

UNIVERZA V LJUBLJANI

FAKULTETA ZA FARMACIJO

SANJA TEŠIĆ

MAGISTRSKA NALOGA

ENOVITI MAGISTRSKI ŠTUDIJ FARMACIJE

Ljubljana, 2017

UNIVERZA V LJUBLJANI

FAKULTETA ZA FARMACIJO

SANJA TEŠIĆ

**ANALIZA PREDPISOVANJA IN IZDAJE PROTIMIKROBNIH
ZDRAVIL NA ONKOLOŠKEM INŠTITUTU LJUBLJANA V
OBDOBJU OD JULIJA 2015 DO JUNIJA 2016**

**ANALISYS OF PRESCRIBING AND DISPENSING OF
ANTIMICROBIALS IN INSTITUTE OF ONCOLOGY LJUBLJANA
FOR THE PERIOD FROM JULY 2015 TO JUNE 2016**

MAGISTRSKA NALOGA

Ljubljana, 2017

Magistrsko nalogo sem opravljala na Fakulteti za farmacijo Univerze v Ljubljani pod mentorstvom izr. prof. dr. Mojce Kerec - Kos in na Onkološkem inštitutu Ljubljana pod somentorstvom Andreje Eberl, mag. farm. spec.

Zahvala

Iskreno se zahvaljujem mentorici izr. prof. dr. Mojci Kerec - Kos in somentorici Andreji Eberl, mag. farm. spec. za strokovno pomoč in svetovanje pri izdelavi magistrske naloge.

Posebna zahvala gre Marku Lipovcu, mojima staršema ter bratu za vso pomoč, potrpežljivost in brezpogojno podporo. Zahvaljujem se tudi Jelki Kovačič in ostalim prijateljem, ki so me podpirali tekom celotnega študija.

Izjava

Izjavljam, da sem magistrsko nalogo izdelala samostojno pod vodstvom mentorice izr. prof. dr. Mojce Kerec - Kos in somentorice Andreje Eberl, mag. farm. spec.

Sanja Tešić

Predsednik magistrske komisije: prof. dr. Borut Štrukelj

Članica magistrske komisije: doc. dr. Nataša Karas Kuželički

KAZALO VSEBINE

KAZALO SLIK.....	IV
KAZALO PREGLEDNIC.....	V
POVZETEK	VI
ABSTRACT	VIII
KRATICE.....	X
1. UVOD.....	1
1.1. Protimikrobne zdravilne učinkovine.....	1
1.2. Predpisovanje protimikrobnih zdravilnih učinkovin	2
1.3. Napake pri predpisovanju protimikrobnih zdravilnih učinkovin.....	4
1.4. Posledice neprimerne predpisovanja protimikrobnih zdravilnih učinkovin	5
1.5. Protimikrobna odpornost v Sloveniji in Evropi.....	7
1.6. Ukrepi za zmanjšanje protimikrobne odpornosti.....	8
1.6.1. Nadzorovana raba protimikrobnih zdravilnih učinkovin.....	9
1.6.2. Rezervna lista protimikrobnih zdravilnih učinkovin.....	11
2. NAMEN DELA.....	15
3. METODE DELA.....	16
3.1. Predstavitev kliničnega okolja	16
3.2. Pregled protimikrobnih zdravilnih učinkovin na OI.....	17
3.3. Naročilnici za protimikrobne zdravilne učinkovine na OI	19
3.3.1. Struktura naročilnice za rezervne protimikrobne učinkovine.....	22
3.4. VIRI IN OBDELAVA PODATKOV	23
3.4.1. Preglednica s podatki za obdelavo.....	24
3.4.2. Obdelava podatkov o porabi protimikrobnih zdravilnih učinkovin na OI	26
3.4.3. Obdelava podatkov o izpolnjenosti naročilnic za rezervne protimikrobne učinkovine	27
3.4.4. Skladnost podatkov o naročenih in apliciranih zdravilih	28

4.	REZULTATI IN RAZPRAVA	29
4.1.	Rezultati analize porabe protimikrobnih zdravilnih učinkovin	29
4.1.1.	Poraba protimikrobnih zdravilnih učinkovin po delovanju na povzročitelja okužbe.....	29
4.1.2.	Poraba protimikrobnih zdravilnih učinkovin po razredih ATC klasifikacije	31
4.1.3.	Poraba in vrednost protimikrobnih zdravilnih učinkovin po pacientih	37
4.1.4.	Primerjava vrednosti izdanih PZU z rezervne liste in ostalih PZU	38
4.1.5.	Poraba protimikrobnih zdravilnih učinkovin po oddelkih.....	39
4.2.	Rezultati analize izpolnjenosti naročilnic za rezervne protimikrobne učinkovine	44
4.3.	Rezultati analize skladnosti podatkov o naročenih in apliciranih zdravilih	46
4.4.	Optimizacija upravljanja protimikrobnih zdravilnih učinkovin na OI	47
4.4.1.	Predlogi za spremembe v procesu naročanja in izdaje protimikrobnih zdravilnih učinkovin z rezervne liste.....	47
4.4.2.	Predlogi za optimizacijo uporabe protimikrobnih zdravilnih učinkovin na OI.....	50
4.4.3.	Vloga kliničnega farmacevta na OI.....	53
5.	SKLEP	54
6.	VIRI IN LITERATURA.....	55
7.	PRILOGE	60

KAZALO SLIK

Slika 1: Naročilnica za zahtevana posebna zdravila.	20
Slika 2: Naročilnica za rezervne protimikrobne učinkovine.....	21
Slika 3: Poraba PZU po delovanju na povzročitelja okužbe v številu DDD/100 BOD.....	29
Slika 4: Poraba PZU z rezervne liste in ostalih PZU v številu DDD/100 BOD	30
Slika 5: Primerjava porabe PZU z rezervne liste in ostalih PZU glede na delovanja na povzročitelja okužbe v številu DDD/100 BOD.....	31
Slika 6: Število DDD PZU glede na 3. nivo ATC klasifikacije.....	32
Slika 7: Število DDD PZU glede na 4. nivo ATC klasifikacije.....	33
Slika 8: Število DDD protiglivičnih ZU glede na 4. nivo ATC klasifikacije	34
Slika 9: Število DDD protivirusnih ZU glede na 4. nivo ATC klasifikacije	35
Slika 12: Povprečno število DDD izdanih PZU na pacienta po oddelkih.....	40
Slika 13: Primerjava med porabo PZU z rezervne liste in ostalih PZU po oddelkih v številu DDD/100 BOD	41
Slika 14: Poraba PZU po oddelkih, glede na vrsto PZU v številu DDD/100 BOD.....	42
Slika 15: Poraba PZU po oddelkih glede na način aplikacije v številu DDD/100 BOD	43
Slika 16: Ustrezna izpolnjenost »Naročilnic za rezervne protimikrobne učinkovine« po sklopih.	45
Slika 18: Izdajnica elektronske naročilnice.....	49

KAZALO PREGLEDNIC

Preglednica I: Odporni MO v evropskih državah v letu 2015	8
Preglednica II: Resni neželeni učinki PZU, ki so na rezervni listi OI.....	12
Preglednica III: PZU iz rezervne liste, kjer je potrebno prilagajanje odmerka pri oslabljeni ledvični ali jetrni funkciji	14
Preglednica IV: Pregled PZU vključenih v raziskavo po ATC razredih.	17
Preglednica V: Vrsta in opis podatkov s primeri v tabeli Excel za analizo in obdelavo zbranih podatkov.	25
Preglednica VI: Kriteriji za ustrezno izpolnjene sklope naročilnice.....	28
Preglednica VII: Primerjava porabe med PZU z rezervne liste in ostalimi PZU enakega razreda glede na 4. nivo ATC klasifikacije v številu DDD.....	36
Preglednica VIII: Povprečno, minimalno in maksimalno število DDD izdanih PZU na pacienta.....	37
Preglednica IX: Povprečna, minimalna in maksimalna vrednost PZU v € na pacienta.....	38
Preglednica X: Primerjava vrednosti PZU z rezervne liste in ostalimi PZU v €/št. DDD..	38
Preglednica XI: Št. pacientov, BOD in števila DDD PZU po oddelkih	39
Preglednica XII: Število ustrezno izpolnjenih naročilnic po sklopih.	44

POVZETEK

Prekomerno in neustrezno predpisovanje protimikrobnih učinkovin v bolnišnicah vodi v pojav neželenih učinkov in odpornosti mikroorganizmov, kar se kaže kot povečanje stroškov javnega zdravstva in podaljšanje hospitalizacije pacientov. Na Onkološkem inštitutu Ljubljana je za smotrno rabo protimikrobnih učinkovin uvedena rezervna lista zdravil, ki so zadnja linija obrambe pri resnih okužbah ali že odpornih mikroorganizmih. Zdravila z rezervne liste se zaradi poostrenega nadzora predpisujejo samo na posebno naročilnico, imenovano »Naročilnica za rezervne protimikrobne učinkovine«.

V raziskavi smo na Onkološkem inštitutu Ljubljana pregledali porabo vseh protimikrobnih učinkovin iz navadne in posebne naročilnice od 1.7.2015 do 30.6.2016. Rezultate smo prikazali v definiranem dnevnem odmerku (DDD), ki je domnevni povprečni vzdrževalni odmerek zdravila na dan, za njegovo glavno indikacijo pri odraslih in definiranem dnevnem odmerku na 100 bolnišnično oskrbovanih dni (DDD/100 BOD). Pri tem smo se osredotočili na zdravila z rezervne liste.

Analiza je pokazala, da se med protimikrobne učinkovine največ predpisujejo protibakterijske učinkovine, katerih poraba je bila za 5 % višja kot v letu 2014 in višja kot v večini terciarnih centrov v Sloveniji. Maksimalna poraba zdravil na pacienta je bila veliko višja od povprečne porabe protimikrobnih učinkovin (26 DDD). Zaradi operativnih posegov in zdravstvenega stanja pacientov, je prevladovala parenteralna aplikacija zdravil, posebej visoka je bila na oddelku za intenzivno terapijo (250 DDD/100 BOD). Tu je bilo tudi izdanih največ zdravil z rezervne liste in ostalih protimikrobnih zdravil. Kar četrtnina vseh predpisanih zdravil, je bilo zdravil z rezervne liste, katerih cenovna vrednost (70,56 €/št. DDD) je bila veliko višja od ostalih (4,39 €/št. DDD). Med zdravili z rezervne liste so po vrednosti izstopale protiglivične učinkovine (360,31 €/št. DDD).

Ob pregledu »Naročilnic za rezervne protimikrobne zdravilne učinkovine« smo ugotovili, da je 59 % naročilnic v lekarno prispelo kot neustreznih ali pomanjkljivo izpolnjenih. Analiza skladnosti predpisanih zdravil z obeh vrst naročilnic z dejansko apliciranimi zdravili kaže na slabo sledljivost zdravil, saj so pacienti velikokrat dobili manjšo količino zdravil kot je bilo predpisanih na naročilnico ali pa so dobili zdravila, ki niso bila izdana na njihovo ime.

Z rezultati smo pokazali potrebo po optimizaciji upravljanja s protimikrobnimi učinkovinami z uvedbo programa nadzorovane rabe protimikrobnih zdravil in elektronskega naročanja zdravil z rezervne liste, po vzoru drugih evropskih držav. To bi

zmanjšalo neustrezno izpolnjevanje naročilnic, povečalo dostop do potrebnih podatkov o pacientu in povečalo vlogo farmacevta pri predpisovanju zdravil. Predlagan pristop bi vodil v boljšo terapijo za posamezne paciente, ter posledično zmanjšal pojav protimikrobne odpornosti.

Ključne besede: protimikrobne zdravilne učinkovine, naročilnica za rezervne protimikrobne zdravilne učinkovine, predpisovanje, elektronska naročilnica, nadzorovana raba protimikrobnih zdravilnih učinkovin

ABSTRACT

Excessive and inappropriate prescribing of antimicrobial drugs in hospitals leads to emergence of adverse reactions and antimicrobial resistance, which results in increase of public healthcare expenses and prolongation of in-patient hospitalization. At the Oncology Institute Ljubljana, a restricted list of antimicrobials has been implemented as a measure for rational use of antimicrobials. This list includes antimicrobials, which are the last line of defense in serious infections or already resistant bacteria. Due to stricter supervision, the antimicrobials from the restricted list are only prescribed on special order form, known as the "Order form for restricted antimicrobials".

In our work we examined use of all antimicrobials from the regular and special order forms from 1.7.2015 to 30.6.2016. We presented the results in defined daily dose (DDD), which is assumed average maintenance daily dose for a drug used for its main indication in adults and defined daily dose per 100 bed-days. Our focus was mainly on restricted antimicrobials.

The analysis showed that antibiotics were prescribed excessively, and the consumption was 5% higher than in 2014 and higher than in most tertiary centers in Slovenia. Maximum drug consumption per patient was much higher than the average consumption of antimicrobials (26 DDD). Because of operative procedures and patient's medical condition, the parenteral application of antimicrobials was predominant and was particularly high at the Intensive Therapy Department (250 DDD/100 BOD). This department also had the higher use of restricted and all other antimicrobials. A quarter of all prescribed antimicrobials were restricted antimicrobials, the cost value of which (70,56 €/št. DDD) was much higher than for the others (4,39 €/št. DDD). Among the restricted antimicrobials, antifungal agents had the highest cost value (360,31 €/št. DDD). Upon examination of Order forms for restricted antimicrobials, we found that 59% of order forms arrived into the pharmacy incorrectly or inadequately filled. The comparison of prescribed antimicrobials from both types of order forms and applied antimicrobials from temperature charts, indicates poor traceability of antimicrobials, since patients often received a smaller amount of antimicrobials as prescribed on the order form or they received an antimicrobial which was not prescribed for them.

The results showed the necessity for optimizing management of antimicrobials by introducing antimicrobial stewardship program and electronic ordering of restricted antimicrobials, modeled on example of other European countries. This would reduce

inadequate fulfillment of order forms, increase access to needed patient data and increase the role of pharmacist in prescribing antimicrobials. The proposed approach would lead to a better therapy for an individual patient, and a decrease in the occurrence of antimicrobial resistance.

Key words: antimicrobials, Order form for restricted antimicrobials, electronic order form, Antimicrobial Stewardship

KRATICE

KRATICA	POMEN
ABS	nadzorovana raba protimikrobnih zdravilnih učinkovin, angl. Antimicrobial Stewardship
ATC	anatomsko-terapevtsko-kemična
BOD	bolnišnično oskrbovani dan
CrCl	kreatininski očistek
CŽS	centralni živčni sistem
DDD	definirani dnevni odmerki
E. coli	Escherichia coli
EARS-Net	angl. European Antimicrobial Resistance Surveillance Network
ESAC-NET	Evropska mreža za nadzor porabe protimikrobnih zdravil, angl. European surveillance of antimicrobial consumption network
ECDC	Evropski center za nadzor in preprečevanje bolezni, angl. European centre for disease prevention and control
EM	enota mere
ESBL	Beta-laktamaze z razširjenim spektrom delovanja, angl. extended spectrum beta-lactamase
GFR	hitrost glomerulne filtracije
i.m.	intramuskularno
i.v.	intravensko
IgE	imunoglobulin E
INR	mednarodno normirano razmerje, angl. international normalized ratio
MO	mikroorganizmi
MRSA	proti meticilinu odporni Staphylococcus aureus, angl. Methicillin-resistant Staphylococcus aureus
NIJZ	Nacionalni inštitut za javno zdravje
NUZ	neželeni učinek zdravila
OI	Onkološki inštitut Ljubljana
ORL	otorinolaringološko
per os	peroralna aplikacija
PZU	protimikrobna zdravilna učinkovina
SmPC	povzetek glavnih značilnosti zdravila, angl. Summary of product characteristics
TDM	terapevtsko spremljanje plazemskih koncentracij učinkovin, angl. Therapeutic Drug Monitoring
VRE	proti vankomicinu odporni enterokoki, angl. Vancomycin-Resistant Enterococci
WHO	Svetovno zdravstvena organizacija, angl. World Health Organisation
ZDA	Združene države Amerike
ZU	zdravilna učinkovina

1. UVOD

1.1. Protimikrobne zdravilne učinkovine

Ena pomembnejših prelomnic v medicini 20. stoletja je bilo nedvomno odkritje protimikrobnih zdravilnih učinkovin (PZU). Besedna zveza protimikrobne zdravilne učinkovine izhaja iz grških besed *anti* (slo. proti), *mikros* (slo. majhno) in *bios* (slo. življenje) in zajema vse učinkovine, ki delujejo proti mikrobom oziroma mikroorganizmom (MO). Med PZU so bile najprej odkrite protibakterijske zdravilne učinkovine (ZU). Začetek dobe protibakterijskih ZU sega v leto 1909, ko je bila odkrita prva ZU za zdravljenje sifilisa, imenovana arsfenamin (lastniško ime Salvarsan®). Skozi zgodovino je učinkovitost PZU dodatno potrdil Aleksander Fleming, ki je odkril penicilin (1). Odkritje penicilina je predstavljalo resnično velik napredek v medicini, kar potrjujejo podatki, ki prikazujejo zmanjšanje stopnje umrljivosti v razvitem svetu zaradi infekcijskih bolezni ob začetku uporabe prvih protibakterijskih ZU (2).

Protibakterijske ZU delujejo bakteriostatično (zavirajo ali upočasnijo razmnoževanje ali rast bakterij z različnimi mehanizmi npr. z zaviranjem sinteze proteinov) ali baktericidno (povzročijo smrt ali prekinitev delovanja bakterijske celice z delovanjem na celično steno, celično membrano ali bakterijsko DNA). Protibakterijske ZU lahko na nekatere mikroorganizme delujejo bakteriostatično, na druge pa baktericidno (3).

Glede na Anatomsko-terapevtsko-kemično (ATC) klasifikacijo uvrščamo PZU v skupino **J: Zdravila za sistemsko zdravljenje infekcij** in jih lahko glede na vrsto in spekter MO, na katere učinkujejo, razdelimo na:

- *Protibakterijske ZU (J01)*
- *Protiglivične ZU (J02)*
- *Protivirusne ZU (J05) (4).*

1.2. Predpisovanje protimikrobnih zdravilnih učinkovin

PZU so ene najpogostejše predpisanih ZU v zdravstvenih ustanovah, kar potrjujejo podatki Nacionalnega inštituta za javno zdravje (NIJZ) o izdanih receptih v Sloveniji za leto 2015. PZU so bile peta najpogostejša predpisana skupina zdravil, za katere je bilo izdanih 1.140.984 receptov, kar je 6,6 % vseh izdanih receptov (5).

Najpomembnejši dejavniki pri predpisovanju protimikrobne terapije:

- **odločitev med izkustvenim in usmerjenim zdravljenjem**

Pri izkustvenem ali empiričnem zdravljenju se zdravnik naslanja na podobne diagnoze iz prakse ali literature. Pri tem je lahko povzročitelj neznan, saj se glede na že znane primere okužb, sklepa na povzročitelja in se temu primerno odloči za učinkovino, ki je v znanem primeru bila zdravilo prve izbire. Nasprotno je usmerjeno ali definirano zdravljenje, kjer je povzročitelj znan, saj je zdravilo predpisano na podlagi rezultatov odvzetih kultur (3).

Prvotna izbira terapije je velikokrat empirična, z uvedbo širokospektralno delujoče PZU, ki deluje proti mnogim patogenom, ki so možen vzrok za pojav specifičnih kliničnih simptomov (6). Rezultati mikrobioloških testov so znani šele po 24 do 72 urah, zato pred tem ni mogoča uvedba usmerjene terapije.

- **profilaksa**

PZU se glede na smernice ne smejo predpisovati preventivno za preprečevanje okužb, razen kadar je okužba z določenimi MO pričakovana (7). S protimikrobno profilakso preprečujemo številne nalezljive bolezni, vključno z okužbo z virusom herpes simplex, revmatsko vročico, ponavljajočim se celulitisom, ponavljajočimi nezapletenimi okužbami sečil pri ženskah, spontanim bakterijskim peritonitisom pri bolnikih s cirozo, pa tudi okužb, povezanih z odprtimi zlomi, nedavno vstavljenimi protetičnimi sklepi in za preprečevanje okužb po ugrizih. Protimikrobna profilaksa mora biti kratkotrajna, da preprečimo pojav toksičnosti in protimikrobne odpornosti ter zmanjšamo stroške zdravljenja. Profilaksa je lahko primarna (preprečevanje začetne okužbe) ali sekundarna (preprečevanje ponovitve okužbe) (8). V bolnišnicah je v uporabi kirurška profilaksa, s katero želimo preprečiti razvoj morebitnih okužb po operativnem posegu. Okužba se lahko pojavi pol leta po operaciji (npr. pri okužbah kirurških ran) ali celo eno leto po operaciji (v

primeru vstavljenih umetnih materialov) (9). PZU, ki jih apliciramo pacientu pred operacijo, delujejo na mikroorganizme za katere sklepamo, da so prisotni v tkivu na mestu posega. Izbiro primerne zdravila omejimo na ozkospektralno delujoče PZU. Med operacijo je aplikacija zdravila potrebna za vzdrževanje primerne plazemske koncentracije PZU za ohranjanje učinkovitosti. Trajanje kirurške profilakse za okužbe na mestu operativnega posega naj ne bi presegalo 24 ur. Pri pacientih z oslabljenim imunskim sistemom (npr. pacienti z rakom po kemoterapiji) je tveganje za okužbo zelo povečano, zato se v primeru operativnega posega ali izpostavljenosti okuženemu okolju (npr. epidemije okužb v bolnišnicah) pri teh pacientih priporoča podaljšano trajanje protimikrobne profilakse do izboljšanih rezultatov testa imunskih označevalcev (10).

