

# Ishodi bolesti i rizični čimbenici seronegativnih spondiloartritisa

---

**Marošević, Antea**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2020**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **Josip Juraj Strossmayer University of Osijek, Faculty of Medicine Osijek / Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, Medicinski fakultet Osijek**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:152:457127>

*Rights / Prava:* [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-11-04**



*Repository / Repozitorij:*

[Repository of the Faculty of Medicine Osijek](#)



**SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU**

**MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK**

**SVEUČILIŠNI INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I  
DIPLOMSKI STUDIJ MEDICINE**

**Antea Marošević**

**ISHODI BOLESTI I RIZIČNI  
ČIMBENICI ZA SERONEGATIVNE  
SPONDILOARTRITISE**

**Diplomski rad**

**Osijek, 2020.**

**SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU**

**MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK**

**SVEUČILIŠNI INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I  
DIPLOMSKI STUDIJ MEDICINE**

**Antea Marošević**

**ISHODI BOLESTI I RIZIČNI  
ČIMBENICI ZA SERONEGATIVNE  
SPONDILOARTRITISE**

**Diplomski rad**

**Osijek, 2020.**

Diplomski rad ostvaren je na Zavodu za reumatologiju, kliničku imunologiju i alergologiju u sastavu Kliničkog bolničkog centra Osijek.

Mentor: prof. dr. sc. Jasminka Milas – Ahić, dr. med.

Diplomski rad ima 39 stranica, 1 sliku i 11 tablica.

## **PREDGOVOR**

Prije svega, željela bih zahvaliti mentorici prof. dr. sc. Jasminki Milas – Ahić na uloženom trudu, strpljenju, vremenu, korisnim savjetima i pomoći pri oblikovanju diplomskog rada. Željela bih zahvaliti i liječnicama i sestrama na Zavodu za reumatologiju, kliničku imunologiju i alergologiju na iskazanoj pomoći prilikom prikupljanja potrebnih podataka te profesorici Kristini Kralik na nesebičnoj pomoći. Rad posvećujem svojoj obitelji – ocu Miroslavu, majci Vesni i sestri Nikol koji su mi bili najveći oslonac tijekom studiranja. Zahvaljujem svim prijateljima na savjetima i pokazanoj podršci te dečku Ivanu na strpljenju, razumijevanju i bezuvjetnoj podršci tijekom pisanja ovog rada.

## SADRŽAJ

1. UVOD .....	1
1.1. Definicija i podjela seronegativnih spondiloartritisa .....	1
1.2. Etiologija.....	1
1.3. Rizični čimbenici .....	1
1.4. Klinička slika .....	2
1.4.1. Ankilozantni spondilitis .....	2
1.4.2. Psorijatični artritis .....	2
1.4.3. Enteropatski artritis .....	3
1.4.4. Reaktivni artritis .....	3
1.4.5. Nediferencirane spondiloartropatije .....	3
1.5. Dijagnoza .....	3
1.6. Terapija .....	4
1.6.1. Aksijalni spondiloartritis (axSpA).....	4
1.6.2. Periferni artritis/spondiloartritis (SpA).....	5
1.7. Prognoza i ishodi bolesti .....	5
2. CILJEVI .....	7
3. ISPITANICI I METODE .....	8
3.1. Ustroj studije .....	8
3.2. Ispitanici.....	8
3.3. Metode .....	8
3.4. Statističke metode .....	8
4. REZULTATI.....	10
5. RASPRAVA.....	18
6. ZAKLJUČAK .....	22
7. SAŽETAK.....	24
8. SUMMARY .....	25
9. LITERATURA.....	26
10. ŽIVOTOPIS .....	31

## POPIS KRATICA

ANF	antinuklearni čimbenik (engl. <i>anti-nuclear factor</i> )
ASAS	procjena međunarodnog društva SpondyloArthritis (engl. <i>The Assessment of SpondyloArthritis international Society</i> )
ASDAS	indeks aktivnosti bolesti za ankilozantni spondilitis (engl. <i>Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score</i> )
AS	ankilozantni spondilitis (engl. <i>ankylosing spondylitis</i> )
AxSpA	aksijalni spondiloartritis (engl. <i>axial spondyloarthritis</i> )
BASDAI	Bath indeks aktivnosti bolesti za ankilozantni spondilitis (engl. <i>Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index</i> )
BASFI	Bath funkcijski indeks za ankilozantni spondilitis (engl. <i>Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index</i> )
CASPAR	klasifikacijski kriteriji za psorijatični artritis (engl. <i>Classification Criteria for Psoriatic Arthritis</i> )
CRP	C-reaktivni protein
DMARD	lijekovi koji modificiraju tijek bolesti (engl. <i>disease-modifying antirheumatic drugs</i> )
GK	glukokortikoidi
HBV	virus hepatitisa B
HCV	virus hepatitisa C
HLA	humani leukocitni antigen (engl. <i>human leukocyte antigen</i> )
IL	interleukin
KBC	Klinički Bolnički Centar

MR	magnetska rezonanca
NSAR	nesteroidni antireumatici
PsA	psorijatični artritis (engl. <i>psoriatic arthritis</i> )
ReA	reaktivni artritis (engl. <i>reactive arthritis</i> )
RF	reumatoidni čimbenik (engl. <i>rheumatoid factor</i> )
RTG	rendgen
SE	sedimentacija eritrocita
SpA	spondiloartritis (engl. <i>spondyloarthritis</i> )
Th17	pomoćnički limfociti 17 (engl. <i>T helper 17 cells</i> )
TNF	čimbenik nekroze tumora (engl. <i>tumor necrosis factor</i> )



## 1. UVOD

### 1.1. Definicija i podjela seronegativnih spondiloartritisa

Seronegativni spondiloartritisi predstavljaju skupinu reumatskih bolesti sa zajedničkim kliničkim obilježjima upalnog aksijalnog artritisa, asimetričnog perifernog oligoartritisa, entezitisa, nepostojanja autoantitijela (RF) u serumu te imunogenetske povezanosti s HLA-B27 (1). U skupinu ubrajamo ankilozantni spondilitis, psorijatični artritis/spondilitis, reaktivni artritis, artritis/spondilitis povezan s upalnim crijevnim bolestima i nediferencirane spondiloartropatije (1). Također, putem ASAS-klasifikacijskih kriterija uvedena je i podjela seronegativnih spondiloartritisa na aksijalne (axSpA) i periferne spondiloartritise (2, 3). Navedene sličnosti u kliničkoj slici ukazuju na postojanje zajedničkih patofizioloških mehanizama te skupine bolesti.

### 1.2. Etiologija

Točna etiologija nastanka spondiloartropatija nije u potpunosti poznata, no smatra se da je rezultat međudjelovanja genetičkih i okolišnih čimbenika te mikrobioma i biomehaničkog stresa, odnosno abnormalne imunološke reakcije organizma na infekciju putem promjena u IL-12, IL-23 i Th17 osi (2, 3, 4). Uočena je povezanost s lokusom HLA-B27, posebice u pacijenata s ankilozantnim spondilitisom (4). U nekim slučajevima, kao što je to kod reaktivnog artritisa, uzročni čimbenik je poznat – infekcija bakterijama (*Yersinia*, *Salmonella*, *Shigella*, *Chlamydia*) – dok je kod ostalih podtipova okidač još uvijek predmetom istraživanja (5).

### 1.3. Rizični čimbenici

Do danas su utvrđeni brojni potencijalni rizični čimbenici za razvoj spondiloartritisa, međutim niti jedan nema toliko snažnu povezanost s razvojem, identifikacijom i prognozom bolesti kao alel HLA-B27, no njegova je pojavnost među oboljelima unutar te skupine bolesti varijabilna. Naj snažnija povezanost s HLA-B27 uočena je kod ankilozantnog spondilitisa (6). Učestalost HLA-B27 u općoj populaciji iznosi manje od 8 %, a preko 90 % pacijenata oboljelih od ankilozantnog spondilitisa je HLA-B27 pozitivno (6, 7). Ankilozantni spondilitis prisutan je u 1 – 6 % osoba koje su naslijedile HLA- B27 i u 10 – 30 % slučajeva u HLA-B27 pozitivnih prvih rođaka probanda, iz čega je vidljivo da je sklonost razvoju bolesti određena genetičkim čimbenicima (8). Od 31 utvrđenog HLA-B27 subalela, B\*2701, B\*2704 i B\*2705 povezani su

s predispozicijom za razvoj ankilozantnog spondilitisa, dok B\*2706 i B\*2709 djeluju protektivno (9). Međutim, čak 10 – 20 % pacijenata s ankilozantnim spondilitisom je HLA-B27 negativno; u ukupnom udjelu oboljelih pacijenata muškarci su prevalentno HLA-B27 pozitivni, što bi moglo upućivati na HLA-B27 status kao mogući prognostički i dijagnostički marker bolesti u muškaraca (7). Psorijatični artritis povezuje se s multiplim alelima, među kojima su: HLA-DR7, HLA-DQ3, HLA-B57, HLA-B13, HLA-B37, HLA-B38, HLA-B39, HLA-C12 i HLA-DR4 (8, 10). Alel HLA-B27 specifično je povezan s razvojem psorijatičnog spondilitisa te ranijom pojavom zglobnih simptoma u pacijenata s dijagnozom psorijaze (8, 11). Osim toga, HLA-B27 pozitivni pacijenti sa psorijatičnim artritisom imaju veći rizik od razvoja komplikacija u vidu entezitisa, uveitisa i daktilitisa (12). U enteropatskih artritisa, povezanost s HLA-om slabija je u odnosu na ostale spondiloartropatije (10). Otprilike 50 % pacijenata s enteropatskim spondiloartritisom je HLA-B27 pozitivno (4). Prevalencija HLA-B27 pozitivnih pacijenata s reaktivnim artritisom varira od 30 – 50 % (13). Također pokazuju težu simptomatologiju i u njih se kao simptom češće javlja sakroileitis (13). U nediferenciranih spondiloartropatija, prevalencija HLA-B27 pozitivnih pacijenata i izvanzglobnih simptoma značajno je manja u odnosu na diferencirane oblike spondiloartritisa (14).

