



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ

Εθνικόν και Καποδιστριακόν
Πανεπιστήμιον Αθηνών

— ΙΔΡΥΘΕΝ ΤΟ 1837 —

**Β' ΠΡΟΠΑΙΔΕΥΤΙΚΗ ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΟΥ ΓΕΝΙΚΟΥ
ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟΥ «ΑΤΤΙΚΟΝ»
ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ Γ. ΔΗΜΗΤΡΙΑΔΗΣ**

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

**ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΣ ΕΜΠΕΙΡΙΚΗΣ ΚΑΙ ΣΤΟΧΕΥΜΕΝΗΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ
ΚΑΡΒΑΠΕΝΕΜΩΝ ΜΕ ΑΝΤΙΚΑΤΑΣΤΑΣΗ ΤΟΥΣ ΑΠΟ ΑΛΛΑ ΔΡΑΣΤΙΚΑ
ΑΝΤΙΜΙΚΡΟΒΙΑΚΑ ΣΕ Γ' ΒΑΘΜΙΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ ΚΑΙ ΔΙΕΡΕΥΝΗΣΗ
ΜΕΙΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΝΤΟΧΗΣ ΣΤΙΣ ΚΑΡΒΑΠΕΝΕΜΕΣ (ΠΡΟΟΠΤΙΚΗ ΜΕΛΕΤΗ
ΠΑΡΑΤΗΡΗΣΗΣ)**

ANNA-ΑΡΜΠΑΝΝΑ ΜΑΚΙΝΑ

ΙΑΤΡΟΣ-ΠΑΘΟΛΟΓΟΣ

ΑΘΗΝΑ 2019

Ημερομηνία αίτησης έναρξης Διδακτορικής Διατριβής	17-12-2012
Ημερομηνία ορισμού τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής	26-03-2013
Ημερομηνία ορισμού θέματος Διδακτορικής Διατριβής	15-1-2014
Ημερομηνία κατάθεσης 1 ^{ης} προόδου	13-03-2015
Ημερομηνία κατάθεσης 2 ^{ης} προόδου	13-11-2015
Ημερομηνία Αντικατάστασης Μέλους σε Τριμελή Εξεταστική Επιτροπή	19-04-2017
Ημερομηνία Αντικατάστασης Μέλους σε Τριμελή Εξεταστική Επιτροπή	24-7-2018
Ημερομηνία κατάθεσης 1 ^{ης} παράτασης	06-03-2019
Ημερομηνία κατάθεσης 3 ^{ης} προόδου	24-06-2019
Ημερομηνία κατάθεσης Διδακτορικής Διατριβής	26-06-2019
Ημερομηνία ορισμού Επταμελούς Επιτροπής	04-07-2019

Τριμελής Συμβουλευτική Επιτροπή

Αντώνιος Παπαδόπουλος - Επιβλέπον Μέλος ΔΕΠ	Αν Καθηγητής
Αναστασία Αντωνιάδου	Αν .Καθηγήτρια
Γαρυφαλλιά Πουλάκου	Επικ.Καθηγήτρια

Επταμελής Εξεταστική Επιτροπή

Δημητριάδης Γεώργιος	Καθηγητής
Γιαμαρέλλος– Μπουρμπούλης Ευάγγελος	Καθηγητής
Τσιόδρας Σωτήριος	Καθηγητής
Παπαδόπουλος Αντώνιος	Αν. Καθηγητής
Αντωνιάδου Αναστασία	Αν. Καθηγήτρια
Ράπτης Αθανάσιος	Αν. Καθηγητής
Πουλάκου Γαρυφαλλιά	Επικ.Καθηγήτρια

ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ ΑΠΟ ΤΗΝ ΠΑΡΟΥΣΑ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

Safety of a Carbapenem-Sparing Approach as Part of an Antibiotic Stewardship Program, in a Setting with Increased Carbapenem Resistance

Anna-Arbana Makina, Garyfallia Poulakou, Styliani Sympardi, Maria Souli, Efstathia Liakopoulou, Dimitrios Matthaïou, Aggeliki Karaiskou, Akrivi Arvaniti, Nikolaos Alexiou, Nikoleta Charalabaki, Anastasia Antoniadou, Antonios Papadopoulos, Eleftheria Triikka-Grafakos, Alexandros Sklavounos, Helen Giamarellou



Abstract

Objective: We sought to implement an Antimicrobial Stewardship Program (ASP) based on

VOLUME 1, ISSUE 1, APRIL 2019

CORRESPONDENCE

Garyfallia Poulakou

Safety of a Carbapenem-Sparing Approach as Part of an Antibiotic Stewardship Program, in a Setting with Increased Carbapenem Resistance

Anna-Arbana Makina, Garyfallia Poulakou, Styliani Sympardi, Maria Souli, Efstathia Liakopoulou, Dimitrios Matthaïou, Aggeliki Karaiskou, Akrivi Arvaniti, Nikolaos Alexiou, Nikoleta Charalabaki, Anastasia Antoniadou, Antonios Papadopoulos, Eleftheria Triikka-Grafakos, Alexandros Sklavounos, Helen Giamarellou *Infect Dis Clin Microbiol* 2019; 1: 14-25. DOI 10.5152/idcm.2019.19003

26th ECCMID Amsterdam-Netherland,9-12 Απρίλιος 2016

Clinicians' compliance with de-escalation of the initial empirical treatment to a carbapenem-sparing regimen, for non ICU-patients with risk factors from multi-drug resistant Gram-negative infections. A preliminary report.

A. Makina¹, S. Sympardi¹, E.Liakopoulou¹, A. Arvaniti¹, A. Karaiskou¹, M.Souli², A.Papadopoulos², H. Giamarellou³.

1."Thriasio" General Hospital of Elefsis, Greece.2.4th Department of Internal Medicine, Athens

University Medical School, Attikon University Hospital, 1 Rimini Street, GR-12462 Haidari, Greece.

3.Hygeia Hospital, Athens Greece.

Background: One of the most important tools for overcoming the widespread phenomenon of increasing rates of multi-drug resistant Gram-negative pathogens (MDR-GN), is antimicrobial stewardship (AS). Our purpose was to implement an effective AS program well-adapted to the clinicians' policy and perspectives, in non-ICU inpatients in a Greek tertiary-care hospital.

Material/Methods: The Infection Control Team (ICT) of our tertiary 450 beds hospital, introduced an Advisory Antimicrobial Restriction Program (AARP), which consisted of: 1) Prompt ID consultation for patients whose physician prescribed a carbapenem and 2) The attempt to persuade clinicians of the two Internal Medicine Departments (70 beds) to: a) avoid prescription of carbapenems as initial empirical treatment (IET), b) de-escalate, if appropriate (after receiving the microbiology report) and c) discontinue treatment, as soon as possible. For this purpose, a treatment selection guide for IET, was distributed, depending on the site of infection, the severity of sepsis and the risk factors for MDR-GN pathogens. The AARP consisted of two phases: The observation phase (1st phase) lasted from October 2011-September 2013 and the advise-based restriction phase (2nd phase) from October 2013-September 2015, that is still ongoing. Antibiotic consumption was measured (in DDDs/100patient-day) during the 1st and 2nd phase. The patient outcome was assessed, by 28-day mortality.

Results: During the two phases of the study, 178 patients were evaluated, 83 who received carbapenem and 95 who did not. The groups were well matched according to APACHE II-score and clinical characteristics (bacteremia in 27/29 respectively). The average compliance of physicians to avoid carbapenems as IET was 71.8%, as revealed from the reduced total carbapenem consumption from 136.72 DDDs/100patient-day during the 1st phase, to 38.5 DDDs/100patient-day during the 2nd phase ($p < 0,05$). Nevertheless, there was a remarkable difference between the two departments participating. The physicians of 1st Department conformed up to 94%, while the clinicians of the 2nd Department conformed only up to 58.7% ($p < 0,01$). A higher percentage (not statistically significant) of a successful clinical outcome was observed in the alternative-regimen group. Once a carbapenem was started as a IET, then the antibiotic replacement (after the advisory approach) was achieved only at 30%.

Conclusions: An active antimicrobial stewardship program has the potential to be well adapted in smaller hospitals, in non-ICU departments. The need of a carbapenem as IET for severely-ill patients must be reconsidered. AS must be the first priority even in high-resistance settings like Greece and continued tireless efforts are needed in order to influence the already established attitude of overprescription the carbapenems.

Παρουσιάστηκε στο 42^ο Ετήσιο Πανελλήνιο Ιατρικό Συνέδριο 11-14 Μαΐου 2016

ΣΥΜΜΟΡΦΩΣΗ ΙΑΤΡΩΝ ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΩΝ ΚΛΙΝΙΚΩΝ ΜΕ ΕΝΑ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΥ ΚΑΡΒΑΠΕΝΕΜΩΝ ΓΙΑ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΕΚΤΟΣ ΜΕΘ, ΜΕ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΓΙΑ ΛΟΙΜΩΞΕΙΣ ΑΠΟ ΠΟΛΥΑΝΘΕΚΤΙΚΑ GRAM (-) ΒΑΚΤΗΡΙΑ .

Μακίνα Α., Συμπάρδη Σ., Λιακοπούλου Ε., Καραϊσκού Α., Αρβανίτη Α., Παπαδόπουλος Α., Σουλή Μ, Γιαμαρέλλου Ε.

Επιτροπή Νοσοκομειακών Λοιμώξεων, ΓΝ Ε “ΘΡΙΑΣΙΟ“

Δ'ΠΠ Κλινική ,ΑΤΤΙΚΟ

6η Π.Κλινική ΘΕΡΑΠΕΥΤΗΡΙΟ ΥΓΕΙΑ

ΕΙΣΑΓΩΓΗ: Η επιτηρούμενη εφαρμογή πολιτικής για την ορθή χρήση των αντιμικροβιακών φαρμάκων είναι ένα από τα σημαντικότερα εργαλεία για την αντιμετώπιση της αύξησης των πολυανθεκτικών παθογόνων στα ελληνικά νοσοκομεία. Ο σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν να αναδείξουμε ένα πρόγραμμα προστατευτικού περιορισμού χρήσης των καρβαπενεμών, το οποίο να είναι ταυτόχρονα αποδεκτό από τους ιατρούς και αποτελεσματικό για τους ασθενείς εκτός ΜΕΘ.

ΥΛΙΚΟ/ΜΕΘΟΔΟΣ: Η ομάδα Επιτήρησης Λοιμώξεων του ΓΝΕ “Θριάσιου“ εφάρμοσε ένα Συμβουλευτικό Πρόγραμμα Περιορισμού Αντιβιοτικών (ΣΠΠΑ) με σκοπό την αποτροπή χρήσης καρβαπενεμών και την αντικατάστασή τους με άλλο αντιδραστικό αντιμικροβιακό εφόσον αυτό επιτρεπόταν. Το ΣΠΠΑ αποτελείτο από δύο φάσεις: Την (1η) φάση παρατήρησης διάρκειας δύο ετών, από Οκτώβριο 2011 έως Σεπτέμβριο 2013 και τη φάση του συμβουλευτικού περιορισμού (2η φάση), από Οκτώβριο 2013 έως Σεπτέμβριο 2015, συνεχιζόμενη ακόμη και σήμερα. Η κατανάλωση των αντιβιοτικών μετρήθηκε σε διεθνείς μονάδες (DDDs/100 ασθενο-ημέρες) κατά τη διάρκεια και των δύο φάσεων. Η κλινική έκβαση των ασθενών εκτιμήθηκε συγκριτικά, με την επιβίωση τους στις 28 ημέρες.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: Κατά τη διάρκεια και των δύο φάσεων της μελέτης εκτιμήθηκαν 178 ασθενείς, 83 που έλαβαν τελικά καρβαπενέμη και 95 που έλαβαν άλλο δραστικό αντιμικροβιακό. Οι ομάδες ήσαν καλά συσχετιζόμενες σύμφωνα με το APACHE II-score και τα κλινικά χαρακτηριστικά της λοίμωξης (βακτηριαιμίες αντιστοίχως στις δύο ομάδες 27/29). Η μέση συμμόρφωση των κλινικών ιατρών με τη προτεινόμενη πολιτική αποφυγής χρήσης των καρβαπενεμών έφθασε το 71,8% (94% για το 1ο τμήμα και 58,7% για το 2ο τμήμα) ($p < 0,01$). Αυτό εκτιμήθηκε από την ελάττωση της κατανάλωσης των καρβαπενεμών από 136,72 DDDs/100ασθενο- ημέρες κατά τη διάρκεια της 1ης φάσης, σε 38,5 DDDs/100ασθενο- ημέρες κατά τη 2η φάση ($p < 0,005$). Παρατηρήθηκε μεγαλύτερο ποσοστό (αλλά μη στατιστικά σημαντικό) καλύτερης κλινικής έκβασης στην ομάδα των ασθενών που έλαβαν τα εναλλακτικά φάρμακα αντί των καρβαπενεμών, συγκριτικά με την ομάδα που έλαβε καρβαπενέμες.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ: Ένα ενεργό πρόγραμμα ορθής πολιτικής και περιορισμού χρήσης των αντιμικροβιακών έχει την απαιτούμενη δυναμική να γίνει ομαλά αποδεκτό στα νοσοκομεία και σε ασθενείς εκτός ΜΕΘ. Η πολιτική περιορισμού αντιμικροβιακών πρέπει να είναι η πρώτη προτεραιότητα σε νοσηλευτικά ιδρύματα με επικράτηση υψηλού βαθμού αντοχής και χρειάζεται συνεχή προσπάθεια προκειμένου να επηρεαστεί η πάγια στάση της υπερσυνταγογράφησης των καρβαπενεμών.

Efficacy and safety of Carbapenem-Sparing Regimens for severely-ill patients with MDR Gram-negative infections in ICU and non- ICU inpatients.

A. Makina¹, S. Sympardi¹, E. Liakopoulou¹, I.Karaiskos³, A. Karaiskou¹, A. Arvaniti¹, A. Papadopoulos², M.Souli², H. Giamarellou³.

1.Thriasio General Hospital of Elefsis, Greece.

2.4th Department of Internal Medicine, Athens University Medical School, Attikon University Hospital, 1 Rimini Street, GR-12462 Haidari, Greece.

3.Hygeia Hospital, Athens Greece.

Background: The overuse of carbapenems is the driving force for the endemicity of carbapenem resistance of gram-negative pathogens in Greek hospitals. The aim of the study was to evaluate a stewardship program of replacing carbapenems with other available regimens for the treatment of severely-ill patients with MDR Gram-negative infections in a tertiary-care hospital in Greece.

Material/Methods: During a two year study period (October 2013-September 2015) we were consulted for all patients for whom the treating physician prescribed a carbapenem. According to the antibiotic policy of the hospital, another regimen was proposed either directed to the isolated pathogen(s) by the susceptibility tests or empirically based on previous antibiotic use, site of infection, severity of illness and previous microbiological data. Clinical and epidemiological data were recorded for all patients. Antibiotic consumption was also recorded and was compared to that of an observation period (September 2012-September 2013). Data were analysed using Stata™ (Version 10.1 MP, Stata Corporation, College Station, TX 77845, USA).

Results: The two groups of patients, group A (alternative regimen, n=110) and group B (carbapenem, n=93) were comparable in demographic and clinical characteristics (bacteremia 36 in group A and 24 in group B) as well as in severity of illness scores, except for age. Patients in group B were significantly younger. There was no difference in outcome between the two groups. A separate analysis of outcome was done according to the Apache II score. Among patients with Apache II score >20, the percentage of those with a favorable outcome in 28 days was numerically higher, if they had received an alternative antibiotic vs those who received a carbapenem. The implementation of a carbapenem-sparing antibiotic policy resulted in a significant decrease in carbapenem consumption as compared to the period before any intervention, in the entire hospital (78.49 vs 189.88 DDD/100patients/day) and in non-ICU wards (16.12 vs 47.11) as well as in a decrease in the consumption of all other antibiotics in the hospital (1336.83 vs 1454.67) although a non-significant increase in the consumption of other antibiotics was observed in non-ICU wards (785.82 vs 693.24).The alternative therapy consisted of: Piperacillin/Tazobactam (43.6 %), Aminoglycosides (10.4%), 4th gen Cephalosporin (1.5%), Quinolones (22.2%), Colistin (17.9%), Tigecycline (4.6%).

Conclusions: The implementation of a carbapenem-sparing antibiotic policy did not have any adverse impact on the outcome of severely-ill patients suffering from MDR Gram-negative infections. The policy resulted in a decrease in the consumption of carbapenems without a significant increase in the consumption of other antibiotics

Παρουσιάστηκε στο 16^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Λοιμώξεων, 4-6 Μαρτίου 2016

ΑΝΤΙΜΙΚΡΟΒΙΑΚΑ ΣΧΗΜΑΤΑ ΧΩΡΙΣ ΚΑΡΒΑΠΕΝΕΜΕΣ ΓΙΑ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΑΚΕΣ ΛΟΙΜΩΞΕΙΣ ΑΠΟ ΠΟΛΥΑΝΘΕΚΤΙΚΑ ΜΙΚΡΟΒΙΑ: ΠΟΣΟ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΑ ΚΑΙ ΑΣΦΑΛΗ ΕΙΝΑΙ;

Α.Μακίνα¹, Σ.Συμπάρδη¹, Ε.Λιακοπούλου¹, Α.Αρβανίτη¹, Α.Καραϊσκού¹, Η.Καραϊσκος³, Α.Παπαδόπουλος², Μ.Σουλή², Ε.Γιαμαρέλλου³

1. Επιτροπή Νοσοκομειακών Λοιμώξεων, Γ.Ν “ΘΡΙΑΣΙΟ”
2. Δ' ΠΠ Κλινική, Π.Ν. “ΑΤΤΙΚΟ”
3. ΣΤ' Π. Κλινική, “ΘΕΡΑΠΕΥΤΗΡΙΟ ΥΓΕΙΑ”

ΣΚΟΠΟΣ : Η υπεκατανάλωση καρβαπενεμών σχετίζεται άμεσα με την ενδημικότητα της πολυαντοχής των Gram-αρνητικών παθογόνων στα Ελληνικά Νοσοκομεία. Ο στόχος της μελέτης μας ήταν η ασφαλής και αποτελεσματική εφαρμογή ενός Συμβουλευτικού Προγράμματος (ΣΠ) περιορισμού χρήσης καρβαπενεμών και αντικατάστασης τους με άλλα δραστικά αντιμικροβιακά, για την εμπειρική ή στοχευμένη θεραπεία των σοβαρών λοιμώξεων από πολυανθεκτικά gram (-) παθογόνα.

ΥΛΙΚΟ-ΜΕΘΟΔΟΙ: Κατά τη διάρκεια των 2 χρόνων της μελέτης (Οκτ. 2013 – Σεπτ. 2015), στο νοσοκομείο μας εφαρμόστηκε ΣΠ για όλους τους ασθενείς, για τους οποίους είχε συνταγογραφηθεί από τους θεράποντες ιατρούς εμπειρικά ή στοχευμένα μια καρβαπενέμη. Σύμφωνα με το εφαρμοζόμενο ΣΠ, προτεινόταν άλλα δραστικά αντιμικροβιακά, είτε στοχευμένα έναντι Gram (-) παθογόνων που απομονώθηκαν, είτε εμπειρικά αναλόγως της προηγούμενης χρήσης αντιβιοτικών, το είδος και τη σοβαρότητα της λοίμωξης και των επιδημιολογικών-μικροβιολογικών δεδομένων του νοσοκομείου. Για όλους τους ασθενείς καταγράφηκαν κλινικά/ επιδημιολογικά στοιχεία και η έκβαση της νόσου στις 28 ημέρες. Καταγράφηκε επίσης η κατανάλωση όλων των αντιβιοτικών για την περίοδο περιορισμού και αναδρομικά για ένα χρόνο πριν (Οκτ. 2012- Σεπτ. 2013). Έγινε στατιστική ανάλυση με πρόγραμμα Stata TM.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: Μελετήθηκαν δύο ομάδες ασθενών: Ομάδα Α (εκείνοι που έλαβαν εναλλακτικό δραστικό αντιβιοτικό, $n_1 = 101$) και ομάδα Β (οι ασθενείς που έλαβαν καρβαπενέμη, $n_2 = 91$). Οι ομάδες ήσαν συγκρίσιμες, ως προς τα δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά. Στην συνολική έκβαση των ασθενών δεν υπήρξε διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων. Με βάση το APACHE II-score, πραγματοποιήθηκε μια ξεχωριστή συγκριτική στατιστική ανάλυση και βρέθηκε ότι οι ασθενείς με APACHE II- score >20, είχαν καλύτερη έκβαση στην ομάδα που χορηγήθηκε εναλλακτικό δραστικό αντιμικροβιακό ($p=0.007$). Η εφαρμογή του ΣΠ περιορισμού καρβαπενεμών είχε ως αποτέλεσμα την σημαντική μείωση της κατανάλωσης καρβαπενεμών, σε σύγκριση με την περίοδο πριν την παρέμβαση, τόσο σε ολόκληρο το νοσοκομείο (78,49 vs 189,88 DDD/100 ημέρες-ασθενείς), όσο και σε κλινικά τμήματα εκτός ΜΕΘ (16,12 vs 47,11 DDD/100 ημέρες-ασθενείς). Τα αντιμικροβιακά που χρησιμοποιήθηκαν ως αντικαταστάτες ήταν: Πιπερακιλλίνη / Ταζομπακτάμη (43.6 %), Αμινογλυκοσίδες (10.4%), 4ης γενιάς Κεφαλοσπορίνες (1.5%), Κινολόνες (22.2%), Κολιστίνη (17.9%), Τιγκεκυκλίνη (4.6%).

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ: Ο περιορισμός των καρβαπενεμών δεν είχε αρνητική επίπτωση στην έκβαση των σοβαρά πασχόντων ασθενών με λοιμώξεις από πολυανθεκτικά Gram (-) παθογόνα. Η εφαρμοσθείσα πολιτική περιορισμού είχε ως αποτέλεσμα τη μείωση της κατανάλωσης των καρβαπενεμών, χωρίς σημαντική αύξηση στην κατανάλωση άλλων προωθημένων αντιμικροβιακών.

ANTIMICROBIAL STEWARDSHIP IN A GREEK TERTIARY HOSPITAL: IS THERE ANY HOPE TO REDUCE GRAM-NEGATIVE MULTI DRUG RESISTANCE?

S. Sympardi¹, A. Makina¹, N. Alexiou¹, N. Charalampaki¹, A. Karaiskou¹, A. Arvaniti¹, A. Papadopoulos², M. Souli², E. Trikka-Grafakos¹, H. Giamarellou³.

1. Thrasio General Hospital, Elefsina, Greece
2. Attikon University Hospital, Haidari, Greece
3. Hygeia Hospital, Athens Greece

BACKGROUND: It is estimated that 20-30% of carbapenems prescribed in Greek hospitals are unnecessary and rather harmful. This overprescription is correlated with an increasing number of infections caused by gram-negative bacteria resistant to multiple classes of antibiotics (GN-MDRs).

AIM: Our purpose was to implement an Antimicrobial Stewardship Program (ASP) based on carbapenem restriction, in ICU / non-ICU wards and investigate its impact on the resistance ecology of the hospital.

MATERIAL/METHODS: The Infection Control Team of our (450 beds) hospital introduced an Advisory Carbapenem-Sparing Program (ACSP) which consisted of two phases: a)The 1st (baseline-observation) phase lasted from October 2011-September 2013, during which no audit was performed. b)The 2nd (carbapenem-restriction) phase, which lasted from October 2013-September 2015, a period in which the antibiotic prescription was driven mainly by a distributed antibiotic selection guide, for initial empirical treatment (IET) and de-escalation therapy, if it was possible. The antibiotic consumption was measured during the two phases (in DDDs/100patient-day).The patient outcome was assessed by 28-day mortality. The resistance rates of GN-MDRs were estimated, comparatively per semester, during the above four years (2012 -2015).

RESULTS: During the two phases of the study, 203 patients with risk factors for GN- MDRs infections, were evaluated. They divided in two groups, well matched according to APACHE II-score and special clinical characteristics (bacteremia or no): In group A were included 110 patients who received an alternative regimen, whereas in group B were comprised 93 patients who were treated by a carbapenem. There was no statistically significant difference in outcome between the two groups generally. Among patients with Apache II-score > 20, the proportion of those with favorable outcome was numerically higher, if they had received an alternative antibiotic vs those who received a carbapenem. There was a significant decrease in carbapenem consumption as compared to the period before any intervention in the entire hospital (78,49 vs 189,88 DDDs/100 patient-day respectively, p<0,05), particularly in non-ICU wards (16,12 vs 47,11 respectively, p < 0,01).There was observed a tendency in reducing of carbapenem resistance in GN-MDRs, by declining their percentage, especially for *Pseudomonas aeruginosa* (Carbapenem R strains = 37,5% vs 63% before audit, p < 0,5) and for *Klebsiella pneumonia* (Carbapenem R strains = 67% vs 73,7% before audit, NS).There was no impact on the resistance rates of *Acinetobacter baumannii* so far, neither on the resistance rates to other advanced antimicrobials.

CONCLUSIONS: The Advisory Carbapenem-Sparing Program, has the potential to be a safe approach for patients with infections from GN-MDR pathogens in Greek hospitals. We proved that by minimizing the overprescription of carbapenemes, the antimicrobial resistance threats have been decreased.

Παρουσιάστηκε στο 17^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Λοιμώξεων, 3-5 Μαρτίου 2017

ΜΠΟΡΕΙ Η ΕΦΑΡΜΟΓΗ ΕΝΟΣ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑΤΟΣ ΟΡΘΗΣ ΠΟΛΙΤΙΚΗΣ ΑΝΤΙΜΙΚΡΟΒΙΑΚΩΝ, ΝΑ ΟΔΗΓΗΣΕΙ ΣΕ ΜΕΙΩΣΗ ΤΩΝ ΠΟΣΟΣΤΩΝ ΤΩΝ ΠΟΛΥΑΝΘΕΚΤΙΚΩΝ GRAM (-) ΒΑΚΤΗΡΙΩΝ ΣΕ ΕΛΛΗΝΙΚΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ ;

Σ. Συμπάρδη¹, Α. Μακίνα¹, Ν. Αλεξίου¹, Α. Καραϊσκού¹, Α. Αρβανίτη¹, Ν. Χαραλαμπίκη¹, Α. Παπαδόπουλος², Μ. Σουλή², Ε. Τρίκκα-Γραφάκου¹, Ε. Γιαμαρέλλου³.

¹ Επιτροπή Νοσοκομειακών Λοιμώξεων, Γ.Ν. “ΘΡΙΑΣΙΟ”

² Δ' ΠΠ Κλινική, Π.Ν “ΑΤΤΙΚΟΝ”

³ ΣΤ' Π. Κλινική, ΘΕΡΑΠΕΥΤΗΡΙΟ “ΥΓΕΙΑ”

Σκοπός: Η εφαρμογή ενός Προγράμματος Ορθής Πολιτικής Αντιμικροβιακών, βασισμένο στο περιορισμό της άσκοπης χορήγησης καρβαπενεμών, σε τμήματα εντός/εκτός ΜΕΘ και η διερεύνηση της επίδρασης του στη μικροβιολογική επιδημιολογία του νοσοκομείου.

Υλικό-Μέθοδοι: Η Επιτροπή Νοσοκομειακών Λοιμώξεων (ΕΝΛ) του Θριάσιου Νοσοκομείου, εφάρμοσε ένα Συμβουλευτικό Πρόγραμμα Περιορισμού Καρβαπενεμών (ΣΠΠΚ), αποτελούμενο από δύο φάσεις: α) Τη 1η φάση παρατήρησης (2011- 2013). β) Τη 2η φάση συμβουλευτικού περιορισμού καρβαπενεμών (2013- 2015), όπου η αρχική εμπειρική συνταγογράφηση γινόταν με βάση ένα απλό οδηγό επιλογής αντιμικροβιακών και λοιμωξιολογική συμβουλή. Συγκριτικά εκτιμήθηκαν: 1) Η έκβαση των ασθενών, βάσει της θνητότητας 28 ημερών. 2) Η κατανάλωση των αντιμικροβιακών σε DDDs/100 ασθενείς-ημέρες. 3) Η μικροβιακή αντοχή ανά 6μηνο, με καταγραφή των ποσοστών των πολυανθεκτικών Gram (-) στις καρβαπενέμες και σε άλλες ομάδες αντιμικροβιακών.

Αποτελέσματα: 1) Εκτιμήθηκαν 203 ασθενείς με παράγοντες κινδύνου για λοίμωξη από πολυανθεκτικά Gram (-) βακτήρια. Κατανεμήθηκαν σε δύο ομάδες με καλή αντιστοιχία, σύμφωνα με το APACHE II-score και κλινικά χαρακτηριστικά (π.χ. ύπαρξη βακτηραιμίας ή μη). Στη 1η ομάδα περιελήφθησαν 110 ασθενείς που έλαβαν εναλλακτικό φάρμακο, ενώ στη 2η ομάδα περιελήφθησαν 93 ασθενείς που έλαβαν καρβαπενέμη. Δεν διαπιστώθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στην έκβαση μεταξύ των δύο ομάδων γενικά, πλην αριθμητικά μεγαλύτερων ποσοστών καλύτερης έκβασης σε υποομάδες του εναλλακτικού αντιμικροβιακού. 2) Καταγράφηκε μια αξιοσημείωτη μείωση στην κατανάλωση καρβαπενεμών συγκριτικά με τη περίοδο πριν την παρέμβαση, σε ολόκληρο το νοσοκομείο (78,49 από 189,88 DDDs/100 ασθ-ημ, $p < 0,05$), αλλά ιδιαίτερα στα τμήματα εκτός ΜΕΘ (16,12 από 47,11 DDDs/100ασθ-ημ, $p < 0,01$). 3) Διαπιστώθηκε μείωση των ποσοστών αντοχής των Gram (-) στις καρβαπενέμες, ειδικά για την *Pseudomonas aeruginosa* (ανθεκτικά στις καρβαπενέμες = 37,5% από 63% προ της παρέμβασης, $p < 0,5$) και για τη *Klebsiella pneumoniae* (ανθεκτικά στις καρβαπενέμες = 67% από 73,7% , NS). Δεν υπήρξε επίδραση στα ποσοστά αντοχής του *Acinetobacter baumannii*. Δεν διαπιστώθηκε αλλαγή στα ποσοστά αντοχής στα εναλλακτικά αντιμικροβιακά.

Συμπεράσματα: Ένα ΣΠΠΚ μπορεί να υποστηρίξει την ασφαλή αντιμετώπιση ασθενών, που έχουν παράγοντες κινδύνου για λοίμωξη από πολυανθεκτικά Gram (-) παθογόνα. Μειώνοντας την υπερβολική χορήγηση των καρβαπενεμών, οι ασθενείς ωφελούνται από την μείωση του κινδύνου της πολυαντοχής, χωρίς να ελλοχεύει ο κίνδυνος χειρότερης έκβασης της νόσου των.

ΟΡΚΟΣ

ΟΡΚΙΖΟΜΑΙ ΕΙΣ ΤΟΝ ΑΠΟΛΛΩΝΑ ΤΟΝ ΙΑΤΡΟΝ ΚΑΙ ΕΙΣ ΤΟΝ ΑΣΚΛΗΠΙΟΝ ΚΑΙ ΕΙΣ ΤΗΝ ΥΓΕΙΑΝ ΚΑΙ ΕΙΣ ΤΗΝ ΠΑΝΑΚΕΙΑΝ ΚΑΙ ΕΙΣ ΟΛΟΥΣ ΤΟΥΣ ΘΕΟΥΣ ΚΑΙ ΕΙΣ ΟΛΑΣ ΤΑΣ ΘΕΑΣ, ΕΠΙΚΑΛΟΥΜΕΝΟΣ ΑΥΤΟΥΣ ΩΣ ΜΑΡΤΥΡΑΣ, ΟΤΙ ΘΑ ΤΗΡΗΣ ΚΑΤΑ ΔΥΝΑΜΙΝ ΚΑΙ ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΚΡΙΣΙΝ ΜΟΥ ΑΥΤΟΝ ΕΔΩ ΤΟΝ ΟΡΚΟΝ ΚΑΙ ΑΥΤΗΝ ΕΔΩ ΤΗΝ ΕΓΓΡΑΦΟΝ ΣΥΜΦΩΝΙΑΝ, ΘΑ ΘΕΩΡΩ ΜΕΝ ΕΚΕΙΝΟΝ, Ο ΟΠΟΙΟΣ ΜΕ ΕΔΙΔΑΞΕ ΤΗΝ ΤΕΧΝΗΝ ΑΥΤΗΝ, ΙΣΟΝ ΠΡΟΣ ΤΟΥΣ ΓΟΝΕΙΣ ΜΟΥ ΚΑΙ ΘΑ ΤΟΝ ΚΑΜΩ ΚΟΙΝΩΝΟΝ ΤΟΥ ΒΙΟΥ ΜΟΥ ΚΑΙ ΘΑ ΤΟΝ ΒΟΗΘΩ ΟΤΑΝ ΕΥΡΙΣΚΕΤΑΙ ΕΙΣ ΟΙΚΟΝΟΜΙΚΗΝ ΑΝΑΓΚΗΝ, ΚΑΙ ΘΑ ΘΕΩΡΩ ΤΟΥΣ ΑΓΟΤΟΝΟΥΣ ΤΟΥ ΩΣ ΑΔΕΛΦΟΥΣ ΜΟΥ ΚΑΙ ΘΑ ΤΟΥΣ ΔΙΔΑΣΚΩ ΤΗΝ ΤΕΧΝΗΝ ΑΥΤΗΝ, ΕΑΝ ΘΕΛΟΥΝ ΝΑ ΤΗΝ ΜΑΘΟΥΝ, ΧΩΡΙΣ ΑΜΟΙΒΗΝ ΚΑΙ ΕΓΓΡΑΦΟΝ ΣΥΜΦΩΝΙΑΝ, ΘΑ ΠΑΡΕΧΩ ΔΕ ΣΥΜΒΟΥΛΑΣ, ΕΙΔΙΚΑ ΠΡΟΦΟΡΙΚΑ ΜΑΘΗΜΑΤΑ ΚΑΙ ΟΛΑΣ ΤΑΣ ΥΠΟΛΟΙΠΟΥΣ ΓΝΩΣΕΙΣ ΤΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΚΑΙ ΕΙΣ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ ΜΟΥ ΚΑΙ ΕΙΣ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ ΤΟΥ ΔΙΔΑΣΚΑΛΟΥ ΜΟΥ ΚΑΙ ΕΙΣ ΤΟΥΣ ΜΑΘΗΤΑΣ, ΟΙ ΟΠΟΙΟΙ ΚΑΙ ΕΓΓΕΓΡΑΜΜΕΝΟΙ ΕΙΝΑΙ ΚΑΙ ΕΧΟΥΝ ΔΩΣΕΙ ΟΡΚΟΝ ΣΥΜΦΩΝΩΣ ΠΡΟΣ ΤΟΝ ΙΑΤΡΙΚΟΝ ΝΟΜΟΝ, ΕΙΣ ΚΑΝΕΝΑ ΔΕ ΆΛΛΟΝ.

ΘΑ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΩ ΔΕ ΤΗΝ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗΝ ΑΓΟΡΗΝ ΠΡΟΣ ΩΦΕΛΙΑΝ ΤΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ ΚΑΤΑ ΔΥΝΑΜΙΝ ΚΑΙ ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΚΡΙΣΙΝ ΜΟΥ, ΘΑ ΠΡΟΛΑΜΒΑΝΩ ΔΕ ΒΛΑΒΗΝ ΥΓΕΙΑΣ ΚΑΓ ΑΔΙΚΙΑΝ, ΔΕΝ ΘΑ ΔΩΣΩ ΔΕ ΦΑΡΜΑΚΟΝ ΘΑΝΑΤΗΦΟΡΟΝ ΕΙΣ ΚΑΝΕΝΑ, ΟΥΤΕ ΚΑΙ ΕΑΝ ΜΟΥ ΖΗΤΗΣΩ, ΚΑΙ ΟΥΤΕ ΘΑ ΔΩΣΩ ΤΟΙΑΥΤΗΝ ΣΥΜΒΟΥΛΗΝ, ΟΣΑΥΤΟΣ ΟΥΤΕ ΕΙΣ ΕΡΚΥΟΝ ΓΥΝΑΙΚΑ ΘΑ ΔΩΣΩ ΕΚΤΡΩΤΙΚΟΝ ΦΑΡΜΑΚΟΝ, ΘΑ ΔΙΩΤΗΡΩ ΔΕ ΤΟΝ ΒΙΟΝ ΜΟΥ ΚΑΙ ΤΗΝ ΤΕΧΝΗΝ ΜΟΥ ΚΑΤΑ ΤΡΟΠΟΝ ΑΓΗΟΝ ΚΑΙ ΣΥΜΦΩΝΟΝ ΠΡΟΣ ΤΟΝ ΘΕΙΟΝ ΝΟΜΟΝ, ΑΚΟΜΗ ΔΕ ΔΕΝ ΘΑ ΧΕΙΡΟΥΡΓΩ ΟΥΤΕ ΚΑΙ ΤΟΥΣ ΠΑΣΧΟΝΤΑΣ ΑΠΟ ΛΙΘΙΑΣΙΝ, ΑΛΛΑ ΘΑ ΤΟΥΣ ΠΑΡΑΠΕΜΠΩ ΕΙΣ ΆΝΔΡΑΣ ΧΕΙΡΟΥΡΓΟΥΣ, ΕΙΔΙΚΟΥΣ ΔΙΑ ΤΟ ΕΡΓΟΝ ΤΟΥΤΟ, ΕΙΣ ΟΣΑΣ ΔΕ ΟΙΚΙΑΣ ΜΕΤΑΒΑΙΝΩ, ΘΑ ΕΙΣΕΡΧΟΜΑΙ ΠΡΟΣ ΒΟΗΘΕΙΑΝ ΤΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ, ΑΠΕΧΩΝ ΠΑΣΗΣ ΕΚΟΥΣΙΑΣ ΑΔΙΚΙΑΣ ΚΑΙ ΆΛΛΗΣ ΔΙΑΦΘΟΡΑΣ ΚΑΙ ΣΥΓΚΡΙΚΩΝ ΣΧΕΣΕΩΝ ΜΕΤΑ ΓΥΝΑΙΚΩΝ Η ΆΝΔΡΩΝ, ΕΛΕΥΘΕΡΩΝ ΚΑΙ ΔΟΥΛΩΝ.

ΟΣΑ ΔΕ ΙΔΩ Η ΑΚΟΥΣΩ ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΘΕΡΑΠΕΙΑΝ Η ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΕΠΙΚΟΙΝΩΝΙΑΝ ΜΟΥ ΜΕΤΑ ΤΩΝ ΆΛΛΩΝ ΆΝΘΡΩΠΩΝ ΕΙΣ ΤΗΝ ΚΑΘΗΜΕΡΙΝΗΝ ΤΟΥΣ ΖΩΗΝ, ΤΑ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΠΡΕΠΕΙ ΠΟΤΕΝΑ ΑΝΑΚΟΙΝΩΘΟΥΝ ΕΙΣ ΤΟΥΣ ΆΛΛΟΥΣ, ΘΑ ΚΡΑΤΩ ΜΥΣΤΙΚΑ, ΠΙΣΤΕΥΩΝ ΟΤΙ ΤΑ ΤΟΙΑΥΤΑ ΕΙΝΑΙ ΑΠΟΡΡΗΤΑ, ΕΦ' ΟΣΩΝ ΜΕΝ ΑΟΙΠΟΝ ΤΗΡΩ ΑΥΤΟΝ ΕΔΩ ΤΟΝ ΟΡΚΟΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΤΟΝ ΠΑΡΑΒΑΙΝΩ, ΕΙΘΕ ΝΑ ΑΠΟΛΑΥΩ ΚΑΙ ΤΗΣ ΖΩΗΣ ΚΑΙ ΤΗΣ ΤΕΧΝΗΣ, ΕΚΤΙΜΩΜΕΝΟΣ ΕΣΤΑΙ ΑΠΟ ΟΛΟΥΣ ΤΟΥΣ ΆΝΘΡΩΠΟΥΣ, ΕΑΝ ΟΜΩΣ ΠΑΡΑΒΩ ΑΥΤΟΝ ΚΑΙ ΓΙΝΩ ΕΠΙΟΡΚΟΣ, ΝΑ ΡΑΘΩ ΤΑ ΑΝΤΙΘΕΤΑ ΤΟΥΤΩΝ.

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Ευχαριστώ τον καθηγητή Γ Δημητριάδη , τον καθηγητή Ε.Γιαμαρέλλο-Μπουρμπούλη, τον καθηγητή Σ.Τιόδρα ,τον αναπληρωτή καθηγητή Α. Ράππη για την προθυμία τους να συμμετάσχουν στην αξιολόγηση της παρούσας διατριβής ως μέλη της επταμελούς εξεταστικής επιτροπής.

Θα ήθελα να εκφράσω τις θερμές μου ευχαριστίες και την ευγνωμοσύνη μου στους καθηγητές μου: στον επιβλέποντα κ. Παπαδόπουλο Αντώνιο , Αναπληρωτή Καθηγητή Παθολογίας-Λοιμώξεων Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ , την κ.Πουλάκου Γαρυφαλλιά , Επίκουρη Καθηγήτρια Παθολογίας Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ, και την κ. Αναστασία Αντωνιάδου Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Παθολογίας-Λοιμώξεων Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ.

Ιδιαίτερως τον καθηγητή παθολογίας κ. Δημητριάδη Γιώργο και τις : κ. Γιαμαρέλλου Ελένη Καθηγήτρια Παθολογίας και κ Σουλή Μαρία Αναπληρώτρια Καθηγήτρια (μέλη της αρχικής τριμελούς επιτροπής), τους ευχαριστώ για την ανάθεση της εκπόνησης της παρούσας διατριβής, καθώς και για τις πολύτιμες συμβουλές τους την υπομονή και την καθοδήγηση τους .

Ιδιαίτερα, θα ήθελα να ευχαριστήσω την καθηγήτρια κ Γιαμαρέλλο , χωρίς την οποία η παρούσα διατριβή θα είχε παραμείνει μακρινό όνειρο. Η καθοδήγησή της , το αμέριστο ενδιαφέρον, η δημιουργική κριτική της και εμπιστοσύνη που μου επέδειξε ήταν καθοριστικές για την ολοκλήρωση του παρόντος πονήματος.

Ευχαριστώ και ευγνωμονώ την κ. Συμπάρδη Στυλιανή, διευθύντρια της Α Παθολογικής του ΓΝ Ελευσίνος Θριάσιο, για την ανεκτίμητη βοήθεια της όλα τα χρόνια της μελέτης .

Ευχαριστώ ιδιαίτερως την κ Πουλάκου Γαρυφαλλιά για το χρόνο που διέθεσε, για την υπομονή της καθώς για όσα από τη βαθιά γνώση μου παρείχε. Με την μεθοδικότητα, την εμπειρία της και την επιστημονική καθοδήγηση καταφέραμε να ολοκληρωθεί η μακροχρόνια μας μελέτη.

Επίσης, θα ήθελα να ευχαριστήσω ολόθερμα την κ Λιακοπούλου Ευσταθία ειδικευόμενη μου, τις συνεργάτες της Επιτροπής Λοιμώξεων του Θριάσιου Νοσοκομείου, το προσωπικό του εργαστηρίου της Μικροβιολογίας για την πολύτιμη βοήθειά του κατά την εκπόνηση της μελέτης.

Τέλος , ευχαριστώ τον σύζυγο και τα δυο μου μικρά για την υπομονή τους, όλους εκείνους τους συγγενείς , φίλους και συναδέλφους , που με στήριξαν με την υπομονή τους και την αγάπη τους κατά τη διάρκεια εκπόνησης της διατριβής. Ιδιαίτερα την ανιψιά μου , φοιτήτρια Ιατρικής Πανεπιστημίου Πατρών Ανδριάννα Μακίνα για την πολύτιμη βοήθεια της .

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

Σελ.

Δημοσιεύσεις από την παρούσα διατριβή.....	5
Ευχαριστίες.....	15
Βιογραφικό σημείωμα.....	20
Περίληψη.....	23
Abstract.....	27
I ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ.....	31
1 ΕΙΣΑΓΩΓΗ.....	33
2 ΔΙΕΘΝΕΙΣ ΠΡΟΒΛΗΜΑΤΙΣΜΟΙ ΚΑΙ ΠΡΟΤΑΣΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗ ΜΕΙΩΣΗ ΤΗΣ ΚΑΤΑΝΑΛΩΣΗΣ ΑΝΤΙΜΙΚΡΟΒΙΑΚΩΝ ΚΑΙ ΤΟΥ ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΥ ΤΗΣ ΜΙΚΡΟΒΙΑΚΗΣ ΑΝΤΟΧΗΣ.....	34
3. ΟΡΙΣΜΟΙ ΚΑΙ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΑΝΤΙΜΙΚΡΟΒΙΑΚΗΣ ΑΝΤΟΧΗΣ.....	45
4. ΤΑ ΔΥΣΚΟΛΑ ΣΤΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΠΑΘΟΓΟΝΑ: ΕΝΤΕΡΟΒΑΚΤΗΡΙΑΚΑ ΑΝΘΕΚΤΙΚΑ ΣΤΙΣ ΚΑΡΒΑΠΕΝΕΜΕΣ.....	53
4.1 Μηχανισμοί αντοχής στις καρβαπενέμες στα εντεροβακτηριακά.....	53
4.2 Παγκόσμια Διασπορά και επίπτωση των πιο μεταδιδόμενων γονιδίων καρβαπενεμασών στα Εντεροβακτηριοειδή ανάλογα με την περιοχή.....	69
4.3 Περιοχές ενδημικές για KPC-αρχική φάση διασποράς.....	74
4.4 Η σημερινή Ευρωπαϊκή εικόνα στα παθογόνα που παράγουν καρβαπενεμάση.....	83
4.5 Παράγοντες κινδύνου για αποικισμό και λοίμωξη από KPC- <i>Klebsiella pneumoniae</i>	95
5. ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΑΚΕΣ ΛΟΙΜΩΞΕΙΣ.....	97
5.1 Λοιμώξεις από πολυανθεκτικά σε μονάδες παροχής υγείας (health care settings) και φορτίο σε θνητότητα/ανικανότητα.....	97
5.2 Ορισμοί Νοσοκομειακών λοιμώξεων.....	99
5.3 Οι συχνότερες νοσοκομειακές λοιμώξεις-Ευρωπαϊκά δεδομένα.....	102
6. ΑΡΧΕΣ ΚΑΙ ΕΦΑΡΜΟΓΗ ΤΗΣ ΕΠΟΠΤΕΙΑΣ ΑΝΤΙΜΙΚΡΟΒΙΑΚΩΝ.....	111
6.1 Ορισμός της εποπτείας των αντιμικροβιακών.....	111
6.2 Εποπτεία των αντιβιοτικών στις ΜΕΘ.....	114
6.3 Εμπόδια στην επιτυχή εποπτεία των αντιβιοτικών.....	115
Σημαντικά στοιχεία μιας επιτυχούς εποπτείας αντιβιοτικών σε βαρέως πάσχοντες και στη ΜΕΘ.....	117
7. Η ΚΑΤΑΧΡΗΣΗ ΚΑΡΒΑΠΕΝΕΜΩΝ ΚΑΙ Η ΑΝΑΓΚΑΙΟΤΗΤΑ ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΥ ΤΗΣ ΧΡΗΣΗΣ ΤΟΥΣ.....	131
7.1 Γιατί είναι τόσο διαδεδομένη η χρήση των καρβαπενεμών;.....	131
7.2 Σύντομη ανασκόπηση των κυριότερων αντιμικροβιακών που χρησιμοποιούνται σε λοιμώξεις βαρέως πασχόντων.....	135
7.3 Αποτελεσματικότητα και ασφάλεια προγραμμάτων περιορισμού καρβαπενεμών.....	142
7.4 Στρατηγικές για τον περιορισμό της χρήσης των καρβαπενεμών.....	144
II ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	152
ΣΥΝΟΨΗ ΓΕΝΙΚΟΥ ΜΕΡΟΥΣ ΚΑΙ ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ.....	153
1. ΜΕΘΟΔΟΙ.....	155
1.1 Νοσοκομείο και υποδομές.....	155
1.2 Σχεδιασμός της μελέτης.....	155
1.3 Παρέμβαση.....	157

1.4	Εγκρίσεις.....	160
1.5	Μικροβιολογικές μέθοδοι.....	161
1.6	Ορισμοί Λοιμώξεων και Εκβάσεων.....	161
1.7	Στατιστική ανάλυση.....	162
2.	ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ.....	163
	ΣΥΖΗΤΗΣΗ	185
	ΚΥΡΙΑ ΣΗΜΕΙΑ.....	196
III	ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....	198

ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ

Μακίνα –Κούση Άννα Αρμπάννα του Γιάννη

Τίτλοι

- Πτυχίο Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Τυράνων (Ιούνιος 1992)-Βαθμός: Άριστα
- Με απόφαση του Διαπανεπιστημιακού Κέντρου Αναγνώρισης Τίτλων Σπουδών της Αλλοδαπής (ΔΙ.Κ.Α.Τ.Σ.Α.) σήμερα ΔΟΑΤΑΠ στις 13 Ιουνίου του 2000 αναγνωρίσθηκε ο τίτλος σπουδών του Πανεπιστημίου Τυράνων ως ισότιμος και αντίστοιχος προς τα χορηγούμενα πτυχία από τα Τμήματα Ιατρικής των Ελληνικών Ανωτάτων Εκπαιδευτικών Ιδρυμάτων
- Τίτλος Ειδικότητας Παθολογίας (Μάιος 2009)

Εκπαίδευση – Μετεκπαίδευση

- Από 31/8/2000 έως 30/11/2000 έκανα τρίμηνη εκπαίδευση στην παθολογική, καρδιολογική , χειρουργική κλινική του Περιφερειακού Γενικού Νοσοκομείου Πατρών "Ο ΑΓΙΟΣ ΑΝΔΡΕΑΣ" σύμφωνα με το Ν.2519/97 άρθρο 26 παρ.4.
- Από τις 6/12/2000 έως 5/12/2001 εκπλήρωσα την υποχρεωτική θητεία Υπαίθρου στο Κ.Υ. Κάτω Αχαΐας του Π.Γ.Ν. Πατρών.
- Από το Ιανουάριο του 2002 έως τον Απρίλιο του 2003 περιμένοντας την έναρξη ειδικότητας, εργάστηκα ως βοηθός παθολόγος του Καθ. Αντωνόπουλου Μηνά(παθολόγου-αιματολόγου) στην Γενική Ιδιωτική Κλινική "ΑΘΗΝΑ "(Συστατική επιστολή από τον Καθ. Αντωνόπουλο Μηνά).
- Από 29/4/2003 ασκήθηκα στην Β΄ Παθολογική Κλινική του Γ.Ν. Ελευσίνας "Θριάσιο" έως 22/12/2008 για την απόκτηση της ειδικότητας της Παθολογίας. Κατά τη διάρκεια της ειδικότητας, εκπαιδεύτηκα στη Καρδιολογική Κλινική του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου «Αττικόν» για το διάστημα 17/12/2007 έως 31/3/2008. Επίσης παρακολούθησα το Διαβητολογικό Ιατρείο του ΠΓΝ «Αττικον» για διάστημα 3 μηνών από 2/5/2008 έως 1/8/2008. Από 2/8/2008 έως 1/11/2008 παρακολούθησα τις εργασίες της ΜΕΘ του ΓΝ Ελευσίνας «Θριασίο».
- Από 23/12/2008 παρέμεινα με παράταση της σύμβασης και υπηρέτησα έως 2/3/2009 σύμφωνα με τον Ν.3580/08
 - Απο το Φεβρουάριο του 2012 εργάστηκα στο Διαβητολογικό κέντρο του Αττικού Νοσοκομείου στα πλαίσια ειδίκευσης στη Διαβητολογία. Συστατική επιστολή του καθηγητή Γ. Δημητριάδη.

Κλινικό έργο-Προμηρησία στο ΕΣΥ

- Με απόφαση του Υπουργείου Υγείας από την 2/7/2009 έως 1/7/2010 και από 17/8/2010 έως 30/9/2010 διορίστηκα ως Επικουρική Επιμελήτρια Β΄ στο «Θριάσιο» Νοσοκομείο.

- Με απόφαση του Υπουργείου Υγείας από την 1/10/2010 διορίστηκα ως Επιμελήτρια Β΄ παθολόγος στο «Θριάσιο» Νοσοκομείο που εξακολουθώ να εργάζομαι ως Επιμελήτρια Α΄ παθολόγος από τον Ιούνιο του 2016
- Ως Παθολόγος με ειδίκευση στη Διαβητολογία συνεπικουρώ στο Διαβητολογικό ιατρείο του ΓΝ Ελευσίνας «Θριάσιο» από το Φεβρουάριο 2013.

Βραβεία

- Βραβευμένη με το Α΄ Βραβείο Αμφιαραείου Ιδρύματος Χημειοθεραπευτικών Μελετών για την εργασία με θέμα « Συμμόρφωση Ιατρών Παθολογικών Τμημάτων με Πρόγραμμα Περιορισμού Καρβαπενεμών, για ασθενείς με Παράγοντες Κινδύνου για Λοιμώξεις από Πολυανθεκτικά Βακτήρια » που παρουσιάστηκε στο 42^ο Ετήσιο Πανελλήνιο Ιατρικό Συνέδριο, Αθήνα 11-14 Μαΐου 2016.

Μέλος Εταιριών

- Μέλος της Ελληνικής Εταιρείας Λοιμώξεων
- Μέλος της Ελληνικής Διαβητολογικής Εταιρείας
- Μέλος της Ελληνικής Ομάδας Μελέτης Της Σήψης
- Μέλος της Ελληνικής Εταιρείας Εσωτερικής Παθολογίας

Ερευνητικό, συγγραφικό κ΄ λοιπό επιστημονικό έργο

- Safety of a Carbapenem-Sparing Approach as Part of an Antibiotic Stewardship Program, in a Setting with Increased Carbapenem Resistance, **Anna-Arbana Makina**, Garyfallia Poulakou, Styliani Sympardi, Maria Souli, Efstathia Liakopoulou, Dimitrios Matthaiou, Aggeliki Karaiskou, Akrivi Arvaniti, Nikolaos Alexiou, Nikoleta Charalabaki, Anastasia Antoniadou, Antonios Papadopoulos, Eleftheria Trika-Grafakos, Alexandros Sklavounos, Helen Giamarellou. Infect Dis Clin Microbiol 2019; 1(1): 14-25
- Survival benefit associated with clarithromycin in severe community-acquired pneumonia: a matched comparator study. Evdoxia Kyriazopoulou, MD; Dimitrios Sinapidis, MD, PhD; Stamatios Halvatzis, MD; Dimitrios Vellisaris, MD, PhD; Nikolaos Alexiou, MD; Vasilios Kosmas, MD; Maria-Evangelia Adamia, MD; Miltiades Kyprianou; Aikaterini Kyprianou; Aggelos Stefos, MD, PhD; Malvina Lada, MD, PhD; Pantelis Koutoukas, MD, PhD; Maria Pavlaki, MD, PhD; Anna Kyriakoudi, MD; **Anna Makina**, MD; Charalambos Gogos, MD, PhD; Michael S Niederman, MD; Evangelos Giamarellos-Bourboulis, MD, PhD. International Journal of Antimicrobial agents; (in press)
- A randomized prospective clinical trial to assess the role of procalcitonin (PCT)-guided antimicrobial therapy to reduce long-term infectious sequelae. Kyriazopoulou, A. Panagaki, L. Liaskou, E. Drakou, K. Marousis, V.

Apostolopoulos, **A.Makina**, V.Kolonia, S.Lagou,EJ Giamarellos-Bourboulis Critical Care 2019,23(Suppl 2):72. <https://doi.org/10.1186/s13054-019-2358-0E>

- Υπεύθυνη πρωτοκόλλου έρευνας και μελέτης ατόμων με μεταβολικό σύνδρομο και ΣΔ II της Β Παθολογικής Κλινικής σε συνεργασία με το Διαβητολογικό Ιατρείο και το Εθνικό Κέντρο Έρευνας Διαβήτη ΠΓΝ Αττικών.
- Από τις 17-12-2013 εκπόνηση Διδακτορικής Διατριβής προς το Εθνικό Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών με θέμα : «Περιορισμός εμπειρικής και στοχευμένης χορήγησης καρβαπενεμών με αντικατάσταση τους από άλλα δραστικά αντιμικροβιακά σε Γ' / β' βαθμίο νοσοκομείο και διερεύνηση μείωσης της αντοχής στις καρβαπενέμες (μελέτη παρατήρησης)», (1^η πρόοδος 13-3-2015, 2^η πρόοδος 13-11-2015,3^η πρόοδος 24-6-2019).
- Συμμετοχή στο πρωτόκολλο της Δ' Πανεπιστημιακής Κλινικής του Νοσοκομείου Αττικών «Procalcitonin Guidance to reduce long-term sepsis sequelae» προς δημοσίευση.
- Συμμετοχή σε 13 Διεθνή Συνέδρια (EASD, ECCMID, ADA, ISPAD) 9 ανακοινώσεις
- Συμμετοχή σε 120 Ελληνικά Συνέδρια με >80 ανακοινώσεις σε Ελληνικά Συνέδρια και 5 δημοσιεύσεις σε Ελληνικά Περιοδικά.

Εκπαιδευτική δραστηριότητα ως εκπαιδευτρια

- Μέλος της Ομάδας Εκπαίδευσης του προσωπικού του ΓΝΕ Θριάσιο για την Πρόληψη και τον έλεγχο των πολυανθεκτικών λοιμώξεων 2015
- Συμμετοχή στο Ενημερωτικό Πρόγραμμα του Υπουργείου Υγείας έναντι ΣΔ τύπου 2 (Δεκέμβριος 2015)(Ομιλίες –Ενημέρωση του κοινού-ΚΑΠΗ Νέας Περάμου, Μάνδρας)
- Εισηγήτρια στην διάλεξη με θέμα : «Κλινικά οφέλη της Πιταβαστατίνης ιδίως σε ασθενείς που πάσχουν από Σακχαρώδη Διαβήτη ή διατρέχουν κίνδυνο να εμφανίσουν Σακχαρώδη διαβήτη» στο 5^ο Πανελλήνιο Διεπιστημονικό Ιατρικό Συνέδριο. Καλαμάτα, 21-24 Ιουνίου 2018
- Ομιλήτρια στην Ενημερωτική Εκδήλωση του Διαβητολογικού Ιατρείου του ΓΝΕ Θριάσιο “Σακχαρώδης Διαβήτης :Δεν με ενοχλεί, γιατί τώρα ξέρω “ Μαιος 2017

Τίτλος : ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΣ ΕΜΠΕΙΡΙΚΗΣ ΚΑΙ ΣΤΟΧΕΥΜΕΝΗΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ ΚΑΡΒΑΠΕΝΕΜΩΝ ΜΕ ΑΝΤΙΚΑΤΑΣΤΑΣΗ ΤΟΥΣ ΑΠΟ ΑΛΛΑ ΔΡΑΣΤΙΚΑ ΑΝΤΙΜΙΚΡΟΒΙΑΚΑ ΣΕ Γ΄ ΒΑΘΜΙΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ ΚΑΙ ΔΙΕΡΕΥΝΗΣΗ ΜΕΙΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΝΤΟΧΗΣ ΣΤΙΣ ΚΑΡΒΑΠΕΝΕΜΕΣ

Περίληψη

Σκοπός της Μελέτης: Σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν η εφαρμογή ενός προγράμματος εποπτείας των αντιμικροβιακών με κύρια συνιστώσα τον περιορισμό χρήσης των καρβαπενεμών, σε ένα νοσοκομείο με ενδημικότητα παθογόνων με αντοχή στις καρβαπενέμες. Οι στόχοι ήταν πρωταρχικά να ερευνηθεί η εφαρμοσιμότητα και αποδοχή ενός τέτοιου προγράμματος, αλλά και η ασφάλεια των ασθενών, μέσω στενής παρακολούθησης της έκβασης των λοιμώξεων από πολυανθεκτικά Gram- αρνητικά (θεραπευτική επιτυχία -αποτυχία-θάνατος). Ακολούθως, ο απώτερος στόχος ήταν να διερευνηθεί κατά πόσον μια τεκμηριωμένη μείωση των καρβαπενεμών θα μπορούσε να συντελέσει στη μείωση της αντοχής στις καρβαπενέμες στα κύρια παθογόνα του νοσοκομείου που εμφανίζουν αντοχή σε αυτές.

Υλικό και μέθοδος: Εκπονήθηκε μια επιδημιολογική μελέτη καταγραφής προ-και μετά παρέμβαση κατά την οποία συγκρίθηκε η 12-μηνια περίοδος προ της εφαρμογής του πρωτοκόλλου (Οκτώβριος 2012 -Σεπτέμβριος 2013) με την 27μηνια περίοδο παρέμβασης (Οκτώβριος 2013- Δεκέμβριος 2015). Κατά την περίοδο παρέμβασης, μια Ομάδα Διαχείρισης Αντιμικροβιακών παρείχε αυτόκλητη συμβουλευτική πρόσωπο-με- πρόσωπο για κάθε συνταγογράφηση μεροπενέμης ή ιμιπενέμης. Η συμβουλευτική περιλάμβανε επίσκεψη παρά την κλίνη του ασθενούς, ανασκόπηση του φακέλου και συζήτηση με τους θεράποντες ιατρούς, κατά την οποία προτεινόταν εναλλακτικό των καρβαπενεμών σχήμα, τόσο στην εμπειρική όσο και στη στοχευμένη θεραπεία. Οι προτεινόμενες επιλογές βασίζονταν στην εκτίμηση

κινδύνου, με βάση το επιδημιολογικό ιστορικό του ασθενούς είτε σε τρέχοντα ή προηγούμενα μικροβιολογικά δεδομένα από κλινικά δείγματα ή αποικισμούς. Οι ασθενείς που άλλαζαν σε εναλλακτικό της καρβαπενέμης σχήμα αποτέλεσαν την ομάδα Α, ενώ όσοι διατηρήθηκαν σε καρβαπενέμη με απόφαση του θεράποντος αποτέλεσαν την ομάδα Β. Καταγράφηκαν για όλους τους ασθενείς η θνητότητα στις 28 ημέρες, η διάρκεια νοσηλείας, η διάρκεια χορήγησης αντιμικροβιακών, τα δημογραφικά, κλινικές και παρακλινικές παράμετροι και δείκτες βαρύτητας.

Έγινε καταγραφή ανά τρίμηνο της κατανάλωσης αντιβιοτικών σε όλο το νοσοκομείο και στις συμμετέχουσες κλινικές στο πρόγραμμα. Καταγράφηκαν ως πρότυπες ημερήσιες μονάδες ανά 100 ασθενο-ημέρες [Defined Daily Doses (DDDs)/100 patient-days] οι καρβαπενέμες μεροπενέμη και ιμιπενέμη, η πιπερακιλλίνη-ταζομπακτάμη, η τιγκεκυκλίνη, η κολιστίνη, οι 3ης γενεάς κεφαλοσπορίνες κεφτριαξόνη και κεφταζιντίμη, οι αμινογλυκοσίδες και η σιπροφλοξασίνη. Επιπλέον, τα ποσοστά αντιμικροβιακής αντοχής τριών κύριων Gram- αρνητικών νοσοκομειακών παθογόνων (*Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii* και *Pseudomonas aeruginosa*) καταγράφηκαν με μεσοδιαστήματα έξι μηνών κατά την προ- και μετά- την παρέμβαση περίοδο. Η αντοχή εκφράστηκε ως ποσοστό των στελεχών από οποιοδήποτε δείγμα με αντοχή σε συγκεκριμένους εκπροσώπους αντιμικροβιακών κλάσεων.

Αποτελέσματα: Η ομάδα Α συγκέντρωσε 168 ασθενείς και η ομάδα Β 136 (σύνολο 304 ασθενείς), με παρόμοια βαρύτητα (διάμεση τιμή δείκτη APACHE II, 19) και μέσο ποσοστό σηπτικής καταπληξίας 68%. Η συμμόρφωση των θεραπόντων ιατρών με τη συμβουλευτική της επιτροπής ήταν 71, 8%. Η πλειονότητα των ασθενών της ομάδας Α έλαβαν σχήματα με κορμό την πιπερακιλλίνη-ταζομπακτάμη ως

αντικατάσταση των καρβαπενεμών, ακολουθούμενα από σχήματα με βάση την κολιστίνη.

Η αδρή θνητότητα στις 28 ημέρες για όλη την κοορτή ήταν 30%, χωρίς σημαντική διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων της (26,2% έναντι 35,3% για την ομάδα A και B αντίστοιχα). Η ηλικία άνω των 65 ετών και APACHE II score άνω του 12 ήταν παράγοντες που συνοδεύονταν από σημαντικά υψηλότερη θνητότητα. Η ασφάλεια της παρέμβασης καταδείχθηκε και στην ομάδα των βακτηριακών λοιμώξεων από ESBL-παραγωγά Enterobacteriaceae ή ανθεκτικά στις καρβαπενέμες παθογόνα, όπου καταγράφηκε παρόμοια θνητότητα μεταξύ των δύο ομάδων της μελέτης. Η ομάδα A είχε μακρότερη χορήγηση αντιμικροβιακών αλλά βραχύτερη διάρκεια νοσηλείας σε σύγκριση με την ομάδα B, (μέση διάρκεια χορήγησης 13,3 έναντι 10,8 ημερών αντίστοιχα, $P < 0,001$ και μέση διάρκεια νοσηλείας 18 έναντι 26,5 ημερών αντίστοιχα, $P < 0,001$).

Η κατανάλωση καρβαπενεμών στο νοσοκομείο σημείωσε στατιστικά σημαντική μείωση από 32,0 [διάστημα εμπιστοσύνης 30,1 – 56,9] DDDs/100patient-days κατά την προ-παρέμβασης περίοδο σε 26,6 [διάστημα εμπιστοσύνης 4,3 – 35,8] DDDs/100patient-days στην μετά την παρέμβαση περίοδο ($P = 0,009$). Από την άλλη πλευρά, καταγράφηκε σημαντική αύξηση των υπόλοιπων αντιβιοτικών, από 485,4 [ΔΕ 352,1 – 596,5] σε 660, 0 [ΔΕ 641,4 – 822,9] DDDs/100patient-days κατά τις αντίστοιχες περιόδους ($p = 0,009$). Τα δεδομένα αυτά δεν άλλαξαν μετά τον συνυπολογισμό και των καταναλώσεων στις ΜΕΘ του Νοσοκομείου. Τα ποσοστά αντοχής στα αντιβιοτικά (και στις καρβαπενέμες) των επιτηρούμενων παθογόνων δεν μεταβλήθηκαν κατά το διάστημα της μελέτης. Αξιοσημείωτο όμως ήταν το γεγονός ότι δεν αυξήθηκαν και τα ποσοστά αντοχής έναντι των αντιβιοτικών που

αναπλήρωσαν τη μείωση των καρβαπενεμών, ήτοι της πιπερακιλλίνης-ταζομπακτάμης και της κολιστίνης.

Συμπεράσματα: Το πρόγραμμα περιορισμού των καρβαπενεμών που εφαρμόστηκε στο Νοσοκομείο Θριάσιο ήταν ασφαλές για τους ασθενείς που έπασχαν από λοίμωξη από Gram-αρνητικά παθογόνα με πολυαντοχή, καταδεικνύοντας ότι η μείωση της κατανάλωσης καρβαπενεμών είναι δυνατή και ασφαλής. Το πρόγραμμα έτυχε ευρείας αποδοχής από τους συνταγογραφούντες ιατρούς, κυρίως λόγω της αφοσιωμένης και παρά την κλίνη του ασθενούς παρεχόμενης συμβουλευτικής από την αρμόδια ομάδα. Η χρήση καρβαπενεμών σημείωσε σημαντική μείωση αλλά όχι η αντοχή των τριών κύριων παθογόνων (*K. pneumoniae*, *A. baumannii*, *P. aeruginosa*) στις καρβαπενέμες.

Κύρια Σημεία

- Ένα πρόγραμμα περιορισμού της κατανάλωσης των καρβαπενεμών που εφαρμόστηκε σε Ελληνικό Τριτοβάθμιο Νοσοκομείο με ενδημικότητα Gram(-) με αντοχή στις καρβαπενέμες αποδείχθηκε ασφαλές για τους ασθενείς που έπασχαν από λοίμωξη από πολυανθεκτικά Gram(-) παθογόνα. Η παρατήρηση αυτή υποδηλώνει ότι η μείωση της κατανάλωσης καρβαπενεμών είναι ασφαλής και εφικτή
- Η Ομάδα Διαχείρισης των Αντιμικροβιακών παρέιχε αυτόκλητη συμβουλευτική παρά την κλίνη του ασθενούς, επιτυγχάνοντας 71,8% συμμόρφωση των θεραπόντων Ιατρών με τις συμβουλές της, ποσοστό από τα υψηλότερα που έχουν καταγραφεί σε αντίστοιχες μελέτες στη βιβλιογραφία

- Η πλειονότητα των εναλλακτικών στις καρβαπενέμες σχημάτων βασίστηκε στην πιπερακιλλίνη/ταζομπακτάμη ή στην κολιστίνη
- Η ομάδα που έλαβε εναλλακτικό των καρβαπενεμών αντιμικροβιακό σχήμα και αυτή που παρέμεινε σε καρβαπενέμη δεν σημείωσαν διαφορά στη θνητότητα, ούτε όταν επρόκειτο για βακτηριαμία από ESBL ή Carbapenem-resistant παθογόνο
- Η επιβίωση ήταν πολύ χαμηλότερη σε άτομα με ηλικία >65 ετών και APACHE II >12
- Η παρέμβαση μείωσε σημαντικά την κατανάλωση των καρβαπενεμών αλλά όχι και την αντοχή σε αυτές των κύριων παθογόνων, υποδηλώνοντας ότι πιθανώς χρειάζονται και άλλες ή πολλαπλές παρεμβάσεις

Title: Carbapenem restriction program in a tertiary hospital: feasibility, safety and impact on carbapenem resistance rates of key nosocomial pathogens.

Abstract

Objective: We sought to implement an Antimicrobial Stewardship Program (ASP) based on carbapenem sparing, in a Greek tertiary hospital with carbapenem-resistance (CR) endemicity. Our objectives were to investigate firstly feasibility and safety, as expressed by patient outcomes and secondly impact of this program in antimicrobial consumption and antimicrobial resistance rates in the hospital.

- Materials and Methods: In a quasi-experimental before-and-after study we compared a 12-month pre-intervention period (October 2012 to September 2013) with a 27-month intervention period (October 2013 to December 2015),

in which the Antimicrobial Stewardship Program team (ASPT) provided unsolicited face-to-face consultation for every patient with prescription of meropenem or imipenem. Treating physicians were advised to switch to carbapenem-sparing options for empiric or definite treatment based on risk estimation or microbiological data respectively. Patients switched to carbapenem-sparing regimen comprised Group A and those maintained on a carbapenem-regimen Group B. Patients' 28 day all-cause mortality, length of stay and duration of antibiotics were measured along with demographics and severity indices. During the study period, quarterly (3-month intervals) antibiotic consumption as well as consumption of carbapenems (imipenem and meropenem), piperacillin/tazobactam, tigecycline, colistin, 3rd generation cephalosporins (ceftriaxone and ceftazidime), aminoglycosides and ciprofloxacin were recorded for the entire hospital and for each department separately as Defined Daily Doses (DDDs)/100 patient-days. Additionally, rates of resistance of key nosocomial Gram-negative pathogens (*Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii* and *Pseudomonas aeruginosa*) were recorded at 6 months intervals and compared between the pre- and post-intervention periods. Resistance rates were defined as the percentage of isolates recovered from any specimen that were resistant to selected class-representative antimicrobials

- Results: Group A enrolled 168 patients and Group B 136 (304 in total), with similar severity (median APACHE II, 19) and rates of septic shock (68% average). Treating physicians' adherence to the strategy was 71.8%. The majority of Group A received piperacillin-tazobactam based regimens followed by colistin-based regimens. All-cause 28-day mortality of the cohort was 30%

with no significant difference between the two groups (26.2% versus 35.3% in group A and B respectively). Age >65 years and APACHE II score >12 were associated with significantly increased mortality. Safety was demonstrated also in bacteraemic infections caused by ESBL Enterobacteriaceae or CR-pathogens, among which no difference in mortality was recorded between the two study sub-groups. Group A had significantly longer antibiotic treatment but shorter hospital stay compared to Group B (mean duration, 13.3 vs 10.8 days, respectively, $P < 0.001$; length of stay, median 18 vs 26.5 days respectively, $P < 0.001$). Carbapenem use in the hospital wards was significantly reduced throughout the study period from 32.0 [30.1 – 56.9] in the pre-intervention period to 26.6 [14.3 – 35.8] DDDs/100patient-days ($p = 0.009$). On the other hand, a significant increase was documented in the consumption of other antibiotics from 485.4 [352.1 – 596.5] to 660.0 [641.4 – 822.9] DDDs/100patient-days respectively, ($p = 0.009$). These data did not change when ICU consumption was included. Antimicrobial susceptibility rates of the key pathogens did not change over time. Notably no increase in resistance rates of the antibiotics that counterbalanced carbapenem reduction (piperacillin/tazobactam and colistin) was recorded.

- Conclusion: A Carbapenem-Sparing Program implemented in a Greek hospital with predominance of CR pathogens, was a safe approach for patients with Gram-negative multidrug-resistant infections, indicating that minimizing of carbapenem prescriptions is feasible. Bedside dedicated consultation of the AST ensured acceptance of the strategy. Carbapenem use was significantly decreased compared to the pre-intervention period, however no decrease in resistance rates was noted among the key pathogens.

Ι.ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η αύξηση της αντοχής στα αντιμικροβιακά μεταξύ των Gram-αρνητικών παθογόνων αποτελεί ένα σύγχρονο εφιάλτη στη διαχείριση του νοσοκομειακού ασθενούς με λοίμωξη. Με δεδομένο ότι η αύξηση της αντοχής είναι εξαιρετικά δύσκολο να αναστραφεί, εκτιμάται ότι οι ασθενείς που θα καταλήγουν λόγω λοιμώξεων από πολυανθεκτικά έως το 2050 θα αγγίζουν τα 10 εκατομμύρια κάθε χρόνο, με κόστος στην παγκόσμια οικονομία έως 100 τρισεκατομμύρια USD(1). Με πρόσφατους (2015) υπολογισμούς 700.000 ασθενείς καταλήγουν κάθε χρόνο από πολυανθεκτικές λοιμώξεις(2). Ειδικότερα για την Ελλάδα, η εκτιμώμενη επιβάρυνση των λοιμώξεων από ανθεκτικά παθογόνα στην Ευρωπαϊκή Ένωση (European Union, EU) και Ευρωπαϊκή Οικονομική Ζώνη (European Economic Area, EEA) είναι σημαντική σε σύγκριση με αυτή άλλων λοιμωδών νοσήματων, και έχει αυξηθεί από το 2007. Πρόσφατες μελέτες που υπολόγισαν το ολικό φορτίο νοσηρότητας με προσδιορισμό της επιβίωσης σε έτη με συνεκτίμηση της ανικανότητας (disability-adjusted life years/DALYs) έδειξαν ότι η Ελλάδα από κοινού με την Ιταλία έχουν το θλιβερό «προβάδισμα» στην επιβάρυνση από λοιμώξεις από πολυανθεκτικά παθογόνα(3). Υπολογίζεται ότι οι δύο χώρες συνεισφέρουν από κοινού στο 21,3% συνολικών DALYs ανά 100.000 πληθυσμού στην EU και EEA και στο 36,2% των DALYs της EU και EEA για 100 000 πληθυσμό εξαιτίας παθογόνων ανθεκτικών σε καρβαπενέμη και κολιστίνη. Ακόμα και στην περίπτωση που κάποιος αναλογιστεί τον γηράσκοντα πληθυσμό, είναι αξιοσημείωτο ότι περίπου το ένα τρίτο των θανάτων εξαιτίας λοιμώξεων από πολυανθεκτικά παθογόνα στην EU και EEA εντοπίζεται στην Ελλάδα και Ιταλία(3). Με βάση την τρομακτική αύξηση της αντιμικροβιακής αντοχής τις τελευταίες δεκαετίες και τη δυσκολία εξεύρεσης νέων

αντιμικροβιακών, παρεμβάσεις για τη μείωση της αντοχής είναι επιβεβλημένες ιατρικά και κοινωνικά(2).