- ledvična in jetrna funkcija pacienta

Izbira pravilnega odmerka je velikokrat odvisna od funkcije ledvic ali jeter pacienta, saj sta ta organa odgovorna za presnovo in izločanje zdravil iz telesa. Večina pacientov z oslabljenim delovanjem ledvic potrebuje manjši odmerek, da preprečimo kopičenje učinkovine, kar lahko vodi v toksičnost in pojav neželenih učinkov. Pri nekaterih mladih pacientih z dobro ledvično funkcijo ali s hitrim jetrnim metabolizmom (zaradi indukcije jetrnih encimov ob sočasni uporabi določenih zdravil) je potrebno odmerke nekaterih PZU zvišati (6). Pri zmanjšani aktivnosti jetrnih encimov (npr. pri starostnikih) se jetrni metabolizem zmanjša in posledično PZU, ki se presnavljajo preko jetrnih encimov, dosežejo višje plazemske koncentracije in daljši razpolovni čas. Zato je pri teh pacientih potrebno primerno zmanjšati odmerek določenih PZU (11). Pacienti s kronično ali akutno jetrno okvaro imajo oslabljen pretok krvi skozi jetra, kar vodi v zmanjšan učinek prvega prehoda in povišane plazemske koncentracije PZU. Hujša okvara jeter lahko vodi v okvaro ledvic in posledično v hepatorenalni sindrom. Pri pacientih s to boleznijo imajo nekatere PZU, ki se ne presnavljajo v jetrih, zmanjšano izločanje (12).

- **anamneza in predhodno zdravljenje pacienta**

Na izbiro primernega zdravila, odmerka in načina aplikacije lahko vplivajo določene lastnosti pacienta, kot so starost, teža, alergije in predhodno zdravljenje. Npr. v pediatriji se večina PZU odmerja glede na telesno maso pacienta, pri geriatričnih pacientih pa glede na ledvično delovanje. Pri starostnikih vrednost serumskega kreatina ne odraža celotnega stanja ledvic, zato se pri določanju hitrosti glomerulne filtracije, potrebne za ocenitev delovanja ledvic, upoštevata tudi starost in telesna masa pacienta (6).

Predhodno protimikrobno zdravljenje trenutne okužbe igra pomembno vlogo pri izbiri PZU. Povzročitelj okužbe je lahko odporen na predhodno predpisano PZU, zato je treba terapijo v takšnih primerih prilagoditi (6).

- **odločitev med peroralno ali intravensko terapijo**

Način aplikacije zdravila igra veliko vlogo pri izbiri zdravila in sodelovanju pacienta pri zdravljenju. Hospitaliziranim pacientom s hujšo okužbo se zaradi resnosti okužbe pogosto predpiše intravenska protimikrobna terapija. Pacienti z blago do zmerno okužbo in normalnim stanjem prebavnega trakta, so primerni za zdravljenje s peroralnimi PZU. Pri večini pacientov lahko parenteralno terapijo po stabilizaciji zdravstvenega stanja spremenimo v peroralno terapijo (13).

1.3. Napake pri predpisovanju protimikrobnih zdravilnih učinkovin

Na svetovni ravni skoraj 50 % pacientov v bolnišnicah neustrezno prejema PZU zaradi napak pri predpisovanju (13). Te napake so velikokrat posledica človeškega faktorja pri predpisovanju in jih delimo na:

- *napake povezane z indikacijo*

V primeru da predpisovalec izbere zdravilo za katero pacient nima ustreznih indikacij, lahko to privede do neugodnega izida zdravljenja (14).

- *napake pri izbiri zdravila*

Za posameznega pacienta se predpiše zdravilo, ki je zaradi bolezenskega stanja pacienta kontraindicirano. Redko se zgodi, da predpisovalec izbere zdravilo, na katerega je določen pacient imel v preteklosti alergijsko reakcijo ali se

predpišejo kombinacije zdravil, med katerimi so možne neželene interakcije. V primerih, ko bi pacient zdravila lahko prejemal peroralno, se napačno predpiše intravenska terapija (14).

- *napake pri odmerjanju*

Ena izmed napak je tudi izbira prenizkega ali previsokega odmerka PZU za pacienta, na kar mora biti predpisovalec še posebej pozoren pri pacientih z oslajeno ledvično ali jetrno funkcijo. Do te napake pride tudi ko zdravnik ne navede odmerka predpisanega zdravila, pri zdravilu različnih jakosti. Napačna izbira odmerka je problematična predvsem pri zdravilih z ozkim terapevtskim oknom, saj bi bila posledično plazemska koncentracija PZU izven priporočenega terapevtskega območja (14).

- *napačno trajanje zdravljenja*

Predpisano trajanje terapije lahko včasih traja dlje kot je priporočeno ali določeno v povzetku glavnih značilnosti zdravila (SmPC; *angl.* Summary of product characteristics) ali pa zdravnik prehitro zaključi z zdravljenjem (14).

1.4. Posledice neprimerne predpisovanja protimikrobnih zdravilnih učinkovin

Vse našteje težave pri predpisovanju PZU vodijo v neustrezno protimikrobno zdravljenje, ki nosi mnoge posledice pomembne za javno zdravstvo. Izrazi se lahko kot naraščanje pojava neželenih učinkov zdravil (NUZ). Resni NUZ lahko vodijo do podaljšane hospitalizacije, invalidnosti, ireverzibilnega poslabšanja zdravstvenega stanja pacienta, v nekaterih primerih pa tudi do smrtnega izida. Ob pojavu neželenih učinkov je glede na njihovo resnost potrebno ustrezno zdravljenje, kar iz ekonomskega vidika predstavlja dodatno finančno obremenitev. Prav tako hude posledice lahko nosi opustitev zdravljenja ali predčasna prekinitev, kar lahko vodi v ponovitev okužbe (14).

Posledica neprimerne predpisovanja zdravil je tudi večja poraba PZU, kar lahko pripelje do stalnega vnosa odpornih sevov v humano okolje preko človeka, živil ali okolja. To vodi do kopičenja in prilagajanja večkratno odpornih bakterij na človeka in bolnišnično okolje. Pojav protimikrobne odpornosti predstavlja večje tveganje za smrt in pojav neželenih učinkov zaradi neodzivnosti odpornih MO na zdravljenje (15).

Glede na dognanja Svetovne zdravstvene organizacije (WHO; *angl.* World Health Organisation) pride do protimikrobne odpornosti ob prekomerni izpostavljenosti mikroorganizmov protimikrobnim ZU (16). Ob aplikaciji PZU pri okužbi z MO pride do celične smrti teh MO ali pa se le-ti začnejo evolucijsko prilagajati okolju in s tem razvijejo odpornost. Nekateri MO so že po naravi odporni na določene PZU (*naravna*, prirojena oziroma nespecifična odpornost) (15). Določeni MO lahko razvijejo odpornost na PZU zaradi prilagajanja na podlagi mutacij osnovnih genov (*pridobljena* odpornost). Na primer bakterijski geni, ki kodirajo odpornost na protibakterijske ZU, se v človeškem telesu enostavno širijo na druge vrste bakterij s prenosom mobilnih elementov (npr. plazmidov in transpozonov) (15,17). Genski material se lahko med bakterijskimi celicami prenaša na tri načine:

- **s transformacijo:** Ob lizi odporne bakterije, se v zunajcelično okolje izločijo proste molekule DNA. Bakterije v okolici lahko neposredno preko celične stene prevzamejo te proste molekule. Nadaljnja rekombinacija poteka med posameznimi molekulami transformacijske DNA in kromosomi prejemnih bakterij, v primeru da so molekule prejemnih bakterij in proste DNA dovolj podobne.
- **s transdukcijo:** Bakteriofagi delujejo kot vektorji, ki z okužbo prenašajo DNA iz odpornih bakterij v prejemne bakterije. Bakteriofag po okužbi, vključi svoj DNA v bakterijsko DNA in jo uporabi za razmnoževanje. Ob lizi bakterijske celice se v okolje sprostijo novonastali bakteriofagi. Le-ti lahko prenašajo fragment bakterijske DNA z genom za odpornost, ki se bo ob ponovni okužbi bakterije z bakteriofagom, vključil v DNA te prejemne bakterije.
- **s konjugacijo:** Ob neposrednem stiku dveh bakterij se med njima vzpostavi citoplazemski most, ki omogoči prenos genetskega materiala z odporne bakterije na prejemno bakterijo. Ta način prenosa je značilen predvsem za gramnegativne bakterije. (15)

1.5. Protimikrobna odpornost v Sloveniji in Evropi

V Evropi in svetu je protimikrobna odpornost naraščajoča grožnja javnemu zdravstvu. Evropske države so že leta 2001 izdale »Priporočila sveta Evropske unije za preudarno rabo PZU v humani medicini« (18). Kasneje sta se oblikovali Evropska mreža za nadzor protimikrobne odpornosti (EARS-Net; *angl.* European Antimicrobial Resistance Surveillance Network) in Evropska mreža za nadzor porabe PZU (ESAC-NET; *angl.* European surveillance of antimicrobial consumption network), ki z letnimi poročili javnozdravstvene ustanove in laično javnost osveščajo o protimikrobni odpornosti (19). K osveščanju in izdaji smernic dodatno pripomore tudi Evropski center za nadzor in preprečevanje bolezni (ECDC; *angl.* European centre for disease prevention and control), ki poudarja pomembnost t.i. »enega zdravja« (*angl.* One health), ki govori o povezavi protimikrobne odpornosti v humani in veterinarski medicini (20).

Posebej problematični in razširjeni odporni sevi so:

- *proti meticilinu odporni Staphylococcus aureus (MRSA)*

Večina MRSA (*angl.* Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*) sevov je odporna na betalaktamske in številne druge antibiotike, zato je zdravljenje pogosto možno le z glikopeptidi (npr. vankomicin, teikoplanin). MRSA povzroča med bolnišničnimi okužbami največjo smrtnost in na splošno zmanjša možnost uspešnega zdravljenja, saj imajo glikopeptidi počasnejše baktericidno delovanje od betalaktamskih antibiotikov (21,22).

- *sevi Escherichia coli (E. coli), ki izločajo beta-laktamaze z razširjenim spektrom delovanja (ESBL)*

E. coli je najpogostejše izolirana bakterija pri okužbi sečil in zaradi velike razširjenosti lahko že majhno povečanje odstotka izoliranih sevov z ESBL (*angl.* extended spectrum beta-lactamase), predstavlja dodatno grožnjo populaciji z večkratno odpornimi bakterijami (23).

- *proti vankomicinu odporni enterokoki (VRE) Enterococcus faecium*

Kljub majhnemu odstotku odpornih sevov VRE (*angl.* Vancomycin-Resistant Enterococci) je vztrajno višanje tega odstotka zaskrbljujoče, saj obstaja le malo protibakterijskih ZU, ki so uspešni pri zdravljenju okužb z omenjenimi sevi (23).

- *Klebsiella pneumoniae* z ESBL

Ti sevi so redko odporni na karbapenemske antibiotike, vendar je potrebna velika mera pozornosti, saj smo v Sloveniji že imeli primer izbruha okužb z enterobakterijami odpornimi na karbapeneme (24). Težava pri tej odpornosti je, da se lahko zelo hitro razširi v populaciji.

- *Pseudomonas aeruginosa*, odporne proti karbapenemom

Pri teh sevih je odpornost na karbapeneme velikokrat posledica kombinacije različnih mehanizmov odpornosti, zato je tudi možnost protibakterijskega zdravljenja pri tej okužbi zelo omejena (23).

Glede na podatke iz leta 2015, pridobljene s pomočjo EARS-Net, se v Sloveniji glede na ostale evropske države, dobro borimo proti širjenju teh še posebej problematičnih odpornih sevov MO. To kažejo podatki v *Preglednici I*, ki prikazuje delež odpornih izolatov (25).

Preglednica I: Odporni MO v evropskih državah v letu 2015 (prirejeno po (25))

Država MO	Odstotek odpornih izolatov (%)						
	Slovenija	Italija	Francija	Nemčija	Nizozemska	Španija	Združeno kraljestvo
MRSA	9,2	34,1	15,7	11,2	1,3	25,3	10,8
E.Coli odporna na več protibakterijskih ZU	8,1	14,6	3,9	3,0	2,0	5,5	4,5
VRE	4,8	11,2	0,8	10,2	1,4	2,5	17,0
Klebsiella pneumoniae odporna na več protibakterijskih ZU	16,9	29,7	22,5	3,1	3,0	11,7	4,2
Pseudomonas aeruginosa odporna na karbapeneme	15,6	16,4	15,0	23,0	4,0	22,7	2,4

MO: mikroorganizem; MRSA: proti metilicinu odporni *Staphylococcus aureus*; E. Coli: *Escherichia coli*; ZU: zdravilna učinkovina; VRE: proti vankomicinu odporni enterokoki

1.6. Ukrepi za zmanjšanje protimikrobne odpornosti

V Evropi in drugje po svetu dajejo vedno večjo težo preventivnim ukrepom za omejitev naraščajoče odpornosti MO, ki jih lahko ločimo na splošne in dodatne ukrepe (15).

Med splošne ukrepe omejitve odpornosti MO uvrščamo smotno uporabo PZU, poostreno bolnišnično higieno in večjo kontrolo živil ter okolja, s čimer lahko pripomoremo k upočasnitvi porasta odpornosti in preprečevanju širjenja odpornih sevov (16,17).

Poleg splošnih ukrepov so v uporabi tudi dodatni ukrepi, ki se po svetu že izvajajo v različnih zdravstvenih ustanovah (26). Te ukrepe lahko razdelimo na izobraževalne, omejitvene in strukturne. Pod *izobraževalne* ukrepe uvrščamo pogosto izobraževanje zdravstvenega osebja o predpisovanju in rabi PZU, seznanitev s predpisovanjem PZU z rezervne liste, izobraževanje o ukrepih ob pojavu bolnišničnih okužb ter seminarje o novih evropskih in svetovnih smernicah za omejevanje odpornosti (27). *Strukturni ukrepi* se nanašajo na sledenje trendu po Evropi, ki steri k uvedbi elektronskega sistema naročanja zdravil, kar je v Sloveniji že uspešno v uporabi na področju zdravniških receptov (e-recept) (28). Z uvedbo elektronskega sistema naročanja PZU, se zmanjša neustrezno predpisovanje PZU, pojav napačnega odmerjanja, ter izboljša se nadzor nad izdanimi PZU z rezervne liste (27). Priročna rešitev za pomoč zdravnikom pri predpisovanju so tudi mobilne aplikacije, ki po korakih vodijo do izbire optimalne terapije za pacienta (npr. aplikacija Quiba®) (29). Med *omejitvene ukrepe* uvrščamo poročanje o občutljivosti na PZU, uvedbo rezervne liste učinkovin ter nadzorovane rabe PZU (ABS, *angl.* Antimicrobial Stewardship) (27).

1.6.1. Nadzorovana raba protimikrobnih zdravilnih učinkovin

Program ABS predstavlja usklajene ukrepe, ki stremijo k izboljšavi in spremljanju primerne uporabe PZU z izbiro optimalnega zdravila, odmerka, trajanja terapije in načina aplikacije (30). Nadzorovano rabo PZU z namenom zmanjšanja problema odpornosti na PZU so začeli uvajati v evropskih zdravstvenih ustanovah že leta 2006, ob začetku projekta »ABS International: implementing antibiotic strategies for appropriate use of antibiotics in hospitals in member states of the European Union« (31).

Na spletni strani WHO najdemo splošne smernice za uvedbo nadzorovane rabe PZU. Nekatere države, med drugim Nemčija, Združeno kraljestvo, Nizozemska, Irska, Španija in Francija, so izdale podrobnejša navodila za uvedbo in izvajanje tega programa na nacionalni ravni v zdravstvenih ustanovah, ki se jih poslužujejo tudi v drugih državah, ki skušajo implementirati ta sistem (32).

Osrednji cilj večine smernic ABS je optimizirati klinične izide in zagotoviti stroškovno učinkovito terapijo, hkrati pa minimizirati nenamerne posledice uporabe PZU, kot so toksičnost, selekcija patogenih organizmov in pojav odpornosti (33). Zmanjšanje neustrezne rabe PZU s pomočjo ABS se dolgoročno kaže kot:

- izboljšanje kliničnega izida
- zmanjšanje pojava NUZ
- ohranjanje pacientove naravne črevesne, respiratorne, urogenitalne in kožne mikroflore
- upočasnitev pojava odpornih MO
- izboljšana stroškovna učinkovitost zdravljenja (33).

Končni cilj ABS je implementirati v vsakdanjo uporabo zdravstvenih ustanov:

- predpisovanje empirične terapije po lokalnih smernicah
- odvzem kultur z domnevnega mesta okužbe pred pričetkom sistemskega zdravljenja v primeru suma na resno okužbo
- spremembo empiričnega zdravljenja v usmerjeno zdravljenje takoj ob znanih izidih mikrobioloških testov
- prilagoditev odmerka in odmernega intervala glede na ledvično funkcijo pacienta
- spremembo intravenske sistemske protimikrobne terapije v peroralno po 48 do 72 urah na podlagi kliničnega stanja in če je peroralna terapija mogoča
- načrtovanje protimikrobnega zdravljenja ob začetku sistemske protimikrobne terapije
- izvajanje terapevtskega spremljanja koncentracije PZU (TDM)
- opustitev protimikrobne terapije v primeru, da okužba ni potrjena s kliničnimi testi (34).

Za izvedbo ABS je glede na smernice najprej potrebno ustvariti multidisciplinarno ekipo, ki bo skrbela za implementacijo ABS. Ta naj bi vključevala zdravnika, kliničnega farmacevta, infektologa, kliničnega mikrobiologa, strokovnjaka za preprečevanje bolnišničnih okužb, epidemiologa in informatika. Njihova naloga je nadzirati in izboljšati ustrezno predpisovanje PZU v skladu z nacionalnimi ali mednarodnimi smernicami. Multidisciplinarna ekipa spremlja porabo in predpisovanje PZU in po potrebi izvaja intervencije za izboljšavo specifičnega vidika predpisovanja. Ena izmed njihovih nalog je

tudi spremljanje pojava odpornih sevov v bolnišnici in primerjava z nacionalnimi trendi, ter poročanje o vseh dognanjih in o splošni kvaliteti porabe PZU (34).

1.6.2. Rezervna lista protimikrobnih zdravilnih učinkovin

Kot pomemben ukrep pri zmanjševanju pojava odpornosti na PZU in cilj programa nadzorovane rabe PZU, je uvedba t.i. »rezervne liste PZU« (34). Na listo se uvrstijo določene PZU, ki jih zaradi nevarnosti pojava odpornosti, toksičnega vpliva na organe, obvezne prilagoditve odmerka pri slabšem delovanju jeter ali ledvic, pojava resnih neželenih učinkov ali visoke cene, predpisujemo le v natančno določenih primerih z izpolnitvijo posebne naročilnice in zaradi naštetega bolj podrobno spremljamo njihovo porabo (35).

V slovenskih bolnišnicah se rezervne PZU predpišejo na posebno naročilnico in jih izdajajo farmacevti v bolnišnični lekarni, po posvetu z lečečim zdravnikom ter infektologom. Tako kot v večini evropskih držav, so tudi v Sloveniji najpogosteje uvrščeni na rezervno listo cefalosporini 3. in 4. generacije, karbapenemi, glikopeptidni antibiotiki, nekateri aminoglikozidi, ureidopenicilini, monobaktami in nekatere novejšje, zlasti zelo širokospektralne in drage protibakterijske in protiglivične ZU (35). Vsaka zdravstvena ustanova na podlagi omenjenih kriterijev sama izbere PZU, ki spadajo na rezervno listo, saj ta lista velja le za omenjeno ustanovo.

1.6.2.1. Neželeni učinki

Tako kot vsa zdravila, imajo tudi PZU neželene učinke. Pogostost pojava in resnost NUZ je eden izmed kriterijev za uvrstitev posamezne učinkovine na rezervno listo. V **Preglednici II** so naštet nekateri resni neželeni učinki PZU, ki so na rezervni listi Onkološkega Inštituta (OI) Ljubljana.

