

Utjecaj inicijalnog liječenja na ponovne hospitalizacije bolesnika s akutnom upalom žučnjaka u Općoj bolnici Šibensko-kninske županije

The influence of initial treatment on hospital readmission rates in patients with acute cholecystitis in the General Hospital of Šibenik-Knin County

Marija Valovičić Krečak¹, Ivan Krečak^{2,3,4}, Tatjana Šimurina^{5,6,7}

¹Opća bolnica Šibensko-kninske županije, Jedinica za osiguranje i kvalitetu zdravstvene skrbi, Šibenik, Hrvatska; ²Opća bolnica Šibensko-kninske županije, Služba interne medicine, Šibenik, Hrvatska; ³Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci, Rijeka, Hrvatska; ⁴Veleučilište u Šibeniku, Studij sestrinstva, Šibenik, Hrvatska; ⁵Opća bolnica Zadar, Odjel za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivnu medicinu; ⁶Sveučilište u Zadru, Odjel za zdravstvene studije, Zadar, Hrvatska; ⁷Medicinski fakultet Sveučilišta u Osijeku, Osijek, Hrvatska

Sažetak

Uvod: Rana laparoscopska kolecistektomija predstavlja metodu izbora liječenja bolesnika s akutnom upalom žučnjaka, no u svakodnevnoj praksi ovi bolesnici često se liječe konzervativno. Rane ponovne hospitalizacije (<30 dana) potencijalni su indikator kvalitete rada bolničke zdravstvene skrbi, a njihova povezanost s inicijalnim modalitetom liječenja akutne upale žučnjaka u Republici Hrvatskoj do sada nije istraživana.

Ispitanici i metode: Ovo je retrospektivno istraživanje provedeno u razdoblju od 2010. – 2023. godine kojim je analiziran utjecaj inicijalnog modaliteta liječenja akutne upale žučnjaka (konzervativno naspram kirurškoga) na ponovne hospitalizacije u Općoj bolnici Šibensko-kninske županije. Sekundarni ciljevi istraživanja su smrtnost, potreba za liječenjem u jedinici intenzivnog liječenja, duljina hospitalizacije i troškovi liječenja.

Rezultati: Ukupno je uključeno 130 bolesnika, od čega 45 žena (34,6%). Medijan dobi bolesnika bio je 72 godine (raspon 22 – 94 godine). Inicijalno liječenje bilo je operacijsko u 44 bolesnika (33,8%), a konzervativno u 86 bolesnika (66,2%), dok je broj ponovnih hospitalizacija iznosio 9 (6,9%). Konzervativno liječeni bolesnici bili su stariji, s težim komorbiditetom, te višim bilirubinom i jetrenim enzimima ($p < 0,050$ za sve analize). U neselekcioniranoj kohorti, trajanje hospitalizacije bilo je statistički značajno dulje u konzervativno liječenih bolesnika (medijan 9 naspram 7 dana; $p = 0,003$), no bez razlike u smrtnosti, potrebi za liječenjem u JIL-u, troškovima i ponovnim hospitalizacijama ($p > 0,050$ za sve analize). Kada su bolesnici upareni za spol, težinu bolesti i komorbiditet, ponovne hospitalizacije bile su statistički značajno češće u skupini konzervativno liječenih bolesnika (18,4% naspram 2,6%; $p = 0,025$).

Zaključak: Primarno kirurško liječenje predstavlja definitivno liječenje akutne upale žučnjaka. Ima podjednaku smrtnost i financijsko opterećenje kao konzervativno liječenje, te smanjuje broj ponovnih hospitalizacija. Rana laparoscopska kolecistektomija predstavlja metodu izbora liječenja za većinu bolesnika s akutnom upalom žučnjaka u Općoj bolnici Šibensko-kninske županije.

Ključne riječi: akutna upala žučnjaka; ponovna hospitalizacija; smrtnost; troškovi liječenja; trajanje hospitalizacije; kvaliteta zdravstvene skrbi

Summary

Introduction: Early laparoscopic cholecystectomy represents the treatment of choice for patients with acute cholecystitis. However, in everyday practice, many patients are still treated conservatively. Early

readmissions are considered a potential indicator of healthcare quality. Still, none of the studies have investigated the association of the initial treatment modality (surgery vs. conservative) on the rate of readmissions in Croatia.

Patients and methods: This retrospective single-center study was conducted in the period between 2010 and 2023 and evaluated early readmission rates for patients with acute cholecystitis in Šibenik-Knin County General Hospital, depending on the initial treatment modality (conservative vs. surgery). Secondary aims were mortality, need for intensive care unit treatment, length of hospital stay, and treatment costs.

Results: A total of 130 patients were included; the median age was 72 years (range 22-94), with 45 (34.6%) females. Initial treatment was surgery (93.2% early laparoscopic cholecystectomy) in 44 (33.8%) and conservative in 86 (66.2%) patients. The early readmission rate was 9 (6.9%). Conservatively treated patients were older, had more comorbidities, and had higher serum bilirubin and liver transaminases ($p < 0.050$ for all analyses). In the unselected cohort, the median length of hospital stay was longer in conservatively treated patients (median 9 vs. 7 days; $p = 0.003$), but there were no differences in mortality, ICU treatment, cost, and early readmission rate ($p > 0.050$ for all analyses). When patients were case-matched according to sex, disease severity, and comorbidities, the early readmission rate was significantly higher in those conservatively treated (18.4% vs. 2.6%; $p = 0.025$).

Conclusion: Early laparoscopic cholecystectomy represents a definitive treatment for acute cholecystitis. It has a similar mortality and financial burden as conservative treatment and is associated with lower readmission rates. Therefore, it represents the treatment of choice for most patients with acute cholecystitis in the General Hospital of Šibenik-Knin County.

