

Farmasian ammattilaisten rooli sairaaloiden mikrobilääkehoidon ohjauksessa

→ **Niina Laine***^{1,2}

FaT
niina.laine@helsinki.fi

→ **Kirsi Kvarnström**^{3,4}

Osastofarmasian kehittämisestä
vastaava proviisori
tohtorikoulutettava

→ **Lotta Schepel**^{3,4}

Lääkitysturvallisuus-
koordinaattori, proviisori,
tohtorikoulutettava

¹Lastenkliniikka, HUS

²Farmakologian ja lääkehoidon
osasto, Farmasian tiedekunta,
Helsingin yliopisto

³HUS Apteekki, Helsingin
yliopistollinen sairaala (HUS)

⁴Sairaala- ja terveyskeskus-
farmasian erikoistumiskoulutus,
Farmasian tiedekunta,
Helsingin yliopisto

*Kirjeenvaihto

TIIVISTELMÄ

Uusi rationaalista mikrobilääkehoitoa käsittelevä EU-direktiivi korostaa farmasian ammattilaisten mukaan ottamista taistelussa antibioottiresistenssiä vastaan. Direktiivi suosittaa kansallisen mikrobilääkeresistenssin torjumisstrategian luomista ja farmasian ammattilaisten osallistamista mikrobilääkkeiden käyttöön niin sairaaloissa kuin avoterveydenhuollossa. Kansainvälisen Joint Commission International (JCI) -laatustandardien yhtenä keskeisenä osa-alueena on moniammatillinen ja näyttöön perustuva mikrobilääkkeiden käytön ohjausohjelma. JCI korostaa farmasian ammattilaisten roolia mikrobilääkkeiden käytön moniammatillisessa ohjauksessa sekä lääkemääräyksen asianmukaisuuden varmistamisessa. Tavoite on yhteneväinen EU:n direktiivin kanssa. JCI:n mukaista terveydenhuollon laatusertifikaattia on Suomessa päättänyt ensimmäisenä hakea muun muassa Helsingin yliopistollisen sairaalan (HUS) Lasten- ja nuorten sairauksien tulosyksikkö. Kliinisen farmasian väitöstutkimuksessa selvitettiin vuosina 2012–2017 mikrobilääkehoidon oikeellisuutta, laatua ja turvallisuutta HUS Lastenlinikalla niin sairaalatasolla kuin yksittäisten potilaiden kohdalla. Väitöstyössä havaittiin, että farmasian ammattilaisia kannattaisi hyödyntää osana moniammatillista mikrobilääkkeiden käytön ohjaustiimiä. Mikrobilääkkeiden järkevän ja asianmukaisen käytön edistämiseksi tarvitaan EU:n direktiivin antamien suositusten täytäntöönpanoa. Suomessa farmasian ammattilaisten osaamista tulisi hyödyntää entistä enemmän rationaalisen mikrobilääkehoidon varmistamisessa sairaaloissa.

Avainsanat: antibioottiresistenssi, mikrobilääkkeiden käytön ohjaus, kliininen farmasia, osastofarmasia, sairaalafarmasia, infektiolääkehoitoon erikoistunut farmasian ammattilainen

Farmasian ammattilaiset rationaalisen mikrobilääkkeiden käytön portinvartijoina

Uusi rationaalista mikrobilääkkeiden käyttöä käsittelevä EU:n direktiivi korostaa farmasian ammattilaisten roolia mikrobilääkehoidon oikeellisuuden varmistamisessa (EU 2017). Direktiivi suosittaa kansallisen mikrobilääkeresistenssin torjumisstrategian luomista WHO:n toimintasuunnitelman mukaisesti. Strategiassa tulisi huomioida mikrobilääkkeiden saatavuuden ja käytön sääntely, mikrobilääkkeiden määrääminen ja hallinta sekä terveydenhuollon ammattilaisten koulutus.

Osa EU:n direktiivin suosituksista toteutuu jo Suomessa. Esimerkiksi antibioottien käyttö vaatii lääkärin määräyksen, ja avoaptekeissa asiakkaita neuvotaan antibioottihoidon pituudesta, antibioottien oikeasta käytöstä, yhteisvaikutuksista sekä mahdollisista haittavaikutuksista. Sairaaloissa sitä vastoin farmasian ammattilaisten osallistuminen mikrobilääkkeiden käytön ohjaukseen on vielä vähäistä. Vaikka antibioottien kulutus Suomen sairaaloissa on laskenut hieman viime vuosina useisiin muihin EU-maihin verrattuna (ECDC 2017), monissa muissa maissa, kuten Hollannissa, Virossa ja Ruotsissa, käytetään sairaaloissa merkittävästi vähemmän antibiootteja Suomeen verrattuna.

