

Učestalost off-label propisivanja i primjene antimikrobnih lijekova u Klinici za infektivne bolesti "Dr. Fran Mihaljević" u Zagrebu

Matković, Iva

Professional thesis / Završni specijalistički

2022

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, Faculty of Pharmacy and Biochemistry / Sveučilište u Zagrebu, Farmaceutsko-biokemijski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:163:812351>

Rights / Prava: [In copyright](#) / [Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-12-27**



Repository / Repozitorij:

[Repository of Faculty of Pharmacy and Biochemistry University of Zagreb](#)



Učestalost off-label propisivanja i primjene antimikrobnih lijekova u Klinici za infektivne bolesti "Dr. Fran Mihaljević" u Zagrebu

Matković, Iva

Professional thesis / Završni specijalistički

2022

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, Faculty of Pharmacy and Biochemistry / Sveučilište u Zagrebu, Farmaceutsko-biokemijski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:163:812351>

Rights / Prava: [In copyright](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2022-12-22**



Repository / Repozitorij:

[Repository of Faculty of Pharmacy and Biochemistry University of Zagreb](#)



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
FARMACEUTSKO-BIOKEMIJSKI FAKULTET

Iva Matković

UČESTALOST OFF-LABEL PROPISIVANJA I PRIMJENE ANTIMIKROBNIH
LIJEKOVA U KLINICI ZA INFEKTIVNE BOLESTI “DR. FRAN MIHALJEVIĆ” U
ZAGREBU

Specijalistički rad

Zagreb, 2022.

PSS studij: Klinička farmacija

Mentor rada: izv. prof. dr. sc. Marija Santini, dr. med., spec. infektolog, subspec. intenzivne medicine

Specijalistički rad obranjen je 3. lipnja 2022. godine na Farmaceutsko-biokemijskom fakultetu u Zagrebu, Domagojeva 2, pred povjerenstvom u sastavu:

1. prof. dr. sc. Lidija Bach-Rojecky
2. izv. prof. dr. sc. Marija Santini
3. prof. dr. sc. Vesna Bačić Vrca

Rad ima 128 listova.

Predgovor

Specijalistički rad izrađen je u Klinici za infektivne bolesti “Dr. Fran Mihaljević” u Zagrebu pod mentorstvom izv. prof. dr. sc. Marije Santini u sklopu poslijediplomskog specijalističkog studija Klinička farmacija.

Zahvale

Zahvaljujem mentorici izv. prof. dr. sc. Mariji Santini na pruženoj prilici, na vremenu, savjetima, znanju, nesebičnoj pomoći, podršci i razumijevanju tijekom izrade ovog rada u godinama pandemije.

Zahvaljujem kolegama dr. sc. Ivani Marinović i Goranu Perkoviću, univ. mag. pharm. na komentarima i velikoj podršci.

Zahvaljujem Andreji, Dunji, Orijani, Tatjani, Mihaeli i Mateji na razumijevanju i podršci, zdravstvenom i nezdravstvenom osoblju Klinike na strpljenju i razumijevanju za sve moje upite i pomoć u nepredvidivim situacijama izazvanim pandemijom i potresom.

Zahvaljujem Miru na strpljenju, podršci, savjetima i pomoći.

Zahvaljujem roditeljima, Miri i Josipu, na beskrajnoj i bezuvjetnoj ljubavi i podršci.

SAŽETAK

Cilj istraživanja: Cilj je ovog istraživanja utvrditi učestalost *off-label* propisivanja antimikrobnih lijekova (AML-ova) u Klinici za infektivne bolesti “Dr. Fran Mihaljević” u Zagrebu, odrediti vrste i usklađenost *off-label* primjene sa smjernicama Klinike i Europskog društva kliničke mikrobiologije i infektologije (ESCMID, eng. *European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*), kako bi se postavili temelji za daljnje analize.

Materijal i metode: Retrospektivnim presječnim istraživanjem obuhvaćena su djeca i odrasli bolesnici hospitalizirani u Klinici na dan s najvećim brojem hospitalizacija, 17.1.2019. godine. *Off-label* primjena AML-a bila je ona koja nije bila u skladu sa Sažetkom opisa svojstava lijeka (SmPC).

Primjena AML-ova klasificirana je u pet skupina:

1. primjena u skladu sa SmPC-om
2. *off-label* primjena u skladu sa smjernicama Klinike
3. *off-label* primjena u skladu s ESCMID smjernicama
4. *off-label* primjena koja nije u skladu sa smjernicama Klinike
5. *off-label* primjena koja nije u skladu s ESCMID smjernicama

Rezultati: Istraživanje je obuhvatilo 63 odrasle osobe, od kojih 36 (57,1%) muškaraca, i 92 djece, od kojih 44 (47,8%) dječaka. Najmanje jednim AML-om liječen je 61 (96,8%) odrasli i 60 (65,2%) djece.

Ukupno je zabilježeno 134 preskripcije u odraslih, od toga 42 (31,3%) *off-label* u odnosu na SmPC. AML-ovi su propisivani *off-label* u odnosu na dozu, režim doziranja i indikaciju, nekad istovremeno prema dva kriterija, ukupno 52 *off-label* slučaja. Od navedenih *off-label* slučajeva: u 22 (42,3%) nisu postojale smjernice Klinike, a 11 (36,7%) je bilo u skladu; u 20

(38,5%) slučajeva nisu postojale ESCMID smjernice, 5 (15,6%) je bilo u skladu, a u 22 (68,8%) usklađenost se nije mogla odrediti.

Najčešće su u odraslih *off-label* propisani: oseltamivir - 11 puta (8,2%), cefuroksim - 4 (3%) te vankomicin, meropenem i piperacilin/tazobaktam - po 3 puta (2,2%).

Ukupno je zabilježeno 73 preskripcije u djece, od toga 31 (42,5%) *off-label* u odnosu na SmPC. Lijekovi su propisivani *off-label* u odnosu na dozu, indikaciju i dob, nekad istovremeno prema dva kriterija, ukupno 33 slučaja. Od navedenih *off-label* slučajeva za 10 (30,3%) nisu postojale smjernice Klinike, a 4 (17,4%) je bilo u skladu. ESCMID smjernice su postojale za samo jedan klinički sindrom, s njim nije bilo usklađenosti.

Najčešće su u djece *off-label* propisani: ceftriakson - 8 (10,9%), oseltamivir - 7 (9,6%) i azitromicin - 3 (4,1%) puta.

Zaključak: Rezultati ukazuju da je *off-label* primjena AML-ova u Klinici prisutna. Ovi rezultati su u skladu s dosadašnjim istraživanjima. Na rezultate je utjecalo nepostojanje smjernica za mnoge indikacije i heterogenost smjernica. Zabilježeno je i *off-label* propisivanje koje nije u skladu sa smjernicama.

Ključne riječi: *off-label* primjena, antimikrobni lijekovi, sažetak opisa svojstava lijeka, smjernice

SUMMARY

Objectives: The study aimed to determine the frequency of *off-label* prescribing of antimicrobial drugs (AML) at the University Hospital for Infectious Diseases “Dr Fran Mihaljević ”in Zagreb. Another aim was to determine the types of such prescribing and the compliance of *off-label* applied AML with the Clinic guidelines and the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) guidelines to set foundations for further analysis in the improvement of patient care.

Material and methods: A retrospective cross-sectional study included pediatric and adult patients hospitalized at the Clinic on the day with the highest number of hospitalizations in 2019, January 17. Any use of AML that did not comply with the Summary of Product Characteristics (SmPC) was considered *off-label* use.

The use of antimicrobial drugs was classified as one of the following:

1. use in accordance with the SmPC
2. the *off-label* use that follows Clinic guidelines
3. the *off-label* use that follows ESCMID guidelines
4. the *off-label* use that does not follow Clinic guidelines
5. the *off-label* use that does not follow ESCMID guidelines

Results: The study included 63 adults (36 men, 57.1%) and 92 pediatric patients (44 boys, 47.8%). 61 (96.8%) adult and 60 (65.2%) pediatric patients used at least one AML. We recorded 134 prescriptions in adults, out of which 42 (31,3%) were *off-label*. *Off-label* was prescribed concerning dose, dosing regimen and indication, sometimes simultaneously concerning two criteria (dose and dosing regimen), so there were 52 *off-label* cases. Out of those, in 22 (42,3%) *off-label* cases, there were no Clinic guidelines, and 11 (36,7%) cases

followed them, while in 20 (38,5%) cases, there were no ESCMID guidelines, 5 (15,6%) followed them, and in 22 (68,8%) cases we could not establish compliance.

The most commonly *off-label* prescribed AMLs were: oseltamivir - 11 (8,2%) times, cefuroxime - 4 (3%) and vancomycin, meropenem and piperacillin/tazobactam - 3 times each (2,2%).

We recorded 73 prescriptions in children, out of which 31 (42,5%) were *off-label*. *Off-label* was prescribed concerning dose, indication and population, sometimes simultaneously concerning two criteria, so there were 33 *off-label* cases. Out of those 33, in 10 (30,3%) *off-label* cases, there were no Clinic guidelines, and 4 (17,4%) followed them. There was only one ESCMID guideline, and there was no compliance.

The most commonly *off-label* prescribed AMLs were: ceftriaxone - 8 (10,9%) times, oseltamivir - 7 (9,6%) and azitromycin - 3 (4,1%) times.

Conclusion: The data obtained indicate that *off-label* use of AML in the Clinic is present, which is consistent with previous research. The non-existence of guidelines for many indications and the heterogeneity of available ones affected the results. There was also *off-label* prescribing not compliant with the guidelines.

Keywords: *off-label* use, antimicrobial drugs, a summary of product characteristics, guidelines

Sadržaj:

1. Uvod i pregled područja istraživanja	1
1.1. Antimikrobni lijekovi i uzročnici infektivnih bolesti	2
1.1.1. Antibakterijski lijekovi	2
1.1.2. Antimikobakterijski lijekovi	10
1.1.3. Antifungalni lijekovi	12
1.1.4. Antivirusni i antiretrovirusni lijekovi	14
1.1.5. Antiparazitarni lijekovi	19
1.2. Antimikrobno liječenje	20
1.3. Upravljanje primjenom antimikrobnih lijekova	25
1.4. Liječenje off-label	27
2. Cilj istraživanja	29
3. Materijal i metode	31
3.1. Etičko povjerenstvo	32
3.2. Ustroj (dizajn) istraživanja	32
3.3. Ispitanici	34
3.4. Promatrani ishodi	35
3.5. Statistička analiza	35
4. Rezultati	37
4.1. Odrasla populacija	40
4.1.1. Demografske i ostale karakteristike uzorka	40
4.1.2. Učestalost off-label primjene AML-ova u odnosu na SmPC	43
4.1.3. Usklađenost off-label propisanih AML-ova sa smjernicama	47
4.1.4. Dokumentirani neželjeni štetni događaji i nuspojave	51
4.2. Pedijatrijska populacija	51
4.2.1. Demografske i ostale karakteristike uzorka	51
4.2.2. Učestalost off-label primjene AML-ova u odnosu na SmPC	55
4.2.3. Usklađenost off-label propisanih AML-ova sa smjernicama	58
4.2.4. Dokumentirani neželjeni štetni događaji i nuspojave	63

5. Rasprava.....	64
5.1. Odrasla populacija.....	65
5.1.1. Demografske i ostale karakteristike uzorka.....	65
5.1.2. Učestalost off-label primjene AML-ova u odnosu na SmPC	72
5.1.3. Usklađenost off-label propisanih AML-ova sa smjernicama	78
5.2. Pedijatrijska populacija	84
5.2.1. Demografske i ostale karakteristike uzorka.....	85
5.2.2. Učestalost off-label primjene AML-ova u odnosu na SmPC	87
5.2.3. Usklađenost off-label propisanih AML-ova sa smjernicama	93
5.3. Dokumentirani neželjeni štetni događaji i nuspojave.....	97
5.4. Ograničenja istraživanja	99
5.5. Prednosti istraživanja	100
6. Zaključak.....	102
7. Literatura.....	106
Popis oznaka, kratica i simbola	119
Prilozi	122
8. Životopis	129

1. Uvod i pregled područja istraživanja

1.1. Antimikrobni lijekovi i uzročnici infektivnih bolesti

Antimikrobni lijekovi (AML-ovi) su kemijske tvari prirodnog ili sintetskog podrijetla koje djelovanjem na metabolizam mikroorganizama, odnosno bakterija, gljiva, helminta, protozoa i virusa, inhibiraju njihovo razmnožavanje ili uzrokuju njihovu smrt.

AML-ovi predstavljaju važan segment u liječenju infektivnih bolesti. Ovisno o uzročniku infektivne bolesti razlikuju se antibakterijski, antifungalni, antiparazitarni ili antivirusni lijekovi.

1.1.1. Antibakterijski lijekovi

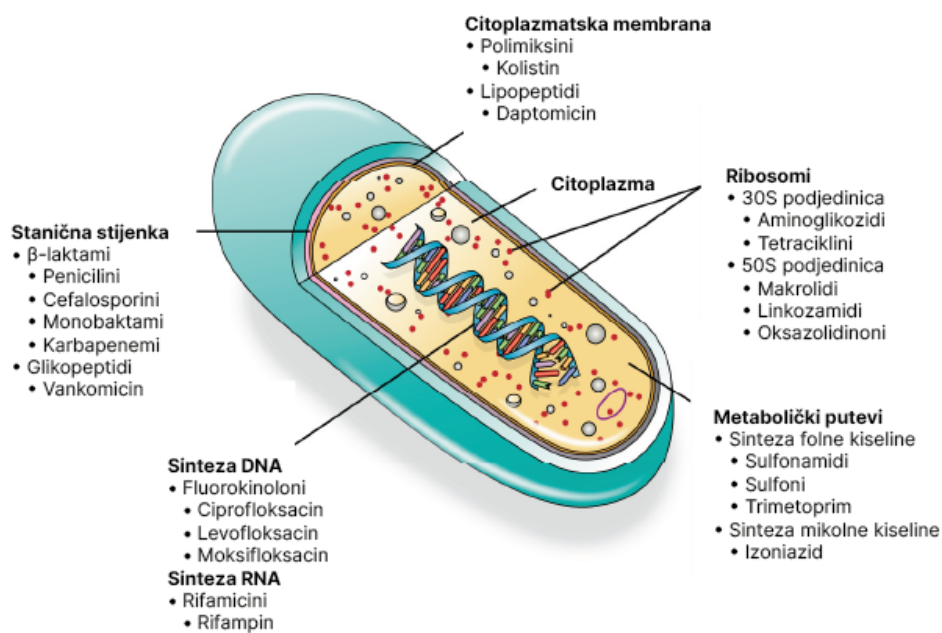
Skupinu antibakterijskih lijekova čine antibiotici (proizvode ih različite bakterije, gljive i plijesni i prirodne su tvari - npr. penicilini) i kemoterapeutici (tvari proizvedene kemijskim postupcima - npr. kinoloni). Antibiotici mogu biti i sintetski i polusintetski (npr. azitromicin kao polusintetski derivat eritromicina) odnosno kemijski modificirani u svrhu poboljšanja antimikrobne učinkovitosti. Ipak, unatoč tome, zbog jednostavnosti prikaza i lakšeg snalaženja u materiji, antibioticima se nazivaju svi antibakterijski lijekovi.

Era antimikrobnih lijekova započela je 1928. godine slučajnim otkrićem Alexandera Fleminga, koji je primjetio da je bakteriju *Staphylococcus aureus*, koja se nalazila u Petrijevoj zdjelici u njegovom laboratoriju, uništila odnosno njen rast inhibirala kemijska tvar nastala iz plijesni *Penicillium notatum*, koja je nazvana penicilin (1). Otkriće antibiotika s pravom se smatra jednim od najvažnijih događaja moderne medicine, i to ne samo zbog njihove uloge u liječenju infektivnih bolesti. Istraživanja učinka mnogih bioaktivnih metabolita različitih mikroorganizama u drugim indikacijama dovelo je do toga da su mnogi od njih danas važni lijekovi u liječenju ne-infektivnih bolesti. Primjerice, antraciklini kao jedna od najznačajnijih

skupina antitumorskih lijekova (prvi antraciklin daunorubicin, otkriven 1966., proizvod je bakterije *Streptomyces peucetius*)(2).

Osim što se razlikuju prema podrijetlu, antibakterijski lijekovi razlikuju se i prema strukturi te mehanizmu djelovanja (slika 1.):

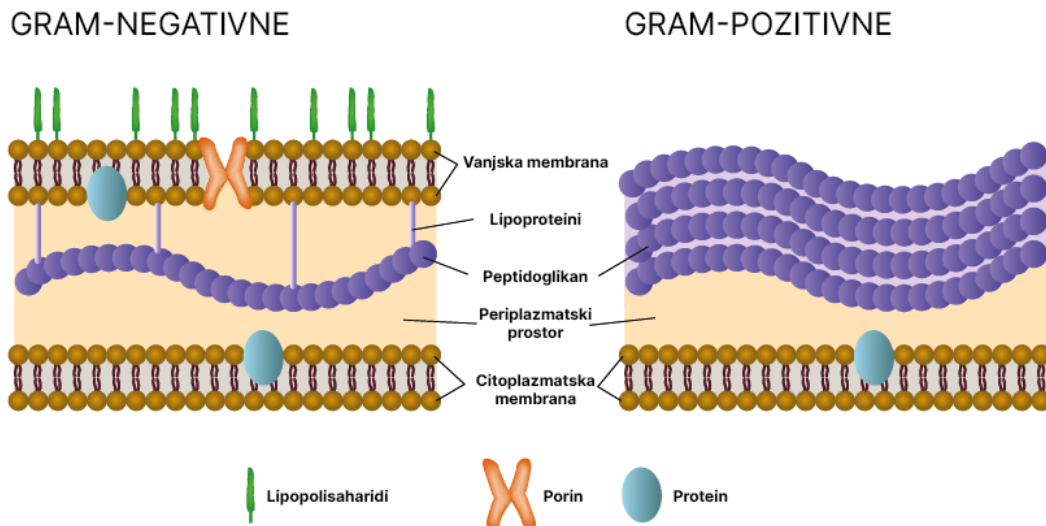
- a) antibiotici koji djeluju na staničnu stijenku i citoplazmatsku membranu
- b) antibiotici koji inhibiraju sintezu bakterijskih proteina
- c) antibiotici koji inhibiraju sintezu nukleinskih kiselina
- d) antibiotici koji inhibiraju metabolizam folne kiseline



Slika 1. Mjesta djelovanja antibiotika

Prilagođeno sa: <https://openstax.org/books/microbiology/pages/14-3-mechanisms-of-antibacterial-drugs>

Da bi se razumjelo kako određeni antibiotici djeluju važno je znati građu bakterijskih stanica. Prema građi bakterijske stanice razlikuju se Gram-pozitivne i Gram-negativne bakterije (slika 2.).



Slika 2. Građa Gram-negativnih i Gram-pozitivnih bakterija

Ilustracija preuzeta i prilagođena sa: dreamstime.com

Sve bakterijske stanice obavijene su citoplazmatskom membranom jednake debljine koja sadrži membranske proteine koji vežu penicilin (PBP, engl. *penicillin-binding proteins*), no samo Gram-negativne bakterije imaju i vanjsku membranu, koju čini lipidni dvosloj, i koja zajedno s tankim peptidoglikanskim slojem čini staničnu stijenku (3) (slika 2.). Peptidoglikanski sloj, odnosno stanična stijenka u Gram-pozitivnih bakterija, mnogo je deblja. Kroz vanjsku membranu prolaze porini, proteini koji formiraju kanale koji omogućavaju hidrofilni prolaz do citoplazmatske membrane u Gram-negativnih bakterija.

PBP su proteini koji posreduju pri umrežavanju peptidoglikana. Prostor između peptidoglikanskog sloja i citoplazmatske membrane naziva se periplazmatski prostor. Neki od uzročnika bakterijskih infekcija navedeni su u tablici 1.

Tablica 1. Uzročnici bakterijskih infekcija

Tip uzročnika	Uzročnik
Gram-negativni koki (aerobni)	<i>Moraxella catarrhalis</i>
	<i>Neisseria gonorrhoeae</i>
	<i>Neisseria meningitidis</i>
Gram-negativni štapići (aerobni)	<i>E.coli, Klebsiella, Proteus</i>
	<i>Enterobacter, Citrobacter, Serratia</i>
	<i>Shigella</i>
	<i>Salmonella</i>
	<i>Campylobacter jejuni</i>
	<i>Brucella spp.</i>
	<i>Helicobacter pylori</i>
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
	<i>Legionella spp.</i>
Gram-pozitivni koki (aerobni)	<i>Streptococcus pneumoniae</i>
	<i>Streptococcus pyogenes (grupaA)</i>
	<i>Viridans streptococci</i>
	<i>Staphylococcus aureus</i>
	<i>Enterococcus species</i>
Gram-pozitivni sojevi (aerobni)	<i>Bacillus species</i>
	<i>Listeria species</i>
	<i>Nocardia species</i>
Anaerobne bakterije	<i>Actinomyces</i>
	<i>Clostridioides difficile</i>
	<i>Bacteroides fragilis</i>
	<i>Fusobacterium</i>
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	
Chlamydia	<i>Chlamydia trachomatis, C.pneumoniae, C.psittaci</i>
Spirohete	<i>Borrelia burgdorferi</i>
	<i>Leptospira species, Treponema species</i>

a) Antibiotici koji djeluju na staničnu stijenku i citoplazmatsku membranu

Ovoj skupini pripadaju β -laktamski antibiotici (penicilini, cefalosporini, karbapenemi, inhibitori β -laktamaza i monobaktami), glikopeptidi (vankomicin, teikoplanin), lipoglikopeptidi (dalbavancin, telavancin), lipopeptidi (daptomicin) i polimiksini (polimiksin E - kolistin).

Svi β -laktami inhibiraju rast bakterija ometajući reakciju transpeptidacije tijekom sinteze stanične stijenke. Osnovna meta β -laktama su PBP. Pretpostavka je da β -laktamski prsten imitira D-alanil-D-alanin kraj peptidnog lanca koji se inače veže na PBP. Kovalentnim vezanjem β -laktamskog prstena za aktivno mjesto PBP-a onemogućena je sinteza novih peptidoglikana, te dolazi do lize bakterijske stanice (4). β -laktami ubijaju bakterijske stanice samo u fazi njihova aktivnog rasta i sinteze stanične stijenke (3).

β -laktamaze koje razgrađuju β -laktamske antibiotike kod Gram-negativnih bakterija se zadržavaju u periplazmatskom prostoru, odnosno s vanjske strane stanične stijenke kod Gram-pozitivnih bakterija.

Glikopeptidi i lipoglikopeptidi inhibiraju sintezu stanične stijenke čvrstim vezanjem na D-alanil-D-alanin završetak nascentnog peptidoglikanskog pentapeptida. Time se inhibira transglikozilaza, ometa elongacija peptidoglikana i njihovo ukrižavanje, stanična stijenka je oslabljena, kao i stanična membrana, čime stanica postaje podložna lizi (3).

Lipopeptid daptomicin se veže za citoplazmatsku membranu Gram-pozitivnih bakterija umetanjem svog lipidnog dijela postupkom ovisnim o kalciju, čime dolazi do depolarizacije stanične membrane i izlaska kalija iz stanice, prestanka sinteze DNA, RNA i proteina te brze smrti stanice, bez lize stanice (3).

Kolistin se veže za lipopolisaharide na vanjskoj membrani Gram-negativnih bakterija kompetitivno mijenjajući dvovalentne katione Ca^{2+} i Mg^{2+} iz fosfatnih skupina

membranskih lipida čime remeti trodimenzionalnu strukturu lipopolisaharida, što posljedično dovodi do širenja vanjske membrane i prolaska kolistina kroz nju. To narušava stabilnost i fosfolipidnog dvosloja, dovodi do njegovog raspada i do lize stanice. Kolistin zapravo rastopi vanjsku i citoplazmatsku membranu Gram-negativnih bakterija (5). Ovakav mehanizam djelovanja omogućava sinergističko djelovanje kolistina i drugih hidrofilnih antibiotika (β -laktama, gentamicina, rifampicina, meropenema i tigeciklina) (6).

b) Antibiotici koji inhibiraju sintezu bakterijskih proteina

Ovoj skupini pripadaju tetraciklini (doksiciklin, tigeciklin), aminoglikozidi (gentamicin, amikacin), kloramfenikol, makrolidi (eritromicin, klaritromicin, azitromicin, telitromicin), linkozamidi (klindamicin) i oksazolidinoni (linezolid).

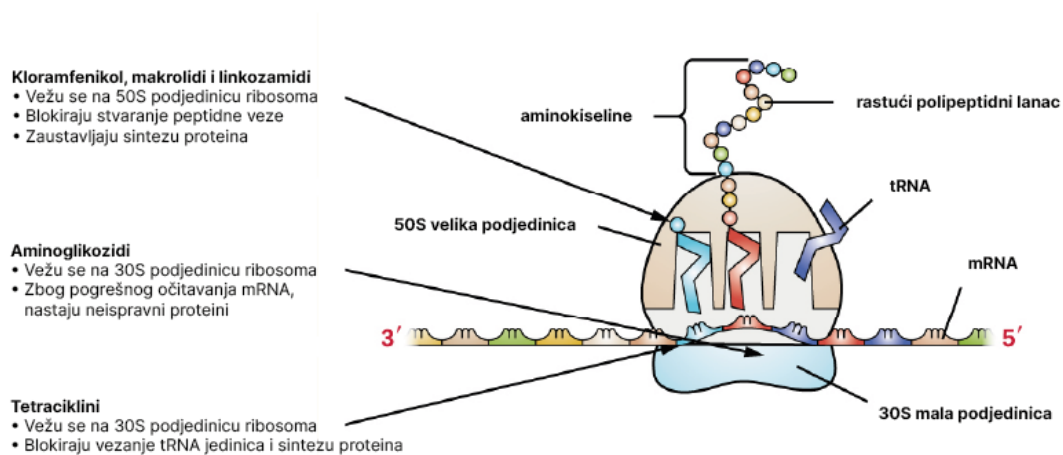
Bakterijske proteine sintetiziraju ribosomi u citoplazmi bakterijskih stanica. Ribosomi bakterijskih stanica (70S) strukturno se razlikuju od ribosoma životinjski stanica (80S) pa je sinteza proteina dobro ciljno mjesto djelovanja nekih antibiotika. Bakterijski 70S ribosom sastoji se od dvije podjedinice, 30S i 50S. Ovi lijekovi inhibiraju sintezu bakterijskih proteina vezanjem na određenu podjedinicu ribosoma (slika 3.).

Tetraciklini i aminoglikozidi se vežu na 30S podjedinicu.

Tetraciklini se reverzibilno vežu za 30S podjedinicu i priječe vezanje nadolazeće popunjene tRNA jedinice, koja nosi upravo odgovarajuću aminokiselinu, na akceptorsko mjesto na ribosomu, što spriječava dodavanje aminokiselina i elongaciju peptidnog lanca.

Aminoglikozidi se unutar stanice vežu na 30S podjedinicu i inhibiraju sintezu proteina na najmanje tri načina: a) sprečavanjem nastajanja inicijacijskog kompleksa pri stvaranju peptida, b) pogrešnim ugrađivanjem aminokiselina u peptidni lanac zbog pogrešnog

očitanja mRNA, c) sprječavanjem pomicanja lanca po mRNA (7). Ovi učinci se više-manje odvijaju istodobno, a proces je ireverzibilan i dovodi do smrti stanice (7).



Slika 3. Inhibitori sinteze bakterijskih proteina

Prilagođeno sa: <https://openstax.org/books/microbiology/pages/14-3-mechanisms-of-antibacterial-drugs>

Makrolidi, kloramfenikol i linkozamidi vezanjem na 50S podjedinicu blokiraju stvaranje peptidne veze (transpeptidaciju) između specifičnih kombinacija aminokiselina i onemogućavaju sintezu proteina.

Linezolid (oksazolidinon) inhibira bakterijsku sintezu proteina blokirajući stvaranje inicijacijskog ribosomalnog kompleksa između 50S i 30S podjedinice, koji započinje stvaranje proteina, te sprječava translokaciju proteina u nastajanju s ribosomalnog mjesta A na mjesto P (8).

c) Antibiotici koji inhibiraju sintezu nukleinskih kiselina

U ovu skupinu ubrajaju se fluorokinoloni (ciprofloksacin, moksifloksacin, levofloksacin), nitroimidazoli (metronidazol), rifamicini (rifampin) i nitrofurantoin.

Fluorokinoloni djeluju tako da inhibiraju replikaciju bakterijske DNA vezanjem za topoizomerazu II (DNA-girazu) i topoizomerazu IV. Inhibicijom DNA-giraze spriječena je relaksacija pozitivno zavijene DNA bez čega su normalna transkripcija i replikacija nemoguće (9).

Osnova djelovanja metronidazola leži u redukciji njegove nitro-skupine u polarne spojeve koji onda dovode do raspada DNA uzročnika.

Rifampin inhibira aktivnost bakterijske RNA polimeraze i blokira transkripciju, te dovodi do smrti stanice (8).

Mehanizam djelovanja nitrofurantoina nije potpuno razjašnjen, no čini se da bakterijske reduktaze dovode do njegove brze unutarstanične pretvorbe u visoko reaktivne međuprodukte koji nespecifično djeluju na ribosomalne proteine, ometaju metaboličke procese i sintezu RNA i DNA (10).

d) Antibiotici koji inhibiraju metabolizam folne kiseline

Sulfoni (dapson), sulfonamidi (sulfametoksazol, sulfadiazin), trimetoprim i pirimetamin su tzv. antimetaboliti, odnosno djeluju kao kompetitivni inhibitori bakterijskih metaboličkih enzima.

Sulfoni i sulfonamidi su strukturni analozi *para*-aminobenzojeve kiseline (PABA). Za razliku od sisavaca, koji folate mogu koristiti iz okoliša, organizmi osjetljivi na sulfonamide folate moraju sintetizirati sami iz PABA-e. Taj proces je nužan za proizvodnju purina i sintezu nukleinskih kiselina. Sulfonamidi se, kao strukturni analozi PABA-e, kompetitivno vežu za

dihidropteroat sintazu, enzim ključan u proizvodnji dihidrofolne kiseline, i tako blokiraju sintezu folne kiseline i posljedično nukleinskih kiselina.

Trimetoprim, selektivni inhibitor bakterijske dihidrofolat reduktaze, i pirimetamin, selektivni inhibitor dihidrofolat reduktaze protozoa, kao strukturni analozi dihidrofolne kiseline, kompetitivno inhibiraju sintezu tetrahidrofolne kiseline, sljedeći korak u sintezi folne kiseline. Kombinacija sulfametoksazola i trimetoprima, kao i sulfadiazina i pirimetamina omogućuje sinergističko djelovanje zbog sekvencijske inhibicije sinteze folata. Kombinacija je često baktericidna, za razliku od bakteriostatskog učinka samih sulfonamida (9).

1.1.2. Antimikobakterijski lijekovi

Tuberkulozu uzrokuje mikobakterija *Mycobacterium tuberculosis*. Mikobakterije su intrinzički rezistentne na većinu antibiotika. One rastu vrlo sporo i sporo se razmnožavaju, pa antibiotici koji su najučinkovitiji protiv stanica u rastu relativno su neučinkoviti protiv mikobakterija. Imaju lipidima bogatu staničnu stijenku koja sadrži mikolnu kiselinu. Takva građa čini stanice nepropusnima za bojanje metodom po Gramu, pa se *M.tuberculosis* ne može definitivno svrstati ni u jednu od dvije kategorije. Mikobakterije su i unutarstanični uzročnici pa mnogi lijekovi ne mogu doprijeti do njih. Konačno, mikobakterije su sklone razvoju rezistencije (11).

Kako bi se savladale navedene prepreke i spriječio razvoj rezistencije tijekom liječenja, infekcije uzrokovane tipičnim i "atipičnim" mikobakterijama liječe se kombinacijom više lijekova.