Keywords: acute cholecystitis; rehospitalization; mortality; financial cost; length of stay; quality of healthcare

Uvod

Akutna upala žučnjaka (AUŽ) najčešća je komplikacija kolelitijaze, a nastaje kada žučni kamen ili mulj začepi vrat žučnjaka, što dovede do zastoja žuči u žučnjaku, njegove upale i sekundarne bakterijske infekcije. Bolesnici s AUŽ najčešće se hitno prezentiraju s boli ispod desnog rebrenog luka, uz povišenu tjelesnu temperaturu, mučninu i povraćanje. U krvnim nalazima uglavnom se nalazi povišen broj leukocita, a ako nije došlo do potpune opstrukcije žučnih vodova, jetreni enzimi i bilirubin najčešće su normalnih vrijednosti. Najčešće komplikacije AUŽ su hidrops ili empijem žučnjaka, perforacija žučnjaka s upalom potrbušnice i intraabdominalnim apscesom, fistula žučnjaka s crijevom i ileus žučnim kamencem, te konkomitantna akutna upala gušterače i žučnih vodova.¹

Rana laparoscopska kolecistektomija (LK) unutar 10 dana od početka simptoma i sedam dana od početka hospitalizacije zlatni je standard liječenja svih bolesnika s AUŽ osim onih u septičnom šoku i s apsolutnim anesteziološkim kontraindikacijama.² Naspram otvorenom pristupu, rana LK pokazuje niži mortalitet, kraći poslijeoperacijski boravak u bolnici i manju stopu infekcija rane.³ Odgođena LK (>6 tjedana) nakon konzervativno liječenog AUŽ također je čest terapijski pristup, no meta-analize pokazale su kako naspram odgođenoj, rana LK pokazuje manju stopu infekcija, ponovnih hospitalizacija i bolju kvalitetu života, uz jednaku stopu mortaliteta, ozljede žučnih vodova i drugih komplikacija⁴, a odlični rezultati rane LK potvrđeni su i u starijih bolesnika.⁵

Konačno, ranom LK mogu se izbjeći i navedene komplikacije povezane s kolelitijazom, kao i kasniji recidiv AUŽ tijekom razdoblja čekanja na odgođenu LK. Naime, pokazano je kako trećina konzervativno liječenih bolesnika s AUŽ doživi novi klinički događaj povezan sa žučnim kamencima nakon duljeg praćenja.⁶ Važno je naglasiti kako pristup liječenju AUŽ u svakodnevnom kliničkom radu ipak znatno varira. Primjerice, globalna iskustva kirurga u svakodnevnom kliničkom radu pokazuju kako većina njih preferira LK kao inicijalni pristup liječenju AUŽ, no manje od 50% njih to uspije i ostvariti, a glavni razlozi su značajni komorbiditet bolesnika i nedostupnost operacijske dvorane.⁷⁻⁹ U Republici Hrvatskoj (RH) trenutno nema kvalitetnih studija o preferiranim načinima liječenja AUŽ, osim prezentacije rezultata kirurškoga liječenja i poslijeoperacijskih komplikacija kod AUŽ u Općoj bolnici Zadar na 1. kongresu hepatopankreatikobilijarne kirurgije u Ljubljani 2018. godine.¹⁰

Ponovne hospitalizacije bilježe se kod 20% svih hospitaliziranih bolesnika, javljaju se nakon otpusta bolesnika, a definiraju se varijabilno kao ponovni prijam unutar 1, 2, 4 ili 12 mjeseci.¹¹ Rana rehospitalizacija (<30 dana) predstavlja 5-14% svih ponovnih prijama i često se uzima kao indikator kvalitete bolničke zdravstvene medicinske skrbi upravo zato jer se smatra potencijalno sprječivom, pogotovo tijekom rane poslijeoperacijske skrbi bolesnika. Najčešći uzroci ranih ponovnih hospitalizacija su visoka životna dob i teška akutna bolest, srčana dekompenzacija i kronična

opstruktivna plućna bolest, slabiji socioekonomski status, neuropsihijatrijski komorbiditet i bihevioralne poteškoće, bračni i nutritivni status, te duljina trajanja prve hospitalizacije.¹² Brojne države sustavno prate stope ponovne hospitalizacije, a neke od njih uvele su i financijske penale za bolnice s većim stopama ponovnih hospitalizacija.^{13,14} No, iako su ponovne hospitalizacije povezane s lošijom kvalitetom zdravstvene skrbi, kontroverzna je njihova povezanost s kvalitetom rada individualnih bolnica.¹⁵⁻¹⁹ Neki od razloga su i kvaliteta vanbolničke zdravstvene skrbi, nejasni razlozi ponovnih hospitalizacija, izostanak distinkcije planiranih i neplaniranih ponovnih hospitalizacija, varijabilna definicija vremena ponovnih hospitalizacija, rana smrtnost kao kompetitivni čimbenik za ponovnu hospitalizaciju, te nepotpuno i pogrešno elektronsko kodiranje podataka.¹⁶

Što se tiče AUŽ, meta-analiza pokazala je kako stopa ponovnih hospitalizacija nakon elektivne LK iznosi 3,3%,²⁰ a kod bolesnika s AUŽ rana LK naspram odgođenoj LK pokazuje manju učestalost vrućice i abdominalne boli nakon 72 sata, rjeđu učestalost povrata kolangitisa/AUŽ i septičnog šoka, što utječe i na stopu ranih ponovnih hospitalizacija.²¹ Iste se nakon LK najčešće javljaju rano, a glavni razlozi su bol, žutica, ulkusna bolest, intraabdominalna kolekcija, poslijeoperacijsko curenje žuči, upala gušterače i drugi razlozi, a većina ih je uzrokovana zaostalim žučnim kamencem.²² Jedinu dostupan i publicirani podatak iz RH jest onaj iz Kliničkog bolničkog centra Sestre Milosrdnice iz Zagreba u kojem je prijavljena stopa ponovnih hospitalizacija od 1,2% nakon elektivne LK.²³