## **1.4. Klinička slika**

### **1.4.1. Ankilozantni spondilitis**

Ankilozantni spondilitis uobičajeno se klinički odlikuje dugogodišnjom bolnošću i progresivnom ankilozom kralježnice (1). Javlja se češće u muškog spola s omjerom 3 : 1 te mlađih muškaraca u kasnim pubertetskim, odnosno ranim dvadesetim godinama (1, 7). Za bolest uobičajena upalna križobolja sa širenjem prema glutealnoj regiji i posteriornoj strani bedara popraćena je jutarnjom ukočenosti koja se ublažava fizičkom aktivnošću i kretanjem, a pogoršava se nakon razdoblja mirovanja i smanjene fizičke aktivnosti (4). Oko 40 % pacijenata također ima periferne mišićno-koštane lezije u vidu asimetričnog entezitisa velikih zglobova (4). Najčešći izvanzglobni simptom bolesti je anteriorni uveitis koji se povezuje sa svim HLA-B27 pozitivnim oblicima seronegativnih spondiloartritisa (15).

### **1.4.2. Psorijatični artritis**

Psorijatični artritis kronični je upalni artritis koji zahvaća 5 – 40 % pacijenata sa psorijazom (16). Zahvaća žene i muškarce u jednakom omjeru, s najvećom incidencijom u dobi 40 do 50 godina (17). Klinički se odlikuje bolovima i ukočenosti zglobova, tetiva, kralježnice i enteza te

varijabilnom kliničkom slikom – od simetričnog poliartritisa gornjih udova do *artritisa mutilansa* s opsežnim destrukcijama kosti i posljedičnom invalidnošću (4).

#### 1.4.3. Enteropatski artritis

Enteropatski artritis kronična je upalna bolest koja se razvija kao najčešća izvancrijevna komplikacija upalnih crijevnih bolesti kao što su Crohnova bolest i ulcerozni kolitis, s prevalencijom između 17 i 39 % (18). Simptomi artritisa nerijetko su povezani s egzacerbacijama i regrediraju s uspješnom terapijom primarne crijevne bolesti. Bolest se javlja na dva načina, kao asimetrični periferni oligoartritis velikih zglobova ili spondilitis koji se teško razlučuje od ankilozantnog spondilitisa po simptomima i dijagnostičkim znakovima (1).

#### 1.4.4. Reaktivni artritis

Reaktivni artritis vrsta je upalnog artritisa koji se razvija nekoliko dana do tjedana nakon gastrointestinalne ili genitourinarne infekcije (13). Odlikuje ga trijada simptoma: asimetrični artritis velikih zglobova donjih ekstremiteta, uretritis i konjunktivitis (19). Ne javljaju se nužno svi simptomi istovremeno u svakog pacijenta.

#### 1.4.5. Nediferencirane spondiloartropatije

Simptomi spondiloartritisa koji ne ispunjavaju kriterije za dijagnozu specifičnog oblika spondiloartritisa (AS, PsA, reaktivni artritis, enteropatski artritis) svrstani su pod dijagnozu nediferenciranih spondiloartropatija (14). Smatra se da nediferencirane spondiloartropatije predstavljaju ranu fazu diferenciranih oblika spondiloartritisa ili reaktivni artritis kod kojeg infektivni agens nije uočen (4, 14). Odlikuju se izoliranim epizodama perifernog artritisa i entezitisa, aksijalnim simptomima i nižom incidencijom HLA-B27 u odnosu na AS (20).

### 1.5. Dijagnoza

Seronegativne spondiloartropatije skupina su heterogenih multisistemskih bolesti za koje ne postoji jedinstveni dijagnostički zlatni standard u vidu kliničkih, laboratorijskih ili radioloških pretraga. Za uspostavljanje dijagnoze korisni su klasifikacijski kriteriji (ASAS, Modified New York Criteria for AS, CASPAR) kao potporna metoda kliničkim nalazima uz metode isključivanja ostalih patoloških stanja koja pokazuju sličnu simptomatologiju (2, 3, 21). Iznimno su važni klinička slika svakog pacijenta te postojanje izvanzglobnih znakova bolesti. U laboratorijskim nalazima kod oko 40 % pacijenata mogu se pronaći povišeni CRP i SE (2,

3). Slikovne metode kao što su MR ili RTG korisne su za prikaz karakterističnih lezija; sakroileitisa, entezitisa, koštanih erozija i skleroze (2, 3). Unatoč varijabilnosti među podvrstama SpA, određivanje HLA-B27 statusa korisna je metoda za klasifikaciju pacijenata koji nemaju razvijene specifične radiološke promjene (2, 3).

## 1.6. Terapija

### 1.6.1. Aksijalni spondiloartritis (axSpA)

Nesteroidni protuupalni lijekovi, biološki DMARD (engl. *Disease-modifying anti-rheumatic drugs*) i fizikalna terapija predstavljaju osovinu liječenja aksijalnih spondiloartritisa (4). U bolesnika s axSpA predbiološko, konvencionalno liječenje treba uključivati NSAR (nesteroidni antireumatici), koji je pokazao dobru učinkovitost (22). Da bi se postigao odgovarajući protuupalni učinak, važno je da se NSAR, ali i ostali lijekovi primijene u punoj dozi dovoljno dugo; za axSpA preporuka su najmanje dva NSAR-a u punoj dozi tijekom jednog mjeseca (22). Primarni cilj NSAR-a, uz fizikalnu terapiju, jest održavanje pacijenta asimptomatskim (23). U liječenju axSpA-a konvencionalni DMARD nije pokazao pretjeranu učinkovitost te njegova primjena ne treba biti uvjet prije liječenja biološkom terapijom (22). Stoga se konvencionalni DMARD koristi rjeđe, uglavnom za axSpA sa simptomima perifernog artritisa (4). U slučaju kontraindikacija, nuspojava ili nedovoljnog analgetskog djelovanja NSAR-a u obzir dolazi primjena čistih analgetika (8, 22). Biološki lijekovi primjenjuju se u slučaju kad se konvencionalnom terapijom ne može postići zadovoljavajući terapijski odgovor, točnije kada visoka aktivnost bolesti ustraje (22). Biološki DMARD, kao TNF blokatori i IL-17 inhibitori u kratkom razdoblju i u velikom broja pacijenata učinkovito djeluju na simptome i znakove bolesti, posebice u onih sa slabim terapijskim odgovorom na NSAR i znakovima upale (povišen CRP, sakroileitis) (4). Prije započinjanja biološke terapije potrebno je učiniti probir na viruse hepatitisa B i C te tuberkulozu jer biološki lijekovi mogu dovesti do reaktivacije navedenih bolesti (22). Također, važno je uočiti komorbiditete koji bi potencijalno utjecali na kvalitetu i ishod terapije kao što su prekomjerna tjelesna masa, kardiovaskularne bolesti te šećerna bolest (22). Prema novom reumatološkom konceptu, liječenju prema zadanom cilju (engl. *treat to target –T2T*), utvrđeno je postizanje inaktivne bolesti, odnosno niske aktivnosti bolesti kao željenog rezultata svakog terapijskog pristupa pacijentu (22).

### 1.6.2. Periferni artritis/spondiloartritis (SpA)

Preporuke za terapijski pristup perifernim SpA jesu započinjanje s NSAR-om, u slučaju neučinkovitosti uvođenje konvencionalnog DMARD-a te biološkog DMARD-a, izuzev slučajeva s predominirajućim izvanzglobnim simptomima (daktilitis, entezitis), tada je biološka terapija prvi izbor liječenja (4). U perifernom obliku SpA uobičajeno se primjenjuju NSAR, i za razliku od aksijalne bolesti, konvencionalni DMARD često se koristi (4, 22). Kao preduvjet za liječenje biološkom terapijom predlaže se primjena najmanje dva DMARD-a – metotreksata, leflunomida i/ili sulfasalazina – dva mjeseca po lijeku (22). Uz navedenu terapiju, može se primijeniti lokalna intraartikularna injekcija glukokortikoida u slučajevima lokalizirane, monoartikularne bolesti i pojave perifernih simptoma (entezitis, daktilitis) (4, 22). Iako postoje noviji podatci koji govore u prilog tome da kratkotrajna sistemska primjena glukokortikoida može imati povoljan učinak na simptome SpA, ne preporučuje se kao preduvjet za liječenje biološkom terapijom, kao niti dugoročno sistemske liječenje zbog značajnog broja nuspojava (22). Izbor odgovarajućeg biološkog lijeka u svim oblicima spondiloartritisa temelji se na težnji za što preciznijim liječenjem i ne postoji objektivan razlog za davanje prednosti pojedinom lijeku (22). Kao i u terapiji axSpA, prije uvođenja biološke terapije potrebno je učiniti serologiju na HBV, HCV te Quantiferon test (22). U terapiji SpA glavno terapijsko načelo također je liječenje prema zadanom cilju (engl. *treat to target* – T2T) (22).