Antituberkulotici se dijele u dvije skupine, lijekove prvog i drugog reda. Ta podjela se bazira na učinkovitosti lijekova i na redoslijedu primjene. Antituberkulotici prvog reda su izoniazid, rifampicin, etambutol, pirazinamid i streptomycin. U slučaju rezistencije *M.tuberculosis* na te

lijekove možemo koristiti lijekove drugog reda (amikacin, klofazimin, cikloserin, paraaminosalicilna kiselina, fluorokinoloni...). Oni su toksičniji u usporedbi s lijekovima prvog reda i u principu slabije aktivni (12).

Dva najaktivnija lijeka su izoniazid i rifampicin, a u praksi se liječenje najčešće započinje kombinacijom izoniazida, rifampicina, etambutola i pirazinamida, dok se ne utvrdi osjetljivost kliničkih izolata. Etambutol generalno ne doprinosi ukupnoj aktivnosti režima, ali je dio režima kao zaštita u slučaju otpornosti na izoniazid, rifampicin ili oba lijeka.

Netuberkulozne ili "atipične" mikobakterije su različite od *M.tuberculosis*. Ne prenose se s osobe na osobu, imaju specifična laboratorijska obilježja i u pravilu su te vrste manje osjetljive na antituberkulotike od *M.tuberculosis*. S druge strane, na njih djeluju lijekovi koji nisu učinkoviti na *M.tuberculosis*. Primjerice, infekcije uzrokovane kompleksom *Mycobacterium avium* (MAC), koji uključuje *M.avium* i *M.intracellulare*, i koji je čest i značajan uzročnik diseminirane bolesti u kasnijim stadijima AIDS-a (broj CD4<50/μl), mogu se liječiti kombinacijama lijekova amikacin, azitromicin, klaritromicin, ciprofloksacin, etambutol, rifabutin. Azitromicin 1x500 mg/dan ili klaritromicin 2x500 mg/dan u kombinaciji s etambutolom u dozi 15 do 25 mg/kg/dan dobar je i podnošljiv režim za liječenje diseminirane bolesti (11).

Već ranije spomenuti lijek sličan sulfonamidima, dapson (diaminodifenilsulfon), koristi se u liječenju lepre, bolesti koju uzrokuje *Mycobacterium leprae*. Uz njega, koriste se i rifampicin i klofazimin. Zbog sve češće rezistencije preporuča se terapiju započeti kombinacijom sva tri lijeka (11).

Dapson se također koristi i u prevenciji i liječenju pneumonije uzrokovane praživotinjom *Pneumocystis jirovecii* (ranije *P. carinii*), PCP, u bolesnika s AIDS-om.

1.1.3. Antifungalni lijekovi

Posljednjih nekoliko desetljeća broj lijekova za liječenje sustavnih gljivičnih infekcija značajno je porastao. Interes za razvojem antifungika prvenstveno je proizašao iz činjenice da se broj bolesnika s rizikom od razvoja ozbiljne gljivične infekcije povećava iz godine u godinu (imunokompromitirani bolesnici na kemoterapiji i s presađenim solidnim organima i koštanom srži, osobe koje žive s HIV-om, povećana uporaba antibiotika širokog spektra u kritično bolesnih osoba).

Antifungalni lijekovi za liječenje sustavnih gljivičnih infekcija dijele se prema kemijskoj strukturi na poliene (amfotericin B), azole (imidazol ketokonazol, triazoli - itrakonazol, flukonazol, vorikonazol, posakonazol, izavukonazol), ehinokandine (mikafungin, kaspofungin, anidulafungin) i flucitozin.

Prema mehanizmu djelovanja svi trenutno dostupni antifungici, osim flucitozina, djeluju na staničnu membranu ili staničnu stijenku gljivice (13).

Desetljećima je amfotericin B bio jedini raspoloživi antifungik za sustavnu primjenu, i još je uvijek jedini takav lijek iz skupine poliena. Djeluje vežući se na ergosterol u staničnoj membrani gljivice čime u njoj stvara posebne pore te mijenja njenu propusnost, što u konačnici dovodi do smrti stanice. Iako se u staničnoj membrani gljivica nalazi sterol ergosterol, a u staničnoj membrani bakterija i humanih stanica kao predominantni sterol je kolesterol, ipak dolazi do vezanja amfotericina B i za sterole u humanim stanicama. S obzirom da je sam amfotericin B netopljiv u vodi, za intravensku primjenu koristi se u različitim formulacijama. Trenutno postoje 4 različite formulacije: amfotericin B deoksikolat (konvencionalni), koloidna suspenzija, lipidni kompleks i liposomalni kompleks. Lipidne formulacije imaju određene prednosti u odnosu na konvencionalni pripravak. Primjerice, liječenje amfotericinom B ograničeno je prvenstveno njegovom nefrotoksičnošću (najčešće se

očituje tubularnom acidozom i ozbiljnim gubitkom kalija i magnezija). Lipidne formulacije su razvijene na temelju pretpostavke da se lijekovi upakirani u lipide manje vežu za stanične membrane sisavaca te da se tada mogu davati više doze uz manju toksičnost (13). Time je doziranje svake formulacije drugačije. Osim utjecaja na bubrežnu funkciju, amfotericin B može uzrokovati i reakcije preosjetljivosti (zimica, tresavica, hipotenzija, glavobolja, mijalgije, vrućica), hematološke nuspojave (trombocitopenija i anemija), periferni tromboflebitis...Zbog toga se preporuča primjena lijeka u sporij višesatnoj infuziji uz prethodnu hidraciju bolesnika i postupno povećavanje doze. Amfotericin B je aktivan protiv gljivica *Candida albicans* i *Cryptococcus neoformans*, organizama koji uzrokuju endemske mikoze (*Histoplasma capsulatum*, *Blastomyces dermatitidis* i *Coccidioides immitis*), te patogenih plijesni poput *Aspergillus fumigatus* i mukor (13).

Azoli djeluju selektivno na gljive ometajući sintezu ergosterola inhibicijom gljivičnih citokrom P450 enzima (13). Iako imaju veći afinitet za gljivične citokrom P450 enzime nego za humane, njihov utjecaj na metabolizam u sisavaca i posljedična sklonost interakcijama su značajni. Imidazoli (ketokonazol) su manje selektivni od triazola, pa se zbog češćih interakcija s drugim lijekovima i više nuspojava danas ne primjenjuju sustavno. Flukonazol najrjeđe stupa u interakcije jer ima najslabiji utjecaj na mikrosomalne jetrene enzime. To mu omogućava da ima najveću terapijsku širinu i dopušta agresivnije doziranje u raznim gljivičnim infekcijama. Flukonazol dobro prodire i u cerebrospinalni likvor, zbog čega je azolni lijek izbora u liječenju i sekundarnoj profilaksi kriptokoknog meningitisa. Azoli su relativno netoksični, uzrokuju blage gastrointestinalne nuspojave i svi uzrokuju poremećaje jetrenih enzima. Oni imaju širok spektar djelovanja, uključujući mnoge sojeve kandidate, *C. neoformans*, endemske mikoze (blastomikoze, kokcidioidomikoze, histoplazmoze),

dermatofite, i u slučaju itrakonazola, posakonazola, izavukonazola i vorikonazola, čak i infekcije aspergilusom (13).

Ehinokandini su novija vrsta antifungalnih lijekova. Oni inhibiraju sintezu β (1-3) glukana u gljivičnoj staničnoj stijenci što dovodi do propadanja stijenke i smrti gljivične stanice. Dobro se podnose, s vrlo malo gastrointestinalnih nuspojava i rijetkim slučajevima crvenila.

Ne djeluju na *Cryptococcus neoformans*, ali djeluju protiv kandidate i aspergilusa (13).

Flucitozin je analog pirimidina, razvijen kao antineoplastik, ali se uočilo njegovo izuzetno antifungalno djelovanje. Unutar gljivične stanice prvo se konvertira u 5-fluorouracil (5-FU), a zatim u nusprodukte koji inhibiraju sintezu DNA i RNA. Selektivno je toksičan za gljivične stanice jer ga humane stanice ne mogu konvertirati u aktivne metabolite. Djeluje na *Cryptococcus neoformans*, neke sojeve kandidate i plijesni koje uzrokuju kromoblastomikoze.

U liječenju kriptokoknog meningitisa djeluje sinergistički s amfotericinom B, vjerojatno zbog bolje penetracije u gljivične stanice kroz membranu već oštećenu djelovanjem amfotericina B. Kombinacija omogućava i primjenu manjih doza amfotericina B i manju nefrotoksičnost. Najvažnija nuspojava je supresija koštane srži. Zbog uske terapijske širine mjerenje koncentracije flucitozina moglo bi pomoći u smanjenju toksičnih učinaka kod visokih doza lijeka i pri smanjenju rizika za razvoj rezistencije pri koncentracijama nižim od terapijskih (13).

1.1.4. Antivirusni i antiretrovirusni lijekovi

Virusi su obligatni unutarstanični uzročnici koji se repliciraju samo u određenim i isključivo živim stanicama. Njihova replikacija ovisi prvenstveno o procesima stanice domaćina. Zajednička karakteristika antivirusnih lijekova je da su virustatici, odnosno da djeluju na

viruse samo u fazi umnažanja, ne i u latentnoj fazi. Kako bi bili učinkoviti moraju djelovati na neki od koraka u razvojnem ciklusu virusa, koji su za većinu virusa jednaki:

- vezanje virusa za receptore na površini stanice domaćina,
- ulazak virusa u stanicu domaćina,
- oslobađanje virusne nukleinske kiseline,
- transkripcija (kopiranje virusnog genoma) i translacija (sinteza proteina),
- nakupljanje novih virusnih čestica,
- oslobađanje novih virusa iz stanice.

Ponekad ovaj slijed događaja završi raspadom stanice domaćina (akutna virusna infekcija), ponekad nakon primarne infekcije virus ostaje latentan u stanici (ne događa se replikacija niti sinteza virusnih proteina - npr. *Varicella zoster* virus, *Herpes simplex* virus) i reaktivira se i uzrokuje bolest samo u određenim okolnostima (pad imuniteta), ponekad infekcija može postati kronična (konstantno nastaju novi virusi, ali proces nije dovoljno intenzivan da bi nastupila smrt stanice - npr. kronični B hepatitis), a ponekad virusi mogu potaknuti proces nekontroliranog malignog umnažanja inficiranih stanica (infekcija B-limfocita *Epstein-Barrovim* virusom - velikostanični B-limfom) (14).

Virusne bolesti su najčešće blage i samoograničavajuće, bez potrebe za liječenjem.

Stoga se antivirusni lijekovi najčešće koriste za liječenje životno ugrožavajućih virusnih bolesti i za liječenje virusnih infekcija u imunokompromitiranih bolesnika.

Nekoliko je infektivnih bolesti uzrokovanih virusima koje se liječe antivirusnim lijekovima:

- Virus influence A i B (oseltamivir, zanamivir),
- Herplex simplex virus (HSV) (aciklovir, valaciklovir, famciklovir, ganciklovir, foskarnet),
- Varicella zoster virus (VZV) (aciklovir, valaciklovir, famciklovir),
- Citomegalovirus (CMV) (cidofovir, ganciklovir, valganciklovir, foskarnet),

- Hepatitis B virus (HBV) (entekavir, tenofovir, lamivudin),
- Respiratorni sincicijski virus (RSV) (ribavirin),
- Kronični hepatitis C (HCV) (ribavirin, sofosbuvir, velpatasvir, pibrentasvir, glekaprevir..).

Oseltamivir i zanamivir su selektivni inhibitori virusne neuraminidaze. Kompetitivno i reverzibilno interferiraju s aktivnim enzimskim mjestom neuraminidaze, inhibiraju je već u vrlo niskim koncentracijama i ometaju oslobađanje virusa influence iz stanica domaćina te tako zaustavljaju širenje infekcije unutar dišnog sustava. Primjenjuju se za profilaksu i liječenje influence A i B (14).

Aciklovir je aciklički derivat gvanozina s kliničkom aktivnošću protiv HSV-a i VZV-a. Za aktivaciju zahtjeva tri fosforilacijska koraka: konverzija u monofosfatni derivat pomoću specifične virusne timidin kinaze nakon čega slijedi transformacija u di- te trifosfatni spoj djelovanjem enzima stanice domaćina. Fosforilirani aciklovir direktno inhibira virusnu DNA polimerazu i ugrađuje se u DNA lanac čime ga oštećuje. Obzirom da za početnu fosforilaciju treba virusne kinaze aktivirati će se samo u inficiranim stanicama, a ulazak inaktivnog aciklovira u stanicu određen je njegovom unutarstaničnom fosforilacijom (14).

Ganciklovir je derivat aciklovira koji se također aktivira fosforilacijom. Za razliku od aciklovira, on se može fosforilirati i u neinficiranim stanicama pa ima znatno veći toksični potencijal za domaćina. Učinkovit je u liječenju infekcija uzrokovanih CMV-om, oportunističkim patogenom koji u imunokompromitiranih bolesnika može uzrokovati teške infekcije. U svom aktivnom obliku inhibira DNA polimerazu CMV-a. Valganciklovir je predlijek ganciklovira, i za razliku od ganciklovira koji ima slabu oralnu bioraspoloživost, on se dobro apsorbira i brzo metabolizira te je pogodan za oralnu primjenu (14).

Entekavir, tenofovir i lamivudin se koriste u liječenju hepatitisa B, a tenofovir i lamivudin se još koriste i u liječenju infekcije HIV-om. Svi se primjenjuju peroralno, a djelovanje se bazira

na inhibiciji replikacije virusa. Navedeni lijekovi suprimiraju replikaciju virusa, a ne eradiciraju ga.

Za razliku od toga primarni cilj liječenja infekcije HCV-om je eradikacija virusa.

Prva generacija direktno djelujućih antivirusnih lijekova (DDA) (engl. *direct-acting antiviral agents*), koja je uključivala inhibitore HCV proteaze boceprevir i telaprevir, drastično je promijenila liječenje kronične HCV infekcije koje je do tada provedeno kombinacijom interferona-alfa (kasnije njegovim pegiliranim oblikom) i ribavirinom, režimom liječenja koji je trajao dugo, imao mnoge ozbiljne nuspojave, češće doziranje i mnoge klinički značajne interakcije. Novi DDA lijekovi (glekaprevir, pibrentasvir, velpatasvir, sofosbuvir, ledipasvir..) djeluju na proteine ključne za replikaciju HCV-a. Primjenjuju se oralno i dolaze u kombinacijama ovisno o mjestima djelovanja, bez interferona, često bez ribavirina, imaju poboljšani učinak, bolju podnošljivost, manje interakcija, blaže i rjeđe nuspojave te bolju adherenciju pri liječenju (15).

Antiretrovirusni lijekovi

Trenutačno odobreni antiretrovirusni lijekovi zaustavljaju replikaciju HIV-a djelujući na šest različitih faza životnog ciklusa HIV-a. Prema njihovom molekularnom mehanizmu djelovanja i profilu rezistencije dijelimo ih na:

1. nukleozidne/nukleotidne inhibitore reverzne transkriptaze (NRTI) - abakavir, emtricitabin, lamivudin, tenofovir
2. nenukleozidne inhibitore reverzne transkriptaze (NNRTI) - efavirenz, nevirapin, rilpivirin
3. inhibitore integraze (engl. Integrase Strand Transfer Inhibitor – INSTI) - raltegravir, elvitegravir, dolutegravir, biktegravir
4. inhibitore proteaze (PI) - lopinavir, darunavir, ritonavir
5. inhibitore fuzije - enfuvirtid

6. antagoniste koreceptora CCR5 - maravirok

Primjenom kombinacije lijekova koji djeluju na različite faze životnog ciklusa HIV-a osigurava se sinergistički ili aditivni antiretrovirusni učinak. Kao okosnica (*engl. backbone*) antiretrovirusnog liječenja (ART) u početnom liječenju infekcije HIV-om dugo vremena primjenjivala su se uvijek dva NRTI-ja koji su se kombinirali s jednim ili dva lijeka iz neke druge skupine, NNRTI, PI, INSTI ili CCR5 inhibitor. Danas su klasične kombinirane antiretrovirusne terapije usmjerene na mogućnost smanjenja broja lijekova, odnosno djelatnih komponenti primjenom tzv. dualne terapije. Razmatraju se kombinacije i za nastavak liječenja bolesnika koji se već liječe klasičnim kombinacijama antiretrovirusnih lijekova te imaju suprimirani virološki odgovor, ali i za početak liječenja novootkrivenih HIV-pozitivnih osoba. Osnovni je razlog za razmatranje dualnog režima liječenja želja za smanjenjem toksičnih učinaka dugotrajnog liječenja lijekovima iz skupine NRTI. Zbog duljega životnog vijeka osobe s HIV-om s vremenom razvijaju i komorbiditete povezane sa starenjem: bubrežne, kardiovaskularne i jetrene bolesti, smanjene kognitivnih sposobnosti, razvoj metaboličkih poremećaja (dijabetes i dislipidemije) te osteoporozi. Nuspojave dugotrajne upotrebe antiretrovirusnih lijekova mogu također pridonijeti razvoju i intenzitetu navedenih komorbiditeta (16).

Osnovni su ciljevi antiretrovirusne terapije:

- postići i održati supresiju viremije u plazmi ispod granica detektabilnosti primijenjene metode detekcije,
- postići porast broja CD4+ T limfocita i oporavak funkcije imunskog sustava,
- smanjiti morbiditet povezan s infekcijom HIV-om,
- poboljšati ukupnu kvalitetu života,
- produžiti preživljenje,

- smanjiti rizik zaraze i prijenosa HIV-a na druge osobe.

Za postizanje osnovnih ciljeva potrebno je prihvatiti osnovne principe liječenja:

- HIV nije moguće eradicirati trenutačno postojećim antiretrovirusnim liječenjem,
- prestanak liječenja prati izrazito brz porast viremije i pad broja CD4+ T-limfocita te progresija bolesti,
- potpuna je adherencija pri liječenju propisanom terapijom imperativ kako bi se izbjegao porast viremije i potencijalni razvoj mutacija rezistencije na lijekove,
- idealan režim liječenja kombinacija je triju aktivnih komponenata izabrana na osnovi rezultata testova genotipa rezistencije (17).

1.1.5. Antiparazitarni lijekovi

Antiparazitarnim lijekovima pokušavaju se liječiti infekcije uzrokovane patogenim protozoama (amebe, flagelati, sporozoe, ostale protozoe) i helmintima (nematode, trematode, cestode). Broj ovih lijekova je vrlo ograničen, za neke infekcije još uvijek nema učinkovitog lijeka, a većina ih je niskog sigurnosnog profila, slabe učinkovitosti i brojnih nuspojava.

a) Lijekovi za liječenje bolesti uzrokovanih protozoima

Malariju u ljudi najčešće uzrokuju četiri soja plazmodija (*Plasmodium spp.*) - *Plasmodium falciparum*, *P.vivax*, *P.malariae*, *P.ovale*.

Skupinu antimalarika čini veliki broj lijekova, neki se koriste samo u profilaksi, neki samo u liječenju, a neki u oba slučaja. Mogu se podijeliti u četiri glavne skupine: kinolonski preparati (klorokin, meflokin, primakin...), antifolati (progvanil, pirimetamin, trimetoprim), derivati artemizinina (artemeter, artezunat), i kombinacije antimalarika (atovakon/progvanil, atemeter/

lumefantrin). U liječenju malarije koriste se ponekad i neki antibiotici (doksiciklin, klindamicin) koji inače ne pripadaju antimalaricima u užem smislu riječi (18).

Toksoplazmozu uzrokuje *Toxoplasma gondii*, a liječi se pirimetaminom u kombinaciji sa sulfadiazinom, pogotovo u liječenju cerebralne toksoplazmoze. U trudnica toksoplazmoza se liječi spiramicinom.

Metronidazol se, osim u liječenju anaerobnih bakterijskih infekcija, koristi i u liječenju crijevne i tkivne amebijaze (*Entamoeba histolytica*).

Lišmenijazu (*Leishmania spp.*), pogotovo visceralni oblik bolesti, može se liječiti natrijevim stiboglukonatom. On ima brojne nuspojave (srčane aritmije, produljenje QT-intervalu, nefrotoksičnost, hepatotoksičnost) pa je bolji izbor liposomalni amfotericin B, kojim se lišmenijaza može liječiti sigurno i učinkovito (18).

b) Lijekovi za liječenje bolesti uzrokovanih helmintima

Helminti su parazitski crvi i razlikujemo nematode (gliste), trematode (metilji) i cestode (trakavice).

U liječenju infekcija uzrokovanih crijevnim i tkivnim nematodama koriste se benzimidazoli mebendazol, albendazol, tiabendazol i makrociklički lakton ivermektin.

Infekcije uzrokovane trematodama najčešće se liječe prazikvantelom, a infekcije uzrokovane cestodama niklozamidom (18).

1.2. Antimikrobno liječenje

Antimikrobno liječenje, neovisno o uzročniku i vrsti antimikrobnih lijekova, treba biti racionalno, odnosno opravdano, ciljano, učinkovito i neškodljivo, što jednostavnije, što jeftinije. Kako bi se zadovoljilo što više navedenih parametara i postigao zadovoljavajući ishod liječenja, odluka o antimikrobnom liječenju i izboru AML-a vrlo je kompleksna.

Ona započinje postavljanjem dijagnoze, odnosno kliničkom procjenom infektivnog procesa i stanja bolesnika uključujući njegov imunološki status, komorbiditete i dob, te određivanjem potencijalnog ishodišta i najvjerojatnijeg uzročnika infektivnog procesa. U idealnom slučaju, kako bi se što prije saznala etiologija te osjetljivost izoliranog patogena na AML, prije početka primjene AML-a potrebno je uzeti adekvatne uzorke za mikrobiološku dijagnostiku (krv, urin, likvor...). Ponekad to nije moguće pa se liječenje usmjerava prema najvjerojatnijem uzročniku infekcije. U oba slučaja, liječenje se započinje empirijski, odnosno odabirom AML-a prije poznavanja uzročnika bolesti ili njegove osjetljivosti na određeni lijek (za rezultate mikrobiološke pretrage najčešće je potrebno 24-72 sata), a koji se temelji na postojećemu kliničkom iskustvu s određenom bolešću (19). Takvo liječenje potrebno je započeti što ranije, posebno u životno ugroženih bolesnika (teška pneumonija, bakterijski meningitis, septički šok...).

Postoje mnogi parametri o kojima treba voditi računa pri odabiru AML-a za empirijsko liječenje (20):

- ishodište infekcije i najčešći uzročnici
- infekcija iz opće populacije ili infekcija nastala za vrijeme boravka u ustanovi za akutno liječenje/infekcija povezana sa zdravstvenom skrbi (HAI, eng. *health-care acquired infections*)
- imunokompetentan ili imunokompromitirani bolesnik
- osjetljivost potencijalnih uzročnika u zajednici/bolnici
- nedavna hospitalizacija
- kronične bolesti
- nedavno liječenje antibiotikom
- putovanje

- kolonizacija rezistentnim bakterijama
- kontakt s potencijalno rezistentnim bakterijama
- ozbiljnost infekcije i osjetljivost bolesnika
- prva doza antibiotika: volumen distribucije i tjelesna masa
- interval doziranja, doza održavanja: farmakodinamika (FD) antibiotika, oštećena bubrežna funkcija i slično.

Tako za svako ishodište infekcije (npr. respiratorni, urinarni, gastrointestinalni sustav, koža i meke česti...) postoji "popis" tipičnih najčešćih uzročnika infekcija na tom anatomskom mjestu (20). Primjerice, u infekcijama kože i mekih česti empirijsko liječenje treba usmjeriti na uzročnike *Staphylococcus aureus* i *Streptococcus pyogenes* (21), u infekcijama urinarnog sustava na uzročnika *Escherichia coli* (22). Starost također može utjecati na spektar uzročnika nekih infekcija, pa su tako *Listeria monocytogenes* i *Enterobacteriaceae* česti uzročnici bakterijskog meningitisa u novorođenčadi i bolesnika iznad 50. godina starosti (23).

U infekcija nastalih za vrijeme boravka u ustanovi za akutno liječenje i infekcija povezanih sa zdravstvenom skrbi treba razmišljati o širem spektru uzročnika. Kolonizacija rezistentnim sojevima bakterija češća je u bolnicama i domovima za starije i nemoćne osobe. Liječenje antibiotikom predstavlja faktor rizika za infekciju odnosno kolonizaciju rezistentnim uzročnikom i također može utjecati na promjenu spektra očekivanih uzročnika. Stafilokokne infekcije češće su u dijabetičara (24).

Osjetljivost određenog mikroorganizma može se razlikovati između država, između ustanova, ali i između odjela unutar iste ustanove. Stoga je važno imati ažurne podatke o lokalnim obrascima rezistencije mikroorganizama odnosno o incidenciji pojedinih uzročnika i njihovoj osjetljivosti na antibiotike.

U obzir treba uzeti i određene farmakokinetičke (FK) i farmakodinamske (FD) parametre. Poznavanje FK i FD parametara omogućuje izbor optimalnog režima doziranja AML-a.

FK parametri koje treba uzeti u obzir pri odabiru adekvantog antimikrobnog liječenja su put primjene, koncentracija lijeka u tjelesnim tekućinama (npr. u meningitisu je prodiranje u likvor bolje i koncentracije većine AML-ova su više) i koncentracija u serumu, te uvid u bolesti i fiziološka stanja koja mogu utjecati na FK antimikrobnog lijeka (dob, funkcija bubrega i/ili jetre, trauma, opekline, pretilost...) (25).

FD parametri važni pri odabiru adekvantog antimikrobnog liječenja su osjetljivost uzročnika, bakteriostatski prema baktericidnom učinku, sinergizam ili antagonizam AML-ova te postantibiotski učinak (PAE). Uglavnom lijekovi koji djeluju na staničnu stijenku bakterije imaju baktericidan učinak, dok oni koji remete sintezu proteina djeluju bakteriostatski. Ovo je vrlo gruba podjela jer primjerice, ponekad lijek s uobičajeno bakteriostatskim učinkom, na određenog uzročnika može imati baktericidno djelovanje. I općenito, baktericidni učinak imaju β -laktamski antibiotici, daptomicin, metronidazol, polimiksini, vankomicin, kinoloni, aminoglikozidi, izoniazid, rifampicin, a bakteriostatski klindamicin, makrolidi, nitrofurantoin, oksazolidinoni, sulfonamidi, tetraciklini, tigeciklin, trimetoprim (25).

Baktericidni AML-ovi mogu se podijeliti u dvije skupine: oni koji imaju baktericidni učinak ovisan o koncentraciji (npr. aminoglikozidi i kinoloni - brzina i opseg uništavanja bakterija povećavaju se s porastom koncentracije lijeka) i oni koji imaju baktericidni učinak ovisan o vremenu (npr. vankomicin, β -laktamski antibiotici - baktericidni učinak je prisutan sve dok je koncentracija u serumu iznad minimalne baktericidne koncentracije - MBK) (25).

Još jedan važan parametar je PAE odnosno trajna supresija rasta bakterija nakon ograničene izloženosti AML-u. Aminoglikozidi i kinoloni imaju PAE ovisan o koncentraciji, pa visoke

doze aminoglikozida primjenjene jednom dnevno rezultiraju povećanim baktericidnim učinkom i produženim PAE (25).

Dokazano je da je neadekvatna empirijska terapija u teških infekcija povezana s nepovoljnim ishodom. Primjerice, veliki sistematski pregled i meta analiza 48 studija koje su istraživale povezanost adekvatne antimikrobne terapije i smrtnosti u bolesnika sa sepsom pokazao je povezanost neadekvatnog liječenja s višom smrtnošću (26). U takvim je situacijama primjena antibiotika širokog spektra ili njihova kombinacija uobičajena. Tada je cilj obuhvatiti sve potencijalne uzročnike određenog kliničkog sindroma.

Inače, ako je ikako moguće, treba izabrati AML što užeg spektra djelovanja usmjerenog prema pretpostavljenom ili dokazanom uzročniku i prema rezultatima testiranja njegove osjetljivosti *in vitro* na pojedine AML-ove (tzv. antibiogram - ABG). Takvo liječenje usmjereno na dokazanog uzročnika naziva se ciljano liječenje. Testovima osjetljivosti određuje se koncentracija lijeka koja sprječava rast bakterija (minimalna inhibitorna koncentracija - MIK), odnosno koncentracija koja uništava bakterije (minimalna baktericidna koncentracija - MBK). Rezultati testova mogu se uspoređivati s poznatim koncentracijama lijekova u različitim tjelesnim odjeljcima. Za većinu infekcija rutinski se određuje samo MIK. U infekcijama u kojima je potreban baktericidni učinak da bi se infekcija eradicirala (endokarditis, meningitis) određuje se MBK.

Antimikrobni lijekovi se mogu koristiti i u svrhu profilakse odnosno sprječavanja infekcija i infektivnih bolesti. Profilaksa može biti antimikrobna kemoprofilaksa, te aktivna i pasivna imunoprofilaksa. Aktivna imunoprofilaksa inducira specifični imunitet, i provodi se primjenom živih i neživih cjepiva, a pasivna se imunoprofilaksa provodi primjenom gotovih protutijela (imunoglobulina). Za razliku od njih, antimikrobna kemoprofilaksa podrazumijeva primjenu AML kako bi se spriječilo nastanak infekcije. Kemoprofilaksa može biti

preoperativna kirurška (sprečavanje kirurške postoperativne infekcije), preoperativna u stomatologiji i oralnoj kirurgiji (npr. profilaksa infektivnog endokarditisa (IE) u visoko rizičnih bolesnika), profilaksa sa svrhom sprečavanja nastanka i širenja zaraznih bolesti (kemoprofilaksa meningokokne bolesti, tuberkuloze...), posttraumatska profilaksa (ugriz ljudi, životinja), profilaksa nakon ubodnih incidenata i drugih ekspozicija infektivnim tjelesnim tekućinama (postekspozicijska profilaksa nakon izloženosti virusu hepatitisa B i virusu HIV-a), antimikrobna profilaksa u imunokompromitiranih bolesnika (ovisno o tipu imunodeficijencije antimikrobna profilaksa je usmjerena na najvjerojatnije uzročnike - invazivna aspergiloza u neutropeničnih bolesnika, *Pneumocystis jirovecii* pneumonija (PCP) u osoba koje žive s HIV-om i transplantiranih bolesnika)(27).

1.3. Upravljanje primjenom antimikrobnih lijekova

Sve je više dokaza koji ukazuju na to da je porast antimikrobne rezistencije (AMR) usko povezan s porastom potrošnje AML-ova koji se koriste u humanoj medicini, veterini i poljoprivredi (28).

AMR je često rezultat prečeste i neadekvatne primjene AML-ova (29), iako tome pridonose i mnoge druge okolnosti (nestašice AML-ova i potreba za drugim terapijskim opcijama, spor razvoj novih AML-ova...) (30). Tako je primjerice ukupna potrošnja u ATK (Anatomsko-terapijsko-kemijska klasifikacija lijekova) skupini J – lijekovi za liječenje sustavnih infekcija u 2019. godini, prema izvješću HALMEDA (31), iznosila 713,5 milijuna kuna, što je značajnih 18 % više nego u 2018. godini. Potrošnja po DDD/TSD (definirana dnevna doza/1000 stanovnika/dan) u skupini J iznosila je 22,93 DDD/TSD što je za 3,8 % više nego u 2018. godini. Navedeni podaci ovu skupinu lijekova pozicioniraju na peto mjesto po

financijskoj potrošnji te na deveto mjesto po potrošnji u DDD/TSD u 2019. godini (isti redoslijed bio je i u 2015., 2016., 2017. i 2018. godini). Dok potrošnja u DDD/TSD tijekom razdoblja od 2015. do 2019. godine ujednačeno pada za 2,4 % godišnje, financijska je potrošnja rasla i to u prosjeku za 15 % godišnje.