2. ΔΙΕΘΝΕΙΣ ΠΡΟΒΛΗΜΑΤΙΣΜΟΙ ΚΑΙ ΠΡΟΤΑΣΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗ ΜΕΙΩΣΗ ΤΗΣ ΚΑΤΑΝΑΛΩΣΗΣ ΑΝΤΙΜΙΚΡΟΒΙΑΚΩΝ ΚΑΙ ΤΟΥ ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΥ ΤΗΣ ΜΙΚΡΟΒΙΑΚΗΣ ΑΝΤΟΧΗΣ

Τα αντιμικροβιακά είναι μια κατηγορία των χημειοθεραπευτικών παραγόντων που άλλαξαν την ιστορία της σύγχρονης ιατρικής: αν χάσουν την αποτελεσματικότητά τους, σημαντικές ιατρικές επεμβάσεις (όπως ανοσοκατασταλτικές θεραπείες, μεταμοσχεύσεις αλλά και μείζονες χειρουργικές επεμβάσεις) όπου τα αντιβιοτικά χορηγούνται ως χημειοπροφύλαξη ή καλούνται να αντιμετωπίσουν τις συνέπειες μιας εντατικής αλλά «σωτήριας» παρέμβασης, μπορεί να καταστούν πολύ επικίνδυνες για τους ασθενείς(4). Οι περισσότερες άμεσες και έμμεσες επιπτώσεις της αύξησης της αντιμικροβιακής αντοχής προβλέπεται ότι θα επιβαρύνουν τις χώρες χαμηλού και μεσαίου εισοδήματος(5).

Καθώς τα μικρόβια μεταφέρονται από χώρα σε χώρα και από ήπειρο σε ήπειρο μαζί με τους ξενιστές τους λόγω της κινητικότητας των πληθυσμών, τα μέτρα για να αλλάξουν οι συνθήκες στην αντοχή των παθογόνων χρήζουν παγκόσμιας συνεργασίας. Είναι σίγουρο ότι οι μονομερείς ενέργειες ενός κράτους δεν μπορούν να λύσουν το σοβαρό πρόβλημα της αντιμικροβιακής αντοχής, ενώ κάποιες λύσεις που έχουν προταθεί απαιτούν την συμμετοχή πολλών κρατών προκειμένου να κάνουν την διαφορά(6). Οι λύσεις πρέπει να στοχεύουν στην παγκόσμια αναγνώριση του προβλήματος από τα συστήματα υγείας και σε κοινές προσπάθειες για τη μείωση της σπατάλης των πολύτιμων αντιμικροβιακών φαρμάκων στα οποία βασιζόμαστε αλλά είναι εξαντλήσιμα. Η ανάσχεση της αύξησης των πολυανθεκτικών παθογόνων απαιτεί τη συμβολή και τη

συντονισμένη δράση των κυβερνήσεων πολλών κρατών(7). Η παραγωγή νέων αντιβιοτικών είναι χρονοβόρος και εξαιρετικά δύσκολη, όσο αυξάνεται το πρόβλημα της μικροβιακής αντοχής(8). Επιπλέον, όσο τα παλαιότερα αντιβιοτικά χρησιμοποιούνται ευρύτερα, τόσο τα μικρόβια αναπτύσσουν αντοχή σε αυτά. Οι εξελίξεις στην ιατρική με τη δημιουργία «ευάλωτων σε λοιμώξεις πληθυσμών» (πχ χημειοθεραπευόμενων), επιβάλλουν την ευρεία χρήση αντιβιοτικών, ωστόσο, όπως είναι γνωστό, η υπερσυνταγογράφηση τους προάγει μεγαλύτερη αντοχή στα παθογόνα, δημιουργώντας ένα φαύλο κύκλο(9,10). Υπερσυνταγογράφηση μπορεί να προκύψει όταν χορηγούνται αντιβιοτικά τόσο σε ανθρώπους όσο και σε ζώα χωρίς να είναι απαραίτητο, ενώ από την άλλη πλευρά, πολλοί ξενιστές που όντως τα χρειάζονται δεν έχουν την δυνατότητα πρόσβασης σε αυτά(11,12).

Οι κυβερνήσεις μπορούν να διαδραματίσουν πρωτεύοντα ρόλο στην εκστρατεία ενάντια στην αλόγιστη χρήση των αντιμικροβιακών, ωστόσο θεωρείται άκρως ουσιώδης η ευθυνη που φέρουν οι κύριοι κλάδοι που εμπλέκονται στην κατανάλωση τους: τα συστήματα παροχής υγείας, οι φαρμακοβιομηχανίες και οι βιομηχανίες γεωργίας, κτηνοτροφίας και παραγωγής τροφίμων.

Σύμφωνα με έκθεση της Ανασκόπησης της Μικροβιακής Αντοχής (Review on Antimicrobial Resistance) το Μάιο του 2016, που εκπονήθηκε με πρωτοβουλία της βρετανικής κυβέρνησης υπό την επιτήρηση του Sir O'Neil, προτάθηκαν **συγκεκριμένα βήματα για τη μείωση της ζήτησης των αντιμικροβιακών(7):**

1. Μιά μεγάλη παγκόσμια εκστρατεία για την ενημέρωση του κοινού

Κρίθηκε σημαντικό να ενισχυθεί η ενημέρωση για την αντιμικροβιακή αντοχή παγκοσμίως, έτσι ώστε από τη μια οι ασθενείς να μην απαιτούν την

συνταγογράφηση τους και από την άλλη οι ιατροί και οι κτηνίατροι να μη προβαίνουν σ' αυτή, όταν δεν είναι απολύτως αναγκαία. Πολιτικές εποπτείας, ασφαλώς θα ενισχύσουν την επίτευξη εξορθολογισμένης χρήσης αντιβιοτικών(15). Το κόστος, μιας τέτοιας εκστρατείας εκτιμάται ότι μπορεί να κυμανθεί αναλόγως της κλίμακας που θα εφαρμοστεί από 40 έως και 100 εκατομμύρια USD το χρόνο(9,10).

2. Βελτίωση της υγιεινής και πρόληψη της διασποράς των λοιμώξεων

Ανατρέχοντας στο παρελθόν, τονίζεται ότι η βελτίωση της υγιεινής και της αποκομιδής των ιατρικών αποβλήτων ήταν απαραίτητες το 19 αιώνα για την αντιμετώπιση των λοιμώξεων. Δύο αιώνες μετά, αυτό ισχύει ακόμα και είναι κρίσιμο για να αναχαιπισθεί η ολοένα αυξανόμενη μικροβιακή αντοχή. Οι χώρες στον αναπτυσσόμενο κόσμο απαιτείται να αυξήσουν την πρόσβαση στο καθαρό νερό και να βελτώσουν την υγιεινή στους χώρους παροχής υπηρεσιών υγείας, ενώ άλλες χώρες τόσο στον αναπτυσσόμενο όσο και στον αναπτυγμένο κόσμο, πρέπει να επικεντρωθούν στην ελάττωση των νοσοκομειακών λοιμώξεων (μείωση της επίπτωσης των πολυανθεκτικών). Όλοι οι διεθνείς οργανισμοί στο χώρο της υγείας και όλες οι σχετικές επιστημονικές εταιρείες, αναγνωρίζουν ότι η απλούστερη αλλά και ακρογωνιαία παρέμβαση με την οποία όλοι μπορούν να βοηθήσουν στην ελάττωση της διασποράς των λοιμώξεων είναι η σωστή υγιεινή των χεριών(14).

3. Μείωση της άσκοπης χρήσης των αντιβιοτικών στη γεωργία και της διασποράς τους στο περιβάλλον

Παρόλο που υπάρχουν καταστάσεις που απαιτούν τη χρήση των αντιβιοτικών, τις περισσότερες φορές δεν χρησιμοποιούνται για την θεραπεία νοσούντων ζώων, αλλά για την πρόληψη λοιμώξεων ή μόνο για να προάγουν την ανάπτυξη τους. Από τις αναφορές του Αμερικανικού Οργανισμού φαρμάκων (Food and Drug Administration/ FDA πάνω από το 70%(ανα βάρος) των αντιβιοτικών που θεωρούνται σημαντικά για τον άνθρωπο πωλούνται για χρήση στα ζώα(13). Εντούτοις, σε πολλές χώρες στις οποίες γίνεται μεγαλύτερη χρήση αντιβιοτικών,στη γεωργία παρά στους ανθρώπους, δεν υπάρχουν καταγραφές σε βάσεις δεδομένων

Η πλειοψηφία των επιστημόνων το θεωρεί αυτό απειλή για την δημόσια υγεία, δεδομένου ότι η ευρεία χρήση των αντιβιοτικών εντείνει την ανάπτυξη της αντοχής, που μπορεί να επηρεάσει εξίσου ανθρώπους και ζώα.

Προτείνονται τρία βήματα για τον εξορθολογισμό της χρήσης αντιβιοτικών στην κτηνοτροφία και τη γεωργία και την αποφυγή διασποράς της αντοχής στο περιβάλλον:

α) Δεκαετείς στόχοι για την ελάττωση της άσκοπης χρήσης των αντιβιοτικών στη γεωργία.

Οι συγκεκριμένοι στόχοι εισήχθηκαν το 2018 με ορόσημο την υποστήριξη της προόδου η οποία θα συνάδει με την οικονομική ανάπτυξη των κρατών. Για να επιτευχθεί αυτό, οι κυβερνήσεις πρέπει να συνδράμουν και να επιταχύνουν τις τρέχουσες προσπάθειες συμπεριλαμβανομένων αυτών του ΟΗΕ (World Organization for Animal Health) και άλλων για την καταμέτρηση της χρήσης

αντιβιοτικών και την επίβλεψη των πρακτικών που εφαρμόζονται στη γεωργία(19,20).

β) Περιορισμοί στη χρήση συγκεκριμένων ειδών αντιβιοτικών.

Η διακοπή χρήσης στη γεωργία αντιβιοτικών που θεωρούνται για τους ανθρώπους τελευταίας γραμμής, είναι επιβεβλημένη και απαιτεί δράση σε παγκόσμιο επίπεδο(21).

γ) Διαφάνεια της χρήσης των αντιβιοτικών στην ανάπτυξη των ζώων.

Επιβάλλεται διαφάνεια από τους παραγωγούς τροφίμων για τα αντιβιοτικά που χρησιμοποιούνται στην ανάπτυξη των ζώων που χρησιμοποιούνται στην τροφική αλυσίδα, έτσι ώστε οι καταναλωτές να λαμβάνουν συνειδητές αποφάσεις σχετικά με τις αγορές τους. Τα αντιβιοτικά φθάνουν στο περιβάλλον με διαφορετικούς τρόπους, όπως μέσω των συστημάτων αποχέτευσης και των απορροών από μονάδες παραγωγής τροφίμων (π.χ. φάρμες) και προκαλούν δυνητικά διασπορά της μικροβιακής αντοχής σε άλλα είδη και στον άνθρωπο(16,17). Για αντιμετωπισθεί αυτό χρειάζονται ρυθμίσεις έτσι ώστε η αποβολή των απορριμμάτων από τις βιομηχανίες να επιβαρύνει το λιγότερο δυνατόν το περιβάλλον(11,12).

4. Βελτίωση της παγκόσμιας επιτήρησης της μικροβιακής αντοχής και κατανάλωσης των αντιβιοτικών σε ανθρώπους και ζώα.

Η επιτήρηση είναι ένας ακρογωνιαίος λίθος στην αντιμετώπιση των λοιμώξεων αλλά τελευταία έχει παραμεληθεί και διαθέτει ελάχιστους πόρους στη μάχη ενάντια της αντιμικροβιακής αντοχής. Κάθε χρόνο, χώρες όπως το Ηνωμένο Βασίλειο αυξάνουν τα κεφάλαια που διατίθενται για τα συστήματα επιτήρησης της αντιμικροβιακής αντοχής, όπως για παράδειγμα η χορηγία 375 εκατομμυρίων USD από το ίδρυμα «Fleming Fund» και τον World Health Organization (WHO) που επενδύθηκαν στη δημιουργία του διεθνούς συστήματος επιτήρησης Global AMR Surveillance System (GLASS). Υπό την επίβλεψη του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας (WHO), οι κυβερνήσεις πρέπει να οικοδομήσουν περαιτέρω πάνω σε αυτές τις προσπάθειες, για να συλλέξουν δεδομένα σχετικά με την κατανάλωση των αντιμικροβιακών, τα επίπεδα αντοχής και τους υποκείμενους μηχανισμούς αντοχής, ιδιαίτερα σε χώρες που έχουν μεγαλύτερη ανάγκη(2,14).

Από αυτά τα δεδομένα θα αναπτυχθούν διαγνωστικά εργαλεία, μέσω των οποίων και άλλες χώρες-ιδιαίτερα οι αναπτυσσόμενες ή οικονομικά ασθενείς- θα καταφέρουν μεγάλα άλματα για την υποστήριξη της επιτήρησης(18).

5. Προώθηση νέων ταχείων διαγνωστικών εξετάσεων για το περιορισμό της άσκοπης χρήσης αντιβιοτικών.

Οι ταχείες διαγνωστικές μέθοδοι μπορούν να τροποποιήσουν τον τρόπο χρήσης των αντιβιοτικών σε ανθρώπους και ζώα: μειώνοντας την άσκοπη χρήση, επιβραδύνουμε την εμφάνιση αντοχής και ενισχύουμε την αποτελεσματικότητα των ήδη υπάρχοντων αντιβιοτικών. Είναι ανεπίτρεπτο η τεχνολογία που χρησιμοποιείται στη συνταγογράφηση των αντιβιοτικών να μην έχει εξελιχθεί τα

τελευταία 140 χρόνια. Οι χώρες υψηλού βιοτικού επιπέδου επιβάλλεται να χαράξουν τον δρόμο προς την αλλαγή ώστε μέχρι το 2020, η αιτιολογημένη συνταγογράφηση αντιβιοτικών που να τεκμηριώνεται από διαγνωστικές εξετάσεις και την κρίση του θεράποντά ιατρού να τύχει ευρείας εφαρμογής παγκοσμίως. Καθώς θα υπάρξει ευρύ αγοραστικό ενδιαφέρον, αυτό θα αποτελέσει κίνητρο για την δημιουργία νέων διαγνωστικών εξετάσεων και τον εξορθολογισμό τους από πλευράς κόστους ώστε να μπορούν να υιοθετηθούν και από λιγότερο εύρωστα συστήματα υγείας(22).

6. Προώθηση ανάπτυξης και χρήσης εμβολίων και εναλλακτικών

Τα εμβόλια μπορούν να αποτρέψουν τις λοιμώξεις και άρα να ελαττώσουν τη χρήση των αντιμικροβιακών, επιβραδύνοντας την αύξηση της αντοχής(24).

Άλλες εναλλακτικές προσεγγίσεις για την πρόληψη και για την θεραπεία των βακτηριακών λοιμώξεων ερευνώνται και θα μπορούσαν να παράσχουν εναλλακτικά των αντιβιοτικών στο μέλλον. Η εξεύρεση τέτοιων προσεγγίσεων πρέπει να αποτελέσει εξίσου σημαντική προτεραιότητα με την εξεύρεση νέων αντιβιοτικών. Η προώθηση, ανάπτυξη και χρήση των εμβολίων και εναλλακτικών (μη αντιμικροβιακού τύπου) θεραπειών προϋποθέτει: α) να χρησιμοποιήσουμε τα υπάρχοντα εμβόλια και τις εναλλακτικές θεραπείες ευρύτερα σε ανθρώπους και ζώα β) να ανανεώσουμε τα κίνητρα για έρευνες αρχικού σταδίου γ) να δημιουργήσουμε μια βιώσιμη αγορά για τα εμβόλια και τις εναλλακτικές θεραπευτικές προσεγγίσεις(23,25).

7. Βελτίωση του αριθμού, της υλικής αμοιβής και της κοινωνικής αναγνώρισης των ανθρώπων που εργάζονται στα λοιμώδη νοσήματα.

Ερευνες στις ΗΠΑ έδειξαν ότι οι λοιμωξιολόγοι έχουν την χαμηλότερη αμοιβή ανάμεσα σε 25 άλλες ειδικότητες(26). Δεν μας προκαλεί έκπληξη επομένως ότι δεν υπάρχουν αρκετοί υποψήφιοι για την κάλυψη των θέσεων στις ομάδες των λοιμώξεων που κατεξοχήν ασχολούνται με την ορθολογική χρήση των αντιβιοτικών και τον περιορισμό της αντιμικροβιακής αντοχής. Ίδια εικόνα περιγράφεται και σε άλλα επαγγέλματα που σχετίζονται με την αντιμετώπιση της αντιμικροβιακής αντοχής στα νοσοκομεία, όπως αυτά των νοσηλευτών και των φαρμακοποιών οι οποίοι είναι εκπαιδευμένοι να βελτιώσουν την εποπτεία των αντιβιοτικών, αλλά και των μικροβιολόγων και των άλλων εργαστηριακών επιστήμονων που συμμετέχουν στα προγράμματα εποπτείας(27,28). Ανάλογα προβλήματα βιώνουν και όσοι είναι επιφορτισμένοι με την ανεύρεση και πιστοποίηση διαγνωστικών εξετάσεων, (Research and Development/ RD), και όσοι ασχολούνται με την έρευνα και την ανάπτυξη μέσα στην πανεπιστημιακή κοινότητα. Οι ειδικότητες που σχετίζονται με την αντιμικροβιακή αντοχή είναι λιγότερο κερδοφόρες και με λιγότερο κύρος σε σύγκριση με άλλους κλάδους της επιστήμης και της ιατρικής(29).

Για να αλλάξει αυτή η κατάσταση, αρχικά , χρειάζεται μια επείγουσα αναθεώρηση και αύξηση των κεφαλαίων για την βελτίωση της επαγγελματικής σταδιοδρομίας και αμοιβής σε αυτούς τους τομείς(28,30,31). Εν συνεχεία, απαιτείται να αυξήσουμε τον αριθμό των δραστικών αντιμικροβιακών φαρμάκων για την αντιμετώπιση λοιμώξεων που είναι ανθεκτικές στα ήδη υπάρχοντα φάρμακα(27).

8. Καθιέρωση ενός παγκόσμιου, πρωτοπόρου οργανισμού για τη διεξαγωγή μη εμπορικής (non-commercial) και πρώιμου σταδίου έρευνας

Οι ιδιωτικές αλλά και οι δημόσιες επενδύσεις στην φαρμακευτική ανάπτυξη που επικεντρώνονται στην αντιμετώπιση της αντιμικροβιακής αντοχής είναι ανεπαρκείς. Για την υποστήριξη ερευνών αρχικού σταδίου, είτε αυτές είναι αιχμής είτε επικεντρώνονται σε παραμελημένους τομείς, όπως η φαρμακολογία ή η διαγνωστική, έχει προταθεί η δημιουργία ενός παγκόσμιας εμβέλειας πρωτοπόρου Οργανισμού που θα χρειαστεί και θα λάβει χρηματοδότηση έως και δυο δισεκατομμύρια δολάρια μέσα σε 5 χρόνια(35). Είναι κρίσιμο, ωστόσο να γίνει κάτι μεγαλύτερο από το σύνολο αυτών των τμηματικών ενεργειών: χρηματοδοτώντας συγχρόνως τις αρχικού σταδίου 'blue-sky' έρευνες καθώς και τις αναπτυξιακές προσπάθειες που δεν θεωρούνται επιστημονικά πρωτοπόρες και στερούνται εμπορικού ενδιαφέροντος, ώστε να μπορούν να ξεπεραστούν όλα τα ενδεχόμενα εμπόδια(33,34).

9. Ισχυρότερα κίνητρα για την προώθηση επενδύσεων σε νέα φάρμακα και για την βελτίωση των ήδη υπάρχοντων.

Όσον αφορά στα αντιβιοτικά, η εμπορική ανταμοιβή στην επένδυση των καινοτόμων αντιβιοτικών δεν ήταν ελκυστική για πολλές δεκαετίες, έως ότου η έκταση της αντοχής στα προηγούμενα αντιβιοτικά πήρε απειλητικές διαστάσεις. Μέχρι τότε όμως, το νέο αντιβιοτικό ή θα είχε ήδη χάσει την πατέντα ή θα την έχανε σε λίγο χρόνο, γεγονός που ήταν αποτρεπτικό για την πρωτοπόρο βιομηχανία να αναλωθεί σε τόσο σύντομη νέα επενδυτική πρωτοβουλία υψηλού

ρίσκου. Η συνολική αγορά των αντιβιοτικών είναι σχετικά μεγάλη: περίπου 40 δισεκατομμύρια το χρόνο, αλλά μόνο τα 4,7 δισεκατομμύρια προέρχονται από πωλήσεις των κατοχυρωμένων αντιβιοτικών. Επομένως, δεν είναι περίεργο που οι εταιρείες δεν επενδύουν στα αντιβιοτικά, παρά τις μεγάλες ιατρικές ανάγκες. Αυτό δεν θα αλλάξει έως ότου ευθυγραμμίσουμε τις ανάγκες της δημόσιας υγείας με τα εμπορικά κίνητρα. Οι κυβερνήσεις πρέπει να αλλάξουν την κατάσταση σε εθνικό επίπεδο με αλλαγές στα συστήματα αγοράς και διανομής των αντιβιοτικών προκειμένου να αυξήσουν την ανταμοιβή για την εύρεση νέων αντιβιοτικών και να βοηθήσουν στην αποφυγή της υπέρμετρης χρήσης τους(33,34). Συγχρόνως, πρέπει να εξαλείψουμε την σύνδεση μεταξύ του κέρδους και των πωλήσεων και να διασφαλίσουμε ότι οι φαρμακοβιομηχανίες παρέχουν πρόσβαση και προωθούν παγκοσμίως την εποπτεία της χρήσης των αντιβιοτικών. Έχει προταθεί ένα σύστημα ανταμοιβής περίπου 1 δις για κάθε φάρμακο για αποτελεσματική θεραπεία, είτε αυτό βασίζεται σε νέα ή παλαιότερα φάρμακα που είναι δραστικά εναντίον ανθεκτικών παθογόνων σε περιοχές με μεγαλύτερες ανάγκες(36). Ως παράδειγμα αναφέρουμε τη φυματίωση-TBC, τη γονόρροια, τα πολυανθεκτικά Gram-αρνητικά όπως και μερικούς μύκητες που αποτελούν πεδία μεγάλης ανάγκης, χωρίς παράλληλη ανάπτυξη νέων αντιμικροβιακών. Τελικά, εναρμονισμένες ρυθμίσεις και δίκτυα κλινικών ερευνών μπορεί να παίξουν σημαντικό ρόλο στην ελάττωση του κόστους παραγωγής φαρμάκων(37,38).

Υπάρχουν διαφορετικοί τρόποι να καλυφθεί το κόστος των δικών μας παρεμβάσεων :

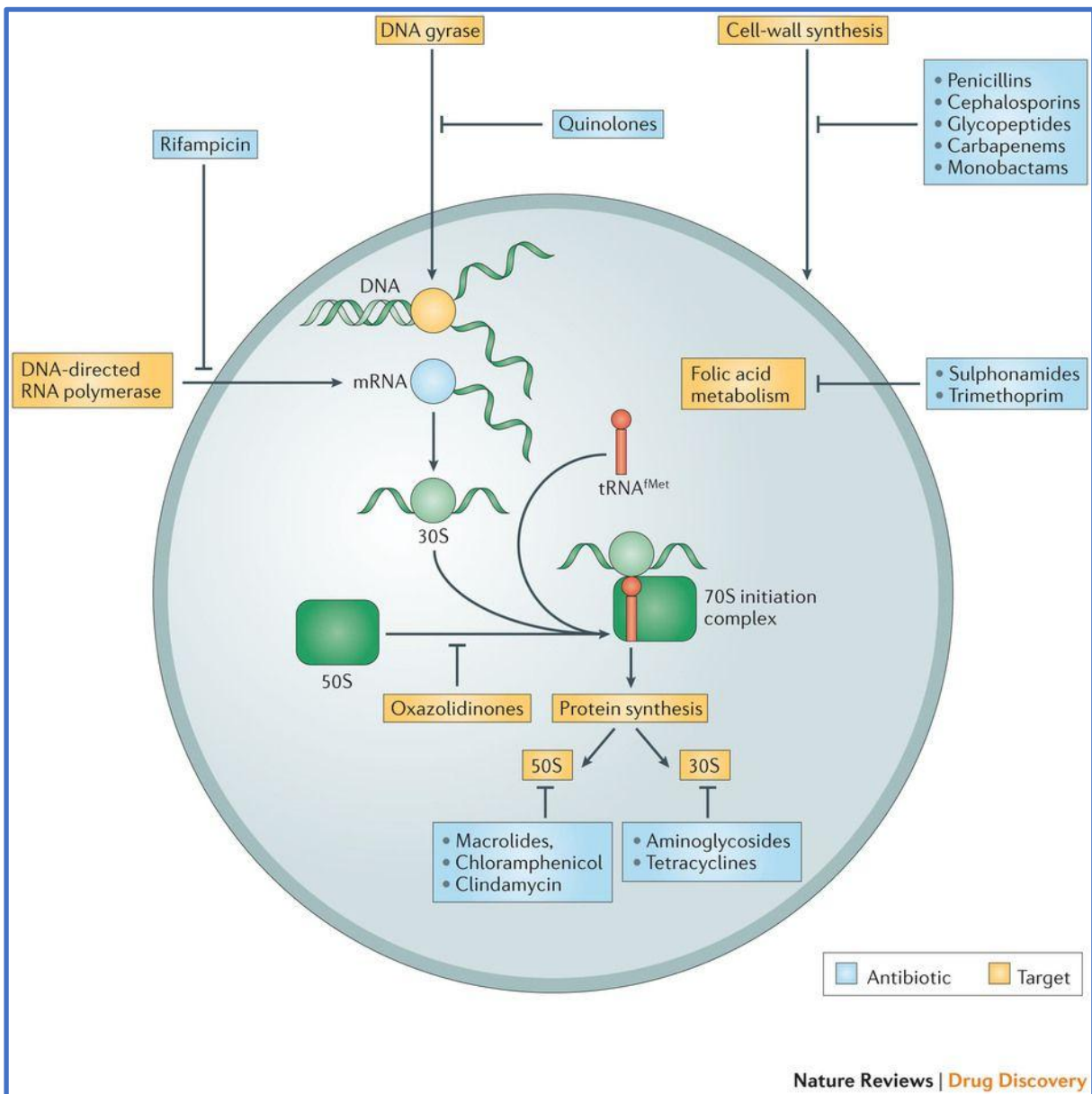
Οι κυβερνήσεις έχουν την οικονομική δυνατότητα να καλύψουν το κόστος της καταπολέμησης της αντιμικροβιακής αντοχής, κατανέμοντας πόρους από τον ήδη υπάρχοντα αναπτυξιακό προϋπολογισμό της υγείας και οικονομίας. Δεδομένης της οικονομικής κρίσης που μαστίζει αρκετές χώρες, με την δέσμευση των κεφαλαίων για την καταπολέμηση της αντιμικροβιακής αντοχής, θα μειωθεί το ποσό που θα χρειαστεί στο μέλλον, εάν η αντιμικροβιακή αντοχή παραμείνει ανεξέλεγκτη. Τα περισσότερα κίνητρα συνιστάται να σχεδιαστούν ως χρηματικές επιβραβεύσεις, έτσι ώστε να μην απαιτούν προκαταβολική δημόσια επένδυση σε ερευνητικά σχέδια που ενδεχομένως δεν θα φέρουν το αναμενόμενο αποτέλεσμα. Χρειάζονται ριζικές αλλαγές στον τρόπο που συνταγογραφούμε και καταναλώνουμε τα αντιβιοτικά στην καθημερινή πράξη, για να διατηρήσουμε όσο γίνεται τα υπάρχοντα αντιβιοτικά και να μειωθεί η επείγουσα ανάγκη για εφεύρεση νέων δραστικών φαρμάκων(15). Η υπερσυνταγογράφηση αντιβιοτικών και η πίεση επιλογής ανθεκτικών μικροβίων τόσο στην κοινότητα όσο και στα νοσοκομεία, αναγκάζει τους θεράποντες να χρησιμοποιούν αντιβιοτικά που είχαν παροπλισθεί για δεκαετίες λόγω ανεπιθυμητών ενεργειών. Ακολούθως θα αναλυθούν οι κυριότεροι μηχανισμοί αντοχής που απαντούν σε στελέχη μικροβίων που ευθύνονται για σοβαρές νοσοκομειακές λοιμώξεις.

3. ΟΡΙΣΜΟΙ ΚΑΙ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΑΝΤΙΜΙΚΡΟΒΙΑΚΗΣ ΑΝΤΟΧΗΣ

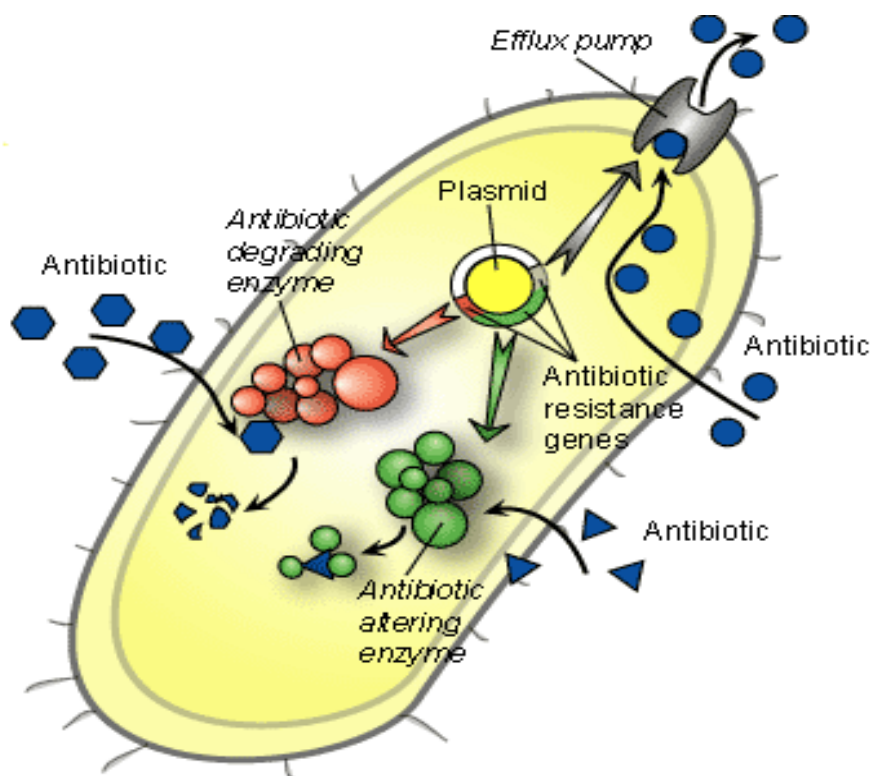
Η μικροβιακή αντοχή αποτελεί ένα σύγχρονο σημαντικό πρόβλημα της Δημόσιας Υγείας, με απειλητικά αυξητική τάση τις τελευταίες δεκαετίες. Δυστυχώς όμως δεν αφορά μόνο τις μοναδες παροχής υγείας αλλά και την κοινότητα.(2,4)

Ορισμός της μικροβιακής (ή αντιμικροβιακής) αντοχής [Antimicrobial Resistance/AMR]

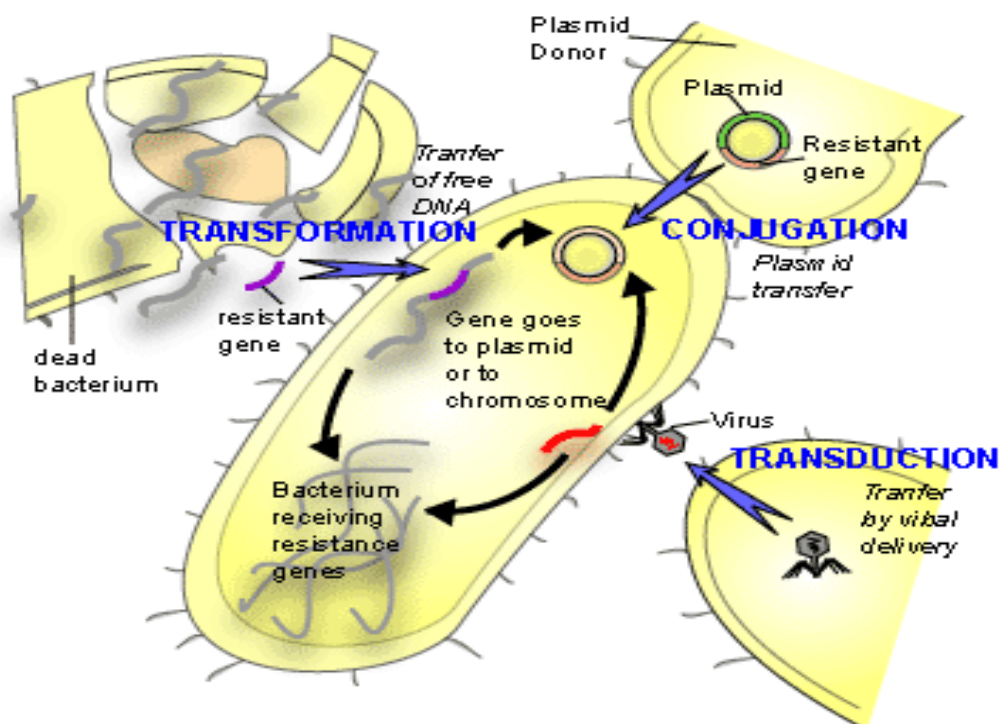
Η μικροβιακή αντοχή ορίζεται και ως το φαινόμενο κατά το οποίο οι παθογόνοι μικροοργανισμοί επιβιώνουν μετά τη χρήση φαρμάκων τα οποία μέχρι πρότινος τους εξουδετέρωναν ή σταματούσαν τον πολλαπλασιασμό τους. Τα αντιμικροβιακά φάρμακα είναι ουσίες που δρουν εναντίον μια σειράς παθογόνων π.χ. εναντίον βακτηρίων (αντιβιοτικά), ιών (αντιικά), μυκήτων (αντιμυκηκικά) και παρασίτων (συμπεριλαμβανόμενων των αντιφυματικών)(Εικόνα1). Μικροβιακή αντοχή καλείται η κατάσταση κατά την οποία ο μικροοργανισμός εμφανίζεται ανθεκτικός σε κάποιο ή κάποια αντιβιοτικά του φάσματος του(7). Η κατάσταση αυτή οφείλεται σε αλλαγές στο γενετικό υλικό του μικροοργανισμού που είναι είτε μεταλλαγές σε κάποιο ή κάποια γονίδια είτε συνηθέστερα, εισαγωγή νέου(ων) γονιδίου(ων) μέσω της «μόλυνσης» του μικροοργανισμού με πλασμίδια(Εικόνα2), μεταθετά στοιχεία (Εικόνες3.1και3.2), ιντεγκρόνια (Εικόνα 4) και φάγους (Εικόνες 5 και 6) κλπ.



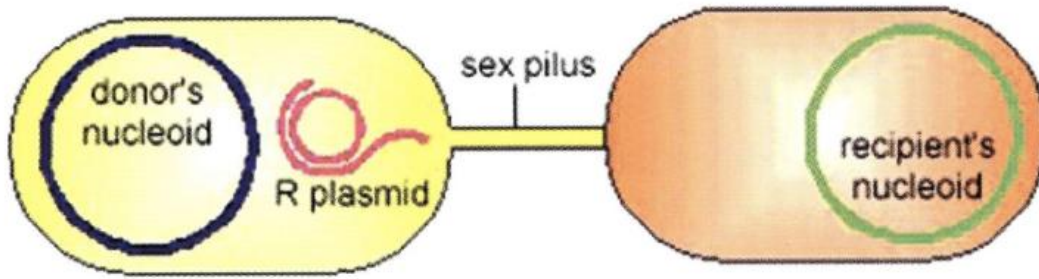
Εικόνα 1. Στόχοι δράσης των αντιβιοτικών.(39)



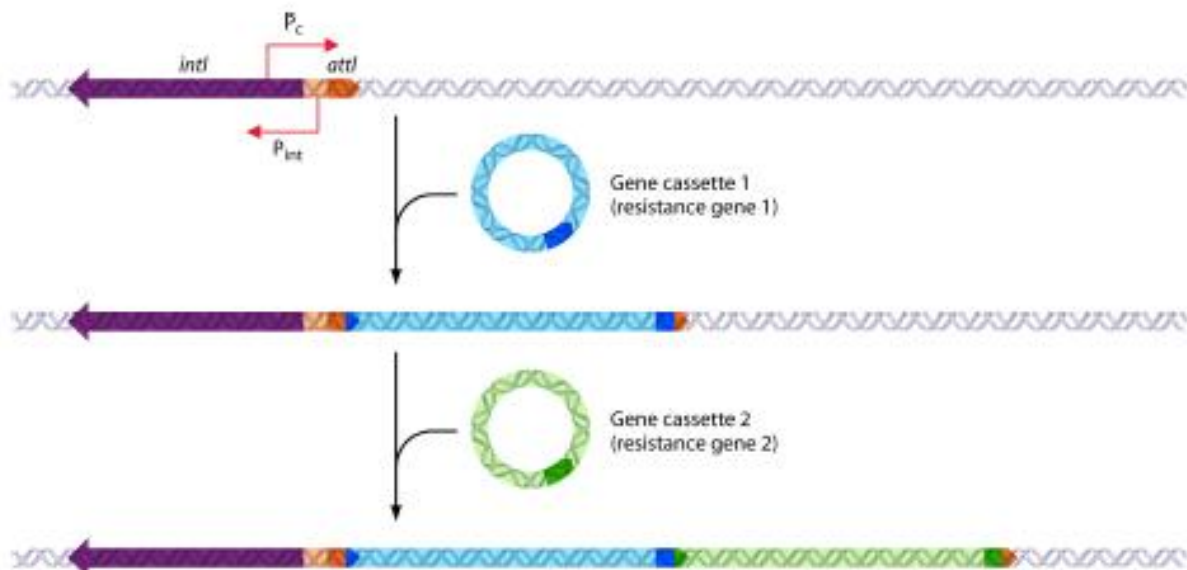
Εικόνα 2. Κύριοι μηχανισμοί μικροβιακής αντοχής σε κυτταρικό επίπεδο.(40)



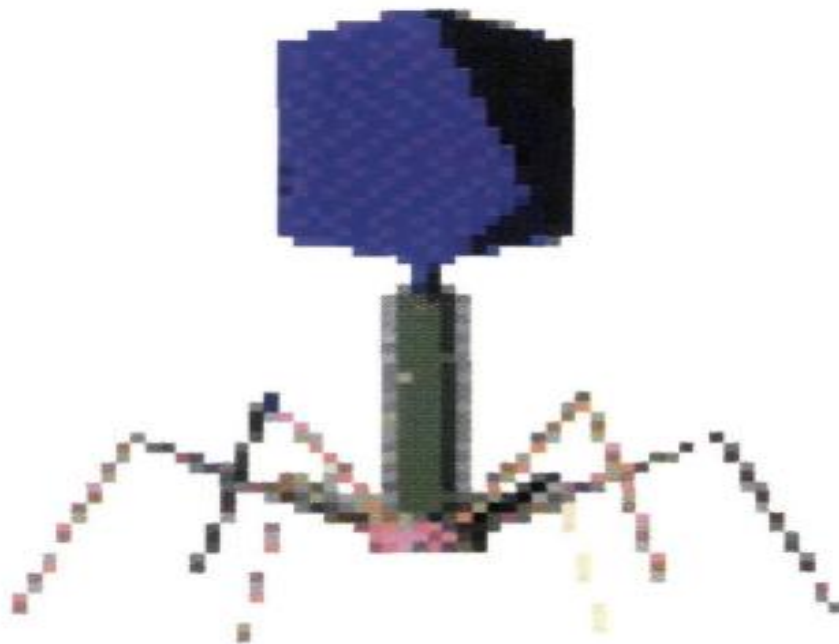
Εικόνα 3.1 . Σχηματική παράσταση μικροβιακής αντοχής μέσω πλασμιδίων. (40)



Εικόνα 3.2. Άλλη σχηματική παράσταση μέσω πλασμιδίων. (41)

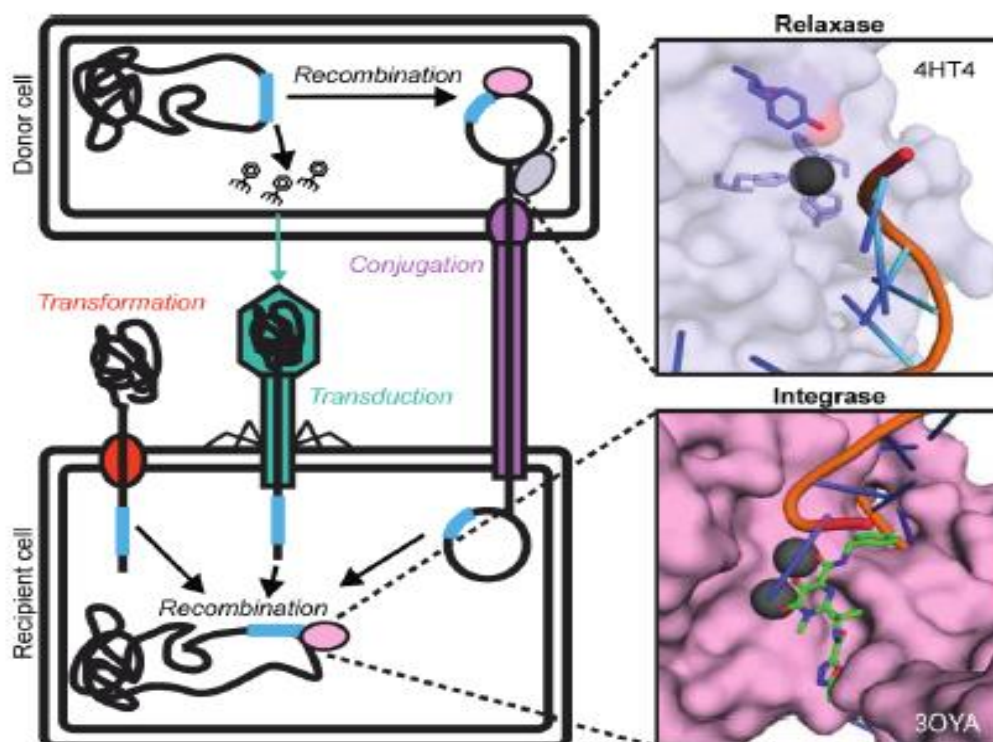


Εικόνα 4. Η δομή των ιντεγκρόνιων και ο μηχανισμός παγίδευσης γονιδίων. Αυτό το σχήμα αναδεικνύει τα βασικά στοιχεία των ιντεγκρόνιων όπως ανευρίσκονται στο βακτηριακό γονιδίωμα.(42)



Εικόνα 5. Σχηματική παράσταση φάγου.(41)

Biochemistry



Εικόνα 6 . Σχηματισμός των διάφορων μηχανισμών αντοχής. (43).

Τα πολυανθεκτικά μικρόβια παράγονται, όταν οι μικροοργανισμοί που προκαλούν τις λοιμώξεις επιβιώνουν, παρά την έκθεσή τους σε κάποιο αντιβιοτικό που κανονικά έπρεπε να τα εξουδετερώσει και να διακόψει την ανάπτυξη τους. Αυτό επιτρέπει στα στελέχη που είναι ικανά να επιβιώνουν, παρουσία του συγκεκριμένου αντιβιοτικού να αναπτύσσονται και να πολλαπλασιάζονται και τελικά οδηγεί στην εμφάνιση των λεγόμενων «Superbugs» δηλαδή απειλητικών μικροβίων, όπως ο ανθεκτικός στη μεθικιλίνη χρυσίζων σταφυλόκοκκος, [Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA)] ή/και η πολυανθεκτική φυματίωση, ή τα πανανθεκτικά Εντεροβακτηριακά όπως η *Klebsiella pneumoniae*. Η αντιμικροβιακή αντοχή ως φυσικό φαινόμενο έχει μελετηθεί από τότε που ανακαλύφθηκαν τα αντιβιοτικά. Τα γονίδια που ευθύνονται για την αντοχή μερικών στελεχών, επειδή ανήκουν στους μηχανισμούς προσαρμογής ή επιβίωσης των μικροβίων προϋπήρχαν των αντιβιοτικών εκατομμύρια χρόνια πριν(42,44). Στο παρελθόν οι λοιμώξεις από ανθεκτικά παθογόνα συνδέονταν κυρίως με νοσηλείες σε νοσοκομεία και ιδρύματα χρονίως πασχόντων, όμως παραπάνω από μια δεκαετία, λοιμώξεις από ανθεκτικά παθογόνα αντιμετωπίζουμε και στην κοινότητα(45).

Η αντοχή στα αντιβιοτικά μπορεί να είναι: φυσική – εγγενής (intrinsic) ή επίκτητη (acquired). Η εγγενής αντοχή χαρακτηρίζει το γένος των μικροβίων που ουδέποτε υπήρξαν ευαίσθητα σε συγκεκριμένο αντιμικροβιακό-φάρμακο. Π.χ. τα εντεροβακτηριακά εμφανίζουν εγγενή αντοχή σε πενικιλίνη G, γλυκοπεπτιδία, φουσιδικό οξύ, δαπτομυκίνη, λινεζολίδη, λινκοζαμίνες, μερικές μακρολίδες. Η εγγενής αντοχή που παρουσιάζουν μερικά μικρόβια πρέπει να λαμβάνεται υπόψη στην καθημερινή κλινική πράξη για την κατάλληλη επιλογή των αντιβιοτικών(46). Η επίκτητη αντοχή συνιστά το καλύτερο μοντέλο προσαρμογής

των βακτηρίων στο οικοσύστημα. Αποτελεί χαρακτηριστικό για τα μικρόβια που αποκτούν την ικανότητα να αντισταθούν σε συγκεκριμένα αντιβιοτικά που προηγουμένως ήταν ευαίσθητα (46).

Οι μηχανισμοί της μικροβιακής αντοχής δυνατόν να οφείλονται σε :

A) Μεταλλάξεις στο χρωμοσωματικό DNA : πρόκειται συνήθως για εκτεταμένες αναδιατάξεις του βακτηριακού DNA (μακρο-εξελικτική αλλαγή), μετακινήσεις μεγάλων τμημάτων DNA από ένα σημείο του βακτηριακού χρωμοσώματος ή από ένα πλασμίδιο σε ένα άλλο (αναστροφές [inversions], αντιγραφές [duplications], εισαγωγές[insertions], απαλείψεις [deletions], αλληλομεταθέσεις [transpositions]).

B) Απόκτηση εξωγενών γονιδίων αντοχής

Γ) Συνδυασμό των δύο ανωτέρω μηχανισμών(46,47).

Τα χαρακτηριστικά που συνδέονται με την επίκτητη αντοχή τα βρίσκουμε μόνο σε μεμονωμένα στελέχη και δεν παρατηρούνται σε όλα τα στελέχη του γένους.

Επίσης, την αντοχή την ταξινομούμε ως αντοχή σε κυτταρικό επίπεδο ή σε επίπεδο κοινότητας .

Η αντοχή σε κυτταρικό επίπεδο οφείλεται στους παρακάτω μηχανισμούς :

1) Μεταβολή διαπερατότητας:

α) Μειωμένη είσοδος

β) Μετάλλαξη σε μεταφορέα που είναι αναγκαίος για τη μεταφορά του αντιβιοτικού

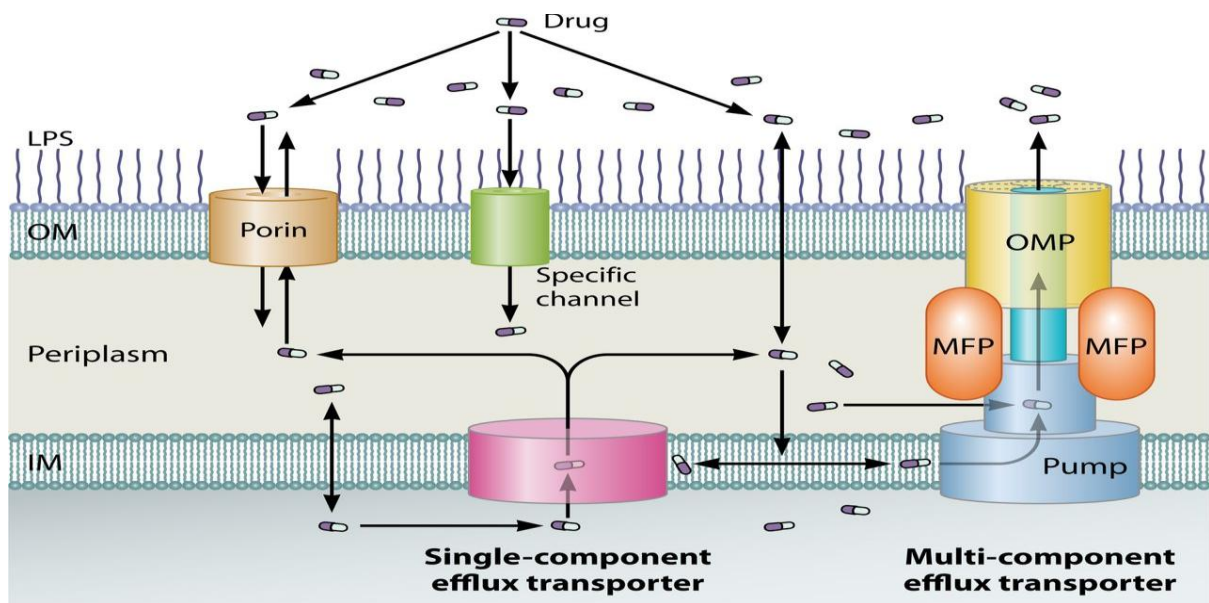
γ) Αυξημένη απέκκριση (αποβολή ή «απορροή» του αντιβιοτικού) (Εικόνα 7)

δ) Απόκτηση γονιδίου μεταφορέα που θα μεταφέρει το αντιβιοτικό έξω από το βακτηριακό κύτταρο (π.χ. τετρακυκλίνες).

2) Αδρανοποίηση αντιβιοτικών από τη δράση συγκεκριμένων ενζύμων, π.χ. β-λακταμάσες, ένζυμο που τροποποιούν τις αμινογλυκοσίδες

3) Μετάλλαξη στο σημείο σύνδεσης/ δράσης του αντιβιοτικού, π.χ. στις Πενικιλινοδεσμευτικές πρωτεΐνες [penicillin binding proteins (πενικιλίνες)], στην RNA πολυμεράση (ριφαμπικίνη), στο 30S ριβόσωμα (στρεπτομυκίνη).

4) Αντικατάσταση ευαίσθητου ενζύμου από ανθεκτικό ένζυμο, μέσω πλασμιδίων (σουλφοναμίδες, τριμεθοπρίμη).



Εικόνα 7. Η εντόπιση των αντλιών ενεργητικής εκροής των φαρμάκων και τα μονοπάτια εκροής και εισροής των φαρμάκων διαμέσου της εξωτερικής και εσωτερικής μεμβράνης των gram-αρνητικών βακτηρίων. (48)

Ορισμοί πολυαντοχής

Ανάλογα με την έκταση της αντοχής τους στα αντιμικροβιακά φάρμακα, τα μικρόβια ταξινομούνται σε :

- Πολυανθεκτικά (Multidrug Drug Resistant , MDR) όταν είναι ανθεκτικά σε τουλάχιστον ένα παράγοντα από 3 ή περισσότερες κατηγορίες αντιβιοτικών δυνητικά δραστικές έναντι του συγκεκριμένου μικροοργανισμού.
- Εξαιρετικά πολυανθεκτικά (Extremely or Extensively Drug Resistant, XDR) , όταν είναι ανθεκτικά σε τουλάχιστον έναν παράγοντα από όλες τις κατηγορίες των αντιβιοτικών εκτός από μία ή δύο.
- Πανανθεκτικά (Pandrug Resistant, PDR) : όταν είναι ανθεκτικά σε όλα τα αντιβιοτικά που κυκλοφορούν (49).

4. ΤΑ ΔΥΣΚΟΛΑ ΣΤΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΠΑΘΟΓΟΝΑ: ΕΝΤΕΡΟΒΑΚΤΗΡΙΑΚΑ ΑΝΘΕΚΤΙΚΑ ΣΤΙΣ ΚΑΡΒΑΠΕΝΕΜΕΣ

4.1. ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΑΝΤΟΧΗΣ ΣΤΙΣ ΚΑΡΒΑΠΕΝΕΜΕΣ ΣΤΑ ΕΝΤΕΡΟΒΑΚΤΗΡΙΑΚΑ

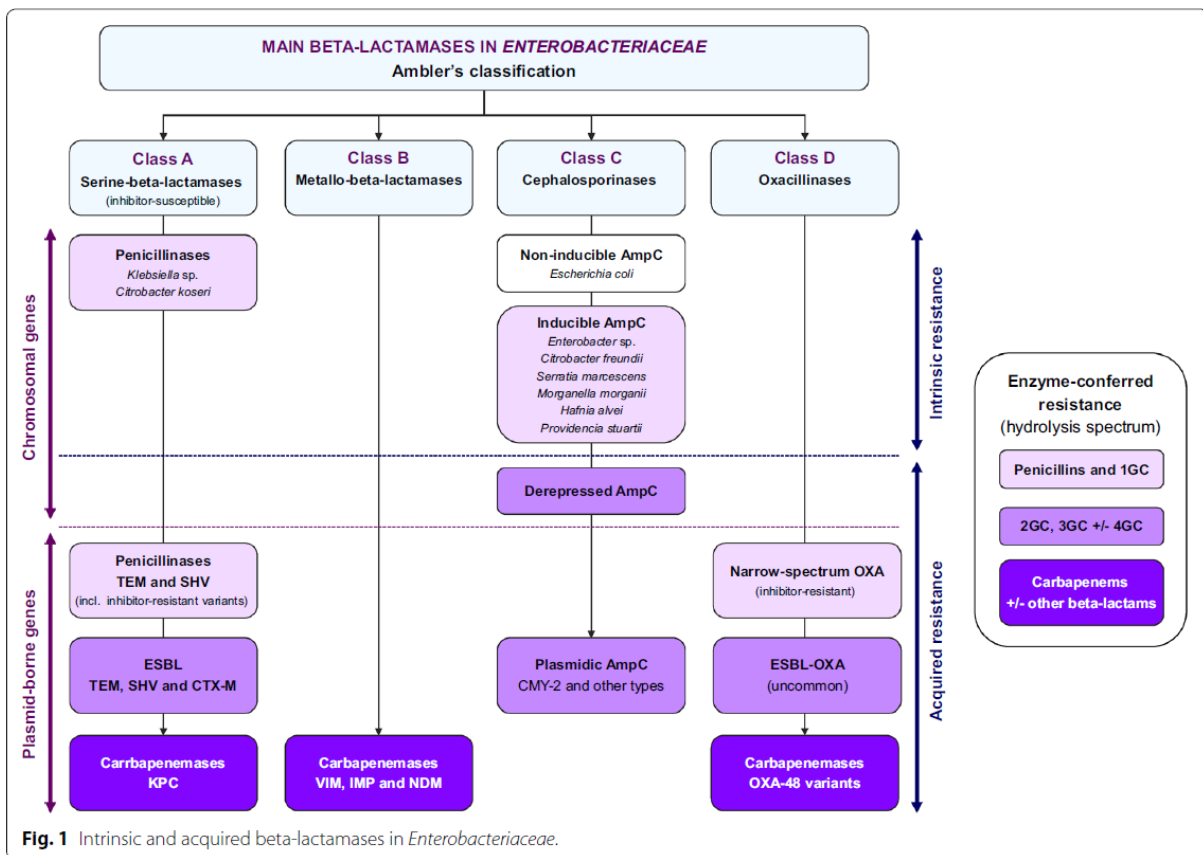
Ιστορικά, τα πολυανθεκτικά παθογόνα(multidrug-resistant organisms/MDROs) έχουν αυξημένη επίπτωση σε ασθενείς σε μονάδες υγείας που είναι εκτεθειμένοι σε διάφορα αντιβιοτικά, έχουν συχνές και παρατεταμένες νοσηλείες και σε ασθενείς που υπόκεινται σε ιατρικές πράξεις ή θεραπείες κατ'οίκον(50). Παρόλα αυτά, η διάκριση μεταξύ των MDRO των μονάδων υγείας και της κοινότητας

έχει γίνει ασαφής τις τελευταίες δυο δεκαετίες με την ανακάλυψη των γονιδίων της αντιμικροβιακής αντοχής που εντοπίζονται στα μεταθετά στοιχεία του γονιδιώματος (Mobile genetic elements-MGEs), ικανά να εξαπλώνονται μεταξύ βακτηρίων και ξενιστών εντός και εκτός νοσοκομείων(51).

Τα εντεροβακτηριοειδή είναι μια οικογένεια των Gram-αρνητικών βακτηρίων, υπεύθυνα για μια πληθώρα λοιμώξεων κοινότητας ή μονάδων υγείας. Στα Gram-αρνητικά, η σημαντικότερη κινητήρια δύναμη για την ανάπτυξη αντοχής είναι η παρουσία των β-λακταμασών (κωδικοποιούνται από το γονίδιο *bla*), μια ταχέως επεκτεινόμενη λίστα ενζύμων που υδρολύουν τις β-λακτάμες. Σήμερα ο αριθμός των επισήμως καταγεγραμμένων μοναδικών ακολουθιών-πρωτεϊνών, που υποδηλώνουν μια ξεχωριστή λακταμάση, έχει ξεπεράσει τις 2100(52,58).

Κάποια Gram-αρνητικά παθογόνα μεταφέρουν πρόσθετα γονίδια (προερχόμενα από πλασμίδια), τα οποία έχουν γενετική πληροφορία για αντοχή έναντι άλλων κατηγοριών αντιβιοτικών, δημιουργώντας βακτήρια ανθεκτικά σε πολλαπλά αντιβιοτικά(53,54). Έτσι, δημιουργείται μια αυξανόμενη δεξαμενή πολυανθεκτικών Gram-αρνητικών παθογόνων για τα οποία υπάρχει έλλειψη δραστικών αντιβιοτικών, ικανών για την θεραπεία των λοιμώξεων από αυτά(55). Η εικόνα 8 αναπαριστά σχηματικά τη διαδοχική υδρόλυση β-λακταμικών αντιβιοτικών από διαφορετικές κατηγορίες λακταμασών. Ως τελευταία φάρμακα της φαρέτρας είχαν απομείνει τα τελευταία χρόνια οι καρβαπενέμες.

Δυστυχώς όμως με την όλο και πιο διαδεδομένη χρήση τους, εμφανίστηκαν καρβαπενεμάσες, εδραζόμενες και αυτές σε μεταθετά κυρίως πλασμιδιακά στοιχεία, τα οποία εμπεριέχουν γονίδια αντοχής και σε άλλα αντιβιοτικά(57).



Εικόνα 8. Υδρολυτική ικανότητα ανά κλάση αντιβιοτικών που διαθέτει κάθε είδος λακταμάσης, σύμφωνα με την κατάταξη κατά Ambler(56).

Ως αποτέλεσμα, τα εντεροβακτηριακά με αντοχή στις καρβαπενέμες (Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae/CRE) έχουν γίνει όλο και περισσότερο διαδεδομένα παγκοσμίως, αρχής γενομένης από περιοχές όπου γινόταν υπερχρήση καρβαπενεμών και αποτελούν ένα από τα σημαντικότερα θεραπευτικά προβλήματα των σύγχρονων νοσοκομειακών λοιμώξεων. Καθώς οι μοριακοί μηχανισμοί της μικροβιακής αντοχής διασπείρονται συνεχώς, αυξάνεται επίσης και ο αριθμός των ασθενών παγκοσμίως που έχουν προσβληθεί από αυτά τα επικίνδυνα παθογόνα.

Μοριακοί μηχανισμοί της αντοχής των καρβαπενεμών στα εντεροβακτηριοεδή

Η φαινοτυπική αντοχή στις καρβαπενέμες οφείλεται συνήθως σε δυο κύριους μηχανισμούς :

1. Δραστικότητα β -λακταμασών σε συνδυασμό με δομικές μεταλλάξεις.
2. Παραγωγή καρβαπενεμασών, ενζύμων δηλαδή που υδρολύουν τις καρβαπενέμες(54,58).

Οι β-λακταμάσες ταξινομούνται βάσει της μοριακής δομής τους και σε 4 τάξεις : τάξη A, B, C και D κατά το σύστημα ταξινόμησης Ambler (54,58,59). Εξ' αυτών καρβαπενεμάσες είναι οι τάξεις A, B και D. Στα ένζυμα τάξης C ανήκουν οι AmpC, οι οποίες δρουν ως κεφαλοσπορινάσες και υπό προϋποθέσεις μπορούν να διασπάσουν και τις καρβαπενέμες(49,57). Οι τάξεις A και D από τις καρβαπενεμάσες διαθέτουν σερίνη στο ενεργό τους κέντρο , ενώ η τάξη B (μεταλλο-β-λακταμάσες (MBLs) διαθέτει ψευδάργυρο για την υδρόλυση των β λακταμών(54).

1. Τάξης A β-λακταμάσες

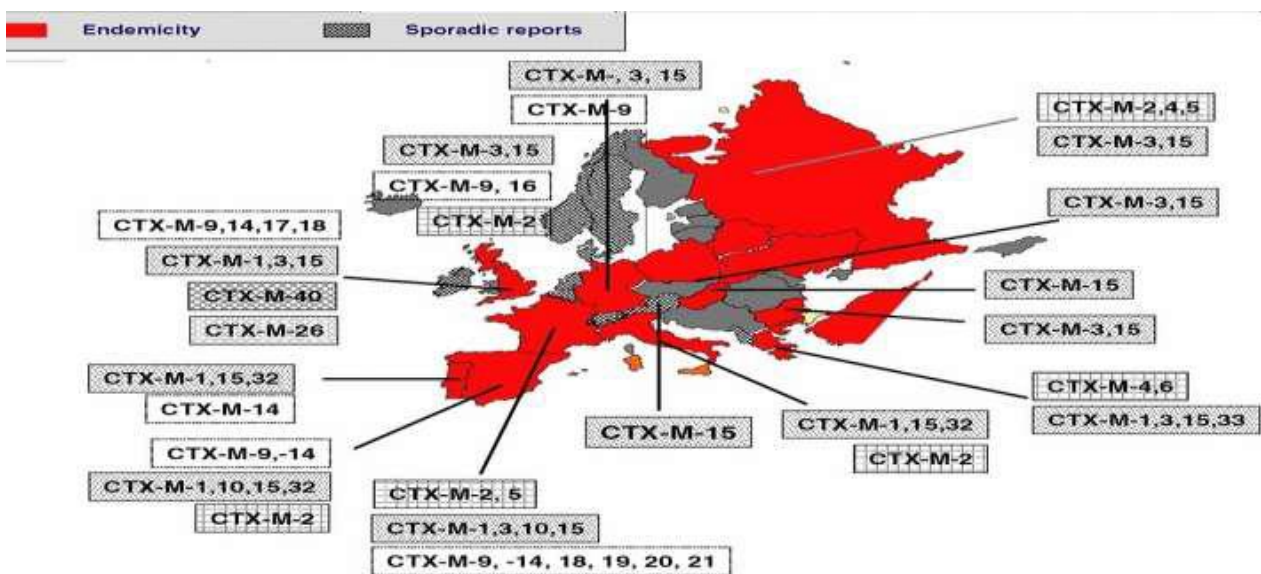
Περιλαμβάνει τις ευρέως φάσματος β-λακταμάσες (extended spectrum beta-lactamases/ESBLs) οι οποίες γενικά κωδικοποιούνται από πλασμίδια, καθώς και αμιγώς καρβαπενεμάσες, τις λεγόμενες καρβαπενεμάσες σερίνης(54).

ESBLs A τάξης. Ο αυξανόμενος αριθμός των πρώτων λακταμασών στην *E. coli* και *K. pneumoniae* όπως επίσης και η εμφάνιση αυτών των ενζύμων σε άλλα παθογόνα (π.χ. *Haemophilus influenza* και *Neisseria gonorrhoeae*) οδήγησαν στην ανάπτυξη των ευρέως φάσματος κεφαλοσπορινών με μία οξυ-ίμινο πλευρική

αλυσίδα, των καρβαπενεμών, κεφαμυκίνης και μονοβακτάμης(60-63). Με την εισαγωγή των κεφεμών και πενεμών στις αρχές του 1980, αυτοί οι νέοι παράγοντες ήταν αποτελεσματικοί έναντι πολλών βακτηρίων ανθεκτικών στις β-λακτάμες. Ωστόσο, η πίεση επιλογής γρήγορα προώθησε την εμφάνιση των ευρέως φάσματος β-λακταμασών (ESBLs), που μπορούσαν να υδρολύσουν πολλές από τις οξυμινο-κεφαλοσπορίνες(62,64). Εντός δύο ετών από την εισαγωγή των ευρέως φάσματος κεφαλοσπορινών κεφοταξίμη και κεφταζιδίμη, καταγράφηκαν νέες ESBLs από την *E.coli* και *K.pneumoniae*(65).

Αξιοσημείωτο είναι ότι αυτές οι νέες β-λακταμάσες είχαν σημειακές μεταλλάξεις στα γονεϊκά γονίδια *bla*TEM-1 και *bla*SHV-1 που οδήγησαν σε αλλαγές του ενός αμινοξέος στις β-λακταμάσες. Άλλες ESBLs όπως η CTX-M , προέκυψαν από την μεταφορά πλασμιδίων από προϋπάρχοντα χρωμοσωματικά ESBL γονίδια από το είδος *Kluyvera* spp που τυπικά είναι μη παθογόνος συμβιωτικός οργανισμός(66,67). Οι CTX-M ESBLs αποτελούν σημαντικά ένζυμα και είναι οι ESBLs που απομονώνονται συχνότερα σε πολλά μέρη του κόσμου, ιδιαίτερα στην Ευρώπη(68). Οι ESBLs υδρολύουν τις πενικιλίνες, τις στενού και ευρέως φάσματος κεφαλοσπορίνες (συμπεριλαμβανομένης της αντι- MRSA κεφαλοσπορίνης κεφτοβιπρόλη), και την αζτρεονάμη(63,69,70), ενώ δεν μπορούν να αποδομήσουν αποτελεσματικά τις κεφαμυκίνες, τις καρβαπενέμες και τους αναστολείς των β-λακταμασών. Από την αρχική περιγραφή τους έχουν ταυτοποιηθεί πάνω από 200 διαφορετικές ESBLs και αποτελούν έναν σημαντικό κίνδυνο για την δημόσια υγεία και τους νοσηλευόμενους ασθενείς τόσο στις νοσηλευτικές πτέρυγες όσο και στις ΜΕΘ όπου οι λοιμώξεις από ESBL μπορούν να οδηγήσουν σε σημαντική θνητότητα και θνησιμότητα(63). Η πλειοψηφία των ESBLs προέρχονται από τις SHV, TEM, και CTX-M οικογένειες, λιγότερο συχνά προέρχονται από τα BES, GES-1, VEB,

και PER ένζυμα και μερικές φορές αυτά τα ένζυμα δεν εντάσσονται σε καμία οικογένεια(71). Επίσης αποτελούν ένα διαρκώς διογκούμενο πρόβλημα στις λοιμώξεις της κοινότητας, δεδομένου ότι δεν απαντούν μόνο σε νοσοκομειακά μικρόβια. Οι CTX-M είναι τα πιο διαδεδομένα ένζυμα στις λοιμώξεις εκ της κοινότητας, με παγκόσμια διασπορά όπως φαίνεται στην Εικόνα 9.



Εικόνα 9. Διασπορά των CTX-M β-λακταμασών στις χώρες της Ευρώπης. Επικρατούν οι τύποι CTX-M-15 και CTX-M-3 και ακολουθεί ο τύπος CTX-M-9.(72)

Καρβαπενεμάσες σερίνης Α Τάξης. Τα μέλη αυτής της ομάδας β-λακταμασών μπορούν να υδρολύουν καρβαπενέμες όπως επίσης κεφαλοσπορίνες, πενικιλίνες και την αζτρεονάμη(67). Αυτά τα ένζυμα που υδρολύουν τις καρβαπενέμες έχουν ταυτοποιηθεί κυρίως στα βακτήρια *Enterobacter cloacae*, *Serratia marcescens*, και *K. pneumoniae* που συχνά διαθέτουν στοιχεία αντοχής περιορίζοντας το εύρος των θεραπευτικών επιλογών(73-78). Το γονίδιο *bla* από τους δύο προηγούμενους

οργανισμούς βρίσκονται τυπικά στο χρωμόσωμα ενώ το *blaKPC* γονίδιο της καρβαπενεμάσης της *Klebsiella pneumoniae* (*K.pneumoniae*) βρίσκεται στα πλασμίδια που περιέχουν Tn4401(78). Τα MICs των καρβαπενεμών στα στελέχη που εκφράζουν καρβαπενεμάσες μπορεί να ποικίλλουν από μέτρια αυξημένα (2 -4 µg/ml) έως ανθεκτικά (32µg/ml)(79). Στελέχη που φιλοξενούν το γονίδιο *blaKPC* φέρουν και γόνους αντοχής στις φθοριοκινολόνες, αμινογλυκοσίδες και στην κοτριμοξαζόλη, δημιουργώντας έτσι τα MDROs (73).

Οι καρβαπενεμάσες της τάξης A είναι μια μεγάλη οικογένεια που περιλαμβάνει τα ένζυμα: *K. pneumoniae* carbapenemase (KPC), Guiana extended spectrum (GES), Imipenem-resistant (IMI), non-metallo-carbapenemase-A (NMC-A), *S marcescens* enzyme (SME) και *S fonticola* carbapenemase (SFC), από τα οποία τα KPCs είναι παγκοσμίως, τα συχνότερα μεταδιδόμενα γονίδια τάξης A στα εντεροβακτηριοειδή και ίσως τα πιο δύσκολα στη θεραπευτική αντιμετώπιση(57).

Η παγκόσμια διασπορά των Εντεροβακτηριοειδών που παράγουν KPC οφείλεται κυρίως στην κλωνική διασπορά των ειδών *K. pneumoniae*, που ανήκουν στο κλωνικό σύμπλεγμα 258 (CC258), και πιο ειδικά στα multilocus sequence type (ST) 258 στελέχη που φιλοξενούν ένα *blaKPC2*, ή *blaKPC3* γονίδιο που βρίσκεται σε ένα μεταθετό τρανσποζόνιο (transposon) αποκαλούμενο Tn4401(79,83). Βέβαια, η εξάπλωση των *blaKPC* είναι πολύ πιο περίπλοκη. Τα κυκλοφορούντα είδη ST258 *K. pneumoniae* αποτελούνται από 2 διαφορετικούς γενετικούς κλάδους (I και II) και αρκετούς επιπρόσθετους τύπους αλληλουχιών και έχουν βρεθεί να φιλοξενούν το γονίδιο *blaKPC* που σχετίζεται με μια ποικιλία πλασμιδίων (57,82,84). Επιπρόσθετα, τα είδη που παράγουν KPC έχουν από χαμηλά έως υψηλά επίπεδα αντοχής στις καρβαπενέμες με αντίστοιχο εύρος MIC από τα ευαίσθητα έως >16 µg/mL, που σχετίζεται με τον αριθμό των

αντιγράφων των γονιδίων *blaKPC*, τις ελλείψεις μπροστά από το *blaKPC* και τις απώλειες των πορινών της εξωτερικής μεμβράνης (*OmpK35* ή/και *OmpK36*) (57,81).

2. Μεταλλο-β-λακταμάσες Β τάξης [Metallo-beta-lactamases/MBLs].

Τα ένζυμα της Β τάξης είναι β-λακταμάσες που εξαρτώνται από δισθενές μέταλλο (συνήθως ψευδάργυρο) στο καταλυτικό τους κέντρο και έχουν ένα υδρολυτικό μηχανισμό διαφορετικό από αυτόν των β-λακταμασών σερίνης των τάξεων Α, C και D. Οι οργανισμοί που παράγουν αυτά τα ένζυμα συνήθως υδρολύουν τις πενικιλίνες, κεφαλοσπορίνες, καρβαπενέμες και τους κλινικά διαθέσιμους αναστολείς β-λακταμασών (54,57). Ιδιαίτερα ενδιαφέρον είναι ότι το υδρολυτικό προφίλ των MBLs δεν περιλαμβάνει την αζτρεονάμη. Οι MBLs πιθανόν να εξελίχθηκαν μεμονωμένα από τις υπόλοιπες τάξεις Ambler, οι οποίες έχουν στο ενεργό τους κέντρο σερίνη. Η τάξη Β (MBLs) είναι μία περίπλοκη τάξη ενζύμων που φείδονται όμως τις μονοβακτάμες (αζτρεονάμη) και δεν εξουδετερώνονται από τους παλαιότερους εμπορικά διαθέσιμους αναστολείς β-λακταμασών (54,57). Η δραστηριότητα τους αναστέλλεται από χηλικούς παράγοντες μετάλλων, όπως το EDTA (ethylenediamine tetraacetic) (54,57).

Τα γονίδια *blaMBL* βρίσκονται σε πλασμίδια, χρωμοσώματα και ιντεγκρόνια. Τα παθογόνα βακτήρια *Bacillus* spp., *Chryseobacterium* spp., και *Stenotrophomonas maltophilia* έχουν MBLs που κωδικοποιούνται από χρωμοσώματα. Κλινικώς σημαντικά μεταδιδόμενα γονίδια MBL στα εντεροβακτηριοειδή περιλαμβάνουν τα IMP (υδρολύουν την ιμιπενέμη), VIM (Verona integron-encoded MBL), και την NDM (New Delhi μεταλλο-β-λακταμάση). (54,57,85)

Υπάρχουν 3 υποομάδες MBL (B1-B3) που διαφέρουν στην ομολογία της αλληλουχίας των αμινοξέων, σχεδόν όμως όλες οι MBLs με κλινική σημασία ανήκουν στην υποομάδα B1(57,86). Οι VIM τύποι και οι IMP τύποι MBLs, ανήκουν στην τάξη 1 των ιντεγκρονίων και σχετίζονται με πλασμίδια και τρανσποζόνια που διευκολύνουν την διασπορά τους. Παρόλο που η ταχεία μετάδοση των εντεροβακτηριοειδών που παράγουν NDM μοιάζει μ' εκείνη των εντεροβακτηριοειδών που παράγουν KPC, η διασπορά των τύπου NDM μεταλλο-β-λακταμασών δεν φαίνεται να συνδέεται με επικρατούσα κλωνική διασπορά και μεσολαβείται από διαφορετικούς τύπους πλασμιδίων (plasmid incompatibility (Inc) types).

