

UNIVERZA V LJUBLJANI
FAKULTETA ZA FARMACIJO

MAJA TIBAUT

MAGISTRSKA NALOGA

ENOVITI MAGISTRSKI ŠTUDIJ FARMACIJE

Ljubljana, 2016

UNIVERZA V LJUBLJANI
FAKULTETA ZA FARMACIJO

MAJA TIBAUT

**INTERVENCIJE FARMACEVTOV PRI UPORABI
ŠIROKOSPEKTRALNIH PROTIMIKROBIH ZDRAVIL V
SPLOŠNI BOLNIŠNICI MURSKA SOBOTA**

**PHARMACIST INTERVENTIONS FOR BROAD-
SPECTRUM ANTIMICROBIAL DRUGS USE IN GENERAL
HOSPITAL MURSKA SOBOTA**

MAGISTRSKA NALOGA

Ljubljana, 2016

Magistrsko nalogo sem opravljala na Fakulteti za farmacijo pod mentorstvom izr. prof. dr. Tomaža Vovka, mag. farm. in v Splošni bolnišnici Murska Sobota pod somentorstvom Alenke Premuš Marušič, mag. farm. spec. klinični farmacevt.

Zahvala

Najlepše se zahvaljujem mentorju izr. prof. dr. Tomažu Vovku, mag. farm. in somentorici Alenki Premuš Marušič, mag. farm. spec. klinični farmacevt za strokovno pomoč in svetovanje pri izdelavi magistrske naloge.

Posebna zahvala gre tudi fantu Urošu, bratu Mihi, staršema ter ostali družini za brezpogojno podporo in razumevanje med pisanjem magistrske naloge in tekom celotnega študija.

Izjava

Izjavljam, da sem magistrsko nalogo samostojno izdelala pod vodstvom mentorja izr. prof. dr. Tomaža Vovka, mag. farm. in somentorice Alenke Premuš Marušič, mag. farm. spec. klinični farmacevt.

Maja Tibaut

Predsednik komisije: izr. prof. dr. Marko Andrelih, mag. farm.

Član komisije: izr. prof. dr. Barbara Ostanek, mag. farm.

KAZALO VSEBINE

POVZETEK	vi
ABSTRACT	viii
1 UVOD	1
1.1 Protimikrobne učinkovine	1
1.1.1 Antibiotiki in njihova uporaba	1
1.1.2 Antimikotiki in njihova uporaba	4
1.2 Odpornost mikroorganizmov	5
1.2.1 Mehanizmi razvoja odpornosti	5
1.2.2 Multirezistentni povzročitelji – (MRSA, ESBL, VRE, CRE)	8
1.3 Aktivnosti za optimizacijo protimikrobnega zdravljenja	9
1.3.1 Pristop k smotrnemu predpisovanju protimikrobnih zdravil v Splošni bolnišnici Murska Sobota.....	13
2 NAMEN DELA	16
3 MATERIALI IN METODE	17
3.1 Opis vzorca	17
3.2 Zajem podatkov	17
3.3 Analiza podatkov	18
3.3.1 Datum izdaje naročilnice	18
3.3.2 Demografski podatki, kreatinin in glomerulna filtracija bolnika.....	18
3.3.3 Predhodno antibiotično zdravljenje ter predhodna obravnava bolnika.....	20
3.3.4 Alergije ter druge bolezni/stanja	20
3.3.5 Diagnoza	20
3.3.6 Namen uporabe in povzročitelj	20
3.3.7 Protimikrobno zdravilo	21
3.3.8 Oddelek	21
3.3.9 Čas zdravljenja in poraba rezervnih protimikrobnih zdravil	22
3.3.10 Izvedena intervencija	22
3.3.11 Podpis zdravnikov in farmacevta.....	23
3.3.12 Upoštevanje nasveta farmacevta	23
3.3.13 Izid zdravljenja.....	24
4 REZULTATI IN RAZPRAVA	25

4.1	Izdane naročilnice	25
4.2	Demografski podatki.....	25
4.2.1	Spol	25
4.2.2	Starost.....	26
4.2.3	Telesna masa in višina bolnikov.....	27
4.3	Kreatinin in glomerulna filtracija	28
4.4	Predhodno obravnava bolnikov ter predhodno antibiotično zdravljenje	31
4.5	Alergije na protimikrobna zdravila in druge bolezni oz. stanja.....	33
4.6	Diagnoza	34
4.7	Namen zdravljenja	36
4.7.1	Povzročitelj	38
4.8	Poraba rezervnih protimikrobnih zdravil	40
4.8.1	Poraba po oddelkih.....	40
4.8.2	Poraba glede na vrsto zdravilne učinkovine	41
4.9	Število podpisov zdravnika.....	42
4.10	Trajanje zdravljenja.....	43
4.10.1	Ustreznost predvidenega časa zdravljenja s strani zdravnika	43
4.10.2	Predviden čas zdravljenja s strani farmacevta	44
4.11	Intervencije.....	45
4.11.1	Potrebnost in izvedenost intervencije.....	45
4.11.2	Vrsta intervencije	47
4.12	Upoštevanost nasveta farmacevta	50
4.12.1	Izid zdravljenja.....	51
4.13	Najpogostejše opažene napake na NRPZ ter ukrepi izvedeni v lekarni SBMS na podlagi pridobljenih rezultatov.....	53
5	SKLEP	56
6	LITERATURA.....	58
7	PRILOGE.....	61

KAZALO SLIK

SLIKA 1: ODPORNOST NA ANTIBIOTIKE NARAŠČA MEDTEM KO ŠTEVILO ANTIBIOTIKOV UPADA, PODATKI SE NANAŠAJO NA ZDRUŽENE DRŽAVE AMERIKE	2
SLIKA 2: PORABA PROTIMIKROBNIH ZDRAVILNIH UČINKOVIN ZA SISTEMSKO RABO (ATC SKUPINA J01) NA PRIMARNEM NIVOJU V LETU 2012	3
SLIKA 3: DELOVANJE BETALAKTAMAZE NA β -LAKTAMSKI OBROČ IN DEKARBOKSILACIJA INTERMEDIATA.....	7
SLIKA 4: MEHANIZMI NASTANKA ODPORNOSTI BAKTERIJ	7
SLIKA 5: NAROČILNICA ZA REZERVNA PROTIMIKROBNA ZDRAVILA (NRPZ)	14
SLIKA 6: ŠTEVILO IZDANIH NAROČILNIC ZA REZERVNA PROTIMIKROBNA ZDRAVILA GLEDE NA MESEC IZDAJE	25
SLIKA 7: PORABA REZERVNIH PROTIMIKROBNIH UČINKOVIN GLEDE NA STAROST IN SPOL BOLNIKOV.....	26
SLIKA 8: VREDNOST POVPREČJA OCENJENE GLOMERULNE FILTRACIJE BOLNIKOV, KI SO PREJEMALI PROTIMIKROBNA ZDRAVILA V LETU 2015, GLEDE NA NAČIN IZRAČUNA LE-TE	29
SLIKA 9: USTREZNOST IZRAČUNANE GLOMERULNE FILTRACIJE S STRANI FARMACEVTA	30
SLIKA 10: USTREZNOST IZRAČUNANEGA GFR NA NRPZ IZDANIH V LETU 2015 GLEDE NA FARMACEVTA	30
SLIKA 11: PREDHODNA OBRAVNAVA PRI BOLNIKI, KI SO PREJEMALI ZDRAVILNE UČINKOVINE Z NRPZ	31
SLIKA 12: POGOSTOST PREDHODNEGA ANTIBIOTIČNEGA ZDRAVLJENJA	32
SLIKA 13: VRSTA PROTIMIKROBNEGA ZDRAVILA, KI SO GA BOLNIKI PREJEMALI PRED IZDAJO NRPZ.	33
SLIKA 14: POGOSTOST DRUGIH BOLEZNI ALI STANJ NAVEDENIH NA NRPZ V LETU 2015	34
SLIKA 15: POGOSTOST NAVEDENIH DIAGNOZ NA NRPZ IZDANIH V LETU 2015.....	34
SLIKA 16: POGOSTOST ZDRAVLJENJA NAJPOGOSTEJE NAVEDENIH DIAGNOZ NA NRPZ S ŠESTIMI NAJVEČKRAT PREDPISANIMI PROTIMIKROBNIMI ZDRAVILI.	36
SLIKA 17: POGOSTOST NAMENA ZDRAVLJENJA NA NRPZ IZDANIH V LETU 2015	37
SLIKA 18: ČAS ZDRAVLJENJA BOLNIKOV V DNEVIH V PRIMERIH, KJER NAMEN ZDRAVLJENJA NI BIL OZNAČEN	37
SLIKA 19: POVZROČITELJI OKUŽB, KI SO ZAHTEVALE ZDRAVLJENJE Z REZERVNIH PROTIMIKROBNIMI ZDRAVILI V SBMS V LETU 2015	38
SLIKA 20: POVZROČITELJI OKUŽB, KI SO POTREBOVALE ZDRAVLJENJE Z REZERVNIH PROTIMIKROBNIMI ZDRAVILI V SBMS V LETU 2015 RAZDELJENI GLEDE NA ROD	39
SLIKA 21: PORABA REZERVNIH PROTIMIKROBNIH ZDRAVIL GLEDE NA ODDELEK SBMS	41
SLIKA 22: PORABA ZDRAVILNIH UČINKOVIN, UVRŠČENIH NA NRPZ V LETU 2015, IZRAŽENA V DOT	42
SLIKA 23: USTREZNOST ŠTEVILA PODPISOV ZDRAVNIKA	43
SLIKA 24: USTREZNOST ČASA ZDRAVLJENJA BOLNIKA Z REZERVNIM PROTIMIKROBNIM ZDRAVILOM.....	43
SLIKA 25: ČAS TRAJANJA ZDRAVLJENJA Z REZERVNIH PROTIMIKROBNIMI ZDRAVILI, DOLOČEN S STRANI FARMACEVTA.....	44
SLIKA 26: USTREZNOST ČASA ZDRAVLJENJA Z REZERVNIH PROTIMIKROBNIMI ZDRAVILI DOLOČENIM S STRANI FARMACEVTA	45

SLIKA 27: POTREBNOST INTERVENCIJ NA NRPZ IZDANIH V LETU 2015	46
SLIKA 28: POGOSTOST IZVEDENE INTERVENCIJE NA NRPZ IZDANIH V LETU 2015	46
SLIKA 29: POGOSTOST IZVEDENIH INTERVENCIJ GLEDE NA FARMACEVTA.....	48
SLIKA 30: POGOSTOST VRSTE POTREBNIH IN VRSTE IZVEDENIH INTERVENCIJ NA NRPZ V LETU 2015.....	49
SLIKA 31: POGOSTOST UPOŠTEVANJA NASVETA FARMACEVTA NA NRPZ IZDANIH V LETU 2015	50
SLIKA 32: POGOSTOST VRSTE IZIDA ZDRAVLJENJA Z ZDRAVILI UVRŠČENIMI NA NRPZ V LETU 2015, GLEDE NA IZVEDENOST INTERVENCIJE	51
SLIKA 33: POGOSTOST VRSTE IZIDA ZDRAVLJENJA PRI BOLNIKI, KI SO PREJEMALI ZDRAVILO Z NRPZ V LETU 2015, GLEDE NA UPOŠTEVANOST NASVETA FARMACEVTA	52

KAZALO PREGLEDNIC

PREGLEDNICA I: TELESNA MASA IN VIŠINA BOLNIKOV, ZDRAVLJENIH Z REZERVNI MI PROTIMIKROBNIMI ZDRAVILI V LETU 2015, GLEDE NA SPOL	27
PREGLEDNICA II: ZDRAVILNE UČINKOVINE Z NRPZ, NJIHOVA FARMAKOTERAPEVTSKA SKUPINA IN MEHANIZEM DELOVANJA	61
PREGLEDNICA III: PREGLED USTREZNEGA ODMERJANJA ZDRAVILNIH UČINKOVIN UVRŠČENIH NA NRPZ NAREJEN ZA FARMACEVTA V BOLNIŠNIČNI LEKARNI	62
PREGLEDNICA IV: PRIMERI POSEBNIH PRIMEROV BOLNIKOV IN EVALVACIJA PROTIMIKROBNEGA ZDRAVLJENJA	63

POVZETEK

Ustrezna in racionalna uporaba protimikrobnih zdravil je temelj preprečevanja razvoja in širjenja odpornosti mikroorganizmov. Slednje pa je ključnega pomena za ohranjanje učinkovitosti že razvitih zdravilnih učinkovin in s tem učinkovitega boja proti okužbam. Rezervna protimikrobna zdravila so tista, ki ostanejo na zadnjem nivoju obrambe pred morebiti že odpornimi organizmi ali pri katerih grozi pojav nastanka odpornosti. Lahko pa so razvrščena med rezervna protimikrobna zdravila tudi zaradi visoke toksičnosti ali visoke cene.

V Splošni bolnišnici Murska Sobota je bil z namenom optimalne uporabe rezervnih protimikrobnih zdravil vpeljan sistem naročanja le-teh preko Naročilnice za rezervna protimikrobna zdravila. Gre za obrazec, ki ga izpolni zdravnik za posameznega bolnika in ga pošlje v bolnišnično lekarno. Tam ga pregleda farmacevt in svetuje morebitno potrebno prilagoditev predlaganega zdravljenja in nato zdravilo izda. V raziskavi smo pregledali vse Naročilnice za rezervna protimikrobna zdravila izdane v letu 2015 in se pri tem še posebej posvetili intervencijam farmacevta ter izidu zdravljenja bolnika glede na upoštevanost intervencije. Ugotovili smo, da je bila intervencija potrebna v malo več kot tretjini izdanih zdravilnih učinkovin (789 primerov, 33,5 %). Farmacevt je intervencijo izvedel v 253 primerih (32,1 %), ko je bila le-ta potrebna. Največ bolnikov, ki so prejeli rezervna protimikrobna zdravila je bolehalo za bolnišnično pljučnico (333 primerov, 32,1 %), najpogostejše predpisana rezervna protimikrobna učinkovina pa je bil ceftriakson (2880 primerov, 28,9 %). Med intervencijami, ki so bile največkrat potrebne sta bili najpogostejši skrajšan čas zdravljenja z zdravilom (325 primerov, 35,1 %) in znižan odmerek zdravila (224 primerov, 24,2 %). Ugotovili smo še, da je bil nasvet farmacevta upoštevan v 238 primerih vseh podanih nasvetov (76,8 %). Upoštevanje nasveta farmacevta pa ne vpliva statistično značilno na ugoden izid zdravljenja bolnika ($p = 0.117$).

Z raziskavo smo tako potrdili nujnost vključitve farmacevta v optimizacijo zdravljenja z rezervnimi protimikrobnimi zdravili in morebitno potrebo po uvedbi elektronskega naročanja rezervnih protimikrobnih zdravil. S slednjim bi se najverjetneje izognili nepopolno izpolnjenim Naročilnicam za rezervna protimikrobna zdravila, zmanjšali delež neustreznih intervencij farmacevta, ki so v veliki meri storjene zaradi odsotnosti vpogleda v že prisotno predhodno zdravljenje bolnika z rezervnim protimikrobnim zdravilom ter zdravnikom omogočili stalen dostop do že podanega nasveta farmacevta.

Ključne besede: rezervna protimikrobna zdravila, odpornost mikroorganizmov, Naročilnica za rezervna protimikrobna zdravila, intervencije

ABSTRACT

Proper and rational use of antimicrobial drugs is essential for preventing development and dispersal of resistant microbes. Strategies for improvement of usage of antimicrobial drugs are essential to preserve existent antimicrobial drug efficacy against all types of infection. Reserve antimicrobials are drugs which present the last line of defence against resistant microbes or those for which exists a threat for development of resistance. Moreover, antibacterial drugs that are highly toxic or/and expensive can also be classified in this group.

In General Hospital Murska Sobota Special Order Form for reserve antimicrobial drugs was developed in order to optimize treatment with reserve antimicrobial drugs. This order form is filled out by the doctor and sent to the hospital's pharmacy. The pharmacist checks the prescribed therapy, advises optimizations when needed, and then issues the drugs. In the present work we analysed the Special Order Forms for reserve antimicrobial drugs issued in year 2015. We were especially focused on the pharmacist's interventions and the result of the patient's treatment when advice of the pharmacist was given. We found out that the pharmacist's interventions were needed in more than a third of all cases (789 cases, 33.5 %). However, pharmacists made an intervention in only 32.1 % (253 cases) of all cases where intervention should be performed. Most of patients that received reserve antimicrobial drugs suffered from hospital acquired pneumonia (333 cases, 32.1 %) and the most often prescribed antimicrobial drug was ceftriaxone (2880 cases, 28.9 %). Among interventions that were the most needed were reduced time of therapy (325 cases, 35.1 %) and reduced dosage of the drug (224 cases, 24.2 %). We also found out that the pharmacist's advice was taken into account in 238 cases (76.8 %). However, pharmacist's advice did not significantly influence on patient outcome ($p = 0.117$).

To sum up, we can conclude that pharmacists have a significant role in the therapy optimization with reserve antimicrobial drugs. However, to increase the number of pharmacist's needed interventions and therefore assuring better treatment of a patient, one solution we proposed is the introduction of electronic ordering system. This would probably lead to less incorrectly filled Special Order Forms and reduced number of incorrect or undone pharmacist's interventions. The latter ones are namely mostly done due to the lack of information of patient's treatment history. Furthermore, electronic ordering would enable doctors to have free and direct access to pharmacist's advice and it therefore take it into account more often.

Key words: reserve antimicrobials, resistance of microbes, interventions, Special Order Form for reserve antimicrobials

SEZNAM OKRAJŠAV

ASP	Aktivnosti za optimizacijo protimikrobnega zdravljenja (angl. antimicrobial stewardship program)
BOD	Bolnišnično oskrbni dan
CRE	Proti karbapenemom odporne Enterobacteriaceae (angl. carbapenem resistant Enterobacteriaceae)
CRP	C-reaktivni protein
DDD	Definiran dnevni odmerek (angl. defined daily dose)
DOT	Dnevi zdravljenja bolnika (angl. days of treatment needed)
ECDC	Evropski center za preventivo in nadzor nad boleznimi (angl. European Centre for Disease Prevention and Control)
ESBL	Enterobakterije, ki izločajo betalaktamazo z razširjenim spektrom (angl. extended spectrum betalactamase)
FQRP	Proti fluorokinolonom odporni <i>Pseudomonas aeruginosa</i> (angl. fluoroquinolone resistant <i>Pseudomonas aeruginosa</i>)
GFR	Glomerulna filtracija
GRE	Proti glikopeptidom odporni <i>Enterococcus spp.</i> (glycopeptide resistant <i>Enterococcus spp.</i>)
ITM	Indeks telesne mase (angl. body mass index)
KA	Komisija za antibiotike
KME	Komisija za medicinsko etiko Republike Slovenije
KOBO	Komisija za preprečevanje bolnišničnih okužb
MDR	Multirezistentnost (angl. multidrug resistance)

MRSA	Proti meticilinu odporni <i>Staphylococcus aureus</i> (angl. methicilin resistant <i>Staphylococcus aureus</i>)
NIJZ	Nacionalni inštitut za javno zdravje
NRPZ	Naročilnica za rezervna protimikrobna zdravila
PAF	Strategija strokovnega nadzora s svetovanjem (angl. prospective audit and feedback)
SBMS	Splošna bolnišnica Murska Sobota
VRE	Proti vankomicinu odporni <i>Enterococcus spp.</i> (angl. vankomycin resistant <i>Enterococcus spp.</i>)
WHO	Svetovna zdravstvena organizacija (angl. World Health Organization)

1 UVOD

1.1 Protimikrobne učinkovine

Če želimo presoditi pomen protimikrobnih učinkovin danes, si moramo v spomin priklicati leta prejšnjih stoletij, ko je zaradi kuge, kolere, malarije ali koz umrlo več ljudi kot zaradi vojskovanja. Še na začetku 20. stoletja je bila verjetnost preživetja pri hudi bakterijski okužbi enaka današnjemu malignemu tumorju (1).

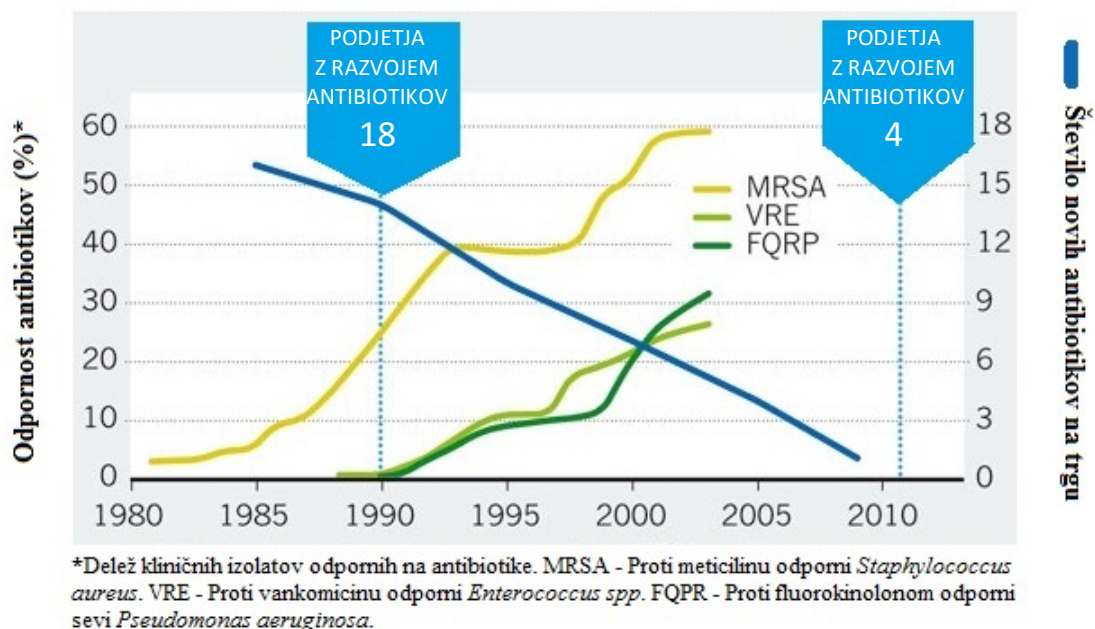
Med protimikrobne učinkovine prištevamo antibiotike, antimikotike, virustatike, antiparazitike in antihelmintike. Delitev protimikrobnih učinkovin na tako imenovane kemoterapevtike (protimikrobne učinkovine sinteznega izvora) in antibiotike (protimikrobne učinkovine naravnega izvora) danes večinoma ne srečamo več, saj so številne učinkovine, ki so bile prvotno pridobljene iz mikroorganizmov, danes pridobljene sintezno ali polysintezno, torej so narejene modifikacije naravne spojine z namenom izboljšanja njenih farmakokinetičnih in farmakodinamskih lastnosti (1, 2). Tekom naše magistrske naloge se bomo osredotočili na dve podskupini protimikrobnih učinkovin – na antibiotike in antimikotike.

1.1.1 Antibiotiki in njihova uporaba

Antibiotiki so snovi, ki že v zelo majhnih koncentracijah bodisi zavirajo razmnoževanje bakterij (bakteriostatično delovanje) bodisi bakterije ubijejo (baktericidno delovanje). Kljub raznovrstnosti antibiotikov z različnimi tarčami napada je izjemno pomembno odkrivanje novih učinkovin, saj prihaja do razvijanja odpornosti bakterij. Za slednjo je v največji meri kriva prevelika ter napačna uporaba zlasti širokospektralnih antibiotikov (1, 2). Po nekaterih podatkih celo do 50 % bolnikov v bolnišnicah prejema protimikrobna zdravila brez razloga ali nepravilno (3). Razvijanje odpornosti tako postaja globalna javnozdravstvena in ekonomska grožnja. Take okužbe namreč zdravimo težje, trajajo dlje in so velikokrat povezane z daljšim časom hospitalizacije ter višjimi stroški zdravljenja z zdravili. Zaskrbljujoče je tudi dejstvo, da je v fazah razvoja le relativno malo protimikrobnih učinkovin.

Svetovna zdravstvena organizacija (angl. World Health Organization, WHO) je pojav odpornih mikroorganizmov razvrstila med tri največje grožnje svetovnemu javnemu zdravju. V Združenih državah Amerike letno več kot dva milijona ljudi boleha za okužbo z

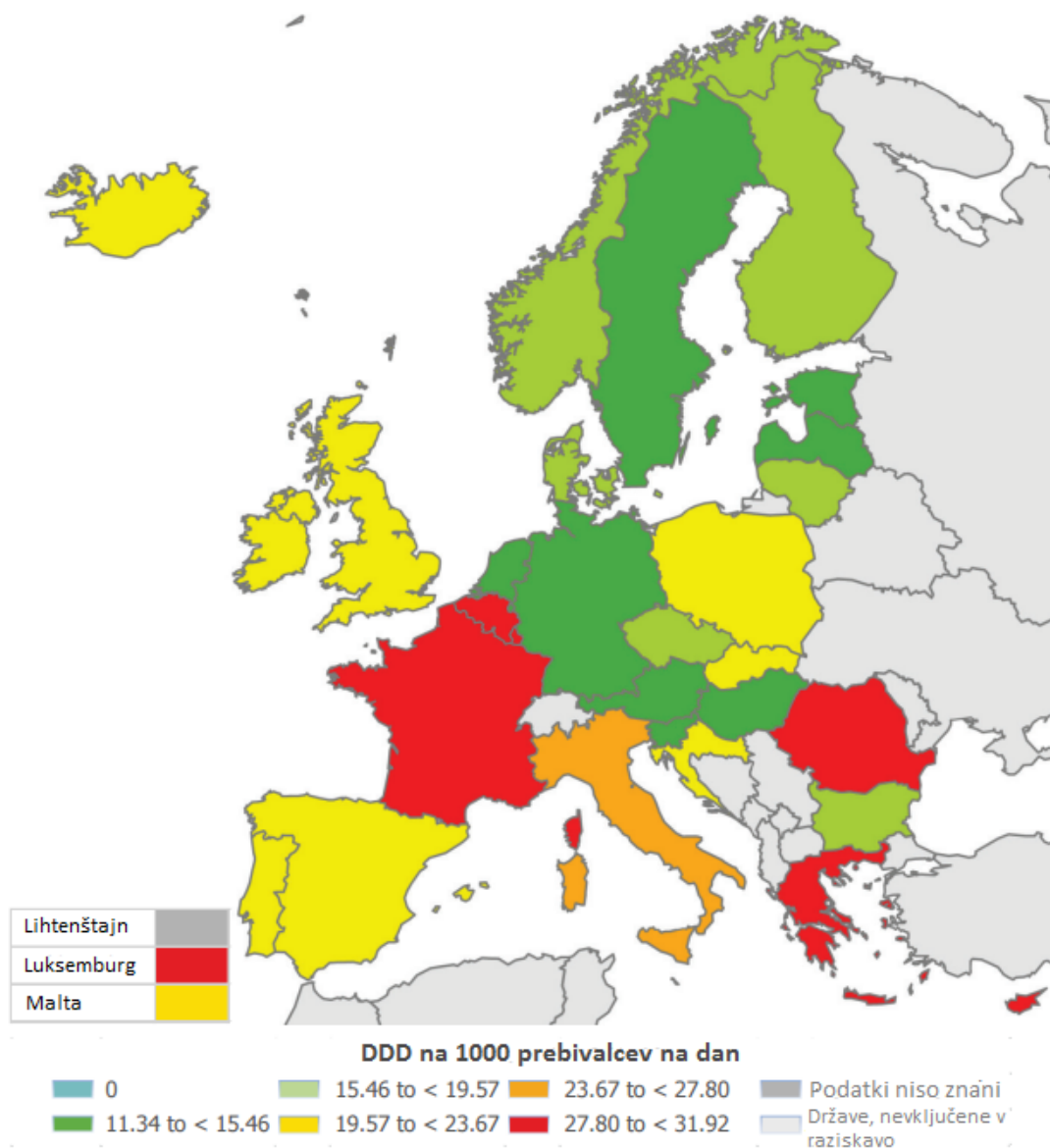
odpornimi mikroganizmi, kar državo stane dvajset tisoč milijonov dolarjev in od česar pride so smrtnih žrtev v 23000 primerih (4). Slika 1 prikazuje zaskrbljujočo rast pojava odpornosti bakterij in hkratni upad števila še razpoložljivih antibiotikov.



