

UPORABA ELASTOMERNIH ČRPALK PRI ZUNAJBOLNIŠNIČNEM PARENTERALNEM PROTIMIKROBNEM ZDRAVLJENJU

THE USE OF ELASTOMERIC PUMPS IN OUTPATIENT PARENTERAL ANTIMICROBIAL THERAPY

AVTORICA / AUTHOR:

Urška Purnat Brezovnik, mag. farm.

*Univerzitetni klinični center Ljubljana, Lekarna,
Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana*

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:

E-mail: urska.purnat.brezovnik@kclj.si



POVZETEK

Zunajbolnišnično parenteralno protimikrobno zdravljenje omogoča klinično stabilnim bolnikom preje-manje intravenskega zdravila zunaj bolnišničnega okolja. Elastomerne črpalke so postale temelj tega programa, saj omogočajo neprekinjeno 24-urno infuzijo antibiotikov, zlasti časovno odvisnih, kot so betalaktami. Ta pristop prinaša pomembne koristi, vključno z večjo avtonomijo bolnikov, zmanjšanim tveganjem za bolnišnične okužbe in znižanjem stroškov zdravstvenega varstva. Pri uporabi elastomernih črpalk se soočamo z izzivi, kot je variabilnost pretoka, na katero med drugim vplivata temperatura in koncentracija zdravila. Zagotavljanje fizikalno-kemijske stabilnosti protimikrobnih zdravil je ključnega pomena za učinkovitost in varnost zdravljenja. Čeprav je zunajbolnišnično parenteralno protimikrobno zdravljenje mednarodno uveljavljeno, v Sloveniji še ni sistemsko uvedeno. Prihodnji uspeh je odvisen od usposobljenosti multidisciplinarnih skupin in standardiziranih testiranj stabilnosti za zagotavljanje varnosti in klinične učinkovitosti.

KLJUČNE BESEDE:

antibiotiki, elastomerna črpalka, fizikalno-kemijska stabilnost, neprekinjena infuzija, OPAT

ABSTRACT

Outpatient parenteral antimicrobial therapy (OPAT) allows clinically stable patients to receive intravenous treatment outside the hospital setting. Elastomeric pumps have become a cornerstone of this program, enabling continuous 24-hour infusions of antibiotics, particularly time-dependent ones such as beta-lactams. This approach offers significant benefits, including greater patient autonomy, a reduced risk of hospital-acquired infections and lower healthcare costs. However, the use of these pumps also presents challenges such as flow rate variability, which is influenced by factors including temperature and drug concentration. Ensuring the physicochemical stability of antimicrobials is critical for treatment efficacy and safety. Although OPAT is established internationally, it has not yet been systematically implemented in Slovenia. Its future success will depend on the expertise of multidisciplinary teams



and standardized stability testing to ensure safety and clinical effectiveness.

KEY WORDS:

antibiotics, continuous infusion, elastomeric pump, OPAT, physicochemical stability

1 UVOD

Zapletene in hude okužbe najpogosteje zdravimo z intravensko aplikacijo protimikrobnih zdravil v obliki eno- ali večkrat dnevnih infuzij. Potrebna je hospitalizacija bolnikov, običajno za večtedensko obdobje. Četudi so klinično stabilni in njihovo splošno stanje ne zahteva več bolnišnične obravnave, bolniki zaradi prejemanja zdravil ostanejo v bolnišnici do zaključka zdravljenja (1). To predstavlja visoke stroške za zdravstveni sistem, zasedenost bolnišničnih kapacitet in obremenitev zdravstvenega osebja. Bolniki so izpostavljeni večjemu tveganju za bolnišnične okužbe, dalj časa so odsotni iz službe ali šole, počutijo se socialno izolirani (1, 2).

Zunajbolnišnično parenteralno protimikrobno zdravljenje (angl. *outpatient parenteral antimicrobial therapy*, OPAT) je nov pristop k protimikrobnemu zdravljenju, katerega začetki segajo približno 50 let nazaj. Razvil se je iz težnje po stroškovno učinkovitejših in na bolnika osredotočenih zdravstvenih storitvah (3). Slovenski izraz in kratica zanj še nista uradno sprejeta, zato bomo v besedilu uporabljali krajšavo, izpeljano iz angleškega izraza – OPAT. Programi OPAT se v zadnjih desetih letih pospešeno razvijajo in širijo v številnih državah, vključenih je vedno več bolnikov. Pomembno gonilo je napredek v tehnologiji dostave infuzij in zlasti razvoj elastomernih črpalk, na uporabi katerih v veliki meri temelji tovrstno zdravljenje (4).

