



ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗΣ
ΤΟΜΕΑΣ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗΣ ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΑΣ

ΔΙΠΛΩΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ ΣΤΗΝ ΚΛΙΝΙΚΗ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΤΗΣ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑΣ ΕΝΟΣ
ΠΡΟΓΡΑΜΜΑΤΟΣ ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗΣ ΑΝΤΙΒΙΟΤΙΚΩΝ ΣΤΗΝ
ΠΡΟΛΗΨΗ ΤΗΣ ΜΙΚΡΟΒΙΑΚΗΣ ΑΝΤΟΧΗΣ

ANNA ΜΑΡΙΑ ΛΑΒΗ

ΦΑΡΜΑΚΟΠΟΙΟΣ

ΑΘΗΝΑ, 2020

ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΤΗΣ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑΣ ΕΝΟΣ
ΠΡΟΓΡΑΜΜΑΤΟΣ ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗΣ ΑΝΤΙΒΙΟΤΙΚΩΝ ΣΤΗΝ
ΠΡΟΛΗΨΗ ΤΗΣ ΜΙΚΡΟΒΙΑΚΗΣ ΑΝΤΟΧΗΣ

ANNA MARIA LABH

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

1. Σ. Μαρκαντώνη-Κυρούδη, Καθηγήτρια Τομέα Φαρμακευτικής Τεχνολογίας, Τμήμα Φαρμακευτικής, ΕΚΠΑ (Επιβλέπουσα)
2. Γ. Βαλσαμή, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Τομέα Φαρμακευτικής Τεχνολογίας, Τμήμα Φαρμακευτικής, ΕΚΠΑ
3. Ε. Καραλής, Επίκουρος Καθηγητής Τομέα Φαρμακευτικής Τεχνολογίας, Τμήμα Φαρμακευτικής, ΕΚΠΑ

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Εισαγωγή: Παρ' όλο που τα Προγράμματα Διαχείρισης Αντιβιοτικών (ASP) έχουν προταθεί ως μία πολλά υποσχόμενη στρατηγική για την επίλυση του προβλήματος της μικροβιακής αντοχής, δεν υπάρχουν ισχυρές και σαφείς ενδείξεις για την αποτελεσματικότητά τους.

Σκοπός: Σκοπός της μελέτης ήταν η αναδρομική ανάλυση ενός ASP με στόχο τη μείωση της κατανάλωσης των υπό περιορισμό αντιβιοτικών και της μικροβιακής αντοχής και η αξιολόγηση βασικών παραγόντων που μπορούν να συμβάλουν στην περαιτέρω μείωση της αντοχής στα αντιβιοτικά, ώστε να σχεδιαστεί ένα πιο επιτυχημένο ASP στο μέλλον.

Μέθοδοι: Μελετήσαμε για διάστημα ενός χρόνου το ASP που εφαρμόζεται στο Δ.Θ.Κ.Α. ΥΓΕΙΑ, το οποίο βασίζεται στο συνδυασμό της στρατηγικής προηγούμενης έγκρισης και της ανασκόπησης μετά τη συνταγογράφηση και ανατροφοδότησης, για την παρακολούθηση των υπό περιορισμό αντιβιοτικών. **Αποτελέσματα:** Τα αποτελέσματα της μελέτης έδειξαν μείωση στην κατανάλωση των υπό περιορισμό και μη αντιβιοτικών (DDDs και DOTs). Η προσήλωση στο πρωτόκολλο ήταν στο 11.0%. Η μέση διάρκεια θεραπείας ήταν 9.3 μέρες, χωρίς σημαντικές διαφορές μεταξύ εμπειρικής και στοχευμένης αγωγής (8.87 VS 9.76, $P=0.060$), ενώ ήταν σημαντικά μικρότερη από τη βιβλιογραφία για τη λοίμωξη κεντρικού φλεβικού καθετήρα (10.66 μέρες) και τη νοσοκομειακή πνευμονία (10.22 μέρες). Τα περιστατικά που μπορούσε να γίνει αποκλιμάκωση της αντιμικροβιακής αγωγής αλλά δεν έγινε, αντιστοιχούσαν στο 5.5% των συνολικών μερών θεραπείας. Η θνητότητα εντός 30 ημερών ήταν 20.2%, χωρίς στατιστικά σημαντικές διαφορές στον τύπο αγωγής (Εμπειρική 57.7% VS Στοχευμένη 42.3%, $P=0.476$). Λοίμωξη από *C. difficile* εμφάνισε το 4.7%, η οποία σχετίστηκε με την προηγούμενη χρήση καρβαπενεμών (62.1% VS 37.9%, $P=0.048$) και κεφαλοσπορινών (55.2% VS 44.8%, $P=0.006$). Νέο αποικισμό με πολυανθεκτικό στέλεχος εμφάνισε το 9.7% και οι μέρες θεραπείας μετά τον αποικισμό αποτελούσαν το 25.5% των συνολικών μερών. Αναφερόμενες αλλεργίες είχε το 12.8% των περιστατικών, που αντιστοιχούσαν στο 12.3% των συνολικών μερών θεραπείας. **Συμπεράσματα:** Η αξιολόγηση των καταναλώσεων των υπό περιορισμό αντιβιοτικών, των διαδικασιών και της αποτελεσματικότητας κατέδειξαν ένα λειτουργικό ASP. Τα σημεία κλειδιά για ένα πιο αποδοτικό ASP μελλοντικά εκτιμάται ότι είναι η αξιολόγηση της επίδρασης των αντιβιοτικών στο μικροβίωμα, πέρα από το φάσμα δραστηριότητάς τους, για τον περιορισμό της εμφάνισης νέου αποικισμού, σε συνδυασμό με τα μέτρα πρόληψης λοιμώξεων και η πιο μεθοδική διερεύνηση των αναφερόμενων αλλεργιών για την αξιοποίηση των αντιβιοτικών πρώτης γραμμής.

ABSTRACT

Background: Even though Antibiotic Stewardship Programs (ASPs) have been proposed as a solution for the global burden of antimicrobial resistance, there is no solid evidence that they are effective in reducing antibiotic resistance in hospital settings. **Purpose:** The purpose of this study was the retrospective analysis of an ASP with the aim of reducing the consumption of restricted antibiotics and the recorded resistance of Gram-negative bacteria, as well as the evaluation of key factors that may contribute to the expected reduction of antibiotic resistance in order to design a more successful ASP in the future. **Methods:** The ASP implemented in Hygeia Hospital, which includes both prior approval and post-prescription review and feedback for the monitoring of restricted antibiotics, was analysed for a period of 1 year. **Results:** The results of the study showed a reduction in the consumption rates of restricted and non – restricted antibiotics (DDDs and DOTs). Adherence to the protocol was 11.0%. The mean duration of therapy was 9.3 days, with no significant differences between empirical and targeted therapy (8.87 VS 9.76, $P = 0.060$), but significantly shorter duration than that reported in the literature on central venous catheter infection (10.66 days) and hospital acquired pneumonia (10.22 days). The cases in which de – escalation was feasible, but didn't take place, accounted for 5.5% of the total days of therapy. 30 – day mortality was 20.2%, with no significant difference between empirical and targeted therapy (Empirical 57.7% VS Targeted 42.3%, $P = 0.476$). *C. difficile* infection occurred in 4.7%, which was associated with previous use of carbapenems (62.1% VS 37.9%, $P = 0.048$) and cephalosporins (55.2% VS 44.8%, $P = 0.006$). New colonization with a multi-resistant strain was found in 9.7% of the cases and the days of therapy after colonization accounted for 25.5% of the total days of therapy. Finally, reported allergies accounted for 12.8% of the cases and amounted to 12.3% of total days of therapy. **Conclusions:** The evaluation of restricted antibiotics' consumption and the process and outcome measures demonstrated a functioning ASP. The findings of this study imply that the core elements of a more efficient ASP in the future are the inclusion of: evaluation of the effect of antibiotics on the microbiome, beyond their spectrum of activity, for the reduction of new colonization rates and the methodical investigation of reported allergies for the utilization of first line antibiotics.

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Με αφορμή την ολοκλήρωση του κύκλου σπουδών μου στο Μεταπτυχιακό Πρόγραμμα Ειδίκευσης «Κλινική Φαρμακευτική» θα ήθελα να ευχαριστήσω όλους τους ανθρώπους για τη συμβολή τους σε αυτή την προσπάθεια.

Πρώτα απ' όλα, θα ήθελα να εκφράσω τη βαθύτατη ευγνωμοσύνη μου στην κα Μαρκαντώνη - Κυρούδη Σοφία, Καθηγήτρια του Τμήματος Φαρμακευτικής και υπεύθυνη του Μ.Δ.Ε. Κλινική Φαρμακευτική. Η συνεχής καθοδήγηση, η ενθάρρυνση, η υπομονή και η γνώση της υπήρξαν καταλυτικοί παράγοντες για να ξεπεράσουμε τα εμπόδια σε κάθε στάδιο της εκπόνησης του ερευνητικού θέματος και της συγγραφής της διπλωματικής εργασίας.

Θα ήθελα να ευχαριστήσω τον κο Καραλή Ευάγγελο, Επίκουρο Καθηγητή του Τμήματος Φαρμακευτικής, για το αμείωτο ενδιαφέρον, τη γνώση και την πίστη στο όραμα, στον οποίο άλλωστε οφείλω και την επιλογή μου να ακολουθήσω τον επιστημονικό κλάδο της Κλινικής Φαρμακευτικής.

Ιδιαίτερα θα ήθελα να ευχαριστήσω τον κο Ιωαννίδη Κωνσταντίνο, Κλινικό Φαρμακοποιό στο Δ.Θ.Κ.Α. ΥΓΕΙΑ, επικεφαλής του Προγράμματος Διαχείρισης Αντιβιοτικών, ο οποίος με δίδαξε σε θέματα ορθολογικής χορήγησης των αντιβιοτικών παρέχοντας την αμέριστη βοήθεια και γνώση του καθ' όλη τη διάρκεια εκπόνησης και συγγραφής της διπλωματικής εργασίας.

Υπήρξε μεγάλο προνόμιο η παρουσία μου στο Δ.Θ.Κ.Α. ΥΓΕΙΑ και η εκπόνηση του παρόντος πρωτοκόλλου υπό την επίβλεψη της κα Γιαμαρέλλου Ελένης, Παθολόγος / Λοιμωξιολόγος στη ΣΤ' Παθολογική Κλινική στο Δ.Θ.Κ.Α. ΥΓΕΙΑ.

Τέλος, είμαι πολύ ευγνώμων στην οικογένεια και τους φίλους μου για την απεριόριστη αγάπη, υποστήριξη και ενθάρρυνσή τους καθ' όλη τη διάρκεια της ακαδημαϊκής μου πορείας.

ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ

ΠΕΡΙΛΗΨΗ	I
ABSTRACT	II
ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ	III
ΕΥΡΕΤΗΡΙΟ ΠΙΝΑΚΩΝ	VI
ΕΥΡΕΤΗΡΙΟ ΕΙΚΟΝΩΝ	IX
ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΩΝ	XI
1. ΧΡΗΣΗ ΑΝΤΙΜΙΚΡΟΒΙΑΚΩΝ ΚΑΙ ΜΙΚΡΟΒΙΑΚΗ ΑΝΤΟΧΗ	1
1.1. ΙΣΤΟΡΙΚΗ ΑΝΑΔΡΟΜΗ	1
1.2. ΕΜΦΑΝΙΣΗ ΤΗΣ ΜΙΚΡΟΒΙΑΚΗΣ ΑΝΤΟΧΗΣ	3
1.3. ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΑΝΑΠΤΥΞΗΣ ΑΝΤΟΧΗΣ	6
1.3.1. ΓΕΝΕΤΙΚΗ ΒΑΣΗ ΤΗΣ ΜΙΚΡΟΒΙΑΚΗΣ ΑΝΤΟΧΗΣ	7
1.3.2. ΒΙΟΧΗΜΙΚΟΙ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΑΝΤΟΧΗΣ	8
1.4. ΠΟΛΥΑΝΘΕΚΤΙΚΑ ΣΤΑ ΑΝΤΙΒΙΟΤΙΚΑ ΜΙΚΡΟΒΙΑ	13
1.4.1. MDR GRAM – ΘΕΤΙΚΑ ΒΑΚΤΗΡΙΑ	13
1.4.2. MDR GRAM – ΑΡΝΗΤΙΚΑ ΒΑΚΤΗΡΙΑ	14
1.5. ΜΙΚΡΟΒΙΑΚΗ ΑΝΤΟΧΗ ΣΤΗΝ ΕΛΛΑΔΑ	17
1.6. Η ΣΗΜΑΣΙΑ ΤΗΣ ΜΙΚΡΟΒΙΑΚΗΣ ΑΝΤΟΧΗΣ ΚΑΙ ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΑ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ	21
1.7. ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ ΤΗΣ ΜΗ ΟΡΘΟΛΟΓΙΚΗΣ ΧΡΗΣΗΣ ΑΝΤΙΒΙΟΤΙΚΩΝ	23
2. ΕΠΙΣΚΟΠΗΣΗ ΤΩΝ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑΤΩΝ ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗΣ ΑΝΤΙΒΙΟΤΙΚΩΝ	25
2.1. Η ΑΝΑΠΤΥΞΗ ΤΩΝ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑΤΩΝ ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗΣ ΑΝΤΙΒΙΟΤΙΚΩΝ	25
2.2. ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΩΝ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑΤΩΝ ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗΣ ΑΝΤΙΒΙΟΤΙΚΩΝ	27
2.2.1. ΚΑΤΑΝΑΛΩΣΗ ΑΝΤΙΜΙΚΡΟΒΙΑΚΩΝ	28
2.2.2. ΟΡΘΟΛΟΓΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΑΝΤΙΒΙΟΤΙΚΩΝ, ΘΝΗΤΟΤΗΤΑ ΚΑΙ ΣΥΧΝΟΤΗΤΑ ΕΜΦΑΝΙΣΗΣ ΛΟΙΜΩΣΕΩΝ	28
2.2.3. ΜΙΚΡΟΒΙΑΚΗ ΑΝΤΟΧΗ	30
2.2.4. ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ	31
2.2.5. ΙΑΤΡΙΚΕΣ ΔΑΠΑΝΕΣ	32
2.3. ΣΤΡΑΤΗΓΙΚΕΣ ΤΩΝ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑΤΩΝ ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗΣ ΑΝΤΙΒΙΟΤΙΚΩΝ	33
2.3.1. ΕΝΕΡΓΕΣ ΣΤΡΑΤΗΓΙΚΕΣ	33
2.3.2. ΣΥΜΠΛΗΡΩΜΑΤΙΚΕΣ ΣΤΡΑΤΗΓΙΚΕΣ	39
2.4. ΕΦΑΡΜΟΓΗ ΕΝΟΣ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑΤΟΣ ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗΣ ΑΝΤΙΒΙΟΤΙΚΩΝ	42
2.4.1. Έναρξη εμπειρικής θεραπείας	42
2.4.2. Προσαρμογή της αντιμικροβιακής θεραπείας	42
2.4.3. Μετάβαση από ενδοφλέβια σε από του στόματος χορήγηση αντιμικροβιακών	43
2.4.4. Χρήση της συντομότερης αποτελεσματικής διάρκειας θεραπείας	43
2.4.5. Φαρμακοκινητική παρακολούθηση	44
2.4.6. Αξιολόγηση της αλλεργίας σε αντιβιοτικά	44
2.5. ΔΕΙΚΤΕΣ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑΤΟΣ ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗΣ ΑΝΤΙΒΙΟΤΙΚΩΝ	46
2.5.1. ΔΕΙΚΤΕΣ ΚΑΤΑΝΑΛΩΣΗΣ ΑΝΤΙΜΙΚΡΟΒΙΑΚΩΝ ΚΑΙ ΕΞΟΙΚΟΝΟΜΗΣΗΣ ΚΟΣΤΟΥΣ	46
2.5.2. ΔΕΙΚΤΕΣ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗΣ ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΩΝ (PROCESS MEASURES)	47
2.5.3. ΔΕΙΚΤΕΣ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗΣ ΤΗΣ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑΣ (OUTCOME MEASURES)	47
3. ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ	48
4. ΜΕΘΟΔΟΙ	49
4.1. ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΣ ΜΕΛΕΤΗΣ	49
4.1.1. ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΑ	49

4.1.2. ΣΥΛΛΟΓΗ ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ	53
4.1.3. ΑΝΑΛΥΣΗ ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ	53
4.2. ΜΕΤΡΩΜΕΝΟΙ ΔΕΙΚΤΕΣ ΠΟΙΟΤΗΤΑΣ	56
4.3. ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ	57
5. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ	58
5.1. ΔΕΙΚΤΕΣ ΚΑΤΑΝΑΛΩΣΗΣ ΚΑΙ ΕΞΟΙΚΟΝΟΜΗΣΗΣ ΚΟΣΤΟΥΣ	58
5.2. ΔΗΜΟΓΡΑΦΙΚΑ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ	60
5.3. ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΩΝ (PROCESS MEASURES)	70
5.3.1. ΠΡΟΣΗΛΩΣΗ ΣΤΟ ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΟ	70
5.3.2. ΜΕΡΕΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ	71
5.3.3. ΑΠΟΚΛΙΜΑΚΩΣΗ ΑΓΩΓΗΣ	73
5.4. ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑΣ (OUTCOME MEASURES)	77
5.4.1. ΘΝΗΤΟΤΗΤΑ ΕΝΤΟΣ 30 ΗΜΕΡΩΝ	77
5.4.2. ΛΟΙΜΩΣΗ C. DIFFICILE (CDI)	81
5.4.3. ΝΕΟΣ ΑΠΟΙΚΙΣΜΟΣ ΑΠΟ ΠΟΛΥΑΝΘΕΚΤΙΚΟ ΣΤΕΛΕΧΟΣ	87
5.4.4. ΑΛΛΕΡΓΙΕΣ	90
5.5. ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ ΜΕΤΑ ΤΗ ΣΥΝΤΑΓΟΓΡΑΦΗΣΗ ΚΑΙ ΑΝΑΤΡΟΦΟΔΟΤΗΣΗ	98
5.6. "SQUEEZING THE BALLOON"	99
6. ΣΥΖΗΤΗΣΗ	101
7. ΠΡΟΤΑΣΕΙΣ ΓΙΑ ΜΕΛΕΤΗ ΣΤΟ ΜΕΛΛΟΝ	107
8. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ	108
9. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	109
10. ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ	132

ΕΥΡΕΤΗΡΙΟ ΠΙΝΑΚΩΝ

ΠΙΝΑΚΑΣ 1 ΚΑΤΗΓΟΡΙΟΠΟΙΗΣΗ ΒΑΚΤΗΡΙΩΝ ΒΑΣΕΙ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΑΠΟ ΤΟ CDC	4
ΠΙΝΑΚΑΣ 2 ΣΧΗΜΑΤΙΚΗ ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ ΤΩΝ Β – ΛΑΚΤΑΜΑΣΩΝ ΚΑΤΑ AMBLER.....	9
ΠΙΝΑΚΑΣ 3 ΠΟΣΟΣΤΑ ΑΝΤΟΧΗΣ ΣΕ ΑΝΤΙΠΡΟΣΩΠΕΥΤΙΚΑ GRAM (-) ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΑΚΑ ΣΤΕΛΕΧΗ ΠΟΛΥΑΝΘΕΚΤΙΚΑ ΣΕ ΑΝΤΙΒΙΟΤΙΚΑ ΑΠΟ ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΤΟΥ WHONET GREECE ΓΙΑ ΤΗΝ ΠΕΡΙΟΔΟ 1ΟΣ-6ΟΣ 2019.....	18
ΠΙΝΑΚΑΣ 4 ΠΟΣΟΣΤΑ ΑΝΤΟΧΗΣ ΣΕ ΑΝΤΙΠΡΟΣΩΠΕΥΤΙΚΑ GRAM (+) ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΑΚΑ ΣΤΕΛΕΧΗ ΠΟΛΥΑΝΘΕΚΤΙΚΑ ΑΝΤΙΒΙΟΤΙΚΑ ΣΕ ΑΠΟ ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΤΟΥ WHONET GREECE ΓΙΑ ΤΗΝ ΠΕΡΙΟΔΟ 1ΟΣ-6ΟΣ 2019	19
ΠΙΝΑΚΑΣ 5 ΠΛΕΟΝΕΚΤΗΜΑΤΑ ΚΑΙ ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΤΩΝ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑΤΩΝ ΠΡΟΗΓΟΥΜΕΝΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ ¹²⁴	36
ΠΙΝΑΚΑΣ 6 ΠΛΕΟΝΕΚΤΗΜΑΤΑ ΚΑΙ ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΤΩΝ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑΤΩΝ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗΣ ΜΕΤΑ ΤΗ ΣΥΝΤΑΓΟΓΡΑΦΗΣΗ ΚΑΙ ΑΝΑΤΡΟΦΟΔΟΤΗΣΗΣ ¹²⁴	39
ΠΙΝΑΚΑΣ 7 ΥΠΟ ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟ ΑΝΤΙΒΙΟΤΙΚΑ ΣΤΟ Δ.Θ.Κ.Α. ΥΓΕΙΑ	49
ΠΙΝΑΚΑΣ 8 ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ ΤΩΝ ΥΠΟ ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟ ΑΝΤΙΒΙΟΤΙΚΩΝ	54
ΠΙΝΑΚΑΣ 9 ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΑΚΑΤΑΛΛΗΛΗΣ ΑΝΤΙΜΙΚΡΟΒΙΑΚΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ.....	55
ΠΙΝΑΚΑΣ 10 DDDs/100 ΑΣΘΕΝΟΗΜΕΡΕΣ ΚΑΙ DOTs/100 ΑΣΘΕΝΟΗΜΕΡΕΣ.....	58
ΠΙΝΑΚΑΣ 11 ΔΗΜΟΓΡΑΦΙΚΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΓΙΑ ΤΟ ΦΥΛΟ ΚΑΙ ΤΗΝ ΗΛΙΚΙΑ.....	60
ΠΙΝΑΚΑΣ 12 ΠΟΣΟΣΤΙΑΙΑ ΑΝΑΛΟΓΙΑ ΣΥΜΠΛΗΡΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΙΤΙΟΛΟΓΗΜΕΝΗΣ ΣΥΝΤΑΓΗΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ ΤΩΝ ΥΠΟ ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟ ΑΝΤΙΒΙΟΤΙΚΩΝ	61
ΠΙΝΑΚΑΣ 13 ΠΟΣΟΣΤΙΑΙΑ ΑΝΑΛΟΓΙΑ ΝΟΣΗΛΕΙΑΣ ΣΕ ΜΕΘ ΚΑΙ ΣΕ ΑΛΛΕΣ ΚΛΙΝΙΚΕΣ.....	62
ΠΙΝΑΚΑΣ 14 ΠΟΣΟΣΤΙΑΙΑ ΑΝΑΛΟΓΙΑ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΩΝ ΜΕ ΕΠΙΒΛΕΠΩΝ ΛΟΙΜΩΣΙΟΛΟΓΟ.....	62
ΠΙΝΑΚΑΣ 15 ΠΟΣΟΣΤΙΑΙΑ ΑΝΑΛΟΓΙΑ ΑΡΧΙΚΟΥ ΤΥΠΟΥ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ.....	63
ΠΙΝΑΚΑΣ 16 ΠΟΣΟΣΤΙΑΙΑ ΑΝΑΛΟΓΙΑ ΕΜΠΕΙΡΙΚΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΠΟΥ ΕΓΙΝΕ ΣΤΟΧΕΥΜΕΝΗ	63
ΠΙΝΑΚΑΣ 17 ΠΟΣΟΣΤΙΑΙΑ ΑΝΑΛΟΓΙΑ ΤΥΠΟΥ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ	64
ΠΙΝΑΚΑΣ 18 ΠΟΣΟΣΤΙΑΙΑ ΑΝΑΛΟΓΙΑ ΤΟΥ ΤΥΠΟΥ ΛΟΙΜΩΣΗΣ	64
ΠΙΝΑΚΑΣ 19 ΠΟΣΟΣΤΙΑΙΑ ΑΝΑΛΟΓΙΑ ΤΩΝ ΥΠΟ ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟ ΑΝΤΙΒΙΟΤΙΚΩΝ	65
ΠΙΝΑΚΑΣ 20 ΠΕΡΙΛΗΠΤΙΚΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΓΙΑ ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΗ ΤΕΧΝΙΚΗ ΚΑΙ ΑΝΙΧΝΕΥΣΗ ΠΑΘΟΓΟΝΟΥ.....	66
ΠΙΝΑΚΑΣ 21 ΠΟΣΟΣΤΙΑΙΑ ΑΝΑΛΟΓΙΑ GRAM (-) ΜΙΚΡΟΟΡΓΑΝΙΣΜΩΝ	67
ΠΙΝΑΚΑΣ 22 ΠΟΣΟΣΤΙΑΙΑ ΑΝΑΛΟΓΙΑ GRAM (-) ΜΙΚΡΟΟΡΓΑΝΙΣΜΩΝ ΜΕ Ή ΧΩΡΙΣ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΥΣ ΑΝΤΟΧΗΣ.....	68
ΠΙΝΑΚΑΣ 23 ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΓΙΑ ΧΟΡΗΓΗΣΗ ΥΠΟ ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟ ΑΝΤΙΒΙΟΤΙΚΩΝ.....	69
ΠΙΝΑΚΑΣ 24 ΠΟΣΟΣΤΙΑΙΑ ΑΝΑΛΟΓΙΑ ΠΡΟΣΗΛΩΣΗΣ ΣΤΟ ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΟ.....	70
ΠΙΝΑΚΑΣ 25 ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΜΕΡΩΝ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ.....	71
ΠΙΝΑΚΑΣ 26 ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΜΕΡΩΝ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΓΙΑ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΑΚΗ ΠΝΕΥΜΟΝΙΑ ΚΑΙ ΛΟΙΜΩΣΗ ΚΦΚ.....	71
ΠΙΝΑΚΑΣ 27 ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΜΕΡΩΝ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΑΝΑΛΟΓΑ ΤΟΝ ΤΥΠΟ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ	72
ΠΙΝΑΚΑΣ 28 INDEPENDENT SAMPLE TEST ΓΙΑ ΜΕΡΕΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΑΝΑΛΟΓΑ ΤΟΝ ΤΥΠΟ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ.....	72
ΠΙΝΑΚΑΣ 29 ΠΟΣΟΣΤΙΑΙΑ ΑΝΑΛΟΓΙΑ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΩΝ ΠΟΥ ΜΠΟΡΟΥΣΕ ΝΑ ΓΙΝΕΙ ΑΠΟΚΛΙΜΑΚΩΣΗ ΑΓΩΓΗΣ	73
ΠΙΝΑΚΑΣ 30 ΠΟΣΟΣΤΙΑΙΑ ΑΝΑΛΟΓΙΑ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΩΝ ΠΟΥ ΕΓΙΝΕ ΑΠΟΚΛΙΜΑΚΩΣΗ ΑΓΩΓΗΣ.....	73
ΠΙΝΑΚΑΣ 31 ΠΟΣΟΣΤΙΑΙΑ ΑΝΑΛΟΓΙΑ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΩΝ ΧΩΡΙΣ ΑΠΟΚΛΙΜΑΚΩΣΗ ΑΓΩΓΗΣ ΚΑΙ ΕΠΙΒΛΕΠΩΝ ΛΟΙΜΩΣΙΟΛΟΓΟ.....	74
ΠΙΝΑΚΑΣ 32 ΠΟΣΟΣΤΙΑΙΑ ΑΝΑΛΟΓΙΑ ΜΕΡΩΝ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΤΩΝ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΩΝ ΧΩΡΙΣ ΑΠΟΚΛΙΜΑΚΩΣΗ ΑΓΩΓΗΣ.....	74
ΠΙΝΑΚΑΣ 33 ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΜΕΡΩΝ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΚΑΙ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΩΝ ΧΩΡΙΣ ΑΠΟΚΛΙΜΑΚΩΣΗ ΑΓΩΓΗΣ	75
ΠΙΝΑΚΑΣ 34 INDEPENDENT SAMPLES TEST ΜΕΡΩΝ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΚΑΙ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΩΝ ΧΩΡΙΣ ΑΠΟΚΛΙΜΑΚΩΣΗ ΑΓΩΓΗΣ	75
ΠΙΝΑΚΑΣ 35 ΠΟΣΟΣΤΙΑΙΑ ΑΝΑΛΟΓΙΑ ΜΕΡΩΝ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΤΩΝ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΩΝ ΧΩΡΙΣ ΑΠΟΚΛΙΜΑΚΩΣΗ ΑΓΩΓΗΣ.....	75
ΠΙΝΑΚΑΣ 36 ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ – ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΜΕΡΩΝ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΚΑΙ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΩΝ ΧΩΡΙΣ ΑΠΟΚΛΙΜΑΚΩΣΗ ΑΓΩΓΗΣ 75	75
ΠΙΝΑΚΑΣ 37 INDEPENDENT SAMPLES TEST–ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΜΕΡΩΝ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΚΑΙ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΩΝ ΧΩΡΙΣ ΑΠΟΚΛΙΜΑΚΩΣΗ ΑΓΩΓΗΣ	76
ΠΙΝΑΚΑΣ 38 ΠΟΣΟΣΤΙΑΙΑ ΑΝΑΛΟΓΙΑ ΘΝΗΤΟΤΗΤΑΣ	77
ΠΙΝΑΚΑΣ 39 ΠΟΣΟΣΤΙΑΙΑ ΑΝΑΛΟΓΙΑ ΘΝΗΤΟΤΗΤΑΣ ΣΕ ΜΕΘ ΚΑΙ ΑΛΛΕΣ ΚΛΙΝΙΚΕΣ	77
ΠΙΝΑΚΑΣ 40 ΠΕΡΙΛΗΠΤΙΚΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΓΙΑ CHI-SQUARE TEST – ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΘΝΗΤΟΤΗΤΑΣ ΜΕ ΝΟΣΗΛΕΙΑ ΣΤΗ ΜΕΘ	78
ΠΙΝΑΚΑΣ 41 ΠΕΡΙΓΡΑΦΙΚΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΓΙΑ CHI-SQUARE TEST – ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΘΝΗΤΟΤΗΤΑΣ ΜΕ ΝΟΣΗΛΕΙΑ ΣΤΗ ΜΕΘ	78
ΠΙΝΑΚΑΣ 42 CHI-SQUARE TEST – ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΘΝΗΤΟΤΗΤΑΣ ΜΕ ΝΟΣΗΛΕΙΑ ΣΤΗ ΜΕΘ	78

ΠΙΝΑΚΑΣ 43 ΠΟΣΟΣΤΙΑΙΑ ΑΝΑΛΟΓΙΑ ΘΝΗΤΟΤΗΤΑΣ ΑΝΑΛΟΓΑ ΤΟΝ ΤΥΠΟ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ.....	79
ΠΙΝΑΚΑΣ 44 ΠΕΡΙΛΗΠΤΙΚΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΓΙΑ CHI-SQUARE TEST – ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΘΝΗΤΟΤΗΤΑΣ ΜΕ ΤΥΠΟ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ.....	79
ΠΙΝΑΚΑΣ 45 ΠΕΡΙΓΡΑΦΙΚΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΓΙΑ CHI-SQUARE TEST – ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΘΝΗΤΟΤΗΤΑΣ ΜΕ ΤΥΠΟ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ	79
ΠΙΝΑΚΑΣ 46 CHI-SQUARE TEST – ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΘΝΗΤΟΤΗΤΑΣ ΜΕ ΤΥΠΟ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ	79
ΠΙΝΑΚΑΣ 47 ΠΟΣΟΣΤΙΑΙΑ ΑΝΑΛΟΓΙΑ ΤΥΠΟΥ ΛΟΙΜΩΞΗΣ ΣΤΟΥΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΠΟΥ ΠΕΘΑΝΑΝ ΕΝΤΟΣ 30 ΗΜΕΡΩΝ.....	80
ΠΙΝΑΚΑΣ 48 ΠΟΣΟΣΤΙΑΙΑ ΑΝΑΛΟΓΙΑ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΩΝ ΜΕ <i>C. DIFFICILE</i> ΛΟΙΜΩΞΗ	81
ΠΙΝΑΚΑΣ 49 ΠΟΣΟΣΤΙΑΙΑ ΑΝΑΛΟΓΙΑ ΜΕΡΩΝ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΜΕ CDI	81
ΠΙΝΑΚΑΣ 50 ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΓΙΑ ΜΕΡΕΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΣΕ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΑ ΜΕ CDI	82
ΠΙΝΑΚΑΣ 51 INDEPENDENT SAMPLE TEST – ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΜΕΡΩΝ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΜΕ CDI	82
ΠΙΝΑΚΑΣ 52 ΠΕΡΙΛΗΠΤΙΚΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΓΙΑ CHI-SQUARE TEST – ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ CDI ΜΕ ΝΟΣΗΛΕΙΑ ΣΤΗ ΜΕΘ	82
ΠΙΝΑΚΑΣ 53 ΠΕΡΙΓΡΑΦΙΚΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΓΙΑ CHI-SQUARE TEST – ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ CDI ΜΕ ΝΟΣΗΛΕΙΑ ΣΤΗ ΜΕΘ	83
ΠΙΝΑΚΑΣ 54 CHI-SQUARE TEST – ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ CDI ΜΕ ΝΟΣΗΛΕΙΑ ΣΤΗ ΜΕΘ	83
ΠΙΝΑΚΑΣ 55 ΠΕΡΙΛΗΠΤΙΚΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΓΙΑ CHI-SQUARE TEST – ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ CDI ΜΕ ΠΡΟΗΓΟΥΜΕΝΗ ΧΡΗΣΗ ΚΑΡΒΑΠΕΝΕΜΩΝ	84
ΠΙΝΑΚΑΣ 56 ΠΕΡΙΓΡΑΦΙΚΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΓΙΑ CHI-SQUARE TEST – ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ CDI ΜΕ ΠΡΟΗΓΟΥΜΕΝΗ ΧΡΗΣΗ ΚΑΡΒΑΠΕΝΕΜΩΝ	84
ΠΙΝΑΚΑΣ 57 CHI-SQUARE TEST – ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ CDI ΜΕ ΠΡΟΗΓΟΥΜΕΝΗ ΧΡΗΣΗ ΚΑΡΒΑΠΕΝΕΜΩΝ.....	84
ΠΙΝΑΚΑΣ 58 ΠΕΡΙΛΗΠΤΙΚΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΓΙΑ CHI-SQUARE TEST – ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ CDI ΜΕ ΠΡΟΗΓΟΥΜΕΝΗ ΧΡΗΣΗ ΚΕΦΑΛΟΣΠΟΡΙΝΩΝ	85
ΠΙΝΑΚΑΣ 59 ΠΕΡΙΓΡΑΦΙΚΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΓΙΑ CHI-SQUARE TEST – ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ CDI ΜΕ ΠΡΟΗΓΟΥΜΕΝΗ ΧΡΗΣΗ ΚΕΦΑΛΟΣΠΟΡΙΝΩΝ	85
ΠΙΝΑΚΑΣ 60 CHI-SQUARE TEST – ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ CDI ΜΕ ΠΡΟΗΓΟΥΜΕΝΗ ΧΡΗΣΗ ΚΕΦΑΛΟΣΠΟΡΙΝΩΝ	85
ΠΙΝΑΚΑΣ 61 ΠΟΣΟΣΤΙΑΙΑ ΑΝΑΛΟΓΙΑ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΩΝ ΜΕ ΕΜΦΑΝΙΣΗ ΝΕΟΥ ΑΠΟΙΚΙΣΜΟΥ	87
ΠΙΝΑΚΑΣ 62 ΠΟΣΟΣΤΙΑΙΑ ΑΝΑΛΟΓΙΑ ΤΥΠΟΥ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΣΕ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΑ ΜΕ ΝΕΟ ΑΠΟΙΚΙΣΜΟ	87
ΠΙΝΑΚΑΣ 63 ΠΕΡΙΛΗΠΤΙΚΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΓΙΑ CHI-SQUARE TEST – ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΝΕΟΥ ΑΠΟΙΚΙΣΜΟΥ ΜΕ ΤΥΠΟ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ	88
ΠΙΝΑΚΑΣ 64 ΠΕΡΙΓΡΑΦΙΚΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΓΙΑ CHI-SQUARE TEST – ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΝΕΟΥ ΑΠΟΙΚΙΣΜΟΥ ΜΕ ΤΥΠΟ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ.....	88
ΠΙΝΑΚΑΣ 65 CHI-SQUARE TEST – ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΝΕΟΥ ΑΠΟΙΚΙΣΜΟΥ ΜΕ ΤΥΠΟ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ	88
ΠΙΝΑΚΑΣ 66 ΠΟΣΟΣΤΙΑΙΑ ΑΝΑΛΟΓΙΑ ΥΠΟ ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟ ΑΝΤΙΒΙΟΤΙΚΩΝ ΣΤΑ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΑ ΜΕ ΝΕΟ ΑΠΟΙΚΙΣΜΟ	89
ΠΙΝΑΚΑΣ 67 ΠΟΣΟΣΤΙΑΙΑ ΑΝΑΛΟΓΙΑ ΜΕΡΩΝ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΜΕΤΑ ΤΗΝ ΕΜΦΑΝΙΣΗ ΝΕΟΥ ΑΠΟΙΚΙΣΜΟΥ	89
ΠΙΝΑΚΑΣ 68 ΠΟΣΟΣΤΙΑΙΑ ΑΝΑΛΟΓΙΑ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΩΝ ΜΕ ΑΛΛΕΡΓΙΕΣ.....	90
ΠΙΝΑΚΑΣ 69 ΠΟΣΟΣΤΙΑΙΑ ΑΝΑΛΟΓΙΑ ΜΕΡΩΝ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΣΤΑ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΑ ΜΕ ΑΛΛΕΡΓΙΕΣ.....	90
ΠΙΝΑΚΑΣ 70 ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΜΕΡΩΝ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΣΤΑ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΑ ΜΕ ΑΛΛΕΡΓΙΕΣ.....	91
ΠΙΝΑΚΑΣ 71 ΠΕΡΙΛΗΠΤΙΚΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ – ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΜΕΡΩΝ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΣΤΑ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΑ ΜΕ Ή ΧΩΡΙΣ ΑΛΛΕΡΓΙΕΣ.....	91
ΠΙΝΑΚΑΣ 72 INDEPENDENT SAMPLES TEST - ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΜΕΡΩΝ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΣΤΑ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΑ ΜΕ Ή ΧΩΡΙΣ ΑΛΛΕΡΓΙΕΣ	91
ΠΙΝΑΚΑΣ 73 ΠΟΣΟΣΤΙΑΙΑ ΑΝΑΛΟΓΙΑ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΩΝ ΜΕ ΝΕΟ ΑΠΟΙΚΙΣΜΟ ΣΤΑ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΑ ΜΕ ΑΛΛΕΡΓΙΕΣ.....	92
ΠΙΝΑΚΑΣ 74 ΠΕΡΙΛΗΠΤΙΚΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΓΙΑ CHI-SQUARE TEST – ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΝΕΟΥ ΑΠΟΙΚΙΣΜΟΥ ΜΕ ΑΛΛΕΡΓΙΕΣ	92
ΠΙΝΑΚΑΣ 75 ΠΕΡΙΓΡΑΦΙΚΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΓΙΑ CHI-SQUARE TEST – ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΝΕΟΥ ΑΠΟΙΚΙΣΜΟΥ ΜΕ ΑΛΛΕΡΓΙΕΣ	92
ΠΙΝΑΚΑΣ 76 CHI-SQUARE TEST – ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΝΕΟΥ ΑΠΟΙΚΙΣΜΟΥ ΜΕ ΑΛΛΕΡΓΙΕΣ	92
ΠΙΝΑΚΑΣ 77 ΠΟΣΟΣΤΙΑΙΑ ΑΝΑΛΟΓΙΑ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΩΝ ΜΕ CDI ΣΤΑ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΑ ΜΕ ΑΛΛΕΡΓΙΕΣ.....	93
ΠΙΝΑΚΑΣ 78 ΠΕΡΙΛΗΠΤΙΚΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΓΙΑ CHI-SQUARE TEST – ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΛΟΙΜΩΞΗΣ CDI ΜΕ ΑΛΛΕΡΓΙΕΣ.....	93
ΠΙΝΑΚΑΣ 79 ΠΕΡΙΓΡΑΦΙΚΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΓΙΑ CHI-SQUARE TEST – ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΛΟΙΜΩΞΗΣ CDI ΜΕ ΑΛΛΕΡΓΙΕΣ	93
ΠΙΝΑΚΑΣ 80 CHI-SQUARE TEST – ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΛΟΙΜΩΞΗΣ CDI ΜΕ ΑΛΛΕΡΓΙΕΣ	94
ΠΙΝΑΚΑΣ 81 ΠΟΣΟΣΤΙΑΙΑ ΑΝΑΛΟΓΙΑ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΩΝ ΜΕ ΝΟΣΗΛΕΙΑ ΣΤΗ ΜΕΘ ΣΤΑ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΑ ΜΕ ΑΛΛΕΡΓΙΕΣ	94
ΠΙΝΑΚΑΣ 82 ΠΕΡΙΛΗΠΤΙΚΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΓΙΑ CHI-SQUARE TEST – ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΝΟΣΗΛΕΙΑΣ ΣΤΗ ΜΕΘ ΜΕ ΑΛΛΕΡΓΙΕΣ.....	94
ΠΙΝΑΚΑΣ 83 ΠΕΡΙΓΡΑΦΙΚΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΓΙΑ CHI-SQUARE TEST – ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΝΟΣΗΛΕΙΑΣ ΣΤΗ ΜΕΘ ΜΕ ΑΛΛΕΡΓΙΕΣ.....	95
ΠΙΝΑΚΑΣ 84 CHI-SQUARE TEST – ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΝΟΣΗΛΕΙΑΣ ΣΤΗ ΜΕΘ ΜΕ ΑΛΛΕΡΓΙΕΣ	95
ΠΙΝΑΚΑΣ 85 ΠΟΣΟΣΤΙΑΙΑ ΑΝΑΛΟΓΙΑ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΑΛΛΕΡΓΙΕΣ	96
ΠΙΝΑΚΑΣ 86 ΠΟΣΟΣΤΙΑΙΑ ΑΝΑΛΟΓΙΑ ΑΣΘΕΝΩΝ ΠΟΥ ΠΕΘΑΝΑΝ ΕΝΤΟΣ 30 ΗΜΕΡΩΝ ΣΤΑ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΑ ΜΕ ΑΛΛΕΡΓΙΕΣ.....	96

ΠΙΝΑΚΑΣ 87 ΠΕΡΙΛΗΠΤΙΚΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΓΙΑ CHI-SQUARE TEST – ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΘΝΗΤΟΤΗΤΑΣ ΜΕ ΑΛΛΕΡΓΙΕΣ.....	96
ΠΙΝΑΚΑΣ 88 ΠΕΡΙΓΡΑΦΙΚΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΓΙΑ CHI-SQUARE TEST – ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΘΝΗΤΟΤΗΤΑΣ ΜΕ ΑΛΛΕΡΓΙΕΣ	97
ΠΙΝΑΚΑΣ 89 CHI-SQUARE TEST – ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΘΝΗΤΟΤΗΤΑΣ ΜΕ ΑΛΛΕΡΓΙΕΣ.....	97
ΠΙΝΑΚΑΣ 90 ΠΑΡΕΜΒΑΣΕΙΣ ΜΕ ΤΗ ΣΤΡΑΤΗΓΙΚΗ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗΣ ΜΕΤΑ ΤΗ ΣΥΝΤΑΓΟΓΡΑΦΗΣΗ ΚΑΙ ΑΝΑΤΡΟΦΟΔΟΤΗΣΗΣ	98
ΠΙΝΑΚΑΣ 91 ΠΟΣΟΣΤΙΑΙΑ ΑΝΑΛΟΓΙΑ ΑΝΤΙΒΙΟΤΙΚΩΝ ΠΟΥ ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΟΥΝΤΑΙ ΓΙΑ ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟ ΤΟΥ ΦΑΙΝΟΜΕΝΟΥ “SQUEEZING THE BALLOON”	99
ΠΙΝΑΚΑΣ 92 ΠΟΣΟΣΤΙΑΙΑ ΑΝΑΛΟΓΙΑ ΤΩΝ ΕΝΕΡΓΕΙΩΝ ΣΤΑ ΑΝΤΙΒΙΟΤΙΚΑ ΠΟΥ ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΟΥΝΤΑΙ ΓΙΑ ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟ ΤΟΥ ΦΑΙΝΟΜΕΝΟΥ “SQUEEZING THE BALLOON”	100

