

UNIVERZA V LJUBLJANI
FAKULTETA ZA FARMACIJO

MAJA BRATOŽ

**KLINIČNI IN EKONOMSKI VIDIK UPORABE
PROTIMIKROBNIH ZDRAVIL Z OMEJENIM
PREDPISOVANJEM V UNIVERZITETNEM
KLINIČNEM CENTRU LJUBLJANA**

DIPLOMSKA NALOGA

UNIVERZITETNI ŠTUDIJ FARMACIJE

Ljubljana, 2014

UNIVERZA V LJUBLJANI
FAKULTETA ZA FARMACIJO

MAJA BRATOŽ

**KLINIČNI IN EKONOMSKI VIDIK UPORABE
PROTIMIKROBNIH ZDRAVIL Z OMEJENIM
PREDPISOVANJEM V UNIVERZITETNEM KLINIČNEM
CENTRU LJUBLJANA**

**CLINICAL AND ECONOMIC ASPECT OF USE OF
ANTIMICROBIALS WITH RESTRICTED USE IN
UNIVERSITY MEDICAL CENTER OF LJUBLJANA**

DIPLOMSKA NALOGA

Ljubljana, 2014

Diplomsko nalogo sem opravljala na Fakulteti za farmacijo pod mentorstvom doc. dr. Igorja Locatellija, mag. farm. in v UKC Ljubljana pod somentorstvom asist. mag. Andreje Čufar, mag. farm., spec.

Zahvaljujem se mentorju doc. dr. Igor Locatelliju, mag. farm. in somentorici asist. mag. Andreji Čufar, mag. farm., spec. za vso pomoč in nasvete pri izdelavi diplomske naloge ter Polonci Goršič in Eriki Fattori, mag. farm. za posredovanje podatkov.

Zahvaljujem se družini za omogočanje študija ter vso pomoč in podporo in fantu Petru Durnu, ki mi vedno stoji ob strani. Zahvaljujem se tudi vsem prijateljem za spodbudo in dobro voljo, predvsem Živi Valenčič in Nataši Ukota za vso pozornost in pomoč pri študiju.

Izjava

Izjavljam, da sem magistrsko nalogo samostojno izdelala pod mentorstvom doc. dr. Igorja Locatellija, mag. farm. in somentorstvom asist. mag. Andreje Čufar, mag. farm., spec.

Ljubljana, avgust 2014

Maja Bratož

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

Član komisije: asist. dr. Stane Pajk, mag. farm.

VSEBINA

1. UVOD	1
1.1. RAZVOJ MIKROBIOLOŠKE ODPORNOSTI	1
1.1.1. STANJE V SLOVENIJI.....	2
1.2. ZDRAVLJENJE Z ANTIBIOTIKI.....	3
1.3. KRITIČNO POMEMBNA PROTIMIKROBNA ZDRAVILA TER ANTIBIOTIKI Z OMEJENIM PREDPISOVANJEM	4
1.3.1. RABA KRITIČNO POMEMBNIH PROTIMIKROBNIH ZDRAVIL V SLOVENIJI.....	8
1.4. PROTIMIKROBNI SKRBNIŠKI PROGRAMI (ang. ASP-Antimicrobial Stewardship Programs)	9
1.4.1. METODE SKRBNIŠKEGA PROGRAMA.....	10
1.4.2. PREDHODNA ODOBRITEV OZ. ADMINISTRATIVA OMEJITEV	12
1.4.3. SPROTNO OCENJEVANJE IN POVRATNE INFORMACIJE	13
1.4.4. REZULTATI PROGRAMA	13
1.5. UPORABA PROTIMIKROBNIH IN PROTIGLIVIČNIH ZDRAVIL Z OMEJENIM PREDPISOVANJEM V UKC LJUBLJANA	14
2. NAMEN DELA.....	16
3. MATERIALI IN METODE	17
3.1. KLINIČNO OKOLJE	17
3.2. NABOR PODATKOV	18
3.3. VREDNOTENJE PORABE PROTIMIKROBNIH ZDRAVIL Z OMEJENIM PREDPISOVANJEM.....	19
3.3.1. DNEVNA DEFINIRANA DOZA (ang. DDD - DAILY DEFINED DOSE)	20
3.3.2. VREDNOTENJE REZULTATOV	21
4. REZULTATI.....	22
4.1. LISTE PROTIMIKROBNIH ZDRAVIL Z OMEJENIM PREDPISOVANJEM V SLOVENSKE BOLNIŠNICAH.....	22
4.2. PREGLED POJAVNOSTI POSAMEZNIH DIAGNOZ PRI ZDRAVLJENJU S PROTIMIKROBNIMI ZDRAVILI Z OMEJENIM PREDPISOVANJEM	23
4.3. PREGLED UPORABE/PORABE POSAMEZNIH ZDRAVILNIH UČINKOVIN Z OMEJENIM PREDPISOVANJEM	24

4.3.1.	PREGLED UPORABE GLEDE NA LETNI DDD ZDRAVILNIH UČINKOVIN, RAZDELJENIH PO ATC KLASIFIKACIJI	24
4.3.3.	PREGLED UPORABE UČINKOVIN GLEDE NA LETNI DDD.....	27
4.3.4.	PREGLED PREDPISOVANJA POSAMZNIH RA PRI DOLOČENIH DIAGNOZAH.....	28
4.4.	PREGLED STROŠKOV ZDRAVLJENJA S PMZ Z OMEJENIM PREDPISOVANJEM V UKC LJUBLJANA	29
4.5.	PREGLED POJAVLJANJA ODPORNOSTI PRI ZDRAVLJENJU S PMZ Z OMEJENIM PREDPISOVANJEM V UKC LJUBLJANA V LETIH 2011–2013	31
4.5.1.	PREGLED VRTSE ODPORNOSTI IN UČINKOVIN, S KATERIMI SE JE ODPORNOST ZDRAVILA	31
4.5.2.	PREGLED POJAVLJANJA ODPORNOSTI PO KLINIČNIH ODDELKIH.....	32
4.6.	PREGLED UPORABE/PORABE ZDRAVIL Z OMEJENIM PREDPISOVANJEM PO POSAMEZNIH KLINIKAH OZIROMA KLINIČNIH ODDELKIH.....	33
4.6.2.	PREGLED UPORABE PROTIMIKROBNIH ZDRAVIL NA POSAMEZNIH KLINIKAH OZIROMA KLINIČNIH ODDELKIH GLEDE NA LETNI DDD.....	36
4.6.4.	IZBOR KLINIČNIH ODDELKOV, NA KATERIH SE JE UPORABA / PORABA PROTIMIKROBNIH UČINKOVIN Z OMEJENIM PREDPISOVANJEM V LETIH 2013-2011 NAJBOLJ POVEČALA.....	40
4.7.	PODATKI ZA IZBRANE ODDELKE.....	41
4.7.1.	PODATKI ZA KO ZA ABDOMINALNO KIRURGIJO	42
4.7.2.	PODATKI ZA TORAKALNO KIRURGIJO	45
5.	RAZPRAVA	49
6.	SKLEPI	56
7.	LITERATURA.....	57
8.	PRILOGA.....	59

SEZNAM PREGLEDNIC

Preglednica I: Seznam kritično pomembnih protimikrobnih zdravil.	5
Preglednica II: Pregled list PMZ z omejenim predpisovanjem različnih slovenskih bolnišnic v letu 2013.	22
Preglednica III: Pregled pojavnosti osnovnih diagnoz, zaradi katerih se je protimikrobno zdravilo z omejenim predpisovanjem izdalo po padajočih vrednostih v letu 2013.....	24
Preglednica IV: Pregled uporabe glede na letni DDD zdravilnih učinkovin, razvrščenih po ATC klasifikaciji.	25
Preglednica V: Pregled porabe zdravil z omejenim predpisovanjem glede na letno število obravnav.	26
Preglednica VI: Pregled uporabe zdravil z omejenim predpisovanjem glede na letni DDD zdravila.	27
Preglednica VII: Pregled primerov zdravljenja posameznih okužb z določenimi RA v letu 2013.	28
Preglednica VIII: Pregled učinkovin z omejenim predpisovanjem v letu 2013 po padajočih letnih stroških.	29
Preglednica IX: Pregled učinkovin z omejenim predpisovanjem v letu 2013 po padajočih stroški/ DDD.....	30
Preglednica X: Pojavljanje odpornosti in protimikrobna zdravila, ki so se v teh primeri uporabila v letih 2011-2013.....	31
Preglednica XI: Pojavljanje odpornosti na posameznih klinikah in kliničnih oddelkih.....	32
Preglednica XII: Pregled porabe protimikrobnih zdravil z omejenim predpisovanjem na posameznih klinikah oz. kliničnih oddelkih glede na število letnih primerov.	34
Preglednica XIII: Pregled uporabe protimikrobnih zdravil z omejenim predpisovanjem na posameznih klinikah oz. kliničnih oddelkih glede na skupni letni DDD izdanih zdravil. ..	36
Preglednica XIV: Pregled uporabe protimikrobnih zdravil z omejenim predpisovanjem glede na vrednosti razmerja celotnega letnega DDD-ja na posameznih klinikah oz. kliničnih oddelkih in števila letnih primerov na tem oddelku.	38
Preglednica XV: Pregled števila letnih primerov, v katerih so se predpisala protimikrobna zdravila z omejenim predpisovanjem na oddelkih, kjer se je število primerov v letih 2011- 2013 najbolj povečalo.....	40

Preglednica XVI: Pregled vrednosti letnih DDD protimikrobnih zdravil z omejenim predpisovanjem na oddelkih,, kjer je vrednost DDD v letih 2011-2013 najbolj povečala..	41
Preglednica XVII: Pregled uporabe posameznih zdravil na KO za abdominalno kirurgijo v letih 2011-2013.....	42
Preglednica XVIII: Pregled pojavljanja vrste okužb na oddelku za abdominalno kirurgijo v letih 2011-2013.....	43
Preglednica XIX: Pregled uporabe posameznih RA na kliničnem oddelku za abdominalno kirurgijo v letih 2011-2013.....	44
Preglednica XX: Pregled št. letnih primerov na pododdelkih KO za abdominalno kirurgijo v letih 2011-2013.....	44
Preglednica XXI: Pregled uporabe posameznih zdravil na KO za torakalno kirurgijo v letih 2011-2013.....	45
Preglednica XXII: Pregled pojavljanja posameznih okužb na KO za torakalno kirurgijo v letih 2011-2013.....	46
Preglednica XXIII: Pregled uporabe posameznih uč. na KO za torakalno kirurgijo v letih 2011-2013.....	47
Preglednica XXIV: Pregled pojavljanja odpornosti na oddelku za torakalno kirurgijo v letih 2011 – 2013.	47
Preglednica XXV: Pregled pojavljanja posameznih okužb ter protimikrobnih zdravil z omejenim predpisovanjem, s katerimi so se okužbe na torakalni kirurgiji v letih 2011-2013 zdravile.	48

POVZETEK

PMZ so med najpogostejše predpisanimi zdravili v zdravstvenih institucijah. Vendar je vse večja uporaba teh zdravil privedla do mikrobiološke odpornosti nanje in prihaja do primerov, kjer je za zdravljenje okužb, povzročenih z odpornimi sevi na voljo le še nekaj redkih učinkovin. Zato so ukrepi na tem področju nujni. Vse več bolnišnic tako uveljavlja listo protimikrobnih zdravil z omejenim predpisovanjem, na kateri so zdravila, ki se predpisujejo le v natančno določenih primerih in pod posebnim nadzorom. To je tudi eden osnovnih predlogov tako imenovanih Protimikrobnih skrbniških programov, ki jih vpeljuje vse več bolnišnic po svetu in so v nekaterih državah obvezni. Ti spodbujajo ustrezno rabo protimikrobnih zdravil z namenom izboljšanja izidov zdravljenja pri bolnikih, zmanjševanje neželenih učinkov in nepotrebnih stroškov zdravljenja ter omejevanja protimikrobne rezistence. Poleg higiene so ključna strategija za omejevanje nastajanja odpornosti.

V retrospektivni študiji smo za leta 2011-2013 preverjali porabo/uporabo protimikrobnih učinkovin z omejenim predpisovanjem in ugotavljali poraba/uporaba katera protimikrobnih zdravila, pri katerih diagnozah in na katerih oddelkih se je v zadnjih letih najbolj povečala. Celokupna letna vrednost DDD vseh protimikrobnih zdravil na UKC Ljubljana se je sicer leta 2013 v primerjavi z letom 2011 zmanjšala, vendar se je vrednost DDD nekaterih učinkovin v teh letih precej zvišala. To se nanaša predvsem na piperacilin/tazobaktam ter ciprofloksacin. Prav tako smo na določenih oddelkih ugotovili precejšen porast. Najvišji porast porabe glede na število letnih primerov, v katerih je bilo protimikrobno zdravilo z omejeni predpisovanjem izdano, je bil opazen na Kirurški kliniki, na Kliničnem oddelku za abdominalno kirurgijo, najvišji porast uporabe glede na letno število DDD pa na Kliničnem oddelku za torakalno kirurgijo. Z obema predstojnikoma smo se sestali in ju seznanili z našimi rezultati. Predlagali smo jima posodobitev računalniškega programa, v katerega se vnaša vse primere, ki se na kliničnem oddelku zdravijo, s funkcijami, ki bi sproti račuale porabo/uporabo protimikrobnih zdravil in podajale rezultate na primer enkrat mesečno oziroma obveščale, ko bi dejanska poraba/uporaba presegala določene vrednosti, ki bi jih vnaprej določili za sprejemljive. Pravzaprav bi to predlagali vsem kliničnim oddelkom, saj bi na ta način lažje spremljali porabo/uporabo in ukrepali, ko je to potrebno. Na koncu smo predali tudi priporočila za posodobitev informacijskega sistema, ki vsebuje podatke o zdravljenju vseh pacientov s protimikrobnimi zdravili z omejenim predpisovanjem z vseh kliničnih oddelkov UKC Ljubljana.

ABSTRACT

Antimicrobial agents are one of the most prescribed medications in health institutions, but the increasing use of these medications lead to microbiological resistance. In some cases the infections, caused by resistant strains, can only be treated by some rare agents. Consequently, measures in this area are necessary. More and more hospitals therefore use a list of antimicrobial medications with restricted use, which includes medications that are prescribed only in specific cases and under special surveillance. This is also one of the basic proposals of the so-called Antimicrobial stewardship programs, which are enforced by a growing number of hospitals around the world and are mandatory in some countries. They encourage the appropriate use of antimicrobials in order to improve treatment outcomes in patients, reduction of side effects and unnecessary costs of treatment and limitation of antimicrobial resistance. Together with hygiene they are the key strategy for limiting the formation of resistance.

In a retrospective study, we examined the consumption/use of antimicrobial agents with restricted use for the years 2011-2013. We established in which antimicrobials, which diagnosis and at which departments the consumption/use in recent years increased the most. The total annual value of the DDD of antimicrobial agents in UKC Ljubljana (UKCL) has otherwise decreased in 2013 compared to 2011, but certain antibiotics and at certain departments there was a significant increase. The highest increase in consumption refers to piperacilin/tazobactam and ciprofloxacin. The highest increase of number of annual cases in which the antimicrobial agent with restricted use was issued, was noticed at the Surgery Clinic - Clinical Department (CD) of Abdominal Surgery. The highest increase in the use, according to the annual value of the DDD, was noticed at the CD of Thoracic Surgery. We had a meeting with the Heads of both departments and we presented them our results. We suggested the update of the computer program, in which all the cases that are treated at the clinical department are entered, with functions that would calculate the consumption/use of antimicrobial medications and present the results, for example once a month, or inform when the actual use exceeds certain value, which would be in advance determined as acceptable. In fact, we would suggest this to all clinical departments, because this would make it easier to track the consumption/use and take measures when needed. Finally, we handed over the recommendations to update the information system that contains data on the treatment of all patients with antimicrobials with restricted use at all clinical departments of the UKCL.

SEZNAM OKRAJŠAV

OKRAJŠAVA

RAZLAGA

bakt.	bakterija/bakterijski
BOD	bolnišnično oskrbnih dni
CDC	Centers for Disease Control and Prevention
CDSS	clinical decisions support software
DDD	definiran dnevni odmerek (ang. daily defined dose)
<i>E. coli</i>	<i>Escherichia coli</i>
ESBL	laktamaze beta z razširjenim spektrom
gen.	generacija
IDSA	Infectious Diseases Society of America
KO	klinični oddelek
KOPB	kronična obstruktivna pljučna bolezen
mRNK	sporočilna ribonukleinska kislina
MO	mikroorganizem
MRSA	na meticilin odporni sevi <i>Staphylococcus aureus</i>
OŽS	osrednji živčni sistem
PMZ	protimikrobna zdravila
RA	rezervni antibiotiki
SHEA	Society for Healthcare Epidemiology of America
SZO	Svetovna zdravstvena organizacija (ang. WHO World health organization)
tRNK	prenašalna ribonukleinska kislina
UKCL	Univerzitetni klinični center Ljubljana
VISA	<i>Staphylococcus aureus</i> z zmanjšano občutljivostjo na vankomicin
VRE	na vankomicin odporni enterokoki
VRSA	na vankomicin odporni sevi <i>Staphylococcus aureus</i>

1. UVOD

1.1. RAZVOJ MIKROBIOLOŠKE ODPORNOSTI

Odkritje protimikrobnih zdravil v začetku 20. stoletja je zagotovo eden najpomembnejših dosežkov sodobne medicine, saj je v veliki meri zmanjšalo smrtnost zaradi infekcij, ki so bile eden glavnih razlogov smrti ljudi vseh starosti (1). Začelo se je z odkritjem penicilina leta 1928, ki je prvo življenje rešil 14. 3. 1942, v naslednjih dveh letih pa je njegova uporaba postala množična. Kmalu se je začelo vlagati v razvoj novih protimikrobnih učinkovin in dobivali smo vedno nove skupine le-teh, kar je privedlo do strmega naraščanja uporabe antibiotikov pri ljudeh. Posledica tega pa je bil hiter razvoj odpornosti nekaterih bakterijskih sevov (prvi odporni sevi *Staphylococcus aureus* so bili odkriti že leta 1947, le 4 leta po začetku množične uporabe) (2). Običajna pa je postala tudi raba antibiotikov pri živalih, ki so del človekove prehranjevalne verige, kar je verjetno močno vplivalo na razvoj odpornih sevov bakterij, odgovornih za nastanek zoonoz (3).

Protimikrobna zdravila so še vedno med najpogosteje predpisanimi zdravili na vseh ravneh zdravljenja. Zato je izbira ustreznega zdravila zelo pomemben korak pri zagotavljanju najboljših možnosti ozdravitve pacientov, preprečevanju porasta rezistence mikroorganizmov in ne nazadnje pri preprečevanju nastanka dodatnih stroškov zdravljenja. Ocenjujejo namreč, da do 50% bolnikov v bolnišnicah protimikrobnih zdravil ne prejema pravilno, kar je razlog za dodaten razvoj bakterijske rezistence, ki je v 21. stoletju dobila že zelo zaskrbljujoče razsežnosti (4). Med najpomembnejšimi odpornimi sevi so proti meticilinu odporni stafilokoki, npr. *Staphylococcus aureus* (MRSA), ki je pogosto odporen tudi na številne druge antibiotike in predstavlja zato velik higienski, terapevtski in ekonomski problem. Zanj ostaja na razpolago le še vankomicin, a so leta 1996 izolirali *S. aureus* z zmanjšano občutljivostjo nanj (VISA) ter leta 2002 sev s popolno odpornostjo proti vankomicinu (VRSA). Vedno bolj zaskrbljujoč postaja tudi pojav nekaterih proti vankomicinu odpornih enterokokov (VRE), na penicilin odpornih streptokokov, npr. *Streptococcus pneumoniae*, in enterokokov ter tako imenovane ESBL (Extended-spectrum beta-lactamase) bakterije (3). To so enterobakterije, ki zelo pogosto izražajo gene, kateri nosijo zapis za β -laktamazo, encim, odgovoren za rezistenco na peniciline. Vendar so sredi

80-ih let odkrili široko-spektralno β -laktamazo, ki hidrolizira tudi velik spekter cefalosporinov (cefotaksim, ceftriakson, ceftazidim) ter monobaktame (aztreonam). ESBL je navadno kodirana v plazmidu, ki pogosto vsebuje tudi nekatere druge gene, odgovorne za rezistenco na antibiotike drugih skupin (npr. aminoglikozide). Zato so možnosti za zdravljenje čedalje bolj omejene (3).

Pri razvoju bakterijske rezistence velja omeniti dejstvo, da je odpornost bakterij proti antibiotikom pri bolnišničnih okužbah pogostejša kot pri zunaj bolnišničnih okužbah, z najvišjo stopnjo na bolnišničnih oddelkih, kjer je tudi poraba antibiotikov najvišja in je zato neustrezno izkustveno antibiotično zdravljenje dejavnik tveganja raznih zapletov in pojava hujših oblik bolezni na oddelkih ter celo smrtnosti na oddelkih za intenzivno zdravljenje. Poleg tega so za rezistentne bolnišnične okužbe bolj dovzetni bolniki, ki so se v preteklosti pogosteje zdravili z antibiotiki. Verjetnost kolonizacije z odpornimi bakterijami pa v veliki meri poveča tudi dalj časa trajajoče zdravljenje z antibiotiki (5). Glede na to, da razvoj novih protimikrobnih zdravil nikakor ne dohaja vse večje odpornosti mikroorganizmov, je še kako pomembna racionalna uporaba protimikrobnih zdravil (PMZ), ki bi upočasnila razvoj odpornosti mikroorganizmov (MO) in bi imela pozitiven vpliv na samo zdravljenje in na znižanje stroškov zdravljenja.

1.1.1. STANJE V SLOVENIJI

Med letoma 2008 in 2010 je bil opazen porast MRSA s 7 na 12 %. Konstantno narašča tudi odpornost *E. coli* proti cefalosporinom tretje generacije (ESBL sevi). Pri *Klebsiella pneumoniae* pa je bil v letu 2010 znižan delež ESBL pozitivnih bakterij z 31,7 na 21,9 %. Prav tako je bil opazen trend upadanja deleža proti vankomicinu odporne bakterije *Enterococcus faecium*, kar lahko predpišemo tudi dejstvu, da se je v Sloveniji v teh letih zmanjšala skupna uporaba antibiotikov, predvsem pri ambulantnem predpisovanju (6).

V UKC Ljubljana se vsako leto izvaja epidemiološko spremljanje bolnišničnih okužb. Poudarek je na spremljanju pojavnosti MRSA, ESBL in VRE po posameznih klinikah in kliničnih oddelkih. Podatke podajo v mesečnih incidencah na 1000 bolnišničnih dni (BOD). Število novo odkritih primerov okužbe oz. kolonizacije z MRSA se je v letu 2013 zmanjšalo, medtem ko je bila incidenca ESBL bakterij v porastu. Zaznali so tudi sporadične primere

večkratno odpornih bakterij, ki izločajo karbapenemaze, a so širjenje v bolnišnici uspeli omejiti. Pojavnost večkratno odporne bakterije *Acinetobacter baumannii* je bila v tem letu manjša, kakor tudi pogostost okužb z VRE (7).

