nalaz IF analize često je negativan. Ultrastrukturne promjene kod recidiva FSGS mogu se rano naći, u prvim tjednima nakon transplantacije, i one predhode histološkim promjenama u smislu segmentalnog skleroziranja glomerula. Na EM analizi nalazi se difuzni nestanak nožica podocita.[24]

Kako je povrat bolesti u transplantirani bubreg nepredvidljiv, istražuju se različiti markeri koji bi mogli identificirati bolesnike s osobito visokim rizikom. Potencijalni marker povrata idiopatske FSGS u transplantiranom bubregu povišena je koncentracija ApoA-1b (komponenta HDL-a) u urinu, no potrebna su još dodatna istraživanja prije uvođenja u klinički rad.[25]

Liječenje

Prije početka liječenja FSGS svakako je potrebno isključiti sekundarne uzroke i to osobito virusnu infekciju kod transplantiranih bolesnika. Ciljano liječenje povrata FSGS u transplantirani bubreg uključuje ACE-inhibitore ili blokatore angiotenzinskih receptora, plazmaferezu, primjenu rituksimaba, a u literaturi se spominje i mogući učinak abatacepta na FSGS rezistentnu na rituksimab.[26–28]

Ukoliko bolesnici imaju značajnu proteinuriju (iznad 1 g/dU) unatoč terapiji ACE-inhibitorima ili blokatorima angiotenzinskih receptora, a nemaju dokazanu virusnu infekciju, preporučuje se liječenje plazmaferezom. U nekim se centrima plazmafereza započinje samo kod bolesnika koji imaju proteinuriju nefrotskog ranga (>3.5 g/dU) s izraženim nefrotskim sindromom. Postoje različiti režimi provođenja plazmafereza, a najčešće se izmjenjuje 1.5 volume plazme tri dana zaredom, a potom se postupci nastavljaju svaki drugi dan kroz dva tjedna.[29–31] Pri liječenju rituksimabom odogovor na terapiju je varijabilan i postizanje remisije je manje nego pri liječenju FSGS u nativnim bubrezima, no i dalje se kompletna remisija postiže u oko 40% bolesnika. Rituksimab se stoga preporučuje kao adjuvatna terapija plazmaferezama.[32] Bolji ishodi transplantacije u bolesnika s FSGS postižu se ukoliko se transplantira bubreg sa živog darivatelja.[33]

Potencijalne mjere sprječavanja povrata bolesti u transplantirani bubreg uključuju uz imunosupresivnu terapiju korištenje antitimocitnog globulina, rituksimaba i provođenje plazmafereze u indukciji.[26–27]

IgA nefropatija

IgA nefropatija je najčešći oblik glomerulonefritisa kako u svijetu tako i kod nas. Definiramo je kao glomerularnu bolest posredovanu stvaranjem imunih

kompleksa s karakterističnim odlaganjem IgA depozita u mezangiju. Javlja se tipično u mlađih osoba uz vršnu incidenciju između 15 i 30 godina i rizik progresije bolesti je oko 10% u 10-godišnjem intervalu, što su sve razlozi većeg broja transplantiranih bolesnika s ovom dijagnozom, jer dolaze na transplantaciju u relativno mlađoj dobi i s manje komorbiditeta[34,35]. Svi su oni izloženi riziku povrata bolesti u transplantirani bubreg koji ovisi o vremenu nakon transplantacije, a može iznositi i do 60%.[36] Zašto se to događa samo kod nekih bolesnika, koji su mehanizmi u podlozi i što možemo učiniti da smanjimo rizik ključna su pitanja za kliničara u svakodnevnom radu.

Etiologija i patogeneza

Patogeneza IgA nefropatije je složena i nedovoljno razjašnjena. Danas se najčešće spominje tzv. *multi-hit hipoteza* u kojoj ključni događaj predstavlja stvaranje protutijela na galaktoza deficijentnu molekulu IgA1 i njihovo taloženje u mezangij, gdje dolazi do produkcije citokina i proliferacije mezangijskog matriksa, aktivacije komplementa i odlaganja mezangijskih depozita, što sve u konačnici dovodi do kliničkih manifestacija IgA nefropatije.[34,37,38] Kako postoji značajna varijacija u kliničkoj prezentaciji bolesti, danas se misli da postoji više od jednoga mogućeg patofiziološkog obrasca koji dovodi do glomerularne ozljede u kojoj značajno mjesto ima genetska podloga kao i okolišni utjecaji (npr. infekcije) koji mogu predstavljati okidač patogenetskog slijeda.[34]

Klinička slika

Klinička slika IgA nefropatije prikazana je u tablici 2. Važno je uočiti i da klinička prezentacija može značajno varirati te da klasična klinička slika intermitentne hematurije u sklopu infekta nije najčešća, već da se druge kliničke manifestacije s potencijalno puno ozbiljnijim ishodom javljaju češće. Važno je napomenuti da klinička manifestacija povrata bolesti u transplantiranom bubregu ne mora nužno odgovarati incijalnoj prezentaciji u nativnom bubregu, s obzirom na to da se javlja u već imunosuprimiranom okružju.[34,39]

Dijagnoza i histološke osobine

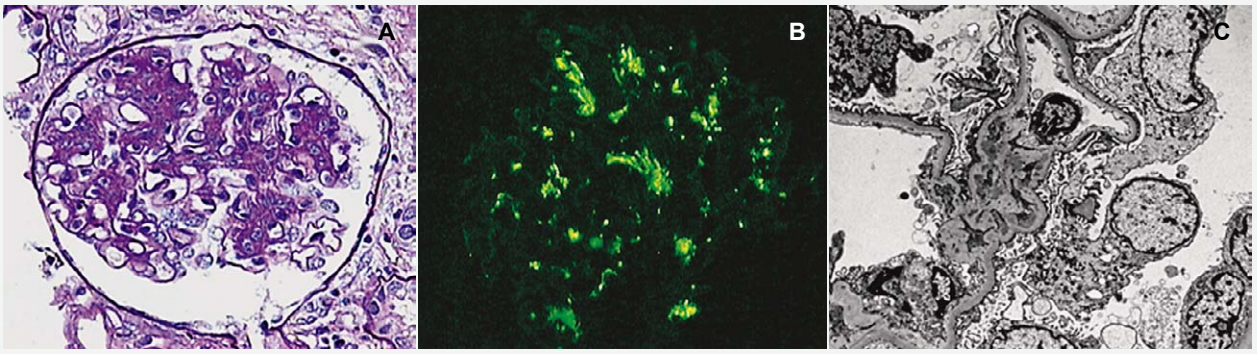
Dijagnoza se postavlja temeljem kliničke slike, laboratorijskih parametara bubrežne funkcije i proteinurije te nalaza eritrociturije i biopsije bubrega. Kod povrata bolesti u transplantirani bubreg rukovodimo se kliničkim kriterijima smanjivanja bubrežne funkcije, nove pojave ili pogoršanja postojeće proteinurije te prisutnosti hematurije, temeljem čega se postavlja indikacija za biopsiju bubrega, jedinu metodu kojom se sigurno može postaviti dijagnoza povrata glomerularne bolesti.

Histološke promjene glomerula kod IgA nefropatije vrlo su varijabilne. Često se nalazi mezangijska hipercelularnost ili slika fokalnog do difuznog proliferativnog endokapilarnog GN (slika 2). U nekim slučajevima mogu se naći polumjeseci ili segmentalne nekroze glomerula. U dijela bolesnika nalaze se kronične promjene: glomeruloskleroza, intersticijska fibroza i tubularna atrofija. Patohistološki nalaz uključuje MEST-C score prema nadopunjenoj Oxfordskoj klasifikaciji, prema kojem se numerički određuju prisutnost ili odsutnost mezangijske hipercelularnosti, endokapilarne proliferacije, segmentalne skleroze, tubularne atrofije i intersticijske fibroze te celularnih ili fibrocelularnih polumjeseca.[40] Za dijagnozu je ključan nalaz IF, pri čemu se u mezangiju nalaze imuni depoziti IgA i C3 komponente komplementa (slika 2). Na EM nalaze se karakteristični veliki, nodularni, osmiofilni depoziti u mezangiju i paramezangijskom području.[41] IgA nefropatija može recidivirati u bubrežnom presatku te rjeđe može nastati *de novo*. Mikroskopske promjene su slične onima koje se nalaze u nativnom bubregu. Za dijagnozu je, kao i u nativnom bubregu, presudan nalaz IF, dok se dijagnoza potvrđuje nalazom imunih depozita pri EM analizi.

Za sada još uvijek nemamo objašnjenje zašto se bolest vraća samo kod nekih bolesnika. Ali ono što je evidentno jest da ovisi o vremenu i da rizik raste što je vrijeme od transplantacije dulje. Rizik povrata IgA nefropatije u transplantirani bubreg varira u literaturi

Tablica 2. Klinička slika IgA nefropatije
Table 2. Clinical presentation of IgA nephropathy

1. Mikroskopska hematurija i blaga proteinurija 30–40% / Erythrocyturia and mild proteinuria 30–40% • Najčešće se slučajno otkrije na sistematskom pregledu / Often accidentally detected on a systematic examination • Trajanje bolesti je najčešće nesigurno / Uncertain duration of illness
2. Progresivna bubrežna bolest 30–40% / Progressive kidney disease 30–40% • Pogoršanje bubrežne funkcije i/ili proteinurije / Worsening of kidney function and/or proteinuria
3. Jedna ili više epizoda makrohematurije, često nakon infekcije gornjega respiratornog trakta 10–15% / One or more episodes of macrohematuria, often after upper respiratory tract infection 10–15% • Može se javiti bol lumbalno, eventualno subfebrilitet / Lumbar pain, possibly fever • Često prva epizoda makrohematurije znači i početak bolesti / Often the first episode of macrohematuria also means the onset of the disease • Nakon 40. godine treba pobuditi sumnju u drugu etiologiju / After the age of 40, doubt should be raised about a different etiology
4. Nefrotski sindrom ili slika brzoprogresivnog glomerulonefritisa –10% / Nephrotic syndrome or rapid progressive glomerulonephritis –10% • najčešće dugotrajna neotkrivena bolest / usually a long-term undetected disease



Slika 2. IgA nefropatija. Glomerul s proširenim hipercelularnim mezangijem (A), (PAS bojenje, povećanje 400x). Obilini depoziti IgA u mezangijskom području (B), (polarizacija, povećanje 400x). Elektronska mikroskopija: dio glomerula s obilnim mezangijskim imunim depozitima (C), (povećanje 4400x).

Figure 2. IgA nephropathy. Glomerulus with enlarged hypercellular mesangium (A), (PAS staining, 400x magnification). Abundant IgA deposits in the mesangial region (B), (polarization, 400x magnification). Electron microscopy: part of glomeruli with abundant mesangial immune deposits (C), (magnification 4400x).

ovisno o indikaciji za biopsiju i vremenu od transplantacije i iznosi 7–30% klinički i 50–60% prema histološkim kriterijima, dok je 5–10 godišnji rizik gubitka transplantiranog bubrega zbog povrata bolesti 1,6–19,1%, temeljem čega se promijenilo mišljenje o povratu IgA nefropatije kao benignom stanju.[42,43]

Kako nema prospektivnih studija kojima bi se identificirali rizični čimbenici za povrat IgA nefropatije, identificirani su pojedini čimbenici iz *„single-center"* studija i registara prikazani u tablici 3.[44,45,46]

Tablica 3. Rizični čimbenici za povrat IgA nefropatije u transplantirani bubreg

Table 3. Risk factors for the recurrence of IgA nephropathy in transplanted kidney

Povezani s primateljem / Recipient associated:
• Mlađa dob / Younger age
• Povišen serumski kreatinin nakon 6 mjeseci / Increased serum creatinine after 6 months
• Proteinurija > 1 g/dU / Proteinuria >1 g/dU
• Brza progresija bolesti u nativnom bubregu / Fast progression of disease in native kidney
• Prisutnost IgA s polumjesecima u nativnom bubregu / Presence of IgA with crescents in the native kidney
• Raniji gubitak transplantiranog bubrega zbog IgA nefropatije / Earlier graft loss due to IgA nephropathy
• HLA B35 i/and DR4, HLA B8 i/and DR3
• Povišena koncentracija IgA u serumu / Increased serum IgA concentration
• Izbor indukcijske terapije (bez antitimocitnog globulina) / Choice of induction therapy (no antithymocyte globulin)
• Imunosupresivni protokol bez kortikosteroida ili protokol koji ne sadrži MMF i takrolimus / Corticosteroid-free immunosuppressive protocol or MMF- and tacrolimus-free protocol
Povezani s darivateljem / Donor associated:
• Transplantacija sa živog donora / Living donor transplantation
• Pozitivna obiteljska anamneza IgA / Positive family history of IgA nephropathy
• IgA depoziti u bubregu donora / IgA deposits in the donor kidney

Liječenje

Budući da ne postoje prospektivne randomizirane studije o liječenju povrata IgA nefropatije u transplantiranom bubregu, vodimo se općim načelima procjene rizika progresije bolesti: proteinurija >1 g/dU, povišena vrijednost serumskog kreatinina, glomeruloskleroza koja obuhvaća > 30% glomerula i prema tome odabira liječenja.[44] Moroni i suradnici su analizirali značaj MEST-C skora u bolesnika s povratom IgA nefropatije i zaključili da postoji mogućnost identifikacje bolesnika s najlošijom prognozom (proteinurija > 1g and M1, T1-2).[46]

Ne postoji dokazana terapijska shema u slučaju povrata IgA nefropatije u transplantirani bubreg. Ciljevi liječenja su smanjivanje inflamatornog stanja, redukcija proteinurije i optimalna regulacija arterijskog tlaka.[39,47] U tom nastojanju važno je provođenje tzv. „općih mjera", korištenje lijekova koji djeluju na renin angiotenzin aldosteronski sustav, redukcija soli, smanjivanje unosa bjelančevina kod eGFR <60 ml/min, kontrola hiperlipidemija, prestanak pušenja, izbjegavanje nefrotoksičnih lijekova i postupaka.[48] Može se pokušati modifikacijom imunosupresivnog protokola korištenjem više doze glukokortikoida (1 mg/kg) kroz nekoliko mjeseci, potom smanjivanje prema nižim dozama, uvođenje ciklofosfamida *per os* ili intravenski (u tom slučaju mora se isključiti antimetabolite ako ih bolesnik uzima u terapiji održavanja za cijelo vrijeme uzimanja ciklofosfamida, profilaktički uključiti trimethoprim sulfometoksazol i pratiti status CMV). Također postoje sporadični opisi u literaturi o učinkovitosti rituksimaba i eculizumaba.[49,50]

C3 glomerulopatije: bolest gustih depozita i C3 glomerulonefritis

C3 glomerulopatije spadaju u podgrupu membranoproliferativnog glomerulonefritisa (MPGN) i obuhvaćaju dva entiteta, C3 glomerulonefritis (C3GN) i bolest gustih depozita (engl. *dense deposit disease*, DDD). Incidencija iznosi oko 1–3 slučaja na milijun stanovnika.[51] Prema podatcima Bombacka i suradnika učestalost C3GN je 3–4 puta veća od učestalosti DDD, dok je prema podatcima Mayo klinike incidencija C3GN 9 puta veća.[52,53]

Klasifikacija MPGN je doživjela značajne promjene u posljednjem desetljeću. Temelji se na patogenetskom mehanizmu bolesti. MPGN prema patogenetskom mehanizmu dijelimo na onaj posredovan imunim kompleksima i aktivacijom klasičnog puta komplementa (autoimuni, uzrokovani infekcijama ili monoklonalnom gamapatijom) i onaj koji nastaje aktivacijom alternativnog puta komplementa, koji je objedinjen pod nazivom C3 glomerulopatija.[51,54–56] Klasifikacija se temelji na nalazu imunofluorescentne mikroskopije. U slučaju MPGN posredovanog imunim kompleksima na imunofluorescentnoj mikroskopiji nalazimo pozitivne depozite imunoglobulina, dok je u slučaju C3 glomerulopatija dominantno pozitivno samo bojenje na C3 komponentu komplementa.[51]

Etiologija i patogeneza

Ključni mehanizam nastanka C3 glomerulopatija jest abnormalna aktivacija alternativnog puta komplementa. Ona nastaje kao posljedica stečenih ili urođenih poremećaja regulatornih proteina sustava komplementa, C3, C4, faktor H, faktor I, MCF.[57–59] Odlaganje komplementa dovodi do glomerularne ozljede s posljedičnim proliferativnim glomerulonefritisom. Najčešći stečeni oblik C3 glomerulopatija povezan je s prisutnošću C3 nefritičkog faktora (C3 nef). C3 nef je autoantitijelo koje se vezuje na C3 konvertazu i na taj način sprječava inhibitorni učinak proteina H. C3 nef se može naći u oko 40–60% slučajeva C3GN i 80–90% slučajeva DDD.[60]

Klinička slika

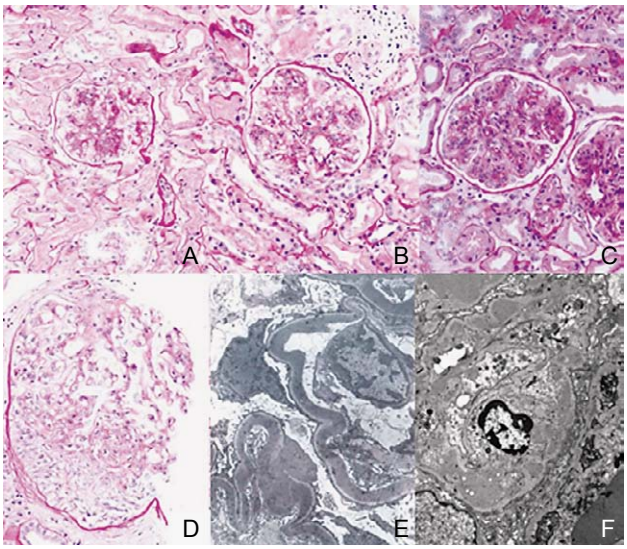
C3 glomerulopatije dovode do završnog stadija kronične bubrežne bolesti u oko 50% slučajeva unutar pet godina, s tim da je stopa progresije dva puta veća u slučaju DDD u odnosu na bolesnike sa C3GN. Klinička slika može varirati od asimptomatske hematurije i proteinurije s očuvanom bubrežnom funkcijom do nefrotskog sindroma ili brzo progresivnoga glomerulonefritisa.[61]

Dijagnoza i histološke osobine

Za postavljanje dijagnoze, uz nalaz svjetlosne mikroskopije, nužan je i nalaz imunofluorescencije i elektronske mikroskopije, kako je ranije opisano.

