

UNIVERZA V LJUBLJANI
FAKULTETA ZA FARMACIJO

MATEJA GROŠELJ

MAGISTRSKA NALOGA

Ljubljana, 2011

UNIVERZA V LJUBLJANI
FAKULTETA ZA FARMACIJO

MATEJA GROŠELJ

**PREPOZNAVANJE IN ZDRAVLJENJE BOLNIKOV
S PREOBČUTLJIVOSTJO ZA PENICILINSKE ANTIBIOTIKE**

**IDENTIFICATION AND TREATMENT OF PATIENTS
WITH A HISTORY OF PENICILLIN ALLERGY**

Ljubljana, 2011

Magistrsko nalogo sem opravljala na Univerzi v Ljubljani, Fakulteti za farmacijo in Bolnišnici Golnik, Kliničnem oddelku za pljučne bolezni in alergologijo (KOPA) pod mentorstvom prof. dr. Aleša Mrharja, mag. farm. in somentorstvom prof. dr. Mitje Košnika, dr. med., spec.

Zahvala

Zahvaljujem se mentorju prof. dr. Alešu Mrharju za strokovno pomoč in nasvete pri izdelavi magistrske naloge ter somentorju prof. dr. Mitju Košniku za strokovno pomoč, nasvete pri izdelavi magistrske naloge in pomoč pri pridobivanju podatkov ter izvedbi raziskave.

Zahvala gre tudi ostalemu osebju Bolnišnice Golnik, KOPA: asist. mag. Mihaeli Zidarn in ga. Mileni Osojnik ter ga. Barbari Gazvoda pri pridobivanju podatkov in izvedbi raziskave.

Zahvaljujem se tudi vsem svojim bližnjim, ki so mi stali ob strani in me spodbujali tekom in ob zaključku študija.

NAJLEPŠA HVALA vsem.

Izjava

Izjavljam, da sem magistrsko nalogo samostojno izdelala pod mentorstvom prof. dr. Aleša Mrharja in somentorstvom prof. dr. Mitje Košnika.

Diplomantov lastnoročni podpis

Predsednik komisije: izr. prof. dr. Aleš Obreza

Član komisije: izr. prof. dr. Darko Černe

VSEBINA

VSEBINA	4
POVZETEK	6
ABSTRACT	7
SEZNAM OKRAJŠAV	8
1. UVOD	9
1.1. Antibiotiki	9
1.1.1. Penicilinski antibiotiki.....	11
1.1.1.1. Neželeni učinki penicilinov.....	15
1.2. Alergija.....	16
1.3. Oblike alergijskih reakcij	17
1.4. Preobčutljivostne reakcije za peniciline	19
1.5. Diagnoza preobčutljivostne reakcije za peniciline.....	20
1.5.1. Kožni testi	21
1.5.2. Krvne preiskave.....	22
1.5.3. Provokacijski testi	22
1.6. Diagnostični testi za preobčutljivost za peniciline v Bolnišnici Golnik, KOPA.....	23
1.7. Predpisovanje antibiotikov pri bolnikih, ki poročajo o preobčutljivosti za penicilin.....	25
1.8. Predpisovanje antibiotikov v Sloveniji.....	26
2. NAMEN DELA.....	32
3. MATERIALI IN METODE	34
3.1. Materiali	34
3.2. Metode.....	34
3.2.1. Farmakoepidemiološka raziskava v lekarnah.....	34
3.2.2. Retrospektivna raziskava na bolnikih.....	35
3.2.3. Retrospektivna raziskava na bolnikih v sodelovanju s specialisti družinske medicine.....	35
3.2.4. Prospektivna raziskava na bolnikih.....	35
3.3. Statistična analiza podatkov in postavitev hipotez.....	36
4. REZULTATI.....	37
4.1. Farmakoepidemiološka raziskava v lekarnah.....	37
4.1.1. Podatki o lekarnah.....	37
4.1.1.1. Velikost vključenih lekarn	37
4.1.1.2. Lokacija vključenih lekarn	38
4.1.2. Podatki o bolnikih	39

4.1.2.1.	Neposredni uporabnik predpisanega antibiotika	39
4.1.2.2.	Vrsta predpisanega antibiotika	40
4.1.2.3.	Alergija za penicilin (beta (β)-laktamski antibiotik)	41
4.1.2.4.	Alergija za penicilin (beta (β)-laktamski antibiotik) dokazana s testiranjem.....	41
4.1.2.5.	Intervencija farmacevta	42
4.1.2.6.	Zadnji čas jemanja antibiotika.....	45
4.2.	Raziskava na bolnikih z negativnim rezultatom na testiranju za preobčutljivost za penicilinske antibiotike	46
4.2.1.	Zadnji čas jemanja antibiotika.....	47
4.2.2.	Indikacija za predpis antibiotika.....	48
4.2.3.	Vrsta predpisanega antibiotika	49
4.3.	Prospektivna raziskava na bolnikih	51
5.	RAZPRAVA	52
5.1.	Preveritev hipotez.....	52
5.2.	Opisi primerov	58
5.3.	Optimizacija prepoznavanja in zdravljenja bolnikov s preobčutljivostjo za penicilinski antibiotik	59
5.4.	Vloga farmacevta pri prepoznavanju in zdravljenju bolnikov s preobčutljivostjo za penicilinski antibiotik.....	62
6.	OMEJITVE RAZISKAVE.....	64
6.1.	Farmakoepidemiološka raziskava v lekarnah.....	64
6.2.	Retrospektivna raziskava na bolnikih.....	65
6.3.	Prospektivna raziskava na bolnikih	65
7.	ZAKLJUČEK.....	66
8.	LITERATURA.....	68
9.	PRILOGE.....	73
	<i>Priloga 1: Diagnostični protokol za beta (β)-laktamske antibiotike, Bolnišnica Golnik, KOPA (stran 1).....</i>	<i>73</i>
	<i>Priloga 1: Diagnostični protokol za beta (β)-laktamske antibiotike, Bolnišnica Golnik, KOPA (stran 2 in 3).....</i>	<i>74</i>
	<i>Priloga 2: Anketni vprašalnik za farmakoepidemiološko raziskavo v lekarnah</i>	<i>75</i>
	<i>Priloga 3: Informativni listič za bolnika o možnosti testiranja v Bolnišnici Golnik, KOPA</i>	<i>76</i>
	<i>Priloga 4: Informacija za bolnika, obrazec o svobodni in zavestni privolitvi za sodelovanje v raziskavi in vprašalnik za retrospektivno raziskavo na bolnikih (1. stran).....</i>	<i>77</i>
	<i>Priloga 4: Informacija za bolnika, obrazec o svobodni in zavestni privolitvi za sodelovanje v raziskavi in vprašalnik za retrospektivno raziskavo na bolnikih (2. stran).....</i>	<i>78</i>
	<i>Priloga 5: Soglasje Komisije Republike Slovenije za medicinsko etiko.....</i>	<i>79</i>

POVZETEK

Penicilinski antibiotiki veljajo za učinkovite pri zdravljenju najpogostejših bakterijskih okužb, kot so bakterijske okužbe zgornjih in spodnjih dihalnih poti, ušes, kože in sečil. So tudi najpogostejša zdravila, ki so osumljena kot vzrok preobčutljivostnih (alergijskih) reakcij. Dejanska preobčutljivost za penicilinske antibiotike je v klinični praksi redko dokazana. Zaradi poročil o preobčutljivosti v anamnezi mnogim bolnikom niso predpisani penicilinski antibiotiki, ampak namesto njih širokospektralna protimikrobna zdravila. Neupravičeno predpisovanje slednjih lahko povzroči razvoj in razširitev bakterijskih sevov z multiplo rezistenco na zdravila. Ustrezno prepoznavanje in zdravljenje bolnikov, ki poročajo o preobčutljivosti za penicilinski antibiotik v anamnezi, je zato ključnega pomena.

Z raziskavo smo v slovenskem prostoru preverili, kako potekata prepoznavanje in zdravljenje bolnikov s preobčutljivostjo za penicilinski antibiotik v anamnezi na treh nivojih: v lekarni, ambulantni družinske medicine in specialistični bolnišnici (Bolnišnica Golnik, KOPA). Skladno z literaturnimi podatki smo ugotovili, da se antibiotiki bolnikom ambulantno pogosto predpisujejo (med bolniki, ki so prejeli antibiotik v obdobju do 1 leta, je večji del tistih, ki so jih prejeli vsaj 2-krat v letu), da se najpogosteje predpišejo za okužbe dihal in da se beta (β)-laktamski antibiotiki pogosteje predpisujejo kot drugi antibiotiki. Potrdili smo, da veliko bolnikov poroča o preobčutljivosti za penicilinski antibiotik, redko pa je le-ta pri njih dejansko dokazana s testiranjem. Ugotovili smo, da so bolnikom z negativnim testom za preobčutljivost za penicilinski antibiotik v nadaljevanju še vedno skupaj v večji meri predpisani drugi antibiotiki in protimikrobne učinkovine, med samimi antibiotiki pa se kaže trend v prid penicilinskih antibiotikov. Ugotovili smo, da je večina odraslih, ki pridejo v lekarno s predpisanim antibiotikom, neposrednih uporabnikov le-tega. To daje možnost razvoja in implementacije programa farmacevtske skrbi tudi s področja zdravljenja z antibiotiki. V naši raziskavi je farmacevt z načrtovanim pristopom na zelo enostaven način pri petini bolnikov ugotovil klinično zelo pomemben podatek - poročilo o preobčutljivosti za penicilinski antibiotik. Na osnovi rezultatov naše raziskave in že znanih izsledkov smo oblikovali predloge, kako bi lahko farmacevt med svojim vsakdanjim, rutinskim delom v lekarni pripomogel k boljšemu prepoznavanju in zdravljenju bolnikov, ki poročajo o preobčutljivosti za penicilinske antibiotike. Za večjo uspešnost njegove intervencije je ključen njegov intenziven in kompleksen pristop.

ABSTRACT

Penicillins are effective in the treatment of many the most common bacterial infections such as bacterial infections of upper and lower respiratory tract, ears, skin and urinary tract. They are also the most common medicines that are suspected to cause allergy reactions. True penicillin allergy is rarely diagnosed in clinical practice. Many patients with a personal history of penicillin allergy are unnecessarily denied the benefits of penicillin and are given broader-spectrum antimicrobial agents. Such unnecessary prescription of broader-spectrum antimicrobial agents could contribute to the development and spread of multiple drug-resistant bacteria. Therefore, appropriate identification and treatment of patients with a reported history of penicillin allergy have become essential.

Aim of our study was to check the identification and treatment of patients with a reported history of penicillin allergy on the level of pharmacists, general practitioners (GPs) and tertiary care hospital (University Clinic of Respiratory and Allergic Diseases, Golnik, Slovenia). In correspondence with the available published data we found out that: antibiotics are commonly prescribed in outpatient practice (among patients who were taking antibiotics in period to 1 year, the majority of them were taking them at least 2-times per year), most commonly are prescribed for respiratory infections, and beta (β)-lactam antibiotics are more commonly used than other (non-beta (β)-lactam) antibiotics. We confirmed that many patients report penicillin allergy, however the allergy is rarely diagnosed with the tests. Our results showed that in continuation after performed test other antibiotics and antimicrobial agents are prescribed to patients with negative penicillin test still in a bigger percent than penicillins, however looking just at the group of antibiotics there is a trend in favour of penicillins. We found out that adults who come in the pharmacy with the antibiotic prescription are in vast majority direct consumers. Therefore, there is the opportunity to develop and implement the programme of pharmaceutical care also for antibiotic treatment. In our study pharmacist with planned approach easily in the fifth of patients found out clinically important data – report about penicillin allergy. On the basis of our findings and already known findings we set the suggestions how pharmacist could at his/her everyday routine work in the pharmacy contribute to better identification and treatment of patients with a history of penicillin allergy. For the successful intervention of the pharmacist crucial is his/her intensive and complex approach.

SEZNAM OKRAJŠAV

Okrajšava

ATC

BIRPIS

cIg

CRPP

DDD

DID

DRESS

ECDC

-Et

EU

Ig

IL

IU

IVZ

KOPA

KZZ

MDM

-Me

NAG

NAM

OPT

PPL

sIg

SJS

TEN

β-

Pomen okrajšave

Anatomsko-terapevtsko-kemijska

Bolnišnični integrirani računalniško-programski informacijski sistem

celokupni imunoglobulin

centralni register podatkov o pacientu

definirani dnevni odmerek

definirani dnevni odmerek na 1000

prebivalcev na dan

reakcija po zdravlilu z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms)

Evropski center za obvladovanje okužb (European Centre for Disease Control)

-etil (-CH₂-CH₃)

Evropska unija (European Union)

imunoglobulin

interlevkin

mednarodna enota (International Unit)

Inštitut za varovanje zdravja

Klinični oddelek za pljučne bolezni in alergijo

kartica zdravstvenega zavarovanja

minor antigenska determinanta

-metil (-CH₃)

N-acetil glukozamin

N-acetil muraminska kislina

oralni provokacijski test

peniciloilpolilizin

specifični imunoglobulin

Stevens-Johnson sindrom

toksična epidermalna nekroliza

beta-

1. UVOD

Antibiotiki so zdravilne učinkovine, ki uničijo mikroorganizme ali preprečujejo njihovo rast in razmnoževanje. (1–3) Po podatkih se jih v Sloveniji v humani medicini predpiše 80–90 % ambulantno in 10–20 % bolnišnično. (4, 5) V Sloveniji jih prejema ambulantno vsak dan okrog 1,5 % prebivalstva, vsako leto zdravniki predpišejo v povprečju več kot vsakemu drugemu prebivalcu Slovenije en recept za antibiotik. (4) Zdravniki predpisujejo antibiotike najpogosteje (~ 60 %) za okužbe dihal, zlasti zgornjih dihal vključno z vnetjem srednjega ušesa in vnetjem obnosnih votlin, sledijo okužbe sečil (20 %) in okužbe kože ter mehkih tkiv (~15 %). Otrokom se antibiotiki pogosteje predpisujejo kot odraslim, skoraj vsak otrok v Sloveniji prejme en recept letno za antibiotik. (4)

1.1. Antibiotiki

Antibiotiki so v ožjem pomenu sekundarni metaboliti bakterij in gliv. V širšem pomenu se ta izraz uporablja za vse protimikrobne učinkovine naravnega izvora in njihove plosintezne derivate. (1–3, 6) Po nekaterih novejših definicijah pa je izraz »antibiotik« skupen izraz za vsa protimikrobna zdravila, ki so pridobljena naravno, plosintezno in/ali sintezno. (7)

Antibiotiki so lahko bakterioštatiki, kar pomeni, da zavrejo rast in razmnoževanje bakterij, ali baktericidni, kar pomeni, da povzročijo smrt oz. uničenje mikroorganizmov. (1–3, 6–7)

- Bakterioštatiki: na primer *makrolidi*, *piranozidi*, *tetraciklini*. (1–3, 6–7)
- Baktericidni antibiotiki: na primer *beta (β)-laktami*, *aminoglikozidi*. (1–3, 6–7)

Antibiotike glede na mehanizem delovanja razdelimo na več skupin (Tabela 1). (1–3, 6–7)

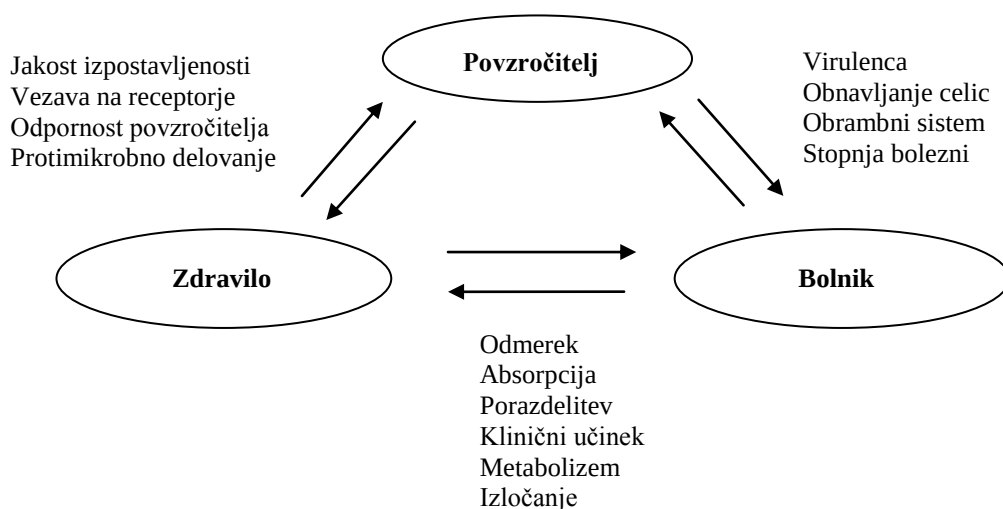
Tabela 1: Razdelitev antibiotikov glede na mehanizem delovanja (prirejeno po 7)

Zaviranje sinteze celične stene (preprečevanje gradnje peptidoglikanov)	Vpliv na permeabilnost celične membrane	Zaviranje sinteze celičnih proteinov (vezava na ribosome)
<i>penicilini</i> <i>cefalosporini</i> <i>karbapenemi</i> <i>monobaktami</i> <i>fosfomicin</i> <i>cikloserin</i> <i>bacitracin</i> <i>vankomicin</i> <i>teikoplanin</i>	<i>polimiksini</i> <i>amfotericin</i>	<i>tetraciklini</i> <i>makrolidi</i> <i>aminoglikozidi</i> <i>kloramfenikol</i> <i>klindamicin</i> <i>spektinomicin</i>

Glede na spekter delovanja delimo antibiotike na dve skupini: (1–3)

- antibiotiki širokega spektra – delujejo na mnogo različnih vrst bakterij in
- antibiotiki ozkega spektra – delujejo na določene vrste bakterij.

Za pravilno uporabo antibiotikov, t.j. pravo zdravilo v pravem odmerku, je potrebno dobro poznavanje lastnosti vseh vključenih dejavnikov: zdravila, povzročitelja infekcije in bolnika. (Slika 1) (7)



Slika 1: Dejavniki, ki vplivajo na izbiro antibiotika (povzeto po 7)

ECDC v svojem poročilu (Technical report – the bacterial challenge: time to react, 2009) poroča, da odpornost proti antibiotikom narašča, predvsem pri gramnegativnih bakterijah in tudi pri *E. coli*, ki najpogosteje povzroča okužbe pri človeku. V EU na leto kar 25 000 prebivalcev umre zaradi okužbe, ki jo povzroči večkratno odporna bakterija. Po definiciji je to bakterija, odporna proti trem ali več različnim vrstam antibiotikov. Zaradi okužb z njimi nastanejo dodatni stroški zaradi zdravljenja in izgube produktivnosti, ki so ocenjeni na 1,5 milijard evrov letno. Kot glavni razlog za kolonizacijo ali okužbo z odpornimi bakterijami strokovnjaki navajajo neustrezno rabo antibiotikov: še vedno je do 50 % antibiotikov predpisanih neustrezno. To pomeni, da je antibiotik predpisan po nepotrebem (npr. ob virusnih okužbah ali v primerih, ko okužba ni dokazana), da antibiotik pri kritično bolnih ni predpisan dovolj zgodaj, da je predpisan antibiotik neustrezne vrste ali da je neustrezen odmerek in/ali časovni interval odmerjanja, da je zdravljenje z antibiotikom predolgo ali prekratko ali da antibiotik ni ali ni dovolj zgodaj usklajen z rezultatom mikrobioloških preiskav. (4)

Ključni problem pri zdravljenju okužb je pomanjkanje novih antibiotikov, ki bi bili učinkoviti tudi pri bakterijah, odpornih proti obstoječim antibiotikom. Za premostitev te vrzeli je potrebno ohraniti učinkovitost obstoječih antibiotikov in jih predpisovati kar se da racionalno. (4)

1.1.1. Penicilinski antibiotiki

Penicilinski antibiotiki so prve učinkovine, za katere so ugotovili učinkovitost proti večini prej življenje ogrožajočih bakterijskih bolezni (sifilis, stafilokokne okužbe, ...). Razvili so se iz primarnega penicilina G, ki ga je škotski znanstvenik in dobitnik Nobelove nagrade Alexander Fleming leta 1928 izoliral iz kulture plesni *Penicillium notatum*. Dokazal je, da gliva *Penicillium notatum* v ustreznem gojišču proizvaja protibakterijsko snov, ki jo je poimenoval penicilin. Šlo je za slučajno odkritje, ki pa je bilo povod za moderno dobo odkritij antibiotikov. Polsintezni penicilini so se razvili po polsintezni poti ali tako, da so kulturi plesni dodajali različne spojine, ki so se nato vgrajevale v molekulo penicilina G. (1–3)

Kljub temu, da so od nastanka prvega penicilina proizvedli veliko različnih protimikrobnih snovi, se penicilini še vedno uporabljajo kot glavni antibiotiki za veliko število različnih infekcijskih bolezni. Veljajo za učinkovite pri zdravljenju najpogostejših bakterijskih okužb kot so bakterijske okužbe zgornjih in spodnjih dihal, ušes, kože in sečil. (1–3)

Po veljavni ATC klasifikaciji penicilini sodijo v skupino J01C, Betalaktamski antibiotiki, penicilini. (8) V to skupino so razvrščene 4 podskupine: (8)

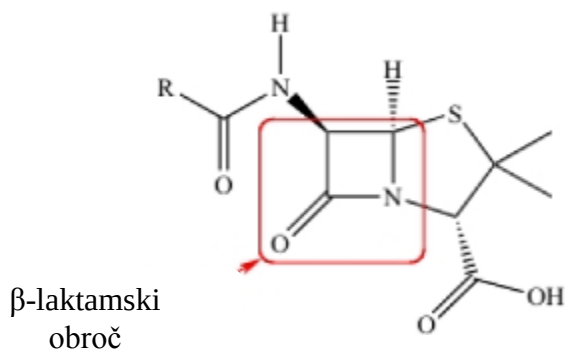
- J01CA: širokospektralni penicilini,
- J01CE: penicilini občutljivi za laktamaze beta,
- J01CF: antistafilokokni penicilini,
- J01CR: kombinacije penicilinov z zaviralci laktamaz beta.

V skupino beta (β)-laktamski antibiotikov sodijo tudi drugi antibiotiki (J01D; Drugi beta (β)-laktamski antibiotiki), kot so: cefalosporini in sorodne učinkovine, monobaktami in karbapenemski antibiotiki. (8)

Glede na spekter delovanja peniciline delimo na: (1–3)

- ozkospektralne: občutljivi za betalaktamazo (predstavnik: benzatinijev benzilpenicilat, benzatinijev fenoksimetilpenicilat), odporni proti penicilazi (predstavnik: kloksacilin), odporni proti betalaktamazi (predstavnik: temocilin),
- širokospektralne (predstavniki: ampicilin, amoksicilin, amoksicilin v kombinaciji z klavulansko kislino),
- z razširjenim spektrom (piperacilin).