Preglednica II: Resni neželeni učinki PZU, ki so na rezervni listi OI (prirejeno po (36,37))

Razred PZU	PZU	Resni NUZ
Cefalosporini 3. in 4. generacije	ceftazidim, cefotaksim, ceftriakson, cefepim	Preobčutljivostne reakcije (anafilaksija, resne bulozne reakcije), encefalopatija, nefrotoksičnost.
Derivati triazola	vorikonazol, posakonazol	Preobčutljivostne reakcije, hepatotoksičnost, okvare ledvic, podaljšan QT interval.
Drugi aminoglikozidni antibiotiki	amikacin	Ototoksičnost, nefrotoksičnost, nevrotoksičnost.
Drugi antimikotiki za sistemsko zdravljenje	anidulafungin, mikafungin	Hepatotoksičnost, preobčutljivostne reakcije (anafilaksija), bronhospazem, poslabšanje ledvičnega delovanja
Glikopeptidni antibiotiki	teikoplanin, vankomicin	Preobčutljivostne reakcije, nefrotoksičnost, ototoksičnost, sindrom »rdečega moža«: padec krvnega tlaka, mrzlica, pordečitev zgornje polovice telesa, bolečine in krči prsne ter hrbtne miškulature (vankomicin).
Karbapenemski antibiotiki	ertapenem, imipenem/cilastatin, meropenem	Preobčutljivostne reakcije, hepatotoksičnost, nevrotoksičnost, kolitis.
Kloramfenikol	kloramfenikol	Mielotoksičnost, preobčutljivostne reakcije.
Kombinacije penicilinov z zaviralci laktamaz beta	piperacilin/tazobaktam	Preobčutljivostne reakcije, okvara jeter, kolitis, nevrotoksičnost.
Lipopeptidni (ehinokandini) antimikotik	kaspofungin	Preobčutljivostne reakcije, hepatotoksičnost, okvara ledvic.
Lipopeptidni antibiotiki	daptomicin, linezolid	Preobčutljivostne reakcije, nevtropenija, trombocitopenija, tonični in klonični krči skeletnega mišičja, nevropatija, kolitis.
Makrociklični, polienski protiglivični antibiotiki	amfotericin B (lipidni)	Tromboflebitis, nefrotoksičnost, nevrotoksičnost, okvara jeter.
Polimiksini	kolistin	Nevrotoksičnost, preobčutljivostne reakcije, bronhospazem, nefrotoksičnost, kolitis
Tetraciklini	tigeciklin	Preobčutljivostne reakcije (anafilaksija), fototoksičnost, hepatotoksičnost.

Alergijske ali preobčutljivostne reakcije so lahko posredovane z imunoglobulin E (IgE) in se izrazijo takoj po aplikaciji zdravila ali pa so blažje reakcije (npr. kožni izpuščaji), ki se izrazijo kasneje. Najhujša oblika alergije, posredovane z IgE, je anafilaksija. To je življenjsko ogrožajoča preobčutljivostna reakcija, ki se kaže z motnjami žilnega, dihalnega in prebavnega sistema. Pri vsakem pacientu je pomembno pregledati zgodovino zdravljenja, saj nam le-ta pripomore razlikovati med alergijskimi (posredovanimi z IgE ali zakasnelimi reakcijami) in drugimi reakcijami. Čeprav noben posamezen test ali klinična

ugotovitev samostojno ne potrdiva alergije na PZU, lahko negativen kožno-vbodni test ali intradermalni test zanesljivo izključita možnost razvoja reakcije, ki jo sproži IgE (kot je anafilaksija) in pomagata optimizirati uporabo antibiotikov (3).

Toksičnost zdravil, ki ni povezana z alergijo, je velikokrat posledica višjih odmerkov ali podaljšane uporabe zdravila, kar se še posebej izrazi pri pacientih z oslajeno ledvično ali jetrno funkcijo (3).

Pri predpisovanju PZU je treba biti pozoren tudi na interakcije med zdravili. Posebej nevarne so lahko interakcije, ki povzročijo aditivno toksičnost (npr. amfotericin v kombinaciji z gentamicinom lahko znatno poveča tveganje za nefrotoksičnost). Pri PZU so pogoste interakcije med zdravili, ki vplivajo na jetrni encim citokrom P-450. Če pacient prejme določena PZU hkrati z učinkovino, ki je induktor tega encima (rifampicin) ali hkrati z inhibitorjem encima (makrolidi in azolni antimikotiki), je potrebno prilagoditi odmerke teh zdravil (6,38).

1.6.2.2. Prilagoditev odmerkov

Pomemben kriterij za uvrstitev na listo rezervnih PZU predstavlja prilagajanje odmerka zdravila glede na ledvično ali jetrno funkcijo pacienta. Veliko PZU se presnavlja v jetrih ali izloča skozi ledvice, zaradi česar je za doseganje optimalne koncentracije zdravila v telesu in posledično optimalnega zdravljenja, potrebno odmerke prilagoditi posameznemu pacientu. Pri oceni ledvične funkcije pacienta, je pomembna vrednost serumskega kreatinina in ocena hitrosti glomerulne filtracije (GFR). Za odmerjanje zdravil pri slabši ledvični funkciji večina povzetkov glavnih značilnosti zdravila podaja prilagoditev odmerjanja glede na GFR izračunano s Cockcroft-Gaultovo enačbo (39).

Pri prilagajanju odmerkov PZU z ozek terapevtski interval je potrebno terapevtsko spremljanje plazemskih koncentracij ZU (TDM). V večini smernic je TDM priporočljiv za vankomicin in ostale aminoglikozide (34,40,41). Pri večini aminoglikozidov je ozek terapevtski interval posledica toksičnosti pri visokih koncentracijah, pri vankomicinu pa posledica pomanjkanja terapevtskega učinka pri nizkih koncentracijah. Velikokrat je ozek terapevtski interval posledica obeh dejavnikov, kar je značilno za vorikonazol. Pri zdravljenju invazivnih glivičnih okužb z vorikonazolum, se je spremljanje plazemske koncentracije izkazalo kot koristno orodje za doseganje optimalnih kliničnih rezultatov (6,42).

Določitev ustreznega odmerka PZU pri pacientu z oslABLjeno jetrno funkcijo je lahko težavno, saj za vrednotenje jetrne funkcije ni natančnega izračuna. V SmPC-jih nekaterih zdravil je pri oslABLjeni jetrni funkciji pacienta priporočeno odmerjanje glede na stopnjo jetrne okvare določene po Child-Pugh-Turcottv-em točkovniku. Ta točkovnik oceni stopnjo jetrne okvare od A do C z upoštevanjem vrednosti bilirubina, albumina, mednarodnega normiranega razmerja (INR; *angl.* International normalized ratio), stanja abscesa in stopnje encefalopatije (43).

PZU z rezervne liste pri katerih je potrebno prilagoditi odmerek pri spremenjeni ledvični ali jetrni funkciji, so našteje v *Preglednici III*.

Preglednica III: PZU iz rezervne liste, kjer je potrebno prilagajanje odmerka pri oslABLjeni ledvični ali jetrni funkciji (prirejeno po (34, 35))

PZU	Potrebna prilagoditev odmerka pri okvari ledvic	Potrebna prilagoditev odmerka pri okvari jeter
amfotericin B (lipidni)	<i>Da</i>	<i>Ne</i>
amikacin	<i>Da</i>	<i>Ne</i>
cefepim	<i>Da</i>	<i>Ne</i>
cefotaksim	<i>Da</i>	<i>Ne</i>
ceftazidim	<i>Da</i>	<i>Ne</i>
ceftriakson	<i>Ne</i>	<i>Da</i>
daptomicin	<i>Da</i>	<i>Ne</i>
ertapenem	<i>Da</i>	<i>Ne</i>
imipenem/cilastatin	<i>Da</i>	<i>Ne</i>
kaspofungin	<i>Ne</i>	<i>Da</i>
kloramfenikol	<i>Ne</i>	<i>Da</i>
meropenem	<i>Da</i>	<i>Ne</i>
piperacilin/tazobaktam	<i>Da</i>	<i>Ne</i>
posakonazol	<i>Ne</i>	<i>Da</i>
teikoplanin	<i>Da</i>	<i>Ne</i>
tigeciklin	<i>Ne</i>	<i>Da</i>
vankomicin	<i>Da</i>	<i>Ne</i>
vorikonazol	<i>Da</i>	<i>Da</i>

2. NAMEN DELA

Namen retrospektivne raziskave je ocena obstoječega stanja predpisovanja in izdaje PZU na OI Ljubljana. Na podlagi rezultatov analize želimo optimizirati in poenotiti postopke predpisovanja in izdaje PZU in revidirati nabor podatkov potrebnih za izdajo rezervnih PZU.

V okviru raziskave bomo pregledali porabo PZU na OI od julija 2015 do junija 2016. Za navedeno obdobje bomo pregledali predpisane PZU iz obeh vrst naročilnic (»Zahtevana posebna zdravila« in »Naročilnica za rezervne protimikrobne učinkovine«). Hkrati bomo ocenili pomembnost in pomen podatkov na »Naročilnici za rezervne protimikrobne učinkovine« za odločitev o izdaji zdravila.

Zanimalo nas bo tudi predpisovanje PZU po posameznih oddelkih, tako celokupno kot tudi glede na razred PZU, število predpisanih PZU za posameznega pacienta, način aplikacije PZU, poraba glede na definiran dnevni odmerek (DDD) učinkovine na 100 bolnišnično oskrbovanih dni (BOD).

Izbrali bomo manjši vzorec pacientov in preverili skladnost naročenih PZU z dejansko apliciranimi. Pregledali bomo tudi večji vzorec papirnatih »Naročilnic za rezervne protimikrobne učinkovine«, preverili ustreznost izpolnjevanja le-teh ter predlagali izboljšavo »Naročilnice za rezervne protimikrobne učinkovine«.

Ovrednotili bomo vlogo farmacevta pri izbiri najustreznejše PZU za bolnika in jo primerjali z vlogo farmacevta v nekaterih drugih evropskih državah.

Na koncu bomo na podlagi pridobljenih rezultatov predlagali izboljšave za predpisovanje in izdajo PZU na OI Ljubljana.

3. METODE DELA

Retrospektivno študijo smo izvedli na Onkološkem inštitutu (OI) Ljubljana. Pred pričetkom dela smo protokol dela predstavili Etični komisiji OI Ljubljana in prijavi Komisiji Republike Slovenije za medicinsko etiko pri Ministrstvu za zdravje, od katere smo tudi prejeli soglasje (številka odločbe 0120-133/2016-2; KME 47/03/16; dne 22. marca 2016, *priloga 1*).

Cilj naše raziskave je bil:

- oceniti trenutno predpisovanje PZU na OI
- revidirati nabor podatkov potrebnih za izdajo rezervnih PZU
- pripraviti predlog optimiziranega in poenotenega postopka predpisovanja in izdaje PZU
- ovrednotiti trenutno vlogo farmacevta pri izbiri najustreznejše PZU za bolnika in vlogo farmacevta pri izboljšavi sistema izdaje PZU

3.1. Predstavitev kliničnega okolja

Onkološki inštitut Ljubljana je javni zdravstveni zavod, ki izvaja zdravstveno dejavnost na sekundarni in terciarni ravni ter opravlja izobraževalno-raziskovalno dejavnost na področju onkologije za celotno državo. Na OI se obravnavajo ter zdravijo bolniki z diagnozo rakavega obolenja. OI izvaja kirurško zdravljenje, obsevanje (radioterapija) in sistemsko zdravljenje s protitumornimi zdravili (citostatiki, hormonskimi, tarčnimi zdravili). Glede na vrsto in velikost tumorja, razširjenost ter bolnikovo splošno zdravje, je način zdravljenja prilagojen posameznemu bolniku, velikokrat pa se pristopi zdravljenja kombinirajo (44).

Naša raziskava je potekala v prostorih lekarne OI, katere naloga je oskrbovanje oddelkov z zdravili in medicinskim materialom. Farmacevti v lekarni so med drugim odgovorni za pripravo raztopin protitumornih zdravil za posameznega bolnika, pregledovanje naročilnic za zdravila, preverjanje pravilnosti odmerjanja, morebitnih kontraindikacij, interakcij med zdravili in ustreznost predpisanega zdravila na naročilnicah, hkrati pa nudijo podporo zdravnikom pri izbiri optimalnega zdravljenja (44).

3.2. Pregled protimikrobnih zdravilnih učinkovin na OI

V raziskavo smo zajeli vse PZU na OI namenjene sistemski aplikaciji. Zaradi majhne porabe smo iz analize izključili tudi antihelmintike. PZU vključene v analizo so z dodeljeno ATC oznako prikazane v *Preglednici IV*, kjer so krepko označene PZU, ki se nahajajo na rezervni listi OI. Na rezervni listi OI v dokumentaciji iz leta 2014, ni bilo vključenih protivirusnih zdravil, zato jih v naši raziskavi tudi nismo uvrstili med rezervne PZU. Pri nekaterih učinkovinah smo dodali razdelitev po mehanizmu delovanja, saj ATC klasifikacija širšega razreda ni bila dovolj specifična za analizo rezultatov.

Preglednica IV: Pregled PZU vključenih v raziskavo po ATC razredih (prirejeno po (36,37)). Krepko označene PZU se nahajajo na rezervni listi PZU OI.

ATC OZNAKA	PZU	ŠIRŠI ATC RAZRED PZU (razdelitev po mehanizmu delovanja)
D01BA02	terbinafin	Antimikotiki za sistemsko zdravljenje (Alilamin s širokim spektrom protiglivičnega delovanja)
J01CF05	flukloksacilin	Antistafilokokni penicilini (proti laktamazam beta odporni penicilini)
J01CF02	kloksacilin	
J01DB04	cefazolin	Cefalosporini 1. generacije
J01DC02	cefuroksim	Cefalosporini 2. generacije
J01DD08	cefiksim	Cefalosporini 3. generacije
J01DD02	ceftazidim	
J01DD01	cefotaksim	
J01DD14	ceftibuten	
J01DD04	ceftriakson	
J01DE01	cefepim	Cefalosporini 4. generacije
J01XE01	nitrofurantoin	Derivati nitrofurana
J01XD01, P01AB01	metronidazol	Derivati nitroimidazola Derivati imidazola
J02AC01	flukonazol	Derivati triazola
J02AC03	vorikonazol	
J01GB06	amikacin	Drugi aminoglikozidni antibiotiki
J01GB03	gentamicin	
J01MA02	ciprofloksacin	Fluorokinoloni
J01MA12	levofloksacin	
J01MA06	norfloksacin	
J01MA14	moksifloksacin	
J01XA02	teikoplanin	Glikopeptidni antibiotiki
J01XA01	vankomicin	
J01DH03	ertapenem	Karbapenemski antibiotiki
J01DH51	imipenem in zaviralci laktamaz beta (cilastatin)	
J01DH02	meropenem	

J01CR02	amoksisilin in zaviralci laktamaz beta (klavulanska kislina)	Kombinacije penicilinov z zaviralci laktamaz beta
J01CR05	piperacilin in zaviralci laktamaz beta (tazobaktam)	
J01EE01	sulfametoksazol in trimetoprim	Kombinacije sulfonamidov in trimetoprima ter njegovih derivatov
J02AX06	anidulafungin	Drugi antimikotiki za sistemsko zdravljenje (Lipopeptidni (ehinokandin) antimikotik)
J02AX04	kaspofungin	
J02AX05	mikafungin	
J01XX09	daptomicin	Druge protimikrobne učinkovine (Lipopeptidni antibiotiki)
J01XX08	linezolid	
A07AA12	fidaksomicin	Antibiotiki (makrociklični antibiotiki)
J02AA01	amfotericin B	Antibiotiki (makrociklični, polienski protiglivični antibiotiki)
J01FA10	azitromicin	Makrolidni antibiotiki
J01FA01	eritromicin	
J01FA09	klaritromicin	
J05AF10	entekavir	Nukleotidni in nukleozidni zaviralci reverzne transkriptaze
J05AF05	lamivudin	
J05AR02	lamivudin in abakavir	
J05AB01	aciklovir	Nukleozidi in nukleotidi (razen zaviralcev reverzne transkriptaze)
J05AB06	ganciklovir	
J05AB11	valaciklovir	
J01CE10	benzatinijev fenoksimetilpenicilin	Penicilini, občutljivi na laktamaze beta
J01CE01	benzilpenicilin	
J01FF01	klindamicin	Piranozidni antibiotiki (linkozamidi)
J01XB01	kolistin	Polimiksini
J01CA04	amoksisilin	Širokospektralni penicilini
J01CA01	ampicilin	
J01AA02	doksiciklin	Tetraciklini
J01AA12	tigeciklin	
J05AX12	dolutegravir	Druga zdravila za sistemsko zdravljenje virusnih infekcij (Zaviralci integraze HIV)
J05AH02	oseltamivir	Zaviralci nevraminidaz
J04BA02	dapson	Zdravila z delovanjem na Mycobacterium leprae
J04AB02	rifampicin	Zdravila z delovanjem na Mycobacterium tuberculosis
J04AM05	rifampicin in izoniazid	
J04AM02	rifampicin, pirazinamid in izoniazid	

3.3. Naročilnici za protimikrobne zdravilne učinkovine na OI

Če se predpisovalec odloči za terapijo z PZU iz rezervne liste, mora izpolniti »Naročilnico za rezervne protimikrobne učinkovine«. V primeru, ko zdravnik izbere PZU, ki ni na tej listi, izpolni navadno naročilnico za zdravila (»Zahtevana posebna zdravila«). Posamezna naročilnica velja za enega pacienta za obdobje največ 7 dni. PZU se na to naročilnico predpisujejo in izdajajo za posameznega pacienta na zahtevo zdravnika z oddelka, kjer se pacient trenutno zdravi.

Na *Sliki 1* in *Sliki 2* sta prikazani obe vrsti naročilnic za PZU, ki se uporabljata na OI. Obe vrsti naročilnice vsebujeta dele s podatki o bolniku, oddelku in o naročenem zdravilu. V delu o bolniku je podana osnovna diagnoza in zdravljenje, v delu o naročenem zdravilu pa ime zdravila, količina in način aplikacije. Na obeh vrstah naročilnic je potrebno izpolniti ime in priimek zdravnika, ter datum izpolnitve.

ONKOLOŠKI INŠTITUT
Zaloška 2, 1000 LJUBLJANA

Oddelek: _____

Datum: _____

Bolnik: _____

Št. popisa: _____

Diagnoza: _____

ZDRAVLJENJE:

- ☐ rad./adj.
☐ ostalo
☐ študija
☐ 1. cikel
☐ na zdravljenju
☐ zadnja aplikacija

ZAHTEVANA POSEBNA ZDRAVILA

Št.	Zdravilo	Količina	Način aplik.	X	Šifra	Diagnoza
1.					C 81	NHL
					C 82	HL
2.					C 90	D. PLAZMOCITOM
					C 15	POŽRALNIK
3.					C 16	ŽELODEC
					C 18	DEB. ČR.: DANKA
4.					C 25	SUNOVKA, ŽOLČNI VODI
5.					C 50	DOJKA
6.					C 61	PROSTATA
	DODATNA TERAPIJA (premedikacija)				C 62	TESTISI
					C 64	LEDVICA
1.					C 65	MEHUR
					C 53	CERVIKS, MATERNICA
2.					C 56	JAJČNIKI
3.					C 34	PLJUČA
					C 32	ORL
4.					C 43	MELANOM
5.					C 99	OSTALO

OPOMBA: _____

Štampiljka in podpis zdravnika

Ol obr. 0028

Slika 1: Naročilnica za zahtevana posebna zdravila.

ONKOLOŠKI INŠTITUT LJUBLJANA
NAROČILNICA ZA REZERVNE PROTIMIKROBNE UČINKOVINE

Velja za eno naročilo za enega bolnika za največ 7 dni. Vnesite vse potrebne podatke.

Oddelek: _____		Št. stroškovno mesto: _____				
PODATKI O BOLNIKU						
Ime in priimek, popis, starost: (nalepka)		Osnovna dg: _____				
		Alergija na antibiotike: _____				
		Doma pridobljena okužba ☐	Bolnišnična okužba (>48 h po sprejemu) ☐			
Predhodno protimikrobno zdravljenje: _____			Nadaljevanje zdravljenja ☐			
Nevtropenija ☐	Okvara ledvic ☐	Okvara jeter ☐	Predhodna operacija ☐			
NAMEN UPORABE						
Mesto okužbe: dihal ☐ srce/ožilje/kri ☐ kateter ☐ trebuh ☐ sečila/rodila ☐ koža/podkožje ☐						
rana ☐ kosti/sklepi ☐ ČŽS ☐ ORL ☐ drugo: _____						
☐ IZKUSTVENO ZDRAVLJENJE		☐ USMERJENO ZDRAVLJENJE				
Odvzete kulture: _____		Izolirana bakterija/gliiva: _____				
		Občutljivost (S): _____				
☐ KIRURŠKA PROFILAKSA						
NAROČENO ZDRAVILO						
Učinkovina	Način aplikacije (i.v., i.m., p.o.)	Odmerek	Št. odmerkov /dan	predvideno trajanje (dni)	IZPOLNI LEKARNA	
					Zdravilo	Izdana količina (sc/ampul)
AMIKACIN						
CEFEPIM						
CEFOTAKSIM						
CEFTAZIDIM						
CEFTRI/AKSON						
DAPTOMICIN						
ERTAPENEM						
IMIPENEM + CILASTATIN						
KASPOFUNGIN						
KLORAMFENIKOL						
LINEZOLID						
LIPIDNI AMFOTERICIN B						
MEROPENEM						
PIPERACILIN + TAZOBAKTAM						
POSAKONAZOL						
TEIKOPLANIN						
TIGECIKLIN						
VANKOMICIN						
VORIKONAZOL						
Datum: _____		Zdravnik: _____		Farmacevt: _____		
Čas: _____						
Zdravilo je priporočil infektolog		☐ osebno ☐ po telefonu				

OI obr. 0084

Slika 2: Naročilnica za rezervne protimikrobne učinkovine.