Odgovornost za razumnu uporabu antibiotika je na svima koji antibiotike propisuju, izdaju i primjenjuju. To ipak ne znači da je svatko stručnjak za primjenu antibiotika. Stoga se, kao javni imperativ, nametnula potreba za uspostavljanjem timova (A-timovi) i programa rukovođenog antimikrobnog liječenja (engl. „antimicrobial stewardship“), koji će omogućiti razumnu primjenu antibiotika kroz razvijanje kliničkih smjernica. Osnovni članovi A-tima su doktor medicine – specijalist infektologije, doktor medicine – specijalist mikrobiologije te magistar farmacije – specijalist kliničke farmacije. Takav pristup trebao bi racionalizirati potrošnju AML-ova, kontrolirati razvoj i širenje rezistencije bakterija na antibiotike te posljedično sačuvati učinkovitost skupine lijekova neophodne za uspješno liječenje (32).

Jedan od zadataka A-timova je definiranje adekvatne empirijske antimikrobne terapije. Osnovu toga čini poznavanje i neprekidno praćenje rezistencije mikroorganizama na AML-ove. Jedan od ciljeva rukovođenog antimikrobnog liječenja je izrada, implementacija i primjena smjernica koje predstavljaju kamen temeljac medicine utemeljene na dokazima u empirijskom antimikrobnom liječenju (33).

Nekoliko je studija pokazalo da je primjena smjernica dovela do smanjenja primjene AML-ova, porasta odgovarajućeg empirijskog liječenja, smanjenja smrtnosti, skraćanja duljine bolničkog liječenja...Ipak, implementacija i primjena smjernica u svakodnevnoj praksi predstavlja priličan izazov. Smatra se da je edukacija ključan element u rješenju tog problema (33).

Kliničke smjernice predstavljaju preporuke za prevenciju, dijagnozu i liječenje stanja i bolesti. Izrađuju ih stručnjaci iz određenog područja medicine, koji čine skupinu za izradu smjernica, na temelju najkvalitetnijih postojećih znanstvenih dokaza i iskustva iz prakse s ciljem optimizacije skrbi za bolesnike. Smjernice za mnoga stanja i bolesti mogu se koristiti univerzalno, za razliku od smjernica za liječenje mnogih infektivnih bolesti koje se mogu razlikovati od regije do regije unutar iste države, od bolnice do bolnice, pa čak i između dva odjela unutar jedne bolnice. Razlog tome je razlika u lokalnoj osjetljivosti i rezistenciji mikroorganizama, te potrebi za formuliranjem smjernica u skladu s tim obrascima. Razvoj kvalitetnih smjernica utemeljenih na dokazima dug je i zahtjevan posao. Mnoge manje ustanove nemaju resurse za to, pa je prilagodba internacionalnih smjernica lokalnoj osjetljivosti prihvatljivo rješenje (20).

1.4. Liječenje *off-label*

Sažetak opisa svojstava lijeka (SmPC, engl. *Summary of Product Characteristics*) dio je dokumentacije odobrene u procesu davanja odobrenja za stavljanje pojedinog lijeka u promet, zajedno s uputom o lijeku (PIL, engl. *Package leaflet*) i uputama o označavanju lijeka. On sadrži osnovne informacije potrebne zdravstvenim djelatnicima vezano za ispravnu, sigurnu i učinkovitu primjenu lijeka (34). Pet godina nakon davanja prvog odobrenja, omjer koristi i rizika odobrenog lijeka još se barem jednom procjenjuje u postupku obnove odobrenja. Informacije u SmPC-u obnavljaju se periodički, kako novi podaci postaju dostupni tijekom životnog ciklusa lijeka, posebno u postmarketinškom razdoblju koristeći danas izuzetno važan sustav farmakovigilancije (35).

Off-label primjena lijeka podrazumijeva svaku njegovu primjenu koja nije u skladu s podacima navedenim u SmPC-u tog lijeka. Prvenstveno se misli na primjenu lijeka izvan

odobrene indikacije i doze, odnosno režima doziranja, no *off-label* je pojam koji obuhvaća i primjenu lijeka u neispitanoj populaciji te primjenu na neispitani način odnosno neispitanim putem.

Off-label primjena lijekova vrlo je česta, posebice u populacijama bolesnika koje se rijetko uključuje u klinička ispitivanja, kao što su pedijatrijska populacija, trudnice te psihijatrijski bolesnici (36). Primjerice, u retrospektivnom istraživanju provedenom analizirajući podatke iz 31 pedijatrijske bolnice u SAD-u u 78,7% bolesnika otpuštenih iz bolnice, u periodu od godine dana koliko je trajalo istraživanje, najmanje jedan lijek primjenjen je *off-label* (37). Jedinice intenzivnog liječenja također su mjesta učestale *off-label* primjene lijekova. Prospektivno, multicentrično, opservacijsko istraživanje provedeno u razdoblju od 24 sata u 37 jedinica intenzivnog liječenja u SAD-u pokazalo je da je 36,2% lijekova propisano *off-label* (38). Prema dosadašnjim istraživanjima, u jedinicama intenzivnog liječenja vrlo je česta *off-label* primjena antimikrobnih lijekova (od 19 do 43% propisivanja), te se najčešće odnosi na indikaciju i dozu (39). Jedan je od razloga tome sveprisutna antimikrobna rezistencija i nedovoljan broj novih antimikrobnih lijekova te se javlja i potreba za njihovom čestom *off-label* primjenom. U prospektivnom monocentričnom istraživanju Davido i sur. pokazali su da je u 47,5% slučajeva antibiotik propisan *off-label* (40). Pokazali su i da je u 78,9% slučajeva *off-label* primjena antibiotika bila u skladu sa smjernicama, te da nije bilo statistički značajne razlike u učestalosti prijavljenih nuspojava između bolesnika kod kojih je antibiotik primijenjen *off-label* i kod kojih nije (40).

2. Cilj istraživanja

Uz *off-label* primjenu vežu se mnoga pitanja opravdanosti, sigurnosti, etičnosti. Smatra se opravdanom kada predstavlja jedinu terapijsku opciju, kada postoje nedvojbene znanstveni dokazi o sigurnosti i učinkovitosti te kada je uključena u stručne smjernice. Izuzetno je važno dokumentiranje i prikupljanje informacija o *off-label* primjeni lijekova, ishodima takvog liječenja te eventualnim štetnim događajima i nuspojavama. Na taj se način prikupljaju važni podaci koji nam mogu pomoći da kontinuirano osiguravamo najučinkovitije liječenje koje je istovremeno i sigurno i legitimno (41).

Primarni cilj ovog istraživanja je utvrditi učestalost *off-label* propisivanja i odrediti vrste takve primjene antimikrobnih lijekova (AML-ova) u bolesnika zaprimljenih u dnevnim bolnicama i hospitaliziranih na odjelima Zavoda za infektivne bolesti djece (na Odjelu za novorođenčad i dojenčad, Odjelu za malu djecu s JIL-om i Odjelu za predškolsku i školsku djecu), zatim hospitaliziranih na Odjelu za stacionarno liječenje bolesnika Zavoda za infekcije imunokompromitiranih bolesnika, na Odjelu za gastrointestinalne infekcije Zavoda za infekcije probavnog trakta i na Zavodu za intenzivnu medicinu i neuroinfektologiju Klinike za infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaljević“ (Klinika) u Zagrebu.

Sekundarni cilj je dobiti uvid u stupanj usklađenosti *off-label* primjenjenih AML-ova s preporukama u institucionalnim (Klinika) i europskim (ESCMID, eng. *European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*) smjernicama.

3. Materijal i metode

3.1. Etičko povjerenstvo

Etičko povjerenstvo Klinike za infektivne bolesti “Dr. Fran Mihaljević” (30.01.2020., Ur.broj:01-167-1-2020; 24.02.2022., Ur.broj:01-327-5-2022) i Povjerenstvo za etičnost eksperimentalnog rada Farmaceutsko – biokemijskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu (21.12.2020., Ur.broj: 251-62-03-19-46) odobrili su provođenje praktičnog dijela rada koji se sastojao od pregledavanja i analiziranja medicinske dokumentacije bolesnika uključenih u istraživanje.

3.2. Ustroj (dizajn) istraživanja

Retrospektivno presječno istraživanje (PPS, eng. *Point Prevalence Study*) obuhvatilo je bolesnike zaprimljene u dnevnim bolnicama i hospitalizirane na navedenim odjelima i zavodima Klinike u jednom danu. Klinika za infektivne bolesti “Dr. Fran Mihaljević” u Zagrebu je visokospecijalizirana javna zdravstvena ustanova u kojoj se planira, organizira i provodi medicinski, nastavni i znanstveni rad, te je istovremeno i centralna ustanova za infektivne bolesti u Hrvatskoj, što ju čini jedinstvenom. Godišnje se u njoj hospitalizira oko 7.000 bolesnika na ukupno 232 bolničke postelje (172 za odrasle bolesnike te 60 za djecu), u dnevnim bolnicama za djecu i odrasle bilježi se još dodatnih 8.000 hospitalizacija, obavi se oko 50.000 pregleda u centralnoj prijamnoj ambulanti te oko 15.000 pregleda u polikliničkim specijalističkim ambulantama, te se obavi oko 2.000.000 dijagnostičkih pretraga u centralnom dijagnostičkom laboratoriju Klinike.

Prikupljeni podaci odnosili su se na dan 17. siječnja 2019. godine, kada je broj bolesnika u Klinici bio najveći. Navedeni podatak, kao i podaci o broju zaprimljenih i broju već hospitaliziranih bolesnika u Klinici, te broju bolesnika obrađenih u dnevnim bolnicama Klinike tog dana, dobiveni su od Odjela analitike Klinike. Kao izvor podataka Odjel analitike

koristi podatke Odjela za hitan prijam bolesnika Klinike (CPA). Kao izvor podataka za provođenje istraživanja korištena je medicinska dokumentacija bolesnika obuhvaćenih istraživanjem, ustupljena iz Odjela za medicinsku dokumentaciju Klinike. Medicinska dokumentacija hospitaliziranih bolesnika obuhvaćala je otpusna pisma, temperaturne i terapijske liste te laboratorijske nalaze, dok su podaci pedijatrijskih bolesnika zaprimljenih u dnevnim bolnicama (DB) prikupljeni uvidom u povijesti bolesti. Potrebni podaci prikupljeni su upisivanjem na obrasce koji su pripremljeni isključivo za ovo istraživanje. Osmišljena su tri obrasca (u prilogu):

- a) obrazac 1. - opći podaci o bolesniku
- b) obrazac 2. - podaci o AML-ovima
- c) obrazac 3. - podaci o ostaloj farmakoterapiji.

Kao pomoć pri definiranju i analiziranju određenih pojmova u pripremi spomenutih obrazaca korištene su definicije iz dokumenta Europskog centra za sprečavanje i kontrolu bolesti (ECDC, eng. *European Centre for Disease Prevention and Control*) pod nazivom *Point prevalence survey of health-associated infections and antimicrobial use in European acute care hospitals, Protocol version 5.3*, iz 2016. godine (42).

Off-label primjenom smatrala se svaka primjena AML-a koja nije bila u skladu sa SmPC-om u odnosu na indikaciju, dozu, režim doziranja, put primjene i dob (populacija).

Primjena antimikrobnih lijekova klasificirana je u pet osnovnih skupina:

- 1) primjena u skladu s SmPC-om u odnosu na sve navedene kriterije (indikacija, doza i režim doziranja, put primjene, dob)
- 2) *off-label* primjena koja je u skladu s institucionalnim smjernicama (Klinika)
- 3) *off-label* primjena koja je u skladu s europskim smjernicama (ESCMID)
- 4) *off-label* primjena koja nije u skladu s institucionalnim smjernicama (Klinika)

5) *off-label* primjena koja nije u skladu s europskim smjernicama (ESCMID)

Za provjeru usklađenosti propisanih AML-ova s podacima u SmPC-u korišteni su SmPC-ovi lijekova koju su se tada koristili u Klinici prema njihovim zaštićenim nazivima.

Za provjeru usklađenosti *off-label* propisanih AML-ova korištene su Dijagnostičko - terapijske smjernice Klinike za infektivne bolesti "Dr. Fran Mihaljević" iz 2013. godine, te postojeće smjernice Europskog društva kliničke mikrobiologije i infektologije (ESCMID) za pojedina klinička stanja i bolesti izdane najkasnije do datuma provedenog istraživanja (17. siječnja 2019.). Sve provjere usklađenosti provedene su od strane pristupnice za specijalistički rad Ive Matković, mag. pharm. i mentorice izv. prof. dr. sc. Marije Santini, dr. med.

3.3. Ispitanici

a) Uključni kriteriji

U istraživanje su uključeni svi bolesnici, neovisno o dobi, koji su 17. siječnja 2019. godine hospitalizirani na navedenim odjelima/zavodima Klinike. Za sve bolesnike koji su liječeni najmanje jednim antimikrobnim lijekom, pregledom medicinske dokumentacije prikupljeni su svi potrebni podaci definirani obrascima 1, 2 i 3.

U istraživanje su uključeni i svi bolesnici u dnevnim bolnicama Zavoda za infektivne bolesti djece koji su 17. siječnja 2019. godine bili u dnevnoj bolnici. Za sve bolesnike dnevnih bolnica kojima je propisan antimikrobni lijek prikupljeni su podaci definirani obrascima 1, 2 i 3.

O bolesnicima koji nisu liječeni antimikrobnim lijekom prikupljeni su samo osnovni podaci navedeni u obrascu 1.

O hospitaliziranim zdravim pratiocima nisu prikupljeni nikakvi podaci, osim što su evidentirani u ukupnom broju hospitaliziranih u izvještaju dobivenom od Odjela za analitiku Klinike. Trudnica nije bilo.

b) Isključni kriteriji

U istraživanje nisu uključeni bolesnici na hitnom prijemu Klinike, niti svi ostali bolesnici hospitalizirani na ostalim zavodima/odjelima Klinike 17. siječnja 2019. godine.

3.4. Promatrani ishodi

Obradom prikupljenih podataka dobivene su informacije o:

a) učestalosti *off-label* primjene AML-ova u odnosu na SmPC prema:

- indikaciji (dijagnozi)
- dozi
- putu primjene
- dnevnom režimu doziranja
- dobi

b) u slučaju *off-label* primjene analizirana je:

- usklađenost s europskim smjernicama (ESCMID)
- usklađenost s institucionalnim smjernicama (Klinika)

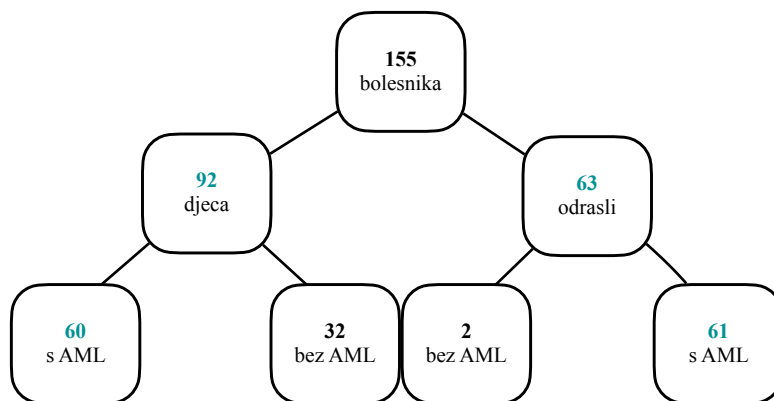
c) dokumentiranim neželjenim štetnim događajima i nuspojavama povezanim s primjenom antimikrobnih lijekova (onih koji su primjenjeni *off-label* i ostalih antimikrobnih lijekova)

3.5. Statistička analiza

Deskriptivna statistika primijenjena je za opis demografskih karakteristika osoba uključenih u istraživanje, za analizu učestalosti *off-label* propisivanja i analizu udjela pojedine vrste takve

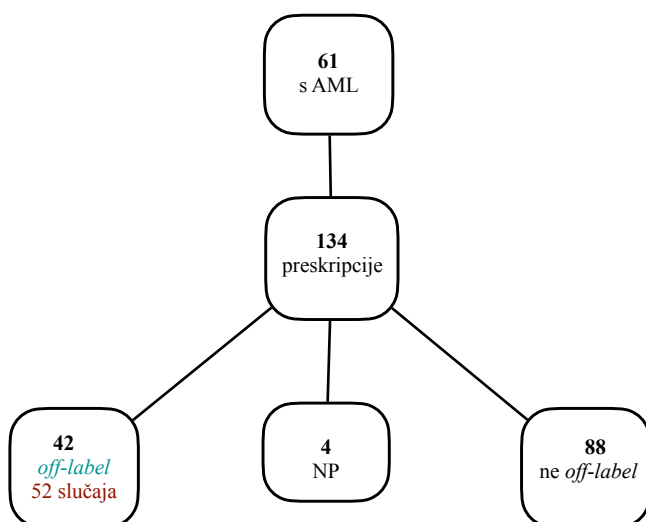
primjene AML-ova u ukupnom broju propisanih AML-ova, te za analizu stupnja usklađenosti *off-label* primjenjenih AML-ova s preporukama u institucionalnim (Klinika) i europskim (ESCMID) smjernicama.

4. Rezultati



Slika 4. Dijagram prikaz uzorka

AML - antimikrobni lijek

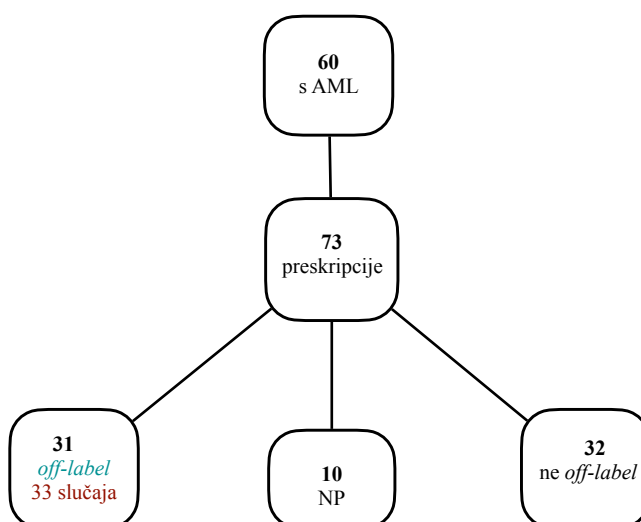


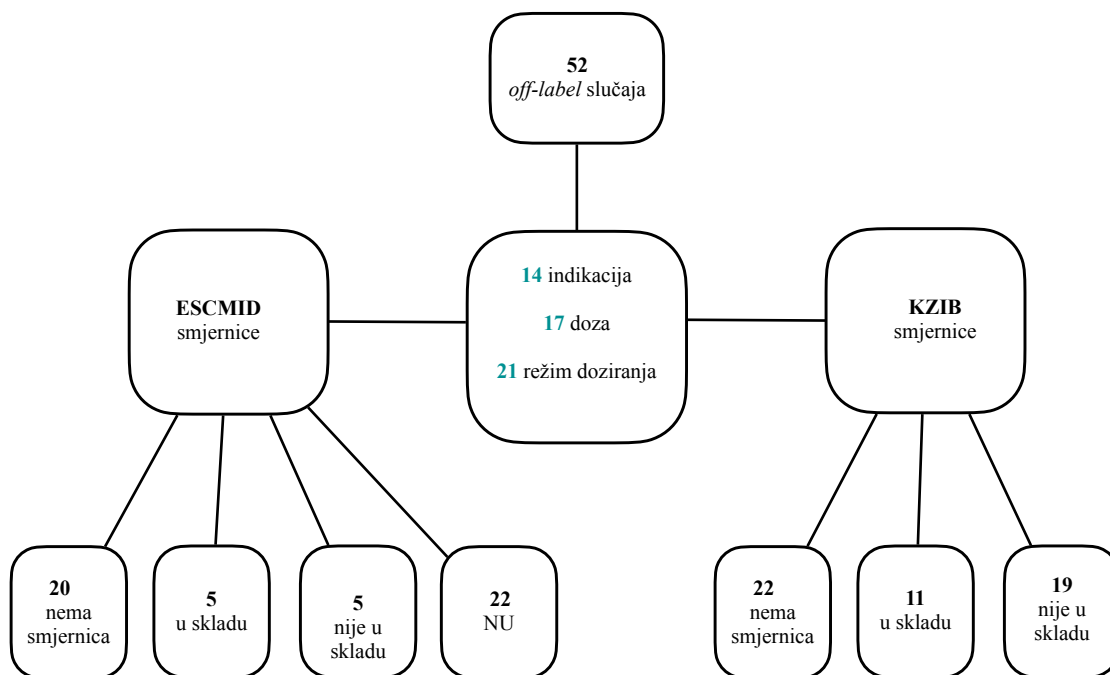
Slika 5. Dijagram prikaz -
preskripcije u odraslih

NP- nije primjenjivo

Slika 6. Dijagram prikaz -
preskripcije u djece

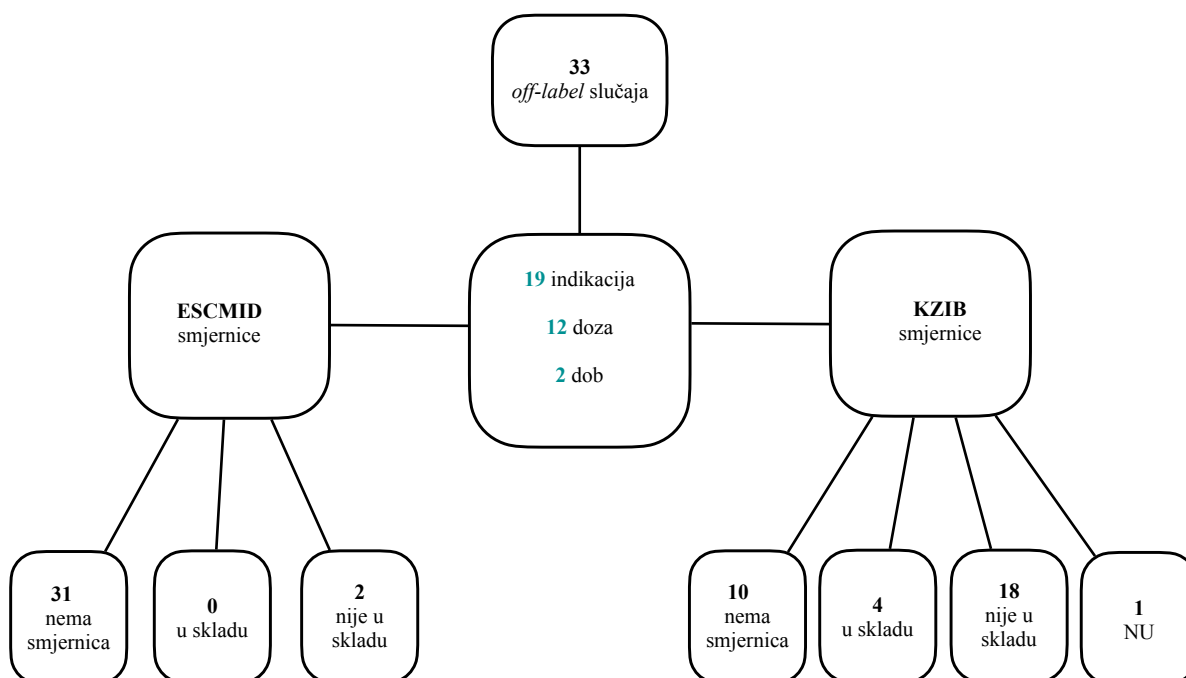
NP- nije primjenjivo





Slika 7. Dijagram prikaz usklađenosti sa smjericama u odraslih

KZIB- Klinika za infektivne bolesti
 ESCMID - Europsko društvo kliničke mikrobiologije i infektologije
 NU- nije se moglo potpuno uskladiti



Slika 8. Dijagram prikaz usklađenosti sa smjericama u djece

KZIB- Klinika za infektivne bolesti
 ESCMID - Europsko društvo kliničke mikrobiologije i infektologije
 NU- nije se moglo potpuno uskladiti

4.1. Odrasla populacija

4.1.1. Demografske i ostale karakteristike uzorka

U Klinici je 17. siječnja 2019. godine, prema podacima Odjela analitike Klinike, ukupno bilo hospitalizirano 170 odraslih bolesnika. Na odjelima odabranim za ovo istraživanje, prema podacima Odjela za medicinsku dokumentaciju, bilo je ukupno 63 odrasla bolesnika, koji čine naš uzorak.

Kako je prikazano u tablici 2., bolesnici su bili većinom muškog spola (36 odnosno 57,1%), medijan dobi iznosio je 62,5 godine (interkvartilni raspon IQR = 44 - 73). U ukupnom uzorku, 14 bolesnika (22,2%) imalo je povišene vrijednosti kreatinina, dok je za 10 bolesnika (15,9%) vrijednost kreatinina bila nepoznata. U 44 slučaja (69,8%) bolesnici nisu imali aktivnu infekciju povezanu sa zdravstvenom skrbi, te nisu zadovoljavali kriterije za određivanje McCabe procjene opterećenja komorbiditetima. Prosječan broj otpusnih MKB-10 dijagnoza po bolesniku (samo bolesnici liječeni s AML, 61) iznosio je 10, a prosječan broj dodatnih lijekova 4. Prethodno neposredno hospitaliziranih odnosno s prebivalištem u mirovnom domu bilo je 17 muških i 9 ženskih bolesnika, ukupno 42,6%. Trudnica nije bilo.

AML u farmakoterapiji imao je 61 bolesnik (96,8%). Ukupno 32 muška i 19 ženskih bolesnika bilo je podvrgnuto različitim invazivnim zahvatima (centralni ili periferni venski kateter, urinarni kateter, intubacija, mehanička ventilacija) koji su bili aktualni i na dan istraživanja.

Podaci o visini i tjelesnoj masi nedostajali su u gotovo svih bolesnika.

Tablica 2. Osnovne karakteristike uzorka (odrasli) (n=63)

podaci	vrijednosti	
ukupan broj bolesnika, n	155	
odrasli, n (%)	63 (40,6)	
muški spol, odrasli, n (%)	36 (57,1)	
dob odrasli, medijan (IQR)	62,5 (44-73)	
povišena vrijednost serumskog kreatinina ¹ , n (%) žene (ref.interval 63-107 µmol/L) muškarci (ref.interval 79-125 µmol/L)	5 (7,9% u ukupnom uzorku, 18,5 % u uzorku žena) 9 (14,3% u ukupnom uzorku, 25% u uzorku muškaraca)	
u granicama normale	39 (61,9)	
nepoznat podatak	10 (15,9)	
najčešći komorbiditeti iz med.dokumentacije prema MKB-10*, n (%)		
D64.9 - <i>anemija, nespecificirana</i>	45 (15,7)	
I10 - <i>esencijalna hipertenzija</i>	28 (9,8)	
D63.8 - <i>anemije u ostalim kroničnim bolestima svrstane drugamo</i>	25 (8,7)	
N28 - <i>poremećaji bubrega i uretera</i>	23 (8)	
I48 - <i>fibrilacija atrija i undulacija</i>	14 (4,9)	
R32 - <i>inkontinencija mokraće, nespecificirana</i>	12 (4,2)	
McCabe ² procjena opterećenja komorbiditetima, n (%)		
a. ne postoji kronična bolest	0 (0)	
b. bolest koja nije smrtonosna (očekivano preživljenje više od 5 godina)	10 (15,9)	
c. bolest koja je u konačnici smrtonosna (očekivano preživljenje od 1 - 4 godine)	5 (7,9)	
d. bolest koja vrlo brzo dovodi do smrtnog ishoda (očekivano preživljenje ispod godine dana)	1 (1,6)	
e. nepoznato	3 (4,8)	
nije primjenjivo	44 (69,8)	
broj otpusnih dijagnoza (MKB-10*), medijan (IQR) ³	10 (6-13)	
broj dodatnih lijekova, medijan (IQR) ³	4 (3-7)	
antimikrobni lijek u terapiji, n (%)	61 (96,8)	
	žene	muškarci
invazivni zahvati ⁺ , n (%)	19 (31,1)	32 (52,5)
centralni venski kateter	5 (8,2)	13 (21,3)
periferni venski kateter	13 (21,3)	15 (24,6)
urinarni kateter	7 (11,5)	14 (23,0)
intubacija	6 (9,8)	9 (14,7)
mehanička ventilacija	6 (9,8)	9 (14,7)
prethodna hospitalizacija/mirovni dom ⁺	9 (14,7)	17 (27,9)

*MKB-10 - dijagnoze prema Međunarodnoj klasifikaciji bolesti i srodnih zdravstvenih problema (MKB-10) SZO (www.apps.who.int)

¹ prema referentnim intervalima serumskog kreatinina u katalogu pretraga Odjela za medicinsku biokemiju i hematologiju KZIB

² procjena težine predležućih kroničnih bolesti i zdravstvenih stanja bolesnika s aktivnom infekcijom povezanom sa zdravstvenom skrbi

³ za analizu uključeni samo bolesnici liječeni antimikrobnim lijekom (n=61), sve MKB-10 šifre uključene

KZIB - Klinika za infektivne bolesti

⁺prema navedenom u medicinskoj dokumentaciji

IQR - interkvartilni raspon

Najčešće indikacije prema upisanoj MKB-10 dijagnozi za liječenje AML-om bile su influenza s pneumonijom i dokazanim virusom influence, zatim pneumonije nespecificirane i bakterijske, te enterokolitis koji uzrokuje *C.difficile*, kako je navedeno u tablici 3.

Infekcije iz opće populacije liječene su u 73,9% slučajeva, a u 15,6% slučajeva liječena je infekcija stečena u ustanovi za akutno liječenje (tablica 3.).

Ciljano antimikrobno liječenje provedeno je u 39,5% slučajeva, od čega je čak 29,8% bilo u slučajevima liječenja muških bolesnika. Najčešće dokazani uzročnik bio je virus influence tip A. Od ukupno 43 slučaja u kojima je uzročnik dokazan, u 13 (30,2%) je dokazan on.

Empirijsko liječenje provedeno je u 53% slučajeva. Ostale karakteristike uzorka prikazane su u tablici 3.

Tablica 3. Karakteristike ispitanika liječenih antimikrobnim lijekovima (134 preskripcije, 61 bolesnik)

podaci	vrijednosti, n (%)	
najčešće indikacije za liječenje antimikrobnim lijekom prema MKB-10*:		
<i>J10.0 - influenza s pneumonijom, virus influence dokazan</i>	25 (18,6)	
<i>J18.9 - pneumonija, nespecificirana</i>	12 (8,9)	
<i>J15.9 - pneumonija bakterijska, nespecificirana</i>	8 (6,0)	
<i>J15 - pneumonija bakterijska, nesvrstana drugamo</i>	6 (4,5)	
<i>A04.7 - enterokolitis koji uzrokuje C.difficile</i>	6 (4,5)	
<i>L03.1 - celulitis ostalih područja udova</i>	6 (4,5)	
<i>N10 - akutni tubulointersticijski nefritis</i>	6 (4,5)	
medicinska profilaksa	9 (6,7)	
nepoznato	1 (0,7)	
druge indikacije	55 (41,0)	
Najčešće dokazani uzročnici:	Ukupno 43	
<i>Virus influence tip A</i>	13 (30,2)	
<i>Clostridioides difficile</i>	4 (9,3)	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	3 (7)	
<i>Acinetobacter baumannii</i>	2 (4,6)	
<i>Staphylococcus aureus</i>	2 (4,6)	
<i>Staphylococcus aureus (MRSA)</i>	2 (4,6)	
HIV	3 (7)	
ostalo	14 (32,6)	
koinfekcije	7	
	žene	muškarci
liječenje antimikrobnim lijekom	25 (41,0)	36 (59,0)

vrsta antimikrobnog liječenja:		
profilaksa (medicinska)	2 (1,5)	7 (5,2)
empirijsko	34 (25,4)	37 (27,6)
ciljano	13 (9,7)	40 (29,8)
nepoznato		1 (0,8)
liječenje infekcije:		
iz opće populacije	41 (30,6)	58 (43,3)
stečene u ustanovi s dugotrajnim boravkom	1 (0,8)	3 (2,2)
stečene u ustanovi za akutno liječenje	5 (3,7)	16 (11,9)
nepoznato		1 (0,8)

*MKB-10 - dijagnoze prema Međunarodnoj klasifikaciji bolesti i srodnih zdravstvenih problema (MKB-10) SZO (www.apps.who.int)

4.1.2. Učestalost *off-label* primjene AML-ova u odnosu na SmPC

Ukupno je propisano 39 različitih AML-ova, i od toga je 16 (41%) AML-ova uvijek propisano u skladu sa SmPC-om u odnosu na sve kriterije: indikaciju, dozu, režim doziranja, put primjene i dob. Od ukupno 134 preskripcije AML-ova, takvih je bilo 29 (21,6%) preskripcija (tablica 4.).