Skupno jedro vseh penicilinov je 6-amino-penicilanska kislina, ki nastane s spojitvijo tiazolinskega in β -laktamskega obroča. Na slednjega je s peptidno vezjo pripeta stranska veriga, ki določa glavne antibakterijske in farmakološke karakteristike vsakega posameznega penicilina. (Slika 2) (1–3)



Slika 2: Osnovna struktura penicilinov. Na mestu "R" se nahajajo različne strukture.

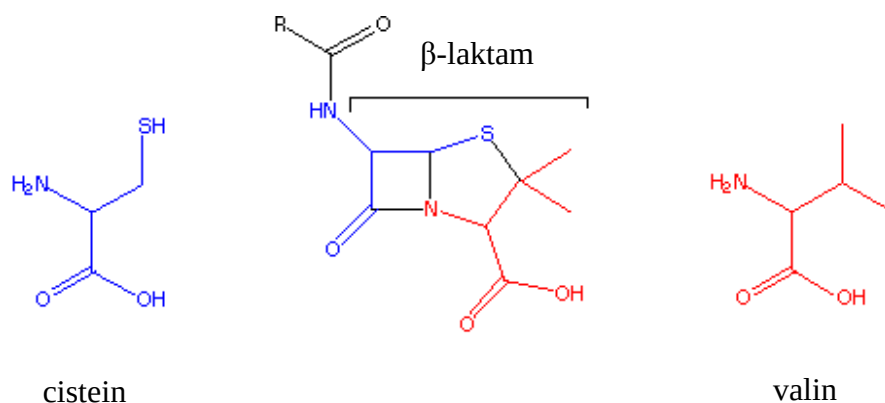
Vloga posameznih funkcionalnih enot v strukturi penicilinov:

- **COOH skupina:** na tem mestu lahko tvorimo soli ali estre. Natrijeve in kalijeve soli so kristalinične, higroskopne in topne v vodi, omogočajo peroralno ali parenteralno aplikacijo. Za doseganje terapevtskih koncentracij penicilina v krvi skozi daljši čas se tvorijo v vodi netopne soli z organskimi bazami, kot na primer prokainijev in benzatinijev benzilpenicilat, ki se uporabljajo kot depo oblike – po intramuskularni aplikaciji se učinkovina postopno iz tkiva sprošča v sistemski krvni obtok. Z tvorbo estrov dobimo predzdravila, ki povečujejo peroralno absorpcijo, s pomočjo encimov pa se *in vivo* hidrolizirajo do aktivne učinkovine (kot na primer becampicilin, ki se po absorpciji s pomočjo encimov v steni črevesja hidrolizira v aktivni ampicilin).
- **R:** vpliva na stabilnost (v želodčni kislini in na betalaktamazo), obseg absorpcije in spekter protimikrobnega delovanja. Z uvajanjem elektronegativnih skupin (-NH₂, -SO₃H, -COOH, -N₃) povečujemo stabilnost v želodčni kislini, obseg absorpcije in spekter delovanja. Sterično večja stranska skupina na tem mestu nudi večjo zaščito pred hidrolizo z betalaktamazo. Na primer: vezava aromatičnega obroča in -OMe skupine na enem ali obeh orto položajih aromatskega obroča nudi rezistenco na betalaktamazo. (1–3)

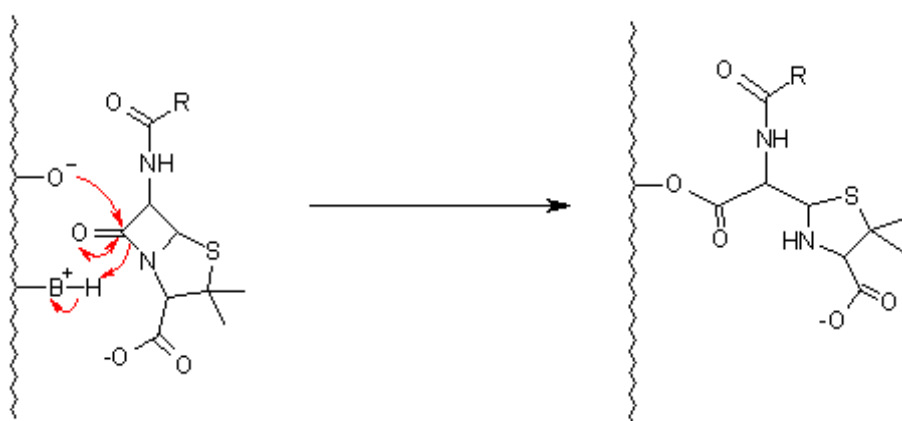
Peniciline lahko hidrolizirata encima amidaza, ki deluje na peptidno vez in odceplja stransko verigo, ter betalaktamaza (penicilinaza), ki deluje na β-laktamski obroč. (1–3)

Penicilini delujejo predvsem na grampozitivne bakterije. Protibakterijski učinek je posledica zaviranja prečnega povezovanja verig peptidoglikana v celičnih stenah rastočih bakterij. Del molekule penicilina, ki je analog dipeptida D-alanin-D-alanin, ki se nahaja na koncu prekursorskih peptidnih podenot NAM/NAG v nastajajoči peptidoglikanski verigi, se veže v aktivno mesto encima transpeptidaza (imenovana tudi penicilin vežoča beljakovina), ki katalizira tvorbo prečnih povezav med peptidoglikanskimi molekulami. β-laktamska struktura se nepovratno veže na serinski aminokislinski ostanek v aktivnem mestu transpeptidaze. To prepreči, da bi encim opravil končno premreženje (transpeptidacijo) peptidoglikanske mreže, ki je pomembna za strukturno celovitost celic. Posledično postane celična stena prepustna in zaradi osmotskega tlaka bakterijska celica umre. Nadalje pa se zaradi kopičenja predhodnih molekul peptidoglikana aktivirajo hidrolaze in avtolizini v celični steni, ki povzročijo propad peptidoglikana. (1–3)

a)



b)



Slika 3: Prikaz mehanizma delovanja penicilinskih antibiotikov (povzeto po 1)

Ker molekula penicilina posnema naravni substrat transpeptidaze (slika a) se lahko veže na aktivno mesto encima (slika b). Ta vezava je nepovratna, kar prepreči, da bi encim opravil končno premreženje (transpeptidacijo) peptidoglikanske mreže (slika b).

Nekatere bakterije so razvile mehanizme, ki jim omogočajo odpornost proti betalaktamskim antibiotikom. Obstajata dva poglavitna mehanizma odpornosti: (2, 3)

- **tvorba encima betalaktamaze:** Nekatere bakterije tvorijo encim betalaktamazo, ki encimsko hidrolizira betalaktamski obroč v molekuli antibiotika in ga tako inaktivira. Bakterije lahko gen za betalaktamazo posedujejo kot podedovano lastnost, lahko pa ga pridobijo s pomočjo plazmida iz druge bakterijske celice. Ko je bakterija izpostavljena betalaktamskemu antibiotiku, lahko pride do povečanega izražanja tega gena.

- **spremenjena struktura transpeptidaz:** Zaradi strukturnih sprememb se betalaktamski antibiotik ne more več tako učinkovito vezati nanje. Ta mehanizem je na primer značilen za proti meticilinu odporni *Staphylococcus aureus* (MRSA) in za proti penicilinu odporni *Streptococcus pneumoniae*.

Učinku betalaktamaz se lahko izognemo s sočasno uporabo zaviralca betalaktamaze, npr. klavulanske kisline. (2, 3) Na tržišču so na voljo kombinacije penicilinov z zaviralci betalaktamaze (J01CR), kot na primer kombinacija amoksicilina in klavulanske kisline. (8)

Absorpcija zdravilne učinkovine je odvisna od vrste aplikacije (peroralno, intravensko, intramuskularno). Pri peroralni aplikaciji moramo upoštevati predvsem stabilnost v kislem in interakcije, do katerih lahko pride pri taki vrsti aplikacije. Injicirana zdravila se bolje porazdelijo. Penicilini zaradi strukturne podobnosti z aminokislinam tako kot le-te prehajajo v celico in preko krvno-možganske bariere s pomočjo aktivnega transporta. Penicilini se izločajo preko ledvic s tubulno sekrecijo. (2, 3)

1.1.1.1. Neželeni učinki penicilinov

Pogosti neželeni učinki, ki se pojavijo pri več kot 1 % bolnikov, zdravljenih s penicilinskimi antibiotiki, so driska, preobčutljivost (alergijske reakcije), siljenje na bruhanje, naknadna okužba (superinfekcija) – vključno s kandidozo, nevtropenija, hemolitična anemija in nevrotoksičnost. (1–3, 9–11)

Pri parenteralni uporabi (v žilo) se pogosto na mestu injiciranja pojavita tudi bolečina in vnetje (zlasti pri benzilpenicilinu in benzatinijevem benzilpenicilatu, v manjšem obsegu pri prokainijevem benzilpenicilatu). (1–3, 9–11)

Dejavniki tveganja za pojav preobčutljivosti (alergije) za peniciline so epikutana aplikacija, odmerek in trajanje zdravljenja, ženski spol ter imunski status ob aplikaciji zdravila. (11)

Preobčutljivostna reakcija na kateri koli beta (β)-laktamski antibiotik se pojavi pri 10 % bolnikov, ki prejmejo to zdravilo. V 90 % se kažejo s kožno simptomatiko, huda preobčutljivostna reakcija (anafilaksija), ki lahko ogrozi življenje, pa se pojavi pri 0,01 % bolnikov, ki se zdravijo z beta (β)-laktamski antibiotiki. (9–11)

1.2. Alergija

Alergija je imunska preobčutljivost organizma za določene snovi, ki jo izzovejo antigeni. Imunski sistem prične tvoriti imunoglobuline. Če vdre antigen ponovno v telo, se prične organizem braniti s kombinacijo humoralnega in celičnega imunskega sistema. (12–14)

Humoralna imunost brani organizem pred tujimi snovmi s protitelesi (imunoglobulini), ki jih proizvajajo limfociti B in nastajajo v vranici, bezgavkah in drugod v limfi. Poznamo pet vrst protiteles: IgG, IgM, IgA, IgD in IgE. Prvi trije sodelujejo pri humoralni odzivnosti. Protitelesa vežejo antigene in jih inaktivirajo, nato pa jih fagociti odstranijo. Protitelesa IgG in IgM sprožijo delovanje komplementa, ki ojača precipitacijo in lizira tuje celice. Vloga IgD ni popolnoma znana, IgE pa so protitelesa, ki imajo velik pomen pri alergijskih reakcijah. (13–15)

V celičnem imunskem sistemu sodelujejo makrofagi, nevtrofilci, ki antigene fagocitirajo in eozinofilci, ki antigene poškodujejo s toksičnimi izločki. Limfociti T, ki nastajajo v timusu, imajo specifične receptorje za antigene. Celična imunost ima velik pomen pri obrambi organizma pred tumorji in znotrajceličnimi infekcijami. Makrofagi fagocitirajo antigene in izločajo citokine. Eden izmed njih je interleukin-2 (IL-2), ki ojača imunski odgovor s stimuliranjem nastajanjem novih limfocitov T. Na le-teh se pojavijo posebni receptorji za specifičen antigen. Ker so limfociti-T dolgo živeče celice, je celična imunost ohranjena za daljše obdobje. Kadar taki limfociti pridejo ponovno v stik z znanim alergenom, ga prepoznajo in začnejo izločati lastne proteine t. i. limfokine, ki stimulirajo fagocite, da uničijo antigen. (13–15)

Alergeni so antigeni, ki povzročajo alergijo. To so lahko nekatere učinkovine (na primer penicilini), pomožne snovi in nečistote v farmacevtskih oblikah in za organizem tuje spojine, kot so pelod, jagode, orehi, živalske snovi, zajedavci, bakterije, ... Avtoalergeni so telesu lastne snovi, ki prav tako povzročajo alergijske reakcije. Nekateri alergen ali njihovi razpadni produkti nastopajo kot hapteni, ki šele po vezavi z gostiteljevimi beljakovinami izzovejo alergijsko reakcijo. (13–15)

Del v makromolekuli antigena, ki ga prepozna imunski sistem, poimenujemo epitop ali alergen determinanta. Nanj se veže protitelo s predelom, ki ga imenujemo paratop. En

antigen navadno vsebuje na svoji površini več različnih epitopov. Zato organizem sintetizira več različnih protiteles, ki prepoznajo antigen na različnih predelih. (13–15)

Alergijski odgovor se nikoli ne pojavi ob prvem stiku z antigenom, razen v primerih, ko je posameznik predhodno prišel v stik z alergenom zelo podobno snovjo (na primer alergija za penicilin lahko pomeni tudi alergijo za druge, penicilinu podobne antibiotike). Razvoj alergijske reakcije je posledica dveh med seboj časovno ločenih procesov. Prvi je proces senzibilizacije, v kateri imunski sistem prepozna alergen in sproži tvorbo za alergen specifičnih protiteles IgE. Senzibilizacija se lahko začne že ob prvem stiku z alergenom, pogosto pa sledi šele dolgotrajnejši izpostavljenosti. Drugi proces, ki se pojavi ob ponovnem stiku z alergenom, pa je alergijska reakcija. (13, 15, 16)

Veliko alergijskih reakcij se pokaže na koži, v spremembi krvne slike, kot pojav astme, vaskulitisa ali pa v obliki anafilaktičnega šoka. Vendar vsi alergeni ne povzročajo vseh alergijskih reakcij. Simptomi se lahko pokažejo hitro ali pa šele po nekaj dneh. Alergija lahko nastopi po parenteralni, peroralni in dermalni aplikaciji. Resnejši zapleti se največkrat pokažejo po parenteralni uporabi zdravila. Primer take reakcije je anafilaktični šok, ki pa se redko pojavi. (13, 16–20)

1.3. Oblike alergijskih reakcij

Poznamo štiri tipe alergijskih reakcij:

- **Tip 1 (anafilaktični tip ali zgodnji tip ali hipna alergija)** – Nastopi v nekaj minutah in je posledica protiteles IgE, ki so prisotna na senzibiliziranih mastocitih in bazofilcih. Po ponovnem stiku z alergenom se mastociti in bazofilci senzibilizirajo. V procesu eksocitoze se iz njih prične sproščati primarni mediatorji (histamin, kemotaktični faktorji, itd.), ki povzročajo učinke na gladkih mišicah dihalnih poti, žil, nosnih, bronhialnih in želodčnih žlezah ter vplivajo na količino eozinofilcev in degranulacijo bazofilcev. Njihov klinični učinek traja 5 do 30 minut, po 60 minutah se prične zmanjševati. Hkrati se prične tudi sinteza sekundarnih mediatorjev (levkotrieni, prostaglandini), ki začnejo učinkovati po 2 urah, učinke pa izkazujejo 2 do 3 dni. Znaki, ki se pojavijo, so: bronhospazem, rinitis, padec krvnega tlaka, edemi, pordelost kože, koprivnica, atopijski dermatitis in anafilaktična reakcija. Slednja se lahko stopnjuje v anafilaktični šok, ki je smrtno nevaren. (13, 19) Ta tip reakcije je ena od resnejših oblik alergije, ki jih lahko

povzročajo penicilini. Zdravimo jo z intramuskularno ali intravensko aplikacijo adrenalina, povečanjem krvnega volumna in aplikacijo glukokortikoidov. (3, 13, 19)

- **Tip 2 (citotoksični tip)** – Pri tem tipu alergijskih reakcij imajo glavno vlogo protitelesa (IgG in IgM), ki se vežejo na celice, kar aktivira komplement in povzroči lizo prizadetih celic. Alergijske bolezni, ki potekajo po tem tipu so: hemolitična anemija, trombocitopenija in agranulocitoza. Izzovejo jih lahko penicilini, metildopa, sulfonamidi, itd. v večjih odmerkih. (13, 15, 21)
- **Tip 3 (z imunskimi kompleksi posredovana preobčutljivost)** – Glavno vlogo imajo imunski kompleksi (kompleksi antigen-protitelo), ki so različno veliki in z različnimi razmerji ene in druge komponente. Kot protitelo pri tej vrsti reakcij nastopa IgM ali IgG. Na začetku nastajajo topni kompleksi s prebitkom antigena, ki krožijo po obtoku in se odlagajo v različnih tkivih ter povzročajo t. i. serumsko bolezen. Po nekaj dneh se razmerje poveča v prid protiteles. V takem stanju pride do nastanka velikih kompleksov, ki precipitirajo in se lokalizirajo tam, kjer vstopa antigen. Pojavi se akutno vnetje oz. Arthusov pojav. (12, 13, 15, 21) Nekaj bolezni, ki potekajo po tem tipu: glomerulonefritis, alergijski vaskulitis, sistemski lupus eritematosus. Povzročajo jih lahko sulfonamidi, penicilini, jodidi in nekateri antikonvulzivi. (13, 21)
- **Tip 4 (alergijske reakcije kasnega tipa)** – Ta tip alergije se od drugih oblik alergije razlikuje po tem, da pri njej ni vpletena humoralna imunost. Ključno vlogo imajo senzibilizirani limfociti T, ki po stiku z alergenom sproščajo razne celične mediatorje (citokine). Začne se tako, da celica T pomagalka z antigenskim receptorjem prepozna antigen. Sledi sproščanje limfokinov, ki usmerijo limfocite B in citotoksične limfocite T v specifično imunsko reakcijo. Ob prvem stiku z antigenom prepoznajo limfociti T antigene le v primeru, da jih predhodno fagocitirajo tkivni makrofagi. Pri ponovnem srečanju z alergenom limfociti T sproščajo limfokine, ki sprožijo niz vnetnih reakcij. Alergijske bolezni tega tipa so: alergijski kontaktni dermatitis, nekateri izpuščaji zaradi zdravil, fiksni eritem, hepatitis, nefritis, zavrnitve presadkov... (13, 21)

1.4. Preobčutljivostne reakcije za peniciline

Penicilinski antibiotiki so najpogostejša zdravila, ki so osumljena kot vzrok preobčutljivostnih (alergijskih) reakcij. Po literaturnih podatkih eden od 10 bolnikov poroča, da ima »alergijo na penicilin«. Zaradi poročil o preobčutljivosti v anamnezi mnogim bolnikom niso predpisani penicilinski antibiotiki, kljub temu da so zdravila izbire za zdravljenje mnogih bakterijskih okužb. (10, 11, 22–25)

Penicilini lahko sprožijo vse štiri tipe preobčutljivostnih reakcij po Gel-Coombsu, vključno reakcije kot so SJS, TEN in DRESS. (11, 22)

Tabela 2: Preobčutljivostne reakcije za penicilin (povzeto po 26)

Gel-Coombsova klasifikacija	Mehanizem	Primeri neželenih učinkov penicilinov
I	Anafilaktičen (aktivacija IgE)	Akutna anafilaksija, urtikarija
II	Komplementna citoliza (IgG/IgM) Trombocitopenija Intersticijski nefritis	Hemolitična anemija
III	Lezije z imunskimi kompleksi Povišana temperatura Kožni izpuščaj in vaskulitis	Serumska bolezen
IV	Kasna ali celična preobčutljivost Morbiliformni izpuščaji	Kontaktni dermatitis

V klinični praksi je najbolj uporabna delitev na takojšno in kasno reakcijo. Takojšnja preobčutljivost za peniciline se najpogosteje kaže kot urtikarija in pruritus z ali brez angioedema, ki nastopi v roku 1 ure po zaužitju zdravila in se lahko stopnjuje do anafilaksije. Kasna reakcija se pojavi več kot eno uro po zaužitju. Lahko se pojavi samo izolirana urtikarija. Kasna preobčutljivostna reakcija se pogosto kaže kot morbiliformen in ponavadi srbeč izpuščaj, ki se razvije po večdnevem zdravljenju, lahko celo več ur do več tednov po zaužitju zadnjega odmerka. Morbiliformni izpuščaj lahko opazujemo tudi v sklopu virusne infekcije in ni odraz preobčutljivosti za zdravila. Klinično pomembna senzibilizacija se pogosteje razvije pri bolnikih v starosti 20–50 let, pri bolnikih s pozitivno

družinsko anamnezo (dedni faktor) ali pri pogosti rabi penicilinov. (22) Pogostejša je pri določeni poti vnosa (dermalno, intramuskularno, intravenozno). Pri bolnikih z dokazanim atopijskim statusom se ne pojavlja pogosteje. Senzibilizacija lahko z leti izzveni. (11, 22, 27)

Glavni alergen, ki je skupen vsem penicilinom, je betalaktamska struktura. V telesu se penicilini pretvorijo v manjše molekule, ki delujejo kot hapteni in se vežejo na serumske proteine. V približno 95 % hidrolizirajo do penicilojskih kislin, ki jih imenujemo 'major antigenska determinanta'. Oznako 'major' imajo, ker so v največji meri vzrok za preobčutljivostne reakcije za peniciline. (25, 27) Penicilojske kisline se delno z dekarboksilacijo pretvorijo do penilojskih kislin, ki jih imenujemo 'minor antigenska determinanta' (MDM). Oznako 'minor' imajo, ker povzročajo preobčutljivostne reakcije za peniciline v relativno manjšem številu, kljub temu so lahko te neželene reakcije hude, tudi smrtne. (26) 95 % primerov anafilaktične reakcije, ki nastane kot posledica prisotnosti IgE, nastane zaradi MDM. (27) Kot alergen lahko deluje tudi prosta veriga, ki se razlikuje med posameznimi skupinami. Prosta veriga aminopenicilinov je podobna prosti verigi cefaleksina, cefaklora, cefprozila, cefadroksila, cefatrizina, cefradina in cefaloglicina, zato so ti antibiotiki navzkrižno reaktivni. Opisani so tudi primeri takojšne in kasne preobčutljivosti za klavulansko kislino. (22)

1.5. Diagnoza preobčutljivostne reakcije za peniciline

Diagnozo alergije za peniciline postavimo na osnovi anamneze, telesnega pregleda in diagnostičnih testov. (22, 28–30)

V anamnezi je treba natančno zabeležiti čas aplikacije prvega in zadnjega odmerka zdravila ter čas začetka težav. Natančno je treba opredeliti vrsto zapleta. Pomembno je, ali je bolnik že imel zaplete po zdravlilu, zakaj je zdravilo prejemal, vrsta, odmerek in način jemanja zdravila, katera zdravila je ob tem še prejemal, kakšni so bili terapevtski ukrepi ob zapletu in katera zdravila je po zapletu brez težav prenašal. (22)

Danes obstajajo različni diagnostični testi *in vitro* in *in vivo*, s katerimi se lahko ugotovi, ali ima bolnik alergijo za peniciline ali ne. (28–30) Te teste podrobneje opisujemo v nadaljevanju.