Primarni cilj ovoga istraživanja bio je istražiti utjecaj inicijalnog modaliteta liječenja AUŽ (kirurški naspram konzervativni) na ponovne hospitalizacije ovih bolesnika u Općoj bolnici Šibensko-kninske županije s ciljem da se potonje pokušaju identificirati kao jedan od indikatora kvalitete bolničke zdravstvene skrbi bolesnika. Sekundarni ciljevi istraživanja bili su smrtnost, potreba za liječenjem u jedinici intenzivnog liječenja (JIL), duljina trajanja hospitalizacije i troškovi liječenja.

Bolesnici i metode

Dizajn istraživanja

Ovo je bilo retrospektivno opservacijsko istraživanje. Napravljen je retrospektivan pregled medicinske dokumentacije i pomoću MKB-10 šifri (K80.0, K80.1, K80.2, K80.4, K81, K81.0, K81.1, K81.9, K82, K82.0, K82.1, K82.2, K82.3) u razdoblju od 1. siječnja 2010. - 31. prosinca 2022. elektronski

su identificirani bolesnici s AUŽ liječeni u Općoj bolnici Šibensko-kninske županije. Klinički podaci svih identificiranih i uključenih ispitanika dodatno su ručno provjereni.

Uključni kriterij bila je AUŽ sa simptomima u trajanju do 10 dana a kojoj su dijagnoza i težina bolesti postavljeni po Tokijskim kriterijima iz 2018.²⁴ Isključni kriteriji bili su bolesnici s pridruženom akutnom upalom gušterače i kolangitisom, oni s teškom AUŽ, srednje teškom AUŽ i značajnom lokalnom upalom (bilijarni peritonitis, perikolecistični i jetreni apsces, gangrenozni i emfizematozni kolecistitis), te oni s pratećim ileusom uzrokovanim žučnim kamencem, tj. oni bolesnici koji bi *a priori* trebali biti primarno kirurški zbrinjavani.

Retrospektivno su bilježene kliničke i laboratorijske karakteristike bolesnika, te broj ponovnih hospitalizacija bolesnika, smrtnost unutar 30 dana od prve hospitalizacije, učestalost liječenja u Jedinici intenzivnog liječenja (JIL), duljine hospitalizacija i troškovi liječenja. Komorbiditet je prikazan individualno i sumarno pomoću Charlsonovog indeksa komorbiditeta korigiranog za dob (engl. *Age-adjusted Charlson Comorbidity Index - aCCI*), najčešće korištenog alata za procjenu utjecaja komorbiditeta na preživljenje bolesnika.²⁵ Za dio bolesnika procijenjen je i ASA status, tj. sustav klasifikacije rizičnih bolesnika pred anesteziju, prema Američkom društvu anesteziologa (engl. *American Society of Anesthesiologists - ASA*).²⁶

Ponovna hospitalizacija bila je definirana kao ona <30 dana i uzrokovana ponovnom epizodom AUŽ ili njezinim komplikacijama (hidrops, empijem, apsces, perforacija, bilom, akutna upala gušterače, upala žučnih vodova i ileus). Planirana hospitalizacija za naknadno elektivno operacijsko liječenje (kolecistektomija) nakon inicijalno uspješno konzervativno liječene AUŽ nije bila klasificirana kao ponovna hospitalizacija.

Statistička analiza

Licencirani statistički program MedCalc Statistical Software® (Ostend, Belgija, verzija 20.016) korišten je pri svim analizama. Distribucija podataka provjerena je Shapiro-Wilk testom. Kategorijske varijable analizirane su hi-kvadrat testom ili Fisherovim egzaktnim testom, gdje je to bilo prikladno, a kontinuirane Mann-Whitney U testom. Metoda uparivanja (engl. *case-matching*) u odnosu 1:1 za spol, CCI (+/- 1 bod) i težinu AUŽ korištena je kako bi se balansirale potencijalne nejednakosti između dvije skupine bolesnika. P-vrijednosti <0.050 smatrane su statistički značajnima pri svim analizama.

Etička načela

Istraživanje je provedeno u skladu s Helsinškom deklaracijom i odobreno od strane Etičkog povjerenstva Opće bolnice Šibensko-kninske županije (broj odobrenja: 007-10/23-01/1). U istraživanju su poštivana načela povjerljivosti podataka i anonimnost bolesnika. Obzirom na retrospektivni dizajn studije, Etičko povjerenstvo nije zahtijevalo potpisivanje informiranog pristanka bolesnika.

Rezultati

U istraživanje je ukupno bilo uključeno 130 bolesnika, od toga 45 žena (34,6%), s medijanom dobi od 72 godina (raspon 22 - 94), medijanom ASA skora 2 (raspon 1 - 4) i medijanom aCCI od 4 boda (raspon 0 - 12). Trideset i devet bolesnika (30%) imalo je blagu, a njih 91 (70%) srednje tešku upalu. Upala uzrokovana kamencem bila je predominantan uzrok AUŽ (n=126, 97%). Medijan trajanja simptoma do hospitalizacije bio je dva dana (raspon 0-10). Inicijalno liječenje bilo je operacijsko u 44 (33,8%), a konzervativno u 86 (66,2%) bolesnika. Gotovo su svi bolesnici inicijalno kirurški liječeni, operirani laparoskopiskom pristupom (n=41/44, 93,2%), jedna bolesnica otvorenim pristupom (laparotomijom), a kod dvoje bolesnika bila je potrebna konverzija u laparotomiju nakon početnog laparoskopskog kirurškog pristupa.