C3 glomerulopatija je karakterizirana nakupljanjem depozita C3 u glomerulima bez odlaganja imunoglobulina, C1q i C4 komponente komplementa, uz vidljive depozite na elektronskoj mikroskopiji. Berger i Galle su prvi put 1963. godine opisali bolest gustih depozita, a Fakhouri i suradnici su 2010. godine objavili klasifikaciju C3 glomerulopatije s podjelom na C3GN i DDD.[51,62]

Iako je membranoproliferativni uzorak česta histološka slika ove bolesti, patohistološke promjene u C3 glomerulopatiji obuhvaćaju čitav niz glomerularnih lezija, od aktivnih (mezangijski i endokapilarni hipercelularitet, mebranoproliferativni uzorak, polumjeseci) do kroničnih lezija (segmentalna ili globalna glomeruloskleoroza) (slika 3).[63] Kao što je već prethodno navedeno, u imunofluorescentnoj mikroskopiji prisutni su depoziti C3, bez znakova odlaganja imunoglobulina, C1q i C4 komponente komplementa. Kao najbolji kriterij za postavljanje dijagnoze C3 glomerulopatije smatra se prisutnost dominantnog C3 bojenja u imu-



Slika 3. Različiti patohistološki uzorci promjena glomerula u C3 glomerulopatiji. A) mezangijski hipercelularitet; B) endokapilarni hipercelularitet; C) mebranoproliferativni uzorak; D) celularni polumjesec; E) bolest gustih depozita – vide se elektronski gusti depoziti u bazalnoj membrani glomerula (povećanje 10000x); F) subendotelni depoziti uz dupliranje glomerularne bazalne membrane kod C3 glomerulonefritisa (povećanje 8000x) (A – D, PAS bojenje, povećanje 400x).

Figure 3. Different pathohistological patterns of glomerular changes in C3 glomerulopathy. A) mesangial hypercellularity; B) endocapillary hypercellularity; C) membranoproliferative pattern; D) cellular crescent; E) dense deposit disease – electron dense deposits in the glomerular basement membrane (10,000x magnification); F) subendothelial deposits with glomerular basement membrane duplication in C3 glomerulonephritis (8000x magnification) (A – D, PAS staining, 400x magnification).

nofluorescentnoj analizi koje je intenziteta jačeg za dva stupnja od drugih imunoreaktanata (IgG, IgA, IgM ili C1q).[64,65] Podjela C3 glomerulopatije na DDD i C3GN temelji se na nalazu elektronske mikroskopije. Kao što je prikazano na slici 3, DDD je karakterizirana odlaganjem gustih osmiofilnih depozita u glomerularnoj bazalnoj membrani, bazalnoj lamini Bowmanove kapsule, tubularnim bazalnim mebranama i mezangijima, dok C3 glomerulonefritis karakteriziraju manje gusti depoziti koji mogu biti slični klasičnim imunim depozitima i/ili slični depozitima kod DDD, samo manje gustoće. Ponekad su prisutne i preklapajuće elektronsko-mikroskopske karakteristike depozita, što otežava razlikovanje između DDD i C3 glomerulonefritisa.

Potrebno je naglasiti da se C3 glomerulopatija često javlja u kontekstu akutne infekcije, a i da je predominacija C3 u imunofluorescentnoj analizi česta pojava kod samoograničavajućeg, uz infekciju vezanog, glomerulonefritisa. Ne postoje morfološke karakteristike akutnoga eksudativnog glomerulonefritisa s dominantnim nalazom C3 u imunofluorescentnoj mikroskopiji na temelju kojih se može predvidjeti hoće li se poremećaj povući i ponašati kao uz infekciju vezani glomerulonefritis ili će se ponašati kao perizistentna C3 glomerulopatija. Klinički tijek bolesti i eventualno ponavljanje biopsije mogu pomoći kod postavljanja ispravne dijagnoze.[64,65]

Prema konsenzusu objavljenom 2013. godine predložena je i dodatna dijagnostika u svim slučajevima kod kojih postoji sumnja na C3 glomerulopatije. Ona podrazumijeva određivanje C3 i C4 komponente komplementa (niski C3 uz normalan C4 upućuje na aktivaciju alternativnog puta komplementa), određivanje C3 nefritičkog faktora, određivanje faktora H, probir na CFHR5 mutaciju i detekciju paraproteina.[54]

Liječenje

U slučaju C3 glomerulopatija, transplantacija bubrega je metoda liječenja neovisno o činjenici da se bolest vraća u transplantirani bubreg u visokom postotku slučajeva. Grupa s klinike Mayo pokazala je rizik povrata C3GN u 66,7% bolesnika, a gubitak transplantiranog bubrega bio je prisutan u njih 50%.[66] Prema ranijim podatcima stopa povrata DDD u transplantirani bubreg je 80–90% sa stopom gubitka presatka od 50% unutar pet godina od transplantacije.[67]

Optimalna terapija C3 glomerulopatija nije još definirana. Nove preporuke KDIGO (engl. *Kidney Disease: Improving Global Outcomes*) objavljene 2017. godine sugeriraju optimalnu regulaciju krvnog tlaka kod svih bolesnika. KDIGO preporučuje primjenu prednizona i mikofenolat mofetila u bolesnika s umjerenom kliničkom slikom (proteinurija do 500 mg/24 h).[68] U slučajevima teže kliničke slike (proteinurija >2 g/24h) KDIGO sugerira primjenu pulsnih doza metilprednizona uz drugu imunosupresivnu terapiju.[68] Pokušana je i primjena rituksimaba na malom broju bolesnika uz nekonkluzivne rezultate.[69] S obzirom na mehanizam bolesti u kojem zbog odlaganja C3 komponente komplementa dolazi do aktivacije C5 komponente komplementa, primjena ekulizumaba, monoklonskog antitijela na C5 komponentu komplementa, nametnula se zadnjih godina kao moguća terapijska opcija. Iskustva se za sada temelje na manjim studijama kojima je sporadično zabilježeno poboljšanje bubrežne funkcije uz regresiju histološkog nalaza, no ne kod svih bolesnika.[70,71] KDIGO za sada ne preporučuje primjenu ekulizumaba u liječenju brzoprogresivnog oblika bolesti zbog nedovoljnih dokaza o učinkovitosti.[68]

Membranska nefropatija

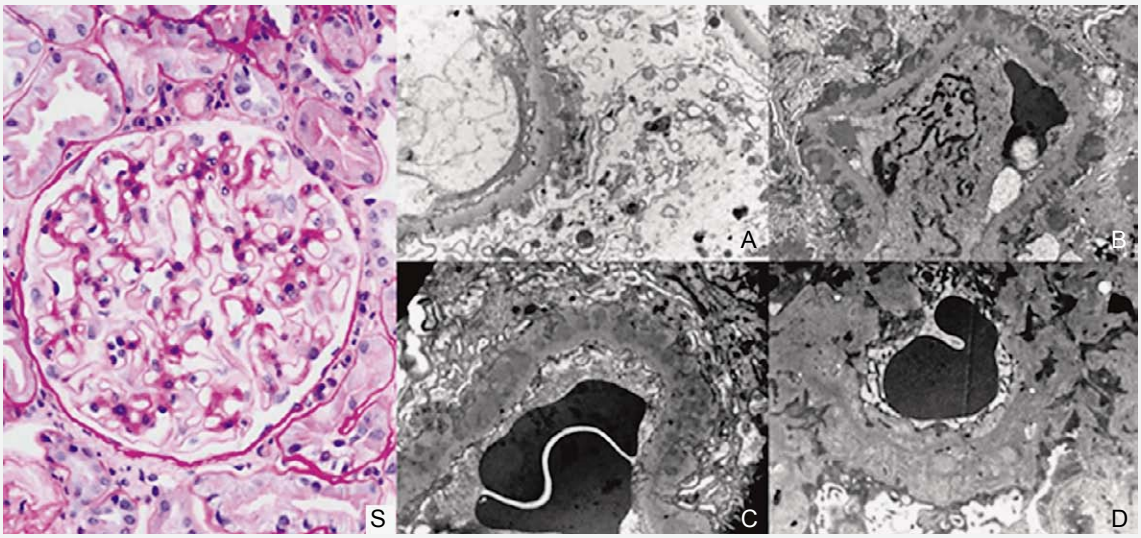
Membranska nefropatija (MN) je glomerularna bolest obilježena zadebljanjem glomerularne bazalne membrane uslijed odlaganja subepitelnih imunih kompleksa, koja se klinički manifestira proteinurijom, najčešće nefrotske razine.[72,73] Incidencija se procjenjuje na dvanaest na milijun stanovnika na godinu.[74]

Etiologija i patogeneza

Tradicionalno se MN u nativnih bubrega dijeli na primarni i sekundarni oblik. Primarna MN (čini 75–80%) je organ-specifična autoimuna bolest, koja nastaje zbog stvaranja autoprotutijela na podocitni antigen i posljedičnog stvaranja imunih kompleksa *in situ*.[72,73,75] Dokazani podocitni antigeni na koje se stvaraju autoprotutijela u ljudi su M-tip receptora za fosfolipazu A2 (PLA2R; u oko 70% bolesnika), trombospondinska domena tip 1 koja sadrži 7A (THSD7A; u oko 3–5% bolesnika) te neutralna endopeptidaza.[72,73,76] U preostalih bolesnika s primarnom MN antigen je nepoznat i bolest idiopatska. Sekundarna MN javlja se uz sustavne bolesti vezivnog tkiva (najčešće sistemski eritematozni lupus i reumatoidni artritis), infektivne bolesti (najčešće hepatitis B i C), tumorske bolesti (najčešće solidni tumori, karcinomi) te uzrokovana lijekovima i kemijskim tvarima (nesteroidni antireumatici, živa, soli zlata, litij i drugi).[73,77]

Klinička slika

Bolest se najčešće manifestira nefrotičkom proteinurijom, ponekad uz pogoršanje renalne funkcije, a klinički tijek bolesti je varijabilan i većina kliničara se slaže da će oko trećine bolesnika imati spontanu remisiju bolesti, trećina će imati stagnirajuću proteinuriju sa stabilnom bubrežnom funkcijom, a trećina će se pogoršavati do razvoja završnog stadija kronične bubrežne bolesti (ESRD, prema engl. *end stage renal disease*) i potrebe za bubrežnim nadomjestnim liječenjem.[78,79] U različitim kliničkim istraživanjima, razvoj ESRD u ne-



Slika 4. Histološke promjene na glomerulima kod membranske nefropatije: S) Rana membranska nefropatija s tek diskretno rigidnim glomerularnim bazalnim membranama (PAS bojenje, povećanje 400x). Razredi membranske nefropatije na elektronskoj mikroskopiji; A) Razred I – subepitelni imuni depoziti bez reakcije glomerularne bazalne membrane; B) Razred II – formiranje izdanaka glomerularne bazalne membrane u obliku šiljaka; C) Razred III – imuni depoziti u cijelosti okruženi novostvorenom glomerularnom bazalnom membranom; D) Razred IV – zadebljana glomerularna bazalna membrana s prosvjetljenjima koja označuju mjesta gdje su bili depoziti koji su resorbirani (A-D, povećanje 8000x).

Figure 4. Histological changes in membranous nephropathy: S) Early membranous nephropathy with only discretely rigid glomerular basal membranes (PAS staining, 400x magnification). Membranous nephropathy classes on electron microscopy; A) Grade I – subepithelial immune deposits without glomerular basement membrane reaction; B) Class II – formation of spikes in glomerular basement membrane; C) Class III – immune deposits entirely surrounded by the newly formed glomerular basement membrane; D) Grade IV – thickened glomerular basement membrane with enlightenments indicating sites where deposits were resorbed (A-D, 8000x magnification).

liječenih bolesnika s MN kretao se od 5% do 41% nakon 10–15 godina.[78]

Dijagnoza i histološke osobine

Temelj postavljanja dijagnoze MN je biopsija bubrega. U svjetlosnoj mikroskopiji u ranijim fazama bolesti ne moraju biti prisutne jasne morfološke promjene, tj. glomeruli se doimaju uredni. U razvijenoj MN vide se rigidne, zadebljane glomerularne bazalne membrane (GBM), često s područjima prosvjetljenja i protruzijama izgleda poput šiljaka (slika 4). Kod transplantiranih bubrega u svjetlosnoj mikroskopiji upravo su često prisutne blage promjene glomerularne bazalne mebrane udružene s nespecifičnim mezangijskim hipercelularitetom. U imunofluorescentnoj mikroskopiji tipično se nalazi globalni granularni pozitivitet uzduž periferne kapilarne mreže glomerula za IgG, C3, kappa i lambda lance. Kao što prikazuje slika 4, postoje četiri razreda MN.

Liječenje

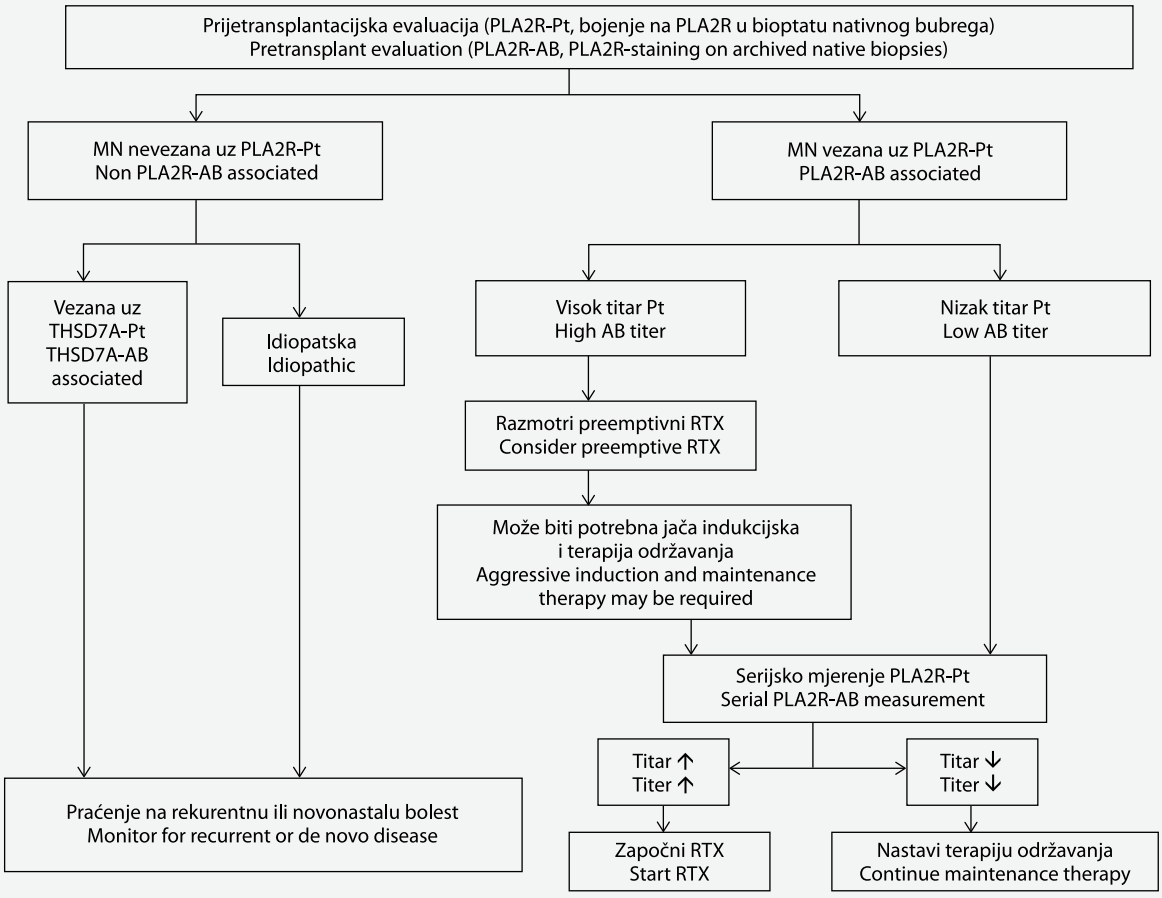
Imunosupresivnom terapijom liječe se bolesnici s visokim rizikom pogoršanja, a to su oni s visokom proteinurijom, brzim pogoršanjem bubrežne ekskrecijske funkcije i teškom kliničkom slikom nefrotskog sindroma s komplikacijama. Dokazano učinkovitima u liječenju pokazali su se kombinacija glukokortikoida i alkilirajućih lijekova (ciklofosfamid ili klorambucil), kombinacija glukokortikoida i ciklosporina, te u monoterapiji takrolimus, rituksimab i ACTH.[78,79]

MN nakon transplantacije bubrega javlja se u dva oblika: rekurentna MN i novonastala (*de novo*) MN.[80–82]

Rekurentna membranska nefropatija

Ovaj oblik bolesti predstavlja povrat bolesti u transplantiranom bubregu u bolesnika u kojih je osnovna bolest prije transplantacije bila MN. Opisane incidencije povrata bolesti su od 10% do 48%.[80,83] Nisu nađeni konzistentni rizični čimbenici za povrat bolesti.[80] U nekim istraživanjima, viša prijetransplantacijska proteinurija te transplantacija od živih srodnih donora bila je rizični čimbenik za povrat bolesti[84,85], ali to nije bilo potvrđeno u drugima[83,86,87].