Slika 1: Odpornost na antibiotike narašča medtem ko število antibiotikov upada (prirejeno po (4)), podatki se nanašajo na Združene države Amerike

Države Evropske unije se tako že več let trudijo vpeljati in uvesti dejavnosti za kontrolirano porabo protimikrobnih učinkovin, med drugim tudi z organiziranjem kampanj o premišljeni rabi antibiotikov. Raziskava Evropskega centra za preventivo in nadzor nad boleznimi (angl. European Centre for Disease Prevention and Control, ECDC) iz leta 2012 je ugotovila, da med leti 2008-2012 ni razvidnega značilnega trenda uporabe protimikrobnih zdravil na bolnišničnem nivoju, so pa ugotovili signifikantno rast pri uporabi določenih podskupin protimikrobnih zdravil tako na primarnem kot sekundarnem nivoju zdravstva. Signifikantna rast je bila ugotovljena v razmerju uporabe širokospektralnih penicilinov, cefalosporinov in makrolidov napram ozkospektralnim. Slovenija je po porabi protimikrobnih zdravil podanih v merski enoti DDD/1000 prebivalcev (definirani dnevni odmerek/1000 prebivalcev) uvrščena med Nemčijo in Švedsko, kar pomeni, da smo pod povprečjem uporabe antimikrobnih zdravil v Evropi, hkrati pa smo imeli med vsemi državami najvišji delež uporabe peroralnih penicilinov (67 % vseh protimikrobnih zdravil na primarnem nivoju) in signifikantno rast v uporabi penicilinov z inhibitorji betalaktamaz (5). S slike 2 je razvidna

poraba protimikrobnih zdravil v tridesetih državah Evrope, ki so sodelovale v zgoraj omenjeni raziskavi.



Slika 2: Poraba protimikrobnih zdravilnih učinkovin za sistemsko rabo (ATC skupina J01) na primarnem nivoju v letu 2012 (Prirejeno po (5))

Nadalje predstavlja velik problem uporaba protimikrobnih učinkovin pri živalih. Tukaj so se namreč nedolgo nazaj protimikrobne učinkovine uporabljale ne le za zdravljenje infekcij, temveč tudi kot pospeševalci rasti. Taka čezmerna raba antibiotikov pa z negativno selekcijo vpliva na razvoj in razmnoževanje odpornih sevov ter prenos le-teh na človeka (6).

1.1.2 Antimikotiki in njihova uporaba

Antimikotiki so zdravilne učinkovine za zdravljenje okužb s patogenimi glivami. Glive delimo v dermatofite, kvasovke in plesni. Dermatofiti povzročajo površinske glivične okužbe kože, nohtov, lasišča in se lahko pojavijo tudi pri zdravih osebah. Okužbe s kvasovkami in plesnimi na drugi strani, najdemo največkrat pri osebah z oslabelem imunskim sistemom. Le-te povzročajo hude okužbe notranjih organov in sistemske mikoze. Slednjih je v zadnjih letih čedalje več, največkrat so povzročene z različnimi vrstami kandidate (predvsem s *C. albicans*). Okužbe z *Aspergillus spp.* niso tako pogoste, so pa povezane z občutno večjo smrtnostjo (do 50 %). Uspešnost zdravljenja sistemskih mikoz je le 60-70 %, kar je v primerjavi z zdravljenjem z antibiotiki relativno slabo, a ob tem ne smemo pozabiti na dejstvo, da gre v tem primeru največkrat za imunokompromitirane ljudi, pri katerih je lastna obramba organizma proti povzročiteljem občutno manjša (1).

Kot že zgoraj omenjeno, pogostost obolenja za glivičnimi okužbami narašča, kar je neposredno povezano s številom bolnikov z oslabelem imunskim sistemom in naraščajoče odpornosti na protiglivična zdravila (6). Incidenca odpornosti je največja pri sistemskih okužbah s kandido. Že sama sepsa z neodporno *Candida spp.* povzroči podaljšanje hospitalizacije od 3 do 13 dni in stane od 6.000 do 29.000 dolarjev (7). V zadnjih letih pa prihaja do okužb, kjer protiglivična zdravila prvega in drugega izbora (flukonazol, kaspofungin, mikafungin) pri *Candida spp.* niso več učinkovita. Problematična je še posebej *C. glabrata*, vrsta, pri kateri je bila največkrat opažena odpornost na flukonazol. Pri tej se namreč za drugo linijo zdravljenja uporabljajo ehinokandini, če pa gre za večkrat odporno kandido, ostane le malo možnosti zdravljenja, ki pa so zelo drage in lahko toksične za bolnike z drugimi spremljajočimi boleznimi. Tudi pri rodu *Aspergillus* prihaja do pojava odpornosti, sicer zaenkrat le v 3-6 % zdravljenih ljudi. Po nekaterih podatkih je vzrok razvoja odpornosti v uporabi azolnih antimikotikov v kmetijstvu, kjer z njimi zaščitijo poljščine (8).

Razlogi za razvoj odpornosti pri glivah so podobni kot pri bakterijah, dodati je še potrebno samo uporabo antibiotikov, ki pobijejo del bakterijske populacije v gastrointestinalnem traktu človeka in tako zagotovijo optimalne pogoje za razrast gliv. Kakorkoli, ni še dokazano, da bi manjša uporaba antibiotikov vodila do zmanjšanja pogostosti glivičnih okužb, jasno pa je, da je ključna pravilna uporaba protibakterijskih in protiglivičnih učinkovin pri boju proti razvoju odpornosti in učinkovitemu zdravljenju (9).

Kljub temu, da je zaenkrat odpornost proti protiglivičnim zdravilom še relativno redka, se bo problem nadaljeval, če se ne bodo izvajali ustrezni ukrepi z namenom preprečevanja razvoja odpornosti gliv ter širjenja okužb z le-temi (9).

1.2 Odpornost mikroorganizmov

1.2.1 Mehanizmi razvoja odpornosti

Mikroorganizem je odporen, ko je minimalna inhibitorna koncentracija (MIK) višja od najvišje možne *in vivo* dosežene netoksične serumske ali tkivne koncentracije (1, 2). Razlikujemo med klinično in mikrobiološko odpornostjo. Do klinične odpornosti prihaja zaradi nezadostne koncentracije učinkovine v tkivu ozirna telesni tekočini (10). Pri tem je izjemno pomembno poznavanje farmakokinetike same učinkovine, pri čemer je vloga farmacevta še posebno velika. O mikrobiološki odpornosti govorimo, ko mikrob poseduje določen mehanizem odpornosti na protimikrobna zdravila. Delimo jo na primarno ter sekundarno odpornost. Primarni odpornosti pravimo tudi intrinzična, pri njej gre za bakterijske vrste, ki so odporne na določeno vrsto antibiotika, neodvisno od izpostavljenosti le-temu. Odpornost na antibiotike je bila namreč prisotna že dolgo pred intenzivno uporabo le-teh v medicini, saj gre tukaj za že prej pridobljene lastnosti določene bakterijske vrste (npr. *Escherichia coli* je neobčutljiva na vankomicin, *Pseudomonas aeruginosa* in *Staphylococcus spp.* na benzilpenicilin ali *Enterococcus spp.* na cefalosporine) (11).

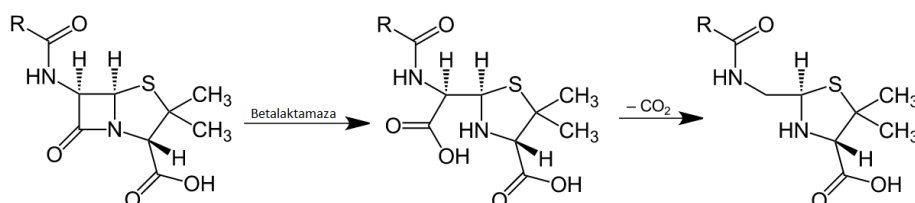
O sekundarni ali pridobljeni odpornosti govorimo, ko postane prvotno občutljiv sev na določeno vrsto antibiotika med uporabo le-tega nanj odporen. Pride namreč do mutacije, ki nastopi spontano z razmnoževanjem organizma – zgodi se približno ena mutacija na en milijon generacij. A ker se mikroorganizmi pogosteje razmnožujejo, pride tudi hitreje do izrazitve mutacij (10). Problem nastopi, ko se mikroorganizem s pridobljeno mutacijo razmnoži in postane celotna populacija odporna na protimikrobno zdravilo. Glede na samo hitrost razvoja ločimo enostopenjsko in večstopenjsko odpornost. Pri prvi gre za enogensko mutacijo, ki nastopi relativno hitro po začetku terapije. Večstopenjska odpornost se razvija počasi in postopno, za njen razvoj je odgovornih več genov, kjer je prišlo do mutacije. Ta vrsta odpornosti se pojavlja predvsem pri betalaktamskih, aminoglikozidnih antibiotikih, pri tetraciklinih in sulfonamidih. Do te vrste odpornosti pride tudi pri določenih vrstah antimikotikov (1).

Po nekaterih virih obstaja še tretja vrsta odpornosti t.i. prilagodljivostna odpornost (angl. adaptive resistance), pri kateri mikroorganizem spremeni način življenja iz planktonskega v biofilm, te genetske spremembe pa so okoljsko inducirane (4).

Če preučujemo mehanizem razvoja odpornosti na genskem nivoju, ugotovimo, da lahko prihaja do kromosomske ali zunajkromosomske odpornosti. Pri kromosomski gre za spremembo v genetskem materialu kromosomske DNA, mutacija je lahko prenešana na naslednjo generacijo seva (t.i. vertikalni genski prenos), a informacija ni prenosljiva med bakterijami samimi. Pri zunajkromosomskih mutacijah gre za plazmide, torej dvovijačne DNA molekule v obliki kroga, ki vsebujejo gene, odgovorne za razvoj odpornosti in se podvajajo neodvisno od kromosomske DNA ter se lahko prenašajo med bakterijami preko konjugacije (t.i. horizontalni genski prenos). Nadalje bakterije vsebujejo transposone, integrone in genske kasete, ki nastanek odpornosti bakterij v veliki meri pospešijo. Transposonom pravimo tudi skakajoči geni, to so v resnici zelo majhni elementi dvovijačne DNA, ki se lahko prenašajo bodisi s plazmida na plazmid, bodisi med enim plazmidom ali kromosomom. Integrone na drugi strani so odseki genov, ki s pomočjo integreze lahko vključijo genske kasete, krožne segmente DNA, ki vsebujejo predvsem gene, odgovorne za nastanek odpornosti. Za nastanek odpornosti je pomembno, da lahko en integron vključi več genskih kaset, torej več genov za odpornost bakterij in da se te lahko preko plazmida prenesejo na drugo bakterijo (1, 10).

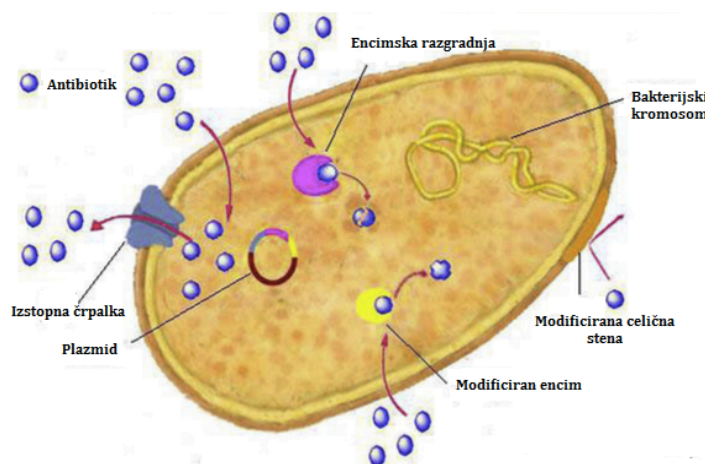
Genski material med bakterijami se lahko prenaša s pomočjo konjugacije, transdukcije in transformacije. Konjugacija je značilna za gramnegativne bakterije, pri njej se med dvema poljubnima bakterijama tvori proteinski mostiček imenovan pilus in preko njega pride do prenosa genskega materiala. Pri transdukciji genski material prenašajo virusi, ki bakterije okužijo. Pri tem vključijo lastno DNA v DNA bakterij in le-to uporabijo za razmnoževanje. Pri lizi bakterijske celice lahko del DNA virusa pri izstopu vzame s sabo tudi del DNA bakterije in če je slučajno na tem delu gen za odpornost, je le-ta pri ponovni okužbi bakterije z virusom vključen v DNA nove bakterije in tako le-ta postane odporna. Genski material se lahko prenaša tudi s pomočjo transformacije, pri čemer gre za proste molekule DNA, ki se zaradi predhodne lize bakterije nahajajo izven le-te. Te proste molekule DNA lahko preko celične membrane prevzamejo bakterije v okolici pod pogojem, da sta si molekuli bakterijske ter proste DNA dovolj podobni (1, 10).

Prenešeni in spremenjeni genski material lahko v bakterijski celici povzoroči odpornost na tri osnovne načine: 1) encimska razgradnja protimikrobnega zdravila, 2) sprememba proteinov, ki so tarče protimikrobnih učinkovin, 3) sprememba v prepustnosti membrane. Encimska razgradnja protimikrobnega zdravila je znana pri betalaktamskih antibiotikih, pri čemer gre za bakterijsko sintezo encima betalaktamaze, ki izvede hidrolizo β -laktamskega obroča ter ga tako inaktivira (Slika 3).



Slika 3: Delovanje betalaktamaze na β -laktamski obroč in dekarboksilacija intermediata (prirejeno po (12))

Nadalje lahko, kot že omenjeno, prihaja do spremembe tarč antibiotikov (npr. pri vankomicinu, betalaktamih in makrolidih) ter do spremembe prepustnosti celične membrane bakterij. Pri gramnegativnih bakterijah se to zgodi zaradi strukturnih sprememb v porinih – proteinskih kanalih na zunanji membrani, preko katerih dostopajo antibiotiki v notranjost celice. Drugi načini pridobitve odpornosti so še sinteza transporterjev, t.i. izlivnih črpalk (angl. efflux pump), ki so odgovorne za transport zdravilnih učinkovin iz celic (Slika 4) (1, 11).



Slika 4: Mehanizmi nastanka odpornosti bakterij (Prirejeno po (11))

1.2.2 Multirezistentni povzročitelji – (MRSA, ESBL, VRE, CRE)

Multirezistentnost (angl. multidrug resistance, MDR) je protimikrobna odpornost določene vrste bakterij proti več različnim skupinam protimikrobnih zdravil. Takim bakterijam pravimo tudi večkrat odporne bakterije. Pogosto so prav te povzročitelji, vzrok t.i. nozokomialnih okužb, torej okužb pridobljenih v času hospitalizacije (tudi bolnišnično pridobljene okužbe). Pogostost takih okužb pogojujejo tako imunokompromitiranost bolnikov, komorbidnost, terapija s citostatiki kot tudi neracionalna uporaba širokospektralnih antibiotikov. Pogostost MDR po vsem svetu narašča, v zadnjih letih je še posebej pereč problem razvoj multirezistence pri gramnegativnih bakterijah (ESBL, MBL), ki vse bolj zasenčuje tistega pri grampozitivnih (MRSA, VRE) (1, 2).

1.2.2.1 Proti meticilinu odporni *Staphylococcus aureus* (MRSA)

Kljub temu, da meticilin (penicilin) dandanes ni več v terapevtski uporabi, njegovo ime še zmeraj uporabljamo za opis odpornosti *Staphylococcus aureus* proti več predstavnikom različnih vrst betalaktamskih antibiotikov, saj je bil prav meticilin tisti, pri katerem so omenjeno rezistenco prvič opazili. MRSA ima zaradi spremenjenega penicilin vezočega proteina močno znižano afiniteto do betalaktamov. Največkrat so sevi odporni tudi na fluorokinolone, makrolide, linkozamide, aminoglikozide in tetracikline. Okužbe z MRSA delimo na bolnišnično pridobljene, ambulantno pridobljene in na preko živine pridobljene okužbe. Kot že omenjeno, je od tega največ bolnišnično pridobljenih okužb kot so okužbe ran, pljučnice, sepse in redkeje tudi endokarditis. MRSA srečamo takorekoč povsod po svetu, v jugovzhodnih državah Evrope, Italiji, Španiji in Veliki Britaniji predstavlja kar 50 % vseh bolnišničnih okužb. Do sedaj je prvi izbor zdravilne učinkovine pri MRSA vankomicin, alternativo v zdravljenju pa predstavljajo še tigeciklin, daptomicin in linezolid (1, 2).

1.2.2.2 Proti vankomicinu in glikopeptidom odporni *Enterococcus spp.* (VRE, GRE)

Pogostost proti vankomicinu oziroma glikopeptidom odpornih enterokokov (predvsem *E. faecium*, *E. faecalis*) je v 90. letih začela naraščati, saj je vankomicin postal tako zdravilna učinkovina proti MRSA, kot tudi zdravilo pri zdravljenju infekcij povzročenih s *Clostridium difficile*. Enterokoki so del normalne črevesne flore in so znani po primarni odpornosti proti številnim antibiotikom. VRE se lahko še posebej prenašajo preko inkontinentnih bolnikov in bolnikov z diarejo pri pomanjkljivi higieni. Tu je ključnega pomena dezinfekcija rok. Še

posebej pri imunsko oslabeledih ljudeh se pojavljajo bolnišnično pridobljene okužbe sečil, ran in sepse. GRE je nadalje pogost tudi pri bolnikih z okvaro ledvic, na hematoloških oddelkih in pri bolnikih, ki imajo transplantante. Antibiotiki, ki jih uporabljamo proti VRE so linezolid, daptomicin in tigeciklin. Ker pa obstaja nevarnost prenosa glikopeptidne odpornosti na druge grampozitivne bakterije, morajo biti bolniki, zboleli za VRE in MRSA, prostorsko ločeni, sicer lahko pride do razvoja proti vankomicinu odpornega *Staphylococcus aureus* (1, 10).

1.2.2.3 Enterobakterije, ki izločajo betalaktamazo z razširjenim spektrom (ESBL)

Pogosta izpostavljenost organizmov betalaktamskim antibiotikom je povzročila nastanek encima, ki slednje učinkovine inaktivira. Organizmi, ki proizvajajo ESBL so največkrat neobčutljivi na peniciline, cefalosporine, kinolone in monobaktame ter jih zdravijo s karbapenemi ter aminoglikozidi. Le-ti so na voljo le v intravenski obliki, kar občutno poviša stroške zdravljenja.

Bakteriji, največkrat sposobni sinteze ESBL, sta *Escherichia coli* in *Klebsiella spp.*, obe pa povzročata okužbe sečil tako na primarni kot sekundarni ravni in lahko napredujeta v veliko nevarnejšo bakteriemijo. ESBL lahko posedujejo tudi *Pseudomonas aeruginosa* in *Acinetobacter baumannii* (10).

1.2.2.4 Proti karbapenemom odporne *Enterobacteriaceae* (CRE)

Še posebej v Južni Evropi se pojavljajo karbapenem hidrolizirajoče betalaktamaze, t.i. karbapenemaze, ki razgrajujejo zraven penicilinov in cefalosporinov tudi karbapeneme, ki ponavadi služijo kot rezervni antibiotiki. Ena največjih družin karbapenemaz so metalo-betalaktamaze, proti katerim so neučinkoviti celo inhibitorji betalaktamaz. To vrsto odpornosti srečamo predvsem pri *Acinetobacter baumannii* in pri *Klebsiella pneumoniae*. V nekaterih primerih pri bakterijah niso več prisotni porini, kar še dodatno poveča odpornost sevov. V primeru takih okužb je na voljo le še zelo malo protimikrobnih zdravil. V praksi se uporabljata tigeciklin ali kolistin, do odkritja novih antibiotikov proti gramnegativnim povzročiteljem pa zaenkrat še ni prišlo (1, 2).

1.3 Aktivnosti za optimizacijo protimikrobnega zdravljenja

Aktivnosti za optimizacijo protimikrobnega zdravljenja (angl. antimicrobial stewardship program, ASP) vključujejo sistemske posege in koordinirane intervencije izvedene z

namenom zagotovitve optimalne uporabe protimikrobnih učinkovin, vključujoč izbiro le-teh, odmerek, pot in trajanje zdravljenja (12). Primarni cilj ASP je optimizirati klinične izide in hkrati minimizirati nenamerne posledice uporabe protimikrobnih zdravil kot so toksičnost, selekcija patogenih organizmov (npr. *Clostridium difficile*), pojav rezistence in širjenje večkrat odpornih sevov (13, 14). Protimikrobne učinkovine morajo biti namreč uporabljene tako pogosto kot je potrebno in tako redko kot je mogoče, prisotna mora biti jasna indikacija, spekter delovanja zdravilne učinkovine mora biti tako ozek kot je le možno in tako širok kot je potrebno. Čas zdravljenja mora biti tako dolg kot je potrebno, če pa klinični simptomi in potek bolezni govorijo proti bakterijski infekciji, mora biti zdravljenje z antibiotikom prekinjeno (po največ treh dneh od začetka terapije) (2).

Pred samim zdravljenjem s protimikrobnim zdravilom se je pomembno prepričati ali znaki in simptomi govorijo res v prid okužbi, ki zahteva zdravljenje z antibiotikom. Pri tem je potrebno biti pozoren na znake vnetja potencialno okuženega mesta, povišano telesno temperaturo in tahikardijo. Izjemno pomembno je ločiti med bakterijsko in virusno infekcijo. V prid bakterijske infekcije govorijo povišan C-reaktivni protein (CRP), levkocitoza, nevtrofilija in pomik diferencialne krvne slike v levo. Ko pa gre za virusno okužbo, so levkociti v mejah normale in CRP je v mejah normale oz. le mejno zvišan. V veliko primerih je v največjo pomoč mikrobiološka diagnostika, pri kateri antibiogram pokaže za katerega povzročitelja gre. Ker pa pridobitev rezultatov le-tega ponavadi traja od 48-72 ur, se predpisovalec odloči z ozirom na klinično sliko bolnika, njegovo starost, alergije, ledvično in jetrno funkcijo ter že prisotno zdravljenje z zdravili za t.i. izkustveno (empirično) zdravljenje z antibiotikom, ki je po njegovem mnenju najprimernejši za nastalo okužbo. Pri tem upošteva smernice, informacije o najpogostejših patogenih v okolici, anatomske izvor okužbe, resnost le-te, verjetnost prisotnosti odpornosti, farmakokinetiko in spekter delovanja protimikrobne učinkovine, le-ta je pri izkustvenem zdravljenju največkrat širok. Predpisovalec se nadalje odloči za primerno pot dajanja; topikalna terapija je primerna le, ko antibiotik ni na voljo za sistemske uporabo, saj vodi v višjo pojavnost rezistence. Intramuskularna pot administracije je boleča za bolnika in manj zanesljiva ter se je potrebno izogibati, ko je le mogoče. Za parenteralno terapijo se predpisovalec odloči pri hudih okužbah, saj je tako visoka terapevtska koncentracija dosežena hitro in zanesljivo. Parenteralna terapija mora biti spremenjena na *per os* terapijo takoj, ko se bolnikovo stanje izboljša in ko je le ta zmožen požirati ter ne bruha ali nima diareje. Preklop na *per os* terapijo zniža ne le stroške zdravljenja in skrajša čas hospitalizacije, temveč tudi zniža pogostost

razvoja bolnišnično pridobljenih okužb. Terapijo, kjer je uveden preklop na *per os* zdravljenje, imenujemo sekvenčna terapija (2, 13, 15).

Preklop iz empirične terapije na ciljano (usmerjeno), torej na terapijo, ko je povzročitelj znan, mora biti narejen tako hitro, kot je le mogoče. Pri tem je potrebno izbrati najbolj ozkospektralni antibiotik, na katerega je povzročitelj občutljiv, prilagoditi odmerek ali zdravilo ukiniti, če se to izkaže za nepotrebno. Kritični element v varni uporabi protimikrobnih zdravil je tudi samo trajanje zdravljenja, ki mora biti tako kratko kot le gre, pri tem so pomembni dejavniki imunsko stanje osebe, vrsta protimikrobnega zdravila in narava okužbe. Laboratorijski kazalec, ki z zanesljivostjo kaže na sprejemljivost prekinitve protimikrobnega zdravljenja je prokalcitonin, katerega meritev serumske koncentracije pa je finančno velik zalogaj. Nadalje je za učinkovito in varno zdravljenje pri zdravilih, ki imajo ozko terapevtsko okno (npr. vankomicin), izredno pomembno njihovo terapevtsko spremljanje koncentracij (2, 13, 15).

V sklopu ASP v Združenih državah Amerike je bilo izpostavljenih sedem ključnih načel, potrebnih za optimizacijo protimikrobnega zdravljenja: podpora vodilnih ljudi (z namenom zagotovitve osebja, finančnih in tehničnih sredstev), imenovanje odgovornega zdravnika, ki program vodi, farmacevta, odgovornega za optimiziranje terapije, vpeljava vsaj ene ali več aktivnosti kot je npr. ocenitev potrebnega nadaljnjega zdravljenja po prejemu mikrobioloških rezultatov, spremljanje porabe protimikrobnih zdravil in pojava odpornosti, poročanje o tej bolnišničnemu osebju in izobraževanje zdravnikov o optimalnem predpisovanju protimikrobnih zdravil (13).

Veliko strategij ASP se je izkazalo za uspešnih, izbrane pa morajo biti na podlagi razpoložljivih sredstev, znanja in lokalnih vzorcev uporabe antibiotikov (16). Temelj vseh strategij je t.i. nadzor nad antibiotiki (angl. antibiotic oversight), ki vsebuje bodisi strategijo predavtorizacije (angl. preauthorization) bodisi strategijo strokovnega nadzora s svetovanjem (angl. prospective audit and feedback, PAF) (13).

Pri strategiji predavtorizacije je potrebno predhodno dovoljenje bodisi infektologa bodisi farmacevta za uporabo antibiotika. Ta pristop daje priložnost optimizacije začetne protimikrobne terapije kot tudi priložnost za izobraževanje predpisovalca zdravila o primerni uporabi protimikrobnih zdravil, kar nenazadnje vpliva tudi na njegove poznejše odločitve pri predpisovanju le-teh. Dokazano je, da so s tako strategijo znižani tako stroški zdravljenja kot tudi sama uporaba antibiotikov (17, 18), medtem ko so dokazi vpliva na razvoj

odpornosti sevov v nekaterih študijah pozitivni (17), v nekaterih pa sprememb ni bilo opaziti (19). Pri tem se je pomembno zavedati da oseba, ki predavtorizacijo izvaja, potrebuje klinične izvide bolnika in da ustna predstavitev bolnika ni zadostna, saj lahko vodi do napačnega svetovanja. Zaradi tega ta strategija zahteva več delovne sile in je časovno zahtevna. Nekateri programi z omejenimi sredstvi se zato raje odločajo za dovolitev aplikacije prvega odmerka protimikrobnega zdravila, dokler usposobljena oseba ne pride na delovno mesto, drugi pa se osredotočajo le na tista protimikrobna zdravila, ki so pogostejše uporabljena napačno. Včasih ta strategija vodi do nenamerne večje uporabe nerezervnih antibiotikov, kar zmanjša vpliv same intervencije na celostno uporabo antibiotikov. Zaradi tega je ključnega pomena, da se spremlja tudi poraba protimikrobnih učinkovin po vpeljavi predavtorizacije (13, 20, 21).

Pri strategiji PAF gre za usposobljeno osebje, bodisi je to farmacevt ali infektolog, ki pregleda predpisana protimikrobna zdravila in ustno ali pisno svetuje predpisovalcu kako terapijo optimizirati. Pri tej strategiji prvi odmerek zdravila ni zakasnen pa tudi upoštevanje nasveta je na predpisovalcu samem. S tem pristopom je ohranjena predpisovalčeva avtonomnost in sprejemanje klinično pomembnih odločitev. PAF dokazano zniža celokupno porabo antibiotikov, stroške zdravljenja in razvoj bolnišnično pridobljenih okužb. Dokazno je, da je upoštevanih več nasvetov, če je strategija vpeljana v okviru ASP (22, 23). PAF zahteva več delovne sile in časa, zato nekateri izvajajo program le za ciljane skupine bolnikov (npr. le za tiste, ki prejemajo širokospektralna protimikrobna zdravila) ali pa izvajajo PAF le enkrat do trikrat tedensko (13).

Le nekaj študij je primerjalo ta dva pristopa. Ena študija je pokazala večjo takojšnjo učinkovitost predavtorizacije (24), v drugi pa so zaradi naraščanja uporabe treh protimikrobnih zdravil predavtorizacijo zamenjali s PAF (25). Še zmeraj pa ni poenotenga sistema in priporočil, s katerimi parametri bi bilo najbolje oceniti izide vpeljanega ASP. Trenutno se v ta namen največkrat uporablja primerjava porabe antibiotikov, stroškov zdravljenja in spreminjanje trendov v odpornosti sevov.

V sklopu ASP-ja se izvaja tudi nadzor nad pacienti z znano alergijo na določen antibiotik, organizirajo se izobraževanja zdravstvenih delavcev, vpeljujejo intervencije, ki vodijo do znižanja pogostosti okužb s *Clostridium difficile* in vpeljuje sistem, ki omogoča čim pogostejšo vključitev mikrobiološkega laboratorija pri protimikrobnem zdravljenju. Na podlagi ASP-ja naj bi se razvile ustanovno specifične klinične smernice in priporočila,

narejena na podlagi lokalne epidemiologije, občutljivostnih vzorcev in razpoložljivosti zdravil (13, 15).