1.2. ZDRAVLJENJE Z ANTIBIOTIKI

Antibiotiki po ATC klasifikaciji spadajo v najobsežnejšo podskupino skupine J – ZDRAVILA ZA SISTEMSKO ZDRAVLJENJE INFEKCIJ, in sicer v J01 ZDRAVILA ZA SISTEMSKO ZDRAVLJENJE BAKTERIJSKIH INFEKCIJ. Le-ta se deli dalje glede na mehanizem delovanja učinkovin:

- J01A - Tetraciklini delujejo na gramnegativne in grampozitivne bakterije. Vežejo se na ribosomsko podenoto 30 S in s tem preprečijo vezavo tRNK, kar pa je nujno za sintezo bakterijskih beljakovin. Njihov učinek je bakteriostatičen.
- J01C - Betalaktamski antibiotiki, penicilini.
- J01D - Drugi betalaktamski antibiotiki. Vsi betalaktamski antibiotiki delujejo baktericidno prek inhibicije transpeptidaze, encima, ki povezuje peptidoglikane pri tvorbi bakt. celične stene. Največja slabost njihove uporabe je sposobnost nekaterih bakterij za razvoj betalaktamaze, ki cepi betalaktamski obroč v učinkovini in tako onemogoči njihovo delovanje. Zato betalaktamske antibiotike včasih uporabljamo v kombinaciji z zaviralci betalaktamaz (klavulanska kislina, sulbaktam).
- J01E - Sulfonamidi in trimetoprim motijo sintezo folne kisline, ki je nujna za sintezo nukleinskih kislin in tako onemogočajo razmnoževanje bakterij.
- J01F - Makrolidi, linkozamidi in streptogramini delujejo bakteriostatično prek vezave na ribosomsko podenoto 50 S, s čemer preprečijo vezavo mRNK na ribosom, kar privede do prekinitve sinteze bakterijskih beljakovin.
- J01G - Aminoglikozidni antibiotiki imajo podoben mehanizem delovanja, kot tetraciklini, prav tako se namreč vežejo na 30 S ribosomsko podenoto, vendar se sinteza beljakovin tu ne ustavi. Nastajajo nefunkcionalne beljakovine, ki jih bakterije ne morejo uporabljati ali so zanje toksične. Delujejo baktericidno.
- J01M - Kinolonske protimikrobne učinkovine zavirajo delovanje giraze, encima, ki sodeluje pri podvajanju bakterijske deoksiribonukleinske kisline (DNK).

- J01R - Kombinacije antibiotikov.
- J01X - Druge protimikrobne učinkovine (8).

Kriteriji izbire zdravil so vezani na povzročitelja okužbe, mesto okužbe, varnost, pacientovo sodelovanje pri zdravljenju, vpliv na odpornost ter ceno zdravila, pri čemer se zdravniki najpogosteje naslanjajo na že podobne rešene primere, čemur pravimo izkustveno zdravljenje (9). Le-to upošteva anatomsko mesto okužbe, mesto pridobitve okužbe (dom/bolnišnica), prejšnje antibiotične terapije, odpornost bakterij ter ali gre za blago do zmerno hudo okužbo ali za hudo okužbo. Pomembne so seveda tudi farmakodinamične lastnosti učinkovine (baktericidni/bakteriostatični učinek) ter varnost (morebitne alergične reakcije, ozko terapevtsko okno) zdravila. Zelo pomembna odločitev je tudi način aplikacije, ki je odvisen od farmakokinetičnih lastnosti učinkovine in od bolnikovega sodelovanja pri zdravljenju (9).

Pri izkustvenem zdravljenju na povzročitelja sklepamo glede na podatke iz literature in izkušnje. Tu je prioriteto zdravljenje prve izbire, obstajajo pa navadno tudi druge možnosti zdravljenja oz. druga zdravila, ki se jih predpiše, če je bolnik na zdravilo izbire preobčutljiv oz. ga ne prenaša, če zdravilo ne prinese ustreznih rezultatov oz. če je znano, da je povzročitelj proti zdravilu izbire odporen. Nasprotno izkustvenemu zdravljenju je usmerjeno zdravljenje, kjer nam je povzročitelj znan, saj vzamemo pred začetkom zdravljenja okužbe kužnino. Tu je terapija izbire najbolj učinkovit in najbolj ozkospektralen antibiotik (9).

1.3. KRITIČNO POMEMBNA PROTIMIKROBNA ZDRAVILA TER ANTIBIOTIKI Z OMEJENIM PREDPISOVANJEM

Protimikrobna rezistenca je postala globalna skrb javnega zdravja in vpliva na uporabo protimikrobnih zdravil tako v humani kakor tudi v veterinarski medicini. Najbolj zaskrbljujoče je, ko se bakterijska odpornost pojavi pri za zdravljenje ljudi kritično pomembnih protimikrobnih učinkovinah. Zato Svetovna zdravstvena organizacija (ang. World Health Organization - WHO) vsakih nekaj let organizira srečanje strokovnjakov na tem področju z namenom posodobitve liste protimikrobnih zdravil, na kateri so protimikrobne učinkovine razdeljene glede pomembnosti uporabe v humani medicini. Pri tem upoštevajo, da ni nobena protimikrobna učinkovina oz. skupina protimikrobnih

učinkovin nepomembna. Razdeljene so v naslednje tri razrede: kritično pomembna, zelo pomembna in pomembna protimikrobna zdravila. Delitev se izvede na podlagi dveh kriterijev. Prvi kriterij je, da je učinkovina edina oz. ena izmed redkih alternativ za zdravljenje resnejših okužb pri človeku, drugi pa, da se protimikrobna učinkovina uporablja za zdravljenje okužb, povzročenih z organizmi, ki se prenašajo preko ne-človeških virov ali z organizmi, ki lahko iz ne-človeških virov pridobijo gene, odgovorne za protimikrobno rezistenco. Pri tem so učinkovine, ki ne ustrezajo nobenemu kriteriju, uvrščene v skupino »pomembnih protimikrobnih učinkovin«, tiste, ki ustrezajo enemu kriteriju, so uvrščene v skupino »zelo pomembnih protimikrobnih zdravil«, tiste, ki pa ustrezajo obema kriterijema, so uvrščene v skupino »kritično pomembnih protimikrobnih učinkovin«. Znotraj te skupine so določili tudi tri razrede protimikrobnih učinkovin, kjer je potreba po previdnosti pri uporabi največja. To so kinoloni, 3. in 4. generacija cefalosporinov ter makrolidi. Protimikrobne učinkovine so v skupine razvrščali glede na globalne kriterije, na lokalni ravni pa je v različnih geografskih regijah glede na lokalno mikrobiološko odpornost možno listo prilagoditi (10). Seznam kritično pomembnih protimikrobnih zdravil prikazuje spodnja preglednica. V preglednici so navedeni le nekateri predstavniki določenih skupin.

Preglednica I: Seznam kritično pomembnih protimikrobnih zdravil.

KRITIČNO POMEMBNA PROTIMIKROBNA ZDRAVILA		
<u>Aminoglikozidi</u>	<u>Fluorokinoloni in ostali kinoloni</u>	<u>Penicilinis (naravni, aminopenicilini in antipseudomonijski)</u>
amikacin	ciprofloksacin	amoksisicilin/klavulonol
gentamicin	moksifloksacin	ampicilin/sulbaktam
netilmicin	nalidiksna kislina	penicilin G
tobramicin	norfloksacin	penicilin V
streptomycin	pipemidna kislina	piperacilin/tazobaktam
<u>Karbapenemi in ostali penemi</u>	<u>Glikopeptidi</u>	<u>Polimiksini</u>
biapenem	teikoplanin	kolistin
doripenem	telavancin	polimiksin B
ertapenem	vankomicin	<u>Rifamicini</u>
meropenem	<u>Glicilciklini</u>	rifabutin
<u>Cefalosporini (3. in 4. gen.)</u>	tigeciklin	rifampin
cefepim	<u>Lipopeptidi</u>	rifaksim
cefiks	daptomicin	<u>Zdravila z delovanjem na bakterijo Mycobacterium tuberculosis in ostale</u>
cefoperazone/sulbaktam	<u>Makrolidi and ketolidi</u>	cikloserin
cefotaksim	azitromicin	etambutol
cefpirom	klaritromicin	etionamid
ceftarolin	eritromicin	izoniazid
ceftazidim	<u>Monobaktami</u>	para-aminosalicilna kislina
ceftibuten	aztreonam	pirazinamid
ceftriakson	karumonam	
<u>Ciklični estri</u>	<u>Oksazolidinoni</u>	
fosfomicin	linezolid	

Na pomembnost ukrepov Svetovne zdravstvene organizacije opozarja tudi Svet evropske skupnosti, ki je sprejel sklep, objavljen v Uradnem listu Evropske unije 22. junija 2012, o posledicah protimikrobne odpornosti v zdravstvenem in veterinarskem sektorju. Na tem mestu Svet Evropske skupnosti poudarja, da postaja mikrobiološka odpornost vse večji problem za zdravje ljudi in živali tako na evropski kot tudi na svetovni ravni. To se odraža v omejenih možnostih zdravljenja in slabšanju kakovosti življenja ter ima velike ekonomske posledice zaradi večanja stroškov zdravstvenega varstva in stroškov, povezanih z izgubo produktivnosti. Poleg tega priznava, da pretirana in neprimerna uporaba antibiotikov pospešuje razvoj protimikrobne rezistence in zato poudarja, da sta standardno testiranje odpornosti in mikrobiološka diagnoza nujna ukrepa za omejevanje začetnega izkustvenega zdravljenja in s tem zagotavljanje najustreznejše uporabe antibiotikov. Opozarja tudi naj se uporabo novih ter kritično pomembnih protimikrobnih zdravil tako v humani kot tudi v veterinarski medicini omejuje in predlaga, da bi se kritično pomembni antibiotiki v prihodnosti v največji možni meri uporabljali le v humani medicini. Evropski svet poziva članice, da pripravijo in izvajajo nacionalne strategije za zdravljenje ljudi in živali. To vključuje izvajanje nacionalnih smernic za zdravljenje s protimikrobnimi zdravili, klinično vzorčenje, diagnosticiranje in testiranje z namenom zagotavljanja protimikrobnega zdravljenja na podlagi mikrobioloških diagnoz in odpornosti, oblikovanje programov komuniciranja za izobraževanje in usposabljanje zdravstvenih in veterinarskih delavcev o primerni rabi protimikrobnih zdravil in o metodah za zmanjševanje prenosa patogenov in za nadzor okužb. Pri tem imata ključno vlogo higiena v humani in veterinarski medicini ter omejitev uporabe kritično pomembnih protimikrobnih zdravil le na primere, pri katerih je na podlagi rezultatov testiranja odpornosti in mikrobiološke diagnoze ugotovljeno, da nobena druga protimikrobna učinkovina ne bo učinkovita. V primerih akutnih okužb pri ljudeh ali živalih se kritično pomembna protimikrobna zdravila lahko uporabijo v začetnih fazah zdravljenja, če je to potrebno, vendar je potrebno njihovo uporabo v nadaljevanju ponovno oceniti in po možnosti zamenjati z drugo protimikrobno učinkovino (11).

Kritično pomembna PMZ naj bi tako uporabljali:

- pri izkustvenem zdravljenju hudih okužb, ko je pričakovan slab odziv na druge skupine PMZ oz. če je bila uporaba drugih PMZ neuspešna,

- ob opravljeni mikrobiološki preiskavi; po izolaciji povzročitelja se napravi test občutljivosti iz katerega izhaja ocena ali se nadaljuje z istim antibiotikom ali se spremeni terapijo,
- za kirurško profilakso le v posebnih okoliščinah.

Kot že omenjeno, je zelo pomembno, da se uporabo kritičnih PMZ v čim večji možno meri omeji le na humano medicino. Karbapenemski, lipopeptidni ter oksazolidinonski antibiotiki naj se v veterinarski medicini sploh ne bi uporabljali, v humani pa naj bi se njihova uporaba omejila le na okužbe z večkratno odpornimi bakterijami oz. zelo hude okužbe, kjer obstaja sum na večkratno odporne bakterije. Pomembno je tudi, da je časovni okvir terapije minimalen za ozdravljanje in da se izogibamo uporabi za indikacije, ki v povzetku temeljnih značilnosti zdravila niso navedene. Pri tem je naloga držav prilagajanje priporočil za zdravljenje okužb s temi zdravili, katerih odmerke morajo prilagoditi glede na tveganje za razvoj odpornosti in s tem seveda seznaniti predpisovalce (4).

Zaradi zgoraj omenjene vse večje rezistence mikroorganizmov, velike toksičnosti ter zelo visoke cene nekaterih PMZ, vse več bolnišnic in kliničnih centrov uveljavlja svojo tako imenovano listo protimikrobnih zdravil z omejenim predpisovanjem oz. žargonsko »listo rezervnih antibiotikov (v nadaljevanju RA)«. To so zdravila, ki se predpisujejo le v natančno določenih primerih in pod posebnim nadzorom. Na listo RA se tako v tujini, kot tudi v Sloveniji v glavnem uvrščajo cefalosporini 3. in 4. generacije, ureidopenicilin, monobaktami, karbapenemi 2. generacije (imipenem, meropenem), glikopeptidna antibiotika, nekateri aminoglikozidi ter nekatera novejša, zlasti zelo širokospektralna in draga protibakterijska zdravila. Razen protibakterijskih učinkovin vsebujejo bolnišnične liste RA tudi nekatera protiglivična zdravila, pri katerih je zaradi enakih razlogov potrebno omejevati njihovo prekomerno uporabo. Klinične indikacije za predpisovanje teh zdravil so hude polimikrobne okužbe z zapleti oz. okužbe povzročene z večkratno odpornimi bakterijami. Najpogostejše gre za okužbe dihal, okužbe v trebušni votlini, okužbe sečil, okužbe kože in podkožja, okužbe kosti in sklepov, okužbe sečil, okužbe centralnega živčnega sistema, sepsa ter febrilno nevtropenijo.

1.3.1. RABA KRITIČNO POMEMBNIH PROTIMIKROBNIH ZDRAVIL V SLOVENIJI

V Sloveniji se raba nekaterih kritičnih PMZ v zadnjih letih zmanjšuje. Lep primer za to so cefalosporini 3. generacije, pri katerih je poraba od leta 2006 padla za 44 % in sicer s 4,67 DDD/100 bolnišnično oskrbnih dni (BOD) na 2,63 DDD/100 BOD. Raba cefalosporinov 4. generacije je v teh letih med 0,38 – 0,72 DDD/100 BOD. Vendar so številke še vedno razmeroma visoke, saj je raba cefalosporinov 3. generacije v splošnih slovenskih bolnišnicah za leto 2012 3,42 DDD/100 BOD in je precej večja od na primer danskih splošnih bolnišnic, kjer je bila raba iste skupine zdravil v istem letu 1,07 DDD/100 BOD, medtem ko cefalosporinov 4. generacije v tem letu danske splošne bolnišnice sploh niso uporabljale. Trend upadanja je v Sloveniji opazen tudi pri fluorokinolonih, kjer se je poraba od leta 2006–2012 znižala za 14 % in sicer z 8,07 DDD/100 BOD na 6,92 DDD/1000 BOD (12).

Zelo zaskrbljujoča pa je močno naraščajoča raba karbapenemov, ki je v letih 2006-2012 narasla za kar 231 %, od 0,98 DDD/100 BOD na 2,27 DDD/100 BOD. Odpornost proti tej skupini zdravil je namreč problem svetovnih razsežnosti. V Sloveniji je sicer zaenkrat malo izolatov enterobakterij s karbapenemazami, vendar primeri iz tujine opozarjajo, da se številke lahko v zelo kratkem času izrazito povečajo, največji dejavnik tveganja za širjenje proti karbapenemom odpornih sevov pa je ravno obsežna poraba teh zdravil. Velja omeniti, da najbolj izstopa za 584 odstotni porast porabe meropenema od leta 2006 (od 0,13 DDD/100 BOD na 0,76 DDD/100 BOD) (12).

Raba karbapenemov se v Evropskih državah precej razlikuje, leta 2011 je bila najnižja na Nizozemskem (0,02 DDD/1000 prebivalcev na dan), v Sloveniji pa kar štirikrat večja (0,8 DDD/1000 prebivalcev na dan). Slovenske bolnišnice pa se glede rabe karbapenemov precej razlikujejo, v letu 2012 je bila najvišja na Onkološkem inštitutu s 4,10 DDD/100 BOD, sledi UKC Ljubljana s 3,14 DDD/100 BOD in Bolnišnica Topolšica z 2,44 DDD/100 BOD. Pri tem gre omeniti rezultate švicarske raziskave o odpornosti *Pseudomonas aeruginosa* proti karbapenemom, ki je pokazala, da je rezistenca tega MO pri ~1 DDD/100 BOD do 10%, pri porabi 2 DDD/100 BOD pa 20 – 30% , zato tem bolnišnicam grozi porast odpornosti do omenjene mere (12).

1.4. PROTIMIKROBNI SKRBNIŠKI PROGRAMI (ang. ASP-Antimicrobial Stewardship Programs)

Protimikrobni skrbniški programi so programi, ki spodbujajo ustrezno rabo protimikrobnih zdravil z namenom izboljšanja izidov zdravljenja pri bolnikih, zmanjšanja stranskih učinkov in nepotrebnih stroškov zdravljenja ter omejevanja protimikrobne rezistence. Poleg higiene so ključna strategija za omejevanje nastajanja odpornosti in preprečevanje oziroma zmanjševanje zdravstvenih infekcij (13). Izvajajo se v vse več bolnišnicah po svetu; v Evropi se je na primer leta 2006 začel izvajati projekt, imenovan »Internacionalni Antibiotični skrbniški programi za izvajanje strategij za ustrezno uporabo antibiotikov v bolnišnicah v državah članicah Evropske Unije« (ang. ABS International-implementing antibiotic strategies for appropriate use of antibiotics in hospitals in member states of the European Union), v katerega so bile vključene Avstrija, Belgija, Češka, Nemčija, Madžarska, Italija, Poljska, Slovenija in Slovaška (14). V Avstraliji so Protimikrobni skrbniški program od leta 2011 vključeni v Avstralsko Komisijo o Varnosti in Kakovosti v Nacionalnem Zdravstvenem Varstvu (ang. Australian Commission on Safety and Quality in Health Care's National Safety) ter Standarde za kakovostno zdravstveno storitev v bolnišnicah (ang. Quality Health Service Standards for Hospitals) in so eden od obveznih kriterijev pri pridobivanju bolnišnične akreditacije (15). Tudi v Združenih državah Amerike gredo stvari v podobno smer, saj po priporočilih Centra za nadzor in preprečevanje bolezni (ang. CDC - Centers for Disease Control and Prevention) skušajo v tekočem letu v vse bolnišnice vpeljati Antibiotične skrbniške programe (16).

Vključevanje bolnišnic širom sveta v skrbniške programe je eden najpomembnejših ukrepov v boju z mikrobiološko rezistenco, kajti le-ta spodbuja razsodno uporabo protimikrobnih zdravil, pri čemer je potrebno prilagajati terapijo posameznim pacientom, kar vključuje optimizacijo odmerkov in trajanja terapije. Programi so usmerjeni v optimalno zdravljenje trenutnih kot tudi bodočih pacientov, saj se konstantno izpopolnjujejo ter osvežujejo s sodobnimi podatki in na novo nastajajočimi smernicami. Po priporočilih se protimikrobni skrbniški program v bolnišnici organizira tako, da ima jasno podporo vodstva in odgovornega zdravnika in farmacevta ter infektologa in mikrobiologa, kadar je to potrebno. Bistvo programa je nadzorovano predpisovanje, omejitve porabe le na dokazano nujne primere, zmanjševanje uporabe v preventivne namene, uporabe »za vsak slučaj«, uporabe

izven humane medicine, npr. v veterini in proizvodnji živil. Te cilje se lahko doseže le s široko zastavljenim programom izobraževanja, osveščanja, informiranja, spremljanja in pravočasnega ukrepanja.

1.4.1. METODE SKRBNIŠKEGA PROGRAMA

Trenutno sta v program vključeni dve ključni metodi in sicer predhodna odobritev/formularna omejitev in sprotno ocenjevanje s povratnimi informacijami. Pri tem je zelo pomembno, da program vnaprej določi klinične in finančne cilje, da se predvidi vpliv obeh strategij na končne cilje. Večini programov je bil prvotni cilj zagotavljati ustrezno dodeljevanje sredstev. Antibiotiki namreč v povprečju obsegajo več kot 10% delež proračuna porabe zdravil, s Protimikrobnim skrbniškim programom pa se lahko že na bolnišnični ravni prihrani občutna količina finančnih sredstev. Veliko težje pa je dokazati uspešnost programa pri odpravljanju rezistence, saj se le-ta zmanjšuje zelo počasi, medtem ko narašča mnogo hitreje. Učinkovitost programa se lahko ugotavlja na nivoju posameznega bolnika, na nivoju ustanove ali na nacionalnem in celo na globalnem nivoju. Pri centraliziranem zdravstvenem sistemu, kot ga ima na primer Finska, so na makro nivojih že dokazali, da se delež rezistentnih sevov zmanjšuje pri omejevanju porabe določenih zdravil (17). Podobne zaključke lahko izpeljemo na lokalnem epidemiološkem nivoju, kjer se odporni mikroorganizmi pogosteje pojavljajo v institucijah ter znotraj institucij (npr. intenzivna nega), kjer je antibiotična poraba veliko bolj skoncentrirana. Tudi na nivoju posameznega pacienta so ugotovili, da gre največji delež porabe predpisati osebam, koloniziranim z odpornimi sevi ter da so bile osebe, kolonizirane z odpornimi sevi, v preteklosti večkrat zdravljene z antibiotiki (17).

Vzdrževanje cene antibiotičnega zdravljenja je za zagotavljanje primerne porabe teh zdravil nujna. Pri tem predstavlja cena zdravila direkten strošek pridobitve antibiotika. Bolnišnica lahko vpliva na porabo sredstev za protimikrobna zdravila oz. jo lahko zmanjša s tem, da komisija omeji uporabo dragih zdravil, ki ponujajo majhno prednost v primerjavi z drugimi, cenejšimi, a enako učinkovitimi zdravili. Ta pristop je bil v uporabi predvsem v začetnih letih razvoja teh smernic. Z zmanjševanjem sredstev se je hitro zmanjšala tudi neprimerna raba in z njo dnevni strošek zdravljenja na pacienta. Pri ocenjevanju stroškov protimikrobnega zdravljenja pa ne smemo upoštevati le cene, saj nam pravi vpogled v

celotne stroške zdravljenja dajejo šele posredni stroški. Ti so povezani z uporabo antibiotikov pri terapiji, pri čemer se upoštevajo tudi stroški za zdravljenje neželenih učinkov, podaljšanja hospitalizacije in stroškov zdravljenja morebitnih super infekcij. V indirektne stroške antibiotičnega zdravljenja vključujemo tudi stroške dodatnih preizkusov za preprečevanje super infekcij ter zmanjšano socialno produktivnost. Dejstvo je tudi, da imajo infekcije, povzročene z rezistentnimi mikroorganizmi, težje posledice od tistih, katerih vzrok so na antibiotike občutljivi organizmi. Te posledice se merijo v daljši hospitalizaciji, povečani porabi bolnišničnih sredstev in večji umrljivosti. Določeni podatki nakazujejo na to, da bi se s primerno terapijo dalo marsikateri posledici primarne infekcije izogniti. Pri septičnih pacientih je vsaka ura zakasnitve z aktivno antibiotično terapijo povezana s 7,6 % zmanjšanjem možnosti preživetja (17). Da bi se temu izognili, zdravniki raje segajo po širokospektralnih zdravilih, kar pa razvoj rezistence še bolj spodbuja (17). Eden glavnih namenov skrbniških programov je minimiziranje neželenih učinkov, povezanih z antibiotičnim zdravljenjem, kar bi poleg nižanja stroškov zdravljenja prineslo tudi zmanjšanje upada socialne produktivnosti. Nezanemarljivo je namreč, da na urgenci pristane več pacientov zaradi zdravljenja s PMZ, kot zaradi zdravljenja z ostalimi skupinami zdravil, celo v primerjavi z visoko tveganimi zdravili, kot so antikoagulant. Poleg tega so antibiotiki odgovorni za 13,7% življenjsko ogrožajočih anafilaktičnih reakcij, najpogosteje so vpleteni v jetrne poškodbe ter zelo pogosto povzročajo težave prebavnega trakta. Zelo problematična je npr. diareja, povezana z infekcijo s *Clostridium difficile*, saj jo je težko pozdraviti, se rada ponavlja in je povezana z naraščajočo obolevnostjo in umrljivostjo. Sicer manj pogosti, a potencialno življenjsko ogrožajoči neželeni učinki protimikrobnih zdravil so tudi epileptični napadi in diskrazije in so zato še dodaten razlog za previdnejšo porabo teh zdravil (17).