Od ukupno 134 preskripcije AML-ova, u skladu sa SmPC-om bilo je ukupno 88 (65,7%) preskripcija, u 4 (3%) slučaja zbog nedostatka podataka nije se mogla provesti analiza usklađenosti s SmPC-om u odnosu na dozu (NP), dok je 42 (31,3%) propisano *off-label*, od čega su u 10 slučajeva doza i režim doziranja istovremeno bili *off-label* (boldani brojevi u tablici 4.), pa je ukupno 52 puta AML bio *off-label* u odnosu na SmPC. Od ukupno 39 različitih AML-ova takvih AML-ova je bilo 20 (51,3%).

Doza i režim doziranja najčešće su propisani *off-label*, doza u 17 slučajeva što predstavlja 12,7% od ukupnog broja preskripcija, odnosno 32,7% od ukupnog broja *off-label* slučajeva, a režim doziranja u 21 slučaju što predstavlja 15,7% od ukupnog broja preskripcija odnosno 40,4% od ukupnog broja *off-label* slučajeva. Indikacija je bila *off-label* u 14 slučajeva, što predstavlja 10,4% od ukupnog broja preskripcija odnosno 26,9% od ukupnog broja *off-label* slučajeva. U odnosu na put primjene i dob nije bilo *off-label* propisivanja (tablica 4.).

Najčešće propisani i najčešće *off-label* propisani AML bio je oseltamivir. Od ukupno 134 preskripcije, on je propisan 26 puta (19,4 %), od kojih je 11 puta (42,3%) propisan *off-label*. Po broju preskripcija slijedi ceftriakson, koji je propisan 15 puta (11,2%) i samo jednom *off-label*. Piperacilin/tazobaktam i vankomicin slijede po broju preskripcija i po broju *off-label* preskripcija. Piperacilin/tazobaktam propisan je 12 puta (8,9%) od kojih je *off-label* propisan 3 puta (25%), dok je vankomicin propisan 9 puta (6,7%) od kojih je *off-label* propisan 3 puta (33,3%).

Tablica 4. Uskladenost propisanih AML-ova sa SmPC-om odrasli

Vrsta AML-a	AML (generički naziv, oblik i jačina)	Ukupno propisa ni AML- ovi n (broj)	U skladu sa SmPC -om n (broj)	Off-label n (broj)					NP/ doza	Ukupno* <i>off-label</i> n(%)
				I	D	RD	PP	POP		
Intestinalni antiinfektivni/ antidijaroici	fidaksomicin <i>film obl.tbl., 200 mg</i>	1	1	-	-	-	-	-	-	-
Antibakterijski lijekovi	doksiciklin <i>tvrde kaps., 100 mg</i>	2	-	-	-	2	-	-	-	2 (1,5)
	ampicilin <i>prašak za otop. za inj./inf., 1 g</i>	1	-	-	1	-	-	-	-	1 (0,7)
	benzilpenicilin <i>prašak za otop. za inj./inf., 1 MIU (0,6 g)</i>	1	1	-	-	-	-	-	-	-
	flukloksacilin <i>prašak za otop. za inj./inf., 1 g</i>	4	2	1	-	1	-	-	-	2 (1,5)
	ampicilin/ sulbaktam <i>prašak za konc.za otop. za inf., 1g+0,5g</i>	1	-	1	-	-	-	-	-	1 (0,7)
	amoksicilin/ klavulanska kiselina <i>prašak za otop. za inj./inf., 1,2 g</i>	1	1	-	-	-	-	-	-	-
	amoksicilin/ klavulanska kiselina <i>film obl.tbl. 875mg/ 125mg</i>	2	2	-	-	-	-	-	-	-
	piperacilin/ tazobaktam <i>prašak za otop. za inf., 4g+0,5g</i>	12	9	-	2	3 (1+2)	-	-	-	3 (2,2)
	cefazolin <i>prašak za otop. za inj./inf., 1 g</i>	2	2	-	-	-	-	-	-	-

	cefuroksim aksetil <i>film obl.tbl., 500 mg</i>	4	-	4	-	-	-	-	-	4 (3,0)
	ceftriakson <i>prašak za otop. za inj./inf., 2 g</i>	15	14	1	-	-	-	-	-	1 (0,7)
	cefepim <i>prašak za otop. za inj./inf., 2 g</i>	1	-	1	-	-	-	-	-	1 (0,7)
	meropenem <i>prašak za otop. za inj./inf., 1 g</i>	7	4	1	1	2 (1+1)	-	-	-	3 (2,2)
	sulfametoksazol+ trimetoprim <i>konc. otop.za inf., (400mg+80mg)/ 5ml</i>	2	-	-	1	-	-	-	1	1 (0,7)
	sulfametoksazol+ trimetoprim <i>tbl., 800mg + 160mg</i>	2	1	-	-	1	-	-	-	1 (0,7)
	azitromicin <i>prašak za konc.za otop. za inf., 500 mg</i>	5	5	-	-	-	-	-	-	-
	azitromicin <i>film obl.tbl., 500 mg</i>	5	4	1	-	-	-	-	-	1 (0,7)
	klindamicin <i>otop.za inj./inf. 150mg/ml</i>	2	2	-	-	-	-	-	-	-
	gentamicin <i>otop.za inj./inf. 80mg/2ml i 120mg/1,5ml</i>	1	-	-	-	-	-	-	1	-
	amikacin <i>otop. za inj./ inf.,500 mg</i>	1	-	-	-	-	-	-	1	-
	ciprofloksacin <i>film obl.tbl., 500 mg</i>	1	1	-	-	-	-	-	-	-
	levofloksacin <i>otop.za inf., 500 mg</i>	1	1	-	-	-	-	-	-	-
	vankomicin <i>prašak za otop. za inf., 1 g</i>	9	6	1	2	2	-	-	-	3 (2,2)
	kolistin <i>prašak za otop. za inj./inf./inh., 1 MIU</i>	3	2	-	1	-	-	-	-	1 (0,7)
	metronidazol <i>otop.za inf., 500 mg</i>	1	1	-	-	-	-	-	-	-
	linezolid <i>otop.za inf., 600 mg</i>	5	5	-	-	-	-	-	-	-
Antifungalni lijekovi	flukonazol <i>otop.za inf., 200 mg</i>	1	-	-	1	-	-	-	-	1 (0,7)
	flukonazol <i>tvrde kaps., 100 mg</i>	2	-	1	-	1	-	-	-	2 (1,5)
	mikafungin <i>prašak za konc.za otop. za inf., 100 mg</i>	1	-	1	-	-	-	-	-	1 (0,7)
Antivirusni lijekovi	ganciklovir <i>prašak za konc.za otop.za inf., 500 mg</i>	1	-	-	-	-	-	-	1	-
	ritonavir <i>film obl.tbl., 100 mg</i>	1	1	-	-	-	-	-	-	-
	darunavir <i>film obl.tbl., 800 mg</i>	1	1	-	-	-	-	-	-	-

	lamivudin film obl.tbl., 150 mg	2	1	-	1	-	-	-	-	1 (0,7)
	abakavir film obl.tbl., 300 mg	2	2	-	-	-	-	-	-	-
	oseltamivir tvrde kaps. 75 mg	26	15	1	6 (1+5)	9 (4+5)	-	-	-	11 (8,2)
	raltegravir film obl.tbl., 400 mg	2	2	-	-	-	-	-	-	-
	emtricitabin/ tenofovir film obl.tbl., 200mg/245mg	1	1	-	-	-	-	-	-	-
Antiprotozoik	metronidazol tbl., 250 mg	2	1	-	1	-	-	-	-	1 (0,7)
	Ukupno n(%)	134 (100)	88 (65,7)	14 (10,4)	17 (12,7)	21 (15,7)	0 (0)	0 (0)	4 (3,0)	

*Udio *off-label* u ukupnom broju preskripcija

I - indikacija, D - doza, RD - režim doziranja, PP - put primjene, POP - populacija (dob)

Boldani brojevi - doza i režim doziranja u određenim su situacijama bili istovremeno *off-label* (10 slučajeva)

Od ukupno 134 preskripcije AML-ova, najčešće, 73 (54,5%) puta, AML je propisan za liječenje infekcije donjeg dijela dišnog sustava (tablica 5.).

Također, AML je i najčešće propisan *off-label* za liječenje infekcije donjeg dijela dišnog sustava uključujući i profilaksu influence i to 22 (16,4%) puta, od čega je 6 puta *off-label* bila indikacija, 10 puta doza, 14 puta režim doziranja, a od toga su u 8 slučajeva istovremeno *off-label* bili doza i režim doziranja.

Ukupno su u 10 slučajeva doza i režim doziranja bili istovremeno *off-label* (boldani brojevi u tablici 5.).

Tablica 5. Vrste *off-label* prema mjestu/ishodištu infekcije odrasli

mjesto/ishodište infekcije	broj preskripcija (n)	<i>off-label</i> INDIKACIJA (n)	<i>off-label</i> DOZA (n)	<i>off-label</i> REŽIM DOZIRANJA (n)	NP/doza	ukupno* n(%)	ukupno* n(%)
infekcije središnjeg živčanog sustava	7	-	-	-	-	-	-
infekcije gornjeg dijela dišnog sustava	4	-	2 (1+1)	2 (1+1)	-	2 (1,5)	2 (50,0)

infekcije donjeg dijela dišnog sustava + profilaksa influence	73+5	6	9 (2+7) + 1	12 (5+7) + 2 (1+1)	1	22 (16,4)	22 (28,2)
infekcije probavnog sustava + profilaksa medikamentoznog enterokolitisa	8+1	0+1	1	-	1	2 (1,5)	2 (25,0)
infekcije urinarnog sustava	8	-	-	-	2	-	-
infekcije genitalnog sustava	-	-	-	-	-	-	-
infekcije kože i potkožnog tkiva	9	1	-	2	-	3 (2,2)	3 (33,3)
endokarditis i/ili druga vaskularna žarišta	1	-	1	-	-	1 (0,7)	1 (100)
ostalo:							
- sepsa	7	1	2 (1+1)	2 (1+1)	-	3 (2,2)	3 (42,9)
- osteomijelitis	2	1	-	-	-	1 (0,7)	1 (50,0)
- HIV bolest	3	-	1	-	-	1 (0,7)	1 (33,3)
- profilaksa pneumocistis pneumonije	2	-	-	1	-	1 (0,7)	1 (50,0)
- profilaksa atipične mikobakterioze	1	1	-	-	-	1 (0,7)	1 (100,0)
- vrućica nepoznata podrijetla	1	1	-	-	-	1 (0,7)	1 (100,0)
nepoznato	2	2	-	-	-	2 (1,5)	2 (100,0)
ukupno n(%)	134 (100)	14 (10,4)	17 (12,7)	21 (15,7)	4 (3,0)		

*Udio *off-label* u ukupnom broju preskripcija

+Udio *off-label* u broju preskripcija prema mjestu/ishodištu infekcije

Boldani brojevi - doza i režim doziranja u određenim su situacijama bili istovremeno *off-label* (10 slučajeva)

4.1.3. Usklađenost *off-label* propisanih AML-ova sa smjericama

AML je propisan *off-label* u odnosu na indikaciju u 14 slučajeva. Smjernica Klinike je bilo u 9 (64,3%) slučajeva, od toga je u 4 (44,4%) slučaja bio propisan u skladu sa smjericama Klinike (tablica 6.). U sva četiri slučaja propisan je cefuroksim aksetil za liječenje influenza pneumonije odnosno influence s drugim respiracijskim znakovima.

U 5 (55,6%) slučajeva *off-label* propisani AML nije bio u skladu sa smjericama Klinike, kako je prikazano u tablici 6.

ESCMID smjernica je bilo u 8 (57,1%) slučajeva. AML je propisan *off-label* i u skladu s različitim ESCMID smjernicama u 5 (62,5%) slučajeva. U 3 (37,5%) slučajeva *off-label* propisan AML nije bio u skladu sa smjernicama u odnosu na indikaciju, u 6 (42,9%) slučajeva ESCMID smjernice ne postoje (tablica 6.).

Tablica 6. Usklađenost *off-label* propisanih AML-ova sa smjernicama u odnosu na indikaciju u odraslih bolesnika

dijagnoza/indikacija	<i>off-label</i> AML	Tip <i>off-label</i> (I- indikacija)	u skladu sa smjernicama	
			smjernice KZIB	smjernice ESCMID
?	flukonazol	I	-	-
celulitis ostalih područja udova	cefepim	I	ne	-
druga bakter.pneumonija	ampicilin/sulbaktam	I	ne	da
influenca pneumonija	cefuroksim aksetil	I	da	da
		I	da	da
		I	da	da
influenca s drugim respirac. znakovima	cefuroksim aksetil	I	da	da
osteomijelitis	meropenem	I	ne	-
pneumonija bakt., nesvrstana drugamo (bilateralna)	oseltamivir	I	ne	ne
profilaksa atipične mikobakterioze	azitromicin	I	-	-
profilaksa medikamentoznog enterokolitisa	vankomicin	I	-	ne
sepsa, nespec.	flukloksacilin	I	ne	-
febrilitet	mikafungin	I	-	ne
vrućica nepoznata podrijetla	ceftriakson	I	-	-

KZIB - Klinika za infektivne bolesti
 ESCMID - Europsko društvo kliničke mikrobiologije i infektologije

AML je bio propisan *off-label* u odnosu na dozu u 17 slučajeva (tablica 7.). Smjernice Klinike su postojale u 8 (47,1%) slučajeva. Od toga je u 5 (62,5%) slučajeva AML bio propisan u skladu sa smjernicama Klinike, u 3 (37,5%) slučajeva nije propisan u skladu, u 9 (53%) slučajeva smjernice Klinike nisu postojale (tablica 7.).

Od ukupno 17 slučajeva AML-ova propisanih *off-label* u odnosu na dozu, u 7 (41,2%) slučajeva ESCMID smjernice nisu postojale, u 9 (90%) slučajeva postoje ESCMID smjernice no nije se mogla odrediti usklađenost u odnosu na dozu, u 1 (10%) slučaju AML nije propisan u skladu s ESCMID smjernicama.

Doza je u 12 (70,6%) slučajeva evidentirana kao *off-label* zbog nemogućnosti provjere odgovara li propisana doza stupnju oštećenja bubrežne funkcije, a propisani lijek je zahtijevao prilagodbu doze. Za tu provjeru nedostajao je podatak o tjelesnoj masi bolesnika.

U 4 (23,5%) slučaja lijek je bio propisan u dozama većim od propisanih SmPC-om, a u 1 (5,9%) slučaju u dozi manjoj od propisane SmPC-om (tablica 7.).

AML je propisan *off-label* u odnosu na režim doziranja u 21 slučaju (tablica 7.). Smjernice Klinike su postojale u 13 (61,9%) slučajeva. Od toga je u 2 (15,4%) slučaja AML propisan u skladu sa smjernicama Klinike, u 11 (84,6%) slučajeva nije propisan u skladu sa smjernicama Klinike, a u 8 (38,1%) slučajeva smjernice Klinike ne postoje.

Od ukupno 21 slučaja AML-ova propisanih *off-label* u odnosu na režim doziranja, ESCMID smjernice su postojale u 14 (66,7%) slučajeva, od toga u 13 (92,9%) slučajeva postoje ESCMID smjernice no nije se mogla odrediti usklađenost u odnosu na režim doziranja, u 1 (7,1%) slučaju nije propisan u skladu s ESCMID smjernicama, a u 7 (33,3%) slučajeva ESCMID smjernice ne postoje.

Režim doziranja je u 6 (28,6%) slučajeva evidentiran kao *off-label* jer je duljina liječenja premašena, a nije se radilo o imunokompromitiranim bolesnicima. To je bio slučaj pri liječenju influence oseltamivirom (tablica 7.).

Tablica 7. Usklađenost *off-label* propisanih AML-ova sa smjernicama u odnosu na D i RD

dijagnoza/indikacija	<i>off-label</i> AML	Tip <i>off-label</i> (D, RD)	u skladu sa smjernicama	
			smjernice KZIB	smjernice ESCMID
akutni i subakutni infektivni endokarditis	ampicilin	>D	da	-
celulitis ostalih područja udova	piperacilin/tazobaktam	RD	ne	-
	flukloksacilin	RD	ne	-
HIV bolest s pneumonijom uzrokovanom <i>Pneumocystis jirovecii</i>	sulfametoksazol/trimetoprim	<D	-	-
HIV bolest s posljedičnim drugim specificiranim stanjima	lamivudin	D*	-	-
influenca	oseltamivir	RD*	ne	NP
		D*, RD	da	NP
		D*, RD*	D*da, RD* ne	NP
		RD*	ne	NP
		RD*	ne	NP
		>D, RD*	ne	NP
		D*, RD*	D*da, RD* ne	NP
		D*	da	NP
kandidijaza drugih lokalizacija (ezofagealna)	flukonazol	>D	-	ne
kandidijaza sluznice usta (SOOR)	flukonazol	RD	-	ne
ostale specificirane sepsa (G+koki)	meropenem	D*, RD	ne	-
periapikalni apsces zuba, bez sinusa	metronidazol	>D	-	-
pneumonija bakt., nespecif.	meropenem	RD	ne	-
pneumonija, nespecif.	doksiciklin	RD	da	NP
pneumonija, nespecif. (VAP)	kolistin	D*	-	NP
	vankomicin	D*, RD	-	NP
	piperacilin/tazobaktam	D*, RD	-	NP
profilaksa influenza	oseltamivir	D*, RD	-	NP
		RD	-	NP
profilaksa pneumocistis pneumonije	sulfametoksazol/trimetoprim	RD	-	-
Q-groznica	doksiciklin	RD	-	NP
sepsa, nespec.	piperacilin/tazobaktam	D*, RD	ne	-
traheitis akutni (MRSA)	vankomicin	D*, RD	-	-

< D - oznaka za poddozirano

> D - oznaka za predozirano

D* - dozu nemoguće odrediti jer nedostaje podatak o tjelesnoj masi (izračun doze potreban zbog oštećene bubr.funkcije) ako je D* i/ili RD, a postoje smjernice za liječenje, i ako je lijek prema indikaciji u smjernicama:
NP (nije primjenjivo) - u skladu, ali ne mogu odrediti usklađenost u odnosu na dozu, odnosno režim doziranja
ne - nije u skladu
- nema smjernica
RD* - duljina liječenja premašena, a nisu imunokompromitirani bolesnici (oseltamivir)
KZIB - Klinika za infektivne bolesti
ESCMID - Europsko društvo kliničke mikrobiologije i infektologije

4.1.4. Dokumentirani neželjeni štetni događaji i nuspojave

Neželjenih štetnih događaja i nuspojava povezanih s primjenom antimikrobnih lijekova (onih koji su primjenjeni *off-label* i ostalih antimikrobnih lijekova) zabilježeno je nekoliko. Radilo se o 1 slučaju tromboflebitisa ruke, 1 slučaju agranulocitoze kod primjene ganciklovira, 1 slučaju nastanka jetrene lezije, 2 slučaja etiološki nedokazanog enterokolitisa i 7 uzrokovanih s *C.difficile*, te 1 slučaju mučnine i povraćanja. To su sve uglavnom poznate nuspojave. Obzirom da su podaci zabilježeni samo na otpusnim pismima, nije bilo moguće točno utvrditi koji AML-ovi su potencijalno doveli do štetnog događaja odnosno nuspojave, i ne možemo tvrditi da su direktno povezani s liječenjem u trenutku provođenja istraživanja, osim za agranulocitozu u liječenju ganciklovirom.

4.2. Pedijatrijska populacija

4.2.1. Demografske i ostale karakteristike uzorka

U Klinici je 17. siječnja 2019. godine, prema podacima Odjela analitike Klinike, ukupno bilo hospitalizirano 50, te u dnevnim bolnicama obrađeno 42 pedijatrijska bolesnika. Na odjelima odabranim za ovo istraživanje, prema podacima Odjela za medicinsku dokumentaciju, bilo je ukupno 43 pedijatrijska bolesnika, te 49 bolesnika koji su obrađeni u dnevnim bolnicama i svih 92 čine naš uzorak.

Bolesnici su bili većinom ženskog spola (48 odnosno 52,2%), i većinom u dobnom rasponu od 28 dana do 23 mjeseca starosti (45 odnosno 48,9%). AML u farmakoterapiji imala je

većina bolesnika (60 odnosno 65,2%), 27 (62,8%) hospitaliziranih na odjelima i 33 (67,3%) u dnevnim bolnicama (tablica 8.).

U ukupnom uzorku, 7 (7,6%) bolesnika imalo je vrijednosti kreatinina izvan granica referentnih vrijednosti, dok je za 54 (58,7%) bolesnika vrijednost kreatinina bila nepoznata. Ukupno 40 (66,7%) bolesnika bilo je podvrgnuto invazivnim zahvatima (centralni ili periferni venski kateter i intubacija) koji su bili aktualni i na dan istraživanja. U 90 (97,8%) slučajeva bolesnici nisu imali aktivnu infekciju povezanu sa zdravstvenom skrbi, te nisu zadovoljavali kriterije za određivanje McCabe procjene opterećenja komorbiditetima. Prosječan broj otpusnih MKB-10 dijagnoza po bolesniku (samo bolesnici liječeni s AML, 60) iznosio je 2, a prosječan broj dodatnih lijekova 0 (tablica 8.). Podaci o visini su nedostajali u svih bolesnika, a o tjelesnoj masi u 33 (35,8%) bolesnika.

Tablica 8. Osnovne karakteristike uzorka (dječji odjeli i dnevne bolnice)

podaci	vrijednosti
ukupan broj bolesnika	155
djece, n (%)	92 (59,3)
muški spol, djeca, n (%)	44 (47,8)
dob:	
0 - 27 dana	5 (5,4)
28 dana - 23 mjeseca	45 (48,9)
2 godine - 11 godina	32 (34,8)
12 godina - 17 godina	9 (9,8)
nepoznat podatak	1 (1,1)
vrijednost kreatinina, n (%)	
izvan ¹ granica referentnih vrijednosti ²	7 (7,6)
unutar granica referentnih vrijednosti	31 (33,7)
nepoznat podatak	54 (58,7)

invazivni zahvati ⁺ , n (%)	40 (66,7)
centralni venski kateter	1 (1,7)
periferni venski kateter	39 (65,0)
urinarni kateter	0 (0)
intubacija	2 (3,3)
mehanička ventilacija	0 (0)
prethodna hospitalizacija ⁺	0(0)
McCabe ³ procjena opterećenja komorbiditetima, n (%)	
a. ne postoji kronična bolest	0 (0)
b. bolest koja nije smrtonosna (očekivano preživljenje više od 5 godina)	2 (2,2)
c. bolest koja je u konačnici smrtonosna (očekivano preživljenje od 1 - 4 godine)	0 (0)
d. bolest koja vrlo brzo dovodi do smrtnog ishoda (očekivano preživljenje ispod godine dana)	0 (0)
e. nepoznato	0 (0)
nije primjenjivo	90 (97,8)
broj otpusnih dijagnoza (MKB-10 [*]), medijan (IQR) ⁴	2 (1-4)
broj dodatnih lijekova, medijan (IQR) ⁴	0 (0-2)
antimikrobni lijek u terapiji, n (%)	60 (65,2)

*MKB-10 - dijagnoze prema Međunarodnoj klasifikaciji bolesti i srodnih zdravstvenih problema (MKB-10) SZO (www.apps.who.int)

¹ 6 vrijednosti ispod i 1 vrijednost iznad granica referentnih vrijednosti

² prema referentnim intervalima serumskog kreatinina u katalogu pretraga Odjela za medicinsku biokemiju i hematologiju KZIB

³ procjena težine predležućih kroničnih bolesti i zdravstvenih stanja bolesnika s aktivnom infekcijom povezanom sa zdravstvenom skrbi

⁴ za analizu uključeni samo bolesnici liječeni antimikrobnim lijekom (60), sve MKB-10 šifre uključene

KZIB - Klinika za infektivne bolesti

⁺prema nevedenom u medicinskoj dokumentaciji, samo bolesnici liječeni antimikrobnim lijekom (60)

IQR - interkvartilni raspon

Najčešće indikacije prema upisanoj MKB-10 dijagnozi za liječenje AML-om bile su pneumonija, nespecificirana i bakterijska, zatim akutni tubulointersticijski nefritis, influenza sa i bez dokazanog uzročnika, te nespecificirana upala srednjeg uha, kako je navedeno u tablici 9.

Nitko nije bio prethodno neposredno hospitaliziran. Većinom su liječene infekcije iz opće populacije (69 odnosno 94,5%).

Ciljano antimikrobno liječenje provedeno je u 19 (26%) slučajeva na odjelima i u 8 (11%) u dnevnim bolnicama. Najčešće dokazani uzročnik bio je virus influence tip A. Od ukupno 30 slučajeva u kojima je uzročnik dokazan, u 6 (20 %) je dokazan on.

Empirijsko liječenje provedeno je u 15 (20,5%) slučajeva na odjelima, i u 29 (39,7%) u dnevnim bolnicama. AML-om je u dnevnim bolnicama liječeno 33 bolesnika, a na odjelima 27. Ostale karakteristike uzorka prikazane su u tablici 9.

Tablica 9. Karakteristike pedijatrijskih ispitanika liječenih antimikrobnim lijekovima (73 preskripcije, 60 bolesnika - 27 na odjelima, 33 u dnevnim bolnicama)

podaci	vrijednosti, n(%)	
najčešće indikacije za liječenje antimikrobnim lijekom prema MKB-10*: J18.9 - <i>pneumonija, nespecificirana</i> J15.9 - <i>bakterijska pneumonija, nespecificirana</i> N10 - <i>akutni tubulointersticijski nefritis</i> J11 - <i>influenca, virus nije dokazan</i> H66.9 - <i>upala srednjeg uha, nespecificirana</i> J10.1 - <i>influenca s drugim respiratornim znakovima, virus dokazan</i> A49.9 - <i>bakterijska infekcija, nespecificirana</i> R50.8 - <i>vrućica, nespecificirana</i> H65.9 - <i>nesupurativna upala srednjeg uha, nespecificirana</i> medicinska profilaksa druge indikacije	6 (8,2) 4 (5,5) 4 (5,5) 4 (5,5) 4 (5,5) 4 (5,5) 3 (4,1) 3 (4,1) 3 (4,1) 2 (2,7) 36 (49,3)	
Najčešće dokazani uzročnici: <i>Virus influenzae tip A</i> <i>Escherichia coli</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Clostridioides difficile</i> <i>Staphylococcus aureus</i> <i>Streptococcus pyogenes</i> ostalo koinfekcije	Ukupno 30 6 (20) 4 (13,2) 2 (6,7) 2 (6,7) 2 (6,7) 2 (6,7) 12 (40) 6	
	djevojčice	dječaci
liječenje antimikrobnim lijekom: bolnički odjeli dnevne bolnice	11 (40,7) 20 (60,6)	16 (59,3) 13 (39,4)
vrsta antimikrobnog liječenja: profilaksa (medicinska) empirijsko: <i>dnevne bolnice</i> <i>odjeli</i> ciljano: <i>dnevne bolnice</i> <i>odjeli</i> liječenje infekcije: iz opće populacije stečene u ustanovi s dugotrajnim boravkom stečene u ustanovi za akutno liječenje nepoznato	2 (2,7) 17 (23,3) 10 (13,7) 7 (9,6) 5 (6,8) 38 (52,0) 0 (0) 1 (1,4) 0 (0)	0 (0) 12 (16,4) 5 (6,8) 1 (1,4) 14 (19,2) 31 (42,5) 1 (1,4) 0 (0) 0 (0)

*MKB-10 - dijagnoze prema Međunarodnoj klasifikaciji bolesti i srodnih zdravstvenih problema (MKB-10) SZO (www.apps.who.int)

4.2.2. Učestalost *off-label* primjene AML-ova u odnosu na SmPC

Ukupno je propisano 18 različitih AML-ova, i od toga su 3 (16,7%) AML-a (cefazolin, amikacin i nitrofurantoin) uvijek propisana u skladu sa SmPC-om u odnosu na sve kriterije: indikaciju, dozu, režim doziranja, put primjene i dob. Od ukupno 73 preskripcije AML-ova, takvih je bilo 4 (5,5%) preskripcije (tablica 10.).

Od ukupno 73 preskripcije AML-ova, u skladu sa SmPC-om bilo je ukupno 32 (43,8%) preskripcije, u 10 (13,7%) slučajeva zbog nedostatka podataka nije se mogla provesti provjera usklađenosti s SmPC-om u odnosu na dozu (NP), dok je 31 (42,5%) preskripcija propisana *off-label*, od čega su u 2 slučaja istovremeno *off-label* bili indikacija i dob, odnosno doza i dob (boldani brojevi u tablici 10.), pa je ukupno 33 puta AML bilo *off-label* u odnosu na SmPC. Od ukupno 18 različitih AML-ova takvih AML-ova je bilo 15 (83,3%).

Indikacija je propisana *off-label* u 19 slučajeva, što predstavlja 26% od ukupnog broja preskripcija odnosno 57,6% od ukupnog broja *off-label* slučajeva, doza u 12 slučajeva, što predstavlja 16,4% od ukupnog broja preskripcija, odnosno 36,4% od ukupnog broja *off-label* slučajeva, a u odnosu na dob AML je propisan *off-label* u 2 slučaja, što predstavlja 2,7% od ukupnog broja preskripcija odnosno 6,1% od ukupnog broja *off-label* slučajeva. Put primjene i režim doziranja nisu propisani *off-label* (tablica 10.).

Najčešće propisan i najčešće *off-label* propisan AML bio je ceftriakson. Od ukupno 73 preskripcije, on je propisan 32 (43,8%) puta, od kojih je 8 (25,0%) puta propisan *off-label*. Po broju preskripcija slijedi oseltamivir, koji je propisan 17 (23,3%) puta od čega *off-label* 7 (41,2%) puta.

Tablica 10. Usklađenost propisanih AML-ova sa Sažetkom opisa svojstava lijeka (SmPC) pedijatrijska populacija

Vrsta AML-a	AML (generički naziv, oblik i jačina)	Ukupno propisani AML-ovi n (broj)	U skladu sa SmPC- om n (broj)	Off-label n (broj)					NP/ doza	Ukupno* off-label n(%)
				I	D	RD	PP	POP (dob)		
Antibakterijski lijekovi	doksiciklin tvrde kaps., 100 mg	1	-	1	-	-	-	-		1 (1,4)
	flukloksacilin tvrde kaps.500 mg	1	-	-	1	-	-	-		1 (1,4)
	amoksisilin/ klavulanska kiselina prah za oralnu susp. 400mg+57mg/5 ml	1	-	1	-	-	-	-		1 (1,4)
	piperacilin/ tazobaktam prašak za otop. za inj./inf., 4g+0,5g	1	-	1	-	-	-	-		1 (1,4)
	cefazolin prašak za otop. za inj./inf., 1 g	2	2	-	-	-	-	-		-
	ceftriakson prašak za otop. za inj./inf., 1 g	32	18	6	2	-	-	-	6	8 (10,9)
	cefiksim prašak za oralnu susp. 100mg/5ml	2	1	-	1	-	-	-		1 (1,4)
	meropenem prašak za otop. za inj./inf., 500 mg	2	1	-	1	-	-	1		1 (1,4)
	ertapenem prašak za konc.za otop.za inf. 1 g	1	-	1	-	-	-	1		1 (1,4)
	azitromicin film obl.tbl., 500 mg	1	-	1	-	-	-	-		1 (1,4)
	azitromicin prah za oralnu susp. 100mg/5ml 200mg/5 ml	3	-	2	1	-	-	-		3 (4,1)
	klindamicin otop.za inj./inf. 150mg/ml	2	1	1	-	-	-	-		1 (1,4)
	amikacin otop. za inj./ inf.,500 mg	1	1	-	-	-	-	-		-
	vankomicin prašak za otop. za inf., 500 mg	3	-	1	1	-	-	-	1	2 (2,7)
nitrofurantoin tvrde kaps.,50 mg	1	1	-	-	-	-	-		-	
Antivirusni lijekovi	aciklovir prašak za otop.za inf., 250 mg	1	-	-	1	-	-	-		1 (1,4)

	valganciklovir prah za oralnu otop., 50mg/ml	1	-	1	-	-	-	-	1	1 (1,4)
	oseltamivir tvrde kaps. 30 mg	17	7	3	4	-	-	-	3	7 (9,6)
	ukupno n(%)	73 (100)	32 (43,8)	19 (26,0)	12 (16,4)	0 (0)	0 (0)	2 (2,7)	10 (13,7)	

*Udio *off-label* u ukupnom broju preskripcija

I - indikacija, D - doza, RD - režim doziranja, PP - put primjene, POP - populacija (dob)

boldani brojevi - indikacija, doza i populacija u određenim su situacijama u različitim kombinacijama bili istovremeno *off-label* (2 slučaja)

NP/doza - zbog nedostatka podataka nije se mogla provesti provjera usklađenosti s SmPC-om u odnosu na dozu

Od ukupno 73 preskripcije AML-ova, najčešće, 28 (38,4%) puta AML je propisan za liječenje infekcije donjeg dijela dišnog sustava (tablica 11.).