Etiopatogenetski, u 50–80% slučajeva, rekurentna MN vezana je uz PLA2R protutijela.[88–91] Isto tako, pozitivna PLA2R protutijela prije transplantacije poveza-



PLA2R – receptor za fosfolipazu A2 / phospholipase A2 receptor; Pt / AB – protutijela / antibodies; THSD7A – trombospondinska domena tip 1 koja sadrži 7A / thrombospondin domain type 1 containing 7A; RTX – rituksimab / rituximab

Slika 5. Algoritam za pristup transplantaciji bubrega i praćenje nakon transplantacije bubrega bolesnika s MN u nativnom bubregu.

Figure 5. Proposed algorithm for the approach to kidney transplantation and follow-up of patients with native kidney membranous nephropathy (MN)

na su s povećanim rizikom povrata bolesti, koji je u tih bolesnika iznosio 60–76%, za razliku od rizika povrata od 28–30% u bolesnika s negativnim PLA2R protutijelima prije transplantacije.[90–93] Preliminarni rezultati pokazuju također povezanost THSD7A protutijela i rekurentne MN.[94]

Rekurentna MN klinički ima bifazično javljanje. Prva pojava bolesti događa se tijekom prve godine do 15 mjeseci nakon transplantacije.[80,83] Drugo razdoblje pojave bolesti je oko 4–5 godina nakon transplantacije, što je obično povezano sa smanjenjem doze imunosupresije. Rekurentna MN klinički se očituje sporo progresivnom proteinurijom, a spontana remisija je rijetka.[81] Bubrežna ekskrecijska funkcija u većine je bolesnika uredna.

Bolest se dijagnosticira biopsijom bubrega, čija analiza uključuje i imunohistokemijsko bojenje na PLA2R, a u imunofluorescentnoj analizi dominira subklasa IgG4 protutijela.[95,96] Također je važno i serijsko praćenje PLA2R protutijela u serumu. Pokazano je da je porast titra PLA2R protutijela povezan s pojavom i pogoršanjem bolesti [80, 89–91], a pad titra protutijela s povoljnim odgovorom na liječenje[90,93].

Rekurentna MN može dovesti do gubitka transplantiranog bubrega. U različitim istraživanjima većih registara te manjih serija bolesnika, 5–10-godišnji rizik gubitka transplantiranog bubrega cenzuriran za smrt iznosio je 20–50%.[80,82,97,98]

Liječenje bolesnika s rekurentnom MN osniva se na rezultatima manjih serija bolesnika.[80–82] U svih bolesnika primjenjuje se standardno neimunosupresivno liječenje proteinurijskih bolesti, koje uključuje ACE-inhibitore ili sartane, kontrolu krvnog tlaka i hiperlipidemije te dijetetske mjere. Po pitanju dodatnoga imunosupresivnog liječenja, najčešće se primjenjuje stratifikacija bolesnika u dvije kategorije rizika.[80] Bolesnici s blažim oblikom bolesti (proteinurija < 1g/24 sata i stabilna eGFR) ne trebaju dodatno imunosupre-

sivno liječenje, već se samo češće prate. Bolesnici s umjerenim i težim oblikom bolesti (proteinurija > 1g/24 sata i/ili padajuća eGFR) liječe se dodatnim imunosupresivima. Kao prva linija liječenja preporučuje se rituksimab u standardnoj dozi. Povoljan odgovor na liječenje, mjeren parcijalnom ili kompletnom remisijom bolesti, javlja se u do 90% bolesnika.[80] Druga linija liječenja uključuje alkilirajuće lijekove (ciklofosfamid ili klorambucil), ali se u tih bolesnika iz standardne imunosupresivne terapije trebaju izostaviti tada mikofenolat i azatioprin, ako se primjenjuju. U jednog bolesnika se bortezomib pokazao učinkovitim u trećoj liniji liječenja.[99]

Na slici 5. prikazan je predloženi algoritam pristupu transplantaciji bubrega i praćenju nakon transplantacije bubrega bolesnika s MN u nativnom bubregu (prilagođeno prema 76 i 81).

Novonastala (de novo) *membranska nefropatija*

Novonastala MN u transplantiranom bubregu u bolesnika s drugom osnovnom bubrežnom bolešću nativnog bubrega javlja se u 1,5 do 5,2% bolesnika.[80,100,101]

Patogeneza novonastale MN nije razjašnjena. U većine bolesnika s ovom bolešću uz znakove MN vide se i znaci odbacivanja posredovanog protutijela na bubrežnom bioptatu, a također se nalaze i donor-specifična protutijela u krvi.[80,83,102] MN i ovdje nastaje zbog stvaranja subepitelnih imunih kompleksa *in situ*, ali nisu poznati točni mehanizmi zašto do toga dolazi. S obzirom na ranije navedeno, najprihvaćenija je teorija da je novonastala MN oblik aloimunološkog odgovora, koji je potaknut izlaganjem nekog od podocitnih antigena imunološkom sustavu. Do toga može doći uslijed imunološkog oštećenja (u sklopu odbacivanja posredovanog protutijelima i uslijed donor-specifičnih protutijela), infektivnog oštećenja (HCV ili druga infekcija), mehaničkog ili ishemijskog oštećenja.[100] Novonastala MN očituje se klinički kasnije od rekurentne MN, a srednje vrijeme javljanja iznosi 63–102 mjeseca nakon transplantacije[80,100,101] i asimptomatska je u trećine bolesnika, dok se u ostalih javlja proteinurija različitog stupnja.

Dijagnoza se postavlja biopsijom bubrega, na kojoj se nađu IgG1 pozitivni subepitelni imuni depoziti te obično i znaci odbacivanja posredovanog protutijelima. U do sada opisivanih serija bolesnika, PLA2R protutijela su gotovo u svih bila negativna, dok su donor-specifična protutijela bila pozitivna u do 67% bolesnika.[88,103,104]

Tijek i prognoza novonastale MN opisane u manjim serijama bolesnika govori da do gubitka transplantiranog bubrega dolazi u do 50% bolesnika, ali se smatra prvenstveno da je to uzrokovano odbacivanjem posredovanim protutijelima, a ne MN-om. Također nema utvrđenih konzistentnih prognostičkih čimbenika.[80]

Osnova liječenja novonastale MN zapravo je liječenje odbacivanja posredovanog protutijelima te neimunosupresivno liječenje kakvo se provodi kod proteinurijskih bubrežnih bolesti. Dodatno imunosupresivno liječenje primjenjuje se u slučaju proteinurije > 4g/24 sata i/ili padajuće eGFR i uključuje rituksimab kao prvu liniju, zatim ciklofosfamid te plazmaferezu.[80,100,101]

Zaključak

Glomerularne bolesti predstavljaju značajan uzročnik terminalne renalne insuficijencije u bolesnika predviđenih za transplantaciju bubrega. Različit klinički tijek i mogućnost povrata osnovne bolesti u transplantirani bubreg zahtijevaju dodatnu pažnju kako bi se na vrijeme otkrila aktivacija bolesti i spriječio gubitak transplantiranog bubrega. Potrebna su dodatna istraživanja kako bi se odredili rizični čimbenici za povrat bolesti u pojedinih formi glomerulonefritisa kao i optimalan pristup liječenju.

LITERATURA

1. *Marinaki S, Lionaki S, Boletis JN.* Glomerular disease recurrence in the renal allograft: a hurdle but not a barrier for successful kidney transplantation. Transplant Proc 2013;45 (1):3–9.
2. *Allen PJ, Chadban SJ, Craig JC i sur.* Recurrent glomerulonephritis after kidney transplantation: risk factors and allograft outcomes. Kidney Int 2017;92(2):461–9.
3. *Hrvatsko društvo za nefrologiju, dijalizu i transplantaciju.* https://hdndt.org/registar/hrn14.html [pristupljeno 5.9.2019.]
4. *Moroni G, Longhi S, Quaglini S i sur.* The impact of recurrence of primary glomerulonephritis on renal allograft outcome. Clin Transplant 2014;28:368–76.
5. *An JN, Lee JP, Oh YJ i sur.* Incidence of post-transplant glomerulonephritis and its impact on graft outcome. Kidney Res Clin Pract 2012;31:219–26.
6. *Lim WH, Shingde M, Wong G.* Recurrent and de novo Glomerulonephritis After Kidney Transplantation. Front Immunol 2019;14(10):1944.
7. *Savin VJ, Sharma R, Sharma M i sur.* Circulating factor associated with increased glomerular permeability to albumin in recurrent focal segmental glomerulosclerosis. N Engl J Med 1996; 334:878–83.
8. *Dall'Amico R, Ghiggeri G, Carraro M i sur.* Prediction and treatment of recurrent focal segmental glomerulosclerosis after renal transplantation in children. Am J Kidney Dis 1999; 34:1048–55.
9. *Conlon PJ, Lynn K, Winn MP i sur.* Spectrum of disease in familial focal and segmental glomerulosclerosis. Kidney Int 1999;56:1863–71.
10. *Felldin M, Nordén G, Svalander C, Nyberg G.* Focal segmental glomerulosclerosis in a kidney transplant population: hereditary and sporadic forms. Transpl Int 1998;11:16–21.
11. *Jungraithmayr TC, Hofer K, Cochat P i sur.* Screening for NPHS2 mutations may help predict FSGS recurrence after transplantation. J Am Soc Nephrol 2011;22:579–85.
12. *Schachter ME, Monahan M, Radhakrishnan J i sur.* Recurrent focal segmental glomerulosclerosis in the renal allograft: sin-

gle center experience in the era of modern immunosuppression. Clin Nephrol 2010;74:173–81.
13. *Meehan SM, Pascual M, Williams WW i sur.* De novo collapsing glomerulopathy in renal allografts. Transplantation 1998; 65:1192–7.
14. *Stokes MB, Davis CL, Alpers CE.* Collapsing glomerulopathy in renal allografts: a morphological pattern with diverse clinicopathologic associations. Am J Kidney Dis 1999; 33: 658–66.
15. *Alachkar N, Gupta G, Montgomery RA.* Angiotensin antibodies and focal segmental glomerulosclerosis. N Engl J Med 2013;368:971–5.
16. *Vincenti F, Ghiggeri GM.* New insights into the pathogenesis and the therapy of recurrent focal glomerulosclerosis. Am J Transplant 2005;5:1179–85.
17. *Shimizu A, Higo S, Fujita E i sur.* Focal segmenatl Glomeruloclerosis after renal transplant. Clin Transplant 2011;25: 6–14.
18. *Nehus EJ, Goebel JW, Succop PS, Abraham EC.* Focal segmetal glomerulosclerosis in children: multivariate analysis indicates that donor type does not alter recurrence risk. Transplantation 2013;96:550–4.
19. *Choy BY, Chan TM, Lai KN.* Recurrent glomerulonephritis after kidney transplantation. Am J Transplant 2006;6(11): 2535–42.
20. *Myslak M, Amer H, Morales P i sur.* Interpreting post-transplant proteinuria in patients with proteinuria pre-transplant. Am J Transplant 2006;6(7):1660–5.
21. *Nickeleit V, Mengel M, Colvin RB.* Renal Transplant Pathology. U: Jennette JC, Olson JL, Silva FG, D'Agati VD, ur. Heptinstall's pathology of the kidney. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2015, str. 1321–459.
22. *D'Agati VD, Fogo AB, Bruijn JA, Jennette JC.* Pathologic classification of focal segmental glomerulosclerosis: a working proposal. Am J Kidney Dis 2004;43:368–82.
23. *Aref A, Sharma A, Halawa A.* Recurrence of Focal Segmental Glomerulosclerosis (FSGS) in the Renal Allograft; an Update Urol Nephrol Open Access J 2017;4(4):00133.
24. *Griffin EJ, Tomson PC, Kipgen D Clancy M, Daly C.* Early Focal Segmental Glomerulosclerosis as a Cause of Renal Allograft Primary Nonfunction. Case Rep Transplant 2013; 2013:565697.
25. *Lopez-Hellin J, Cantarell C, Jimeno L i sur.* A form of apolipoprotein a-I is found specifically in relapses of focal segmental glomerulosclerosis following transplantation. Am J Transplant 2013;13:493–500.
26. *Fornoni A, Sageshima J, Wei C i sur.* Rituximab targets podocytes in recurrent focal segmental glomerulosclerosis. Sci Transl Med 2011;3(85)85ra46.
27. *Gonzalez E, Ettenger R, Rianthavorn P i sur.* Preemptive plasmapheresis and recurrence of focal segmental glomerulosclerosis in pediatric renal transplantation. Pediatr Transplant 2011;15:495–501.
28. *Yu CC, Fornoni A, Weins A i sur.* Abatacept in B7-1-positive proteinuric kidney disease. N Engl J Med 2013;369:2416–23.
29. *EBPG Expert Group on Renal Transplantation.* European best practice guidelines for renal transplantation. Section IV: Long-term management of the transplant recipient. IV.2.1 Differential diagnosis of chronic graft dysfunction. Nephrol Dial Transplant 2002; 17 Suppl 4:4.
30. *Hariharan S.* Recurrent and de novo diseases after renal transplantation. Semin Dial 2000;13:195–9.
31. *Canaud G, Zuber J, Sberro R i sur.* Intensive and prolonged treatment of focal and segmental glomerulosclerosis recurrence in adult kidney transplant recipients: a pilot study. Am J Transplant 2009;9:1081–6.
32. *Araya CE, Dharindarhka VR.* The factors that may predict response to rituximab therapy in recurrent focal segmental glomerulosclerosis: a systematic review. J Transpl 2011;20: 558–62.
33. *Abbott KC, Sawyers Es, Oliver JD i sur.* Graft loss due to recurrent focal segmental glomerulosclerosis in renal transplant recipients in the United States. Am J Kidney Dis 2001;37 (2):366–73.
34. *Rodrigues JC, Haas M, Reich HN.* IgA nephropathy. Clin J Am Soc Nephrol 2017;12:677–86.
35. *O'Shaughnessy MM, Hogan SL, Thompson BD, Coppo R, Fogo AB,Jennette JC.* Glomerular disease frequencies by race, sex and region: results from the International Kidney Biopsy Survey. Nephrol Dial Transplant 2018;33:661–9.
36. *Wyld ML, Chadban SJ.* Recurrent IgA nephropathy after kidney transplantation. Transplantation 2016;100(9):1827–32.
37. *Magistroni R, D'Agati VD, Appel GB, Kiryluk K.* New developments in the genetics, pathogenesis, and therapy of IgA nephropathy. Kidney Int 2015;88(5):974–89.
38. *Floege J, Feehally J.* IgA nephropathy: recent developments. J Am Soc Nephrol 2000;11(12):2395–403.
39. *Moroni G, Belingheri M, Frontini G, Tamborini F, Messa P.* Front Immunol 2019;10:1–8.
40. *Trimarchi H, Barratt J, Cattran DC i sur.* Oxford classification of IgA nephropathy 2016: an update from the IgA Nephropathy Classification Working Group. Kidney Int 2017;91: 1014–21.
41. *Roberts ISD.* Pathology of IgA nephropathy. Nat Rev Nephrol 2014;10:445–54.
42. *Blosser CD, Bloom RD.* Recurrent glomerular disease after kidney transplantation. Curr Opin Nephrol Hypertens 2017; 26(6):501–8.
43. *Floege J, Gröne HJ.* Recurrent IgA nephropathy in the renal allograft: not a benign condition. Nephrol Dial Transplant 2013;28(5):1070–3.
44. *Lionaki S, Panagiotellis K, Melexopoulou C, Boletis JN.* The clinical course of IgA nephropathy after kidney transplantation and its management. Transplant Rev (Orlando) 2017; 31(2):106–14.
45. *Clayton P, McDonald S, Chadban S.* Steroids and recurrent IgA nephropathy after kidney transplantation. Am J Transplant 2011;11(8):1645–9.
46. *Moroni G, Longhi S, Quaglini S i sur.* The long-term outcome of renal transplantation of IgA nephropathy and the impact of recurrence on graft survival. Nephrol Dial Transplant 2013;28(5):1305–14.
47. *Kidney Disease.* Improving Global Outcomes (KDIGO) Transplant Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients. 2009. Am J Transplant 2009; 9:S1–155.
48. *Floege J, Rauen T.* Immunosuppression in IgA nephropathy: how certain are we? Kidney Int 2016;89(1):9–11.
49. *Chancharoenthana W, Townamchai N, Leelahavanichkul A i sur.* Rituximab for recurrent IgA nephropathy in kidney transplantation: A report of three cases and proposed mechanisms. Nephrology (Carlton) 2017;22(1):65–71.
50. *Herzog AL, Wanner C, Amann K, Lopau K.* First Treatment of Relapsing Rapidly Progressive IgA Nephropathy With Eculi-