ΕΥΡΕΤΗΡΙΟ ΕΙΚΟΝΩΝ

ΕΙΚΟΝΑ 1 ΠΟΣΟΣΤΙΑΙΑ ΑΝΑΛΟΓΙΑ ΤΩΝ ΣΤΕΛΕΧΩΝ <i>KLEBSIELLA PNEUMONIAE</i> ΜΕ ΑΝΤΟΧΗ ΣΤΙΣ ΚΑΡΒΑΠΕΝΕΜΕΣ, EARS - NET 2018 HTTPS://ATLAS.ECDC.EUROPA.EU/PUBLIC/INDEX.ASPX	19
ΕΙΚΟΝΑ 2 ΠΟΣΟΣΤΙΑΙΑ ΑΝΑΛΟΓΙΑ ΤΩΝ ΣΤΕΛΕΧΩΝ <i>PSEUDOMONAS AERUGINOSA</i> ΜΕ ΑΝΤΟΧΗ ΣΤΙΣ ΚΑΡΒΑΠΕΝΕΜΕΣ, EARS - NET 2018 HTTPS://ATLAS.ECDC.EUROPA.EU/PUBLIC/INDEX.ASPX	20
ΕΙΚΟΝΑ 3 ΠΟΣΟΣΤΙΑΙΑ ΑΝΑΛΟΓΙΑ ΤΩΝ ΣΤΕΛΕΧΩΝ <i>ACINETOBACTER BAUMANNII</i> ΜΕ ΑΝΤΟΧΗ ΣΤΙΣ ΚΑΡΒΑΠΕΝΕΜΕΣ, EARS - NET 2018 HTTPS://ATLAS.ECDC.EUROPA.EU/PUBLIC/INDEX.ASPX	20
ΕΙΚΟΝΑ 4 ΑΛΓΟΡΙΘΜΟΣ ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΑΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ ΤΩΝ ΥΠΟ ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟ ΑΝΤΙΒΙΟΤΙΚΩΝ	50
ΕΙΚΟΝΑ 5 ΑΛΓΟΡΙΘΜΟΣ ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΑΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ ΤΩΝ ΥΠΟ ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟ ΑΝΤΙΒΙΟΤΙΚΩΝ ΑΠΟ ΤΟ ΛΟΙΜΩΞΙΟΛΟΓΟ.....	51
ΕΙΚΟΝΑ 6 DDDs/100 ΑΣΘΕΝΟΗΜΕΡΕΣ ΚΑΙ DOTs/100ΑΣΘΕΝΟΗΜΕΡΕΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΚΟΛΙΣΤΙΝΗ.....	59
ΕΙΚΟΝΑ 7 DDDs/100 ΑΣΘΕΝΟΗΜΕΡΕΣ ΚΑΙ DOTs/100ΑΣΘΕΝΟΗΜΕΡΕΣ ΓΙΑ ΤΗ ΜΕΡΟΠΕΝΕΜΗ.....	59
ΕΙΚΟΝΑ 8 DDDs/100 ΑΣΘΕΝΟΗΜΕΡΕΣ ΚΑΙ DOTs/100ΑΣΘΕΝΟΗΜΕΡΕΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΤΙΓΕΚΥΚΛΙΝΗ	59
ΕΙΚΟΝΑ 9 DDDs/100 ΑΣΘΕΝΟΗΜΕΡΕΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΠΙΠΕΡΑΚΙΛΛΙΝΗ/ΤΑΖΟΜΠΑΚΤΑΜΗ	59
ΕΙΚΟΝΑ 10 ΠΟΣΟΣΤΙΑΙΑ ΑΝΑΛΟΓΙΑ ΤΟΥ ΦΥΛΟΥ.....	60
ΕΙΚΟΝΑ 11 ΗΛΙΚΙΑΚΗ ΚΑΤΑΝΟΜΗ	60
ΕΙΚΟΝΑ 12 ΠΟΣΟΣΤΙΑΙΑ ΑΝΑΛΟΓΙΑ ΣΥΜΠΛΗΡΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΙΤΙΟΛΟΓΗΜΕΝΗΣ ΣΥΝΤΑΓΗΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ ΥΠΟ ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟ ΑΝΤΙΒΙΟΤΙΚΩΝ	61
ΕΙΚΟΝΑ 13 ΠΟΣΟΣΤΙΑΙΑ ΑΝΑΛΟΓΙΑ ΝΟΣΗΛΕΙΑΣ ΣΕ ΜΕΘ ΚΑΙ ΣΕ ΑΛΛΕΣ ΚΛΙΝΙΚΕΣ	62
ΕΙΚΟΝΑ 14 ΠΟΣΟΣΤΙΑΙΑ ΑΝΑΛΟΓΙΑ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΩΝ ΜΕ ΕΠΙΒΛΕΠΩΝ ΛΟΙΜΩΞΙΟΛΟΓΟ.....	62
ΕΙΚΟΝΑ 15 ΠΟΣΟΣΤΙΑΙΑ ΑΝΑΛΟΓΙΑ ΑΡΧΙΚΟΥ ΤΥΠΟΥ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ.....	63
ΕΙΚΟΝΑ 16 ΠΟΣΟΣΤΙΑΙΑ ΑΝΑΛΟΓΙΑ ΤΥΠΟΥ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ.....	64
ΕΙΚΟΝΑ 17 ΠΟΣΟΣΤΙΑΙΑ ΑΝΑΛΟΓΙΑ ΤΟΥ ΤΥΠΟΥ ΛΟΙΜΩΞΗΣ	65
ΕΙΚΟΝΑ 18 ΠΟΣΟΣΤΙΑΙΑ ΑΝΑΛΟΓΙΑ ΤΩΝ ΥΠΟ ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟ ΑΝΤΙΒΙΟΤΙΚΩΝ	66
ΕΙΚΟΝΑ 19 ΠΟΣΟΣΤΙΑΙΑ ΑΝΑΛΟΓΙΑ GRAM (-) ΜΙΚΡΟΟΡΓΑΝΙΣΜΩΝ.....	67
ΕΙΚΟΝΑ 20 ΠΟΣΟΣΤΙΑΙΑ ΑΝΑΛΟΓΙΑ GRAM (-) ΜΙΚΡΟΟΡΓΑΝΙΣΜΩΝ ΜΕ Ή ΧΩΡΙΣ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΥΣ ΑΝΤΟΧΗΣ	68
ΕΙΚΟΝΑ 21 ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΓΙΑ ΧΟΡΗΓΗΣΗ ΥΠΟ ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟ ΑΝΤΙΒΙΟΤΙΚΩΝ	69
ΕΙΚΟΝΑ 22 ΠΟΣΟΣΤΙΑΙΑ ΑΝΑΛΟΓΙΑ ΠΡΟΣΗΛΩΣΗΣ ΣΤΟ ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΟ	70
ΕΙΚΟΝΑ 23 ΠΟΣΟΣΤΙΑΙΑ ΑΝΑΛΟΓΙΑ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΩΝ ΠΟΥ ΕΓΙΝΕ ΑΠΟΚΛΙΜΑΚΩΣΗ ΑΓΩΓΗΣ	73
ΕΙΚΟΝΑ 24 ΠΟΣΟΣΤΙΑΙΑ ΑΝΑΛΟΓΙΑ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΩΝ ΧΩΡΙΣ ΑΠΟΚΛΙΜΑΚΩΣΗ ΑΓΩΓΗΣ ΚΑΙ ΕΠΙΒΛΕΠΩΝ ΛΟΙΜΩΞΙΟΛΟΓΟ.....	74
ΕΙΚΟΝΑ 25 ΠΟΣΟΣΤΙΑΙΑ ΑΝΑΛΟΓΙΑ ΘΝΗΤΟΤΗΤΑΣ	77
ΕΙΚΟΝΑ 26 ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΘΝΗΤΟΤΗΤΑΣ ΜΕ ΝΟΣΗΛΕΙΑ ΣΤΗ ΜΕΘ	78
ΕΙΚΟΝΑ 27 ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΘΝΗΤΟΤΗΤΑΣ ΜΕ ΤΥΠΟ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ	80
ΕΙΚΟΝΑ 28 ΠΟΣΟΣΤΙΑΙΑ ΑΝΑΛΟΓΙΑ ΤΥΠΟΥ ΛΟΙΜΩΞΗΣ ΣΤΟΥΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΠΟΥ ΠΕΘΑΝΑΝ ΕΝΤΟΣ 30 ΗΜΕΡΩΝ	80
ΕΙΚΟΝΑ 29 ΠΟΣΟΣΤΙΑΙΑ ΑΝΑΛΟΓΙΑ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΩΝ ΜΕ <i>C. DIFFICILE</i> ΛΟΙΜΩΞΗ.....	81
ΕΙΚΟΝΑ 30 ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ CDI ΜΕ ΝΟΣΗΛΕΙΑ ΣΤΗ ΜΕΘ	83
ΕΙΚΟΝΑ 31 ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ CDI ΜΕ ΠΡΟΗΓΟΥΜΕΝΗ ΧΡΗΣΗ ΚΑΡΒΑΠΕΝΕΜΩΝ.....	85
ΕΙΚΟΝΑ 32 ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ CDI ΜΕ ΠΡΟΗΓΟΥΜΕΝΗ ΧΡΗΣΗ ΚΕΦΑΛΟΣΠΟΡΙΝΩΝ	86
ΕΙΚΟΝΑ 33 ΠΟΣΟΣΤΙΑΙΑ ΑΝΑΛΟΓΙΑ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΩΝ ΜΕ ΕΜΦΑΝΙΣΗ ΝΕΟΥ ΑΠΟΙΚΙΣΜΟΥ	87
ΕΙΚΟΝΑ 34 ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΝΕΟΥ ΑΠΟΙΚΙΣΜΟΥ ΜΕ ΤΥΠΟ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ	88
ΕΙΚΟΝΑ 35 ΠΟΣΟΣΤΙΑΙΑ ΑΝΑΛΟΓΙΑ ΥΠΟ ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟ ΑΝΤΙΒΙΟΤΙΚΩΝ ΣΤΑ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΑ ΜΕ ΝΕΟ ΑΠΟΙΚΙΣΜΟ	89
ΕΙΚΟΝΑ 36 ΠΟΣΟΣΤΙΑΙΑ ΑΝΑΛΟΓΙΑ ΜΕΡΩΝ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΜΕΤΑ ΤΗΝ ΕΜΦΑΝΙΣΗ ΝΕΟΥ ΑΠΟΙΚΙΣΜΟ.....	89
ΕΙΚΟΝΑ 37 ΠΟΣΟΣΤΙΑΙΑ ΑΝΑΛΟΓΙΑ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΩΝ ΜΕ ΑΛΛΕΡΓΙΕΣ	90
ΕΙΚΟΝΑ 38 ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΝΕΟΥ ΑΠΟΙΚΙΣΜΟΥ ΜΕ ΑΛΛΕΡΓΙΕΣ	93
ΕΙΚΟΝΑ 39 ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΛΟΙΜΩΞΗΣ CDI ΜΕ ΑΛΛΕΡΓΙΕΣ	94
ΕΙΚΟΝΑ 40 ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΝΟΣΗΛΕΙΑΣ ΣΤΗ ΜΕΘ ΜΕ ΑΛΛΕΡΓΙΕΣ	95
ΕΙΚΟΝΑ 41 ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΘΝΗΤΟΤΗΤΑΣ ΜΕ ΑΛΛΕΡΓΙΕΣ	97

ΕΙΚΟΝΑ 42 ΠΑΡΕΜΒΑΣΕΙΣ ΜΕ ΤΗ ΣΤΡΑΤΗΓΙΚΗ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗΣ ΜΕΤΑ ΤΗ ΣΥΝΤΑΓΟΓΡΑΦΗΣΗ ΚΑΙ ΑΝΑΤΡΟΦΟΔΟΤΗΣΗΣ.....	98
ΕΙΚΟΝΑ 43 ΠΟΣΟΣΤΙΑΙΑ ΑΝΑΛΟΓΙΑ ΑΝΤΙΒΙΟΤΙΚΩΝ ΠΟΥ ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΟΥΝΤΑΙ ΓΙΑ ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟ ΤΟΥ ΦΑΙΝΟΜΕΝΟΥ “SQUEEZING THE BALLOON”	99
ΕΙΚΟΝΑ 44 ΠΟΣΟΣΤΙΑΙΑ ΑΝΑΛΟΓΙΑ ΑΝΤΙΒΙΟΤΙΚΩΝ ΠΟΥ ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΟΥΝΤΑΙ ΓΙΑ ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟ ΤΟΥ ΦΑΙΝΟΜΕΝΟΥ “SQUEEZING THE BALLOON”	100
ΕΙΚΟΝΑ 45 ΑΙΤΙΟΛΟΓΗΜΕΝΗ ΣΥΝΤΑΓΗ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ ΥΠΟ ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟ ΑΝΤΙΒΙΟΤΙΚΩΝ	132

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΩΝ

Abbreviations	Definition
AmpC	Ampicillinase C
AHA	American Hospital Association
AME	Aminoglycoside Modifying Enzyme
AMK	Amikacin
ASP	Antimicrobial Stewardship Program
CAT	Chloramphenicol Acetyltransferase
CAZ	Ceftazidime / Avibactam
CDC	Centers for Disease Control and Prevention of the United States
CDI	Clostridium difficile Infection
CIDRAP	Center for Infectious Disease Research and Policy
CIP	Ciprofloxacin
CRE	Carbapenem Resistant Enterobacteriaceae
CTX	Cefotaximase
DDD	Defined Daily Dose
DNA	Deoxyribonucleic Acid
DOT	Days Of Therapy
EARS - NET	European Antimicrobial Resistance Surveillance Network
ECDC	European Centre for Disease Prevention and Control
EDTA	Ethylenediaminetetracetic Acid
ESAC	European Surveillance of Antimicrobial Consumption
ESBL	Extended Spectrum Beta-Lactamase
ESCMID	European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases
ESKAPE	<i>Enterococcus faecium, Staphylococcus aureus, Klebsiella pneumoniae, Acinetobacter baumannii, Pseudomonas aeruginosa, Enterobacter spp.</i>
FEP	Cefepime
FOX	Cefoxitine
GEN	Gentamicin
HAI	Healthcare-Associated Infections
ICU	Intensive Care Unit
IDSA	Infectious Diseases Society of America
IMP	Imipenemase
IPM	Imepenem

IV	Intravenous
KPC	<i>Klebsiella pneumoniae</i> Carbapenemase
MDR	Multi-Drug Resistant
MET	Methicillin
MIC	Minimum Inhibitory Concentration
MRSA	Methicillin Resistant <i>Staphylococcus aureus</i>
MSSA	Methicillin Sensitive <i>Staphylococcus aureus</i>
NAL	Nalidic Acid
NDM	New Delhi Metallo- β -Lactamase
OXA	Oxacillinase
PBP	Penicillin Binding Proteins
PDR	Pan Drug Resistant
PHAC	Public Health Agency of Canada
PK/PD	Pharmacokinetic / Pharmacodynamic
Qnr	Quinolone Resistance
SAM	Ampicillin / Sulbactam
SHEA	Society for Healthcare Epidemiology of America
SHV	Sulfhydryl Variable
SPT	Streptomycin
TEM	Temoniera
TOB	Tobramycin
TZP	Piperacillin / Tazobactam
VAN	Vancomycin
VIM	Verona Integron-Mediated Metallo- β -Lactamase
VRE	Vancomycin Resistant <i>Enterococcus</i>
WHO	World Health Organisation
XDR	Extremely Drug Resistant
ΕΕ	Ευρωπαϊκή Ένωση
ΕΝΛ	Επιτροπή Νοσοκομειακών Λοιμώξεων
ΕΟΔΥ	Εθνικός Οργανισμός Δημόσιας Υγείας
ΗΠΑ	Ηνωμένες Πολιτείες Αμερικής
ΚΦΚ	Κεντρικός Φλεβικός Καθετήρας
ΜΕΘ	Μονάδα Εντατικής Θεραπείας
ΜΑΦ	Μονάδα Αυξημένης Φροντίδας

ΠΟΥ	Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας
ΦΥΚ	Φάρμακα Υψηλού Κόστους
ΧΑΠ	Χρόνια Αποφρακτική Πνευμονοπάθεια

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1. Χρήση αντιμικροβιακών και μικροβιακή αντοχή

1.1. Ιστορική αναδρομή

Τα αντιβιοτικά έχουν εξελίξει την πρακτική της ιατρικής, καθιστώντας άλλοτε θανατηφόρες λοιμώξεις εύκολα ιάσιμες. Οι πρώτες αντιμικροβιακές ενώσεις που παρασκευάστηκαν μαζικά και χρησιμοποιήθηκαν σε μεγάλη κλίμακα στην κλινική πράξη ήταν οι σουλφοναμίδες (sulfa drugs). Βέβαια, η ανακάλυψη της πενικιλίνης το 1928 από τον Alexander Fleming,¹ αναγνωρίζεται από πολλούς ως το πρώτο πραγματικό αντιβιοτικό, ένας όρος που επινοήθηκε από τον Selman Waksman, που όρισε ως αντιβιοτικά τις ενώσεις που παράγονται ή προέρχονται από μικροοργανισμούς και σε αραιή συγκέντρωση αναστέλλουν αποτελεσματικά την ανάπτυξη ή σκοτώνουν άλλους μικροοργανισμούς.²

Με την εισαγωγή της πενικιλίνης στην αντιμικροβιακή φαρέτρα, οι καταστροφικές και ανίατες μέχρι τότε ασθένειες, όπως οι στρεπτοκοκκικές και οι χλαμυδιακές λοιμώξεις, έγιναν ιάσιμες. Η ανακάλυψη των αντιβιοτικών πυροδότησε μια νέα εποχή στη θεραπεία των μολυσματικών ασθενειών και άνοιξε το δρόμο για τη σύγχρονη ιατρική, μέσα από τη χρυσή εποχή της ανακάλυψης των αντιβιοτικών φαρμάκων από το 1940 – 1960. Κατά τη διάρκεια αυτών των δεκαετιών, υπήρξε μια τεράστια επέκταση στο οπλοστάσιο ενάντια στις βακτηριακές λοιμώξεις μέσω της συνεχιζόμενης ανακάλυψης νέων ενώσεων. Στη χρυσή εποχή της ανακάλυψης των αντιβιοτικών, η φαρμακευτική βιομηχανία ανέπτυξε διάφορα αντιμικροβιακά φάρμακα με νέους μηχανισμούς για τη αντιμετώπιση του αναδυόμενου προβλήματος της βακτηριακής αντοχής.

Σήμερα, ωστόσο, η υγειονομική περίθαλψη δοκιμάζεται τόσο από τους ταχείς ρυθμούς εξέλιξης της μικροβιακής αντοχής, όσο και από το μικρό αριθμό των νέων αντιμικροβιακών ουσιών κατά των πολυανθεκτικών βακτηρίων.^{3,4} Η ανακάλυψη νέων αντιμικροβιακών δε σταμάτησε στο πέρασμα του χρόνου, απλά έγινε ιδιαίτερα δυσχερής και αργή σε σχέση με την εξέλιξη της αντοχής των μικροβίων. Η έρευνα στην ανακάλυψη νέων αντιμικροβιακών προχωράει συνεχώς με ανακαλύψεις νέων ουσιών κυρίως, όμως, στις ήδη υφιστάμενες τάξεις των αντιμικροβιακών. Το πρόβλημα που ανακύπτει είναι ότι η ανακάλυψη των νέων ουσιών στις υπάρχουσες κατηγορίες ελλοχεύει τον κίνδυνο της μειωμένης δραστηριότητας, λόγω της ήδη αναπτυγμένης αντοχής στους προκατόχους αυτών των ουσιών ή λόγω διασταυρούμενης αντοχής μεταξύ των τάξεων των αντιμικροβιακών.⁵ Η μεγαλύτερη πρόκληση για την έρευνα στα αντιμικροβιακά είναι να ανακαλυφθούν νέες τάξεις αντιμικροβιακών και κυρίως τάξεις με στενό φάσμα δραστηριότητας.⁶

Από τη χρυσή εποχή των αντιβιοτικών και έπειτα, στην Ευρωπαϊκή Ένωση (ΕΕ) κυκλοφόρησαν στην αγορά μόνο τρία συστηματικά χορηγούμενα αντιβιοτικά (κινουπριστίνη – δαλφοπριστίνη, λινεζολίδη και δαπτομυκίνη), συμπεριλαμβανομένων δύο από νέες κατηγορίες (οξαζολιδινόνες και λιποπεπτίδια) για την αντιμετώπιση λοιμώξεων που προκαλούνται από πολυανθεκτικά Gram θετικά βακτήρια. Τα άλλα συστηματικά αντιμικροβιακά φάρμακα που έχουν φτάσει στην αγορά της ΕΕ κατά τη διάρκεια αυτής της περιόδου ανήκουν σε υπάρχουσες κατηγορίες αντιμικροβιακών ουσιών και δεν έχουν ανώτερη δραστικότητα έναντι της πλειονότητας των οργανισμών που είναι ήδη ανθεκτικοί σε άλλους παράγοντες της ίδιας κατηγορίας. ⁴ Ωστόσο, υπάρχουν κάποιες νέες θεραπείες, όπως η κεφταζιδίμη / αβιμπακτάμη, η κεφτολοζάνη / ταζομπακτάμη και η μεροπενέμη / βαρμωμπακτάμη, έναντι μιας σειράς ανθεκτικών Gram – αρνητικών βακτηρίων. ⁷ Με αυτό τον περιορισμό επιλογών, το πεδίο έχει ωθηθεί στην επανεισαγωγή παλιών, συχνά ανεπαρκώς τεκμηριωμένων αντιμικροβιακών, όπως η κολιστίνη.

Σε αυτό το σημείο, είναι σημαντικό να διευκρινισθεί ότι τα χημειοθεραπευτικά φάρμακα που δρουν έναντι μικροβίων και έχουν παραχθεί από ζώντες οργανισμούς καλούνται αντιβιοτικά, ενώ αυτά που έχουν παραχθεί τεχνητός στο εργαστήριο καλούνται αντιμικροβιακά. Σήμερα, οι λέξεις αντιβιοτικά ή αντιμικροβιακά συχνά χρησιμοποιούνται όμοια για ενώσεις που χρησιμοποιούνται στη θεραπεία βακτηριακών, πρωτοζωικών ή άλλων λοιμώξεων από παθογόνους μικροοργανισμούς. Εφεξής, για λόγους αποφυγής σύγχυσης, οι όροι «αντιμικροβιακά» και «αντιβιοτικά» θα χρησιμοποιούνται όμοια για την περιγραφή όλων των χημειοθεραπευτικών φαρμάκων που δρουν έναντι μικροοργανισμών.

1.2. Εμφάνιση της μικροβιακής αντοχής

Η ιστορία έχει δείξει ότι μετά την εισαγωγή νέων φαρμακευτικών ενώσεων στη θεραπευτική, ακολουθεί η ανάπτυξη και η διάδοση της αντοχής. Ο επιπολασμός της μικροβιακής αντοχής αυξάνεται παγκοσμίως. Ως μικροβιακή αντοχή ορίζεται η ανάπτυξη στους μικροοργανισμούς μηχανισμών τέτοιων, που έχουν ως αποτέλεσμα είτε να μειώνεται η θεραπευτική δράση των αντιμικροβιακών φαρμάκων είτε να δημιουργείται πλήρης αντίσταση – αντοχή σε αυτά.

Σήμερα αντιμετωπίζουμε τις τρομερές συνέπειες των ανθεκτικών παθογόνων μικροοργανισμών, που είναι σε θέση να επιβιώσουν από όλα τα γνωστά αντιβιοτικά. Αυτό μπορεί εν μέρει να αποδοθεί σε δεκαετίες ανεξέλεγκτης κατανάλωσης αντιβιοτικών σε όλα τα οικοσυστήματα, συμπεριλαμβανομένων των ανθρώπων, των ζώων, της υδατοκαλλιέργειας και της γεωργίας,^{8,9} αλλά και στο γεγονός ότι η εξέλιξη και η επιλογή αποτελούν αναπόσπαστο μέρος της διαδικασίας αυτής.¹⁰ Η αντοχή εξελίσσεται ως ένα πλεονέκτημα φυσικής επιλογής, όπου ένας μικροοργανισμός ικανός να ξεπεράσει τις δράσεις των αντιβιοτικών θα ανθίσει, ενώ οι υπόλοιποι υποκύπτουν σε αυτές.¹¹ Στην περίπτωση των αντιβιοτικών, οι ενώσεις αυτές θα οδηγήσουν εγγενώς στην επιλογή ανθεκτικών μικροοργανισμών εάν το γενετικό υπόβαθρο είναι παρόν στον πληθυσμό. Όταν ένα ανθεκτικό παθογόνο έχει εδραιωθεί, μπορεί να εξαπλωθεί σε ολόκληρο τον πληθυσμό και αν αυτό το προφίλ αντίστασης δεν παρουσιάζει επιβλαβείς ανεπιθύμητες ενέργειες, τότε με τον καιρό αυτοί οι γονοτύποι θα γίνονται συνεχώς πιο διαδεδομένοι.¹¹

Ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας (ΠΟΥ) έχει αναγνωρίσει τη μικροβιακή αντοχή ως αυξανόμενη παγκόσμια απειλή για την υγεία και καλεί τη διεθνή κοινότητα να λάβει μέτρα για τη μείωση της εμφάνισης και της εξάπλωσής της.¹² Το Κέντρο Ελέγχου και Πρόληψης Νοσημάτων των Ηνωμένων Πολιτειών (Centers for Disease Control and Prevention of the United States - CDC) έχει κατηγοριοποιήσει τα βακτήρια στις εξής κατηγορίες: επείγοντα (urgent), σοβαρά (serious), ανησυχιακά (concerning) και υπό παρακολούθηση (watch list) (Πίνακας 1).¹⁰ Τα βακτήρια στην κατηγορία «επείγοντα» είναι άμεσες απειλές για τη δημόσια υγεία που απαιτούν επείγουσα και επιθετική δράση. Τα βακτήρια που ορίζονται ως «σοβαρή» απειλή απαιτούν άμεση και συνεχή δράση για να διασφαλιστεί ότι το πρόβλημα δε θα αυξηθεί. Τέλος, απαιτούνται προσεκτικά μέτρα παρακολούθησης και πρόληψης για τα βακτήρια στις κατηγορίες «ανησυχιακά» και «υπό παρακολούθηση».

Πίνακας 1 Κατηγοριοποίηση βακτηρίων βάσει κινδύνου από το CDC

Type of threat	Pathogen
Urgent threats	Carbapenem-resistant <i>Acinetobacter</i> <i>Candida auris</i> <i>Clostridioides difficile</i> Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae Drug-resistant <i>Neisseria gonorrhoeae</i>
Serious threats	Drug-resistant <i>Campylobacter</i> Drug-resistant <i>Candida</i> ESBL-producing Enterobacteriaceae Vancomycin-resistant <i>Enterococci</i> Multidrug-resistant <i>Pseudomonas aeruginosa</i> Drug-resistant nontyphoidal <i>Salmonella</i> Drug-resistant <i>Salmonella</i> serotype Typhi Drug-resistant <i>Shigella</i> Methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i> Drug-resistant <i>Streptococcus pneumoniae</i> Drug-resistant Tuberculosis
Concerning threats	Erythromycin-resistant group A <i>Streptococcus</i> Clindamycin-resistant group B <i>Streptococcus</i>
Watch list	Azole-resistant <i>Aspergillus fumigatus</i> Drug-resistant <i>Mycoplasma genitalium</i> Drug-resistant <i>Bordetella pertussis</i>

Το CDC ορίζει τέσσερις βασικές δράσεις που θα βοηθήσουν στην καταπολέμηση των θανατηφόρων λοιμώξεων: ¹⁰

1. Πρόληψη λοιμώξεων και πρόληψη της εξάπλωσης της αντοχής (ανοσοποίηση, ασφαλής παρασκευή τροφίμων, πλύσιμο χεριών και χρήση αντιμικροβιακών σύμφωνα με τις οδηγίες και μόνο όταν είναι απαραίτητο)
2. Παρακολούθηση και χαρτογράφηση των ανθεκτικών βακτηρίων
3. Βελτίωση της χρήσης των σημερινών αντιμικροβιακών
4. Προώθηση ανάπτυξης νέων αντιμικροβιακών και ανάπτυξη νέων διαγνωστικών εξετάσεων για τον εντοπισμό των ανθεκτικών βακτηρίων

Σε ευρωπαϊκό επίπεδο, το Ευρωπαϊκό Κοινοβούλιο έχει εγκρίνει ένα μη νομοθετικό ψήφισμα σχετικά με τη μικροβιακή αντοχή, στο οποίο τονίζει ότι η αντοχή στα αντιμικροβιακά αποτελεί ένα τεράστιο ζήτημα.¹³ Τα συστήματα επιτήρησης της ΕΕ έχουν αναπτυχθεί για την παρακολούθηση της αντοχής στα αντιμικροβιακά (European Antimicrobial Resistance Surveillance Network – EARS Network) και της κατανάλωσης των αντιμικροβιακών ουσιών (European Surveillance of Antimicrobial Consumption – ESAC). Τα συστήματα αυτά παρέχουν βασικές πληροφορίες και δεδομένα για την υποστήριξη της πρόληψης και του ελέγχου της μικροβιακής αντοχής. Αν και τα επίπεδα ανθεκτικότητας σε Gram – θετικά παθογόνα (*Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecium* και *Enterococcus faecalis*) τείνουν να σταθεροποιηθούν ή και να μειωθούν σε πολλές χώρες, υπάρχει μια γενική αύξηση σε όλη την Ευρώπη της μικροβιακής αντοχής στα Gram – αρνητικά παθογόνα (*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* και *Pseudomonas aeruginosa*).¹⁴

1.3. Μηχανισμοί ανάπτυξης αντοχής

Προκειμένου να γίνει κατανοητό το πρόβλημα της μικροβιακής αντοχής, είναι χρήσιμο να συζητηθούν ορισμένες σχετικές έννοιες. Πρώτον, η μικροβιακή αντοχή είναι αρχαία και είναι το αναμενόμενο αποτέλεσμα της αλληλεπίδρασης πολλών οργανισμών με το περιβάλλον τους. Οι περισσότερες αντιμικροβιακές ενώσεις είναι μόρια που παράγονται με φυσικό τρόπο και ως εκ τούτου, τα συνυπάρχοντα βακτήρια έχουν αναπτύξει μηχανισμούς για να ξεπεράσουν τη δράση τους προκειμένου να επιβιώσουν. Έτσι, αυτοί οι οργανισμοί συχνά θεωρούνται ότι είναι "φυσικά" (intrinsic) ανθεκτικοί σε ένα ή περισσότερα αντιμικροβιακά. Ωστόσο, όταν συζητάμε για το πρόβλημα της αντοχής στα αντιβιοτικά, τα βακτήρια που φιλοξενούν παράγοντες φυσικής αντοχής δεν είναι το επίκεντρο του προβλήματος. Αντίθετα, στο κλινικό περιβάλλον, συνήθως αναφερόμαστε στην "επίκτητη" αντοχή σε ένα βακτηριακό πληθυσμό που ήταν αρχικά ευαίσθητος στην αντιμικροβιακή ένωση. Όπως θα εξεταστεί παρακάτω, η ανάπτυξη της επίκτητης αντοχής μπορεί να είναι το αποτέλεσμα χρωμοσωματικών μεταλλάξεων ή της απόκτησης εξωτερικών γενετικών προσδιοριστών αντοχής, που πιθανώς προέρχονται από φυσικά ανθεκτικούς οργανισμούς που υπάρχουν στο περιβάλλον.

Δεύτερον, είναι σημαντικό να αναγνωρίσουμε ότι η έννοια της μικροβιακής αντοχής / ευαισθησίας στην κλινική πράξη είναι ένα σχετικό φαινόμενο με πολλά επίπεδα πολυπλοκότητας. Η δημιουργία κλινικών σημείων ευαισθησίας (ευαισθησία, ενδιάμεση ευαισθησία και αντοχή) εξαρτάται κυρίως από την *in vitro* δραστηριότητα ενός αντιβιοτικού έναντι ενός μεγάλου βακτηριακού δείγματος, σε συνδυασμό με ορισμένες φαρμακολογικές παραμέτρους (π.χ. συγκέντρωση του αντιμικροβιακού στο αίμα και στο σημείο της λοίμωξης, μεταξύ άλλων). Έτσι, κατά τη θεραπεία λοιμώξεων από βακτήρια ανθεκτικά στα αντιβιοτικά, η ερμηνεία των προτύπων ευαισθησίας μπορεί να ποικίλει ανάλογα με το κλινικό σενάριο και τη διαθεσιμότητα θεραπευτικών επιλογών. Για παράδειγμα, η συγκέντρωση της γενταμικίνης που επιτυγχάνεται στα ούρα μπορεί να είναι επαρκώς υψηλή για να θεραπεύσει μια λοίμωξη του κατώτερου ουροποιητικού συστήματος που προκαλείται από έναν οργανισμό που αναφέρεται ως ανθεκτικός στη γενταμικίνη.¹⁵ Παρακάτω, θα περιγραφούν εν συντομία η γενετική βάση και οι βιοχημικοί μηχανισμοί της μικροβιακής αντοχής που απαντώνται συχνά στην κλινική πράξη.

1.3.1. Γενετική βάση της μικροβιακής αντοχής

Τα βακτήρια έχουν μια αξιοσημείωτη γενετική πλαστικότητα που τους επιτρέπει να ανταποκρίνονται σε μια ευρεία σειρά περιβαλλοντικών απειλών, συμπεριλαμβανομένης της παρουσίας αντιβιοτικών που μπορεί να θέσουν σε κίνδυνο την ύπαρξή τους. Οι αλλαγές στη γενετική σύνθεση μπορούν να αλλάξουν τη σύνθεση αμινοξέων των πρωτεϊνικών στόχων των αντιβιοτικών, έτσι ώστε να διακυβεύεται η αλληλεπίδραση του αντιβιοτικού με το στόχο του.¹¹ Από εξελικτική προοπτική, τα βακτήρια χρησιμοποιούν δύο κύριες γενετικές στρατηγικές για να προσαρμοστούν στην «επίθεση» των αντιβιοτικών: i) γονιδιακές μεταλλαγές (μεταλλάξεις) που συχνά συνδέονται με το μηχανισμό δράσης του αντιβιοτικού και ii) απόκτηση εξωχρωμοσωματικού DNA, ως αποτέλεσμα ανταλλαγής γενετικού υλικού, μέσω οριζόντιας μεταφοράς γονιδίων.¹⁶

Η μεταλλαγή του DNA αφορά το χρωμοσωματικό DNA. Τροποποιείται το γενετικό υλικό, ώστε ο μικροοργανισμός να καθίσταται ανθεκτικός στη δράση των αντιβιοτικών. Ένα υποσύνολο βακτηριακών κυττάρων προερχόμενων από ευαίσθητο πληθυσμό αναπτύσσει μεταλλαγές σε γονίδια που επηρεάζουν τη δραστηριότητα του φαρμάκου, με αποτέλεσμα τη διατήρηση της κυτταρικής επιβίωσης παρουσία του αντιμικροβιακού. Η επίδραση των αντιβιοτικών ευνοεί την ανάπτυξη των ανθεκτικών αυτών στελεχών με το βιολογικό φαινόμενο της πίεσης επιλογής. Οι χρωμοσωματικές μεταλλαγές δύναται να προκαλούν αντοχή σε ένα μόνο αντιβιοτικό, σε μια ομάδα χημικά συγγενών αντιβιοτικών ή σε αντιβιοτικά που ανήκουν σε διαφορετικές από χημικής άποψης ομάδες, αν και πρόκειται συνήθως για αντοχή χαμηλού επιπέδου. Για να αναπτυχθεί σημαντική αντοχή του τύπου αυτού χρειάζονται επανειλημμένες μεταλλαγές, αλλά είναι δυνατόν, όπως συμβαίνει με τη στρεπτομικίνη, και μια μεταλλαγή μόνο να επιφέρει αντοχή υψηλού επιπέδου.

Η απόκτηση ξένου DNA μέσω οριζόντιας μεταφοράς γονιδίων είναι ένας από τους σημαντικότερους μεσολαβητές της βακτηριακής εξέλιξης και είναι συχνά υπεύθυνος για την ανάπτυξη μικροβιακής αντοχής. Η απόκτηση νέου γενετικού υλικού πραγματοποιείται με: σύζευξη (μεταφορά DNA ή πλασμιδίων μεταξύ βακτηρίων), μεταμόρφωση (πρόσληψη ελεύθερου DNA από το περιβάλλον) ή μεταγωγή (μέσω φάγων).¹⁷ Στις διεργασίες αυτές, το αποκτημένο γενετικό υλικό μπορεί να ενσωματωθεί στο χρωμόσωμα ή στα πλασμίδια μέσω ιντεγκρονίων ή τρανσποζονίων.¹⁸ Τα αποκτηθέντα γονίδια μπορούν στη συνέχεια να περάσουν σε θυγατρικά κύτταρα με κάθετη μεταφορά γονιδίων ή να μεταβιβαστούν σε άλλους μικροοργανισμούς που είναι αρχικά ευαίσθητοι μέσω οριζόντιας μεταφοράς γονιδίων, με αποτέλεσμα οι τελευταίοι να καθίστανται ανθεκτικοί.¹⁷

1.3.2. Βιοχημικοί μηχανισμοί αντοχής

Η γενετική βάση της ανθεκτικότητας πρέπει να μεταφράζεται σε επιβίωση των βακτηρίων αντισταθμίζοντας την επίδραση του αντιβιοτικού. Η αντοχή σε μία κατηγορία αντιβιοτικών μπορεί συνήθως να επιτευχθεί μέσω πολλαπλών βιοχημικών οδών και ένα βακτηριακό κύτταρο μπορεί να είναι σε θέση να χρησιμοποιεί ένα πλαίσιο μηχανισμών αντοχής για να επιβιώσει από το αποτέλεσμα ενός αντιβιοτικού. Για παράδειγμα, η αντοχή στις φθοριοκινολόνες μπορεί να συμβεί μέσω τριών διαφορετικών βιοχημικών οδών, οι οποίες μπορούν να συνυπάρχουν στα ίδια βακτήρια ταυτόχρονα, προσδίδοντας αθροιστική δράση και συχνά αυξάνοντας τα επίπεδα αντοχής: i) μεταλλάξεις σε γονίδια που κωδικοποιούν τη θέση στόχο των φθοριοκινολονών (DNA γυράση και τοποϊσομεράση IV), ii) υπερέκφραση αντλιών εκροής που εξωθούν το φάρμακο από το κύτταρο και iii) προστασία της θέσης στόχου των φθοριοκινολονών από την πρωτεΐνη Qnr (Quinolone Resistance). Από την άλλη πλευρά, τα βακτήρια φαίνεται ότι έχουν εξελιχθεί βάσει προτίμησης ως προς ορισμένους μηχανισμούς αντοχής έναντι άλλων. Για παράδειγμα, ο κυρίαρχος μηχανισμός αντοχής στις β – λακτάμες σε Gram – αρνητικά βακτήρια είναι η παραγωγή β – λακταμασών, ενώ η αντοχή στις β – λακτάμες σε Gram – θετικά βακτήρια επιτυγχάνεται κυρίως με τροποποιήσεις της θέσης στόχου, τις πενικιλλινοδεσμευτικές πρωτεΐνες (PBPs – Penicillin Binding Proteins).

Η κατηγοριοποίηση των μηχανισμών αντοχής στα αντιβιοτικά γίνεται βάσει της βιοχημικής οδού που εμπλέκεται στην αντοχή. Οι μεταβολές στο γενετικό υλικό ή η απόκτηση νέου γενετικού υλικού έχει ως αποτέλεσμα: i) τροποποίηση του αντιβιοτικού, ii) τροποποίηση του στόχου δράσης του αντιβιοτικού ή / και iii) περιορισμό της πρόσβασης του αντιβιοτικού στο στόχο.

1.3.2.1. Τροποποίηση του αντιβιοτικού

Μία από τις πιο επιτυχημένες στρατηγικές των βακτηρίων για την αντιμετώπιση της παρουσίας των αντιβιοτικών είναι η παραγωγή ενζύμων που τροποποιούν ή αδρανοποιούν το αντιβιοτικό, καθιστώντάς το αδύνατο να αλληλεπιδράσει με το στόχο του.

Η παραγωγή ενζύμων ικανών να εισάγουν χημικές μεταβολές στο αντιμικροβιακό μόριο είναι ένας κοινός μηχανισμός επίκτητης αντοχής τόσο στα Gram – αρνητικά όσο και στα Gram – θετικά βακτήρια. Έχουν περιγραφεί πολλοί τύποι τροποποιητικών ενζύμων και οι πιο συχνές βιοχημικές αντιδράσεις που καταλύουν περιλαμβάνουν i) ακετυλίωση, ii) φωσφορυλίωση και iii) αδενυλίωση. Ανεξάρτητα από τη βιοχημική αντίδραση, το προκύπτον αποτέλεσμα συχνά σχετίζεται με στερεοχημική παρεμπόδιση που μειώνει τη

συγγένεια του φαρμάκου για το στόχο του, η οποία αντανακλάται ως υψηλότερες βακτηριακές MIC (Minimum Inhibitory Concentration). Χαρακτηριστικά παραδείγματα είναι τα αμινογλυκοσιδο – τροποποιητικά ένζυμα (Aminoglycoside Modifying Enzymes – AMEs), που ευθύνονται για το βασικό μηχανισμό αντοχής των αμινογλυκοσιδών και οι ακετυλοτρανσφεράσες της χλωραμφενικόλης (Chloramphenicol Acetyltransferase – CATs) που είναι υπεύθυνες για την τροποποίηση της χλωραμφενικόλης. ¹⁹

Το πλέον όμως κλασικό παράδειγμα ενζυμικής τροποποίησης αντιβιοτικών είναι ο κύριος μηχανισμός αντοχής των β – λακταμικών αντιβιοτικών, μέσω των β – λακταμασών. Τα περισσότερα κλινικά σημαντικά παθογόνα θεωρείται ότι παράγουν β – λακταμάσες, για αυτό και θα γίνει μια πιο εκτενής αναφορά στο συγκεκριμένο μηχανισμό αντοχής. Μέχρι σήμερα έχουν περιγραφεί περισσότερες από 1.000 διαφορετικές β – λακταμάσες και πιθανότατα θα συνεχίσουν να αναφέρονται, ως μέρος της βακτηριακής εξέλιξης. Το κύριο σύστημα ταξινόμησής τους είναι η ταξινόμηση κατά Ambler, που διαχωρίζει τις β – λακταμάσες σε 4 ομάδες (A, B, C και D), ^{20, 21} όπως φαίνεται στον Πίνακα 2.