Također, AML je i najčešće propisan *off-label* za liječenje infekcije donjeg dijela dišnog sustava uključujući i profilaksu influence i to 9 (12,3%) puta, od toga je 5 puta *off-label* bila indikacija i 4 puta doza.

Tablica 11. Vrste *off-label* prema mjestu/ishodištu infekcije pedijatrijska populacija

mjesto/ishodište infekcije	broj preskripcija (n)	<i>off-label</i> INDIKACIJA (n)	<i>off-label</i> DOZA (n)	<i>off-label</i> POPULACIJA (dob) (n)	NP/ doza	ukupno* n(%)	ukupno* n(%)
infekcije središnjeg živčanog sustava	2	-	1	1		1 (1,4)	1 (50,0)
infekcije gornjeg dijela dišnog sustava	15	4	3	-	2	7 (9,6)	7 (46,7)
infekcije donjeg dijela dišnog sustava + profilaksa influence	28+1	5	4	-	4	9 (12,3)	9 (31,0)
infekcije probavnog sustava	4	2	1	-	1	3 (4,1)	3 (75,0)
infekcije urinarnog sustava + profilaksa	5+1	1	1	1	1	2 (2,7)	2 (33,3)
infekcije genitalnog sustava	-	-	-	-		-	-
infekcije kože i potkožnog tkiva	7	2	2	-		4 (5,5)	4 (57,1)
endokarditis i/ili druga vaskularna žarišta	-	-	-	-		-	-

Ostalo:	10						
- sepsa	1	-	-	-	-	-	-
- bakterijska infekcija, nespecificirana	3	-	-	-	1	-	-
- kongenitalna infekcija citomegalovirusom	1	1	-	-	-	1 (1,4)	1 (100)
- nespec.virusne inf. karaktizirane lezijama kože i sluznice	1	1	-	-	-	1 (1,4)	1 (100)
- Poremećaj facijalnog živca (sumnja na neuroboreliozu)	1	-	-	-	1	-	-
- vrućica, nespecificirana	3	3	-	-	-	3 (4,1)	3 (100)
nepoznato	-	-	-	-	-	-	-
ukupno n(%)	73 (100)	19 (26)	12 (16,4)	2 (2,7)	10 (13,7)		

*Udio *off-label* u ukupnom broju preskripcija

+Udio *off-label* u ukupnom broju preskripcija prema mjestu/ishodištu infekcije

boldani brojevi - indikacija, doza i populacija u određenim su situacijama u različitim kombinacijama bili istovremeno *off-label* (2 slučaja)

NP/doza - zbog nedostatka podataka nije se mogla provesti provjera usklađenosti s SmPC-om u odnosu na dozu

4.2.3. Usklađenost *off-label* propisanih AML-ova sa smjernicama

AML je propisan *off-label* u odnosu na indikaciju u 11 slučajeva u dnevnim bolnicama. Smjernice Klinike su postojale u 6 (54,5%) slučajeva, od toga je u 3 (50%) bio propisan u skladu sa smjernicama Klinike, u 3 (50%) nije bio u skladu sa smjernicama Klinike, dok u 5 (45,5%) slučajeva ne postoje smjernice Klinike za liječenje bolesti definiranih prema MKB-10 klasifikaciji navedenih u medicinskoj dokumentaciji, kako je prikazano u tablici 12. ESCMID smjernice za liječenje bolesti definiranih prema MKB-10 klasifikaciji navedenih u medicinskoj dokumentaciji za pedijatrijsku populaciju ne postoje, pa nije bilo moguće provesti analizu usklađenosti u odnosu na indikaciju (tablica 12.).

Tablica 12. Usklađenost *off-label* propisanih AML-ova sa smjernicama u odnosu na indikaciju u pedijatrijskih bolesnika - dnevne bolnice

dijagnoza/indikacija	<i>off-label</i> AML	Tip <i>off-label</i> (I- indikacija)	u skladu sa smjernicama	
			smjernice KZIB	smjernice ESCMID
akutni limfadenitis	azitromicin	I	-	-
akutni tonzilitis	amoksisilin/klavulanska kis.	I	ne	-
enteritis uzrokovan salmonelom	ceftriakson	I	da	-
influenca	ceftriakson	I	ne	-
mučnina i povraćanje	oseltamivir	I	ne	-
nespec.virusne inf.karakterizirane lezijama kože i sluznice	azitromicin	I	-	-
šarlah	ceftriakson	I	da	-
streptokokni tonzilitis	ceftriakson	I	da	-
vrućica, nespecificirana	azitromicin	I	-	-
	ceftriakson	I	-	-
	klindamicin	I	-	-
ukupno		n - 11	da - 3 (50%) ne - 3 (50%) nema smjernica - 5 (45,4%)	nema smjernica - 11 (100%)

KZIB - Klinika za infektivne bolesti

ESCMID - Europsko društvo kliničke mikrobiologije i infektologije

AML je propisan *off-label* u odnosu na dozu u 4 slučaja u dnevnim bolnicama. Smjernice Klinike su postojale u 4 (100%) slučaja, od toga u sva 4 AML nije bio u skladu, odnosno propisan je u dozama većim od propisanih SmPC-om i smjernicama (tablica 13.).

ESCMID smjernice za liječenje bolesti definiranih prema MKB-10 klasifikaciji navedenih u medicinskoj dokumentaciji za pedijatrijsku populaciju ne postoje, pa nije bilo moguće provesti analizu usklađenosti u odnosu na dozu (tablica 13.).

Tablica 13. Usklađenost *off-label* propisanih AML-ova sa smjernicama u odnosu na dozu u pedijatrijskih bolesnika - dnevne bolnice

dijagnoza/indikacija	<i>off-label</i> AML	Tip <i>off-label</i> (D - doza)	u skladu sa smjernicama	
			smjernice KZIB	smjernice ESCMID
infekc.urin.trakta, lokacija neoznačena	cefiksim	>D	ne	-
influenca	oseltamivir	>D	ne	-
	oseltamivir	>D	ne	-
nesup.upala srednjeg uha, nespecificirana	ceftriakson	>D	ne	-
ukupno		n - 4	da - 0 (0%) ne - 4 (100%)	nema smjernica - 4 (100%)

> D - oznaka za predozirano

ne - nije u skladu

- nema smjernica

KZIB - Klinika za infektivne bolesti

ESCMID - Europsko društvo kliničke mikrobiologije i infektologije

AML je propisan *off-label* u odnosu na indikaciju u 8 slučajeva na bolničkim odjelima. Smjernice Klinike su postojale u 5 (62,5%) slučajeva, od toga u svih 5 (100%) AML nije bio propisan u skladu sa smjernicama. U 3 (37,5%) slučaja ne postoje smjernice Klinike za liječenje bolesti definiranih prema MKB-10 klasifikaciji navedenih u medicinskoj dokumentaciji (tablica 14.).

ESCMID smjernice za liječenje bolesti definiranih prema MKB-10 klasifikaciji navedenih u medicinskoj dokumentaciji za pedijatrijsku populaciju ne postoje, pa nije bilo moguće provesti analizu usklađenosti u odnosu na indikaciju (tablica 14.).

Tablica 14. Usklađenost *off-label* propisanih AML-ova sa smjernicama u odnosu na indikaciju u pedijatrijskih bolesnika - bolnički odjeli

dijagnoza/indikacija	<i>off-label</i> AML	Tip <i>off-label</i> (I- indikacija)	u skladu sa smjernicama	
			smjernice KZIB	smjernice ESCMID
bolest mačjeg ogreba	doksiciklin	I	-	-
kongenitalna infekcija citomegalovirusom (CMV)	valganciklovir	I	-	-
kronični hepatitis, nespecificirani (autoimuni sklerozirajući kolangitis (ANCA+))	vankomicin	I	-	-
pijelonefritis akutni (akutni tubulointersticijski nefritis)	ertapenem	I	ne	-
pneumonija (<i>P.aeruginosa</i> , <i>E.coli</i>)	piperacilin+tazobaktam	I	ne	-
pneumonija, nespecif.	oseltamivir	I	ne	-
RSV pneumonija (respiracijskim sincicijskim virusom)	ceftriakson	I	ne	-
	oseltamivir	I	ne	-
ukupno		n - 8	da - 0 (0%) ne - 5 (100%) nema smjernica - 3 (37,5%)	nema smjernica - 8 (100%)

KZIB - Klinika za infektivne bolesti

ESCMID - Europsko društvo kliničke mikrobiologije i infektologije

AML je propisan *off-label* u odnosu na dozu u 8 slučajeva na bolničkim odjelima. Smjernice Klinike su postojale u 6 (75%) slučajeva, od toga u 1 (16,7%) slučaju je AML bio u skladu sa smjernicama Klinike, u 4 (66,6%) nije bio u skladu, odnosno propisan je u dozama većim ili manjim od propisanih SmPC-om i smjernicama, u 1 (16,7%) slučaju analiza usklađenosti se nije mogla provesti, a u 2 (25%) slučaja ne postoje smjernice Klinike, kako je prikazano u tablici 15.

ESCMID smjernice za liječenje bolesti definiranih prema MKB-10 klasifikaciji navedenih u medicinskoj dokumentaciji postoje za samo jednu indikaciju, bakterijski meningitis, i u toj indikaciji propisana doza AML-a nije propisana u skladu s tim smjernicama. Za sve ostale

indikacije ESCMID smjernice za pedijatrijsku populaciju ne postoje, pa nije bilo moguće provesti analizu usklađenosti u odnosu na dozu (tablica 15.).

Tablica 15. Usklađenost *off-label* propisanih AML-ova sa smjericama u odnosu na dozu u pedijatrijskih bolesnika - bolnički odjeli

dijagnoza/indikacija	<i>off-label</i> AML	Tip <i>off-label</i> (D - doza)	u skladu sa smjericama	
			smjernice KZIB	smjernice ESCMID
akutna supurativna upala srednjeg uha	ceftriakson	>D	ne	-
bakt.meningitis, nespec. (suspektan)	meropenem	>D	ne	ne
enterokolitis (<i>C.difficile</i>)	vankomicin	>D	NP	-
hripavac koji uzrokuje <i>Bordetella pertussis</i>	azitromicin	>D	da	-
influenca	oseltamivir	>D	ne	-
	oseltamivir	<D	ne	-
sepsa koju uzrokuje <i>Staphylococcus aureus</i>	flukloksacilin	>D	-	-
varicela bez naznačenih komplikacija (vodene kozice)	aciklovir	>D	-	-
ukupno		n - 8	da - 1 (12,7%) ne - 4 (66,6%) np - 1 (16,7%) nema smjernica - 2 (25,0%)	ne - 1 (100%) nema smjernica - 7 (87,5%)

< D - oznaka za poddozirano

> D - oznaka za predozirano

NP (nije primjenjivo) - u skladu, ali ne mogu odrediti usklađenost u odnosu na dozu

ne - nije u skladu

- nema smjernica

KZIB - Klinika za infektivne bolesti

ESCMID - Europsko društvo kliničke mikrobiologije i infektologije

AML je propisan *off-label* u odnosu na populaciju (dob) u 2 slučaja na bolničkim odjelima, u oba (100%) izvan smjernica Klinike (tablica 16.).

ESCMID smjernice za liječenje bolesti definiranih prema MKB-10 klasifikaciji navedenih u medicinskoj dokumentaciji postoje za liječenje bakterijskog meningitisa i u toj indikaciji u odnosu na dob AML nije propisan u skladu s tim smjericama. Za drugu indikaciju ESCMID

smjernice za pedijatrijsku populaciju ne postoje, pa nije bilo moguće provesti analizu usklađenosti u odnosu na dob (tablica 16.).

Tablica 16. Usklađenost *off-label* propisanih AML-ova sa smjernicama u odnosu na populaciju (dob) u pedijatrijskih bolesnika - bolnički odjeli

dijagnoza/indikacija	<i>off-label</i> AML	Tip <i>off-label</i> (POP - dob)	u skladu sa smjernicama	
			smjernice KZIB	smjernice ESCMID
bakt.meningitis, nespec. (suspektan)	meropenem	POP	ne	ne
pijelonefritis akutni (akutni tubulointersticijski nefritis)	ertapenem	POP	ne	-
ukupno		n - 2	ne - 2 (100,0%)	ne - 1 (50,0%) nema smjernica - 1 (50,0%)

KZIB - Klinika za infektivne bolesti
 ESCMID - Europsko društvo kliničke mikrobiologije i infektologije
 POP - populacija (dob)

4.2.4. Dokumentirani neželjeni štetni događaji i nuspojave

Neželjenih štetnih događaja i nuspojava povezanih s primjenom antimikrobnih lijekova (onih koji su primjenjeni *off-label* i ostalih antimikrobnih lijekova) zabilježeno je nekoliko. Radilo se o 1 slučaju tromboflebitisa ruke, 1 slučaju gdje su istovremeno bile prisutne gljivična infekcija, jetrena lezija i trombocitopenija (vjerojatno rezultat kombinacije djelovanja virusa i terapije), 2 slučaja enterokolitisa uzrokovana s *C.difficile*, 1 slučaj osipa (sumnja na alergiju na amoksicilin). To su sve uglavnom poznate nuspojave. Obzirom da su ovi podaci zabilježeni samo na otpusnim pismima, nije bilo moguće točno utvrditi koji AML-ovi su potencijalno doveli do štetnog događaja odnosno nuspojave, i ne možemo tvrditi da su direktno povezani s liječenjem AML-om u trenutku provođenja istraživanja.

5. Rasprava

5.1. Odrasla populacija

5.1.1. Demografske i ostale karakteristike uzorka

S obzirom da je Klinika ustanova jedinstvena po strukturi i djelatnostima, specijalizirana isključivo za dijagnostiku, liječenje i prevenciju infektivnih bolesti, u njoj se svakodnevno pregledavaju i hospitaliziraju bolesnici svih uzrasta, spola i različitih dijagnoza iz spektra infektivnih bolesti.

Većinu našeg uzorka činili su hospitalizirani muškarci (36 odnosno 57,1%). Neznatno manje od polovine bolesnika (28 odnosno 44,4%) bilo je starije životne dobi, iznad 65 godina starosti. To ne iznenađuje ako se zna da globalno populacija osoba starih 65 i više godina raste brže nego ijedna druga dobna skupina (43). Uz to, infekcije starijih osoba su ne samo teže i češće, već su uz njih vezane i mnoge posebnosti u kliničkoj prezentaciji, laboratorijskim nalazima, epidemiologiji, liječenju (44). U skladu s tim su i podaci o prosječnom broju dijagnoza (10) i prosječnom broju dodatnih lijekova (4, raspon 0-14) po bolesniku. Najčešće se radilo o dodatnim lijekovima vezanim za akutno stanje (paracetamol, enoksaparin, ibuprofen, metilprednizolon, pantoprazol, esomeprazol, ranitidin, midazolam...), iako je velik broj lijekova bio vezan i za kroničnu terapiju hospitaliziranih bolesnika (acetilsalicilatna kiselina, bisoprolol, furosemid, ramipril, tamsulozin, levotiroksin, martefarin, diazepam, alprazolam, oksazepam...). Procjenjuje se da oko 40% bolesnika 65 ili više godina starosti koristi 5 ili više različitih lijekova (45). U ovom istraživanju, 18 (29,5%) bolesnika iz iste dobne skupine koristilo je 5 ili više različitih lijekova.

Podaci o visini i tjelesnoj masi nisu bilježeni u medicinskoj dokumentaciji. Iz tog razloga nije bio moguć niti izračun indeksa tjelesne mase (BMI, eng. *Body mass index*), koji je mogao biti zanimljiv pri obrazloženju potencijalnog *off-label* doziranja AML-ova.

Child-Pugh vrijednost koja se koristi za procjenu prognoze kroničnih oboljenja jetre, najčešće ciroze, nije se mogla izračunati, odnosno u uzorku nije bilo bolesnika s kroničnim oboljenjem jetre.

Vrijednosti serumskog kreatinina unutar referentnog intervala definiranog u katalogu pretraga Odjela za medicinsku biokemiju i hematologiju Klinike (46) imalo je 39 bolesnika (61,9%). Za 10 bolesnika (15,9%) podatak o vrijednosti kreatinina na navedeni datum nije bio poznat. Pri analizi usklađenosti primjene AML-ova prema SmPC-u u odnosu na dozu to je onemogućavalo izračun prilagođene doze koja je bila potrebna upravo zbog oštećene funkcije bubrega.

Problem pri analizi stvarala je i činjenica da se prema SmPC-u doziranje te prilagodba doze i/ili režima doziranja pri oštećenju bubrežne funkcije u većine AML-ova, vrši prema vrijednosti klirensa kreatinina (CrCl, engl. *creatinine clearance*) izraženog u mL/min, te se za izračun procijenjene vrijednosti klirensa kreatinina nerjetko navodi Cockcroft-Gault-ova jednadžba za koju su potrebni podaci spol, dob, tjelesna masa i vrijednost serumskog kreatinina. U ovom istraživanju podatak o tjelesnoj masi nedostajao je u 60 (95,2%) bolesnika.

Prilagodba doze i/ili režima doziranja lijekova pri oštećenju bubrežne funkcije dugo je aktualna i kontroverzna tema, posebice u liječenju lijekovima uske terapijske širine.

U praksi veliku konfuziju stvaraju izrazi kao klirens kreatinina (CrCl) odnosno njegova procijenjena vrijednost (eCrCl, engl. *estimated creatinine clearance*), stupanj glomerularne filtracije (GFR, engl. *Glomerular Filtration Rate*) i procijenjeni stupanj glomerularne filtracije (eGFR, engl. *estimated Glomerular Filtration Rate*), zatim njihove mjerne jedinice (mL/min odnosno mL/min/1,73m²), te konačno jednadžbe za izračun procijenjenih vrijednosti eCrCl i eGFR kao i kada i koju koristiti za doziranje lijekova.

Trenutno se u kliničkoj praksi, za računanje procjene stupnja glomerularne filtracije (eGFR) i stupnja bubrežnog zatajenja koriste formule MDRD (engl. *Modification of Diet in Renal Disease*) i CKD-EPI (engl. *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration*), razvijene krajem 20. i početkom 21. stoljeća s ciljem poboljšanja procjene stupnja glomerularne filtracije i bubrežne funkcije. Obje u izračun uključuju etničku pripadnost, ne i tjelesnu masu (jer su rezultati već normalizirani za površinu tijela, BSA, engl. *body surface area*) i izražavaju se u ml/min/1,73 m². Svaka od ovih formula pokazala se boljom u određenim slučajevima/populacijama bolesnika. Dugi niz godina, od 1973. godine kada je nastala, Cockcroft-Gault-ova jednadžba (CG) bila je jedina jednadžba za procjenu bubrežne funkcije. Ona je procjenjivala klirens kreatinina (eCrCl), a ne stupanj glomerularne filtracije (eGFR) za kojeg danas znamo da je bolji pokazatelj prave funkcije bubrega. Korištena je i koristi se još uvijek u FK studijama i prema njoj se i danas u mnogim SmPC-ovima računa prilagodba doze jer ju je FDA (engl. *US Food and Drug Administration*) preporučio farmaceutskim kompanijama za procjenu bubrežne funkcije još 1998. godine (47). Glavna mana svim ovim jednadžbama je to što su bazirane na vrijednosti serumskog kreatinina kao markera filtracije, a standardizacija mjerenja serumskog kreatinina u laboratorijima diljem svijeta je, iako izuzetno značajna, uvela dodatne pomutnje, jer se za mnoge starije lijekove prilagodba doza računala prema CG jednadžbi koristeći nestandardizirane vrijednosti kreatinina, i takve su izražene u SmPC-ovima.

Povjerenstvo za humane lijekove (CHMP, engl. *Committee for Medicinal Products for Human Use*) Europske agencije za lijekove (EMA, engl. *European Medicines Agency*) izdalo je 2016. godine dorađeni dokument s uputama o evaluaciji FK parametara medicinskih proizvoda u bolesnika s oštećenom bubrežnom funkcijom (48). Njegova je svrha dati preporuke vezano za:

- situacije u kojima je potrebno provoditi FK studije u populaciji osoba s oštećenom bubrežnom funkcijom ili na dijalizi,
- plan i provođenje FK studija u toj populaciji,
- analizu podataka, prikazivanje i evaluaciju rezultata studije, uključujući i preporuke za doziranje, te
- odraz rezultata na podatke prikazane u SmPC-u.

Dokument smatra mjerenje GFR-a dovoljno dobrom globalnom mjerom bubrežne funkcije u FK studijama, te kao zlatni standard za točno *mjerenje* GFR-a preporuča mjerenje korištenjem egzogene supstance kao markera filtracije (npr. inulin, ioheksol...). U slučajevima kada mjerenje nije moguće ili kada se ne radi o lijekovima uske terapijske širine kao alternativa su prihvatljive metode procjene GFR-a (eGFR). Dokument ne propisuje jednadžbe niti metode za procjenu eGFR, no preporuča izražavanje bubrežne funkcije u mL/min, uz napomenu da ako se za izračun eGFR-a koristila jednadžba koja procjenjuje GFR prilagođen površini tijela (BSA) izražen u mL/min/1,73m², vrijednosti se za svakog ispitanika moraju preračunati u apsolutni GFR u mL/min. Rezultati FK studije se konačno uključuju u SmPC kao preporuke o doziranju pri bubrežnoj insuficijenciji.

Prospektivna opservacijska studija ustanovila je razliku u dozama od 22,8-36,3% za četiri često korištena AML-a (cefepim, levofloksacin, meropenem i piperacilin/tazobaktam), uspoređujući rezultate dobivene korištenjem MDRD i CG jednadžbe za procjenu bubrežne funkcije i doziranje kod bubrežnog oštećenja (49). MDRD jednadžba je prihvaćena i točnija za procjenu stupnja bubrežnog oštećenja, no rezultati ove studije pokazali su značajnu razliku pri doziranju AML-ova, uz zaključak da tamo gdje je bilo neslaganja MDRD je rezultirala višim dozama. S druge strane, velika simulacijska studija pokazala je da je za većinu lijekova i većinu pacijenata razlika u dozi lijeka koja bi se primjenila koristeći bilo eGFR ili eCrCl

dobivena koristeći standardizirane vrijednosti kreatinina mala, no ipak s blagom nadmoći novijih jednadžbi (50), pa su i preporuke u skladu s tim saznanjima (47).

Standardizacija metoda za procjenu GFR-a u FK studijama, te sukladno tome u SmPC-ovima prikazana prilagodba doze, uklonile bi mnoge navedene nedoumice.

McCabe procjena opterećenja komorbiditetima odnosno procjena težine predležućih kroničnih bolesti i zdravstvenih stanja koristan je prediktor rizika razvoja infekcije u bolničkim okruženjima, te se iz tog razloga najčešće koristi u studijama trenutačne prevalencije (PPS, engl. *Point Prevalence Study*) infekcija povezanih sa zdravstvenom skrbi (HAI, engl. *Healthcare-associated infections*) gdje potencijalno može biti pomoć pri kreiranju i prilagodbi akcija za osiguranje kontrole bolničkih infekcija. U slučaju kada bolesnik ima aktivnu bolničku (nozokomijalnu) infekciju odnosno infekciju povezanu sa zdravstvenom skrbi (HAI), ovom klasifikacijom procijenjuje se zdravstveno stanje bolesnika prije infekcije (42).

Uzorak ove studije premalen je da bi se izvukli značajniji zaključci, no za usporedbu može poslužiti istraživanje provedeno i objavljeno od strane National Institute for Public Health and the Environment u obliku ePoster prezentacije na ECCMID 2017. (51).

Za razliku od prethodno navedenog primjera, naše istraživanje nije išlo toliko daleko da traži vezu između procijenjene McCabe vrijednosti i HAI, ali je pokazalo trend u trenutku istraživanja. McCabe vrijednost se mogla odrediti u 19 slučajeva (30,2%), dok 44 bolesnika (69,8%) na dan istraživanja nije imalo aktivnu infekciju povezanu sa zdravstvenom skrbi, te na njih ovo nije bilo primjenjivo.

Od 19 bolesnika s aktivnom infekcijom povezanom sa zdravstvenom skrbi (HAI):

- nije bio niti jedan bolesnik koji nije imao kroničnu bolest,
- 10 bolesnika (52,6%) je zadovoljavalo kategoriju b) bolest koja nije smrtonosna (očekivano preživljenje više od 5 godina),

- 5 bolesnika (26,3%) kategoriju c) bolest koja je u konačnici smrtonosna (očekivano preživljenje od 1 - 4 godine),
- 1 bolesnik (5,3%) kategoriju d) bolest koja vrlo brzo dovodi do smrtnog ishoda (očekivano preživljenje ispod godine dana),
- a za 3 bolesnika (15,8%) nije bilo podataka o kroničnim bolestima pa se nije niti mogla odrediti McCabe vrijednost.

Ispitanika koji su liječeni AML-om bilo je 61, a AML je popisao 134 puta, pa je u prosjeku svaki bolesnik liječen s najmanje 2 antimikrobna lijeka.

Kao najčešći komorbiditeti bolesnika odnosno otpusne dijagnoze u medicinskoj dokumentaciji pokazale su se nespecificirana anemija, esencijalna hipertenzija, poremećaji bubrega i uretera, fibrilacija atrija i undulacija, te inkontinencija. Kao najčešće indikacije za liječenje s AML-om upisane su influenza s pneumonijom uz dokazanog uzročnika influence 25 (18,6%), razne pneumonije 26 (19,4%), enterokolitis koji uzrokuje *C.difficile* 6 (4,5%), celulitis 6 (4,5%) te akutni tubulointersticijski nefritis 6 (4,5%). Najčešće dokazani uzročnici su virus influence tip A, *C. difficile*, *P. aeruginosa*, *A.baumannii*, *S.aureus* i MRSA, te HIV.

Influenca i virus influence su očekivani, s obzirom da je istraživanje u zimsko doba, i radi se o sezonskoj bolesti, uzrokovanoj sezonskim uzročnicima. Ostalo su relativno uobičajene bolesti i uzročnici u skladu s djelatnošću odjela koji su uključeni u istraživanje.

U medicinskoj dokumentaciji bolesnika vrlo često tekstem ispisana dijagnoza/indikacija nije odgovarala pridruženoj MKB-10 šifri, prvenstveno zbog mana sustava u kojem se medicinska dokumentacija vodi i ispisuje.

MKB-10 sustav (Međunarodna klasifikacija bolesti i srodnih zdravstvenih problema) je globalno prihvaćen dijagnostički alat upotrebljavan u epidemiološke i kliničke svrhe, kojem je

svrha da olakša i uniformira pridruživanje adekvatnih dijagnoza bolesti i srodnih zdravstvenih stanja.

Njegovo posljednje (drugo) hrvatsko izdanje izrađeno je prema izdanju Svjetske zdravstvene organizacije 2009. godine pod naslovom „ICD-10 - International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems“. Tenth Revision. Volume 1. 2008 Edition © World Health Organization 2009, a pravo prevođenja za hrvatsko izdanje dobio je isključivo Hrvatski zavod za javno zdravstvo (HZJZ) (52).

Pri točnom definiranju indikacije odnosno dijagnoze prema kojoj bi se analizirala usklađenost pojedinog AML-a s indikacijama u SmPC-u, bilo je nužno uspostaviti uniformiran i nedvosmislen sustav. To se moglo jedino prihvaćanjem ispisane MKB-10 šifre u medicinskoj dokumentaciji bolesnika kao one koja definira dijagnozu. Pri tome se vodila briga da su to dijagnoze aktualne na dan istraživanja, 17. siječnja 2019.

Invazivnim zahvatima bilo je podvrgnuto više muškaraca (19 žena i 32 muškaraca), gotovo duplo više muškaraca je prethodno bilo hospitalizirano odnosno je imalo prebivalište u mirovnom domu (9 žena i 17 muškaraca), 40 (29,8%) preskripcija u liječenju muškaraca propisana je za ciljano liječenje, dok je kod žena 34 (25%) preskripcije propisano za empirijsko liječenje, a većina preskripcija i u žena i u muškaraca propisana je za liječenje infekcije iz opće populacije, 41 (30,6%) i 58 (43,3%).

S AML-om liječeno je 25 (41%) žena i 36 (59%) muškaraca, pa ovi podaci ne odskaču od očekivanog. Interesantno je da je većina preskripcija (gotovo 30%) u liječenju muškaraca propisana za ciljano liječenje, no nisam našla relevantnih podataka za usporedbu i dublje obrazloženje.

5.1.2. Učestalost *off-label* primjene AML-ova u odnosu na SmPC

U usporedbi s istraživanjem koje su proveli Davido i sur. (40), u kojem su ustanovili da je od 160 preskripcija u 76 (47,5%) slučajeva antibiotik propisan *off-label*, rezultati ovog istraživanja, u kojem je u odrasloj populaciji od 134 preskripcije njih 42 (31,3%) propisano *off-label*, ne razlikuju se previše. Glavna je razlika u tome da su AML-ovi u ovom istraživanju *off-label* propisani najčešće u odnosu na režim doziranja (RD) i dozu (D), pa tek onda indikaciju (I), dok je u spomenutom istraživanju 65,8% *off-label* preskripcija (samo antibiotika) bilo u odnosu na indikaciju, a 34,2% u odnosu na dozu. Važno je napomenuti da su doza i režim doziranja u 10 slučajeva u našem istraživanju istovremeno bili *off-label*, pa su RD i D ukupno bili propisani *off-label* 21 (40,4%) odnosno 17 (32,7%) puta, a indikacija 14 (26,9%) puta. Klinika je specijalizirana ustanova za liječenje infektivnih bolesti pa je ovakva raspodjela očekivana.

Najčešće propisani (26 puta) i najčešće *off-label* propisani (11 puta) AML bio je antivirusni lijek oseltamivir. On je propisan *off-label* u 42,3% slučajeva. To ne začuđuje ako u obzir uzmemo i da je najviše preskripcija bilo za liječenje infekcija donjeg dijela dišnog sustava uz profilaksu influence (78, odnosno 58,2%), da je najčešća indikacija bila influenza s pneumonijom, i da je istraživanje kalendarski smješteno u zimu. *Off-label* je propisan istovremeno u odnosu na dozu i režim doziranja 5 puta, 4 puta samo u odnosu na režim doziranja i 1 samo u odnosu na dozu. Oseltamivir je lijek koji zahtjeva prilagodbu doze (D) i režima doziranja (RD) pri oštećenoj bubrežnoj funkciji (53). U većini slučajeva gdje je propisan *off-label*, točnu dozu, pa onda i režim doziranja, nije bilo moguće odrediti jer nije bilo moguće izračunati klirens kreatinina, a sudeći po podatku o vrijednosti serumskog kreatinina, vjerojatnost da je uobičajena doza (2x75 mg) previsoka, je bila velika. Svi takvi

slučajevi uvršteni su u skupinu *off-label* propisanih AML-ova. Što se tiče režima doziranja, većinom je premašena duljina liječenja (dulje od 5 dana), a nije se radilo o imunokompromitiranim bolesnicima. U profilaksi influence RD je bio *off-label* u dva slučaja, jednom zbog neprilagođene doze i režima doziranja u bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega, a u drugom slučaju zbog doziranja propisanog kao za liječenje. Jednom je propisan *off-label* u odnosu na indikaciju, bakterijska pneumonija.