2 KAJ JE ZUNAJBOLNIŠNIČNO PARENTERALNO PROTIMIKROBNO ZDRAVLJENJE?

Pristop OPAT je sistem zdravstvenih storitev, ki omogoča zdravljenje s parenteralno (v večini primerov intravensko) aplikacijo protimikrobnih zdravil zunaj bolnišničnega okolja

– na bolnikovem domu, v infuzijskem centru, v negovalni ustanovi (1, 5). Namenjeno je bolnikom, ki zaradi vrste in poteka okužbe potrebujejo intravensko protimikrobno zdravljenje, so pa klinično dovolj stabilni, da se izognejo hospitalizaciji oziroma so lahko predčasno odpuščeni iz bolnišnice (5, 6, 7). Najpogosteje se na ta način zdravijo okužbe kosti in sklepov, zapletene okužbe kože in podkožja, različni abscesi, okužbe vsadkov in primeri večkratne odpornosti povzročitelja okužbe na peroralno antibiotično terapijo (zlasti pri bakteriji *Pseudomonas aeruginosa*) (2, 3, 5). Izmed protimikrobnih zdravil se v OPAT najpogosteje uporabljajo antibiotiki (predvsem betalaktamski), lahko pa tudi protiglivna in protivirusna zdravila (1). Za aplikacijo zdravil so na voljo različni dostavni sistemi – gravitacijski infuzijski sistemi, elektronske infuzijske črpalke, injekcije in najbolj pogosto uporabljene elastomerne črpalke, slednje zlasti v primerih zdravljenja s časovno odvisnimi antibiotiki in pri aplikacijah na domu (3, 8).

Začetki programa OPAT segajo v sedemdeseta leta 20. stoletja v Združene države Amerike, kjer so ga razvili za obvladovanje pljučnih okužb pri otrocih s cistično fibrozo (9). Kmalu so tudi zdravstveni sistemi drugih držav spoznali prednosti takšne oblike zdravljenja. Danes ga uporabljajo številne države po svetu, npr. ZDA, Kanada, Avstralija, Brazilija, Singapur. Primeri evropskih držav z razvitimi programi OPAT so Velika Britanija, Nemčija, Italija, Francija, Španija, Belgija, Irska in Nizozemska (10). Vodilna na tem področju je Velika Britanija, ker ima dobro razvito organizacijsko strukturo programa, izdaja in posodablja nacionalna priporočila in dobre prakse ter zaradi pionirskega dela na področju testiranja stabilnosti učinkovin (4).

KLJUČNA SPOROČILA

- Zunajbolnišnično parenteralno protimikrobno zdravljenje omogoča dajanje protimikrobnih zdravil, večinoma intravensko in pogosto z elastomernimi črpalkami, zunaj bolnišnice.
- Namenjeno je klinično stabilnim bolnikom, ki potrebujejo intravensko zdravljenje, zlasti zaradi okužb kosti, zapletenih okužb kože ali okužb z večkratno odpornimi mikroorganizmi.
- Glavni izzivi uporabe elastomernih črpalk so variabilnost pretoka, omejitve glede koncentracije učinkovine in stabilnost antibiotikov.
- Za varno in učinkovito zdravljenje skrbi multidisciplinarna skupina infektologov, farmacevtov in diplomiranih medicinskih sester.

Prednosti izvajanja takšne oblike zunajbolnišničnega zdravljenja so večplastne. V več evropskih državah so študije pokazale, da je z vidika bolnika prisotno večje zadovoljstvo ob zgodnejšem odpustu domov in zmanjšanje tveganja za pridobitev bolnišnične okužbe. Z vidika bolnišnice se razbremenijo zdravstveno osebje in poveča število prostih postelj. Na ravni zdravstvenega sistema se zmanjšajo stroški zdravljenja zaradi velikega števila prihranjenih bolnišničnih dni (10). Poročilo iz Velike Britanije navaja zmanjšanje neposrednih zdravstvenih stroškov za do 50 % (11) oziroma v Italiji do 92 % (3). Hkrati podatki kažejo primerljivo učinkovitost in varnost tovrstnega zdravljenja s klasičnim bolnišničnim zdravljenjem (10).