Πίνακας 2 Σχηματική παρουσίαση των β – λακταμασών κατά Ambler

Classification	Type	Examples	Inhibitory profile
Class A	Serine β - lactamase	Penicillinase: TEM-1, SHV-1 ESBLs: CTX-1, TEM-3 Carbapenemase: KPC	Clavulanic acid
Class B	Metallo β - lactamase	Carbapenemase: IMP, VIM, NDM	EDTA
Class C	Serine β - lactamase	ESBL: AmpC	
Class D	Serine β - lactamase	Carbapenemase: OXA-23, OXA-48 ESBL: OXA-11	Clavulanic acid
TEM: Temoniera, SHV: Sulfhydryl Variable, ESBL: Expended Spectrum β-Lactamase, KPC: Klebsiella pneumonia Carbapenemase, IMP: Imipenemase, VIM: Verona Integron-Mediated Metallo-β-Lactamase, NDM: New Delhi Metallo-β-Lactamase, AmpC: Ampicillinase C, OXA: Oxacillinase, EDTA: Ethylenediaminetetracetic Acid			

Η αποκρυπτογράφηση του ρόλου των διαφόρων τύπων ενζύμων και των χαρακτηριστικών τους είναι πολύπλοκη. Οι ευρέως φάσματος β – λακταμάσες, γνωστές ως ESBL (Extended Spectrum Beta – Lactamase), έχουν την ικανότητα να υδρολύουν τις πενικιλίνες, τις κεφαλοσπορίνες 3ης γενιάς (χαρακτηριστικό γνώρισμα) και τις μονομπακτάμες, αλλά έχουν μέτρια ή και καθόλου δραστηριότητα ενάντια στις κεφαμυκίνες και τις καρβαπενέμες. Τα ένζυμα αυτά απαντώνται σε *E. coli*, *K. pneumoniae* και άλλα Enterobacteriaceae. Τα περισσότερα από τα ESBL ανήκουν στην κατηγορία A κατά Ambler και αναστέλλονται από το κλαβουλανικό οξύ ή την ταζομπακτάμη. Η ιδιότητα αυτή, τα διακρίνει από τα ένζυμα

AmpC (Ampicillinase C), που είναι κεφαλοσπορινάσες της κατηγορίας C που επίσης υδρολύουν τις κεφαλοσπορίνες 3ης γενιάς, αλλά δεν υδρολύουν αξιόπιστα την αζτρεονάμη και δεν αναστέλλονται από το κλαβουλανικό οξύ ή την ταζομπακτάμη. Σε ορισμένα βακτηριακά στελέχη, η παραγωγή β – λακταμασών πραγματοποιείται σε χαμηλό βαθμό και δεν είναι επαγωγίμη με την παρουσία β – λακταμών, ενώ σε άλλα είδη, λαμβάνει χώρα σε χαμηλά επίπεδα και ταυτόχρονα είναι επαγωγίμη όταν εκτίθεται σε ορισμένες β – λακτάμες, όπως οι κεφαλοσπορίνες, που συνήθως οδηγούν σε ανοχή σε αυτούς τους παράγοντες. Η παραγωγή τέτοιων επαγωγίμων AmpC β – λακταμασών αποτελεί χαρακτηριστικό γνώρισμα των *Enterobacter cloacae*, *Enterobacter aerogenes*, *Providencia spp.*, *Morganella morganii* και *Pseudomonas aeruginosa*, μεταξύ άλλων.²² Μια ακόμη υποκατηγορία των ESBL είναι τα OXA (Oxacillinase) ένζυμα που ανήκουν στην κατηγορία D και έχουν την ικανότητα να καταστρέψουν κεφαλοσπορίνες 3ης γενιάς. Χαρακτηριστικός υπότυπος είναι το OXA-11, που συναντάται στην *P. aeruginosa*.

Άλλη κλινικά σημαντική ομάδα ενζύμων είναι οι καρβαπενεμάσες, μια ομάδα β – λακταμασών με την ικανότητα να υδρολύει καρβαπενέμες, οι οποίες θεωρούνται οι πιο ισχυρές β – λακτάμες που συναντώνται στην κλινική πράξη. Αυτά τα ένζυμα μπορούν να διακριθούν σε καρβαπενεμάσες σερίνης (Ambler κλάση A και D) και μεταλλο – καρβαπενεμάσες (Ambler κλάση B). Όσον αφορά τις καρβαπενεμάσες τάξης A, αναστέλλονται από το κλαβουλανικό οξύ και την ταζομπακτάμη και υδρολύουν την αζτρεονάμη αλλά όχι τις κεφαμυκίνες. Αν και αυτά τα ένζυμα απαντώνται κυρίως σε *Klebsiella spp.*, έχουν αναφερθεί μεταξύ άλλων σε πολλά άλλα Gram – αρνητικά, συμπεριλαμβανομένων των *Enterobacter spp.*, *E. coli*, *Proteus mirabilis* και *Salmonella spp.* καθώς και στην *P. aeruginosa*.²³ Όσον αφορά τις καρβαπενεμάσες της τάξης D, έχουν περιγραφεί πολλοί υπότυποι OXA, όπως το OXA-23 και το OXA-48. Αν και τα ένζυμα κατηγορίας D είναι ιδιαίτερα διαδεδομένα στο *Acinetobacter baumannii*, έχουν αναφερθεί σε πολλούς άλλους κλινικά σχετικούς οργανισμούς, όπως *E. coli*, *Enterobacter spp.*, *K. pneumoniae* και *P. aeruginosa*, μεταξύ άλλων.²⁴ Τέλος, τα ένζυμα τάξης B, επίσης γνωστά ως μεταλλο-β-λακταμάσες, είναι δραστικά έναντι ευρέος φάσματος β – λακταμών, συμπεριλαμβανομένων των καρβαπενεμών.²⁵ Οι πιο κλινικά σημαντικοί υπότυποι ανήκουν σε 3 οικογένειες: IMP (Imipenemase), VIM (Verona Integron-Mediated Metallo-β-Lactamase) και NDM (New Delhi Metallo-β-Lactamase),²⁶ με την παρουσία του NDM-1 συχνά να συνοδεύεται από έναν πολυανθεκτικό φαινότυπο σε αντιβιοτικά.²⁷ Οι μεταλλο-β-λακταμάσες δεν αναστέλλονται από το κλαβουλανικό οξύ ή την ταζομπακτάμη και ενώ υδρολύουν αποτελεσματικά τις κεφαμυκίνες, η αζτρεονάμη είναι συνήθως ένα φτωχό υπόστρωμα.

1.3.2.2. Τροποποίηση του στόχου δράσης του αντιβιοτικού

Οι τροποποιήσεις στο στόχο δράσης του αντιβιοτικού είναι ένας από τους πιο συνηθισμένους μηχανισμούς αντοχής στα αντιβιοτικά σε βακτηριακά παθογόνα και επηρεάζουν σχεδόν όλες τις οικογένειες αντιβιοτικών. Αυτές οι αλλαγές στόχου μπορεί να συνίστανται σε i) σημειακές μεταλλάξεις στα γονίδια που κωδικοποιούν τη θέση στόχο, ii) ενζυματικές αλλοιώσεις της θέσης πρόσδεσης (π.χ. προσθήκη ομάδων μεθυλίου), ή / και iii) αντικατάσταση ή παράκαμψη του αρχικού στόχου. Ανεξάρτητα από τον τύπο της αλλαγής, το τελικό αποτέλεσμα είναι πάντα το ίδιο, δηλαδή μείωση της συγγένειας του αντιβιοτικού για τη θέση στόχο. Παραδείγματα φαρμάκων που επηρεάζονται είναι οι μακρολίδες, οι λικνοσαμίδες και οι στρεπτογραμίνες μέσω μεθυλίωσης του ριβοσώματος, τα β – λακταμικά αντιβιοτικά μέσω τροποποίησης των πενικιλλινοδεσμευτικών πρωτεϊνών, ²⁸ οι φθοριοκινολόνες μέσω μεταλλαγής της DNA γυράσης και της τοποϊσομεράσης IV ²⁹ και η βανκομυκίνη και η τεϊκοπλανίνη μέσω αλλαγής του διπεπτιδίου D-Ala-D-Ala σε D-Ala-D-Ser ή D- Ala-D-Lys προσδίδοντας αντοχή σε *Enterococcus* spp. ³⁰

1.3.2.3. Περιορισμός της πρόσβασης του αντιβιοτικού στο στόχο

Η μείωση της πρόσβασης του αντιβιοτικού στο στόχο δράσης μεσολαβείται από δύο βασικούς μηχανισμούς: τη μειωμένη είσοδο του αντιβιοτικού εντός του κυττάρου για να ασκήσει τη δράση του και την αποβολή του αντιβιοτικού από το κύτταρο μέσω αντλιών ενεργητικής εκρόης.

Ο περιορισμός της πρόσβασης στο ενδοκυττάριο περιβάλλον του βακτηρίου είναι ένας σημαντικός καθοριστικός παράγοντας της αντοχής στα αντιβιοτικά, περιορίζοντας την εισροή ουσιών από το εξωτερικό περιβάλλον. Υδρόφιλα μόρια, όπως β – λακτάμες, τετρακυκλίνες και μερικές φθοριοκινολόνες, επηρεάζονται ιδιαίτερα από μεταβολές στη διαπερατότητα της εξωτερικής μεμβράνης, καθώς συχνά χρησιμοποιούν υδρόφιλους διαύλους διάχυσης, τις πορίνες, για να διασχίσουν αυτό το φράγμα. ³¹ Οι μεταβολές των πορινών συχνά οδηγούν σε αντίσταση χαμηλού επιπέδου. ³² Κλασικά παραδείγματα ανθεκτικότητας που μεσολαβείται από πορίνες είναι η αντοχή της κεφεπίμης στο *E. cloacae* και η αντοχή της κεφοξιτίνης και της κεφταζιδίμης στην *K. pneumoniae*. Είναι σημαντικό ότι η αντοχή περιορίζοντας την πρόσβαση του αντιβιοτικού μπορεί επίσης να μεσολαβείται μεταβάλλοντας τη διαπερατότητα της μεμβράνης. Η αυξημένη αντοχή του *S. aureus* στη βανκομυκίνη μπορεί να μεσολαβηθεί μέσω πάχυνσης του κυττάρου. ³³

Οι αντλίες εκροής με τη σειρά τους είναι ικανές να εξωθήσουν μια τοξική ένωση από το κύτταρο και μπορεί να είναι εξειδικευμένες για ένα συγκεκριμένο αντιβιοτικό ή ευρέος φάσματος, που συνήθως εντοπίζονται σε πολυανθεκτικά βακτήρια.³⁴ Αυτός ο μηχανισμός αντοχής επηρεάζει ένα ευρύ φάσμα αντιμικροβιακών κατηγοριών, συμπεριλαμβανομένων αναστολέων πρωτεϊνικής σύνθεσης, φθοριοκινολονών, β – λακταμών, καρβαπενεμών και πολυμυξινών.

1.4. Πολυανθεκτικά στα αντιβιοτικά μικρόβια

Η ανάπτυξη αντοχής σε πολλά ανθρώπινα παθογόνα βρίσκεται σε μια πρωτοφανή κλίμακα, καθώς έχει εξελιχθεί σε ανθεκτικότητα σε πολλαπλά φάρμακα. Αυτό έχει οδηγήσει παγκοσμίως σε αυξημένη νοσηρότητα και θνητότητα.³⁵ Ειδικά τα βακτηριακά στελέχη που ανήκουν στην ομάδα των παθογόνων ESKAPE (*Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* και *Enterobacter spp.*) είναι σημαντικά για αυτήν την «πανδημία».³⁶ Αυτά τα παθογόνα που περιλαμβάνουν Gram – αρνητικά και Gram – θετικά βακτήρια φέρουν συχνά γονίδια MDR (Multi Drug Resistant).^{37, 38, 39, 40} Ως ανθεκτικά σε πολλαπλά φάρμακα – MDR – ορίζονται τα βακτηριακά στελέχη με απουσία ευαισθησίας σε ένα ή περισσότερα αντιμικροβιακά σε τρεις ή περισσότερες κατηγορίες αντιμικροβιακών.⁴¹ Πέρα από τα MDR βακτήρια, εδραιώνεται σταδιακά και η παρουσία των XDR (Extremely Drug Resistant), που παραμένουν ευαίσθητα σε μία έως δύο κατηγορίες αντιβιοτικών για το συγκεκριμένο παθογόνο, καθώς και των PDR (Pan – Drug Resistant), που φέρουν αντοχή σε όλα τα διαθέσιμα αντιβιοτικά. Αυτά τα στελέχη αυξάνονται με ανησυχητικό ρυθμό τις τελευταίες δεκαετίες, καθιστώντας δυσκολότερη, μερικές φορές αδύνατη, τη θεραπεία κοινών βακτηριακών λοιμώξεων με συμβατικά αντιβιοτικά.⁴²

1.4.1. MDR Gram – θετικά βακτήρια

Το πιο ευρέως διαδεδομένο ανάμεσα στα πολυανθεκτικά Gram – θετικά MDR βακτήρια είναι το ευκαιριακό παθογόνο *Staphylococcus aureus*, που προκαλεί νοσοκομειακές λοιμώξεις και αποτελεί κύρια αιτία νοσηρότητας και θνητότητας παγκοσμίως. Ο *S. aureus* φυσιολογικά συμβιώνει στο 30% του ανθρώπινου πληθυσμού.⁴³ Ωστόσο, αποτελεί συχνή αιτία τόσο νοσοκομειακών λοιμώξεων όσο και λοιμώξεων της κοινότητας τόσο σε υγιή άτομα όσο και σε ασθενείς με παράγοντες κινδύνου ή υποκείμενες νόσους.^{44, 45, 46} Ο *S. aureus* μπορεί να προκαλέσει ευρύ φάσμα λοιμώξεων, από ήπιες λοιμώξεις του δέρματος και των μαλακών μορίων έως απειλητικές για τη ζωή ασθένειες, συμπεριλαμβανομένων της πνευμονίας, της ενδοκαρδίτιδας, της οστεομυελίτιδας, της σήψης και της βακτηραιμίας.^{47, 48} Πολλές μελέτες ανέφεραν ότι οι ασθενείς με λοίμωξη από ανθεκτικό στη μεθικιλίνη *S. aureus* (MRSA – Methicillin Resistant *Staphylococcus aureus*) έχουν αυξημένο κίνδυνο θνητότητας 30 - και 90 - ημερών (30 - and 90 - day mortality) και 1.19 φορές αύξηση των νοσοκομειακών επιβαρύνσεων σε σύγκριση με εκείνους με ευαίσθητο στη μεθικιλίνη *S. aureus* (MSSA – Methicillin Sensitive *Staphylococcus aureus*).^{49, 50} Ο MRSA θεωρείται κίνδυνος υψηλής προτεραιότητας από τον Οργανισμό Δημόσιας Υγείας του Καναδά (PHAC -

Public Health Agency of Canada), ενώ το CDC τον κατατάσσει στην κατηγορία «σοβαρή απειλή». ⁴⁴

Ένα άλλο Gram – θετικό παθογόνο, ο *Enterococcus faecium*, προκαλεί ιδιαίτερη ανησυχία λόγω της πιθανής αντοχής του σε σχεδόν όλα τα αντιμικροβιακά που χρησιμοποιούνται σήμερα στην ιατρική πρακτική. ⁵¹ Έχει μεγάλη τάση να επιμένει στο νοσοκομειακό περιβάλλον λόγω της ικανότητάς του να προσαρμόζεται στο σκληρό περιβάλλον της γαστρεντερικής οδού του ανθρώπου και να αναπτύσσεται υπό την πίεση των αντιβιοτικών. Ως αποτέλεσμα, αποτελεί συχνή αιτία λοιμώξεων νοσοκομειακής προέλευσης, όπως βακτηριαίμιες και ουρολοιμώξεις, οι οποίες μπορεί να είναι επιζήμιες για τους βαρέως πάσχοντες και ανοσοκατεσταλμένους ασθενείς. Ο ανθεκτικός στη βανκομυκίνη *E. faecium* έχει χαρακτηριστεί ως «σοβαρή απειλή» από το CDC και θεωρείται μεσαίας – υψηλής προτεραιότητας κίνδυνος από τον PHAC. ⁴⁴

Ο *Streptococcus pneumoniae* είναι υπεύθυνος για πολλές λοιμώξεις από την κοινότητα, όπως η πνευμονία, η μηνιγγίτιδα, οι παροξύνσεις της χρόνιας αποφρακτικής πνευμονοπάθειας (ΧΑΠ) και η ιγμορίτιδα. Μελέτες έχουν δείξει ότι ορισμένα στελέχη του *S. pneumoniae* είναι ανθεκτικά σε πενικιλίνη, κλινδαμυκίνη, κοτριμοξαζόλη και ερυθρομυκίνη, καθιστώντας αυτές τις επιλογές θεραπείας μάταιες. ⁵² Το CDC ταξινομεί τον ανθεκτικό στην πενικιλίνη *S. pneumoniae* ως «σοβαρή απειλή», ενώ ο PHAC τον κατατάσσει ως μέση – χαμηλή προτεραιότητα. ⁴⁴

Λόγω της συνεχούς ανάπτυξης και διάδοσης ανθεκτικών στελεχών, είναι σημαντικό να αναπτυχθούν νέες στρατηγικές για την καταπολέμηση των Gram – θετικών παθογόνων. Και ενώ ο περιορισμός της κατανάλωσης αντιβιοτικών έχει αποδειχθεί ότι μειώνει τα ποσοστά βακτηριακών λοιμώξεων, υπάρχει συνεχής ανάγκη ανάπτυξης νέων ή βελτιωμένων αντιβιοτικών για λοιμώξεις από Gram – θετικά βακτήρια.

1.4.2. MDR Gram – αρνητικά βακτήρια

Τα Gram – αρνητικά βακτήρια θεωρούνται τα πλέον σημαντικά παθογόνα, καθώς η συντριπτική πλειονότητα των νοσοκομειακών λοιμώξεων προκαλούνται από πολυανθεκτικά Gram – αρνητικά παθογόνα. ⁵³ Αυτά τα εξαιρετικά ανησυχητικά στελέχη φέρουν γονίδια ESBL και καρβαπενεμασών, που έχουν την ικανότητα αδρανοποίησης αρκετών γενεών β – λακταμικών αντιβιοτικών όπως πενικιλίνες, κεφαλοσπορίνες και καρβαπενέμες. ^{54, 55, 56}

Τα Enterobacteriaceae αποτελούν συνήθεις αιτίες λοιμώξεων, όπως λοιμώξεις του ουροποιητικού συστήματος και βακτηριαιμίες. Η αντοχή σε στελέχη Enterobacteriaceae που φέρουν ESBL είναι εκτεταμένη⁵⁷ και η θεραπεία απαιτεί αντιβιοτικά ευρέος φάσματος. Αν και έχουν αναπτυχθεί αρκετοί αναστολείς των ESBL ενζύμων, όπως η ταζομπακτάμη και το κλαβουλανικό οξύ,⁵⁸ σήμερα έχει περιγραφεί αντοχή και σε αυτούς.^{59, 60} Θεραπεία εκλογής θεωρούνται οι καρβαπενέμες, αν και αναδρομικές μελέτες υποδεικνύουν ότι η θεραπεία με καρβαπενέμες είναι είτε ανώτερη είτε ισοδύναμη με τη θεραπεία με πιπερακιλλίνη / ταζομπακτάμη.^{61, 62} Ωστόσο, οι περισσότεροι κλινικοί γιατροί θεωρούν τις καρβαπενέμες ως το φάρμακο εκλογής και ως εκ τούτου, οι ευρέως διαδεδομένες λοιμώξεις από αυτούς τους οργανισμούς οδηγούν σε δραματική αύξηση της εμπειρικής χρήσης των καρβαπενεμών. Το CDC ταξινομεί τα Enterobacteriaceae που παράγουν ESBL ως «σοβαρή απειλή».⁴⁴

Τα ανθεκτικά στις καρβαπενέμες Enterobacteriaceae (CRE – Carba-penem Resistant Enterobacteriaceae) αποτελούν επίσης άμεση απειλή για τη δημόσια υγεία που απαιτούν επείγουσα και επιθετική δράση.^{63, 10} Τα παθογόνα που παράγουν καρβαπενεμάσες μπορούν να προκαλέσουν κλινικές λοιμώξεις ή ασυμπτωματικό αποικισμό.^{64, 65} Έχουν περιγραφεί βακτηριαιμία, πνευμονία που σχετίζεται με τον αναπνευστήρα, ουρολοίμωξη και λοιμώξεις κεντρικού φλεβικού καθετήρα.^{66, 67} Οι περισσότερες λοιμώξεις από CRE σχετίζονται με την υγειονομική περίθαλψη και τις εγκαταστάσεις μακροχρόνιας περίθαλψης.⁶⁸ Τα CRE είναι ανθεκτικά στα περισσότερα αντιβιοτικά και οι λοιμώξεις που προκαλούν συχνά σχετίζονται με φτωχή κλινική έκβαση.^{69, 70} Αν και λιγότερο συχνή από την ανθεκτική στις καρβαπενέμες *Klebsiella pneumoniae*, το ανθεκτικό στις καρβαπενέμες *Escherichia coli* αυξάνεται δραματικά.^{71, 72} Δεδομένης της ταχείας παγκόσμιας εξάπλωσης του *E. coli* που παράγει ESBL, είναι προφανής η ανησυχία για την ταχύτητα μετάδοσης των καρβαπενεμασών.⁷³ Καθώς η επιδημιολογία του ESBL εκτιμάται ότι είναι περίπου 10 χρόνια μπροστά από αυτή των καρβαπενεμασών, είναι πιθανό ότι τα ανθεκτικά στις καρβαπενέμες Enterobacteriaceae να αποτελέσουν σοβαρή απειλή στο εγγύς μέλλον. Το CDC ταξινομεί τα Enterobacteriaceae που παράγουν καρβαπενεμάσες ως «επείγουσα απειλή».⁴⁴

Άλλο εξαιρετικά σημαντικό πολυανθεκτικό παθογόνο είναι η MDR *Pseudomonas aeruginosa*.⁷⁴ Η *P. aeruginosa* είναι μια κοινή αιτία νοσοκομειακών λοιμώξεων, συμπεριλαμβανομένων λοιμώξεων του ουροποιητικού, πνευμονίας που σχετίζεται με τον αναπνευστήρα, βακτηριαιμίας και χειρουργικών λοιμώξεων, ιδιαίτερα σε ανοσοκατασταλμένους ασθενείς.⁷⁵ Επιπλέον, οι ασθενείς που πάσχουν από χρόνιες αναπνευστικές παθήσεις, συμπεριλαμβανομένης της ΧΑΠ, της βρογχεκτασίας και της κυστικής ίνωσης, είναι επιρρεπείς σε χρόνια λοίμωξη από *P. aeruginosa*, επιδεινώνοντας

περαιτέρω την υποκείμενη νόσο. ^{76, 77, 78} Η συχνότητα εμφάνισης της MDR *P. aeruginosa* στην κοινότητα διατηρείται πολύ χαμηλή. ⁷⁹ Η *P. aeruginosa* είναι εγγενώς ανθεκτική σε πολλές κατηγορίες αντιβιοτικών. Λόγω της οριζόντιας μεταφοράς γονιδίων, η εμφάνιση στελεχών MDR *P. aeruginosa* έχει αυξηθεί ραγδαία τα τελευταία χρόνια και οδηγεί σε σοβαρές λοιμώξεις με υψηλά ποσοστά θνητότητας λόγω των πολύ περιορισμένων θεραπευτικών επιλογών. Το CDC ταξινομεί την MDR *P. aeruginosa* ως «σοβαρή απειλή». ⁴⁴

Τέλος, το MDR *Acinetobacter baumannii*, το οποίο ευθύνεται για μια σειρά δυνητικά θανατηφόρων λοιμώξεων, ^{80, 81} αποτελεί λιγότερα συχνό αίτιο σοβαρής λοίμωξης συγκριτικά με τα Enterobacteriaceae, με αποτέλεσμα η αρχική διάγνωση και εμπειρική αντιμικροβιακή αγωγή να είναι συχνά εσφαλμένες.⁸² Οι λοιμώξεις από *A. baumannii* συναντώνται συνήθως σε νοσηλευόμενους ασθενείς, ιδιαίτερα στη Μονάδα Εντατικής Θεραπείας (ΜΕΘ) ⁸³ και λιγότερο στην κοινότητα. ⁸⁴ Το *A. baumannii* είναι εγγενώς ανθεκτικό σε διάφορες κατηγορίες αντιβιοτικών. Η πρόσφατη ανάπτυξη του MDR *A. baumannii* ως σημαντική αιτία νοσοκομειακών λοιμώξεων οφείλεται σε μεγάλο βαθμό στην ικανότητά του να αποκτά γονίδια αντοχής, αποκλείοντας από τη θεραπευτική φαρέτρα αντιβιοτικά όπως β – λακτάμες, φθοριοκινολόνες, τετρακυκλίνες, αμινογλυκοσίδες, ακόμη και καρβαπενέμες. ^{83, 85, 86} Το CDC ταξινομεί το ανθεκτικό στις καρβαπενέμες *A. baumannii* ως «επείγουσα απειλή». ⁴⁴

Η ανθεκτικότητα λόγω καρβαπενεμασών έχει οδηγήσει στην επανεισαγωγή της κολιστίνης, που χρησιμοποιείται τώρα αποκλειστικά ως αντιβιοτικό τελευταίας γραμμής κατά των λοιμώξεων από πολυανθεκτικά Gram – αρνητικά βακτήρια που είναι ανθεκτικά σε όλα τα άλλα αντιβιοτικά.⁸⁷ Ιστορικά, αν και είχε θεωρηθεί απίθανο να αναπτυχθεί ανθεκτικότητα στην κολιστίνη, έχει αναφερθεί σε *A. baumannii*, ^{88, 89} *K. pneumoniae* ⁹⁰ και *E. coli*. ⁹¹ Η ανακάλυψη της αντοχής στην κολιστίνη μέσω της οριζόντιας μεταφοράς γονιδίων υπογραμμίζει τη σοβαρότητα της κατάστασης στην εποχή που θα ακολουθήσει μετά τα αντιβιοτικά. Η συνεχής ανάπτυξη νέων ή βελτιωμένων αντιμικροβιακών ουσιών είναι εξαιρετικής σημασίας, ειδικά έναντι Gram – αρνητικών βακτηρίων της ομάδας ESKAPE. ⁸⁷

1.5. Μικροβιακή αντοχή στην Ελλάδα

Η μικροβιακή αντοχή αποτελεί μια διαρκή απειλή για την παγκόσμια κοινότητα και ένα σημαντικό κίνδυνο για τη δημόσια υγεία στις ανεπτυγμένες χώρες. Η Ελλάδα αντιμετωπίζει υψηλά επίπεδα μικροβιακής αντοχής, που συνδέονται κυρίως με νοσοκομειακές λοιμώξεις που προκαλούνται από συγκεκριμένους Gram – αρνητικούς παθογόνους οργανισμούς, κυρίως *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* και *Klebsiella pneumoniae*. Η συχνότητα εμφάνισης Gram – θετικών βακτηριακών λοιμώξεων είναι σχετικά χαμηλή βάσει στοιχείων από την European Point Prevalence Survey of HAIs and Antimicrobial Use 2012 (HAIs – Healthcare-Associated Infections).⁹²

Το Ελληνικό Σύστημα Επιτήρησης της Μικροβιακής Αντοχής (WHONET Greece) είναι ένα εθνικό δίκτυο για τη συνεχή παρακολούθηση της βακτηριακής αντοχής στα αντιβιοτικά στα ελληνικά νοσοκομεία.⁹³ Η λειτουργία του βασίζεται στην υπόθεση ότι τα συνήθη αποτελέσματα των δοκιμών ευαισθησίας στα αντιβιοτικά που εκτελούνται καθημερινά στα μικροβιολογικά εργαστήρια των νοσοκομείων θεωρούνται ως βασική πηγή για την παρακολούθηση της αντοχής στα αντιβιοτικά. Το Ελληνικό Σύστημα Παρακολούθησης της Μικροβιακής Αντοχής συμμετέχει στο Ευρωπαϊκό Δίκτυο Επιτήρησης Μικροβιακής Αντοχής (EARS-Net). Το EARS-Net εκτελεί επιτήρηση της αντιμικροβιακής ευαισθησίας επτά βακτηριακών παθογόνων που συνήθως προκαλούν λοιμώξεις στους ανθρώπους: *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter species*, *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis* και *Enterococcus faecium*.

Οι Πίνακες 3 και 4 κατασκευάστηκαν για να συμπεριλάβουν τα πιο πρόσφατα αθροιστικά αποτελέσματα της αντοχής νοσοκομειακών στελεχών σε επιλεγμένα αντιβιοτικά σε όλα τα βιολογικά υγρά για το διάστημα Ιανουάριος – Ιούνιος 2019 από το WHONET Greece, με σκοπό να δώσουν μια εικόνα της παρούσας κατάστασης της μικροβιακής αντοχής στα ελληνικά νοσοκομεία.

Πίνακας 3 Ποσοστά αντοχής σε αντιπροσωπευτικά Gram (-) νοσοκομειακά στελέχη πολυανθεκτικά σε αντιβιοτικά από δεδομένα του WHONET Greece για την περίοδο 1ος-6ος 2019

Pathogen	Ward	AMK	CAZ	CIP	SAM	FEP	IPM	TZP	FOX	TOB
<i>Acinetobacter baumannii</i>	Medical Wards	78.5%	90.8%	89.5%	65.4%	92.1%	88.2%	87.6%	-	-
	Surgical Wards	86.9%	89.9%	93.7%	72.0%	95.3%	94.1%	91.6%	-	-
	ICU	91.9%	96.9%	98.8%	78.7%	96.3%	98.5%	95.4%	-	-
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	Medical Wards	-	52.7%	57.8%	-	55.7%	46.5%	48.3%	41.3%	40.2%
	Surgical Wards	-	53.6%	55.8%	-	54.9%	46.0%	46.1%	40.1%	40.1%
	ICU	-	77.3%	77.6%	-	73.2%	73.7%	76.1%	67.4%	59.9%
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Medical Wards	19.2%	17.8%	30.9%	-	-	27.4%	20.2%	-	-
	Surgical Wards	12.5%	12.7%	21.7%	-	-	22.3%	13.4%	-	-
	ICU	31.8%	30.3%	41.0%	-	-	48.6%	33.3%	-	-
<i>Escherichia coli</i>	Medical Wards		12.6%	29.7%	-	-	-	4.5%	4.0%	-
	Surgical Wards		9.4%	26.0%	-	-	-	4.4%	4.2%	-
	ICU		15.4%	26.4%	-	-	-	8.6%	1.9%	-
<i>Enterobacter spp</i>	Medical Wards	-	31.9%	17.1%	-	11.1%	7.3%	-	-	8.9%
	Surgical Wards	-	32.0%	12.6%	-	8.5%	8.1%	-	-	5.8%
	ICU	-	43.6%	42.7%	-	46.4%	22.8%	-	-	-
<i>Proteus mirabilis</i>	Medical Wards	-	11.3%	41.2%	-	4.3%	-	4.2%	10.4%	13.3%
	Surgical Wards	-	10.6%	38.1%	-	5.3%	-	5.2%	7.9%	8.6%
	ICU	-	20.0%	33.8%	-	14.9%	-	5.2%	20.0%	35.6%

AMK: Αμικασίνη, CAZ: Κεφταζιδίμη, CIP: Σιπροφλοξασίνη, SAM: Αμπικιλίνη / Σουλμπακτάμη, FEP: Κεφεπίμη, IPM: Ιμιπενέμη, TZP: Πιπερακιλλίνη / Ταζομπακτάμη, FOX: Κεφοξιτίνη, TOB: Τομπραμυκίνη, NAL: Ναλιδικό οξύ

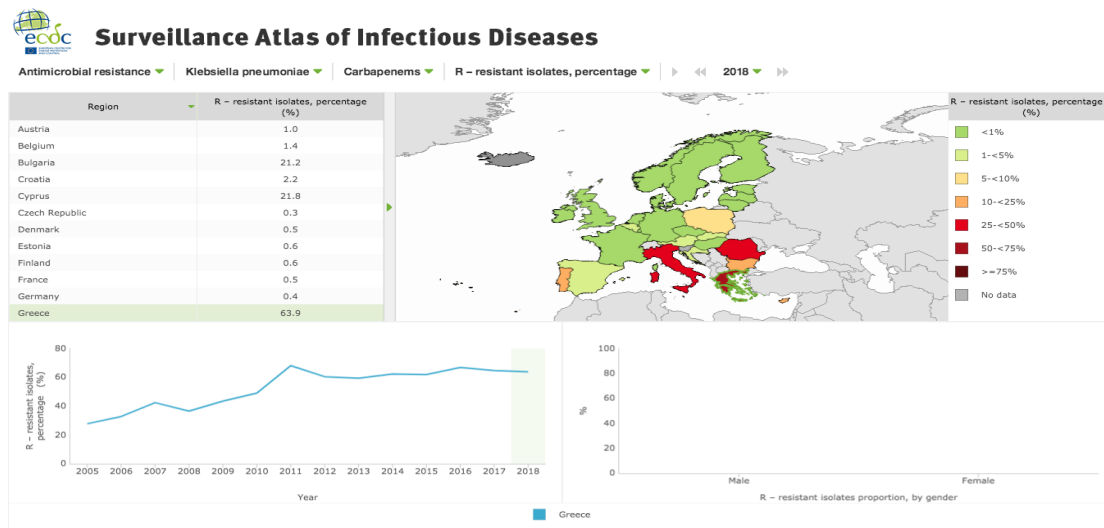
Πίνακας 4 Ποσοστά αντοχής σε αντιπροσωπευτικά Gram (+) νοσοκομειακά στελέχη πολυανθεκτικά αντιβιοτικά σε από δεδομένα του WHONET Greece για την περίοδο 1ος-6ος 2019

Pathogen	Hospital	MET	MET & GEN	GEN	SPT	VAN
<i>Staphylococcus aureus</i>	Medical Wards	38%	2.5%	-	-	-
	Surgical Wards	37.5%	1.9%	-	-	-
	ICU	34.8%	1.0%	-	-	-
<i>Enterococcus spp</i>	Medical Wards	-	-	19.3%	12.9%	12.7%
	Surgical Wards	-	-	13.9%	14.4%	9.1%
	ICU	-	-	17.6%	14.7%	19.4%

ICU: Intensive Care Unit, MET: Μεθικιλίνη, GEN: Γενταμικίνη, SPT: Στρεπτομυκίνη, VAN: Βανκομυκίνη

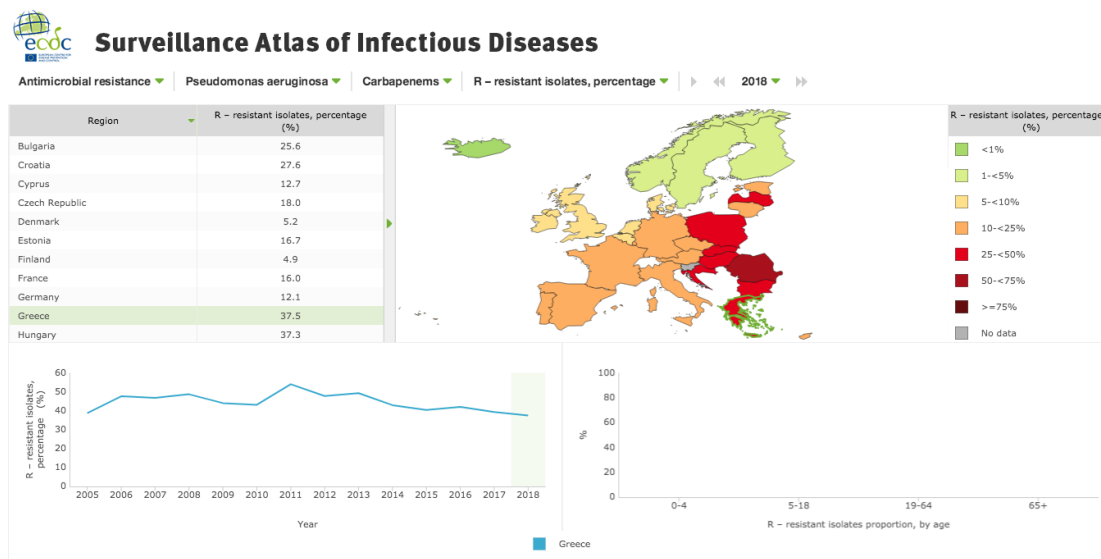
Οι χάρτες αποτελούν μία εικονική παρουσίαση της έκτασης του φαινομένου κατά τα έτη της επιτήρησης. Παρακάτω παρατίθενται τα τελευταία στατιστικά δεδομένα και χάρτες του European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) του 2018 για την αντοχή στην Ελλάδα (Εικόνα 1, Εικόνα 2, Εικόνα 3). Επιλέγονται Gram – αρνητικά παθογόνα που κυρίως απασχολούν την καθημερινή κλινική πράξη με υψηλή ανθεκτικότητα στις καρβαπενέμες, όπως η *Klebsiella pneumoniae*, η *Pseudomonas aeruginosa* και το *Acinetobacter baumannii*. Να σημειωθεί ότι ο σκοπός του παρόντος τμήματος είναι να παρουσιασθεί η πορεία της χώρας αναφορικά με το φαινόμενο της μικροβιακής αντοχής σε ευρωπαϊκό επίπεδο και όχι να παρατεθεί μια πλήρης ανασκόπηση της μικροβιακής αντοχής στην Ελλάδα.

Klebsiella pneumoniae: Η ποσοστιαία αναλογία των στελεχών *Klebsiella pneumoniae* με αντοχή στις καρβαπενέμες στην Ελλάδα για το έτος 2018 είναι 63.9%. (Εικόνα 1)



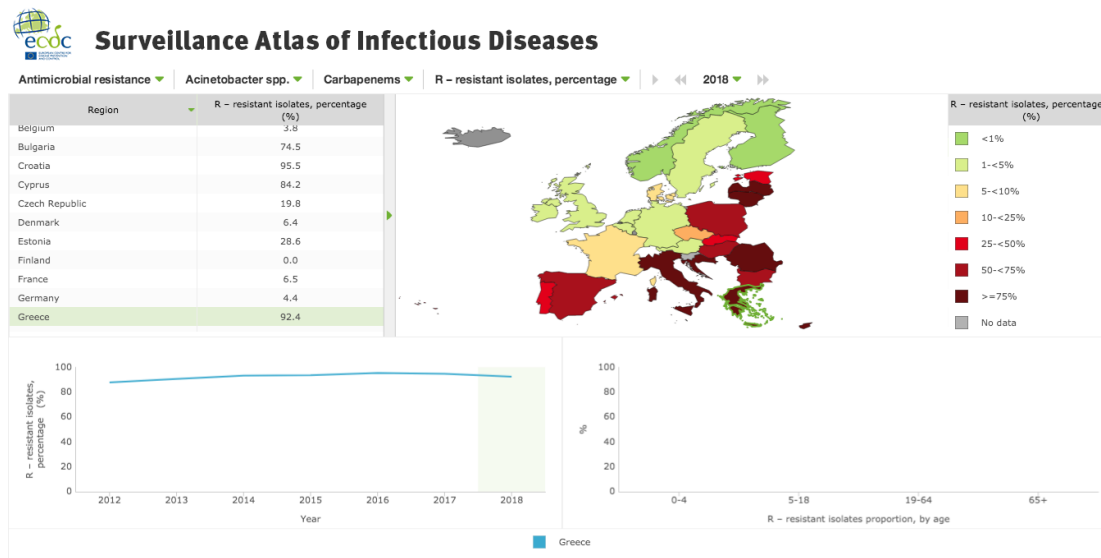
Εικόνα 1 Ποσοστιαία αναλογία των στελεχών *Klebsiella pneumoniae* με αντοχή στις καρβαπενέμες, EARS - NET 2018 <https://atlas.ecdc.europa.eu/public/index.aspx>

Pseudomonas aeruginosa: Η ποσοστιαία αναλογία των στελεχών *Pseudomonas aeruginosa* με αντοχή στις καρβαπενέμες στην Ελλάδα για το έτος 2018 είναι 37.5%. (Εικόνα 2)



Εικόνα 2 Ποσοστιαία αναλογία των στελεχών *Pseudomonas aeruginosa* με αντοχή στις καρβαπενέμες, EARS - NET 2018 <https://atlas.ecdc.europa.eu/public/index.aspx>

Acinetobacter baumannii: Η ποσοστιαία αναλογία των στελεχών *Acinetobacter baumannii* με αντοχή στις καρβαπενέμες στην Ελλάδα για το έτος 2018 είναι 92.4%. (Εικόνα 3)



Εικόνα 3 Ποσοστιαία αναλογία των στελεχών *Acinetobacter baumannii* με αντοχή στις καρβαπενέμες, EARS - NET 2018 <https://atlas.ecdc.europa.eu/public/index.aspx>

1.6. Η Σημασία της Μικροβιακής Αντοχής και Ανεπιθύμητα Αποτελέσματα

Η μικροβιακή αντοχή είναι ένα αναγνωρισμένο κλινικό πρόβλημα και μια μεγάλη απειλή για τη δημόσια υγεία. Οι λοιμώξεις που προκαλούνται από τα ανθεκτικά στα αντιβιοτικά βακτήρια πιστεύεται ότι οδηγούν σε υψηλότερη θνητότητα, παρατεταμένη νοσηλεία και υψηλότερα κόστη υγειονομικής περίθαλψης σε σχέση με τα ευαίσθητα στα αντιβιοτικά βακτήρια, αλλά δεν υπάρχουν λεπτομερή στοιχεία.^{94, 95, 96} Ο λόγος που η ανθεκτικότητα στα αντιβιοτικά οδηγεί σε δυσμενείς εκβάσεις οφείλεται πιθανώς σε αυξημένη πιθανότητα να χορηγηθεί αναποτελεσματική ή μη βέλτιστη αντιβιοτική θεραπεία. Η ανάπτυξη αντοχής σε όλα τα διαθέσιμα αντιβιοτικά σε ορισμένους οργανισμούς μπορεί να αποκλείσει την αποτελεσματικότητα οποιουδήποτε αντιβιοτικού θεραπευτικού σχήματος.