1.5.1. Kožni testi

Med kožne teste sodijo kožni vbodni test, test praskanja, intradermalni in epikutani test (test z obliži). (28)

Pri kožnih testih z vbodom vnesejo v kožo majhne količine različnih, že pripravljenih alergenov. Na notranjo stran podlahtnic najprej nanesejo kapljico raztopine z alergenom. Za preverjanje alergije za beta (β)-laktamske antibiotike se uporabljajo različni komercialno pripravljene preparati, kot na primer: (22, 19)

- penicilopolilizin (PPL) – raztopina 1:10 v 0,9 % NaCl,
- mešanica MDM – raztopina 1:100 v 0,9 % NaCl,
- benzilpenicilin – v raztopini 0,9 % NaCl konc. 100 IU/ml in 10000 IU/ml,
- ampicilin in amoksisilin – v raztopini 0,9 % NaCl konc. 1-2 in 20-25 mg/ml
- amoksisilin s klavulansko kislino: 20 mg/ml
- ostali penicilini (konc. 2 mg/ml v 0,9 % NaCl).

Kapljice raztopine z alergenom nato z drobno iglico vbodejo v kožo. Po 15 do 20 minutah se pregledajo rezultati reakcije. Pri pozitivnih reakcijah nastane koprivka (urtika), okrog katere se pojavi rdečina, ki ponavadi srbi. (28) Pozitivni rezultat še ne pomeni, da simptome povzroča testirani alergen. Pozitivna reakcija pomeni le, da obstaja verjetnost, da se na testirani alergen bolnik odzove z alergijsko reakcijo. Veliko je primerov, ko test pokaže pozitivno reakcijo na vrsto alergenov, testirana oseba pa pri stiku z njimi ni imela nikoli nikakršnih težav. Zato je treba rezultat testiranja vrednotiti v povezavi s klinično sliko in rezultati drugih preiskav. Če je rezultat vbodnega testa pozitiven, zdravnik odredi nadaljnje podrobnejše preiskave. Občutljivost testa povečamo, če alergen vbrizgamo intradermalno, vendar so intradermalni testi tudi pogosto lažno pozitivni. (19, 28, 29)

V nekaterih primerih vbodnega testa ni mogoče izvesti, vendar lahko zdravnik tudi s serumskimi analizami preveri, ali telo proizvaja protitelesa IgE proti določenemu alergenju. Tako negativni rezultat izključi osumljeni alergen, medtem ko pozitiven kaže na to, da je osumljeni alergen možen povzročitelj alergijskih simptomov. (19, 28)

Test praskanja je podoben vbodnemu kožnemu testu, le da se pri tem testu koža ne prebode ampak z lanceto površinsko opraska. (30)

Pri epikutanem testu (testu z obliži) alergen nanašajo na kožo in jo prekrijejo s krpicami, ki jih kasneje odstranijo. Zdravnik pregleda reakcije po 48 in nato še po 72 urah. (28) Ta test se navadno uporablja pri kontaktnem ekcemu oziroma kontaktnem dermatitisu. (28)

Če so kožni testi takojšne preobčutljivosti s PPL in MDM pozitivni, se bolnika opredeli za preobčutljivega za vse beta (β)-laktamske antibiotike. Diagnostična občutljivost kožnega testiranja je 22–70 %, specifičnost pa okoli 98 %. Po podatkih iz literature se lahko sistemski neželeni učinki med kožnim testiranjem pojavijo tudi v 10 %. (22)

1.5.2. Krvne preiskave

S krvno preiskavo se določi različne dejavnike, ki kažejo na alergijo: vrednosti sIgE in cIgE, sproščanje histamina, aktivacijo bazofilcev. Najpogosteje se določajo sIgE. Njihovo prisotnost se ugotavlja takrat, kadar kožnih testov ni mogoče narediti ali kadar je treba potrditi vzrok alergije. (22, 28, 30)

Komercialno so dostopni preparati za določanje IgE proti penicilinu V in G, amoksicilinu ter ampicilinu. (22) Pri pozitivnih testih se določijo še cIgE. Pri vrednostih cIgE nad 500 kIU/l se specifičnost testa progresivno zmanjšuje. (22) Če so prisotni IgE proti penicilinu G/V, opredelijo bolnika preobčutljivega za vse penicilinske antibiotike, če pa so prisotna pozitivna protitelesa proti aminopenicilinom, je treba preveriti prenašanje še ostalih penicilinov. Diagnostična občutljivost krvnih preiskav je 40–70 %, specifičnost pa 86–100 %. (22)

1.5.3. Provokacijski testi

Provokacijski testi so nujni, kadar drugi testi ne dajo nedvoumnega odgovora o vzroku alergije. Gre za najbolj občutljiv test, a je sam postopek izvedbe zapleten in lahko tudi nevaren. Sproži lahko hude alergijske reakcije – anafilaktični šok, zato ga delajo le v bolnišnicah. Simptome alergijske reakcije sprožijo s postopnim vnašanjem (npr. z zaužitjem ali vdihavanjem) vedno večje količine alergena v telo. (28) Velja za »zlati standard«, ki izključi alergijo za določena zdravila, potrdi zanesljivo diagnozo iz preteklosti, ki kaže na alergijo za zdravilo (npr. makulopapularni izpuščaj med zdravljenjem z aminopenicilini), nam daje ustrezne zamenljive učinkovine, ki ne

izkazujejo alergijskega potenciala, in izključi navzkrižne reakcije npr. penicilini in cefalosporini. (19, 31)

1.6. Diagnostični testi za preobčutljivost za peniciline v Bolnišnici Golnik, KOPA

V Bolnišnici Golnik, KOPA uporabljajo *in vitro* ter *in vivo* testiranja. Med *in vitro* testiranjem izvajajo določanje sIgE in cIgE, med *in vivo* testiranjem pa kožni vbodni, intradermalni in epikutani test ter oralno (OPT) in parenteralno provokacijsko testiranje. Pri zapoznelih reakcijah opravijo podaljšano obremenitveno testiranje s standardnim odmerkom zdravila, ki traja do sedem dni. V primeru, da je od reakcije minilo več kot 3 leta in je šlo za kožno simptomatiko, opravijo samo OPT. Pri reakcijah, ki potekajo po tipu II in III, pri organsko specifičnih reakcijah (nefritis, hepatitis...), pri težjih preobčutljivostnih reakcijah (DRESS, SJS ...) ne izvajajo alergoloških testov *in vivo*. (22, 32) Postopek diagnostičnih testov preobčutljivosti za penicilin (beta (β)-laktamske antibiotike) v Bolnišnici Golnik, KOPA je prikazan v Prilogi 1.

 Bolniški oddelek 300	DIAGNOSTIČNI PROTOKOL ZA BETALAKTAMINSKE ANTIBIOTIKE	OBR 103-013 Izdaja: 2 Stran: 1 od 1
---	---	--

Bolnik (naplepka):
 Datum testiranja: 16.2.2017

K O Ž N I T E S T I

Učinkovina:	VBODNI	INTRADERMALNI (0.02ml)				Po 48 h
	1:1	1:10		1:1		
		pred	po	pred	po	
☐ PPL						
☐ MDM						
☒ Penicilin G 10.000 IU/ml	neg.	X		Q	neg.	
☐ Amoksisicilin in klavulanska kislina 20mg/l						
☐ Cefotazidim (Fortum) 1mg/ml						
☐ Ceftriakson (Lendacin, Olicef) 1mg/ml						
☐ Cefuroksim (Zinacef) 1mg/ml						
0.9% NaCl	neg.			Q		
Histamin	Sp					

Zdravnik:
 Med.

Veljaven od: 3.8.2008	Pripravil: Mihaela Zidarn	Pregledal: Nisiera Bajrovič	Odobril: Ema Mušič
--------------------------	------------------------------	--------------------------------	-----------------------

Dokumenti so obdelovani računalniško. Na papir nastirjeni dokumenti predstavljajo kopijo. V primeru razlik med dokumenti se uporabi izvirni dokument (elektronski ali pisni overjeni dokument), ki se nahaja pri skrbniku dokumenta.

Slika 4: Primer diagnostičnega protokola za beta (β)-laktamske antibiotike v Bolnišnici Golnik, KOPA

1.7. Predpisovanje antibiotikov pri bolnikih, ki poročajo o preobčutljivosti za penicilin

Mnogi bolniki trdijo, da so alergični za penicilinske antibiotike, vendar potem navajajo simptome, ki niso povezani s preobčutljivostno reakcijo. Dejanska preobčutljivost za penicilinske antibiotike je v klinični praksi dokazana redko. Po literaturnih podatkih več kot 80 % bolnikov, ki sami poročajo o preobčutljivosti za penicilin v preteklosti, nima dokazanih protiteles tipa IgE proti penicilinu pri kožnem testiranju. (10, 22, 33, 34)

Mnogim bolnikom, ki poročajo o preobčutljivosti za penicilin v preteklosti, niso predpisani penicilinski antibiotiki, ampak namesto njih širokospektralna protimikrobna zdravila. (35) Neupravičeno predpisovanje širokospektralnih protimikrobnih zdravil lahko povzroči razvoj in razširitev bakterijskih sevov z multiplo rezistenco na zdravila. (35) Podatki kažejo, da ima lahko takšna neupravičena uporaba tudi finančne posledice: farmakoe ekonomska raziskava narejena v splošni bolnišnici je pokazala, da je povprečni strošek za antibiotično zdravljenje bolnikov s preobčutljivostjo za penicilin za kar 63 % višji kot pri bolnikih, ki niso preobčutljivi za penicilin. (36)

Ustrezno prepoznavanje in zdravljenje bolnikov, ki poročajo o preobčutljivosti za penicilinski antibiotik v anamnezi, je ključnega pomena. Pred kratkim objavljena klinična raziskava narejena na terciarnem nivoju (v specialistični bolnišnici) je pokazala, da sodelovanje farmacevta z alergologom lahko spremeni in optimizira predpisovanje antibiotikov pri bolnikih s preobčutljivostjo za penicilin v anamnezi. (35) V tej prospektivni opazovalni klinični raziskavi so bili vključeni 503 bolniki s poročilom o preobčutljivosti za penicilin v anamnezi. Ti so v bolnišnični lekarni od farmacevta dobili informacijo, da se lahko glede alergije posvetujejo dodatno z bolnišničnim alergologom in opravijo tudi kožno testiranje. Od 503 vključenih bolnikov jih je 71 (14 %) pregledal po intervenciji farmacevta alergolog. 67 (94 %) od teh 71 bolnikov so imeli negativni kožni test za preobčutljivost na penicilin. Bolnike so nato razdelili v dve skupini: 1. skupino (n=29 bolnikov) so sestavljali bolniki, ki jih je pregledal alergolog, 2. skupino (n=205) pa bolniki brez pregleda pri alergologu. Skupini so nato primerjali med seboj na podlagi, katere antibiotike so bolniki prejeli v nadaljevanju. Rezultati so pokazali, da je 66 % (19/29) bolnikov, ki jih je pregledal alergolog, prejelo v nadaljevanju beta (β)-laktamski antibiotik, medtem ko je bilo takih bolnikov v skupini brez pregleda pri alergologu samo

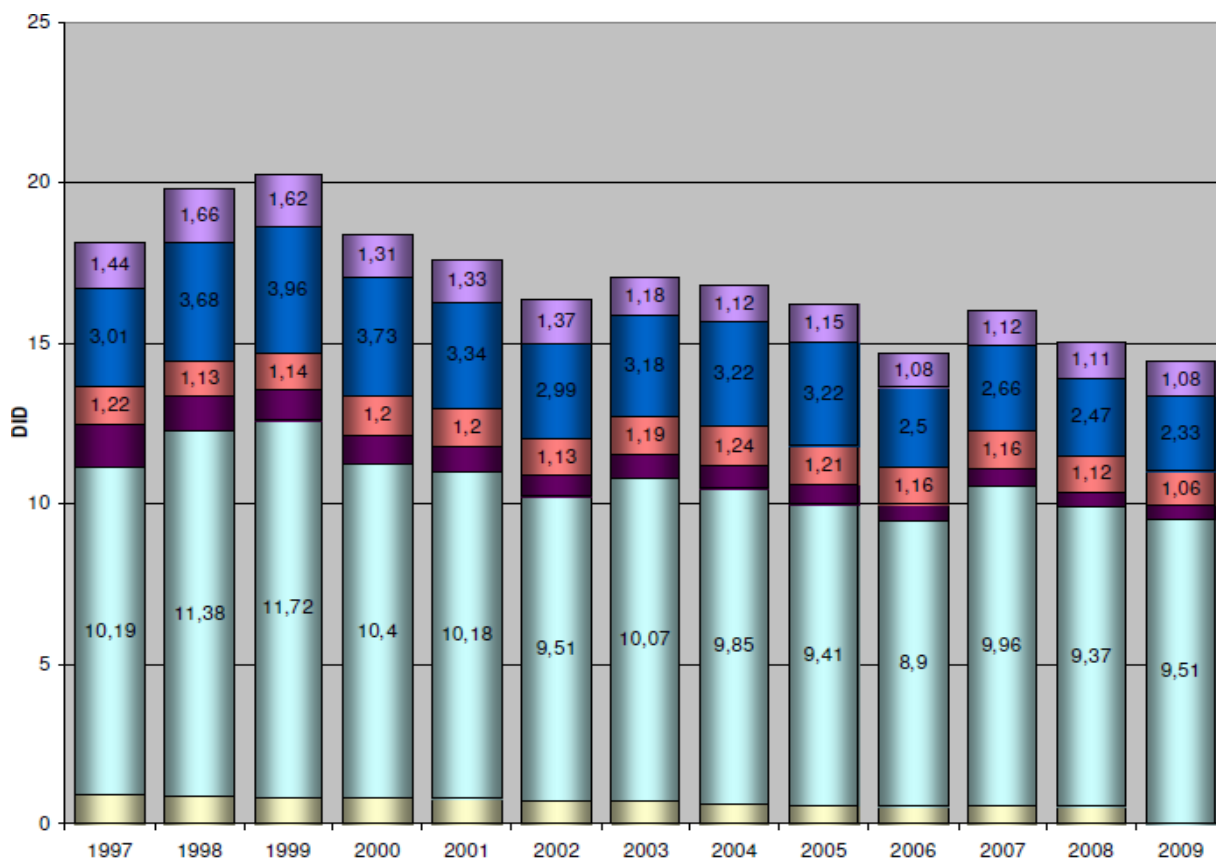
26 % (54/205; $p < 0,0001$). Osem bolnikov od 29 (28 %) je prejelo penicilin v primerjavi z 7 od 205 (3 %; $p < 0,0001$), 15 od 29 (52 %) jih je prejelo cefalosporin v primerjavi z 48 od 205 (23 %; $p < 0,001$) in 10 od 29 (34 %) jih je prejelo drug, nebeta (β)-laktamski antibiotik v primerjavi z 177 od 205 (86 %; $p < 0,0001$). Nekateri bolniki so prejeli več kot 1 antibiotik, zato skupno število predpisanih antibiotikov ni enako skupnemu številu bolnikov, ki so prejeli antibiotik. Avtorji so zaključili, da je sodelovanje farmacevta in alergologa na terciarnem nivoju (bolnišnici) vplivalo na vrsto antibiotika, ki je bil bolnikom s preobčutljivostjo za penicilin v anamnezi predpisan v nadaljevanju: povečalo se je predpisovanje beta (β)-laktamski antibiotikov, medtem ko se je število drugih, nebata (β)-laktamskih antibiotikov zmanjšalo. (35)

1.8. Predpisovanje antibiotikov v Sloveniji

Slovenija je ena od držav, kjer si uspešno prizadevamo za zmanjšano uporabo zdravil za sistemsko zdravljenje bakterijskih infekcij (protimikrobnih zdravil), vključno antibiotikov. Najvišjo uporabo teh zdravil smo imeli leta 1999, ko je le-te vsak dan jemalo dva odstotka prebivalcev, v desetih letih se je nato njihova uporaba znižala. Leta 2009 je ambulantna poraba zdravil za sistemsko zdravljenje bakterijskih infekcij znašala 14,29 DID (DDD na 1000 prebivalcev na dan), od tega samo za antibiotike 11,84 DID. (5, 8, 37) (Graf 1)

Z bolj preudarnim predpisovanjem zdravil za sistemsko zdravljenje bakterijskih infekcij, vključno antibiotikov v ambulantah smo v Sloveniji v desetih letih prihranili okvirno 12 milijonov evrov. (5, 37) (Graf 2)

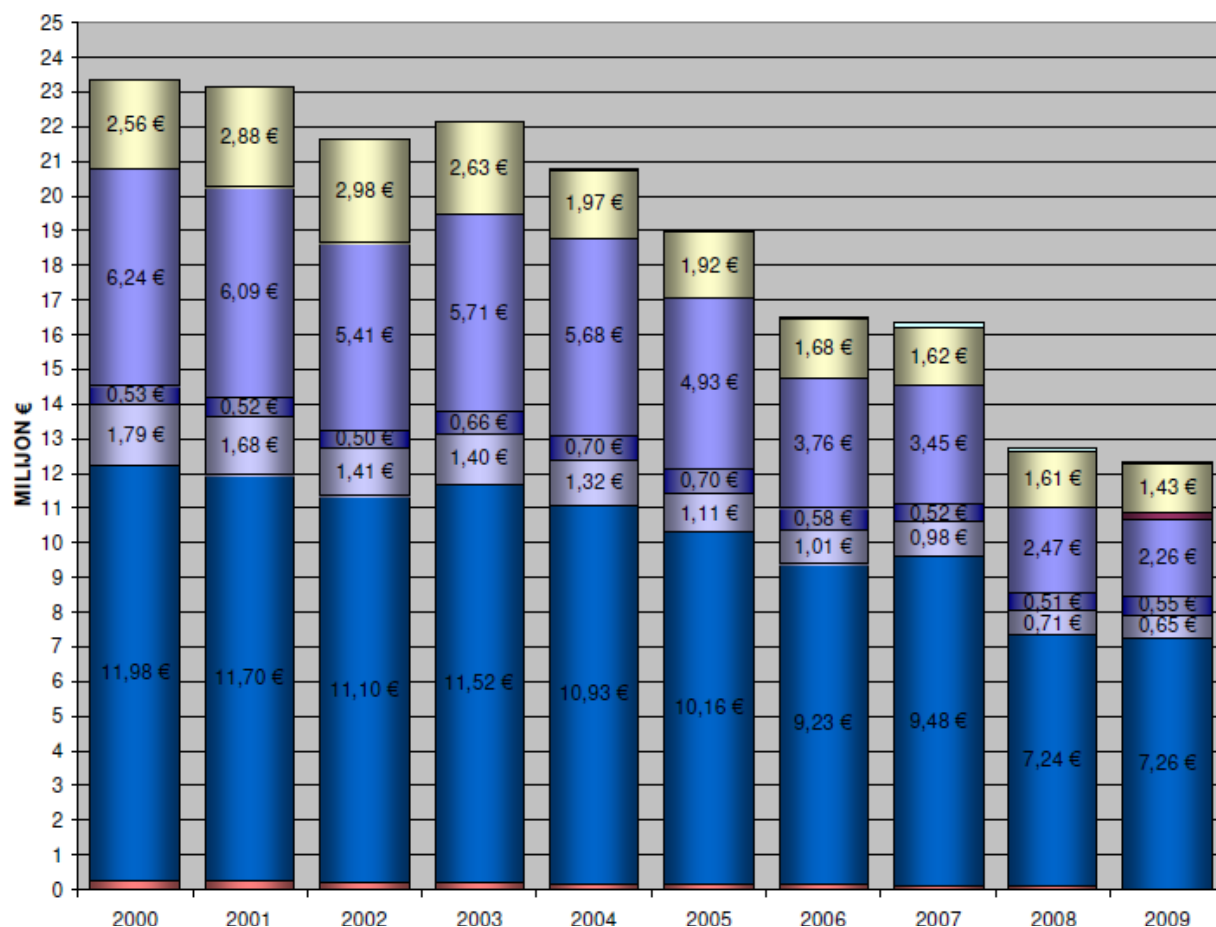
Graf 1: Ambulantna poraba (DID – DDD na 1000 prebivalcev na dan) zdravil za sistemsko zdravljenje bakterijskih infekcij (skupina J01) v Sloveniji v obdobju 1997-2009 (povzeto po 37)



Legenda:

- J01X druge protimikrobne učinkovine
- J01M kinolonske protimikrobne učinkovine
- J01G aminoglikozidni antibiotiki
- J01F makrolidi, linkozamidi in streptogramini
- J01E sulfonamidi in trimetoprim
- J01D drugi beta (β)-laktamski antibiotiki
- J01C beta (β)-laktamski antibiotiki, penicilini
- J01A tetraciklini

Graf 2: Ambulantna poraba (EUR) zdravil za sistemsko zdravljenje bakterijskih infekcij (skupina J01) v Sloveniji v obdobju 2000-2009 (povzeto po 37)



Legenda:

- J01X druge protimikrobne učinkovine
- J01M kinolonske protimikrobne učinkovine
- J01G aminoglikozidni antibiotiki
- J01F makrolidi, linkozamidi in streptogramini
- J01E sulfonamidi in trimetoprim
- J01D drugi beta (β)-laktamski antibiotiki
- J01C beta (β)-laktamski antibiotiki, penicilini
- J01A tetraciklini

Če podrobneje analiziramo podatke o porabi zdravil za sistemsko zdravljenje infekcij (skupina J) v Sloveniji v 2009, je ta skupina v primerjavi z letom 2008 beležila 3 % padec v številu receptov, ob sočasnem 3 % vrednostnem zvišanju. (8) (Tabela 3)

Tabela 3: Poraba zdravil za sistemsko zdravljenje infekcij (skupina J) po podskupinah v Sloveniji v 2009 (povzeto po 8)

Skupina in podskupine	Število receptov	Odstotni delež v številu receptov	Indeks 2009/2008	Vrednost zdravil v EUR	Odstotni delež v vrednosti receptov	Indeks 2009/2008	Povprečna vrednost (EUR) na 1 recept	Število receptov na 1000 prebivalcev
J- zdravila za sistemsko zdravljenje infekcij	1.213.677	100 %	97	18.843.261	100 %	103	15,53	594
J01 - zdravila za sistemsko zdravljenje bakterijskih infekcij	1.154.014	95,1	97	12.352.893	65,6	97	10,70	565
J02 - antimikotiki za sistemsko zdravljenje	29.865	2,5	92	1.207.718	6,4	97	40,44	15
J04 - učinkovine za zdravljenje infekcij z mikobakterijami	1.625	0,1	96	89.297	0,5	97	54,95	1
J05 - zdravila za sistemsko zdravljenje virusnih infekcij	28.115	2,3	118	5.186.838	27,5	121	184,49	14
J06 - imunski serumi in imunoglobulini	5	0,0	45	323	0,0	52	64,60	0
J07 - cepiva	53	0,0	221	6.193	0,0	104	116,85	0