Razpoložljivost, organizacija in delovanje sistema OPAT se razlikujejo med državami in so odvisni od oblike zdravstvenega sistema in načina financiranja. Izpostavimo lahko tri različne modele oskrbe bolnikov:

1. bolniki prihajajo vsakodnevno v infuzijske centre ali splošne ambulate po aplikacijo zdravila;
2. zdravila aplicira medicinska sestra na domu bolnika;
3. bolnik si doma zdravilo aplicira sam oziroma ob pomoči družinskega člana (1).

V Sloveniji OPAT še ni sistemsko vzpostavljen in uradno definiran. Določene storitve, ki predstavljajo prve zametke, so že dostopne, kot je npr. enkrat dnevno prejetje nekaterih antibiotikov v dnevni bolnišnici, vendar je to vezano na sposobnost bolnika, da prihaja na aplikacije, in na dostopnost storitve v posamezni bolnišnici. V lekarni Univerzitetnega kliničnega centra Ljubljana smo v zadnjih letih sodelovali pri pripravi antibiotičnih elastomernih črpalk in pri izvedbi OPAT na domu za nekaj bolnikov na pobudo zdravnikov s kliničnih oddelkov. V breme zdravstvene varovalnice tovrstnega zdravljenja še ni mogoče predpisati.

3 ZNAČILNOSTI ELASTOMERNIH ČRPALK

Elastomerne črpalke so medicinski pripomočki, ki jih napolnimo z infuzijsko raztopino zdravil in omogočajo neprekinjeno parenteralno aplikacijo zdravil. So lahke, prenosljive, za enkratno uporabo in za delovanje ne potrebujejo zunanjega vira napajanja ali gravitacije (3, 12). Raztopino zdravila napolnimo v raztegljiv balonski (elastomerni) rezervoar, narejen večinoma iz silikona ali polizoprena. Obdaja ga ohišje iz toge plastike. Balon deluje kot

črpalka, ki s samodejnim krčenjem enakomerno potiska raztopino po infuzijski cevki v bolnikovo telo. Pretok po cevki je vnaprej umerjen in nastavljen s premerom t. i. omejevalca pretoka, ki je vgrajen na koncu infuzijske cevke. Ker se pretok spreminja tudi s spremembo temperature, je omejevalec pretoka umerjen na temperaturo površine kože, kamor ga je treba prilepiti (1, 12, 13).

4 ELASTOMERNE ČRPALKE V OPAT

Elastomerne črpalke so postale temelj sodobnega OPAT, saj olajšajo prehod intravenskih terapij iz bolnišnice v domače okolje (3). Že vnaprej so definirane s pretokom in volumnom polnjenja, ki morata biti izbrana glede na vrsto aplikacije in predpisano terapijo. Pri OPAT uporabljamo črpalke s pretokom 10 ml/h in jih običajno polnimo za obdobje 24 ur, kar je pogojeno s stabilnostjo pripravljene raztopine antibiotika. Za primerjavo: v paliativni oskrbi, kjer so črpalke v Sloveniji že dobro uveljavljene, za podkožno aplikacijo uporabljamo pretoke 1,5 ali 2 ml/h in jih polnimo za do sedem dni delovanja.

Elastomerna črpalka, napolnjena z raztopino zdravila, je magistralno zdravilo. Ker dovajamo zdravilo podkožno ali intravensko v obliki infuzije, jo uvrščamo med parenteralne farmacevtske oblike. Polnimo jo s sterilnimi zdravili, ki se nahajajo v obliki raztopin oziroma pri večini antibiotičnih zdravil v obliki praška, ki ga predhodno raztopimo. Do predpisanega volumna infuzije (običajno 240 ml) dodamo nosilno raztopino, ki je najpogostejše 0,9 % raztopina natrijevega klorida, včasih tudi 5 % raztopina glukoze. Prazna elastomerna črpalka je pakirana v sterilno embalažo, prav tako je sterilna notranjost črpalke. Priprava zdravila poteka aseptično v kontroliranih pogojih v komori z laminarnim pretokom zraka.

