



# ANTIBIOTIČNA ZAŠČITA V KIRURGIJI - KAKO JO PREDPISUJEMO

**Raziskovalna naloga**

**Matej Žnidarič**

**Maribor, 2019**





# ANTIBIOTIČNA ZAŠČITA V KIRURGIJI - KAKO JO PREDPISUJEMO

**Raziskovalna naloga**

**Matej Žnidarič**

**Maribor, 2019**

»Delo je pripravljeno v skladu s Pravilnikom o častnih nazivih, nagradah, priznanjih in pohvalah Medicinske fakultete Univerze v Mariboru pod mentorstvom doc. dr. Nine Gorišek Miksić in izr. prof. dr. Matjaža Vogrina, dr. med.«.

## **IZVLEČEK**

### **Namen**

Namen raziskave je ugotoviti, kakšna priporočila za PAZ uporabljajo pri bolnikih, zdravljenih na Oddelku za ortopedijo, Oddelku za urologijo in Oddelku za perinatologijo Univerzitetnega kliničnega centra Maribor (UKC-MB), pri treh vrstah načrtovanih kirurških posegov (načrtovana vstavitev kolčne endoproteze, načrtovana radikalna resekcija prostate in načrtovani carski rez) in kako zdravniki upoštevajo priporočila za PAZ. Prav tako je namen naloge ugotoviti ali spodbudni ukrepi (predavanje o pravilnem izvajanju PAZ in izdelava žepnega kartončka - opomnika) vplivajo na izboljšanje ustreznega predpisovanja PAZ.

### **Hipoteze**

Menimo, da se PAZ ne predpisuje skladno s priporočili. Menimo, da spodbudni ukrepi (izobraževanje zdravstvenega osebja glede pravilnega predpisovanja PAZ) izboljšajo ustreznost predpisovanja PAZ.

### **Metode**

Najprej smo opravili opazovalno raziskavo, kjer smo raziskali vsakdanjo prakso uporabe PAZ pri izbranih kirurških posegih na Oddelku za ortopedijo, Oddelku za urologijo in Oddelku za perinatologijo UKC-MB in sicer pri operaciji načrtovane vstavitve kolčne endoproteze (30 posegov), načrtovane radikalne resekcije prostate (30 posegov) in načrtovanega carskega reza (30 posegov). Preučili smo skladnost predpisovanja PAZ glede na 5 kategorij: ustrezna indikacija, ustrezen izbor antibiotika, ustrezen odmerek, ustrezno trajanje zaščite (število odmerkov), ustrezen čas aplikacije antibiotika pred posegom. Raziskavo smo nadgradili z opazovalno intervencijsko raziskavo, kjer smo, po opravljenem prvem delu, izvedli izobraževanje za zdravnike na vsakem od treh oddelkov o pomenu pravilnega predpisovanja PAZ, obnovili smo priporočila PAZ za izbrane posege ter izdelali žepne kartončke - opomnike o pravilnem izvajanju PAZ. Tri mesece po izvedeni intervenciji smo ponovili pregled ustreznosti predpisovanja PAZ pri vseh 3 skupinah posegov. Ponovno smo ocenili ustreznost predpisovanja PAZ za izbrane posege po naštetih kategorijah in celokupno (upoštevaje vseh 5 kategorij) ter ocenili izboljšanje predpisovanja po izvedeni intervenciji. Zbrane podatke smo obdelali s pomočjo statističnega računalniškega programa SPSS verzija 24. Izvedli smo opisno statistično analizo in Hi-kvadrat test enakih verjetnosti, ki

preverja število pravilno izvedene PAZ pred in po intervenciji ter na podlagi tega določi statistične korelacije.

## **Rezultati**

V raziskavi smo ugotovili, da se na izbranih treh oddelkih (Oddelk za ortopedijo, Oddelk za urologijo, Oddelk za perinatologijo) v celoti držijo (glede na vse opazovane kategorije) priporočil za izvajanje PAZ v 6,7 %, 50% in 70%. Glede na posamezne kategorije najpogosteje upoštevajo pravilno indikacijo, izbor in odmerik antibiotika, medtem ko smo ugotovili zelo velika odstopanja od priporočil pri številu odmerkov po posegu in času aplikacije antibiotika pred posegom. Oddelki so se med seboj zelo razlikovali tudi glede skladnosti predpisovanja PAZ.

Izvedena intervencija je statistično pomembno izboljšala ustreznost predpisovanja PAZ; učinkovitost intervencije je bila največja na Oddelku za ortopedijo, kjer se je ustreznost izvajanja PAZ v celoti statistično pomembno izboljšala (iz 6,7 na 46,7 %;  $p = 0,003$ ), predvsem na račun izboljšanja časa ustrezne aplikacije antibiotika ( $p = 0,000$ ;  $p < 0,05$ ). Na Oddelku za perinatologijo smo prav tako opazili izboljšanje celokupne ustreznosti predpisovanja (iz 70% na 90%), ob že tako dobrem upoštevanju priporočil za PAZ. Na Oddelku za urologijo je bilo v drugem delu raziskave zbranih manj kirurških popisov od načrtovanih (zaradi manj opravljenih posegov), vendar smo kljub temu opazili trend izboljšanja ustreznosti predpisovanja PAZ.

## **Zaključki**

Rezultati raziskave predpisovanja PAZ so pokazali odstopanja od priporočil za izvajanje PAZ v UKC-MB. Izpeljana intervencija (predavanje in žepni kartončki) je statistično pomembno izboljšala ustreznost predpisovanja PAZ. Menimo, da je glede na rezultate smiselno v rutinsko delo vključiti redna izobraževanja predpisovalcev PAZ o načinu izvajanja ustrezne PAZ ter redno nadzorovati izvajanje PAZ s povratno informacijo predpisovalcem, saj lahko tako z enostavnimi ukrepi pomembno izboljšamo predpisovanje PAZ in izboljšamo kakovost obravnave bolnikov.

**Ključne besede:** Perioperativna antibiotična zaščita, kirurgija, intervencija, ortopedija, urologija, perinatologija

## **ABSTRACT**

### **Purpose**

The purpose of the research is to study the surgeons' compliance with the recommendations for perioperative antibiotic prophylaxis (PAP) at the Department of Orthopedics, Department of Urology and the Department of Perinatology of the University Clinical Center Maribor (UKC-MB). The research was conducted in order to find out the adherence to the PAP before elective total hip arthroplasty, elective radical prostatectomy and elective caesarean section. After an intervention in the form of a short lecture and after the preparation of pocket recommendations, we identified possible improvements in the appropriate prescription of PAP.

### **Hypothesis**

We hypothesise that PAP is not prescribed in accordance with the recommendations and that the intervention improves the surgeons' compliance with the recommendations for PAP.

### **Methods**

For the purpose of our research, we first conducted a retrospective empirical study to investigate the daily practice of prescribing PAP in three types of elective surgeries at the Department of Orthopedics (30 total hip arthroplasties), Department of Urology (radical prostatectomies) and the Department of Perinatology (elective caesarean sections) at the UKC-MB. Afterwards, we conducted the observational intervention, where we organised a short lecture and prepared pocket recommendations for surgical staff. Three months after the intervention, we revisited the surgical records. From the obtained data, we reassessed the percentage of the correct PAP in general and by individual categories («Indication«, »Antibiotic selection«, »Dose«, »Duration«, »Time of application« and »The completely appropriate PAP«). Then we evaluated the possible improvement of compliance after the implementation of two incentive interventions. The collected data was analysed using the statistical computer program SPSS version 24. We performed descriptive statistical analysis and Hi-square test of equal probabilities, which tests the number of correctly performed PAP before and after the intervention and determines statistical correlations on the basis of this.

## Results

The results of our study show that the complete compliance with the PAP recommendations at the Department of Orthopedics, Department of Perinatology and the Department of Urology is 6.7, 70.0 and 3.3%, respectively. We observed major deviations from the recommended guideline in appropriate PAP timing (before incision) and in appropriate duration of PAP; whereas indication, antibiotic selection and the dosage were mostly appropriate. The implemented intervention significantly improved the appropriate PAP prescription; the effectiveness of the intervention was the highest at the Department of Orthopedics, where the adequacy of the correct administration of PAP improved significantly (from 6.7 to 46.7%;  $p = 0.003$ ). According to the individual categories, the timing of appropriate antibiotic administration improved statistically significantly ( $p = 0.000$ ;  $p < 0.05$ ). The Perinatology Department also noted an improvement in overall prescribing adequacy (from 70% to 90%). At the Department of Urology there were not enough collected surgical records after the intervention, although we observed a trend towards better compliance with PAP prescription.

## Conclusion

Our study supports the importance of education about appropriate PAP prescription. The performed intervention significantly improved the compliance with PAP, especially among orthopedic surgeons and a trend towards better compliance with PAP guidelines at the Department of Perinatology and the Department of Urology were observed. This was the first study of the impact of an intervention on improving the compliance of PAP in Slovenia. We believe the results support the importance of regular hospital education of surgical staff about the appropriate PAP prescription, since simple measures can significantly improve the correct prescription of PAP and improve the quality of patient care.

**Keywords:** Perioperative antibiotic prophylaxis, surgery, intervention, orthopedics, urology, perinatology

## KAZALO VSEBINE

<b>1. UVOD</b> .....	8
1.1. Osnovna delitev in pojavnost okužb kirurških ran v Evropi in Združenih državah Amerike .....	8
1.2. Delitev dejavnikov tveganja za okužbo kirurške rane.....	10
1.2.1. Bolnikovi dejavniki tveganja za okužbo kirurške rane.....	10
1.2.2. Perioperativni dejavniki tveganja okužb kirurške rane .....	11
1.3. Perioperativna antibiotična zaščita v kirurgiji .....	13
1.3.1. Indikacije za uvedbo perioperativne antibiotične zaščite .....	13
1.3.2. Izbira antibiotika in čas aplikacije ustreznega antibiotika .....	14
1.3.3. Odmerjanje antibiotikov in trajanje perioperativne antibiotične zaščite. 15	
1.3.4. Stranski učinki in kontraindikacije prejemanja perioperativne antibiotične zaščite .....	16
1.4. Perioperativna antibiotična zaščita v ortopediji.....	16
1.5. Perioperativna antibiotična zaščita v urologiji.....	18
1.6. Perioperativna antibiotična zaščita v perinatologiji .....	19
1.7. Izboljšave na področju doslednosti perioperativne antibiotične zaščite .....	21
<b>2. METODE IN SREDSTVA</b> .....	23
<b>3. REZULTATI</b> .....	25
3.1. Število pregledanih popisov po oddelkih .....	25
3.2. Opisna statistika kirurških zapisnikov na Oddelku za ortopedijo pred in po intervenciji .....	25
3.3. Opisna statistika kirurških zapisnikov na Oddelku za perinatologijo pred in po intervenciji .....	27
3.4. Opisna statistika kirurških zapisnikov na Oddelku za urologijo pred in po intervenciji .....	29
3.5.1. Oddelek za ortopedijo .....	30
3.5.2. Oddelek za urologijo .....	31
3.5.3. Oddelek za perinatologijo .....	31
<b>4. RAZPRAVA</b> .....	33
<b>5. LITERATURA</b> .....	39
<b>6. ZAHVALA</b> .....	45



## KAZALO TABEL

Tabela 1 Pomembnejši ukrepi, ki vplivajo na zmanjšanje števila OKR glede na priporočila britanskega združenja NICE in ameriškega združenja SHEA/IDSA .....	12
Tabela 2 Priporočila za PAZ pri vstavitvi endoproteze v UKC Maribor; iv - intavenozno, TT - telesna teža .....	17
Tabela 3 Priporočena PAZ pri uroloških posegih UKC Maribor; BHP - benigna hiperplazija prostate, TURB - transuretralna resekcija tumorja mehurja .....	19
Tabela 4. Priporočena PAZ na Oddelku za perinatologijo UKC Maribor .....	20
Tabela 5 Število pregledanih popisov pred in po intervenciji, .....	25
Tabela 6 Prikaz deleža ustrezno predpisane PAZ za načrtovano vstavitvijo kolčne endoproteze pred intervencijo .....	26
Tabela 7 Prikaz deleža ustrezno predpisane PAZ za načrtovano vstavitvijo kolčne endoproteze po intervenciji .....	26
Tabela 8 Prikaz deleža ustrezno predpisane PAZ za načrtovani carski rez pred intervencijo .....	27
Tabela 9 Prikaz deleža ustrezno predpisane PAZ za načrtovani carski rez po intervenciji .....	28
Tabela 10 Prikaz deleža ustrezno predpisane PAZ za radikalno resekcijo prostate pred intervencijo .....	29
Tabela 11 Prikaz deleža ustrezno predpisane PAZ za radikalno resekcijo prostate po intervenciji.....	29
Tabela 12 Primerjava skladnosti predpisovanja PAZ na Oddelku za ortopedijo glede na uveljavljene smernice pred in po intervenciji .....	31
Tabela 13 Primerjava skladnosti predpisovanja PAZ glede na uveljavljene smernice pred in po intervenciji na Oddelku za perinatologijo pred in po intervenciji .....	32

## KAZALO GRAFOV

Graf 1 Stolpični prikaz deleža ustrezne PAZ pred in po intervenciji na Oddelku za ortopedijo .....	27
Graf 2 Stolpični prikaz deleža ustrezne PAZ pred in po intervenciji na Oddelku za perinatologijo.....	28
Graf 3 Stolpični prikaz deleža ustrezne PAZ pred in po intervenciji na Oddelku za urologijo .....	30