Οι λοιμώξεις οφειλόμενες σε μικροβιακή αντοχή φαίνεται να παρατείνουν τη νοσηλεία κατά 6.4 – 12.7 ημέρες, και η θνητότητα που αποδίδεται σε αυτές τις λοιμώξεις υπολογίζεται στο 6.5%.⁹⁷ Η αντοχή συχνά οδηγεί σε καθυστέρηση στη χορήγηση αποτελεσματικής θεραπείας λόγω πιθανής αναντιστοιχίας μεταξύ της εμπειρικής αγωγής και των επακόλουθων μικροβιολογικών αποτελεσμάτων των δοκιμών ευαισθησίας στα αντιβιοτικά.⁹⁸ Οι ασθενείς που δε λαμβάνουν την κατάλληλη θεραπεία έγκαιρα διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο για μακρόχρονη νοσηλεία ή θανατηφόρο έκβαση και παραμένουν μολυσματικοί για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα, αυξάνοντας την πιθανότητα μετάδοσης ανθεκτικών στελεχών, εάν δεν εφαρμοστούν τα μέτρα πρόληψης λοιμώξεων.⁹⁵ Τα ανεπιθύμητα αποτελέσματα που παρατηρούνται σε ασθενείς με λοιμώξεις που προκαλούνται από μικροοργανισμούς MDR δεν μπορούν να αποδοθούν πλήρως στην καθυστερημένη έναρξη της αντιβιοτικής θεραπείας, καθώς οι ασθενείς αυτοί φέρουν επιπλέον παράγοντες κινδύνου, όπως πιο σοβαρή υποκείμενη νόσο, που απαιτούν παρατεταμένη νοσηλεία και συμβάλλουν από μόνοι τους σε χειρότερες εκβάσεις. Ωστόσο, καλά σχεδιασμένες μελέτες που έχουν ζυγίσει αυτούς τους δυνητικούς συμπαράγοντες, έχουν δείξει σημαντικά υψηλότερη θνητότητα μεταξύ ασθενών που έχουν προσβληθεί από ανθεκτικά βακτήρια σε σύγκριση με ασθενείς που έχουν προσβληθεί από ευαίσθητους οργανισμούς.^{99, 100, 101}

Μια ομάδα ευρωπαϊών ερευνητών του Center for Infectious Disease Research and Policy (CIDRAP) εκτιμά ότι περισσότεροι από 33.000 άνθρωποι στην Ευρώπη πεθαίνουν κάθε χρόνο από λοιμώξεις οφειλόμενες σε βακτήρια ανθεκτικά στα αντιβιοτικά.¹⁰² Τα αποτελέσματα της μελέτης βασίστηκαν σε δεδομένα του 2015 από το Ευρωπαϊκό Δίκτυο Επιτήρησης Μικροβιακής Αντοχής (EARS-Net), που αφορούσαν σε πέντε τύπους λοιμώξεων που προκλήθηκαν από ανθεκτικά στα αντιβιοτικά βακτήρια σε 31 χώρες της Ευρωπαϊκής

Ένωσης. Οι συντάκτες της μελέτης μέτρησαν τον αντίκτυπο αυτών των λοιμώξεων σε αριθμό περιστατικών, τους αποδιδόμενους θανάτους και τη γενική επιβάρυνση της υγείας και αναφέρουν ότι τα ευρήματα δείχνουν τις πολύ σοβαρές επιπτώσεις της μικροβιακής αντοχής στην υγεία. Κατ' αντιστοιχία, το CDC δημοσιεύει στο «CDC's Antibiotic Resistance Threats in the United States, 2019» τις τελευταίες εθνικές εκτιμήσεις ως προς τους θανάτους και το συνολικό αριθμό λοιμώξεων, που υπογραμμίζουν τη συνεχιζόμενη απειλή της αντοχής στα αντιβιοτικά. Σύμφωνα με την έκθεση, καταμετρώνται περισσότερες από 2.8 εκατομμύρια λοιμώξεις οφειλόμενες σε ανθεκτικά στα αντιβιοτικά βακτήρια στις ΗΠΑ κάθε χρόνο, συνοδευόμενες από πάνω από 35.000 θανάτους. Επιπλέον, 223.900 κρούσματα *Clostridioides difficile* σημειώθηκαν το 2017 και τουλάχιστον 12.800 άνθρωποι έχασαν τη ζωή τους.¹⁰

Οι ανεπιθύμητες εκβάσεις της μικροβιακής αντοχής δεν περιορίζονται μόνο σε κλινικό επίπεδο, αλλά φαίνεται να φέρουν και σημαντικό οικονομικό αντίκτυπο. Το ιατρικό κόστος που αποδίδεται σε λοιμώξεις από MDR παθογόνα στις ΗΠΑ κυμαίνεται από 18.588 έως 29.069 \$ ανά ασθενή. Μια μελέτη έδειξε ότι το κόστος για τη φροντίδα των νοσηλευόμενων ασθενών με λοιμώξεις που προέρχονται από το νοσοκομειακό περιβάλλον και την κοινότητα και προκαλούνται από ανθεκτικούς μικροοργανισμούς είναι αντίστοιχα 15.626 \$ και 25.573 \$ μεγαλύτερο απ' ό,τι για εκείνους με λοίμωξη από ευαίσθητους μικροοργανισμούς. Η ανθεκτικότητα στα αντιβιοτικά επηρεάζει το συνολικό κόστος περίθαλψης, μέσω αύξησης της διάρκειας νοσηλείας στο νοσοκομείο και στις ΜΕΘ και πάνω από το ήμισυ των πρόσθετων δαπανών για την υγειονομική περίθαλψη καλύπτει την επιπλέον νοσηλευτική και ιατρική περίθαλψη. Οι υπηρεσίες υποστήριξης (π.χ. υπηρεσίες τροφίμων, ρούχα, κ.λ.π.) αντιστοιχούν περίπου στο 13% των πρόσθετων δαπανών, ενώ οι επιπλέον διαγνωστικές δοκιμασίες, συμπεριλαμβανομένων των εργαστηριακών και απεικονιστικών εξετάσεων αντιστοιχούν στο 12%. Οι υπηρεσίες φαρμακείου (συμπεριλαμβανομένων των αντιβιοτικών) αντιπροσωπεύουν <2% των πρόσθετων δαπανών.¹⁰³ Υπάρχει επίσης τεράστιος αντίκτυπος της μικροβιακής αντοχής στην καθημερινή νοσοκομειακή δραστηριότητα. Το πλήρες κλείσιμο ενός προσβεβλημένου θαλάμου ή μονάδας είναι ένα από τα πιο ακριβά μέτρα ελέγχου λοιμώξεων που μπορεί να απαιτηθεί για να αποτραπεί μια νοσοκομειακή λοίμωξης έξαρση.¹⁰⁴

1.7. Ανεπιθύμητες ενέργειες της μη ορθολογικής χρήσης αντιβιοτικών

Η κατάχρηση των αντιβιοτικών είναι ευρέως διαδεδομένη και έχει δυνητικά βαθιά δυσμενείς επιπτώσεις, ανάμεσα στις οποίες η εμφάνιση τοξικότητας και η ανάπτυξη αντοχής. Η μη ορθολογική χρήση των αντιβιοτικών και η επιλογή υποβέλτιστης αντιμικροβιακής αγωγής, δοσολογίας, οδού χορήγησης, διάρκειας θεραπείας, καθώς και η αδυναμία εκτέλεσης των απαραίτητων διαγνωστικών μικροβιολογικών εξετάσεων ή / και θεραπευτικής παρακολούθησης (π.χ. μέτρηση των επιπέδων του φαρμάκου στον ορό) μπορεί να οδηγήσει σε αναποτελεσματική θεραπεία ή / και να επιφέρει τοξικότητα που σχετίζεται με τη θεραπεία.¹⁰⁵ Η μη ορθολογική χρήση των αντιμικροβιακών περιλαμβάνει κατά μεγάλο μέρος την ακατάλληλη χρήση τους για τη θεραπεία λοιμώξεων, όπου τα αντιμικροβιακά δεν είναι βιολογικά ενεργά (π.χ. χρήση αντιμικροβιακών για ιογενείς λοιμώξεις, για ήπιες αυτοπεριοριζόμενες λοιμώξεις όπως το κοινό κρυολόγημα, γρίπη ή μέση ωτίτιδα) ή / και τη χρήση τους σε υποβέλτιστες δόσεις ή για εσφαλμένη χρονική διάρκεια. Παρ' όλα αυτά, τα αντιμικροβιακά παραμένουν μεταξύ των πλέον συνταγογραφούμενων φαρμάκων.

Είναι ευρέως γνωστό πλέον ότι η χρήση και η κατάχρηση αντιμικροβιακών εκθέτει τα 10^{12} βακτήρια (μικροβίωμα) του ασθενούς σε πίεση επιλογής, η οποία μπορεί να μεταβάλει την εντερική μικροβιακή χλωρίδα του μέχρι και για ένα χρόνο¹⁰⁶ και είναι ένας από τους βασικούς παράγοντες ανάπτυξης της μικροβιακής αντοχής.¹⁰⁷ Πολλοί παράγοντες συνολικά μπορεί να συμβάλουν στην ανάπτυξη αντοχής στα αντιβιοτικά, αλλά η προηγούμενη χρήση αντιβιοτικών παίζει βασικό ρόλο σε αυτή τη διαδικασία. Η απόδειξη αυτής της σχέσης είναι εμφανής από διάφορες μελέτες. Για παράδειγμα, μελέτες έδειξαν ότι ο επιπολασμός της ανθεκτικότητας σε είδη *Enterobacter* και *Pseudomonas* αυξάνεται παράλληλα με την αύξηση της χρήσης των αντιμικροβιακών.^{108, 109} Η πρόσφατη έκθεση σε αντιβιοτικά ήταν ο μόνος προγνωστικός παράγοντας που συσχετίζεται σταθερά με *Enterobacteriaceae* ανθεκτικά στις καρβαπενέμες και εντεροκόκκους ανθεκτικούς στη βανκομυκίνη.^{110, 111} Οι κλινικές των νοσοκομείων με υψηλότερα ποσοστά αντοχής στα αντιβιοτικά τείνουν επίσης να έχουν υψηλότερα ποσοστά κατανάλωσης αντιβιοτικών, ενώ η αύξηση της διάρκειας της θεραπείας αυξάνει επίσης τον κίνδυνο αποικισμού με ανθεκτικά στελέχη.¹¹²

Η μη ορθολογική χρήση αντιβιοτικών και κατά συνέπεια η ανάπτυξη αντοχής, οδηγούν και σε άλλες ανεπιθύμητες κλινικές επιπτώσεις, όπως η λοίμωξη από *Clostridium difficile* (CDI – *Clostridium difficile* Infection). Η CDI θεωρείται η πιο συχνή λοίμωξη νοσοκομειακής προέλευσης και η κύρια αιτία νοσοκομειακής διάρροιας στις αναπτυσσόμενες χώρες.¹¹³ Μπορεί να προκαλέσει ψευδομεμβρανώδη κολίτιδα και ακόμη να οδηγήσει σε τοξικό megacolon, μια απειλητική για τη ζωή κατάσταση. Ο σημαντικότερος παράγοντας κινδύνου

για τη CDI είναι η πρόσφατη λήψη αντιβιοτικών και συγκεκριμένα έχει βρεθεί υψηλή συσχέτιση με τη χρήση αμπικιλίνης, κλινδαμικίνης, φθοριοκινολονών, κεφαλοσπορινών τρίτης γενιάς και καρβαπενεμών.¹¹⁴ Μεταξύ αυτών που διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης CDI είναι ασθενείς με συννοσηρότητες όπως κακοήθεια, προηγούμενη μεταμόσχευση στερεών οργάνων, φλεγμονώδη νόσο του εντέρου και παιδιά με σωλήνες σίτισης.¹¹⁵ Όπως και με τη μικροβιακή αντοχή, η CDI δεν περιορίζεται πλέον στους χώρους υγειονομικής περίθαλψης και παρατηρείται όλο και περισσότερο στην κοινότητα. Η επιβάρυνση της CDI τόσο για τα συστήματα υγειονομικής περίθαλψης όσο και για τα άτομα είναι σημαντική, καθώς συνοδεύεται με αύξηση στη διάρκεια παραμονής στο νοσοκομείο και στο κόστος υγειονομικής περίθαλψης.¹¹⁶ Το σημαντικότερο είναι ότι η CDI αυξάνει τη θνητότητα, θέτοντας μια άμεση απειλή για την ασφάλεια των ασθενών.

2. Επισκόπηση των Προγραμμάτων Διαχείρισης Αντιβιοτικών

2.1. Η Ανάπτυξη των Προγραμμάτων Διαχείρισης Αντιβιοτικών

Από την ανακάλυψη της πενικιλίνης, τα αντιβιοτικά συγκαταλέγονται στα πλέον συνταγογραφούμενα φάρμακα και έχουν βελτιώσει σημαντικά την περίθαλψη των ασθενών. Ωστόσο, η αποτελεσματικότητά τους περιορίζεται από την εμφάνιση ανθεκτικών στα αντιβιοτικά βακτήρια. Πολυάριθμες μελέτες από όλο τον κόσμο έχουν δείξει ότι έως και το 50% της χρήσης αντιμικροβιακών στον άνθρωπο είναι ακατάλληλη και περιττή, με πλεονάζουσα χρήση αντιβιοτικών να αναφέρεται σε ποσοστό έως και 71% των ασθενών, που έλαβαν δύο ή περισσότερα αντιβιοτικά. Η ακατάλληλη χρήση αντιβιοτικών έχει συσχετιστεί με την εμφάνιση αντοχής στα αντιβιοτικά.¹¹² Εφόσον η ανάπτυξη νέων κατηγοριών αντιβιοτικών επιβραδύνθηκε στο πρόσφατο παρελθόν και δεν αναμένεται να αλλάξει στο εγγύς μέλλον,¹¹⁷ είναι επιτακτική ανάγκη να διατηρηθεί η αποτελεσματικότητα των υπαρχόντων αντιβιοτικών. Για την αντιμετώπιση της απειλής της μικροβιακής αντοχής, αναπτύχθηκαν Προγράμματα Διαχείρισης Αντιβιοτικών (Antimicrobial Stewardship Programs - ASPs) για την προώθηση της ορθολογικής χρήσης των αντιβιοτικών και την παράταση της αποτελεσματικότητας των διαθέσιμων αντιβιοτικών.

Ο ΠΟΥ έχει ορίσει τη βέλτιστη συνταγογράφηση ως «την οικονομικά αποδοτική χρήση αντιμικροβιακών που μεγιστοποιεί το κλινικό θεραπευτικό τους αποτέλεσμα, ενώ ταυτόχρονα ελαχιστοποιεί τόσο τη φαρμακοεπαγώμενη τοξικότητα όσο και την ανάπτυξη μικροβιακής αντοχής». ¹¹⁸ Δεδομένου ότι η μη κατάλληλη χρήση αντιμικροβιακών παραγόντων επάγει την πίεση επιλογής για την ανάπτυξη αντοχής στα αντιβιοτικά, η καλύτερη στρατηγική για την καταπολέμηση της εξάπλωσης της ανθεκτικότητας στα αντιβιοτικά είναι η χρήση των διαθέσιμων αντιμικροβιακών ουσιών ορθολογικά.

Ενώ η «διαχείριση των αντιβιοτικών» δεν είχε οριστεί με τη σημερινή της έννοια μέχρι τα τέλη της δεκαετίας του 1990, ¹¹⁹ τα νοσοκομειακά ιδρύματα είχαν ήδη αρχίσει από παλαιότερα να δημιουργούν κάποια πρωτόκολλα αναφορικά με τη χρήση των αντιμικροβιακών για την ενθάρρυνση της ορθολογικής τους χρήσης. Η αρχαιότερη μορφή παρακολούθησης της χρήσης αντιβιοτικών ήταν με τη μορφή χαρτογραφημένων διαγραμμάτων τη δεκαετία του 1960. ¹²⁰ Η ιδέα μιας ομαδικής προσέγγισης για τη διαχείριση χρονολογείται τη δεκαετία του 1970, με το παράδειγμα του νοσοκομείου Hartford στο Κοννέκτικατ, το οποίο χρησιμοποίησε ένα μοντέλο αντιμικροβιακών προτύπων υπό την αιγίδα λοιμωξιολόγων και κλινικών φαρμακοποιών. ¹²¹ Το 1977, η Αμερικανική Εταιρεία Λοιμώξεων (IDSA – Infectious Diseases Society of America) δημοσίευσε μια δήλωση ότι οι κλινικοί φαρμακοποιοί μπορεί να έχουν σημαντικό αντίκτυπο στην

περίθαλψη των ασθενών, συμπεριλαμβανομένων των λοιμωδών νοσημάτων, συμβάλλοντας στην ιδέα ότι μια ομάδα ιατρών που συνεργάζονται με τους φαρμακοποιούς συντελεί στον καλύτερο τρόπο καταπολέμησης της μη ορθολογικής χρήσης των αντιμικροβιακών. Η συμμετοχή των φαρμακοποιών έχει αποδειχθεί ότι περιορίζει τη χρήση των ευρέως χρησιμοποιούμενων αντιμικροβιακών και μειώνει το ρυθμό λοιμώξεων από *C. difficile* σε σημαντικό βαθμό.¹²²

Τα Προγράμματα Διαχείρισης Αντιβιοτικών (ASP) διαφοροποιούνται ανάλογα με το πλαίσιο εφαρμογής τους, δηλαδή στην κοινότητα ή στο νοσοκομειακό περιβάλλον, συναντώντας σε κάθε περίπτωση εύφορο έδαφος αλλαγών και βελτιστοποίησης. Ιδιαίτερα στα νοσοκομεία, το Πρόγραμμα Διαχείρισης Αντιβιοτικών ως μέσο για την επίτευξη της βέλτιστης συνταγογράφησης έχει γίνει ευρέως αποδεκτό τα τελευταία χρόνια από τους παγκόσμιους φορείς υγείας.¹²³ Η διαχείριση αντιβιοτικών συνίσταται από συστηματικές μετρήσεις και συντονισμένες παρεμβάσεις που αποσκοπούν στην προώθηση της βέλτιστης χρήσης αντιμικροβιακών παραγόντων, συμπεριλαμβανομένης της επιλογής τους, της δοσολογίας, της οδού και της διάρκειας χορήγησής τους.¹²⁴ Ο πρωταρχικός στόχος ενός προγράμματος ASP είναι η βελτιστοποίηση των κλινικών αποτελεσμάτων με ταυτόχρονη ελαχιστοποίηση των ανεπιθύμητων συνεπειών της χρήσης αντιμικροβιακών ουσιών, όπως η ανάπτυξη αντοχής και τοξικότητας.¹¹⁸ Οι δευτερεύοντες στόχοι περιλαμβάνουν τη μείωση των δαπανών για την υγειονομική περίθαλψη, χωρίς να επηρεάζουν δυσμενώς τη φροντίδα των ασθενών.¹²³

Τα Προγράμματα Διαχείρισης Αντιβιοτικών αποτελούν ακρογωνιαίο λίθο στις πολύπλευρες προσπάθειες για τον έλεγχο της εμφάνισης και της εξάπλωσης της αντοχής στα αντιβιοτικά. Σήμερα υπάρχουν κοινές κατευθυντήριες γραμμές για να βοηθήσουν στην πρόληψη του αυξανόμενου προβλήματος της μικροβιακής αντοχής,¹¹² τονίζοντας τη σημασία εφαρμογής των ASP.¹²⁴ Οι κατευθυντήριες γραμμές για την εφαρμογή ενός ASP είναι επί του παρόντος διαθέσιμες από τους επίσημους επιστημονικούς φορείς:

- American Hospital Association (AHA)¹²⁵
- European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID)¹²⁶
- Infectious Diseases Society of America (IDSA) / Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA)^{124, 127}

2.2. Επίδραση αποτελεσματικών Προγραμμάτων Διαχείρισης Αντιβιοτικών

Υπάρχουν ουσιαστικά στοιχεία από μελέτες ανασκόπησης που δείχνουν ότι τα Προγράμματα Διαχείρισης Αντιβιοτικών μπορούν να οδηγήσουν σε πιο ορθολογική χρήση των αντιμικροβιακών και σε συνολική καλύτερη φροντίδα των ασθενών στο νοσοκομειακό περιβάλλον. Παρ' όλο που τα κλινικά αποτελέσματα ποικίλλουν μεταξύ προγραμμάτων, υπάρχουν θετικά οφέλη που συνδέονται με τα ASP όσον αφορά την κατανάλωση αντιμικροβιακών, τις φαρμακοεπαγώμενες ανεπιθύμητες ενέργειες, τα ποσοστά λοιμώξεων από *C. difficile* και τη μικροβιακή αντοχή. Μέχρι σήμερα, τα οικονομικά αποτελέσματα είναι δύσκολο να ποσοτικοποιηθούν με ομοιόμορφο τρόπο, αλλά υπάρχουν στοιχεία που υποστηρίζουν τα οικονομικά οφέλη των ASP.¹²⁸ Ωστόσο, προτεραιότητα των κλινικών ιατρών είναι η βελτίωση της ποιότητας της περίθαλψης και των αποτελεσμάτων της υγείας των ασθενών και δευτερευόντως η μείωση του κόστους υγειονομικής περίθαλψης. Καθώς ο αριθμός των ASP συνεχίζει να αυξάνεται, είναι επιτακτική ανάγκη να ληφθούν υπ' όψιν οι τυποποιημένοι δείκτες παρακολούθησης και αξιολόγησης, για να μετρώνται με ακρίβεια τα οφέλη αυτών των προγραμμάτων.¹²⁹

Παρ' όλο που η γενική τάση φαίνεται να υποδηλώνει μικτά, στατιστικά σημαντικά ή μη σημαντικά οφέλη για διάφορα κλινικά αποτελέσματα, είναι σημαντικό να σημειωθεί ότι η διακύμανση των αποτελεσμάτων μπορεί να οφείλεται σε διαφορές στους τύπους των παρεμβάσεων των προγραμμάτων ASP και των περιόδων μελέτης παρέμβασης στα διαφορετικά προγράμματα. Αυτά τα ευρήματα αποδεικνύουν ότι διαφορετικά χρονικά πλαίσια μελέτης μπορούν να επηρεάσουν τις πρακτικές ASP με διαφορετικό τρόπο (και αυτές ήδη διαφέρουν ευρέως στη βιβλιογραφία). Λαμβάνοντας υπ' όψιν την ποικιλία των παρεμβάσεων ASP που χρησιμοποιούνται στις διάφορες μελέτες, αυτοί οι παράγοντες σχεδόν βέβαια επηρεάζουν τα αναφερόμενα ποσοστά κατανάλωσης αντιμικροβιακών και κλινικών αποτελεσμάτων σε διαφορετικό βαθμό ως συνέπεια. Ο υψηλός βαθμός ετερογένειας ανάμεσα σε ένα σύνολο δεδομένων που αναλύεται θα μπορούσε να είναι ο λόγος της μη σημαντικότητας μέσα σε ενιαίες συστηματικές ανασκοπήσεις και μετα-αναλύσεις.

2.2.1. Κατανάλωση αντιμικροβιακών

Συστηματικές ανασκοπήσεις^{130, 131, 132} έχουν δείξει ότι τα προγράμματα ASP σχετίζονται με βελτιωμένες πρακτικές συνταγογράφησης αντιβιοτικών και μειωμένα ποσοστά κατανάλωσης συνολικά, εντός και εκτός της ΜΕΘ.^{133, 134, 135, 136, 137} Ωστόσο, μία μελέτη παρατήρησε μια ασήμαντη πτωτική τάση της χρήσης αντιμικροβιακών,¹³⁸ διαπιστώνοντας ότι μια σημαντική υποκείμενη πτυχή αυτής της παρατήρησης είναι ότι ακόμη και όταν μειώνεται η συνολική κατανάλωση αντιβιοτικών, μπορεί να αυξηθεί η κατανάλωση ορισμένων αντιβιοτικών. Αυτό είναι προφανές σε αρκετές μελέτες, οι οποίες έδειξαν ότι ενώ μειώθηκε η χρήση των προωθημένων αντιβιοτικών, αυξήθηκε η χρήση άλλων κατηγοριών αντιβιοτικών.^{135, 139} Σε κάθε περίπτωση, δεδομένου ότι ο στόχος των ASP είναι να ενθαρρύνει την πιο ορθή χρήση των αντιμικροβιακών, η παρατηρούμενη μείωση στην κατανάλωση αυτών των προωθημένων αντιβιοτικών είναι σημαντική. Αυτή συνοδεύεται από την επερχόμενη βελτίωση στις κλινικές εκβάσεις, όπως ο μειωμένος κίνδυνος λοίμωξης από *C. difficile* και ο περιορισμός της παρατεταμένης χρονικά χρήσης των αντιβιοτικών.^{140, 141, 142} Βέβαια, ένα κρίσιμο χαρακτηριστικό των ASP είναι ότι δε θα πρέπει να θέτουν σε κίνδυνο την ασφάλεια των ασθενών μειώνοντας τη χρήση αντιβιοτικών όταν η χρήση τους είναι απαραίτητη.

2.2.2. Ορθολογική χρήση αντιβιοτικών, θνητότητα και συχνότητα εμφάνισης λοιμώξεων

Τα ASP αποσκοπούν κυρίως στη βελτίωση των κλινικών παραμέτρων με επίκεντρο τον ασθενή, όπως η διάρκεια νοσηλείας, οι επανεισαγωγές στο νοσοκομείο, η θνητότητα και η συχνότητα εμφάνισης λοιμώξεων επαγόμενων από τη χρήση αντιβιοτικών κατά τη διάρκεια της νοσηλείας, ιδιαίτερα της λοίμωξης από *C. difficile*. Τα περισσότερα από τα αναθεωρημένα στοιχεία δείχνουν ότι δεν υπάρχει σημαντικό όφελος στη διάρκεια νοσηλείας κατόπιν των παρεμβάσεων από την ομάδα ASP.^{132, 133, 134, 138, 143} Μια μετα – ανάλυση σημείωσε ότι ενώ η συνολική διάρκεια νοσηλείας ήταν σημαντικά μειωμένη, η διάρκεια παραμονής στη ΜΕΘ δεν ήταν.¹³⁰ Επίσης, δε φαίνεται να υπάρχει σημαντική μεταβολή του ποσοστού επανεισαγωγών στο νοσοκομείο.^{132, 134, 138}

Όσον αφορά τη θνητότητα, οι περισσότερες μελέτες δε διαπιστώνουν σημαντική μείωση που σχετίζεται με τις παρεμβάσεις της ASP ομάδας.^{130, 132, 134, 136, 138} Σε μια προοπτική τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη μελέτη, όλοι οι αναφερόμενοι θάνατοι βρίσκονταν στο πλαίσιο των παρεμβάσεων του προγράμματος ASP, αλλά αυτοί αποδόθηκαν στη βαρύτητα των λοιμώξεων ή σε υποκείμενα χρόνια νοσήματα.¹³⁵ Μία μετα – ανάλυση, ωστόσο, διαπίστωσε ότι υπήρξε σημαντική μείωση της θνητότητας που σχετίζεται με παρεμβάσεις της ASP ομάδας αναφορικά με τις κατευθυντήριες οδηγίες για τη χορήγηση εμπειρικής

αντιβιοτικής αγωγής και την αποκλιμάκωση της θεραπείας με βάση τα αποτελέσματα των καλλιεργειών. ¹⁴⁴ Μια άλλη μετα – ανάλυση διαπίστωσε ότι δεν υπήρξε σημαντική μεταβολή της θνητότητας σε σχέση με τις παρεμβάσεις της ASP ομάδας που αποσκοπούσαν στη βελτίωση της καταλληλότητας των αντιβιοτικών ή στη μείωση της υπερβολικής συνταγογράφησης, αλλά ότι υπήρχε σημαντικό όφελος στη θνητότητα που σχετίζεται με παρεμβάσεις που αποσκοπούσαν στην αύξηση της συμμόρφωσης με τις κατευθυντήριες οδηγίες για την αντιμετώπιση της πνευμονίας. ¹⁴³ Στην περίπτωση των Schuts et al, ¹⁴⁴ τα κριτήρια αναζήτησης αφορούσαν συγκεκριμένα μελέτες που αξιολόγησαν τα κλινικά αποτελέσματα (π.χ. θνητότητα), ενώ η έρευνα του Davey et al ¹⁴³ επικεντρώθηκε σε μελέτες που αποσκοπούσαν στη βελτίωση της συνταγογράφησης των αντιβιοτικών, ανάλογα με τη στρατηγική εφαρμογής των ASP προγραμμάτων. Ενώ η διαφορά μπορεί να φαίνεται λεπτή, το σύνολο των δεδομένων που συλλέγονται από αυτές τις έρευνες μπορεί να χαρακτηρίζει διαφορετικά την επίδραση των ASP στη θνητότητα. Σε κάθε περίπτωση, δε βρέθηκαν σημαντικά στοιχεία που να δείχνουν ότι η μειωμένη κατανάλωση αντιμικροβιακών αυξάνει τη θνητότητα.

Η βελτίωση της χρήσης των αντιμικροβιακών θα πρέπει να περιορίζει τις παράπλευρες βλάβες που συνδέονται με τη χρήση τους (π.χ. βλάβες στη φυσιολογική χλωρίδα και αυξημένη ανοχή) και να επιφέρει καλύτερα λοιμωξιολογικά αποτελέσματα. Όπως αναφέρθηκε προηγουμένως, μία από τις ανησυχίες σχετικά με τη χρήση αντιβιοτικών (ιδιαίτερα φθοριοκινολόνες, μακρολίδες και ευρέος φάσματος β – λακταμικά αντιβιοτικά) είναι ότι η παράπλευρη βλάβη μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένη συχνότητα εμφάνισης λοιμώξεων από *C. difficile*. Μία μετα – ανάλυση ειδικά σχεδιασμένη για την εκτίμηση της επίπτωσης των λοιμώξεων από *C. difficile* σε σχέση με τα προγράμματα ASP έδειξε σημαντικά μειωμένο κίνδυνο λοίμωξης, ¹⁴⁵ αποτελέσματα με τα οποία συμφωνούσε η συστηματική ανασκόπηση που διενεργήθηκε από τους Filice et al. ¹³² Αυτά τα αποτελέσματα είναι συνεπή με εκείνα που παρουσιάζονται από το CDC για τη συμβολή των ASP προγραμμάτων στις λοιμώξεις από *C. difficile*. ¹⁴⁶ Εκτός από τη λοίμωξη από *C. difficile*, μία αναδρομική μελέτη παρατήρησης διαπίστωσε ότι το ποσοστό επιλοίμωξης εντός 14 ημερών (δηλ. η επαναμόλυνση από το ίδιο παθογόνο στην ίδια ανατομική θέση) μειώθηκε σημαντικά μετά από παρεμβάσεις των ASP προγραμμάτων. ¹³⁶ Αυτό το εύρημα, σε συνδυασμό με τα αποτελέσματα αναφορικά με τις λοιμώξεις από *C. difficile*, είναι αδρά παραδείγματα του σημαντικού αντίκτυπου των παρεμβάσεων των ομάδων ASP στη καλύτερη διαχείριση των λοιμώξεων.

2.2.3. Μικροβιακή αντοχή

Ο βασικότερος στόχος των προγραμμάτων ASP είναι η πρόληψη της μικροβιακής αντοχής, ένας τομέας όπου τα στοιχεία γενικά υποδεικνύουν όφελος που συνδέεται με τις παρεμβάσεις ASP. Μια μετα – ανάλυση έδειξε ότι τα ποσοστά αντοχής σε κλινικά συνήθεις μικροοργανισμούς, όπως ο MRSA, η *P. aeruginosa* ανθεκτική στην ιμιπενέμη και η *Klebsiella spp* που παράγει ESBL, μειώθηκαν σημαντικά, αλλά στο *E.coli* που παράγει ESBL δε μειώθηκαν.¹³⁰ Μια άλλη μελέτη κατέδειξε σημαντικά μειωμένη αντοχή του MRSA, καθώς και μειωμένη αντοχή της *P. aeruginosa* στη λεβοφλοξασίνη και στην ιμιπενέμη/ σιλαστατίνη, αλλά χωρίς σημαντικές αλλαγές στην αντοχή στην κεφεπίμη, στην αμικασίνη και στην πιπερακιλλίνη / ταζομπακτάμη,¹³⁸ ενώ παράλληλα σημειώθηκε αυξημένη αντοχή του *E. coli* στη λεβοφλοξασίνη και στην κεφτριαξόνη και μη σημαντικές αλλαγές στην αντοχή στους ανθεκτικούς στη βανκομυκίνη εντεροκόκκους. Μπορεί να είναι εύλογη η προσδοκία ότι η μείωση της ακατάλληλης χρήσης αντιμικροβιακών μπορεί να μειώσει μακροπρόθεσμα τη μικροβιακή αντοχή, αλλά καθώς οι περισσότερες μελέτες είναι βραχυπρόθεσμες, γίνονται κατανοητές μόνο οι παρούσες μεταβολές στην αντοχή.¹³¹ Παρ' όλο που χρειάζονται χρόνια για να αποδειχθούν τα οφέλη της μειωμένης αντοχής στα αντιβιοτικά, είναι σημαντικό να σημειωθεί ότι η σωστή διαχείριση των αντιβιοτικών σχετίζεται τόσο με το άμεσο όφελος στον εκάστοτε ασθενή που θεραπεύεται στο παρόν, όσο και με τις μακροπρόθεσμες συνέπειες στη διατήρηση της ευαισθησίας των αντιβιοτικών για μελλοντική τους χρήση.¹¹⁹ Μια βιβλιογραφική ανασκόπηση από τους Tamma et al. διαπίστωσε ότι υπήρξαν μόνο μερικές μελέτες που ανέφεραν βραχυπρόθεσμη μείωση της μικροβιακής αντοχής και ακόμη λιγότερες για μακροχρόνια μείωση.¹⁴⁷ Απαιτούνται επιπλέον καλά σχεδιασμένες μελέτες μεγαλύτερης διάρκειας στο μέλλον που ασχολούνται με τη μακροπρόθεσμη επίδραση των ASP στη μικροβιακή αντοχή για την καλύτερη κατανόηση των αποτελεσμάτων της αντοχής.¹⁴⁸

Αξιοσημείωτο είναι ένα φαινόμενο που είναι γνωστό ως το φαινόμενο «squeezing the balloon» («πιέζοντας το μπαλόνι»). Όταν ορισμένα αντιβιοτικά τίθενται υπό περιορισμό, η χρήση των υπολοίπων αντιβιοτικών μπορεί να αυξηθεί και πιθανώς να οδηγήσει σε αυξημένη αντοχή αυτών των μη περιορισμένων αντιβιοτικών.¹³⁰ Αυτό μπορεί να συσχετιστεί με τα προγράμματα ASP, ενδεχομένως οδηγώντας σε παράδοξη αύξηση της αντοχής.¹⁴⁹ Οι Karanika et al¹³⁰ έλαβαν υπ' όψιν αυτό το φαινόμενο και αξιολόγησαν χωριστά την κατανάλωση των υπό περιορισμό και μη αντιμικροβιακών. Διαπίστωσαν μείωση της κατανάλωσης τόσο για τα υπό περιορισμό όσο και για τα μη περιορισμένα αντιβιοτικά, τα οποία περιλάμβαναν αντιβιοτικά «υψηλής αντοχής», συγκεκριμένα καρβαπενέμες και γλυκοπεπτιδία. Στη μελέτη που διεξήχθη από τους Cairns et al¹³⁵, παρατηρήθηκε παρόμοια επίδραση, αν και ενώ η χρήση άλλων κατηγοριών αντιβιοτικών μειώθηκε (π.χ. κεφαλοσπορίνες και αμινογλυκοσίδες), η χρήση των συνδυασμών β –

λακταμών / αναστολέων β – λακταμασών αυξήθηκε κατά 48%. Οι Hohn et al ¹³⁴ σημείωσαν αυξημένο ποσοστό χρήσης καρβαπενεμών, παρ' όλο που αρκετές άλλες κατηγορίες αντιβιοτικών είχαν μειωμένη χρήση. Δυστυχώς, καμία μελέτη δεν ανέφερε ποσοστά αντοχής, οπότε ο αντίκτυπος αυτών των ευρημάτων είναι άγνωστος. Τέλος, οι Jenkins et al ¹³⁸ αξιολόγησαν τις τάσεις της χρήσης αντιμικροβιακών ως μεταβολές των ποσοστών κατανάλωσης. Μεταξύ των διαφόρων αντιβιοτικών που αξιολογήθηκαν σε αυτή τη μελέτη, ο ρυθμός χρήσης φθοριοκινολονών μειώθηκε τόσο πριν όσο και μετά την περίοδο των παρεμβάσεων, αν και ο ρυθμός μείωσης επιβραδύνθηκε μετά τη διακοπή του ASP. Παρατήρησαν μια μικρή, αλλά σημαντική αύξηση στην αντοχή του *E. coli* πριν και μετά τις παρεμβάσεις αναφορικά με τη λεβοφλοξασίνη, ενώ αντίθετα παρατηρήθηκε σημαντική μείωση στην αντοχή της *P. aeruginosa*. Ενώ αυτά τα παραδείγματα συμβάλλουν στην απεικόνιση της έννοιας των αλλαγών στα πρότυπα χρήσης των αντιβιοτικών που συνδέονται με ένα πρόγραμμα ASP, στην καλύτερη περίπτωση προσεγγίζουν το φαινόμενο «squeezing the balloon» δεδομένου ότι αυτές οι μελέτες παρουσιάζουν δεδομένα για αντιβιοτικά τα οποία είτε ήταν υπό περιορισμό είτε για τα οποία ο περιορισμός δεν προσδιοριζόταν σαφώς. Το φαινόμενο αυτό είναι πλέον σημαντικό για την ακούσια ενδεχομένως αυξημένη χρήση των μη περιορισμένων αντιβιοτικών και τα υψηλότερα ποσοστά αντοχής σε αυτές τις κατηγορίες αντιβιοτικών υπό αυτό το πλαίσιο θα αποτελούσαν μειονέκτημα για ένα πρόγραμμα ASP.

2.2.4. Ανεπιθύμητες ενέργειες

Μειωμένη τοξικότητα και ανεπιθύμητες ενέργειες αναμένονται με τη μειωμένη χρήση των αντιμικροβιακών. Η συστηματική ανασκόπηση που διεξήχθη από τον Filice et al ¹³² εξέτασε τη συχνότητα των δυσμενών επιδράσεων που σχετίζονται με τη χρήση αντιβιοτικών και τα ευρήματά τους υποδηλώνουν τουλάχιστον ότι τα προγράμματα ASP δεν προκαλούν βλάβη, καθώς μόνο 2 από τις μελέτες που εξέτασαν, ανέφεραν ανεπιθύμητες ενέργειες. Μετά από τις ASP παρεμβάσεις, το 5.5% των ασθενών επιδεινώθηκε, εκ των οποίων η μεγάλη πλειοψηφία (75%) επιδεινώθηκε λόγω της εξέλιξης των ογκολογικών κακοηθειών. Για περαιτέρω επεξήγηση της επίδρασης των παρεμβάσεων στην αντιμετώπιση της τοξικότητας και των παρενεργειών των αντιμικροβιακών, ο Schuts et al με βάση 14 μελέτες απέδειξε ότι ο κίνδυνος νεφροτοξικότητας κατά τη διάρκεια της αντιμικροβιακής θεραπείας μειώθηκε ως αποτέλεσμα ASP. ¹⁴⁴

2.2.5. Ιατρικές δαπάνες

Φαίνεται ότι τα αποτελεσματικά ASP μπορούν να μειώσουν τις ιατρικές δαπάνες και αυτή η εξοικονόμηση οικονομικών πόρων που επιτυγχάνεται θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί για την υποστήριξη των ASP, καθιστώντας τα αυτοσυντηρούμενα.¹²³ Αν και το επίκεντρο των ASP είναι συχνά η βελτίωση των κλινικών αποτελεσμάτων, τα οικονομικά αποτελέσματα είναι ένα σημαντικό συστατικό τους, καθώς αυτά τα προγράμματα έχουν οικονομική αξία και πρέπει να τονιστούν και να αναλυθούν περαιτέρω.^{130, 150, 151} Δεδομένου ότι οι κλινικές εκβάσεις είναι συχνά ο κύριος στόχος των ASP, οι περισσότερες διαθέσιμες μελέτες έχουν αποτελέσει μελέτες κλινικών αποτελεσμάτων, και όχι οικονομικές αναλύσεις, στις οποίες οι οικονομικές αξιολογήσεις είναι συχνά δευτερεύουσες εκτιμήσεις, αν συμπεριληφθούν.

Ως εκ τούτου, οι αξιολογήσεις κόστους πραγματοποιούνται με την άμεση μείωση του κόστους, ενώ οι έμμεσες μειώσεις κόστους συχνά δεν αξιολογούνται κριτικά. Τα ASP προγράμματα μειώνουν τις νοσοκομειακές δαπάνες περιορίζοντας τις νοσοκομειακές λοιμώξεις και το σχετικό ιατρικό κόστος, όπου αυτά είναι αποτελεσματικά στη μείωση της κατανάλωσης αντιμικροβιακών^{130, 150} και μειώνοντας την κατάχρηση αντιβιοτικών, τις ιατρογενείς λοιμώξεις και τα ποσοστά των ανθεκτικών στα αντιβιοτικά οργανισμών.¹⁵² Εκτός από τις οικονομικές αξιολογήσεις με επίκεντρο τους ρυθμούς κατανάλωσης, υπάρχει η δυνατότητα περαιτέρω αξιολόγησης των οικονομικών οφελών που σχετίζονται με την διαχείριση όταν εξετάζονται άλλα αποτελέσματα, συμπεριλαμβανομένης της διάρκειας νοσηλείας,¹³⁰ καθώς και έμμεσες δαπάνες, όπως τα αναγκαία μέτρα απομόνωσης (π.χ. μονόκλινα δωμάτια, μέτρα ατομικής προστασίας, κλείσιμο προσβεβλημένου θαλάμου ή μονάδας κ.λ.π.), η νοσηρότητα και η θνητότητα, τα κοινωνικά και τα λειτουργικά έξοδα.¹⁵¹ Επί του παρόντος, δε διατίθενται τέτοιες λεπτομερείς αναλύσεις. Σε συνδυασμό με πιο τυποποιημένους κλινικούς δείκτες παρακολούθησης, αυτές οι αξιολογήσεις χρειάζονται για να οριοθετήσουν καλύτερα την πλήρη αποδοτικότητα κόστους των ASP.

2.3. Στρατηγικές των προγραμμάτων διαχείρισης αντιβιοτικών

Τα αποτελεσματικά ASP μπορεί να περιλαμβάνουν έναν αριθμό ενεργών και συμπληρωματικών στρατηγικών όπως περιγράφεται παρακάτω. Υπάρχουν πλεονεκτήματα και μειονεκτήματα στη χρήση καθεμιάς από αυτές τις στρατηγικές. Πολλά προγράμματα υιοθετούν υβριδικές στρατηγικές και η αυστηρή ταξινόμηση και τήρησή τους δεν είναι πάντοτε δυνατή.¹⁵³ Κατά την επιλογή μιας στρατηγικής ή ενός συνόλου στρατηγικών, είναι σημαντικό να εξεταστούν οι τοπικές ανθεκτικότητες, το ανθρώπινο δυναμικό και οι διαθέσιμοι πόροι.

2.3.1. Ενεργές στρατηγικές

2.3.1.1. Προγράμματα προηγούμενης έγκρισης (Prior Approval Programs)

Η στρατηγική των προγραμμάτων προηγούμενης έγκρισης είναι να περιορίσει τη χρήση ορισμένων αντιμικροβιακών ουσιών στις εγκεκριμένες ενδείξεις. Η ομάδα πρωτοβάθμιας φροντίδας (θεράποντες ιατροί, λοιμωξιολόγοι, φαρμακοποιοί) είναι υπεύθυνη για την εφαρμογή της διαδικασίας έγκρισης, πριν από τη χορήγηση των υπό περιορισμό αντιμικροβιακών. Τα υπό περιορισμό αντιβιοτικά δε χορηγούνται χωρίς την έγκριση της ομάδας ASP. Αυτή η προσέγγιση δίνει τη δυνατότητα βελτιστοποίησης της αρχικής επιλογής αντιμικροβιακής αγωγής και μπορεί να οδηγήσει σε άμεση και σημαντική μείωση της χρήσης αντιμικροβιακών.¹²³

Παρακάτω περιγράφονται τα πλεονεκτήματα και οι περιορισμοί των προγραμμάτων προηγούμενης έγκρισης, τα οποία και συνοψίζονται στον Πίνακα 5 στο τέλος της παραγράφου 2.3.1.1.