### 1.7. Prognoza i ishodi bolesti

Način na koji bolest utječe na dugoročnu funkcionalnost pacijenta te dovodi li do znatnijeg invaliditeta bitan je prognostički čimbenik za sve spondiloartritise neovisno o fenotipu (24). Potencijalni prediktori lošijih ishoda bolesti su: rani nastup simptoma, prisutnost HLA-B27, ekstenzivna upala sakroilijakalnih zglobova, zahvaćanje perifernih zglobova, pušenje, daktilitis, psorijaza, upalna bolest crijeva, ubrzana SE i slab odgovor na terapiju (2, 3, 7, 24). Budući da pacijenti s ankilozantnim spondilitisom i psorijatičnim artritismom imaju povećan mortalitet, incidenciju kardiovaskularnih događaja i kardiometaboličkih bolesti u odnosu na opću populaciju, potrebno je kao prognostički čimbenik uzeti u obzir i postojanje komorbiditeta (25). Upravo zbog nespecifičnih simptoma u početku bolesti, može proći mnogo godina do postavljanja konačne dijagnoze, što značajno utječe na prognozu i ishod bolesti (2, 3). Kako bi se objektivizirali funkcionalni status pacijenta, aktivnost bolesti, uspješnost terapije te samim time i ishodi, koriste se funkcionalni indeksi BASFI, BASDAI i ASDAS (1, 26). BASDAI upitnik sastoji se od 6 pitanja povezanih s pacijentovim simptomima i općim stanjem (2, 3).

Smanjenje BASDAI-a od minimalno 50 % smatra se klinički značajnim u procjeni učinka liječenja (2, 3). BASFI upitnik koristi se za objektiviziranje pacijentove funkcionalne sposobnosti (27). Za izračunavanje vrijednosti ASDAS-a koriste se određena pitanja iz BASDAI upitnika s biološkim markerima upale i procjenom pacijentovog općeg stanja. Rezultat  $\leq 1,3$  označava inaktivnu bolest (2, 3). Kako bi se osigurao najpovoljniji mogući ishod za pacijenta nužna je njegova kontinuirana edukacija te suradnja s liječnikom (2, 3).

## 2. CILJEVI

Ciljevi istraživanja bili su:

- ispitati postojanje rizičnih čimbenika za razvoj seronegativnih spondiloartritisa
- ispitati povezanost rizičnih čimbenika s ishodom bolesti
- ispitati povezanost vremena proteklog od dijagnoze bolesti (tijeka bolesti) s ishodom bolesti
- ispitati povezanost vremena proteklog od dijagnoze bolesti (tijeka bolesti) s vrstom terapije
- ispitati povezanost komorbiditeta s ishodom bolesti.

### **3. ISPITANICI I METODE**

#### **3.1. Ustroj studije**

Istraživanje je provedeno kao presječno (28). Kao izvor podataka korištene su elektronska baza podataka i medicinska dokumentacija Zavoda za reumatologiju, kliničku imunologiju i alergologiju KBC-a Osijek.

#### **3.2. Ispitanici**

U istraživanju je sudjelovalo 150 pacijenata s dijagnosticiranim seronegativnim spondiloartritisom tijekom desetogodišnjeg razdoblja (31. 12. 2009. – 31. 12. 2019.) na Zavodu za reumatologiju, kliničku imunologiju i alergologiju KBC-a Osijek.

#### **3.3. Metode**

Klinički podatci prikupljeni su iz povijesti bolesti. Zabilježeni su dob, spol, osnovna bolest, godina postavljanja dijagnoze, prvi simptomi, HLA-B27 i ostali lokusi, laboratorijski pokazatelji (CRP, SE, RF, ANF, Quantiferon test, HBV, HCV), postojanje radioloških promjena i metode prikaza (RTG, MR), komorbiditeti, postojanje sakroileitisa i/ili perifernog artritisa, dijagnoza psorijaze kao poseban entitet, godina dijagnoze psorijaze, vrsta terapije (DMARD, glukokortikoidi, NSAR, analgetici, biološka terapija), doza glukokortikoidne terapije te indeksi vrijednosti BASFI, ASDAS i BASDAI.

#### **3.4. Statističke metode**

Kategorijski podatci predstavljeni su apsolutnim i relativnim frekvencijama. Razlike u kategorijskim varijablama testirane su Fisherovim egzaktnim testom. Normalnost raspodjele numeričkih varijabli testirana je Shapiro – Wilkovim testom. Numerički podatci opisani su medijanom i granicama interkvartilnog raspona. Razlike numeričkih varijabli između dvaju mjerenja testirane su Wilcoxonovim testom (29). Sve P vrijednosti dvostrane su. Razina značajnosti postavljena je na  $\alpha = 0,05$ . Za statističku analizu korišten je statistički program MedCalc Statistical Software version 19.1.7 (MedCalc Software Ltd, Ostend, Belgium;



<https://www.medcalc.org>; 2020) i IBM SPSS Statistics 23 (IBM Corp. Released 2015. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 23.0. Armonk, NY: IBM Corp.).

#### 4. REZULTATI

Istraživanje je provedeno na 150 bolesnika od kojih je 74 (49,3 %) muškarca i 76 (50,7 %) žena. Najučestalija je dijagnoza psorijatični artritis, kod 55 (36,7 %) bolesnika, dok se reaktivni artritis bilježi kod 2 (1,3 %) bolesnika. S obzirom na spol kod žena je značajnije više zastupljen spondiloartritis, a kod muškaraca ankilozantni spondilitis (Fisherov egzaktni test,  $P = 0,003$ ) (Tablica 1).

**Tablica 1. Raspodjela bolesnika prema dijagnozi i spolu**

	Broj (%) bolesnika			P*
	Muškarci	Žene	Ukupno	
Dijagnoza [n (%)]				
Psorijatični artritis	29 (39,2)	26 (34,2)	55 (36,7)	<b>0,003</b>
Spondiloartritis	15 (20,3)	34 (44,7)	49 (32,7)	
Ankilozantni spondilitis	28 (37,8)	16 (21,1)	44 (29,3)	
Reaktivni artritis	2 (2,7)	0	2 (1,3)	
Ukupno	74 (100)	76 (100)	150 (100)	

\*Fisherov egzaktni test

Medijan dobi ispitanika je 54 godine, u rasponu 22 do 84 godine. Dob u kojoj su osjetili prve simptome medijana je 45 godina, u rasponu 16 do 70 godina, a dijagnoza se postavila u dobi medijana 49 godina, u rasponu 18 do 80 godina (Tablica 2).

**Tablica 2. Trenutna dob bolesnika te dob kod prvih simptoma i kod postavljanja dijagnoze**

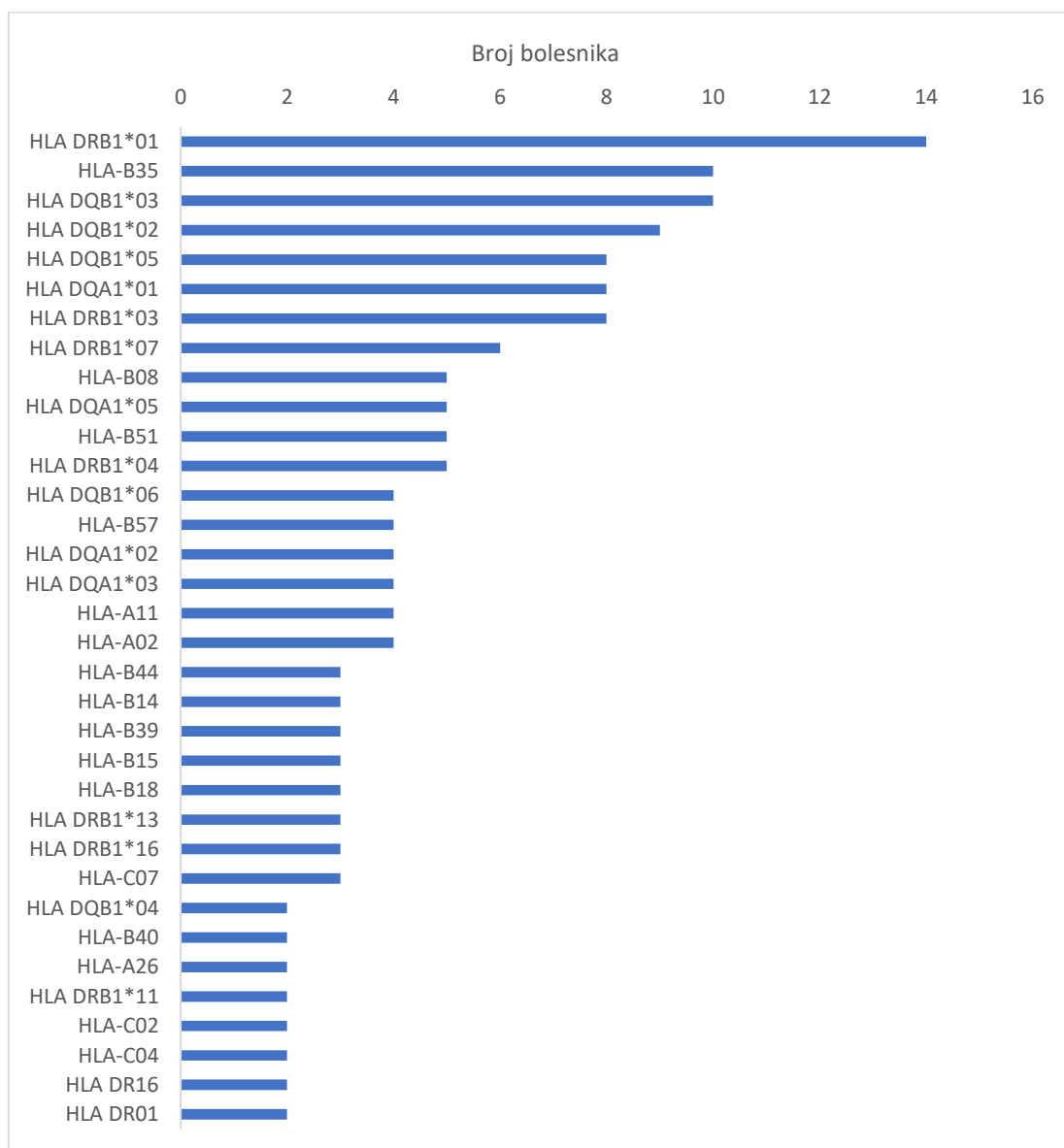
	Medijan (interkvartilni raspon)
Trenutna dob bolesnika (godine)	54 (44 – 61)
Dob kod prvih simptoma (godine)	45 (35 – 53)
Dob kod postavljanja dijagnoze (godine)	49 (41 – 55)