3.3.1. Struktura naročilnice za rezervne protimikrobne učinkovine

»Naročilnica za rezervne protimikrobne učinkovine« je sestavljena bolj kompleksno od navadne naročilnice in vsebuje veliko več podatkov, ki so nujno potrebni za ustrezno obravnavo naročilnice in izdajo PZU z rezervne liste.

Na vrhu se poleg imena oddelka nahaja tudi stroškovno mesto za katerega se zdravila naročujejo. Sledijo podatki o bolniku, namen uporabe in naročeno zdravilo.

3.3.1.1. Podatki o bolniku

V tem delu naročilnice najdemo polja za izpolnitev sledečih podatkov:

- *Ime in priimek, popis, starost* (V to polje se prilepi nalepka, ki jo izdelamo s pomočjo programa OI in vsebuje navedene podatke.)
- *Osnovna diagnoza*
- *Alergija na antibiotike*
- *Vrsta okužbe* (Predpisovalec označi izvor okužbe, torej ali gre za doma pridobljeno ali za bolnišnično okužbo. V slednjem primeru se mora okužba pojaviti več kot 48 ur po sprejemu v bolnišnico.)
- *Predhodno protimikrobno zdravljenje* (Ta del se izpolni, če je bila trenutna okužba že predhodno zdravljena s PZU)
- *Nadaljevanje zdravljenja* (Ta del se označi, če je na tej naročilnici predpisano zdravilo le nadaljevalno zdravljenje že obstoječe okužbe, lahko tudi z drugo PZU.)
- *Dodatna bolezenska stanja oziroma okoliščine* (Izbira enega ali več dejavnikov, ki otežujejo zdravljenje, kot so npr. nevtropenija, okvara ledvic, okvara jeter ter predhodna operacija pacienta.)

3.3.1.2. Namen uporabe

Namen uporabe zdravila se opredeli na podlagi naslednjih podatkov:

- *Mesto okužbe* (Mesto okužbe kjer se je le-ta pojavila: dihala, srce/ožilje/kri, kateter, trebuh, sečila/rodila, koža/podkožje, rana, kosti/sklepi, centralni živčni sistem (CŽS), otorinolaringološke okužbe (ORL) ali druga mesta okužbe.)
- *Vrsta zdravljenja* (Izkustveno zdravljenje, kjer je treba navesti katere kulture so bile odvzete, usmerjeno zdravljenje, kjer se opredeli izolirane bakterije ali glive in občutljivost le-teh na določeno učinkovino, v primeru predhodne ali načrtovane operacije pa predpisovalec označi kirurško profilakso.)

3.3.1.3. *Naročeno zdravilo*

Največ prostora na naročilnici je namenjenega izbiri zdravil, kjer mora predpisovalec izpolniti naslednje podatke o zdravilu:

- *Učinkovina*
- *Način aplikacije* (intravenski (i.v.), intramuskularni (i.m.) ali peroralni (per os) način aplikacije. Predpisovalec se odloči za način aplikacije glede na značilnosti bolezni, mesta okužbe, stanje bolnika ter farmakokinetične lastnosti učinkovine.)
- *Odmerek*
- *Število odmerkov na dan*
- *Predvideno trajanje zdravljenja v dnevih*
- *Zdravilo in izdana količina* (Podatek o izdanem zdravilu in količini izpolni farmacevt v lekarni.)

Na dnu naročilnice se nahajajo administrativni podatki: datum in čas izpolnitve naročilnice, ime ter priimek zdravnika, ki je naročilnico izpolnil, farmacevt, ki je zdravilo izdal in priporočilo infektologa.

Zdravnik izpolni naročilnico za rezervne protimikrobne učinkovine« v 3 različnih barvnih izvodih. Farmacevt zabeleži izdana zdravila na trojniku, nato moder izvod pripne izdajnici za zdravilo, zelen izvod priloži s kopijo izdajnice zdravilu, rdeč izvod pa ostane v arhivu lekarne.

Naročilnica je uraden dokument, ki bi morala v lekarno prispeti v celoti izpolnjena s strani predpisovalca, saj s tem kliničnemu farmacevtu omogoča primerno obravnavo naročilnice.

3.4. VIRI IN OBDELAVA PODATKOV

V preiskovanem obdobju, od julija 2015 do junija 2016, smo pregledali 4.527 naročilnic za PZU za 1.768 pacientov in vse izdane PZU za sistemsko zdravljenje, z izjemo antihelmintikov, ki smo jih zaradi majhnega števila pri obdelavi podatkov zanemarili. Osnovni vir podatkov o izdanih zdravilih iz preiskovanega obdobja je bil računalniški informacijski sistem Lekarne OI ZNSP.exe (MARBO, d.o.o.).

Osnovni podatki, ki smo jih dobili iz programa, so bili:

- številka dokumenta
- datum izdaje zdravila

- šifra in diagnoza pacienta ter teža, višina in površina pacienta
- stroškovno mesto in naziv oddelka
- ATC oznaka predpisane učinkovine in nelastniško ime učinkovine
- šifra, opis in identiteta zdravila
- količina izdanega zdravila ter enota (viale, škatle, ampule, grami, plastenke, vrečke, vsebnik)
- cena posamezne enote in skupna vrednost izdane količine enot

Zaradi varstva osebnih podatkov smo iz programa OI namesto imen in priimkov prenesli le šifro pacienta.

Za nabor podatkov smo uporabljali tudi bolnišnični informacijski sistem WebDoctor, kjer se nahaja elektronska različica zdravstvene dokumentacije pacienta, ki med drugim vključuje podatke o pacientu in poteku zdravljenja, podatke o diagnozi, terapiji, laboratorijskih preiskavah in vodenju terapije.

Podatke o številu postelj na posameznih oddelkih in številu bolnišnično oskrbovanih dni za leto 2015 in 2016 nam je posredovala Plansko-analitska služba OI.

Zbrane podatke smo prenesli v Microsoft Office Excel® 2007, kjer smo jih pregledovali s pomočjo vrtilnih tabel in nekatere predstavili v obliki tabel in grafov.

3.4.1. Preglednica s podatki za obdelavo

Za lažjo analizo in obdelavo zbranih podatkov smo oblikovali Excel tabelo, ki je vsebovala podatke prikazane v *Preglednici V*.

Preglednica V: Vrsta in opis podatkov s primeri v tabeli Excel za analizo in obdelavo zbranih podatkov.

Podatki	Primer	Opis
Številka dokumenta	<i>I-005267</i>	
Datum izdaje zdravila	<i>29.01.2016</i>	
Šifra pacienta	<i>101/10</i>	Ob sprejemu na OI vsak pacient dobi svojo identifikacijsko številko, kar se šteje kot šifra posameznega pacienta.
Diagnoza, teža, višina in površina pacienta	<i>Debelo črevo, dank;</i> <i>59 kg;</i> <i>157 cm;</i> <i>1,59 m²</i>	
Stroškovno mesto in naziv oddelka	<i>33232;</i> <i>C2-INT;</i> <i>Internistični oddelek</i>	Podatki o oddelkih sledijo Šifrantu stroškovnih mest in organizacijskih enot. Za boljšo preglednost smo smiselno združili oddelke po področjih zdravljenja (intenzivna terapija, internistični oddelek, kirurgija, oddelek za klinično prehrano, paliativni oddelek, radioterapija).
Šifra, opis in identiteta zdravila	<i>022454;</i> <i>Ciprobay 500 film. obl.</i> <i>tbl. 10x;</i> <i>ciprofloksacin 500 mg /</i> <i>1 tbl (Filmsko obložena tableta)</i>	
ATC oznaka predpisane učinkovine	<i>J01MA02</i>	
Ime učinkovine	<i>ciprofloksacin</i>	
Vrsta PZU	<i>Protibakterijska PZU</i>	Razdelitev PZU glede na vrsto mikroorganizmov na katere delujejo (protibakterijske, protivirusne ali protiglivične ZU).
Razred PZU	<i>Fluorokinoloni</i>	Opredelitev glede na 4. nivo (kemična podskupina) ATC klasifikacije. V primerih, ko ATC oznaka ni zadostovala za analizo (npr. J01XX: Druge protimikrobne učinkovine), smo PZU razdelili glede na njihov mehanizem delovanja.
Način aplikacije	<i>peroralno</i>	Način aplikacije PZU smo razbrali iz identifikacije zdravila.
Enota mere (EM)	<i>škatla</i>	Merske enote na naročilnicah: število škatlic,

		ampul, vial, platenk, vrečk, vsebnikov, gramih. Pri zdravilih za parenteralno aplikacijo smo enačili ampule in vial.
Količina predpisanega zdravila	2	
Število tablet v EM in skupno število tablet v predpisani količini	10; 20	Pri zdravilih v škatlicah za peroralno aplikacijo, smo izpisali število tablet v posamezni škatlici in preračunali skupno število tablet v predpisani količini.
Miligrami (mg) v EM	500	Vsa zdravila, ki so bila predpisana v vialah, platenkah, vsebnikih in vrečkah, smo mililitre (mL) posameznih EM s pomočjo podane koncentracije zdravil preračunali v mg v posamezni EM. Pri zdravilih v obliki tablet, smo podatek o mg v EM dobili iz jakosti zdravila.
Skupna vrednost mg v predpisani količini	10.000	Iz preračunanih mg v posamezni EM smo z znano količino enot, izračunali mg celotnega predpisanega zdravila.
Število DDD v mg ali mL	1	DDD smo pridobili na spletni strani WHO (43), kjer se nahajajo podatki o DDD za posamezno učinkovino in za kombinacije učinkovin. DDD se lahko pri posamezni ZU razlikuje glede na način aplikacije (peroralno ali parenteralno).
Število DDD na posamezno enoto (EM) in število DDD celotnega predpisanega zdravila	5; 10	Iz DDD smo preračunali število DDD v posamezni EM in v celotni predpisani količini zdravila.
Cena (€) posamezne enote in skupna vrednost (€) predpisane količine zdravila	2,56 €; 5,12 €	

3.4.2. Obdelava podatkov o porabi protimikrobnih zdravilnih učinkovin na OI

Po definiciji WHO Centra za statistično obdelavo zdravil (*angl.* WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology) je DDD domnevni povprečni vzdrževalni odmerek zdravila na dan, za njegovo glavno indikacijo pri odraslih. To velja le za zdravila,

ki jim je bila oznaka ATC že dodeljena (45). DDD je merska enota in vedno ne odraža priporočenega ali predpisanega dnevnega odmerka. Odmerki za posamezne paciente se lahko razlikujejo od DDD, saj lahko temeljijo na posameznikovi teži in starosti ter farmakokinetičnih dejavnikih (46). DDD je bil ustvarjen z namenom, da predstavlja stabilno mersko enoto, neodvisno od cene in jakosti zdravila, kar raziskovalcem omogoča ocenjevanje trendov porabe zdravil in primerjave med različnimi skupinami prebivalstva ali državami. Vendar podatki o porabi zdravil, predstavljeni s številom DDD, ne dajejo natančne slike dejanske porabe, le grobo oceno (46).

Ta sistem je narejen tako, da je vsaki učinkovini po ATC oznaki dodeljen DDD, zato se imenuje ATC/DDD indeks. Pri uporabi tega sistema, je treba vedno napisati katero verzijo ATC klasifikacije smo uporabili, saj se le-ta skozi leta spreminja in s tem tudi ATC/DDD indeks za posamezne učinkovine (47). V raziskavi smo uporabili takrat najnovejšo verzijo iz leta 2016 (4).

Kot primer izračuna smo uporabili parenteralno apliciran klindamicin s koncentracijo 300 mg/2 mL, z izdajo 30 ampul. Po ATC/DDD indeksu je za parenteralno apliciran klindamicin DDD 1,8 g. Iz tega smo najprej izračunali število DDD v posamezni EM (v tem primeru ampuli), tako da smo količino ZU v posamezni ampuli (0,3 g) delili z DDD (1,8 g). Ker smo želeli vedeti kolikšno je število DDD v vseh izdanih ampulah, smo dobljeno vrednost (0,167 g) pomnožili s številom ampul (30) in prišli do zaključka, da je v izdanih ampulah število DDD znašalo 5.

Velikokrat se poraba zdravil v bolnišnicah meri s številom DDD na 100 BOD, pri čemer je en BOD definiran kot dan, tekom katerega je pacient hospitaliziran in primoran ostati v bolnišnici do naslednjega dne (48). Za lažjo primerjavo porabe PZU na OI s porabo PZU v ostalih slovenskih bolnišnicah in med posameznimi oddelki na OI, smo izračunali število DDD na 100 BOD.

3.4.3. Obdelava podatkov o izpolnjenosti naročilnic za rezervne protimikrobne učinkovine

V sklopu raziskave smo za analizo ustreznosti izpolnjevanja naročilnic bolj podrobno pregledali vseh 1.851 naročilnic izdanih za PZU z rezervne liste. En izvod vsake

izpolnjene naročilnice (izdajnice) je shranjen v lekarni za dodaten pregled, saj se »Naročilnica za rezervne protimikrobne učinkovine« izpolni v 3 izvodih.

Preverili smo katere dele naročilnice so predpisovalci izpolnjevali ustrezno in revidirali nabor podatkov potrebnih za izdajo rezervnih PZU na naročilnici.

Podrobno smo pregledali celotno naročilnico, ter jo razdelili glede na posamezne sklope, ki so prikazani v *Preglednici VI*. Po navedenih kriterijih smo pregledali koliko naročilnic je bilo v posameznih sklopih v celoti ustrezno izpolnjenih.

Preglednica VI: Kriteriji za ustrezno izpolnjene sklope naročilnice

Sklop naročilnice	Kriteriji za ustrezno izpolnjenost
Podatki o bolniku	Obvezno izpolnjeno ime, priimek, šifra in starost pacienta, osnovna diagnoza ter vrsta okužbe. V primeru razpoložljivosti sledečih podatkov, so prav tako morali biti v celoti izpolnjeni alergija na zdravila, predhodno zdravljenje, nadaljevanje zdravljenja ter dodatna bolezenska stanja ali okoliščine.
Namen uporabe zdravila	V celoti ustrezno izpolnjeno mesto okužbe in vrsta zdravljenja (izkustveno zdravljenje, usmerjeno zdravljenje, kirurška profilaksa).
Naročeno zdravilo	Ustrezno izpolnjena vsa polja.

3.4.4. Skladnost podatkov o naročenih in apliciranih zdravilih

Za obdobje 14 dni, od 11.4.2016 do 24.4.2016, smo preverili skladnost naročenih PZU z dejansko apliciranimi. V arhivu OI smo poiskali kartoteke s temperaturnimi listi 39 pacientov, saj se je v izbranem obdobju s PZU iz rezervne liste zdravilo 39 pacientov. Od tega smo lahko dostopali do kartotek 33 pacientov. Kartoteke preostalih 6 pacientov niso bile na voljo zaradi trenutne hospitalizacije na oddelku ali smrti. Primerjali smo podatke o naročenih zdravilih iz programa lekarne OI z apliciranimi zdravili zapisanimi na temperaturnih listih pacientov. Tako smo lahko preverili, katera naročena zdravila so bila pacientu dejansko aplicirana. Če je pacient že pred izbranim obdobjem naše analize začel s terapijo določene PZU, smo upoštevali celotno obdobje terapije.

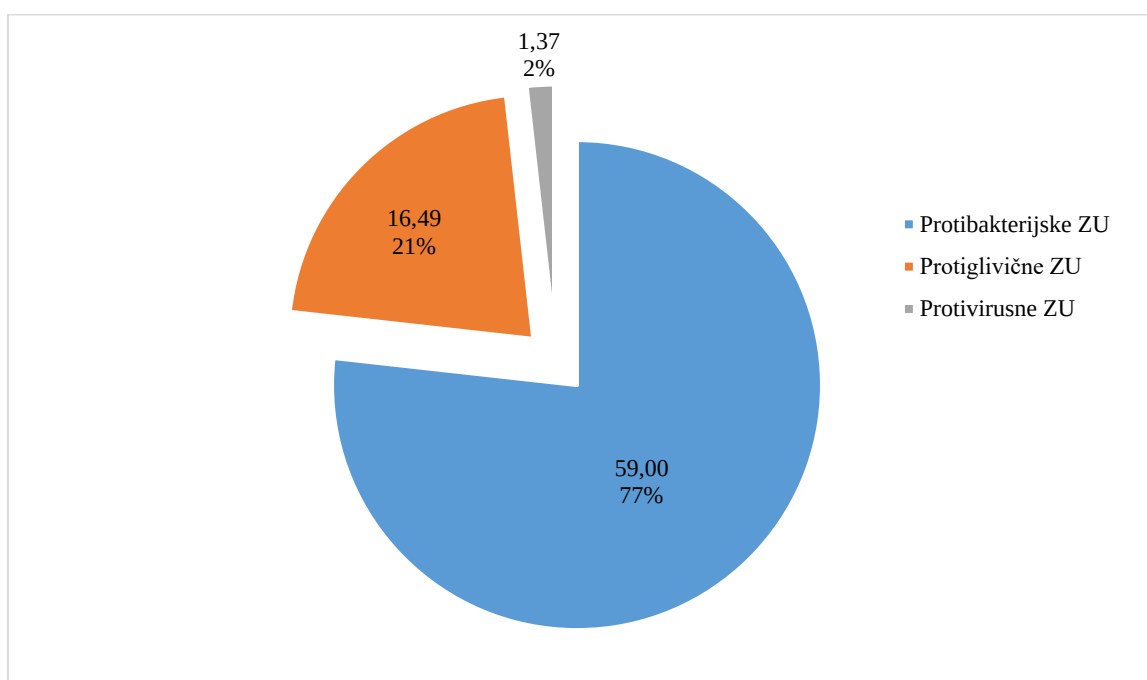
4. REZULTATI IN RAZPRAVA

4.1. Rezultati analize porabe protimikrobnih zdravilnih učinkovin

Analizirali in ovrednotili smo porabo PZU za sistemsko rabo, ki so bila izdana na skupno 4.527 naročilnic za 1.768 pacientov, ki so bili v obdobju od 01.07.2015 do 30.06.2016 hospitalizirani na OI. Zaradi majhne izdane količine antihelmintikov, smo le-te izpustili iz analize. Dodatno smo se osredotočili na primerjavo porabe med izdanimi PZU z rezervne liste in ostalih PZU.

4.1.1. Poraba protimikrobnih zdravilnih učinkovin po delovanju na povzročitelja okužbe

Porabo PZU po delovanju na povzročitelja okužbe (vrsta PZU) v raziskanem obdobju, v številu DDD/100 BOD, smo prikazali na *Sliki 3*. Skupna poraba vseh PZU na OI je bila 76,86 DDD/100 BOD, od tega so prevladoval protibakterijske ZU (77 % vseh PZU).

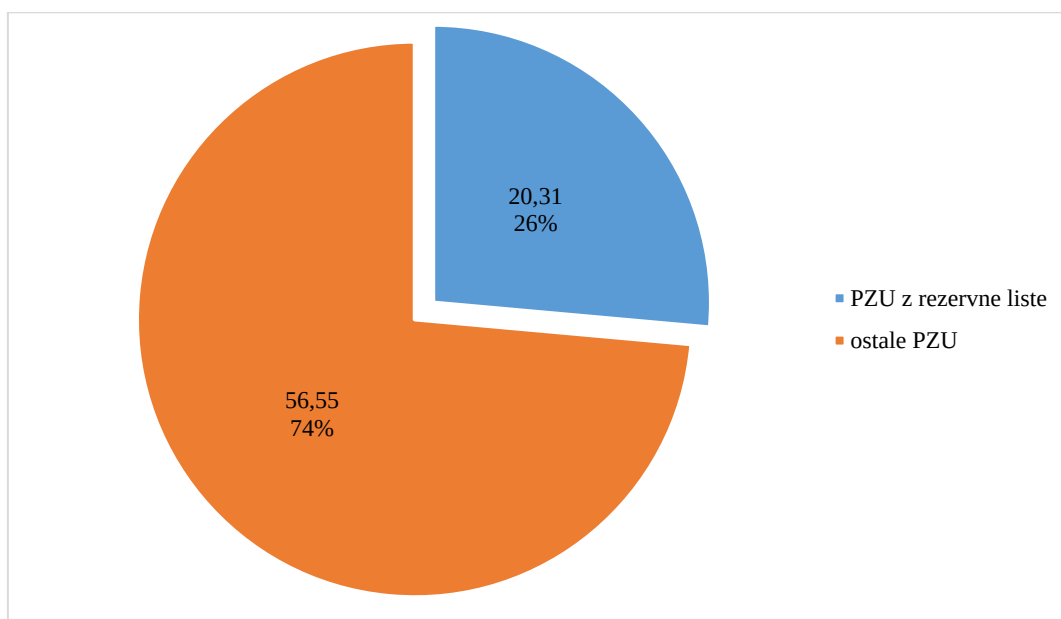


Slika 3: Poraba PZU po delovanju na povzročitelja okužbe v številu DDD/100 BOD.