Tudi v Sloveniji je bilo narejenih že veliko ukrepov na področju preiščene rabe protimikrobnih zdravil. Spremlja se odpornost bakterij, obvladovanje bolezni ter raba protimikrobnih zdravil v okviru mreže ECDC. Leta 2012 je bila ustanovljena Komisija za ugotavljanje občutljivosti za protimikrobna zdravila, tako so na voljo pregledi občutljivosti bakterij na protimikrobna zdravila, ki zdravstvenim delavcem omogočajo dober vpogled v pojav odpornosti v okolici. Nadaljnje so na voljo tudi priporočila za preprečevanja širjenja ESBL pozitivnih in karbapenemaza pozitivnih bakterij, navodila za obvladovanje MRSA v bolnišnicah ter priporočila za zdravljenje s protimikrobnimi zdravili v bolnišnicah, izdana s strani Sekcije za protimikrobno zdravljenje. Omenjena sekcija ravno tako organizira podiplomske tečaje, namenjene zdravnikom s primarne in sekundarne ravni zdravstva. V Sloveniji narašča odpornost *E. coli* proti cefalosporinom tretje generacije in vzrok leži tudi v veterinarski uporabi protimikrobnih zdravil, zato so bila pripravljena srečanja zdravnikov z veterinarji z namenom ozaveščanja veterinarjev o racionalni uporabi protimikrobnih zdravil (26).

1.3.1 Pristop k smotrnemu predpisovanju protimikrobnih zdravil v Splošni bolnišnici Murska Sobota

Splošna bolnišnica Murska Sobota (SBMS) je regionalna bolnišnica s 465 posteljami za akutno, 33 za neakutno in 22 za intenzivno zdravljenje. Skupno število bolnišnično oskrbnih dni (BOD) v SBMS znaša letno okoli 110.000. V letu 2005 je bilo v Pomurju opaženo večje število bakterij, ki so ESBL pozitivne. Na kirurškem oddelku SBMS so v istem letu ugotovili izrazit porast porabe kinolonov s parenteralnim načinom administracije in zaradi teh razlogov še istega leta ustanovili Komisijo za antibiotike (KA), ki je dopolnila že od leta 1999 aktivno Komisijo za preprečevanje bolnišničnih okužb (KOB). Sestavljali so jo infektolog, klinični farmacevt in mikrobiolog. Cilji KA so bili analizirati obstoječe stanje in predlagati ukrepe. KA je organizirala predavanja za zdravnike SBMS, uvedla presejalno testiranje bolnikov na prisotnost ESBL pozitivnih bakterij in izdelala smernice za obvladovanje le-teh (27, 28).

V SBMS je bilo leta 2005 uvedeno tudi sistematično spremljanje rabe protimikrobnih zdravil v bolnišnici in tudi po posameznih oddelkih. Uporabljena je bila metodologija svetovne

zdravstvene organizacije (29) dnevnega definiranega odmerka (DDD) na 100 BOD (27). Kljub dodatni vpeljavi strategije strokovnega nadzora s svetovanjem je imela SBMS v letu 2014 najvišjo porabo protimikrobnih zdravil med bolnišnicami v Sloveniji in sicer je znašala 66,72 DDD/100 BOD, medtem ko se giblje poraba v splošnih bolnišnicah v Sloveniji med 53,6 in 66,6 DDD/100 BOD (19). Skupni izdatki za protimikrobna zdravila v omenjenem letu so znašali 437.062 EUR, kar predstavlja 12,5 % sredstev za zdravila v bolnišnici (30).

1.3.1.1 Naročilnica za rezervna protimikrobna zdravila (NRPZ)

Kot že zgoraj omenjeno, je bila leta 2005 v SBMS vpeljana strategija strokovnega nadzora s svetovanjem. Ustanovljena je bila delovna komisija, ki so jo sestavljali infektolog, kirurg in klinični farmacevt. Omenjena komisija je posodobila smernice za kirurško profilakso, vključila v proces predpisovanja protimikrobnih zdravil kliničnega farmacevta in oblikovala t.i. Naročilnico za rezervna protimikrobna zdravila (NRPZ) (slika 5) (27).

PODATKI O BOLNIKU	
Oddelek:	Primek in ime bolnika:
Datum rojstva: T. tšža: kg	Diagnoza:
Kreatinin: T.višina: cm	
Izračun GFR: (izpolni mag.farm.)	
Alergija za antibiotike: ☐ penicilini, ☐ cefalosporini, ☐ kinoloni, ☐ tetraciklini, ☐ sulfonamidi, ☐ drugo	
Nevtropenija ☐ , Okvara ledvic ☐ , Okvara jeter ☐ , Predhodna operacija ☐	
Predhodno antibiotično zdravljenje:	
Datum sprejema v bolnišnico:	

NAMEN UPORABE	
☐ IZKUŠVENO ZDRAVLJENJE (izdaja ATB za največ 3 dni)	ODVZETE KUŽNINE: urin ☐ , kri ☐ , sputum ☐ , aspirat traheje ☐ , tkivo ☐ , bris rane/zreza ☐ , blato ☐ , drugo: _____
☐ USMERJENO ZDRAVLJENJE (izdaja ATB za največ 7 dni)	Mesto okužbe: _____ Izolirana bakterija: (mikrobiol. ali tel. izvid): _____
☐ KIRURŠKA PROFILAKSA (izdaja ATB največ 1 odmerek)	glava/vrat ☐ , trebuh ☐ , zločni sist. ☐ , prsni koš ☐ , implantat ☐ , gin/por ☐ , mehka tkiva ☐ , cirkulac. ☐ , kost/sklep ☐ , sečila ☐ , drugo: _____

NAROČENO PROTIMIKROBNO ZDRAVILO			
Zdravila učinkovina (generično ime zdravila)	DNEVNI ODMEREK, odmerek, način dajanja (i.v., i.m.)	PREDVIDENO TRAJANJE (dni)	IZPOLNI IN IZDA MAGISTER FARMACIJE
			Naziv antibiotika
☐ CEFOTAKSIM			Sl. izdanih ampul
☐ CEFTRIAKSON			
☐ CIPROFLOKSACIN i.v.			
☐ MOKSIFLOKACIN i.v.			
☐ LEVOFLOKSACIN i.v.			
☐ AMIKACIN			
☐ AMFOTERICIN B (vse oblike)			
☐ CEFEPIM			
☐ CEFTAZIDIM			
☐ IMIPENEM/CILASTATIN			
☐ MEROPENEM			
☐ ERTAPENEM			
☐ PIPERACILIN/TAZOBAKTAM			
☐ VANKOMICIN			
☐ LINEZOLID			
☐ TEIKOPLANIN			
☐ KASPOFUNGIN			
☐ VORIKONAZOL			
drugo:			
OPOMBE MAGISTRA FARMACIJE			

LEČEČI ZDRAVNIK: (podpis, žig)	DRUGI ZDRAVNIK: (podpis, žig, mnenje)	INFEKTOLOG: (podpis, žig, mnenje, ali izvid)	DATUM:
IZDAL MAGISTER FARMACIJE:			URA:
			DATUM:
			URA:

ZDRAVILA IZ SKUPINE ☐ SE IZDAJO LE S POPISEM ZDRAVNIKA IZ SKUPINE ☐ S POPISEM DNEV ZDRAVNIKOV!

Slika 5: Naročilnica za rezervna protimikrobna zdravila (NRPZ)

NRPZ se uporablja še danes, protimikrobna zdravila na njej pa so razdeljena v skupino B in v skupino C. Pri skupini B je dovolj podpis le enega zdravnika, medtem ko so v skupino C razvrščena protimikrobna zdravila namenjena za zdravljenje težjih okužb in zahtevajo podpis dveh zdravnikov. V kolikor pa je pred naročanjem protimikrobnega zdravila svoje mnenje napisal specialist ustrezne stroke (infektolog, pulmolog, hematolog), velja njegovo mnenje namesto podpisa drugega zdravnika in ga je potrebno priložiti k naročilnici.

NRPZ je sestavljena iz treh delov. Prvi del NRPZ vsebuje osnovne podatke o bolniku, datum sprejema v bolnišnico, znane alergije na antibiotike, podatke o drugih osnovnih boleznih, nevtropeniji, okvari ledvic, jeter, predhodnih operacijah, predhodni antibiotični terapiji in zadnji predhodni hospitalizaciji. Drugi del naročilnice sestavlja namen uporabe zdravila (izkustveno zdravljenje, usmerjeno zdravljenje ali kirurška profilaksa). Zdravila za izkustveno zdravljenje se lahko izdajo za največ tri dni (do prispetja rezultatov mikrobioloških preiskav). Pri usmerjenem zdravljenju je potrebno navesti izolirano bakterijo in mesto okužbe. V tretjem delu NRPZ se navede izbrana zdravilna učinkovina z definiranim dnevnim odmerkom, načinom odmerjanja in predvidenim trajanjem uporabe.

Po dogovoru se NRPZ v SBMS izpolnjuje v trojniku, ki se pošlje v bolnišnično lekarno in tam se shrani izvirnik. Dvojnik se po izdaji in izpolnitvi vrne na oddelek in se shrani v bolnikovi dokumentaciji, tretji izvod naročilnice pa se pošlje predsedniku komisije za antibiotike (31).

Osnovne značilnosti protimikrobnih zdravil ter razvrstitev v skupino B ali C, prikazuje Preglednica II v Prilogi.

2 NAMEN DELA

Glavni namen retrospektivne raziskave bo pridobiti informacije o predpisovanju rezervnih protimikrobnih zdravil v Splošni bolnišnici Murska Sobota in pri tem ovrednotiti vlogo farmacevta kot izvajalca optimizacije antibiotične in antimikotične terapije. V raziskavo bodo vključene vse Naročilnice za rezervna protimikrobna zdravila izdana od 1.1.2015 do 31.12.2015.

Pri vsaki naročilnici bomo pregledali, če so navedeni vsi zahtevani podatki, če izbran antibiotik ustreza smernicam zdravljenja in če se odmerek le-tega sklada z izračunano glomerulno filtracijo bolnika. Glomerulno filtracijo bomo izračunali po dveh poteh ter primerjali vpliv teh dveh postopkov na potrebnost in izvedbo intervencije. Nadalje bomo pozorni na predpisan čas zdravljenja in predvsem na intervencijo farmacevta pri vseh zgoraj naštetih postavkah. Pregledali bomo v koliko primerih potrebnih intervencije je farmacevt interveniral, kakšno intervencijo je izvedel, ali je zdravnik intervencijo upošteval in kakšen je bil sam izid zdravljenja. Osredotočili se bomo tudi na manjkajoče podatke ter najpogostejše napake zasledene na NRPZ ter poskušali najti ustrezne rešitve za preprečitev le-teh.

Pričakujemo, da bodo rezultati pokazali predvsem na nujnost vključitve farmacevta pri predpisovanju terapije pri zdravljenju bolnikov s širokospektralnimi protimikrobnimi zdravili in da farmacevt v veliki meri doprinese tako k optimizaciji terapije za posameznega bolnika in s tem k zmanjšanemu razvoju odpornosti bakterij ter zmanjšanju pojava neželenih učinkov zdravil, kot tudi k bolj racionalni porabi protimikrobnih zdravil.

Pred začetkom študije smo si zastavili naslednje hipoteze:

H1: Najpogostejša indikacija v SBMS za prejemanje širokospektralnega protimikrobnega zdravila je bolnišnična pljučnica.

H2: V 90 % vseh potrebnih intervencij je farmacevt intervencijo ustrezno izvedel.

H3: Zdravniki so v 70 % vseh primerov izvedeno intervencijo upoštevali in terapijo prilagodili nasvetu farmacevta.

H4: Upoštevanje nasveta farmacevta statistično značilno vpliva na ugoden izid zdravljenja bolnika.

3 MATERIALI IN METODE

Predlog raziskave smo pred začetkom izvajanja poslali v pregled Komisiji za medicinsko etiko Republike Slovenije (32) za oceno etičnosti. KME je ocenila, da je raziskava etično sprejemljiva in izdala soglasje za njeno izvedbo št. 0120-213/2016-2 (v Prilogi).

3.1 Opis vzorca

V raziskavo smo vključili vse Naročilnice za rezervna protimikrobna zdravila, izdane v letu 2015 za posameznega bolnika, ne glede na to če so bile le-te pravilno izpolnjene oz. ali so kakršnikoli podatki na NRPZ manjkali.

Iz vzorca smo izpustili dve NRPZ predpisani večjemu številu bolnikov, namenjeni očesni profilaksi, ker za omenjene bolnike nismo imeli njihovih demografskih ter biokemičnih podatkov.

3.2 Zajem podatkov

Pri pregledu vseh NRPZ izdanih od 1.1.2015 do 31.12.2015 dotičnih bolnikov o tem nismo informirali, saj je bila raziskava retrospektivna. Z NRPZ smo zajeli naslednje podatke o:

- datumu izdaje naročilnice
- spolu, starosti, telesni masi, višini, kreatininu, glomerulni filtraciji bolnika
- predhodnem antibiotičnem zdravljenju ter predhodni obravnavi bolnika
- alergijah na protimikrobna zdravila ter drugih okvarah bolnika
- diagnozi
- namenu uporabe protimikrobnega zdravila in povzročitelju
- predpisanem protimikrobnem zdravilu (oddelku, ki naroča protimikrobno zdravilo, vrsti zdravilne učinkovine, odmerku)
- predvidenem času zdravljenja določenem s strani zdravnika
- izvedeni intervenciji
- ustreznosti števila podpisov zdravnikov in farmacevta

V primeru, da katerikoli izmed zgoraj navedenih podatkov ni bil naveden, smo ga označili kot manjkajočega.

Po pridobitvi vseh podatkov smo bodisi v bolnišničnem računalniško informacijskem sistemu Birpis bodisi v sami bolnišnični dokumentaciji bolnikov (terapevtski list,

laboratorijski izvidi, izvidi zdravljenja) preverili upoštevanje intervencije s strani zdravnika. Pri vseh potrebnih vrstah intervencije, razen pri potrebnem spremenjenem času zdravljenja, nujnosti dopolnitve podatkov bolnika in pri izdanem opozorilu o merjenju nivoja vankomicina v krvi, smo se lotili še pregleda izida zdravljenja s protimikrobnim zdravilom.

3.3 Analiza podatkov

Vse pridobljene podatke smo zbrali in analizirali s pomočjo programskih paketov Microsoft Office Excel in IBM Statistical Package for Social Sciences (SPSS) za Windows. Zbrane podatke smo analizirali z metodami opisne statistike, kjer smo uporabili numerične in grafične pristope. Glede na vrsto podatkov in želeno primerjavo, smo analizo izvedli tudi s Fisherjevim natančnim testom verjetnosti.

Pregledali smo 2243 naročilnic, na katerih je bilo izdanih 2357 protimikrobnih učinkovin. Vsako novo izdano naročilnico smo obravnavali kot novega bolnika, tudi če je šlo za bolnika, ki se je v letu 2015 že zdravil s protimikrobnim zdravilom. Določeni bolniki so prejeli več rezervnih protimikrobnih zdravil, zato je število izdanih protimikrobnih zdravil večje od števila NRPZ.

Med samo analizo smo uporabljali izključno zaporedno številko naročilnice in ne imena ter priimka bolnika. Tako je bilo zagotovljeno varovanje osebnih podatkov.

3.3.1 Datum izdaje naročilnice

Z namenom spremljanja bolnikovega zdravljenja in vpogleda na število izdanih naročilnic v različnih letnih časih, smo beležili datum izdane naročilnice.

3.3.2 Demografski podatki, kreatinin in glomerulna filtracija bolnika

Kot že zgoraj omenjeno, smo iz NRPZ prejeli podatke o spolu, starosti, telesni masi in višini bolnika. Farmacevt je na podlagi le-teh izračunal oceno glomerulne filtracije (GFR) bolnika. Izračunal jo je bodisi z uporabo Cockcroft-Gaultove enačbe, ki upošteva tri spremenljivke - starost, telesno maso in kreatinin (enačba 1) - bodisi z uporabo t.i. »Modification of Diet and Renal Disease« (MDRD enačba), ki je nadgradnja prejšnje enačbe in upošteva še višino bolnika (enačba 2). Telesna masa je bila podana v kg, višina v cm, kreatinin v $\mu\text{mol/L}$ ter GFR v mL/min.

Enačba 1: Cockcroft-Gaultova enačba

$$GFR = \frac{(140 - \text{starost}) \times \text{teža}}{0,81 \times \text{kreatinin}} \times k \quad (k=1 \text{ pri moških, } k=0,85 \text{ pri ženskah})$$

Enačba 2: MDRD

$$GFR = \frac{\left(175 \times \left(\frac{\text{kreatinin}}{88,4}\right)^{-1,154} \times \text{starost}^{-0,203} \times m\right) \times \sqrt{\frac{\text{teža} \times \text{višina}}{3600}}}{1,73} \quad (m=1 \text{ pri moških, } m=0,742 \text{ pri ženskah})$$

Primerjali smo vpliv intervencije glede na rezultate izračuna ocene GFR po obeh zgoraj navedenih enačbah ter navedli, če bi se zdravljenje po drugem postopku izračuna spremenilo ali ne. V primeru, da je farmacevt oceno GFR pravilno izračunal po katerikoli izmed navedenih enačb, smo GFR privzeli kot pravilno, kljub temu, če bi se zdravljenje bolnika po izbrani drugi poti izračuna spremenilo.

Zanimalo nas je tudi, v koliko primerih se izračunana ocena GFR farmacevta na NRPZ sklada bodisi z enačbo 1 ali enačbo 2, torej kolikokrat je farmacevt oceno GFR pravilno izračunal. Tako smo izračun ocene GFR označili kot:

- ustrezen (rezultat se sklada z rezultatom pridobljenim bodisi v enačbi 1 ali v enačbi 2),
- neustrezen, a se zaradi napake zdravljenje ne bi spremenilo,
- neustrezen, zdravljenje bi se v primeru pravilnega izračuna GFR spremenilo
- GFR ni izračunan in tudi ni potreben
- GFR ni izračunan, a je potreben.

V primerih, kjer GFR ni bila ocenjena, a hkrati ni bila potrebna, se učinkovina ni presnavljala preko ledvic.

Farmacevti lekarne so v primerih, ko telesna masa oz. višina bolnika nista bila navedena, privzeli telesno maso 80 kg in z uporabo Cockcroft-Gaultove enačbe izračunali GFR. Ta GFR smo označili kot ocenjen in njegovo pravo vrednost preverili v laboratorijskih izvidih bolnika. Na podlagi tega smo ovrednotili ocenjen GFR kot ustrezen ali neustrezen. V primerih, kjer GFR-ja v bolnišnični dokumentaciji ni bilo mogoče preveriti, smo intervencijo ovrednotili tako, da smo ocenjen GFR s strani farmacevta označili kot pravilen podatek, hkrati pa navedli neizvedeno potrebno intervencijo: »dopolitev podatkov bolnika«.

3.3.3 Predhodno antibiotično zdravljenje ter predhodna obravnava bolnika

Na NRPZ zdravniki izpolnijo, če je bolnik predhodno že bil zdravljen s protimikrobnim zdravilom in če ja, s katerim. Pri tem se ne omejujejo zgolj na protimikrobna zdravila na NRPZ temveč na vsa, ki jih bolnik lahko prejema. V primerih, ko je postor za predhodno antibiotično zdravljenje ostal prazen, smo podatek navedli kot manjkajoč in le v primerih, ko je bil prostor jasno prečrtan, privzeli da predhodnega antibiotičnega zdravljenja ni bilo.

Nadalje smo preverjali tudi predhodno obravnavo bolnika na NRPZ, torej v koliko primerih je naročilnica za istega bolnika predhodno že bila izdana vsaj enkrat.

3.3.4 Alergije ter druge bolezni/stanja

NRPZ sestavljajo tudi polja z navedenimi alergijami ter drugimi boleznimi ali stanji bolnika. To so nevtropenija, okvara ledvic, okvara jeter in predhodna operacija. V primeru, da ni bil obkljukan noben kvadrata v prostoru »Alergija na antibiotike«, smo bolnika obravnavali kot da alergije na katerikoli naveden antibiotik nima. Enako smo naredili z neobkljukanimi kvadratki »drugih okvar«.

3.3.5 Diagnoza

V sklopu raziskave smo zbirali podatke o navedenih diagnozah bolnika. Pri tem smo diagnozo označili kot nenavedeno, ko le-ta ni bila napisana, kot neustrezno pri nečitljivih diagnozah in pri vseh boleznih nepovezanih z okužbo. Bolniki so imeli velikokrat navedenih več diagnoz in v teh primerih smo upoštevali vse ustrezno navedene diagnoze.

V primeru, da je bil bolnik obravnavan večkrat oz. da je zanj bila večkrat izdana naročilnica v sklopu ene hospitalizacije, smo upoštevali le diagnoze napisane na prvi naročilnici.

3.3.6 Namen uporabe in povzročitelj

Glede na označeno polje namena uporabe, smo beležili izkustveno ali usmerjeno zdravljenje ter kirurško profilakso. Na navedeno odvzeto kužnino in mesto okužbe nismo bili pozorni (ker na NRPZ večinoma ni podana), smo pa spremljali vrsto izoliranega povzročitelja in pri tem ločili, če povzročitelj ni bil naveden in je šlo za izkustveno zdravljenje ali povzročitelj ni bil naveden, ker še ni bil znan.

V primeru, da ni bilo označeno nobeno polje namena, smo navedli manjkajoč podatek, pri ovrednotenju intervencije pa privzeli, da gre za izkustveno zdravljenje, ki praviloma traja tri dni. Le ko je bila naročilnica izdana v četrtek ali petek, je lahko bil izdan antibiotik za štiri oz. pet dni, saj v nedeljo bolnišnična lekarna SBMS ne obratuje.

3.3.7 Protimikrobno zdravilo

Za vsako naročilnico smo zabeležili vrsto naročenega protimikrobnega zdravila ter izdano število ampul zdravila. Zdravila zapisana pod kategorijo »Drugo« so vsebovala zdravilne učinkovine vorikonazol, mikafungin, cefazolin, azitromicin, posakonazol, anidulafungin, kolistin, flukonazol, aciklovir ali flukloksacilin.

Ko je bilo naročenih več zdravil na eni naročilnici, smo obravnavo ter intervencije povezane z le-temi obravnavali posebej za vsako zdravilno učinkovino pod enako zaporedno številko naročilnice.

Odmerek smo ovrednotili bodisi kot:

- ustrezen,
- neustrezen, ker izračunan GFR zahteva drugačno zdravljenje
- neustrezen, ker se ne sklada s smernicami/SmPC-jem
- nezmožen ocenitve, ker odmerek ni naveden (v tem primeru smo zabeležili neizvedeno intervencijo: »določitev odmerka«)
- nezmožen ocenitve, ker ustreznost GFRja ne gre preveriti ali pa le-ta ni izračunan (v tem primeru smo zabeležili neizvedeno intervencijo: »dopolnitev podatkov pacienta« (t.j. spola/starosti/telesne mase/višine).

3.3.8 Oddelek

Naročilnice za rezervna protimikrobna zdravila so prihajale iz različnih oddelkov bolnišnice: pljučni oddelek, interna I., interna II., oddelek za perioperativno medicino, soba interne intenzivne terapije, otroški oddelek, infekcijski oddelek, kirurgija II., kirurgija III enota intenzivne nege, reanimacija, ortopedski oddelek, očni oddelek, poboljšnično zdravljenje, polintenzivna nega, ginekološki oddelek, ambulanta za bolezni ušes, nosu in grla.

3.3.9 Čas zdravljenja in poraba rezervnih protimikrobnih zdravil

Ob navedenem zdravilu smo iz NRPZ zabeležili tudi predviden čas zdravljenja v dnevih, ki ga je določil zdravnik. Pri tem smo upoštevali, da je čas ustrezen oz. neustrezen glede na označen namen zdravljenja (3-5 dni pri izkustvenem, maksimalno 7 dni pri usmerjenem zdravljenju, z izjemo indikacije borelioze, kjer je bil antibiotik lahko izdan do največ 14 dni). Razdelili smo ga v kategorije »ustrezen«, »neustrezen« in »ne vemo, ker ni namena«.

Nadalje smo spremljali čas zdravljenja, ki ga je po pregledu NRPZ določil farmacevt in izdal temu primerno količino ampul. Tukaj smo čas zdravljenja razdelili v kategorije »ustrezen«, »predolg«, »ne vemo, odmerek ni naveden«.

Glede na določen čas zdravljenja farmacevta smo izračunali tudi porabo protimikrobnih zdravil podano v dnevih zdravljenja bolnika (angl. Days of treatment needed, DOT). Pri tem smo privzeli, da se je bolnik zdravil s protimikrobnim zdravilom natanko toliko dni, za kolikor je protimikrobno zdravilo bilo izdano.

V primeru, da namen zdravljenja ni bil določen, smo pri obravnavi intervencije privzeli, da gre za izkustveno zdravljenje, hkrati pa navedli, da ne vemo, če je čas zdravljenja primeren, ker namena ni navedenega.

3.3.10 Izvedena intervencija

V prostoru »Opombe magistra farmacije« na NRPZ, smo bili pozorni na vrsto izvedene intervencije. Za lažje ovrednotenje smo spremljali ali so bile intervencije potrebne (kategoriji: »da«, »ne«) in ali so bile izvedene (kategorije: »da«, »ne, a so bile nepotrebne«, »ne, a so bile potrebne«, »nepopolno izvedene«, »nepravilno izvedene«).

Nadaljnje smo beležili vrsto potrebne intervencije in nato še vrsto izvedene intervencije. Obe smo razvrstili v enake kategorije:

- intervencij ni, in niso potrebne
- odmerek zvišan,
- odmerek znižan,
- skrajšan čas zdravljenja,
- podaljšan čas zdravljenja,
- spremenjen odmerni interval zdravljenja,
- uveden začetni odmerek,

- dopolniti podatke (telesna masa/višina/kreatinin/GFR),
- izdano opozorilo (pri minimalni spremembi GFR se spremeni odmerjanje),
- zamenjava zdravilne učinkovine z drugo,
- razjasnitev zdravljenja po pogovoru z zdravnikom (v primeru nejasnosti na NRPZ),
- opozorilo na merjenje nivoja vankomicina,
- določiti odmerek, ker ni naveden,
- ukinitvev zdravila.

Pri vrsti izvedene intervencije smo zraven zgoraj navedenih dodali še tri dodatne postavke:

- neizvedena, a potrebna intervencija
- napačno izvedena intervencija
- nepravilno število izdanih ampul.

3.3.11 Podpis zdravnikov in farmacevta

V primeru zdravil skupine B je zadostoval en podpis zdravnika, v primeru zdravil skupine C pa dva. Le ko je bila naročilnica izdana s strani infektologa, je tudi pri zdravilih skupine C zadostoval en podpis.

Beležili smo si tudi, kateri farmacevt je potrdil izdajo protimikrobnega zdravila in sicer pri tem nismo operirali z imenom farmacevtov, temveč smo jih beležili pod zaporedno številko (farmacevt 1, farmacevt 2, itd.).

3.3.12 Upoštevanje nasveta farmacevta

V bolnišničnem programu Birpis oziroma v bolnišnični dokumentaciji bolnika smo preverili ali je bil nasvet upoštevan, pri tem smo beležili z naslednjimi kategorijami: »nasveta ni in ni potreben«, »nasveta ni in je potreben«, »nasvet upoštevan«, »nasvet neupoštevan«, »bolnik na dan izdaje NRPZ umre«.

V primeru, da je farmacevt spremenil čas zdravljenja z zdravilom in glede na svoj nasvet izdal število ampul, smo zabeležili, da je nasvet bil upoštevan, brez da bi preverjali dejanski čas trajanja zdravljenja.

