



Acta

Medica

Croatia



Vol. 71 2017.
Broj 2
Zagreb

UDC 61 • AMCREF 71 (2)
77-148 (2017)
ISSN 1330-0164

ACTA MEDICA CROATICA

GLASILO AKADEMIJE MEDICINSKIH ZNANOSTI HRVATSKE
Journal of the Academy of Medical Sciences of Croatia

Urednik – Editor-in-Chief

PETAR KES

Pomoćnik urednika – Editorial Assistant

ILIJA KUZMAN

Tajnik – Secretary

NIKOLA JANKOVIĆ

Tehnička urednica – Technical Editor

DUNJA BERITIĆ-STAHULJAK

Urednički odbor – Section Editors

Iva Alajbeg, Marko Banić, Nikolina Bašić Jukić, Josip Čulig, Iva Dekaris, Marko Duvnjak, Josip Djelmiš, Alenka Gagro, Josipa Kern, Dragutin Košuta, Ratko Matijević, Sanjin Rački, Zvonko Rumboldt, Adriana Vince

Predsjednik Uredničkog savjeta – Chief Council

JASNA LIPOZENČIĆ

Počasna urednica – Honorary Editor

NASTJA KUČIŠEC TEPEŠ

Urednički savjet – Editorial Council

Mladen Belicza (Zagreb), Eugenija Cividini (Zagreb), Theodor Dürriegl (Zagreb), Davorin Djanić (Slavonski Brod), Vladimir Goldner (Zagreb), Željko Grabarević (Zagreb), Olga Jelić (Slavonski Brod), Tatjana Jeren (Zagreb), Vjekoslav Jerolimov (Zagreb), Anica Jušić (Zagreb), Eduard Klain (Zagreb), Vasilije Nikolić (Zagreb), M. William Novick (Memphis), Vlado Oberiter (Zagreb), Mladen Pavlović (Zagreb), Momir H. Polenaković (Skopje), Kristina Potočki (Zagreb), Senija Rašić (Sarajevo), Željko Reiner (Zagreb), Johannes Ring (München), Danijel Rukavina (Rijeka), Melita Valentić-Peruzović (Zagreb), John Wallwork (Cambridge), Ljiljana Zergollern-Čupak (Zagreb), Željko Zupančić (Zagreb)

Lektor – Language Editor

Antonija Redovniković

Omotna stranica – Cover designed

Ivan Picelj

Adresa Uredništva – Address of the Editorial Board

ACTA MEDICA CROATICA

Akademija medicinskih znanosti Hrvatske

Praška 2/III, 10000 Zagreb, Hrvatska

Tel/fax: +385 1 46 40 589; E-mail: actamedicacroatica@amzh.hr Web: www.amzh.hr

Časopis se tiska četiri puta godišnje. Prigodno se mogu publicirati tematski brojevi i suplementi.

The Journal is published four times a year. Conveniently may be publish supplements.

Naručuje se neposredno od Uredništva. Godišnja pretplata u zemlji iznosi za ustanove 350 kn, za pojedince 150 kn, a uplaćuje se na račun IBAN: HR5423600001101481831 pri Zagrebačkoj banci.

Orders can be placed directly to our Editorial Office. The annual subscription outside Croatia is US \$150 to be paid to our bank account Akademija medicinskih znanosti Hrvatske, Privredna banka Zagreb d.d., Radnička cesta 50, 10000 Zagreb, Croatia, SWIFT PBZGHR2X IBAN: HR6323400091110089793 (for Acta Medica Croatica).

Tisak – Print:

Gradska tiskara Osijek d.d., 31000 Osijek, Croatia

Tiska se u 500 primjeraka - Printed in 500 copies

*Tiskanje časopisa potpomognuto je financijskim sredstvima Ministarstva znanosti i tehnologije RH.
The printing of the Journal is subsidized by the Ministry of Science and Technology of the Republic of Croatia*

acta medica croatica

Časopis Akademije medicinskih znanosti Hrvatske

Acta Med Croatica • Vol. 71 Br. 2 • Str. 77-148 • Zagreb, lipanj 2017.

The Journal of the Academy of Medical Sciences of Croatia

Indexed/abstracted in:

Biosis Previews

Cancerlit

Embase/Excerpta Medica

Health Planning and Administration

Medline/Index Medicus

Toxline

EBSCO

SMJERNICE ZA UNAPRJEĐENJE ELEKTRONIČKOG ZDRAVSTVENOG ZAPISA

JOSIPA KERN¹, BISERKA BERGMAN MARKOVIĆ^{1,2}, PREDRAG PALE^{1,3}, INGE HEIM¹,
BOŽICA TRNKA¹, GORANKA RAFAJ^{1,4}, KARMEN LONČAREK^{1,5}, KRISTINA FIŠTER^{1,2},
MIROSLAV MAĐARIĆ¹, ĐURO DEŽELIĆ^{1,2}, VESNA ILAKOVAC^{1,6}, MARIJAN ERCEG^{1,7}, IVAN
PRISTAŠ^{1,7}, ANAMARIJA MARGAN ŠULC^{1,8}, SILVIJE VULETIĆ^{1,2}

¹Odbor za e-zdravlje, Akademija medicinskih znanosti Hrvatske, Zagreb; ²Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet, Zagreb; ³Sveučilište u Zagrebu, Fakultet elektrotehnike i računarstva, Zagreb; ⁴Visoka tehnička škola Bjelovar, Stručni studij sestrinstva, Bjelovar; ⁵Sveučilište u Rijeci, Medicinski fakultet, Rijeka; ⁶Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, Medicinski fakultet Osijek, Osijek; ⁷Hrvatski zavod za javno zdravstvo, Zagreb; ⁸Specijalistička internistička ordinacija Margan, Mali Lošinj, Hrvatska

U radu je opisan pravac djelovanja u izgradnji sustava elektroničkih zdravstvenih zapisa koji će zadovoljiti potrebe svih dionika zdravstvene zaštite, podržati zdravstveno-profesionalni rad i omogućiti kontinuirano unaprjeđivanje kvalitete na svim razinama i u svim segmentima zdravstvene zaštite te na taj način doprinijeti očuvanju i poboljšanju zdravlja svih korisnika zdravstvene zaštite.

Definirani su pojmovi:

- elektronički zdravstveni zapis (EZZ) i njegovi dijelovi
- elektronički medicinski zapis (EMZ)
- elektronički osobni zdravstveni zapis (EoZZ)

pri čemu svaki korisnik zdravstvene zaštite ima *jedan EZZ, jedan EoZZ i više EMZ-ova*. Pojedini dijelovi EZZ-a ne moraju biti fizički na istom mjestu, ali se moraju moći povezati preko identifikacijskog atributa korisnika zdravstvene zaštite i određenih pravila autentifikacije. Pojedini EMZ sadrži podatke koji se prikupljaju na zdravstvenim radilištima (PZZ, SKZZ, bolnice, javnozdravstvena radilišta i sl.), a prikupljaju ih zdravstveni profesionalci, direktnim upisom ili prijenosom iz uređaja koji te podatke proizvode. EoZZ sadrži podatke koje prikuplja i s njima raspolaže korisnik zdravstvene zaštite. Ti se podatci unose direktno ili prenose iz uređaja koji te podatke proizvode. Podatci iz EZZ-a moraju biti dostupni isključivo ovlaštenim osobama. Propisima treba definirati pojam *ovlaštene osobe*. Zaštitu podataka u EZZ-u treba osiguravati tehnički, propisima i etičkim kodeksima, usklađeno s međunarodnim inicijativama (certifikacija, EU uredbe, norme i sl). EZZ i njegovi dijelovi moraju udovoljiti i primarnoj i sekundarnoj uporabi, pri čemu se primarna uporaba odnosi na *pojedince* (dijagnostika, terapija, cijepljenje, zdravstvena njega i sl.), a sekundarna na *skupine*, tj. *populaciju u skrbi, unaprjeđenje kvalitete rada u zdravstvu, učinke preventivnih aktivnosti, financiranje i istraživanja*. Sadržaj i oblik podataka u EZZ-u trebaju definirati stručne udruge zdravstvenih profesija, a IKT profesionalci iznalaziti primjerena tehnološka rješenja. Strategiju i izgradnju EZZ-a kao i nadzor sa svih aspekata treba povjeriti krovnoj instituciji koja djeluje na nacionalnoj razini.

Unaprjeđivanje EZZ-a treba se odvijati u fazama, u skladu s postojećim znanjima, tehnološkim novinama i materijalnim mogućnostima.

Ključne riječi: elektronički zdravstveni zapis; elektronički medicinski zapis; elektronički osobni zdravstveni zapis; primarna i sekundarna uporaba podataka

SADRŽAJ

Sažetak	
Preambula	
Kratice	
1. Uvod	
2. Svrha i ciljevi	
3. Elementi u izradi smjernica	
3.1. Elektronički zdravstveni zapis i njemu srodni pojmovi	
3.2. Zašto jedan EZZ, više EMZ-a i jedan EoZZ?	
3.3. Funkcionalnost EZZ-a i kako je postići	
3.4. Infrastruktura za realizaciju EZZ-a	
3.4.1. Sigurnost podataka u EZZ-u	
3.4.2. Primjena međunarodnih normi	
3.4.3. Pravna regulativa i certifikacija	
3.4.4. Etika	
3.5. Sustav odnosno tijelo nadzora nad razvojem odnosno unaprjeđenjem EZZ-a	
4. Zaključak	
Doprinos autora	
Prilog: Sekundarna uporaba podataka iz EZZ-a	
Obiteljska medicina i EZZ	
Specijalističko-konzilijarna zdravstvena zaštita i EZZ	
Bolnička zdravstvena zaštita i EZZ	
Sestrinstvo i EZZ	
Javnozdravstvene potrebe i EZZ	
Zdravstveno osiguranje i EZZ	
Literatura	
Summary	

PREAMBULA

Prema Hrvatskom enciklopedijskom rječniku pojam *smjernice* označava utvrđeni pravac djelovanja.

Smjernice za unaprjeđenje elektroničkog zdravstvenog zapisa treba shvatiti kao pravac djelovanja u životnom ciklusu sustava elektroničkih zdravstvenih zapisa koji treba:

- zadovoljiti potrebe svih dionika u sustavu zdravstvene zaštite
- podržavati zdravstveno-profesionalni rad
- omogućiti kontinuirano unaprjeđivanje kvalitete na svim razinama i u svim segmentima zdravstvene zaštite i na taj način doprinositi očuvanju i poboljšanju zdravlja svih korisnika zdravstvene zaštite.

Smjernice nisu ni obaveza, niti prisila.

Iako elektronički zdravstveni zapis nije novost, činjenica je da se u raznim razvijenim i manje razvijenim zemljama, radi na izradi smjernica za izgradnju i unaprjeđenje elektroničkog zdravstvenog zapisa. Ni približno konačnog, niti zadovoljavajućeg rješenja još uvijek nema.

S druge strane, premda je medicina jedinstvena disciplina, znanost i struka, svaka zemlja ima određene posebnosti u organizaciji zdravstvenog sustava koje treba uzeti u obzir prigodom uvođenja suvremenih informacijskih tehnologija u medicinski i zdravstveno-profesionalni rad.

Imajući to na umu i uzimajući u obzir da su u Hrvatskoj suvremene informacijske tehnologije već dobro prodrle u zdravstveni sustav, ali da još uvijek, i unatoč Deklaraciji o e-zdravlju iz 2011. godine, ugrađenoj u više službenih dokumenata o zdravstvu, nema jedinstvenog cjelovitog rješenja za elektronički zdravstveni zapis, Odbor za e-zdravlje Akademije medicinskih znanosti Hrvatske (AMZH) pristupio je izradi smjernica kojima bi se utvrdio daljnji pravac djelovanja.

KRATICE

AMZH – Akademija medicinskih znanosti Hrvatske
CEN – Europsko normirno tijelo
CEZIH – Centralni zdravstveni informacijski sustav Republike Hrvatske

EZZ - elektronički zdravstveni zapis
EMZ - elektronički medicinski zapis
EoZZ - elektronički osobni zdravstveni zapis
HDMI - Hrvatsko društvo za medicinsku informatiku
HL7 - Komunikacijska norma za potrebe zdravstva
HLZ - Hrvatski liječnički zbor
HLK - Hrvatske liječnička komora
HUMS - Hrvatska udruga medicinskih sestara
HZN - Hrvatski zavod za norme
HZN/TO215 - Tehnički odbor za normizaciju u medicinskoj informatici pri HZN-u
HZZO - Hrvatski zavod za zdravstveno osiguranje
IKT - informacijska i komunikacijska tehnologija
IKZZ - identifikator korisnika zdravstvene zaštite
ISO - Međunarodna organizacija za norme (*International Organization of Standards*)
MBO - matični broj osigurane osobe
NIAS - Nacionalni identifikacijski i autentifikacijski sustav
ODI - osobni digitalni identifikator
OIB - osobni identifikacijski broj
OM - obiteljska medicina
PIN - tajni osobni broj, lozinka (*personal identification number*)
PZZ - primarna zdravstvena zaštita
SKZZ - specijalističko-konzilijarna zdravstvena zaštita
STeZ - Središnje tijelo za eZdravlje
ZIS - zdravstveni informacijski sustav

1. UVOD

U skladu sa značenjem i logikom integrirane zdravstvene zaštite, organizacijskim načelom pružanja zdravstvene zaštite s ciljem unaprjeđenja skrbi za bolesnika i koordinacije skrbi (1), a prema Deklaraciji o e-zdravlju (2) neophodna je integriranost zdravstvenih informacija:

„zdravstveni informacijski sustav (ZIS) treba integrirati sve podatke koji cirkuliraju u zdravstvenom sustavu te uz visok stupanj sigurnosti i zaštićenosti osigurati dostupnost podataka ovlaštenim subjektima“.

U obrazloženju navedenog, Deklaracija zahtijeva da svaki korisnik zdravstvene zaštite treba imati svoj jedinstveni *elektronički zdravstveni zapis* (EZZ) koji se puni podacima u raznim segmentima zdravstvene zaštite - ordinaciji liječnika primarne zdravstvene zaštite (PZZ), specijalističko-konzilijarnoj zdravstvenoj zaštiti (SKZZ), bolnici, laboratoriju, specifičnoj dijagnostičkoj ili terapijskoj jedinici i drugdje.

Fizički, EZZ ne mora nužno biti na jednom mjestu, ali mora postojati mogućnost povezivanja dijelova tog zapisa uvijek kada je to potrebno, kada to zahtijeva

ovlaštena osoba (liječnik ili drugi zdravstveni profesionalac tijekom pružanja zdravstvene usluge pacijentu) i uz suglasnost pacijenta. Svaki korisnik zdravstvene zaštite mora imati mogućnost potpunog i jednostavnog uvida u informaciju o tome tko je, kada i koje njegove podatke dobio na korištenje, te temeljem kojeg prava ili ovlaštenja.

U pristupu nekom problemu potrebno je dati pregled područja problema, definiranje ciljeva i svrhe njegovog rješavanja, identificiranje raznih postojećih mišljenja o problemu i kako ga riješiti te pronalaženje odnosno sugeriranje mogućih putova rješavanja. Izgradnja valjanog EZZ-a je problem još uvijek neadekvatno (necjelovito) riješen širom svijeta. U novije vrijeme u raznim se dijelovima svijeta kreiraju smjernice vezane uz problematiku EZZ-a. Dobri primjeri za to su razvijene zemlje poput Velike Britanije i Sjedinjenih Američkih Država, ali su i neke druge zemlje krenule tim putem, primjerice Indija (3-6).

Sve su aktivnosti u vezi sa smjernicama uglavnom novijeg datuma i još su uvijek u stadiju razvitka. Neke su ograničenog dosega - referiraju se isključivo na jedan segment sustava zdravstvene zaštite, npr. elektronički zapis bolesnika u ordinaciji opće medicine (5).

Svaka od smjernica je pokušaj da se razvoj EZZ-a u zemlji usmjeri u smislu koji zahtijeva logika integrirane zdravstvene zaštite, a u skladu s organizacijom sustava zdravstvene zaštite specifične zemlje.

Premda se u literaturi i u dokumentima međunarodnih normiranih tijela uglavnom govori o elektroničkom zdravstvenom zapisu (engl. *electronic health record* - EHR), pojavljuju se i drugi nazivi poput „elektronički medicinski zapis“ (engl. *electronic medical record* - EMR), „elektronički zapis o pacijentu“ (engl. *electronic patient record* - EPR), „osobni zdravstveni zapis“ (engl. *personal health record* - PHR) i slični.

S obzirom na činjenicu da u Hrvatskoj još uvijek nemamo cjelovito rješenje za EZZ, da se u postojećim dokumentima i komunikaciji upotrebljavaju različiti nazivi [npr. e-karton u Pravilniku o načinu vođenja osobnog zdravstvenog kartona u elektroničkom obliku (7)], a da istovremeno postoji više fragmenata potencijalnog rješenja za EZZ, Odbor za e-zdravlje smatra da je potrebno jasno definirati pojmove i izraditi *Smjernice za unaprjeđenje EZZ-a* (daljem tekstu: Smjernice).

2. SVRHA I CILJEVI

Svrha Smjernica je da se njihovom primjenom ostvari smislenost i korisnost EZZ-a kako u njegovoj primar-

noj funkciji (rješavanje zdravstvenog problema pojedinca) tako i u sekundarnoj (ocjena i unaprjeđenje kvalitete rada, planiranje i provođenje javnozdravstvenih intervencija na populacijskoj razini, unaprjeđenje organizacije zdravstvenog sustava, obrazovanje populacije i zdravstvenih profesionalaca, znanstvena istraživanja, itd.).

Svrha ovog rada je izraditi takve smjernice.

Na putu izgradnje Smjernica za unaprjeđenje EZZ-a ciljevi su sljedeći:

- definirati pojmove koji će se rabiti u Smjernicama
- utvrditi relacije među definiranim pojmovima
- utvrditi funkcionalnost EZZ-a i njegovih dijelova na raznim razinama sustava zdravstvene zaštite
- razmotriti potrebnu infrastrukturu za realizaciju EZZ-a
- uspostaviti nadzor nad izvedbom i funkcioniranjem EZZ-a.

Tko će imati koristi od Smjernica? I koju korist?

Smjernice su namijenjene svim dionicima u aktivnostima informatizacije zdravstvenog sustava, odnosno izgradnje EZZ-a – kako graditeljima sustava tako i korisnicima. Dakle, smjernice su namijenjene:

- onima koji razvijaju EZZ
- onima koji će podatke iz EZZ rabiti za:
 - svoje primarne potrebe i aktivnosti (orijentirane na pojedinca, odnosno korisnika zdravstvene zaštite na raznim zdravstvenim radilištima)
 - sekundarne potrebe (orijentirane na populaciju u skrbi, unaprjeđenje kvalitete rada u zdravstvu, učinke preventivnih aktivnosti, financiranje i znanstvena istraživanja)
- populaciji u cjelini.

Korist se očituje u usmjeravanju razvoja EZZ-a bez lutanja i parcijalnih rješenja, u svrhovitosti i smislenosti uporabe za razne potrebe, i u kvalitetnijoj zdravstvenoj zaštiti pojedinca i populacije u cjelini.

3. ELEMENTI U IZRADI SMJERNICA

Izrada smjernica podrazumijeva razradu pojedinih ciljeva. Definirat će se pojmovi:

- elektronički zdravstveni zapis, tj. EZZ
- elektronički medicinski zapis, tj. EMZ
- elektronički osobni zdravstveni zapis, tj. EoZZ

koji će se rabiti u Smjernicama, kao i relacije među tim pojmovima. Utvrdit će se potrebe za funkcionalnošću na primarnoj i sekundarnoj razini u pojedinim segmentima zdravstvene zaštite – primarna zdravstve-

na zaštita, specijalističko-konzilijarna zdravstvena zaštita, bolnička zdravstvena zaštita, javno zdravstvo itd.

Razmotrit će se infrastrukturni elementi važni za realizaciju i funkcioniranje elektroničkih zapisa. Tu se u prvom redu misli na zaštitu podataka pohranjenih u EZZ-u, EMZ-u i EoZZ, a time i sigurnost korisnika zdravstvene zaštite na kojega se ti podatci odnose.

Interoperabilnost je neprijeporan zahtjev u složenim sustavima poput zdravstvenog koji zahtijeva razmjenu podataka, komunikaciju i suradnju između raznih radilišta i struka. Stoga je normiranost nezaobilazna komponenta u izgradnji EZZ-a, EMZ-a i EoZZ.

Nadalje, uz zdravstvene profesionalce i njihov etički kodeks ponašanja s obzirom na podatke korisnika zdravstvene zaštite, treba uzeti u obzir i profesionalce u području informacijskih i komunikacijskih tehnologija (IKT) i za njih predložiti etički kodeks.

Način realizacije i funkcioniranja EZZ-a, EMZ-a i EoZZ mora biti pravno u potpunosti reguliran. Također, neophodno je razmotriti način nadzora kako nad izvedbom tako i nad funkcioniranjem EZZ-a.

3.1. Elektronički zdravstveni zapis i njemu srodni pojmovi

S obzirom na to da se i u literaturi i u svakodnevnoj praksi pojavljuju različiti nazivi za skup podataka koji se prikupljaju i koriste u sustavu i za potrebe zdravstvene zaštite smatramo nužnim da se uvedu osnovne definicije. Slijede definicije:

Elektronički zdravstveni zapis – EZZ – je skup podataka i informacija o zdravstvenom stanju korisnika zdravstvene zaštite koji se pohranjuju i prenose u elektroničkom obliku na zaštićen način, i dostupni su ovlaštenim korisnicima.

Elektronički medicinski zapis – EMZ – je skup medicinskih podataka o korisniku zdravstvene zaštite koji se pohranjuju i prenose u elektroničkom obliku na zaštićen način a stvara ih i bilježi pružatelj zdravstvene zaštite.

Elektronički osobni zdravstveni zapis – EoZZ – je skup podataka o zdravstvenom stanju korisnika zdravstvene zaštite koje on sam stvara i bilježi u elektroničkom obliku i njima raspolaže.

Ovlašteni korisnik može biti zdravstveni profesionalac i sam korisnik zdravstvene zaštite.

Zdravstveni profesionalac je ovlašten korisnik u trenutku pružanja zdravstvene zaštite.

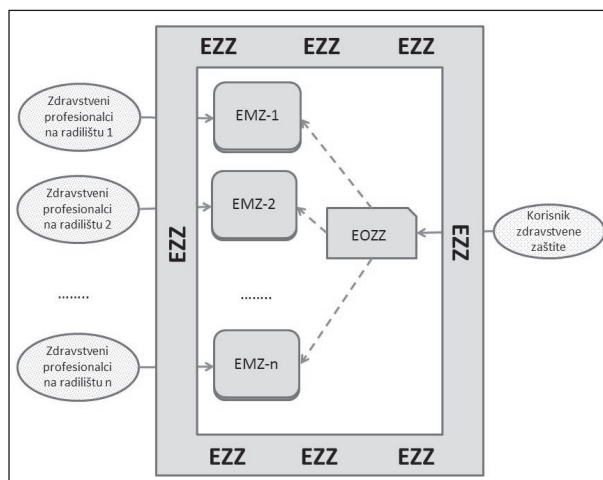
Odnos između definiranih pojmova može se prikazati shemom (sl. 1) iz koje je vidljivo tko je odgovoran (unos i uporaba) za podatke u EZZ, EMZ i EoZZ.

Dakle,

- Svaki korisnik zdravstvene zaštite ima jedan EZZ. EZZ nastaje integriranjem podataka iz raznih EMZ-a i EoZZ-a
- EMZ nastaje na mjestu pružanja zdravstvene skrbi (u ordinaciji, u laboratoriju, na bolničkim odjelima, u dijagnostičkim jedinicama, javnozdravstvenim savjetovalištima, u hitnoj pomoći, u patro-nažnoj djelatnosti itd.). Na taj način u stvarnosti postoji više EMZ-a u koje *zdravstveni profesionalac upisuje podatke* relevantne za svoj djelokrug djelovanja a prema propisima o vođenju medicinske dokumentacije
- U EoZZ korisnik zdravstvene zaštite *upisuje podatke* relevantne za svoje zdravstveno stanje.

Svaki od ovih zapisa može imati i svoju mobilnu formu.

Sadržaj i oblik podataka treba definirati *propisom* o medicinskoj dokumentaciji. Detaljnu razradu *sadržaja i oblika* definiraju stručna društva, odnosno udruge (npr. HLZ, HLK, HUMS, HDMI, itd.).



Sl. 1. Shema odnosa između EZZ, EMZ i EoZZ

Međusobna povezivost podataka zabilježenih u raznim EMZ-ovima i EoZZ-u u jedan EZZ (tj. podataka iz različitih izvora: PZZ, bolnica, patronaža itd.) ostvaruje se putem *identifikatora korisnika zdravstvene zaštite* (IKZZ) i primjenom međunarodnih normi.

Identifikator korisnika zdravstvene zaštite mora biti atribut koji je *jedinstven* za svakog korisnika, ali svaki korisnik može imati i više identifikatora, tj. više digitalnih identiteta preko kojih ga se može autentificirati primjenom bilo kojeg autentifikacijskog svojstva osobe (biometrija), znanja osobe (PIN) ili predmeta koji

osoba posjeduje (iskaznica, *token*, *chip* i sl.).

Posebnu pozornost treba obratiti mogućnosti jed-noznačnog autentificiranja korisnika zdravstvene za-štite u situaciji kad mu je potrebno pružiti zdravstvenu zaštitu, a on sam ne može pružiti podatke kojim bi ga se identificiralo i autentificiralo. U tu svrhu, u konač-nici, bar jedan osobni digitalni identifikator (ODI) treba biti *invarijantno* biometrijsko svojstvo koje ned-vojbeno osigurava autentičnost korisnika zdravstvene zaštite. Osim najjednostavnijeg za primjenu, otiska prsta koji se sve češće nalazi u primjeni na prijeno-snim računalima i pametnim telefonima, u novijoj se literaturi kao jedno takvo svojstvo navodi venska struktura prsta (engl. *finger vein*) (8) ili venska struk-tura na dlanu (engl. *palm vein*), odnosno tehnologija koja beskontaktnim skeniranjem prsta, odnosno dlana provjerava autentičnost pojedinca (engl. *palm vein re-cognition technology*) s vrlo malim greškama (prema Kumar i sur. od 0,996 % do 3,112 %) (9,10).

U skladu s aktualnim rješenjima u Hrvatskoj kao identifikator korisnika zdravstvene zaštite služi matič-ni broj osigurane osobe (MBO) Hrvatskog zavoda za zdravstveno osiguranje (HZZO). Temeljem tog iden-tifikatora povezuju se podatci korisnika zdravstvene zaštite u zdravstvenom sustavu u jedinstveni zapis, u EZZ. Na nacionalnoj razini u Hrvatskoj postoji Osob-ni identifikacijski broj (OIB) koji ima istu svrhu – po-vezati podatke koji pripadaju istoj osobi (u raznim sustavima).

Činjenica je da primjena *jedinstvenog* identifikatora osobe, a posebno u *raznim* sustavima potencijalno na-rušava privatnost osobe. U svijetu danas postoje razli-čita rješenja koja imaju isti cilj i svrhu – povezivanje podataka o jednoj osobi, npr. s raznih zdravstvenih radilišta. Finska, npr. ima identifikacijski broj građani-na koji se rabi u *svim* sustavima, pa i u zdravstvenom, bez obzira gdje su podatci prikupljeni i gdje se nalaze (11,12). Nasuprot tome, Njemačka nema jedinstvenog identifikacijskog broja osobe, niti razmišlja o takvom rješenju (13). Povezivanje podataka u Njemačkoj se temelji na posebnim algoritmima za povezivanje zapi-sa (engl. *record linkage algorithms*), a svaki sustav ima svoj način identifikacije osobe.

Najnovija europska legislativa, Opća uredba o zaštiti podataka, tj. Uredba (EU) 2016/679 Europskog parla-menta i Vijeća od 27. travnja 2016. odnosi se na zaštitu pojedinaca u vezi s obradom osobnih podataka i o slo-bodnom kretanju takvih podataka (14). S obzirom na to da se Uredba odnosi na zaštitu pojedinca i njegovih podataka i u *zdravstvenom* sustavu, pa i na EZZ, treba izabrati primjereno tehnološko rješenje za povezivanje podataka o korisniku zdravstvene zaštite usklađeno s Uredbom kao dijelom hrvatske legislative.

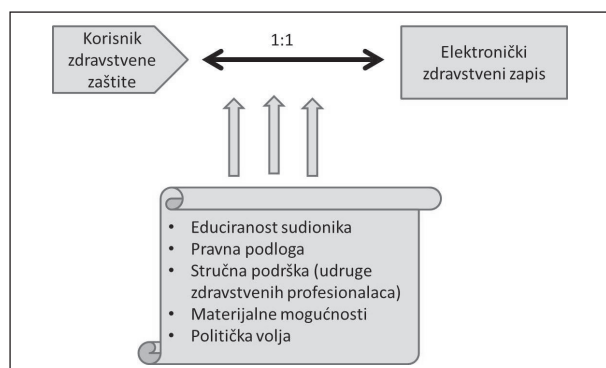
3.2. Zašto jedan EZZ, više EMZ-a i jedan EoZZ?

Integrirana zdravstvena zaštita podrazumijeva cjeloživotno praćenje korisnika zdravstvene zaštite („od rođenja do smrti“). Podatci o njegovu zdravlju i bolestima zabilježeni na jednom radilištu, u jednom EMZ-u, mogu biti potrebni zdravstvenim profesionalcima na drugom radilištu. Zato je potrebna *povezivost* raznih EMZ-a kreiranih na raznim radilištima. Isto tako, u nekim je slučajevima pružanja zdravstvene zaštite važno da zdravstveni profesionalac dobije uvid u podatke koje je korisnik zdravstvene zaštite *sam zabilježio* (npr. u svom domu ili u nekim posebnim situacijama) u svoj osobni zdravstveni zapis (EoZZ). EZZ treba objediniti sve te podatke, bez obzira gdje su nastali i tko ih je zabilježio. Privatne zdravstvene ustanove tu ne bi smjele biti izuzete.

Iz svega navedenog slijedi princip „jedna osoba – jedan EZZ“.

Razvoj sustava EZZ-a treba biti postepen (u fazama), a tempo razvoja nužno će ovisiti o:

- educiranosti sudionika (zdravstvenih profesionalaca, IKT profesionalaca, korisnika zdravstvene zaštite)
- pravnoj podlozi (zakonski propisi)
- stručnoj podršci (društva zdravstvenih profesionalaca)
- materijalnim mogućnostima
- političkoj volji (prije svega, zdravstvenih vlasti) (sl. 2).



Sl. 2. Cilj i modulatori tempa razvoja EZZ-a

EoZZ se odnosi na *pojedince*. EoZZ nije obavezan za svakog korisnika zdravstvene zaštite. Preporučuje se onima kod kojih praćenje podataka koji nastaju izvan zdravstvenih radilišta može poboljšati rezultat pružanja zdravstvene zaštite.

3.3. Funkcionalnost EZZ-a i kako je postići

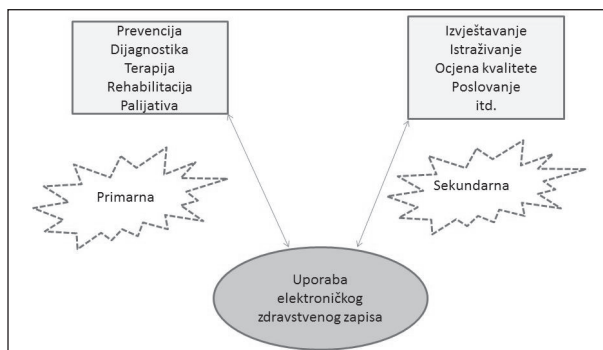
EZZ i EMZ namijenjeni su primarnoj i sekundarnoj uporabi (sl. 3).

Primarna uporaba EZZ-a i EMZ-a podrazumijeva donošenje odluka o zdravstvenoj skrbi za pojedinca (preventivne aktivnosti, dijagnostički postupci, terapijski postupci, rehabilitacija, palijativa).

Sastavni dio primarne uporabe EZZ je razmjena podataka (povezivost) koja je uvjet za međudjelovanje (interoperabilnost) različitih informatičkih rješenja. Na primjer, jedan od ishoda međudjelovanja je aktivno upozorenje liječniku obiteljske medicine (OM) da je stigao nalaz iz SKZZ i njegov prikaz u aplikaciji liječnika OM.

Sekundarna uporaba podrazumijeva izvještavanje o pruženim uslugama, o zdravstvenom stanju populacije u skrbi, itd., istraživanje (znanstveni i stručni rad, otkrivanje novih znanja na temelju podataka prikupljenih u redovnom radu s pacijentom), ocjenu kvalitete rada, poslovanje itd.

Razlika između primarne i sekundarne uporabe podataka može se ilustrirati na primjeru panela koji su danas dio EZZ-a u ordinaciji OM. Jedan od takvih panela je *Panel za ukupan kardiovaskularni rizik* razvijen u okviru Prijedloga nacionalnog programa prevencije kardiovaskularnih bolesti. Svakom muškarcu starijem od 40 i ženi starijoj od 50 godina koji dođe u ordinaciju obiteljske medicine zbog bilo kojeg razloga (oportunistički probir), uz poznate podatke o spolu, dobi i pušačkom statusu, izmjerit će se sistolički tlak i odrediti vrijednost ukupnog kolesterola i HDL-kolesterola. Temeljem tih podataka odredit će se, automatski, 10-godišnji kardiovaskularni rizik (SCORE tablica). Postotkom rizika za kardiovaskularni događaj i uz vrijednost LDL-kolesterola odredit će se je li potrebno hipolipemičko liječenje ili ne, pa je ovo *primjer primarne uporabe* podataka. U panelu postoji i podatak o preranoj kardiovaskularnoj smrtnosti u obitelji, kao i o utvrđenoj kardiovaskularnoj bolesti. Panel je također namijenjen procjeni zdravstvenog stanja populacije u skrbi svakog liječnika OM posebno vezano uz čimbenike kardiovaskularnog rizika, što može biti jedan od indikatora kvalitete liječničkog rada te je *primjer sekundarne uporabe* podataka. U skladu s postojećim uputama za rad u OM, svaki bi liječnik obiteljske medicine trebao svake godine obuhvatiti 20 % svoje populacije. Nakon 5 godina zaokružiti će se u ovakvom ispitivanju cjelokupna populacija Hrvatske te tako dobiti relevantni podatci o kardiovaskularnom zdravlju nacije, odnosno ukupne hrvatske populacije te će biti moguće provoditi znanstvena istraživanja kardiovaskularnih rizika, što je još jedan primjer sekundarne uporabe podataka.



Sl. 3. Uporaba podataka sadržanih u EZZ-u

Prigodom definiranja sadržaja i oblika podataka u EZZ-u treba slijediti *potrebe* i primarne i sekundarne uporabe. Stoga je neophodno da strukovna društva i strukovna tijela i predstavnici udruga pacijenata izrade odgovarajuće kriterije kojima će se i primarna i sekundarna uporaba EZZ-a moći realizirati.

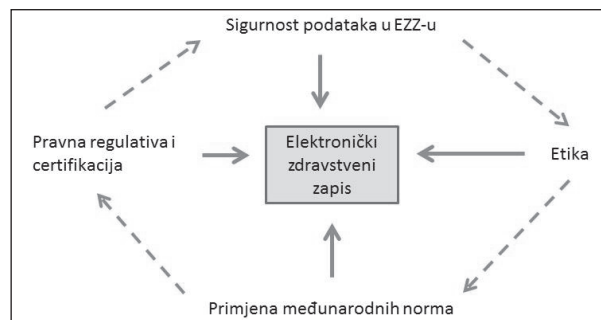
Kriterije za funkcionalnost odnosno smislenost uporabe EZZ-a također se može izrađivati po fazama, u ovisnosti o spremnosti struke.

U Prilogu su navedeni primjeri informacija izvedenih iz podataka u EZZ-u za pojedine segmente zdravstva. Pritom valja imati na umu da i primarna i sekundarna uporaba zahtijevaju uključivanje podataka o socio-demografskim i psiho-bihevioralnim odrednicama zdravlja. Američki su kolege, primjerice, za svoje okruženje predvidjeli sljedeći skup precizno definiranih podataka iz socio-demografskih i psiho-bihevioralnih domena koje treba uključiti u EZZ: rasa/etnicitet (2 pitanja), obrazovanje (2 pitanja), izloženost financijskim teškoćama (1 pitanje), stres (1 pitanje), depresija (2 pitanja), tjelesna aktivnost (2 pitanja), korištenje i izloženost duhanu (2 pitanja), konzumacija alkohola (3 pitanja), socijalna povezanost odnosno izolacija (4 pitanja), izloženost nasilju od strane intimnog partnera (4 pitanja) te mjere ekonomske razvijenosti susjedstva u kojemu pacijent stanuje (2 mjere). Do popisa i oblika navedenih podataka došli su istraživanjem povezanosti zdravlja i potencijalnih socio-demografskih i psiho-bihevioralnih odrednica (15).

3.4. Infrastruktura za realizaciju EZZ-a

Infrastruktura podrazumijeva osiguranje općih principa uvođenja informacijskih i komunikacijskih tehnologija u određeno područje, a to su:

- sigurnost podataka
- primjena međunarodnih normi
- pravna regulativa i certifikacija
- etika (sl. 4).



Sl. 4. Opći principi realizacije EZZ-a

3.4.1. Sigurnost podataka u EZZ-u

Sigurnost korisnika zdravstvene zaštite uvjetovana je sigurnošću podataka u njegovom EZZ-u. Sigurnost podataka podrazumijeva zaštitu od uništenja (slučajnog ili namjernog) i od neovlaštene uporabe što može rezultirati štetom za korisnika zdravstvene zaštite smanjujući kvalitetu njegovog života.

Sigurnost podataka uključuje tehničku odnosno tehnološku komponentu, zatim pravne propise i etičke kodekse struka.

Tri su dimenzije zaštite podataka sadržanih u EZZ-u (EMZ-u):

- dostupnost (raspoloživost) - podatci dostupni (na raspolaganju) samo ovlaštenim osobama
- povjerljivost - ovlaštene osobe mogu odavati podatke samo ovlaštenim osobama
- integritet - samo ovlaštene osobe mogu unositi odnosno mijenjati unesene podatke.

Sljedivost uporabe podatka (tko je pristupio podatcima, unosi podatke i promjene podataka) kao i neporecivost (autentičnost osobe koja je to učinila) mora se moći utvrditi u svakom trenutku.

Kada postanu sastavni dio EZZ-a podatci iz EoZZ-a također trebaju biti zaštićeni prema istim navedenim principima. U ostalim situacijama o sigurnosti podataka u EoZZ-u brine korisnik zdravstvene zaštite koji te podatke unosi u EoZZ i s njima raspolaže.

Kad podatci jednom postanu dio EZZ-a, tehnološki oni moraju biti vječni, na način da se čuvaju originalni podatci i nakon izmjena. Tako da je uvijek moguće rekonstruirati životni tijek podataka bez obzira na razlog njihove izmjene.

Pristup podatcima iz EZZ-a, EMZ-a i EoZZ-a dozvoljen je isključivo ovlaštenim osobama. Ovlaštene osobe za pristup podatcima u EZZ i EMZ su osobe koje sudjeluju u pružanju zdravstvene zaštite korisnicima

zdravstvene zaštite isključivo u vrijeme i za vrijeme pružanja zdravstvene zaštite.

Ovlaštenost pristupa dokazuje se vjerodajnicama. Danas su to za zdravstvene profesionalce vjerodajnice izdane od HZZO-a preko kojih pristupaju Centralnom zdravstvenom informacijskom sustavu Republike Hrvatske (CEZIH), odnosno vjerodajnice izdane od voditelja informacijskog sustava u bolnici ili drugoj ustanovi koja nije sastavni dio CEZIH-a. Pojedinaac, korisnik zdravstvene zaštite može putem vjerodajnica dobiti uvid u dio svojih zdravstvenih podataka zabilježenih putem CEZIH-a (tzv. e-karton) preko Središnjeg državnog portala i Nacionalnog identifikacijskog i autentifikacijskog sustava (NIAS). U budućnosti a u skladu sa zakonskim propisima (sadašnjim, i usklađeno sa Zakonom o zaštiti prava pacijenata), korisniku zdravstvene zaštite treba omogućiti uvid u njegov EZZ.

Ovlaštena osoba za pristup podacima iz EoZZ-a je korisnik zdravstvene zaštite, odnosno zdravstveni profesionalac kojemu korisnik zdravstvene zaštite dozvoli pristup svojim podacima.

Svaki pristup u EZZ mora se zabilježiti: tko je pristupio, kada i na osnovi koje ovlasti. Kad korisnik zdravstvene zaštite dozvoli pristup davatelju zdravstvene zaštite i taj se podatak mora zabilježiti u dnevniku pristupa EZZ-u. Podatci o svim pristupima moraju (zauvijek) biti na uvidu korisniku zdravstvene zaštite.

3.4.2. Primjena međunarodnih normi

Ograničavajući raznolikost proizvoda, procesa i usluga, osiguravajući njihovu kompatibilnost i interoperabilnost kao i izbor najprikladnijeg rješenja, norme, posebno međunarodne, imaju važnu ulogu. Uz međunarodna normirna tijela (ISO, CEN, HL7 itd.) i pripadne tehničke odbore (npr. Tehnički odbor za normizaciju u medicinskoj informatici u Hrvatskom zavodu za norme, HZN/TO215) u normiranju EZZ-a (EMZ-a, EoZZ-a) trebaju sudjelovati stručna tijela i udruge iz područja medicine i zdravstva te stručna tijela i udruge iz područja IKT.

Posebni naglasak treba staviti na ulogu udruga zdravstvenih profesionalaca (medicinske struke, sestrinstvo itd.) koje trebaju definirati sadržaj i oblik podataka u EZZ-u (EMZ-u, EoZZ-u). Prilikom definiranja sadržaja i oblika podataka treba imati na umu kako *primarnu* tako i *sekundarnu* uporabu podataka. To znači da je neophodna suradnja raznih zdravstvenih struka (npr. kada je riječ o dijabetičkom bolesniku neophodna je suradnja dijabetologa, liječnika obiteljske medi-

cine i javnog zdravstva – liječenje, registar, izvješća, praćenje kvalitete rada, znanstvena istraživanja i sl.). Korisne sugestije mogu se očekivati i od drugih struka poput medicinskih informatičara i ostalih IKT profesionalaca.