Za zagotavljanje bolnikove varnosti in učinkovite klinične obravnave skrbi skupina, ki je sestavljena iz zdravnikov infektologov, farmacevtov in diplomiranih medicinskih sester. Zdravniki določijo indikacije in načrt zdravljenja ter kontrolirajo potek zdravljenja okužbe (5). Farmacevti sodelujejo in svetujejo pri izboru in ustrezni zamenjavi protimikrobnih zdravil ter po potrebi spremljajo plazemske koncentracije posameznih učinkovin. Proučijo razpoložljive podatke o stabilnosti raztopin izbranih protimikrobnih zdravil, z upoštevanjem predpisane koncentracije, trajanja infuzije in materiala črpalke. Izberejo ustrezno elastomerno črpalko, na-



redijo izračun in napolnijo črpalko v aseptičnih pogojih. Bolnike poučijo o pravilnem rokovanju s črpalko. Ohišje balona mora biti med uporabo nameščeno približno v enaki višini kot priklon cevke na venski kateter. Bolnike opozorijo, naj črpalke ne stiskajo in jo med uporabo ustrezno zaščitijo pred neposredno sončno svetlobo, toploto in mrazom (3, 5, 14). Diplomirane medicinske sestre skrbijo za ustrezen žilni pristop, priklonijo/odklonijo črpalko in svetujejo bolnikom (5).

4.1 PREDNOSTI UPORABE ELASTOMERNIH ČRPALK

Velik klinični pomen neprekinjene infuzije z elastomerno črpalko se kaže pri zdravljenju s časovno odvisnimi antibiotiki, kot so betalaktamski antibiotiki; med njimi so najpogostejše uporabljeni piperacilin/tazobaktam, flukloksacilin, benzilpenicilin, cefepim. Koncentracija zdravilne učinkovine v krvi se pri neprekinjeni infuziji ohranja nad minimalno inhibitorno koncentracijo skozi celoten odmerni interval, kar je učinkovitejše od prekinjenega večkrat dnevnega odmerjanja (3, 12, 14). Študije kažejo visoko stopnjo uspešnosti zdravljenja – od 84- do 95-% ozdravitev ali izboljšanje zdravstvenega stanja bolnikov (3, 8, 9, 12). Elastomerna črpalka je primerna tudi za zdravljenje okužb z večkratno odpornimi bakterijami (9).

Tovrstne črpalke so prenosne in lahke, kar vpliva na udobje, mobilnost in samostojnost bolnikov v okviru njihovih zdravstvenih zmožnosti. Ne porabljajo električne energije, delujejo tiho in so preproste za rokovanje in nadzor, ki ga lahko izvaja poučen bolnik ali svojci (15). Zmanjša se obremenitev zdravstvenega osebja zaradi menjave črpalk na 24 ur, v nasprotju s klasičnim odmerjanjem infuzij na 4 do 8 ur (12).

4.2 SLABOSTI IN IZZIVI PRI UPORABI ELASTOMERNIH ČRPALK

Najpomembnejša slabost elastomernih črpalk je variabilnost njihovega pretoka. Glede na specifikacije proizvajalcev je do 15-% odstopanje od nominalnega pretoka že tako rekoč vgrajeno vanje. Temu moramo dodati še vpliv znanih dejavnikov, ki lahko pretok zvečajo ali zmanjšajo. Na pretok vplivata temperatura prostora in temperatura površine kože. Ob izpostavljenosti višji temperaturi se pretok poveča in obratno. Ohišje črpalke je med uporabo najbolje hraniti pri sobni temperaturi (23–25 °C). Pomemben je tudi položaj ohišja črpalke. Če je to dvignjeno nad ravnijsko mesta aplikacije, se poveča pretok tekočine in obratno (12, 13, 16).