## 1. UVOD

Skozi celotno svetovno zgodovino je bila pojavnost vseh okužb pomembno gonilo izboljšav medicinske oskrbe. Kljub skoraj dvema stoletjema medicinskega napredka ostajajo okužbe kirurške rane (OKR) eden pomembnejših vzrokov bolnišnične obolevnosti in smrtnosti (1). OKR so eden najpogostejših zapletov po kirurških posegih in predstavljajo 17% vseh okužb pridobljenih v bolnišničnem okolju (2). Bolnišnične okužbe (BO) so okužbe, ki jih povezujemo z zdravstveno oskrbo v bolnišnici in jih lahko preprečimo oziroma zmanjšamo njihovo pojavnost z ustreznim programom preprečevanja in obvladovanja BO, ki je tudi zakonsko obvezen v vseh zdravstvenih zavodih v Sloveniji (3). BO so okužbe, do katerih pride med zdravstveno oskrbo v bolnišnici ali drugi zdravstveni ustanovi znotraj 48 ur po sprejemu bolnika ali znotraj 30 dneh zdravstvene oskrbe. V Združenih državah Amerike (ZDA) letno utrpi BO 1,7 milijona bolnikov, od tega jih več kot 98.000 umre zaradi zapletov BO (4). Na področju Evropske unije (EU) oboli po podatkih Evropskega centra za preprečevanje in obvladovanje bolezni (*angl.*: European Centre for Disease Prevention and Control - okr. ECDC) z BO letno 3,5 milijona Evropejcev v bolnišničnem okolju, od tega jih 2,5 milijona umre ali pa utrpi resne zaplete (5). Rezultati Evropske presečne raziskave bolnišničnih okužb iz leta 2017 so pokazali, da je prevalenca BO v Evropi med 5,4% in 7,8%; incidenca BO pa okoli 4,4%. Po najnovejših raziskavah je prevalenca BO v Sloveniji med 5,8% - 7,3%, incidenca BO v Sloveniji pa je v letu 2017 znašala 4,4% (6). V britanski raziskavi je bilo ugotovljeno, da OKR podaljša čas hospitalizacije od 3,3 pa vse do 21 dni, prav tako se znatno povečajo stroški zdravljenja v bolnišnični ustanovi (7).

### 1.1. Osnovna delitev in pojavnost okužb kirurških ran v Evropi in Združenih državah Amerike

Med okužbe kirurških ran (OKR) prištevamo okužbe, ki se pojavijo prvih 30 dni po operaciji in jih glede na obseg okuženega področja ter glede na dodatne kriterije razdelimo na:

- a. površinske okužbe,
- b. globoke okužbe in
- c. okužbe organa oziroma telesne votline.

- a. **Površinske okužbe** nastanejo v prvih 30 dneh po operativnem posegu in zajamejo le kožo in podkožno tkivo v predelu kirurške rane, prisoten pa je vsaj 1 od spodaj navedenih kriterijev:
- prisotnost gnojnega izcedka, mikrobiološka opredelitev povzročitelja iz površinske kirurške rane ali brez nje,
  - mikroorganizmi so bili osamljeni iz primarno sterilno odvzetega vzorca tekočine ali tkiva iz površinske kirurške rane,
  - prisoten je vsaj eden od naslednjih znakov ali simptomov okužbe: bolečina ali občutljivost, lokalizirana oteklina, rdečina ali toplota,
  - kirurg ali lečeči zdravnik postavi diagnozo površinske OKR (8).
- b. **Globoka okužba** nastane v 30 dneh po operativnem posegu, če ni vstavljen vsadek, ali v enem letu, če je vstavljen vsadek in je okužba videti povezana s kirurškim posegom ter zajema globoka mehka tkiva (npr. fascijo, mišično tkivo) v predelu kirurške rane. Prisoten je vsaj 1 od naslednjih kriterijev:
- gnojni izcedek iz globoke kirurške rane (vendar ne iz organov/telesnih votlin),
  - spontano odprtje globoke kirurške rane oziroma rano odpre kirurg, če ima bolnik vsaj enega od naslednjih znakov ali simptomov: povišana telesna temperatura ( $> 38^{\circ}\text{C}$ ), lokalizirana bolečina ali občutljivost,
  - absces ali drugi znaki okužbe globoke kirurške rane pri kliničnem pregledu, med ponovnim operativnim posegom ali s histopatološko ali slikovno preiskavo,
  - kirurg ali lečeči zdravnik postavi diagnozo globoke OKR (8).
- c. **Okužba organa oziroma telesne votline** nastane v 30 dneh po operativnem posegu, če ni vstavljen vsadek, ali v enem letu, če je vstavljen vsadek, in je videti povezana z operativnim posegom ter zajame katerikoli del telesa (organe ali telesne votline). Prisoten je vsaj 1 od naslednjih kriterijev:
- gnojni izcedek iz drenaže, vstavljene skozi vbodno rano v organ/telesno votlino,
  - patogeni mikroorganizmi so bili osamljeni iz sterilno odvzetega vzorca tekočine ali tkiva iz organa/telesne votline,

- absces ali drugi znaki okužbe, ki zajamejo organ/telesno votlino vidni ob kliničnem pregledu, med ponovnim operativnim posegom ali s histopatološko ali slikovno preiskavo,
- kirurg ali lečeči zdravnik postavi diagnozo okužbe organa/telesne votline (9).

ECDC ocenjuje, da BO dnevno prizadenejo 501/100.000 bolnikov, od tega je skoraj 30% primerov OKR. Prav tako so OKR povezane z daljšim postoperativnim okrevanjem in z dodatnimi kirurškimi posegi zaradi zdravljenja zapletov okužb (5,9). Rezultati epidemiološkega spremljanja OKR v slovenskih bolnišnicah za akutno oskrbo med leti 2013-2016 so pokazali, da je bila skupna ocenjena pojavnost OKR pred odpustom bolnikov, ki so imeli opravljen poseg holecistektomijo, 6,8 na 1000 bolniško oskrbnih dni (BOD) po operaciji; pri operaciji črevesa 24,8 na 1000 BOD in za artroplastiko kolka 2,6 na 1000 BOD po operaciji. V zaključku so avtorji slovenske raziskave navedli, da je potrebno v Sloveniji nujno razširiti evropsko standardizirano epidemiološko spremljanje OKR na vse slovenske bolnišnice in s tem prispevati k postopnem zmanjšanju deleža OKR (10). Prizadevanje ECDC-ja in evropskega protokola za nadzor OKR je standardizacija definicij, zbiranje podatkov pojavljanja okužb in izvajanje širšega nadzora nad BO ter s tem izboljšati raven in kvaliteto zdravstvene oskrbe (9).

## 1.2. Delitev dejavnikov tveganja za okužbo kirurške rane

Dejavnike tveganja za pojav OKR lahko razdelimo na bolnikove dejavnike in na predoperativne dejavnike. Slednje v nadaljevanju razdelimo na predoperativne, intraoperativne in postoperativne dejavnike (11).

### 1.2.1. Bolnikovi dejavniki tveganja za okužbo kirurške rane

Raziskave so odkrile številne dejavnike tveganja, ki so povezani z večjo pojavnostjo okužb kirurške rane (OKR). Trick et al. so ugotovili, da je povišana predoperativna koncentracija glukoze ( $> 11,1$  mmol/L) neodvisen dejavnik tveganja za OKR (12). Druga raziskava je prav tako potrdila povezavo med sladkorno boleznijo (SB) in povečano pojavnost OKR (13). Karim et al. so preučili 3000 kirurških ran v obdobju 10 dni po operaciji in prišli do zaključka, da je SB neodvisen dejavnik tveganja za OKR pri bolnikih, ki so se zdravili na oddelku splošne kirurgije (14). Nasprotno pa je tudi slabša prehranjenost kirurškega bolnika eden izmed dejavnikov tveganja za OKR. Novejša

raziskava 113 bolnikov je pokazala, da predoperativni prehranski status bolnika neodvisno vpliva na večjo pojavnost OKR po operaciji ( $p = 0,0018$ ), bolnikova nizka raven serumskega albumina (kazalec slabše prehranjenosti) pa je povezana z večjim tveganjem za zgodnjo OKR in večjo smrtnost znotraj 28 dni po operaciji (15). Obsežna raziskava, ki so jo izvedli Malone et al., je na vzorcu 5031 kirurških bolnikov pokazala povezavo med pred- in post operativno anemijo in večjim tveganjem za pojav OKR. Slednje avtorji povezujejo z dejstvom, da slabokrvni bolniki prejmejo več krvnih transfuzij, ki povečajo tveganje za pojav OKR. Prav tako so v isti raziskavi prišli do zaključkov, da sta bolnikova izguba telesne teže 6 mesecev pred operacijo in prisotnost ascitesa neodvisna dejavnika tveganja za pojav OKR (16).

V preglednem članku so Korol et al. predstavili še številne dejavnike tveganja za OKR. Med njimi so bili zelo pomembni: višja bolnikova starost, spol, številne pridružene bolezni, povečan indeks telesne mase (ITM), slabša telesna zmogljivost, kajenje, rakava obolenja, okužba na drugih delih telesa, nosilstvo *Staphylococcus aureus* v nosu, ki zvišujejo bolnikovo tveganje za pojav OKR (17).

Zmanjševanje bolnikovih dejavnikov tveganja je učinkovito pri zmanjševanju tveganja za OKR in je smiselno že ob pripravi na poseg. Predoperativno zmanjševanje pojavnosti OKR mora zajemati ustrezni nadzor koncentracije glukoze pri sladkornih bolnikih, izboljšanje imunskega statusa (vloga zdravil, ki zavirajo imunski sistem) in kontrolo telesne teže ter stanja prehranjenosti. Druge strategije vključujejo tudi opustitev kajenja, prilagoditev odmerkov imunosupresivnih zdravil, kadar je možno. Tudi prekomerno uživanje alkoholnih pijač, intravensko uživanje nedovoljenih substanc in kronične bolezni posredno vplivajo na večjo pojavnost OKR (11).

### 1.2.2 Perioperativni dejavniki tveganja okužb kirurške rane

Za preprečevanje okužb kirurške rane (OKR) so pomembni tudi številni ukrepi pred kirurškim posegom, med njim in v postoperativnem obdobju. Veliko priporočil sloni predvsem na izkušnjah iz klinične prakse, manj je priporočil na podlagi kliničnih raziskav. Pomembna britanska organizacija (*angl.* National Institute for Health and Care excellence, okr. NICE) in ameriški združenji (SHEA/IDSA) sta v letu 2008 izdali povzetek nekaterih ukrepov, ki lahko pomembno vplivajo na zmanjševanje OKR. Izvleček ukrepov je prikazan v Tabeli 1 (18-20).

NICE*	SHEA/IDSA**
<p><b>Predoperativno obdobje:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- tuširanje bolnika in odstranjevanje dlak,</li> <li>- ustrezna oblačila bolnika in zdravstvenega osebja v operacijskem bloku,</li> <li>- gibanje v in izven operacijske dvorane,</li> <li>- kolonizacija nosnega prostora (brez rutinske uporabe mupirocina),</li> <li>- mehanska priprava črevesja (ni rutinsko priporočeno),</li> <li>- odstranitev bolnikovega nakita in nakita zdravstvenega osebja,</li> <li>- ustrezna predoperativna antibiotična zaščita.</li> </ul> <p><b>Intraoperativno obdobje:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- kirurško čiščenje rok,</li> <li>- sterilno pokrivanje operacijskega polja,</li> <li>- kirurška oblačila in rokavice,</li> <li>- antiseptična priprava kože in diatermija</li> <li>- bolnikova homeostaza (oksigenacija, normotermija, itd.),</li> <li>- pravilno izpiranje in prevez rane,</li> <li>- uporaba antiseptikov pred zaprtjem rane.</li> </ul> <p><b>Postoperativno obdobje</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- pravilno prevezovanje in oskrba rane</li> <li>- postoperativno čiščenje kirurške rane,</li> <li>- lokalna terapija (ni indicirana),</li> <li>- ustrezno antibiotično zdravljenje in lokalno zdravljenje v primeru OKR.</li> </ul> <p><b>Nega rane pod nadzorom specialistov za nego ran</b></p>	<p><b>Projekt izboljšanja kirurške oskrbe:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- ustrezno odstranjevanje las in dlak,</li> <li>- kontrola koncentracije glukoze v krvi,</li> <li>- vzdrževanje normotermije.</li> </ul> <p><b>Infrastruktura</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- izobraženo osebje,</li> <li>- dodatna izobraževanja.</li> </ul> <p><b>Računalniško vodena podpora odločanja z opomniki</b></p> <p><b>Protimikrobna zaščita</b></p> <p><b>Spremljanje napredka in izboljšav</b></p> <p><b>Določanje odgovornih oseb za izvajanje ukrepov</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- odgovornost vseh zdravstvenih delavcev v procesu zdravljenja bolnika,</li> <li>- vodja oddelka odgovoren za podporo osebju.</li> </ul> <p>Izogibanje rutinski rabi vankomicina</p> <p><b>Predoperativno kopanje z klorheksidinom</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- v primeru kolonizacije z MRSA, dekolonizacija predoperativno</li> </ul>

Tabela 1 Pomembnejši ukrepi, ki vplivajo na zmanjšanje števila OKR glede na priporočila britanskega združenja NICE in ameriškega združenja SHEA/IDSA

\*NICE- National institute for Health and Care excellence

\*\*SHEA/IDSA - The Society for Healthcare Epidemiology of America / Infectious Diseases Society of America

### 1.3. Perioperativna antibiotična zaščita v kirurgiji

Med zelo pomembne ukrepe za zmanjšanje okužb kirurških ran (OKR) sodi tudi ustrezna perioperativna antibiotična zaščita (PAZ), s katero lahko preprečimo od 40% do 80% OKR. PAZ se je tako izkazala za učinkovito pri preprečevanju OKR, ker do večine OKR pride zaradi vnosa bakterij iz bolnikove flore ali okolice v času posega v predelu kirurške rane (18).

