

# Značajke bolesnika s primarnim bilijarnim kolangitisom u tercijarnoj bolničkoj ustanovi

---

**Madir, Anita**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2019**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:424638>

*Rights / Prava:* [In copyright](#)

*Download date / Datum preuzimanja:* **2022-01-18**



*Repository / Repozitorij:*

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Anita Madir**

**Značajke bolesnika s primarnim bilijarnim  
kolangitisom u tercijarnoj bolničkoj ustanovi**

**DIPLOMSKI RAD**



**Zagreb, 2019.**

**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Anita Madir**

**Značajke bolesnika s primarnim bilijarnim  
kolangitisom u tercijarnoj bolničkoj ustanovi**

**DIPLOMSKI RAD**

**Zagreb, 2019.**

Ovaj diplomski rad izrađen je u Zavodu za gastroenterologiju, hepatologiju i kliničku prehranu Klinike za unutarnje bolesti Kliničke bolnice Dubrava pod vodstvom prof. dr. sc. Ivice Grgurevića, dr. med. Predan je na ocjenjivanje u akademskoj godini 2018./2019.

## **POPIS KORIŠTENIH KRATICA**

**PBC** – primarni bilijarni kolangitis (engl. primary biliary cholangitis)

**KBD** – Klinička bolnica Dubrava

**HCC** – hepatocelularni karcinom (engl. hepatocellular carcinoma)

**AMA** – antimitohondrijska antitijela

**EASL** – Europskog udruženja za bolesti jetre (engl. European Association for the Study of the Liver)

**MKB-10** – 10. revizija Međunarodne klasifikacije bolesti i srodnih zdravstvenih problema (engl. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems)

**WHO** – Svjetska zdravstvena organizacija (engl. World Health Organization)

**GGT** – gama-glutamilttransferaza

**UDCA** – ursodeoksikolna kiselina (engl. ursodeoxycholic acid)

**OCA** – obetokolna kiselina

**FXR** – farnesoidni X receptor (engl. farnesoid X receptor)

**EFS** – stopa preživljenja bez lošeg kliničkog ishoda (engl. event-free survival)

**BIS** – bolnički informacijski sustav

**ALP** – alkalna fosfataza

**ANA** – antinuklearna antitijela

**AGLM** – antitijela na glatku muskulaturu

**DXA** – dvoenergetska apsorpcijometrija X – zraka (engl. dual energy X – ray absorptiometry)

**IQR** – interkvartilni raspon

**SD** – standardna devijacija

**HR** – omjer rizika (engl. hazard ratio)

**LSM** – mjera tvrdoće jetre (engl. liver stiffness measure)

**TE** – tranzijentna elastografija

# Sadržaj

SAŽETAK

SUMMARY

1. UVOD.....	1
1.1. Primarni bilijarni kolangitis .....	1
1.1.1. Etiologija i patofiziologija .....	1
1.1.2. Promjena naziva bolesti .....	1
1.1.3. Simptomi i znakovi .....	2
1.1.4. Dijagnoza .....	3
1.1.5. Prognoza.....	3
1.1.6. Liječenje.....	4
1.2. Epidemiologija primarnog bilijarnog kolangitisa .....	6
2. HIPOTEZA .....	8
3. CILJEVI.....	9
3.1. Glavni cilj.....	9
3.2. Specifični ciljevi .....	9
4. PACIJENTI I METODE .....	10
4.1. Statističke metode .....	11
4.2. Etička pitanja.....	11
5. REZULTATI.....	12
5.1. Demografske značajke .....	12
5.2. Kliničke značajke.....	13
5.3. Epidemiološka analiza.....	14
5.4. Klinički ishod .....	14
6. RASPRAVA.....	18
7. ZAKLJUČCI.....	20
8. ZAHVALE.....	21
9. LITERATURA.....	22
10. ŽIVOTOPIS.....	26
11. PRILOG 1: Dopusnica Etičkog povjerenstva .....	27

## SAŽETAK

### **Naslov: Značajke bolesnika s primarnim bilijarnim kolangitisom u tercijarnoj bolničkoj ustanovi**

**Anita Madir**

**Uvod:** Primarni bilijarni kolangitis (PBC) je progresivna, autoimuna bolest jetre, kroničnog tijeka i nedovoljno poznate etiologije. Bolest se aktivira kada osobe s genetskom predispozicijom budu izložene štetnim čimbenicima iz okoliša. U zadnje vrijeme, opisuje se porast prevalencije i incidencije primarnog bilijarnog kolangitisa u cijelom svijetu. Epidemiološki gradijent pokazuje pad prevalencije u smjeru zapad-istok i sjever-jug. Trenutno nema objavljenih podataka o incidenciji, prevalenciji ili demografskim značajkama oboljelih od PBC-a u Hrvatskoj. Glavni cilj ovog istraživanja bio je prikazati epidemiološke, kliničke i demografske karakteristike PBC bolesnika liječenih u Kliničkoj bolnici Dubrava.

**Metode:** Provedeno je retrospektivno istraživanje bolničke baze podataka za period od 2007. do 2017. godine. Identificirano je 46 PBC pacijenata s dostupnom medicinskom dokumentacijom. Analizirani su demografski, klinički i epidemiološki podatci, odgovor na terapiju nakon 12 mjeseci korištenja, te klinički ishod bolesti. Lošim kliničkim ishodom smatrani su: smrt, razvoj raka jetre, potreba za transplantacijom jetre ili jetrena dekompenzacija. Za procjenu incidencije i prevalencije uzeti su u obzir samo bolesnici s prebivalištem na geografskom području odgovornosti KB Dubrava.

**Rezultati:** Uključeni bolesnici bili su pretežito ženskog spola (87%) s medijanom starosti od 57,5 godina, a 68,8% ih je bilo u ranom kliničkom stadiju bolesti. Analizom bolesnika s prebivalištem na području odgovornosti KBD (N=38) izračunata je prevalencija od 11,47 bolesnika na 100,000 stanovnika i godišnja incidencija od 0,54 na 100,000 stanovnika. Svi bolesnici liječeni su ursodeoksikolnom kiselinom (UDCA). Među 32 bolesnika za koje su bili dostupni podatci nakon 12 mjeseci terapije, povoljan biokemijski odgovor zabilježen je u njih 25 (78%). Čimbenici povezani s uspjehom liječenja bili su redovito uzimanje terapije ( $P = 0,007$ ) i niska inicijalna koncentracija IgM-a ( $P = 0,009$ ). Loš klinički ishod zabilježen je u 5 bolesnika. U multivarijantnoj analizi osteoporoza je bila jedini čimbenik neovisno povezan s lošim ishodom bolesti ( $HR = 9,27$ ;  $P = 0,031$ ).

**Zaključak:** PBC je rijetka bolest, koja u opisanoj kohorti pogađa pretežito žene, srednje dobi, a većina ih ima blagi klinički stadij i dobru prognozu. Iako zemljopisno ograničeno, ovo istraživanje pruža prve epidemiološke podatke o PBC-u u Hrvatskoj i time nadopunjuje PBC kartu Europe.

**Ključne riječi:** pacijenti, PBC, podatci, prevalencija, terapija, karakteristike

## **SUMMARY**

**Title: Characteristics of patients with primary biliary cholangitis in a tertiary hospital facility**

**Anita Madir**

**Introduction:** Primary biliary cholangitis (PBC) is a chronic and progressive cholestatic liver disease of unknown etiology. Nowadays, PBC is considered an autoimmune disease activated by environmental factors in individuals with a genetic predisposition. Prevalence and incidence rates of PBC appear to increase worldwide. The epidemiological gradient shows a decline in prevalence from West to East and from North to South. There are no published data on incidence, prevalence or demographic characteristics of patients with primary biliary cholangitis (PBC) in Croatia. The aim of this study was to show the epidemiological and demographic characteristics of PBC patients treated at Dubrava Clinical Hospital.

**Methods:** A retrospective search of the hospital's database was conducted. Data from 2007 to 2017 were reviewed during the study. 46 PBC patients with retrievable medical records were identified. Epidemiologic data were restricted to patients from the hospital's catchment area. Statistical analysis involving the entire cohort included descriptive data as well as response to therapy after 12 months and a survival analysis. Risk factors for an adverse outcome were identified. An adverse outcome was defined as a composite event (ascites, variceal bleeding, encephalopathy), or HCC, liver transplantation and death.

**Results:** Most patients were female (87%) with a median age of disease onset of 57.5 years. The cohort included 38 patients (83%) from the hospital's catchment area resulting in the prevalence of 11.47/100.000 and incidence of 0.54/100.000 inhabitants per year. From 32 patients analyzed concerning the response to therapy, 78% responded well. Adherence to therapy ( $P=0.007$ ) and low IgM concentration at diagnosis ( $P=0.009$ ) were associated with therapy success. An adverse outcome was reported in five patients. Among factors related to shorter event-free survival, osteoporosis remained relevant in multivariate analysis after adjusting for age ( $HR=9.27$ ;  $P=0.031$ ).

**Conclusion:** Despite some drawbacks, this study gives pioneer insights into the epidemiological data of PBC in the southeast corner of Europe, therefore complementing the PBC map of Europe.

**Keywords:** patients, PBC, data, prevalence, therapy, characteristics



## **1. UVOD**

### **1.1. Primarni bilijarni kolangitis**

Primarni bilijarni kolangitis (PBC) kolestatska je bolest jetre s kroničnim i progresivnim tijekom. Bolest nastaje imunološki posredovanom upalom epitelnih stanica intrahepatičnih žučnih vodova. Upala vodi k potpunom razaranju žučnih vodova, te u konačnici cirozi i jetrenom zatajenju (1), (2).