3.3.13 Izid zdravljenja

Izid zdravljenja smo pregledovali pri vseh izvedenih in neizvedenih intervencijah, ki se niso nanašale na spremenjen čas zdravljenja z zdravilom, nujnosti dopolnitve podatkov bolnika ali na izdana opozorila o merjenju nivoja vankomicina v krvi. To so bile intervencije vrste: odmerek zvišan, odmerek znižan, spremenjen odmerni interval zdravljenja, uveden začetni polnilni odmerek, izdano opozorilo zdravniku, predlagana druga zdravilna učinkovina, ukinjena zdravilna učinkovina ali določen odmerek, ker ni bil naveden. Pri teh smo izid zdravljenja ocenili z naslednjimi kategorijami:

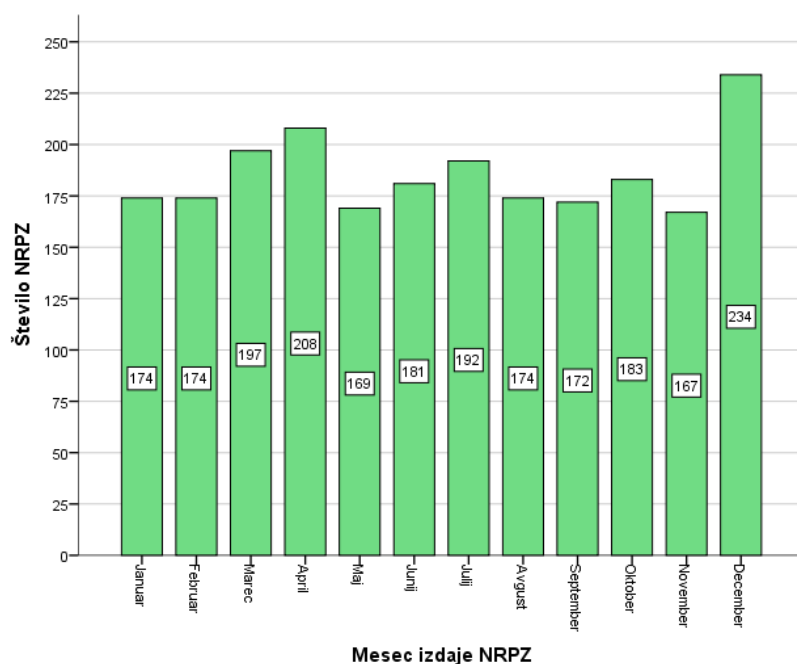
- izboljšanje (t.j. eradikacija povzročitelja okužbe),
- smrt,
- premestitev v drugo zdravstveno ustanovo/drug oddelek bolnišnice,
- nadaljevanje zdravljenja/izida se še ne da oceniti.

Zanimala nas je predvsem primerjava izidov zdravljenja glede na izvedenost intervencije. Prav tako smo preverili pogostost vrste izida zdravljenja, glede na upoštevanost nasveta farmacevta.

4 REZULTATI IN RAZPRAVA

4.1 Izdane naročilnice

V letu 2015 je bilo izdanih 2243 Naročilnic za rezervna protimikrobna zdravila (NRPZ), na katerih je bilo izdanih 2357 protimikrobnih učinkovin. Največ NRPZ je bilo izdanih v mesecu decembru (234 ali 10,4 %), ki mu sledi mesec april z 208 NRPZ (9,3 %). Poraba zdravil je bila sicer razporejena po mesecih približno enako, med 7-9 % števila vseh naročilnic na mesec. Na 18-ih NRPZ (0,8 %) datum izdaje NRPZ ni bi naveden (slika 6).



Slika 6: Število izdanih Naročilnic za rezervna protimikrobna zdravila glede na mesec izdaje

Večje število izdanih NRPZ v decembru in aprilu je morebiti posledica večjega števila prehladov pri ljudeh v zimskem in spomladanskem času, kar lahko vodi pri imunokomprimiranih ljudeh do hujših okužb, ki zahtevajo zdravljenje z rezervnimi protimikrobnimi zdravili.

4.2 Demografski podatki

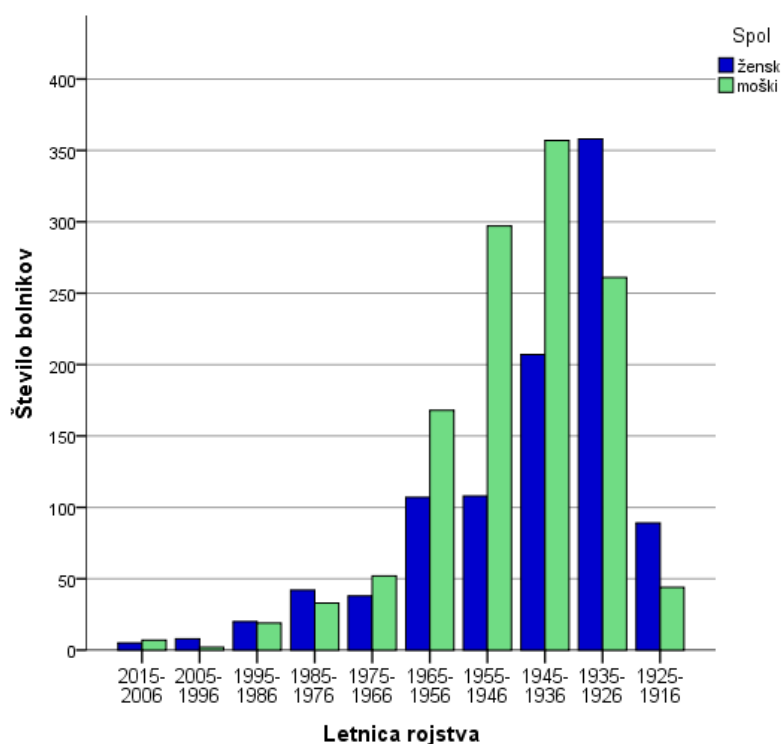
4.2.1 Spol

V pregledanih 2243 Naročilnicah za rezervna protimikrobna zdravila je bilo protimikrobno zdravilo predpisano 991 (44,2 %) ženskam in 1246 (55,6 %) moškim, v šestih primerih (0,3 %) pa spola nismo mogli oceniti, ker v 3 primerih ni bilo navedenega imena in priimka, v drugih treh pa je bil na naročilnici zapisan le priimek bolnika. Pri bolnikih starejših od 70 let

prevladuje delež žensk. To se tudi sklada s podatki Statističnega urada Republike Slovenije, ki navaja, da se razmerje žensk proti moškim v vseh starostno starejših skupinah povečuje. Pri ljudeh starih 65 let je razmerje med moškimi in ženskami 1:1, pri starosti 83 let pa že 2:3 (33).

4.2.2 Starost

Povprečna starost bolnikov, ki so prejeli rezervne protimikrobne učinkovine, je bila 69,8 let, pri tem pri 15 bolnikih (0,7 %) ni bilo navedene letnice rojstva. Vse bolnike smo glede na njihovo starost razdelili v razrede z 10-letnim razmikom ter ugotovili, da je bilo največ ljudi starih med 70 in 79 let (27,7 %), najmanj pa med 10 in 19 let (0,4 %), kar 89,2 % bolnikov je bilo starejših od 50 let (slika 7).



Slika 7: Poraba rezervnih protimikrobnih učinkovin glede na starost in spol bolnikov

Demografski podatki Slovenije kažejo, da je bilo julija leta 2015 18,2 % ljudi starih 65 let ali več ter da delež ostarelih iz leta v leto narašča (34). WHO je izvedla raziskavo, ki spremlja vpliv globalnega staranja prebivalstva na splošno zdravje odraslih. Ugotovili so, da v vseh šestih preiskovanih državah (Kitajska, Rusija, Južna Afrika, Mehika, Gana, Indija) splošno zdravje s starostjo upada (35). To pojasnjuje dejstvo, da je tudi delež prebivalstva, ki je v

naši raziskavi prejemal rezervna protimikrobna zdravila v letu 2015, v kar 89,2 % starejši od 50 let.

4.2.3 Telesna masa in višina bolnikov

Z NRPZ smo pridobili podatke o telesni masi in višini bolnikov. Ugotovili smo, da je povprečna telesna masa vseh bolnikov 78,6 kg in višina 167,9 cm. Podatke smo primerjali tudi glede na spol, pri čemer šest primerov zaradi nenavedenega imena in priimka nismo mogli analizirati. Ugotovilo smo, da je bila povprečna telesna masa žensk 72,8 kg, moških 83,1 kg, višina žensk 162,2 cm ter moških 171,7 cm (Preglednica I).

Preglednica I: Telesna masa in višina bolnikov, zdravljenih z rezervnimi protimikrobnimi zdravili v letu 2015, glede na spol

		Telesna masa			Višina		
		Ženske	Moški	Skupaj	Ženske	Moški	Skupaj
Celokupno število bolnikov	Število pridobljenih podatkov	882	1151	2039	499	727	1230
	Število manjkajočih podatkov	109	95	204	492	519	1013
Povprečje		72,8 kg	83,1 kg	78,6 kg	162,2 cm	171,7 cm	167, 9 cm
Mediana		70,0 kg	80,0 kg	77,0 kg	163,0 cm	172,0 cm	170,0 cm
St. deviacija		24,07	19,54	22,18	8,57	14,03	12,96

Na NRPZ telesna masa ni bila navedena 204-krat (9,1 %) in višina 1013-krat (45,2 %). Razlog za velik delež nenavedene višine je v tem, da se je izračun glomerulne filtracije po enačbi MDRD (kjer je zraven telesne mase potrebna tudi višina bolnika) v bolnišnični lekarni SBMS uvedel komaj pred letom dni. Tako najverjetneje veliko zdravstvenih delavcev za izračun ocene GFR še zmeraj uporablja Cockcroft-Gaultovo enačbo in zaradi tega je navedena le telesna masa bolnika. Razlog nenavedene tako telesne mase kot višine je lahko tudi nepokretnost bolnika. V tem primeru bi bilo bolje bolnikovo telesno maso in višino na mestu oceniti ali o njej bolnika povprašati, če je ta pogovorljiv ter na podlagi tega oceniti GFR.

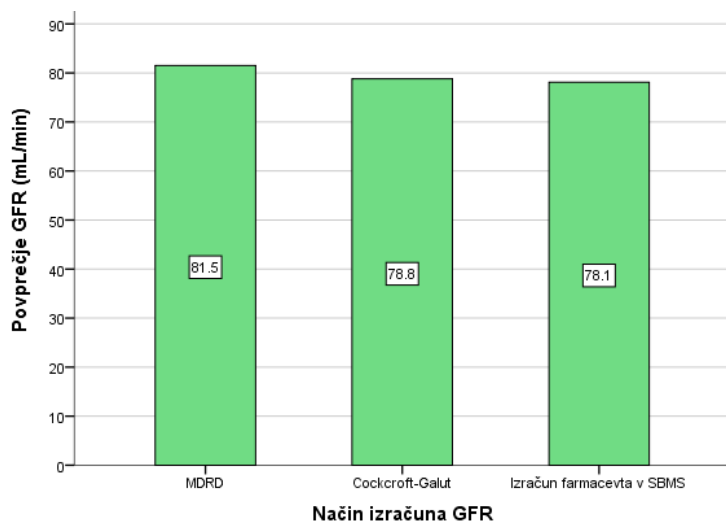
S pridobljene povprečne telesne mase bolnikov, smo izračunali povprečen indeks telesne mase (ITM) bolnikov, ki znaša pri ženskah $27,7 \text{ kg/m}^2$ in pri moških $28,3 \text{ kg/m}^2$. Tako oba spola sodita v kategorijo prekomerne telesne mase (ITM med $25 - 29,9 \text{ kg/m}^2$). Slednje se sklada s podatki Nacionalnega inštituta za javno zdravje (NIJZ), ki navaja, da je 45,1 % prebivalcev starih 50 let in več čezmerno hranjenih, od tega 23,9 % sodi v kategorijo debelih (ITM nad 30 kg/m^2), prav v to starostno skupino pa v naši raziskavi sodi največ bolnikov. Nadalje NIJZ navaja, da je delež čezmerno hranjenih in debelih večji pri moških kot pri ženskah, kar znova pojasnjuje večji ITM moških v naši raziskavi (36).

4.3 Kreatinin in glomerulna filtracija

Pri pregledu vrednosti kreatinina, ki nam je služil kot osnova za oceno ledvične funkcije bolnika, smo ugotovili, da je bila povprečna izmerjena vrednost kreatinina pri moških $144,3 \mu\text{mol/L}$ in pri ženskah $115,7 \mu\text{mol/L}$. Kreatinin ni bil naveden v 100 primerih (4,7 %). Njegova vrednost je pri moških večja zato, ker imajo ti večjo telesno maso in večji delež mišic v telesu v primerjavi z ženskami. Ti dve spremenljivki pa premosorazmerno vplivata na povečanje serumske koncentracije kreatinina v krvi (37).

Nadalje smo na podlagi pridobljenih demografskih podatkov in kreatinina izračunali oceno GFR. Slednje smo storili kljub že prisotnemu izračunu ocene GFR v laboratoriju SBMS, saj je v tej oceni privzeta standardna telesna površina bolnika $1,73 \text{ m}^2$ in na podlagi le-te izračunana GFR po enačbi MDRD. Tako so bila odstopanja GFR-ja pri posameznih bolnikih velika tudi do 30 % in več in zaradi tega so se farmacevti v Bolnišnici Golnik, Univerzitetnem kliničnem centru Maribor in v Splošni bolnišnici Murska Sobota odločili, da ocenijo GFR zmeraj z upoštevanje bolnikove dejanske telesne mase in/ali višine.

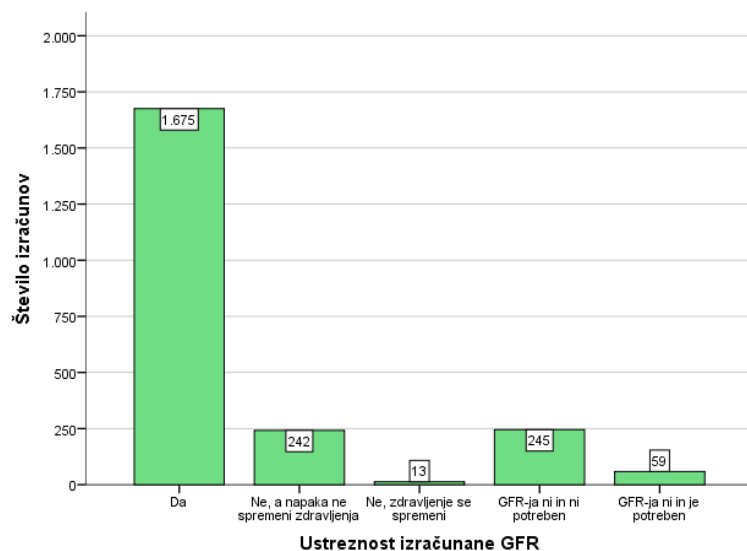
GFR je bilo po Cockcroft-Gaultovi enačbi mogoče oceniti v 1962 primerih (87,5 %), po MDRD enačbi pa le v 1176 primerih (52,4 %), saj višina bolnika pogosteje ni bila podana. Po Cockcroft-Gaultovi enačbi smo ugotovili, da je povprečje izračunane GFR $78,8 \text{ ml/min}$ ($\sigma=57,32$), po MDRD enačbi pa $81,5 \text{ ml/min}$ ($\sigma=58,79$). Glede na izračun farmacevta, ki je računal bodisi po eni bodisi po drugi enačbi, je bila povprečno izračunana ocenjena GFR $78,1 \text{ ml/min}$ ($\sigma=55,32$) (slika 8).



Slika 8: Vrednost povprečja ocenjene glomerulne filtracije bolnikov, ki so prejeli protimikrobna zdravila v letu 2015, glede na način izračuna le-te

Višji nivo izračunanega GFR po MDRD enačbi potrjuje tudi študija, ki je primerjala izračun GFR-ja po zgoraj omenjenih enačbah. V njej so ugotovili, da je GFR po MDRD enačbi signifikantno višji od tistega po Cockcroft-Gaultovi enačbi in da je nivo potrebne prilagoditve odmerka glede na rezultate pridobljenih po obeh formulah zmeren (95 % interval zaupanja) (38). V naši raziskavi bi prišlo glede na dobljene rezultate do drugačne obravnave bolnika v 37 primerih (1,6 %). Pri tem pa je pomembno navesti dejstvo, da je bila mogoča primerjava rezultatov obeh enačb le v 786-ih primerih (40,1 %). Vsekakor pa rezultati nakazujejo na dejstvo, da se farmacevt večkrat poslužuje Cockcroft-Gaultove enačbe in da hkrati prihaja do večjega števila storjenih napak, saj je povprečje GFR-ja manjše od povprečja po obeh izračunanih formulah. Razlog temu je najbrž v tem, da se je ocena GFR-ja v lekarni izračunavala s kalkulatorjem, pri tem pa velikokrat lahko prihaja do pozabljenih modifikacij zaradi spola bolnika in drugih napak, ki jih uporaba računalnika najverjetneje izniči.

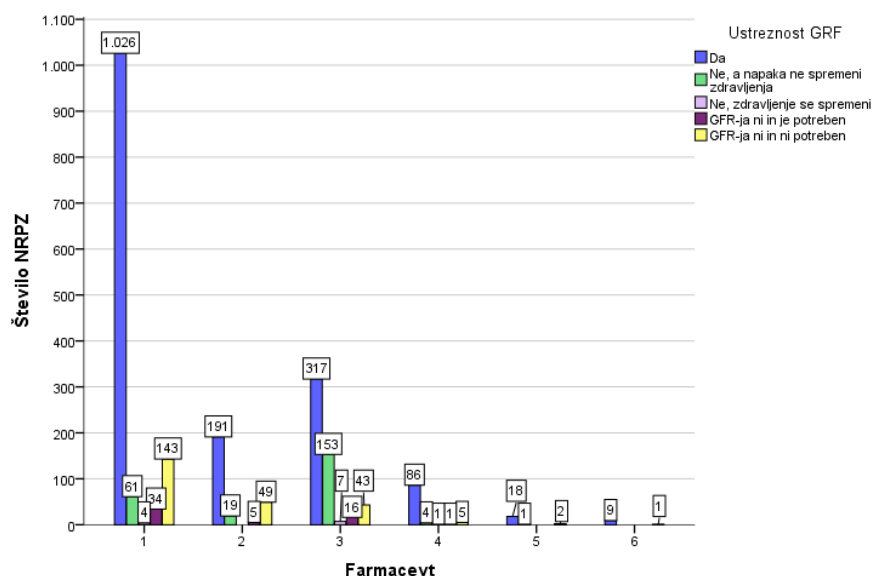
Tako nas je zanimalo, kolikokrat je farmacevt oceno GFR dejansko ustrezno izračunal. Rezultati so pokazali, da je bila v 1675-ih primerih (75,0 %) ustrezno izračunana, v skupno 255-ih primerih pa napačno (11,4 %) in od tega je v 13-ih primerih (0,6 %) napačen izračun vplival na prilagoditev zdravljenja s protimikrobnim zdravilom. V 304-ih (13,6 %) primerih ocena GFR ni bil izračunana, od tega je v 59-ih primerih (2,6 %) bila potrebna. V 123-ih primerih ustreznost GFR nismo mogli preveriti, saj ni bilo dovolj potrebnih podatkov (slika 9).



Slika 9: Ustreznost izračunane glomerulne filtracije s strani farmacevta

Iz rezultatov vidimo, da je napaka farmacevta vplivala na zdravljenje bolnika v 0,6 %, v 2,6 % primerov pa farmacevt ocene GFR-ja ni izračunal, a bi ga moral. Kot že omenjeno so te napake najbrž posledica ročnega računanja.

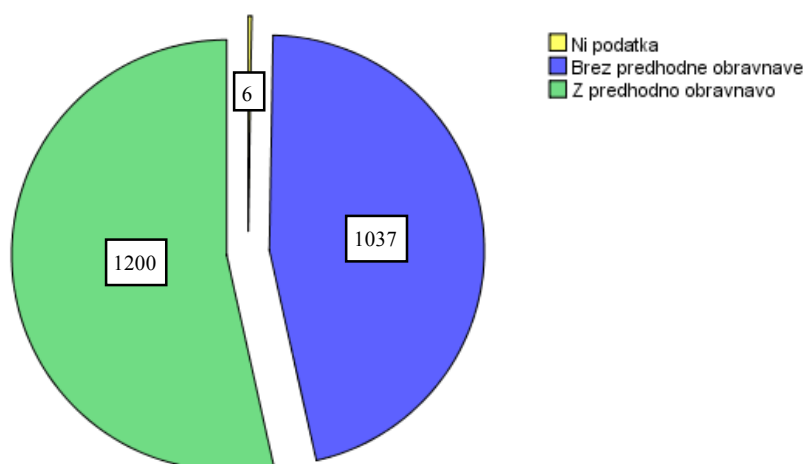
Nadalje smo ustreznost izračuna ocene GFR preverjali glede na posameznega farmacevta (slika 10). Ugotovili smo, da je farmacevt št. 3 glede na delež število obravnavanih NRPZ v 160-ih primerih od skupno 536 primerov (29,9 %) GFR napačno izračunal. Tukaj je najbrž uporabljal Cockcroft-Gaultovo enačbo in enačbo zmeraj delil z 0,8 in ne z 0,81 kot je pravilno. Kljub temu je prišlo zaradi napačno izračunane ocene GFR tudi do neustreznega odmerjanja le v 7-ih obravnavanih primerih (1,3 %).



Slika 10: Ustreznost izračunanega GFR na NRPZ izdanih v letu 2015 glede na farmacevta

4.4 Predhodno obravnava bolnikov ter predhodno antibiotično zdravljenje

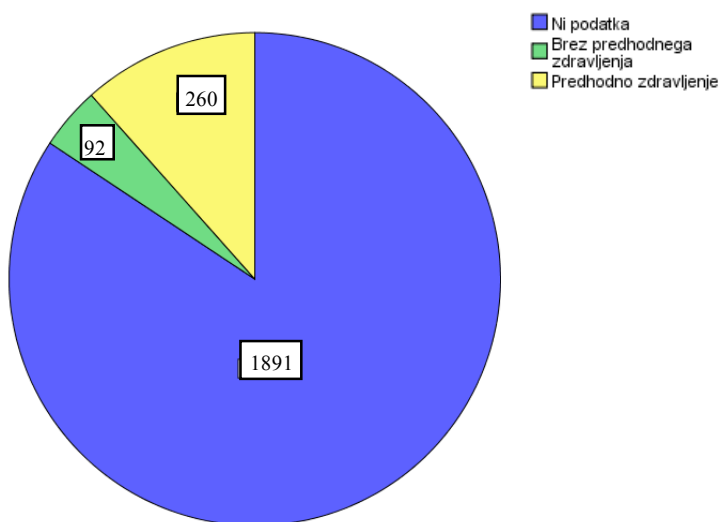
Nadalje nas je zanimalo kolikokrat je NRPZ za posameznega bolnika bila izdana le enkrat in kolikokrat je bil bolnik na NRPZ predhodno že obravnavan. Na 1200 NRPZ (53,5 %) je šlo za bolnike, ki so predhodno že bili obravnavani, od tega za 6 bolnikov (0,3 %) podatke o predhodni obravnavi zaradi nenavedenega imena in/ali priimka nismo mogli ugotoviti (slika 11).



Slika 11: Predhodna obravnava pri bolnikih, ki so prejeli zdravilne učinkovine z NRPZ

Glede na dejstvo, da so bolniki, ki prejema parenteralna rezervna protimikrobna zdravila, največkrat komorbidni, ostareli ter boleajo za hudo okužbo, potrebujejo večinoma zdravljenje, ki traja več kot tri dni, za kolikor je lahko izdano protimikrobno zdravilo na prvi NRPZ, ko povzročitelj še ni znan. Tako je jasno, da je bila za večino bolnikov NRPZ predpisana večkrat. Pri tem ne smemo pozabiti na dejstvo, da se praviloma zmeraj izvede preklap iz izkustvenega na usmerjeno zdravljenje po treh dneh hospitalizacije, za kar se izda nova NRPZ, če se po preklopu zopet izda protimikrobno zdravilo širokega spektra.

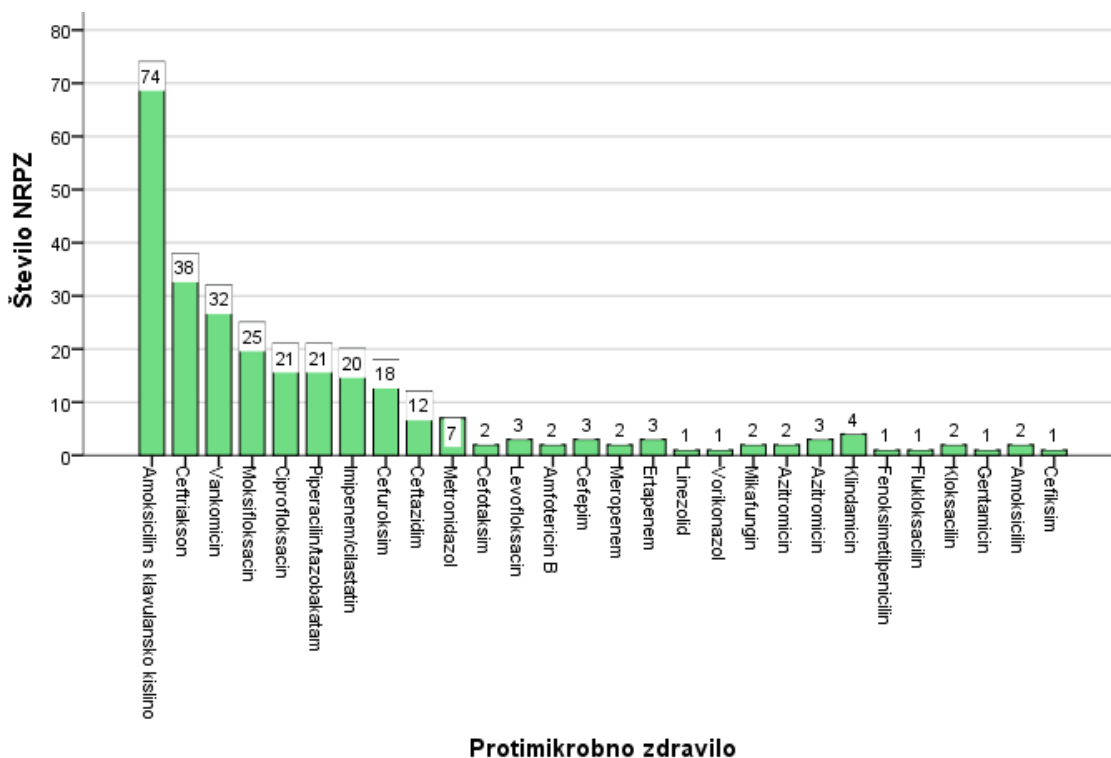
Pridobili smo tudi podatke o številu bolnikov, ki so bili pred izdano NRPZ že zdravljeni s protimikrobnim zdravilom. V 1891 primerih (84,3 %) ta podatek ni bil naveden. Izmed preostalih smo ugotovili, da je bilo 11,6 % (260 bolnikov) predhodno zdravljenih, 4,1 % (92 bolnikov) pa ni predhodno prejelo protimikrobnega zdravila (slika 12).



Slika 12: Pogostost predhodnega antibiotičnega zdravljenja

Velik delež nenavedenega predhodnega antibiotičnega zdravljenja kaže na površno izpolnjene NRPZ, kar se je dogajalo najverjetneje zaradi prevelike obremenitve in posledično nenatančnosti zdravstvenih delavcev (zdravnikov ali medicinskih sester), ki NRPZ izpolnjujejo.

Med bolniki, ki so predhodno bili zdravljeni s protimikrobnim zdravilom, je bil največkrat uporabljen amoksisilin s klavulansko kislino (28,5 %), sledil mu je ceftriakson (14,6 %) ter vankomicin (12,3 %) (slika 13).



Slika 13: Vrsta protimikrobnega zdravila, ki so ga bolniki prejeli pred izdajo NRPZ.

Bolniki, zdravljeni z zdravili uvrščenimi na NRPZ so največkrat boleli za bolnišnično pljučnico in prav pri tej je prva izbira amoksisilin s klavulansko kislino ter ceftriakson (3). To pojasnjuje dejstvo, da sta ta dva antibiotika med največkrat predhodno uporabljenimi zdravilnimi učinkovinami. Na tretjem mestu je po pogostosti naveden vankomicin, najbrž zaradi dejstva, ker je zdravstveni delavec farmacevta želel opozoriti na morebitni pregled laboratorijskega nivoja le-tega ter prilagoditve odmerka in tudi zaradi velikega deleža okužbe bolnikov s *Clostridium difficile*.

4.5 Alergije na protimikrobna zdravila in druge bolezni oz. stanja

Med pregledanimi NRPZ je bilo navedenih 14 bolnikov (0,6 %) z alergijo na peniciline in po en bolnik z alergijo na kinolone. Verjamemo, da je razlog tako nizkega deleža alergij na protimikrobna zdravila v nepopolno izpolnjenih NRPZ, kajti med najpogostejšimi alergijami na antibiotike, je alergija na penicilin in ta je ponavadi poročana v 5-10 % celotne populacije. Tu je potrebno omeniti dejstvo, da se dejanski delež alergij najbrž razlikuje od tistega, ki ga bolniki navajajo sami (39).