Antibiotična zaščita je tako eden ključnih ukrepov za zmanjšanje števila OKR in s tem tudi obolevnosti in umrljivosti po kirurških posegih zaradi okužb. Za PAZ se odločimo, kadar gre za tvegane kirurške posege, kjer je verjetnost OKR velika. Prav tako se zanjo odločimo takrat, kadar je verjetnost okužbe majhna, posledice okužb pa so lahko zelo hude (19). V obsežni raziskavi, v katero je bilo vključenih 21 metaanaliz randomiziranih kontrolnih študij s skupno 48909 bolnikov, so Bowater et al. prišli do zaključka, da je PAZ, ne glede na vrsto kirurškega posega, znatno znižala delež vseh OKR v bolnišničnem okolju. Na podlagi rezultatov raziskave se sklepa, da je skoraj 80% vseh OKR možno preprečiti z ustrezno PAZ (20). Obstaja še mnogo drugih dokazov o učinkovitosti ustrezne PAZ v kirurgiji pri preprečevanju OKR. Študija iz leta 2008 je pokazala, da je pri celotni menjavi kolčnega in kolenskega sklepa ustrezna PAZ zmanjšala tveganje za nastanek OKR za kar 80% v primerjavi z bolniki, ki niso prejeli PAZ (21).

Pri uvedbi PAZ moramo upoštevati 5 ključnih točk:

- pravilna indikacija za PAZ, saj vsi posegi ne potrebujejo antibiotične zaščite;
- pravilen izbor antibiotika,
- pravilen odmerek antibiotika,
- pravilen čas aplikacije in
- pravilno trajanje PAZ (22).

#### 1.3.1. Indikacije za uvedbo perioperativne antibiotične zaščite

Perioperativna antibiotična zaščita (PAZ) je definirana kot enkratna aplikacija antibiotika pred načrtovanim kirurškim posegom ali v izjemnih primerih tudi med njim z namenom zmanjšanja tveganja za nastanek OKR (23). Čeprav predstavlja vsak kirurški poseg tveganje za OKR, se moramo zavedati, da mora korist PAZ odtehtati tveganje neželenih učinkov uporabe antibiotikov, kot so alergične reakcije, pojav odpornih bakterij pri bolniku in v bolnišničnem okolju, sprememba bolnikove

mikrobiote, pojav driske, povezane z antibiotiki oz. pojav driske povzročene z bakterijo *Clostridioides difficile* (24, 25). Kirurške rane lahko razdelimo glede na nevarnost za razvoj okužbe na čiste, čiste - kontaminirane, kontaminirane in umazane (septične). Čiste rane opredelimo kot ne-poškodbene, kjer ne pride do odpiranja votlih sistemov in se poseg izvaja po aseptičnih načelih. Čiste rane načeloma ne potrebujejo PAZ, razen kadar gre za posege, kjer so posledice OKR hude (vstavev umetnega materiala - srčne zaklopke, sklepne proteze izd). O čistih - kontaminiranih ranah govorimo pri operacijah, kjer vstopamo preko sluznice prebavil, sečil ali dihal brez večje kontaminacije. Kontaminirane rane so poškodbene in nastanejo pri večji kontaminaciji operativnega polja z vsebino iz prebavil, dihal, sečil ali spolovil. O umazanih/okuženih ranah govorimo, ko poteka kirurški poseg v gnojnem žarišču. Pri teh posegih ne govorimo o PAZ, ampak o zdravljenju (26).

Perioperativna antibiotična zaščita (PAZ) ni potrebna pri čistih posegih brez vstavitve vsadkov. Posegi, kjer pa je indicirana PAZ so:

- posegi, kjer je tveganje OKR veliko (čiste kontaminirane rane in kontaminirane rane),
- posegi, kjer je posledica okužbe posebno huda,
- pri vseh operacijah, kjer vstavimo umetni material.

V splošnem je malo dokazov, ki podpirajo učinkovitost administracije PAZ pri manjših operacijah. Zdravstveno osebje se mora držati načel, da se sme ustrezna PAZ uvesti izključno v primeru ustrezne indikacije.

### 1.3.2. Izbira antibiotika in čas aplikacije ustreznega antibiotika

Za namene ustrezne PAZ je potrebno izbrati antibiotik, ki ima zadovoljiv razpolovni čas in dobro prehaja skozi tkiva ter ima primeren spekter delovanja, v tkivu doseže zadostne koncentracije in ima manjšo verjetnost razvoja odpornosti pri bakterijah (24).

Pri čistih ranah najpogosteje izberemo cefazolin, cefalosporin 1. generacije. Pri bolnikih, ki so kolonizirani s proti meticilinu odpornim *Staphylococcus aureusom* (okr. MRSA), pa običajno izberemo vankomicin. Spekter učinkovanja cefazolina zajema tako stafilokoke, kot tudi streptokoke in nekatere po Gramu negativne bakterije. Rutinska raba vankomicina pri vseh bolnikih se ne priporoča, ker je slabše učinkovit pri preprečevanju OKR pri običajnih povzročiteljih v primerjavi s cefazolinom. Vankomicin



izberemo pri bolnikih, ki so kolonizirani z MRSA, pri hudi preobčutljivosti na beta-laktamske antibiotike, ali pa če se srečujemo z lokalnimi izbruhi OKR z MRSA ali z meticilin odpornimi bakterijami *Staphylococcus epidermidis* (MRSE) na bolnišničnih oddelkih (npr. kardiokirurgija, ortopedija) (7).

Večino antibiotikov uvedemo intravenozno (IV). Čas uvedbe PAZ naj bi bil 30 do 60 minut pred kirurško incizijo. Izjemi sta antibiotika vankomicin in levofloksacin, ki ju je potrebno uvesti 120 minut pred izvedeno kirurško incizijo. Če bolnik že jemlje antibiotike zaradi obstoječe okužbe na drugih mestih, je potrebno uvesti dodatno dozo antibiotika v času 60 minut pred incizijo. Če bolnik že prejema vankomicin in ima ledvično odpoved, je boljša predoperativna izbira antibiotika cefazolin namesto dodatne doze vankomicina (27). V kolikor bolnik prejema vankomicin, ga je potrebno uvesti v obliki daljše infuzije ter paziti, da je infuzija zaključena znotraj 1 ure pred izvedbo kirurške incizije. V primeru operacij v trebušni votlini uporabljamo za PAZ metronidazol in gentamicin, saj z njima delujemo na anaerobe in po Gramu negativne bakterije (22).

Idealen antibiotik je takšen, ki prepreči OKR, zmanjša obolevnost in smrtnost zaradi OKR, je brez neželenih učinkov, ne vpliva na bakterijsko floro bolnika ali bakterijsko floro bolnišničnega okolja in skrajša trajanje in stroške oskrbe v bolnišničnem okolju (24).

### 1.3.3. Odmerjanje antibiotikov in trajanje perioperativne antibiotične zaščite

Odmerki antibiotikov, ki jih za PAZ uporabimo pri odraslih bolnikih, so običajno standardizirani in niso določeni glede na telesno težo. Na ta način zmanjšamo verjetnost napak pri izračunavanju ustreznega odmerka. Za razliko od odraslih pa PAZ pri otrocih odmerjamo glede na telesno težo. Večinoma zadostuje en odmerek antibiotika, dodatni odmerek antibiotika prejme bolnik v primeru daljšega kirurškega posega, kadar poseg traja dlje, kot je razpolovna doba antibiotika. To je v primeru cefazolina po 4 urah, oziroma kadar je izguba krvi med posegom večja od 1500 ml. Za antibiotike z daljšo razpolovno dobo ni potrebno ponavljati odmerkov. V primeru, če se okužba kirurške rane (OKR) ni pojavila, moramo prenehati z dajanjem profilaktičnih antibiotikov znotraj 24 ur. Pri težjih bolnikih je potrebno prilagoditi odmerek cefazolina, vankomicina in gentamicina. Bolnik težji od 120kg bi naj prejel 3g IV cefazolina. Vankomicin se odmerja 15mg/kg, gentamicin pa 5mg/kg. Odmerek gentamicina pri bolnikih, ki za 20% presegajo svojo idealno maso izračunamo tako, da

odmerku idealne telesne mase dodamo 40% razliko med dejansko in idealno telesno maso (22). Odmerek PAZ, ki ga uporabljamo v pediatrični kirurgiji, ne sme preseči odmerka, ki ga uporabimo pri odraslem bolniku (23).

Običajno za večino posegov zadostuje enkratni odmerek antibiotika pred posegom, izjemoma podaljšamo trajanje PAZ, vendar ne dlje kot 24 h (pri operacijah na srcu in pri ortopedskih operacijah). Umazane rane in okužene rane ne potrebujejo zaščite, saj v tem primeru govorimo o zdravljenju. Pri slednjih bolnikih moramo upoštevati ustrezen čas in vrsto antibiotičnega zdravljenja okužbe (22).

#### 1.3.4. Stranski učinki in kontraindikacije prejetanja perioperativne antibiotične zaščite

Ustrezno in skrbno odmerjanje antibiotikov je ključnega pomena, kajti vsaka uporaba antibiotikov spremeni bolnikovo in bolnišnično bakterijsko floro, ki lahko vodi do nastanka odpornosti in kasnejše kolonizacije z odpornimi bakterijami ter do okužb s *Clostridioides difficile*. Skrbna uporaba vankomicina lahko zmanjša tveganje za pojav proti vankomicinu odpornih enterokokov (VRE) (23).

Ker so betalaktamski antibiotiki pogosto predpisani za perioperativno antibiotično zaščito (PAZ), je potrebno poznati kontraindikacije za predpisovanje betalaktamskih antibiotikov. Najpogostejša kontraindikacija je alergija. Če ima bolnik IgE posredovano alergijo tipa 1 na penicilin, se je potrebno strogo izogibati uporabi penicilinov in cefalosporinov. Cefalosporini so varni pri bolnikih, ki nimajo alergijske reakcije tipa 1 ali ekfoliativnega dermatitisa (Stevens -Johnsonov sindrom in toksična epidermalna nekroliza). Dobra bolnikova anamneza pred uvedbo PAZ je ključna pri ugotavljanju morebitnih alergij na antibiotike (23).

#### 1.4. Perioperativna antibiotična zaščita v ortopediji

V ZDA so v letu 2011 opravili 1,2 milijona operacij vstavitve kolčnih protez (VKP), od tega je bila več kot polovica primarnih VKP. Raziskava iz leta 2015 je pokazala, da največ operacij VKP izvedejo v Švici in sicer 308 posegov na 100.000 prebivalcev. V Sloveniji pa so leta 2015 opravili 173 posegov VKP na 100.000 prebivalcev (28). Okužba je najpogostejša indikacija za revizijo po vstavitvi proteze kolenskega sklepa (VPKS) in tretji najpogostejši vzrok revizije pri bolnikih s kolčno protezo. Predvidevajo, da se bo tveganje za OKR po kolenski in kolčni artroplastiki do leta 2030 povečalo iz 2,18% na 6,8% pri kolenski in na 6,5% pri kolčni artroplastiki. Razlog za povečanje deleža OKR

lahko pripišemo izsledkom obsežne raziskave, v kateri avtorji navajajo, da se bo do leta 2030 potreba po VKP povečala za kar 174%, potreba po VPKS pa za 673% (29), hkrati pa bo med njimi več starejših, polimorbidnih bolnikov, z večjim tveganjem za OKR. Z naraščanjem števila OKR se znatno povečujejo skupni stroški zdravljenja (30). Perioperativna antibiotična zaščita v kirurgiji ni namenjena sterilizaciji tkiva, temveč služi kot zaščita pred OKR do te mere, da je imunski odziv bolnikovega telesa zmožen uspešno odstraniti patogeni mikroorganizem iz sistema (31). Prospektivna raziskava, ki so jo izvedli Fogelberg et al., je pokazala, da je ustrezna PAZ pred operacijo hrbtenice in pred artroplastiko zmanjšala število okužb iz 8,9% pri bolnikih, ki niso prejeli PAZ na 2,8% pri bolnikih, ki so prejeli PAZ (32). Perioperativna antibiotična zaščita v ortopediji vsadkov je tako zadnja tri desetletja veljala za standard v bolnišnicah razvitega sveta. Študije so pokazale, da PAZ zmanjša verjetnost za pojav OKR celo v ultra čistih kirurških dvoranah. Še zmeraj pa ostajajo dileme glede izbire antibiotika, trajanja in časa PAZ v ortopediji (33). Večinoma se še zmeraj svetuje PAZ do 24 ur po posegu vstavitve sklepne proteze, četudi marsikatera raziskava potrjuje, da zadostuje le enkratni odmerek PAZ pred posegom.