Neophodno je razmotriti primjenu univerzalnog medicinskog jezika, nomenklatura i klasifikacija pri izradi EZZ-a i EMZ-a.

Zaštitu podataka također treba osigurati primjenom međunarodnih normi o zaštiti medicinskih i zdravstvenih podataka korisnika zdravstvene zaštite.

3.4.3. Pravna regulativa i certifikacija

Svaku aktivnost u području e-zdravlja pa tako i razvoj i unaprjeđenje EZZ-a treba pratiti odgovarajuća regulativa. Osnove pravnih propisa vezanih uz e-zdravlje treba sadržavati Zakon o zdravstvenoj zaštiti. Osnovno što takav zakon treba sadržavati jest jasna terminologija e-zdravlja (EZZ, EMZ, EoZZ), tko je zadužen i odgovoran za pojedinu aktivnost u razvoju i unaprjeđenju EZZ-a te svrhovitu primarnu i sekundarnu uporabu podataka iz EZZ-a (zavodi, stručna društva), tko ima pregled i nadzor (uključujući i postupak certificiranja sustava za vođenje EZZ-a) nad realizacijom EZZ-a.

Svi podsustavi za vođenje EZZ-a koji se uključuju u hrvatski zdravstveni sustav moraju biti certificirani. Certifikaciju sustava za vođenje EZZ-a treba obavljati na nacionalnoj razini i obuhvatiti kako tehničku tako i funkcionalnu, semantičku, procesnu i poslovnu spremnost sustava za uključivanje u hrvatski zdravstveni sustav. Popis i bliži sadržaj tehničkih, funkcionalnih, semantičkih, procesnih i poslovnih (ponajprije stručnih) zahtjeva koje mora zadovoljiti sustav za vođenje EZZ-a u certifikacijskom postupku treba donijeti na nacionalnoj razini i urediti podzakonskim aktom.

3.4.4. Etika

Etika podrazumijeva etičke kodekse ponašanja zdravstvenih profesija vezanih uz osobne i druge podatke o korisniku zdravstvene zaštite (npr. Kodeks medicinske etike i deontologije), ali i etički kodeks medicinskih informatičara koji je izradila Međunarodna asocijacija za medicinsku informatiku (engl. *International Medical Informatics Association* - IMIA) (16).

Etičkim kodeksima treba regulirati ponajprije povjerljivost podataka o korisniku zdravstvene zaštite.

3.5. Sustav odnosno tijelo nadzora nad razvojem odnosno unaprjeđenjem EZZ-a

Sustav nadzora nad razvojem odnosno unaprjeđenjem EZZ-a treba povjeriti *Središnjem tijelu za eZdravlje (STeZ)* koje je definirano u Deklaraciji o e-zdravlju.

Naime, u skladu s Deklaracijom:

„strategija, izgradnja i nadzor zdravstvenog informacijskog sustava mora biti povjerena tijelu – krovnoj instituciji (institutu, agenciji, zavodu, uredu ili sl.) koja djeluje na nacionalnoj razini“.

U obrazloženju stoji:

„sve zacrtano u ovoj Deklaraciji ne može se dogoditi tek spontano i suradnjom sadašnjih entiteta u zdravstvu i šire. Potrebno je ustanoviti tijelo zaduženo za izgradnju nacionalnog zdravstvenog informacijskog sustava i nadzor nad njim. Takva institucija mora biti krovna tj. da mimo nje nitko ne može ništa raditi javnim novcem, da mora biti neovisna i da mora raspolagati značajnim proračunom za potrebe središnjeg razvoja zdravstvene informatike (u skladu s relativnim mjerilima u razvijenim državama)“.

Ovakav je pristup potvrđen i u donesenom Strateškom planu razvoja e-zdravlja, u veljači 2015. (17). Kako je EZZ temeljna komponenta ZIS-a taj sustav, odnosno tijelo treba organizirati izgradnju i nadzirati razvoj odnosno unaprjeđenje EZZ-a.

Korisne informacije vezane uz primjenu IKT u zdravstvu, posebno za izgradnju i uporabu EZZ-a mogu se naći u mnogim dokumentima iz raznih zemalja. Posebno treba istaknuti jedan od novijih izvješća sadržan u dokumentu iz Engleske (18).

4. ZAKLJUČAK

Primjenom *Smjernica za unaprjeđenje elektroničkog zdravstvenog zapisa* ostvarit će se *smislenost i korisnost elektroničkog zdravstvenog zapisa u njegovoj primarnoj i sekundarnoj funkciji*. Prema Smjernicama:

- *svaki* korisnik zdravstvene zaštite ima *jedan EZZ, jedan EoZZ i više EMZ-ova*; pojedini dijelovi EZZ-a ne moraju biti fizički na istom mjestu, ali se moraju moći povezati preko identifikacijskog atributa korisnika zdravstvene zaštite i određenih pravila autentifikacije
- pojedini EMZ sadrži podatke koji se prikupljaju na zdravstvenim radilištima (PZZ, SKZZ, bolnice, javnozdravstvena radilišta i sl.); podatke prikupljaju zdravstveni profesionalci, direktnim upisom ili prijenosom iz uređaja koji te podatke proizvode

- EoZZ sadrži podatke koje prikuplja i s njima raspolože korisnik zdravstvene zaštite; podatci se unose direktno ili prenose iz uređaja koji te podatke proizvode
- podatci iz EZZ-a moraju biti dostupni isključivo ovlaštenim osobama; propisima treba definirati pojam *ovlaštene osobe*; zaštitu podataka u EZZ-u treba osiguravati tehnički, propisima i etičkim kodeksima, usklađeno s međunarodnim inicijativama (certifikacija, EU uredbе, norme i sl.)
- EZZ i njegovi dijelovi moraju udovoljiti i primarnoj i sekundarnoj uporabi; primarna uporaba se odnosi na *pojedince* (dijagnostika, terapija, cijepjenje, zdravstvena njega i sl.); sekundarna uporaba se odnosi na *skupine*, tj. *populaciju u skrbi, unaprjeđenje kvalitete rada u zdravstvu, učinke preventivnih aktivnosti, financiranje i znanstvena istraživanja*
- sadržaj i oblik podataka u EZZ-u trebaju definirati stručne udruge zdravstvenih profesija, a IKT profesionalci iznalaziti primjerena tehnološka rješenja
- strategiju i izgradnju EZZ-a kao i nadzor sa svih aspekata treba povjeriti krovnoj instituciji koja djeluje na nacionalnoj razini; prema Strateškom planu razvoja e-zdravlja to može biti Središnje tijelo za e-zdravlje.

Unaprjeđivanje EZZ-a treba se odvijati u fazama, u skladu s postojećim znanjima, tehnološkim novinama i materijalnim mogućnostima.

Smjernice za unaprjeđenje elektroničkog zdravstvenog zapisa nisu ni obveza niti prisila. Treba ih shvatiti kao pravac djelovanja u izgradnji sustava EZZ-a koji će zadovoljiti potrebe svih dionika zdravstvene zaštite, koji podržava zdravstveno-profesionalni rad i omogućava kontinuirano unaprjeđivanje kvalitete na svim razinama i u svim segmentima zdravstvene zaštite, doprinoseći očuvanju i poboljšanju zdravlja svih korisnika zdravstvene zaštite.

DOPRINOS AUTORA

Svi su autori sudjelovali u osmišljavanju rada. JK načinila koncept rada, prvi tekst s naslovima poglavlja, izradila sheme za pojedina poglavlja i koordinirala rad na rukopisu. Svi autori sudjelovali u raspravama, pisanju i doradi rada. BBM, IH, BT, GR, KL, SV napravili su inicijalne tekstove o sekundarnoj uporabi podataka iz elektroničkog zdravstvenog zapisa. PP je radio na tekstu o informacijskoj sigurnosti. JK, PP, KL, KF, IH su radili na pretraživanju literature o temi. Svi autori pročitali cjeloviti tekst i suglasili se s konačnom verzijom rada.

PRILOG SEKUNDARNA UPORABA PODATAKA IZ EZZ-A

Sekundarna uporaba podataka iz EZZ-a ponajprije znači: na temelju podataka sadržanih u EZZ-ima o pojedincima, korisnicima zdravstvene zaštite, izvesti pokazatelje koji odražavaju:

- kvalitetu rada
- argument za intervenciju u smislu
 - unaprjeđenja kvalitete rada
 - organizacije rada
 - dodatne edukacije zdravstvenog profesionalca
- evaluaciju intervencije (npr. ishodi pacijenata na temelju intervencije koju je zdravstveni profesionalac proveo)
- istraživanja bilo koje vrste koja dovode do novih znanja relevantnih za medicinu i zdravstvo kao sustav, zdravstvene profesionalce i korisnike zdravstvene zaštite.

Sekundarna uporaba podataka iz EZZ-a zadovoljit će i potrebu ranog upozoravanja i brzog odgovora (engl. *early warning and response*), primjerice, u slučaju iznenadne pojave akutnih zaraznih bolesti koje imaju potencijal za epidemijsko širenje.

Obiteljska medicina i EZZ

Liječnik obiteljske medicine mora moći na temelju podataka iz EZZ-a napraviti prosudbu (engl. *audit*) vlastitog načina i kvalitete rada. Također mora moći provoditi istraživanja sustavnim, neovisnim i dokumentiranim načinom vrednovanja objektivnih podataka o ispunjenju i zadovoljenju kriterija. Iz podataka u EZZ-u liječnik mora moći, u svakom trenutku za opću populaciju i za korisnike zdravstvene zaštite o kojima direktno skrbi, saznati:

- kolika je prevalencija pojedinih čimbenika rizika za kronične i druge bolesti i način njihovog zbrinjavanja
- kolika je prevalencija kroničnih i drugih bolesti i način zbrinjavanja.

1. Čimbenici rizika za kronične bolesti

Uvid u prevalenciju pojedinih čimbenika rizika za kronične bolesti, način njihova zbrinjavanja kao i povezanost čimbenika rizika s već utvrđenom kroničnom nezaražnom bolesti:

- a. zahvaćenost populacije rizičnim ponašanjem (pušenje, tjelesna aktivnost, način prehrane, upotreba alkoholnih pića i opijata),
- b. konstitucijski čimbenici rizika populacije (demografski pokazatelji, antropometrijska mjerenja),

- c. ostali čimbenici rizika: hipertenzija, šećerna bolest, hiperlipoproteinemija,
- d. socijalno okruženje populacije.

Udio pacijenata na kojem je primijenjena dijagnostička obrada prema prihvaćenim smjernicama (obvezuje struku na definiranje smjernica za obradu pojedinih najvažnijih bolesti),

Udio pacijenata na kojima su primijenjene mjere prevencije za kronične bolesti (stolica na okultno krvarenje, mamografija, UZV dojke, cijepljenje protiv HPV virusa, gripe, upale pluća),

Uvid u način liječenja (farmakološko – broj /polifarmacija/ i vrsta lijekova, te nefarmakološko), sukladno preporukama prihvaćenih smjernica:

- a. dinamika promjene čimbenika rizika liječenjem te udio osoba s postignutim rezultatima liječenjem,
- b. alergije na pojedine lijekove - dokazano anamnestički, klinički ili laboratorijski (podrijetlo podatka je važno, jer se često podatak o alergiji temelji na iskazu pacijenta ili liječnika, a bez dokazane pozadine podatka, što u konačnici može štetiti pacijentu),
- c. nuspojave i interakcije pojedinih lijekova,
- d. uvid u upotrebu bezreceptnih lijekova (OTC preparata),
- e. uvid i u druge komplementarne ili alternativne načine kojima se pacijenti sami liječe.

2. Utvrđene kronične bolesti

Prevalencija utvrđenih kroničnih bolesti prema Međunarodnoj klasifikaciji bolesti, način njihovog zbrinjavanja te povezanost načina života, čimbenika rizika i kroničnih bolesti,

Udio pacijenata na kojem je primijenjena dijagnostička obrada prema prihvaćenim smjernicama (obvezuje struku na definiranje smjernica za obradu pojedinih najvažnijih bolesti),

Uvid u način liječenja - farmakološko i nefarmakološko (broj i vrsta lijekova /polifarmacija, polipragmazija/), sukladno preporukama prihvaćenih smjernica:

- a. dinamika promjene kronične bolesti liječenjem,
- b. alergije na pojedine lijekove - dokazano anamnestički klinički ili laboratorijski (podrijetlo podatka je važno, jer se često podatak o alergiji temelji na iskazu pacijenta ili liječnika, a bez dokazane pozadine podatka, što u konačnici može štetiti pacijentu),
- c. nuspojave i interakcija pojedinih lijekova,
- d. upotrebu OTC preparata,
- e. komplementarni ili alternativni načini kojima se pacijenti liječe.

3. Akutna stanja

- uvid u akutna stanja i bolesti prema MKB,
- povezanost s demografskim pokazateljima i cijepjenjem,
- povezanost akutnog stanja i zbrinjavanja kronične bolesti.

4. Učestalost upotrebe antibiotika

- povezanost primijenjenog antibiotika i dijagnoze,
- vrsta antibiotika i dužina liječenja,
- povezanost s demografskim pokazateljima,
- alergijske reakcije na antibiotike i njihove nuspojave,
- interakcija antibiotika s drugim lijekovima.

Danas se neki elementi navedenog rješavaju putem panela - dijelova elektroničkog medicinskog zapisa (EMZ) svakog pacijenta u primarnoj zdravstvenoj zaštiti.

Specijalističko-konzilijarna zdravstvena zaštita (SKZZ) i EZZ

SKZZ obuhvaća dijagnostiku, liječenje i rehabilitaciju bolesnika. Cilj nam je formulirati sekundarne informacije koje proizlaze iz EZZ-a koje su potrebne specijalistima i drugim zdravstvenim djelatnicima:

- Učestalost dijagnoza u SKZZ (šifra upisana prema MKB-u) prema dobi, spolu, vrsti zanimanja, socioekonomskom statusu (organizacija rada, nabavka opreme itd.),
- Učestalost i vrste pretraga uz pojedine dijagnoze (racionalizacija troškova – da se ne rade bespotrebne pretrage),
- Odnos normalnih i patoloških nalaza koji proizlaze iz dijagnostičkih postupaka u SKZZ-u,
- Prevalencija čimbenika rizika za razvitak kroničnih bolesti u pacijenata u SKZZ prema demografskim obilježjima, vrsti zanimanja i socioekonomskom statusu,
- Evaluacija intervencijskih mjera sa svrhom smanjenja rizika,
- Vrste i broj (relativno/apsolutno) propisanih lijekova prema dijagnozama (drže li se liječnički smjernica, učinkovitost pojedinih lijekova),
- Vrste i broj dijagnostičkih, terapijskih i rehabilitacijskih postupaka – prema demografskim obilježjima,
- Povezanost između liječnika SKZZ i liječnika obiteljske medicine u zbrinjavanju bolesnika,
- Povezanost vrsta i učestalosti nuspojava s preporučenim terapijama,
- Otkazivanje ambulantnih postupaka – prema razlogu i vrsti postupka

Bolnička zdravstvena zaštita i EZZ

Sekundarne informacije dobivene iz EZZ-a u bolnici imaju sljedeće ciljeve:

- postići sigurnost pacijenata
- pomoći liječnicima i sestrama unaprijediti kvalitetu rada
- pratiti promjene u zdravstvenom sustavu (*Agency for Healthcare Research and Quality. Advancing Excellence in Health Care*. Dostupno na: <http://www.ahrq.gov/index.html>).

Slijede primjeri informacija izvedenih iz podataka u EZZ-u koje mogu doprinijeti postizanju navedenih ciljeva.

Sve medicinske djelatnosti s ležećim pacijentima

- Vezanje pacijenata prema trajanju, razlozima i početku:
 - ukupan broj pacijenata koji su vezani,
 - ukupan broj pacijenata koji su vezani više puta,
 - ukupno trajanje vezanosti u satima.
- Padovi:
 - ukupan broj dokumentiranih padova,
 - padovi prema uzroku - bolesnikovo stanje, reakcija na liječenje, postupak ili anesteziju, rizični okoliš, drugi razlozi,
 - broj padova koji su uzrokovali ozljedu,
 - pacijenti koji su pali dvaput ili više puta.
- Dekubitus:
 - ukupan broj pacijenata s novonastalim dekubitusom,
 - broj pacijenata primljenih s dekubitusom: ukupan broj; prema stadiju; prema jedinici prethodnog boravka (drugi odjel, kuća, druga ustanova),
 - prevalencija prema broju lokalizacija,
 - prema stadiju (I-IV),
 - prema lokalizaciji (sakrum; ishijadična kost; trohanter; kalkaneus; maleolus; skapula; okciput; ostalo),
 - incidencija višestrukih dekubitusa.
- Multidrug-resistant organisms*:
 - ukupna incidencija MRSA,
 - incidencija MRSA na operativnim ranama,
 - ukupna incidencija *Clostridium difficile*,
 - ukupna incidencija VRE (*Vancomycin-resistant enterococcus*).
- Uspješna kardiopulmonalna reanimacija:
 - preživljavanje 48 sati nakon reanimacije,
 - prema lokalitetu (odjel, hitni trakt, intenzivna jedinica, ostalo).

6. Ekspozicijski incidenti osoblja:
 - a. prema lokalitetu: (na odjelu, u ambulantu, u hitnom traktu),
 - b. prema vrsti osoblja (sestre, liječnici, ostalo osoblje).

Kirurške djelatnosti

1. Infekcija kirurških rana - prema zahvatima,
2. Antibiotička profilaksa - prema vremenu,
3. Perioperativni mortalitet - prema zahvatima,
4. Neplanirana rehospitalizacija - prema vremenu,
5. Neplanirana hospitalizacija nakon ambulantnog zahvata - prema zahvatima,
6. Neplanirani povratak u jil/jinj - prema zahvatima i vremenu,
7. Neplanirani povratak u operacijsku dvoranu - prema zahvatima,
8. Duboka venska tromboza i plućna tromboembolija nakon operacije - prema zahvatima,
9. Preoperativna tromboprofilaksa - prema zahvatima.

Jedinice intenzivnog liječenja ili njege (JIL/JINj)

1. Upotreba centralne venske linije, respiratora, trajnog urinarnog katetera,
2. Infekcije vezane uz upotrebu centralne venske linije; respiratora; trajnog urinarnog katetera,
3. Bolničke infekcije (MRSA i sl.):
 - a. bakterijemija kod centralnog venskog katetera,
 - b. pneumonija na respiratoru,
 - c. simptomatska uroinfekcija kod trajnog katetera.

Jedinice koje koriste sedaciju i analgeziju (jedinice intenzivne skrbi, endoskopija, hitni trakt, angiostala, radiologija)

Komplikacije nakon sedacije i analgezije:

- a. prema radnoj jedinici,
- b. prema vrsti komplikacije - desaturacija kisikom, aspiracija, opstrukcija dišnih putova, pad sistoličkog krvnog tlaka itd.

Hitna medicinska služba (HMS)

1. Duljina obrade prema trajanju i ishodu - hospitalizacija, prijam u JIL, ostalo,
2. Stupanj hitnosti,
3. Nepredviđeni povratak u HMS:
 - a. prema vremenu, ishodu i dijagnozi,
 - b. broj pacijenata s dva ili više povratka u HMS unutar 30 dana,
4. Napuštanje HMS-a prije završetka obrade - postotak pacijenata,
5. Promjena pristupa pacijentu zbog radiološkog nalaza - postotak pacijenata kojima je zbog radiološkog nalaza promijenjen pristup liječenju, način obrade, stupanj hitnosti isl.

Psihijatrija

1. Samoozljeđivanje - na 1000 otpusta, na 1000 bolno-opkrbnih dana,
2. Pokušaj samoubojstva - na 1000 otpusta; na 1000 bolno-opkrbnih dana,
3. Samoubojstvo - na 1000 otpusta, na 1000 bolno-opkrbnih dana,
4. Fizički napad - na 1000 otpusta, na 1000 bolno-opkrbnih dana,
5. Bijeg - na 1000 otpusta, na 1000 bolno-opkrbnih dana,
6. Premještanje u jedinicu akutne psihijatrijske skrbi,
7. Rehospitalizacija prema vremenu nastanka,
8. Mjere fizičkog sputavanja (vezanje, stezulja):
 - a. broj postupaka - na 1000 otpusta, na 1000 bolno-opkrbnih dana, na 100 pacijenata,
 - b. broj pacijenata kod kojih je u jednom boravku mjera korištena dva ili više puta.
9. Izolacija:
 - a. broj izolacija - na 1000 otpusta, na 1000 bolno-opkrbnih dana,
 - b. prema trajanju,
 - c. broj pacijenata s dvije ili više izolacije u jednoj hospitalizaciji.

Sestrinstvo i EZZ

Sestrinska dokumentacija sadrži podatke koji služe kontroli kvalitete planirane i provedene zdravstvene njege te je sastavni dio medicinske dokumentacije pacijenta, tj. EZZ-a. Zdravlje u zajednici je primjer područja sestrinstva u kojem dokumentiranje u elektroničkom obliku pomaže u pružanju visoke kvalitete skrbi. Jasno, koncizno i temeljito vođenje dokumentacije sestara koje rade u zajednici (patronažne medicinske sestre) je presudno jer su medicinske sestre na terenu zdravstveni profesionalci koje ponekad pacijent jedine susreće u svom domu, pa poticanje dokumentiranja na mjestu pružanja skrbi osigurava da se podatci važni za liječenje nisu propustili ili zaboravili.

Bilo da se dokumentacija odnosi na pojedinca, grupu ili zajednicu, ona daje jasnu sliku o:

- potrebama i ciljevima pojedinca, grupe ili zajednice
- poduzetim intervencijama na temelju procjene potreba
- rezultatima i ishodima provedenih intervencija
- znanjima i vještinama pružatelja zdravstvene njege, eventualnim nedostatcima zdravstvene njege i mogućnostima unaprjeđenja kvalitete zdravstvene njege.

S obzirom na to da obavezni dio sestrinske dokumentacije sadrži:

- sestrinsku anamnezu
- sestrinske dijagnoze i osobitosti o pacijentu
- praćenje stanja pacijenta tijekom hospitalizacije i trajno praćenje postupaka
- medicinsko-tehnički i dijagnostički postupci
- trajno praćenje stanja pacijenta (decursus)
- plan zdravstvene njege
- lista provedenih sestrinskih postupaka
- otpusno pismo zdravstvene njege

pokazatelji izvedeni iz tih podataka, tj. sekundarne informacije, mogu biti:

1. Udio sestrinskih zapisa koji sadrže sve obavezne dijelove, odnosno onih kojima neki od dijelova nedostaju (npr. anamneza, dijagnoza, sestrinski postupci i sl.) – radi osiguravanja kontinuiteta skrbi,
2. Udio pacijenata prema kategorizaciji – radi bolje organizacije rada medicinskih sestara, odnosno osiguravanja dovoljnog broja medicinskih sestara za kvalitetnu skrb za pacijenta, i argumentiranu potrebu za sestrinskim kadrovima,
3. Broj postupaka odnosno intervencija prema vrstama i u odnosu na plan,
4. Uspješnost provedenih intervencija,
5. Povezanost ishoda s pružateljem skrbi,
6. Zabilježeni incidenti.

Iz trajnog praćenja stanja pacijenta može se saznati koji su postupci uvedeni kod pacijenta, koja je osoba uvela određeni postupak, možemo pratiti dužinu trajanja određenog postupka te koji se postupci najčešće primjenjuju kod pacijenta.

Javnozdravstvene potrebe i EZZ

Funkcije operativnog javnog zdravstva su:

- Praćenje zdravstvenog stanja sa ciljem prepoznavanja i rješavanja zdravstvenih potreba zajednice
- Dijagnosticiranje i ispitivanje zdravstvenih problema i zdravstvenih rizika zajednice
- Evaluacija efektivnosti, dostupnosti i kvalitete zdravstvene zaštite kako personalne tako i zdravstvenih organizacija i sub-populacija od interesa za javno zdravstvo
- Rano prepoznavanje prijetnji za zdravlje populacije i brzi odgovor (EWRS)

Javnozdravstveni administrator i djelatnik trebao bi iz EZZ-a automatski dobivati ove informacije:

1. Prevalencija i incidencija bolesti i stanja prema dobi, spolu, socio-ekonomskom statusu, godini događanja, geografskoj lokaciji,
2. Procijepljenost prema dobi, spolu, socio-ekonomskom statusu, godini događanja, geografskoj lokaciji,

3. Invaliditet prema dobi, spolu, socio-ekonomskom statusu, godini događanja, geografskoj lokaciji,
4. Odaziv na nacionalne (ili regionalne) preventivne programe prema dobi, spolu, socio-ekonomskom statusu, godini događanja, geografskoj lokaciji,
5. Povezanost incidencije s odazivom prema dobi, spolu, socio-ekonomskom statusu, godini događanja, geografskoj lokaciji,
6. Učestalost nuspojava liječenja i cijepljenja prema dobi, spolu, socio-ekonomskom statusu, godini događanja, geografskoj lokaciji,
7. Mortalitet prema dobi, spolu, socio-ekonomskom statusu, godini događanja, geografskoj lokaciji, mjestu smrti,
8. Potrebe registara – ulaz i izlaz iz registra – ponovni razlog za registraciju.

Zdravstveno osiguranje i EZZ

Potreba osiguravatelja je dobivanje sljedećih informacija iz elektroničkog zdravstvenog zapisa:

1. Pružene zdravstvene usluge prema:
 - a. ustanovama i djelatnostima,
 - b. zdravstvenim djelatnicima u ustanovama i djelatnostima,
 - c. statusu osiguranja primatelja,
 - d. šiframa postupaka i prema djelatnostima,
 - e. šiframa u MKB i prema djelatnostima,
 - f. popratnoj dokumentaciji u funkciji pružanja zdravstvene usluge,
2. Potrošnja ampuliranih lijekova prema djelatnostima,
3. Bolovanja.

Opis potrebnih informacija iz EZZ-a ovisi o sadržaju Ugovora o pružanju zdravstvene zaštite sačinjenog između osiguravatelja i pružatelja zdravstvene usluge.

L I T E R A T U R A

1. Shaw S, Rosen R, Rumbold B. What is integrated care? Research report. NuffieldTrust, June 2011. Available at: <https://www.nuffieldtrust.org.uk/files/2017-01/what-is-integrated-care-report-web-final.pdf>

2. Akademija medicinskih znanosti Hrvatske, Odbor za e-zdravlje. Deklaracija o e-zdravlju. (2011). Dostupno na: <http://www.amzh.hr/novosti%20i%20dogadaji.html>

3. Regulation and Guidelines. Electronic Health Records (EHR) Incentive Programs (2016). Available at: <https://www.cms.gov/Regulations-and-Guidance/Legislation/EHRIncentivePrograms/index.html>;

4. National Committee for Quality Assurance. Guidelines For Medical Record Documentation. Available at: http://www.ncqa.org/Portals/0/PolicyUpdates/Supplemental/guidelines_medical_record_review.pdf

5. Department of Health (DH)/Royal College of General Practitioners (RCGP)/British Medical Association (BMA). The Good Practice Guidelines for GP electronic patient records ver 4 (2011). Available at: https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/215680/dh_125350.pdf
6. Ministry of Health & Family Welfare, Government of India. Recommendations On Electronic Medical Records Standards In India (2013). Available at: <http://clinicaestablishments.nic.in/WriteReadData/107.pdf>
7. Pravilnik o načinu vođenja osobnog zdravstvenog kartona u elektroničkom obliku. NN 82/2010.
8. Rosdi BA, Shing CW, Suandi SA. Finger vein recognition using local line binary pattern. *Sensors (Basel)* 2011; 11(12): 11357-71. doi: 10.3390/s111211357.)
9. Kumar A, Prathyusha KV. Personal authentication using hand vein triangulation and knuckle shape. *IEEE Trans Image Process* 2009; 18(9):2127-36. doi: 10.1109/TIP.2009.2023153.
10. Kang W, Liu Y, Wu Q, Yue X. Contact-free palm-vein recognition based on local invariant features. *PLoS One* 2014; 9(5): e97548. doi: 10.1371/journal.pone.0097548. eCollection 2014.
11. Coordination Group for international cooperation on eHealth. eHealth Roadmap Finland. Reports of the Ministry of Social Affairs and Health 2007:15.
12. Nykannen P. Usmeno priopćenje.
13. Engelbrecht R. Usmeno priopćenje.
14. Uredba (EU) 2016/679 Europskog parlamenta i vijeća od 27. travnja 2016. o zaštiti pojedinaca u vezi s obradom osobnih podataka i o slobodnom kretanju takvih podataka te o stavljanju izvan snage Direktive 95/46/EZ (Opća uredba o zaštiti podataka)
15. Institute of Medicine of the National Academies. Capturing Social and Behavioral Domains and Measures in Electronic Health Records (Phase 2). Washington DC: The National Academies Press 2014..
16. IMIA-in etički kodeks za medicinske odnosno zdravstvene informatičare i profesionalce u medicinskoj odnosno zdravstvenoj informatici. Dostupno na: http://www.imia-medinfo.org/new2/pubdocs/Croatian_Translation.pdf
17. Strateški plan razvoja e-zdravlja u Republici Hrvatskoj – SpeZ. Ministarstvo zdravstva i HZZO, 2014. Dostupno na: https://zdravlje.gov.hr/UserDocsImages/dokumenti/Programi,%20projekti%20i%20strategije/Strate%C5%A1ki-plan_razvoja_eZdravlja.pdf
18. Making IT work: harnessing the power of health information technology to improve care in England. Available at: <https://www.gov.uk/government/publications/using-information-technology-to-improve-the-nhs>

SUMMARY

GUIDELINES FOR THE ADVANCEMENTS OF ELECTRONIC HEALTH RECORDS

J. KERN¹, B. BERGMAN MARKOVIĆ^{1,2}, P. PALE^{1,3}, I. HEIM¹, B. TRNKA¹, G. RAFAJ^{1,4}, K. LONČAREK^{1,5},
K. FIŠTER^{1,2}, M. MAĐARIĆ¹, Đ. DEŽELIĆ^{1,2}, V. ILAKOVAC^{1,6}, M. ERCEG^{1,7}, I. PRISTAŠ^{1,7}, A. MARGAN
ŠULC^{1,8}, S. VULETIĆ^{1,2}

¹Committee for e-Health, Croatian Academy of Medical Science, Zagreb; ²University of Zagreb, School of Medicine, Zagreb; ³University of Zagreb, Faculty of Electrical Engineering and Computing, Zagreb; ⁴Technical College Bjelovar, Study in Nursing, Bjelovar; ⁵University of Rijeka, Faculty of Medicine, Rijeka; ⁶Josip Juraj Strossmayer University of Osijek, Faculty of Medicine, Osijek; ⁷Croatian Institute of Public Health, Zagreb; ⁸Internal Medicine Office, Mali Lošinj; Croatia

The course of action to build electronic health records able to meet health stakeholder needs is described. The electronic health record system should contribute to improvement of service for all healthcare users by supporting daily work of healthcare professionals and enabling continuous quality improvement at all healthcare levels. The electronic health record (EHR), electronic medical record (EMR) and electronic personal health record (EpHR) have been defined; every healthcare user should have one EHR, one EpHR and several EMRs. The EHR parts, i.e. EMRs and EpHR, should not be kept at the same place physically, but they must be linked together (by use of identification attributes of the healthcare user and certain authentication rules). Particular EMRs contain data collected at healthcare settings (primary healthcare, specialist-consultant health care, hospitals, public health settings, etc.) by health professionals. These data can be entered directly or by transfer from medical devices producing them. The EpHR contains data collected and maintained by the healthcare user. They can be entered directly or transmitted from the devices producing them. The EHR data should be made accessible to authorized persons only. Data protection in EHR should be provided through technical, regulatory and ethical codes, in line with international initiatives (certification, EU regulations, standards, etc.). The EHR and its components should be used for both primary and secondary purpose. Primary use of EHR data refers to individual subjects (diagnosis, therapy, vaccination, etc.). Secondary use refers to population groups (reporting health status of the population, quality of healthcare, effects of preventive activities, funding, and research). The EHR data (structured or not) should be defined by associations of health professionals. The ICT professionals should be able to find appropriate technological solutions. The EHR development strategy, as well as surveillance (medical, legal, technical and ethical points of view, as well as standardization) should be delegated to an institution at the national level. The EHR (EMR and EpHR) should be deployed in phases, step by step, depending on the current knowledge, technology, and material resources.

Key words: electronic health record; electronic medical record; electronic personal health record; primary/secondary use of data

ULAZIMO LI U ERU BEZ KEMOTERAPIJE U KRONIČNOJ LIMFOCITNOJ LEUKEMIJI? ULOGA IBRUTINIBA I VENETOKLAKSA ODNOSNO LEKCIJE NAUČENE OD IDELALISIBA

VIBOR MILUNOVIĆ^{1,2}, INGA MANDAC ROGULJ², ANA PLANINC-PERAICA^{2,3} i
SLOBODANKA OSTOJIĆ KOLONIĆ^{2,3}

¹Lombardi Comprehensive Cancer Centre, Georgetown University, United States of America, ²Klinička bolnica Merkur, Zavod za hematologiju i ³Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet, Zagreb, Hrvatska

Glavni cilj ovog preglednog rada je predstaviti novu klasu lijekova u kroničnoj limfocitnoj leukemiji (KLL), najčešćoj leukemiji odrasle dobi, inhibitore staničnog signaliziranja B receptora (BCR). KLL se klasično liječila imunokemoterapijom, no pojedini bolesnici (poodmakla životna dob, nepovoljni biološki faktori) imali su lošu prognozu. S boljim razumijevanjem patogeneze unutarstaničnih putova pojavila se mogućnost selektivne inhibicije i ciljane terapije u KLL. Prvi lijek u svojoj klasi ibrutinib, inhibitor bruton kinaze, pokazao se superiornim u fazama III kliničkih pokusa te je eliminirao negativne prognostičke faktore u liječenju KLL, pogotovo del (17p), s adekvatnim profilom toksičnosti što su prepoznale regulatorne agencije. Drugi BCR inhibitori idelalisib i venetoklaks su iznimno aktivni u relapsnom okruženju, no idelalisib se pokazao neprihvatljivo toksičnim u prvoj liniji liječenja što nam može poslužiti kao lekcija u dizajnu kliničkih pokusa s ovim lijekovima. Usprkos učinkovitosti, potreban je dodatni napredak u ovom području koji se nalazi u kombinacijama s imunoterapijom ili imunokemoterapijom, te mogućoj međusobnoj kombinaciji kako bismo dodatno poboljšali ishode. No, najveća zapreka BCR inhibitorima da uđu u široku praksu je njihova cijena i utjecaj na zdravstveni sustav što nažalost ograničuje našu mogućnost da liječimo bolesnike s KLL u eri bez kemoterapije.

Ključne riječi: kronična limfocitna leukemija, ibrutinib, idelalisib, venetoklaks

Adresa za dopisivanje: Vibor Milunović, dr. med.
Lombardi Comprehensive Cancer Centre
Georgetown University
3970 Reservoir Road NW E501, 20007
Washington D. C., USA (trenutačna adresa)
E-pošta: v_milunov@net.hr
Tel. kontakt. 1 202-640-3346

UVOD

Kronična limfocitna leukemija (KLL) je B-stanična limfoproliferativna bolest karakterizirana malim okruglim klonalnim limfocitima koja zahvaća perifernu krv, koštanu srž, limfne čvorove i slezenu (1). Imunofenotipski je karakterizirana CD19, CD20, CD5, CD23 malim limfocitima. Bitno je istaknuti da je KLL najčešća leukemija starije životne dobi s procijenjenom incidencijom u Sjedinjenim Američkim Državama od 4,6 na 100 000 muškaraca i žena s medijanom dobi pri dijagnozi od 71 godine (2). U Hrvatskoj je procijenjena incidencija od 2,59 na 100 000 muškaraca te 1,6 na 100 000 žena sa 75 % bolesnika starijih od 65 godina (3). Po naravi to je indolentna hematološka neoplazma te je očekivano petogodišnje preživljenje 69 % (4). Zbog toga se KLL ne liječi pri postavljanju dijagnoze

nego ako su zadovoljeni kriteriji Međunarodne grupe za KLL prikazanih u tablici 1 (5).

Tablica 1.

Kriteriji za početak liječenja KLL-a prema Međunarodnoj grupi za KLL

Kriteriji za početak liječenja	Smanjena funkcija koštane srži koja se manifestira progresivnom anemijom ili trombocitopenijom
	Splenomegalija ≥ 6 cm ili simptomatska te progresivna splenomegalija
	Masivna limfadenopatija ≥ 10 cm ili simptomatska te progresivna limfadenopatija
	Porast limfocitoze za 50 % u 6 mjeseci
	Autoimuna hemolitička anemija koja ne odgovara na steroide
	Autoimuna trombocitopenija koja ne odgovara na steroide
	B simptomi odnosno umor

Cilj ovog preglednog rada je prikazati nove terapijske opcije u KLL te odgovoriti na pitanje da li je trenutačno moguće liječiti ovu bolest bez klasične kemoterapije.

„TRADICIONALNO“ LIJEČENJE KRONIČNE LIMFOCITNE LEUKEMIJE

Tradicionalno bolesnici s kriterijima za početak liječenja su stratificirani prema kronološkoj i biološkoj dobi, odnosno komorbiditetima. U mlađih bolesnika bez komorbiditeta zlatni standard je bila FCR kemoterapija (fludarabin, ciklofosamid, rituksimab). Pivotalna studija faze III, koja je poslužila za registraciju rituksimaba u KLL-u, uspoređivala je FCR protokol naspram FC protokola (fludarabin, ciklofosamid) na 408 bolesnika (6). Primarni ishod je bio vrijeme bez progresije bolesti (PFS, prema engl. „Progression-free survival“) koji je bio značajno bolji u skupini liječenoj imunokemoterapijom (trogodišnji PFS 65 % vs. 45 %). Nadalje, pokazana je i prednost u ukupnom preživljenju (OS, prema engl. „Overall survival“) te je 87 % bolesnika bilo živo nakon tri godine praćenja u skupini liječenoj imunokemoterapijom naspram 81 % bolesnika u skupini liječenoj kemoterapijom. Moramo napomenuti da unatoč superiornim rezultatima, bolesnici s nepovoljnim rizičnim faktorima su imali lošije ishode što se primarno odnosi na prisutnost del(17p) s rizikom za progresiju bolesti u iznosu od 7,49. Nadalje, fludarabinski protokoli su karakterizirani hematološkom toksičnošću, primarno neutropenijom (56 %) s poslijedičnim infekcijama (26 %). Te toksičnosti mogu biti i dugotrajnije, primarno mijelosupresija s pojavom kasnijih infekcija unutar godinu dana od završetka terapije (7). Nadalje, drugi sigurnosni signal ove terapije je rizik za pojavu sekundarnih hematoloških neoplazmi, primarno akutne mijeloidne leukemije i mijelodisplastičnog sindroma (5,1 %), odnosno Richterove transformacije KLL-a u difuzni B velikostanični limfom (9 %) (8). Kako bi se nadvladali ovi sigurnosni signali i na temelju aktivnosti bendamustina, alkilirajućeg agensa s posebnim profilom toksičnosti, u prvoj i kasnijim linijama liječenja dizajnirana je CLL10 studija koja je uspoređivala ne-inferiornost B-R protokola (bendamustin, rituksimab) naspram FCR protokola na 561 mlađih bolesnika bez del(17p) i značajnih komorbiditeta (9). Nažalost, B-R se pokazao inferiornim FCR protokolu u primarnom ishodu, odnosno medijan PFS-a u B-R skupini iznosio je 41,7 mjeseci naspram 55,2 mjeseci u FCR skupini. Unatoč ovim rezultatima, pojedini centri zbog povoljnog profila toksičnosti (manja hematološka toksičnost, manja stopa infekcija, izostanak alopecije) koriste B-R protokol kao prvu liniju liječenja KLL-a bez del(17p) te se odluka o prvoj liniji liječenja mlađih bolesnika treba donijeti individualno.

U starijih bolesnika s multiplim komorbiditetima klorambucil (Chl prema engl. „Chlorambucil“) je dugo vremena kao monoterapija bila zlatni standard liječenja (10-12). Studija faze II ispitivala je dodatak rituksimaba Chl-u na 100 bolesnika (13). Ukupni odgovor (ORR prema engl. „Overall response rate“) bio je 84 % sa samo 10 % kompletnih remisija (KR) te je PFS iznosio 23,5 mjeseci. Ovaj protokol se dobro tolerirao sa 41 % neutropenija i limfopenija, no niskom stopom febrilnih neutropenija (5 %) te febrilnih sepsi (4 %). Kako bi se unaprijedilo liječenje ove vulnerabilne populacije, ispitivan je dodatak obinutuzumaba (O), tipa II antiCD20 monoklalnog protutijela, Chl-u naspram R-Chl protokolu te Chl monoterapiji na 781 starijih bolesnika s komorbiditetima (14). O-Chl bio je superioran Chl monoterapiji u obliku PFS-a (26,7 vs. 11,1 mjeseci) kao i R-Chl (16,3 vs. 11,1 mjeseci). Bitno je istaknuti da je O-Chl bio superioran i R-Chl protokolu (26,7 vs. 15,2 mjeseci) mijenjajući paradigmu upotrebe monoklonskog protutijela u ovoj populaciji. Također, O-Chl je smanjio stopu mortaliteta naspram skupine na monoterapiji Chl-om, no ta razlika se izgubila u usporedbi s R-Chl skupinom. Što se tiče profila toksičnosti, O-Chl je karakteriziran izrazitim infuzijskim reakcijama u 1. ciklusu, no navedene reakcije su se povukle u sljedećim ciklusima. Također zabilježena je nešto veća stopa neutropenije, no bez reperkusija u obliku veće stope infektivnih komplikacija.

Navedeni rezultati različitih imunokemoterapija (prikazanih u tablici 2) pokazuju napredak u liječenju KLL u mlađih i starijih bolesnika, no postavilo se pitanje je li sa sve većim razumijevanjem patogenetskih puteva u KLL, pogotovo alteracije signaliziranja B staničnog receptora, koja zbog opsežnosti i stručnog cilja ovog rada neće biti opisana u ovom preglednom radu, moguća ciljana terapija koja neće uključivati klasičnu imunokemoterapiju.

Tablica 2.