Zdravila za sistemsko zdravljenje bakterijskih infekcij (po ATC klasifikaciji podskupina J01) so bila med vsemi zdravili za sistemsko zdravljenje infekcij tudi v 2009 vodilna skupina zdravil tako po številu receptov (95,1-odstotni delež) kot po vrednosti (65,6-odstotni delež). (8) (Tabela 3)

Glede na leto 2008 se je v letu 2009 zmanjšalo predpisovanje zdravil za sistemsko zdravljenje bakterijskih infekcij v vseh podskupinah z izjemo širokospektralnih penicilinov in antistafilokoknih penicilinov (za laktamaze beta odporni penicilini, katerih edini predstavnik na slovenskem tržišču je kloksacilin), ki so beležili rast ter kombinacije penicilinov z zaviralci laktamaz beta, ki so obdržali enak obseg predpisovanja kot v 2008. (8) (Tabela 4)

Tabela 4: Poraba zdravil za sistemsko zdravljenje bakterijskih infekcij (podskupina J01) po podskupinah v Sloveniji v 2009 (povzeto po 8)

Podskupine	Št. receptov	Indeks 2009/2008	Vrednost zdravil v EUR	Indeks 2009/2008	Povprečna vrednost (EUR) na 1 recept	Št. receptov na 1000 prebivalcev
J01 - zdravila za sistemsko zdravljenje bakterijskih infekcij	1.154.014	97	12.352.893	97	10,70	565
J01A - tetraciklini	73	1	1.398	1	19,15	0
J01C - betalaktamski antibiotiki, penicilini	677.784	101	7.258.016	100	10,71	332
J01CA - širokospektralni penicilini	250.021	103	1.847.301	105	7,39	122
J01CE - penicilini, občutljivi na laktamaze beta	152.840	93	1.999.260	95	13,08	75
J01CF - antistafilokokni penicilini (za laktamaze beta odporni penicilini)	11.853	367	145.559	309	12,28	6
J01CR - kombinacije penicilinov z zaviralci laktamaz beta	263.070	100	3.265.896	98	12,41	129
J01D - drugi betalaktamski antibiotiki	34.015	92	648.521	92	19,07	17
J01E - sulfonamidi in trimetoprim	115.870	95	549.466	107	4,74	57
J01F - makrolidi, linkozamidi in streptogramini	232.722	93	2.255.211	91	9,69	114
J01FA - makrolidni antibiotiki	206.263	93	1.925.392	90	9,33	101
J01FF - piranozidni antibiotiki (linkozamidi)	26.459	90	329.819	98	12,47	13
J01M - kinolonske protimikrobne učinkovine	93.432	98	1.432.386	89	15,33	46
J01E - druge protimikrobne učinkovine	66	87	68.844	78	1.043,09	0

Tudi v letu 2009 so zdravniki med zdravili za sistemsko zdravljenje bakterijskih infekcij predpisali največ receptov iz podskupine beta (β)-laktamskih antibiotikov, penicilinov (58,7-odstotni delež) in od tega največ zdravil, ki vsebujejo kombinacije penicilinov z zaviralci laktamaz beta. Sledila so zdravila iz podskupine širokospektralnih penicilinov. Zdravila s penicilini, občutljivimi za laktamaze beta (edini predstavnik te skupine, ki je bil v prometu je fenoksimetilpenicilin) so predstavljala 22,5-odstotni delež v številu receptov in 27,5-odstotni delež stroškov skupine J01C – beta (β)-laktamski antibiotiki, penicilini. Celokupno so vsi beta (β)-laktamski antibiotiki (podskupini J01C in J01D) predstavljali 75,4-odstotni delež v številu receptov in 77,8-odstotni delež stroškov med antibiotiki (skupno skupine J01A, J01C, J01D, J01F). (8) (Tabela 4)

V skupini zdravil za sistemsko zdravljenje bakterijskih infekcij je bila v 2009 glede porabe močno zastopana tudi skupina makrolidnih antibiotikov, (J01FA), katerih število receptov se sicer z leti nekoliko zmanjšuje. V letu 2009 je bilo za te antibiotike predpisanih za 7 % manj receptov kot v 2008, kar je vrednostno pomenilo padec za 10 %. Najpogosteje so bila predpisana zdravila z azitromicinom in klaritromicinom. (8)

Povprečna vrednost enega recepta za širokospektralni penicilin (7,39 EUR) je bila v letu 2009 nižja od povprečne vrednosti enega recepta za makrolidni antibiotik (9,33 EUR) ali kinolonsko protimikrobno učinkovino (15,33 EUR). Med beta (β)-laktamskimi antibiotiki je bila v 2009 najcenejša izbira širokospektralni penicilin (amoksicilin) (povprečna vrednost enega recepta 7,39 EUR), najdražja pa kombinacija penicilinov z zaviralci laktamaz beta (12,41 EUR). (8)

2. NAMEN DELA

Namen magistrske naloge je bil v slovenskem prostoru preveriti prepoznavanje in zdravljenje bolnikov s preobčutljivostjo za penicilinski antibiotik v anamnezi na treh nivojih: v lekarni, ambulantni družinske medicine in specialistični bolnišnici (Bolnišnica Golnik, KOPA). Z raziskavo smo želeli preveriti vzorec predpisovanja antibiotikov bolnikom s poročilom o preobčutljivosti za penicilinski antibiotik v anamnezi, potem ko jim le-ta s testiranjem ni bila dokazana. Želeli smo posebej oceniti, ali lahko intervencija farmacevta vpliva na boljše prepoznavanje bolnikov s preobčutljivostjo za penicilinski antibiotik.

Naša izhodiščna vprašanja v raziskavi so bila:

- koliko odraslih s predpisanim antibiotikom, ki pridejo v lekarno, je neposrednih uporabnikov predpisanega recepta,
- koliko bolnikov s predpisanim drugim (nebeta (β)-laktamskim) antibiotikom je takšnih, ki imajo preobčutljivost za penicilinski antibiotik,
- ali je bila pri njih preobčutljivost za penicilinski antibiotik dokazana s testiranjem ali gre samo za poročilo o njej v anamnezi,
- ali lahko intervencija farmacevta vpliva na prepoznavanje bolnikov s preobčutljivostjo za penicilinski antibiotik in
- kateri antibiotik so bolniki prejeli v nadaljevanju, potem ko jim na testiranju preobčutljivosti za penicilinski antibiotik le-ta ni bila dokazana.

Preizkusili smo veljavnost naslednjih postavljenih hipotez:

Hipoteza 1: Bolnikom so antibiotiki pogosto predpisani.

Hipoteza 2: Bolnikom se antibiotiki najpogosteje predpišejo za okužbe zgornjih in spodnjih dihal.

Hipoteza 3: Drugi (nebeta (β)-laktamski) antibiotiki se v klinični praksi pogosteje predpisujejo kot beta (β)-laktamski antibiotiki.

Hipoteza 4: Večina odraslih s predpisanim antibiotikom, ki pridejo v lekarno, je neposrednih uporabnikov predpisanega antibiotika.

Hipoteza 5: Bolnikov, ki poročajo, da so preobčutljivi za penicilinski antibiotik, je veliko.

Hipoteza 6: Preobčutljivost za penicilinski antibiotik je redko dokazana s testiranjem.

Hipoteza 7: *Bolnikom, ki jim preobčutljivost za penicilinski antibiotik ni bila dokazana s testiranjem, so v nadaljevanju v večji meri predpisani penicilinski antibiotiki.*

Hipoteza 8: *Intervencija farmacevta vpliva na prepoznavanje bolnikov s preobčutljivostjo za penicilinski antibiotik.*

Hipoteza 9: *Lokacija lekarne vpliva na uspešnost intervencije farmacevta pri prepoznavanju bolnikov s preobčutljivostjo za penicilinski antibiotik.*

Hipoteza 10: *Velikost lekarne vpliva na uspešnost intervencije farmacevta pri prepoznavanju bolnikov s preobčutljivostjo za penicilinski antibiotik.*

Na osnovi rezultatov smo predlagali načine, kako bi lahko farmacevt med svojim vsakdanjim, rutinskim delom pripomogel k boljšemu prepoznavanju in zdravljenju bolnikov s preobčutljivostjo za penicilinski antibiotik.

3. MATERIALI IN METODE

3.1. Materiali

V raziskavo smo vključili farmacevte, bolnike, specialiste družinske medicine in zdravnike v specialistični bolnišnici (Bolnišnica Golnik, KOPA). V raziskavi v lekarnah smo uporabili anketni vprašalnik v Prilogi 2 in informativni listič v Prilogi 3. V specialistični bolnišnici (Bolnišnica Golnik, KOPA) smo pregledali bazo podatkov z rezultati testiranja preobčutljivosti za antibiotike za obdobje 2007-2008. Iz te baze smo med testiranci izbrali tiste z negativnim rezultatom na testiranju preobčutljivosti za penicilinski antibiotik. Z njimi smo po njihovi seznanitvi z raziskavo in privolitvi za sodelovanje v raziskavi ter v sodelovanju s specialisti družinske medicine izvedli anketo po vprašalniku v Prilogi 4.

3.2. Metode

Izvedli smo:

- farmakoepidemiološko raziskavo v lekarnah,
- retrospektivno raziskavo na bolnikih,
- retrospektivno raziskavo na bolnikih v sodelovanju s specialisti družinske medicine in
- prospektivno raziskavo na bolnikih.

Vsako od raziskav, vključno z uporabljenimi metodologijami, podrobneje opisujemo v nadaljevanju. Za vse raziskave smo dobili soglasje Komisije Republike Slovenije za medicinsko etiko (Priloga 5).

3.2.1. Farmakoepidemiološka raziskava v lekarnah

Farmacevti so anketo izvedli na določenem številu zaporednih receptov za antibiotik predpisanih osebam starim nad 18 let. Vprašalnik smo po pošti poslali v izbrane slovenske lekarne (iz seznama Lekarniške zbornice), polovico mestnemu delu in drugo polovico okolici (kraji in vasi). Geografsko smo izbrali lekarne iz naslednjih regij: Gorenjska, osrednja Slovenija, Zasavje in del Dolenjske. Predpostavili smo, da je iz teh regij lažja dostopnost do Bolnišnice Golnik, KOPA, kjer izvajajo testiranja za preobčutljivost za antibiotike. Na del vprašanj je farmacevt neposredno sam odgovoril, del vprašanj pa je zastavil bolniku, kar je bilo jasno označeno tudi na vprašalniku (Priloga 2).

3.2.2. Retrospektivna raziskava na bolnikih

Z bolniki z negativnim rezultatom na testiranju preobčutljivosti za penicilinski antibiotik v obdobju 2007-2008 (iz baze podatkov testiranj preobčutljivosti za antibiotike, ki jo vodijo v Bolnišnici Golnik, KOPA) smo izvedli anketo o uporabi antibiotikov v nadaljevanju, potem ko jim na testiranju niso dokazali preobčutljivosti za penicilinski antibiotik. Ali so jim bili v nadaljevanju predpisani penicilinski antibiotiki ali drugi antibiotiki, smo ugotavljali s primerjavo števila predpisanega posameznega antibiotika (penicilinski antibiotik versus drugi antibiotiki) za izbrane indikacije. Informacija za bolnika o sodelovanju v raziskavi, obrazec za bolnikovo pisno privolitev za sodelovanje v raziskavi in anketni vprašalnik, ki smo ga uporabili, so v Prilogi 4.

3.2.3. Retrospektivna raziskava na bolnikih v sodelovanju s specialisti družinske medicine

V primeru, da izbrani bolniki sami niso podali podatkov (kot opisano zgoraj), smo po njihovi predhodni pisni privolitvi (Priloga 4) za sodelovanje in posredovanje teh podatkov nadalje zaprosili njihove osebne zdravnike (specialiste družinske medicine). Imena osebnih zdravnikov (specialistov družinske medicine) smo za izbrane bolnike poiskali v BIRPIS bazi Bolnišnice Golnik, KOPA.

3.2.4. Prospektivna raziskava na bolnikih

V okviru raziskave v lekarnah je farmacevt tistim bolnikom, ki so poročali o preobčutljivosti za penicilinski antibiotik, a jim le-ta ni bila dokazana s testiranjem, posredoval informacijo o možnosti testiranja v Bolnišnici Golnik, KOPA. Informacijo jim je podal v obliki informativnega lističa (Priloga 3) s podatkom, da ga lahko na testiranje tja z napotnico napoti njegov osebni zdravnik. Na lističu je bil tudi kratek vprašalnik, ki ga je zdravnik izpolnil v sodelovanju z bolnikom in ga priložil napotnici. Na lističu sta bila navedena tudi e-naslov in brezplačna telefonska številka, prek katerih se je lahko bolnik dogovoril za termin za testiranje. Sledljivost bolnikov, ki so se naročili na testiranje iz te raziskave po intervenciji farmacevta, smo zagotovili s kodo (oznako), ki je bila navedena na informativnem lističu in jo je bolnik ob naročilu tudi navedel. Hkrati je vir naročila dodatno preverila medicinska sestra, ki običajno sprejema naročila. Kako uspešna je bila intervencija farmacevta pri prepoznavanju bolnikov s preobčutljivostjo za penicilinski antibiotik, smo ugotavljali s primerjavo števila informativnih lističev, ki so jih bolnikom

predali farmacevti v lekarni med izvedbo ankete (v sklopu prej opisane farmakoepidemiološke raziskave), s številom bolnikov, ki so se prek te informacije potem tudi dejansko naročili na testiranje v Bolnišnici Golnik, KOPA.

3.3. Statistična analiza podatkov in postavitev hipotez

Za statistično analizo podatkov smo uporabili programski paket SPSS (Statistical Package for the Social Sciences ver. 13). Za primarne podatke smo uporabili podatke, ki smo jih zbrali v naših raziskavah prek izvedenih anket v lekarnah in na bolnikih. Za sekundarne podatke smo uporabili dostopne literaturne podatke. Pridobljene podatke in hipoteze smo opisno (deskriptivno) in inferenčno analizirali oz. preverili. Za ugotavljanje statistično pomembnih razlik med različnimi spremenljivkami smo pri 5 % stopnji tveganja uporabili enostranski in dvostranski neparametrični binomski test.

4. REZULTATI

Rezultate predstavljamo glede na vrsto izvedene raziskave v treh sklopih, in sicer:

- **rezultati farmakoepidemiološke raziskave v lekarnah,**
- **rezultati raziskav na bolnikih z negativnim rezultatom na testiranju za preobčutljivost za penicilinske antibiotike,** ki vključujejo rezultate:
 - retrospektivne raziskave na bolnikih,
 - retrospektivne raziskave na bolnikih v sodelovanju s specialisti družinske medicine,
- **rezultati prospektivne raziskave na bolnikih.**

4.1. Farmakoepidemiološka raziskava v lekarnah

4.1.1. Podatki o lekarnah

V raziskavi je sodelovalo 21 lekarn od načrtovanih 25 (odziv = $21/25 = 84\%$). Načrtovali smo 20 anket na eno lekarno ($n = 25 \times 20 = 500$), dobili pa smo 441 (odziv = $441/500 = 88,2\%$) izpolnjenih anket. Nekatere vključene lekarne so izvedle več kot 20 anket. V končno statistično analizo smo vključili 435 pravilno izpolnjenih anket, 6 anket pa smo posebej opisali kot primere v točki 5.2.

Tabela 5: Velikost populacije bolnikov v farmakoepidemiološki raziskavi v lekarnah

Število pridobljenih anket	→	441
----------------------------	---	-----

Število anket vključenih v statistično analizo	→	435
--	---	-----

4.1.1.1. Velikost vključenih lekarn

Glede na pridobljene podatke v raziskavi smo lekarne po velikosti grupirali v naslednje tri skupine:

- majhne: 1–4 zaposleni,
- srednje: 5–8 zaposlenih in
- velike: > 9 zaposlenih.

Upoštevajoč te velikostne skupine je bila polovica vseh anket izvedena v majhnih lekarnah, 29,2 % v srednje velikih in 21 % v velikih lekarnah (Tabela 6). Za 20 anket podatka o velikosti lekarne, kjer so bile ankete izvedene, ni bilo na voljo.

Tabela 6: *Velikost vključenih lekarn*

Velikost lekarne	št. odgovorov	odstotek (%)	veljavni odstotek (%)
majhna (1-4 zaposleni)	207	47,6	49,9
srednja (5-8 zaposlenih)	121	27,8	29,2
velika (> 9 zaposlenih)	87	20,0	21,0
Skupaj veljavni odgovori	415	95,4	100,0
ni podatka	20	4,6	
Skupaj	435	100,0	

4.1.1.2. Lokacija vključenih lekarn

Glede na njihovo lokacijo je bilo v raziskavo vključenih 10 mestnih lekarn (Domžale, Jesenice, Kamnik, Kranj (3), Litija, Ljubljana, Škofja Loka, Trbovlje), 9 krajevnih lekarn (Tržič, Radomlje, Žiri, Bohinjska Bistrica, Železniki, Trebnje, Šenčur, Lesce, Medvode) in 1 vaška lekarna (Preddvor), pri 1 lekarni pa ni bilo podatka o lokaciji lekarne. Kriterije za kategorizacijo lokacij »mesto«, »kraj«, »vas« smo postavili na osnovi števila prebivalcev (vir: Statistični urad RS; podatki na dan 30. 6. 2010).

Več kot polovica vseh anket je bila izvedena v mestnih lekarnah, sledile so krajevne lekarne, le manjši del anket pa je bil izveden v vaških lekarnah (Tabela 7). Za 20 anket podatka o lokaciji lekarne, kjer so bile ankete izvedene, ni bilo na voljo.

Tabela 7: Lokacija vključenih lekarn

Lokacija lekarne	št. odgovorov	odstotek (%)	veljavni odstotek (%)
mesto	229	52,6	55,2
kraj	166	38,2	40,0
vas	20	4,6	4,8
Skupaj veljavni odgovori	415	95,4	100,0
ni podatka	20	4,6	
Skupaj	435	100,0	

4.1.2. Podatki o bolnikih

Farmacevti so v lekarnah anketo izvedli na določenem številu zaporednih receptov za antibiotik predpisanih osebam starim nad 18 let. Analizo pridobljenih podatkov o bolnikih podajamo v nadaljevanju.

4.1.2.1. Neposredni uporabnik predpisanega antibiotika

V večini, več kot 81 %, primerov so bili odrasli, ki so prišli v lekarno z receptom za antibiotik, neposredni uporabniki antibiotika. (Tabela 8)

Tabela 8: Neposredni uporabnik predpisanega antibiotika

Neposredni uporabnik predpisanega antibiotika	št. odgovorov	odstotek (%)
da	355	81,6
ne	80	18,4
Skupaj	435	100,0

Farmacevti v lekarnah so pod oznako antibiotik šteli antibiotike v širšem pomenu, kar pomeni, da so poleg antibiotikov po ATC klasifikaciji navajali v nekaterih primerih tudi druge protimikrobne učinkovine, kot so kinoloni, sulfonamid in trimetoprim. Pri vseh nadaljnjih predstavitev rezultatov naše raziskave izraz antibiotik tako označuje poleg antibiotikov v ožjem pomenu (po ATC klasifikaciji) še nekatere druge protimikrobne učinkovine kot so kinoloni, sulfonamid in trimetoprim, razen če nismo drugače navedli.

4.1.2.2. Vrsta predpisanega antibiotika

V skoraj dveh tretjinah primerov je bil bolniku, ki je bil neposredni uporabnik antibiotika, predpisan beta (β)-laktamski antibiotik. (Tabela 9)

Tabela 9: Vrsta predpisanega antibiotika

Vrsta predpisanega antibiotika	št. odgovorov	odstotek (%)
beta (β)-laktamski	231	65,1
drug antibiotik	124	34,9
Skupaj	355	100,0

Med drugimi antibiotiki so bili bolnikom največkrat predpisani makrolidni antibiotiki. (Tabela 10)

Tabela 10: Vrsta predpisanega drugega antibiotika

Vrsta predpisanega drugega antibiotika	št. odgovorov	odstotek (%)
makrolidi	77	62,1
tetraciklini	4	3,2
linkozamidi	10	8,1
kinoloni	28	22,6
sulfonamidi, trimetoprim	3	2,4
neimenovani	2	1,6
Skupaj	124	100,0

Če v skupini predpisanih antibiotikov štejemo zgolj antibiotike v ožjem pomenu po ATC klasifikaciji, so le-ti predstavljali večinski delež vseh predpisanih protimikrobnih zdravil. Delež beta (β)-laktamskih antibiotikov je predstavljal v tem primeru še večji delež med predpisanimi antibiotiki. (Tabela 11)

Tabela 11: Vrsta predpisanega antibiotika skladno z ATC klasifikacijo (kot drugi antibiotiki so upoštevani le makrolidi, tetraciklini in linkozamidi)

Vrsta predpisanega antibiotika	št. odgovorov	odstotek (%)	odstotek antibiotikov skladno z ATC klasifikacijo
beta (β)-laktamski	231	65,1	71,7
drug antibiotik	91	25,6	28,3
Skupaj antibiotiki po ATC klasifikaciji	322	90,7	100
druge protimikrobne učinkovine	31	8,7	
neimenovani drug antibiotik	2	0,6	
Skupaj	355	100	

4.1.2.3. Alergija za penicilin (beta (β)-laktamski antibiotik)

V primeru, da je bil bolniku, neposrednemu uporabniku antibiotika, predpisan drug antibiotik, je farmacevt bolnika vprašal, ali ima alergijo za penicilin (beta (β)-laktamski antibiotik).

Bolniki, neposredni uporabniki antibiotika, ki jim je bil predpisan drug antibiotik, so v eni petini primerov poročali, da imajo alergijo za penicilin (beta (β)-laktamski antibiotik). (Tabela 12)

Tabela 12: Alergija za penicilin (beta (β)-laktamski antibiotik)

Alergija za penicilin (beta (β)-laktamski antibiotik)	št. odgovorov	odstotek (%)
da	26	21,0
ne	98	79,0
Skupaj	124	100,0

4.1.2.4. Alergija za penicilin (beta (β)-laktamski antibiotik) dokazana s testiranjem

Če je bolnik, neposredni uporabnik antibiotika, poročal, da mu je predpisan drug antibiotik zaradi alergije za penicilin (beta (β)-laktamski antibiotik), je farmacevt bolnika dalje vprašal, ali je alergija za penicilin (beta (β)-laktamski antibiotik) dokazana s testiranjem.