zumab After Living Kidney Donation: A Case Report. Transplant Proc 2017;49(7):1574–7.
51. *Fakhouri F, Fremeaux-Bacchi V, Noel LH, Cook HT, Pickering MC.* C3 glomerulopathy: a new classification. Nat Rev Nephrol 2010;6:494–9.
52. *Bomback AS, Santoriello D, Avasare RS i sur.* C3 glomerulonephritis and dense deposit disease share a similar disease course in a large United States cohort of patients with C3 glomerulopathy. Kidney Int 2018;93(4):977–85.
53. *Ravindran A, Fervenza FC, Smith RJH, De Vriese AS, Sethi S.* C3 Glomerulopathy: Ten Years' Experience at Mayo Clinic. Mayo Clin Proc 2018;93(8):991–1008.
54. *Pickering MC, D'Agati VD, Nester CM i sur.* C3 glomerulopathy: consensus report. Kidney Int 2013;84(6):1079–89.
55. *Sethi S, Fervenza FC, Zhang Y i sur.* Proliferative glomerulonephritis secondary to disfunction of the alternative pathway of complement. Clin J Am Soc Nephrol 2011;6:1009–17.
56. *Bomback AS, Appel GB.* Pathogenesis of the C3 glomerulopathies and reclassification of MPGN. Nat Rev Nephrol 2012; 8:634–42.
57. *Chen M, Daha MR, Kallenberg CG.* The complement system in systemic autoimmune disease. J Autoimmun 2010;34: 276–86.
58. *Dragon-Durey M, Fremaux-Bacchi V, Loirat C i sur.* Hetreozygous and homozygous factor h deficiencies associated with haemolytic uremic syndrome or membranoproliferative glomerulonephritis: report and genetic analysis of 16 cases. J Am Sov Nephrol 2004;15(3): 787–95.
59. *Chauvet S, Roumenina LT, Bruneau S i sur.* A Familial C3GN Secondary to Defective C3 Regulation by Complement Receptor 1 and Complement Factor H. J Am Soc Nephrol 2016; 27(6):1665–77.
60. *Dragon-Durey M, Blanc C, Marinozzi MC i sur.* Autoantibodies against complement components and functional consequences. Mol Immunol 2013;56(3):213–21.
61. *Medjeral-Thomas NR, O'Shaughnessy MM, O'Regan JA i sur.* C3 glomerulopathy: clinicopathologic features and predictors of outcome. Clin J Am Soc Nephrol 2014;9:46–53.
62. *Berger J, Galle P.* Dense Deposits within the Basal Membranes of the Kidney. Optical and Electron Microscopic Study. Presse Med 1963;71:2351–4.
63. *Walker PD, Ferrario F, Joh K, Bonsib SM.* Dense deposit disease is not a membranoproliferative glomerulonephritis. Mod Pathol 2007;20(6):605–16.
64. *Hou J, Markowitz GS, Bomback AS i sur.* Toward a working definition of C3 glomerulopathy by immunofluorescence. Kidney Int 2014;85(2):450–6.
65. *6.* Goodship TH, Cook HT, Fakhouri F i sur. Atypical hemolytic uremic syndrome and C3 glomerulopathy: conclusions from a "Kidney Disease: Improving Global Outcomes" (KDIGO) Controversies Conference. Kidney Int 2017;91(3): 539–51.
66. *Zand L, Lorenz EC, Cosio FG i sur.* Clinical findings, pathology, and outcomes of C3GN after kidney transplantation. J Am Soc Nephrol 2014;25:1110–7.
67. *Appel GB.* Membranoproliferative glomerulonephritis type II (dense deposit disease): an update. J Am Soc Nephrol 2005; 16:1392–403.
68. *Goodship TH, Cook HT, Fakhouri F i sur.* Atypical hemolytic uremic syndrome and C3 glomerulopathy: conclusions from a "Kidney Disease: Improving Global Outcomes" (KDIGO) Controversies Conference. Kidney Int 2017;91(3):539–51.
69. *Giaime P, Daniel L, Burtey S.* Remission of C3 glomerulopathy with rituximab as only immunosuppressive therapy. Clin Nephrol 2015;83:57–60.
70. *Bomback AS.* Eculizumab in the treatment of membranoproliferative glomerulonephritis. Nephron Clin Pract 2014;128 (3–4):270–6.
71. *Welte T, Arnold F, Kappes J i sur.* Treating C3 glomerulopathy with eculizumab. BMC Nephrology 2018;19(1):7.
72. *Couser WG.* Primary Membranous Nephropathy. Clin J Am Soc Nephrol 2017;12:983–97.
73. *Cattran DC, Brenchley PE.* Membranous nephropathy: Integrating basic science into improved clinical management. Kidney Int 2017;91:566–74.
74. *McGrogan A, Franssen CF, de Vries CS.* The incidence of primary glomerulonephritis worldwide: a systematic review of the literature. Nephrol Dial Transplant 2011;26:414–30.
75. *Bomback AS.* Management of Membranous Nephropathy in the PLA2R Era. Clin J Am Soc Nephrol 2018;13:784–6.
76. *De Vriese AS, Glassock RJ, Nath KA, Sethi S, Fervenza FC.* A Proposal for a Serology-Based Approach to Membranous Nephropathy. J Am Soc Nephrol 2017;28:421–30.
77. *Glassock RJ.* Secondary membranous glomerulonephritis. Nephrol Dial Transplant 1992;7:64–76.
78. *Cattran DC.* Treatment of idiopathic membranous nephropathy. Post TW, ed. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. http://www.uptodate.com [pristupljeno 20.10.2018.]
79. *Horvatić I.* Membranski glomerulonefritis. U: Galešić K, ur. Bolesti glomerula – primarne i sekundarne. Zagreb: Medicinska naklada; 2014, str. 113–37.
80. *Francis J, Beck LH Jr.* Membranous nephropathy and renal transplantation. Post TW, ed. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. http://www.uptodate.com [pristupljeno 20.10. 2018.]
81. *Cosio FG, Cattran DC.* Recent advances in our understanding of recurrent primary glomerulonephritis after kidney transplantation. Kidney Int 2017;91:304–14.
82. *Blosser CD, Bloom RD.* Recurrent glomerular disease after kidney transplantation. Curr Opin Nephrol Hypertens 2017; 26:501–8.
83. *Dabade TS, Grande JP, Norby SM, Fervenza FC, Cosio FG.* Recurrent idiopathic membranous nephropathy after kidney transplantation: a surveillance biopsy study. Am J Transplant 2008; 8:1318–22.
84. *Berger BE, Vincenti F, Biava C, Amend WJ Jr, Feduska N, Salvatierra O Jr.* De novo and recurrent membranous glomerulopathy following kidney transplantation. Transplantation 1983;35:315–9.
85. *Ponticelli C, Glassock RJ.* Posttransplant recurrence of primary glomerulonephritis. Clin J Am Soc Nephrol 2010;5: 2363–72.
86. *Sprangers B, Lefkowitz GI, Cohen SD i sur.* Beneficial effect of rituximab in the treatment of recurrent idiopathic membranous nephropathy after kidney transplantation. Clin J Am Soc Nephrol 2010;5:790–7.
87. *Moroni G, Gallelli B, Quaglini S i sur.* Long-term outcome of renal transplantation in patients with idiopathic membranous glomerulonephritis (MN). Nephrol Dial Transplant 2010;25:3408–15.
88. *Stahl R, Hoxha E, Fechner K.* PLA2R autoantibodies and recurrent membranous nephropathy after transplantation. N Engl J Med 2010;363(5):496–8.

89. *Beck LH Jr.* Monoclonal anti-PLA2R and recurrent membranous nephropathy: another piece of the puzzle. J Am Soc Nephrol 2012;23:1911–3.
90. *Grupper A, Cornell LD, Fervenza FC, Beck LH Jr, Lorenz E, Cosio FG.* Recurrent Membranous Nephropathy After Kidney Transplantation: Treatment and Long-Term Implications. Transplantation 2016;100:2710–6.
91. *Kattah A, Ayalon R, Beck LH Jr i sur.* Anti-phospholipase A_2 receptor antibodies in recurrent membranous nephropathy. Am J Transplant 2015;15:1349–55.
92. *Gupta G, Fattah H, Ayalon R i sur.* Pre-transplant phospholipase A2 receptor autoantibody concentration is associated with clinically significant recurrence of membranous nephropathy post-kidney transplantation. Clin Transplant 2016;30:461–9.
93. *Quintana LF, Blasco M, Seras M i sur.* Antiphospholipase A2 Receptor Antibody Levels Predict the Risk of Posttransplantation Recurrence of Membranous Nephropathy. Transplantation 2015;99:1709–14.
94. *Tomas NM, Hoxha E, Reinicke AT i sur.* Autoantibodies against thrombospondin type 1 domain-containing 7A induce membranous nephropathy. J Clin Invest 2016;126: 2519–32.
95. *Debiec H, Martin L, Jouanneau C i sur.* Autoantibodies specific for the phospholipase A2 receptor in recurrent and De Novo membranous nephropathy. Am J Transplant 2011;11 (10):2144–52.
96. *Noel LH, Aucouturier P, Monteiro RC, Preud'Homme JL, Lesavre P.* Glomerular and serum immunoglobulin G subclasses in membranous nephropathy and anti-glomerular basement membrane nephritis. Clin Immunol Immunopathol 1988;46(2):186–94.
97. *Pippias M, Stel VS, Aresté-Fosalba N i sur.* Long-term Kidney Transplant Outcomes in Primary Glomerulonephritis: Analysis From the ERA-EDTA Registry. Transplantation 2016;100:1955–62.
98. *O'Shaughnessy MM, Liu S, Montez-Rath ME, Lenihan CR, Lafayette RA, Winkelmayer WC.* Kidney Transplantation Outcomes across GN Subtypes in the United States. J Am Soc Nephrol 2017;28:632–44.
99. *Barbari A, Chehadi R, Kfoury Assouf H i sur.* Bortezomib as a Novel Approach to Early Recurrent Membranous Glomerulonephritis After Kidney Transplant Refractory to Combined Conventional Rituximab Therapy. Exp Clin Transplant 2017;15:350–4.
100. *Ponticelli C, Moroni G, Glassock RJ.* De novo glomerular diseases after renal transplantation. Clin J Am Soc Nephrol 2014;9:1479–87.
101. *Abbas F, El Kossi M, Jin JK, Sharma A, Halawa A.* De novo glomerular diseases after renal transplantation: How is it different from recurrent glomerular diseases? World J Transplant 2017;7:285–300.
102. *Schwarz A, Krause PH, Offermann G, Keller F.* Impact of de novo membranous glomerulonephritis on the clinical course after kidney transplantation. Transplantation 1994; 58:650–4.
103. *Kearney N, Podolak J, Matsumura L, Houghton D, Troxell M.* Patterns of IgG subclass deposits in membranous glomerulonephritis in renal allografts. Transplant Proc 2011;43: 3743–6.
104. *El Kossi M, Harmer A, Goodwin J i sur.* De novo membranous nephropathy associated with donor-specific alloantibody. Clin Transplant 2008;22:124–7.

Liječ Vjesn 2020;142:343–347
https://doi.org/10.26800/LV-142-9-10-51

Pregled | Review

Suradljivost bolesnika s adolescentnom idiopatskom skoliozom tijekom konzervativnog liječenja – pregled istraživanja i iskustva multidisciplinarnog tima Klinike za ortopediju Kliničkoga bolničkog centra Zagreb

Patient compliance during conservative treatment of adolescent idiopathic scoliosis – literature review and the experience of a tertiary Institution multidisciplinary team

Marina Stilinović[1,2]✉, Ozren Kubat[1], Mislav Čimić[1], Tomislav Drezga[1], Tomislav Đapić[1]

[1] Klinika za ortopediju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Klinički bolnički centar Zagreb
[2] Klinika za kirurgiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Klinički bolnički centar Zagreb

Deskriptori
SKOLIOZA – liječenje, psihologija; ORTOZE; KONZERVATIVNO LIJEČENJE; SURADNJA PACIJENTA – psihologija; PONAŠANJE ADOLESCENTA – psihologija; SLIKA O VLASTITOM TIJELU – psihologija; RODITELJI – psihologija; PSIHOLOŠKI STRES; KVALITETA ŽIVOTA – psihologija

SAŽETAK. Konzervativno liječenje skolioze uključuje nošenje korektivne ortoze u propisanom vremenu, nerijetko potpomognuto režimom fizikalne terapije. Djelotvornost liječenja ortozom dokazana je brojnim kliničkim ispitivanjima te predstavlja "zlatni standard" konzervativnog liječenja. Suradnja bolesnika u liječenju ortozom bît je uspješnosti tretmana. Liječenje je učinkovito samo u vrijeme rasta, a najčešće se odvija u periodu adolescencije. Adolescencija je psihološki vrlo burno razdoblje pa suradnja s adolescentnim bolesnikom može biti otežana iz više razloga. Zato je važno razumijevanje i uvažavanje psihosocijalnih aspekata u liječenju ove skupine bolesnika, kao i razumijevanje i uvažavanje dinamike cijele obitelji. Unaprjeđivanje suradnje važno je za tijek i ishod liječenja, a postupci unaprjeđivanja suradnje i pružanja psihološke potpore trebaju biti kontinuirani i strukturirani. Bolesnici koji dobivaju adekvatnu psihološku potporu koja uključuje i edukaciju o važnosti tretmana bolje surađuju te se općenito bolje osjećaju od onih bolesnika koji navedenu potporu nisu primili.

Descriptors
SCOLIOSIS – psychology, therapy; BRACES; CONSERVATIVE TREATMENT; PATIENT COMPLIANCE – psychology; ADOLESCENT BEHAVIOR – psychology; BODY IMAGE – psychology; PARENTS – psychology; STRESS, PSYCHOLOGICAL; QUALITY OF LIFE – psychology

SUMMARY. Conservative treatment of scoliosis includes orthotics and physical therapy. Efficacy of orthotic treatment has been validated over time through a great number of scientific papers, and today it represents the golden standard in the conservative treatment of scoliosis. Patient compliance is key in this type of treatment, as it is only effective during growth. Scoliosis is most often seen in adolescents, which is a turbulent period in every young life, and as such poses a number of aggravating factors for this type of treatment. It is of the utmost importance to understand the psychosocial aspects of this illness and treatment, as well as the dynamics of the patient and his/her family. Improving compliance is important for the course and outcome of treatment, and requires structured psychological support. Patients who receive psychological support during treatment are better equipped to go through the treatment and score higher on the quality of life questionnaires than the ones without the stated support.

Najveći broj bolesnika s adolescentnom idiopatskom skoliozom (AIS) koji zahtijevaju konzervativno liječenje čine djeca i adolescenti (većinom djevojke) u dobi od 10 do 16 godina.[1] Konzervativno ili neoperacijsko liječenje ovih bolesnika podrazumijeva nošenje korektivne ortoze 16–23 sata dnevno do kraja rasta, a nerijetko se kao pomoćna metoda propisuje fizikalno liječenje koje uključuje korektivnu gimnastiku.[2] Istraživanja u ortopediji dokazala su učinkovitost konzervativnog liječenja AIS.[1–8] Važno je imati na umu da je ovaj modalitet liječenja učinkovit samo za vrijeme aktivnog rasta djeteta i u okolnostima kada je bolesnik suradljiv, odnosno kada se pridržava uputa vezanih uz režim nošenja ortoze. Rezultati dosadašnjih istraživanja pokazuju da je unatoč poznatoj efikasnosti liječenja pridržavanje terapijskih preporuka suboptimalno, što za posljedicu ima i slabije rezultate liječenja.[9,10]

Na temelju našega kliničkog iskustva i rezultata istraživanja utvrđeni su brojni čimbenici koji utječu na suradljivost bolesnika, a koji uključuju karakteristike samog bolesnika, njegovu prilagodbu na bolest i emocionalno stanje, te okolnosti i specifičnosti liječenja.[11] Rezultati istraživanja povezanih sa psihosocijalnim aspektima u liječenju AIS-a pokazuju da značajan broj bolesnika nije dobro prilagođen zahtjevima tijekom konzervativnog liječenja ortozama.[3–15] U istraživanjima se navodi problem suradnje kao središnji problem u konzervativnom liječenju AIS-a, a također i proble-

✉ **Adresa za dopisivanje:**
Mr. sc. Marina Stilinović, prof. pedagogije, Zavod za dječju kirurgiju, Klinika za kirurgiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Klinički bolnički centar Zagreb, Kišpatićeva 12, 10000 Zagreb, e-pošta: mstilino@gmail.com

Primljeno 5. ožujka 2019., prihvaćeno 10. veljače 2020.

mi povezani s procjenom suradnje.[16] Poznate su okolnosti koje otežavaju suradnju bolesnika s AIS-om tijekom konzervativnog liječenja. Prije svega, to je činjenica da je liječenje dugotrajno. Otežavajuća okolnost je i činjenica da se uz maksimalan trud ne postiže poboljšanje, a maksimalni mogući dostignuti uspjeh je samo zadržavanje stanja.[12] Za optimalnu suradnju i dobru psihosocijalnu prilagodbu neophodni su pružanje emocionalne potpore i empatija te unaprjeđivanje tehnika i stilova sučeljavanja sa zdravstvenim stanjem i zahtjevima liječenja.

Cilj je ovoga rada osvrnuti se na čimbenike i okolnosti povezane sa suradljivošću bolesnika tijekom konzervativnog liječenja AIS-a, pri čemu ćemo iznijeti i iskustva u liječenju bolesnika na Klinici za ortopediju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu i Kliničkog bolničkog centra Zagreb.

Na kraju ćemo navesti preporuke temeljene na našem kliničkom iskustvu za postizanje bolje suradljivosti tijekom konzervativnog liječenja ovih bolesnika.