Η τρέχουσα θεωρία που επικρατεί, είναι ότι τα πιο συνηθη κυκλοφορούντα NDM γονίδια μεταλλο-β-λακταμασών στα Εντεροβακτηριοειδή (*bla*NDM-1) έχουν εξελιχθεί από το *A. baumannii*. Αυτή η άποψη βασίζεται στην ολική ή μερική εισαγωγή αλληλουχιών ISAba125 μπροστά από το *bla*NDM γονίδιο τόσο στα Εντεροβακτηριοειδή που φιλοξενούν το *bla*NDM όσο και στα *A. baumannii* και στην συνέκφραση και στα δύο είδη γονιδίου που ευθύνεται για την αντοχή στο αντικαρκινικό φάρμακο bleomycin(88,89). Γονίδια που κωδικοποιούν NDM-τύπου μεταλλο-β-λακταμάσες έχουν βρεθεί σε μερικούς κλώνους που ευθύνονται για επιδημίες, μεταξύ αυτών τα *K. pneumoniae* ST11 και ST147, όπως επίσης οι κλώνοι *E. Coli* ST131 και ST 101, τα οποία είναι γνωστό ότι κρύβουν άλλα γονίδια β-λακταμασών, υπεύθυνα για την αντιμικροβιακή αντοχή(57,85,89).

3. Κεφαλοσπορινάσες σερίνης C τάξης.

Οι β-λακταμάσες AmpC της τάξης C περιλαμβάνουν τις CMY-2,P99, ACT-1, και DHA-1 που συνήθως κωδικοποιούνται από γονίδια *bla* που βρίσκονται στο

βακτηριακό χρωμόσωμα, αν και AmpC ένζυμα που προέρχονται από πλασμίδια γίνονται ολοένα πιο συχνά(90). Οι οργανισμοί που εκφράζουν τις β-λακταμάσες AmpC είναι τυπικά ανθεκτικοί στις πενικιλίνες, β-λακτάμες, συνδυασμούς αναστολέων β-λακταμασών και στις κεφαλοσπορίνες συμπεριλαμβανομένων των κεφοξιτίνη, κεφοτετάνη, κεφτριαξόνη και κεφοταξίμη. Τα AmpC ένζυμα υδρολύουν ασθενώς την κεφεπίμη και αναστέλλονται από την αζτρεονάμη(53). Μέλη της οικογένειας των εντεροβακτηριοειδών όπως οι *Enterobacter* spp. και *Citrobacter* spp παράγουν β-λακταμάσες AmpC που ανθίστανται στην αναστολή από το spp., *Salmonella* spp., και *Proteus* κλαβουλανικό και την σουλμπακτάμη, αν και οι *Klebsiella* spp φυσιολογικά δεν διαθέτουν χρωμοσωματικά *blaAmpC* γονίδια(91,92,93). Η παραγωγή των χρωμοσωματικών AmpCs στα gram-αρνητικά βακτήρια είναι σε χαμηλό επίπεδο αλλά μπορεί να αυξηθεί από επαγωγή με ορισμένες β-λακτάμες, ιδιαίτερα με κεφοξιτίνη(66,94,95). Ο μηχανισμός αυτής της ρύθμισης αποτελεί το θέμα αρκετών ερευνών(96). Σημαντικής σημασίας είναι η επιλογή μεταλλαγμένων βακτηριακών πληθυσμών που έχουν γενετικά αποκατεσταλμένη την παραγωγή AmpC, που μπορεί να προκαλέσουν δραματική αύξηση στις MICs κατά την διάρκεια της θεραπείας με β-λακτάμες (πχ μετά από 14 ημέρες θεραπείας με κεφταζιδίμη, επιλέχθηκε ένα στέλεχος της *P. Aeruginosa* με MICs που αυξήθηκαν από 1 σε 32 µg/ml) (93,97,98).

Οι ESBLs και AmpC λακταμάσες προσδίδουν αντοχή στις καρβαπενέμες όταν συνδυάζονται με μεταλλάξεις στις πορίνες. Η έκφραση των AmpC κεφαλοσπορινασών στα Εντεροβακτηριοειδή πιο συχνά συνδέεται με την υπερπαραγωγή των ενζύμων κατόπιν επαγωγής κατεσταλμένων χρωμοσωματικών γονιδίων. Οι πορίνες είναι μια οικογένεια πρωτεϊνών της εξωτερικής μεμβράνης των Gram- αρνητικών βακτηρίων, οι οποίες όταν τροποποιούνται ή εξαφανίζονται,

μπορεί να καθυστερήσουν την διάχυση των αντιβιοτικών διαμέσου της βακτηριακής μεμβράνης σε τέτοιο βαθμό, ώστε να ευνοηθεί η υδρόλυσή τους από τη δράση των ESBL και AMPc ενζυμών(58,63,93).

4. Οξακιλλινάσες σερίνης τάξης D

Οι β-λακταμάσες της τάξης D που αρχικά ταξινομήθηκαν ως οξακιλλινάσες λόγω της ικανότητας τους να υδρολύουν την οξακιλλίνη με ρυθμό τουλάχιστον το 50% αυτού της βενζυλοπενικιλίνης, σε αντίθεση με την σχετικά αργή υδρόλυση της οξακιλλίνης από τις τάξεις A και C(100). Στα βακτήρια οι OXA-β-λακταμάσες μπορούν να προσφέρουν αντίσταση στις πενικιλίνες, κεφαλοσπορίνες, ευρέως φάσματος κεφαλοσπορίνες (OXA-type ESBLs) και καρβαπενέμες (OXA-type carbapenemases). Γενικά, τα OXA ένζυμα είναι ανθεκτικά στην αναστολή από το κλαβουλανικό, την σουλμπακτάμη και την ταζομπακτάμη (με κάποιες εξαιρέσεις πχ οι OXA-2 και OXA-32 αναστέλλονται από την ταζομπακτάμη αλλά όχι από την σουλμπακτάμη και το κλαβουλανικό και η OXA-53 αναστέλλεται από το κλαβουλανικό)(100,101,102,103). Αξίζει να αναφερθεί ότι συγκεντρώσεις χλωριούχου νατρίου μεταξύ 50 έως 75 mM αναστέλλουν κάποιες οξακιλλινάσες που υδρολύουν καρβαπενέμες (πχ OXA-25 και OXA-26)(104). Μελέτες υποδηλώνουν ότι η ευαισθησία στην αναστολή από το χλωριούχο νάτριο σχετίζεται με την παρουσία ενός καταλοίπου τυροσίνης στην θέση 144(102,105). Πιθανόν, η τυροσίνη στην θέση 144 να ευνοεί την πρόσδεση του χλωριούχου νατρίου περισσότερο από το κατάλοιπο φαινυλαλανίνης που βρίσκεται στις ανθεκτικές οξακιλλινάσες, αν και ο μοριακός μηχανισμός δεν έχει ακόμα εξακριβωθεί.

Παραδείγματα OXA ενζύμων περιλαμβάνουν αυτά που εμφανίζονται ταχύτατα στο *A. baumannii* (πχ OXA-23 και OXA-24/40) και που εκφράζονται στην

P. aeruginosa(105,107,108). Η τάξη D OXA β-λακταμασών, είναι μια ετερογενής ομάδα ενζύμων που είναι κυρίαρχες στα είδη *A. baumannii* ενώ αυξάνονται ανησυχητικά, κυρίως οι τύποι OXA-48 σε διάφορα είδη Εντεροβακτηριακών (109,110). Ο κορμός, που συνήθως συνδέεται με την διασπορά των Εντεροβακτηριοειδών που παράγουν OXA-48 είναι ένα πλασμίδιο τύπου IncL/M στο οποίο ενσωματώθηκε το γονίδιο *bla*OXA-18, μέσω της απόκτησης ενός σύνθετου μεταθετού Tn1999(109-112). Τα ένζυμα OXA-48 υδρολύουν πενικιλίνες σε υψηλά επίπεδα και καρβαπενέμες σε χαμηλά επίπεδα, ενώ δεν επηρεάζουν τις ευρέως φάσματος κεφαλοσπορίνες. Παρόλα αυτά, διάφορα βακτηριακά είδη μπορεί να εκφράζουν πολλαπλές λακταμάσες ευρέως φάσματος (ESBLs), καθιστώντας τα ανθεκτικά σε όλες τις β-λακτάμες.(112) Άλλοι μηχανισμοί συνδεδεμένοι με την αντοχή των καρβαπενεμών στα GNB περιλαμβάνουν αντλίες ενεργητικής απορροής (efflux pump) και διαταραχές στις πενικιλινοδεσμευτικές πρωτεΐνες(57).

Μία σημαντική διαφοροποίηση από κλινικής και θεραπευτικής πλευράς είναι μεταξύ στελεχών εντεροβακτηριακών ανθεκτικών στις καρβαπενέμες που παράγουν καρβαπενεμάση-carbapenemase-producing CRE και αυτών που είναι ανθεκτικά μέσω άλλων μηχανισμών πλήν καρβαπενεμάσης (non-CP CRE).Ο Αμερικανικός Οργανισμός «Κέντρο Ελέγχου Νόσων» (Center of Disease Control/CDC) έχει ανακοινώσει αναθεωρημένες οδηγίες που μπορούν να βοηθήσουν με ορισμούς και οδηγίες διάγνωσης και ανίχνευσης για την αντιμετώπιση των CRE(140).

Η εικόνα 8 παρουσιάζει την υδρολυτική ικανότητα ανά κλάση αντιβιοτικών που διαθέτει κάθε είδος λακταμάσης, σύμφωνα με την κατάταξη κατά Ambler .

Μηχανισμοί αντοχής σε άλλα αντιβιοτικά, που απαντούν σε MDR, XDR και PDR Εντεροβακτηριακά

Αντοχή στην κολιστίνη και η εμφάνιση του πλασμιδικώς μεταβιβαζόμενου μηχανισμού MCR-1 της αντοχής της κολιστίνης

Η κολιστίνη-Colistin ανήκει στην οικογένεια των πολυμυξινών, κατιονικών πολυπεπτιδίων(cationic polypeptides), με ευρύ φάσμα δράσης έναντι Gram (-) βακτηρίων(GNB), συμπεριλαμβανομένων πολλών ειδών της οικογένειας Εντεροβακτηριειδών. Δύο πολυμυξίνες είναι διεθνώς σε κλινική χρήση: η πολυμυξίνη Β και πολυμυξίνη Ε (colistin), οι οποίες διαφέρουν μόνο κατά ένα αμινοξύ και έχουν μια παρόμοια βιολογική δραστηριότητα. Ο συνηθέστερος μηχανισμός της αντοχής των πολυμυξινών είναι η τροποποίηση του λιποπολυσακχαρίτη (LPS) της κυτταρικής μεμβράνης, που είναι ο στόχος δράσης των πολυμυξινών, με προσθήκη φωσφοαιθανολαμίνης στο λιπίδιο Α, λόγω μεταλλάξεων των γονιδίων *pmrA* και *pmrB* σε συνδυασμό με υπερέκφραση του ρυθμιστικού συστήματος *PmrCAB*(113,114).

Μέχρι πρόσφατα, όλες οι περιγραφές των μηχανισμών αντοχών ήταν χρωμοσωματικά μεσολαβούμενες και περιλάμβαναν συντονισμό από δυο ρυθμιστικά συστήματα (π.χ.*pmrAB*,*rhoPQ* και το αρνητικό ρυθμιστή *mgxB* στην περίπτωση της *K.pneumoniae*). Το πρόσφατα ανακαλυφθέν πλασμιδικό γονίδιο αντοχής στην κολιστίνη *mrc-1* οδηγεί στην τροποποίηση LPS με τον ίδιο μηχανισμό. Η δομή, ο μηχανισμός της δράσης και η εμφάνιση του πλασμιδικού μηχανισμού αντοχής στην κολιστίνη σε Εντεροβακτηριοειδή από ζώα και ανθρώπους, παρέχουν στοιχεία που επιβεβαιώνουν την εξάπλωση των *mcr-1* από τον κτηνιατρικό τομέα σε ανθρώπους. Το πλασμίδιο αυτό περιγράφηκε για πρώτη φορά σε φάρμα χοίρων στην Κίνα το 2013 (115). Επιπλέον μηχανισμός αντοχής στην κολιστίνη που εντοπίστηκε σε στελέχη *Acinetobacter* spp είναι η πλήρης απώλεια της παραγωγής του

λιποπολυσακχαρίτη, ως αποτέλεσμα μεταλλάξεων στα γονίδια *lpxA*, *lpxC* και *lpxD* που σχετίζονται με τη βιοσύνθεση του λιπιδίου A (116,117).

Αντοχή στις κινολόνες

Η αντοχή στις κινολόνες αποτελεί παράδειγμα της μεταβολής του στόχου του αντιβιοτικού από το βακτήριο. Συγκεκριμένα, η DNA-γυράση και η τοποϊσομεράση IV, στόχοι των φθοριοκινολονών, προστατεύονται από τη δράση του φαρμάκου συνδεόμενες στις pentapeptide repeat proteins (PRPs), πρωτεΐνες που κωδικοποιούνται από τα πλασμιδιακά μεταφερόμενα γονίδια της ομάδας *qnr* (*qnr A,-B,-C,-D,-S*) (118,119).

Αντοχή στις αμινογλυκοσίδες

Ο κύριος μηχανισμός δράσης στις αμινογλυκοσίδες είναι η τροποποίηση της θέσης δέσμευσης στην 30S υπομονάδα του ριβοσώματος λόγω μεθυλίωσης του 16S rRNA (ribosomal RNA, rRNA) από τις *Arm/Rmt* μεθυλοτρανσφεράσες. (120,121) Δευτερεύων μηχανισμός είναι η τροποποίηση του ριβοσώματος με σημειακές μεταλλάξεις στα χρωμοσωματικά γονίδια *rpsL /strA*, *rpsD /ramA*, *rpsE /eps*, *strC /strB*(120,121). Οι κυριότεροι μηχανισμοί αντοχής που απαντούν σε στελέχη με εκτεταμένη αντοχή (XDR) περιγράφονται στον επόμενο Πίνακα 1

Πίνακας 1. Μηχανισμοί αντοχής που απαντούν σε στελέχη με εκτεταμένη αντοχή (XDR) (122)

Prevalent mechanisms of resistance among pathogens with extended-drug resistance

(XDR)

Table 1: Prevalent mechanisms of resistance among pathogens with extended-drug resistance (XDR) (11-14)

Classification	Mechanism	Common bacterial species	Examples	Substrate
B-lactamase Ambler class A	Extended-spectrum Or ESBLs	<i>Enterobacteriaceae</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Acinetobacter spp.</i> , <i>Kluyvera spp.</i>	SHV-like, CTX-like, KLUG-like	Penicillins, cephalosporins (except cefamycins), aztreonam Frequently co-transferred with VIM
B-lactamase Ambler class A	Serine carbapenemases Acquisition of a mobile genetic element	<i>Klebsiella spp.</i>	KPC-like, IMI-like	Penicillins, cephalosporins, aztreonam, carbapenems
B-lactamase Ambler class B	Metallo- β -lactamases, carbapenemases Acquisition of a mobile genetic element	<i>Stenotrophomonas maltophilia</i> , <i>P. aeruginosa</i> , <i>Bacteroides fragilis</i> , <i>Acinetobacter baumannii</i>	VIM-like, IMP-like, NDM-like, GIM, SPM, SIM	Penicillins, cephalosporins, and carbapenems. Monobactams are stable
B-lactamase Ambler class C	Extended-spectrum, cephalosporinases, Mainly Chromosomal	<i>Enterobacter spp.</i> , <i>Klebsiella spp.</i> , <i>Proteus spp.</i> , <i>Citrobacter spp.</i> , <i>E. coli</i>	AmpC, P99, ACT-like, CMY-like, MIR-like	
B-lactamase Ambler class D	Carbapenemases	<i>A. baumannii</i> , <i>P. aeruginosa</i> , <i>E. coli</i> ,	OXA-like (OXA-51, OXA-23)	Penicillin, aztreonam, and carbapenems
Porin mutations (Loss of outer membrane permeability)	Chromosomal mutation	<i>P. aeruginosa</i> , <i>A. baumannii</i>	OprD CarO,	Imipenem
Efflux pumps	Chromosomal mutations Different antimicrobial classes may be substrates of a single pump: exposure to a given class (e.g., beta-lactams) may thereby select mutants with resistance to other classes	<i>P. aeruginosa</i> <i>A. baumannii</i>	MexAB-OprM AdeABC	Ticarcillin, aztreonam, cefepime, meropenem, quinolones Beta-lactams (variable), aminoglycosides, fluoroquinolones, tigecycline

Topoisomerase modifications	Chromosomal mutation	<i>P.aeruginosa, A. Baumannii,</i>		Fluoroquinolones
Gyrase modifications		Enterobacteriaceae		
Qnr	Plasmid mediated	Enterobacteriaceae	A, B, C, D and S subtypes	Fluoroquinolones
Aminoglycoside-modifying enzymes	Acquisition of a mobile genetic element Aminoglycoside phosphotransferase, APH, aminoglycoside nucleotidyltransferase, ANT and aminoglycoside acetyltransferase, AAC	Enterobacteriaceae, <i>A. baumannii</i>	AAC(3), AAC(6') and APH(3')	Aminoglycosides
Methylases of the 16S ribosomal subunit	Acquisition of a mobile genetic element	NDM-1 producing strains (mainly Enterobacteriaceae)	ArmA Rmt	Plazomicin is stable against the majority of AMEs but is being hydrolysed by Rmts
Lipid A (LPS) modifications	Chromosomal mutation	<i>P.aeruginosa, K. Pneumoniae, A. baumannii</i>		Colistin
PmrA–PmrB two-component system genetic modifications	Chromosomal mutation	<i>A. baumannii, P.aeruginosa, K. Pneumoniae</i>		Colistin
Mcr1 gene mutation	Plasmid mediated	Enterobacteriaceae		Colistin

4.2. ΠΑΓΚΟΣΜΙΑ ΔΙΑΣΠΟΡΑ ΚΑΙ ΕΠΙΠΤΩΣΗ ΤΩΝ ΠΙΟ ΜΕΤΑΔΙΔΟΜΕΝΩΝ ΓΟΝΙΔΙΩΝ ΚΑΡΒΑΜΑΠΕΝΑΣΩΝ ΣΤΑ ΕΝΤΕΡΟΒΑΚΤΗΡΙΟΕΙΔΗ ΑΝΑΛΟΓΑ ΜΕ ΤΗΝ ΠΕΡΙΟΧΗ

Ενώ η πρώτη ταυτοποίηση των γονιδίων των καρβαπενεμασών με χρωμοσωμική εντόπιση έγινε σε Gram θετικό βάκιλλο, από τα μέσα της δεκαετίας του 80 τα μεταλλοένζυμα, τώρα ονομαζόμενα ως MBLs, επικρατούν πλέον σε Gram-αρνητικά βακτήρια που δεν ζυμώνουν την λακτόζη(123). Πολύ σύντομα ακολούθησε η περιγραφή μιας άλλης ομάδας ενζυμών στα εντεροβακτηριοειδή, με ικανότητα να υδρολύουν τις καρβαπενέμες (χρησιμοποιώντας σερίνη στο ενεργό τους κέντρο)(123). Το τοπίο άλλαξε ριζικά στις αρχές του 1990.

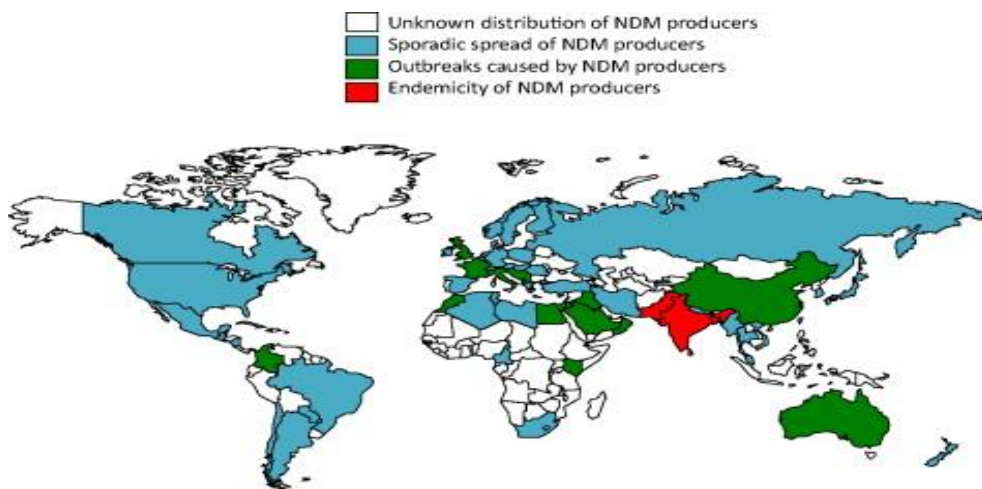
Οι μεταλλο-β-λακταμάσες (MBLs)

Η πρώτη ευρεία περιγραφή των μεταφερόμενων γονιδίων των καρβαπενεμασών σε κλινικά στελέχη εντεροβακτηριοειδών έγινε πριν 20 χρόνια, όταν ένα γονίδιο αποκαλούμενο IMP-1MBL ανακαλύφθηκε σε ένα ιντεγκρόνιο της *Serratia marcescens* στην Οκαζάκι της Ιαπωνίας, που συσχετίστηκε με μία έξαρση μεσολαβούμενη από πλασμίδιο σε επτά Νοσοκομεία στην Ιαπωνία. Ακολούθησε ευρεία διασπορά των εντεροβακτηριοειδών που έχουν το *blaIMP1* σε όλη την Ιαπωνία(124). Προς το παρόν, έχουν περιγραφεί τουλάχιστον 52 παραλλαγές στα IMP γονίδια, ταυτοποιημένα σε διαφορετικά είδη με παγκόσμια συμμετοχή, παρ' όλα αυτά τα MBL εντεροβακτηριοειδή τύπου IMP έχουν παρατηρηθεί ενδημικά μόνο στη Ιαπωνία και στην Ταϊβάν(125). Περιγραφές των IMP MBLs σε άλλα κράτη είναι κυρίως σποραδικές εξάρσεις ή μεμονωμένες αναφορές.

Τα VIM- τύπου MBLs περιγράφηκαν το 1996 και 1997 στην *P.aeruginosa* στη Βερόνα της Ιταλίας (VIM-1) και στη Μασσαλία της Γαλλίας (VIM-2) (126,127). Έως τα τέλη του 1990 και τις αρχές του 2000, υπήρχαν σημαντικές αναφορές των MBL τύπου-VIM σε εντεροβακτηριακά (123) . Τα τελευταία έτη, η μέταλλο-β-λακταμάση VIM 2 η πιο συνήθης VIM-τύπου MBL παγκοσμίως, με τουλάχιστο 46 *blaVIM 1* εκδοχές έως τώρα καταγεγραμμένες(128). Το επίκεντρο των εντεροβακτηριακών που φέρουν VIM τύπου ένζυμα είναι η Ελλάδα , στην οποία υπερτερούν τα στελέχη *K.pneumoniae* και *E. coli* που περιέχουν *blaVIM-1*(130). Από μια μελέτη σε ΜΕΘ τριών πανεπιστημιακών νοσοκομείων της Αθήνας σε μια χρονική περίοδο μεγαλύτερη των τριών μηνών το 2002, αναφέρθηκε ότι απομονώθηκαν 17 στελέχη *K.pneumoniae* φέροντα το γονίδιο *blaviM-1*, εκ των οποίων 12 τουλάχιστον ήταν δύσκολα διαχειρίσιμα από θεραπευτικής πλευράς (130). Από αυτήν τη περίοδο, μερικά άλλα VIM-τύπου ένζυμα έχουν περιγραφεί και σε άλλα Gram-αρνητικά βακτήρια στην Ελλάδα, παγκοσμίως η πλειοψηφία των περιοχών που έχουν ανακοινώσει επιδημικές εξάρσεις (outbreaks) με Εντεροβακτηριακά που παράγουν VIM (125,129-131).

Η προσοχή για τα Εντεροβακτηριοειδή που παράγουν MBL αυξήθηκε δραματικά το 2008 με την ανακάλυψη του κλώνου ST14K της *K. pneumoniae* όπου περιγράφηκε το νέο MBL γονίδιο *blaNDM-1*, από ένα Σουηδό ασθενή που έλαβε ιατρική φροντίδα στο Νέο Δελχί της Ινδίας(132). Από τότε, ακολούθησε παγκόσμια διασπορά των NDM MBLs με ταχεία διασπορά γονιδίων μεταξύ των ειδών . Στις περιοχές που ενδημεί, όπως στην περιοχή της Ινδίας, οι NDM MBLs υπερτερούν σε σχέση με τις άλλες καρβαπενεμάσες. Στις άλλες περιοχές, εκτός από την Μέση Ανατολή και τα Βαλκάνια, οι NDM MBLs έχουν περιγραφεί ως σποραδικές περιπτώσεις (88). Υπάρχουν ως τώρα 16 καταγεγραμμένες εκδοχές

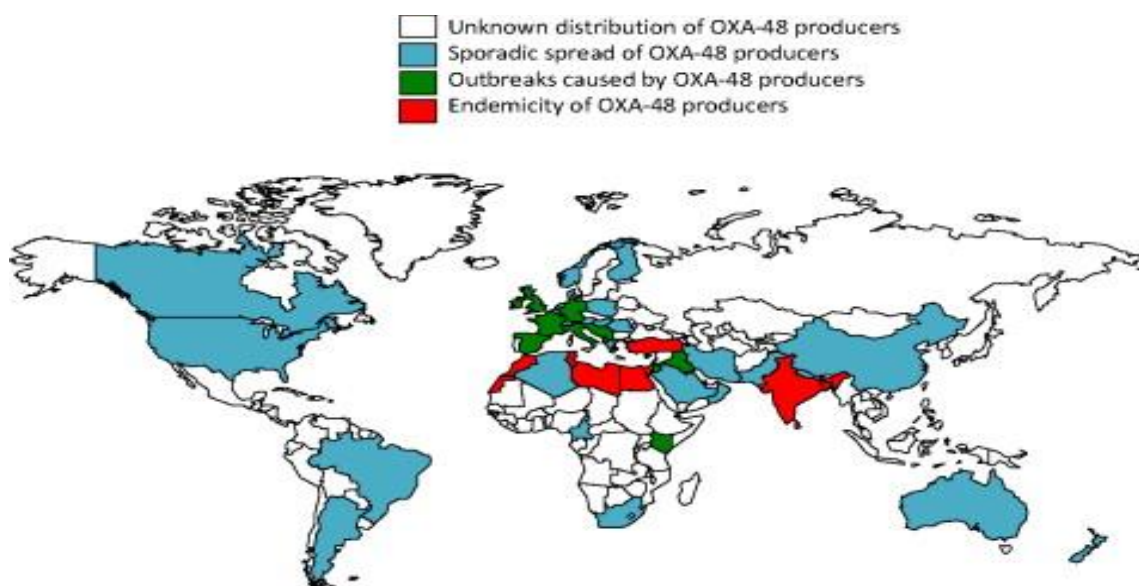
των NDM-τύπου MBLs , *bla*NDM-1 έως *bla* NDM-16(128). Ραγδαία αύξηση της συχνότητας αποικισμού με βακτήρια που φέρουν το γονίδιο *bla*NDM έχει περιγραφεί σε ασθενείς ΜΕΘ Ινδικών και Πακιστανικών νοσοκομείων, με συχνότητα επίπτωσης παθογόνων που παράγουν NDM μεταλλο-β-λακταμάση εκτιμώμενη από 2 % έως 13,5% (133-136). Δεδομένα του SENTRY Antimicrobial Surveillance Program δείχνουν ότι τα *bla* NDM μπορεί να έχουν κυκλοφορήσει στην Ινδία νωρίτερα του 2006 (137). Ιδιαίτερα ανησυχητική είναι η διαπίστωση ότι τα NDM-τύπου MBLs έχουν διασπαρεί σε περιβαλλοντικές υδάτινες δεξαμενές (στάσιμα ύδατα και ύδατα όπου απορρέουν οικιακά απόβλητα) σε χώρες χαμηλού εισοδήματος, με δυνητική έκθεση σε αυτά μεγάλου αριθμού υγιών ατόμων, που μπορεί πλέον να φέρουν βακτήρια που εκφράζουν αυτό το μηχανισμό αντοχής στις χλωρίδες τους(138). Μελέτη επιπολασμού σε δημόσιες εγκαταστάσεις πόσιμου νερού και υδάτινων αποβλήτων στην Ινδία το 2011 διαπίστωσε ότι 4% του πόσιμου νερού και 30 % των δειγμάτων από διαρροές περιέχουν βακτήρια θετικά σε *bla*NDM-1(139). Η Εικόνα 10 παριστά την παγκόσμια διασπορά στελεχών που παράγουν NDM- μεταλλο- β- λακταμάσες .



Εικόνα 10. Παγκόσμια διασπορά στελεχών που παράγουν NDM-μεταλλο-β-λακταμάσες . (72)

Η τάξη D β-λακταμασών (ΟΧΑ-τύπου καρβαπενεμάσες)

Η τάξη D κατά Ambler αποτελείται από ευρέως φάσματος κεφαλοσπορινάσες, ένζυμα δηλαδή που διασπούν τις κεφαλοσπορίνες και την αζτρεονάμη, χωρίς να αναστέλλονται από τους γνωστούς πρώτης γενεάς αναστολείς των β-λακταμασών (κλαβουλανικό οξύ-ταζομπακτάμη), ενώ δεν αναστέλλονται και από το EDTA. Η παρουσία τους μπορεί να υποεκτιμάται επιδημιολογικά, ιδίως εάν συνυπάρχουν με άλλους μηχανισμούς αντοχής(109,125). Η παγκόσμια διασπορά των καρβαπενεμασών ΟΧΑ-τύπου οφείλεται μερικώς στην επιτυχία των κλώνων που παράγουν ΟΧΑ 48 και στην ενδημική εξάπλωση της ΟΧΑ -181 σε ορισμένες περιοχές, π.χ. Ινδική Χερσόνησο. Το γονίδιο *bla* ΟΧΑ -48 ανακαλύφθηκε στην Τουρκία το 2001 σε *K. Pneumoniae* και από τότε τα βακτήρια που παράγουν ένζυμα ΟΧΑ τύπου έχουν γίνει ενδημικά σε αυτό το κράτος (137). Μερικά κράτη έχουν αναφέρει επιδημίες από Εντεροβακτηριοειδή που παράγουν ΟΧΑ, όμως ελάχιστα κράτη έχουν αναφέρει ενδημικότητα. Η Εικόνα 11 παρουσιάζει την παγκόσμια διασπορά ενζύμων τύπου ΟΧΑ .



Εικόνα 11. Παγκόσμια διασπορά ενζύμων τύπου ΟΧΑ. (72)

Η Τάξη Α των καρβαπενεμασών (KPCs)

Η παγκόσμια αύξηση των εντεροβακτηριακών που παράγουν KPC παραμένει μια από τις καταλυτικές αιτίες της πανδημίας MDRO στην ιστορία των Gram αρνητικών βακτηρίων. Το επίκεντρο της διασποράς των εντεροβακτηριοειδών που παράγουν KPC είναι η επικράτηση του κλώνου ST258 της *K. pneumoniae* ο οποίος έχει γίνει πλέον ενδημικός σε κάποιες χώρες και έχει προκαλέσει επιδημικές εκρήξεις σε πολύ περισσότερες χώρες με παγκόσμια σχεδόν διασπορά(57,141). Οι νοσοκομειακές λοιμώξεις που προκαλούνται από στελέχη *K. pneumoniae* που παράγουν καρβαπενεμάση KPC, είναι ανθεκτικές στις καρβαπενεμες και αποτελούν ένα παγκόσμιο πρόβλημα άμεσα συνδεδεμένο με αυξημένα ποσοστά θεραπευτικής αποτυχίας και αυξημένης θνησιμότητας. Η θνητότητα που χαρακτηρίζει αυτά τα στελέχη μπορεί να φτάσει έως 75%, έναντι 23% που παρατηρείται σε λοιμώξεις από στελέχη χωρίς αντοχή στις καρβαπενέμες και με καλύτερες ευαισθησίες στα αντιβιοτικά(142). Στην Ελλάδα οι στελέχη *K.pneumoniae* με αντοχή στις καρβαπενέμες (CRE) εμφανίστηκαν το 2002 με παραγωγή μεταλλο-β-λακταμάσης τύπου VIM. Από το 2007 και μετά εμφανίζονται στελέχη *K.pneumoniae* που παράγουν καρβαπενεμάση τύπου KPC, οι οποίες επικράτησαν για περισσότερο από μία δεκαετία(130,143). Οι VIM εντούτοις δεν έχουν εξαφανιστεί και προσφάτως έχει περιγραφεί και συνύπαρξή τους στο ίδιο στέλεχος, ή συνύπαρξη μιας εκ των δύο με NDM μεταλλο-β-λακταμάση. Στη χώρα μας πια οι καρβαπενεμάσες έχουν καταστεί ενδημικές. Η εμφάνιση των ειδών που παράγουν NDM ανακοινώθηκε από το Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων το 2011(146), αν και μέχρι τότε σποραδικά περιστατικά είχαν ανακοινωθεί και από άλλα νοσοκομεία της Αττικής, της Πάτρας και της Λάρισας. Τα προαναφερόμενα είδη παθογόνων ανήκουν, στο σύνολο τους σε multilocus sequence type (ST) 11 type(147,149). Οι πρώτες αναφορές λοιμώξεων με

τη μορφή συρροής περιστατικών από OXA -48-like που έχουν καταγραφεί στην Ελλάδα είχαν εμφανιστεί το 2012(150) και αφορούν μεμονωμένα περιστατικά όχι με σημαντικές επιδημικές διαστάσεις. Σύμφωνα με τα τελευταία στοιχεία από το ECDC -Ευρωπαϊκό Κέντρο Πρόληψης και Ελέγχου Λοιμώξεων, η Ελλάδα κατέχει τα μεγαλύτερα ποσοστά CRE που απομονωθηκαν μεταξύ των *K. pneumoniae* στην Ευρώπη, καταγραφές που όμως παρουσιάζουν μια πτωτική τάση (trend) από 68,2% το 2011 σε 61,9% το 2015(152,153,154,156).

4.3. ΠΕΡΙΟΧΕΣ ΕΝΔΗΜΙΚΕΣ ΓΙΑ ΚΡC-ΑΡΧΙΚΗ ΦΑΣΗ ΔΙΑΣΠΟΡΑΣ

Οι σημαντικότερες ενδημικές περιοχές στην αρχή της επιδημίας ήταν η Ελλάδα, το Ισραήλ, η Λατινική Αμερική και οι ΗΠΑ.

ΗΠΑ

Η πρώτη *K.pneumoniae* που παράγει καρβαπενεμάση ΚΡC ανακαλύφθηκε σε ασθενή από ένα νοσοκομείο στη Β Καρολίνα το 1996 (157). Από το 2001 υπήρχαν συχνές αναφορές με βακτήρια που παράγουν ΚΡC σε νοσηλευόμενους ασθενείς στην βορειοδυτική Αμερική με επίκεντρο τη Νέα Υόρκη (141,158). Το 2006 το πρόγραμμα Meronem Yearly Susceptibility Test Information Collection Surveillance περιέγραψε 57 απομονωθέντα είδη με 9,5% εξ' αυτών χαρακτηριζόμενα ως κλωνικά στελέχη *K. pneumoniae* που παράγουν blaKPC, παρουσιάζοντας διπλάσια αύξηση από τα προηγούμενα χρόνια. Τα περισσότερα απομονώθηκαν από κράτη του Mid-Atlantic US Census division, και η νοσοκομειακή συχνότητα κυμαινόταν από 2,4% στο Οχάιο στο 50,8% στη Νέα

Υόρκη(159,160). Τα παθογόνα που παράγουν KPC στις ΗΠΑ, απομονώνονται από νοσοκομειακές λοιμώξεις, σε αντίθεση με τα ένζυμα NDM-τύπου και CTX-M που απομονώνονται από Εντεροβακτηριακά και δυνατόν να απομονωθούν και από λοιμώξεις της κοινότητας. Η πλειοψηφία των CRE λοιμώξεων είναι κυρίως πρόβλημα για τους νοσηλευόμενους ασθενείς . Από εθνικές αναφορές στις ΗΠΑ, οι λοιμώξεις από CRE συνδέονται με αυξημένο ποσοστό θνητότητας που φθάνει 40-50% και αυτά τα παθογόνα συνεχίζουν να αυξάνονται σε συχνότητα (161-162).

Ελλάδα

Η Ελλάδα είχε πάντοτε επικράτηση των Gram-αρνητικών στις νοσοκομειακές λοιμώξεις (από τα υψηλότερα ποσοστά παγκοσμίως). Πριν το 2001 , το Ελληνικό σύστημα της επιτήρησης της αντιμικροβιακής αντοχής δήλωνε ποσοστά αντοχής για τις καρβαπενέμες <1%. Αυτή η αντοχή αυξήθηκε στο 30% σε νοσηλευτικές πτέρυγες στο 60% στις ΜΕΘ το 2008 (163). Δεδομένα από το Ευρωπαϊκό Κέντρο για τον Έλεγχο και Πρόληψη των Λοιμώξεων και το σύστημα επιτήρησης της αντοχής EARS-NET , αναφέρουν ότι το 2014 από τα 1088 δηλωμένα στελέχη *K.pneumoniae*, 678 (62,3%) ήταν ανθεκτικά σε καρβαπενέμες (164).

Στα τέλη του 2008, μια μελέτη παρατήρησης σε 21 νοσοκομεία ανακάλυψε στελέχη *K.pneumoniae* που παράγουν *blaKPC-2* σε 18 νοσοκομεία σε όλη την Κρήτη, Αθήνα και Θεσσαλονίκη με 96% των απομονωθέντων με ένα μοναδικό κλωνικό πληθυσμό ST258(165). Όλο και περισσότερο οι τελευταίες έρευνες αποδεικνύουν την συνεχή επικράτηση των στελεχών *K.pneumoniae* ST 258, ωστόσο, μερικοί άλλοι κλωνικοί πληθυσμοί (τύποι αλληλούχησης) που

μεταφέρουν *blaKPC* αφορούν στο 40% των στελεχών *K.pneumoniae* και επί του παρόντος μεταφέρουν *blaKPC* στην Ελλάδα(141,145).

Η πρόσφατη κατάσταση στην Ελλάδα αποτυπώνεται σε μια μελέτη δημοσιευμένη το 2018, που αποτελεί πολυκεντρική μελέτη από όλη την Ελλάδα συλλογής 394 στελεχών *K.pneumoniae*, που παρήγαν καρβαπενεμάση(143). Η κατανομή των καρβαπενεμασών φαίνεται συγκριτικά με δεδομένα της περιόδου 2011-2012 στον Πίνακα 2. Φαίνεται ότι η επικρατούσα καρβαπενεμάση στο χώρο μας είναι η KPC, αλλά οι MBL επανεμφανίζονται δυναμικά (28%) μετά το 2007 που επικρατούσαν. Ιδιαίτερο επιδημιολογικό ενδιαφέρον προκαλούν τα στελέχη με διπλούς μηχανισμούς τα οποία πλέον δεν σπανίζουν (155,156). Οι ευαισθησίες των στελεχών αυτής της συλλογής απεικονίζονται στον Πίνακα 3. Σημειώνεται η ανησυχητική αντοχή στην κολιστίνη που οριακά αγγίζει το 40%, όπως και στη γενταμικίνη.

Πίνακας 2. Επιδημιολογία και φαινότυποι αντοχής στελεχών *K. pneumoniae* που παράγουν καρβαπενεμάση, Ελλάδα 2014-2016 (155, 156)

	2014-2016	2011-2012
KPC	66,5 %	(82,6%)*
NDM	13,7%	(-)
VIM	8,6%	(9,7%)*
OXA-48	3,6%	(-)
Double Carbapenemases	6,3%	(7,7%)*
MBLs	28,6%	9,7%*

Πίνακας 3. Ευαισθησίες στελεχών *Klebsiella pneumoniae* που παράγουν καρβαπενεμάσες τύπου KPC σε διάφορα αντιβιοτικά: Ελλάδα 2014-2016 (n=394)

	KPC (262)
Colistin	61,1%
Tigecycline	51,9%
Fosfomycin	58,4%
Gentamycin	61,9%
Ceftazidime-avibactam	99,6%
Pandrug Resistant, PDR	4,8%
Extremely or Extensively Drug Resistant, XDR	31,5%

Ισραήλ

Το Ισραήλ ήταν το δεύτερο κράτος μετά τις ΗΠΑ που ανακοίνωσε επιδημίες από λοιμώξεις από *K. pneumoniae* που παράγουν KPC. Μια μελέτη των CR *K. pneumoniae* στο Τελ-Αβίβ, μεταξύ 2004-2006, αποκάλυψε επιδημίες που οφείλονται σε γονίδια *bla*KPC-2 ή *bla* KPC-3. Η αιχμή της επιδημίας καταγράφηκε το 2007 με επίπτωση 53,3 νοσοκομειακών περιπτώσεων από λοίμωξη με ανθεκτική σε καρβαπενεμη (CR) *K.pneumoniae* ανά 100.000 ασθενο-ημέρες(166,167). Μια συντονισμένη εθνική παρέμβαση, που έλαβε χώρα από το 2007-2008, συντέλεσε στη μείωση της μηνιαίας επίπτωσης σε 11,7 περιστατικά ανά 100.000 ασθενείς – ημέρες(167). Δύο διασταυρούμενες μελέτες σημειακού επιπολασμού σε εθνικό επίπεδο σχετικές με Εντεροβακτηριειδή που παράγουν καρβαπενεμάσες (CP Enterobacteriaceae-CPE) σε δευτεροβάθμια και τριτοβάθμια νοσοκομεία στο Ισραήλ, από το 2008-2011 (πριν και μετά την παρέμβαση) ανέδειξαν μια σημαντική μείωση στο συνολικό ποσοστό αντοχής στις καρβαπενέμες μεταξύ των

απομονωθέντων εντεροβακτηριοειδών από (184 των 1147 των απομονωθέντων) 16% σε 127 των 1287 απομονωθέντων (9,9%) αντίστοιχα.

Αξίζει να αναφερθεί ότι το 2008 όλες οι CPE που μελετήθηκαν ήταν *K.pneumoniae* που μετεφέραν KPC, ενώ άλλη μελέτη κατά τη διάρκεια του 2013 αναφέρει ότι είχαν βρεθεί επιπρόσθετα γονίδια καρβαπενεμασών (συμπεριλαμβανόμενα *blaNDM* και *blaOXA*). Ωστόσο, οι *K. pneumoniae* με μηχανισμό KPC παραμένουν οι επικρατέστερες, με μια αυξανόμενη συχνότητα των ειδών ST258 *K.pneumoniae* από 120 των 184 (65%) το 2008 vs 91 των 113 (80%) το 2013 (168).

Λατινική Αμερική

Τα παθογόνα που παράγουν KPC διεσπάρησαν στην Κολομβία στα τέλη του 2000 μετά την ανακάλυψη των *K.pneumoniae* που μεταφέρουν *blaKPC* σε ασθενείς, χωρίς ιστορικό πρόσφατου ταξιδιού. Ακολούθησε επιδημία λοιμώξεων από *K.pneumoniae* που μεταφέρει *blaKPC-3*, το οποίο ανιχνεύτηκε σε ένα ασθενή που είχε ταξιδέψει πρόσφατα στο Ισραήλ (169-171). Το 2006 η Κολομβία ήταν η πρώτη χώρα που ανακοίνωσε την ανεύρεση *blaKPC* σε στελέχη *P. aeruginosa* (172). Από τότε άλλες χώρες μεταξύ αυτών η Αργεντινή, η Χιλή και το Μεξικό έχουν ανακοινώσει την εμφάνιση Εντεροβακτηριοειδών που παράγουν KPC: αυξημένη συχνότητα των παθογόνων *blaKPC* θετικών εκτός Κολομβίας παρατηρήθηκε στη Βραζιλία με διασπορά σ'όλη τη χώρα και αναφορές ειδών που παράγουν KPC σε όλα τα κράτη(171). Η διασπορά στη Βραζιλία έχει συνδεθεί κυρίως με τον κλώνο CC258 *K. pneumoniae*, συμπεριλαμβανομένων των

ST258, ST1 και ST437. Αυτά τα στελέχη μεταφέρουν το γονίδιο *blaKPC-2* που σχετίζεται με το τρανσποζόνιο *Tn4401b* και πολλαπλά άλλα πλασμίδια (*IncFII, IncL/M* και *IncN*)(173,174). Από το σύνολο των 70 CRE που υποβλήθηκαν στο σύστημα SENTRY από τα νοσοκομεία της Λατινικής Αμερικής το 2010 τα 56 είδη που μετέφεραν *bla-KPC-2*, 44(78,6%) ήταν από την Βραζιλία (175).

Ιταλία

Σύμφωνα με τα δεδομένα του EARS-Net European Antimicrobial Resistance Surveillance Network το μέσο σταθμισμένο ποσοστό της Ευρώπης για την αντοχή στις καρβαπενέμες ήταν 6,2% το 2012. Η Ιταλία ήταν η δεύτερη χώρα μετά την Ελλάδα όσον αφορά στις αντοχές στις καρβαπενέμες (28.8%), πολύ μεγαλύτερη από τις άλλες Ευρωπαϊκές χώρες. Αξιοσημείωτο είναι να αναφερθεί η ραγδαία αύξηση της αντοχής στις *KPC-Kp*, π.χ. μόνο σε 3 χρόνια από 1% το 2009 έφθασε σε σχεδόν 19% το 2012(176).

Μια μελέτη διεξήχθη στην Ιταλία το 2012 με σκοπό να διερευνήσει την εξάπλωση των ανθεκτικών σε καρβαπενέμη Εντεροβακτηριοειδών (CRE) και να χαρακτηρίσει τους επικρατέστερους μηχανισμούς αντοχής και τους τρόπους αντιμετώπισης(177). Στη μελέτη πήραν μέρος 25 μεγάλα κλινικά μικροβιολογικά εργαστήρια από διαφορετικές περιοχές της Ιταλίας. Μελετήθηκαν 270 εν σειρά απομονωθέντα στελέχη Εντεροβακτηριοειδών με ανάδειξη ποσοστού 2% εξ αυτών ως CRE, επισημαίνοντας ένα αυξημένο ποσοστό των CRE ανάμεσα στους νοσηλεύομενους ασθενείς (3.5%). Η *KPC-Kp* εκπροσωπούσε το συχνότερο είδος (11.9%) και αποτελούσε την πλειοψηφία των CRE (234 από 270, ποσοστό 86.7%)(178). Σε ένα άλλο τοπικό πρόγραμμα που διενεργήθηκε στην περιοχή του Πιεντόντε (βορειοδυτικά της Ιταλίας, όπου συμμετείχαν 28 τοπικές μονάδες

ελέγχου δημόσιας υγείας που κάλυψαν όλη την περιοχή (με 4,374,000 κατοίκους), οι συγγραφείς διερεύνησαν την επιδημιολογία των *KPC-Kp* στην περιοχή. Κατά τη διάρκεια του 2012, 8179 είδη *K.pneumoniae* είχαν ανακοινωθεί από τα οποία τα 17.5% ήταν *KPC-Kp*. Η επίπτωση της *KPC-Kp* ήταν 1.9/1000 ασθενείς που εισήχθησαν στο νοσοκομείο; η *KPC-Kp* απομονώθηκε κυρίως σε τριτοβάθμια νοσοκομεία και από δείγματα ούρων (50%).

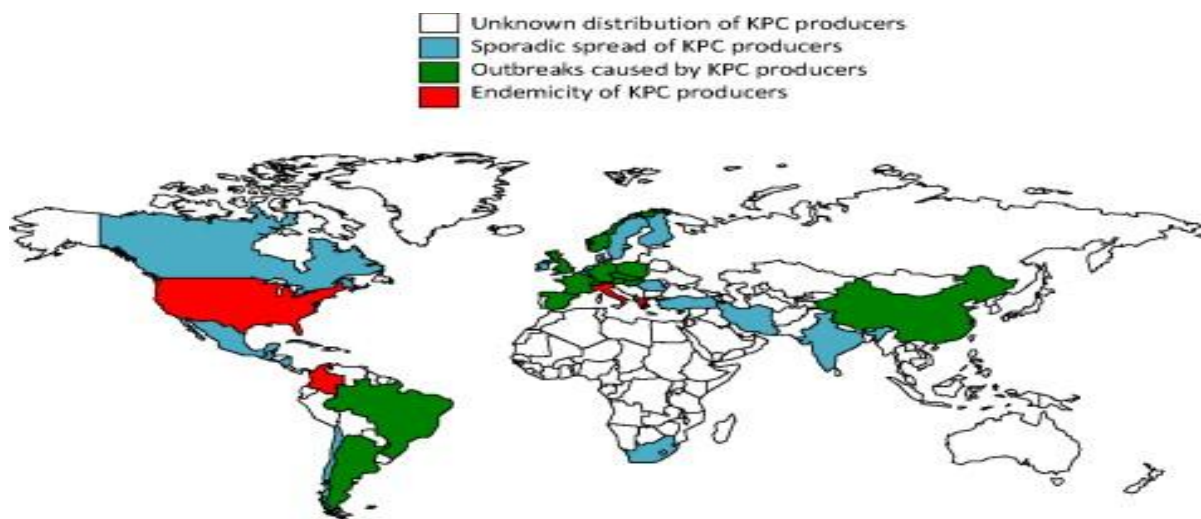
Με την εφαρμογή των μέτρων ελέγχου λοιμώξεων το 2012 σε σύγκριση με το 2011 παρατηρήθηκε πτωτική τάση στην εξάπλωση τις *KPC-Kp* σε τοπικό επίπεδο, συγκεκριμένα 31% των *KPC-Kp* ταυτοποιήθηκαν σε ασθενείς που εισήχθησαν σε παθολογικές κλινικές, 15% σε ασθενείς από ΜΕΘ, 13% από χειρουργικές κλινικές και 14% από τμήματα επειγόντων(179). Κομβικό επιδημιολογικό χαρακτηριστικό ήταν η «προσβολή» περισσότερο των νοσηλευτικών (παθολογικών) πτερύγων σε σχέση με τις ΜΕΘ, καθώς και το γεγονός ότι η εξάπλωση των *KPC-Kp* δεν περιορίζεται μόνο σε μεγάλα νοσοκομεία αλλά αφορά επίσης και μικρότερα τριτοβάθμια νοσοκομεία. Τα δεδομένα αυτά επηρεάζουν σαφώς και τις στρατηγικές ελέγχου λοιμώξεων.

Πίνακας 4 . *K.pneumoniae* . Ο συνολικός αριθμός των μικροβίων που απομονώθηκαν και εξετάστηκαν (N), τα ποσοστά αυτών με αντοχή στις καρβαπενέμες (%R), συμπεριλαμβανόμενου διαστήματος εμπιστοσύνης(95%CI) στις χώρες ΕΥ/ΕΕΑ, μεταξύ 2014-2017.(180)

Klebsiella pneumoniae. Total number of invasive isolates tested (N) and percentage with resistance to carbapenems (%R), including 95% confidence intervals (95% CI), EU/EEA countries, 2014 to 2017

Country	2014			2015			2016			2017			Trend 2014-2017*
	N	%R	(95%CI)	N	%R	(95%CI)	N	%R	(95%CI)	N	%R	(95%CI)	
Estonia	92	0.0	(0-4)	56	0.0	(0-6)	168	0.0	(0-2)	143	0.0	(0-3)	
Croatia	334	0.9	(0-3)	380	2.4	(1-4)	323	0.0	(0-0)	302	0.0	(0-0)	↓
Iceland	28	0.0	(0-12)	35	0.0	(0-12)	21	0.0	(0-12)	16	0.0	(0-13)	N/A
Luxembourg	66	1.5	(0-8)	60	0.0	(0-6)	78	0.0	(0-5)	99	0.0	(0-4)	
Norway	746	0.0	(0-0)	700	0.1	(0-0)	810	0.0	(0-0)	781	0.0	(0-0)	
Slovenia	233	0.9	(0-3)	237	1.3	(0-4)	267	0.0	(0-0)	312	0.0	(0-0)	↓
Hungary	621	1.1	(0-2)	687	0.1	(0-0)	703	0.4	(0-0)	681	0.1	(0-0)	
Sweden	978	0.0	(0-0)	900	0.0	(0-0)	1531	0.1	(0-0)	1033	0.1	(0-0)	N/A
Ireland	353	0.6	(0-2)	389	0.5	(0-2)	453	0.7	(0-2)	478	0.2	(0-0)	
Denmark	830	0.2	(0-0)	846	0.0	(0-0)	1119	0.3	(0-0)	1185	0.3	(0-0)	
Finland	583	0.0	(0-0)	658	0.0	(0-0)	770	0.3	(0-0)	758	0.3	(0-0)	
Czech Republic	1148	0.1	(0-0)	1100	0.3	(0-0)	1096	0.0	(0-0)	1051	0.4	(0-0)	
Germany	1006	0.7	(0-0)	1583	0.1	(0-0)	3068	0.5	(0-0)	3549	0.5	(0-0)	
Netherlands	903	0.2	(0-0)	907	0.1	(0-0)	1131	0.1	(0-0)	1190	0.5	(0-0)	
Lithuania	154	1.3	(0-5)	177	0.0	(0-2)	325	0.0	(0-0)	325	0.6	(0-2)	
United Kingdom	1069	0.8	(0-2)	962	0.4	(0-0)	4068	0.3	(0-0)	5274	0.6	(0-0)	
France	2103	0.5	(0-0)	2244	0.5	(0-0)	2528	0.4	(0-0)	2807	0.7	(0-0)	
Austria	971	0.6	(0-0)	1022	0.8	(0-2)	1198	0.7	(0-0)	1109	1.0	(0-2)	
Belgium	429	0.5	(0-2)	389	0.5	(0-2)	669	2.4	(1-4)	791	1.1	(1-2)	
Latvia	118	1.7	(0-6)	112	0.0	(0-3)	90	2.2	(0-8)	116	1.7	(0-6)	
Spain	1266	2.3	(2-3)	1483	2.2	(1-3)	1677	2.1	(1-3)	1442	2.7	(2-4)	
Slovakia	456	2.6	(1-5)	436	0.9	(0-2)	435	2.5	(1-4)	450	4.4	(3-7)	↑
Poland	451	1.3	(0-3)	660	0.5	(0-0)	1123	2.1	(1-3)	1161	6.4	(5-8)	↑
EU/EEA (population-weighted mean)	19607	7.3	(7-8)	21808	6.8	(6-7)	30148	7.4	(7-8)	32461	7.2	(7-7)	
Portugal	1701	1.8	(1-3)	2085	3.4	(3-4)	2340	5.2	(4-6)	2720	8.6	(8-10)	↑
Malta	99	9.1	(4-17)	88	4.5	(1-11)	102	5.9	(2-12)	117	10.3	(5-17)	
Bulgaria	139	7.2	(4-13)	95	3.2	(1-9)	159	4.4	(2-9)	169	12.4	(8-18)	
Cyprus	80	5.0	(1-12)	62	12.9	(6-24)	75	10.7	(5-20)	71	15.5	(8-26)	
Romania	257	31.5	(26-38)	271	24.7	(20-30)	334	31.4	(26-37)	334	22.5	(18-27)	
Italy	1315	32.9	(30-36)	1999	33.5	(31-36)	2307	33.9	(32-36)	2634	29.7	(28-31)	↓
Greece	1088	62.3	(59-65)	1185	61.9	(59-65)	1180	66.9	(64-70)	1363	64.7	(62-67)	

Η επόμενη εικόνα 12 δείχνει την παγκόσμια κατανομή των Εντεροβακτηριακών που παράγουν καρβαπενεμάση με επιδημιολογικά δεδομένα ως το 2014. (72)



Εικόνα12. Παγκόσμια κατανομή των Εντεροβακτηριακών που παράγουν καρβαπενεμάση με επιδημιολογικά δεδομένα έως το 2014 (72)

4.4. Η ΣΗΜΕΡΙΝΗ ΕΥΡΩΠΑΪΚΗ ΕΙΚΟΝΑ ΣΤΑ ΠΑΘΟΓΟΝΑ ΠΟΥ ΠΑΡΑΓΟΥΝ ΚΑΡΒΑΠΕΝΕΜΑΣΗ

*Τα επίπεδα μικροβιακής αντοχής για την *K.pneumoniae* στις χώρες EU/EEA*

Σύμφωνα με τα στοιχεία του EARS-Net για το 2017, πάνω από το 1/3 (34.1%) των στελεχών *K.pneumoniae* που απομονώθηκαν παρουσίασαν αντοχή τουλάχιστον σε μία από τις αντιμικροβιακές ομάδες που είναι υπό επιτήρηση, δηλαδή τις φθοριοκινολόνες, τις 3^{ης} γενιάς κεφαλοσπορίνες, τις αμινογλυκοσίδες και τις καρβαπενέμες (Πίνακας 4). Το μεγαλύτερο μέσο σταθμισμένο ποσοστό της αντοχής του πληθυσμού της Ευρώπης και της Ευρωπαϊκής Οικονομικής ζώνης για το 2017 αφορούσε τις φθοριοκινολόνες (31.5%), ακολουθούν οι 3^{ης} γενιάς κεφαλοσπορίνες (31.2%), οι αμινογλυκοσίδες (24.1%) και οι καρβαπενέμες (7.2%) (Πίνακες 4-7). Υπήρχε μια μικρή αλλά σημαντική αύξηση στο μέσο σταθμισμένο ποσοστό της αντοχής στις φθοριοκινολόνες του πληθυσμού της EU/EEA, χωρίς να επηρεαστούν οι τάσεις. Επίσης δεν παρατηρήθηκε σημαντική τάση αύξησης ή μείωσης για άλλες αντιμικροβιακές ομάδες συμπεριλαμβανόμενης της συνδυασμένης αντοχής στις φθοριοκινολόνες, τις κεφαλοσπορίνες 3^{ης} γενιάς και τις αμινογλυκοσίδες. (Εικόνες 13–17). Η πλειοψηφία των στελεχών με αντοχή στις 3^{ης} γενιάς κεφαλοσπορίνες ήταν ESBL- θετικά.

Πίνακας 5. *K.pneumoniae*. Ο συνολικός αριθμός των μικροβίων που απομονώθηκαν και οι συνδυασμοί αντοχής μεταξύ των απομονωθέντων που εξετάστηκαν έναντι φθοριοκινολονών, 3^{ης} γενιάς κεφαλοσπορινών, αμινογλυκοσιδών και καρβαπενεμών (n=30409), στις χώρες EU/EEA, 2017. (180)

Πίνακας 5. *Klebsiella pneumoniae*. Total number of invasive isolates tested* and resistance combinations among isolates tested against fluoroquinolones, third-generation cephalosporins, aminoglycosides and carbapenems (n=30409). EU/EEA countries, 2017

Resistance pattern	Number of Isolates	Percentage (%) of total**
Fully susceptible	20 045	65.9
Single resistance (to indicated antimicrobial group)		
Total (all single resistance)	2 287	7.5
Third-generation cephalosporins	1 215	4.0
Fluoroquinolones	842	2.8
Other antimicrobial groups	230	0.8
Resistance to two antimicrobial groups		
Total (all two-group combinations)	1 993	6.6
Third-generation cephalosporins + fluoroquinolones	1 127	3.7
Third-generation cephalosporins + aminoglycosides	468	1.5
Fluoroquinolones + aminoglycosides	333	1.1
Other antimicrobial group combinations	65	0.2
Resistance to three antimicrobial groups		
Total (all three-group combinations)	4 719	15.5
Third-generation cephalosporins + fluoroquinolones + aminoglycosides	4 114	13.5
Third-generation cephalosporins + fluoroquinolones + carbapenems	524	1.7
Other antimicrobial group combinations	81	0.3
Resistance to four antimicrobial groups		
Third-generation cephalosporins + fluoroquinolones + aminoglycosides + carbapenems	1 365	4.5

Only resistance combinations >1% of the total are specified.

* Only data from isolates tested against all four antimicrobials groups were included in the analysis.

** Not adjusted for population differences in the reporting countries.

Πίνακας 6. *K.pneumoniae*. Ο συνολικός αριθμός των μικροβίων που απομονώθηκαν και εξετάστηκαν (N) και τα ποσοστά αυτών με αντοχή έναντι των φθοριοκινολονών (%R), συμπεριλαμβανομένου του διαστήματος εμπιστοσύνης (95%CI) στις χώρες EU/EEA, μεταξύ 2014-2017(180).

Πίνακας 6. *Klebsiella pneumoniae*. Total number of invasive isolates tested (N) and percentage with resistance to fluoroquinolones (%R), including 95% confidence intervals (95% CI), EU/EEA countries, 2014 to 2017

Country	2014			2015			2016			2017			Trend 2014-2017*
	N	%R	(95%CI)	N	%R	(95%CI)	N	%R	(95%CI)	N	%R	(95%CI)	
Iceland	28	3.6	(0-18)	35	2.9	(0-15)	21	0.0	(0-16)	16	6.3	(0-30)	N/A
Finland	581	4.6	(3-7)	658	3.3	(2-5)	769	2.7	(2-4)	756	7.9	(6-10)	↑
Denmark	943	6.9	(5-9)	935	5.3	(4-7)	1152	5.3	(4-7)	1183	9.1	(8-10)	↑ #
United Kingdom	1130	7.7	(6-9)	1011	13.3	(11-16)	4 065	7.5	(7-8)	5 293	9.3	(9-10)	↑
Sweden	763	4.1	(3-6)	907	4.5	(3-6)	1533	5.4	(4-7)	1034	9.8	(8-12)	N/A
Norway	746	6.2	(5-8)	700	5.0	(4-7)	808	4.3	(3-6)	781	10.2	(8-13)	↑
Netherlands	884	4.7	(3-6)	908	6.8	(5-9)	1134	6.9	(5-9)	1190	11.9	(10-14)	↑
Austria	971	10.4	(9-12)	1029	11.7	(10-14)	1246	9.8	(8-12)	1147	14.2	(12-16)	↑
Ireland	355	13.5	(10-18)	388	17.0	(13-21)	453	11.3	(8-15)	478	14.9	(12-18)	↑
Germany	980	12.7	(11-15)	1580	9.6	(8-11)	3 068	12.6	(11-14)	3 549	15.6	(14-17)	↑
Spain	1266	18.6	(17-21)	1508	21.6	(20-24)	1676	22.7	(21-25)	1419	22.6	(20-25)	↑
Belgium	506	18.2	(15-22)	379	22.7	(19-27)	669	23.6	(20-27)	803	23.7	(21-27)	↑ #
Estonia	133	21.8	(15-30)	62	33.9	(22-47)	183	29.5	(23-37)	161	24.8	(18-32)	↓
France	2 175	31.0	(29-33)	2332	30.7	(29-33)	2589	27.7	(26-29)	2 886	26.8	(25-28)	↓
Luxembourg	66	31.8	(21-44)	60	20.0	(11-32)	78	35.9	(25-48)	99	28.3	(20-38)	↓
Slovenia	233	32.6	(27-39)	237	24.5	(19-30)	267	29.6	(24-35)	306	30.4	(25-36)	↑
EU/EEA (Population-weighted mean)	19 990	30.4	(30-31)	22 417	30.1	(30-31)	30 583	30.3	(30-31)	32 409	31.5	(31-32)	↑ #
Latvia	116	44.8	(36-54)	112	42.0	(33-52)	91	41.8	(32-53)	116	32.8	(24-42)	↓
Cyprus	80	26.3	(17-37)	62	37.1	(25-50)	75	32.0	(22-44)	71	35.2	(24-47)	↓
Malta	99	32.3	(23-42)	88	26.1	(17-37)	102	33.3	(24-43)	117	39.3	(30-49)	↓
Croatia	330	44.8	(39-50)	380	48.7	(44-54)	318	43.4	(38-49)	309	40.8	(35-46)	↓
Hungary	641	34.9	(31-39)	700	36.7	(33-40)	713	35.2	(32-39)	685	41.5	(38-45)	↑
Portugal	1712	36.5	(34-39)	2 094	38.6	(36-41)	2 350	41.7	(40-44)	2 736	45.7	(44-48)	↑
Czech Republic	1382	48.0	(45-51)	1 416	48.9	(46-52)	1 384	50.5	(48-53)	1 329	49.2	(46-52)	↑
Italy	1295	55.7	(53-58)	2 000	53.7	(51-56)	2 248	56.0	(54-58)	2 562	55.7	(54-58)	↑
Bulgaria	151	50.3	(42-59)	96	37.5	(28-48)	160	55.6	(48-63)	169	59.8	(52-67)	↑
Romania	257	66.5	(60-72)	267	61.4	(55-67)	342	60.8	(55-66)	337	64.1	(59-69)	↑
Lithuania	154	45.5	(37-54)	179	45.8	(38-53)	324	54.6	(49-60)	326	64.7	(59-70)	↑
Poland	455	67.9	(63-72)	659	63.9	(60-68)	1 119	66.8	(64-70)	739	66.3	(63-70)	↑
Slovakia	493	70.8	(67-75)	474	70.0	(66-74)	466	66.3	(62-71)	466	66.7	(62-71)	↑
Greece	1 063	67.6	(65-70)	1 161	66.4	(64-69)	1 180	68.6	(66-71)	1 346	66.9	(64-69)	↑

* ↑ and ↓ indicate significant increasing and decreasing trends, respectively.

indicates a significant trend in the overall data; when only data from laboratories consistently reporting all four years included, no trend could be detected.

N/A: Not applicable as data were not reported for all years, a significant change in data source occurred during the period or number of isolates was below 20 in any year during the period.

Πίνακας 7. *K. Pneumoniae* Ο συνολικός αριθμός των μικροβίων που απομονώθηκαν από στείρο περιβάλλον και εξετάστηκε και το ποσοστό αντίστασης στις αμινογλυκοσίδες (%R), συμπεριλαμβανόμενου του διαστήματος εμπιστοσύνης(95%CI) στις χώρες ΕΥ/ΕΕΑ, μεταξύ 2014-2017(180).

Klebsiella pneumoniae. Total number of invasive isolates tested (N) and percentage with resistance to aminoglycosides (%R), including 95 % confidence Intervals (95 % CI), EU/EEA countries, 2014 to 2017

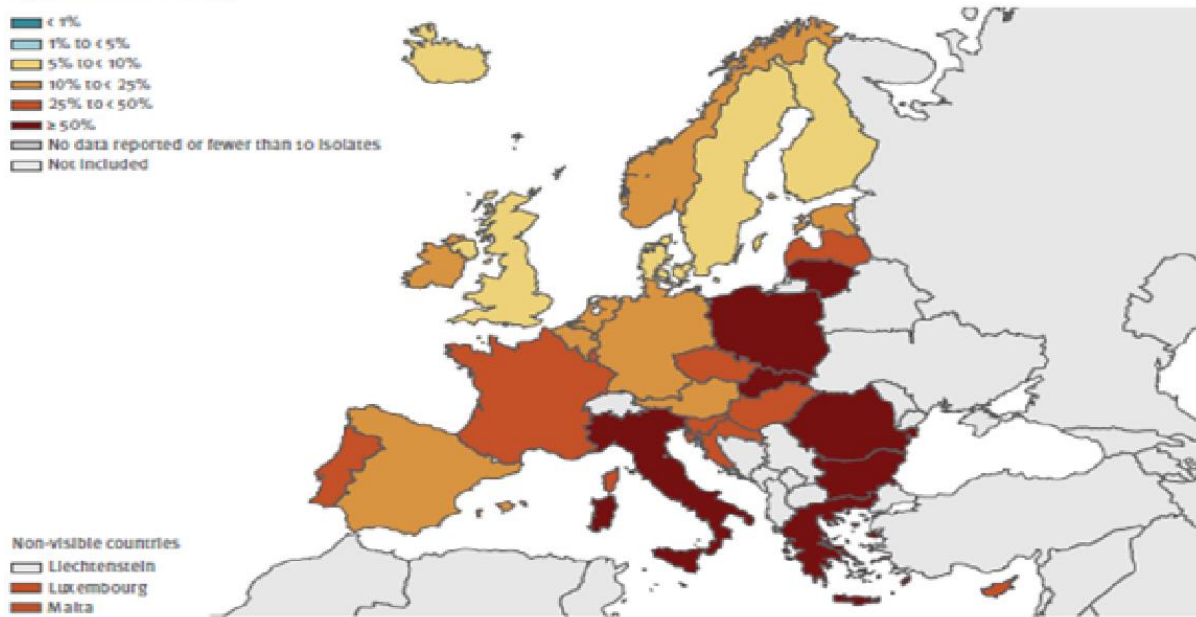
Country	2014			2015			2016			2017			Trend 2014-2017*
	N	%R	(95%CI)	N	%R	(95%CI)	N	%R	(95%CI)	N	%R	(95%CI)	
Finland	559	2.3	(1-4)	625	1.9	(1-3)	727	2.3	(1-4)	721	2.9	(2-4)	
Denmark	943	4.9	(4-6)	938	2.6	(2-4)	1154	3.2	(2-4)	1186	3.2	(2-4)	
Norway	744	4.8	(3-7)	700	3.6	(2-5)	809	3.3	(2-5)	781	4.2	(3-6)	
Sweden	860	3.3	(2-5)	943	3.2	(2-5)	1141	3.4	(2-5)	1033	4.7	(4-6)	N/A
Austria	925	5.5	(4-7)	959	4.8	(4-6)	1157	4.8	(4-6)	1141	4.8	(4-6)	
Netherlands	898	3.9	(3-5)	908	5.7	(4-7)	1134	6.1	(5-8)	1190	7.6	(6-9)	↑ #
United Kingdom	1174	5.5	(4-7)	1070	9.3	(8-11)	4135	6.7	(6-7)	5363	7.9	(7-9)	↑ #
Germany	1006	7.1	(6-9)	1582	5.6	(5-7)	3042	7.7	(7-9)	3468	8.0	(7-9)	↑
Iceland	28	3.6	(0-18)	36	0.0	(0-10)	25	0.0	(0-14)	17	11.8	(1-36)	N/A
Ireland	354	12.1	(9-16)	389	15.9	(12-20)	453	11.5	(9-15)	479	11.9	(9-15)	
Estonia	135	18.5	(12-26)	61	21.3	(12-34)	183	21.3	(16-28)	161	12.4	(8-19)	
Belgium	341	10.9	(8-15)	354	11.6	(8-15)	637	13.8	(11-17)	633	12.5	(10-15)	
Slovenia	233	20.2	(15-26)	237	19.0	(14-25)	267	16.5	(12-21)	312	16.0	(12-21)	
Spain	1264	13.8	(12-16)	1509	16.0	(14-18)	1678	15.5	(14-17)	1445	17.6	(16-20)	↑
Luxembourg	66	19.7	(11-31)	60	15.0	(7-27)	78	26.9	(18-38)	99	18.2	(11-27)	
France	2188	27.7	(26-30)	2337	26.3	(25-28)	2569	26.2	(25-28)	2857	23.8	(22-25)	↓
EU/EEA (population-weighted mean)	19828	25.0	(24-26)	22360	24.2	(24-25)	30023	24.4	(24-25)	32620	24.1	(24-25)	
Cyprus	80	28.7	(19-40)	62	37.1	(25-50)	75	22.7	(14-34)	71	26.8	(17-39)	
Latvia	118	43.2	(34-53)	113	43.4	(34-53)	91	38.5	(28-49)	115	29.6	(21-39)	↓
Croatia	334	48.8	(43-54)	380	43.2	(38-48)	316	36.1	(31-42)	311	30.9	(26-36)	↓
Malta	99	28.3	(20-38)	88	22.7	(14-33)	102	22.5	(15-32)	117	31.6	(23-41)	
Portugal	1706	30.5	(28-33)	2090	32.6	(31-35)	2337	35.0	(33-37)	2717	33.5	(32-35)	↑
Italy	1190	36.2	(33-39)	1956	34.0	(32-36)	2300	36.1	(34-38)	2571	34.5	(33-36)	
Hungary	639	31.8	(28-36)	706	34.6	(31-38)	720	34.7	(31-38)	693	37.8	(34-42)	↑
Czech Republic	1383	50.7	(48-53)	1417	51.9	(49-55)	1385	47.1	(44-50)	1330	49.6	(47-52)	
Greece	1067	59.3	(56-62)	1170	50.7	(48-54)	1171	52.9	(50-56)	1348	53.2	(50-56)	↓
Lithuania	152	49.3	(41-58)	179	46.4	(39-54)	325	49.2	(44-55)	322	53.7	(48-59)	
Poland	455	59.1	(54-64)	666	58.6	(55-62)	1075	56.7	(54-60)	1165	55.5	(53-58)	
Romania	250	67.6	(61-73)	266	54.1	(48-60)	336	61.9	(56-67)	338	58.6	(53-64)	
Slovakia	494	68.2	(64-72)	475	66.5	(62-71)	466	62.4	(58-67)	468	61.1	(57-66)	↓
Bulgaria	143	65.7	(57-73)	84	59.5	(48-70)	135	64.4	(56-72)	168	63.1	(55-70)	

* ↑ and ↓ indicate significant increasing and decreasing trends, respectively.

indicates a significant trend in the overall data; when only data from laboratories consistently reporting all four years included, no trend could be detected.

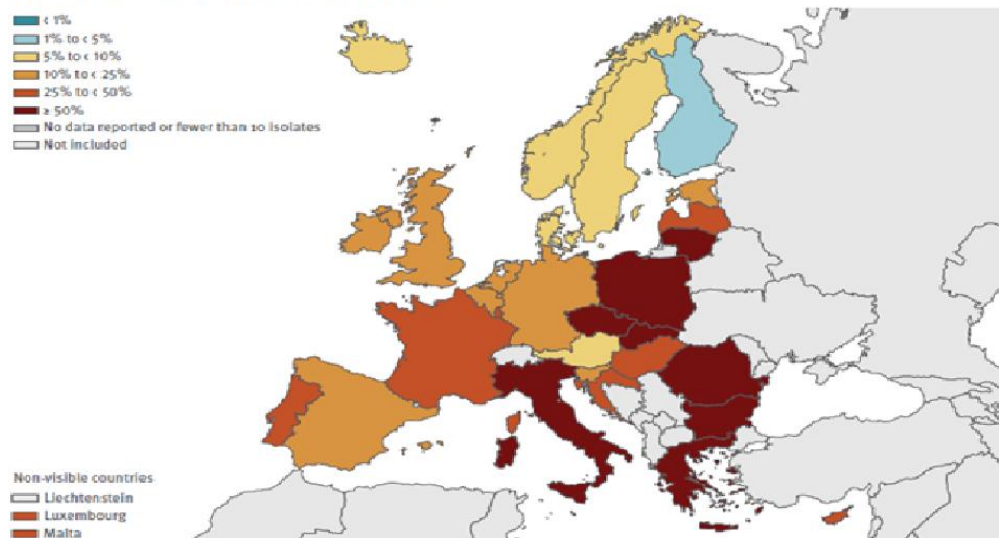
N/A: Not applicable as data were not reported for all years, a significant change in data source occurred during the period or number of isolates was below 20 in any year during the period.