Odabrane studije uobičajenih imunokemoterapijskih protokola korištenih u liječenju KLL

Autori	Faza	N	Protokoli	Ishodi
Hallek i sur. (6)	III	408	FCR vs. FC	Trogodišnji PFS 65 % vs. 45 %
Eichhorst i sur. (9)	III	561	FCR vs. B-R	Medijan PFS-a 55,2 vs. 41,7 mjeseci
Hillmen i sur. (13)	II	100	R-Chl	Medijan PFS-a 23,5 mjeseci
Goede i sur. (14)	III	781	O-Chl vs. R-Chl vs. Chl	Medijan PFS-a 26,7 vs. 16,3 vs. 11,1 mjeseci

FCR- fludarabin, ciklofosamid, rituksimab, FC-fludarabin, ciklofosamid, B-R- bendamustin, rituksimab, R-Chl-rituksimab, klorambucil, O-Chl- obinutuzumab, klorambucil, Chl-klorambucil

IBRUTINIB

Ibrutinib (PCI-32765) je oralni ireverzibilni kovalentni inhibitor bruton kinaze (BTK), kinaze u putu B staničnog signaliziranja koja omogućuje proliferaciju, preživljenje i migraciju malignog KLL klona (15). Inhibicija BTK-a pomoću ibrutiniba na modelima *in vivo* i *in vitro* dovodi do smanjenja preživljenja, migracije, raspodjele te adhezije KLL stanica (16-18). Navedena činjenica ga je učinila mogućim atraktivnim agensom u liječenju te je najprije testiran u pokusu faze I/II na 85 bolesnika s relapsnim ili refraktornim KLL-om u dvije doze od 420 i 840 mg uzimane kontinuirano do progresije bolesti ili nepodnošljive toksičnosti (19). Farmakodinamski obje doze su okupirale BTK u 96 % do 99 %. Toksičnost ibrutiniba bila je niska s najčešćim nuspojavama u obliku dijareje (47 %), infekcije gornjeg respiratornog sustava (33 %) i umorom (28 %). Većina ovih nuspojava bila je gradusa I ili II, dok je najčešća nuspojava gradusa III bila pneumonija zabilježena u 12 % slučajeva. Stopa infekcije bila je 7,1 na 100 bolesnika po mjesecu s padom na 2,1 nakon 6 mjeseca što karakterizira njegov povoljni profil. Kao jedna od značajnijih nuspojava bilo je krvarenje gradusa III ili IV u 4 bolesnika. Što se tiče učinkovitosti, obje doze ibrutiniba pokazale su ORR od 71 % s ukupno 34 parcijalnih remisija (PR) u kohorti od 420 mg te 24 PR-a u kohorti od 840 mg te je doza od 840 mg u kasnijim istraživanjima napuštena. Bitno je napomenuti da je početak liječenja ibrutinibom karakteriziran limfocitozom s paralelnim smanjivanjem slezene i limfnih čvorova te poboljšanjem citopenija. Vrh limfocitoze je dosegnut 30. dan liječenja sa smanjenjem ili potpunom rezolucijom tijekom vremena u 79 % bolesnika. Bitno je napomenuti da sam odgovor nije bio povezan s većinom negativnih prognostičkih faktora uključujući del(17p) i 11q22,3 deleciju. Nadalje, trajanje odgovora bilo je trajno s procijenjenim 26-mjesečnim PFS-om od 75 % te OS-om od 83 %, što je impresivno u pretretiranoj populaciji uključenoj u studiju. Na temelju ovih rezultata, ibrutinib je testiran u prvoj liniji terapije na 31 starijih neliječenih bolesnika u fazi Ib/II pokusa u dozi od 420 mg (20). ORR je postignut u 71 % bolesnika (N=22) sa 13 % KR-a. Odgovor je bio funkcija vremena te je vrijeme do najboljeg odgovora iznosilo 7,3 mjeseci. Kao i u prethodnom istraživanju, pri inicijaciji liječenja ustanovljena je limfocitoza koja se povukla u većini bolesnika. Odgovor je bio dugotrajan te je 24-mjesečni PFS iznosio čak 96,3 % uz OS od 96,6 %. Nadalje, ni jedan od negativnih prognostičkih faktora uključujući del(17p) nije bio povezan s ishodima. Ibrutinib je bio dobro toleriran s prolaznom dijarejom kao najčešćom nuspojavom (68 %) od toga 13 % gradusa 3. U ovom okruženju nije došlo ni do jednog drugog sigurnosnog signala. Autori zaključuju da je ibrutinib aktivan u različitim kliničkim okruženjima KLL-a te su potrebni pokusi faze III za njegovo definitivno etabliranje.

Prva pivotalna registracijska studija faze III (RESONATE-1) ispitala je ibrutinib u dozi od 420 mg davanog do nepodnošljive toksičnosti ili progresije bolesti u usporedbi s ofatumumabom, monoklinalnim anti-CD20 protutijelom, na 391 bolesnika s relapsnom ili refraktornom KLL (21). Primarni ishod bio je PFS koji nije dosegnut u ibrutinib skupini naspram samo 8,1 mjeseci u ofatumumab skupini nakon medijana praćenja od 9,4 mjeseci. Smanjenje rizika za progresiju ili smrt iznosilo je 78 % u ibrutinib skupini te je studija iz razloga očigledne superiornosti ibrutiniba prerano prekinuta. Bitno je naglasiti da je većina bolesnika u ibrutinib skupini imala del(17p) ili del(11q22) (57 %) što nije utjecalo na učinkovitost ibrutiniba. Jedan od sekundarnih ishoda bio je OS koji je bio značajno duži u ibrutinib skupini (90 % vs. 81 %) sa smanjenjem rizika za smrt u iznosu od 61 %. Drugi sekundarni ishod bio je najbolji odgovor koji je postignut u 63 % bolesnika od toga 20 % PR s limfocitozom naspram samo 4 % PR u ofatumumab skupini. Što se tiče profila toksičnosti, ibrutinib se dobro tolerirao s najučestalijim nuspojavama kao što su diareja, umor, pireksija te mučnina. Dvije toksičnosti su došle u fokus. Prva je novonastala atrijska fibrilacija gradusa III ili više u 3 % bolesnika. Mehanizam atrijske fibrilacije se može objasniti PI3-ATK puta na srčanom mišiću (22). Ovaj nalaz je potvrđen i nedavnom meta-analizom koja je pronašla povišen relativni rizik za atrijsku fibrilaciju od 3,5 te redovito kardiološko monitoriranje bolesnika (kardiološka anamneza, auskultacija) liječenih ibrutinom treba ući u standardnu kliničku praksu (23). Druga nuspojava od interesa je povećana sklonost krvarenju, odnosno u studiji je bilo zabilježeno značajno više petehija u ibrutinib skupini gradusa I ili II (14 % vs. 1 %). Ta povišena sklonost objašnjava se samom bolešću, ali i terapijom jer ibrutinib inhibira faktor GPVI, potreban za aktivaciju trombocita, te samu agregaciju trombocita (24,25). Stopa infekcija nije se razlikovala među skupinama.

Na temelju ovih studija ibrutinib je dobio svoju prvu indikaciju od regulatornih agencija kao druga linija terapije KLL s posljedičnim proširenjem indikacije na prvu liniju terapije bolesnika s del(17p) (26).

Na temelju iznimne aktivnosti u relapsnoj KLL te preliminarnih dokaza o aktivnosti u prvoj liniji liječenja iz faze II studija, ibrutinib je testiran kao prva linija terapije na starijim bolesnicima (N=269) naspram monoterapije Chl-om u RESONATE-2 kliničkom pokusu faze III (27). Primarni ishod bio je PFS (medijan praćenja 18,4 mjeseci) čiji medijan nije dosegnut u ibrutinib skupini naspram 18,9 mjeseci u Chl skupini sa smanjenjem rizika za progresiju ili smrt u iznosu od 84 %. Prednost je također pokazana u OS-u (98 % vs. 85 %; medijan praćenja 24 mjeseci) sa 84 % smanjenjem rizika za smrt u ibrutinib skupini. ORR je također bio

veći u ibrutinib skupini (86 % vs. 35 %) s većinom PR-a (77 %) od toga samo 4 % PR s limfocitozom. Što se tiče profila toksičnosti, najučestalije nuspojave su bile diareja, umor, kašalj i mučnina. Kao i u studiji RE-SONATE 1 zabilježena je atrijska fibrilacija u 6 % bolesnika od čega gradusa III u samo 2 bolesnika. Bila je povećana sklonost krvarenju s krvarenjem gradusa III zabilježenim u 4 % bolesnika. Podnošljivost ibrutiniba bila je iznimno visoka, odnosno samo 2 % bolesnika je prekinulo liječenje zbog neprihvatljive toksičnosti. No, ovoj studiji se može uputiti nekoliko kritika. Kao isključni kriterij je određena prisutnost del(17p) te je pravi učinak ibrutiniba na ovu populaciju u prvoj liniji liječenja van faza II pokusa ili retrospektivnih studija nepoznat. Druga kritika leži da je kao komparator bila monoterapija Chl-om, jer u doba dizajna studije RE-SONATE učinak dodatka rituksimaba ili obinutuzumaba Chl-u nije bio poznat (26). Na temelju ove studije, ibrutinib je dobio indicaciju u prvoj liniji liječenja KLL (27,28).

Studije s monoterapijom ibrutinibom prikazane su u tablici 3.

Tablica 3.
Odabrane studije monoterapije ibrutinibom u KLL

Autori	N	Faza	Komparator	Ishod
Byrd i sur.(19)	85	I/II	/	ORR 71%
O'Brien i sur. (20)	35	Ib/II*	/	ORR 71%
Byrd i sur. (21)	391	III	ofatumumab	PFS nije dosegnut vs. 8,1 mjeseci
Burger i sur. (27)	269	III*	klorambucil	PFS nije dosegnut vs. 18,9 mjeseci

*prva linija liječenja

S obzirom na izrazitu aktivnost ibrutiniba u KLL okružju, postavilo se pitanje može li dodatak ibrutiniba imunoterapiji, odnosno imunokemoterapiji poboljšati ishode. Prvo istraživanje u tom okružju bila je studija faze II koje je na 40 bolesnika s visokorizičnim relapsnim KLL (visokorizična citogenetika, brza progresija nakon prve linije fludarabinske imunokemoterapije) ispitivalo dodatak ibrutiniba rituksimabu (30). Primarni ishod bio je PFS, odnosno nakon 18 mjeseci 78 % bolesnika je bilo bez progresije bolesti te je stopa OS-a iznosila 84 % za cijelu skupinu. ORR je iznosio 95 % s nešto manjim odgovorom u del(17p) skupini - 90 %. Većina odgovora su bile PR (87 %). Što se tiče profila sigurnosti, nije bilo dodatnih sigurnosnih signala te su respiratorne infekcije bila najčešći neželjeni događaj (N=8) što je vjerojatno povezano s upotrebom rituksimaba (31). Druga studija faze Ib ispitivala je mogućnost dodatka ibrutiniba klasičnim imunokemoterapijskim protokolima B-R i FCR na 33 bolesnika s relapsnom ili refraktornom KLL (32). FCR skupina je prerano zatvorena, jer je većina bolesnika bila liječena fludarabinskim protokolom, odnosno samo je 3 bole-

snika uključeno u navedenu skupinu te se nećemo više na nju osvrnati. Primarni ishod bila je sigurnost protokola, odnosno hematološka toksičnost. U B-R skupini neutropenija gradusa III ili više javila se u 12 bolesnika s poslijedičnom febrilnom neutropenijom u 2 bolesnika. Prolongirana hematološka toksičnost, primarno neutropenija, zabilježena je u 4 bolesnika. Bitno je napomenuti da je su granulocitni faktori rasta korišteni u pojedinom trenutku u 50 % bolesnika. Autori povezuju ovu toksičnost s upotrebom B-R protokola, odnosno ibrutinib nije rezultirao povećanom hematološkom toksičnosti. Od nehematoloških toksičnosti najučestalija je diareja (učinak ibrutiniba) praćena s mučninom i umorom. Zaključno, dodatak ibrutiniba B-R protokolu nije povećao toksičnost liječenja KLL. B-R u kombinaciji s ibrutinibom bio je učinkovitiji od rezultata koji bi se očekivali s liječenjem B-R protokolom. ORR je bio 93,3 % sa 16,7 % KR-a. Nakon medijana praćenja od 36 mjeseci, 70,3 % bolesnika je bilo bez znakova progresije bolesti indicirajući dugotrajni odgovor na navedeni protokol. Ni jedan od genetskih biljega nije bio povezan s lošijim odgovorom ove kohorte. Na temelju rezultata ove studije, dizajniran je HELIOS randomizirani pokus faze III na 578 bolesnika s relapsnom ili refraktornom KLL koja je uspoređivala dodatak ibrutiniba B-R protokolu s B-R protokolom u kombinaciji s placebom (33). Primarni ishod je bio PFS čiji medijan nije dosegnut naspram 13,3 mjeseci u placebo skupini. Nije pokazana značajna razlika u OS-u, jer je dizajn studije dopuštao prelazak na ibrutinib u slučaju progresije bolesti (31 % u placebo skupini). ORR je bio značajno bolji u bolesnika liječenih ibrutinibom (83 % vs. 68 %) s većom stopom KR-a (10 % vs. 3 %). Što se tiče hematološke toksičnosti, nije bilo značajnih razlika između skupina s neutropenijom gradusa III ili više kao najučestalijom nuspojavom (54 % vs. 52 %). Također, skupine se nisu značajno razlikovale u stopi febrilnih neutropenija (12 % vs. 10 %). Od nehematoloških toksičnosti, očekivano diareja je bila naizraženija u ibrutinib skupini, no bila je samolimitirajuća. Što se tiče sklonosti krvarenju, u 31 % bolesnika na ibrutinibu zabilježeno je krvarenje bilo kojeg gradusa (gradus III ili više 4 %) naspram 15 % u placebo skupini. Atrijska fibrilacija je, također, bila učestalija u ibrutinib skupini (7 % vs. 2 %), no bez ijednog događaja gradusa III ili više. Zaključno, dodatak ibrutiniba B-R protokolu nije povećao toksičnost samog liječenja. Sve navedene studije su prikazane u tablici 4. Uvjerljivi rezultati i dizajn ove studije (korištenje placeba), koji su pokazali da se učinkovitost klasičnog imunokemoterapijskog protokola može poboljšati dodatkom inhibitora BCR puta, no ostalo je nejasno ima li ibrutinib u kombinaciji samo s monoklonskim antiCD20 protutijelom sličnu učinkovitost, odnosno smjer razvoja daljnjih kombinacija ibrutiniba ostaje nejasan (34). Na to će dati odgovor NCT01886872 studija Američkog instituta za rak

Tablica 4.

Studije kombinacije ibrutiniba s imunoterapijom ili imunokemoterapijom u relapsnoj ili refraktornoj KLL

Autori	N	Faza	Protokol	Komparator	Ishod
Burger i sur. (30)	40	II	Mono R	/	18-mjesečni PFS 78%
Brown i sur. (32)	30	Ib	B-R	/	ORR 93.3%
Chanan-Khan i sur. (33)	578	III	B-R	B-R+ placebo	PFS nije dosegnut vs. 13.3. mjeseci

R- rituksimab, B-R-bendamustin, rituksimab

koja će ispitivati superiornost kombinacije ibrutinib-rituksimab naspram monoterapije ibrutinibom te B-R protokola u neliječenoj KLL u bolesnika starijih od 65 godina (35). U slučaju pozitivnih rezultata, koji se očekuju početkom 2018. godine, to bi moglo značiti promjenu paradigme liječenja starijih bolesnika u sklopu protokola bez klasične imunokemoterapije. Nadalje, NCT02048813 studija će dovesti u pitanje i FCR protokol u mlađih bolesnika u komparaciji rituksimaba s ibrutinibom čime bi ovaj učinkovit, ali toksični protokol mogao postati samo od povijesne važnosti (37). Trenutačno aktivne randomizirane studije faze III ibrutiniba prikazane su u tablici 5.

Tablica 5.

Randomizirane studije faze III u tijeku o učinkovosti ibrutiniba u neliječenoj KLL

Denominator	Planirani N	Dizajn	Primarni ishod	Godina prvih rezultata
NCT01886872 (35)	523	B-R vs. I-R vs. I	PFS	2018
NCT02048813 (36)	519	I-R vs. FCR	PFS, QoL	2017
NCT02264574 (37)	212	I-O-Chl vs. O-Chl	PFS	2017

B-R- bendamustin, rituksimab, I-R-ibrutinib, rituksimab, I-ibrutinib, FCR- fludarabin, ciklofosfamid, rituksimab, I-O-Chl - ibrutinib, obinotuzumab, klorambucil, O-Chl - obinotuzumab, klorambucil

Zaključno, do preliminarnih rezultata prije navedenih randomiziranih studija, ibrutinib kao monoterapija se pozicionirao kao prva linija terapije bolesnika s del(17p) te onih bolesnika s relapsnom KLL u kojih je klonalnom evolucijom došlo do stečene mutacije (38,39). Nadalje, bez obzira na mutacijski status, monoterapija ibrutinibom se preporuča u bolesnika starijih od 70 godina ili onih s komorbiditetima te nisu kandidati za imunokemoterapiju. Što se tiče kombinacije s B-R protokolom, ova kombinacija još nije našla svoje mjesto zbog relativno nedavnih rezultata te se može razmotriti u „fit bolesnika“ s relapsnim KLL.

VENETOKLAKS

Venetoklaks (ABT 199) je selektivni inhibitor BCL2 puta zaduženog za inicijaciju onkogeneze, progresije bolesti i rezistenciju na lijekove u različitim hematološkim neoplazmama (40). Na modelima *in vitro* i *in vivo* pokazana je ubrzana apoptoza KLL stanica, no bez pada razine trombocita što je bila glavna i limitirajuća nuspojava starijeg BCL2 inhibitora navitoklaks (41). Navedena studija je uključivala i tri bolesnika s relapsnom KLL u kojih je jedna doza venetoklaks dovela do rapidnog pada tumorske mase uz razvoj sindroma tumorske lize (TLS prema engl. „Tumor Lysis Syndrome“). Na temelju navedenih rezultata, venetoklaks je počeo biti atraktivni pristup u KLL. Faza I kliničkog pokusa uključivala je 116 bolesnika s relapsnom KLL od kojih je 56 bolesnika inicijalno sudjelovalo u definiranju maksimalno tolerirane doze, a ostalih 60 bolesnika bili su ekspanzijska kohorta (42). Inicijalna doza je bila 200 mg, no svi bolesnici su doživjeli TLS te je doza promjenom protokola smanjena na 50, odnosno 20 mg. S obzirom da se TLS pojavio i pri dozi od 50 mg, uslijedio je amandman protokola da je 20 mg adekvatna početna doza. Maksimalno tolerirana doza bila je 400 mg bez znakova TLS uz suportivnu skrb (alopurinol±razburikaza) te je navedena doza nastavljena u ekspanzijskoj kohorti. Najučestaliji nepoželjni događaj je bio TLS (18 %) od čega 3 klinička sindroma. Bitno je napomenuti da u ekspanzijskoj kohorti (20/400 mg) je zabilježen samo 1 TLS bez razvoja kliničke slike. Ostale nehematološke nuspojave bile su samolimitirajuća diareja (52 %) te upala gornjeg dišnog sustava (48 %). Najučestalija hematološka nuspojava bila je neutropenija, od čega gradusa 3 ili više u iznosu od 41 %, s posljedičnom febrilnom neutropenijom u 6 % bolesnika. Venetoklaks je karakteriziran visokom učinkovitošću s ORR od 77 % (30 % KR) u inicijalnoj kohorti uz slični ORR u ekspanzijskoj kohorti (82 % sa 10 % KR). Bitno je napomenuti da je ova skupina liječenih bolesnika bila visoko pretretirana te s mnogobrojnim nepovoljnim prognostičkim faktorima (del(17p), nemutirani IGHV, rezistencija na fludarabin, del(11q)). Ni jedan od tih faktora nije bio povezan s lošijim odgovorom. Medijan PFS-a u inicijalnoj kohorti bio je 25 mjeseci dok u ekspanzijskoj kohorti, nakon medijana praćenja od 15 mjeseci, 66 % bolesnika bilo je bez znakova progresije bolesti. Dvogodišnji OS za sve bolesnike je iznosio 84 %. Na temelju učinkovitosti i dugotrajnog trajanja odgovora usprkos nepovoljnim prognostičkim faktorima uz dobru podnošljivost venetoklaks inicirana je pivotalna studija faze II na 107 bolesnika s relapsnom KLL te prisutnošću del(17p) (43). Primarni ishod je bio ORR koji je postignut u 79 % bolesnika sa 8 % KR-a. Odgovor nije bio povezan ni s jednim od nepovoljnih čimbenika. Nadalje, odgovor je bio dugotrajan (medijan nije dosegnut) s procijenjenim jednogodišnjim PFS-om od 72 % te

OS-om od 86,7 %. Venetoklaks se dobro tolerirao te je TLS zabilježen samo u 5 bolesnika bez razvoja kliničke slike. Najučestalija nuspojava bila je neutropenija gradusa III ili više (40 %), no sa samo 5 komplikacija u obliku febrilne neutropenije. Na temelju ove studije Američka agencija za lijekove i hranu je po ubrzanom postupku odobrila venetoklaks kao „orphan“ lijek za liječenje bolesnika s KLL-om i del(17p) koji su primili barem jednu liniju terapije (44). Bitno je istaknuti da ovaj lijek nije odobren od strane Europske agencije za lijekove te trenutno nije dostupan u Europi. Unatoč obećavajućim rezultatima u ovoj populaciji, iskustva iz kliničkih pokusa s venetoklaksom su limitirana zbog malenog broja bolesnika uključenih u dosadašnje studije (ukupni N=223), dok „real world“ podatci nisu još nisu dostupni, jer je lijek nedavno odobren. Za definitivno pozicioniranje venetoklaks u KLL-u potrebne su studije faze III. Po našim saznanjima, tri studije, koje su u tijeku, prikazane su na tablici 6. Dok sve navedene studije prikazuju našu težnju za eru bez kemoterapije u KLL, nažalost prema mišljenju autora ključna studija nije dizajnirana. Navedena studija bi komparirala venetoklaks i ibrutinib u bolesnika s nepovoljnim prognostičkim faktorima (del(17p), nemutirani IGHV, del11q) te pozicionirala jedan od tih lijekova kao zlatni standard u ovom klinički zahtjevnom okruženju.

Tablica 6.
Studije faze III venetoklaks u bolesnika s KLL

Denominator	Planirani N	Dizajn	Primarni ishod	Godina prvih rezultata
NCT02756611 (45)	250	V mono*	KR	2020
NCT02242942 (46)	432	V+O vs. O-Chl**	PFS	2018
NCT02005471 (47)	390	V+R vs. B-R***	PFS	2020

* relapsna KLL s mutacijom del(17p) ili prethodna terapija s BCR inhibitorima

**prva linija terapije KLL u bolesnika s komorbiditetima

*** relapsna KLL

V-venetoklaks, V+O - venetoklaks, obinutuzumab, O-Chl - obinutuzumab, klorambucil, V+R- venetoklaks, rituksimab, B-R-bendamustin, rituksimab

IDELALISIB: LEKCIJA NAUČENA NA TEŠKI NAČIN

Idelalisib (GS-1101, CAL-101) je oralni inhibitor PI3K δ puta, kinaze u kaskadi BCR signaliziranja povezana s AKT i mTOR putevima (48). Na modelima *in vitro* KLL idelalisib je pokazao inhibiciju AKT i ERK puta, odnosno redukciju razine citokina posljedično dovodeći do apoptoze te smanjene viabilnosti stanica uz senzitaciju KLL stanica za ostale lijekove kao što je

bendamustin (49). Na temelju ovih saznanja, idelalisib je testiran u pokusima faze I. Prvi pokus je uključivao 54 bolesnika s relapsnom KLL te je lijek davan u dozi od 350 mg dva puta/dan (50). Primarni ishod je bio ORR postignut u 56 % sa 28 % PR-a. Odgovor je bio dugotrajan (18 mjeseci) s medijanom PFS-a od 17 mjeseci. Bitno je za napomenuti da, kao i ibrutinib, idelalisib uzrokuje prolaznu limfocitozu. Što se tiče toksičnosti, najučestaliji su bili umor, diareja te pireksija. Od ostale toksičnosti izdvojio se transaminitis u 2 % bolesnika. Stopa odustajanja zbog nepoželjnih događaja je bila velika te je iznosila 15 %. Ovaj pokus je dao impresivne rezultate zbog velikog broja nepovoljnih faktora u kohorti (del(17p), NOTCH, nemutirani IGHV, del11q). Drugi pokus faze I ispitivao je kombinaciju idelalisiba s rituksimabom, benadamustinom ili B-R protokolom na 52 bolesnika s relapsnom KLL (51). ORR je iznosio 81 % (1 KR) s dvogodišnjim PFS-om i OS-om od 62 %, odnosno 85 %. Od toksičnosti gradusa III treba izdvojiti diareju (14 %), pneumoniju (12 %) te transaminitis (10 %), premda sam lijek nije doveo do pojačane toksičnosti kombinacija. Navedeni pokusi su doveli do dvostrukog slijepog randomiziranog pokusa III na 220 bolesnika s relapsnim KLL kojim se ispitivalo idelalisib (150 mg) u kombinaciji s rituksimabom ili rituksima+placebo (52). Primarni ishod medijan PFS-a nije dosegnut u idelalisib skupini za razliku od samo 5,5 mjeseci u placebo skupini (dvogodišnji PFS 93 % vs. 46%). Idelalisib je također bio superioran u jednogodišnjoj stopi OS-a (92 % vs. 82 %). Što se tiče ORR-a, u idelalisib skupini je 81 % bolesnika odgovorilo naspram 13 % u rituksimab skupini, no bez i jedne KR. Bolesnici su stratificirani po rizičnim faktorima (del(17p), nemutirani IGHV) te se ishodi nisu razlikovali s obzirom na rizik. Od nuspojava u idelalisib skupini, treba izdvojiti transaminitis (40 %), diareju (23 %), osip (12 %), pneumoniju (6 %), pneumonitis (4 %) te pneumoniju *P. jirovecii* (3 %). Usprkos takvom profilu, te nuspojave su dovele do prestanka liječenja u samo 9 bolesnika. Na temelju ove studije idelalisib u kombinaciji s rituksimabom je odobren od regulatornih agencija za relapsnu KLL (1 prijašnja linija terapije) ili KLL s del(17p) koja nije podobna za kemoimunoterapiju (53,54). Idelalisib je također ispitan u kombinaciji s B-R u dvostruko slijepom randomiziranom pokusu na 416 bolesnika s relapsnom KLL (55). Primarni ishod PFS je iznosio 23 mjeseca u idelalisib skupini naspram 11 mjeseci u placebo skupini. Također je postignuta prednost u OS sa 45 %-tnom redukcijom za smrtni ishod. Navedeni protokol je imao i pojačanu toksičnost u obliku febrilnih neutropenija (20,3 %). U idelalisib skupini su bile učestalije diareje, transaminitisi i pneumonitisi. Autori zaključuju da bi ovaj protokol mogao biti novi standard u liječenju relapsne KLL. Na temelju svih ovih rezultata, idelalisib je dočekan s oduševljenjem od hematološke zajednice te su pokrenuti randomizirani pokusi faze III u prvoj liniji

liječenja u kombinaciji s B-R protokolom ili obinutuzumabom (56,57). Prvi rezultati su dočekani s oduševljenjem zbog visokih stopa odgovora i superiornosti idelalisiba s obzirom na placebo (58). No, druga interim analiza je pokazala neočekivane rezultate u obliku povećane smrtnosti i smanjenja OS Kaplan-Meierove krivulje s obzirom na placebo (59). Navedeni rezultati bili su posljedica povećane toksičnosti idelalisiba, primarno infekcija (*P. jirovecii* pneumonija, reaktivacija citomegalovirusa), ali i imunoloških reakcija (pneumonitis, transaminitis, kolitis). Navedeno se povezuje s činjenicom da neliječeni bolesnici imaju još očuvan imunokompetentni sustav, ali i inhibicijom regulatornih T limfocita od strane idelalisiba preko PI3Kδ puta (61). Navedeni sigurnosni signal je potaknuo regulatorne agencije na reanalizu rezultata iz kliničkih pokusa na relapsnoj KLL te se u slučaju iniciranja idelalisiba preporuča profilaksa *P. jirovecii* te redovito praćenje citomegalovirus transkripta (54). Nadalje, potrebno je monitoriranje disfunkcije različitih organskih sustava (jetra, pluća, donji dio gastrointestinalnog sustava) uz upotrebu kortikosteroida u slučaju nastanka nepoželjne imunosne reakcije (60). No, zbog svog toksičnog profila (tablica 7) te postojanja drugih BCR inhibitora, pitanje je koliko će idelalisib kao lijek zaživjeti u svakodnevnoj kliničkoj praksi. No, moramo istaknuti da idelalisib svakako služi kao upozorenje o mogućoj opasnosti BCR inhibitora i dizajnu kliničkih pokusa.

Tablica 7.

Odabrani nepoželjni događaji bilo kojeg gradusa u dvogodišnjem praćenju pivotalne studije idelalisiba u relapsnoj KLL (N=220)⁽⁶²⁾

Toksičnost	Idelalisib+rituximab (%)	Idelalisib+placebo (%)
Hematološka toksičnost		
Neutropenija	60	51
Anemija	29	32
Trombocitopenija	19	32
Nehematološka toksičnost		
Diareja	19	15
Kolitis	5	1
Pneumonija	10	13
Pneumonitis	6	1
Transaminitis	35	10
Osip	10	5

ŠTO NAS PRIJEČI DO POSTIZANJA ERE BEZ KEMOTERAPIJE U KLL?

Farmakoekonomski profil

Usprkos učinkovitosti BCR inhibitora postavilo se pitanje koliki je njihov utjecaj na zdravstvenu ekono-

miku. Prema literaturnom pregledu dostupni su rezultati farmakoekonomske analize zdravstvenog sustava Sjedinjenih Američkih Država (63). Desetogodišnji trošak liječenja ibrutinibom za bolesnika s relapsnom KLL bi iznosio \$268,788, odnosno \$217,557 za bolesnika liječenog idelalisibom. U prvoj liniji terapije trošak liječenja ibrutinibom bi iznosio \$217,557. Ukupni trošak liječenja liječenja ibrutinibom na 100 bolesnika iznosio bi \$7,794,843 za relapsnu KLL, odnosno \$16,414,055 u sklopu prve linije terapije što je dramatičan porast od povijesnog liječenja (\$4,565,929). Navedeni nepovoljni farmakoekonomski profil je u razini današnje krize "troškova onkološkog liječenja", te unatoč snažnom pritisku zdravstvene zajednice, dostupnost novih lijekova općoj populaciji je upitna (64). To se reflektira i u činjenici da ni jedan od BCR inhibitora nije na listi Hrvatskog zavoda za zdravstveno osiguranje te je ibrutinib jedino dostupan hrvatskim bolesnicima preko „compassionate use“ programa (65). Do pojave generika ili konačne uspostave suradnje između onkološke struke, farmaceutskih kompanija i nadležnih agencija navedeno će biti gorući problem u eri modernih „pametnih“ lijekova.

Što nakon BCR inhibitora?

Unatoč učinkovitosti, značajan broj bolesnika će tijekom liječenja prestati uzimati BCR inhibitor. Najveće iskustvo je prikazano na 308 bolesnika liječenih ibrutinibom od kojih je 76 prestalo s BCR terapijom (66). Najveći udio (N=45) je prekinuo terapiju zbog razloga nevezanih uz progresiju bolesti, primarno nepoželjnih događaja (N=36) od kojih su najučestalije bile infekcije. Ostatak bolesnika je prekinuo terapiju zbog progresije bolesti (N=13), odnosno Richterove transformacije u agresivni limfom (N=18). Ishod bolesnika, zbog nepostojanja adekvatnog liječenja, bolesnika s Richtrovom transformacijom bio je izrazito loš s medijanom OS-a od 3,5 mjeseci. Medijan OS-a za bolesnike s progresijom bolesti iznosio je 17,6 mjeseci te je većina bolesnika zahtijevala liječenje ubrzo nakon prestanka uzimanja ibrutiniba. Što se tiče idelalisiba, dostupni su podatci iz kliničkih pokusa gdje je stopa prestanka bila veća (N=159, ukupni N=283) s najčešćim razlogom prestanka liječenja zbog nepoželjnog događaja (N=87) (67). Bitno je naglasiti da se ishodi nisu razlikovali između bolesnika čija je bolest progredirala, odnosno bolesnika koji su prestali uzimati idelalisib zbog nuspojava te je medijan OS-a iznosio 18,8 mjeseci, odnosno 20,2 mjeseci ovisno o skupini. Ovaj pronalazak naglašava da trenutno ne postoji adekvatno liječenje bolesnika koji su prestali uzimati BCR inhibitore iz bilo kojeg razloga. Jedna od mogućih opcija u ovom klinički nezahvalnom scenariju je upotreba jednih od ostalih BCR inhibitora. Najviše dokaza o toj strategiji proizlazi iz preliminarnih rezultata studije faze II koja je ispitivala venetoklaks u bolesnika u kojih je bolest

progredirala nakon terapije ibrutinibom, odnosno idelalisibom (68). Rezultati su obećavajući, odnosno ORR je bio 61 % u ibrutinib te 50 % u idelalisib skupini, no potrebno je duže praćenje da bi se ustanovilo je li odgovor dugotrajan. Definitivan odgovor će nam dati NCT02756611 studija faze III o venetoklaksu koja će uključivati prethodno liječene bolesnike BCR inhibitorima (45). No, drugu strategiju predstavlja i razvoj novih potentnijih BCR inhibitora.

BCR inhibitori u fazi razvoja

Zbog činjenice da većina postojećih BCR inhibitora kao monoterapija postiže samo PR, da zbog neselektivnosti imaju niz nuspojava, mutacija stečenih klonalnom evolucijom te loših ishoda nakon prestanka terapije, naglasak modernih istraživanja je na pronalasku potentnijih inhibitora druge generacije. U razvoju je najdalje došao akalabrutinib (ACP-196), ireverzibilni inhibitor faze BTK koji se ne veže, za razliku od ibrutiniba, na EGFR, ITK, TEC i ostale kinaze u fazi I/II kliničkog pokusa na 61 bolesnika s relapsnom KLL (69). Primarni ishod je bila maksimalno tolerirajuća doza određena kao 100 mg dva puta/dan. Što se tiče sigurnosnog profila, akalabrutinib je imao povoljniji profil od ibrutiniba s većinom nuspojava gradus I ili II. Ozbiljne nuspojave kao što su teška diareja, artralgijska, osip te krvarenje javile su se u manje od 2 % bolesnika. Nije zabilježen ni jedan slučaj ozbiljnog krvarenja te atrijske fibrilacije. Ovaj inhibitor je također učinkovit te je ORR iznosio 95 % s većinom PR-a. Nadalje, odgovor je bio dugotrajan te je nakon 14,3 mjeseci praćenja zabilježena samo jedna progresija bolesti. Kao i kod ibrutiniba, odgovor nije ovisio o nepovoljnim čimbenicima. Akalabrutinib je trenutno u dvije studije faze III gdje se ispituje njegova superiornost ibrutinibu u relapsnom KLL s del (17p) te u prvoj liniji liječenja u kombinaciji s obinutuzumabom (70,71).

Trenutni BCR inhibitori u fazi razvoja prikazani su u tablici 8.

Tablica 8.

BCR inhibitori u KLL u različitim fazama razvoja i ispitivanja

Lijek	Ciljna kinaza	Faza razvoja
Akalabrutinib(70,71)	BTK	III
BGB-3111 (72)	BTK, ITK	I
Duvelisib (73)	PI3K α i β	III
TGR-1202 (74)	PI3K α	II
Entospletinib (75)	SYK	II
ONO/GS-4059 (76)	BTK	I

ZAKLJUČAK: GDJE LEŽI BUDUĆNOST LIJEČENJA KLL?

Za razliku od klasične imunokemoterapije (FCR, O-Chl), uvođenje BCR inhibitora u liječenje KLL je uspjelo promijeniti ishode bolesnika s nepovoljnim prognostičkim faktorima (del(17p), del11q, nemutirani IGHV) u obliku visoke stope i dugotrajnog trajanja odgovora s translacijom u bolje ukupno preživljenje što je i glavni cilj liječenja ove hematološke bolesti. Ibrutinib, kao prvi inhibitor svoje klase, polako se nameće kao zlatni standard u liječenju bolesnika s del(17p) ili starije populacije koja ne može podnijeti klasičnu imunokemoterapiju zbog povoljnog profila toksičnosti. S druge strane, idelalisib, usprkos svojoj iznimnoj učinkovitosti, je upozorenje da ovi inhibitori mogu biti visokotoksični te su potrebne animalne studije i pronalazak adekvatnih biomarkera kako bismo mogli predvidjeti klinički neočekivanu toksičnost (77). No, za razliku od imunokemoterapije, stopa potpunih remisija u monoterapiji BCR inhibitorima je izuzetno mala pa se nameće pitanje kako poboljšati njihovu učinkovitost. Prva opcija je kombinacija s monoklonalnim protutijelima (rituksimab, obinutuzumab) s ciljem produbljivanja odgovora te su studije faze III s venetoklaksom i ibrutinibom u tijeku (35-37,46,47). S druge strane dodatak BCR inhibitora klasičnoj imunokemoterapiji po uzoru HELIOS klinički pokus je isto atraktivna opcija, no pod uvjetom nepreklapajuće toksičnosti što je nedavno pokazano u fazi I kliničkog pokusa s dodatkom ibrutiniba FCR protokolu u mlađih neliječenih bolesnika (78). No, po našem mišljenju najatraktivniju opciju da postignemo eru bez kemoterapije predstavlja međusobna kombinacija BCR inhibitora s djelovanjem na različite kinaze što se trenutno ispituje u fazama II (venetoklaks, ibrutinib) (79,80). No, usprkos golemom napretku u liječenju, najveću barijeru eri bez kemoterapije čini nerealna cijena, odnosno utjecaj na zdravstveni sustav što je rezultiralo multiplim nejednakostima pristupu različitim lijekovima na razini Europe, pa tako i u Hrvatskoj prema nedavnoj anketi Europskog onkološkog društva o dostupnosti lijekovima različitih solidnih neoplazmi (81). Do uspostave pravednijeg sustava, tako će i era bez kemoterapije u KLL za većinu bolesnika biti neostvariv cilj.

LITERATURA

1. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL i sur. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Lyon: IARC Press, 2008.
2. Surveillance, Epidemiology, and End Results Program. Seer Stat Fact Sheets: Chronic Lymphocytic Leukemia. Dostupno na URL adresi: <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/clyl.html> Datum pristupa informaciji: 11/7/2016

3. Novak I, Jakšić O, Kulis T, Batinjan K, Znaor A. Incidence and mortality trends of leukemia and lymphoma in Croatia, 1988-2009. *Croat Med J* 2012; 53: 115-23.
4. Sant M, Minicozzi P, Mounier M i sur. Survival for haematological malignancies in Europe between 1997 and 2008 by region and age: results of EUROCARE-5, a population-based study. *Lancet Oncol* 2014; 15: 931-42.
5. Hallek M, Cheson BD, Catovsky D i sur. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia: a report from the International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia updating the National Cancer Institute-Working Group 1996 guidelines. *Blood* 2008; 111: 5446-56.
6. Hallek M, Fischer K, Fingerle-Rowson G i sur. Addition of rituximab to fludarabine and cyclophosphamide in patients with chronic lymphocytic leukaemia: a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet* 2010; 376: 1164-74.
7. Strati P, Wierda W, Burger J i sur. Myelosuppression after frontline fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab in patients with chronic lymphocytic leukemia: analysis of persistent and new-onset cytopenia. *Cancer* 2013; 119: 3805-11.
8. Benjamini O, Jain P, Trinh L i sur. Second cancers in patients with chronic lymphocytic leukemia who received frontline fludarabine, cyclophosphamide and rituximab therapy: distribution and clinical outcomes. *Leuk Lymphoma* 2015; 56: 1643-50.
9. Eichhorst B, Fink AM, Bahlo J i sur. First-line chemioimmunotherapy with bendamustine and rituximab versus fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab in patients with advanced chronic lymphocytic leukaemia (CLL10): an international, open-label, randomised, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Oncol* 2016; 17: 928-42.
10. Eichhorst BF, Busch R, Stilgenbauer S i sur. First-line therapy with fludarabine compared with chlorambucil does not result in a major benefit for elderly patients with advanced chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2009; 114: 3382-91.
11. Catovsky D, Hamblin T, Richards SJ. Preliminary results of the UK MRC trial in chronic lymphocytic leukaemia: CLL3. *Br J Haematol* 1998; 102: 278.
12. Jakšić B, Brugiatielli M, Krc I i sur. High dose chlorambucil versus Binet's modified cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone regimen in the treatment of patients with advanced B-cell chronic lymphocytic leukemia. Results of an international multicenter randomized trial. International Society for Chemo-Immunotherapy, Vienna. *Cancer* 1997; 79: 2107-14.
13. Hillmen P, Gribben JG, Follows GA i sur. Rituximab plus chlorambucil as first-line treatment for chronic lymphocytic leukemia: Final analysis of an open-label phase II study. *J Clin Oncol* 2014; 32: 1236-41.
14. Goede V, Fischer K, Busch R i sur. Obinutuzumab plus chlorambucil in patients with CLL and coexisting conditions. *N Engl J Med* 2014; 370: 1101-10.
15. Burger JA, Chiorazzi N. B cell receptor signaling in chronic lymphocytic leukemia. *Trends Immunol* 2013; 34: 592-601.
16. Ponader S, Chen SS, Buggy JJ i sur. The Bruton tyrosine kinase inhibitor PCI-32765 thwarts chronic lymphocytic leukemia cell survival and tissue homing in vitro and in vivo. *Blood* 2012; 119: 1182-9.
17. de Rooij MF, Kuil A, Geest CR i sur. The clinically active BTK inhibitor PCI-32765 targets B-cell receptor- and chemokine-controlled adhesion and migration in chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2012; 119: 2590-4.
18. Herman SE, Gordon AL, Hertlein E i sur. Bruton tyrosine kinase represents a promising therapeutic target for treatment of chronic lymphocytic leukemia and is effectively targeted by PCI-32765. *Blood* 2011; 117: 6287-96.
19. Byrd JC, Furman RR, Coutre SE i sur. Targeting BTK with ibrutinib in relapsed chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med* 2013; 369: 32-42.
20. O'Brien S, Furman RR, Coutre SE i sur. Ibrutinib as initial therapy for elderly patients with chronic lymphocytic leukaemia or small lymphocytic lymphoma: an open-label, multicentre, phase 1b/2 trial. *Lancet Oncol* 2014; 15: 48-58.
21. Byrd JC, Brown JR, O'Brien S i sur. Ibrutinib versus ofatumumab in previously treated chronic lymphoid leukemia. *N Engl J Med* 2014; 371: 213-23.
22. McMullen JR, Boey EJ, Ooi JY, Seymour JF, Keating MJ, Tam CS. Ibrutinib increases the risk of atrial fibrillation, potentially through inhibition of cardiac PI3K-Akt signaling. *Blood* 2014; 124: 3829-30.
23. Leong DP, Caron F, Hillis C i sur. The risk of atrial fibrillation with ibrutinib use: a systematic review and meta-analysis. *Blood* 2016; 128: 138-40.
24. Lipsky AH, Farooqui MZ, Tian X i sur. Incidence and risk factors of bleeding-related adverse events in patients with chronic lymphocytic leukemia treated with ibrutinib. *Haematologica* 2015; 100: 1571-8.
25. Rigg RA, Aslan JE, Healy LD i sur. Oral administration of Bruton's tyrosine kinase inhibitors impairs GPVI-mediated platelet function. *Am J Physiol Cell Physiol* 2016; 310: C373-80.
26. Drugs.Com. Development History and FDA Approval Process for Imbruvica. Dostupno na URL adresi: <https://www.drugs.com/history/imbruvica.html> Datum pristupa informaciji: 26/7/2016
27. Burger JA, Tedeschi A, Barr PM i sur. Ibrutinib as Initial Therapy for Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia. *N Engl J Med* 2015; 373: 2425-37.
28. European Medicines Agency. Imbruvica. Ibrutinib. Dostupno na URL adresi: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003791/WC500177775.pdf. Datum pristupa informaciji: 24/7/2016
29. Janssen. Imbruvica. Dostupno na URL adresi: <https://www.janssenmd.com/pdf/imbruvica/PI-Imbruvica.pdf> Datum pristupa informaciji: 25/7/2016
30. Burger JA, Keating MJ, Wierda WG i sur. Safety and activity of ibrutinib plus rituximab for patients with high-risk chronic lymphocytic leukaemia: a single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2014; 15: 1090-9.