Skoraj tri četrtine bolnikov, ki so poročali, da imajo alergijo za penicilin (beta (β)-laktamski antibiotik) je odgovorilo, da alergija pri njih ni bila dokazana s testiranjem. (Tabela 13)

Tabela 13: Alergija za penicilin (beta (β)-laktamski antibiotik) dokazana s testiranjem

Alergija za penicilin (beta (β)-laktamski antibiotik) dokazana s testiranjem	št. odgovorov	odstotek (%)
da	7	26,9
ne	19	73,1
Skupaj	26	100,0

4.1.2.5. Intervencija farmacevta

Po protokolu raziskave je farmacevt vsem bolnikom, ki so poročali, da imajo alergijo za penicilinski antibiotik, a ta ni bila dokazana s testiranjem, posredoval informacijo o možnosti testiranja v Bolnišnici Golnik, KOPA v obliki informativnega lističa s podatkom, da jih lahko na testiranje tja z napotnico napoti njihov osebni zdravnik.

Farmacevti so v naši raziskavi med 124 bolniki, ki jim je bil predpisan drug (nebeta (β)-laktamski) antibiotik skupaj prepoznali 15,3 % takih, ki so poročali, da imajo alergijo za penicilinski (beta (β)-laktamski antibiotik, a le-ta ni bila dokazana s testiranjem, zato so jim posredovali informativni listič o možnosti testiranja v Bolnišnici Golnik, KOPA.

Če normiramo število prepoznanih bolnikov (predanih informativnih lističev) na 1 lekarno (mestno, krajevno ali vaško), nobena od lekarn po lokaciji številčno ne odstopa glede uspešnosti prepoznavanja bolnikov (predaje informativnih lističev). (Tabela 14)

Tabela 14: Prepoznavanje bolnikov, ki so poročali, da imajo alergijo za penicilinski antibiotik, a le-ta ni bila dokazana s testiranjem, glede na lokacijo lekarne

Lokacija lekarne	št. lekarn	št. vseh bolnikov	št. bolnikov, ki jim je bil predpisan drug (nebeta (β)- laktamski) antibiotik	št. predanih informativnih lističev	odstotek predanih inform. lističev** (%)	št. predanih informativnih lističev na 1 lekarno
mesto	10	229	68	10	14,7	1
kraj	9	166	51	8	15,6	0,9
vas	1	20	3	1	33,3	1
Skupaj	20	415	122*	19		

* skupno število bolnikov, ki jim je bil predpisan drug (nebeta (β)-laktamski) antibiotik, je bilo v raziskavi sicer 124, a pri 2 bolnikih podatek o lokaciji lekarne ni bil na voljo

** odstotek je za vsako kategorijo lekarn (mesto, kraj, vas) izračunan na osnovi števila bolnikov, ki jim je bil predpisan drug (nebeta (β)-laktamski) antibiotik

Tudi če primerjamo prepoznavanje med mestnimi in nemestnimi lekarnami (združene krajevne in vaške lekarne), nobena od lekarn številčno ne odstopa glede uspešnosti prepoznavanja bolnikov (predaje informativnih lističev) na 1 lekarno. (Tabela 15)

Tabela 15: Prepoznavanje bolnikov, ki so poročali, da imajo alergijo za penicilinski antibiotik, a le-ta ni bila dokazana s testiranjem, glede na lokacijo lekarne – mesto v primerjavi z »kraj + vas«

Lokacija lekarne	št. lekarn	št. vseh bolnikov	št. bolnikov, ki jim je bil predpisan drug (nebeta (β)- laktamski) antibiotik	št. predanih informativnih lističev	odstotek predanih inform. lističev** (%)	št. predanih informativnih lističev na 1 lekarno
mesto	10	229	68	10	14,7	1
kraj + vas	10	186	54	9	16,7	0,9
Skupaj	20	415	122*	19		

* skupno število bolnikov, ki jim je bil predpisan drug (nebeta (β)-laktamski) antibiotik, je bilo v raziskavi sicer 124, a pri 2 bolnikih podatek o lokaciji lekarne ni bil na voljo

** odstotek je za vsako kategorijo lekarn (mesto, kraj +vas) izračunan na osnovi števila bolnikov, ki jim je bil predpisan drug (nebeta (β)-laktamski) antibiotik

Če ocenimo farmacevtovo prepoznavanje bolnikov, ki so poročali, da imajo alergijo za penicilinski antibiotik, a le-ta ni bila dokazana s testiranjem, še glede na velikost vključenih lekarn, so bile na posamezno lekarno (gledano številčno) najuspešnejše v prepoznavanju velike lekarne, srednje in majhne lekarne pa so si bile po uspešnosti enake. (Tabela 16)

Tabela 16: Prepoznavanje bolnikov, ki so poročali, da imajo alergijo za penicilinski antibiotik, a le-ta ni bila dokazana s testiranjem, glede na velikost lekarne

Velikost lekarne	št. lekarn	št. vseh bolnikov	št. bolnikov, ki jim je bil predpisan drug (nebeta (β)-laktamski) antibiotik	št. predanih inform. lističev	odstotek predanih inform. lističev** (%)	št. predanih inform. lističev na 1 lekarno
majhna (1-4 zaposleni)	11	207	60	9	15,0	0,8
srednja (5-8 zaposlenih)	6	121	36	5	13,9	0,8
velika (> 9 zaposlenih)	3	87	26	5	19,2	1,7
Skupaj	20	415	122*	19		

* skupno število bolnikov, ki jim je bil predpisan drug (nebeta (β)-laktamski) antibiotik, je bilo v raziskavi sicer 124, a pri 2 bolnikih podatek o velikosti lekarne ni bil na voljo

** odstotek je za vsako kategorijo lekarn (majhna, srednja, velika) izračunan na osnovi števila bolnikov, ki jim je bil predpisan drug (nebeta (β)-laktamski) antibiotik

4.1.2.6. Zadnji čas jemanja antibiotika

67,6 % bolnikov je jemalo antibiotik pred enim letom ali več. Vsaj dvakrat v letu je nazadnje jemalo antibiotik 32,5 % bolnikov. (Tabela 17)

Tabela 17: Zadnji čas jemanja antibiotika

Zadnji čas jemanja antibiotika	št. odgovorov	odstotek (%)	veljavni odstotek (%)
pred 1 mesecem	54	12,4	15,3
pred 2-3 meseci	33	7,6	9,3
pred 6 meseci	28	6,4	7,9
pred 1 letom	37	8,5	10,4
pred več kot 1 letom	202	46,4	57,1
Skupaj veljavni odgovori	354	81,4	100,0
ni podatka	81	18,6	
Skupaj	435	100,0	

4.2. Raziskava na bolnikih z negativnim rezultatom na testiranju za preobčutljivost za penicilinske antibiotike

- Retrospektivna raziskava na bolnikih**

Anketo smo po pošti poslali izbranim 231 bolnikom z negativnim rezultatom na testiranju za preobčutljivost za penicilinske antibiotike (Tabela 18). Na anketo nam je odgovorilo 118 bolnikov (51 %), ki so po testiranju v Bolnišnici Golnik, KOPA, v nadaljevanju za zdravljenje prejeli antibiotik.

- Retrospektivna raziskava na bolnikih v sodelovanju s specialisti družinske medicine**

V primeru, da izbrani bolniki sami niso vedeli oz. znali podati podatkov v anketi, smo po njihovi predhodni pisni privolitvi za sodelovanje in posredovanje teh podatkov nadalje zaprosili njihove osebne zdravnike (specialiste družinske medicine). Takih bolnikov je bilo 31. Izmed njih so nam njihovi osebni zdravniki (specialisti družinske medicine) posredovali podatke za 14 bolnikov.

Skupno število bolnikov, ki smo jih vključili v statistično analizo retrospektivne raziskave, je bilo na koncu 132 (118 + 14). (Tabela 18) Rezultate statistične analize podrobneje podajamo v nadaljevanju.

Tabela 18: Izbor populacije bolnikov, vključenih v retrospektivno raziskavo

Baza bolnikov Bolnišnice Golnik, KOPA za obdobje 2007- 2008	329
Izveden samo test preobčutljivosti za nepenicilinske antibiotike	57
Izveden samo test preobčutljivosti za penicilinske antibiotike	200
Izveden test preobčutljivosti za penicilinske in nepenicilinske antibiotike	72
Naša baza (bolniki testirani za preobčutljivost za penicilinske antibiotike)	272
Dokazana preobčutljivost za penicilinske antibiotike	22
Dokazana preobčutljivost za nepenicilinske antibiotike	1
Ni dokazana preobčutljivost za penicilinske antibiotike, a vseeno odsvetovana uporaba	12
Napačni vnos bolnikov v bazo*	6
Bolniki z negativnim rezultatom na testiranju za preobčutljivost za penicilinske antibiotike vključeni v raziskavo	231
Bolniki z negativnim rezultatom na testiranju za preobčutljivost za penicilinske antibiotike vključeni v raziskavo, ki niso odgovorili na anketo ali pa v času po testiranju niso jemali antibiotika	82
Bolniki, za katere nam podatke njihovi osebni zdravniki (specialisti družinske medicine) niso posredovali (retrospektivna raziskava na bolnikih v sodelovanju z zdravniki specialisti družinske medicine)	17
Bolniki z negativnim rezultatom na testiranju za preobčutljivost za penicilinske antibiotike vključeni v statistično analizo	132
Bolniki, ki so nam sami posredovali podatke (retrospektivna raziskava na bolniki)	118
Bolniki, za katere so nam podatke posredovali njihovi osebni zdravniki (specialisti družinske medicine) (retrospektivna raziskava na bolnikih v sodelovanju z zdravniki specialisti družinske medicine)	14

* pod isto identifikacijsko številko navedena dva bolnika, napaka v imenu ali priimku (dvojni vnos) ali naslovu bolnika

4.2.1. Zadnji čas jemanja antibiotika

Med bolniki z negativnim rezultatom na testiranju za preobčutljivost za penicilinske antibiotike v Bolnišnici Golnik, KOPA v obdobju 2007-2008, ki so v nadaljevanju (po testiranju) prejeli antibiotik, je 61,4 % bolnikov prejelo nazadnje antibiotik pred 1 letom ali manj. (Tabela 19)

Tabela 19: Zadnji čas jemanja antibiotika

Zadnji čas jemanja antibiotika	št. odgovorov	odstotek (%)
pred 1 mesecem	26	19,7
pred 2-3 meseci	22	16,7
pred 6 meseci	14	10,6
pred 1 letom	19	14,4
pred več kot 1 letom	51	38,6
Skupaj	132	100,0

V raziskavi so bolniki pod oznako antibiotik šteli antibiotike v širšem pomenu, kar pomeni, da so poleg antibiotikov po ATC klasifikaciji navajali v nekaterih primerih tudi druge protimikrobne učinkovine, kot so kinoloni, sulfonamid in trimetoprim. Pri vseh nadaljnjih predstavitev rezultatov izraz antibiotik tako označuje poleg antibiotikov v ožjem pomenu (po ATC klasifikaciji) še nekatere druge protimikrobne učinkovine kot so kinoloni, sulfonamid in trimetoprim, razen če nismo drugače navedli.

4.2.2. Indikacija za predpis antibiotika

Največkrat, v več kot polovici vseh primerov, je bil bolnikom z negativnim rezultatom na testiranju za preobčutljivost za penicilinske antibiotike v nadaljevanju predpisan antibiotik za okužbo (zgornjih in spodnjih) dihal. (Tabela 20)

Tabela 20: Indikacija za predpis antibiotika

Indikacija za predpis antibiotika	št. odgovorov	odstotek (%)
okužba zgornjih dihal	55	41,7
okužba spodnjih dihal	13	9,8
okužba ušesa	8	6,1
okužba kože	15	11,4
okužba sečil	25	18,9
drugo	16	12,1
Skupaj	132	100,0

4.2.3. Vrsta predpisanega antibiotika

V več kot polovici primerov je bil bolnikom z negativnim rezultatom na testiranju za preobčutljivost za penicilinske antibiotike v nadaljevanju predpisan drug antibiotik in ne penicilinski antibiotik. (Tabela 21)

Tabela 21: Vrsta predpisanega antibiotika glede na indikacijo

Indikacija za predpis antibiotika	št. odgovorov	penicilinski antibiotiki (odstotek)	drugi antibiotiki (odstotek)
okužba zgornjih dihal	55	29 (52,7 %)	26 (47,3 %)
okužba spodnjih dihal	13	4 (30,7 %)	9 (69,3 %)
okužba ušesa	8	5 (62,5 %)	3 (37,5 %)
okužba kože	15	6 (40,0 %)	9 (60,0 %)
okužba sečil	25	4 (16,0 %)	21 (84,0 %)
drugo	16	10 (62,5 %)	6 (37,5 %)
Skupaj (odstotek %)	132 (100,0 %)	58 (43,9 %)	74 (56,1 %)

Če podrobneje primerjamo vrsto predpisanega antibiotika glede na indikacijo, so bili drugi antibiotiki v večji meri kot penicilinski antibiotiki predpisani bolnikom (z negativnim rezultatom na testiranju za preobčutljivost za penicilinske antibiotike) za okužbe spodnjih dihal, kože in sečil. (Tabela 21) Med drugimi antibiotiki so bolniki največkrat prejeli makrolidne antibiotike. (Tabela 22)

Tabela 22: Vrsta predpisane drugega antibiotika glede na indikacijo

vrsta antibiotika	Indikacija za predpis antibiotika					
	okužba zgornjih dihal (odstotek)	okužba spodnjih dihal (odstotek)	okužba ušesa (odstotek)	okužba kože (odstotek)	okužba sečil (odstotek)	drugo (odstotek)
makrolidi	25 (96,1 %)	7 (77,8 %)	3 (100%)	4 (44,4 %)	3 (14,3 %)	2 (33,3 %)
cefalosporini		1 (11,1 %)		2 (22,2 %)	3 (14,3 %)	
tetraciklini				1 (11,1 %)		
linkozamidi				1 (11,1 %)		1 (16,7 %)
kinoloni		1 (11, 1%)			4 (19,0 %)	2 (33,3 %)
sulfonamidi, trimetoprim	1 (3,9 %)				11 (52,4 %)	
neimenovani				1 (11,1 %)		1 (16,7 %)
	26 (100 %)	9 (100 %)	3 (100 %)	9 (100 %)	21 (100 %)	6 (100 %)

Če v skupini predpisanih antibiotikov štejemo zgolj antibiotike v ožjem pomenu po ATC klasifikaciji, se razmerje med penicilinskimi in drugimi antibiotiki spremeni v prid penicilinskih antibiotikov (52,2 % vs 47,8 %). (Tabela 23)

Tabela 23: Vrsta predpisanega antibiotika glede na indikacijo skladno z veljavno ATC klasifikacijo (kot drugi antibiotiki so upoštevani le makrolidi, cefalosporini, tetraciklini in linkozamidi)

Indikacija za predpis antibiotika	št. odgovorov	penicilinski antibiotiki (odstotek)	drugi antibiotiki (odstotek)
okužba zgornjih dihal	54	29 (53,7 %)	25 (46,3 %)
okužba spodnjih dihal	12	4 (33,3 %)	8 (66,7 %)
okužba ušesa	8	5 (62,5 %)	3 (37,5 %)
okužba kože	14	6 (42,9 %)	8 (57,1 %)
okužba sečil	10	4 (40,0 %)	6 (60,0 %)
drugo	13	10 (76,9 %)	3 (23,1 %)
Skupaj (odstotek %)	111 (100,0 %)	58 (52,2 %)	53 (47,8%)

4.3. Prospektivna raziskava na bolnikih

Od 19 bolnikov, ki so od farmacevta v lekarni prejeli informativni listič o možnosti testiranja v Bolnišnici Golnik, KOPA, se je na testiranje v Bolnišnico Golnik javil 1 bolnik, kar predstavlja 5,3-odstotno uspešnost intervencije farmacevta (Tabela 24).

Tabela 24: Uspešnost intervencije farmacevta

Uspešnost intervencije farmacevta	št. odgovorov	odstotek (%)
realizirano naročilo na testiranje	1	5,3
nerealizirano naročilo na testiranje	18	94,7
Skupno število intervencij*	19	100,0

* intervencija – farmacevt je bolnikom, ki so poročali, da imajo alergijo za penicilinski antibiotik, a le-ta ni bila dokazana s testiranjem, posredoval informativni listič o možnosti testiranja v Bolnišnici Golnik, KOPA

5. RAZPRAVA

V magistrski nalogi smo v slovenskem prostoru preverili prepoznavanje in zdravljenje bolnikov s preobčutljivostjo za penicilinski antibiotik v anamnezi na treh nivojih: v lekarni, ambulantni družinske medicine in specialistični bolnišnici (Bolnišnica Golnik, KOPA). Preverili smo vzorec predpisovanja antibiotikov bolnikom s poročilom o preobčutljivosti za penicilinski antibiotik v anamnezi, potem ko jim le-ta s testiranjem ni bila dokazana. Ocenili smo, ali lahko intervencija farmacevta vpliva na boljše prepoznavanje bolnikov s preobčutljivostjo za penicilinski antibiotik. Predlagali smo načine, kako bi lahko farmacevt med svojim vsakdanjim, rutinskim delom pripomogel k prepoznavanju in zdravljenju bolnikov s preobčutljivostjo za penicilinski antibiotik.

Pod oznako antibiotik so farmacevti in bolniki v naši raziskavi šteli antibiotike v širšem pomenu, kar pomeni, da so poleg antibiotikov po ATC klasifikaciji navajali v nekaterih primerih tudi druge protimikrobne učinkovine, kot so kinoloni, sulfonamid in trimetoprim. Te učinkovine so med predpisanimi antibiotiki predstavljale manjši delež: v raziskavi v lekarnah 8,7-odstotni, v raziskavi na bolnikih pa 14,6-odstotni delež. Večinski delež so tako v obeh raziskavah predstavljali antibiotiki definirani skladno z ATC klasifikacijo. Pri vseh nadaljnjih navedbah rezultatov iz naših raziskav smo zato navajali termin antibiotik, razen če nismo drugače navedli.

5.1. Preveritev hipotez

Preverili smo 10 postavljenih hipotez.

Hipoteza 1: Bolnikom so antibiotiki pogosto predpisani.

Zanimala nas je pogostost prepisovanja antibiotikov pri naključno izbranih odraslih (starost nad 18 let) bolnikih.

Po statističnih podatkih IVZ je bila v letu 2009 v Sloveniji ambulantna poraba zdravil za sistemsko zdravljenje bakterijskih infekcij (protimikrobnih zdravil) 14,29 DDD/1000 prebivalcev/dan, od tega samo za antibiotike 11,84 DDD/1000 prebivalcev/dan. (8) To bi pomenilo, da povprečno 1,4 % prebivalcev v Sloveniji prejema 1 DDD protimikrobnih zdravil oz. 1,2 % prebivalcev 1 DDD antibiotikov ambulantno vsak dan. V tem primeru gre za skupno povprečno porabo, v klinični praksi pa vemo, da so med porabniki

protimikrobnih učinkovin oz antibiotikov razlike: nekateri jih jemljejo samo enkrat, drugi pa večkrat v letu. Tako je DDD poraba protimikrobnih učinkovin oz. antibiotikov na posameznika različna in je odvisna od frekvenca jemanja teh zdravil. Podatkov o njihovi uporabi glede na frekvenco jemanja v enem letu v Sloveniji nismo našli, smo pa v literaturi našli podatke v raziskavi izvedeni na Madžarskem. Pokazala je, da je na letnem nivoju največ bolnikov (47,4 %) jemalo antibiotik enkrat na leto, 23,2 % dvakrat, 12,5 % trikrat, 6,7 % štirikrat, 10,2 % pa petkrat ali večkrat. (38)

V naši raziskavi smo ugotovili, da je 42,9 % vseh bolnikov, neposrednih uporabnikov predpisanega antibiotika, nazadnje jemalo antibiotik v obdobju 1 leta ali manj. Med njimi je bil večji del (75,7 %) tistih, ki so jemali antibiotik več kot enkrat letno. Če primerjamo te podatke z rezultati raziskave na Madžarskem, lahko zaključimo, da je bila na letnem nivoju naša populacija bolnikov večji porabnik antibiotikov (75,7 % vs 52,6 % v deležu bolnikov, ki so jemali antibiotik več kot enkrat letno).

Sklep 1: Hipotezo 1 smo na osnovi razpoložljivih podatkov potrdili.

Hipoteza 2: Bolnikom se antibiotiki najpogosteje predpišejo za okužbe zgornjih in spodnjih dihal.

V raziskavi bolnikov z negativnim rezultatom na testiranju za preobčutljivost za penicilinski antibiotik nas je zanimalo, za katero indikacijo jim je bil v nadaljevanju po testiranju nazadnje predpisan antibiotik. Po literaturnih podatkih o predpisovanju antibiotikov v Sloveniji se antibiotiki najpogosteje, v več kot 60 % primerov predpisa antibiotika, predpišejo za okužbe (zgornjih in spodnjih) dihal. (4) Predpostavili smo, da bomo enako dokazali tudi v naši raziskavi.

Kljub temu, da v naši raziskavi odstotek bolnikov z negativnim rezultatom na testiranju za preobčutljivost za penicilinski antibiotik, ki so nazadnje vzeli antibiotik zaradi okužbe (zgornjih in spodnjih) dihal, statistično ni značilno večji od 60 % (enostranski neparametrični binomski test, $p = 0,971$), je bil številčno večji v primerjavi z drugimi indikacijami. Pri tem velja izpostaviti, da so bili v našo raziskavo vključeni izbrani odrasli bolniki z negativnim rezultatom na testiranju za preobčutljivost za penicilinski antibiotik in ne splošna populacija (otroci in odrasli), ki je zajeta v literaturni podatek.

Sklep 2: Hipotezo 2 smo potrdili.

Hipoteza 3: Drugi (nebeta (β)-laktamski) antibiotiki se v klinični praksi pogosteje predpisujejo kot beta (β)-laktamski antibiotiki.

Zanimal nas je vzorec predpisovanja antibiotikov v klinični praksi predvsem z vidika primerjave deleža drugih (nebeta (β)-laktamskih) antibiotikov in deleža beta (β)-laktamskih antibiotikov.

Rezultati naše raziskave v lekarnah so pokazali, da se drugi (nebeta (β)-laktamski) antibiotiki predpisujejo manj pogosto kot beta (β)-laktamski antibiotiki (34,9 % vs 65,1 % primerov). V sklop drugih (nebeta (β)-laktamskih) antibiotikov so farmacevti šteli antibiotike v širšem pomenu (v skupino so šteli tudi nekatere druge protimikrobne učinkovine, kot na primer kinolone, sulfonamide in trimetoprim, v nekaterih primerih pa niso opredelili točno vrste drugega antibiotika). Če v sklop drugih antibiotikov strogo po ATC klasifikaciji štejemo le antibiotike, je delež predpisanih drugih (nebeta (β)-laktamskih) antibiotikov še manjši v primerjavi z beta (β)-laktamski antibiotiki (28,3 % vs 71,7 % primerov).