#### **1.1.1. Etiologija i patofiziologija**

Teorija o autoimunjoj etiologiji primarnog bilijarnog kolangitisa danas je široko prihvaćena. Bolest se aktivira kada je osoba s genetskom predispozicijom izložena štetnim čimbenicima iz okoliša. Točna etiopatogeneza bolesti nije do kraja poznata (3). Osjetljivi serološki markeri PBC-a su antimitohondrijska antitijela (AMA). AMA su usmjerena na E2 podjedinice piruvat dehidrogenaze (4). Piruvat dehidrogenaza je mitohondrijski enzim koji sudjeluje u staničnom disanju. Rani stadij PBC-a obilježen je limfocitnom infiltracijom portalnih i periportalnih prostora, pri čemu dominiraju citotoksični limfociti T (CD8+). Infiltracija limfocita dovodi do razaranja malih i srednje velikih žučnih kanalića, zbog čega patolozi promjene u jetri uzrokovane PBC-om nazivaju »destruktivni nesupurativni kolangitis«. Takva upala dovodi do progresivne fibroze i potpunog razaranja žučnih vodova. Razaranjem žučnih vodova dolazi do zastoja žuči, što rezultira nekrozom hepatocita i širenjem fibroze na parenhim jetre. U krajnjem stadiju bolesti dolazi do formiranja fibroznih tračaka koji povezuju susjedne portalne prostore. Napredovanjem nekroze hepatocita i fibroze parenhima jetre nastaje bilijarna ciroza (1).

#### **1.1.2. Promjena naziva bolesti**

Naziv "primarna bilijarna ciroza" danas se više ne koristi, te je zamijenjen nazivom "primarni bilijarni kolangitis" (5). Ime bolesti često se mijenjalo kroz povijest. Dvojica engleskih liječnika Addison i Gull prvi su opisali ovu bolest jetre s pridruženim kožnim promjenama, još davne 1851. godine (6). Nekoliko godina kasnije, 1876. godine čuveni francuski liječnik Victor Charles Hanot opisuje hipertrofičnu cirozu jetre (7). Sto godina nakon prvog opisa, MacMahon i Thannhauser predlažu naziv "ksantomaska bilijarna ciroza" koji se temeljio na tipičnoj periokularnoj formaciji ksantoma u bolesnika (8). Pošto formiranje ksantoma nije patognomoničan znak ove bolesti, od naziva "ksantomaska bilijarna ciroza" odustalo se već nakon godinu dana korištenja. Kako je većina pacijenata u trenutku postavljanja dijagnoze imala napredni oblik bolesti, usvojen je i široko prihvaćen, naziv "primarna bilijarna ciroza", kojeg prvi predlaže Ahrens i suradnici (9). Naziv "primarna bilijarna ciroza" bio je široko prihvaćen sve do svibnja 2014. godine. Prilikom održavanja druge monotematske

konferencije o primarnoj bilijarnoj cirozi u organizaciji Europskog udruženja za proučavanje jetre (EASL), internacionalni predstavnici pacijenata zatražili su promjenu naziva "primarne bilijarne ciroze" u "primarni bilijarni kolangitis". Promjenom naziva iz "ciroze" u "kolangitis" uklonjena je stigma loše prognoze, ali i etilične etiologije bolesti. Kratica PBC je unatoč promjeni imena ostala u daljnjoj uporabi (5). Primarni bilijarni kolangitis se vodi pod istom šifrom kao i primarna bilijarna ciroza u 10. reviziji Međunarodne klasifikacije bolesti (MKB-10). Šifra se nalazi u poglavlju XI: Bolesti probavnog sustava. PBC spada u skupinu fibroza i ciroza jetre (K74), dok je točna šifra za primarni bilijarni kolangitis K74.3 (5).

### **1.1.3. Simptomi i znakovi**

Primarni bilijarni kolangitis u 90% slučajeva pogađa sredovječne i starije žene od 35. do 70. godine života. Prvi znak bolesti su abnormalnosti u laboratorijskim nalazima. Nalazi često pokazuju značajno povišen serumski IgM i porast vrijednosti alkalne fosfataze. Alkalna fosfataza je enzim podrijetlom iz epitelnih stanica žučnih vodova koji sudjeluje u kemijskim reakcijama uklanjanja fosfatne skupine, tj. defosforilaciji različitih vrsta molekula (1), (10). U ranim stadijima serumski bilirubin je obično normalan, a raste kod pogoršanja i napretka bolesti. Od ostalih laboratorijskih abnormalnosti ističu se povišene vrijednosti gama-glutamilttransferaze i minimalno povišene vrijednosti aminotransferaza (ALT i AST). Daljnjim istraživanjem biokemijskih abnormalnosti najčešće se slučajno dijagnosticira PBC (10). Kolestaza nastaje kao posljedica oštećenja žučnih vodova i uzrokuje porast kolesterola u krvi (2). Hiperkolesterolemija će dovesti do odlaganja kolesterola u potkožnom tkivu, a nakupljeni kolesterol će zatim fagocitirati makrofagi. Ksantomi, papule svijetlo žute boje, nastaju nakupljanjem makrofaga ispunjenih fagocitiranim kolesterolom (1). Kolestaza može dovesti i do malapsorpcije masti, te deficita vitamina i osteoporoze (10). Simptomi i znakovi PBC-a mogu se razviti u bilo kojem stadiju bolesti. Oko 30 do 50% bolesnika je u trenutku postavljanja dijagnoze asimptomatsko. Najčešći simptomi povezani s PBC-om su: pruritus, bol u gornjem desnom kvadrantu abdomena i osjećaj opće slabosti (11). Pruritus i umor prvi su simptomi koji mjesecima, pa čak i godinama, prethode ostalim simptomima, a javljaju se u više od 50% bolesnika. Bezbolna hepatomegalija može se otkriti kod 25% bolesnika prilikom prvog posjeta liječniku, a splenomegalija kod njih 15%. Od kožnih promjena najznačajnije su hiperpigmentacije, prisutne u čak 25% oboljelih. Ksantelazme i ikterus nalaze se u 10% pacijenata. Jedan od rijetko dijagnosticiranih simptoma PBC-a je i ksantomatska periferna neuropatija (10). U završnom stadiju bolesti dolazi do razvoja svih komplikacija vezanih uz cirozu, kao što su krvarenje iz varikoziteta, ascites i hepatalna encefalopatija. Finalni stadij bolesti rezultira potpunim zatajenjem svih jetrenih funkcija (1). Većina pacijenata koji boluju od PBC-a često paralelno boluju od neke druge autoimune bolesti, što dodatno govori u prilog autoimune etiologije i komplicira liječenje. Najčešće je riječ o reumatoidnom artritisu,

CREST sindromu, sistemskoj sklerozi, autoimunom tireoiditisu, Sjögrenovom sindromu ili renalnoj tubularnoj acidozi (10).

#### **1.1.4. Dijagnoza**

Klasični simptomi i nalazi kolestaze (povišena ALP i/ili GGT) u mlađih i sredovječnih žena uvijek pobuđuju sumnju na primarni bilijarni kolangitis. Bilirubin u serumu raste kod napredovanja bolesti i kliničkog pogoršanja, dok je u ranim stadijima unutar referentnih vrijednosti. U slučaju kolestatskog profila jetrene lezije potrebno je slikovnim metodama (najčešće ultrazvukom) isključiti postojanje dilatacije žučnih vodova, što je karakteristika mehaničkih uzroka kolestaze poput tumora glave gušterače i žučnih vodova ili kamenaca u žučnim vodovima (2), (4), (10). Na dijagnozu PBC-a značajno ukazuju povišen serumski IgM i pozitivna AMA. Prema tome, dijagnoza PBC-a se postavlja u bolesnika s kolestatskim profilom jetrene lezije i pozitivnim AMA (10). AMA su prisutna u 80 do 90% bolesnika i imaju visoku specifičnost (>95%) za PBC. Pored toga mogu se naći i antinuklearna protutijela (ANA), u oko 30% bolesnika, ali ona nisu specifična za PBC. U većine AMA negativnih bolesnika prisutna su anti gp210 i anti Sp100 protutijela (podvrsta ANA protutijela) koja imaju nisku senzitivnost, ali visoku specifičnost za PBC i povezana su s lošijim tijekom bolesti (3), (4). Ostala antitijela koja imaju pozitivan titar u serumu su: reumatoidni faktor (66%), antitireoidna antitijela (40%) i antitijela na glatki mišić (66%). U jednog dijela bolesnika postoji preklapanje PBC-a i autoimunog hepatitisa, te je razlikovanje moguće samo pomoću histološke analize tkiva jetre. Histološka dijagnoza PBC-a postavlja se biopsijom jetre, čiji nalaz pokazuje patognomonične lezije žučnih kanalića koje se javljaju u ranom stadiju PBC-a. Histološki se bolest može svrstati u 4 stadija prema Ludwigu i Scheueru, pri čemu tek četvrti stadij predstavlja cirozu, iz čega je jasno da je inicijalni naziv ove bolesti zapravo bio neprimjeren (3), (4). U stadiju ciroze histološki je teško razlikovati PBC od drugih uzroka ciroze (10).