Unutar 30 dana ponovno je hospitalizirano devet (6,9%) bolesnika. Medijan trajanja prve hospitalizacije bio je osam dana (raspon 1 - 36), a potrebu za liječenjem u JIL-u imalo je 12 bolesnika (9,2%). Unutar 30 dana umrla su četiri bolesnika (3,1%). Medijan troškova liječenja bio je 1353,86 eura (raspon 106,20 - 14149,60). Ponovne hospitalizacije bile su povezane sa ženskim spolom (n=6/45, 13,3%, naspram 3/85, 3%; p=0,036), dok nije bilo povezanosti s dobi bolesnika, ASA i aCCI skorom, težinom AUŽ, upalnim biljezima, ili komorbiditetom bolesnika (p>0,050 za sve analize). Zanimljivo, iako su ponovne hospitalizacije bile češće u žena, nije nađena statistički značajna razlika između dobi, aCCI, težine AUŽ, komorbiditeta, upalnih biljega, bilirubina i transaminaza u odnosu prema muškarcima (p>0,050 za sve analize), no ove subanalize ograničene su malim brojem bolesnika i događaja od interesa.

Tablica 1. sumarno prikazuje kliničke karakteristike i ciljne ishode svih (neselekcioniranih) bolesnika s AUŽ, te njihove razlike ovisno o inicijalnom modalitetu liječenja. Kako je vidljivo, operacijski liječeni bolesnici bili su mlađi (p<0,001), s nižim aCCI (p<0,001), s nižom učestalošću arterijske hipertenzije (p=0,009), ulkusne (p=0,028) i zloćudne bolesti (p=0,023), te nižim serumskim koncentracijama aspartat-aminotransferaze (p=0,014) i bilirubina (p<0,001), uz trend niže serumske koncentracije C-reaktivnog proteina (p=0,065).

Tablica 1. Razlike u kliničkim i laboratorijskim karakteristikama neselekcioniranih bolesnika s akutnom upalom žučnjaka, ovisno o inicijalnom modalitetu liječenja. Korišteni su hi-kvadrat, Fisherov egzaktni test i Mann-Whitney U test.

Table 1 Differences in clinical and laboratory characteristics of unselected patients with acute cholecystitis, depending on the initial treatment modality. Chi-square, Fisher's exact test and Mann-Whitney U test were used

Varijabla Variable	Ukupno (n=130) Total	Operacijski liječeni (n=44, 33,8%) Surgically treated	Konzervativno liječeni (n=86, 66,2%) Conservatively treated	P vrijednost P value
Spol, ženski Gender/female	45 (34,6%)	18 (42,2%)	27 (31,5%)	0,282
Dob, godine (medijan, raspon) Age (median, range)	72 (22-94)	66 (22-87)	75 (32-94)	<0,001
Težina bolesti Illness severity	39 (30%)	13 (29,5%)	26 (30,2%)	0,935
-blaga/mild srednja/average	91 (70%)	31 (70,5%)	60 (69,8%)	
Nekalkulozna upala žučnjaka Non-calculous inflammation of the gallbladder	4 (3,1%)	0	4 (4,7%)	0,147

Varijabla Variable	Ukupno (n=130) Total	Operacijski liječeni (n=44, 33,8%) Surgically treated	Konzervativno liječeni (n=86, 66,2%) Conservatively treated	P vrijednost P value
Trajanje simptoma, dani (medijan, raspon) <i>Duration of symptoms, days (median, range)</i>	2 (0-10)	1,5 (1-10)	2 (0-10)	0,179
aCCI, skor (medijan, raspon) <i>aCCI, score (median, range)</i>	4 (0-12)	3 (0-10)	5 (0-12)	<0,001
ASA, skor (medijan, raspon), n=44 <i>ASA, score (median, range),</i>	2 (1-4)	2 (1-4)	2 (1-4)	0,966
Arterijska hipertenzija (n=128) <i>Arterial hypertension</i>	74 (57,8%)	18 (41,9%)	56 (65%)	0,009
Raniji infarkt miokarda (n=128) <i>Previous myocardial infarction</i>	11 (8,6%)	3 (7%)	8 (9,4%)	0,643
Kronično srčano zatajenje (n=128) <i>Chronic heart failure</i>	27 (21,1%)	7 (16,3%)	20 (23,5%)	0,344
Periferna arterijska bolest (n=127) <i>Peripheral arterial disease</i>	14 (11%)	4 (9,3%)	10 (11,9%)	0,658
Raniji ICV/TIA (n=128) <i>Earlier ICV/TIA</i>	11 (8,6%)	4 (9,3%)	7 (8,2%)	0,839
Demencija (n=128) <i>Dementia</i>	8 (6,2%)	3 (7%)	5 (5,9%)	0,809
KOPB (n=128)	4 (3,1%)	0	4 (4,7%)	0,150
Bolest vezivnog tkiva <i>Connective tissue disease</i>	0	0	0	-
Ulkusna bolest (n=128) <i>Ulcer</i>	27 (20,3%)	4 (9,3%)	22 (25,9%)	0,028
Jetrena bolest <i>liver disease (n=128)</i>				
-nema				
-povišene transaminaze	123 (96,1%) 3 (2,3%)	40 (100%) 0	80 (94,1%) 3 (3,5%)	0,268
-ciroza jetre <i>elevated transaminases -liver cirrhosis</i>	2 (1,6%)	0	2 (2,4%)	
Šećerna bolest <i>Diabetes (n=128)</i>				0,395
- none	99 (77,3%)	35 (81,4%)	64 (75,3%)	
- without complications	16 (12,5%)	3 (7%)	13 (15,3%)	
- with complications	13 (10,2%)	5 (11,6%)	8 (9,4%)	
Hemiplegija (n=128) <i>Hemiplegia</i>	7 (5,5%)	3 (7%)	4 (4,7%)	0,595
Bubrežna bolest (n=128)	0	0	0	-