Suradljivost

Reichel i suradnici definirali su suradljivost (engl. *compliance*) kao stupanj slaganja bolesnikovog ponašanja i režima liječenja preporučenog od strane liječnika, a interaktivni model suradljivosti (engl. *compliance model*) pretpostavlja suradnju između liječnika i bolesnika.[17] Oni također navode nužnost prilagodbe bolesnika i obitelji kroz dobro strukturirano vrijeme, organizaciju aktivnosti i razumijevanje te dobro nošenje s bolešću.[17] Suradnja u konzervativnom liječenju AIS-a podrazumijeva svakodnevno nošenje ortoze u propisanom vremenu, do kraja rasta, a nerijetko i redovite vježbe korektivne gimnastike.

Dob bolesnika jedan je od važnih čimbenika koji utječu na stupanj suradljivosti.[11] Adolescenti su općenito lošije suradljivi, tako da dob, kada se radi o bolesnicima s AIS-om, može negativno utjecati na suradljivost. To se može objasniti potrebom adolescenata da lijepo izgledaju (da se svide vršnjacima), potrebom za autonomijom koja uključuje i potrebu da sami odlučuju o stvarima koje ih se tiču. Također, izražena je potreba adolescenata za pripadanjem grupi i nerazlikovanjem od ostalih vršnjaka, a skolioza i nošenje ortoze upravo ih čine različitima i negativno utječu na izgled. Naše kliničko iskustvo pokazuje da je prvo razdoblje nakon postavljanja ortoze najteže za suradnju, što je u skladu s rezultatima istraživanja koje su proveli MacLean i suradnici, prema kojima 84% roditelja navodi da je početni period nošenja ortoze najstresniji.[18] Zahtjevnost liječenja povezana s nekomfornošću i utjecajem na izgled također je čimbenik koji negativno utječe na stupanj suradljivosti tijekom konzervativnog liječenja AIS-a. Kako je najčešće potrebno dugotrajno liječenje (do završetka rasta, što ovisno o dobi na početku liječenja ortozom može značiti i 3–4 godine), i dugotrajnost liječenja je čimbenik koji negativno utječe na suradljivost. U istraživanjima o suradljivosti bolesnika najčešće se spominju čimbenici vezani uz komunikaciju i psihosocijalne aspekte u liječenju te ih posebno ističemo u daljnjem tekstu.

Komunikacija

Adekvatna komunikacija preduvjet je za ostvarenje interaktivnog modela suradljivosti. Komunikacija treba biti prilagođena svakom bolesniku ponaosob. Istraživanja su pokazala da će bolesnici bolje surađivati ako su upućeni i ako razumiju vlastito zdravstveno stanje i važnost pridržavanja preporuka da bi se postigli dobri rezultati liječenja.[19,20] Isto tako, postoje brojni dokazi da se uspješna prevencija, liječenje i rehabilitacija mogu postići samo ukoliko bolesnik ima priliku sâm odlučivati i sudjelovati u donošenju odluka o svom zdravlju i načinu liječenja.[21] Kako bi bolesnik razumio informacije, važno ih je prezentirati na adekvatan način. Adekvatna komunikacija predstavlja preduvjet suradnje, a njezina obilježja su: potpune informacije, jasne upute, jasna očekivanja, izbjegavanje upotrebe medicinskih izraza koje bolesnik ne razumije, ponavljanje uputa, provjera razumijevanja uputa i pisani materijali. Bolesnik i obitelj imaju pravo na potpune i pravovremene informacije, kako bi mogli anticipirati možebitne ishode lošije suradnje odnosno nepridržavanja uputa. Također, pružanje informacija o bolesti i liječenju predstavlja dodatni terapijski postupak koji pomaže prilagodbi bolesnika i boljem suočavanju s bolešću i zahtjevima liječenja.

Pregled dosadašnjih istraživanja o psihosocijalnim aspektima u liječenju AIS-a povezanih sa suradljivošću

Prva istraživanja povezana sa psihosocijalnim aspektima u liječenju AIS-a bila su usmjerena na otkrivanje psihopatologije. Tako su i prvi rezultati istraživanja u ovom području govorili o psihopatologiji i problemima suicidalnih misli i namjera kod ovih bolesnika.[22] Međutim, s vremenom su se istraživanja usmjerila na područje zdravstvene psihologije: komunikaciju, suradljivost i druge psihosocijalne aspekte liječenja. Tako je Singer još krajem 70-ih godina prošlog stoljeća prvi put izvjestio o višem stupnju anksioznosti kod bolesnica s AIS-om u odnosu na zdrave djevojke, a u kasnijim istraživanjima autori ističu zabrinutost bolesnika s AIS-om povezanu s odnosima s vršnjacima.[13,17,23]

Rezultati studija dali su oprečne rezultate povezane s nošenjem ortoze, nekim psihosocijalnim aspektima i "slikom o sebi". MacLean i suradnici izvještavaju kako u početnom periodu nošenja ortoze bolesnice imaju niži stupanj samopoštovanja. Isti autori izvještavaju i o

ograničenjima u sportskim aktivnostima, fizičkim aktivnostima i u sudjelovanju u socijalnim događanjima.[18] Kasnija istraživanja, koja su proveli Olafsson i suradnici u studiji utjecaja ortoza na sliku o sebi (engl. *self image*) u adolescentica s AIS-om, navode da ne postoji negativan utjecaj nošenja ortoze na sliku o sebi.[24] Suprotno tomu, neki rezultati istraživanja pokazali su kako nošenje ortoze 23 sata dnevno može negativno utjecati na emotivno i socijalno blagostanje, uključujući i pogoršanje slike o vlastitome tijelu.[25] Neke studije, nadalje, imale su za cilj utvrditi postoje li negativni psihosocijalni efekti uzrokovani nošenjem ortoze te utječe li lošiji psihosocijalni status nepovoljno na pridržavanje preporuka o nošenju. Rezultati istraživanja pokazuju kako intervencije usmjerene na psihološke aspekte unaprjeđuju pridržavanje preporuka o nošenju ortoze, što je u skladu i s našim kliničkim iskustvom.[26,27]

Važno je naglasiti i uočene razlike između djevojčica i dječaka tijekom konzervativnog liječenja AIS-a. Više studija ukazalo je na razlike u reakcijama na liječenje ortozom, ovisno o spolu bolesnika.[28–31] Tako, prema nekim istraživanjima, djevojke koje nisu suradljive ne očekuju uspjeh, anksiozne su zbog mogućega lošeg rezultata, imaju nisko samopoštovanje i ne traže socijalnu podršku.[32] Suprotno djevojkama, dječaci koji nisu suradljivi imaju visoko samopoštovanje i očekuju dobre rezultate liječenja.[32] Među bolesnicima koji su ortozu nosili kraće od propisanog vremena, niska suradljivost se mogla najbolje predvidjeti na temelju niske samorefleksivnosti (onaj koji ima mogućnost samopromatranja) i činjenice da su imali dobru "sliku o sebi". S druge strane, među bolesnicima koji su nosili ortozu dulje od šest mjeseci niska suradljivost se mogla najbolje predvidjeti na temelju visokog stupnja samorefleksivnosti, loše slike o sebi i niskih očekivanja povezanih s društvenim uspjehom. Primijećeno je također kako su lošije prilagodljivi bolesnici ostvarili slabiji akademski uspjeh; ukazuje se na potrebu za pojačanim nadzorom te kako vizualne i auditorne sadržaje treba nadopuniti pisanim informacijama o potrebi i formi liječenja.[33] Samo je na temelju problema sa spavanjem bilo moguće kod obaju spolova predvidjeti suradljivost i duljinu nošenja ortoze, dakle, nije bilo razlike s obzirom na spol. Djevojke i dječaci koji su imali više problema sa spavanjem manje su nosili ortozu.[32]

Treba naglasiti kako razlike u razini suradljivosti ovise i o tipu ortoze koja se koristi u liječenju, a ovisno o vrsti i lokaciji skoliotičnog zavoja. Na primjer, u studijama koje su ispitivale neke posljedice nošenja ortoze, autori opisuju poteškoće povezane sa slikom o vlastitom tijelu i seksualnim navikama, no bez potrebe za psihijatrijskim intervencijama.[14,15,33–35] Moe i Kettleson izvijestili su o brojci od 20% bolesnika koji su odbili nositi ovaj tip ortoze te su posljedično imali loš konačni rezultat liječenja.[33]

Načini unaprjeđivanja suradljivosti u liječenju bolesnika s AIS-om

Skupina bolesnika s AIS-om specifična je s obzirom na dob, izgled i vrstu liječenja. Psihosocijalnim aspektima bolesti i liječenja treba posvetiti posebnu pažnju. Postizanje optimalnih rezultata u konzervativnom liječenju AIS-a ovisi o brojnim čimbenicima. Od velike je važnosti timski pristup, a tim čine bolesnik/ca s obitelji, ortoped, fizioterapeut, ortotičar te pedagog ili psiholog. Integracija znanja i vještina svakog člana tima preduvjet je uspješnog liječenja.

Uloga pedagoga u timu na Klinici za ortopediju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu i Kliničkog bolničkog centra Zagreb tijekom konzervativnog liječenja bolesnika s AIS-om primarno je u procjeni i unaprjeđivanju suradljivosti bolesnika, procjeni dinamike obiteljskih odnosa, u smanjivanju obiteljskog stresa i poticanju motivacije za liječenje. Zato je važno na početku liječenja procijeniti motiviranost bolesnika za liječenje i očekivanja bolesnika i roditelja te utvrditi postoje li neke primarne emocionalne i psihološke poteškoće, kao i one koje su povezane s bolešću i liječenjem.

Naša iskustva u radu s bolesnicima s AIS-om naglašavaju važnost adekvatnog informiranja bolesnika i važnost pravovremenog pružanja psihološke potpore. Tijekom konzervativnog liječenja ove bolesti izrazito je važno razumijevanje i uvažavanje emocionalnih problema i potreba bolesnika i obitelji.

Preporuke usmjerene postizanju bolje suradljivosti u radu s bolesnicima

Konzervativno liječenje AIS-a započinje ortopedskim pregledom koji uključuje pregled visine ramena, duljine donjih udova, položaja zdjelice te izvođenje Adamova testa pretklona s mjerenjem kuta rotacije trupa skoliometrom, kao i ciljanoga neurološkog pregleda koji uključuje ispitivanje refleksa (abdominalni, patelarni te refleks Ahilove tetive), grube mišićne snage trupa i ekstremiteta, kao i ispitivanje mogućnosti hoda na prstima i petama stopala. Bolesnicima s magnitudom zavoja između 25° i 45° aplicira se korektivna ortoza.[1,5]

Postoji niz postupaka unaprjeđivanja suradljivosti bolesnika. Prije svega, komunikacija liječnika i ostaloga medicinskog osoblja s bolesnikom mora biti razumljiva i prilagođena dobi bolesnika odnosno stupnju kognitivnog razvoja i obrazovanju roditelja. Na početku liječenja treba ustanoviti ima li bolesnik neke primarne emocionalne ili psihološke poteškoće te utvrditi poteškoće koje su vezane uz bolest i liječenje.

Kako bi bolesnik dobio sadržajem i obimom prilagođeno informiranje i podršku, na početku liječenja treba procijeniti karakteristike bolesnika, motivira-

nost za liječenje i očekivanja od medicinskih postupaka. Važno je opsežno informiranje i objašnjenje svrhe pojedinih postupaka koji se provode tijekom liječenja i ciljeva tih postupaka. Isto tako, važno je da se informacije o liječenju i psihološka podrška bolesnicima pruže pravovremeno, dakle odmah na početku liječenja, i da postoji kontinuitet u savjetovanju tijekom liječenja. Kada je potrebno, treba provesti pojačan nadzor i pružiti dodatnu psihološku podršku.

U ranoj fazi liječenja bolesnika s AIS-om na Klinici za ortopediju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu i Kliničkog bolničkog centra Zagreb procjenjuju se suradljivost, motiviranost za liječenje te prilagodba na bolest i liječenje, a nakon toga se provodi savjetovanje s ciljem unaprjeđenja suradljivosti bolesnika. Tijekom savjetovanja teži se prenošenju odgovornosti na bolesnika, jer to rezultira višom razinom samopouzdanja, boljom prilagodbom općenito te boljim rezultatima liječenja. U našoj kliničkoj praksi pokazalo se da bolesnici koji vode dnevnik između dvaju kontrolnih pregleda, u koji upisuju koliko vremena dnevno nose ortozu, u većoj mjeri slijede upute liječnika. Ovakav postupak samomotrenja daje dobre konačne rezultate jer podiže razinu samopouzdanja, što je povezano s preuzimanjem odgovornosti.[32]

U radu s obitelji važan je dio savjetovanje o raspodjeli odgovornosti unutar obitelji i prorada osjećaja krivnje kod roditelja, koji je najčešće povezan s njihovim vjerovanjem da nisu "na vrijeme" primjetili iskrivljenje kralježnice kod svoga djeteta. Važno je da medicinsko osoblje u komunikaciji s bolesnikom i njegovom obitelji ne potiče osjećaj krivnje povezan s bolešću i liječenjem. Tijekom savjetovanja važno je utvrditi kako znanje o bolesti i liječenju utječe na „zdravstveno ponašanje" i ispraviti kriva vjerovanja vezana uz nastanak bolesti te tijek i ishode liječenja.

Kliničko iskustvo pokazuje da je utvrđivanje i ispravljanje krivih vjerovanja i očekivanja od izrazite važnosti, jer većina bolesnika koji nisu adekvatno informirani i pripremljeni na liječenje ima kriva vjerovanja povezana s nastankom bolesti, kao i kriva vjerovanja i očekivanja povezana s načinima i ishodima liječenja. Osobito je važno utvrditi stavove o zdravlju, odnosno uvjerenja o osobnoj odgovornosti za vlastito zdravlje. U radu s bolesnicima pomaže nam i utvrđivanje zdravstvenog lokusa kontrole (ZLK) – uvjerenja bolesnika koliko rezultati liječenja ovise o njegovom ponašanju, a koliko o liječniku. Procjena ZLK-a, tj. vjerovanja bolesnika o mogućnosti da vlastitim ponašanjem utječe na tijek bolesti i liječenje, važna je za modificiranje različitih mehanizama zdravstvenog ponašanja. Tijekom savjetovanja s pedagogom procjenjuje se i razina funkcioniranja u slobodnim aktivnostima i kvaliteta socijalnih interakcija s vršnjacima, a s ciljem poboljšanja razine funkcioniranja i socijalne kompetencije općenito. Pravovremena, po formi i sadržaju primjerena komunikacija te timski pristup preduvjeti su uspješnosti liječenja.

Zaključak

Tijekom konzervativnog liječenja bolesnika s AIS-om treba voditi računa o psihosocijalnim aspektima koji su povezani sa suradljivošću.

Pokazalo se da značajan broj bolesnika nije dobro prilagođen zahtjevima tijekom konzervativnog liječenja ortozama te da je pridržavanje terapijskih preporuka suboptimalno, što za posljedicu ima i slabije rezultate liječenja.[3–15] Rezultati istraživanja u literaturi također pokazuju kako intervencije usmjerene na psihološke aspekte unaprjeđuju pridržavanje preporuka o nošenju ortoze, što je u skladu i s našim kliničkim iskustvom.[26,27]

Za optimalnu suradnju i dobru psihosocijalnu prilagodbu neophodni su pružanje emocionalne potpore i empatija te unaprjeđivanje tehnika i stilova suočeljavanja sa zdravstvenim stanjem i zahtjevima liječenja. Pravovremena, po formi i sadržaju primjerena komunikacija te timski pristup preduvjeti su uspješnosti liječenja.

LITERATURA

1. *Weinstein SL, Dolan LA, Wright JG, Dobbs MB.* Effects of Bracing in Adolescents with Idiopathic Scoliosis. N Engl J Med 2013;369:1512–21.
2. *Romano M, Minozzi S, Bettany-Saltikov J i sur.* Exercises for adolescent idiopathic scoliosis. Cochrane Database Syst Rev 2012;8:CD007837.
3. *Rowe DE, Bernstein SM, Riddick MF, Adler F, Emans JB, Gardner-Bonneau D.* A meta-analysis of the efficacy of non-operative treatments for idiopathic scoliosis. J Bone Joint Surg 1997;79:664–7.
4. *Dolan LA, Weinstein SL.* Surgical rates after observation and bracing for adolescent idiopathic scoliosis: an evidence-based review. Spine 2007;32:S91–100.
5. *Dolan LA, Weinstein SL.* Best treatment for adolescent idiopathic scoliosis: what do current reviews tell us? U: Wright JG, ur. Evidence-based orthopaedics: the best answers to clinical questions. Philadelphia: Saunders/Elsevier; 2009, str. 236–47.
6. *Focarile FA, Bonaldi A, Giarolo MA, Ferrari U, Zilioli E, Ottaviani C.* Effectiveness of nonsurgical treatment for idiopathic scoliosis: overview of available evidence. Spine 1991; 16:395–401.
7. *Lenssinck ML, Frijlink AC, Berger MY, Bierman-Zeinstra SM, Verkerk K, Verhagen AP.* Effect of bracing and other conservative interventions in the treatment of idiopathic scoliosis in adolescents: a systematic review of clinical trials. Phys Ther 2005;85:1329–39.
8. *Negrini S, Minozzi S, Bettany-Saltikov J i sur.* Braces for idiopathic scoliosis in adolescents. Cochrane Database Syst Rev 2010;1:CD006850.
9. *Konieczny MR, Hieronymus P, Krauspe R.* Time in brace: where are the limits and how can we improve compliance and reduce negative psychosocial impact in patients with scoliosis? A retrospective analysis. Spine J 2017;17:1658–64.