V UKC Maribor na Oddelku za ortopedijo pri posegih vstavitve sklepnih protez upoštevajo priporočila, prikazana v Tabeli 1. Po priporočilih se PAZ izvaja do 24 ur, oziroma prejme bolnik 1 odmerek.

<b>POSEG</b>	<b>Antibiotik izbire</b>	<b>Alternativni antibiotik</b>
<b>Vstavitev kolčne endoproteze</b>	cefazolin - 2 g iv 3 g iv - pri TT >120 kg Ponovitev odmerka: pri posegih, daljših od 4 ur	Vankomicin- 1 g iv (glede na TT 15 mg/TT) Ponovitev odmerka: ni potrebna
<b>Vstavitev kolenske endoproteze</b>	cefazolin - 2 g iv 3 g iv - pri TT >120 kg Ponovitev odmerka: pri posegih, daljših od 4 ur	vankomicin- 1 g iv (glede na TT 15 mg/TT) Ponovitev odmerka: ni potrebna

Tabela 2 Priporočila za PAZ pri vstavitvi endoproteze v UKC Maribor; iv - intravenozno, TT - telesna teža

## 1.5. Perioperativna antibiotična zaščita v urologiji

V urologiji se uporabljajo različni kirurški pristopi. Posege opravljajo z incizijo preko kože, del posegov pa transluminalno (preko sečnice) oziroma transrektalno. V porastu so tudi drugi neinvazivni posegi (ekstrakorporalna litotripsija z udarnimi valovi (ESWL)) (34). Obsežna prospektivna raziskava, ki so jo izvedli Yamamoto et al., je na vzorcu 1156 uroloških operacij pokazala 5,2% pojavnost OKR, pri čemer je bil največji delež okužb pri operacijah, kjer so bili manipulirani deli črevesja in so bili zajeti obsežni deli genitalnega področja. Raziskave so potrdile, da ustrezna PAZ pomembno zmanjša tveganje za OKR pri bolnikih po radikalni resekciji prostate (RRS). Raziskavo učinkovitosti perioperativne antibiotične zaščite (PAZ) v urologiji, ki so jo izvedli Yamamoto et al., je pokazala, da se je po ustrezni administraciji PAZ pred posegom RRS delež OKR pri manjši skupini bolnikov v raziskavi zmanjšal na 0 %. Slednje je veljalo za bolnike, ki so predoperativno prejeli dozo penicilinskega antibiotika. Pri bolnikih, ki so predoperativno prejeli cefalosporinski antibiotik, pa se je pojavil nezanemarljiv delež OKR (35). Podobne rezultate je predstavila študija na 339 uroloških bolnikih, ki so predoperativno prejeli odmerek penicilinskega antibiotika. Delež OKR se je statistično signifikantno znižal (36). PAZ pri operaciji RRS statistično značilno zniža delež febrilnih okužb urinarnega trakta in OKR. Koristnost učinkovitosti PAZ pred RRS so potrdile še številne raziskave (37-39).

Raziskava okužb v urologiji med leti 2003-2010 je pokazala, da je incidenca bolnišnično pridobljenih okužb z večkratno odpornimi bakterijami urinarnega trakta okoli 9,4%. Med njimi se povečuje tudi delež enterobakterij, ki proizvajajo karbapenemaze (40). Podatki evropskih in drugih mednarodnih organizacij so pokazali zaskrbljujoč trend naraščanja odpornosti pri po Gramu negativnih bakterijah, ki so najpogostejše povzročiteljice okužb sečil (npr. *Escherichia coli*) (41). Velik dejavnik tveganja za pojavnost uroloških okužb so urinski katetri in perkutane nefrostome, kadar so prisotne dalj časa, saj jih zmeraj s časom kolonizirajo bakterije, kar predstavlja pomemben dejavnik tveganja za okužbe v postoperativnem obdobju (42). Neustrezna in podaljšana raba antibiotikov pred in po kirurškem posegu je pogostejši razlog za pojav odpornih bakterij in poveča tveganje za razvoj okužbe z odpornimi bakterijami.

Skupaj s specialisti urologi Oddelka za urologijo UKC Maribor smo posodobili priporočila za PAZ, upoštevaje lokalne podatke o občutljivosti bakterij, ki v našem okolju najpogosteje povzročajo okužbe sečnih poti. Smernice prikazuje Tabela 2. Za preučevan poseg v naši raziskavi (radikalna resekcija prostate) nismo spremenili

dosedanje PAZ, spremenili pa smo izbor antibiotika pri transrektalni biopsiji prostate; namesto ciprofloksacina smo, zaradi velike odpornosti, priporočili fosfomicin. Fosfomicin per os prejme bolnik zjutraj pred posegom, (ki ga ima po 12 uri), ali na večer pred posegom (za posege do 12. ure). Pri vseh uroloških posegih, kjer pride do stika seča z operativnim poljem, je potrebno opraviti pred posegom urinokulturo in zdraviti asimptomatsko bakteriurijo.

POSEG	Antibiotik izbire	Alternativni antibiotik
Radikalna prostatektomija - lapaskopska	cefuroksim 1,5 g iv	gentamicin 3,0 mg /kg TT
Radikalna prostatektomija - odprta	cefuroksim 1,5 g iv	gentamicin 3,0 mg /kg TT
Operacija BHP - klasična	cefuroksim 1,5 g iv	gentamicin 3,0 mg /kg TT
Operacija BHP - TURP	fosfomicin 3 g per os	gentamicin 3,0 mg /kg TT
Biopsija prostate-transrektalna	fosfomicin 3 g per os	gentamicin 3,0 mg /kg TT + metronidazol 500 mg iv
Nefrektomija-klasična	cefuroksim 1,5 g iv	gentamicin 3,0 mg /kg TT
Nefrektomija-lapaskopska	cefuroksim 1,5 g iv	gentamicin 3,0 mg /kg TT
Cistektomija z vstopom v črevo	cefuroksim 1,5 g iv	gentamicin 3,0 mg /kg TT + metronidazol 500 mg iv
TURB	gentamicin 3,0 mg /kg TT	cefuroksim 1,5 g iv

Tabela 3 Priporočena PAZ pri uroloških posegih UKC Maribor; BHP - benigna hiperplazija prostate, TURB - transuretralna resekcija tumorja mehurja

#### 1.6. Perioperativna antibiotična zaščita v perinatologiji

Do sredine 19. stoletja je po mnogih kirurških posegih sledila postoperativna sepsa in smrt. Okoli leta 1860 je Joseph Lister uvedel principe antiseptice in z njimi je incidenca postoperativnih okužb znatno upadla iz 50% primerov na samo 15%. Leta 1960 je Burke na živalskem modelu prvi dokazal uspešnost perioperativne antibiotične zaščite (PAZ) pri zmanjševanju OKR po kirurškem posegu (43).

Carski rez (CR) je eden pogostejših posegov v perinatologiji. Materina obolevnost in umrljivost po CR je lahko posledica endometritisa, okužbe urinarnega trakta, OKR. Globoke OKR podaljšujejo trajanje hospitalizacije. Smernice ECDC priporočajo uporabo prve generacije cefalosporinov, kot je cefazolin, za PAZ pred elektivnim CR. Ozkospektralni antibiotik cefazolin je cenejši in enako učinkovit kot širokospektralni antibiotiki (44). Smaill et al. so v preglednem članku pokazali, da se s pravilno uporabo PAZ zmanjša pojavnost endometritisa po CR za 66%-75%, sočasno pa se zmanjša pojavnost OKR (45). Najpogostejši zapleti OKR po CR endometritis (globoka OKR), ki zajema 50% vseh okužb po CR, površinska OKR in okužba sečil v 10-25% primerov. Verjetnost okužbe sečil po CR je 2,8%, po vaginalnem porodu pa 1,5%. Prav tako je tveganje za OKR po CR večje, kot je tveganje za OKR pri drugih podobnih posegih. CR je največji dejavnik tveganja za okužbo po porodu, saj poveča tveganje za 5-20-krat v primerjavi z vaginalnim porodom. Ocenjujejo, da je, zaradi hitrega odhoda porodnic v domače okolje, delež okužb podcenjen (največja pojavnost okužb po CR je 4. in 5. postoperativni dan). OKR po CR podaljša bivanje v bolnišnici v povprečju za 10 dni, povezana je z dodatnimi stroški in ima slab vpliv na socialne stike (družina, novorojenec) (45). Po Nacionalnem nadzornem sistemu bolnišničnih okužb v Veliki Britaniji (*angl.* National nosocomial infections surveillance system - okr. NNIS) je za bolnice brez dejavnikov tveganja, tveganje za okužbo po CR 3,5%, za bolnice z dejavniki tveganja pa 8,1%. Zaradi večanja števila CR se povečuje število bolnic z zapleti, zato je pomembno zmanjšati tiste dejavnike tveganja, ki jih lahko. Dejavniki tveganja za okužbo po CR so nujni CR, visok indeks telesne mase (ITM) porodnice, odsotnost drenaže pri debelini podkožja več kot 3 cm, daljši čas operativnega posega in slaba kirurška tehnika.

Perinatologi UKC MB uporabljajo PAZ, ki je prikazana v Tabeli 3 (46).

POSEG	ANTIBIOTIK IZBIRE	ODMEREK	OPOMBA
Carski rez	Cefazolin 2 g iv	1 kratni	
Splav 2. in 3. tromesečje	Cefazolin 2 g iv	1 kratni	
Splav 1. tromesečje	Doksiciklin 100 mg per os pred + 200 mg 30 minut po posegu	2 odmerka	samo bolnice z dejavniki tveganja
Abrazija endometrija	Cefazolin 2 g iv	1 kratni	
Histerektomija	Cefazolin 2 g iv	1 kratni	

Tabela 4 Priporočena PAZ na Oddelku za perinatologijo UKC Maribor

## 1.7. Izboljšave na področju doslednosti perioperativne antibiotične zaščite

Četudi so dokazi o koristnosti PAZ številni, so odstopanja od uveljavljenih priporočil zelo pogosta. V raziskavi, ki so jo opravili v Univerzitetnem kliničnem centru Ljubljana (UKC-LJ), so na vzorcu 451 kirurških operacij v 87% primerov uporabili antibiotično zaščito, vendar so se ustrezno hišnih priporočil za antibiotično zaščito držali le v 26%. Največ neskladnosti je bilo pri številu odmerkov antibiotika, saj je bila povprečna skladnost vseh osmih obravnavanih oddelkov 46% (19).

Weinberg et al. so v raziskavi, izvedeni v dveh kolumbijskih porodnišnicah, spremljali pojavnost postoperativnih okužb pri nosečnicah po carskem rezu (CR) in potek predpisovanja predoperativne antibiotične zaščite. Po tem so v porodnišnicah opravili intervencijski posvet z zdravstvenim osebjem, ki je izvajalo CR. Raziskovalci so osebju predstavili izsledke raziskave in podali priporočila o pravilni uporabi predoperativne antibiotične zaščite za carski rez. Skladnost s smernicami predoperativne antibiotične zaščite se je v prvi porodnišnici izboljšala iz 71% na 95% in v drugi porodnišnici iz 36% na kar 89%. Prav tako se je pojavnost okužb v prvi porodnišnici statistično signifikantno zmanjšala ( $p < 0,001$ ) (47). Podobne izobraževalne posvete o pravilni uporabi PAZ je za namene zmanjšanja pojavnosti bolnišničnih okužb v 13 nizozemskih bolnišnicah opravil avtor van Kasteren s sodelavci in ugotovil, da se je po posvetu izboljšal delež pravilne izbire antibiotika (iz 5,4% pred intervencijo na 63,5% po intervenciji) ter pravičen čas administracije antibiotika (iz 45,8% pred intervencijo na 68,6% po intervenciji) (48). Tudi v ameriških bolnišnicah so se takšni izobraževalni posveti o pravilni uporabi PAZ izkazali za uspešne, kar poročajo Dellinger et al., ki so v 44 ameriških bolnišnicah pregledali medicinsko dokumentacijo 35543 operacij in po izvedenem intervencijskem posvetu opazili statistično signifikantno zmanjšanje pojavnosti okužb kirurških ran iz 2,28% na 1,65% vseh kirurških posegov ( $p < 0,001$ ) (49).

Poleg intervencijskih posvetov so za namene zmanjšanja okužb kirurških ran izkazali informacijski žepni kartoni, na katerih so zapisane smernice predpisovanja PAZ. V študiji, ki jo Ritchie s sodelavci izvedel v dveh nizozemskih bolnišnicah, so avtorji raziskave pripravili žepne kartone s smernicami PAZ in jih razdelili anesteziatom ortopedskega oddelka. Z uvedbo informacijskih kartonov se je izboljšala pravilna predoperativna administracija antibiotika iz 29% pred uvedbo informacijskih žepnih kartonov na 74% po uvedbi ( $p < 0,001$ ) (50). Podobno raziskavo je izvedel tudi Rosenberg s sodelavci, vendar je informacijski karton pripravil tako, da ni služil le kot

opomnik, temveč je bilo vanj treba zapisati čas administracije antibiotika za vsakega bolnika posebej. Komplanca kirurškega osebja do pravilnega predpisovanja antibiotične zaščite se je pred uvedbo kartona - 65% dvignila na kar 99,1% ( $p < 0,0001$ ) (51).

Na uspešnost ukrepov pri izboljšanju smotrne rabe protimikrobnih zdravil pomembno vplivajo tudi socialni, kulturološki in organizacijski vplivi, zato uspešnost ukrepov ni zmeraj enaka v različni družbah. Učinkovitost ukrepov je zato potrebno preučiti tudi v lokalnem okolju (52).