#### **1.1.5. Prognoza**

Vrijeme očekivanog preživljenja od trenutka postavljanja dijagnoze iznosi 15 do 20 godina. Primarni bilijarni kolangitis će kroz taj period napredovati do terminalnog stadija. Bolesnici koji su asimptomatski prilikom prvog posjeta liječniku obično razvijaju prve simptome nakon 5 godina. Nakon razvoja prvih simptoma očekivani medijan preživljenja iznosi 10 godina. Čimbenici koji pogoduju bržoj progresiji bolesti su: uznapredovale histološke promjene, starija životna dob, brzo napredovanje simptoma, pojava edema, pridružene autoimune bolesti i patološke vrijednosti PV-a ili INR-a, albumina i bilirubina (2), (10). Studija sa Sveučilišta Yale pokazala je da liječenje započeto prije pojave prvih simptoma rezultira znatno duljim preživljenjem u odnosu na liječenje započeto nakon pojave prvih simptoma.

Kada je analizom uspoređeno preživljenje kontrolne (zdrave) skupine i skupine asimptomatskih pacijenata s PBC-om nije uočena razlika u preživljenju nakon 7, te ponovo nakon 11 godina praćenja bolesnika (engl. follow-up) (12), (13).

#### **1.1.6. Liječenje**

Glavni ciljevi liječenja su smanjiti oštećenja jetre, produžiti preživljenje i odgoditi potrebu za transplantacijom jetre, te ublažiti simptome (10). Ako se primarni bilijarni kolangitis ne liječi, može napredovati u cirozu jetre, a kada bolest dosegne terminalnu fazu transplantacija jetre jedina je terapijska mogućnost (1). Prva linija terapije PBC-a je ursodeoksikolna kiselina (UDCA). Riječ je o žučnoj kiselini, spoju steroidne strukture koji nastaje iz kolesterola. Primarne žučne kiseline se sintetiziraju u jetri, a djelovanjem crijevnih bakterija u tankome crijevu iz primarnih nastaju sekundarne žučne kiseline. Najučestalije endogene žučne kiseline su kolna, deoksikolna i litokolna. Žučne kiseline utječu na topivost kolesterola u žuči i stimuliraju lučenje žuči iz jetre u žučni mjehur (14). Topljivost kolesterola definirana je relativnim omjerom žučnih kiselina, kolesterola i lecitina. Produljena primjena UDCA kao lijeka, povisuje ukupnu koncentraciju žučnih kiselina, smanjuje koncentraciju kolesterola u žuči i stabilizira kanalikularne membrane hepatocita. Mogući uzrok stabilizacije kanalikularnih membrana je inhibicija imunološki posredovane destrukcije hepatocita, ali sam mehanizam djelovanja lijeka nije do kraja poznat (15). Ursodeoksikolna kiselina je glavna komponenta žuči kineskog mjesečevog medvjeda (lat. *Ursus thibetanus*). Žuč tog medvjeda koristi se već stoljećima kao lijek za bolesti jetre u tradicionalnoj kineskoj medicini (16), (17). Osim u žuči medvjeda, ursodeoksikolnu kiselinu može se naći i u sastavu žuči ljudi, ali kod ljudi ona čini svega 3% od ukupnih žučnih kiselina. Prvo izvješće o terapijskoj učinkovitosti UDCA kod ljudi objavljeno je 1961. godine u Japanu (14). Preporučena doza ovisi o tjelesnoj težini, a iznosi od 13 do 15 mg po kg tjelesne mase na dan. Uporaba terapije ima smisla u ranoj fazi PBC-a, pri čemu se uočava sniženje biokemijskih pokazatelja oštećenja jetre, usporava progresija u cirozu i smanjuje rizik razvoja varikoziteta jednjaka (10), (14). Nakon oralne primjene, UDCA se pasivno apsorbira u tankome crijevu. Dolaskom u hepatocite lijek konjugira s glicinom ili taurinom, te se izlučuje putem žuči. Aktivnom reapsorpcijom UDCA amida u terminalnom ileumu lijek ponovo ulazi u enterohepatičnu cirkulaciju. Konjugirana UDCA izložena je opsežnoj enterohepatičkoj recirkulaciji, a poluvijek eliminacije iznosi 100 sati (15), (18). Dugotrajnim i svakodnevnim korištenjem UDCA kao lijeka dolazi do promjene koncentracije žučnih kiselina u ljudskom organizmu, te tada UDCA čini 30 do 50% ukupne količine žučnih kiselina. Manja koncentracija nekonjugirane i konjugirane UDCA prolazi u debelo crijevo. U debelom crijevu se konjugirana UDCA izlučuje ili dehidroksilira pomoću bakterija do litokolne kiseline. Litokolna kiselina je tvar s hepatotoksičnim djelovanjem (15). Unatoč dokazanoj kliničkoj učinkovitosti, 25-40% pacijenata ne reagira na monoterapiju ursodeoksikolnom

kiselinom. Kod takvih pacijenata ne dolazi do poboljšanja u biokemijskim testovima ni nakon 4 mjeseca primjene UDCA (10). Za pacijente sa slabim odgovorom na terapiju, 2016. godine registriran je novi lijek kao druga terapijska linija. Riječ je o obetikalnoj kiselini (OCA), analogu kenodeoksikolne kiseline. Obetikalna kiselina je sintetski modificirana žučna kiselina i moćan agonist nuklearnog receptora X farnezoida (FXR), koji se koristi za liječenje bolesti jetre, uključujući i PBC. Izravnim djelovanjem na FXR, OCA dovodi do inhibicije sinteze žučnih kiselina, redukcije upale, te usporavanja progresije fibroze. Obetikalna kiselina se u terapiji PBC-a uglavnom koristi u kombinaciji s ursodeoksikolnom kiselinom. Primjena OCA indicirana je u bolesnika bez terapijskog odgovora na monoterapiju UDCA-om ili ako monoterapija UDCA-om dovodi do nuspojava. Preporučena doza OCA je 5 mg dnevno, koja se postupno povisuje na 10 mg na dan ukoliko to bolesnik tolerira. Najčešća nuspojava je pruritus koji je uglavnom blag, no u težim slučajevima potrebno je prekinuti liječenje (19). Kortikosteroidi, penicilamin, kolhicin, metotreksat, azatioprin, ciklosporin i klorambucil nemaju dokazan klinički učinak na zaustavljanje napredovanja bolesti jetre u bolesnika s PBC-om (3), (4). Pruritus je jedan od vodećih simptoma PBC-a. Kao terapija prve linije preporuča se peroralna primjena kolestiramina u dozi od 6 do 8 g dva puta na dan. Kolestiramin smanjuje reapsorpciju žučnih kiselina i time dovodi do smanjenja njihove koncentracije u sustavnoj cirkulaciji. Primjena UDCA, naltreksona, rifampicina i fototerapija UV-B svjetlom također pomažu kod liječenja pruritusa (20). Malapsorcija masti, uzrokovana kolestazom, dovodi do deficita vitamina topivih u masti (A, D, E, K) i kalcija. Deficit zahtjeva nadomjesnu terapiju kalcijem i vitaminima, a u slučaju razvoja osteoporoze terapija se sastoji od uzimanja kalcija, vitamina D, estrogena, bifosfonata i raloksifena (10). Transplantacija jetre daje odlične rezultate. Opće indikacije za transplantaciju jetre su dekompenzirana ciroza, nekontrolirano krvarenje iz varikoziteta, tvrdokorni ascites, neizlječivi pruritus i hepatična encefalopatija. Koliko je transplantacija jetre uspješna govori činjenica da je jednogodišnje preživljenje veće od 90%, a petogodišnje veće od 80%. PBC recidivira u 15% transplantiranih bolesnika (10).

## 1.2. Epidemiologija primarnog bilijarnog kolangitisa

Epidemiologija primarnog bilijarnog kolangitisa najbolje je opisana za populacije razvijenih zapadnih zemalja. Brojnim epidemiološkim studijama uočena je velika oscilacija stopa prevalencije i incidencije na svjetskoj razini. Godišnja incidencija PBC-a varira od 0,33 do 5,8 na 100 000 stanovnika, dok prevalencija oscilira od 1,91 do 40,2 na 100 000 stanovnika (21). Epidemiološki gradijent pokazao je pad prevalencije PBC-a u smjeru zapad-istok i sjever-jug. Kako je prevalencija PBC-a uglavnom manja od 5 na 10 000 stanovnika, PBC se svrstava u kategoriju rijetkih bolesti (22). Bolest se najčešće dijagnosticira u žena srednje životne dobi, između 40. i 50. godine života, te ne pogađa djecu. Omjer oboljelih muškaraca i žena iznosi 6:1 u korist žena (1). Najveća prevalencija bolesti zabilježena je u zemljama zapadne i sjeverne Europe. Zemlje s najvećom prevalencijom u Europi su: Island, Švedska i Ujedinjeno Kraljevstvo. Osim u Europi porast incidencije i prevalencije PBC-a bilježi se i u zemljama Sjeverne Amerike (23). Mjesta s najvećom opisanom stopom incidencije i prevalencije PBC-a na svijetu su okrug Olmsted u Sjedinjenim Američkim Državama i grad Newcastle upon Tyne u Ujedinjenom Kraljevstvu (21). U Finskoj je od 1988. do 1999. godine provedena velika epidemiološka studija, čiji su rezultati pokazali incidenciju od 1,7 i prevalenciju od 18 na 100 000 stanovnika (24). Nedavno je objavljena studija s Islanda kojom je zabilježena incidencija od 3,4 i prevalenciju od 38,3 PBC bolesnika na ukupnu populaciju Islanda, koja je u vrijeme provođenja istraživanja iznosila 317 630 stanovnika (25). Stope incidencije i prevalencije na Islandu bile su tri puta veće u odnosu na rezultate dobivene epidemiološkom studijom provedenom u Nizozemskoj. Nizozemska epidemiološka studija provedena je u periodu od 2000. do 2008. godine. U studiju je bilo uključeno 992 PBC pacijenta. Incidencija i stope prevalencije rastle su s vremenom ( $P < 0,001$ ). Srednja vrijednost incidencije bila je 1,1 na 100 000 stanovnika godišnje. Prevalencija je iznosila 13,2 na 100 000 stanovnika. U pojedinim geografskim regijama Nizozemske nisu uočene razlike u distribuciji bolesti. Pušenje, dob pojave menarhe, dob u prvoj trudnoći, graviditet i broj djece nisu se pokazali kao faktori rizika jer je njihova zastupljenost bila podjednaka u kontrolnoj skupini kao i u promatranoj kohorti (26). Do 2005. godine izvan zemalja zapadnog svijeta nisu postojale epidemiološke studije o PBC-u. U studenom 2005. godine objavljena je prva studija s Bliskog istoka. Studijom je identificirano 47 žena oboljelih od PBC-a na jugu Izraela. Analiza rezultata studije pokazala je ukupnu stopu prevalencije od 5,5 na 100 000 stanovnika. Prikazana stopa prevalencije bila je 7 puta niža u usporedbi sa stopama iz Ujedinjenog Kraljevstva i Sjedinjenih Američkih Država (27). Pet godina kasnije, još niža stopa prevalencije pronađena je u Bruneju Darussalamu, malenoj državi na jugoistoku Azije. Deset pacijenata identificirano je na području od 390 000 stanovnika (28). Još jedna značajna epidemiološka studija na području Azije, bila je ona provedena od 2000. do 2015. godine u Kini, točnije Hong Kongu.