Antimikrobno skrbništvo ima močno podporo mnogih zdravstvenih organizacij, njegov okvir sestavljajo smernice IDSA (ang. Infectious Diseases Society of America) in SHEA (ang. Society for Healthcare Epidemiology of America), ki podpirajo sprotne ocenjevanje z odzivom zdravljenja ter administrativne omejitve s predhodnim dovoljenjem za nabavo izbranih antibiotikov. Poleg tega SHEA in CDC (ang. Centers for Disease Control and Prevention) vsebujeta spletne strani z orodji za spremljanje rezultatov kliničnih študij. Ti viri dovoljujejo primerjavo in individualizacijo skrbniških prizadevanj v okviru omejitve sredstev, ki so posamezni instituciji na voljo.

1.4.2. PREDHODNA ODOBRITEV OZ. ADMINISTRATIVA OMEJITEV

Uporaba PMZ je lahko omejena na več načinov. Pogosto uporabo omejujejo dejavniki, ki so vezani na pacienta (alergije, sočasna bolezenska stanja) ter dejavniki, vezani na samo zdravilo (maksimalna dolžina terapije, kombinirana terapija). Omejitev je lahko objektivna ali individualna za vsakega pacienta, kar se izraža v bolj primerni rabi zdravil. Omejitve so lahko vgrajene v antibiotične naročilnice in tako sprožijo začetni pregled potrebe po protimikrobnem zdravilu. Pri zdravilih, kjer je zahtevan pregled, se lahko vzpostavi kontakt s skrbniškim programom, da se ponovno preuči posamezni primer. Sledi ocena pacientove potrebe po zdravilu, da bi se izognili neprimerni terapiji, kjer podajo člani skrbniškega programa nepristransko oceno o racionalnosti terapije in tako v izjemnih situacijah odločajo o tem ali se bo rezervni antibiotik izdal kljub neskladju s smernicami, če je seveda klinično gledano to najugodnejša rešitev (17).

Predhodna dovoljenja v bolnišnicah zelo hitro prinesejo rezultate, kar se kaže v zmanjšanju porabe in finančnih izdatkov. Načeloma omejitve uporabe doprinesejo tudi k zmanjševanju odpornosti, a je pri navajanju teh podatkov potrebna posebna previdnost. Omejitev uporabe cefalosporinov je povzročila 44% zmanjšanje rezistence nanje, a hkratio povišanje porabe karbapenemov in s tem odpornost na to skupino zdravil, zato je treba uspešnost programa ocenjevati celovito (17).

Pri pristopu predhodnega potrjevanja so določene omejitve. Prospektivno ocenjevanje vsakega rezervnega antibiotika posebej je namreč zelo zamudno in postopku doda nov korak, kar lahko povzroči zakasnitev terapije. Če ima empirična aktivna terapija za pacienta pozitivne rezultate, zakasnitev začetka zdravljenja ni sprejemljiva. Vendar pa podatki kažejo na to, da je dovolj zgodaj, če se z aktivno terapijo prične v 1 – 2 dnevih po okužbi. Izjema so septični pacienti, kjer kot že omenjeno, vsaka ura zakasnitve terapije pomeni 7,6% manjšo možnost preživetja. Zato je v teh primerih dovoljena izdaja prvega odmerka, v naslednjih korakih pa se zdravniki toliko bolj osredotočijo na čim učinkovitejšo nadaljnjo terapijo (17).

Za doseganje najboljših možnih rezultatov je zelo pomembno sodelovanje lečečih zdravnikov in članov skrbniškega programa. Med njimi mora biti omogočen hiter kontakt, kadar je to potrebno. Obstajati mora tudi pritožbeni postopek, če sporazum med obema ni možen, sicer lahko pride do pravnih posledic (17).

1.4.3. SPROTNO OCENJEVANJE IN POVRATNE INFORMACIJE

Sprotno ocenjevanje s povratnimi informacijami je metoda, ki omogoča direktno interakcijo med predpisovalci in skrbniškim programom in se izvaja po prvotnem predpisu oz. izdaji zdravil. Pri tem se opredeli tarčno populacijo pacientov, navadno glede na specifiko prejetih antibiotikov ali pa glede na nesorazmerno količino nege, ki jo prejemajo. Popis oz. lokalna raziskava nam pokažeta porabo zdravil, vrednosti DDD ter trajanje terapije (ang. DOT, Days of therapy) pa nam dajo podatke o tem, katera področja obsegajo največjo porabo. Podatke se lahko vnese v »Programsko podporo kliničnim odločitvam« (ang. CDSS - clinical decisions support software), ki vsebuje podatke iz različnih sistemov in za tarčno populacijo bolnikov ponuja »hitra« opozorila, ki omogočajo ukrepe »v realnem času« (17).

Ta metodologija omogoča timski pristop k pacientu, njen namen pa je izboljšanje tako bolnišničnih rezultatov, kakor tudi posameznikovega stanja oz. zdravljenja. Njena značilnost je, da odreagira na vsako nepravilnost v terapiji in tako kadar le-ta ni zadostna, lahko zahteva tudi zvečanje uporabe PMZ (17).

Primerjava te metode z ostalimi »pasivnimi« metodami za omejevanje uporabe PMZ (obrazci...) kaže na znižanje povprečja števila dni neprimerne terapije s 5 na 2 dni in dneve hospitalizacije iz 8 na 7 ter večji finančni prihranek (17).

1.4.4. REZULTATI PROGRAMA

Individualne študije so pokazale zmanjšanje prepisovanja antibiotikov za ne-bakterijske okužbe. Nekatere študije kažejo tudi na manjšanje na vankomicin odpornih enterokokov pri nižanju porabe širokospektralnih antibiotikov. Rezultati nekaterih drugih raziskav sicer niso enaki, kar je verjetno posledica dejstva, da so mutacije, ki povzročajo odpornost, zelo trpežne in je zato odpravljanje rezistence precej dolgotrajen proces. To je tudi razlog, da pri spremljanju in vrednotenju rezultatov skrbniškega programa ne damo enake teže kvantifikaciji znižanja rezistence kakor znižanju porabe PMZ (17).

Kljub veliki dostopnosti podatkov o bakterijskih kulturah ter njihovi občutljivosti, preobremenjeni zdravniki hitro spregledajo neskladnosti usmerjene terapije. V takih primerih lahko skrbniški protimikrobni program veliko doprinese k učinkovitejši terapiji

oziroma poziva k intervenciji, če je to potrebno. Podatki kažejo, da se je število kritičnih intervencij v institucijah, ki se držijo programa precej povečalo. Brez intervencij bi verjetno prišlo do povišanja stroškov in/ali do težkih posledic (17).

1.5. UPORABA PROTIMIKROBNIH IN PROTIGLIVIČNIH ZDRAVIL Z OMEJENIM PREDPISOVANJEM V UKC LJUBLJANA

UKC Ljubljana že nekaj let sledi predlogom Protimikrobnega skrbniškega programa. Najpomembnejši ukrep za omejevanje uporabe RA, ki so ga na UKC-ju v sprejeli, je bila uvedba naročilnice za protimikrobna zdravila z omejenim predpisovanjem, ki je prikazana na Sliki 1. Naročilnica vsebuje polja o osebnih podatkih bolnika, o diagnozah, ki so vzrok predpisa RA in o osnovnih boleznih oz. stanjih, ki jih te diagnoze spremljajo. Poleg tega vsebuje naročilnica tudi polja o morebitnih alergijah na antibiotik, o mestu pridobitve okužb ter ali gre za kirurško oz. medicinsko profilakso ali za izkustveno oz. usmerjeno zdravljenje. Pri tem je dodatno polje z morebitnimi mikroorganizmi, ki bi okužbo lahko povzročali in polje, ki ponuja izbor vrste odpornosti, če je bil odporen sev pri primeru osamljen. Sledijo podatki o zdravilu (lastniško, nelastniško ime, jakost) in terapiji (odmerjanje, način aplikacije, trajanje ter morebitna prilagoditev odmerka). Na koncu so še podatki o za izdajo odgovornih osebah (zdravnik, ki je zdravilo predpisal, infektolog, ki je predpis potrdil ter farmacevt, ki je zdravilo izdal). Pred izdajo zdravila, katero mora potrditi infektolog, je potrebno naročilnico izpolniti, le-ta pa je v trojniku; original ostane v lekarni, 1. kopija na oddelku, 2. kopijo pa zadrži konzulat.

Naslednji korak na poti k smotrnejši rabi PMZ je spremljanje porabe teh zdravil. Lekarna UKC Ljubljana namreč že več let spremlja porabo RA na nivoju posameznega bolnika in intervenira v primeru prekomernega predpisovanja s tem, da izdajo zavrne, če je ugotovljeno določeno odstopanje od internih predpisov. Lekarna spremlja porabo s pomočjo informacijskega sistema, v katerem se zbirajo podatki o porabi teh zdravil, ki jih pridobi s pomočjo zgoraj omenjene naročilnice.

Naročilnica za protimikrobna zdravila z omejenim predpisovanjem

Velja za eno naročilo za enega bolnika.
Vnesite vse potrebne podatke.

univerzitetni
klinični center ljubljana



Klinični oddelek	Stroškovno mesto	Žig klinike	Datum Ura
Osebnostni podatki bolnika (ime in priimek, datum rojstva, matična številka) prostor za nalepko		Diagnoza, zaradi katere bolnik prejme antibiotik in/ali antimikotik ☐ okužbe osrednjega živčevja ☐ okužba spodnjih dihal: ☐ pljučnica ☐ KOPB ☐ traheobronhitis ☐ okužba kože ali mehkih tkiv ☐ okužba kirurške rane ☐ okužba v trebušni votlini ☐ okužba žolčnika in žolčevodov ☐ okužba prebavil ☐ okužba sečil ☐ okužba sklepov ☐ okužba kosti ☐ okužba žilnih katetrov ☐ okužba vsadka (umetnega materiala) ☐ bakterijska okužba neznane lokalizacije ☐ drugo (vpiši): _____	
Osnovne bolezni/stanja ☐ motnja zavesti ☐ nepokretnost ☐ srčno popuščanje ☐ druge bolezni srca ☐ bolezni ožilja ☐ kronična pljučna bolezen ☐ dihalna stiska ☐ presaditev organov ali tkiv ☐ okvara ledvic ☐ sladkorna bolezen ☐ okvara jeter ☐ nevtropenija ☐ rak čvrstih organov ☐ rak krvotvornih organov ☐ druge vrste imunske oslabelosti: _____ ☐ drugo: _____			
☐ alergija na antibiotik _____ ☐ bolnišnična okužba (> 48 h po sprejemu)		Dosedanje antibiotično/antimikotično zdravljenje: ☐ da ☐ ne ☐ doma pridobljena okužba ☐ okužba po kirurškem posegu	
☐ Kirurška profilaksa, poseg (vpiši): _____		☐ Medicinska profilaksa: _____	
☐ Izkustveno zdravljenje Kužnine, odvzete pred uvedbo naročenega antibiotika/antimikotika: DA NE ☐ hemokultura ☐ urin za kulturo po Sanfordu ☐ sputum ☐ trahealni aspirat ☐ bronhoalveolarni izpirak (BAL) ☐ punktat: _____ ☐ bris ☐ intraoperativni bris ☐ likvor ☐ vzorec tkiva ☐ umetni material		☐ Usmerjeno zdravljenje Mikroorganizmi osamljeni iz: ☐ brisa ☐ intraoperativnega brisa ☐ koščka tkiva (navedi) ☐ hemokulture ☐ sputuma ☐ trahealnega aspirata ☐ bronhoalveolarnega izpirka (BAL) ☐ urinkulture po Sanfordu ☐ likvorja ☐ umetnega materiala ☐ punktata (navedi): _____	
Mikroorganizmi ☐ Staphylococcus aureus ☐ Escherichia coli ☐ Koagulazno negativni stafilokoki (KNS) ☐ Streptococcus pneumoniae ☐ Streptococcus pyogenes ☐ Drugi streptokoki ☐ Enterococcus faecalis ☐ Enterococcus faecium ☐ Klebsiella spp. ☐ Proteus spp. ☐ Pseudomonas aeruginosa ☐ Acinetobacter spp. ☐ Candida ☐ Aspergillus ☐ Drugo: _____			
Vrsta odpornosti: ☐ MRSA ☐ ESBL ☐ VRE ☐ večkratno odporni P. aeruginosa (≥ 3 razredi antibiotikov)			
Antibiotik in/ali antimikotik (nelastniško ime)	Odmerjanje jakost in dozirni interval	Način aplikacije (iv, im, per os)	Trajanje (dni) Prilagoditev odmerka zaradi ☐ okvare jeter ☐ okvare ledvic
Izpolni lekarna		Izdana količina	
Lastniško ime zdravila, jakost			
ime in priimek, tiskano ali štampljka / zdravniška številka			
lastnoročni podpis			
Lečeči zdravnik			
Infektolog, ki je zdravilo odobril ☐ osebno ☐ po telefonu			
Zdravilo v lekarni izdal			
Zdravilo v lekarni prevzel			

Protimikrobna in protiglivična zdravila z omejitvijo predpisovanja in njihovi običajni odmerki so navedena na hrbtni strani.
Po sklepu Komisije za antibiotike UKC Ljubljana se lahko seznam protimikrobnih zdravil z omejitvijo predpisovanja spremeni.

Slika 1: Naročilnica za protimikrobna zdravila z omejenim predpisovanjem UKC Ljubljana.

2. NAMEN DELA

Podatkovna zbirka, ki se oblikuje v lekarni UKC Ljubljana ob izdaji RA, je dober vir za izdelavo farmako-epidemiološke analize, na osnovi katere bi lahko bolnišnica izboljšala sistemske ukrepe pri uporabi protimikrobnih zdravil. Namen naloge je, da z analizo podatkovne zbirke o izdanih RA ugotovimo trende pri uporabi rezervnih antibiotikov in poskušamo poiskati vzroke za porast oz. padec porabe. Namen naloge je tudi izdelati predloge za nadgradnjo informacijskega sistema, ki mora omogočati sprotno spremljanje porabe, poročanje odgovornim osebam in organom v bolnišnici ter s tem pravočasno ukrepanje.

V sklopu naloge bomo tudi primerjali liste protimikrobnih zdravil z omejenim predpisovanjem različnih slovenskih bolnišnic.

3. MATERIALI IN METODE

3.1. KLINIČNO OKOLJE

Univerzitetni klinični center Ljubljana deluje na sekundarni in terciarni ravni zdravstvene dejavnosti, opravlja izobraževalno in raziskovalno dejavnost in je z več kot 7700 zaposlenimi in več kot 2100 bolniškimi posteljami (2013) največja zdravstvena ustanova v Sloveniji. Sestavlja ga 26 različnih klinik: najpomembnejše so:

- 1) Interna klinika, ki je sestavljena iz 10 kliničnih oddelkov (KO za enterologijo, diabetes in bolezni presnove, KO za gastroenterologijo, KO za kardiologijo, KO za hematologijo, KO za hipertenzijo, KO za intenzivno interno medicino, KO za nefrologijo, KO za pljučne bolezni in alergije, KO za revmatologijo, KO za žilne bolezni), Centra za geriatrično medicino, Centra za zastrupitve ter specialistične službe Internistične prve pomoči.
- 2) Kirurško kliniko sestavlja 11 kliničnih oddelkov (KO za abdominalno kirurgijo, KO za torakalno kirurgijo, KO za otroško kirurgijo in intenzivno terapijo, KO za travmatologijo, KO za plastično, rekonstrukcijsko, estetsko kirurgijo in opeklino, KO za anesteziologijo in intenzivno terapijo operativnih strok, KO za maksilofacialno in oralno kirurgijo, KO za urologijo, KO za nevrokirurgijo, KO za kirurške okužbe, KO za kirurgijo srca in ožilja), urgentni klinični blok ter operacijski blok.
- 3) Nevrološka klinika
- 4) Ginekološka klinika
- 5) Pediatrična klinika
- 6) Stomatološka klinika

Na UKC-ju se nahaja še 10 nepovezanih samostojnih klinik in kliničnih inštitutov:

- 1) Klinika za otorinolaringologijo in cervikofacialno kirurgijo
- 2) Očesna klinika
- 3) Ortopedska klinika
- 4) Klinika za infekcijske bolezni in vročinska stanja
- 5) Dermatovenerološka klinika
- 6) Negovalna bolnišnica

- 7) Klinika za nuklearno medicino
- 8) Klinični inštitut za kemijo in klinično biokemijo
- 9) Klinični inštitut za radiologijo
- 10) Inštitut za medicinsko rehabilitacijo

Lekarna organizacijsko sodi med dejavnosti skupnega pomena in izvaja preskrbo z zdravili in nekaterimi medicinskimi pripomočki za zgoraj navedene enote temeljne zdravstvene dejavnosti. Poleg lekarne so dejavnosti skupnega pomena še služba bolniške prehrane in dietoterapije, reševalna postaja, služba za preprečevanje in obvladovanje bolnišnični okužb, medicinski simulacijski center, oskrbovalne službe UKC-ja, svetovalno socialna služba ter tehnično vzdrževalne službe.

3.2. NABOR PODATKOV

Izhajali smo iz zelo obsežne baze, ki zajema podatke o zdravljenju s protimikrobnimi zdravili z omejenim predpisovanjem v letih 2011-2013. Baza vsebuje podatke o vseh rezervnih antibiotikih, ki so se v tem časovnem obdobju izdali v lekarni UKC-ja. Vsaka vrstica v preglednici pomeni en primer izdaje RA. Struktura podatkov zajema najprej splošne podatke, kot so številka zadeve, mesto izdaje ter zaporedna številka. Sledijo:

- Osebni podatki pacienta (spol, datum rojstva)
- Diagnoza, zaradi katere bolnik prejme antibiotik in/ali antimikotik (tu je ponujenih 17 možnosti »osnovnih diagnoz«: okužba žolčnika in žolčevoda, okužba žilnih katetrov, okužba vsadka, okužba v trebušni votlini, okužba spodnjih dihal, okužba sklepov, okužba sečil, okužba prebavil, pljučnica, okužba osrednjega živčnega sistema, okužba kože ali mehkih tkiv, okužba kosti, okužba kirurške rane, KOPB, drugo, bakterijska okužba neznane lokalizacije, traheobronhitis)
- Naziv diagnoze (to je poleg »osnovnih diagnoz« dodaten stolpec v tabeli, ki »osnovno« diagnozo dopolnjuje; ker nam ponuja 169 različnih nazivov diagnoz, je bilo lažje operirati z »osnovnimi« diagnozami)
- Osnovna bolezen oz. bolezensko stanje (srčno popuščanje, sladkorna bolezen, rak krvotvornih organov, rak čvrstih organov, presaditev organov ali tkiv, okvara ledvic,

okvara jeter, nevtropenija, nepokretnost, motnja zavesti, kronična pljučna bolezen, drugo, bolezni srca, bolezni ožilja)

- Prisotnost alergije ter dosedanje zdravljenje
- Mesto okužbe (okužba po posegu, okužba doma, bolnišnična okužba)
- Ali gre za profilakso (kirurško/medicinsko)
- Ali gre za izkustveno zdravljenje (vzorec tkiva, urin za kulturo pa Sanfordu, umetni material, trahealni aspirat, sputum, opis punktata, punktat, likvor, intraoperativni bris, hemokultura, bris)
- Ali gre za usmerjeno zdravljenje (urinokultura po Sanfordu, umetni material, trahealni aspirat, sputum, opis punktata, punktat, likvor, košček tkiva, intraoperativni bris, hemokultura, bronhoalveolarni izpirek, bris)
- Prisotnost mikroorganizmov (Streptococcus Pyogenes, Streptococcus Pneumoniae, Staphylococcus aureus, Pseudomonas aureginosa, Proteus spp., Koagulazno negativni stafilokoki, Klebsiella spp., Escherichia coli, Enterococcus faecium, Enterococcus faecalis, drugo, drugi streptokoki, Candida tropicalis, Candida glabrata, Candida crusei, Candida albicans, Aspergillus opis, Aspergillus, Acinetobacter spp.)
- Vrsta odpornosti (VRE, večkratna odpornost, MRSA, ESBL)
- Zdravilo (ime zdravila, zdravilna učinkovina)
- Terapija (odmerek, količina, trajanje zdravljenja, datum začetka zdravljenja, datum konca zdravljenja, zdravilo-odmerjanje, šifra zdravila)
- Klinični oddelek (šifra oddelka, naziv klinike, naziv oddelka, naziv pododdelka)
- Posvet z infektologom (telefonski posvet, osebni posvet, infektolog ni potreben, ni posveta z infektologom)

3.3. VREDNOTENJE PORABE PROTIMIKROBNIH ZDRAVIL Z OMEJENIM PREDPISOVANJEM

V retrospektivni študiji smo za koledarska leta 2011, 2012 ter 2013 pregledali, kateri rezervni antibiotiki so se uporabljali, poraba katerih je bila največja, poraba katerih se je izrazito večala, pri katerih diagnozah so se v največjem številu predpisovali ter na katerih kliničnih oddelkih je poraba najbolj naraščala. Predstojnike oddelkov, kjer je bil porast

porabe rezervnih antibiotikov glede na skupen DDD najvišji oziroma, kjer je bil najvišji porast števila primerov, smo o tem obvestili, skupaj smo skušali poiskati vzroke ter predlagati rešitve za racionalizacijo porabe.

Informacijski sistem s podatki o zdravljenju s protimikrobnimi zdravili z omejenim predpisovanjem nam je bil posredovan v obliki Excelove preglednice. Ker je šlo za veliko količino podatkov, smo le-te obdelovali s pomočjo vrtilne tabele. Ta nam je podajala vrednosti vsote podatkov, ki so nas zanimali. Tako smo na primer za število primerov, v katerih so za zdravljenje uporabili piperacilin s tazobaktamom v vrtilno tabelo vnesli imenovano učinkovino, zraven pa se nam je izpisala vsota vseh primerov, kjer je bila kombinacija piperacilin/tazobaktam uporabljena. Podatek, ki nas je še zanimal, je bila letna vrednost DDD, ki pa smo jo morali za vsak primer sprva izračunati. To smo storili tako, da smo v bazo podatkov vnesli nov stolpec, imenovan »MASA_ZDRAVILA«, ki je predstavljal, koliko učinkovine se je v posameznem primeru izdalo v gramih. Podatek smo dobili tako, da smo zmnožili stolpec »ZDRAVILO_ODMERJANJE«, ki pove, kolikšen odmerek zdravila je bil predpisan, s stolpcem »TERAPIJA_KOLIČINA«, ki pa pove, kolikokrat se je odmerek zdravila za posamezen primer uporabilo. Na zadnje smo ustvarili še stolpec imenovan »DDD«, ki je predstavljal razmerje stolpca »MASA_ZDRAVILA« z DDD vrednostjo vsake posamezne učinkovine, določen s strani WHO-ja. Letne vrednosti DDD posameznih učinkovin smo dalje dobili s pomočjo vrtilne tabele.

Pri računanju stroškov smo operirali s ceno posameznega zdravila v letu 2013, ki je veljala za en komad zdravila. Pomnožili smo jo s številom komadov, ki so bili za primer predpisani (TERAPIJA_KOLIČINA) in tako dobili strošek na posamezen primer. Nato smo za vsako učinkovino sešteli stroške vseh primerov, v katerih so bila predpisana vsa različna zdravila z iskano učinkovino. Tako smo dobili celoten strošek leta 2013, ki smo ga dalje delili z vrednostjo DDD leta 2013 in dobili strošek na DDD.

3.3.1. DNEVNA DEFINIRANA DOZA (ang. DDD - DAILY DEFINED DOSE)

Če želimo uporabo PMZ zmanjšati oz. optimizirati, jo je potrebno najprej izmeriti. Pri bolnišničnem predpisovanju se uporabo navadno meri z vrednostjo DDD na 1000 (ali na 100) bolnišnično oskrbnih dni (BOD). Pri tem so DDD-ji standardizirani odmerki, določeni

s strani Anatomsko-terapijsko-kemijskega (ATC) klasifikacijskega sistema, ki je pod okriljem SZO centra za statistično metodologijo zdravil (ang. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology). DDD predstavlja povprečni dnevni odmerek, ki se uporablja pri odraslih za glavno indikacijo (31). Ker podatka o številu bolnišničnih dni nismo imeli, samo uporabo protimikrobnih zdravil izražali z vrednostmi DDD (18).