Pri antibiotični infuzijski raztopini je z vidika delovanja in pretoka črpalke najpomembnejši omejitveni dejavnik koncentracija zdravila, ki lahko pri višjih vrednostih zelo počasni tok zaradi vpliva na viskoznost tekočine. Črpalka se posledično nepopolno izprazni in s tem bolnik ne prejme predpisanega dnevnega odmerka zdravila. To lahko vodi v ponovno hospitalizacijo, podaljšano antibiotično zdravljenje ali razvoj odpornih sevov bakterij (17).

Ostale slabosti so še, da elastomerne naprave za razliko od elektronskih črpalk nimajo alarmnih sistemov, ki bi bolnika ali osebo opozorili na zamašitve, pregibe v cevkah ali napake v delovanju naprave. Obstaja tveganje, da se črpalka (ohišje balona) med nošnjo poškoduje (1). Ko je črpalka napolnjena, koncentracije zdravila ni mogoče prilagoditi. Zdravljenje z uporabo elastomernih črpalk je z vidika cene medicinskega pripomočka dražje od uporabe običajnih infuzijskih vrečk (12).

Velik izziv pri načrtovanju zdravljenja in pripravi elastomernih črpalk z raztopino protimikrobnega zdravila predstavljata kemijska in fizikalna (ne)stabilnost antibiotikov v raztopini, ki sta odvisni od več dejavnikov. Najpomembnejši je vpliv temperature – mnogi antibiotiki, zlasti betalaktamski, pri povišani temperaturi pospešeno razpadajo, nastanejo lahko strupeni razgradni produkti, npr. piridin ob razpadu ceftazidima. Na stabilnost antibiotikov vplivajo tudi koncentracija zdravilne učinkovine v raztopini, vrsta nosilne raztopine in vrsta elastomera v črpalki (2).

V povzetkih glavnih značilnosti zdravil običajno niso navedeni podatki o stabilnosti antibiotične raztopine v elastomerni črpalki in pri shranjevanju na povišani temperaturi, npr. v bližini bolnikove kože (18). Od proizvajalcev elastomernih črpalk lahko pridobimo podatke o stabilnosti raztopin v njihovih črpalkah za posamezno protimikrobno učinkovino. Ti podatki zajemajo stabilnost zdravilne učinkovine v različnih nosilnih raztopinah, koncentracijah in pri dveh temperaturah – v hladilniku in na sobni temperaturi (19). Ti podatki imajo omejitve, ker ne vsebujejo podrobnosti o testiranju in neodvisnem preverjanju, meritve pa potekajo v standardiziranih laboratorijskih pogojih, ki ne odražajo nujno dejanskih razmer.

Britanska nacionalna zdravstvena služba (NHS) je trenutno edina institucija na svetu, ki daje konkretna priporočila za testiranje stabilnosti v okviru OPAT, znane kot *“Yellow Covered Document”*. Predpisuje stroge protokole testiranja, ki morajo biti izpolnjeni, preden se protimikrobno zdravilo šteje za primerno za uporabo v podaljšani ambulantni infuziji (2, 16). Študije stabilnosti morajo simulirati realne pogoje s testiranjem izdelka v njegovem celotnem obdobju – shranjevanje v hladilniku (2–8 °C), ki mu sledi določeno

obdobje uporabe pri temperaturah, višjih od sobne. Ker se črpalke nosijo blizu bolnikove kože, je zahtevano testiranje pri 32 °C (16).

Iz rezultatov iskanja literature s pomočjo specializiranih spletnih iskalnikov je razvidno, da v zadnjih letih narašča število objavljenih študij in preglednih člankov, v katerih raziskovalci obravnavajo stabilnost raztopin protimikrobnih učinkovin v elastomernih črpalkah. Proučujejo vpliv časa, temperature, koncentracije učinkovine, pH, vrste nosilne raztopine in materiala elastomernega balona na razpad učinkovine in nastajanje razgradnih produktov. Ti vplivi so specifični za vsak posamezni antibiotik, zato moramo pred pripravo črpalke pridobiti stabilnostne podatke za konkretno učinkovino in njeno koncentracijo v infuzijski raztopini (1, 2, 18, 20–23).