U studiji je sudjelovalo 1016 pacijenata oboljelih od PBC-a. Rezultati su pokazali porast godišnje stope incidencije od 6,7 do 8,1 na milijun osoba-godina ( $P=0,002$ ) i porast prevalencije od 31,1 do 82,3 na milijun stanovnika ( $P<0,001$ ). Ukupne petogodišnje i desetogodišnje stope preživljavanja bile su 81,5% i 78,3% dok su stope preživljavanja bez presađivanja jetre bile 78,0% i 74,3% (29). Kvalitetne epidemiološke studije u Europi i svijetu polako stvaraju širu sliku o incidenciji i prevalenciji PBC-a. Većina epidemioloških studija vezanih uz PBC provedena je u specijaliziranim centrima (26). Baze podataka tercijarnih zdravstvenih ustanova najopširniji su izvor kada je riječ o bolestima s niskom incidencijom i prevalencijom kao što je PBC (21), (26). Nažalost u brojnim zemljama centralne i jugoistočne Europe nedostaju epidemiološke studije o PBC-u. Jedna od zemalja koja nema temeljno opisanu epidemiologiju PBC-a je i Hrvatska.

## **2. HIPOTEZA**

S obzirom na epidemiološke pokazatelje iz drugih zemalja, očekujemo da se podatci o incidenciji i prevalenciji PBC-a na području teritorijalne odgovornosti KB Dubrava uklapaju u zabilježene trendove, te da se zadnjih godina bilježi postupni porast novootkrivenih bolesnika.



### **3. CILJEVI**

#### **3.1. Glavni cilj**

Glavni cilj ovog istraživanja bio je utvrditi demografske, kliničke i epidemiološke značajke bolesnika s PBC-om koji su pod kontrolom u Kliničkoj bolnici Dubrava.

#### **3.2. Specifični ciljevi**

1. Analizirati demografske karakteristike bolesnika s PBC-om.
2. Analizirati kliničke karakteristike bolesnika s PBC-om.
3. Odrediti prevalenciju i incidenciju PBC-a na području teritorijalne nadležnosti KB Dubrava.
4. Utvrditi čimbenike koji utječu na uspješnost UDCA terapije.
5. Analizirati kliničke ishode bolesnika s PBC-om.
6. Utvrditi čimbenike koji utječu na kliničke ishode bolesnika s PBC-om.

#### 4. PACIJENTI I METODE

Provedeno je retrospektivno opservacijsko istraživanje kojim je analizirana kohorta bolesnika s primarnim bilijarnim kolangitisom. Bolesnici su obrađivani i liječeni u Kliničkoj bolnici Dubrava od siječnja 2007. do prosinca 2017. godine. Pretraživanje podataka izvršeno je korištenjem bolničkog informacijskog sustava (BIS), tj. elektroničke baze podataka. Za identifikaciju bolesnika korištena je šifra iz MKB-10 klasifikacije K74.3. Pretraživanje je obuhvatilo pacijente koji su hospitalizirani ili obrađivani u ambulanti ili Dnevnoj bolnici Zavoda za gastroenterologiju, hepatologiju i kliničku prehranu KB Dubrava. Dijagnoza PBC-a postavljena je svim pacijentima s kolestatskim profilom jetrene lezije (povišena ALP i/ili GGT) i pozitivnim AMA. Pacijenti s negativnim AMA protutijelima i bez dilatacije žučnih vodova bili su podvrgnuti biopsiji jetre. Nalaz biopsije jetre kod pacijenata s negativnim AMA potvrdio je ili isključio dijagnozu PBC-a (32). Kod dijela bolesnika biopsija je rađena i u slučaju sumnje na preklapanje PBC-a s autoimunom hepatitisom, što je bio slučaj ukoliko su osim ALP i/ili GGT, bile značajno povišene vrijednosti transaminaza ALT ili AST.

Demografska i klinička obilježja bolesnika analizirana su iz dostupnih povijesti bolesti. Analiza je obuhvatila dob, spol, datum postavljanja dijagnoze, trajanje bolesti, biokemijske pokazatelje jetrene funkcije, nazočnost pridruženih autoimunih bolesti, podatke o uzimanju UDCA, te podatke o kliničkom ishodu bolesti. Klinički stadij PBC-a definiran je kao rani u slučaju histološkog stadija I-II, ili urednih vrijednosti albumina i bilirubina. Uznapredovali stadij PBC-a definiran je kao histološki stadij III-IV, ili patološke vrijednosti albumina i/ili bilirubina. Nepovoljan klinički ishod bolesti definiran je kao pojava bilo kojeg od slijedećih ishoda: smrt, transplantacija jetre, pojava raka jetre, te pojava znakova dekompenzacije jetre. Dekompenzacija jetre definirana je pojavom encefalopatije, ikterusa, ascitesa ili portohipertenzivnog krvarenja iz probavnog sustava. Odgovor na terapiju UDCA procijenjen je nakon 12 mjeseci primjenom Paris II kriterija za bolesnike u ranoj fazi bolesti i Paris I kriterija za bolesnike u kasnoj fazi bolesti. Podatak o redovitom uzimanju terapije dobivan je od samih bolesnika na kontrolnim pregledima. Za potrebu izračuna stope prevalencije i incidencije korišteni su samo oni bolesnici koji su imali prijavljeno prebivalište na području odgovornosti KB Dubrava. Podaci o stalnom prebivalištu pacijenata također su prikupljeni iz bolničkog informacijskog sustava (BIS). KB Dubrava smještena je u istočnom dijelu Zagreba i pruža zdravstvenu zaštitu stanovnicima istočnog dijela grada i Zagrebačke županije (31). Ukupna populacija područja koje gravitira Kliničkoj bolnici Dubrava iznosi oko 331.000 stanovnika prema popisu iz 2011. godine. Stopa prevalencije PBC-a izračunata je dijeljenjem broja pacijenata s prebivalištem na području teritorijalne nadležnosti bolnice s brojem stanovništva prema popisu stanovništva iz 2011. godine. Stopa incidencije izračunata je dijeljenjem broja novodijagnosticiranih bolesnika u svakoj godini s brojem stanovnika na

području teritorijalne nadležnosti KB Dubrava, određenog prema popisu stanovništva (1991., 2001. i 2011.) najbližem godini u kojoj je dijagnosticiran konkretni bolesnik.

#### **4.1. Statističke metode**

Podaci istraživanja prikazani su tablično, grafički i tekstualno. Normalitet distribucije numeričkih varijabli testiran je Shapiro-Wilk testom. Normalno raspodijeljene numeričke varijable prikazane su kao srednja vrijednost  $\pm$  standardna devijacija, te su uspoređene među skupinama korištenjem Studentovog T testa. Nenormalno raspodijeljene numeričke varijable prikazane su kao medijan i interkvartilni raspon (IQR), te su uspoređene među skupinama pomoću Mann Whitney U testa. Kategorijske varijable prikazane su kao omjer i postotak, te su uspoređene među skupinama pomoću Fisherovog "egzaktnog" testa ili Hi-kvadrat testa. Analiza preživljavanja temeljila se na Kaplan-Meier metodi. Kompozitna krajnja točka za preživljavanje bez događaja (EFS) sastojala se od dekompenzacije jetre (prisutnost ascitesa, krvarenja iz varikoziteta i hepatalne encefalopatije), razvoja hepatocelularnog karcinoma, smrti (bilo kojeg uzroka) ili transplantacije. Krivulje preživljavanja uspoređene su pomoću Cox-Mantel verzije log-rank testa (34). Multivarijatne analize provedene su pomoću Cox regresije. Vrijednosti  $P < 0,05$  smatrale su se statistički značajne. Analize su provedene korištenjem MedCalc statističkog softvera verzije 18.5 (MedCalc Software bvba, Ostende, Belgija).