3.3.2. VREDNOTENJE REZULTATOV

Pri vrednotenju rezultatov smo operirali v glavnem z letnimi vrednostmi DDD in z letnimi števili primerov. Dobili smo rezultate za leto 2011, 2012 ter 2013. Trend naraščanja in padanja smo vrednotili z razmerji med leti oziroma razlikami med leti. Pri tem smo »RAZMERJE 1« opredelili kot razmerje med letoma 2012 in 2011, »RAZMERJE 2« kot razmerje med letoma 2013 in 2012 ter »RAZMERJE 3« kot razmerje med letoma 2013 in 2011. Podobno je bila »RAZLIKA 1« razlika med letoma 2012 in 2011, »RAZLIKA 2« razlika med letoma 2013 in 2012 ter »RAZLIKA 3« razlika med letoma 2013 in 2011. Zanimivo je bilo spremljati vsa tri razmerja in vse tri razlike, ki so pričale o tem ali se poraba/uporaba skozi vsa omenjena leta viša ali je vmes opazen upad, vendar nas je najbolj zanimalo »RAZMERJE 3« oz. »RAZLIKA 3«, ki sta kazala na celoten porast oziroma upad porabe/uporabe v vseh treh letih.

4. REZULTATI

4.1. LISTE PROTIMIKROBNIH ZDRAVIL Z OMEJENIM PREDPISOVANJEM V SLOVENSКИH BOLNIŠNICAH

Preglednica II: Pregled list PMZ z omejenim predpisovanjem različnih slovenskih bolnišnic v letu 2013.

BOLNIŠNICA	UKC LJUBLJA- NA	NOVO MESTO	SLOVENJ GRADEC	GOLNIK	TOPOLŠČ I-CA	BREŽICE	MARIBO R	PTUJ
ZDRAVILNA UČINKOVINA								
AMFOTERICIN B	X	X	X	X	X	X		X
AMOKSICILIN/KLAVUL. KSL.					X			
AMIKACIN	X	X	X	X			X	X
ANIDULAFUNGIN	X	X	X				X	
AZTREONAM	X							
CEFEPIM	X	X	X	X	X	X	X	X
CEFIKSIM	X							
CEFOTAKSIM	X		X		X	X		
CEFTAROLIN	X		X					X
CEFTAZIDIM	X	X	X		X	X	X	X
CEFTIBUTEN	X							
CEFTRIAXON	X		X		X	X		
CEFUROKSIM-AKSETIL	X							
CEFUROKSIM-NATRIJ	X							
CIPROFLOKSACIN	X		X		X	X		
DAPTOMICIN	X	X			X		X	
DORIPENEM	X	X					X	
ERTAPENEM			X	X	X	X	X	X
FLUKONAZOL			X		X			
IMIPENEM/CILASTATIN	X	X	X	X	X	X	X	X
KASPOFUNGIN	X	X	X	X	X	X	X	X
KLORAMFENIKOL	X						X	X
KOLISTIN				X			X	
LEVOFLOKSACIN			X		X	X		
LINEZOLID	X	X	X	X	X	X	X	X
MEROPENEM	X	X	X	X	X	X	X	X
MIKAFUNGIN	X							X
MOKSIFLOKSACIN			X		X	X		
MUPIROCIN		X				X		
NETILMICIN								X
PIPERACILIN/TAZOBAKT.	X	X	X		X	X	X	X
POSAGONAZOL	X	X			X		X	
TEIKOPLANIN	X	X	X		X	X	X	X
TIGECIKLIN	X	X	X				X	X
TOBRAMICIN	X		X				X	X
VANKOMICIN	X	X	X	X	X	X	X	X
VORIKONAZOL	X	X	X	X	X	X	X	X

Za primerjavo list protimikrobnih učinkovin z omejenim predpisovanjem smo kontaktirali naslednje slovenske bolnišnice: Splošna bolnišnica Brežice, Splošna bolnišnica Celje, Splošna bolnišnica Izola, Splošna bolnišnica Jesenice, Splošna bolnišnica Novo Mesto, Splošna bolnišnica dr. Jožeta Potrča Ptuj, Splošna bolnišnica Slovenj Gradec, Splošna bolnišnica Dr. Franca Derganca, Šempeter pri Novi Gorici, Splošna bolnišnica Trbovlje, Bolnišnica Topolšica, Psihiatrična bolnišnica Vojnik, Psihiatrična bolnišnica Ormož, Psihiatrična bolnišnica Idrija, Ortopedska bolnišnica Valdoltra, Bolnišnica Golnik - Klinični oddelek za pljučne bolezni in alergijo, Bolnišnica za ginekologijo in porodništvo Kranj. Poleg bolnišnic, ki so navedene v tabeli, so nam odgovorili iz Psihiatrične bolnišnice Ormož in sicer da liste nimajo. Tudi bolnišnica Jesenice je ponudila sodelovanje ob določenih zahtevah, ki pa jih zaradi časovne stiske nismo uspeli izpolniti.

4.2. PREGLED POJAVNOSTI POSAMEZNIH DIAGNOZ PRI ZDRAVLJENJU S PROTIMIKROBNIMI ZDRAVILI Z OMEJENIM PREDPISOVANJEM

Informacijski sistem, v katerega se vnaša primere, ki se zdravijo s protimikrobnimi zdravili z omejenim predpisovanjem, ponuja 17 stolpcev z diagnozami, ki so razlog za predpis antibiotika. V posameznemu primeru je bilo lahko pacientu postavljenih več diagnoz, zato vsebuje informacijski sistem še stolpec z imenom »Diagnoza_naziv«, ki še bolj natančno opiše, za katero diagnozo se zdravilo izdaja. V letu 2013 je bilo v stolpcu »Diagnoza naziv« navedenih 169 različnih diagnoz, zato smo se omejili na osnovnih 17 diagnoz, katerih pogostost pojavljanja je prikazana v *preglednici IV*.

Preglednica III: Pregled pojavnosti osnovnih diagnoz, zaradi katerih se je protimikrobno zdravilo z omejenim predpisovanjem izdalo po padajočih vrednostih v letu 2013.

DIAGNOZA	ŠT. DIAGNOZ 2011	ŠT. DIAGNOZ 2012	ŠT. DIAGNOZ 2013	RAZME- RJE 1	RAZME- RJE 2	RAZME- RJE 3
DRUGO	4064	2929	3217	0,72	1,10	0,79
OKUŽBA PLJUČNICA	2616	2244	2362	0,86	1,05	0,90
BAKTERIJSKA OKUŽBA NEZNANE LOKALIZACIJE	1180	1299	1497	1,10	1,15	1,27
OKUŽBA V TREBUŠNI VOTLINI	852	1082	1412	1,27	1,30	1,66
OKUŽBA SPODNJIH DIHAL	501	1287	1375	2,57	1,07	2,74
OKUŽBA KOŽE ALI MEHKIH TKIV	927	1091	875	1,18	0,80	0,94
OKUŽBA SEČIL	731	973	1022	1,33	1,05	1,40
OKUŽBA KIRURŠKE RANE	427	701	637	1,64	0,91	1,49
OKUŽBA PREBAVIL	327	415	330	1,27	0,80	1,01
OKUŽBA KOSTI	286	367	256	1,28	0,70	0,90
OKUŽBA ŽOLCNKA IN ŽOLČA	175	338	335	1,93	0,99	1,91
OKUŽBA ŽILNIH KATETROV	288	270	300	0,94	1,11	1,04
OKUŽBA OŽS	132	354	286	2,68	0,81	2,17
OKUŽBA VSADKA	214	259	272	1,21	1,05	1,27
OKUŽBA SKLEPOV	116	147	127	1,27	0,86	1,09
KOPB	77	106	127	1,38	1,20	1,65
TRAHEOBRONHITIS	34	86	69	2,53	0,80	2,03
SKUPAJ	12947,00	13948,00	14499,00	1,08	1,04	1,12

4.3. PREGLED UPORABE/PORABE POSAMEZNIH ZDRAVILNIH UČINKOVIN Z OMEJENIM PREDPISOVANJEM

Celotna poraba PMZ v UKC Ljubljana je v letu 2013 znašala 409.982 DDD. Rezervni antibiotiki tako z 86.958 DDD predstavljajo 21,21 % porabe vseh Protimikrobnih zdravil z omejenim predpisovanjem.

4.3.1. PREGLED UPORABE GLEDE NA LETNI DDD ZDRAVILNIH UČINKOVIN, RAZDELJENIH PO ATC KLASIFIKACIJI

Pri pregledu uporabe PMZ z omejenim predpisovanjem smo najprej izračunali vrednosti DDD vseh učinkovin od leta 2011-2013, ki smo jih nato strukturirali po ATC klasifikaciji, kar prikazuje spodnja preglednica, ki daje pregled nad tem, katere skupine RA so bile v največji meri uporabljene. R1 je razmerje DDD med letom 2012 in 2011, R2 razmerje DDD med letom 2013 in R3 razmerje DDD med letom 2013 in 2011. Preglednica se nadaljuje na naslednji strani.

Preglednica IV: Pregled uporabe glede na letni DDD zdravilnih učinkovin, razvrščenih po ATC klasifikaciji.

J - ZDRAVILA ZA SIST. ZDRAVLJ. INFEKCIJ				DDD 2011	DDD 2012	DDD 2013	2013 [%]	R1	R2	R3
J01 ZDRAVILA ZA SIST. ZDR. BAKT. INFEKCIJ				76503	74132	71146	81,82	0,97	0,96	0,93
	J01A Tetraciklini			232	187	310	0,36	0,80	1,66	1,34
		J01AA Tetraciklini		232	187	310	0,36	0,80	1,66	1,34
			tigeciklin	232	187	310	0,36	0,80	1,66	1,34
	J01B Amfenikoli			2	0	0	0,00	0,00	/	0,00
		J01BA Amfenikoli		2	0	0	0,00	0,00	/	0,00
			kloramfenikol	2	0	0	0,00	0,00	/	0,00
	J01C Betalaktamski antibiotiki, penicilini			13766	15641	16359	18,81	1,14	1,05	1,19
		J01CR Kom. penicil. z zav. betalakt.		13766	15641	16359	18,81	1,14	1,05	1,19
			piperacilin/tazobaktam	13766	15641	16359	18,81	1,14	1,05	1,19
	J01D Drugi betalaktamski antibiotiki			34337	30588	26851	30,88	0,89	0,88	0,78
		J01DC Druga gen. cefalosporinov		557	762	557	0,64	1,37	0,73	1,00
			cefuroksim-natrij	274	237	253	0,29	0,86	1,07	0,92
			cefuroksim-aksetil	283	525	305	0,35	1,86	0,58	1,08
		J01DD Tretja gen. cefalosporinov		10853	8759	9513	10,94	0,81	1,09	0,88
			cefiksim	310	189	135	0,16	0,61	0,71	0,44
			cefotaksim	4707	4153	4443	5,11	0,88	1,07	0,94
			ceftazidim	1349	1361	1145	1,32	1,01	0,84	0,85
			ceftibuten	37	0	0	0,00	0,00	/	0,00
			ceftriakson	4451	3057	3790	4,36	0,69	1,24	0,85
		J01DE Četrta gen. cefalosporinov		3621	5009	5518	6,34	1,38	1,10	1,52
			cefepim	3621	5009	5518	6,34	1,38	1,10	1,52
		J01DF Monobaktami		26	11	40	0,05	0,40	3,81	1,52
			aztreonam	26	11	40	0,05	0,40	3,81	1,52
		J01DH Karbapenemski antibiotiki		19280	16048	11210	12,89	0,83	0,70	0,58
			doripenem	65	0	0	0,00	0,00	/	0,00
			imipenem/cilastatin	6337	5138	4424	5,09	0,81	0,86	0,70
			meropenem	12879	10910	6787	7,80	0,85	0,62	0,53
		J01DI Drugi cefalosporini		0	0	14	0,02	/	/	/
			fosamilceftarolin	0	0	14	0,02	/	/	/
	J01G Aminoglikozidni antibiotiki			339	382	289	0,33	1,13	0,76	0,85
		J01GB Drugi aminoglikozidni ant.		339	382	289	0,33	1,13	0,76	0,85
			amikacin	339	382	268	0,31	1,13	0,70	0,79
			tobramicin	0	0	21	0,02	/	/	/
	J01M Kinolonske protimikrobne uč.			13643	15332	15474	17,79	1,12	1,01	1,13
		J01MA Fluorokinoloni		13643	15332	15474	17,79	1,12	1,01	1,13
			ciprofloksacin	13643	15332	15474	17,79	1,12	1,01	1,13
	J01X Druge protimikrobne učinkovine			14187	12003	11862	13,64	0,85	0,99	0,84
		J01XA Glikopeptidni antibiotiki		12350	11248	10650	12,25	0,91	0,95	0,86
			teikoplanin	2990	2469	735	0,84	0,83	0,30	0,25
			vankomicin	9361	8779	9915	11,40	0,94	1,13	1,06
		J01XX Druge protimikrobne uč.		1837	755	1213	1,39	0,41	1,61	0,66
			daptomicin	1256	230	781	0,90	0,18	3,40	0,62
			linezolid	581	526	432	0,50	0,91	0,82	0,74
J02 ANTIMIKOTIKI ZA SIST. ZDRAVLJENJE				12955	14494	15813	18,18	1,12	1,09	1,22
	J02A Antimikotiki za sistemsko zdravljenje			12955	14494	15813	18,18	1,18	0,92	1,09
		J02AA Antibiotiki		7103	8391	7760	8,92	1,18	0,92	1,09
			amfotericin	7103	8391	7760	8,92	1,18	0,92	1,09
		J02AC Derivati triazola		3297	4045	5421	6,23	1,23	1,34	1,64
			posakonazol	2121	2431	3134	3,60	1,15	1,29	1,48
			vorikonazol	1176	1614	2287	2,63	1,37	1,42	1,95
		J02AX Drugi antimikotiki za sist. zdr.		2556	2057	2632	3,03	0,81	1,28	1,03
			anidulafungin	137	185	193	0,22	1,35	1,04	1,41
			kaspofungin	2419	1851	1856	2,13	0,77	1,00	0,77
			mikafungin	0	21	584	0,67	/	27,79	/

4.3.2. PREGLED PORABE UČINKOVIN GLEDE NA LETNO ŠTEVILO PRIMEROV, V KATERIH SO BILE PREDPISANE

Spodnji preglednici prikazujeta, v kolikšnih primerih se je določen RA v letih 2011-2013 predpisal ter v kolikšni vrednosti letne DDD. Učinkovine so navedene po padajočih vrednostih v letu 2013. R1 je razmerje DDD med letom 2012 in 2011, R2 razmerje DDD med letom 2013 in R3 razmerje DDD med letom 2013 in 2011

Preglednica V: Pregled porabe zdravil z omejenim predpisovanjem glede na letno število obravnav.

UČINKOVINA	ŠT. PRIMERO V 2011	ŠT. PRIMERO V 2012	ŠT. PRIMERO V 2013	2013 [%]	R1	R2	R3
PIPERACILIN + TAZOBAK	2303	2892	3015	25,71	1,26	1,04	1,31
VANKOMICIN	2166	2002	2274	19,39	0,92	1,14	1,05
CIPROFLOKSACIN	1435	1637	1696	14,46	1,14	1,04	1,18
IMIPENEM + CILASTATIN	1097	873	731	6,23	0,80	0,84	0,67
MEROPENEM	759	660	489	4,17	0,87	0,74	0,64
POSAKONAZOL	397	454	580	4,95	1,14	1,28	1,46
CEFOTAKSIM	508	417	433	3,69	0,82	1,04	0,85
TEIKOPLANIN	700	496	141	1,20	0,71	0,28	0,20
KASPOFUNGIN	467	382	379	3,23	0,82	0,99	0,81
CEFTRIAKSON	454	328	434	3,70	0,72	1,32	0,96
CEFEPIME	250	337	360	3,07	1,35	1,07	1,44
VORIKONAZOL	174	212	315	2,69	1,22	1,49	1,81
CEFTAZIDIM	203	208	187	1,59	1,02	0,90	0,92
AMFOTERICIN B	178	189	182	1,55	1,06	0,96	1,02
LINEZOLID	108	88	75	0,64	0,81	0,85	0,69
DAPTOMICIN	123	21	78	0,67	0,17	3,71	0,63
TIGECIKLIN	51	42	67	0,57	0,82	1,60	1,31
AMIKACIN	55	64	38	0,32	1,16	0,59	0,69
ANIDULAFUNGIN	27	41	46	0,39	1,52	1,12	1,70
MIKAFUNGIN	0	3	111	0,95	/	37,00	/
CEFUROKSIM-NATRIJ	36	36	40	0,34	1,00	1,11	1,11
CEFUROKSIM-AKSETIL	26	31	28	0,24	1,19	0,90	1,08
CEFIKSIM	31	20	18	0,15	0,65	0,90	0,58
AZTREONAM	5	2	4	0,03	0,40	2,00	0,80
DORIPENEM	10	0	0	0,00	0,00	/	0,00
CEFTIBUTEN	4	0	0	0,00	0,00	/	0,00
CEFTAROLIN	0	0	2	0,02	/	/	/
TOBRAMICIN	0	0	2	0,02	/	/	/
KLORAMFENIKOL	1	0	0	0,00	0,00	/	0,00
Skupna vsota	11568	11435	11725	100,00	0,99	1,03	1,01

4.3.3. PREGLED UPORABE UČINKOVIN GLEDE NA LETNI DDD

Preglednica VI: Pregled uporabe zdravil z omejenim predpisovanjem glede na letni DDD zdravila.

Učinkovina	DDD 2011	DDD 2012	DDD 2013	2013 [%]	R1	R2	R3
PIPERACILIN + TAZOBAKAM	13766	15641	16359	18,81	1,14	1,05	1,19
CIPROFLOKSACIN	13643	15332	15474	17,79	1,12	1,01	1,13
VANKOMICIN	9361	8779	9915	11,40	0,94	1,13	1,06
AMFOTERICIN B	7103	8391	7760	8,92	1,18	0,92	1,09
MEROPENEM	12879	10910	6787	7,80	0,85	0,62	0,53
CEFEPIM	3621	5009	5518	6,34	1,38	1,10	1,52
CEFOTAKSIM	4707	4153	4443	5,11	0,88	1,07	0,94
IMIPENEM + CILASTATIN	6337	5138	4424	5,09	0,81	0,86	0,70
CEFTRIAKSON	4451	3057	3790	4,36	0,69	1,24	0,85
POSAKONAZOL	2121	2431	3134	3,60	1,15	1,29	1,48
VORIKONAZOL	1176	1614	2287	2,63	1,37	1,42	1,95
KASPOFUNGIN	2419	1851	1856	2,13	0,77	1,00	0,77
CEFTAZIDIM	1349	1361	1145	1,32	1,01	0,84	0,85
DAPTOMICIN	1256	230	781	0,90	0,18	3,40	0,62
TEIKOPLANIN	2990	2469	735	0,84	0,83	0,30	0,25
MIKAFUNGIN	0	21	584	0,67	/	27,79	/
LINEZOLID	581	526	432	0,50	0,91	0,82	0,74
TIGECIKLIN	232	187	310	0,36	0,80	1,66	1,34
CEFUROKSIM-AKSETIL	283	525	305	0,35	1,86	0,58	1,08
AMIKACIN	339	382	268	0,31	1,13	0,70	0,79
CEFUROKSIM-NATRIJ	274	237	253	0,29	0,86	1,07	0,92
ANIDULAFUNGIN	137	185	193	0,22	1,35	1,04	1,41
CEFIKSIM	310	189	135	0,16	0,61	0,71	0,44
AZTREONAM	26	11	40	0,05	0,40	3,81	1,52
TOBRAMICIN	0	0	21	0,02	/	/	/
CEFTAROLIN	0	0	14	0,02	/	/	/
CEFTIBUTEN	37	0	0	0,00	0,00	/	0,00
DORIPENEM	65	0	0	0,00	0,00	/	0,00
KLORAMFENIKOL	2	0	0	0,00	0,00	/	0,00
Skupna vsota	89460	88626	86958	100,00	0,99	0,98	0,97

4.3.4. PREGLED PREDPISOVANJA POSAMZNIH RA PRI DOLOČENIH DIAGNOZAH

Preglednica prikazuje, s katerimi RA so se določene diagnoze v letu 2013 zdravili.

Preglednica VII: Pregled primerov zdravljenja posameznih okužb z določenimi RA v letu 2013.

UČINKOVINA	OKUŽBA ŽOLČNIKA IN ŽOLČA	OKUŽBA ŽILNIH KATETROV	OKUŽBA VSADKA	OKUŽBA V TREBUŠNI VOTLINI	OKUŽBA SPODNJIH DIHAL	OKUŽBA SKLEPOV	OKUŽBA SEČIL	OKUŽBA PREBAVIL	OKUŽBA PLUČNICA	OKUŽBA OŽS	KOŽE ALI MEHKIH TKIV	OKUŽBA KOSTI	OKUŽBA KIRURŠKE RANE	KOPB	DRUGO	OKUŽBA NEZNANE LOKALIZ.	TRAHEO- BRONHITIS
AMFOTERICIN B	0	1	9	9	30	1	2	3	55	7	5	2	2	1	71	25	0
AMIKACIN	0	1	0	0	5	0	9	0	10	1	1	3	1	0	14	3	2
ANIDULAFUNGIN	3	6	0	12	5	2	5	0	11	2	3	4	1	0	10	0	1
AZTREONAM	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	4	0
CEFEPIME	3	10	14	17	69	1	18	0	138	42	17	4	13	3	93	34	6
CEFIKSIM	3	0	0	1	0	0	9	0	3	0	1	1	0	1	1	1	0
CEFOTAKSIM	1	4	3	78	34	4	25	8	73	55	34	13	10	0	150	33	0
CEFTAROLIN	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0
CEFTAZIDIM	1	4	9	11	25	3	12	5	28	6	9	4	7	1	86	17	0
CEFTRIAKSON	1	2	14	8	11	9	39	4	20	29	34	6	7	5	304	11	0
CEFUROKSIM-AKSETIL	0	0	0	2	1	0	9	0	1	0	4	0	0	0	11	1	0
CEFUROKSIM-NATRIJ	0	2	0	2	5	1	8	0	4	0	4	1	0	0	12	3	1
CIPROFLOKSAČIN	212	16	12	250	143	32	371	105	218	5	172	40	94	20	230	97	9
DAPTOMICIN	1	4	10	9	2	1	2	1	2	2	5	2	8	0	39	8	0
IMIPENEM + CILASTATIN	14	16	18	181	102	5	49	35	187	3	84	30	60	6	120	59	6
KASPOFUNGIN	0	8	1	55	66	0	16	11	99	0	10	0	13	3	130	60	1
LINEZOLID	1	0	0	4	19	0	4	2	37	0	9	3	5	1	9	3	0
MEROPENEM	5	18	11	50	83	2	27	8	109	26	25	5	20	3	115	109	4
MIKAFUNGIN	0	1	0	26	16	1	3	5	20	1	4	1	9	2	49	14	2
PIPERACILIN + TAZOBAK	60	44	24	377	475	18	299	78	929	6	227	34	147	65	491	474	24
POSAGONAZOL	1	1	1	4	15	0	5	11	18	1	4	6	0	1	474	67	0
TEIKOPLANIN	0	8	7	3	8	1	0	1	12	0	2	29	19	0	39	36	0
TIGECIKLIN	3	0	1	36	6	0	5	0	2	1	6	2	6	0	7	9	0
TOBRAMICIN	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0
VANKOMICIN	26	154	135	271	206	46	104	51	323	99	205	65	213	13	579	385	13
VORIKONAZOL	0	0	3	6	49	0	1	2	62	2	4	4	1	2	182	44	0
Skupna vsota	335	300	272	1412	1375	127	1022	330	2362	286	875	256	637	127	3217	1497	69

4.4. PREGLED STROŠKOV ZDRAVLJENJA S PMZ Z OMEJENIM PREDPISOVANJEM V UKC LJUBLJANA

Stroške zdravljenja z RA v letu 2013 smo izračunali iz podatkov o količini izdanih odmerkov ter podatkov o ceni zdravila, ki so nam bili posredovani iz lekarne UKC Ljubljana.

Preglednica VIII: Pregled učinkovin z omejenim predpisovanjem v letu 2013 po padajočih letnih stroških.