Tudi statistična analiza je potrdila naše zaključke: če smo za mejo »pogosteje« postavili, da je to v več kot 50 % primerov, odstotek predpisanih drugih (nebeta (β)-laktamskih) antibiotikov pri bolnikih v lekarni ni statistično značilno večji od 50 % (enostranski neparametrični binomski test, $p > 0,999$).

Naš rezultat sovпада s podatkom o porabi antibiotikov v klinični praksi v Sloveniji v 2009. (8) Po teh podatkih je bilo med vsemi zdravili za sistemsko zdravljenje bakterijskih infekcij največ (61,7 %) receptov izdanih za beta (β)-laktamske antibiotike (penicilini in drugi beta (β)-laktamski antibiotiki). Če se omejimo samo na podskupino antibiotikov v ožjem pomenu (skladno z ATC klasifikacijo), je bilo v 2009 med vsemi recepti za antibiotike 75,4 % receptov izdanih za beta (β)-laktamske antibiotike (penicilini in drugi beta (β)-laktamski antibiotiki).

Sklep 3: Hipotezo 3 smo ovrgli.

Hipoteza 4: Večina odraslih s predpisanim antibiotikom, ki pridejo v lekarno, je neposrednih uporabnikov predpisanega recepta.

Zanimalo nas je, ali uporabniki sami pridejo v lekarno po predpisan antibiotik. Večina (več kot 81 %) odraslih s predpisanim antibiotikom je bila v naši raziskavi v lekarni neposredni uporabnik predpisanega antibiotika. S tem smo dobili potrditev, da imajo farmacevti v

lekarni pred seboj pravo tarčno skupino za možen razvoj in implementacijo programa farmacevtske skrbi tudi za zdravljenje z antibiotiki.

Sklep 4: Hipotezo 4 smo potrdili.

Hipoteza 5: Bolnikov, ki poročajo, da so preobčutljivi za penicilinski antibiotik, je veliko.

Zanimalo nas je, koliko bolnikov s predpisanim drugim antibiotikom je takšnih, ki poročajo, da imajo preobčutljivost za penicilinski antibiotik. Po literaturnih podatkih eden od 10 bolnikov poroča, da ima preobčutljivost za penicilin. (25)

V naši raziskavi je bilo med bolniki, neposrednimi uporabniki antibiotika, ki jim je bil predpisan drug antibiotik, 21 % takšnih, ki so poročali, da imajo alergijo za penicilin (beta (β)-laktamski antibiotik). Ta odstotek je statistično značilno večji od 10 % (enostranski neparametrični binomski test, $p < 0,001$).

Sklep 5: Hipotezo 5 smo potrdili.

Hipoteza 6: Preobčutljivost za penicilinski antibiotik je redko dokazana s testiranjem.

Pri bolnikih, ki so v anketi v lekarni poročali, da so preobčutljivi za penicilinski antibiotik, nas je nadalje zanimalo, pri koliko od njih je bila preobčutljivost za penicilinski antibiotik dokazana s testiranjem. Literaturni podatki navajajo, da je preobčutljivost za penicilinski antibiotik dokazana v manj kot 10 % primerov. (9, 11) Od bolnikov, ki so v raziskavi poročali, da so preobčutljivi za penicilinski antibiotik, jih je manjši del (26,9 %) potrdilo, da je bila pri njih preobčutljivost za penicilinski antibiotik dokazana s testiranjem. Ta odstotek sicer statistično ni značilno manjši od literaturnega podatka (enostranski neparametrični binomski test, $p = 0,988$), a je še vedno v naši raziskavi bilo kar 2,7-krat več tistih, ki so trdili, da so preobčutljivi za penicilinski antibiotik, a pri njih preobčutljivost s testiranjem dejansko ni bila dokazana.

Sklep 6: Hipotezo 6 smo potrdili.

Hipoteza 7: Bolnikom, ki jim preobčutljivost za penicilinski antibiotik ni bila dokazana s testiranjem, so v nadaljevanju v večji meri predpisani penicilinski antibiotiki.

Želeli smo preveriti, ali so bolniki v nadaljevanju, potem ko jim na testiranju preobčutljivost za penicilinski antibiotik ni bila dokazana, prejeli v večji meri penicilinske antibiotike.

Bolniki z negativnim rezultatom na testiranju za preobčutljivost za penicilinski antibiotik vključeni v našo raziskavo so v nadaljevanju skupno v večjem deležu prejeli druge antibiotike kot pa penicilinske antibiotike (56,1 % vs 43,9 %). V sklop drugih antibiotikov so šteli antibiotike v širšem pomenu (v skupino so šteli tudi nekatere druge protimikrobne učinkovine, kot na primer kinolone, sulfonamide in trimetoprim, v nekaterih primerih pa niso opredelili točno vrste drugega antibiotika). Če upoštevamo strogo ATC klasifikacijo in te učinkovine ter neopredeljenih odgovorov v kategoriji drug antibiotik ne upoštevamo, se razmerje med drugimi in penicilinskimi antibiotiki spremeni v prid penicilinskih antibiotikov (47,8 % vs 52,2 %).

Podrobnejša primerjava vrste predpisanega antibiotika glede na indikacijo v skupini bolnikov, ki jim preobčutljivost za penicilinski antibiotik ni bila dokazana s testiranjem, je pokazala, da so jim bili drugi antibiotiki predpisani v večji meri kot penicilinski (beta-laktamski) za okužbe spodnjih dihal, kože in sečil, pri okužbah zgornjih dihal pa so jim bili v nekoliko več primerih predpisani penicilinski antibiotiki. Navedba velja za primer, ko smo upoštevali vse protimikrobne učinkovine, ki so jih kot drug antibiotik navedli bolniki kot tudi v primeru, če smo za druge antibiotike strogo upoštevali ATC klasifikacijo.

Glede na priporočila za zdravljenje posameznih indikacij bi pri okužbah spodnjih dihal in kože pričakovali večji predpis penicilinskih antibiotikov, pri okužbah zgornjih dihal pa, da bo razlika v prid predpisa penicilinskih antibiotikov še večja, kot je bila v raziskavi. (39, 40) Večji predpis drugega antibiotika oz protimikrobne učinkovine (v naši raziskavi je bila največkrat predpisana kombinacija sulfonamida in trimetoprima) pri okužbah sečil je glede na priporočila še lahko upravičen.

Sklep 7a: *Če med druge antibiotike štejemo poleg antibiotikov še druge protimikrobne učinkovine, potem hipotezo 7 ovržemo, saj so bolnikom bile v večji meri kot penicilinski antibiotiki predpisani drugi antibiotiki in protimikrobne učinkovine.*

Sklep 7b: *Če upoštevamo strogo ATC klasifikacijo in med druge antibiotike štejemo samo antibiotike, ne pa tudi drugih protimikrobnih učinkovin, potem lahko hipotezo 7 potrdimo.*

Hipoteza 8: *Intervencija farmacevta vpliva na prepoznavanje bolnikov s preobčutljivostjo za penicilinski antibiotik.*

Zanimalo nas je, ali lahko intervencija farmacevta na primarnem nivoju vpliva na prepoznavanje bolnikov s preobčutljivostjo za penicilinski antibiotik. Da je lahko

intervencija farmacevta uspešna, je nedavno dokazala prospektivna raziskava izvedena na terciarnem nivoju (v specialistični bolnišnici). V tej raziskavi se je po intervenciji farmacevta na testiranje k alergologu javilo 14 % vključenih bolnikov.

V naši raziskavi je bila uspešnost intervencije farmacevta 5,3-odstotna, kar je manj kot v raziskavi na terciarnem nivoju. Ključno velja pri tem izpostaviti, da je bil pristop farmacevta do bolnika s poročilom o preobčutljivosti za penicilin v raziskavi na terciarnem nivoju veliko intenzivnejši in bolj kompleksen kot pa v naši raziskavi.

Sklep 8: *Hipotezo 8 smo potrdili.*

Hipoteza 9: *Lokacija lekarne vpliva na uspešnost intervencije farmacevta pri prepoznavanju bolnikov s preobčutljivostjo za penicilinski antibiotik.*

Zanimalo nas je, ali lokacija lekarne vpliva na uspešnost intervencije farmacevta pri prepoznavanju bolnikov s preobčutljivostjo za penicilinski antibiotik. Po protokolu raziskave smo kot uspešno intervencijo farmacevta definirali število bolnikov s poročano, a nedokazano preobčutljivostjo za penicilinski antibiotik, ki se bodo javili na testiranje, potem ko bodo dobili od farmacevta informativni listič o možnosti testiranja v Bolnišnici Golnik, KOPA. Za bolnika, ki se je javil v naši raziskavi na testiranje, nimamo podatka v kateri lekarni (v mestu, kraju ali vasi) je od farmacevta dobil informacijo.

Sklep 9a: *Če za uspešno intervencijo farmacevta upoštevamo po protokolu raziskave število bolnikov s poročano, a nedokazano preobčutljivostjo za penicilinski antibiotik, ki so se javili na testiranje v Bolnišnico Golnik, KOPA, potem ko so dobili od farmacevta informativni listič, hipoteze 9 ne moremo ovrednotiti, ker podatkov nimamo na voljo.*

Če smo za kriterij uspešnosti intervencije farmacevta določili že samo število predanih informativnih lističev (število prepoznanih bolnikov s poročano, a nedokazano preobčutljivostjo za penicilinski antibiotik) in med sabo primerjali deleža predanih informativnih lističev v mestnih in nemestnih lekarnah (združene krajevne in vaše lekarne), se je izkazalo, da med njima ni statistično značilnih razlik (dvostranski neparametrični binomski test, $p = 0,767$).

Sklep 9b: *Če za uspešno intervencijo farmacevta upoštevamo že samo število prepoznanih bolnikov s poročano, a nedokazano preobčutljivostjo za penicilinski antibiotik, hipotezo 9 ovržemo, saj med mestnimi in nemestnimi lekarnami ni statistično značilnih razlik v deležu prepoznanih bolnikov.*

Hipoteza 10: *Velikost lekarne vpliva na uspešnost intervencije farmacevta pri prepoznavanju bolnikov s preobčutljivostjo za penicilinski antibiotik.*

Zanimalo nas je, ali lahko velikost lekarne vpliva na uspešnost intervencije farmacevta pri prepoznavanju bolnikov s preobčutljivostjo za penicilinski antibiotik. Po protokolu raziskave smo kot uspešno intervencijo farmacevta definirali število bolnikov s poročano, a nedokazano preobčutljivostjo za penicilinski antibiotik, ki se bodo javili na testiranje, potem ko bodo dobili od farmacevta informativni listič o možnosti testiranja v Bolnišnici Golnik, KOPA. Za bolnika, ki se je javil v naši raziskavi na testiranje, nimamo podatka v kateri lekarni (majhna, srednja, velika) je od farmacevta dobil informacijo.

Sklep 10a: *Če za uspešno intervencijo farmacevta upoštevamo po protokolu raziskave število bolnikov s poročano, a nedokazano preobčutljivostjo za penicilinski antibiotik, ki so se javili na testiranje v Bolnišnico Golnik, KOPA, potem ko so dobili od farmacevta informativni listič, hipoteze 10 ne moremo ovrednotiti, ker podatkov nimamo na voljo.*

Če smo za kriterij uspešnosti intervencije farmacevta določili že samo število predanih informativnih lističev (št. prepoznanih bolnikov s poročano, a nedokazano preobčutljivostjo za penicilinski antibiotik), smo ugotovili, da med deleži pogostosti predaje informativnega lističa med lekarnami glede na velikost lekarne (majhna, srednja, velika) ni statistično značilnih razlik (dvostranski neparametrični binomski test, p vrednost v vseh primerih večja od 0,5).

Sklep 10b: *Če za uspešno intervencijo farmacevta upoštevamo že samo število prepoznanih bolnikov s poročano, a nedokazano preobčutljivostjo za penicilinski antibiotik, hipotezo 10 ovržemo, saj med lekarnami glede na njihovo velikost (majhna, srednja, velika) ni statistično značilnih razlik v deležu pogostosti prepoznavanja bolnikov s poročano, a nedokazano preobčutljivostjo za penicilinski antibiotik.*

5.2. Opisi primerov

Kot posebne primere, bi radi izpostavili 6 primerov anket iz raziskave v lekarnah. Razloge zakaj teh primerov nismo vključili v končno statistično analizo navajamo v opisih teh primerov v nadaljevanju.

Prvi primer: Farmacevt v lekarni je v anketi za bolnika, neposrednega uporabnika antibiotika, označil, da je predpisani antibiotik beta (β)-laktamski, a je hkrati tudi označil, da ima bolnik alergijo na penicilin (beta (β)-laktamski antibiotik), ki je bila dokazana s

testiranjem leta 2009. Ali gre za napako pri izpolnjevanju vprašalnika, ali morda za primer bolnika, ki ima dokazano alergijo za penicilin in mu je bil zato izdan drug beta (β)-laktamski antibiotik, ni znano. Če gre za strokovno napako pri predpisu, bi moral farmacevt pred izdajo zdravila ustrezno odreagirati in informacijo o alergiji dodatno preveriti pri zdravniku, ki je bolniku antibiotik predpisal. Podatka o tem, ali je farmacevt bolniku v tem primeru izdal predpisan antibiotik, nimamo.

Ostalih pet primerov: Po protokolu raziskave je farmacevt informativni listič o možnosti testiranja za preobčutljivost za penicilinski antibiotik v Bolnišnici Golnik, KOPA posredoval le v primeru, da je bil bolniku, neposrednemu uporabniku, predpisan drug (nebeta (β)-laktamski) antibiotik zaradi poročila o alergiji na penicilin (beta (β)-laktamski antibiotik), ki pa še ni bila dokazana s testiranjem. Izven protokola so farmacevti petim bolnikom, neposrednim uporabnikom drugih antibiotikov, tudi posredovali informativni listič o možnosti testiranja v Bolnišnici Golnik, KOPA, ker bolniki niso bili prepričani ali pa niso vedeli, ali imajo alergijo na penicilin (beta (β)-laktamski antibiotik). Farmacevti v teh primerih sicer niso ravnali skladno z zahtevami protokola, a so v skrbi za bolnika bolniku dodatno posredovali informacijo, kje lahko to preveri.

5.3. Optimizacija prepoznavanja in zdravljenja bolnikov s preobčutljivostjo za penicilinski antibiotik

Strokovnjaki opozarjajo, da je za omejitev nastanka in širjenja odpornih bakterij ključna racionalna uporaba antibiotikov, kar med drugim vključuje tudi ustrezno vrsto predpisanega antibiotika v ustreznem odmerku in časovnem intervalu. Znano je tudi, da okoli 90 % bolnikov, ki poročajo, da so preobčutljivi za penicilin ali druge beta (β)-laktamske antibiotike, dejansko nima dokazane preobčutljivosti in da bi lahko varno prejeli beta (β)-laktamske antibiotike. Namesto slednjih prejema druge širokospektralne antibiotike, ki pa so dražji, hkrati pa povečujejo tudi nastanek in razširitev odpornih bakterij.

Rezultati naše raziskave so potrdili, da je farmacevt v lekarni na primarnem nivoju v poziciji, da bi lahko pripomogel k boljšemu prepoznavanju in zdravljenju bolnikov, ki poročajo o preobčutljivosti za penicilinske antibiotike. Odrasli, ki pridejo v lekarno z

receptom za antibiotik, so namreč v večini primerov neposredni uporabniki predpisanega antibiotika.

V naši raziskavi je farmacevtom v lekarni uspelo na zelo enostaven način med neposrednimi uporabniki drugega antibiotika prepoznati 21 % takšnih, ki so poročali o alergiji za penicilinski (beta (β)-laktamski) antibiotik. To je dvakrat več, kot navajajo literaturni podatki. (25) Tako kot poročajo v klinični praksi, je bila tudi v naši raziskavi med njimi večina (73 %) takih, ki jim je bil predpisan drug antibiotik zaradi poročila o preobčutljivosti za penicilinski antibiotik v anamnezi, ne pa zaradi dejansko dokazane preobčutljivosti za penicilinski antibiotik. Ob dejstvu, da je obstajal sum preobčutljivosti za penicilinski antibiotik in da je bolnik potreboval antibiotik, je bil predpis drugega antibiotika ena od pravilnih možnosti, ni pa to bila optimalna rešitev. Za optimalno rešitev bi moral pri bolnikih s sumom preobčutljivosti za penicilinski antibiotik biti izveden diagnostični postopek za ugotovitev dejanske preobčutljivosti že prej, še predno se je pojavila (nova) indikacija za predpis antibiotika.

Že M. A. Park je s sodelavci v prospektivni raziskavi na terciarnem nivoju, v kliniki, ki pokriva več različnih specialnosti, dokazal, da lahko sodelovanje med farmacevtom in alergologom spremeni in optimizira predpis antibiotikov pri bolnikih, ki poročajo o preobčutljivosti za penicilin. Pokazalo se je, da je za uspeh (spremembo v korist večjega predpisa beta (β)-laktamskih in manjšega predpisa nebata (β)-laktamskih antibiotikov) ključen farmacevtov intenziven in kompleksen pristop do bolnikov, ki poročajo o preobčutljivosti za penicilin. Farmacevt je v raziskavi:

- bolnika na kratko izobrazil o preobčutljivosti za penicilin,
- bolniku v lekarni predal letak oz. knjižico o preobčutljivosti za penicilin,
- bolniku ponudil možnost testiranja preobčutljivosti za penicilin v alergološkem oddelku klinike in
- bolnika lahko po dogovoru z njim tudi sam naročil na testiranje preobčutljivosti za penicilin v alergološkem oddelku klinike. (35)

Avtorji raziskave so v rezultatih poudarili, da je imelo to farmacevtovo izobraževanje na bolnika dolgoročni učinek, saj so se bolniki na testiranje k alergologu javili tudi več kot 1 mesec po izvedenem izobraževanju. (35)

V naši raziskavi na primarnem nivoju je bila uspešnost intervencije farmacevta (odziv bolnikov na testiranje) manj uspešna kot v raziskavi na terciarnem nivoju. Pri tem je ključno izpostaviti, da je bil pristop farmacevta do bolnika s poročilom o preobčutljivosti

za penicilin v raziskavi na terciarnem nivoju veliko intenzivnejši in bolj kompleksen kot pa v naši raziskavi. V naši raziskavi je bolnik od farmacevta dobil informacijo o možnosti testiranja le enkrat samkrat v obliki informativnega lističa. Farmacevt, ki je bolniku predal informativni listič, bolnika v nadaljevanju tudi ni več sledil. Ali se bo bolnik javil na testiranje, je bilo v nadaljevanju povsem prepuščeno bolnikovi odločitvi. Glede na rezultate raziskave M. A. Parkeja in sodelavcev predpostavljamo, da bi lahko bila tudi v naši raziskavi dosežena večja odzivnost bolnikov na testiranje, če bi farmacevti bolnike aktivneje informirali o možnosti testiranja in jih po predaji informacije tudi sledili. Kakšne bi lahko bile možnosti intenzivnejšega pristopa farmacevta v lekarni v slovenskem prostoru na primarnem nivoju do bolnikov s poročilom o preobčutljivosti za penicilin, navajamo v nadaljevanju v okviru točke 5.4 (Vloga farmacevta pri prepoznavanju in zdravljenju bolnikov s preobčutljivostjo za penicilinski antibiotik).

V raziskavi na bolnikih z negativnim rezultatom na testiranju preobčutljivosti za penicilinske antibiotike so rezultati pokazali, da so jim bili le-ti skupno v nadaljevanju predpisani v manjši meri kot pa drugi (nepenicilinski) antibiotiki in druge protimikrobne učinkovine (kinoloni, sulfonamidi in trimetoprim), čeprav dejanske preobčutljivosti za penicilinski antibiotik niso imeli dokazane. Če smo strogo upoštevali ATC klasifikacijo in v skupini drug (nepenicilinski) antibiotik upoštevali samo antibiotike brez drugih protimikrobnih učinkovin, se je razmerje med penicilinskimi in drugimi antibiotiki spremenilo v korist penicilinskih antibiotikov.

Ker naš rezultat temelji na tem, kateri antibiotik so bolniki prejeli nazadnje po izvedenem testiranju, ne moremo zaključiti, da je to tudi dejanski vzorec predpisovanja antibiotikov pri teh bolnikih. Za takšno oceno bi bilo treba po naši oceni vključiti daljše opazovalno obdobje predpisovanja antibiotikov pri teh bolnikih. To bi bilo možno raziskati na primer v večletni raziskavi, kjer bi beležili katere vse antibiotike bi za izbrane indikacije (okužba zg. in sp. dihal, okužba ušesa, kože, sečil ali druge okužbe) prejeli ti bolniki v izbranem večletnem obdobju po testiranju. Bolnike bi lahko razdelili v dve skupini glede na to ali so jim bili v nadaljevanju predpisani penicilinski (beta (β)-laktamski) ali drugi (nebeta (β)-laktamski) antibiotiki. Med skupinami bolnikov bi lahko nato primerjali klinične izide (uspešnost zdravljenja, neželeni učinki) enega in drugega antibiotičnega zdravljenja. Na osnovi kliničnih izidov bi lahko naredili tudi farmakoekonomsko analizo. Rezultati takšne študije bi dodatno ovrednotili pomen sodelovanja različnih strokovnjakov pri

prepoznavanju in zdravljenju bolnikov. Pomagali bi pri optimizaciji predpisovanja penicilinskih (beta (β)-laktamskih) in drugih (nebeta (β)-laktamskih) antibiotikov pri bolnikih z lažno, nedokazano preobčutljivostjo za penicilinske antibiotike. Strokovnjaki opozarjajo, da je ravno neupravičena in nepravilna uporaba antibiotikov glavni vzrok za nastanek odpornih bakterijskih sevov, hkrati pa ima tudi negativne ekonomske posledice.

5.4. Vloga farmacevta pri prepoznavanju in zdravljenju bolnikov s preobčutljivostjo za penicilinski antibiotik

Farmacevtska skrb po definiciji, ki smo jo sprejeli v Sloveniji, pomeni odgovorno zagotavljanje zdravljenja z zdravili za doseg pozitivnih končnih izidov, katerih namen je optimizirati bolnikovo kakovost življenja, povezano z zdravjem. Z drugimi besedami: farmacevti v lekarni skušajo z različnimi ukrepi preprečiti, odkriti in rešiti težave, povezane z zdravili, ki lahko negativno vplivajo na izid zdravljenja. Od farmacevta se v procesu zdravljenja z zdravili pričakuje, da zagotovi varno in učinkovito zdravilo, ki ga izda z navodilom za pravilno uporabo. (41)

Danes se v slovenskih lekarnah izvaja farmacevtska skrb za bolnike s kroničnimi boleznimi, kot so bolniki s hipertenzijo in bolniki s sladkorno boleznijo. (41) Na primer v okviru farmacevtske skrbi pri bolnikih s hipertenzijo v lekarni farmacevt bolnikom svetuje o zdravem načinu življenja, dejavnikih tveganja za hipertenzijo in spremljajočih zapletih, o pravilni in varni uporabi zdravil za zniževanje povišanega krvnega tlaka. Bolniku lahko farmacevt tudi izmeri krvni tlak. Z rednim merjenjem zvišan krvni tlak odkrijemo prej. S pravočasnim zdravljenjem je verjetnost bolezenskih zapletov manjša. Redno merjenje omogoča tudi spremljanje učinkovitosti zdravljenja in svetovanje pri neustrezno nadzorovanemu povišanemu krvnemu tlaku. (42)

Z akutnimi zdravstvenimi težavami, med katere sodijo tudi bakterijske okužbe, se z razliko od kroničnih bolezni srečujemo občasno, običajno se pojavijo naglo in nenadno, lahko pa tudi nevarno ogrožajo zdravstveno stanje bolnika. Kot kažejo statistike, se za zdravljenje akutnih bolezni najpogosteje predpisujejo ravno antibiotiki, sledijo analgetiki. (43)

Z razliko od zdravil, ki se uporabljajo za zdravljenje kroničnih bolezni, se pri zdravljenju akutnih bolezni oz. težav bolniki praviloma srečajo z novimi zdravili, ki jih še ne poznajo.