#### **4.2. Etička pitanja**

Provođenje ovog retrospektivnog istraživanja odobrilo je Etičko povjerenstvo Kliničke bolnice Dubrava. Tijekom istraživanja u potpunosti je očuvana povjerljivost medicinskih podataka, te anonimnost uključenih pacijenata.

## 5. REZULTATI

### 5.1. Demografske značajke

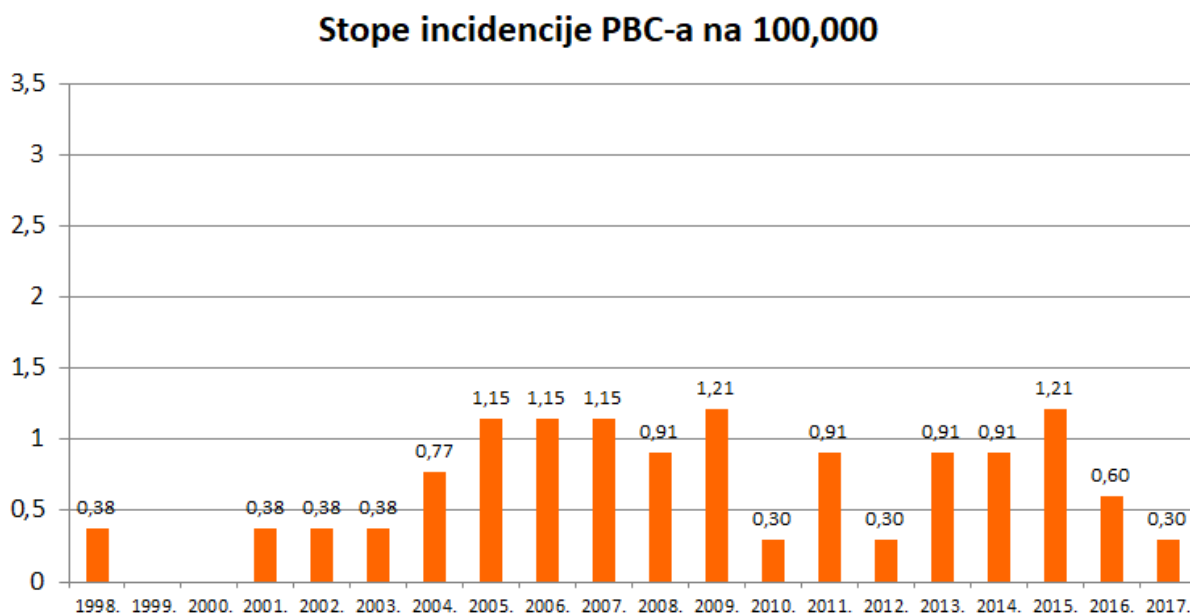
Analizirano je ukupno 46 bolesnika s primarnim bilijarnim kolangitisom, 40 (87%) žena i 6 (13%) muškaraca. Srednja vrijednost (medijan) dobi pri postavljanju dijagnoze iznosila je 57,5 godina, IQR je 52.3 do 63, a raspon od 16 do 78. Medijan praćenja kohorte bio je 51 mjesec. Tijekom perioda praćenja, jedan je pacijent umro nakon 72 mjeseca. Uzrok smrti nije bio povezan s jetrom. Osim demografskih podataka, analizirane su i ostale važne značajke oboljelih od primarnog bilijarnog kolangitisa (**Tablica 1**). Antimitohondrijska protutijela pronađena su u serumu 38 pacijenata (82,6%), a 8 pacijenata (17,4%) imalo je negativan nalaz. Povišeni titar antinuklearnih protutijela zabilježen je u 13 (37,1%) bolesnika. Biopsija jetre učinjena je u 15 (32,6%) bolesnika. Biopsijom jetre pronađen je rani histološki stadij bolesti kod 11/15 (73,4%) bolesnika, a u 4/15 (26,6%) bolesnika otkriven je kasni histološki stadij.

## 5.2. Kliničke značajke

Prilikom prvog pregleda, 16 (34,8%) bolesnika bilo je bez simptoma, dok se 30 (65,2%) bolesnika prezentiralo s jednim ili više vodećih simptoma. Vodeći simptomi bili su umor, opća slabost i svrbež kože (pruritus). 23 bolesnika žalilo se na umor, 16 na slabost, a 11 na svrbež kože (**Tablica 1**). Od 30 simptomatskih bolesnika, samo 12 bolesnika prezentiralo se s jednim vodećim simptomom, dok se ostalih 18 žalilo na istovremenu prisutnost dva ili tri simptoma. U proučavanoj kohorti, čak 17 (37%) bolesnika bolovalo je uz PBC i od druge autoimune bolesti. Sedam (15,2%) pacijenata je uz PBC bolovalo i od Hashimotovog tireoiditisa, 4 (8,7%) od reumatoidnog artritisa, 4 (8,7%) od sustavne skleroze, 1 (2,2%) od sicca sindroma i 1 (2,2%) od Sjögrenovog sindroma. Od ukupno 46 pacijenata, 6 je imalo sindrom preklapanja (engl. overlap sy.). Biopsijom je u 4 (8,7%) bolesnika dokazano preklapanje PBC-a s autoimunim hepatitisom, a u 2 (4,3%) s primarnim sklerozirajućim kolangitisom. Osteoporoza je dijagnosticirana u 8 (17,4%) bolesnika.

### 5.3. Epidemiološka analiza

Za potrebu izračuna stope prevalencije i incidencije kohorta je sužena na one bolesnike koji su imali prijavljeno prebivalište na području odgovornosti KB Dubrava (38 bolesnika). Pomoću toga broja izračunata je stopa prevalencije od 11,47 bolesnika na 100,000 stanovnika. Stope incidencije PBC bolesnika prikazane su za vremenski period od 1998. do 2017. pomoću grafa (**Slika 1.**). Prosječna stopa incidencije bila je 0,54 na 100,000 stanovnika godišnje.



**Slika 1.** Stope incidencije (novodijagnosticirani PBC bolesnici na 100,000 stanovnika) u Kliničkoj bolnici Dubrava.

### 5.4. Klinički ishod

Odgovor na terapiju ursodeoksikolnom kiselinom procijenjen je za ukupno 32 bolesnika s dostupnim biokemijskim pokazateljima nakon 12 mjeseci korištenja lijeka. Čimbenici povezani s uspjehom terapije bili su redovito uzimanje terapije ( $P=0,007$ ) i niska koncentracija IgM-a ( $P=0,009$ ). Sve promatrane karakteristike pacijenata u kohorti i stratifikacija kohorte prema odgovoru na UDCA terapiju, prikazane su u **Tablici 1.**

**Tablica 1:** Demografske i kliničke karakteristike bolesnika s PBC-om u KB Dubrava, te odgovor na liječenje ursodeoksikolnom kiselinom.

Karakteristike	Cijela kohorta (n=46)	Bez odgovora (n=7)	Odgovor na th (n=25)	P vrijednost
Dob (godine), IQR	57.5 (52.3 - 63)	53 (50 - 60)	55 (51 - 62)	0.373
Muški spol, n (%)	6/46 (13)	0/7 (0)	5/25 (20)	0.560
AMA pozitivna, n (%)	38/46 (82.6)	6/7 (85.7)	22/25 (88)	1.000
AMA M2 pozitivna, n (%)	19/29 (65.5)	3/4 (75)	15/20 (75)	1.000
ANA pozitivna, n (%)	13/35 (37.1)	3/6 (50)	8/20 (40)	1.000
IgM (g/L), SD	2.9 ±1.4	4.3 ±0.8	2.7 ±1	<b>0.009*</b>
Umor, n (%)	23/46 (50)	3/7 (42.9)	12/25 (48)	1.000
Slabost, n (%)	16/46 (34.8)	1/7 (14.3)	9/25 (36)	0.387
Pruritus, n (%)	11/46 (23.9)	2/7 (28.6)	7/25 (28)	1.000
Osteoporozna, n (%)	8/46 (17.4)	2/7 (28.6)	4/25 (16)	0.590
Pridružena autoimuna bolest, n (%)	17/46 (37)	3/7 (42.9)	10/25 (40)	1.000
<b>Kasni stadij, n (%)</b>	22/32 (31,2)	4/7 (57.1)	6/25 (24)	0.165
<b>Histološki stadij, n (%)</b>				
<b>1</b>	3/15 (20)	0/1 (0)	3/14 (21.4)	1.000
<b>2</b>	8/15 (53.3)	0/1 (0)	8/14 (57.1)	0.467
<b>3</b>	2/15 (13.3)	0/1 (0)	2/14 (14.3)	1.000
<b>4</b>	2/15 (13.3)	1/1 (100)	1/14 (7.1)	0.133
Sindrom preklapanja, n (%)	6/46 (13,04)	2/7 (28.6)	4/25 (16)	1.000
Inicijalna UDCA doza, IQR	1000 (1000 - 1000)	1000 (1000 - 1000)	1000 (1000 - 1000)	0.721
Redukcija doze, n (%)	6/30 (20)	0/5 (0)	6/25 (24)	0.553
Kortikosteroidi, n (%)	11/32 (34.4)	3/7 (42.9)	8/25 (32)	0.667
Početni bilirubin (µmol/L), IQR	10.2 (8.3 - 21.9)	8.6 (7.4 - 22)	11.1 (8.7 - 21.9)	0.508