UČINKOVINA	STROŠEK V LETU 2013 [€]	DDD 2013	STROŠEK/ DDD 2013 [€]
AMFOTERICIN B	1033815	7760	133,22
KASPOFUNGIN	892208	1856	480,82
POSAKONAZOL	428999	3134	136,87
VORIKONAZOL	314733	2287	137,65
PIPERACILIN + TAZOBAKTAM	242078	16359	14,80
MIKAFUNGIN	224560	584	384,85
VANKOMICIN	192458	9915	19,41
IMIPENEM + CILASTATIN	145422	4424	32,87
MEROPENEM	94442	6787	13,92
ANIDULAFUNGIN	79388	193	411,34
CIPROFLOKSACIN	76720	15474	4,96
CEFOTAKSIM	63145	4443	14,21
CEFTRIAKSON	52966	3790	13,98
LINEZOLID	49419	432	114,40
DAPTOMICIN	48999	781	62,78
CEFEPIME	37848	5518	6,86
TEIKOPLANIN	37503	735	51,06
TIGECIKLIN	30562	310	98,59
CEFTAZIDIM	14912	1145	13,03
AZTREONAM	3561	40	89,01
AMIKACIN	2692	268	10,06
CEFTAROLIN	1878	14	134,17
CEFUROKSIM-NATRIJ	1764	253	6,99
TOBRAMICIN	944	21	44,24
CEFIKSIM	353	135	2,62
CEFUROKSIM-AKSETIL	272	305	0,89
Skupna vsota	4071643	86958	46,82

Preglednica IX: Pregled učinkovin z omejenim predpisovanjem v letu 2013 po padajočih stroških/DDD.

UČINKOVINA	STROŠEK/ DDD 2013 [€]
KASPOFUNGIN	480,82
ANIDULAFUNGIN	411,34
MIKAFUNGIN	384,85
VORIKONAZOL	137,65
POSAKONAZOL	136,87
CEFTAROLIN	134,17
AMFOTERICIN B	133,22
LINEZOLID	114,40
TIGECIKLIN	98,59
AZTREONAM	89,01
DAPTOMICIN	62,78
TEIKOPLANIN	51,06
TOBRAMICIN	44,24
IMIPENEM + CILASTATIN	32,87
VANKOMICIN	19,41
PIPERACILIN + TAZOBAKTAM	14,80
CEFOTAKSIM	14,21
CEFTRIAKSON	13,98
MEROPENEM	13,92
CEFTAZIDIM	13,03
AMIKACIN	10,06
CEFUROKSIM-NATRIJ	6,99
CEFEPIME	6,86
CIPROFLOKSACIN	4,96
CEFIKSIM	2,62
CEFUROKSIM-AKSETIL	0,89

4.5. PREGLED POJAVLJANJA ODPORNOSTI PRI ZDRAVLJENJU S PMZ Z OMEJENIM PREDPISOVANJEM V UKC LJUBLJANA V LETIH 2011–2013

Spodnji preglednici prikazujeta, kolikokrat je se je v letih 2011-2013 določena odpornost pojavila, s katerim RA so jo zdravili ter na katerih oddelkih se je pojavljala.

4.5.1. PREGLED VRTSE ODPORNOSTI IN UČINKOVIN, S KATERIMI SE JE ODPORNOST ZDRAVILA

Preglednica X: Pojavljanje odpornosti in protimikrobna zdravila, ki so se v teh primeri uporabila v letih 2011-2013.

VRSTA ODPORNOSTI	ODPORNOST VRE			VEČKRATNA ODPORNOST			ODPORNOST MRSA			ODPORNOST ESBL			VSOTA 2011	VSOTA 2012	VSOTA 2013
ZDRAVILNA UČ.	2011	2012	2013	2011	2012	2013	2011	2012	2013	2011	2012	2013	2011	2012	2013
AMIKACIN	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3	0	0	3	0
CEFEPIME	0	0	0	0	1	3	0	0	0	0	3	4	0	4	7
CEFIKSIM	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0
CEFOTAKSIM	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	2	0	1	2
CEFTAZIDIM	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	2	2	1	3	2
CEFTRIAKSON	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	1	1
CIPROFLOKSACIN	0	0	0	0	0	0	0	3	5	0	3	7	0	6	12
DAPTOMICIN	0	1	1	0	0	0	0	1	1	0	1	1	0	3	3
IMIPEN. + CILASTAT	0	1	0	0	1	0	0	7	7	4	22	25	4	31	32
KASPOFUNGIN	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3	4	0	3	4
LINEZOLID	1	0	2	1	0	0	1	3	6	2	2	1	5	5	9
MEROPENEM	0	0	1	0	0	0	2	2	1	5	7	10	7	9	12
PIPERAC. + TAZOBA	0	0	2	0	0	1	3	4	11	4	17	22	7	21	36
POSAKONAZOL	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1
TEIKOPLANIN	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	3	0	0	4	0
TIGECIKLIN	1	0	0	1	2	0	1	0	0	1	0	5	4	2	5
VANKOMICIN	0	1	0	0	2	3	7	31	39	5	13	16	12	47	58
VORIKONAZOL	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0
Skupna vsota	2	3	6	2	6	7	14	54	70	23	81	101	41	144	184

VRE = na vankomicin odporni enterokoki

MRSA = na meticilin odporni sevi *Staphylococcus aureus*

ESBL = laktamaze beta z razširjenim spektrom

4.5.2. PREGLED POJAVLJANJA ODPORNOSTI PO KLINIČNIH ODDELKIH

Preglednica XI: Pojavljanje odpornosti na posameznih klinikah in kliničnih oddelkih.

	VRSTA ODPORNOSTI	ODPORNOST VRE			VEČKRATNA ODPORNOST			ODPORNOST MRSA			ODPORNOST ESBL			
KLINIKA	KLINIČNI ODDELEK	2011	2012	2013	2011	2012	2013	2011	2012	2013	2011	2012	2013	SKUPAJ
DERMATOVE- NEROLOŠKA KL.	DERMATOVENEROLOŠKA KL.	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1
KL. ZA INFEKC. BOL. IN VR. ST.	KL. ZA INFEKCIJSKE B. IN VR. ST.	2	0	1	2	2	2	5	14	7	7	12	23	77
SPS INTERNA KLINIKA	KO ZA HIPERTENZIJO	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	2
	KO ZA ŽILNE BOLEZNI	0	0	0	0	0	0	0	3	6	0	1	3	13
	KO ZA INTENZIVNO INTERNO MEDICINO	0	0	0	0	0	2	2	0	0	0	7	7	18
	KO ZA KARDIOLOGIJO	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3	3
	KO ZA PLJUČNE BOLEZNI IN ALERGIJO	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1
	KO ZA GASTROENTEROLOGIJO	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1	1	1	4
	KO ZA ENDOKRINOLOGIJO, DIABETES IN PRESNOVNE BOL.	0	0	0	0	0	0	1	13	11	0	7	2	34
	KO ZA NEFROLOGIJO	0	0	0	0	0	0	0	0	3	0	1	4	8
	KO ZA REVMA TOLOGIJO	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	2	3
	KO ZA HEMATOLOGIJO	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0	5	6	13
	CENTER ZA VOJNE VETERANE	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1
	INTERNISTIČNA PRVA POMOČ	0	0	0	0	0	0	0	2	3	0	1	1	7
	ODDELEK ZA URGENTNO INTERNO MEDICINO	0	0	0	0	0	0	0	0	2	1	0	2	5
	KO ZA KIR. SRCA IN OŽILJA + SKLADIŠČE KO ZA KIR. SRCA	0	0	0	0	0	0	0	2	1	2	7	3	15
SPS KIRURŠKA KLINIKA	CENTER ZA SPLOŠNO KIRURGIJO	0	0	0	0	0	0	0	4	13	0	7	0	24
	KO ZA TORAKALNO KIRURGIJO	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0	2	0	4
	KO ZA PLASTIČNA KIR. IN OPEKLINE	0	0	0	0	2	0	0	1	1	1	1	3	9
	KO ZA OTR. KIRURG. IN INTENZ. TERAPIJO	0	1	0	0	0	0	0	1	0	2	3	0	7
	KO ZA TRAVMATOLOGIJO	0	2	0	0	0	0	0	5	10	0	0	2	19
	KO ZA NEVROKIRURGIJO	0	0	0	0	1	0	0	2	0	0	4	1	8
	KO ZA UROLOGIJO	0	0	1	0	0	0	0	0	1	1	3	15	21
	KO ZA ABDOMINALNO KIRURGIJO	0	0	0	0	0	0	2	3	0	2	1	0	8
	CENTRALNA INTENZIVNA TERAPIJA	0	0	0	0	0	0	0	2	8	0	8	7	25
	KO ZA ANESTEZ. IN INTEN. TERAPIJO OPERATIVNIH STROK	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0	2
SPS NEVROLOŠKA KLINIKA	KO ZA BOLEZNI ŽIVČEVJA	0	0	0	0	0	0	3	1	0	3	3	0	10
ORTOPEDSKA KLINIKA	KO ZA VASKU. NEVRO. IN INTENZ. N	0	0	0	0	0	0	0	0	3	1	2	12	18
KLINIKA ZA ORL	ORTOPEDSKA KLINIKA	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	2
ENOTA ZA NOVO GRIPO	KLINIKA ZA ORL	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	2	4
	ENOTA ZA NOVO GRIPO	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	1	3
Skupna vsota		2	3	6	2	6	7	14	54	70	23	81	101	369

4.6. PREGLED UPORABE/PORABE ZDRAVIL Z OMEJENIM PREDPISOVANJEM PO POSAMEZNIH KLINIKAH OZIROMA KLINIČNIH ODDELKIH

Za vse oddelke, kjer so v letih 2011-2013 uporabili katerikoli RA, smo pregledali, kolikokrat je bil RA izdan (število primerov), v kolikšni meri so bili vsi antibiotiki izdani (DDD) ter kolikšna je vrednost DDD-ja na posamezen primer. Vsi ti podatki so navedeni v spodnjih preglednicah. Razmerja in razlike nam povedo, kje so se vrednosti naraščale oziroma padale.

4.6.1. PREGLED PORABE PROTIMIKROBNIH ZDRAVIL NA POSAMEZNIH KLINIKAH GLEDE NA ŠTEVILO LETNIH PRIMEROV

RAZMERJE/RAZLIKA 1 je razmerje/razlika št. primerov med letoma 2012 in 2011,
RAZMERJE/RAZLIKA 2 razmerje/razlika št. primerov med letoma 2013 in 2012 in
RAZMERJE/ RAZLIKA 3 razmerje/razlika št. primerov med letom 2013 in 2011.
Preglednica se nadaljuje na naslednji strani.

Preglednica XII: Pregled porabe protimikrobnih zdravil z omejenim predpisovanjem na posameznih klinikah oz. kliničnih oddelkih glede na število letnih primerov.

KLINIKA	KLINIČNI ODDELEK	ŠTEVILO PRIME- ROV 2011	ŠTEVILO PRIME- ROV 2012	ŠTEVILO PRIME- ROV 2013	2013 [%]	RAZME- RJE 1	RAZME- RJE 2	RAZME- RJE 3	RAZLIKA 1	RAZLIKA 2	RAZLIKA 3
BOLNIŠKA PREHRANA - ČAJNA KUHINJA	BOLNIŠKA PREHRANA - ČAJNA KUHINJA	0	0	1	0,01	/	/	/	0	1	1
NEGOVALNA BOLNIŠNICA	NEGOVALNA BOLNIŠNICA	24	28	24	0,20	1,17	0,86	1,00	4	-4	0
DERMATOVENEROLOSK A KLINIKA	DERMATOVENEROLOŠKA KLINIKA	71	52	70	0,60	0,73	1,35	0,99	-19	18	-1
KLINIK ZA INFEKC. BOLEZNI IN VR. STANJA	KL.INFEKCIJSKE B.IN VR.STANJA	2208	1999	1998	17,04	0,91	1,00	0,90	-209	-1	-210
	KO ZA HIPERTENZIJO	67	68	69	0,59	1,01	1,01	1,03	1	1	2
	KO ZA ŽILNE BOLEZNI	291	262	295	2,52	0,90	1,13	1,01	-29	33	4
	KO ZA INTENZIVNO INTERNO MEDICINO	417	289	300	2,56	0,69	1,04	0,72	-128	11	-117
	KO ZA KARDIOLOGIJO	244	293	335	2,86	1,20	1,14	1,37	49	42	91
	KO ZA PLJUČNE BOLEZNI IN ALERGIJO	75	71	70	0,60	0,95	0,99	0,93	-4	-1	-5
	KO ZA GASTROENTEROLOGIJO	474	515	493	4,20	1,09	0,96	1,04	41	-22	19
	KO ZA ENDOKRINOLOGIJO, DIABETES IN PRESNOVNE	167	196	168	1,43	1,17	0,86	1,01	29	-28	1
	KO ZA NEFROLOGIJO	306	303	262	2,23	0,99	0,86	0,86	-3	-41	-44
	KO ZA REVMA TOLOGIJO	50	80	69	0,59	1,60	0,86	1,38	30	-11	19
	KO ZA HEMATOLOGIJO	2148	1974	2044	17,43	0,92	1,04	0,95	-174	70	-104
	CENTER ZA VOJNE VETERANE	24	50	43	0,37	2,08	0,86	1,79	26	-7	19
	CENTER ZA ZASTRUPITVE	72	75	68	0,58	1,04	0,91	0,94	3	-7	-4
	HOSPITALNI ODDELEK SPECIALISTIČNA	1	0	0	0,00	0,00	/	0,00	-1	0	-1
	AMBULANTA	2	2	1	0,01	1,00	0,50	0,50	0	-1	-1
	INTERNISTIČNA PRVA POMOČ	152	162	165	1,41	1,07	1,02	1,09	10	3	13
	ODDELEK ZA URGENTNO INTERNO MEDICINO	110	96	94	0,80	0,87	0,98	0,85	-14	-2	-16
SPS INTERNA KLINIKA	SKUPAJ	4600	4436	4476	38,17	0,96	1,01	0,97	-164	40	-124

KLINIKA	KLINIČNI ODDELEK	ŠTEVILO PRIME- ROV 2011	ŠTEVILO PRIME- ROV 2012	ŠTEVILO PRIME- ROV 2013	2013 [%]	RAZME- RJE 1	RAZME- RJE 2	RAZME- RJE 3	RAZLIKA 1	RAZLIKA 2	RAZLIKA 3
SPS KIRURŠKA KLINIKA	KO + SKLADIŠČE KO ZA KIRURGIJO SRCA IN OŽILJA CENTER ZA SPLOŠNO KIRURGIJO	752	714	797	6,80	0,95	1,12	1,06	-38	83	45
	KO ZA TORAKALNO KIRURGIJO	120	119	123	1,05	0,99	1,03	1,03	-1	4	3
	KO ZA PLASTIČNA KIR. IN OPEKLINE	163	148	242	2,06	0,91	1,64	1,48	-15	94	79
	KO ZA OTR. KIRURG. IN INTENZ. TERAPIJO	130	97	90	0,77	0,75	0,93	0,69	-33	-7	-40
	KO ZA MAKSILOFACIALNA IN ORALNO KIRURGIJO	243	239	212	1,81	0,98	0,89	0,87	-4	-27	-31
	KO ZA TRAVMATOLOGIJO	13	18	26	0,22	1,38	1,44	2,00	5	8	13
	KO ZA NEVROKIRURGIJO	441	479	368	3,14	1,09	0,77	0,83	38	-111	-73
	KO ZA UROLOGIJO KO ZA ABDOMINALNO KIRURGIJO	275	232	251	2,14	0,84	1,08	0,91	-43	19	-24
	TRANSPLANTACIJSKI CENTER CENTRALNA INTENZIVNA TERAPIJA	117	108	129	1,10	0,92	1,19	1,10	-9	21	12
	KO ZA ANESTEZIOLOGIJO IN INTENZ. TERAPIJO	714	915	942	8,03	1,28	1,03	1,32	201	27	228
	SKUPAJ	0	0	1	0,01	/	/	/	0	1	1
		592	646	752	6,41	1,09	1,16	1,27	54	106	160
		162	11	4	0,03	0,07	0,36	0,02	-151	-7	-158
		3722	3726	3937	33,58	1,00	1,06	1,06	4	211	215
SPS NEVROLOŠKA KLINIKA	KO ZA NEVROLOGIJO	131	0	0	0,00	0,00	/	0,00	-131	0	-131
	KO ZA BOLEZNI ŽIVČEVJA KO ZA VASKULARNO NEVROLOGIJO IN INTENZ.	67	84	96	0,82	1,25	1,14	1,43	17	12	29
		385	570	529	4,51	1,48	0,93	1,37	185	-41	144
	SKUPAJ	583	654	625	5,33	1,12	0,96	1,07	71	-29	42
OČESNA KLINIKA	OČESNA KLINIKA	72	67	62	0,53	0,93	0,93	0,86	-5	-5	-10
ORTOPEDSKA KLINIKA	ORTOPEDSKA KLINIKA	94	162	133	1,13	1,72	0,82	1,41	68	-29	39
KLINIKA ZA ORL	SKUPAJ	98	188	104	0,89	1,92	0,55	1,06	90	-84	6
KLINIČNI INŠTITUT ZA NUKLEARNO MEDICINO	KLINIČNI INŠTITUT ZA NUKLEARNO MEDICINO	1	2	0	0,00	2,00	0,00	0,00	1	-2	-1
SPS GINEKOLOŠKA KLINIKA	KO ZA GINEKOLOGIJO KO ZA GINEKOLOGIJO - SAMOPLAŽNIKI	91	118	78	0,67	1,30	0,66	0,86	27	-40	-13
	KO ZA PERINATOLOGIJO	1	0	0	0,00	0,00	/	0,00	-1	0	-1
	KO ZA REPRODUKCIJA	3	0	17	0,14	0,00	/	5,67	-3	17	14
		0	0	3	0,03	/	/	/	0	3	3
	SKUPAJ	95	118	98	0,84	1,24	0,83	1,03	23	-20	3
SPS PEDIATRIČNA KLINIKA	SLUŽBA ZA KARDIOLOGIJO	0	0	1	0,01	/	/	/	0	1	1
	SLUŽBA ZA PLJUČNE BOLEZNI SLUŽBA ZA GASTROENTEROLOGIJO	0	0	13	0,11	/	/	/	0	13	13
	KO ZA NEFROLOGIJO SLUŽBA ZA ALERGOLOG. IN REVIM. BOLEZNI	0	0	5	0,04	/	/	/	0	5	5
	SLUŽBA ZA ONKOLOGIJO IN HEMATOLOGIJO	0	0	15	0,13	/	/	/	0	15	15
		0	0	11	0,09	/	/	/	0	11	11
	SLUŽBA ZA NEONATOLOGIJO	0	0	107	0,91	/	/	/	0	107	107
		0	0	4	0,03	/	/	/	0	4	4
	KO ZA NEVROLOGIJO	0	3	11	0,09	/	/	/	3	8	11
	SKUPAJ	0	3	167	1,42	/	55,67	/	3	164	167
	ENOTA ZA NOVO GRIPO	0	0	30	0,26	/	/	/	0	30	30
Skupna vsota		11568	11435	11725	100,00	0,99	1,03	1,01	-133	290	157

4.6.2. PREGLED UPORABE PROTIMIKROBNIH ZDRAVIL NA POSAMEZNIH KLINIKAH OZIROMA KLINIČNIH ODDELKIH GLEDE NA LETNI DDD

RAZMERJE/RAZLIKA 1 je razmerje/razlika DDD med letom 2012 in 2011, RAZMERJE/RAZLIKA 2 razmerje/razlika DDD med letom 2013 in RAZMERJE/RAZLIKA 3 razmerje/razlika DDD med letom 2013 in 2011. Preglednica se nadaljuje na naslednji strani.

Preglednica XIII: Pregled uporabe protimikrobnih zdravil z omejenim predpisovanjem na posameznih klinikah oz. kliničnih oddelkih glede na skupni letni DDD izdanih zdravil.

KLINIKA	KLINIČNI ODDELEK	DDD 2011	DDD 2012	DDD 2013	2013 [%]	RAZME- RJE 1	RAZME- RJE 2	RAZME- RJE 3	RAZLIKA 1	RAZLIKA 2	RAZLIKA 3
BOLNIŠKA PREHRANA - ČAJNA KUHINJA	BOLNIŠKA PREHRANA - ČAJNA KUHINJA	0	0	5	0,01	/	/	/	0	5	5
NEGOVALNA BOLNIŠNICA	NEGOVALNA BOLNIŠNICA	173	197	174	0,20	1,14	0,89	1,01	24	-23	1
DERMATOVENEROLOŠ KA KLINIKA	DERMATOVENEROLOŠKA KLINIKA	263	186	178	0,20	0,71	0,95	0,68	-77	-9	-86
KLINIK ZA INFEKC. BOLEZNI IN VR.	KL.INFEKCIJSKE B.IN VR.STANJA	19505	17997	19084	21,95	0,92	1,06	0,98	-1509	1088	-421
SPS INTERNA KLINIKA	KO ZA HIPERTENZIJO	418	550	406	0,47	1,32	0,74	0,97	133	-144	-12
	KO ZA ŽILNE BOLEZNI	1982	1596	1893	2,18	0,81	1,19	0,96	-386	297	-89
	KO ZA INTENZIVNO INTERNO MEDICINO	2716	2381	2046	2,35	0,88	0,86	0,75	-335	-335	-671
	KO ZA KARDIOLOGIJO	1451	1899	1871	2,15	1,31	0,99	1,29	449	-28	420
	KO ZA PLIČNE BOLEZNI IN ALERGIJO	495	649	416	0,48	1,31	0,64	0,84	155	-233	-78
	KO ZA GASTROENTEROLOGIJO	3573	3986	3897	4,48	1,12	0,98	1,09	413	-88	324
	KO ZA ENDOKRINOLOGIJO, DIABETES IN PRESNOVNE	1165	1318	1113	1,28	1,13	0,84	0,96	152	-205	-52
	KO ZA NEFROLOGIJO	1669	1510	1295	1,49	0,90	0,86	0,78	-159	-215	-374
	KO ZA REVMATOLOGIJO	280	430	439	0,50	1,54	1,02	1,57	150	9	159
	KO ZA HEMATOLOGIJO	22256	20265	17865	20,54	0,91	0,88	0,80	-1991	-2400	-4391
	CENTER ZA VOJNE VETERANE	111	252	177	0,20	2,28	0,70	1,60	141	-75	66
	CENTER ZA ZASTRUPITVE	583	598	508	0,58	1,03	0,85	0,87	15	-90	-75
	HOSPITALNI ODDELEK	1	0	0	0,00	0,00	/	0,00	-1	0	-1
	SPECIALISTIČNA AMBULANTA	1	2	1	0,00	1,50	0,67	1,00	1	-1	0
	INTERNISTIČNA PRVA POMOČ ODDELEK ZA URGENTNO	338	372	418	0,48	1,10	1,12	1,24	34	46	80
	INTERNO MEDICINO	876	832	742	0,85	0,95	0,89	0,85	-44	-91	-134
SPS INTERNA KLINIKA	SKUPAJ	37914	36640	33087	38,05	0,97	0,90	0,87	-1274	-3553	-4827