Antibakterijski lijek ceftriakson je sljedeći najčešće propisivani AML (15 puta), samo jednom propisan *off-label* u odnosu na indikaciju, vrućica nepoznata podrijetla. SmPC ne navodi tu indikaciju (54).

Slijede piperacilin/tazobaktam (12 puta) i vankomicin (9 puta) kao najčešće propisivani AML-ovi i kao najčešće *off-label* propisivani AML-ovi (po 3 puta). Oba ova antibakterijska lijeka propisana su *off-label* u odnosu na dozu i režim doziranja. Jednako kao i u slučaju oseltamivira, točnu dozu, pa onda i režim doziranja, nije bilo moguće odrediti jer nije bilo moguće izračunati klirens kreatinina, a sudeći po podatku o vrijednosti serumskog kreatinina, dozu i režim doziranja trebalo je prilagoditi (55,56). Ipak, treba spomenuti da je propisano doziranje piperacilin/tazobaktama bilo 4x2,25 g, što bi dalo naslutiti da se doza prilagodila bubrežnoj funkciji, no SmPC nalaže da se doza, ovisno o klirensu kreatinina, prilagodi ne samo smanjenjem doze nego i povećanjem razmaka između dvije doze (npr. kod CrCl <20 ml/min najviša preporučena doza: 4,5 g svakih 12 sati). Inače, β-laktami se mogu, zbog svojih FD karakteristika (učinak im je ovisan o vremenu), primjeniti i kontinuiranom ili produljenom infuzijom. Za ovo ne postoje visoko kvalitetna, randomizirana i kontrolirana istraživanja, nego samo opservacijske studije bez dokaza za dodatnu toksičnost.

Vankomicin je i jednom propisan *off-label* u odnosu na indikaciju, kada je propisan za profilaksu medikamentoznog enterokolitisa. Ovo je indikacija koja se oslanja više na iskustva kliničara, pa tako i na iskustvo i istraživanje provedeno u Klinici, u kojem su autori zaključili da bi profilaktički oralno primjenjene niske doze vankomicina mogle biti učinkovite u smanjenju rizika od razvoja *C.difficile* infekcije (CDI) u visoko rizičnih starijih bolesnika liječenih sa sustavnim AML-ovima (57).

Cefuroksim aksetil propisan je 4 puta i uvijek *off-label* u odnosu na indikaciju, influenza pneumonija, odnosno influenza s drugim respirac. znakovima. U SmPC-u ove indikacije nisu navedene (58). U svim slučajevima radilo se o nastavku liječenja pneumonije i prelaska s parenteralnog oblika na oralni, uz namjeru otpuštanja bolesnika s bolničkog liječenja.

Flukloksacilin je propisan *off-label* jednom u odnosu na indikaciju, nespecificirana sepsa, i jednom u odnosu na režim doziranja. SmPC ne navodi tu indikaciju (59), čak ni u kontekstu “liječenja bolesnika s bakterijemijom koja je povezana ili se sumnja da bi mogla biti povezana s bilo kojom već navedenom infekcijom”, izraza koji se spominje u SmPC-ovima mnogih AML-a. Uzročnik nije dokazan, a kao pretpostavljeno ishodište infekcije smatrao se respiratorni trakt.

Važno je ipak spomenuti da sepsa i bakterijemija nisu ista stvar. Sepsa je klinički sindrom koji je karakteriziran sustavnom upalom koja je prouzročena infekcijom. Bakterijemija je vrsta infekcije krvotoka (tzv. *bloodstream infections*) koja se odnosi na dokazanu prisutnost viabilnih bakterija u krvi, koje i uzrokuju bolest. Iako bakterijemija može dovesti do disregulacije imunološkog odgovora, sepsa ne mora biti krajnji rezultat. Također, nisu svi slučajevi sepse uzrokovani infekcijom krvotoka.

Režim doziranja u indikaciji celulitis (6x2g) nije bio u skladu s SmPC-om, koji navodi dozu od najviše 8 g na dan kroz tri do četiri infuzije za teške infekcije.

Azitromicin je također propisan *off-label* samo jednom, u odnosu na indikaciju, profilaksa atipične mikobakterioze (60). SmPC ne navodi ovu indikaciju, iako, kako je u uvodu spomenuto, azitromicin je jedan od lijekova koji se, u kombinaciji s etambutolom, može koristiti u liječenju infekcija uzrokovanih kompleksom *Mycobacterium avium* (MAC). Europske smjernice za liječenje osoba s HIV-om (61) također navode i preporuke vezano za profilaksu gdje je azitromicin jedan od lijekova izbora.

Meropenem je tri puta propisan *off-label*, jednom u odnosu na indikaciju i jednom u odnosu na dozu i dva puta u odnosu na režim doziranja. Indikacija osteomijelitis nije navedena u SmPC-u meropenema (62). Dozu i režim doziranja nije bilo moguće odrediti jer nije bilo moguće izračunati klirens kreatinina, a sudeći po podatku o vrijednosti serumskog kreatinina, dozu i režim doziranja trebalo je prilagoditi.

Cefepim je propisan *off-label* jednom, u odnosu na indikaciju, celulitis. SmPC ne navodi tu indikaciju (63).

Ampicilin/sulbaktam je također propisan *off-label* jednom, u odnosu na indikaciju, bakterijska pneumonija. SmPC ne navodi ovakvu indikaciju (64), iako kaže da se ovom kombinacijom antibiotika (ampicilin) i inhibitora beta-laktamaze (sulbaktam) mogu liječiti infekcije uzrokovane ampicilin-osjetljivim organizmima. U aspiratu traheje bolesnika izolirana je

A.baumani osjetljiva na ampicilin/sulbaktam, pa je to vjerojatno objašnjenje za primjenu ove kombinacije u ovoj indikaciji.

Ampicilin je propisan *off-label* jednom, u odnosu na dozu. Propisana doza bila je 6x2 g u indikaciji infektivni endokarditis. SmPC propisuje doziranje od “500 mg svakih 4-6 sati (dnevna doza može se u slučaju teških infekcija povećati do 6g)” (65).

Gentamicin (66), amikacin (67), sulfametoksazol/trimetoprim (68) i ganciklovir (69) su zbog nedostatka podatka o tjelesnoj masi bolesnika isključeni iz daljnje analize. SmPC propisuje izračun doze po kilogramu tjelesne mase bolesnika pa se usklađenost u odnosu na dozu nije mogla provesti.

Sulfametoksazol/trimetoprim propisan je *off-label* 2 puta, jednom u odnosu na dozu, i jednom na režim doziranja. U indikaciji liječenja pneumocistoze, odnosno HIV bolesti s pneumonijom uzrokovanom *Pneumocystis jirovecii* (PCP), primjenjivan je parenteralni oblik lijeka. Potrebna doza za liječenje računa se po kilogramu tjelesne mase bolesnika (68). Tjelesna masa je bila poznata i izračun je upućivano na poddoziranje. Za profilaksu pneumocistis pneumonije koristio se oralni oblik lijeka. Propisano doziranje je 1x800/160 mg. U SmPC-u se navodi takav režim kao jedna od varijanti provođenja profilakse, no u trajanju od tjedan dana. Ova profilaksa je trajala već nekoliko mjeseci prema medicinskoj dokumentaciji (70), što je ipak u skladu s Europskim smjernicama za liječenje osoba s HIV-om (61) koje prekid primarne profilakse PCP-a preporučuju kada je vrijednost CD4 > 100 stanica/ μ L i HIV-VL (HIV virusno opterećenje) ispod razine detekcije duže od 3 mjeseca,

odnosno prekid sekundarne profilakse kada je vrijednost CD4 > 200 stanica/ μ L i HIV-VL ispod razine detekcije duže od 3 mjeseca.

Kolistin je propisan *off-label* jednom, u odnosu na dozu, u indikaciji nespecificirana pneumonija (VAP). Točnu dozu nije bilo moguće odrediti jer nije bilo moguće izračunati klirens kreatinina, a sudeći po podatku o vrijednosti kreatinina, dozu i režim doziranja trebalo je prilagoditi (71).

Doksiciklin je *off-label* propisan dva puta, u odnosu na režim doziranja, jednom u indikaciji Q-groznica i jednom za liječenje pneumonije. U oba slučaja propisani režim doziranja je bio 2x100 mg dnevno. SmPC propisuje općenito doziranje u ovim indikacijama, “200 mg prvi dan liječenja (jednokratno ili podijeljeno u dvije doze s razmakom od 12 sati između doza), nakon čega se primjenjuje doza održavanja od 100 mg dnevno” (72). U oba slučaja na dan istraživanja liječenje je već bilo u tijeku.

Metronidazol je propisan *off-label* jednom, u odnosu na dozu, u indikaciji periapikalni apsces zuba. Propisano je doziranje 3x500 mg, a SmPC za akutne dentalne infekcije za odrasle i djecu stariju od 10 godina propisuje 3x250 mg (73).

Antiretrovirusni lijek lamivudin propisan je *off-label* jednom, u odnosu na dozu, za liječenje HIV bolesti. Točnu dozu nije bilo moguće odrediti jer nije bilo moguće izračunati klirens kreatinina, a sudeći po podatku o vrijednosti kreatinina, dozu je trebalo prilagoditi (74).

Mikafungin, antifungalni lijek, propisan je *off-label* jednom, u odnosu na indikaciju, febrilitet. SmPC ne propisuje tu indikaciju (75), no radilo se o kondicioniranom bolesniku koji je tijekom dugotrajnog liječenja ponovo postao febrilan uz porast upalnih parametara, čime je donekle objašnjena primjena antifungalnog lijeka.

Flukonazol, antifungalni lijek, propisan je *off-label* jednom u odnosu na indikaciju, koja je ostala potpuno nedefinirana, jednom u odnosu na dozu, i jednom u odnosu na režim doziranja. U indikaciji ezofagealna kandidijaza propisano je doziranje lijeka 2x200 mg, dok SmPC za tu indikaciju propisuje doziranje od 200-400 mg prvog dana liječenja, uz nastavak liječenja 100-200 mg dnevno (76). S obzirom da se u ovom slučaju nije radilo o prvom danu liječenja, doza je prekoračena. Režim doziranja je bio *off-label* u slučaju liječenja kandidijaze sluznice usta oralnim oblikom lijeka. Propisano je doziranje 2x100 mg, dok SmPC za tu indikaciju propisuje doziranje od 200-400 mg prvog dana liječenja, uz nastavak liječenja 100-200 mg jednom dnevno. Stoga, režim doziranja od 2x dnevno nije u skladu s SmPC-om (77).

5.1.3. Usklađenost *off-label* propisanih AML-ova sa smjernicama

a) Usklađenost u odnosu na indikaciju

Za provjeru usklađenosti *off-label* propisanih antimikrobnih lijekova sa smjernicama Klinike korištene su posljednje Dijagnostičko-terapijske smjernice Klinike za infektivne bolesti “Dr. Fran Mihaljević”, izdane 2013. godine. Ove smjernice obuhvaćaju najčešće infektivne bolesti odnosno kliničke sindrome u odrasloj i pedijatrijskoj populaciji koji se liječe i zbrinjavaju u Klinici.

U 4 slučaja AML-ova propisanih *off-label* u odnosu na indikaciju *ne postoje* smjernice Klinike. Stoga se nije mogla provesti analiza usklađenosti. Radi se o profilaksi atipične

mikobakterioze, profilaksi medikamentoznog enterokolitisa, febrilitetu i vrućici nepoznata podrijetla.

U jednom slučaju indikacija je ostala nepoznata, pa se ni to nije moglo usporediti.

U 5 slučajeva AML-ova propisanih *off-label* u odnosu na indikaciju postoje smjernice, no AML *nije* bio u skladu sa smjernicama. Tu se radilo o liječenju celulitisa cefepimom (nedokazan uzročnik), zatim liječenju bakterijske pneumonije u jednom slučaju ampicilin/sulbaktamom (dokazan *A.baumannii* i ATB pokazao osjetljivost na ampicilin/sulbaktam), a u drugom oseltamivirom (antivirusni lijek u liječenju bakterijske pneumonije, virus influence nije dokazan), zatim liječenju sepsa flukloksacilinom (nedokazan uzročnik), te liječenje osteomijelitisa meropenemom (dokazan *Streptococcus pyogenes*).

U 4 slučaja SmPC ne propisuje liječenje pneumonije cefuroksim aksetilom, no u smjernicama Klinike on se navodi kao alternativni lijek za ambulantno liječenje lake bakterijske pneumonije. Obzirom da se u sva četiri slučaja radilo o prebacivanju parenteralnog liječenja cefalosporinskim antibiotikom na oralno liječenje i otpust bolesnika s bolničkog liječenja, ovo je klasificirano kao liječenje *u skladu* sa smjernicama Klinike.

Smjernice Europskog društva kliničke mikrobiologije i infektologije (ESCMID) koje smo postavili kao referentne uvelike se razlikuju po konceptu od smjernica Klinike. ESCMID smjernice detaljno obrađuju pojedinačne kliničke sindrome.

U 5 slučajeva AML-ova propisanih *off-label* u odnosu na indikaciju *ne postoje* ESCMID smjernice. Stoga se nije mogla provesti analiza usklađenosti. Radi se o osteomijelitisu, sepsi, vrućici nepoznata podrijetla, celulitisu i profilaksi atipične mikobakterioze.

U jednom slučaju indikacija je ostala nepoznata, pa se ni to nije moglo usporediti.

U 3 slučaja AML-ova propisanih *off-label* u odnosu na indikaciju postoje ESCMID smjernice, no AML *nije bio u skladu* sa smjernicama. Tu se radilo o liječenju bakterijske pneumonije oseltamivirom (empirijsko liječenje antivirusnim lijekom se ne preporuča, osim u visoko rizičnih bolesnika, koji maksimalno dva dana imaju izražene simptome tipične za influencu; virus influence nije dokazan) (78), profilaksi medikamentoznog enterokolitisa vankomicinom (u smjernicama iz 2009. godine se ne preporuča (79), a u naknadnim smjernicama se ne spominje (80)), te liječenju febriliteta mikafunginom (u kontekstu potencijalne kandidemije, razmotrene su ESCMID smjernice za dijagnozu i liječenje kandidemije (81), no niti kao profilaksa niti kao liječenje po konceptu “fever-driven approach” nije u skladu s navedenim smjernicama).

U 5 slučajeva AML je propisan *off-label* u odnosu na indikaciju i *u skladu* s ESCMID smjernicama. Radilo se o liječenju pneumonije: u jednom slučaju ampicilin/sulbaktamom (kao preporuku za liječenje bakterijske pneumonije uz dokazanog uzročnika *A.baumannii* smjernice navode i ampicilin/sulbaktam (78)) i 4 puta cefuroksim aksetilom (u slučaju kada je lijek izbora dostupan samo u i.v. obliku, u našem slučaju ceftriakson, pri prebacivanju s parenteralnog na oralno liječenje, nemoguće je izabrati lijek identičnog AUC - area under the curve, ali liječenje se uspješno može nastaviti i s lijekovima koji imaju manji AUC; u našem slučaju prebacivanje s ceftriaksona na cefuroksim aksetil jedna je od mogućih opcija preporučena u smjernicama (82)).

b) Usklađenost u odnosu na *dozu i režim doziranja*

U 9 slučajeva AML propisanih *off-label* u odnosu na dozu (D) *ne postoje* smjernice Klinike. Stoga se nije mogla provesti analiza usklađenosti. Radi se o doziranju u indikacijama HIV bolesti s pneumonijom uzrokovanom *Pneumocystis jirovecii* (n=1), HIV bolest s posljedičnim

drugim specificiranim stanjima (n=1), ezofagealna kandidijaza (n=1), periapikalni apsces zuba (n=1), pneumocistoza (n=1), nespecificirana pneumonija (VAP) (n=3), profilaksa influence (n=1) i akutni traheitis uzrokovan MRSA-om (n=1).

U 3 slučaja AML-ova propisanih *off-label* u odnosu na dozu postoje smjernice Klinike, no AML u tim slučajevima *nije bio u skladu* sa smjernicama. Tu se radilo o liječenju influence oseltamivirom (propisano je liječenje 2x150 mg, dok Smjernice hospitaliziranim bolesnicima propisuju 2x75 mg/5 dana; potreba za većim dozama oseltamivira u pretilih osoba s influencom (H1N1) aktualizirala se jer je pokazano da je u toj populaciji pretilost faktor rizika za lošiji ishodi, no neke studije su pokazale da pretilost ne utječe na FK oseltamivira, odnosno njegovog aktivnog metabolita oseltamivir karboksilata, te da povećanje doze nije potrebno (83,84)), sepsa meropenemom (radilo se o Gram-pozitivnim kokcima, a u tom slučaju lijek nije u skladu sa smjernicama, pa onda niti njegovo doziranje) i piperacilin/tazobaktamom (Smjernice ne propisuju doze u posebnim situacijama nego univerzalno doziranje 3x4,5 g, a ovdje se radilo o oštećenju bubrežne funkcije i propisano je doziranje 4x2,25 g).

U 5 slučajeva AML je propisan *off-label* u odnosu na dozu, ali *u skladu* sa smjernicama Klinike. Radi se o liječenju infektivnog endokarditisa ampicilinom (izolirani uzročnik je bio *E.faecalis*, propisano liječenje 6x2 g što smjernice navode kao terapiju i dozu izbora), te u 4 slučaja liječenju influence oseltamivirom (propisane doze 2x75 mg/dan odgovaraju propisanim dozama u Smjernicama, jer smjernice ne propisuju potrebu za prilagodbom doze u posebnim slučajevima).

U 8 slučajeva AML-ova propisanih *off-label* u odnosu na režim doziranja (RD) *ne postoje smjernice* Klinike. Stoga se nije mogla provesti analiza usklađenosti. Radi se o režimu doziranja u indikacijama kandidijaza sluznice usta (n=1), liječenje bakterijske pneumonije

(VAP) (n=2), profilaksa influence (n=2), profilaksa pneumocistis pneumonije (n=1), Q-groznica (n=1), te akutni traheitis (MRSA) (n=1).

U 11 slučajeva AML-ova propisanih *off-label* u odnosu na režim doziranja postoje smjernice Klinike, no AML u tim slučajevima *nije bio u skladu* sa smjernicama. Tu se radilo o liječenju celulitisa piperacilin/tazobaktamom u jednom slučaju (u smjernicama Klinike ovaj lijek nije naveden kao lijek izbora u liječenju celulitisa, pa prema tome niti režim doziranja nije u skladu sa Smjernicama) i flukloksacilinom u drugom slučaju (propisano je doziranje 6x2 g, koje smjernice propisuju samo za liječenje celulitisa orbite; inače je preporuka doziranje 4x2 g), liječenju influence oseltamivirom u šest slučajeva (u svim slučajevima liječenje je premašilo 5 dana, a Smjernice propisuju liječenje 5 dana), liječenju sepse meropenemom (radilo se o Gram- pozitivnim kokcima, a u tom slučaju lijek nije u skladu sa smjernicama, pa onda niti njegov režim doziranja), liječenju bakterijske pneumonije meropenemom (propisano je doziranje 3x2 g, a s obzirom na oštećenu bubrežnu funkciju režim doziranja bi prema SmPC-u bio maksimalno 2xdnevno, iako se točan klirens kreatinina ne može izračunati; Smjernice propisuju liječenje meropenemom u navedenoj indikaciji kada se radi o teškoj pneumoniji s rizikom za *P.aeruginosa* u dozi 3x1 g), te liječenju sepse piperacilin/tazobaktamom (Smjernice ne propisuju doze u posebnim situacijama nego univerzalno doziranje 3x4,5 g, a ovdje se radilo o oštećenju bubrežne funkcije i propisano je doziranje 4x2,25 g).

U 2 slučaja AML je propisan *off-label* u odnosu na režim doziranja, ali *u skladu* sa smjernicama Klinike. Radi se o liječenju influence oseltamivirom u jednom slučaju (režim doziranja od 2xdnevno, u razdoblju od ne više od 5 dana je u skladu sa Smjernicama), te liječenju pneumonije doksiciklinom (za liječenje atipične pneumonije Smjernice kao alternativni izbor propisuju liječenje doksiciklinom 2x100 mg, kao što je i propisano).

U 7 slučajeva AML-ova propisanih *off-label* u odnosu na dozu (D) *ne postoje* ESCMID smjernice. Stoga se nije mogla provesti analiza usklađenosti. Radi se o doziranju u indikacijama infektivni endokarditis (n=1), HIV bolest s pneumonijom uzrokovanom *P. jirovecii* (n=1), HIV bolest s posljedičnim drugim specificiranim stanjima (n=1), sepsa (n=2), periapikalni zubni apsces (n=1), akutni traheitis (MRSA) (n=1).

U jednom slučaju AML-a propisanog *off-label* u odnosu na dozu postoje ESCMID smjernice, no AML u tom slučaju *nije bio u skladu* sa smjernicama. Tu se radilo o liječenju ezofagealne kandidijaze flukonazolom. Propisano je liječenje 2x200 mg parenteralno, dok ESCMID smjernice propisuju dozu od 200 mg dnevno (85).

Niti u jednom slučaju AML koji je propisan *off-label* u odnosu na dozu nije bio u potpunosti *u skladu* s određenim ESCMID smjernicama. U 9 slučajeva propisani AML-ovi su spomenuti u smjernicama za određene indikacije/kliničke sindrome, no s obzirom da većina ESCMID smjernica ne definira doze i režime doziranja, čak niti općenito, kako bismo razlikovali te situacije od onih gdje se lijek niti ne spominje ili je jasno da nije u skladu, ovakvi slučajevi su klasificirani kao *nije primjenjivo*, odnosno u skladu je, ali je nemoguće to egzaktno potvrditi. Radi se o 5 slučajeva liječenja influence oseltamivirom (78), liječenju pneumonije (VAP) kolistinom, vankomicinom i piperacilin/tazobaktamom (86) i profilaksi influence oseltamivirom (78).

U 7 slučajeva AML-ova propisanih *off-label* u odnosu na režim doziranja (RD) *ne postoje* ESCMID smjernice. Stoga se nije mogla provesti analiza usklađenosti. Radi se o režimu doziranja u indikacijama celulitis (n=2), sepsa (n=2), profilaksa pneumocistis pneumonije (n=1), bakterijska pneumonija (nozokomijalna) (n=1) i akutni traheitis (MRSA) (n=1).

U jednom slučaju AML-a propisanog *off-label* u odnosu na režim doziranja postoje ESCMID smjernice, no AML u tom slučaju *nije bio u skladu* sa smjernicama. Tu se radilo o liječenju kandidijaze sluznice usta flukonazolom (propisano je doziranje 2x100 mg/dan, dok ESCMID smjernice propisuju 100 mg/dan (85)).

Niti u jednom slučaju AML koji je propisan *off-label* u odnosu na režim doziranja nije bio u potpunosti *u skladu* s određenim ESCMID smjernicama. U 13 slučajeva propisani AML-ovi su spomenuti u smjernicama za određene indikacije/kliničke sindrome, no s obzirom da većina ESCMID smjernica ne definira doze i režime doziranja, čak niti općenito, kako bismo razlikovali te situacije od onih gdje se lijek niti ne spominje ili je jasno da nije u skladu, ovakvi slučajevi su klasificirani kao *nije primjenjivo*, odnosno u skladu je, ali je nemoguće to egzaktno potvrditi. Radi se o 7 slučajeva liječenja influence oseltamivirom (78), jednog slučaja liječenja pneumonije doksiciklinom (78), liječenju pneumonije (VAP) vankomicinom i piperacilin/tazobaktamom (86), 2 slučaja profilakse influence oseltamivirom (78) i liječnju Q-groznice doksiciklinom (78).

5.2. Pedijatrijska populacija

Infektivne bolesti pedijatrijskih bolesnika u Klinici liječe se na odjelima Zavoda za infektivne bolesti djece: Odjelu za novorođenčad i dojenčad, Odjelu za malu djecu s JIL-om i Odjelu za predškolsku i školsku djecu. Cijeli Zavod ima 60 bolesničkih postelja, a najveći smještajni kapacitet je na Odjelu za malu djecu s JIL-om.

5.2.1. Demografske i ostale karakteristike uzorka

Naš uzorak u pedijatrijskoj populaciji činilo je 43 bolesnika hospitalizirana na odjelima, te 49 bolesnika obrađenih u dnevnim bolnicama, ukupno 92 bolesnika, većinom djevojčica (48, 52,2%). Gotovo 50 % djece bilo je u dobnom rasponu od 28 dana do 23 mjeseca starosti. Antimikrobnim lijekom liječeno je 60 (65,2%) djece, 27 (62,8%) od ukupno hospitaliziranih na odjelima i 33 (67,3%) od ukupno obrađenih u DB.

Od ukupno 43 hospitalizirana bolesnika, 18 bolesnika (41,9%) bilo je smješteno na Odjelu za novorođenčad i dojenčad, a 15 bolesnika odnosno 34,9% na Odjelu za malu djecu s JIL-om. Najmanje hospitaliziranih, 10 (23,3%), bilo je na Odjelu za predškolsku i školsku djecu. To je donekle u skladu sa zaključkom sistematskog pregleda u kojem se analizirala ozbiljnost ishoda različitih infektivnih bolesti u odnosu na dobne skupine. Zaključeno je da u većini analiziranih infektivnih bolesti djeca školske dobi oboljevaju od najblažih oblika bolesti (87). Iz tog podatka grubo možemo zaključiti da se potencijalno i iz tog razloga manje hospitaliziraju.

Prosječan broj dijagnoza ($n=2$) i prosječan broj dodatnih lijekova ($n=0$) po bolesniku nije iznenađenje, jer većina djece ipak nema drugih komorbiditeta. Ovdje se najčešće radilo o dodatnim lijekovima vezanim za akutno stanje (paracetamol, ibuprofen, metilprednizolon, salbutamol...). Podaci o visini nisu bilježeni u medicinskoj dokumentaciji. Tjelesna masa je zabilježena u 64,2% slučajeva, većinom na odjelima. Pri analizi usklađenosti primjene AML-ova prema SmPC-u u odnosu na dozu to je onemogućavalo izračun i kontrolu točne doze. Izračun indeksa tjelesne mase (BMI, eng. *Body mass index*) i Child-Pugh vrijednosti ovdje nisu imali značaj.

Podatak o vrijednosti kreatinina nije bio poznat u 54 (58,7%) slučajeva, dok je 31 (33,7%) dijete imalo vrijednosti kreatinina unutar referentnog intervala definiranog u katalogu pretraga

Odjela za medicinsku biokemiju i hematologiju Klinike (41). U većini slučajeva nije bio potreban, i u ovom istraživanju nije se pokazao značajan.

McCabe procjena opterećenja komorbiditetima odnosno procjena težine predležućih kroničnih bolesti i zdravstvenih stanja mogla se odrediti u 2 slučaja (2,2%), dok 90 bolesnika (97,8%) na dan istraživanja nije imalo aktivnu infekciju povezanu sa zdravstvenom skrbi, te na njih ovo nije bilo primjenjivo. Oba bolesnika zadovoljavala su kategoriju b) bolest koja nije smrtonosna (očekivano preživljenje više od 5 godina). I ovdje ovaj podatak nema veliku važnost, no u skladu je s činjenicom da većina djece s infektivnim bolestima nema infekciju povezanu sa zdravstvenom skrbi i da se najčešće radi o akutnim infektivnim stanjima.

Bilo je 60 ispitanika koji su liječeni AML-om, a AML je popisano 73 puta.

Kao najčešće indikacije za liječenje s AML-om upisane su nespecificirana pneumonija 6 (8,2%), pneumonija bakterijska 4 (5,5%), akutni tubulointersticijski nefritis 4 (5,5%), influenza bez dokazanog virusa 4 (5,5%), upala srednjeg uha 4 (5,5%), influenza uz dokazani virus 4 (5,5%). Najčešće dokazani uzročnici su Virus influence tip A, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Clostridioides difficile*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*.

Situacija je jednaka kao i u odrasloj populaciji, influenza i virus influence su očekivani, s obzirom da je istraživanje u zimsko doba, i radi se o sezonskoj bolesti, uzrokovanoj sezonskim uzročnicima. Ostalo su relativno uobičajene bolesti i uzročnici u skladu s djelatnošću odjela koji su uključeni u istraživanje.

Jednako kao i u odrasloj populaciji, u medicinskoj dokumentaciji pedijatrijskih bolesnika vrlo često tekstem ispisana dijagnoza/indikacija nije odgovarala pridruženoj MKB-10 šifri, prvenstveno zbog mana sustava u kojem se medicinska dokumentacija vodi i ispisuje.

Pri točnom definiranju indikacije odnosno dijagnoze prema kojoj bi se analizirala usklađenost pojedinog AML-a s indikacijama u SmPC-u, bilo je nužno uspostaviti uniformirani i nedvosmislen sustav. To se moglo jedino prihvaćanjem ispisane MKB-10 šifre u medicinskoj dokumentaciji bolesnika kao one koja definira dijagnozu. Pri tome se vodila briga da su to dijagnoze aktualne na dan istraživanja, 17. siječnja 2019.

Invazivnim zahvatima bilo je podvrgnuto 15 dječaka i 25 djevojčica (jedan dječak s centralnim (CVK), ostali s perifernim venskim kateterom, i 2 intubirana dječaka).

Većina preskripcija u DB, 29 (78,4%), propisana je za empirijsko liječenje, dok je većina preskripcija na odjelima 19 (55,9%) propisana za ciljano liječenje. To je u skladu s principima rada. Djeca iz Odjela za hitan prijam bolesnika primaju se u DB za djecu Zavoda i liječenje se uglavnom bazira na empirijskom liječenju, a nalazi uzročnika dolaze naknadno. Ovo istraživanje obuhvatilo je sve bolesnike koji su na određeni datum bili u DB, a bilo je i bolesnika koji su u DB dolazili nekoliko dana u nizu i našeg datuma su bili liječeni ciljano, jer se uzročnik znao, ali njihovo opće stanje nije zahtjevalo hospitalizaciju.

Većina preskripcija propisana je za liječenje infekcije iz opće populacije (94,5% od ukupnog broja preskripcija), te po jedan slučaj za liječenje infekcije stečene u ustanovi s dugotrajnim boravkom, odnosno liječenje infekcije stečene u ustanovi za akutno liječenje.

S AML-om je liječena 31 djevojčica i 29 dječaka.

5.2.2. Učestalost *off-label* primjene AML-ova u odnosu na SmPC

U retrospektivnom istraživanju provedenom analizirajući podatke iz 31 pedijatrijske bolnice u SAD-u u 78,7% bolesnika otpuštenih iz bolnice, u periodu od godine dana koliko je trajalo istraživanje, najmanje jedan lijek primjenjen je *off-label* (37). Takvih primjera je mnogo, a antimikrobni lijekovi su definitivno jedni od najčešće *off-label* propisanih lijekova u

pedijatrijskoj populaciji. U istraživanju koje je uključivalo 616 pedijatrijskih bolesnika (110 hospitaliziranih u jedinici za intenzivno liječenje neonatalnih bolesnika i 506 na pedijatrijskim odjelima) i koje je provedeno u 3 europske države u razdoblju od dva tjedna početkom 2009. godine, antibiotik je propisan 1244 puta. Istraživanje je pokazalo da je *off-label* primjena antibiotika vrlo česta u pedijatrijskoj populaciji, uglavnom se radilo o *off-label* primjeni u odnosu na dozu i indikaciju, a jedini antibiotici koji su bili propisani *off-label* u odnosu na dob bili su meropenem u neonatalnoj dobi, kao i u našem istraživanju, i kinoloni ili linezolid za stariju djecu (88). Rezultati našeg istraživanja, u kojem je od ukupno 73 preskripcije njih 31 (42,5%) propisano *off-label* u odnosu na SmPC, slični su rezultatima navedenih primjera. Važno je napomenuti da su indikacija, doza i populacija (dob) u 2 slučaja u našem istraživanju istovremeno bili *off-label*, pa je doza ukupno propisana *off-label* 12 puta (16,4%), indikacija 19 puta (26%), a dob 2 puta (2,7%).