10. *Brox JI, Lange JE, Gunderson RB, Steen H.* Good brace compliance reduced curve progression and surgical rates in patients with idiopathic scoliosis. Eur Spine J 2012;21:1957–63.
11. *Rapoff MA, Bernard MU.* Compliance with pediatric medical regimens. U: Kramer JA, Spilker B, ur. Patient compliance in medical practice and clinical trials. New York: Raven Press; 1991, str. 73–98.
12. *Vandal S, Charles-Hilaire R, Bradet R.* Measuring the compliance behavior of adolescents wearing orthopedic braces. Issues Compr Pediatr Nurs 1999;22:59–73.
13. *Kahanovitz N, Weiser S.* The psychological impact of idiopathic scoliosis on the adolescent female. A preliminary multi-center study. Spine 1989;14:483–5.
14. *Myers BA, Friedman SB, Weiner IB.* Coping with a chronic disability. Psychosocial observations of girls with scoliosis treated with the Milwaukee brace. Am J Dis Child 1970;120: 175–81.
15. *Wickers FC, Bunch WH, Barnett PM.* Psychological factors in failure to wear the Milwaukee brace for treatment of idiopathic scoliosis. Clin Orthop 1977;126:62–6.
16. *Eliason MJ, Richman LC.* Psychological Effects of Idiopathic Adolescent Scoliosis. J Dev Behav Pediatr 1984;5:169–72.
17. *Reichel D, Schanz J.* Developmental psychological aspects of scoliosis treatment. Pediatr Rehabil 2003;6:221–5.
18. *MacLean WE Jr, Green NE, Pierre CB, Ray DC.* Stress and coping with scoliosis: psychological effects on adolescents and their families. J Pediatr Orthop 1989;9:257–61.
19. *Ajzen, I.* Perceived behavioural control, self-efficacy, locus of control, and the theory of planned behaviour. J Appl Soc Psychol 2002;32:1–20.
20. *Norman P, Abraham C, Conner M, ur.* Understanding and Changing Health Behaviour: From Health Beliefs to Self-regulation. Amsterdam: Harwood Academic; 2000, str. 299–371.
21. *Scholten L, Willemen AM, Grootenhuis MA, Maurice-Stam H, Schuengel C, Last BF.* A cognitive behavioral based group intervention for children with a chronic illness and their parents: a multicentre randomized controlled trial. BMC Pediatr 2011;11:65–72.
22. *Payne WK III, Ogilvie JW, Resnick MD, Kane RL, Transfeldt EE, Blum RW.* Does scoliosis have a psychological impact and does gender make a difference. Spine 1997;22:1380–4.
23. *Singer TT, ur.* Untersuchungen über Selbstkonzepte von Skoliosepatienten. Frankfurt: Lang; 1997, str. 73–98.
24. *Olafsson Y, Saraste H, Ahlgren RM.* Does bracing affect self-image? A prospective study on 54 patients with adolescent idiopathic scoliosis. Euro Spine J 1999;8:402–5.
25. *Pham VM, Houlliez A, Caprentier A, Herbaux B, Schill A, Thevenon A.* Determination of the influence of the Cheneau brace on quality-of-life for adolescent with idiopathic scoliosis. Ann Readapt Med Phys 2007;51:3–8.
26. *Donnelly MJ, Dolan LA, Grande L, Weinstein SL.* Patient and parent perspectives on treatment for adolescent idiopathic scoliosis. Iowa Orthop J 2004;24:76–83.
27. *Matsunaga S, Hayashi K, Naruo T, Nozoe S, Komiya S.* Psychologic management of brace therapy for patients with idiopathic scoliosis. Spine 2005;30:547–50.
28. *Clayson D, Luz-Alterman S, Cataletto MM, Levine DB.* Long-term psychological sequelae of surgically versus nonsurgically treated scoliosis. Spine 1987;12:983–6.
29. *Climent JM, Reig A, Sánchez J, Roda C.* Construction and validation of a specific quality of life instrument for adolescents with spine deformity. Spine 1995;20:2006–11.
30. *Goldberg MS, Mayo NE, Poitras B, Scott S, Hanley J.* The Ste-Justine adolescent idiopathic scoliosis cohort study. II. Perception of health, self and body image, and participation in physical activities. Spine 1994;19:1562–72.
31. *Wolman C, Resnick MD, Harris LJ, Blum RW.* Emotional well-being among adolescents with and without chronic conditions. J Adolesc Health Care 1994;15:199–204.
32. *Lindeman M, Behm K.* Cognitive strategies and self-esteem as predictors of brace-wear noncompliance in patients with idiopathic scoliosis and kyphosis. J Pediatr Orthop 1999;19: 493–9.
33. *Moe JH, Kettleson DN.* Idiopathic scoliosis. J Bone Joint Surg 1970;52A:1509–14.
34. *Apter A, Morein G, Munitz H, Tyano S, Maoz B, Wijsenbeek H.* The psychosocial sequeale of the Milwaukee brace in adolescent girls. Clin Orthop Relat Res 1978;131:156–9.
35. *Cochran T, Nachemson A.* Longterm anatomic and functional changes in patients with adolescent idiopathic scoliosis treated with the Milwaukee brace. Spine 1985;10:127–33.

Liječ Vjesn 2020;142:348–354
https://doi.org/10.26800/LV-142-9-10-52

Zdravstvena zaštita | Health care

Kontinuum u stjecanju kompetencija za rad u obiteljskoj medicini u Republici Hrvatskoj

Continuum in the acquisition of competencies for work in family medicine in Croatia

Venija Cerovečki[1,2]✉, Marion Tomičić[3,4], Ines Diminić Lisica[5,6], Ljiljana Majnarić Trtica[7,8], Hrvoje Tiljak[1,9]

[1] Katedra za obiteljsku medicinu, Medicinski fakultet, Sveučilište u Zagrebu
[2] Dom zdravlja Zagreb-Centar
[3] Katedra za obiteljsku medicinu, Medicinski fakultet, Sveučilište u Splitu
[4] Dom zdravlja Splitsko-dalmatinske županije
[5] Katedra za obiteljsku medicinu, Medicinski fakultet, Sveučilište u Rijeci
[6] Specijalistička ordinacija obiteljske medicine prof. dr. sc. Ines Diminić Lisica
[7] Katedra za internu medicinu, obiteljsku medicinu i povijest medicine, Medicinski fakultet, Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera Osijek
[8] Katedra za javno zdravstvo, Fakultet za dentalnu medicinu i zdravstvo, Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera Osijek
[9] Specijalistička ordinacija obiteljske medicine prof. dr. sc. Hrvoje Tiljak

Deskriptori
OBITELJSKA MEDICINA – edukacija; OPĆA MEDICINA – edukacija; DODIPLOMSKA MEDICINSKA EDUKACIJA – metode; POSLIJEDIPLOMSKA MEDICINSKA EDUKACIJA – metode; SPECIJALIZACIJA; KURIKUL; MEDICINSKI FAKULTETI; HRVATSKA; EUROPA

SAŽETAK. Integriranje novih znanstvenih spoznaja u kurikule medicinskih fakulteta (MF) i programe specijalističkog usavršavanja doktora medicine te postizanje podudarnosti stečenih kompetencija sa stvarnom zdravstvenom potrebom pučanstva izazovi su obrazovanja doktora medicine 21. stoljeća. Kako je obiteljski liječnik temelj dobro organiziranoga zdravstvenog sustava, neophodno je osigurati njegovu dobro strukturiranu izobrazbu. Cilj ovoga rada jest opisati obrazovanje obiteljskih liječnika u Republici Hrvatskoj i usporediti ga sa standardima izobrazbe obiteljskih liječnika Europske unije. Europska akademija nastavnika opće/obiteljske medicine (EURACT) dala je preporuke za petnaest obveznih tema koje treba sadržavati predmet Obiteljska medicina u okviru studija medicine te preporuke za specijalističko usavršavanje iz obiteljske medicine koje treba biti više praktičnog nego teorijskog karaktera. U RH kurikuli svih četiriju MF imaju predmet Obiteljska medicina. Predmet Obiteljska medicina MF-a u Zagrebu uključuje svih petnaest tema sukladno preporukama EURACT-a, implementaciju instrumenta za neposredno nadgledanje proceduralnih vještina, izradu e-portfolija i poticanje učenja kroz stjecanje kliničkoga iskustva tijekom boravka u nastavnim praksama obiteljske medicine (OM). Predmet Obiteljska medicina MF-a u Splitu uključuje svih petnaest tema sukladno preporukama EURACT-a za diplomski studij medicine te organizaciju kliničke nastave koja uključuje boravak studenata i u gradskim i u otočkim nastavnim praksama OM. Nastava predmeta Obiteljska medicina na MF-u u Rijeci podrazumijeva teorijsku i praktičnu nastavu u nastavnim praksama OM te izradu pismenih odgovora na odabrano kliničko pitanje koje se temelji na iskustvu rada s bolesnikom. Nastava iz OM na MF-u u Osijeku izvodi se kroz integrirani program „Obiteljska medicina, školska medicina i medicinska sociologija" te uključuje kombinaciju kliničke nastave u nastavnim praksama OM i vježbi u kabinetu vještina. Četverogodišnji program specijalističkog usavršavanja iz OM temelji se na definiranim kompetencijama te podrazumijeva da specijalizant polovinu specijalističkog usavršavanja provodi u ordinaciji mentora koja je akreditirana za specijalističko usavršavanje iz OM. Slijedom navedenoga izobrazba obiteljskih liječnika u RH u skladu je s europskim i globalnim preporukama.

Descriptors
FAMILY PRACTICE – education; GENERAL PRACTICE – education; EDUCATION, MEDICAL, UNDERGRADUATE – methods; EDUCATION, MEDICAL, GRADUATE –methods; SPECIALIZATION; CURRICULUM; SCHOOLS, MEDICAL; CROATIA; EUROPE

✉ **Adresa za dopisivanje:**
Doc. dr. sc. Venija Cerovečki, dr. med.
https://orcid.org/0000-0003-2670-8712
Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet, ŠNZ „Andrija Štampar", Katedra za obiteljsku medicinu, Rockefellerova 4, 10000 Zagreb,
e-pošta: venija.cerovecki@mef.hr

Primljeno 5. siječnja 2020.,
prihvaćeno 30. travnja 2020.

SUMMARY. Integration of new scientific knowledge into the medical schools, family medicine specialty training programmes, and achievement of the competencies acquired with the real health needs of the population are the challenges of the medical doctors' education in the 21st century. It is necessary to ensure well-structured family physicians' education because this kind of medical professionals is the basis of a well-organized health care system. The aim of this study is to describe the education of family physicians in Croatia and compare it with EU member states. The European Academy of Teachers in General Practice/Family Medicine prepared a minimal core curriculum for family medicine in undergraduate medical education and educational training requirements for family medicine specialty training. In Croatia curricula of all medical schools have the subject Family Medicine. Subject Family Medicine at the School of Medicine in Zagreb entirely includes a minimal core curriculum for family medicine in undergraduate medical education, direct observation of procedural skills, e-portfolio and experience based learning. Subject Family Medicine at the School of Medicine in Split entirely includes a minimal core curriculum for family medicine in undergraduate medical education, and organization of clinical teaching in urban and island teaching family medicine practices. Teaching of family medicine at the School of Medicine in Rijeka includes theoretical and practical teaching and written answers to a selected clinical question based on clinical experiences. Teaching of family medicine at the School of Medicine in Osijek includes a combination of clinical

teaching in family medicine and exercises in the skills lab. The four-year competency based family medicine specialty training programme in Croatia implies that the residents spend half time of the specialty training in the mentors' family medicine office accredited for specialty training.Therefore,education of family physicians in Croatia is in line with European and global recommendations.

Istraživanja posvećena izobrazbi medicinskih profesionalaca, provođena već više od stotinu godina, dovela su do iznimnih reformi u njihovome obrazovanju.[1] Integriranje novih znanstvenih spoznaja u kurikule medicinskih fakulteta, kao i unaprjeđenje zdravstvene zaštite, osiguralo je usvajanje potrebnih znanja medicinskim profesionalcima, što je omogućilo udvostručavanje duljine životnoga vijeka pučanstva tijekom 20. stoljeća. Unatoč svemu tome, početak 21. stoljeća obilježavaju novi izazovi, velike nejednakosti kako unutar pojedinih zemalja, tako i između različitih zemalja, što dovodi do prisutnosti nejednakosti u dostupnosti postignutih napredaka u zdravstvu. Zdravstveni sustavi širom svijeta nastoje držati korak s napretkom koji nudi moderna medicina, no time zdravstveni sustav postaje neizbježno sve skuplji te stavlja dodatne zahtjeve pred zdravstvene profesionalce. Nažalost, mora se konstatirati da kurikuli medicinskih fakulteta nisu u potpunosti uspjeli držati korak s novonastalim izazovima, budući da su vrlo često fragmentirani; prisutna je nedovoljna podudarnost stečenih kompetencija sa stvarnom zdravstvenom potrebom stanovništva, nedovoljno je prisutno usvajanje kompetencija potrebnih za timski rad, nedostatna je prisutnost kontekstualnog razumijevanja i fokusiranje na osiguranje kontinuiteta skrbi te je vrlo često dominantno prisutna orijentiranost na poučavanje kroz bolnički sustav, s nedovoljnom zastupljenošću primarne zdravstvene zaštite. Sve navedeno nameće neizostavno implementaciju novih znanstvenih spoznaja u medicinske kurikule, ali i usklađivanje izobrazbe medicinskih profesionalaca kako sa zdravstvenim potrebama pučanstva tako i sa zdravstvenim sustavima.[1]

Sve navedeno dovelo je i do definiranja standarda izobrazbe obiteljskog liječnika koja podrazumijeva dostatnu izobrazbu na razini diplomskog studija kao i obveznu specijalističku izobrazbu iz obiteljske medicine.[2,3]

Cilj ovoga rada jest opisati obrazovanje obiteljskih liječnika u Republici Hrvatskoj i usporediti ga sa standardima izobrazbe obiteljskih liječnika Europske unije.

Postupak

Postupak usporedbe kontinuuma u stjecanju kompetencija za rad u obiteljskoj medicini u Republici Hrvatskoj sa standardima Europske unije učinjen je usporedbom kurikula predmeta Obiteljska medicina u okviru integriranoga preddiplomskog i diplomskog studija medicine na svim četirima medicinskim fakultetima u RH s preporukama EURACT-a, a usklađenost programa specijalističkog usavršavanja doktora medicine iz obiteljske medicine u RH sa standardima Europske unije procijenjena je usporedbom ovoga programa s preporukama EURACT-a, Direktivama EU iz 2005. i 2013. godine te Zakonom o reguliranim profesijama i priznavanju inozemnih stručnih kvalifikacija, a vezano uz obrazovanje obiteljskih liječnika.

Obiteljska medicina u diplomskom studiju medicine

Obiteljska medicina rođena je kao akademska struka iz sušte potrebe da se odgovori na izazove koje je stvorila fragmentacija skrbi za pacijente kao posljedica razvoja niza specijalizacija i subspecijalizacija u medicini. Slijedom navedenog radna skupina Europske akademije nastavnika opće/obiteljske medicine (engl. *European Academy of Teachers in General Practice/Family Medicine*, *EURACT*), koja se bavi unaprjeđenjem diplomskog kurikula medicine za područje obiteljske medicine, dala je preporuke koje teme svakako trebaju biti obuhvaćene na ovoj razini izobrazbe doktora medicine za područje obiteljske medicine. Navedene preporuke sugeriraju obveznih petnaest tema koje su prikazane u tablici 1.[2]

Specijalističko usavršavanje iz obiteljske medicine

Izazovi obiteljske medicine 21. stoljeća kao i standardi Europske unije čine specijalizaciju iz obiteljske medicine obveznim dijelom edukacijske rute za ovu vrstu medicinskog profesionalca.[3,4] Slijedom navedenog radna skupina za specijalističko usavršavanje iz obiteljske medicine pri Europskoj akademiji nastavnika opće/obiteljske medicine (EURACT) izdala je niz dokumenata s preporukama vezanim uz dostatni standard specijalističke izobrazbe iz obiteljske medicine.[3] Svi navedeni dokumenti definiraju minimum trajanja specijalističkog usavršavanja od tri godine koje je fokusirano na praksu obiteljske medicine te podrazumijeva da polovina vremena specijalističkog usavršavanja bude organizirana unutar akreditiranih ordinacija obiteljske medicine. Specijalističko usavršavanje iz obiteljske medicine sukladno navedenim preporukama mora biti više praktičnog nego teorijskog karaktera, a sve navedeno neophodno je kako bi se usvojile željene kompetencije i postigli željeni ishodi učenja predviđeni programom specijalističkog usavršavanja iz obiteljske medicine (tablica 2).[3,5]

Tablica 1. Obvezne teme za predmet Obiteljska medicina u diplomskom studiju medicine[2]

Table 1. A 'minimal core curriculum' for Family Medicine in undergraduate medical education[2]

Broj / Rank	Tema / Themes
1	Uvod. Principi OM. Kontinuitet skrbi, sveobuhvatna skrb, koordinacija skrbi. / Introduction to FM/GP as a specific medical discipline. Principles of Family Medicine: Continuity, comprehensiveness, coordination of care.
2	Holistički pristup. Bio-psiho-socijalni model. / Holistic approach. Bio-psycho-social model.
3	Upravljanje bolestima u ranoj, nediferenciranoj fazi. Nošenje s neizvjesnošću. / Management of diseases at early, undifferentiated stage. Dealing with uncertainty.
4	Komunikacijske vještine; komunikacija s pacijentom, obitelji i „teškim" pacijentom. / Communication skills: with patient, with patient's relatives, and with 'difficult' patients
5	Upravljanje multimorbiditetom, definiranje prioriteta. / Management of multiple health problems, identifying priorities.
6	Donošenje odluke u OM temeljem prevalencije i incidencije. / Decision making based on prevalence and incidence of target.
7	Prevencija i promocija zdravlja. Edukacija pacijenta. / Prevention and health promotion, patient education.
8	Osobi orijentirana skrb. / Patient-centeredness.
9	Konzultacija u obiteljskoj medicini. / Consulting skills — stages of consultation.
10	Skrb za kroničnog bolesnika; šećerna bolest, hipertentenzija, ishemijska bolest srca, pretilost. / Chronic care, management of chronic diseases and health problems, diabetes, hipertension, chronic ischaemic heart disease, obesity.
11	Obiteljski pristup, genogram, obiteljski ciklus. / The family as a source of disease and resource of care; family context; genograms; family life cycle.
12	Specifičnosti skrbi u OM: dob, spol, preventivna i kurativna zdravstvena zaštita, hitna stanja. / The specific characteristics of healthcare in FM: all ages, male and female, curative care, prophylactic care, emergencies.
13	Zajednici orijentirana skrb, procjena zdravstvenih potreba zajednice. / Community orientation; community centred care; community needs assessment.
14	Najčešći simptomi u OM. / Most common presenting symptoms in family practice.
15	Suradnja primarne i sekundarne ZZ. Upućivanje, čuvar ulaza, zagovaranje. / Interface of primary and secondary care: referrals, gate keeping, advocacy.

