

UNIVERZA V LJUBLJANI
FAKULTETA ZA FARMACIJO

LIDIJA KLAKOČAR

DIPLOMSKA NALOGA

Univerzitetni študij farmacije

Ljubljana, 2013

Univerza v Ljubljani
Fakulteta *za farmacijo*



LIDIJA KLAKOČAR

**ETIOLOGIJA OKUŽB IN SPREMLJANJE SKLADNOSTI UPORABE
PROTIMIKROBNIH ZDRAVIL S SMERNICAMI V SPLOŠNI
BOLNIŠNICI CELJE**

**ETIOLOGY OF INFECTIONS AND MONITORING OF
CONCORDANCE OF ANTIMICROBIAL DRUGS USE WITH
GUIDELINES IN GENERAL HOSPITAL CELJE**

Ljubljana, 2013

Klakočar L. Etiologija okužb in spremljanje skladnosti uporabe protimikrobnih zdravil s smernicami v Splošni bolnišnici Celje

Diplomsko delo sem opravljala v Splošni bolnišnici Celje pod mentorstvom prof. dr. Aleša Mrharja, mag. farm. (Fakulteta za farmacijo) in somentorstvom Jureta Bračuna, mag. farm., spec. (Splošna bolnišnica Celje).

Zahvaljujem se vodstvu Splošne bolnišnice Celje, ki je raziskavo odobrilo in omogočilo dostop do vseh potrebnih podatkov.

Zahvaljujem se mentorju prof. dr. Alešu Mrharju, mag. farm. za vso strokovno pomoč in nasvete. Še posebej se zahvaljujem somentorju Juretu Bračunu, mag. farm., spec. za ves vložen trud in čas, za vso pomoč in vodenje pri izdelavi naloge. Za strokovno pomoč se zahvaljujem tudi Mateji Grat, dr. med., spec. interne medicine in spec. hematologije, dr. Ireni Milotič, dr. med., spec. infektologije ter doc. dr. Igorju Locatelliju, mag. farm..

Zahvaljujem se osebju na Oddelku za hematologijo in onkologijo za posredovanje potrebnih podatkov.

Posebna zahvala gre moji družini, fantu Matjažu ter prijateljem, ki so me vsa leta študija podpirali, spodbujali in mi stali ob strani.

Vsem iskreno hvala.

Izjava

Izjavljam, da sem diplomsko nalogo izdelala samostojno pod mentorstvom prof. dr. Aleša Mrharja, mag. farm. in somentorstvom Jureta Bračuna, mag. farm., spec.

Lidija Klakočar

Predsednik diplomske komisije: prof. dr. Borut Štrukelj, mag. farm.

Članica komisije: doc. dr. Barbara Ostanek, mag. farm.

KAZALO

POVZETEK	i
ABSTRACT	iii
SEZNAM OKRAJŠAV	v
1. UVOD	1
1.1 Okužbe bolnikov z oslabelem imunskim sistemom.....	1
1.2 Okužbe iz domačega okolja in bolnišnične okužbe.....	1
1.2.1 Odporni sevi.....	2
1.2.2 Preprečevanje okužb	2
1.3 Identifikacija povzročiteljev okužb	3
1.3.1 Hemokulture in sepsa	3
1.3.2 Sanford in okužbe sečil	7
1.3.3 Sputum in okužbe spodnjih dihal (pljučnica)	9
1.3.4 Brisi epitelijskih celic	12
1.4. Empirična terapija.....	13
1.4.1 Obrazci za naročanje protimikrobnih zdravil	14
1.5. Interakcije med protimikrobnimi in drugimi zdravili	15
2. NAMEN DELA	17
3. METODOLOGIJA.....	18
3.1 Nabor podatkov	19
3.2 Analiza podatkov.....	19
3.2.1 SPSS analiza	20
3.3 Pregled obrazcev za predpisovanje protimikrobnih zdravil.....	20
4. REZULTATI	22

4.1 Nabor bolnikov.....	22
4.2 Kužnine	23
4.2.1 Hemokulture	23
4.2.2 Sanford	28
4.2.3 Sputum.....	32
4.2.4 Nadzorne kužnine	34
4.2.5 Serologija.....	34
4.2.6 Urin, test na pneumonio in legionelo	35
4.2.7 Brisi epitelov.....	35
4.2.8 Monookužbe in poliokužbe	36
4.2.9 Enterobakterije, ki lahko izločajo ESBL+	37
4.2.10 Oportunistični mikroorganizmi.....	37
4.3 Terapija	38
4.3.1 Skladnost empirične terapije s smernicami	38
4.3.2 Učinkovitost empirične terapije.....	39
4.3.3 Uvedba empirične terapije.....	40
4.3.4 Končni izid zdravljenja glede na čas uvedbe zdravljenja.....	41
4.3.5 Primernost odmerkov glede na ledvično funkcijo	42
4.3.6 Povprečen čas protimikrobnega zdravljenja	43
4.4 Interakcije.....	44
4.4.1 Potencialne interakcije	44
4.4.2 Mehanizmi interakcij.....	47
4.4.3 Ugotovljene interakcije	53
4.4 Obrazci za naročanje protimikrobnih zdravil.....	53
5. DISKUSIJA	55
5.1 Kužnine	55

Klakočar L. Etiologija okužb in spremljanje skladnosti uporabe protimikrobnih zdravil s smernicami v Splošni bolnišnici Celje

5.2 Empirična terapija	59
5.3 Interakcije.....	61
5.3.1 Primer	61
5.4 Obrazci za naročilo protimikrobnih zdravil	64
6. SKLEPI	66
7. LITERATURA	67

POVZETEK

Bolniki z onkološkimi in hematološkimi boleznimi zaradi zdravljenja bolezni pogosto zbolevalo za okužbami. Okužbe so pridobljene v domačem ali bolnišničnem okolju in povzročene z mikroorganizmi pridobljenimi iz okolja ali človekove normalne flore na koži in sluznicah. Bolnišnično okolje mikroorganizmom omogoča razvoj odpornosti, zato bolnišnične okužbe pogosto zahtevajo zapletenejše zdravljenje. Veliko težavo pri zdravljenju predstavljajo večkratno odporni sevi. Za pravilno zdravljenje in preprečevanje širjenja okužb moramo natančno poznati floro na oddelkih, zato je zelo pomembna identifikacija mikroorganizmov iz odvzetih kužnin in poznavanje njihove odpornosti. Ob poznavanju etiologije okužb s pomočjo smernic izberemo protimikrobno zdravilo za empirično zdravljenje. Napačno empirično zdravljenje pomembno vpliva na razvoj odpornih sevov, lahko pa tudi spremeni klinični izid.

V retrospektivno študijo smo vključili bolnike, ki so bili leta 2011 hospitalizirani na Oddelku za hematologijo in onkologijo v Splošni bolnišnici Celje ter so jim bile odvzete kužnine. Odvzete kužnine smo analizirali pri 268 primerih. Analiza je zajemala 125 moških in 143 žensk s povprečno starostjo 69,2 leti. Za vrednotenje empirične terapije smo iz te skupine bolnikov izločili vse, ki so vsaj 14 dni pred hospitalizacijo prejeli protimikrobna zdravila, bolnike s profilaktično terapijo in tiste, ki so bili zdravljeni ciljano.

Pri posameznih skupinah odvzetih kužnin smo pregledali izolate in jih primerjali s podatki iz literature. Pri hemokulturah je največ izolatov pripadlo *E. coli* (12,1 %), prav tako kot pri Sanfordu (39,4 %). Iz urina izolirani *E. coli* sta sledila *Enterococcus faecalis* in *Klebsiella pneumoniae*. Najpogostejši izolat pri sputumu je bila *Candida albicans* (28,1 %), vendar zaradi neprimernosti odvzetih vzorcev in kontaminacije le teh ni bila povzročitelj okužb v tolikšni meri. Sledila sta *Pseudomonas aeruginosa* in *Haemophilus influenzae*. Dobljeni izolati so skladni z literaturo. Enterobakterije, ki izločajo beta laktamaze razširjenega spektra smo v največji meri izolirali iz urina, njihov odstotek (3,5 %) pa je v primerjavi s Slovenijo in Evropo zelo nizek. Nihče ni imel okužbe povzročene s proti meticilinu rezistentnim *Staphylococcus aureus*, z nadzornimi kužninami pa smo identificirali enega nosilca.

Klakočar L. Etiologija okužb in spremljanje skladnosti uporabe protimikrobnih zdravil s smernicami v Splošni bolnišnici Celje

Skladnost empirične terapije smo primerjali s smernicami zdravljenja okužb: Kako predpisujemo protimikrobna zdravila v bolnišnicah. Terapija je bila skladna pri 61,4 % primerov in neskladna pri 28,9 %. Statistično smo dokazali, da je terapija, ki je predpisana skladno s smernicami bolj učinkovita kot neskladna terapija. Vpliva pravočasno uvedene terapije na učinkovitost nam statistično ni uspelo dokazati, smo pa dokazali daljši čas zdravljenja okužb sečil pri neprimerno predpisani terapiji. Odmerki empirične terapije so bili pri 84 % bolnikov predpisani primerno glede na ledvično funkcijo bolnika. Pomembnost prilagajanja odmerkov glede na ledvično funkcijo smo potrdili skozi izražene neželene učinke zdravil, ki so bila predpisana v neprilagojenem odmerku.

Končni izid zdravljenja se je v 71 % primerov končal v prid bolniku, torej je bolnik ozdravel, 26 % pa je bilo smrtnih.

Pri izbranih bolnikih smo preverili možnost pojava potencialnih interakcij med zdravili za zdravljenje kroničnih bolezni in protimikrobnimi zdravili. Ugotovili smo, ne le da se potencialne interakcije pojavljajo zelo pogosto, temveč se pri bolnikih tudi izražajo in s tem ogrozijo njihovo zdravje.

ABSTRACT

Oncology and haematology patients often develop illnesses due to infections. Infections are acquired in hospital or at home, and are caused by microorganisms from environment or normal human skin flora and mucosa. Hospital environment enables microorganisms to develop immunity, thus causing infections which demand a more complex treatment where multiple resistant strains represent a major concern. In order to properly treat and prevent infections from spreading, it is necessary to know each individual hospital ward's flora. Thus it is of great importance to identify microorganisms in obtained infectious samples, and to learn how resistant they are. Knowing the etiology of infection, we select an antimicrobial medication consistent with the Guidelines for empirical treatment. Inaccurate empirical treatment has an important impact on developing resistant strains, or potentially changes the clinical outcome.

This retrospective study includes patients hospitalized at the Haematology and Oncology Ward of the General Hospital Celje in 2011, whose infectious samples had been collected. The samples were analysed in 268 cases, including 125 male and 143 female patients, in the average age of 69.2 years. In order to assess empirical treatment, all patients who had been given antimicrobial medications for at least 14 days prior to hospitalization and patients on prophylactic or targeted therapy were excluded from this group of patients.

Isolates from individual groups of collected infectious samples were inspected and compared to data in literature. *Escherichia coli* was the most often isolate in haemocultures (12.1 %) and in Sanford (39.4 %). *Escherichia coli*, isolated from urine is followed by *Enterococcus faecalis* and *Klebsiella pneumoniae*. The most common isolate from sputum is *Candida albicans* (28.1 %), however, these samples were inappropriate and contaminated, and so not all infections were caused by this isolate. Next are *Pseudomonas aeruginosa* and *Haemophilus influenzae*. All these isolates are congruent with literature. Enterobacteria producing broad spectrum beta-lactamase were mostly isolated from urine, their percentage (3.5%) being very low compared to Slovenia and Europe. None of the patients had an infection caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, however, one carrier was identified with control infectious samples.

The concordance of empirical treatment with the Guidelines *How to Prescribe Antimicrobial Medication in Hospitals* was inspected as well. The treatment was

concordant with the Guidelines in 61.4% and discordant in 28.9%. It has been statistically proven that therapy is more effective when concordant with the Guidelines. It has not been statistically established if timely therapy is more effective, however, urinary infections had been treated for a longer period of time if the therapy was not appropriate. In 84% of cases, patients were given the appropriate amount of empirical treatment in respect to their renal function. Adverse reactions to medication prescribed in unsuitable doses show how important it is to adjust the dose to renal function.

The final clinical outcome of the treatment was in 71% successful, the patients were cured, and 26% were fatal.

Potential interactions between chronic disease medication and antimicrobial medication were inspected with selected patients. It has been established that these interactions are in fact very common and their manifestations endanger patients' health.

SEZNAM OKRAJŠAV

Okrajšava	Razlaga
Ag	antigen
ARR	absolutna stopnja tveganja
<i>B. ovatus</i>	<i>Bacteroides ovatus</i>
<i>B. thetaiotaomicron</i>	<i>Bacteroides thetaiotaomicron</i>
BAL	bronhoalveolarna lavaža
BE	bris epitelov
<i>C. albicans</i>	<i>Candida albicans</i>
CCBs	zaviralci kalcijevih kanalčkov
<i>C. glabrata</i>	<i>Candida glabrata</i>
<i>C. lusitaniae</i>	<i>Candida lusitaniae</i>
<i>C. pneumoniae</i>	<i>Chlamydomphila pneumoniae</i>
<i>C. psittaci</i>	<i>Chlamydomphila psittaci</i>
<i>C. ramosum</i>	<i>Clostridium ramosum</i>
<i>C. tropicalis</i>	<i>Candida tropicalis</i>
CMV	citomegalovirus
CT	računalniška tomografija
<i>E. coli</i>	<i>Escherichia coli</i>
EEG	elektroencefalografija
<i>E. faecalis</i>	<i>Enterococcus faecalis</i>
<i>E. faecium</i>	<i>Enterococcus faecium</i>
EARS-Net	Mednarodna mreža nacionalnih sistemov sledenja odpornosti bakterij proti antibiotikom v Evropi
EBV	Epstein-Barr virus
ESBL	enterobakterije, ki izločajo beta laktamaze razširjenega spektra
FN	febrilna nevtropenija
G-	gram negativne bakterije
G+	gram pozitivne bakterije
GFR	ocena glomerulne filtracije
HEPA filter	filter, ki je namenjen mikroprašnim delcem

Klakočar L. Etiologija okužb in spremljanje skladnosti uporabe protimikrobnih zdravil s smernicami v Splošni bolnišnici Celje

HK	hemokultura
HK1	hemokultura odvzeta pred aplikacijo protimikrobnega zdravila
HK2	hemokultura odvzeta po aplikaciji protimikrobnega zdravila
HP	<i>Helicobacter pylori</i>
ICV	cerebrovasularni insult
IgA	imunoglobulin A
IgG	imunoglobulin G
IV	intravensko
<i>K. pneumoniae</i>	<i>Klebsiella pneumoniae</i>
KOPB	kronična obstruktivna pljučna bolezen
MAO	monoaminska oksidaza
MRSA	proti meticilinu rezistentni <i>Staphylococcus aureus</i>
NB-BAL	ne-bronhoskopska bronhoalveolarna lavaža
NK	nadzorne kužnine
NSAR	nesteroidni antirevmatiki
OR	razmerje obetov
<i>P. aeruginosa</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
RRR	relativna stopnja tveganja
<i>S. aureus</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>
<i>S. epidermis</i>	<i>Staphylococcus epidermis</i>
<i>S. pneumonia</i>	<i>Streptococcus pneumonia</i>
Se	serološki vzorci
SmPC	mednarodne mreže nacionalnih sistemov sledenja odpornosti bakterij proti antibiotikom v Evropi
Sp	sputum
spp	species
TUK	trajni urinski kateter
U	Sanford
UA	Sanford odvzet iz urinskega katetra
UB	Sanford odvzet brez urinskega katetra

Klakočar L. Etiologija okužb in spremljanje skladnosti uporabe protimikrobnih zdravil s smernicami v Splošni bolnišnici Celje

U-pl

urin, test na pneumonio in legionelo

VRE

proti vankomicinu odporni enterokoki

1. UVOD

1.1 Okužbe bolnikov z oslabelem imunskim sistemom

Bolniki z onkološkimi in hematološkimi boleznimi pogosto zbolevajo za glivičnimi in bakterijskimi okužbami. Vzrok je tudi manjša imunska odpornost zaradi zdravljenja osnovnih bolezni. Agresivne oblike kemoterapije oslabijo ali uničijo naravne mehanizme obrambe, na primer floro na koži in v gastrointestinalnem traktu, kar omogoči vdor mikroorganizmom, ki povzročijo okužbo. Najpogostejši stranski učinek kemoterapije je zavora kostnega mozga (1, 2), kar vodi do anemije, trombocitopenije in levkopenije oziroma nevtropenije. Levkociti, torej T-celice, B-celice in nevtrofilci, so ključnega pomena pri delovanju imunskega sistema, saj uničujejo povzročitelje bolezni v telesu in tako preprečujejo okužbe in pripomorejo k hitrejši ozdravitvi (3). Pri pomanjkanju teh celic se zveča dovzetnost za okužbe. Z naraščanjem stopnje nevtropenije se tveganje za okužbo veča (4). Način zdravljenja zajema tudi nekatere postopke, ki fizično poškodujejo naravne bariere (vstavljanje venskih katetrov) in povečajo dovzetnost za okužbe. Ti bolniki pogosto prejemajo glukokortikoide in širokospektralne antibiotike. Glukokortikoidi delujejo na vnetne mediatorje, na tvorbo protiteles in vnetne celice (nevtrofilce, makrofage, T-celice). Njihov imunopresivni učinek temelji na zaviranju tvorbe citokinov in citokinskih receptorjev limfocitov ter antigen predstavitvene celice (5). Širokospektralni antibiotiki povečujejo možnost razvoja odpornih sevov in z vsako aplikacijo povečamo možnost razvoja zapletenejše okužbe (6).

1.2 Okužbe iz domačega okolja in bolnišnične okužbe

Okužba je lahko pridobljena v bolnikovem domačem okolju ali v bolnišnici. Več kot 90 % bolnišničnih okužb predstavljajo okužbe z bakterijami (7). Bakterije so lahko bolniku lastne ali pa jih bolnik prejme iz okolja. Bakterije se prenašajo preko zraka (*meningokok*, *bacil tuberkuloze*), s stikom (proti meticilinu rezistentni *Staphylococcus aureus* (MRSA), proti vankomicinu odporni enterokoki (VRE)) in fekalno oralno (*salmonele*, *šigele*). Glivične okužbe povzročajo predvsem glive kvasovke (*Candida*) in plesni (*Penicillium*, *Aspergillus*). Bolnišnično okolje ima za glivične okužbe poseben pomen, saj so bolniki izpostavljeni zdravilom in posegom, ki pospešujejo razrast gliv. Najpogostejše glive so iz rodu *Candida* in *Aspergillus*, redkejšje pa iz rodu *Mucor*, *Fusarium* (7). V bolnišničnem

okolju najdemo zaradi večje porabe protimikrobnih zdravil bolj odporne seve kot drugod, zato bolnišnične okužbe pogosto zahtevajo zapletenejši potek zdravljenja (8). Najpogostejše bolnišnične okužbe so okužbe sečil, okužbe kirurških ran, bolnišnične pljučnice, bolnišnične bakteriemije in sepse (9). V Splošni bolnišnici Celje je bila prevalenca bolnišničnih okužb v letu 2011 7,3 %, najpogostejši povzročitelj okužb pa je bil *Pseudomonas aeruginosa* (10).

1.2.1 Odporni sevi

Odporni sevi predstavljajo vedno večjo težavo. Sevi so lahko naravno odporni, kjer so vsi sevi enakega rodu odporni na določeno protimikrobno zdravilo. Ta odpornost se pojavi, ker bakterije nimajo ciljnega mesta na katerega protimikrobno zdravilo deluje. Primer takšne odpornosti so bakterije rodu *Mycoplasma*, ki nimajo celične stene in so tako naravno odporne na penicilinske antibiotike. Bakterije pa lahko odpornost tudi pridobijo. Pri pridobljeni odpornosti so bakterije določene vrste normalno občutljive na antibiotik, le nekateri sevi izražajo odpornost, ki je lahko posledica naslednjih mehanizmov; spremenjeno prijemališče antibiotika, encimska razgradnja antibiotika, neprepustnost ali zmanjšana prepustnost celične membrane za antibiotike, sprememba presnovne poti, na katero deluje antibiotik in izčrpavanje antibiotika iz celice (8). Na pogostost pojava odpornih sevov vpliva poraba, vrsta in količina protimikrobnih zdravil, neustrezna uporaba protimikrobnih zdravil (neustrezen odmerek, neustrezen čas med odmerki), širjenje oz. prenos odpornih sevov (v bolnišnicah: preko rok osebja, kontaminiranih predmetov, inštrumentov in površin) (11). Največ težav predstavljajo MRSA, VRE, enterobakterije, ki izločajo beta laktamaze razširjenega spektra (ESBL), *Pseudomonas aeruginosa*, *Clostridium difficile*, *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli* in pnevmokoki z zmanjšano občutljivostjo na penicilin (9).

1.2.2 Preprečevanje okužb

Okužbe preprečujemo s preventivnimi ukrepi. Bolniku nudimo zdravstveno vzgojo in ga poučimo o vzdrževanju higiene, pravilni prehrani in izogibanju poškodb sluznic in kože. Svetujemo, da se bolniki ne zadržujejo v gneči, blizu bolnih ljudi in na prašnih mestih. Veliko bolnikov prejema zaščitno protimikrobna zdravila, še posebej po kemoterapiji (2, 7). Preventivni ukrepi zajemajo sodelovanje in izobraževanje zdravstvenih

delavcev. Zelo pomembna je preudarna raba protimikrobnih zdravil. Zato potrebujemo mikrobiološki laboratorij, ki nam nudi hitre in zanesljive izvide, da lahko okužbe zdravimo ciljano, torej z izborom čim ožjega spektra učinkovitih zdravil. Nepravilno in pretirano rabo protimikrobnih zdravil lahko zmanjšamo tudi s posvetovanjem z infektologi, a so se v praksi pokazali najboljši rezultati, če je bolnišnica imela vzpostavljen aktivni "antimicrobial stewardship" (upraviteljstvo, nadzorstvo). V bolnišnici potekajo vsi pristopi do bolnika po aseptičnem postopku, saj okužbe preprečimo, če zagotovimo čim manjšo koncentracijo oportunističnih in patogenih mikrobov v okolici. V nekaterih bolnišnicah imajo s tem namenom nameščene posebne zračne filtre. Pred in po vsakem pristopu do bolnika si umijemo in razkužimo roke. Kolikor je mogoče se izogibamo dotikanja kužnega materiala in ob pričakovanju stika s kužninami vedno uporabljamo rokavice in ostala zaščitna sredstva (maske, halje). Instrumente in aparate za večkratno uporabo pred vsako uporabo razkužimo, prav tako razkužujemo delovne površine. Previdno in po navodilih ravnamo z odpadki in prenosom kužnin. Pazljivo ravnamo z ostrimi predmeti, da ne poškodujemo kože in sluznic ter tako omogočimo vdor mikroorganizmom (8).

Okužbe preprečujemo tudi z izolacijo bolnika. Kadar je bolnik dovzetnejši za okužbe, na primer po operacijah, se lahko za preventivno zaščitno izolacijo odloči sam. Kadar ima bolnik hujšo okužbo z odpornimi sevi (*MRSA*, *VRE*) in je tveganje za kontaminacijo okolice toliko večje, je ukrep izolacije nujen. Bolnik je tako nameščen v enoposteljni sobi s primernim zračenjem in podtlakom ali visoko učinkovitim zračnim filtrom, ki je namenjen mikroprašnim delcem (HEPA filter). Takšna izolacija ni prostovoljna (8, 12, 13).

Za obvladovanje okužb moramo natančno poznati floro na oddelkih v bolnišnicah. Pomembna je identifikacija povzročiteljev okužb in njihove občutljivosti za obvladovanje le teh, preprečevanje širjenja in nastajanja odpornih sevov.