Mnoge studije su pokazale da je *off-label* primjena AML-ova u liječenju infektivnih bolesti najčešće nužnost, posebice u pedijatrijskoj populaciji. Studije na kojima se baziraju podaci za liječenje pedijatrijskih bolesnika su najčešće male, i nemaju dovoljnu statističku snagu da bi se iz njih izvukli čvrsti zaključci o stvarnim učincima lijekova ili o njihovim toksičnim učincima, posebno u slučajevima gdje se toksičnost lijeka može razlikovati između odrasle i pedijatrijske populacije. Nužne su studije o antibioticima koji nisu registrirani za primjenu u određenim dobnim skupinama pedijatrijskih bolesnika, kako bi se ocijenilo i definiralo kako ih treba primjenjivati, s ciljem postizanja optimalnih kliničkih rezultata uz minimizaciju rizika od štetnih događaja. Iako je AML u ovom istraživanju bio propisan *off-label* u odnosu na dobnu populaciju u samo dva slučaja, uzimajući u obzir ovako malen uzorak i vrstu provedenog istraživanja (presječno istraživanje u jednom danu) to je značajan podatak koji podupire prethodno navedene tvrdnje.

Najčešće propisani (32 puta) i najčešće *off-label* propisani (8 puta) AML u pedijatrijskoj populaciji bio je ceftriakson. U 25% slučajeva on je propisan *off-label*. Slijedi ga oseltamivir, i po broju preskripcija (17 puta) i po broju *off-label* preskripcija (7 puta). On je propisan *off-label* u 41,2% slučajeva. To ne začuđuje ako se u obzir uzme i da je najviše preskripcija bilo za liječenje infekcija donjeg dijela dišnog sustava uz profilaksu influence (29, odnosno 39,7%), da su najčešće indikacije bile pneumonije i influenza, i da je istraživanje kalendarski smješteno u zimu. Ceftriakson je *off-label* propisan 6 puta u odnosu na indikaciju i 2 puta u odnosu na dozu, a oseltamivir 3 puta u odnosu na indikaciju i 4 puta u odnosu na dozu. Ceftriakson je u DB propisan *off-label* u odnosu na indikaciju za liječenje enteritisa uzrokovanog salmonelom (n=1), influence (n=1), šarlaha (n=1), streptokoknog tonzilitisa (n=1) i vrućice (n=1), a na odjelima za liječenje RSV pneumonije (n=1) (89). Oseltamivir je u DB propisan *off-label* u odnosu na indikaciju za liječenje mučnine i povraćanja (n=1), a na odjelima za liječenje pneumonije (n=1) i RSV pneumonije (n=1) (53). SmPC-ovi oba ova lijeka ne navode spomenute indikacije kao indikacije za liječenje ovim lijekovima.

Doziranje oba ova lijeka u pedijatrijskoj populaciji bazira se na tjelesnoj masi bolesnika (89, 53). S obzirom da za 9 bolesnika podatak o tjelesnoj masi nije bio poznat, nije bilo moguće izračunati i prekontolirati propisanu dozu, i ti su slučajevi izuzeti iz daljnje analize. Oba lijeka propisani su *off-label* u odnosu na dozu uglavnom u višim dozama, osim u jednom slučaju gdje je oseltamivir propisan u nižoj dozi. Razlog je vjerojatno nemogućnost primjene točnih doza koje se dobiju izračunom prema tjelesnoj masi, pa se doza zaokružuje na prvu višu vrijednost, no strogo poštujući SmPC doza nije točna.

Doksiciklin je propisan *off-label* jednom u odnosu na indikaciju, za liječenje bolesti mačjeg ogreba. SmPC ne navodi tu indikaciju (72).

Flukloksacilin je propisan *off-label* jednom u odnosu na dozu, u indikaciji sepsa koju uzrokuje *Staphylococcus aureus*. Propisano je doziranje 4x1g oralno, dok SmPC propisuje za odrasle i djecu stariju od 10 godina dozu od ukupno 1-3 g dnevno podjeljenu u 3 do 4 jednake pojedinačne doze (90). Prema tome, ukupna dnevna doza je prekoračena jer iznosi 4 g. S obzirom da je na dan istraživanja bolesnik bio otpuštan na kućno liječenje i liječenje parenteralnim oblikom lijeka je prebačeno na oralni oblik, moguće da je doza parenteralnog oblika ostala jednaka i za oralni oblik (59).

Kombinacija amoksicilin/klavulanska kiselina propisana je *off-label* jednom u odnosu na indikaciju, akutni tonzilitis. SmPC ne navodi tu indikaciju (91).

Kombinacija piperacilin/tazobaktam propisana je *off-label* jednom u odnosu na indikaciju, pneumonija. Prema SmPC-u jedina indikacija za liječenje ovom kombinacijom djece u dobi od 2 do 12 godina je komplicirane intraabdominalne infekcije, ne i pneumonija (55).

Cefiksim je propisan *off-label* jednom u odnosu na dozu, za liječenje infekcije urinarnog trakta. SmPC za djecu mlađu od 10 godina preporuča dozu od 8 mg/kg/dan, te navodi da u dojenčadi mlađe od 6 mjeseci sigurnost i djelotvornost primjene nisu potvrđene (92). Ovdje se radilo o dojenčetu od 6 mjeseci starosti tjelesne mase 9 kg, što bi odgovaralo dozi lijeka od 72 mg, a ne 80 mg kako je propisano. Pretpostavka je da je propisana ova doza zbog jednostavnosti primjene, pogotovo jer se lijek dozira odmjernom žličicom, no strogo poštujući SmPC doza je prekoračena.

Meropenem je propisan *off-label* jednom u odnosu na dozu i u odnosu na dob istovremeno, za liječenje suspektnog bakterijskog meningitisa. Prema SmPC-u, meropenem je indiciran za liječenje akutnog bakterijskog meningitisa u odraslih i djece u dobi od 3 mjeseca i starije, te navodi da “sigurnost i djelotvornost primjene te optimalni režim doziranja u djece mlađe od 3 mjeseca nisu utvrđeni”, ali da “ograničeni broj FK podataka ukazuje da doza od 20 mg/kg primijenjena svakih 8 sati može biti prikladna” (93). U našem slučaju, radilo se o djetetu mlađem od 3 mjeseca, tjelesne mase oko 4 kg, te propisanom doziranju od 3x150 mg. Stoga je meropenem propisan *off-label* u odnosu na oba kriterija.

Ertapenem je propisan *off-label* jednom u odnosu na indikaciju i u odnosu na dob istovremeno, za liječenje akutnog tubulointersticijskog nefritisa. Prema SmPC-u, ertapenem je indiciran za liječenje infekcija u pedijatrijskih bolesnika u dobi od 3 mjeseca do 17 godina i u odraslih. Indikacija akutni tubulointersticijski nefritis nije jedna od navedenih za niti jednu dobnu skupinu (94). U našem slučaju, radilo se o novorođenčetu. Stoga je ertapenem propisan *off-label* u odnosu na oba kriterija.

Azitromicin je propisan *off-label* tri puta u odnosu na indikaciju (akutni limfadenitis, nespecificirana vrućica i nespecificirane virusne infekcije karakterizirane lezijama kože i sluznice - SmPC ne navodi te indikacije (60, 95)), te jednom u odnosu na dozu u liječenju hripavca koji uzrokuje *Bordetella pertussis*. SmPC za liječenje infekcija gornjih i donjih dišnih putova propisuje dozu od 10 mg/kg jedanput dnevno, odnosno prema tablici u kojoj su doze temeljene na tjelesnoj težini (6 kg - 60 mg, 7 kg-70 mg). U našem slučaju, tjelesna masa djeteta je 6,2 kg, a propisano je doziranje 70 mg, što upućuje na to da je doza viša od propisane SmPC-om.

Klindamicin je propisan *off-label* jednom u odnosu na indikaciju, nespecificirana vrućica. SmPC ne navodi tu indikaciju (96).

Vankomicin je propisan *off-label* jednom u odnosu na indikaciju, autoimuni sklerozirajući kolangitis (SmPC ne navodi tu indikaciju), i jednom u odnosu na dozu, za liječenje enterokolitisa uzrokovanog s *C.difficile*. Liječenje vankomicinom u indikaciji autoimuni sklerozirajući kolangitis je započeto u drugoj zdravstvenoj ustanovi. Liječenje enterokolitisa uzrokovanog s *C.difficile* provodi se peroralno primjenjenim vankomicinom. Prema SmPC-u uobičajena dnevna doza za djecu je 40 mg/kg podjeljeno u 3-4 doze (56). U našem slučaju doza je prekoračena (za dijete tjelesne mase 10 kg preporučeno doziranje bi bilo 4x100 mg, ukupno 400 mg dnevno, a propisano je 4x125 mg, ukupno 500 mg dnevno).

Aciklovir je propisan *off-label* jednom u odnosu na dozu, u indikaciji varicela bez naznačenih komplikacija. U našem slučaju radilo se o bolesniku s oslabljenim imunološkim odgovorom, u kojem slučaju SmPC propisuje doziranje u ovoj indikaciji od 10mg/kg svakih 8 sati (97). S obzirom na tjelesnu masu, maksimalna doza bila bi 560 mg svakih 8 sati, a propisana je doza od 600 mg svakih 8 sati. Pretpostavka je da je propisana ova doza zbog jednostavnosti primjene, no strogo poštujući SmPC doza je prekoračena.

Valganciklovir je propisan *off-label* jednom u odnosu na indikaciju, kongenitalna infekcija citomegalovirusom. SmPC propisuje samo jednu indikaciju za djecu od rođenja do 18 godina starosti, a to je prevencija CMV bolesti u CMV-negativne djece s presađenim solidnim organima od CMV-pozitivnog davatelja (98).

5.2.3. Usklađenost *off-label* propisanih AML-ova sa smjericama

Za provjeru usklađenosti *off-label* propisanih antimikrobnih lijekova sa smjericama Klinike korištene su posljednje Dijagnostičko-terapijske smjernice Klinike za infektivne bolesti “Dr. Fran Mihaljević”, izdane 2013. godine. Ove smjernice obuhvaćaju najčešće infektivne bolesti odnosno kliničke sindrome u odrasloj i pedijatrijskoj populaciji koji se liječe i zbrinjavaju u Klinici.

Smjernice Europskog društva kliničke mikrobiologije i infektologije (ESCMID) koje smo postavili kao referentne uvelike se razlikuju po konceptu od smjernica Klinike. ESCMID smjernice detaljno obrađuju pojedinačne kliničke sindrome, međutim u liječenju pedijatrijskih bolesnika u našim indikacijama postoje samo jedne smjernice. To su ESCMID smjernice za dijagnozu i liječenje akutnog bakterijskog meningitisa koje obuhvaćaju i pedijatrijsku i odraslu populaciju (99).

a) Usklađenost u odnosu na *indikaciju*

U 8 slučajeva AML-ova propisanih *off-label* u odnosu na indikaciju *ne postoje* smjernice Klinike. Stoga se nije mogla provesti analiza usklađenosti. Radi se o akutnom limfadenitisu (n=1), nespec.virusne infekcije karakterizirane lezijama kože i sluznice (n=1), vrućica nepoznata podrijetla (n=3), bolest mačjeg ogreba (n=1), kongenitalna CMV infekcija (n=1) i autoimuni sklerozirajući kolangitis (n=1).

U 8 slučajeva AML-ova propisanih *off-label* u odnosu na indikaciju *postoje* smjernice, no AML *nije* bio u skladu sa smjericama. Tu se radilo o liječenju akutnog tonzilitisa kombinacijom amoksicilin/klavulanska kiselina (Smjernice propisuju liječenje akutnog streptokoknog faringitisa dajući i terapijske opcije ovisno o potencijalnoj alergiji na penicilin; amoksicilin/klavulansku kiselinu spominju samo kod rekurentnih infekcija, što ovdje nije bio

slučaj), liječenju influence ceftriaksonom (liječenje virusne bolesti antibiotikom), liječenju mučnine i povraćanja oseltamivirom, liječenju akutnog tubulointersticijskog nefritisa ertapenemom (Smjernice kod težih urinarnih infekcija propisuju svakako parenteralno liječenje, a u slučaju da se radi o infekciji ESBL sojevima preporučaju liječenje meropenemom u dozi od 60 mg/kg/dan u tri doze), liječenju pneumonije piperacilin/tazobaktamom (Smjernice za hospitalizirane bolesnike s pneumonijom propisuju ceftriakson 1x50 mg/kg uz eventualni dodatak makrolida), liječenju pneumonije oseltamivirom (antivirusni lijek u liječenju pneumonije) te liječenju RSV pneumonije oseltamivirom i ceftriaksonom (liječenje virusne bolesti antibiotikom i antivirusnim lijekom kojim se liječi influenza).

U 3 slučaja AML-ova propisanih *off-label* u odnosu na indikaciju postoje smjernice Klinike, i AML je bio propisan *u skladu* sa smjernicama. Tu se radilo o liječenju enteritisa uzrokovanog salmonelom, liječenju šarlaha i liječenju streptokoknog tonzilitisa ceftriaksonom (u sva tri slučaja radilo se o bolesnicima u dnevnim bolnicama kada Smjernice preporučaju ceftriakson u dozi do 50 mg/kg tjelesne mase kao empirijsku antimikrobnu terapiju za sve bolesnike starije od 3 mjeseca kada kliničar smatra da je potrebno antimikrobno liječenje).

U svih 19 slučajeva AML-ova propisanih *off-label* u odnosu na indikaciju *ne postoje* ESCMID smjernice, pa se nije mogla analizirati usklađenost.

b) Usklađenost u odnosu na *dozu*

U 2 slučaja AML-ova propisanih *off-label* u odnosu na dozu (D) *ne postoje* smjernice Klinike. Stoga se nije mogla provesti analiza usklađenosti. Radi se o doziranju u indikacijama sepsa koju uzrokuje *S.aureus* (n=1) i varicela bez naznačenih komplikacija (n=1).

U 8 slučajeva AML-ova propisanih *off-label* u odnosu na dozu postoje smjernice Klinike, no AML u tim slučajevima *nije bio u skladu* sa smjernicama. Tu se radilo o liječenju infekcije urinarnog trakta cefiksimom (prekoračena doza), liječenju influence oseltamivirom u četiri slučaja (u tri slučaja propisana doza lijeka bila je nešto viša od doze izračunate prema tjelesnoj masi bolesnika, a u jednom slučaju niža), liječenju nesupurativne upale srednjeg uha i akutne supurativne upale srednjeg uha ceftriaksonom (u oba slučaja propisana doza je bila nešto viša od doze izračunate prema tjelesnoj masi bolesnika) te liječenju nespecificiranog bakterijskog meningitisa meropenemom (propisana doza je bila veća od potencijalne doze).

U jednom slučaju AML je propisan *off-label* u odnosu na dozu, ali *u skladu* sa smjernicama Klinike. Radilo se o liječenju hripavca azitromicinom, gdje je propisana doza bila unutar raspona propisanog smjernicama.

U jednom slučaju AML koji je propisan *off-label* u odnosu na dozu *nije bio* u potpunosti *u skladu* sa smjernicama Klinike. Radi se o liječenju enterokolitisa uzrokovanog s *C. difficile* vankomicinom gdje je on propisan u dozi koja je viša od one propisane u SmPC-u. Smjernice Klinike ne propisuju točno doziranje, već samo općenito spominju liječenje vankomicinom, pa je ovaj slučaj klasificiran kao *nije primjenjivo*, odnosno u skladu je, ali je nemoguće to egzaktno potvrditi.

U 11 slučajeva AML-ova propisanih *off-label* u odnosu na dozu *ne postoje* ESCMID smjernice, pa se nije mogla analizirati usklađenost. Radilo se o infekciji urinarnog trakta (n=1), influenci (n=4), akutnoj supurativnoj (n=1) i nesupurativnoj (n=1) upali srednjeg uha, enterokolitisu uzrokovanom s *C.difficile* (n=1), hripavcu (n=1), sepsi (n=1) i varicelama (n=1).

U jednom slučaju AML je propisan *off-label* u odnosu na dozu, u indikaciji za koju postoje ESCMID smjernice za liječenje (99), no AML u tom slučaju *nije bio u skladu* sa smjernicama. Radilo se o liječenju suspektnog bakterijskog meningitisa meropenemom u novorođenčeta. Smjernice kao empirijsku antimikrobnu terapiju za dobnu skupinu djece mlađe od mjesec dana propisuju liječenje amoksicilin/ampicilin/penicilin plus cefotaksim, ili amoksicilin/ampicilin plus aminoglikozid. Meropenem se ne preporuča, stoga nije u skladu sa smjernicama niti u odnosu na dozu.

c) Usklađenost u odnosu na *populaciju (dob)*

U dva slučaja AML-ova propisanih *off-label* u odnosu na dob postoje smjernice Klinike, no AML *nije bio u skladu* sa smjernicama. Radilo se o liječenju suspektnog bakterijskog meningitisa u novorođenčeta meropenemom i liječenju akutnog tubulointersticijskog nefritisa ertapenemom, također u novorođenčeta. Smjernice preporučaju za liječenje akutnog bakterijskog meningitisa u ovoj populaciji (novorođenčad i mlađa dojenčad do 3 mjeseca starosti) kombinaciju ampicilin + cefalosporin 3. generacije + aminoglikozid uz opcionalno kloksacilin, dok se meropenem ne spominje.

Smjernice za liječenje urinarnih infekcija ne klasificiraju liječenje prema uzrastu, nego prvenstveno prema ozbiljnosti infekcije. Ertapenem se u smjernicama ne spominje, dok se za liječenje težih infekcija uzrokovanih ESBL sojevima (što je ovdje bio slučaj) preporuča meropenem.

U jednom slučaju AML-a propisanog *off-label* u odnosu na dob *ne postoje* ESCMID smjernice, pa se nije moglo analizirati usklađenost. Radilo se o liječenju akutnog tubulointersticijskog nefritisa u novorođenčeta.

U jednom slučaju AML-a propisanog *off-label* u odnosu na dob *postoje* ESCMID smjernice, no AML *nije* bio u skladu sa smjericama. Radilo se o liječenju suspektog bakterijskog meningitisa meropenemom u novorođenčeta. Smjernice kao empirijsku antimikrobnu terapiju za dobnu skupinu djece mlađe od mjesec dana propisuju liječenje amoksicilin/ampicilin/penicilin plus cefotaksim, ili amoksicilin/ampicilin plus aminoglikozid. Meropenem se ne preporuča, stoga nije u skladu sa smjericama u odnosu na dobnu populaciju (99).

5.3. Dokumentirani neželjeni štetni događaji i nuspojave

Dokumentiranih neželjenih štetnih događaja i nuspojava povezanih s primjenom antimikrobnih lijekova (onih koji su primjenjeni *off-label* i ostalih antimikrobnih lijekova) bilo je nekoliko, kako je navedeno u rezultatima.

Mnogi AML-ovi mogu izazvati česte nuspojave. Najčešće su one relativno blage i zanemarive, no mogu biti i ozbiljne i životno ugrožavajuće. One mogu biti razlog produljenoj hospitalizaciji i nepotrebnom produljenju antimikrobnog liječenja, dodatnim terapijskim alternativama, poskupljenju liječenja.

Tako β -laktamski antibiotici najčešće izazivaju hipersenzitivne reakcije, koje mogu biti neposredne (anafilaktičke reakcije s anafilaktičkim šokom) ili odgođene (medikamentozna vrućica, alergijski osipi, intersticijski nefritis, pneumonitis, hemolitička anemija, leukopenija, trombocitopenija...). Anafilaktičke reakcije mogu biti ozbiljne i s letalnim ishodom, nastupaju brzo i naglo i javljaju se u oko 1-5 od 10 000 bolesnika liječenih penicilinom. U slučajevima razvoja febrilnog stanja, odnosno medikamentozne vrućice (engl. *drug fever*), koja je odgođena hipersenzitivna reakcija, otežana je procjena kliničke učinkovitosti primjenjenog AML-a. Ona se može razviti izolirano ili udružena s multiorganskom disfunkcijom. Najčešći

AML-ovi koji ju uzrokuju su sulfonamidi i β -laktamski antibiotici (100). Alergijske osipe najčešće izazivaju penicilini, cefalosporini, te uz njih sulfonamidi i klindamicin.

Sindrom postantimikrobnog proljeva (medikamentoznog enterokolitisa), koji je uzrokovan toksinom anaerobne bakterije *Clostridioides difficile*, izuzetno je značajan i sve učestaliji, može biti letalan, a najčešće ga izazivaju klindamicin, ampicilin (65) i cefalosporini, iako ga zapravo svaki antibiotik može izazvati.

Neurološke komplikacije su brojne, ali srećom rijetke: ototoksičnost koju najčešće uzrokuju aminoglikozidi i vankomicin, konvulzije i encefalopatije koje najčešće uzrokuju penicilini, cefalosporini, imipenem, fluorokinoloni...

Nefrotoksičnost je relativno česta nuspojava. Najčešće se javlja u bolesnika koji istovremeno primaju nekoliko nefrotoksičnih lijekova (aminoglikozidi u kombinaciji s vankomicinom ili cefalosporinima prve generacije), zbog visokih doza i u bolesnika s prethodnom bubrežnom disfunkcijom. Ovo je i glavna nuspojava amfotericina B, pogotovo konvencionalnog pripravka. Tenofovir dizoproksil se povezuje s oštećenjem bubrežne funkcije i Fanconijevim sindromom, utječe na metabolizam kostiju i potencijalno vodi razvoju osteoporoze.

Aciklovir, koji se smatra najsigurnijim antivirusnim lijekom, može pri duljoj primjeni visokih doza izazvati nefrotoksičnost, te neurotoksičnost, koja je jače izražena pri renalnoj disfunkciji.

Hematološke nuspojave (aplastična anemija, trombocitopenija, neutropenija) najčešće se javljaju pri primjeni sulfonamida i sulfametoksazola s trimetoprimom (kotrimoksazola).

Kloramfenikol je ipak najproblematičniji lijek s hematološkim nuspojavama, jer može uzrokovati nepredvidljivu ireverzibilnu nuspojavu, idiosinkratična aplastična anemija, koja je u preko 50% slučajeva letalna. Ganciklovir, antivirusni lijek, često uzrokuje supresiju koštane srži, posebno neutropeniju (69).

Gastrointestinalne nuspojave (mučnina, povraćanje, proljev, nadutost, ezofagitis, gastritis...) su vrlo česte i uobičajene nuspojave mnogih AML-ova. Neki AML-ovi primjenjeni intravenski mogu izazvati reakcije na mjestu primjene, kao što su iritacije i flebitis (54). Nuspojava povezana s brzinom intravenske infuzije koja se razvija zbog otpuštanja histamina i koja rezultira crvenilom, tahikardijom i hipotenzijom, naziva se “red man syndrome” i veže se uz vankomicin (56). Fluorokinoloni mogu izazvati specifičnu nuspojavu, ruptura Ahilove tetive, te mogu uzrokovati ventrikularne aritmije.

Nuspojave mogu biti mnoge, različite učestalosti, vrlo slične, a samo neke su specifične. Osim svega navedenog, nuspojave i štetni događaji mogu nastati i zbog interakcija lijekova, te ponekad i zbog genetskih čimbenika bolesnika. Mnoge se ispoljavaju nakon proteka vremena i vrlo je teško, bez dublje analize i praćenja, biti siguran što je uzrokovalo nuspojavu ili štetni događaj. Stoga ne čudi da u ovom istraživanju, koje je obuhvatilo samo jedan dan, nema više dokumentiranih podataka.

Ipak, važnost i obaveza prikupljanja podataka o nuspojavama lijekova i prijave štetnih događaja je neupitna. U Republici Hrvatskoj ovo je područje definirano Zakonom o lijekovima (Narodne novine, br. 76/13., 90/14., 100/18.) i Pravilnikom o farmakovigilanciji (Narodne novine, br. 83/13.) (101). To je jedna od osnovnih aktivnosti kojima možemo pratiti sigurnosni profil lijeka, kroz cijeli njegov “životni ciklus”, čime se omogućava kvalitetno i sigurno liječenje bolesnika.

5.4. Ograničenja istraživanja

Retrospektivan karakter ovog istraživanja njegovo je osnovno ograničenje. Korištenjem isključivo fizičke medicinske dokumentacije, bez komunikacije uživo s kliničarima propisivačima, izgubila se mogućnost ispitivanja i analize pravih razloga za *off-label*

propisivanje antimikrobnih lijekova. Ovako se o tome može samo nagađati. Izgubila se i mogućnost analize povezanosti *off-label* propisanih AML-ova s raznim demografskim i ostalim karakteristikama uzorka. Također, zbog retrospektivnog karaktera istraživanja i zbog mana informatičkog sustava za upisivanje otpusnih pisama i ostale dokumentacije, kao indikacije za primjenu AML-ova prihvaćene su MKB-10 dijagnoze upisane u dokumentaciji, a ne pridružene im tekstem upisane dijagnoze. To je povećalo šansu da su neki podaci pogrešno svrstani.

Kao nedostatak istraživanja može se navesti i potencijalno “klasteriranje”. S obzirom da je istraživanje obuhvatilo samo jedan dan, postoji mogućnost da su liječnici koji su tog dana radili na odjelima i u dnevnim bolnicama više ili manje skloni *off-label* propisivanju AML-ova, pa je to uvelike moglo utjecati na dobivene rezultate. U kojem smjeru, ne može se znati.

U analizu su uvršteni samo neki odjeli unutar Klinike, što ne odražava stanje svih odjela Klinike. Istraživanje je provedeno u samo jednom danu i veličina uzorka je mala.

Također, kao referentne smjernice na europskoj razini postavljene su smjernice ESCMID skupine. Nažalost, pogotovo u pedijatrijskoj populaciji, ESCMID skupina još nije izdala smjernice za mnoge kliničke sindrome, pa se nije mogla analizirati usklađenost, a korištenje smjernice nekih drugih društava nije bilo definirano metodologijom rada. Analizu je otežala i heterogenost smjernica.

5.5. Prednosti istraživanja

Retrospektivan karakter istraživanja omogućio je detaljniju analizu cjelokupne medicinske dokumentacije i antimikrobnog liječenja i slučajevi su obrađeni i prikazani pojedinačno. Tijekom analize imala se na umu kompleksnost antimikrobnog liječenja i dano je potencijalno

obrazloženje i razlozi za *off-label* propisivanje AML-ova za slučajeve za koje je to bilo moguće.

Dodatno, ovo istraživanje je dalo uvid u:

- određene propisivačke obrasce,
- probleme vezane prvenstveno za doziranje u specifičnim slučajevima, najčešće zbog nepotpunih podataka,
- probleme vezane za označavanje dijagnoza i nepouzdanost u točnost takvog označavanja,
- potencijalnu potrebu za obnavljanjem smjernica za određene kliničke sindrome,
- neusklađenost iskazanih podataka vezano za prilagodbu doze i doziranja u SmPC-ovima uspoređujući SmPC-ove različitih lijekova (ne samo onih lijekova koji su uključeni u istraživanje),
- nedostatak istraživanja kojima bi se pokušalo dobiti uvid u učinkovitost liječenja s AML-ovima bolesnika s oštećenom bubrežnom funkcijom ovisno o primjenjenoj jednadžbi za izračun prilagodbe doze.

6. Zaključak

Rezultati ovog istraživanja ukazuju na to da je *off-label* primjena AML-ova u Klinici prisutna, kako u odrasloj populaciji (od ukupnog broja preskripcija 31,3% je propisano *off-label*), tako i u liječenju pedijatrijskih bolesnika (od ukupnog broja preskripcija 42,5% je propisano *off-label*).

Najčešće *off-label* propisani AML-ovi bili su oseltamivir u odrasloj populaciji (u odnosu na dozu i režim doziranja), te ceftriakson u pedijatrijskoj populaciji (u odnosu na dozu i indikaciju).

U odrasloj populaciji najčešće su AML-ovi propisani *off-label* u odnosu na režim doziranja, pa onda dozu. Na taj rezultat djelomično je utjecao nedostatak podataka, prvenstveno tjelesne mase bolesnika. Iako postoji vjerojatnost da je određeni dio slučajeva svrstanih u *off-label* iz navedenog razloga zapravo bio u skladu sa SmPC-om, ovi podaci podsjećaju na važnost evidentiranja osnovnih podataka o bolesnicima u kontekstu što prikladnijeg doziranja, zbog prilagodbe doze kod bubrežnog oštećenja ili u slučaju liječenja pretilih ili pothranjenih bolesnika.

U obje populacije postotak *off-label* propisivanja nije malen, no u analizi pojedinačnih slučajeva je vidljivo da je, s obzirom na kompleksnost antimikrobnog liječenja, u određenim slučajevima *off-label* vjerojatno bio opravdan, posebno u odnosu na indikaciju (npr. dokazan je uzročnik koji je rezistentan na druge terapijske opcije).

Za mnoge dijagnoze/indikacije koje su bile prisutne kod naših bolesnika nisu postojale smjernice. Ipak, u indikacijama za koje postoje smjernice Klinike, 36,7% *off-label* slučajeva u odrasloj i 17,4% u pedijatrijskoj populaciji, je bilo u skladu sa smjernicama. Moguće je da su se promijenili i obrasci rezistencije mikroorganizama, pa su i smjernice iz 2013. godine pomalo “zastarjele”, barem u liječenju nekih kliničkih sindroma. U indikacijama za koje postoje ESCMID smjernice, 15,6% *off-label* slučajeva u odrasloj i 0% u pedijatrijskoj

populaciji (radilo se o samo jednom kliničkom sindromu), je bilo u skladu sa smjernicama. Heterogenost smjernica je onemogućila i jasno određivanje usklađenosti, poglavito u slučajevima *off-label* propisanih AML-ova u odnosu na dozu i režim doziranja, jer ESCMID smjernice uglavnom ne propisuju te podatke, te se definitivna usklađenost nije mogla potvrditi u 68,8% *off-label* slučajeva u odrasloj populaciji.

Zbog čestih promjena u liječenju s AML-ovima, što zbog rezistencije, što zbog povremenih nestašica, što zbog novih iskustava i saznanja, a relativno rijetkog mijenjanja/nadopunjavanja SmPC-ova, u liječenju s AML-ovima smjernice bi trebale biti osnova, a SmPC treba koristiti kao univerzalan izvor podataka o doziranju, prilagodbi doze u specifičnim stanjima, o farmakodinamskim i farmakokinetičkim specifičnostima. Također, u kontekstu obveze prijavljivanja nuspojava, gdje je nuspojava svaka štetna i neželjena reakcija na primjenu lijeka, što uključuje nuspojave koje nastaju uz primjenu lijeka unutar odobrenih uvjeta, ali i uz primjenu lijeka izvan odobrenih uvjeta, uključujući predoziranje, *off-label* primjenu, pogrešnu primjenu, zlouporabu i medikacijske pogreške te nuspojave koje nastaju zbog profesionalne izloženosti, SmPC je važan dokument i smjernica. Obveza prijavljivanja odnosi se i na očekivane nuspojave (nuspojave koje su od ranije poznate i navedene u sažetku opisa svojstava lijeka), ali osobito na neočekivane nuspojave (nuspojave koje nisu od ranije poznate za određeni lijek).

Sljedeći korak, na putu osiguranja što uspješnijeg liječenja sa što manje neželjenih događaja, uz što manje troškove i pokušaj utjecaja na smanjenje antimikrobne rezistencije, bio bi kontinuirano praćenje primjene AML-ova, što češće nadopunjavanje smjernica i provjeru usklađenosti primjene AML-ova s aktualnim smjernicama i preporukama uz obavezno praćenje pojave neželjenih događaja, te ishoda liječenja, posebice u slučajevima *off-label* primjene. Za takvo upravljanje primjenom antimikrobnih lijekova potrebna je suradnja i

zajednički rad unutar multidisciplinarnog tima sastavljenog od predstavnika različitih struka (minimalno specijalist infektolog, mikrobiolog, klinički farmaceut) u kojem svako od dionika svojim stručnim znanjima i vještinama doprinosi poboljšanju ishoda liječenja.