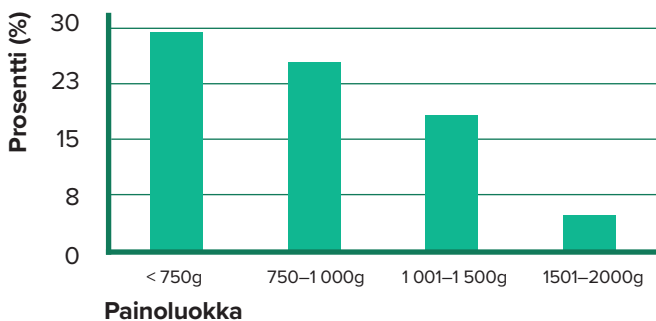
EU:n direktiivi on eurooppalaisille sairaalafarmasisteille sekä haaste että mahdollisuus (Wiffen 2017). Farmasian ammattilaisten tulisi direktiivin mukaan olla mukana sairaalan moniammatillisessa mikrobilääkkeiden käytön ohjausryhmässä ja valvoa mikrobilääkkeiden asianmukaista käyttöä erityisesti erityis-

ryhmien kohdalla (esim. lapset). Avoaptekeissa tehdään jo paljonkin työtä rationaalisen mikrobilääkehoidon toteutumisen puolesta, mutta proviisorien ja farmaseuttien rooli suomalaisissa sairaaloissa vaatii vielä kirkastamista. Voisimmeko ottaa mallia esimerkiksi Isosta-Britanniasta, Yhdysvalloista ja Australiasta, joissa on jo infektiolääkehoitoon erikoistuneita proviisoreita ja pitkälle vietyjä moniammatillisia mikrobilääkkeiden käytön ohjausohjelmia (antimicrobial stewardship programs)?

Joint Commission International – kansainväliset laatustandardit sairaaloiden mikrobilääkehoidon ohjaukseen

Joint Commission International on johtava kansainvälinen terveydenhuollon laadun ja potilasturvallisuuden akkreditointiorganisaatio (Joint Commission International 2018). Yhdysvalloissa Joint Commissioniin (JC) on akkreditoitunut noin 1 800 organisaatiota ja sen kansainväliseen yksikköön Joint Commission Internationaliin (JCI) noin 800 organisaatiota tai terveydenhuollon hoito-ohjelmaa. Euroopassa akkreditointeja on lukumääräisesti eniten Irlannissa, Italiassa ja Espanjassa. Yliopistollisista keskuksista Euroopassa tunnetuimpia ovat Amsterdam ja Utrecht. Suomalaisista toimijoista HUS Lasten- ja nuorten sairauksien tulosityksikkö lähtee ensimmäisten joukossa tavoittelemaan JCI-akkreditointia.

JCI:n lääkehoitostandardien yhtenä keskeisenä osa-alueena on moniammatillinen ja näyttöön perustuva mikrobilääkkeiden käytön ohjausohjelma ja työryhmä (Joint Commission International 2016).



Kuva 1. Off-label mikrobilääkkeiden käytön prosentuaalinen osuus esitettyä vastasyntyneiden eri painoryhmissä. Vastasyntyneet (400–2000 g, n=282) ja off-label mikrobilääkehoidot (käytössä yksi tai useampi off-label mikrobilääke), jotka määrättiin veriviljelypositiivisten infektioiden hoitoon 30 vuorokauden sisällä lapsen syntymästä.