1.3 Identifikacija povzročiteljev okužb

1.3.1 Hemokulture in sepsa

Z odvzemom hemokulture dokazujemo povzročitelje sepse ali bakteriemije. Bakteriemija je prisotnost mikroorganizmov v krvi, sepsa pa je klinično stanje, ko bolnik z dokazano bakteriemijo izraža vsaj 2 od naslednjih simptomov; telesna temperatura nad 38 °C ali pod

36 °C, pospešen utrip srca (nad 90 utripov/min ali 10 udarcev nad predvideno frekvenco), pospešeno dihanje (nad 20 vdihov/min), levkocitoza (nad $12 \times 10^9/L$) ali levkopenija (pod $4 \times 10^9/L$ oz. več kot 10 % nezrelih oblik levkocitov). Kadar bolniku ne dokažemo bakteriemije pa kljub temu izraža vsaj 2 simptoma, njegovo stanje definiramo kot sistemski vnetni odziv (14). Sepsa in septični šok sta najnevarnejši stanji in še vedno težko obvladljiva. Za uspešno in pravilno zdravljenje moramo pravilno diagnosticirati stanje bolnika, osamiti povzročitelja okužbe in ugotoviti njegovo občutljivost na protimikrobna zdravila. To naredimo z odvzemom hemokulture. Pravilno odvzeto bolnikovo kri zasejemo v tekoče gojišče, ki ga hranijo v mikrobiološkem laboratoriju. Iz zraslih kultur odvezamo vzorec in na njem izvedemo različne postopke identifikacije mikroorganizmov. Kri jemljemo aseptično iz vene v dve steklenički, eno za preiskavo na anaerobne in drugo za aerobne bakterije. Obe steklenički skupaj predstavljata eno hemokulturo. Mesto odvzema najprej umijemo, nato še razkužimo. To storimo, da preprečimo vnos kontaminantov v vzorec. Najpogostejši kontaminanti so predvsem kožni koagulaza negativni stafilokoki. Vendar se moramo dobro prepričati preden opredelimo izolat kot kontaminant, saj lahko v nasprotnem primeru povzročajo izredno zapletene in hude okužbe. Hemokulture odvezamo v obdobju naraščanja telesne temperature in pred aplikacijo protimikrobnega zdravila. Najpogosteje izolirani mikroorganizmi iz hemokultur so Gram pozitivni pnevmokoki, stafilokoki in enterokoki, Gram negativni *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* in *Pseudomonas aeruginosa* ter gliva *Candida albicans* (15).

Leta 1997 so v Evropi prevladovali *S. aureus*, *E. coli* in *S. epidermis*. 52,9 % bakterij je bilo gram pozitivnih (G+), 41,2 % pa gram negativnih (G-). Polimikrobnih epizod je bilo 11 % (16). Najpogostejše povzročitelje sepse v Evropi leta 1997 prikazuje tabela 1.

Tabela 1: Povzročitelji sepse v Evropi 1997(16)

Izolat	Število izolatov
<i>S. aureus</i>	46 (15,1 %)
<i>E. coli</i>	44 (14,5 %)
<i>S. epidermidis</i>	33 (10,8 %)

<i>Koagulaza negativen stafilokok</i>	21 (7,0 %)
<i>S. pneumoniae</i>	18 (5,9 %)
<i>P. aeruginosa</i>	16 (5,3 %)
<i>K. pneumoniae</i>	16 (5,3 %)
<i>Candida spp.</i>	14 (4,6 %)
(<i>C. albicans</i>)	7 (2,3 %)
<i>Enterococcus spp.</i>	14 (4,6 %)
<i>Enterobacter spp.</i>	12 (3,9 %)
<i>Acinetobacter spp.</i>	11 (3,6 %)
<i>Drugi</i>	59 (19,4 %)

V letih 2000-2003 so v Splošni bolnišnici Celje na Oddelku za infektivne bolezni in vročinska stanja iz hemokultur izolirali največ bakterij vrste *Salmonella*, sledila je vrsta *Escherichia*, na tretjem mestu pa je bil *Staphylococcus aureus*. 73,7 % izolatov je bilo G-, 26,3 % pa G+ (17). Vsi izolati so zbrani v tabeli 2.

Tabela 2: Povzročitelji sepse v Splošni bolnišnici Celje na Oddelku za infektivne bolezni in vročinska stanja v letih 2000-2003 (17)

Vrsta izolata	2000-2003 (7260 bolnikov s sepso)
<i>Salmonella spp.</i>	153
<i>Escherichia spp.</i>	109
<i>Staphylococcus aureus</i>	47
<i>Beta-hemolitični streptokoki</i>	35
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	16
<i>Pseudomonas spp.</i>	13
<i>Acinetobacter spp.</i>	12
<i>Campylobacter spp.</i>	11
<i>Alfa-hemolitični streptokoki</i>	11
<i>Enterobacter spp.</i>	9

<i>Proteus spp.</i>	8
<i>Yersinia spp.</i>	6
<i>Enterococcus</i>	6
<i>Klebsiella spp.</i>	5
Anaerobne bakterije	4
<i>Serratia spp.</i>	2
<i>Haemophylus spp.</i>	2
MRSA	2
<i>Morganella spp.</i>	1
<i>Stenotrophomonas spp.</i>	1
Koagulaza negativni stafilokoki	1

V letih 2008-2011 so se v Splošni bolnišnici Celje trendi izolatov spremenili tako, da je bilo iz hemokultur največ izoliranih koagulaza negativnih stafilokokov, sledili sta *E. coli* in *Enterococcus faecium* (14). Vsi izolati so zbrani v tabeli 3.

Tabela 3: Povzročitelji sepse v Splošni bolnišnici Celje na Oddelku za infekcijske bolezni in vročinska stanja v letih 2008-2011 (14)

Izolat	Število izolatov (332 bolnikov)
<i>E.coli</i>	47
<i>K. pneumoniae</i>	13
<i>Enterobacter spp.</i>	5
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	21
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	11
<i>Staphylococcus aureus</i>	18
Koagulaza negativni stafilokoki	181
<i>Enterococcus faecalis</i>	10
<i>Enterococcus faecium</i>	40
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	3
<i>Streptococcus agalactiae</i> in drugi beta hemolitični streptokoki	6
<i>Streptococcus mitis, uberis, anginosus, spp.</i>	23

<i>Corynebacterium jeikeium, spp.</i>	14
Anaerobne bakterije (<i>Bacteroides, Fusobacterium, idr.</i>)	15
Ostalo	35

1.3.2 Sanford in okužbe sečil

Sanford je bakteriološka preiskava urina, s katero dokazujemo povzročitelje okužb sečil. Glede na mesto nastanka okužbe urinarnega trakta delimo na okužbe zgornjih (ledvice, sečevod) in spodnjih sečil (mehur, sečnica). Okužbe povzročajo bakterije, ki vdrejo v sečila in se tam razmnožijo. Najpogosteje so to bakterije iz prebavil, najdemo pa tudi bakterije s kože ali iz bolnišničnega okolja. Zaradi anatomskih značilnosti (kratka sečnica blizu anusa) pogosteje zbolevajo ženske. Pred okužbami moške ščiti anatomsko daljša sečnica oddaljena od anusa in baktericidni izločki prostate, ženske pa naravna flora iz nožnice, predvsem laktobacili, ki preprečujejo razrast bakterij z izločanjem peroksida, ki deluje baktericidno, zmanjšujejo bakterijsko adherenco in zaradi kislosti preprečujejo kolonizacijo z *E. coli*. Imunsko oslabei bolniki imajo porušeno normalno floro, zato zbolijo pogosteje. Prav tako kot imunosupresivna terapija in ženski spol so dejavniki tveganja za okužbo še spolna aktivnost, menopavza, ledvični kamni, nepravilnosti urinarnega trakta in urinski kateter (18). Prisotnost bakterij v urinu še ne pomeni okužbe, zato je potrebna tudi kvantitativna analiza. O signifikantni bakteriuriji govorimo, če določimo 10^5 bakterij ene vrste v 1 mL vzorca. Bakteriurijo lahko spremljajo naslednji klinični znaki: močna, pogosta potreba po uriniranju, pekoče uriniranje, odvajanje majhnih količin urina, možna prisotnost krvi v urinu, neprijeten vonj urina. Kadar simptomi niso prisotni kljub dokazu bakterij v urinu, govorimo o asimptomatski bakteriuriji (19).

Najpogostejši povzročitelj okužb je *E. coli*. Bakterije večinoma vstopajo ascendentno (skozi sečnico), pri imunsko oslabilih bolnikih pa lahko tudi hematogeno (iz krvi). V tabeli 4 so prikazani najpogostejši povzročitelji okužb in njihov način vdora v sečila (19).

Tabela 4: Najpogostejši povzročitelji okužb sečil in njihov način vdora (19)

Povzročitelj	Ascendentna okužba	Hematogena okužba
Gram negativne bakterije	<i>E. coli</i> <i>Klebsiella</i> <i>Proteus</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Enterobacter</i> <i>Serratia</i> <i>Citrobacter</i> <i>Salmonella</i>	
Gram pozitivne bakterije	<i>Staphylococcus epidermidis</i> <i>Staphylococcus saprophyticus</i> <i>Enterococcus</i> <i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Staphylococcus aureus</i> <i>Enterococcus</i>
Mikobakterije		<i>Mycobacterium tuberculosis</i> <i>Atipične mikobakterije</i>

Urin za preiskavo po Sanfordu moramo pravilno odvzeti, sicer je pogosto kontaminiran. Najpogostejši kontaminanti so *Staphylococcus epidermidis*, *Corynebacteria* (diferoidi), *Lactobacillus*, *Gardnerella vaginalis* in anaerobne bakterije (19).

Pri nezapletenih okužbah ostaja etiologija že nekaj časa nespremenjena, spreminja se le odpornost na protimikrobna zdravila. Etiologija zapletenih okužb pa je skozi čas bolj razgibana. Zapletene okužbe se pojavljajo predvsem pri bolnikih z več dejavniki tveganja (anatomske ali funkcijske nepravilnosti sečil, sladkorna bolezen, urinski kateter, nedavna endoskopska urološka preiskava, zdravljenje s protimikrobnimi zdravili, hospitalizacija, imunska oslabelost). Pri njih okužbo pogosto povzročijo bakterije, ki je pri zdravem človeku ne (20). Povzročitelji nezapletenih in zapletenih okužb so zbrani v tabeli 5.

Tabela 5: Povzročitelji nezapletenih in zapletenih okužb sečil (20)

Nezapletene okužbe	Zapletene okužbe
<i>Escherichia coli</i>	<i>Escherichia coli</i>
<i>Staphylococcus saprophyticus</i>	<i>Klebsiella spp.</i>
<i>Klebsiella spp.</i>	<i>Enterococcus cloacae</i>
<i>Enterococcus faecalis</i>	<i>Serratia marcescens</i>
	<i>Proteus mirabilis</i>
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
	<i>Enterococcus faecalis</i>
	<i>Streptokoki skupine B</i>

Glive povzročajo okužbe redkeje, med njimi pa prevladuje *Candida albicans*. Osamimo jih predvsem pri zapletenih okužbah (20). Če osamimo več vrst bakterij, je bil urin zelo verjetno kontaminiran, saj se poliokužbe pojavljajo redkeje in predvsem pri bolnikih z ledvičnimi kamni oziroma s tujki v sečilih ter pri bolnikih s stalnim urinskim katetrom (19). Bolniki s stalnim urinskim katetrom naj bi bili bolj dovzetni za okužbe s *Proteus mirabilis*, vendar tudi pri njih še vedno prevladuje *E. coli*. Pri katetrskih okužbah najdemo tudi *Candida spp.*, enterokoke, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella spp.*, *Enterobacter spp.* in *S. aureus* (20).

1.3.3 Sputum in okužbe spodnjih dihal (pljučnica)

Sputum ali izmeček je izkašljana snov iz dihal (21), iz katere poskušamo osamiti in identificirati povzročitelje okužb. Sputum mora biti pravilno odvzet, saj je v nasprotnem primeru lahko kontaminiran z bakterijami normalne ustne flore ali pa vsebuje premalo patogenih bakterij za identifikacijo. Pravilen odvzem sputuma zajema pripravo bolnika, in sicer si mora bolnik umiti zobe brez zobne paste, odstraniti zobno protezo in usta dobro izprati, da odstrani normalno ustno floro. Nato v sterilni vsebnik izkašlja gnojno snov iz globine dihalnih poti (22). Primernost odvzete kužnine preverimo pod mikroskopom pri 100x povečavi in ob prisotnosti več kot 10 epitelnih celic sputum opredelimo kot neprimeren, saj je odvzet iz zgornjih dihalnih poti (23). Z namenom zmanjšanja pogostosti kontaminiranih vzorcev za pridobivanje sputuma uporabljamo bronhoalveolarno lavožo

(metoda BAL), ki jo izvede zdravnik specialist po navodilih ob bronhoskopiji. Pri umetno ventiliranih bolnikih uporabljamo metodo ne-bronhoskopsko bronhoalveolarno lavažo (NB-BAL), ki je manj invazivna kot BAL (24, 25). Če pri neprimernih vzorcih osamimo bakterije zbrane v tabeli 6, smo verjetno izolirali le bakterije normalne ustne flore in moramo izmeček odvzeti ponovno (26).

Tabela 6: Bakterije normalne ustne flore (26)

Gram pozitivne	Gram negativne
<i>Streptococcus salivarius</i>	<i>Neisseria spp.</i>
<i>Streptococcus sanguis</i>	<i>Veillonella spp.</i>
<i>Streptococcus mutans</i>	<i>Haemophilus spp.</i>
<i>Streptococcus sobrinus</i>	<i>Porphyromonas spp.</i>
<i>Peptostreptococcus spp.</i>	<i>Prevotella spp.</i>
<i>Actinomyces spp.</i>	<i>Fusobacterium spp.</i>
<i>Lactobacillus spp.</i>	<i>Capnocytophaga spp.</i>
<i>Bacterionema spp.</i>	<i>Actinobacillus actinomycetemcomitans</i>
<i>Rothia dentocariosa</i>	<i>Eikenella corrodens</i>
<i>Propionibacterium propionicum</i>	<i>Campylobacter spp.</i>
<i>Bifidobacterium spp.</i>	<i>Selenomonas spp.</i>
<i>Eubacterium spp.</i>	<i>Treponema spp.</i>
<i>Micrococcus spp.</i>	<i>Leptotrichia spp.</i>

Prav tako kot normalno floro dihalnih poti lahko z nepravilnim odvzemom izmečka zajamemo nadomestno floro, ki jo najdemo pri bolnikih na imunosupresivni terapiji. To so mikroorganizmi, ki so pri zdravem človeku zastopani v manj kot 1 % flore, pri imunsko oslabilih bolnikih pa se razrasejo zaradi uničenja obrambne flore. Najpogosteje se v nadomestni flori pojavljajo enterobakterije, *Pseudomonas aeruginosa* in glive rodu *Candida* (26).

Med okužbe spodnjih dihalnih poti spadajo pljučnica, akutni bronhitis in nekateri primeri akutnega poslabšanja kronične obstruktivske pljučne bolezni (KOPB). Pljučnice delimo glede na okolje, v katerem je bila bolezen pridobljena, na pljučnice pridobljene iz

domačega okolja in bolnišnične pljučnice, in glede na povzročitelja na tipične in atipične pljučnice (tabela 7) (27).

Tabela 7: Tipični in atipični povzročitelji pljučnic (27)

Tipični povzročitelji	Atipični povzročitelji
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	<i>Legionella spp.</i>
<i>Haemophilus influenzae</i>	<i>Mycoplasma pneumoniae</i>
<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Chlamydia pneumoniae</i>
<i>Moraxella catarrhalis</i>	<i>Chlamydia psittaci</i>
skupina streptokokov A anaerobi	
po Gramu negativne bakterije	

Gram pozitivni organizmi:

- *Streptococcus pneumoniae* je fakultativni anaerob, ki ga prepoznamo po tvorbi tipičnega vzorca verižic. Je najpogostejši povzročitelj tipičnih pljučnic.
- *Staphylococcus aureus* je fakultativni anaerob, ki tvori skupke. Pogosto se pojavlja pri bolnikih, ki zdravila prejemajo intravensko ali imajo druge dejavnike tveganja, med katerimi je tudi imunska oslabelost. Pri bolnikih z venskim katetrom se okužba razširi hematogeno. MRSA mnogokrat oteži izbiro empiričnega zdravljenja in predstavlja problem mnogim institucijam.
- *Enterococcus* (*E. faecalis*, *E. faecium*) spadajo v skupino streptokokov D in so znani kot del normalne črevesne flore. Tvorijo verižice in pare. Izbiro protimikrobnega zdravljenja oteži pojav VRE.

Gram negativni organizmi pogosteje povzročijo okužbo pri oslabilih bolnikih. Ti organizmi so:

- *Pseudomonas aeruginosa* je aerobna gibljiva bakterija, spada med bacile.
- *Klebsiella pneumoniae* je fakultativen anaeroben bacil, ki lahko povzroči agresivno, nekrotizirajočo pljučnico. Bolniki z diabetesom, KOPB in s kroničnim alkoholizmom imajo povečano tveganje za okužbo.

Klakočar L. Etiologija okužb in spremljanje skladnosti uporabe protimikrobnih zdravil s smernicami v Splošni bolnišnici Celje

- *Haemophilus influenzae* je aeroben bacil. Pojavlja se v kapsulirani in nekapsulirani obliki. Identificiranih je bilo mnogo podtipov z različnimi stopnjami patogenosti.
- *Escherichia coli* je fakultativno anaeroben gibljev bacil. Kolonizira gastrointestinalni trakt in proizvaja esencialni vitamin K.
- *Moraxella catarrhalis* je aeroben diplokok. Pogosto kolonizira respiratorni trakt.

Atipični povzročitelji se razlikujejo od tipičnih po tem, da jih ne moremo barvati po Grammu in jih gojiti na standardnih gojiščih.

- *Mycoplasma species* so najmanjši prosto živeči organizmi. Namesto celične stene celico ščiti tri plastna celična membrana.
- *Chlamydomphila species* (*C. psittaci*, *C. pneumoniae*); psittaci povzroča poleg okužb človeka tudi okužbe ptic, na primer papagajsko vročico.
- *Legionella species* so gram negativne bakterije. Najdemo jih v vodi in pogosto kontaminirajo vodovodne sisteme. Povzročajo legionarsko bolezen (28).

Tipična in atipična pljučnica se razlikujeta poleg povzročiteljev tudi po simptomih. Atipično pljučnico spremlja suh, neproduktiven kašelj, variabilno število levkocitov in spremembe radiografske slike prsnega koša (29). Pljučnice pri bolnikih z imunsko oslabeleostjo imajo drugačno etiologijo kot pri bolnikih z dobrim imunskim sistemom, simptomi pa se pri teh bolniki ne razlikujejo. Tipično pljučnico spremlja produktiven kašelj, povišana telesna temperatura (nad 38 °C), mrzlica, bolečine v prsih in tahipneja (>30/min) (30).

1.3.4 Brisi epitelijev

Brise ran odvezamemo z namenom izolacije mikroorganizma, ki povzroča okužbo rane in predstavlja morebitno nevarnost sepse. Vsaka poškodba kože predstavlja priložnost mikroorganizmom za kolonizacijo in povzročitev okužbe, če pa je gostitelj imunski sistem oslabiljen, so pogoji za okužbo toliko boljši. Povzročitelji okužb vdrejo v rano iz okolja, kože ali iz sluznic. Najpogosteje izolirani so streptokoki, stafilokoki in *Clostridium perfringens*. V ranah najdemo aerobne in anaerobne mikroorganizme. Aerobne bakterije najdemo na površju rane, anaerobne pa globlje v tkivu (31). Glavni vzrok za zapoznelo celjenje akutnih in kroničnih ran so po mnenju strokovnjakov aerobne in fakultativne patogene bakterije *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, in beta-hemolitični

streptokoki. Pri okužbah nekrotizirajočega tkiva prevladuje *S. aureus*, pri dekubitusih pa *S. aureus*, *Peptostreptococcus spp.*, *Bacteroides spp.* in *P. aeruginosa* (32). Okužbe ran so pogosto polimikrobne, zato se postavljajo vprašanja, ali je smiselno jemati brise ran, kolikšen pomen imajo dobljeni rezultati in s kakšno tehniko odvzeti bris, da zagotovimo kar se da uporabne podatke. Pri izolaciji več mikroorganizmov se je potrebno odločiti na katerem je smiselno testiranje občutljivosti. S preudarnimi odločitvami na dolgi rok prihranimo mikrobiološkem laboratoriju in oddelku čas ter se izognemo nepotrebnim stroškom.

Nadzorne kužnine jemljemo z namenom obvladovanja širjenja okužb z bakterijami z večkratno odpornostjo. Kužnine odvezamo v 48 urah po sprejemu v bolnišnico bolnikom, ki so premeščeni iz druge bolnišnice ali ustanove za zdravstveno ali socialno oskrbo, so bili v zadnjem letu hospitalizirani več kot 2 dni, so znani nosilci *MRSA* ali *ESBL+*, vsem s poškodbo kože in bolnikom, ki prihajajo iz držav, kjer je *MRSA* zelo razširjena. Kužnine odvezamo tudi bolnikom ob premestitvi med oddelki in vsem, ki so bili več kot 2 dni v stiku z drugim *MRSA*, *ESBL* ali *VRE* pozitivnim bolnikom. Za testiranje na *MRSA* odvezamo bris nosu, kože in žrela, za *ESBL+* bris rektuma, urin in bris žrela, če ima bolnik več kot 48 h urinski kateter ali je intubiran, za test na *VRE* pa odvezamo blato (33).

V Sloveniji je bilo po podatkih mednarodne mreže nacionalnih sistemov sledenja odpornosti bakterij proti antibiotikom v Evropi (EARS-Net) leta 2007 manj kot 10 % *MRSA* od vseh izoliranih *S. aureus*. Do leta 2011 je ta odstotek postopno narastel nad 10 %, tako smo poleg Madžarske, Nemčije in Italije država z naraščajočim trendom *MRSA*. Odstotek *VRE* je od leta 2008 (14 %) strmo padal. *ESBL+ E. coli* se je v letu 2009 v Sloveniji pojavljala v 6,4 %, *Klebsiella pneumoniae* pa kar v 31,7 %. Obe bakteriji sta v porastu (34, 35).

1.4. Empirična terapija

Na izid zdravljenja ima odločilen vpliv pravilna in hitra izbira protimikrobnega zdravila. Protimikrobna zdravila se večinoma predpisujejo empirično. Povzročitelja prepoznamo po podatkih iz literature in na podlagi izkušenj. Bolnika začnemo zdraviti glede na zapletenost okužbe. Pri izbiri protimikrobnega zdravila je pomembno anatomsko mesto okužbe, ali je

bolnik zbolel doma ali v bolnišnici, bolnikova predhodna protimikrobna terapija ter lokalna odpornost bakterij (geografsko, bolnišnični oddelki). Bakterije ne smejo biti v populaciji odpornejše od 10-20 %, drugače empirično zdravljenje ni zanesljivo (19). Protimikrobno zdravilo za empirično zdravljenje izberemo s pomočjo smernic. Kako predpisujemo protimikrobna zdravila v bolnišnicah (36). Na voljo sta nam zdravilo izbire in alternativna možnost v primeru, ko bolnik zdravila izbire ne prenaša, je nanj občutljiv ali zdravljenje z zdravilom izbire ni uspešno. Za pravilno zdravljenje moramo upoštevati izbiro zdravila, odmerek, odmerni interval, način aplikacije in trajanje zdravljenja. Empirično zdravimo 3 dni, nato je potrebno usmerjeno zdravljenje. Za pravilno usmerjeno zdravljenje moramo narediti mikrobiološke preiskave. Pred začetkom zdravljenja se odvzame kužnina in na podlagi vrste in odpornosti izolata izberemo najbolj učinkovit in najbolj ozko spektralno protimikrobno zdravilo. Napačna izbira protimikrobnega zdravila in predolgo zdravljenje pomembno vplivata na razvoj sevov, ki jih čedalje težje obvladujemo, hkrati pa lahko spremenita klinični izid. Bakterije tekom napačnega zdravljenja pridobivajo na odpornosti, zato je pomembno, da poznamo spreminjanje lokalne občutljivosti sevov, saj nam to omogoča prilagajanje empiričnega zdravljenja skozi čas. Ocenjujejo, da je kar polovica bakterijskih obolenj zdravljenih napačno (37). Prihaja do precenjene resnosti osnovne bolezni in napačnega empiričnega zdravljenja, do predolgega zdravljenja in napačnih odmerkov. Odmerke je potrebno prilagajati glede na bolnikovo ledvično ali jetrno funkcijo, saj se ob okvari delovanja zdravilo kopiči v telesu ter povzroča neželene učinke.