Kadar je intravenski antibiotik v raztopini premalo stabilen za uporabo v elastomerni črpalki, npr. manj kot 24 ur, je priporočljivo preveriti, ali obstajajo raziskave o načinih za podaljšanje stabilnosti predpisane koncentracije učinkovine (22). Tovrsten primer je ozkospektralni betalaktamski antibiotik benzilpenicilin ali penicilin G, ki se nahaja v obliki natrijevega benzilpenicilata. V klinični praksi je pogosto uporabljen v obliki večkrat dnevnih kratkotrajnih infuzij. Rezultati testiranja fizikalno-kemijske stabilnosti proizvajalca elastomernih črpalk Easypump® II kažejo, da je stabilnost učinkovine v raztopini s 0,9 % natrijevim kloridom (100.000 IE/ml) na sobni temperaturi 6 ur. V primeru kombiniranega shranjevanja pa 1 dan v hladilniku in nato 2 uri na sobni temperaturi (19). Raziskava Rentsch s sod. dokazuje, da dodajanje pufra s 4 % natrijevim citratom v tolikšni meri izboljša stabilnost benzilpenicilina, da jo lahko uporabimo v 24-urni infuziji z elastomerno črpalko. Za vse tri testirane koncentracije učinkovine so določili, da so v črpalki Easypump® II stabilne 7 dni v hladilniku in nato še 24 ur pri

temperaturi 37 °C (22). Ti izsledki so pomembni za OPAT, ker potrjujejo stabilnost pripravljenega zdravila v realnih pogojih, pri temperaturah nad 25 °C, in prikazujejo, da lahko v lekarni pripravimo črpalke za nekaj dni vnaprej. V preglednici 1 so zbrani podatki o stabilnosti benzilpenicilina v raztopini pri različnih koncentracijah, v dveh nosilnih raztopinah in pri shranjevanju v hladilniku ter na sobni/telesni temperaturi. Stabilnost se nanaša na čas, ko je vsebnost učinkovine v raztopini najmanj 95 % oziroma 90 % začetne vrednosti (meje se razlikujejo zaradi neenotnih meril pri vrednotenju) (19, 22).

5 VIZIJA RAZVOJA OPAT V SLOVENIJI

Pričakujemo, da se bo OPAT razvil in širil tudi v Sloveniji. Pomembno je, da s pomočjo pilotnih raziskav pridobimo epidemiološke podatke, kot so potrebe po OPAT, indikacije in značilnosti bolnikov, klinične izkušnje o učinkovitosti, neželenih učinkih in o sodelovanju bolnikov, ter zelo pomembne organizacijske izkušnje. Informacije o slednjih so v pregledani literaturi skope in se jim ne posveča dovolj pozornosti. Za učinkovito uvedbo OPAT je ključno opredeliti izvedljivo logistiko programa – potek naročanja izdelave črpalk v lekarni, čas za izdelavo, organizacijo prevoza pripravljenih črpalk na dom bolnika ali v infuzijski center, vsakodnevni obiski medicinskih sester na domu ipd. Predvideti je treba kadrovske potrebe in zajeti vse stroške takšne oblike zdravljenja, vključno z obračunom lekarniških storitev, ki v literaturi o stroškovni učinkovitosti OPAT pogosto niso vključene ali podrobneje predstavljene.

Preglednica 1: Fizikalno-kemijska stabilnost benzilpenicilina v obliki natrijevega benzilpenicilata, izražena s časom, ko znaša vsebnost učinkovine v raztopini najmanj 90 % začetne vrednosti (19, 22).

Table 1: The physicochemical stability of benzylpenicillin in the form of benzylpenicillin sodium, expressed as the time during which the active substance content in the solution remains at least 90 % of the initial value (19, 22).