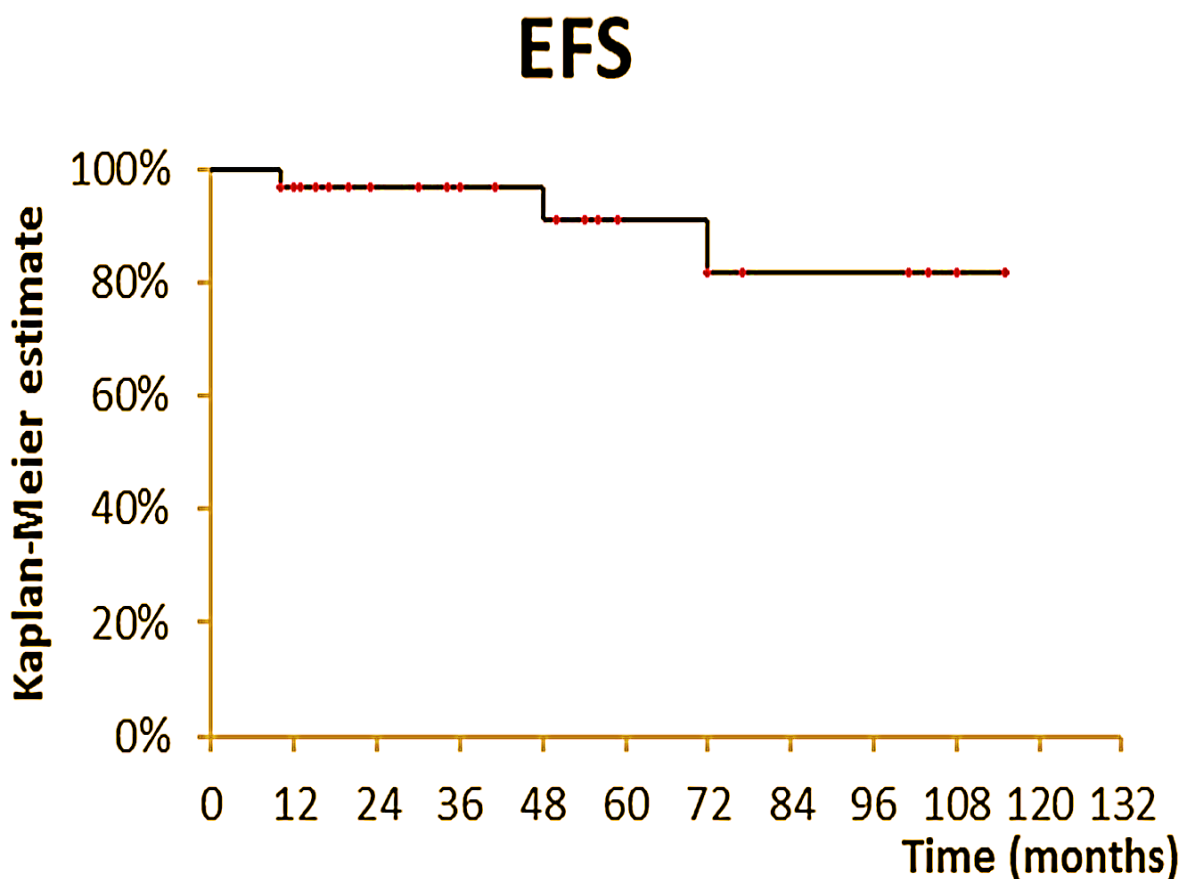
Početni ALT (U/L), IQR	54 (27.5 - 79.3)	36 (20 - 59)	59 (38 - 80)	0.151
Početni AST (U/L), IQR	48.5 (27.8 - 68.5)	28 (21 - 78.5)	55 (31 - 67)	0.523
Početni ALP (U/L), IQR	189 (114 - 348)	223 (88.5 - 383.5)	189 (129.3 - 295)	0.813
Početni GGT (U/L), IQR	120.5 (63.5 - 371.3)	62 (31 - 129)	129 (68 - 438)	0.106
Početni kolesterol (mmol/L), SD	5.6 ±1.5	5.9 ±0.9	5.5 ±1.7	0.635
Početni trigliceridi (mmol/L), SD	1.4 ±0.5	1.3 ±0.7	1.4 ±0.4	0.767
Početni trombociti x10 <sup>9</sup> , SD	249.2 ±74.9	268.6 ±66.7	243.3 ±77.7	0.444
Početni albumin (g/L), SD	40.7 ±4.3	40.4 ±3.4	40.8 ±4.5	0.874
Bilirubin za 12 mjeseci (μmol/L), IQR	10.2 (8.3 - 21.9)	8.6 (7.4 - 22)	11.1 (8.7 - 21.9)	0.508
ALT za 12 mjeseci (U/L), IQR	27 (21 - 40.5)	29.5 (22.5 - 57.5)	26 (20.5 - 39.5)	0.697
AST za 12 mjeseci (U/L), IQR	26 (20.5 - 42)	38 (23 - 60.5)	26 (21 - 31)	0.354
ALP za 12 mjeseci (U/L), IQR	137 (85 - 175.3)	283 (111.3 - 358.8)	126.5 (85 - 154.8)	0.276
Trombociti za 12 mjeseci x10 <sup>9</sup> , SD	223.4 ±86.1	178.3 ±94.5	235.6 ±81.7	0.152
Albumin za 12 mjeseci (g/L), SD	41 ±4.8	39.2 ±6.3	41.6 ±4.2	0.339
Bez adherencije na UDCA th, n (%)	3/32 (9.4)	3/7 (42.9)	0/25 (0)	<b>0.007*</b>

**\*statistički signifikantno na razini P<0.05**

**Legenda:** IQR – interkvartilni raspon; SD - standardna devijacija; AMA - antimitohondrijska protutijela; ANA - antinuklearna protutijela; UDCA - Ursodeoksikolna kiselina; th – terapija.



Tijekom praćenja kohorte u 5 pacijenata zabilježen je loš klinički ishod. Stopa preživljenja bez lošeg kliničkog ishoda (engl. event-free survival, EFS) nakon 5 godina praćenja iznosila je 90,1% (**Slika 2**). Čimbenici univarijantno povezani s kraćim EFS-om bili su izostanak odgovora na terapiju (HR = 9; P = 0,028), osteoporozna (HR = 6,8; P = 0,015), uznapredovali (kasni) stadij bolesti (HR = 19,1; P = 0,016), vrijednost IgM-a > 4 g/L (HR = 131; P = 0,005), ukupni kolesterol < 4,7 mmol/L (HR = 5,9; P = 0,087), trigliceridi < 1,22 mmol/L (HR = 14; P = 0,028), trombociti  $\leq 166 \times 10^9 /L$  (HR = 20,5; P < 0,001) i albumin  $\leq 37$  g/L (HR = 13,7; P = 0,003). U multivarijantnoj analizi osteoporozna se pokazala kao jedini čimbenik neovisno povezan s lošim ishodom bolesti (HR = 9,27; P = 0,031).



**Slika 2.** Krivulja preživljenja bez lošeg kliničkog ishoda (engl. event-free survival, EFS) u kohorti bolesnika s PBC-om.

## 6. RASPRAVA

Primarni bilijarni kolangitis, prema poznatim značajkama, odgovara definiciji rijetke bolesti (22). Epidemiološki podatci o primarnom bilijarnom kolangitisu su oskudni, te se temelje na epidemiološkim istraživanjima populacija zapadnih zemalja s pokojim izuzetkom na istočnoj hemisferi. Glavni cilj ovog rada bio je prikupiti i analizirati epidemiološke, kliničke i demografske podatke hrvatske kohorte PBC pacijenata. Analizirani pacijenti su prema svojim obilježjima odgovarali PBC pacijentima opisanim u literaturi. Uglavnom se radilo o ženama, srednje životne dobi s pozitivnim nalazom AMA. 65,2% bolesnika imalo je simptome prilikom prve obrade. 50% bolesnika žalilo se na umor kao vodeći simptom. Osteoporoza je dijagnosticirana kod gotovo petine bolesnika. Uz PBC, druge autoimune bolesti bile su prisutne kod više od 35% bolesnika.

Rezultati istraživanja otkrili su stopu prevalencije od 11,47 na 100,000 i stopu incidencije od 0,54 na 100,000 stanovnika. Kako bi se ovi podatci uvrstili u regionalni kontekst nužno je znati epidemiološke podatke ostalih zemalja. U Češkoj Republici zabilježena je prevalencija PBC-a od 11,5 na 100,000 stanovnika i incidencija PBC-a od 3,0 na 100,000 stanovnika. U Slovačkoj je pak zabilježena prevalencija od 14,5 na 100,000 i incidencija od 1,45 na 100,000 stanovnika (ljubaznošću prof. Lubomira Skladanya, Banska Bystrica, Slovačka, osobna komunikacija). Brojke iz regije Lombardija na sjeveru Italije otkrile su nešto veću prevalenciju (16/100 000) i stopu incidencije (1,67/100 000) (35). Ovi rezultati potvrđuju hipotezu o padu vrijednosti epidemioloških mjera u smjeru sjeverozapad-jugoistok. Izuzetak ovog pravila zabilježen je na grčkom otoku Kreti. Na Kreti su prijavljene neočekivano visoke brojke. Prevalencija je iznosila 36,5 na 100 000, a incidencija 2,1 na 100 000 stanovnika (36). Odstupanje epidemioloških vrijednosti PBC-a od očekivane geografske distribucije mogući je rezultat različite genetske pozadine analiziranih populacija, kao i izloženosti različitim faktorima rizika iz okoliša (21), (36). Vremenski trendovi incidencije i prevalencije PBC-a u obrađivanoj kohorti nisu analizirani jer je bila premalena. Globalni trendovi pokazuju jasno povećanje prevalencije PBC-a, koje može biti posljedica povećanih stopa incidencije, osobito u ženskoj populaciji (21), (26). Uzrok epidemioloških trendova još uvijek nije poznat. Neki od mogućih razloga su: bolja dijagnostička oprema, povećana svijest o bolesti, lakši pristup medicinskoj dokumentaciji, te dulje preživljenje bolesnika (37), (38).