Ob izidu novih smernic za empirično zdravljenje leta 2006 so na Kliniki za infekcijske bolezni in vročinska stanja v Ljubljani naredili raziskavo o vplivu smernic na pravilno predpisovanje terapije. Statistično niso uspeli dokazati, da se je pravilnost predpisovanja protimikrobnih zdravil povečala. Ugotovili pa so, da se trend pravilnosti povečuje. Leta 2005 je bilo popolnoma pravilnih 35,3 % terapij, v letu 2006 pa 51,9 %. V letu 2005 je bilo več predpisanih alternativnih terapij, po izidu smernic pa je bilo bolj pogosto predpisano zdravilo izbire (38).

1.4.1 Obrazci za naročanje protimikrobnih zdravil

Zaradi širjenja večkratno odpornih sevov je zelo pomembno omejevanje in smotrna raba protimikrobnih zdravil. V ta namen se v Splošni bolnišnici Celje uporablja obrazec za naročilo le-teh zdravil. Zdravila so razdelili na liste od A-D. Na listi A so zdravila za katera obrazec ni potreben, saj njihova uporaba v bolnišnici ne predstavlja visokega tveganja za

pojav odpornih sevov. To so penicilini, cefalosporini 1. in 2. generacije, gentamicin, makrolidi (razen parenteralnega eritromicina) v peroralni obliki, saj se na ta način spodbuja zdravljenje per os ter preklon iz intravenskega zdravljenja na peroralno, kar zniža čas hospitalizacije in tveganje za bolnišnične okužbe. Ta zdravila so dostopna v oddelčnih lekarnah in jih lahko predpiše vsak oddelčni zdravnik. Na listo B so razvrščena zdravila, ki se prepogosto uporabljajo. To so cefalosporini 3. generacije, vankomicin in karbapenemi. Za ta zdravila mora zdravnik specialist izpolniti obrazec za naročilo, prav tako tudi za zdravila z liste C, ki so namenjena t.i. switch terapiji. Zdravila z liste C (fluorokinoloni, flukonazol in azitromicin) se lahko izdajo za največ 3 dni, nato je predviden prehod na peroralno zdravljenje. Zdravila na listi D lahko predpiše le infektolog. To so amfotericin B, vorikonazol, kaspofungin, posakonazol, linezolid, anidulafungin, daptomicin, doripenem in vsi novejši antibiotiki (39).

Obrazci omogočajo spremljanje porabe zdravil po oddelkih in glede na posameznega zdravnika. To omogoča dodaten pregled in nadzor porabe, ki omogoči hitro ukrepanje ob morebitnem opažanju neugodnega spreminjanja trendov.

1.5 Interakcije med protimikrobnimi in drugimi zdravili

Bolniki z okužbami imajo pogosto poleg osnovne bolezni tudi druge kronične bolezni in sočasno uporabljajo veliko zdravil. V današnjem času populacija starejše generacije narašča, kar povečuje pojav polifarmakoterapije. Več zdravil kot ima bolnik predpisanih, večja je možnost interakcij med njimi. Pri predpisanih 7 zdravilih hkrati, je možnost pojava interakcij kar 82 % (40). Prav tako je problem, da je največ kroničnih bolnikov starejših, pri katerih se pojavi popuščanje ledvic in jeter, kar poveča možnost neželenih učinkov zdravil. Zdravila z majhnim terapevtskim indeksom potrebujejo natančnejše spremljanje, saj lahko že majhna sprememba plazemske koncentracije privede do resnih neželenih učinkov. Nekatero izmed interakcij lahko povzročijo tudi smrt. Na potek in izid zdravljenja lahko vpliva sama narava bolezni ali pa ga spremeni sočasna terapija. Interakcije lahko spremenijo učinkovitost zdravil ali povzročijo neželene učinke.

Ločimo farmakokinetične in farmakodinamične interakcije. Pri farmakokinetičnih gre za spremembo koncentracije učinkovine v telesu. Pride do spremembe absorpcije, porazdelitve, metabolizma ali eliminacije. Absorpcijo lahko spremeni tvorba netopnih

kompleksov, sprememba pH želodca, zmanjšana motiliteta ali spremenjene sluznice. Na ravni porazdelitve se lahko učinkovina veže na plazemske beljakovine, spremeni se aktivni transport na mesto delovanja ali pride do izpodrivanja drugih učinkovin z mesta vezave. Metabolizem spremeni indukcija ali inhibicija encimov 1. ali 2. faze, eliminacijo pa sprememba glomerulne filtracije, tubulnega sistema ali sprememba pretoka ali pH urina. Pri farmakodinamičnih interakcijah pa zdravili lahko delujeta sinergistično, antagonistično ali pa gre za aditivnost na tarčah (41). V interakcije pogosto vstopajo antimikotiki, protivirusna zdravila in nekateri antibiotiki. Najpogosteje obravnavana protimikrobna zdravila, ki vstopajo v klinično pomembne interakcije so klaritromicin, ciprofloksacin, sulfmetoksazol in azitromicin. Najbolj izpostavljena ostala zdravila pa so escitalopram/citalopram, bromazepam, atorvastatin/simvastatin, alprazolam, amiodaron, zolpidem, teofilin in varfarin (42). Interakcije ovrednotimo s programom Lexi-Comp Online TM, opise interakcij najdemo tudi v Martindale-u, British National Formulary in na strani drugs.com. Klinično pomembnost interakcij je včasih težko določiti. Načeloma so najpomembnejše interakcije pri katerih je potreben tehten premislek in modifikacija terapije s spremembo odmerkov, odmernega intervala ali morda celo menjava zdravil in izogib kombinaciji zdravil. Dobljene informacije moramo kritično ovrednotiti, oceniti tveganje in ustrezno ukrepati.

2. NAMEN DELA

Namen tega diplomskega dela bo retrospektivno pregledati odvzete kužnine pri bolnikih na Oddelku za hematologijo in onkologijo in analizirati zdravljenje okužb v letu 2011. Tako bomo ugotovili etiologijo okužb na oddelku, ki nam bo pokazala lokalno značilne mikroorganizme.

Analizirali bomo uspešnost zdravljenja glede na primernost uvedene terapije in glede na čas uvedbe empirične terapije. Primerjali bomo empirično predpisano terapijo s smernicami in skušali dokazati, da terapija, ki je skladna s smernicami, vpliva na uspešnost zdravljenja.

Skušali bomo ugotoviti vpliv pravočasno uvedene empirične terapije na izid zdravljenja in povezanost primerne terapije s trajanjem zdravljenja. Statistično bomo analizirali hipotezi *primernost terapije je povezana s klinično učinkovitostjo in čas uvedbe protimikrobne terapije je povezan z učinkovitostjo terapije.*

Glede na celoten potek terapije bomo ugotavljali tudi razlike v trajanju zdravljenja in v končnem kliničnem izidu. Statistično bomo analizirali hipotezo *povprečen čas protimikrobnega zdravljenja se pri primerno in neprimerno predpisani terapiji razlikuje.*

Iz pridobljenih parametrov ledvične funkcije bomo ugotavljali primernost predpisanega odmerka zdravil.

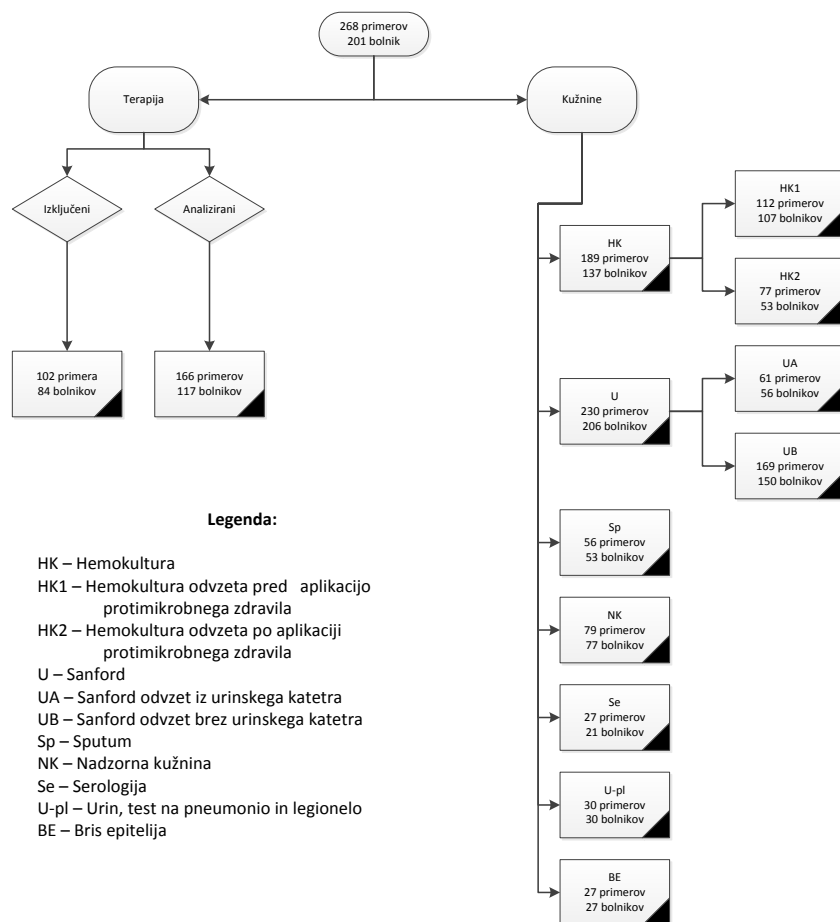
Pri izbranih protimikrobnih zdravilih bomo s pomočjo programa Lexi-Comp Online TM preverili tudi potencialne in ugotovljene interakcije s sočasno predpisanimi zdravili za spremljajoče bolezni, ki jih program označuje z oznako D in X in potrebujejo spremembo terapije.

Naš namen je torej oceniti kvaliteto zdravljenja s protimikrobnimi zdravili. Znane vrste lokalno prisotnih mikroorganizmov in delež ter vrsta odpornih sevov nam bodo omogočile vrednotenje empirične terapije, dobljeni rezultati pa bodo morda dobra osnova za spremembo empiričnega zdravljenja.

3. METODOLOGIJA

Diplomsko delo je bilo opravljeno na Oddelku za hematologijo in onkologijo v Splošni bolnišnici Celje. Na področju hematologije izvajajo vso diagnostiko krvnih obolenj in zdravijo vsa obolenja z izjemo visoko malignih limfomov in akutnih levkemij. Na področju onkologije izvajajo diagnostiko, sistemsko zdravljenje in podporno zdravljenje rakavih obolenj dojke in debelega črevesa. Oddelek ima deset postelj, osem je namenjenih hematološkim in dve onkološkim bolnikom. Dnevna bolnišnica ima šest postelj (43).

V raziskavo smo vključili bolnike, ki so bili hospitalizirani na Oddelku za hematologijo in onkologijo v letu 2011 zaradi suma na okužbo in so jim bile odvzete kužnine. Pri bolnikih, ki so bili v tem letu hospitalizirani večkrat, je bila vsaka hospitalizacija, pri kateri so bile odvzete kužnine, obravnavana kot posamezen primer. Iz nabora bolnikov smo pri analizi empirične terapije izključili vse, ki so vsaj 14 dni pred hospitalizacijo prejeli protimikrobna zdravila, bolnike s profilaktično terapijo in tiste, ki so bili zdravljeni ciljno. Diplomsko delo je bilo odobreno s strani etične komisije.



Slika 1: Število analiziranih primerov in bolnikov

3.1 Nabor podatkov

Pridobljene podatke smo vpisovali v pripravljeno tabelo. Iz bolnikove dokumentacije (temperaturni list, list zdravstvene nege, laboratorijski izvidi, mikrobiološki izvidi, odpustnica) smo pridobili naslednje podatke:

- Spol, starost, telesno težo in višino
- Sprejemna diagnoza, delovna diagnoza
- Znana kolonizacija
- Vrsta odvzetih kužnin, čas odvzetih kužnin (pred ali po terapiji)
- Pozitivnost kužnin, izolat (G+, G-, gliva) in vrsta izolata
- Čas od sprejema do prve aplikacije protimikrobnega zdravila
- Predpisana empirična terapija
- Učinkovitost empirične terapije
- Trajanje zdravljenja
- Serumna koncentracija kreatinina, koncentracija jetrnih kazalcev
- Spremljajoče bolezni
- Neželeni učinki zdravil
- Učinkovitost celotne terapije in klinični izid

3.2 Analiza podatkov

Empirično predpisano terapijo smo primerjali s smernicami zdravljenja okužb. Kako predpisujemo protimikrobna zdravila v bolnišnicah (36). Primernost terapije smo neodvisno ocenili dvakrat. Prvi pregled je opravil specialist klinične farmacije, drugega pa specialist infektolog. Terapija je bila učinkovita, kadar ni bila potrebna eskalacija, bolnik ni bil premeščen na intenzivno enoto in se je njegovo klinično stanje izboljšalo (padec temperature in vnetnih parametrov). Neučinkovita je bila v primerih, kadar je prišlo zaradi napačno izbranega zdravila (antibiogram, rezistenca) do preklopa na drugo protimikrobno zdravilo, kadar so morali bolnika premestiti v intenzivno enoto ali v primeru smrti zaradi infekcije.

Ledvično funkcijo smo ocenili glede na oceno glomerulne filtracije (GFR), ki smo jo računali po MDRD enačbi, ker nam je za Cockcroft-Gaultovo v veliko primerih manjkal podatek o telesni masi. Podatke o prilagojenih odmerkih zdravil smo pridobili iz SmPC.

Pri 46 bolnikih smo preverili potencialne interakcije med zdravili za zdravljenje kroničnih bolezni in protimikrobnimi zdravili, ki zahtevajo menjavo terapije ali spremljanje bolnika. V pregled interakcij smo vključili bolnike s predpisanim kalcijevim karbonatom, metilprednizolonom, deksametazonom, amiodaronom, rifampicinom, bolnike s predpisanim flukonazolom in vsaj 5 zdravili za zdravljenje kroničnih bolezni ter bolnike z nad 10 zdravili za zdravljenje kroničnih bolezni.

3.2.1 SPSS analiza

Postavljene hipoteze smo analizirali s statističnimi testi. Hipotezi *primernost predpisane terapije je povezana s klinično učinkovitostjo* in *čas uvedbe protimikrobne terapije je povezan z učinkovitostjo terapije* smo dokazovali s χ^2 -testom pri 95 % intervalu zaupanja. Prvo hipotezo smo podprli z razmerjem obojev ter relativnim in absolutnim tveganjem. Hipotezo *povprečen čas protimikrobnega zdravljenja se pri primerno in neprimerno predpisani terapiji razlikuje* smo preverili z neparnim t-testom prav tako pri 95 % intervalu zaupanja.

3.3 Pregled obrazcev za predpisovanje protimikrobnih zdravil

Obrazce smo razdelili na 3 dele. V prvem delu smo pregledali pravilnost izpolnjenih naslednjih podatkov:

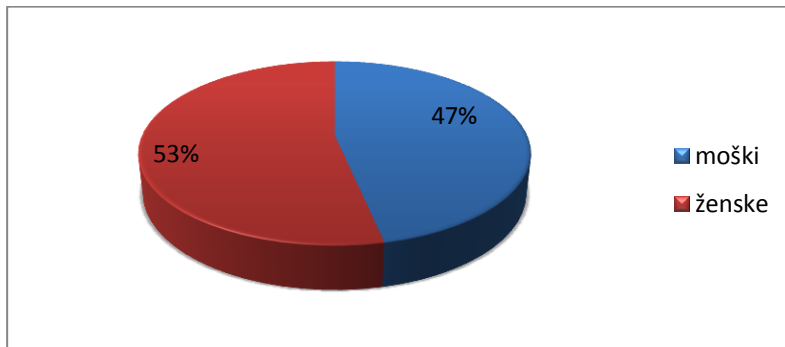
- rojstni podatki,
- teža
- datum hospitalizacije,
- alergije,
- predhodna protimikrobna terapija,
- nevtropenija,
- kronično ledvično popuščanje,
- kronično jetrno popuščanje,
- diagnoza,
- empirična/izkustvena terapija,
- predviden čas terapije.

V drugem delu smo pregledali ali je izbrano zdravilo označeno z znakom x ter preverili odmerek in odmerni interval. V tretjem delu je potreben podpis zdravnika, žig in njegova šifra ter podpis farmacevta, ki je zdravilo izdal. Ob naročilu zdravil na rezervni listi smo preverjali ali je podpisan predstojnik oddelka, specialist ali infektolog. Pregledali smo število nočnih izdaj in število intervencij.

4. REZULTATI

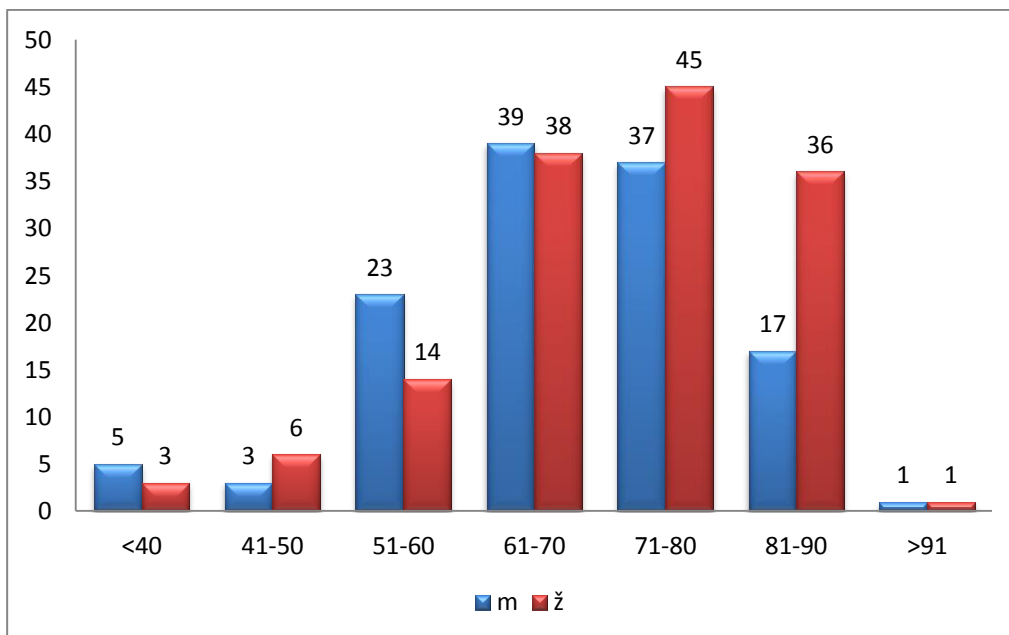
4.1 Nabor bolnikov

Obravnavali smo 268 primerov. Od tega je bilo 125 moških in 143 žensk.



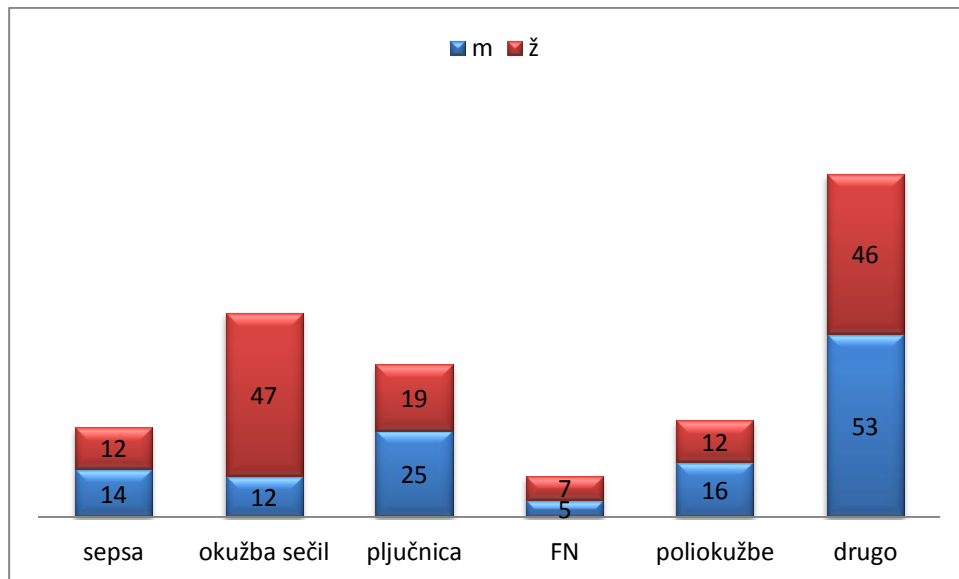
Slika 2: Delež moških in žensk v raziskavi

Povprečna starost preučevane skupine je bila 69,2 leta (povprečna starost žensk 70,9 let, moških pa 67,5 let).



Slika 3: Starostna sestava preučevane skupine

V preučevani skupini smo najpogosteje obravnavali okužbe sečil, sledile so pljučnice, poliokužbe, sepse in febrilne nevtropenije (FN).

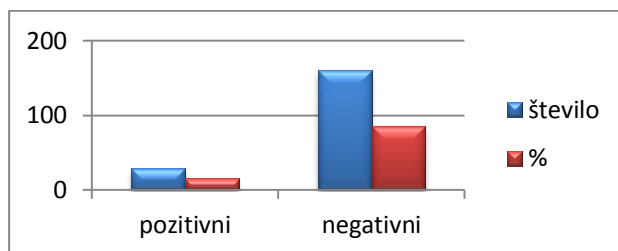


Slika 4: Diagnoze obravnavanih bolnikov glede na spol

4.2 Kužnine

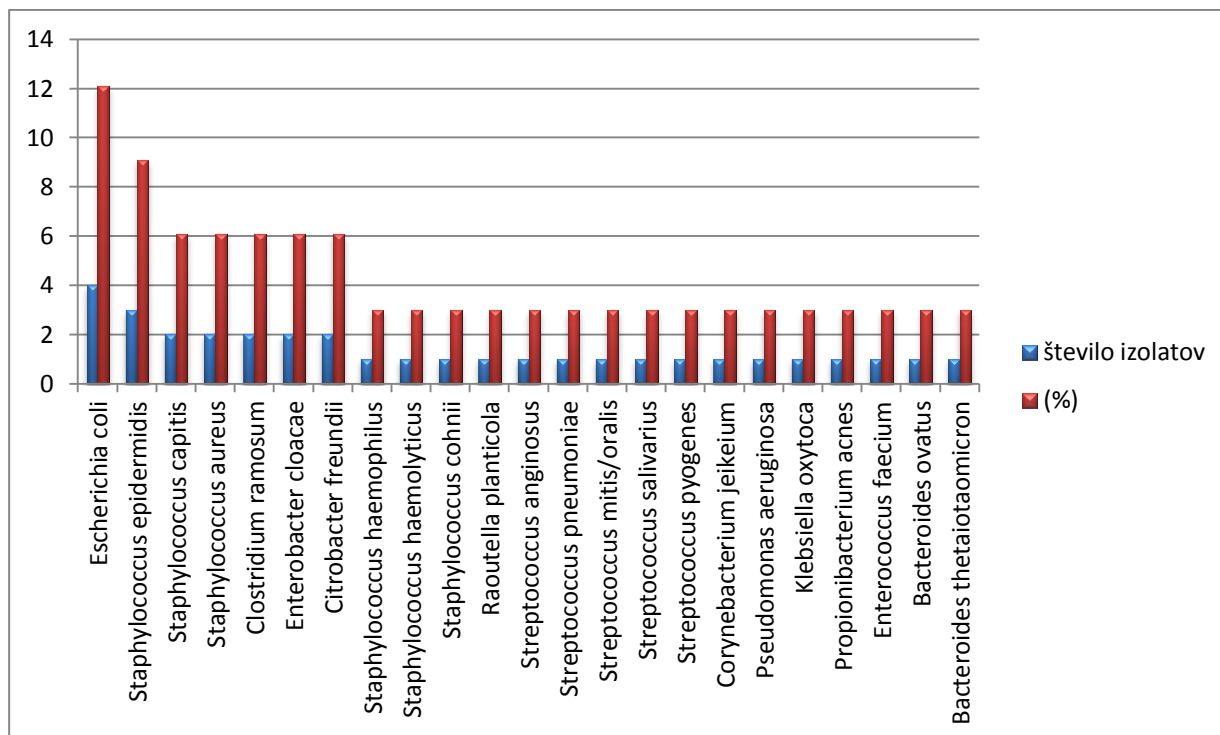
4.2.1 Hemokulture

Analizirali smo 189 vzorcev hemokultur (HK), ki so bile odvzete pri 137 bolnikih. Pozitivnih kužnin je bilo 15,3 %, negativnih 84,7 %.