### **Namen raziskave**

Namen raziskave je ugotoviti, kakšna priporočila za PAZ uporabljajo pri bolnikih, zdravljenih na Oddelku za ortopedijo, Oddelku za urologijo in Oddelku za perinatologijo Univerzitetnega kliničnega centra Maribor (UKC-MB) pri treh vrstah načrtovanih kirurških posegov (načrtovana vstavitve kolčne endoproteze, načrtovana radikalna resekcija prostate in načrtovani carski rez) in kako zdravniki upoštevajo priporočila za PAZ.

Prav tako je bil namen naloge ugotoviti, kako učinkovit je spodbudni ukrep (predavanje o pravilnem izvajanju PAZ in izdelava žepnega kartončka - opomnika) na izboljšanje ustreznega predpisovanja PAZ v slovenski bolnišnici.



## 2. METODE IN SREDSTVA

### Prvi del raziskave

Za namene naše raziskave smo najprej opravili retrospektivno empirično raziskavo, s katero smo želeli raziskati vsakdanjo prakso uporabe perioperativne antibiotične zaščite (PAZ) pred izbranim kirurškim posegom na Oddelku za ortopedijo, Oddelku za urologijo in Oddelku za perinatologijo Univerzitetnega kliničnega centra Maribor (UKC-MB). V prvem delu smo pridobili podatek o uveljavljeni klinični praksi PAZ za izbrane posege v UKC-MB s pomočjo razgovora s predstojniki oddelkov in na podlagi dosedanjih priporočil za PAZ, ki se uporabljajo v UKC Maribor. Spodaj so navedeni posegi, ki smo jih vključili v raziskavo:

- načrtovana vstavitev kolčne proteze (Oddelek za ortopedijo)
- načrtovan carski rez (Oddelek za perinatologijo)
- načrtovana radikalna resekcija prostate (Oddelek za urologijo)

Nato smo pregledali medicinsko dokumentacijo zadnjih 30 posegov na vsakem izmed izbranih oddelkov v letu 2019 in anonimizirano zbrali podatke o PAZ in sicer smo beležili:

- indikacija za uvedbo antibiotika,
- izbor antibiotika,
- odmerek,
- čas aplikacije antibiotika pred incizijo,
- celokupno število odmerkov (trajanje PAZ),
- povsem ustrezno PAZ glede na vse naštetе kategorije.

Iz pridobljenih podatkov smo ocenili, v kolikšnem odstotku se upoštevajo priporočila za izvajanje antibiotične zaščite za izbrane posege v celoti in po posameznih kategorijah (indikacija, izbira antibiotika, odmerek, trajanje, čas aplikacije PAZ pred posegom, povsem ustrezna PAZ).

### Drugi del raziskave

Retrospektivno raziskavo smo nadgradili z intervencijsko raziskavo, kjer smo izvedli intervencijo izobraževanja kirurgov o pomenu antibiotične zaščite z razgovorom, pripravili smo žepni karton, na katerem so bile zapisane smernice o pravilni izbiri

antibiotika, čas aplikacije in trajanje antibiotične zaščite za izbrane kirurške posege. V razgovoru z zdravstvenim osebjem smo razbrali razloge za odstop od priporočil ter razmislili o ukrepih za izboljšanje. Tri mesece kasneje smo ponovno pregledali zapisnike kirurških posegov, ki so bili opravljeni v času po izvedeni intervenciji in nato ponovno pregledali skladnost predpisovanja PAZ glede na zgoraj naštete kriterije pri enakih treh skupinah posegov.

Iz pridobljenih podatkov smo ponovno ocenili v kolikšnem odstotku se upoštevajo priporočila za izvajanje antibiotične zaščite za izbrane posege v celoti in po posameznih kategorijah (indikacija, izbor antibiotika, odmerek, čas aplikacije pred posegom, število odmerkov, povsem ustrezna PAZ) ter ocenili učinkovitost intervencije v izboljšanju skladnosti predpisovanja PAZ.

### **Statistična analiza podatkov**

Zbrane podatke smo obdelali s pomočjo statističnega računalniškega programa SPSS verzija 24. Izvedli smo opisno statistično analizo in Hi-kvadrat test enakih verjetnosti, ki preverja število pravilno izvedene PAZ pred in po intervenciji in na podlagi tega določi statistične korelacije. Rezultate analize smo predstavili v obliki tabel in grafov.

Izvedbo raziskave je odobrila Komisija za medicinsko etiko (KME) UKC Maribor, dne 8.3.2019, s številko dopisa: UKC-MB-KME-19/19.

### 3. REZULTATI

#### 3.1. Število pregledanih popisov po oddelkih

V raziskavo smo vključili po 30 kirurških posegov, ki so bili naključno zbrani kot zadnjih 30 posegov pred pregledovanjem popisov. V tabeli 5 prikazujemo število pregledanih popisov pred in po intervenciji. Na Oddelku za urologijo smo po intervenciji lahko vključili le 8 popisov od načrtovanih 30, saj v času od intervencije do zaključka raziskave ni bilo opravljenih več tovrstnih posegov.

IME ODDELKA	ŠTEVILO POPISOV PRED INTERVENCIJO	ŠTEVILO POPISOV PO INTERVENCIJI
Oddelek za ortopedijo	30	30
Oddelek za urologijo	30	8
Oddelek za perinatologijo	30	30

Tabela 5 Število pregledanih popisov pred in po intervenciji

#### 3.2. Opisna statistika kirurških zapisnikov na Oddelku za ortopedijo pred in po intervenciji

Tabela 6 prikazuje delež ustrezno predpisane PAZ za načrtovano vstavitvijo kolčne endoproteze. Rezultati v tabeli 6 ponazarjajo prakso predpisovanja PAZ pred intervencijo. Kriterij »Število odmerkov« je razdeljen na dva podkriterija in sicer na 3 odmerke in na 1 odmerek perioperativne antibiotične zaščite, saj veljata za omenjen ortopedski poseg obe možnosti administracije antibiotika, torej po starejših (še vedno veljavnih priporočilih) lahko prejme bolnik do 3 odmerke PAZ, novejša dognanja pa potrjujejo, da zadostuje le 1 odmerek pred posegom (brez kasnejših ponovitev) s posledično manjšim vplivom na razvoj odpornosti.

KRITERIJ	DELEŽ USTREZNIH (%)	95% INTERVAL ZAUPANJA	STANDARDNA DEVIACIJA (SD)
Indikacija	96,7	0,965 - 1,10	0,183
Izbira antibiotika	96,7	0,965 - 1,10	0,183
Odmerek	96,7	0,965 - 1,10	0,183
Čas aplikacije	6,7	1,84 - 2,03	0,254
Število odmerkov - 3 odmerki	80,0	1,90 - 2,03	0,183
Število odmerkov - 1 odmerek	10,0	1,95 - 2,05	0,198
Povsem ustrezna PAZ*	6,7	1,84 - 2,03	0,254

Tabela 6 Prikaz deleža ustrezno predpisane PAZ za načrtovano vstavitvijo kolčne endoproteze pred intervencijo;

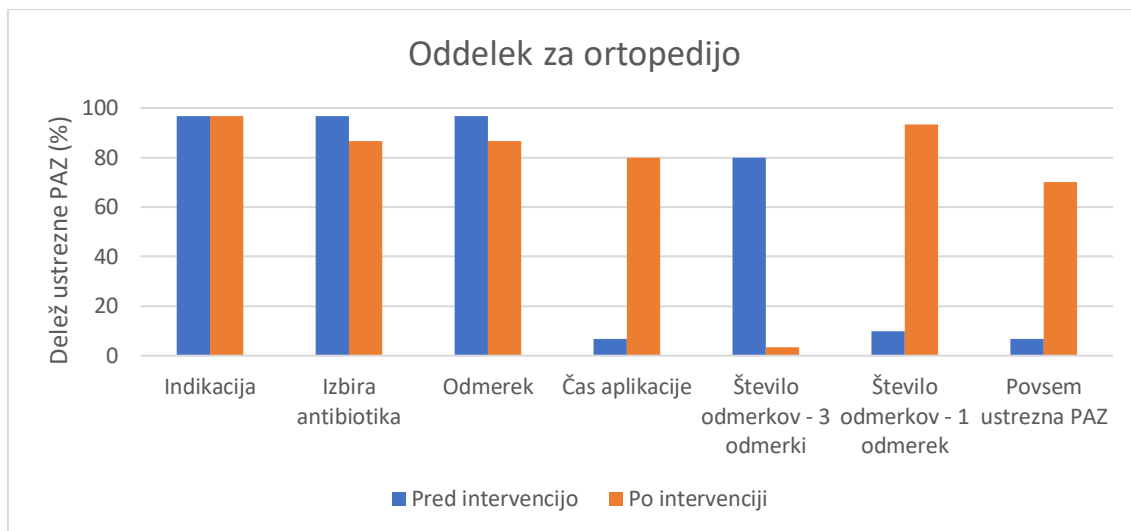
\*Delež povsem ustrezne PAZ je enak za en odmerke in tri odmerke.

Rezultati v tabeli 7 ponazarjajo prakso predpisovanja PAZ po intervenciji.

KRITERIJ	DELEŽ USTREZNIH (%)	95% INTERVAL ZAUPANJA	STANDARDNA DEVIACIJA (SD)
Indikacija	96,7	0,972 - 1,16	0,254
Izbira antibiotika	86,7	1,03 - 1,31	0,379
Odmerek	86,7	1,10 - 1,43	0,450
Čas aplikacije	80,0	1,18 - 1,55	0,490
Število odmerkov - 3 odmerki	3,33	1,33 - 1,51	0,324
Število odmerkov - 1 odmerek	93,3	1,03 - 1,31	0,379
Povsem ustrezna PAZ	70,0	1,34 - 1,72	0,507

Tabela 7 Prikaz deleža ustrezno predpisane PAZ za načrtovano vstavitvijo kolčne endoproteze po intervenciji

Graf 1 prikazuje delež ustreznega predpisovanja PAZ glede na podkategorije na Oddelku za ortopedijo pred in po intervenciji.



Graf 1 Stolpčni prikaz deleža ustrezne PAZ pred in po intervenciji na Oddelku za ortopedijo

### 3.3. Opisna statistika kirurških zapisnikov na Oddelku za perinatologijo pred in po intervenciji

Tabela 8 in tabela 9 prikazujeta delež ustrezno predpisane PAZ za načrtovani carski rez pred in po intervenciji.

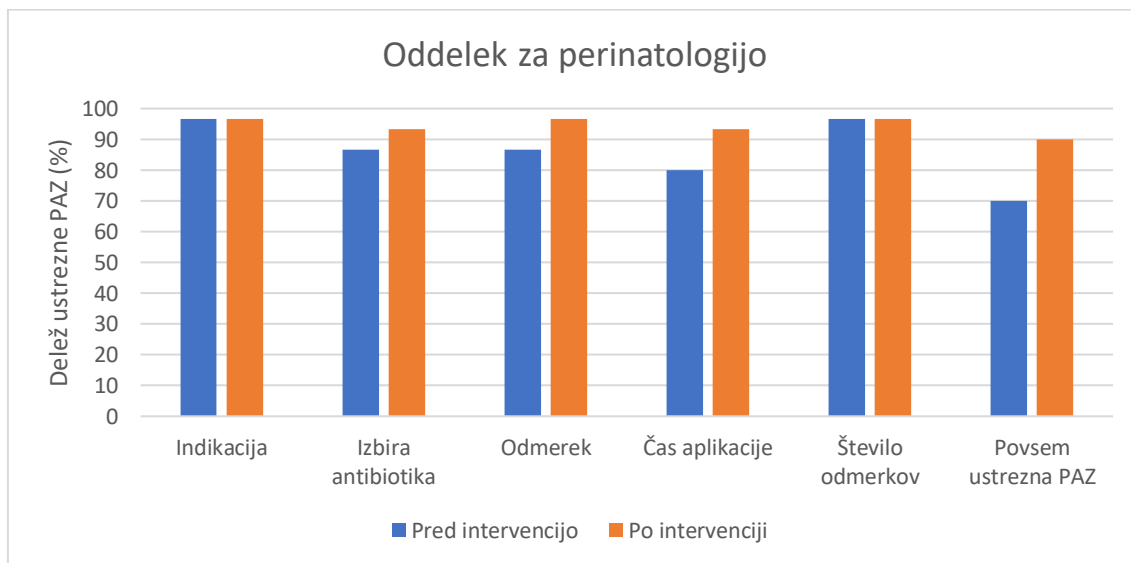
KRITERIJ	DELEŽ USTREZNIH (%)	95% INTERVAL ZAUPANJA	STANDARDNA DEVIACIJA (SD)
Indikacija	96,7	0,829 - 1,42	0,354
Izbira antibiotika	86,7	0,829 - 1,42	0,354
Odmerek	86,7	0,829 - 1,42	0,354
Čas aplikacije	80,0	0,829 - 1,42	0,354
Število odmerkov	96,7	0,829 - 1,42	0,354
Povsem ustrezna PAZ	70,0	1,05 - 1,95	0,535

Tabela 8 Prikaz deleža ustrezno predpisane PAZ za načrtovani carski rez pred intervencijo

KRITERIJ	DELEŽ USTREZNIH (%)	95% INTERVAL ZAUPANJA	STANDARDNA DEVIACIJA (SD)
Indikacija	96,7	0,829 - 1,42	0,354
Izbira antibiotika	93,3	0,829 - 1,42	0,354
Odmerek	96,7	0,829 - 1,42	0,354
Čas aplikacije	93,3	0,829 - 1,42	0,354
Število odmerkov	96,7	0,829 - 1,42	0,354
Povsem ustrezna PAZ	90,0	1,05 - 1,95	0,535

Tabela 9 Prikaz deleža ustrezno predpisane PAZ za načrtovani carski rez po intervenciji

Graf 2 prikazuje delež ustreznega predpisovanja PAZ glede na podkategorije na Oddelku za perinatologijo pred in po intervenciji.