7. Literatura

1. Available at: <https://www.britannica.com/biography/Alexander-Fleming>, Accessed October 3, 2021.
2. Demain AL, Sanchez S, Microbial drug discovery: 80 years of progress. *J Antibiot.* 2009; 62, 5–16.
3. Chambers HF, Deck HD, Beta-laktamski i drugi antibiotici koji djeluju na staničnu stijenku i membranu. U: Katzung BG, Masters BS, Trevor JA. ur. *Temeljna i klinička farmakologija.* Medicinska naklada, Zagreb; 2011. str. 773-795.
4. Kapoor G, Saigal S, Elongavan A. Action and resistance mechanisms of antibiotics: A guide for clinicians. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol.* 2017 Jul-Sep;33(3):300-305.
5. Andrade FF, Silva D, Rodrigues A, Pina-Vaz C. Colistin Update on Its Mechanism of Action and Resistance, Present and Future Challenges. *Microorganisms.* 2020 Nov 2;8(11):1716.
6. Bolla JM, Alibert-Franco S, Handzlik J, i sur. Strategies for bypassing the membrane barrier in multidrug resistant Gram-negative bacteria. *FEBS Lett.* 2011 Jun 6;585(11):1682-90.
7. Chambers HF, Deck HD, Tetraciklini, makrolidi, klindamicin, kloramfenikol, streptogramini i oksazolidinoni. U: Katzung BG, Masters BS, Trevor JA. ur. *Temeljna i klinička farmakologija.* Medicinska naklada, Zagreb; 2011. str. 795-806.
8. Parker N, Schneegurt M, Thi Tu AH, Lister P, Forster BM. *Microbiology.* Houston, Texas: OpenStax, 2016. Available at: <https://openstax.org/books/microbiology/pages/14-3-mechanisms-of-antibacterial-drugs>, Accessed July 3, 2021.
9. Chambers HF, Deck DH, Sulfonamidi, trimetoprim i kinoloni. U: Katzung BG, Masters BS, Trevor JA. ur. *Temeljna i klinička farmakologija.* Medicinska naklada, Zagreb; 2011. str. 815-822.

10. Beauduy CE, Winston LG, Miscellaneous Antimicrobial Agents; Disinfectants, Antiseptics, & Sterilants. U: Katzung BG. ur. Basic & Clinical Pharmacology. McGraw-Hill Education; 2018, str. 895-903.
11. Chambers HF, Deck DH, Lijekovi koji djeluju protiv mikobakterija. U: Katzung BG, Masters BS, Trevor JA. ur. Temeljna i klinička farmakologija. Medicinska naklada, Zagreb; 2011. str. 823-833.
12. Lepur D. Liječenje i profilaksa infektivnih bolesti. Medicinska naklada, Zagreb; 2016, str. 57-60.
13. Sheppard D, Lampiris HW, Lijekovi protiv gljivica. U: Katzung BG, Masters BS, Trevor JA. ur. Temeljna i klinička farmakologija. Medicinska naklada, Zagreb; 2011. str. 835-844.
14. Lepur D. Liječenje i profilaksa infektivnih bolesti. Medicinska naklada, Zagreb; 2016, str. 60-65.
15. Safrin S, Antiviral Agents. U: Katzung BG. ur. Basic & Clinical Pharmacology. McGraw-Hill Education; 2018, str. 863-894.
16. Baril JG, Angel JB, Gill MJ, i sur. Dual Therapy Treatment Strategies for the Management of Patients Infected with HIV: A Systematic Review of Current Evidence in ARV-Naive or ARV-Experienced, Virologically Suppressed Patients. PLoS One. 2016 Feb 5;11(2):e0148231.
17. Pau AK, George JM. Antiretroviral therapy: current drugs. Infect Dis Clin North Am. 2014 Sep;28(3):371-402.
18. Lepur D. Liječenje i profilaksa infektivnih bolesti. Medicinska naklada, Zagreb; 2016, str. 70-76.

19. Available at: <http://struna.ihjj.hr/naziv/empirijsko-antimikrobno-lijecenje/40202/>, Accessed June 25, 2021.
20. Available at: http://esgap.escmid.org/?page_id=389, Accessed June 25, 2021.
21. Stevens DL, Bisno AL, Chambers HF, i sur; Infectious Diseases Society of America. Practice guidelines for the diagnosis and management of skin and soft-tissue infections. Clin Infect Dis. 2005 Nov 15;41(10):1373-406.
22. Gupta K, Hooton TM, Naber KG, i sur. International clinical practice guidelines for the treatment of acute uncomplicated cystitis and pyelonephritis in women: A 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America and the European Society for Microbiology and Infectious Diseases. Clin Infect Dis. 2011; 52(5):e103–e120.
23. Tunkel AR, Hartman BJ, Kaplan SL, i sur. Practice guidelines for the management of bacterial meningitis. Clin Infect Dis. 2004; 39:1267–84.
24. Breen JD, Karchmer AW. *Staphylococcus aureus* infections in diabetic patients. Infect Dis Clin North Am. 1995; 9: 11-29.
25. Lampiris HW, Maddix DS, Klinička primjena antimikrobnih lijekova. U: Katzung BG, Masters BS, Trevor JA. ur. Temeljna i klinička farmakologija. Medicinska naklada, Zagreb; 2011. str. 885-898.
26. Paul M, Shani V, Muchtar E, Kariv G, Robenshtok E, Leibovici L. Systematic review and meta-analysis of the efficacy of appropriate empiric antibiotic therapy for sepsis. Antimicrob Agents Chemother. 2010 Nov;54(11):4851-63.
27. Lepur D. Liječenje i profilaksa infektivnih bolesti. Medicinska naklada, Zagreb; 2016, str. 139-158.

28. World Health Organisation (WHO): Global action plan on antimicrobial resistance 2015. Available at: https://www.amcra.be/swfiles/files/WHO%20actieplan_90.pdf, Accessed July 6, 2021.
29. Cassini A, Högberg LD, Plachouras D i sur. Attributable deaths and disability-adjusted life- years caused by infections with antibiotic-resistant bacteria in the EU and the European Economic Area in 2015: a population-level modelling analysis. *Lancet Infect Dis.* 2018;(18): S1473-3099.
30. Kuruc Poje D, Mađarić V, Janeš Poje V, Marušić S. Uloga kliničkog farmaceuta u upravljanju antimikrobnim lijekovima. *Infektološki glasnik* 2018;38(4):103-108.
31. HALMED: Potrošnja lijekova u Hrvatskoj od 2015. do 2019. godine Available at: <https://halmed.hr/fdsak3jnFsk1Kfa/publikacije/Potrosnja-lijekova-u-Hrvatskoj-2015-2019.pdf>, Accessed August 2, 2021.
32. Akademija medicinskih znanosti Hrvatske: Osjetljivost i rezistencija bakterija na antibiotike u Republici Hrvatskoj u 2019. g. Available at: <https://iskra.bfm.hr/wp-content/uploads/2020/11/Knjiga-2019.za-web-converted.pdf>, Accessed September 1, 2021.
33. Delitt TH, Owens RC, McGowan JE Jr i sur. Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America guidelines for developing an institutional program to enhance antimicrobial stewardship. *Clin Infect Dis.* 2007; 44:159–77.
34. EMA: Summary of product characteristics (SmPC): What is it and what does it contain? Available at: https://www.ema.europa.eu/en/documents/presentation/presentation-summary-product-characteristics-what-it-what-does-it-contain_en.pdf, Accessed October 3, 2021.

35. HALMED: Postupak odobravanja lijeka Available at: <https://www.halmed.hr/Lijekovi/Informacije-o-lijekovima/Postupak-odobravanja-lijeka/>., Accessed October 3, 2021.
36. Wittich CM, Burkle CM, Lanier WL. Ten common questions (and their answers) about off-label drug use. *Mayo Clin Proc.* 2012; 87(10): 982–990.
37. Shah SS, Hall M, Goodman DM i sur. Off-label Drug Use in Hospitalized Children. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2007; 161(3): 282–290.
38. Lat I, Micek S, Janzen J, Cohen H, Olsen K, Haas C. Off-label medication use in adult critical care patients. *J Crit Care.* 2011; 26(1): 89–94.
39. Tansarli GS, Rafailidis PI, Kapaskelis A, Falagas ME. Frequency of the off-label use of antibiotics in clinical practice: a systematic review. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2012; 10(12): 1383–1392.
40. Davido B, Bouchand F, Calin R i sur. High rates of off-label use in antibiotic prescriptions in a context of dramatic resistance increase: A prospective study in a tertiary hospital. *International Journal of Antimicrobial Agents* 2016; 47(6): 490–494.
41. Health Action International (HAI): POLICY BRIEF – Regulating the off-label use of medicines in Europe Available at: <http://haiweb.org/wp-content/uploads/2018/10/Off-label-Use-of-Medicines-in-Europe.pdf>., Accessed June 3, 2019.
42. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC): Point prevalence survey of health-associated infections and antimicrobial use in European acute care hospitals, Protocol version 5.3. Available at: <https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/media/en/publications/Publications/PPS-HAI-antimicrobial-use-EU-acute-care-hospitals-V5-3.pdf>, Accessed March 7, 2019.)
43. UNITED NATIONS (UN): World Population Prospects: the 2019 Revision. Available at :<https://population.un.org/wpp/>, Accessed September 30, 2021.

44. Gavazzi G, Krause KH. Ageing and infection. *Lancet Infect Dis*. 2002 Nov;2(11):659-66.
45. Gurwitz JH, Field TS, Harrold LR, i sur. Incidence and preventability of adverse drug events among older persons in the ambulatory setting. *JAMA*. 2003 Mar 5;289(9):1107-16.
46. Klinika za infektivne bolesti "Dr. Fran Mihaljević" Zagreb, Centralni dijagnostički laboratorij: KATALOG LABORATORIJSKIH PRETRAGA, 2013. Available at: https://bfm.hr/wp-content/uploads/2020/08/katalog-pretraga_2013_fv-5.pdf, Accessed May 25, 2021.
47. National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases (NIDDK): CKD & Drug Dosing: Information for Providers - Estimation of Kidney Function for Prescription Medication Dosage in Adults. Available at: <https://www.niddk.nih.gov/research-funding/research-programs/kidney-clinical-research-epidemiology/laboratory/ckd-drug-dosing-providers>, Accessed October 10, 2021.
48. European Medicines Agency, Committee for Medicinal Products for Human Use: Guideline on the evaluation of the pharmacokinetics of medicinal products in patients with decreased renal function. Available at: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-evaluation-pharmacokinetics-medicinal-products-patients-decreased-renal-function_en.pdf, Accessed October 10, 2021.
49. Golik MV, Lawrence KR. Comparison of dosing recommendations for antimicrobial drugs based on two methods for assessing kidney function: cockcroft-gault and modification of diet in renal disease. *Pharmacotherapy*. 2008 Sep;28(9):1125-32.
50. Stevens LA, Nolin TD, Richardson MM, i sur; Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration. Comparison of drug dosing recommendations based on measured GFR and kidney function estimating equations. *Am J Kidney Dis*. 2009 Jul;54(1):33-42.

51. Smid EA, Hopmans TEM, Vos MC, Geerlings SE, Wille JC, de Greeff SC en Koek MBG: Is reporting the McCabe score useful for point prevalence surveys of hospital-acquired infections, ECCMID 2017. Available at: https://www.escmid.org/escmid_publications/escmid_elibrary/?q=McCabe+score&id=2173&L=0&x=0&y=0, Accessed on September 30, 2021.
52. Hrvatski Zavod za javno zdravstvo (HZJZ): MKB-10 - Međunarodna klasifikacija bolesti i srodnih zdravstvenih problema, Medicinska naklada, Zagreb prema izdanju Svjetske zdravstvena organizacija 2009. godine pod naslovom „ICD-10 - International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems“. Tenth Revision. Volume 1. 2008 Edition © World Health Organization 2009 Available at: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44081/9789241547666_hrv.pdf;jsessionid=B5B5A28C5D1CDC5F6EBD37600EF76597?sequence=1 , Accessed August 2, 2021.
53. Tamiflu, Available at: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tamiflu-epar-product-information_en.pdf, Accessed February 2,2021.
54. Ceftriaxon MIP, Available at: https://www.halmed.hr/upl/lijekovi/SPC/Ceftriaxon-MIP-SPC_1.pdf, Accessed February 2, 2021.
55. Piperacilin/tazobaktam Sandoz, Available at: <https://www.halmed.hr/upl/lijekovi/SPC/Piperacilin-tazobaktam-Sandoz-prasak-za-otopinu-za-infuziju-SPC.pdf>, Accessed February 2,2021.
56. Edicin, Available at: https://www.halmed.hr/upl/lijekovi/SPC/Edicin-SPC_1.pdf, Accessed February 2,2021.

57. Papic N, Maric LS, Vince A. Efficacy of oral vancomycin in primary prevention of Clostridium Difficile infection in elderly patients treated with systemic antibiotic therapy. Infect Dis (Lond). 2018 Jun;50(6):483-486.
58. Beloxim, Available at: https://www.halmed.hr/upl/lijekovi/SPC/Beloxim-SPC_1.pdf, Accessed February 2,2021.
59. Flukloksacilin Altamedics, Available at: <https://www.halmed.hr/upl/lijekovi/SPC/Flukloksacilin-Altamedics-SPC.pdf>, Accessed February 2, 2021.
60. Azitromicin Sandoz, Available at: <https://www.halmed.hr/upl/lijekovi/SPC/Azitromicin-Sandoz-SPC.pdf>, Accessed February 2, 2021.
61. European AIDS Clinical Society: EACS Guidelines 10.1, October 2020. Available at: https://www.eacsociety.org/media/guidelines-10.1_30032021_1.pdf, Accessed October 2, 2021.
62. Meropenem Aptapharma, Available at: https://www.halmed.hr/upl/lijekovi/SPC/Meropenem-Aptapharma-SPC_1.pdf, Accessed February 2, 2021.
63. Cefepime Kabi, Available at: <https://www.halmed.hr/upl/lijekovi/SPC/Cefepime-Kabi-SPC.pdf>, Accessed February 2, 2021.
64. Unasyn, Available at: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2008/050608s029lbl.pdf, Accessed February 2, 2021.
65. Ampicilin Sandoz, Available at: <https://www.halmed.hr/upl/lijekovi/SPC/Ampicilin-Sandoz-SPC.pdf>, Accessed February 2, 2021.
66. Garamycin, Available at: https://www.halmed.hr/upl/lijekovi/SPC/Garamycin-SPC_1.pdf, Accessed February 2, 2021.
67. Amikacin Alvogen, Available at: <https://www.halmed.hr/upl/lijekovi/SPC/Amikacin-Alvogen-SPC.pdf>, Accessed February 2, 2021.

68. Trimesolphar, Available at: <https://docplayer.pl/82962185-Prijevod-upute-o-lijeku-informacija-za-korisnika-trimesolphar-80mg-16mg-ml-koncentrat-otopine-za-infuziju-sulfamethoxazolum-trimethoprimum.html>, Accessed February 2, 2021.
69. Cymevene, Available at: <https://www.halmed.hr/upl/lijekovi/SPC/Cymevene-SPC.pdf>, Accessed February 2, 2021.
70. Sulotrim, Available at: https://www.halmed.hr/upl/lijekovi/SPC/Sulotrim-SPC-zajednicki-za-dvije-IB-izmjene_2.pdf, Accessed February 2, 2021.
71. Kolistin Alvogen, Available at: https://www.halmed.hr/upl/lijekovi/SPC/Kolistin-Alvogen-SPC_2.pdf, Accessed February 2, 2021.
72. Doksiciklin Belupo, Available at: <https://www.halmed.hr/upl/lijekovi/SPC/Doksiciklin-Belupo-SPC.pdf>, Accessed February 2, 2021.
73. Medazol, Available at: https://www.halmed.hr/upl/lijekovi/SPC/Medazol-SPC_1.pdf, Accessed February 2, 2021.
74. Epivir, Available at: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/epivir-epar-product-information_hr.pdf, Accessed February 2, 2021.
75. Mycamine, Available at: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/mycamine-epar-product-information_hr.pdf, Accessed February 2, 2021.
76. Flukonazol Kabi, Available at: <https://www.halmed.hr/upl/lijekovi/SPC/Flukonazol-Kabi-SPC.pdf>, Accessed February 2, 2021.
77. Diflucan, Available at: https://www.halmed.hr/upl/lijekovi/SPC/Diflucan-50-mg-100-mg-SmPC_1.pdf, Accessed February 2, 2021.
78. Woodhead M, Blasi F, Ewig S, i sur; Joint Taskforce of the European Respiratory Society and European Society for Clinical Microbiology and Infectious Diseases. Guidelines for

- the management of adult lower respiratory tract infections--full version. *Clin Microbiol Infect.* 2011 Nov;17 (Suppl 6):E1-59.
79. Bauer MP, Kuijper EJ, van Dissel JT; European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID): treatment guidance document for *Clostridium difficile* infection (CDI). *Clin Microbiol Infect.* 2009 Dec;15(12):1067-79.
80. Debast SB, Bauer MP, Kuijper EJ; European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases: update of the treatment guidance document for *Clostridium difficile* infection. *Clin Microbiol Infect.* 2014 Mar;20 Suppl 2:1-26.
81. Cornely OA, Bassetti M, Calandra T, i sur; ESCMID Fungal Infection Study Group. ESCMID* guideline for the diagnosis and management of *Candida* diseases 2012: non-neutropenic adult patients. *Clin Microbiol Infect.* 2012 Dec;18 Suppl 7:19-37.
82. Woodhead M, Blasi F, Ewig S, i sur; European Respiratory Society; European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections. *Eur Respir J.* 2005 Dec;26(6):1138-80.
83. Pai MP, Lodise TP Jr. Oseltamivir and oseltamivir carboxylate pharmacokinetics in obese adults: dose modification for weight is not necessary. *Antimicrob Agents Chemother.* 2011 Dec;55(12):5640-5.
84. Chairat K, Jittamala P, Hanpithakpong W, i sur. Population pharmacokinetics of oseltamivir and oseltamivir carboxylate in obese and non-obese volunteers. *Br J Clin Pharmacol.* 2016 Jun;81(6):1103-12.

85. Lortholary O, Petrikos G, Akova M, i sur; ESCMID Fungal Infection Study Group. ESCMID* guideline for the diagnosis and management of Candida diseases 2012: patients with HIV infection or AIDS. Clin Microbiol Infect. 2012 Dec;18 Suppl 7:68-77.
86. Torres A, Niederman MS, Chastre J, i sur. International ERS/ESICM/ESCMID/ALAT guidelines for the management of hospital-acquired pneumonia and ventilator-associated pneumonia: Guidelines for the management of hospital-acquired pneumonia (HAP)/ventilator-associated pneumonia (VAP) of the European Respiratory Society (ERS), European Society of Intensive Care Medicine (ESICM), European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) and Asociación Latinoamericana del Tórax (ALAT). Eur Respir J. 2017 Sep 10;50(3):1700582.
87. Glynn JR, Moss PAH. Systematic analysis of infectious disease outcomes by age shows lowest severity in school-age children. Sci Data. 7, 329 (2020).
88. Porta A, Esposito S, Menson E. i sur. Off-label antibiotic use in children in three European countries. Eur J Clin Pharmacol. 66, 919–927 (2010).
89. Medaxone, Available at: <https://www.halmed.hr/upl/lijekovi/SPC/Medaxone-SPC.pdf>, Accessed February 15, 2021.
90. Flukloksacilin Altamedics, Available at: https://www.halmed.hr/upl/lijekovi/SPC/Flukloksacilin-Altamedics-SPC_2.pdf, Accessed February 15, 2021.
91. Klavocin Bid, Available at: <https://www.halmed.hr/upl/lijekovi/SPC/Klavocin-Bid-SPC.pdf>, Accessed February 15, 2021.
92. Cefixim Alkaloid, Available at: <https://www.halmed.hr/upl/lijekovi/SPC/Cefixim-Alkaloid-prasak-za-oralnu-suspenziju-SPC.pdf>, Accessed February 15, 2021.
93. Archifar, Available at: <https://www.halmed.hr/upl/lijekovi/SPC/Archifar-prasak-za-otopinu-za-injekciju-ili-infuziju-SPC.pdf>, Accessed February 15, 2021.

94. Ertapenem AptaPharma, Available at: <https://www.halmed.hr/upl/lijekovi/SPC/Ertapenem-AptaPharma-SPC.pdf>, Accessed February 15, 2021.
95. Sumamed, Available at: https://www.halmed.hr/upl/lijekovi/SPC/Sumamed-SPC_3.pdf, Accessed February 15, 2021.
96. Klindamicin, Available at: https://www.halmed.hr/upl/lijekovi/SPC/SPC_UP-I-530-09-14-02-274.pdf, Accessed February 15, 2021.
97. Virolex, Available at: https://www.halmed.hr/upl/lijekovi/SPC/SPC_UP-I-530-09-14-02-209.pdf, Accessed February 15, 2021.
98. Valcyte, Available at: <https://www.halmed.hr/upl/lijekovi/SPC/Valcyte-SPC.pdf>, Accessed February 15, 2021.
99. van de Beek D, Cabellos C, Dzupova O, i sur; ESCMID Study Group for Infections of the Brain (ESGIB). ESCMID guideline: diagnosis and treatment of acute bacterial meningitis. Clin Microbiol Infect. 2016 May;22 Suppl 3:S37-62.
100. Lepur D. Liječenje i profilaksa infektivnih bolesti. Medicinska naklada, Zagreb; 2016, str. 76-84.
101. HALMED, Farmakovigilancija: Obveza prijavljivanja sumnji na nuspojave Available at: <https://www.halmed.hr/Farmakovigilancija/40-godina-spontanog-prijavljivanja-nuspojava-u-Hrvatskoj/Obveza-prijavljivanja-sumnji-na-nuspojave/>, Accessed October 7, 2021.

Popis oznaka, kratica i simbola

AIDS - engl. *Acquired Immunodeficiency Syndrome*, sindrom stečene imunodeficijencije

AML - antimikrobni lijek

AMR - antimikrobna rezistencija

ART - engl. *Antiretroviral Therapy*, antiretrovirusna terapija

ATK - Anatomsko-terapijsko-kemijska klasifikacija lijekova

BMI - engl. *Body mass index*, indeks tjelesne mase

CCR5 - kemokinski receptor CCR5

CDI - *Clostridioides difficile* infekcija

CHMP - engl. *Committee for Medicinal Products for Human Use*, Povjerenstvo za humane lijekove

CKD-EPI - engl. *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration*

CMV - citomegalovirus

CPA - centralna prijamna ambulanta

D - doza

DB - dnevna bolnica

DDA - engl. *Direct-acting antiviral agents (DAAs)*, direktno djelujućih antivirusni lijekovi

DDD - Definirana dnevna doza

DDD/TSD - Definirana dnevna doza/1000 stanovnika/dan

ECDC - engl. *European Centre for Disease Prevention and Control*, Europski centar za prevenciju i kontrolu bolesti

EMA - engl. *European Medicines Agency*, Europska agencija za lijekove

ESCMID - engl. *European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*, Europsko društvo kliničke mikrobiologije i infektologije

FD - farmakodinamika

FDA - engl. *US Food and Drug Administration*

FK - farmakokinetika

HAI - engl. *Healthcare-associated infections*, infekcije povezane sa zdravstvenom skrbi

HALMED - Hrvatska agencija za lijekove i medicinske proizvode

HBV - Hepatitis B

HCV - Hepatitis C

HIV - engl. *Human Immunodeficiency Virus*, virus ljudske imunodeficijencije

HSV - Herplex simplex virus

HZJZ - Hrvatski zavod za javno zdravstvo

I - indikacija

IE - infektivni endokarditis

INSTI - engl. *Integrase Strand Transfer Inhibitor*, inhibitor integraze

ISKRA - Interdisciplinarna sekcija za kontrolu rezistencije na antibiotike

IQR - engl. *Interquartile range*, interkvartilni raspon

KZIB - Klinika za infektivne bolesti

MDRD - engl. *Modification of Diet in Renal Disease*,

MIK - minimalna inhibitorna koncentracija

MBK - minimalna baktericidna koncentracija

MKB-10 - Međunarodna klasifikacija bolesti i srodnih zdravstvenih problema

NNRTI - engl. *Non-Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor*, nenukleozidni inhibitor
reverzne transkriptaze

NP - nije primjenjivo

NRTI - engl. *Nucleoside/Nucleotide Reverse Transcriptase Inhibitor*, nukleozidni/nukleotidni inhibitor reverzne transkriptaze

PABA - *para*-aminobenzojeva kiselina

PAE - postantibiotski učinak

PCP - *Pneumocystis jiroveci* pneumonija

PI - engl. *Protease Inhibitor*, inhibitor proteaze

PIL - engl. *Package leaflet*, uputa o lijeku

POP - populacija

PP - put primjene

PPS - engl. *Point Prevalence Study*, istraživanje trenutačne prevalencije

RD - režim doziranja

RSV - Respiratorni sincicijski virus

SmPC - engl. *Summary of Product Characteristics*, sažetak opisa svojstava lijeka

VAP- engl. *ventilator-associated pneumonia*, pneumonija uzrokovana mehaničkom ventilacijom

VZV - Varicella zoster virus

Prilozi

Istraživač: Iva Matković, mag. pharm. spec. kliničke farmacije

Mentor: doc. dr. sc. Marija Santini, dr. med.

Klinika za infektivne bolesti "Dr. Fran Mihaljević"

Mirogojska 8

10000 Zagreb

Istraživanje trenutne prevalencije (Point Prevalence Study - PPS)
primjene antimikrobnih lijekova (AML-ova)

Obrazac 1. Podaci o zavodu/odjelu i bolesniku

Naziv zavoda/odjela: _____

Specijalnost odjela: ID PED ID MED ID PED ICU ID MED ICU ID PED/DH

Ukupan broj kreveta na odjelu:

Matični broj pacijenta _____ Datum hospitalizacije _____

Spol _____ Dob* _____

*Do 1 godine u mjesecima, >1 godine u godinama

Tjelesna masa _____ kg Neonatus - porođajna tjelesna masa _____ grama

Tjelesna visina _____ cm BMI _____ kg/m²

Child-Pugh skupina _____ Kreatinin _____ μmol/L _____

Pacijent je na antimikrobnoj terapiji DA NE

Antimikrobna terapija profilaksa empirijska ciljana

McCabe procjena opterećenja komorbiditetima (težine predležćih kroničnih bolesti i zdravstvenih stanja)

- a. ne postoji kronična bolest
- b. bolest koja nije smrtonosna (očekivano preživljenje više od 5 godina - npr. dijabetes, kronične gastrointestinalne i genitourinarne bolesti, HIV, HCV, HBV...)
- c. bolest koja je u konačnici smrtonosna (očekivano preživljenje od 1 - 4 godine - npr. dijabetes s potrebom za amputacijom, Alzheimerova bolest, kronične leukemije, mijelomi, limfomi, metastatski karcinom, završni stadij kronične bubrežne bolesti...)
- d. bolest koja vrlo brzo dovodi do smrtnog ishoda (očekivano preživljenje ispod godine dana - npr. završni stadij hematoloških maligniteta, završni stadij jetrene bolesti, srčano zatajenje s EF<25%, multiorgansko zatajenje u jedinici intenzivnog lijećenja...)
- e. nepoznato

Invazivni zahvati:

Centralni venski kateter	DA	NE	trajanje _____
Periferni venski kateter	DA	NE	trajanje _____
Urinarni kateter	DA	NE	trajanje _____
Intubacija	DA	NE	trajanje _____
Mehanička ventilacija	DA	NE	trajanje _____

Datum prikupljanja podataka: _____ Ispitivač: _____

Istraživač: Iva Matković, mag. pharm. spec. kliničke farmacije

Mentor: doc. dr. sc. Marija Santini, dr. med.

Klinika za infektivne bolesti "Dr. Fran Mihaljević"

Mirogojska 8

10000 Zagreb

Istraživanje trenutne prevalencije (Point Prevalence Study - PPS)
primjene antimikrobnih lijekova (AML-ova)

Obrazac 2. Podaci o AML

Naziv zavoda/odjela: _____ Matični broj pacijenta: _____

Antimikrobna terapija na datum _____

Lijek (generički, zaštićeni naziv, oblik i jačina)					
Put primjene ¹					
Jedinična doza (u mg, g ili IU)					
Režim doziranja/dan					
Indikacija ² (liječenje ili profilaksa)					
Dijagnoza (mjesto infekcije) ³					
Datum početka liječenja trenutnim antimikrobnim lijekom ⁴					
Off-label DA/NE ⁵					
Štetni događaj/nuspojava DA/NE ⁶					

Upute za popunjavanje obrasca

¹Put primjene: IV - intravenski, IM - intramuskularno, O - oralno, R - rektalno, I - inhalacija

²Indikacija za primjenu antimikrobnog lijeka:

- a) liječenje: CI - infekcija iz opće populacije; LI - infekcija stečena u ustanovi s dugotrajnim boravkom; HI - infekcija stečena u ustanovi za akutno liječenje
- b) kirurška profilaksa: SP1 - 1 doza; SP2 - jedan dan, SP3 - dulje od 1 dan
- c) medicinska profilaksa - MP
- d) ostale indikacije - O (npr. eritromicin kao prokinetik)
- e) nepoznata indikacija/razlog - UI
- f) nedostupna informacija/nedostaje - UNK

³ Ako se antimikrobni lijek koristi u svrhu liječenja, ispuniti polje "dijagnoza" tj. mjesto/ishodište infekcije prema klasifikaciji:

- a) infekcije središnjeg živčanog sustava
- b) infekcije gornjih dišnih puteva
- c) infekcije donjih dišnih puteva
- d) infekcije gastrointestinalnog sustava
- e) infekcije urinarnog sustava
- f) infekcije genitalnog sustava
- g) infekcije kože i potkožnog tkiva
- h) endokarditis i/ili druga vaskularna žarišta
- i) ostalo
- j) nepoznato

(kao pomoć može poslužiti i dokument *Point prevalence survey of healthcare-associated infections and antimicrobial use in European acute care hospitals, protocol version 5.3.*) - u suprotnom označiti s N - neprimjenjivo.

⁴ Datum kada je bolesnik primio prvu dozu trenutno primjenjivanog AML-a; ako je to bilo pri primitku bilježi se datum hospitalizacije na aktualni odjel

⁵ Ako DA: D - doza RD - režim doziranja I - indikacija PP - put primjene POP - populacija

⁶ Ako DA navesti koji štetni događaj/nuspojava iz kategorija

- a) poremećaji probavnog sustava
- b) poremećaji kože i potkožnog tkiva
- c) poremećaji krvi i limfnog sustava
- d) infekcije i infestacije
- e) poremećaji imunološkog sustava
- f) poremećaji bubrega i mokraćnog sustava
- g) reakcija na mjestu primjene
- h) ostalo

Datum prikupljanja podataka: _____ Ispitivač: _____

Istraživač: Iva Matković, mag. pharm. spec. kliničke farmacije

Mentor: doc. dr. sc. Marija Santini, dr. med.

Klinika za infektivne bolesti "Dr. Fran Mihaljević"

Mirogojska 8

10000 Zagreb

Istraživanje trenutne prevalencije (Point Prevalence Study - PPS)

primjene antimikrobnih lijekova (AML-ova)

Obrazac 3. Dodatni podaci o farmakoterapiji

Naziv zavoda/odjela: _____

Farmakoterapija na datum: _____

Matični broj pacijenta: _____

Dijagnoze iz med.dokumentacije:

Lijek (generički i/ili zaštićeni naziv)	Oblik, jačina i pakiranje	Put primjene ¹	Indikacija	Režim doziranja/dan

Upute za popunjavanje obrasca

¹Put primjene: IV - intravenski, IM - intramuskularno, O - oralno, R - rektalno, I - inhalacija

Datum prikupljanja podataka: _____ Ispitivač: _____