31. Aksoy S, Dizdar O, Hayran M, Harputluoğlu H. Infectious complications of rituximab in patients with lymphoma during maintenance therapy: a systematic review and meta-analysis. *Leuk Lymphoma* 2009; 50(3): 357-65.
32. Brown JR, Barrientos JC, Barr PM i sur. The Bruton tyrosine kinase inhibitor ibrutinib with chemoimmunotherapy in patients with chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2015; 125: 2915-22.
33. Chanan-Khan A, Cramer P, Demirkan F i sur. Ibrutinib combined with bendamustine and rituximab compared with placebo, bendamustine, and rituximab for previously treated chronic lymphocytic leukaemia or small lymphocytic lymphoma (HELIOS): a randomised, double-blind, phase 3 study. *Lancet Oncol* 2016; 17: 200-11.
34. Robak T. Ibrutinib in chronic lymphocytic leukaemia: alone or in combination? *Lancet Oncol* 2016; 17: 129-31.
35. NCT01886872. Rituximab and Bendamustine Hydrochloride, Rituximab and Ibrutinib, or Ibrutinib Alone in Treating Older Patients With Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia. Dostupno s URL adrese: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01886872?cond=chronic+lymphocytic+leukemia&intr=ibrutinib&phase=2&rank=1> Datum pristupa informaciji: 1/8/2016
36. NCT02048813. Ibrutinib and Rituximab Compared With Fludarabine Phosphate, Cyclophosphamide, and Rituximab in Treating Patients With Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia or Small Lymphocytic Lymphoma. Dostupno sa URL adrese: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02048813?cond=chronic+lymphocytic+leukemia&intr=ibrutinib&phase=2&rank=2> Datum pristupa informaciji: 1/8/2016
37. NCT02264574. A Multi-Center Study of Ibrutinib in Combination With Obinutuzumab Versus Chlorambucil in Combination With Obinutuzumab in Patients With Treatment naïve CLL or SLL. Dostupno s URL adrese: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02264574?cond=chronic+lymphocytic+leukemia&intr=ibrutinib&phase=2&rank=12> Datum pristupa informaciji: 1/8/2016
38. Zelenetz AD, Gordon LI, Wierda GW i sur. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. (NCCN Guidelines) Non Hodgkins Lymphoma. Version 3. 2016. NCCN org.
39. Hrvatska kooperativna grupa za hematološke bolesti; KroHem. SMJERNICE ZA DIJAGNOSTIKU I LIJEČENJE KRONIČNE LIMFOCITNE LEUKEMIJE - KROHEM 2016. Dostupno s URL adrese: <http://www.kroh.hr/hr/Guidelines.aspx> datum pristupa informaciji: 2/8/2016
40. Adams JM, Cory S. The Bcl-2 apoptotic switch in cancer development and therapy. *Oncogene* 2007; 26: 1324-37.
41. Souers AJ, Levenson JD, Boghaert ER i sur. ABT-199, a potent and selective BCL-2 inhibitor, achieves antitumor activity while sparing platelets. *Nat Med* 2013; 19: 202-8.
42. Roberts AW, Davids MS, Pagel JM i sur. Targeting BCL2 with Venetoclax in Relapsed Chronic Lymphocytic Leukemia. *N Engl J Med* 2016; 374: 311-22.
43. Stilgenbauer S, Eichhorst B, Schetelig J i sur. Venetoclax in relapsed or refractory chronic lymphocytic leukaemia with 17p deletion: a multicentre, open-label, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2016; 17: 768-78.
44. FDA News Release. FDA approves new drug for chronic lymphocytic leukemia in patients with a specific chromosomal abnormality. Dostupno s URL adrese: <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm495253.htm> Datum pristupa informaciji: 3/8/2016
45. NCT02756611. A Study to Evaluate the Efficacy of Venetoclax in Relapsed/Refractory Participants With Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) Including Those With 17p Deletion or TP53 Mutation or Those Who Have Received a Prior B-cell Receptor Inhibitor. Dostupno s URL adrese: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02756611?cond=chronic+lymphocytic+leukemia&intr=venetoclax&phase=2&rank=1> Datum pristupa informaciji: 3/8/2016
46. NCT02242942. A Study to Compare the Efficacy and Safety of Obinutuzumab + GDC-0199 Versus Obinutuzumab + Chlorambucil in Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia. Dostupno s URL adrese: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02242942?cond=chronic+lymphocytic+leukemia&intr=GDC-0199&phase=2&rank=2> Datum pristupa informaciji: 3/8/2016
47. NCT02005471. A Study of GDC-0199 (ABT-199) Plus MabThera/Rituxan (Rituximab) Compared With Bendamustine Plus MabThera/Rituxan (Rituximab) in Patients With Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia. Dostupno s URL adrese: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02005471?cond=chronic+lymphocytic+leukemia&intr=GDC-0199&phase=2&rank=1> Datum pristupa informaciji: 3/8/2016
48. Lannutti BJ, Meadows SA, Herman SE i sur. CAL-101, a p110delta selective phosphatidylinositol-3-kinase inhibitor for the treatment of B-cell malignancies, inhibits PI3K signaling and cellular viability. *Blood* 2011; 117: 591-4.
49. Hoellenriegel J, Meadows SA, Sivina M i sur. The phosphoinositide 3'-kinase delta inhibitor, CAL-101, inhibits B-cell receptor signaling and chemokine networks in chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2011; 118: 3603-12.
50. Brown JR, Furman RR, Flinn I i sur. Final results of a phase I study of idelalisib (GS-1101) a selective inhibitor of PI3Kδ, in patients with relapsed or refractory CLL. Dostupno s URL adrese: <http://meetinglibrary.asco.org/content/116074-132> Datum pristupa informaciji: 4/8/2015
51. Barrientos JC, Furman RR, Leonard J i sur. Update on a phase I study of the selective PI3Kδ inhibitor idelalisib (GS-1101) in combination with rituximab and/or bendamustine in patients with relapsed or refractory CLL. Dostupno s URL adrese: <http://meetinglibrary.asco.org/content/116141-132> Datum pristupa informaciji: 4/8/2015
52. Furman RR, Sharman JP, Coutre SE i sur. Idelalisib and rituximab in relapsed chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med* 2014; 370: 997-1007.
53. Zydelig. Full Prescribing Information. Dostupno s URL adrese: <https://www.zydelig.com/include/media/pdf/full-prescribing-information.pdf> Datum pristupa informaciji: 4/8/2015
54. European Medicine Agency. Idelalisib. Dostupno s URL adrese: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003843/WC500175377.pdf Datum pristupa infomaciji: 4/8/2015

55. Zelentz AD, Robak T, Coiffier B i sur. Idelalisib Plus Bendamustine and Rituximab (BR) Is Superior to BR Alone in Patients with Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia: Results of a Phase 3 Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Study Dostupno s URL adrese: <https://ash.confex.com/ash/2015/webprogram/Paper87420.html> datum pristupa informaciji: 4/8/2015
56. NCT01980888. Efficacy and Safety of Idelalisib in Combination With Bendamustine and Rituximab in Subjects With Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia. Dostupno s URL adrese: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01980888?cond=chronic+lymphocytic+leukemia&intr=idelalisib&phase=2&rank=5> Datum pristupa informaciji: 4/8/2015
57. NCT01980875. Efficacy and Safety of Idelalisib in Combination With Obinutuzumab Compared to Chlorambucil in Combination With Obinutuzumab for Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia Dostupno s URL adrese: https://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=&recr=&type=&rslt=&age_v=&gndr=&cond=chronic+lymphocytic+leukemia&intr=idelalisib&titles=&outc=&spons=&lead=&id=&state1=&cntry1=&state2=&cntry2=&state3=&cntry3=&docn=&phase=2&rcv_s=&rcv_e=&lup_s=&lup_e Datum pristupa informaciji: 5/8/2016
58. Reuters. Gilead leukemia drug trial unblinded early due to success. Dostupno s URL adrese: <http://www.reuters.com/article/us-gilead-leukemia-idUSKCN0T520W20151116> Datum pristupa informaciji: 5/8/2016
59. FiercePharma. Zydelig 'dead in the water' after trial deaths force Gilead to stop frontline studies. Dostupno s URL adrese: <http://www.fiercepharma.com/regulatory/zydelig-dead-water-after-trial-deaths-force-gilead-to-stop-frontline-studies> Datum pristupa informaciji: 5/8/2016
60. Lampson BL, Matos T, Kim H i sur. Idelalisib Given Front-Line for the Treatment of Chronic Lymphocytic Leukemia Results in Frequent and Severe Immune-Mediated Toxicities. Dostupno s URL adrese: <https://ash.confex.com/ash/2015/webprogram/Paper80808.html> Datum pristupa informaciji: 5/8/2015
61. Coutre SE, Barrientos JC, Brown JR i sur. Management of adverse events associated with idelalisib treatment: expert panel opinion. *Leuk Lymphoma* 2015; 56: 2779-86.
62. Coutre SE, Furman RR, Sharman JP i sur. SECOND INTERIM ANALYSIS OF A PHASE 3 STUDY EVALUATING IDELALISIB AND RITUXIMAB FOR RELAPSED CLL. Dostupno s URL adrese: <https://b-com.mci-group.com/EventProgramme/EHA19.aspx> Datum pristupa informaciji: 5/8/2015
63. Shanafelt TD, Borah BJ, Finnes HD i sur. Impact of ibrutinib and idelalisib on the pharmaceutical cost of treating chronic lymphocytic leukemia at the individual and societal levels. *J Oncol Pract* 2015; 11: 252-8.
64. Kantarjian HM, Fojo T, Mathisen M, Zwelling LA. Cancer drugs in the United States: Justum Pretium--the just price. *J Clin Oncol* 2013; 31: 3600-4.
65. Hrvatski zavod za zdravstveno osiguranje. Objavljene liste lijekova. Dostupno s URL: <http://www.hzzo.hr/zdravstveni-sustav-rh/trazilica-za-lijekove-s-vazecih-lista/> Datum pristupa informaciji: 8/5/2016
66. Maddocks KJ, Ruppert AS, Lozanski G i sur. Etiology of Ibrutinib Therapy Discontinuation and Outcomes in Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia. *JAMA Oncol* 2015; 1: 80-7.
67. Brown J, Ghia P, Jones JA i sur. Outcomes of patients with relapsed and refractory chronic lymphocytic leukemia (CLL) who discontinue idelalisib treatment. Dostupno s URL adrese: <http://meetinglibrary.asco.org/content/170478-176> Datum pristupa informaciji: 9/8/2016
68. Coutre S, Wierda W, Choi M i sur. VENETOCLAX IS ACTIVE IN CLL PATIENTS WHO HAVE RELAPSED AFTER OR ARE REFRACTORY TO IBRUTINIB OR IDELALISIB. Dostupno s URL adrese: <http://learningcenter.ehaweb.org/eha/2016/21st/133487/steven.coutre.venetoclax.is.active.in.cll.patients.who.have.relapsed.after.or.html?f=m3> Datum pristupa informaciji: 9/8/2016
69. Byrd JC, Harrington B, O'Brien S i sur. Acalabrutinib (ACP-196) in Relapsed Chronic Lymphocytic Leukemia. *N Engl J Med* 2016; 374(4): 323-32.
70. NCT02477696. Elevate CLL R/R: Study of Acalabrutinib (ACP-196) Versus Ibrutinib in Previously Treated Subjects With High Risk Chronic Lymphocytic Leukemia. Dostupno s URL adrese: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02477696?cond=chronic+lymphocytic+leukemia&intr=acalabrutinib&phase=2&rank=1> Datum pristupa informaciji: 9/8/2016
71. NCT02475681. Elevate CLL TN: Study of Obinutuzumab + Chlorambucil, Acalabrutinib (ACP-196) + Obinutuzumab, and Acalabrutinib in Subjects With Previously Untreated CLL. Dostupno s URL adrese: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02475681?cond=chronic+lymphocytic+leukemia&intr=acalabrutinib&phase=2&rank=2> Datum pristupa informaciji: 9/8/2016
72. NCT02569476. BGB 3111 in Combination With Obinutuzumab in Subjects With B-Cell Lymphoid Malignancies. Dostupno s URL adrese: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02569476?intr=BGB-3111&rank=1> Datum pristupa informaciji: 9/8/2016
73. NCT02004522. A Phase 3 Study of Duvelisib Versus Ofatumumab in Patients With Relapsed or Refractory CLL/SL (DUO). Dostupno s URL adrese: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02004522?cond=chronic+lymphocytic+leukemia&intr=duvelisib&phase=2&rank=1> Datum pristupa informaciji: 9/8/2016
74. NCT02742090. Evaluate the Efficacy and Safety of TGR-1202 in Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia Who Are Intolerant to Prior Therapy. Dostupno s URL adrese: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02742090?cond=chronic+lymphocytic+leukemia&intr=TGR-1202&phase=1&rank=1> Datum pristupa informaciji: 9/8/2016
75. NCT01799889. Entospletinib in Adults With Relapsed or Refractory Hematologic Malignancies Dostupno s URL adrese: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01799889?cond=chronic+lymphocytic+leukemia&intr=GS-9973&rank=1> Datum pristupa informaciji: 9/8/2016
76. Walter HS, Rule SA, Dyer MJ i sur. A phase 1 clinical trial of the selective BTK inhibitor ONO/GS-4059 in relapsed and refractory mature B-cell malignancies. *Blood* 2016; 127: 411-9.

77. Cheson BD. Speed bumps on the road to a chemotherapy-free world for lymphoma patients. *Blood* 2016; 128: 325-30.

78. Brown JR, Barrientos JC, Barr PM i sur. The Bruton tyrosine kinase inhibitor ibrutinib with chemoimmunotherapy in patients with chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2015; 125: 2915-22.

79. NCT02758665. Trial of Ibrutinib Plus Venetoclax Plus Obinutuzumab in Patients With CLL (CLL2-GiVe). Dostupno s URL adrese: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02758665?cond=venetoclax+ibrutinib&rank=2> Datum

pristupa informaciji: 9/8/2016

80. NCT02756897. Venetoclax and Ibrutinib in Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) Dostupno s URL adrese: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02756897?cond=venetoclax+ibrutinib&rank=1> Datum pristupa informaciji: 9/8/2016

81. Cherny N, Sullivan R, Torode J, Saar M, Eniu A. ESMO European Consortium Study on the availability, out-of-pocket costs and accessibility of antineoplastic medicines in Europe. *Ann Oncol* 2016; 27: 1423-43.

SUMMARY

ARE WE ENTERING CHEMO-FREE ERA IN CHRONIC LYMPHOCYTIC LEUKEMIA? THE ROLE OF IBRUTINIB AND VENETOCLAX AND LESSONS LEARNT FROM IDELALISIB

V. MILUNOVIĆ^{1,2}, I. MANDAC ROGULJ², A. PLANINC-PERAICA^{2,3} and S. OSTOJIĆ KOLONIĆ^{2,3}

¹*Lombardi Comprehensive Cancer Centre, Georgetown University, United States of America,*

²*Merkur University Hospital, Department for Hematology, Zagreb, Croatia and* ³*University of Zagreb, School of Medicine, Zagreb, Croatia*

The main aim of this review is to present a novel class of agents, the inhibitors of B cell receptor (BCR) signaling pathway, used in the treatment of chronic lymphocytic leukemia (CLL) as the most common leukemia in the Western world. Traditionally, CLL was treated with immunochemotherapy, but certain subpopulations (elderly, biological prognostic factors) had poor outcome. With advances in our understanding the pathogenesis of intracellular pathways, the possibility of selective inhibition and targeted therapy in CLL has arisen. The first agent in the class of BCR inhibitors, ibrutinib, a Bruton kinase inhibitor, has been shown superior in phase III clinical trials eliminating negative prognostic factors such as del(17p), with adequate toxicity profile, which was recognized by the respective regulatory agencies. Other BCR inhibitors idelalisib and venetoclax are extremely active in relapsed setting, but unfortunately, idelalisib combinations in first line clinical trials resulted in unacceptable toxicity, which is a cautionary tale on designing trials. Despite their efficacy, we are only at the beginning to improve them by combination with monoclonal antibodies, immunochemotherapy, or between each other to improve outcomes of CLL treatment even further. However, the main obstacle to chemo-free era in CLL is their price resulting in limited access to these agents and inequity in the modern treatment of CLL.

Key words: chronic lymphocytic leukemia, ibrutinib, idelalisib, venetoclax

EKSTRAGLIKEMIJSKI UČINCI LIRAGLUTIDA, ANALOGA HUMANOG GLUKAGONU SLIČNOG PEPTIDA-1

TOMISLAV BULUM^{1,2} i LEA DUVNJAK^{1,2}

¹Klinička bolnica Merkur, Sveučilišna klinika za dijabetes, endokrinologiju i bolesti metabolizma Vuk Vrhovac i ²Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet, Zagreb, Hrvatska

Glukagonu sličan peptid-1 (GLP-1) je probavni hormon koji stimulira lučenje inzulina u ovisnosti o razini glukoze. GLP-1 analog liraglutid ima 97 %-tnu sličnost ljudskom GLP-1 i ima učinke neovisne o regulaciji glikemije jer su receptori za GLP-1 široko rasprostranjeni po našem organizmu i to u srcu (uključujući vaskularni endotel i miokard), gastrointestinalnom sustavu, jetri, bubrežima, perifernom i centralnom živčanom sustavu. GLP-1 agonisti predstavljaju značajan napredak u liječenju šećerne bolesti tipa 2, jer oni jedinstveno djeluju na širok spektar rizičnih čimbenika kardiovaskularne bolesti snižavanjem tjelesne težine, sistoličkog krvnog tlaka, albuminurije i serumskih lipida. Studije su pokazale kardioprotektivni učinak terapije liraglutidom na vaskularni endotel i miokard uključujući vazodilataciju i antiupalne učinke. Liječenje liraglutidom značajno snižava razinu ukupnog i LDL-kolesterola te triglicerida. Liječenje liraglutidom snižava sistolički krvni tlak djelujući na bubrežno izlučivanje natrija te perifernu vazodilataciju. Terapija liraglutidom smanjuje jetrenu lipogenezu, inzulinsku rezistenciju jetre i masnog tkiva i upalne procese masnog tkiva u bolesnika s nealkoholnom masnom bolešću jetre te nealkoholnim steatohepatitisom. Aktivacija GLP-1 receptora ima presudnu ulogu u zaštiti bubrega od oksidativnog stresa pod utjecajem hiperglikemije te terapija liraglutidom smanjuje albuminuriju, reducira mezangijalnu ekspanziju, povišuje razinu dušičnog oksida te poboljšava glomerularnu filtraciju. GLP-1 agonisti također imaju neuroprotektivnu ulogu u animalnim modelima s Alzheimerovom i Parkinsonovom bolešću.

Ključne riječi: glukagonu-sličan peptid-1, šećerna bolest tipa 2, liraglutid, kardiovaskularni rizik

Adresa za dopisivanje: Dr. sc. Tomislav Bulum, dr. med.
Sveučilišna Klinika za dijabetes, endokrinologiju i bolesti metabolizma Vuk Vrhovac
Klinička bolnica Merkur
Dugi dol 4a
10 000 Zagreb, Hrvatska
Tel: +38512353991; faks: +38512331515
E-pošta: tbulum@idb.hr

UVOD

Zadnjih nekoliko godina razvijeno je više različitih terapijskih opcija i uvedeno u liječenje šećerne bolesti tipa 2 (ŠB2). Terapija bazirana na inkretinima je zanimljiva ne samo zbog njihovog učinka u regulaciji glikemije već i zbog njihovog mehanizma djelovanja (1, 2). Inkretini su probavni hormoni koji stimuliraju sekreciju inzulina kao odgovor na oralni unos hrane. Glavnina inkretinskog učinka temeljena je na glukagonu sličnom peptidu-1 (GLP-1) koji se izlučuje iz tankog crijeva i snižuje razinu glikemije djelujući na beta stanicu gušterače potičući lučenje inzulina te istovremeno djelujući na alfa stanicu gušterače smanjujući lučenje glukagona. GLP-1 također smanjuje motilitet želuca i povećava osjećaj sitosti smanjujući unos hrane što rezultira gubitkom tjelesne težine. Ljudski GLP-1 ima jako kratko vrijeme

poluživota od 1,5-2 minute zbog brze razgradnje putem enzima dipeptidil peptidaze-IV (DDP-IV).

Liraglutid je GLP-1 analog koji je proizveden rekombinantnom DNA tehnologijom i dijeli 97 %-tnu aminokiselinsku sličnost s ljudskim GLP-1 hormonom. Zbog svoje otpornosti na enzim DPP-IV i dugog vremena poluživota aplicira se supkutano 1x/dan. LEAD (*Liraglutide Effect and Action in Diabetes*) programi koji su uključili 6 randomiziranih kliničkih studija evaluirali su učinkovitost i sigurnost liraglutida u različitim populacijama bolesnika sa ŠB2, od onih bez terapije do onih s više hipoglikemijskih lijekova (uključujući glimepirid, roziglitazon, inzulin glargin i eksenatid). U LEAD programima terapija liraglutidom je dovela do značajnog sniženja hemoglobina A1c od 1,0 do 1,5 % te značajnog sniženja tjelesne težine od 2,0 do 3,4 kg (3-7).

Aktivacija GLP-1 receptora na beta stanici gušterače stimulira adenilat ciklazu i povećava stvaranje cAMP-a, primarnog čimbenika u GLP-1 induciranom lučenju inzulina (8,9). S druge strane, povišena razina cAMP-a aktivira proteinsku kinazu A (PKA) ili cAMP-om regulirani guaninski nukleotidni faktor 2 (Epac2) i rezultira različitim fiziološkim djelovanjima uključujući sekreciju inzulina (9,10). GLP-1 receptori su prisutni ne samo na alfa i beta stanicama gušterače nego i na različitim ekstrapankreatičnim tkivima uključujući crijeva, mozak, srce, krvne žile, pluća, jetra i bubreg (11). Budući da aktivacija cAMP-a i PKA ima antioksidativni učinak pretpostavljeno je da i terapija GLP-1 analogima aktivirajući navedene mehanizme ima protektivni i antioksidativni učinak u različitim organima.

KARDIOPROTEKTIVNI UČINCI LIRAGLUTIDA

Studije su pokazale kardioprotektivni učinak nativnog GLP-1 te liraglutida na koronarne krvne žile i miokard uključujući vazodilataciju te antiupalni učinak (12-14). U animalnim modelima intravenska infuzija GLP-1 poboljšava kontraktilnost lijevog ventrikula, poboljšava funkcionalni oporavak te održivost kardiomiocita, smanjuje rizik srčanog udara te aterosklerotskih naslaga (15-16). U humanim modelima terapija GLP-1 također rezultira kardioprotektivnim učincima uključujući redukciju rizika od aritmija, poboljšanje funkcije lijevog ventrikula i endotelijalne funkcije u bolesnika sa i bez šećerne bolesti te sa srčanim premosnicama, srčanim popuštanjem te koronarnom bolešću (17-19). Liraglutid ima antiupalni i vazoprotektivni učinak na ljudske endotelne stanice umbilikalne vene (HUVECs) aktivacijom sinteze dušičnog oksida te inhibirajući nuklearni faktor κB (NF- κB), a također smanjuje stres endoplazmatskog retikuluma i apoptozu HUVECs stanica (20,21). Liraglutid ima antioksidativni, antiupalni i antiapoptotički učinak na HUVECs stanice izložene tumor nekrotizirajućem faktoru alfa (TNF- α) te također umanjuje štetni učinak TNF- α na endotelne stanice te hiperglikemijom aktiviranog plazminogen aktivirajućeg inhibitora-1 (PAI-1) (22, 23).

Liraglutid ima i antiaterosklerotski učinak u animalnim modelima. Terapija liraglutidom značajno smanjuje veličinu aterosklerotskih lezija i masnih plakova, smanjuje nakupljanje makrofaga i izražajnost adhezijskih molekula u stijenkama krvnih žila, a povećava razinu dušičnog oksida (24,25). Terapija liraglutidom tijekom 8 mjeseci smanjuje debljinu intime karotidnih arterija (26). Prethodna terapija liraglutidom u animalnim modelima koronarne ishemije nakon okluzije koronarne krvne žile rezultirala je preživljenjem kardiomiocita aktivacijom kinaza i citoprotektivnih gena

te smanjenim područjem infarkta i očuvanjem srčane funkcije, u modelima sa šećernom bolesti i bez nje (13). Terapija liraglutidom također značajno smanjuje serumsku razinu kardiovaskularnih čimbenika rizika PAI-1, B natriuretskog peptida (BNP) te C-reaktivnog proteina (CRP) (27).

Rezultati kliničkih studija koje su ukazale da terapija liraglutidom ima protektivni kardiovaskularni učinak u animalnim modelima potvrđena je u dugoročnoj prospektivnoj LEADER studiji (*Liraglutide Effect and Action in Diabetes: Evaluation of Cardiovascular Outcome Results*). Ta studija, provedena na 9340 pacijenata sa ŠB2 i visokim kardiovaskularnim rizikom, pokazala je da terapija liraglutidom značajno smanjuje kardiovaskularnu i ukupnu smrtnost u odnosu na terapiju placebom (28).

UČINAK TERAPIJE LIRAGLUTIDOM NA KRVNI TLAK

Uz učinak na regulaciju glikemije i sniženje tjelesne težine primijećeno je da terapija GLP-1 agonistima dovodi i do snižavanja krvnog tlaka. Utjecaj terapije liraglutidom na krvni tlak bio je zabilježen u svih 6 LEAD programa. Iako utjecaj terapije liraglutidom na krvni tlak nije bio primarni ishod u LEAD programima, primijećeno je snižavanje sistoličkog krvnog tlaka na terapiji 1,2 mg i 1,8 mg 1x/dan od 2,1 do 6,7 mm Hg tijekom cijelog vremena praćenja do 52 tjedna (3-7). Također se u većini navedenih studija primijetilo i sniženje dijastoličkog krvnog tlaka koje je međutim bilo malo i statistički neznačajno (3-7). U naših bolesnika terapija liraglutidom dovela je do statistički značajnog sniženja sistoličkog krvnog tlaka za 10 mm Hg te dijastoličkog krvnog tlaka za 6 mm Hg (29).

Nedavno objavljena analiza kliničkih studija koja je uključila više od 2.700 bolesnika liječenih liraglutidom i čiji je cilj bio ispitati utjecaj liraglutida na sistolički krvni tlak u odnosu na konkomitantnu terapiju drugim hipoglikemijskim i antihipertenzivnim lijekovima potvrdila je statistički značajno sniženje sistoličkog krvnog tlaka na terapiji liraglutidom (30). Sniženje sistoličkog krvnog tlaka nastupilo je unutar 2 tjedna nakon uvođenja terapije i slabo je koreliralo s gubitkom tjelesne težine dok nije bilo povezano sa sniženjem hemoglobina A1c. Također, sniženje sistoličkog krvnog tlaka nije bilo povezano s konkomitantnom antihipertenzivnom terapijom što ukazuje da liraglutid ima direktni utjecaj na sniženje krvnog tlaka. Najvažniji mehanizam GLP-1 agonista u sniženju krvnog tlaka je njihov utjecaj na lučenje atrijskog natriuretskog hormona (ANP) te posljedične vazodilatacije, natriureze te diureze (31,32). U tijeku su dva

klinička ispitivanja čiji je cilj dodatno pojasniti utjecaj liraglutida na sniženje krvnog tlaka: „Blood Pressure Outcomes with Liraglutide Therapy“ (BOLT), i „Time Course of the Blood Pressure Lowering Effect of Liraglutide Therapy in Type 2 Diabetes“ (Liratime).

Uz sniženje sistoličkog krvnog tlaka na terapiji liraglutidom zabilježeno je povišenje srčanog pulsa od prosječno 3 udarca u minuti. Iako je pretpostavljeno da je povišenje srčanog pulsa kompenzacijski učinak sniženja krvnog tlaka, pravi mehanizam je i dalje nepoznat, jer promjena krvnog tlaka na terapiji liraglutidom ne korelira s promjenom srčanog pulsa. Iako je potreban oprez kod primjene lijekova koji podižu srčani puls zbog njihova potencijalno štetnog utjecaja na kardiovaskularni sustav te kronične komplikacije, istraživanja su pokazala da tek povišenje srčanog pulsa za preko 10 udaraca u minuti pozitivno korelira s kardiovaskularnom smrtnošću (33,34).

UČINAK TERAPIJE LIRAGLUTIDOM NA SERUMSKE LIPIDE

ŠB2 je metabolička posljedica inzulinske rezistencije te uz ostale poremećaje nastaje i dislipidemija koja se očituje sniženim HDL-kolesterolom te povišenim ukupnim LDL-kolesterolom te trigliceridima (35). Budući da kombinacija šećerne bolesti i dislipidemije značajno povećava rizik kardiovaskularnih događaja, Smjernice preporučuju agresivno liječenje dislipidemije u visokorizičnih populacija kao što su oboljeli od ŠB2 (36). Nedavno objavljena meta-analiza koja je uključila preko 14,000 bolesnika sa ŠB2 liječenih različitim GLP-1 agonistima pokazala je da terapija GLP-1 agonistima dovodi do sniženja razine ukupnog i LDL-kolesterola te triglicerida bez promjene u razini HDL-kolesterola (37).

Meta-analiza svih 6 LEAD programa pokazala je da terapija liraglutidom značajno snižuje razinu ukupnog i LDL-kolesterola te triglicerida (38). Značajno sniženje triglicerida od 0,32 do 0,41 mmol/L i slobodnih masnih kiselina od 0,03 do 0,17 mmol/L zabilježeno je na terapiji liraglutidom 1,2 i 1,8 mg (3,39). U odnosu na terapiju drugim GLP-1 agonistom eksenatideom, terapija liraglutidom je rezultirala značajno većim sniženjem razine triglicerida za 0,18 mmol/L (3,37). Nekoliko studija je pokazalo i značajno sniženje LDL-kolesterola uglavnom od 0,23 do 0,28 mmol/L, ali i do 0,44 mmol/L (3,39). Tijekom terapije liraglutidom nije došlo do značajne promjene u razini HDL-kolesterola u većini studija (3,39,40). U naših bolesnika terapija liraglutidom dovela je do statistički značajnog sniženja razine ukupnog kolesterola za 0,6 mmol/L te LDL-kolesterola za 0,4 mmol/L (41).

Nekoliko je pretpostavljenih mehanizama kojima terapija GLP-1 agonistima snižava razinu serumskih lipida. Terapija GLP-1 agonistima smanjuje apetit i unos hrane, smanjuje jetreno stvaranje lipoproteina, smanjuje razinu lipida natašte neovisno o unosu hrane te također i parasimpatičkim mehanizmima (42). Jedan od mehanizama bi mogao biti sniženje razine glikemije te posljedično smanjenje inzulinske rezistencije i razine triglicerida i apo B48 (43). Terapija liraglutidom također aktivira GLP-1 receptore u crijevima te posljedično smanjuje sekreciju hilomikrona bogatih apo B48 što smanjuje apsorpciju triglicerida (44). Liraglutid također prevenira hipoadiponektinom induciranu inzulinsku rezistenciju i ekspresiju gena (moguće Arpc 30) uključenih u sintezu lipida (45,46).

UČINAK TERAPIJE LIRAGLUTIDOM NA MASNU BOLEST JETRE

Nealkoholna masna bolest jetre (NAFLD) je jetrena manifestacija metaboličkog sindroma povezana s većom incidencijom razvoja ŠB2 te kardiovaskularne bolesti. Nakupljanje masti (steatoza) je samo prvi korak jer ona čini jetru osjetljivom na oštećenje upalnim citokinima, adipokinima, oksidativnim stresom i disfunkcijom mitohondrija što postupno dovodi do razvoja fibroze, nealkoholnog steatohepatitisa (NASH), ciroze i hepatocelularnog karcinoma (47-49). Liječenje NAFLD-a i NASH-a sastoji se u promjeni životnih navika, mršavljenju i vježbanju, a od terapijskih opcija se upotrebljavaju lijekovi koji povećavaju inzulinsku osjetljivost, hipolipemijski i citoprotektivni lijekovi (50). Međutim do sada nisu registrirani lijekovi u liječenju NAFLD i NASH koji imaju direktni učinak na smanjenje sadržaja masti, upalnih procesa i fibroze.

U LEAD programima je primijećeno da terapija liraglutidom snižava razinu jetrenih transaminaza, biljege oksidativnog stresa te jetrene steatoze (4-7,39,51,52). Dokazano je da na hepatocitu postoji GLP-1 receptor čija aktivacija ima direktni učinak na smanjenje jetrene steatoze povećavajući inzulinsku osjetljivost (53). GLP-1 povećava razinu cAMP-a u hepatocitu te posljedično aktivira komponente inzulinske signalizacije uključujući PKC ζ , ključni faktor u razvoju NAFLD. Ključni signalizacijski faktor u inzulinskom signalizacijskom putu je AKT čija je fosforilacija narušena u masnoj jetri. GLP-1 analozi aktiviraju i potiču fosforilaciju AKT te PKC- ζ što rezultira povišenjem inzulinske osjetljivosti, smanjenjem stvaranja lipida, beta-oksidacije i lipogeneze (53-55).

U animalnim modelima je dokazano da terapija liraglutidom dovodi do smanjenja steatoze i biljega stresa endoplazmatskog retikuluma koji je glavni uzrok smr-

ti hepatocita u masnoj jetri (56). Nedavno objavljena probna studija kod bolesnika sa ŠB2 i biopsijom dokazanim NASH-om pokazala je sniženje jetrenih transaminaza na terapiji liraglutidom u 79 % bolesnika (u 68 % je došlo do normalizacije ALT-a koji je najosjetljiviji biljeg NAFLD-a) te biljega upale kao što su CRP i feritin (57). Terapija liraglutidom je rezultirala i histološkim poboljšanjem NASH-a i stupnja fibroze u čak 80 % bolesnika. Multicentrična dvostruko slijepa LEAN studija ("Liraglutide Efficacy and Action in Non-alcoholic steatohepatitis") koja je uključila 52 bolesnika sa ŠB2 i biopsijom dokazanim NASH-om je potvrdila protektivni učinak terapije liraglutidom na NASH u odnosu na placebo (58).

UČINAK TERAPIJE LIRAGLUTIDOM NA DIJABETIČKU NEFROPATIJU

Dijabetička nefropatija je teška kronična komplikacija šećerne bolesti i najčešći uzrok bubrežnog zatajenja, dijalize i transplantacije u razvijenom svijetu (59). Oksidativni stres ima centralnu ulogu u razvoju i progresiji dijabetičke nefropatije (60). U bubregu se pod utjecajem hiperglikemije stvaraju reaktivni radikali kisika, uključujući superoksidni anion, dovodeći do oksidativnog stresa preko NAD(P)H oksidaze, najvažnijeg izvora superoksidnih aniona u šećernoj bolesti (61-63). Stvaranje NAD(P)H se smanjuje povišenjem koncentracije cAMP-a i aktivacijom PKA što je dokazano i u eksperimentalnim modelima na terapiji lijekovima koji podižu razinu cAMP-a (64). Čini se da je aktivacija cAMP-PKA puta važan proces u inhibiciji o NAD(P)H ovisnom stvaranju superoksida.

Aktivacija GLP-1 receptora stimulira adenilat ciklazu i povećava stvaranje cAMP-a, a povišena razina cAMP-a aktivira PKA što inhibira NAD(P)H i oksidativni stres (8-10). Oksidativni stres aktivira fibrogenske citokine kao što su TGF- β 1 i CTGF što dovodi do proliferacije mezangijalnih stanica i ekstracelularnog matriksa (65,66). Oksidativni stres suprimira razinu dušičnog oksida, što rezultira oštećenjem glomerularnog endotela i naboja glomerularne barijere te dovodi do razvoja albuminurije (67,68). U skladu s navedenim, studije na streptozotocin-induciranim mišjim modelima s dijabetesom su pokazale da terapija GLP-1 agonistom liraglutidom smanjuje dijabetesom uzrokovano oštećenje bubrega uključujući proliferaciju mezangija i albuminuriju, smanjenje oksidativnog stresa i upalnih citokina (69-71).

Budući da streptozotocin-inducirani mišji modeli s dijabetesom nisu idealni u procjeni kroničnih dijabetičkih komplikacija, nedavno provedena studija na KK/Ta-Akita miševima koji su posebno osjetljivi na

oštećenje bubrega uzrokovano oksidativnim stresom pokazala je da terapija liraglutidom podiže razinu cAMP-a i aktivira PKA, smanjuje aktivnost NAD(P)H oksidaze rezultirajući smanjenom albuminurijom i smanjenom proliferacijom mezangijskih stanica, povišenom razinom dušičnog oksida i poboljšanjem glomerularne filtracije (72). Poboljšanje bubrežne funkcije bilo je neovisno o promjenama inzulinske sekrecije, razine glukoze i ostalih metaboličkih parametara potvrđujući direktan antioksidativni i protektivni učinak terapije liraglutidom na bubrežnu funkciju. Povoljan utjecaj terapije liraglutidom na bubrežnu funkciju u smislu smanjenja proteinurije i albuminurije dokazan je i u humanim studijama (73-75). LEADER studija je pokazala da terapija liraglutidom smanjuje rizik razvoja nefropatije za 22 % u odnosu na placebo (28).

Budući da se liraglutid u organizmu razgrađuje proteolizom na razini tkiva već su i ranija istraživanja pokazala da je farmakokinetika liraglutida, odnosno vrijeme poluraspada, istovjetna kod osoba s urednom bubrežnom funkcijom i kod osoba sa sniženom bubrežnom funkcijom, što ukazuje da nema opasnosti od nakupljanja lijeka kod osoba sa sniženom bubrežnom funkcijom (76-78). Nedavno završena LIRA-RENAL studija je potvrdila sigurnost primjene liraglutida u punoj terapijskoj dozi kod osoba sa ŠB2 i umjereno sniženom bubrežnom funkcijom (glomerularna filtracija ≥ 30 mL/min), dok u pacijenata s terminalnim stupnjem kronične bubrežne bolesti dolazi do blagog povišenja koncentracija liraglutida u serumu uz povišenje rizika od gastrointestinalnih nuspojava (74,79).

NEUROPROTEKTIVNI UČINCI LIRAGLUTIDA

Incidencija Alzheimerove i Parkinsonove bolesti u oboljelih od ŠB2 je u stalnom porastu ukazujući na povezanost između smrti neurona i inzulinskog deficita (80,81). Prisutnost hipokampalne atrofije je također povećana u osoba sa ŠB2 i korelira s lošom regulacijom glikemije. Međutim, primjena GLP-1 analoga u osoba sa ŠB2 negativno korelira s hipokampalnom atrofiom ukazujući da bi ta terapija mogla biti učinkovita u liječenju dijabetičke encefalopatije (82). Terapija liraglutidom u animalnim modelima štiti od oštećenja pamćenja nakon intrahipokampalne injekcije amiloida (83). Liječenje liraglutidom potiče proliferaciju i diferencijaciju progenitorskih stanica u neurone u mozgu u animalnim modelima sa šećernom bolešću (84). Terapija liraglutidom se također pokazala protektivnom u mišjim modelima s Alzheimerovom bolešću gdje je terapija liraglutidom smanjila depozite amiloida u korteksu mozga za 50 % te također upalni odgovor u mozgu (mjereno aktivacijom mikroglije) također za 50 % (85). Mala studija na ljudima oboljelima od Parkin-

sonove bolesti je također pokazala poboljšanje kognitivnih funkcija nakon terapije GLP-1 agonistom (86).

Pretkliničke studije su pokazale da agonisti GLP-1 mogu proći krvno-moždanu barijeru, da potiču neurogenezu i štite od neurološkog oštećenja koji je povezan s razvojem Alzheimerove bolesti. Terapija liraglutidom također smanjuje atrofiju hipokampusa što može imati terapijski učinak u liječenju neurodegenerativnih bolesti. U tijeku su velike prospektivne studije s ciljem potvrde protektivnog učinka terapije liraglutidom na upalne promjene u mozgu te neuronalno oštećenje kod osoba s Alzheimerovom bolešću (87).