Antigen HLA-B27 pozitivan je kod 69 (46 %) bolesnika i to značajno češće u bolesnika s dijagnozom ankilozantnog spondilitisa, njih 39 (56,5 %) (Fisherov egzaktni test,  $P < 0,001$ ). Od ostalih lokusa najviše je prisutan HLA-DRB1\*01, kod 14 (9,3 %) bolesnika (Tablica 3 i Slika 1).

**Tablica 3. Raspodjela bolesnika prema dijagnozi i antigenu HLA-B27**

Dijagnoza [n (%)]	Broj (%) bolesnika u odnosu na antigen HLA-B27			P*
	Negativan	Pozitivan	Ukupno	
Psorijatični artritis	28 (44,4)	12 (17,4)	40 (30,3)	<b>&lt;0,001</b>
Spondiloartritis	30 (47,6)	18 (26,1)	48 (36,4)	
Ankilozantni spondilitis	4 (6,3)	39 (56,5)	43 (32,6)	
Reaktivni artritis	1 (1,6)	0	1 (0,8)	
<b>Ukupno</b>	<b>63 (100)</b>	<b>69 (100)</b>	<b>132 (100)</b>	

\*Fisherov egzakti test



**Slika 1. Zastupljenost ostalih lokusa**

Psorijazu ima 47 (31,3 %) bolesnika, a dijagnosticirana im je u dobi medijana 38 godina (interkvartilnog raspona 28 do 48 godina).

S obzirom na upalne parametre sedimentacija je na početku liječenja bila od 1,1 mm/h do 100 mm/h, medijana 11 mm/h (interkvartilnog raspona 6 mm/h do 28 mm/h). Vrijednosti CRP-a na početku liječenja kretale su se od 0,11 mg/L do 166,3 mg/L, a na prošloj kontroli od 0,1 mg/L do 61,9 mg/L. Značajno su se smanjile vrijednosti u odnosu na početak liječenja (Wilcoxonov test,  $P < 0,001$ ) (Tablica 4).

**Tablica 4. Vrijednosti C-reaktivnog proteina (CRP) na početku liječenja i tijekom prošle kontrole**

	Medijan (interkvartilni raspon)		P*
	Početak liječenja	Zadnja kontrola	
C-reaktivni protein (mg/L)	5,6 (2 – 13,9)	2,25 (1 – 5,18)	<b>&lt; 0,001</b>

\*Wilcoxonov test

Reumatoidni čimbenik radio se kod 111 (74 %) bolesnika, antinuklearni kod 87 (58 %) bolesnika, dok se Quantiferon test radio kod 95 (63,3 %) bolesnika (Tablica 5).

Reumatoidni čimbenik prisutan je kod 3 (2,7 %) bolesnika, antinuklearni čimbenik kod 9 (10,3 %) bolesnika, dok su kod svih bolesnika testovi na prisutnost infekcije hepatitisom (HBV, HCV) negativni. Latentna infekcija tuberkulozom (Quantiferon test) uočena je kod 15 (15,8 %) bolesnika, bez značajne razlike u odnosu na spol (Tablica 5).

**Tablica 5. Raspodjela bolesnika prema reumatoidnom čimbeniku, antinuklearnom čimbeniku i spolu**

	Broj (%) bolesnika			P*
	Muškarci	Žene	Ukupno	
<b>Reumatoidni čimbenik</b>				
Negativan	46 (100)	62 (95,4)	108 (97,3)	0,27
Pozitivan	0	3 (4,6)	3 (2,7)	
Ukupno	46 (100)	65 (100)	111 (100)	
<b>Antinuklearni čimbenik</b>				
Negativan	29 (90,6)	49 (89,1)	78 (89,7)	> 0,99
Pozitivan	3 (9,4)	6 (10,9)	9 (10,3)	
Ukupno	32 (100)	55 (100)	87 (100)	
<b>Quantiferon test</b>				
Negativan	47 (88,7)	33 (78,6)	80 (84,2)	0,26
Pozitivan	6 (11,3)	9 (21,4)	15 (15,8)	
Ukupno	53 (100)	42 (100)	95 (100)	

\*Fisherov egzaktni test

Radiološke promjene uočavaju se kod 114 (76 %) bolesnika. Periferni artritis imaju 123 (82 %) bolesnika.

Od komorbiditeta najčešća je hipertenzija, kod 47 (31,3 %) bolesnika, gastrointestinalne bolesti, kod 26 (17,3 %) bolesnika, kod 23 (15,3 %) prisutne su metaboličke i endokrine bolesti, a 22 (14,7 %) ih ima dijabetes tipa 2 (Tablica 6).

**Tablica 6. Raspodjela bolesnika prema komorbiditetima**

	Broj (%) bolesnika
Kardiovaskularne bolesti	10 (6,7)
Respiratorne bolesti + alergije	8 (5,3)
Gastrointestinalne bolesti	26 (17,3)
Hematološke bolesti	3 (2)
Lumbosakralni sindrom	3 (2)
Druge reumatološke bolesti	3 (2)
Metaboličke + endokrine bolesti	23 (15,3)
Psihijatrijske (anksiozno-depresivni poremećaji)	18 (12)
Vertigo	2 (1,3)
Dermatološke bolesti	2 (1,3)
Neurološke bolesti	2 (1,3)
Oftalmološke bolesti	2 (1,3)
Hipertenzija	47 (31,3)
Crohnova bolest	7 (4,7)
Ulcerozni kolitis	12 (8)
Šećerna bolest tipa 2	22 (14,7)

Ulcerozni kolitis značajno je više zastupljen kod bolesnika sa psorijatičnim artritismom, kod 3 (5,5 %) bolesnika i kod 9 (18,4 %) bolesnika sa spondiloartritismom (Fisherov egzaktni test,  $P = 0,008$ ).

S obzirom na terapiju 112 (74,7 %) bolesnika uzima DMARD, nesteroidne antireumatike (NSAR) njih 119 (79,3 %), a analgetike 84 (56 %) bolesnika.

Najučestalija je DMARD terapija za 77 (51,3 %) bolesnika sulfasalazin, metotreksat za 57 (38 %) bolesnika te od glukokortikoida prednizon kod 23 (15,4 %). Medijan doze glukokortikoida je 5 mg (interkvartilnog raspona 5 mg do 10 mg) u rasponu 4 mg do 40 mg (Tablica 7).

**Tablica 7. Raspodjela bolesnika prema DMARD- terapiji**

	Broj (%) bolesnika
Sulfasalazin	77 (51,3)
Mesalazin	8 (5,3)
Leflunomid	5 (3,3)
Klorokin	5 (3,3)
Apremilast	3 (2)
Alopurinol	1 (0,7)
Azatioprin	1 (0,7)
Metotreksat	57 (38)
Glukokortikoidi	
Prednizon	23 (15,4)
Metilprednizolon	1 (0,7)
Deksametazon	3 (2)

Najučestalija je NSAR terapija za 36 (24 %) bolesnika ibuprofen, diklofenak za 27 (18 %) bolesnika te naproksen kod 14 (9,33 %) bolesnika (Tablica 8).

**Tablica 8. Raspodjela bolesnika prema NSAR- terapiji**

	Broj (%) bolesnika
Meloksikam	10 (6,7)
Ibuprofen	36 (24)
Naproksen	14 (9,3)
Diklofenak	27 (18)
Celekoksib	3 (2)
Indometacin	11 (7,3)
Metamizol natrij	4 (2,7)
Ketoprofen	7 (4,7)
Acetilsalicilna kiselina	3 (2)
Deksketoprofen	7 (4,7)
Acemetacin	2 (1,3)
Etorikoksib	4 (2,7)

Od analgetika, paracetamol najčešće uzima 67 (44,7 %) bolesnika, a tramadol 65 (43,3 %) bolesnika (Tablica 9).