Učinkovina	Koncentracija (milijon I.E./240 ml)	Nosilna raztopina	Hladilnik (2-8 °C)	Stabilnost	Končna vsebnost (v %)
benzilpenicilin (natrijev benzilpenicilat)	24	0,9 % NaCl	1 dan	2 h na 25 °C	ni podatka
			0 dni	6 h na 25 °C	ni podatka
	10	0,9 % NaCl s 4 % citratnim pufrom	7 dni	24 h na 37 °C	97,6 ± 1,3
	20				96,3 ± 0,8
	40				94,9 ± 1,1

6 SKLEPI

Elastomerne črpalke se izkazujejo kot učinkovit in varen dostavni sistem za neprekinjeno intravensko aplikacijo protimikrobnih zdravil v zunajbolnišničnem okolju. Prispevajo k večji samostojnosti in udobju bolnikov, njihovi zaščiti pred bolnišničnimi okužbami ter k znižanju stroškov zdravljenja. Pomembno je, da se zavedamo neizogibne variabilnosti njihovega pretoka in potencialnih omejitvenih dejavnikov njihove uporabe. Najpomembnejša sta fizikalno-kemijska stabilnost pripravljenih antibiotičnih raztopin in zmanjšan pretok črpalke pri visoki koncentraciji raztopine antibiotika pri visokih terapevtskih odmerkih.

Nadaljnji razvoj programov OPAT naj temelji na oblikovanju globalno usklajenega okvira za testiranje stabilnosti učinkovin, specifičnega za potrebe OPAT, na razpoložljivosti robustnih podatkov o stabilnosti, na usklajenem delovanju usposobljenega multidisciplinarnega tima in naj poteka ob skrbnem spremljanju bolnikov in njihovih elastomernih črpalk.