ZAKLJUČAK

Prevalencija ŠB2 u svijetu kao i kod nas u stalnom je porastu, a budući da je uz ŠB2 usko povezana pretilost, dislipidemija i hipertenzija čini tu populaciju izrazito ugroženom od kardiovaskularnog pobola i smrtnosti. Stoga je važno pronaći one terapijske opcije u liječenju ŠB2 koji će imati ne samo učinak na razinu glikemije nego će smanjiti i ostale komponente metaboličkog sindroma te rizične čimbenike kardiovaskularne smrtnosti. Kao što se često spominje riječ kardiovaskularni kontinuum u razvoju i progresiji kardiovaskularne bolesti na sličan način bi mogli ŠB2 opisati kao metabolički kontinuum u kojem inzulinska rezistencija i hiperglikemija tijekom vremena razvijaju oštećenja ciljnih organa uključujući kardiovaskularni sustav, jetru, bubrege i mozak odnosno kao poremećaj rada navedenih ciljnih organa poremećaje kao što su povišeni krvni tlak, dislipidemija, albuminurija i proteinurija. Agonisti GLP-1 su značajan napredak u liječenju ŠB2 jer aktivacija njihovih receptora rasprostranjenih širom našeg organizma djeluje na široki spektar rizičnih čimbenika kardiovaskularne bolesti kao što su gubitak tjelesne težine, sniženje sistoličkog krvnog tlaka, serumskih lipida, albuminurije i proteinurije, uz pozitivni učinak na funkciju srčanih miocita, endotela, jetre i bubrega. Prospektivna LEADER studija provedena na 9340 pacijenata sa ŠB2 i visokim kardiovaskularnim rizikom je pokazala da terapija liraglutidom značajno smanjuje kardiovaskularnu i ukupnu smrtnost u odnosu na terapiju placebom te da smanjuje rizik razvoja nefropatije.

LITERATURA

1. Drucker DJ. The biology of incretin hormones. *Cell Metab* 2006; 3: 153-65.
2. Phillips LK, Prins JB. Update on incretin hormones. *Ann N Y Acad Sci* 2011; 243: E55-74.
3. Buse JB, Rosenstock J, Sesti G i sur. Liraglutide once a day versus exenatide twice a day for type 2 diabetes: A 26-week

randomised, parallel-group, multinational, open-label trial (LEAD-6). *Lancet* 2009; 374: 39-47.

4. Garber A, Henry R, Ratner R i sur. Liraglutide versus glimepiride monotherapy for type 2 diabetes (LEAD-3 Mono): A randomised, 52-week, phase III, double-blind, parallel-treatment trial. *Lancet* 2009; 373: 473-81.

5. Marre M, Shaw J, Brandle M i sur. Liraglutide, a once-daily human GLP-1 analogue, added to a sulphonylurea over 26 weeks produces greater improvements in glycaemic and weight control compared with adding rosiglitazone or placebo in subjects with type 2 diabetes (LEAD-1 SU). *Diabet Med* 2009; 26: 268-78.

6. Nauck M, Frid A, Hermansen K i sur. Efficacy and safety comparison of liraglutide, glimepiride, and placebo, all in combination with metformin, in type 2 diabetes: The LEAD (Liraglutide Effect and Action in Diabetes)-2 study. *Diabetes Care* 2009; 32: 84-90.

7. Russell-Jones D, Vaag A, Schmitz O i sur. Liraglutide vs insulin glargine and placebo in combination with metformin and sulphonylurea therapy in type 2 diabetes mellitus (LEAD-5 met + SU): A randomised controlled trial. *Diabetologia* 2009; 52: 2046-55.

8. Baggio LL, Drucker DJ. Biology of incretins: GLP-1 and GIP. *Gastroenterology* 2007; 132: 2131-57.

9. Holz GG. Epac: a new cAMP-binding protein in support of glucagon-like peptide-1 receptor-mediated signal transduction in the pancreatic beta-cell. *Diabetes* 2004; 53: 5-13.

10. Leech CA, Chepurny OG, Holz GG. Epac2-dependent rap1 activation and the control of insulin secretion by glucagon-like peptide-1. *Vitam Horm* 2010; 84: 279-302.

11. Bullock BP, Heller RS, Habener JF. Tissue distribution of messenger ribonucleic acid encoding the rat glucagon-like peptide-1 receptor. *Endocrinology* 1996; 137: 2968-78.

12. Ban K, Noyan-Ashraf MH, Hoefer J i sur. Cardioprotective and vasodilatory actions of glucagon-like peptide 1 receptor are mediated through both glucagonlikepeptide 1 receptor-dependent and-independent pathways. *Circulation* 2008;117:2340-50.

13. Noyan-Ashraf MH, Momen MA i sur. GLP-1R agonist liraglutide activates cytoprotective pathways and improves outcomes after experimental myocardial infarction in mice. *Diabetes* 2009; 58: 975-83.

14. Ishibashi Y, Matsui T, Takeuchi M, Yamagishi S. Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) inhibits advanced glycation end product (AGE)-induced up-regulation of VCAM-1 mRNA levels in endothelial cells by suppressing AGE receptor (RAGE) expression. *Biochem Biophys Res Commun* 2010; 391: 1405-8.

15. Nikolaidis LA, Elahi D, Hentosz T i sur. Recombinant glucagon-like peptide-1 increases myocardial glucose uptake and improves left ventricular performance in conscious dogs with pacing-induced dilated cardiomyopathy. *Circulation* 2004; 110: 955-61.

16. Matsubara M, Kanemoto S, Leshnower BG i sur. Single dose GLP-1-Tf ameliorates myocardial ischemia/reperfusion injury. *J Surg Res* 2011; 165: 38-45.

17. Sokos GG, Bolukoglu H, German J i sur. Effect of glucagon-like peptide-1 (GLP-1) on glycemic control and left ven-

tricular function in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *Am J Cardiol* 2007; 100: 824-9.

18. Sokos GG, Nikolaidis LA, Mankad S, Elahi D, Shannon RP. Glucagon-like peptide-1 infusion improves left ventricular ejection fraction and functional status in patients with chronic heart failure. *J Card Fail* 2006; 12: 694-9.

19. Ceriello A, Esposito K, Testa R, Bonfigli AR, Marra M, Giugliano D. The possible protective role of glucagon-like Peptide 1 on endothelium during the meal and evidence for an "endothelial resistance" to glucagon-like Peptide 1 in diabetes. *Diabetes Care* 2011; 34: 697-702.

20. Diamant M, Van GL, Stranks S, Northrup J, Cao D, Taylor K, Trautmann M. A glucagon-like peptide-1 (GLP-1) analogue, liraglutide, upregulates nitric oxide production and exerts anti-inflammatory action in endothelial cells. *Diabetologia* 2010; 53:2256-63.

21. Schisano B, Harte AL, Lois K i sur. GLP-1 analogue, liraglutide protects human umbilical vein endothelial cells against high glucose induced endoplasmic reticulum stress. *Regul Pept* 2012; 174: 46-52.

22. Shiraki A, Oyama JI, Komoda H i sur. The glucagon-like peptide 1 analog liraglutide reduces TNF- α -induced oxidative stress and inflammation in endothelial cells. *Atherosclerosis* 2012; 221: 375-82.

23. Liu H, Dear AE, Knudsen LB, Simpson RW. A long-acting glucagon-like peptide-1 analogue attenuates induction of plasminogen activator inhibitor type-1 and vascular adhesion molecules. *J Endocrinol* 2009; 201: 59-66.

24. Watanabe T, Nagashima M, Terasaki M, Nohtomi K, Miyazaki A, Hirano T. Incretinbased treatments prevent the development of atherosclerotic lesions in apolipoprotein e-null mice. *Circulation* 2010; 122: A10278.

25. Gaspari T, Liu H, Welungoda I i sur. A GLP-1 receptor agonist liraglutide inhibits endothelial cell dysfunction and vascular adhesion molecule expression in an ApoE $^{-/-}$ mouse model. *Diab Vasc Dis Res* 2011; 8: 117-24.

26. Rizzo M, Chandalia M, Patti AM. Liraglutide decreases carotid intima-media thickness in patients with type 2 diabetes: 8-months prospective pilot study. *Cardiovasc Diabetol* 2014; 13: 49.

27. Courreges JP, Vilsboll T, Zdravković M i sur. Beneficial effects of once-daily liraglutide, a human glucagon-like peptide-1 analogue, on cardiovascular risk biomarkers in patients with type 2 diabetes. *Diabet Med* 2008; 25: 1129-31.

28. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K i sur. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016; 375: 311-22.

29. Bulum T, Blaslov K, Prkačin I, Zibar K, Duvnjak L. Effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonist liraglutide on blood pressure and heart rate in overweight type 2 diabetic patients. *J Hyperten* 2015; 33 (e-Suppl. 1): e299-e300.

30. Fonseca VA, DeVries JH, Henry RR, Donsmark M, Thomsen HF, Plutzky J. Reductions in systolic blood pressure with liraglutide in patients with type 2 diabetes: Insights from a patient-level pooled analysis of six randomised clinical trials. *J Diabetes Complications* 2014; 28: 399-405.

31. Kim M, Platt MJ, Shibasaki T i sur. GLP-1 receptor activation and Epac2 link atrial natriuretic peptide secretion to

control of blood pressure. *Nat Med* 2013; 19: 567-75.

32. Gutzwiller JP, Tschoop S, Bock A i sur. Glucagon-like peptide-1 induces natriuresis in healthy subjects and in insulin-resistant obese men. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 3055-61.

33. Bulum T, Blaslov K, Duvnjak L. Resting heart rate is associated with nonproliferative retinopathy in normoalbuminuric type 1 diabetic patients. *J Clin Hypertens* 2013; 15: 579-83.

34. Jensen MT, Marott JL, Allin KH, Nordestgaard BG, Jensen GB. Resting heart rate is associated with cardiovascular and all-cause mortality after adjusting for inflammatory markers: The Copenhagen City Heart Study. *Eur J Prev Cardiol* 2012; 371: 102-8.

35. Brunzell JD, Davidson M, Furberg CD i sur. Lipoprotein management in patients with cardiometabolic risk: consensus statement from the American Diabetes Association and the American College of Cardiology Foundation. *Diabetes Care* 2008; 31: 811-22.

36. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K i sur. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2013; 31: 1281-357.

37. Sun F, Wu S, Wang J i sur. Effect of Glucagon-like Peptide-1 Receptor Agonists on Lipid Profiles Among Type 2 Diabetics: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *Clin Ther* 2015; 37: 225-40.

38. Plutzky J, Garber A, Toft AD, Poulter NR. A meta-analysis demonstrates that liraglutide, a once-daily human GLP-1 analogue significantly reduces lipids and other markers of cardiovascular risk in type 2 diabetes. *Diabetologia* 2009; 52: S299.

39. Zinman B, Gerich J, Buse JB i sur. Efficacy and safety of the human GLP-1 analog liraglutide in combination with metformin and TZD in patients with type 2 diabetes mellitus (LEAD-4 Met+TZD). *Diabetes Care* 2009; 32: 1224-30.

40. Pratley RE, Nauck M, Bailey T i sur. Liraglutide versus sitagliptin for patients with type 2 diabetes who did not have adequate glycaemic control with metformin: A 26-week, randomised, parallel-group, open-label trial. *Lancet* 2010; 375: 1447-56.

41. Bulum T, Blaslov K, Duvnjak L. Utjecaj terapije liraglutidom na serumske lipide u pretilih bolesnika s tipom 2 šećerne bolesti. *Lijec Vjesn* 2015; 137 (Supl. 1): 50-50.

42. Taher J, Baker CL, Cuizon C i sur. GLP-1 receptor agonism ameliorates hepatic VLDL overproduction and de novo lipogenesis in insulin resistance. *Mol Metab* 2014; 3: 823-33.

43. Hermansen K, Baekdal TA, Düring M i sur. Liraglutide suppresses postprandial triglyceride and apolipoprotein B48 elevations after a fat-rich meal in patients with type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled, cross-over trial. *Diabetes Obes Metab* 2013; 15: 1040-8.

44. Hsieh J, Longuet C, Baker CL i sur. The glucagon-like-peptide 1 receptor is essential for postprandial lipoprotein synthesis and secretion in hamsters and mice. *Diabetologia* 2010; 53: 552-61.

45. Li L, Miao Z, Liu R i sur. Liraglutide prevents hypoadiponectinemia-induced insulin resistance and alterations of gene expression involved in glucose and lipid metabolism. *Mol Med* 2011; 17: 1168-78.

46. Baigent C, Keech A, Kearney PM i sur. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet* 2005; 366: 1267-78.
47. Angulo P. Nonalcoholic fatty liver disease. *N Engl J Med* 2002; 346: 1221-31.
48. Neuschwander-Tetri BA, Caldwell SH. Nonalcoholic steatohepatitis, summary of an AASLD Single Topic Conference. *Hepatology* 2003; 37: 1202-19.
49. Dowman JK, Tomlinson JW, Newsome PN. Pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease. *QJM* 2010; 103: 71-83.
50. Promrat K, Kleiner DE, Niemeier HM i sur. Randomized controlled trial testing the effects of weight loss on nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 2010; 51: 121-9.
51. Armstrong MJ, Houlihan DD, Rowe IA i sur. Safety and efficacy of liraglutide in patients with type 2 diabetes and elevated liver enzymes: individual patient data meta-analysis of the LEAD program. *Aliment Pharmacol Ther* 2013; 37: 234-42.
52. Ohki T, Isogawa A, Iwamoto M i sur. The effectiveness of liraglutide in nonalcoholic fatty liver disease patients with type 2 diabetes mellitus compared to sitagliptin and pioglitazone. *ScientificWorld J* 2012; 2012: 496453.
53. Gupta NA, Mells J, Dunham RM i sur. Glucagon-like peptide-1 receptor is present on human hepatocytes and has a direct role in decreasing hepatic steatosis *in vitro* by modulating elements of the insulin signaling pathway. *Hepatology* 2010; 51: 1584-92.
54. Ding X, Saxena NK, Lin S, Gupta NA, Gupta N, Anania FA. Exendin-4, a glucagon-like protein-1 (GLP-1) receptor agonist, reverses hepatic steatosis in ob/ob mice. *Hepatology* 2006; 43: 173-81.
55. Blaslov K, Bulum T, Zibar K, Duvnjak L. Incretin based therapies-a novel treatment approach for non-alcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 7356-65.
56. Sharma S, Mells JE, Fu PP, Saxena NK, Anania FA. GLP-1 Analogs Reduce Hepatocyte Steatosis and Improve Survival by Enhancing the Unfolded Protein Response and Promoting Macroautophagy. *PLoS One* 2011; 6: e25269.
57. Eguchi Y, Kitajima Y, Hyogo H i sur. Pilot study of liraglutide effects in non-alcoholic steatohepatitis and non-alcoholic fatty liver disease with glucose intolerance in Japanese patients (LEAN-J). *Hepatol Res* 2014; doi:10.1111/hepr.12351.
58. Armstrong MJ, Gaunt P, Aithal GP i sur. Liraglutide safety and efficacy in patients with non-alcoholic steatohepatitis (LEAN): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled phase 2 study. *Lancet* 2016; 387: 679-90.
59. Brownlee M. The pathobiology of diabetic complications: a unifying mechanism. *Diabetes* 2005; 54: 1615-25.
60. Forbes JM, Coughlan MT, Cooper ME. Oxidative stress as a major culprit in kidney disease in diabetes. *Diabetes* 2008; 57: 1446-54.
61. Satoh M, Fujimoto S, Haruna Y i sur. NAD(P)H oxidase and uncoupled nitric oxide synthase are major sources of glomerular superoxide in rats with experimental diabetic nephropathy. *Am J Physiol Renal Physiol* 2005; 288: F1144-52.
62. Wardle EN. Cellular oxidative processes in relation to renal disease. *Am J Nephrol* 2005; 25: 13-22.
63. Gorin Y, Block K, Hernandez J i sur. Nox4 NAD(P)H oxidase mediates hypertrophy and fibronectin expression in the diabetic kidney. *J Biol Chem* 2005; 280: 39616-26.
64. Saha S, Li Y, Anand-Srivastava MB. Reduced levels of cyclic AMP contribute to the enhanced oxidative stress in vascular smooth muscle cells from spontaneously hypertensive rats. *Can J Physiol Pharmacol* 2008; 86: 190-8.
65. Elmarakby AA, Sullivan JC. Relationship between oxidative stress and inflammatory cytokines in diabetic nephropathy. *Cardiovasc Ther* 2010; 30: 49-59.
66. Blaslov K, Bulum T, Duvnjak L. Patofiziološki čimbenici razvoja dijabetičke nefropatije-nove spoznaje. *Acta Med Croat* 2014; 68: 135-40.
67. Kanetsuna Y, Takahashi K, Nagata M i sur. Deficiency of endothelial nitric-oxide synthase confers susceptibility to diabetic nephropathy in nephropathy-resistant inbred mice. *Am J Pathol* 2007; 170: 1473-84.
68. Prabhakar S, Starnes J, Shi S i sur. Diabetic nephropathy is associated with oxidative stress and decreased renal nitric oxide production. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18: 2945-52.
69. Mima A, Hiraoka-Yamamoto J, Li Q i sur. Protective effects of GLP-1 on glomerular endothelium and its inhibition by PKC β activation in diabetes. *Diabetes* 2012; 61: 2967-79.
70. Hendarto H, Inoguchi T, Maeda Y i sur. GLP-1 analog liraglutide protects against oxidative stress and albuminuria in streptozotocin-induced diabetic rats via protein kinase A-mediated inhibition of renal NAD(P)H oxidases. *Metabolism* 2012; 61: 1422-34.
71. Koder R, Shikata K, Kataoka HU i sur. Glucagon-like peptide-1 receptor agonist ameliorates renal injury through its anti-inflammatory action without lowering blood glucose level in a rat model of type 1 diabetes. *Diabetologia* 2011; 54: 965-78.
72. Fujita H, Morii T, Fujishima H i sur. The protective roles of GLP-1R signaling in diabetic nephropathy: possible mechanism and therapeutic potential. *Kidney Int* 2014; 85: 579-89.
73. Imamura S, Hirai K, Hirai A. The glucagon-like peptide-1 receptor agonist, liraglutide, attenuates the progression of overt diabetic nephropathy in type 2 diabetic patients. *Tohoku J Exp Med* 2013; 231: 57-61.
74. Umpierrez G, Atkin S, Bain S i sur. Efficacy and safety of liraglutide versus placebo in subjects with type 2 diabetes and moderate renal impairment (LIRA-RENAL). *Diabetologia* 2014; 57(Suppl. 1): S84-84.
75. Bulum T, Blaslov K, Prkačin I, Zibar K, Duvnjak L. Treatment with a glucagon-like peptide-1 receptor agonist liraglutide decreases albuminuria in overweight type 2 diabetic patients. *Nephrol Dial Transplant* 2015;30(Suppl. 3):iii536-iii536.
76. Jacobsen LV, Hindsberger C, Robson R, Zdravković M. Effect of renal impairment on the pharmacokinetics of the GLP-1 analogue liraglutide. *Br J Clin Pharmacol* 2009; 68: 898-905.
77. Davidson JA, Brett J, Falahati A, Scott D. Mild renal impairment and the efficacy and safety of liraglutide. *Endocr Pract* 2011; 17: 345-55.
78. Osonoi T, Saito M, Tamasawa A i sur. Effect of hemodialysis on plasma glucose profile and plasma level of liraglutide in patients with type 2 diabetes mellitus and end-stage re-

nal disease: a pilot study. PLoS One 2014; 9: e113468.

79. Idorn T, Knop FK, Jorgensen M i sur. Safety and efficacy of liraglutide in patients with type 2 diabetes and end-stage renal disease: an investigator-initiated, placebo-controlled, double-blind, parallel-group, randomized trial. Diabetes Care 2016;39:206-13.

80. Irie F, Fitzpatrick AL, Lopez OL i sur. Enhanced risk for Alzheimer disease in persons with type 2 diabetes and APOE epsilon4: the Cardiovascular Health Study Cognition Study. Arch Neurol 2008; 65: 89-93.-

81. Driver JA, Smith A, Buring JE, Gaziano JM, Kurth T, Logroscino G. Prospective cohort study of type 2 diabetes and the risk of Parkinson's disease. Diabetes Care 2008; 31: 2003-5.

82. Seufert J, Gallwitz B. The extra-pancreatic effects of GLP-1 receptor agonists: a focus on the cardiovascular, gastrointestinal and central nervous systems. Diab Obes Metab 2014; 16: 673-88.

83. Han WN, Ho Ischer C, Yuan L i sur. Liraglutide protects against amyloid- β protein-induced impairment of spatial learning and memory in rats. Neurobiol Aging 2013; 34: 576-88.

84. Hamilton A, Patterson S, Porter D, Gault VA, Holscher C. Novel GLP-1 mimetics developed to treat type 2 diabetes promote progenitor cell proliferation in the brain. J Neurosci Res 2011; 89: 481-9.

85. McClean PL, Parthasarathy V, Faivre E, Ho Ischner C. The diabetes drug liraglutide prevents degenerative processes in a mouse model of Alzheimer's disease. J Neurosci 2011; 31: 6587-94.

86. Aviles-Olmos I, Dickson J, Kefalopoulou Z, Djamshidian A. Exenatide and the treatment of patients with Parkinson's disease. J Clin Invest 2013; 123: 2730-6.

87. Egefjord L, Gejl M, Moller A i sur. Effects of liraglutide on neurodegeneration, blood flow and cognition in Alzheimer's disease – protocol for a controlled, randomized double-blinded trial. Dan Med J 2012; 59: A4519.

SUMMARY

EXTRAGLYCEMIC EFFECTS OF LIRAGLUTIDE, HUMAN GLUCAGON-LIKE PEPTIDE-1 ANALOG

T. BULUM^{1,2} and L. DUVNJAK^{1,2}

¹Merkur University Hospital, Vuk Vrhovac Clinic for Diabetes, Endocrinology and Metabolic Diseases and

²University of Zagreb, School of Medicine, Zagreb, Croatia

Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) is a gut hormone that stimulates insulin secretion in a glucose-dependent manner. The GLP-1 analog liraglutide has 97% homology to native GLP-1, and across the six LEAD (Liraglutide Effect and Action in Diabetes) trials, liraglutide improved hemoglobin A1c and was associated with sustained body weight with a low risk of hypoglycemia in different type 2 diabetes populations. However, trial data suggest that GLP-1 receptor agonists have effects beyond their glycemic actions because GLP-1 receptors are widely expressed in extra-pancreatic tissues such as heart (including endothelium and cardiac and vascular myocytes), gastrointestinal tract, liver, kidney, and peripheral and central nervous systems. Type 2 diabetes is commonly associated with hypertension, dyslipidemia, obesity and nephropathy, and cardiovascular disease is a major cause of mortality. GLP-1 receptor agonists represent significant advance in the treatment of type 2 diabetes because they uniquely affect a broad array of cardiovascular risk factors through significant weight, systolic blood pressure, serum lipids and albuminuria reduction. Studies support a cardioprotective role of liraglutide on vascular endothelium and myocardium, including vasodilatation and anti-inflammatory effects. Treatment with liraglutide was associated with reductions in total cholesterol, LDL-cholesterol and triglycerides. Treatment with liraglutide reduces systolic blood pressure via effects on renal sodium excretion and peripheral vasodilatation. Liraglutide significantly reduces hepatic lipogenesis, hepatic and adipose insulin resistance, and adipose inflammation in patients with nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis. Activation of GLP-1 receptor has a crucial role in the protection against increased renal oxidative stress under chronic hyperglycemia, and treatment with liraglutide reduces albuminuria, attenuates mesangial expansion, enhances nitric oxide levels and improves glomerular filtration. GLP-1 receptor agonists have also been shown to exert a neuroprotective role in animal models of Alzheimer's disease and Parkinson's disease. Long-term, prospective, randomized LEADER study (the Liraglutide Effect and Action in Diabetes: Evaluation of Cardiovascular Outcome Results) with large patient populations demonstrated that persons with type 2 diabetes who were at a high risk of cardiovascular events had lower rates of cardiovascular events with liraglutide than with placebo.

Key words: glucagon-like peptide -1 receptor agonist, type 2 diabetes, liraglutide, cardiovascular risk

EPIDEMIOLOŠKE ZNAČAJKE INFEKCIJA RESPIRATORNIM SINCICIJSKIM VIRUSOM U ZAGREBU TIJEKOM DVIJU UZASTOPNIH ZIMSKIH SEZONA

IRENA TABAIN¹, TATJANA VILIBIĆ-ČAVLEK^{1,2}, VLATKO JELIĆ¹ i
GORDANA MLINARIĆ-GALINOVIĆ^{1,2}

¹Hrvatski zavod za javno zdravstvo, Služba za mikrobiologiju, Odjel za virologiju i

²Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet, Zagreb, Hrvatska

Akutne infekcije dišnog sustava (IDS) jedan su od vodećih uzroka pobolijevanja i smrtnosti u svijetu. Cilj ovog istraživanja bio je odrediti epidemiološke značajke RSV infekcija u djece na području Grada Zagreba i Zagrebačke županije tijekom dviju uzastopnih zimskih sezona 2012./13. te 2013./14. godine, te posebice utvrditi epidemijske vrhunce i usporediti ih s dosadašnjim spoznajama o ustaljenom ciklusu pojavljivanja RSV epidemija. Ovo istraživanje obuhvatilo je 2158 bolesnika u dobi 0-5 godina, sa simptomima akutne infekcije dišnog sustava (IDS), od čega je 504 (23,3 %) imalo infekciju uzrokovanu RSV-om. Od svakog bolesnika uzet je nazofaringealni sekret ili obrisak nazofarinksa u kojem je dokazan RSV metodom izravne imunofluorescencije. Tijekom zimske sezone 2012./13. godine bilo je 294 (27,5 %) bolesnika s dokazanom RSV infekcijom, a 2013./14. bilo ih je 210 (19,3 %). Najveći broj oboljele djece bio je u dobi 0-6 mjeseci (233/46,2 %). Najčešće je zabilježen sindrom bronhiolitisa (221; 43,8 %). Vrhunac RSV epidemije tijekom 2012./13. bio je u siječnju/veljači 2013. godine (92/98 oboljelih), a u sezoni 2013./14. bio je u veljači/ožujku 2014. godine (87/82 oboljela). Veliku epidemiju pratio je veći broj dokazanih slučajeva RSV (294) te veća učestalost bronhiolitisa u dojenčadi (62,4 %) nego malu (210 slučajeva, odnosno 50,7 % bronhiolitisa u dojenčadi). Naši rezultati su u skladu s prethodnim zapažanjima koja su pokazala da epidemije RSV u Hrvatskoj imaju dvogodišnji ciklus.

Ključne riječi: respiratorni sincicijski virus, bronhiolitis, sezonsko javljanje

Adresa za dopisivanje: Dr. sc. Irena Tabain, dr. med.
Odjel za virologiju, Služba za mikrobiologiju
Hrvatski zavod za javno zdravstvo
Rockefellerova 12
10 000 Zagreb, Hrvatska
E-pošta: itabain@gmail.com

UVOD

Akutne infekcije dišnog sustava (IDS) jedan su od vodećih uzroka pobolijevanja i smrtnosti u svijetu. Većina djece se tijekom prve godine života zarazi respiratornim sincicijskim virusom (RSV) te više od polovice oboli (1). RSV uzrokuje infekcije gornjih i donjih dijelova dišnog sustava. Osobito su značajne teške infekcije donjih dijelova dišnog sustava u dojenčadi i male djece. Težina bolesti ovisi o prisutnosti pratećih rizičnih čimbenika te često zahtijeva hospitalizaciju, posebno u djece mlađe od 5 godina (2,3). U epidemiološkim istraživanjima virusnih IDS-a u djece u Hrvatskoj, 1980-tih te kasnije 1994.-2005. godine, nađeno je da je u 20-34 % hospitalizirane djece s akutnim IDS-om uzročnik bio RSV (4-6).

Epidemije infekcija uzrokovanih RSV-om pojavljuju se sezonski. U područjima s umjerenom klimom, RSV epidemije pojavljuju se tijekom zime i u rano proljeće te traju od četiri do šest mjeseci. Sjeverno od ekvatora vrhunac incidencije je u razdoblju od prosinca do travnja (7-9). U srednjeeuropskim zemljama opisan je dvogodišnji obrazac pojavljivanja RSV epidemija s malom, kasnom (proljetnom) epidemijom te velikom, ranom (zimskom) epidemijom (10-14). Za razliku od srednje Europe, u Velikoj Britaniji RSV epidemije imaju monofazni epidemijski ciklus (15).

Višegodišnje epidemiološko istraživanje RSV infekcija u Hrvatskoj pokazalo je da ove infekcije imaju dvogodišnji obrazac pojavljivanja (16-18). Epidemije se pojavljuju u predvidivim ciklusima s najvećim bro-

jem oboljelih u prosincu/siječnju (zima) u sezonama 1994./95., 1996./97., 1998./99., 2000./01., 2002./03., 2004./05., 2006./07. i 2008./09. godine te u ožujku/travnju (proljeće) 1996., 1998., 2000., 2002., 2004., 2006. i 2010. godine (16,19-21). Otkriće ustaljenog ciklusa RSV epidemija omogućuje predviđanje njihove pojave.

Cilj ovog istraživanja bio je odrediti epidemiološke značajke RSV infekcija u djece na području Grada Zagreba i Zagrebačke županije tijekom dviju uzastopnih zimskih sezona 2012./13. te 2013./14. godine te posebice utvrditi epidemijske vrhunce i usporediti ih s dosadašnjim spoznajama o ustaljenom ciklusu pojavljivanja RSV epidemija.

METODE RADA

Ispitivanje je provedeno u djece u dobi do 5 godina koja su pregledana u zdravstvenim ustanovama na području Grada Zagreba i Zagrebačke županije zbog akutnog IDS-a, tijekom dvije uzastopne zimske sezone (od 1. listopada 2012. do 31. ožujka 2013. te od 1. listopada 2013. do 31. ožujka 2014.). Ispitanici su podijeljeni u dobne skupine 0-6 mjeseci, 7-12 mjeseci, 1-2 godine te 2-5 godina. Istraživanje je odobrilo Etičko povjerenstvo Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo (HZJZ) (projekt MZOS br. 005-0053443-3447, G. Mlinarić-Galinović). Za korištenje podataka u istraživačke svrhe prikupljene su suglasnosti roditelja/staratelja.

Od 504-ero djece s dokazanom RSV infekcijom 233 bilo je u dobi 0-6 mjeseci, 89 u dobi 7-12 mjeseci, 105 u dobi 1-2 godine te 77 u dobi 2-5 godina (tablica 1).

Tablica 1
Učestalost RSV infekcija tijekom istraživanog razdoblja prema dobi i kliničkoj slici

Klinički sindromi						
Dob	IGDS* (%)	krup (%)	bronhitis (%)	bronhiolitis (%)	pneumonija (%)	ukupno
0-6 mj.	57 (24,4)	6 (2,6)	8 (3,4)	153 (65,7)	9 (3,9)	233
7-12 mj.	38 (42,7)	0 (0)	5 (5,6)	35 (39,4)	11 (12,3)	89
1-2 g.	45 (42,8)	3 (2,9)	3 (2,9)	24 (22,8)	30 (28,6)	105
2-5 g.	43 (55,8)	1 (1,3)	5 (6,5)	9 (11,7)	19 (24,7)	77
ukupno	183	10	21	221	69	504
(%)	36,3	1,9	4,2	43,9	13,7	

*IGDS-infekcije gornjeg dijela dišnog sustava

Od ukupno 504 bolesnika, 282 (56,0 %) su bila muškog, a 222 (44,0 %) ženskog spola. U zimskoj sezoni 2012./13. bilo je 176-ero (59,9 %) djece muškog spola i 118-ero (40,1 %) ženskog spola, a u zimskoj sezoni

2013./14. bilo je 106-ero (50,5 %) muškog i 104-ero (49,5 %) ženskog spola.

Od svakog bolesnika uzet je nazofaringealni sekret ili obrisak nazofarinksa u kojem je dokazan RSV metodom direktne imunofluorescencije (DFA od engl. *Direct Immunofluorescent Assay*). Korišten je komercijalni test u kojem su monoklonalna protutijela obilježena fluorescentnom bojom (*Light Diagnostics*, Temecula, CA 92590) koja virusne uklopine prikazuju zelenom fluorescencijom kada se promatraju pod UV mikroskopom.

Statistička značajnost određena je hi-kvadrat testom na razini značajnosti 95 %. Za grafički prikaz podataka korišten je MS Excel.

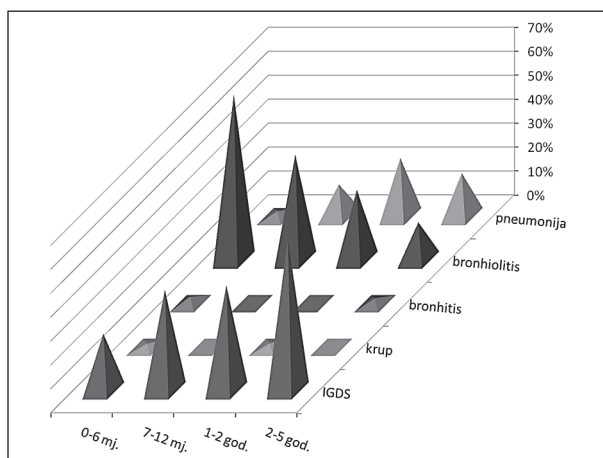
REZULTATI

Ovo istraživanje obuhvatilo je 2158 bolesnika sa simptomima akutne bolesti dišnog sustava, od čega je 504 (23,3 %) imalo infekciju uzrokovanu RSV-om. Tijekom zimske sezone 2012./13. godine bilo je 294 (27,5 %) bolesnika s dokazanom RSV infekcijom, a 2013./14. bilo ih je 210 (19,3 %).

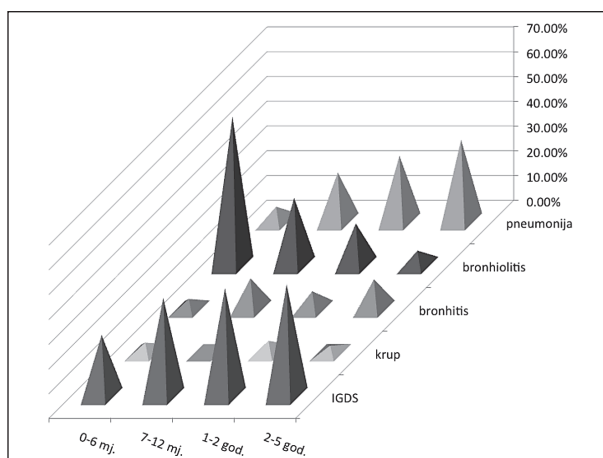
U djece s dokazanom RSV infekcijom najčešće je zabilježen bronhiolitis (221/504; 43,9 %), a zatim su slijedile infekcije gornjih dijelova dišnih puteva (IGDS-a; 183/504; 36,3 %), pa pneumonija (69/504; 13,7 %), bronhitis (21/504; 4,2 %) te krup (10/504; 1,9 %) (tablica 1).

Tijekom obje zimske sezone najveći broj RSV-infekcija zabilježen je u dojenčadi u dobi 0-6 mjeseci (233/504; 46,2 %) (tablica 1). U njih je bronhiolitis bio najčešća klinička slika (153/233; 65,7 %), tijekom zimske sezone 2012./13. zabilježen je u njih 95/137; 69,3% (sl. 1), a iduće sezone u 89/96; 60,4 % (sl. 2). Potom je, u istoj dobnoj skupini, slijedio IGDS u 57/233; 24,4 % (33/137; 24,0 % u 2012./13., odnosno 24/96; 25,0 % u 2013./14.) (sl. 1 i 2). Krup, bronhitis i pneumonija zabilježeni su u manjem broju slučajeva (2/137; 1,5 %, 4/137; 3,0 %, 3/137; 2,2 %, odnosno 4/96; 4,0 %, 4/96; 4,0 %, 6/96; 6,2 % slučajeva). U sezoni 2012./13. u djece u dobi 7-12 mjeseci podjednako su bili zastupljeni bronhiolitis i IGDS (23/52; 44,2 %, odnosno 22/52; 42,3 %), dok je iduće sezone bilo 16/40 djece s IGDS-om (40 %) te 11/40 s bronhiolitisom (27,5 %). U djece u dobi 1-2 godine tijekom obje promatrane sezone najčešće je zabilježen IGDS (27/61; 44,0 %, odnosno 18/41; 43,9 %), a potom su slijedili bronhiolitis (18/61; 29,5 %, odnosno 7/41; 17,1 %) i pneumonija (15/61; 25,0 %, odnosno 11/41; 26,8 %) (sl. 1 i 2). U djece u dobi 2-5 godina najčešće zabilježen klinički sindrom

bio je IGDS, koji je u sezoni 2012./13. zabilježen u 28/44; 63,3 %) te iduće sezone u 15/33; 45,5 %). Pneumonija je u sezoni 2012./13. godine najčešće zabilježena u djece u dobi 1-2 godine (15/61; 25,0 %), dok je iduće sezone u najčešća bila u djece u dobi 2-5 godina (11/33; 33,3 %) (sl. 1 i 2). Analizirajući raspodjelu prema dobi tijekom obje sezone nađena je statistički značajna razlika ($p < 0,05$).

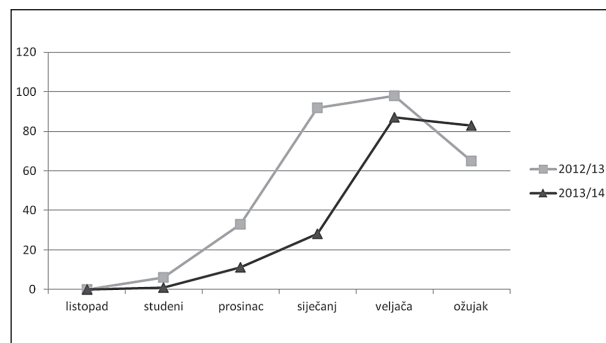


Sl. 1. Učestalost dokazanih RSV infekcija u zimskoj sezoni 2012/13. godine, prema dobi i kliničkim sindromima



Sl. 2. Učestalost dokazanih RSV infekcija u zimskoj sezoni 2013/14. godine, prema dobi i kliničkim sindromima

Vrhunac RSV epidemija tijekom zimske sezone 2012./13. bio je u siječnju i veljači 2013. (92, odnosno 98 oboljelih), a u 2013./14. sezoni bio je u veljači i ožujku 2014. (87, odnosno 82 oboljela) (sl. 3). Analiza raspodjele pojavljivanja RSV slučajeva po mjesecima pokazala je statistički značajnu razliku između sezona ($p < 0,05$).



Sl. 3. Pojavljivanje RSV infekcija po mjesecima tijekom obje zimske sezone

RASPRAVA

U ovom istraživanju djece s akutnim IDS-om u Gradu Zagrebu i Zagrebačkoj županiji u gotovo četvrtine ispitanika dokazana je RSV infekcija (504/2158; 23,3 %) i to s nešto većim udjelom tijekom 2012./13. u odnosu na 2013./14. (27,5 % naprama 19,5 %). Slični su rezultati dokazani i u prethodnim istraživanjima HZJZ-a pa je tako 1994.-2005., 2005./2006. te 2006./2007. godine nađeno da je RSV bio uzročnik akutnog IDS-a s učestalošću od 32,3 % (24), 20,6 % (19), odnosno 19,1 % (20). U sličnim istraživanjima provedenima u svijetu udio RSV infekcija među akutnim IDS-om varirao je, pa je tako u Italiji bio 31,6 %, odnosno 19,2 % (22), u Grčkoj 33,1 % (23), a u Japanu 37,1 % (24).

I naši su rezultati pokazali da RSV najčešće uzrokuje bronhiolitis (221/504; 43,8 %), posebno u dojenčadi mlađoj od 6 mjeseci (95/137; 69,3 %, odnosno 58/96; 60,4 %). Bronhiolitis uzrokovan RSV-om ukupno je bio najčešća dijagnoza i u ranijim istraživanjima u Hrvatskoj (31,4-43,6 %), a posebno u dojenčadi od 0-6 mjeseci u koje se pojavljivao s učestalošću od 56,5-64,1 % (4,6,20,21). Tako je i u sezonama 2012./13. i 2013./14. RSV bio uzročnik teških oblika IDS-a koji zahtijevaju bolničko liječenje.

Pneumonija uzrokovana RSV-om se u našim dosadašnjim istraživanjima pojavljivala s varijabilnom učestalošću od 30,8 % (20), 26,8 % (19) odnosno 13,5 % (21) slučajeva, te je u ove dvije ispitane sezone nastavljen trend nešto manje učestalosti (33/294; 11,2 %, odnosno 36/210; 17,1 %).

RSV infekcija se najčešće pojavljivala u dobi 0-6 mjeseci (137/294; 46,6 %, odnosno 96/210; 45,8 %) što je u skladu s rezultatima prethodnih istraživanja u Hrvatskoj koji su bili u rasponu 35,6-63,8 % (6, 19-21). Učestalost RSV-infekcije je potom opadala s dobi na 52/294; 17,7 %, odnosno 40/210; 19,0 % u dobi 7-12 mjeseci, potom 61/294; 20,7 %, odnosno 41/210; 19,5

% (1-2 godine) te 44/294; 15,0 %, odnosno 33/210; 15,7 % (2-5 godina). I ovdje se kao i u prethodnom istraživanju (21) zadržao trend nešto veće učestalosti pojavljivanja u djece u dobi 1-2 godine (105/504; 24,8 %), dok je u nekim ranijim istraživanjima (5,20,25) učestalost u toj skupini bila znatno manja (9,8 - 12,4 %).

Sezonsko pojavljivanje RSV infekcija u Hrvatskoj tijekom zimskih mjeseci opisano je ranije u višegodišnjim istraživanjima u nas (16-21) kao i u Finskoj, Švedskoj, Švicarskoj te Njemačkoj (10-14, 26). Prema dosadašnjim spoznajama epidemije u Hrvatskoj imaju dvogodišnji ciklus pojavljivanja, tj. nakon velike (zimске) epidemije za 14 mjeseci slijedi mala (proljetna) epidemija, te nakon 8 mjeseci opet velika (zimská) epidemija (16-21). Osobitost ovog istraživanja je da je velika RSV-epidemija 2012/13. godine počela u studenom i vrhunac je dosegla tek u veljači, iako je za veliku epidemiju uobičajeno da vrhunac bude u prosincu/siječnju. A iduća, mala RSV-epidemija počela je ranije, tj. u prosincu te je svoj vrhunac također dosegla već u veljači, uz podjednaki broj slučajeva i u ožujku, te prema našim (neobjavljenim) podacima - značajan pad broja slučajeva u travnju (16 slučajeva). Slična je bila situacija i u zimskoj sezoni 2009./10. godine kada je vrh male epidemije RSV bio u veljači 2010. godine, a u studenom iste godine nazirao se početak nove velike epidemije (21). No, pravilnost dvogodišnjeg ciklusa RSV, bez obzira na manje varijacije početka i vrhunca sezone, potvrđuje se i povećanim brojem dokazanih infekcija 294/504; 58,3 % u velikoj 2012./2013. sezoni naprama 210/504, 41,7 % u sljedećoj maloj sezoni, te pratećom većom učestalošću bronhiolitisa u dojenčadi tijekom veće epidemije (118/189; 62,4 %) u odnosu na manju epidemiju (69/136; 50,7 %).