Varijabla Variable	Ukupno (n=130) Total	Operacijski liječeni (n=44, 33,8%) Surgically treated	Konzervativno liječeni (n=86, 66,2%) Conservatively treated	P vrijednost P value
<i>Kidney disease</i>				
Zloćudna bolest (n=128)				
<i>Malignant disease</i>				
- nema	113 (88,3%)	42 (97,7%)	71 (83,5%)	0,023
-lokalizirano	13 (10,2%)	0	13 (15,3%)	
-metastatski	2 (1,6%)	1 (2,3%)	1 (1,2%)	
-none				
-localized				
-metastatic				
Leukemija	2 (1,6%)	0	2 (2,4%)	0,312
Limfom	0	0	0	-
AIDS	0	0	0	-
Leukociti, $\times 10^9$ (medijan, raspon) (median, range)	11,5 (3,3-33,6)	11,7 (3,4-26,2)	11,45 (3,3-33,6)	0,842
CRP, mg/L (medijan, raspon) (median, range)	90,7 (0,2-373,1)	23,5 (0,2-349,3)	117,6 (0,3-373,1)	0,065
Bilirubin, $\mu\text{mol/L}$ (medijan, raspon) (median, range)	24,2 (4,3-142,2)	16 (4,3-53,5)	28,8 (5,6-142,2)	<0,001
AST, IU/L (medijan, raspon) (median, range)	27 (9-1098)	23 (10-243)	29 (9-1098)	0,014
ALT, IU/L (medijan, raspon) (median, range)	28,5 (6-871)	22,5 (6-559)	31 (9-871)	0,084

aCCI-Charlsonov indeks komorbiditeta korigiran za dob, ASA=American Society of Anesthesiologists, ICV/TIA=ishemijski cerebrovaskularni moždani udar/tranzitorna ishemijska ataka, KOPB=kronična opstruktivna plućna bolest, AIDS=sindrom stečene imunodeficijencije, CRP=C-reaktivni protein, AST=aspartat-aminotferaza, ALT=alanin-aminotferaza, IU/L=internacionalna jedinica po litri, JIL=jedinica intenzivnog liječenja

aCCI-Charlson age-adjusted comorbidity index, ASA=American Society of Anesthesiologists, ICV/TIA=ischemic cerebrovascular stroke/transient ischemic attack, COPD=chronic obstructive pulmonary disease, AIDS=acquired immunodeficiency syndrome, CRP=C-reactive protein, AST =aspartate aminotferase, ALT=alanine aminotferase, IU/L=international unit per liter, ICU=intensive care unit

Tablica 2. prikazuje razlike u ciljnim kliničkim ishodima neselekcioniranih bolesnika s AUŽ. Kako je i prikazano, trajanje hospitalizacije bilo je značajno dulje u konzervativno liječenih bolesnika ($p=0,003$), dok nije bilo statistički značajne razlike u odnosu na ponovne hospitalizacije, smrtnost, potrebu za liječenjem u JIL-u i troškove liječenja ($p>0,050$ za sve analize). Kako bi se pokušale balansirati nejednakosti u određenim kliničkim karakteristikama, korištena je statistička metoda uparivanja (engl. *case-matching*) kojom su bolesnici

upareni za spol, aCCI (+/- 1 bod) i težinu bolesti u odnosu 1:1. Ovom metodom izdvojeno je 76 bolesnika sličnih osnovnih karakteristika (38 u obje terapijske skupine).

Kako je prikazano u Tablici 3. ponovne hospitalizacije bile su statistički značajno češće u konzervativno liječenih bolesnika ($p=0,025$), dok nije bilo statistički značajne razlike u smrtnosti, liječenju u JIL-u, duljini trajanja hospitalizacije i troškovima liječenja ($p>0,050$ za sve analize).

Tablica 2. Razlike u ciljnim kliničkim ishodima neselekcioniranih bolesnika s akutnom upalom žučnjaka, ovisno o inicijalnom modalitetu liječenja. Korišteni su hi-kvadrat, Fisherov egzaktni test i Mann-Whitney U test.

Table 2 Differences in the target clinical outcomes of unselected patients with acute cholecystitis, depending on the initial treatment modality. Chi-square, Fisher's exact test and Mann-Whitney U test were used.

Varijabla Variable	Ukupno (n=130) Total	Operacijski liječeni (n=44, 33,8%) Surgically treated	Konzervativno liječeni (n=86, 66,2%) Conservatively treated	P vrijednost P value
Duljina trajanja hospitalizacije, dani (medijan, raspon) Length of hospitalization, days (median, range)	8 (1-36)	7 (1-34)	9 (3-36)	0,003
Trošak hospitalizacije, euro (medijan, raspon) Cost of hospitalization, euro (median, range)	1353,86 (106,2-14149,60)	1389,86 (106,2-6596,4)	1348,68 (145,6-14149,60)	0,898
Liječen u JIL Treated in the ICU	12 (9,2%)	6 (13,6%)	6 (7%)	0,220
Umro <30 dana Died <30 days	4 (3,1%)	2 (4,5%)	2 (2,3%)	0,489
Ponovna hospitalizacija <30 dana Repeated hospitalization <30 days	9 (6,9%)	1 (2,3%)	8 (9,3%)	0,136

JIL=jedinica intenzivnog liječenja 7 ICU Intensive Care Unit

Tablica 3. Razlike u ciljnim kliničkim ishodima bolesnika s akutnom nekomplikiranom upalom žučnjaka ovisno o inicijalnom modalitetu liječenja kada su upareni za spol, komorbiditet i težinu bolesti.