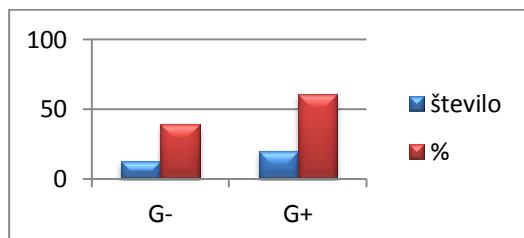
Slika 5: Delež pozitivnih in negativnih vseh odvzetih HK

Iz pozitivnih hemokultur smo osamili 33 izolatov. Največ je bilo *E. coli* (12,1 %), sledil je *Staphylococcus epidermis* (9,1 %). Ostali povzročitelji so bili zastopani v 6,1 % ali manj.



Slika 6: Izolati iz vseh odvzetih HK

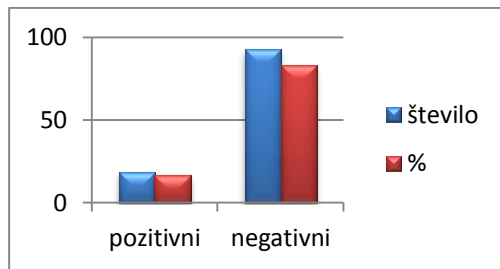
39,4 % izolatov je pripadlo skupini G- bakterij, 60,6 % pa G+.



Slika 7: Delež G+ in G- izolatov iz HK

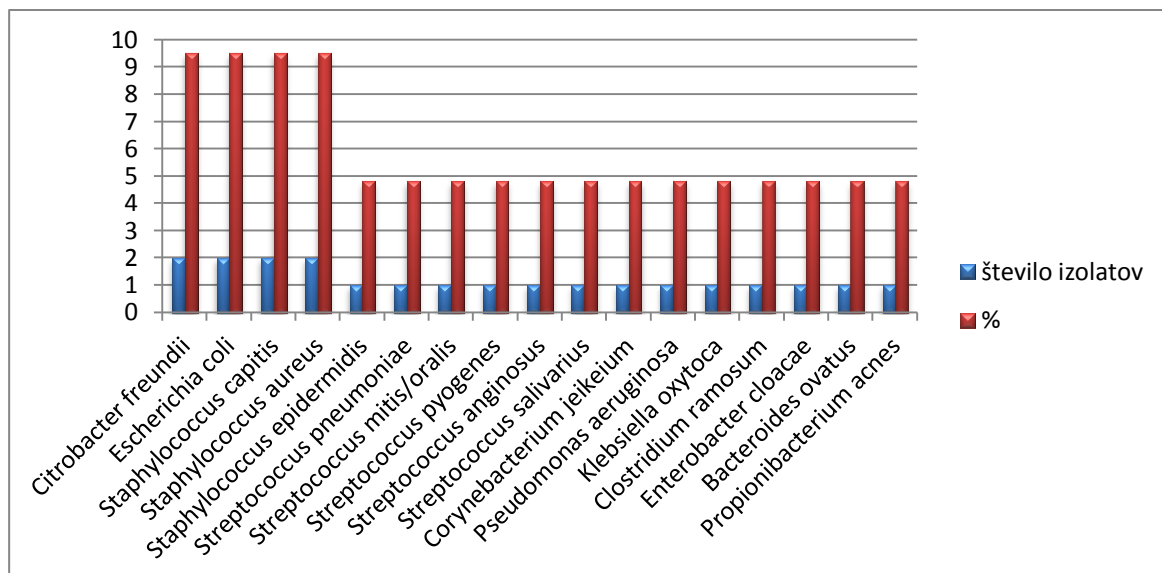
Hemokulture, ki so bile odvzete pred začetkom zdravljenja s protimikrobnimi zdravili (HK1)

Pred začetkom zdravljenja s protimikrobnimi zdravili je bilo odvzetih 112 hemokultur pri 107 bolnikih. 17,0 % kužnin je bilo pozitivnih, 83,0 % negativnih.



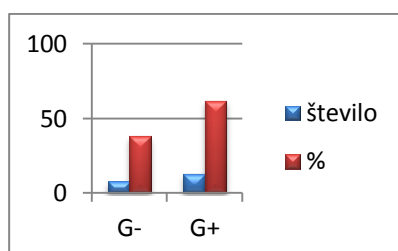
Slika 8: Delež pozitivnih in negativnih HK1

Iz pozitivnih kužnin smo osamili 21 izolatov. Po 2 povzročitelja vsake vrste (9,5 %) so se pojavili *Citrobacter freundii*, *Escherichia coli*, *Staphylococcus capitis* in *Staphylococcus aureus*. Ostale vrste smo dokazali le v posameznih kužninah (4,8 %).



Slika 9: Izolati iz HK1

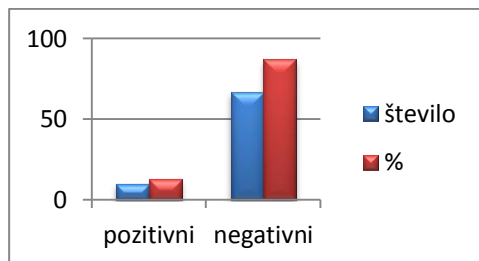
38,1 % izolatov je bilo G- ter 61,9 % G+.



Slika 10: Delež G- in G+ izolatov iz HK1

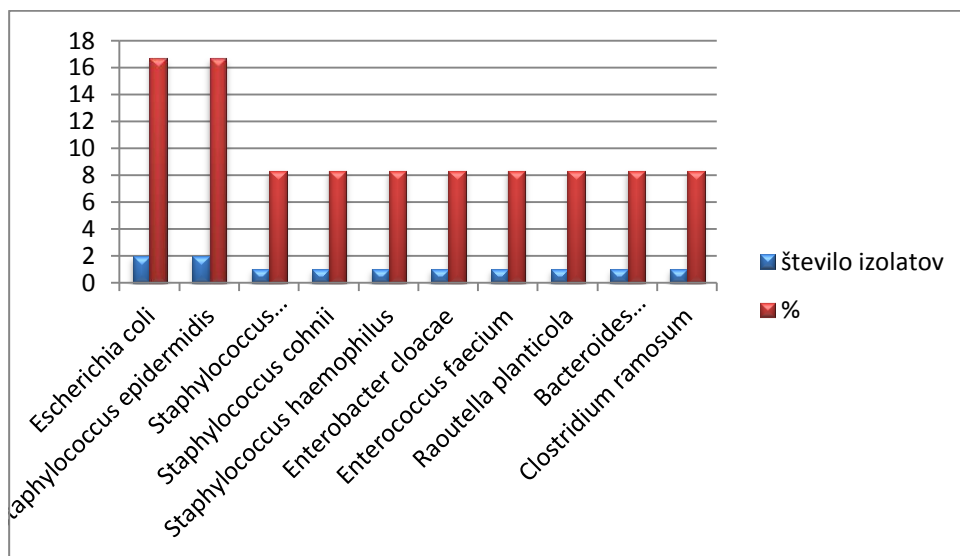
Hemokulture odvzete po začetku zdravljenja s protimikrobnimi zdravili (HK2)

Po začetku zdravljenja s protimikrobnimi zdravili je bilo odvzetih 77 hemokultur pri 53 bolnikih. 13,0 % kužnin je bilo pozitivnih, 87,0 % pa negativnih.



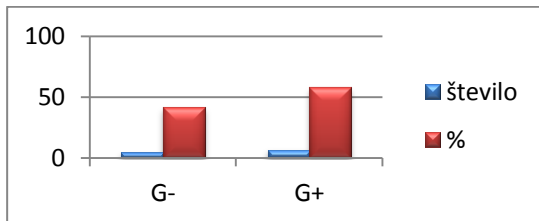
Slika 11: Delež pozitivnih in negativnih HK2

Iz pozitivnih kužnin smo osamili 12 mikroorganizmov. 16,7 % je bilo *E. coli* in *Staphylococcus epidermidis*, ostali povzročitelji so se pojavili v manjšem številu.



Slika 12: Izolati iz HK2

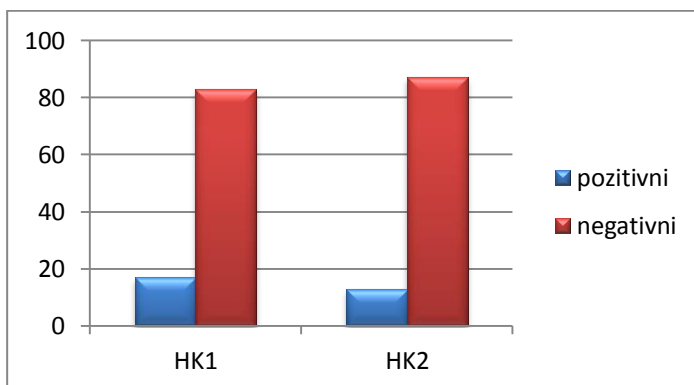
Od tega je 41,7 % pripadlo G- bakterijam in 58,3 % G+.



Slika 13: Delež G+ in G- izolatov iz HK2

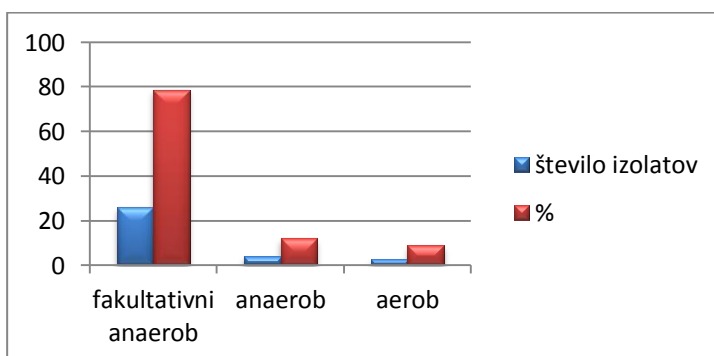
Hemokulture odvzete pred in po začetku protimikrobne terapije

Kužnine, ki so bile odvzete pred aplikacijo protimikrobnega zdravila so bile v skladu s pričakovanji večkrat pozitivne (17,0 %) kot tiste, odvzete po aplikaciji protimikrobnega zdravila (13,0 %).

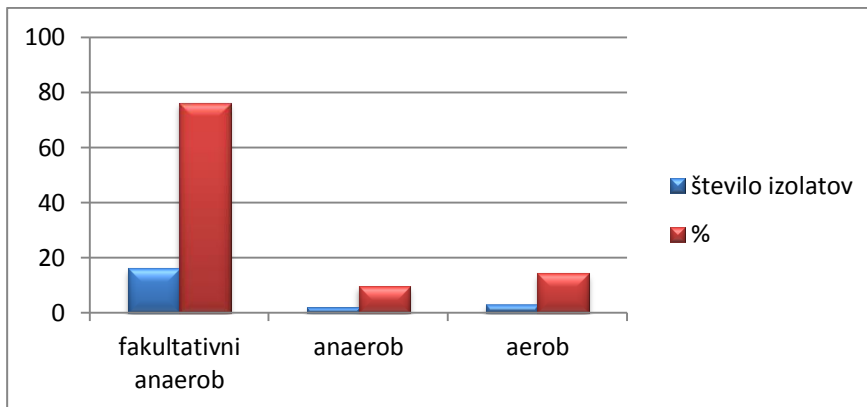


Slika 14: Delež pozitivnih in negativnih kultur iz HK1 in HK2

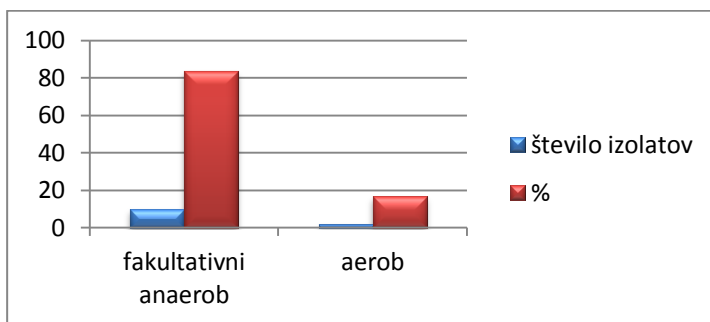
Aerobi/anaerobi



Slika 15: Delež aerobnih/anaerobnih mikroorganizmov v HK



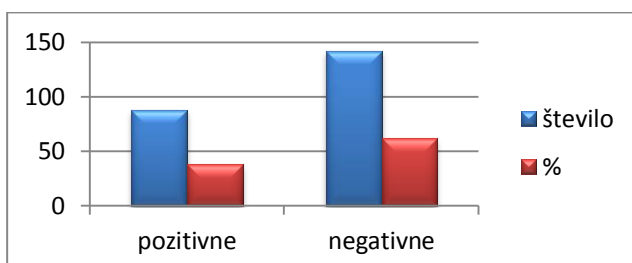
Slika 16: Delež aerobnih/anaerobnih mikroorganizmov v HK1



Slika 17: Delež aerobnih/anaerobnih mikroorganizmov v HK2

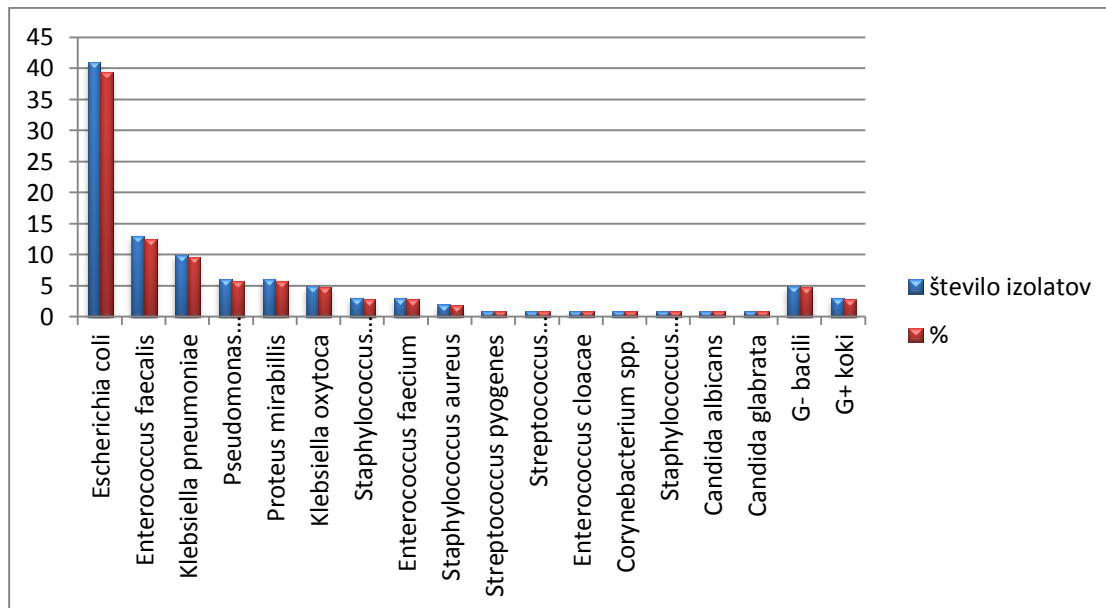
4.2.2 Sanford

Analizirali smo 230 kužnin odvzetih po Sanfordu (U), ki so bile odvzete pri 206 bolnikih. Pozitivnih kužnin je bilo 38,3 %, negativnih 61,7 %.



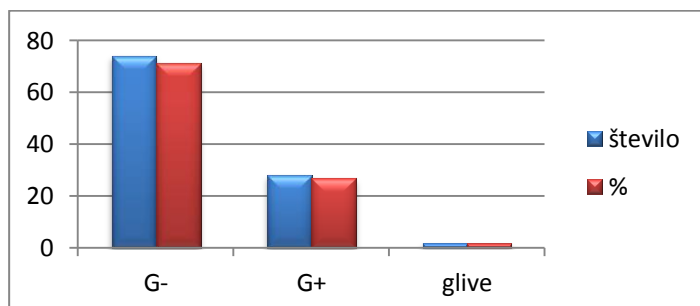
Slika 18: Delež pozitivnih in negativnih vzorcev U

Identificirali smo 104 mikroorganizme. Prevladovala je *E. coli* (39,4 %), sledil je *Enterococcus faecalis* (12,5 %) in *Klebsiella pneumoniae* (9,6 %).



Slika 19: Izolati iz U

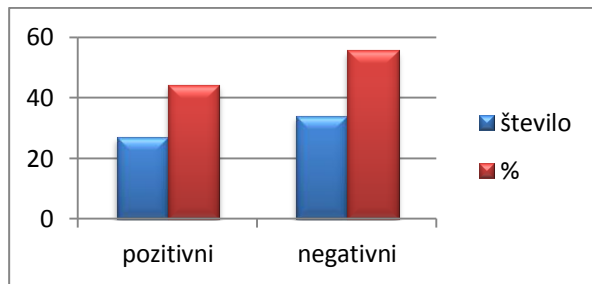
71,2 % izolatov je bilo G-, 26,9 % G+ ter 1,9 % gliv.



Slika 20: Delež G-, G+ izolatov in gliv iz U

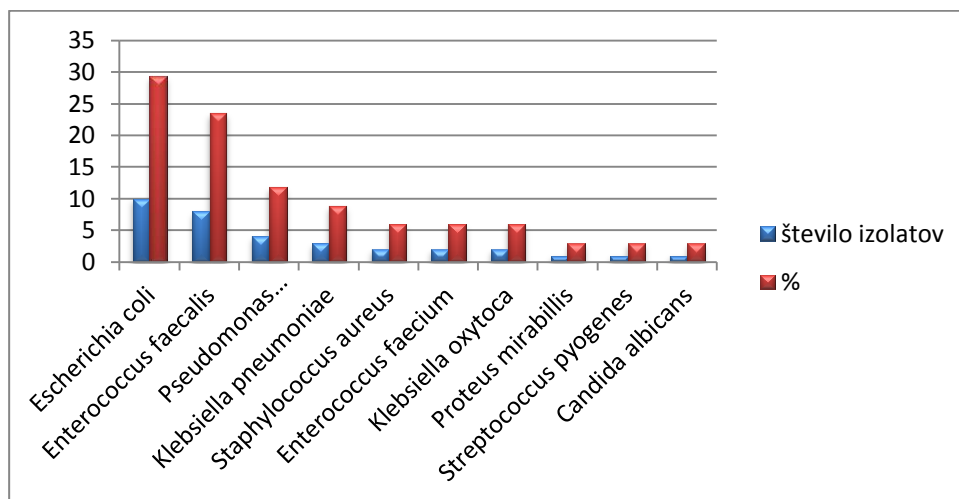
Sanford odvzet iz stalnega urinskega katetra (UA)

Iz stalnega urinskega katetra je bilo odvzetih 61 kužnin pri 56 bolnikih. Dobili smo 44,3 % pozitivnih in 55,7 % negativnih kužnin.



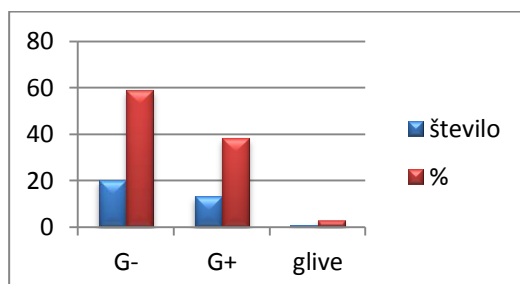
Slika 21: Delež pozitivnih in negativnih UA

Identificirali smo 34 izolatov. Prevladovala je *E. coli* (29,4 %), sledil je *Enterococcus faecalis* (23,5 %) ter *Pseudomonas aeruginosa* (11,8 %).



Slika 22: Izolati iz UA

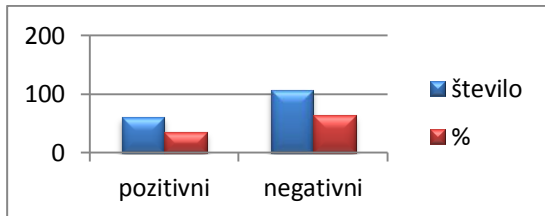
58,8 % je bilo G- povzročiteljev, 38,3 % G+ in 2,9 % gliv.



Slika 23: Delež G-, G+ bakterij in gliv izoliranih iz UA

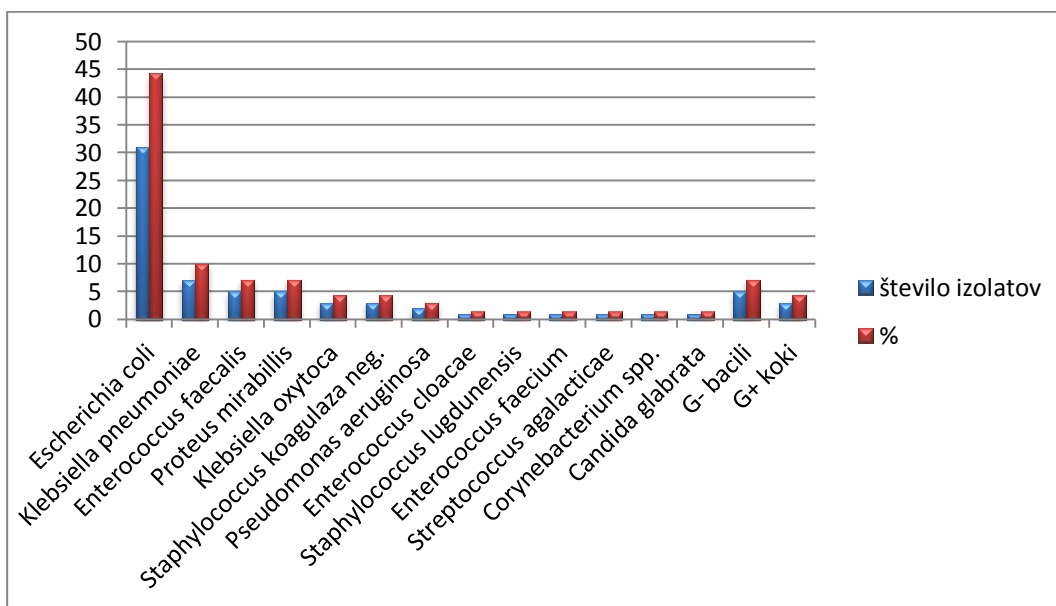
Sanford odvzet brez katetra (UB)

Odvzetih je bilo 169 kužnin pri 150 bolnikih. Dobili smo 36,1 % pozitivnih in 63,9 % negativnih kužnin.



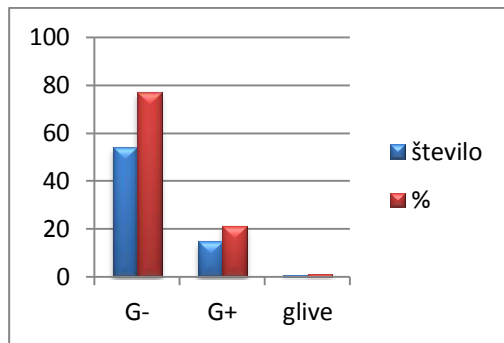
Slika 24: Delež pozitivnih in negativnih UB

Prepoznali smo 70 mikroorganizmov. Največji delež povzročiteljev je zavzela *E. coli* (44,3 %), ostali povzročitelji so se pojavili v 10,0 % ali manj.