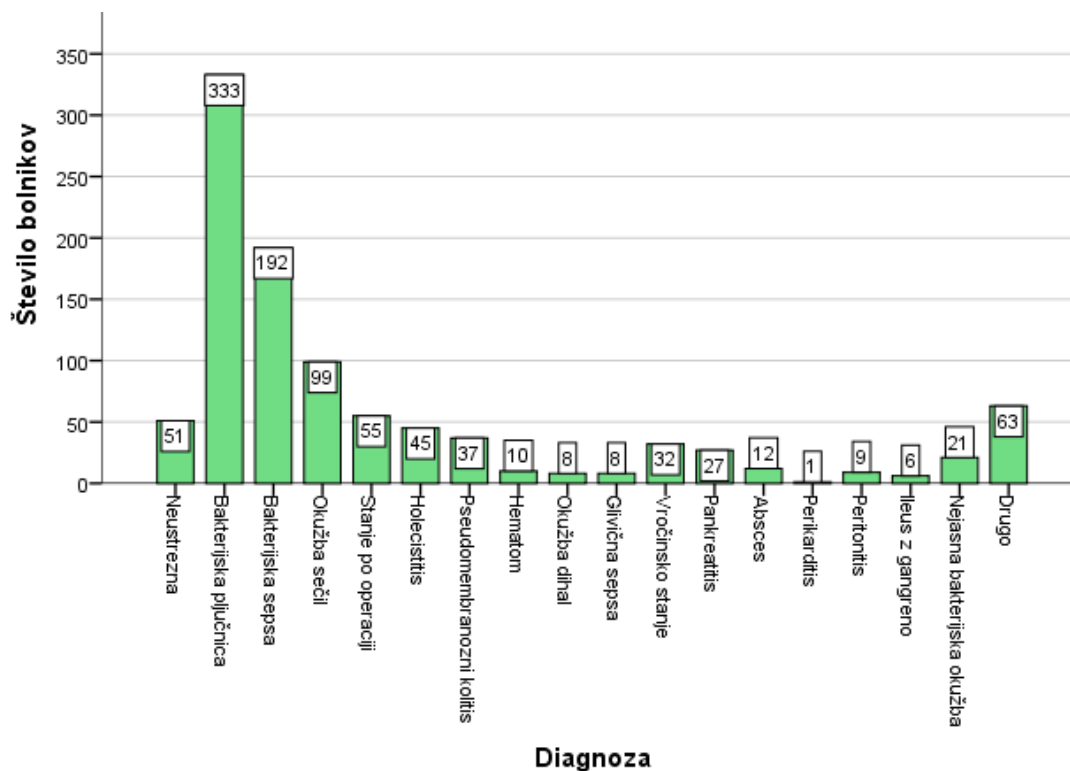
Nadalje smo z NRPZ odčitali tudi druge bolezni ali stanja bolnika, ki so pomembne pri obravnavi protimikrobnega zdravljenja bolnikov. Ugotovili smo, da je bila v 27-ih primerih (1,2 %) navedena nevtropenija, v 106-ih okvara ledvic (4,7 %), v štirih primerih (0,2 %) okvara jeter in v dveh (0,09 %) predhodna operacija. V 2104-ih primerih (93,8 %) obolenja niso bila prisotna. Znova lahko sklepamo, da NRPZ ni bila popolno izpolnjena in da so pri bolniki navedena obolenja bila večkrat prisotna (kar je bilo moč zaslediti tudi v bolnišnični dokumentaciji bolnikov). Pri tem velja omeniti, da so za pravilno izvedeno intervencijo farmacevta ti podatki eni izmed ključnih, saj vsako izmed navedenih obolenj vpliva na izbiro, odmerni interval ter sam odmerek protimikrobnega zdravila (slika 14).



Slika 14: Pogostost drugih bolezni ali stanj navedenih na NRPZ v letu 2015

4.6 Diagnoza

Med pregledanimi diagnozami, navedenimi na NRPZ, je največkrat in sicer v 333-ih primerih (32,1 %) navedena bakterijska pljučnica in s tem je bila naša hipoteza H1: »Najpogostejša indikacija v SBMS za prejemanje širokospektralnega protimikrobnega zdravila je bolnišnična pljučnica«, potrjena (slika 15).



Slika 15: Pogostost navedenih diagnoz na NRPZ izdanih v letu 2015

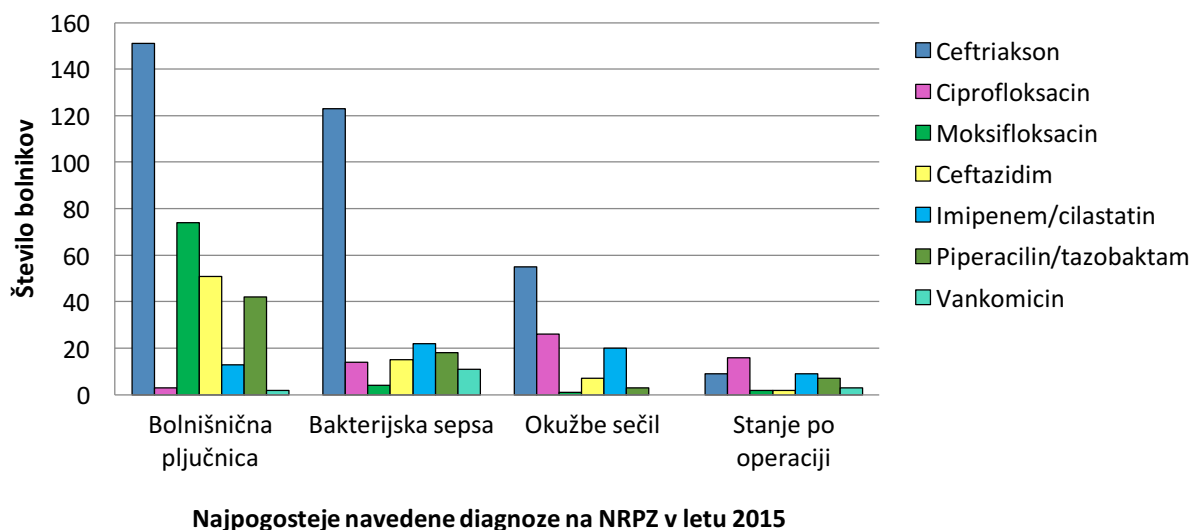
Bolnišnično pljučnico največkrat povzročajo gramnegativne bakterije kot so *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter spp.* ter *Acinetobacter baumannii*, sledijo pa jim grampozitivni koki kot je npr. *Staphylococcus aureus* (40). Prav za te povzročitelje pa je značilna visoka pojavnost odpornosti; med njimi so še posebej pomembni *Pseudomonas aeruginosa* in *Acinetobacter baumannii*, ki sta odgovorna za bolnišnično pljučnico v 30-50 % vseh primerov (41) ter seveda MRSA. Zato je razumljivo, da se za bolnišnično pljučnico največkrat potrebuje zdravljenje s širokospektralnimi protimikrobnimi zdravili.

Pljučnici je po pogostosti sledila bakterijska sepsa s 192 primeri (18,5 %), čemur je najbrž razlog velik delež starejših ljudi v naši raziskavi, saj je pojavnost sepse in septičnega šoka višja v populaciji starejših. Le-ti so namreč bolj nagnjeni k njej zaradi komorbidnosti, ponavljajočih in dalj časa trajajočih hospitalizacij, slabšega imunskega sistema ter nasploh zaradi učinkov samega staranja (43).

Bakterijski sepsi sledijo okužbe sečil (99 primerov, 9,5 %), ki sodijo na drugo mesto po pogostosti bolnišnično pridobljenih okužb (največkrat zaradi vstavljenih urinskih katetrov) (41). Le-te največkrat povzroča *E. coli*, ki v 7,6 % okužb proizvajajo ESBL, *P. aeruginosa* ter *Klebsiella spp.*, pri katerih so ESBL prisotne v 18,2 % (42). Bakterije, povzročiteljice okužbe sečil, so v velikem deležu odporne na sulfonamide in kinolone. Zato take vrste okužb tudi velikokrat zahtevajo zdravljenje s cefalosporini širokega spektra ter karbapenemi, uvrščenimi na NRPZ.

Vse diagnoze manj pogoste od 1 % vseh primerov smo upoštevali pod kategorijo "Drugo" (To so: flegmona, vnetje razjede, gangrena noge, akutna respiratorijska insuficienca, poslabšanje kronične obstruktivne bolezni, osteomielitis, endokarditis, vnetje rane, perikarditis, meningitis, otitis, stanje po transplantaciji, fistulla, epididimitis, borelioza, febrilna nevtropenija, divertikulitis, empiem plevre, kolitis, pielonefritis, bronhitis, pharyngoepiglottitis, spondilodiscitis, hepatitis in antibiotična profilaksa). Na 28-ih (2,7 %) NRPZ ni bila navedena diagnoza, na 51-ih (4,9 %) pa je bila navedena diagnoza neustrezna, torej navedena diagnoza ni zahtevala protimikrobnega zdravljenja (npr. ascites, karcinom, kronično srčno popuščanje).

Zraven pogostosti samih diagnoz, nas je zanimala tudi poraba zdravilnih učinkovin glede na štiri najpogostejše navedene diagnoze (slika 16).

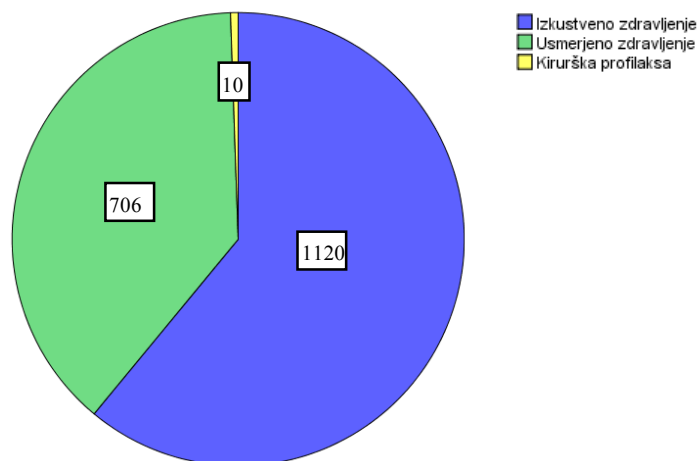


Slika 16: Pogostost zdravljenja najpogostejše navedenih diagnoz na NRPZ s šestimi največkrat predpisanimi protimikrobnimi zdravili.

Ugotovili smo, da je pri bolnišnični pljučnici največkrat uporabljen ceftriakson (151 primerov, 45,3 %) enako velja za sepsa (123 primerov, 64,1 %) in za okužbe sečil (55 primerov, 55,6 %). Pregledali smo še protimikrobna zdravila, ki so bila predpisana bolnikom po prestani operaciji in ugotovili, da je največ bolnikov prejelo ciprofloksacin (16 primerov, 29,1 %). Vse vrste uporabljenih antibiotikov so ustrezale smernicam za zdravljenje okužb v Sloveniji (3).

4.7 Namen zdravljenja

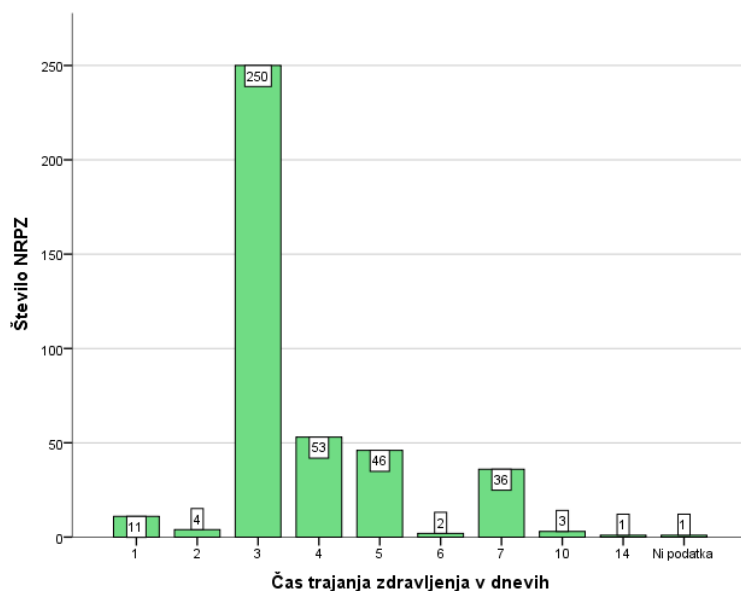
Pri pregledu namena zdravljenja smo ugotovili, da je bilo protimikrobno zdravilo v 1120 primerih (49,9 %) predpisano za izkustveno zdravljenje, v 706-ih primerih (31,5 %) za usmerjeno zdravljenje in v 10-ih primerih (0,4 %) za kirurško profilakso. V 407 primerih (18,1 %) namen zdravljenja ni bil naveden (slika 17).



Slika 17: Pogostost namena zdravljenja na NRPZ izdanih v letu 2015

Velik delež izkustvenega zdravljenja morebiti nakazuje, da je bil rezultat odvzetega vzorca hemokulture negativen in se je zdravnik bil primoran odločiti za nadaljevano izkustveno zdravljenje ali pa da vzorci hemokulture niso bili odvzeti. Še en razlog za prevladovano izkustveno zdravljenje je lahko dejstvo, da je bolnik v teh treh dneh umrl ali pa je bil premeščen v drugo zdravstveno ustanovo.

V 407-ih primerih (18,1 %), kjer namen zdravljenja ni bil naveden, je bilo protimikrobno zdravilo izdano največkrat do pet dni (364 primeri, 89,4 %), v kar 42 primerih (10,3 %) pa je bilo zdravilo izdano za 6 dni ali več (slika 18).

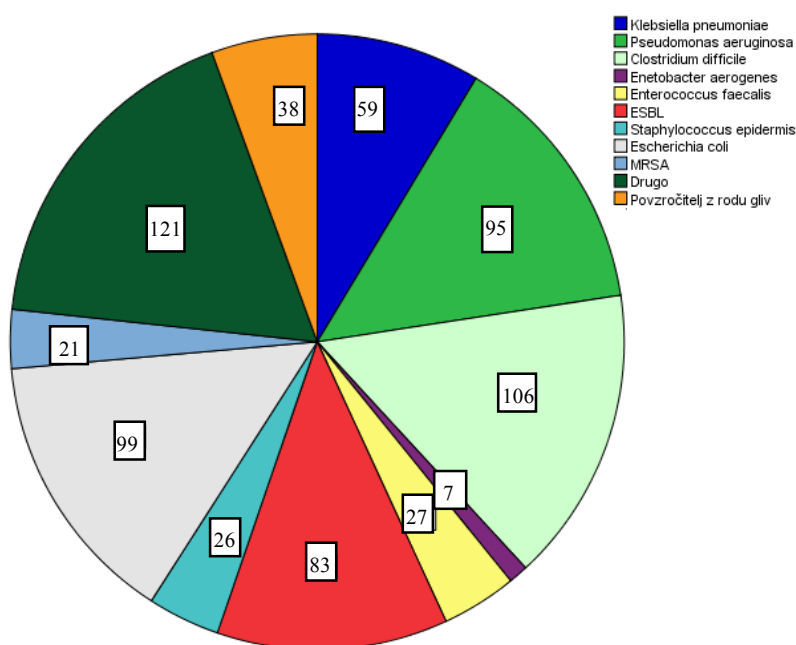


Slika 18: Čas zdravljenja bolnikov v dnevih v primerih, kjer namen zdravljenja ni bil označen

Primernosti določenega časa zdravljenja tu ni moč oceniti, a je zelo pomembno, da se vsi zdravstveni delavci zavedajo pomena izkustvenega zdravljenja, ki praviloma traja največ tri dni (oz. po dogovoru v SBMS do pet dni čez vikend) in je uveden z namenom varčevanja oz. opozarjanja na smotrnost uporabe protimikrobnih zdravil širokega spektra.

4.7.1 Povzročitelj

Na 706-ih NRPZ je bilo navedeno usmerjeno zdravljenje in od tega je bil povzročitelj naveden 501-krat (71,0 %). Med mikroorganizmi, ki so bolezen povzročili, so bili najpogostejše navedeni *Clostridium difficile* (15,0 %), *Escherichia coli* (14,0 %) *Pseudomonas aeruginosa* (13,5 %) (slika 19).

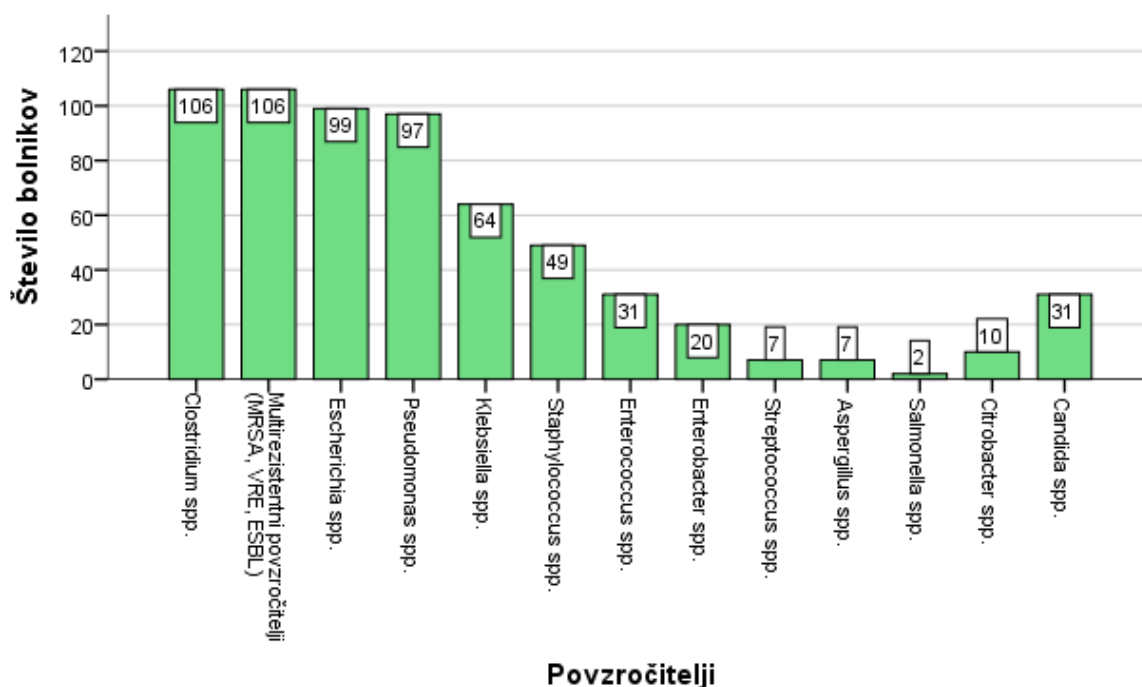


Slika 19: Povzročitelji okužb, ki so zahtevale zdravljenje z rezervnimi protimikrobnimi zdravili v SBMS v letu 2015

Če primerjamo navedene povzročitelje z že znanimi pogostostmi po diagnozah, vidimo, da se zaporedje s povzročitelji ne sklada in da povzročitelj v velikem deležu ni naveden. Razlog temu so najbrž znova nepopolno izpolnjenje NRPZ. Sklepamo lahko, da je v večih primerih kot je bil naveden, bolezen (najverjetneje bolnišnično pljučnico ali sepso) povzročil *P. aeruginosa*, nato pa je sledila *E. coli*, odgovorna za okužbo sečil. *C. difficile*, ki povzroča pseudomembranozni kolitis (uvrščen na 6. mesto po pogostosti diagnoz), je najverjetneje največkrat naveden zato, da je bilo farmacevtu dano v vednost, da je potrebno izdati sirup vakomicina in ne ampule vankomicina.

Ker so se povzročitelji iz rodu gliv pojavljali zelo redko, smo jih združili v skupino »Povzročitelji iz rodu gliv« (*Candida tropicalis*, *Candida glabrata*, *Candida albicans*, *Aspergillus spp.*, *Candida spp.*), do le teh je prišlo v 5,4 % vseh primerov. Vse ostale povzročitelje, ki so bili zapisani manj pogosteje od 1 % smo združili v kategorijo »Drugo«, to so: *Streptococcus Pneumoniae*, *Enterobacter cloaceae*, *Staphylococcus hominis*, *Acinetobacter baumannii*, *Morganella morganii*, *Staphy. spp.*, *Preoteus mirabilis*, *Citrobacter braaki*, *Citrobacter diversus*, *Staphylococcus aureus*, *Bacterioides fragilis*, Gramnegativni bacili, *Pseudomonas spp.*, G + koki, *Citrobacter freundii*, *Bacterioides ovatus*, *VRE*, *Streptococcus spp.*, *Arcanobacterium haemolyticum*, *Enterococcus spp.*, *Aspergillus spp.*, *Klebsiella planticola*, *Klebsiella oxytoca*, *HSV*, *Haemophilus influenzae*, *Salmonella spp.*, *Streptococcus intermedius*, *Neisseria meningitidis*.

Če primerjamo povzročitelje po najpogostejše navedenih rodovih, ugotovimo, da je bilo število multirezistentnih povzročiteljev okužb (15,0 %) v letu 2015 enako številu okužb s *Clostridium difficile*, s katerimi bi naj bili bolniki največkrat okuženi (slika 20). Slednje se sklada z dejstvom, ki ga navaja WHO, namreč da je visok delež bolnišnično pridobljenih okužb povzročen z MRSA ali drugimi odpornimi gramnegativnimi bakterijami (npr. ESBL) povezan tudi s pogostejšo okužbo s *Clostridium difficile* (29, 30).



Slika 20: Povzročitelji okužb, ki so potrebovale zdravljenje z rezervnimi protimikrobnimi zdravili v SBMS v letu 2015 razdeljeni glede na rod

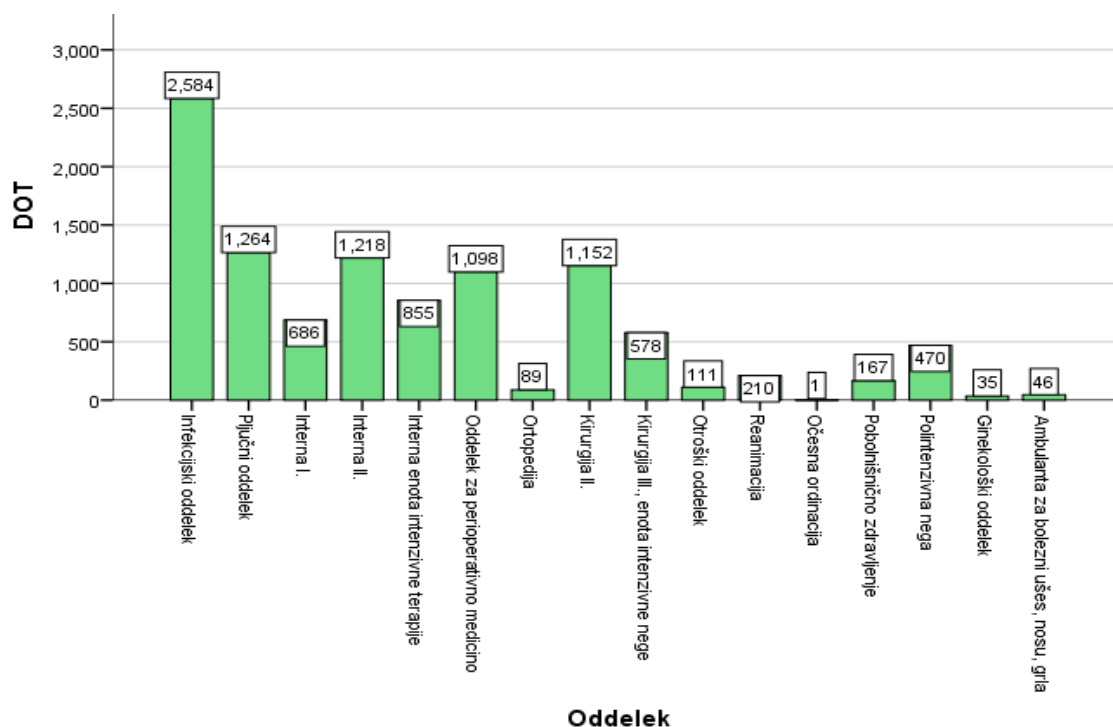
4.8 Poraba rezervnih protimikrobnih zdravil

4.8.1 Poraba po oddelkih

V raziskavi smo primerjali število izdanih NRPZ glede na oddelek SBMS. Največ jih je bilo izdanih na infekcijskem oddelku (20,6 %), najmanj pa na otroškem oddelku (0,6 %), če ne upoštevamo ene naročilnice izdane v očesni ambulanti in naročilnice izdane v ambulanti za bolezni ušesa, nosu in grla. Na eni naročilnici oddelek ni bil naveden.

Poraba antibiotikov se lahko podaja na različne načine, najpogosteje je to v definiranem dnevnem odmerku (DDD) ali v dnevih zdravljenja bolnika (DOT). DOT predstavlja število dni, ko je bolnik prejemal protimikrobno zdravilo, ne glede na odmerek. Hkrati predpostavlja, da je bilo odmerjanje antibiotikov ustrezno ter upošteva vsa protimikrobna zdravila, ki jih bolnik prejema. Za razliko od DDD, podajanje porabe protimikrobnih zdravil z DOT upošteva posebne skupine bolnikov, ki zahtevajo odmerek, drugačen od standardnega. Taki so npr. otroci ali bolniki z okvarjeno ledvično funkcijo, ki prejemajo nižji odmerek in imajo posledično manjši DDD kot bolniki z neokvarjeno ledvično funkcijo (44).

Če primerjamo porabo izraženo v DOT po oddelkih SBMS ugotovimo, da je bila le-ta največja na infekcijskem oddelku (2584 DOT) ter na pljučnem oddelku (1264 DOT) (slika 21). Slednje je bilo pričakovano, saj so ravno na teh dveh oddelkih hospitalizirani bolniki z različnimi okužbami povzročenimi s številnimi patogeni. Na tretjem mestu (1218 DOT) je bil oddelek interne medicine II., kjer so v več kot polovici primerov hospitalizirani nevrološki bolniki, za te pa je značilno dolgotrajno bolnišnično zdravljenje in pri katerih pride v veliko primerih do bolnišnično pridobljenih okužb.

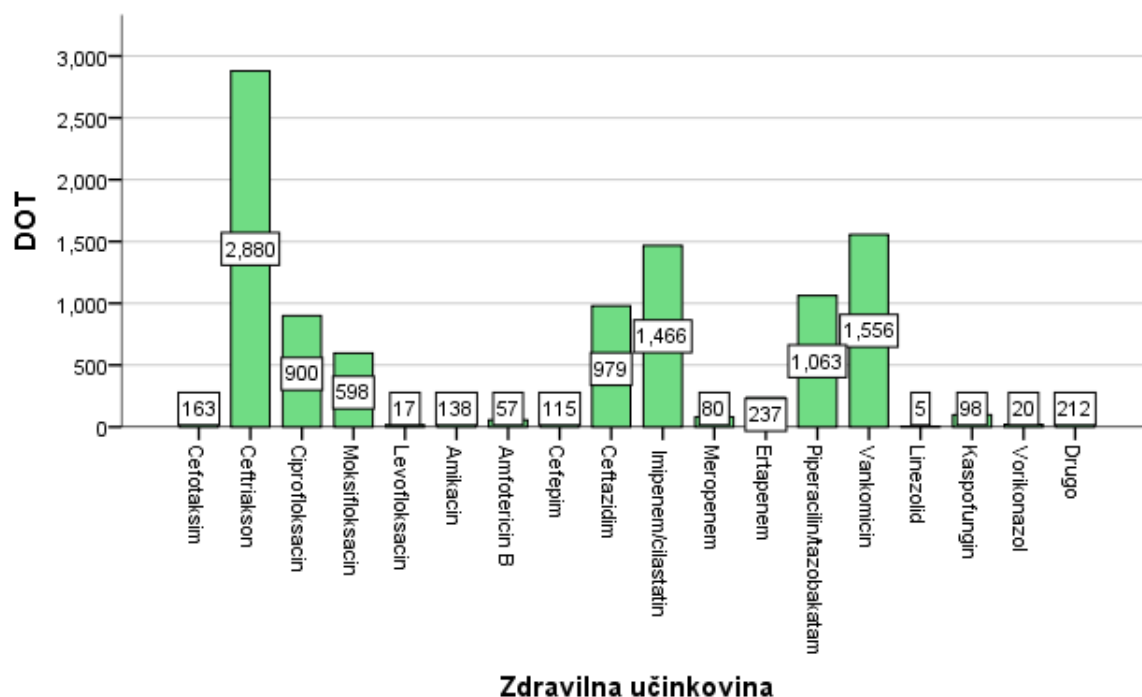


Slika 21: Poraba rezervnih protimikrobnih zdravil glede na oddelek SBMS

4.8.2 Poraba glede na vrsto zdravilne učinkovine

Nazadnje smo pregledali še številčno porabo protimikrobnih učinkovin in ugotovili, da je v 28,9 % predpisana učinkovina ceftriakson, sledil ji je imipenem/cilastatin (13,4 %) in vankomicin (12,3 %). Najredkeje je bil predpisan linezolid, ki ga je prejemale le pet bolnikov (0,0004 %).

Če smo primerjali porabo izraženo v DOT glede na vrsto izdane zdravilne učinkovine, smo prav tako ugotovili, da ima ceftrikason največjo porabo (27,2 %), sledi mu vankomicin (14,7 %) in šele nato imipenem/cilastatin (13,9 %) (slika 22).