Klebsiella pneumoniae. Percentage (%) of invasive isolates with resistance to fluoroquinolones, by country, EU/EEA countries, 2017

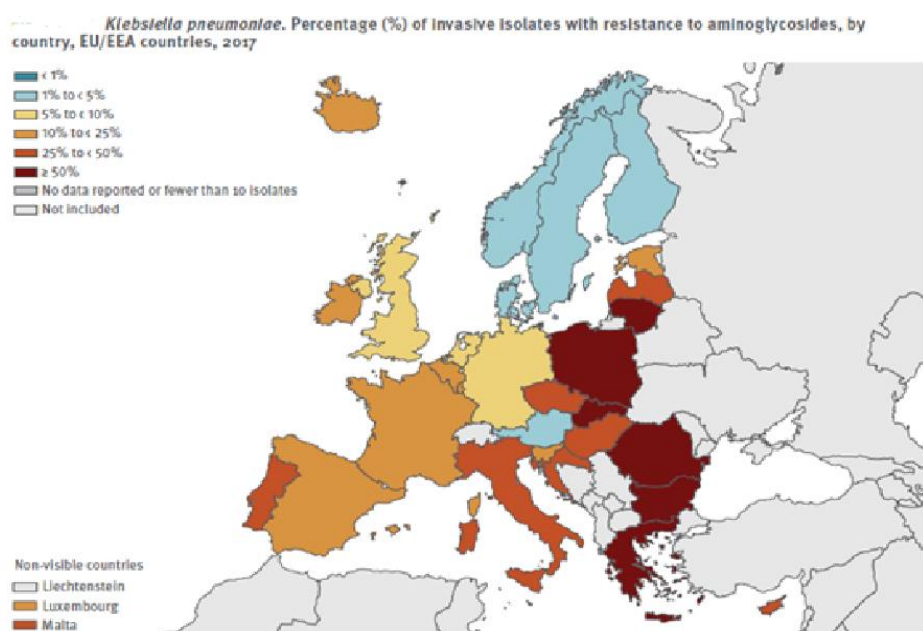


Εικόνα 13. *K.pneumoniae*. Τα ποσοστά των απομονωθέντων με ανοχή στις φθοριοκινολόνες για τα κράτη της EU/ΕΕΑ για το έτος 2017 (180).

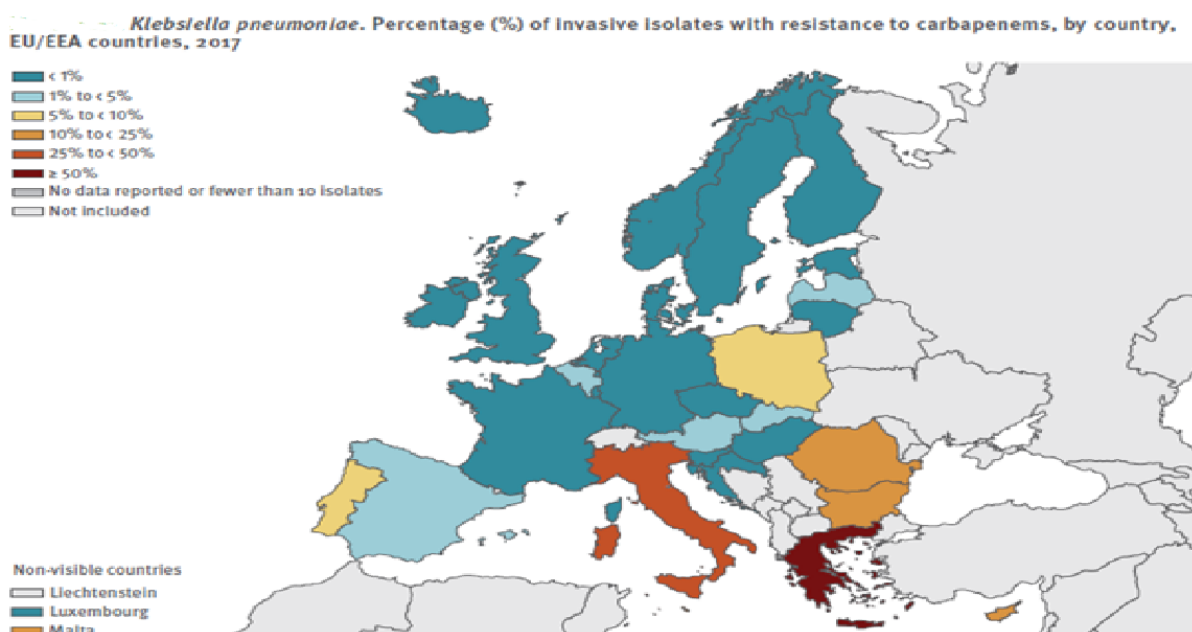
Klebsiella pneumoniae. Percentage (%) of invasive isolates with resistance to third-generation cephalosporins, by country, EU/EEA countries, 2017



Εικόνα 14. *K.pneumoniae*. Τα ποσοστά των απομονωθέντων με ανοχή στις κεφαλοσπορίνες 3^{ης} γενιάς στις χώρες της EU/ΕΕΑ για το 2017 Η Ελλάδα ανάμεσα στις χώρες με το μεγαλύτερο ποσοστό ανοχών (180).

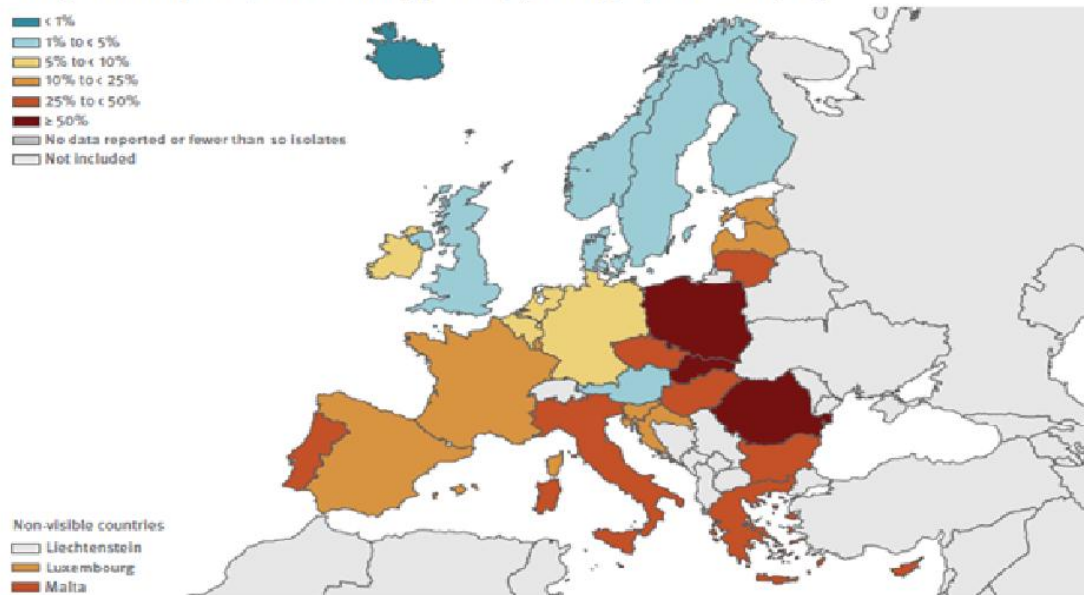


Εικόνα 15. *K pneumoniae*. Τα Ποσοστά των απομονωθέντων με ανοχή στις αμινογλυκοσίδες ανά κράτος για το EU/EEA για το 2017 (180).



Εικόνα 16. *K pneumoniae*. Τα Ποσοστά των απομονωθέντων με ανοχή στις καρβαπενέμες για τις χώρες της EU/EEA για το 2017(180)

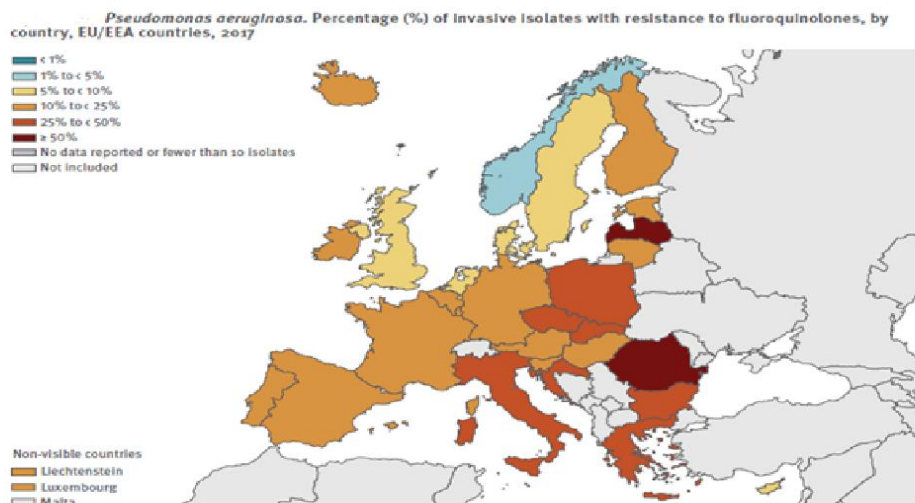
Klebsiella pneumoniae. Percentage (%) of invasive isolates with combined resistance to fluoroquinolones, third-generation cephalosporins and aminoglycosides, by country, EU/EEA countries, 2017



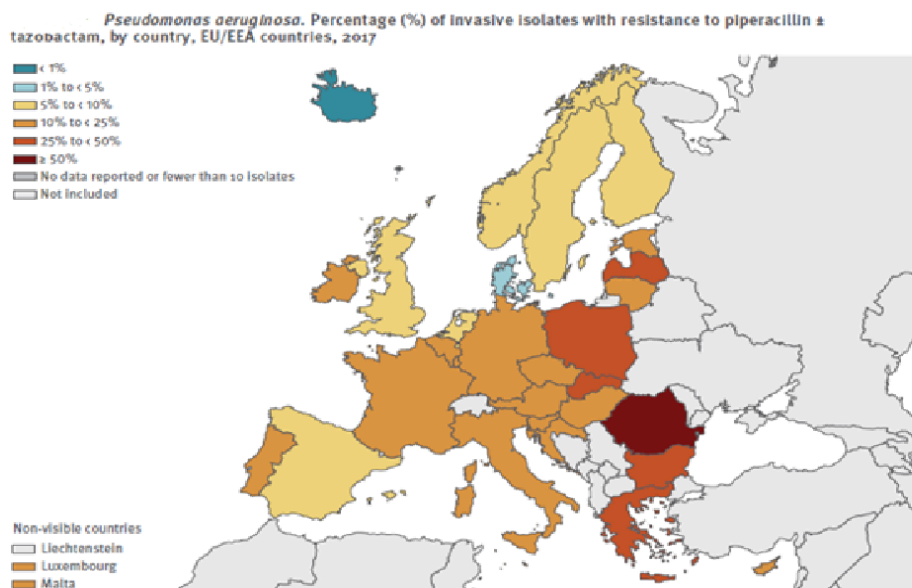
Εικόνα.17 *K.pneumoniae*. Τα Ποσοστά των απομονωθέντων παθογόνων με συνδυασμένη αντοχή στις φθοριοκινολόνες, τις 3^{ης} γενιάς κεφαλοσπορίνες και στις αμινογλυκοσίδες , ανά χώρα, για τις χώρες της ΕΥ/ΕΕΑ για το 2017 (180)

Η αντιμικροβιακή αντοχή για την *P.aeruginosa*.

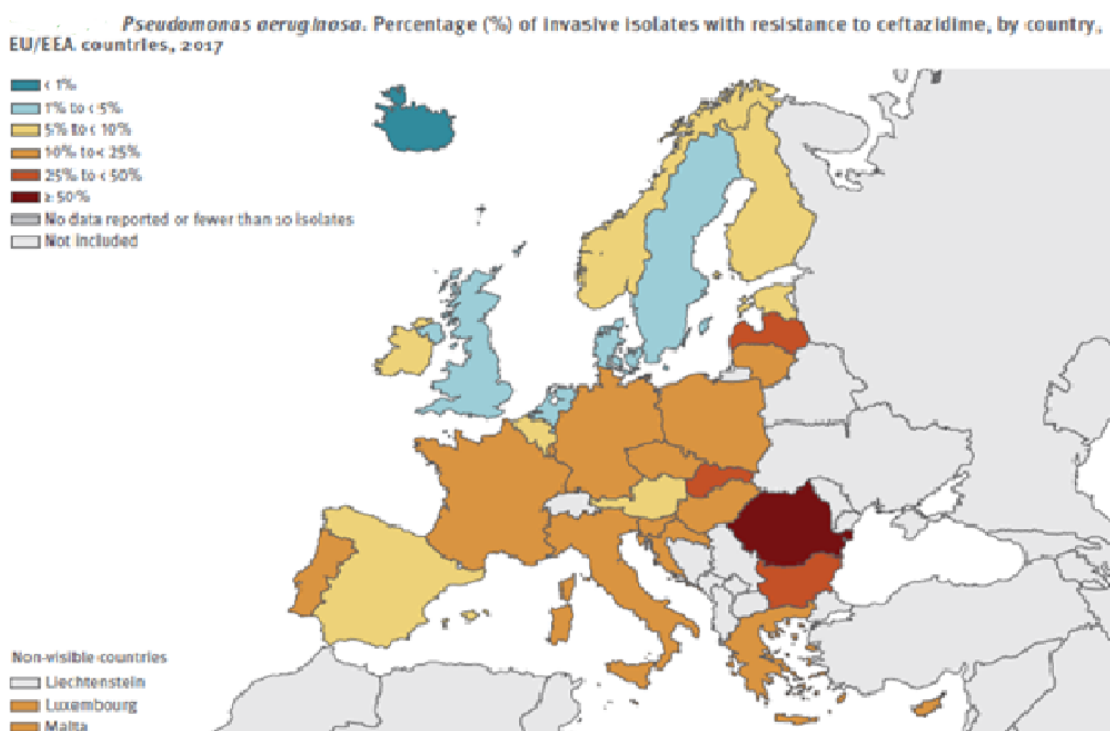
Το 2017 το 30,8% των στελεχών της *P. aeruginosa* που καταγράφηκαν στο EARS-Net για τις χώρες EU/EEA της Ευρωπαϊκής Ένωσης / Ευρωπαϊκής οικονομικής ζώνης ήταν ανθεκτικά τουλάχιστον σε μια από τις αντιμικροβιακές ομάδες που είναι υπό επιτήρηση πιπερακιλλίνη±ταζομπακτάμη (piperacillin ± tazobactam), φθοριοκινολόνες, της κεφαζιδίμης, τις αμινογλυκοσίδες και τις καρβαπενέμες. Το μεγαλύτερο μέσο σταθμισμένο ποσοστό αντοχής του πληθυσμού της Ευρώπης και της Ευρωπαϊκής Οικονομικής ζώνης για το 2017 καταγράφηκε για τις φθοριοκινολόνες (20.3%), και ακολουθούν η πιπερακιλλίνη±ταζομπακτάμη (18.3%), οι καρβαπενέμες (17.4%), η κεφαζιδίμη (14.7%) και οι αμινογλυκοσίδες (13.2%). Για όλες τις αντιμικροβιακές ομάδες υπό επιτήρηση το μέσο σταθμισμένο ποσοστό αντοχής του πληθυσμού της Ευρώπης και της Ευρωπαϊκής Οικονομικής ζώνης μειώθηκε σημαντικά κατά τη διάρκεια των ετών 2014-2017. (εικόνες 18-20)



Εικόνα18. *P. aeruginosa*. Τα ποσοστά (%) των απομονωθέντων με αντοχή στις φθοριοκινολόνες , ανα χώρα, για τις χώρες της EU/EEA για το 2017(180).



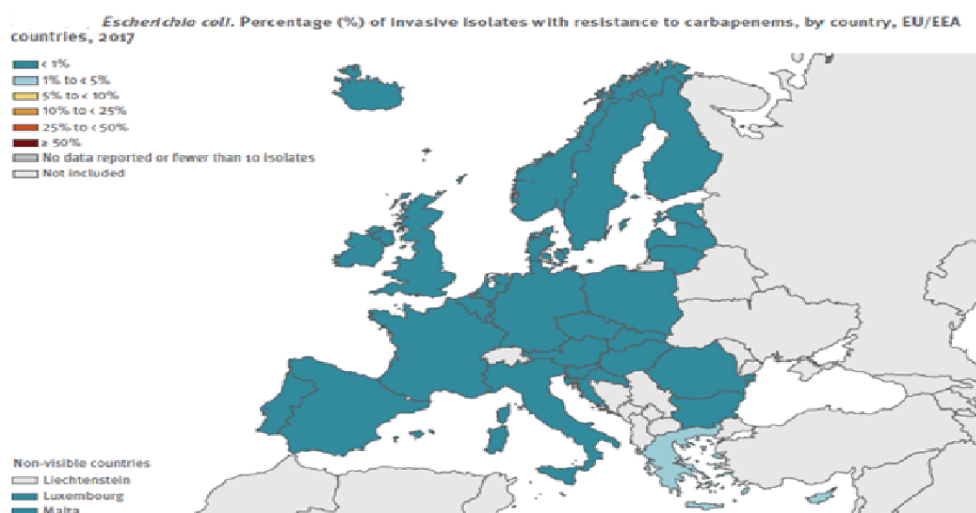
Εικόνα19. *P. aeruginosa*. Τα ποσοστά (%) των απομονωθέντων με αντοχή στην πιπερακιλλίνη –ταζομπακτάμη, ανα χώρα, για τις χώρες της ΕΥ/ΕΕΑ για το 2017(180).



Εικόνα 20. *P. aeruginosa*. Τα ποσοστά (%) των απομονωθέντων με αντοχή στην κεφαζιδίμη για τις χώρες της ΕΥ/ΕΕΑ για το 2017 (180).

Η αντιμικροβιακή αντοχή στην *E. coli*

Τα επίπεδα αντοχής της *E.Coli* στο επίπεδο της ΕΕ /ΕΕΑ : πάνω από το 50% των στελεχών *E.Coli* που καταγράφηκαν από το EARS-Net το 2017 ήταν ανθεκτικά τουλάχιστον σε μία από τις αντιμικροβιακές ομάδες που είναι υπό επιτήρηση δηλαδή τις αμινοπενικιλίνες, φθοριοκινολόνες, 3^{ης} γενιάς κεφαλοσπορίνες, αμινογλυκοσίδες και καρβαπενέμες. Το μεγαλύτερο μέσο σταθμισμένο ποσοστό αντοχής του πληθυσμού της Ευρώπης και της Ευρωπαϊκής Οικονομικής ζώνης για το 2017 καταγράφηκε για τις αμινοπενικιλίνες (58.7%) και ακολουθούν οι φθοριοκινολόνες (25.7%), οι 3^{ης} γενιάς κεφαλοσπορίνες (14.9%) και οι αμινογλυκοσίδες (11.4%) . Το 2017 η αντοχή της *E.Coli* στις καρβαπενέμες παρέμεινε σπάνια.(Εικόνα 21). Υπήρχε μικρή, αλλά σημαντική αυξητική τάση του μέσου σταθμισμένου ποσοστού αντοχής στις φθοριοκινολόνες και στις κεφαλοσπορίνες τρίτης γενιάς του πληθυσμού της Ευρώπης και της Ευρωπαϊκής Οικονομικής ζώνης για το 2017 (Εικόνες 21-23).



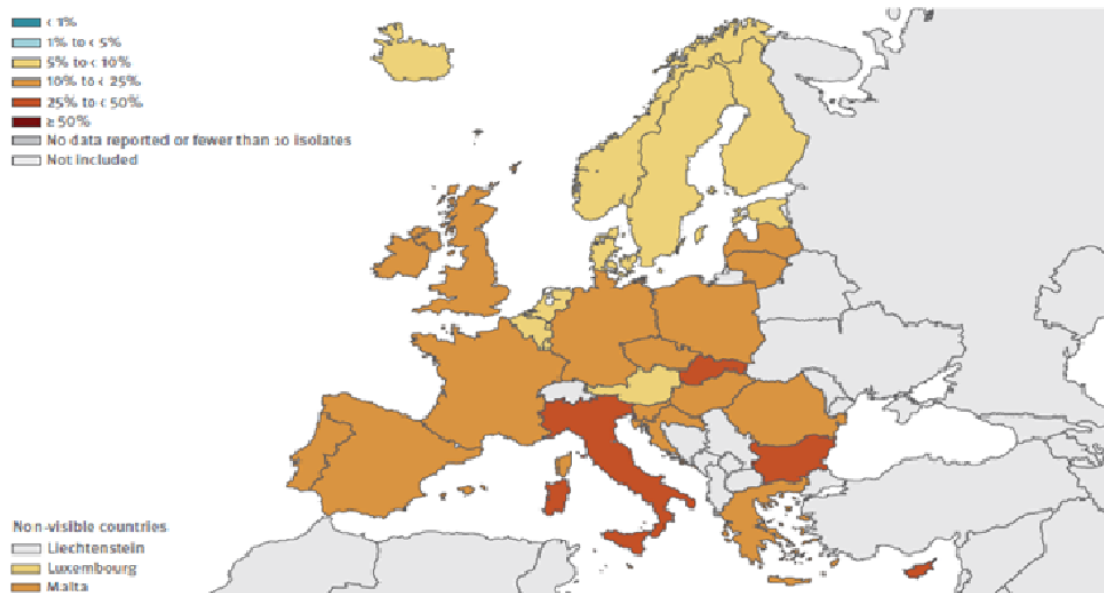
Εικόνα 21. *E.Coli* Ποσοστά των απομονωθέντων παθογόνων με αντοχή στις καρβαπενέμες ανά χώρα, σε χώρες της ΕΕ/ΕΕΑ για το 2017(180).

Escherichia coli. Percentage (%) of Invasive Isolates with resistance to fluoroquinolones, by country, EU/EEA countries, 2017



Εικόνα 22. *E.Coli*. Ποσοστά (%) των απομονωθέντων με ανοχή στις φθοριοκινολόνες, ανά χώρα, για τις χώρες της EU/ΕΕΑ για το 2017(180).

Escherichia coli. Percentage (%) of Invasive Isolates with resistance to third-generation cephalosporins, by country, EU/EEA countries, 2017

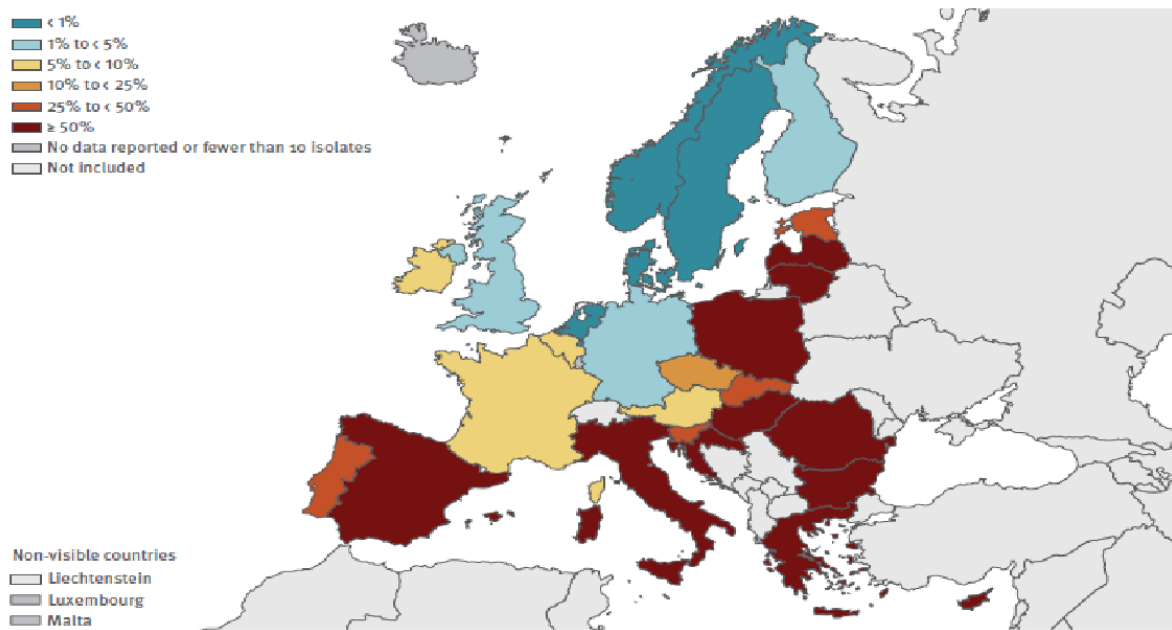


Εικόνα 23. *E.Coli*. Ποσοστά των απομονωθέντων παθογόνων με ανοχή στις κεφαλοσπορίνες 3^{ης} γενιάς στις χώρες της EU/ΕΕΑ για το 2017(180).

Η αντιμικροβιακή αντοχή στο *A.baumannii*

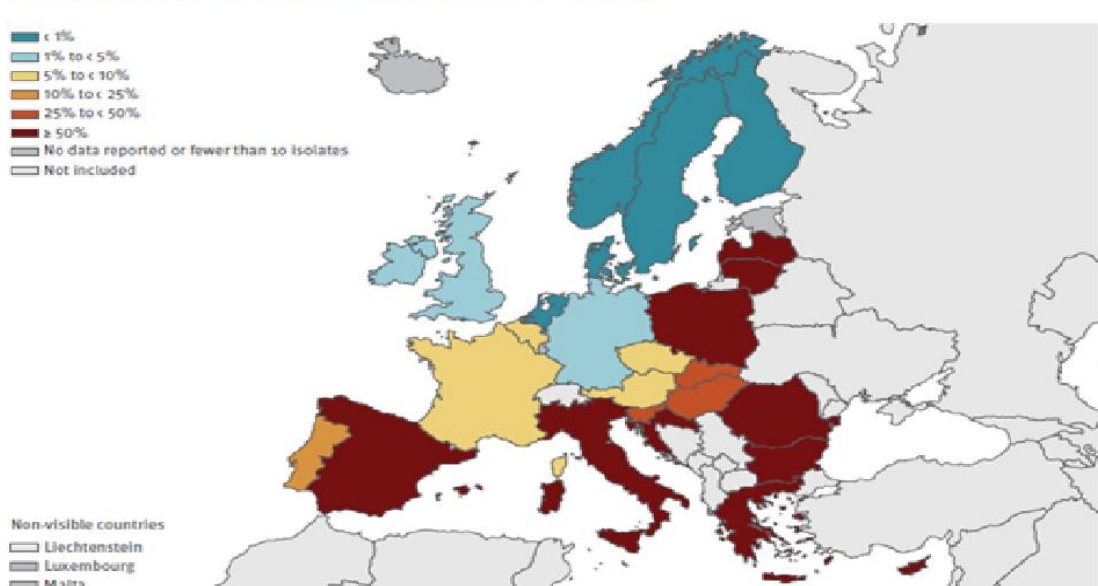
Πάνω από 50% των στελεχών *A. baumannii* που ανακοινώθηκαν από χώρες EU/ ΕΕΑ της Ευρωπαϊκής Ένωση / Ευρωπαϊκής Οικονομικής Ζώνης στο EARS-Net για το 2017(55%) ήταν ανθεκτικά τουλάχιστον σε έναν από τους αντιμικροβιακούς παράγοντες που βρίσκονται υπό τακτική επιτήρηση δηλαδή στις φλουοροκινολόνες, στις αμινογλυκοσίδες και στις καρβαπενέμες. Το μέσο σταθμισμένο ποσοστό αντοχής του πληθυσμού της Ευρώπης και της Ευρωπαϊκής Οικονομικής ζώνης παρουσίασε μικρή διακύμανση μεταξύ των διάφορων ομάδων των αντιμικροβιακών παραγόντων ,ανάμεσα σε 32,4 και 37,6% . Μελέτες για τις τάσεις του μέσου σταθμισμένου ποσοστού αντοχής του πληθυσμού της Ευρώπης και της Ευρωπαϊκής Οικονομικής ζώνης δεν έγιναν επειδή το ποσοστό των μικροβιολογικών εργαστηρίων που ανέφερε με συνέπεια τα δεδομένα του για το διάστημα των τεσσάρων ετών (2013-2017) ήταν σημαντικά χαμηλό. Η αντοχή σε έναν ή δυο αντιμικροβιακούς παράγοντες ήταν σημαντικά λιγότερο συχνή σε σύγκριση με την αντοχή που συνόδευε όλες τις τρεις ομάδες υπό επιτήρηση. Το 2017 για το μέσο σταθμισμένο ποσοστό αντοχής στις φθοριοκινολόνες, τις αμινογλυκοσίδες και τις καρβαπενέμες συνδυαστικά, του πληθυσμού της Ευρώπης και της Ευρωπαϊκής Οικονομικής ζώνης τις ήταν 28.4%(Εικόνες 24-25).

Acinetobacter spp. Percentage (%) of Invasive Isolates with resistance to carbapenems, by country, EU/EEA countries, 2017



Εικόνα 24. *A.baumannii*. Τα ποσοστά των απομονωθέντων παθογόνων με ανοχή στις καρβαπενέμες ανα χώρα για τις χώρες της EU/ΕΕΑ για το 2017(180).

Acinetobacter spp. Percentage (%) of Invasive Isolates with combined resistance to fluoroquinolones, aminoglycosides and carbapenems, by country, EU/EEA countries, 2017



Εικόνα 25. *A.baumannii*. Τα ποσοστά των απομονωθέντων παθογόνων με συνδυασμένη ανοχή στις φθοριοκινολόνες, τις αμινογλυκοσίδες και τις καρβαπενέμες, ανα χώρα, για τις χώρες της EU/ΕΕΑ για το 2017(180).

4.5. ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΓΙΑ ΑΠΟΙΚΙΣΜΟ ΚΑΙ ΛΟΙΜΩΞΗ ΑΠΟ *KPC-K. pneumoniae*

Στους ενήλικες οι παράγοντες που έχουν αναγνωρισθεί για λοιμώξεις από *KPC K.pneumoniae* περιλαμβάνουν κυρίως: ασθενείς βαριά πάσχοντες, με συννοσηρότητες, παρατεταμένες νοσηλείες, πολλαπλές επεμβατικές νοσοκομειακές συσκευές, σε μηχανικό αερισμό και πολλαπλή χρήση αντιβιοτικών(181-184).Σημαντικό κίνδυνο για τον αποικισμό από CRE δείχνει η παρατεταμένη νοσηλεία σε νοσοκομεία ή κέντρα μακράς παραμονής (long-term acute care hospitals LTACHs), συνδεόμενη εν μέρει με διασπορά στο χρόνο της μεταφοράς των ασθενών(186). Μελέτη case-control σε ξενώνες μακράς παραμονής έχει αποδείξει ότι ανεξάρτητοι παράγοντες συνδεόμενοι με αποικισμό από CRE και λοιμώξεις σε μονάδες υγείας είναι η μεταμόσχευση οργάνων και βλαστοκυττάρων, μηχανική υποστήριξη αναπνοής, φορεία, και η έκθεση τις τελευταίες 30 μέρες σε καρβαπενέμες, βανκομικίνη και μετρονιδαζόλη(186).

Επιδημικές εκρήξεις από στελέχη που παράγουν KPC

Επιδημικές εκρήξεις-outbreaks που περιλαμβάνουν οργανισμούς που παράγουν KPC έχουν περιγραφεί κυρίως σε μονάδες παροχής υγείας. (182) Οι παράγοντες κινδύνου για την απόκτηση οργανισμών που παράγουν KPC δεν είναι συγκεκριμένοι αλλά περιλαμβάνουν :

- Έκθεση σε μονάδες βραχείας νοσηλείας ή εγκαταστάσεις μακροχρόνιας παροχής υγείας
- Πολλαπλές συννοσηρότητες
- Προηγούμενη χρήση αντιβιοτικών
- Αυξημένη πίεση αποικισμού σε συνθήκες ενδημικότητας

- Παρατεταμένη χρήση κεντρικών φλεβικών καθετήρων (181-184).

Η μεταφορά των ασθενών μεταξύ νοσοκομείων παροχής μακροχρόνιας εντατικής θεραπείας με υψηλά επίπεδα ΚΡΚ και άλλες εγκαταστάσεις παροχής υγείας έχει αναγνωριστεί ως ένας σημαντικός μηχανισμός μετάδοσης από νοσοκομείο σε νοσοκομείο(185). Οι Lübbert et al έδειξαν ότι μετά από μια επιδημιολογική έκρηξη από οργανισμούς που παράγουν ΚΡΚ , περίπου τα 2/3 από τους 84 αποικισμένους ασθενείς της μελέτης αποστειρώθηκαν αυτόματα και είχαν αρνητικές PCR για ΚΡΚ μετά από επαναλαμβανόμενες εξετάσεις μετά από 6 μήνες, αλλά σε μερικούς ασθενείς ο αποικισμός διατηρήθηκε πάνω από 3 χρόνια. Αυτό δυσχεραίνει σημαντικά την παρακολούθηση του αποικισμού αυτών των περιστατικών και την εφαρμογή μέτρων απομόνωσης όταν αυτοί οι ασθενείς δέχονται υπηρεσίες παροχής υγείας(186). Τελικώς, η περιβαλλοντική μόλυνση πιστεύεται πώς είναι ένας σημαντικός μηχανισμός μετάδοσης των οργανισμών που παράγουν ΚΡΚ. Οι Leitner et al. περιέγραψαν μια παρατεταμένη επιδημιολογική έκρηξη από *K. oxytoca* που διαθέτει *blaKPC* σε μία αιματολογική κλινική της Αυστρίας. Ακριβώς ίδιοι ST4 κλώνοι της *blaKPC-2* απομονώθηκαν από τους νιπτήρες των δωματίων στα οποία νοσηλεύτηκαν αυτοί οι ασθενείς . Οι συγγραφείς υπέθεσαν ότι το νερό που χτύπαγε στην επιφάνεια του νιπτήρα μετέτρεπε σε εναιώρημα τους οργανισμούς με ΚΡΚ όταν οι ασθενείς χρησιμοποιούσαν τον νιπτήρα για την προσωπική υγιεινή τους. Ανανεωμένα μέτρα ασφαλείας για την ενίσχυση της υγιεινής των χεριών και του καθορισμού του περιβάλλοντος (συμπεριλαμβανομένων των νιπτήρων και του εξοπλισμού) τελικά έθεσαν υπό έλεγχο την επιδημία(187). Η χρήση συνδυαστικών παρεμβάσεων που περιλαμβάνει: το μπάνιο με 2% χλωρεξιδίνη, μέτρα ασφαλείας για την επαφή, ενισχυμένο

καθαρισμό του περιβάλλοντος, καλλιέργειες για επιτήρηση, επιτήρηση σειριακού σημειακού επιπολασμού και εκπαίδευση του προσωπικού. Όλα τα ανωτέρω έχουν αναφερθεί ότι μετριάζουν την μετάδοση μεταξύ ασθενών(187,188,189).

5.ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΑΚΕΣ ΛΟΙΜΩΞΕΙΣ

5.1. Λοιμώξεις από πολυανθεκτικά σε μονάδες παροχές υγείας (health care settings) και φορτίο σε θνητότητα/ανικανότητα

Υπολογίζεται ότι 5-10% των νοσηλευόμενων ασθενών θα αναπτύξει τουλάχιστον μια νοσοκομειακή λοίμωξη, ενώ η παράταση νοσηλείας υπολογίζεται στις 10 μέρες. Όταν συζητάμε για ενδοноσοκομειακές λοιμώξεις, ως αίτιο ευθύνονται νοσοκομειακά παθογόνα και πολυανθεκτικά στη πλειονότητα τους. Η επίπτωση των λοιμώξεων από πολυανθεκτικά παθογόνα είναι σαφώς υψηλότερη σε μονάδες παροχής υγείας (ή σε χώρους παροχής υπηρεσιών υγείας), όπως τα νοσοκομεία, επειδή αυτά θεωρούνται περιβάλλον αυξημένου κινδύνου για διασπορά των λοιμώξεων του κάθε είδους. Στη ΜΕΘ, ο κίνδυνος διασποράς νοσοκομειακών λοιμώξεων κυμαίνεται από 7-10%, ως 1 στους 3 ασθενείς σύμφωνα με άλλες εκτιμήσεις. (45) Η επίπτωση των νοσοκομειακών λοιμώξεων είναι πολύ μεγαλύτερη σε χώρες χαμηλού και μεσαίου εισοδήματος όπου οι εγκαταστάσεις παροχών υγείας αντιμετωπίζουν σοβαρούς περιορισμούς, μερικές φορές τόσο βασικούς όπως η πρόσβαση σε τρεχούμενο νερό για καθαριότητα και πλύσιμο χεριών. Όπως οι λοιμώξεις σε παροχές υγείας ανάλογα και οι λοιμώξεις κοινότητας σταδιακά προωθούν την μικροβιακή αντοχή άλλα και ως εκ τούτου συσχετίζονται με την δυσμενέστερη έκβαση ασθενών καθώς και με το υψηλότερο κόστος.

Οι νοσοκομειακές λοιμώξεις είναι δαπανηρές για το σύστημα υγείας και συνοδεύονται από χειρότερη έκβαση. Ενδεικτικά, αξίζει να αναφερθεί ότι μια συνήθης νοσοκομειακή λοίμωξη, όπως MRSA λοίμωξη έχει ποσοστό θανάτου πάνω από το διπλάσιο σε σύγκριση με ένα εύκολο θεραπευόμενο παθογόνο όπως ο MSSA και κοστίζει επιπλέον διπλάσια στα νοσοκομεία(190). Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει η πολύ μεγάλη αύξηση που παρατηρείται τα τελευταία χρόνια στη Βρετανία, περίοδο κατά την οποία το σύστημα περίθαλψης της χώρας αυτής εμφανίζει πολλά προβλήματα και ανεπάρκειες. Ενδεχομένως και στη χώρα μας, τα μεγάλα ποσοστά των νοσοκομειακών λοιμώξεων που καταγράφονται δυνατόν να συσχετιστούν με τις γνωστές ελλείψεις σε νοσηλευτικό προσωπικό(Εικόνα 29).

Ιδιαίτερη βαρύτητα έχει μια πρόσφατη δημοσίευση (3) ο στόχος της οποίας ήταν η εκτίμηση της επιβάρυνσης της δημόσιας υγείας στην ΕU και ΕΕΑ για το 2015 ένεκα των λοιμώξεων από επιλεγμένα πολυανθεκτικά παθογόνα. Η μελέτη βασίστηκε σε μια ειδική ανά κράτος αξιολόγηση των διαθέσιμων δεδομένων που οδήγησαν σε προσδιορισμό της αποδοτέας κλινικής έκβασης (θάνατοι, διάρκεια νοσηλείας , κίνδυνος της ανάπτυξης αναπηρίας και διάρκειας αυτής). Υπολογίστηκε η βαρύτητα ως ο αριθμός των περιστατικών από όλους τους τύπους λοιμώξεων από πολυανθεκτικά παθογόνα , ως αριθμός των θανάτων αποδιδόμενων σε αυτές τις λοιμώξεις και για πρώτη φορά ως αριθμός των προσαρμοσμένων στην αναπηρία ετών ζωής.

Το εύρημα της μελέτης του Cassini για 170 DALYs από πολυανθεκτικά ανά 100 000 πληθυσμό είναι παρόμοιο με αυτό της συνδυασμένης επιβάρυνσης των τριών κύριων λοιμογόνων νοσημάτων (γρίπη, φυματίωση και HIV) το οποίο ήταν 183 DALYs ανά πληθυσμό 100000(191). Οι συγγραφείς εκτιμήσαν ότι το 75% της

συνολικής επιβάρυνσης των λοιμώξεων από ανθεκτικά σε αντιβιοτικά βακτήρια στις χώρες της ΕU και ΕΕΑ (π.χ. 127 DALYs ανά 100000 πληθυσμού) ήταν συνδεδεμένες με τις μονάδες παροχής υπηρεσιών υγείας. Η εμφάνιση και η ταχεία αύξηση των λοιμώξεων από ανθεκτική σε καρβαπενέμη *K. pneumoniae* στην ΕU και ΕΕΑ κατά τη διάρκεια αυτής της περιόδου καταγραφής, ευθύνεται για το διπλασιασμό της επιβάρυνσης σε DALY μεταξύ του 2007 και του 2015. Η Ιταλία και η Ελλάδα έχουν την μεγαλύτερη επιβάρυνση από λοιμώξεις από πολυανθεκτικά παθογόνα αντιπροσωπεύοντας το 21,3% (171 899 από 874 541) του συνολικού φορτίου στην ΕU και ΕΕΑ των συνολικών DALYs ανά 100.000 πληθυσμού και 36,2% (319 019 από 874 541) των DALYs της ΕU και ΕΕΑ ανά 100 000 πληθυσμό εξαιτίας παθογόνων ανθεκτικών σε καρβαπενέμη και κολιστίνη. Είναι θλιβερά αξιοσημείωτο ότι περίπου το ένα τρίτο των θανάτων εξαιτίας λοιμώξεων από πολυανθεκτικά παθογόνα στην ΕU και ΕΕΑ συμβαίνουν στην Ιταλία και την Ελλάδα (3).

Το 2013, το CDC δημοσίευσε τις πρώτες εκτιμήσεις της επιβάρυνσης των λοιμώξεων από πολυανθεκτικά παθογόνα στις ΗΠΑ, βασισμένες σε δεδομένα εθνικής επιτήρησης από το 2011(192). Αυτή η μελέτη εκτίμησε μια κατά 2,6 φορές μεγαλύτερη επιβάρυνση των λοιμώξεων από πολυανθεκτικά (131 περιστατικά για 100000 πληθυσμό), παρότι η αποδιδόμενη θνητότητα ήταν 1,22 φορές μεγαλύτερη στην μελέτη του Cassini et al(3). Η διαφορά αυτή μεταξύ Ευρωπαϊκών και Αμερικανικών δεδομένων πιθανότατα οφείλεται σε διαφορετική μεθοδολογία υπολογισμού της αποδοτέας θνητότητας.

5.2. Ορισμοί ενδονοσοκομειακών λοιμώξεων

Νοσοκομειακή λοίμωξη: ορίζεται κάθε λοίμωξη που αναπτύσσεται μετά από 48 ώρες παραμονής του ασθενούς στο νοσοκομείο και η οποία δεν ήταν παρούσα ή δεν ήταν σε στάδιο επώασης κατά την εισαγωγή του ασθενούς στο νοσοκομείο.

Ως εξαίρεση σε αυτό τον κανόνα νοσοκομειακή λοίμωξη χαρακτηρίζεται πριν τη συμπλήρωση των 48 ωρών αυτή που εμφανίζεται

- μετά από ιατρικούς χειρισμούς (καθετηριασμό ουροδόχου κύστης, τοποθέτηση κεντρικής φλεβικής γραμμής, αιμοκάθαρση, κυστεοσκόπηση κλπ)
- σε ασθενή με πρόσφατη νοσηλεία σε άλλο νοσοκομείο, ή ασθενή που μεταφέρθηκε απευθείας από άλλο νοσοκομείο
- άτομο που διαβιεί σε δομή παροχής υγείας

Επιδημικές νοσοκομειακές λοιμώξεις Εμφανίζονται κατά τη διάρκεια εξάρσεων και ορίζονται ως ασυνήθιστη αύξηση πάνω από τη βασική συχνότητα μίας λοίμωξης ή ενός λοιμογόνου μικροοργανισμού.

Ενδημικές νοσοκομειακές λοιμώξεις ορίζονται οι λοιμώξεις που εμφανίζονται πιο συχνά από «σποραδικά», έχουν μετρήσιμη συχνότητα και εμφανίζονται σε συγκεκριμένη γεωγραφική ή τοπογραφική περιοχή και χρονική περίοδο. Χαρακτηρίζονται από συγκεκριμένο συνήθως μικροοργανισμό και συγκεκριμένο πρότυπο αντοχής .

Επίσης Νοσοκομειακές λοιμώξεις θεωρούνται επίσης οι λοιμώξεις που εκδηλώνονται έως και 5 μέρες μετά την έξοδο του ασθενούς από παθολογικό τμήμα, έως και 30 μέρες μετά από χειρουργική επέμβαση καθώς και από 1 έτος έως και 2 έτη για τις επεμβάσεις τοποθέτησης ξένου σώματος (πχ τεχνητή βαλβίδα καρδιάς, ορθοπαιδική πρόθεση) . Τελευταία ο **καταγραφικός ορισμός**

μετά από χειρουργική επέμβαση τοποθετείται στις 90 ημέρες ακόμη και σε επεμβάσεις τοποθέτησης ξένων σωμάτων(193-195).

Οι νοσοκομειακές λοιμώξεις ταξινομούνται επίσης ως :

-Εξωγενής λοίμωξη: όταν ο λοιμογόνος μικροοργανισμός είναι αποτέλεσμα μετάδοσης από πρόσωπο που βρίσκεται στο νοσοκομείο (cross infection).

-Ενδογενής λοίμωξη (μεγαλύτερης συχνότητας): Η λοίμωξη είναι αποτέλεσμα αποικισμού της χλωρίδας του ασθενή από νοσοκομειακά παθογόνα.

-Περιβαλλοντική λοίμωξη : η λοίμωξη είναι αποτέλεσμα μετάδοσης παθογόνων μικροοργανισμών από αντικείμενα του περιβάλλοντος που έχουν μολυνθεί από ανθρώπινη πηγή.

Τρόποι μετάδοσης :

Με μικρά σταγονίδια (airborne): Τα μικρά σταγονίδια παραμένουν στον αέρα επί μακρόν και διανύουν μεγάλες αποστάσεις (όπως π.χ. ο ασπέργιλλος, το μυκοβακτηρίδιο της φυματίωσης, μετάδοση μικροβίων από εξίδρωμα που σχηματίζει αερόλυμα κατά το καθαρισμό ενός τραύματος).

Με μολυσμένα μέσα: έμμεση μετάδοση διαμέσου άψυχου αγωγού, π.χ. μολυσμένο φαγητό.

Διαμέσου επαφής : άμεση (ενεργητική επαφή) πηγής δέκτη, έμμεση (χέρια προσωπικού).

Άμεση μετάδοση με σταγονίδια (droplets): βήχας πτάρνισμα

Τα σταγονίδια καλύπτουν περιορισμένη έκταση και πέφτουν ταχέως στο έδαφος(πχ ιλαρά μηνιγγιτιδόκοκκος).

Ενδογενής λοίμωξη

-Το παχύ εντερο του ανθρώπου περιέχει 10^{12} βακτήρια ανά gr περιεχομένου και

> 100 είδη. Αυτά αναστέλλουν την ανάπτυξη δυνητικά παθογόνων μικροοργανισμών.

Αυτή η γραμμή άμυνας διαταράσσεται κάτω από συνθήκες όπως η έκθεση σε νοσοκομειακά παθογόνα (μετάδοση από τα χέρια του προσωπικού), η μείωση της γαστρικής οξύτητας (χρήση αναστολέων αντλίας πρωτονίων), η μεταβολή στη χλωρίδα του εντέρου (πίεση επιλογής από αντιβιοτικά), η μόλυνση των κοπράνων(μικρόβια από το πεπτικό του ασθενούς στο δέρμα του και στο περιβάλλον και από κει στα χέρια του προσωπικού) και η ανοσοκαταστολή.

5.3. Οι συχνότερες νοσοκομειακές λοιμώξεις-Ευρωπαϊκά δεδομένα

Οι πιο συχνοί τύποι νοσοκομειακών λοιμώξεων είναι ουρολοιμώξεις, πνευμονίες, χειρουργικές λοιμώξεις, μικροβιαίμιες και λοιμώξεις γαστρεντερικού. Το Ευρωπαϊκό Κέντρο Ελέγχου και Πρόληψης Νοσημάτων (ECDC) έχει δεσμευθεί να υποστηρίξει τα κράτη μέλη στις προσπάθειες τους να ιδρύσουν εθνικά δίκτυα επιτήρησης των νοσοκομειακών λοιμώξεων ιδιαίτερα παρέχοντας τεχνική υποστήριξη συμπεριλαμβανομένων κατά παραγγελία επισκέψεων στα κράτη και οργανώνοντας εκπαιδευτικά προγράμματα για την επιτήρηση των νοσοκομειακών λοιμώξεων. Στα πλαίσια της ομοιογενούς και συγκρίσιμης καταγραφής των Νοσοκομειακών Λοιμώξεων στην ΕΕ, διενεργήθηκε υπό την αιγίδα του σημειακός επιπολασμός των ασθενών με τουλάχιστον μια νοσοκομειακή λοίμωξη το έτος. (9) Το μέσο καταγραφικό δείγμα ήταν 6% (κρατικό εύρος 2,3%-10,8%). Όταν έγινε αναγωγή στον μέσο όρο των ημερήσιων αριθμών κρεβατιών ανά κράτος, εκτιμώμενο από το αντίστοιχο συμπληρωμένο εθνικό ερωτηματολόγιο, ο επιπολασμός νοσοκομειακής λοίμωξης εκτιμήθηκε στο 5,7% (95% απόκλιση εμπιστοσύνης 4.5-7.4%). Ο αριθμός των ασθενών με μια ΗΑΙ σε κάθε μέρα

νοσηλείας σε νοσοκομεία οξείας περίθαλψης στην Ευρώπη εκτιμήθηκε στις 81.089 (95 % CI 64 624-105895)(Εικόνες 26,27)(196).

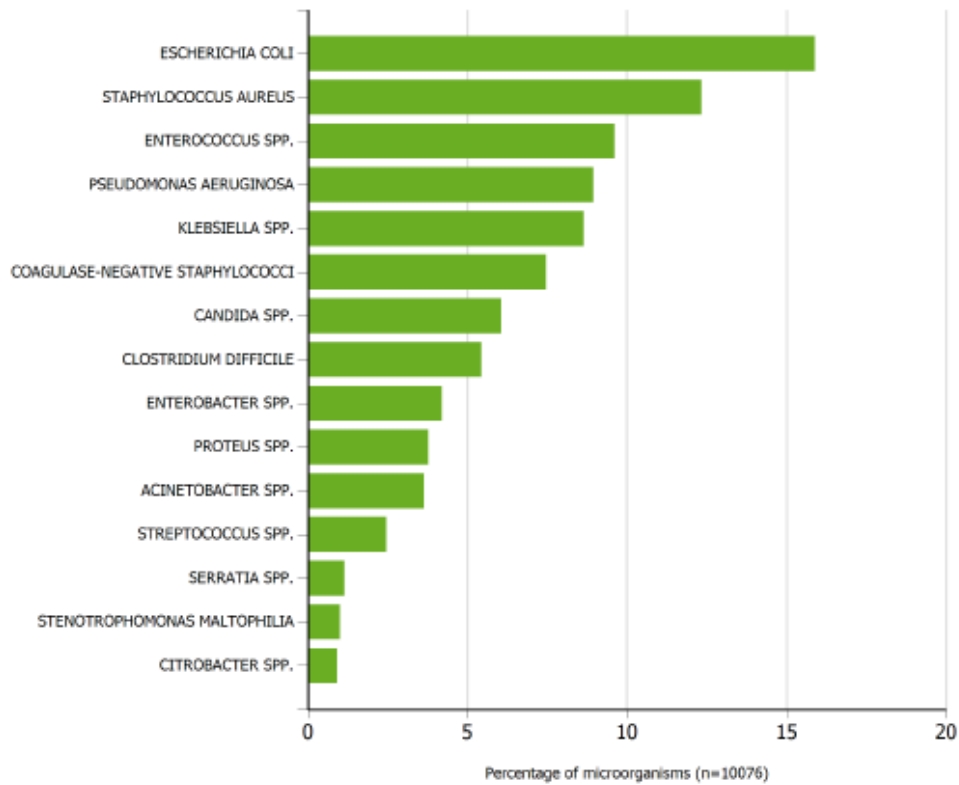
Από την αναφορά στο ECDC για τις HAIs σε ICUs (196),οι συχνότερες λοιμώξεις ήταν η πνευμονία , οι BSIs και οι UTIs. Η πνευμονία αναφέρθηκε στο 6,1% των ασθενών που νοσηλεύθηκαν περισσότερο από δύο ημέρες σε ΜΕΘ την περίοδο 2008-2012, αντιστοιχούσα όπως εκτιμάται συνολικά σε 157014 ασθενείς με τουλάχιστον μία πνευμονία που σχετίζεται με το μηχανικό αερισμό στην ΕU/ΕΕΑ κάθε χρόνο. Ο αριθμός των ασθενών που πεθαίνει κάθε χρόνο ως άμεση συνέπεια μίας πνευμονίας που αποκτήθηκε σε ΜΕΘ εκτιμάται στους 5495 αποδιδόμενη θνητότητα 3,5% (95% διάστημα εμπιστοσύνης 2,6-4,3%). Οι ασθενείς με πνευμονία που σχετίζεται με ΜΕΘ αποτιμήθηκε ότι νοσηλεύθηκαν 14 ημέρες περισσότερο κατά μέσο όρο στις ΜΕΘ, που αντιστοιχούν περίπου σε 2,2 εκατ. ημέρες παράτασης της νοσηλείας στις ΜΕΘ σε νοσοκομεία οξείας περίθαλψης στην ΕU/ΕΕΑ κάθε χρόνο. Η επίπτωση των πνευμονιών που σχετίζονται με συσκευές ελαττώθηκε σημαντικά από 13,6 σε 10,2 επεισόδια πνευμονίας που σχετίζονται με διασωλήνωση ανά 1000 ημέρες διασωληνώσης το 2008 και 2012 αντίστοιχα, με την μεγαλύτερη μείωση να παρατηρείται στην Ισπανία, όπου συνέπεσε με μία εκστρατεία πρόληψης. Παρατηρήθηκε σημαντική αύξηση στο ποσοστό απομόνωσης των *Enterobacteriaceae* και ιδιαίτερα των ειδών *Klebsiella* και *E. coli*. Τα δεδομένα του ECDC περιγράφουν σημαντική μείωση της πνευμονίας συνδεδεμένη με τον αναπνευστήρα (device-associated pneumonia) από 13.6 σε 10.2 επεισόδια για 1000 μέρες σε ΜΥΑ υποστήριξη στις 2008 και 2012 αντίστοιχα, με την σημαντικότερη μείωση στην Ισπανία που συνοδεύτηκε με προληπτική εκστρατεία. Όμως, παρατηρήθηκε σημαντική αύξηση στο ποσοστό των παθογόνων που απομονώθηκαν στην πνευμονία που

εκδηλώνεται στη ΜΕΘ όπως Εντεροβακτηριοειδή και συγκεκριμένα είδη *Klebsiella* και *E.Coli*.

Οι διαφοροποιήσεις στις πρακτικές διάγνωσης της πνευμονίας στις ΜΕΘ επηρέασαν την συγκριση εμφάνισης περιστατικών με πνευμονία ανάμεσα στα κράτη και υπογράμμισαν την ανάγκη για περαιτέρω τυποποίηση των μεθόδων, της εκπαίδευσης και της εγκυρότητας.

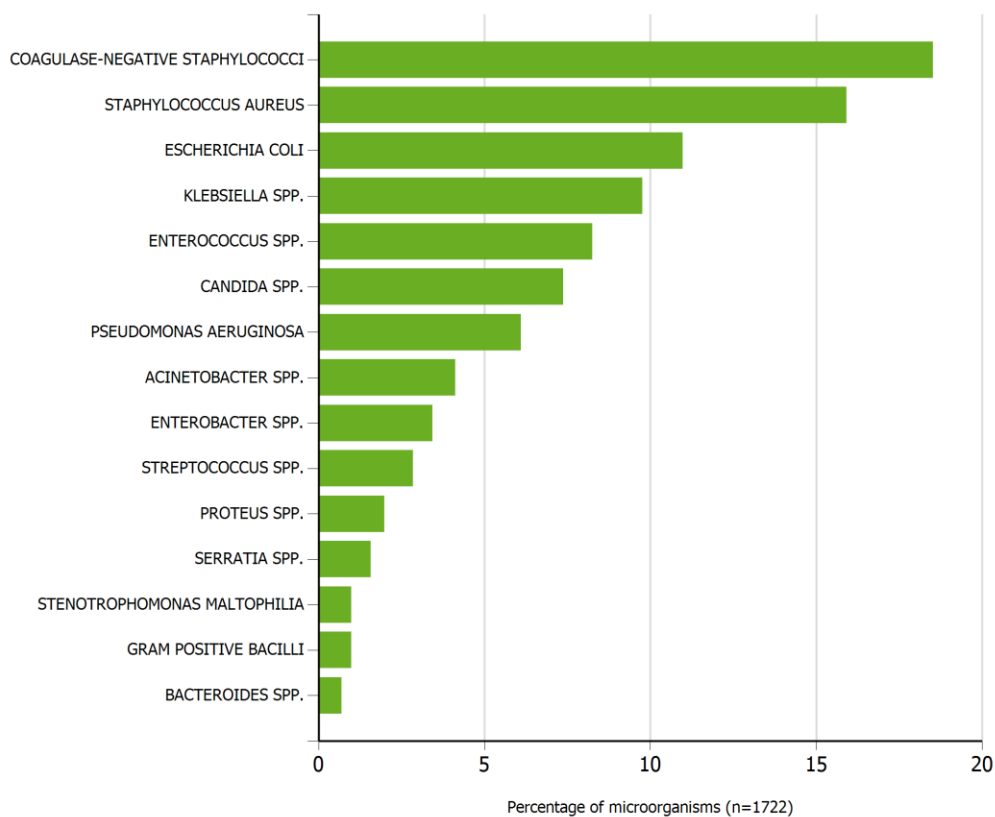
Οι μικροβιαιμίες αναφέρθηκαν στο 3,5% των ασθενών που παρέμειναν περισσότερο από δύο ημέρες σε ΜΕΘ την περίοδο 2008-2012, που αντιστοιχούν στο εκτιμώμενο σύνολο των 90090 ασθενών με τουλάχιστον μία μικροβιαιμία που σχετίζεται με τις υπηρεσίες παροχής υγείας στις ΜΕΘ της ΕU/ΕΕΑ κάθε χρόνο. Η θνητότητα που αποδόθηκε σε μικροβιαιμίες στις ΜΕΘ εκτιμάται στο 5,0% (95% διάστημα εμπιστοσύνης 3,9-6,2%), και η παράταση νοσηλείας που αποδόθηκε στις ΜΕΘ υπολογίζεται στις 14 ημέρες, με 4505 θανάτους ως την άμεση επίδραση της λοίμωξης και 1,26 εκατ. ημέρες παράτασης της νοσηλείας στα νοσοκομεία οξείας περίθαλψης στην ΕU/ΕΕΑ κάθε χρόνο. Τα περιστατικά πρωτοπαθούς μικροβιαιμίας μειώθηκαν σημαντικά από 2,7 σε 2,2 επεισόδια πρωτοπαθών μικροβιαιμιών ανά 1000 ημέρες νοσηλείας (ασθενείς-ημέρες) το 2008 και το 2012 αντίστοιχα, με τις μεγαλύτερες μειώσεις να συμβαίνουν στην Μάλτα, στην Ισπανία και στο Ηνωμένο Βασίλειο(Η.Β)–Σκωτία. Ο συνολικός αριθμός μικροβιαιμιών λόγω συσκευών ελαττώθηκε από 3,6 επεισόδια μικροβιαιμίας που σχετίζονται με κεντρικούς φλεβικούς καθετήρες ανά 1000 κεντρικές γραμμές-ημέρες στο 2008 σε 3,0 το 2012. Η εμφάνιση των δευτεροπαθών μικροβιαιμιών παρέμεινε σταθερή κατά την διάρκεια της ίδιας περιόδου. Παρατηρήθηκε σημαντική μείωση στο ποσοστό απομόνωσης gram θετικών βακτηρίων και σημαντική αύξηση στο ποσοστό απομόνωσης της *Klebsiella pneumoniae*.

Οι λοιμώξεις του ουροποιητικού αναφέρθηκαν στο 3,2% των ασθενών που παρέμειναν περισσότερο από δύο ημέρες στις ΜΕΘ την περίοδο 2008-2012, αντιστοιχώντας συνολικά σε 82368 ασθενείς περίπου με τουλάχιστον μία ουρολοίμωξη που σχετίζεται με τις υπηρεσίες παροχής υγείας στην ΕU/ΕΕΑ κάθε χρόνο. Οι ασθενείς με ουρολοιμώξεις δεν είχαν υψηλότερη θνητότητα σε μία αντιστοιχισμένη μελέτη κοορτής αλλά εκτιμήθηκε ότι 1,06 εκατ. ημέρες παράτασης νοσηλείας συμβαίνουν κάθε χρόνο στην ΕU/ΕΕΑ ως συνέπεια των ουρολοιμώξεων που εμφανίζονται στις ΜΕΘ. Η επιπτώση των ουρολοιμώξεων ελαττώθηκε σημαντικά από 4,1 σε 3,4 επεισόδια ανά 100 ασθενείς-ημέρες το 2008 και 2012 αντίστοιχα, με τις μεγαλύτερες μειώσεις να σημειώνονται στην Γαλλία. Οι ουρολοιμώξεις που σχετίζονται με καθετήρες περιορίστηκαν από 4,9 ανά 1000 ουροκαθετηρο-ημέρες το 2008 σε 4,1 ανά 1000 ουροκαθετηρο-ημέρες το 2012. Η κατανομή των μικροοργανισμών που απομονώθηκαν στις ουρολοιμώξεις που σχετίζονται με την ΜΕΘ παρέμεινε σταθερή το διάστημα 2008-2012(196).



Data from the ECDC point prevalence survey of healthcare-associated infections and antimicrobial use in acute care hospitals (ECDC PPS) in the period 2011-2012 as reported to TESSy as of 2013-02-06 14:06:48.

Εικόνα 26. Τα συχνότερα απομονωθέντα παθογόνα σε HAIs (όλων τύπων HAIs) σε νοσοκομεία οξείας περίθαλψης στην περιοχή ΕΥ/ΕΕΑ (n=10076 παθογόνα)(196).



Εικόνα 27. Τα συχνότερα απομονωθέντα παθογόνα σε HAIs (BSIs) σε νοσοκομεία οξείας περίθαλψης στην περίοδο 2011-2012 όπως ανακοινώθηκαν από TESSy στις 2013/02/06.(196)

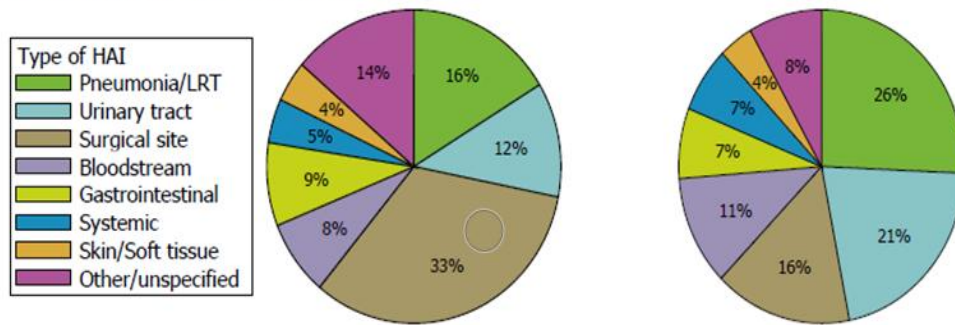
Η συχνότητα των HAI ήταν υψηλότερη μεταξύ ασθενών που εισήχθησαν σε ΜΕΘ όπου 19.5% των ασθενών είχαν τουλάχιστον μια HAI συγκρινόμενες με 5.2 % κατά μέσο όρο για όλες τις άλλες ειδικότητες από κοινού(Εικόνα 28). Το συχνότερο είδος λοίμωξης HAI στην ΜΕΘ ήταν οι λοιμώξεις αναπνευστικού και οι μικροβιαίμιες. Οι λοιμώξεις του ουροποιητικού ήταν οι επικρατέστερες λοιμώξεις σε γηριατρικές κλινικές ενώ οι χειρουργικές λοιμώξεις ήταν συχνότερες σε χειρουργικές, μαιευτικές και γυναικολογικές κλινικές. Μεταξύ ασθενών παιδιατρικών κλινικών η κλινική σήψη παραμένει ένα σημαντικό αίτιο

λοιμώξεως των ΗΑΙ. Οι συχνότερα απομονωθέντες μικροοργανισμοί στις ΗΑΙ ήταν με φθίνουσα συχνότητα *E. coli* (15.9%), *S. aureus* (9.6%), *Enterococcus Spp* (9.6%), *P.aeruginosa* (8.9%), *Kl.spp*(8.7%), *Coagulase negative staphylococci* (7.5%), *Candida spp*(6.1%), *Cl.difficile*(5.4%), *Enterobacter spp* (4.2%), *Proteus spp*.(3.8%) και *A.baumannii* (3.6%) Οι επικρατέστεροι παθογόνοι σε χειρουργικές λοιμώξεις και μικροβιαίμιες ήταν οι gram-θετικοί κόκκοι, τα εντεροβακτηριοειδή σε λοιμώξεις του ουροποιητικού και τα gram-αρνητικά παθογόνα ή βακτήρια (κυρίως η *P.aeruginosa* και το *A.baumannii*) σε λοιμώξεις του αναπνευστικού συστήματος και τα αναερόβια κυρίως το *C.difficile* το συχνότερο παθογόνο σε λοιμώξεις του πεπτικού συστήματος. Δεδομένα βασισμένα σε επιλεγμένα τεστ μικροβιακής ευαισθησίας ήταν διαθέσιμα την ημέρα της έρευνας για τα 85% των μικροοργανισμών που αναφέρθηκαν στις ΗΑΙς. Βασισμένα στα αποτελέσματα των τεστ ευαισθησίας 41.2% των *S.aureus* ήταν ανθεκτικά στη μεθικιλίνη (methicilin resistant), 10.2% των απομονωθέντων παθογόνων.

Η επίπτωση των απομονωθέντων Εντεροβακτηριοειδών ανθεκτικών στις κεφαλοσπορίνες τρίτης γενεάς ήταν η χαμηλότερη στη Νορβηγία (7.7%, ένα από τα 13 δείγματα) και πάνω από 40% στις οκτώ από τις 29 χώρες. Το μεγαλύτερο ποσοστό των μη ευαίσθητων σε τρίτης γενεάς κεφαλοσπορινών παρατηρήθηκε στην Ελλάδα (63.9% από τα 183 δείγματα) και στη Λετονία (71.4% των 14 δειγμάτων)(Εικόνα 29).

Στα 10 από τα 28 κράτη τα δείγματα Εντεροβακτηριοειδών που ανακοινώθηκαν δεν ήταν ανθεκτικά σε καρβαπενέμες. Μόνο σε τρία κράτη ανακοινώθηκαν δείγματα Εντεροβακτηριοειδών ανθεκτικά σε καρβαπενέμες με τα υψηλότερα ποσοστά σε δείγματα στην Ελλάδα έως 39,9% (Εικόνα 30).

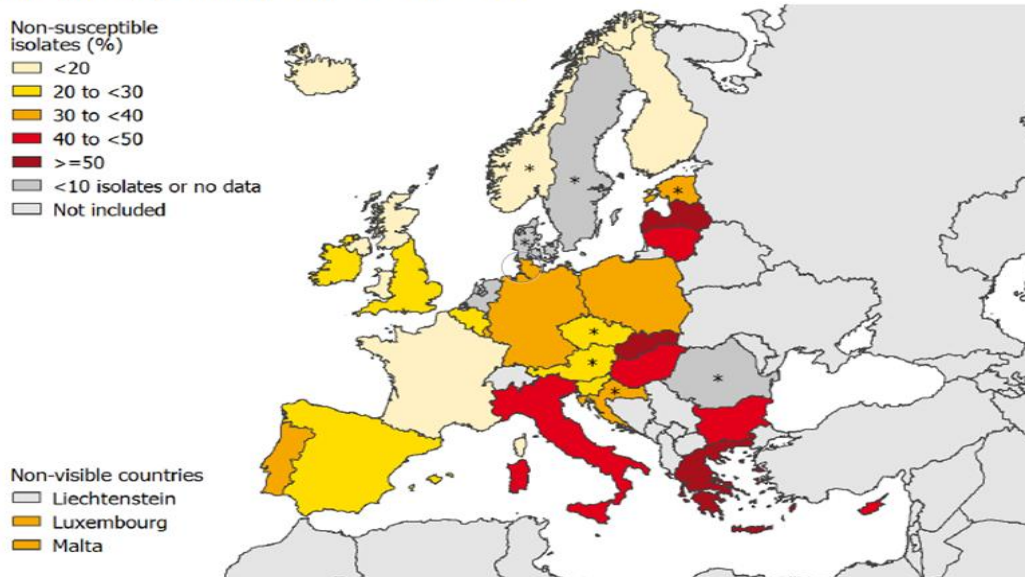
Distribution of HAI types by presence of HAI on admission, HAI present on admission (left)
HAI onset during hospitalisation (right)



LRT: Lower respiratory tract

Εικόνα 28. Η συχνότητα των HAIs στις ΜΕΘ(196)

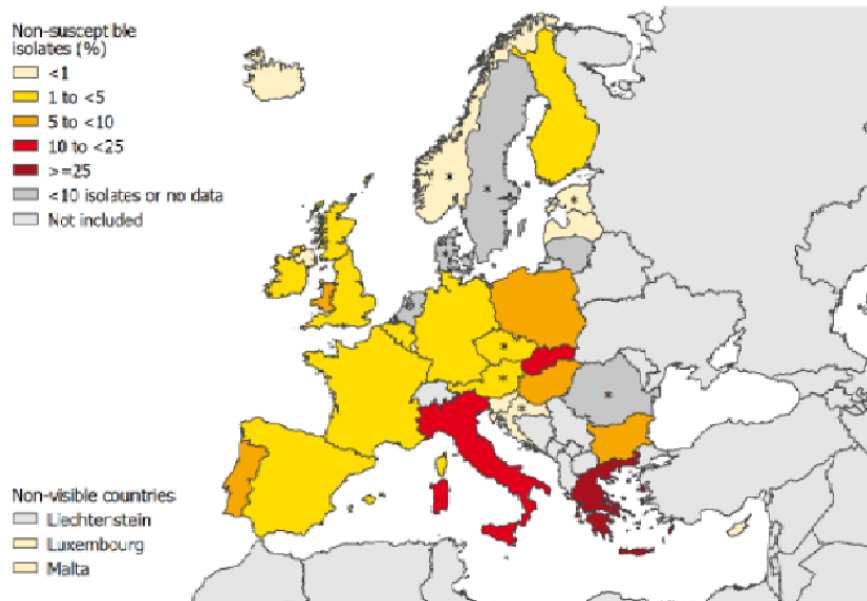
Percentage of Enterobacteriaceae isolates from HAIs non-susceptible to third-generation cephalosporins, by country, ECDC PPS 2011–2012



*PPS data representativeness was poor in Austria, Croatia, Czech Republic, Estonia, Norway and Romania and very poor in Denmark and Sweden. Countries with <10 isolates with known antimicrobial susceptibility results not shown. The Netherlands: only non-susceptible isolates reported; for other isolates it is unknown whether the isolates were sensitive or whether the result was not available (24 out of 142 Enterobacteriaceae isolates were non-susceptible to third-generation cephalosporins).

Εικόνα 29 .Ποσοστά των Εντεροβακτηριοειδών παθογόνων που απομονώθηκαν σε HAIs ανθεκτικά σε κεφαλοσπορίνες 3^{ης} γενιάς ανα χώρα ECDC PPS 2011-2012(196).

Figure 30. Percentage of Enterobacteriaceae isolates from HAIs non-susceptible to carbapenems, by country (n=2787 isolates), ECDC PPS 2011–2012



Εικόνα 30. Ποσοστά των απομονωθέντων Εντεροβακτηριοειδών από HAIs ανθεκτικά σε καρβαπενέμες, ανά χώρα, όπως αναφέρθηκε ECDC PPS 2011-2012(196).

6. ΑΡΧΕΣ ΚΑΙ ΕΦΑΡΜΟΓΗ ΤΗΣ ΕΠΟΠΤΕΙΑΣ ΤΗΣ ΧΡΗΣΗΣ ΑΝΤΙΒΙΟΤΙΚΩΝ

6.1. Ορισμός της εποπτείας της χρήσης αντιβιοτικών

Η εποπτεία των αντιβιοτικών(antibiotic stewardship) έχει οριστεί πρόσφατα ως «συντονισμένες παρεμβάσεις σχεδιασμένες για να βελτιώσουν και να υπολογίσουν την κατάλληλη χρήση των αντιμικροβιακών, προάγοντας την επιλογή των βέλτιστων αντιμικροβιακών σχημάτων, δόσης, διάρκειας της θεραπείας και οδού χορήγησης.»

Οι πρώτες προσπάθειες ήταν επικεντρωμένες στην οικονομική εποπτεία της συνταγογράφησης των πιο ακριβών αντιβιοτικών, γεγονός που επηρέαζε αρνητικά την ανταπόκριση των θεράποντων ιατρών στις στρατηγικές που αφορούσαν τον όρο «εποπτεία των αντιβιοτικών»(197). Αυτός ο αναθεωρημένος ορισμός της αντιμικροβιακής εποπτείας προέκυψε από σοβαρές ανησυχίες σχετικά με την αυξανόμενη αντοχή στα αντιβιοτικά, μερικώς εξαιτίας την υπέρμετρης και λανθασμένης χρήσης αυτών των φαρμάκων(42,198,199). Οι οικονομικές ανησυχίες τώρα έχουν έρθει σε δεύτερη μοίρα, ενώ κυριότερος πλέον φόβος είναι ότι τα πανανθεκτικά βακτήρια και οι επιπλοκές των λοιμώξεων θα αντιστρέψουν τα χρόνια ζωής που αποκτήθηκαν από σύγχρονες ιατρικές παρεμβάσεις όπως η μεταμόσχευση οργάνων και μυελού των οστών(200,201).

Η ανησυχία για την αντιμικροβιακή αντοχή υπάρχει από το 1940 όταν ο Alexander Fleming επισήμανε ότι η ακατάλληλη χρήση του νέου αντιβιοτικού, της πενικιλίνης, μπορούσε να οδηγήσει σε μικροβιακή αντοχή (202). Η θεωρία του έγινε πραγματικότητα μέσα σε λίγα χρόνια, καθώς ανακαλύφθηκαν στελέχη βακτηρίων με β-λακταμάσες, που διασπούσαν την πενικιλίνη. Ο ανθεκτικός στην μεθικιλίνη *Staphylococcus aureus* (MRSA) ανακαλύφθηκε την επόμενη δεκαετία(203). Η ιμιπενέμη ήταν η πρώτη καρβαπενέμη που χρησιμοποιήθηκε στην

κλινική πράξη το 1985 και λιγότερο από μία δεκαετία μετά ανακαλύφθηκαν *Enterobacteriaceae* με καρβαπενεμάσες(204).