**Tablica 9. Raspodjela bolesnika prema terapiji analgeticima**

	Broj (%) bolesnika
Tramadol	65 (43,3)
Paracetamol	67 (44,7)
Tapentadol	8 (5,3)
Pregabalin	1 (0,7)
Oksikodon	1 (0,7)

Biološku terapiju prima 65 (43,3 %) bolesnika, značajno više ispitanici s ankilozantnim spondilitisom (Fisherov egzaktni test,  $P < 0,001$ ), najviše adalimumab, njih 19 (29,2 %), sekukinumab 12 (18,5 %) bolesnika i certolizumab pegol 11 (17 %) bolesnika (Tablica 10).

**Tablica 10. Raspodjela bolesnika prema dijagnozi i primjeni biološke terapije**

	Broj (%) bolesnika prema dijagnozi				Ukupno	P*
	Psorijatični artritis	Spondiloartritis	Ankilozantni spondilitis	Reaktivni artritis		
<b>Biološka terapija</b>						
Ne	35 (63,6)	39 (79,6)	9 (20,5)	2/2	85 (56,7)	<b>&lt; 0,001</b>
Da	20 (36,4)	10 (20,4)	35 (79,5)	0	65 (43,3)	
<b>Vrsta biološke terapije</b>						
Infliksimab	1/20	0	7/35	-	8 (12,3)	0,61
Vedolizumab	0	1/10	0	-	1 (1,5)	
Adalimumab	7/20	4/10	8/35	-	19 (29,2)	
Etanercept	1/20	0	3/35	-	4 (6,2)	
Golimumab	2/20	1/10	4/35	-	7 (10,8)	
Sekukinumab	4/20	3/10	5/35	-	12 (18,5)	
Certolizumab pegol	3/20	1/10	7/35	-	11 (17)	
Iksekizumab	2/20	0	1/35	-	3 (5)	
<b>Ukupno</b>	<b>20/20</b>	<b>10/10</b>	<b>35/35</b>	<b>-</b>	<b>65 (100)</b>	

\*Fisherov egzaktni test

Nakon provedene terapije, sve vrijednosti indeksa aktivnosti bolesti BASFI, BASDAI i ASDAS značajno su niže (Wilcoxonov test,  $P < 0,001$ ) u odnosu na vrijeme prije terapije (Tablica 11).



**Tablica 11. Vrijednosti indeksa aktivnosti bolesti prije i nakon provedene terapije**

	Medijan (interkvartilni raspon)		P*
	Početak liječenja	Zadnja kontrola	
BASFI	7,25 (5,5 – 8,2)	3,9 (2,8 – 5,5)	<b>&lt; 0,001</b>
BASDAI	7,07 (5,6 – 8,1)	3,7 (2,6 – 5,4)	<b>&lt; 0,001</b>
ASDAS	3,4 (2,8 – 4,2)	1,64 (1 – 2,2)	<b>&lt; 0,001</b>

\*Wilcoxonov test

Od 68 (45,3 %) bolesnika za koje imamo podatke vrijednosti indeksa aktivnosti bolesti, kod 65 (95,6 %) bilježi se poboljšanje.

## 5. RASPRAVA

U provedenom istraživanju obradili smo 150 ispitanika oboljelih od jednog od oblika seronegativnog spondiloartritisa (AS, PsA, SpA, ReA) od kojih je 76 ženskog, a 74 muškog spola, s ciljem utvrđivanja rizičnih čimbenika i ishoda bolesti za navedenu skupinu. Najučestalija je dijagnoza psorijatični artritis, pronađena kod 55 (36, 7 %) pacijenata, slijede ju spondiloartritis kod 49 (32, 7 %) te ankilozantni spondilitis kod 44 (29, 3 %), a najrjeđa je reaktivni artritis, kod 2 (1, 3 %) bolesnika. Usporedbe radi, u istraživanju iz 2018. godine ankilozantni spondilitis pronađen je kao najučestalija dijagnoza među seronegativnim spondiloartritisima, a slijedi ju psorijatični artritis, kao i u novijoj, opsežnoj studiji provedenoj u Španjolskoj, gdje AS-pacijenti sačinjavaju 61,1 % pacijenata, PsA 21 %, a ReA 1,2 % (30, 31). Razlike u rezultatima mogu se pripisati različitom udjelu HLA-B27 pozitivnih te uspješnijoj, ranijoj dijagnostici AS-a. U našem istraživanju, s obzirom na spol kod žena je značajnije više zastupljen spondiloartritis (enteropatski spondiloartritis i nediferencirani spondiloartritis), kod muškaraca ankilozantni spondilitis, a psorijatični artritis približno je jednako zastupljen u obama spolovima. Jednako tako, studija na 1235 pacijenata u Španjolskoj pokazala je značajniju zastupljenost muškog spola u oboljelih od ankilozantnog spondilitisa (6). Također, u studiji Burgos-Vargasa iz 2013. manji udio muškaraca ima spondiloartritis u odnosu na PsA (14). Slično kao u našem istraživanju, u radu iz 2019. incidencija PsA-a jednaka je među muškarcima i ženama (17). Budući da nespecifičnost simptoma predstavlja veliki dijagnostički izazov za tu skupinu bolesti, ispitivali smo dob javljanja prvih simptoma te dob postavljanja dijagnoze. Prosječna dob pacijenata iznosi 54 godine, dob pri postavljanju dijagnoze 49 godina, a prvi simptomi javljali su se u prosjeku 4 godine prije postavljanja dijagnoze (45 godina). Slično kao kod nas, u studiji iz 2015., prosječna dob pacijenata sa PsA-om je  $47,2 \pm 13,3$  godine (32). U studiji iz 2018., prvi simptomi AS-a javljali su se prosječno od 7,8 – 8,5 godina prije dijagnoze (6). Uzrok našem različitom rezultatu može biti činjenica što se radi promjene informatičkog bolničkog sustava dio podataka pacijenata nepovratno izgubio, uključujući razdoblje pojave prvih simptoma. Antigen HLA-B27 pozitivan je u 69 (46 %) ispitanika s dominacijom u pacijenata s ankilozantnim spondilitisom i to kod njih 39 (56, 5 %). Slični rezultati pokazani su u dvije različite studije, gdje je raspon HLA-B27 pozitivnih ispitanika s ankilozantnim spondilitisom bio između 68, 1% – 83, 3 % (6, 33). Iako je u našem istraživanju bio manji udio pozitivnih u odnosu na spomenute studije, statistički je značajan i

pretpostavljamo da bi bio viši da smo imali veći uzorak. U sličnom istraživanju na 189 kolumbijskih pacijenata, 52,9 % pacijenata bilo je HLA-B27 pozitivno, što se pak podudara s rezultatima našeg istraživanja (34). U našem istraživanju, spondiloartritis i psorijatični artritis pokazali su slabiju korelaciju s HLA-B27. Kod pacijenata sa psorijatičnim artritisom iz našeg istraživanja, 12 (17,4 %) pacijenata je HLA-B27 pozitivno, a slično je i u radu iz 2018. u kojemu se spominje da je HLA-B27 prisutan u 10 – 25 % pacijenata sa PsA-om (30). U dva istraživanja rađena na 175 i 189 pacijenata, njih 42,5 % sa spondiloartritisom bilo je HLA-B27 pozitivno, za razliku od našeg istraživanja gdje ih je bilo 26,1 % (33, 34). Moguć uzrok takve razlike u rezultatima može biti činjenica da svim našim pacijentima sa SpA-om nije rutinski rađen HLA-B27. U našem istraživanju od ostalih lokusa najviše je prisutan HLA-DRB1\*01, kod 14 (9,3 %) bolesnika, kao i u kolumbijskom istraživanju iz 2017. godine koje povezuje HLA-DRB1\*01 sa seronegativnim spondiloartropatijama (34). Sljedeći najčešći aleli jesu HLA-B35 i HLA-DQB1\*03, prisutni kod 10 bolesnika, kao i kod novijeg istraživanja iz 2018. godine koje je analiziralo HLA-B gen i potvrdilo da je najčešći alel tog gena (osim HLA-B27) HLA-B35 (35). Za pojavnost HLA-DQB1\*03 nismo pronašli odgovarajuće studije za usporedbu. Iz navedenog vidljivo je da i drugi aleli trebaju biti uzeti u obzir kao rizični čimbenici za spondiloartropatije jer postoji određen udio pacijenata koji je HLA-B27 negativan. U studijama provedenima 2019. i 2015. godine na pacijentima sa PsA-om pronađeno je da se psorijaza javlja u rasponu 7 do 16,4 ± 14,4 godina prije razvoja artritisa, dok u našoj studiji to iznosi prosječno 11 godina (32, 36). Do razlike među rezultatima navedenih studija i naše moglo je doći zbog toga što smo u našem istraživanju uzimali dijagnozu psorijaze bez potvrde biopsijom, što u uspoređivanim studijama možda nije bio slučaj. Također, u spomenutoj studiji iz 2019. navedeno je kako većina pacijenata sa PsA-om razvije psorijazu prije artritisa, što pokazuje sličnosti s našim rezultatima (32). Mjerena sedimentacija eritrocita na početku liječenja u pacijenata sa spondiloartritisima bila je medijana 11 mm/h. Nismo pronašli slične studije za usporedbu dobivenog rezultata. U studiji na 65 pacijenata iz 2017. godine, uočeno je smanjenje vrijednosti CRP-a nakon terapije u odnosu na prije uvođenja terapije, kao i u našem istraživanju, gdje se vrijednost CRP-a također smanjila u odnosu na početak liječenja zbog smanjenja upalne aktivnosti bolesti (37). Prisutnost RF-a u našem istraživanju na 111 pacijenata zabilježena je kod 3 ispitanice. Poveznicu možemo povući s istraživanjem sa sličnim statističkim uzorkom (108 pacijenata) u kojemu je prikazano da njih 2,79 ± 0,22 oboljelih od seronegativnih spondiloartropatija ima RF, ali to istraživanje nije prikazalo povezanost RF-a sa spolom (38). Moguće objašnjenje postojanja RF-pozitivnih pacijenata, unatoč tome što je dijagnostička determinanta spondiloartropatija upravo seronegativnost, leži u postojanju