Table 3 Differences in the target clinical outcomes of patients with acute uncomplicated cholecystitis depending on the initial treatment modality when matched for sex, comorbidity and disease severity.

Varijabla Variable	Operacijski liječeni (n=38) Surgically treated	Konzervativno liječeni (n=38) Conservatively treated	P vrijednost P value
Spol, ženski Gender/female	13 (34,2%)	13 (34,2%)	1,0
Težina bolesti -blaga -srednja Disease severity - mild - medium	9 (23,7%) 29 (76,3%)	9 (23,7%) 29 (76,3%)	1,0
aCCI, skor (medijan, raspon) aCCI, score (median, range)	4 (0-10)	4 (0-10)	0,809
Duljina trajanja hospitalizacije, dani (medijan, raspon) Length of hospitalization, days (median, range)	8 (2-34)	8 (3-29)	0,331

Varijabla Variable	Operacijski liječeni (n=38) Surgically treated	Konzervativno liječeni (n=38) Conservatively treated	P vrijednost P value
Trošak hospitalizacije, euro (medijan, raspon <i>Cost of hospitalization, euro (median, range)</i>)	1477,33 (139,73-6596,4)	1315,4 (145,6-6048)	0,581
Liječen u JIL <i>Treated in the ICU</i>	6 (15,8%)	2 (5,3%)	0,137
Umro <30 dana <i>Died <30 days</i>	2 (5,1%)	0	0,154
Ponovna hospitalizacija <i>Repeated hospitalization</i>	1 (2,6%)	7 (18,4%)	0,025

aCCI-Charlsonov indeks komorbiditeta korigiran za dob, JIL=jedinica intenzivnog liječenja.
aCCI-Charlson comorbidity index adjusted for age, ICU=intensive care unit.

Detaljnije su analizirani uzroci ponovnih hospitalizacija u konzervativno liječenih bolesnika. U svih konzervativno liječenih bolesnika s ponovnom hospitalizacijom (n=8) je to bila ponovljena akutna upala žučnjaka, kod dva bolesnika s empijom žučnjaka, a kod jednoga s akutnom upalom gušterače bilijarne etiologije. Kod jedinog ponovno hospitaliziranog bolesnika, inicijalno operacijski liječenoga to je bila intraabdominalna kolekcija žučibilom. Od devet bolesnika koji su bili ponovno hospitalizirani, šest (66,6%) ih je liječeno operacijski, a tri su ponovno liječena konzervativno. Jedini ponovno hospitalizirani bolesnik koji je preminuo jest onaj s poslijeoperacijskim bilomom, nakon što je ponovno operiran i liječen u JIL-u.

Šesnaest bolesnika (18,6%) je inicijalno započelo konzervativno liječenje, no morali su biti hitno operirani tijekom te iste hospitalizacije, sedam njih (43,7%) zbog perforacije žučnjaka, tri (12,8%) zbog razvoja empijama, tri (12,8%) zbog trajne boli i tri (18,7%) bolesnika zbog ponovnog napada boli nakon kraćeg razdoblja smirivanja tegoba. Većina ovih bolesnika (n=13/16, 81,2%) operirana je laparoskopski, a troje otvorenim kirurškim pristupom. Očekivano, ovi su bolesnici bili dulje hospitalizirani (medijan 15 vs. 8 dana; p=0,008), češće liječeni u JIL-u (n=6/16, 37,5%, naspram 0%; p<0,001) s višim troškovima liječenja (medijan 3372,86 naspram 1244,73 eura; p=0,001), dok nije bilo razlike u smrtnosti (1/16, 6,2%, naspram 1/70, 1,4%; p=0,251) i ponovnim hospitalizacijama (1/16, 6,2%, naspram 7/70, 10%; p=0,643).

Rasprava

Ovo je prvo istraživanje koje je analiziralo ishode liječenja bolesnika s AUŽ i stopu ponovnih hospitalizacija u Općoj bolnici Šibensko-kninske županije. Koliko nam je poznato, ovo je i prvo istraživanje koje je analiziralo ponovne

hospitalizacije bolesnika s AUŽ, ovisno o inicijalnom terapijskom pristupu. Dodatno, kako bismo pokušali definirati ponovne hospitalizacije u bolesnika s AUŽ, kao jedan od indikatora kvalitete rada u Općoj bolnici Šibensko-kninske županije vodili smo se ranije spomenutim metodološkim nedostacima ponovnih hospitalizacija - točno je definirana ciljana populacija bolesnika i razlozi ponovnih hospitalizacija, težina inicijalne bolesti, vremenski okvir ponovne hospitalizacije, konkurentni događaji (rana smrtnost) i troškovi liječenja, dok je potpunost podataka ručno provjeravana za sve bolesnike, što smanjuje mogućnost pogrešnog elektronskog kodiranja.

Bez obzira na terapijske smjernice i činjenicu da je medijan ASA skora bio nizak, te slično i izvješćima iz drugih zemalja,⁷⁻⁹ tek trećina bolesnika s AUŽ u Općoj bolnici Šibensko-kninske županije liječena je kirurški, dominantno laparoskopski. Neki od mogućih razloga su nezgodno vrijeme prezentacije bolesnika u hitnoj službi, vještina dežurnog kirurga, nedostupnost operacijske dvorane, starija životna dob uključenih bolesnika (medijan u ovom istraživanju bio je 72 godine), te prateći komorbiditet, a vjerojatno i dugogodišnje razdoblje uključivanja bolesnika u kojem su se recentne terapijske smjernice znatno mijenjale s preporukom primarnog kirurškoga liječenja.^{2,24} Pokazano je kako je ukupna stopa ponovnih hospitalizacija nakon liječenja AUŽ u Općoj bolnici Šibensko-kninske županije nešto veća (6,9%) od onih publiciranih u meta-analizama (3,3%)²⁰ i neovisna o inicijalnom modalitetu liječenja, no potrebno je naglasiti da je ovo istraživanje bilo primarno fokusirano na bolesnike s AUŽ, dok su publicirani rezultati obuhvaćali i bolesnike s elektivnim LK, gdje je očekivana stopa komplikacija ipak znatno manja.²⁰ Nadalje, iako je numerički veći broj neselecioniranih i konzervativno liječenih bolesnika bio ponovno hospitaliziran, u cijeloj kohorti nije pokazana razlika u stopi ponovnih hospitalizacija ovisno o inicijalnom