Tablica 2. Temeljne kompetencije obiteljskog liječnika[5]

Table 2. Family physicians' core competences[5]

	Temeljne kompetencije obiteljskog liječnika / Family physicians' core competences
1	Osobi orijentirana skrb / Person-centered care
2	Sveobuhvatni pristup / Comprehensive approach
3	Holistički pristup / Holistic modelling
4	Specifične vještine u rješavanju problema / Specific problem solving skills
5	Menadžment u primarnoj zdravstvenoj zaštiti / Primary care management
6	Orijentiranost zajednici / Community orientation

Obiteljska medicina u diplomskom studiju medicine u RH

Sukladno preporukama za izradu modernih kurikula u integriranom preddiplomskom i diplomskom studiju medicine, sva četiri medicinska fakulteta u RH imaju u svojim kurikulima predmet Obiteljska medicina.[6,7] Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu trenutno ima predmet Obiteljska medicina sa 190 sati nastave (20 sati predavanja, 40 sati seminara i 130 sati vježbi) i 9 ECTS-a. Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu ima predmet Obiteljska medicina sa 180 sati nastave (20 sati predavanja, 60 sati seminara i 100 sati vježbi) i 8 ECTS-a. Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci ima predmet Obiteljska medicina sa 170 sati nastave (30 sati predavanja, 30 sati seminara i 110 sati vježbi) i 6 ECTS-a. Medicinski fakultet Sveučilišta J. J. Strossmayera u Osijeku ima integrirani predmet Obiteljska medicina, školska medicina i medicinska sociologija sa 179 sati nastave (74 sata predavanja, 20 sati seminara i 85 sati vježbi) i 7 ECTS-a.

Osobitost predmeta Obiteljska medicina pri Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu jest u činjenici da je u svoj kurikul uključio sve teme sukladno aktualnim preporukama za izradu kurikula medicinskih fakulteta te EURACT-a, da je omjer praktične i teorijske nastave takav da studenti 1/3 nastave provode u teorijskoj izobrazbi, a 2/3 nastave u praktičnom dijelu nastave te implementacijom učenja zasnovanog na iskustvu (engl. *Experience based learning, ExBL*) integrira diskusiju na seminarima s praktičnim dijelom nastave tijekom boravka u nastavnim praksama.[2,8] Seminarske teme uključuju diskusiju na temu bolesnika s kardiovaskularnim bolestima prepoznavajući važnost kardiovaskularnog kontinuuma, bolesnika sa šećernom bolešću i kroničnim bolestima pluća, akutnim respiratornim infekcijama te infekcijama mokraćnoga sustava, reumatološkim i gastrointestinalnim bolestima, kao i skrb za osobe starije dobi te bolesnike s narušenim mentalnim zdravljem. Posebno važne teme obrađene u okviru seminara uključuju skrb za bolesni-

ke s najčešćim simptomima zbog kojih pacijenti dolaze obiteljskom liječniku, liječenje boli te izvanbolničko zbrinjavanje bolesnika s hitnim stanjima. U procesu praćenja napretka studenta tijekom predmeta Obiteljska medicina uveden je e-portfolio koji studenti izrađuju pod mentorstvom voditelja vježbi te procjena usvojenih vještina implemetacijom instrumenta za neposredno nadgledanje najčešćih proceduralnih vještina (engl. *Direct Observation of Procedural Skills, DOPS*). E-portfolio sadrži podatke o karakteristikama prakse u kojima student provodi praktični dio nastave iz obiteljske medicine, o administrativnim i zakonodavnim obvezama obiteljskoga liječnika, osigurava prikaz karakteristika konzultacije i odnosa liječnik – pacijent u obiteljskoj medicini, sadrži podatke o suradnji obiteljskoga liječnika s patronažnom sestrom te kao najvažniji dio refleksiju na učinjeno korištenjem ALACT modela kroz prikaz kliničkih slučajeva u čijem je zbrinjavanju sudjelovao student pod mentorstvom voditelja vježbi[9]. Izrada portfolija stimulira studenta da kritično i samokritično analizira učinjeno tijekom kliničkog rada u ordinaciji obiteljske medicine te ga čini osposobljenijim za budući samostalni profesionalni rad. Procedure koje se procjenjuju instrumentom za neposredno nadgledanje najčešćih proceduralnih vještina uključuju fizikalni pregled, neurološki pregled, otoskopiranje, primjenu intramuskularne injekcije, venepunkciju, izvođenje i interpretaciju EKG-a i spirometrije, previjanje kronične rane, toaletu zvukovoda te ispunjavanje dijela elektroničkoga medicinskog zapisa vezano uz preventivne aktivnosti obiteljskog liječnika.

Osobitosti predmeta Obiteljska medicina pri Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Splitu ogledaju se u organizaciji praktičnog dijela nastave sukladno geografskom području na kojemu fakultet djeluje i prepoznavanju važnosti rada u ruralnom/otočkom okruženju sukladno preporukama za izradu kurikula medicinskih fakulteta[10]. Studenti provedu dvije trećine praktičnog dijela nastave u ordinacijama na području Splita, patronažnoj službi Doma zdravlja Splitsko-dalmatinske županije i u Kabinetu kliničkih vještina, a jednu trećinu boraveći i radeći samostalno pod nadzorom mentora na srednjodalmatinskim otocima (Brač, Hvar i Vis). Kurikul je prilagođen na takav način da su uključene sve teme sukladno preporuci EURACT-a pa se kroz predavanja i interaktivne seminare studenti upoznaju sa specifičnostima rada i pristupa obiteljskog liječnika. Opći dio obuhvaća temeljne principe obiteljske medicine, kontinuitet, sveobuhvatnost i koordinaciju skrbi za bolesnika. Učeći se holističkom pristupu bolesniku studenti spoznaju važnost komunikacijskih vještina te specifičnosti vođenja konzultacije, racionalnog korištenja dijagnostičkih metoda i donošenja odluka u svjetlu nošenja s neizvjesnošću. Kroz interaktivne seminare, rješavanjem primjera iz prakse obrađeni su najčešći klinički entiteti važni za svakodnevni rad obiteljskog liječnika kao što su kardiovaskularne bolesti, šećerna bolest i kronične plućne opstruktivne bolesti. Racionalni pristup dijagnosticiranju i liječenju akutnih respiratornih infekcija i infekcija mokraćnog sustava, multimorbiditetni bolesnik, najčešće gastrointestinalne i bolesti koštano-mišićnog sustava, palijativna skrb i liječenje boli, mentalno zdravlje, obiteljski pristup, *„lifestyle"* medicina te skrb za djecu, starije te bolesnike s narušenim mentalnim zdravljem dio su seminarskih tema. Kombinacijom više nastavnih metoda (predavanja, seminari, praktični rad u ordinaciji, patronažnoj službi i kabinetu kliničkih vještina) studente se uvodi u specifičnosti rada obiteljskog liječnika te im se pruža prilika da samostalno vode bolesnika od trenutka dolaska u ordinaciju do zajedničkog donošenja odluke o daljnjem dijagnostičko-terapijskom postupanju.

Predmet Obiteljska medicina na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Rijeci obrađuje teme vezano uz definiciju, sadržaj i metode rada u obiteljskoj medicini, položaj i ulogu obiteljske medicine u zdravstvenom sustavu, propisivanje lijekova, obiteljski pristup u radu obiteljskoga liječnika, principe osobi orijentirane skrbi, specifičnosti odnosa pacijenta i liječnika u obiteljskoj medicini, preventivne aktivnosti, teme vezane uz školsku i adolescentnu medicinu u suvremenim uvjetima te skrb za kronično bolesno dijete u obitelji i školi, primjenu najčešćih dijagnostičkih pretraga u obiteljskoj medicini te specifičnosti zdravstvene zaštite starijih osoba. Predmet obuhvaća i najčešće kliničke teme prisutne u radu obiteljskoga liječnika kao što su bolesnik s arterijskom hipertenzijom, šećernom bolešću, metaboličkim sindromom, bolesnik s urinarnom infekcijom, bolesnik s akutnim respiratornim infektom, pristup bolesniku s dispepsijom, bolesnik s križoboljom, bolesnik s moždanim udarom, zaštita mentalnoga zdravlja cjelokupne populacije, skrb za bolesnika s malignom bolešću, palijativna skrb i liječenje boli u obiteljskoj medicini te hitna stanja u obiteljskoj medicini. Seminari su organizirani u u grupama studenata koji se metodom rješavanja slučajeva iz prakse upoznaju s primjenom teorijskih znanja. Tijekom vježbi u ordinacijama obiteljske medicine studenti uče promatrajući voditelja vježbi u svakodnevnom radu s bolesnicima i korisnicima zdravstvene zaštite te samostalnim pregledima bolesnika u ordinaciji i u kući bolesnika, a pod nadzorom mentora, vježbajući vještine neophodne za rad u obiteljskoj medicini. Tijekom vježbi studenti pripremaju pismeni odgovor na odabrano kliničko pitanje koje se temelji na iskustvu rada s bolesnikom, a koje predstavlja sastavni dio procjene usvojenih vještina i znanja pored procjene temeljem prikupljenih bodova na pismenom ispitu kao i na završnom ispitu.

Na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Osijeku nastava iz predmeta Obiteljska medicina unazad šest godina izvodi se po proširenom, integriranom programu kroz predmet „Obiteljska medicina, školska medicina i medicinska sociologija" u okviru zajedničke Katedre za internu medicinu, obiteljsku medicinu i povijest medicine. Nastavni program iz obiteljske medicine sadrži opći te specifični dio koji se odnosi na dijagnostiku i liječenje pojedinih najčešćih skupina bolesti u populaciji, ali s aspekta i načina rada obiteljske medicine. Opći dio programa obuhvaća teme kao što su način organizacije i specifičnosti rada obiteljske medicine te kompetencije koje bi trebao imati svaki obiteljski liječnik. U tome dijelu programa obrađuju se i teme vezane uz propisivanje lijekova, prava pacijenata iz područja privremene i trajne nesposobnosti za rad, kao i druga prava iz Zakona o osnovnom zdravstvenom osiguranju. Uvedeni su i moderniji sadržaji, o konceptu sigurnosti pacijenata i osiguranju kvalitete rada u obiteljskoj medicini. Poseban naglasak je stavljen na specifičnost dijagnostike i zbrinjavanja pacijenata s kroničnim nezaraznim bolestima, na izazove liječenja kronične nemaligne i maligne boli, organizaciju palijativne skrbi na primarnoj razini, a dodane su i novije teme kao što su multimorbiditet i gerijatrijski sindromi. S druge strane, naglašava se važnost prevencije i to na primjerima preventivnih programa i aktivnostima u koje prema „medicini temeljenoj na dokazima" trebaju biti uključeni obiteljski liječnici. Komunikacijske vještine se obrađuju u obimu koji se odnosi na specifičnost rada u obiteljskoj medicini, s posebnim naglaskom na vještine komunikacije s „teškim pacijentima". Značajan dio nastavnog programa čine kliničke vježbe, koje se provode kombinacijom posjeta ordinacijama obiteljskih liječnika, suradnika u nastavi te vježbi u kabinetu vještina. Za potrebe toga dijela nastave napisan je i objavljen Priručnik vještina, u kojemu se na sažet i sveobuhvatan način daje prikaz vještina koje provode obiteljski liječnici i koje odgovaraju i klasifikaciji vještina koju navodi i EURACT[11]. Kroz seminare studenti samostalno obrađuju primjere slučajeva iz prakse ili sadržaje iz „medicine temeljene na dokazima" koji se odnose na rad u obiteljskoj medicini.

Specijalističko usavršavanje iz obiteljske medicine u RH

Specijalističko usavršavanje iz obiteljske medicine u RH ima dugogodišnju tradiciju koja seže još iz 1960. godine, kada su kao prvi u svijetu organizirani poslijediplomski studij i specijalističko usavršavanje iz obiteljske medicine pri Školi narodnog zdravlja „Andrija Štampar" Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu. Zbog niza organizacijskih i zakonskih promjena unutar zdravstvenoga sustava u proteklih 60 godina specijalističko usavršavanje iz obiteljske medicine bilježilo je uspone i padove, no tijekom pregovora RH za ulazak u EU Hrvatska se obvezala da će uvjet za samostalni rad u obiteljskoj medicini biti specijalizacija iz obiteljske medicine, naravno, poštujući principe zatečenoga stanja.[12,13,14] U proteklom periodu program specijalističkog usavršavanja produljen je s tri na četiri godine trajanja i od 2011. godine četverogodišnji program temelji se na definiranim kompetencijama koje tijekom specijalističkog usavršavanja kandidat mora usvojiti kako bi stekao kvalifikaciju specijalista obiteljske medicine i usklađen je sa svih ostalih 47 programa specijalističkog usavršavanja u RH.[15] Aktualni program specijalističkog usavršavanja iz obiteljske medicine traje četiri godine, tijekom kojega specijalizanti sukladno preporukama EURACT-a polovinu specijalizantskog staža, odnosno 22 mjeseca, provode u ordinaciji obiteljske medicine mentora čija je praksa akreditirana za specijalističko usavršavanje (Tablica 3).[16]

Tablica 3. Program specijalističkog usavršavanja iz obiteljske medicine u RH[16]

Table 3. Family medicine specialty training programme in Croatia[16]

Program specijalističkog usavršavanja iz obiteljske medicine u RH Family medicine specialty training programme in Croatia	Trajanje / Duration
Obiteljska medicina pod nadzorom mentora / Family medicine supervised by mentor	22 mjeseca / 22 months
Bolnički odjeli i specijalističke ambulante / Hospital departments and specialist polyclinics	18 mjeseci / 18 months
Sveučilišni poslijediplomski specijalistički studij Obiteljska medicina / Family medicine postgraduate education	3 mjeseca / 3 months
Rad na medicinskom fakultetu u programu znanstvenog i stručnog istraživačkog rada / Scientific and professional research work at the school of medicine	1 mjesec / 1 month
Godišnji odmor / Vacation	4 mjeseca / 4 months
Ukupno / Total	48 mjeseci / 48 months

Dugogodišnja tradicija specijalističkog usavršavanja, ali i stalna uključenost Katedri za obiteljsku medicinu razlogom su što je specijalističko usavršavanje iz obiteljske medicine jedna od najuređenijih specijalizacija u RH koja uključuje procjenu napretka specijalizanta s dva instrumenta za procjenu kliničkih kompetencija u praksi (engl. *workplace-based assessment, WPBA*), ali i izradu portfolija. Instrumenti za procjenu kliničkih kompetencija u praksi koje mentori koriste kako bi procijenili usvajanje planiranih kompetencija te dokumentirali napredak specijalizanta su Rasprava temeljena na primjeru (engl. *Case based discussion, CbD*) te Instrument za procjenu konzultacije (engl.