Zato je ključnega pomena, da se bolniki dobro seznanijo glede varne in učinkovite uporabe teh zdravil. To velja tako za odmerjanje, režim in trajanje jemanja, kot tudi glede morebitnih neželenih učinkov ali medsebojnega delovanja z drugimi zdravili ali hrano. (43)

Na podlagi rezultatov raziskave M. A. Parkeja in sodelavcev ter naše izvedene raziskave v lekarnah smo oblikovali nekaj predlogov, kako bi lahko farmacevt v lekarni v slovenskem prostoru pripomogel k boljšemu prepoznavanju in zdravljenju bolnikov, ki poročajo o preobčutljivosti za penicilinske antibiotike:

- kontinuirano (vsakodnevno), aktivno prepoznavanje bolnikov, ki poročajo o preobčutljivosti za penicilinske antibiotike, pri izdajanju receptov predpisanih za nepenicilinske antibiotike;
- intenzivnejše in pogostejše obveščanje bolnikov v lekarni o preobčutljivosti za penicilinske antibiotike in možnosti testiranja, na primer poleg informativnih lističev še v obliki posebnih knjižic, plakatov v lekarnah;
- izdaja posebne knjižice za bolnike o varni in učinkoviti uporabi antibiotikov, vključno z informacijo (brezplačno telefonsko številko, e-naslovom) o možnosti testiranja za preobčutljivost za penicilinske antibiotike;
- dodatne akcije obveščanja v lekarnah o možnosti testiranja za preobčutljivost za penicilinske antibiotike zlasti v času sezonskih akutnih bakterijskih okužb;
- boljše sledenje bolnikov, ki bi jim bila predana informacija o možnosti testiranja. Na primer spremljanje tega bolnika po zgledu programa farmacevtske skrbi za bolnika s hipertenzijo ali sladkorno boleznijo, kar bi vključevalo vodenje dokumentacije o izvedbi testiranja po privolitvi bolnika;
- za bolnike, ki farmacevtu v lekarni poročajo, da so (verjetno) preobčutljivi za penicilinske antibiotike, niso pa še bili na testiranju, ta podatek farmacevt sporoči osebnemu zdravniku in predlaga izpeljavo diagnostičnega postopka. To informacijo bi lahko farmacevt po privolitvi bolnika in dodeljeni pravici za zapis podatkov sporočil v centralni (on-line) register podatkov o bolniku (CRPP), do katerega ima dostop tudi zdravnik. Ta informacija bi bila signal zdravniku za izpeljavo diagnostičnega postopka pri tem bolniku. Po trenutno veljavnem pravilniku o kartici zdravstvenega zavarovanja (KZZ) (Uradni list RS, št. 89/2008) med podatki, ki se berejo in zapisujejo v on-line sistem, ni podatkov o preobčutljivosti za zdravila. Zbirka tovrstnih podatkov bi bila po našem

mnemu smiselna, saj bi omogočila tudi evidenco bolnikov s preobčutljivostjo za penicilinske antibiotike. Novi predlagani zakon o zbirkah podatkov v zdravstvu v sklop osnovne zdravstvene dokumentacije šteje dokumentacijo za vsakega bolnika, s katero upravljajo izvajalci zdravstvene dejavnosti na vseh ravneh izvajanja zdravstvene dejavnosti. Osnovna zdravstvena dokumentacija vključuje poleg podatkov o bolniku tudi podatke o zdravstvenem stanju bolnika ter načrtu in poteku zdravljenja. Novi predlagani zakon med te podatke šteje tudi podatke o alergiji in preobčutljivosti. Ti podatki bodo dostopni izvajalcem zdravstvene dejavnosti prek CRPP. Tu bi bila priložnost, da bi podatke o alergiji in preobčutljivosti v CRPP sporočal tudi farmacevt. Novi zakon naj bi v veljavo vstopil konec marca 2012. (44, 45, 46)

Bolniki postajajo vedno bolj ozaveščeni in aktivno iščejo informacije o zdravilih, pogosto iščejo v nestrokovnih virih, kjer so informacije lahko zavajajoče in zato nevarne. Farmacevt je strokovnjak na področju zdravil in je tako odgovoren in zanesljiv vir informacij o zdravilih. Vloga farmacevta je, da skrbi za varno in učinkovito uporabo zdravil. Antibiotiki pri tem niso izjema. (41, 42)

6. OMEJITVE RAZISKAVE

6.1. Farmakoepidemiološka raziskava v lekarnah

V raziskavo v lekarnah smo zajeli izbrane lekarne iz omejenega geografskega področja (iz Gorenjske, osrednje Slovenije, Zasavja in dela Dolenjske). Predpostavili smo, da je dostopnost iz teh področij do Bolnišnice Golnik, KOPA, kjer izvajajo testiranja za preobčutljivost za antibiotike, za bolnike lažja. Vzorec populacije bolnikov, ki smo jih zajeli v raziskavo, tako ni nujno reprezentativen za celotno Slovenijo.

V delu raziskave, kjer smo farmacevte spraševali o številu zaposlenih v lekarni, nismo natančneje definirali vrste kadra, npr. vodja, magistri farmacije, farmacevtski tehniki, drugo osebje. Tako je mogoče, da so lekarne podajale število različno: nekatere so podale lahko celotno število zaposlenih, nekatere pa so same na anketah posebej pri tem vprašanju navedle le število zaposlenih farmacevtov (magistrov farmacije).

6.2. Retrospektivna raziskava na bolnikih

Pri bolnikih z negativnim rezultatom na testiranju za preobčutljivost za penicilinski antibiotik smo preverjali, kateri antibiotik je bolnik prejel nazadnje po izvedenem testiranju. Razmerje predpisanih penicilinskih (beta (β)-laktamskih) ali drugih (nebeta (β)-laktamskih) antibiotikov smo tako vrednotili na osnovi antibiotika predpisanega nazadnje in ne na osnovi večkratnega predpisa antibiotikov skozi daljše obdobje. Ključna omejitev je bila, da smo za vrsto antibiotika in indikacijo, za katero je bil antibiotik predpisan, imeli v večini primerov le anamnestični podatek bolnika, ne pa podatka iz registra izdanih receptov ali pa podatka iz bolnikovega kartona. Podatek iz bolnikovega kartona smo imeli le za tiste bolnike, za katere so nam posredovali podatek njihovi osebni zdravniki (specialisti družinske medicine).

6.3. Prospektivna raziskava na bolnikih

V naši raziskavi je bolnik od farmacevta dobil informacijo o možnosti testiranja le enkrat samkrat v obliki informativnega lističa. Farmacevt, ki je bolniku predal informativni listič, bolnika v nadaljevanju ni več sledil. Ali se bo bolnik javil na testiranje je bilo v nadaljevanju povsem prepuščeno bolnikovi odločitvi.

7. ZAKLJUČEK

Z raziskavo smo želeli v slovenskem prostoru preveriti, kako potekata prepoznavanje in zdravljenje bolnikov s preobčutljivostjo za penicilinski antibiotik v anamnezi na treh nivojih: v lekarni, ambulantni družinske medicine in specialistični bolnišnici (Bolnišnica Golnik, KOPA).

V raziskavi smo za slovenski prostor ugotovili naslednje:

- antibiotiki se bolnikom v klinični praksi pogosto predpisujejo;
- antibiotiki se bolnikom najpogosteje predpišejo za okužbe zgornjih in spodnjih dihal;
- beta (β)-laktamski antibiotiki se v klinični praksi pogosteje predpisujejo kot drugi (nebetalaktamski) antibiotiki;
- večina odraslih s predpisanim antibiotikom, ki pridejo v lekarno, je neposrednih uporabnikov predpisanega antibiotika;
- bolnikov, ki poročajo, da so preobčutljivi za penicilinski antibiotik, je veliko;
- preobčutljivost za penicilinski antibiotik je redko dokazana s testiranjem;
- bolnikom, ki jim preobčutljivost za penicilinski antibiotik ni bila dokazana s testiranjem, so v nadaljevanju še vedno skupno v večji meri predpisani drugi antibiotiki in protimikrobne učinkovine, med samimi antibiotiki pa se kaže trend v prid penicilinskih antibiotikov;
- intervencija farmacevta na primarnem nivoju zdravstvene oskrbe vpliva na prepoznavanje bolnikov, ki poročajo o preobčutljivosti za penicilinski antibiotik;
- lokacija in velikost lekarne ne vplivata na prepoznavanje bolnikov s poročano, a nedokazano preobčutljivostjo za penicilinski antibiotik.

Ker ima farmacevt v lekarni pred sabo v večini primerov neposredne uporabnike antibiotikov, obstaja možnost za razvoj in implementacijo programa farmacevtske skrbi tudi s področja zdravljenja z antibiotiki. Na osnovi rezultatov naše raziskave in že znanih izsledkov smo oblikovali predloge, kako bi lahko farmacevt med svojim vsakdanjim, rutinskim delom v lekarni pripomogel k boljšemu prepoznavanju in zdravljenju bolnikov, ki poročajo o preobčutljivosti za penicilinske antibiotike:

- kontinuirano (vsakodnevno), aktivno prepoznavanje bolnikov, ki poročajo o preobčutljivosti za penicilinske antibiotike, pri izdajanju receptov predpisanih za nepenicilinske antibiotike;

- intenzivnejše in pogostejše obveščanje bolnikov v lekarni o preobčutljivosti za penicilinske antibiotike in možnosti testiranja;
- izdaja posebne knjižice za bolnike o varni in učinkoviti uporabi antibiotikov, vključno z informacijo (brezplačno telefonsko številko, e-naslovom) o možnosti testiranja za preobčutljivost za penicilinske antibiotike;
- dodatne akcije obveščanja v lekarnah o možnosti testiranja za preobčutljivost za penicilinske antibiotike zlasti v času sezonskih akutnih bakterijskih okužb;
- boljše sledenje bolnikov, ki bi jim bila predana informacija o možnosti testiranja (vodenje dokumentacije o izvedbi testiranja po privolitvi bolnika);
- bolnikov podatek o sumu na preobčutljivost za penicilinske antibiotike farmacevt sporoči osebnemu zdravniku (možnost obveščanja v centralni (on-line) register podatkov o bolniku) in predlaga izpeljavo diagnostičnega postopka.

Za uspeh je ključen farmacevtov intenziven in kompleksen pristop.

Tema bi bila po našem mnenju zanimiva še za nadaljnje raziskave.

Na nivoju farmacevtov bi bilo zanimivo izvesti raziskavo na temo programa farmacevtske skrbi za bolnike, ki poročajo o preobčutljivosti za penicilinske antibiotike, pri čemer bi farmacevt imel možnost, da aktivno spremlja svoj učinek intervencije.

Zanimivo bi bilo tudi preveriti vzorec predpisovanja antibiotikov (beta (β)-laktamski antibiotiki v primerjavi z nebeta (β)-laktamskimi antibiotiki) za izbrane indikacije pri bolnikih z negativnim rezultatom na testiranju za preobčutljivost za penicilinski antibiotik skozi daljše obdobje po testiranju. Lahko bi primerjali klinične izide (uspešnost zdravljenja, neželeni učinki) enega in drugega antibiotičnega zdravljenja, na osnovi katerih bi lahko naredili tudi farmakoekonomske analize. Rezultati takšne študije bi dodatno ovrednotili pomen sodelovanja strokovnjakov pri prepoznavanju in zdravljenju bolnikov s preobčutljivostjo za penicilinske antibiotike. Pomagali bi pri optimizaciji predpisovanja penicilinskih (beta (β)-laktamskih) in drugih (nebeta (β)-laktamskih) antibiotikov pri bolnikih z nedokazano preobčutljivostjo za penicilinske antibiotike.

Glavni cilj optimizacije predpisovanja antibiotikov danes je zmanjšati razvoj in razširitev bakterijskih sevov z multiplo rezistenco na zdravila in zmanjšati stroške zdravljenja. Med strokovnjaki, ki lahko pripomorejo k boljšemu doseganju tega cilja, je vsekakor tudi farmacevt.

8. LITERATURA

1. Williams DA, Lemke TL. Foye's principles of Medicinal Chemistry, 5th Ed., Lippincollt Williams & Wilkins, Baltimore, Philadelphia, 2002: 904–20.
2. Bruton L, Parker K, Blumenthal D, Buxton I. Goodman & Gilman's Manual of Pharmacology and Therapeutics, 11th Ed., International Edition, 2006: 709–53, 1118–19.
3. Greenwood D, Finch R, Davey P. Wilcox M. Antimicrobial Chemotherapy, 5th Ed., Oxford University Press, Oxford, 2007.
4. Bilten javnega zdravja: Odporne bakterije – izziv v sodobni medicini. Zavod za zdravstveno varstvo Kranj. Marec- April 2011; 5(30): 4. Dostopno na naslovu: www.zzv-kr.si.
5. Lorenčič M. Uporabo antibiotikov je treba zmanjšati. Dnevnik (on line). Ljubljana, Dnevnik 19. 5. 2011. (citirano 25. 8. 2011) Dostopno na naslovu: <http://www.dnevnik.si/novice/zdravje/1042445837>
6. Kikelj D. Učinkovine za sistemsko zdravljenje bakterijskih infekcij. Zdravila za sistemsko zdravljenje infekcij. Strokovno izpopolnjevanje magistrrov farmacije v letu 2005: Lekarniška zbornica Slovenije, Ljubljana 2005: 39–46.
7. Mrhar A, Obradović M, Cesar T, Drnovšek T. Pomen farmakokinetike in farmakodinamike pri napovedovanju terapijskih izidov protimikrobnih zdravil. Zdravila za sistemsko zdravljenje infekcij. Strokovno izpopolnjevanje magistrrov farmacije v letu 2005: Lekarniška zbornica Slovenije, Ljubljana 2005: 55–68.
8. Pečar-Čad S, Hribovšek T. Ambulantno predpisovanje zdravil v Sloveniji po ATC klasifikaciji v letu 2009. IVZ RS, Ljubljana, December 2010: 64–6. Dostopno na naslovu: http://www.ivz.si/Mp.aspx/Ambulantno_predpisovanje_zdravil_v_Sloveniji_v_letu_2009.pdf?ni=0&pi=7& 7 Filename=2874.pdf& 7 MediaId=2874& 7 AutoResize=false&pl=0-7.3.
9. Solensky R. Hypersensitivity reactions to beta-lactam antibiotics. Clinical reviews in allergy & immunology, 2003; 24(3): 201–20.
10. Schultz M. Penicillin allergy: What the pharmacist should know. SA Pharmaceutical Journal January/February 2009: 28–30.

11. Kopač P. Anamneza preobčutljivosti za penicilin. Alergološka in imunološka sekcija SZD, Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik; Zbornik sestanka: Aktualne teme v alergologiji, Ljubljana, Domus Medica, 16. april 2011: 8–10.
Dostopno na naslovu: <http://www.klinika-golnik.si/uploads/si/strokovna-javnost/strokovne-publikacije/alergoloska-sekcija-april-2011-aktualne-teme-v-alergologiji-zbornik-sestanka-128.pdf>
12. Chapel H, Haeney M, Snowden N. Essentials of Clinical Immunology, 4th Ed., Blackwell Science, 1999: 77–94.
13. Zorc K. Pogostost pojavljanja alergijskih reakcij pri delavcih v proizvodnji β -laktamskih antibiotikov. Univerza v Ljubljani, Fakulteta za farmacijo, junij 2011: 15–7.
14. Vozelj M. Temelji imunologije, DZS, Ljubljana, 2000.
15. Janeway CA, Travers P, Walport M, Schlomchic M. Immunobiology. The immune system in health and disease, 5th Ed., Garland Publishing, New York, 2001.
16. Acceto M. Senzibilizacija, akutno in kronično vnetje. Medicinska fakulteta Univerze v Ljubljani, 2002: 29–37.
17. E-zdravje-Alergije (on line). (citirano 01. 08. 2011) Dostopno na naslovu: http://www.ezdravje.com/si/alergija/kaj_je/
18. Frew AJ, Kay AB. Principles and Practice of Diagnosis and Treatment of Allergic Disease. Allergy and Allergic Diseases, 2nd Edition, Blackwell Publishing 2008: 1321–34.
19. Caballero MR, Lane SJ, Lee TH. Anaphylaxis and Allergy to Food and Drugs, Allergy and Allergic Diseases, 2nd Edition, Blackwell Publishing 2008: 1897–20.
20. Ring J. Allergy in Practice, Springer Verlag, Berlin, Heidelberg 2005: 1–29, 60–75.
21. Hodgson E. A Textbook of Modern Toxicology, 3rd Ed., John Wiley & Sons, Inc., Hoboken, New Jersey, 2004: 327–42, 418–19, 423–39.
22. Kopač P. Epidemiologija preobčutljivostnih reakcij po penicilinih. Zbornik Golniški simpozij 2009, Bled 1.–3. oktober 2009: 91–2. Dostopno na naslovu: <http://www.klinika-golnik.si/uploads/si/strokovna-javnost/strokovne-publikacije/zbornik-gs-2009-102.pdf>
23. Kerr JR. Penicillin allergy: a study of incidence reported by patients. Br J Clin Pract 1994; 48: 5–7.
24. Solensky R, Earl HS, Gruchalla RS. Clinical approach to penicillin-allergic patients: a survey. Ann Allergy Asthma Immunol 2000; 84: 329–33.

25. Lee CE, Zembower TR, Fotis MA et al. The Incidence of Antimicrobial Allergies in Hospitalized Patients. Implications Regarding Prescribing Patterns and Emerging Bacterial Resistance. *Arch Intern Med.* 2000; 160: 2819-2822.
26. Rosario AN, Sevciovic Grumach A. Allergy to beta-lactams in pediatrics: a practical approach, *J Pediatr* 2006; 82(5 Suppl): 5181–8.
27. Chandra RK, Joglekar SA, Tomas E. Penicillin allergy: anti-penicillin IgE antibodies and immediate hypersensitivity skin reactions employing major and minor determinants of penicillin. *Archives of Disease in Childhood*, 1980; 55: 857–60.
28. E-zdravje-Alergije-Testi (on line). (citirano 1. 8. 2011) Dostopno na naslovu: <http://www.ezdravje.com/si/alergija/testi>
29. Košnik M. Testi v alergologiji. Zbornik Golniški simpozij 2009, Bled 1.–3. oktober 2009: 69–71. Dostopno na naslovu: <http://www.klinika-golnik.si/uploads/si/strokovna-javnost/strokovne-publikacije/zbornik-gs-2009-102.pdf>
30. Med.over.net - Kaj je alergija? (on line) (citirano 1. 8. 2011) Dostopno na naslovu: http://med.over.net/za_bolnike/o_boleznih.php?full=1&id=20496
31. Bousquest PJ, Gaeta F, Bousquet-Rouanet L, Lefrant JY, Demolz P, Romano A. Provocation Tests in Diagnosing Drug Hypersensitivity. *Current Pharmaceutical Design*, 2008; 14: 2792–802.
32. Zidarn M, Bajrović N, Mušič E. Diagnostični protokol za betalaktamske antibiotike. Arhiv Bolnišnica Golnik, Klinični oddelek za pljučne bolezni in alergijo, 2008.
33. Executive summary of disease management of drug hypersensitivity: a practice parameter. Joint Task Force on Practice Parameters, the American Academy of Allergy, Asthma and Immunology, and the Joint Council of Allergy, Asthma and Immunology. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1999; 83: 665–700.
34. Park MA, Li JTC. Diagnosis and management of penicillin allergy. *Mayo Clin Proc* 2005; 80: 405–10.
35. Park MA, McClimon BJ, Ferguson B, et al. Collaboration between allergists and pharmacists increases β -lactam antibiotic prescriptions in patients with a history of penicillin allergy. *Int Arch Immunol* 2011; 154: 57–62.
36. Sade K, Holtzer I, Levo Y, Kivity S. The economic burden of antibiotic treatment of penicillin-allergic patients in internal medicine wards of a general tertiary care hospital. *Clin Exp Allergy* 2003; 33: 501–6.