Ohjelmalle asetetaan tavoitteet, joiden toteutumista seurataan ja arvioidaan säännöllisesti (esim. epätarkoituksenmukaisten mikrobilääkkeiden käytön ja mikrobilääkeresistenssin lasku). Kasvavan mikrobilääkeresistenssin lisäksi huomiota tulee kiinnittää haitta- ja sivuvaikutuksiin sekä mikrobilääkkeiden turvalliseen ja järkevään käyttöön, kuten liian pitkiin kuureihin, liian laajakirjoisten antibioottien käyttöön, määräysvirheisiin (väärä lääke, väärä annos) ja liian pitkään antibioottiprofylaksiaan. JCI korostaa farmasian ammattilaisten roolia mikrobilääkkeiden käytön moniammatillisessa ohjauksessa sekä lääkemääräyksen asianmukaisuuden varmistamisessa (appropriateness review). Nykyisinkin sairaaloissa joidenkin mikrobilääkkeiden käyttö vaatii infektiolääkärin määräyksen tai konsultaation, mutta farma-

seutteja ja proviisoreita voisi hyödyntää enemmän niiden mikrobilääkkeiden kaksoistarkastuksessa, joihin ei tarvitse infektiolääkärin määräystä.

Tuore väitöstutkimus avaa farmasian ammattilaisten mahdollisia uusia toimenkuvia mikrobilääkkeiden käytön ohjauksessa

Tuoreessa kliinisen farmasian väitöstutkimuksessa (Laine 2017) tutkittiin mikrobilääkkeiden käyttöä HUS Lastenlinikalla ja sitä, kuinka mikrobilääkkeiden käytön ohjausta voitaisiin jatkossa toteuttaa paremmin. Väitöskirjan osatöissä kartoitettiin mikrobilääkehoidon oikeellisuutta, laatua ja turvallisuutta niin sairaalatasolla kuin yksittäisten potilaiden kohdalla (Laine ym. 2015, Laine ym. 2016, Laine ym. 2017).

Taulukko 1. Havaittuja tyypillisiä lääkeaine- tai lääkevalmistekohtaisia lääkityspoitteamia.

Lääkeaine	Lääkeaineen osuus kaikista poikkeamista (mikrobilääkepoikkeamat n = 157)	Lääkeaineelle tai lääkkeelle ominainen poikkeamatyyppi (ja sen yleisyys)	Poikkeamaan johtaneita syitä
Amoksisilliini	n=12 (8 %)	Kaksinkertainen annostus (4/157)	Kaksi erivahvuista oraali- liuosta, 50 mg/ml ja 100 mg/ml. Hoitajat annoste- livat väärää vahvuutta.
Flukonatsoli	n=5 (3 %)	Määrättiin potilaalle, jolla oli pidentynyt QT-aika (1/157)	Lääkäri määräsi väärin.
Kefuroksiimi Kefatsidiimi Keftriaksoni	n=15 (10 %) n=9 (6 %) n=4 (3 %)	Kefalosporiinien sekoittaminen keskenään (5/157)	Kefalosporiinit ovat tun- nettuja LASA-lääkkeitä. Hoitajat laimensivat vää- rän kefalosporiinin.
Siprofloksasiini	n=3 (2 %)	Annostelu yhdessä ravinto- tai kalsium- valmisteiden kanssa johti sakan muodostumiseen (3/157)	Tiedonpuute siprofloksa- siinin yhteisvaikutuksis- ta. Hoitajat annostelivat lääkkeen väärin.
Teikoplaniini	n=3 (2 %)	Hoidon alun lataus- annosten annostelu liian tiheästi (1/157)	Poikkeuksellisesti tällä lääkkeellä hoidon alussa latausannokset. Hoitajat annostelivat lääkkeen väärin.

LASA* = look-alike ja sound-alike -lääke

Väitöstutkimus osoitti, että mikrobilääkehoito oli vuosina 2005–2012 epäasianmukaista 17 prosentilla tutkimukseen osallistuneista potilaista, joilla oli veriviljelypositiivinen infektio (26/149). Liian laajakirjoista mikrobilääkehoitoa sai puolet näistä potilaista, ja kolmen potilaan mikrobilääkehoito oli täysin tehotonta (Laine ym. 2015).

Vuosina 2003–2013 resistenssi useita beeta-laktaamiantibiootteja kohtaan kasvoi Lastenklinikalta. Merkittävin muutos oli karbapeneemien käytön kasvu (110 %) (Laine ym. 2016). Mikrobilääkkeiden off-label-käyttö (ei myyntiluvan mukainen käyttö) puolestaan liittyi yleisimmin meropeneemin käyttöön alle 2000 grammaa painavilla keskosilla (Laine ym. 2017). Mitä pienipainoisempi keskonen oli, sen todennäköisemmin mikrobilääkehoito oli off-label (**Kuva 1**).