Consultation observation tool, COT). Tijekom četverogodišnjega specijalističkog usavršavanja iz obiteljske medicine svaki specijalizant bude minimalno 16 puta procijenjen svakim instrumentom, što znači da na kraju specijalizacije ima ukupno minimalno 32 procjene kliničkih kompetencija u praksi. Izrada portfolija odvija se pod vodstvom mentora, a portfolio sadrži set procjena kliničkih kompetencija u praksi (16 CbD-a, 16 COT-a), prikaz ordinacije obiteljske medicine, prikaz 22 radna dana iz ordinacije obiteljske medicine s osvrtom na jednoga pacijenta iz prikazanoga radnog dana po ALACT modelu (ALACT, engl. ***A**ction, **L**ooking back on the action, **A**wareness of essential aspects, **C**reating alternative methods of action, **T**rial*), prikaz 16 radnih dana s bolničkih odjela s osvrtom na jednoga pacijenta iz prikazanoga radnog dana po ALACT modelu, eseje vezane uz definirane kompetencije obiteljskog liječnika prema Europskoj definiciji obiteljske medicine, popis sudjelovanja na stručnim i znanstvenim skupovima te završnu ocjenu mentora. Sve navedeno vezano uz procjenu kliničkih kompetencija u praksi kao i izradu portfolija moguće je implementirati u provedbu specijalističkog usavršavanja iz obiteljske medicine, s obzirom na iznimno dobru mrežu mentora koja uključuje 150 osposobljenih mentora diljem RH za provedbu ovog sustava praćenja specijalizanata. Tečaj za mentore koji se organizira redovito jedanput godišnje u ožujku pri Katedri za obiteljsku medicinu Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, kao i Tečaj za mentore koji se sukladno potrebama organizira u studenome pri Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Rijeci osposobili su navedeni broj mentora te se specijalizacija iz obiteljske medicine velikim dijelom odvija decentralizirano diljem RH u ordinacijama mentora čije su ordinacije akreditirane za provedbu specijalističkog usavršavanja iz obiteljske medicine.[17]

Rasprava

Općeprihvaćen je stav da niti jedna profesija nije tako dobro definirana kao liječnika profesija te da niti jedna druga izobrazba nije toliko univerzalna kao izobrazba liječnika.[4] No naravno, kao i obično, to nije slučaj i potrebno je usklađivanje obrazovanja liječnika na svim razinama pa je tako potrebno i usklađivanje izobrazbe obiteljskih liječnika. Obrazovanje liječnika obiteljske medicine u RH slijedi europske i globalne preporuke kako na diplomskoj razini, tako i tijekom specijalističkog usavršavanja iz obiteljske medicine. Sva četiri medicinska fakulteta u RH imaju predmet Obiteljska medicina koji se nalazi na završnoj godini studija medicine i osigurava kontakt studenta medicine neposredno pred stjecanje diplome s najprimjerenijim kliničkim izazovima u izvanbolničkom kontekstu koji nude niz prednosti vezano uz profesionalno osamostaljenje studenta i pripremljenost za nadolazeće profesionalne izazove.[2,8] Kako izobrazba doktora medicine 21. stoljeća prije svega podrazumijeva podršku studentima u učenju kroz klinički rad i susret s realnim pacijentom, sve četiri Katedre za obiteljsku medicinu u RH u svojim izvedbenim programima planiraju preteţito satnicu za kliničke vježbe u ordinacijama obiteljskih liječnika – voditelja vježbi. Teorijski dio nastave kroz predavanja na svim četirima katedrama za obiteljsku medicinu posvećen je teoriji i specifičnosti struke obiteljske medicine, dok je nastava tijekom seminara i kliničkih vježbi prije svega posvećena uključivanju studenata u klinički rad obiteljskih liječnika u ordinacijama obiteljske medicine, ali i osvrtu na učinjeno tijekom seminara i kliničkih vježbi. Zagrebačka Katedra za obiteljsku medicinu zbog toga je uvela izradu e-portfolija koji potiče refleksiju na učinjeno, ali je i instrument za neposredno nadgledanje najčešćih proceduralnih vještina.[8,18,19] Posebnost nastave iz predmeta Obiteljska medicina pri splitskoj Katedri za obiteljsku medicinu jest u tome da studenti dio nastave iz predmeta Obiteljska medicina provode na otocima, gdje se dodatno osposobljavaju za pružanje zdravstvene zaštite u ruralnim i udaljenim krajevima.[10] Osobitost nastave Obiteljska medicina pri riječkoj Katedri za obiteljsku medicinu vidljiva je u posebno u pripremanju pismenih odgovora na odabrano kliničko pitanje koje se temelji na iskustvu rada s bolesnikom, što svakako potiče razvoj kritičnosti i samokritičnosti u studenta.[8] Vrijednost nastave tijekom predmeta Obiteljska medicina, školska medicina i medicinska sociologija pri osječkoj Katedri za internu medicinu, obiteljsku medicinu i povijest medicine vidljiva je kroz naglašenu integraciju izobrazbe obiteljskih liječnika u primarnoj zdravstvenoj zaštiti i u Kabinetu kliničkih vještina.[11]

Specijalističko usavršavanje iz obiteljske medicine ima dugogodišnju tradiciju i, unatoč svim poteškoćama na koje nailazi s obzirom na redovitost i dostatnost upućivanja na specijalističko usavršavanje iz obiteljske medicine, četverogodišnji program specijalističkog usavršavanja doktora medicine iz obiteljske medicine i zakonodavno i strukturom prati europske i globalne preporuke za izobrazbu ove vrste medicinskih profesionalaca.[3,12–14] Naime, polovina predviđenog vremena za specijalističko usavršavanje iz obiteljske medicine predviđena je za boravak specijalizanta u ordinaciji obiteljske medicine akreditirane za provedbu specijalističkog usavršavanja iz obiteljske medicine, a isto tako program ovoga specijalističkog usavršavanja predviđa i obveznu tromjesečnu teorijsku izobrazbu kroz sveučilišni poslijediplomski specijalistički studij iz obiteljske medicine.[3] Također, specijalističko usavršavanje iz obiteljske medicine u RH izradom portfolija te planiranom i kontinuiranom procjenom usvojenih kompetencija predviđenih programom specijalističkog usavršavanja iz obiteljske medicine s minimalno 32 procjene korištenjem dvaju instrumenata za procjenu

kliničkih kompetencija u praksi osigurava punu implementaciju programa specijalističkog usavršavanja temeljenog na kompetencijama kao i razvoj kritičnog i samokritičnog obiteljskog liječnika osposobljenog za samostalni rad u obiteljskoj medicini 21. stoljeća.[19,20] Iznimno dobra suradnja katedri za obiteljsku medicinu svih četiriju medicinskih fakulteta u RH, kao i intenzivna uključenost u pripremu i izvedbu specijalističkog usavršavanja iz obiteljske medicine, zasigurno su značajno pridonijele tomu da je specijalističko usavršavanje doktora medicine iz obiteljske medicine jedno od najbolje organiziranih specijalističkih usavršavanja u RH. Ovoj iznimno dobroj organizaciji specijalističkog usavršavanja iz obiteljske medicine svakako je pridonijelo sustavno i kontinuirano osposobljavanje mentora za implementaciju specijalističkih programa temeljenih na kompetencijama.[3,17,21]

Zaključak

Implementacija predmeta Obiteljska medicina u kurikule medicinskih fakulteta u RH zasigurno osigurava motivaciju studenata medicine da obiteljsku medicinu definiraju kao vlastiti izbor, a obveza specijalističkog usavršavanja za samostalan rad u obiteljskoj medicini omogućuje kvalitetniju zdravstvenu zaštitu pučanstvu. Stoga je izobrazba obiteljskih liječnika u RH kako tijekom studija medicine tako i tijekom specijalističkog usavršavanja iz obiteljske medicine u skladu s europskim i globalnim preporukama.

LITERATURA

1. *Frenk J, Chen L, Bhutta ZA i sur.* Health professionals for a new century: transforming education to strengthen health systems in an interdependent world. Lancet 2010; 376(9756): 1923–58.
2. *Tandeter H, Carelli F, Zimonen M i sur.* A minimal core curriculum‘ for Family Medicine in undergraduate medical education: a European Delphi survey among EURACT representatives. Eur J Gen Pract 2011;17(4):217–20.
3. *Michels NRM, Maagaard R, Buchanan J, Scherpbier N.* Educational training reguirements for general practice/family medicine specialty training: recommendations for trainees, trainers and training institutions. Educ Prim Care 2018;29(6): 322–6.
4. *Wijnen-Meijer M, Burdick W, Alofs L, Burgers C, ten Cate O.* Stages and transitions in medical education around the world: Clarifying structures and terminology. Med Teach 2013;35(4): 301–7.
5. *Heyman J, ur.* The EURACT Educational Agenda of General Practice/Family Medicine. Leuven: European Academy of Teachers in General Practice EURACT; 2005.
6. *Zakarija-Grkovic I, Cerovecki V, Vrdoljak D.* Partial adoption of „ minimal core curriculum" in Undergraduate teaching of Family Medicine.: a cross-sectional study among Central and South-Eastern European medical schools. Eur J Gen Pract 2018;24(1):155–9.
7. *Zakarija-Grkovic I, Vrdoljak D, Cerovecki V.* What can we learn from each other about undergraduate medical education General Practice/Family Medicine. Zdr Varst 2018;57 (3):148–54.
8. *Dornan T, Conn R, Monaghan H, Kearney G, Gillespie H, Bennett D.* Experience based learning (ExBL): Clinical teaching for the twenty-first century. Med Teach 2019;41(10): 1098–1105.
9. *Korthagen FAJ, Kessels J, Koster B, Lagerwerf B, Wubbels T.* Linking theory and practice: the pedagogy o realistic teacher education. Mahwah, NY: Lawrence Erlbaum Associates; 2001.
10. *Budhathoki SS, Zwanikken PA, Pokharel PK, Scherpbier AJ.* Factors influencing medical students' motivation to practice in rural areas in low-income and middle-income countries: a systematic review. Br Med J Open 2017;7(2):e013501.
11. *Majnarić Trtica Lj, Včev A, ur.* Vještine u općoj/obiteljskoj medicini. Osijek: Medicinski fakultet i Fakultet za dentalnu medicinu i zdravstvo, Sveučilište J. J. Strossmayera; 2019.
12. Directive 2005/36/EC of the European Parliament and of the Council of 7 September 2005 on the recognition of professional qualifications. Of J Eur Un 2005;48:22–142.
13. Council Directive 2013/25/EU of 13 May 2013 adapting certain directives in the field of right of establishment and freedom to provide services, by reason of the accession of the Republic of Croatia. Of J Eur Un 2013;56:368–75.
14. Delegirana odluka komisije (EU) 2017/2113 od 11. rujna 2017. o izmjeni Priloga V. Direktivi 2005/36/EZ Europskog parlamenta i Vijeća u vezi s dokazima o formalnoj osposobljenosti i nazivima tečajeva osposobljavanja. Službeni list Europske unije 2017;60:119–220.
15. *Čikeš N, Kalenić S, Sekelj Kauzlarić K i sur.* Specialty training programme in Croatia. U: Abstract Book of the AMEE Conference; 2010 Sep 4–8; Glasgow, UK. Glasgow: Association for Medical Education in Europe (AMEE); 2010. Str. 276–7.
16. *Pravilnik o specijalističkom usavršavanju doktora medicine iz obiteljske medicine [Internet].* Narodne novine br. 129/2011 [pristupljeno 15.9.2016.]. Dostupno na: https://narodne-novine.nn.hr/clanci/sluzbeni/2011_11_129_2598.html
17. *Cerovecki V, Katic M, Bergman-Markovic B i sur.* How does the course for trainers reflect specialty training programme for family medicine in Croatia? U: Abstract Book of the AMEE Conference; 2011 Aug 29–31; Vienna, Austria. Vienna: Association for Medical Education in Europe (AMEE); 2011. Str. 341.
18. *Cerovečki V, Ožvačić Adžić Z, Petriček G, Kašuba Lazić D, Murgić L, Blažeković Milaković S.* Improvement of students' reflective skills by using e-portfolio during the Family medicine course. In: The continuum o education in medicine and the healthcare professions: conference abstracts. AMEE Conference; 2012 Aug 25–29; Lyon, France. Lyon: Association for Medical Education in Europe (AMEE); 2012. Str. 251.
19. *Norcini J, Burch V.* Workplace-based assessment as an educational tool: AMEE Guide No. 31. Med Teach 2007;29(9): 855–71.
20. *Schuwirth LWT, Van der Vleuten CPM.* General overview of the theories used in assessment: AMEE Guide No. 57. Med Teach 2011;33(10):783–97.
21. *Amin M, Chande S, Park S, Rosenthal J, Jones M.* Do primary care placements influence career choice: what is the evidence? Educ Prim Care 2018;29(2):64–7.

Liječ Vjesn 2020;142:355
https://doi.org/10.26800/LV-142-9-10-53

Pismo uredniku | Letter to the Editor

Vještačenje stupnja oštećenja organizma temeljem bolesti hrvatskih branitelja

Expertise of the degree of damage to the organism based on the illness of Croatian veterans

Darko Marčinko[1]✉, Anko Antabak[2]

[1] Klinika za psihijatriju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagreb, Klinički bolnički centar Zagreb
[2] Klinika za kirurgiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Klinički bolnički centar Zagreb

Poštovani uredniče,

suvremenici smo Zakona o hrvatskim braniteljima iz Domovinskog rata (DR) i članovima njihovih obitelji (ZOHBDR) (NN 121/2017). Njime je omogućeno pokretanje postupka utvrđivanja oštećenja organizma po osnovi bolesti, posljedice sudjelovanja u obrani suvereniteta Republike Hrvatske (prema ranijem zakonu to nije bilo moguće). Branitelji u ostvarenju prava iz ovoga zakona konzultiraju izabranog liječnika, no oni u pravilu ne poznaju odredbe zakona, pravilnika i uredbi. U dobroj namjeri često ih upućuju na obrade i vještačenja svih bolesti koje imaju bez obzira jesu li posljedica DR. Tako se opterećuje zdravstveni sustav, produžava postupak i raste udio negativnih vještačenja, a nezadovoljni branitelji gube povjerenje u liječnike. Kao liječnici vještaci, želimo informirati medicinsku javnost o ovom problemu.

Prema odredbama ZOHBDR branitelj mora obaviti stručnu procjenu u ovlaštenoj zdravstvenoj ustanovi gdje se utvrđuje uzročno-posljedična veza bolesti i sudjelovanja u DR. Ured državne uprave upućuje branitelja izabranom liječniku koji je u zakonskoj obvezi izdavanja uputnice za stručnu procjenu i raspoložive medicinske dokumentacije. Kod stručne procjene branitelj može i ne mora biti pozvan na pregled (nalaz stručne procjene nije obvezujući). Činjenice o uzroku i postotku oštećenja organizma utvrđuju se temeljem nalaza i mišljenja Zavoda za vještačenje, profesionalnu rehabilitaciju i zapošljavanje osoba s invaliditetom (ZOSI). Vijeće vještaka ZOSI-a, temeljem dokumentacije iz spisa, u prvostupanjskom postupku, potom Vijeće viših vještaka u revizijskom i žalbenom postupku (neposrednim pregledom hrvatskog branitelja) utvrđuju stupanj ratnoga vojnog oštećenja organizma. Pri tome se rukovode načelima medicinske znanosti, ali i točkama, člancima i tablicama koje sadrži „Uredba o metodologijama vještačenja" (NN, 67/2017). U Uredbi je navedeno kako se pri utvrđivanju postotka ne uzimaju u obzir oštećenja koja su posljedica starenja, bolesti nepoznate i nedovoljno poznate etiologije, a koje uzrokuje endogena i druga urođena i stečena sklonost osobe: shizofrenija, manijakalno-depresivne psihoze, epileptička bolest, neuroze, psihopatije, ambiotrofične živčane bolesti, multipla skleroza, dijabetes, sve endokrine bolesti (osim Addisonove bolesti tuberkulozne etiologije), ulkusna bolest, ulcerozni kolitis, morbus Crohn, netraumatski pankreatitis, alergijske bolesti, spondiloze, spondilartroza, reumatoidni artritis, esencijalna hipertenzija, urođene srčane mane, litijaze, policistične bolesti, maligni neoplastični procesi, trofične promjene ekstremiteta ako nisu posljedica smrzavanja i sve druge bolesti endogene i nepoznate etiologije.

Dosljednim provođenjem pravno-medicinske legislative, tijelo vještačenja ZOSI-a osigurava kvalitetu nalaza i mišljenja, nažalost često o bolestima koje se ne uzimaju u obzir.

Zagreb, 18. listopada 2020.

✉ **Adresa za dopisivanje:**
Prof. dr. sc. Darko Marčinko, https://orcid.org/0000-0001-7688-4648
Klinika za psihijatriju, Medicinski fakultet Zagreb, KBC Zagreb, 10000 Zagreb;
e-mail: darko.marcinko@zg.t-com.hr

In memoriam | Obituaries



Dr. Vlasta Girotto
[13. travnja 1935. – 28. svibnja 2020.]

Dr. Vlasta Girotto, dugogodišnja djelatnica Klinike za ginekologiju i porodništvo u Rijeci, preminula je u 85. godini života.

Rođena je u Vukovaru 13. travnja 1935. Diplomirala je 1960. godine na Medicinskom fakultetu u Zagrebu. Liječnički staž odradila je u Općoj bolnici u Puli, a u srpnju 1964. započinje specijalizaciju iz pedijatrije na Klinici za dječje bolesti na Kantridi, gdje nastavlja s radom i nakon položenog specijalističkog ispita 1968. godine.

Nakon što je boravila na Neonatološkom odjelu Klinike za ženske bolesti i porode u Petrovoj ulici u Zagrebu i tako stekla početno iskustvo u radu s novorođenčadi, 1. veljače 1969. postaje voditeljicom Odsjeka za nedonoščad u riječkom rodilištu.

Uz svakodnevne rutinske preglede novorođenčadi i prisustvovanje rizičnim porodima, dodatno opterećenje u obavljanju ovoga zahtjevnog posla bili su joj i dolasci na poziv („pripravnost“) u popodnevnim i noćnim satima, vikendima i praznicima.

Doktorica Girotto radila je u riječkom rodilištu do 1985. godine, odnosno do spajanja dviju gradskih ginekoloških klinika, riječke i sušačke, u jedinstvenu Kliniku za ginekologiju i porodništvo KBC-a Rijeka. Ovdje nastavlja s radom kao pedijatrica neonatologinja na novom Odjelu neonatologije.

U zasluženu starosnu mirovinu odlazi 2000. godine.

Zbog dugogodišnjeg iskustva u radu s novorođenčadi njezini su dobronamjerni stručni savjeti bili velika pomoć mladim suradnicima pedijatrima.

Doktorica Vlasta Girotto ostat će kolegama i pacijentima u sjećanju kao vesela i nasmijana osoba, odgovorna suradnica i uzorna liječnica.

Prof. dr. sc. Herman Haller, dr. med.
Klinika za ginekologiju i porodništvo, KBC Rijeka