Po pregledu literature o porabi PZU po celotni Sloveniji v letu 2014, smo ugotovili da je bila poraba vseh protibakterijskih ZU na OI večja v primerjavi z nekaterimi terciarnimi centri kot sta Univerzitetni klinični center Maribor (54 DDD/100 BOD) in bolnišnica

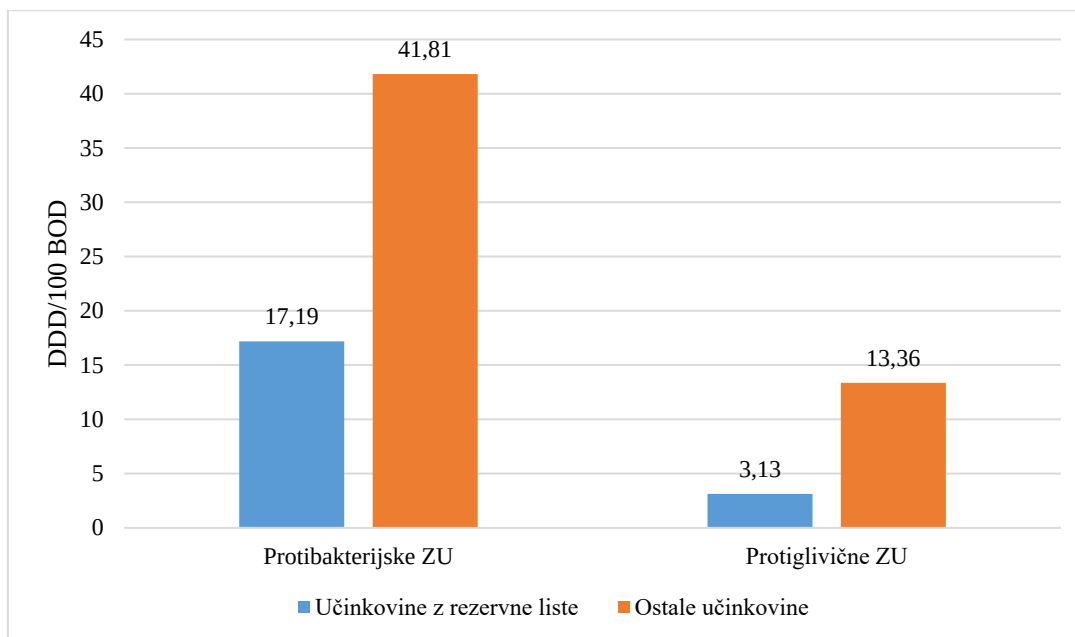
Golnik (53 DDD/100 BOD), vendar manjša kot na Univerzitetnem kliničnem centru Ljubljana (69 DDD/100 BOD). Glede na podatke iz istega leta o sekundarnih zdravstvenih ustanovah je poraba protibakterijskih ZU na OI nekoliko manjša kot v Splošni bolnišnici Izola (66 DDD/100 BOD), Splošni bolnišnici Celje (63 DDD/100 BOD) in Splošni bolnišnici Murska Sobota (60 DDD/100 BOD). Primerjali smo tudi podatke o porabi na OI iz leta 2014 in ugotovili, da se je poraba protibakterijskih ZU zvišala za 3 DDD/100 BOD oziroma 5 % (49).

Na OI so PZU z rezervne liste predstavljale četrtno vseh predpisanih PZU (26 %). Primerjavo rezervnih z ostalimi PZU smo v številu DDD/100 BOD prikazali na *Sliki 4*.



Slika 4: Poraba PZU z rezervne liste in ostalih PZU v številu DDD/100 BOD

29% predpisanih protibakterijskih ZU so predstavljale protibakterijske ZU z rezervne liste. Med predpisanimi protiglivičnimi ZU pa je bilo le 19 % rezervnih učinkovin. Rezultate v številu DDD/100 BOD smo prikazali na *Sliki 5*. Na rezervni listi upoštevani v raziskavi, ni bilo protivirusnih ZU.

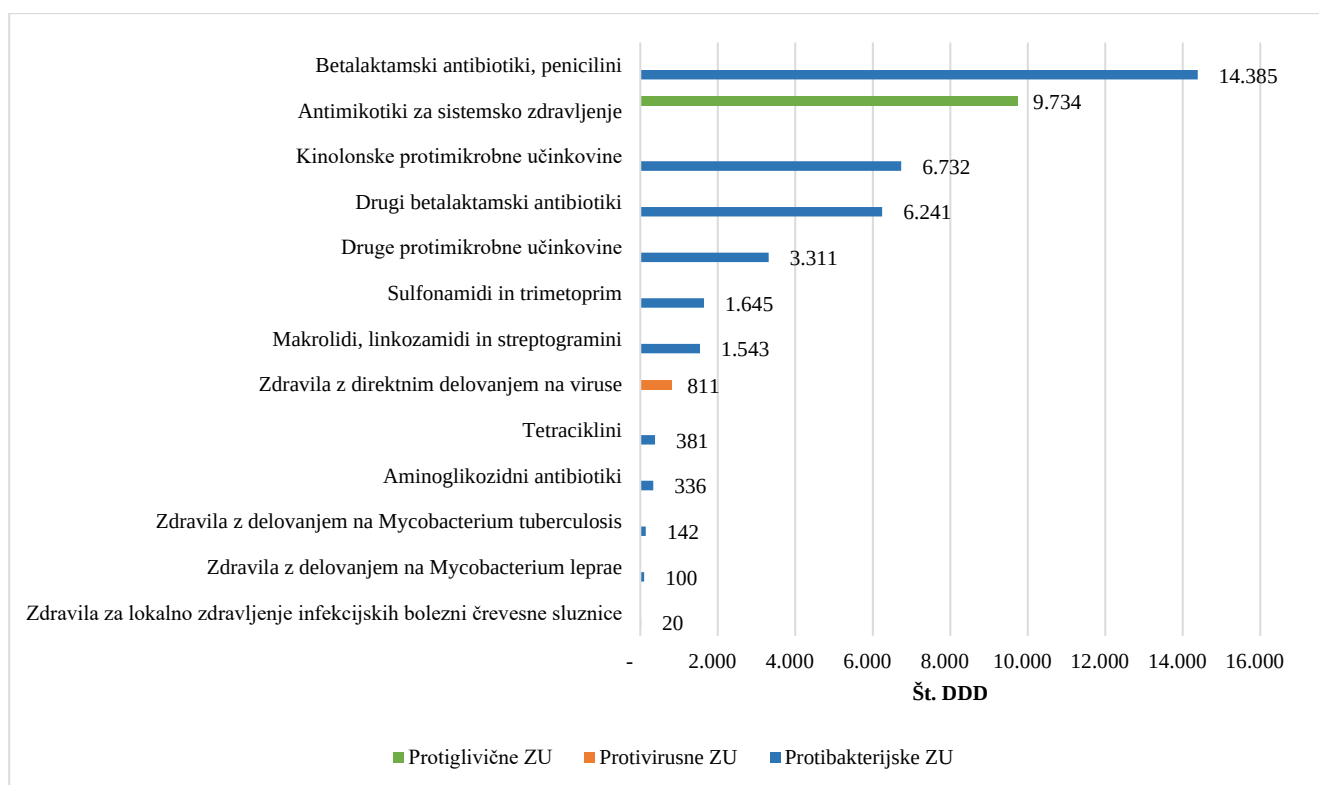


Slika 5: Primerjava porabe PZU z rezervne liste in ostalih PZU glede na delovanja na povzročitelja okužbe v številu DDD/100 BOD.

Vzrok za visok odstotek predpisanih rezervnih protibakterijskih ZU na OI bi lahko bil v neustreznem predpisovanju teh učinkovin. Po drugi strani so infekcije pri onkoloških bolnikih velikokrat zapletene in takrat je lahko zdravljenje s PZU z rezervne liste ustrezno.

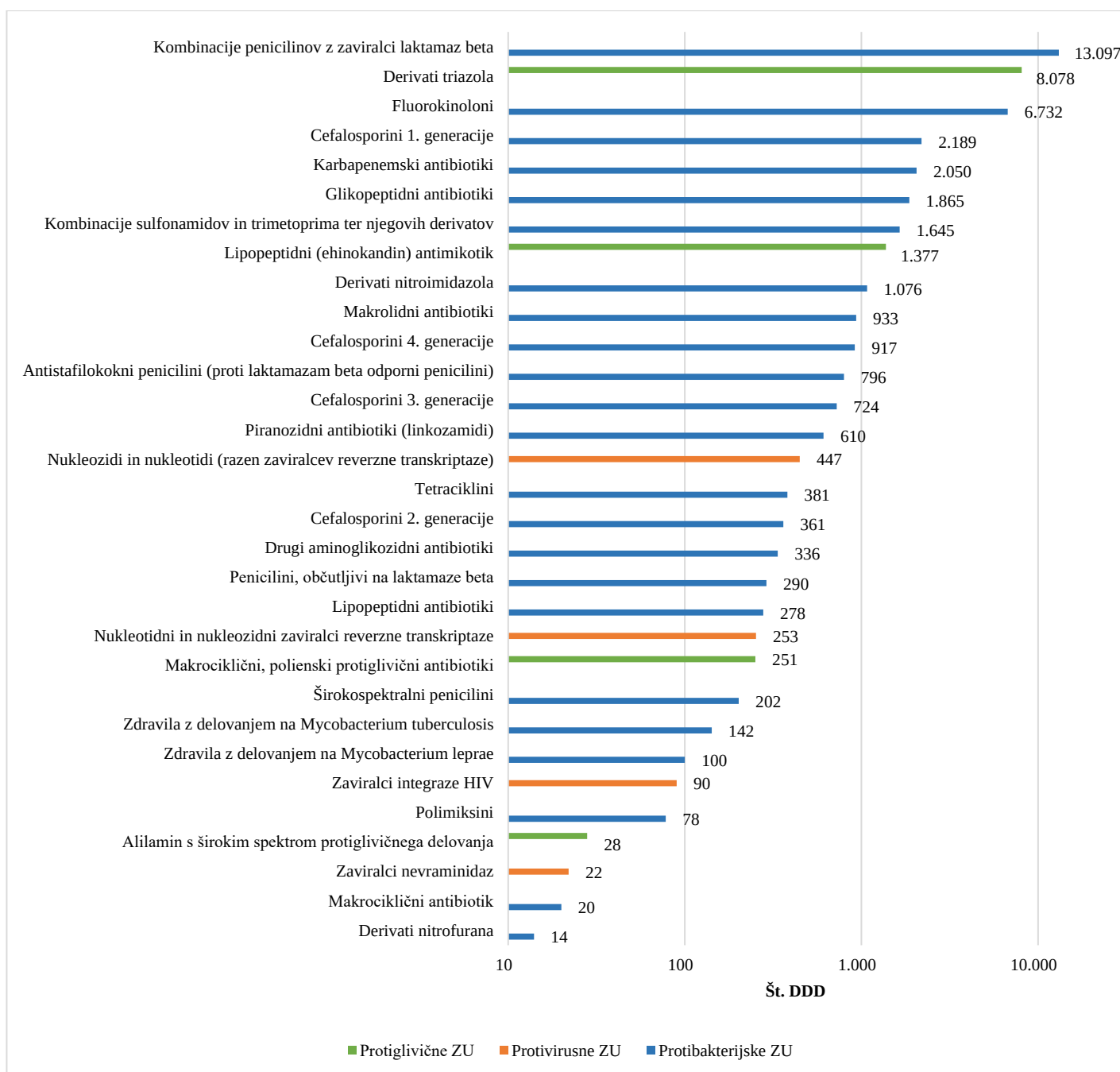
4.1.2. Poraba protimikrobnih zdravilnih učinkovin po razredih ATC klasifikacije

Za primerjavo z drugimi slovenskimi zdravstvenimi ustanovami smo naredili analizo porabe vseh PZU po 3. nivoju ATC klasifikacije (farmakološka podskupina) in rezultate glede na celokupno število DDD (45.382) prikazali na *Sliki 6*. Med vsemi PZU je bilo največ izdanih betalaktamskih antibiotikov - penicilinov (31,7 %), 21,45 % je bilo antimikotikov za sistemsko zdravljenje, nekoliko manj (14,83 %) pa kinolonskih protimikrobnih učinkovin. Sledijo drugi betalaktamski antibiotiki (13,75 %) ter druge protimikrobne učinkovine (7,30 %). Ostali razredi PZU so redkeje zastopani.



Slika 6: Število DDD PZU glede na 3. nivo ATC klasifikacije

Z analizo rezultatov porabe ZU glede na 4. nivo ATC klasifikacije ZU (kemična podskupina) smo ugotovili, da z najvišjim odstotkom prevladujejo kombinacije penicilinov z zaviralci laktamaz beta (28,86 %). Sledijo jim derivati triazola (17,80 %) in fluorokinoloni (14,83 %). Predpisane razrede vseh PZU smo prikazali na *Sliki 7*.



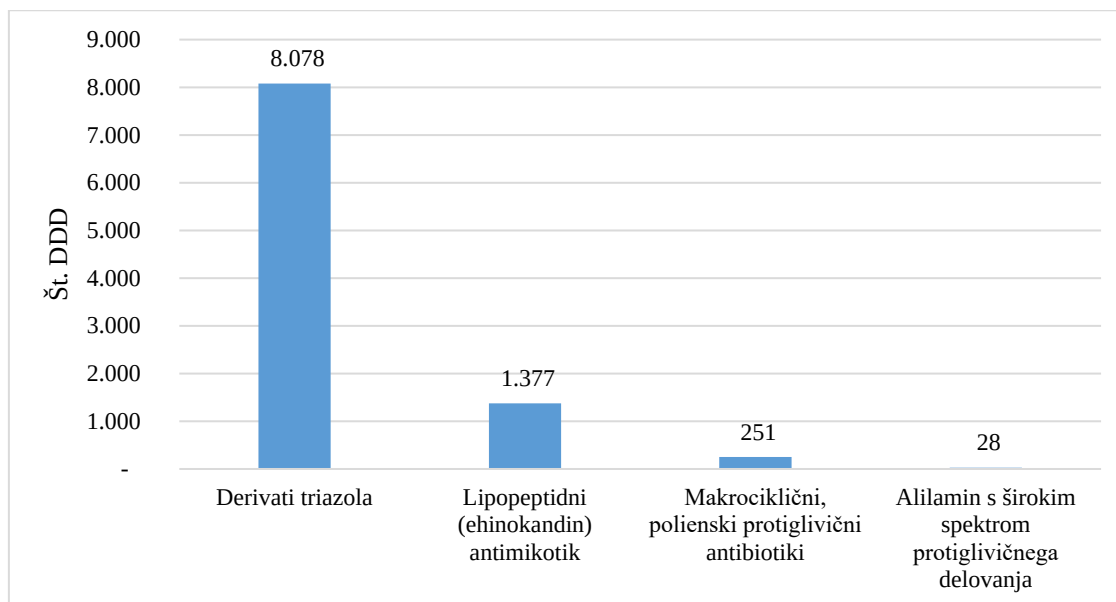
Slika 7: Število DDD PZU glede na 4. nivo ATC klasifikacije

Iz *Slike 7* razberemo, da so med protibakterijskimi ZU bili največkrat predpisani betalaktamski antibiotiki - penicilini (41,3 %), predvsem kombinacija amoksicilina in klavulanske kisline. To je skladno s porabo PZU po bolnišnicah v Sloveniji, kjer med protibakterijskimi ZU prav tako prevladujejo penicilini (49). Visoka poraba amoksicilina in klavulanske kisline na OI je lahko utemeljena pri onkoloških bolnikih z oslabljenim imunskim sistemom, saj je amoksicilin kot širokospektralna PZU zdravilo izbora pri

zdravljenju doma pridobljene pljučnice, po predlogih WHO pa tudi kot zdravilo izbora pri katerikoli lažji obliki pljučnice (50).

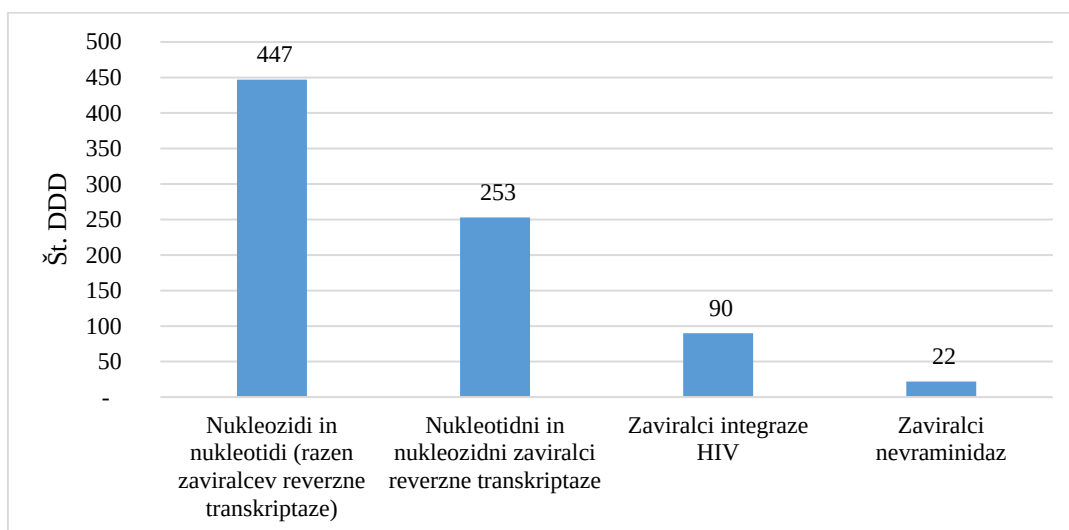
Veliko se predpiše tudi učinkovin iz razreda glikopeptidnih (teikoplanin, vankomicin) in karbapenemskih antibiotikov (ertapenem, imipenem/cilastatin, meropenem), ki spadajo na OI rezervno listo PZU, zato bi bilo treba zmanjšati predpisovanje učinkovin iz teh razredov.

Dodatno smo raziskali kateri razredi PZU prevladujejo med protiglivičnimi ZU in med protivirusnimi ZU in te podatke predstavili na *Sliki 8* in *9*. Med protiglivičnimi ZU so prevladovali derivati triazola (83 %), ki prav tako prevladujejo v ostalih bolnišnicah v Sloveniji. Med njimi je najpogosteje uporabljena ZU flukonazol (49). Flukonazol je velikokrat prva izbira za preprečevanje kandidoze pri bolnikih z oslabljenim imunskim sistemom in nevtropenijo zaradi kemoterapije, prav tako se predpisuje kot druga izbira pri zdravljenju kriptokoknega meningoencefalitisa (glivične okužbe centralnega živčnega sistema). Ker je flukonazol inhibitor izoencimov CYP2C9, CYP2C19, in CYP3A4, bi bilo zaradi morebitnih interakcij med zdravili potrebno dodatno spremljati varnost in učinkovitost sočasno uporabljenih zdravil ali čim bolj zmanjšati porabo flukonazola (51).



Slika 8: Število DDD protiglivičnih ZU glede na 4. nivo ATC klasifikacije

Med protivirusnimi ZU je bilo največ predpisanih ZU iz razreda nukleozidi in nukleotidi (razen zaviralcev reverzne transkriptaze) (55 %). Znotraj tega razreda je prevladoval valaciklovir, ki je predzdravilo učinkovine aciklovir in deluje na več vrst herpes virusov. Velikokrat se uporabi preventivno za preprečevanje okužb s herpes virusi pri rakavih pacientih med kemoterapijo in ostalih bolnikih z oslabljenim imunskim sistemom (52).



Slika 9: Število DDD protivirusnih ZU glede na 4. nivo ATC klasifikacije

4.1.2.1. Primerjava porabe PZU z rezervne liste in ostalih PZU po razredih ATC klasifikacije

Primerjali smo razrede PZU z rezervne liste po 4. nivoju klasifikacije z ostalimi PZU znotraj enakih ATC razredov in jih po celokupni naraščajoči porabi v številu DDD prikazali v *Preglednici VII*. Pri tem smo upoštevali le protibakterijske in protiglivične ZU, saj tekom raziskave nismo zasledili protivirusnih ZU na rezervni listi.