povišenih razina i nespecifičnog vezanja IgG-a, a ne antigen – antitijelo reakcije (38). Budući da u našem istraživanju nismo proučavali razine IgG-a i IgM-a, ne možemo sa sigurnošću reći da je to uzrok. Antinuklearni čimbenik kao rizični čimbenik prisutan je u 9/87 naših ispitanika, od kojih je 6 ženskog spola. Druga istraživanja koja su proučavala utjecaj ANF-a kao rizičnog čimbenika usredotočila su se na određene podskupine seronegativnih spondiloartritisa. Tako je u istraživanju na 165 pacijenata prikazano da je ANF bio prisutan u 5/88 pacijenata s AS-om i 7/52 pacijenata sa PsA-om, ali istraživanje nije prikazalo povezanost sa spolom (39). Kod pacijenata u našem istraživanju, serumski biljezi na HCV i HBV bili su negativni; u literaturi nismo pronašli slična istraživanja s kojima bismo mogli usporediti dobivene vrijednosti. Quantiferon test bio je pozitivan kod 15 (15, 8 %) od 95 (100 %) obrađenih ispitanika, češće kod ženskog spola. Druga istraživanja koja su proučavala Quantiferon test usredotočila su se na podgrupe unutar skupine seronegativnih spondiloartritisa i druge reumatske bolesti liječene biološkom terapijom, kao primjerice tursko istraživanje iz 2018. koje je proučavalo rezultate Quantiferon testa 109 pacijenata s AS-om i reumatoidnim artritismom, u kojem je 39, 4 % pacijenata imalo pozitivan Quantiferon test (40). Razlika u odnosu na naše rezultate može proizaći iz činjenice da je navedeno istraživanje obuhvaćalo i reumatoidni artritis, ali i zbog različite pojavnosti tuberkuloze u Hrvatskoj i Turskoj. Za naš rezultat od 114 pacijenata s radiološkim promjenama na RTG-u i/ili MR-u nismo pronašli odgovarajuću literaturu za usporedbu. U usporedbi s opsežnim komparativnim istraživanjem iz 2014. godine u kojem je dobiveno da 57 % Latinoamerikanaca i 42 % Europljana oboljelih od spondiloartritisa imaju periferni artritis, naša studija pokazala je veći postotak – 82 % pacijenata s perifernim artritismom (41). Pretpostavljamo da na različitost rezultata utječe razlika u demografiji i genetskoj predispoziciji ispitanika. Kao najčešći komorbiditeti u našem istraživanju uočeni su hipertenzija (kardiovaskularne bolesti), gastrointestinalne bolesti, metaboličke i endokrine (specifično dijabetes tipa 2) te psihijatrijske bolesti, što se poklapa s istraživanjem iz 2017. u kojem je pokazano da pacijenti sa spondiloartropatijama najčešće razviju komorbiditete u vidu kardiovaskularnih bolesti, dijabetesa, osteoporoze (metaboličke i endokrine bolesti) i depresivnih poremećaja (42). U istom istraživanju nešto rjeđi komorbiditeti bili su neurološki i plućni, što se također slaže s našim istraživanjem (42). Osim navedenog, u dvama drugim istraživanjima provedenima 2018. i 2012. godine, pokazano je da pacijenti s AS-om i PsA-om imaju povećanu incidenciju kardiovaskularnih i kardiometaboličkih bolesti te da pacijenti oboljeli od AS-a imaju dvostruko veću prevalenciju hipertenzije i dislipidemije u odnosu na zdravu populaciju (25, 43). Također, u navedenom istraživanju iz 2018. godine prikazane su incidencije psihijatrijskih dijagnoza kod pacijenata s axSpA-om – veliki depresivni poremećaj

10,6 % i anksiozni poremećaj 15,6 %, što se slaže s našim rezultatom od 12 % (25). U studijama iz 2017. i 2019. godine prikazano je da je SpA najčešći izvancrijevni simptom upalnih crijevnih bolesti (do 13 % pacijenata s upalnim bolestima crijeva ima SpA), slično kao u našem istraživanju u kojemu je ulcerozni kolitis značajno više zastupljen kod pacijenata sa SpA-om (18, 4 %) (44, 45). Također, u studiji iz 2017. pokazano je kako većina pacijenata s upalnim crijevnim bolestima ima PsA, što možemo usporediti s našim istraživanjem gdje je ulcerozni kolitis značajnije zastupljen u bolesnika sa PsA-om (42). Od nebioloških terapijskih opcija korištenih u naših pacijenata, najviše propisivani DMARD bili su sulfasalazin i metotreksat, od glukokortikoida prednizon, od NSAR-a ibuprofen, diklofenak i naproksen, a od analgetika paracetamol te tramadol; u literaturi nismo pronašli odgovarajuće studije za usporedbu. Biološku terapiju prima nešto manji broj bolesnika u odnosu na nebiološku, a značajnije više primaju ju pacijenti s ankilozantnim spondilitisom (ujedno najviše HLA-B27 pozitivnih pacijenata), što se može usporediti s istraživanjem na 82 pacijenta u kojem je prikazano kako HLA-B27 pozitivni pacijenti s AS-om češće primaju biološku terapiju u odnosu na HLA-B27 negativne pacijente (46). Pacijenti sa SpA-om najrjeđe su primali biološku terapiju, a među njima bilo je najviše HLA-B27 negativnih. Nisu rađena istraživanja s kojima bismo mogli usporediti dobivene rezultate. U našem istraživanju analizirali smo i najčešće propisivane biološke lijekove. Rezultate ne možemo usporediti jer nema novijih istraživanja koja su proučavala parametre nalik našima. Za procjenu uspješnosti terapije i ishoda bolesti proučavali smo vrijednost BASFI-a, BASDAI-a te ASDAS-a kod 68 ispitanika na biološkoj terapiji. Slično kao u studijama iz 2017. i 2015. godine koje su pratile učinkovitost pegiliranog certolizumaba (jedan od najčešće propisivanih bioloških lijekova u našem istraživanju) u axSpA-u i prikazala smanjenje vrijednosti BASFI-a, BASDAI-a i ASDAS-a, naša studija također je pokazala učinkovitost terapije i smanjenje navedenih indeksa aktivnosti bolesti (47, 48). U drugom istraživanju na 452 pacijenta iz srednje i istočne Europe s AS-om na terapiji adalimumabom, također je, kao u našoj studiji, postignuto smanjenje vrijednosti BASFI-a, BASDAI-a i ASDAS-a (49). Kao i u našem istraživanju, u studiji iz 2014. godine koja je pratila učinkovitost blokatora TNF-alfa prikazano je poboljšanje vrijednosti BASFI-a i BASDAI-a (50).

## 6. ZAKLJUČAK

Na temelju provedenog istraživanja i dobivenih rezultata mogu se izvesti sljedeći zaključci:

- Kod ispitanica su značajno više prisutni enteropatski spondiloartritis i nediferencirani spondiloartritis, a kod ispitanika ankilozantni spondilitis, dok psorijatični artritis ne pokazuje predominaciju u odnosu na spol.
- Prosječna dob ispitanika pri postavljanju dijagnoze bila je 49 godina, a pojava prvih simptoma u prosjeku 4 godine prije postavljanja dijagnoze.
- Nismo pronašli povezanost vremena proteklog od dijagnoze bolesti s ishodom bolesti ni vrstom terapije.
- Pacijenti oboljeli od ankilozantnog spondilitisa dominantno su HLA-B27 pozitivni, a kod psorijatičnog artritisa i spondiloartritisa pokazana je slabija korelacija s HLA-B27.
- Kod najvećeg broja bolesnika sa seronegativnim spondiloartritisom uz HLA-B27 prisutni su i HLA-DRB1\*01, HLA-B35 te HLA-DQB1\*03.
- RF i ANF pozitivni su u vrlo malo naših ispitanika, većinom ženskog spola.
- Radiološke promjene prisutne su kod 76 % bolesnika, a periferni artritis kod 82 % bolesnika.
- Najčešći komorbiditeti u našem istraživanju bili su: hipertenzija (kardiovaskularne bolesti), gastrointestinalne bolesti, metaboličke i endokrine bolesti (osteoporoza, dijabetes) te psihijatrijske bolesti (anksiozni i depresivni poremećaji).
- Utvrđena je povezanost ulceroznog kolitisa sa PsA-om i SpA-om.
- Više od polovice pacijenata liječi se konvencionalnom terapijom (NSAR, DMARD i/ili GK); od pacijenata na biološkoj terapiji, pacijenti s AS-om značajno češće primaju biološku terapiju, a pacijenti sa SpA-om rjeđe.
- HLA-B27 pozitivnost i muški spol možemo povezati s težim simptomima bolesti i većom upalnom aktivnošću.
- Najučestalija DMARD-terapija bila je sulfasalazin, od glukokortikoida prednizon, od NSAR-a ibuprofen te paracetamol kao analgetik.