U zaključku, naši su rezultati u skladu s prethodnim zapažanjima koja su pokazala da RSV epidemije u Hrvatskoj imaju dvogodišnji ciklus. RSV je čest uzročnik akutnih IDS-a, posebno u dojenačkoj dobi te je stoga i dalje značajan javnozdravstveni problem. Stoga je važno epidemiju predvidjeti (stalnim praćenjem epidemioloških osobina RSV) i uočiti njen početak provođenjem odgovarajuće virološke dijagnostike u svrhu planiranja i provođenja odgovarajućih mjera prevencije prijenosa i širenja RSV-a kako bi se uspješno smanjio broj bolničkih infekcija, a u svrhu odgovarajućeg liječenja te smanjenja nekritične primjene antibiotika.

LITERATURA

1. Glezen WP, Taber LH, Frank AL, Kasel JA. Risk of primary infection and reinfection with respiratory syncytial virus. *Am J Dis Child* 1986; 140: 543-6.
2. Weber MW, Mulholland EK, Greenwood BM. Respiratory syncytial virus infection in tropical and developing countries. *Trop Med Int Health* 1998; 3: 268-80.
3. Nair H, Nokes DJ, Gessner BD i sur. Global burden of acute lower respiratory infections due to respiratory syncytial virus in young children: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2010; 375:1545-55.
4. Mlinarić-Galinović G, Ugrčić I, Božikov J. Respiratory syncytial virus infections in SR Croatia, Yugoslavia. *Pediatr Pulmonol* 1987; 3(5): 304-8.
5. Mlinarić-Galinović G, Ugrčić I, Detic D, Božikov J. Characteristics of outbreak of respiratory syncytial virus in Croatia in the 1986/1987 winter season. *Croat Med J* 1992; 33: 225-9.
6. Mlinarić-Galinović G, Vilibić-Čavlek T, Ljubić-Sternak S i sur. Eleven consecutive years of respiratory syncytial virus outbreaks in Croatia. *Pediatr Int* 2009; 51(2): 237-40.
7. Gilchrist S, Torok TJ, Gary HE Jr, Alexander JP, Anderson LJ. National surveillance for respiratory syncytial virus, United States, 1985-1990. *J Infect Dis* 1994;170: 986-90.
8. Mullins JA, Lamonte AC, Bresee JS, Anderson LJ. Substantial variability in community respiratory syncytial virus season timing. *Pediatr Infect Dis J* 2003; 22: 857-62.
9. Simoes EA, Carbonell-Estrany X. Impact of severe disease caused by respiratory syncytial virus in children living in developed countries. *Pediatr Infect Dis J* 2003; 22: S13-8. discussion S18-20.
10. Waris M. Pattern of respiratory syncytial virus epidemics in Finland: two-year cycles with alternating prevalence of groups A and B. *J Infect Dis* 1991; 163: 464-9.
11. Reyes M, Eriksson M, Bennet R, Hedlund KO, Ehrnst A. Regular pattern of respiratory syncytial virus and rotavirus infections and relation to weather in Stockholm, 1984 - 1993. *Clin Microbiol Infect* 1997; 3: 640-6.
12. Berner R, Schwoerer F, Schumacher RF, Meder M, Forster J. Community and nosocomially acquired respiratory syncytial virus infection in a German paediatric hospital from 1988 to 1999. *Eur J Pediatr* 2001;160: 541-7.
13. Weigl JA, Puppe W, Schmitt HJ. Seasonality of respiratory syncytial virus-positive hospitalizations in children in Kiel, Germany, over a 7-year period. *Infection* 2002; 30: 186-92.
14. Duppenhaler A, Gorgievski-Hrisoho M, Frey U, Aebi C. Two-year periodicity of respiratory syncytial virus epidemics in Switzerland. *Infection* 2003; 31(2): 75-80.
15. Goddard NL, Cooke MC, Gupta RK, Nguyen-Van-Tam JS. Timing of monoclonal antibody for seasonal RSV prophylaxis in the United Kingdom. *Epidemiol Infect* 2007; 135: 159-62.
16. Mlinarić-Galinović G, Welliver RC, Vilibić-Čavlek T i sur. The biennial cycle of respiratory syncytial virus outbreaks in Croatia. *Virol J* 2008; 5: 18-22.

17. Mlinarić-Galinović G, Vojnović G, Bogović-Cepin J i sur. Does the viral subtype influence the biennial cycle of respiratory syncytial virus? *Virology* 2009; 6: 133-9.
18. Mlinarić-Galinović G, Forčić D, Ivancić-Jelečki J, Vojnović G, Božikov J, Welliver RC. Do circulating RSV-genotypes affect established biennial epidemic periodicity in Zagreb region? *Open J Respiratory Dis* 2012; 2: 91-4.
19. Mlinarić Galinović G, Sim R, Skenderović I. Infekcije respiratornim sincicijskim virusom u zimskoj sezoni 2005./2006. *Hrvatski časopis za javno zdravstvo* 2007; 3: 12-3.
20. Mlinarić Galinović G, Baće A, Čepin Bogović J, Ivković Jureković I, Sim R, Čosić M. Značajke epidemije respiratornim sincicijskim virusom u sezoni 2006./2007. u Zagrebačkoj županiji: Potvrda predvidivosti periodiciteta epidemija. *Paediatric Croat* 2009; 53: 49-52.
21. Mlinarić Galinović G, Jović M, Knezović I, Tešović G, Čepin-Bogović J, Ivković-Jureković I, Sim R. Epidemiološke osobine infekcija respiratornim sincicijskim virusom tijekom 2009 i 2010. godine u Zagrebu i Zagrebačkoj županiji. *Med Fluminensis* 2012; 48: 79-84.
22. Rossi GA, Medici MC, Merolla R; Osservatorio VRS Study Group. Incidence of respiratory syncytial virus positivity in young Italian children referred to the emergency departments for lower respiratory tract infection over two consecutive epidemic seasons. *Infection* 2005; 33(1): 18-24.
23. Constantopoulos AG, Kafetzis DA, Syrogiannopoulos GA i sur. Burden of respiratory syncytial viral infections on paediatric hospitals: a two-year prospective epidemiological study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2002; 21(2): 102-7.
24. Sato M, Saito R, Sakai T i sur. Molecular epidemiology of respiratory syncytial virus infections among children with acute respiratory symptoms in a community over three seasons. *J Clin Microbiol* 2005; 43(1): 36-40.
25. Draženović V, Mlinarić-Galinović G, Lukić-Grlić A i sur. Infekcije respiratornim sincicijskim virusom u razdoblju od 1994. do 1999. godine, *Paediatric Croat* 2005; 49: 3-6.
26. Terletskaja-Ladwig E, Enders G, Schallasta G, Enders M. Defining the timing of respiratory syncytial virus (RSV) outbreaks: an epidemiological study. *BMC Infect Dis* 2005; 5: 2-27.

ZAHVALE

Rad je izrađen u sklopu projekta Ministarstva obrazovanja, znanosti i sporta br. 005-0053443-3447 pod naslovom "Virusne infekcije dišnog sustava", voditeljice prof. dr. sc. Gordane Mlinarić-Galinović. Suradnik na projektu bio je Vlatko Jelić, student Zdravstvenog veleučilišta u Zagrebu.

SUMMARY

EPIDEMIOLOGIC CHARACTERISTICS OF RESPIRATORY SYNCYTIAL VIRUS OUTBREAKS IN ZAGREB DURING TWO CONSECUTIVE WINTER SEASONS

I. TABAIN¹, V. JELIĆ¹, T. VILIBIĆ-ČAVLEK^{1,2} and G. MLINARIĆ-GALINOVIĆ^{1,2}

¹*Croatian Institute for Public Health, Virology Department, and*

²*University of Zagreb, School of Medicine, Zagreb, Croatia*

Respiratory syncytial virus (RSV) is the most important viral agent causing severe acute respiratory tract infections (ARTI) in infants and young children. The aim was to investigate the epidemic pattern of RSV outbreaks in children in the City of Zagreb and Zagreb County during two consecutive winter seasons 2012-2014, to define the peaks of outbreaks and to compare them with previous observation on RSV epidemics occurring in two-year cycles in Croatia. The survey included 2158 patients aged 0-5 years with ARTI. Study period included two consecutive winter seasons 2012-2014. Samples of nasopharyngeal aspirate and/or swab were collected from each patient. The virus was detected using commercial monoclonal antibodies in direct immunofluorescence assay. Of 504 (23.3%) RSV infections identified in children, there were 282 (56%) boys and 222 (44%) girls. During 2012/2013 and 2013/2014, RSV infection was diagnosed in 294 (27.5%) and 210 (19.3%) patients, respectively. RSV proved to be the causative agent of bronchiolitis in 221 (43.8%), upper respiratory tract infection in 183 (36.3%), pneumonia in 69 (13.7%), bronchitis in 21 (4.2%) and croup in 10 (2.0%) patients. Outbreak peaks during the 2012/2013 and 2013/2014 winter seasons were recorded in January/February 2013 (92/98 patients) and February/March 2014 (87/82 patients), respectively. There were 294 RSV cases and a higher incidence of bronchiolitis in infants (62.4%) during major RSV outbreak in contrast to minor outbreak (210 cases and 50.7% cases of bronchiolitis, respectively). Our results are consistent with previous observations that RSV outbreaks in Croatia have biennial cycles. RSV is a common causative viral agent of ARTI, especially in infants and in winter months. Therefore, RSV is still a significant public health issue and it is necessary to detect the development of RSV outbreak in order to undertake prevention measures against the spread of infection.

Key words: respiratory syncytial virus, bronchiolitis, seasonality

PROCJENA SIGURNOSTI BOLESNIKA NA PRIMJERIMA STOPE STANDARDIZIRANE BOLNIČKE SMRTNOSTI

VESNA ČERFALVI, ŽELJKA BENČEKOVIĆ i LIDIJA FUMIĆ DUNKIĆ¹

Klinički bolnički centar Sestre milosrdnice, Ured za osiguranje i unaprjeđenje kvalitete zdravstvene zaštite i ¹Zavod za anesteziologiju, intenzivnu medicinu i liječenje boli, Zagreb, Hrvatska

Sigurnost bolesnika je važni čimbenik kvalitete zdravstvenog sustava, koji je i zakonski propisan. U Zakonu o kvaliteti zdravstvene zaštite i socijalne skrbi definirana je sigurnost zdravstvenog postupka, a u Pravilniku o standardima kvalitete zdravstvene zaštite i načinu njihove primjene navedeni su Pokazatelji sigurnosti (Neočekivani neželjeni događaji i Ostali neželjeni događaji). U Ostale neželjene događaje ubraja se i Stopa standardizirane bolničke smrtnosti. Ona je kvantitativni pokazatelj bolesnikove sigurnosti u bolničkom sustavu zdravstvene zaštite i prati se za smrtnost od akutnog infarkta miokarda, moždanog udara i akutnog pankreatitisa unutar 30 dana od prijama u bolnicu. Opisne liste za indikatore sigurnosti propisala je Agencija za kvalitetu u zdravstvu i socijalnoj skrbi. U KBC Sestre milosrdnice se Stope standardizirane bolničke smrtnosti redovito prate i analiziraju. Rezultati upućuju na primjenu dobre kliničke prakse u KBC Sestre milosrdnice i zadovoljavajuću razinu sigurnosti pacijenata od smrtnosti praćene patologije.

Ključne riječi: sigurnost bolesnika, standardizirane bolničke smrtnosti, kvaliteta

Adresa za dopisivanje: Mr. sc. Vesna Čerfalvi, dr. med.
KBC Sestre milosrdnice
Ured za osiguranje i unaprjeđenje kvalitete zdravstvene zaštite
Vinogradska 29,
10 000 Zagreb, Hrvatska
Tel: 0993787471; e-pošta: vesna.cerfalvi@kbcsm.hr

UVOD

U svim oblicima liječenja i pružanja zdravstvene skrbi postoji mogućnost nastajanja neželjenih događaja koji mogu ugroziti sigurnost pacijenata. Zbog toga je sigurnost bolesnika važni čimbenik kvalitete zdravstvenog sustava. Sigurnost pacijenata Svjetska zdravstvena organizacija definira kao „prevenciju, otklanjanje i unaprjeđenje zaštite od neželjenih događaja tijekom procesa zdravstvene skrbi“ (1). Prema podacima iz literature, koji uključuju sve veći broj zemalja Europske unije, u 8 % do 12 % pacijenata pojavljuju se neželjeni događaji u kojima dolazi do nenamjerne štete nanese pogreškom u liječenju (2). Prema američkoj Agenciji za istraživanje zdravstvene skrbi i kvalitetu AHQR (engl. *Agency for Healthcare Research and Quality*) pokazatelji bolesnikove sigurnosti su alati za mjerenje neželjenih događaja koji se javljaju u pružanju zdravstvene skrbi (3). Vijeće Europske unije spoznajući važnost sigurnosti pacijenata izdalo je 2009. godine preporuke za uspostavljanje i razvoj nacionalne politike i programa za bolesnikovu sigurnost u zemljama čla-

nicama. Sigurnost pacijenata postala je danas sastavni dio politike javnog zdravlja i u Hrvatskoj. Prema u Pravilniku o standardima kvalitete zdravstvene zaštite i načinu njihove primjene definirana je Stopa standardizirane bolničke smrtnosti kao jedan od pokazatelja sigurnosti bolesnika (4). Sve zdravstvene ustanove u Hrvatskoj obavezne su izvještavati Ministarstvo zdravstva i Agenciju za kvalitetu i akreditaciju u zdravstvu i socijalnoj skrbi o pokazateljima sigurnosti pacijenata.

PROCJENA BOLESNIKOVE SIGURNOSTI U ZDRAVSTVENIM USTANOVAMA

Procjena bolesnikove sigurnosti može se provoditi kvantitativnim i kvalitativnim pristupom. Primjeri kvantitativnih pokazatelja su stopa smrtnosti, stopa štetnih događaja uzrokovanih lijekovima, stopa infekcija i dr. Vrijednost kvantitativnih pokazatelja u nadziranju promjena u svrhu poboljšanja je ograničena, ali je korisna na nacionalnoj i lokalnoj razini. Da-

nas se u procjeni bolesnikove sigurnosti sve više rabi kvalitativna metodologija. Ona se temelji na analizi pojedinog slučaja sustavom izvještavanja i analizom dotičnog slučaja (5). Kvalitativna analiza neželjenih događaja i organizacijske prakse bolesnikove sigurnosti pridonosi spoznaji uzroka, prevenciji neželjenih događaja i sigurnoj praksi. Kulturu sigurnosti potiču obje metodologije. Valjanost analize neželjenih događaja ovisit će o kvaliteti prikupljenih podataka kao i poštivanju standardizirane metodologije propisane za svaki pojedini indikator (6).

PRAĆENJE STOPE STANDARDIZIRANE BOLNIČKE SMRTNOSTI

Stopa standardizirane smrtnosti je kvantitativni pokazatelj bolesnikove sigurnosti u bolničkom sustavu zdravstvene zaštite i prati se za smrtnost od akutnog infarkta miokarda, moždanog udara i akutnog pankreatitisa unutar 30 dana od prijama u bolnicu (4).

Opisne liste indikatora Stope standardizirane bolničke smrtnosti

Opisne liste za indikatore sigurnosti propisala je Agencija za kvalitetu u zdravstvu i socijalnoj skrbi i njima se koriste zdravstvene ustanove za kvalitetno i uniformno prikupljanje podataka o pokazatelju (7). Opisne liste pokazatelja sigurnosti u svojoj strukturi sadržavaju: naziv pokazatelja; logičku osnovu za korištenje pokazatelja; vrstu pokazatelja u odnosu na Donabedianov model praćenja kvalitete uključujući strukturu, proces i ishod; definiciju (opis) brojnika i nazivnika, uključujući kriterije uključenja i isključenja za nazivnik; podešavanje rizika; stratifikaciju (ako je potrebna), interpretaciju; izvor podataka; izvještajno razdoblje; reference i ostale korisne informacije za područje pokazatelja (8).

Opisne liste za praćene stope standardizirane bolničke smrtnosti u svojoj strukturi uključuju:

- definiciju pokazatelja
- značenje i obrazloženje važnosti samog pokazatelja za kvalitetu
- nazivnik koji je broj bolesnika. Kriteriji nazivnika su broj bolesnika u dobi od 15 godina i stariji koji su otpušteni iz bolnice (uključujući i umrle) u izvještajnom razdoblju, a hospitalizirani su s odabranim glavnim dijagnozama po Međunarodnoj klasifikaciji bolesti.

Pokazatelj smrtnosti od akutnog infarkta miokarda unutar 30 dana od prijama u bolnicu to su dijagnoze I21 i I22 sa svojim podskupinama. Za pokazatelj smrtnosti od moždanog udara unutar 30 dana od prijama

u bolnicu to su dijagnoze I61, I62, I63 i I64 sa svojim podskupinama, a pokazatelj smrtnosti od akutnog pankreatitisa unutar 30 dana od prijama u bolnicu dijagnoza K85. Postoje kriteriji isključenja za nazivnik. Oni obuhvaćaju bolesnike premještene u drugu zdravstvenu ustanovu ili ponovno primljene unutar 30 dana od otpusta.

- brojnik za sve pokazatelje je broj smrtnih slučajeva u bolnici unutar 30 dana od prijama u istu bolnicu među slučajevima koji su definirani kriterijima uključenja i isključenja. Stratifikacija je dob i spol. Dostavljaju se i individualni podatci za svakog bolesnika koji je uključen u podatke za nazivnik, a umro je u bolnici s praćenom dijagnozom (7).

Podatci se prikupljaju u skladu s uputama navedenim u opisnim listama pojedinih indikatora i šalju u Agenciju za kvalitetu u zdravstvu i socijalnoj skrbi putem *on line* aplikacije. Agencija za kvalitetu u zdravstvu i socijalnoj skrbi analizira prikupljene podatke i objavljuje ih na svojim službenim stranicama. Osim uvida u sigurnost kliničke prakse u pojedinim područjima liječenja pacijenata, objavom ovih podataka na mrežnim stranicama Agencije uspoređuje se i sigurnost pacijenata u zdravstvenim ustanovama na razini Republike Hrvatske. Dostavom i individualnih podataka osim kvantitativnih, može se analizirati i svaki pojedinačni slučaj čime je uvedena i mogućnost kvalitativne analize.

PRIKUPLJANJE PODATAKA U KBC SESTRE MILOSRDNICE

Agencija za kvalitetu u zdravstvu i socijalnoj skrbi omogućila je postizanje razumljivosti pokazatelja jasnim uputama zdravstvenim ustanovama, ali povremeno se nailazi na poteškoće u prikupljanju podataka. Otežavajući faktor prikupljanja podataka u KBC Sestre milosrdnice je neobjedinjeni bolnički informacijski sustav (u daljnjem tekstu: BIS). Naime, KBC Sestre milosrdnice zbog svojih dislociranih, a pridruženih lokacija: Klinike za tumore i Klinike za traumatologiju, radi u tri različita BIS-a, a ni jedan od njih nije potpuno podešen za potrebe prikupljanja propisanih podataka iz područja kvalitete. Zbog toga se nakon prvotnog prikupljanja podataka o umrlima po propisanim dijagnozama iz BIS-a, čini uvid u cjelokupnu medicinsku dokumentaciju, nakon čega slijedi zajednički pregled prikupljenih podataka (i grupnih i individualnih) s liječnicima predstavnicima za kvalitetu zdravstvenih jedinica u kojima su bolesnici liječeni. Ovakav način prikupljanja osigurava ispravnost podataka koji se dostavljaju Agenciji za kvalitetu u zdravstvu i socijalnoj skrbi. Povjerenstvo za kvalitetu KBC-a Sestre milosrd-

nice na svojim sastancima analizira također prikupljene podatke, a o zaključcima Povjerenstva obavještava se i menadžment KBC-a Sestre milosrdnice.

REZULTATI STOPE STANDARDIZIRANE SMRTNOSTI U KBC SESTRE MILOSRDNICE

U tablici 1. prikazana je stopa standardizirane smrtnosti KBC-a Sestre milosrdnice za polugodišnja izvješća u 2015. i u 2016. godini. Kao izvor podataka korištena je medicinska dokumentacija: otpusna pisma, smrtnovnice, dekursusi pacijenata. Podatci su prikupljeni u Uredu za kvalitetu, koristeći kriterije koje je propisala Agencija za kvalitetu u zdravstvu i socijalnoj skrbi Hrvatske.

Tablica 1.
Rezultati stope standardizirane smrtnosti u KBC Sestre milosrdnice*

NAZIV POKAZATELJA	BROJ HOSPIT. (dob / spol)	BROJ UMRLIH	SMRTNOST
Smrtnost od akutnog infarkta miokarda (AIM) unutar 30 dana od prijama u bolnicu MKB (I21, I22)			
1. POLUGODIŠTE 2015.g.	297	30	10,8 %
2. POLUGODIŠTE 2015.g.	290	27	9,3 %
1. POLUGODIŠTE 2016.g.	349	27	7,7%
2. POLUGODIŠTE 2016.g.	337	20	6,7%
Smrtnosti od moždanog udara (MU) unutar 30 dana od prijama u bolnicu MKB (I61, I63, I64)			
1. POLUGODIŠTE 2015.g.	344	44	12,7%
2. POLUGODIŠTE 2015.g.	285	21	7,3 %
1. POLUGODIŠTE 2016.g.	248	21	8,5 %
2. POLUGODIŠTE 2016.g.	332	20	6,0%
Bolnička smrtnost od akutnog pankreatitisa (AP) (K85) MKB			
1. POLUGODIŠTE 2015.g.	78	4	5,1%
2. POLUGODIŠTE 2015.g.	64	3	4,6%
1. POLUGODIŠTE 2016.g.	57	2	3,5%
2. POLUGODIŠTE 2016.g.	63	1	1,5%

*Izvor podataka su podatci iz BISa koje je prikupio Ured za kvalitetu KBC-a Sestre milosrdnice, Zagreb, Vinogradska 29

REZULTATI I RASPRAVA

Smrtnost od akutnog infarkta miokarda

Podatci iz literature pokazuju povezanost između kliničkog procesa (postupaka) i smrtnosti. Na stopu smrtnosti od akutnog infarkta miokarda osim kvalitete pružene akutne skrbi u bolničkoj zdravstvenoj ustanovi utječu premještanje bolesnika, vrsta (težina) akutnog infarkta miokarda, čimbenici rizika, vremen-

ski okvir praćenja pokazatelja (7). Organizacija za ekonomsku suradnju i razvoj (engl. *Organisation for Economic Cooperation and Development* - OECD) navodi da smrtnost za oboljele od akutnog infarkta miokarda iznosi 10,8 % (8,2 % - 18,8 %) (9). Zbirna standardizirana stopa smrtnosti u 2015. godini u praćenju koje je Agencija za kvalitetu objavila za 17 hrvatskih bolnica iznosi 11,51 % (95 % interval pouzdanosti od 10,55 % do 12,54 %). Za 2015. godinu standardizirana stopa smrtnosti u KBC Sestre milosrdnice iznosi 9,5 %, a 2016. godine postotak smrtnost je još više u padu, te iznosi oko 7,2 % (prema Agenciji za kvalitetu u 2015. godini je 95 %-tni interval pouzdanosti 7,81 % do 13,62 %, dok za 2016. godinu nemamo taj podatak) (10). Standardizirana stopa smrtnosti od akutnog infarkta miokarda unutar 30 dana od prijama u bolnicu, u KBC Sestre milosrdnice je manja od prosjeka one u praćenim bolnicama u Hrvatskoj, te niža od podataka o ovom pokazatelju koje pruža OECD.

Smrtnost od moždanog udara

Na stopu smrtnosti od moždanog udara unutar 30 dana od prijama u bolnicu osim kvalitete pružene skrbi u bolničkoj zdravstvenoj ustanovi utječu čimbenici rizika, vremenski okvir praćenja pokazatelja (7). Mortalitet od moždanog udara ovisan je o tri glavna faktora: incidenciji moždanog udara u populaciji, kvaliteti medicinske njege oboljelih, o prevalenciji cerebrovaskularne bolesti i komorbiditetu koji utječe na vjerojatnost prezimljenja. Prediktori koji utječu na ranu smrtnost od moždanog udara su: lokalizacija i veličina infarkta ili hemoragije, stupanj poremećaja svijesti, težina neurološkog deficita, dob, muški spol, prisutnost dijabetesa i arterijske hipertenzije, srčane bolesti, prisutnost temperature, disfagija, inkontinencije sfinktera itd. Procjenjuje se da u svijetu godišnje od moždanog udara umre otprilike 4,6 milijuna ljudi, a tri četvrtine tog broja dogodi se u zemljama u razvoju. Stope mortaliteta od moždanog udara u Europi značajno variraju. Najviše stope smrtnosti od moždanog udara zabilježene su u Bugarskoj (249/100 000), a najmanje u Švicarskoj (27/100 000). Najniže stope smrtnosti od moždanog udara zabilježene su u skandinavskim zemljama, Švicarskoj i Nizozemskoj. Stopa mortaliteta od moždanog udara u 2008. godini iznosila je 182,0/100 000 (11). Za 2015. godinu standardizirana stopa smrtnosti od moždanog udara unutar 30 dana od prijama u KBC Sestre milosrdnice iznosi 11,29 %, a 2016. godinu postotak smrtnost je još više u padu, te iznosi 7 % (prema Agenciji za kvalitetu u 2015. godini je 95 %-tni interval pouzdanosti od 8,72 % do 14,40 %, dok za 2016. godinu nemamo taj podatak). Zbirna standardizirana stopa smrtnosti u 2015. godini za sve praćene bolnice u Hrvatskoj iznosi zajedno 19,70 % (95 %-tni interval pouzdanosti od 18,61 % do 20,85 %) (10).

Smrtnost od akutnog pankreatitisa

Akutni pankreatitis ima povećanu incidenciju, ali zbog poboljšanja dijagnostičkih i terapijskih postupaka liječenja stopa smrtnosti je u padu. Podatci iz literature ukazuju na relativno nisku stopu smrtnosti od akutnog pankreatitisa koja je manja od 5 % (7). Za 2015. godinu standardizirana stopa smrtnosti akutnog pankreatitisa u KBC Sestre milosrdnice iznosi 4,9 %, a za 2016. godinu je 2,5 % (prema Agenciji za kvalitetu u 2015. godini je 95 %-tni interval pouzdanosti 1,15 % do 8,50 %, dok za 2016. godinu nemamo taj podatak). Zbirna standardizirana stopa smrtnosti u 2015. godini za sve praćene bolnice u Hrvatskoj zajedno iznosi 2,91 % (95 %-tni interval pouzdanosti od 2,01 % do 4,19 %) Zbog relativno malenog broja hospitalizacija intervali pouzdanosti su široki (10).

ZAKLJUČAK

Stope standardizirane smrtnosti od akutnog infarkta miokarda, moždanog udara i akutnog pankreatitisa unutar 30 dana od prijama u KBC Sestre milosrdnice u zadovoljavajućim su okvirima u odnosu na druge zemlje Europske unije, te su bolji od prosjeka praćenih bolnica u Hrvatskoj. Rezultati ukazuju na visoku razinu sigurnosti pacijenata i primjenu dobre kliničke prakse u ovom području u KBC Sestre milosrdnice.

Procjenom kvalitete započinje proces upravljanja kvalitetom, koji je potrebno kontinuirano razvijati, a osim praćenja pokazatelja ishoda procjenu je potrebno proširiti i na praćenje pokazatelja strukture i procesa.

Sigurnost bolesnika je samo jedna, ali vrlo značajna, dimenzija sustava kvalitete u kojoj su vidljivi zadovoljavajući rezultati koji mogu biti poticaj za daljnja unaprjeđenja kvalitete u našoj ustanovi.

LITERATURA

1. Patient safety. Dostupno na URL adresi: <http://www.euro.who.int/en/health-topics/Health-systems/patient-safety>. Datum pristupa informaciji: 6. lipnja 2017. godine.

2. Technical report „Improving Patient Safety in the EU“ prepared for the European Commission, published 2008 by the RAND Cooperation. Dostupno na URL adresi: http://www.rand.org/content/dam/rand/pubs/technical_reports/2008/RAND_TR596.pdf. Datum pristupa informaciji: 6. lipnja 2017. godine.

3. McLoughlin V1, Millar J, Mattke S i sur. Selecting indicators for patient safety at the health systems level in OECD. *Int J Qual Health Care* 2006; 18(Suppl 1): 14-20.

4. Pravilnik o standardima kvalitete zdravstvene zaštite i načinu njihove primjene. NN 79/11.

5. Čerfalvi V, Košec V, Benceković Ž. Upravljanje sigurnošću pacijenata na primjeru smrtnosti od akutnog miokardnog infarkta tijekom hospitalizacije. *Poslovna izvrsnost: znanstveni časopis za promicanje kulture kvalitete i poslovne izvrsnosti* 2016, 2: 137-44.

6. Mesarić J, Kaić-Rak A Pacijentova sigurnost, bolesnik u središtu i programi Svjetske zdravstvene organizacije. *Medix* 2010; 86: 9-13.

7. Opisne liste pokazatelja sigurnosti bolesnika i neočekivanih neželjenih događaja. Dostupno na URL adresi: https://pokazatelji.aaz.hr/upute/opisneliste2016_v2.pdf. Datum pristupa informaciji: 6. lipnja 2017. godine.

8. Mesarić J. Dekubitus – pokazatelj kvalitete skrbi i sigurnosti bolesnika. *Acta Med Croatica* 2016, 70(Supl. 1): 31-4.

9. Health Care Quality Indicators: Patient Safety Dostupno na URL adresi http://stats.oecd.org/Index.aspx?DataSetCode=HEALTH_HCQI. Datum pristupa informaciji: 6. lipnja 2017. godine.

10. Izvješće o pokazateljima sigurnosti bolesnika za 2015. Dostupno na URL adresi: http://aaz.hr/sites/default/files/Izvjesce_o_PSP-2015.pdf. Datum pristupa informaciji: 6. lipnja 2017. godine.

11. Kadojić D. Epidemiologija moždanog udara. Šesti kongres Hrvatskog društva za neurovaskularne poremećaje Hrvatskog liječničkog zbora s međunarodnim sudjelovanjem. *Zbornik radova*, 2012, 22-4.

12. Zakon o kvaliteti zdravstvene zaštite i socijalne skrbi. NN 124/11.

SUMMARY

HOSPITAL PATIENT SAFETY ASSESSMENT EXEMPLIFIED BY THE STANDARDIZED MORTALITY RATES

V. ČERFALVI, Ž. BENCEKOVIĆ and L. FUMIĆ DUNKIĆ¹

Sestre milosrdnice University Hospital Centre, Board on Healthcare Quality Assurance and Promotion and

¹Department of Anesthesiology, Intensive Medicine and Pain Treatment, Zagreb, Croatia

Patient safety is a legally prescribed, important quality factor of the healthcare system. The safety of medical procedures is defined in the Act on Healthcare Quality, while safety indicators (such as unexpected and other unwanted events) are depicted in the Healthcare Quality Standards and regulations on their usage. The list of safety indicators is determined by the Healthcare and Social Service Agency. Standardized Hospital Mortality Rate falls under "Other unwanted events", but is also a quantity indicator of patient safety in the hospital healthcare system where it monitors acute myocardial infarction, stroke and acute pancreatitis in the 30-day hospitalization period. At Sestre milosrdnice University Hospital Centre, this indicator has been monitored and analyzed on a regular basis. Monitoring results indicate good clinical practice, as well as a satisfying level of patient safety in relation to the pathology mortality monitored in the mentioned hospital.

Key words: patient safety, Standardized Hospital Mortality Rate, healthcare quality

O PLAGIRANJU U ZNANOSTI

ZVONKO RUMBOLDT¹

U ovom kratkom osvrtu autor razmatra pitanje intelektualnog poštenja u svjetlu tekućih rasprava o plagiranju u našoj znanstvenoj produkciji.

Ključne riječi: plagiranje, znanost

U zadnje se vrijeme vrlo često, kako u sredstvima javnog priopćavanja, tako i u našim razgovorima raspravlja o moralnim pitanjima, posebno o znanstvenoj čestitosti. Osobito se razmatra pojava plagiranja, obično kako bi se na taj način nekoga obilježilo, osudilo ili obezvrijedilo, nerijetko bez jasnih pojmova i opipljivih činjenica.

Izraz „plagijat“ potječe iz latinskog jezika, gdje *plagiarius* označava kradljivca ili otimača, a *plagium* krađu ili otimačinu, vjerojatno iz osnove *plaga* (zamka, mreža), a prvi ga je čini se upotrijebio rimski pjesnik Marcijal (Marcus Valerius Martialis, 40.-105. god.) (1), žaleći se da mu je jedan drugi književnik „plagirao“ (prepisao) stihove. Riječ je dakle o koristoljubivom otimanju bitnih sastavnica tuđeg djela radi lažnog prikazivanja kao vlastite umotvorine. O tome sam u nas već pisao u više navrata (2-5), no uvijek nekako usput, pa bi se mogao steći pogrešan dojam kako držim da se radi o manje važnom prijestupu, koji se ne tiče toliko akademske zajednice koliko možda zakonske ili tek moralne odgovornosti. Smatram upravo suprotno: riječ je o jednom od najtežih zlodjela u znanosti, koje izravno prkositi Dekalogu, navlastito 7. zapovijedi. Zato sam gotovo isti tekst nedavno objavio u Arhivu za higijenu rada i toksikologiju (6) pa bi se bez ove napomene moglo zaključiti kako je riječ o još jednom nečasnom postupku, u ovom slučaju o autoplagijatu. Ovaj osvrt, koji nema znanstvenih ambicija, upućen je dakle drugom krugu potencijalnih čitatelja, u prvom redu liječnicima koji prate *Acta Medica Croatica*. Budući da je engleski jezik u znanstvenom priopćavanju danas nezaobilazan, neke sam izraze spomenuo i u tom obliku, što nikako ne znači da podržavam nerazumno bujanje tuđica, ne samo u stručnom ili znanstvenom, već i u svakodnevnom govoru.

Čitav sustav znanosti, navlastito onih prirodnih, počiva na iskrenosti, povjerenju i stvaralačkoj sumnji u ispravnost vlastitih i tuđih nalaza, koja navodi na pro-

vjeru. Prijevara je prema tome znanosti strana; sumnja u vjerodostojnost iznesenih podataka izaziva nesigurnost i odgađa primjenu istinskih otkrića, dok pretjerano provjeravanje objavljenih rezultata pretvara plodonošno verificiranje u sumnjičavo isljedništvo, kojemu znanstvenici baš i nisu vješti. Osim toga, zbog naravi znanstvenog istraživanja, krivotvorine se obično prije ili kasnije otkriju, pa se varanje radi dugoročnijeg probitka mahom ne isplati.

Ako je tome tako, koji su onda poticaji za neetične postupke ove vrste? Neki su gotovo isključivo novčane prirode, poput ostvarivanja patentnih prava, unosne suradnje s industrijom ili drugih poslovnih pa i kriminalnih odnosa. Pretežno je ipak riječ o prividno nematerijalnim poticajima, kao što je mogućnost brzog i jednostavnog akademskog napredovanja bez većih napora ili ostvarivanje poštovanja u akademskoj zajednici, odnosno popularnosti u široj javnosti.

Pregled najgorih povreda znanstvene čestitosti, koje bi njihove vinovnike morale gotovo trenutno isključiti iz akademske zajednice, mogao bi se predložiti kao na tablici 1.

Tablica 1.

Teške povrede znanstvene čestitosti

1. Izmišljanje nepostojećih ili „podešavanje“ dobivenih podataka (brojeva, grafikona ili slika; engl. <i>data fabrication</i>) radi obmanjivanja znanstvene javnosti i prijetvornog iznošenja vlastitih „rezultata“.
2. Prikazivanje tuđih tekstova ili podataka kao vlastitih (plagiranje, tj. krađa ili otimačina) radi stjecanja lažnog znanstvenog ugleda ili akademskog napredovanja (engl. <i>plagiarism</i>). Danas se takva nedjela još lakše provode uz pomoć računala (npr. <i>copy-paste</i> tehnika).
3. Lažno ili „gostujuće“ autorstvo, tj. dopisivanje među autore osoba koje suštinski nisu pridonijele ostvarenju stanovitog djela (engl. <i>ghost authoring</i>) radi intelektualnog, društvenog, a nerijetko i materijalnog koristoljublja. Zrcalna slika ovoga je „skriveno autorstvo“ (engl. <i>ghost authoring</i>), gdje se pisci teksta ili tvrtka, za čiji je interes takav posao obavljen, ne navode, već se autorstvo pripisuje poznatim autoritetima (engl. <i>opinion makers</i>) koji su navodno proveli jedno, u biti promotivno istraživanje za farmaceutske industriju.

¹ Zvonko Rumboldt, professor emeritus, Medicinski fakultet Split, e-pošta: zr@mefst.hr

Nedjela iz prve dvije skupine su, uvjetno rečeno, intelektualno i društveno teža, a ona iz treće nešto blaža. Ipak, jasno razlučivanje, a posebno stupnjevanje takvih radnji jako je otežano iz više razloga:

- 1) Nelagodno je živjeti i djelovati u sredini koja sve više cijeni individualizam i osobni probitak, bez protuteže u podjednakoj razini osobne odgovornosti. Etičke vrednote se relativiziraju i mnogo toga prolazi što bi u zdravom društvu trebalo biti ne samo moralno, već i provedbeno, tj. normativno, zakonski progonjeno. Krivotvorenje, laž i prijevara postaju u nas sve prihvatljiviji oblici ponašanja čemu svjedoči i niz otkrivenih plagijata istaknutih političara i biomedicinskih znanstvenika (7-9). Akademsko nepoštenje je u našoj sredini ukorijenjeno čini se već tijekom studija (10), pa i ranije (11). Utvrđeno je da su čak 11 % rukopisa ponuđenih jednom našem časopisu očiti plagijati (12), a u tom istom časopisu nađeno je blizu 30 % članaka sumnjivog autorstva (obično je bilo u pitanju dopisivanje lažnih, „gostujućih“ autora) (13)! Ni druge sredine nisu pošteđene kriminalnih radnji (14), no tamo su takve rabote izuzetci, dok bi u nas, sticajem nesretnih okolnosti, mogle postati gotovo pravilo i temelj uspjehnosti.
- 2) Nečasni se „autori“ nerijetko služe sa sve tri vrste prijestupa navedenih na tablici 1. Doduše, plagiranje se danas lakše otkriva nizom računalnih programa (npr. eTBLAST, Grammarly, Turnitin ili CrossCheck), ali i varalice pronalaze sve prepredenije načine zamagljivanja tragova, tako da je riječ o stalnoj „igri policajaca i lopova“. Prokazati izmišljene podatke još je teže: obično su lukavo sročeni u prividnu vjerodostojnost pa ih otkrivaju tek dobro upoznati stručnjaci, obično djelatnici ustanove iz koje potječe prijetvorno djelo. Na žalost takvi „žviždači“ (engl. *whistleblowers*) u nas ne mogu očekivati gotovo nikakvu potporu akademske pa ni šire društvene zajednice, dok su im neugodne posljedice zbog „izdaje“ neminovne. Slične poteškoće vrijede i za „gostujuće autore“ jer se taj postupak krivotvorenja u našoj sredini nekako dobrohotno, a zapravo licemjerno, gura pod tepih i ocjenjuje kao „kolegijalnost“.
- 3) Prosuđivanje, a posebno stupnjevanje takvih nedjela neobično je zahtjevno jer se prosudba treba uvelike zasnivati na kvalitativnom odvagivanju, utemeljenom na moralnim počelima, na dobrom ukusu i na osjećaju mjere (engl. *common sense*), a ne na jasnim kvantitativnim podacima. Primjerice, kako odrediti u koliko se zasebnih članaka smiju podijeliti rezultati stanovitog istraživanja, a da se ne pretvore u nakaradno usitnjavanje (engl. *salami science*)? (14). Koliko se puta smiju pono-

viti određena istraživanja da bi ih se još uvijek moglo zvati znanstvenim provjeravanjem (verificiranjem), a ne suvišnim, redundantnim gomilanjem već poznatih činjenica? Koliki se dio tuđeg teksta smije navesti bez citiranja izvora, a koliki uz navođenje autora? Koja je to granica okolnosti, kakvoće ili količine preko koje se korištenje tuđeg djela treba smatrati plagijatom? Je li moguće sve te nedoumice kodificirati, tako da budemo bar pravilni ako već ne možemo biti pravedni? Teško. Razlikuje se doduše bezobrazno plagiranje (engl. *blatant plagiarism*) od nešto blažeg, složenijeg prepisivanja u obliku kolaža iz više izvora (engl. *patchworking*). Mogu li se između takvih prekršaja postaviti jasne crte razgraničenja? Odgovor je dakako niječan. Ipak, ulažu se naponi kako bi se takve povrede znanstvene čestitosti donekle stupnjevale. Primjerice, neki razlikuju tri razine plagiranja: manjim (engl. *minor plagiarism*) prekršajem smatra se ako je prepisano do 10 % teksta, od 10-25 % umjerenim (engl. *moderate*), a preko 25 % teškim (engl. *major*) plagijatom, s odgovarajućim razinama sankcija, od ukora do isključivanja iz akademske zajednice (15-18). Jesmo li spremni provesti u djelo takva ili slična mjerila u našoj sredini? Trenutno teško.

Ipak, valja imati u vidu da je riječ o rastućem svjetskom problemu, koji je u našem podneblju možda tek nešto jače izražen. Znanstveno-istraživačka literatura s tog područja je doista bogata. Primjerice, baza podataka PubMed navodi preko 1500 radova s ključnom riječi „*plagiarism*“, a pregršt zanimljivih podataka citatelj može naći u Wikipediji (<http://en.wikipedia.org/wiki/Plagiarism>).

Što bismo mi mogli poduzeti danas i ovdje? Ne baš puno i ne bi bilo baš lako, ali ipak...