2.3.1.1.1. Πλεονεκτήματα Προγραμμάτων Προηγούμενης Έγκρισης

Τα προγράμματα προηγούμενης έγκρισης έχουν αποδειχθεί ότι είναι αποτελεσματικά στη μείωση της χρήσης αντιβιοτικών και του κόστους.^{112, 154, 155, 156} Ακόμη και σε προγράμματα με υψηλά ποσοστά έγκρισης αντιβιοτικών, η προηγούμενη έγκριση έχει συσχετιστεί με μειωμένη χρήση των υπό περιορισμό αντιβιοτικών, υποδηλώνοντας ότι η εφαρμογή ενός τέτοιου προγράμματος είναι ένας φραγμός στην υπερσυνταγογράφηση.¹⁵⁷ Ο αντίκτυπος της προηγούμενης έγκρισης στη μείωση της μικροβιακής αντοχής είναι διφορούμενος, καθώς ορισμένες μελέτες έχουν δείξει βελτίωση στη μικροβιακή ευαισθησία,^{158, 159, 160, 161} ενώ άλλες δεν έχουν καμία επίδραση.^{162, 163}

Η πρώτη μελέτη που διεξήχθη στο νοσοκομείο Boston City Hospital απαιτούσε από τους θεράποντες ιατρούς να ειδοποιήσουν ένα μέλος της επιτροπής λοιμώξεων πριν από τη συνταγογράφηση και τη χορήγηση του υπό περιορισμό αντιβιοτικού από το φαρμακείο.¹⁵⁶ Η μελέτη αυτή έδειξε σημαντική μείωση στη χρήση ορισμένων προωθημένων αντιβιοτικών. Άλλες μελέτες έχουν δείξει ότι παρόμοια προγράμματα μπορούν να μειώσουν τη μικροβιακή αντοχή.^{154, 155, 164, 158} Σε μια μελέτη που έγινε στο University of Kentucky, η εφαρμογή του προγράμματος προηγούμενης έγκρισης μείωσε τα ποσοστά ανθεκτικότητας σημαντικών παθογόνων, συμπεριλαμβανομένων των πολυανθεκτικών *Pseudomonas aeruginosa* και MRSA.¹⁶⁴ Τα νοσοκομεία με πολιτική για τον περιορισμό της χρήσης καρβαπενεμών έχουν χαμηλότερα ποσοστά χρήσης καρβαπενεμών καθώς και χαμηλότερα ποσοστά εμφάνισης αντοχής της *P. aeruginosa* στις καρβαπενέμες, από νοσοκομεία που δεν εφαρμόζουν αντίστοιχες πολιτικές.¹⁵⁸

2.3.1.1.2. Περιορισμοί Προγραμμάτων Προηγούμενης Έγκρισης

Υπάρχουν αρκετές προκλήσεις για την αποτελεσματική εφαρμογή των προγραμμάτων προηγούμενης έγκρισης. Γενικά, τα προγράμματα προηγούμενης έγκρισης επηρεάζουν μόνο την αρχική επιλογή της εμπειρικής θεραπείας. Τα αντιβιοτικά ευρέος φάσματος εγκρίνονται ως αρχική εμπειρική θεραπεία για βαρέως πάσχοντες ασθενείς, που στη συνέχεια με τη λήψη των μικροβιολογικών δεδομένων μπορεί να κριθούν ακατάλληλα. Ωστόσο, μια πολυκεντρική μελέτη έδειξε ότι ένα πρόγραμμα ανασκόπησης μετά τη συνταγογράφηση και ανατροφοδότησης θα μπορούσε να μειώσει σημαντικά τη χρήση αντιμικροβιακών ακόμη και σε νοσοκομεία με πολύ αυστηρά προγράμματα προηγούμενης έγκρισης.¹⁶⁵ Επιπλέον, τα προγράμματα προηγούμενης έγκρισης συνήθως δεν εξετάζουν την καταλληλότητα των μη προωθημένων αντιμικροβιακών, που αποτελούν την πλειοψηφία των αντιμικροβιακών που χρησιμοποιούνται στο νοσοκομείο. Ο περιορισμός ενός αντιβιοτικού μπορεί να οδηγήσει σε ακούσια αυξημένη χρήση ενός άλλου αντιβιοτικού («squeezing the balloon»), ελαττώνοντας την επίδραση της παρέμβασης στη συνολική χρήση αντιμικροβιακών.¹⁴⁹ Επομένως, είναι λογικό να παρακολουθείται η χρήση όλων των αντιμικροβιακών μετά την εφαρμογή του περιορισμού των φαρμακοτεχνικών μορφών. Επίσης, τα προγράμματα προηγούμενης έγκρισης απαιτούν επαρκές ανθρώπινο δυναμικό λόγω του φόρτου εργασίας, με την κατάλληλη τεχνογνωσία στη χρήση αντιβιοτικών για την άμεση παροχή υπηρεσιών και την αποφυγή καθυστερημένης έναρξης της εμπειρικής θεραπείας.¹⁵⁷ Ορισμένα προγράμματα με περιορισμένους πόρους επιτρέπουν μια πρώτη δόση αντιμικροβιακών εκτός ωρών εφαρμογής, με ανασκόπηση από την ομάδα ASP την επόμενη ημέρα.

Ο περιορισμός στην αυτονομία της συνταγογράφησης από τους θεράποντες ιατρούς μπορεί να δυσχαιρείει την αποδοχή ενός προγράμματος προηγούμενης έγκρισης. Μία μελέτη έδειξε ότι περίπου το 50% του νοσοκομειακού προσωπικού αισθάνθηκε απογοήτευση και περιορισμό στην αυτονομία του με την υποχρέωση της έγκρισης πριν τη συνταγογράφηση.¹⁶⁶ Τέλος, θεράποντες ιατροί έτειναν να υπερεκτιμήσουν τη σοβαρότητα της κατάστασης των ασθενών για να λάβουν έγκριση για χρήση προωθημένων αντιβιοτικών¹⁶⁷ ή να προσπαθήσουν να διαφύγουν από την περίοδο έγκρισης (δηλ. από τα ωράρια λειτουργίας της ASP ομάδας) για να συνταγογραφήσουν τα στοχευόμενα αντιβιοτικά.¹⁶⁸ Ενώ οι λόγοι για αυτά τα μοτίβα συνταγογράφησης δεν είναι εντελώς γνωστοί, οι συντάκτες της μελέτης είχαν αρκετές υποθέσεις: οι θεράποντες ιατροί μπορεί να ανησυχούν ότι τα αιτήματά τους δε θα γίνουν δεκτά ή λόγω φόρτου εργασίας δεν προλαβαίνουν να ασχοληθούν με την προβλεπόμενη διαδικασία ή είναι απρόθυμοι να επικοινωνήσουν με την ομάδα ASP ή ακόμα και ο φόβος ότι μπορεί να μειωθεί το κύρος τους σε περίπτωση ανάδειξης συνταγογραφικών λαθών.¹⁶⁸

Μια άλλη μελέτη που διεξήχθη στο Νοσοκομείο του Πανεπιστημίου της Πενσυλβανία συνέκρινε τις πληροφορίες από τεκμηριωμένες τηλεφωνικές κλήσεις από τους θεράποντες ιατρούς προς την ομάδα ASP με τις πληροφορίες που περιέχονται στον ιατρικό φάκελο του ασθενή.¹⁶⁹ Η μελέτη διαπίστωσε ότι ανακριβείς πληροφορίες επικοινωνήθηκαν σε περισσότερο από το 1/3 των κλήσεων (39%) και οι ανακρίβειες αφορούσαν κυρίως: την υπάρχουσα αντιμικροβιακή θεραπεία (12.9% όλων των κλήσεων), μικροβιολογικά δεδομένα (11% όλων των κλήσεων), θερμοκρασία σώματος του ασθενούς (7.8% όλων των κλήσεων), αλλεργίες σε φάρμακα (5.1% όλων των κλήσεων) και απεικονιστικά δεδομένα (3.5% όλων των κλήσεων). Οι κλήσεις προς την ομάδα ASP από τις χειρουργικές κλινικές περιείχαν περισσότερες ανακριβείς πληροφορίες από αυτές που προέρχονταν από μη χειρουργικές κλινικές (48% έναντι 34%). Σε μια μελέτη παρακολούθησης, διαπιστώθηκε ότι αυτές οι ανακριβείς πληροφορίες κατά τη διαδικασία προηγούμενης έγκρισης, ιδιαίτερα αυτές που αφορούσαν μικροβιολογικά δεδομένα, συσχετίστηκαν με ακατάλληλες συστάσεις στην αντιμικροβιακή αγωγή από την ομάδα ASP.¹⁷⁰

Πίνακας 5 Πλεονεκτήματα και περιορισμοί των προγραμμάτων προηγούμενης έγκρισης ¹²⁴

Πλεονεκτήματα
<ul style="list-style-type: none">• Μείωση της έναρξης περιττών ή/και ακατάλληλων αντιβιοτικών• Βελτιστοποίηση της επιλογής εμπειρικής θεραπείας• Επισκόπηση των κλινικών δεδομένων και των προηγούμενων καλλιέργειών κατά την έναρξη της θεραπείας• Μείωση του κόστους των αντιβιοτικών, συμπεριλαμβανομένων των ΦΥΚ (Φάρμακα Υψηλού Κόστους)• Παροχή μηχανισμού άμεσης απόκρισης στις ελλείψεις των αντιβιοτικών• Άμεσος έλεγχος της χρήσης αντιβιοτικών
Περιορισμοί
<ul style="list-style-type: none">• Επίδραση μόνο στη χρήση υπό περιορισμό αντιβιοτικών• Εστίαση στην εμπειρική χρήση των αντιβιοτικών σε πολύ μεγαλύτερο βαθμό από τη μείωση της κατανάλωσής τους• Απώλεια αυτονομίας συνταγογράφησης των θεραπόντων ιατρών• Πιθανή καθυστέρηση στην έναρξη της θεραπείας• Υψηλός φόρτος εργασίας• Δυνατότητα χειραγώγησης του συστήματος (π.χ. υποβολή αιτήματος με προκατειλημμένο τρόπο για έγκριση)• Πίεση επιλογής και ανάπτυξη διαφορετικών προτύπων αντοχής σε άλλες κατηγορίες αντιβιοτικών

2.3.1.2. Ανασκόπηση μετά τη συνταγογράφηση και ανατροφοδότηση (Post-prescription Review Programs)

Η ανασκόπηση μετά τη συνταγογράφηση και ανατροφοδότηση συνήθως συμβαίνει εντός 48 – 72 ωρών από την έναρξη της εμπειρικής αντιμικροβιακής αγωγής και με τη διάθεση πρόσθετων μικροβιολογικών και κλινικών δεδομένων: τα μέλη της ομάδας ASP παρέχουν προφορικές ή γραπτές συστάσεις στους γιατρούς σχετικά με τη βελτιστοποίηση της χρήσης των αντιμικροβιακών. Η στρατηγική αυτή μπορεί να οδηγήσει σε μείωση της ακατάλληλης χρήσης των αντιμικροβιακών.¹²³ Μερικές φορές μπορεί επίσης να πραγματοποιηθεί νωρίτερα (εντός 24 ωρών) για να αντικαταστήσει το συχνά περίπλοκο σύστημα του προγράμματος προηγούμενης έγκρισης.¹²³ Ο συνδυασμός προηγούμενης έγκρισης – ανασκόπησης μετά τη συνταγογράφηση και ανατροφοδότησης μπορεί να διασφαλίσει την κατάλληλη επιλογή της εμπειρικής θεραπείας.¹⁴⁷ Η παρέμβαση δεν καθυστερεί την πρώτη δόση αντιμικροβιακής αγωγής και η αποδοχή των συστάσεων είναι εθελοντική.

Παρακάτω περιγράφονται τα πλεονεκτήματα και οι περιορισμοί των προγραμμάτων ανασκόπησης μετά τη συνταγογράφηση και ανατροφοδότησης, τα οποία και συνοψίζονται στον Πίνακα 6 στο τέλος της παραγράφου 2.3.1.2.

2.3.1.2.1. Πλεονεκτήματα των προγραμμάτων ανασκόπησης μετά τη συνταγογράφηση και ανατροφοδότησης

Η ανασκόπηση μετά τη συνταγογράφηση και ανατροφοδότηση επιτρέπει την επανεξέταση της εμπειρικής θεραπείας με αντιμικροβιακά φάρμακα ευρέος φάσματος σε ασταθείς ασθενείς όταν πλέον είναι διαθέσιμα επιπλέον μικροβιολογικά, απεικονιστικά και κλινικά δεδομένα. Η ομάδα ASP μπορεί στη συνέχεια να συνεργαστεί με τους θεράποντες ιατρούς για τη βελτιστοποίηση της χρήσης των αντιμικροβιακών, αναφορικά με τον εξορθολογισμό ή την τροποποίηση της θεραπείας ώστε να προσαρμόζεται στο στοχευόμενο παθογόνο και με τον τρόπο αυτό να μειωθεί η πιθανότητα το προωθημένο αντιβιοτικό να παρατείνεται απεριορίστα ή ακατάλληλα, ενώ παράλληλα να επιτρέπει επιθετική εμπειρική θεραπεία.¹⁷¹

Τα προγράμματα ανασκόπησης μετά τη συνταγογράφηση και ανατροφοδότησης έχουν αποδειχθεί αποτελεσματικά σε πολλές περιστάσεις. Μια μελέτη που έγινε σε ενήλικες ασθενείς σε ένα τριτοβάθμιο πανεπιστημιακό νοσοκομείο παρατήρησε ότι ο ρυθμός παρέμβασης (ο οποίος ορίζεται ως ο αριθμός των κύκλων θεραπείας στους οποίους προτάθηκε μια παρέμβαση διαιρούμενος με το συνολικό αριθμό των εξετασθεισών θεραπευτικών αγωγών) ήταν μεγαλύτερος με την ανασκόπηση μετά τη συνταγογράφηση και ανατροφοδότηση συγκριτικά με την προηγούμενη έγκριση (28% - 34% έναντι 5%).¹⁷¹ Μια τυχαίοποιημένη ελεγχόμενη μελέτη σε μια παθολογική κλινική έδειξε ότι η συμμετοχή ομάδας ASP οδήγησε σε μείωση κατά 37% της διάρκειας της ακατάλληλης αντιμικροβιακής αγωγής¹⁷² και ήταν ανώτερη της στείρας εφαρμογής κατευθυντήριων οδηγιών βάσει ένδειξης.¹⁷³ Φαίνεται ότι τα ποσοστά αποδοχής των παρεμβάσεων μπορεί να βελτιωθούν όταν η ανασκόπηση μετά τη συνταγογράφηση και ανατροφοδότηση αποτελούν μέρος ενός καθιερωμένου Προγράμματος Διαχείρισης Αντιβιοτικών.

Οι κλινικοί φαρμακοποιοί μπορεί να είναι ιδιαίτερα αποτελεσματικοί στην εφαρμογή προγραμμάτων ανασκόπησης μετά τη συνταγογράφηση και ανατροφοδότησης. Μελέτες έδειξαν ότι ένα τέτοιο πρόγραμμα που συμπεριέλαβε κλινικούς φαρμακοποιούς οδήγησε σε σημαντική αύξηση στην αποκλιμάκωση της θεραπείας (από 72% σε 90% με ρυθμό αποδοχής 91%)¹⁷⁴, ενώ παράλληλα φαίνεται οι κλινικοί φαρμακοποιοί να παρεμβαίνουν συχνότερα από τους λοιμωξιολόγους σε ενήλικες ασθενείς (29% έναντι 9%).¹⁷⁵

Πρόσθετα στοιχεία υποδηλώνουν ότι η ανασκόπηση μετά τη συνταγογράφηση και ανατροφοδότηση μπορεί να βελτιώσει τη χρήση αντιμικροβιακών και να μειώσει τις νοσοκομειακές λοιμώξεις σε ειδικές περιπτώσεις, όπως στις ΜΕΘ,¹⁷⁶ εγκαταστάσεις μακροχρόνιας φροντίδας,^{177, 178} παιδιατρικά νοσοκομεία^{179, 180, 181} και σε μικρά νοσοκομεία με περιορισμένους πόρους¹⁸². Για παράδειγμα, μια παρέμβαση σε 3 ΜΕΘ σε ένα κέντρο τριτοβάθμιας περίθαλψης με ανασκόπηση μετά τη συνταγογράφηση και ανατροφοδότηση κατά την 3^η και 10^η ημέρα της θεραπείας έδειξε ότι η μηνιαία χρήση αντιβιοτικών ευρέος φάσματος, η επίπτωση της λοίμωξης από *Clostridium difficile* και τα ποσοστά αντοχής στη μεροπενέμη μειώθηκαν χωρίς μεταβολή στη διάρκεια παραμονής στη ΜΕΘ και στη θνητότητα.¹⁷⁶ Σε ένα δημόσιο νοσοκομείο μεσαίου μεγέθους, ένα πρόγραμμα ανασκόπησης μετά τη συνταγογράφηση και ανατροφοδότησης έδειξε μείωση κατά 22% στη χρήση ευρέος φάσματος αντιμικροβιακών, σημαντική μείωση των νοσοκομειακών λοιμώξεων από *Clostridium difficile* και χαμηλότερα ποσοστά πολυανθεκτικών Enterobacteriaceae.¹⁸³ Σε νοσοκομεία με περιορισμένους πόρους, όπου δεν είναι εφικτή η καθημερινή ανασκόπηση της χρήσης αντιμικροβιακών, ένας σχετικά περιορισμένος έλεγχος μετά τη συνταγογράφηση, όπως η στόχευση μόνο των ασθενών που λαμβάνουν πολλαπλές, παρατεταμένες ή υψηλού κόστους αντιμικροβιακές θεραπείες, μπορεί να έχει ακόμη σημαντικό αντίκτυπο, με εκτιμώμενη μείωση κατά 19% των αντιμικροβιακών δαπανών.¹⁸²

2.3.1.2.2. Περιορισμοί των προγραμμάτων ανασκόπησης μετά τη συνταγογράφηση και ανατροφοδότησης

Το πρόγραμμα ανασκόπησης μετά τη συνταγογράφηση και ανατροφοδότησης είναι εντατικό, φέρει υψηλό φόρτο εργασίας, απαιτεί χρόνο και το πεδίο εφαρμογής μπορεί να περιοριστεί από τους διαθέσιμους πόρους. Είναι σημαντικό για τα μικρότερα νοσοκομεία να τροποποιήσουν το δικό τους πρόγραμμα σύμφωνα με τους πόρους τους.¹⁸⁴ Επίσης, ορισμένα προγράμματα απευθύνονται σε συγκεκριμένες ομάδες ασθενών (π.χ. άτομα στη ΜΕΘ ή σε άτομα που λαμβάνουν ευρέος φάσματος, υψηλού κόστους, τοξικά ή πολυάριθμα αντιμικροβιακά). Τα προγράμματα ελέγχου και ανατροφοδότησης σε νοσοκομεία της κοινότητας που εφαρμόζουν ελέγχους 3 φορές την εβδομάδα έχουν συσχετιστεί με μειωμένη χρήση αντιμικροβιακών ουσιών και εξοικονόμηση κόστους.^{182, 185} Τα προγράμματα που εφαρμόζουν ελέγχους 1 φορά την εβδομάδα σε κατοίκους εγκαταστάσεων μακροχρόνιας φροντίδας και στοχεύουν την αντιμετώπιση ασυμπτωματικής βακτηριουρίας μειώνουν επίσης τη χρήση αντιμικροβιακών.¹⁸⁶ Ωστόσο, στην τελευταία περίπτωση έγινε δεκτή μια μειοψηφία παρεμβάσεων και οι συντάκτες κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι οι συχνότερες παρεμβάσεις θα ήταν πιο αποτελεσματικές. Με βάση μια μετα – ανάλυση 6 μελετών παρατήρησης που περιλάμβαναν περισσότερους από 14.000 ασθενείς σε ΜΕΘ, δεν παρατηρήθηκε διαφορά στη θνητότητα παρά τη μείωση

στη χρήση αντιμικροβιακών πριν και μετά την εφαρμογή προγραμμάτων ανασκόπησης μετά τη συνταγογράφηση και ανατροφοδότησης.¹⁸⁷ Ένας ακόμη από τους περιορισμούς αυτής της στρατηγικής είναι η πιθανότητα περιττής έκθεσης στα αντιβιοτικά, το κόστος και η τοξικότητα, εάν χρησιμοποιούνται χωρίς προηγούμενη έγκριση ή κατευθυντήριες οδηγίες.¹²³ Επιπλέον, η αποτελεσματικότητα μπορεί να μειωθεί εάν η ομάδα των θεράποντων ιατρών δεν ακολουθεί συστηματικά τις υποδείξεις.

Πίνακας 6 Πλεονεκτήματα και περιορισμοί των προγραμμάτων ανασκόπησης μετά τη συνταγογράφηση και ανατροφοδότησης ¹²⁴

Πλεονεκτήματα
<ul style="list-style-type: none"> • Περισσότερες κλινικές πληροφορίες διαθέσιμες για παρεμβάσεις, ενισχύοντας την αποδοχή από τους συνταγογράφους • Μεγαλύτερη ευελιξία στο χρονοδιάγραμμα των παρεμβάσεων • Δυνατότητα εφαρμογής σε μη καθημερινή βάση εάν οι πόροι είναι περιορισμένοι • Διατήρηση της αυτονομίας συνταγογράφησης των θεράποντων ιατρών • Παροχή εκπαιδευτικού οφέλους στους κλινικούς ιατρούς • Δυνατότητα για αποκλιμάκωση της αντιβιοτικής αγωγής και ελέγχου της διάρκειας θεραπείας • Πιο εύκολη ανάδειξη του προγράμματος διαχείρισης αντιβιοτικών
Περιορισμοί
<ul style="list-style-type: none"> • Η συμμόρφωση με τις παρεμβάσεις είναι εθελοντική • Υψηλός φόρτος και ένταση εργασίας • Πιθανή απροθυμία των θεράποντων ιατρών για αλλαγή της θεραπείας αν ο ασθενής βελτιώνεται • Η ταυτοποίηση των παρεμβάσεων μπορεί να απαιτεί τεχνολογική υποστήριξη ή / και αγορά ηλεκτρονικών συστημάτων παρακολούθησης • Απαιτήση περισσότερου χρόνου για την επίτευξη μείωσης της χρήσης των προωθημένων αντιβιοτικών

2.3.2. Συμπληρωματικές στρατηγικές

2.3.2.1. Antibiotic Cycling

Το antibiotic cycling χρησιμοποιεί την προγραμματισμένη περιστροφή αντιμικροβιακών από διαφορετικές τάξεις, προκειμένου να ελαχιστοποιηθεί η πίεση επιλογής που ασκείται από μεμονωμένα αντιβιοτικά.¹²³ Τα περισσότερα ιδρύματα δε χρησιμοποιούν το antibiotic cycling, επειδή η συμμόρφωση είναι σχετικά μικρή λόγω προβληματισμών των θεράποντων ιατρών σχετικά με τις ανεπιθύμητες ενέργειες και την πεποίθηση ότι μπορεί να υπάρχουν

καλύτερες επιλογές αντιβιοτικών από αυτές που προβλέπει το antibiotic cycling.¹⁴⁷ Επιπλέον, τα διαθέσιμα στοιχεία μέχρι σήμερα είναι πολύ αδύναμα για να υποστηρίξουν το antibiotic cycling ως μέσο μείωσης των ποσοστών αντοχής στα αντιβιοτικά.¹²³

2.3.2.2. Εκπαίδευση

Η εκπαίδευση είναι σημαντικό στοιχείο οποιουδήποτε ASP. Η εκπαίδευση θα μπορούσε να περιλαμβάνει διδασκαλίες, διατάξεις γραπτών κατευθυντήριων γραμμών, ηλεκτρονική εκμάθηση κλπ., για να τεθούν οι θεμέλιες γνώσεις που απαιτούνται για να βελτιωθεί η συνταγογράφηση. Ωστόσο, η επιτυχία της εκπαίδευσης εξαρτάται και από το κίνητρο των κλινικών ιατρών. Η εκπαίδευση από μόνη της είναι ελάχιστα αποτελεσματική στην αλλαγή πρακτικών συνταγογράφησης αντιμικροβιακών και είναι δύσκολο να διατηρηθεί, αν δεν ενσωματωθεί σε προγράμματα που χρησιμοποιούν άλλες ενεργές στρατηγικές.^{123, 188}

2.3.2.3. Κατευθυντήριες οδηγίες

Οι κατευθυντήριες οδηγίες μπορούν να οδηγήσουν σε βελτιωμένη χρήση αντιμικροβιακών, με την προϋπόθεση ενσωμάτωσης της τοπικής επιδημιολογίας και των προτύπων ευαισθησίας των αντιβιοτικών, για να πραγματοποιηθεί η επιλογή του κατάλληλου αντιμικροβιακού και στη σωστή δοσολογία.¹²³

2.3.2.4. Υπολογιστικά προγράμματα ή υποβοηθούμενα προγράμματα διαχείρισης αντιβιοτικών

Ορισμένα εργαλεία, όπως τα προγράμματα με τη βοήθεια υπολογιστή, όταν χρησιμοποιούνται ως μέρος ενός ολοκληρωμένου ASP, μπορούν να μειώσουν τη χρήση αντιβιοτικών, να περιορίσουν τα σφάλματα στη δοσολογία και στη διάρκεια χορήγησης, να εντοπίσουν πιο εύκολα τις φαρμακοεπαγώμενες ανεπιθύμητες ενέργειες και να εντοπίσουν εγκαίρως τις νοσοκομειακές λοιμώξεις.¹²³ Παρά τα πιθανά πλεονεκτήματα ενός συστήματος βασισμένου σε υπολογιστή, υπάρχουν και περιορισμοί. Τα προγράμματα αυτά ενδέχεται να περιορίσουν τους ιατρούς από το να αποκτήσουν συγκεκριμένες κλινικές πληροφορίες και θα μπορούσαν επίσης να μειώσουν την ευκαιρία για άμεση επικοινωνία και εκπαίδευση. Τα συστήματα υπολογιστών πρέπει επίσης να είναι ευέλικτα, φιλικά προς το χρήστη και να επιτρέπουν τον επαναπρογραμματισμό με ευκολία όταν υπάρχουν επικαιροποιημένες οδηγίες ή δηλώσεις συναίνεσης.¹⁸⁹

2.3.2.5. Άλλες στρατηγικές

Άλλες στρατηγικές που θα μπορούσαν να ενσωματωθούν στο πρόγραμμα ανασκόπησης μετά τη συνταγογράφηση και ανατροφοδότησης ή στο πρόγραμμα προηγούμενης έγκρισης περιλαμβάνουν: 1) βελτιστοποίηση δοσολογίας με χρήση φαρμακοκινητικών και φαρμακοδυναμικών αρχών ¹⁹⁰ και 2) κατά περίπτωση μετάβαση από παρεντερική σε από του στόματος θεραπεία με υψηλή βιοδιαθεσιμότητα.¹⁹¹

2.4. Εφαρμογή ενός Προγράμματος Διαχείρισης Αντιβιοτικών

Για την αποτελεσματική εφαρμογή ενός Προγράμματος Διαχείρισης Αντιβιοτικών πρέπει να τηρούνται οι γενικές αρχές βέλτιστης χρήσης των αντιμικροβιακών. Στο πλαίσιο αυτών των πρωτοκόλλων, η ομάδα διαχείρισης αντιβιοτικών μπορεί να επισημάνει την κατάλληλη εμπειρική αγωγή, να ενισχύσει την αποκλιμάκωση των αντιμικροβιακών με βάση τα κλινικά και μικροβιολογικά δεδομένα, να ενθαρρύνει τη μετάβαση από την ενδοφλέβια στην από του στόματος θεραπεία, να συστήσει την κατάλληλη διάρκεια θεραπείας, να παρακολουθεί τις απαιτούμενες φαρμακοκινητικές παραμέτρους και να αξιολογεί τις αναφερόμενες αλλεργίες.^{192, 193}

2.4.1. Έναρξη εμπειρικής θεραπείας

Η έναρξη εμπειρικής αντιμικροβιακής θεραπείας αποτελείται από τα ακόλουθα:

- Επιλογή του βέλτιστου αντιμικροβιακού σχήματος (μετά τη λήψη δείγματος για καλλιέργεια), λαμβάνοντας υπόψιν:
 - Τη σοβαρότητα και την πορεία της ασθένειας
 - Τα πιθανά παθογόνα και την ανατομική τους πηγή, με βάση πληροφορίες από χρώση Gram και άλλες ταχείες δοκιμές
 - Την πιθανότητα αντοχής στα αντιβιοτικά (π.χ. γνωστός αποικισμός από ανθεκτικά παθογόνα, πρόσφατη λήψη αντιβιοτικών, έκθεση σε εγκαταστάσεις υγειονομικής περίθαλψης, πρότυπα τοπικής αντοχής)
 - Παράγοντες που μπορούν να αποκλείσουν τη χρήση μιας συγκεκριμένης κατηγορίας αντιμικροβιακών ουσιών (π.χ. αλλεργία), που αυξάνουν τον κίνδυνο τοξικότητας (π.χ. οριακή ή ασταθής νεφρική λειτουργία) ή επηρεάζουν το φάσμα αντιμικροβιακής κάλυψης (π.χ. ανοσοκαταστολή)
- Προσδιορισμός της κατάλληλης δοσολογίας και της οδού χορήγησης (π.χ. ενδοφλέβια στην κρίσιμη κατάσταση)
- Έναρξη της αντιμικροβιακής θεραπείας όσο το δυνατόν πιο γρήγορα

2.4.2. Προσαρμογή της αντιμικροβιακής θεραπείας

Σε ασθενείς που λαμβάνουν εμπειρική αντιμικροβιακή αγωγή, το σχήμα θα πρέπει να επαναξιολογείται συνεχώς καθώς η κλινική κατάσταση εξελίσσεται και γίνονται διαθέσιμα τα μικροβιολογικά δεδομένα (συνήα μετά από 48 έως 72 ώρες). Σε αυτό το σημείο, θα πρέπει να διεξάγεται ένα «αντιμικροβιακό time – out», στο οποίο θα εξετάζονται τα μικροβιολογικά δεδομένα και η αντιμικροβιακή θεραπεία προσαρμόζεται από εμπειρική σε στοχευμένη. Το φάσμα κάλυψης μπορεί να περιοριστεί ή να διευρυνθεί ανάλογα με την

περίπτωση, η δόση μπορεί να προσαρμοστεί ανάλογα με τις ανάγκες και τα περιττά αντιμικροβιακά του σχήματος θα πρέπει να εξαλειφθούν. Εάν η κλινική κατάσταση του ασθενούς δεν είναι αποτέλεσμα βακτηριακής λοίμωξης, τα αντιμικροβιακά πρέπει να διακοπούν εντελώς. Κατά τη διάρκεια του «αντιμικροβιακού time – out», η ένδειξη και η διάρκεια της αντιμικροβιακής θεραπείας πρέπει να εκτιμηθούν και να δηλωθούν στον ιατρικό φάκελο.

2.4.3. Μετάβαση από ενδοφλέβια σε από του στόματος χορήγηση αντιμικροβιακών

Τα αντιμικροβιακά σχήματα πρέπει να μετατραπούν από ενδοφλέβια σε χορήγηση από το στόμα, όσο το δυνατόν πιο σύντομα και αν αυτό είναι εφικτό.¹⁹⁴ Το εκάστοτε Πρόγραμμα Διαχείρισης Αντιβιοτικών μπορεί να αναπτύξει ένα πρωτόκολλο που καθορίζει τους κατάλληλους ασθενείς για αυτή την παρέμβαση, λαμβάνοντας υπ' όψιν τη θεραπευτική ένδειξη, το φάσμα κάλυψης και τη βιοδιαθεσιμότητα του από του στόματος παράγοντα, καθώς και την κλινική σταθερότητα και την ικανότητα του ασθενούς να ανέχεται από του στόματος φάρμακα.¹²⁴ Αυτή η παρέμβαση έχει αποδειχθεί ότι μειώνει τις επιπλοκές που σχετίζονται με την ενδοφλέβια οδό χορήγησης, χωρίς να διακυβεύει την κλινική έκβαση, διευκολύνει τα εξιτήρια και μειώνει το κόστος.^{195, 196, 197, 198, 199}

2.4.4. Χρήση της συντομότερης αποτελεσματικής διάρκειας θεραπείας

Ένα κρίσιμο στοιχείο για την ασφαλή χρήση των αντιμικροβιακών έγκειται στον περιορισμό της χορήγησής τους στην ελάχιστη διάρκεια που απαιτείται για τη μέγιστη αποτελεσματικότητα. Η κατάλληλη διάρκεια θεραπείας έχει μελετηθεί καλά για πολλές λοιμώξεις, όπως πνευμονία, σταφυλοκοκκικές λοιμώξεις, καντινταμία και περίπλοκες ενδοκοιλιακές λοιμώξεις. Οι κατευθυντήριες γραμμές του CDC συνιστούν ενάντια στη χρήση αντιβιοτικών για τη χειρουργική χημειοπροφύλαξη μετά το κλείσιμο των τομών, ακόμη και στην περίπτωση παρακείμενων παροχτετεύσεων.²⁰⁰

Η μέτρηση της προκαλσιτονίνης στον ορό έχει αποδειχθεί ότι παρέχει στον κλινικό ιατρό βεβαιότητα για διακοπή της θεραπείας σε βαρέως πάσχοντες ασθενείς με υποψία βακτηριακής πνευμονίας ή σήψης^{201, 202} και σε μια τουλάχιστον μελέτη, αυτό συνδέθηκε με παράταση της επιβίωσης.²⁰¹

2.4.5. Φαρμακοκινητική παρακολούθηση

Η βέλτιστη δοσολογία και χορήγηση των αντιμικροβιακών απαιτούν τη συμμόρφωση με τις σχετικές αρχές φαρμακοκινητικής / φαρμακοδυναμικής (PK/PD – Pharmacokinetic / Pharmacodynamic). Η παρακολούθηση της φαρμακοκινητικής και η μέτρηση επιπέδων στον ορό είναι απαραίτητη σε ασθενείς που λαμβάνουν αμινογλυκοσίδες ή βανκομυκίνη, ώστε να πραγματοποιούνται οι απαιτούμενες προσαρμογές.¹²⁴ Η παρακολούθηση της φαρμακοκινητικής αυξάνει την πιθανότητα επίτευξης συγκεντρώσεων του αντιβιοτικού στον ορό εντός της θεραπευτικής περιοχής και μειώνει το κόστος.^{203, 204, 205} Μερικές μελέτες έχουν επίσης δείξει μείωση στην εμφάνιση νεφροτοξικότητας, στη διάρκεια νοσηλείας και στη θνητότητα.^{203, 206, 207, 208}

2.4.6. Αξιολόγηση της αλλεργίας σε αντιβιοτικά

Η αλλεργία σε αντιβιοτικά μπορεί να περιπλέξει την επιλογή κατάλληλης αντιμικροβιακής αγωγής και συνήθως σχετίζεται με αγωγή ευρύτερου φάσματος απ' ό,τι απαιτείται.^{209, 210} Παρατηρήθηκε ότι οι ασθενείς με αναφερόμενη αλλεργία έχουν παρατεταμένη διαμονή στο νοσοκομείο, αυξημένο κίνδυνο για μετεγχειρητική λοίμωξη, μεγαλύτερη πιθανότητα εισαγωγής σε ΜΕΘ και υψηλότερα ποσοστά θανάτου από όσους δεν αναφέρουν κάποια αλλεργία.^{211, 212, 213} Οι ασθενείς που επισημαίνονται ως αλλεργικοί στην πενικιλίνη είναι σημαντικά πιο πιθανό να λάβουν αντιμικροβιακά φάρμακα ευρέος φάσματος και διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο λοίμωξης από *C. difficile*, *Enterococcus* ανθεκτικό στη βανκομυκίνη (VRE – Vancomycin Resistant *Enterococcus*) και MRSA, σε σύγκριση με τους ασθενείς που δεν είναι επισημασμένοι ως αλλεργικοί στην πενικιλίνη.^{214, 215}

Η συνεργασία με τους αλλεργιολόγους είναι επωφελής για την αξιολόγηση των αλλεργιολογικών τεστ για τη βελτίωση της χρήσης των αντιμικροβιακών πρώτης γραμμής.^{124, 216, 217} Η διόρθωση ενός ανακριβούς ιστορικού αλλεργίας σε αντιβιοτικά στο ιατρικό αρχείο μπορεί να είναι πολύ χρήσιμη για τη λήψη των επακόλουθων αποφάσεων σχετικά με την αντιμικροβιακή αγωγή του ασθενούς.²¹⁸ Αυξανόμενος αριθμός νοσοκομείων αναπτύσσει εργαλεία υποστήριξης αποφάσεων για να καθοδηγήσει τους μη αλλεργιολόγους θεράποντες ιατρούς για τον προσδιορισμό του πότε οι ασθενείς που επισημαίνονται ως αλλεργικοί στην πενικιλίνη μπορούν με ασφάλεια να λάβουν πενικιλίνη και συναφή αντιμικροβιακά. Επιπλέον, τα πρωτόκολλα απευαισθητοποίησης με σταδιακά αυξανόμενες δόσεις β – λακτάμης (για ασθενείς με ιστορικό αλλεργίας σε β – λακτάμες) μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την ελάττωση χρήσης άλλων αντιβιοτικών.²¹⁹

Πολλές αναφερόμενες αλλεργίες δεν επιβεβαιώνονται από επίσημες δοκιμασίες. Η δερματική δοκιμασία πενικιλίνης σε μονάδες νοσηλείας και σε προεγχειρητικές κλινικές

έχει συσχετιστεί με τη μειωμένη χρήση εναλλακτικών αντιμικροβιακών.^{216, 219, 220, 221, 222, 223, 224, 225, 226} Σε μία μελέτη που περιελάμβανε 118 ασθενείς, με ετικέτα αλλεργίας σε αντιβιοτικά στο ιατρικό ιστορικό τους, που υποβλήθηκαν σε δερματικές δοκιμές, οι αλλεργικές επισημάνσεις απομακρύνθηκαν στο 83% των περιπτώσεων, με σημαντική αύξηση της αναλογίας που έλαβε στη συνέχεια τα κατάλληλα αντιμικροβιακά.²²⁵ Σε μια άλλη μελέτη που περιελάμβανε 146 ασθενείς, με αναφερθείσα αλλεργία στην πενικιλίνη και αρνητική δερματική δοκιμασία πενικιλίνης, οι οποίοι υποβλήθηκαν σε αγωγή με β – λακταμικά αντιβιοτικά, η αρνητική προγνωστική αξία της δερματικής δοκιμής πενικιλίνης ήταν 100%.²²⁶

2.5. Δείκτες Προγράμματος Διαχείρισης Αντιβιοτικών

Οι βέλτιστοι δείκτες για την παρακολούθηση των Προγραμμάτων Διαχείρισης Αντιβιοτικών είναι αβέβαιοι. Παραδοσιακά, τα προγράμματα επικεντρώνονται στην κατανάλωση αντιμικροβιακών και στην εξοικονόμηση κόστους. Η εστίαση στην αξιολόγηση των διαδικασιών και των τελικών αποτελεσμάτων της επιτήρησης των αντιβιοτικών μπορούν να απεικονίσουν καλύτερα την αξία και τη βιωσιμότητα ενός προγράμματος.^{227, 228}

2.5.1. Δείκτες κατανάλωσης αντιμικροβιακών και εξοικονόμησης κόστους

Η χρήση αντιμικροβιακών μπορεί να εκτιμηθεί σε ημέρες θεραπείας (DOT – Days Of Therapy) ή σε καθορισμένη ημερήσια δόση (DDD – Defined Daily Dose). Γενικά, η χρήση του DOT προτιμάται.¹²⁴

Το DOT είναι το συνολικό άθροισμα των ημερών για τις οποίες χορηγείται οποιαδήποτε ποσότητα συγκεκριμένου αντιμικροβιακού σε έναν συγκεκριμένο ασθενή (αριθμητή) διαιρούμενο με το σύνολο των ημερών νοσηλείας του χρονικού διαστήματος που μελετάμε. Το DOT αναφέρεται στον αριθμό των ημερών στις οποίες ένας ασθενής λαμβάνει ένα αντιμικροβιακό, ανεξάρτητα από τη χορηγούμενη δόση. Ως εκ τούτου, ο υπολογισμός μπορεί να αλλοιωθεί εάν ένας ασθενής λαμβάνει περισσότερα από ένα αντιμικροβιακά (για παράδειγμα εάν ένας ασθενής λαμβάνει 2 αντιμικροβιακά για 7 ημέρες, το DOT ισούται με 14) ή εάν λαμβάνει αντιμικροβιακά που χορηγούνται κάθε δεύτερη ημέρα. Το DOT μπορεί να χρησιμοποιηθεί τόσο για παιδιατρικούς όσο και για ενήλικους πληθυσμούς. Το κόστος δεν μπορεί να υπολογιστεί εύκολα με βάση το DOT, επειδή η δόση δεν περιλαμβάνεται.

Το DDD συγκεντρώνει το συνολικό αριθμό γραμμαρίων κάθε αντιμικροβιακού που χορηγείται κατά τη διάρκεια μιας χρονικής περιόδου, διαιρούμενο με ένα πρότυπο DDD που ορίζεται από τον ΠΟΥ. Επειδή τα απαιτούμενα δεδομένα είναι συνήθως διαθέσιμα από το φαρμακείο, είναι σχετικά εύκολο να υπολογιστεί. Ωστόσο, το DDD υποεκτιμά την αντιμικροβιακή έκθεση σε ασθενείς με νεφρική ή / και ηπατική ανεπάρκεια και δε λαμβάνει υπ' όψιν τη δοσολογία με βάση το βάρος, καθιστώντας αυτό το δείκτη ακατάλληλο για παιδιατρικούς πληθυσμούς.

Το κόστος θα πρέπει να αξιολογείται ανάλογα με τα φάρμακα που χορηγούνται ή συνταγογραφούνται και πρέπει να κανονικοποιούνται για απογραφή.¹²⁴

2.5.2. Δείκτες αξιολόγησης διαδικασιών (Process measures)

Οι δείκτες αξιολόγησης διαδικασιών περιλαμβάνουν την αξιολόγηση του τρόπου με τον οποίο χρησιμοποιούνται τα αντιμικροβιακά και τη χρησιμότητα των μέτρων αντιμικροβιακής επιτήρησης.

2.5.2.1. Αξιολόγηση της χρήσης αντιμικροβιακών φαρμάκων

Τα μέτρα αυτά αξιολογούν εάν μια παρέμβαση αλλάζει τη συμπεριφορά των συνταγογράφων και μπορεί να πραγματοποιηθεί μέσω ανασκόπησης των φακέλων των ασθενών.

- Συχνότητα λήψης καλλιέργειών από στείρα σημεία (π.χ. καλλιέργειες αίματος, καλλιέργειες ούρων) πριν από την έναρξη της εμπειρικής αντιμικροβιακής αγωγής
- Συχνότητα τεκμηρίωσης της ένδειξης και της αναμενόμενης διάρκειας χορήγησης του αντιμικροβιακού κατά τη συνταγογράφησή του
- Συχνότητα με την οποία η κλινική πρακτική είναι σύμφωνη με τις εθνικές ή τοπικές κατευθυντήριες οδηγίες για τη συγκεκριμένη πάθηση (π.χ. επιλογή εμπειρικής θεραπείας, κατάλληλη διάρκεια θεραπείας)
- Συχνότητα με την οποία τα αντιμικροβιακά προσαρμόζονται μετά τη λήψη των μικροβιολογικών δεδομένων
- Συχνότητα λανθασμένης επιλογής αντιμικροβιακού (πχ. λόγω ύπαρξης αντοχής)
- Ποσοστό των ασθενών που άλλαξαν από ενδοφλέβια σε από το στόμα θεραπεία

2.5.2.2. Αξιολόγηση της αντιμικροβιακής επιτήρησης

- Ανασκόπηση μετά τη συνταγογράφιση και ανατροφοδότηση – Αριθμός παρεμβάσεων και αναλογία συστάσεων που έγιναν δεκτές
- Προηγούμενη έγκριση – Προσήλωση στο πρωτόκολλο

2.5.3. Δείκτες αξιολόγησης της αποτελεσματικότητας (Outcome measures)

Οι δείκτες αποτελεσματικότητας σε ασθενείς που έλαβαν αντιμικροβιακά περιλαμβάνουν τα ακόλουθα:

- Διάρκεια παραμονής στο νοσοκομείο
- Ποσοστό επανεισαγωγής (μη προγραμματισμένη επανεισαγωγή εντός 30 ημερών)
- Αριθμός ασθενών με λοίμωξη από πολυανθεκτικά παθογόνα
- Θνητότητα αποδιδόμενη σε λοίμωξη (30 – day mortality)
- Ποσοστό ενδονοσοκομειακών λοιμώξεων από *C. difficile* (σχετιζόμενων με αντιβιοτικά)
- Ποσοστό κλινικής / θεραπευτικής αποτυχίας (πχ. ανάγκη αντιμικροβιακής αγωγής ευρύτερου φάσματος, επανεμφάνιση λοίμωξης)
- Αποικισμός / λοίμωξη από πολυανθεκτικό στέλεχος μετά το τέλος της θεραπείας

3. Σκοπός της μελέτης

Το πρόβλημα της μικροβιακής αντοχής στα αντιβιοτικά αυξάνεται παγκοσμίως. Στην Ελλάδα, η υπερβολική χρήση αντιμικροβιακών είναι ευρέως διαδεδομένη και το ποσοστό αντοχής στα αντιβιοτικά είναι ένα από τα υψηλότερα στον κόσμο. Σκοπός της παρούσας μελέτης είναι η αναδρομική ανάλυση του Προγράμματος Διαχείρισης Αντιβιοτικών που εφαρμόζεται στο Δ.Θ.Κ.Α. ΥΓΕΙΑ με στόχο τη μείωση της κατανάλωσης των υπό περιορισμό αντιβιοτικών και τη μείωση της καταγεγραμμένης αντοχής των Gram – αρνητικών μικροβίων. Επιπλέον, αξιολογούνται βασικοί παράγοντες – κλειδιά που μπορούν να συμβάλουν στην περαιτέρω μείωση της αντοχής στα αντιβιοτικά, ώστε να σχεδιαστεί ένα πιο επιτυχημένο πρόγραμμα ASP στο μέλλον.