- Najčešće korišteni biološki lijekovi u našem istraživanju bili su adalimumab, sekukinumab i certolizumab pegol.
- Vrijednosti CRP-a na kraju liječenja smanjile su se u odnosu na početak liječenja, što upućuje na povoljan učinak i smirivanje upalne aktivnosti.
- Vrijednosti BASFI-a, BASDAI-a i ASDAS-a pri prošloj kontroli značajno su se smanjile u odnosu na početak liječenja biološkom terapijom, što pokazuje smanjenje aktivnosti bolesti.

## 7. SAŽETAK

**Cilj istraživanja:** Ciljevi istraživanja bili su ispitati postojanje rizičnih čimbenika za razvoj seronegativnog spondiloartritisa i njihovu povezanost s ishodom, ispitati povezanost tijeka bolesti s ishodom i vrstom terapije te povezanost komorbiditeta s ishodom bolesti.

**Ustroj studije:** presječna studija

**Ispitanici i metode:** U istraživanju je sudjelovalo 150 pacijenata sa seronegativnim spondiloartritisom dijagnosticiranih i praćenih na Zavodu za reumatologiju, kliničku imunologiju i alergologiju KBC-a Osijek. Klinički podatci prikupljeni su iz povijesti bolesti. Zabilježeni su dob, spol, osnovna bolest, godina postavljanja dijagnoze, prvi simptomi, HLA-B27 i ostali lokusi, laboratorijski pokazatelji, postojanje radioloških promjena, komorbiditeti, postojanje sakroileitisa i/ili perifernog artritisa, dijagnoza psorijaze kao poseban entitet, godina dijagnoze psorijaze, vrsta terapije, doza glukokortikoidne terapije te indeksi vrijednosti BASFI, ASDAS i BASDAI.

**Rezultati:** Kod žena značajno više prisutni su enteropatski spondiloartritis i nediferencirani spondiloartritis, kod muškaraca ankilozantni spondilitis, dok psorijatični artritis ne pokazuje spolnu predominaciju. Pacijenti s AS-om dominantno su HLA-B27 pozitivni, dok su pacijenti sa PsA-om i SpA-om pokazali slabiju korelaciju. Uz HLA-B27 prisutni su HLA-DRB1\*01, HLA-B35 te HLA-DQB1\*03. Nismo pronašli povezanost tijeka bolesti s ishodom bolesti ni vrstom terapije. Najčešći komorbiditeti bili su: hipertenzija, gastrointestinalne bolesti, metaboličke i psihijatrijske bolesti. Više od polovice pacijenata prima konvencionalnu terapiju, AS pacijenti češće primaju biološku terapiju, a SpA rjeđe. Vrijednosti BASFI-a, BASDAI-a i ASDAS-a smanjile su se nakon uvođenja biološke terapije, što pokazuje dobar ishod bolesti.

**Zaključak:** Spol, dob i HLA-B27 predstavljaju rizične čimbenike za seronegativne spondiloartritise, a ishodi i kontrola aktivnosti bolesti povoljni su u liječenih pacijenata.

**Ključne riječi:** ishod liječenja; rizični čimbenici; spondiloartropatije



## 8. SUMMARY

### **Outcomes and risk factors in seronegative spondyloarthritis**

**Objectives:** The study aimed to examine the existence of risk factors for the development of seronegative spondyloarthropathies, their correlation with the disease outcomes, the correlation between the course of the disease, outcomes and types of therapy as well as the correlation of underlying comorbidities with the disease outcome.

**Study Design:** cross-sectional study

**Participants and Methods:** The research included 150 patients with seronegative spondyloarthropathies diagnosed and monitored at the Institute for Rheumatology, Clinical Immunology and Alergology at Clinical Hospital Center Osijek. Clinical data were collected from medical history. The following patients data were collected and observed: age, sex, primary disease, year of diagnosis, initial symptoms, HLA-B27 and other loci, laboratory findings, radiographic changes, comorbidities, sacroileitis and/or peripheral arthritis, psoriasis and year of diagnosis, type of therapy, dose of glucocorticoid therapy, BASFI, ASDAS and BASDAI.

**Results:** Enteropathic and undifferentiated spondyloarthritis were more common among women, while ankylosing spondylitis was more common in men. There was no statistically significant difference in sex in patients with psoriatic arthritis. Patients with AS are predominantly HLA-B27 positive, while PsA and SpA patients indicate a weaker correlation with HLA-B27. HLA-DRB1\*01, HLA-B35 and HLA-DQB1\*03 were the other commonly present loci. The research did not find the correlation of the disease course and outcomes with the types of therapy. The most common comorbidities included: hypertension, gastrointestinal, metabolic diseases, and psychiatric diseases. More than half patients received non-biological conventional therapy; patients with AS more commonly received biological therapy, unlike patients with SpA. BASFI, BASDAI and ASDAS values decreased, showing a positive disease outcome.

**Conclusion:** Sex, age and HLA-B27 are the risk factors in seronegative spondyloarthritis. The disease outcomes are favorable and well controlled in observed treated patients.

**Keywords:** risk factors; spondyloarthropathies; treatment outcome

## 9. LITERATURA

1. Papadakis M, McPhee S, Rabow M. Current Medical Diagnosis & Treatment. 56 izd. New York: McGraw-Hill Education; 2017.
2. Rudwaleit M, Heijde van der D, Landewé R, Akkoc N, Brandt J, Chou CT, i sur. The Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for peripheral spondyloarthritis and for spondyloarthritis in general. *Ann Rheum Dis.* 2011;70:25-31.
3. Rudwaleit M, Heijde van der D, Landewé R, Listing J, Akkoc N, Brandt J, i sur. The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part II): validation and final selection. *Ann Rheum Dis.* 2009;68:777-783.
4. Ralston SH, Penman ID, Strachan MWJ, Hobson RP, ur. Davidson's Principles and Practice of Medicine. 23. izd. Edinburgh: Elsevier; 2018.
5. Manasson J, Shen N, Garcia Ferrer HR, Ubeda C, Iraheta I, Heguy A, i sur. Gut Microbiota Perturbations in Reactive Arthritis and Postinfectious Spondyloarthritis. *Arthritis Rheumatol.* 2017;70(2):242-254.
6. Arévalo M, Masmitj à J, Moreno M, Calvet J, Orellana C, Ruiz D, i sur. Influence of HLA-B27 on the Ankylosing Spondylitis phenotype: results from the REGISPONSER database. *Arthritis Res Ther.* 2018; 20(1):221.
7. Akassou A, Bakri Y. Does HLA-B27 Status Influence Ankylosing Spondylitis Phenotype? *Clin Med Insights Arthritis Musculoskelet Disord.* 2018; 11:1179544117751627.
8. Fauci AS, Langford CA. Harrison's Rheumatology. 4. izd. New York: McGrawHill Education; 2016.
9. Gough SCL, Simmonds MJ. The HLA Region and Autoimmune Disease: Associations and Mechanisms of Action. *Curr Genomics.* 2007;8(7):453-465.
10. Sen R, Goyal A, Bansal P, i sur. Seronegative Spondyloarthropathy [Updated 2020 Jul 4]. Dostupno na adresi: [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459356/?fbclid=IwAR0bTbDnpz12hjt\\_u6KwJ2jtXGcS7ZufKqfM0hGH6GN5uDrS9WGSgGtunbc](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459356/?fbclid=IwAR0bTbDnpz12hjt_u6KwJ2jtXGcS7ZufKqfM0hGH6GN5uDrS9WGSgGtunbc). Datum pristupa: 17.5.2020.

11. Sukhov A, Adamopoulos IE, Maverakis E. Interactions of the immune system with skin and bone tissue in psoriatic arthritis: A Comprehensive Review. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2016;51:87-99.
12. Queiro R, Morante I, Cabezas I, Acasuso B. HLA-B27 and psoriatic disease: a modern view of an old relationship. 2016;55(2):221-9.
13. Cheeti A, Chakraborty RK, Ramphul K. Reactive Arthritis (Reiter Syndrome) [Updated 2020 Mar 13]. Dostupno na adresi: [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK499831/?fbclid=IwAR0D-vXd2Rn10GzJuxn-n\\_53fzMb9IaWfrPw15WOP93T\\_Z2NADySR-OjNI](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK499831/?fbclid=IwAR0D-vXd2Rn10GzJuxn-n_53fzMb9IaWfrPw15WOP93T_Z2NADySR-OjNI). Datum pristupa: 17.5.2020.
14. Burgos-Vargas R. From undifferentiated SpA to ankylosing spondylitis. *Nat Rev Rheumatol.* 2013;9(11):639-41.
15. Hoeksema L, Los LI. Vision-Related Quality of Life in Patients with Inactive HLA-B27-Associated-Spectrum Anterior Uveitis. *PLoS One.* 2016;11(1):e0146956.
16. Yanaba K, Sadaoka A, Yonenaga T, Saeki H, Umezawa Y, Tojo S, i sur. Adalimumab markedly improves enthesitis in patients with psoriatic arthritis: Evaluation with a magnetic resonance imaging scoring system. *J Dermatol.* 2015;42(12):1153-9.
17. Ocampo DV, Gladman D. Psoriatic arthritis. *F1000Res.* 2019;8:F1000 Faculty Rev-1665.
18. Peluso R, Di Minno MND, Iervolino S, Manguso F, Tramontano G, Ambrosino P, i sur. Enteropathic Spondyloarthritis: From Diagnosis to Treatment. *Clin Dev Immunol.* 2013;2013:631408.
19. Freixa M, Úria S, Nunes da Silva G. Reactive arthritis – A Rare Complication of Intravesical BCG Instillation. *Eur J Case Rep Intern Med.* 2020;7(3):001448.
20. Burgos-Vargas R, Casasola-Vargas JC. From Retrospective Analysis of Patients with Undifferentiated Spondyloarthritis (SpA) to Analysis of Prospective Cohorts and Detection of Axial and Peripheral SpA. *J Rheumatol.* 2010;37(6):1091-5.
21. Raychaudhuri SP, Wilken R, Sukhov A, Raychaudhuri SK, Maverakis E. Management of psoriatic arthritis: Early diagnosis, monitoring of disease Severity and cutting edge therapies. *J Autoimmun.* 2017;76:21-37.