Slika 25: Izolati iz UB

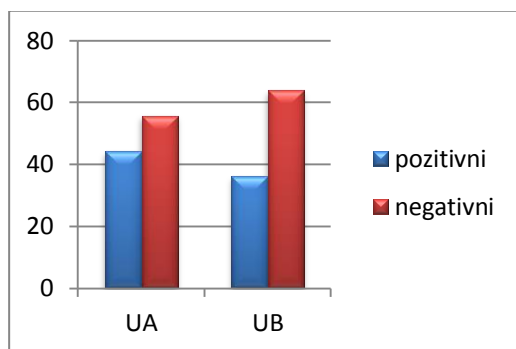
G- izolatov je bilo 77,2 %, G+ 21,4 % ter 1,4 % gliv.



Slika 26: Delež G-, G+ bakterij in gliv izoliranih iz UB

Vzorci Sanford odvzeti z ali brez trajnega urinskega katetra (TUK)

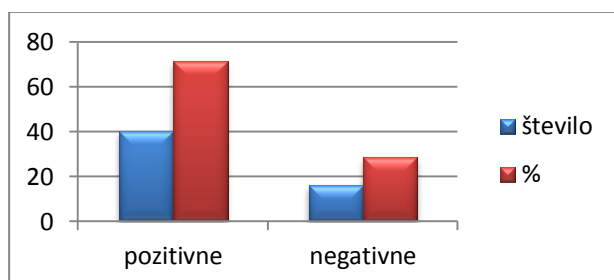
44,3 % kužnin, ki so bile odvzete iz TUK, je bilo pozitivnih. Manj pozitivnih kužnin je bilo pri vzorcih, ki so bili odvzeti brez TUK, to je 36,1 %.



Slika 27: Delež pozitivnih in negativnih kužnin vzeti z ali brez TUK

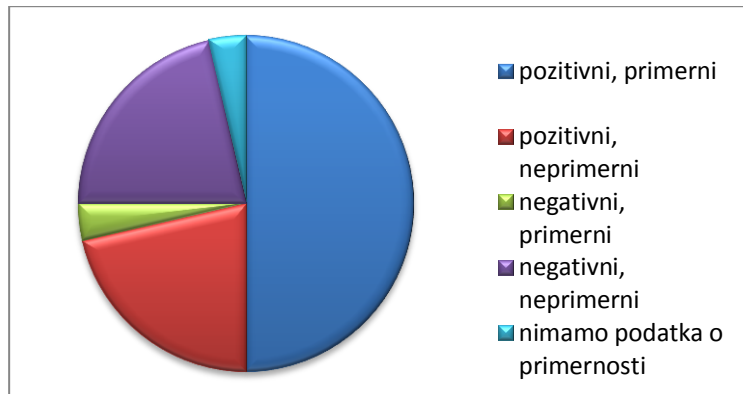
4.2.3 Sputum

Odvzetih je bilo 56 vzorcev sputuma (Sp) pri 53 bolnikih. Dobili smo 71,4 % pozitivnih kužnin in 28,6 % negativnih.



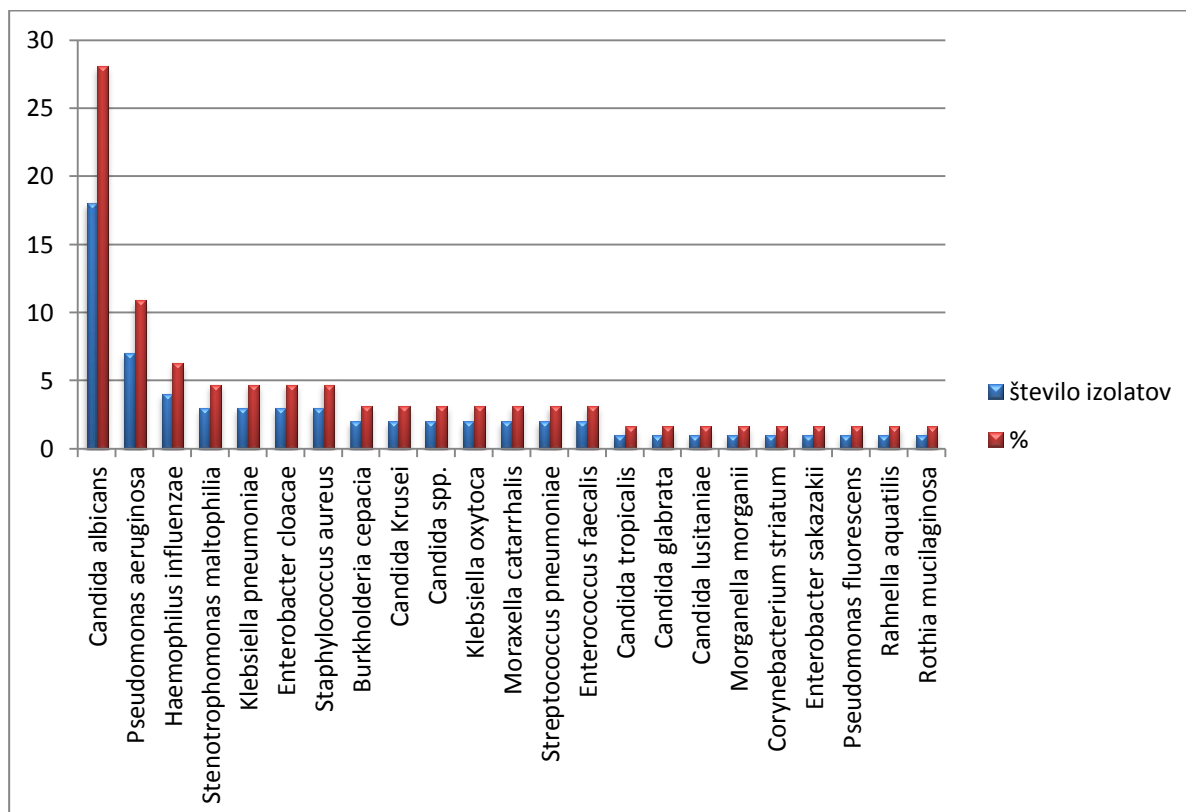
Slika 28: Delež pozitivnih in negativnih Sp

50,0 % odvzetih vzorcev je bilo pozitivnih in primernih. 21,4 % vzorcev je bilo pozitivnih, a neprimernih. Negativnih in primernih vzorcev je bilo 3,6 %, negativnih in neprimernih pa 21,4 %. Pri dveh vzorcih, ki sta bila negativna, podatka o primernosti nismo zasledili.



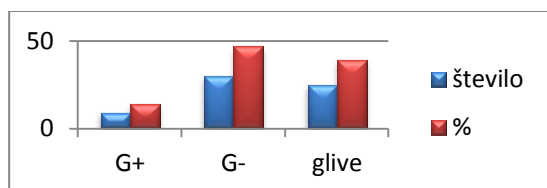
Slika 29: Primernost odvzetih Sp

Osamili smo 64 mikroorganizmov. Največkrat je bila izolirana gliva *Candida albicans* (28,1 %), sledila je *Pseudomonas aeruginosa* (10,9 %) ter *Haemophilus influenzae* (6,3 %).



Slika 30: Izolati iz Sp

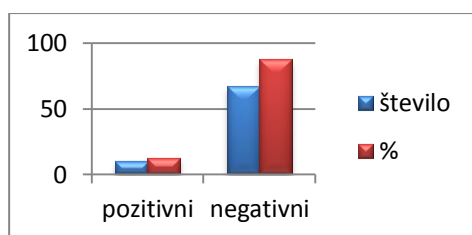
Največ izolatov je bilo G-, in sicer 46,9 %. Sledile so glive, ki jih je bilo kar 39,0 %. G+ izolatov je bilo 14,1 %.



Slika 31: Delež G+, G- bakterij in gliv izoliranih iz Sp

4.2.4 Nadzorne kužnine

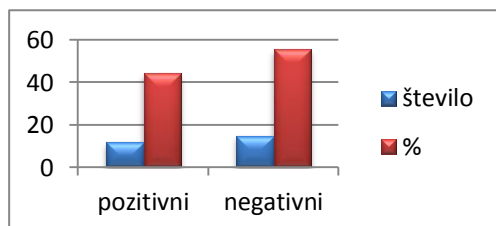
Odvzetih je bilo 79 nadzornih kužnin (NK) pri 77 bolnikih. Pozitivnih je bilo 12,7 % kužnin, od tega 92,3 % ESBL+ in 7,7 % MRSA.



Slika 32: Delež pozitivnih in negativnih NK

4.2.5 Serologija

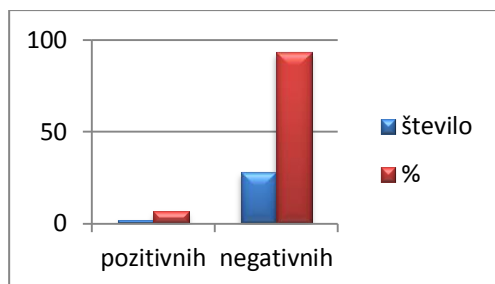
Odvzetih je bilo 27 seroloških vzorcev (Se) pri 21 bolnikih. Pozitivnih kužnin je bilo 44,4 %. Identificirani so bili EBV IgG+ (47,1 %), CMV IgG+ (29,4 %), EBV+ (11,8 %), HP IgA (5,9 %) ter *Borrelia burgdorferi* IgG+ (5,9 %).



Slika 33: Delež pozitivnih in negativnih vzorcev Se

4.2.6 Urin, test na pneumonio in legionelo

Odvzetih je bilo 30 vzorcev urina za test na pneumonio in legionelo (U-pl) pri 30 bolnikih. Pozitivna sta bila 2 vzorca, in sicer na Ag pneumonie. Ag legionele ni bilo identificiranega.



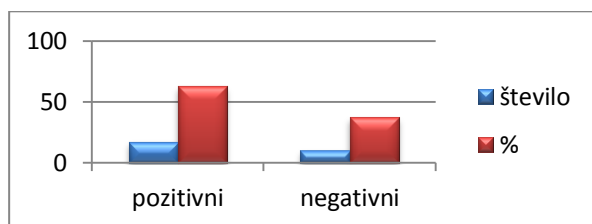
Slika 34: Delež pozitivnih in negativnih kužnin U-pl

4.2.7 Brisi epitelov

Brisi epitelov (BE):

- Bris žrela (37,0 %)
- Bris rane na koži (18,5 %)
- Suhi bris na influenzo (11,1 %)
- Bris ustne sluznice (11,1 %)
- Bris okoli gastro stome (7,4 %)
- Bris kože (3,7 %)
- Bris dekubitusov (3,7 %)
- Bris nekroze v dimljah (3,7 %)

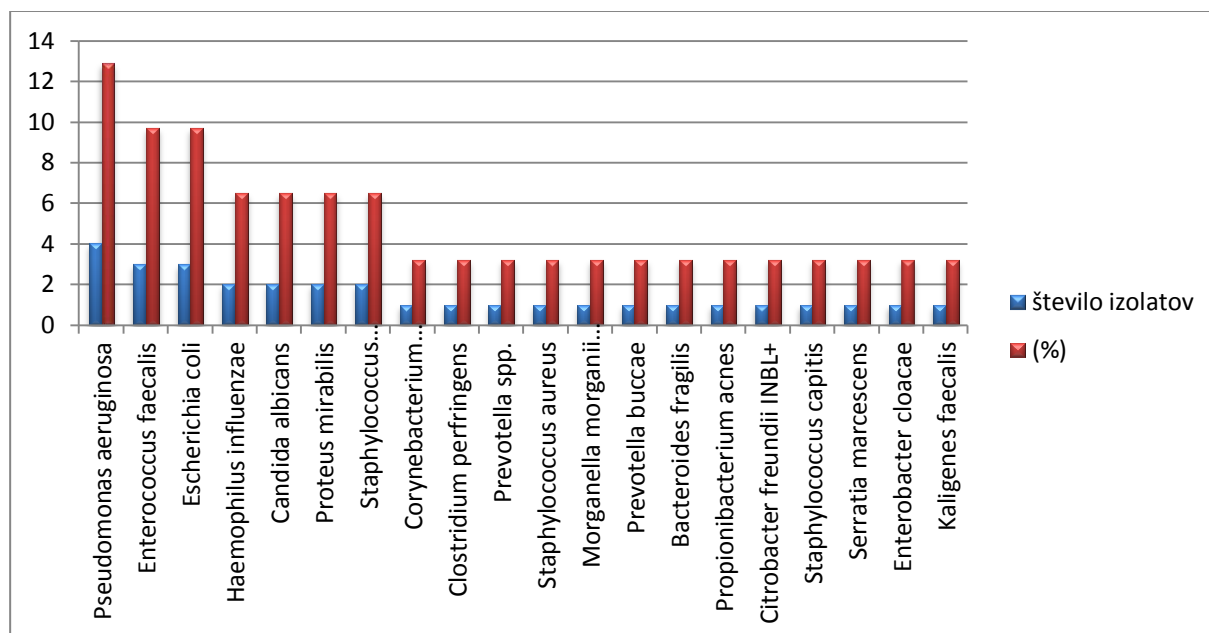
Odvzetih je bilo 27 brisov epitelov pri 27 bolnikih. Pozitivnih je bilo 12 brisov (63,0 %).



Slika 35: Delež pozitivnih in negativnih BE

Klakočar L. Etiologija okužb in spremljanje skladnosti uporabe protimikrobnih zdravil s smernicami v Splošni bolnišnici Celje

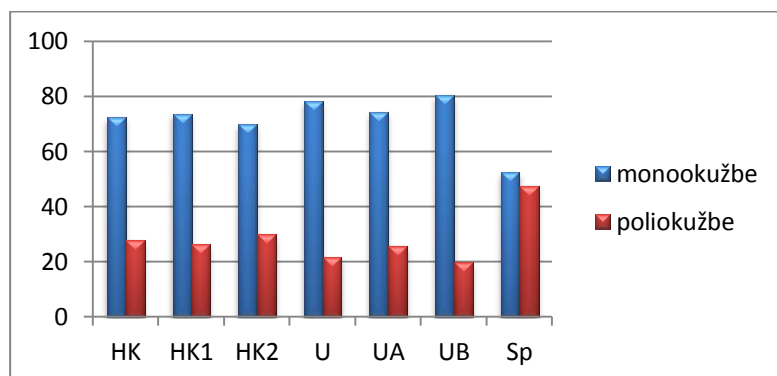
Identificiranih je bilo 31 izolatov. Najpogosteje se je pojavila *Pseudomonas aeruginosa* (12,9 %), sledil je *Enterococcus faecalis* (9,7 %) ter *Escherichia coli* (9,7 %).



Slika 36: Izolati iz BE

4.2.8 Monookužbe in poliokužbe

Pri vseh odvzetih kužninah so prevladovale monookužbe. Največ poliokužb je bilo pri okužbah dihal (47,5 %). Pri odvzetih hemokulturah je bilo monookužb 72,4 %, pri Sanfordih 78,4 %, pri sputumu pa 52,5 %.

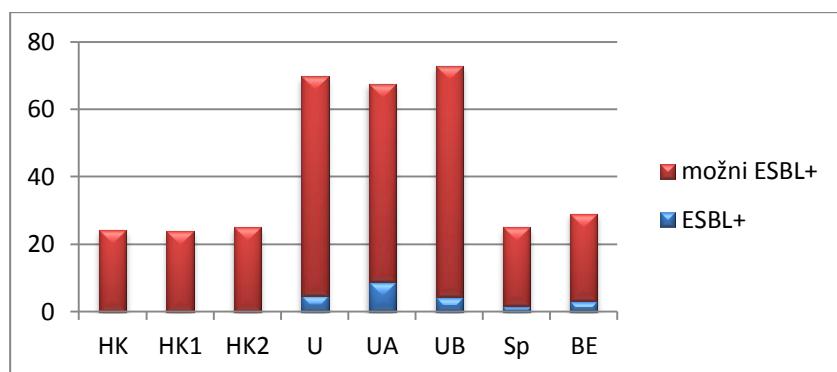


Slika 37: Delež monookužb in poliokužb

4.2.9 Enterobakterije, ki lahko izločajo ESBL+

Največ enterobakterij, ki lahko izločajo ESBL+, je bilo izoliranih iz vzorcev Sanford, odvzetih brez trajnega urinskega katetra (68,6 %). V kužninah odvzetih s trajnim urinskim katetrom je bilo takšnih enterobakterij izoliranih 58,8 %. V hemokulturah jih je bilo 24,2 %, v sputumu 23,4 % ter v brisih epitelijev 25,8 %.

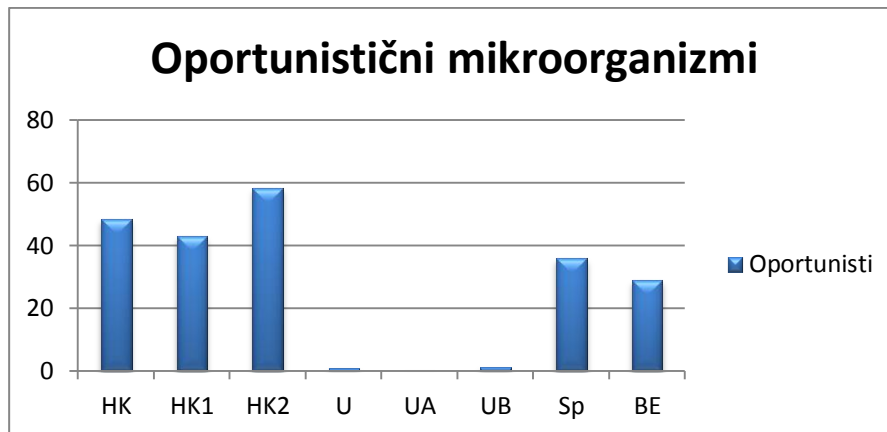
V hemokulturah nismo našli ESBL+ mikroorganizmov. Največ se jih je pojavilo v Sanfordih odvzetih iz stalnega urinskega katetra, in sicer 8,8 % vseh izolatov. V Sanfordih odvzetih brez katetra je bilo ESBL+ izolatov 4,3 %, v sputumu 1,6 % in v brisih epitelijev 3,2 %. MRSA izolat se v teh kužninah ni pojavil.



Slika 38: Delež možnih in dejanskih ESBL+ mikroorganizmov

4.2.10 Oportunistični mikroorganizmi

Oportunistični mikroorganizmi, ki so povzročili okužbe, so bili v največjem deležu izolirani iz hemokultur (48,5 %). Več oportunistov je bilo izoliranih iz hemokultur odvzetih po aplikaciji protimikrobnega zdravila (58,3 %) kot iz tistih pred aplikacijo protimikrobnega zdravila (42,9 %). V Sanfordu je bil le 1,0 % oportunističnih povzročiteljev, in sicer v Sanfordu odvzetem brez katetra. V sputumu je bilo 35,9 % oportunističnih izolatov, v brisih epitelijev pa 29,0 %.

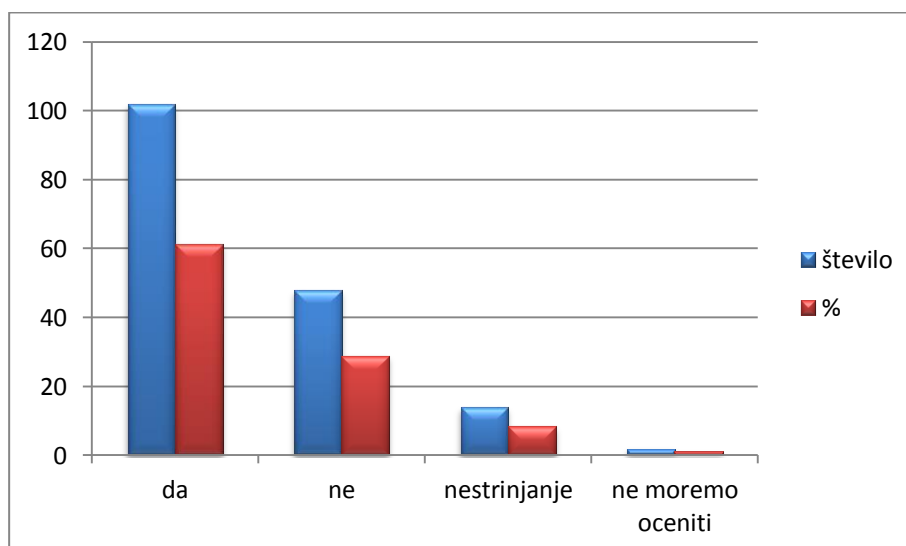


Slika 39: Delež oportunističnih izolatov v posameznih skupinah kužnin

4.3 Terapija

4.3.1 Skladnost empirične terapije s smernicami

Empirično terapijo je prejelo 166 bolnikov. Terapija je bila predpisana v skladu s smernicami pri 102 primerih (61,4 %) ter neskladna pri 48 primerih (28,9 %). Pri 14 primerih (8,5 %) je prišlo do nestrinjanja o primernosti predpisane terapije. Pri 2 primerih (1,2 %) nismo imeli dovolj podatkov, da bi lahko ocenili skladnost terapije s smernicami.



Slika 40: Skladnost empirične terapije s smernicami

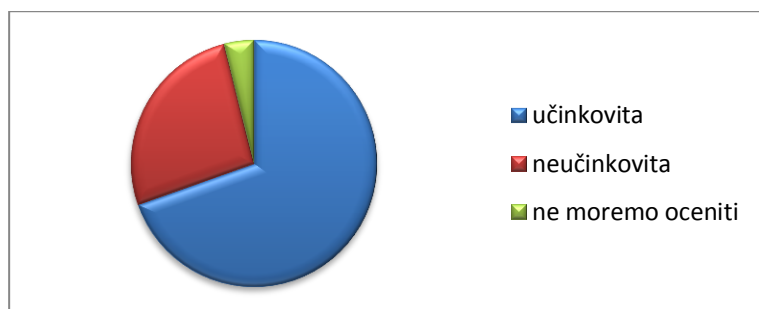
4.3.2 Učinkovitost empirične terapije

Empirična terapija je bila šteta kot učinkovita, kadar ni bila potrebna eskalacija, bolnik ni bil premeščen na intenzivno enoto in se je njegovo klinično stanje izboljšalo (padeč temperature in vnetnih parametrov). Terapija je bila učinkovita pri 101 bolniku (60,9 %) in neučinkovita pri 56 bolnikih (33,8 %). Pri 9 bolnikih (5,4 %) učinkovitosti nismo mogli oceniti. Rezultate prikazuje tabela 8.

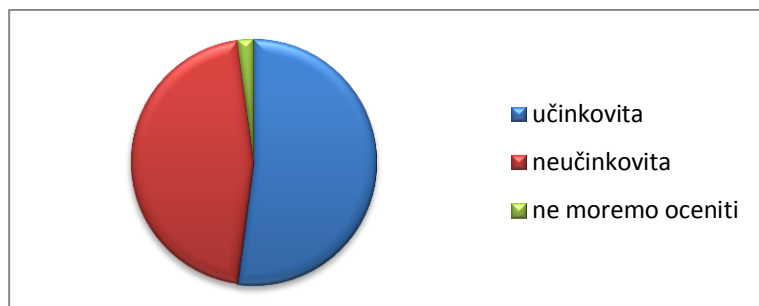
Tabela 8: Učinkovitost empirične terapije

Učinkovitost empirične terapije	število	%
primerna in učinkovita	71	42,8
neprimerna, a učinkovita	25	15,1
nestrinjanje o primernosti, učinkovita	5	3
primerna in neučinkovita	27	16,3
neprimerna in neučinkovita	22	13,3
nestrinjanje o primernosti, neučinkovita	7	4,2
ne moremo oceniti učinkovitosti	9	5,4

Kadar je bila empirična terapija predpisana v skladu s smernicami, je bila učinkovitost 69,6 % in neučinkovitost 26,5 %, pri neskladni terapiji s smernicami pa učinkovitost 52,1 % in neučinkovitost 45,8 %.