Αυτό το πρότυπο συνεχίστηκε με την κυκλοφορία κάθε νέας τάξης αντιβιοτικών, η οποία ακολουθείτο από την εμφάνιση στελεχών βακτηρίων με αντοχή. Η κρίση της αντιμικροβιακής αντοχής ξεκίνησε όταν για ποικίλους λόγους , η ανάπτυξη νέων αντιβιοτικών δεν μπορούσε να υπερκεράσει την εμφάνιση αντοχής σε άλλες τάξεις ή προηγούμενες γενιές αντιβιοτικών. Οι επιπτώσεις ενός αυξανόμενου πληθυσμού μικροοργανισμών ανθεκτικών στα αντιβιοτικά είναι συντριπτικές. Οι ασθενείς με ανθεκτικές λοιμώξεις έχουν διπλάσια θνητότητα και οικονομικό φορτίο σε σχέση με τους ασθενείς με ευαίσθητες λοιμώξεις(205). Οι κλινικοί ιατροί συχνά δεν έχουν τις απαραίτητες πληροφορίες για την αντιμετώπιση αυτών των λοιμώξεων και γι' αυτό το 30% με 60% των αντιβιοτικών που συνταγογραφούνται στην ΜΕΘ δυνατόν να είναι ακατάλληλα (είτε ευρύτερου ή στενότερου φάσματος)(206). Η χρήση μεγάλης ποσότητας ευρέος φάσματος αντιβιοτικών έχει τις δικές της επιπτώσεις, με πιο σημαντική την ανάπτυξη αντοχής στο συγκεκριμένο αντιβιοτικό ή τάξη αντιβιοτικών. Ο όγκος των αντιβιοτικών που χρησιμοποιούνται, που μερικές φορές μετρείται σε τόνους κάθε χρόνο, συνιστά την πιο σταθερή κινητήριο δύναμη για την ανάπτυξη της αντοχής. Άρα, η χρήση των αντιβιοτικών στα νοσοκομεία και τα πρότυπα συνταγογράφησης των ιατρών αποτελούν κρίσιμα σημεία παρέμβασης στις προσπάθειες της εποπτείας των αντιμικροβιακών

Η ακατάλληλη χρήση αντιβιοτικών σε νοσηλευόμενους και εξωνοσοκομειακούς ασθενείς οφείλεται σε ποικίλα αίτια. Καταρχάς, πολλοί ιατροί χρησιμοποιούν αντιβιοτικά σε κλινικές καταστάσεις στα οποία δεν ενδείκνυνται τα αντιβιοτικά, όπως η ασυμπτωματική βακτηριουρία σε ασθενείς με

ουροκαθετήρες(207,208). Ασθενείς με συμπτώματα λοίμωξης ανώτερου αναπνευστικού, ιδιαίτερα κατά τους χειμερινούς μήνες, συχνά λαμβάνουν αντιβιοτικά ακόμη και όταν δεν υπάρχουν ενδείξεις βακτηριακής λοίμωξης(209,210). Όταν οι κατευθυντήριες οδηγίες συνιστούν την αντιμικροβιακή θεραπεία , πολλοί ιατροί δεν συμμορφώνονται στην κατάλληλη διάρκεια και παρατείνουν την θεραπεία κατά κάποιες ημέρες(211,212). Η ακατάλληλη χρήση των αντιβιοτικών σχετίζεται με μια μυριάδα σημαντικών επιπτώσεων στις οποίες περιλαμβάνονται: λοίμωξη από *Clostridium difficile* , μεγαλύτερη διάρκεια νοσηλείας, υψηλότερα νοσοκομειακά κόστη, νεφροτοξικότητα και νοσοκομειακές λοιμώξεις .

Στις ΗΠΑ, κομβική ήταν η αναγνώριση του φορτίου της αντιμικροβιακής αντοχής και οι επιπλοκές που σχετίζονται με την ακατάλληλη χρήση αντιβιοτικών, που κορυφώθηκε το 2014 με την κυκλοφορία του προεδρικού διατάγματος 13676 από τον Πρόεδρο Obama σχετικά με την μάχη ενάντια των ανθεκτικών στα αντιβιοτικά βακτήρια (CARB)(213). Αντίστοιχες πρωτοβουλίες λήφθηκαν και στην Ευρώπη. Ένα βασικό στοιχείο του σχεδίου δράσης CARB είναι τα ενισχυμένα προγράμματα επιτήρησης των αντιβιοτικών (Antibiotic Stewardship Programs/ASPs) με στόχο την διατήρηση της δραστηριότητας των ήδη διαθέσιμων αντιβιοτικών αλλά και των μελλοντικών.

Οι επιστημονικές εταιρίες που εμπλέκονται με τις λοιμώξεις αναθεώρησαν τις κατευθυντήριες οδηγίες τους το 2016 για να τονίσουν τα οφέλη της εποπτείας των αντιβιοτικών : «καλύτερες εκβάσεις των ασθενών, ελαττωμένες ανεπιθύμητες ενέργειες όπως λοίμωξη από *C. difficile*, βελτίωση στα ποσοστά ευαισθησίας των αντιβιοτικών και βελτιστοποίηση της χρήσης των πόρων»(214). Το Κέντρα Ελέγχου και Πρόληψης των Νοσημάτων των ΗΠΑ (CDC) δημοσίευσε μια παρόμοια δήλωση

το 2014 και ηγείται των ομοσπονδιακών προσπαθειών για την βελτίωση της εποπτείας των αντιβιοτικών(215).

6.2. Εποπτεία των αντιβιοτικών στις ΜΕΘ

Παρά την αρχική εντύπωση ότι στη ΜΕΘ είναι αδύνατη κάθε στρατηγική εποπτείας αντιμικροβιακών, η αντιμικροβιακή εποπτεία είναι ιδιαιτέρως αρμόζουσα και σε αυτό το χώρο όπου νοσηλεύονται βαρέως πάσχοντες. Πολλές ΜΕΘ έχουν γίνει δεξαμενές για πολυανθεκτικά παθογόνα (MDR), συγκεντρώνοντας ασθενείς των οποίων η θεραπεία έχει αποτύχει εξαιτίας της αντοχής στα αντιβιοτικά. Η παρατεταμένη διασωλήνωση του ασθενούς προδιαθέτει επίσης σε υποτροπιάζουσες πνευμονίες που σχετίζονται με το μηχανικό αερισμό, με το κάθε παθογόνο να είναι πιο ανθεκτικό από το προηγούμενο. Κατά συνέπεια οι εντατικολόγοι συχνά αντιμετωπίζουν τις ανεπιθύμητες ενέργειες της χρήσης πολλαπλών αντιβιοτικών. Δυστυχώς, οι εντατικολόγοι αποτελούν κάποιες φορές προαγωγούς της αντοχής στα αντιβιοτικά(216). Εμπειρικά σχήματα σχεδιασμένα για να καλύψουν δυνητικά MDR παθογόνα είτε συνεχίζονται για μεγάλο χρονικό διάστημα είτε είναι πολύ ευρέα. Παραδείγματος χάριν, λοιμώξεις από *P. aeruginosa* συμβαίνουν μόνο σε ασθενείς που έχουν λάβει προηγουμένως αντιμικροβιακή θεραπεία.

Οι δημοσιευμένες κατευθυντήριες οδηγίες παρέχουν στρατηγικές για την ανάπτυξη ASPs σε γενικά νοσοκομεία. Ωστόσο, η εποπτεία των αντιβιοτικών στις ΜΕΘ απαιτεί να ληφθούν υπόψιν αρκετοί μοναδικοί παράγοντες. Η συνετή χρήση των αντιβιοτικών στην ΜΕΘ είναι απαραίτητη για τον έλεγχο της ανάπτυξης των ανθεκτικών παθογόνων και τα οφέλη της εκτέλεσης ενός ASP στην ΜΕΘ είναι καλά

καταγεγραμμένα. Μελέτες έχουν δείξει ότι τα ASPs ελαττώνουν τα ποσοστά αντιμικροβιακής αντοχής, ενώ σε άλλες μελέτες έχει φανεί ότι μειώνουν την διάρκεια του μηχανικού αερισμού, τις ημέρες χρήσης αντιβιοτικών και τα κόστη παροχής υγείας σε βαρέως πάσχοντες ασθενείς(217). Ο πίνακας 9 (215,228,230) συνοψίζει τα κύρια στοιχεία ενός ASP στις ΜΕΘ και τα συνοδά οφέλη. Εξαιτίας αυτών των οφελών, η εποπτεία των αντιβιοτικών αποτελεί σημαντική ικανότητα των ιατρών της εντατικής και θα έπρεπε να εφαρμόζεται σε όλες τις μονάδες εντατικής θεραπείας.

6.3. Εμπόδια στην επιτυχή εποπτεία των αντιβιοτικών

Αρκετά εμπόδια περιορίζουν την επιτυχία της επιτήρησης των αντιβιοτικών, κυρίως στις ΜΕΘ. Δύο προεξάρχοντα ζητήματα είναι 1) η διαγνωστική αβεβαιότητα και 2) ο φόβος της μη κατάλληλης κάλυψης του παθογόνου ιδιαίτερα σε ασθενή που ευρίσκεται σε σηπτική καταπληξία. Αυτοί οι δύο παράγοντες δρουν συνεργικά στην αύξηση της χρήσης πολλών και ευρέος φάσματος αντιβιοτικών και αυξάνουν την απροθυμία των ιατρών για αποκλιμάκωση ή διακοπή των αντιβιοτικών.

Η ακριβής πηγή της λοίμωξης συχνά δεν είναι εμφανής σε έναν ασθενή σε σηπτική καταπληξία που μεταφέρθηκε στην ΜΕΘ, και τα εμπειρικά σχήματα είναι αναγκαστικά ευρύτερα απ' όπi χρειάζεται όταν η πηγή και η αιτία έχουν ταυτοποιηθεί. Ως αποτέλεσμα, η στρατηγικές των ASPs για τα ευρέος φάσματος αντιβιοτικά χαρακτηρίζονταν «ως δυνητικά επικίνδυνες» για κρίσιμους ασθενείς(218). Η πιο συχνή σοβαρή λοίμωξη σε σοβαρά ασθενείς είναι η πνευμονία(219). Οι διαγνωστικές αβεβαιότητες σχετικά με την παρουσία ή μη της πνευμονίας και ακόμη περισσότερο η μη ιδεώδης απόδειξη της βακτηριακής αιτιολογίας της είναι κύριοι παράγοντες που

ωθούν τα ευρέος φάσματος εμπειρικά σχήματα. Ακόμη και οι λοιμώξεις του ουροποιητικού σε σοβαρά ασθενείς ή ανοσοκατεσταλμένους δεν μπορούν εύκολα να διαχωριστούν ως περιστατικά αποικισμού ή πραγματικής λοίμωξης.

Πολλαπλές μελέτες στην βιβλιογραφία των ΜΕΘ δείχνουν μια συσχέτιση ανάμεσα στην ακατάλληλη χρήση εμπειρικής αντιμικροβιακής θεραπείας και κακή εκβαση των ασθενών, συμπεριλαμβανομένης της θνητότητας. Προκειμένου για ασθενή σε σηπτική καταπληξία, ο χρόνος της καθυστέρησης που σχετίζεται με αυξημένη θνητότητα αντιστοιχεί σε ώρες(220). Δυστυχώς, αυτή η επικέντρωση στην κατάλληλη αρχική εμπειρική θεραπεία συχνά χρησιμοποιείται να δικαιολογήσει το αναιτιολόγητα ευρύ φάσμα της αντιμικροβιακής θεραπείας. Ένα κοινό παράδειγμα αποτελεί η χρήση ενός ευρέος φάσματος συνδυασμού για κάλυψη εναντίον gram αρνητικών για ένα ασθενή με σηπτική καταπληξία από πνευμονία της κοινότητας, παρά την απουσία παραγόντων κινδύνου για MDR παθογόνα. Άλλο ένα παράδειγμα μιας ακατάλληλα ευρέος φάσματος θεραπείας είναι η χρήση βανκομυκίνης σε ασθενή που δεν έχει νοσηλευτεί πρόσφατα ή δεν έχει λάβει αντιμικροβιακή θεραπεία και έρχεται με οξεία χολοκυστίτιδα. Μία λύση για αυτά τα δύο εμπόδια είναι η πιο ακριβής διάγνωση.

Για διασωλημένους ασθενείς, μια εναλλακτική είναι η δειγματοληψία από το κατώτερο αναπνευστικό μέσω βρογχοκυψελιδικής έκπλυσης και/ ή προστατευμένης ψήκτρας δειγματοληψίας με διενέργεια ποσοτικών καλλιέργειών. Οι κατευθυντήριες οδηγίες της Ευρώπης για τη νοσοκομειακή πνευμονία και την πνευμονία που σχετίζεται με τον μηχανικό αερισμό και οι κατευθυντήριες οδηγίες της Αμερικανικής Εταιρίας Λοιμώξεων αναγνωρίζουν ότι η κατευθυνόμενη δειγματοληψία και οι ποσοτικές καλλιέργειες βοηθούν στην εποπτεία των αντιβιοτικών(221-222). Οι

καλλιέργειες από ενδοτραχειακές αναρροφήσεις αποβαίνουν θετικές πιο συχνά και με περισσότερα βακτήρια από ότι η δειγματοληψία από περιφερικά τμήματα του πνευμονα και οι ποσοτικές καλλιέργειες απομονώνουν σχεδόν τρεις φορές περισσότερα βακτήρια(223).

Το τρίτο κύριο εμπόδιο στην εποπτεία των αντιβιοτικών στις ΜΕΘ είναι η υποεκτίμηση της τοξικότητας των αντιβιοτικών. Ο τρόπος σκέψης ότι τα αντιβιοτικά δεν μπορούν να βλάψουν σε αμφισβητήσιμες ενδείξεις είναι συχνός. Δυστυχώς, οι εντατικολόγοι είναι συχνά θεωρούν ότι οι πιο βαριά ασθενείς απαιτούν περισσότερα αντιβιοτικά με ευρύτερο φάσμα. Η τοξικότητα των αντιβιοτικών μπορεί να προέλθει από το ίδιο το αντιβιοτικό (παραδείγματος χάριν η νεφροτοξικότητα από τις αμινιγλυκοσίδες) αλλά πιθανόν πιο σημαντικά κάθε κύκλος αντιμικροβιακής θεραπείας μπορεί να επηρεάσει το μικροβίωμα του γαστρεντερικού και του αναπνευστικού, προδιαθέτοντας στον αποικισμό από περισσότερα παθογόνα βακτήρια. Προκειμένου να είναι αποτελεσματικές οι προσπάθειες της εποπτείας των αντιμικροβιακών στις ΜΕΘ πρέπει να αντιμετωπιστούν αυτά τα ζητήματα.

6.4. Σημαντικά στοιχεία μιας επιτυχούς εποπτείας αντιβιοτικών σε βαρέως πάσχοντες και στη ΜΕΘ

Αρχηγεία

Οι κατευθυντήριες οδηγίες του CDC για την εκτέλεση ενός ASP σε ένα νοσοκομείο αναφέρουν ότι η δέσμευση στην αρχηγεία είναι πολύ σημαντική για την επιτυχία του προγράμματος. Ενώ, ο λοιμωξιολόγος και ο φαρμακολόγος των λοιμώξεων είναι συνήθως υπεύθυνοι για το ASP, η απαρτίωση με τον επικεφαλής είναι κρίσιμη για την επιτυχία. Πρακτικές συνεργασίας και η από κοινού χρήση των

δεδομένων της χρήσης αντιβιοτικών μεταξύ των επικεφαλής του προγράμματος ASP και της ΜΕΘ είναι πιθανόν αποφέρει το μεγαλύτερο όφελος.

Αποκλιμάκωση

Η πρώιμη και κατάλληλη θεραπεία με αντιβιοτικά αποτελεί ακρογωνιαίο λίθο της αντιμετώπισης σοβαρά πασχόντων ασθενών με πιθανή λοίμωξη(218-220). Έτσι, η εμπειρική ευρέως φάσματος αντιμικροβιακή θεραπεία σε συνδυασμό με μια επιθετική διαγνωστική αξιολόγηση για την πηγή της λοίμωξης αποτελούν τον κανόνα στην εντατική θεραπεία. Καθώς, τα διαγνωστικά αποτελέσματα γίνονται διαθέσιμα, οι κλινικοί ιατροί επανεξετάζουν την καταλληλότητα του κάθε χορηγούμενου αντιβιοτικού για πιθανή διακοπή ή αποκλιμάκωση . Δυστυχώς, τα τωρινά ποσοστά αποκλιμάκωσης των αντιβιοτικών κυμαίνονται γενικά μεταξύ 30% έως 50% στους ασθενείς με σοβαρές λοιμώξεις, πιθανόν λόγω των εμποδίων που αναφέρθηκαν παραπάνω(224). Ωστόσο, διαθέσιμα δεδομένα υποστηρίζουν την ασφάλεια της αποκλιμάκωσης των αντιβιοτικών που χορηγήθηκαν εμπειρικά.

Μια μετα-ανάλυση που αξιολόγησε την θνητότητα για 30 ημέρες δεν ανέδειξε κάποια ανησυχία όσον αφορά την ασφάλεια αντίθετα αποκάλυψε μικρότερη θνησιμότητα με αποκλιμάκωση των αντιβιοτικών(225,226). Άρα, η αποκλιμάκωση δεν φαίνεται να είναι βλαπτική και μάλιστα φαίνεται να έχει ορισμένα οφέλη όπως: μειωμένες τοξικότητες από τα φάρμακα, ελαττωμένη αντοχή στα ευρύτερου φάσματος αντιβιοτικά και μειωμένη επίδραση στο φυσιολογικό μικροβίωμα. Τα πιθανά οφέλη εκτός από τις τοξικότητες των φαρμάκων είναι ωστόσο αυτή την στιγμή θεωρητικά και δεν υποστηρίζονται από δεδομένα προερχόμενα από τυχαιοποιημένες μελέτες.

Προσδοκώμενος έλεγχος και ανατροφοδότηση

Μια τυποποιημένη μέθοδος ελέγχου και ανατροφοδότησης είναι ένας αποτελεσματικός τρόπος για να διασφαλιστεί ότι τα εμπειρικά αντιβιοτικά επανεξετάζονται και αποκλιμακώνονται κατάλληλα(227). Ωστόσο, ο έλεγχος και η ανατροφοδότηση μπορούν να επιτευχθούν με τουλάχιστον δύο μεθόδους. Η πρώτη μέθοδος αφορά την ανατροφοδότηση μεμονωμένα σε ιατρούς σχετικά με τα δικά τους περιστατικά. Μια ανάλυση του 2012 από τους Elligsen et al (225) αξιολόγησε τις εκβάσεις ενός προγράμματος ελέγχου και ανατροφοδότησης που διεξήχθη στο νοσοκομείο τους. Όλοι οι ασθενείς στην ΜΕΘ που έλαβαν αντιβιοτικά ευρέος φάσματος για 3 ημέρες με μία τρίτης γενιάς κεφαλοσπορίνη, καρβαπενέμη, συνδυασμό β- λακτάμης / β- λακταμάσης ή βανκομυκίνη συμπεριλήφθηκαν στον έλεγχο. Στην τρίτη ημέρα της θεραπείας τα περιστατικά επανεξετάστηκαν από έναν επιμελητή Α φαρμακολόγο λοιμωδών νοσημάτων, τοποθετήθηκαν σε σημείωμα στο φάκελο του ασθενούς συστάσεις για την βελτιστοποίηση των φαρμάκων και υπήρξε προφορική συνομιλία με τον θεράποντα ιατρό. Αυτός ο ιατρός είχε την δυνατότητα να δεχθεί ή να απορρίψει την προτεινόμενη αλλαγή.

Μια παρόμοια προσέγγιση εφαρμόσθηκε την δέκατη ημέρα της ευρέος φάσματος αντιμικροβιακής θεραπείας. Η μελέτη ανέδειξε μείωση στην χρήση των ευρέος φάσματος αντιβιοτικών και στις λοιμώξεις από *C. difficile* χωρίς καμία παράταση της νοσηλείας ή θνητότητα. Ένα άλλο πρόγραμμα ελέγχου και ανατροφοδότησης από τους Khmour et al (228) είχε παρόμοια αποτελέσματα. Σε αυτή την προοπτική μελέτη, οι κλινικοί φαρμακολόγοι δημιούργησαν ένα αντιβιογράμμα ειδικό για το νοσοκομείο που θα αντιπροσωπεύει τα δικά του πρότυπα αντοχής. Οι φαρμακολόγοι αξιολόγησαν τις συνταγές των αντιβιοτικών

όλων των ασθενών στην ΜΕΘ τους με 12 κλίνες τις ημέρες 2,4 και 7 της θεραπείας και έκαναν συστάσεις για αποκλιμάκωση ή διακοπή των αντιβιοτικών. Η θνητότητα ήταν ανεπηρεάστη από το πρόγραμμα ελέγχου και ανατροφοδότησης αλλά η διάρκεια της θεραπείας και της νοσηλείας ήταν φανερά ελαττωμένη.

Ο προοπτικός έλεγχος και η ανατροφοδότηση αποτελούν στοιχείο-κλειδί της εποπτείας των αντιβιοτικών στις ΜΕΘ. Το πρόγραμμα πρέπει να αξιολογεί τα κύρια αντιβιοτικά σε μια προκαθορισμένη ημέρα της θεραπείας, τυπικά την τρίτη ημέρα όταν είναι πλέον διαθέσιμα τα αποτελέσματα της καλλιέργειας. Ωστόσο, με την ανάπτυξη των ταχείων διαγνωστικών εξετάσεων, ίσως είναι εφικτός γρηγορότερος έλεγχος και ανατροφοδότηση. Σημαντικό είναι το πρόγραμμα ελέγχου και ανατροφοδότησης να χρησιμοποιεί αντιβιογράμματα ειδικά του νοσοκομείου, όταν συνιστά αλλαγές στα αντιβιοτικά, για να αντιπροσωπεύει τα τοπικά πρότυπα αντοχής(229).

Μια άλλη στρατηγική για έλεγχο και ανατροφοδότηση είναι η πιο γενική χρήση αντιβιοτικών σε έναν καθορισμένο πληθυσμό ασθενών. Για αυτούς τους σκοπούς, στους ιατρούς της ΜΕΘ κοινοποιούνται δεδομένα για τις ημέρες θεραπείας εκφρασμένα ως 1000 ασθενο-ημέρες για στοχευμένα αντιβιοτικά. Μόλις επαρκή δεδομένα γίνουν διαθέσιμα, ημέρες ειδικές του ιατρού ανά 1000 ημέρες όλων των αντιβιοτικών ή συγκεκριμένων αντιβιοτικών ή συγκεκριμένων ομάδων μπορούν να δοθούν. Αυτός ο τύπος ελέγχου και ανατροφοδότησης είναι ιδιαίτερα επιτυχής σε χειρουργικές λοιμώξεις.

Διαλείμματα από τα αντιβιοτικά

Τα διαλείμματα από τα αντιβιοτικά (Antibiotic time-outs- ATOs αποτελούν ένα σημαντικό στοιχείο των προγραμμάτων εποπτείας επειδή ενθαρρύνουν του ιατρούς να παίρνουν την ευθύνη της διαδικασίας αξιολόγησης των αντιβιοτικών και απαιτούν λιγότερη άμεση εμπλοκή του ASP. Οι Graber et al (230) παρουσίασαν ένα ηλεκτρονικό ATO, σε συνδυασμό με μια εμπορική εκστρατεία στα πλαίσια του νοσοκομείου, που αποτελούνταν από πίνακα με το ιστορικό της λοίμωξης του ασθενούς, μια λίστα από ενδεικνυόμενα αντιβιοτικά και μια αυτόματη έγκριση της συνέχειας των αντιβιοτικών αν αυτά χορηγούνται για τις καταγεγραμμένες ενδείξεις. Οι ιατροί δέχονται στο ηλεκτρονικό ATO στο ηλεκτρονικό αρχείο του ασθενούς για όλους τους ασθενείς που περιθάλπουν. Έξι μήνες μετά την εκτέλεση, ανιχνεύθηκαν σημαντικές μειώσεις στην πιπερακιλλίνη και βανκομυκίνη τα δύο αντιβιοτικά στόχους του προγράμματος.

Μια άλλη μελέτη είχε ημι-ευνοϊκά αποτελέσματα με ένα πρόγραμμα αυτό-επιτήρησης των αντιβιοτικών που διεξάχθηκε από εκπαιδευόμενους που εμπειρέχονταν στις ΜΕΘ(231). Σε αυτό το πρόγραμμα, ειδικευόμενοι τρίτου έτους παρακολουθούσαν συνεδρίες των 30 λεπτών κάθε μήνα. Αυτοί έπειτα ολοκλήρωναν μια online λίστα ελέγχου δύο φορές την εβδομάδα για κάθε ασθενή τους που λάμβανε καρβαπενέμες, μοξιφλοξασίνη, πιπερακιλλίνη-ταζομπακτάμη και βανκομυκίνη. Μετά από 18 μήνες από την έναρξη του προγράμματος παρατηρήθηκε μείωση στην χρήση μοξιφλοξασίνης μαζί με ελάτπωση του κόστους. Ωστόσο, η ολική χρήση των αντιβιοτικών δεν μειώθηκε.

Οι λίστες ελέγχου που εντάχθηκαν σε πολλές ΜΕΘ μπορούν να προσαρμοστούν επίσης για τους σκοπούς της εποπτείας των αντιβιοτικών. Ωστόσο, η χρήση λιστών ελέγχου ως εργαλείο λήψης αποφάσεων είναι κρίσιμη για την

επιτυχία. Οι Weiss και Wunderink (232) βρήκαν ότι η πρόσωπο με πρόσωπο προτροπή όταν τα συστατικά της λίστας ελέγχου δεν είχαν αντιμετωπιστεί φανερά στις επισκέψεις συσχετιζόταν με σημαντικές βελτιώσεις στα ενδιάμεσα τελικά σημεία που εξετάστηκαν, με συνοδό μείωση στην θνητότητα, ενώ μια παρόμοια παρέμβαση με ηλεκτρονικές λίστες ελέγχου δεν είχε τα ίδια αποτελέσματα(233). Μια αναδρομική ανάλυση απέδειξε ότι τα κύρια στοιχεία μιας λίστας ελέγχου που σχετίζονται με βελτιωμένη θνητότητα ήταν αυτά που αφορούσαν την συνέχιση των αντιβιοτικών (234).

Ταχείες διαγνωστικές και εργαστηριακές εξετάσεις για την ελάττωση της χρήσης ακατάλληλων αντιβιοτικών

Η ταχέως εξελισσόμενη διαθεσιμότητα σε ταχείες μοριακές διαγνωστικές εξετάσεις ίσως αντιμετωπίσει το μεγαλύτερο εμπόδιο στην εποπτεία των αντιμικροβιακών στη ΜΕΘ. Πλαίσια για την ταχεία ανίχνευση αναπνευστικών ιών είναι καλά εδραιωμένα και η χρήση τους σχετίζεται με μειωμένα επίπεδα εισαγωγής στις ΜΕΘ και ελαττωμένη διάρκεια νοσηλείας(235-237). Η ανίχνευση του αντιγόνου της *Legionella* στα ούρα αποτελεί την πιο συχνή μέθοδο διάγνωσης της πνευμονίας από *Legionella* και η εξέταση ανίχνευσης του πνευμονιοκοκκικού αντιγόνου στα ούρα ανιχνεύει περισσότερα περιστατικά από ότι οι καλλιέργειες(238).

Οι PCRs και CepheidGeneXpert assay έχουν αρνητική προγνωστική αξία 99,7% για την ανίχνευση του MRSA(239). Η εκτέλεση ενός ταχέως διαγνωστικού test βασισμένου στην PCR για την ανίχνευση του MRSA σε ασθενείς με υποψία

πνευμονίας από αναπνευστήρα (VAP) οδήγησε στην μείωση κατά 50% την εμπειρική χρήση της βανκομυκίνης και της λινεζολίδης(241).

Μια μικρή τυχαιοποιημένη μελέτη για την θεραπεία με βανκομυκίνη και λινεζολίδη βασισμένη στα αποτελέσματα ενός ταχείου PCR test για MRSA στο βρογχοκυψελιδικό έκπλυμα απέδειξε ότι η σημαντική μείωση στην διάρκεια χορήγησης του αντι-MRSA παράγοντα δεν ήταν μόνο ασφαλής αλλά συσχετίστηκε με καλύτερη θνητότητα σε πιθανή πνευμονία από MRSA(240). Οι εξετάσεις PCR για τον MRSA είναι σημαντικά ευκολότερες να επικυρωθούν σε σχέση με πολύπλοκες αναλύσεις για gram αρνητικά και άλλα gram θετικά παθογόνα. Οι μοριακές μέθοδοι για τον καθορισμό της ευαισθησίας στα αντιβιοτικά των Gram αρνητικών βακτηρίων είναι ιδιαίτερα απαιτητικές. Παρά αυτούς τους φραγμούς, πολλαπλές αναλύσεις PCR στο βραγχοκυψελιδικό έκπλυμα είναι πιθανόν να γίνουν διαθέσιμες σε συνθήκες ρουτίνας στο άμεσο μέλλον(241).

Οι συνεχείς μετρήσεις προκαλσιτονίνης (PCT) μπορούν να χρησιμοποιηθούν για να ελαττώσουν την διάρκεια αντιμικροβιακής θεραπείας σε ασθενείς με σοβαρή σήψη ή σηπτική καταπληξία(242). Μελέτες σε σοβαρά πάσχοντες ασθενείς έχουν δείξει ένα πλεονέκτημα επιβίωσης στις μικρότερης διάρκειας χορηγήσεις αντιβιοτικών όταν καθοδηγούνται από τα επίπεδα PCT (243). Η PCT είναι λιγότερο πιθανό να ωφελήσει όταν χρησιμοποιούνται μικρής διάρκειας κύκλοι αντιβιοτικών, για παράδειγμα επτά ή οκτώ ημέρες HAP/VAP(244). Συνεχή δείγματα είναι πιο βοηθητικά από όπi μια μοναδική ανάλυση και το 20-25% των περιστατικών δεν αγγίζουν τις ουδούς των πρωτοκόλλων για την διακοπή των αντιβιοτικών(243). Η βέλπστη αντιμετώπιση αυτών των ασθενών με μια εμμένουσα κατάσταση φλεγμονής δεν είναι ξεκάθαρη, αλλά αυτό δεν σημαίνει απαραίτητα ότι χρειάζονται

παρατεταμένοι κύκλοι αντιβιοτικών. Η εμπειρική κλιμάκωση της θεραπείας σε αυτούς τους ασθενείς με αύξουσα PCT σχετίζεται με ανεπιθύμητες εκβάσεις(244).

Γενικά, η βιβλιογραφία πάνω στις ταχείες διαγνωστικές εξετάσεις βεβαιώνει την χρήση τους ως υψηλής ευαισθησίας και ειδικότητας διαγνωστικά εργαλεία. Αυτές οι εξετάσεις πιθανόν να παραμείνουν σε συνδυασμό με τις καλλιέργειες. Ο αντίκτυπος αυτών των εξετάσεων στις κλινικές εκβάσεις απαιτεί σημαντικά περισσότερα δεδομένα. Η επαρκής εκπαίδευση σχετικά με την ερμηνεία και την αξιοπιστία αυτών των εξετάσεων είναι ουσιαστική για την υιοθέτηση αυτής της νέας τεχνολογίας.

Κλινικά μονοπάτια για την εποπτεία των αντιβιοτικών στις ΜΕΘ

Στις ΜΕΘ η πιο συχνή λοίμωξη που αντιμετωπίζεται με αντιβιοτικά είναι η πνευμονία. Δεδομένης της κρίσιμης κατάστασης αυτών των ασθενών, πολλοί ιατροί χρησιμοποιούν ευρέως φάσματος αντιβιοτικά ακόμη και όταν η διάγνωση είναι η πνευμονία της κοινότητας (CAP) στην οποία ενδείκνυται μόνο β-λακτάμη συν μια μακρολίδη ή μια αναπνευστική κινολόνη(245). Η χρήση ευρέως φάσματος αντιβιοτικών έχει συσχετιστεί με χειρότερη θνητότητα σε αυτούς τους ασθενείς.

Ένας τρόπος για την εκτέλεση εποπτείας στην πνευμονία της κοινότητας στις ΜΕΘ είναι μέσω κλινικών μονοπατιών. Τα κλινικά μονοπάτια είναι οδηγοί βήμα προς βήμα που χρησιμοποιούν τα κλινικά δεδομένα από ένα μεμονωμένο ασθενή για την παροχή συστάσεων αντιβιοτικών βασισμένες πάνω σε ένα αλγόριθμο τεκμηριωμένων πρακτικών. Αυτή η προσέγγιση είναι ιδιαίτερα κατάλληλη για την πνευμονία της κοινότητας επειδή οι ορισμοί και οδηγίες θεραπείας είναι καλά εδραιωμένες (245). Η προσκόλληση στις οδηγίες για την θεραπεία της CAP οδηγεί

σε βελτιωμένες κλινικές εκβάσεις και μειωμένη αντίσταση των παθογόνων για τους νοσηλεύομενους ασθενείς(246,247). Η μελέτη 2011 IMPACT-HAP (Improving Medicine through Pathway Assessment of Critical Therapy in Hospital-Acquired Pneumonia) από τους Mangino et al.(248) σημείωσε βελτίωση στην διάγνωση της νοσοκομειακής πνευμονίας και βελτιωμένη συμμόρφωση με την τεκμηριωμένη χρήση αντιβιοτικών για την νοσοκομειακή πνευμονία μόλις αναπτυχθεί και εκτελεστεί ένα κλινικό μονοπάτι. Κατά την διάρκεια της πρώτης φάσης της μελέτης οι ερευνητές ανέπτυξαν ομόφωνα ένα κλινικό μονοπάτι βασισμένο στις οδηγίες ATS/IDSA για την αντιμετώπιση της νοσοκομειακής πνευμονίας, για τοπικά αντιβιογράμματα και για τις νοσοκομειακές συνταγές.

Το μονοπάτι στρωματοποίησε ασθενείς με βάση τους παράγοντες κινδύνου για πολυανθεκτικότητα. Την ημέρα 0 και έπειτα την ημέρα 3 διέκοπταν τα αντιβιοτικά σε ασθενείς που επικυρώθηκαν για μικρό κύκλο θεραπείας. Οι ερευνητές ανέφεραν μια στατιστικά σημαντική βελτίωση στην κατάλληλη εμπειρική αντιμικροβιακή θεραπεία (31% πριν την εκτέλεση έναντι 44% μετά, $p=0.01$). Άρα, για ορισμένες λοιμώξεις, κλινικά μονοπάτια που περιέχουν τοπικά αντιβιογράμματα με εδραιωμένες οδηγίες ίσως βοηθήσουν τους ιατρούς να μην παρεκτρέπονται από αυτές τις οδηγίες, αποφεύγοντας την ακατάλληλη χρήση αντιβιοτικών.

Ηλεκτρονική υποστήριξη απόφασης

Η ηλεκτρονική υποστήριξη απόφασης αποτελεί ένα αποτελεσματικό εργαλείο που θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί σε ASPs ειδικά για ΜΕΘ. Παρέχει μια εξατομικευμένη προσέγγιση για την λήψη της απόφασης σχετικά με το ποιο αντιβιοτικό θα χρησιμοποιηθεί στον κάθε ασθενή σε αντίθεση με έναν γενικευμένο αλγόριθμο που ίσως να μην λαμβάνει εντελώς υπόψιν όλους τους παράγοντες του

ασθενούς. Οι Evans et al (249) εκτέλεσαν ένα πρόγραμμα μηχανογραφημένης υποστήριξης της απόφασης στις ΜΕΘ του τριτοβάθμιου νοσοκομείου τους σε διάρκεια 3 ετών. Το πρόγραμμα περιείχε τον αριθμό των λευκών αιμοσφαιρίων, την θερμοκρασία, τα χειρουργικά δεδομένα, μια ακτινογραφία θώρακος, το αντιβιογράμμα, και μικροβιολογικά δεδομένα με σκοπό να προτείνει το βέλτιστο αντιμικροβιακό σχήμα για τον ασθενή (ή να αποφασίσει ότι δεν χρειάζονται καθόλου αντιβιοτικά), την δόση, την οδό χορήγησης, και τον ρυθμό έγχυσης. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι οι ιατροί ακολούθησαν το προτεινόμενο σχήμα το 46% του χρόνου και την προτεινόμενη δόση το 93% του χρόνου. Οι ασθενείς έλαβαν σημαντικά λιγότερα αντιβιοτικά με σχετιζόμενη μείωση του κόστους και χωρίς αρνητικό αντίκτυπο στην θνητότητα.

Πιο πρόσφατες μελέτες έχουν αντιγράψει τα ευρήματα και υποστηρίζουν πως τα ASPs πρέπει να περιλαμβάνουν στοιχεία ηλεκτρονικής λήψης αποφάσεων (250). Οι κλινικοί ιατροί πρέπει να έχουν τη ευκαιρία να απορρίπτουν το προτεινόμενο σχήμα όταν δεν είναι το πιο κατάλληλο για τη θεραπεία του ασθενούς. Πρέπει να σημειωθεί ότι ενθάρρυνση πρόσωπο με πρόσωπο σε αντίθεση με μια αυθόρμητη λίστα ελέγχου είναι πιο πιθανό να οδηγήσει σε αλλαγή της συμπεριφοράς (233). Ίδανικά, μια ηλεκτρονική υπενθύμιση θα επαγρυπνούσε ώστε μια δεσμευμένη ομάδα ατόμων για να έχει μια πρόσωπο με πρόσωπο συζήτηση με τον θεράποντα ιατρό.

Έλεγχος λοιμώξεων

Ο έλεγχος των λοιμώξεων αφορά στρατηγικές πρόληψης που ελαττώνουν την επίπτωση των νοσοκομειακών λοιμώξεων. Ο έλεγχος των λοιμώξεων αποτελεί ακρογωνιαίο λίθο πάνω στον οποίο έχουν κτιστεί τα προγράμματα εποπτείας. Η πρόληψη των λοιμώξεων οδηγεί σε ελαττωμένη χρήση των αντιβιοτικών και μειώνει την πίεση επιλογής αντοχής. Όλες οι καθιερωμένες στρατηγικές περιλαμβάνουν την υποχρεωτική υγιεινή των χεριών για όλους τους εργαζόμενους της υγείας. Στην ΜΕΘ έως τα 2/3 των εργαζομένων φέρουν *Candida* στα χέρια τους (251). Άλλα δεδομένα έχουν δείξει ότι αποικισμός από βακτήρια υπάρχει στην πλειοψηφία των χεριών εργαζομένων στον τομέα της υγείας(252). Με τη χρήση της υγιεινής των χεριών , ελαττώνεται η μετάδοση βακτηρίων από του εργαζόμενους στους ασθενείς. Ο καθαρισμός των χεριών με διαλύματα με βάση το αλκόολ είναι πιο αποτελεσματικός και παρέχει μεγαλύτερες περιόδους συμμόρφωσης (253).

Εκτός των καθιερωμένων στρατηγικών , πρέπει να διεξαχθεί επιτήρηση για την αναγνώριση των ασθενών που απαιτούν περισσότερες από τις τυπικές πρακτικές ελέγχου των λοιμώξεων. Τα δύο συστατικά της επιτήρησης είναι η επιδημιολογική μελέτη και οι μηχανογραφημένες υπενθυμίσεις(254). Η επιδημιολογική μελέτη συγκεντρώνει πληροφορίες για όλες τις νοσοκομειακές λοιμώξεις που έχουν συμβεί σε μια συγκεκριμένη μονάδα και διαχέει αυτές τις πληροφορίες για να βοηθήσει τις πολιτικές των παρακείμενων νοσοκομείων όπως ενδείκνυται. Οι μηχανογραφημένες υπενθυμίσεις είναι συγκεκριμένες για τον κάθε ασθενή και παρέχουν πληροφορίες για προηγούμενες λοιμώξεις που ίσως υποδηλώσουν ότι χρειάζονται περαιτέρω πρακτικές ελέγχου των λοιμώξεων.

Σύνοψη

Με την εμφανιζόμενη αντοχή των παθογόνων στα αντιβιοτικά και την μείωση της ανάπτυξης νέων αντιμικροβιακών παραγόντων, η εποπτεία των αντιβιοτικών πρέπει να εφαρμόζεται σε όλες τις ΜΕΘ. Η εποπτεία των αντιμικροβιακών πρέπει να είναι βασική δεξιότητα όλων των ιατρών των ΜΕΘ σε συνδυασμό με το επίσημο ASP. Προοπτικός έλεγχος και ανατροφοδότηση και διαλείμματα από τα αντιβιοτικά είναι κύρια συστατικά ενός ASP στις ΜΕΘ. Καθώς, οι ταχείες διαγνωστικές εξετάσεις εντάσσονται στις ΜΕΘ, είναι ξεκάθαρο πως χρειάζονται εκ νέου αξιολογήσεις της έκβασης. Εποπτεία συγκεκριμένη για κάθε αντιβιοτικό στην πνευμονία της κοινότητας που βασίζεται σε κλινικά μονοπάτια ίσως είναι ιδιαίτερα αποδοτική. Η ηλεκτρονική υποστήριξη της απόφασης έχει την προοπτική να εξατομικεύσει την εποπτεία για συγκεκριμένους παράγοντες. Τελικά, ο έλεγχος και η πρόληψη των λοιμώξεων συνιστά τον ακρογωνιαίο λίθο κάθε ASP. Πιστεύουμε ότι στις ΜΕΘ η εποπτεία των αντιβιοτικών πρέπει να ξεκινά με μια δέσμευση από κάθε εντατικόλόγο να λάβει την ευθύνη της δικής του συνταγογράφησης με την συνεισφορά ενός φαρμακολόγου/ φαρμακοποιού και με ένα ειδικευμένο λοιμωξιολόγο διαθέσιμο σε περίπτωση που χρειάζεται η εκτίμηση του.

Πίνακας 9. Σύνοψη των κύριων στοιχείων ενός ASP στις ΜΕΘ και τα συνοδά οφέλη.

Στοιχείο κλειδί του ASP στις ΜΕΘ	Σύνοψη	Αποτελέσματα
----------------------------------	--------	--------------

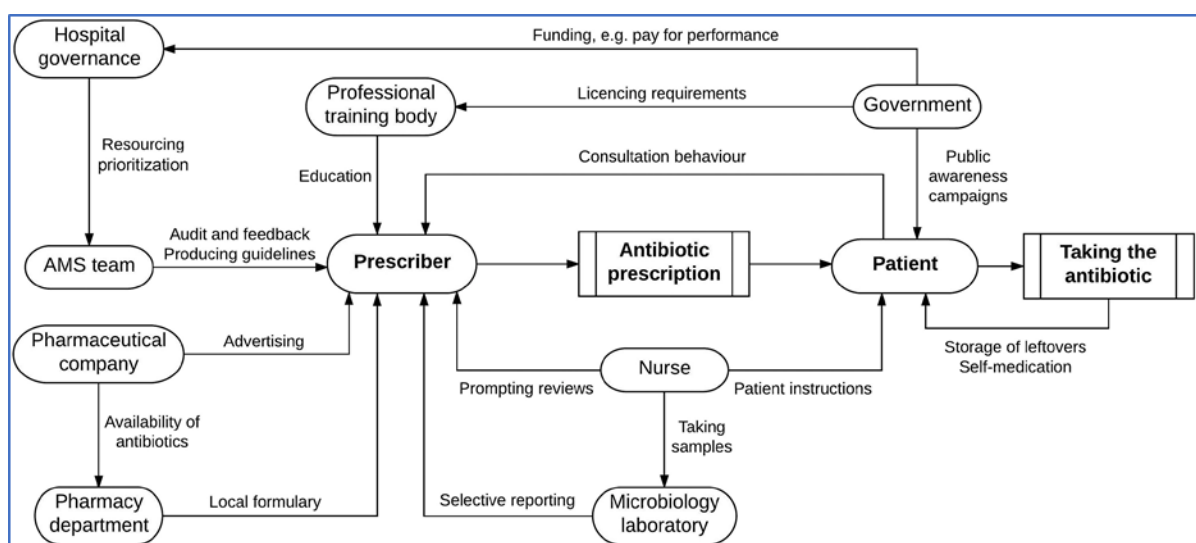
Αρχηγεία	Συνεργασία μεταξύ ιατρού ΜΕΘ, λοιμωξιολόγου και φαρμακοποιού του νοσοκομείου	
----------	--	--

Προοπτικός έλεγχος και ανατροφοδότηση	Αξιολόγηση των ευρέως φάσματος αντιβιοτικών την ημέρα 3 και αποκλιμάκωση όπου χρειάζεται	Μείωση των ημερών χρήσης ευρέως φάσματος αντιβιοτικών Μείωση επίπτωσης CDI
Διάλειμμα από τα αντιβιοτικά	Αξιολόγηση των ενδείξεων των αντιβιοτικών από ιατρούς/ εκπαιδευόμενους δύο φορές την εβδομάδα και μηνιαίες εκπαιδευτικές συνεδρίες για τους εκπαιδευόμενους	Μείωση νοσηλείας Ελάττωση χρήσης φλουοροκινολόνων Μείωση κόστους
Ταχείες διαγνωστικές και εργαστηριακές εξετάσεις	Πολλαπλές PCR για ιούς, PCR για MRSA, PCT	Ελάττωση νοσηλείας, ποσοστών εισαγωγής στην ΜΕΘ, ελάττωση εμπειρικής χρήσης βανκομυκίνης, μείωση χρόνου χορήγησης αντιβιοτικών
Κλινικά μονοπάτια	Οδηγοί που ζητούν από τους ιατρούς να εισάγουν σημεία/ συμπτώματα και παρέχει συστάσεις για αντιβιοτικά. Ωφέλιμο στην διάγνωση όταν οι οδηγίες θεραπείας είναι καλά εδραιωμένες.	Μείωση της νοσηλείας στην ΜΕΘ ασθενών με πνευμονία κοινό-τητας
Ηλεκτρονική υποστήριξη απόφασης	Ηλεκτρονική υποστήριξη λήψης αποφάσεων που χρησιμοποιεί αντιβιογράμματα και δεδομένα του ασθενούς για να παράγει προτάσεις αντιβιοτικών	Μείωση χρήσης αντιβιοτικών. Ελάττωσης κόστους. Χωρίς αρνητικό αντίκτυπο στην θνητότητα
Έλεγχος λοιμώξεων	Στρατηγικές πρόληψης όπως πλύσιμο χεριών, προφυλάξεις επαφής/σταγονιδίων.	Ελάττωση ποσοστών νοσοκομειακών λοιμώξεων

Πίνακας 10. Σχεδιασμός της αντιμικροβιακής εποπτείας (255)

Φορέας	Ρόλος στη σωστή διαχείριση των αντιμικροβιακών	Παραδείγματα δράσης
Ιατρός με δικαίωμα συνταγογράφησης	Χρήση των αντιμικροβιακών με υπευθυνότητα	<ul style="list-style-type: none"> • Ακριβείς διαγνώσεις • Τοπικά πρωτόκολλα αντιμικροβιακών • Τακτική αναθεώρηση της ανάγκης για θεραπεία

Νοσηλεύτρια	Εξασφάλιση σωστής χορήγησης αντιμικροβιακών	<ul style="list-style-type: none"> • Ορθή λήψη καλλιεργειών (σωστός χρόνος και τεχνική) • Κατανόηση σωστής χορήγησης/λήψης αντιμικροβιακών
Ασθενής	Υπεύθυνη χρήση αντιμικροβιακών (δοσολογία-διάρκεια)	<ul style="list-style-type: none"> • Λήψη αγωγής όπως συστήθηκε από τον ιατρό • Αποφυγή φάλαξης αντιβιοτικών που περίσσεψαν και μελλοντική χρήση τους
Ομάδα διαχείρισης αντιβιοτικών	Υποβοήθηση των συμμετεχόντων στη συνταγογράφηση στο ίδιο ίδρυμα, ώστε να χρησιμοποιούν τα αντιμικροβιακά υπεύθυνα	<ul style="list-style-type: none"> • Αναπτύσσοντας πρωτόκολλα για χρήση αντιμικροβιακών • Υποστηρίζοντας τον έλεγχο και την ανατροφοδότηση για τους ιατρούς που συνταγογραφούν • Εκπαιδεύοντας τους ιατρούς που συνταγογραφούν
Διοίκηση Νοσοκομείου	Εξασφάλιση ορθής χρήσης των αντιμικροβιακών στο Ίδρυμα	<ul style="list-style-type: none"> • Εξασφαλίζοντας την επάρκεια αντιμικροβιακών και τη στελέχωση και εύρυθμη λειτουργία της ομάδας διαχείρισης αντιμικροβιακών • Παρακολουθώντας τη χρήση και αντοχή αντιμικροβιακών • Επενδύοντας στο σύστημα υποστήριξης κλινικής απόφασης • Εφαρμόζοντας περιορισμούς στον κατάλογο των ελεύθερα συνταγογραφούμενων φαρμάκων
Υπεύθυνοι κτηνοτροφικών και γεωργικών μονάδων παραγωγής	Υπεύθυνη χρήση των αντιμικροβιακών	<ul style="list-style-type: none"> • Μη χρήση αντιμικροβιακών ως αυξητικούς παράγοντες
Φαρμακευτικές εταιρείες	Εξασφάλιση ότι τα αντιμικροβιακά χρησιμοποιούνται υπεύθυνα	<ul style="list-style-type: none"> • Περιορίζοντας την επιθετική διαφήμιση των αντιμικροβιακών, ειδικά των ευρέως φάσματος • Βοηθώντας τη διασφάλιση της συνεχούς παροχής των αντιμικροβιακών
Υπεύθυνος εθνικής πολιτικής	Ορθή Χρήση Αντιμικροβιακών σε επίπεδο χώρας	<ul style="list-style-type: none"> • Προτεραιότητα και χρηματοδότηση των δραστηριοτήτων που σχετίζονται με τη διαχείριση αντιμικροβιακών • Χρήση μεθόδων μέτρησης ποιότητας και εκτίμηση κόστους-αποτελεσματικότητας



Εικόνα 31: Οργάνωση και διανομή ρόλων στους μετέχοντες στην αντιμικροβιακή εποπτεία (255)

7. Η ΚΑΤΑΧΡΗΣΗ ΚΑΡΒΑΠΕΝΕΜΩΝ ΚΑΙ Η ΑΝΑΓΚΑΙΟΤΗΤΑ ΤΟΥ ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΥ ΤΗΣ ΧΡΗΣΗΣ ΤΟΥΣ

7.1. Γιατί είναι τόσο διαδεδομένη η χρήση των καρβαπενεμών;

Η εμπειρική χρήση καρβαπενεμών, κυρίως της μεροπενέμης, αυξήθηκε διαχρονικά, κυρίως λόγω της ανάγκης να εξασφαλίσουμε αποτελεσματικούς εμπειρικούς συνδυασμούς αντιβιοτικών για την θεραπεία της σήψης έναντι των πιθανών εμπλεκόμενων παθογόνων, καλύπτοντας την πιθανότητα αντοχής τους στα αντιμικροβιακά πρώτης γραμμής(271). Ήδη έχουν καταγραφεί πολλές επιδημιολογικές εκρήξεις αντοχής στη μεροπενέμη σε πολλές χώρες. Αυτό οδήγησε στην αναγκαιότητα στρατηγικών για τον περιορισμό χρήσης αντιβιοτικών και κυρίως των καρβαπενεμών, τόσο από Διεθνείς Οργανισμούς όσο και από Εθνικές Επιτροπές (256).

Η χρήση των καρβαπενεμών έχει αυξηθεί εν μέρει σαν αποτέλεσμα της αυξημένης συχνότητας των πολυανθεκτικών Gram-αρνητικών και εν μέρει εξαιτίας μειωμένης χρήσης των κεφαλοσπορινών και κινολονών με στόχο τη μείωση της επίπτωσης του *C.difficile*, για τα οποία οι τελευταίες είχαν ενοχοποιηθεί συστηματικά τα τελευταία χρόνια. Εκ παραλλήλου με την αύξηση της συνταγογράφησης καρβαπενεμών, για τον ίδιο λόγο παρατηρήθηκε και μια ταυτόχρονη αύξηση στην χρήση της πιπερακιλλίνης/ταζομπακτάμης. Το Πρόγραμμα Επιτήρησης της Αντιμικροβιακής Χρήσης και Αντοχής της Αγγλίας (The English Surveillance Programme for antimicrobial Utilization and Resistance-ESPAUR) (271) ανακοίνωσε ότι η συνταγογράφηση μεροπενέμης ήταν 0,3% της συνολικής χρήσης των αντιβιοτικών το 2010, ενώ αυξήθηκε στο 31,3%

το 2013. Το 89% της συνολικής χορήγησης καρβαπενεμών αφορούσε την μεροπενέμη.

Η έγκαιρη έναρξη της θεραπείας στον σηπτικό ασθενή με αντιβιοτικά ευρέος φάσματος υποστηρίχθηκε σθεναρά από τις Κατευθυντήριες Οδηγίες πολλών επιστημονικών εταιρειών όπως το Sepsis Six Pathway, που περιλαμβάνει μια δεσμίδα από μέτρα για να περιορίσει την θνητότητα των ασθενών με σήψη. Η ενδοφλέβια χορήγηση της εμπειρικής αντιμικροβιακής αγωγής ευρέος φάσματος πρέπει να γίνει εντός της 1ης ώρας της διάγνωσης. Η έναρξη της αντιμικροβιακής θεραπείας μεταξύ 3ης και 6ης ώρας έχει συνδεθεί με χαμηλότερη θνησιμότητα(257). Αυτό μπορεί να προάγει την χρήση των καρβαπενεμών ως πρώτη επιλογή σε βαρέως πάσχοντες σηπτικούς ασθενείς με ή χωρίς επακόλουθη αποκλιμάκωση.

Οι σύγχρονοι στόχοι των προγραμμάτων περιορισμού της αντιμικροβιακής αντοχής είναι η χρήση των αντιμικροβιακών αυστηρά μόνο όταν ενδείκνυται και η κατά το δυνατόν χρήση του στενότερου αντιμικροβιακού φάσματος που καλύπτει την εν λόγω λοίμωξη, στον μικρότερο αναγκαίο χρόνο. Η χρήση μοριακών τεχνικών για την απομόνωση των παθογόνων και την γρήγορη εξακρίβωση υποκείμενων μηχανισμών αντοχής αποδεικνύεται εξαιρετικά χρήσιμη στην ορθολογική αντιμικροβιακή συνταγογράφηση.

Κρατικές πρωτοβουλίες στην Αγγλία έχουν οδηγήσει σε μια δομημένη στρατηγική για τον περιορισμό της εμφάνισης ανθεκτικών παθογόνων και την ενθάρρυνση της φαρμακευτικής βιομηχανίας για την παραγωγή νέων παραγόντων(258). Παρόμοιες στρατηγικές πρέπει να λάβουν υπόψιν ότι αν δεν επινοηθούν εναλλακτικοί τρόποι χρηματοδότησης, η ανάγκη περιορισμού της

συνταγογράφησης νέων παραγόντων με σκοπό την αποφυγή της εμφάνισης αντοχής, παραμένει αντικίνητρο για τις εμπορικές επενδύσεις.

Η απόδειξη ότι η χρήση της καρβαπενέμης είναι συνδεδεμένη με αντοχή σε αυτήν, απορρέει κυρίως από αναδρομικές μελέτες και μελέτες παρατήρησης. Η αυξημένη χρήση των καρβαπενεμών, για παράδειγμα λόγω περιορισμού της χρήσης των κεφαλοσπορινών έχει συνδεθεί με αυξημένη αντοχή στις καρβαπενέμες σε *Acinetobacter* spp και *P. aeruginosa* (259,260,305,306). Παρόμοια αποτελέσματα έδειξε και μια μεγάλη μελέτη κοορτής σε ΜΕΘ, για την εμφάνιση πολυανθεκτικού *A.baumannii*(259). Αντιθέτως η μειωμένη χρήση των καρβαπενεμών μετά από προγράμματα εκπαίδευσης και περιορισμού της χρήσης έχει συνδεθεί με μείωση της αντοχής στις καρβαπενέμες στην *P. aeruginosa* και το *A.baumannii* (262-265). Σχετικά με τα Εντεροβακτηριακά, σε περιοχές που τα ποσοστά της αντιμικροβιακής αντοχής ήταν χαμηλά, οι μελέτες παρατήρησης δεν απέδειξαν σχέση μεταξύ της χρήσης των καρβαπενεμών και αντοχής (260,265-267).

Ωστόσο, όπου η επίπτωση αντιμικροβιακής αντοχής ήταν υψηλή, η κατανάλωση της μεροπενέμης σχετίζονταν σημαντικά με τα ποσοστά αντοχής για τις *E.coli* και *K.pneumoniae*(268). Σε μία μελέτη από το Ηνωμένο Βασίλειο που κατέγραφε μικροβιολογικά δεδομένα σε σχέση με τη χρήση αντιβιοτικών μετά από εφαρμογή περιορισμού, καταγράφηκε μείωση της κατανάλωσης της μεροπενεμης που συσχετίστηκε με τη μείωση της συχνότητας των *K.pneumoniae* που παράγουν OXA 48 (269).

Όπως περιγράφηκε στο κεφάλαιο της αντοχής, αντοχή σε πολλαπλά αντιβιοτικά μπορεί να μεταφέρεται σε ένα μοναδικό γονιδιακό μεταβιβάσιμο στοιχείο. Η θεραπεία με καρβαπενέμες, αμινογλυκοσίδες ή κεφαλοσπορίνες μπορεί

να συνοδεύεται με απόκτηση αντοχής στις κινολόνες σε τέτοιο βαθμό όσο η ίδια η θεραπεία με σιπροφλοξασίνη(270). Αυτοί οι οργανισμοί μπορεί να παραμείνουν στο έντερο έως ένα χρόνο. Τα Εντεροβακτηριοειδή , *P. aeruginosa* και *Acinetobacter* είτε ανθεκτικά είτε όχι, μπορεί να μεταφέρονται μεταξύ ασθενών, του προσωπικού ή μέσω του περιβάλλοντος. Αν και οι επιδημίες από ένα μοναδικό ανθεκτικό είδος παθογόνου μπορεί να αναγνωρίζονται και να αντιμετωπίζονται , μερικές επιδημίες αφορούν πλασμίδια που μεταφέρονται μεταξύ διαφόρων ειδών(141). Όπως προαναφέρθηκε, η *P.aeruginosa* μπορεί να είναι ανθεκτική μέσω διαφορετικών μηχανισμών που περιλαμβάνουν και την μειωμένη διαπερατότητα.

Αυτοί οι οργανισμοί είναι συνδεδεμένοι με τις πηγές νερού στο περιβάλλον (νιπτήρες, είδη υγιεινής, διαβρεχόμενες περιοχές) και δυνατόν να μεταφέρονται κατά τη διαδικασία της υγιεινής των χεριών όταν αυτή δεν γίνεται με αρπότητα(256). Για να αποτρέψουμε την διασπορά αυτών των παθογόνων απαιτείται υψηλό επίπεδο συμμόρφωσης με τις αρχές της επιτήρησης των λοιμώξεων, που περιλαμβάνουν την υγιεινή των χεριών, την χρήση προσωπικού προστατευτικού εξοπλισμού και τη διατήρηση καθαρού του άψυχου περιβάλλοντος(256).

Μια εθνική παρέμβαση στο Ισραήλ με υποχρεωτική καταγραφή των ασθενών, καταγραφή των απομονωθέντων ειδών και του προσωπικού ήταν αποτελεσματική για τον έλεγχο μιας επιδημίας από *K.pneumoniae* που παρήγαγε καρβαπενεμάσες(272). Η λήψη επιχρίσματος ορθού για screening κατά την εισαγωγή επιτρέπει την αναγνώριση και την απομόνωση των φορέων, όμως το κόστος και η ανάγκη για μια παρεμβατική εξέταση έχουν περιορίσει την καθολική υιοθέτησή της ως εξέταση διαλογής ρουτίνας. Οι έλεγχοι φορέας για τις

K.pneumoniae που παράγουν καρβαπενεμάσες έχουν επιτύχει σε επίπεδο μονάδας ή νοσοκομείου αλλά έχουν αποτύχει σε Εθνικό Επίπεδο να ελέγξουν την επιδημία των KPC στην Ιταλία και στην Ελλάδα, καθώς όπως φαίνεται χρειάζεται δέσμη μέτρων (273).

Στους ασθενείς με αιματολογικές ογκολογικές παθήσεις, ο αποικισμός με Εντεροβακτηριοειδή που παράγουν ESBL έχουν αναφερθεί στο 5.3%-21.8% των ασθενών, προάγοντας την εμπειρική χρήση των καρβαπενεμών(274). Η φορεία συνεχίζει τουλάχιστον στο 45% των ασθενών για περισσότερο από 6 μήνες . Η επιλεκτική απολύμανση του πεπτικού με προϊόντα που δεν απορροφώνται όπως και η ενδοφλέβια χρήση αντιβιοτικών καταστέλλουν τον αποικισμό, τουλάχιστον παροδικά. Απασχολεί όμως έντονα ο κίνδυνος να συνοδεύονται με εμφάνιση αντοχής στα αντιβιοτικά που χρησιμοποιήθηκαν. Επιπλέον δεν είναι σαφές αν αυτή η στρατηγική μπορεί να αποτρέψει ακόλουθες λοιμώξεις (275).

7.2. Σύνοψη ανασκόπηση των κυριότερων αντιμικροβιακών που χρησιμοποιούνται σε λοιμώξεις βαρέως πασχόντων

Καρβαπενέμες

Η μεροπενέμη και η ιμιπενέμη/σιλαστατίνη είναι αντιβιοτικά ευρέος φάσματος που χρησιμοποιήθηκαν σε ενδονοσοκομειακές λοιμώξεις όταν οι αρχικοί συνδυασμοί αντιβιοτικών είχαν αποτύχει ή όταν υπήρξε υπόνοια για λοιμώξεις από ESBL -παραγωγούς μικροοργανισμούς(276). Η ερταπενέμη δεν είναι δραστική έναντι των *P. aeruginosa* και *A.baumannii* και πιθανό να αποκτήσει αντοχή μέσω μεταλλάξεων π.χ. στις πορίνες σε είδη *K.pneumoniae* και *Enterobacter* spp που παράγουν ESBL(277). Οι συχνότερες ενδείξεις των

καρβαπενεμών είναι οι λοιμώξεις ουροποιητικού από παθογόνα ανθεκτικά σε άλλα αντιβιοτικά, ενδοκοιλιακές λοιμώξεις, για την νοσοκομειακή πνευμονία, βακτηριακή μηνιγγίτιδα, κυστική ίνωση και την εμπύρετη ουδετεροπενία (276).

Σε μερικά κράτη όπως τη Μεγάλη Βρετανία, στην πλειοψηφία του αιτήματος συνταγογράφησης ακολουθεί συζήτηση με έναν κλινικό μικροβιολόγο υπό το πρίσμα της βελτιστοποίησης της θεραπευτικής παρέμβασης. Αλλού ωστόσο, η επίδραση στη συνταγογράφηση μπορεί να αποβεί εξαιρετικά δύσκολη. Η ευρεία χρήση της σιπροφλοξασίνης για προφύλαξη των ασθενών με εμπύρετη ουδετεροπενία μπορεί να είναι αιτία συνδεδεμένης αντοχής έναντι των καρβαπενεμών (278).

Από την άλλη πλευρά, υπάρχει μια συνεχιζόμενη χρήση της μεροπενέμης στην αντιμετώπιση των λοιμώξεων από ανθεκτικά σε καρβαπενέμη Εντεροβακτηριοειδή όπως υπαγορεύεται από πολλές αναδρομικές μελέτες σε Ελλάδα και Ιταλία, που έδειξαν μειωμένη θνητότητα για τους συνδυασμούς που συμπεριλαμβάνουν και μεροπενέμη, όταν η ΕΑΠ του στελέχους είναι $\leq 8\mu\text{g/ml}$ (155). Η παρατεινόμενη αυτή χρήση, είναι ένας άλλος σημαντικός κίνδυνος πίεσης επιλογής ανθεκτικών στελεχών και διατήρησής τους στις χλωρίδες των ασθενών.

Εναλλακτικά των καρβαπενεμών αντιμικροβιακά

Η πρώτη ομάδα περιλαμβάνει εναλλακτικά αντιβιοτικά που είναι ευρέως διαθέσιμα στα νοσοκομεία

1. **Co-trimoxazole (trimethoprim-sulfamethoxazole)** είναι πρώτης γραμμής θεραπεία για λοιμώξεις από *S. maltophilia* (279). Έχει ευρύ αντιμικροβιακό φάσμα, με δραστικότητα έναντι των Εντεροβακτηριοειδών και των στελεχών *Haemophilus*

spp αν και όχι για την *P.aeruginosa*. Ο φόβος για σοβαρές (αν και σπάνιες) ανεπιθύμητες ενέργειες όπως π.χ. το σύνδρομο Steven-Johnson και η συχνή αντοχή στην τριμεθοπρίμη έχει περιορίσει την χρήση της.

2. **Colistin (polymyxin E)** είναι μια τρέχουσα θεραπεία διάσωσης για τις απειλητικές λοιμώξεις από MDR Gram –αρνητικά παθογόνα. Δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σαν αντικατάσταση των καρβαπενεμών εκεί όπου υπάρχουν άλλες επιλογές. Η κολιστίνη δεν έχει αντιμικροβιακή δραστικότητα έναντι των *Proteus* spp ή *Serratia* spp. Οι πρώτες μελέτες για την θεραπεία των λοιμώξεων από MDR παθογόνα είχαν μικρό αριθμό ασθενών και χαμηλή δοσολογία, (280) που όπως αποδείχθηκε οδηγούσε σε υποθεραπεία με τις αρχικά εγκεκριμένες δόσεις.(281). Για την τρέχουσα αντιμετώπιση των σοβαρών λοιμώξεων χρειάζονται αυξημένες δόσεις (9 εκ IU φόρπιση και ακολούθως 4,5 εκ X2) και αναλόγως του παθογόνου και της εστίας λοίμωξης, συνδυασμός της κολιστινής με άλλα δραστικά αντιβιοτικά. Η κολιστίνη δυνατόν να χορηγηθεί και ως εισπνεόμενη για την αντιμετώπιση λοιμώξεων σε ασθενείς με κυστική ίνωση ή πνευμονία συνδεδεμένη με το μηχανικό αερισμό.

3. **Αμινογλυκοσίδες** παραμένουν δραστικές έναντι ποσοστού άνω του 90% των *E.coli*, *Klebsiella* spp.και των *Enterobacter* spp που απομονώνονται σε καλλιέργειες αίματος και ούρων σε κάποιες χώρες όπως η Μεγάλη Βρετανία και μπορεί να είναι χρήσιμες σε συνδυασμούς αντιβιοτικών. (282,283) Ωστόσο πάνω από 50% των Εντεροβακτηριοειδών παράγουν CTX-M ESBLs που μπορεί να είναι ανθεκτικά σε γενταμικίνη (284).

Η **δεύτερη ομάδα** των εναλλακτικών στις καρβαπενέμες αντιβιοτικών περιλαμβάνει αντιβιοτικά που μπορεί να μην είναι διαθέσιμα σε όλα τα νοσοκομεία ή

σε όλες τις χώρες, η χρήση τους υπόκειται σε περιορισμούς που βασίζονται στο κόστος και ενδεχομένως στα περιορισμένα δεδομένα από κλινικές μελέτες.

1. Η **τεμοκιλλίνη** είναι παράγωγο της τικαρκιλλίνης και είναι σταθερή σε μερικές β-λακταμάσες. Έχει δραστικότητα έναντι Εντεροβακτηριοειδών που παράγουν ESBL και *AmpC* αλλά όχι έναντι των ειδών *P. aeruginosa* ή *A. baumannii*. Οι υπάρχουσες κλινικές μελέτες είναι αναδρομικές όμως προτείνουν ότι μπορεί να χρησιμοποιείται για την θεραπεία των ουρολοιμώξεων από πολυανθεκτικά παθογόνα παρόλο ότι είναι σχετικά ακριβό(285). Η τεμοκιλλίνη δεν κυκλοφορεί στην Ελλάδα.

2. Η **αζτρεονάμη** έχει δραστικότητα μόνο έναντι αερόβιων Gram-αρνητικών παθογόνων εντούτοις η *P.aeruginosa* είναι μόνο σχετικά ευαίσθητη . Έχει χρησιμοποιηθεί για την θεραπεία των σοβαρών λοιμώξεων από Gram αρνητικά παθογόνα και είναι ασφαλής σε περιπτώσεις αλλεργίας στις πενικιλίνες.

Υδρολύεται από τα ESBLs, όμως μπορεί να είναι σταθερή έναντι των MBLs αν δεν συνυπάρχουν με ESBL στο ίδιο στέλεχος.

3. Η **φωσφομυκίνη** έχει χρησιμοποιηθεί επί μακρόν από του στόματος για την αντιμετώπιση λοιμώξεων κατώτερου ουροποιητικού (συμπεριλαμβανομένων και πολυανθεκτικών ουροπαθογόνων). Έχει δραστικότητα έναντι των *E.coli* (συμπεριλαμβανομένων αυτών που παράγουν ESBL), *Citrobacter* και *P. mirabilis*. Η ιν μορφή της φωσφομυκίνης είναι εξαιρετικά χρήσιμη, αλλά με πολλά προβλήματα διαθεσιμότητας , και παραμένει σχετικά ακριβή σε σύγκριση με τα άλλα αντιβιοτικά. Σε συνδυασμό με την κολιστίνη και την τιγκεκυκλίνη χρησιμοποιήθηκε σε 48 ασθενείς βαριά πάσχοντες σαν θεραπεία διάσωσης σε

σχήματα περιορισμού καρβαπενεμών με ποσοστό κλινικής επιτυχίας που αναφέρεται έως 54%(286).

4. Η **πιγκεκυκλίνη** είναι δραστική έναντι Gram-αρνητικών παθογόνων, συμπεριλαμβανόμενου του *A.baumannii* όμως όχι έναντι της *P. aeruginosa* και των είδη *Proteus* Μετά τις εγκριτικές μελέτες που έδειξαν μη κατωτερότητα έναντι των συγκριτικών συνδυασμών σε λοιμώξεις δέρματος-μαλακών μορίων και ενδοκοιλιακές λοιμώξεις (287,288), η πιγκεκυκλίνη δεν μπόρεσε να δείξει μη-κατωτερότητα στη μελέτη της νοσοκομειακής πνευμονίας. (289) Η μεγαλύτερη αδυναμία της καταγράφηκε στη θεραπεία της πνευμονίας που συνδέεται με το μηχανικό αερισμό(289). Ήταν κατώτερη στην αντιμετώπιση της πνευμονίας συνδεδεμένη με τον αναπνευστήρα (289). Εντούτοις η πιγκεκυκλίνη πρέπει μόνο να χρησιμοποιείται μόνο όταν τα άλλα αντιβιοτικά δεν είναι κατάλληλα επειδή μερικές μετα-ναλύσεις έχουν αποδείξει υψηλότερα ποσοστά αποτυχίας σε σύγκριση με άλλες θεραπείες.(290) Τελευταίες μελέτες έχουν δείξει ότι η διπλάσια από την εγκεκριμένη δοσολογία δυνατόν να έχει ικανοποιητικό κλινικό αποτέλεσμα, ιδίως όταν πρόκειται για νοσοκομειακή πνευμονία, βακτηραιμία, λοιμώξεις από KPC και *A. baumannii* (291).

5. Η **μεκιλλινάμη (mecillinam)** είναι β/λακταμικό αντιβιοτικό που υδρολύεται από κοινές β-λακταμάσες. Η από του στόματος μορφή ρινmecillinam (πιβ-μεσιλινάμη/προφάρμακο) έχει χρησιμοποιηθεί για την θεραπεία λοιμώξεων του κατώτερου ουροποιητικού όμως δεν είναι δραστική έναντι παθογόνων που παράγουν καρβαπενεμασες. Σειρές περιπτώσεων έχουν δημοσιευθεί για την θεραπεία των λοιμώξεων από *Εντεροβακτηριοεδή* που παράγουν ESBL, σε κάποιες από αυτές σε συνδυασμό με κλαβουλανικό οξύ(292).

6. Η **χλωραμφενικόλη** έχει *in vitro* δραστικότητα ευρέος φάσματος . Η αντοχή της *E.coli* στη χλωραμφενικόλη στη Μ. Βρετανία μειώθηκε από 20.2% το 1991 σε 7.9% το 2004 με τη μείωση της χρήσης της (293). Οι κλινικές μελέτες είναι περιορισμένες σε εντερικές, οφθαλμικές και λοιμώξεις ΚΝΣ. Ωστόσο η χλωραμφενικόλη μπορεί να προκαλέσει δοσοεξαρτώμενη τοξικότητα και σπάνια απλασκή αναιμία. Αυτή ήταν και η αιτία της παρεμέρισής της στη θεραπεία, δεδομένης και της έλευσης λιγότερο τοξικών και δραστικών επιλογών.

7. Η **κεφτολοζάνη ταζομπακτάμη** είναι μια νέα κεφαλοσπορίνη σε συνδυασμό με τον αναστολέα β-λακταμασών ταζομπακτάμη. Έχει κυκλοφορήσει στην Ευρώπη το 2017. Είναι δραστική έναντι Gram-αρνητικών παθογόνων συμπεριλαμβανομένης της *P.aeruginosa* έναντι της οποίας έχει ενδογενή ισχυρή δραστικότητα. (294) Παρότι συχνά είναι δραστικό έναντι παθογόνων που παράγουν ESBL , δεν είναι αποτελεσματικό έναντι παθογόνων που παράγουν MBL, KPC ή OXA-48. Έχει περιορισμένη δραστικότητα έναντι Gram –θετικών και δεν δρά έναντι αναεροβίων ειδών. Σε μια τυχαιοποιημένη μελέτη σε σοβαρές ενδοκοιλιακές λοιμώξεις, η συχνότητα της κλινικής αποτελεσματικότητας στους συνδυασμούς με μετρονιδαζόλη ήταν μη κατώτερη της μεροπενέμης (σε ασθενείς n=993, 83% vs 87% αντίστοιχα) (294,295). Επίσης εναντίον της λεβοφλοξασίνης σε μία μελέτη με 1083 ασθενείς με ουρολοίμωξη έδειξε μη κατωτερότητα. Σε σύγκριση με τους άλλους παράγοντες που συγκρίθηκε δεν βρέθηκαν σημαντικές ανεπιθύμητες ενέργειες(296).

8. **Σουλμπακτάμη** είναι ένας αναστολέας β-λακταμασών που συχνά χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με την αμπικιλίνη , μεμονωμένο είναι διαθέσιμο

σε πολλές χώρες (όχι όμως στην Ελλάδα). Μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την θεραπεία των λοιμώξεων από *A.baumannii* παρότι η in vitro δραστηριότητα δεν είναι υψηλή σε περιοχές όπου επικρατούν στελέχη με εκτεταμένη αντοχή (XDR)(297). Σε επιπλεγμένες λοιμώξεις μαλακών μορίων ή αποτελεσματικότητα του είναι παρόμοια με την τιγκεκυκλίνη (77.6% vs 77,5%) αντίστοιχα(298).

9. Η κεφταζινίμη-αβιμπακτάμη είναι μια γνωστή κεφαλοσπορίνη 3^{ης} γενεάς σε συνδυασμό με ένα νέο αναστολέα β-λακταμασών την αβιμπακτάμη, η οποία έχει λάβει προσφάτως (2017) άδεια κυκλοφορίας στην Ευρώπη. Η αβιμπακτάμη είναι το πρώτο μόριο με σημαντική δραστηριότητα έναντι KPC-παραγωγών στελεχών. Είναι δραστική έναντι μιας πλειάδας Gram-αρνητικών παθογόνων εκτός των *A. baumannii*. Τα είδη που παράγουν ESBL, OXA-48 και KPC (όχι όμως τα MBL) είναι ευαίσθητα(294). Η αποτελεσματικότητά της (σε συνδυασμό με την μετρονιδαζόλη) ήταν μη-κατώτερη της μεροπενέμης για την θεραπεία των ενδοκοιλιακών λοιμώξεων. Ως μονοθεραπεία ήταν παρόμοια με την ιμιπενέμη για τη θεραπεία των επιπλεγμένων ουρολοιμώξεων.(294) Προβληματίζει η ανάπτυξη της αντοχής κατά τη διάρκεια της θεραπείας σε *K.pneumoniae* σε πρώιμες μελέτες παρατήρησης.(298) Συχνά μπορεί να χρειαστεί ο συνδυασμός με μια αμινογλυκοσίδη.

Καμία από τις εναλλακτικές θεραπείες της μεροπενέμης δεν μπορεί να καλύψει το αντιμικροβιακό φάσμα της ως μονοθεραπεία. Επιπλέον για να μειωθεί η χρήση της καρβαπενέμης, πρέπει εγκαίρως να επιλεγούν οι ασθενείς στους οποίους η αντιμικροβιακή κάλυψη μπορεί να αποκλιμακωθεί ή όπου ο συνδυασμός άλλων παραγόντων θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί.