Osim prikupljanja epidemioloških, kliničkih i demografskih podataka, radom su se pokušali identificirati čimbenici koji loše utječu na stope preživljenja oboljelih. Jedan od ciljeva rada bio je identificirati čimbenike koji pozitivno ili negativno utječu na terapiju UDCA-om. Ursodeoksikolna kiselina (UDCA) u dnevnoj dozi od 13 do 15 mg/kg predstavlja prvu terapijsku liniju s 50% do 75% uspješnosti (32). Terapija poboljšava nalaze serumskih

jetrenih proba, usporeva histološku progresiju bolesti, ali ne pomaže kod ublažavanja simptoma (14), (39). Navedene tvrdnje su točne za pacijente u ranoj fazi PBC-a, a podatci o učinku lijeka na preživljavanje nisu dovoljno istraženi (39), (40). Identificirano je nekoliko faktora rizika koji pogoduju progresiji bolesti i uzrokuju slab odgovor na terapiju. Faktori rizika uključuju: ženski spol, mlađu dob, prisutnost simptoma u trenutku postavljanja dijagnoze, vrijednosti krutosti jetre (LSM) dobivene mjerenjem tranzijentnom elastografijom (TE) veće od 9,6 kPa i viši histološki stadij bolesti (41), (42). Za pacijente sa slabim odgovorom na terapiju nedavno je kao druga terapijska linija registrirana obetokolna kiselina (OCA) koja djeluje kao snažan FXR agonist (19).

Stopa EFS-a u ovoj kohorti bila je viša od 90% nakon 5 godina praćenja što je očito rezultat pretežito nižeg kliničkog stadija bolesti u trenutku postavljanja dijagnoze i spore progresije bolesti. Svi bolesnici liječeni su ursodeoksikolnom kiselinom. Čimbenici koji su povezani s dobrim odgovorom na terapiju bili su redovito uzimanje terapije i niska razina IgM-a u trenutku postavljanja dijagnoze. Pozitivni učinak redovitog uzimanja terapije je razumljiv sam po sebi, dok je povezanost niske razina IgM-a i dobrog odgovora na terapiju vjerojatno posljedica biološki slabije aktivnosti bolesti kod osoba s nižim IgM-om. Od ostalih faktora povezanih s preživljenjem valja istaknuti osteoporozu koja je jedina povezana s lošim kliničkim ishodom. To je vjerojatno zbog toga što osteoporoza nastaje u težim oblicima bolesti kod kojih zbog kolestaze dolazi do malapsorpcije vitamina topivih u masti, pa tako i vitamina D.

Ovaj rad ima nekoliko ograničenja od kojih su najvažnija mali broj uključenih ispitanika i ograničenost istraživanja na jedno manje geografsko područje. Nadalje, tijekom provođenja istraživanja svi podatci su pronađeni u bolničkoj bazi podataka, a nisu korišteni patološki arhivi ili javnozdravstveni registri (u Hrvatskoj nema registra oboljelih od PBC-a). Postoji sumnja da zbog navedenih ograničenja u provođenju rada nisu evidentirani svi oboljeli s područja nadležnosti KB Dubrava. Uključivanjem tih neotkrivenih pacijenata, stopa prevalencije mogla bi očekivano biti nešto veća.

## 7. ZAKLJUČCI

Ovim istraživačkim radom prvi puta su prikazane demografske, kliničke i epidemiološke karakteristike oboljelih od primarnog bilijarnog kolangitisa u Hrvatskoj. Opisana je klinička slika, liječenje i klinički ishod. Aktualna literatura opisuje PBC kao autoimunu bolest jetre progresivne prirode, koja završava cirozom. Kao i u literaturi, ženski spol i srednja životna dob dominantne su demografske značajke u promatranoj kohorti. Analizom komorbiditeta utvrđeno je da čak 37% oboljelih od PBC-a ujedno boluje od još neke autoimune bolesti, najčešće Hashimotovog tireoiditisa. Više od 50% pacijenata u trenutku postavljanja dijagnoze ima jedan ili više vodećih simptoma bolesti. Dominantan simptom je umor. Osteoporoza se često nalazi u bolesnika s PBC-om i loš je prognostički znak, jer se javlja u kasnoj fazi bolesti. Ishod liječenja je bolji kod bolesnika koji redovito uzimaju UDCA, te onih s nižim vrijednostima IgM-a. Na UDCA terapiju najbolje odgovaraju pacijenti u ranoj fazi bolesti. Stopa 5-godišnjeg preživljenja bez komplikacija (EFS) iznosi 90,1%. Podatci o incidenciji i prevalenciji, iako ograničeni na usko geografsko područje KB Dubrave, pokazuju da se Hrvatska nalazi u skupini zemalja s nižim stopama incidencije i prevalencije, čime se uklapa u zabilježene epidemiološke trendove. Ovo je prvi rad na temu epidemiologije PBC-a u Hrvatskoj. Iako je provedeno na malom broju ispitanika, ovo istraživanje daje nova saznanja o pojavnosti i kliničkim značajkama PBC-a u ovom dijelu Europe. Za potpuniji uvid u epidemiološke i kliničke značajke PBC-a u Hrvatskoj potrebna su daljnja istraživanja s uključenjem više centara.

## **8. ZAHVALE**

Veliku zahvalnost, u prvom redu, dugujem svom mentoru prof.dr.sc. Ivici Grgureviću na pomoći i usmjeravanju tijekom pisanja diplomskog rada i provođenja ovog istraživanja. Njegov predani rad i temeljitost moja su najveća inspiracija i motivacija. Zahvaljujem svojim roditeljima Sanji i Anti, te bratu Filipu na nesebičnoj ljubavi i podršci tijekom studiranja. Velika hvala i mom dečku Damjanu na velikom strpljenju, iskrenoj potpori i ljubavi tijekom studija i pisanja ovog diplomskog rada. Hvala i doktoru Oskaru Lučevu koji je svojim odnosom prema poslu i medicini u meni pobudio medicinski poziv.

Posebna zahvala ide mojoj baki Ireni, hvala ti što si uvijek vjerovala u mene.

## 9. LITERATURA

1. Gašparov S, Ćorić M, Damjanov I. Bolesti jetre i bilijarnog sustava. U: Raič A, ur. Patologija. 4. izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2014. Str. 489-490.
2. Selmi C, Gershwin ME. The etiology mystery in primary biliary cirrhosis. *Dig Dis* 2010; 28: 105–15
3. Carey EJ, Ali AH, Lindor KD. Primary biliary cirrhosis. *Lancet* 2015; 386: 1565–1575.
4. Nishio A, Keeffe EB, Gershwin ME. Immunopathogenesis of primary biliary cirrhosis. *Semin Liver Dis* 2002; 22: 291–302.
5. Beuers U, Gershwin ME, Gish RG et al. Changing nomenclature for PBC: from 'cirrhosis' to 'cholangitis'. *Hepatology* 2015; 62: 1620–1622.
6. Addison T, Gull W. On a certain affection of the skin—vitiligoidea (a) plana, (b) tuberosa. *Guy's Hospital Reports*, 7 (1851), pp. 265-276.
7. Hanot V. Étude sur une forme de cirrhose hypertrophique du foie [cirrhose hypertrophique avec ictère chronique]. *JBBaillière*, Paris (1876).
8. MacMahon HE, Thannhauser SJ. Xanthomatous biliary cirrhosis: a clinical syndrome. *Ann Intern Med*, 30 (1949). pp. 121-179.
9. Ahrens Jr EH, Payne MA, Kunkel HG, Eisenmenger WJ, Blondheim SH. Primary biliary cirrhosis. *Medicine*, 29 (1950), pp. 299-364.
10. MSD. Bolesti jetre i žuči. Ivančević Ž, ur. 2. izd. MSD - priručnik [dijagnostike i terapije]. Split: Placebo; 2010. Str. 218-219.
11. Prince MI, Chetwynd A, Craig WL, Metcalf JV, James OF. Asymptomatic primary biliary cirrhosis: clinical features, prognosis, and symptom progression in a large population based cohort. *Gut* 2004; 53: 865–870.
12. Beswick DR, Klatskin G, Boyer JL. Asymptomatic primary biliary cirrhosis. A progress report on long-term follow up and natural history. *Gastroenterology* 1985; 89: 267-71.
13. Roll J, Boyer JL, Barry D, Klatskin G. The prognostic importance of clinical and histologic features in asymptomatic and symptomatic primary biliary cirrhosis. *N Engl J Med* 1983; 308: 1-7
14. Beuers U, Boyer JL, Paumgartner G. Ursodeoxycholic acid in cholestasis: potential mechanisms of action and therapeutic applications. *Hepatology*; 1998. 28: 1449–1453.
15. Katzung B.G., Masters S.B., Trevor A.J. Temeljna i klinička farmakologija. U: Trkulja V., Klarica M., Šalković-Petrišić M., ur. Posebne teme: Lijekovi za liječenje bolesti probavnog sustava. 11. izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2011. Str. 1094-1095.