- Prije svega bi trebalo osigurati društvenu klimu **moralne odgovornosti** koja je sama po sebi razumljiva. Zato valja stvoriti kritične mase građana, političara, studenata, praktičara i znanstvenika kojima takvi stavovi nisu nametnuti, već su dio njihovog svjetonazora i temeljnih vrednota, u Kohlbergovom smislu „postkonvencionalne moralnosti“ (14). Takav odgoj počinje u obitelji, a nastavlja se tijekom školovanja, od dječjeg vrtića do poslijediplomskih studija. Vrlo težak zadatak, zar ne?
- Drugo, moramo svjedočiti **vlastitim primjerom** (engl. *role model*). To se danas zanemaruje u širokom rasponu od osnovne škole do akademskih zajednica. Zaboravlja se da je školovanje ne samo obrazovni, već i odgojni proces (u čemu nam tzv. bolonjski pristup baš i ne pomaže). Naše bi zau-

zimanje trebalo ići od svakodnevnih sitnica pristojnog ponašanja (npr. pljuvanje, razbacivanje opušaka, omota ili otpadaka hrane, vođenje pasa na obavljanje nužde u javne parkove, arogantno parkiranje automobila...) do općih moralnih stavova čestitosti, dosljednosti i istinoljubivosti. Doista, učestalost nečasnih radnji na visokim učilištima se smanjuje ako njihovi nastavnici u tom smislu pokazuju jasne i dosljedne stavove (10,11). Na žalost, čak se i naši sveučilišni profesori prečesto mogu naći među osvjedočenim plagijatorima i dokazanim trgovcima ispitima.

- Treće, valja **jasno definirati povrede znanstvene čestitosti** te koje će i kakve korake u tom smislu poduzeti uredništva časopisa, a kakve je mjere predvidjela akademska zajednica, u našem slučaju navlastito medicinski fakulteti (15-19). Iako se takvi stavovi ponegdje mogu naći i u pisanom obliku (kodeksi, pravilnici i sl.), u pravilu su nekako zabašureni, prikriveni, vrlo općeniti i deklarativni (5), a konkretni postupci su prije iznimka nego pravilo, premda u Hrvatskoj već imamo razmjerno dobre zakonske propise u tom smislu (20,21). Tome dakako pridonosi proširena korupcija u društvu: zbog sukoba interesa na brojnim razinama odlučivanja gotovo da nema političke volje koja bi trebala općenite, mahom deklarativne stavove pretočiti u operativnu provedbu.
- Četvrto, trebamo postati kritičniji prema vlastitoj akademskoj sredini ako joj zaista želimo dobro. To se u prvom redu odnosi na **otkrivanje prijestupnika u procesu recenziranja** i uređivanja znanstvenih i stručnih časopisa, ali i drugih publikacija, npr. zbornika ili kvalifikacijskih radova. Ocjenjivački posao recenzenta je zahtjevan (u prvom redu mora utvrditi izvornost i mogućnost provjere podnesenog istraživanja), često neugodan, a društveno gotovo obezvrijeđen, pa ne začuđuje da je u nas većina recenzija površna i neodgovorna, razapeta između udvorničke snishodljivosti i bahatog ismijavanja, ignoriranja ili beskrajnog otezanja, odnosno potkrađanja ili plagiranja podataka upućenih na ocjenu (2-5). Kroz takvu, poderanu prosudbenu mrežu širokih oka nepodopštine lako prolaze. Doduše, ni drugdje nije sjajno, što uz niz ostalih, ocrtava ovaj nedavni primjer. Jedan domišljati i cinički nastrojeni novinar sročio je formalno uredno napisan znanstveni rad, ali s apsurdnom hipotezom, neobičnom metodologijom i potpuno izmišljenim podatcima („provjera“ citostatskih učinaka jedne izmaštane molekule, navodno izolirane iz stanovitog, egzotičnog lišaja) te pod nizom lažnih imena i adresa autora, koji je uputio na ocjenu radi objavljivanja uredništvima 304 znanstvena *online* časopisa, u rasponu od

agronomije, biologije i kemije do farmacije i medicine (22). Rukopis je odbilo samo 98 časopisa (32,2 % uzorka), a čak 157 (51,6 %) prihvatilo, dok preostalih 49 (16,1 %) još nije odgovorilo do trenutka objavljivanja te diverzije (22). Dakle, preko polovice uredništava se nesmotreno i neodgovorno ulovilo u tu stupicu! Radilo se o neznanju, o površnosti ili o pohlepi, svejedno - takvi podaci zbunjuju, zar ne? U svjetlu ovakvih podataka postavlja se razložno pitanje: koliko smijemo vjerovati netom objavljenom znanstvenom radu?

- Peto - **prikrivanje znanstvene prijevare** u nas se još uvijek smatra „kolegijalnošću“, a otkrivanje nečasnih radnji „izdajom“. Nedavno je tako jedan član povjerenstva za izbor u znanstveno-nastavno zvanje na jednom našem medicinskom fakultetu uočio da je jedini kandidat (to je također jedna od naših specifičnosti!) praktički prepisao kvalifikacijski rad drugog kolege, koji je bio obranjen nekoliko godina ranije. Recenzent je utvrdio da je najmanje 44 % analiziranog teksta doslovni plagijat, a ostatak djelomični, uz sumnjivu vjerodostojnost iznesenih brojčanih podataka (izmišljeni rezultati?). Nakon niza samo nama sličnih peripetija i promjena nekoliko fakultetskih povjerenstava, konačno je zaključeno da je inkriminirani rad „vrlo sličan do identičan“ onom izvornom, ali da „pitanje etičnosti treba u svakom slučaju razriješiti“ ... netko drugi. Tko? Takav nakaradni stav kasnije je potvrdilo i etičko povjerenstvo našeg Ministarstva znanosti. Meritum stvari, kao ni sumnju u krivotvorenje iznesenih podataka nije dakako nitko provjeravao. Kandidat je elegantno promaknut u više znanstveno-nastavno zvanje, nakon čega je, osokoljen takvim zaključivanjem utužio recenzenta za klevetu i pravomoćno mu je, opet bez razmatranja merituma, za „duševne boli“ dosuđena odšteta od više desetaka tisuća kuna. Pokušajte zamisliti kako bi se u sličnim okolnostima trebao ponašati idući recenzent?

Bez obzira na nesklone nam „objektivne okolnosti“, držim da bismo se, u svakom pojedinom slučaju, trebali držati moralnih počela istinoljubivosti i dosljednosti. Evo u tom smislu primjera mog vlastitog, nedavnog odgovora uredništvu *Acta Medica Croatica* glede jednog drugog, očitog plagijata (tablica 2). Točne podatke iz tog dopisa sam izostavio jer nisu bitni (uz malo truda se ipak mogu pronaći) i zamijenio ih slovima A, B i C; tako ću biti manje izložen bijesu krivotvoritelja:

Tablica 2.

Primjer prosudbe otkrivenog plagijata u našem časopisu

Prema našem dogovoru ... pažljivo sam pregledao kopiju članka A i kopiju članka B i našao da su odista gotovo identični. Tekst drugog članka (objavljen u našem časopisu) je praktički u cijelosti preuzet iz prvoga, dijelom tehnikom „fotokopiranja“, a dijelom tehnikom „kolaža“ (tj. pojedine su rečenice malo izmiješane uz promjenu reda riječi, par glagola ili pridjeva). Različiti su jedino brojevi ispitanika ...; slika 1 i 2 u drugom članku preuzete su iz sl. 1 u prvom uz promjenu predznaka (preinaka negativiteta u pozitivitet), a nova je i tbl. 1, za koju nije prikazana značajnost opaženih razlika, premda se to u tekstu tvrdi. Sažetak ... je isto tako prepisan, mada u presloženom obliku, a referencije su identične, osim što je u drugom članku izbačena ref. 15 iz prvoga, ali se citira kao nova ref. 6.

Nema dakle sumnje da je riječ o plagijatu (jesu li možda i podatci izmišljeni valja tek provjeriti!). Po mom mišljenju Uredništvo ... treba:

- Objaviti izjavu o zabrinutosti (ili rabiti neki pogodniji izraz; engl. *editorial expression of concern*) zbog kasno utvrđenih činjenica.
- Uputiti pismo odgovora kolegama (... piscima upozorenja iz NIH, SAD, te prvom autoru oba članka – A i B), a od autora drugog članka (B) tražiti obrazloženje i povlačenje rada.
- Publicirati da se članak B povlači/briše (engl. *editorial note of paper retraction*) iz baze podataka AMC.
- Obavijestiti dekana medicinskog fakulteta C, ravnatelje odgovarajućih bolnica te etičku povjerenstva, ne samo radi uvida i provjere tog članka, već i radi procjene cjelokupnog opusa autora članka B ...

Kao što je već spomenuto, plagiranje je u Republici Hrvatskoj i zakonski sankcionirano Zakonom o autorskom pravu i srodnim pravima (20) te Zakonom o znanstvenoj djelatnosti i visokom obrazovanju (21), ali od toga je mala korist jer se propisi u našem sudstvu nerijetko provode neravnomjerno, a primjenjuju selektivno. Da bi se stvorila neophodna razina društvene svijesti, naša akademska zajednica mora početi ne samo na riječima, već i djelom poštivati i provoditi **temeljne zásade autorstva**, koje je svojedobno jasno podastao Edward J. Huth, dugogodišnji urednik poznatog časopisa *Annals of Internal Medicine* (tablica 3), koje ovdje iznosim u nešto skraćenom obliku, a bar formalno ih prihvaća većina časopisa:

Tablica 3.

Osnovne postavke autorstva (prema ref. 23)

1. Autorstvo u prvom redu znači preuzimanje javne odgovornosti za objavljeno djelo.
2. Treba jasno ukazati na sudjelovanje u planiranju, provedbi, analizi i pisanju djela.
3. Svaku od ovih aktivnosti valja pripisati bar jednom autoru.
4. Intelektualna i tehnička pomoć (npr. prikupljanje podataka) nisu dostatne za autorstvo.

Kad svi mi prihvatimo takve stavove, ne samo deklarativno, već i provedbeno, tj. operativno, navlastito glede autorske odgovornosti, lakše ćemo se otresti plagiranja i drugih oblika obeščašćivanja znanosti pa tako podignuti ugled znanstvenog integriteta i etičku razinu akademske zajednice. Prema podacima jednog nedavnog istraživanja na uzorku od 399 među-

narodnih znanstvenih časopisa, prosječnog čimbenika utjecaja (engl. *impact factor*, IF) od 6,51, samo ih 35,1 % jasno navelo kriterije kršenja znanstvene čestitosti, od kojih je baš plagiranje najčešće (56,1% svih zloporaba), a tek 30,8% je spomenulo i povlačenje takvog rada iz bibliografskih baza podataka (24). Trenutno je stanje na ovom području nezadovoljavajuće, ne samo lokalno, već i globalno, čemu svjedoči niz uredničkih žalopojki (24).

LITERATURA

1. Martial. Encyclopedia Britannica. Dostupno na <http://www.britannica.com/EBchecked/topic/366836/Martial>.

2. Rumboldt Z. Zajednički nazivnik loših recenzija i pseudoznanosti. *Medicina* 1986; 22: 19-24 [isti tekst je s dopuštanjem otisnut u *Liječničkom vjesniku* (1986;108:405-9) i u *Radiologia iugoslavica* (1987; 21: 195-9)].

3. Rumboldt Z. Ethical dues in biomedical publications. *Acta Med Croatica* 2000; 53: 203-6.

4. Rumboldt Z. Publiciranje i akademsko napredovanje u nas. Treba li što mijenjati? *Liječničke novine*. 2007; 7 (lipanj): 60-1.

5. Rumboldt Z. Neke natuknice o etičkim dilemama recenziranja. *Acta Med Croatica* 2008; 62: 443-6.

6. Rumboldt Z. Što je to plagijat u znanosti? *Arh Hig Rada Toksikol* 2014; 65: 233-6.

7. Marušić M, Marušić A. Threats to integrity of the Croatian Medical Journal. *Croat Med J* 2007; 48: 779-85.

8. Katavić V. Znanstveno-istraživačka čestitost u medicini. *Liječničke novine*. 2007;7 (travanj): 33-7.

9. Godlee F. Plagiarism and punishment. *BMJ* 2007; 335: 1014.

10. Kukulja Taradi S, Taradi M, Knežević T, Đogaš Z. Students come to medical schools prepared to cheat: a multi-campus investigation. *J Med Ethics* 2010; 36: 666-70.

11. Kukulja Taradi S, Taradi M, Đogaš Z. Croatian medical students see academic dishonesty as an acceptable behaviour: a cross-sectional multicampus study. *J Med Ethics* 2012; 38: 376-9.

12. Baždarić K, Bilić-Zulle L, Bruminin G, Petrovečki M. Prevalence of plagiarism in recent submissions to the Croatian Medical Journal. *Sci Eng Ethics* 2012; 18: 223-9.

13. Marušić A, Marušić M. Can small journals provide leadership? *Lancet* 2012; 379: 1361-3.

14. Kohlberg L. Essays on moral development, Vol. I. The philosophy of moral development. San Francisco, CA: Harper & Row, 1981.

15. Kjeldsen SE, Narkiewicz K, Cifkova R, Mancina G. ESH statement on detection and punishment of abstract fraud and poster plagiarism. *J Hypertension* 2006; 24: 203-4.

16. Rosselot Jaramillo E, Bravo Lechat M, Kottow Lang M i sur.

Plagiarism. Document from the Ethics Commission of the Medical School, University of Chile. Rev Med Chil 2008; 136: 653-8.

17. Redman BK, Merz JF. Scientific misconduct: do the punishments fit the crime? Science 2008; 321: 775 .

18. Anonimno. Sanctions for authors of plagiarized article for Surgery Obesity and Related Diseases. Surg Obes Relat Dis 2011; 7: 125-9.

19. Ross S, Magee L, Walker M, Wood S. Protecting intellectual property associated with Canadian academic clinical trials – approaches and impact. Trials. 2012; 13: 243-8.

20. Zakon o znanstvenoj djelatnosti i visokom obrazovanju. Narodne novine. 139/13.

21. Zakon o autorskom pravu i srodnim pravima. Narodne novine 167/03.

22. Bohannon J. Who's afraid of poor review? Science 2013; 342: 60-5.

23. Huth EJ. Writing and publishing in medicine. 3. izd. Baltimore: Williams & Wilkins, 1999, 293-6.

24. Bosch X. Improving biomedical journals' ethical policies: the case of research misconduct. J Med Ethics 2014; 40: 644-6.

25. Fred HL, Scheid MS. Egregious plagiarism: more than misconduct. Tex Heart Inst J 2017; 44: 7-8.

SUMMARY

ON PLAGIARISM IN SCIENCE

Z. RUMBOLDT

In this brief commentary the author analyzes the issue of intellectual integrity in the light of current discussions about plagiarism in the Croatian scientific community.

Key words: plagiarism, science

AKUTNI HEPATITIS UZROKOVAN BRUCELOM

LEJLA ČALKIĆ i LEJLA BAJRAMOVIĆ-OMERAGIĆ¹

Univerzitet u Zenici, Medicinski fakultet, Zenica i ¹Županijska bolnica Zenica, Služba za zarazne bolesti, Zenica, Bosna i Hercegovina

Bruceloza je vjerojatno najčešća antropozoonoza u svijetu, ali je u različitim aspektima velika enigma. Prikazan je slučaj 64-godišnjeg muškarca s akutnim hepatitisom uzrokovanim brucelom, koji zahtijeva pažnju, jer je rijedak u literaturi. Etiologija bolesti je dokazana pozitivnom hemokulturom i serološkim testom (ELISA IgM). Biljezi virusnog hepatitisa i imunološki biljezi autoimunog hepatitisa bili su negativni. Brucelozu treba uzeti u obzir u diferencijalnoj dijagnozi vrućice i hepatitisa kod osoba koje žive ili su posjetili endemska područja, posebno ako je bolesnikov posao s visokim rizikom za stjecanje bruceloze.

Ključne riječi: akutni hepatitis, *Brucella* spp.

Adresa za dopisivanje: Dr. Lejla Čalkić
Fra Grge Martića 14c
72 000 Zenica, BiH
Mob tel: 00387 61 797 197
E-pošta: lejla_calkic@hotmail.com

UVOD

Bruceloza je infektivna bolest iz skupine zoonoza. Izaziva je intracelularna bakterija iz roda *Brucella* species. Izvor infekcije su oboljele domaće životinje, naročito ovce i koze (*Brucella melitensis*), goveda (*Brucella abortus*), svinje (*Brucella suis*) i psi (*Brucella canis*), s kojih se bolest prenosi i na ljude. Ulazno mjesto infekcije mogu biti respiratorni i probavni sustav ili mikropovrede na koži. Za epidemiologiju su naročito važni kontakti s oboljelim životinjama i njihovim izlučevinama i inhalacija aerosola, a znatno rjeđe konzumacija mlijeka i mliječnih proizvoda od nekuhanog mlijeka (1).

Bolest je proširena u zemljama oko Sredozemnog mora, ali se javlja i u nekim dijelovima Azije, Europe i zemljama Latinske Amerike. Godišnje se u svijetu prijavi oko 500.000 slučajeva humane bruceloze. Incidencija bruceloze u endemskom području je 0,01-200 slučajeva na 100.000 stanovnika (1,2). U Bosni i Hercegovini (BiH) nije bilo prijavljenih slučajeva bruceloze od 1980. do 1999. godine. U razdoblju od 2000. do 2013. godine prijavljeno je 2.630 slučajeva bruceloze, od toga u Federaciji 2.089 oboljelih (2,3). Nakon ovog razdoblja i provedenih protuepidemijskih mjera bolest se javlja sporadično.

Humana bruceloza je multisustavna bolest sa širokim spektrom kliničkih simptoma. U prvoj fazi bolesti javljaju se opći simptomi: malaksalost, gubitak teka, vrućica, glavobolja i bolovi u zglobovima. U drugoj fazi (faza generalizacije i prolazne lokalizacije uzročnika) vrućica je intermitentnog tipa i javljaju se: obilno znojenje, bolovi u zglobovima, adenopatija i splenomegalija. Tek u trećoj fazi bolesti (lokalizacija uzročnika na jednom organu ili sustavu) kliničkom slikom dominiraju simptomi zahvaćenog organa (limfne žlijezde, koštana srž, jetra, srce, središnji živčani sustav, genitourinarni sustav i sl.) (4,5). Iako se sudjelovanje jetre često vidi u tijeku bruceloze, akutni hepatitis je rijedak klinički entitet (1,4). Patološko-anatomske promjene u jetri nastaju stvaranje granulacijskog tkiva, koje se u fazi regresije pretvara jednim dijelom u fibrozno tkivo, a djelomično resorbira. Hepatosplenomegalija je ponekad praćena ascitesom, pankreatitisom ili kolecistitisom (1,6).

Svjetska zdravstvena organizacija je 1986. godine izdala Preporuke za liječenje humane bruceloze, i to: doksiciklin u kombinaciji s rifampicinom tijekom šest tjedana ili streptomycinom tijekom 2-3 tjedna (8). Tijekom 2006. godine, u Ioannina u Grčkoj, pod pokroviteljstvom Međunarodnog društva za kemoterapiju, održan je Konsenzus sastanak u cilju analize bruceloze u svijetu i učinkovitosti postojećih terapijskih režima. Zaključci

sastanka bili su: tetraciklini ostaju imperativ terapije, fluorokinoloni mogu biti prihvatljiva alternativa, a trimetoprim sulfametoksazol u kombinaciji s rifampicinom se pokazao uspješnim u liječenju dječje bruceloze. Među specijalnim kliničkim situacijama ne spominje se terapija akutnog hepatitisa uzrokovanog brucelom (8).

CILJ RADA

Cilj rada bio je prikazati i analizirati slučaj bolesnika s akutnim hepatitisom uzrokovanim brucelom, koji je liječen u Službi za zarazne bolesti Županijske bolnice Zenica.

PRIKAZ BOLESNIKA

Bolesnik je muškarac u dobi od 64 godine iz Srednje-bosanske županije, liječen u Službi za zarazne bolesti Županijske bolnice Zenica od 14. ožujka do 6. svibnja 2016. godine. Razbolio se oko 13 dana ranije, postepeno, s općom slabošću, gubitkom teka i bolovima u zglobovima i mišićima nogu. Od 4. dana bolesti imao je vrućicu, obilno preznjavanje i crvenu mokraću. Oko 6. dana bolesti je požutio u očima i po koži i imao bijelu stolicu. Ranije je bio zdrav. Negirao je konzumaciju alkohola. Živi u gradu, umirovljenik, negirao je direktan kontakt sa životinjama i konzumaciju nepasteriziranog mlijeka, ukućani su zdravi. U ambulantno urađenim analizama trombociti su bili 92; bilirubin 66; AST 405; ALT 371; GGT 307; ALP 669; rdg slika pluća bila je uredna; na ultrazvuku abdomena je nađena hepatomegalija. Ambulantno je primao: infuzije i antipiretika, a od antibiotika cefazolin i gentamicin, pet dana.

Na prijemu je bio srednje razvijen i uhranjen, tjelesne težine 87 kg, subfebrilan, hipodinamičan, eupnoičan, ikterične kože i sklera i davao je utisak srednje teškog bolesnika. Abdomen je bio u razini prsnog koša, mekan, neosjetljiv, jetra se palpirala oko 3 cm, slezena oko 1 cm, a ostali fizikalni nalaz bio je uredan. Tijekom hospitalizacije prva tri dana ima vrućicu do 38,4 stupnjeva C. U prvoj polovini boravka bolesnik je izrazito malaksao, slabije jede, bez gastričnih i drugih tegoba. U drugoj polovini boravka i na otpustu bio je bez tegoba, anikteričan, jetra se palpirala oko 1,5 cm, slezena u fiziološkim granicama.

Laboratorijski parametri tijekom hospitalizacije bili su: krvna slika uredna, dijasaze u krvi i urinu mirne, alfa fetoprotein 2,65 (<7,2 IU/mL), hormoni štitnjače i anti-TPO uredni, Monostikon test negativan; TORCH (toxoplasma, CMV, RV) IgM frakcije negativne, IgG pozitivne; biljezi hepatitisa A, B i C negativni; testiranje na hepatitis E se nije moglo uraditi; fundus okuli uredan; imunološki testovi specifični za autoimuni he-

patitis bili su negativni (anti-dsDNA IgG, anti-MCM, anti-CCP hs, anti-C1q, ANCA screen hs, tropomyosin, actinin, F-actin, LC1, LKM-1, SLA/LP, gp210, Sp100, AMA-M2). Eho abdomena: jetra je bila povećana, homogena, u hilusu mali reaktivni limfom veličine 13,4x7,5 mm, ostali nalaz uredan. Gastroskopijska: *oesophagitis erosiva, gastropathia biliaris reactiva*, Papila Vateri tumorozno promijenjena, uzet materijal za biopsiju i preporuča se magnetna rezonancija (MR) abdomena. Nalaz biopsije: *duodenitis chr. (papillitis)*. MRI abdomena: ne vidi se sigurnih MR znakova u smislu ekspanzivne tumorozne promjene u području papile. Nema dilatacije bilijarnih vodova. Biopsija jetre nije učinjena. U kulturi krvi je izolirana *Brucella* spp. Rose Bengalov test bio je pozitivan; serologija na brucele pozitivna (IgM pozitivan 38,1 i 20,8 IU/mL; IgG pozitivan 30,4 i 21,5 IU/mL). Od 7. dana hospitalizacije u terapiju se uključe antibiotici: doksiciklin i gentamicin, nakon 15 dana umjesto gentamicina ciprofloksacin, a zatim trimetoprim sulfametoksazol, još 15 dana.

Na ambulantnim, kontrolnim pregledima, 20 dana i šest mjeseci nakon otpusta iz bolnice, svi su laboratorijski parametri bili uredni. Osnovni laboratorijski parametri prema tjednima hospitalizacije prikazani su u tablici 1.

Tablica 1.
Laboratorijski parametri bolesnika, tijekom tjedana hospitalizacije

Laboratorijski parametar	Tjedni hospitalizacije				SI jedinice
	1.	2.	3.	6.	
Leukociti	6,03	6,08	7,53	7,0	4,0-10,0 x 10 ⁹ /L
Eritrociti	4,49	4,70	4,75	4,60	4,34-5,72 x 10 ¹² /L
Hemoglobin	14,0	14,3	14,5	14,0	13,8-17,5 g/dL
Trombociti	116	365	262	259	150-400 x 10 ⁹ /L
GUK	5,3	4,7	5,8	6,8	3,3-6,1 mmol/L
Ureja	4,4	5,3	5,3	4,6	1,7-8,3 mmol/L
Kreatinin	65,0	87,0	91	106	79-125 µmol/L
Uk. bilirubin	66	32,7	15,2	10,6	1,1-18,8 µmol/L
AST	371	275	37	31	0-38 U/L
ALT	405	351	70	52	0-41 U/L
ALP	669	262	95	65	40-130 U/L
GGT	388	107	40		8-61 U/L
Uk. proteini	53	69			66-87 g/L
Albumini	30	40			34-48 g/L
PV	81		68	90	70-120 %
INR	1,10		1,20		0,90-1,15 jed INR
APTT	35,0		31,4		29-37 sec

Legenda: GUK-glukoza u krvi, AST-serum aspartat amino-transferaza, ALT-alanin aminotransferaza, GGT-gama glutamil transpeptidaza, ALP-alkalna fosfataza, PV-protrombinsko vrijeme, INR-internationalni normalizirani omjer, APTT-aktivirano parcijalno tromboplastinsko vrijeme

RASPRAVA

Od 2000. godine broj zaraženih osoba s brucelozom u BiH naglo raste i infekcije su evidentirane gotovo u cijeloj državi. Objavljeni radovi iz različitih centara u BiH pokazuju da je bruceloza postala veliki problem javnog zdravstva (1,2).

U razdoblju od 2000. do 2013. u Zeničko-dobojskoj županiji je hospitalizirano 885 bolesnika s dijagnozom bruceloze ili oko 34 % od ukupnog broja oboljelih u BiH (1). Od ukupnog broja liječenih u Službi za zarazne bolesti Županijske bolnice Zenica, akutni hepatitis uzrokovan brucelom imali su samo dvojica odraslih bolesnika (2/885; 0,22 %) (9). Dijagnoza bolesti u našeg bolesnika postavljena je na osnovi anamnestičkih, kliničkih i laboratorijskih podataka, kao i isključenjem druge etiologije hepatitisa. U kulturi krvi je izolirana *Brucella* spp, a serološki testovi na brucele su bili pozitivni. Autoimuni hepatitis i virusna etiologija hepatitisa (osim hepatitisa E) su isključeni. Biopsija jetre nije urađena, pa se ne može izričito tvrditi o kakvim se patološkim promjenama u jetri radilo. Povišenje enzima GGT i ALP su dodatno išli u prilog bolesti jetre. Nalaz gastroskopije i promjene na papili Vateri bili su upalne etiologije i sekundarno pratili akutni hepatitis, a maligni proces je isključen. Klinički i laboratorijski se radilo o akutnom hepatitisu, a najvjerojatnije o akutnom hepatitisu uzrokovanom brucelom. Dvojna antibiotska terapija provedena je tijekom 45 dana. Bolesnik je kompletno izliječen i za sada nema recidiva.

Akutni hepatitis je rijetka manifestacija bruceloze. U literaturi je malo radova iz te problematike. U retrospektivnoj studiji u Turskoj u razdoblju od 2002. do 2006. godine ukupno je prikazano 99 bolesnika s brucelozom. Samo jedan bolesnik (1,1 %) je imao akutni hepatitis uzrokovan brucelom (10); u drugoj studiji sa 120 oboljelih akutni hepatitis je imao 1 (0,8 %) bolesnik (11). Autori uz Irana 2009. godine opisuju slučaj akutnog hepatitisa uzrokovanog brucelom u bolesnika iz urbane sredine (12). Denk i Ozden (2015) prikazali su slučaj 19-godišnjeg mladića s akutnim hepatitisom uzrokovanim brucelom, leukopenijom i trombocitopenijom, koji je uspješno izliječen kombinacijom tetraciklina četiri tjedna i streptomicina tijekom tri tjedna (13).

Izvještaji iz različitih krajeva svijeta pokazali su da preporučeni terapijski režimi nisu univerzalno primjenjivi u kliničkoj praksi. Što je još važnije, ovi režimi i dalje dopuštaju mali, ali značajan postotak terapijskog pogoršanja, najčešće u obliku relapsa, u rasponu od 5 % do 15 % (14,15). Još jedna kontroverzna tema u tretmanu bruceloze je trajanje terapije. Ako je liječenje produženo, rizik od relapsa se progresivno smanjuje. Pravilan protokol za liječenje akutnog hepatitisa uzrokovanog brucelom nije jasno definiran (8). U liječenju našeg bo-

lesnika bili smo zabrinuti zbog moguće dodatne hepatotoksičnosti standardnih režima i zato je cijelo vrijeme bio hospitaliziran. Iako se tetraciklini (i rifampicin) navode kao pravi hepatoksini, pogoršanje jetrenih analiza tijekom terapije nije zabilježeno. Više autora se slaže da se hepatitis uzrokovan brucelom s dvojnomo antimikrobnom terapijom uspješno liječi i da se u odsutnosti drugih razloga (npr. hepatitis C ili alkoholizam), ciroza jetre ne razvija, bez obzira na težinu upale (15).

ZAKLJUČAK

U ovom prikazu bolesnika akutni hepatitis je bio jedina manifestacija bruceloze. Stoga, brucelozi treba uzeti u obzir u diferencijalnoj dijagnozi vrućice i hepatitisa za osobe koje žive ili su posjetili endemska područja, posebno ako je bolesnikov posao s visokim rizikom za stjecanje bruceloze.

LITERATURA

1. Ahmetagić S, Porobić-Jahić H, Koluder N i sur. Brucellosis in children in Bosnia and Herzegovina in the period 2000.-2013. *Med Glasnik* 2015; 12 (2): 177-82.
2. Obradović Z, Velić R. Epidemiological Characteristics of Brucellosis in Federation of Bosnia and Herzegovina. *Croat Med J* 2010; 51: 345-50.
3. Tandir S, Sivić S, Toromanović S, Aličajić F. Epidemiology Features of Brucellosis at the Zenica-Doboj Canton Area in Period 2000.-2007. *Med Arh* 2008; 62: 111-3.
4. Bosilkovski M, Krteva Lj, Dimzova M, Vidinic I, Sopova Z, Spasovska K. Human Brucellosis in Macedonia – 10 Years of Clinical Experience in Endemic Region. *Croat Med J* 2010; 51: 327-36.
5. Krkić-Dautović S, Hadžović-Čengić M, Mehanić S i sur. Brucellosis-emerging zoonosis in Bosnia and Herzegovina. *Int J Infect Dis* 2010; 14: 161.
6. Akritidis N, Tzivras M, Delladetsima I, Stefanaki S, Moutsopoulos HM, Pappas G. The liver in brucellosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007; 5 (9): 1109-12.
7. Ahmetagić S, Piljić D, Smriko-Nuhanović A, Ahmetagić A, Topalović B. Kliničke i epidemiološke karakteristike bruceloze u hospitaliziranih bolesnika. *Infektol Glas* 2008; 28: 135-43.
8. Ariza J, Bosilkovski M, Cascio A i sur. Perspectives for the Treatment of Brucellosis in the 21st Century. *PLoS Med* 2007; 4 (12). doi: 10.1371/journal.pmed.0040317.
9. Hadžić E, Čalkić L, Drljević E, Mušić N. *Brucella hepatitis – prikaz slučaja*. Knjiga sažetaka 20. Simpozijuma iz infektivnih bolesti s međunarodnim sudjelovanjem „Bruceloza javnozdravstveni problem Bosne i Hercegovine i regiona“, Sarajevo 2006; 30.

10. Demirtürk N, Demirdal T, Erben N i sur. Brucellosis: a retrospective evaluation of 99 cases and review of brucellosis treatment. *Trop Doct* 2008; 38 (1): 59-62. doi: 10.1258/td.2006.006266.

11. Namiduru M, Gungor K, Dikensoy O i sur. Epidemiological, clinical and laboratory features of brucellosis: a prospective evaluation of 120 adult patients. *Int J Clin Pract* 2003; 57 (1): 20-4.

12. Asef Zadeh M, Allami A, Moayed Ala S. Acute Brucella Hepatitis in an Urban Patient. *Hepatitis Monthly* 2009; 9 (4): 310-13.

13. Denk A, Ozden M. A case of brucellosis presenting with acute hepatitis and bicytopenia. *Infez Med* 2015; 23 (2): 178-81.

14. Schmid SA, Birkenfeld G. A 37-year-old patient with fever, dyspnea and elevated transaminases after a stay in Mexico. *Med Klin (Munich)* 2010; 105 (4): 286-90. doi: 10.1007/s00063-010-1045-3.

15. Talley NJ, Eckstein RP, Gattas MR, Stiel D. Acute hepatitis and *Brucella melitensis* infection: clinicopathological finding. *Med J Aust* 1988; 148 (11): 587-8, 590.

SUMMARY

ACUTE BRUCELLA HEPATITIS – CASE REPORT

L. ČALKIĆ and L. BAJRAMOVIĆ-OMERAGIĆ¹

University of Zenica, Medical Faculty, Zenica and ¹Zenica Cantonal Hospital, Department of Infectious Diseases, Zenica, Bosnia and Herzegovina

Brucellosis is probably the most common anthroponozoonosis in the world, but in various aspects remains an enigma. A case is reported of a 64-year-old man with acute brucella hepatitis, which requires attention because it is rare in the literature. The etiology of the disease was proven by positive blood cultures and serologic test (ELISA IgM). Viral hepatitis markers and immunologic markers of autoimmune hepatitis were negative. Brucellosis should be considered in the differential diagnosis of fever and hepatitis in those who live or have visited endemic areas, especially if the patient's job is associated with a high risk of acquiring brucellosis.

Key words: acute hepatitis, *Brucella* spp.

TEŠKA TROMBOCITOPENIJA IZAZVANA VANKOMICINOM KOD 53-GODIŠNJE ŽENE

DALIBOR ZDENČAR, DAGMAR OBERHOFER, ANA MARIJA PAVIČIĆ¹ i MAJA TOMIČIĆ²

Klinička bolnica Sveti Duh, Klinika za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivno liječenje, ¹Klinička bolnica Merkur, Odjel za anesteziju, reanimatologiju i intenzivno liječenje, i ²Hrvatski zavod za transfuzijsku medicinu, Odjel za trombocitnu i leukocitnu dijagnostiku i hemostazu, Zagreb, Hrvatska

Vankomicin i drugi lijekovi mogu se previdjeti kao uzrok trombocitopenije kod kritičnih bolesnika kod kojih su sepsa, heparinom izazvana trombocitopenija i diseminirana intravaskularna koagulopatija češći uzroci. U radu je prikazan slučaj teške trombocitopenije kod 53-godišnje bolesnice podvrgnute hitnoj laparotomiji zbog difuznog peritonitisa koja se razvila 24 sata nakon uvođenja terapije vankomicinom. Broj trombocita prije terapije vankomicinom iznosio je $101 \times 10^9/L$, a nakon 2 doze broj je pao na $8 \times 10^9/L$ bez kliničkih znakova krvarenja. Višestruke transfuzije trombocita podigle su broj trombocita najviše do $48 \times 10^9/L$. Vankomicin je isključen iz terapije kao mogući uzrok trombocitopenije, a uveden je ciprofloksacin. U serumu bolesnice dokazana su IgG antitrombocitna antitijela i uveden je u terapiju metilprednizolon 40 mg/dan. Stanje bolesnice i broj trombocita postepeno su se popravljali te je preoperativna vrijednost trombocita postignuta 10 dana nakon ukidanja vankomicina. Nalaz antitrombocitnih antitijela ovisnih o vankomicinu potvrđuje dijagnozu vankomicinom izazvane trombocitopenije, ali je test dostupan samo u specijaliziranim laboratorijima.

Ključne riječi: vankomicin, trombocitopenija izazvana lijekovima, kritični bolesnici

Adresa za dopisivanje: Dr. sc. Dagmar Oberhofer, prim., dr. med.
Klinička bolnica Sveti Duh
Klinika za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivno liječenje
Sveti Duh 64, 10 000 Zagreb, Hrvatska
E-pošta: dagmar.oberhofer@zg.htnet.hr

UVOD

Vankomicin je glikopeptidni antibiotik koji se koristi za liječenje infekcija rezistentnim gram-pozitivnim mikroorganizmima (1). Najvažnije neželjene nuspojave su crvenilo kože gornjeg dijela tijela pri brznoj infuziji, tzv. "red man syndrome", nefrotoksičnost, ototoksičnost te rjeđe hematološke nuspojave - neutropenija i trombocitopenija. Vankomicin se često primjenjuje kod kritičnih bolesnika s teškim infekcijama koji primaju kompleksnu terapiju, što otežava povezivanje terapije vankomicinom s novonastalom trombocitopenijom. Napredak u dijagnostici vankomicinom izazvane trombocitopenije postignut je određivanjem antitrombocitnih antitijela ovisnih o vankomicinu. U radu je prikazan slučaj teške trombocitopenije koja se razvila 24 sata nakon uvođenja terapije vankomicinom.

PRIKAZ BOLESNICE

Pedesettrogodišnja bolesnica bez značajnih komorbiditeta podvrgnuta je laparoskopskoj operaciji zbog

tumora lijevog jajnika. Nakon 2 dana bolesnica je razvila bolove u trbuhu, mučninu i povraćanje uz febrilitet ($38,4^{\circ}C$) i kliničke znakove akutnog abdomena. Nativna rdg slika abdomena pokazala je slobodni zrak u trbušnoj šupljini te je indicirana hitna laparotomija. Pri eksploraciji trbušne šupljine nađena je lezija sigmoidnog dijela debelog crijeva u dužini oko 1 cm i fibrinopurulentni peritonitis. Učinjen je bipolarni *anus praeter* sigme te obilno ispiranje i drenaža trbušne šupljine. Za vrijeme operacije uzet je uzorak tekućine iz trbušne šupljine za mikrobiološku analizu i započeta je empirijska antibiotska terapija intravenskim metronidazolom i gentamicinom. Poslijeoperacijski bolesnica je urednog stanja svijesti smještena u Jedinici intenzivnog liječenja, febrilna $38,2^{\circ}C$, hemodinamski i respiracijski stabilna, dobre diureze. Drugog poslijeoperacijskog dana antibiotska terapija je promijenjena u meropenem 1 g i.v. svakih 8 sati i vankomicin 1 g i.v. svakih 12 sati na osnovi izolata iz uzorka tekućine iz trbušne šupljine (*Escherichia coli* i *Enterococcus faecalis*) i hemokultura (Meticilin rezistentni *Staphylococcus epidermidis* - MRSE). Broj trombocita na dan kada je započeta terapija vankomicinom bio je $101 \times 10^9/L$. Trećeg poslijeoperacijskog dana, nakon dvije doze

vankomicina, broj trombocita pao je na $8 \times 10^9/L$. Kontrolna krvna slika potvrdila je trombocitopeniju od $6 \times 10^9/L$ bez znakova krvarenja. Nakon transfuzije 12 doza trombocita, broj trombocita iznosio je $30 \times 10^9/L$.

Kao mogući uzrok trombocitopenije razmatrani su:

1. *Sepsa*. Iako je bolesnica na dan hitne laparotomije imala znakove sepse njezino kliničko stanje bilo je značajno bolje trećeg poslijeoperacijskog dana kada je dijagnosticirana trombocitopenija. Bolesnica je bila afebrilna, urednog kardiorespiratornog statusa, na ciljanoj antibiotskoj terapiji s CRP-om od 147 mg/L u usporedbi sa 326 mg/L na dan operacije. Odgovor na transfuziju trombocita bio je vrlo slab što ukazuje na imunološki mehanizam trombocitopenije za razliku od supresije koštane moždine i povećanu potrošnju trombocita.
2. *Diseminirana intravaskularna koagulopatija (DIK)*. Normalno protrombinsko vrijeme (0,85) i fibrinogen od 5,9 g/L ukazuju protiv dijagnoze DIK-a. Iako su D-dimeri bili povišeni (4383 $\mu g/L$) u vrijeme pojave trombocitopenije, vrijednosti su od kirurškog zahvata bile u kontinuiranom padu.
3. *Trombocitopenija izazvana heparinom (HIT - heparin induced thrombocytopenia)*. Bolesnica je bila na terapiji niskomolekularnim heparinom dalteparinom 2500 i.j. s.c. jedanput/dan tijekom 4 dana što je promijenjeno u fondaparinux 2,5 mg s.c. jedanput/dan pri pojavi trombocitopenije. Značajan i nagli pad broja trombocita sa slabim odgovorom na transfuziju trombocita te odsustvo trombotičnih komplikacija ne podupiru dijagnozu HIT-a. Također, imunoenzimski test ELISA visoke osjetljivosti za određivanje antitijela na komplekse heparina i trombocitnog faktora 4 (PF 4) bio je negativan.
4. *Trombocitopenija izazvana lijekovima*. Lijekovi koje je bolesnica primala uključivali su i.v. mero-penem, vankomicin, furosemid, metoklopramid i tramadol te s.c. dalteparin. Iako se trombocitopenija razvila nakon samo 24 sata, odnosno dvije doze vankomicina, terapija vankomicinom je prekinuta, a uveden je ciprofloksacin 400 mg i.v. svakih 12 sati. Peti poslijeoperacijski dan stigao je nalaz iz Hrvatskog zavoda za transfuzijsku medicinu, Odjel za leukocitnu i trombocitnu dijagnostiku i hemostazu: direktni i indirektni imunofluorescentni test potvrdio je IgG antitrombocitna antitijela u uzorku krvi s brojem trombocita od $14 \times 10^9/L$. Nakon 3 dana direktni imunofluorescentni test bio je slabo pozitivan, dok je indirektni imunofluorescentni test bio negativan u uzorku krvi s brojem trombocita od $39 \times 10^9/L$. Nakon 11

dana oba su testa bila negativna u uzorku krvi s brojem trombocita od $135 \times 10^9/L$. Metilprednizolon 40 mg i.v. uveden je u terapiju 6. poslijeoperacijski dan tijekom 5 dana nakon čega je zamijenjen metilprednizolonom 32 mg p.o. prema preporuci hematologa. Bolesnica je premještena iz Jedinice intenzivnog liječenja na kirurški odjel 9. poslijeoperacijski dan dobrog općeg stanja i bez znakova krvarenja s brojem trombocita od $50 \times 10^9/L$. Bolesnica je otpuštena s odjela 17. poslijeoperacijski dan na terapiji metilprednizolonom 16 mg p.o. i pantoprazolom 40 mg p.o. Broj trombocita pri otpustu iznosio je $175 \times 10^9/L$.