Slika 41: Učinkovitost empirične terapije skladne s smernicami



Slika 42: Učinkovitost empirične terapije neskladne s smernicami

Hipoteza: *Primernost predpisane terapije je povezana s klinično učinkovitostjo.*

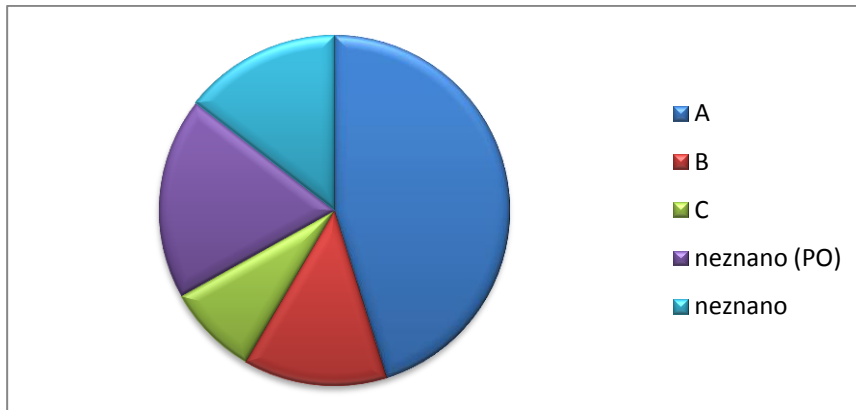
Tabela 9: Statistična analiza povezanosti primernosti predpisane terapije s klinično učinkovitostjo

Statistična analiza
$p=0,025$
RO 2,31 (1,12-4,81)
RRR 0,41
ARR 0,193

4.3.3 Uvedba empirične terapije

Čas uvedbe empirične terapije smo razdelili na tri segmente. Uvedba A pomeni aplikacijo protimikrobnega zdravila v prvih 6 h od sprejema, B od 6 h – 24 h od sprejema in uvedba C pomeni aplikacijo protimikrobnega zdravila v več kot 24 h od sprejema v bolnišnico.

Terapija je bila uvedena v 6 h od sprejema pri 45,2 % bolnikov, v 6 h do 24 h pri 13,3 % bolnikov ter v več kot 24 h pri 8,4 %. 18,7 % bolnikov je prejelo peroralno protimikrobno terapijo, čas uvedbe le-te pa ni zapisan na temperaturnem listu. Pri 14,5 % bolnikov je bila pomanjkljiva dokumentacija in je čas uvedbe terapije ostal neznan.

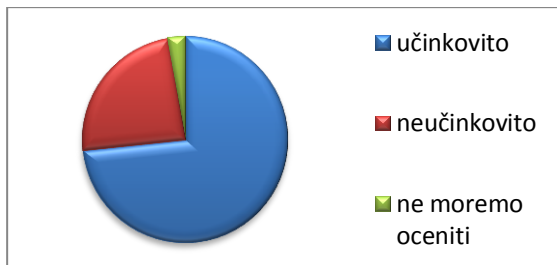


Slika 43: Čas uvedbe empirične terapije

4.3.4 Končni izid zdravljenja glede na čas uvedbe zdravljenja

Čas uvedbe A

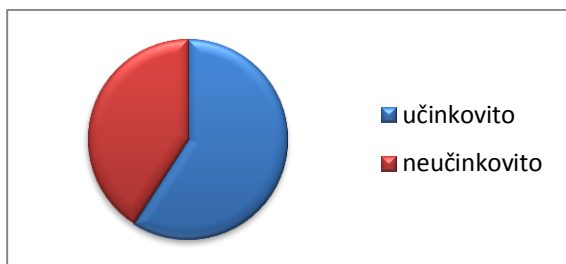
Terapija, ki je bila uvedena v 6 h od sprejema je bila učinkovita pri 55 primerih (73,3 %) in neučinkovita pri 18 primerih (24,0 %). Pri 2 bolnikih končnega izida nismo mogli oceniti zaradi pomanjkljive dokumentacije.



Slika 44: Učinkovitost celotne terapije (uvedba A)

Čas uvedbe B

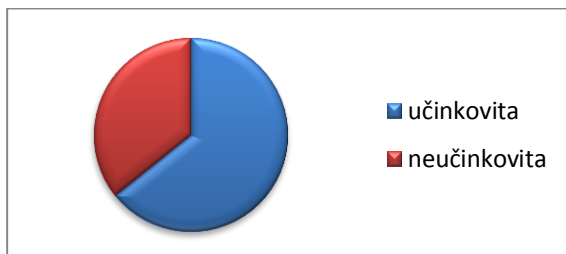
Terapija, ki je bila uvedena v 6 h do 24 h je bila učinkovita pri 13 primerih (59,1 %) in neučinkovita pri 9 primerih (40,9 %).



Slika 45: Učinkovitost celostne terapije (uvedba B)

Čas uvedbe C

Terapija je bila učinkovita pri 9 primerih (64,3 %) in neučinkovita pri 5 primerih (35,7 %).



Slika 46: Učinkovitost celostne terapije (uvedba C)

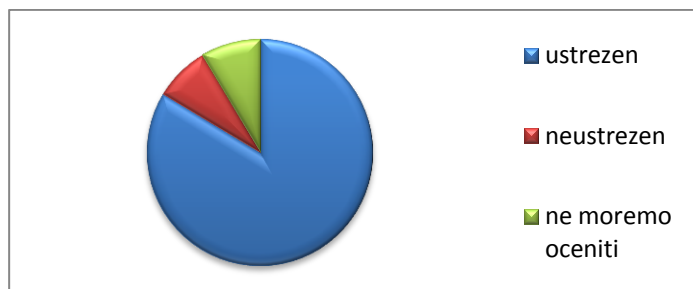
Hipoteza: Čas uvedbe terapije je povezan z učinkovitostjo terapije.

Tabela 10: Statistična analiza povezanosti časa uvedbe terapije z učinkovitostjo terapije

Statistična analiza	
Sepsa	p= 1,00
Ostale okužbe	p= 0,056

4.3.5 Primernost odmerkov glede na ledvično funkcijo

Glede na GFR bolnikov je bilo apliciranih 84 % ustreznih in 8 % neustreznih odmerkov. Pri 8 % bolnikov podatka od ledvični funkciji nismo imeli, zato ustreznosti odmerka nismo mogli oceniti.



Slika 47: Ustreznost odmerka glede na ledvično funkcijo

4.3.6 Povprečen čas protimikrobnega zdravljenja

Povprečen čas protimikrobnega zdravljenja je prikazan v tabeli

Tabela 11: Povprečen čas protimikrobnega zdravljenja

Okužba	Povprečen čas zdravljenja – primerna terapija (dnevi)	Povprečen čas zdravljenja – neprimerna terapija (dnevi)
Sepsa	12,6	13,7
Poliokužbe	13,2	11,0
Pljučnica	12,6	14,0
Okužba sečil	8,3	11,0

Hipoteza: povprečen čas protimikrobnega zdravljenja se pri primerno in neprimerno predpisani terapiji razlikuje

Tabela 12: Statistična analiza povprečnega časa protimikrobnega zdravljenja pri primerno in neprimerno predpisani terapiji

Statistična analiza	
Sepsa	p= 0,804
Poliokužbe	p= 0,470
Pljučnica	p= 0,526
Okužba sečil	p= 0,045

4.4 Interakcije

4.4.1 Potencialne interakcije

Pri 46 bolnikih smo preverili potencialne interakcije med stalno predpisano in protimikrobno terapijo, ki zahtevajo menjavo terapije ali spremljanje bolnika. V pregled interakcij smo vključili bolnike s predpisanim kalcijevim karbonatom, metilprednizolonom, deksametazonom, amiodaronom, rifampicinom, bolnike s predpisanim flukonazolom in vsaj 5 zdravili redne terapije ter bolnike z nad 10 zdravili za zdravljenje kroničnih bolezni.

Potencialne interakcije s protimikrobnimi zdravili smo odkrili pri 21 bolnikih, pri 25 bolnikih takšnih interakcij ni bilo.

Možnih je bilo 42 potencialnih interakcij, od tega 38 tipa D in 4 tipa X (tabela 11).

Tabela 13: Odkrite potencialne interakcije tipa D

D
Ciprofloksacin \leftrightarrow CaCO ₃ 4x
ciprofloksacin \leftrightarrow razagilin
ciprofloksacin \leftrightarrow bromazepam
ciprofloksacin \leftrightarrow olanzapin
moksifloksacin \leftrightarrow CaCO ₃ 3x
moksifloksacin \leftrightarrow klaritromicin
levofloksacin \leftrightarrow Mg-citrat
klaritromicin \leftrightarrow metilprednizolon
klaritromicin \leftrightarrow karbamazepim
klaritromicin \leftrightarrow zolpidem
klaritromicin \leftrightarrow tramadol 2x
klaritromicin \leftrightarrow flukonazol
flukonazol \leftrightarrow rifampicin
flukonazol \leftrightarrow fentanil 3x

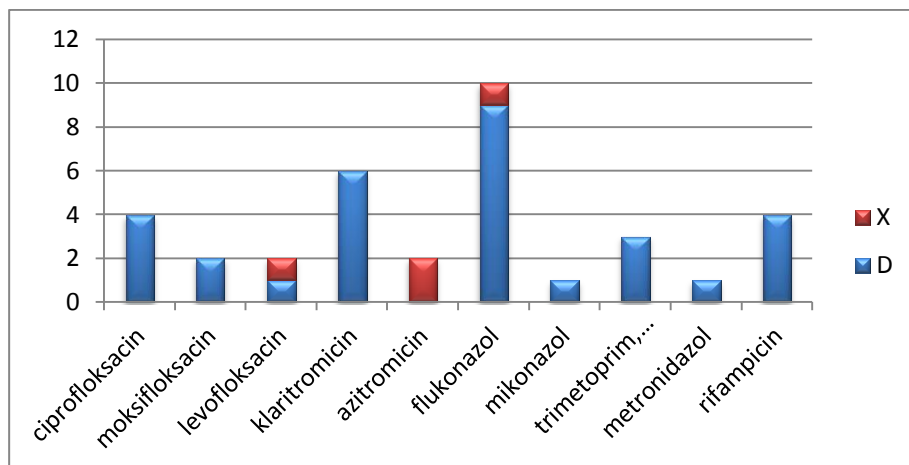
flukonazol ↔ alprazolam 2x
flukonazol ↔ nifedipin
flukonazol ↔ amiodaron
flukonazol ↔ varfarin
flukonazol ↔ bromazepam 2x
flukonazol ↔ trimetoprim, sulfametoksazol
mikonazol ↔ varfarin
trimetoprim, sulfametoksazol ↔ varfarin
trimetoprim, sulfametoksazol ↔ amiodaron
metronidazol ↔ varfarin 2x
rifampicin ↔ kaspofungin
rifampicin ↔ pantoprazol
rifampicin ↔ bromazepam

Tabela 14: Odkrite potencialne interakcije tipa X

X
azitromicin ↔ amiodaron
levofloksacin ↔ kvetiapin
flukonazol ↔ ivabradin
azitromicin ↔ ivabradin

Število učinkovin s katerimi protimikrobne učinkovine vstopajo v interakcije

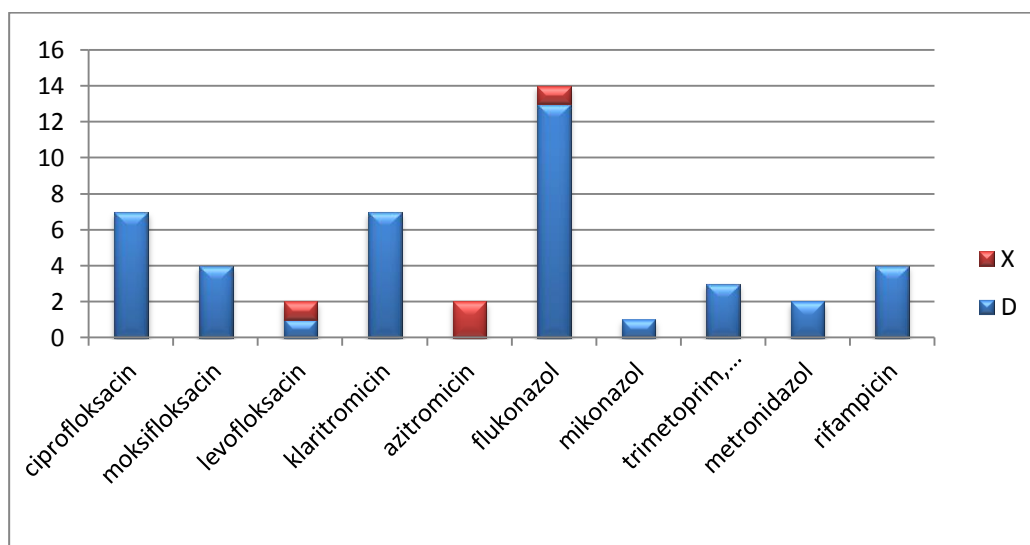
Z največ učinkovinami vstopa v interakcije flukonazol. Potencialno interagira s kar 10 učinkovinami, od tega je z eno vstopal v interakcije tipa X. Sledi mu klaritromicin s 6 učinkovinami, nato pa rifampicin in ciprofloksacin vsak z 4 učinkovinami. Azitromicin je vstopal v interakcije z 2 učinkovinama, vendar z obema v interakcije tipa X.



Slika 48: Število učinkovin s katerimi vstopa zdravilo v interakcije

Število vseh potencialnih interakcij

V 14 odkritih potencialnih interakcijah se je pojavil flukonazol, sledila sta mu ciprofloksacin in klaritromicin, vsak je nastopal v 7 primerih. Moksifloksacin in rifampicin pa sta se pojavila v 4 odkritih primerih.

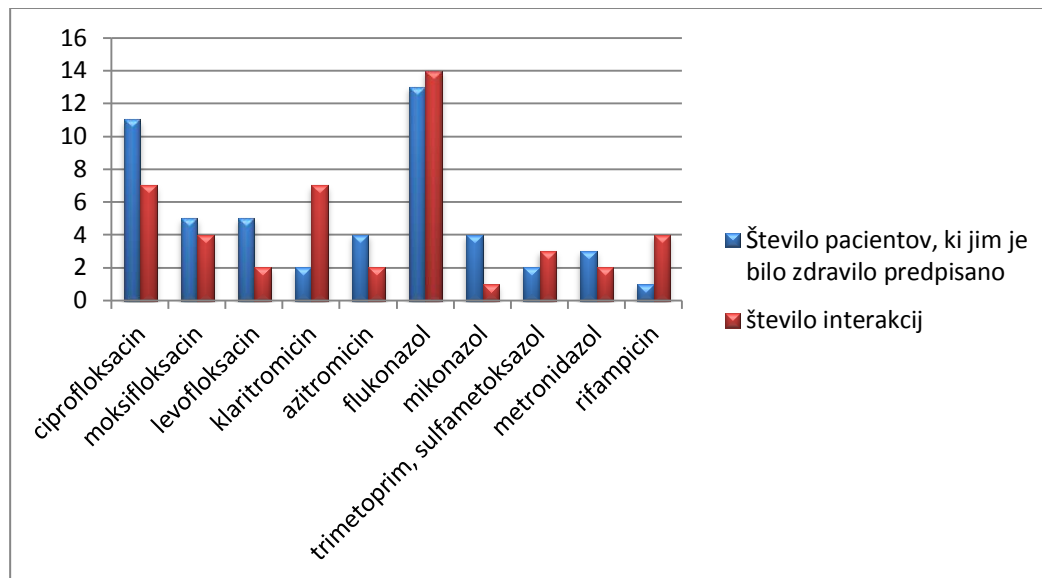


Slika 49: Število vseh potencialnih interakcij

Število bolnikov, ki jim je bilo zdravilo predpisano in število potencialnih interakcij

Največje tveganje za pojav interakcij je pri rifampicinu in klaritromicinu. Rifampicin je bil predpisan le enemu bolniku, vstopal pa je v 4 interakcije, klaritromicin pa je pri 2 bolnikih

vstopal v 7 interakcij. V več interakcij pri enem bolniku sta vstopala tudi trimetoprim/sulfametoksazol in flukonazol.



Slika 50: Število bolnikov, ki jim je bilo zdravilo predpisano in število potencialnih interakcij

4.4.2 Mehanizmi interakcij

Farmakokinetične interakcije

Inhibicija CYP3A4

Flukonazol ↔ ivabradin (X)

Flukonazol inhibira CYP3A4 in lahko tudi do 3x poveča plazemske koncentracije ivabradina. Zaradi toksičnih učinkov ivabradina se je potrebno kombinaciji izogibati, kadar je le mogoče. Če bolnik prejema to kombinacijo zdravil, je potrebno skrbno spremljanje srčnega utripa in pojavnosti omotice, utrujenosti ali hipotenzije.

Klaritromicin ↔ metilprednizolon (D)

Sočasna uporaba z zaviralci CYP3A4 lahko poveča plazemske koncentracije in farmakološke učinke kortikosteroidov, ki se primarno presnavljajo s tem izoencimom. Posledica interakcije je lahko insufienca nadledvične žleze in Cushingov sindrom.

Klaritromicin \leftrightarrow karbamazepin (D)

Nekateri makrolidni antibiotiki lahko znatno povečajo serumsko koncentracijo karbamazepina. Mehanizem je verjetno inhibicija jetrnih izoencimov CYP3A4. Poročali so o hudi karbamazepinski toksičnosti. Priporočljivo je razmisliti o menjavi makrolidnega antibiotika. Ob sočasni uporabi je potrebno prilagoditi odmerek karbamazepina in pozorno spremljati, če se pojavijo toksični učinki karbamazepina.

Klaritromicin \leftrightarrow tramadol (D)

Klaritromicin \leftrightarrow zolpidem (D)

Klaritromicin inhibira izoencim CYP3A4 in s tem poveča plazemske koncentracije tramadola in zolpidema, ki se presnavljata s tem izoencimom. Potrebno je spremljanje bolnika zaradi morebitnega pojava povečanih učinkov tramadola in zolpidema in njihovih neželenih učinkov.

Klaritromicin \leftrightarrow flukonazol (D)

Možen je pojav podaljšanja QT intervala zaradi povišanih serumskih koncentracij klaritromicina. Lahko pride tudi do povišanih koncentracij flukonazola in toksičnih učinkov. Mehanizem je verjetno inhibicija encimov, s katerim se učinkovini presnavljata.

Flukonazol \leftrightarrow fentanil (D)

Fentanil se presnavlja s CYP3A4. Učinkovine, ki inhibirajo aktivnost CYP3A4, kot so makrolidni antibiotiki (npr. eritromicin), antimikotiki iz skupine derivatov triazola (npr. ketokonazol, itraconazol) ali nekateri inhibitorji proteaz (npr. ritonavir) lahko povečajo biološko uporabnost fentanila, ker zmanjšujejo njegov sistemski očistek in s tem lahko okrepijo ali podaljšujejo opioidne učinke. Pri dajanju fentanila bolnikom, ki sočasno dobivajo inhibitorje CYP3A4, je zato potrebna previdnost.

Flukonazol \leftrightarrow alprazolam (D)

flukonazol \leftrightarrow bromazepam (D)

Sočasna uporaba z močnimi zaviralci CYP3A4 vključno z azolskimi antimikotiki lahko znatno poveča plazemsko koncentracijo benzodiazepinov, ki se presnavljajo z izoencimom. Farmakodinamične spremembe povezane z interakcijo vključujejo povečano

in dolgotrajno sedacijo, povečane z benzodiazepini povezane elektroencefalografske (EEG) učinke in oslabitev psihomotorične zmogljivosti.

Flukonazol ↔ nifedipin (D)

Sočasna uporaba z azolskimi antimikotiki lahko poveča plazemske koncentracije zaviralcev kalcijevih kanalčkov (CCBS), zlasti dihidropiridinov (npr. amlodipina, felodipina, nikardipina, nifedipina, nisoldipina). Mehanizem vključuje inhibicijo črevesnega in jetrnega izoencima CYP3A4, ki je v prvi vrsti odgovoren za presnovni očistek večine CCBS. Teoretično lahko interakcija poveča tveganje za srčno popuščanje, periferni in pljučni edem, še posebej pri bolnikih z obstoječimi dejavniki tveganja (npr. anamneza kongestivnega srčnega popuščenja, srčne bolezni, pljučne bolezni, kot je kronična obstruktivna pljučna bolezen ali odpoved ledvic).

Flukonazol ↔ amiodaron (D)

Sočasna uporaba z azolskimi antimikotiki lahko znatno poveča plazemske koncentracije amiodarona. Mehanizem je inhibitorno delovanje azolov na CYP3A4, izoencim, ki je odgovoren za presnovo amiodarona. Interakcija lahko privede do podaljšanja QT intervala, poveča se tveganje za ventrikularne aritmije, ventrikularne tahikardije in torsade de pointes kot tudi zastoj srca in nenadne smrti. Povišane koncentracije amiodarona v krvi lahko privedejo tudi do odpovedi krvnega obtoka in okvare jeter. V kategoriji azolskih antimikotikov sta ketokonazol in itrakonazol močnejša inhibitorja, medtem ko je flukonazol razmeroma šibek in povzroča klinično pomembne interakcije le v odmerkih 200 mg/dan ali več.

Inhibicija CYP1A2

ciprofloksacin ↔ bromazepam (D)

ciprofloksacin ↔ olanzapin (D)

ciprofloksacin ↔ razagilin (D)

Sočasna uporaba z zaviralci CYP1A2 lahko poveča plazemske koncentracije razagilina, bromazepama in olanzapina, ki se v prvi vrsti presnavljajo s tem izoencimom. Povečajo se

njihovi učinki. MAO-B selektivnost razagilina se zmanjšuje z večanjem odmerkov nad 1 mg/dan, zato obstaja večje tveganje za pojav hipertenzivne krize in drugih neželenih učinkov povezanih z neselektivno inhibicijo MAO. Interakcija ni bila raziskana z drugimi zaviralci CYP1A2. Priporočljiva je menjava enega izmed zdravil za učinkovine, ki ne vstopajo v interakcije.

Inhibicija CYP2C9

Flukonazol \leftrightarrow varfarin (D)

Mikonazol \leftrightarrow varfarin (D)

Serumske koncentracije antikoagulantov, fenitoina in fenobarbitala, ciklosporina in peroralnih hipoglikemikov se ob sočasnem dajanju mikonazola/flukonazola povečajo. Sistemska ali celo lokalna uporaba mikonazola/flukonazola lahko poveča plazemske koncentracije varfarina. Mehanizem interakcije je inhibicija izoenzima CYP2C9 z mikonazolom/flukonazolom, s katerim se presnavlja varfarin. Pogosto je potrebno spremljati INR in ustrezno prilagoditi odmerek antikoagulantne terapije, še posebej po uvedbi ali prekinitvi mikonazola/flukonazola.

Flukonazol \leftrightarrow trimetoprim, sulfametoksazol (D)

Flukonazol je inhibitor CYP2C9 s katerim se presnavlja trimetoprim. Plazemske koncentracije porastejo in potrebno je spremljanje možnega pojava toksičnih učinkov trimetoprima.

Metronidazol \leftrightarrow varfarin (D)

Metronidazol inhibira encim CYP2C9 in s tem poveča plazemske koncentracije varfarina. Podaljša se tudi razpolovni čas varfarina, mehanizem tega učinka ni znan. Protrombinski čas se lahko v roku 17 dni od začetka terapije z metronidazolom 10x podaljša. Če se kombinaciji ne moremo izogniti, je potrebno spremljanje INR in prilagoditev odmerkov.