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

4. Μέθοδοι

4.1. Σχεδιασμός μελέτης

Η μελέτη μας διεξήχθη στο Διαγνωστικό και Θεραπευτικό Κέντρο Αθηνών ΥΓΕΙΑ (Δ.Θ.Κ.Α. ΥΓΕΙΑ) στο Μαρούσι Αττικής, νοσοκομείο με 280 κλίνες, από τον Ιούλιο του 2019 μέχρι τον Ιούλιο του 2020. Το υφιστάμενο πρόγραμμα διαχείρισης αντιβιοτικών καθιερώθηκε από τον Απρίλιο του 2016. Οι παρεμβάσεις της ομάδας ASP αφορούσαν ασθενείς που λάμβαναν τα υπό περιορισμό αντιβιοτικά. Στα υπό περιορισμό αντιβιοτικά ανήκουν όλα τα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν τις δραστικές ουσίες που αναγράφονται στον Πίνακα 7. Διευκρινίζεται ότι για τις ΜΕΘ – ΜΑΦ εξαιρούνται οι καρβαπενέμες, εκτός αν πρόκειται να χορηγηθούν συγχρόνως δύο καρβαπενέμες για λοιμώξεις από ΚΡC στελέχη. Εξαιρέσαμε κάποιες ομάδες ασθενών, ανάμεσα στις οποίες χειρουργικά περιστατικά και ασθενείς ηλικίας κάτω των 18 ετών. Η μελέτη εγκρίθηκε από την επιτροπή δεοντολογίας του Επιστημονικού Συμβουλίου του Δ.Θ.Κ.Α. ΥΓΕΙΑ.

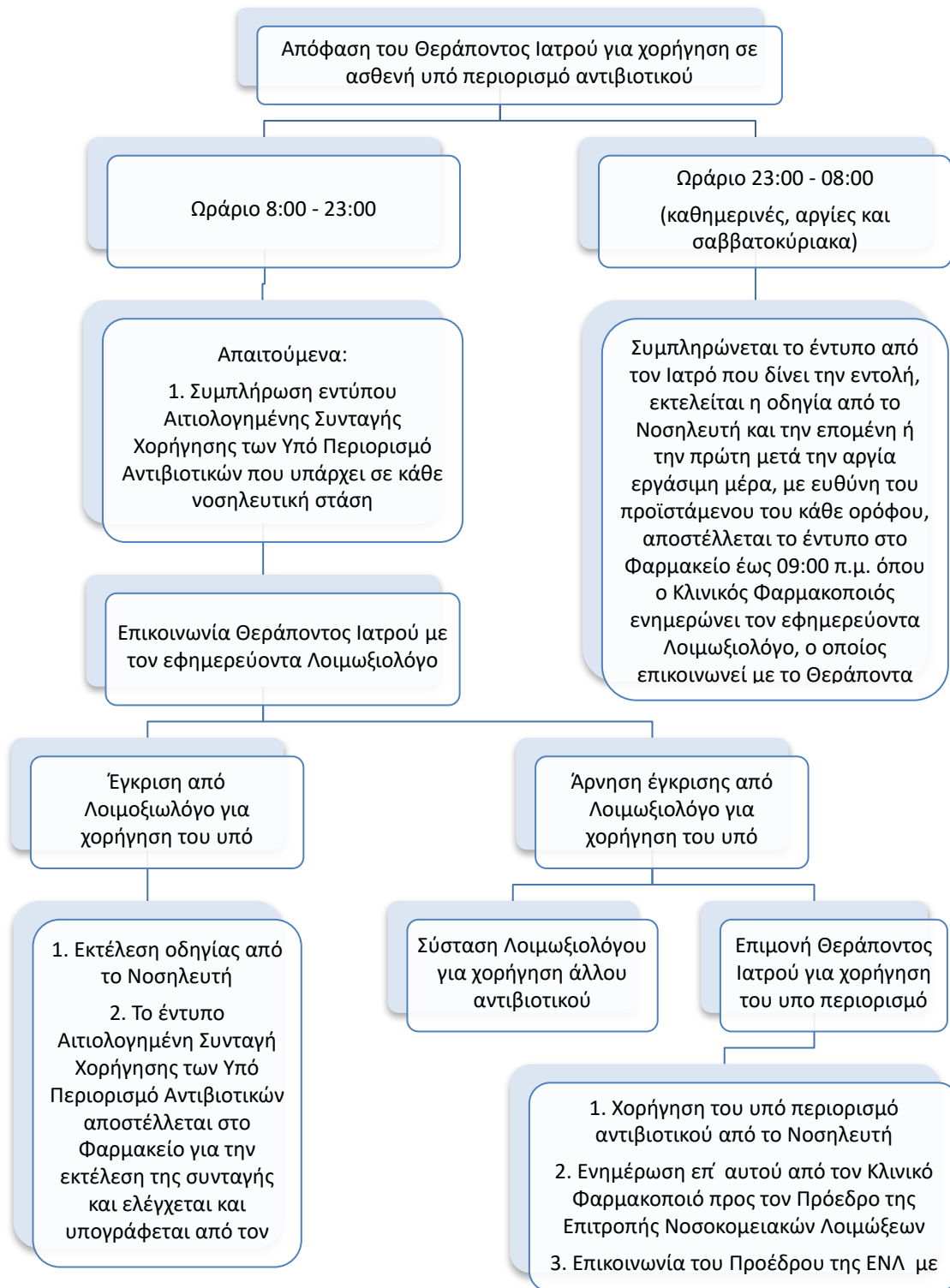
Πίνακας 7 Υπό περιορισμό αντιβιοτικά στο Δ.Θ.Κ.Α. ΥΓΕΙΑ

Όροφοι	ΜΕΘ
1. Καρβαπενέμες: Μεροπενέμη, Ερταπενέμη και Ιμιπενέμη	1. Διπλή καρβαπενέμη (Μεροπενέμη + Ερταπενέμη)
2. Κολιμυκίνη (IV, εισπνεόμενη)	2. Κολιμυκίνη (IV, εισπνεόμενη)
3. Φωσφομυκίνη (μόνο IV)	3. Φωσφομυκίνη (μόνο IV)
4. Τιγκεκυκλίνη	4. Τιγκεκυκλίνη
5. Κεφταζιδίμη / Αβιμπακτάμη	5. Κεφταζιδίμη / Αβιμπακτάμη

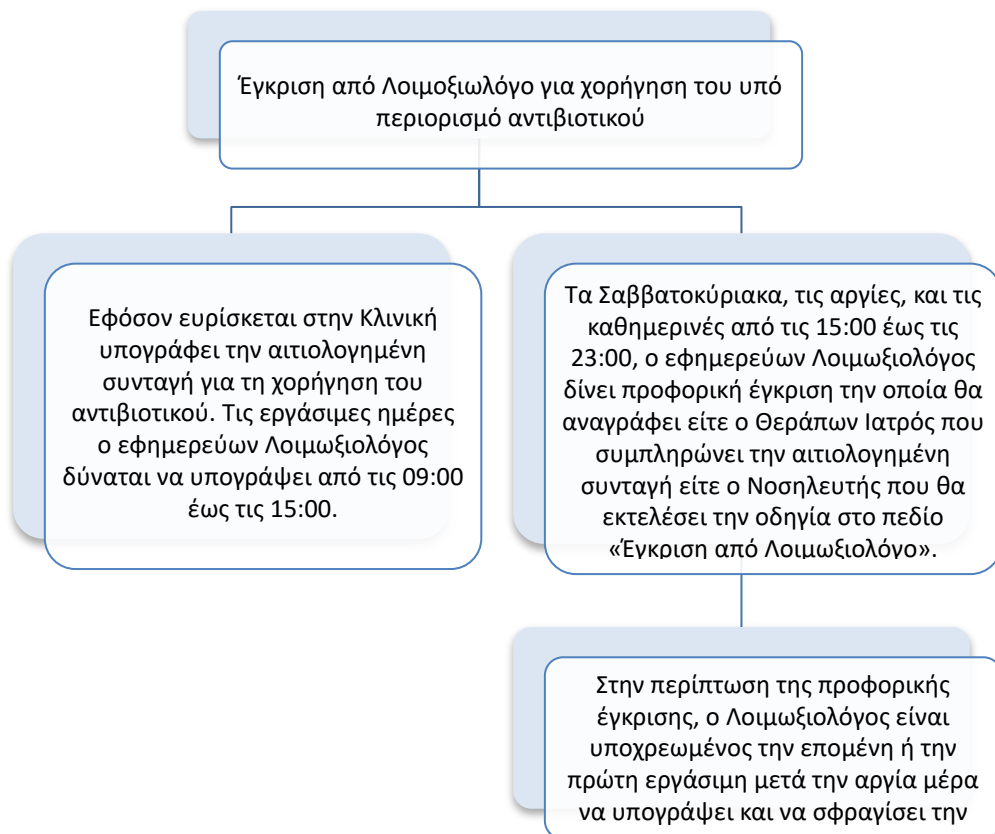
4.1.1. Διαδικασία

Το υπάρχον Πρόγραμμα Διαχείρισης Αντιβιοτικών στο Δ.Θ.Κ.Α. ΥΓΕΙΑ βασίζεται σε 3 άξονες στρατηγικής: προηγούμενη έγκριση, ανασκόπηση μετά τη συνταγογράφηση και ανατροφοδότηση και περιορισμό του φαινομένου «squeezing the balloon».

Το κομμάτι της προηγούμενης έγκρισης περιγράφεται διεξοδικά στις Εικόνες 4 και 5:



Εικόνα 4 Αλγόριθμος διαδικασίας χορήγησης των υπό περιορισμό αντιβιοτικών



Εικόνα 5 Αλγόριθμος διαδικασίας έγκρισης των υπό περιορισμό αντιβιοτικών από το Λοιμωξιολόγο

Η διάρκεια ισχύος της αρχικής έγκρισης χορήγησης του υπό περιορισμό αντιβιοτικού είναι 5 ημέρες. Για την παράτασή της (μετά το πενθήμερο) χρειάζεται επανέγκριση (σφραγίδα και υπογραφή στο υπάρχον συμπληρωμένο αρχικό έντυπο) από τον Πρόεδρο της Επιτροπής Νοσοκομειακών Λοιμώξεων (ΕΝΛ), ο οποίος θα ενημερώνεται από τον Κλινικό Φαρμακοποιό. Η αρχική πενθήμερη έγκριση μπορεί να ανανεωθεί για άλλες 7 ημέρες εκ νέου μετά από νέα επανέγκριση από τον Πρόεδρο της ΕΝΛ ο οποίος θα ενημερώνεται από τον Κλινικό Φαρμακοποιό.

Σε περίπτωση ασθενών νοσηλευόμενων στις ΜΕΘ – ΜΑΦ που μεταφέρονται σε όροφο και χρειάζεται να συνεχιστεί η χορήγηση των καρβαπενεμών πρέπει ο Ιατρός να συμπληρώσει το έντυπο Αιτιολογημένη Συνταγή Χορήγησης των Υπό Περιορισμό Αντιβιοτικών και να ακολουθηθεί η διαδικασία όπως περιγράφεται ανωτέρω στις *Εικόνες 4 και 5*.

Ειδικά για την περίπτωση που ο Θεράπων Ιατρός (ακόμα και Λοιμωξιολόγος) θελήσει να συνταγογραφήσει το αντιβιοτικό Κεφταζιδίμη / Αβιμπακτάμη θα πρέπει να συμπληρώσει το ειδικό έντυπο Αιτιολογημένη Συνταγή Χορήγησης των Υπό Περιορισμό Αντιβιοτικών και να

ενημερώσει τον Πρόεδρο της ΕΝΛ ο οποίος θα εγκρίνει ή όχι τη χορήγηση του συγκεκριμένου αντιβιοτικού.

Η στρατηγική ανασκόπησης μετά τη συνταγογράφηση και ανατροφοδότησης λαμβάνει χώρα 2 φορές την εβδομάδα (Τρίτη και Πέμπτη) από μία ομάδα που αποτελείται από ένα Λοιμωξιολόγο και έναν Κλινικό Φαρμακοποιό και συνεργάζεται με τους Θεράποντες Ιατρούς των ασθενών όλου του νοσοκομείου που λαμβάνουν καρβαπενέμες και κολιστίνη (Meropenem / Colistin Rounds) και συζητούν την ανάγκη συνέχισης ή όχι της αντιμικροβιακής αγωγής στον εκάστοτε ασθενή. Στη συνάντηση αυτή αναλύονται τα εξής θέματα: το είδος λοίμωξης, εμπειρική ή στοχευμένη θεραπεία, τα αποτελέσματα καλλιέργειών και αντιβιογραμμάτων, το είδος ξενιστή, η δοσολογία και ο τρόπος χορήγησης των αντιβιοτικών, η διάρκεια αγωγής και η ανάγκη αποκλιμάκωσης ή κλιμάκωσης ή διακοπής της αντιμικροβιακής αγωγής.

Ο Κλινικός Φαρμακοποιός είναι υπεύθυνος για την αρχειοθέτηση καθώς και για τον καθημερινό έλεγχο διασταύρωσης των αναλώσεων των παραπάνω υπό περιορισμό αντιβιοτικών μέσω του πληροφοριακού συστήματος και των αιτιολογημένων συνταγών που έχουν αποσταλεί στο Φαρμακείο. Οι αιτιολογημένες συνταγές φυλάσσονται αρχειοθετημένες για 2 χρόνια με ευθύνη του Κλινικού Φαρμακοποιού.

Σε περίπτωση μη τήρησης της διαδικασίας από το Θεράποντα Ιατρό που δίνει οδηγία για χορήγηση υπό περιορισμό αντιβιοτικών, ο Κλινικός Φαρμακοποιός διαπιστώνει την ασυμφωνία μεταξύ πληροφοριακού συστήματος και αιτιολογημένων συνταγών και ενημερώνει τον Πρόεδρο της ΕΝΛ, ο οποίος επικοινωνεί με το Θεράποντα Ιατρό.

Για τον περιορισμό του φαινομένου «squeezing the balloon» ελέγχεται η διάρκεια χορήγησης των αντιβιοτικών που δεν ανήκουν στα υπό περιορισμό, δηλαδή παρεντερικά χορηγούμενες κινολόνες, κεφαλοσπορίνες γ', δ' και ε' γενιάς και πιπερακιλλίνη / ταζομπακτάμη, και όταν αυτή ξεπερνάει τις 10 ημέρες, ο Κλινικός Φαρμακοποιός μαζί με τον Πρόεδρο Νοσοκομειακών Λοιμώξεων επικοινωνούν με το Θεράποντα Ιατρό για να συζητήσουν την ανάγκη συνέχισης ή όχι της αντιβιοτικής αγωγής.

Σημειώνεται, ότι το ανθρώπινο δυναμικό του Δ.Θ.Κ.Α. Υγεία πλαισιώνεται από 8 Λοιμωξιολόγους και 3 Κλινικούς Φαρμακοποιούς, που σε αναλογία ασθενών αντιστοιχούν 2 Λοιμωξιολόγοι και 1 Κλινικός Φαρμακοποιός ανά 100 ασθενείς.

4.1.2. Συλλογή δεδομένων

Μια δομημένη φόρμα συλλογής δεδομένων (*Εικόνα 45*) χρησιμοποιήθηκε για τη συλλογή βασικών δημογραφικών και κλινικών πληροφοριών από τα ηλεκτρονικά ιατρικά αρχεία για κάθε ασθενή. Στα βασικά δημογραφικά δεδομένα περιλαμβάνονται η ηλικία, το φύλο και η ημερομηνία εισαγωγής. Οι κλινικές πληροφορίες και άλλα δεδομένα περιλαμβάνουν τον τύπο λοίμωξης, το χρησιμοποιούμενο υπό περιορισμό αντιβιοτικό, το δοσολογικό σχήμα, το ιστορικό αλλεργίας σε φάρμακα, τη νεφρική ή / και ηπατική λειτουργία, εάν πρόκειται για στοχευμένη ή εμπειρική θεραπεία και τη νοσηλεία του ασθενούς σε ΜΕΘ ή σε όροφο.

4.1.3. Ανάλυση δεδομένων

Μετά τη συλλογή των ιατρικών αρχείων των ασθενών που νοσηλεύονταν στο νοσοκομείο και τον αποκλεισμό των ειδικών ομάδων που περιγράφηκαν παραπάνω, τα ιατρικά αρχεία αναθεωρήθηκαν από τον Κλινικό Φαρμακοποιό. Κάθε περίπτωση εξετάστηκε λαμβάνοντας υπ' όψιν τα τοπικά πρότυπα αντοχής και στη συνέχεια λήφθηκε απόφαση εάν η χρήση αντιβιοτικών ήταν κατάλληλη. Οι αποφάσεις σχετικά με την καταλληλότητα ή μη, οι λόγοι για τους οποίους η χρήση κρίθηκε ακατάλληλη και οι συστάσεις για αλλαγή στη χρήση αντιβιοτικών συλλέχθηκαν σε τυποποιημένη φόρμα συλλογής δεδομένων. Τα κριτήρια για τη χορήγηση των υπό περιορισμό αντιβιοτικών και τα κριτήρια βάσει των οποίων η αντιμικροβιακή θεραπεία θεωρήθηκε ακατάλληλη παρατίθενται αντίστοιχα στους *Πίνακες 8* και *9* παρακάτω.

Πίνακας 8 Κριτήρια χορήγησης των υπό περιορισμό αντιβιοτικών

1. Ασθενής με νοσηλεία στο νοσοκομείο για > 48 ώρες και εμφανίζει σήψη ή σηπτική καταπληξία
2. Ασθενής που εισάγεται στο νοσοκομείο και εμφανίζει σήψη ή σηπτική καταπληξία σε διάστημα <48 ωρών από την εισαγωγή του και έχει παράγοντες κινδύνου για λοίμωξη από πολυανθεκτικό μικροοργανισμό όπως αυτοί ορίζονται παρακάτω: <ul style="list-style-type: none">• Διακομιδή από άλλο νοσοκομείο με νοσηλεία > 48 ώρες• Νοσηλεία το τελευταίο τρίμηνο σε ΜΕΘ ή ΜΑΦ ή Κέντρο Αποκατάστασης ή Οίκο Ευγηρίας• Νοσηλεία το τελευταίο χρόνο σε νοσοκομείο για διάστημα άνω των τριών ημερών• Προηγούμενη χρήση Καρβαπενεμών• Εμπύρετος ουδετεροπενία / ανοσοκαταστολή με προηγούμενες νοσηλείες• Αιμοκαθαιρόμενος ασθενής για διάστημα μεγαλύτερο από 30 ημέρες• Γνωστός αποικισμός από πολυανθεκτικό στέλεχος
3. Ασθενής με σοβαρή επιπλεγμένη ενδοκοιλιακή λοίμωξη (περιτονίτιδα, ενδοκοιλιακά αποστήματα, διάτρηση) με νοσηλεία > 48 ώρες στο νοσοκομείο ή με γνωστούς παράγοντες κινδύνου όπως αυτοί ορίζονται ανωτέρω
4. Ασθενής με εμπύρετη ουδετεροπενία και νοσηλεία > 48 ώρες χωρίς ανταπόκριση στην αρχική αγωγή (ως κριτήριο για τη χορήγηση των Καρβαπενεμών) ή με πολλαπλές νοσηλείες ή / και γνωστό αποικισμό από πολυανθεκτικό μικροοργανισμό ή / και χρήση καρβαπενεμών (ως κριτήριο για τη χορήγηση της Κολιμυκίνης και της Τιγκεκυκλίνης)
5. Αιτιολογημένη στοχευμένη χορήγηση βάσει απομόνωσης πολυανθεκτικού μικροοργανισμού από καλλιέργειες κλινικών δειγμάτων και με την επισύναψη του αντίστοιχου αντιβιογράμματος

Η χορήγηση σε άλλες πιθανές περιπτώσεις των υπό περιορισμό αντιβιοτικών γίνεται επίσης κατόπιν συνεννόησης και έγκρισης από Λοιμωξιολόγο του νοσοκομείου. Ειδικά για την περίπτωση που ο Θεράπων Ιατρός (ακόμα και Λοιμωξιολόγος) θελήσει να συνταγογραφήσει το αντιβιοτικό Κεφταζιδίμη / Αβιμπακτάμη θα πρέπει να ενημερώσει τον Πρόεδρο της ΕΝΛ ο οποίος θα εγκρίνει ή όχι τη χορήγηση του συγκεκριμένου αντιβιοτικού.

Πίνακας 9 Κριτήρια ακατάλληλης αντιμικροβιακής θεραπείας

Ακατάλληλο δοσολογικό σχήμα
<ul style="list-style-type: none">• Δοσολογία• Συχνότητα χορήγησης• Διάρκεια χορήγησης• Οδός χορήγησης• Φαρμακοτεχνική μορφή• Προσαρμογές ειδικών συνθηκών (π.χ. νεφρική ή ηπατική δυσλειτουργία)
Αναντιστοιχία αντιμικροβιακού – μικροοργανισμού
<ul style="list-style-type: none">• Χρήση αντιμικροβιακού φαρμάκου με εύρος φάσματος που δεν καλύπτει το μικροοργανισμό σύμφωνα με τις καλλιέργειες ή / και το τεστ ευαισθησίας
Ακατάλληλο φάσμα κάλυψης
<ul style="list-style-type: none">• Δυνατότητα αποκλιμάκωσης της αντιμικροβιακής αγωγής• Θεραπευτική αλληλεπικάλυψη, δηλαδή συνταγογράφηση δύο ή περισσότερων αντιμικροβιακών με το ίδιο αντιμικροβιακό φάσμα που δεν είναι απαραίτητη
Απουσία ενδείξεων λοίμωξης ή ιογενής λοίμωξη για την οποία τα αντιβιοτικά δεν είναι απαραίτητα
<ul style="list-style-type: none">• Απουσία κλινικών, εργαστηριακών ή ραδιογραφικών ενδείξεων λοίμωξης ή παρουσία τεκμηριωμένης ή ύποπτης ιογενούς λοίμωξης
Αντενδείξεις που βασίζονται στο ιστορικό αλλεργιών του ασθενούς
<ul style="list-style-type: none">• Συνταγογράφηση ενός αντιμικροβιακού φαρμάκου σε ασθενή με γνωστή αλλεργία σε ένα συγκεκριμένο αντιμικροβιακό ή σε μια κατηγορία αντιμικροβιακών ή /και ανεπάρκεια G6PD
Απουσία συμβουλευτικής από Λοιμωξιολόγο
<ul style="list-style-type: none">• Σε περιπτώσεις που θεωρείται απαραίτητη η σύσταση για την κατάλληλη επιλογή αντιβιοτικών

4.2. Μετρώμενοι Δείκτες Ποιότητας

Καθορισμένη ημερήσια δόση

Η κατανάλωση των προωθημένων και μη αντιβιοτικών εκφράζεται με τη χρήση του συγκρίσιμου δείκτη ποιότητας DDD (Defined Daily Dose), που εξάγεται τριμηνιαία με ευθύνη του Κλινικού Φαρμακοποιού, ο οποίος διατηρεί και τα αντίστοιχα αρχεία επί αόριστον. Για την ετήσια αξιολόγηση και στοχοθέτηση του δείκτη υπεύθυνη είναι η ΕΝΛ. Ο δείκτης εκφράζεται ανά 100 ασθενοημέρες.

$$DDDs = \frac{\text{Συνολική ποσότητα (g)} * 100}{\text{πρότυπο DDD} * \text{Σύνολο ημερών νοσηλείας}}$$

Ημέρες Θεραπείας

Συμπληρωματικά με τον ανωτέρω δείκτη και για συγκεκριμένα αντιβιοτικά (Κολιμυκίνη, Τιγκεκυκλίνη και Μεροπενέμη) που έχει ορίσει η ΕΝΛ η κατανάλωση εκφράζεται και με τη χρήση του συγκρίσιμου δείκτη ποιότητας DOT (Days Of Therapy), που εξάγεται τριμηνιαία με ευθύνη του Κλινικού Φαρμακοποιού, ο οποίος διατηρεί και τα αντίστοιχα αρχεία επί αόριστον. Για την ετήσια αξιολόγηση και στοχοθέτηση του δείκτη υπεύθυνη είναι η ΕΝΛ. Ο δείκτης εκφράζεται ανά 100 ασθενοημέρες.

$$DOTs = \frac{\text{Ημέρες θεραπείας} * 100}{\text{Σύνολο ημερών νοσηλείας}}$$

Ποσοστό συμμόρφωσης

Το ποσοστό συμμόρφωσης είναι ένας δείκτης αξιολόγησης της στρατηγικής προηγούμενης έγκρισης και ορίζεται ως το ποσοστό όλων των αλλαγών που έγιναν από τους θεράποντες ιατρούς σύμφωνα με τις συστάσεις της ομάδας ASP διαιρούμενο με όλες τις συστάσεις που καταγράφονται στη φόρμα συλλογής δεδομένων από την ομάδα ASP. Αξιολογείται ετήσια και στοχοθετείται από την ΕΝΛ η συμμόρφωση του Ιατρικού προσωπικού ως προς τη συνταγογράφηση των υπό περιορισμό αντιβιοτικών. Υπεύθυνος για την τήρηση και εξαγωγή του ποσοστού συμμόρφωσης είναι ο Κλινικός Φαρμακοποιός, ο οποίος διατηρεί και τα αντίστοιχα αρχεία επί αόριστον.

Συμμόρφωση ιατρικού προσωπικού ως προς τη Διαδικασία = % συνταγών για χορήγηση υπό περιορισμό αντιβιοτικών και εγκρίθηκαν από Λοιμωξιολόγο

4.3. Στατιστική Ανάλυση

Η στατιστική ανάλυση πραγματοποιήθηκε με χρήση του στατιστικού προγράμματος IBM SPSS Software version 25. Έγινε περιγραφική στατιστική με τη μέτρηση συχνότητας και ποσοστών για βασικά δημογραφικά δεδομένα και κλινικές πληροφορίες. Περαιτέρω, τα στατιστικά τεστ που χρησιμοποιήθηκαν ήταν το Independent Samples t – test για συνεχείς μεταβλητές και το Pearson Chi – Square test για διακριτές μεταβλητές, για να προσδιοριστεί αν υπήρχε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των ομάδων σε αυτές τις μεταβλητές. Το διάστημα εμπιστοσύνης (Confidence Interval) ορίστηκε στο 95% και τα αποτελέσματα θεωρήθηκαν στατιστικά σημαντικά όταν η τιμή P ήταν κάτω από 0.05 ($P < 0.05$).

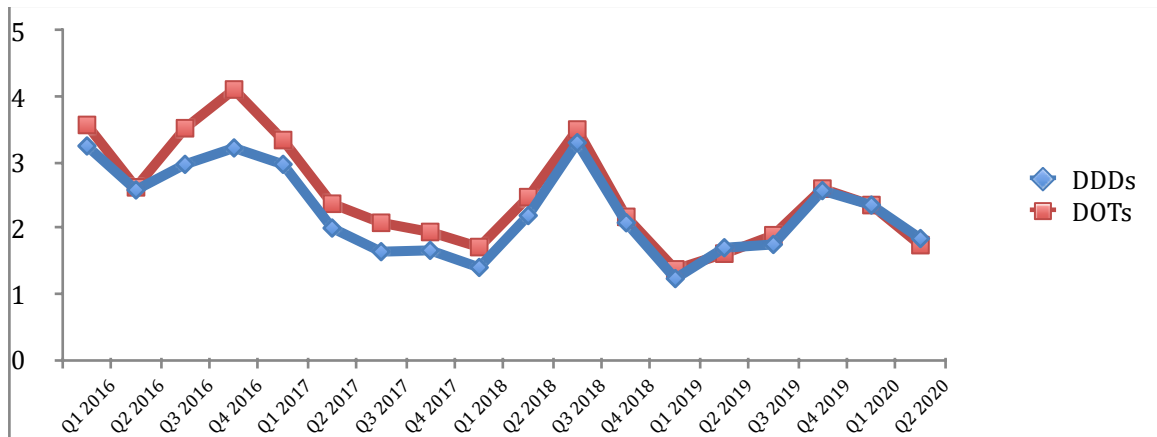
5. Αποτελέσματα

5.1. Δείκτες κατανάλωσης και εξοικονόμησης κόστους

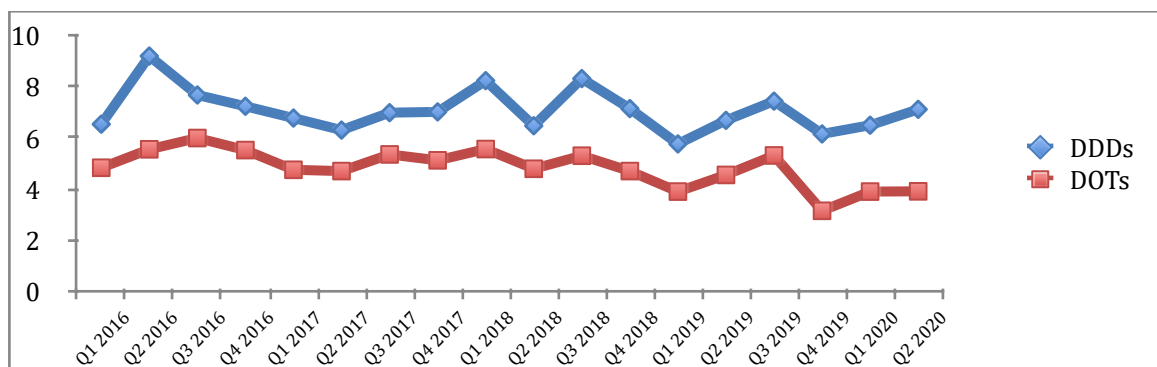
Στον Πίνακα 10 και στις Εικόνες 6, 7, 8 και 9 παρατίθενται η καθορισμένη ημερήσια δόση (DDDs) και οι ημέρες θεραπείας (DOTs) της Κολιστίνης, Μεροπενέμης και Τιγκεκυκλίνης ανά τρίμηνο για το χρονικό διάστημα Ιανουάριος 2016 – Ιούνιος 2020 και οι καταναλώσεις (DDDs) της Πιπερακιλλίνης/Ταζομπακτάμης για το χρονικό διάστημα Ιούλιος 2019 – Ιούνιος 2020. Οι καταναλώσεις είναι εκφρασμένες ως DDDs/100 ασθενοημέρες και οι ημέρες θεραπείας ως DOTs/100 ασθενοημέρες.

Πίνακας 10 DDDs/100 ασθενοημέρες και DOTs/100 ασθενοημέρες

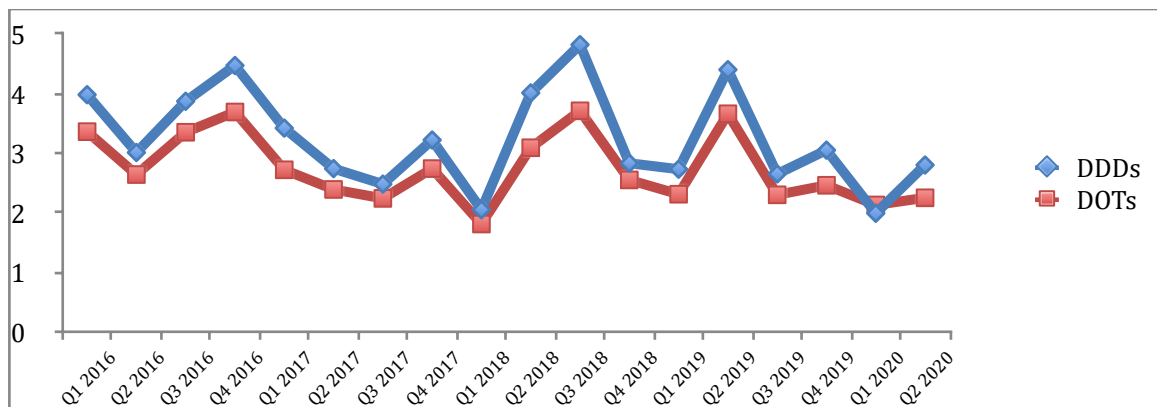
	Colistin		Meropenem		Tigecycline		Pip/Tazo	
	DDDs	DOTs	DDDs	DOTs	DDDs	DOTs	DDDs	DOTs
Q1 2016	3.25	3.57	6.52	4.82	3.98	3.36	-	-
Q2 2016	2.58	2.62	9.18	5.54	3.01	2.64	-	-
Q3 2016	2.97	3.52	7.66	5.51	4.47	3.69	-	-
Q4 2016	3.22	4.11	7.22	5.51	4.47	3.69	-	-
Q1 2017	2.97	3.34	6.76	4.74	3.42	2.72	-	-
Q2 2017	2.00	2.37	6.29	4.69	2.74	2.39	-	-
Q3 2017	1.64	2.08	6.97	5.34	2.48	2.24	-	-
Q4 2017	1.66	1.94	7.00	5.11	3.22	2.74	-	-
Q1 2018	1.40	1.71	8.22	5.55	2.05	1.81	-	-
Q2 2018	2.19	2.47	6.46	4.78	4.01	3.09	-	-
Q3 2018	3.30	3.50	8.30	5.29	4.82	3.71	-	-
Q4 2018	2.08	2.17	7.13	4.69	2.83	2.55	-	-
Q1 2019	1.23	1.37	5.75	3.89	2.73	2.31	-	-
Q2 2019	1.70	1.61	6.67	4.54	4.40	3.66	-	-
Q3 2019	1.75	1.89	7.42	5.30	2.65	2.30	13.46	-
Q4 2019	2.57	2.60	6.14	3.14	3.05	2.46	11.77	-
Q1 2020	2.35	2.34	6.48	3.89	1.99	2.13	9.44	-
Q2 2020	1.84	1.74	7.10	3.90	2.80	2.25	5.90	-



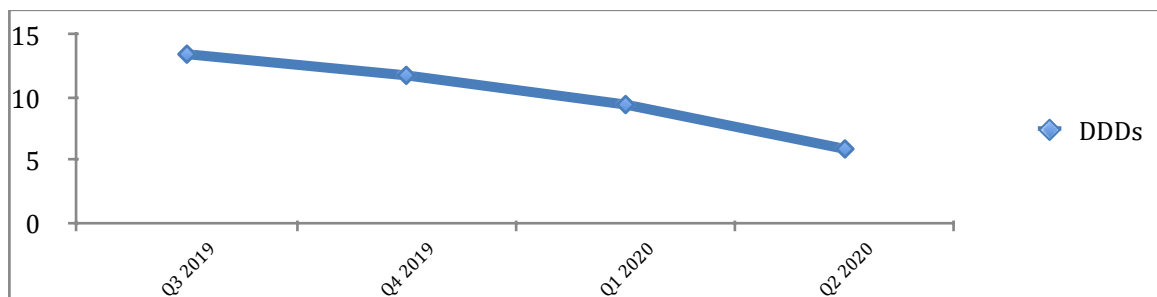
Εικόνα 6 DDDs/100 ασθενημέρες και DOTs/100ασθενημέρες για την Κολιστίνη



Εικόνα 7 DDDs/100 ασθενημέρες και DOTs/100ασθενημέρες για τη Μερροπενέμη



Εικόνα 8 DDDs/100 ασθενημέρες και DOTs/100ασθενημέρες για την Τιγκεκυκλίνη



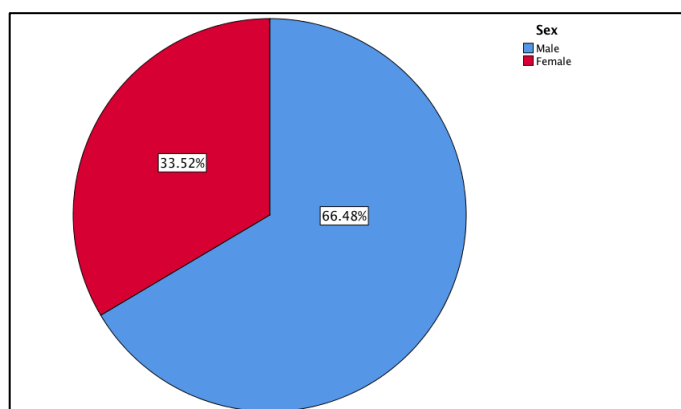
Εικόνα 9 DDDs/100 ασθενημέρες για την Πιπερακιλλίνη/Ταζομπακτάμη

5.2. Δημογραφικά Αποτελέσματα

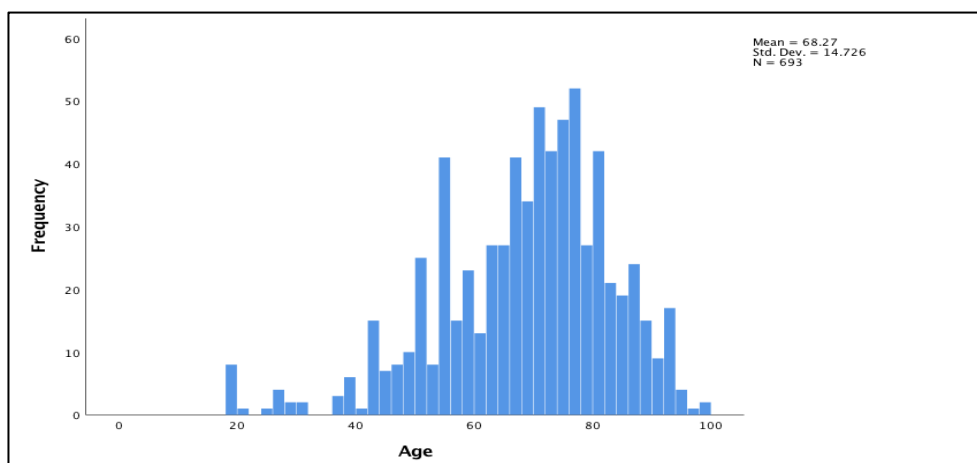
Στη χρονική περίοδο μελέτης εντοπίσαμε 352 ασθενείς που έλαβαν ένα ή περισσότερα από τα Υπό Περιορισμό Αντιβιοτικά. Κάποιοι ασθενείς έφεραν πολλαπλές νοσηλείες σε αυτό το χρονικό διάστημα, οδηγώντας συνολικά σε 693 περιστατικά και κατά συνέπεια έντυπα Αιτιολογημένης Συνταγής Χορήγησης των Υπό Περιορισμό Αντιβιοτικών. Ο μέσος όρος ηλικίας των ασθενών ήταν τα 68 έτη με το εύρος να κυμαίνεται από 19 έως 98 έτη. Η αναλογία των αντρών προς τις γυναίκες ήταν 2:1 αντίστοιχα (66.5% VS 33.5%) (Πίνακας 11, Εικόνα 10, Εικόνα 11).

Πίνακας 11 Δημογραφικά δεδομένα για το φύλο και την ηλικία

Patients	N=352	
Cases	N=693	
Average age	68 years old (min 19, max 98)	
Sex	Male: N=234 (66.5%)	Female: N=118 (33.5%)



Εικόνα 10 Ποσοστιαία αναλογία του φύλου

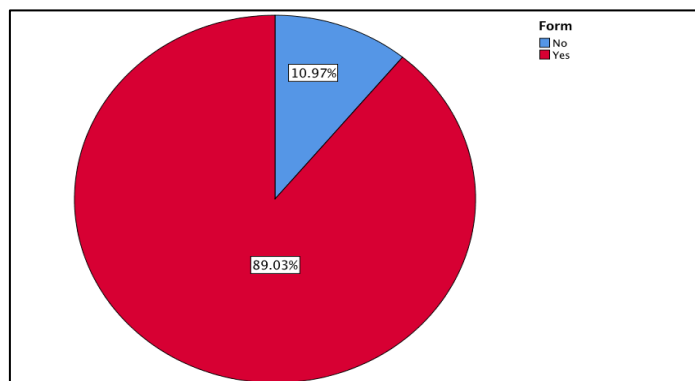


Εικόνα 11 Ηλικιακή κατανομή

Από τα 693 περιστατικά, στα 76 (11.0%) δεν ακολουθήθηκε το προβλεπόμενο πρωτόκολλο συμπλήρωσης του εντύπου Αιτιολογημένης Συνταγής Χορήγησης των Υπό Περιορισμό Αντιβιοτικών (Πίνακας 12, Εικόνα 12). Για αυτά τα 76 περιστατικά διαθέταμε μόνο δημογραφικά δεδομένα, το υπό περιορισμό αντιβιοτικό και το δοσολογικό του σχήμα. Συνεπώς, έχουν συμπεριληφθεί αποκλειστικά στην εξαγωγή αποτελεσμάτων για την κατανάλωση αντιβιοτικών. Από τα 617 περιστατικά για τα οποία είχαμε το έντυπο Αιτιολογημένης Συνταγής Χορήγησης των Υπό Περιορισμό Αντιβιοτικών, περίπου το 1/3 των περιστατικών νοσηλεύονταν στη ΜΕΘ (34.2%) και τα υπόλοιπα σε άλλες κλινικές (Πίνακας 13, Εικόνα 13). Επιβλέπων Λοιμωξιολόγος υπήρχε στην πλειοψηφία των περιστατικών (84.6%), ενώ στα υπόλοιπα επιβλέπων ήταν ο εκάστοτε Θεράπων Ιατρός και η χορήγηση του υπό περιορισμό αντιβιοτικού γινόταν με προφορική έγκριση του Λοιμωξιολόγου (Πίνακας 14, Εικόνα 14).