KLINIKA	KLINIČNI ODDELEK	DDD 2011	DDD 2012	DDD 2013	2013 [%]	RAZME- RJE 1	RAZME- RJE 2	RAZME- RJE 3	RAZLIKA 1	RAZLIKA 2	RAZLIKA 3
SPS KIRURŠKA KLINIKA	KO + SKLADIŠČE KO ZA KIRURGIJO SRCA IN OŽILJA	3938	3676	4062	4,67	0,93	1,10	1,03	-262	386	124
	CENTER ZA SPLOŠNO KIRURGIJO	665	522	620	0,71	0,78	1,19	0,93	-143	99	-44
	KO ZA TORAKALNO KIRURGIJO	1116	1058	1759	2,02	0,95	1,66	1,58	-58	701	642
	KO ZA PLASTIČNA KIR. IN OPEKLINE	814	646	679	0,78	0,79	1,05	0,83	-168	32	-136
	KO ZA OTR. KIRURG. IN INTENZ. TERAPIJO	757	898	756	0,87	1,19	0,84	1,00	142	-142	-1
	KO ZA MAKSILOFACIALNA IN ORALNO KIRURGIJO	71	141	183	0,21	1,99	1,30	2,59	70	42	112
	KO ZA TRAVMATOLOGIJO	3317	3516	2770	3,19	1,06	0,79	0,83	199	-746	-547
	KO ZA NEVROKIRURGIJO	2281	1796	1888	2,17	0,79	1,05	0,83	-484	91	-393
	KO ZA UROLOGIJO	774	696	723	0,83	0,90	1,04	0,93	-78	27	-51
	KO ZA ABDOMINALNO KIRURGIJO	5332	6531	6244	7,18	1,22	0,96	1,17	1198	-287	911
	TRANSPLANTACIJSKI CENTER CENTRALNA INTENZIVNA TERAPIJA	0	0	7	0,01	/	/	/	0	7	7
	KO ZA ANESTEZIOLOGIJO IN INTEN. TERAPIJO	4489	5322	5761	6,63	1,19	1,08	1,28	833	439	1272
		1168	90	21	0,02	0,08	0,24	0,02	-1078	-69	-1147
	SKUPAJ	24722	24892	25472	29,29	1,01	1,02	1,03	170	579	749
SPS NEVROLOŠKA KLINIKA	KO ZA NEVROLOGIJO	944	0	0	0,00	0,00	/	0,00	-944	0	-944
	KO ZA BOLEZNI ŽIVČEVJA KO ZA VASKULARNO NEVROLOGIJO IN INTENZ.	590	675	704	0,81	1,14	1,04	1,19	85	29	114
		2876	4260	4000	4,60	1,48	0,94	1,39	1384	-260	1125
	SKUPAJ	4410	4935	4705	5,41	1,12	0,95	1,07	525	-231	294
OČESNA KLINIKA	OČESNA KLINIKA	248	294	305	0,35	1,19	1,04	1,23	47	11	58
ORTOPEDSKA KLINIKA	ORTOPEDSKA KLINIKA	695	1093	925	1,06	1,57	0,85	1,33	398	-168	230
KLINIKA ZA ORL	SKUPAJ	827	1508	938	1,08	1,82	0,62	1,13	681	-570	111
KLINIČNI INŠTITUT ZA NUKLEARNO	KLINIČNI INŠTITUT ZA NUKLEARNO MEDICINO	11	6	0	0,00	0,56	0,00	0,00	-5	-6	-11
SPS GINEKOLOŠKA KLINIKA	KO ZA GINEKOLOGIJO	664	865	557	0,64	1,30	0,64	0,84	201	-307	-107
	KO ZA GINEKOLOGIJO - SAMOPLAŠNIKI	6	0	0	0,00	0,00	/	0,00	-6	0	-6
	KO ZA PERINATOLOGIJO	21	0	82	0,09	0,00	/	3,94	-21	82	62
	KO ZA REPRODUKCIJA	0	0	15	0,02	/	/	/	0	15	15
	SKUPAJ	691	865	655	0,75	1,25	0,76	0,95	174	-210	-36
SPS PEDIATRIČNA KLINIKA	SLUŽBA ZA KARDIOLOGIJO	0	0	11	0,01	/	/	/	0	11	11
	SLUŽBA ZA PLJUČNE BOLEZNI	0	0	101	0,12	/	/	/	0	101	101
	SLUŽBA ZA GASTROENTEROLOGIJO	0	0	24	0,03	/	/	/	0	24	24
	KO ZA NEFROLOGIJO	0	0	77	0,09	/	/	/	0	77	77
	SLUŽBA ZA ALERGOLOG. IN REVM. BOLEZNI	0	0	29	0,03	/	/	/	0	29	29
	SLUŽBA ZA ONKOLOGIJO IN HEMATOLOGIJO	0	0	804	0,92	/	/	/	0	804	804
	SLUŽBA ZA NEONATOLOGIJO	0	0	16	0,02	/	/	/	0	16	16
	KO ZA NEVROLOGIJO	0	12	144	0,17	/	11,755	/	12	132	144
	SKUPAJ	0	12	1205	1,39	/	98,403	/	12	1193	1205
ENOTA ZA NOVO GRIPO	ENOTA ZA NOVO GRIPO	0	0	226	0,26	/	/	/	0	226	226
Skupna vsota		89460	88626	86958	100,00	0,99	0,98	0,97	-834	-1667	-2501

4.6.3. PREGLED UPORABE PROTIMIKROBNIH ZDRAVIL NA POSAMEZNIH KLINIKAH OZIROMA KLINIČNIH ODDELKIH GLEDE NA VREDNOSTI DDD/PRIMER

RAZMERJE/RAZLIKA 1 je razmerje/razlika DDD/primer med letom 2012 in 2011, RAZMERJE/RAZLIKA 2 razmerje/razlika DDD/primer med letom 2013 in RAZMERJE/RAZLIKA 3 razmerje/razlika DDD/primer med letom 2013 in 2011. Preglednica se nadaljuje na naslednji strani.

Preglednica XIV: Pregled uporabe protimikrobnih zdravil z omejenim predpisovanjem glede na vrednosti razmerja celotnega letnega DDD-ja na posameznih klinikah oz. kliničnih oddelkih in števila letnih primerov na tem oddelku.

KLINIKA	KLINIČNI ODDELEK	DDD/ PRIMER 2011	DDD/ PRIMER 2012	DDD/ PRIMER 2013	RAZME- RJE 1	RAZME- RJE 2	RAZME- RJE 3	RAZLIKA 1	RAZLIKA 2	RAZLIKA 3
BOLNIŠKA PREHRANA -	BOLNIŠKA PREHRANA - ČAJNA KUHINJA	/	/	5,25	/	/	/	/	/	/
NEGOVALNA BOLNIŠNICA	NEGOVALNA BOLNIŠNICA	7,21	7,03	7,26	0,98	1,03	1,01	-0,17	0,23	0,06
DERMATOVENER OLOŠKA KLINIKA	DERMATOVENEROLOŠKA KLINIKA	3,71	3,58	2,54	0,97	0,71	0,68	-0,12	-1,04	-1,17
KLINIK ZA INFEKC. BOLEZNI	KL.INFEKCIJSKE B.IN VR.STANJA	8,83	9,00	9,55	1,02	1,06	1,08	0,17	0,55	0,72
SPS INTERNA KLINIKA	KO ZA HIPERTENZIJO	6,23	8,09	5,88	1,30	0,73	0,94	1,86	-2,21	-0,35
	KO ZA ŽILNE BOLEZNI	6,81	6,09	6,42	0,89	1,05	0,94	-0,72	0,33	-0,39
	KO ZA INTENZIVNO INTERNO MEDICINO	6,51	8,24	6,82	1,26	0,83	1,05	1,72	-1,42	0,30
	KO ZA KARDIOLOGIJO	5,95	6,48	5,59	1,09	0,86	0,94	0,54	-0,90	-0,36
	KO ZA PLJUČNE BOLEZNI IN ALERGIJO	6,60	9,14	5,95	1,39	0,65	0,90	2,55	-3,20	-0,65
	KO ZA GASTROENTEROLOGIJO	7,54	7,74	7,91	1,03	1,02	1,05	0,20	0,17	0,37
	KO ZA ENDOKRINOLOGIJO, DIABETES IN PRESNOVNE	6,98	6,72	6,62	0,96	0,99	0,95	-0,25	-0,10	-0,35
	KO ZA NEFROLOGIJO	5,45	4,98	4,94	0,91	0,99	0,91	-0,47	-0,04	-0,51
	KO ZA REVMATOLOGIJO	5,59	5,37	6,36	0,96	1,18	1,14	-0,22	0,99	0,77
	KO ZA HEMATOLOGIJO	10,36	10,27	8,74	0,99	0,85	0,84	-0,10	-1,53	-1,62
	CENTER ZA VOJNE VETERANE	4,61	5,04	4,11	1,09	0,82	0,89	0,43	-0,93	-0,50
	CENTER ZA ZASTRUPITVE	8,09	7,97	7,47	0,98	0,94	0,92	-0,12	-0,50	-0,63
	HOSPITALNI ODDELEK	1	/	/	/	/	/	/	/	/
	SPECIALISTIČNA AMBULANTA	0,50	0,75	1,00	1,50	1,33	2,00	0,25	0,25	0,50
	INTERNISTIČNA PRVA POMOČ	2,22	2,30	2,53	1,03	1,10	1,14	0,07	0,24	0,31
	ODDELEK ZA URGENTNO INTERNO MEDICINO	7,96	8,67	7,89	1,09	0,91	0,99	0,71	-0,78	-0,07
SPS INTERNA KLINIKA	SKUPAJ	8,24	8,26	7,39	1,00	0,89	0,90	0,02	-0,87	-0,85

KLINIKA	KLINIČNI ODDELEK	DDD/ PRIMER 2011	DDD/ PRIMER 2012	DDD/ PRIMER 2013	RAZME- RJE 1	RAZME- RJE 2	RAZME- RJE 3	RAZLIKA 1	RAZLIKA 2	RAZLIKA 3
SPS KIRURŠKA KLINIKA	KO + SKLADIŠČE KO ZA KIRURGIJO SRCA IN OŽILJA CENTER ZA SPLOŠNO KIRURGIJO	5,24	5,15	5,10	0,98	0,99	0,97	-0,09	-0,05	-0,14
	KO ZA TORAKALNO KIRURGIJO	5,54	4,38	5,04	0,79	1,15	0,91	-1,16	0,66	-0,50
	KO ZA PLASTIČNA KIR. IN OPEKLINE	6,85	7,15	7,27	1,04	1,02	1,06	0,30	0,12	0,42
	KO ZA OTR. KIRURG. IN INTENZ. TERAPIJO	6,26	6,66	7,54	1,06	1,13	1,20	0,40	0,88	1,27
	KO ZA MAKSILOFACIALNA IN ORALNO KIRURGIJO	3,11	3,76	3,57	1,21	0,95	1,15	0,64	-0,19	0,45
		5,43	7,82	7,02	1,44	0,90	1,29	2,39	-0,79	1,60
	KO ZA TRAVMATOLOGIJO	7,52	7,34	7,53	0,98	1,03	1,00	-0,18	0,19	0,00
	KO ZA NEVROKIRURGIJO	8,29	7,74	7,52	0,93	0,97	0,91	-0,55	-0,22	-0,77
	KO ZA UROLOGIJO	6,61	6,44	5,60	0,97	0,87	0,85	-0,17	-0,84	-1,01
	KO ZA ABDOMINALNO KIRURGIJO	7,47	7,14	6,63	0,96	0,93	0,89	-0,33	-0,51	-0,84
	TRANSPLANTACIJSKI CENTER CENTRALNA INTENZIVNA TERAPIJA	/	/	7,00	/	/	/	/	/	/
	KO ZA ANESTEZIOLOGIJO IN INTEN. TERAPIJO	7,58	8,24	7,66	1,09	0,93	1,01	0,66	-0,58	0,08
		7,21	8,18	5,33	1,13	0,65	0,74	0,97	-2,85	-1,88
	SKUPAJ	6,64	6,68	6,47	1,01	0,97	0,97	0,04	-0,21	-0,17
SPS NEVROLOŠKA KLINIKA	KO ZA NEVROLOGIJO	7,21	/	/	/	/	/	/	/	/
	KO ZA BOLEZNI ŽIVČEVJA KO ZA VASKULARNO NEVROLOGIJO IN INTENZ.	8,81	8,04	7,34	0,91	0,91	0,83	-0,77	-0,70	-1,47
		7,47	7,47	7,56	1,00	1,01	1,01	0,00	0,09	0,09
	SKUPAJ	7,57	7,55	7,53	1,00	1,00	1,00	-0,02	-0,02	-0,04
OČESNA KLINIKA ORTOPEDSKA KLINIKA	OČESNA KLINIKA	3,44	4,39	4,92	1,28	1,12	1,43	0,95	0,53	1,48
	ORTOPEDSKA KLINIKA	7,39	6,75	6,95	0,91	1,03	0,94	-0,65	0,21	-0,44
KLINIKA ZA ORL KLINIČNI INŠTITUT ZA	SKUPAJ	8,44	8,02	9,02	0,95	1,12	1,07	-0,42	1,00	0,58
	KLINIČNI INŠTITUT ZA NUKLEARNO MEDICINO	11,20	3,16	/	0,28	/	/	-8,04	/	/
SPS GINEKOLOŠKA KLINIKA	KO ZA GINEKOLOGIJO KO ZA GINEKOLOGIJO - SAMOPLAČNIKI	7,30	7,33	7,15	1,00	0,98	0,98	0,03	-0,18	-0,15
		5,60	/	/	/	/	/	/	/	/
	KO ZA PERINATOLOGIJO	6,98	/	4,85	/	/	0,69	/	/	-2,13
	KO ZA REPRODUKCIJA	/	/	5,05	/	/	/	/	/	/
	SKUPAJ	7,27	7,33	6,68	1,01	0,91	0,92	0,06	-0,65	-0,59
SPS PEDIATRIČNA KLINIKA ENOTA ZA NOVO GRIPO	SLUŽBA ZA KARDIOLOGIJO	/	/	10,50	/	/	/	/	/	/
	SLUŽBA ZA PLJUČNE BOLEZNI SLUŽBA ZA GASTROENTEROLOGIJO	/	/	7,81	/	/	/	/	/	/
		/	/	4,88	/	/	/	/	/	/
	KO ZA NEFROLOGIJO SLUŽBA ZA ALERGOLOG. IN REVM. BOLEZNI	/	/	5,14	/	/	/	/	/	/
		/	/	2,59	/	/	/	/	/	/
	SLUŽBA ZA ONKOLOGIJO IN HEMATOLOGIJO	/	/	7,51	/	/	/	/	/	/
		/	/	3,88	/	/	/	/	/	/
	SLUŽBA ZA NEONATOLOGIJO	/	/	3,88	/	/	/	/	/	/
	KO ZA NEVROLOGIJO	/	4,08	13,09	/	3,21	/	/	9,01	/
	SKUPAJ	/	4,08	7,22	/	1,77	/	/	3,13	/
ENOTA ZA NOVO GRIPO	ENOTA ZA NOVO GRIPO	/	/	7,52	/	/	/	/	/	/
		/	/	7,52	/	/	/	/	/	/
Skupna vsota		7,73	7,75	7,42	1,00	0,96	0,96	0,02	-0,33	0,00

4.6.4. IZBOR KLINIČNIH ODDELKOV, NA KATERIH SE JE UPORABA / PORABA PROTIMIKROBNIH UČNIKOVIN Z OMEJENIM PREDPISOVANJEM V LETIH 2013-2011 NAJBOLJ POVEČALA

Prvi kriterij, na podlagi katerega smo napravili ožji izbor kliničnih oddelkov, kjer se je poraba v zadnjih letih najbolj povečala, je bil porast števila primerov, v katerih so bila protimikrobna zdravila z omejenim predpisovanjem izdana. Za pogoj smo izbrali povečanje števila primerov iz leta 2011 v leto 2013 za vsaj 50 primerov (RAZLIKA 3). Hkrati smo postavili še dodaten pogoj in sicer, da je število primerov dotičnega oddelka v letu 2013 presegalo 2,00 % števila primerov vseh kliničnih oddelkov, na katerih so se ta zdravila v omenjenih letih predpisovala. Dobili smo oddelke, predstavljene v spodnji preglednici. Razlika 3 [%] pomeni procent povečanja števila primerov z leta 2011 na leto 2013 glede na leto 2011.

Preglednica XV: Pregled števila letnih primerov, v katerih so se predpisala protimikrobna zdravila z omejenim predpisovanjem na oddelkih, kjer se je število primerov v letih 2011-2013 najbolj povečalo.

KLINIČNI ODDELEK	ŠTEVILO PRIMEROV 2011	ŠTEVILO PRIMEROV 2012	ŠTEVILO PRIMEROV 2013	2013 [%]	RAZMERJE 1	RAZMERJE 2	RAZMERJE 3	RAZLIKA 1	RAZLIKA 2	RAZLIKA 3	RAZLIKA 3 [%]
KO ZA KARDIOLOGIJO	244	293	335	2,86	1,20	1,14	1,37	49	42	91	37,30
KO ZA TORAKALNO KIRURGIJO	163	148	242	2,06	0,91	1,64	1,48	-15	94	79	48,47
KO ZA ABDOMINALNO KIRURGIJO	714	915	942	8,03	1,28	1,03	1,32	201	27	228	31,93
CENTRALNA INTENZIVNA TERAPIJA	592	646	752	6,41	1,09	1,16	1,27	54	106	160	27,03
KO ZA VASKU. NEVROLOG. IN INTENZIVNO NEGO	385	570	529	4,51	1,48	0,93	1,37	185	-41	144	37,40

Drugi kriterij za izbor oddelkov z največjim povečanjem uporabe je bil skupni letni DDD vseh rezervnih antibiotikov, ki so se v letih 2011 - 2013 na teh oddelkih predpisala. Pri tem smo izbrali klinične oddelke, na katerih se je poraba med letom 2011 in letom 2013 povečala za vsaj 500 DDD (RAZLIKA 3). Tudi tu smo postavili dodaten kriterij in sicer smo se osredotočili le na oddelke, na katerih je celokupni DDD v letu 2013 presegal 2 % celokupnega letnega DDD-ja vseh oddelkov. Tako smo dobili klinične oddelke, predstavljene na spodnji preglednici. Razlika 3 [%] pomeni procent povečanje števila DDD z leta 2011 na leto 2013 glede na leto 2011.

Preglednica XVI: Pregled vrednosti letnih DDD protimikrobnih zdravil z omejenim predpisovanjem na oddelkih, kjer se je vrednost DDD v letih 2011-2013 najbolj povečala.

KLINIČNI ODDELEK	DDD 2011	DDD 2012	DDD 2013	2013 [%]	RAZME- RJE 1	RAZME- RJE 2	RAZME- RJE 3	RAZLIKA 1	RAZLIKA 2	RAZLIKA 3	RAZLIKA 3 [%]
KO ZA TORAKALNO KIRURGIJO	1116,32	1058,30	1758,81	2,02	0,95	1,66	1,58	-58,02	700,52	642,50	57,55
KO ZA ABDOMINALNO KIRURGIJO	5332,36	6530,61	6243,85	7,18	1,22	0,96	1,17	1198,25	-286,76	911,49	17,09
CENTRALNA INTENZIVNA TERAPIJA	4489,29	5322,22	5761,24	6,63	1,19	1,08	1,28	832,93	439,02	1271,95	28,33
KO ZA VASKULARNO NEVROLOGIJO IN INTENZ. NEGO	2875,57	4259,93	4000,25	4,60	1,48	0,94	1,39	1384,35	-259,68	1124,68	39,11

V ožji izbor smo tako uvrstili 5 oddelkov (KO za kardiologijo, KO za torakalno kirurgijo, KO za abdominalno kirurgijo, KO za centralno intenzivno terapijo ter KO za vaskularno nevrologijo in intenzivno nego).

Za nadaljevanja raziskovalne naloge smo na koncu izbrali le 2 klinična oddelka in sicer:

- KO ZA TORAKALNO KIRURGIJO smo izbrali, ker ima v obeh zgornjih primerih najvišje »RAZMERJE 3«. Na tem oddelku je torej opazen največji relati ven porast primerov kot tudi DDD-ja.
- KO ZA ABDOMINALNO KIRURGIJO smo izbrali, ker je bil od vseh omenjenih oddelkov glede navedenih kriterijev procentualno najbolj zastopan, poleg tega se je na tem oddelku v letu 2013 v primerjavi z letom 2011 zelo izstopajoče povečala vrednost števila primerov, kar nam priča podatek »RAZLIKA 3« v preglednici XV.

4.7. PODATKI ZA IZBRANE ODDELKE

Za oba klinična oddelka, kjer se je uporaba/poraba PMZ z omejenim predpisovanjem najbolj povečala smo nabrali določene podatke, ki smo jih nato predstavili predstojnikoma obeh oddelkov. Najprej smo jim predstavili katere diagnoze so se na njihovih oddelkih oziroma pododdelkih najbolj pogosto pojavljale in katerih pojavnost je v letih 2011 – 2013 naraščala, nato smo jim predstavili kateri RA oziroma katera zdravila so bila na teh oddelkih najpogosteje predpisana v omenjenih letih. Oboje je predstavljeno v spodnjih preglednicah.

4.7.1. PODATKI ZA KO ZA ABDOMINALNO KIRURGIJO

V spodnji preglednici smo za vse uporabljene RA oziroma za zdravila, ki RA vsebujejo, na KO za abdominalno kirurgijo v letih 2011-2013 napravili pregled uporabe v vrednosti DDD, naslednja preglednica pa prikazuje pojavnost posameznih okužb v omenjenih letih.

Preglednica XVII: Pregled uporabe posameznih zdravil na KO za abdominalno kirurgijo v letih 2011-2013.

KO-ŠIFRA	ZDRAVILNA UČ.	IME ZDRAVILA	DDD 2011	DDD 2012	DDD 2013
KO ZA ABDOMINALNO KIRURGIJO (VSI ODDELKI)	AMFOTERICIN B	AMBISOME 50MG PRAŠEK- KONC ZA RAZT 10X20ML	0	0	40
	AMIKACIN	AMIKACIN AMP 10X500MG/2ML	4	82	7
	ANIDULAFUNGIN	ECALTA VIALA 1X100MG	0	19	11
	CEFEPIME	CEFEPIM KABI 10X1G	0	0	4
		CEFEPIM KABI 10X2G	0	0	62
		MAXIPIME VIALA 1X1G	21	0	0
		MAXIPIME VIALA 1X2G	21	133	30
	CEFIKSIM	PANCEF TBL 10X400MG	0	10	0
	CEFOTAKSIM	ALTACEF 1G	0	0	10
		ALTACEF 2G	0	0	50
		CEFOTAKSIM VIALA 1X2G	38	21	0
		MAKROCEF VIALA 1X2G	60	16	14
	CEFTAZIDIM	CEFTAZIDIM KABI 10X1G	0	0	33
		FORTUM VIALA 1X1G	5	5	3
	CEFTRIAKSON	CEFTRIAKSON VIALA 5X2G	49	12	3
		LENDACIN VIALA 10X1G	12	12	0
		LENDACIN VIALA 5X2G	14	8	0
	CEFUROKSIM-AKSETIL	ZINNAT TBL 10X500MG	0	10	0
	CEFUROKSIM-NATRIJ	ZINACEF VIALA 1X1,5G	15	0	0
	CIPROFLOKSACIN	CIPRINOL RAZT ZA INF 1X200MG/100ML	82	21	15
		CIPRINOL RAZT ZA INF 1X400MG/200ML	93	45	1154
		CIPROBAY RAZT ZA INF 1X200MG/100ML	19	0	6
		CIPROBAY RAZT ZA INF 1X400MG/200ML	0	22	11
		CIPROFLOKSACIN CLARIS INF. 200MG/ML	0	0	27
		CIPROFLOKSACIN STEKL. 5X400MG/200ML	2390	2804	1453
	DAPTOMICIN	CUBICIN VIALA 1X350MG	18	0	16
	IMIPENEM + CILASTATIN	CONET VIALA 25X500MG	657	579	179
		IMIPE/CILASTATIN ACTAVIS 500MG	0	0	443
	KASPOFUNGIN	CANCIDAS VIALA 1X50MG	38	94	111
		CANCIDAS VIALA 1X70MG	28	25	10
	LINEZOLID	ZYVOXID INF RAZT 10X2MG/ML 300ML	13	0	9
	MEROPENEM	MERONEM VIALA 10X1G	83	62	171
		MEROPENEM LEK VIALA 10X1G	0	74	0
	MIKAFUNGIN	MYCAMINE 100MG	0	0	67
		MYCAMINE 50MG	0	0	11
	PIPERACILIN + TAZOBAKTAM	PIPERA/TAZO TEVA 2G/0,25G	0	0	32
		PIPERA/TAZO TEVA 4G/0,5G	0	0	905
		PIPERAC/TAZOBAKTAM 1X2G/0,25G	7	33	19
		PIPERAC/TAZOBAKTAM 1X4G/0,5G	873	1483	432
		TAZOCIN VIALA 12X4,5G	29	12	78
	TEIKOPLANIN	TARGOCID VIALA 1X200MG	0	0	4
		TARGOCID VIALA 1X400MG	0	16	7
	TIGECIKLIN	TYGACIL VIALA 10X50MG	186	131	172
	VANKOMICIN	EDICIN VIALA 1X1G	469	739	159
		EDICIN VIALA 1X500MG	52	20	51
		VANKOMICIN KABI 1X1G	0	0	380
		VANKOMICIN KABI 1X500MG	0	0	33
		VANKOMICIN MYLAN 1G	0	0	14
	VORIKONAZOL	VFEND TBL 28X200MG	19	27	0
		VFEND VIALA 1X200MG	42	18	10
	VSOTA		5332	6531	6244

Preglednica XVIII: Pregled pojavljanja vrste okužb na oddelku za abdominalno kirurgijo v letih 2011-2013.