Indukcija CYP3A4

rifampicin \leftrightarrow flukonazol (D)

Sočasna uporaba flukonazola in rifampicina lahko zmanjša AUC za 25 % in skrajša razpolovni časa flukonazola za 20 %. Pri bolnikih, ki sočasno dobivajo rifampicin, je potrebno razmisliti o zvečanju odmerka flukonazola. Mehanizem te interakcije je verjetno indukcija izoencima CYP3A4 z rifampicinom, kar vodi do povečanega metabolizma flukonazola.

rifampicin \leftrightarrow bromazepam (D)

Rifampicin poveča metabolizem bromazepama z indukcijo izoencima CYP3A4. Potrebno je spremljanje učinkovitosti bromazepama. Bromazepam lahko menjamo za lorazepam, oksazepam in temazepam, ki se ne presnavljajo s tem encimom.

Indukcija CYP2C19

rifampicin \leftrightarrow pantoprazol (D)

Rifampicin je induktor izoencima CYP2C19 in poveča metabolizem pantoprazola. Potrebno je spremljanje učinkovitosti substrata oz. uporabiti drugo zdravilo, da se prepreči neučinkovitost pantoprazola.

Keliranje

Ciprofloksacin \leftrightarrow CaCO₃ (D)

Moksifloksacin \leftrightarrow CaCO₃ (D)

Levofloksacin \leftrightarrow Mg-citrat (D)

Peroralni pripravki, ki vsebujejo magnezij, aluminij ali kalcij, lahko bistveno zmanjšajo absorpcijo kinolonov v prebavilih. Mehanizem je keliranje kinolonov s polivalentnimi kationi in nastanek kompleksa, ki se slabo absorbira iz gastrointestinalnega trakta. Ko se ne

Klakočar L. Etiologija okužb in spremljanje skladnosti uporabe protimikrobnih zdravil s smernicami v Splošni bolnišnici Celje

moremo izogniti sočasni uporabi, moramo kinolone dozirati bodisi 2 do 4 ure pred ali 4 do 6 ur po uporabi pripravkov, ki vsebujejo katione.

Izrivanje z vezavnih mest

Trimetoprim, sulfametoksazol \leftrightarrow varfarin (D)

Zdravilo poveča antikoagulantni učinek varfarina s stereo-selektivnim zaviranjem njegove presnove in izrivanjem varfarina z vezavnih mest na beljakovinah plazme. Zato je potrebno med sočasnim zdravljenjem z zdravilom Primotren pogostejše preverjanje učinkov antikoagulantnega zdravljenja.

Farmakodinamične interakcije

Podaljšanje QT intervala

Azitromicin \leftrightarrow amiodaron (X)

Levofloksacin \leftrightarrow kvetiapin (X)

Azitromicin \leftrightarrow ivabradin (X)

Moksifloksacin \leftrightarrow klaritromicin (D)

Trimetoprim, sulfametoksazol \leftrightarrow amiodaron (D)

Sočasna uporaba zdravil, ki podaljšajo QT interval, lahko privede do povečanega tveganja za ventrikularne aritmije, vključno s torsades de pointes in nenadne smrti. Tveganje dodatno povečajo naslednji dejavniki: ženski spol, starost nad 65 let, bradikardija, hipokaliemija, hipomagnezemija, prirojeno podaljšanje QT intervala, kongestivno srčno popuščanje, hipertrofija srca, višje koncentracije ene ali več zdravil, ki podaljšujejo QT interval, in genetske predispozicije.

4.4.3 Ugotovljene interakcije

Flukonazol \leftrightarrow fentanil (D)

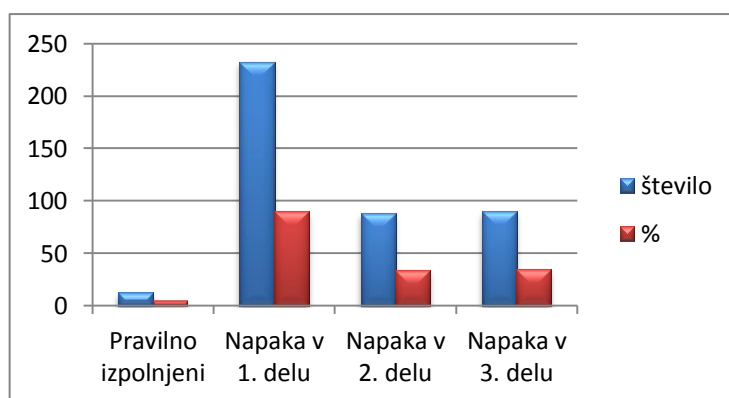
Fentanil se presnavlja s CYP3A4. Učinkovine, ki inhibirajo aktivnost CYP3A4, kot so makrolidni antibiotiki (npr. eritromicin), antimikotiki iz skupine derivatov triazola (npr. ketokonazol, itrakonazol) ali nekateri inhibitorji proteaz (npr. ritonavir) lahko povečajo biološko uporabnost fentanila, ker zmanjšujejo njegov sistemski očistek in s tem lahko okrepijo ali podaljšujejo opioidne učinke. Pri dajanju fentanila bolnikom, ki sočasno dobivajo inhibitorje CYP3A4, je zato potrebna previdnost.

Metronidazol \leftrightarrow varfarin (D)

Metronidazol inhibira encim CYP2C9 in s tem poveča plazemske koncentracije varfarina. Podaljša se tudi razpolovni čas varfarina, mehanizem tega učinka ni znan. Protrombinski čas se lahko v roku 17 dni od začetka terapije z metronidazolom 10x podaljša. Če se kombinaciji ne moremo izogniti, je potrebno spremljanje INR in prilagoditev odmerkov.

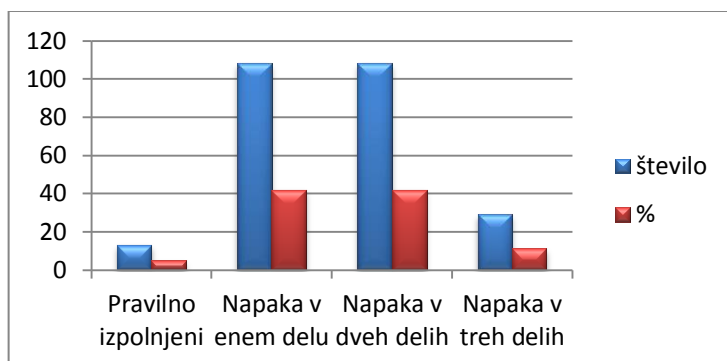
4.4 Obrazci za naročanje protimikrobnih zdravil

Pregledali smo 258 obrazcev. Popolnoma pravilno izpolnjenih jih je bilo le 13. Največ obrazcev (233) je imelo napake v prvem delu, število obrazcev z napakami v drugem in tretjem delu je bilo izenačeno (88).



Slika 51: Število napak v obrazcih za naročanje protimikrobnih zdravil

108 protokolov je imelo napako le v enem delu, prav toliko kot v dveh delih. 29 protokolov je imelo napako v vseh treh delih.



Slika 52: Število napak v obrazcih za naročanje protimikrobnih zdravil

5. DISKUSIJA

5.1 Kužnine

Hemokulture odvezamemo za dokazovanje povzročitelja bakteriemije. Kri za hemokulture odvezamemo v dve steklenički, eno aerobno in drugo anaerobno. Priporočljivo je odvzeti dva seta. Odvzemno mesto je potrebno očistiti in razkužiti. Praviloma moramo kri odvzeti preden začne temperatura naraščati in pred aplikacijo protimikrobnega zdravila. Če to ni mogoče, odvzem opravimo takoj ko je možno. Odvezamemo 3-10 mL krvi. Če je steklenička prenapolnjena, rezultatov ne moremo pridobiti. Primerno označene stekleničke takoj transportiramo v laboratorij (14, 44).

Hemokulture niso vedno pozitivne, povzročitelja ne dokažemo vedno. Na hematološki kliniki je bilo v letu 2011 9,1 % pozitivnih hemokultur, pri nas pa 15,3 % (14). Študija, ki je preučevala izolate v Evropi, je leta 1998 izolirala povzročitelja pri 14,4 % odvzetih kužninah (16). V skladu s pričakovanji je bil delež pozitivnih hemokultur višji pri odvzemu hemokultur pred aplikacijo protimikrobnega zdravila. Najvišji odstotek izolatov je pripadel *E. coli* (12,1 %), ki je na hematološki kliniki zasedla drugo mesto. Na hematološki kliniki so izolirali največ koagulaza negativnih stafilokokov, *E. coli* pa je pri njih zasedel približno enak odstotek kot pri nas. Sledila sta mu *Staphylococcus epidermis* in *Staphylococcus capitis*, vendar zanju ne moremo trditi, da sta bila vir okužbe. Oba sta normalno prisotna v kožni flori in njuna izolacija je lahko le posledica kontaminacije, lahko pa sta hujša povzročitelja sepse. Če sta bila povzročitelja okužbe, bi morala biti izolirana v obeh setih odvzetih vzorcev, vendar tega podatka nimamo zaradi pomanjkljive dokumentacije ali napake pri zbiranju podatkov. Enako velja za *Propionibacterium acnes*. S 6,1 % je sledil *Staphylococcus aureus*. Laboratorij za hemokulture in druge urgentne mikrobiološke preiskave poroča o *E. coli* in *S. aureus* kot o najpogostejših izolatih, v Evropi pa so najpogostejši izolati *S. aureus*, *E. coli*, *S. epidermidis* in ostali koagulaza negativni stafilokoki, *S. pneumoniae*, in *P. aeruginosa* (16). V slovenski nacionalni presečni raziskavi bolnišničnih okužb v Splošni bolnišnici Celje leta 2011 sta bila izolirana dva koagulaza negativna stafilokoka (10). Prav tako kot na hematološki kliniki so tudi pri nas prevladovali G+ organizmi. Nekoliko več se jih je pojavilo pri kužninah odvzetih pred aplikacijo protimikrobnega zdravila kot pri kužninah odvzetih po aplikaciji protimikrobnega zdravila. Do leta 1990 so pri hematoloških in onkoloških bolnikih v svetu prevladovali G- organizmi, nato pa so v ospredje začeli prihajati G+. Vzrok je verjetno v

povečani uporabi invazivnih žilnih instrumentov (npr. katetri) in v profilaktični rabi fluorokinolonov, kar je znižalo število G- okužb, a privedlo do povečanja odpornosti G+ sevov (12). Anaerobne bakterije so predstavljale 12,1 % izolatov, kar je več kot na hematološki kliniki in v Evropi. Ta odstotek predstavlja 4 izolate (*C. ramosum*, *B. ovatus* in *B. thetaiotaomicron*), medtem ko so v Evropi izolirali 5 povzročiteljev okužb, vendar v večjem vzorcu, kar je zneslo le 4,5 % (16). Pri kužninah odvzetih po aplikaciji antibiotika obligatorno anaerobnih bakterij ni bilo.

S preiskavo po *Sanfordu* določimo povzročitelje okužbe sečil in njihovo število. Urin odveden po naravni poti je po navadi kontaminiran, zato izolat še ne pomeni infekcije. Potrebno je določiti koncentracijo bakterij – če je število bakterij v 1 mL seča več kot 10^5 , je to uroinfekt. Za simptomatsko bakteriurijo pri ženskah pa zadostuje že 10^2 oz. 10^3 bakterij v 1 mL seča pri moških, da govorimo o bakteriuriji (19).

38,3 % odvzetih kužnin je bilo pozitivnih. Najpogostejši povzročitelji okužb sečil so G-bakterije, ki izvirajo iz prebavnega trakta, najpogostejša med njimi je *E. coli* (19). To smo dokazali tudi mi, saj je bilo kar 71,2 % izoliranih mikroorganizmov G-, *E. coli* pa je predstavljala 39,4 % izolatov. Sledila sta *Enterococcus faecalis* in *Klebsiella pneumoniae*. Vsi izolati so skladni s podatki iz literature (46, 47). V raziskavi bolnišničnih okužb v SB Celje leta 2011 so izolirali po en organizem *E. coli*, *Klebsiella spp.*, *Proteus spp.*, *Pseudomonas aeruginosa* in *Candida spp.* (10). Med našimi izolati izstopa *Corynebacterium spp.*, ki spada med bakterije, ki pogosto kontaminirajo urin (19). Izolirali smo tudi dve glivi, *C. albicans* in *C. glabrata*, ki prav tako lahko povzročita okužbo. Razlika med vzorcem odvzetim iz stalnega urinskega katetra in med tistim, odvzetim brez katetra, je predvsem v številu pozitivnih kultur. Dobili smo 44,3 % pozitivnih vzorcev odvzetih iz katetra in 36,1 % pozitivnih vzorcev odvzetih brez katetra. Urinski kateter je tujek, ki predstavlja večje tveganje za okužbo. Mehansko in kemično draži sluznico, tako okvari naravno obrambo pred okužbami in omogoča razrast bakterij v notranjosti in na zunanji površini katetra (45). Pri obeh načinih odvzema kultur prevladuje *E. coli*, drugo in tretje mesto pa pri vzorcih odvzetih iz trajnega urinskega katetra zasedata *Enterococcus faecalis* in *Pseudomonas aeruginosa*, pri vzorcih odvzetih brez katetra pa *Klebsiella pneumoniae* in *Enterococcus faecalis*. Opazimo, da je raznolikost izolatov višja pri vzorcih odvzetih iz katetra, pri kužninah odvzetih brez katetra pa prevladuje *E. coli*, ostali povzročitelji se pojavijo v manjšem odstotku. V prvem primeru *E. coli* zavzame le 29,4 %

izolatov, drugo uvrščena bakterija *E. faecalis* pa ji sledi s 23,5 %, medtem ko pri UB *E. coli* predstavlja 44,3 % izolatov, sledeča *K. pneumoniae* pa le 10,0 %. S tem potrdimo, da trajni urinski kateter omogoča razrast bolj raznoliki populaciji mikroorganizmov in lahko povzroči zapletenejšo okužbo.

Med kužninami je interpretacija rezultatov *sputuma* najzahtevnejša. Da lahko pridobimo pomembne informacije, mora biti sputum pravilno odvzet. Ustreznost preverimo pod mikroskopom pri 100x povečavi. Če je prisotnih več kot 10 epitelnih celic, sputum ni odvzet iz spodnjih dihal in je neprimeren (23). Iz 71,4 % kužnin nam je uspelo izolirati mikroorganizme. 42,4 % odvzetih kužnin je bilo neprimernih, rezultati le teh pa nezanesljivi. 50,0 % kužnin je bilo primernih in pozitivnih, 21,4 % pa pozitivnih kljub neprimernosti. Izolati tako še ne pomenijo povzročitelja okužbe, saj nepravilno odvzet sputum vsebuje poleg potencialnih patogenov tudi mikroorganizme normalne ali nadomestne ustne flore. Normalna ustna flora je prisotna v ustih pri zdravem človeku. Del nje so alfa in nehemolitični streptokoki, *Streptococcus salivarius*, *Lactobacillus spp.*, *Rothia dentocariosa*, *Propionibacterium propionicum*, *Neisseria*, *Prevotella spp.* in druge. Nadomestno ustno floro najdemo pri bolnikih, ki zaradi drugih bolezni daljši čas prejemajo imunosupresivna zdravila ali širokospektralne antibiotike, ki porušijo normalno ustno floro in dovolijo razrast bakterijam, ki so normalno prisotne v ustih v manj kot 1 %. To so predvsem enterobakterije, *Pseudomonas aeruginosa* in glive rodu *Candida* (26). Naš najpogostejši izolat je bila *Candida albicans* (28,1 %), ki lahko povzroči oportunistično okužbo. Okužba je bila verjetno povzročena s *C. albicans*, kadar je bil sputum pravilno odvzet, drugače je le del normalne flore. Naslednja najpogostejša izolata sta bila *Pseudomonas aeruginosa* in *Haemophilus influenzae*. *P. aeruginosa* izolirana iz neprimernih vzorcev je lahko del nadomestne ustne flore, *Haemophilus influenzae* pa je tipičen povzročitelj okužb spodnjih dihal, prav tako kot *Streptococcus pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis*, *Staphylococcus aureus* in *Klebsiella pneumoniae*. Bakteriji *Enterobacter sakazakii* in *Klebsiella oxytoca* sta bili izolirani iz neprimernih vzorcev, zato sta verjetno obe le del nadomestne ustne flore. Ostali izolati prav tako povzročajo okužbe, vendar so značilni predvsem za hospitalizirane bolnike in bolnike z oslabeлим imunskim sistemom. Izolirali smo glive rodu *Candida*, in sicer poleg *C. albicans* še *C. glabrata*, *C. tropicalis* in *C. lusitaniae*, ki so odpornejše na flukonazol kot *C. albicans* in povzročajo hude okužbe. Okužbe s temi vrstami *Candide* prizadenejo predvsem imunsko oslabele

bolnike in se pogosto končajo s smrtnim izidom (48). V raziskavi leta 2011 v SB Celje so izolirali največ organizmov *Pseudomonas aeruginosa*, sledile so *Enterobacter spp.* in *Candida spp.* (10).

Brisi epitelijev nam ne povedo veliko. Če je le mogoče, odščipnemo in analiziramo košček tkiva. Rano je potrebno umiti in vzeti bris iz žepov ran. Mikroflora epitelijev je zelo pestra, zato smo dobili veliko izolatov iz posameznih kužnin. Med njimi najdemo mikroorganizme iz normalne flore, normalno prisotne patogene bakterije in nekaj takšnih, ki so povzročile okužbo. Na podlagi teh izolatov ne zdravimo, razen če nimamo in ne moremo pridobiti nobene druge informacije.

Za razliko od teh, pa so bolj pomembni *nadzorni brisi*, ki jih odvezamo z namenom omejevanja širjenja *MRSA* in *ESBL+* okužb. Odvezamo jih vsem bolnikom z dejavniki tveganja za kolonizacijo. Delež pozitivnih kužnin je bil nizek, prevladovali pa so bolniki z *ESBL+* kolonizacijo. *MRSA* pozitiven je bil le en bolnik.

Organizmi, ki lahko izločajo *ESBL*:

Enterobakterije

- *Escherichia coli*
- *Klebsiella pneumoniae*
- *Klebsiella oxytoca*
- *Proteus mirabilis*
- *Enterobacter*
- *Salmonella*

Ne-fermentacijske G- bakterije

- *Acinetobacter baumannii*
- *Pseudomonas aeruginosa* (49)

Največ takšnih bakterij smo izolirali iz urina, v drugih kužninah pa so bile zastopane v približno enakem odstotku. V veliko manjšem odstotku so bile izolirane te bakterije, ki so izločale *ESBL+*. V hemokulturah bakterij, ki bi lahko izločale *ESBL+*, nismo izolirali, največ jih je bilo v urinu odvzetem iz stalnega urinskega katetra. Od vseh izolatov, kar smo jih analizirali, je bilo le 3,5 % bakterij *ESBL+*, kar je zelo nizko število v primerjavi z

Evropo in Slovenijo. Vzrok bi morda lahko bila naša napaka, pomanjkljivo vodena dokumentacija ali pomanjkljivo zbiranje podatkov (50).

Poliokužbe so bile pri vseh kužninah zastopane v približno enakem deležu, izstopajo le okužbe spodnjih dihal. Vzrok, da smo iz posameznih sputumov izolirali več mikroorganizmov, je verjetno v pestri normalni flori v dihalih in v količini neprimerno odvzetih vzorcev.

5.2 Empirična terapija

Terapijo smo vrednotili pri 166 bolnikih, ki so bili zdravljeni empirično. Primerjali smo predpisano protimikrobno zdravilo ter odmerek in način aplikacije glede na postavljeno diagnozo s smernicami Kako predpisujemo protimikrobna zdravila v bolnišnicah (36). Kadar je bila terapija skladna s smernicami, smo jo označili kot primerno, v nasprotnem primeru pa kot neprimerno. Terapija je bila primerno predpisana v 61,4 % ter neprimerno v 28,9 %. V 8,5 % se o primernosti terapije nismo strinjali. V 1,2 % primernosti terapije nismo mogli oceniti zaradi pomanjkljivo vodene dokumentacije.

Empirična terapija je bila šteta kot učinkovita, kadar ni bila potrebna eskalacija, bolnik ni bil premeščen na intenzivno enoto in se je izboljšalo njegovo klinično stanje. Izboljšano klinično stanje je pomenilo padec telesne temperature in vnetnih parametrov ter pri obolenjih dihal zmanjšanje količine sputuma, pri vnetjih sečil ne pekoče uriniranje, prenehanje skelenja in zmanjšanje edema pri bolnikih s katetrom, izboljšana konsistenca blata pri kolitisih in splošno boljše počutje bolnika. Zanimalo nas je, ali je primernost predpisane terapije povezana s klinično učinkovitostjo. Statistično smo uspeli potrditi hipotezo *primernost terapije je povezana s klinično učinkovitostjo*. Razmerje obetov je 2,31 ((1,12 - 4,81), $p=0,025$), torej obeti za učinkovito zdravljenje so 2,31-krat večji pri primerno predpisani terapiji. Ugotovili smo, da primerno predpisana terapija zniža tveganje za neučinkovitost za 41 % (RRR=0,41). Tveganje za neučinkovitost terapije je za 19,3 % nižje pri primerno predpisani terapiji kot pri neprimerni terapiji (ARR=0,193).

Želeli smo ugotoviti, ali je čas uvedbe terapije povezan z učinkovitostjo zdravljenja. Postavljeno hipotezo *čas uvedbe protimikrobne terapije je povezan z učinkovitostjo terapije* smo testirali ločeno za sepse in ostale okužbe. Test smo naredili na vzorcu, ki je

zajemal le primerno predpisane terapije. Povezanosti med tema dvema spremenljivkama nam statistično ni uspelo dokazati niti za sepsa ($p=1,00$) niti za ostale okužbe ($p=0,056$).

Zanimalo nas je, ali primernost predpisane terapije vpliva na čas zdravljenja. Hipotezo smo preverili za posamezne infekcije. Daljši čas zdravljenja pri neprimerno predpisani terapiji smo uspeli dokazati le pri infekcijah sečil ($p=0,045$). Pri ostalih ne moremo trditi, da primernost terapije vpliva na čas zdravljenja. Upoštevati moramo, da imajo naši bolniki pridružene hude bolezni, kar vpliva na čas zdravljenja in ga lahko podaljša kljub primerno predpisani terapiji.

Preverili smo primernost apliciranega odmerka protimikrobnega zdravila glede na ledvično funkcijo posameznega bolnika. Ugotovili smo, da je bil odmerek primeren pri 84,0 % bolnikov. 8 % bolnikov je prejelo odmerek za normalno ledvično funkcijo kljub takšni stopnji okvari ledvic, ki je po podatkih v SmPC zahtevala prilagoditev odmerkov. Imeli smo primer, kjer so se verjetno zaradi prevelikih odmerkov zdravil pojavili neželeni učinki. 61-letna hudo nevtropenična bolnica s sumom na okužbo in s hudo okvarjeno ledvično funkcijo (GFR 18) je po nasvetu infektologa 10 dni prejela cefepim 2g/8h IV in flukonazol 400mg/24h IV. Ob koncu zdravljenja je bolnica doživela epileptični napad in postala komatozna. Bolnica pred hospitalizacijo ni bila diagnosticirana kot epileptični bolnik. Vzrok teh zapletov je verjetno previsok odmerek cefepima. V SmPC so kot simptomi prevelikega odmerjanja navedeni encefalopatija (motnje zavesti, vključno z zmedenostjo, halucinacijami, stuporjem in komo), mioklonus in epileptični napadi. Odmerek cefepima bi bilo potrebno prilagoditi na 2g/24h, flukonazol pa bi morala prejemati običajen odmerek na 72 h ali 1/3 običajnega odmerka na 24 h. V 8 % primerov primernosti odmerka nismo mogli oceniti zaradi pomanjkanja podatkov o odmerkih ali o koncentraciji kreatinina v serumu.

Končni izid zdravljenja je bil pri 71 % uspešen, torej se je bolniku klinično stanje izboljšalo, padli so vnetni parametri, simptomi okužb so izzveneli. 26 % primerov se je končalo s smrtnim izidom. Vzrok smrti je bil pogosto osnovna bolezen.