7.3. Αποτελεσματικότητα και ασφάλεια προγραμμάτων περιορισμού καρβαπενεμών

Μια πρόσφατη μελέτη ανασκόπησης (Cochrane) έχει δείξει ότι οι παρεμβάσεις μείωσης της υπερβολικής συνταγογράφησης αντιβιοτικών στα νοσοκομεία μειώνουν την αντιμικροβιακή αντοχή χωρίς δυσμενή επίδραση στην κλινική έκβαση(300). Από την άλλη πλευρά οι παρεμβάσεις που αυξάνουν την αποτελεσματική συνταγογράφηση μπορεί να βελτιώσουν την κλινική έκβαση ,δεδομένου ότι το παθογόνο είναι ευαίσθητο στην εμπειρική αγωγή. Ταχείες παρεμβάσεις έχουν μεγαλύτερη επίδραση στην έκβαση των συνταγογραφήσεων σε σύγκριση με τα περιοριστικά προγράμματα. Η ενεργητική επιτήρηση και παρέμβαση στους ιατρούς που συνταγογραφούν μπορεί έχει ευεργετικό αποτέλεσμα τόσο στην κλινική έκβαση της μικροβιαμίας όσο και στη χρήση αντιμικροβιακών.

Οι συστάσεις του NICE στη Μ. Βρετανία (301) για την αντιμικροβιακή επιτήρηση σε όλους τους χώρους υγείας επιβάλλουν σωστή και έγκαιρη καταγραφή της συνταγογράφησης και άμεση παρέμβαση της εξουσιοδοτημένης ομάδας. Με βάση τις εδραιωμένες συστάσεις για χρήση αντιβιοτικών μόνο όταν είναι απαραίτητο και την διακοπή τους όσο νωρίτερα γίνεται, η NICE υποστηρίζει την χρήση λογισμικών υποστήριξης αποφάσεων για την εφαρμογή προγραμμάτων περιορισμού χρήσης καρβαπενεμών.

Οι Lew at al (302) απέδειξαν ότι η αποκλιμάκωση της θεραπείας από καρβαπενέμη σε τμήματα επειγόντων περιστατικών μετά τη λήψη της καλλιέργειας ταυτοποίησης του παθογόνου ακόμη και αν αυτό βρεθεί πολυανθεκτικό Gram-

αρνητικό, δεν έχει δυσμενή επίδραση στην επιβίωση και συνοδεύεται από λιγότερη εμφάνιση *A.baumannii* με αντοχή στην καρβαπενέμη.

Έως τώρα έχουν ανακοινωθεί διάφορα προγράμματα για το περιορισμό της χρήσης των καρβαπενεμών, που υποστηρίζουν την χρήση εναλλακτικών αντιβιοτικών. Σε ένα πρόγραμμα περιορισμού χρήσης καρβαπενεμών η τεμοκιλλίνη είχε χρησιμοποιηθεί για την θεραπεία των λοιμώξεων του ουροποιητικού και της ενδονοσοκομειακής πνευμονίας από στελέχη ESBL.(303) Σε άλλο πρόγραμμα περιορισμού χρήσης αντιβιοτικών ευρέος φάσματος έναντι λοιμώξεων από Gram-αρνητικά στελέχη με εναλλακτική συνταγογράφηση απο τους Paul et al χρησιμοποιήθηκε η αζτρεονάμη σε συνδυασμο με σιπροφλοξασίνη ως εναλλακτική θεραπεία της γενταμικίνης για την εμπύρετη ουδετεροπενία(304).

Οι μελέτες συνδυασμού αντιβιοτικών ως θεραπεία των λοιμώξεων από παθογόνα ανθεκτικά σε καρβαπενέμη είναι πτωχής ποιότητας και μεγάλης ετερογένειας(304). Οι ασθενείς που θεραπεύτηκαν με συνδυαστικές θεραπείες συμπεριλαμβανομένης της πολυμυξίνης είχαν χαμηλότερη θνησιμότητα σε 30 μέρες σε σύγκριση με τους ασθενείς που έλαβαν μόνο πολυμυξίνη(307). Παρομοίως, όσον αφορά στις λοιμώξεις από *K.pneumoniae* που παράγουν καρβαπενεμάση, η θνησιμότητα ήταν χαμηλότερη όταν χρησιμοποιήθηκαν δυο ή περισσότερα δραστικά αντιβιοτικά σε σύγκριση με την μονοθεραπεία (308). Η συχνότητα επιβίωσης ήταν βελτιωμένη σε συνδυασμούς που περιείχαν τιγκεκυκλίνη, κολιστίνη και μεγάλες δόσεις μεροπενέμης(309). Η τελευταία συνδυαζόταν με πολύ χαμηλή θνητότητα εφόσον η MIC του παθογόνου ήταν $\leq 16\text{mg/L}$, παρά την παρουσία καρβαπενεμάσης(156,161). Οι συνδυασμοί με γενταμικίνη απέδειξαν χαμηλότερη θνησιμότητα, όποτε υπήρχε αντοχή σε

κολιστίνη(309). Η χρήση της τιγκεκυκλίνης σε συνδυαστικές θεραπείες είχε μόνο εκτιμηθεί σε ερευνητικές μελέτες(310).

Στην κλινική πράξη η επιλογή του εναλλακτικού αντιβιοτικού χρήζει προσαρμογής σύμφωνα με τα χαρακτηριστικά τοπικής ευαισθησίας. Η ανάπτυξη των ανθεκτικών παθογόνων μπορεί να είναι γρήγορη, κυρίως σε νοσοκομεία όπου γίνεται ολοκληρωτική χρήση ενός ή δύο αντιβιοτικών. Προτείνεται η ποικιλία στη χρήση αντιβιοτικών παράλληλα με τη χρήση συνδυαστικών θεραπειών, αλλά απαιτείται η παρουσία μέτρων ελέγχου(311).

Ο λοιμωξιολόγος έχει ένα σημαντικό ρόλο σε αυτό τον τομέα με την ατομική διαχείριση των ασθενών.

7.4. Στρατηγικές για τον περιορισμό της χρήσης των καρβαπενεμών

Χρειάζεται μια δέσμη μέτρων για τον περιορισμό της χρήσης των καρβαπενεμών, τα δομικά στοιχεία της οποίας εξαρτώνται από τοπικές συνθήκες και τα ποσοστά αντοχής. Χρειάζεται επίσης η διοργάνωση μια διεπιστημονικής ομάδας με τη συμμετοχή Μικροβιολόγων, Παθολόγων, Λοιμωξιολόγων και Φαρμακοποιών. Οι συμβουλές πρέπει να στοχεύουν στη συνταγογράφηση κατάλληλης αντιμικροβιακής αγωγής (παθογόνο, εστία, δόση) και στην έγκαιρη διακοπή όταν η λοίμωξη έχει αποκλεισθεί ή λυθεί. Σημειώνεται ότι πριν την κυκλοφορία της κεφαζιντίμης-αβιμπακτάμης, σε στελέχη Εντεροβακτηριακών που παράγουν KPC η μεροπενέμη συνιστάτο να χορηγηθεί σε μεγάλη δόση και συνεχή έγχυση, εφόσον η MIC του παθογόνου ήταν ≤ 16 $\mu\text{g/ml}$, ενώ οι χαμηλές δόσεις ενέχουν τον κίνδυνο υποθεραπείας (312,313).

Εκπαίδευση

Η εκπαίδευση όλων των βαθμών των ιατρών είναι σημαντική στοχεύοντας την ένδειξη χρήσης των καρβαπενεμών, και την ενδεχόμενη αποκλιμάκωση της θεραπείας. Υποχρεωτικά προγράμματα ηλεκτρονικής εκμάθησης έχουν χρησιμοποιηθεί ευρέως, όμως αλλαγές συμπεριφοράς είναι δύσκολο να επιτευχθούν κυρίως σε προσωπικό μεγαλύτερων ηλικιών. Τα προγράμματα εκπαίδευσης συνήθως αποτελούν συνιστώσες δέσμης παρεμβάσεων που περιλαμβάνει την καταγραφή, την υγιεινή των χεριών, τα προγράμματα αντιμικροβιακής συμμόρφωσης και τις πηγές απομόνωσης(314,315). Παρόλο που οι αλλαγές στην χρήση των καρβαπενεμών αποτελούν μόνο το 6% των αλλαγών που έγιναν κατά τη διάρκεια του ελέγχου, η πλειοψηφία της εξοικονόμησης δαπανών (\$54000 σε 2 χρόνια) οφειλόταν στο περιορισμό της χρήσης της μεροπενέμης(316). Έχει αποδειχθεί ότι εάν οι ιατροί που συνταγογραφούν λαμβάνουν οι ίδιοι τις ευθύνες για τα προγράμματα εκπαίδευσης και ελέγχου , τότε αυτά μπορεί να είναι φθηνά και αποτελεσματικά.

Αλλαγή της φόρμας παραγγελίας αντιβιοτικών

Η προσαρμογή της φόρμας παραγγελίας των αντιβιοτικών ώστε να ενθαρρύνει την χρήση των εναλλακτικών αντιβιοτικών στις καρβαπενέμες έχει αποδειχθεί αποτελεσματική. Πολλές φορές υπάρχει διοικητική «δυσαρέσκεια» όταν η επιλογή των εναλλακτικών αντιβιοτικών στις καρβαπενέμες είναι ακριβή. Αυτό οφείλει να το επιλύσει η επιτροπή διαχείρισης αντιβιοτικών με τη διοίκηση και όχι ο θεράπων ιατρός. Η ετερόγενεια της χρήσης αντιβιοτικών είναι μια πρακτική που

έχει εφαρμοστεί σε κάποια κέντρα, όπου έδειξε ότι μπορεί να περιορίσει εμφάνιση των λοιμώξεων από πολυανθεκτικά Gram-αρνητικά παθογόνα.

Σε μια μελέτη (317) όπου η επιλογή των αντιβιοτικών εναλλασσόταν κάθε 3 μήνες (antibiotic cycling) σύμφωνα με την αντοχή και την πυκνότητα της χρήσης, η χρήση των καρβαπενεμών έπεσε από 58% σε 31% και επίσης η απομόνωση των πολυανθεκτικών Gram-αρνητικών παθογόνων από 1.7% σε 0.5% για περισσότερο από 18 μήνες. Ο αριθμός των ασθενών από τους οποίους απομονώθηκαν παθογόνα που παράγουν MBL στο σύνολο των ασθενών με Gram αρνητικά παθογόνα μειώθηκε σημαντικά από 1.2% σε 0.3%. Εφαρμογές κινητών τηλεφώνων Smartphone είναι εύκολα προσβάσιμες και προσαρμοσμένες για φόρμες παραγγελίας αντιμικροβιακών. Σε μια μελέτη η εφαρμογή ενθάρρυνε την συμμόρφωση στην κατάλληλη συνταγογράφηση και αύξησε τη συμμόρφωση, όμως η χρήση της δεν είχε γίνει αποδεκτή από μερικούς παλαιούς κλινικούς(318). Εντούτοις η εφαρμογή της φόρμας αντιβιοτικών έχει γίνει όλο και περισσότερο αποδεκτή διεθνώς.

Γνωστοποίηση της ευαισθησίας στα αντιμικροβιακά

Οι MIC των παθογόνων στα αντιβιοτικά μπορεί να μη κυκλοφορούν στο αντιβιογράμμα που αποστέλλεται στις κλινικές, παρά μόνο η σήμανση E ή A (ευαισθησία ή αντοχή). Η αλλαγή της σειράς της παρουσίασης των ευαισθησιών μπορεί να είναι ένα αποτελεσματικό μέτρο, που θα προτρέψει αυτόν που το διαβάζει να επιλέξει από αυτά που συνιστώνται πρωτίστως, ενώ διευκολύνει και τη συζήτηση μεταξύ των μικροβιολόγων ή ειδικών λοιμώξεων. Ένα αντιβιοτικό είναι πιο πιθανό να συνταγογραφηθεί περισσότερο εάν οι ευαισθησίες του έχουν ανακοινωθεί στο αντιβιογράμμα(319). Ωστόσο οι ανακοινώσεις των ευαισθησιών

δεν επίδρασαν στην καταλληλότητα της αντιβιοτικής θεραπείας.(320) Οι μικροβιολόγοι επικοινωνήσαν σαν απάντηση σε 19% από 69 αναφορές όμως μόνο σε 22% των αναφορών που η αντιμικροβιακή αγωγή τροποποιήθηκε, μόνο 1/5 ήταν κατάλληλο(319).

Σειρές συμμόρφωσης-επιτήρησης

Παρόλο που οι μικροβιολόγοι ,οι ειδικοί λοιμώξεων και οι φαρμακοποιοί συμβουλεύονται για την θεραπεία των ατομικών ασθενών , όλο και πιο συχνά προστίθενται αναφορές αντιμικροβιακής συμμόρφωσης . Στις δύο περιπτώσεις μπορεί συνήθως να δοθεί η συμβουλή για εναλλακτικά φάρμακα αντί των καρβαπενεμών. Η αποκλιμάκωση και η έγκαιρη διακοπή της αντιβιοτικής αγωγής είναι αποτελεσματικά μέτρα της επιτήρησης. Από της μελέτες που έχουν αναφερθεί ο κύριος περιορισμός είναι ο χαμηλός αριθμός ασθενών που πρέπει να αντιμετωπισθεί στο κατάλληλο χρόνο. Η θεραπευτική ομάδα μπορεί να μην είναι προσπελάσιμη σε κατάλληλο χρόνο και η δικαιολόγηση της συνταγογράφησης να μην είναι καλά τεκμηριωμένη ή τα κλινικά δεδομένα να μην είναι διαθέσιμα. Σε μια μελέτη επαρκή βοηθήματα έγιναν διαθέσιμα για την ομάδα επιτήρησης λοιμώξεων που επισκέφτηκε όλους τους ασθενείς που ελάμβαναν ενδοφλέβια αντιμικροβιακή θεραπεία . Γίνονταν δυο φορές την εβδομάδα αναφορές για την συνταγογράφηση των καρβαπενεμών, και ακολουθούσε τηλεφωνική επικοινωνία με τους θεράποντες(315). Σε συνδυασμό με ένα εκπαιδευτικό πρόγραμμα , αυτά τα μέτρα ήταν αποτελεσματικά στο σημαντικό περιορισμό της κατανάλωσης των καρβαπενεμών. Ένας φαρμακοποιός απασχολήθηκε με πλήρη εργασία. Ωστόσο η συχνότητα των λοιμώξεων από CRE παρέμεινε αμετάβλητη.

Περιορισμός της συνταγογράφησης των αντιβιοτικών για παράδειγμα με ένα εξουσιοδοτημένο κώδικα από τους μικροβιολόγους, είναι αποτελεσματική αλλά και χρονοβόρα. Σε μια διασταυρούμενη μελέτη που συγκρίνονται οι προσυνταγογράφησης -εξουσιοδότησης έναντι μετά συνταγογράφησης ανασκοπήσεις και feedback (n=2686 έναντι 2693; 29% έναντι 27% από τα αντιβιοτικά που δόθηκαν) το τελευταίο είχε μεγαλύτερη επίπτωση στο περιορισμό των ημερών αντιμικροβιακής θεραπείας(320).

Ηλεκτρονική Συνταγογράφηση

Η ηλεκτρονική συνταγογράφηση μπορεί να είναι χρήσιμη στην παροχή συνεχόμενου και αναδρομικού ελέγχου των επιπέδων συνταγογράφησης στις κλινικές ομάδες. Εντούτοις μια έρευνα σε 13 νοσοκομεία της Βρετανίας απέδειξε έλλειψη συνοχής μεταξύ χρήσης αυτού του συστήματος και συμμόρφωσης με τις κατευθυντήριες οδηγίες της αντιμικροβιακής εποπτείας(321). Συστήματα υποστήριξης ηλεκτρονικής απόφασης μπορεί να είναι χρήσιμα, ειδικά σε νεότερους χρήστες και εξοικειωμένους με την τεχνολογία, συνήθως ενσωματωμένα σε ηλεκτρονικές καταγραφές που βασίζονται στην επιτήρηση ή χρησιμοποιήθηκαν για την εξουσιοδότηση της προσυνταγογράφησης των αντιβιοτικών (322). Τέτοιες συστηματικές παρεμβάσεις αύξησαν την κατάλληλη χρήση των αντιβιοτικών σε μετα-αναλύσεις (pooled risk ratio 1.49,95%CI 1.07-2.08). Ωστόσο, όταν συμπεριλήφθηκαν μόνο υψηλής ποιότητας μελέτες το πλεονέκτημα δεν ήταν προφανές.

Εθνικά μέτρα

Οι κυβερνήσεις μπορούν να δημιουργήσουν κίνητρα για τα νοσοκομεία έτσι ώστε να σχεδιάσουν μια στρατηγική. Η τακτική συλλογή των δεδομένων συνταγογράφησης των καρβαπενεμών και η ανατροφοδότηση των αποτελεσμάτων στους συντελεστές, αποκαλύπτουν τον μεγάλο αριθμό συνταγών. Μέτρα για την επιβράδυνση της αύξησης της συνταγογράφησης των καρβαπενεμών ήδη έχουν αρχίσει να λαμβάνονται σε κάποιες χώρες. Σε κάποιες από αυτές τα ποσοστά συνταγογράφησης των αντιβιοτικών είναι διαθέσιμα για έλεγχο από το κοινό (323).

Πως θα υλοποιηθεί ένα σχέδιο δράσης περιορισμού των καρβαπενεμών

Οι κλινικοί μικροβιολόγοι ή οι λοιμωξιολόγοι που θα παρέμβουν στον κλινικό ιατρό που συνταγογραφεί μια καρβαπενέμη οφείλουν να προτείνουν ένα εναλλακτικό σχήμα αντιμικροβιακών και η πρότασή τους πρέπει να καταγράφεται. Η ποικιλία στην συνταγογράφηση μπορεί να προαχθεί με τη χρήση κεφαλοσπορινών, αμινογλυκοσιδών, κινολονών, φωσφομυκίνης καθώς και των νεότερων συνδυασμών κεφαλοσπορίνης με αναστολείς που κυκλοφόρησαν, λαμβάνοντας υπόψιν ότι κεφαλοσπορίνες και κινολόνες δεν συνιστώνται όταν υπάρχει μεγάλη επίπτωση MRSA και *C. difficile*.

Σε περιοχές εξοικειωμένες με την τεχνολογία, ένα λειτουργικό σύστημα λήψης αποφάσεων συνδεδεμένο με μια εφαρμογή αντιμικροβιακών ίσως αποτελέσει σημαντική βοήθεια. Οι καταγεγραμμένες συστάσεις για τα αντιμικροβιακά πρέπει να υποστηρίζονται από έναν τακτικό έλεγχο για την αξιολόγηση της συμμόρφωσης. Η ένταξη μεγαλύτερης ποικιλίας στις λίστες φαρμάκων του νοσοκομείου πρέπει να ληφθεί υπόψη αλλά πρέπει να υπάρξει διαβούλευση με τους αρμόδιους φορείς για την απρόσκοπτη διάθεση αντιβιοτικών που δεν είναι ευρέως διαθέσιμα στην αγορά. Για τα φάρμακα για τα οποία δεν υπάρχουν πολλά δεδομένα από κλινικές μελέτες, η

ένταξή τους στους θεραπευτικούς αλγορίθμους αποφυγής των καρβαπενεμών θα πρέπει να αντισταθμίζεται από δεδομένα που αντλούνται από μελέτες παρατήρησης και προσυμφωνηθέντα κριτήρια που αφορούν το επικείμενο πρόβλημα των πολυανθεκτικών στο συγκεκριμένο χώρο. (301)

Για σοβαρές λοιμώξεις που είναι γνωστό ή υπάρχουν σοβαροί παράγοντες κινδύνου για πολυανθεκτικό παθογόνο, μπορούν να χορηγηθούν στην θέση των καρβαπενεμών η τεμοκιλλίνη, η κολιστίνη, η τιγκεκυκλίνη ή η κεφτολοζάνη/ταζομπακτάμη (συνήθως όχι ως μονοθεραπεία). Για μη επιπλεγμένες λοιμώξεις του κατώτερου ουροποιητικού η φωσφομυκίνη, πιβμεκιλλινάμη ή νιτροφουραντοΐνη είναι κατάλληλη εφόσον το παθογόνο είναι ευαίσθητο. Αν είναι γνωστή ή πολύ πιθανή αντοχή στην μεροπενέμη και στους παραπάνω παράγοντες η τιγκεκυκλίνη, ενδοφλέβια φωσφομυκίνη, κεφαζιδίμη/αβιμπακτάμη (όχι για παθογόνα που παράγουν MBL) ή συνδυασμοί με κολιστίνη ή υψηλή δόση μεροπενέμης μπορούν να αποτελέσουν δόκιμες επιλογές. Το γενετικό υπόβαθρο της αντοχής στις καρβαπενέμες είναι σημαντικό στην πρόβλεψη της αποτελεσματικότητας μια θεραπείας που έχει επιλεγθεί και πρέπει να ενταχθεί στον εργαστηριακό έλεγχο του νοσοκομείου (256).

Συμπεράσματα

Η μείωση της χρήσης των καρβαπενεμών μπορεί να επιτευχθεί με την εκπαίδευση, την τοπική επιτήρηση και την συλλογή και έλεγχο δεδομένων από τις συνταγές σε τοπικό και εθνικό επίπεδο. Οι παρεμβάσεις από κλινικούς μικροβιολόγους και οι λοιμωξιολόγους μπορούν να έχουν μεγάλο αντίκτυπο και οι συστάσεις για περιορισμό της χρήσης αντιβιοτικών να αποφέρουν θεαματικά αποτελέσματα, εφόσον υποστηριχθούν σθεναρά από τη διοίκηση του Νοσοκομείου και φυσικά

επικουρούμενες από την Κρατική Νομοθεσία. Στρατηγικές χρήσης εναλλακτικών για τις καρβαπενέμες αντιβιοτικών μπορούν να περιλαμβάνουν συνδυασμούς αντιβιοτικών αλλά τα δεδομένα από τις κλινικές μελέτες δεν είναι αρκετά για κάποια παλαιά αντιμικροβιακά και γι' αυτό χρειάζονται περισσότερα δεδομένα από κάθε εφαρμοσθείσα παρέμβαση, ιδίως σε χώρους με υψηλή αντοχή στα αντιμικροβιακά όπως η Ελλάδα.

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΣΥΝΟΨΗ ΓΕΝΙΚΟΥ ΜΕΡΟΥΣ ΚΑΙ ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

Κατά την διάρκεια των δύο τελευταίων δεκαετιών, τα ποσοστά των παθογόνων ανθεκτικών στην καρβαπενέμη έχουν αυξηθεί δραματικά στα ελληνικά νοσοκομεία (324). Αυτές οι λοιμώξεις σχετίζονται με παρατεταμένη νοσηλεία, υψηλότερο κόστος ιατροφαρμακευτικής περίθαλψης και υψηλότερη θνητότητα (152). Δεδομένα από το ελληνικό σύστημα επιτήρησης της μικροβιακής αντοχής επιβεβαιώνουν την αύξηση του επιπολασμού της αντοχής στις καρβαπενέμες από <1% το 2001 σε 30% στους νοσοκομειακούς θαλάμους και σε 60% στις ΜΕΘ το 2008 (152,324). Δεδομένα από το EARS-Net (European Antimicrobial Resistance Surveillance Network) 2014 αναφέρουν ότι το 67% της απομονωθείσας *K. pneumoniae* (678 από 1088 μελετηθέντα στελέχη) ήταν ανθεκτικό στις καρβαπενέμες (324). Αλλά δεδομένα από την αναφορά επιτήρησης της μικροβιακής αντοχής στην Ευρώπη το 2016 αναφέρουν αύξηση της αντοχής της *K. pneumoniae* από 59,4% (2013) σε 66,9%(180) .

Οι καρβαπενέμες έχουν από μακρού εδραιωθεί ως η συνιστώμενη θεραπεία για τα Εντεροβακτηριακά που παράγουν ESBL και άλλα πολυανθεκτικά παθογόνα ωστόσο, η υπερσυνταγογράφηση τους ήταν η κινητήρια δύναμη για την ενδημικότητα της αντοχής των Gram αρνητικών παθογόνων στις καρβαπενέμες στην Ελλάδα (7,324,325). Η ανησυχητική αύξηση της επίπτωσης των παθογόνων που παράγουν καρβαπενεμάσες, οδήγησε τους ιατρούς στο να αναζητήσουν λύσεις για την ελαχιστοποίηση της υπέρμετρης χρήσης των καρβαπενεμών και την αντικατάστασή τους με εναλλακτικά αντιμικροβιακά (329,330). Τα προγράμματα αντιμικροβιακής επιτήρησης (ASPs) αποτελούν παρεμβάσεις για την βελτίωση και την επίτευξη την κατάλληλης χρήσης των αντιμικροβιακών παραγόντων που απαιτούν την επιλογή του κατάλληλου αντιμικροβιακού σχήματος δηλαδή, τις

δόσεις, την διάρκεια της θεραπείας και τις οδούς χορήγησης.(326-328). Αυτά τα προγράμματα συνιστούν ένα χρήσιμο εργαλείο για την αναβάθμιση των κατευθυντήριων οδηγιών που βασίζονται σε ενδείξεις (evidence – based) με στόχο την βελτίωση της χρήσης των αντιμικροβιακών και τη διάσωση των καρβαπενεμών. Απώτερος στόχος βέβαια είναι η εξάλειψη την αντιμικροβιακής αντοχής στα κύρια νοσοκομειακά παθογόνα(144,326,327).

Σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν η εφαρμογή ενός προγράμματος εποπτείας των αντιμικροβιακών (ASP-Antimicrobial Stewardship Program) με κύρια συνιστώσα τον περιορισμό χρήσης των καρβαπενεμών, σε ένα Τριτοβάθμιο Ελληνικό Νοσοκομείο με ενδημικότητα παθογόνων με αντοχή στις καρβαπενέμες. Οι στόχοι ήταν πρωταρχικά να ερευνηθεί η εφαρμοσιμότητα και αποδοχή ενός τέτοιου προγράμματος, αλλά και η ασφάλεια των ασθενών, μέσω στενής παρακολούθησης της έκβασης των λοιμώξεων από πολυανθεκτικά Gram- αρνητικά (θεραπευτική επιτυχία -αποτυχία-θάνατος). Ακολούθως, ο απώτερος στόχος ήταν να διερευνηθεί κατά πόσον μια τεκμηριωμένη μείωση των καρβαπενεμών θα μπορούσε να συντελέσει στη μείωση της αντοχής στις καρβαπενέμες των κύριων παθογόνων του νοσοκομείου που εμφανίζουν αντοχή σε αυτές.

Το πρόγραμμα εκπονήθηκε από μία ομάδα επιφορτισμένη ήδη με τον έλεγχο των Λοιμώξεων στο συγκεκριμένο Τριτοβάθμιο Νοσοκομείο, η οποία κλήθηκε να εφαρμόσει ένα συμβουλευτικό πρόγραμμα διαφύλαξης των καρβαπενεμών (ACSP- Advisory Carbapenem-Sparing Program) με σκοπό την ελάττωση της συνταγογράφησης των καρβαπενεμών. Προτάθηκαν στους θεράποντες και χρησιμοποιήθηκαν εναλλακτικές των καρβαπενεμών θεραπείες για τους σοβαρά πάσχοντες ασθενείς, βασιζόμενες σε αποτελέσματα εξετάσεων ευαισθησίας στα

αντιβιοτικά των απομονωθέντων παθογόνων, ή σε δεδομένα που αφορούσαν σε προηγούμενη χρήση αντιμικροβιακών κατά την εισαγωγή στο νοσοκομείο ή σε άλλη πρόσφατη νοσηλεία.

1. ΜΕΘΟΔΟΙ

1.1. Νοσοκομείο και υποδομές

Η μελέτη διεξήχθη στο Γενικό Νοσοκομείο Ελευσίνας Θριάσιο, ένα τριτοβάθμιο νοσοκομείο με 450 κλίνες που εξυπηρετεί το βόρειο-δυτικό τμήμα της Αττικής στην Ελλάδα. Το νοσοκομείο αποτελείται από δυο παθολογικές κλινικές, κάθε μία από τις οποίες υπηρετείται από διαφορετική ομάδα ιατρών, ένα τμήμα γενικής χειρουργικής, ένα νευροχειρουργικής, ένα ορθοπαιδικής χειρουργικής, μία καρδιολογική Μονάδα Εντατικής Θεραπείας (ΜΕΘ), δύο ΜΕΘ (μία γενική ΜΕΘ και μία μονάδα εγκαυμάτων) και μία μονάδα τεχνητού νεφρού. Η συμβουλευτική των λοιμώξεων για ολόκληρο το νοσοκομείο εξυπηρετείται από έναν ειδικό Λοιμωξιολόγο μετά από αίτηση του θεράποντα ιατρού. Πριν την έναρξη αυτής της μελέτης δεν υπήρχε κάποιο επίσημο συμβουλευτικό πρόγραμμα περιορισμού της χρήσης των καρβαπενεμών στο νοσοκομείο.

1.2. Σχεδιασμός μελέτης

Πρόκειται για μια «πριν και μετά» μελέτη παρέμβασης. Συγκρίναμε μία 12 μήνη προ-παρεμβάσεων περίοδο (Οκτώβριος 2012 έως Σεπτέμβριος 2013) με μία 27 μήνη περίοδο παρεμβάσεων (Οκτώβριος 2013 έως Δεκέμβριος 2015), για να εκτιμήσουμε τον αντίκτυπο ενός στοχευμένου συμβουλευτικού προγράμματος περιορισμού των καρβαπενεμών στην κατανάλωση των καρβαπενεμών, στα

ποσοστά αντοχής βασικών νοσοκομειακών παθογόνων και στο θεραπευτικό αποτέλεσμα .

Κριτήρια Εισόδου

Οι ασθενείς που συμπεριλήφθηκαν στην μελέτη ήταν:

- Όλοι οι ενήλικες άνω των 18 ετών στους οποίους ο θεράπων ιατρός συνταγογράφησε μια τύπου II καρβαπενέμη (ιμιπενέμη ή μεροπενέμη).

Κριτήρια Αποκλεισμού

Αποκλείστηκαν οι ασθενείς με τα κάτωθι χαρακτηριστικά:

- Ασθενείς που ήταν ουδετεροπενικοί για οποιονδήποτε λόγο (ουδετεροπενία ορίζεται ως πολυμορφοπύρηννα $< 0,5 \times 10^9$ κύτταρα/ L)
 - Γυναίκες σε εγκυμοσύνη
 - Ασθενείς που είχαν μεταφερθεί από άλλο νοσοκομείο και έπαιρναν ήδη καρβαπενέμη
 - Ασθενείς που κατέληξαν εντός 48 ωρών από την χορήγηση καρβαπενέμης
- Ασθενείς που έλαβαν πάνω από ένα κύκλο καρβαπενέμης κατά την διάρκεια αυτής της περιόδου συμπεριλήφθηκαν μόνο μία φορά στην μελέτη.

Κατά την προ-παρεμβάσεων περίοδο (Οκτώβριος 2012 έως Σεπτέμβριος 2013) ένας Παθολόγος μελέτησε τα αρχεία όλων των κατάλληλων υποψήφιων ασθενών (αναδρομικά για τους πρώτους 6 μήνες και προοπτικά στην συνέχεια) και συνόψισε δημογραφικά και κλινικά δεδομένα και δεδομένα έκβασης χρησιμοποιώντας μια τυποποιημένη φόρμα καταγραφής περιστατικού. Η αξιολόγηση της έκβασης και η παρακολούθηση έγιναν όπως περιγράφηκε παραπάνω. Επιπρόσθετα, η κατανάλωση των αντιβιοτικών και τα ποσοστά αντοχής

συγκεκριμένων Gram- αρνητικών παθογόνων καταγράφηκαν όπως επεξηγείται παρακάτω.

1.3. Παρέμβαση

Η περίοδος παρέμβασης ξεκίνησε με ένα στοχευμένο εκπαιδευτικό πρόγραμμα που αποσκοπούσε στην ευαισθητοποίηση και ενημέρωση των συνταγογραφούντων ιατρών του Νοσοκομείου σχετικά με τη σπουδαιότητα της συνετής χρήσης των καρβαπενεμών και την εξοικείωσή τους με εναλλακτικά των καρβαπενεμών αντιμικροβιακά σχήματα όσον αφορά σε ασφάλεια και αποτελεσματικότητα. Τέλος, σημαντικό μέρος της εκπαιδευτικής φάσης της παρέμβασης αποτέλεσε η εισαγωγή και παρουσίαση αλγόριθμων βασισμένων στην επιδημιολογία και πρακτική του Νοσοκομείου, για την επιλογή ανάμεσα σε αντιμικροβιακά εναλλακτικά των καρβαπενεμών βασιζόμενοι στα κλινικά χαρακτηριστικά του ασθενούς και τους παράγοντες κινδύνου για πολυανθεκτικά παθογόνα (Πίνακας 1).

**ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ
ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΥ ΚΑΡΒΑΠΕΝΕΜΩΝ
ΕΜΠΕΙΡΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΣΕ ΟΜΑΔΕΣ ΑΣΘΕΝΩΝ:**

A. Με προηγούμενη νοσηλεία σε άλλα: Ιδρύματα, ΙΙ-,ΙΙΙ-βάθμια νοσοκομεία το τελευταίο 3μηνο:

1. Ουρολοίμωξη:
Tazo-/Cipro- ή Levo-/ Azreonam /Aminogly ±Tazo /Cefepime ± Aminogly

2. Πνευμονία:
Moxi ±Tazo-/Ceftiaxone+Clynda /Cefepime±Linezolid

3. Σήψη:
Cefepime+Aminogly + Vanco /Tazo+ Aminogly + Vanco /
Ceftazidime+ Aminogly+Linezolid /

B. Με προηγούμενη νοσηλεία σε ΜΕΘ το τελευταίο έτος:

1.Ουρολοίμωξη:
Tazo+Aminogly /Azreonam+ Aminogly / Cefepime+Aminogly /Colistin + Vanco

2.Πνευμονία:
Tazo ± Moxi /Cefepime± Line / Colistin +Tigecyclin

3.Σήψη:
Colistin ±Gentamycin +Tigecyclin /
Azreonam+Genta+Tigecyclin

Γ. Με ανοσοκαταστολή (κυτταρική ή χημική) και συχνές νοσηλείες το τελευταίο έτος:

1. Ουρολοίμωξη:
Ceftazidime ±Aminogly /Tazo ± Aminogly /

2. Πνευμονία:
Ceftriaxone+Azreonam+Clyndamycin / Ceftazidime+Vanco
Cefepime + Vanco / Tazo+Vanco / Tazo +Line

3. Σήψη:

Colistin+ Aminogly+ Vanco /
Colistin + Aminogly+ Linezolid

Δ. Με παρατεταμένη παρούσα νοσηλεία εντός του νοσοκομείου και υποτροπιάζοντα ή μη ανταποκρινόμενο πυρετό:

1. Ουρολοίμωξη:

Tazo+Aminogly+Vanco / Cefepime +Aminogly/
Azreonam+Aminogly +Vanco /
Colistin +Aminogly ± Vanco

2. Πνευμονία:

Tazo+ Moxi / Tazo+Line / Tigecyclin + Aminogly

3. Σήψη:

Colistin + Tigecyclin ± Aminogly /
Colistin +Daptomycin /
Colistin +Linezolid /

Ε. Με γνωστό αποικισμό από πολυανθεκτικά Gram (-) βακτήρια :

1. Ουρολοίμωξη:

Azreonam+Aminogly /Colistin ± Aminogly /

2. Πνευμονία:

Cefepime +Aminogly ± Linezolid /
Colistin + Aminogly ± Linezolid

3. Σήψη:

Colistin +Tigecyclin +Aminogly ± Fosfomycin

ΣΤ. Καθ' υποτροπήν λοιμώξεις σε ειδικές ομάδες :

1. Ουρολοιμώξεις(κοραλλιοειδείς λίθοι, νεφροστομίες):
Ceftazidime /Cipro /Azreonam /Colistin / Tazo
± Aminogly ±Vanco

2. Πνευμονικές λοιμώξεις (ινοκυστική νόσος, βρογχιεκτασίες):
Cipro /Azreonam / Ceftazidime /Tazo /Colistin

3. Σήψη:

Colistin +Tigecyclin + Aminogly

Πίνακας.1 Συμβουλευτικό Πρόγραμμα Περιορισμού Καρβαπενεμών

Κατά την περίοδο παρέμβασης (Οκτώβριος 2013 έως Δεκέμβριος 2015) ένα συμβουλευτικό πρόγραμμα περιορισμού των καρβαπενεμών (ΣΠΠΚ) με μεθοδολογία προοπτικού ελέγχου και ανάδρασης εφαρμόστηκε σε όλο το νοσοκομείο (εκτός από το τμήμα εγκαυμάτων και μία από τις δυο ΜΕΘ). Η ομάδα του ΣΠΠΚ απαρτιζόταν από ένα εξειδικευμένο Λοιμωξιολόγο, δύο Παθολόγους εκπαιδευμένους στις Λοιμώξεις και δύο Νοσηλευτές Λοιμώξεων και παρείχε αυτόκλητη συμβουλευτική παρέμβαση για ασθενείς στους οποίους ο θεράπων ιατρός είχε συνταγογραφήσει τύπου II καρβαπενέμη (ιμιπενέμη ή μεροπενέμη).

Η ομάδα ειδοποιείτο από το φαρμακείο μετά από την αίτηση χορήγησης καρβαπενέμης (συνταγογράφηση και παραγγελία από το φαρμακείο) και απαντούσε εντός 48 ωρών. Μετά την μελέτη των ιατρικών φακέλων και την εξέταση του ασθενούς, η ομάδα του ΣΠΠΚ συζητούσε με τον θεράποντα ιατρό εναλλακτικές επιλογές που αποφεύγουν την χρήση καρβαπενέμης είτε για την εμπειρική κάλυψη ή είτε για την αποκλιμάκωση σε στενότερου φάσματος αντιμικροβιακά, εφόσον υπήρχαν ήδη διαθέσιμα σχετικά μικροβιολογικά δεδομένα. Ο θεράπων ιατρός διατηρούσε το δικαίωμα της διαφωνίας (και μη συμμόρφωσης) με τις συστάσεις της ομάδας ΣΠΠΚ. Εμπειρικά σχήματα που διαφυλάσσουν την καρβαπενέμη προτεινόταν με βάση κυρίως τα κάτωθι κλινικά και επιδημιολογικά δεδομένα:

- εστία λοίμωξης
- σοβαρότητας της λοίμωξης,
- συννοσηρότητες,
- ιστορικό προηγούμενης έκθεσης σε αντιβιοτικά τους τελευταίους 3 μήνες,
- ιστορικό προηγούμενης νοσηλείας τους τελευταίους 3 μήνες
- οποιαδήποτε μικροβιολογικά δεδομένα συμπεριλαμβανομένων προηγούμενων καλλιιεργειών από την παρούσα ή άλλη πρόσφατη νοσηλεία

Κατά κανόνα, η ομάδα ΣΠΠΚ απέφευγε την εμπειρική χρήση αντιμικροβιακών τάξεων τις οποίες ο ασθενής είχε λάβει τους τελευταίους 3 μήνες. (163,333) Το σχήμα δόσεων και η διάρκεια της θεραπείας επίσης αναθεωρούνταν από την ομάδα ΣΠΠΚ.

Όλοι οι ασθενείς που συμπεριλήφθηκαν στην μελέτη, τόσο αυτοί των οποίων ο θεράπων ιατρός συμφώνησε με προτεινόμενο σχήμα και αντικατέστησε την καρβαπενέμη (ομάδα Α) όσο και αυτοί των οποίων ο θεράπων ιατρός διαφώνησε και συνέχισε την καρβαπενέμη (ομάδα Β) αξιολογήθηκαν ως προς την

έκβαση μετά από 28 ημέρες. Σε ασθενείς που δόθηκε εξιτήριο η παρακολούθηση έγινε μέσω ηλεκτρονικών αρχείων για επανεισαγωγή στο νοσοκομείο εντός 30 ημερών για οποιονδήποτε λόγο. Για όλους τους ασθενείς συλλέχθηκαν δημογραφικά, κλινικά δεδομένα και δεδομένα έκβασης από τους ιατρικούς φακέλους και καταγράφηκαν προοπτικά. Η σοβαρότητα της ασθένειας αξιολογήθηκε με το APACHE II score (334) που υπολογίστηκε στην έναρξη της λοίμωξης.

Κατά την διάρκεια της μελέτης, η τριμηνιαία κατανάλωση αντιμικροβιακών όπως επίσης και η κατανάλωση των τύπου II καρβαπενεμών (ιμιπενέμης και μεροπενέμης που ήταν διαθέσιμα στο νοσοκομείο), πιπερακιλλίνης/ ταζομπακτάμης, τιγκεκυκλίνης, κολιστίνης, κεφαλοσπορινών 3^{ης} γενεάς (κεφτριαξόνης και κεφαζιδίμης), αμινογλυκοσιδών και σιπροφλοξασίνης καταγράφηκαν για όλο το νοσοκομείο και για κάθε τμήμα ξεχωριστά ως καθορισμένη ημερήσια δόση (DDDs- Daily defined doses) / 100 ασθενείς-ημέρες, σύμφωνα με τα πρότυπα του ΠΟΥ (338,339,340). Επιπρόσθετα, καταγράφηκαν τα ποσοστά αντοχής κύριων νοσοκομειακών Gram-αρνητικών παθογόνων (*K. pneumoniae*, *A. baumannii* και *P. aeruginosa*) ανά διάστημα 6 μηνών και συγκρίθηκαν μεταξύ των περιόδων προ – παρέμβασης και μετά – παρέμβαση. Τα επίπεδα αντιμικροβιακής αντοχής ορίστηκαν ως το ποσοστό των απομονωμένων που ανακαλύφθηκαν από ένα δείγμα που ήταν ανθεκτικά σε ένα συγκεκριμένο αντιβιοτικό. Απομονωθέντα παθογόνα που είχαν ενδιάμεση ευαισθησία κατηγοριοποιήθηκαν ως ανθεκτικά στον υπολογισμό των ποσοστιαίων αντοχών. Στον υπολογισμό των ποσοστιαίων αντοχών μόνο ένα απομονωθέν παθογόνο αξιολογήθηκε κατ' ασθενή.

1.4. Εγκρίσεις

Η μελέτη εγκρίθηκε από την επιτροπή ηθικής του Γενικού νοσοκομείου Ελευσίνας «Θριάσιο». Η μελέτη διεξήχθη χωρίς την ανάγκη έγγραφης

συγκατάθεσης εκ μέρους του ασθενούς επειδή το ΣΠΓΚ θεωρήθηκε ως καθιερωμένη πρακτική φροντίδας στο νοσοκομείο και συμβάδιζε με τις διεθνείς κατευθυντήριες οδηγίες για τον περιορισμό της αντιμικροβιακής αντοχής(327). Το Επιστημονικό Συμβούλιο του ΓΝ Ελευσίνας «Θριάσιο» ενέκρινε το αίτημα για την διεξαγωγή της μελέτης με υπ' αριθμό πρωτοκόλλου 49/02-12-2013

1.5. Μικροβιολογικές μέθοδοι

Η ταυτοποίηση των απομονωμένων στελεχών και ο καθορισμός των MIC έγιναν χρησιμοποιώντας το σύστημα BD Phoenix αυτοματοποιημένης ταυτοποίησης και εξέτασης ευαισθησίας (Becton, Dickinson and Company, NJ, USA), ωστόσο για την κολιστίνη και την τιγκεκυκλίνη χρησιμοποιήθηκε και η μέθοδος E-test (BioMerieux, Marcy l'Etoile France). Όλες οι MICs ερμηνεύτηκαν σύμφωνα με τα Αμερικανικά όρια Ευαισθησίας κατά Clinical and Laboratory Standards Institute/CLSI (ως προεπιλογή από το σύστημα αυτόματης ταυτοποίησης) (335), ενώ για ορισμένα αντιβιοτικά όπως η τιγκεκυκλίνη και η κολιστίνη χρησιμοποιήθηκαν τα Ευρωπαϊκά πρότυπα αντιμικροβιακής ευαισθησίας κατά EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing)(336) .

1.6. Ορισμοί Λοιμώξεων και Εκβάσεων

Τα κριτήρια των Horan et al.(337) χρησιμοποιήθηκαν για την διάγνωση συγκεκριμένων τύπων λοιμώξεων. Η σήψη αγνώστου αιτιολογίας χρησιμοποιήθηκε για να περιγράψει τους ασθενείς που παρουσιάστηκαν με σήψη και δεν μπορούσε να ταυτοποιηθεί συγκεκριμένη εστία λοίμωξης την στιγμή της

συνταγογράφησης. Οι λοιμώξεις ταξινομήθηκαν ως λοιμώξεις κοινότητας που δεν σχετίζονται με χώρους παροχής υπηρεσιών υγείας, ως λοιμώξεις κοινότητας που σχετίζονται με χώρους παροχής υπηρεσιών υγείας ή νοσοκομειακές λοιμώξεις βάσει των προηγουμένως ορισμένων κριτηρίων (337).

Η οριστική (στοχευμένη) αντιμικροβιακή θεραπεία περιελάμβανε το τελικό δραστικό αντιμικροβιακό σχήμα μετά την παραλαβή των αποτελεσμάτων ευαισθησίας, εφόσον απομονώθηκε παθογόνο αίτιο λοίμωξης.

Οι ασθενείς θεωρούνταν ανοσοκατεσταλμένοι στις κάτωθι περιπτώσεις:

- Εάν είχαν δεχθεί μόσχευμα,
- Εάν είχαν υποβληθεί σε σπληνεκτομή,
- Εάν είχαν ανεπάρκεια γ-σφαιρίνης,
- Εάν έπασχαν από HIV λοίμωξη,
- Εάν ήταν υπό κυτταροτοξική χημειοθεραπεία,
- Εάν είχαν λάβει τουλάχιστον 20 mg πρεδνιζόνης / ημέρα για ≥ 30 ημέρες
- Εάν είχαν λάβει κάποιον ανοσοκατασταλτικό παράγοντα για κάποια συστηματική νόσο (337).

Ως επιτυχής κλινική έκβαση ορίστηκε η αποδρομή των συμπτωμάτων και των σημείων της λοίμωξης και η βελτίωση των σχετικών εργαστηριακών παραμέτρων. Οι ασθενείς με ανεπαρκή ανταπόκριση και των οποίων το σχήμα αντιμετώπισης τροποποιήθηκε για αυτό το επεισόδιο λοίμωξης χαρακτηρίστηκαν ότι είχαν ανεπιτυχή κλινική έκβαση (αποτυχία).

1.7. Στατιστική ανάλυση

Η δοκιμασία Shapiro- Wilk εκτελέστηκε για να ελεγχθούν οι κανονικές κατανομές των συνεχών παραμέτρων. Τα αποτελέσματα των κανονικά κατανομημένων παραμέτρων δίνονται ως τυπική απόκλιση (SD) και των μη κανονικά κατανομημένων δίνονται ως διατεταρτιμοριακό διάστημα (IQR) . Όλες οι ποιοτικές παράμετροι παρουσιάζονται ως απόλυτες και σχετικές συχνότητες. Η δοκιμασία student's t-test χρησιμοποιήθηκε για την σύγκριση των κανονικά κατανομημένων παραμέτρων μεταξύ των ομάδων της μελέτης ενώ για τις μη κανονικά κατανομημένες παραμέτρους εφαρμόστηκε η δοκιμασία Wilcoxon rank-sum test. Για την αναπαράσταση των δεδομένων χρησιμοποιήθηκαν θηκογράμματα. Όλες οι δοκιμασίες ήταν διπλής κατεύθυνσης και η στατιστική σημαντικότητα ορίστηκε στο 5% ($p < 0.05$). Η δοκιμασία Fisher's εφαρμόστηκε για την σύγκριση των κατηγοριών μεταβλητών. Οι παράγοντες που σχετίζονται με την θνητότητα εκτιμήθηκαν με μονοπαραγοντική ανάλυση. Οι μεταβλητές που θεωρήθηκαν σημαντικές ως προς τον κίνδυνο θανάτου ($p < 0,1$) μελετήθηκαν έπειτα με ανάλυση παλινδρόμησης κατά το μοντέλο αναλογικού κινδύνου του Cox . Τα δεδομένα αναλύθηκαν χρησιμοποιώντας το Stata™ (Version 13.0 MP, Stata Corporation, College Station, TX 77845, USA).

2. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Στην μελέτη συμπεριλήφθηκαν συνολικά 304 ασθενείς, 168 ασθενείς στην ομάδα A (έλαβαν σχήμα χωρίς καρβαπενέμη) και 136 στην ομάδα B (έλαβαν σχήμα που βασίζεται στην καρβαπενέμη). Η συμμόρφωση των θεραπόντων ιατρών που συνταγογραφούσαν με βάση τις συστάσεις της ASP επιτροπής ήταν 71,8%. Ο Πίνακας 2 παρουσιάζει τα δημογραφικά, τα κλινικά χαρακτηριστικά και τις εκβάσεις για όλο το σύνολο (cohort) και για κάθε ομάδα ξεχωριστά. Από την

στατιστική μελέτη: στατιστικά σημαντικές διαφορές υπήρχαν μεταξύ των ομάδων σχετικά με την ηλικία, το φύλο και την κλινική προέλευση και την πτέρυγα που νοσηλεύτηκαν.

Υπήρξε διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων ως προς του ασθενείς που εισήχθησαν ή νοσηλεύονταν σε ΜΕΘ: μόνο 7 ασθενείς (4,2%) στην ομάδα Α νοσηλεύτηκαν στην ΜΕΘ σε αντίθεση με 61 (44,9%) ασθενείς στην ομάδα Β ($p < 0,001$). Στην ομάδα Α, οι περισσότεροι ασθενείς νοσηλεύτηκαν στις Παθολογικές Κλινικές 133 (79,1%). Όσον αφορά τις συννοσηρότητες (Πίνακας 3), οι ασθενείς της ομάδας Β είχαν στατιστικά σημαντικά υψηλότερα ποσοστά Σακχαρώδη Διαβήτη (33,6%) και Χρόνιας Αποφρακτικής Πνευμονοπάθειας (ΧΑΠ) (27,9%) σε σύγκριση με τους ασθενείς της ομάδας Α (20,7% και 11,9%, αντίστοιχα) ($p=0,015$ και $p=0,001$, αντίστοιχα). Δεν υπήρχε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των ομάδων όσον αφορά το είδος της λοίμωξης. Οι περισσότερες λοιμώξεις ήταν νοσοκομειακές και στις δύο ομάδες. Καμία στατιστικά σημαντική διαφορά δεν παρατηρήθηκε στο APACHE II score ή στα ποσοστά σηπτικής καταπληξίας μεταξύ των δύο ομάδων. Οι περισσότεροι ασθενείς ήταν σοβαρά πάσχοντες (μέσο APACHE II score, 19) ενώ το 68% ήταν σε σηπτική καταπληξία. Οι βακτηριαιμίες και οι λοιμώξεις του ουροποιητικού ήταν συχνότερες στην ομάδα Α (48,8% και 38,7%, αντίστοιχα) σε σχέση με την ομάδα Β (37,3% και 24,6% αντίστοιχα) ($p=0,045$ και $p=0,01$ αντίστοιχα). Οι πνευμονίες HAP/VAP ήταν συχνότερες στην ομάδα Β (60,5%) σε σύγκριση με την ομάδα Α (28,8%) ($p < 0,001$). Τέλος, δεν παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές όσον αφορά στη συχνότητα των παθογόνων που απομονώθηκαν ανάμεσα στις δύο ομάδες. Τα παθογόνα που απομονώθηκαν από τους ασθενείς που συμπεριλήφθηκαν στη μελέτη παρουσιάζονται στον Πίνακα 4

Πίνακας 2

Πίνακας 2

Πίνακας 2

Πίνακας 3 . Συννοσηρότητες των 304 ασθενών που συμπεριλήφθησαν στη μελέτη

Συννοσηρότητες	Συνολική κοορή	Ομάδα Α	Ομάδα Β	P value
		(έλαβαν εναλλακτική Θεραπεία) N=168	(συνέχισαν με καρβαπενεμη) N=136	
Σακχ.Διαβήτης (n=281 ^{**})	74 (26,3%)	33 (20,7%)	41 (33,6%)	0,015 [*]
ΧΑΠ [^] (n=282 ^{**})	53 (18,8%)	19 (11,9%)	34 (27,9%)	0,001 [*]
Ανοσοκαταστολή (n=284 ^{**})	51 (18,0%)	34 (21,0%)	17 (13,9%)	0,125 [*]
Κίρρωση (n=281 ^{**})	6 (2,1%)	4 (2,5%)	2 (1,6%)	0,614 [*]
Κακοήθεια (n=282 ^{**})	61 (21,6%)	41 (25,6%)	20 (16,4%)	0,062 [*]
Τελικού σταδίου νεφρική (n=282 ^{**})	13 (4,6%)	13 (8,1%)	0 (0,0%)	NA
Καρδιακή ανεπάρκεια (n=281 ^{**})	37 (13,2%)	24 (15,1%)	13 (10,7%)	0,275 [*]
ΧΝΝ/ΧΝΑ [^] (n=286 ^{**})	30 (10,5%)	19 (11,6%)	11 (9,0%)	0,483 [*]

* Fisher's exact test. ** When missing values appear the sample size is given.

NA: Δεν εφαρμόζεται

[^]ΧΑΠ-Χρόνια Αποφρακτική Πνευμονοπάθεια, [^]ΧΝΝ/ΧΝΑ Χρόνια νεφρική ανεπάρκεια/Χρόνια Νεφρική Νόσος

Πίνακας 4 . Παθογόνα που απομονώθηκαν από τις λοιμώξεις των 304 ασθενών που συμπεριλήφθησαν στη μελέτη

Παθογόνα	Συνολική κούρπη	Ομάδα Α	Ομάδα Β	P value
		(εναλλακτική θεραπεία) N=168	(συνέχισαν με καρβαπενέμη) N=136	
ESBL [^]				
Εντεροβακτηριακά (n=294 ^{**})	58(19,7%)	35 (21,3%)	23 (17,7%)	0,435 [*]
Ανθεκτικά σε καρβαπενεμη				
Εντεροβακτηριακά (n=296 ^{**})	51(17,2%)	30 (18,3%)	25 (18,9%)	0,887 [*]
<i>Pseudomonas</i>				
<i>aeruginosa</i>				
Πολυανθεκτική (n=296 ^{**})	22 (7,4%)	11 (6,7%)	11 (8,3%)	0,596 [*]
<i>Acinetobacter baumannii</i> (n=295 ^{**})	13 (4,4%)	9 (5,5%)	4 (3,0%)	0,300 [*]
<i>Acinetobacter baumannii</i>				
ανθεκτικά σε καρβαπενεμη(n=295 ^{**})	12 (4,1%)	4 (2,4%)	8 (6,1%)	0,113 [*]

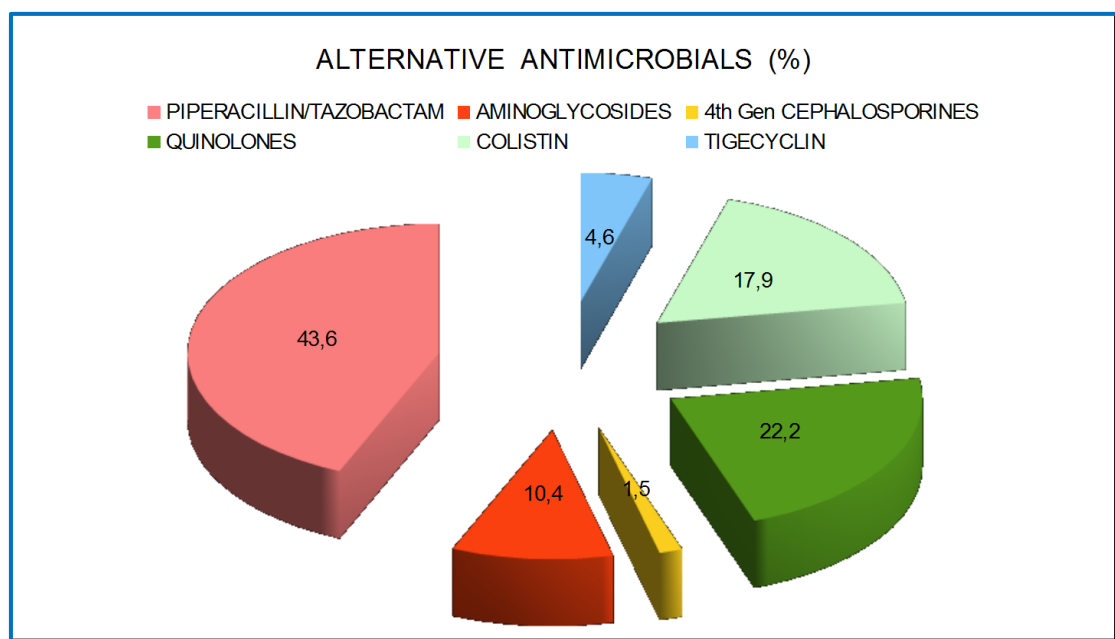
† Student's t-test, ‡Wilcoxon rank-sum test, * Fisher's exact test. ** When missing values appear the sample size is given.

[^]ESBL – Εκτεταμένου φάσματος β-λακταμάσες

Αντιμικροβιακά σχήματα

Τα πιο συχνά σχήματα χωρίς καρβαπενέμη μεταξύ των 168 ασθενών της ομάδας Α που εφαρμόστηκαν ήταν τα εξής : Πιπερακιλλίνη-Ταζομπακτάμη (P/T) συν αμινογλυκοσίδη σε 38 ασθενείς (22,61%), P/T συν ένα αντι-gram-θετικό παράγοντα (βανκομυκίνη, δαπτομυκίνη, κοτριμοξαζόλη ή τεϊκοπλανίνη) σε 21 ασθενείς (12,5%), μονοθεραπεία P/T σε 8 ασθενείς (4,8%). Συνδυασμοί κολιστίνης με πιγκεκυκλίνη ± μία αμινογλυκοσίδη χορηγήθηκαν σε 23 ασθενείς (13,7%), κολιστίνη με β-λακτάμη σε 14 ασθενείς (8,3%), κολιστίνη με αμινογλυκοσίδη σε 8 ασθενείς (4,8%), κολιστίνη συν έναν αντι-gram-θετικό παράγοντα σε 7 ασθενείς (4,2%), πιγκεκυκλίνη με αμινογλυκοσίδη σε 6 ασθενείς (3,6%) (Σχήμα 1).

Ποικίλοι άλλοι συνδυασμοί χορηγήθηκαν σε 28 ασθενείς (16,7%). Σε δύο ασθενείς χορηγήθηκε συνδυασμός αντιμικητιασικών με β-λακτάμες και άλλοι δύο έλαβαν φωσφομυκίνη με β-λακτάμη. Μεταξύ των 136 ασθενών της ομάδας Β η μεροπενέμη ήταν η μοναδική καρβαπενέμη που χορηγήθηκε ως μονοθεραπεία σε 25 ασθενείς (18,4%), σε συνδυασμό με κολιστίνη σε 36 ασθενείς (26,5%), με έναν αντι-gram-θετικό παράγοντα (είτε βανκομυκίνη είτε τεϊκοπλανίνη ή λινεζολίδη) σε 26 ασθενείς (19,1%), με κολιστίνη συν έναν αντι-gram-θετικό παράγοντα σε 12 ασθενείς (8,8%), με αμινογλυκοσίδη σε 6 ασθενείς (4,4%), με πιγκεκυκλίνη σε 5 ασθενείς (3,7%), με κολιστίνη και πιγκεκυκλίνη σε 4 ασθενείς (2,9%), με αμινογλυκοσίδη συν έναν αντι-gram-θετικό παράγοντα σε 4 ασθενείς, με αντιμικητιασικό συν αντι-gram-θετικό παράγοντα σε 4 ασθενείς, με αντιμικητιασικό σε 4 ασθενείς. Τέλος, 10 ασθενείς (7,4%) έλαβαν άλλους συνδυασμούς με μεροπενέμη.



Σχήμα 1: Κατανομή των αντιβιοτικών που χρησιμοποιήθηκαν ως εναλλακτικά της καρβαπενέμης

Εκβάσεις

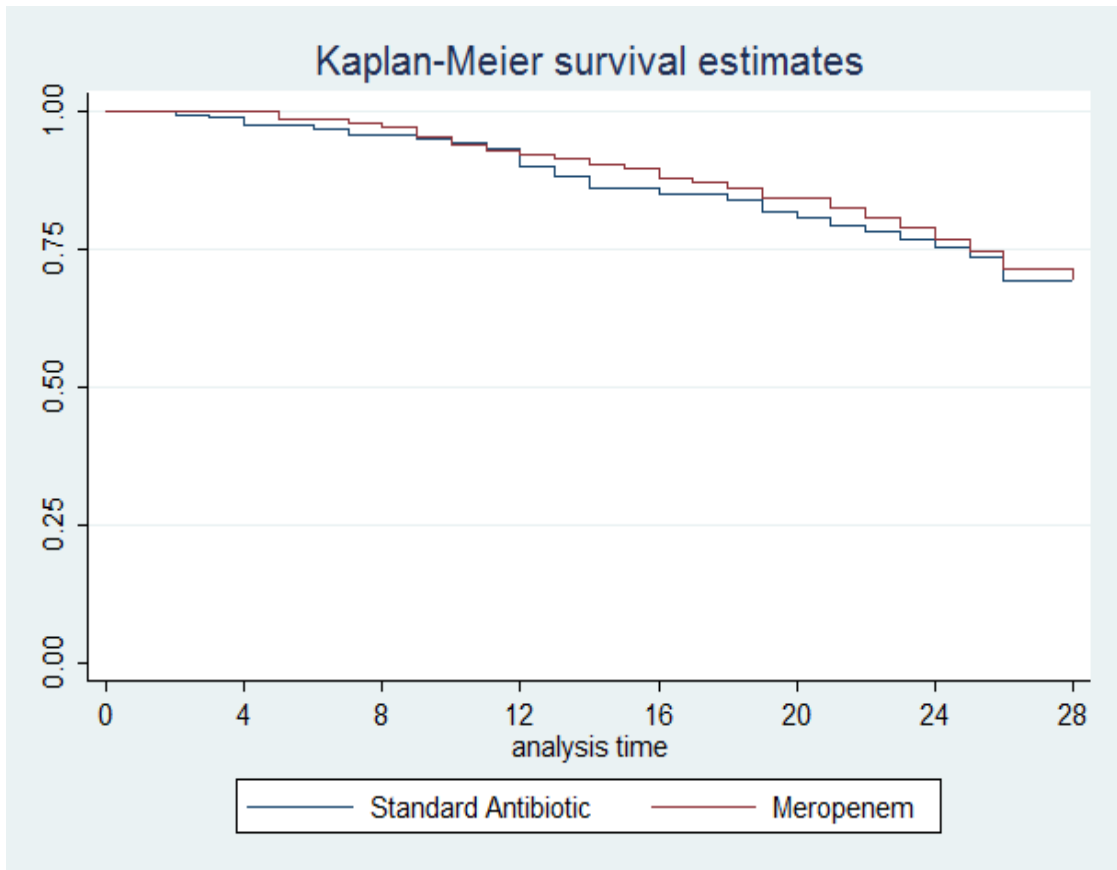
Η αδρή θνητότητα (οποιασδήποτε αιτίας) σε αυτήν την ομάδα των σοβαρά πασχόντων ήταν 30%. Δεν υπήρχε στατιστικά σημαντική διαφορά στην αδρή θνητότητα εντός 28 ημερών μεταξύ των δύο ομάδων (26,2% έναντι 35,3% στην ομάδα Α και Β αντίστοιχα) (Πίνακας 2, Σχήμα 2 Α). Δεν υπήρχε διαφορά ανάμεσα στις ομάδες όσον αφορά την επιτυχή κλινική έκβαση (Πίνακας 1) Ηλικία > 65 ετών

και APACHE II σκορ >12 σχετίζονταν με σημαντικά αυξημένη θνητότητα($p= 0,03$ και $p<0,001$ αντίστοιχα , Σχήματα 2B και 2Γ) .

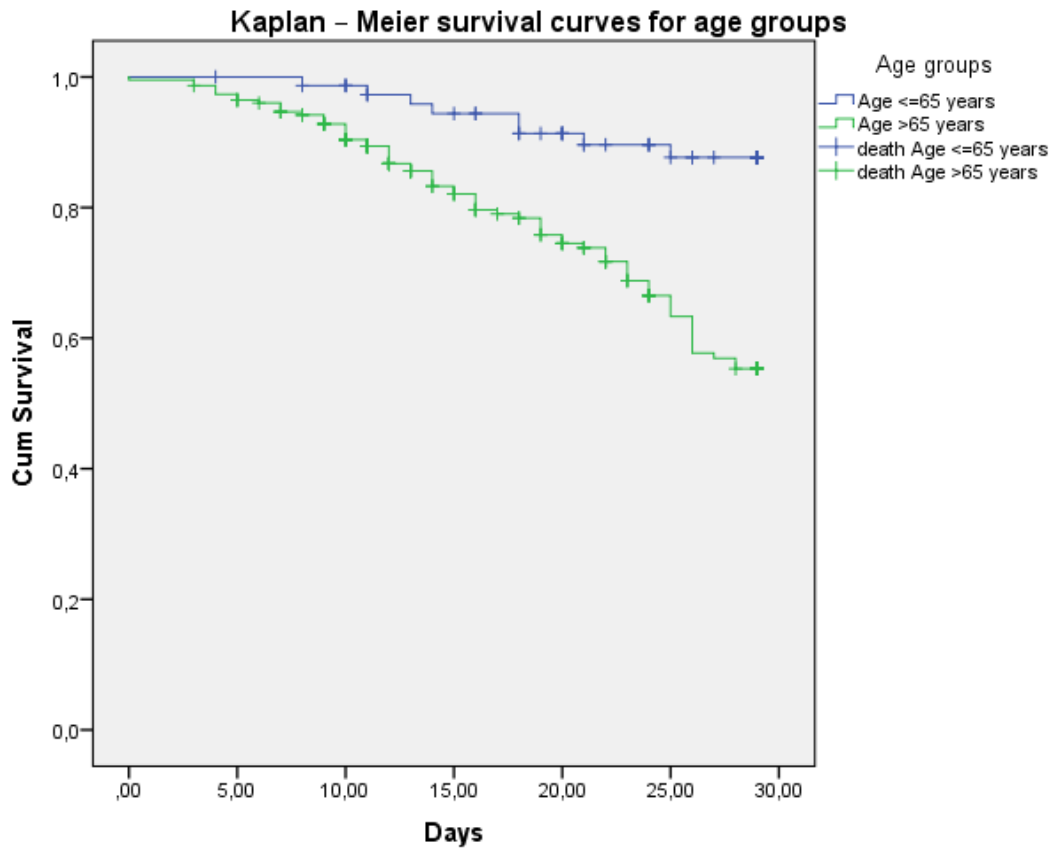
Οι ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν με σχήμα χωρίς καρβαπενέμη (ομάδα A) είχαν σημαντικά μακρύτερη αντιμικροβιακή θεραπεία σε σύγκριση με εκείνους που έλαβαν καρβαπενέμη (ομάδαB)(μέση διάρκεια, 13,3 έναντι 10,8 ημέρες, αντίστοιχα $p<0,001$), ενώ η ομάδα B είχε σημαντικά μακρύτερη νοσηλεία (μέση νοσηλεία 18 έναντι 26,5 ημέρες στην ομάδα A και B αντίστοιχα, $p<0,001$), (Πίνακας 2).

Οι ασθενείς με βακτηριαμική λοίμωξη από ESBL εντεροβακτηριακά και CRE παρουσιάζονται στον Πίνακα 5. Δεν παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές ως προς την κατανομή των βακτηριαμικών λοιμώξεων με πολυανθεκτικά παθογόνα μεταξύ των δύο υπο-ομάδων της μελέτης, ούτε σημαντική διαφορά στην επιβίωση.

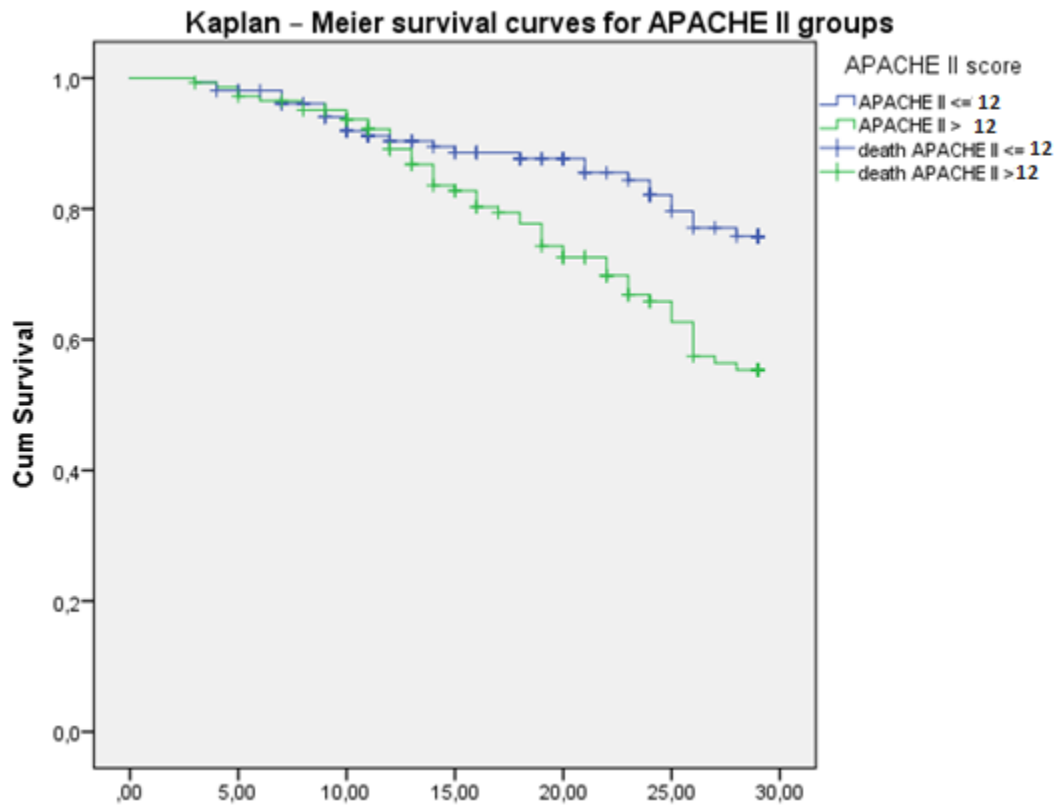
Η ανάλυση παλινδρόμησης για την επιβίωση κατά το μοντέλο αναλογικού κινδύνου του Cox παρουσιάζεται στον Πίνακα 6. Δεν αναδείχθηκε καμία παράμετρος στατιστικά σημαντική ως προς αυτό το μοντέλο.



Σχήμα 2Α: Καμπύλη επιβίωσης Kaplan – Meier για τις δύο ομάδες: καρβαπενέμη και εναλλακτικά αντιβιοτικά



Σχήμα 2B: Καμπύλη επιβίωσης Kaplan-Meier για τις ηλικιακές ομάδες >65 ετών , $p=0,03$



Σχήμα 2Γ: Καμπύλη επιβίωσης Kaplan – Meier με βάση τα APACHE II, $p < 0,001$

Πίνακας 5: Μικροβιαιμίες από ESBL[^]-παραγωγά και ανθεκτικά σε καρβαπενέμη Εντεροβακτηριακά

	Συνολική κούρτη	Ομάδα Α (εναλλακτική θεραπεία)	Ομάδα Β (συνέχιση καρβαπενεμης)	P value
ESBL [^] -παραγωγά Εντεροβακτηριακά	34(26,4%)	19(23,8%)	15(30,6%)	0,416*
Θνητότητα ESBL Ανθεκτικά σε καρβαπενέμη Εντεροβακτηριακά	7/34 (20,6%)	3/19 (15,8%)	4/15 (26,7%)	0,72
Θνητότητα CRE [^]	16/37 (43,2%)	10/22 (45,5%)	6/15 (40%)	0,74

* Fisher's exact test. ** When missing values appear the sample size is given.