Graf 2 Stolpčni prikaz deleža ustrezne PAZ pred in po intervenciji na Oddelku za perinatologijo

3.4. Opisna statistika kirurških zapisnikov na Oddelku za urologijo pred in po intervenciji

Tabela 10 prikazuje delež ustrezno predpisane PAZ za radikalno resekcijo prostate pred intervencijo.

KRITERIJ	DELEŽ USTREZNIH (%)	95% INTERVAL ZAUPANJA	STANDARDNA DEVIACIJA (SD)
Indikacija	93,3	0,829 - 1,42	0,354
Izbira antibiotika	70,0	0,829 - 1,42	0,354
Odmerek	73,3	0,829 - 1,42	0,354
Čas aplikacije	30,0	0,829 - 1,42	0,354
Število odmerkov	10,0	0,829 - 1,42	0,354
Povsem ustrezna PAZ	3,3	1,05 - 1,95	0,535

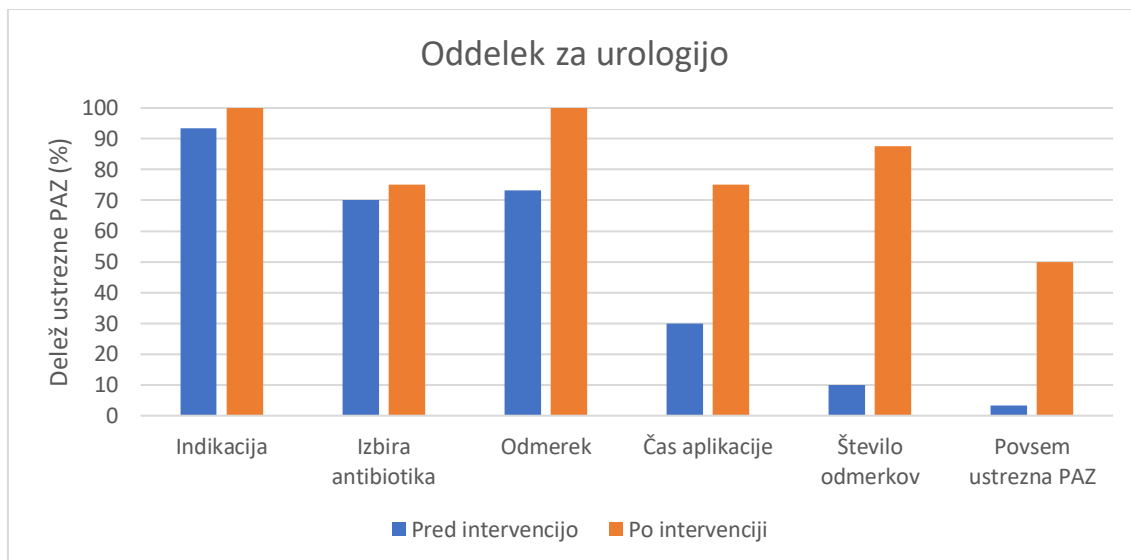
Tabela 10 Prikaz deleža ustrezno predpisane PAZ za radikalno resekcijo prostate pred intervencijo

Rezultati v tabeli 11 ponazarjajo prakso predpisovanja PAZ po intervenciji. Zaradi manjšega števila opravljenih posegov smo lahko vključili le 8 posegov po opravljeni intervenciji, namesto predvidenih 30.

KRITERIJ	DELEŽ USTREZNIH (%)	95% INTERVAL ZAUPANJA	STANDARDNA DEVIACIJA (SD)
Indikacija	100,0	0,829 - 1,42	0,354
Izbira antibiotika	75,0	0,829 - 1,42	0,354
Odmerek	100,0	0,829 - 1,42	0,354
Čas aplikacije	75,0	0,829 - 1,42	0,354
Število odmerkov	87,5	0,829 - 1,42	0,354
Povsem ustrezna PAZ	50,0	1,05 - 1,95	0,535

Tabela 11 Prikaz deleža ustrezno predpisane PAZ za radikalno resekcijo prostate po intervenciji

Graf 3 prikazuje delež ustreznega predpisovanja PAZ glede na podkategorije na Oddelku za urologijo pred in po intervenciji.



Graf 3 Stolpčni prikaz deleža ustrezne PAZ pred in po intervenciji na Oddelku za urologijo

### 3.5. Vpliv intervencije na izboljšanje skladnosti predpisovanja perioperativne antibiotične zaščite

#### 3.5.1. Oddelok za ortopedijo

Tabela 12 prikazuje inferenčno statistiko primerjave morebitnega izboljšanja ustreznosti predpisovanja perioperativne antibiotične zaščite (PAZ) na Oddelku za ortopedijo pred in po intervenciji. Iz tabele je razvidno, da se je po intervenciji statistično značilno izboljšal čas ustrezne aplikacije antibiotika (iz 6,7 % na 80%,  $p = 0,000$ ;  $p < 0,05$ ), delež v celoti ustrezne PAZ (iz 6,7% na 70%  $p = 0,003$ ;  $p < 0,05$ ) in delež posegov, kjer so prejeli le 1 odmerek PAZ (iz 10% na 93%,  $p = 0,0001$  za Fisherjev test natančnosti), med tem ko pri kategorijah »Indikacija«, »Izbira antibiotika« in »Odmerek« nismo ugotovili vpliva intervencije, vendar je bila skladnost že pred intervencijo v teh kategorijah visoka.



Oddelek za ortopedijo	N	PRED	PO	Pričakovana vrednost	Reziduali	Hi-kvadrat	p
Indikacija	57	29	28	28,5	+/- 0,5	0,018a	0,895
Izbira antibiotika	54	29	25	27,0	+/- 2,0	0,296b	0,586
Odmerek	51	29	22	25,5	+/- 3,5	0,961c	0,327
Čas aplikacije	21	2	19	10,5	+/- 8,5	13,762d	<b>0,000</b>
Število odmerkov	26	27	29	29,0	+/- 12,0	22,154e	0,885
Povsem ustrezna PAZ	16	2	14	8,0	+/- 6,0	9,000f	<b>0,003</b>

Tabela 12 Primerjava skladnosti predpisovanja PAZ na Oddelku za ortopedijo glede na uveljavljene smernice pred in po intervenciji

### 3.5.2. Oddelek za urologijo

Zaradi prenizkega števila opravljenih kirurških posegov (N = 8) po intervenciji ni bilo mogoče opraviti inferenčne statistike za ugotavljanje vpliva intervencije na izboljšanje skladnosti predpisovanja PAZ. Kljub majhnemu vzorcu pa smo zaznali pomemben trend izboljšanja skladnosti, saj so po intervenciji predpisali povsem skladno PAZ v 50%, med tem ko pred intervenciji le v 3,3% (Fisherjev test natančnosti  $p=0,004$ ). Prav tako so po intervenciji predpisali vsem bolnikom ustrezni odmerek, prav tako pa so 87,5% predpisali antibiotik ustrezno dolgo, izboljšala pa se je tudi skladnost predpisovanja glede na čas aplikacije PAZ pred incizijo (iz 30% na 75%).

### 3.5.3. Oddelek za perinatologijo

Tabela 13 prikazuje inferenčno statistiko izboljšanja skladnosti predpisovanja PAZ na Oddelku za perinatologijo pred in po intervenciji. Primerja se število operacij s pravilno izvedbo PAZ pred in po intervenciji. Iz tabele lahko razberemo, da na našem vzorcu pri vseh spremenljivkah ne prihaja do statistično značilne izboljšave predpisovanja PAZ glede na uveljavljene smernice ( $p > 0,05$ ), kljub temu pa smo lahko ugotovili trend izboljšanja skladnosti PAZ pri izbiri ustreznega antibiotika (iz 86,7% na 96,7%), izboljšal se je čas aplikacije antibiotika pred posegom (iz 80% na 93,3%), ter celokupna skladnost PAZ (iz 70% na 90%). Glede na visok delež skladnosti predpisovanja PAZ že pred intervencijo na vključenem vzorcu 30 posegov, razlike niso dosegle statistične značilnosti, vendar je trend izboljšanja zelo dober.

Oddelek za perinatologijo	N	PRED	PO	Pričakovana vrednost	Reziduali	Hi-kvadrat	p
Indikacija	58	29	29	29,0	+/- 0,0	0,000a	1,000
Izbira antibiotika	54	26	28	27,0	+/- 1,0	0,074b	0,785
Odmerek	55	26	29	27,5	+/- 1,5	0,164c	0,686
Čas aplikacije	52	24	28	26,0	+/- 0,0	0,308d	0,579
Število odmerkov	58	29	29	29,0	+/- 12,0	0,000a	1,000
Povsem ustrezna PAZ	48	21	27	24,0	+/- 3,0	0,750e	0,386

Tabela 13 Primerjava skladnosti predpisovanja PAZ glede na uveljavljene smernice pred in po intervenciji na Oddelku za perinatologijo pred in po intervenciji

#### 4. RAZPRAVA

Z opravljeno raziskavo smo ugotovili odstopanja v skladnosti predpisovanja perioperativne antibiotične zaščite (PAZ) pri vseh treh preučevanih posegih. Ugotovili smo dobro upoštevanje priporočil na področju indikacije za PAZ, izbire ustreznega antibiotika in ustreznosti odmerka antibiotika, največja skladnost je bila ugotovljena pri ustrezni indikaciji za PAZ (nad 93%), prav tako je bila skladnost velika pri izbiri antibiotika (nad 70%) in pri odmerku antibiotika (nad 73%) pri vseh treh posegih. Nasprotno pa smo ugotovili zelo velika odstopanja od priporočil pri vseh treh posegih pri številu odmerkov PAZ (trajanje PAZ postoperativno) ter pri času aplikacije antibiotika pred incizijo. Odstopanja pri številu odmerkov in času aplikacije pred incizijo pri dveh posegih (vstavitev kolčne proteze in radikalna resekcija prostate) so bila zelo velika, manjša odstopanja pa smo ugotovili pri predpisovanju PAZ pri carskem rezu.

Med intervencijskim ukrepom smo po predavanju v razgovoru s kirurgi ugotavljali tudi zadržke oziroma pomisleke pri neupoštevanju ustrezne PAZ. Med možnimi razlogi za odstopanja v predpisovanju PAZ od uveljavljenih smernic smo ugotavljali tudi individualne pomisleke in nezaupanje v učinkovitost smernic ter organizacijske razloge.

Po opravljeni intervenciji (predavanju in implementaciji žepnih kartončkov) smo ugotovili pomembno izboljšanje skladnosti predpisovanja na vseh treh oddelkih. Največji učinek smo ugotovili na Oddelku za ortopedijo, kjer so statistično pomembno izboljšali čas aplikacije antibiotika pred posegom. Intervencijski ukrep je tako pozitivno vplival na celotno ustreznost predpisovanja PAZ, saj se je po intervenciji povečalo število operacij, kjer so kirurgi ortopedi v celoti pravilno administrirali PAZ, upoštevaje vse kriterije skladnosti. Prav tako smo v sklopu intervencije utrdili priporočilo o enem odmerku PAZ pred posegom (namesto 24 urne PAZ - 3 odmerki). Po intervenciji se je delež bolnikov, ki je prejel le 1 odmerek PAZ statistično pomembno povečal iz 10% na 93,3%. Omenjen prehod na 1 odmerek ima pomemben vpliv na zmanjšanje rabe antibiotikov, posledično na zmanjševanje stranskih učinkov in tudi na znižanje stroškov.

Na Oddelku za perinatologijo rezultati skladnosti predpisovanja PAZ pred intervencijo kažejo na to, da se perinatologi večinoma dobro in ustrezno držijo smernic PAZ pred načrtovanim carskim rezom (CR), tako, da so povsem skladno predpisali PAZ v 70% že

pred intervencijo, po intervenciji pa se je delež povsem skladne PAZ dvignil na 90%. Perinatologi so po intervenciji še pogosteje pravilno izbrali ustrezen antibiotik in ga aplicirali ob ustreznem času. Dvojno slepa randomizirana študija, ki so jo objavili Mumford et al. v *Journal of Perinatology* je sicer pokazala, da čas administracije PAZ statistično značilno ne vpliva na tveganje za postpartalne OKR in okužbe novorojenca, vendar je kljub temu priporočljivo sledenje smernic glede časa administracije PAZ pred incizijo (53).

Tudi na Oddelku za perinatologijo smo ugotovili pozitiven vpliv intervencije na izboljšanje skladnosti predpisovanja PAZ.