modalitetu liječenja, dok je duljina trajanja hospitalizacije bila kraća u onih operiranih. Treba ponovno naglasiti i kako su konzervativno liječeni bolesnici češće bili starije životne dobi, s arterijskom hipertenzijom, ulkusom i zloćudnim bolestima, te generalno s više komorbiditeta, što je moguće utjecalo na odluku o inicijalnoj konzervativnoj stabilizaciji bolesnika s planom skorog operacijskog zahvata. S tim je u skladu i podatak da je gotovo jedna petina svih inicijalno konzervativno liječenih bolesnika operirana tijekom te iste hospitalizacije. Ti su bolesnici, međutim, imali i najlošije ishode s razvijenim komplikacijama, najdulje vrijeme trajanja hospitalizacije, dugotrajnije liječenje u JIL-u i veće troškove liječenja. Navedeno ukazuje na izrazitu važnost prepoznavanja bolesnika s AUŽ kod kojih se mogu razviti komplikacije bolesti i nepovoljni ishodi ukoliko se planira konzervativno liječenje.

S druge strane, kada su bolesnici upareni po klinički značajnim prezentirajućim karakteristikama (komorbiditet, spol i težina AUŽ), stopa ponovnih hospitalizacija u Općoj bolnici Šibensko-kninske županije bila je statistički značajno viša u onih konzervativno liječenih (18,4% naspram 2,6%). U ovom je slučaju stopa ponovnih hospitalizacija u kirurški liječenih bolesnika odgovarala ili je bila čak i bolja od onih publiciranih, dok je u konzervativno liječenih bila viša.^{6, 20-22} U uparenih bolesnika nije bilo statistički značajnih razlika u smrtnosti, potrebi za liječenjem u JIL-u, duljini trajanja hospitalizacije i troškovima liječenja između dvije terapijske skupine. S obzirom na to da LK predstavlja definitivno liječenje AUŽ, navedeni rezultati sugeriraju kako je za većinu bolesnika rana LK optimalan terapijski modalitet i u uvjetima Opće bolnice Šibensko-kninske županije.

Što se tiče rane smrtnosti AUŽ u Općoj bolnici Šibensko-kninske županije, stopa je bila nešto viša nego u velikim međunarodnim studijama (3,1% naspram 1,1%)²⁶ i rijetkim publiciranim iskustvima iz drugih bolnica u RH, točnije Požege (1,74%).²⁷ Neki od razloga mogu biti starija uključena populacija sa značajnijim komorbiditetom, te činjenica da je znatno veći dio bolesnika inicijalno bio konzervativno liječen s čestim spasonosnim operacijskim zahvatom. S druge strane, podjednaka rana smrtnost u obje skupine bolesnika sugerira kako konzervativni pristup može i dalje biti vrijedna terapijska opcija kod probrane skupine bolesnika.

Troškovi liječenja bili su u neselecioniranoj kohorti i uparenoj kohorti podjednaki. Mogući razlozi su dulje trajanje liječenja i produljena antibiotska terapija u konzervativno liječenih bolesnika, te uključivanje konzervativno liječenih bolesnika koji su ipak bili operirani tijekom iste hospitalizacije u

skupinu konzervativno liječenih, što je značajno povisilo troškove liječenja.

Nedostaci ovoga istraživanja su retrospektivni dizajn ograničen na jednu bolnicu, limitiran broj uključenih bolesnika, te malen broj događaja i činjenica da prikazani rezultati ne moraju nužno odgovarati drugim geografskim područjima RH. Također, uslijed retrospektivnog dizajna nismo bili u mogućnosti analizirati različite demografske i socioekonomske čimbenike koji su mogli utjecati na stope ponovnih hospitalizacija, kao i potencijalni utjecaj kvalitete vanbolničke medicinske skrbi. Iako navedeni čimbenici doista predstavljaju kvalitetu zdravstvene skrbi, te su mogli utjecati na stope ponovnih hospitalizacija u Općoj bolnici Šibensko-kninske županije, oni ne predstavljaju kvalitetu bolničke skrbi u užem smislu pojma.

Zaključak

Rano kirurško liječenje predstavlja preferirano i definitivno liječenje AUŽ s kojom se otklanja mogućnost komplikacija kolelitijaze u vremenu čekanja odgođenog zahvata. Također, rana kolecistektomija znači manje troškove po zdravstveni sustav jer se uklanja potreba nove hospitalizacije radi planiranog elektivnog zahvata. S obzirom na podjednaku smrtnost, podjednaku učestalost liječenja u JIL-u i podjednake financijske troškove operacijskog i konzervativnog liječenja, bolesnik s AUŽ, ne treba potpuno isključiti konzervativni pristup koji se također pokazao kao vrijedna terapijska opcija za određene skupine bolesnika, poglavito one starije životne dobi i sa značajnim komorbiditetom. Zaključno, rana LK ima podjednaku smrtnost i financijsko opterećenje kao konzervativno liječenje, smanjuje broj ranih ponovnih hospitalizacija, predstavlja definitivno liječenje, a samim time i metodu izbora liječenja za većinu bolesnika s AUŽ u Općoj bolnici Šibensko-kninske županije.