[^]ESBL; extended spectrum-producing Enterobacteriaceae, Εντεροβακτηριακά που παράγουν Εκτεταμένου φάσματος β-λακταμάσες

[^]CRE; carbapenem-producing Enterobactreriaceae Εντεροβακτηριακά που παράγουν καρβαπενεμάσες -Ανθεκτικά σε καρβαπενέμη Εντεροβακτηριακά

Πίνακας 6 : Ανάλυση παλινδρόμησης για θνητότητα με τη μέθοδο Cox

Μεταβλητή	p	OR	95% CI για OR
Σήψη	0,58	0,84	0,45 – 1,56
Συννοσηρότητες	0,96	0,96	0,06 – 7,21
Αιμοδιάλυση	0,25	0,69	0,37 – 1,30
Φροντίδα στο σπίτι	0,41	0,79	0,45 – 1,39
Τελικού σταδίου νεφρική			
Ανεπάρκεια	0,53	0,68	0,20 – 2,27
ESBL*	0,52	1,27	0,61 – 2,62
Ανθεκτικά σε καρβαπενέμη			
<i>Acinetobacter baumannii</i>	0,42	0,66	0,24 – 1,83
HAP/VAP**	0,83	0,94	0,51 – 1,72
Λοιμώξεις ουροποιητικού	0,41	0,77	0,41 – 1,44
Ηλικία	0,18	1,02	0,99 – 1,04
Apache II [^]	0,36	1,02	0,98 – 1,07

OR: odds ratio- σχετική πιθανότητα , CI: confidence interval-διάστημα εμπιστοσύνης

*ESBL: extended spectrum beta-lactamase;Εκτεταμένου φάσματος β-λακταμάσες

**HAP – VAP: hospital-acquired pneumonia/ventilator-associated

pneumonia/νοσοκομειακή πνευμονία /πνευμονία συνδεόμενη με μηχανικό αερισμό

[^]APACHE II: Acute Physiology And Chronic Health Evaluation score

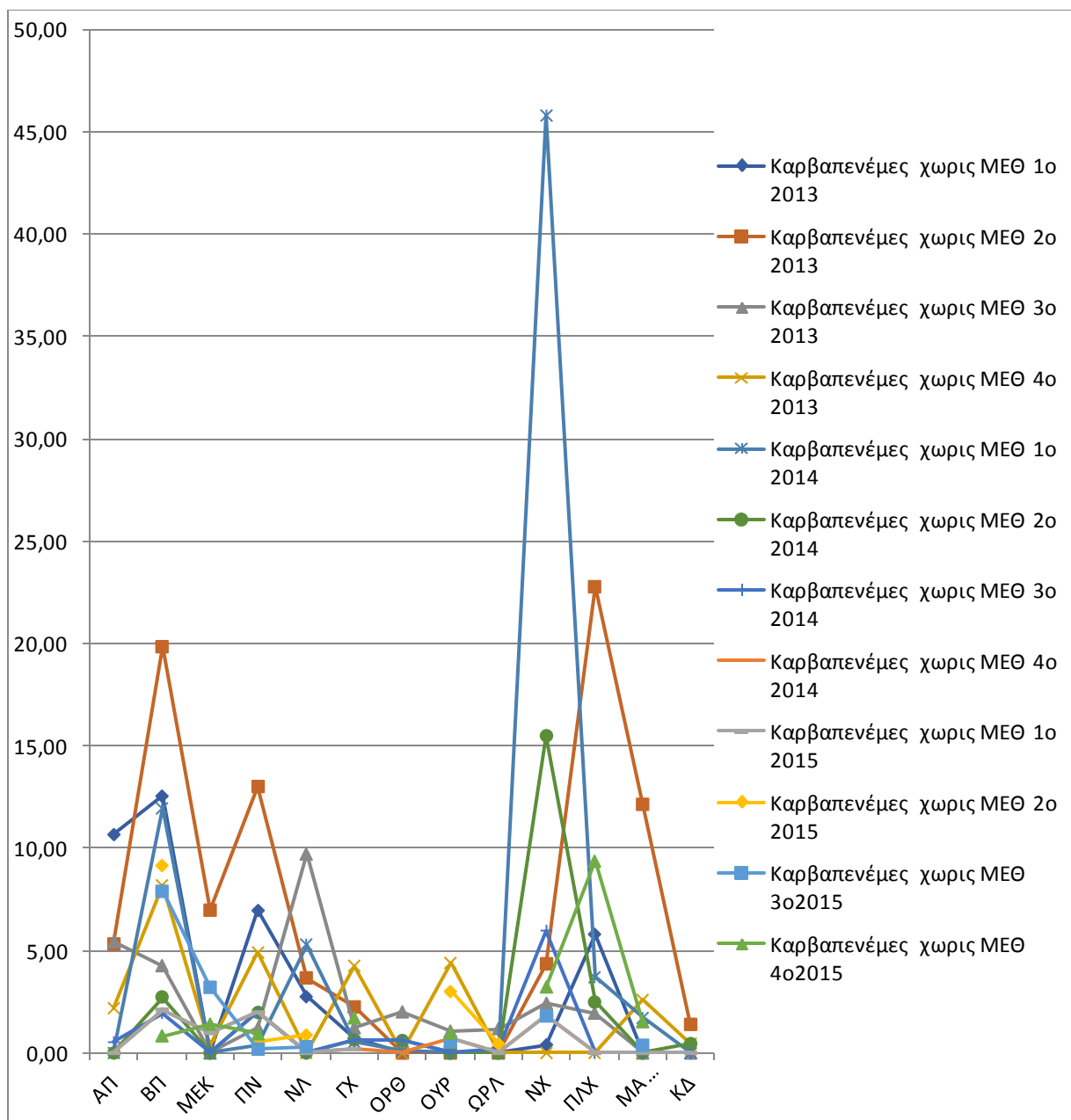
Κατανάλωση των αντιβιοτικών

Η κατανάλωση των αντιβιοτικών μελετήθηκε με και χωρίς τα δεδομένα της κατανάλωσης στην ΜΕΘ, λόγω μη συμμετοχής μιας εκ των ΜΕΘ στην μελέτη. Εξαιρώντας την αντιμικροβιακή κατανάλωση των ΜΕΘ από την στατιστική ανάλυση, υπήρχε στατιστικά σημαντική αύξηση στην χρήση των άλλων αντιβιοτικών μεταξύ των δυο περιόδων (διαστημάτων) (Πίνακας 7) Αυτά τα αποτελέσματα δεν άλλαξαν όταν συμπεριλήφθηκε στην μελέτη η κατανάλωση των αντιβιοτικών στην ΜΕΘ. (Σχήματα 3-7)

Πίνακας 7. Κατανάλωση αντιβιοτικών (διάμεση πμμή DDDs/100 ασθενο-ημέρες) στις δυο περιόδους της μελέτης

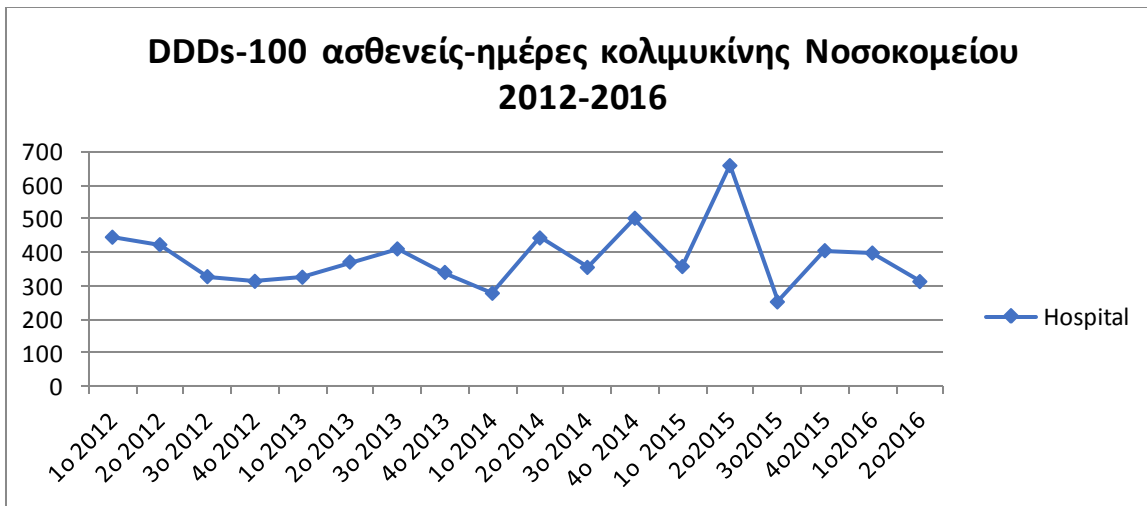
	1 ^ο 2012-3 ^ο τρίμηνο 2013	4 ^ο 2013-4 ^ο τρίμηνο 2015	P value
Εναλλακτικά αντιβιοτικά (median, IQR)*	485,4 [352,1 – 596,5]	660,0 [641,4 – 822,9]	0,009*
Καρβαπενέμες (median, IQR)*	32,0 [30,1 – 56,9]	26,6 [14,3 – 35,8]	0,009*

Median,IQR- διάμεσος/διατεταρτημοριακό διάστημα

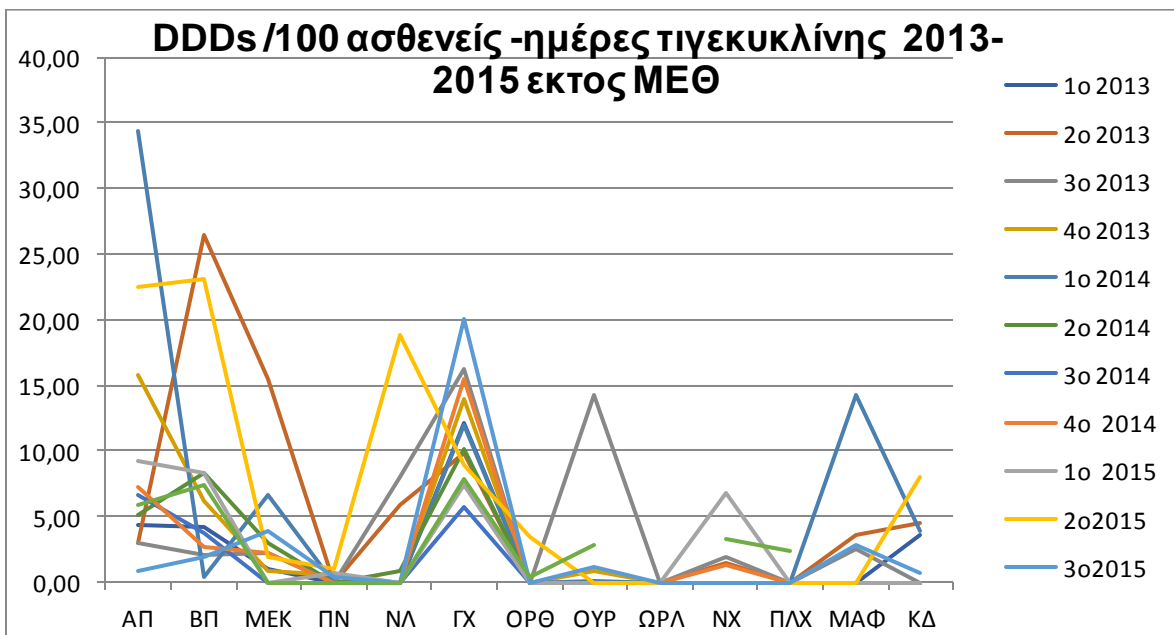


Σχήμα 3: Διάγραμμα των DDDs/100 ασθενειο-ημέρες των καρβαπενεμών για την περίοδο παρέμβασης 2013-2015 εκτός ΜΕΘ .

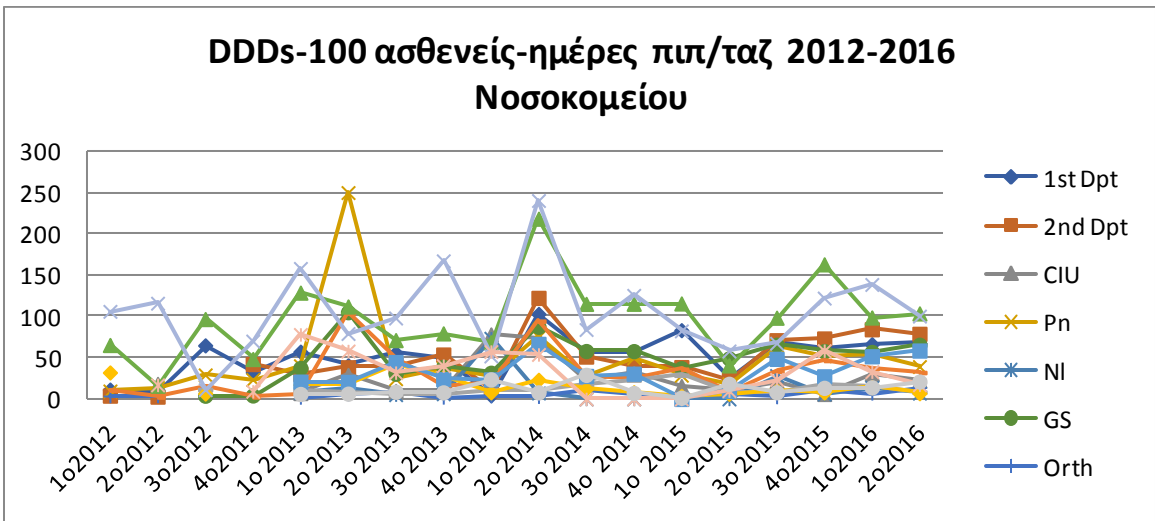
Παρατηρούνται χαμηλά ποσοστά των DDDs στις παθολογικές κλινικές εκτός από την ΝΧ κλινική



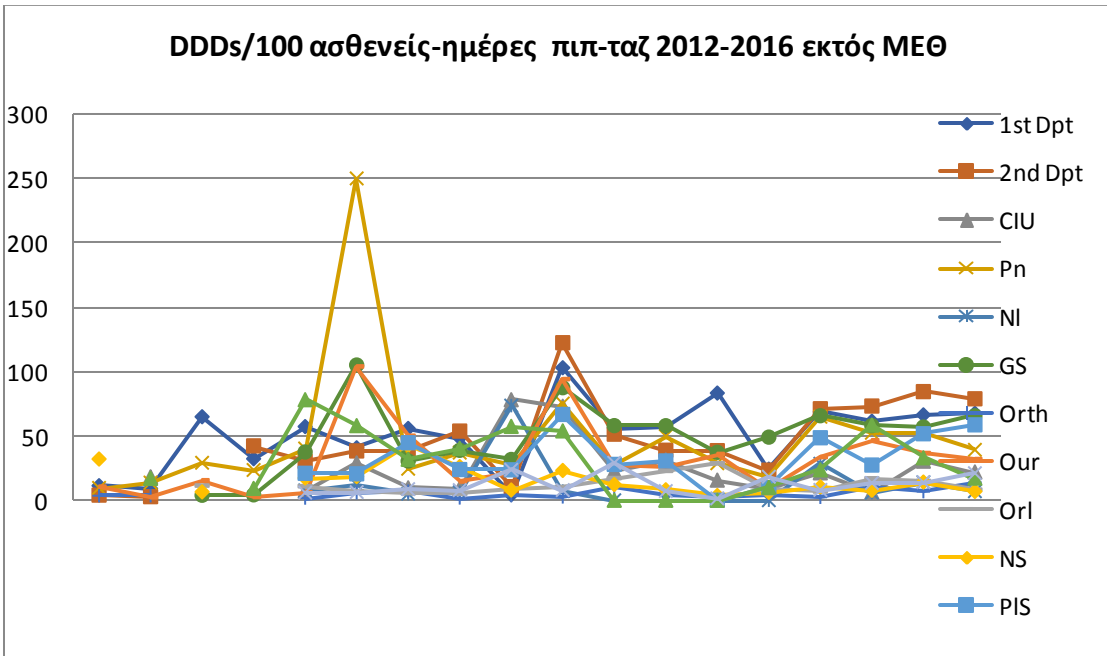
Σχήμα 4: Διάγραμμα DDDs/100 ασθενείς-ημέρες της Κολιμυκίνης για όλο το νοσοκομείο για την περίοδο 2012-2016



Σχήμα 5: Διαγραμμα DDDs/100 ασθενείς-ημέρες της τιγκεκυκλίνης για την περίοδο 2012-2015 εκτός ΜΕΘ



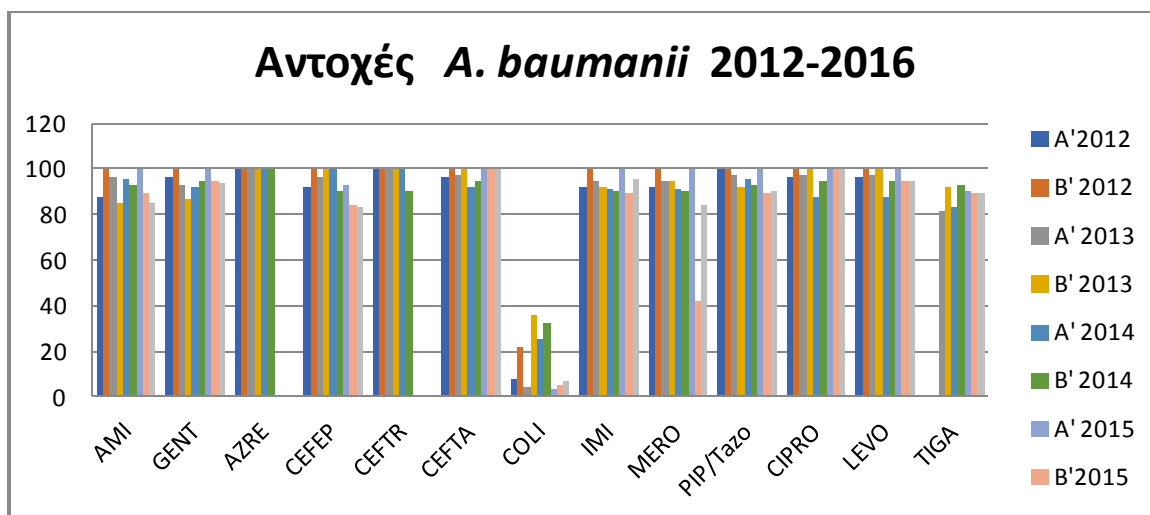
Σχήμα 6: Διάγραμμα DDDs/100 ασθενείς-ημέρες για την πιπερακιλλίνη-ταζομπακτάμη για την περίοδο 2012-2016 για όλο το νοσοκομείο



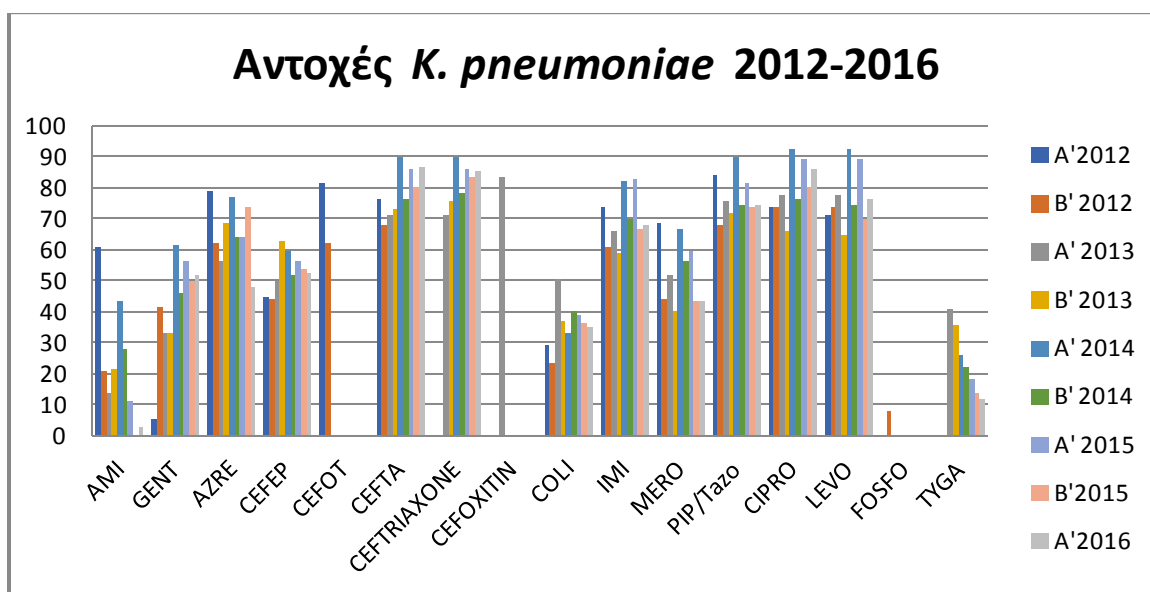
Σχήμα 7: Διαγραμμα DDDs /100 ασθενείς-ημέρες για την πιπερακιλλίνη-ταζομπακτάμη για την περίοδο 2012-2016 εκτός ΜΕΘ

Ποσοστά αντοχής στα αντιβιοτικά κύριων παθογόνων

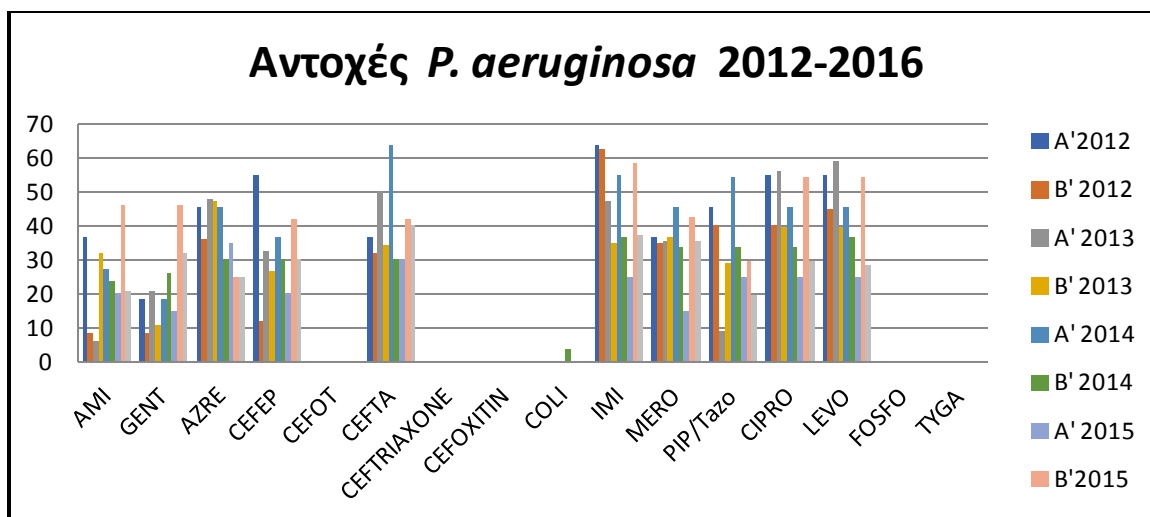
Τα ποσοστά αντοχής των τριών κύριων νοσοκομειακών παθογόνων του νοσοκομείου σε επιλεγμένα αντιβιοτικά που αποτελούν σημαντικές θεραπείες εκλογής παρουσιάζονται στα σχήματα 8Α, 8Β και 8Γ (*A.baumannii*, *P. aeruginosa* και *K. pneumoniae* αντίστοιχα) . Δεν παρατηρήθηκε κάποια στατιστικώς σημαντική μεταβολή αναφορικά με τα στελέχη *A. baumannii* που εμφάνιζαν ΧDR χαρακτηριστικά, καθ' όλη την διάρκεια της μελέτης. Σχετικά με τα στελέχη *K. pneumoniae* που απομονώθηκαν, η αντοχή στην αμικασίνη ελαττώθηκε (από 60,7% το 2012 σε 11% το 2015) αλλά αυξήθηκε η αντοχή στην γενταμικίνη (από 5,3% σε 52% την ίδια περίοδο), ενώ για την τιγκεκυκλίνη τα ποσοστά αντοχής μειώθηκαν από 40,9% το 2012 σε 12% το 2015. Παρόμοια αυξητική τάση παρατηρήθηκε στα στελέχη της *P. aeruginosa* και τη γενταμικίνη ενώ για την αμικασίνη η κινητική της αντοχής δεν είχε σαφές πρότυπο. Επιπρόσθετα, η αντοχή στην πιπερακιλλίνη/ ταζομπακτάμη σχεδόν μειώθηκε στο μισό κατά την διάρκεια της μελέτης. Δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές στα υπόλοιπα αντιβιοτικά.



Σχήμα 8Α: Διάγραμμα που απεικονίζει τα ποσοστά αντοχής για το *A. baumannii* για την περίοδο 2012-2016



Σχήμα 8Β: Διάγραμμα που απεικονίζει τα ποσοστά αντοχής για την *K. pneumoniae* για την περίοδο 2012-2016



Σχήμα 8Γ: Διάγραμμα που απεικονίζει τα ποσοστά αντοχής για την *P. aeruginosa* για την περίοδο 2012-2016

Συζήτηση

Η μελέτη στην οποία βασίστηκε αυτή η διατριβή είναι μια εφαρμογή μιας στρατηγικής παρέμβασης Αντιμικροβιακής Εποπτείας των Αντιβιοτικών σε πραγματικές συνθήκες και σε περιβάλλον πολυαντοχής στα αντιβιοτικά. Η παρέμβαση σχεδιάστηκε να απαντήσει στο ερώτημα εάν η συνετή διαχείριση και διαφύλαξη των καρβαπενεμών τόσο στο σκέλος της εμπειρικής αλλά και της στοχευμένης θεραπείας είναι εφικτή σε περιβάλλον με ενδημικότητα καρβαπενέμη-ανθεκτικών παθογόνων, εάν είναι αποδεκτή από τους θεράποντες Ιατρούς και εάν είναι ασφαλής για τους ασθενείς. Επιπροσθέτως, λίαν επιθυμητό ήταν να αποδειχθεί ότι η μείωση της χρήσης των καρβαπενεμών μπορεί να μειώσει τα ποσοστά αντοχής σε αυτές για τα κύρια νοσοκομειακά παθογόνα που εμφανίζονται με καρβαπενέμη-ανθεκτικούς φαινοτύπους.

Η ασφάλεια της παρέμβασης τεκμηριώθηκε ξεκάθαρα, εφόσον δεν κατεδείχθη διαφορά στη θνητότητα μεταξύ των δύο συγκρινόμενων ομάδων, της ομάδας Α που άλλαξε αγωγή μετά από τη συμβουλευτική της Επιτροπής και της ομάδας Β της οποίας οι θεράποντες επέμειναν στη διατήρηση σχήματος που περιείχε καρβαπενέμη. Η συνολική κοορτή μας απαρτίσθηκε από βαρέως πάσχοντες ασθενείς που νοσηλεύονταν στην πλειονότητά τους σε νοσηλευτικές πτέρυγες και λιγότεροι εξ' αυτών στη ΜΕΘ του νοσοκομείου. Η μέση τιμή APACHE II score ήταν 19, μαρτυρώντας μια ομάδα σοβαρά πασχόντων στο σύνολό της, χωρίς σημαντικές διαφορές μεταξύ των ομάδων Α και Β.

Η αδρή θνητότητα 28 ημερών όλης της ομάδας ήταν 30% χωρίς σημαντικές διαφορές ανάλογα με την θεραπευτική ομάδα στην οποία ανήκαν. Η μελέτη επιβίωσης με καμπύλες Kaplan-Meier έδειξε στατιστικά χαμηλότερη επιβίωση στους

ασθενείς με APACHE II score >12 και σε ηλικίες άνω των 65 ετών, επιβεβαιώνοντας την ύπαρξη συννοσηροτήτων και την ηλικία ως σημαντικούς παράγοντες κινδύνου για θνητότητα (p 0,03 και <0,001 αντίστοιχα). Η αντίστοιχη ανάλυση με βάση τη θεραπευτική ομάδα (Α ή Β) δεν έδειξε διαφορά στην επιβίωση.

Ένα δεύτερο σημαντικό μήνυμα από αυτή τη μελέτη είναι η υψηλή αποδοχή αυτού του προγράμματος παρέμβασης από τους συνταγογραφούντες θεράποντες ιατρούς των ασθενών. Η μέση συμμόρφωση με τις συμβουλές της Επιτροπής ήταν 71,8%, υπογραμμίζοντας το εξαιρετικά σημαντικό φορτίο έργου που κατέβαλε η Ομάδα Διαχείρισης Αντιμικροβιακών που επιφορτίστηκε με την εκτέλεση αυτής της παρέμβασης. Αξίζει να σημειωθεί ότι ο χρόνος που αφιερωνόταν σε «εργασία πεδίου» κατά τη διάρκεια της παρέμβασης ήταν διπλάσιος σε σύγκριση με το φόρτο προ της παρέμβασης (30 ώρες εβδομαδιαία έναντι 15 ωρών κατά την προ-παρέμβασης περίοδο). Στο χρόνο αυτό δεν συνυπολογίσθηκε η επίσκεψη στο Μικροβιολογικό Εργαστήριο, η οποία γινόταν ήδη αλλά επίσης ήταν μακρύτερης διάρκειας. Το εργασιακό αυτό φορτίο είχε κατανεμηθεί στα πέντε μέλη της Ομάδας Διαχείρισης των Αντιμικροβιακών, η οποία απαρτιζόταν από έναν Λοιμωξιολόγο, δύο Παθολόγους με εκπαίδευση στις Λοιμώξεις και δύο Νοσηλευτές Ενδονοσοκομειακών Λοιμώξεων. Όπως είναι αντιληπτό, το φορτίο διαμοιραζόταν ανάλογα με την εκπαίδευση του κάθε μέλους, το εύρος των επιτρεπτών αρμοδιοτήτων του εντός του Νοσοκομείου και το βαθμό της δυσχέρειας στην αποδοχή της συμβουλευτικής παρέμβασης από συγκεκριμένους Θεράποντες Ιατρούς ή συγκεκριμένες ειδικότητες Ιατρών. Όμως αυτός ο αποκλειστικός χρόνος για συμβουλευτική παρέμβαση πρόσωπο-με πρόσωπο ήταν ίσως η κυριότερη κινητήριος δύναμη για την αποδοχή της παρέμβασης, γεγονός που δεν ήταν προδικασμένο προκειμένου για αυτόκλητη συμβουλευτική, που ουσιαστικά αφορούσε «στρατηγική περιορισμού». Στη

βιβλιογραφία, αντίστοιχες επιτυχημένες παρεμβάσεις συμβουλευτικής με τη χρήση μεθόδων «πειθούς» έχουν πετύχει μέση αλλαγή στη συνταγογραφική απόφαση κατά 42,3% (341,342).

Η δέσμευση των μελών της Ομάδας Διαχείρισης των Αντιμικροβιακών στο συγκεκριμένο πρόγραμμα ως αποκλειστική τους ενασχόληση, ήταν ένα γεγονός που συντέλεσε στη δημιουργία εμπιστοσύνης μεταξύ των εμπλεκόμενων μερών που αφορούσαν την παρέμβαση(343,344). Είναι εξαιρετικά δύσκολη η συμμόρφωση των θεραπόντων όταν το πρόσωπο που προτείνει την αλλαγή στη συνταγογραφική συνήθεια είναι απόμακρο, καθαρά «υπηρεσιακό» ή μερικής απασχόλησης ή σε εναλλαγή με άλλους συναδέλφους που πιθανόν δεν θα γνώριζαν εις βάθος την κάθε περίπτωση συμβουλευτικής εάν προέκυπτε ανάγκη επανεκτίμησης. Άλλωστε η «αρχηγεία» έχει αναγνωρισθεί ως ένα από τα σημαντικότερα στοιχεία που προδικάζουν την επιτυχία προγραμμάτων Αντιμικροβιακής Εποπτείας(7). Η εγκατάσταση κλίματος εμπιστοσύνης προσλαμβάνει ακόμη πιο σημαντικό χαρακτήρα σε περιοχές και νοσοκομεία με εγκατεστημένη αντιμικροβιακή πολυαντοχή, δεδομένου ότι υπάρχουν από την πλευρά των θεραπόντων εύλογες ανησυχίες για την έκβαση του ασθενούς, η οποία είναι γνωστόν ότι επιβαρύνεται δραματικά σε περίπτωση ακατάλληλης αντιμικροβιακής αγωγής(144).

Σε μια πρόσφατη δημοσίευση από ένα κέντρο της Ισπανίας, αναφέρθηκε συμμόρφωση 81,5% με τη στρατηγική που εφαρμόσθηκε (345). Η διαφορά με τη δική μας μελέτη έγκειται στο γεγονός ότι στην Ισπανική μελέτη η παρέμβαση εφαρμόσθηκε μόνο στο 38,7% των συνταγογραφήσεων καρβαπενέμης οι οποίες είχαν ήδη κριθεί ως μη δικαιολογημένες από τα μέλη της επιτροπής. Στη δική μας μελέτη, η παρέμβαση εφαρμόσθηκε στο σύνολο των συνταγογραφήσεων καρβαπενέμης (μεροπενέμης ή ιμιπενέμης) εφόσον υπήρχε διαθέσιμο εναλλακτικό

αντιβιοτικό που θα παρείχε επαρκή και ασφαλή κάλυψη σύμφωνα με τα κλινικά και επιδημιολογικά δεδομένα του ασθενούς. Η τοποθέτηση της δικής μας παρέμβασης έναντι του συνόλου των αιτημάτων για χορήγηση καρβαπενέμης, υποδηλώνει και μια μεγαλύτερη αντίσταση στην αλλαγή των συνταγογραφικών συνηθειών εκ μέρους των θεραπόντων ιατρών. Με δεδομένο το φόβο για υψηλότερη θνητότητα στις λοιμώξεις από πολυανθεκτικά παθογόνα, η κάλυψη για τα συχνότερα MDR παθογόνα που απαντούσαν στο Νοσοκομείο μας των σοβαρά πασχόντων ασθενών ήταν επιβεβλημένη στην εμπειρική φάση της συμβουλευτικής και ελάμβανε υπόψη της μια πλειάδα ατομικών και τοπικών παραγόντων κινδύνου για λοίμωξη από πολυανθεκτικό.

Μετά την αρχική εμπειρική αντιμικροβιακή κάλυψη, συνιστάται σθεναρά η αποκλιμάκωση της αντιμικροβιακής αγωγής εφόσον αυτό αποδειχθεί εφικτό από μικροβιολογικής και φαρμακοκινητικής-φαρμακοδυναμικής πλευράς(144,155). Αν και οι θεράποντες ιατροί συνήθως πειθαρχούν κατ' αρχήν στις Εθνικές ή τοπικές Κατευθυντήριες Οδηγίες, η απουσία πλαισίου εφαρμογής και υποστήριξης αυτής της συμμόρφωσης σε τοπικό επίπεδο αποτελεί ένα σημαντικό χάσμα στην καθολική εφαρμογή τους. Γι' αυτό το λόγο, παρεμβάσεις που εφαρμόζονται σε μετρίου μεγέθους νοσηλευτικά ιδρύματα και μάλιστα από πρόσωπα που διαθέτουν ιδιαίτερα χαρακτηριστικά «αρχηγείας» όπως ηπιότητα χαρακτήρα, ικανότητα επικοινωνίας, βαθιά γνώση του αντικειμένου και αποτελούν «καλό παράδειγμα» για το Νοσοκομείο, έχουν μεγαλύτερη πιθανότητα επιτυχίας (343, 344).

Η Αμερικανική Εταιρεία Λοιμώξεων (Infectious Diseases Society of America /IDSA) έχει τοποθετήσει την εφαρμογή και αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας των προγραμμάτων Αντιμικροβιακής Εποπτείας σε συγκεκριμένους πληθυσμούς πασχόντων ως ύψιστη ερευνητική προτεραιότητα (327,328). Οι βιβλιογραφικές

αναφορές σχετικά με την έκβαση και την ασφάλεια προγραμμάτων Αντιμικροβιακής Εποπτείας σε ενήλικες που επικεντρώνονται στη διαφύλαξη των καρβαπενεμών γενικά είναι σπάνιες. Τρεις πρόσφατες μελέτες αναφέρουν ότι δεν υπήρξαν ανησυχητικά σήματα αυξημένης θνητότητας αλλά ούτε και αυξημένης επιβίωσης με την εφαρμογή του προγράμματος (343-345). Τα δεδομένα αυτά συμβαδίζουν και με τα ευρήματα της δικής μας μελέτης, όπου δεν υπήρξε διαφορά στην επιβίωση μεταξύ των θεραπευτικών ομάδων Α και Β. Είναι βέβαια αξιοσημείωτο ότι όλες οι προαναφερθείσες επιτυχείς παρεμβάσεις έχουν εφαρμοσθεί σε επιδημιολογικά περιβάλλοντα με πολύ χαμηλότερα ποσοστά αντιμικροβιακής αντοχής σε σχέση με τη χώρα μας, ενώ η πιο επιτυχημένη από πλευράς ποσοστού παρέμβαση αφορούσε μόνο στις λανθασμένες αιτήσεις χορήγησης καρβαπενεμών.

Η μη ύπαρξη διαφοράς στη θνητότητα μεταξύ των σχημάτων που περιείχαν καρβαπενέμη και αυτών που διαφύλατταν την καρβαπενέμη πρέπει να αναλυθεί υπό το πρίσμα της πρόσφατης σύγκρουσης στη βιβλιογραφία σχετικά με τη βέλτιστη θεραπεία των λοιμώξεων από ESBL-παραγωγά Εντεροβακτηριακά (163,330,331). Στον Πίνακα IV παρουσιάσθηκε η έκβαση ενός υποσυνόλου ασθενών της μελέτης μας που έπασχαν από βακτηριαμία ESBL-παραγωγά Εντεροβακτηριακά ή καρβαπενέμη-ανθεκτικά Εντεροβακτηριακά. Όσον αφορά στις βακτηριαιμίες από ESBL η θνητότητα δεν διέφερε σημαντικά (και αριθμητικά ήταν μικρότερη) με σχήμα χωρίς καρβαπενέμη, σε σύγκριση με το σχήμα που περιείχε καρβαπενέμη. Τα αποτελέσματα της μεγάλης αναδρομικής μελέτης INCREMENT είναι στην ίδια κατεύθυνση με τη δική μας εμπειρία (331), δείχνοντας ότι τα αντιμικροβιακά σχήματα που φείδονται της καρβαπενέμης δεν συνοδεύονται από αυξημένο κίνδυνο κακής έκβασης και θανάτου. Παρόμοια αποτελέσματα ανακοινώθηκαν από δύο σύγχρονες μετα-αναλύσεις που συμπεριέλαβαν μελέτες παρατήρησης, οι οποίες έδειξαν πως οι

συνδυασμοί β-λακτάμης με αναστολέα β-λακταμασών (beta-lactam/beta-lactam-inhibitor combination/BL/BLI) δυνατόν να αποτελέσουν ασφαλή και αποτελεσματική εναλλακτική των καρβαπενεμών σε λοιμώξεις από ESBL-παραγωγά στελέχη (329, 346). Το τοπίο άλλαξε άρδην μετά την πρόσφατη δημοσίευση μιας τυχαιοποιημένης κλινικής μελέτης (the MERINO study), η οποία συμπεριέλαβε μόνο βακτηριαμικές λοιμώξεις από ESBL-παραγωγούς μικροοργανισμούς και έδειξε ότι υπήρξε αυξημένη θνητότητα όταν χρησιμοποιείτο συνδυασμός BL/BLI συγκριτικά με τη χορήγηση καρβαπενέμης. Με βάση τα αποτελέσματα της πρώιμης αξιολόγησης η μελέτη τερματίστηκε πρόωρα ως δυνητικά επικίνδυνη για το σκέλος των ασθενών που ελάμβαναν BL/BLI (330).

Τα αποτελέσματα που παρουσιάστηκαν εδώ είναι δεδομένα σε συνθήκες πραγματικής ζωής και όχι τυχαιοποιημένης μελέτης και εμπεριέχουν χωρίς αμφιβολία ένα ποσοστό «επιλογής» από τους θεράποντες των ασθενών που θα οδηγούνταν σε εναλλακτική των καρβαπενεμών θεραπεία. Εύκολα μπορούμε να πιθανολογήσουμε ότι λόγω της εγκατεστημένης εμπιστοσύνης στην τάξη των καρβαπενεμών, οι θεράποντες Ιατροί πιθανόν να αρνούνταν τη μετάβαση σε εναλλακτική θεραπεία των καρβαπενεμών όταν επρόκειτο για ασθενείς με βακτηριαιμία και πρότυπο υψηλού κινδύνου για θάνατο, όπως αυτό μετρήθηκε και υπολογίστηκε με το INCREMENT score στις αντίστοιχες μελέτες (331,347). Η διατήρηση αυτών των υψηλού κινδύνου ασθενών σε καρβαπενέμη από τους θεράποντες ιατρούς (ομάδα Β) πιθανόν εξηγεί τη μακρότερη διάρκεια νοσηλείας αυτής της ομάδας, η οποία σημειωτέον είχε περισσότερες συννοσηρότητες σε σχέση με την ομάδα Α παρά το παρόμοιο APACHE II score κατά την έναρξη της λοίμωξης. Η κρίση του κλινικού Ιατρού μπορεί να ερμηνευθεί με δύο διαφορετικούς τρόπου. Αφενός μεν στις μη τυχαιοποιημένες μελέτες μπορεί να δυσχεράνει την ανάγνωση

του αποτελέσματος της παρέμβασης, ενώ στην πραγματική ζωή προβάλλει ως ένας ακρογωνιαίος παράγοντας επιτυχίας ως προς την έκβαση του ασθενούς, ιδίως αυτού με υψηλότερο κίνδυνο. Λαμβάνοντας υπόψιν την υψηλή μέση τιμή του προγνωστικού score APACHE II, οι ασθενείς που έλαβαν αγωγή με βάση τη συμβουλευτική της παρέμβασης που εφαρμόστηκε στο Νοσοκομείο μας είχαν θνητότητα συμβατή με την τρέχουσα συναφή βιβλιογραφία και τα εθνικά δεδομένα.

Παρά την παρόμοια θνητότητα, οι ομάδες A και B είχαν διαφορετική διάρκεια νοσηλείας και χορήγησης αντιβιοτικών. Η παρατεταμένη διάρκεια νοσηλείας στην ομάδα B δυνατόν να εξηγηθεί από το σημαντικά μεγαλύτερο ποσοστό συννοσηροτήτων που τη χαρακτηρίζει συγκριτικά με την ομάδα A. Η σημαντικά μεγαλύτερη διάρκεια των αντιβιοτικών στην ομάδα A δεν μπορεί να εξηγηθεί με βάση τη σοβαρότητα του συγκεκριμένου επεισοδίου λοίμωξης ή την υποκείμενη βαρύτητα του ασθενούς και επιπλέον η Ομάδα Αντιμικροβιακής Εποπτείας διαχειριζόταν συμβουλευτικά τόσο την επιλογή όσο και τη διάρκεια χορήγησης των αντιβιοτικών. Εάν όμως η παρέμβαση διαφύλαξης των καρβαπενεμών θεωρηθεί στρατηγική «αποκλιμάκωσης», παρόμοια τάση μεγαλύτερης διάρκειας στα αντιβιοτικά κατά την αποκλιμάκωση έχει αναφερθεί και σε άλλες μελέτες. Πιθανολογείται ότι οι συνταγογραφούντες εκλαμβάνουν το σχήμα αποκλιμάκωσης ως λιγότερο βλαπτικό (και άρα αθώο για μεγαλύτερη διάρκεια χορήγησης ή ως λιγότερο αποτελεσματικό(και άρα αισθάνονται πιο ασφαλείς αν παραταθεί η διάρκειά του)(348, 349).

Η ρεαλιστική προσέγγιση της παρούσας μελέτης αποδεικνύεται επίσης και από την έκβαση των ασθενών με λοιμώξεις από ανθεκτικά στην καρβαπενέμη παθογόνα, με παρατηρούμενη αδρή θνητότητα 28 ημερών παρόμοια με αυτή που αναφέρεται στην Εθνική Βάση Δεδομένων «Προκρούστης», η οποία καταγράφει τις

λοιμώξεις από καρβαπενέμη-ανθεκτικά παθογόνα σε Ελληνικά Νοσοκομεία. Η εθνική «μέση θνητότητα» είναι της τάξεως του 42% (μη δημοσιευμένα δεδομένα, σε δημόσια επικοινωνία) και συγκλίνουν με διεθνή πρόσφατα δημοσιευμένα δεδομένα που έχουν ανασκοπηθεί προσφάτως (350). Ενδιαφέρον είναι ότι για αυτή την υποομάδα ασθενών με λοίμωξη από CRE και ειδικά με βακτηριαίμια, όπως φαίνεται από τον Πίνακα 2, η ομάδα Α είχε αριθμητικά μικρότερη θνητότητα σε σχέση με την ομάδα Β, αν και η διαφορά δεν ήταν στατιστικά σημαντική. Πολλές πρώιμες μελέτες παρατήρησης από χώρες με επιδημιολογία ενδημική για KPC-producers έχουν δείξει χαμηλότερη θνητότητα με σχήματα που περιέχουν καρβαπενέμη (155,156,161,350). Πιθανολογείται ότι παρά την παραγωγή καρβαπενεμάσης υπάρχει in-vivo δραστικότητα της καρβαπενέμης εφόσον η MIC του στελέχους στη μεροπενέμη είναι ίση ή μικρότερη του 16 mg/L (156,161). Υψηλή δόση μεροπενέμης σε παρατεταμένη χορήγηση συνιστάται σε στελέχη με MICs μέχρι το 32 mg/L εφόσον μπορεί να γίνει παρακολούθηση θεραπευτικών επιπέδων της μεροπενέμης (155).

Το μέγεθος της δικής μας μελέτης ίσως είναι μικρό για την επιβεβαίωση ή απόρριψη αυτών των παρατηρήσεων, αλλά η εδραιωμένη πεποίθηση των θεραπόντων για τη δραστικότητα της μεροπενέμης σε CRE με χαμηλές MICs στο φάρμακο ήταν ένα επιχείρημα πολύ δύσκολο στη διαχείρισή του από την ομάδα της παρέμβασης. Όταν υπάρχουν σε εξέλιξη προγράμματα περιορισμού και διαχείρισης των καρβαπενεμών είναι απαραίτητη της αυτόκλητη μελέτη των MICs της μεροπενέμης με τη μέθοδο E-test και η κοινοποίησή της σε πραγματικό χρόνο στους εμπλεκόμενους (155). Στη μελέτη του νοσοκομείου μας δεν είχαμε τα δεδομένα των MICs στη μεροπενέμη σε πραγματικό χρόνο, ώστε να εξηγήσουμε γιατί η ομάδα της καρβαπενέμης είχε αριθμητικά (αλλά όχι στατιστικά) καλύτερη επιβίωση σε

βακτηραιμία από CRE, αλλά συγκεντρωτικά μικροβιολογικά δεδομένα μαρτυρούν υψηλές MICs στη μεροπενέμη που είναι αποτρεπτικές για τη χρήση της.

Η εφαρμογή του προγράμματος περιορισμού- διαφύλαξης των καρβαπενεμών είχε ως αποτέλεσμα τη στατιστικά σημαντική μείωση στην κατανάλωση καρβαπενεμών στο νοσοκομείο από 32,0 [διάστημα εμπιστοσύνης 30,1 – 56,9] DDDs/100patient-days κατά την προ-παρέμβασης περίοδο σε 26,6 [διάστημα εμπιστοσύνης 4,3 – 35,8] DDDs/100patient-days στην μετά την παρέμβαση περίοδο ($P=0,009$). Από την άλλη πλευρά, καταγράφηκε σημαντική αύξηση των υπόλοιπων αντιβιοτικών, από 485,4 [ΔΕ 352,1 – 596,5] σε 660, 0 [ΔΕ 641,4 – 822,9] DDDs/100patient-days κατά τις αντίστοιχες περιόδους ($p=0,009$). Τα δεδομένα αυτά δεν άλλαξαν μετά τον συνυπολογισμό και των καταναλώσεων στις ΜΕΘ του Νοσοκομείου.

Ωστόσο, ένας από τους πιο επιθυμητούς στόχους όπως η μείωση της αντοχής μεταξύ των σημαντικών απομονωθέντων παθογόνων δεν επιτεύχθηκε κατά τη διάρκεια της περιόδου της παρατήρησης. Τα ποσοστά αντοχής στα αντιβιοτικά (και στις καρβαπενέμες) των επιτηρούμενων παθογόνων δεν μεταβλήθηκαν κατά το διάστημα της μελέτης. Από την άλλη πλευρά, η απουσία της αύξησης των επιπέδων αντοχής έναντι των άλλων αντιβιοτικών, τα οποία χρησιμοποιήθηκαν ως εναλλακτικά των καρβαπενεμών, κυρίως πιπερακιλλίνη ταζομπακτάμη και κολιστίνη ήταν εξαιρετικά σημαντική ως προς την απόδειξη της ασφάλειας της εφαρμοσμένης στρατηγικής. Τα επίπεδα των αντοχών της κολιστίνης παρέμειναν σταθερά κατά τη διάρκεια της μελέτης, ωστόσο τα επίπεδα των αντοχών της πτεκυκλίνης μειώθηκαν περισσότερο από τρεις φορές μεταξύ των απομονωθέντων *K.pneumoniae*. Οι αλλαγές στα επίπεδα των αντοχών ανάμεσα στις αμινογλυκοσίδες μπορεί να ερμηνευτούν στα

πλαίσια της προτίμησης της χρήσης των αμινογλυκοσιδών που σχετίζεται με την επιλογή της αντίστασης (ή επιλεκτική αντίσταση).

Η βιβλιογραφία έχει ελάχιστα επιτυχημένα παραδείγματα σε αυτή την κατεύθυνση (343). Δεν γνωρίζουμε εάν ο προβλεπόμενος χρόνος για την μελέτη ήταν επαρκής ώστε να παρατηρηθεί μείωση. Επιπλέον, ήταν δύσκολο να αποδείξουμε την μη-εμφάνιση της αντοχής στον ίδιο ασθενή όπου η στρατηγική είχε εφαρμοσθεί, διότι η πλειοψηφία των ασθενών που συμμετείχαν στην μελέτη ήταν από κλινικές εκτός των ΜΕΘ και για αυτούς δεν είχαμε σειρές από καλλιέργειες επιτήρησης, που πιθανώς θα αναδείκνυαν ευχερέστερα αλλαγή στα πρότυπα αντοχής των στελεχών που απομονώνονται από αποικισμούς.

Η επιτήρηση της αντοχής που διεξήγαμε έγινε μέσω των αθροιστικών μικροβιολογικών εκθέσεων για τα σχετικά παθογόνα, μπορεί να έχουν επηρεαστεί από τον μεγάλο αριθμό νέων ασθενών που εισήχθησαν στο νοσοκομείο και ήταν ήδη αποικισμένοι από MDR παθογόνα. Στην επιδημιολογία της χώρας μας, αρκετές μελέτες έχουν αναδείξει την προηγούμενη νοσηλεία ως σημαντικό παράγοντα κινδύνου για αποικισμό και επακόλουθη λοίμωξη από παθογόνα ανθεκτικά στις καρβαπενέμες (332,333).

Δευτερευόντως δεν γνωρίζουμε αν απαιτείται περισσότερος χρόνος για να γίνει αντιληπτή η υποχώρηση της μικροβιακής αντοχής σε νοσοκομειακές συνθήκες με μακροχρόνια επίπτωση παθογόνων που είναι δύσκολο να αντιμετωπιστούν.

Η μελέτη μας έχει ορισμένους περιορισμούς. Αρχικά, είναι μία μελέτη ενός κέντρου, αρά η γενίκευση των αποτελεσμάτων πρέπει να γίνει προσεκτικά. Δεύτερον, υπάρχει ανάμειξη των ασθενών που νοσηλεύονταν στους θαλάμους και στην ΜΕΘ, ωστόσο, το υψηλό APACHE II σκορ όλης της κοορτής υποδεικνύει ότι

και οι δυο υποομάδες είχαν βαριά πάσχοντες ασθενείς. Τρίτον, δεν ήταν όλες οι λοιμώξεις μικροβιολογικά αποδεδειγμένες, αλλά μεταξύ των βακτηριαιμιών τα αποτελέσματα ήταν παρόμοια με εκείνα της συνολικής μελέτης.

Συμπεράσματα: Το πρόγραμμα περιορισμού των καρβαπενεμών που εφαρμόστηκε στο Νοσοκομείο Θριάσιο ήταν ασφαλές για τους ασθενείς που έπασχαν από λοίμωξη από Gram-αρνητικά παθογόνα με πολυαντοχή, καταδεικνύοντας ότι η μείωση της κατανάλωσης καρβαπενεμών είναι δυνατή και ασφαλής. Το πρόγραμμα έτυχε ευρείας αποδοχής από τους συνταγογραφούντες ιατρούς, κυρίως λόγω της αφοσιωμένης και παρά την κλίνη του ασθενούς παρεχόμενης συμβουλευτικής από την αρμόδια ομάδα. Η χρήση καρβαπενεμών σημείωσε σημαντική μείωση αλλά όχι η αντοχή των τριών κύριων παθογόνων (*K. pneumoniae*, *A. baumannii*, *P. aeruginosa*) στις καρβαπενέμες. Η αντοχή στα κύρια αντιβιοτικά που αυξήθηκαν αντισταθμιστικά στη διαφύλαξη των καρβαπενεμών (πιπερακιλλίνη ταζομπακτάμη και κολιστίνη) δεν σημείωσε αύξηση.

Κύρια Σημεία

- Ένα πρόγραμμα περιορισμού της κατανάλωσης των καρβαπενεμών που εφαρμόστηκε σε Ελληνικό Τριτοβάθμιο Νοσοκομείο με ενδημικότητα Gram(-) με αντοχή στις καρβαπενέμες αποδείχθηκε ασφαλές για τους ασθενείς που έπασχαν από λοίμωξη από πολυανθεκτικά Gram(-) παθογόνα. Η παρατήρηση αυτή υποδηλώνει ότι η μείωση της κατανάλωσης καρβαπενεμών είναι ασφαλής και εφικτή
- Η Ομάδα Διαχείρισης των Αντιμικροβιακών παρείχε αυτόκλητη συμβουλευτική παρά την κλίνη του ασθενούς, επιτυγχάνοντας 71,8% συμμόρφωση των θεραπόντων Ιατρών με τις συμβουλές της, ποσοστό από τα υψηλότερα που έχουν καταγραφεί σε αντίστοιχες μελέτες στη βιβλιογραφία
- Η πλειονότητα των εναλλακτικών στις καρβαπενέμες σχημάτων βασίστηκε στην πιπερακιλλίνη/ταζομπακτάμη ή στην κολιστίνη
- Η ομάδα που έλαβε εναλλακτικό των καρβαπενεμών αντιμικροβιακό σχήμα και αυτή που παρέμεινε σε καρβαπενέμη δεν σημείωσαν διαφορά στη θνητότητα, ούτε όταν επρόκειτο για βακτηριαμία από ESBL ή Carbapenem-resistant παθογόνο
- Η επιβίωση ήταν πολύ χαμηλότερη σε άτομα με ηλικία >65 ετών και APACHE II >12
- Η παρέμβαση μείωσε σημαντικά την κατανάλωση των καρβαπενεμών αλλά όχι και την αντοχή σε αυτές των κύριων παθογόνων, υποδηλώνοντας ότι πιθανώς χρειάζονται και άλλες ή πολλαπλές παρεμβάσεις

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. World Population Prospects: The 2015 Revision". Available from URL: <https://www.un.org/en/development/desa/publications/world-population-prospects-2015-revision.html> Accessed 8 January 2019
2. Review on AMR, Antimicrobial resistance: Tackling a crisis for the health and wealth of nations, 2014. Available from URL: https://amr-review.org/sites/default/files/AMR%20Review%20Paper%20-%20Tackling%20a%20crisis%20for%20the%20health%20and%20wealth%20of%20nations_1.pdf Accessed 8 January 2019
3. Cassini A, Högberg L, Plachouras D, Quattrocchi A, Hoxha A, Simonsen G et al, Attributable deaths and disability-adjusted life-years caused by infections with antibiotic-resistant bacteria in the EU and the European Economic Area in 2015: a population-level modelling analysis. *Lancet Infect Dis* 2019;19:56-66. doi: 10.1016/S1473-3099(18)30605-4.
4. Boucher H, Talbot G, Bradley J, Edwards J, Gilbert D, Rice L, et al. Bad bugs, no drugs: no ESKAPE! An update from the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2009; 41: 1-12. doi: 10.1086/595011
5. Smith R, Coast J, The true cost of antimicrobial resistance, *BMJ* 2013; 346: f1493. doi: 10.1136/bmj.f1493
6. Hoffman S, Outtersen K. What will it take to address the global threat of antibiotic resistance?, *J Law Med Ethics* 2015; 43:363-68. doi : 10.1111/jlme.12253.
7. Jim O'Neill, Tackling Drug-Resistant Infections Globally: Final Report and Recommendations, The Review on antimicrobial Resistance, May 2016. Available from URL: https://amr-review.org/sites/default/files/160518_Final%20paper_with%20cover.pdf Accessed 3 February 2019
8. Eichberg M, Public funding of clinical-stage antibiotic development in the United States and European Union. *Health Secur* 2015; 13: 156-65. doi: 10.1089/hs.2014.0081
9. WHO, Antibiotic resistance: Multi-country public awareness survey, 2015 Available from URL: <https://www.who.int/drugresistance/documents/baselinesurveynov2015/en/> Accessed 20 December 2018

10. Wellcome Trust, Exploring the consumer perspective on antimicrobial resistance, 2015, Available from URL: <https://wellcome.ac.uk/sites/default/files/exploring-consumer-perspective-on-antimicrobial-resistance-jun15.pdf> Accessed 10 January 2019
11. Wegener H, Aarestrup F, Jensen L, Hammerum A, Bager F. Use of antimicrobial Growth Promoters in Food Animals and Enterococcus faecium Resistance to Therapeutic Antimicrobial Drugs in Europe. *Emerg Infect Dis* 1999;5:329-335. doi: 10.3201/eid0503.990303
12. Davis M, Price L, Liu C, Silbergeld E. An ecological perspective on U.S. industrial poultry production: the role of artificial ecosystems on the emergence of drug-resistant bacteria from agricultural environments, *Curr Opin Microbiol* 2011; 14, 3: 244-50. doi: 10.1016/j.mib.2011.04.003.
13. World Health Organisation, Global Action Plan on Antimicrobial Resistance, WHO, 2015, available from URL: <https://www.who.int/antimicrobial-resistance/global-action-plan/en/>, Accessed 10 January 2019
14. Review on AMR, Infection prevention, control and surveillance: Limiting the development and spread of drug resistance, 2015. Available from URL : https://amrreview.org/sites/default/files/Health%20infrastructure%20and%20surveillance%20final%20version_LR_NO%20CROPS.pdf Accessed 15 January 2019
15. Gjelstad S, Høye S, Straand J, Brekke M, Dalen I, Lindbæk M . Improving antibiotic prescribing in acute respiratory tract infections: cluster randomised trial from Norwegian general practice (prescription peer academic detailing (Rx-PAD) study). *BMJ* 2013; 347:4403. doi: 10.1136/bmj.f4403
16. Kümmerer, K. Drugs in the environment: emission of drugs, diagnostic aids and disinfectants into wastewater by hospitals in relation to other sources—a review, *Chemosphere* 2001; 45: 957–69. doi: 10.1016/s0045-6535(01)00144-8
17. Diwan V, Tamhankar A, Khandal R, Sen S, Aggarwal M, Marothy Y et al, Antibiotics and antibiotic-resistant bacteria in waters associated with a hospital in Ujjain, India, *BMC Public Health*.2010;10:414. doi: 10.1186/1471-2458-10-414
18. Sum of Us, Changing Markets and Profundo, Bad Medicine: How the pharmaceutical industry is contributing to the global rise of antibiotic-resistant superbugs, 2015. Available from URL: https://s3.amazonaws.com/s3.sumofus.org/images/BAD_MEDICINE_final_report.pdf

19. So A, Ramachandran R, Love D, Korinek A, Fry J, Heaney C et al, A Framework for Costing the Lowering of Antimicrobial Use in Food Animal Production, 2016. Available from URL : www.amr-review.org Accessed 20 December 2018
20. Sneeringer S, MacDonald J, Key N, McBride W and Mathews K. Economics of Antibiotic Use in U.S. Livestock Production, ERR-200, U.S. Department of Agriculture, Economic Research Service, 2015. Available from URL: <https://www.ers.usda.gov/publications/pub-details/?pubid=45488>. Accessed 23 December 2018
21. Review on AMR, Antimicrobials in agriculture and the environment: reducing unnecessary use and waste, 2015. Available from URL: <https://amr-review.org/sites/default/files/Antimicrobials%20in%20agriculture%20and%20the%20environ> Accessed 20 December 2018
22. McAdams D, Waldetoft K, Tedijanto C, Lipsitch M, Brown S. Resistance diagnostics as a public health tool to combat antibiotic resistance: A model-based evaluation Published: May 16, 2019 <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.3000250>
23. Médecins sans Frontières, The Right Shot: Bringing down barriers to affordable and adapted vaccines, 2015; 2nd Ed. Available from URL: <https://msfaccess.org/right-shot-bringing-down-barriers-affordable-and-adapted-vaccines-2nd-ed-2015> Accessed 22 December 2018
24. Gavi and Bill & Melinda Gates Foundation Joint Impact Modelling, (as of 2010). Available from URL : <https://www.gavi.org/results/measuring/2011-2015-indicators/> Accessed 12 January 2019
25. Czaplewski L, Bax R, Clokie M, Dawson M, Fairhead H, Fischetti V et al. Alternatives to antibiotics – a pipeline portfolio review. *Lancet Infect Dis* 2016 ;16: 239-51. doi: 10.1016/S1473-3099(15)00466-1.
26. Review on AMR, Tackling a global health crisis: Initial steps, 2015. Available from URL: <https://amr-review.org/sites/default/files/AMR%20Review%20%20Paper%20-%20Tackling%20a%20crisis%20fo> Accessed 10 January 2019
27. WHO website, 2016, Available from URL: https://www.who.int/gho/publications/world_health_statistics/2016/en/ Accessed 12 January 2019
28. Moleski R, Andriole V. Role of infectious disease specialist in containing costs of antibiotics in the hospital, *Rev Infect Dis* 1986;8:488-93. doi: 10.1093/clinids/8.3.488

29. Pulcini C, Botelho-Nevers E, Dyar O, Harbarth S . The impact of infectious disease specialists on antibiotic prescribing in hospitals, *Clin Microbiol Infect* 2014;20:963-72. doi: 10.1111/1469-0691.12751.
30. Petrak R, Sexton D, Butera M, Tenenbaum MJ, MacGregor MC, Schmidt ME et al., The value of an infectious disease specialist. *Clin Infect Dis* 2003; 36: 1013-17.doi: 10.1086/374245
31. WHO, The World Health Report 2006- Working together for health, 2006. Available at URL : <https://www.who.int/whr/2006/en/> ,Accessed 12 Feb 2019
32. Pulcini C, Bush K, Craig W, Frimodt-Møller N, Grayson M, Mouton J et al., Forgotten antibiotics: An inventory in Europe, the United States, Canada and Australia, *Clin Infect Dis* 2012;54:268-74. doi: 10.1093/cid/cir838.
33. Pew Charitable Trusts, *Antibiotics Currently in Clinical Development*, 2015, Available from URL:<https://www.pewtrusts.org/en/research-and-analysis/data-visualizations/2014/antibiotics-currently-in-clinical-development>, Accessed 22 January 2019.
34. Renwick M, Brogan D, Mossialos E. A systematic review and critical assessment of incentive strategies for discovery and development of novel antibiotics. *J Antibiot (Tokyo)* 2016 ;69:73-88. doi: 10.1038/ja.2015.98.
35. The Pew Charitable Trusts, *A Scientific Roadmap for Antibiotic Discovery*, Available from URL : <https://www.pewtrusts.org/en/research-and-analysis/reports/2016/05/a-scientific-roadmap-for-antibiotic-discovery> Accessed 22 January 2019.
36. Rex J, Outtersson K. Antibiotic reimbursement in a model delinked from sales: a benchmark-based worldwide approach. *Lancet Infect Dis* 2016;16 :500-5. doi: 10.1016/S1473-3099(15)00500-9
37. Laxminarayan R, Matsoso P, Pant S, Brower C, Barter D, Klugman K et al. Access to effective antimicrobials: a worldwide challenge. *Lancet* 2016; 387:168-75. doi: 10.1016/S0140-6736(15)00474-2.
38. Industry Declaration, 2016, [Online], Available at URL:<https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/guidance-industry-nutrition-and-supplement-facts-labels-questions-and-answers-related-compliance> Accessed 25 January 2019

39. Lewis K. Platforms for antibiotic discovery. *Nat Rev Drug Discov* 2013; 12:371-87. doi: 10.1038/nrd3975.
40. Attack of the superbugs: Antibiotic Resistance by Graceyim/ SCQ 2006, Available from URL : <https://www.scq.ubc.ca/attack-of-the-superbugs-antibiotic-resistance/> Accessed 12 February 2019
41. Βατόπουλος Α. Η Μικροβιακή αντοχή στα αντιβιοτικά, ένα σημαντικό άγνωστο πρόβλημα δημόσιας υγείας .Available from URL: <https://helios-eie.ekt.gr/EIE/bitstream/10442/505/1/M01.036.0.pdf>, Accessed 3 February 2019
42. Davies J, Davies D. Origins and evolution of antibiotic resistance. *Microbiol Mol Biol Rev* 2010;74:417–33. doi:10.1128/MMBR.00016-10.
43. Matthew C[†], Charlie M[†] and Rahul K[†] .Targets for Combating the Evolution of Acquired Antibiotic Resistance. *Biochemistry* 2015; 54: 3573–82 doi.org/10.1021/acs.biochem.5b00109
44. D'Costa V, King C, Kalan L, Morar M, Sung W, Schwarz C, et al. Antibiotic resistance is ancient. *Nature* 2011; 477:457-61. doi: 10.1038/nature10388
45. WHO, Report on the Burden of Endemic Health care-Associated Infection worldwide, 2011 . Available from URL:https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/80135/9789241501507_eng.pdf;jsessionid=F12C12E5CA0D3BAD9F19BC30DDEEF673?sequence=1. Accessed 22 January 2019
46. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) Intrinsic Resistance and Exceptional Phenotypes Tables, Expert Rules Version 3.1,2016.Available from URL: <http://www.eucast.org/expertrulesandintrinsicResistance> , Accessed 25 January 2019
47. Zhou G, Shi Q, Huang X, Xie X. The Three Bacterial Lines of Defense against Antimicrobial Agents. *Int J Mol Sci* 2015; 16:21711-33. doi:10.3390/ijms160921711
48. Xian-Zhi L, Plésiat P, Nikaido H. The Challenge of Efflux-Mediated Antibiotic Resistance in Gram-Negative Bacteria *Clin Microbiol Rev* 2015;28: 337-418. doi: 10.1128/CMR.00117-14
49. Magiorakos A, Srinivasan A, Carey R, Carmeli Y, Falagas M, Giske C at al. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. *Clin Microbiol Infect* 2012; 18:268-81. doi: 10.1111/j.1469-0691.2011.03570.x

50. Siegel J, Rhinehart E, Jackson M, Chiarello L. Health Care Infection Control Practices Advisory Committee. Management of multidrug-resistant organisms in health care settings, 2006. 2007 guideline for isolation precautions: preventing transmission of infectious agents in health care settings. *Am J Infect Control* 2007; 35: S 65-193
doi:10.1016/j.ajic.2007.10.006
51. Prabaker K, Weinstein R. Trends in antimicrobial resistance in intensive care units in the United States. *Curr Opin Crit Care* 2011;17:472–9. doi: 10.1097/MCC.0b013e32834a4b03
52. Bush K, Jacoby G, Medeiros A. A functional classification scheme for beta-lactamases and its correlation with molecular structure. *Antimicrob Agents Chemother* 1995; 39: 1211-33. Doi:10.1128/aac.39.6.1211
53. Jacoby G, Munoz-Price L. The new β -lactamases. *N Engl Med* 2005; 352:380–91.
54. Bush K, Fisher J. Epidemiological expansion, structural studies, and clinical challenges of new β -lactamases from gram-negative bacteria. *Annu Rev Microbiol* 2011;65:455-78. doi: 10.1146/annurev-micro-090110-102911
55. Thomson J, Bonomo R. The threat of antibiotic resistance in Gram-negative pathogenic bacteria: β -lactams in peril!. *Curr Opin Microbiol* 2005; 8:518–24.
doi:10.1016/j.mib.2005.08.014
56. Ruppé E, Woerther P and Barbier F. Mechanisms of antimicrobial resistance in Gram-negative bacilli. *Ann. Intensive Care* 2015; 5:21. doi: 10.1186/s13613-015-0061-0
57. Patel G, Bonomo R. "Stormy waters ahead": global emergence of carbapenemases. *Front Microbiol* 2013;4:1–17 doi.org/10.3389/fmicb.2013.00048
58. Bush K, Jacoby G. Updated functional classification of beta-lactamases. *Antimicrob Agents Chemother* 2010; 54:969-76. doi: 10.1128/AAC.01009-09
59. Ambler R. The structure of beta-lactamases. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 1980; 289:321–31. doi: 10.1098/rstb.1980.0049
60. Centers for Disease Control. Global distribution of penicillinase-producing *Neisseria gonorrhoeae* (PPNG). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1982; 31: 1-3.
61. Elwell L, De Graaff J, Seibert D and Falkow S. Plasmid-linked ampicillin resistance in *Haemophilus influenzae* type b. *Infect Immun* 1975;12:404-10.

62. Turner P. Extended spectrum β -lactamases. *Clin Infect Dis* 2005; 41(suppl 4): S273-5. <https://doi.org/10.1086/430789>
63. Paterson D and Bonomo R. Extended-spectrum β -lactamases: a clinical update. *Clin Microbiol Rev* 2005; 18:657-86. doi: 10.1128/CMR.18.4.657-686.2005
64. Jacoby G and Medeiros A. More extended-spectrum β -lactamases. *Antimicrob Agents Chemother* 1991; 35:1697-704. doi: 10.1128/aac.35.9.1697
65. Knothe H, Shah P, Krcmery V, Antal M and Mitsuhashi S. Transferable resistance to cefotaxime, ceftaxime, cefamandole and cefuroxime in clinical isolates of *Klebsiella pneumoniae* and *Serratia marcescens*. *Infection* 1983; 11:315-17.
66. Babic M, Hujer A and Bonomo R. What's new in antibiotic resistance? Focus on β -lactamases. *Drug Resist Updat* 2006; 9:142-56. doi: 10.1016/j.drug.2006.05.005
67. Bonnet R. Growing group of extended-spectrum β -lactamases: the CTX-M enzymes. *Antimicrob Agents Chemother* 2004; 48:1-14. doi: 10.1128/aac.48.1.1-14.2004
68. Pitout J, Laupland K. Extended-spectrum β -lactamase producing *Enterobacteriaceae*: an emerging public-health concern. *Lancet Infect Dis* 2008; 8:159-66. doi: 10.1590/S1517-83822013005000038
69. Queenan A, Shang W, Kania M, Page M and Bush K. Interactions of ceftobiprole with β -lactamases from molecular classes A to D. *Antimicrob. Agents Chemother* 2007; 51:3089-95. doi: 10.1128/AAC.00218-07
70. Anderson S, Gums J. Ceftobiprole: an extended-spectrum anti-methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* cephalosporin. *Ann. Pharmacother* 2008; 42:806-16 doi: 10.1345/aph.1L016.
71. Naas T, Poirel L and Nordmann P. Minor extended-spectrum β -lactamases. *Clin Microbiol Infect* 2008; 14: S42-52.
72. Nordmann P, Poirel L. The difficult-to-control spread of carbapenemase producers among *Enterobacteriaceae* worldwide. *Clin Microbiol Infect* 2014; 20:821-30. doi: 10.1111/1469-0691.12719.

73. Nordmann P, Cuzon G and Naas T. The real threat of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing bacteria. *Lancet Infect Dis* 2009; 9:228-36. doi: 10.1016/S1473-3099(09)70054-4
74. Nordmann P, Mariotte S, Naas T, Labia R and Nicolas M. Biochemical properties of a carbapenem-hydrolyzing β -lactamase from *Enterobacter cloacae* and cloning of the gene into *Escherichia coli*. *Antimicrob. Agents Chemother* 1993; 37:939-46. doi: 10.1128/aac.37.5.939
75. Rasmussen B, Bush K, Keeney D, Yang Y, Hare R, O'Gara C and Medeiros A. Characterization of IMI-1 β -lactamase, a class A carbapenem-hydrolyzing enzyme from *Enterobacter cloacae*. *Antimicrob Agents Chemother* 1996; 40:2080-86
76. Yang Y, Wu P and Livermore D. Biochemical characterization of a β -lactamase that hydrolyzes penems and carbapenems from two *Serratia marcescens* isolates. *Antimicrob. Agents Chemother* 1990; 34:755-58.
77. Yigit H, Queenan A, Rasheed J, Biddle J, Domenech-Sanchez A, Alberti S et al. Carbapenem-resistant strain of *Klebsiella oxytoca* harboring carbapenem-hydrolyzing β -lactamase KPC-2. *Antimicrob Agents Chemother* 2003; 47:3881-89. doi :10.1128/aac.47.12.3881-3889.2003.
78. Nordmann P and Poirel L. Emerging carbapenemases in Gram-negative aerobes. *Clin Microbiol Infect* 2002; 8:321-31. doi.org/10.1046/j.1469-0691.2002.00401.x.
79. Kitchel B, Rasheed J, Patel J, Srinivasan A, Navon-Venezia S, Carmeli Y et al. Molecular epidemiology of KPC producing *Klebsiella pneumoniae* isolates in the United States: clonal expansion of multilocus sequence type 258. *Antimicrob Agents Chemother* 2009; 53:3365–70. doi: 10.1128/AAC.00126-09.
80. Queenan A and Bush K. Carbapenemases: the versatile β -lactamases. *Clin Microbiol Rev* 2007; 20:440-58. doi: 10.1128/CMR.00001-07.
81. Kitchel B, Rasheed J, Endimiani A, Hujer A, Anderson K, Bonomo R et al. Genetic factors associated with elevated carbapenem resistance in KPC-producing *Klebsiella pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother* 2010; 54:4201–7. doi: 10.1128/AAC.00008-10.
82. Chen L, Mathema B, Pitout J, DeLeo F, Kreiswirth B. Epidemic *Klebsiella pneumoniae* ST258 Is a Hybrid Strain. *MBio* 2014;5:e01355-14. doi: 10.1128/mBio.01355-14.

83. Cuzon G, Naas T, Nordmann P. Functional characterization of Tn4401, a Tn3-based transposon involved in blaKPC gene mobilization. *Antimicrob Agents Chemother* 2011; 55:5370–3. doi: 10.1128/AAC.05202-11.
84. Carattoli A. Resistance plasmid families in Enterobacteriaceae. *Antimicrob Agents Chemother* 2009; 53:2227–38. doi: 10.1128/AAC.01707-08
85. Walsh T. Emerging carbapenemases: a global perspective. *Int J Antimicrob Agents* 2010; 36:S8–S14. doi: 10.1016/S0924-8579(10)70004-2.
86. Mojica M, Bonomo R, Fast W. B1-metallo-beta-lactamases: where do we stand? *Curr Drug Targets* 2016; 17:1029–50.
87. Logan L and Weinstein R. The Epidemiology of Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae: The Impact and Evolution of a Global Menace. *J Infect Dis* 2017;215:S28-S36. doi: 10.1093/infdis/jiw282
88. Dortet L, Nordmann P, Poirel L. Association of the emerging carbapenemase NDM-1 with bleomycin resistance protein in Enterobacteriaceae and *Acinetobacter baumannii*. *Antimicrob Agents Chemother* 2012; 56:1693–7. doi: 10.1128/AAC.05583-11.
89. Dortet L, Poirel L, Nordmann P. Worldwide dissemination of the NDM-type carbapenemases in Gram-negative bacteria. *Biomed Res Int* 2014;2014:249856. doi: 10.1155/2014/249856.
90. Philippon A, Arlet G and Jacoby G. Plasmid-determined AmpC-type β -lactamases. *Antimicrob. Agents Chemother* 2002;46:1-11. doi:10.1128/aac.46.1.1-11.2002
91. Paterson D. Resistance in gram-negative bacteria: Enterobacteriaceae. *Am J Infect Control* 2006;34:S20-8; discussion S64-73. doi: 10.1016/j.ajic.2006.05.238
92. Bauvois C and Wouters J. Crystal structures of class C β -lactamases: mechanistic implications and perspectives in drug design, *Enzyme-mediated resistance to antibiotics: mechanisms, dissemination, and prospects for inhibition*. In: Bonomo R and Tolmasey M (ed.), ASM Press, Washington, DC. 2007. p. 145-61.
93. Jacoby G. AmpC β -lactamases. *Clin Microbiol* 2009; 22:161-82. doi : 10.1128/CMR.00036-08
94. Hanson N and Sanders C. Regulation of inducible AmpC β -lactamase expression among Enterobacteriaceae. *Curr Pharm Des* 1999; 5:881-94.