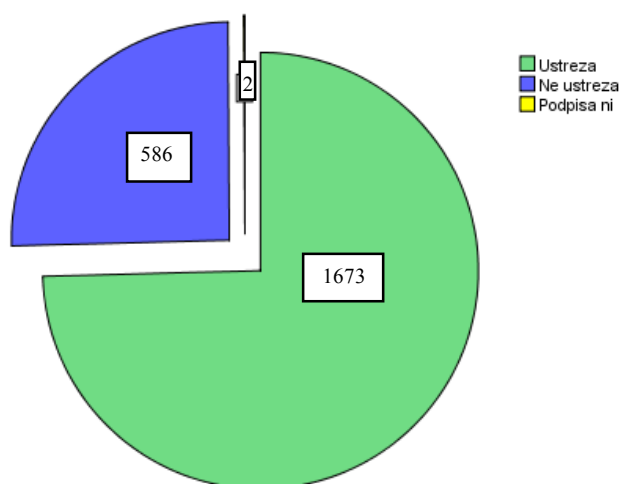


Slika 22: Poraba zdravilnih učinkovin, uvrščenih na NRPZ v letu 2015, izražena v DOT

Iz podatkov lahko sklepamo, da ima najvišjo porabo ceftriakson, ker je največ bolnikov, ki so prejeli rezervna protimikrobna zdravila bolehalo za bolnišnično pljučnico, pri tej pa je ceftriakson ena izmed učinkovin prvega izbora (3). Nadalje se le-ta uporablja tudi pri zdravljenju sepse (ki se lahko razvije tudi kot posledica bolnišnične pljučnice) ter okužbe sečil, vse te diagnoze pa so med najpogostejše navedenimi na NRPZ. Visok delež uporabe vankomicina je posledica okužb z gram pozitivnimi bakterijami, odpornimi na peniciline in tudi okužb s *Clostridium difficile*, do katere pride zaradi predhodnega antibiotičnega zdravljenja. Nadalje si lahko velik delež predpisanega imipenema s cilastatinom pojasnujemo s podatkom, da se le ta uporablja pri zdravljenju večkrat odpornih bakterij, ki lahko povzročajo tudi bolnišnično pljučnico, pri sepsi ter tudi pri holecistitisu (kot zdravilo alternativnega izbora), ki je po pogostosti diagnoz na petem mestu (3).

4.9 Število podpisov zdravnika

Pri preučevanju ustreznosti števila podpisov zdravnikov, smo ugotovili, je v 1673 primerih (74,6 %) podpis ustrezal navodilom izpolnjevanja NRPZ, v dveh primerih je le-ta manjkal, v 568-ih (25,3%) pa je bil namesto dveh, naveden le eden podpis, saj je šlo za izdajo zdravil iz skupine C (slika 23). Navedeni rezultati spet kažejo na nepopolno izpolnjevanje NRPZ.

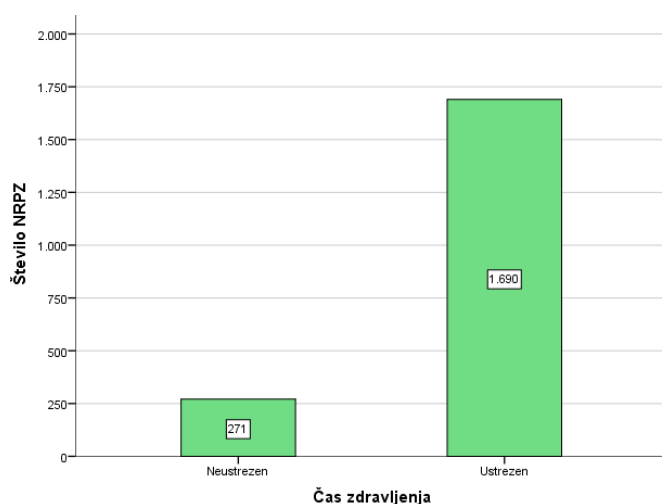


Slika 23: Ustreznost števila podpisov zdravnika

4.10 Trajanje zdravljenja

4.10.1 Ustreznost predvidenega časa zdravljenja s strani zdravnika

Pri 2357-ih izdanih protimikrobnih zdravilih, je bil čas trajanja, naveden na naročilnici s strani zdravnika v 1691 primerih (71,7 %) ustrezen, torej je bil v primeru izkustvenega zdravljenja dolg le 3-5 dni, v primeru usmerjenega pa maksimalno 7 dni. Neustrezen (t.j. predolg) je bil v 271 primerih (11,5 %), v 395-ih primerih (16,8 %) pa slednjega nismo mogli oceniti, saj na NRPZ ni bilo navedenega namena zdravljenja (slika 24).

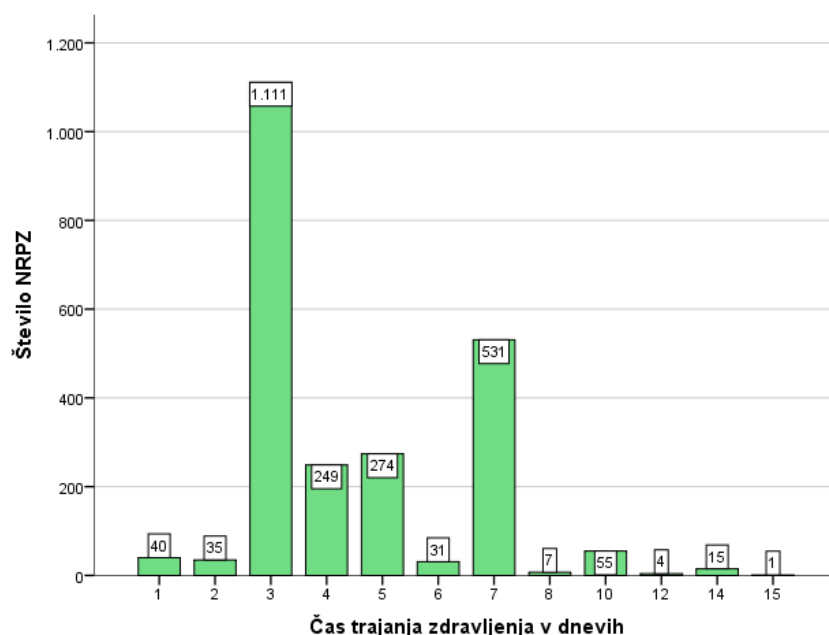


Slika 24: Ustreznost časa zdravljenja bolnika z rezervnim protimikrobnim zdravilom

Neustreznost časa zdravljenja z rezervnim protimikrobnim zdravilom določenega s strani zdravnika, lahko pojasnimo z dejstvom, da je morebiti zdravnik že v veliki meri prepričan o vrsti povzročitelja okužbe in zaradi tega želi prejeti protimikrobno zdravilo neodvisno od dneva rezultata antibiograma za dalj časa.

4.10.2 Predviden čas zdravljenja s strani farmacevta

Nadalje smo primerjali predviden čas trajanja zdravljenja, ki ga je glede na obravnavo bolnika določil farmacevt ter na podlagi tega izdal primerno količino zdravila. Največkrat je bilo zdravljenje 3-dnevno in sicer v 1111-ih primerih (47,1 %), sledilo je 7-dnevno zdravljenje, ki je bilo navedeno v 531 primerih (11,6 %). Najdaljše predvideno zdravljenje je bilo 15 dni, najkrajše pa 1 dan. Povprečje predvidenih dni za zdravljenje z antibiotiki na eni naročilnici je bilo 4,5 dni (slika 25).



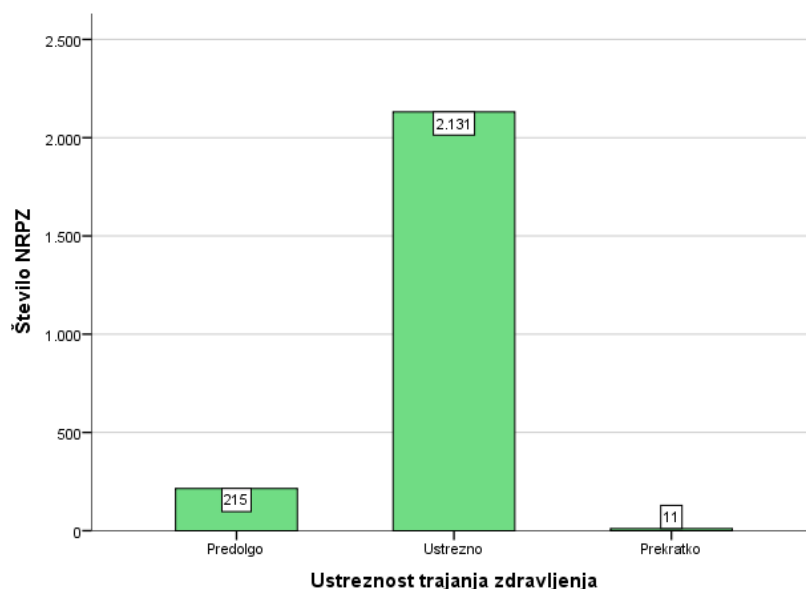
Slika 25: Čas trajanja zdravljenja z rezervnimi protimikrobnimi zdravili, določen s strani farmacevta

Velik delež zdravljenja je trajal 1-5 dni (72,5 %), kar se tudi sklada z dejstvom, da je v večini primerov šlo za izkustveno zdravljenje bolnikov. V primerih, kjer je bilo zdravilo izdano za 14 dni je bilo to največkrat za zdravljenje bakterijskega meningitisa, kar je ustrezno glede na diagnozo. Nadalje je največ primerov zdravljenja, ki so neustrezno trajali več kot 7 dni moč pripisati izdaji sirupa vankomicina, pri čemer se standardizirana količina izdaje le-tega ne porabi v sedmih dneh, je pa po smernicah trajanje zdravljenja lahko tudi daljše od 7 dni.

4.10.2.1 Ustreznost predvidenega časa zdravljenja s strani farmacevta

Glede na rezultate smo želeli preveriti, kolikokrat je v resnici farmacevt določil pravilen čas trajanja zdravljenja. Ugotovili smo, da je v 2131 primerih (90,4 %) farmacevt izdal primerno količino zdravil ter določil ustrezen čas zdravljenja. V 215-ih primerih (9,1 %) bi farmacevt

moral svetovati skrajšanje zdravljenja glede na smernice zdravljenja ter glede na označen namen uporabe, a tega ni storil. V 11-ih primerih (0,5 %) bi farmacevt moral svetovati daljše zdravljenje s protimikrobnim zdravilom, kar pa ni storil (slika 26).



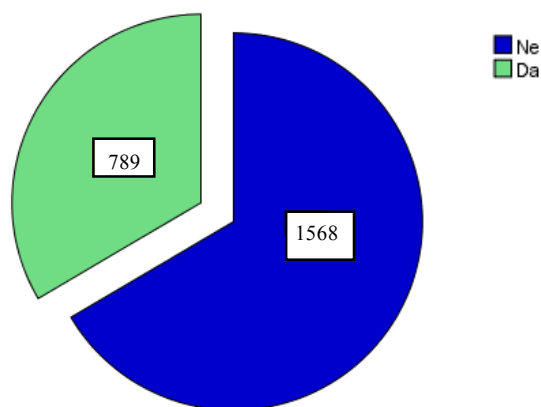
Slika 26: Ustreznost časa zdravljenja z rezervnimi protimikrobnimi zdravili določenim s strani farmacevta

Razlog za neustrezno določen čas zdravljenja farmacevta leži morebiti na tem, da v bolnišnični lekarni ni uvedenega sistema, kjer bi en farmacevt spremljal bolnika, ki prejema zdravilo uvrščeno na NRPZ, skozi celoten čas njegove hospitalizacije. Tako pa se farmacevti pri izdaji NRPZ izmenjujejo in zaradi tega lahko pogosteje prihaja do napak.

4.11 Intervencije

4.11.1 Potrebnost in izvedenost intervencije

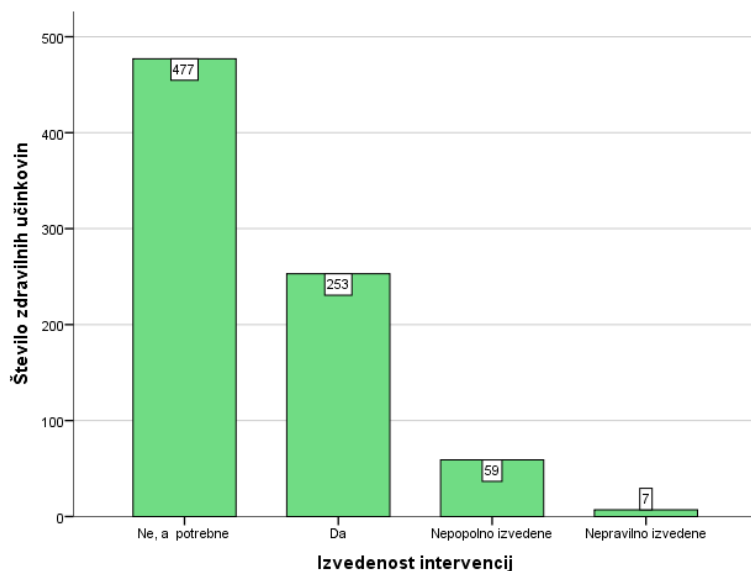
Pomembna postavka naše raziskave je bila analiza intervencij farmacevta. Najprej smo preverili v koliko primerih je bila intervencija glede na zdravilno učinkovino potrebna. Pri tem nismo razlikovali natančno koliko intervencij je potrebno pri vsaki zdravilni učinkovini. Ugotovili smo, da je bila intervencija potrebna v več kot tretjini izdanih zdravilnih učinkovin (789-ih primerih, 33,5 %) (slika 27). Slednji podatek se tudi sklada z rezultati raziskave Toth s sod. (45), kjer je bil delež potrebnih intervencij 38 %. Tak velik delež potrebnih intervencij kaže na nujnost vključitve farmacevta pri izdajanju rezervnih protimikrobnih zdravil.



Slika 27: Potrebnost intervencij na NRPZ izdanih v letu 2015

Preverili smo tudi, kolikokrat so bile intervencije izvedene ter ugotovili, da so v 253-ih primerih (32,1 %), kjer so bile intervencije potrebne, te v celoti pravilno izvedene. S tem je naša hipoteza H2: »V 90 % vseh potrebnih intervencij je farmacevt intervencijo ustrezno izvedel«, ovržena. 90 % delež ustrezno izvedenih intervencij smo pričakovali na podlagi raziskave Toth s sod. (45), kjer so ugotovili, da je farmacevt intervencijo izvedel v 89,7 % vseh primerov.

Nadalje so nepopolno bile intervencije izvedene v 59-ih primerih (7,5 %) ter neizvedene v 477-ih primerih (60,5 %). V 7-ih primerih pa je bila intervencija nepotrebna ter tudi nepravilno izvedena (slika 28).



Slika 28: Pogostost izvedene intervencije na NRPZ izdanih v letu 2015

Majhen delež izvedenih intervencij morda nakazuje na dejstvo, da bi bilo veliko boljše, če bi se z izdajo NRPZ ukvarjal en farmacevt, specializiran na področju zdravljenja s protimikrobnimi zdravili. Raziskave (45, 46) namreč kažejo, da farmacevt, ki opravlja

številne naloge, nima časa za individualno in poglobljeno obravnavo rezervne protimikrobne terapije posameznega bolnika. Prav tako ti farmacevti največkrat nimajo izkušenj in opravljenih izobraževanj z omenjenega področja ter zaradi tega, še posebno pri zapletenih primerih, raje ne intervenirajo. Tovrstne izkušnje so vzrok vse večjega deleža kliničnih farmacevtov, ki se ukvarjajo izključno s področjem uporabe protimikrobnih zdravil. V tem primeru prihaja do statistično značilne razlike v deležu ustrezno navedenih indikacij za zdravljenje s protimikrobnimi zdravili, v času izkustvenega zdravljenja je pogosteje izbran ustrezen antibiotik in tudi preklon na usmerjeno zdravljenje z ozkospektralnim antibiotikom je večkrat ustrežnejši.

4.11.2 Vrsta intervencije

4.11.2.1 Potrebne intervencije

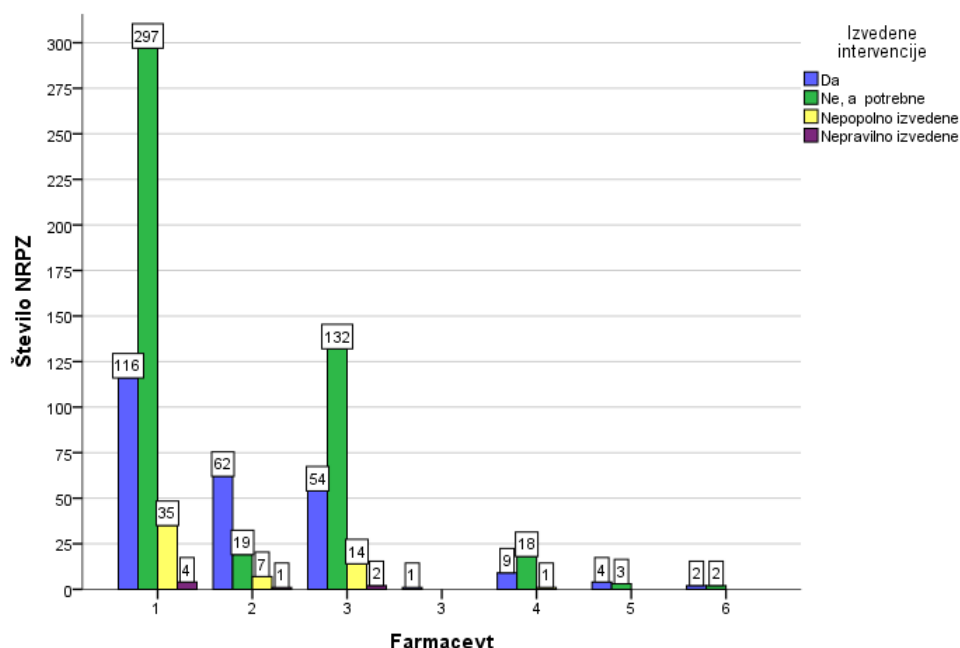
Pri pregledu vrst intervencij, smo se najprej osredotočili na vrsto potrebne intervencije. Zajeli smo celotno število potrebnih intervencij, torej smo upoštevali vsako posamezno intervencijo, četudi jih je bilo za eno zdravilno učinkovino izvedenih več. Tako smo ugotovili, da je bilo skupno število potrebnih intervencij 927. Največkrat je bilo potrebno zmanjšati čas zdravljenja z zdravilom (325 primerov, 35,1 %) nato znižati odmerek (224 primerov, 24,2 %), odmerek zvišati (149 primerov, 16,1 %), dopolniti podatke (90 primerov, 9,7 %) ter izdati opozorilo za merjenje nivoja vankomicina (53 primerov, 5,7 %).

4.11.2.2 Izvedene intervencije

Nadalje smo pregledali še vrste izvedenih intervencij. Izvedene so bile 366-krat, kar znese pri celokupnem številu potrebnih intervencij 39,5 %.

Med izvedenimi intervencijami, je prevladoval skrajšan čas zdravljenja (36,6 %), nato znižan odmerek (17,8 %), ki mu je sledil zvišan odmerek (8,5 %).

Primerjali smo tudi delež izvedenih intervencij glede na farmacevta, ki je obravnaval NRPZ. Pri tem smo različne farmacevte označili z zaporednimi številkami (slika 29).



Slika 29: Pogostost izvedenih intervencij glede na farmacevta

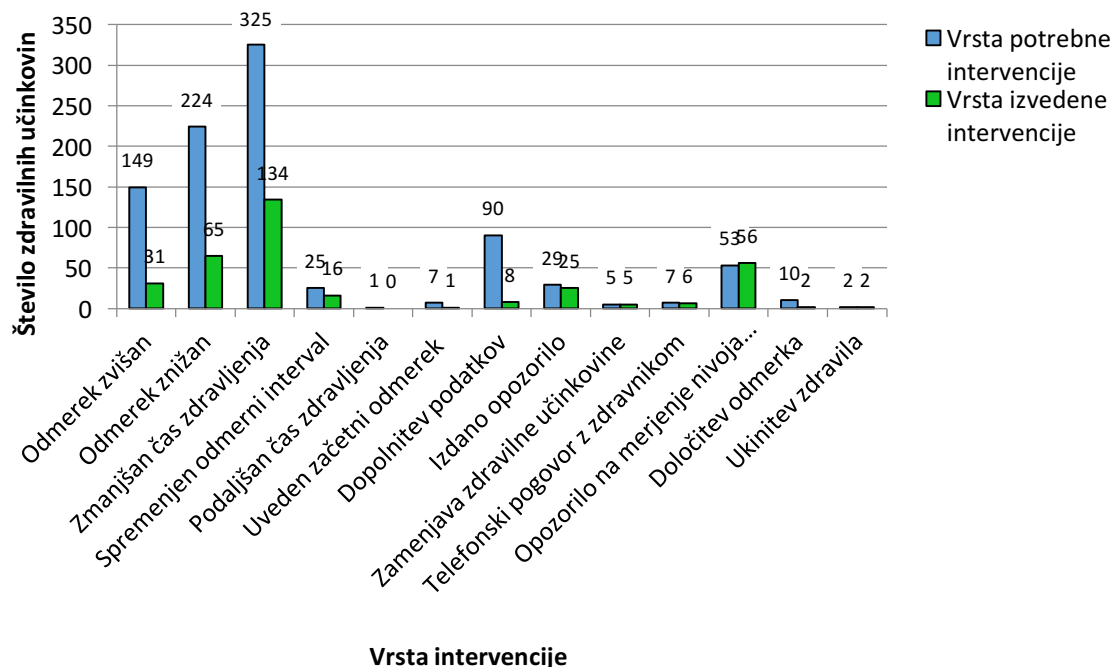
Ugotovili smo, da se pogostost obravnave NRPZ glede na farmacevta razlikuje ter da NRPZ največkrat izdaja farmacevt številka 1. Le farmacevt številka 2 in številka 5 pa sta glede na njuno število vseh izvedenih intervencij, intervencijo večkrat izvedla kot neizvedla.

Kot že omenjeno prihaja najbrž prav zaradi velikega števila farmacevtov, ki zraven izdaje NRPZ opravljajo s številnimi drugimi nalogami bolnišničnega farmacevta, do velikega deleža neizvedenih, nepopolnih oz. nepravilno izvedenih intervencij. Intervencije so lahko izvedene neustrezno tudi zaradi dejstva, da farmacevt, ki trenutno obravnava NRPZ ne ve, da je za bolnika predhodno že prišla naročilnica. Tukaj je predvsem pereč problem izdaja vankomicina za intravensko uporabo, pri katerem je potrebno izmeriti koncentracijo le-tega po tretjem dnevu zdravljenja z njim. Če pa farmacevt ne ve, da bolnik že prejema vankomicin ter to na naročilnici tudi ni navedeno, lahko intervenira neustrezno ter kljub neizmerjeni koncentraciji vankomicin izda. Problem bi lahko rešili z uvedbo elektronskega naročanja zdravil z NRPZ, kjer bi imel farmacevt takojšen vpogled v predhodno zdravljenje z le-temi ter tudi vpogled v vse potrebne podatke, ki jih pri obravnavi potrebuje (podatki bolnika, diagnoza bolnika, laboratorijski rezultati itd.).

Vsekakor pa se je potrebno zavedati, da ustrezna izbira protimikrobnega zdravila, na katerega je patogen občutljiv, značilno vpliva na izide kliničnega zdravljenja (46) in zaradi tega ne smemo zanemariti vloge farmacevta tudi pri svetovanju izbire protimikrobnega zdravila.

4.11.2.3 Primerjava izvedenih in potrebnih intervencij

Z namenom boljše preglednosti rezultatov potrebnih ter izvedenih intervencij, smo naredili primerjavo le-teh (slika 30).



Slika 30: Pogostost vrste potrebnih in vrste izvedenih intervencij na NRPZ v letu 2015

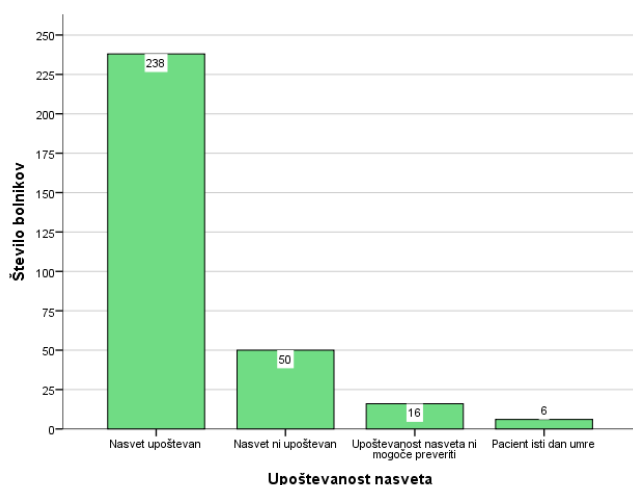
Ugotovili smo, da intervencije v več kot polovici primerov niso bile izvedene, največje razmerje med potrebnimi in izvedenimi intervencijami pa je bilo pri potrebni dopolnitvi podatkov bolnika. Pri tem je šlo največkrat za telesno maso ter višino bolnika, kar je ključen podatek za oceno ledvične funkcije ter posledični odmerek zdravilne učinkovine. Na drugem mestu glede na razmerje potrebnih napram izvedenim intervencijam sodi kategorija »odmerek zvišan«, tej pa sledi »odmerek znižan«. Število neustreznih oz. neprilagojenih odmerkov je lahko tudi neposredno povezano z velikim številom manjkajočih podatkov bolnika, saj farmacevt zaradi nepravilne ocene GFR-ja, tega ni ustrezno prilagodil. Poraja se vprašanje, zakaj katerikoli izmed zdravstvenih delavcev tega podatka ni dopolnil in najbrž je razlog tukaj znova preobremenjenost osebja. Vsekakor pa moramo omeniti, da je tak velik delež neizvedenih intervencij s strani farmacevta, zaskrbljujoč podatek, ki kot že omenjeno, morebiti nakazuje na potrebno prestrukturiranje dela farmacevtov v bolnišnični lekarni.

4.12 Upoštevanost nasveta farmacevta

V primerih izvedenih intervencij nas je zanimalo ali je zdravnik podan nasvet upošteval. Skupno število podanih nasvetov je bilo 310, saj farmacevt pri intervencijah, kot so »dopolnitev podatkov bolnika« ter razjasnitev nejasnosti po pogovoru z zdravnikom (npr. nečitljivost, nejasna diagnoza ipd.), nasveta ni podal.

Ugotovili smo, da je nasvet farmacevta bil upoštevan v 238 primerih (76,8 % vseh podanih nasvetov). S tem je naša hipoteza H3: »Zdravniki so v 70 % vseh primerov izvedeno intervencijo upoštevali in terapijo prilagodili nasvetu farmacevta.«, potrjena. Ta delež upoštevanja intervencij se ujema s podatki raziskav (45, 47), ki navajajo, da se delež sprejetih intervencij giblje nekje med 62,8 % in 91 %.

Nadalje nasvet v 16,1 % (50 primerov) ni bil upoštevan, v 5,2 % (16 primerov) upoštevanost nasveta zaradi majkajočih podatkov v bolnišnični dokumentaciji nismo mogli preveriti, v 1,9 % (6 primerov) primerov pa je bolnik na dan izdanega nasveta umrl (slika 31).



Slika 31: Pogostost upoštevanja nasveta farmacevta na NRPZ izdanih v letu 2015

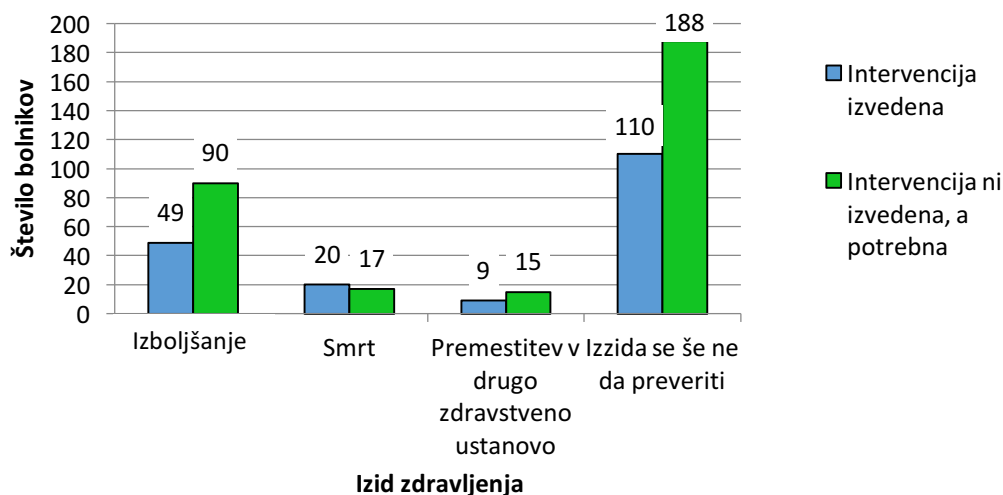
Sklepamo lahko, da velika pogostost upoštevanega nasveta kaže na dejstvo, da je sodelovanje med zdravniki in farmacevti v veliki meri zaželeno ter tudi upoštevano. Chung s sod. (46) je ugotovil, da prihaja tudi do večjega deleža upoštevanih intervencij, če so le-te podane ustno. Do neupoštevanja nasveta farmacevta pa najverjetneje največkrat prihaja v primerih, ko bolnik prihaja iz terciarne ustanove in že ima uvedeno zdravljenje z zdravilom z NRPZ ter ga zato zdravniki ne želijo spreminjati.