Vuosina 2009–2014 raportoiduista 157 mikrobilääkityspoikkeamasta suurin osa liittyi eniten käytettyihin mikrobilääkkeisiin, kuten kefuroksiimiin ja G-penisilliiniin (Laine 2017). Mikrobilääkkeiden annostelun unohtaminen oli tyypillisin poikkeamityyppi. **Taulukossa 1** on esitelty tyypillisiä mikrobilääkehoidon poikkeamia.

Väitöstutkimus (Laine 2017) antoi hyödyllisen yleiskuvan mikrobilääkehoidosta ja mikrobilääkkeiden käytöstä Lastenlinikalla. Asianmukaiseen mikrobilääkehoitoon ja lääkkeenmääräajien koulutukseen tulisi kiinnittää enemmän huomiota. Mikrobilääkehoidon seuranta ei aina toteudu asianmukaisesti, ja potilaat jäivät joskus ilman toimivaa mikrobilääkehoitoa ja toisaalta saivat paikoitellen tarpeettoman laajakirjoisia antibiootteja. Väitöstyö tarjosi myös näkökulman tekijöihin, jotka heikentävät sairaalainfektioiden hoidon laatua lastensairaalassa ja edistävät koordinoitumman mikrobilääkkeiden käytön ohjausjärjestelmän rakentamista uuteen lastensairaalaan.

Farmasian ammattilaisten osaamista tulisi hyödyntää entistä enemmän sairaaloiden mikrobilääkehoitojen laadun ja asianmukaisuuden varmistamisessa (Laine 2017). Sairaalan mikrobilääkkeiden käytön ohjausryhmässä tulisi olla vähintään lääkäreitä, hygieniahoitajia, mikrobiologeja ja farmasian ammattilaisia. Sairaaloiden osastoilla ja hoitoyksiköissä työskentelevät osastofarmaseutit ja klinikkaproviisorit voivat myös osaltaan kaksoistarkastaa mikrobilääkemääräyksiä (**Taulukko 2**).

Taulukko 2. Farmasian ammattilaisille sopivia toimenkuvia sairaaloissa liittyen mikrobilääkkeiden käytön ohjaukseen

- seurata mikrobilääkkeiden kulutusta ja tiedottaa siitä säännöllisesti lääkkeen määrääjiä
- seurata mikrobilääkehoidon kustannuksia ja ylläpitää sopivaa lääkevalikoimaa yhteistyössä infektiolääkäreiden kanssa
- varmentaa/kaksoistarkistaa lääkemääräyksiä (mm. annos, antoreitti, antoajankohdat, yhteisvaikutukset, vasta-aiheet, pitoisuusseuranta, herkkyysmääritykset, laimennosohjeet, valikoiman ja suositusten mukaisuus, hoidon kesto)
- tehdä retrospektiivistä analyysiä ja auditointeja koskien toteutuneen mikrobilääkehoidon laatua. Tämä voi kattaa esimerkiksi:
 - erilaisissa infektioissa käytetyt mikrobilääkkeet ja sairaalan suositusten noudattaminen
 - mikrobilääkehoidon de-eskalaation valvominen – eli laboratoriotulosten tullessa, mikrobilääke tulee aina mahdollisuuksien mukaan vaihtaa vähemmän laajakirjoiseen lääkkeeseen sairaalan suositusten mukaisesti
 - valitun mikrobilääkeprofylaksin leikkausten yhteydessä ja sairaalan suositusten noudattamisen
 - terapeuttisen pitoisuusseurannan asianmukaisen toteutumisen valvonta esimerkiksi aminoglykosidi- ja glykopeptidiantibiooteilla
 - erilaisten mikrobilääkehoitojen keston seurannan
- huolehtia, että parenteraalinen mikrobilääkehoito vaihdetaan oraaliseen heti kun mahdollista
- analysoida mikrobilääkkeisiin liittyviä lääkityspoikkeamia
- kouluttaa henkilökuntaa mikrobilääkkeistä
- tehdä toimintaohjeita ja suosituksia yhdessä muun mikrobilääkkeiden käytön ohjaustiimin kanssa

YHTEENVETO

Mikrobilääkkeiden järkevän ja asianmukaisen käytön edistämiseksi tarvitaan EU:n direktiivin antamien suositusten täytäntöönpanoa. Tarvitsemme kansallista mikrobilääkestrategiaa, joka ohjaa mikrobilääkkeiden oikeaa käyttöä niin sairaaloissa kuin avoterveydenhuollossakin. Farmasian ammattilaisten tulee toimia aktiivisesti mikrobilääkeresistenssin ehkäisemiseksi ja ottaa paikkansa sairaaloiden rationaalisen mikrobilääkkeiden käytön hallinnassa EU-direktiivin mukaisesti.