ŠIFRA POD- ODDELKA	OKUŽBA										KOŽE										BAKT.	
	OKUŽBA ŽOLCNI- KA IN ŽOLČA	OKUŽBA KATE- TROV	OKUŽBA V TREBUŠ. VOTLINI	OKUŽBA V DIHAL	OKUŽBA V SKLEPO	OKUŽBA V SEČIL	OKUŽBA PREB.	OKUŽBA PLJU- ČNICA	OKUŽBA OŽS	OKUŽBA MEHKIH TKIV	OKUŽBA KOSTI	OKUŽBA KIRURŠ.	KOPB	DRUGO	LOKALIZ.	TIS	OKUŽBA TRAHO- NEZN.	OKUŽBA TRAHO- NEZN.				
255622	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0				
255602	0	0	0	3	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0				
255701	22	4	0	63	8	0	12	86	3	0	6	0	10	0	74	0	0	0				
255601	30	10	1	206	7	0	10	59	23	0	15	3	24	2	125	13	1	1				
SKUPAJ	52	14	1	273	15	0	22	146	26	0	21	3	34	2	200	13	1	1				
ŠIFRA POD- ODDELKA	OKUŽBA										KOŽE										BAKT.	
	OKUŽBA ŽOLCNI- KA IN ŽOLČA	OKUŽBA KATE- TROV	OKUŽBA V TREBUŠ. VOTLINI	OKUŽBA V DIHAL	OKUŽBA V SKLEPO	OKUŽBA V SEČIL	OKUŽBA PREB.	OKUŽBA PLJU- ČNICA	OKUŽBA OŽS	OKUŽBA MEHKIH TKIV	OKUŽBA KOSTI	OKUŽBA KIRURŠ.	KOPB	DRUGO	LOKALIZ.	TIS	OKUŽBA TRAHO- NEZN.	OKUŽBA TRAHO- NEZN.				
255622	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0				
255602	0	0	0	2	0	0	1	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0				
255701	70	5	0	156	52	0	24	80	50	0	14	0	28	8	99	4	0	0				
255601	48	7	0	277	28	0	15	52	36	0	26	0	33	3	50	9	6	6				
SKUPJ	118	12	0	436	80	0	40	135	86	0	40	0	61	11	149	13	6	6				
ŠIFRA POD- ODDELKA	OKUŽBA										KOŽE										BAKT.	
	OKUŽBA ŽOLCNI- KA IN ŽOLČA	OKUŽBA KATE- TROV	OKUŽBA V TREBUŠ. VOTLINI	OKUŽBA V DIHAL	OKUŽBA V SKLEPO	OKUŽBA V SEČIL	OKUŽBA PREB.	OKUŽBA PLJU- ČNICA	OKUŽBA OŽS	OKUŽBA MEHKIH TKIV	OKUŽBA KOSTI	OKUŽBA KIRURŠ.	KOPB	DRUGO	LOKALIZ.	TIS	OKUŽBA TRAHO- NEZN.	OKUŽBA TRAHO- NEZN.				
255602	1	0	0	3	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0				
255606	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0				
255701	35	2	0	89	22	0	18	43	25	0	9	0	11	7	18	3	0	0				
255601	67	17	1	502	37	0	19	68	45	1	27	0	43	4	47	19	2	2				
SKUPAJ	103	19	1	595	60	0	37	111	70	1	36	0	55	11	65	22	2	2				

Preglednica XIX: Pregled uporabe posameznih RA na kliničnem oddelku za abdominalno kirurgijo v letih 2011-2013.

KLINIČNI ODDELEK	UČINKOVINA	DDD 2011	DDD 2012	DDD 2013
KO ZA ABDOMINALNO KIRURGIJO (VSI PODODDELKI)	AMFOTERICIN B	0	0	40
	AMIKACIN	4	82	7
	ANIDULAFUNGIN	0	19	11
	CEFEPIME	42	133	96
	CEFIKSIM	0	10	0
	CEFOTAKSIM	87	37	74
	CEFTAZIDIM	15	5	36
	CEFTRIAKSON	75	32	3
	CEFUROKSIM-AKSETIL	0	10	0
	CEFUROKSIM-NATRIJ	15	0	0
	CIPROFLOKSACIN	2584	2892	2666
	DAPTOMICIN	18	0	16
	IMIPENEM + CILASTATIN	657	579	622
	KASPOFUNGIN	66	119	121
	LINEZOLID	13	0	9
	MEROPENEM	83	135	171
	MIKAFUNGIN	0	0	78
	PIPERACILIN + TAZOBAK	908	1528	1466
	TEIKOPLANIN	0	16	11
	TIGECIKLIN	103	131	138
	VANKOMICIN	604	759	671
	VORIKONAZOL	61	45	10
	VSOTA	5332	6531	6244

Preglednica prikazuje celokupno letno vrednost DDD posameznih RA na KO za abdominalno kirurgijo v letih 2011-2013.

Preglednica XX: Pregled št. letnih primerov na pododdelkih KO za abdominalno kirurgijo v letih 2011-2013.

KLINIČNI ODDELEK	KLINIČNI PODODDELEK-ŠIFRA	ŠT. PRIMEROV 2011	ŠT. PRIMEROV 2012	ŠT. PRIMEROV 2013
KO ZA ABDOMINALNO KIRURGIJO	255601 (HOSPITALNI ODDELKI ZALOŠKA)	458	481	736
	255602	4	5	4
	255606 (INTENZIVNA TERAPIJA)	0	0	1
	255622	2	2	0
	255701 (HOSPITALNI ODDELEK VODNIKOVA)	250	427	201
	SKUPAJ	714	915	942

Zgoraj je prikazano št. primerov v letih 2011-2013 na vseh pododdelkih abdominalne kirurgije.

4.7.2. PODATKI ZA TORAKALNO KIRURGIJO

V spodnji preglednici smo za vse uporabljene RA oziroma za zdravila, ki RA vsebujejo, na KO za torakalno kirurgijo v letih 2011-2013 napravili pregled uporabe v vrednosti DDD, naslednja preglednica pa prikazuje pojavnost posameznih okužb v omenjenih letih.

Preglednica XXI: Pregled uporabe posameznih zdravil na KO za torakalno kirurgijo v letih 2011-2013.

KO-ŠIFRA	ZDRAVILNA UČ.	IME ZDRAVILA	DDD 2011	DDD 2012	DDD 2013
KO ZA TORAKALNO KIRURGIJO (VSI ODDELKI)	AMFOTERICIN B	AMBISOME VIALA 10X50MG	0	50	0
	AMIKACIN	AMIKACIN AMP 10X500MG/2ML	4	0	0
		LIKACIN 500MG/2ML	0	0	2
	ANIDULAFUNGIN	ECALTA VIALA 1X100MG	0	14	5
	CEFEPIME	CEFEPIM KABI 10X2G	0	0	265
		MAXIPIME VIALA 1X1G	21	6	0
		MAXIPIME VIALA 1X2G	0	108	106
	CEFIKSIM	PANCEF TBL 10X400MG	10	0	0
	CEFOTAKSIM	ALTACEF 2G	0	0	20
		CEFOTAKSIM VIALA 1X2G	11	6	0
		MAKROCEF VIALA 1X1G	4	0	0
		MAKROCEF VIALA 1X2G	0	11	0
	CEFTAZIDIM	FORTUM VIALA 1X1G	3	0	0
	CEFTRIAKSON	CEFTRIAKSON VIALA 5X2G	68	0	0
		LENDACIN VIALA 10X1G	67	7	0
		LENDACIN VIALA 5X2G	0	7	0
		OLICEF 10X2G	0	0	14
	CEFUROKSIM- AKSETIL	ZINNAT SUSP 1X 250MG/5ML 100ML	10	0	0
	CEFUROKSIM- NATRIJ	ZINACEF VIALA 1X1,5G	14	11	11
	CIPROFLOKSACIN	CIPRINOL RAZT ZA INF 1X400MG/200ML	40	0	145
		CIPROFLOKSACIN CLARIS INF. 200MG/ML	0	0	8
		CIPROFLOKSACIN STEKL. 5X400MG/200ML	188	122	176
	IMIPENEM + CILASTATIN	CONET VIALA 25X500MG	135	69	60
		IMIPENEM/CILASTATIN ACTAVIS 500MG	0	0	53
	MEROPENEM	MERONEM VIALA 10X1G	21	53	0
	KASPOFUNGIN	CANCIDAS VIALA 1X50MG	26	5	15
		CANCIDAS VIALA 1X70MG	17	0	1
	LINEZOLID	ZYVOXID INF RAZT 10X2MG/ML 300ML	0	3	7
		ZYVOXID TBL 10X600MG	0	0	1
	MEROPENEM	MERONEM VIALA 10X1G	29	53	21
		MEROPENEM LEK VIALA 10X1G	0	11	0
	PIPERACILIN + TAZOBAKTAM	PIPERA/TAZO TEVA 2G/0,25G	0	0	3
		PIPERA/TAZO TEVA 4G/0,5G	0	0	460
		PIPERACILIN/TAZOBAKTAM 1X2G/0,25G	2	9	3
		PIPERACILIN/TAZOBAKTAM 1X4G/0,5G	319	443	117
		TAZOCIN VIALA 12X4,5G	14	0	22
	VANKOMICIN	EDICIN VIALA 1X1G	86	46	41
		EDICIN VIALA 1X500MG	2	0	0
		VANKOMICIN KABI 1X1G	0	0	125
		VANKOMICIN KABI 1X500MG	0	0	4
		VANKOMICIN MYLAN 1G	0	0	7
	VORIKONAZOL	VFEND TBL 28X200MG	0	19	64
		VFEND VIALA 1X200MG	29	9	5
	VSOTA		1116	1058	1759

Preglednica XXII: Pregled pojavljanja posameznih okužb na KO za torakalno kirurgijo v letih 2011-2013.

ŠIFRA POD- ODDELKA	OKUŽBA										KOŽE					BAKT.				
	OKUŽBA ŽOLCNI- KA IN ŽOLČA	OKUŽBA KATE- TROV	OKUŽBA V VSADEKA	OKUŽBA VOTLINI DIHAL	OKUŽBA V SPOD.	OKUŽBA V SKLEPO	OKUŽBA V SEČIL	OKUŽBA PREB.	OKUŽBA PLJU- ČNICA	OKUŽBA OŽS	OKUŽBA MEHKIH TKIV	OKUŽBA KOSTI	OKUŽBA RANE	KOPB	DRUGO	OKUŽBA NEZN.	TRAHEO- BRONHI- TIS			
254906	0	0	0	4	0	0	0	0	0	15	0	0	0	2	0	13	0	0		
254901	0	0	0	3	2	0	0	0	0	28	0	2	0	4	0	97	2	0		
SKUPAJ	0	0	0	7	2	0	0	0	0	43	0	2	0	6	0	110	2	0		
ŠIFRA POD- ODDELKA	OKUŽBA										KOŽE					BAKT.				
	OKUŽBA ŽOLCNI- KA IN ŽOLČA	OKUŽBA KATE- TROV	OKUŽBA V VSADEKA	OKUŽBA VOTLINI DIHAL	OKUŽBA V SPOD.	OKUŽBA V SKLEPO	OKUŽBA V SEČIL	OKUŽBA PREB.	OKUŽBA PLJU- ČNICA	OKUŽBA OŽS	OKUŽBA MEHKIH TKIV	OKUŽBA KOSTI	OKUŽBA RANE	KOPB	DRUGO	OKUŽBA NEZN.	TRAHEO- BRONHI- TIS			
254906	0	0	0	2	7	0	0	1	0	15	0	0	2	1	4	9	1	2		
254921	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0		
254901	0	0	0	6	32	0	0	1	3	44	0	6	0	8	12	41	2	0		
SKUPAJ	0	0	0	8	39	0	0	2	3	60	0	6	2	9	17	50	3	2		
ŠIFRA POD-O ŽOLČA	OKUŽBA										KOŽE					BAKT.				
	OKUŽBA ŽOLCNI- KA IN KATE- TROV	OKUŽBA V VSADEKA	OKUŽBA VOTLINI DIHAL	OKUŽBA V SPOD.	OKUŽBA V SKLEPO	OKUŽBA V SEČIL	OKUŽBA PREB.	OKUŽBA PLJU- ČNICA	OKUŽBA OŽS	OKUŽBA MEHKIH TKIV	OKUŽBA KOSTI	OKUŽBA RANE	KOPB	DRUGO	OKUŽBA NEZN.	TRAHEO- BRONHI- TIS				
254906	0	0	1	6	11	0	0	0	0	12	0	0	0	3	1	11	4	1		
254901	0	12	21	30	59	0	1	5	59	0	3	0	9	5	62	4	6	6		
SKUPAJ	0	12	22	36	70	0	1	5	71	0	3	0	12	6	73	8	7	7		

Preglednica XXIII: Pregled uporabe posameznih uč. na KO za torakalno kirurgijo v letih 2011-2013.

KLINIČNI ODDELEK	UČINKOVINA	DDD 2011	DDD 2012	DDD 2013
KO ZA TORAKALNO KIRURGIJO (VSI PODODDELKI)	AMFOTERICIN B	0	50	0
	AMIKACIN	4	0	2
	ANIDULAFUNGIN	0	14	5
	CEFEPIME	21	114	371
	CEFIKSIM	10	0	0
	CEFOTAKSIM	14	17	20
	CEFTAZIDIM	3	0	0
	CEFTRIAKSON	135	14	14
	CEFUROKSIM-AKSETIL	10	0	0
	CEFUROKSIM-NATRIJ	14	11	11
	CIPROFLOKSACIN	228	122	329
	IMIPENEM + CILASTATIN	135	69	112
	KASPOFUNGIN	43	5	16
	LINEZOLID	0	3	8
	MEROPENEM	50	116	21
	PIPERACILIN + TAZOBAC.	335	451	606
	VANKOMICIN	88	46	176
	VORIKONAZOL	29	28	69
	VSOTA	1116	1058	1759

Preglednica prikazuje celokupno letno vrednost DDD posameznih RA na KO za torakalno kirurgijo v letih 2011-2013.

Predstojnik KO za torakalno kirurgijo je bil za naše rezultate zelo zainteresiran, zato smo na njegov predlog napravili še nekaj dodatnih analiz. Pripravili smo preglednico, ki vsebuje podatke o protimikrobnih učinkovinah z omejenim predpisovanjem in o diagnozah, ki so jih z njimi zdravili. Iz nje razvidno, kolikokrat so z določeno učinkovino zdravili določeno diagnozo. Preglednica je prikazana na naslednji strani. Preverili smo tudi, katere vrste odpornosti so se na KO za torakalno kirurgijo pojavljale in s katerimi učinkovinami so bile zdravljene. Ugotovili smo, da z odpornostjo večjih težav na oddelku niso imeli, kar prikazuje Preglednica XXVI.

Preglednica XXIV: Pregled pojavljanja odpornosti na oddelku za torakalno kirurgijo v letih 2011 – 2013.

VRSTA ODPORNOSTI	ODPORNOST VRE			VEČKRATNA ODPORNOST			ODPORNOST MRSA			ODPORNOST ESBL			SKUPAJ
	2011	2012	2013	2011	2012	2013	2011	2012	2013	2011	2012	2013	
LETO													
KO ZA TORAKALNO KIR.	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0	2	0	4
UČINKOVINA						CEFE-PIM					MERO-PENEM		

Preglednica XXV: Pregled pojavljanja posameznih okužb ter protimikrobnih zdravil z omejenim predpisovanjem, s katerimi so se okužbe na torakalni kirurgiji v letih 2011-2013 zdravile.

DIAGNOZA	OKUŽ. OKUŽ. ŽIL. VSAD. KATE.	OKUŽBA V TREBUŠNI VOTLINI			OKUŽBA SPODNJIH DIHAL			OKUŽBA SEČIL			OKUŽBA PREBAVIL			OKUŽBA PLIČNICA			OKUŽBA KOŽE ALI MEHKIH TKIV			OKUŽBA KIRURŠKE RANE			KOPB			DRUGO			BAKT. OKUŽBA NEZNANE LOKALIZ.			TRAHEO-BRONHITIS			SKU-PAJ
		2013	2012	2013	2011	2012	2013	2012	2013	2012	2013	2012	2013	2012	2013	2012	2013	2012	2013	2012	2013	2012	2013	2012	2013	2012	2013	2012	2013	2012	2013				
UČINKOVINA		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3		
AMFOTERICIN B		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2		
AMIKACIN		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	7	
ANIDULAFUNGIN		1	6	0	0	1	0	1	6	0	0	0	0	3	7	8	0	0	0	0	0	1	0	2	0	0	3	5	0	0	0	1	1	46	
CEFEPIME		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1		
CEFEXIM		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	8	
CEFOTAKSIM		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	
CEFTAZIDIM		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	
CEFTRIAKSON		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	4	1	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	10	1	2	0	0	0	0	0	21	
CEFUROKSIM-AKSETIL		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	
CEFUROKSIM-NATRIJ		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	4	
CIPROFLOKACIN		0	0	1	2	4	0	3	9	1	0	0	1	2	3	9	0	0	0	0	0	1	2	0	1	17	4	8	1	0	0	1	1	71	
IMPENEM + CLASTATIN		0	0	2	0	2	0	7	4	0	0	1	1	10	7	8	0	2	0	0	2	1	4	2	0	14	2	9	0	0	0	1	0	1	80
KASPOFUNGIN		0	0	0	0	1	0	0	3	0	0	0	0	2	0	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0	7	1	0	0	0	0	0	0	0	16
LINEZOLID		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	2	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	5	
MEROPEM		0	0	1	0	0	0	4	0	0	0	0	0	0	0	4	0	0	0	0	0	0	0	0	5	5	1	0	0	0	0	0	0	20	
PIPERACILIN + TAZOBAK		9	11	1	6	15	1	21	24	0	1	2	3	17	21	33	0	1	2	2	5	1	5	5	36	29	27	0	3	5	0	2	290		
VANKOMICIN		2	5	2	0	13	0	1	12	0	0	0	0	1	5	2	1	0	0	0	1	1	4	1	0	16	3	11	0	0	2	0	1	84	
VORIKONAZOL		0	0	0	0	0	1	0	9	0	0	0	0	2	7	3	0	0	0	0	1	0	0	5	0	2	0	9	0	0	0	0	0	39	
Skupna vsota		12	22	7	8	36	2	39	70	2	1	3	5	43	60	71	2	6	3	2	6	9	12	17	6	110	50	73	2	3	8	2	7	699	

5. RAZPRAVA

UKC Ljubljana je na listo protimikrobnih zdravil z omejenim predpisovanjem v letih 2011-2013 uvrščal 29 učinkovin, ki jih po ATC klasifikaciji uvrščamo v skupino J – Zdravila za sistemsko zdravljenje infekcij. Od tega 23 učinkovin uvrščamo v podskupino J01 – Zdravila za sistemsko zdravljenje bakterijskih infekcij, 6 pa v skupino J02 – Antimikotiki za sistemsko zdravljenje. Od 23-ih zdravil za sistemsko zdravljenje bakterijskih infekcij, jih 20 najdemo na listi kritično pomembnih protimikrobnih zdravil, ki je bila s strani WHO-ja nazadnje posodobljena leta 2011. To so tigeciklin, ki ga uvrščamo med tetracikline (J01A), piperacilin s tazobaktamom, ki spada med betalaktamske antibiotike, peniciline (J01C), druga generacija cefalosporinov (cefiksim, cefotaksim, ceftazidim, ceftibuten, ceftriakson), tretja generacija cefalosporinov (cefepim), monobaktam (aztreonam) karbapenemski antibiotiki (doripenem, imipenem s cilastatinom in meropenem) ter drugi cefalosporini (ceftarolin); vsi so uvrščeni med druge betalaktamske antibiotike (J01D), amikacin in tobramicin, ki spadata med aminoglikozidne antibiotike (J01G), kinolonska protimikrobna učinkovina (J01M) ciprofloksacin, glikopeptidna antibiotika teikoplanin in vankomicin ter daptomicin in linezolid, ki so po ATC klasifikaciji uvrščeni v zadnjo skupino protimikrobnih zdravil za sistemsko zdravljenje infekcij in sicer v skupino drugih protimikrobnih učinkovin (J01X). Ostale učinkovine za sistemsko zdravljenje bakterijskih infekcij so: kloramfenikol, ki ga uvrščamo med amfenikole (J01B) in cefalosporina druge generacije (cefuroksim-aksetil in cefuroksim-natrij). Naštete 3 učinkovine WHO uvršča v skupino zelo pomembnih protimikrobnih zdravil.

Zdravilne učinkovine za sistemsko zdravljenje bakterijskih infekcij, ki se pojavljajo na vseh pridobljenih listah slovenskih bolnišnic (UKC Ljubljana ter bolnišnice Novo mesto, Slovenj Gradec, Golnik, Topolšica, Brežice, Maribor, Ptuj) so: cefepim, imipenem/cilastin, meropenem, linezolid in vankomicin. Antimikotika za sistemsko zdravljenje, ki se pojavljata na vseh osmih listah pa sta kaspofungin in vorikonazol. Med »najpomembnejša« kritično pomembna protimikrobna zdravila so uvrščeni kinoloni, cefalosporini 3. in 4. generacije ter makrolidi, zato je zanimivo, da ni na nobeni od omenjenih list uvrščen niti eden makrolid.

Naša raziskava je slonela na 11.568 primerih predpisa protimikrobnih zdravil z omejenim predpisovanjem leta 2011, 11.435 primerih leta 2012 ter 11.725 primerih leta 2013, pri

katerih je število diagnoz vsa leta naraščalo in sicer z 12.947 leta 2011 na 13.948 v letu 2012 ter 14.499 leta 2013. Letne vsote diagnoz so večje od letne vsote primerov, ker je bilo pri posameznem primeru lahko označenih več diagnoz, zraven pa je bila opisana glavna indikacija, zaradi katere je bilo zdravilo izdano.

Kljub porastu števila primerov je bil opazen upad celokupnega letnega števila DDD in sicer z 89.460 v letu 2011 na 88.626 v letu 2012 ter 86.958 v letu 2013.