Preglednica VII: Primerjava porabe med PZU z rezervne liste in ostalimi PZU enakega razreda glede na 4. nivo ATC klasifikacije v številu DDD

ATC razred PZU	Število DDD	
	PZU z rezervne liste	Ostale PZU
Polimiksini	78	
Makrociklični, polienski protiglivični antibiotiki	251	
Lipopeptidni antibiotiki	278	
Drugi aminoglikozidni antibiotiki	191	145
Tetraciklini	21	360
Cefalosporini 3. generacije	624	100
Cefalosporini 4. generacije	917	
Lipopeptidni (ehinokandin) antimikotik	1.377	
Glikopeptidni antibiotiki	1.865	
Karbapenemski antibiotiki	2.050	
Derivati triazola	215	7.863
Kombinacije penicilinov z zaviralci laktamaz beta	4.127	8.970

Na podlagi rezultatov iz preglednice VII smo ugotovili:

- Glede na celokupno porabo protibakterijskih in protiglivičnih ZU prevladujejo učinkovine, ki niso na rezervni listi.
- Med karbapenemske antibiotike, glikopeptidne antibiotike, lipopeptidne (ehinokandin) antimikotike, cefalosporine 4. generacije, lipopeptidne antibiotike, polimiksine in makrociklične, polienske protiglivične antibiotike spadajo le učinkovine z rezervne liste.
- V razredu kombinacije penicilinov z zaviralci laktamaz beta se na OI predpiše veliko kombinacije piperacilin/tazobaktam, ki je zdravilo izbire pri nevtropeničnih rakavih bolnikih s povišano telesno temperaturo, ki bi lahko bila posledica bakterijske okužbe (53). Ena izmed indikacij za to zdravilo je tudi hujša oblika pljučnice, vključno z bolnišnično pridobljeno in ventilacijsko pljučnico, ki se pogosto pojavljata pri onkoloških bolnikih (54).
- Pri cefalosporinih 3. generacije prevladujejo učinkovine z rezervne liste (cefotaksim, ceftazidim, ceftriakson), kar bi bilo treba zmanjšati.
- Med drugimi aminoglikozidnimi antibiotiki je bila poraba amikacina z rezervne liste nekoliko višja od gentamicina, ki ni razvrščen na rezervno listo. Amikacin se uporablja predvsem pri zdravljenju resnih bolnišničnih okužb z MO odpornimi na več protibakterijskih ZU (npr. *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter*, *Enterobacter*). Lahko se uporabi tudi v kombinaciji z betalaktamskimi antibiotiki za

izkustveno zdravljenje okužb z gramnegativnimi bakterijami pri nevtropeničnih bolnikih (55).

4.1.3. Poraba in vrednost protimikrobnih zdravilnih učinkovin po pacientih

Pri analizi nas je zanimala tudi poraba protibakterijskih, protivirusnih in protiglivičnih ZU na pacienta. Na OI je pacient v času hospitalizacije povprečno prejel 26 DDD PZU. Najvišje skupno število DDD izdano za posameznega pacienta je bilo 434. Najvišje število DDD izdanih protibakterijskih ZU za posameznega pacienta bilo 337, največ protiglivičnih ZU, ki jih je prejel pacient je bilo 256 DDD, najvišje število DDD protivirusnih ZU pa 180. Vsa ta maksimalna števila DDD izdanih protibakterijskih, protiglivičnih in protivirusnih ZU močno odstopajo od povprečja na OI, prikazanega v *Preglednici VIII*.

Preglednica VIII: Povprečno, minimalno in maksimalno število DDD izdanih PZU na pacienta

	Povprečno število DDD na pacienta	Minimalno število DDD na pacienta	Maksimalno število DDD na pacienta
Skupno PZU	26	0,33	434
Protibakterijske ZU	20	0,33	337
Protiglivične ZU	24	0,75	256
Protivirusne ZU	12	1	180

Ker se posamezna zdravila precej razlikujejo po ceni, smo pregledali kakšno vrednost v € so predstavljale izdane PZU za posameznega pacienta (*Preglednica IX*). Najdražje zdravljenje s PZU za posameznega pacienta je bilo predpisano v vrednosti 36.401,87 €. Ta pacient je v raziskanem obdobju prejel kombinacijo piperacilina in tazobaktama, kaspofungin, kombinacijo imipenema in cilastatina, vankomicin, flukonazol, amoksisilin v kombinaciji s klavulansko kislino, ciprofloksacin in vorikonazol.

Povprečna vrednost protibakterijskih ZU za pacienta je znašala 162,58 €, protiglivičnih ZU 1.708,31 €, protivirusnih ZU pa 219,36 €. Pri protibakterijskem zdravljenju je najdražja terapija stala 6.316,15 €, pri protivirusnem zdravljenju pa 2.801,40 €. Protiglivična zdravila so dražja od ostalih dveh skupin, zato je najvišja vrednost protiglivične terapije za enega pacienta znašala 33.301,61 €.

Preglednica IX: Povprečna, minimalna in maksimalna vrednost PZU v € na pacienta

	Povprečna vrednost (€)	Minimalna vrednost (€)	Maksimalna vrednost (€)
Skupno PZU	559,90	1,32	36.401,87
Protibakterijske ZU	162,58	1,32	6.316,15
Protiglivične ZU	1.708,31	2,67	33.301,61
Protivirusne ZU	219,36	3,28	2.801,40

4.1.4. Primerjava vrednosti izdanih PZU z rezervne liste in ostalih PZU

Primerjali smo tudi kakšno vrednost v € so imele PZU z rezervne liste in ostale PZU. Za ustreznejšo primerjavo smo delili vrednosti PZU z rezervne liste (846.383,04 €) z izdanim številom DDD teh PZU (11.994 DDD). Dodatno smo izračunali in prikazali v *Preglednici X* primerjavo med vrednostjo rezervnih in ostalih protibakterijskih, protivirusnih in protiglivičnih ZU. Primerjave za protivirusne ZU nismo naredili, saj v obdobju raziskave ni bilo protivirusnih ZU na rezervni listi.

Preglednica X: Primerjava vrednosti PZU z rezervne liste in ostalimi PZU v €/št. DDD

	Vrednost (€/št. DDD) PZU z rezervne liste	Vrednost (€/št. DDD) ostalih PZU
Skupno PZU	70,56	4,39
Protibakterijske ZU	17,93	4,11
Protiglivične ZU	360,31	3,91
Protivirusne ZU		17,58

PZU uvrščena na rezervno listo so večinoma dražja od ostalih PZU. Pri primerjavi protibakterijskih ZU, je vrednost nekoliko višja za ZU z rezervne liste. Med vsemi PZU pa so najvišjo vrednost dosegle protiglivične ZU z rezervne liste, kljub temu da jih ni bilo veliko izdanih v primerjavi s protibakterijskimi ZU. Ti rezultati prikazujejo visoko ceno protiglivičnih zdravil z rezervne liste.

Rezultati ne prikazujejo celotnega stroška bolnikovega zdravljenja, ampak zgolj vrednost predpisanih zdravil t.j. ceno zdravila. Če bi želeli prikazati dejanski strošek zdravljenja s PZU, bi morali upoštevati tudi strošek osebja, material za pripravo in aplikacijo zdravila,

strošek zdravljenja neželenih učinkov, ki se pojavijo ob uporabi teh zdravil ter drugih morebitnih zapletov.

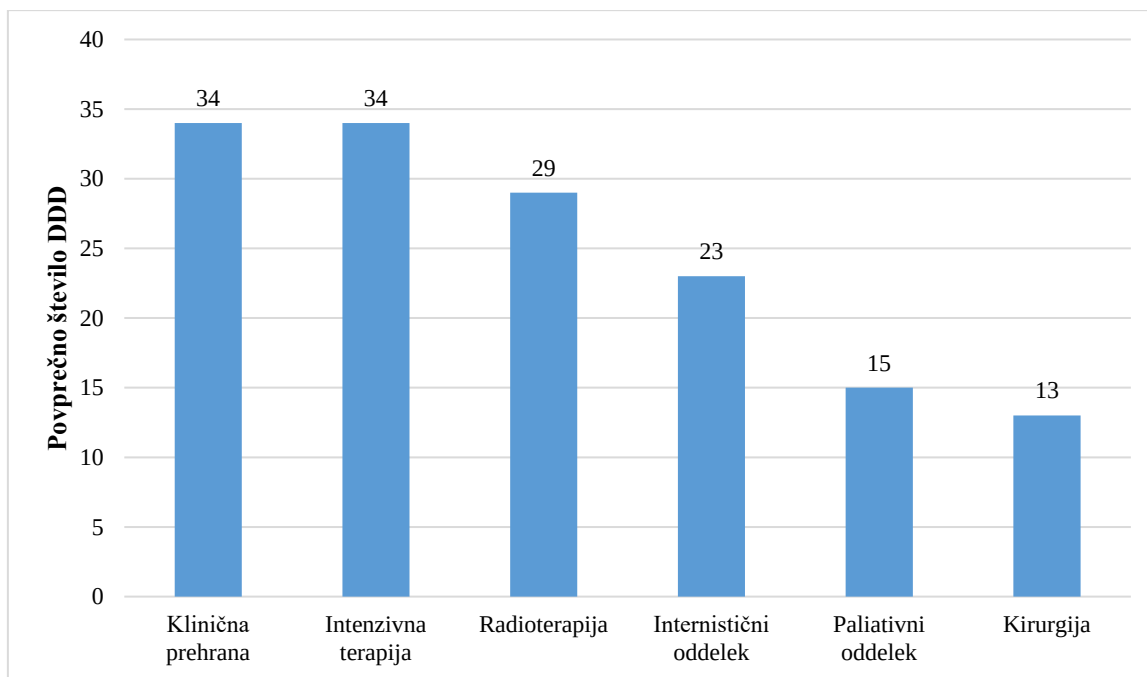
4.1.5. Poraba protimikrobnih zdravilnih učinkovin po oddelkih

Od vseh 1.768 pacientov, ki so prejeli PZU, je bilo največ pacientov (599) v preiskovanem obdobju zdravljenih na oddelku za radioterapijo, nekaj manj (588) na internističnem oddelku ter 560 na kirurgiji. 225 pacientov se je zdravilo na drugih oddelkih (*Preglednica XI*). Večja vsota pacientov po oddelkih je posledica tega, da je bilo veliko pacientov hospitaliziranih na več oddelkih, saj jih po obravnavi na enem oddelku, velikokrat premestijo tudi na druge oddelke, kjer so nadaljevali s terapijo. Pri analizi podatkov smo zato opazili, da so v času hospitalizacije bile naročilnice za istega pacienta izdane na različnih oddelkih.

Preglednica XI: Št. pacientov, BOD in števila DDD PZU po oddelkih

Oddelek	Število DDD ostalih PZU	Število DDD PZU z rezervne liste	BOD	Št. pacientov
Radioterapija	14.686	2.652	17.989	599
Internistični oddelek	9.509	4.333	24.527	588
Kirurgija	5.458	1.853	12.121	560
Intenzivna terapija	2.651	2.689	2.063	157
Klinična prehrana	784	357	944	34
Paliativni oddelek	397	110	1.399	34
VSOTA	33.485	11.994	59.043	1.972

Analiza porabe PZU po oddelkih je pokazala, da so povprečno največ PZU prejeli pacienti na oddelkih za klinično prehrano in intenzivno terapijo (*Slika 10*).

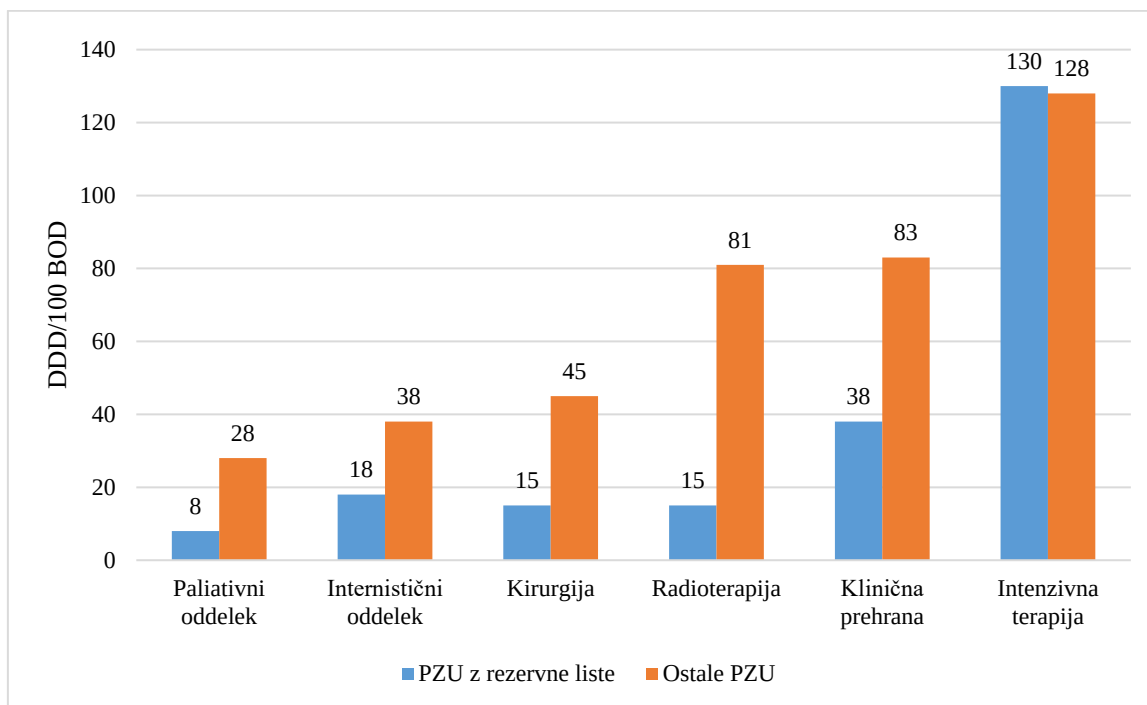


Slika 10: Povprečno število DDD izdanih PZU na pacienta po oddelkih

Na oddelku za intenzivno terapijo so najpogosteje hospitalizirani pacienti po velikih operativnih posegih ali pacienti, ki so zaradi zapletov pri sistemskem zdravljenju v zelo slabem zdravstvenem stanju. Oddelek za klinično prehrano ima visoko povprečno število DDD, saj se tu zdravijo najzahtevnejši bolniki, ki imajo predpisano totalno parenteralno prehrano ali hranjenje po sondi, ob pridruženih boleznih in okužbah. Trajanje hospitalizacije pri teh pacientih je daljše. Po povprečnem številu DDD na pacienta sledita oddelka za radioterapijo in internistični oddelek, kjer so najpogosteje hospitalizirani pacienti z zapleti po obsevanju ali sistemski terapiji (kot so febrilne nevtropenije in vnetje katetrov), kar zahteva protimikrobno zdravljenje.

Nekoliko manj PZU so prejeli pacienti na paliativnem oddelku. Tam so hospitalizirani tudi terminalni pacienti, katerim se protimikrobna terapija ne predpisuje, nekaj PZU pa se pri pacientov hospitaliziranih na tem oddelku uporablja za lajšanja simptomov pri pacientih, ki se ne zdravijo aktivno s sistemsko ali drugo specifično onkološko terapijo. Najnižje povprečje števila DDD je bilo tudi na oddelku za kirurgijo, kar je posledica povprečno kratke ležalne dobe pacientov na tem oddelku, saj se na kirurgiji s PZU večinoma zdravijo le zapleti po operaciji, ali preventivno predpišejo PZU zaradi kirurške profilakse.

Preračunali smo tudi porabo PZU z rezervne liste in ostalih PZU v številu DDD/100 bolnišnično oskrbovanih dni in rezultate prikazali na *Sliki 11*.



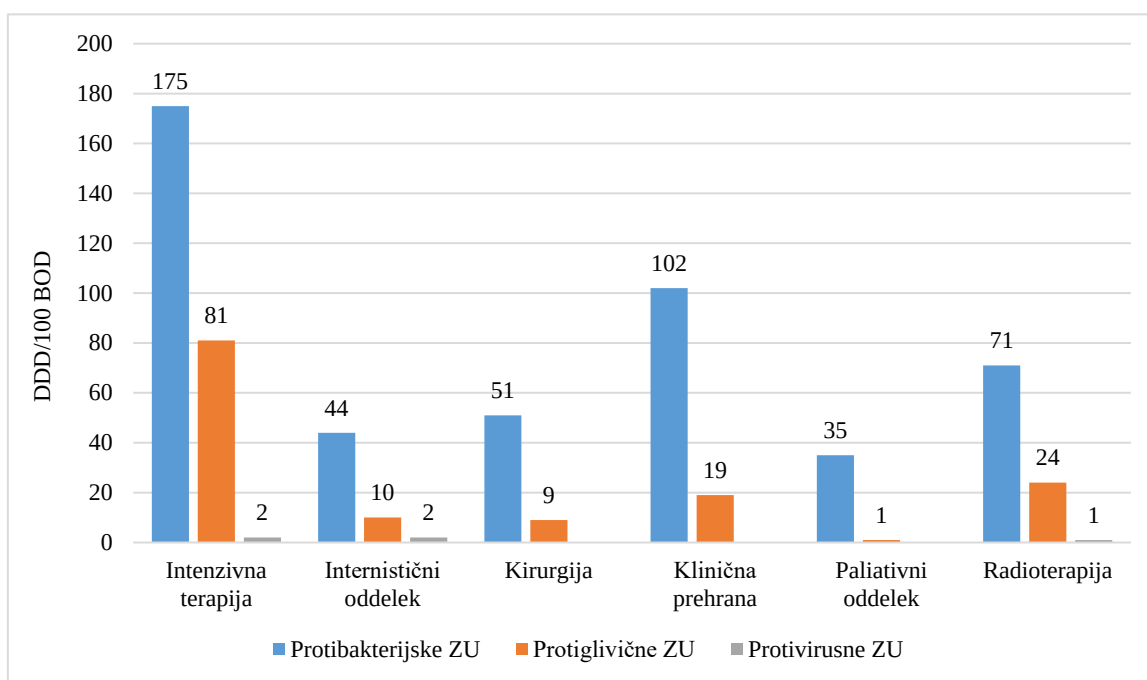
Slika 11: Primerjava med porabo PZU z rezervne liste in ostalih PZU po oddelkih v številu DDD/100 BOD

Glede na podatke iz ostalih slovenskih zdravstvenih centrov, se je na OI izdalo manj PZU na internističnem oddelku, vendar nekoliko več na kirurgiji in intenzivni terapiji (49).

Po oddelkih na OI prevladujejo PZU, ki niso na rezervni listi, z izjemo intenzivne terapije, kjer je število DDD/100 BOD PZU z rezervne liste približno enako kot št. DDD/100 BOD ostalih PZU. Majhna razlika med PZU z rezervne liste in ostalimi PZU je bila tudi na internističnem oddelku. Na teh oddelkih je večja poraba PZU z rezervne liste lahko pričakovana, saj se tu zdravijo pacienti z bolj kompleksnimi okužbami.

4.1.5.1. Poraba protimikrobnih zdravilnih učinkovin po delovanju na povzročitelja okužbe na različnih oddelkih

Preverili smo porabo protibakterijskih, protiglivičnih in protivirusnih ZU po oddelkih in jo v številu DDD/100 BOD prikazali na *Sliki 12*.



Slika 12: Poraba PZU po oddelkih, glede na vrsto PZU v številu DDD/100 BOD

Podrobneje smo analizirali razmerje med porabo protibakterijskih in protiglivičnih ZU na posameznem oddelku, saj se protivirusne ZU niso izdale na vseh oddelkih. Na intenzivni terapiji je bilo razmerje protibakterijske: protiglivične ZU 2:1, na internističnem oddelku je bilo nekoliko višje (4:1). Nekateri pacienti na teh oddelkih imajo zaradi kemoterapije oslavljen imunski odziv in večjo občutljivost organizma za okužbe, tako da so bolj dovzetni za glivične okužbe, kar se kaže v visoki porabi protiglivičnih ZU na teh oddelkih. Prav tako pa se pri njih lahko pojavijo virusne okužbe, zato je bilo na internističnem oddelku in intenzivni terapiji izdanih tudi nekaj protivirusnih ZU.

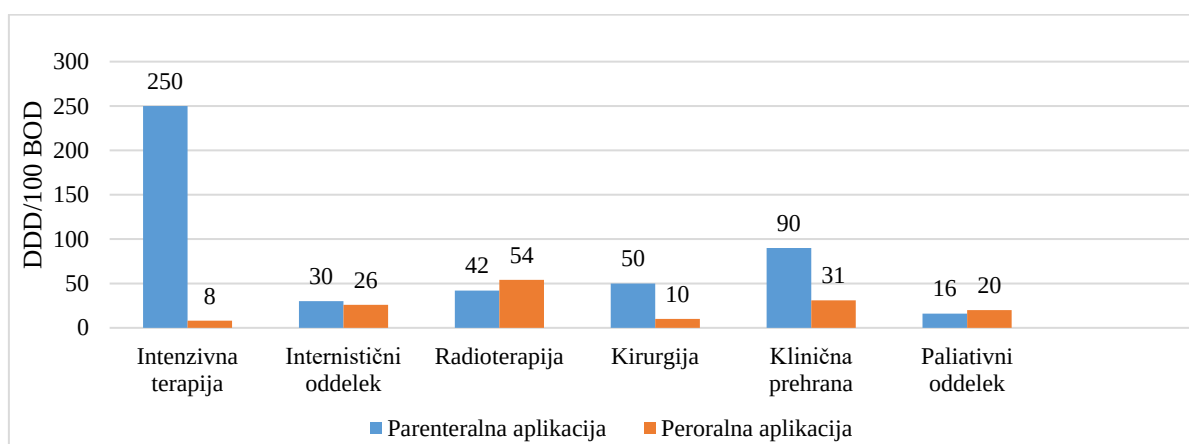
Nekaj protivirusnih ZU je bilo izdanih tudi na oddelku za radioterapijo, saj so tam nekateri pacienti bolj dovzetni za razne okužbe zaradi posledic obsevanja na njihov imunski sistem. Razmerje med protibakterijskimi in protiglivičnimi ZU na radioterapiji pa je bilo 3:1.