4.12.1 Izid zdravljenja

Med primeri, kjer je bila intervencija pravilno izvedena in nasvet podan ter je bila intervencija vrste odmerek zvišan ali znižan, spremenjen odmerni interval zdravljenja, uveden začetni odmerek, izdano opozorilo zdravniku, predlagana druga zdravilna učinkovina, ukinjena zdravilna učinkovina ali določen odmerek s strani farmacevta, smo spremljali izid zdravljenja bolnikov. V veliko primerov podanih nasvetov, se je hospitalizacija bolnika še nadaljevala in v teh primerih smo pri posamezni naročilnici označili, da se hospitalizacija nadaljuje.

Tako smo pregledali 188 izidov zdravljenja, pri katerih je bila intervencija izvedena in nasvet podan. Izida se zaradi nadaljnje hospitalizacije ni dalo oceniti v 110-ih primerih (58,5 %). Do izboljšanja, ki smo ga definirali kot eradikacijo povzročitelja okužbe, je prišlo v 49-ih primerih (26,1 %), smrti v 20-ih primerih (10,6 %) ter premestitvijo bolnika v drugo zdravstveno ustanovo oz. drug oddelek v 9-ih primerih (4,8 %). Bolnike smo spremljali le v času njihovega zdravljenja s protimikrobnimi zdravili v bolnišnici in v tem času tudi beležili pojavnost smrti oz. izboljšanja stanja bolnika.

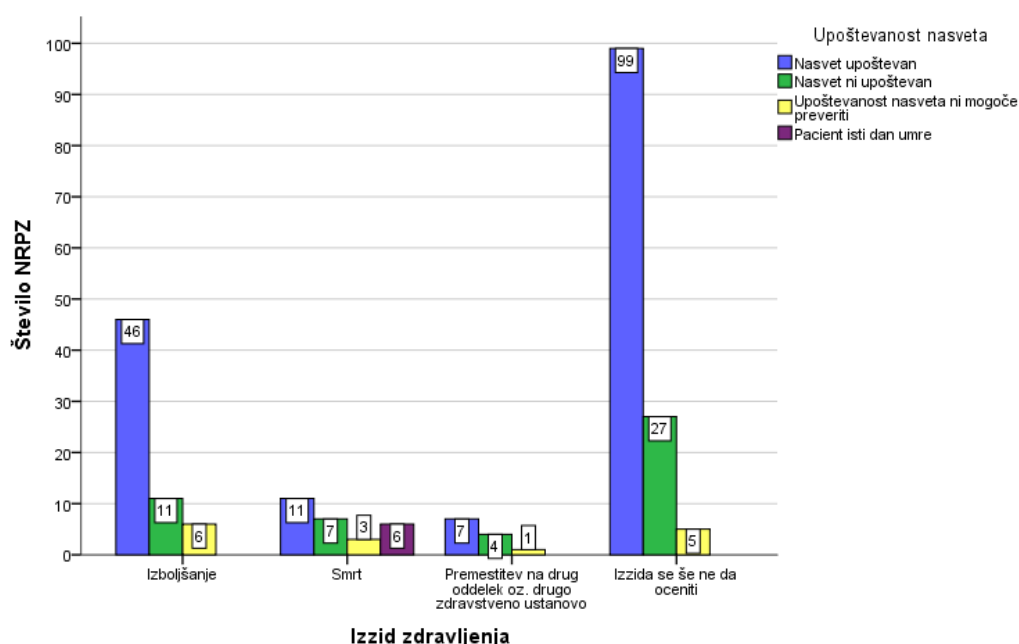
Nato smo pregledali izide zdravljenja pri bolnikih, pri katerih intervencija ni bila izvedena, a bi morala biti. Tukaj smo pregledali 310 izidov in pri teh se izida zaradi nadaljnje hospitalizacije ni dalo oceniti v 188-ih primerih (60,6 %). V 90-ih (29,0 %) primerih je prišlo do eradikacije povzročitelja okužbe, 17-ih (5,5 %) do smrti in v 15-ih primerih (4,8 %) je bil bolnik premeščen v drugo zdravstveno ustanovo. Primerjavo izidov pri izvedenih in neizvedenih intervencijah prikazuje slika 32.



Slika 32: Pogostost vrste izida zdravljenja z zdravili uvrščenimi na NRPZ v letu 2015, glede na izvedenost intervencije

Iz rezultatov vidimo, da je v primeru izvedenih intervencij prišlo do izboljšanja zdravstvenega stanja bolnikov v 26,1 % in do smrti v 10,6 %, medtem ko je pri neizvedenih intervencijah prišlo do izboljšanja v 29,0 % in do smrti v 5,5 %. Dobljene podatke lahko razložimo z dejstvom, da je intervencija bila v premalo primerih izvedena, da bi lahko dobili relevantne podatke o izidih zdravljenja. Prav tako bi bilo potrebno oceniti celotno stanje bolnika in resnost okužbe pri bolnikih, zastopanih v posameznih skupinah, da bi se rezultati lahko ustrezneje primerjali.

Nazadnje nas je zanimalo še ali je sama upoštevanost nasveta farmacevta vplivala na izboljšanje zdravstvenega stanja bolnika, ki smo ga, ko že omenjeno, definirali kot eradikacijo povzročitelja okužbe. (slika 33).



Slika 33: Pogostost vrste izida zdravljenja pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo z NRPZ v letu 2015, glede na upoštevanost nasveta farmacevta

Izvedli smo Fisherjev natančni test verjetnosti in ugotovili, da upoštevanje nasveta farmacevta ne vpliva statistično značilno na izid zdravljenja bolnika ($p = 0,117$). Tako smo tudi ovrgli hipotezo H4: »Upoštevanje nasveta farmacevta statistično značilno vpliva na ugoden izid zdravljenja bolnika«. Kljub statistični neznačilnosti se nakazuje trend v prid dejstvu, da bi upoštevanje intervencije lahko preprečilo smrtne izide, če bi bila raziskava izvedena na večjem številu ljudi. Za ustreznejše vrednotenje bi bilo potrebno spremljati bolnike tudi dalj časa po hospitalizaciji, saj tudi če bi prišlo do smrti že naslednji dan po odpustu iz bolnišnice, tega izida več nismo beležili. Dobljeni rezultati se skladajo z rezultati

večine raziskav (46, 47), kjer so preučevali vpliv vpeljanje strategije strokovnega nadzora s svetovanjem na smrtnost bolnikov v času hospitalizacije in še 30 dni po hospitalizaciji. Ugotovili so, da razlike v deležu smrtnosti bolnikov takorekoč ni ali pa je zelo majhna. Razlogi za tak rezultat so več kot očitni, saj na smrtnost in čas hospitalizacije vpliva veliko število dejavnikov (splošno zdravstveno stanje bolnika, komorbidnost, complianca, individualni farmakokinetični parametri bolnika itd.).

4.13 Najpogostejše opažene napake na NRPZ ter ukrepi izvedeni v lekarni SBMS na podlagi pridobljenih rezultatov

Pri pregledu izpolnjevanja in izdaje Naročilnic za rezervna protimikrobna zdravila, smo opazili, da velikokrat prihaja do ponavljajočih se napak, ki se dajo s primernimi ukrepi odpraviti. Vsekakor pa se zavedamo tudi pomanjkljivosti naše raziskave, ki je predvsem v tem, da smo privzeli, da je bolnik izdano protimikrobno zdravilo prejemal toliko dni za kolikor je bilo tudi izdano in v dejstvu, da nismo imeli možnosti pregledati izida bolnikov, ki so bili premeščeni v druge zdravstvene ustanove.

V raziskavi smo ugotovili, da je velik delež NRPZ izpolnjen nepopolno in nenatačno. Velikokrat ni navedene telesne mase in še večkrat višine bolnika, teh pa tudi ni dopolnil farmacevt (npr. preko telefonskega pogovora z lečečimi zdravstvenimi delavci). Telesna masa in višina bolnika na vseh NRPZ, ki pridejo za istega bolnika v sklopu iste hospitalizacije, velikokrat niha ter se ne sklada s podatki navedenimi na predhodno prispeli naročilnici. Farmacevte, zaposlene v bolnišnični lekarni, smo o ugotovljenem obvestili ter jih opozorili na nujnost pravilno izpolnjenih podatkov pri oceni ledvične funkcije bolnika. Sedaj farmacevt v primeru nepopolno izpolnjene naročilnice zmeraj pokliče na oddelek, ki je NRPZ izdal in se pozanima o vseh manjkajočih podatkih. Zmeraj povpraša tudi o višini bolnika ter izračuna GFR po enačbi MDRD z uporabo računalnika. Ugotovili smo namreč, da izračun GFR po Cockcroft-Gaultovi enačbi s kalkulatorjem velikokrat vodi v napačen izračun, predvsem zaradi pozabljenega upoštevanja korekcijskega faktorja spola. Zraven tega smo se odločili za uporabo enačbe MDRD v vseh primerih bolnikov, saj so rezultati pridobljeni po njej natančnejši in signifikantno višji od rezultatov pridobljenih po Cockcroft-Gaultovi enačbi, ki upošteva le telesno maso bolnika.

Nadalje smo velikokrat opazili pomanjkljivo, nečitljivo ali neustrezno izpolnjeno polje diagnoz, za kar je največkrat odgovoren zdravnik oz. oseba ki naročilnico izpolnjuje. Pri tem

je potrebno omeniti, da brez diagnoze, ki zdravljenje z rezervnimi protimikrobnimi zdravili zahteva, farmacevt bolnika ne more pravilno obravnavati ter primerjati vrsto izbranega zdravila s smernicami. Tudi v teh primerih sedaj farmacevt pogosteje kliče na oddelek.

Pri pregledu NRPZ smo še ugotovili, da predstavlja enega izmed največjih problemov določitev ustreznega časa trajanja zdravljenja tako s strani zdravnika kot s strani farmacevta. Pri tem znova velikokrat ni naveden namen zdravljenja, v primeru usmerjenega zdravljenja pa ni navedenega povzročitelja. Farmacevt je sedaj bolj pozoren na dosledno izdajanje rezervnih protimikrobnih zdravil v primeru izkustvenega zdravljenja za največ 5 dni (v primeru, da pride naročilnica v četrtek) in hkrati tudi opozarja zdravnike na ustrezno označitev namena zdravljenja.

Najpomembnejša postavka naše raziskave je bil pregled intervencij farmacevta, podanost nasveta na podlagi le-te ter pregleda samega izida zdravljenja bolnikov v primerih, kjer so intervencije bile potrebne. Rezultati kažejo, da je intervencija potrebna v več kot tretjini vseh naročilnic, kar pomeni, da je natančen farmacevtov pregled NRPZ izjemno pomemben za ustrezno zdravljenje bolnika. Zaskrbljajoč je bil podatek o deležu neizvedenih farmacevtovih intervencij. Temu bi se dalo izogniti z drugačno organizacijo dela farmacevtov v lekarni ter ustreznim izobraževanjem. Za izdajo NRPZ bi lahko skrbeli le določeni farmacevti, ki bi zaradi tega imeli dodeljenih manj drugih obveznosti in bi se tako lahko časovno kot strokovno izdaji rezervnih protimikrobnih zdravil bolj posvetili ter spremljali posameznega bolnika zdravljenega z rezervnim protimikrobnim zdravilom skozi celoten čas njegove hospitalizacije.

Vsekakor pa je eden izmed najpomembnejših ukrepov, ki se v lekarni lahko izvede, uvedba elektronskega svetovanja oz. zapis izvida farmacevta glede rezervne protimikrobne terapije v bolnišnični sistem BIRPIS. Tako bodo imeli zdravniki vedno na voljo vpogled v mnenje farmacevta in zato bo le-to najbrž manjkrat spregledano. Velika prednost elektronskega sistema bi bila tudi v vpogledu farmacevta na morebitno predhodno obravnavo bolnika na NRPZ ter na morebitno že izvedeno intervencijo s strani njegovega sodelavca. Tako bi imel farmacevt na enem mestu vpogled v celotno predhodno zdravljenje bolnika z rezervnim protimikrobnim zdravilom, kar bi vodilo pogosteje v ustrezno izvedene intervencije. Kot že omenjeno, tu igra največjo vlogo vankomicin, za katerega farmacevt velikokrat ne ve, če je njegova koncentracija že izmerjena oz. ali bi že morala biti, saj ne obravnava zmeraj isti farmacevt istega bolnika. Nadalje je vpogled v predhodno prejemanje rezervnih

protimikrobnih zdravil pri bolniku pomemben za določitev priporočenega celokupnega časa zdravljenja.

Z namenom izboljšanja pogostosti in ustreznosti intervencij farmacevta, smo pripravili preglednico, kjer so zbrani priporočeni odmerki zdravil glede na diagnozo in tudi v odvisnosti od glomerulne filtracije bolnikov ter dodali posebna opozorila, kjer so le-ta bila potrebna. Napake odmerkov, ki so se najpogosteje pojavljale, smo označili z odebeljenim tiskom, da so farmacevti na te sedaj bolj pozorni (preglednica št. III v Prilogi). Ta preglednica je namenjena kot pomoč farmacevtom pri vsakodnevni obravnavi NRPZ.

Med napakami, ki so povezane z odmerjanjem zdravilnih učinkovin velja omeniti vankomicin, sicer namenjen za intravensko zdravljenje grampozitivnih infekcij ter MRSA. Ker ima vankomicin ozko terapevtsko okno in resne neželene učinke kot so nefrotoksičnost in ototoksičnost (49), velja v SBMS dogovor, da moramo bolniku, ki prejema vankomicin, izmeriti plazemsko koncentracijo le-tega tretji dan zdravljenja in sicer pred apliciranim naslednjim odmerkom. Tako je namreč izmerjena minimalna serumska koncentracija vankomicina in ker le-ta doseže stacionarno stanje po pretečenih 4-5 razpolovnih dobah, jo je potrebno praviloma izmeriti največ pol ure pred 4. ali 5. odmerkom (50). Za preprečitev razvoja odpornosti bakterij mora ta koncentracija znašati minimalno 7 $\mu\text{mol/L}$, pri resnih okužbah, kot so pljučnica, bakteriemija, meningitis, endokarditis in osteomielitis pa so priporočene vrednosti minimalnih serumskih koncentracij vankomicina v stacionarnem stanju med 10-14 $\mu\text{mol/l}$ (51). Tako lahko v splošnem privzamemo, da se mora nivo vankomicina nahajati glede na vrsto okužbe med 7-14 $\mu\text{mol/L}$. Pri pregledu zdravljenja bolnikov z vankomicinom smo ugotovili, da je v laboratoriju v SBMS nastavljena priporočena vrednost minimalne serumske koncentracije vankomicina v stacionarnem stanju med 7-28 $\mu\text{mol/L}$. Po tej se je tako farmacevt kot tudi zdravnik ravnal in na podlagi nje prilagajal odmerke, kar ni bilo ustrezno. Farmacevti so na omenjeno sedaj bolj pozorni in dosledno opozarjajo zdravnike, ne glede na nastavljene laboratorijske referenčne vrednosti.

Nadaljnje je vodstvo lekarne SBMS ukrepalo tako, da je v uvajalnem seminarju za novozaposlene v SBMS uvedlo poglavje o pravilnem odmerjanju zdravil z NRPZ.

Med samim pregledom intervencij farmacevtov ter izidov zdravljenja bolnikov smo naleteli na kar nekaj zanimivih primerov bolnikov, ki kažejo na nujnost optimizacije sistema zdravljenja z rezervnimi protimikrobnimi zdravili v SBMS. Ti primeri so opisani v Prilogi v preglednici IV.

5 SKLEP

V raziskavi smo ugotovili, da je bilo 1987 bolnikov (89,2 %), ki so prejeli rezervna protimikrobna zdravila, starih 50 ali več let ter da je največ bolnikov bolehalo za bolnišnično pljučnico (333 primerov, 32,1 %). Posledično je bila poraba rezervnih protimikrobnih zdravil največja na infekcijskem oddelku SBMS. Med temi je bila najpogosteje predpisana zdravilna učinkovina ceftriakson (2880 primerov, 28,9 %), ki je tudi eno izmed zdravil prvega izbora pri zdravljenju bolnišnične pljučnice. Nadalje smo ugotovili, da je bil v 271 primerih (11,5 %) vseh izdanih NRPZ predviden čas zdravljenja s strani zdravnika predolg. Intervencije farmacevtov so bile potrebne v več kot tretjini (789 primerov, 33,5 %) vseh izdanih NRPZ v letu 2015. Slednje neizpodbitno nakazuje na nujnost nadaljnje vključitve farmacevta v optimizacijo zdravljenja z rezervnimi protimikrobnimi zdravili. Intervencija, ki jo je bilo potrebno najpogosteje izvesti je bil skrajšan čas zdravljenja (325 primerov, 35,1 %), sledilo pa mu je znižanje odmerka (224 primerov, 24,2 %). Farmacevt je intervencijo izvedel v 253 vseh potrebnih primerov (32,1 %), kar je zaskrbljujoč podatek in morda nakazuje na potrebno prestrukturiranje dela farmacevtov v bolnišnični lekarni, kjer bi lahko določili farmacevte odgovorne in specializirane v izdajo zdravil z NRPZ. Sam nasvet farmacevta je bil upoštevan v 238 primerov (76,8 %). Vpliv upoštevanega nasveta farmacevta na ugoden izid zdravljenja bolnika ni bil statistično značilen ($p = 0,117$).

Glede na dobljene rezultate pri pregledu NRPZ smo tudi ugotovili, da so NRPZ v veliko primerih nepopolno izpolnjene, kar lahko bistveno vpliva na ustreznost izvedene intervencije s strani farmacevta, ki tako nima vseh potrebnih podatkov o bolniku. Zato menimo, da bi bilo v SBMS potrebno vpeljati elektronsko naročanje rezervnih protimikrobnih zdravil in t.i. zapis izvida farmacevta. S tem bi imeli vsi zdravstveni delavci vedno na voljo dostop in pregled nad protimikrobnim zdravljenjem bolnika, kar bi lahko vodilo k znižanju deleža napačnih oz. neizvedenih intervencij. Prav tako bi pričakovali višji delež upoštevanja nasveta farmacevta, ki bi bil zdravnikom tudi zmeraj na voljo. Verjamemo, da bi tako prihajalo ne le do manjših stroškov zdravljenja ter učinkovitejšega preprečevanja razvoja odpornosti mikroorganizmov, temveč tudi do bolj učinkovitega zdravljenja bolnikov.

Glede na vse dobljene rezultate lahko tako potrdimo dve zastavljeni hipotezi:

H1: Najpogostejša indikacija v SBMS za prejemanje širokospektralnega protimikrobnega zdravila je bolnišnična pljučnica.

H3: Zdravniki so v 70 % vseh primerov izvedeno intervencijo upoštevali in terapijo prilagodili nasvetu farmacevta.

Dve hipotezi pa moramo zavrniti:

H2: V 90 % vseh potrebnih intervencij je farmacevt intervencijo ustrezno izvedel.

H4: Upoštevanje nasveta farmacevta statistično značilno vpliva na ugoden izid zdravljenja bolnika.

6 LITERATURA

1. Mutschler E., Geisslinger G., Heyo K. K., et al, *Mutschler Arzneimittelwirkungen*. 10. izdaja ed. 2013, Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH. 729-865.
2. Ackermann G., *Antibiotika und Antimykotika: Substanzen, Krankheitsbilder, Erregerspezifische Therapie*. 4. izdaja ed. 2014, Stuttgart: Wissenschaftlicher Verlagsgesellschaft mbH. 3-28.
3. Čižman M., Beović B., *Kako predpisujemo protimikrobna zdravila v bolnišnicah*. 2. dopolnjena izdaja ed. 2013: Sekcija za protimikrobno zdravljenje Slovenskega zdravniškega društva.
4. Brooks B. D., Brooks E. A., *Therapeutic strategies to combat antibiotic resistance*. Elsevier, 2014. 78: p. 14-27.
5. Weist K., Muller A., Monnet D., et al, *ECDC Surveillance report. Surveillance of antimicrobial consumption in Europe 2012 in Europe*. 2014: Stockholm.
6. Warren S, A.M., Featherston K, et al, *Antibiotics and their role in managing infections*. 2007, Oxford: Centre for Pharmacy Postgraduate Education, School of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences, University of Manchester.
7. Morgan J., Meltzer M. I., Plikaytis B.D., et al, *Excess mortality, hospital stay and cost due to candidemia: a case control study using data from population-based candidemia surveillance*. Infection control and hospital epidemiology, 2005. 26: p. 540-547.
8. Arendrup M. C., *Update on antifungal resistance in Aspergillus and Candida*. Clin Microbiol Infect, 2014. 20 Suppl 6: p. 42-8.
9. Prevention, C.f.D.C.a. *Antifungal Resistance*. 10.8.2016]; Available from: <http://www.cdc.gov/fungal/antifungal-resistance.html#twelve>
10. Warren S, A.M., Featherston K, et al, *Avoiding antibiotic resistance: the role of pharmacy team*. 2007, Oxford: Centre for Pharmacy Postgraduate Education, School of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences, University of Manchester.
11. Khameneh B., Diab R., Ghazvini K., et al, *Breakthroughs in bacterial resistance mechanisms and the potential way to combat them*. Elsevier, 2016. 95: p. 32-42.
12. *Betalaktamaza*. 10.8.2016]; Available from: <https://sl.wikipedia.org/wiki/Betalaktamaza>.
13. Barlam T. F., Cosgrove S. E., Abbo M. L. et al., *Implementing an Antibiotic Stewardship Program: Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America*. Clin Infect Dis, 2016. 62(10): p. e51-77.
14. Holubar M, Deresinski S., *Antimicrobial stewardship*. 17.7.2016. Available from: <http://www.uptodate.com/contents/antimicrobial-stewardship>
15. Epidemiology, A.f.P.i.I.C.a. *Antimicrobial stewardship* 11.8.2016]; Available from: <http://www.apic.org/Professional-Practice/Practice-Resources/Antimicrobial-Stewardship>.
16. Ozgenc, O., *Methodology in improving antibiotic implementation policies*. World J Methodol, 2016. 6(47): p. 143-53.
17. Prevention, C.f.D.C.a. *Core Elements of Hospital Antibiotic Stewardship Programs*. 17.8.2016]; Available from: <http://www.cdc.gov/getsmart/healthcare/implementation/core-elements.html>.
18. White A. C. Jr, Atmar R. L., Wilson J., et al., *Effects of requiring prior authorization for selected antimicrobials: expenditures, susceptibilities, and clinical outcomes*. Clin Infect Dis, 1997. 25(47): p. 230-9.

19. Buising K. L., Thursky K. A., Robertson M. B. et al., *Electronic antibiotic stewardship--reduced consumption of broad-spectrum antibiotics using a computerized antimicrobial approval system in a hospital setting*. J Antimicrob Chemother, 2008. 62(48): p. 608-16.
20. Lautenbach E., LaRosa L. A., Marr A. M., et al., *Changes in the prevalence of vancomycin-resistant enterococci in response to antimicrobial formulary interventions: impact of progressive restrictions on use of vancomycin and third-generation cephalosporins*. Clin Infect Dis, 2003. 36(4): p. 440-6.
21. Seemungal I. A., Bruno C. J., *Attitudes of housestaff toward a prior-authorization-based antibiotic stewardship program*. Infect Control Hosp Epidemiol, 2012. 33(4): p. 429-31.
22. Linkin D. R., Fishman N. O., Landis J. R., et al., *Effect of communication errors during calls to an antimicrobial stewardship program*. Infect Control Hosp Epidemiol, 2007. 28(12): p. 1374-81.
23. Meeker D., Linder J. A., Fox C. R., et al., *Effect of Behavioral Interventions on Inappropriate Antibiotic Prescribing Among Primary Care Practices: A Randomized Clinical Trial*. Jama, 2016. 315(6): p. 562-70.
24. Cosgrove S. E., Seo S. K., Bolon M. K. et al., *Evaluation of postprescription review and feedback as a method of promoting rational antimicrobial use: a multicenter intervention*. Infect Control Hosp Epidemiol, 2012. 33(4): p. 374-80.
25. Davey P., Brown E., Charani E., et al., *Interventions to improve antibiotic prescribing practices for hospital inpatients*. Cochrane Database Syst Rev, 2013(4): p. Cd003543.
26. Mehta M. j., Haynes K., Wileyto E. P., et al., *Comparison of prior authorization and prospective audit with feedback for antimicrobial stewardship*. Infect Control Hosp Epidemiol, 2014. 35(9): p. 1092-9.
27. Čižman M., *Ukrepi za obvladovanje odpornosti proti mikrobom v Evropi na področju humane medicine: infektološki simpozij*. 2013, Ljubljana: Sekcija za protimikrobno zdravljenje.
28. Pal E., Premuš M.A., Štrumbelj I., *Pristop k smotrnem predpisovanju antibiotikov in obvladovanju protimikrobne odpornosti v Splošni bolnišnici Murska Sobota*. 2011.
29. Štrumbelj I., Knafelj Z., Ambrožič-Avguštin J., et al., *Odziv zdravstva v Pomurju v letih 2005 do 2008 na pojav bakterij, ki izdelujejo beta-laktamaze z razširjenim spektrom delovanja*. 2011.
30. W.H.O. *Antimicrobial resistance* 10.9.2016]; Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs194/en/>.
31. Premuš M. A., *Finančni vidik predpisovanja antibiotikov v SPlošni bolnišnici Murska Sobota za leto 2014*. 2015.
32. Pal E., *Navodila za naročanje in izdajanje antiinfektivov*. 2006.
33. Novokmet M., Lukic E., Vucković F., et al., *Changes in IgG and total plasma protein glycomes in acute systemic inflammation*. Sci Rep, 2014. 4: p. 4347.
34. Kek B. V., Šter D., Žnidaršič T., *Kako sva si različna: Ženske in moški od otroštva do starosti*. 2016, Ljubljana Statistični urad Republike Slovenije.
35. Slovenije, S.u.R. *Število in sestava prebivalstva*. 9.9.2016]; Available from: <http://www.stat.si/statweb/pregled-podrocja?idp=104&headerbar=15>.
36. Aging, N.I.o. *New Data on Aging and Health*. 9.9.2016]; Available from: <https://www.nia.nih.gov/research/publication/global-health-and-aging/new-data-aging-and-health>.

37. Fajdiga T. V., Gregorič M., Blaznik U. *Značilnosti starejšega prebivalstva v Sloveniji - prvi rezultati*. 9.9.2016]; Available from: http://www.share-slovenija.si/strani/prvi_rezultati_slovenija.
38. Baxmann A. C., Ahmed M. S., Marque N. C., et al., *Influence of muscle mass and physical activity on serum and urinary creatinine and serum cystatin C*. Clin J Am Soc Nephrol, 2008. 3(47): p. 348-54.
39. Hermesen E. D., Maiefski M., Florescu M. C., et al., *Comparison of the Modification of Diet in Renal Disease and Cockcroft-Gault equations for dosing antimicrobials*. Pharmacotherapy, 2009. 29(6): p. 649-55.
40. Solensky R., *Penicillin allergy: Immediate reactions*. 9.9.2016. Available from: <http://www.uptodate.com/contents/penicillin-allergy-immediate-reactions>.
41. Peleg A. Y., Hooper D. C., *Hospital-acquired infections due to gram-negative bacteria*. N Engl J Med, 2010. 362(19): p. 1804-13.
42. Lynch J.P., *Hospital-acquired pneumonia*: Risk factors, microbiology, and treatment*. Chest, 2001. 119(2_suppl): p. 373S-384S.
43. Prashant N., Deven J., Omender S., *Severe sepsis and septic shock in the elderly: An overview*. World J Crit Care Med, 2012. 1(1): p. 23-30.
44. Mertz D., *Comparing days of therapy (DOT) and defined daily doses (DDD) as risk factors for antimicrobial resistance in a multi-level model*. 2011: McMaster University. p. 1-13.
45. Toth N. R., Chambers R. M., Davis S. L., *Implementation of a care bundle for antimicrobial stewardship*. Am J Health Syst Pharm, 2010. 67(9): p. 746-9.
46. MacDougall C., Polk R. E., *Antimicrobial stewardship programs in health care systems*. Clin Microbiol Rev, 2005. 18(4): p. 638-56.
47. Chung W. G., Wu E. J., Yeo L. C., et al *Antimicrobial stewardship: A review of prospective audit and feedback systems and an objective evaluation of outcomes*. Virulence, 2013. 4(2): p. 151-7.
48. Carreno J. J., Kenney R. M., Bloome M., et al *Evaluation of pharmacy generalists performing antimicrobial stewardship services*. Am J Health Syst Pharm, 2015. 72(15): p. 1298-303.
49. Drew R. H. *Vancomycin dosing and serum concentration monitoring in adults*. 9.9.2016 Available from: <http://www.uptodate.com/contents/vancomycin-dosing-and-serum-concentration-monitoring-in-adults>.
50. Bauer L. A., *Applied Clinical Pharmacokinetics*. 2001, Washington: McGraw-Hill.
51. Rybak M., Lomaestro B., Rotschafer J. C., et al., *Therapeutic monitoring of vancomycin in adult patients: a consensus review of the American Society of Health-System Pharmacists, the Infectious Diseases Society of America, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists*. Am J Health Syst Pharm, 2009. 66(1): p. 82-98.