5.3 Interakcije

Pri pregledu interakcij smo ugotovili, da v največ interakcij vstopa flukonazol. Interagiralo je kar s 14 učinkovinami. Flukonazol je bil predpisan 13 bolnikom, nastopa pa v 14 interakcijah. Klaritromicin je potencialno vstopal v 7 interakcij s 6 učinkovinami, prav tako ciprofloksacin s 4 učinkovinami. Rifampicin je bil predpisan enem bolniku in je vstopal kar v 4 interakcije. Protimikrobna zdravila vstopajo v največ interakcij s CaCO_3 , deksametazonom, varfarinom, alopurinolom, tramadolom, amiodaronom in karbamazepinom. Največ interakcij je bilo farmakokinetičnih na nivoju metabolizma. Veliko učinkovin inhibira ali inducira presnovne encime, kar povzroči povečano ali zmanjšano delovanje učinkovine. Potencialne interakcije, ki smo jih zaznali, so bile poleg delovanja na metabolizem še podaljšanje QT intervala, keliranje in izrivanje iz vezavnih mest (33).

Na naslednjem primeru lahko pokažemo, da predstavljajo interakcije resen primer in lahko zelo ogrozijo bolnikovo zdravje.

5.3.1 Primer

67-letni gospod je bil sprejet zaradi septičnega šoka (izvor okužba sečil) z multiorgansko odpovedjo s spremljajočim poslabšanjem ishemičnega kolitisa, neurejeno antikoagulantno terapijo. Gospod bruha in ima diarejo. Ob sprejemu so poleg redne terapije, ki jo je prejemal, uvedli empirično terapijo Lendacin 1g/24h in Efloran 500mg/8h. Četrty dan zdravljenja so vnetni kazalci padali, temperature ni imel povišane. Peti dan je gospod postal neodziven. Opravili so CT glave in opazili manjši ishemični cerebrovaskularni insult (ICV). Z gospodom so še uspeli vzpostaviti kontakt, vendar je enajsti dan zdravljenja umrl. Spremljajoče bolezni: kronična atrijska fibrilacija, akutna ledvična odpoved, periferna arterijska okluzivna bolezen.

Klakočar L. Etiologija okužb in spremljanje skladnosti uporabe protimikrobnih zdravil s smernicami v Splošni bolnišnici Celje

	1.dan	2.dan	3.dan	4.dan	5.dan	6.dan	7.dan	8.dan	9.dan	10.dan	11.dan					
tramadol/paracetamol p.p																
varfarin 5mg/dan																
acetilsalicilna kislina 100mg/dan																
rosuvastatin 20mg/dan																
pantoprazol 40mg/dan																
bisoprololijev fumarat 5mg/dan																
furosemid 40mg/2 dni																
metronidazol 500mg/8h																
ceftriakson 1g/24h								2g/24h								
tramadolijev klorid 100mg/12h																
CaCO3 1g/dan																
ramipril 5mg/dan																
železo 3+, 50mg/5mL, 15mL/dan																
vit K1 10mg/1mL, 1mL/dan																
alopurinol 100mg/dan																

Slika 53: Časovni potek terapije

Terapija za zdravljenje kroničnih bolezni

Bolnik je v redni terapiji prejemal tramadol/paracetamol, ki se v redni terapiji ne predpisuje. Vendar gre v tem primeru za rakavega bolnika, pri katerih blažimo bolečino tudi z opioidi, kadar NSAR niso več učinkoviti. Bolnik prejema kombinacijo antikoagulantne terapije z varfarinom in antiagregacijske terapije z aspirinom. To kombinacijo prejemajo le bolniki, kateri so ob urejeni antikoagulacijski terapiji s kumarini doživeli ICV, so zelo ogroženi za srčno žilni dogodek ali imajo kroglično umetno srčno zaklopko. Ocena tveganja za možgansko kap in tromboembolizme pri našem bolniku po lestvicah CHADS₂ in CHA₂DS₂-VASc ni visoka, zato je dvotirna terapija nesmiselna.

1. dan zdravljenja

Bolnik je zaradi neurejene antikoagulantne terapije prejel vitamin K, ki znižuje INR vrednost. Vendar bolnik prejema tudi zdravila, ki vstopajo v interakcije z varfarinom in

zvišujejo že tako visoke INR vrednosti. To so acetilsalicilna kislina, ki bi jo bilo potrebno ukiniti, alopurinol, ceftriakson, metronidazol, rosuvastatin in tramadol. Uvedba protimikrobne terapije ni bila primerna, saj ni uvedena v skladu s smernicami. Ne vemo zakaj so uvedli ramipril, tudi alopurinol ob sodelovanju kliničnega farmacevta verjetno ne bi bil uveden. Kombinacija ramiprila in alopurinola poveča možnost pojava preobčutljivostnih reakcij na alopurinol.

4. dan zdravljenja

Bolniku so dodali midazolam, promazin, metoklopramid in diazepam. Vzroka za uvedbo teh zdravil ne poznamo. Morda je bil bolnik zelo nemiren in je bruhal, vendar uvedba teh zdravil ni preiščena, saj učinkovine vstopajo v interakcije s tramadolom. Interakcija tramadola in metronidazola lahko povzroči dvig serumskih koncentracij tramadola, ki vstopa v interakcije z vsemi na novo uvedenimi učinkovinami. Kombinacija metoklopramida in promazina lahko poveča možnost za pojav nevroleptičnega malignega sindroma, midazolam, diazepam in tramadol pa lahko povzročijo serotoniniski sindrom, posledica katerega je lahko tudi neodzivnost, ki se je pojavila peti dan zdravljenja. Vzrok odkritega ICV pa bi lahko bila neurejena antikoagulantna terapija.

11. dan zdravljenja

Z bolnikom so po ukinitvi midazolama, promazina, diazepama in tramadola uspeli vzpostaviti kontakt. Enajsti dan zdravljenja so dodali fenoterolijev bromid in ipratropijev bromid, tietilperazin, levofloksacin in kvetiapin. Kvetiapin vstopa v interakcije kar s štirimi učinkovinami (ipratropij, tietilperazin, levofloksacin, metoklopramid). Uporaba levofloksacina in kvetiapina je kontraindicirana, saj povzroča podaljšanje QT intervala in povečuje tveganje za torsades de pointes. V kombinaciji kvetiapina z ipratropijem se lahko povečajo antiholinergični učinki kvetiapina (npr. zastoj urina, zaprtje, tahikardija, suha usta). S tietilperazinom deluje sinergistično in poveča parasimpatolitične učinke. Privede lahko do paralitičnega ileusa, povišane telesne temperature, vročinske kapi in do antiholinergičnega sindroma. Sočasna uporaba z metoklopramidom pa lahko vodi v razvoj

ekstrapiramidalnih učinkov (npr. diskinezije) ali nevroleptičnega malignega sindroma. Ob sodelovanju kliničnega farmacevta kvetiapin nikakor ne bi bil uveden v terapijo.

Bolnik je ta dan umrl.

Pri pregledu primerov smo opazili še naslednje izražene interakcije:

- flukonazol – fentanil: antimikotiki iz skupine derivatov triazola so inhibitorji izoencima CYP3A4 s katerim se presnavlja fentanil. Tako se lahko povečajo serumske koncentracije opioidnih analgetikov in s tem okrepijo opioidne učinke. Pri bolnici se je pojavilo zaprtje in hude bolečine v trebuhu.
- amiodaron – fentanil: prav tako kot flukonazol je amiodaron inhibitor izoencima CYP3A4, s katerim se presnavlja fentanil. Povečane plazemske koncentracije okrepijo njegove učinke. Pri bolnici je prišlo do respiratorne depresije.

5.4 Obrazci za naročilo protimikrobnih zdravil

Pri pregledu obrazcev za naročilo protimikrobnih zdravil, smo ugotovili, da se ne izpolnjujejo pravilno v celoti. Popolnoma pravilno izpolnjenih je bilo le 5 %. Največ napak smo zasledili v prvem delu protokola. Ugotovili smo, da bolnika le redko stehtajo in zapišejo njegovo težo. Podatke o predhodni terapiji so redko zapisovali, prav tako niso označili, če predhodne terapije ni bilo. Prav tako je bilo pomanjkljivo označeno ledvično in jetrno popuščanje. Ob oznaki empirična terapija velikokrat predpišejo daljši čas zdravljenja od 3 dni. V drugem delu protokola največkrat manjka oznaka izbranega zdravila z znakom x. Redkeje se pojavijo napake v odmerjanju (napačen odmerek, odmerni interval). V tretjem delu je največ napak pri podpisu, šifri in žigu zdravnika, večkrat manjka eno izmed teh, opazili pa smo tudi neskladje z žigom in podpisom. Manjka tudi podpis infektologa oziroma zdravnika specialista pri naročanju zdravil, ki jih lahko naročijo le ti. 10 obrazcev je vsebovalo napako, ki lahko resno ogrozi bolnika. V 9 primerih je bil naročen napačen odmerek ali odmerni interval, v enem primeru pa je bilo izdano napačno zdravilo. Pri 16 obrazcih smo opazili označeno intervencijo farmacevta. 8 intervencij se je nanašalo na napačno odmerjanje, kjer so s posvetom zdravnika ali infektologa izdali pravilno količino zdravila. 3 intervencije so bile zaradi predolgega predvidenega časa zdravljenja. V teh primerih je bilo izdano zdravilo za 3 dni v primeru empiričnega zdravljenja oziroma za 7

dni pri ciljanem zdravljenju. V 3 primerih zdravilo (imipenem, kaspofungin in posakonazol) ni bilo izdano, ker zdravila ni naročil infektolog oziroma specialist. Nočnih izdaj je bilo 85.

Pomembno bi bilo zagotoviti podajanje informacije farmacevtu vsaj o ledvični funkciji bolnika, saj bi tako imeli še dodaten nadzor nad nepravilnim odmerjanjem. V prvem delu obrazca bi bilo morda smiselno spremeniti označevanje okvarjene ledvične funkcije, ampak bi bilo potrebno vpisati GFR ali podati serumske koncentracije kreatinina. Ena izmed rešitev za bolj pravilno izpolnjene obrazce in zagotavljanje posredovanja pomembnih podatkov je elektronski obrazec, ki ga sistem ne sprejme, če ni v celoti pravilno izpolnjen.

6. SKLEPI

Delež pozitivnih kužnin je bil v skladu s pričakovanji le pri hemokulturah in sputumu. Pri ostalih kužninah smo pričakovali večji odstotek pozitivnih kužnin. Pri preverjanju primernosti odvzetih hemokultur in sputumov smo opazili, da je pri hemokulturah bil odstotek neprimerno odvzetih kužnin zanemarljiv, pri sputumih pa je ta odstotek kar visok. Morda bi bila potrebna večja pazljivost pri odvzemu. Izolati so lokalno značilni in v skladu s podatki v slovstvu. Pri povzročiteljih sepse so bili gram pozitivni mikroorganizmi v večjem odstotku kot smo pričakovali. Večkratno odporne bakterije so bile v manjšini, največ se jih je pojavilo v urinu odvzetem iz katetra.

Terapija je bila predpisana v skladu s smernicami v nižjem odstotku, kot smo pričakovali. Statistično smo dokazali vpliv pravilno predpisane terapije na učinkovitost zdravljenja. Vpliv pravočasno uvedene terapije na učinkovitost zdravljenja nam statistično ni uspelo dokazati, vendar naši rezultati kažejo, da je terapija uvedena v prvih 6 urah od sprejema učinkovita v višjem odstotku kot terapija uvedena kasneje. Opazili smo, da veliko bolnikov ob sprejemu ne stehtajo in jim ne izmerijo telesne višine, ki sta pomembna podatka za odmerjanje zdravil pri ledvičnem popuščanju. Premalo pozornosti je posvečene prevelikim odmerkom in interakcijam med zdravili. Pomanjkljivo je vodena dokumentacija o neželenih učinkih terapije, zato nismo mogli preveriti kako pogosto se le ti pojavljajo ob protimikrobni terapiji.

Ugotovili smo, da se nekatere potencialne klinične interakcije pri pacientih tudi izražajo. Poznavanje interakcij, pravilna interpretacija in ustrezno ukrepanje lahko reši marsikateri zaplet.

Za doseg pravilnega odvzema sputumov, večje skladnosti zdravljenja s smernicami in večji nadzor nad predpisano terapijo bi bilo morda smiselno večkratno seznanjanje osebja o pomembnosti optimalnega zdravljenja in učinkov le tega na bolnika.

Za boljše obvladovanje terapije in odmerjanja zdravil glede na ledvično funkcijo ter kontrolo in pravilno interpretacijo interakcij bi bilo smiselno v zdravstveni tim vključiti kliničnega farmacevta.

7. LITERATURA

- 1) Urabe A. Bone marrow suppression. Nihon rinsho. Japanese journal of clinical medicine 2003; 61.6: 949
- 2) St. Jude Children's Research Hospital. Infections in Immunocompromised Patients. <http://www.stjude.org/stjude/v/index.jsp?vnextoid=588d061585f70110VgnVCM1000001e0215acRCRD>. Dostop: 4.6.2013
- 3) Zdravje. Krvna slika – dragocene kapljice informacij. <http://www.zdravje.si/krvna-slika>. Dostop: 23.7.2013
- 4) Jezeršek Novaković B, Pajk B. Febrilna nevtropenija. ONKOLOGIJA / izobraževalni dnevi OI 2009; 1: 32-36
- 5) Kovačič U. Vnetje. Temelji patološke fiziologije 2009; 47-54.
- 6) Pribaković Brinovec R, idr. Nacionalno spremljanje bolnišnične porabe protimikrobnih zdravil. Priročnik o kazalnikih kakovosti 2010; 187-191
- 7) Portal za izobraževanje iz zdravstvene nege. Preprečevanje okužb in bolnišnična higiena drugi del. <http://www.zdravstvena.info/vsznj/preprecevanje-okuzb-in-bolnisnicna-higiena-drugi-del/>. Dostop: 23.9.2012
- 8) Miklavčič V. Preprečevanje nastanka in širjenja rezistentnih bakterijskih sevov in ostalih mikroorganizmov. Obzornik zdravstvene nege 1999; 33: 93-97
- 9) Pokrajac T, Kladnik M, Kolmančič K, Leban V, Leskovec M, Leštan Z. Bolnišnične okužbe. <http://www.mf.uni-lj.si/dokumenti/356d31180995ac6b5dead925384724d1.pdf>. Dostop: 23.9.2012
- 10) Krznar A. Bolnišnične okužbe v Splošni bolnišnici Celje 2011. Monitor 2012; 5: 31-35
- 11) ECDC. Using antibiotics responsibly, povzetek za splošno javnost. <http://ecdc.europa.eu/sl/eaad/antibiotics/Pages/facts.aspx?MasterPage=1>. Dostop: 23.7.2013

Klakočar L. Etiologija okužb in spremljanje skladnosti uporabe protimikrobnih zdravil s smernicami v Splošni bolnišnici Celje

12) Portal za izobraževanje iz zdravstvene nege. Bolnišnične okužbe, izolacija bolnika, ravnanje s posebnimi odpadki v bolnišnici. <http://www.zdravstvena.info/vsznj/bolnisnicne-okuzbe-izolacija-bolnika-ravnanje-s-posebnimi-odpadki-v-bolnisnici/>. Dostop: 4.6.2013

13) Siegl JD, Rhinehart E, Jackson M et al. Guideline for isolation precautions: preventing transmission of infectious agents in healthcare settings, 2007

14) Müller Premru M, Pirš M. Trendi izolatov iz hemokultur v obdobju 2008-2011 pri hematoloških bolnikih 2008-2011.

<http://www.hematologija.org/admin/files/news/pics/file/Muller%20Premru%20M%20j12.pdf>. Dostop: 29.5.2013

15) Portal za izobraževanje iz zdravstvene nege. Mikrobiologija vaja 1.del.

<http://www.zdravstvena.info/vsznj/mikrobiologija-vaje-1del/>. Dostop: 29.5.2013

16) Bouza E, Perez-Molina J, Munoz P. Report of ESGNI-001 and ESGNI-002 studies. Bloodstream infections in Europe. *Clinical microbiology and infection*, 1999, 5.s2: 2s1-2s12

17) Lesničar G, Blatnik J, Šibanc B. Sepsa na oddelku za infekcijske bolezni in vročinska stanja Splošne bolnišnice v Celju v letih 2000-2003. *Zdravniški vestnik*, 2005, 74: 27-32.

18) Mayo Clinic. Urinary tract infections (UTI).

<http://www.mayoclinic.com/health/urinary-tract-infection/DS00286>. Dostop: 9.6.2013

19) Lindič J. Bakterijske okužbe sečil pri odraslih. *Krka Med Farm* 2003; 24: Suppl 1: 11-62

20) Ronald A. The Etiology of Urinary Tract Infection: Traditional and Emerging Pathogens. *The American Journal of Medicine*; Volume 113, Issue 1, Supplement 1; 8 julij 2002: 14-19

21) Slovenski medicinski e-slovar. <http://www.lek.si/si/skrb-za-zdravje/medicinski-slovar/>. Dostop: 23.7.2013

22) Navodila za odvzem kužnin. <http://www.zzv-mb.si/images/150-navodila-za-odvzem-kuznin.pdf>. Dostop: 23.7.2013

Klakočar L. Etiologija okužb in spremljanje skladnosti uporabe protimikrobnih zdravil s smernicami v Splošni bolnišnici Celje

23) Tomič V, Šorli J. Diagnostična vrednost razmaza sputuma in endotrahealnega aspirata obarvanega po gramu. *Zdravniški vestnik* 2002; 71: 83–86

24) American thoracic society. Bronchoalveolar Lavage.

<http://www.thoracic.org/clinical/critical-care/critical-care-procedures/bronchoalveolar-lavage.php>. Dostop: 23.7.2013

25) Agency for Clinical Innovation. Non-Bronchoscopic Bronchi Alveolar Lavage (NB-BAL). <http://intensivecare.hsnet.nsw.gov.au/non-bronchoscopic-bronchi-alveolar-lavage-nb-bal>. Dostop: 23.7.2013

26) Dragaš A. Z. Oralna bakteriologija. DZS Ljubljana 1996; 7-13

27) Klemen M. Kakovost zdravljenja bolnikov z infekcijskimi boleznimi dihal. Univerza v Mariboru, 2010. <http://www.drmed-mb.org/wp-content/uploads/2010/10/Kakovost-zdravljenja-oku%C5%BEB-dihal-Klemen-za-dekanovo-nagrado-2010.pdf>. Dostop 13.6.2013

28) Medscape reference. Bacterial pneumonia.

<http://emedicine.medscape.com/article/300157-overview#a0102>. Dostop 13.6.2013

29) eZdravstvo.si. Atipične pljučnice.

http://www.ezdravstvo.si/index.php?object_id_poivedba_ucl=3213&object_id=3213§ion_id=5&prvastran=2. Dostop: 23.7.2013

30) Portal za izobraževanje iz zdravstvene nege. Pljučnica.

<http://www.zdravstvena.info/vsznj/pljucnica/>. Dostop: 23.7.2013

31) WebMD. Skin and Wound Cultures. <http://www.webmd.com/a-to-z-guides/skin-and-wound-cultures> . Dostop 1.7.2013

32) Bowler, P. G.; Duerden, B. I.; Armstrong, D. G. Wound microbiology and associated approaches to wound management. *Clinical microbiology reviews*, 2001, 14.2: 244-269.

33) Hrastnik M. Odvzem kužnin in rokovanje z njimi. Zbornik mentorji kot spodbujevalci razvoja profesionalnih kompetenc, 2012, 109-113.

Klakočar L. Etiologija okužb in spremljanje skladnosti uporabe protimikrobnih zdravil s smernicami v Splošni bolnišnici Celje

34) EARS Net-resaults 2011.

http://www.ecdc.europa.eu/en/activities/diseaseprogrammes/arhai/presentations2011warsaw/arhai-networks-meeting_plenary-session-two-2-oler-heuer.pdf. Dostop: 1.7.2013

35) Kolman J, Klavs I. Večkratno odporne bakterije v Sloveniji.

http://www.mz.gov.si/fileadmin/mz.gov.si/pageuploads/Posveti_konference_2010/NK_antibiotiki_181110/J._Kolman_-_Večkratno_odporne_bakterije_v_Sloveniji.pdf. Dostop: 1.7.2013

36) Čižman M, Beović B. Kako predpisujemo protimikrobna zdravila v bolnišnicah. Sekcija za kemoterapijo Slovenskega zdravniškega društva. Ljubljana, 2007.

37) Jereb M. Antibiotično zdravljenje na oddelkih za intenzivno zdravljenje v Sloveniji. 20. simpozij intenzivne medicine in 17. seminar intenzivne medicine za medicinske sestre in zdravstvene tehnike, zbornik predavanj, maj 2011: 13-14.

38) Rupnik B, Sotler Ž, Lejko-Zupanc T. Ocena pravilnosti in primernosti antibiotičnega predpisovanja pri odraslih bolnikih z bakterijskimi okužbami. Medicinski razgledi 2008; 47: 229–237

39) Šibanc B, Tratar F. Prikaz racionalne uporabe protimikrobnih zdravil v Splošni bolnišnici Celje. <http://www.angelfire.com/sc/infektolog/racional1.html>. Dostop: 7.7.2013

40) Beubler E. Arzneimittelinteraktionen im Alter. Wechselwirkungen werden meist ignoriert. Focus neuro geriatric 2009; 3 (3).

41) Irman Florjanc T, Stanovnik L. Interakcije med zdravili. <http://m.mf.uni-lj.si/dokumenti/99955c7aa61f40e3d136adf952c053c6.pdf>. Dostop: 6.7.2013

42) Mrhar A. Součinkovanje in pomembni stranski učinki antibiotikov ali klinično pomembne interakcije protimikrobnih zdravil.

http://www.szpz.info/content/2012/prof_mrhar-soucinkovanje_in_pomembni_stranski_ucinki_antibiotikov.pdf. Dostop: 28.7.2013

43) Splošna bolnišnica Celje. Oddelek za hematologijo in onkologijo. <http://www.sb-celje.si/index.php?id=596>. Dostop: 20.9.2012

Klakočar L. Etiologija okužb in spremljanje skladnosti uporabe protimikrobnih zdravil s smernicami v Splošni bolnišnici Celje

44) Zavod za zdravstveno varstvo Celje. Navodila za odvzem in transport vzorcev.

[http://www.zzv-ce.si/sites/www.zzv-](http://www.zzv-ce.si/sites/www.zzv-ce.si/files/navodila_za_odvzem_in_transport_vzorcev.pdf)

[ce.si/files/navodila_za_odvzem_in_transport_vzorcev.pdf](http://www.zzv-ce.si/files/navodila_za_odvzem_in_transport_vzorcev.pdf). Dostop: 21.5.2013

45) Urinski kateter in preprečevanje okužb.

http://www.mz.gov.si/fileadmin/mz.gov.si/pageuploads/mz_dokumenti/delovna_podrocja/zdravstveno_varstvo/zdravstveno_varstvo_v_posebnih/NAKOBO_september_2010/MZ_pogl_7.1_Urinske_okuzbe_2009.pdf . Dostop: 21.5.2013

46) Zdravstvena.info. Mikrobiologija zapiski 2012.

<http://www.zdravstvena.info/vsznj/mikrobiologija-zapiski-2012-za-mikrobiologijo-zapiski-gradivo/>. Dostop: 21.5.2013

47) Logar M. Okužbe sečil. http://www.szpz.info/content/2012/doc_logar-okuzbe_secil.pdf. Dostop: 21.5.2013

48) Uranjek J, Kasnik D. Pljučnica povzročena s *Candido krusei*, kot zaplet zdravljenja tubo-ovarijskega abscesa – prikaz primera. Zdravniški vestnik 2006; 75: 833-837

49) Falagas E. M. ESBL-producing organisms.

<http://www.thelancetconferences.com/hai/pdfs/falagas.pdf>. Dostop: 22.5.2013

50) AmpC ESBL.

<http://www.mecriticalcare.net/downloads/lectures/ESBLEnterobacteriaceae.pdf>. Dostop: 30.5.2013