Πίνακας 12 Ποσοστιαία αναλογία συμπλήρωσης της Αιτιολογημένης Συνταγής Χορήγησης των Υπό Περιορισμό Αντιβιοτικών

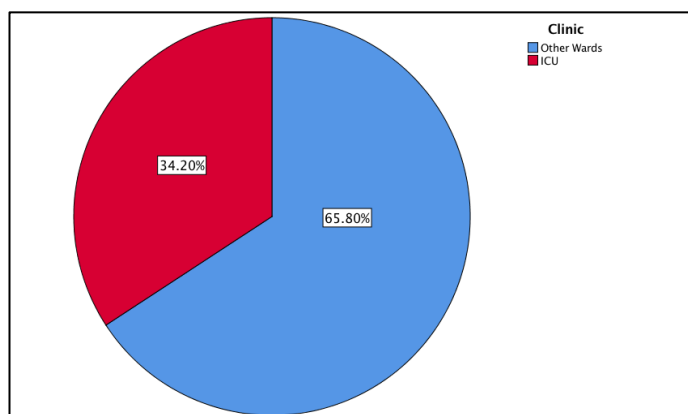
Form	Frequency	P-value (95% CI)
Yes	N=617 (89.0%)	<0.0001
No	N=76 (11.0%)	
Total	N=693	



Εικόνα 12 Ποσοστιαία αναλογία συμπλήρωσης της Αιτιολογημένης Συνταγής Χορήγησης Υπό Περιορισμό Αντιβιοτικών

Πίνακας 13 Ποσοστιαία αναλογία νοσηλείας σε ΜΕΘ και σε άλλες κλινικές

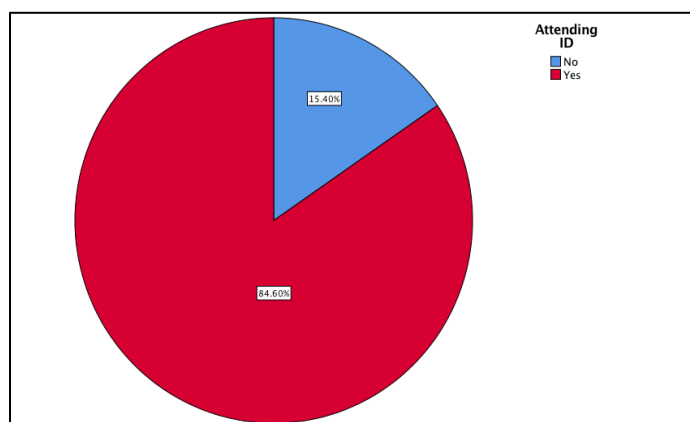
Clinic	Frequency	P-value (95% CI)
ICU	N=211 (34.2%)	<0.0001
Other Wards	N=406 (65.8%)	
Total	N=617	



Εικόνα 13 Ποσοστιαία αναλογία νοσηλείας σε ΜΕΘ και σε άλλες κλινικές

Πίνακας 14 Ποσοστιαία αναλογία περιστατικών με επιβλέπων λοιμωξιολόγο

Attending ID	Frequency	P-value (95% CI)
Yes	N=522 (84.6%)	<0.0001
No	N=95 (15.4%)	
Total	N=617	

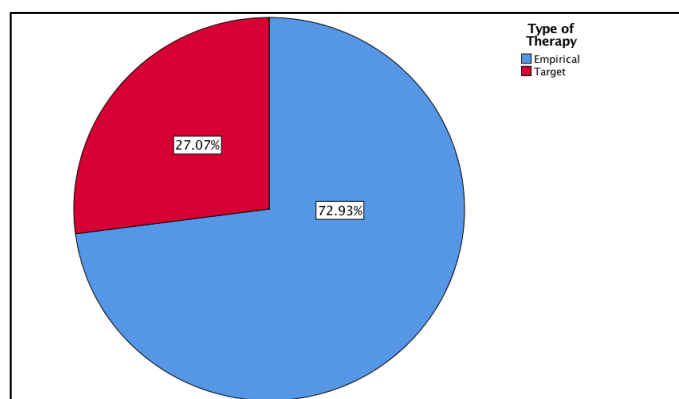


Εικόνα 14 Ποσοστιαία αναλογία περιστατικών με επιβλέπων λοιμωξιολόγο

Η αρχική επιλογή αγωγής ήταν εμπειρική στο 72.9% και στοχευμένη στο 27.1% με την επισύναψη του αντίστοιχου αντιβιογράμματος (Πίνακας 15, Εικόνα 15). Από τις εμπειρικές θεραπείες, το 30% μετά τη λήψη των μικροβιολογικών δεδομένων έγινε στοχευμένη (Πίνακας 16). Κατόπιν ομαδοποίησης των απευθείας στοχευμένων θεραπειών με αυτές που από εμπειρικές έγιναν στοχευμένες, το σύνολο των στοχευμένων θεραπειών αντιστοιχεί σε 49.0% και των εμπειρικών σε 51.0% (Πίνακας 17, Εικόνα 16).

Πίνακας 15 Ποσοστιαία αναλογία αρχικού τύπου θεραπείας

Initial Type of Therapy	Frequency	P-value (95% CI)
Empirical	N=450 (72.9%)	<0.0001
Target	N=167 (27.1%)	
Total	N=617	



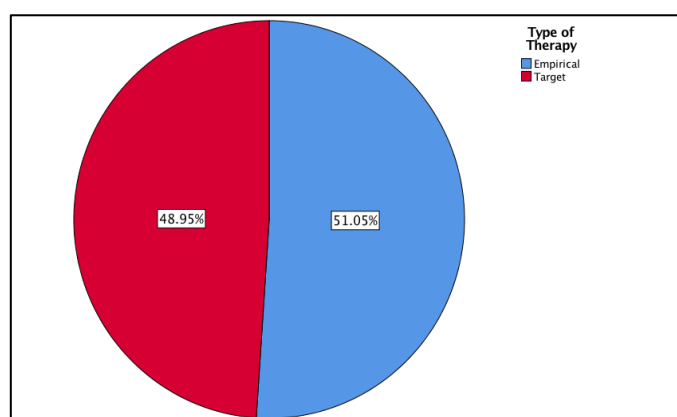
Εικόνα 15 Ποσοστιαία αναλογία αρχικού τύπου θεραπείας

Πίνακας 16 Ποσοστιαία αναλογία εμπειρικής θεραπείας που έγινε στοχευμένη

Type of Therapy after microbiological data	Frequency
Empirical → Target	N=135 (30.0%)
Total Empirical	N=450

Πίνακας 17 Ποσοστιαία αναλογία τύπου θεραπείας

Type of Therapy	Frequency	P-value (95% CI)
Empirical	N=315 (51.0%)	0.3203
Target	N=302 (49.0%)	
Total	N=617	

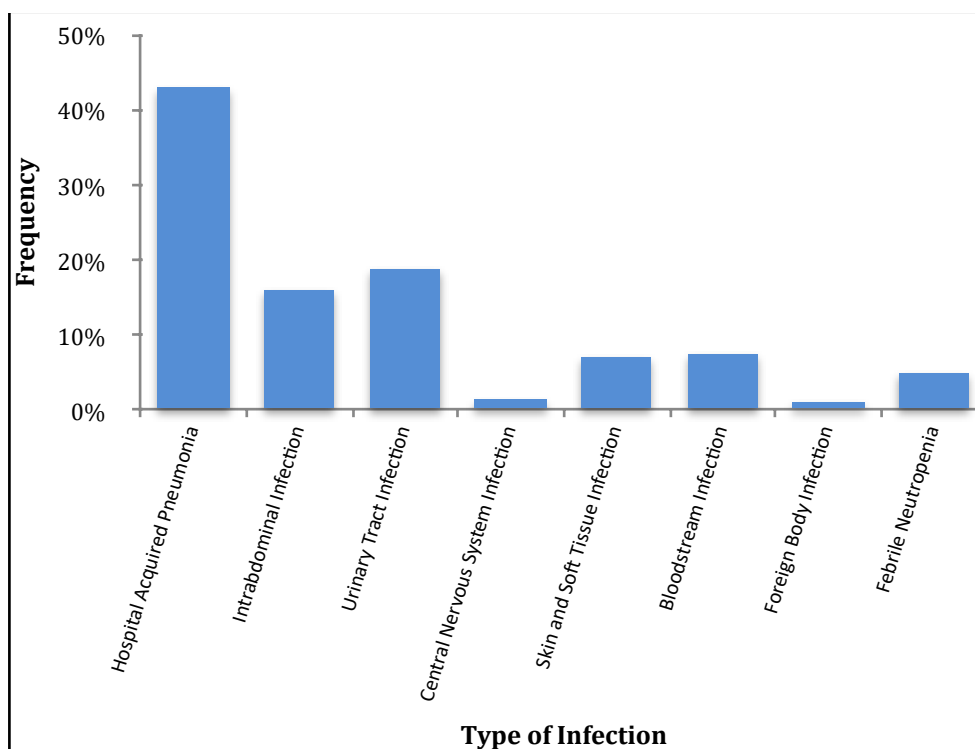


Εικόνα 16 Ποσοστιαία αναλογία τύπου θεραπείας

Το είδος της λοίμωξης ομαδοποιήθηκε στις εξής κατηγορίες: νοσοκομειακή λοίμωξη αναπνευστικού – πνευμονία, ενδοκοιλιακή λοίμωξη, λοίμωξη ουροποιητικού, λοίμωξη κεντρικού νευρικού συστήματος, λοίμωξη μαλακών μορίων, λοίμωξη κεντρικού φλεβικού καθετήρα (ΚΦΚ), λοίμωξη ξένου σώματος και εμπύρετος ουδετεροπενία. Ο πιο συχνός τύπος λοίμωξης ήταν η νοσοκομειακή λοίμωξη αναπνευστικού – πνευμονία (43.1%) (Πίνακας 18, Εικόνα 17).

Πίνακας 18 Ποσοστιαία αναλογία του τύπου λοίμωξης

Type of Infection	Frequency
Hospital Acquired Pneumonia	N=266 (43.1%)
Intrabdominal Infection	N=98 (15.9%)
Urinary Tract Infection	N=116 (18.8%)
Central Nervous System Infection	N=9 (1.5%)
Skin and Soft Tissue Infection	N=43 (7.0%)
Bloodstream Infection	N=47 (7.6%)
Foreign Body Infection	N=7 (1.1%)
Febrile Neutropenia	N=31 (5.0%)
Total	N=617

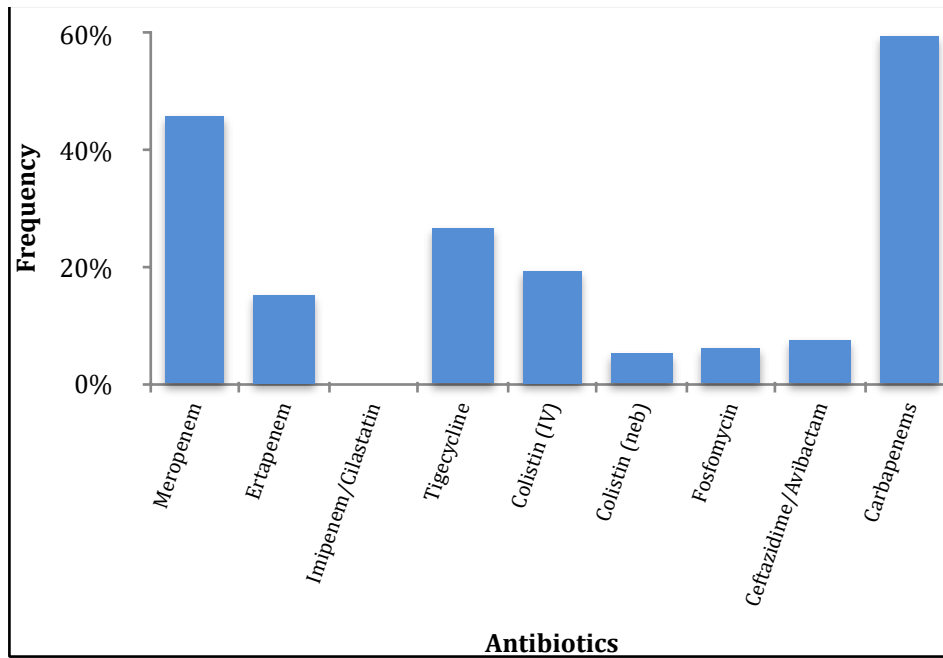


Εικόνα 17 Ποσοστιαία αναλογία του τύπου λοίμωξης

Αναφορικά με τα υπό περιορισμό αντιβιοτικά, πολλοί ασθενείς μπορεί να λάμβαναν ταυτόχρονα περισσότερα του ενός αντιβιοτικά, για αυτό τα ποσοστά στα επιμέρους αντιβιοτικά δεν αθροίζουν στο σύνολο 100%. Η πιο ευρέως χρησιμοποιούμενη κατηγορία υπό περιορισμό αντιβιοτικών στη μελέτη ήταν οι καρβαπενέμες (59.7%), γι' αυτό και κατασκευάστηκε διαφορετική στήλη που συνοψίζει τις καρβαπενέμες (Πίνακας 19, Εικόνα 18).

Πίνακας 19 Ποσοστιαία αναλογία των υπό περιορισμό αντιβιοτικών

Antibiotic	Frequency
Meropenem	N=319 (46%)
Ertapenem	N=105 (15.2%)
Imipenem / Cilastatin	N=3 (0.4%)
Tigecycline	N=183 (26.4%)
Colistin (IV)	N=133 (19.2%)
Colistin (neb)	N=36 (5.2%)
Fosfomycin (IV)	N=42 (6.1%)
Ceftazidime / Avibactam	N=50 (7.2%)
Carbapenems	N=414 (59.7%)
Total	N=693



Εικόνα 18 Ποσοστιαία αναλογία των υπό περιορισμό αντιβιοτικών

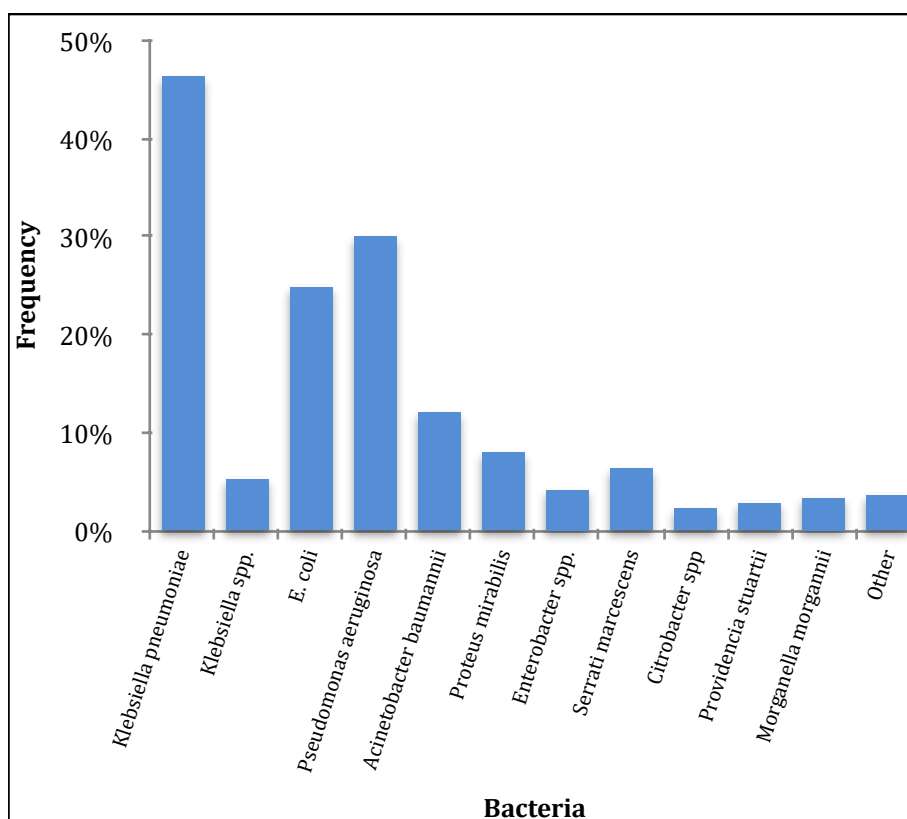
Από το σύνολο των περιστατικών, απομονώθηκε μικρόβιο σε 421 περιστατικά μέσω αντιβιογράμματος ή/και FilmArray. Εξ αυτών, στα 316 περιστατικά απομονώθηκε Gram (-) μικρόβιο (Πίνακας 20). Στα εκάστοτε περιστατικά, οι ασθενείς μπορεί να έφεραν περισσότερα του ενός Gram (-) μικρόβια, για αυτό τα επί μέρους ποσοστά δεν αθροίζουν στο σύνολο 100%. Το μικρόβιο που απομονώθηκε στην πλειοψηφία των περιστατικών ήταν η *Klebsiella pneumoniae* (46.2%) (Πίνακας 21, Εικόνα 19). Τα μικρόβια κατηγοριοποιήθηκαν ανάλογα με το αν έφεραν γονίδια αντοχής (MDR, XDR, PDR) ή όχι (No Resistance) (Πίνακας 22, Εικόνα 20).

Πίνακας 20 Περιληπτικά δεδομένα για διαγνωστική τεχνική και ανίχνευση παθογόνου

	Frequency
Total Cases	N=617
Cases with Antibigram / FilmArray	N=421
Cases with Gram (-) bacteria	N=316

Πίνακας 21 Ποσοστιαία αναλογία Gram (-) μικροοργανισμών

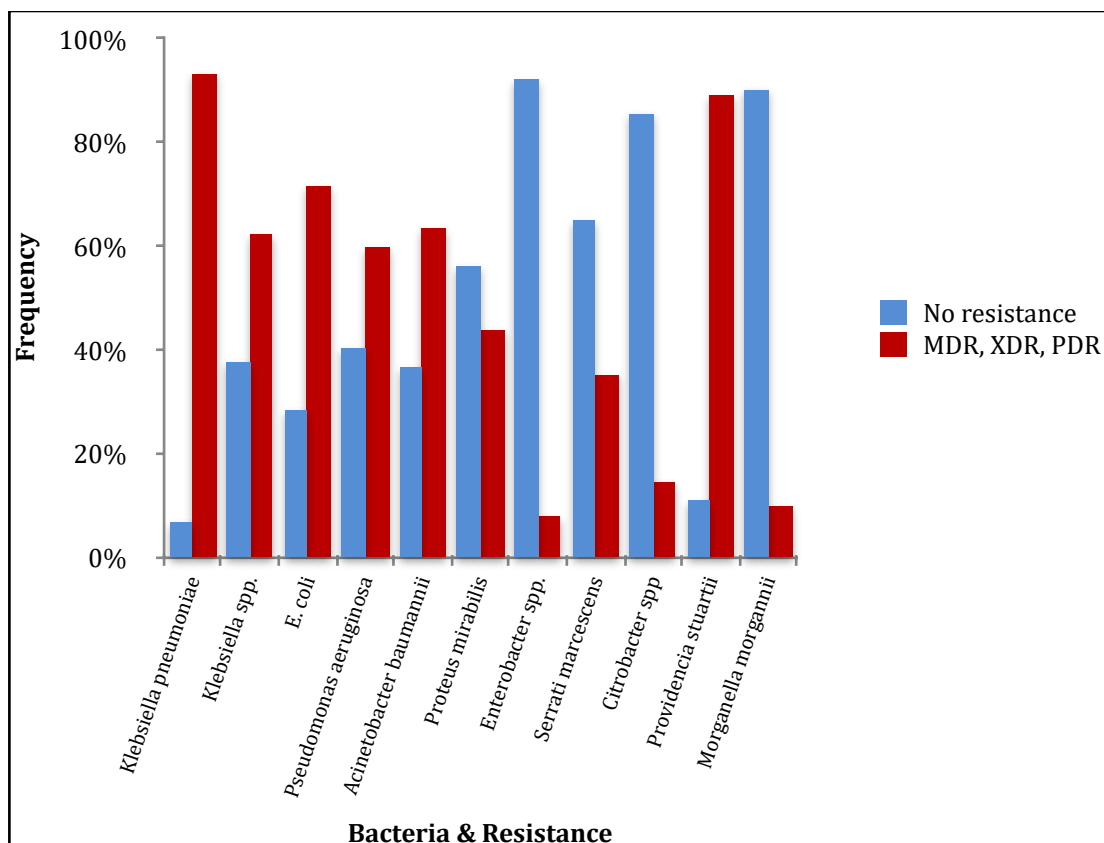
Bacteria	Frequency
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	N=146 (46.2%)
<i>Klebsiella spp</i>	N=16 (5.1%)
<i>E. coli</i>	N=78 (24.7%)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	N=95 (30.1%)
<i>Acinetobacter baumannii</i>	N=38 (12.0%)
<i>Proteus mirabilis</i>	N=25 (7.9%)
<i>Enterobacter spp</i>	N=13 (4.1%)
<i>Serratia marcescens</i>	N=20 (6.3%)
<i>Citrobacter spp</i>	N=7 (2.2%)
<i>Providencia stuartii</i>	N=9 (2.8%)
<i>Morganella morganii</i>	N=10 (3.2%)
Other	N=11 (3.5%)
Total	N=316



Εικόνα 19 Ποσοστιαία αναλογία Gram (-) μικροοργανισμών

Πίνακας 22 Ποσοστιαία αναλογία Gram (-) μικροοργανισμών με ή χωρίς μηχανισμούς αντοχής

Bacteria	No Resistance	MDR, XDR, PDR	Total
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	N=10 (6.8%)	N=136 (93.2%)	N=146
<i>Klebsiella spp</i>	N=6 (37.5%)	N=10 (62.5%)	N=16
<i>E. coli</i>	N=22 (28.2%)	N=56 (71.8%)	N=78
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	N=38 (40.0%)	N=57 (60.0%)	N=95
<i>Acinetobacter baumannii</i>	N=14 (36.8%)	N=24 (63.2%)	N=38
<i>Proteus mirabilis</i>	N=14 (56.0%)	N=11 (44.0%)	N=25
<i>Enterobacter spp</i>	N=12 (92.3%)	N=1 (7.7%)	N=13
<i>Serratia marcescens</i>	N=13 (65.0%)	N=7 (35.0%)	N=20
<i>Citrobacter spp</i>	N=6 (85.7%)	N=1 (14.3%)	N=7
<i>Providencia stuartii</i>	N=1 (11.1%)	N=8 (88.9%)	N=9
<i>Morganella morganii</i>	N=9 (90.0%)	N=1 (10.0%)	N=10

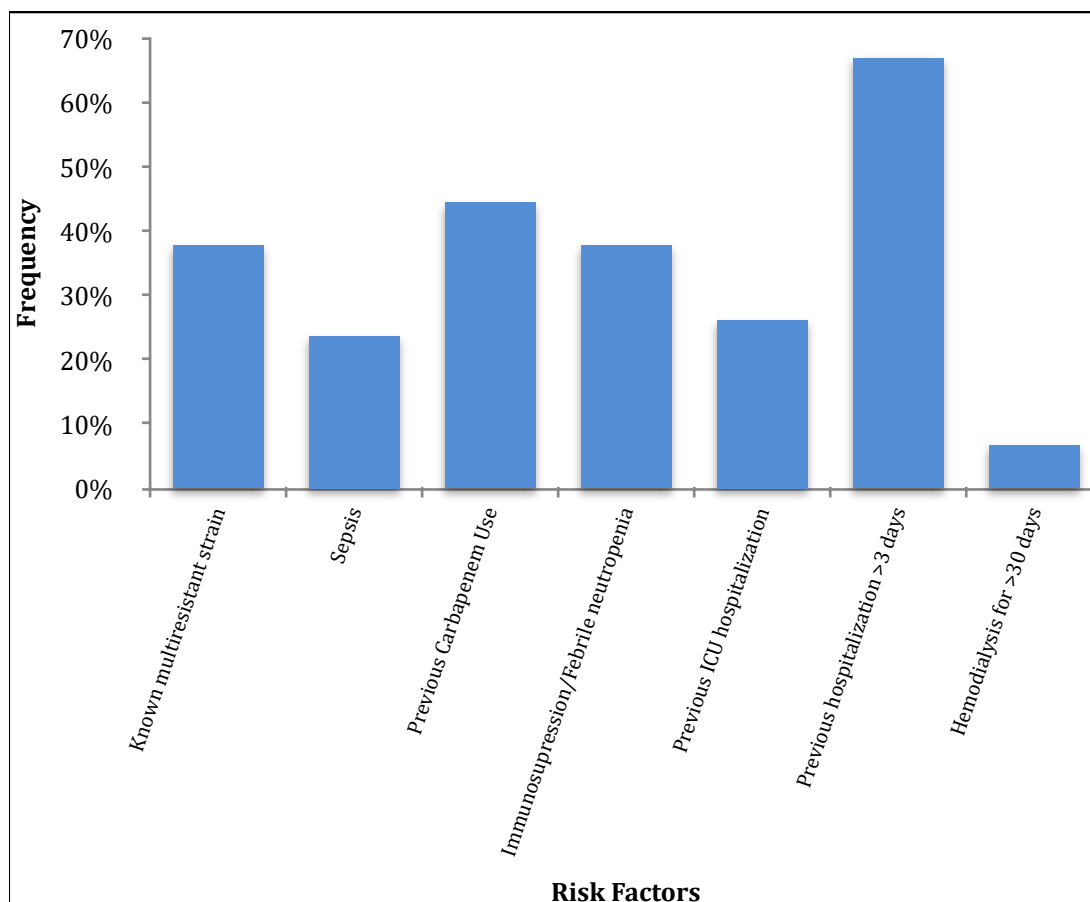


Εικόνα 20 Ποσοστιαία αναλογία Gram (-) μικροοργανισμών με ή χωρίς μηχανισμούς αντοχής

Οι παράγοντες κινδύνου που συμβάλουν στην επαγωγή της μικροβιακής αντοχής και αξιολογήθηκαν στα περιστατικά για τη λήψη των υπό περιορισμό αντιβιοτικών παρατίθενται παρακάτω (Πίνακας 23, Εικόνα 21). Τα επιμέρους ποσοστά δεν αθροίζουν 100% γιατί ο κάθε ασθενής μπορεί να έφερε περισσότερους του ενός παράγοντες κινδύνου.

Πίνακας 23 Παράγοντες κινδύνου για χορήγηση υπό περιορισμό αντιβιοτικών

Risk Factors	Frequency
Known multiresistant strain	N=232 (37.6%)
Sepsis	N=147 (23.8%)
Previous Carbapenem Use	N=274 (44.4%)
Immunosuppression / Febrile neutropenia	N=234 (37.9%)
Previous ICU hospitalization	N=162 (26.3%)
Previous hospitalization >3 days	N=413 (66.9%)
Hemodialysis for >30 days	N=41 (6.6%)
Total Cases	N=617



Εικόνα 21 Παράγοντες κινδύνου για χορήγηση υπό περιορισμό αντιβιοτικών

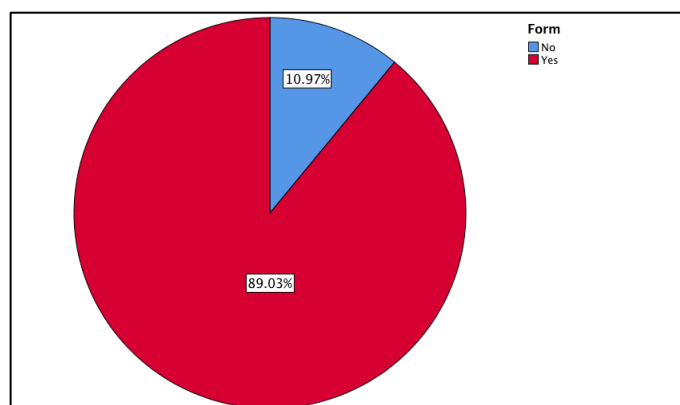
5.3. Αξιολόγηση διαδικασιών (Process Measures)

5.3.1. Προσήλωση στο πρωτόκολλο

Η αξιολόγηση της μικροβιακής επιτήρησης για τη στρατηγική της προηγούμενης έγκρισης εκτιμήθηκε βάσει της προσήλωσης στο προβλεπόμενο πρωτόκολλο. Από τα 693 περιστατικά, στο 11.0% δεν ακολουθήθηκε το προβλεπόμενο πρωτόκολλο συμπλήρωσης του εντύπου Αιτιολογημένης Συνταγής Χορήγησης των Υπό Περιορισμό Αντιβιοτικών (Πίνακας 24, Εικόνα 22).

Πίνακας 24 Ποσοστιαία αναλογία προσήλωσης στο πρωτόκολλο

Form	Frequency	P-value (95% CI)
Yes	N=617 (89.0%)	<0.0001
No	N=76 (11.0%)	
Total	N=693	



Εικόνα 22 Ποσοστιαία αναλογία προσήλωσης στο πρωτόκολλο

5.3.2. Μέρες Θεραπείας

Μετρήθηκε ο μέσος όρος των συνολικών μερών θεραπείας (Πίνακας 25), οι μέρες θεραπείας για τη λοίμωξη ΚΦΚ και τη νοσοκομειακή πνευμονία (Πίνακας 26) και το σύνολο των ημερών θεραπείας που αντιστοιχούσε σε εμπειρική και στοχευμένη αγωγή αντίστοιχα (στη στοχευμένη αγωγή συμπεριλήφθηκαν και τα περιστατικά που ενώ ξεκίνησαν με εμπειρική αγωγή στη συνέχεια προσαρμόστηκαν σε στοχευμένη). Εφαρμόζοντας Independent Samples t-test, δεν υπήρχε στατιστικά σημαντική διαφορά στο μέσο όρο ημερών θεραπείας μεταξύ εμπειρικής και στοχευμένης αγωγής (Πίνακας 27, Πίνακας 28).

Πίνακας 25 Στατιστικά δεδομένα μερών θεραπείας

Days of Therapy		
N	Valid	617
	Missing	76
Mean		9.30
Median		8.00
Std. Deviation		5.917
Variance		35.008
Range		43
Minimum		1
Maximum		44
Sum		5741

Πίνακας 26 Στατιστικά δεδομένα μερών θεραπείας για νοσοκομειακή πνευμονία και λοίμωξη ΚΦΚ

Days of Therapy		
	Hospital Acquired Pneumonia	Bloodstream Infection
Cases	266	47
Mean	10.22	10.66
Median	9.00	10.00
Std. Deviation	5.903	5.990
Variance	34.850	35.882
Range	33	27
Minimum	1	1
Maximum	34	28
Sum	2718	501

Πίνακας 27 Στατιστικά δεδομένα μερών θεραπείας ανάλογα τον τύπο θεραπείας

Empirical Therapy (N=315 cases)		Target Therapy (N=302 cases)	
Days of Therapy		Days of Therapy	
Sum	2793	Sum	2948
Mean	8.87	Mean	9.76
Median	8.00	Median	8.50
Std. Deviation	6.05	Std. Deviation	5.75
Variance	36.64	Variance	33.01
Range	43	Range	33
Min	1	Min	1
Max	44	Max	34

Πίνακας 28 Independent Sample Test για μέρες θεραπείας ανάλογα τον τύπο θεραπείας

Independent Samples Test						
		t-test for Equality of Means				
		Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
					Lower	Upper
Days of Therapy	Equal variances assumed	0.060	-0.895	0.476	-1.829	0.039
	Equal variances not assumed	0.060	-0.895	0.475	-1.828	0.038

5.3.3. Αποκλιμάκωση αγωγής

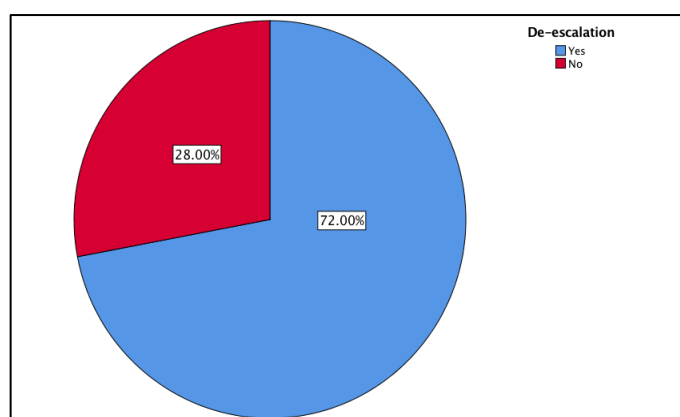
Από το σύνολο των περιστατικών, μπορούσε να γίνει αποκλιμάκωση της αγωγής σε αντιβιοτικό στενότερου φάσματος βάσει μικροβιολογικών δεδομένων σε 125 περιστατικά (20.3%) (Πίνακας 29). Από τα περιστατικά αυτά, στο 28.0% δεν έγινε αποκλιμάκωση (Πίνακας 30, Εικόνα 23).

Πίνακας 29 Ποσοστιαία αναλογία περιστατικών που μπορούσε να γίνει αποκλιμάκωση αγωγής

De – escalation	Frequency	P-value (95% CI)
Feasible	N=125 (20.3%)	<0.0001
Not Feasible	N=492 (79.7%)	
Total	N=617	

Πίνακας 30 Ποσοστιαία αναλογία περιστατικών που έγινε αποκλιμάκωση αγωγής

De – escalation	Frequency	P-value (95% CI)
Yes	N=90 (72.0%)	<0.0001
No	N=35 (28.0%)	
Total	N=125	

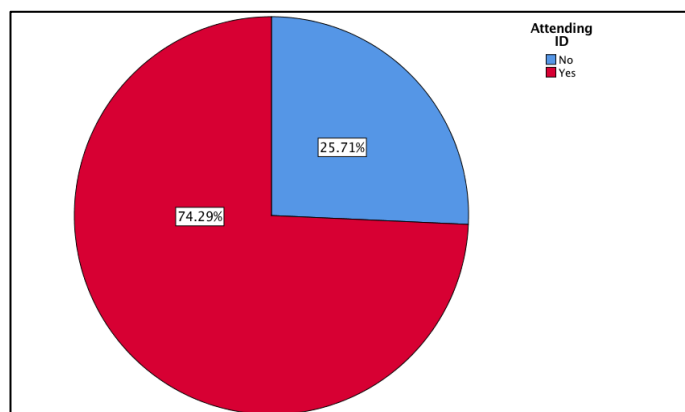


Εικόνα 23 Ποσοστιαία αναλογία περιστατικών που έγινε αποκλιμάκωση αγωγής

Από τα περιστατικά που δεν έγινε αποκλιμάκωση της αγωγής, ενώ ήταν εφικτή, το 25.7% δεν είχε επιβλέπων Λοιμωξιολόγο (Πίνακας 31, Εικόνα 24).

Πίνακας 31 Ποσοστιαία αναλογία περιστατικών χωρίς αποκλιμάκωση αγωγής και επιβλέπων λοιμωξιολόγο

De – escalation	Frequency	P-value (95% CI)
Yes	N=26 (74.3%)	<0.0001
No	N=9 (25.7%)	
Total	N=35	



Εικόνα 24 Ποσοστιαία αναλογία περιστατικών χωρίς αποκλιμάκωση αγωγής και επιβλέπων λοιμωξιολόγο

Τα περιστατικά που δεν έγινε αποκλιμάκωση της αγωγής, ενώ ήταν εφικτή, αντιστοιχούν σε 316 μέρες θεραπείας, που είναι το 5.5% των συνολικών μερών θεραπείας όλων των περιστατικών (Πίνακας 32) και το 28.1% των συνολικών μερών θεραπείας των περιστατικών που μπορούσε να γίνει αποκλιμάκωση (Πίνακας 35). Εφαρμόζοντας Independent Samples t-test, δεν υπήρχε στατιστικά σημαντική διαφορά στο μέσο όρο ημερών θεραπείας όταν συγκρίναμε τα περιστατικά που δεν αποκλιμακώθηκε η αγωγή ενώ ήταν εφικτή με το σύνολο των περιστατικών (Πίνακας 33, Πίνακας 34) και με το σύνολο των περιστατικών που ήταν εφικτή η αποκλιμάκωση αντίστοιχα (Πίνακας 36, Πίνακας 37).

Συνολικές μέρες θεραπείας όλων των περιστατικών

Πίνακας 32 Ποσοστιαία αναλογία μερών θεραπείας των περιστατικών χωρίς αποκλιμάκωση αγωγής

	Days of Therapy
Without De – escalation	N=316 (5.5%)
Total	N=5741

Πίνακας 33 Στατιστικά δεδομένα μερών θεραπείας και περιστατικών χωρίς αποκλιμάκωση αγωγής

Group Statistics					
	Without De – escalation	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
Days of Therapy	No	582	9.32	6.008	0.249
	Yes	35	9.03	4.169	0.705

Πίνακας 34 Independent Samples Test μερών θεραπείας και περιστατικών χωρίς αποκλιμάκωση αγωγής

Independent Samples Test						
		t-test for Equality of Means				
		Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
					Lower	Upper
Days of Therapy	Equal variances assumed	0.776	0.293	1.031	-1.731	2.316
	Equal variances not assumed	0.697	0.293	0.747	-1.215	1.800

Συνολικές μέρες θεραπείας περιστατικών που μπορούσε να γίνει αποκλιμάκωση

Πίνακας 35 Ποσοστιαία αναλογία μερών θεραπείας των περιστατικών χωρίς αποκλιμάκωση αγωγής

Days of Therapy	Frequency
Cases Without De – escalation	N=316 (28.1%)
All Feasible De – escalation Cases	N=1126

Πίνακας 36 Στατιστικά δεδομένα – Συσχέτιση μερών θεραπείας και περιστατικών χωρίς αποκλιμάκωση αγωγής

Group Statistics					
	Without De – escalation	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
Days of Therapy	No	90	9.00	65.438	0.573
	Yes	35	9.03	4.169	0.705

Πίνακας 37 Independent Samples Test – Συσχέτιση μερών θεραπείας και περιστατικών χωρίς αποκλιμάκωση αγωγής

Independent Samples Test						
		t-test for Equality of Means				
		Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
					Lower	Upper
Days of Therapy	Equal variances assumed	0.978	-0.029	1.020	-2.047	1.990
	Equal variances not assumed	0.975	-0.029	0.908	-1.836	1.779

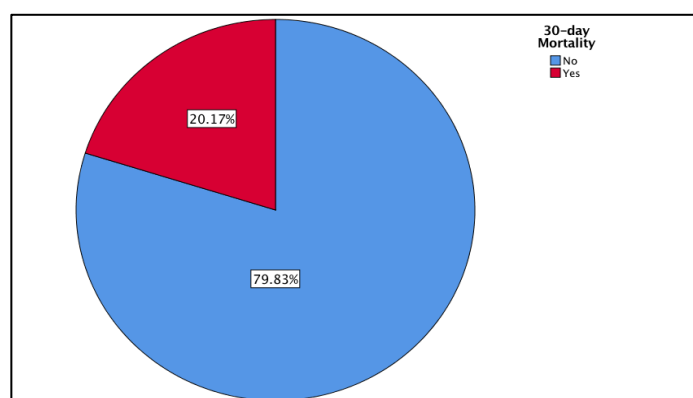
5.4. Αξιολόγηση αποτελεσματικότητας (Outcome Measures)

5.4.1. Θνητότητα εντός 30 ημερών

Η θνητότητα εντός 30 ημερών υπολογίστηκε στο 20.2% (Πίνακας 38, Εικόνα 25). Επειδή η θνητότητα δεν μπορεί να υπολογιστεί ανά περιστατικό, παρά μόνο ανά ασθενείς, υπολογίστηκε το ποσοστό θνητότητας εντός 30 ημερών κοιτώντας την τελευταία νοσηλεία κάθε ασθενή. Από τους ασθενείς που πέθαναν, το 62.0% νοσηλευόταν στη ΜΕΘ και το 38.0% σε άλλες κλινικές (Πίνακας 39), στατιστικά σημαντική διαφορά μετά από εφαρμογή τεστ σημαντικότητας Chi-square (Πίνακες 40, 41, 42 και Εικόνα 26). Από τους ασθενείς που πέθαναν, το 57.7% είχε εμπειρική αγωγή και το 42.3% στοχευμένη (Πίνακας 43), στατιστικά μη σημαντική διαφορά μετά από εφαρμογή τεστ σημαντικότητας Chi-square (Πίνακες 44, 45, 46 και Εικόνα 27). Κοιτώντας την τελευταία νοσηλεία του κάθε ασθενή, υπολογίστηκε η θνητότητα ανά τύπο λοίμωξης (Πίνακας 47, Εικόνα 28).