Na paliativnem oddelku se večini pacientov več ne predpisuje specifične onkološke terapije in aktivne sistemske terapije, kar se v naših rezultatih kaže kot najmanjša poraba protibakterijskih ZU na tem oddelku, protiglivičnih ZU pa je bilo predpisanih zanemarljivo malo. Na oddelku klinične prehrane je prav tako zelo majhna poraba PZU, prevladuje pa poraba protibakterijskih ZU, saj je razmerje med protibakterijskimi in protiglivičnimi ZU kar 5:1. Na kirurgiji lahko opazimo največje razmerje kar 6:1, saj se na tem oddelku

pojavljajo večinoma bakterijske okužbe, redkeje se srečajo z glivičnimi obolenji. Prav tako se preventivno pred operacijo dajejo le protibakterijske ZU za preprečitev bakterijske okužbe.

4.1.5.2. *Poraba protimikrobnih zdravilnih učinkovin po načinu aplikacije na različnih oddelkih*

Želeli smo preveriti ali se na posameznih oddelkih predpisuje več peroralne ali parenteralne aplikacije zdravil. Pri tem smo izpustili primerjavo med PZU z rezervne liste in ostalimi PZU, saj je večina PZU z rezervne liste namenjena za parenteralno aplikacijo. Rezultate smo prikazali na *Sliki 13*.



Slika 13: Poraba PZU po oddelkih glede na način aplikacije v številu DDD/100 BOD

Ugotovili smo, da na intenzivni terapiji, klinični prehrani in kirurgiji izrazito prevladuje parenteralna aplikacija, na ostalih oddelkih pa je poraba parenteralno apliciranih zdravil uravnotežena s peroralno apliciranimi zdravili.

Na intenzivni terapiji prevladuje parenteralna aplikacija, saj je pri pacientih na tem oddelku glede na njihovo zdravstveno stanje peroralna aplikacija le redko možna. Na tem oddelku smo tudi opazili največjo razliko med predpisano parenteralno ter peroralno aplikacijo. Na oddelku za klinično prehrano so hospitalizirani najzahtevnejši bolniki, ki imajo zaradi zdravstvenega stanja predpisano parenteralno prehrano, zato se tudi pridružene bolezni in okužbe zdravijo z večinoma parenteralno apliciranimi zdravili. Na kirurgiji je bila razlika nekoliko manjša, vendar kljub temu opazna. Na oddelku za kirurgijo se PZU pred posegom preventivno aplicirajo parenteralno, prav tako med posegom, zaradi stanja zavesti pacienta. Po operativnem posegu pa se zdravila velikokrat začasno aplicirajo v obliki infuzije, nato

pa preidejo na peroralno terapijo. Namreč takoj po operativnem posegu pacienti niso mobilni in so večinoma v ležečem stanju. V primeru, da je bila opravljena operacija na črevesju, je parenteralna aplikacija najbolj primerna zaradi primerne absorpcije.

Prav tako je na internističnem oddelku nekoliko prevladovala parenteralna pred peroralno aplikacijo. Na radioterapiji in paliativnem oddelku je bilo več peroralno apliciranih zdravil, vendar v zanemarljivem odstotku.

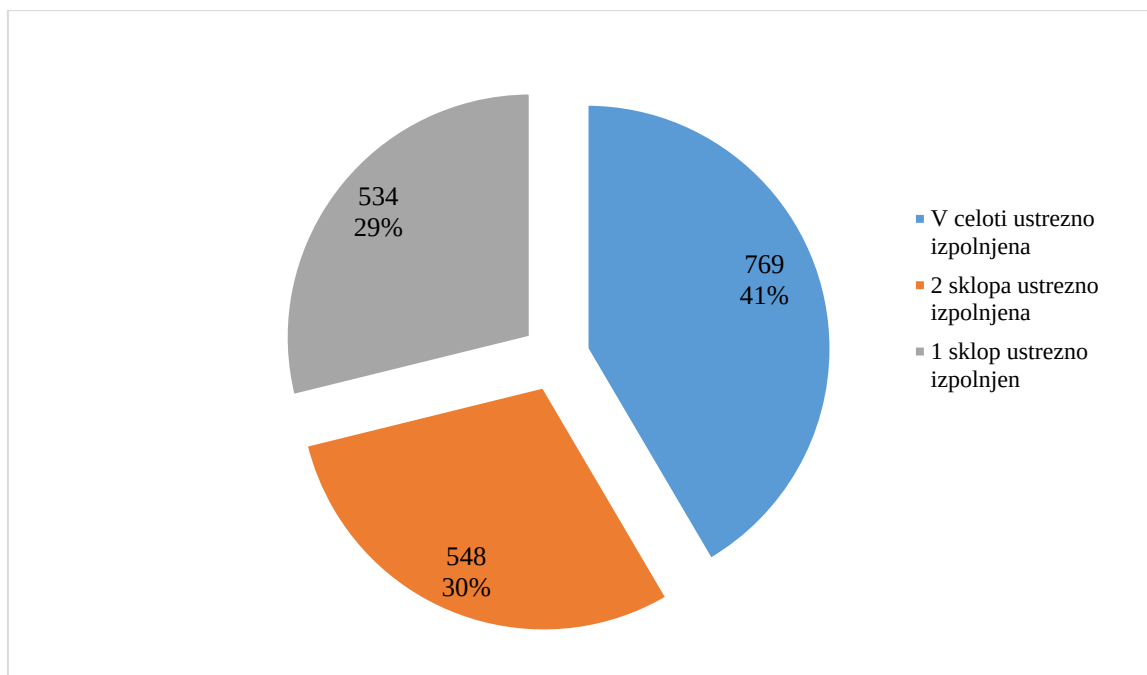
4.2. Rezultati analize izpolnjenosti naročilnic za rezervne protimikrobne učinkovine

V naslednji fazi študije smo pregledali vseh 1.851 izdanih papirnatih »Naročilnic za rezervne protimikrobne učinkovine«. Podrobno smo pregledali celotno naročilnico, ter natančno analizirali kateri sklopi so bili ustrezno izpolnjeni. 1.208 naročilnic je bilo ustrezno izpolnjenih v delu kjer so podatki o bolniku, med vsemi naročilnicami je le 871 naročilnic imelo ustrezno izpolnjen del o namenu uporabe, največ (1.794) pa so bile ustrezno izpolnjene v polju o naročenem zdravilu. Število ustrezno izpolnjenih naročilnic po sklopih, smo prikazali v *Preglednici XII*.

Preglednica XII: Število ustrezno izpolnjenih naročilnic po sklopih (n=1851).

Sklopi na naročilnici	Ustrezno izpolnjene
Podatki o bolniku	1.208 (65%)
Namen uporabe	871 (47%)
Naročeno zdravilo	1.794 (97%)

Dodatno nas je zanimalo koliko naročilnic je bilo ustrezno izpolnjenih v celoti (v vseh treh sklopih), koliko v dveh sklopih in koliko v le enem. Rezultati so prikazani na *Sliki 14*. Ugotovili smo da je 769 naročilnic bilo ustrezno izpolnjenih v celoti, 548 naročilnic pa v 2 sklopih, pri čemer so bili največkrat ustrezni podatki v sklopih o bolniku in naročenem zdravilu. Od vseh naročilnic jih je bilo 534 ustrezno izpolnjenih le v enem sklopu, največkrat v delu o naročenem zdravilu.



Slika 14: Ustrezna izpolnjenost »Naročilnic za rezervne protimikrobne učinkovine« po sklopih (n=1851).

Pri vseh naročilnicah so bila izpolnjena polja oddelek in stroškovno mesto, datum in zdravnik. Pri večini naročilnic ni bil izpolnjen spodnji del o načinu priporočila (Zdravilo je priporočil infektolog: po telefonu, osebno).

Na podlagi rezultatov smo ugotovili, da »Naročilnice za rezervne protimikrobne učinkovine« prihajajo v lekarno zelo pomanjkljivo izpolnjene, kar onemogoča farmacevtu ustrezno obravnavo naročilnice. Pri pomanjkljivo izpolnjenem delu »podatki o bolniku« klinični farmacevt ne more preveriti ustreznosti izbranega zdravila ter predpisanega odmerka na podlagi morebitne zmanjšane ledvične ali jetrne funkcije, nevtropenije ali predhodne operacije, če predpisovalec ustrezno ne izpolni dela o namenu uporabe. Ker farmacevt velikokrat nima podane indikacije pri pacientu za določeno zdravilo, ne more potrditi ustreznosti predpisanega zdravila. V primeru, da se v delu »namen uporabe« ne izpolni del o kirurški profilaksi, farmacevt ne more preveriti ustreznosti dolžine zdravljenja, ki je predpisana pacientu, saj se pri kirurški profilaksi izda zdravilo v maksimalno enim ali dveh odmerkih. Prav tako je treba preveriti ali je za kirurško profilakso bilo predpisano primerno zdravilo glede na smernice. Če ni izpolnjen del o usmerjenem ali izkustvenem zdravljenju, farmacevt ne more potrditi pravilne izbire zdravila, glede na odvzete kulture ali izoliran mikroorganizem. V tem delu je pomemben

podatek o mestu okužbe, saj brez tega farmacevt v lekarni nima dovolj informacij, da bi preveril izbiro zdravila, odmerka ter načina aplikacije le-tega.

Pri večini pregledanih naročilnic je bil v celoti ustrezno izpolnjen le del o naročenem zdravilu. V primeru, da v tem delu ni izpolnjen podatek o predvidenem trajanju zdravljenja ali pa predpisan odmerek zelo odstopa od normalnega oziroma pogosto predpisanega odmerka, kar bi lahko vodilo v neustrezno zdravljenje pacienta s predpisanim zdravilom, mora farmacevt ukrepati. Farmacevt velikokrat posreduje tako, da pokliče zdravnika, ki je zdravilo naročil, mu svetuje o dolžini trajanja zdravljenja z izbranim zdravilom, ter ga opozori na previsoki odmerek.

Na naročilnicah je bilo redko označeno priporočilo infektologa, zato sklepamo, da se predpisovalci pogosto ne posvetujejo z infektologom, kot to priporočajo smernice za zmanjšanje protimikrobne odpornosti v bolnišnicah.

4.3. Rezultati analize skladnosti podatkov o naročenih in apliciranih zdravilih

Preverjali smo predpisane PZU iz računalniškega sistema lekarne in aplicirane PZU na temperaturnih listih pacientov. Izmed vseh 33 pacientov je 7 pacientov (21%) poleg predpisanih zdravil, prejelo tudi PZU, ki niso bile predpisane na njihovo ime. Sklepamo, da so ti pacienti prejeli zdravilo, ki je bilo naročeno za drugega pacienta, ker ga le-ta ni več potreboval ali pa so na oddelku naročili preveč zdravila. Zaradi sledljivosti in spremljanje porabe PZU, je zdravila ki jih pacient ne prejme, treba vrniti v lekarno OI.

Pri preostalih 26 pacientih, ki so prejeli le zdravila izdana na njihovo ime, smo po pregledu temperaturnih listov ugotovili, da so na njihova imena bile izdane večje količine zdravil, kot so jih dobili aplicirane. Ker preostanek zdravil ni prispel nazaj v lekarno OI, sklepamo da so se ta zdravila shranila na oddelku.

Iz temperaturnih listov pacientov v tem delu raziskave smo ugotovili, da so vsi pacienti prejeli nekatere PZU še preden so bile te predpisane na naročilnico na njihovo ime. Ker posledično farmacevti v lekarni ne razpolagajo s podatkom o celokupni količini apliciranega zdravila, ni zagotovljena popolna sledljivost.

Za zagotovitev sledljivosti bi bilo smiselno uvesti elektronske temperaturne liste in elektronsko beleženje aplikacij zdravil. Tako bi v vsakem trenutku farmacevt v lekarni

vedel koliko izdanega zdravila je pacient prejel, koliko ga je na oddelku in koliko ga je ob prekinitvi zdravljenja potrebno vrniti v lekarno.

4.4. Optimizacija upravljanja protimikrobnih zdravilnih učinkovin na OI

4.4.1. Predlogi za spremembe v procesu naročanja in izdaje protimikrobnih zdravilnih učinkovin z rezervne liste

Razlog za pomanjkljivo izpolnjene »Naročilnice za rezervne protimikrobne učinkovine« je pogosto pomanjkanje časa in nevoljnost do administrativnega dela, zato predlagamo sledeče spremembe nekaterih polj iz naročilnice in izpostavitve podatkov, ki pripomorejo k hitrejši in boljši celostni obravnavi naročilnice s strani farmacevta:

- Namesto polja s podatkom o osnovni diagnozi bi v to polje postavili »diagnoza, zaradi katere je predpisano zdravilo« saj je na OI osnovna diagnoza pri vseh pacientih obolelost za vrsto raka.
- Pri delu podatkov o pacientu bi dodali še telesno maso, višino in površino, kar bi pripomoglo k preverjanju ustreznosti odmerkov zdravil, ki se predpisujejo glede na te parametre.
- Pri polju vezano na okvaro ledvic bi predpisovalec moral v primeru, da ima pacient oslajeno delovanje ledvic, vpisati vrednosti serumskega kreatinina pacienta. To bi farmacevtu omogočilo preverjanje ustreznosti predpisanega odmerka zdravila.

V zadnjih letih zdravstvo stremi k digitalizaciji, zato predlagamo uvedbo elektronske naročilnice (e-naročilnice) za rezervne PZU, ki bi olajšala delo zdravnikom in omogočila farmacevtom dostop do nabora podatkov, potrebnih za izdajo zdravil. Kot učinkovit način naročanja zdravil se je digitalizacija pokazala že v drugih evropskih državah (38).

Na OI je že delno implementiran elektronski sistem naročanja zdravil, vendar trenutno ni mogoče naročiti zdravil z rezervne liste. Predlagamo nadgradnjo računalniškega programa OI z možnostjo naročanja zdravil z rezervne liste in povezavo sistema z elektronskimi kartotekami pacientov. Na OI je računalniški program z elektronskimi kartotekami pacientov, temperaturnimi listi, podatki o izdanih in predpisanih zdravilih in mnogimi drugimi možnostmi v testni fazi. Po implementaciji tega programa bi se program e-

naročilnic enostavno povezal z osnovnim programom bolnišnice in iz njega pridobil potrebne podatke o pacientu. Po izpolnitvi e-naročilnice bi ta prispela v sistem lekarne OI, kjer bi jo farmacevt ustrezno obravnaval. Po izdaji zdravila in potrditvi naročilnice s strani kliničnega farmacevta bi se izpolnjena naročilnica pretvorila v izdajnico. Izgled predloga elektronske izdajnice (izpolnjene in potrjene e-naročilnice) smo prikazali na *Sliki 15*.

ONKOLOŠKI INŠTITUT LJUBLJANA					
NAROČILNICA ZA REZERVNE PROTIMIKROBNE UČINKOVINE					
Zdravnik: dr. Janez Zagor (251300056) Oddelek: C2-INT Stroškovno mesto: 33232			Datum: 20.09.2017 Čas: 09:58 Priporočilo infektologa: DA Dr. Jože Novak		
PODATKI O BOLNIKU					
Ime, Priimek: Saša Vzorec Popis: 5682/17 Starost (let): 45		Teža: 53kg Višina: 172cm Tel.površina: 1,75m²		Predhodno protimikrobno zdravljenje: 	
Alergija na zdravila: DA: penicilin		Nadaljevanje zdravljenja: Ne			
Diagnoza, zaradi katere je predpisano zdravilo: Bakterijska okužba		Doma pridobljena okužba: Ne Bolnišnična okužba: Ne			
Posebna stanja:					
Nevtropenija: DA Predhodna operacija: Ne		Okvara ledvic: DA Okvara jeter: Ne		S-krea: 1,4 mg/mL	
NAMEN UPORABE					
Mesto okužbe: ▼ koža/podkožje 			Kirurška profilaksa: DA Operacija: Leve dojke		
Izkušveno zdravljenje: Ne Odvzete kulture: /			Usmerjeno zdravljenje: Ne Izoliran MO: / Občutljivost (S): /		
NAROČENO ZDRAVILO					
Učinkovina	Način aplikacije	Odmerek	Št. odmerkov/dan	Predvideno trajanje (dni)	IZDANO ZDRAVILO
▼ cefazolin	▼ i.v.	1 g	1	1	Zdravilo Izdana količina CEFAMEZIN 1 viala
KOMENTAR					
Farmacevt: Tina Kovačič (25426006) Datum izdaje: 20.9.2017 Čas izdaje: 10:27					

Slika 15: Izdajnica elektronske naročilnice

Z rdečo barvo so označeni podatki, ki bi se samodejno izpolnili iz povezanega sistema bolnišnice. Samodejno bi se ob prijavi v sistem e-naročanja izpolnili podatki o šifri, imenu in priimku zdravnika, oddelku in stroškovnem mestu. Prav tako bi se podatki o pacientu

(ime, priimek, popis, starost, diagnoza, alergija na antibiotike, telesna masa, višina in površina) samodejno izpolnili ob naročanju zdravil. Znak »▼« prikazuje možnost izbire podatkov iz spustnega seznama.

Predpisovalec bi moral v delu naročilnice s podatki o bolniku izbrati možnost doma pridobljene ali bolnišnične okužbe, kjer bi v vsakem polju moral obkljukati »Da« ali »Ne«. S tem bi zagotovili, da predpisovalec ne pusti neizpolnjen noben del naročilnice. Po istem načinu bi moral izbrati »Da« ali »Ne« v polju o nadaljevanju zdravljenja, kjer bi moral vpisati predhodno protimikrobno zdravljenje pacienta. V primeru, da bi v polju posebna stanja pri »okvara ledvic« izbral »Da«, bi pred oddajo naročilnice moral obvezno izpolniti tudi vrednost serumskega kreatinina pacienta.

V delu o namenu uporabe zdravila, bi iz spustnega seznama izbral mesto okužbe, pri kirurški profilaksi, izkustvenem ali usmerjenem zdravljenju pa označil »Da« ali »Ne« in ob tem vpisal potrebne podatke (npr. operacija, odvzete kulture, izoliran MO, občutljivost). Pri poljih o naročenem zdravilu bi zdravnik izbral učinkovino in način aplikacije ter vpisal odmerek, število odmerkov na dan in predvideno trajanje zdravljenja. Sistem e-naročilnic ne bi dovolil oddaje naročilnice, dokler ne bi bili izpolnjeni vsi deli naročilnice. Ker velikokrat obstajajo izjeme pri pacientih in zdravljenju, bi zdravnik imel možnost napisati dodatne komentarje, ki bi bili vidni farmacevtu ob obravnavi naročilnice.

Ob prejemu e-naročilnice v računalniški sistem lekarne OI, bi se samodejno izpolnila ime, priimek in šifra farmacevta, ta pa bi vnesel črtno kodo izdanega zdravila ali izbral iz spustnega seznama, ter vpisal izdano količino zdravila.

4.4.2. Predlogi za optimizacijo uporabe protimikrobnih zdravilnih učinkovin na OI

Uvedba e-naročilnice je le ena izmed potrebnih sprememb za izboljšanje sistema predpisovanja. Nekateri ukrepi za uvedbo nadzorovane rabe PZU so omenjeni v nacionalnih predlogih NIJZ. Potrebni pa so dodatni ukrepi na nivoju zdravstvenega osebja, ustanove in celotnega sistema, pri tem pa se lahko zgledujemo po Združenih državah Amerike (ZDA) in nekaterih evropskih državah, kjer so z ukrepi skozi leta uspeli zmanjšati pojav protimikrobne odpornosti (30,33,41).

Med ukrepe, ki bi jih poskušali implementirati na OI spadajo:

- **Uvedba nadzorovane rabe PZU**

Najpomembnejši ukrep za optimizacijo uporabe PZU je uvedba programa nadzorovane rabe PZU na OI, pri katerem bi glavno vlogo imela multidisciplinarna ekipa, sestavljena iz zdravnika, infektologa in kliničnega farmacevta. Kot primer pa bi lahko vzeli smernice za implementacijo ABS na Nizozemskem, saj je tam ABS program že dlje časa uspešno v uporabi (33). V tem programu bi klinični farmacevt ob sodelovanju z drugimi člani multidisciplinarne ekipe, lahko spremljal in usklajeval celotno zdravljenje pacienta z zdravili tekom hospitalizacije, skrbel za prilagoditev odmerkov za posameznega pacienta ob posebnih razmerah (oslabljeno ledvično ali jetrno delovanje) ter bil zadolžen za spremljanje morebitnih neželenih učinkov.