37. Čižman M., Slovenska skupina za spremljanje porabe UKCL, Klinika za infekcijske bolezni in vročinska stanja. Raba antibiotikov v Sloveniji/Evropi (on line). (citirano 04. 08. 2011) Dostopno na naslovu:
[http://www.mz.gov.si/fileadmin/mz.gov.si/pageuploads/Posveti_konference_2010/N_K_antibiotiki_181110/M. Cizman - Raba antibiotikov v Sloveniji Evropi.pdf](http://www.mz.gov.si/fileadmin/mz.gov.si/pageuploads/Posveti_konference_2010/N_K_antibiotiki_181110/M._Cizman_-_Raba_antibiotikov_v_Sloveniji_Evropi.pdf)
38. Benko R, Matuz M, Viola R, Doro P, Hajdu E, Soos G. Quantative disparities in outpatient antibiotic exposure in a Hungarian county. J Antimicrob Chemother 2008; 62: 1448–50.
39. Beović B. Uporaba antibiotikov po sindromih – priporočila I (on line). (citirano 25. 10. 2011) Dostopno na naslovu:
http://www.ffa.uni-lj.si/fileadmin/homedirs/11/Predmeti/Klinicna_farmacija/Infekcije/Beovic_Uporaba_antibiotikov_1.pdf
40. Beović B. Uporaba antibiotikov po sindromih – priporočila II (on line). (citirano 25. 10. 2011) Dostopno na naslovu:
http://www.ffa.uni-lj.si/fileadmin/homedirs/11/Predmeti/Klinicna_farmacija/Infekcije/Beovic_Uporaba_antibiotikov_2.pdf
41. Milovanovič M. Farmacevtska skrb – nova lekarniška storitev. Dnevnik (on line). Ljubljana, Dnevnik 16. 9. 2008. (citirano 25. 8. 2011) Dostopno na naslovu:
http://www.dnevnik.si/tiskane_izdaje/zdravje/1042207439
42. Vloga farmacevta v lekarni pri nadzoru krvnega tlaka (on line). (citirano 27. 10. 2011). Dostopno na naslovu: <http://gor-lek.ha2net.com/si/svetovanje/farmacevtov-nasvet/farmacevtska-skrb/obvladovanje-zvisanega-krvnega-tlaka>
43. Uporaba in delovanje antibiotikov (on line). (citirano 25. 8. 2011). Dostopno na naslovu: <http://www.lek-zbor.si/Portals/0/Antibiotiki.pdf>
44. Pravilnik o kartici zdravstvenega zavarovanja (on line). Uradni list RS, št. 89/2008. (citirano 27.10.2011). Dostopno na naslovu:
<http://www.uradni-list.si/1/objava.jsp?urlid=200889&stevilka=3830>
45. Prenova sistema KZZ in uvedba on-line zdravstvenega zavarovanja (on line). (citirano 27. 10. 2011) Dostopno na naslovu:
<http://www.zzzs.si/zzzs/internet/zzzs.nsf/o/065D1D9A6605B629C1256E8B002FBC61>

46. Predlog zakona o zbirkah podatkov v zdravstvu (ZZPVZ-1) (on line); EVA 2008-2711-0138. (citirano 28. 10. 2011). Dostopno na naslovu:

http://www.mz.gov.si/fileadmin/mz.gov.si/pageuploads/javna_razprava_2011/jr_zakon_o_evidencah_260811/Zakon_o_zbirkah_podatkov_v_zdravstvu_jr_260811.pdf

9. PRILOGE

Priloga 1: Diagnostični protokol za beta (β)-laktamske antibiotike, Bolnišnica Golnik, KOPA (stran 1)

 Bolniški oddelek 300	DIAGNOSTIČNI PROTOKOL ZA BETALAKTAMINSKE ANTIBIOTIKE	SOP 103-009 Izdaja: 1 Stran: 1 od 3
---	---	--

A. Tipi reakcij

Takošnje reakcije:

- preobčutljivost tipa I. (IgE mehanizem) znotraj prve ure po prejetju zdravila: urtikarija, angioedem, rinitis, piskanje, dušenje, bronhospazem, hipotenzija, šok

Zapoznele reakcije več kot eno uro po prejetju:

- tip IV.: makulopapulozen izpuščaj, urtikarija/angioedem, piskanje z začetkom več kot 1 uro po aplikaciji zdravila,
- tip II. in III.: krvne diskrazije, serumska bolezen

Pri reakcijah, ki potekajo po tipu II. in III., organsko specifičnih reakcijah (hepatitis, nefritis, pneumonitis, citopenije), hipersenzitivnem sindromu (DRESS) ter pri težkih kožnih reakcijah (izpuščaji z mehurčki) kot so toksična epidermalna nekroliza in Stevens Johnsonov sindrom ne delamo alergoloških testov *in vivo*.

B. Diagnostični protokol

1. IgE za penicilloyl V, penicilloyl G, amoxicilloyl, cefactor (FEIA CAP).

Pri pozitivnih testih določimo celokupni IgE. Če je le- ta višji od 500 kIU/L, se o nadaljnjem testiranju odločimo glede na klinično sliko, teže reakcije in pomenu jemanja betalaktamov za testiranca.

Pri nižjih celokupnih IgE opredelimo bolnika kot alergičnega za betalaktamske antibiotike, če so pozitivna protitelesa proti penicilloyl G/V. V primeru pozitivnih protiteles proti amoxicilloylu ali cefactoru nadaljujemo s kožnimi testi in ev. provokacijskimi testi s penicilinom.

2. Kožni testi: vbodni in intradermalni test z 0,02 ml testne snovi, s čimer dobimo mehurček velikosti približno 3 mm:

- PPL
- MDM
- penicilin G: 10000 IU/ml
- amoxicilin s klavulansko kislino: 20 mg/ml
- cefazidim (Fortum): 1 mg/ml
- ceftriakson (Lendacin, Olicef): 1 mg/ml
- cefuroksim (Zinacef): 1 mg/ml

Vbodni test: pozitivna kontrola histamin, negativna kontrola FR

Odčitamo po 15-20 minutah.

Pozitivni rezultat: urtika večja kot polovica urtike histamina

Intradermalne teste odčitamo po 20 minutah. Zabeležimo velikost mehurčka ob injiciranju testne snovi na Mikroporu®, ki ga nalepimo na kožo in z flomastrom obrišemo rob mehurčka, ob odčitavanju nalepimo nov samolepilni trak in ponovno obrišemo rob mehurčka.

Pozitivna reakcija: velikost mehurčka, ki mora biti rdeč, naraste za več kot 3 mm in je obdan z eritemom.

Pri zapoznelih reakcijah kožne teste odčitamo ponovno po 48 urah.

Pri bolnikih z anamnezo hude reakcije ali pri tistih s drugim posebnim tveganjem začnemo kožne teste z razredčitvijo 1:1000, nato koncentracijo postopno povečujemo na 1:100, 1:10 do maksimalne razredčitve ali pozitivnega testa.

Pri pozitivnih kožnih testih z penicilinskimi komponentami opredelimo bolnika kot alergičnega za vse beta laktame. V primeru pozitivnega kožnega testa z aminopenicilinom nadaljujemo s provokacijskim testom s penicilinom.

3. Provokacijski testi: pri testirancih z negativnimi kožnimi in *in vitro* testi izvedemo oralni provokacijski test (OPT). Pri bolnikih, ki so utrpeli ne življensko ogrožujočo reakcijo pred več kot tremi leti začnemo testiranje z OPT.

Ne glede na to kateri betalaktam je izzval reakcijo začnemo OPT praviloma z fenoksimetilpenicilinom in v primeru negativnega testa nadaljujemo z betalaktamom, ki je povzročil reakcijo. Če je pozitiven test z fenoksimetilpenicilinom, se bolnika opredeli kot alergičnega za vse

Veljaven od: 25.3.2008	Pripravil: Mihaela Zidarn	Pregledal: Nissera Bajrovič	Odobril: Ema Mušič
---------------------------	------------------------------	--------------------------------	-----------------------

Dokumenti so obvladovani računalniško. Na papir natisnjeni dokumenti predstavljajo kopijo. V primeru razlik med dokumenti se uporabi izvirni dokument (elektronski ali pisni overjeni dokument), ki se nahaja pri skrbniku dokumenta.

Priloga 1: Diagnostični protokol za beta (β)-laktamske antibiotike, Bolnišnica Golnik, KOPA (stran 2 in 3)

SOP 103-009 | Izdaja: 1 | Diagnostični protokol za betalaktamske antibiotike | Stran 2 od 3

betalaktame. Če je pozitiven samo test z zdravilom, ki je povzročilo reakcijo, bolnika opredelimo kot alergičnega samo za ta betalaktam. Kadar ne vemo kateri betalaktam naj bi povzročil reakcijo, testiramo poleg fenoksimetilpenicilina še amoksisilin.
Fenoksimetilpenicilin: 50 mg, 150 mg, 300 mg, 500 mg na enourne razmake pri takojšnjih reakcijah; pri zapoznelih izpustimo prvi odmerek
Amoksisilin: 5 mg, 50 mg, 250 mg, 500 mg na enourne razmake pri takojšnjih reakcijah; pri zapoznelih izpustimo prvi odmerek.
Amoksisilin in klavulanska kislina: 10 mg, 100 mg, 500 mg, 1000 mg na enourne razmake pri takojšnjih reakcijah; pri zapoznelih izpustimo prvi odmerek.
Pri zapoznelih reakcijah izvajamo obremenitveni test s standardnim terapevtskim odmerkom sedem dni. V primeru težav bolnik prekine testiranje in pride na kontrolni pregled na oddelek naslednji delovni dan. Bolnika pokličemo po telefonu 3 in 7. dan testiranja, v primeru, da se težave ne razvijejo zaključimo testiranje kot negativno in pošljemo pisno mnenje.

C. Časovna shema

Ambulanta: alergološka anamneza, slgE.

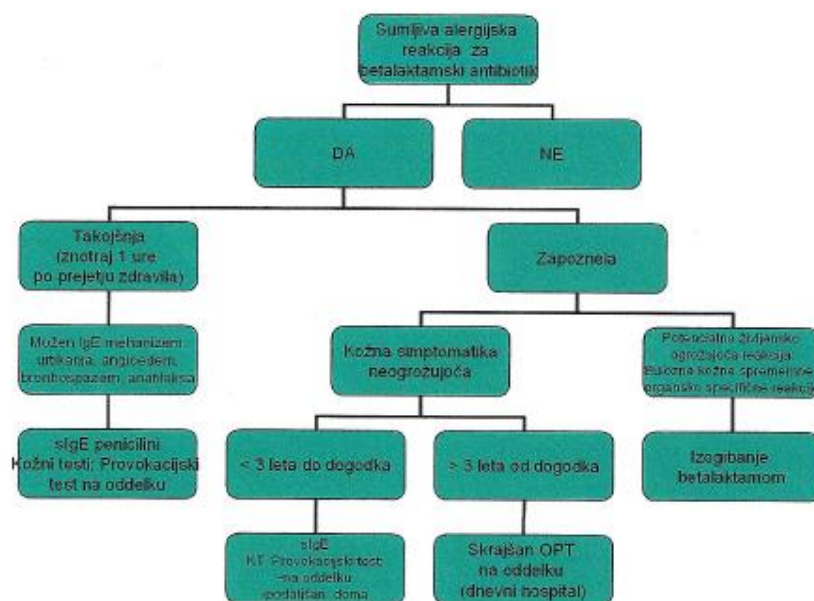
Plan testiranja: alergološki konzilij.

Hospitalizacija na oddelku: kožni testi alergije in OPT pri takojšnjih reakcijah.

Dnevni hospital: kožni testi alergije (vsi vbodni testi hkrati) in OPT pri zapoznelih reakcijah.

Doma: terapija do dneva reakcije, kontrola v primeru kakršnihkoli težav.

D. Shema vodenja pri alergiji na antibiotike



Reference

- Demoly P et al. Drug hypersensitivity questionnaire. ALLERGY 1999;54:999-1003.
- Grunhalla RS, Piromohamed M. Antibiotic Allergy. N Engl J Med 2006;354:601-9.
- TorresMJ et al:Diagnosis of immediate allergic reactions to beta-lactam antibiotics. Allergy 2003;58:961-972.
- Brockow K, et al General considerations for skin test procedures in the diagnosis of drug hypersensitivity. Allergy 2002;57:45-51
- Torres et al. Skin test evaluation in nonimmediate allergic reactions to penicillins. Allergy 2004;59:219-224
- Goldberg A, Confino-Cohen R. Skin testing and oral penicillin challenge in patients with a history of remote penicillin allergy. Ann Allergy Asthma Immunol. 2008;100:37-43.

SOP 103-009 | Izdaja: 1 | Diagnostični protokol za betalaktamske antibiotike | Stran 3 od 3

- Atanasković-Marković M et al Tolerability of meropenem in children with IgE-mediated hypersensitivity to penicillins. Allergy 2008;63:237-240.

Priloga 2: Anketni vprašalnik za farmakoepidemiološko raziskavo v lekarnah



PODATKI O FARMACEVTU, ki je izvedel anketo

1. Kako velika je lekarna (število zaposlenih) v kateri delate?

_____ zaposlenih

2. Lekarna, v kateri delate je locirana v:

- a) mestu
- b) kraju
- c) vasi

VPRAŠALNIK ZA BOLNIKA

1. Ali je predpisani antibiotik predpisan za vas osebno?

- ☐ DA ☐ NE

Če je odgovor DA, nadaljujte z anketo.

2. Predpisani antibiotik je: (Razberite tip antibiotika iz predpisanega recepta.)

- ☐ Beta (β)-laktamski antibiotik
☐ Drug antibiotik: _____ (na črto napišite kateri)

V primeru, da je predpisan drug antibiotik, nadaljujte z anketiranjem bolnika z vprašanjem št. 3.

3. Ali imate alergijo na penicilin (beta (β)-laktamski antibiotik)?

- ☐ DA ☐ NE

Če je odgovor DA, nadaljujte z anketiranjem bolnika z vprašanjem št. 4.

Če je odgovor NE, nadaljujte z anketiranjem bolnika z vprašanjem št. 5.

4. Ali je bila alergija na penicilin (beta (β)-laktamski antibiotik) dokazana s testiranjem?

- ☐ DA ☐ NE

Če je odgovor DA,

kdaj je bilo testiranje izvedeno:

leto testiranja: _____

Če je odgovor NE,

bolniku posredujte informativni listič s podatki o možnosti testiranja v Bolnišnici Golnik, KOPA.

Bolniku na koncu zastavite še vprašanje:

5. Pred koliko časa ste nazadnje jemali antibiotik?

- ☐ pred enim mesecem
☐ pred 2-3 mesecev
☐ pred 6 meseci
☐ pred 1 letom
☐ pred več kot 1 letom

NAJLEPŠA HVALA ZA VAŠE SODELOVANJE

Priloga 3: Informativni listič za bolnika o možnosti testiranja v Bolnišnici Golnik, KOPA



Testiranje preobčutljivosti za antibiotike

Veliko ljudi sumi, da so alergični za penicilinske antibiotike, zaradi česar jim potem zdravniki predpisujejo manj učinkovite antibiotike, ki imajo poleg tega tudi več neželenih učinkov. K sreči se z diagnostičnimi testi pri večini takih oseb sum preobčutljivosti ovrže.

Če pri vas testiranje alergije za penicilinske antibiotike še ni bilo opravljeno, vam svetujemo, da se z vašim osebnim zdravnikom pogovorite o tej možnosti. Testiranje opravljajo tudi na Kliniki Golnik, kamor vas lahko vaš osebni zdravnik napoti z napotnico, za termin se pa dogovorite po e-pošti: amb.golnik@klinika-golnik.si ali na brezplačno telefonsko številko 0802667. Pri naročilu navedite za » MG 2011«

Primerno je, da osebni zdravnik napotnici priloži tudi izpolnjen vprašalnik.

Bolnik (priimek, ime, leto rojstva)

- Osumljeno zdravilo
- Razlog prejemanja zdravila
- Koliko časa (minute, ure, dnevi) po začetku prejemanja je zaplet nastal
- Opis zapleta
- Glavni simptom: samo srbež / ekcem / makulozen izpuščaj / urtikarija±angioedem / anafilaksija / slabost±bruhanje / krči v trebuhu / driska / kolaps / drugo
- Koliko časa (ure, dnevi) je minilo do popolne umiritve zapleta
- Zdravljenje zapleta:
 - ukinitvev zdravila? Da / Ne
 - zdravila: antihistaminik / glukokortikoid / drugo
- Ali je bolnik imel znake viroze? Da / Ne ali hepatitis? Da / Ne
- Ali je hkrati prejemal kakšna druga zdravila? Da..... (katera) / Ne
- Kdaj je imel prvi zaplet po tem zdravilu (leto)
- Kolikokrat je imel zaplet po tem/takem zdravilu
- Ali je po zapletu enako zdravilo še prejemal? Da / Ne
- Ali se po ponovnem prejemanju enakega zdravila zaplet pojavi: vedno/ne vedno
- Ali je takrat ali kasneje v podobni indikaciji prejel drugačno zdravilo? Da / Ne
- Je drugo zdravilo prenesel brez zapletov? Da / Ne Katere?
- Ali se vam zdi še kaj pomembno

Če je bolnik imel zaplete po več nesorodnih zdravilih, za vsakega izpolnite poseben vprašalnik

zdravnik

datum.....

Priloga 4: Informacija za bolnika, obrazec o svobodni in zavestni privolitvi za sodelovanje v raziskavi in vprašalnik za retrospektivno raziskavo na bolnikih (1. stran)

AKADEMSKA RAZISKAVA



INFORMACIJA ZA BOLNIKA, OBRAZEC O SVOBODNI IN ZAVESTNI PRIVOLITVI ZA SODELOVANJE V AKADEMSKI RAZISKAVI IN VPRAŠALNIK ZA BOLNIKA

Naslov raziskave: Identifikacija, ocena in zdravljenje bolnikov z preobčutljivostjo za penicilinski antibiotik v anamnezi na nivoju farmacevta, splošnega zdravnika in specialistične bolnišnice

Kdo izvaja raziskavo: Bolnišnica Golnik – Klinični oddelek za pljučne bolezni in alergijo (KOPA)
Univerza v Ljubljani – Fakulteta za farmacijo

Pisne informacije

Vabimo vas k sodelovanju v akademski raziskavi, ki bo proučevala identifikacijo, oceno in zdravljenje bolnikov s poročilom o alergiji na penicilinski antibiotik v anamnezi. V raziskavo bodo vključeni bolniki z negativnim rezultatom na testiranju za alergijo na penicilinski antibiotik, ki je bilo opravljeno v Bolnišnici Golnik - KOPA. Zanima nas potek zdravljenja z antibiotiki v nadaljevanju po opravljenem testiranju.

Kaj pomeni, če dam pristanek?

- Pristanek pomeni, da se strinjate s sodelovanjem v tej raziskavi.
- Vaše sodelovanje v tej raziskavi je popolnoma prostovoljno in ga lahko kadarkoli prekličete. Vaša odločitev ne bo vplivala na zdravstveno oskrbo, ki bi jo bili sicer deležni ali na odnos zdravstvenega osebja do vas.

Če želite sodelovati, boste dali svojo privolitev tako, da boste izpolnili, podpisali in datirali obrazec za pisno privolitev na naslednji strani.

Kako poteka raziskava?

V okviru raziskave vas prosimo, če lahko odgovorite na priloženi vprašalnik o antibiotikih, ki ste jih morda prejeli v obdobju po opravljenem testiranju za alergijo na penicilinski antibiotik.

Kaj vključuje ta raziskava in kako bodo podatki uporabljeni?

- Vaše zdravstvene podatke bomo označili s številko, ne z imenom. Samo zdravstveno osebje in raziskovalci, ki so povezani s to raziskavo, bodo lahko povezali vašo številko in vaše ime. Vaše ime se ne bo pojavilo v nobeni publikaciji ali poročilu o tej raziskavi. Pri obdelovanju in shranjevanju vaših osebnih podatkov bomo ravnali v skladu z ustreznimi zakoni o varstvu zaupnih podatkov bolnikov.

Ali bom imel zaradi sodelovanja v raziskavi kakšne koristi?

- S sodelovanjem pri raziskavi bo vaša terapija z zdravili bolj natančno pregledana.
- Od sodelovanja v tej raziskavi ne boste imeli neposrednih koristi.
- Za sodelovanje v tej raziskavi ne boste dobili nobenega plačila.
- Raziskava se izvaja izključno v akademске namene in njeni izsledki se ne bodo nikoli uporabili v profitne namene.

Kdo bo imel dostop do vaših zdravstvenih in osebnih podatkov zbranih med raziskavo?

- Zdravstveno osebje in raziskovalci, ki izvajajo raziskavo.
- S tem, ko privolite v sodelovanje v raziskavi, dovolite, da si vaše zdravstvene podatke in rezultate ogledajo ljudje, ki preverjajo, ali se raziskava izvaja pravilno. K tem ljudem sodijo tudi člani etične komisije.

Vašo podpisano privolitev nam skupaj z izpolnjenim vprašalnikom prosim pošljite nazaj v priloženi kuverti. Vaš odgovor pričakujemo v tednu dni po prejetju te pošte.

Vnaprej se vam zahvaljujemo za vaš čas in vašo pomoč.

Priloga 4: Informacija za bolnika, obrazec o svobodni in zavestni privolitvi za sodelovanje v raziskavi in vprašalnik za retrospektivno raziskavo na bolnikih (2. stran)



Pisna privolitev bolnika

Moj podpis spodaj pomeni, da:

- Sem prebral(a) ta obrazec in da so mi razložili, za kaj gre v raziskavi.
- Sem imel(a) čas za premislek, da se odločim, ali naj sodelujem v raziskavi.
- Sem se prostovoljno odločil(a) za sodelovanje v tej raziskavi.

Prosimo označite ali lahko podatke o vašem zdravljenju po opravljenem testiranju za alergijo na penicilinske antibiotike pridobimo pri vašem osebnem zdravniku: ☐ DA ☐ NE

_____	_____	____/____/____
IME IN PRIIMEK BOLNIKA	BOLNIKOV PODPIS	DATUM
		dan/mesec/leto

Vprašalnik za bolnika

1. Pred koliko časa ste nazadnje jemali antibiotik? (izbrani odgovor označite s križcem)

- ☐ pred enim mesecem
- ☐ pred 2-3 mesecev
- ☐ pred 6 meseci
- ☐ pred 1 letom
- ☐ pred več kot 1 letom

2. Zakaj vam je zdravnik predpisal antibiotik? (izbrani odgovor označite s križcem)

- ☐ okužba zgornjih dihal (nos, žrelo, grlo, »angina«)
- ☐ okužba spodnjih dihal (pljučnica, bronhitis)
- ☐ okužba ušes
- ☐ okužba kože
- ☐ okužba sečil

3. Kateri antibiotik vam je zdravnik predpisal? (izbrani odgovor označite s križcem)

- ☐ Penicilinski antibiotik (npr. Ospen, Hiconcil, Ospamox, Amoksiklav, Augmentin, Betaklav)
- ☐ Drug antibiotik: _____ (na črto napišite kateri)

Če na vprašanja ne morete odgovoriti (se ne spomnite ali ne veste točno), vas prosimo, da podpišete privolitev (zgoraj), da te podatke pridobimo pri vašem osebnem zdravniku.

Priloga 5: Soglasje Komisije Republike Slovenije za medicinsko etiko



KOMISIJA REPUBLIKE SLOVENIJE ZA MEDICINSKO ETIKO

Mag. Barbara Gazvoda, vodja projektne pisarne
KO za pljučne bolezni in alergijo
Bolnišnica Golnik
Golnik 36, 4204 Golnik

Štev.: 43/11/10
Datum: 27. 11. 2010

Spoštovana gospa mag. Gazvoda,

Komisiji za medicinsko etiko (KME) ste 10. 11. 2010 poslali v oceno predlog raziskave z naslovom:

"Identifikacija, ocena in zdravljenje bolnikov z alergijo na penicilinski antibiotik v anamnezi na nivoju farmacevta, splošnega zdravnika in specialistične bolnišnice." Magistrska naloga Mateje Grošelj, mentor prof. dr. Aleš Mrhar, mag. farm., somentor prof. dr. Mitja Košnik, dr. med.

KME je na seji 16. novembra 2010 ocenila, da je raziskava etično sprejemljiva, in Vam s tem izdaja svoje soglasje.

S spoštovanjem in lepimi pozdravi,

prof. dr. Jože Trontelj
predsednik Komisije za medicinsko etiko