7 PRILOGE

Priloga 1

Preglednica II: Zdravilne učinkovine z NRPZ, njihova farmakoterapevtska skupina in mehanizem delovanja

	Zdravilna učinkovina	Farmakoterapevtska skupina	Mehanizem delovanja
Skupina B	cefotaksim	cefalosporini tretje generacije	vezava na PBP, inhibira sintezo celične stene
	ceftriakson	cefalosporini tretje generacije	vezava na PBP, inhibira sintezo celične stene
	ciprofloksacin i.v.	fluorokinoloni	zavira topoisomerozo II topoisomerozo IV, zavrtlo podvojevanje DNK
	moksifloksacin i.v.	fluorokinoloni	zavira topoisomerozo II topoisomerozo IV, zavrtlo podvojevanje DNK
	levofloksacin i.v.	fluorokinoloni	zavira topoisomerozo II topoisomerozo IV, zavrtlo podvojevanje DNK
Skupina C	amikacin	aminoglikozidi	vezava na 30s podenote ribosoma, preprečitev translacije mRNK
	amfotericin B (vse oblike)	polien antimikotiki	vezave na sterole v celični membrane, sprememba prepustnosti celične membrane
	cefepim	cefalosporini četrte generacije	vezava na PBP, inhibira sintezo celične stene
	ceftazidim	tretja generacija cefalosporinov	vezava na PBP, inhibira sintezo celične stene
	imipenem/cilastatin	karbapenemski antibiotiki	vezava na PBP, inhibira sintezo celične stene
	meropenem	karbapenemski antibiotiki	vezava na PBP, inhibira sintezo celične stene
	ertapenem	karbapenemski antibiotiki	vezava na PBP, inhibira sintezo celične stene
	piperacilin/tazobaktam	kombinacije penicilinov z zaviralci laktamaz beta	vezava na PBP, inhibira sintezo celične stene
	vankomicin	glikopeptidni antibiotiki	vezava na D-alanil-D-alaninske skupine prekursorja peptidoglikana, blokada sinteze celične stene
	linezolid	oksazolidinon	vezava na mesto 23S ribosoma, preprečitev procesa translacije
	teikoplanin	glikopeptidni antibiotiki	vezava na D-alanil-D-alaninske skupine prekursorja peptidoglikana, blokada sinteze celične stene
	kaspofungin	ehinokandini	zavira encimskega kompleksa glukansintaze, inhibicija tvorbe celične stene
	vorikonazol	derivati triazola	zavrtje 14 α -lanosterolske demetilacije, inhibicija sinteze ergosterola

Priloga 2

Preglednica III: Pregled ustreznega odmerjanja zdravilnih učinkovin uvrščenih na NRPZ narejen za farmacevta v bolnišnični lekarni

	Normalno doziranje	Opozorila
CEFOTAKSIM	1-2g/12h (okužbe sečil 1g) 1-2g/8h (hude okužbe) 2g/6h-8h (sepsa)	GFR ≤ 5 ml/min odmerek prepoloviti max. 12g/dan
CEFTRIAKSON	1-2g/24h (zunajboln. pljuč.) 2g/24h (boln. pljuč.) 2-4/24h(mening., endokar.)	Na 12h le, ko so potrebni odmerki višji od 2g/dan <10ml/min max. 2g/dan
CIPROFLOKSACIN	400mg/12-8h	60-30: 200-400mg/12h <30 ali HD: 200-400mg/24h
MOKSIFLOKSACIN	400mg/24h	Pri otrocih kontraindiciran Neodvisno od GFR/HD
LEVOFLOKSACIN	500mg/12-24h	50-20: 1.) 500mg 2.) 250mg/12-24h 19-10: 1.) 250mg 2.) 125mg/12-24h <10 in HD: 1.) 500mg 2.) 125mg/24h
AMIKACIN	15 mg/kg/dan/12-24h 20mg/kg/dan (pljučnica)	max. 1,5g/dan endokar./↑T/ neutrop. na 12h!
AMFOTERICIN B	1mg/kg/dan 3mg/kg/dan (huda nevtrop.)	Tako dolgo dokler tri dni zapored ni več ↑T.
CEFEPIM	2g/8h (zelo hude okužbe) 2g/12h (boln. pljučnica)	30-50: 2g/12h ; 2g/24h 11-29: 2g/24h ; 1g/24h <10: 1g/24h; 500mg/24h HD: 500mg/24h
CEFTAZIDIM	2g/8g (pljučnica, febrilna nevtropenija) 1g-2g/8-12h	Starejši od 80 let max. 3g/dan! 50-31: 1g/12h 30-16: 1g/24h 15-6: 0,5g/24h <5: 0,5g/48h } Odmerek/pogostost odmerjanja mogoče povečati za 50%
IMIPENEM/CILASTIN	500mg/6h 1000mg/6-8h (skupnas dnevna doza je 2g, 3g ali 4g)	Telesna masa <70kg!: $\frac{kg \times st.odmerek}{70} = dnevni\ odmerek$ 70-41: 500/8; 500/6; 750/8 40-21: 250/6; 500/8; 500/6 20-6: 250/12; 500/12; 500/12 ≤5: prepovedano, razen če HD
MEROPENEM	500mg-1g/8h (pljučnica, sečila) 2g/8h (meningitis)	50-26: en odmerek na 12h 25-10: pol odmerka na 12h <10: pol odmerka na 24h
ERTAPENEM	1g/24h	<30ml/min je prepovedan
PIPERACILIN/TAZOBAKTAM	4,5g/6h (pljučnica) 4,5g/8h (sečila)	20-40: 4,5g/8h <20: 4,5g/12h HD: zmeraj 2,25g po HD
VANKOMICIN	500mg/6h 1000mg/12h per os: 125mg/6h	Laboratorijski nivo: 7-14μmol/L GFR glej SmpC HD: začetni 1g, vzdrževalni 1g na 7-10dni
LINEZOLID	600mg/12h	Neodvisno od GFR

TEIKOPLANIN	Začetni od. -> vzdrževalni od. 400mg/12h -> 6mg/kg/24h 800mg/12h -> 12mg/kg/24h	Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila.
KASPOFUNGIN	Uvajalni: 70mg/24h Vzdrževalni: 50mg/24h	Pozor! >80kg potem zmeraj 70mg/24h Child-Pugh A in B: vzdrževalni odmerek 35mg
VORIKONAZOL	Uvajalni: 9mg/kg/12h Vzdrževalni: 8mg/kg/12h	Pozor pri ↓K, ↓Mg, ↓Ca! (QTc interval) Child-Pugh A in B: pol vzdrževalnega odmerka

Priloga 3

Preglednica IV: Primeri posebnih primerov bolnikov in evalvacija protimikrobnega zdravljenja

št. primera	Opis neželenega dogodka pri zdravljenju z rezervnimi protimikrobnimi zdravili (NDZ)	Intervencija izvedena s strani farmacevta	Intervencija upoštevana s strani zdravnika
1	Dne 29.4. je bil naročen ceftazidim za 80-letno gospo za indikacijo pljučnica. Zdravnik je bil opozorjen na potreben višji odmerek. Po natančnejši analizi smo ugotovili, da je gospa že dan prej, 28.4. umrla.	1x/1x*	Pacient umrl
2	73-letni bolnik se je zdravil zaradi gangrenoznih sprememb na prstu noge. Dobil je tri previsoke odmerke ciprofloksacina. Farmacevt je z zdravnikom govoril glede nižjega odmerka, vendar se zdravnik z njim ni strinjal. Pacientu se je po dveh dneh začela razvijati akutna ledvična odpoved. Bil je premeščen na interni oddelek, kjer so odmerek ustrezno znižali in kreatinin se je počasi začel zniževati.	1x/1x	Ne
3	73-letna bolnica se je 7 dni zdravila zaradi okužbe sečil s prenizkim odmerkom imipenema/cilastatina. Na višanje odmerka je farmacevt opozoril komaj na drugi naročilnici. Prišlo je le postopno do izboljšanja kliničnega stanja. Bolnici je bil svetovan pregled v ginekološki ambulanti, končna ocena uspešnosti zdravljenja ni bila mogoča. Odpuščena je bila v domačo oskrbo.	1x/2x	Ni mogoče preveriti
4	85-letna gospa se je že od 1.10.2015 zdravila z imipenem/cilastationom v prenizkem odmerku. Prva naročilnica je bila v lekarno poslana 7.10., farmacevt takrat ni svetoval zvišanje odmerka, čeprav bi moral. Na naročilnici čez tri dni farmacevt odmerek zviša in zdravnik intervencijo upošteva. Stanje bolnice se je izboljšalo.	1x/2x	Da

* Prva številka navaja kolikokrat je farmacevt intervencijo izvedel, druga pa kolikokrat bi jo bilo potrebno

5	83-letni bolnik se je zdravil zaradi pljučnice. 10 dni je prejemal prenizek odmerek imipenema/cilastatina. Farmacevt dvakrat ni svetoval višjega odmerka. Po desetih dneh je farmacevt urgiral in se z zdravnikom dogovoril za višji odmerek, a je pacient še isti dan umrl. Pri intervancijah so bili udeleženi različni farmacevti.	1x/3x	Pacient umrl
6	84-letna pacientka je 5-dni v UKC MB prejela prenizki odmerek piperacilina/tazobaktama. Zdravljenje se je nadaljevalo še nadaljnjih 5-dni v SBMS kljub opozorilu farmacevta po potrebnem višanju odmerka. Bolnica je po sedmih dneh umrla.	1x/1x	Ne
7	62-letni bolnik se je zaradi sepse tri tedne zdravil z vankomicinom in ciprofloksacinom. Nivo vankomicina je farmacevt spremljal in ustrezno svetoval višanje odmerka. Zdravnik je odmerek ustrezno zvišal, nakar je bil dva dni pred ukinitvijo vankomicina odmerek dodatno zvišan in izdan brez potrebne intervencije farmacevta. Nivo vankomicina je bil po treh dneh previsok, in sicer 38,4 µmol/L. Pacient je dobil generalizirano urtikarijo, ki je ena izmed možnih neželenih učinkov vankomicina, zaradi tega sta bila ciprofloksacin in vankomicin ukinjena.	1x/2x	Da
8	52-letni bolnik je bil tri tedne zdravil zaradi pljučnice. Po narejenem antibiogramu je bila uvedena terapija z imipenemom/cilastatinom. Odmerek je bil prenizek, farmacevt ni predlagal njegovega višanja. Ker po dveh tednih ni prišlo do izboljšanja, so antibiotik zamenjali s ceftazidinom, ponovno v prenizkem odmerku. Tokrat je farmacevt urgiral in svetoval višanje odmerka. Pacient je naslednji dan umrl.	1x/3x	Da
9	83-letna bolnica se je zdravila zaradi sepse. Tri dni je bila zdravljena s ceftriaksonom, nato pet dni s piperacilinom in tazobaktamom ter hkrati prejela vankomicin per os zaradi pseudomembranoznega kolitisa. Ker je gospa postala ponovno febrilna, je sedem dni prejela ertapenem. Po rezultatih antibiograma je bil uveden imipenem/cilastatin v prenizkem odmerku. Farmacevt ni predlagal višanja odmerka. Po sedmih dneh je farmacevt svetoval višanje odmerka, gospa je antibiotik prejela še nadaljnjih pet dni. Čez šest dni pacientka umre.	1x/2x	Da
10	79-letni bolnik se je zdravil zaradi pljučnice. Zaradi poslabšanja stanja so mu terapijo z amoksicilinom zamenjali za trojitno terapijo z ceftazidim, klindamicinom in moksifloksacinom. Ceftazidim je bil izdan v prenizkem odmerku. Peti dan hospitalizacije je kljub antibiotični terapiji prišlo do porasta vnetnih parametrov, zato je bil uveden imipenem/cilastatin ter vankomicin. Nivo vankomicina ni bil niti enkrat izmerjen, kljub temu je antibiotik farmacevt dvakrat izdal. Farmacevt je odmerek imipenema glede na glomerulno filtracijo ustrezno znižal. Pljučnica se je z desne razširila tudi na levo stran. Pojavila se je tudi ledvična insuficienca. Po štirih dneh po spremembi antibiotične terapije pacient umre.	1x/3x	Da
11	85-letni bolnik, ki se je januarja 2015 sicer že zdravil zaradi pljučnice, zanjo znova zboli v novembru 2015. Po terapiji z amoksicilinom s klavulnsko kislino je bil uveden piperacilin s tazobaktamom in	Ne	Nasvet ni podan

	moksifloksacin. Ker je prišlo do porasta vnetnih parametrov, je bil uveden imipenem/cilastatin in sicer v prenizkem odmerku. Farmacevt je imipenem izdaj, glede potrebnega višanja odmerka imipenema pa ni interveniral. Le-tega je gospod prejemal 4 dni, nakar je umrl.		
12	64-letni bolnik je zaradi potencialnega akutnega miokarditisa sprejet v bolnišnico. Gospod je prejemal 6 dni prenizek odmere imipenema/cilastatina, farmacevt pri tem zdravnika nobenkrat ni opozoril na višanje odmerka. Po šestih dneh infektolog zaradi prisotne pljučnice svetuje zamenjavo antibiotika z moksifloksacinom, tokrat v ustreznem odmerku. Kljub tej terapiji je bil gospod (po štirih dneh) še vedno febrilen, telesna temperatura je bila nad 38° C, ob tem so prisotni visoki vnetni parametri, sicer nizkim prokalcitoninom. Po posvetu s pulmologom je bil antibiotik zamenjan s ceftazidinom (9 dni), dodan je bil tudi flukonazol. Gospod je postal afebrilen, a s še zmeraj prisotnimi visokimi vnetni parametri. Infiltraciji na pljučih sta se še večali, zato je bil uveden še vankomicin, katerega nivo ni bil redno spremljan. Ker čez tri dni ni prišlo do izboljšanja, je bil ceftazidim zamenjan za meropenem, tokrat v previsokem odmerku. Tega je bolnik prejemal 14 dni, farmacevt nobenkrat odmerka ni znižal (kreatinin se ni višal). Medtem je bila uvedena tudi terapija z vorikonazolom, začeten odmerek je manjkal. Bolnik je po cca. enomesečnem zdravljenju umrl.	1x/8x	Da
13	85-letna bolnica se zdravi zaradi febrilne nevtropenije. Farmacevt je glede na GFR ustrezno višal nivo antibiotika, ki ga je bolnica prejemala 6 dni. Nato je prišla nova naročilnica, kjer je farmacevt odmerek spet višal, vendar ga glede na bolničino starost ne bi smel. Zdravnik je intervencijo upošteval in gospa je prejemala še tri dni ceftazidim v previsokem odmerku. Bila je odpuščena z bolnišnice z nadaljno per os antibiotično terapijo.	2x/2x	Da
14	79-letno bolnico smo sprejeli na oddelek zaradi oslabeledosti in akutne respiratorne insuficience. Zaradi vnetnega stanja (povišan CRP in levkociti) je bila predpisana empirična antibiotična terapijo z amoksicilinom s klavulansko kislino, ki jo je prejemal 3 dni, 4.dan je bolnica postala febrilna, popolnoma neodzivna, odvzete so bile hemokulture zaradi suma sepse, ki so bile pozitivne, porasel je <i>Staphylococcus epidermis</i> , ki na vpeljano terapijo ni bil občutljiv. Pred prejetjem tega izvida je pri bolnici že prišlo do hudega poslabšanja kliničnega stanja. Uveden je bil ceftazidim v previsokem odmerku, a je gospa isti dan doživela kardiorespiratorni zastoj in umrla.	1x/1x	Da
15	51-letni bolnik se je zdravil zaradi sepse s <i>Staphylococcus aureus</i> om. V lekarno je bil naročen vankomicin v prenizkem odmerku in farmacevt odmerka ni višal. Čez tri dni je bil nivo vankomicina le 2,1 µmol/L; takrat je farmacevt odmerek zvišal in čez tri dni je bil nivo vankomicina 8,7, torej v mejah normale. Pri gospodu je po naslednjih treh dneh prišlo do izboljšanja stanja in je bil odpuščen z bolnišnice.	2x/1x	Da

16	73-letni bolnik je sprejet v bolnišnico zaradi akutne respiratorne insuficience in sledi pljučnega edema. Gospod je imel ves čas zdravljenja (1 mesec) zvišane vnetne parametre in je prejemal vankomicin (4 dni), imipenem/cilastatin (12 dni) – ob tem je prišla naročilnica komaj deseti dan zdravljenja z njim, sulfametoksazol in trimetoprim ter azitromicin. Zaradi suma na morebitno glivično okužbo prejme antimikotik kaspofungin (12 dni) in znova imipenem/cilasatin (10 dni). Nato je le-ta zamenjan za mikafungin in vankomicin (5 dni), nato pacient umre.	3x/5x	Da
17	80-letna bolnica je bila sprejeta v bolnišnico zaradi splošne oslabelosti. 14 dni se je zdravila z ceftazidinom zaradi pljučnice. Na dan izdane naročilnice je bil kreatinin rahlo povišan, s strani farmacevta je bila izvedena intervencija oz. je bil odsvetovan višji odmerek antibiotika. Že naslednji dan je bil GFR v mejah normale in bi se moral odmerek za 50% zvišati. Po šestih dneh je prišla nova naročilnica, kjer je bil GFR v mejah normale in bi moral farmacevt odmerek višati, a tega ni storil. Ker ni prišlo do izboljšanja stanja, so pacientki po nadaljnjih sedmih dneh zdravljenja želeli menjati antibiotik na piperacilin/tazobaktam, a se je tisti dan pri pacientki razvila sepsa z večorgansko odpovedjo in naslednji dan je pacientka umrla.	Ne	Nasvet ni podan
18	67 letni bolnik s stanjem po spontanem pnevmotoraksu ter parkinsonovo boleznijo je bil sprejet v bolnišnico zaradi akutne respiratorne insuf. ob desnostranski pljučnici. Ob sprejemu je bila uvedena terapija s ceftazidinom v prenizkem odmerku. Farmacevt ob izdaji ni svetoval ustreznega višanja odmerka. Ves čas hospitalizacije je bil gospod v klinično slabem stanju po treh dneh umrl.	Ne	Nasvet ni podan
19	70-letni bolnik je hospitaliziran zaradi akutne respiratorne insuficience ob sumu na respiratorni infekt. Bolniku je bil predpisan moksifloksacin, odvzete so bile tudi hemokulture, a so bile negativne. Po enem dnevu dobi še piperacilin/tazobaktam, a pride do pojava koprivnice. Zaradi laboratorijskih izvidov, ki so govorili v prid sepsi z dihalno odpovedjo, je pacient premeščen na drugi oddelek. Tam je bila nadaljevana terapija z moksifloksacinom, skupaj trajajoča 8 dni, nato je bil antibiotik zamenjan s ceftazidinom v pol prenizkem odmerku. Tega prejema 16 dni in ker ne pride do izboljšanja, antibiotik zamenjajo najprej z moksifloksacinom (10 dni). Pride do izboljšanja in gospod 5 dni prejema per os antibiotik (ciprofloksacin). Nato postane znova febrilen, predpišejo mu imipenem/cilastatin (7dni). Kljub mesec in pol trajajočem antibiotičnem zdravljenju se bolniku respiratorna insuficienca pogloblja in zaradi pljučnice umre.	0x/3x	Nasvet ni podan
20	45-letni bolnik se zdravi zaradi ledvičnega karcinoma. Zbolel je za pljučnico in prve štiri dni bil zdravljen s cefuroksimom. Ker ni prišlo do izboljšanja, so antibiotik zamenjali z imipenemom/cilastatinom. Ta je bil	0x/3x	Nasvet ni podan

	trikrat izdan v prenizkem odmerku. Ker po desetih dneh ni prišlo do izboljšanja in ker je pulmolog na podlagi rentgenskih slik sklepal na metastaze v pljučih, je bil antibiotik ukinjen, ob opozorilu, da naj ga pacient ponovno prejema antibiotik, če bo zvišan nivo prokalcitonina. Še isti dan je bolnik umrl.		
21	76-letna bolnica je sprejeta v bolnišnico zaradi neuspešnega ambulantnega zdravljenja vnetja zunanega ušesa. Bolnica v bolnišnici prejema ceftriakson 1g/12h (farmacevt je predlagal drug režim zdravljenja po treh dneh) in pride do izboljšanja stanja ter odpusta iz bolnišnice. Pacientka se vrne čez slab mesec z še zmeraj prisotnim izcedkom iz ušesa, zaradi prejšnjega neuspešnega antibiotičnega zdravljenja infektolog priporoča ceftazidin 1g/8h in ker po 14 dneh ne pride do izboljšanja je napotena na kirurški oddelek.	1x/1x	Ne
22	71-letni bolnik je bil že večkrat hospitaliziran, med drugim tudi zaradi septičnega šoka in multiorganske odpovedi. Tokrat je bil sprejet zaradi ileusa, imel je več nekrektomij preležanin, od koder je bila izolirana polimikrobna multirezistentna flora. Bil je hospitaliziran cca. 7 mesecev in vseskozi zdravljen z raznovrstnimi antibiotiki (tudi zaradi razvoja pljučnice). Gospod je prejemal vankomicin od februarja do julija, nivo letga je bil merjen le 5-krat in zmeraj je bil v previsokem odmerku – v laboratorijskih izvidih je namreč napačno nastavljen ustrezen nivo letga. Zaradi slednjega zdravniki odmerka niso spreminjali. Napotnica za vankomicin je bila izdana 14-krat, od tega je farmacevt le enkrat opozoril na potrebno nižanje odmerka. Po izvidih sodeč bolnik ni imel nobenega stranskega učinka zaradi predoziranja.	14x/1x	Da
23	80-letni bolnik je bil sprejet zaradi akutnega miokardnega infarkta. Zaradi povišanih vnetnih parametrov ob respiratornem infektu je bila uvedena empirična antibiotična terapija s ceftriaksonom. Trajala je 15 dni, vseskozi v najnižjem odmerku, ki ga je predpisal zdravnik (1g/24h). Farmacevt ni niti enkrat pregledal izida zdravljenja in preveril ali je odmerek učinkovit, petnajsti dan je prišlo do poslabšanja stanja, pojavila se je epistaksa, tahipnea in hipoksemija, pacient je zaradi tega umrl.	0x/5x	Nasvet ni podan
24	50-letni bolnik je bil premeščen iz UKC Maribor po poškodbi glave. Imel je preležanine in infekt dihal. 5 dni je prejemal ceftazidim v pol prenizkem odmerku, nato je bil še zdravljen z imipenemom/cilastatinom ter levofloksacinom. Po štirih mesecih in pol pride do postopnega izboljšanja. Bolnik nadalje začne prejemati antibiotik po enem mesecu zaradi dekubitisov in pljučnice, kasneje tudi sepse. 12-dni je zdravljen s ceftazidinom v pol prenizkem odmerku in vankomicinom, katerega nivo ni bil nobenkrat kontroliran. Stanje se pacientu prehodno izboljša. Znova se zdravi zaradi suma na sepso čez 12 dni. Ugotovijo tudi urinarni infekt. Pacient je zdravljen z imipenemom v prenizkem odmerku, a kljub temu	2x/13x	Ne

	pride do izboljšanja. Bolnik je znova zdravljn zaradi morebitne pljučnice/sepse ali okužbe preko preležanin čez en mesec. Tokrat je bil zdravljn z ustreznimi odmerki imipenem/cilastatina, piperacilina/tazobaktama in vankomicina per os. Med hospitalizacijo je doživel epileptične napade, kar bi lahko bilo posledica zdravljenja z imipenemom, zaradi tega so ga ukinili. Po predhodnem izboljšanju bolnik znova postane visoko febrilen, zbolil za pljučnico, uveden je ceftazidim v prenizkem odmerku, z njim je zdravljn 19-dni, farmacevt pri tem ni interveniral. Nato antibiotično terapijo zamenjajo za imipenem/cilastatin v prenizkem odmerku. Čez tri dni je vročina izzvenela. Zaradi izolacije Klebsielle pneumoniae CRE je gospod začel prejemati 28 dni amikacin. Nakar je prišlo do prehodnega izboljšanja in je bil premeščen na drug oddelek. V naslednjem letu so se infekti še ponavljali. Ugotovili so tudi okužbo z Pseudomonas aeruginosa CRPs.		
25	83-letni bolnik se je zdravil zaradi hematurije in infekcije sečil. Predpisan mu je bil ertapenem, kljub temu da je imel bolnik GFR pod 30 ml/min. 8 dan zdravljenja je doživel tahikardijo in takrat je bilo zdravljenje z meropenemom tudi ukinjeno, razlog za ukinitve ni bil naveden. Na koncu se pacientu zdravstveno stanje izboljša.	0x/2x	Nasvet ni podan
26	55-letna gospa se je zdravila zaradi utopitve. Cca. 14 dni je prejemala vankomicin, zanj so bile izdane štiri naročilnice. Na vsaki je farmacevt opozoril na potrebno merjenje nivoja vankomicina, a to ni bilo nobenkrat izvedeno.	1x/1x	Ne
27	74-letna gospa, hemodializna bolnica se je zdravila zaradi pljučnice in okužbe sečil. Od 13.2. do 25.3. je prejemala vankomicin, ki je bil merjen 14-krat. Le prvič je bil njegov nivo 6,5 v vseh ostalih primerih, torej 13-krat, pa povišan. Farmacevt je sicer opozarjal na merjenje nivoja vankomicina, a odmerka ni znižal nobenkrat. Prav tako tudi zdravniki (najbrž zaradi napačnih laboratorijskih kazalcev) nobenkrat niso urgirali.	0x/4x	Nasvet ni podan
28	Prišla je naročilnica za 70-letno gospo, ki bi naj prejela ceftazidim. Po natančnem pregledu bolnišnice dokumentacije, smo ugotovili, da gospa omenjenega antibiotika sploh ni prejemala.	0x/0x	Nasvet ni podan
29	89-letna gospa je 7 dni prejemala ceftazidim v pol prevelikem odmerku. Kreatinin je postopoma naraščal (2.11.: 271, 4.11.:336, 6.11.:486; 8.11.:572). Na prvi naročilnici je zapisan ustrezen odmerek, a je bilo zdravljenje drugačno. Na drugi naročilnici je napisan »resničen« odmerek, farmacevt je zdravnika opozoril na potrebno nižanje le-tega, a zdravnik ni ukrepal. Pacientka je 9.11. umrla.	1x/1x	Ne

Priloga 4



REPUBLIKA SLOVENIJA
MINISTRSTVO ZA ZDRAVJE

Štefanova ulica 5, 1000 Ljubljana

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

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

Številka: 0120-213/2016-2
KME 117/04/16

Datum: 6. junij 2016

Zadeva: Ocena etičnosti predloga raziskave

Spoštovani gospod prof. dr. Vovk,

Komisiji za medicinsko etiko (KME) ste z datumom 19. 3. 2016¹ poslali v oceno etične sprejemljivosti predlog raziskave z naslovom

"Intervencija farmacevtov pri uporabi širokospektralnih protimikrobnih zdravil v Splošni bolnišnici Murska Sobota". Pridobljeni podatki bodo uporabljeni pri pripravi magistrske naloge Maje Tibaut, mentor izr. prof. dr. Tomaž Vovk, mag. farm., somentorica asist. Alenka Premuš Marušič, mag. farm.

KME je na nadaljevanju aprilske seje 5. maja 2016 ocenila, da je predlog raziskave etično sprejemljiv, in vam s tem izdaja svoje soglasje za njeno izvedbo. Prilagam seznam članov, ki so odločali o vlogi.

Lepo pozdravljam,

Pripravil:
Tone Žakelj

dr. Božidar Voljč, dr. med.,
predsednik KME

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

¹ KME je vlogo prejela 6. 4. 2016.