22. Grazio S, Novak S, Laktašić – Žerjavić N, Anić B, Babić – Naglić Đ, Grubišić F, i sur. Prijedlog preporuka Hrvatskoga reumatološkog društva za liječenje odraslih bolesnika s aksijalnim spondiloartritisom i psorijatičnim artritisom biološkim lijekovima i ciljanim sintetskim molekulama, 2017. *Reumatizam*. 2017;64(2):71-87.
23. Geenen R, Overman CL, Christensen R, Åsenlöf P, Capela S, Huisinga KL, i sur. EULAR recommendations for the health professional's approach to pain management in inflammatory arthritis and osteoarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2018;77(6):797-807.
24. Cohen N, Pham T. Pronostic et retentissement fonctionnel des spondyloarthrites. *Rev Prat*. 2018;68(9):991-4.
25. Scriffignano S, Perrotta FM, De Socio A, Lubrano E. Role of comorbidities in spondyloarthritis including psoriatic arthritis. *Clin Rheumatol*. 2019;38(1):3-10.
26. Lukas C, Dougados M, Combe B. Factors associated with a bad functional prognosis in early inflammatory back pain: results from the DESIR cohort. *RMD Open*. 2016;2(1):e000204.
27. Madsen OR. Stability of fatigue, pain, patient global assessment and the Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index(BASFI) in spondyloarthropathy patients with stable disease according to the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index(BASDAI). *Rheumatol Int*. 2018;38(3):425-432.
28. Marušić M, Petrak J, Petrovečki M, Marušić A. Uvod u znanstveni rad u medicini. 5. izdanje. Zagreb: Medicinska naklada; 2013.
29. Ivanković D. i sur. Osnove statističke analize za medicinare. Zagreb: Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu; 1988.
30. Duba AS, Mathew SD. The Seronegative Spondyloarthropathies. *Prim Care*. 2018;45(2):271-287.
31. Zochling J, Smith EUR. Seronegative spondyloarthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2010;24(6):747-756.
32. Eder L, Haddad A, Rosen CF, Lee KA, Chandran V, Cook R, i sur. The Incidence and Risk Factors for Psoriatic Arthritis in Patients With Psoriasis: A Prospective Cohort Study. *Arthritis Rheumatol*. 2016;68(4):915-23.

33. Paramarta J, De Rycke L, Ambarus C, Tak P, Baeten D. Undifferentiated spondyloarthritis vs ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis: a real – life prospective cohort study of clinical presentation and response to treatment. *Rheumatology(Oxford)*. 2013;52(10):1873-8.
34. Santos A, Pe ña P, Avila M, Brice ño I, Jaramillo C, Vargas-Alarcon G, i sur. Association of human leukocyte A, B and DR antigens in Colombian patients with diagnosis of spondyloarthritis. *Clin Rheumatol*. 2017;36(4):953-958.
35. Laza IM, Ventades NG, Hervella M, de-la-Rúa. Contribution of ancient human remains analysis to the understanding of the variability in HLA-B gene variants in relation to the diagnosis of spondyloarthropathies. *J Autoimmun*. 2018;94:70-82.
36. Scher JU, Ogdie A, Merola JF, Ritchlin C. Preventing psoriatic arthritis: focusing on patients with psoriasis at increased risk of transition. *Nat Rev Rheumatol*. 2019;15(3):153-166.
37. Sebastian A, Wojtala P, Lubiński Ł, Mimier M, Chlebicki A, Wiland P. Disease activity in axial spondyloarthritis after discontinuation of TNF inhibitors therapy. *Reumatologia*. 2017;55(4):157-162.
38. Pope RM, McDuffy SJ. IgG rheumatoid factor. Relationship to seropositive rheumatoid arthritis and absence in seronegative disorders. *Arthritis Rheum*. 1979;22(9):988-98.
39. Rosenberg JN, Johnson GD, Holborow EJ. Antinuclear antibodies in ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis, and psoriasis. *Ann Rheum Dis*. 1979;38(6):526-8.
40. Sargin G, Şentürk T, Ceylan E, Telli M, Çildağ S, Hakan D. TST, QuantiFERON-TB Gold test and T-SPOT.TB test for detecting latent tuberculosis infection in patients with rheumatic disease prior to anti-TNF therapy. *Tuberk Toraks*. 2018;66(2):136-143.
41. Saad CGS, Gonçalves CR, Sampaio-Barros PD. Seronegative Arthritis in Latin America: A Current Review. *Curr Rheumatol Rep*. 2014;16(9):438.
42. Terenzi R, Monti S, Tesei G, Carli L. One year in review 2017: spondyloarthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2018;36(1):1-14.
43. Horst-Bruinsma van der IE, Nurmohamed MT, Landewé RBM. Comorbidities in patients with spondyloarthritis. *Rheum Dis Clin North Am*. 2012;38(3):523-538.
44. Pouillon L, Bossuyt P, Vanderstukken J, Moulin D, Netter P, Danese S, i sur. Management of patients with inflammatory bowel disease and spondyloarthritis. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2017;10(12):1363-1374.

45. Fragoulis GE, Liava C, Daoussis D, Akriviadis E, Garyfallos A, Dimitroulas T. Inflammatory bowel diseases and spondyloarthropathies: From pathogenesis to treatment. *World J Gastroenterol*. 2019;25(18):2162-2176.
46. Freeston J, Barkham N, Hensor E, Emery P, Fraser A. Ankylosing spondylitis, HLA-B27 positivity and the need for biologic therapies. *Joint Bone Spine*. 2007;74(2):140-3.
47. Heijde van der D, Dougados M, Landewé R, Sieper J, Maksymowych WP, Rudwaleit M, i sur. Sustained efficacy, safety and patient-reported outcomes of certolizumab pegol in axial spondyloarthritis: 4-year outcomes from RAPID-axSpA. *Rheumatology(Oxford)*. 2017;56(9):1498-1509.
48. Sieper J, Landewé R, Rudwaleit M, Van der Heijde D, Dougados M, Mease PJ, i sur. Effect of certolizumab pegol over ninety-six weeks in patients with axial spondyloarthritis: results from a phase III randomized trial. *Arthritis Rheumatol*. 2015;67(3):668-677.
49. Opris-Belinski D, Erdes SF, Grazio S, Šenolt L, Hojnik M, Nagy O, i sur. Impact of adalimumab on clinical outcomes, healthcare resource utilization, and sick leave in patients with ankylosing spondylitis: an observational study from five Central and Eastern European countries. *Drugs Context*. 2018;7:212556.
50. Callhoff J, Sieper J, Weiß A, Zink A, Listing J. Efficacy of TNF $\alpha$  blockers in patients with ankylosing spondylitis and non-radiographic axial spondyloarthritis: a meta-analysis. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(6):1241-8.

## 10. ŽIVOTOPIS

### Opći podatci

Ime i prezime: Antea Marošević  
Datum i mjesto rođenja: 23. veljače 1995., Osijek, Hrvatska  
Adresa stanovanja: Diljska 34, Čepin, Republika Hrvatska  
Telefon: +385 (91) 7325 019  
E-mail: a.marosevic@gmail.com

### Školovanje

Osnovna škola Vladimir Nazor, Čepin, 2001. – 2009.

III. gimnazija (prirodoslovno – matematička), Osijek, 2009. – 2013.

Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci, Studij medicine, 2014. – 2015.

Medicinski fakultet Sveučilišta u Osijeku, Studij medicine, 2015. – 2020.

### Aktivnosti

- vođenje radionice „Koštani vremeplov“ na 15. Festivalu znanosti na Medicinskom fakultetu, Osijek, 2017.
- sudjelovanje na 7. studentskom kongresu neuroznanosti – NeuRi, Rijeka, 2017. (pasivno)
- sudjelovanje na 46. simpoziju Hrvatskog društva za dječju neurologiju, Osijek, 2017. (pasivno)
- demonstratorica na Katedri za farmakologiju, akademska godina 2017./2018.

- demonstratorica na Katedri za internu medicinu, obiteljsku medicinu i povijest medicine (klinička propedeutika), akademska godina 2017./2018.
- održavanje predavanja „Borderline – sukob stvarnosti i popularne kulture“ na 1. studentskom simpoziju studenata psihologije i medicine: Jesam li ja ili su drugi ljudi?, Osijek, 2018.
- vođenje radionice „Društvene mreže i mentalno zdravlje“ na Upoznaj me – simpozij o mentalnom zdravlju studenata, Osijek, 2018.
- sudjelovanje na tečaju Funkcijski poremećaji probavnog sustava u svjetlu Rim IV konsenzusa, Osijek, 2018. (pasivno)
- sudjelovanje u projektu Moj HIV+ pacijent, Osijek, 2018. (pasivno)
- sudjelovanje na 2. simpoziju „Naša misija je remisija“, Osijek, 2019. (pasivno)