Literatura

1. Wu K, Xiao L, Xiang J, Huan L, Xie W. Is early laparoscopic cholecystectomy after clearance of common bile duct stones by endoscopic retrograde cholangiopancreatography superior?: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine (Baltimore)* 2022;101:e31365.
2. Pisano M, Allievi N, Gurusamy K, et al. 2020 World Society of Emergency Surgery updated guidelines for the diagnosis and treatment of acute calculus cholecystitis. *World J Emerg Surg* 2020;15:61.
3. Coccolini F, Catena F, Pisano M, et al. Open versus laparoscopic cholecystectomy in acute cholecystitis.

- Systematic review and meta-analysis. *Int J Surg* 2015;18:196–204.
4. Song GM, Wei Bian XTZ, Zeng XT, Zhou JG, Luo YA, Tian X. Laparoscopic cholecystectomy for acute cholecystitis: early or delayed? Evidence from a systematic review of discordant meta-analyses. *Medicine (Baltimore)* 2016;95:e3835
 5. Kivivuori A, Salminen P, Ukkonen M, et al. Laparoscopic cholecystectomy versus antibiotic therapy for acute cholecystitis in patients over 75 years: Randomized clinical trial and retrospective cohort study. *Scand J Surg.* 2023;112:219-226.
 6. Schmidt M, Søndena K, Vetthus M, Berhane T, Eide GE. Long-term follow-up of a randomized controlled trial of observation versus surgery for acute cholecystitis: non-operative management is an option in some patients. *Scand J Gastroenterol* 2011;46:1257-62.
 7. Badia JM, Nve E, Jimeno J, Guirao X, Figueras J, Arias-Díaz J. Surgical management of acute cholecystitis. Results of a nation-wide survey among Spanish surgeons. *Cir Esp* 2014;92:517-24.
 8. Yamashita Y, Takada T, Hirata K. A survey of the timing and approach to the surgical management of patients with acute cholecystitis in Japanese hospitals. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2006;13:409-15.
 9. Al-Mulhim AA. A survey of surgical management of acute cholecystitis in eastern Saudi Arabia. *Saudi J Gastroenterol* 2009;15:176-80.
 10. Mihanović J, Domini E, Jović N, et al. Early Cholecystectomy in Acute Calculous Cholecystitis Still Burdened by Serious Surgical Complications. *Gastroenterolog* 2018; Supplement 2:141.
 11. Jencks SF, Williams MV, Coleman EA. Rehospitalizations among patients in the Medicare fee-for-service program. *N Engl J Med* 2009 ;360:1418-28.
 12. Benbassat J, Taragin M. Hospital readmissions as a measure of quality of health care: advantages and limitations. *Arch Intern Med* 2000;160:1074-81.
 13. Department of Health. The operating framework. 2010. Available: https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/151906/dh_122736.pdf.pdf. Pristupljeno 11.5.2024.
 14. Australian Government. Australian Institute of Health and Welfare. National Healthcare Agreement: PI 23- Unplanned hospital readmission rates, 2013 QS. Available: <http://meteor.aihw.gov.au/content/index.php/tml/itemId/507456>. Pristupljeno 11.5.2024.
 15. Weissman JS, Ayanian JZ, Chasan-Taber S, Sherwood MJ, Roth C, Epstein AM. Hospital readmissions and quality of care. *Med Care* 1999;37:490-501.
 16. Fischer C, Lingsma HF, Marang-van de Mheen PJ, Kringos DS, Klazinga NS, Steyerberg EW. Is the readmission rate a valid quality indicator? A review of the evidence. *PLoS One* 2014;9:e112282.
 17. Lucas DJ, Pawlik TM. Readmission after surgery. *Adv Surg* 2014;48:185-99.
 18. Tsai TC, Joynt KE, Orav EJ, Gawande AA, Jha AK. Variation in surgical-readmission rates and quality of hospital care. *N Engl J Med* 2013;369:1134-42.
 19. van Walraven C, Jennings A, Taljaard M, et al. Incidence of potentially avoidable urgent readmissions and their relation to all-cause urgent readmissions. *CMAJ* 2011;183:E1067-72.
 20. McIntyre C, Johnston A, Foley D, et al. Readmission to hospital following laparoscopic cholecystectomy: a meta-analysis. *Anaesthesiol Intensive Ther* 2020;52:47-55.
 21. Gutt CN, Encke J, Königer J, et al. Acute cholecystitis: early versus delayed cholecystectomy, a multicenter randomized trial (ACDC study, NCT00447304). *Ann Surg* 2013;258:385-93
 22. Sanjay P, Weerakoon R, Shaikh IA, Bird T, Paily A, Yalamarthi S. A 5-year analysis of readmissions following elective laparoscopic cholecystectomy - cohort study. *Int J Surg* 2011;9:52-4.
 23. Glavčić G, Kopljar M, Zovak M, Mužina-Mišić D. Discharge after elective uncomplicated laparoscopic cholecystectomy: can the postoperative stay be reduced? *Acta Clin Croat* 2018;57(4):669-672.
 24. Yokoe M, Hata J, Takada T, et al. Tokyo Guidelines 2018: diagnostic criteria and severity grading of acute cholecystitis (with videos). *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2018;25:41-54.
 25. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis* 1987;40:373-83.
 26. Doyle DJ, Hendrix JM, Garmon EH. American Society of Anesthesiologists Classification. 2023. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024.
 27. Glavić Z, Begić L, Šimleša D, Rukavina A. Treatment of acute cholecystitis. A comparison of open vs laparoscopic cholecystectomy. *Surg Endosc* 2001;15:398-401