SUMMARY

The Role of Pharmacy Professionals in Hospitals' Antimicrobial Stewardship Programs

→ Niina Laine*^{1,2}

PhD in Clin Pharm
niina.laine@helsinki.fi

→ Kvarnström Kirsi^{3,4}

Senior Pharmacist-in-Charge
(M.Sc. Pharm.; PhD student)

→ Schepel Lotta^{3,4}

Medication Safety Coordinator
(M.Sc. Pharm.; PhD student)

¹Children's Hospital,
Helsinki University Central Hospital

²Division of Pharmacology and Pharmacotherapy,
Faculty of Pharmacy, University of Helsinki

³HUS Pharmacy, Helsinki University Hospital (HUS)

⁴Sairaala- ja terveystieteiden farmasian
erikoistumiskoulutus, Farmasian tiedekunta,
Helsingin yliopisto

*Correspondence

New EU directive dealing with prudent use of antimicrobials highlights the role of pharmacists when battling against antimicrobial resistance. The directive recommends creating a national strategy to battle antimicrobial resistance and involve pharmacy professionals, both inpatient and outpatient settings. One aim of international Joint Commission International (JCI) – health care quality standards is to have an evidence-based antimicrobial stewardship program. JCI highlights the role of pharmacists in multidisciplinary antimicrobial stewardship programs and in verifying the appropriateness of antimicrobial prescriptions. This goal is uniform with the EU directive. In Finland, one of the first organizations that have decided to apply the JCI quality accreditation is The Pediatric and Adolescent Units in the Helsinki University Hospital District (HUS). PhD research focusing on clinical pharmacy investigated the appropriateness, quality and safety of antimicrobial therapy in HUS Children's Hospital between 2012 and 2017. It was discovered that pharmacists' knowledge should be utilized as a part of multidisciplinary antimicrobial stewardship program. To promote the rational use of antimicrobials, implementing the recommendations of the EU directive is needed. The knowledge and skills of pharmacists should be better utilized in order to ensure rational antimicrobial therapy in Finnish hospitals.

Key words: antibiotic resistance, antimicrobial stewardship program, clinical pharmacy, hospital pharmacy, infectious diseases pharmacist

Sidonnaisuudet: N. Laine: Toimitusjohtaja, Aino ja Eino Lääkehoitopalvelut Oy

KIRJALLISUUS

ECDC: Summary of the latest data on antibiotic consumption in EU: 2017. www.ecdc.europa.eu.
Haettu internetistä 12.3.2018.

EU Guidelines for the prudent use of antimicrobials in human health. 2017. Commission notice 2017/C212/01.

Joint Commission International: Who is JCI.
Haettu internetistä 6.3.2018:
<https://www.jointcommissioninternational.org/about-jci/who-is-jci/>

Joint Commission International Accreditation Standards for Hospitals (including standards for academic medical center hospitals). 6th edition, 2016.

Laine N: Use of Antimicrobials in a Tertiary Children's Hospital. Väitöskirja. Helsingin yliopisto, 2017, URN:ISSN:ISSN 2342-317X

Laine N, Hoppu K., Airaksinen M., Saxen H: Antimicrobial consumption in a tertiary children's hospital in Finland (2003–2013), *Eur J Hosp Pharm*, 2016, doi: 10.1136/ejhpharm-2015-000766

Laine N, Kaukonen A-M, Hoppu K, Airaksinen M, Saxen H: Off-label use of antimicrobials in neonates in a tertiary children's hospital. *Eur J Clin Pharmacol* 73: 609–614, 2017

Laine N, Vaara M, AnttilaV-J ym.: Evaluation of antimicrobial therapy of blood culture positive healthcare-associated infections in children, *PlosOne*, 2015, doi:10.1371/journal.pone.0141555

Wiffen P: Pharmacists are the gatekeepers to the use of antimicrobials. *Eur J Hosp Pharm* 24: 313, 2017