Najpogosteje predpisano protimikrobno zdravilo z omejenim predpisovanjem glede na število primerov v letu 2013 je bila kombinacija piperacilina in tazobaktama. S 16.359 DDD v letu 2013, kar predstavlja 18,81% celokupnega števila DDD tega leta, je bila to tudi najbolj uporabljena učinkovina. Gre za širokospektralni antibiotik, ki deluje baktericidno na številne grampozitivne in gramnegativne bakterije in se predpisuje za zdravljenje zmernih do hudih sistemskih ali lokalnih okužb, povzročenih z bakterijami, ki tvorijo ali za katere obstaja sum, da tvorijo betalaktamazo, zato smo pogosto uporabo tega antibiotika pričakovali (19). Glede na porabo po vrednosti DDD leta 2013 sledi ciprofloksacin s 15.474 DDD (17,79%). Gre za fluorokoinolon 2. generacije, ki je kot ostali fluorokinoloni prav tako širokospektralni antibiotik in se uporablja samostojno ali v kombinaciji z drugimi antibiotiki, v glavnem za zdravljenje infekcij respiratornega, urinarnega in gastorintestinalnega trakta ter abdominalnih okužb (8). Iz rezultatov je razvidno naraščanje števila omenjenih okužb skozi vsa tri leta, zato je tudi naraščajoča uporaba ciprofloksacina razumljiva, čeprav trend predpisovanja flourokinolonov drugod po Sloveniji upada (12). Trend okužbe sečil je bil skozi vsa obravnavana leta naraščajoč in ravno pri tej vrsti okužbe je bil ciprofloksacin največkrat predpisan in sicer v 371 primerih, kar je več kot tretjina vseh primerov okužb sečil v letu 2013. Tu je torej še veliko možnosti zmanjšanja uporabe tega preobremenjenega RA, ki bi ga lahko v določeni meri zamenjali z aminoglikozidom (21). Amikacin je bil namreč pri omenjeni okužbi v letu 2013 predpisan le v devetih primerih. Sledi vankomicin z 9.915 DDD in 11,40 %, ki se uporablja za zdravljenje resnih okužb, povzročenih s po Gramu pozitivnimi mikroorganizmi, ki so ali za katere obstaja sum, da so odporni na ostale antibiotike (na primer MRSA) (8). Na tem mestu bi rada opozorila na dejstvo, da se je število primerov odpornosti z 41 v letu 2011 povečalo na 144 v letu 2012 ter 184 v letu 2013, od tega se je največ povečalo ravno število primerov, kjer so zdravili odpornost MRSA ter odpornost ESBL. Za leto 2011 smo ugotovili 14 primerov MRSA, v

letu 2012 54, v letu 2013 pa 70. Skupno 138, od tega so jih 77 zdravili z vankomicinom. Podobna slika naraščanja je pri odpornosti ESBL, kjer je bilo v letu 2011 ugotovljenih 23 primerov okužbe, v letu 2012 81 ter v letu 2013 101. Skupno 205 primerov, ki pa so jih z vankomicinom zdravili v manjši meri (34 krat), zato pa večkrat s karbapenemi; z imipenem/cilastatinom (51 krat), meropenemom (22 krat) ter piperacilin/tazobaktamom (43 krat), kar je v skladu s smernicami (20).

Močno zastopana skupina protimikrobnih zdravil z omejenim predpisovanjem so tudi karbapenemski antibiotiki, predvsem na račun imipenem/cilastatina ter meropenema. Uporabljata se pri bolnišničnih okužbah, kot je sepsa ali pljučnica ter monoterapiji polimikrobnih okužb trebušne votline, pri bolnikih, ki so bili neuspešno zdravljeni z drugimi antibiotiki (21). Njuna poraba v vrednosti DDD je bil v letu 2013 4.424 (imipenem/cilastatin) ter 6.787 (meropenem) in skupno predstavljata 12,89 % uporabljenih protimikrobnih zdravil z omejenim predpisovanjem v letu 2013. Glede na to, da se predpisujeta za enake indikacije, se nam zdi ugodno, da je uporaba meropenema večja, saj je strošek na DDD le-tega nižji, kar je razvidno iz rezultatov. Pri tem je zanimiv podatek, da je uporaba obeh skozi vsa tri leta močno upadala. Njun skupni DDD je bil leta 2011 19.280, naslednje leto 16.048, leta 2013 pa le 11.210. Ta podatek je seveda ugoden, saj nakazuje na preiščljeno rabo te skupine zdravil, ki je nujen pogoj za ohranjanje učinkovitosti karbapenemov. Drugod po Sloveniji pa žal ni tako. Uporaba karbapenemov je na splošno v Sloveniji v zadnjih letih močno narasla, v primerjavi z letom 2006 se je namreč poraba te skupine PMZ leta 2012 povečala za kar 231 %. Z naraščajočo porabo karbapenemskih antibiotikov je v Sloveniji narasla tudi odpornost gramnegativnih MO nanje, zato je nadaljnja skrajno preiščljena raba te skupine zdravil nujno potrebna (12). Karbapenemi naj bi se poleg cefalosporinov 4. generacije namreč uporabljali le za zdravljenje najhujših bolnišničnih okužb (8).

Pogosto uporabljena protimikrobna zdravila z omejenim predpisovanjem so tudi cefalosporini 3. generacije, katerih uporaba v vrednosti DDD je bila v letu 2013 9.512, kar predstavlja 10,94% vseh vrednosti DDD. Cefepim, cefalosporin 4. generacije pa je k celokupnemu letnemu številu DDD s 5.518 DDD prispeval 6,34 %. 3. generacija cefalosporinov je zelo učinkovita na gramnegativne mikroorganizme, medtem ko širši spekter 4. generacije vključuje delovanje tudi na grampozitivne bakterije. Obe generaciji se uporabljata predvsem za terapijo hudih bolnišničnih okužb. Ker cefalosporine bolniki v

glavnem dobro prenašajo, imajo širok spekter delovanja, ugodno farmakokinetiko in določeno klinično učinkovitost, spadajo med najbolj predpisovane antibiotike na svetu (22). V Sloveniji se trend predpisovanja cefalosporinov 3. generacije zmanjšuje, vendar je še vedno previsoka. O temu priča odpornost gramnegativnih MO proti tem zdravilom. Po priporočilih pa naj bi se cefalosporine 3. generacije še vedno uporabljalo za zdravljenje okužb OŽS-ja. Iz rezultatov je razvidno, da so v letu 2013 na UKCL za zdravljenje okužb OŽS-ja poleg vankomicina predpisovali v glavnem cefalosporine (23). Trend predpisovanja cefalosporinov 4. generacije se v Sloveniji ne znižuje (12). Podobne rezultate smo dobili tudi v naši raziskavi, kjer se je izkazalo, da je letna vrednost DDD cefalosporinov 3. generacije leta 2013 upadla v primerjavi z letom 2011, in sicer z 10.853 na 9.513. Je pa (morda ravno na ta račun) narasla uporaba cefepima in sicer s 3.621 DDD leta 2011 na 5.518 leta 2013. To povečanje pa lahko predpišemo tudi ceni cefepima, katerega strošek na DDD je bil nižji od vseh cefalosporinov 3. generacije, razen cefiksima, ki pa se ga je predpisalo le v redkih primerih. Na splošno vsekakor priporočamo uporabo cefalosporinov samo, ko je resnično potrebna. V določenih primerih je piperacilin s tazobaktamom dobra alternativa, ki lahko do neke mere doprinese k zmanjšanju odpornosti na cefepim (24).

Pri pregledu porabe/uporabe zdravil po kliničnih oddelkih smo prav tako prišli do zanimivih podatkov. Sprva smo pregledali, na katerih oddelkih je prišlo do največjega povečanja primerov predpisa protimikrobnih zdravil z omejenim predpisovanjem. Rezultati kažejo, da se je število primerov z leta 2011 na leto 2013 najbolj povečalo na naslednjih kliničnih oddelkih: na oddelku za kardiologijo za 91 primerov, kar je 37,30 % glede na leto 2011, na oddelku za torakalno kirurgijo za 79 primerov, kar znaša 48,47 %, na oddelku za abdominalno kirurgijo za 228 primerov oz. 21,93 %, na oddelku za centralno intenzivno terapijo za 160 primerov oz. 27,03 % ter na oddelku za vaskularno nevrologijo in intenzivno nego za 144 primerov ali 37,40 %. Naslednji korak je bil pregled uporabe zdravil po kliničnih oddelkih glede na porast letne vrednosti DDD z leta 2011 na leto 2013. Pri tem kriteriju so najbolj izstopali 4 klinični oddelki in sicer vsi, ki so že pri zgornjem kriteriju omenjeni, razen oddelka za kardiologijo. Povečanje letnega števila DDD z leta 2011 na leto 2013 je bilo na torakalni kirurgiji za 643 oz. 57,55 %, na abdominalni kirurgiji za 911 oz. 17,09 %, na centralni intenzivni terapiji 1272 oz. 28,33% ter na kliničnem oddelku za vaskularno nevrologijo in intenzivno nego za 1124 DDD oz. 39,11%. Lahko bi upoštevali še tretji kriterij in sicer vrednost DDD/primer. V tem pogledu so bili najbolj zanimivi oddelki Klinike

za infekcijske bolezni in vročinska stanja, KO za gastroenterologijo, KO za torakalno kirurgijo, KO za centralno intenzivno terapijo ter KO za vaskularno nevrologijo in intenzivno nego. Vsi so imeli vrednost DDD/primer leta 2013 nad 7,00 Klinika za infekcijske bolezni in vročinska stanja celo 9,55, kar je sicer glede na vrsto bolezni, ki se na kliniki zdravijo, razumljivo.

Za nadaljevanje dela smo si izbrali klinična oddelka za abdominalno ter za torakalno kirurgijo. Sprva smo sestavili preglednice, v katerih je prikazano, katerim učinkovinam se je letni DDD na izbranem oddelku najbolj povečal. Na obeh oddelkih se je letni DDD v povečal v glavnem na račun piperacilin/tazobaktama, na torakalni kirurgiji pa sta v manjši meri k povečanju prispevala tudi cefepim in vankomicin. Pri pregledu zdravil smo ugotovili, da so na obeh oddelkih v letu 2013 precejšen delež zdravil zamenjali; npr. namesto Maxipima, so uporabljali Cefepim Kabi, Conet so deloma zamenjali za Imipenem/Cilastatin Actavis, Piperacilin/tazobaktam s Piper/tazo Teva, Edicin z Vankomicin Kabi. Razlog je uporaba zdravil, ki so izbrana na podlagi razpisov ter pospešeno uvajanje uporabe generikov. Ravno zaradi tega ne bi smeli porabe RA spremljati le na podlagi stroškovnih podatkov, temveč je toliko bolj pomembno spremljati tudi druge kriterije porabe teh zdravil, kot je na primer vrednost DDD. Za oba oddelka smo pripravili tudi preglednico okužb, ki so se v letih 2011-2013 tam pojavljale. Ugotovili smo, da gre povečanje števila primerov uporabe protimikrobnih zdravil z omejenim predpisovanjem na oddelku za abdominalno kirurgijo v največji meri pripisati okužbam v trebušni votlini. Število okužb v trebušni votlini je na tem oddelku naraslo z 273 na 595. Iz rezultatov o številu primerov na posameznih pododdelkih KO za abdominalno kirurgijo je razviden tudi porast na pododdelku »HOSPITALNI ODDELKI ZALOŠKA« (s 458 leta 2011 na 736 primerov leta 2013). Vzrok je selitev pododdelka »HOSPITALNI ODDELEK VODNIKOVA«, ki se je do leta 2013 nahajal v Bolnišnici dr. Petra Držaja. Zaradi neustreznosti pogojev se je ta enota sredi leta 2013 preselila na lokacijo na Zaloški 7. To organizacijsko spremembo lahko razberemo tudi iz podatkov o porabi RA. Na omenjenem oddelku se je število primerov v omenjenih letih zmanjšalo iz 250 na 201. Še bolj očiten je padec z leta 2012, v katerem je enota beležila 427 primerov. Pozitivna ugotovitev je bila, da se je zmanjšalo število okužb, uvrščenih pod ime »Drugo«, saj je z 200 padlo na 65, kar pomeni, se ob naročilu RA dosledneje beleži vrsto okužbe. Število okužb z oznako »drugo« je tudi na oddelku za torakalno kirurgijo upadlo in sicer s 110 na 73. Na drugi strani je pa močno naraslo število okužb, zdravljenih s

protimikrobnimi zdravili z omejenim predpisovanjem, opredeljenih pod imenom »Okužbe spodnjih dihal«. Z 2 primerov tovrstnih okužb v letu 2011 je število naraslo na kar 70 v letu 2013. Predstojnik torakalne kirurgije nam je podal verjetno razlago porasta teh okužb in sicer se v zadnjih letih vedno več pacientov z empiemom plevre iz drugih oddelkov napoti na čiščenje k njim. Leta 2011 so imeli na primer 6 takih primerov, leta 2012 16, leta 2013 pa 28. Poleg tega je na njihovem oddelku precej bolnikov, hospitaliziranih dva tedna ali dlje, katere je navadno potrebno zdraviti z močnimi antibiotiki. Kot zanimivost bi omenili še njegov osebni vtis in sicer, da se je, ko še niso imeli pomoči infektologov, predpisalo precej manj antibiotikov.

Na željo predstojnika oddelka za torakalno kirurgijo smo pripravili preglednico s primeri zdravljenja okužb z odpornimi sevi povzročiteljev. V vseh treh letih so imeli samo 4 primere tovrstnih okužb; 2 sta bila primera odpornosti ESBL, ki so ju zdravili z meropenemom, kar je v skladu s smernicami ter 2 primera večkratne odpornosti, ki so ju zdravili s cefepimom. Napravili smo še preglednico, ki prikazuje, s katerimi učinkovinami so na oddelku za torakalno kirurgijo zdravili določene okužbe.

Na koncu smo želeli preveriti še, koliko je trajala terapija posameznih pacientov in kolikokrat je bilo terapijo potrebno ponoviti, a smo se na tem mestu ugotovili, da nam podatki tega ne omogočajo. Namesto tega smo vseh 242 primerov, v katerih so v letu 2013 na Torakalni kirurgiji predpisali protimikrobno zdravilo z omejenim predpisovanjem, uredili tako, da so vsi bili primeri, ki so pripadali isti osebi, zbrani skupaj, kar je preglednost zelo povečalo. Da gre za isto osebo smo sklepali na podlagi datuma rojstva, spola, datumov terapije ter diagnoz, ki so se navadno med sabo ujemale. Najbolj nas je presenetilo dejstvo, da gre vseh 242 primerov predpisati le 71 osebam.

Glede na naše ugotovitve bi predlagali:

- Večjo doslednost beleženja pri izpolnjevanju predpisanih obrazcev, ki bi omogočalo tudi večjo doslednost vnosa podatkov v podatkovno zbirko. Le-ta je lahko uporaben pripomoček za spremljanje porabe RA ter za zagotavljanje njihove razumnejše uporabe. Nesistematičnost obdelavo tako velike količine podatkov namreč precej otežuje. Preglednost porabe bi lahko pomembno izboljšali z dodatno funkcionalnostjo, ki bi

omogočala enostaven prikaz števila primerov za posameznega pacienta. Tako bi lahko spremljali kakšno je število primerov in kakšno je dejansko število pacientov.

- Ob izdaji zdravila bi bilo smiselno spremljati tudi dodaten podatek o tem ali gre za začetek zdravljenja ali za nadaljevanje ali za ponovitev terapije. Tako bi dobili večji pregled nad uspešnostjo terapije in tudi število primerov bi se zmanjšalo, saj je sedaj vsaka izdaja protimikrobnega zdravila z omejenim predpisovanjem označena kot samostojen primer, tudi če gre le za izdajo odmerka, ki je sestavljena iz izdaje dveh manjših odmerkov.
- Program bi bilo smiselno do določene mere integrirati s poslovnimi programi UKCL, kar bi omogočilo hitro in enostavno spremljanje stroškov. S temi predlogi bi imeli večji pregled nad zdravljenjem s protimikrobnimi zdravili z omejenim predpisovanjem in nad stroški zdravljenja.
- Vsem posameznim oddelkom bi svetovali povezavo modula za naročanje RA s kliničnimi informacijskimi sistemi. Na ta način bi lahko pomembno izboljšali informacijsko podporo pri predpisovanju zdravil. Lahko bi sistem tudi sam opozoril, če prihaja do prevelike ali neprimerne porabe. Tu bi bila zelo smiselna povezava s Protimikrobnimi skrbniškimi programi, predvsem pri bolj kompliciranih problemih, kjer se zdravniki težje odločijo za vrsto terapije, bi jim programi ponujali najugodnejše rešitve in zahtevali intervencije, kadar bi bilo to potrebno.

Za konec bi radi poudarili, da je vedno bolj pomembno zavedanje, kakšno tveganje predstavlja nekritična uporaba antibiotikov. S širjenjem zavedanja o tem se vedno znova najdejo tudi različne rešitve, ki lahko združene v skupek ukrepov prispevajo k obvladovanju tveganja. Tako kot običajno v življenju, tudi na tem področju verjetno ne bomo našli ene in edine rešitve za vse situacije. Širjenje znanja in zavedanja o problematiki pa je osnova za spremembe v načinu obnašanja množic, kar edino lahko vodi v dolgoročni uspeh. Antibiotični skrbniški programi so prav iz tega razloga eno izmed najmočnejših orodij v boju proti odpornim povzročiteljem bolezni.

6. SKLEPI

UKC Ljubljana v boju proti neutemeljeni rabi PMZ že leta omejuje njihovo uporabo z naročilnico za protimikrobna zdravila z omejenim predpisovanjem. Vsak izdan RA se na podlagi podatkov v naročilnici nato vnese v informacijski sistem, na katerem je slonela naša raziskava. Tekom raziskave smo ugotovili, da je se celotna poraba PMZ z omejenim predpisovanjem v vrednosti DDD v UKC Ljubljana v letih 2011-2013 sicer znižala, vendar smo na nekaterih oddelkih opazili visok porast porabe. V največji meri se je vrednost DDD povečala na torakalni in abdominalni kirurgiji ter na KO za centralno intenzivno terapijo in KO za vaskularno nevrologijo in intenzivno nego. V sklopu naloge smo predstojnikoma KO za torakalno in abdominalno kirurgijo naše rezultate predstavili in predlagali ustrezne ukrepe, ki zajemajo redno spremljanje porabe PMZ z omejenim predpisovanjem. Svetovali smo povezavo modula za naročanje RA s kliničnimi informacijskimi sistemi, ki bi jih redno (na primer enkrat mesečno) obveščali o porabi RA na oddelku ali celo opozorili, če bi prišlo do prevelike uporabe. Pravzaprav bi bil ta ukrep smiselna na vseh oddelkih, kjer se PMZ pogosto predpisujejo in kjer je v praksi redna uporaba RA. Zelo smiselna bi bila tudi povezava s Protimikrobnimi skrbniškimi programi, ki bi bili v veliko pomoč pri zahtevnejših okužbah in v posebnih situacijah. Programi se namreč konstantno posodablajo s svežimi smernicami na vseh področjih zdravljenja s PMZ in bi tako v kratkem času lahko ponudili najbolj optimalno rešitev.

Za lažje spremljanje porabe RA bi bila potrebna večja doslednost pri vnašanju podatkov v program, kateremu bi lahko dodali funkcijo, ki bi omogočala enostaven prikaz števila primerov za posameznega pacienta. Tako bi imeli vpogled v celotno terapijo posameznika in v dejansko število tako primerov, v katerih se je RA izdal, kakor tudi pacientov, ki so bili z RA zdravljeni. Dodaten podatek o tem ali gre za začetek terapije, za nadaljevanje ali za ponovitev terapije bi pa pomagal spremljati uspešnost terapij. Program bi bilo smiselno povezati s poslovnimi programi UKCL, kar bi omogočilo spremljanje stroškov zdravljenja s PMZ z omejenim predpisovanjem.

7. LITERATURA

1. McDougall C, Polk R: Antimicrobial Stewardship Programs in Health Care Systems, Cllin Microbiol Rev. Oct 2005: 638 - 656
2. Bellis, M. "The History of Penicillin". Inventors.
3. Todar K: Bacterial Resistance to Antibiotics, Online Textbook of Bacteriology 2004: 1 - 4
4. Čižman M: Poraba antibiotikov v slovenskih bolnišnicah v letu 2011, ISIS 2012; 64 – 66
5. http://www.szpz.info/content/2012/prof_beovic-uvodno_predavanje.pdf
6. Čižman M: Dan antibiotikov 2013, ISIS 2013; 61 – 63
7. UKC Ljubljana: Strokovno poročilo 2013, 2013; 143.
8. Beović B, Nadrah K: Protibakterijska zdravila, <http://www.mf.uni-lj.si/dokumenti/4e9df909b9e8506f18bdb96bf307daf6.pdf>
9. http://www.ffa.uni-lj.si/fileadmin/homedirs/11/Predmeti/Klinicna_farmacija/Infekcije/Beovi%C4%87_Antibiotiki.pdf
10. World Health Organization: Critically Important Antimicrobials for Human Medicine, 2011
11. Uradni list Evropske unije: Sklep Sveta z dne 22.junij 2012 o posledicah protimikrobne odpornosti v zdravstvenem in veterinarskem sektorju – pobuda »Eno zdravje«, 18.7.2012, Informacije institucij, organov, uradov in agencij evropske unije, 2012, (2012/C 211/02); 211/2 - 211/5
12. Čižman M: Dan antibiotikov 2013, ISIS 2013; 61 – 63
13. McNeill V, Cruickshank M, Duguid M. Safer use of antimicrobials in hospitals: The value of antimicrobial usage data, MJA 2010; 193(8); S114 - S117
14. Allerberger F, Frank A, Gareis R: Antibiotic stewardship through the EU project "ABS International", 2008; 129: 256 – 63
15. Duiguid M, Cruickshank M: Antimicrobial Stewardship in Australian Hospitals, Australian Commission on Safety and Quality in Health Care, Sydney, 2011
16. The National Center for Emerging and Zoonotic Infectious Diseases, Core Elements of Hospital Antibiotic Stewardship Program, 2014

17. Griffith M, Postelnick M, Scheetz M: Antimicrobial Stewardship Programs, *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2012; 10 (1): 63 – 73
18. Berrington A: Antimicrobial prescribing in hospitals: be careful what you measure, *J Antimicrob Chemother* 2010; 65: 163 – 168
19. Povzetki glavnih značilnosti zdravila (SmPC): Baza podatkov o zdravilih. Upravljavec: Javna agencija RS za zdravila in medicinske pripomočke.
20. College of Pharmacy, University of Texas at Austin, and the Department of Pharmacology, University of Texas Health Science Center at San Antonio: Extended-Spectrum β -Lactamases: Epidemiology, Detection and Treatment, *Pharmacotherapy.* 2001; 21(8): 5 – 6
21. Čižman M, Beović B: Kako predpisujemo protimikrobna zdravila v bolnišnicah, *Sekcija za kemoterapijo Slovenskega zdravniškega društva, Ljubljana*, 2007: 14 - 15.
22. Bijie H, Kulpradist S, Manalaysay M, Soebandrio A: In vitro activity, pharmacokinetics, clinical efficacy, safety and pharmacoeconomics of ceftriaxone compared with third and fourth generation cephalosporins, *J Chemother*, Feb 2005; 17(1): 3 - 24
23. Čižman M, Beović B: Raba antibiotikov v Sloveniji. *ISIS* 2011; 46 – 48
24. Bantar C, Vesco E, Heft C, Salamone F, Krayerski M, Gomez H, Coassolo M, Fiorillo A, Franco D, Arango C, Duret F, Oliva M: Replacement of Broad-Spectrum Cephalosporins by Piperacillin-Tazobactam: Impact on Sustained High Rates of Bacterial Resistance, *Antimicrob. Agents Chemother.* 2004; vol. 48 no.2: 392 - 395

8. PRILOGA

Priloga 1: Seznam zelo pomembnih protimikrobnih zdravil.

ZELO POMEMBNA PROTIMIKROBNA ZDRAVILA	
<u>Amdinopenicilini</u>	<u>Pseudomonska kislina</u>
mecilinam	mupirocin
<u>Amfenikoli</u>	<u>Riminofenazini</u>
kloramfenikol	klofazimine
tiamfenikol	<u>Steroidni antibiotiki</u>
<u>Cefalosporini (1. in 2. generacija)</u>	fucidna kislina
cefaklor	<u>Streptogramini</u>
cefamandol	kinupristin/dalfopristin
cefazolin	pristinamicin
cefuroksim	<u>Sulfonamidi, DHFR inhibitorji in kombinacije</u>
cefaleksin	para-aminobenzojska kislina
cefalotin	pirimetamin
cefapirin	sulfadiazin
cefradin	sulfamethoksazol
lorakarbef	sulfapiridin
<u>Linkotamidi</u>	sulfisoksazol
klindamicin	trimetoprim
linkomicin	<u>Sulfoni</u>
<u>Penicilini (antistafilokokni)</u>	apson
kloksacilin	<u>Tetraciklini</u>
dikloksacilin	klortetraciklin
flukloksacilin	doksiciklin
oksacilin	minociklin
nafcillin	oksitetraciklin
<u>Pleuromutilini</u>	tetraciklin
retapamulin	

POMEMBNA PROTIMIKROBNA ZDRAVILA
<u>Aminociklitol</u>
spektinomycin
<u>Ciklični polipeptidi</u>
bacitracin
<u>Nitrofurantoini</u>
furazolidon
nitrofurantoin
<u>Nitroimidazoli</u>
metronidazol
tinidazol