95. Bennett P and Chopra I. Molecular basis of β -lactamase induction in bacteria. *Antimicrob Agents Chemother* 1993; 37:153-8.
96. Jacobs C, Frere J and Normark S. Cytosolic intermediates for cell wall biosynthesis and degradation control inducible β -lactam resistance in gram-negative bacteria. *Cell* 1997; 88:823-32.
97. Juan C, Gutierrez O, Oliver A, Ayestaran J, Borrell N and Perez J. Contribution of clonal dissemination and selection of mutants during therapy to *Pseudomonas aeruginosa* antimicrobial resistance in an intensive care unit setting. *Clin Microbiol Infect* 2005; 11:887-92. doi: 10.1111/j.1469-0691.2005.01251.x
98. Livermore D. Clinical significance of β -lactamase induction and stable derepression in gram-negative rods. *Eur J Clin Microbiol* 1987; 6: 439-45.
99. Poirel L, Kieffer N, Liassine N, Thanh D, Nordmann P. Plasmid-mediated carbapenem and colistin resistance in a clinical isolate of *Escherichia coli*. *Lancet Infect Dis* 2016; 16:281. doi: 10.1016/S1473-3099(16)00006-2.
100. Danel F, Page M and Livermore D. Class D β -lactamases, *Enzyme-mediated resistance to antibiotics: mechanisms, dissemination, and prospects for inhibition*. In: Bonomo R and Tolmasky M (ed.), ASM Press, Washington, DC. 2007. p. 163-94.
101. Mulvey M, Boyd D, Baker L, Mykytczuk O, Reis E, Asensi M et al. Characterization of a *Salmonella enterica* serovar Agona strain harbouring a class 1 integron containing novel OXA- type β -lactamase (blaOXA-53) and 6'-N-aminoglycoside acetyltransferase genes [aac(6')-I30]. *J Antimicrob Chemother* 2004; 54:354-9. doi: 10.1093/jac/dkh347
102. Naas T and Nordmann P. OXA-type β -lactamases. *Curr Pharm Des* 1999; 5:865-79.
103. Poirel L and Nordmann P. Acquired carbapenem-hydrolyzing β - lactamases and their genetic support. *Curr Pharm Biotechnol* 2002; 3:117-27.
104. Afzal-Shah M, Woodford N and Livermore D. Characterization of OXA-25, OXA-26, and OXA-27, molecular class D β -lactamases associated with carbapenem resistance in clinical isolates of *Acinetobacter baumannii*. *Antimicrob Agents Chemother* 2001; 45:583-8. doi:10.1128/AAC.45.2.583-588.2001
105. Heritier C, Poirel L, Aubert D and Nordmann P. Genetic and functional analysis of the chromosome-encoded carbapenem-hydrolyzing oxacillinase OXA-40 of *Acinetobacter*

- baumannii. *Antimicrob Agents Chemother* 2003; 47:268-73. doi: 10.1128/AAC.47.1.268-273.2003
106. Girlich D, Karim A, Poirel L, Cavin M, Verny C and Nordmann P . Molecular epidemiology of an outbreak due to IRT-2 β -lactamase-producing strains of *Klebsiella pneumoniae* in a geriatric department. *J Antimicrob Chemother* 2000; 45:467-73.
107. Poirel L and Nordmann P. Carbapenem resistance in *Acinetobacter baumannii*: mechanisms and epidemiology. *Clin Microbiol Infect* 2006; 12:826-36.doi: 10.1111/j.1469-0691.2006.01456.x.
108. Walther-Rasmussen J and Hoiby N. OXA-type carbapenemases. *J Antimicrob Chemother* 2006;57: 373-83.doi: 10.1093/jac/dki482.
109. Poirel L, Naas T, Nordmann P. Diversity, epidemiology, and genetics of class D β -lactamases. *Antimicrob Agents Chemother* 2010; 54:24–38 .doi: 10.1128/AAC.01512-08.
110. Carrer A, Poirel L, Yilmaz M, Akan O, Feriha C, Cuzon G et al. Spread of OXA-48-encoding plasmid in Turkey and beyond. *Antimicrob Agents Chemother* 2010; 54:1369–73. doi: 10.1128/AAC.01312-09.
111. Poirel L, Bonnin R, Nordmann P. Genetic features of the widespread plasmid coding for the carbapenemase OXA-48. *Antimicrob Agents Chemother* 2012; 56: 559–62. doi: 10.1128/AAC.05289-11
112. Poirel L, Potron A, Nordmann P. OXA-48-like carbapenemases: the phantom menace. *J Antimicrob Chemother* 2012; 67:1597–606. doi: 10.1093/jac/dks121
113. Kempf I, Fleury M, Drider D, Bruneau M, Sanders P, Chauvin C et al. What do we know about resistance to colistin in *Enterobacteriaceae* in avian and pig production in Europe? *Int J Antimicrob Agents* 2013; 42: 379–83.doi :10.1016/j.ijantimicag.2013.06.012
114. Cannatelli A, D’Andrea M, Giani T, Di Pilato V, Arena F, Ambretti S et al. In vivo emergence of colistin resistance in *Klebsiella pneumoniae* producing KPC-type carbapenemases mediated by insertional inactivation of the PhoQ/PhoP mgrB regulator. *Antimicrob Agents Chemother* 2013; 57: 5521–26 doi: 10.1128/AAC.01480-13.
115. Liu Y, Wang Y, Walsh T, Yi L, Zhang R, Spencer J et al. Emergence of plasmid-mediated colistin resistance mechanism MCR-1 in animals and human beings in China: A

- microbiological and molecular biological study. *Lancet Infect Dis* 2016;16:161–8. doi: 10.1016/S1473-3099(15)00424-
116. Olaitan A, Morand S, Rolain J. Mechanisms of polymyxin resistance: acquired and intrinsic resistance in bacteria, *Front Microbiol* 2014; 5: 643 doi: 10.3389/fmicb.2014.00643.
117. Paterson D, Harris P. Colistin resistance: a major breach in our last line of defence. *Lancet Infect Dis* 2016 :132-3. doi: 10.1016/S1473-3099(15)00463-6
118. Jacoby G. Mechanisms of resistance to quinolones . *Clin Infect Dis* 2005; 41: S120-6 doi: 10.1086/428052
119. Rice L. Mechanisms of resistance and clinical relevance of resistance to β -lactams, glycopeptides, and fluoroquinolones . *Mayo Clin Proc* 2012 ; 87: 198-208 doi: 10.1016/j.mayocp.2011.12.003.
120. Mingeot-Leclercq M , Glupczynski Y, Tulkens P . Aminoglycosides: Activity and resistance. *Antimicrob Agents Chemother* 1999; 43: 727-37
121. Doi Y, Arakawa Y. 16S rRNA methylation: Emerging resistance mechanism against aminoglycosides . *Clin Infect Dis* 2007; 45:88-94.doi: 10.1086/518605
122. Karaiskos I, Lagou S, Pontikis K, Rapti V and Poulakou G. The “Old” and the “New” Antibiotics for MDR Gram-Negative Pathogens: For Whom, When, and How. *Front Public Health* 2019; 7:151. doi: 10.3389/fpubh.2019.00151.
123. Queenan A, Bush K. Carbapenemases: the versatile β -lactamases. *Clin Microbiol Rev* 2007; 20:440–58. doi :10.1128/CMR.00001-07
124. Ito H, Arakawa Y, Ohsuka S, Wacharotayankun R, Kato N, Ohta M. Plasmid-mediated dissemination of the metallo-beta-lactamase gene blaIMP among clinically isolated strains of *Serratia marcescens*. *Antimicrob Agents Chemother* 1995; 39:824–9.
125. Nordmann P, Naas T, Poirel L. Global spread of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae. *Emerg Infect Dis* 2011; 17:1791–8. doi: 10.3201/eid1710.110655.
126. Lauretti L, Riccio M, Mazzariol A, Cornaglia G, Amicosante G, Fontana R et al. Cloning and characterization of blaVIM, a new integron-borne metallo-beta-lactamase gene from a *Pseudomonas aeruginosa* clinical isolate. *Antimicrob Agents Chemother* 1999; 43:1584–90.

127. Poirel L, Naas T, Nicolas D, Collet L, Bellais S, Cavallo JD et al. Characterization of VIM-2, a carbapenem-hydrolyzing metallo-beta-lactamase and its plasmid- and integron-borne gene from a *Pseudomonas aeruginosa* clinical isolate in France. *Antimicrob Agents Chemother* 2000; 44:891–7.
128. Tian J, Zhang G, Ju Y, Tang N, Li J, Jia R et al. Five novel carbapenem-hydrolysing OXA-type β -lactamase groups are intrinsic in *Acinetobacter* spp. *J Antimicrob Chemother*. 2018; 73:3279-84. doi: 10.1093/jac/dky359.
129. Walsh T, Toleman M, Poirel L, Nordmann P. Metallo- β -Lactamases: the Quiet before the Storm? *Clin Microbiol Rev* 2005; 18:306–25. doi: 10.1128/CMR.18.2.306-325.2005
130. Vatopoulos A. High rates of metallo-beta-lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* in Greece-a review of the current evidence. *Euro Surveill* 2008; 13:8023.
131. Glasner C, Albiger B, Buist G, Tambić Andrasević A, Canton R, Carmeli Y et al. Carbapenemase-producing Enterobacteriaceae in Europe: a survey among national experts from 39 countries, February 2013. *Euro Surveill* 2013; 18:20525. doi:10.2807/1560-7917.es2013.18.28.20525
132. Yong D, Toleman M, Giske C, Cho HS, Sundman K, Lee K et al. Characterization of a new metallo-beta-lactamase gene, bla(NDM-1), and a novel erythromycin esterase gene carried on a unique genetic structure in *Klebsiella pneumoniae* sequence type 14 from India. *Antimicrob Agents Chemother* 2009; 53:5046–54. doi: 10.1128/AAC.00774-09.
133. Kumarasamy K, Toleman M, Walsh T, Bagaria J, Butt F, Balakrishnan R et al. Emergence of a new antibiotic resistance mechanism in India, Pakistan, and the UK: a molecular, biological, and epidemiological study. *Lancet Infect Dis* 2010; 10:597–602. doi: 10.1016/S1473-3099(10)70143-2.
134. Bharadwaj R, Joshi S, Dohe V, Gaikwad V, Kulkarni G, Shouche Y. Prevalence of New Delhi metallo-beta-lactamase (NDM-1)-positive bacteria in a tertiary care centre in Pune, India. *Int J Antimicrob Agents* 2012; 39:265–6. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2011.09.027.
135. Deshpande P, Shetty A, Kapadia F, Hedge A, Soman R, Rodrigues C. New Delhi metallo 1: have carbapenems met their doom? *Clin Infect Dis* 2010; 51:1222. doi: 10.1086/656921.
136. Perry J, Naqvi S, Mirza I, Alizai SA, Hussain A, Ghirardi S et al. Prevalence of faecal carriage of Enterobacteriaceae with NDM-1 carbapenemase at military hospitals in Pakistan,

- and evaluation of two chromogenic media. *J Antimicrob Chemother* 2011; 66:2288–94. doi: 10.1093/jac/dkr299.
137. Castanheira M, Deshpande L, Mathai D, Bell J, Jones R, Mendes R. Early dissemination of NDM-1- and OXA-181-producing Enterobacteriaceae in Indian hospitals: report from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program, 2006–2007. *Antimicrob Agents Chemother* 2011; 55:1274–8. doi: 10.1128/AAC.01497-10
138. Lascols C, Hackel M, Marshall S, Hujer AM, Bouchillon S, Badal R et al. Increasing prevalence and dissemination of NDM-1 metallo- β -lactamase in India: data from the SMART study (2009). *J Antimicrob Chemother* 2011; 66:1992–7. doi: 10.1093/jac/dkr240
139. Walsh T, Weeks J, Livermore D, Toleman M. Dissemination of NDM-1 positive bacteria in the New Delhi environment and its implications for human health: an environmental point prevalence study. *Lancet Infect Dis* 2011; 11:355–62. doi: 10.1016/S1473-3099(11)70059-7.
140. Center for Disease Control and Prevention: FAQs About Choosing and Implementing a CRE Definition. Available from URL: <https://www.cdc.gov/hai/organisms/cre/definition.html>. Accessed 2 March 2019.
141. Munoz-Price L, Poirel L, Bonomo R, Schwaber M, Daikos G, Cormican M. et al. Clinical epidemiology of the global expansion of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemases. *Lancet Infect Dis* 2013; 13: 785–96. doi: 10.1016/S1473-3099(13)70190-7.
142. Hirsch EB, Tam VH. Detection and treatment options for *Klebsiella pneumoniae* carbapenemases (KPCs): an emerging cause of multidrug-resistant infection. *J Antimicrob Chemother* 2010;65:1119-25. doi: 10.1093/jac/dkq108.
143. Galani I, Karaikos I, Karantani I, Papoutsaki V, Maraki S, Papaioannou V et al, Epidemiology and resistance phenotypes of carbapenemase –producing *Klebsiella pneumoniae* in Greece, 2014 to 2016. *Euro Surveill* 2018 ;23. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2018.23.30.1700775
144. Akova M, Daikos G, Tzouvelekis L, Carmeli Y. Interventional strategies and current clinical experience with carbapenemase-producing Gram-negative bacteria. *Clin Microbiol Infect* 2012;18:439-48. doi: 10.1111/j.1469-0691.2012.03823.x
145. Giakkoupi P, Papagiannitsis C, Miriagou V, Pappa O, Polemis M, Tryfinopoulou K. et al. An update of the evolving epidemic of blaKPC-2-carrying *Klebsiella pneumoniae* in Greece (2009–10). *J Antimicrob Chemother* 2011; 66:1510–3. doi: 10.1093/jac/dkr166.

146. Voulgari E, Gartzonika C, Vrioni G, Politi L, Priavali E, Levidiotou-Stefanou S et al. The Balkan region: NDM-1-producing *Klebsiella pneumoniae* ST11 clonal strain causing outbreaks in Greece. *J Antimicrob Chemother* 2014; 69:2091-7. doi:10.1093/jac/dku105.
147. Giakkoupi P, Tryfinopoulou K, Kontopidou F, Tsonou P, Golegou T, Souki H et al. Emergence of NDM-producing *Klebsiella pneumoniae* in Greece. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2013; 77: 382-4. doi.org/10.1016/j.diagmicrobio .2013.09.001
148. Spyropoulou A, Bartzavali C, Vamvakopoulou S, Marangos M, Anastassiou E, Spiliopoulou I et al. The first NDM metallo- β -lactamase producing *Klebsiella pneumoniae* isolate in a University Hospital of Southwestern Greece. *J Chemother* 2016; 28:350-1. doi.org/10.1179/1973947815Y.0000000003.
149. Papagiannitsis C, Malli E, Florou Z, Sarrou S, Hrabak J, Mantzaris K et al. Emergence of sequence type 11 *Klebsiella pneumoniae* coproducing NDM-1 and VIM-1 metallo- β -lactamases in a Greek hospital. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2017; 87:295-7. doi: 10.1016/j.diagmicrobio.2016.12.008.
150. Voulgari E, Zarkotou O, Ranellou K, Karageorgopoulos D, Vrioni G, Mamali V et al. Outbreak of OXA-48 carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* in Greece involving an ST11 clone. *J Antimicrob Chemother* 2013 ; 68 :84-8. doi: 10.1093/jac/dks356.
151. Galani I, Anagnostoulis G, Chatzikonstantinou M, Petrikkos G, Souli M. Emergence of *Klebsiella pneumoniae* co-producing OXA-48, CTX-M-15, and ArmA in Greece. *Clin Microbiol Infect* 2016;22 :898-9. doi:10.1016/j.cmi.2016.08.002.
152. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2015. Annual Report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net). Stockholm: ECDC; 2017. Available from: <https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/media/en /publications /Publications/antimicrobial-resistance-europe-2015.pdf>
153. Maltezou H, Kontopidou F, Dedoukou X, Katerelos P, Gourgoulis G, Tsonou P, et al. Working Group for the National Action Plan to Combat Infections due to Carbapenem-Resistant, Gram-Negative Pathogens in Acute-Care Hospitals in Greece. Action Plan to combat infections due to carbapenem-resistant, Gram-negative pathogens in acute-care hospitals in Greece. *J Glob Antimicrob Resist* 2014 ;2:11-16. doi: 10.1016/j.jgar.2013.06.002. .

154. Daikos G, Markogiannakis A. Carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae*: (when) might we still consider treating with carbapenems? Clin Microbiol Infect 2011; 17:1135–41. doi: 10.1111/j.1469-0691.2011.03553.x.
155. Bassetti M, Giacobbe D, Giamarellou H, Viscoli C, Daikos G, Dimopoulos G, et al; Critically Ill Patients Study Group of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Disease (ESCMID); Hellenic Society of Chemotherapy (HSC) and Società Italiana di Terapia Antinfettiva (SITA). Management of KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* infections Clin Microbiol Infect 2018 ;24:133-44. doi: 10.1016/j.cmi.2017.08.030.
156. Daikos G, Tsaousi S, Tzouveleki L, Anyfantis I, Psychogiou M, Argyropoulou A. et al, Carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infections: lowering mortality by antibiotic combination schemes and the role of carbapenems. Antimicrob Agents Chemother 2014;58:2322-8. doi: 10.1128/AAC.02166-13.
157. Yigit H, Queenan A, Anderson G, Domenech-Sanchez A, Biddle J, Steward C et al. Novel carbapenem-hydrolyzing beta-lactamase, KPC-1, from a carbapenem-resistant strain of *Klebsiella pneumoniae*. Antimicrob Agents Chemother 2001; 45:1151–61. doi : 10.1128/AAC.45.4.1151-1161.2001.
158. Bradford P, Bratu S, Urban C, Visalli M, Mariano N, Landman D et al. Emergence of carbapenem-resistant *Klebsiella* species possessing the class a carbapenem-hydrolyzing KPC-2 and inhibitor-resistant TEM-30 β -lactamases in New York City. Clin Infect Dis 2004; 39:55–60. doi: 10.1086/421495
159. Rhomberg P, Deshpande L, Kirby J, Jones R. Activity of meropenem as serine carbapenemases evolve in US medical centers: monitoring report from the MYSTIC program (2006). Diagn Microbiol Infect Dis 2007; 59:425–32. doi: 10.1016/j.diagmicrobio.2007.05.009
160. Deshpande L, Rhomberg P, Sader H, Jones R. Emergence of serine Carbapenemases (KPC and SME) among clinical strains of Enterobacteriaceae isolated in the United States Medical Centers: report from the MYSTIC Program (1999–2005). Diagn Microbiol Infect Dis 2006; 56:367–72. doi: 10.1016/j.diagmicrobio.2006.07.004
161. Tumbarello M, Viale P, Viscoli C, Treccarichi E, Tumietto F, Marchese A et al. Predictors of mortality in bloodstream infections caused by *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing *K. pneumoniae*: importance of combination therapy. Clin Infect Dis 2012; 55:943–50. doi: 10.1093/cid/cis588.

162. Kallen M, Ricks P, Edwards J et al. Vital signs: carbapenem-resistant Enterobacteriaceae. *Morb Mortal Wkly Rep* 2013; 62:165–70.
163. Souli M, Galani I, Antoniadou A, Papadomichelakis E, Poulakou G, Panagea T et al. An outbreak of infection due to β -Lactamase *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase 2-producing *K. pneumoniae* in a Greek university hospital: molecular characterization, epidemiology, and outcomes. *Clin Infect Dis* 2010; 50:364–73. doi: 10.1086/649865
164. European Centre for Disease Prevention and Control (EARSNet). Available from URL: <http://ecdc.europa.eu/en/healthtopics/antimicrobialresistance/database/Pages/table-reports.aspx>. Accessed 12 April 2016.
165. Giakoupi P, Maltezou H, Polemis M, Bolikas M, Raftopoulos V, Papahatzaki H et al. KPC-2-producing *Klebsiella pneumoniae* infections in Greek hospitals are mainly due to a hyperepidemic clone. *Euro Surveill* 2009 ; 14:19218.
166. Leavitt A, Navon-Venezia S, Chmelnitsky I, Schwaber M, Carmeli Y. Emergence of KPC-2 and KPC-3 in carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* strains in an Israeli hospital. *Antimicrob Agents Chemother* 2007; 51:3026–9. doi:10.1128/AAC.00299-07
167. Schwaber M, Lev B, Israeli A, Solter E, Smollan G, Rubinovitch B et al. Containment of a country-wide outbreak of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in Israeli hospitals via a nationally implemented intervention. *Clin Infect Dis* 2011; 52:848–55. doi: 10.1093/cid/cir025.
168. Adler A, Hussein O, Ben-David D, Masarwa S, Navon-Venezia S, Schwaber M et al. Persistence of *Klebsiella pneumoniae* ST258 as the predominant clone of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae in post-acute-care hospitals in Israel, 2008–13. *J Antimicrob Chemother* 2015; 70:89–92. doi: 10.1093/jac/dku333.
169. Mojica M, Correa A, Vargas D, Maya J, Montealegre M, Rojas L et al. Molecular correlates of the spread of KPC-producing Enterobacteriaceae in Colombia. *Int J Antimicrob Agents* 2012; 40:277–9. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2012.05.006
170. Villegas M, Lolans K, Correa A, Suarez C, Lopez J, Vallejo M et al. First detection of the plasmid-mediated class A carbapenemase KPC-2 in clinical isolates of *Klebsiella pneumoniae* from South America. *Antimicrob Agents Chemother* 2006; 50:2880–2. doi: 10.1128/AAC.01405-06.

171. Maya J, Ruiz S, Blanco V, Gotuzzo E, Guzman-Blanco M, Labarca J et al. Current status of carbapenemases in Latin America. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2013; 11:657–67. doi: 10.1586/14787210.2013.811924.
172. Villegas M, Lolans K, Correa A, Kattan J, Lopez J, Quinn J et al. First identification of *Pseudomonas aeruginosa* isolates producing a KPC-type carbapenem-hydrolyzing beta-lactamase. *Antimicrob Agents Chemother* 2007; 51:1553–5. doi: 10.1128/AAC.01405-06
173. Andrade L, Curiao T, Ferreira J, Longo J, Climaco E, Martinez R et al. Dissemination of blaKPC-2 by the spread of *Klebsiella pneumoniae* clonal complex 258 clones (ST258, ST11, ST437) and plasmids (IncFII, IncN, IncL/M) among Enterobacteriaceae species in Brazil. *Antimicrob Agents Chemother* 2011; 55:3579–83. doi: 10.1128/AAC.01783-10.
174. Perenguez M, Mota G, Correa A et al. Molecular characterization of carbapenemases among Enterobacteriaceae in Latin America (LatAm) Presented at: 54th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Washington, DC, 5–9 September 2014. [abstract C-801]
175. Castanheira M, Costello A, Deshpande L, Jones R. Expansion of clonal complex 258 KPC-2-producing *Klebsiella pneumoniae* in Latin American hospitals: report of the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program. *Antimicrob Agents Chemother* 2012; 56:1668–9; author reply 1670–1. doi: 10.1128/AAC.05942-11.
176. European Centre for Disease Prevention and Control. Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2012. Annual Report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net). ECDC, Stockholm, Sweden (2013) available from URL:<http://ecdc.europa.eu/en/about-us/partnerships-and-networks/disease-and-laboratory-networks/ears-net>. Accessed 16 March 2019
177. Qureshi Z, Paterson D, Potoski B, Kilayko M, Sandovsky G, Sordillo E et al. Treatment outcome of bacteremia due to KPC-producing *Klebsiella pneumoniae*: superiority of combination antimicrobial regimens. *Antimicrob Agents Chemother* 2012; 56:2108-13. doi: 10.1128/AAC.06268-11.
178. Giani T, Pini B, Arena F, Conte V, Bracco S, Migliavacca R et al. Epidemic diffusion of KPC carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* in Italy: results of the first countrywide survey, 15 May to 30 June 2011. *Euro Surveill* 2013; 18 pii: 20489.
179. Rocchetti A, Zotti C, Argentero P, Raso R, Biglino A, Livigni S et al. Epidemiology of carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* in a North-West Italian region: report from

the regional surveillance system. Presented at: *24th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. Barcelona, Spain, 10–13 May 2014. P00556

180. Surveillance Report 2017 Surveillance of antimicrobial resistance in Europe Annual report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net)

2017 Available from URL: <https://ecdc.europa.eu/en%20/antimicrobial-resistance/surveillance-and-disease-data/data-ecdc> February 2019

181. Woodford N, Tierno PM, Young K, Tysall L, Palepou MF, Ward E et al. Outbreak of *Klebsiella pneumoniae* producing a new carbapenem hydrolyzing class A of beta-lactamase, KPC-3, in a New York medical center. *J Antimicrob Agents Chemother* 2004;48:4793–9. doi.org/10.1128/AAC.48.12.4793.

182. Campos A, Albiero J, Ecker A, Kuroda C, Meirelles L, Polato A et al. Outbreak of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing K pneumoniae: a systematic review. *Am J Infect Control* 2016; 44:1374–80. doi.org/10.1016/j.ajic.2016.03.022.

183. Okamoto K, Lin M, Haverkate M, Lolans K, Moore N, Weiner S et al. Modifiable risk factors for the spread of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing Enterobacteriaceae among long-term acute-care hospital patients. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2017; 38:670–7. doi.org/10.1017/ice.2017.62.

184. Van Duin D, Perez F, Rudin S, Cober E, Hanrahan J, Ziegler J et al. Surveillance of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*: tracking molecular epidemiology and outcomes through a regional network. *Antimicrob Agents Chemother* 2014; 58 :4035–41. doi.org/10.1128/AAC.02636-14.

185. Prabaker K, Lin MY, McNally M, Cherabuddi K, Ahmed S, Norris A, et al. Transfer from high-acuity long-term care facilities is associated with carriage of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing Enterobacteriaceae: a multihospital study. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2012; 33:1193–9. <https://doi.org/10.1086/668435>

186. Lübbert C, Lippmann N, Busch T, Kaisers U, Ducombe T, Eckmanns T et al. Long-term carriage of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-2-producing K pneumoniae after a large single center outbreak in Germany. *Am J Infect Control* 2014; 42: 376–80. <https://doi.org/10.1016/j.ajic.2013.12.001>.

187. Leitner E, Zarfel G, Luxner J, Herzog K, Pekard-Amenitsch S, Martin H et al. Contaminated handwashing sinks as the source of a clonal outbreak of KPC-2-producing

Klebsiella oxytoca on a hematology ward. Antimicrob Agents Chemother 2015; 59: 714–6. <https://doi.org/10.1128/AAC.04306-14>

188. Munoz-Price L, Hayden M, Lolans K, Won S, Calvert K, Lin M et al. Successful control of an outbreak of Klebsiella pneumonia carbapenemase-producing K. pneumoniae at a long-term acute care hospital. Infect Control Hosp Epidemiol 2010;31: 341–7. <https://doi.org/10.1086/651097>

189. Hayden M, Lin M, Lolans K, Weiner S, Blom D, Moore N et al. Prevention of colonization and infection by Klebsiella pneumoniae carbapenemase-producing enterobacteriaceae in long-term acute-care hospitals. Clin Infect Dis 2015; 60:1154–61. <https://doi.org/10.1093/cid/ciu1173>

190. Filice G, Nyman J, Lexau C, Lees C, Bockstedt L, Como-Sabetti K et al. Excess costs and utilization associated with methicillin resistance for patients with *Staphylococcus aureus* infection, Infect Control Hosp Epidemiol 2010 ;31:365-73. doi: 10.1086/651094.

191. Cassini A, Colzani E, Pini A, Mangen M, Plass D, McDonald S et al. Impact of infectious diseases on population health using incidence-based disability-adjusted life years (DALYs): results from the Burden of Communicable Diseases in Europe study, European Union and European Economic Area countries, 2009 to 2013. Euro Surveill 2018 ; 23: 17–00454 doi: 10.2807/1560-7917 Euro Surveill 2018;

192. CDC. Antibiotic resistance threats in the United States. Atlanta, GA: US Department of Health and Human Services, Center of Disease and Infection Control, 2013. Available from [URL: https://www.cdc.gov/](https://www.cdc.gov/)

193. European Centre for Disease Prevention and Control. Surveillance of surgical site infections and prevention indicators in European hospitals -HAI-Net SSI protocol, version 2.2. Stockholm: ECDC; 2017. Available from [URL:https://www.swissnoso.ch/fileadmin/swissnoso/Dokumente/5_Forschung_und_Entwicklung/2_Punktpraes](https://www.swissnoso.ch/fileadmin/swissnoso/Dokumente/5_Forschung_und_Entwicklung/2_Punktpraes) Accessed February 2019

194. Center for Disease Control and Prevention. Surgical Site Infection (SSI) Event; Procedure-associated module, January 2016, Atlanta, Ga, USA. Available from [URL: https://www.cdc.gov/nhsn/pdfs/pscmanual/9pscasicurrent.pdf](https://www.cdc.gov/nhsn/pdfs/pscmanual/9pscasicurrent.pdf) Accessed February 2019

195. Center for Disease Control and Prevention. Surgical Site Infection (SSI) Event; Procedure-associated module, January 2019, Atlanta, Ga, USA .Available from [URL: https://www.cdc.gov/nhsn/pdfs/pscmanual/9pscasicurrent.pdf](https://www.cdc.gov/nhsn/pdfs/pscmanual/9pscasicurrent.pdf) Accessed February 2019

196. ECDC, Point prevalence survey of healthcare-associated infections and antimicrobial use in European acute care hospitals 2011–2012. Available from URL: <https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/media/en/publications/Publications/healthcare-associated-infections>
Accessed February 2019
197. Infectious Diseases Society of America. Antimicrobial stewardship: promoting antimicrobial stewardship in human medicine. Available from URL: <https://www.idsociety.org/policy-advocacy/antimicrobial-resistance/antimicrobial-stewardship> Accessed January 29, 2019.
198. Rello J, Ausino V, Ricart M, Castella J, Prats G. Impact of previous antimicrobial therapy on the etiology and outcome of ventilator associated pneumonia. *Chest* 1993; 104:1230-35.
199. Schwartz B, Bell D, Hughes J. Preventing the emergence of antimicrobial resistance: a call for action by clinicians, public health officials, and patients [editorial]. *JAMA* 1997;278:944-5.
200. Robilotti E, Holubar M, Seo S, Deresinski S. Feasibility and applicability of antimicrobial stewardship in immunocompromised patients. *Curr Opin Infect Dis* 2017; 30: 346-53. doi: 10.1097/QCO.0000000000000380
201. So M, Yang D, Bell C, Humar A, Morris A, Husain S. Solid organ transplant patients: are there opportunities for antimicrobial stewardship? *Clin Transplant* 2016; 30:659-68. doi: 10.1111/ctr.12733.
202. Tan S, Tatsumura Y. Alexander Fleming (1881-1955): discoverer of penicillin. *Singapore Med J* 2015; 56:366-7. doi: 10.11622/smedj.2015105.
203. Moellering R. MRSA: the first half century. *J Antimicrob Chemother* 2012;67:4-11. doi: 10.1093/jac/dkr437.
204. Rodloff A, Goldstein E, Torres A. Two decades of imipenem therapy. *J Antimicrob Chemother* 2006; 58: 916-29. doi:10.1093/jac/dkl354.
205. Barrasa-Villar J, Aibar-Remón C, Prieto-Andrés P, Mareca-Doñate R, Moliner-Lahoz J. Impact on morbidity, mortality, and length of stay of hospital-acquired infections by resistant microorganisms. *Clin Infect Dis* 2017; 65: 644-52. doi: 10.1093/cid/cix411.

206. Bergmans D, Bonten M, Gaillard C, van Tiel F, van der Geest S, de Leeuw P et al. Indications for antibiotic use in ICU patients: a one-year prospective surveillance. *J Antimicrob Chemother* 1997; 39:527-35. doi: 10.1093/jac/39.4.527
207. Gupta K, Hooton T, Naber K, Wullt B, Colgan R, Miller L et al; Infectious Diseases Society of America; European Society for Microbiology and Infectious Diseases. International clinical practice guidelines for the treatment of acute uncomplicated cystitis and pyelonephritis in women: a 2010 update by the Infectious Diseases Society of America and the European Society for Microbiology and Infectious Diseases. *Clin Infect Dis* 2011;52:e103-20. doi: 10.1093/cid/ciq257.
208. Hecker M, Aron D, Patel N, Lehmann M, Donskey C. Unnecessary use of antimicrobials in hospitalized patients: current patterns of misuse with an emphasis on the antianaerobic spectrum of activity. *Arch Intern Med* 2003;163: 972-8.
209. Tomczyk S, Jain S, Bramley A, Self W, Anderson E, Trabue C et al. Antibiotic prescribing for adults hospitalized in the etiology of pneumonia in the community study. *Open Forum Infect Dis* 2017;4:ofx088. doi: 10.1093/ofid/ofx088
210. Gonzales R, Malone D, Maselli J, Sande M. Excessive antibiotic use for acute respiratory infections in the United States [statistical data included]. *Clin Infect Dis* 2001;33:757-62. doi: 10.1086/322627
211. Yi S, Hatfield K, Baggs J, Srinivasan A, Reddy S, Jernigan J. Duration of antibiotic use among adults with uncomplicated community-acquired pneumonia requiring hospitalization in the United States. *Clin Infect Dis* 2018;66:1333-41. doi: 10.1093/cid/cix986.
212. Foolad F, Huang A, Nguyen C, Colyer L, Lim M, Grieger J et al. A multicenter stewardship initiative to decrease excessive duration of antibiotic therapy for the treatment of community-acquired pneumonia. *J Antimicrob Chemother* 2018;73:1402-7. doi: 10.1093/jac/dky021.
213. Poole E. Combating Antibiotic Resistance: Report to the President and National Strategy in : [Pharmacology: Research Safety, Testing, and Regulation series]. Nova Science; ed. Hauppauge, NY. 2015.
214. Barlam T, Cosgrove S, Abbo L, MacDougall C, Schuetz A, Septimus E et al. Implementing an antibiotic stewardship program: guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America. *Clin Infect Dis* 2016;62:e51-e77. doi: 10.1093/cid/ciw118.

215. Pollack L, Srinivasan A. Core elements of hospital antibiotic stewardship programs from the Centers for Disease Control and Prevention. *Clin Infect Dis* 2014;59:S97-S100. doi: 10.1093/cid/ciu542.
216. Chastre J, Wolff M, Fagon J, Chevret S, Thomas F, Wermert D et al; PneumA Trial Group. Comparison of 8 vs 15 days of antibiotic therapy for ventilator associated pneumonia in adults: a randomized trial. *JAMA* 2003; 290: 2588-98. doi: 10.1001/jama.290.19.2588
217. Arnold H, Micek S, Skrupky L, Kollef M. Antibiotic stewardship in the intensive care unit. *Semin Respir Crit Care Med* 2011;32:215-27.
218. Rhodes A, Evans L, Alhazzani W, Levy M, Antonelli M, Ferrer R et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock:2016. *Crit Care Med* 2017;45: 486-552. doi: 10.1097/CCM.0000000000002255
219. Vincent J, Rello J, Marshall J, Silva E, Anzueto A, Martin C et al. EPIC II Group of Investigators. International study of the prevalence and outcomes of infection in intensive care units. *JAMA* 2009; 302:2323-9. doi: 10.1001/jama.2009.1754
220. Kumar A, Roberts D, Wood K, Light B, Parrillo J, Sharma S et al. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. *Crit Care Med* 2006;34:1589-96. doi:10.1097/01.CCM.0000217961.75225.E9
221. Torres A, Niederman M, Chastre J, Ewig S, Fernandez-Vandellos P, Hanberger H, et al. International ERS/ESICM/ESCMID/ALAT guidelines for the management of hospital-acquired pneumonia and ventilator-associated pneumonia: guidelines for the management of hospital-acquired pneumonia (HAP)/ ventilator-associated pneumonia (VAP) of the European Respiratory Society (ERS), European Society of Intensive Care Medicine (ESICM), European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) and Asociación Latinoamericana del Tórax (ALAT). *Eur Respir J*. 2017;50: 1700582. doi: 10.1183/13993003.00582-2017.
222. Kalil A, Metersky M, Klompas M, Muscedere J, Sweeney D, Palmer L et al. Management of adults with hospital-acquired and ventilator-associated pneumonia: 2016 clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the American Thoracic Society. *Clin Infect Dis* 2016;63:e61-e111. doi: 10.1093/cid/ciw353.
223. Fagon J, Chastre J, Wolff M, Gervais C, Parer-Aubas S, Stéphan F et al. Invasive and noninvasive strategies for management of suspected ventilator-associated pneumonia: a

randomized trial. *Ann Intern Med* 2000;132:621-30. doi: 10.7326/0003-4819-132-8-200004180-00004

224. Garnacho-Montero J, Escoreca-Ortega A, Fernandez-Delgado E. Antibiotic de-escalation in the ICU: how is it best done? *Curr Opin Infect Dis* 2015;28:193-8. doi: 10.1097/QCO.000000000000141.

225. Elligsen M, Walker S, Pinto R, Simor A, Mubareka S, Rachlis A et al. Audit and feedback to reduce broad-spectrum antibiotic use among intensive care unit patients: a controlled interrupted time series analysis. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2012;33:354-61. doi: 10.1086/664757.

226. Paul M, Dickstein Y, Raz-Pasteur A. Antibiotic de-escalation for bloodstream infections and pneumonia: systematic review and metaanalysis. *Clin Microbiol Infect* 2016;22:960-7. doi: 10.1016/j.cmi.2016.05.023.

227. Kaki R, Elligsen M, Walker S, Simor A, Palmay L, Daneman N. Impact of antimicrobial stewardship in critical care: a systematic review. *J Antimicrob Chemother* 2011;66:1223-30. doi: 10.1093/jac/dkr137.

228. Khmour M, Hallak H, Aldeyab M, Nasif M, Khalili A, Dallashi A et al. Impact of antimicrobial stewardship programme on hospitalized patients at the intensive care unit: a prospective audit and feedback study. *Br J Clin Pharmacol* 2018;84:708-15. doi: 10.1111/bcp.13486.

229. Rello J, Sa-Borges M, Correa H, Leal S, Baraibar J. Variations in etiology of ventilator-associated pneumonia across four treatment sites: implications for antimicrobial prescribing practices. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:608-13. doi: 10.1164/ajrccm.160.2.9812034

230. Graber C, Jones M, Glassman P, Weir C, Butler J, Nechodom K et al. Taking an antibiotic timeout: utilization and usability of a self-stewardship time-out program for renewal of vancomycin and piperacillin-tazobactam. *Hosp Pharm* 2015;50: 1011-24. doi: 10.1310/hpj5011-1011.

231. Lee T, Frenette C, Jayaraman D, Green L, Pilote L. Antibiotic self-stewardship: trainee-led structured antibiotic time-outs to improve antimicrobial use. *Ann Intern Med* 2014;16:S53-S58. doi: 10.7326/M13-3016

232. Weiss C, Wunderink R. Prompting physicians to address a daily checklist for antibiotics: do we need a co-pilot in the ICU? *Curr Opin Crit Care* 2013 ;19:448-52. doi: 10.1097/MCC.0b013e328364d538
233. Weiss C, DiBardino D, Rho J, Sung N, Collander B, Wunderink R. A clinical trial comparing physician prompting with an unprompted automated electronic checklist to reduce empirical antibiotic utilization. *Crit Care Med* 2013; 41:2563-9. doi: 10.1097/CCM.0b013e318298291a.
234. Weiss C, Persell S, Wunderink R, Baker D. Empiric antibiotic, mechanical ventilation, and central venous catheter duration as potential factors mediating the effect of a checklist prompting intervention on mortality: an exploratory analysis. *BMC Health Serv Res* 2012;12:198. doi: 10.1186/1472-6963-12-198
235. González-Del Vecchio M, Catalán P, Egea V, Rodríguez-Borlado A, Martos C, Padilla B et al. An algorithm to diagnose influenza infection: evaluating the clinical importance and impact on hospital costs of screening with rapid antigen detection tests. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2015;34:1081-5. doi: 10.1007/s10096-015-2328-7.
236. Reddy K, Bajwa E, Parker R, Onderdonk A, Walensky R. Relationship between upper respiratory tract influenza test result and clinical outcomes among critically ill influenza patients. *Open Forum Infect Dis* 2016; 3: ofw023 doi: 10.1093/ofid/ofw023.
237. Roa P, Rodríguez-Sánchez B, Catalán P, Catalán P, Giannella M, Alcalá L et al. Diagnosis of influenza in intensive care units: lower respiratory tract samples are better than nose-throat swabs. *Am J Respir Crit Care Med* 2012;186:929-30. doi: 10.1186/cc11387.
238. Jain S, Self W, Wunderink R, Fakhran S, Balk R, Bramley A et al; CDC EPIC Study Team. Community-acquired pneumonia requiring hospitalization among U.S. adults. *N Engl J Med* 2015;373:415-27. doi: 10.1056/NEJMc1511751.
239. Leone M, Malavieille F, Papazian L, Meyssignac B, Cassir N, Textoris J et al. Routine use of *Staphylococcus aureus* rapid diagnostic test in patients with suspected ventilator-associated pneumonia. *Crit Care* 2013;17:R170. doi: 10.1186/cc12849.
240. Paonessa J, Shah R, Malczynski M, Qi C, Wunderink R. Test characteristics of an automated polymerase chain reaction for the diagnosis of *Staphylococcus aureus* pneumonia [abstract]. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;195: A6874.

241. Dureau A, Duclos G, Antonini F, Boumaza D, Cassir N, Alingrin J et al. Rapid diagnostic test and use of antibiotic against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in adult intensive care unit. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2017;36:267-72. doi: 10.1007/s10096-016-2795-5
242. Prkno A, Wacker C, Brunkhorst F, Schlattmann P. Procalcitonin in guided therapy in intensive care unit patients with severe sepsis and septic shock: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care* 2013;17:R291. doi: 10.1186/cc13157.
243. de Jong E, van Oers J, Beishuizen A, Vos P, Vermeijden W, Haas L et al. Efficacy and safety of procalcitonin guidance in reducing the duration of antibiotic treatment in critically ill patients: a randomised, controlled, openlabel trial. *Lancet Infect Dis* 2016;16:819-27. doi: 10.1016/S1473-3099(16)00053-0.
244. Jensen J, Hein L, Lundgren B, Bestle M, Mohr T, Andersen M et al. Procalcitonin and Survival Study (PASS) Group. Procalcitonin-guided interventions against infections to increase early appropriate antibiotics and improve survival in the intensive care unit: a randomized trial. *Crit Care Med* 2011;39:2048-58.
245. Mandell L, Wunderink R, Anzueto A, Bartlett J, Douglas Campbell G, Dean N et al; Infectious Diseases Society of America; American Thoracic Society. Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults. *Clin Infect Dis* 2007; 44:S27-S72. doi:10.1086/511159
246. Bosso J, Drew R. Application of antimicrobial stewardship to optimise management of community acquired pneumonia. *Int J Clin Pract* 2011; 65:775-83. doi: 10.1111/j.1742-1241.2011.02704.x.
247. Asadi L, Eurich D, Gamble J, Minhas-Sandhu J, Marrie T, Majumdar S. Guideline adherence and macrolides reduced mortality in outpatients with pneumonia. *Respir Med* 2012; 106:451-8. doi: 10.1016/j.rmed.2011.11.017.
248. Mangino J, Peyrani P, Ford K, Daniel H, Marcus J, Verna L et al. Development and implementation of a performance improvement project in adult intensive care units: overview of the Improving Medicine through Pathway Assessment of Critical Therapy in Hospital-Acquired Pneumonia (IMPACT-HAP) study. *Crit Care* 2011;15:R38. doi: 10.1186/cc9988

249. Evans R, Pestotnik S, Classen D, Clemmer T , Weaver L, Orme J et al. A computer-assisted management program for antibiotics and other antiinfective agents. *N Engl J Med* 1998 ;338:232-8.doi: 10.1056/NEJM199801223380406
250. Buising K, Thursky K, Robertson M, Black J, Street A , Richards M et al. Electronic antibiotic stewardship: reduced consumption of broad-spectrum antibiotics using a computerized antimicrobial approval system in a hospital setting. *J Antimicrob Chemother* 2008; 62:608-16. doi.org/10.1093/jac/dkn218
251. Rangel-Frausto M, Wiblin T, Blumberg H, Saiman L, Patterson J, Rinaldi M et al National Epidemiology of Mycoses Survey (NEMIS): variations in rates of bloodstream infections due to *Candida* species in seven surgical intensive care units and six neonatal intensive care units. *Clin Infect Dis*1999;29:253-8.doi: 10.1086/520194
252. Pittet D, Dharan S, Touveneau S, Sauvan V, Perneger T. Bacterial contamination of the hands of hospital staff during routine patient care. *Arch Intern Med* 1999;159:821-6.doi: 10.1001/archinte.159.8.821
253. Maury E, Alzieu M, Baudel J, Haram N, Barbut F, Guidet B et al. Availability of an alcohol solution can improve hand disinfection compliance in intensive care unit. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:324-7.
254. Eggimann P, Pittet D. Infection control in the ICU. *Chest* 2001;120:2059-93.
255. Dyar O, Huttner B, Schouten J, Pulcini C, on behalf of ESGAP What is antimicrobial stewardship? (ESCMID StudyGroup for Antimicrobial stewardship).Available from URL : [https://www.clinicalmicrobiologyandinfection.com/article/S1198-743X\(17\)30489-5/](https://www.clinicalmicrobiologyandinfection.com/article/S1198-743X(17)30489-5/) Accessed March 2019
256. Wilson A, Livermore D, Otter J, Warren R , Jenks P, Enoch D et al. Prevention and control of multidrug-resistant Gram-negative bacteria: recommendations from a Joint Working Party.*JHosp Infect* 2016; 92 : S1–44.
257. Rhodes A, Phillips G, Beale R, Cecconi M, Chiche J , De Backer D et al. The Surviving Sepsis Campaign bundles and outcome: results from the International Multicentre Prevalence Study on Sepsis (the IMPreSS study). *Intensive Care Med* 2015; 41: 1620–8.
258. Department of Health. UK 5 Year Antimicrobial Resistance Strategy 2013 to 2018. 2013.Available from URL <https://www.gov.uk/government/publications/uk-5-year-anti-microbial-resistance-strategy-2013-to-2018>:Accessed 12 March 2019

259. Go E, Urban C, Burns J, Kreiswirth B, Eisner W, Mariano N et al. Clinical and molecular epidemiology of acinetobacter infections sensitive only to polymyxin B and sulbactam. *Lancet* 1994; 344: 1329–32.
260. Zou Y, Ma Y, Liu J, Shi J, Fan T, Shan Y et al. Trends and correlation of antibacterial usage and bacterial resistance: time series analysis for antibacterial stewardship in a Chinese teaching hospital (2009-2013). *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2015; 34: 795–803.
261. Tsai H, Wang J, Chen C, Chang S. Association between antibiotic usage and subsequent colonization or infection of extensive drug-resistant *Acinetobacter baumannii*: a matched case-control study in intensive care units. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2008; 62: 298–305.
262. Altunsoy A, Aypak C, Azap A, Ergönül Ö and İBalık I. The impact of a nationwide antibiotic restriction program on antibiotic usage and resistance against nosocomial pathogens in Turkey. *Int J Med Sci* 2011; 8: 339–44.
263. Fukushima Y, Fukushima F, Kamiya K et al. Relation between the antimicrobial susceptibility of clinical isolates of *Pseudomonas aeruginosa* from respiratory specimens and antimicrobial use density (AUD) from 2005 through 2008. *Intern Med* 2010; 49: 1333–40.
264. Hsu L, Tan T, Tam V, Kwa A, Fisher D, Koh T. Network for Antimicrobial Resistance Surveillance (Singapore). Surveillance and correlation of antibiotic prescription and resistance of Gram-negative bacteria in Singaporean hospitals. *Antimicrob Agents Chemother* 2010; 54:1173-8. doi: 10.1128/AAC.01076-09.
265. Mutnick A, Rhomberg P, Sader H, Jones R. Antimicrobial usage and resistance trend relationships from the MYSTIC Programme in North America (1999- 2001). *J Antimicrob Chemother* 2004; 53: 290–6. doi: 10.1093/jac/dkh039.
266. Ho C, Ho M, Liu Y, Toh H, Lee Y, Liu Y et al. Correlation between carbapenem consumption and resistance to carbapenems among Enterobacteriaceae isolates collected from patients with intra-abdominal infections at five medical centers in Taiwan, 2006-2010. *Int J Antimicrob Agents* 2012; 40: S24–8 .doi: 10.1016/S0924-8579(12)70006-7.
267. Jacoby T, Kuchenbecker R, Dos Santos R, Magedanz L, Guzatto P, Moreira L. Impact of hospitalwide infection rate, invasive procedures use and antimicrobial consumption on bacterial resistance inside an intensive care unit. *J Hosp Infect* 2010; 75: 23–7. doi: 10.1016/j.jhin.2009.11.021.

268. Joseph N, Bhanupriya B, Shewade D, Harish B. Relationship between antimicrobial consumption and the incidence of antimicrobial resistance in *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* isolates. *J Clin Diagn Res* 2015; 9:DC08–12. doi: 10.7860/JCDR/2015/11029.5537
269. Gharbi M, Moore L, Gilchrist M, Thomas C, Bamford K, Brannigan E et al. Forecasting carbapenem resistance from antimicrobial consumption surveillance: lessons learnt from an OXA-48-producing *Klebsiella pneumoniae* outbreak in a West London renal unit. *Int J Antimicrob Agents* 2015; 46: 150–6. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2015.03.005
270. Schechner V, Temkin E, Harbarth S, Carmeli Y, Schwaber M. Epidemiological interpretation of studies examining the effect of antibiotic usage on resistance. *Clin Microbiol Rev* 2013; 26: 289–307. doi: 10.1128/CMR.00001-13
271. Ashiru-Oredope D, Kessel A, Hopkins S; English Surveillance Programme for Antimicrobial Utilization and Resistance Oversight Group. Antimicrobial stewardship: English Surveillance Programme for Antimicrobial Utilization and Resistance (ESPAUR). *J Antimicrob Chemother* 2013; 68:2421–3. doi: 10.1093/jac/dkt363.
272. Schwaber MJ, Carmeli Y. An ongoing national intervention to contain the spread of carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae*. *Clin Infect Dis* 2013; 58: 697–703. doi: 10.1093/cid/cit795.
273. Magiorakos A, Suetens C, Monnet D, Gagliotti C, Heuer O. EARS-Net Coordination Group and EARS-Net participant set al. The rise of carbapenem resistance in Europe: just the tip of the iceberg? *Antimicrob Resist Infect Control* 2013; 2: 6. doi: 10.1186/2047-2994-2-6.
274. Vehreschild M, Hamprecht A, Peterson L, Schubert S, Häntschel M, Peter S et al. A multicentre cohort study on colonization and infection with ESBL-producing *Enterobacteriaceae* in high-risk patients with haematological malignancies. *J Antimicrob Chemother* 2014; 69: 3387–92.
275. Halaby T, Al Naiemi N, Kluytmans J, van der Palen J, Vandenbroucke-Grauls C. Emergence of colistin resistance in *Enterobacteriaceae* after the introduction of selective digestive tract decontamination in an intensive care unit. *Antimicrob Agents Chemother* 2013; 57: 3224–9. doi: 10.1128/AAC.02634-12.
276. Baldwin C, Lyseng-Williamson K, Keam S. Meropenem: a review of its use in the treatment of serious bacterial infections. *Drugs* 2008; 68: 803–38.

277. Garcia-Fernandez A, Miriagou V, Papagiannitsis C, Giordano A, Venditti M, Mancini C et al. An ertapenem-resistant extended-spectrum- β -lactamase producing *Klebsiella pneumoniae* clone carries a novel OmpK36 porin variant. *Antimicrob Agents Chemother* 2010; 54: 4178–84. doi: 10.1128/AAC.01301-09.
278. Garnica M, Nouer S, Pellegrino F, Moreira B, Maiolino A, Nucci M et al. Ciprofloxacin prophylaxis in high risk neutropenic patients: effects on outcomes, antimicrobial therapy and resistance. *BMC Infect Dis* 2013; 13: 356. doi: 10.1186/1471-2334-13-356.
279. Safdar A, Rolston K. *Stenotrophomonas maltophilia*: changing spectrum of a serious bacterial pathogen in patients with cancer. *Clin Infect Dis* 2007; 45: 1602–9. doi: 10.1086/522998.
280. Koomanachai P, Tiengrim S, Kiratisin P, Thamlikitkul V. Efficacy and safety of colistin (colistimethate sodium) for therapy of infections caused by multidrug resistant *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii* in Siriraj Hospital, Bangkok, Thailand. *Int J Infect Dis* 2007; 11: 402–6.
281. Garonzik S, Li J, Thamlikitkul V, Paterson D, Shoham S, Jacob J et al. Population pharmacokinetics of colistin methanesulfonate and formed colistin in critically ill patients from a multicenter study provide dosing suggestions for various categories of patients. *Antimicrob Agents Chemother* 2011; 55: 3284–94. doi: 10.1128/AAC.01733-10
282. Livermore D, Hope R, Reynolds R, Blackburn R, Johnson A, Woodford N. Declining cephalosporin and fluoroquinolone non-susceptibility among bloodstream Enterobacteriaceae from the UK: links to prescribing change? *J Antimicrob Chemother* 2013; 68: 2667–74. doi: 10.1093/jac/dkt212.
283. Ironmonger D, Edeghere O, Bains A, Loy R, Woodford N, Hawkey P. Surveillance of antibiotic susceptibility of urinary tract pathogens for a population of 5.6 million over 4 years. *J Antimicrob Chemother* 2015; 70: 1744–50. doi: 10.1093/jac/dkv043.
284. Xu L, Shabir S, Bodah T, McMurray C, Hardy K, Hawkey P et al. Regional survey of CTX-M-type extended-spectrum β -lactamases among Enterobacteriaceae reveals marked heterogeneity in the distribution of the ST131 clone. *J Antimicrob Chemother* 2010; 66: 505–11. doi: 10.1093/jac/dkq482
285. Balakrishnan I, Awad-El-Kariem FM, Aali A, Kumari P, Mulla R, Tan B et al. Temocillin use in England: clinical and microbiological efficacies in infections caused by extended-

spectrum and/or derepressed AmpC β -lactamase-producing Enterobacteriaceae.

J Antimicrob Chemother 2011; 66: 2628–31. doi: 10.1093/jac/dkr317.

286. Pontikis K, Karaiskos I, Bastani S, Dimopoulos G, Kalogirou M, Katsiari M et al. Outcomes of critically ill intensive care unit patients treated with fosfomycin for infections due to pandrug-resistant and extensively drug-resistant carbapenemase-producing Gram-negative bacteria. *Int J Antimicrob Agents* 2014; 43: 52–9. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2013.09.010.

287. Breedt J, Teras J, Gardovskis J, Maritz F, Vaasna T, Ross D et al. Safety and efficacy of tigecycline in treatment of skin and skin structure infections: results of a double-blind phase 3 comparison study with vancomycin-aztreonam. *Antimicrob Agents Chemother* 2005; 49: 4658–66. doi: 10.1128/AAC.49.11.4658-4666.2005.

288. Oliva M, Rekha A, Yellin A, Pasternak J, Campos M, Rose G et al. A multicenter trial of the efficacy and safety of tigecycline versus imipenem/cilastatin in patients with complicated intra-abdominal infections [Study ID Numbers: 3074A1-301-WW; ClinicalTrials.gov Identifier: NCT00081744]. *BMC Infect Dis* 2005; 5: 88. doi: 10.1186/1471-2334-5-88

289. Freire A, Melnyk V, Kim M, Datsenko O, Dzyublik O, Glumcher F et al. Comparison of tigecycline with imipenem/cilastatin for the treatment of hospital-acquired pneumonia. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2010; 68: 140–51. doi: 10.1016/j.diagmicrobio.2010.05.012.

290. Yahav D, Lador A, Paul M, Leibovici L. Efficacy and safety of tigecycline: a systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother* 2011; 66: 1963–71. doi: 10.1093/jac/dkr242

291. Ramirez J, Dartois N, Gandjini H, Yan J, Korth-Bradley J, McGovern P. Randomized phase 2 trial to evaluate the clinical efficacy of two high-dosage tigecycline regimens versus imipenem-cilastatin for treatment of hospital-acquired pneumonia. *Antimicrob Agents Chemother* 2013; 57: 1756–62. doi: 10.1128/AAC.01232-12

292. Jansa^o ker F, Frimodt-Møller N, Sjøgren I, Dahl Knudsen J. Clinical and bacteriological effects of pivmecillinam for ESBL-producing *Escherichia coli* or *Klebsiella pneumoniae* in urinary tract infections. *J Antimicrob Chemother* 2014; 69: 769–72. doi: 10.1093/jac/dkt404

293. Bean D, Livermore D, Papa I, Hall L. Resistance among *Escherichia coli* to sulphonamides and other antimicrobials now little used in man. *J Antimicrob Chemother* 2005; 56: 962–4. doi:10.1093/jac/dki332

294. Liscio JL, Mahoney MV, Hirsch EB. Ceftolozane/tazobactam and ceftazidime/avibactam: two novel b-lactam/b-lactamase inhibitor combination agents for the treatment of resistant Gram-negative bacterial infections. *Int J Antimicrob Agents* 2015; 46: 266–71. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2015.05.003.
295. Solomkin J, Hershbecker E, Miller B, Popejoy M, Friedland I, Steenbergen J et al. Ceftolozane/tazobactam plus metronidazole for complicated intra-abdominal infections in an era of multidrug resistance: results from a randomized, double-blind, Phase 3 trial (ASPECT-clAI). *Clin Infect Dis* 2015; 60: 1462–71. doi: 10.1093/cid/civ097
296. Wagenlehner F, Umeh O, Steenbergen J, Yuan G, Darouiche R. Ceftolozane-tazobactam compared with levofloxacin in the treatment of complicated urinary-tract infections, including pyelonephritis: a randomised, double-blind, phase 3 trial (ASPECT-cUTI). *Lancet* 2015; 385: 1949–56. doi: 10.1016/S0140-6736(14)62220-0
297. Chu H, Zhao L, Wang M, Liu Y, Gui T, Zhang J. Sulbactam-based therapy for *Acinetobacter baumannii* infection: a systematic review and meta-analysis. *Braz J Infect Dis* 2013; 17: 389–94. doi: 10.1016/j.bjid.2012.10.029.
298. Matthews P, Alpert M, Rahav G, Rill D, Zito E, Gardiner D et al. A randomized trial of tigecycline versus ampicillin-sulbactam or amoxicillin-clavulanate for the treatment of complicated skin and skin structure infections. *BMC Infect Dis* 2012; 12:297–306. doi: 10.1186/1471-2334-12-297.
299. Shields R, Chen L, Cheng S, Chavda K, Press EG, Snyder A et al. Emergence of ceftazidime-avibactam resistance due to plasmid-borne blaKPC-3 mutations during treatment of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* infections. *Antimicrob Agents Chemother* 2017; 61: e02097–16. doi: 10.1128/AAC.02097-16
300. Davey P, Marwick C, Scott C, Charani E, McNeil K, Brown E et al. Interventions to improve antibiotic prescribing practices for hospital inpatients. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 2: CD003543. doi: 10.1002/14651858
301. NICE. Antimicrobial Stewardship: Systems and Processes for Effective Antimicrobial Medicine Use. NICE Guideline 2015 (NG15). <https://www.nice.org.uk/guidance/ng15/chapter/1-Recommendations>
302. Lew K, Ng T, Tan M, Tan S, Lew E, Ling L et al. Safety and clinical outcomes of carbapenem de-escalation as part of an antimicrobial stewardship programme in an ESBL-endemic setting. *J Antimicrob Chemother* 2015; 70: 1219–25. doi: 10.1093/jac/dku479

303. Kennedy H, Wilson S, Marwick C, Malcolm W, Nathwani D. Reduction in broad-spectrum Gram-negative agents by diverse prescribing of aztreonam within NHS Tayside. *J Antimicrob Chemother* 2015; 70: 2421–3 .doi: 10.1093/jac/dkv127.
304. Paul M, Carmeli Y, Durante-Mangoni E, Mouton JW, Tacconelli E, Theuretzbacher U et al. Combination therapy for carbapenem-resistant Gram-negative bacteria. *J Antimicrob Chemother* 2014; 69: 2305–9. doi: 10.1093/jac/dku168.
305. Mladenovic-Antic S, Kocic B, Velickovic-Radovanovic R, Dinic M, Petrovic J, Randjelovic G et al. Correlation between antimicrobial consumption and antimicrobial resistance of *Pseudomonas aeruginosa* in a hospital setting: a 10-year study. *J Clin Pharm Ther* 2016; 41: 532–7. doi: 10.1111/jcpt.12432
306. Rahal J, Urban C, Segal-Maurer S. Nosocomial antibiotic resistance in multiple gram-negative species: experience at one hospital with squeezing the resistance balloon at multiple sites. *Clin Infect Dis* 2002; 34: 499–503. doi: 10.1086/338639.
307. Ni W, Cai X, Wei C, Di X, Cui J, Wang R et al. Efficacy of polymyxins in the treatment of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae infections: a systematic review and meta-analysis. *Braz J Infect Dis* 2015; 19: 170–80. doi: 10.1016/j.bjid.2014.12.004
308. Tumbarello M, Trecarichi E, De Rosa F, Giannella M, Giacobbe D, Bassetti M et al. Infections caused by KPC-producing *Klebsiella pneumoniae*: differences in therapy and mortality in a multicentre study. *J Antimicrob Chemother* 2015; 70: 2133–43. doi: 10.1093/jac/dkv086
309. Gonzalez-Padilla M, Torre-Cisneros J, Rivera-Espinar F, Pontes-Moreno A, López-Cerero L, Pascual A et al. Gentamicin therapy for sepsis due to carbapenem-resistant and colistin-resistant *Klebsiella pneumoniae*. *J Antimicrob Chemother* 2014; 70: 905–13. doi: 10.1093/jac/dku432
310. Tasina E, Haidich A, Kokkali S, Arvanitidou M. Efficacy and safety of tigecycline for the treatment of infectious diseases: a meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2011; 11: 834–44 doi: 10.1016/S1473-3099(11)70177-3.
311. Sandiumenge A, Diaz E, Rodriguez A, Vidaur L, Canadell L, Olona M et al. Impact of diversity of antibiotic use on the development of antimicrobial resistance. *J Antimicrob Chemother* 2006; 57: 1197–204. doi: 10.1093/jac/dkl097

312. Pea F, Viale P, Cojutti P, Furlanut M. Dosing nomograms for attaining optimum concentrations of meropenem by continuous infusion in critically ill patients with severe Gram-negative infections: a pharmacokinetics/ pharmacodynamics-based approach. *Antimicrob Agents Chemother* 2012; 56: 6343–8. doi: 10.1128/AAC.01291-12.
313. Poulin E, Brown G. Does prolonged infusion allow lower daily dose of meropenem than bolus dosing? *Can J Hosp Pharm* 2009; 62: 522. doi:10.4212/cjhp.v62i6.856
314. Viale P, Tumietto F, Giannella M, Bartoletti M, Tedeschi S, Ambretti S et al. Impact of a hospital-wide multifaceted programme for reducing carbapenem-resistant Enterobacteriaceae infections in a large teaching hospital in northern Italy. *Clin Microbiol Infect* 2015; 21: 242–7. doi: 10.1016/j.cmi.2014.10.020
315. Niwa T, Shinoda Y, Suzuki A, Ohmori T, Yasuda M, Ohta H, et al. Outcome measurement of extensive implementation of antimicrobial stewardship in patients receiving intravenous antibiotics in a Japanese university hospital. *Int J Clin Pract* 2012; 66: 999–1008. doi: 10.1111/j.1742-1241.2012.02999.x.
316. Lee T, Frenette C, Jayaraman D, Green L, Pilote L. Antibiotic self-stewardship: trainee-led structured antibiotic time-outs to improve antimicrobial use. *Ann Intern Med* 2014; 161: S53–8. doi: 10.7326/M13-3016.
317. Takesue Y, Nakajima K, Ichiki K, Ishihara M, Wada Y, Takahashi Y et al. Impact of a hospital-wide programme of heterogeneous antibiotic use on the development of antibiotic-resistant Gram-negative bacteria. *J Hosp Infect* 2010; 75: 28–32. doi: 10.1016/j.jhin.2009.11.022
318. Panesar P, Jones A, Aldous A, Kranzer K, Halpin E, Fifer H et al. Attitudes and behaviours to antimicrobial prescribing following introduction of a smartphone app. *PLoS One* 2016; 11: e0154202. doi: 10.1371/journal.pone.0154202
319. Cunney R, Abdel Aziz H, Schubert D, McNamara E, Smyth E. Interpretative reporting and selective antimicrobial susceptibility release in non-critical microbiology results. *J Antimicrob Chemother* 2000; 45: 705–8. doi: 10.1093/jac/45.5.705
320. Tamma P, Avdic E, Keenan J, Zhao Y, Anand G, Cooper J et al. What is the more effective antibiotic stewardship intervention: pre-prescription authorization or post-prescription review with feedback? *Clin Infect Dis* 2017; 64: 537–43. doi: 10.1093/cid/ciw780.

321. Ladenheim D, Cramp E, Patel N. Are current electronic prescribing systems facilitating antimicrobial stewardship in acute National Health Service Hospital Trusts in the east of England? *J Hosp Infect* 2016; 94: 200–1. doi: 10.1016/j.jhin.2016.07.017
322. Baysari M, Lehnbohm E, Li L, Day R, Westbrook J. The effectiveness of information technology to improve antimicrobial prescribing in hospitals: a systematic review and meta-analysis. *Int J Med Inform* 2016; 92: 15–34. doi: 10.1016/j.ijmedinf.2016.04.008.
323. PHE. AMR Local Indicators. 2016. Available from URL: <https://fingertips.phe.org.uk/profile/amr-local-indicators> Accessed 12 May 2019
324. European Center for Disease Control and Prevention (2013) European Antimicrobial Resistance Surveillance (EARS-Net) 2013. Available from URL: http://www.ecdc.europa.eu/en/healthtopics/antimicrobial_resistance <https://ecdc.europa.eu/en/about-us/partnerships-and-networks/disease-and-laboratory-networks/ears-net> Accessed March 2019
325. Wilson A. Sparing carbapenem usage. *J Antimicrob Chemother* 2017; 72: 2410-7. doi: 10.1093/jac/dkx181.
326. Schuts E, Hulscher M, Mouton J, Verduin C, Stuart J, Overdiek H et al. Current evidence on hospital antimicrobial stewardship objectives: A systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2016; 16: 847-56. doi: 10.1016/S1473-3099(16)00065-7.
327. Barlam T, Cosgrove S, Abbo L, MacDougall C, Schuetz A, Septimus E, et al. Executive summary: implementing an antibiotic stewardship program: guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America. *Clin Infect Dis* 2016; 62: 1197-202. doi: 10.1093/cid/ciw217.
328. Dellit T, Owens R, McGowan J, Gerding D, Weinstein R, Burke J et al. Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America guidelines for developing an institutional program to enhance antimicrobial stewardship. *Clin Infect Dis* 2007; 44: 159-77. doi: 10.1086/510393
329. Sfeir M, Askin G, Christos P. Beta-lactam/beta-lactamase inhibitors versus carbapenem for bloodstream infections due to extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae: systematic review and meta-analysis. *Int J Antimicrob Agents* 2018; 52: 554-70. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2018.07.021.

330. Harris P, Tambyah P, Lye D, Mo Y, Lee T, Yilmaz M et al. MERINO Trial Investigators and the Australasian Society for Infectious Disease Clinical Research Network (ASID-CRN). Effect of Piperacillin-Tazobactam vs Meropenem on 30-Day Mortality for Patients With E coli or Klebsiella pneumoniae Bloodstream Infection and Ceftriaxone Resistance: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2018; 320: 984-94. doi: 10.1001/jama.2018.12163
331. Gutiérrez-Gutiérrez B, Salamanca E, de Cueto M, Hsueh P, Viale P, Paño-Pardo J et al. REIPI/ESGBIS/INCREMENT Investigators. Effect of appropriate combination therapy on mortality of patients with bloodstream infections due to carbapenemase-producing Enterobacteriaceae (INCREMENT): a retrospective cohort study. *Lancet Infect Dis* 2017; 17: 726-34. 331
332. Kontopidou F, Giamarellou H, Katerelos P, Maragos A, Kioumis I, Trika-Graphakos E, Infections caused by carbapenem-resistant Klebsiella pneumoniae among patients in intensive care units in Greece: a multi-centre study on clinical outcome and therapeutic options. *Clin Microbiol Infect* 2014 ;20:O117-23. doi: 10.1111/1469-0691.12341.
333. Zarkotou O, Pournaras S, Tselioti P, Dragoumanos V, Pitiriga V, Ranellou K, et al. Predictors of mortality in patients with bloodstream infections caused by KPC-producing Klebsiella pneumoniae and impact of appropriate antimicrobial treatment. *Clin Microbiol Infect* 2011; 17: 1798-803.
334. Knaus W, Wagner D, Draper E, Zimmerman J, Bergner M, Bastos P et al. The APACHE III prognostic system. Risk prediction of hospital mortality for critically ill hospitalized adults. *Chest* 1991; 100: 1619-36.
335. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Development of In Vitro Susceptibility Testing Criteria and Quality Control Parameters. 4th ed. CLSI guideline M23. Wayne, PA: CLSI; 2016.
336. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST). Clinical breakpoints version 7.1. In European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Växjö: EUCAST; 2017. Available from: URL: <http://www.eucast.org> Accessed June 10 2018.
337. Horan T, Andrus M, Dudeck M. CDC/NHSN surveillance definition of health care-associated infection and criteria for specific types of infections in the acute care setting. *Am J Infect Control* 2008; 36: 309-32.
338. Hutchinson J, Patrick D, Marra F, Ng H, Bowie W, Heule L et al Measurement of antibiotic consumption: A practical guide to the use of the Anatomical

Therapeutic Chemical classification and Defined Daily Dose system methodology in Canada. *Can J Infect Dis* 2004; 15:29-35.

339. WHO, definition of DDD. Available at URL: https://www.who.int/medicines/regulation/medicines-safety/toolkit_ddd/en/ Accessed March 2018

340. Altman, D. G. & Bland, J.M. (1983) Measurement in medicine: the analysis of method comparison studies, *The Statistician* 32, pp. 307–317.

341. Davey P, Brown E, Charani E, Fenelon L, Gould I, Holmes A et al. Interventions to improve antibiotic prescribing practices for hospital inpatients. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 4: CD003543.

342. Cosgrove S, Hermesen E, Rybak M, File T, Parker S, Barlam T. Guidance for the knowledge and skills required for antimicrobial stewardship leaders. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2014; 35: 1444-51.

343. Seah V, Ong R, Lim A, Chong C, Tan N, Thoon K. Impact of a carbapenem antimicrobial stewardship program on patient outcomes. *Antimicrob Agents Chemother* 2017; 61: e00736-17.

344. Burnham J, Olsen M, Stwalley D, Kwon J, Babcock H, Kollef M. Infectious diseases consultation reduces 30-day and 1-year all-cause mortality for multidrug-resistant organism infections. *Open Forum Infect Dis* 2018; 5: ofy026.

345. García-Rodríguez J, Bardán-García B, Peña-Rodríguez M, Álvarez-Díaz H, Mariño-Callejo A. Meropenem antimicrobial stewardship program: clinical, economic, and antibiotic resistance impact. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2019; 38: 161-70.

346. Son S, Lee N, Ko J, Choi J, Moon S, Joo E et al. Clinical effectiveness of carbapenems versus alternative antibiotics for treating ESBL-producing Enterobacteriaceae bacteraemia: a systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother* 2018; 73: 2631-42.

347. Palacios-Baena Z, Gutiérrez-Gutiérrez B, De Cueto M, Viale P, Venditti M, Hernández-Torres A et al; REIPI/ESGBIS/INCREMENT Group. Development and validation of the INCREMENT-ESBL predictive score for mortality in patients with bloodstream infections due to extended-spectrum- β -lactamase-producing Enterobacteriaceae. *J Antimicrob Chemother* 2017; 72: 906-13.

348. De Bus L, Denys W, Catteeuw J, Gadeyne B, Vermeulen K, Boelens J, et al. Impact of de-escalation of beta-lactam antibiotics on the emergence of antibiotic resistance in ICU patients: a retrospective observational study. *Intensive Care Med* 2016; 42: 1029-39.
349. Leone M, Bechis C, Baumstarck K, Lefrant JY, Albanèse J, Jaber S, et al; AZUREA Network Investigators. De-escalation versus continuation of empirical antimicrobial treatment in severe sepsis: a multicenter non-blinded randomized noninferiority trial. *Intensive Care Med* 2014; 40:1399-408. Erratum in: *Intensive Care Med* 2014; 40: 1794.
350. Tumbarello M, Losito AR, Giamarellou H. Optimizing therapy in carbapenem-resistant Enterobacteriaceae infections. *Curr Opin Infect Dis* 2018; 31: 566-77.

Πίνακας 2. Δημογραφικά–κλινικά χαρακτηριστικά και εκβάσεις για τους 304 ασθενείς που συμπεριλήφθησαν στην μελέτη .

	Συνολική κοορτή	Ομάδα Α (εναλλακτική θεραπεία) N=168	Ομάδα Β (συνέχισαν με καρβαπενέμη) N=136	p
Ηλικία, έτη, μέση τιμή ± τυπική απόκλιση	72,1 ± 13,98	73,8 ± 13,66	69,8 ± 14,11	0,013 [†]
Φύλο (‘Ανδρας)	181 (59,5%)	89 (53,0%)	93 (68,4%)	0,007 [†]
APACHE II ^				
Διάμεσος [διατεταρτημοριακό διάστημα]	20[16 - 24]	19 [15 - 24]	21 [17 - 25]	0,145 [‡]
APACHE II >20	144 (48,5%)	73 (45,1%)	71 (52,6%)	0,202*
Ύπαρξη Σηπτικής Καταπληξίας	203 (67,3%)	109 (65,3%)	93 (69,9%)	0,457 [†]
ΜΕΘ (Αρχή νοσηλείας ή κατά τη νοσηλεία)	Ναι 101 (33,2%)	19 (11,3%)	82 (60,3%)	<0,001 [*]
Κλινική Νοσηλείας				
Παθολογικές Κλινικές	181 (59,5%)	133 (79,1%)	48 (35,3%)	
ΜΕΘ	68 (22,4%)	7 (4,2%)	61 (44,9%)	
Γενική Χειρουργική	14 (4,6%)	12 (7,1%)	2 (1,5%)	<0,001 [*]
Νευροχειρουργική	3 (1,0%)	1 (0,6%)	2 (1,5%)	
Καρδιολογική ΜΕΘ	2 (0,6%)	1 (0,6%)	1 (0,7%)	

Πνευμονολογική		30 (9,9%)	9 (5,4%)	21 (15,4%)	
Ουρολογική		6 (2,0%)	5 (3,0%)	1 (0,7%)	
Χώρος όπου αποκτήθηκε η λοίμωξη (n=279**)					
Λοιμώξεις συνδεδεμένες με μονάδες παροχών υγείας		26 (9,3%)	14 (9,4%)	12 (9,2%)	
Νοσοκομειακή Λοίμωξη		164 (58,8%)	83 (55,7%)	81 (62,3%)	0,492*
Λοίμωξη Κοινότητας		89 (31,9%)	52 (34,9%)	37 (28,5%)	
Είδος Λοίμωξης (n=302**)					
Μικροβιαιμίες		132 (43,7%)	82 (48,8%)	50 (37,3%)	0,045*
Ουρολοιμώξεις		98 (32,5%)	65 (38,7%)	33 (24,6%)	0,010*
HAP/VAP^^		126 (41,7%)	45 (26,8%)	81 (60,5%)	<0,001*
Χειρουργικές-Ενδοκοιλιακές λοιμώξεις και Λοιμώξεις δέρματος/μαλακών μορίων		30 (9,9%)	14 (8,3%)	16 (11,9%)	0,298*
Άλλες λοιμώξεις		16 (5,3%)	3 (1,8%)	13 (9,7%)	0,002*
Σήψη αγνώστου αιτιολογίας		21 (7,0%)	13 (7,7%)	8 (6,0%)	0,548*
Εμπειρική/Οριστική θεραπεία (βάση αποτελέσματος καλλιιεργειών)(n=298**)					
Εμπ	Εμπ	168 (56,4%)	72 (43,4%)	96 (72,7%)	<0,001*
Οριστ	Οριστ	130 (43,6%)	94 (56,6%)	36 (27,3%)	

Διάρκεια θεραπείας με αντιβιοτικά (για αυτό το επεισόδιο), ημέρες, διάμεσος [διατεταρτημοριακό διάστημα] (συμπεριλαμβανομένης της ΜΕΘ)	12 [8 - 16]	13 [10 - 16]	10 [6 - 14]	<0,001 [‡]
Επιτυχής κλινική έκβαση	212 (69,7%)	124 (73,8%)	88 (64,7%)	0,103 [*]
Διάρκεια νοσηλείας, ημέρες, διάμεσος [διατεταρτημοριακό διάστημα] (συμπεριλαμβανομένης της ΜΕΘ)	22 [12 - 36]	18 [11 – 30,5]	26,5 [17,5 – 44,5]	<0,001 [‡]
Θνητότητα 28 ημερών	92 (30,3%)	44(26,2%)	48 (35,3%)	0,103 [*]

* Fisher's exact test. ** When missing values appear the sample size is given

^ APACHE II : Acute Physiology and Chronic Health Evaluation calculator

^^HAP:Hospital Acquired Pneumonia- Νοσοκομειακή Πνευμονία, VAP: Ventilator Associated Pneumonia- Πνευμονία συνδεόμενη με το μηχανικό αερισμό