- **Izvajanje točkovno prevalenčnih raziskav**

Eden izmed ukrepov za zmanjšanje porabe PZU, ki je v uporabi v nekaterih evropskih državah in ZDA, je izvajanje točkovno prevalenčnih raziskav (*angl.* Point Prevalence Study) predpisovanja PZU, kjer se najprej izmeri odstotek pacientov ki prejemajo PZU in se primerja z odstotkom pacientov, pri katerih je bilo predpisano ustrezno zdravlilo glede na indikacijo. Tako bi najlažje identificirali šibke točke na OI in dobili podatke o tem, na katerih oddelkih se pojavlja največ težav. (34,56,57)

- **Izobraževanja**

Pomemben člen evropskih in ameriških smernic za smotrno rabo PZU, ki bi ga lahko implementirali na OI, je letno obsežno izobraževanje zdravstvenega osebja o PZU, rezervni listi, kriterijih za predpisovanje ZU z rezervne liste ter odpornosti MO. Predavanja, ki bi jih izvajal klinični farmacevt zadolžen za izobraževanja v sodelovanju s člani ABS, bi se lahko podkrepila s statističnimi podatki trenutnih težav po oddelkih in odpornosti na PZU, ki bi jih dobili s pomočjo točkovno prevalenčne raziskave. Skozi vsa izobraževanja bi predpisovalce usmerili v hitrejšo odločitev za usmerjeno zdravljenje. V primeru, da je pri pacientu potrebno hitro ukrepanje, se najprej predpiše PZU na podlagi empirične terapije, po dobljenih rezultatih mikrobioloških testov odvzetih kultur, pa je treba čim prej uvesti usmerjeno zdravljenje z ozkospektralno PZU (če je to mogoče) (34,41,56). Z izobraževanjem in priporočili OI, bi bilo treba vzpodbujati spremembo intravenske terapije v peroralno, v roku 48 do 72 ur po začetku

terapije. Pri tem bi farmacevti kot dodaten ukrep uvedli in pripravili žepne kartončke za predpisovalce, ki bi vsebovali kriterije za menjavo parenteralne na peroralno terapijo ter priporočene odmerke posameznih PZU ob menjavi s parenteralne na peroralno aplikacijo zdravil (33).

- **Dnevno spremljanje in nadzor predpisovanja**

Kot zelo uporaben ukrep, se je po evropskih smernicah za zmanjšanje porabe rezervnih PZU, izkazalo dnevno spremljanje predpisovanja rezervnih PZU. To bi potekalo tako, da bi vsaj en farmacevt bil zadolžen za dnevno spremljanje porabe PZU z rezervne liste in hitrega ukrepanja v primeru nepotrebne povečane porabe pri pacientih ali neprimerne predpisovanja teh PZU. Pri tem bi se lahko še posebej omejili na PZU, na katere imamo že znano rezistenco (35,41). Ena usmeritev, ki jo že uporabljamo, je prilagoditev odmerka za posameznega pacienta z oslABLjeno ledvično funkcijo. Po nizozemskih smernicah je za uvedbo programa ABS en farmacevt v lekarni zadolžen za dnevno preverjanje teh odmerkov (33). V pomoč pri izvajanju teh dveh ukrepov, bi bila uvedba predlagane elektronske naročilnice.

Na podlagi ameriških smernic predlagamo prisotnost kliničnega farmacevta pri vsaki viziti, kar ob ustreznem sodelovanju multidisciplinarne ekipe vodi v najboljšo terapijo pacientov, zmanjšanje neprimerne predpisovanja PZU, porabe PZU ter posledično zmanjšanje protimikrobne odpornosti (30,40).

Trenutno število farmacevtov na OI ne zadošča za prevzem dodatnih zgoraj opisanih nalog, zato bi bilo potrebno dati več poudarka na kadrovske izboljšave v številu kliničnih farmacevtov v lekarni OI. V primeru dodatno zaposlenih farmacevtov bi za implementacijo navedenih ukrepov bilo potrebno nekaj časa, saj se morajo novo zaposleni farmacevti ustrezno izobraziti.

Za izboljšavo celotnega sistema predpisovanja in izdaje PZU na OI bo treba tudi spodbujati boljše sodelovanje multidisciplinarne ekipe (zdravnik, infektolog in klinični farmacevt), ter poudarjati pomembnost le-te pri zmanjševanju nepravilnega predpisovanja in posledično zmanjšanja protimikrobne odpornosti.

4.4.3. Vloga kliničnega farmacevta na OI

Trenutno klinični farmacevt na OI skrbi za primerno farmakoterapevtsko zdravljenje, prilagojeno vsakemu posamezniku, odgovoren je za oceno ustreznosti in učinkovitosti bolnikove terapije, prepoznavo neželenih učinkov zdravil in svetovanje primerne zdravljenja ali spremembe terapije, preverjanje morebitnih interakcij med zdravili, zdravili in hrano ter ukrepanje ob prepoznavi le-teh. Skrbi da je tudi ob odpustu iz OI, zdravljenje še naprej ustrezno vodeno (44,58).

Ob implementaciji navedenih izboljšav bi se vloga kliničnega farmacevta na OI spremenila, saj bi postal nepogrešljiv člen v celotni oskrbi pacienta. Klinični farmacevt bi deloval kot varnostni ventil za preprečevanje napak, ki so posledica človeškega faktorja pri predpisovanju zdravil, hkrati pa imel pomembnejšo vlogo pri izbiri in vodenju terapije. Zaradi večje vpletenosti v terapijo pacienta in boljše seznanjenosti s podatki o pacientu, bi klinični farmacevt imel pomembno vlogo pri izboljšavi sistema predpisovanja in izdajanja PZU. Prav tako bi skrbel za ustrezno izobraževanje ostalih zdravstvenih delavcev vpletenih v ta sistem. Z vsem naštetim, bi prevzel tudi večjo odgovornost, kar bi nekoliko razbremenilo odgovornost in olajšalo delo ostalim zdravstvenim delavcem v ekipi.

5. SKLEP

Tekom retrospektivne raziskave smo analizirali 4.527 naročilnic za PZU pri 1.768 pacientih in prišli do naslednjih zaključkov:

- Od vseh PZU je bilo največ predpisanih protibakterijskih ZU in sicer 59 DDD/100 BOD, kar je za 5 % višje od porabe na OI v letu 2014 in višje od porabe v večini terciarnih centrov. Od vseh PZU je bila četrтина predpisanih PZU z rezervne liste.
- Med razredi protibakterijskih ZU so bili največkrat predpisani betalaktamski antibiotiki - penicilini, med razredi protiglivičnih ZU derivati triazola, med razredi protivirusnih ZU pa nukleozidi in nukleotidi (razen zaviralcev reverzne transkriptaze), kar se sklada z bolnišnično porabo v Sloveniji.
- Najvišja poraba vseh PZU na pacienta je znašala 434 DDD na pacienta, kar za 408 DDD presega povprečno izdajo na OI (26 DDD na pacienta). Poraba po pacientih je bila najvišja za protibakterijske ZU.
- Cenovna vrednost vseh PZU z rezervne liste je znašala 70,56 €/DDD, kar je veliko dražje v primerjavi z ostalimi PZU (4,39 €/DDD). Med rezervnimi PZU je bila najvišja vrednost protiglivičnih ZU (360,31 €/DDD).
- Le 769 (41 %) »Naročilnic za rezervne protimikrobne učinkovine« je bilo v celoti ustrezno izpolnjenih, ostale so v lekarno OI prispele pomanjkljivo izpolnjene, kar onemogoča farmacevtu ustrezno obravnavo naročilnice. To bi izboljšali z uvedbo elektronske naročilnice in dodatnimi izobraževanji predpisovalcev.
- Primerjava izdanih in apliciranih zdravil za 33 izbranih pacientov je pokazala, da je 7 pacientov poleg svojih predpisanih zdravil, dobilo tudi PZU ki niso bile predpisane na njihovo ime. Vseh 33 pacientov je prejelo manjšo količino predpisanih PZU kot je bilo na naročilnicah. Farmacevti v lekarni ne razpolagajo s podatkom o količini apliciranih zdravil in posledično ne morejo zagotoviti popolne sledljivosti zdravil.
- Rezultati raziskave potrjujejo potrebo po večjem vključevanju kliničnih farmacevtov v upravljanje s PZU na OI, kar bi vodilo k optimizaciji upravljanja s PZU. Hkrati z izobraževanji in boljšim sodelovanjem zdravstvenih delavcev, bi optimizacijo lahko dosegli z uvedbo programa nadzorovane rabe PZU po vzoru nekaterih evropskih držav.

6. VIRI IN LITERATURA

1. Aminov R: A brief history of the antibiotic era: lessons learned and challenges for the future. *Front Microbiol* 2010; 1(134).
2. Achievements in Public Health, 1900-1999: Control of Infectious Diseases. Dostop 15.7.2017; Dosegljivo na: <https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm4829a1.htm>
3. Thompson R, Wright A: General principles of antimicrobial therapy. *Mayo Clin Proc* 1998; 73(10): 995–1006.
4. ATC klasifikacija 2016. Dostop: 13.6.2017; Dosegljivo na: <http://www.jazmp.si/humana-zdravila/podatki-o-zdravilih/atc-klasifikacija/veljavna-klasifikacija-atc/>
5. Rihtar TK, Albreht T: Poraba zdravil v Sloveniji v letu 2015, Nacionalni inštitut za javno zdravje RS Ljubljana 2015;
6. Leekha S, Terrell C, Edson R: General principles of antimicrobial therapy. *Mayo Clin Proc* 2011; 86(2): 156–167.
7. Čižman M, Beović B, Marolt-Gomišček M, Komisija za antibiotike v KC: Priporočila za uporabo protimikrobnih zdravil. Klinični center Ljubljana, Ljubljana 2006.
8. Enzler M, Berbari E, Osmon D: Antimicrobial Prophylaxis in Adults. *Mayo Clin Proc* 2011; 86(7): 686–701.
9. Nadrah K: Antibiotična kirurška profilaksa - osnovni principi in trajanje. *Farmacevtski Vestnik* 2017; 1(68): 6–9.
10. Bratzler D, Houck P: Antimicrobial prophylaxis for surgery: an advisory statement from the National Surgical Infection Prevention Project. *Clin Infect Dis* 2004; 38(12): 1706–15.
11. Le J: Drug Metabolism. Dostop: 28.10.2017; Dosegljivo na: <http://www.msdmanuals.com/professional/clinical-pharmacology/pharmacokinetics/drug-metabolism>
12. Levison M: Pharmacodynamics of antimicrobial drugs. *Infect Dis Clin North Am* 2004; 18(3): 451–65.
13. Čižman M, Beović B: Kako predpisujemo protimikrobna zdravila v bolnišnicah. Sekcija za protimikrobno zdravljenje Slovenskega Zdravniškega društva, 2. dopolnjena izdaja ed 2013.

14. Dean B, Barber N, Schachter M: What is a prescribing error? Qual Heal Care 2000; 9(4): 232–7.
15. Pirš M: Odpornost bakterij proti antibiotikom: mehanizmi odpornosti in pregled stanja v Sloveniji. 9. Mednarodni Simpozij Sekcije bolnišničnih farmacevtov Slovenije: Protimikrobna odpornost Ali jo še lahko obvladujemo? Ljubljana 2016.
16. WHO Antimicrobial resistance. Dostop: 11.7.2017; Dosegljivo na: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs194/en/>
17. Fürst J: Poraba antibiotikov in antimikotikov. Farmacevtski Vestnik 2017; 1(68): 3–5.
18. Council recommendation of 15 november 2001 on the prudent use of antimicrobial agents in human medicine. O J L 2001; 34: 13–6.
19. ECDC Protimikrobna odpornost. Dostop 21.8.2017; Dosegljivo na: <https://ecdc.europa.eu/en/antimicrobial-resistance>
20. ECDC One health. Dostop 21.8.2017; Dosegljivo na: <https://ecdc.europa.eu/en/news-events/ecdc-director-stresses-one-health-approach-tackle-antimicrobial-resistance-problems>
21. Trampuž A, Pikelj F: Na meticilin odporen Staphylococcus aureus: Ali smo zamudili priložnost za zaježitev epidemije? Medicinski Razgledi 2011; 40 (dodatek 2): 19–29.
22. Kocjan B, Seme K, Poljak M: Genetska osnova odpornosti Staphylococcus aureus proti meticilinu. Medicinski Razgledi 2004; 43: 411–8.
23. Štrumbelj I: Občutljivost bakterij na antibiotike v Sloveniji. Infektološki Simpozij 2016: Infekcijske Bolezni extra muros, Ljubljana 2016.
24. Pirš M, Cerar Kišek T, Križan Hergouth V, Seme K, Mueller - Premru M, Logar M: Potek prvega izbruha enterobakterij, ki izločajo karbapenemaze, v slovenski bolnišnici. 6. Likarjev simpozij, Ljubljana: Sekcija za klinično mikrobiologijo in bolnišnične okužbe SZD, Inštitut za mikrobiologijo in imunologijo MF UL. 2016 Dostop 19.8.2017; Dosegljivo na: <http://www.imi.si/strokovna-zdruzenja/strokovna-srecanja/6-likarjev-simpozij>
25. ECDC: Surveillance Atlas of Infectious Diseases. Dostop: 15.7.2017; Dosegljivo na: <http://atlas.ecdc.europa.eu/public/index.aspx?Instance=GeneralAtlas>
26. Papst L: Nadzorovana raba antibiotikov: Kaj je res učinkovito? Infektološki Simpozij 2015: Problem protimikrobne odpornosti v Sloveniji pet pred dvanajsto ali

- minuta čez? Ljubljana 2015.
27. Davey P, Brown E, Charani E, Fenelon L, Gould I, Holmes A: Interventions to improve antibiotic prescribing practices for hospital inpatients. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; (4).
 28. E-recept NIJZ. Dostop: 24.8.2017; Dosegljivo na: <http://www.nijz.si/sl/erecept>
 29. Quiba aplikacija. Dostop: 15.9.2017; Dosegljivo na: <http://www.quibaguide.com/>
 30. IDSA spletna stran: Promoting Antimicrobial Stewardship in Human Medicine. Dostop: 20.8.2017; Dosegljivo na: http://www.idsociety.org/stewardship_policy/
 31. Allerberger F, Frank A, Gareis R: Antibiotic Stewardship through the EU project "ABS International." *Wien Klin Wochenschr* 2008; 129: 256–63.
 32. ECDC Antimicrobial Stewardship. Dostop: 20.8.2017; Dosegljivo na: <https://ecdc.europa.eu/en/publications-data/directory-guidance-prevention-and-control/antimicrobial-stewardship>
 33. Van Heijl I: Antibiotic Stewardship in the Netherlands. 9. Mednarodni Simpozij Sekcije bolnišničnih farmacevtov Slovenije: Protimikrobna odpornost Ali jo še lahko obvladujemo? Ljubljana 2016; 29–39.
 34. Stichting Werkgroep Antibioticabeleid. SWAB Guidelines for Antimicrobial Stewardship. 2016;
 35. Allerberger F, Gareis R, Jindrak V, Struelens MJ: Antibiotic Stewardship implementation in the EU: the way forward. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2009; 7(10): 1175–83.
 36. Centralna baza zdravil - SmPC. Dostop: 11.6.2017; Dosegljivo na: [http://www.cbz.si/zzzs/pao/bazazdr2.nsf/Search/\\$searchForm?SearchView](http://www.cbz.si/zzzs/pao/bazazdr2.nsf/Search/$searchForm?SearchView)
 37. Drugs.com - SmPC. Dostop: 11.6.2017; Dosegljivo na: www.drugs.com
 38. Ibrahim OM, Polk RE: Benchmarking antimicrobial drug use in hospitals. *Expert Rev Anti-Infect Ther* 2012; 10: 445–57.
 39. Cockcroft-Gaultova enačba. Dostop: 22.9.2017; Dosegljivo na: <http://www.globalrph.com/medcalcs.htm>
 40. H. Dellit T, Owens C. R, McGowan E. J, Gerding N. D: Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America Guidelines for Developing an Institutional Program to Enhance Antimicrobial Stewardship. *Clin Infect Dis* 2007; 44(2): 159–177.
 41. Department of Health ESPAUR SSTF subcommittee: Start Smart - Then Focus

- Antimicrobial Stewardship Toolkit for English Hospitals. Public Heal Engl 2015; (March): 1–26.
42. Drofenik P: Prilaganje odmerkov protimikrobnih zdravil. Farmacevtski Vestnik 2017; 1(68): 14–24.
 43. Child-turcotte-pugh scoring system. Dostop: 25.9.2017; Dosegljivo na: <https://www.hepatitisc.uw.edu/go/evaluation-staging-monitoring/evaluation-prognosis-cirrhosis/core-concept/all>
 44. Onkološki inštitut Ljubljana, spletna stran. Dostop: 4.6.2017; Dosegljivo na: <https://www.onko-i.si/si/>
 45. JAZMP spletna stran; DDD definicija. Dostop: 11.7.2017; Dosegljivo na: <http://www.jazmp.si/humana-zdravila/podatki-o-zdravilih/atchum-klasifikacija/definirani-dnevni-odmerek-defined-daily-dose-ddd/>
 46. WHO DDD definition and use. Dostop: 29.7.2017; Dosegljivo na: https://www.whocc.no/ddd/definition_and_general_considera/
 47. Hutchinson J, Patrick D, Marra F: Measurement of antibiotic consumption: A practical guide to the use of the Anatomical Therapeutic Chemical classification and Defined Daily Dose system methodology in Canada. Can J Infect Dis 2004; 15(1): 29–35.
 48. WHO spletna stran, BOD definicija. Dostop: 16.9.2017; Dosegljivo na: http://www.who.int/medicines/regulation/medicines-safety/toolkit_indicators/en/
 49. Čizman M: Predpisovanje protimikrobnih zdravil v Sloveniji v obdobju 2010-2014. Infektološki Simpozij 2015: Problem protimikrobne odpornosti v Sloveniji, Sekcija za protimikrobno Zdravljenje SZD, Ljubljana oktober 2015.
 50. World Health Organization. Revised WHO Classification and Treatment of Pneumonia in Children at Health Facilities: Evidence Summaries; 2014. Dostop: 28.10.2017; Dosegljivo na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK264162/>
 51. Owens JN, Skelley JW, Kyle JA: The Fungus Among Us: An Antifungal Review. US Pharm 2010; 35(8): 44–56.
 52. Elad S, Zadik Y, Hewson I, Hovan A, Correa M, Logan R, et al.: A systematic review of viral infections associated with oral involvement in cancer patients: a spotlight on Herpesviridea. Support Care Cancer 2010; 18(8): 993–1006.
 53. Neutropenic sepsis: prevention and management of neutropenic sepsis in cancer patients - Clinical Guideline; NICE Clinical Guidelines, No. 151. 2012; Dostop:

- 31.10.2017; Dosegljivo na:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmedhealth/PMH0078162/>
54. SmPC piperacilin/tazobaktam. Dostop: 31.10.2017; Dosegljivo na:
<https://medately.co/si/drugs/D44PYDhPfKsGanCMEkNbi8XTS41/piperacilin-tazobaktam-teva-4-g-0-5-g-prasek-za-raztopino-za-infundiranje#indications>
55. MHRA spletna stran - amikacin SmPC. Dostop: 15.11.2017; Dosegljivo na:
<http://www.mhra.gov.uk/spc-pil/?prodName=AMIKACIN250MG/MLINJECTION&subsName=&pageID=ThirdLevel&searchTerm=amikacin#retainDisplay>
56. Shlaes M.D, Gerding N.D, John F.J, Craig A.W: Society for Healthcare Epidemiology of America and Infectious Diseases Society of America Joint Committee on the Prevention of Antimicrobial Resistance: Guidelines for the Prevention of Antimicrobial Resistance in Hospitals. Clin Infect Dis 1997; 25(3): 584–599.
57. Čižman M, Beović B, Štrumbelj I, Zdovc I, Svetlin A: Nacionalna strategija o smotni rabi protimikrobnih zdravil v humani medicini. Infektološki Simpozij 2016 Infekcijske Bolezni extra muros. Ljubljana 2016.
58. About Clinical Pharmacists. Dostop: 3.8.2017, Dosegljivo na:
<https://www.accp.com/about/clinicalpharmacists.aspx>

7. PRILOGE

Priloga 1: Soglasje Komisije Republike Slovenije za medicinsko etiko pri Ministrstvu za zdravje



REPUBLIKA SLOVENIJA
MINISTRSTVO ZA ZDRAVJE

Štefanova ulica 5, 1000 Ljubljana

T: 01 478 60 01
F: 01 478 60 58
E: ga.mz@gov.si
www.mz.gov.si

Podpisnik: Božidar Voljc
Imenik: Republika Slovenija
Oseba: Božidar Voljc
Datum podpisa: 15. 03. 2016
Elektronski podpis: 0103-15031602

Izr. prof. dr. Mojca Kerec Kos, mag. farm.
Katedra za biofarmacijo in farmakokinetiko
Fakulteta za farmacijo
Univerza v Ljubljani
Aškerčeva 7
1000 Ljubljana.

Številka: 0120-133/2016-2
KME 47/03/16
Datum: 22. marec 2016
Zadeva: Ocena etičnosti predložene raziskave

Spoštovana gospa prof. dr. Kerec Kos,

Komisiji za medicinsko etiko (KME) ste z datumom 1. 3. 2016¹ poslali v oceno etičnosti predlog raziskave z naslovom "Predpisovanje in izdaja antibiotikov na Onkološkem inštitutu Ljubljana".

Gre za retrospektivno klinično raziskavo, odobreno tudi na Onkološkem inštitutu.

KME je vašo vlogo obravnavala na svoji seji 15. marca 2016. Presodila je, da je vloga popolna, in ocenila, da ni etičnih zadržkov za izvedbo raziskave. S tem vam zanjo izdaja svoje soglasje.

Lepo pozdravljam,

Pripravil:
Tone Žakej

dr. Božidar Voljc, dr. med.,
predsednik KME

P.S.: Pri morebitnih nadaljnjih dopisih v zvezi z raziskavo se obvezno sklicujte na številko tega dopisa.

¹ KME je vlogo prejela naslednjega dne, 2. 3. 2016.