7 LITERATURA

1. Wolie ZT, Roberts JA, Gilchrist M, McCarthy K, Sime FB. Current practices and challenges of outpatient parenteral antimicrobial therapy: a narrative review. *J Antimicrob Chemother.* 2024;79(9):2083–2102. doi: 10.1093/jac/dkae177
2. Naicker S, Roberts JA, Cheng V, Parker SL, Seaton RA, Gilchrist M, Sime FB. A review of antimicrobial stability testing guidance for outpatient parenteral antimicrobial therapy programmes: is it time for global harmonization of testing frameworks?. *JAC-Antimicrobial Resistance.* 2024;6(6). doi.org/10.1093/jacamr/dlae186
3. Babich S, Di Bella S, De Rivo R. et al. Continuous infusion OPAT via elastomeric pumps: effectiveness, safety, and cost-saving potential in a real-world Italian cohort. *Infection.* 2026;54:365–375. doi.org/10.1007/s15010-025-02671-0
4. Chapman ALN, Patel S, Horner C, Green H, Guleri A, Hedderwick S, Snape S, Statham J, Wilson E, Gilchrist M, Seaton RA. Updated good practice recommendations for outpatient parenteral antimicrobial therapy (OPAT) in adults and children in the UK. *JAC Antimicrob Resist.* 2019;1(2). doi: 10.1093/jacamr/dlz026
5. Tometten L, Trost U, Jürgens L. et al. Practice guidelines for outpatient parenteral antimicrobial therapy (OPAT) in Germany. *Infection.* 2025;53:2701–2715. doi.org/10.1007/s15010-025-02619-4
6. Scholten N, Leisse C, Brandes V, et al. Outpatient parenteral antimicrobial therapy in Germany: a prospective cohort study protocol. *BMJ Open.* 2022;12:e061417. doi: 10.1136/bmjopen-2022-061417
7. Norris AH, Shrestha NK, Allison GM, Keller SC, Bhavan KP, Zurlo JJ, et al. 2018 Infectious Diseases Society of America Clinical Practice Guideline for the Management of Outpatient Parenteral Antimicrobial Therapy. *Clinical Infectious Diseases.* 2019;68(1):e1–e35. doi.org/10.1093/cid/ciy745
8. Giuliano G, Tarantino D, Tamburrini E, Nurchis MC, Scoppettuolo G, Raffaelli F. Outpatient parenteral antibiotic therapy (OPAT) through elastomeric continuous infusion pumps in a real-life observational study: Characteristics, safety, and efficacy analysis. *Enfermedades infecciosas y microbiología clinica (English ed.).* 2024;42(10):581–587. doi.org/10.1016/j.eimce.2024.04.007.
9. Moreal C, Giuliano S, Prataviera F, Fantoni M, Mezzadri S, Menozzi V, et al. Outpatient Parenteral Antimicrobial Therapy (OPAT) in Italy: A Scoping Review. *Infect Dis Ther.* 2026;15(4):921–939. doi: 10.1007/s40121-026-01306-7.
10. Reidy P, Breslin T, Muldoon E. Outpatient parenteral antimicrobial therapy (OPAT) across the world: a comparative analysis—what lessons can we learn?. *JAC Antimicrob Resist.* 2024;6(4), dlae111. doi.org/10.1093/jacamr/dlae111
11. Dimitrova M, Gilchrist M, Seaton RA. Outpatient parenteral antimicrobial therapy (OPAT) versus inpatient care in the UK: a health economic assessment for six key diagnoses. *BMJ Open.* 2021;11(9):e049733. doi: 10.1136/bmjopen-2021-049733
12. Durojaiye OC, Cole J, Kritsotakis. Effectiveness and safety of a disposable elastomeric continuous infusion pump for outpatient parenteral antimicrobial therapy (OPAT) in a UK setting. *Journal of Chemotherapy.* 2024;36(2):119–126. doi: 10.1080/1120009X.2023.2277507
13. Kastrin M. Elastomerne črpalke in dejavniki pretoka. *Lekarništvo.* 2016;44:23–36.
14. Roberts JA, Croom K, Adomakoh N. Continuous infusion of beta-lactam antibiotics: narrative review of systematic reviews, and implications for outpatient parenteral antibiotic therapy. *Expert Review of Anti-infective Therapy.* 2023;21(4):375–385. doi: 10.1080/14787210.2023.2184347
15. Tavčar P. Balonske samokrčljive črpalke za podkožno aplikacijo zdravil. *Farm Vestn.* 2016;67:333–339.
16. Guidance on the Pharmaceutical Issues concerning OPAT (Outpatient Parenteral Antibiotic Therapy). Edition 1 (Internet). NHS; April 2018 (citirano 20.5.2026). Dostopno na: <https://www.sps.nhs.uk › OPAT-v1-April-18>
17. Perks SJ, Pain T, Franklin R. Total intended antibiotic delivery related to drug concentration affecting the flow rate of elastomeric devices used in outpatient parenteral antimicrobial therapy (OPAT). *J Pharm Pract Res.* 2019;49:349–355. doi.org/10.1002/jppr.1523
18. Loeuille G, D'Huart E, Vigneron J, Nisse YE, Beiler B, Polo C et al. Stability Studies of 16 Antibiotics for Continuous Infusion in Intensive Care Units and for Performing Outpatient Parenteral Antimicrobial Therapy. *Antibiotics (Basel).* 2022;11(4):458. doi: 10.3390/antibiotics11040458
19. Braun Drug Stability List for Easypump II (Internet). 2020. (citirano 22.5.2026). Dostopno na: https://www.bbraun.no/content/dam/b-braun/no_no/website/produkte&terapier/infusionsterapi/easypump-ii/Easypump%20II%20-%20Drug%20Stability%20June%202020.pdf
20. Van Abel AL, Childs-Kean LM, Jensen KL, Mynatt RP, Ryan KL et al. A review of evidence, antimicrobial stability, and feasibility

considerations for OPAT continuous infusion. *Ther Adv Infect Dis.* 2023;10:1-21. doi: 10.1177/20499361231191877

21. Fernández-Rubio B, Del Valle-Moreno P, Herrera-Hidalgo L, Gutiérrez-Valencia A, Luque-Márquez R et al. Stability of Antimicrobials in Elastomeric Pumps: A Systematic Review. *Antibiotics (Basel).* 2021;11(1):45. doi: 10.3390/antibiotics11010045
22. Rentsch KM, Khanna N, Halbeisen D, Osthoff M. Enhancing Stability and Investigating Target Attainment of Benzylpenicillin

in Outpatient Parenteral Antimicrobial Therapy: Insights from In Vitro and In Vivo Evaluations. *Antibiotics (Basel).*

- 2024;13(10):970. doi: 10.3390/antibiotics13100970
23. Fernández-Rubio B, Herrera-Hidalgo L, de Alarcón A, Luque-Márquez R, López-Cortés LE et al. Stability Studies of Antipseudomonal Beta Lactam Agents for Outpatient Therapy. *Pharmaceutics.* 2023;15(12):2705. doi: 10.3390/pharmaceutics15122705