Na Oddelku za urologijo smo ugotovili slabo upoštevanje priporočil predvsem na področju ustreznega števila odmerkov antibiotika (le v 10% so bolniki prejeli ustrezno število odmerkov PAZ) ter na področju ustreznega časa aplikacije antibiotika pred incizijo (v 30%), zaradi česar so v celoti skladno s priporočili predpisali PAZ le v 3% primerov. Po intervenciji smo v raziskavo sicer lahko vključili le majhno število posegov, vendar smo ugotovili pomembno izboljšanje skladnosti predpisovanja PAZ: po intervenciji je tako kar 87% bolnikov prejelo ustrezno število odmerkov v skladu s priporočili, prav tako so v 75% primerov prejeli antibiotike ob ustreznem času pred incizijo, v celoti skladno s priporočili so prejel PAZ v 50%.

Naši rezultati pregleda skladnosti predpisovanja PAZ pred intervencijo se ne razlikujejo od ugotovitev raziskav drugod po svetu, kjer ugotavljajo slabo skladnost pri predpisovanju ustrezne PAZ z uveljavljenimi priporočili. V nedavni raziskavi v 14 nemških bolnišnicah so ugotovili, da se PAZ predpisuje skladno s priporočili v 5% pa vse do 85% (2). Pomembnost pravilne PAZ in njen vpliv na zmanjšanje števila OKR so dokazale številne dosedanje raziskave in različna mednarodna in domača združenja so oblikovala priporočila za izvajanje ustrezne PAZ ter jih skušala implementirati v bolnišnice (54-56). Kljub temu se je izkazalo, da je komplanca pri predpisovanju PAZ pogosto slabša od pričakovane in številne raziskave v nadaljevanju ugotavljajo, da je potrebno redno izvajati ukrepe za izboljšanje pravilne administracije antibiotikov pred kirurškimi posegi. Schmitt je v obsežni raziskavi, ki je zajemala 3253 nevrokirurških posegov, ugotovil, da je bila ustrezna PAZ predpisana samo v 10%. Kot glavni razlog za slabo komplanco navaja slabo nadzorovanje predpisovanja PAZ in predvsem neenotnost oziroma nestrinjanje s smernicami PAZ nekaterih kirurgov (57). Novejši članek iz leta 2017 je prav tako pokazal popolno ustreznost predpisovanja PAZ samo v 22% kirurških posegov, sicer na skupini 100 bolnikov. Navajajo odstopanja v trajanju

antibiotične zaščite in napačni izbiri antibiotika pred kirurškim posegom (58). Podobno nizko stopnjo ustreznosti PAZ (13%) beležijo v Nacionalni univerzitetni bolnišnici na Filipinih (59). V francoski bolnišnici so leta 2008 zabeležili podatek, da je bila PAZ ustrezna v 58% primerov operacij. Kirurgi so se v veliki meri odločili za PAZ pri pravilni indikaciji (v 85%), prav tako so se večinoma odločali za pravilni antibiotik (v 82,8%), med tem ko so le v 40% aplicirali antibiotik ob ustreznem času pred kirurškim posegom (59). Manjša raziskava skladnosti PAZ z lokalnimi smernicami irske bolnišnice je na vzorcu 124 bolnikov pokazala, da se je v 70% primerov uvedla PAZ v primeru ustrezne indikacije zanj, v 66% primerov je bil izbran ustrezen antibiotik, v 62% primerov je bil ustrezen odmerek antibiotika in v 41% primerov je bil ustrezen čas prve aplikacije PAZ (60).

Tudi na slovenskem področju je bila izvedena obširna raziskava, kjer so spremljali skladnost PAZ s priporočili v Univerzitetnem kliničnem centru Ljubljana (UKC-LJ). Zupan s sod. je v retrospektivno raziskavo vključila zaporedne primere bolnikov, operirane v letih 2011 in 2012, njihovo kirurško dokumentacijo so primerjali z angleškimi smernicami za predpisovanje PAZ. Pri 451 kirurških posegih na osmih kirurških oddelkih UKC-LJ je bila v celoti ustrezna PAZ samo v 26%, antibiotik je bil predpisan pri 87% primerov, kjer je bila antibiotična zaščita indicirana. Največja odstopanja so bila pri številu odmerkov PAZ, ustrezno število odmerkov so predpisali le v 46%. V zaključku raziskave predlagajo, da je potrebno več kvalitetnega izobraževanja kirurgov o pomenu ustrezne PAZ in njenega vpliva na zmanjševanje pojavnosti OKR, potreben je nadzor in večkratno spremljanje predpisovanja PAZ in navsezadnje tudi dobra medosebna komunikacija ter zaupanje zdravstvenega osebja v priporočila za PAZ, ki jih posodablajo glavna evropska in svetovna zdravniška združenja. V rezultatih naše raziskave podobno ugotavljamo največje neskladje predvsem v času aplikacije antibiotika pred incizijo in v trajanju PAZ, med tem, ko so bili indikacija, izbor in odmerek antibiotika v veliki meri pravilni.

Obsežna večletna študija na vzorcu več kot 6000 kirurških popisov je preučevala vpliv ustrezne PAZ v skladu s smernicami Evropskega združenja za urologijo (*angl.*: European Association of Urology, okr. EAU) na pojavnost okužb in odpornih bakterijskih sevov ter stroškov zdravljenja le-teh. Rezultati raziskave so pokazali, da je upoštevanje smernic zmanjšalo delež bakterijske odpornosti, predvsem proti piperilinu/tazobaktamu, gentamicinu in ciprofloksacinu, ter tudi zmanjšalo stroške zdravljenja OKR brez povečanja tveganja za OKR po uroloških kirurških posegih (61).

Vzrokov za neustrezno predpisovanje PAZ je mnogo. Študija, ki so jo izvedli Whitman s sod, je omenjeno tematiko raziskala na področju različnih intervencij za izboljšanje pravilnega predpisovanja PAZ in na področju razlogov za neskladje v predpisovanju. Ugotovili so, da je ustaljeno rutinsko delo kirurgov pomemben razlog za neskladnost z novejšimi priporočili za PAZ in ima veliko večji vpliv kot njihovo neposredno znanje (62).

Za izboljšanje skladnosti so uvedli naslednje ukrepe:

- neposredni kontakt s predstojniki kirurških oddelkov,
- organizacija izobraževalnih srečanj z zdravstvenim timom kirurgov in anesteziologov,
- uvedba kontrolnih listov za vpis podatkov o PAZ kot pogoj za izvedbo operacije,
- odgovornost intraoperativne aplikacije PAZ so predali Oddelku za anesteziologijo,
- uvedba računalniško vodenega sistema prekinitve antibiotične zaščite 24 ur po zaključku kirurškega posega (62).

Sistematski pregled priporočil in raziskav o pravilni PAZ, ki so jo opravili pri ECDC, je pregledal tudi raziskave dejavnikov, ki vplivajo na ustrezno predpisovanje PAZ. Z metaanalizo raziskav so ugotovili, da imajo najpomembnejši vpliv na izboljšanje predpisovanja PAZ naslednji ukrepi:

- uvedba multidisciplinarnе ekipe, zadolžene za smotrno rabo antibiotikov in PAZ (kirurgi, anesteziologi, infektologi, mikrobiologi),
- edukacija,
- odgovornost za ustrezno aplikacijo PAZ se prenese na anesteziologa, saj so ugotovili, da anesteziologi najpravilneje predpisujejo PAZ,
- nadzor in povratne informacije o predpisovanju PAZ,
- uvajanje standardiziranih obrazcev za naročanje PAZ v bolnišnični lekarni (2).

Najpomembnejši razlogi za neupoštevanje PAZ pa so, kot so raziskave ugotovile, pomanjkanje lokalnih priporočil, organizacijski zadržki, nestrinjanje s smernicami in nujni kirurški poseg pri bolniku z alergijo na betalaktamske antibiotike (2).

Z našo raziskavo smo želeli preučiti vpliv izobraževanja oziroma spodbujanja k pravilni rabi PAZ na izboljšanje predpisovanja v lokalnem okolju, saj gre za enostaven način izboljšanja predpisovanja. Glede na raziskave iz tujine, ki so pokazale učinkovitost kratkih izobraževalnih predavanj o pomenu pravilne PAZ in izdelavi žepnih kartončkov, smo se odločili za podobno intervencijo tudi v domačem okolju in spremljati izboljšave skladnosti PAZ za UKC-MB (47-49, 51). Glede na to, da so za slabo skladnost s predpisovanjem PAZ odgovorne tudi navade kirurgov, je za učinek pomembno tudi okolje v katerem raziskavo opravljamo in dovzetnost za spreminjanje ustaljenih vzorcev. Na dovzetnost za spreminjanje navad vplivajo tudi okolje, kultura, značaj idr., zato ne moremo tujih izsledkov o učinkovitosti te metode prenesti neposredno v naše okolje in so zato domači rezultati zelo dobrodošli. Rezultati, ki jih prinaša naša raziskava, so zelo spodbudni in kažejo na to, da je z ustrezno intervencijo možno spremeniti rutinsko predpisovanje neskladne PAZ.

### **Ideje in ukrepi za izboljšanje**

Izboljšanje predpisovanja PAZ vodi do zmanjšanja števila OKR, manj stranskih učinkov in manjše odpornosti bakterij, hkrati pa se z ustrezno PAZ običajno zmanjšajo tudi stroški zdravljenja bolnika. Menimo, da je smiselno redno izobraževati kirurške time o pravilni rabi PAZ in se pogovarjati o razlogih za neupoštevanje le-teh, saj je takšen pristop zelo učinkovit za izboljšanje ustaljenih navad predpisovanja PAZ.

Za izboljšanje predpisovanja PAZ bi bilo smiselno uvesti redna izobraževanja po posameznih kirurških oddelkih, hkrati pa izvajati tudi nadzor nad predpisovanjem s povratno informacijo predpisovalcem, ki omogoča ocenjevanje učinka in prilagajanje ukrepov glede na rezultat. Kot pomoč predpisovalcev PAZ bi bila dobrodošla tudi računalniška podpora v obliki aplikacije s smernicami za PAZ za kirurške posege bolnišnice, ki bi bila še zlasti dobrodošla za mlade kirurge, ki bi tako razvili rutinsko, vendar ustrezno prakso predpisovanja PAZ.

## **Raziskovalne omejitve**

Kot vsaka raziskava ima tudi naša raziskava omejitve. Kot prvo je treba izpostaviti majhen reprezentativen vzorec obravnavanih kirurških zapisnikov pred in po intervenciji (n = 30). Še posebej je to izstopajoče na Oddelku za urologijo po intervenciji, kjer je bilo število kirurških posegov le 8. Interval zbiranja podatkov iz kirurških zapisnikov na urološkem oddelku po intervenciji bi moral biti daljši, da bi dosegli načrtovanih 30 opravljenih operacij. V nadaljevanju je potrebno upoštevati morebiten učinek Hawthorne (ang.: Hawthorne effect), ki se nanaša na dejstvo, da se vedenje udeležencev v eksperimentu spremeni v največji meri zaradi njihovega zavedanja, da sodelujejo v eksperimentu, in ne le zaradi vpliva pogojev, ki so jim udeleženci podvrženi. Za izničenje morebitnega učinka Hawthorne predlagamo podaljšanje časovnega roka za beleženje kirurških popisov po izvedbi predavanj na oddelkih.

## **ZAKLJUČEK**

Z opravljeno raziskavo smo potrdili raziskovalno hipotezo, da se PAZ ne predpisuje skladno s priporočili. Intervencijski ukrep (izobraževanje zdravstvenega osebja glede pravilnega predpisovanja PAZ) je pomembno izboljšal ustreznost predpisovanja PAZ. Naša raziskava je primerljiva z objavljenimi rezultati podobnih študij v tujini in je zato dobro izhodišče za nadaljnje delo na tem področju, torej za nadaljnje spremljanje in nadzor predpisovanja PAZ.

Raziskavo zaključujemo s citatom ameriškega pisatelja Willa Duranta : »Smo tisto, kar večkrat počnemo. Odličnost torej ni dejanje, ampak navada«.



## 5. LITERATURA

1. Young PY, Khadaroo RG. Surgical site infections. *Surgical Clinics*. 2014;94(6):1245-64.
2. Control ECfDPa. Systematic review and evidence-based guidance on perioperative antibiotic prophylaxis: ECDC; 2013.
3. Uradni list RS (1999). Pravilnik o pogojih za pripravo in izvajanje programa preprečevanja in obvladovanja bolnišničnih okužb. [online] Available at: <http://www.pisrs.si/Pis.web/pregledPredpisa?id=PRAV2033> [Accessed 11 Jul. 2019].
4. Haque M, Sartelli M, McKimm J, Abu Bakar M. Health care-associated infections - an overview. *Infection and drug resistance*. 2018;11:2321-33.
5. Cassini A, Plachouras D, Eckmanns T, Abu Sin M, Blank H-P, Ducomble T, et al. Burden of Six Healthcare-Associated Infections on European Population Health: Estimating Incidence-Based Disability-Adjusted Life Years through a Population Prevalence-Based Modelling Study. *PLOS Medicine*. 2016;13(10):e1002150.
6. Suetens C, Latour K, Kärki T, Ricchizzi E, Kinross P, Moro ML, et al. Prevalence of healthcare-associated infections, estimated incidence and composite antimicrobial resistance index in acute care hospitals and long-term care facilities: results from two European point prevalence surveys, 2016 to 2017. *Eurosurveillance*. 2018;23(46).
7. Coello R, Charlett A, Wilson J, Ward V, Pearson A, Borriello P. Adverse impact of surgical site infections in English hospitals. *Journal of Hospital Infection*. 2005;60(2):93-103.
8. Zdravje. Nizj. Epidemiološko spremljanje okužb kirurške rane (ESOKR): protokol, verzija 1.0. Ljubljana: NIJZ; 2013.
9. Control ECfDPa. Surveillance of surgical site infections and prevention indicators in European hospitals - HAI-Net SSI protocol, version 2.2. Stockholm: ECDC; 2017.
10. Klavs I, Kustec T, Serdt M, Kolman J, network SS-S. Surgical Site Infections in Slovenian Acute Care Hospitals: Surveillance Results, 2013-2016. *Zdravstveno varstvo*. 2018;57(4):211-7.
11. Florschütz AV, Fagan RP, Matar WY, Sawyer RG, Berrios-Torres SI. Surgical Site Infection Risk Factors and Risk Stratification. *JAAOS - Journal of the American Academy of Orthopaedic Surgeons*. 2015;23(suppl):S8-S11.