RASPRAVA

Trombocitopenija je relativno čest nalaz kod kritično oboljelih te se javlja kod 13,0-44,1% bolesnika liječenih u JIL-u (2). Najčešći uzroci su sepsa, DIK i trombocitopenija izazvana lijekovima. Patogeneza trombocitopenije izazvane lijekovima uključuje imunološke i neimunološke mehanizme od kojih su prvi češći i uključuju najmanje 6 vrsta imunoloških reakcija (3, 4). U literaturi se uglavnom radi o prikazima slučajeva u kojima se navodi više od 100 različitih lijekova kao moguće uzročnike imunotrombocitopenije. Kod bolesnika u JIL-u važan uzrok trombocitopenije je heparin koji izaziva specifični sindrom (HIT) dobro opisan u literaturi (5,6). Kod HIT-a antitijela na komplekse trombocitnog faktora 4 i heparina stvaraju protrombotsko stanje što razlikuje HIT od drugih lijekovima izazvanih trombocitopenija. Najčešća vrsta imunološke reakcije kod trombocitopenije izazvane lijekovima je „kvininski tip“ reakcije, opisan prije 150 godina gdje lijek pospješuje vezanje antitijela i glikoproteina IIb/IIIa ili Ib/IX membrane trombocita što uzrokuje razaranje trombocita. Ova vrsta antitijela ne treba kovalentno vezivanje lijeka za ciljnu molekulu kao klasična antitijela ovisna o molekuli haptena (npr. penicilinom uzrokovana hemolitička anemija, rjeđe trombocitopenija). Kod trombocitopenije izazvane vankomicinom pretpostavlja se da se radi o kvininskom tipu reakcije iako su potrebna dodatna istraživanja (3,7-9). Antitrombocitna antitijela ovisna o vankomicinu koja su dokazana kod 34 bolesnika upućenih na testiranje zbog kliničke sumnje na trombocitopeniju izazvanu vankomicinom bila su IgG, rjeđe IgM klase (8). Vankomicin-ovisna IgG antitijela dokazana su i kod bolesnika prikazanih u literaturi (7,9-13). Kod naše smo bolesnice dokazali IgG antitrombocitna antitijela, ali nismo bili u mogućnosti potvrditi da su antitijela ovisna o vankomicinu. Smatramo da je u ovom slučaju trombocitopenija bila izazvana vankomicinom jer su isključeni drugi češći uzroci trombocitopenije, odgovor na transfuziju trombocita bio je slab, u serumu su

dokazana antitrombocitna antitijela, a broj trombocita je porastao nakon što je vankomicin isključen iz terapije. U literaturi se za procjenu uzročne povezanosti lijeka i neželjene nuspojave na osnovi kliničkih podataka često navodi metoda po Naranju i kriteriji po Georgeu (14,15). Nedostatak im je što kao kriterij uključuju provokaciju reakcije ponovnom primjenom lijeka što najčešće s obzirom na težinu reakcije nije prihvatljivo (16). Kod naše bolesnice oba načina procjene upućuju na „vjerojatnu“ povezanost trombocitopenije s primjenom vankomicina. Za kliničare je važno da su upoznati da vankomicin može izazvati tešku trombocitopeniju te se preporuča kontrola broja trombocita od prvog dana terapije. Imunološki testovi za dokazivanje antitijela ovisnih o lijekovima često nisu dostupni (17-19), a postoje i slučajevi vankomicinom izazvane trombocitopenije kod kojih u serumu bolesnika nisu dokazana antitijela ovisna o vankomicinu (8,20,21). Pretpostavlja se da vankomicin može izazvati trombocitopeniju i drugim mehanizmima kao što su aktivacija trombocita i apoptoza stanica (22, 23).

Nagli pad broja trombocita kod naše bolesnice javio se samo 24 sata nakon prve doze vankomicina što je vrlo rijetka pojava. Mahammadi i sur. u preglednom radu u kojem su analizirali sve slučajeve trombocitopenije povezane s vankomicinom objavljene do srpnja 2015. (16) navode da se trombocitopenija javila u prosjeku 6 dana nakon početka terapije vankomicinom s najnižim brojem trombocita 8. dana primjene. Smatra se da antitrombocitna antitijela ovisna o vankomicinu mogu perzistirati u cirkulaciji što može dovesti do trombocitopenije u značajno kraćem razdoblju pri ponovnoj primjeni vankomicina. Iako naša bolesnica nije ranije primala vankomicin, kao zdravstveni djelatnik na odjelu ginekologije vjerojatno je bila eksponirana vankomicinu prilikom terapijskih postupaka što je moglo dovesti do senzibilizacije. Opisani su i rani slučajevi trombocitopenije bez prethodnog izlaganja lijeku, a to se može objasniti urođenim antitijelima reaktivnim na vankomicin koja su u studiji Drygalskog i sur. nađena kod 1 od 451 zdrave osobe (8).

Valja spomenuti da kod naše bolesnice usprkos najnižem broju trombocita od $6 \times 10^9/L$ nije zabilježeno klinički značajno krvarenje. Von Drygalski i sur. navode kod bolesnika s o vankomicinu ovisnim antitrombocitnim antitijelima pad trombocita na oko 7 % osnovne vrijednosti sa značajnim krvarenjem kod 1/3 bolesnika, dok Mohammadi i sur. navode da je trombocitopenija bila komplicirana krvarenjem različite težine kod polovice prikazanih slučajeva (8,16). Iako nije uočena povezanost između najnižeg broja trombocita i težine krvarenja, teške ekhimoze i krvarenja bili su češći kod vankomicinom izazvane trombocitopenije u usporedbi s trombocitopenijom izazvanom drugim lijekovima (8,16).

Osnova terapije pri sumnji na trombocitopeniju izazvanu vankomicinom je prekid terapije vankomicinom što najčešće dovodi do normalizacije broja trombocita unutar 7 dana. Iako je odgovor na transfuziju trombocita često vrlo slab, transfuzija trombocita se preporučuje kod broja trombocita $<20 \times 10^9/L$ i kliničkih znakova krvarenja (3,8,16). Ostali postupci uključuju primjenu kortikosteroida (metilprednizolon) i intravenskih imunoglobulina, naročito kod refraktorne trombocitopenije, iako nema dokaza o njihovoj učinkovitosti (4,8,13,19).

ZAKLJUČAK

U diferencijalnoj dijagnozi teške trombocitopenije kod kritičnih bolesnika, uz sepsu, HIT i DIK kao češće uzroke, treba razmatrati mogućnost lijekovima izazvane trombocitopenije. Kada ne postoji mogućnost određivanja za lijek specifičnih antitrombocitnih antitijela, odluku o prekidu terapije treba donijeti na osnovi kliničke slike. Potrebna su daljnja istraživanja imunoloških mehanizama koja su u podlozi ovih reakcija što bi dovelo do šire primjene testova kojima bi se potvrdila klinička dijagnoza. Ovo je osobito važno kod bolesnika u JIL-u gdje lijekovi kao vankomicin često imaju ključnu ulogu u terapiji.

LITERATURA

1. Rubinstein E, Keynan Y. Vancomycin revisited: 60 years later. *Front Public Health* 2014; 2: 217.
2. Hui P, Cook DJ, Lim W, Fraser GA, Arnold DM. The frequency and clinical significance of thrombocytopenia complicating critical illness: a systematic review. *Chest* 2011; 139: 271-8.
3. Aster RH, Curtis BR, McFarland JG, Bougie DW. Drug-induced immune thrombocytopenia: pathogenesis, diagnosis, and management. *J Thromb Haemost* 2009; 7: 911-8.
4. Arnold DM, Nazi I, Warkentin TE i sur. Approach to the diagnosis and management of drug-induced immune thrombocytopenia. *Transfus Med Rev* 2013; 27: 137-45.
5. Arepally GM, Ortel TL. Heparin-induced thrombocytopenia. *Annu Rev Med* 2010; 61: 77-90.
6. Lee GM, Arepally GM. Diagnosis and management of heparin-induced thrombocytopenia. *Hematol Oncol Clin North Am* 2013; 27: 541-63.
7. Christie DJ, van Buren N, Lennon SS, Putnam JL. Vancomycin-dependent antibodies associated with thrombocytopenia and refractoriness to platelet transfusion in patients with leukemia. *Blood* 1990; 75: 518-23.
8. Von Drygalski A, Curtis BR, Bougie DW i sur. Vancomycin-induced immune thrombocytopenia. *N Engl J Med* 2007; 356: 904-10.

9. Yamanouchi J, Hato T, Shiraishi S, Takeuchi K, Yakushijin Y, Yasukawa M. Vancomycin-induced immune thrombocytopenia proven by the detection of vancomycin dependent anti-platelet antibody with flow cytometry. *Intern Med* 2016; 55: 3035-8.
10. Mizon P, Kiefel V, Mannessier L, Mueller-Eckhardt C, Goudemand J. Thrombocytopenia induced by vancomycin-dependent platelet antibody. *Vox Sang* 1997; 73: 49-51.
11. Anand A, Chauhan HK. Piperacillin and vancomycin induced severe thrombocytopenia in a hospitalized patient. *Platelets* 2011; 22: 294-301.
12. Shah RA, Musthaq A, Khardori N. Vancomycin-induced thrombocytopenia in a 60-year-old man: a case report. *J Med Case Rep* 2009; 3: 7290.
13. Bose S, Wurm E, Popovich MJ, Silver BJ. Drug-induced immune-mediated thrombocytopenia in the intensive care unit. *J Clin Anesth* 2015; 27: 602-5.
14. Naranjo CA, Busto U, Sellers EM i sur. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther* 1981; 30: 239-45.
15. George J, Raskob G, Shah S i sur. Drug-induced thrombocytopenia: a systematic review of published case reports. *Ann Intern Med* 1998; 129: 886-90.
16. Mohammadi M, Jahangard-Rafsanjani Z, Sarayani A, Hadjibabaei M, Taghizadeh-Ghehi M. Vancomycin-induced thrombocytopenia: A narrative review. *Drug Saf* 2017; 40: 49-59.
17. Marraffa J, Guharoy R, Duggan D, Rose F, Nazeer S. Vancomycin-induced thrombocytopenia: a case proven with rechallenge. *Pharmacotherapy* 2003; 23: 1195-8.
18. Rowland SP, Rankin I, Sheth H. Vancomycin-induced thrombocytopenia in a patient with severe pancreatitis. *BMJ Case Rep* 2013; doi:10.1136/bcr-2013-200830.
19. Lobo N, Ejiofor K, Thurairaja R, Khan MS. Life-threatening haematuria caused by vancomycin-induced thrombocytopenia. *BMJ Case Rep* 2015; doi:10.1136/bcr-2014-208192
20. Kuruppu JC, Le TP, Tuazon CU. Vancomycin-associated thrombocytopenia: case report and review of the literature. *Am J Hematol* 1999; 60: 249-50.
21. Ruggero MA, Abdelghany O, Topal JE. Vancomycin-induced thrombocytopenia without isolation of a drug-dependent antibody. *Pharmacotherapy* 2012; 31: 321-5.
22. Towhid ST, Schmidt EM, Tolios A i sur. Stimulation of platelet death by vancomycin. *Cell Physiol Biochem* 2013; 31: 102-12.
23. Thushara RM, Hemshekhar M, Kemparaju K, Rangappa KS, Devaraja S, Girish KS. Therapeutic drug-induced platelet apoptosis: an overlooked issue in pharmacotoxicology. *Arch Toxicol* 2014; 88: 185-98.

SUMMARY

SEVERE VANCOMYCIN-INDUCED THROMBOCYTOPENIA IN A 53-YEAR-OLD WOMAN

D. ZDENČAR, D. OBERHOFER, A.M. PAVIČIĆ¹ and M. TOMIČIĆ²

Sveti Duh University Hospital, University Department of Anesthesiology, Resuscitation and Intensive Care,

¹Merkur University Hospital, Department of Anesthesiology, Resuscitation and Intensive Care and ²Croatian Institute of Transfusion Medicine, Platelet and Leukocyte Serology and Hemostasis Department, Zagreb, Croatia

Vancomycin and other drugs are often overlooked as causes of thrombocytopenia in critically ill patients in whom sepsis, heparin-induced thrombocytopenia and disseminated intravascular coagulation are considered as more common causes. We report a case of profound vancomycin-induced thrombocytopenia developing within 24 hours of treatment initiation. A 53-year-old woman with no significant comorbidities underwent laparoscopic surgery for a left-sided ovarian tumor. Two days later, she developed severe sepsis with symptoms and signs of acute abdomen. Emergency laparotomy revealed a lesion of the sigmoid colon and fibrinopurulent peritonitis. Empirical antibiotic therapy started intraoperatively included i.v. metronidazole and gentamicin. On postoperative day 2, it was changed to i.v. meropenem and vancomycin according to the results of microbiological analysis of intraoperatively obtained abdominal fluid and blood cultures. On the day vancomycin was started, platelet count was $101 \times 10^9/L$, falling to $8 \times 10^9/L$ after two doses of vancomycin, with no clinical signs of bleeding. Vancomycin was excluded from therapy as a potential cause of thrombocytopenia and ciprofloxacin was introduced. Multiple platelet transfusions elevated the count to a peak of just $48 \times 10^9/L$. IgG antiplatelet antibodies were detected in the patient's serum and methylprednisolone 40 mg i.v. was added to therapy. The patient's condition improved and she was discharged from the Intensive Care Unit on postoperative day 9 with platelet count of $50 \times 10^9/L$. The count returned to the preoperative value 10 days after discontinuation of vancomycin. In conclusion, vancomycin can cause severe thrombocytopenia and should be discontinued from therapy after more common causes have been excluded. Vancomycin dependent antibodies can be detected in some specialized laboratories, but these tests are not widely available.

Key words: vancomycin, drug-induced thrombocytopenia, critically ill patients

ALLERGIC REACTIONS TO POLYSULFONE DIALYSIS MEMBRANES – AN OLD PROBLEM TAKING A NEW DIMENSION?

SINIŠA ŠEFER and LUKA VIDOVIĆ

Address for correspondence:

Department of Nephrology and Dialysis,
Sestre milosrdnice University Hospital Center,
Vinogradska c. 29,
HR-10000 Zagreb, Croatia
e-mail: sinisas@net.hr; lukavidovic70@gmail.com

DEAR EDITOR,

Allergic reactions to polysulfone dialysis membranes are uncommon. According to data from a study conducted in 1993 in 1536 patients from 30 dialysis centers, the annual incidence was 4.2 *per* 1000 dialysis treatments¹. Such allergic reactions may occur immediately after the first contact of the membrane with the patient's blood or after a number of treatments, making them more difficult to diagnose, particularly if the clinical presentation is atypical²⁻⁴. There are two types of reactions: type A ('hypersensitive') and type B ('non-specific'). Although the etiology remains largely unknown, the increased frequency of type A response was observed in patients with allergic diathesis, and type B is thought to be mediated by complement activation. Type A reactions are usually apparent immediately, at the very beginning of the dialysis process, whereas type B occurs during the first 15-30 minutes or later. Type A reactions present with itching, urticaria, angioedema and anaphylaxis, whereas the most common signs and symptoms of type B reactions are chest or back pain, dyspepsia, vomiting and hypotension. The use of angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors increases the likelihood of allergic reactions to polysulfone dialysis membranes⁵. Allergic reactions may be mild to life-threatening (anaphylactoid reaction, angioedema, severe bronchospasm or refractory hypotension), or may occasionally exacerbate the symptoms of pre-existing diseases (asthma, susceptibility to intradia-

lytic hypotension)⁶. Mild symptoms usually subside towards the end of hemodialysis (HD), and therefore the procedure may not need to be stopped immediately. Once apparent, the symptoms occur during each next contact of patient's blood with a polysulfone dialysis membrane. Cross-reactivity between different types of synthetic dialysis membranes is also possible⁷. Upon entering the era of the highly prevalent use of synthetic dialysis membranes, as required by modern renal replacement procedures, many dialysis centers use this modern type of dialysis membranes exclusively. Along with the increasing use of synthetic membranes, we have noticed and recognized allergic reactions to dialysis membranes that had not previously been observed during HD procedures using triacetate membranes. In the last 10 years, allergic reactions to polysulfone membranes were identified in six patients at Department of Nephrology and Dialysis, Sestre milosrdnice University Hospital Center in Zagreb. Retrograde analysis of the following data from dialysis protocols was performed: type of dialysis membrane, method of membrane sterilization, time of symptom onset in relation to HD initiation, number of HD procedures from first use of incriminated membrane until diagnosis, leading and accompanying symptoms, need of interruption of HD procedure or its continuation towards the end of the planned time, ACE inhibitor in chronic therapy, and efficacy of the replacement triacetate membrane on the absence of symptoms. Results are shown in Table 1.

Table 1.

Patients with allergic reaction to synthetic dialyzer membrane in the last 10 years at Department of Nephrology and Dialysis, Sestre milosrdnice University Hospital Center

	Patient 1	Patient 2	Patient 3	Patient 4	Patient 5	Patient 6
Membrane type and sterilization method	Elisio 17H (Nipro, Polynephron, gamma radiation)	Elisio 17H (Nipro, Polynephron, gamma radiation)	Elisio 17H (Nipro, Polynephron, gamma radiation)	Rexeed21L (Asahi Kasei, Polysulfone, gamma radiation)	Rexeed21L (Asahi Kasei, Polysulfone, gamma radiation)	Rexeed21L (Asahi Kasei, Polysulfone, gamma radiation)
Symptom onset	15-90 min since start of HD	15-30 min since start of HD	60-90 min since start of HD	1-5 min since start of 4 th HD	During the 1 st hour of HD	During the 1 st hour of HD
Recognition of allergic reaction	After 7 HD procedures	After 10 HD procedures	After 12 HD procedures	Immediately	During 2 nd HD procedure	During 2 nd HD procedure
Leading symptom	Worsening of dyspnea	Chest tightness	Colicky abdominal pain	Anaphylactoid reaction	Sharp back pain	Sharp back pain
Accompanying symptoms	Sweating, hypertension	Mild dyspnea, Occasional hypotension	Worsening of dyspnea	Bronchospasm, cyanosis, angioedema, hypotension	Hypotension, nausea, dyspnea	Hypotension, mild dyspnea
ACE inhibitor therapy	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
Termination of hemodialysis procedure	7 th HD	10 th HD	18 th HD	Immediately	2 nd HD	2 nd HD
Effect of membrane replacement (Nipro, Sureflux, cellulose triacetate)	Immediate	Immediate	Immediate	Immediate	Immediate	Immediate

A severe anaphylactoid reaction occurred in a single patient (Patient 4) after three HD procedures with the same dialyzer had already been performed without any symptoms. All other patients had milder forms of allergic reactions. Apart from the clinical picture, an important role in establishing the diagnosis lies in the patient's ability to associate the symptom onset with the initiation of HD. In one patient (Patient 3), due to advanced psychorganic syndrome and reduction of cognitive functions, verbalization of previously known polymorphic symptoms (chronic obstructive pulmonary disease, asthma, abdominal angina, intradialytic hypotension) was inadequate. Therefore, the correct diagnosis of allergic reaction to polysulfone membrane was made after 18 HD procedures had already been performed, each using a polysulfone membrane. In this patient, HD procedures were previously performed using triacetate dialysis membranes. It was only during close supervision of this patient in inpatient conditions that the absence of symptoms of asthma and abdominal pain was noted, except for the first hour of HD. Upon reinstating the triacetate dialysis membrane, the aforementioned symptoms became absent. After one month, HD was accidentally initiated with a polysulfone membrane, with the symptoms reappearing, thus confirming the diagnosis of an allergic reaction. This case of a patient with reduced cognitive functions imposes the question of recognizing allergic reactions to polysulfone membranes in unresponsive, critically ill patients on continuous renal replacement therapy

(CVVHD/HDF), using modern dialysis systems with only highly permeable, highly effective synthetic dialysis membranes. In such patients, it is almost impossible to discern whether worsening of the symptoms upon initiation of renal replacement therapy is the result of allergy to the dialysis membrane or of exacerbation of the pre-existing disease. Apart from carefully monitoring the patient's clinical condition, vital and hemodynamic parameters in critically ill patients in which renal replacement therapy has been initiated, timely recognition of deterioration of respiratory function with arterial hypotension refractory to standard treatment procedures, or possible dermatologic manifestations, there is no reliable, accurate or fast diagnostic tool for establishing the diagnosis of an allergic reaction to the synthetic dialysis membrane. In order to raise suspicion of an allergic reaction in such patients, substantial clinical experience of nephrology and intensive medical teams is necessary for the diagnosis to be quickly established only with replacement of the dialysis membrane by that made of semi-synthetic material, after which the symptoms would recede⁸. Since most modern continuous renal replacement therapy systems (CVVHD/HDF) have a factory-integrated synthetic membrane inseparable from the rest of the extracorporeal circuit system and therefore irreplaceable with a dialyzer of some other material, there is a clear limitation for dialysis treatment of such patients. By integrating the dialyzer into the extracorporeal circuit, manufacturers of such sophisticated devices (PRISMAflex®System Gambro) provide almost ideal

conditions of continuous renal replacement therapy, as well as ensure the sale of their original dialyzers. However, as such they are unusable for treatment of those critically ill and allergic to synthetic membranes. There are few machines for continuous renal replacement therapy that allow the use of different types of dialyzers, and those of different manufacturers, that can be linked to the original extracorporeal circuit system, dialysate circuit and replacement fluid circuit for the particular device (MultiFiltrate-Fresenius, Plasmauto Σ-Asahi Kasei, Diapact® CRRT system B. Braun). In order to conduct a method of continuous renal replacement therapy, primarily CVVHDF, high-flux dialysis membranes with ultrafiltration coefficient >20 mL/h/mm Hg are required.

Only a few non-synthetic, non-polysulfone membranes have such properties, such as cellulose triacetate membranes (Sureflux UX-Nipro, Tricea G-Baxter, ACE SY-MC Assomedica SRL) with UFC >35 mL/h/mm Hg. They are used almost exclusively for high-flux HD and hemodiafiltration (HDF). Although some studies have pointed to the triacetate high-flux membrane as a possible alternative to synthetic membranes for continuous renal replacement therapy, it has not been widely implemented⁹.

Despite good biocompatibility, high-flux and high-efficiency, triacetate membranes have no ability to adsorb the inflammatory mediators, have lower permeability for large molecules than modern synthetic membranes, and are not nearly as good as synthetic membranes in the treatment of patients with sepsis. That is why there are no studies of their effectiveness in the treatment of such patients. Although the era of mass use of triacetate membranes has passed, with superior polysulfone membranes widely available, triacetate membranes have gained value precisely in the treatment of polysulfone-hypersensitive patients. The critically ill with established allergy to synthetic membranes can therefore be treated only by intermittent HD/HDF or one of the hybrid methods, using high-permeability triacetate membranes (UFC >20 mL/h/mm Hg). The inability to perform bedside intermittent HD/HDF in intensive care units due to technical deficiencies (absence of central water supply system for dialysis or portable reverse osmosis)

complicates the work of medical staff and exposes the patient to the risk of transport to a dialysis center. Due to the unpredictability of sometimes life-threatening allergic reactions, possible cross-reactivity to different types of polysulfone membranes, each dialysis center should have at least two different types of dialysis membranes available at any time. The triacetate membrane serves both as a diagnostic tool and as the only option for dialysis treatment of patients allergic to polysulfone membranes.

REFERENCES

1. Simon P, Potier J, Thebaud HE. Risk factors for acute hypersensitivity reactions in hemodialysis. *Nephrologie*. 1996;17:163-70.
2. Heegard KD, Tilley MA, Stewart IJ, Edgecombe HP, Lundy JB, Renz EM, *et al*. Anaphylactoid reaction during first hemofiltration with a PUREMA polysulfone membrane. *Int J Artif Organs*. 2013;36:363-6.
3. Sayeed K, Murdakes C, Spec A, *et al*. Anaphylactic shock at the beginning of hemodialysis. *Semin Dial*. 2016;29:81-4.
4. Marques ID, Pinheiro KF, de Freitas LP, Costa MC, Abensur H. Anaphylactic reaction induced by a polysulfone/polyvinylpyrrolidone membrane in the 10th session of hemodialysis with the same dialyzer. *Hemodial Int*. 2011;15:399-403.
5. Lafrance JP, Leblanc M. Intestinal manifestations with a surface-treated AN69 membrane and ACEI during haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant*. 2006;21:2999-3000.
6. Roux VD, Plaisance M. Abdominal manifestations associated with use of a surface-treated AN69 membrane and ACEI during haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant*. 2007;22:1792-3.
7. Tsang J, Brown A. A clinical case report of a type of dialyzer reaction: anaphylactic shock to a hemodialysis membrane. Abstracts of the Critical Care Canada Forum. *Cur Opin Allergy Clin Immunol*. 2014;4:285-90.
8. Ronco C, Brendolan A, Everard P, Irone M, Ballestri M, Cappelli G, Inguaggiato P, Bellomo R. Cellulose triacetate: another membrane for continuous renal replacement therapy. *J Nephrol*. 1999;12:241-7.
9. Liu S, Shi W, Liang X, *et al*. Cellulose triacetate dialyzer reduces platelet loss during continuous veno-venous hemofiltration. *Blood Purif*. 2010;29:375-82.

UPUTE AUTORIMA

Časopis ACTA MEDICA CROATICA objavljuje uvodnike, izvorne radove, smjernice, preglede, klinička zapažanja, osvrt, prikaze bolesnika, pisma uredništvu i prikaze knjiga na hrvatskom i engleskom jeziku. Osim redovitih brojeva časopis objavljuje tematske i dodatne brojeve (posvećene kongresima i simpozijima). Dodatne brojeve časopisa uređuje gost-urednik u skladu s uputama časopisa Acta Medica Croatica. Upute autorima u skladu su s općim zahtjevima za rukopise dogovorenim na International Committee of Medical Journal Editors dostupnim na www.icmje.org

Prijava rukopisa

Rukopis i popratno pismo šalju se u elektroničkom obliku, isključivo e-poštom na adresu actamedicacroatica@amzh.hr. Priloge koji se šalju treba označiti prezimenom prvog autora uz dodatak što priloga sadrži (npr. Horvati-pismo; Horvat-rad; Horvat-slike; Horvat-tablice; Horvat-literatura). Rukopisi koji ne udovoljavaju tehničkim zahtjevima oblikovanja biti će vraćeni autoru na doradu bez razmatranja sadržaja.

Popratno pismo

Popratno pismo mora sadržavati puni naziv članka, popis i potpisanu izjavu svih autora da se radi o originalnom radu koji do danas nije objavljen, kao i da se slažu s njegovim sadržajem i da nisu u sukobu interesa. Nadalje, potrebno je navesti podatke o autoru za kontakt (ime i prezime, titule, naziv i punu adresu ustanove u kojoj radi i e-poštansku adresu).

Oblikovanje rukopisa

Članci i svi prilozi dostavljaju se na hrvatskom ili engleskom jeziku u elektroničkom obliku (Word for Windows) pisan oblikom slova Times New Roman veličine 11 točkica. Rad ne bi trebao imati više od 15 stranica, tipkanih 1,5 proredom te rubom širine 2,5 cm sa svih strana. Smije imati do ukupno 10 slika i/ili tablica i do 50 navoda iz literature. Svaki rukopis izvornog rada mora sadržavati sljedeće sastavnice: naslovnu stranicu, proširene strukturirane sažetke na hrvatskom i engleskom jeziku, organizacijske sastavnice ovisno o vrsti znanstvenoga članka, priloge (slike i tablice) i popis literature. Prošireni strukturirani sažetak (naslov rada, autori, naziv i adresu ustanove, cilj, metode, rezultati, rasprava i zaključak) koji smije sadržavati do 600 riječi, treba napisati na engleskom jeziku ako je rad napisan na hrvatskom odnosno na hrvatskom ako je rad napisan na engleskom jeziku. Naslovna stranica sadrži: puni naslov rada, puna imena i prezimena svih autora (bez titula) nazive ustanova autora i do 6 ključnih riječi bitnih za brzu identifikaciju i klasifikaciju sadržaja rada. Izvorni radovi sadrže: uvod, cilj rada, metode rada, rezultate, raspravu, zaključke i literaturu. Uvod je kratak i jasan prikaz problema, cilj sadrži kratak opis svrhe istraživanja. Metode se prikazuju tako da čitatelju omoguće ponavljanje opisana istraživanja. Poznate se metode ne opisuju, nego se navode izvorni literaturni podatci. Ako se navode lijekovi, rabe se njihova generička imena (u zagradi se može navesti njihovo tvorničko ime). Rezultate treba prikazati jasno i logički, a njihovu značajnost dokazati odgovarajućim statističkim metodama. U raspravi se tumače dobiveni rezultati i uspoređuju s postojećim spoznajama na tom području. Zaključci moraju odgovoriti postavljenom cilju rada. Popis literature počinje na zasebnoj stranici s rednim brojevima prema redoslijedu kojim se citat pojavljuje u tekstu. Literatura se citira prema dogovoru postignutom u Vancouveru, a za naslove časopisa treba rabiti kraticu navedenu u Index medicus. Na posebnoj stranici prilaže se popis tablica s rednim brojem i naslovom te popratnim objašnjenjima ispod tablice kao i popis slika s rednim brojem i naslovom te popratnim opisom ili legendom ispod slike. Tablice moraju imati redni broj koji ih povezuje s tekstom i naslov. Prikazuju se posebno u svojoj datoteci u izvornom obliku i PDF formatu.

Slike moraju imati redni broj koji ih povezuje s tekstom i ime prvog autora rada. Prikazuju se zasebno u svojoj datoteci u JPEG ili TIF formatu razlučivosti ne manje od 300 dpi.

Upute za pisanje popisa literature

Članak u časopisu (navedite sve autore ako ih je 5 ili manje, ako ih je više, navedite prva 3 i dodajte: i sur.: Smerdelj M, Pečina M, Hašpl M. Surgical treatment of infected knee contracture after war injury. Acta Med Croatica 2000; 53: 151-5.

Suplement časopisa

Djelmiš J, Ivanišević M, Mrzljak A. Sadržaj lipida u placenti trudnica oboljelih od dijabetesa. Acta Med Croatica 2001; 55 (Supl. 1): 47-9.

Knjige i monografije

Guluyer AY, ur. Health indicators. An international study for the European Science Foundation. Oxford: M. Robertson, 1983.

Poglavlje u knjizi

Weinstein I, Swartz MN. Pathogenic properties of invading microorganisms. U: Sodeman WA, ur. Pathologic physiology: mechanism of disease. Philadelphia: WB Saunders, 1974, 457-72.

Disertacija ili magistarski rad

Cigula M. Aktivnosti nekih enzima u humanom serumu kao pokazatelji apsorpcije žive (disertacija). Zagreb: Medicinski fakultet, 1987, str. 127.

Članak sa znanstvenog skupa

Christensen S, Oppacher F. An analysis of Koza's computational effort statistic for genetic programming. U: Foster JA, Lutton E, Miller J, Ryan C, Tettamanzi AG (ur.). Genetic programming. EuroGP 2002: Proceedings of the 5th European Conference on Genetic Programming; 2002 Apr 3-5; Kinsdale, Ireland. Berlin: Springer, 2002; 182-91.

Članak objavljen u online znanstvenom časopisu

Terauchi Y, Takamoto I, Kubota N. Glucokinase and IRS-2 are required for compensatory beta cell hyperplasia in response to high-fat diet-induced insulin resistance. J Clin Invest [Internet]. 2007;117. [cited 2007 Aug 12]. Available from: <http://www.jci.org/cgi/content/full/117/1/246>

Internetska stranica

Cancer-Pain.org [Internet]. New York: Association of Cancer Online Resources, Inc. c2000-01 [cited 2002 Jul 9]. Available from: <http://www.cancer-pain.org/>.

Baza podataka na internetu

Who's Certified [Internet]. Evanston (IL): The American Board of Medical Specialists. c2000 [cited 2001 Mart 8]. Available from: <http://www.abms.org/newsearch.asp>

Softver (program)

Epi Info [kompjutorski program]. Verzija 6. Atlanta, GA. Center for Disease Control and Prevention, 1994.

Opće napomene

Autori rada mogu predložiti do 4 recenzenta s ekspertnim znanjem o tematici rada, a konačna odluka o izboru ovisi o uredničkom odboru. Svaki rad mora proći najmanje dvostruku anonimnu recenziju. Ako recenzenti predlažu određene promjene ili dopune rada, nepotpisana kopija recenzije dostavlja se autoru za kontakt radi konačne odluke o doradi teksta. Autor za kontakt dobiva probni otisak prihvaćenog rada na korekturu. Uredništvo ne mora radove objavljivati onim redom kojim pristižu. Ako tiskanje rada zahtijeva veće troškove od uobičajenih Uredništvo časopisa može zatražiti od autora da sudjeluje u njihovom pokrivanju. Sadržaj Acta Medica Croatica može se reproducirati uz navod "preuzeto iz Acta Medica Croatica"

INSTRUCTIONS TO AUTHORS

Acta Medica Croatica publishes editorials, original research articles, guidelines, reviews, clinical observations, case reports, letters to the Editor, and book reviews, written in Croatian or English language. Besides regular issues, the journal publishes topical issues and supplements (related to congresses and symposia). Journal supplements are edited by guest editors, in line with the journal Instructions to Authors. Instructions to Authors are consistent with general requirements for manuscripts, agreed upon by the International Committee of Medical Journal Editors, available at www.icmje.org.

Manuscript submission

The manuscript and cover letter should be submitted in e-form, exclusively by e-mail, to the following e-address: actamedicacroatica@amzh.hr. Attachments should be identified by first author's name and description (e.g., Horvat-letter; Horvat-manuscript; Horvat-figures; Horvat-tables). Manuscripts that do not meet technical requirements will be returned to the author without considering its contents.

Cover letter

Cover letter should contain title of the manuscript, list and signed statement of all authors that the manuscript has not been published or submitted for publishing elsewhere, a statement that they have read the manuscript and approved its contents, and a statement that there is no conflict of interest. Data on the corresponding author should be provided including first and last name, degree, affiliation name and postal address, and e-address.

Preparation of manuscript

Manuscripts and all attachments are submitted in Croatian or English language in e-form (Word for Windows), font Times New Roman, font size 11, not more than 15 pages, 1.5 line spacing, with 2.5 cm left, right, top and bottom margins. The number of figures and/or tables is limited to 10 and the list of references to 50. The manuscript should be divided into the following sections: title page, summary in Croatian and English language, organizational sections depending on the type of manuscript, attachments (figures and tables), and list of references. If the paper is written in Croatian language, the extended structured summary (containing title of manuscript, author names, affiliation name and address, objective, methods, results, discussion and conclusion) of not more than 600 words should be written in English language, and *vice versa*. Title page: full title of the manuscript, first and last names of all authors (no degrees), names of all authors' affiliations, and up to 6 key words for fast identification and classification of the paper. Original research articles: introduction, aim, methods, results, discussion, conclusion and references. The introduction section briefly presents the problem of the study; the aim section gives short description of the study purpose. Methods should be so presented to enable reproducibility of the research described; widely known methods are not described but referred to by respective reference number. Generic names of drugs should be used (trade names can be written in parentheses with first letter capitalized). Results should be presented clearly and logically, and their significance demonstrated by appropriate statistical methods. In discussion section, the results obtained are presented and compared with current state-of-the-art in the field. Conclusions should be so structured to correspond to the study objective set above. The list of references should begin on a separate page and numbered in the order of their first citation in the text. References are cited according to the Vancouver style, with journal abbreviations as stated in Index Medicus. The list of tables with their numbers, titles and possible legend below tables, and the list of figures with their numbers, captions and possible legend below figures should be written on a separate page. Tables should be numbered consecutively and entitled;

figures are written each on a separate page and in PDF format. Figures should be numbered consecutively and marked with the first author's name; figures are presented in JPEG or TIF format, resolution no less than 300 dpi.

References – examples

Journal article (list all authors if there are 5 or less; list the first 3 authors and add et al. if there are 6 or more authors): Smerdelj M, Pećina M, Hašpl M. Surgical treatment of infected knee contracture after war injury. *Acta Med Croatica*. 2000;53:151-5.

Journal supplement

Djelmiš J, Ivanišević M, Mrzljak A. Sadržaj lipida u placenti trudnica oboljelih od dijabetesa. *Acta Med Croatica*. 2001;55 (Suppl 1):47-9. (in Croatian)

Books and monographs

Guluyer AY, editor. Health Indicators. An International Study for the European Science Foundation. Oxford: M. Robertson, 1983.

Chapter in a book

Weinstein I, Swartz MN. Pathogenic properties of invading microorganisms. In: Sodeman WA, editor. *Pathologic Physiology: Mechanism of Disease*. Philadelphia: WB Saunders, 1974;457-72.

Doctoral dissertation or MS thesis

Cigula M. Aktivnosti nekih enzima u humanom serumu kao pokazatelji apsorpcije žive. Doctoral dissertation. Zagreb: School of Medicine, 1987; p. 127. (in Croatian)

Conference paper

Christensen S, Oppacher F. An analysis of Koza's computational effort statistic for genetic programming. In: Foster JA, Lutton E, Miller J, Ryan C, Tettamanzi AG, editors. *Genetic Programming. EuroGP 2002: Proceedings of the 5th European Conference on Genetic Programming*; 2002 Apr 3-5; Kinsdale, Ireland. Berlin: Springer, 2002;182-91.

Article in online journal

Terauchi Y, Takamoto I, Kubota N. Glucokinase and IRS-2 are required for compensatory beta cell hyperplasia in response to high-fat diet-induced insulin resistance. *J Clin Invest* [Internet]. 2007;117. [cited 2007 Aug 12]. Available from: <http://www.jci.org/cgi/content/full/117/1/246>

Web site

Cancer-Pain.org [Internet]. New York: Association of Cancer Online Resources, Inc. c2000-01 [cited 2002 Jul 9]. Available from: <http://www.cancer-pain.org/>

Database on the Internet

Who's Certified [Internet]. Evanston, IL: The American Board of Medical Specialists. c2000 [cited 2001 Mar 8]. Available from: <http://www.abms.org/newsearch.asp>

Software

Epi Info [computer program]. Version 6. Atlanta, GA: Center for Disease Control and Prevention, 1994.

General notes

Authors can suggest up to 4 reviewers with expert knowledge in the field of manuscript, however, final decision on the reviewers is on the Editorial Board. Each manuscript should undergo at least double anonymous peer reviewing. If reviewers suggest modifications or amendments to the manuscript, unsigned copy of the review is sent to the corresponding author for final decision on the manuscript revision. Corresponding author will receive page-proof version for approval. Editorial Board is not obliged to publish papers in the order of their receipt. If printing of a paper requires higher than usual expenses, Editorial Board can ask the authors to participate in the cost. The contents of *Acta Medica Croatica* can be reproduced with a note "taken from *Acta Medica Croatica*".

acta medica croatica

The Journal of the Academy of Medical Sciences of Croatia

Acta Med. Croatica • Vol. 71 No. 2 • pp 77-148 • Zagreb, June 2017.

Table of Contents

- Leading Article**
- 79 Guidelines for the advancements of electronic health records**
J. Kern, B. Bergman Marković, P. Pale, I. Heim, B. Trnka, G. Rafaj. K. Lončarek, K. Fišter, M. Mađarić, Đ. Deželić, V. Ilakovac, M. Erceg, I. Pristaš, A. Margan Šulc, S. Vuletić
- Reviews**
- 95 Are we entering chemo-free era in chronic lymphocytic leukemia?
The role of ibrutinib and venetoclax and lessons learnt from idelalisib**
V. Milunović, I. Mandac Rogulj, A. Planinc-Peraica, S. Ostojić Kolonić
- 107 Extraglycemic effects of liraglutide, human glucagon-like peptide-1 analog**
T. Bulum, L. Duvnjak
- Epidemiological Observation**
- 115 Epidemiologic characteristics of respiratory syncytial virus outbreaks in Zagreb during two consecutive winter seasons**
I. Tabain, V. Jelić, T. Vilibić-Čavlek, G. Mlinarić-Galinović
- Short Annotations**
- 121 Hospital Patient Safety Assessment exemplified by the standardized mortality rates**
V. Čerfalvi, Ž. Benceković, L. Fumić Dunkić
- 127 On plagiarism in science**
Z. Rumboldt
- Case reports**
- 133 Acute brucella hepatitis**
L. Čalkić, L. Bajramović-Omeragić
- 137 Severe Vancomycin-induced thrombocytopenia in a 53-year old woman**
D. Zdenčar, D. Oberhofer, A. M. Pavičić, M. Tomičić
- Letter to the Editor**
- 141 Allergic reactions to polysulfone dialysis membranes – an old problem taking a new dimension?**
S. Šefer, L. Vidović
- 146 Notes for Contributors**

acta medica croatica

Časopis Akademije medicinskih znanosti Hrvatske
Acta Med. Croatica • Vol. 71 Br. 2 • str. 77-148 • Zagreb, lipanj 2017.

Sadržaj

Uvodnik

- 79 **Smjernice za unaprjeđenje elektroničkog zdravstvenog zapisa**

J. Kern, B. Bergman Marković, P. Pale, I. Heim, B. Trnka, G. Rafaj, K. Lončarek, K. Fišter, M. Mađarić, Đ. Deželić, V. Ilakovac, M. Erceg, I. Pristaš, A. Margan Šulc, S. Vuletić

Pregledi

- 95 **Ulazimo li u eru bez kemoterapije u kroničnoj limfocitnoj leukemiji?
Uloga ibrutiniba i venetoklaksa, odnosno lekcije naučene od idelalisiba**
V. Milunović, I. Mandac Rogulj, A. Planinc-Peraica, S. Ostojić Kolonić

- 107 **Ekstraglikemijski učinci liraglutida, analoga humanog glukagonu sličnog peptida-1**
T. Bulum, L. Duvnjak

Epidemiološko zapažanje

- 115 **Epidemiološke značajke infekcija respiratornim sincicijskim virusom u Zagrebu
tijekom dviju uzastopnih zimskih sezona**
I. Tabain, V. Jelić, T. Vilibić-Čavlek, G. Mlinarić-Galinović

Kratki osvrti

- 121 **Procjena sigurnosti pacijenata na primjerima stope standardizirane bolničke smrtnosti**
V. Čerfalvi, Ž. Benceković, L. Fumić Dunkić
- 127 **O plagiranju u znanosti**
Z. Rumboldt

Prikazi bolesnika

- 133 **Akutni hepatitis uzrokovan brucelom**
L. Čalkić, L. Bajramović-Omeragić

- 137 **Teška trombocitopenija izazvana vankomicinom
kod 53-godišnje žene**
D. Zdenčar, D. Oberhofer, A. M. Pavičić, M. Tomićić

Pismo uredniku

- 141 **Alergijske reakcije na polisulfonske dijalizne membrane
– stari problem koji dobiva novu dimenziju? (na engl.)**
S. Šefer, L. Vidović

- 145 **Upute autorima**