16. Kitani K. Hepatoprotective effect of ursodeoxycholate in experimental animals. In: Paumgartner G, Stiehl A, Barbara L, Roda E, eds. *Strategies For the Treatment of Hepatobiliary Diseases*. Lancaster: Kluwer, 1990;43-56.
17. Hofmann AF. Pharmacology of ursodeoxycholic acid, an enterohepatic drug. *Scand J Gastroenterol* 1994;204(Suppl):1-15.
18. Paumgartner, G. (2002). Ursodeoxycholic acid in cholestatic liver disease: Mechanisms of action and therapeutic use revisited. *Hepatology*, 36(3), 525–531.
19. Beuers U, Trauner M, Jansen P, Poupon R. New paradigms in the treatment of hepatic cholestasis: from UDCA to FXR, PXR and beyond. *J Hepatol*. 2015; 62: S25-S37.
20. Trivedi H.D., Lizaola B., Tapper E.B., Bonder A. Management of Pruritus in Primary Biliary Cholangitis: A Narrative Review. *AJM*. 2017;103(6):741-747.
21. Boonstra K, Beuers U, Ponsioen CY. Epidemiology of primary sclerosing cholangitis and primary biliary cirrhosis: a systematic review. *J Hepatol* 2012; 56: 1181–8.
22. European Commission. Health & consumer protection directorate-general. useful information on rare diseases from an EU perspective. [www.europa.eu.int/comm/health/ph\\_threats/non\\_com/rare\\_diseases\\_en.html](http://www.europa.eu.int/comm/health/ph_threats/non_com/rare_diseases_en.html)
23. Selmi C, Bowlus CL, Gershwin ME et al. Primary biliary cirrhosis. *Lancet* 2011; 377: 1600–1609.
24. Rautiainen H, Salomaa V, Niemela S, et al. Prevalence and incidence of primary biliary cirrhosis are increasing in Finland. *Scand J Gastroenterol* 2007;42: 1347–53.
25. Baldursdottir TR, Bergmann OM, Jonasson JG, et al. The epidemiology and natural history of primary biliary cirrhosis: a nationwide population-based study. *Eur J Gastroenterol. Hepatol* 2012;24:824–
26. Boonstra K, Kunst Anton E., Stadhouders P, Tuynman HA, Poen AC, van Nieuwkerk KMJ, Witteman EM. Rising incidence and prevalence of primary biliary cirrhosis: a large population-based study. *Liver International* ISSN.2014; 1478-3223
27. Delgado J, Sperber AD, Novack V, Delgado B, Edelman L, Gaspar N, et al. The epidemiology of primary biliary cirrhosis in southern Israel. *Isr Med Assoc J* 2005;7:717–721.
28. Chong VH, Telisinghe PU, Jalihal A. Primary biliary cirrhosis in Brunei Darussalam. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2010;9:622–628.

29. Cheung KS, Seto WK, Fung J, Lai CL, Yuen MF. Epidemiology and Natural History of Primary Biliary Cholangitis in the Chinese: A Territory-Based Study in Hong Kong between 2000 and 2015. *Clinical and Translational Gastroenterology*. 2017 Aug 31;8, e116; doi:10.1038/ctg.2017.43
30. Štimac D, Džakula A, Rodin U. Organizacija zdravstvene zaštite/sustav zdravstva: Razine zdravstvene zaštite. U: Šogorić S, ur. Organizacija zdravstvene zaštite i zdravstvena ekonomika. Zagreb: Medicinska naklada; 2016. Str. 75.
31. Šogorić S. Rukovođenje i planiranje u sustavu zdravstva: Bolnica-kompleksni sustav. U: Šogorić S, ur. Organizacija zdravstvene zaštite i zdravstvena ekonomika. Zagreb: Medicinska naklada; 2016. Str 147-149.
32. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: the diagnosis and management of patients with primary biliary cholangitis. *Journal of hepatology*, 2017, 67.1: 145-72.
33. Corpechot C, Chzouilleres O, Poupon R. Early primary biliary cirrhosis: biochemical response to treatment and prediction of long-term outcome. *J Hepatol*, 2011; 55: 1361-67.
34. Lucijanac M, Skelin M, Lucijanac T. Survival analysis, more than meets the eye. *Biochem Med*. 2017; 27: 14-8.
35. Lleo A, Jepsen P, Morengi E, Carbone M, Moroni L, Battezzati, et al. Evolving trends in female to male incidence and male mortality of primary biliary cholangitis. *Scientific reports*. 2016; 6: 25906.
36. Koulentaki M, Mantaka A, Sifaki-Pistolla D, Thalassinou E, Tzanakis N, Kouroumalis E. Geoepidemiology and space-time analysis of Primary biliary cirrhosis in Crete, Greece. *Liver Int*. 2014; 34: e200-7.
37. Walker JG, Doniach D, Roitt IM, Sherlock S. Serological tests in diagnosis of primary biliary cirrhosis. *The Lancet*. 1965; 285: 827-31.
38. Saffioti F, Gurusamy KS, Hawkins N, Toon CD, Tsochatzis E, Davidson BR, et al. Pharmacological interventions for primary sclerosing cholangitis: an attempted network meta-analysis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2017; 3.
39. Corpechot C, Carrat F, Bahr A, Chrétien Y, Poupon RE, Poupon R. The effect of ursodeoxycholic acid therapy on the natural course of primary biliary cirrhosis. *Gastroenterology*. 2005; 128: 297-303.
40. Rudic JS, Poropat G, Krstic MN, Bjelakovic G, Glud C. Ursodeoxycholic acid for primary biliary cirrhosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2012; 12.



41. Carbone M, Mells GF, Pells G, Dawwas MF, Newton JL, Heneghan MA, et al. Sex and age are determinants of the clinical phenotype of primary biliary cirrhosis and response to ursodeoxycholic acid. *Gastroenterology*. 2013; 144: 560-69.
42. Carbone M, Sharp SJ, Heneghan MA, Neuberger JM, Hirschfield GM, Burroughs AK., et al. P1198: Histological stage is relevant for risk-stratification in primary biliary cirrhosis. *J Hepatol*. 2015; 62: S805.

## 10. ŽIVOTOPIS

Rođena sam 08. lipnja 1992. godine u gradu Zagrebu. Prvi razred osnovne škole upisujem školske godine 1999./2000. Osnovnu školu završavam 2007. godine s odličnim uspjehom. Tijekom osmogodišnjeg školovanja aktivno se bavim brojnim sportovima (tenis, košarka, odbojka, rukomet). Godine 2007. upisujem jezičnu gimnaziju „Lucijan Vranjanin“ u Zagrebu koju završavam 2011. s odličnim uspjehom. Paralelno sa srednjoškolskim obrazovanjem stječem međunarodno priznatu diplomu za njemački jezik (DSD II-razina C1), te međunarodno priznatu diplomu za engleski jezik (B2). Akademske godine 2011./2012., nakon položenog prijemnog ispita, upisujem Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu. Tijekom fakultetskog obrazovanja volontiram na istraživačkim projektima u Kliničkoj bolnici Dubrava. Koautorica sam preglednog rada objavljenog u časopisu „Clinical and Experimental Hepatology“, pod nazivom „Hepatitis C is now curable, but what happens with cirrhosis and portal hypertension afterwards?“. Koautorica sam tri znanstvena sažetka. Jedan sažetak objavljen je u travnju 2018. na Adriatic Liver Forumu, a druga dva sažetka objavljena su na 8. kongresu Hrvatskog gastroenterološkog društva. 2016. godine sudjelovala sam na simpoziju “Mladi i mentalno zdravlje: Slušam te“ u organizaciji studenata Medicinskog fakulteta u Zagrebu, a 2019. prisustvovala sam na internacionalnom kongresu pod nazivom “Practical Knowledge for Students 2019” u Splitu.

## 11. PRILOG 1: Dopusnica Etičkog povjerenstva



**KBD I Klinička bolnica Dubrava**

Avenija Gojka Šuška 6  
10000 Zagreb  
Telefon: 01 I 290 24 44  
Telefax: 01 I 286 36 95  
E-mail: kbd@kbd.hr

**ETIČKO POVJERENSTVO**

U Zagrebu, 06. veljače 2019. god.

**PREDMET:** Zamolba za odobrenje provođenja znanstvenog istraživanja pod naslovom:  
**„Epidemiologija primarnog bilijarnog kolangitisa u Hrvatskoj: rezultati iz jednog tercijarnog centra“**

**Pozvani istraživač:** *prof.dr.sc. Ivica Grgurević, dr.med.*

*Prof.dr.sc. Ivica Grgurević, dr.med.* podnio je Etičkom povjerenstvu KB Dubrava zamolbu za odobrenje provođenja znanstvenog istraživanja pod naslovom: „Epidemiologija primarnog bilijarnog kolangitisa u Hrvatskoj: rezultati iz jednog tercijarnog centra“.

Nakon rasprave Etičko povjerenstvo u sastavu: doc.dr.sc. Joško Mitrović, dr.med. - predsjednik, dr.sc. Željko Bočina, dr.med. - član, dr.sc. Luka Štilinović - član, dr.sc. fra Zoran Senjak – član, Elizabeta Kozina - zapisničar, **ODOBRILLO JE** da se navedeno istraživanje provodi u KB Dubrava.

**ZA EP KB DUBRAVA**  
**doc.dr.sc. Joško Mitrović, dr.med.**  
**PREDSJEDNIK**