12. Trick WE, Scheckler WE, Tokars JI, Jones KC, Smith EM, Reppen ML, et al. Risk factors for radial artery harvest site infection following coronary artery bypass graft surgery. *Clinical infectious diseases*. 2000;30(2):270-5.
13. Spelman DW, Russo P, Harrington G, Davis BB, Rabinov M, Smith JA, et al. Risk factors for surgical wound infection and bacteraemia following coronary artery bypass surgery. *Australian and New Zealand Journal of Surgery*. 2000;70(1):47-51.
14. Karim H, Chafik K, Karim K, Moez H, Makki A, Morched A, et al. Risk factors for surgical wound infection in digestive surgery. Retrospective study of 3,000 surgical wounds. *La Tunisie medicale*. 2000;78(11):634-40.
15. Klein JD, Hey LA, Yu CS, Klein BB, Coufal FJ, Young EP, et al. Perioperative nutrition and postoperative complications in patients undergoing spinal surgery. *Spine*. 1996;21(22):2676-82.
16. Malone DL, Genuit T, Tracy JK, Gannon C, Napolitano LM. Surgical Site Infections: Reanalysis of Risk Factors. *Journal of Surgical Research*. 2002;103(1):89-95.
17. Korol E, Johnston K, Waser N, Sifakis F, Jafri HS, Lo M, et al. A systematic review of risk factors associated with surgical site infections among surgical patients. *PloS one*. 2013;8(12):e83743-e.
18. Anderson DJ, Kaye KS, Classen D, Arias KM, Podgorny K, Burstin H, et al. Strategies to prevent surgical site infections in acute care hospitals. *Infection Control & Hospital Epidemiology*. 2008;29(S1):S51-S61.
19. Zupan AZ, Beović B, Gomišček B. Skladnost antibiotične kirurške profilakse s priporočili v UKC Ljubljana. *Slovenian Medical Journal*. 2018;87(3-4).
20. Bowater RJ, Stirling SA, Lilford RJ. Is antibiotic prophylaxis in surgery a generally effective intervention?: testing a generic hypothesis over a set of meta-analyses. *Annals of surgery*. 2009;249(4):551-6.
21. AlBuhairan B, Hind D, Hutchinson A. Antibiotic prophylaxis for wound infections in total joint arthroplasty: a systematic review. *J Bone Joint Surg Br*. 2008;90(7):915-9.
22. Nadrah K. Antibiotična kirurška profilaksa. *Farmacevtski vestnik letnik*. 2017;68(1):6-9
23. Crader MF, Bhimji SS. Preoperative Antibiotic Prophylaxis. *StatPearls [Internet]: StatPearls Publishing; 2017*.
24. Bratzler DW, Dellinger EP, Olsen KM, Perl TM, Auwaerter PG, Bolon MK, et al. Clinical practice guidelines for antimicrobial prophylaxis in surgery. *Am J Health Syst Pharm*. 2013;70(3):195-283.

25. McDonald LC, Gerding DN, Johnson S, Bakken JS, Carroll KC, Coffin SE, et al. Clinical practice guidelines for *Clostridium difficile* infection in adults and children: 2017 update by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA). *Clinical Infectious Diseases*. 2018;66(7):e1-e48.
26. Antonic J, Smrkolj V, Pivec G, Turcic J, Boh M, Zavrnik C, et al. *Kirurgija. Celje: Grafika Gracer*; 2014.
27. Chen X, Brathwaite CE, Barkan A, Hall K, Chu G, Cherasard P, et al. Optimal Cefazolin Prophylactic Dosing for Bariatric Surgery: No Need for Higher Doses or Intraoperative Redosing. *Obes Surg*. 2017;27(3):626-9.
28. OECD (2015), *Health at a Glance 2015: OECD Indicators*, OECD Publishing, Paris, [https://doi.org/10.1787/health\\_glance-2015-en](https://doi.org/10.1787/health_glance-2015-en).
29. Kurtz S, Ong K, Lau E, Mowat F, Halpern M. Projections of primary and revision hip and knee arthroplasty in the United States from 2005 to 2030. *J Bone Joint Surg Am*. 2007;89(4):780-5.
30. Berríos-Torres SI, Umscheid CA, Bratzler DW, Leas B, Stone EC, Kelz RR, et al. Centers for Disease Control and Prevention Guideline for the Prevention of Surgical Site Infection, 2017. *JAMA Surgery*. 2017;152(8):784-91.
31. Prokuski L. Prophylactic Antibiotics in Orthopaedic Surgery. *JAAOS - Journal of the American Academy of Orthopaedic Surgeons*. 2008;16(5):283-93.
32. Fogelberg EV, Zitzmann EK, Stinchfield FE. Prophylactic penicillin in orthopaedic surgery. *J Bone Joint Surg Am*. 1970;52(1):95-8.
33. Yeap JS, Lim JW, Vergis M, Au Yeung PS, Chiu CK, Singh H. Prophylactic antibiotics in orthopaedic surgery: guidelines and practice. *Med J Malaysia*. 2006;61(2):181-8.
34. Mrkobrada M, Ying I, Mokrycke S, Dresser G, Elsayed S, Bathini V, et al. CUA Guidelines on antibiotic prophylaxis for urologic procedures. *Canadian Urological Association journal = Journal de l'Association des urologues du Canada*. 2015;9(1-2):13-22.
35. Yamamoto S, Kanamaru S, Kunishima Y, Ichiyama S, Ogawa O. Perioperative antimicrobial prophylaxis in urology: a multi-center prospective study. *J Chemother*. 2005;17(2):189-97.

36. Kanamaru S, Terai A, Ishitoya S, Kunishima Y, Nishiyama H, Segawa T, et al. Assessment of a protocol for prophylactic antibiotics to prevent perioperative infection in urological surgery: a preliminary study. *Int J Urol.* 2004;11(6):355-63.
37. Terai A, Ichioka K, Kohei N, Ueda N, Utsunomiya N, Inoue K. Antibiotic prophylaxis in radical prostatectomy: 1-day versus 4-day treatments. *Int J Urol.* 2006;13(12):1488-93.
38. Takeyama K, Takahashi S, Maeda T, Mutoh M, Kunishima Y, Matsukawa M, et al. Comparison of 1-day, 2-day, and 3-day administration of antimicrobial prophylaxis in radical prostatectomy. *J Infect Chemother.* 2007;13(5):320-3.
39. Sakura M, Kawakami S, Yoshida S, Masuda H, Kobayashi T, Kihara K. Prospective comparative study of single dose versus 3-day administration of antimicrobial prophylaxis in minimum incision endoscopic radical prostatectomy. *Int J Urol.* 2008;15(4):328-31.
40. Wagenlehner F, Tandogdu Z, Bartoletti R, Cai T, Cek M, Kulchavenya E, et al. The Global Prevalence of Infections in Urology Study: A Long-Term, Worldwide Surveillance Study on Urological Infections. *Pathogens.* 2016;5(1). pii:pathogens5010010.
41. Bootsma AM, Laguna Pes MP, Geerlings SE, Goossens A. Antibiotic prophylaxis in urologic procedures: a systematic review. *Eur Urol.* 2008;54(6):1270-86.
42. Sharma AP, Devana SK, Bora GS, Mavuduru RS, Mohan B, Taneja N, et al. Protocol-based perioperative antimicrobial prophylaxis in urologic surgeries: Feasibility and lessons learned. *Indian journal of urology : IJU : journal of the Urological Society of India.* 2019;35(2):141-6.
43. Burke JF. The effective period of preventive antibiotic action in experimental incisions and dermal lesions. *Surgery.* 1961;50:161-8.
44. Hamilton BE, Martin JA, Ventura S. Births: Preliminary data for 2010 (National Vital Statistics Reports 60 (2)). Hyattsville, MD: National Center for Health Statistics. 2011.
45. Smail F, Hofmeyr GJ. Antibiotic prophylaxis for cesarean section. *Cochrane Database Syst Rev.* 2002(3):CD000933.
46. Čižman M, Beović B, Marolt-Gomišček M, Seme K. Kako predpisujemo protimikrobna zdravila v bolnišnicah. Ljubljana: Sekcija za protimikrobno zdravljenje Slovenskega zdravniškega društva; 2013.
47. Weinberg M, Fuentes JM, Ruiz AI, Lozano FW, Angel E, Gaitan H, et al. Reducing infections among women undergoing cesarean section in Colombia by means of

continuous quality improvement methods. Archives of internal medicine. 2001;161(19):2357-65.

48. van Kasteren ME, Mannien J, Kullberg BJ, de Boer AS, Nagelkerke NJ, Ridderhof M, et al. Quality improvement of surgical prophylaxis in Dutch hospitals: evaluation of a multi-site intervention by time series analysis. J Antimicrob Chemother. 2005;56(6):1094-102.

49. Dellinger EP, Hausmann SM, Bratzler DW, Johnson RM, Daniel DM, Bunt KM, et al. Hospitals collaborate to decrease surgical site infections. The American Journal of Surgery. 2005;190(1):9-15.

50. Hedrick TL, Turrentine FE, Smith RL, McElearney ST, Evans HL, Pruett TL, et al. Single-institutional experience with the surgical infection prevention project in intra-abdominal surgery. Surgical infections. 2007;8(4):425-36.

51. Rosenberg AD, Wambold D, Kraemer L, Begley-Keyes M, Zuckerman SL, Singh N, et al. Ensuring appropriate timing of antimicrobial prophylaxis. JBJS. 2008;90(2):226-32.

52. Pinder R, Berry D, Sallis A, Chadborn T. Behaviour change and antibiotic prescribing in healthcare settings: Literature review and behavioural analysis 2015.

53. Francis C, Mumford M, Strand ML, Moore ES, Strand EA. Timing of prophylactic antibiotic at cesarean section: a double-blinded, randomized trial. Journal Of Perinatology. 2013;33:759.

54. Silver A, Eichorn A, Kral J, Pickett G, Barie P, Pryor V, et al. Timeliness and use of antibiotic prophylaxis in selected inpatient surgical procedures. The American journal of surgery. 1996;171(6):548-52.

55. Mangram AJ, Horan TC, Pearson ML, Silver LC, Jarvis WR, Committee HICPA. Guideline for prevention of surgical site infection, 1999. Infection Control & Hospital Epidemiology. 1999;20(4):247-80.

56. Classen DC, Evans RS, Pestotnik SL, Horn SD, Menlove RL, Burke JP. The timing of prophylactic administration of antibiotics and the risk of surgical-wound infection. New England Journal of Medicine. 1992;326(5):281-6.

57. Schmitt C, Lacerda RA, Turrini RNT, Padoveze MC. Improving compliance with surgical antibiotic prophylaxis guidelines: A multicenter evaluation. American Journal of Infection Control. 2017;45(10):1111-5.

58. Mousavi S, Zamani E, Bahrami F. An Audit of Perioperative Antimicrobial Prophylaxis: Compliance with the International Guidelines. Journal of research in pharmacy practice. 2017;6(2):126-9.

59. Nabor MIP, Buckley BS, Lapitan MCM. Compliance with international guidelines on antibiotic prophylaxis for elective surgeries at a tertiary-level hospital in the Philippines. *Healthcare Infection*. 2015;20(3):145-51.
60. Hogan-Murphy D, NiRiain U, O'Brien R. Compliance with local antibiotic guidelines for surgical prophylaxis in urology: a prospective audit in a university teaching hospital 2017.
61. Cai T, Verze P, Brugnolli A, Tiscione D, Luciani LG, Eccher C, et al. Adherence to European Association of Urology Guidelines on Prophylactic Antibiotics: An Important Step in Antimicrobial Stewardship. *Eur Urol*. 2016;69(2):276-83.
62. Whitman G, Cowell V, Parris K, McCullough P, Howard T, Gaughan J, et al. Prophylactic Antibiotic Use: Hardwiring of Physician Behavior, Not Education, Leads to Compliance. *Journal of the American College of Surgeons*. 2008;207(1):88-94.

## 6. ZAHVALA

Iskreno bi se rad zahvalil mentorici doc. dr. Nini Gorišek Miksić, dr. med. in somentorju izr. prof. Matjažu Vogrinu, dr. med., ki sta me znala usmerjati pri izvedbi in pisanju raziskovalne naloge. Zahvalil bi se tudi asist. Andreju Moličniku, dr. med. spec. ortop., Niku Kavčiču, dr. med., specialistu urologu in izr. prof. dr. Farisu Mujezinoviću, dr. med., ki so odobrili izvedbo raziskave na oddelkih UKC-MB.