Πίνακας 38 Ποσοστιαία αναλογία θνητότητας

30-day mortality	Frequency	P-value (95% CI)
Yes	N=71 (20.2%)	<0.0001
No	N=281 (79.8%)	
Total	N=352	



Εικόνα 25 Ποσοστιαία αναλογία θνητότητας

ΜΕΘ / άλλες κλινικές

Πίνακας 39 Ποσοστιαία αναλογία θνητότητας σε ΜΕΘ και άλλες κλινικές

Clinic	30-day mortality
ICU	N= 44 (62.0%)
Other Wards	N= 27 (38.0%)
Total	N=71

Πίνακας 40 Περιληπτικά δεδομένα για Chi-Square Test – Συσχέτιση θνητότητας με νοσηλεία στη ΜΕΘ

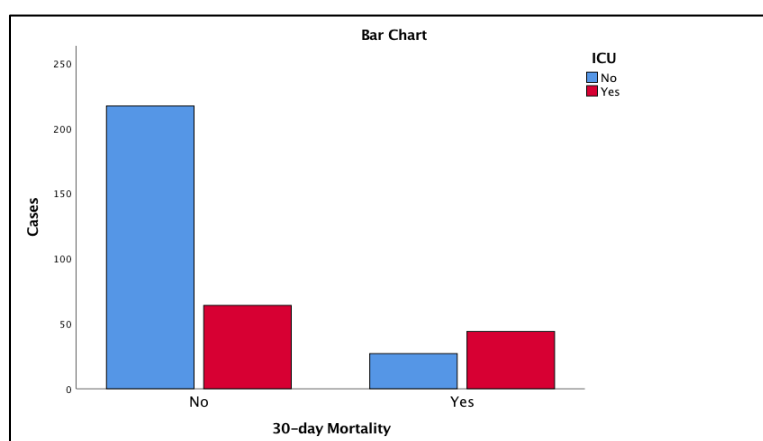
Case Processing Summary						
	Cases					
	Valid		Missing		Total	
	N	Percent	N	Percent	N	Percent
30 – day mortality * ICU	352	100.0%	0	0.00%	352	100.0%

Πίνακας 41 Περιγραφικά δεδομένα για Chi-Square Test – Συσχέτιση θνητότητας με νοσηλεία στη ΜΕΘ

30 – day mortality * ICU Crosstabulation				
		ICU		Total
		No	Yes	
30-day mortality	No	217	64	281
	Yes	27	44	71
Total		244	108	352

Πίνακας 42 Chi-Square Test – Συσχέτιση θνητότητας με νοσηλεία στη ΜΕΘ

Chi-Square Tests					
	Value	df	Asymptotic Significance (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	40.943	1	0.000		
Continuity Correction ^b	39.121	1	0.000		
Likelihood Ratio	38.178	1	0.000		
Fisher's Exact Test				0.000	0.000
Linear-by-Linear Association	40.827	1	0.000		
N of Valid Cases	352				



Εικόνα 26 Συσχέτιση θνητότητας με νοσηλεία στη ΜΕΘ

Τύπος Θεραπείας

Πίνακας 43 Ποσοστιαία αναλογία θνητότητας ανάλογα τον τύπο θεραπείας

Type of Therapy	30 – day mortality
Empirical	N= 41 (57.7%)
Target	N= 30 (42.3%)
Total	N=71

Πίνακας 44 Περιληπτικά δεδομένα για Chi-Square Test – Συσχέτιση θνητότητας με τύπο θεραπείας

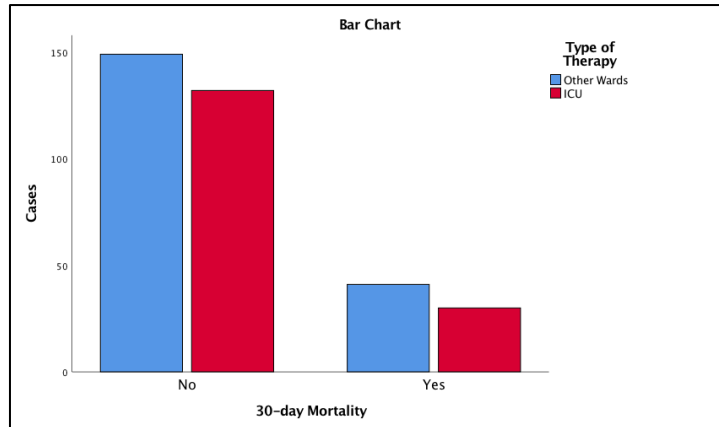
Case Processing Summary						
	Cases					
	Valid		Missing		Total	
	N	Percent	N	Percent	N	Percent
30 – day mortality * Type of Therapy	352	100.0%	0	0.00%	352	100.0%

Πίνακας 45 Περιγραφικά δεδομένα για Chi-Square Test – Συσχέτιση θνητότητας με τύπο θεραπείας

30-day mortality * Type of Therapy Crosstabulation				
		Type of Therapy		Total
		Empirical	Target	
30 – day mortality	Empirical	149	132	281
	Target	41	30	71
Total		190	162	352

Πίνακας 46 Chi-Square Test – Συσχέτιση θνητότητας με τύπο θεραπείας

Chi-Square Tests					
	Value	df	Asymptotic Significance (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	0.509	1	0.476		
Continuity Correction ^b	0.336	1	0.562		
Likelihood Ratio	0.511	1	0.475		
Fisher's Exact Test				0.507	0.282
Linear-by-Linear Association	0.507	1	0.476		
N of Valid Cases	352				

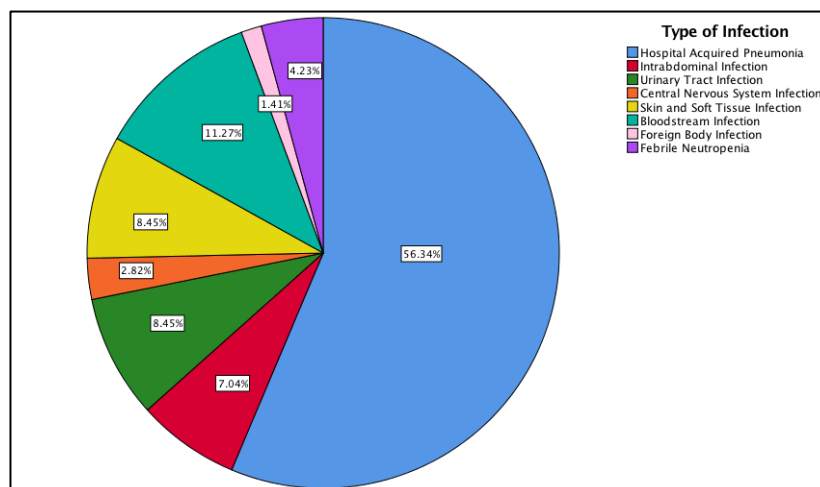


Εικόνα 27 Συσχέτιση θνητότητας με τύπο θεραπείας

Θνητότητα ανά τύπο λοίμωξης

Πίνακας 47 Ποσοστιαία αναλογία τύπου λοίμωξης στους ασθενείς που πέθαναν εντός 30 ημερών

Type of Infection	30-day mortality
Hospital Acquired Pneumonia	N=40 (56.3%)
Intrabdominal Infection	N=5 (7.0%)
Urinary Tract Infection	N=6 (8.5%)
Central Nervous System Infection	N=2 (2.8%)
Skin and Soft Tissue Infection	N=6 (8.5%)
Bloodstream Infection	N=8 (11.3%)
Foreign Body Infection	N=1 (1.4%)
Febrile Neutropenia	N=3 (4.2%)
Total	N=71



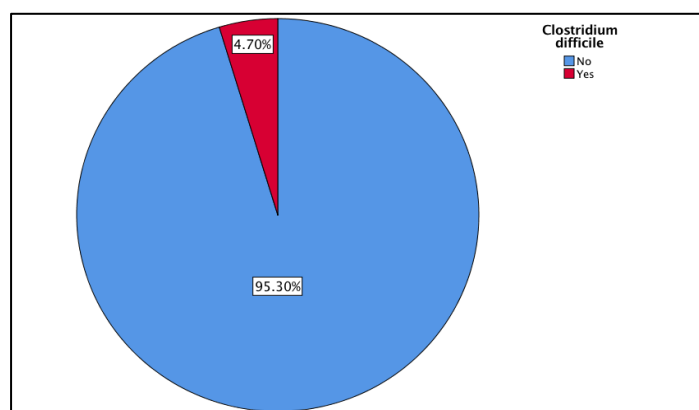
Εικόνα 28 Ποσοστιαία αναλογία τύπου λοίμωξης στους ασθενείς που πέθαναν εντός 30 ημερών

5.4.2. Λοίμωξη *C. difficile* (CDI)

Από το σύνολο των περιστατικών, το 4.7% βάσει μικροβιολογικών δεδομένων, είχε θετική την τοξίνη για *C. difficile* (Πίνακας 48, Εικόνα 29).

Πίνακας 48 Ποσοστιαία αναλογία περιστατικών με *C. difficile* λοίμωξη

<i>C. difficile</i> Infection	Frequency	P-value (95% CI)
Yes	N=29 (4.7%)	<0.0001
No	N=588 (95.3%)	
Total	N=617	



Εικόνα 29 Ποσοστιαία αναλογία περιστατικών με *C. difficile* λοίμωξη

Εφαρμόζοντας Independent Samples t-test, δεν υπήρχε στατιστικά σημαντική διαφορά στο μέσο όρο ημερών θεραπείας όταν συγκρίναμε τα περιστατικά με θετική και αρνητική αντίστοιχα την τοξίνη για *C. difficile* (Πίνακες 49, 50 και 51).

Πίνακας 49 Ποσοστιαία αναλογία μερών θεραπείας με CDI

	Days of Therapy
<i>C. difficile</i>	N=274 (4.8%)
Total	N=5741

Πίνακας 50 Στατιστικά δεδομένα για μέρες θεραπείας σε περιστατικά με CDI

Group Statistics					
	<i>C. difficile</i>	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
Days of Therapy	No	588	9.30	5.953	0.245
	Yes	29	9.45	5.221	0.969

Πίνακας 51 Independent Sample Test – Συσχέτιση μερών θεραπείας με CDI

Independent Samples Test						
		t-test for Equality of Means				
		Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
					Lower	Upper
Days of Therapy	Equal variances assumed	0.894	-0.151	1.126	-2.363	2.061
	Equal variances not assumed	0.881	-0.151	1.000	-2.188	1.887

Εφαρμόζοντας τεστ σημαντικότητας Chi-square για τη νοσηλεία ή όχι στη ΜΕΘ στα περιστατικά με θετική την τοξίνη για *C. difficile*, δεν υπήρχε στατιστικά σημαντική διαφορά στα αποτελέσματα (Πίνακες 52, 53, 54 και Εικόνα 30). Ωστόσο, υπήρχε στατιστικά σημαντική διαφορά στη συσχέτιση με την προηγούμενη χρήση αντιβιοτικών το τελευταίο τρίμηνο, καρβαπενεμών (Πίνακες 55, 56, 57 και Εικόνα 31) και κεφαλοσπορινών αντίστοιχα (Πίνακες 58, 59, 60 και Εικόνα 32).

ΜΕΘ

Πίνακας 52 Περιληπτικά δεδομένα για Chi-Square Test – Συσχέτιση CDI με νοσηλεία στη ΜΕΘ

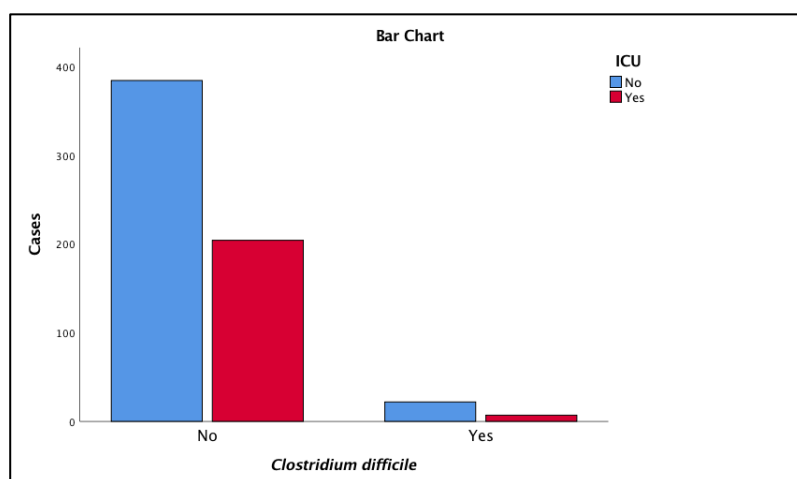
Case Processing Summary						
	Cases					
	Valid		Missing		Total	
	N	Percent	N	Percent	N	Percent
<i>C. difficile</i> * ICU	617	89.0%	76	11.0%	693	100.0%

Πίνακας 53 Περιγραφικά δεδομένα για Chi-Square Test – Συσχέτιση CDI με νοσηλεία στη ΜΕΘ

<i>C. difficile</i> * ICU Crosstabulation				
		ICU		Total
		No	Yes	
<i>C. difficile</i>	No	384	204	588
	Yes	22	7	29
Total		406	211	617

Πίνακας 54 Chi-Square Test – Συσχέτιση CDI με νοσηλεία στη ΜΕΘ

Chi-Square Tests					
	Value	df	Asymptotic Significance (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	1.369	1	0.242		
Continuity Correction ^b	0.940	1	0.332		
Likelihood Ratio	1.446	1	0.229		
Fisher's Exact Test				0.317	0.166
Linear-by-Linear Association	1.366	1	0.242		
N of Valid Cases	617				



Εικόνα 30 Συσχέτιση CDI με νοσηλεία στη ΜΕΘ

Προηγούμενη χρήση καρβαπενεμών

Πίνακας 55 Περιληπτικά δεδομένα για Chi-Square Test – Συσχέτιση CDI με προηγούμενη χρήση καρβαπενεμών

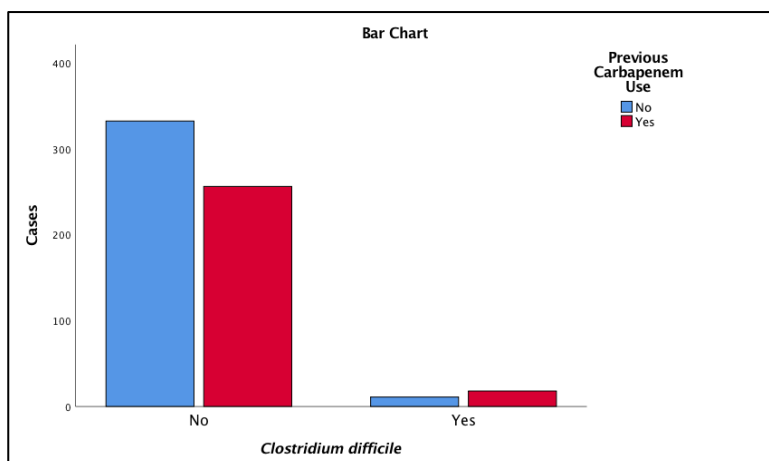
Case Processing Summary						
	Cases					
	Valid		Missing		Total	
	N	Percent	N	Percent	N	Percent
<i>C. difficile</i> * Previous Carbapenem Use	617	89.0%	76	11.0%	693	100.0%

Πίνακας 56 Περιγραφικά δεδομένα για Chi-Square Test – Συσχέτιση CDI με προηγούμενη χρήση καρβαπενεμών

<i>C. difficile</i> * Previous Carbapenem Use Crosstabulation				
		Previous Carbapenem Use		Total
		No	Yes	
<i>C. difficile</i>	No	332	256	588
	Yes	11	18	29
Total		343	274	617

Πίνακας 57 Chi-Square Test – Συσχέτιση CDI με προηγούμενη χρήση καρβαπενεμών

Chi-Square Tests					
	Value	df	Asymptotic Significance (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	3.844	1	0.048		
Continuity Correction ^b	3.130	1	0.077		
Likelihood Ratio	3.825	1	0.051		
Fisher's Exact Test				0.057	0.039
Linear-by-Linear Association	3.838	1	0.050		
N of Valid Cases	617				



Εικόνα 31 Συσχέτιση CDI με προηγούμενη χρήση καρβαπενεμών

Προηγούμενη χρήση κεφαλοσπορινών

Πίνακας 58 Περιληπτικά δεδομένα για Chi-Square Test – Συσχέτιση CDI με προηγούμενη χρήση κεφαλοσπορινών

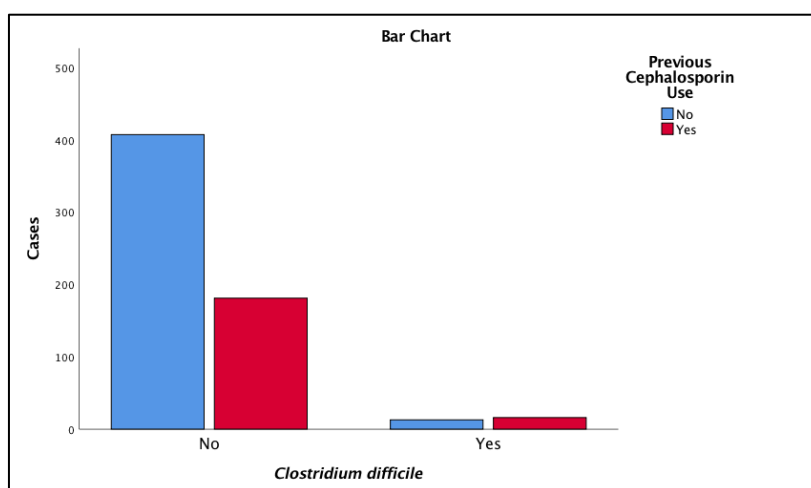
Case Processing Summary						
	Cases					
	Valid		Missing		Total	
	N	Percent	N	Percent	N	Percent
<i>C. difficile</i> * Previous Cephalosporin Use	617	89.0%	76	11.0%	693	100.0%

Πίνακας 59 Περιγραφικά δεδομένα για Chi-Square Test – Συσχέτιση CDI με προηγούμενη χρήση κεφαλοσπορινών

<i>C. difficile</i> * Previous Cephalosporin Use Crosstabulation				
		Previous Cephalosporin Use		Total
		No	Yes	
<i>C. difficile</i>	No	407	181	588
	Yes	13	16	29
Total		420	197	617

Πίνακας 60 Chi-Square Test – Συσχέτιση CDI με προηγούμενη χρήση κεφαλοσπορινών

Chi-Square Tests					
	Value	df	Asymptotic Significance (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	7.564	1	0.006		
Continuity Correction ^b	6.484	1	0.011		
Likelihood Ratio	6.999	1	0.008		
Fisher's Exact Test				0.008	0.007
Linear-by-Linear Association	7.552	1	0.006		
N of Valid Cases	617				



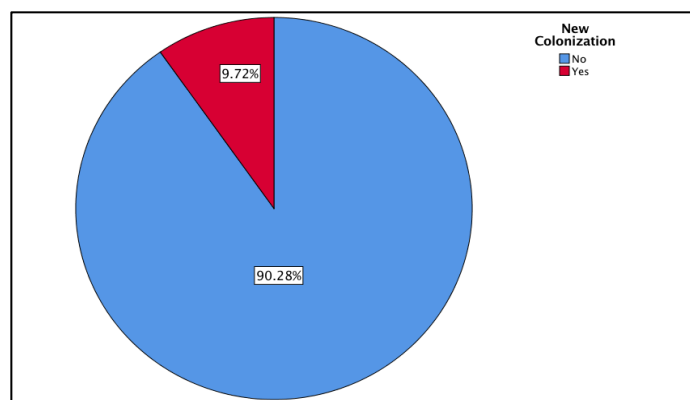
Εικόνα 32 Συσχέτιση CDI με προηγούμενη χρήση κεφαλοσπορινών

5.4.3. Νέος αποικισμός από πολυανθεκτικό στέλεχος

Από το σύνολο των περιστατικών, το 9.7% εμφάνισε νέο αποικισμό με πολυανθεκτικό στέλεχος μετά την ολοκλήρωση της νοσηλείας (Πίνακας 61, Εικόνα 33). Από τους ασθενείς που εμφάνισαν νέο αποικισμό, το 51.7% είχε εμπειρική θεραπεία και το 48.3% στοχευμένη (Πίνακας 62), μη στατιστικά σημαντική διαφορά, εφαρμόζοντας τεστ σημαντικότητας Chi-square (Πίνακες 63, 64, 65 και Εικόνα 34). Η πλειοψηφία των ασθενών (48.3%) κατά τη διάρκεια της νοσηλείας έλαβαν καρβαπενέμες (Πίνακας 66, Εικόνα 35). Υπολογίστηκε ο συνολικός αριθμός των μερών θεραπείας που έλαβαν οι ασθενείς προωθημένα αντιβιοτικά μετά την εμφάνιση του νέου αποικισμού για να αξιολογηθεί η πίεση επιλογής και αντιστοιχούσε σε 1465 μέρες, που είναι το 25.5% των συνολικών μερών θεραπείας όλων των ασθενών (Πίνακας 67, Εικόνα 36).

Πίνακας 61 Ποσοστιαία αναλογία περιστατικών με εμφάνιση νέου αποικισμού

New Colonization	Frequency	P-value (95% CI)
Yes	N=60 (9.7%)	<0.0001
No	N=557 (90.3%)	
Total	N=617	



Εικόνα 33 Ποσοστιαία αναλογία περιστατικών με εμφάνιση νέου αποικισμού

Τύπος Θεραπείας

Πίνακας 62 Ποσοστιαία αναλογία τύπου θεραπείας σε περιστατικά με νέο αποικισμό

Type of Therapy	Frequency
Empirical	N=31 (51.7%)
Target	N=29 (48.3%)
Total	N=60

Πίνακας 63 Περιληπτικά δεδομένα για Chi-Square Test – Συσχέτιση νέου αποικισμού με τύπο θεραπείας

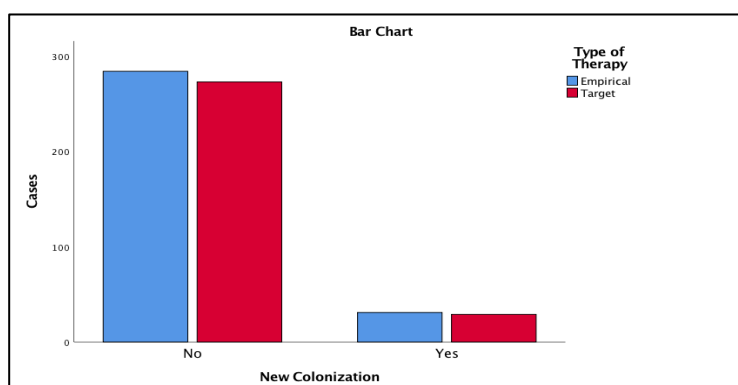
Case Processing Summary						
	Cases					
	Valid		Missing		Total	
	N	Percent	N	Percent	N	Percent
New Colonization * Type of Therapy	617	89.0%	76	11.0%	693	100.0%

Πίνακας 64 Περιγραφικά δεδομένα για Chi-Square Test – Συσχέτιση νέου αποικισμού με τύπο θεραπείας

Type of Therapy * New Colonization Crosstabulation				
		Type of Therapy		Total
		Empirical	Target	
New Colonization	No	284	273	557
	Yes	31	29	60
Total		315	302	617

Πίνακας 65 Chi-Square Test – Συσχέτιση νέου αποικισμού με τύπο θεραπείας

Chi-Square Tests					
	Value	df	Asymptotic Significance (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	0.010	1	0.920		
Continuity Correction ^b	0.000	1	1.000		
Likelihood Ratio	0.010	1	0.920		
Fisher's Exact Test				1.000	0.515
Linear-by-Linear Association	0.010	1	0.920		
N of Valid Cases	617				

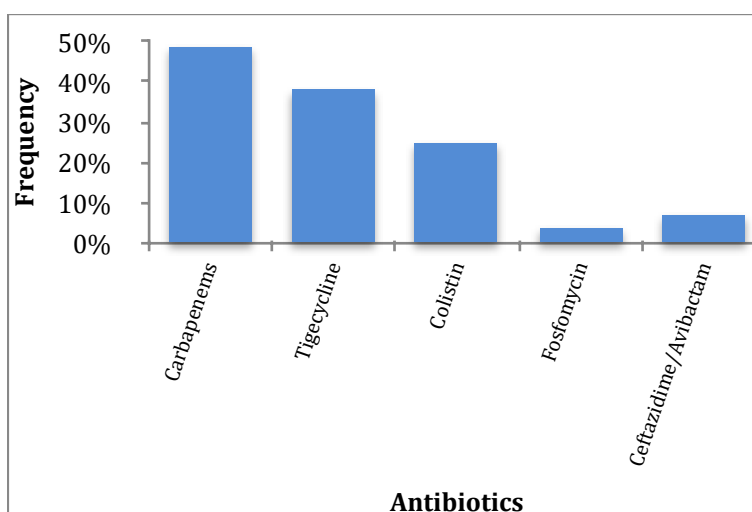


Εικόνα 34 Συσχέτιση νέου αποικισμού με τύπο θεραπείας

Αντιβιοτικά

Πίνακας 66 Ποσοστιαία αναλογία υπό περιορισμό αντιβιοτικών στα περιστατικά με νέο αποικισμό

Antibiotics	Frequency
Carbapenems	N=29 (48.3%)
Tigecycline	N=23 (38.3%)
Colistin	N=21 (35.0%)
Fosfomycin	N=2 (3.3%)
Ceftazidime / Avibactam	N=4 (6.7%)

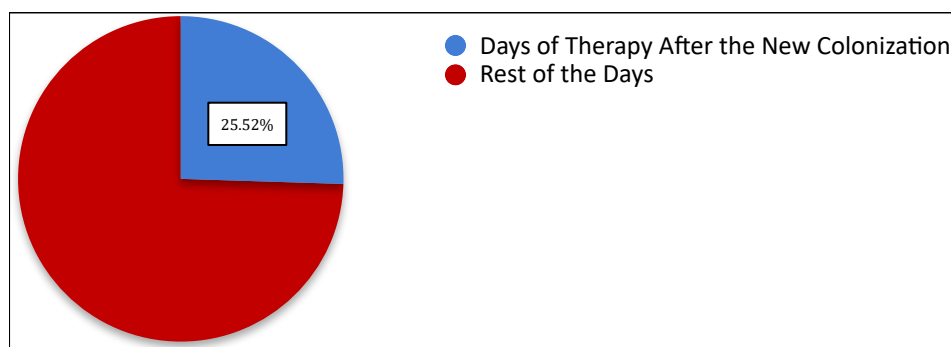


Εικόνα 35 Ποσοστιαία αναλογία υπό περιορισμό αντιβιοτικών στα περιστατικά με νέο αποικισμό

Μέρες Θεραπείας

Πίνακας 67 Ποσοστιαία αναλογία μερών θεραπείας μετά την εμφάνιση νέου αποικισμό

	Days of Therapy
After the new colonization	N=1465 (25.5%)
Total	N=5741



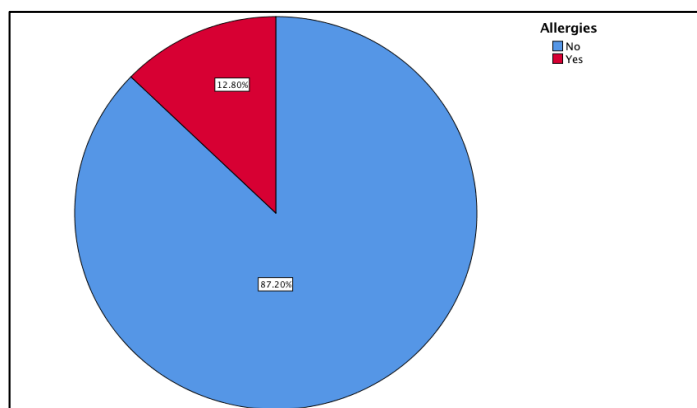
Εικόνα 36 Ποσοστιαία αναλογία μερών θεραπείας μετά την εμφάνιση νέου αποικισμό

5.4.4. Αλλεργίες

Από το σύνολο των περιστατικών, επισήμανση με αλλεργία έφερε το 12.8% (Πίνακας 68, Εικόνα 37). Οι συνολικές μέρες θεραπείας με υπό περιορισμό αντιβιοτικό που έλαβαν οι ασθενείς που ήταν αλλεργικοί ήταν το 12.3% των συνολικών μερών θεραπείας (Πίνακας 69). Εφαρμόζοντας Independent Samples t-test, δεν υπήρχε στατιστικά σημαντική διαφορά στο μέσο όρο ημερών θεραπείας μεταξύ αυτών που είχαν ή δεν είχαν αλλεργίες (Πίνακες 70, 71 και 72).

Πίνακας 68 Ποσοστιαία αναλογία περιστατικών με αλλεργίες

Allergies	Frequency	P-value (95% CI)
Yes	N=79 (12.8%)	<0.0001
No	N=538 (87.2%)	
Total	N=617	



Εικόνα 37 Ποσοστιαία αναλογία περιστατικών με αλλεργίες

Πίνακας 69 Ποσοστιαία αναλογία μερών θεραπείας στα περιστατικά με αλλεργίες

	Days of Therapy
Allergies	N=706 (12.3%)
Total	N=5741

Πίνακας 70 Στατιστικά δεδομένα μερών θεραπείας στα περιστατικά με αλλεργίες

Allergies (N=79 cases)	
Days of Therapy	
Sum	706
Mean	8.94
Median	8.00
Std. Deviation	5.00
Variance	25.00
Range	24
Min	2
Max	26

Πίνακας 71 Περιληπτικά δεδομένα – Συσχέτιση μερών θεραπείας στα περιστατικά με ή χωρίς αλλεργίες

Group Statistics					
	Allergies	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
Days of Therapy	No	538	9.36	6.042	0.260
	Yes	79	8.94	5.001	0.563

Πίνακας 72 Independent Samples Test - Συσχέτιση μερών θεραπείας στα περιστατικά με ή χωρίς αλλεργίες

Independent Samples Test						
		t-test for Equality of Means				
		Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
					Lower	Upper
Days of Therapy	Equal variances assumed	0.554	0.422	0.713	-0.979	1.823
	Equal variances not assumed	0.497	0.422	0.620	-0.806	1.650

Από τα επισημασμένα με αλλεργία περιστατικά, νεό αποικισμό εμφάνισε το 10.1% (Πίνακες 73, 74, 75, 76 και Εικόνα 38), λοίμωξη από *C. difficile* εμφάνισε το 1.3% (Πίνακες 77, 78, 79, 80 και Εικόνα 39) και στη ΜΕΘ εισήχθη το 26.6% (Πίνακες 81, 82, 83, 84 και Εικόνα 40), στατιστικά μη σημαντικές διαφορές εφαρμόζοντας τεστ σημαντικότητας Chi-square.

Νέος αποικισμός

Πίνακας 73 Ποσοστιαία αναλογία περιστατικών με νέο αποικισμό στα περιστατικά με αλλεργίες

New Colonization	Frequency
Yes	N=8 (10.1%)
No	N=71 (89.9%)
Total	N=79

Πίνακας 74 Περιληπτικά δεδομένα για Chi-Square Test – Συσχέτιση νέου αποικισμού με αλλεργίες

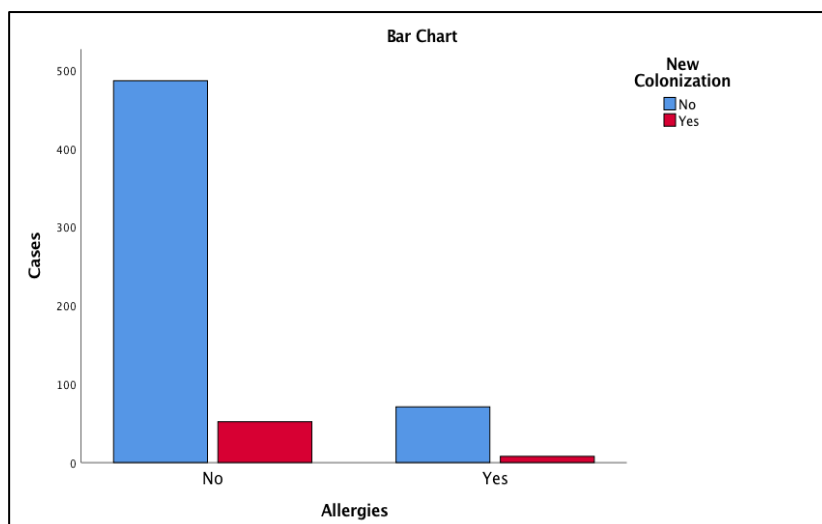
Case Processing Summary						
	Cases					
	Valid		Missing		Total	
	N	Percent	N	Percent	N	Percent
Allergies * New Colonization	617	89.0%	76	11.0%	693	100.0%

Πίνακας 75 Περιγραφικά δεδομένα για Chi-Square Test – Συσχέτιση νέου αποικισμού με αλλεργίες

Allergies * New Colonization Crosstabulation				
		New Colonization		Total
		No	Yes	
Allergies	No	486	52	538
	Yes	71	8	79
Total		557	60	617

Πίνακας 76 Chi-Square Test – Συσχέτιση νέου αποικισμού με αλλεργίες

Chi-Square Tests					
	Value	df	Asymptotic Significance (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	0.017	1	0.897		
Continuity Correction ^b	0.000	1	1.000		
Likelihood Ratio	0.017	1	0.898		
Fisher's Exact Test				0.840	0.513
Linear-by-Linear Association	0.017	1	0.897		
N of Valid Cases	617				



Εικόνα 38 Συσχέτιση νέου αποικισμού με αλλεργίες

Λοίμωξη *C. difficile*

Πίνακας 77 Ποσοστιαία αναλογία περιστατικών με CDI στα περιστατικά με αλλεργίες

CDI	Frequency
Yes	N=1 (1.3%)
No	N=78 (98.7%)
Total	N=79

Πίνακας 78 Περιληπτικά δεδομένα για Chi-Square Test – Συσχέτιση λοίμωξης CDI με αλλεργίες

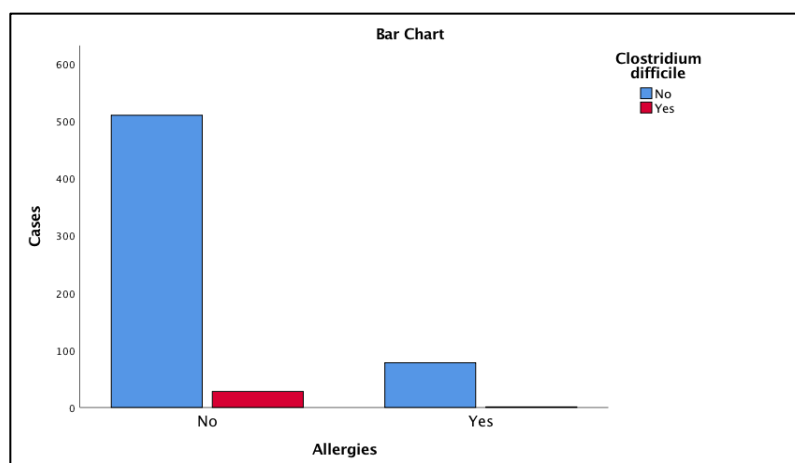
Case Processing Summary						
	Cases					
	Valid		Missing		Total	
	N	Percent	N	Percent	N	Percent
Allergies * CDI	617	89.0%	76	11.0%	693	100.0%

Πίνακας 79 Περιγραφικά δεδομένα για Chi-Square Test – Συσχέτιση λοίμωξης CDI με αλλεργίες

Allergies * CDI Crosstabulation				
		CDI		Total
		No	Yes	
Allergies	No	510	28	538
	Yes	78	1	79
Total		588	29	617

Πίνακας 80 Chi-Square Test – Συσχέτιση λοίμωξης CDI με αλλεργίες

Chi-Square Tests					
	Value	df	Asymptotic Significance (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	2.386	1	0.122		
Continuity Correction ^b	1.587	1	0.208		
Likelihood Ratio	3.195	1	0.074		
Fisher's Exact Test				0.158	0.093
Linear-by-Linear Association	2.382	1	0.123		
N of Valid Cases	617				



Εικόνα 39 Συσχέτιση λοίμωξης CDI με αλλεργίες

Νοσηλεία στη ΜΕΘ

Πίνακας 81 Ποσοστιαία αναλογία περιστατικών με νοσηλεία στη ΜΕΘ στα περιστατικά με αλλεργίες

ICU	Frequency
Yes	N=21 (26.6%)
No	N=58 (73.4%)
Total	N=79

Πίνακας 82 Περιληπτικά δεδομένα για Chi-Square Test – Συσχέτιση νοσηλείας στη ΜΕΘ με αλλεργίες

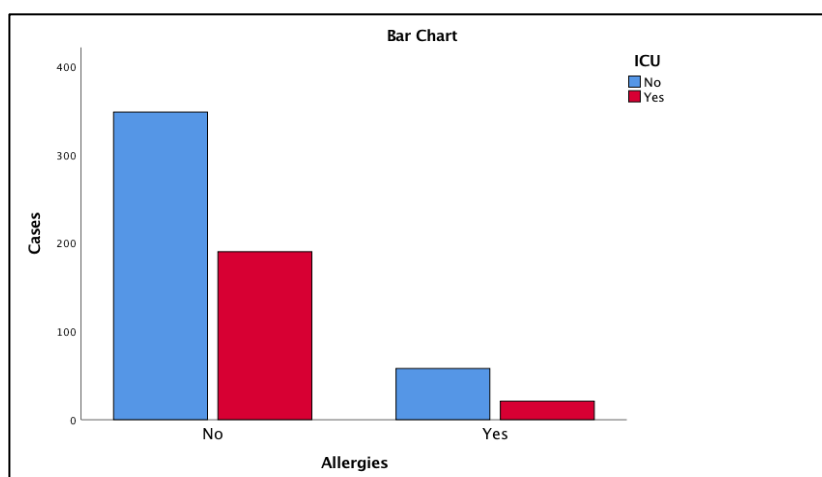
Case Processing Summary						
	Cases					
	Valid		Missing		Total	
	N	Percent	N	Percent	N	Percent
Allergies * ICU	617	89.0%	76	11.0%	693	100.0%

Πίνακας 83 Περιγραφικά δεδομένα για Chi-Square Test – Συσχέτιση νοσηλείας στη ΜΕΘ με αλλεργίες

Allergies * ICU Crosstabulation				
		ICU		Total
		No	Yes	
Allergies	No	348	190	538
	Yes	58	21	79
Total		406	211	617

Πίνακας 84 Chi-Square Test – Συσχέτιση νοσηλείας στη ΜΕΘ με αλλεργίες

Chi-Square Tests					
	Value	df	Asymptotic Significance (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	2.335	1	0.126		
Continuity Correction ^b	1.963	1	0.161		
Likelihood Ratio	2.420	1	0.120		
Fisher's Exact Test				0.162	0.079
Linear-by-Linear Association	2.331	1	0.127		
N of Valid Cases	617				



Εικόνα 40 Συσχέτιση νοσηλείας στη ΜΕΘ με αλλεργίες

Από τα περιστατικά που έφεραν επισήμανση αλλεργίας, υπολογίστηκε το ποσοστό θνητότητας. Επειδή η θνητότητα δεν μπορεί να υπολογιστεί ανά περιστατικό, παρά μόνο ανά ασθενείς, υπολογίστηκε το ποσοστό θνητότητας εντός 30 ημερών κοιτώντας την τελευταία νοσηλεία κάθε ασθενή. Από τους 352 ασθενείς, αλλεργίες έφερε το 11.4% (Πίνακας 85), εκ των οποίων η θνητότητα εντός 30 ημερών αντιστοιχούσε στο 7.5% (Πίνακας 86). Εφαρμόζοντας τεστ σημαντικότητας Chi-square, υπήρχε στατιστικά σημαντική διαφορά στο ποσοστό θνητότητας ($P < 0.05$) (Πίνακες 87, 88, 89 και Εικόνα 41).

Πίνακας 85 Ποσοστιαία αναλογία ασθενών με αλλεργίες

Allergies	Frequency
Yes	N=40 (11.4%)
No	N=312 (88.6%)
Total	N=352

Πίνακας 86 Ποσοστιαία αναλογία ασθενών που πέθαναν εντός 30 ημερών στα περιστατικά με αλλεργίες

30 – day mortality	Frequency
Yes	N=3 (7.5%)
No	N=37 (92.5%)
Total	N=40

Πίνακας 87 Περιληπτικά δεδομένα για Chi-Square Test – Συσχέτιση θνητότητας με αλλεργίες

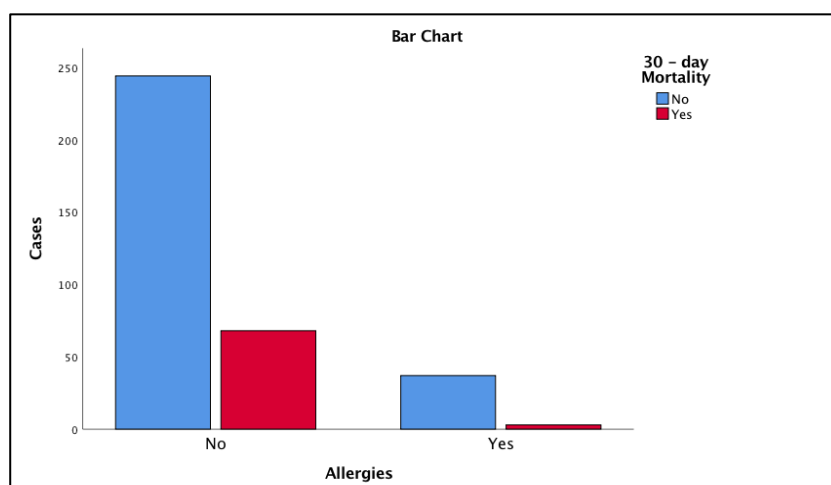
Case Processing Summary						
	Cases					
	Valid		Missing		Total	
	N	Percent	N	Percent	N	Percent
Allergies * 30 – day Mortality	352	100.0%	0	0.00%	352	100.0%

Πίνακας 88 Περιγραφικά δεδομένα για Chi-Square Test – Συσχέτιση θνητότητας με αλλεργίες

Allergies * 30 – day Mortality Crosstabulation				
		30 – day Mortality		Total
		No	Yes	
Allergies	No	244	68	312
	Yes	37	3	40
Total		281	71	352

Πίνακας 89 Chi-Square Test – Συσχέτιση θνητότητας με αλλεργίες

Chi-Square Tests					
	Value	df	Asymptotic Significance (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	4.499	1	0.034		
Continuity Correction ^b	3.655	1	0.056		
Likelihood Ratio	5.467	1	0.019		
Fisher's Exact Test				0.036	0.021
Linear-by-Linear Association	4.487	1	0.034		
N of Valid Cases	352				



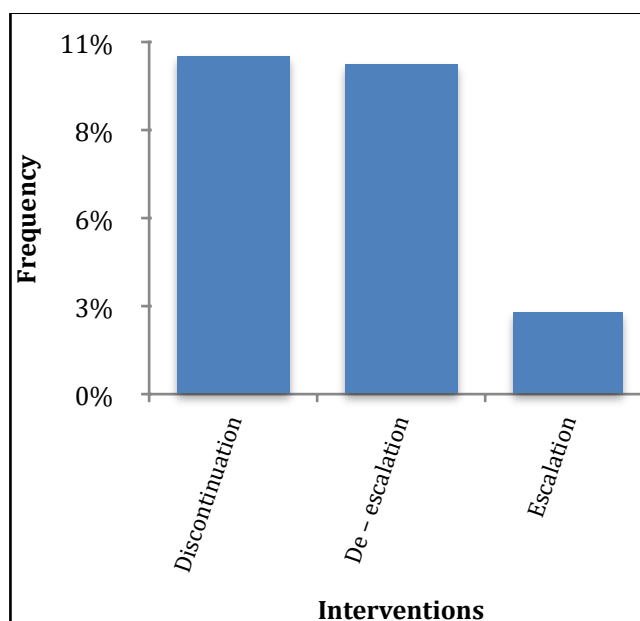
Εικόνα 41 Συσχέτιση θνητότητας με αλλεργίες

5.5. Ανασκόπηση μετά τη συνταγογράφηση και ανατροφοδότηση

Με σκοπό την εκπαίδευση των ιατρών στην ορθολογική χρήση των αντιβιοτικών, οι υπεύθυνοι ιατροί ΟΕΚΟΧΑ μαζί με τον Κλινικό Φαρμακοποιό πραγματοποίησαν συναντήσεις για περιστατικά επιλεγμένων ασθενών που λαμβάνουν υπό περιορισμό αντιβιοτικά. Αυτά αφορούσαν κυρίως περιστατικά που λάμβαναν Καρβαπενέμες (συμπεριλαμβανομένων περιστατικών σε ΜΕΘ / ΜΑΦ) και Κολιστίνη. Ελέγχθηκαν 848 περιστατικά, εκ των οποίων οι παρεμβάσεις αφορούσαν διακοπή της αγωγής (discontinuation) στο 10.6%, αποκλιμάκωση της αγωγής (de – escalation) στο 10.3% και κλιμάκωση της αγωγής (escalation) στο 2.6% (Πίνακας 90, Εικόνα 42).

Πίνακας 90 Παρεμβάσεις με τη στρατηγική ανασκόπησης μετά τη συνταγογράφηση και ανατροφοδότησης

Interventions	Frequency
Discontinuation	N=90 (10.6%)
De – escalation	N= 87 (10.3%)
Escalation	N=22 (2.6%)
Total	N=848



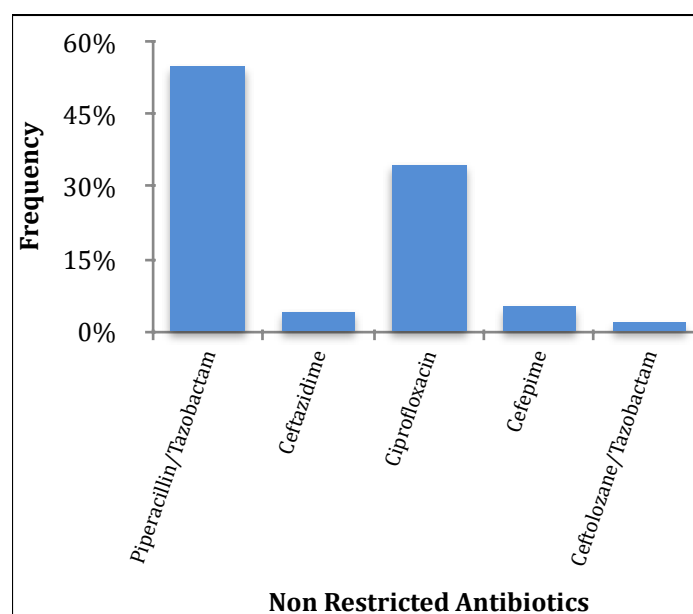
Εικόνα 42 Παρεμβάσεις με τη στρατηγική ανασκόπησης μετά τη συνταγογράφηση και ανατροφοδότησης

5.6. “Squeezing the balloon”

Για τον περιορισμό του φαινομένου «squeezing the balloon» ελέγχθηκε η διάρκεια χορήγησης των παρεντερικών αντιβιοτικών που δεν ανήκουν στα υπό περιορισμό, δηλαδή κινολόνες, κεφαλοσπορίνες γ', δ' και ε' γενιάς και πιπερακιλλίνη / ταζομπακτάμη που αντιστοιχούσαν σε 2759 περιστατικά στο χρονικό διάστημα μελέτης (Πίνακας 91, Εικόνα 43). Από το σύνολο των περιστατικών, το 85.6% έλαβε αγωγή κάτω από 10 ημέρες με τα παραπάνω αντιβιοτικά, το 9.0% έλαβε αγωγή πάνω από 10 ημέρες με τα παραπάνω αντιβιοτικά και στο 5.4% έγινε κλιμάκωση της αγωγής σε προωθημένα αντιβιοτικά (Πίνακας 92, Εικόνα 44).

Πίνακας 91 Ποσοστιαία αναλογία αντιβιοτικών που παρακολουθούνται για περιορισμό του φαινομένου “squeezing the balloon”

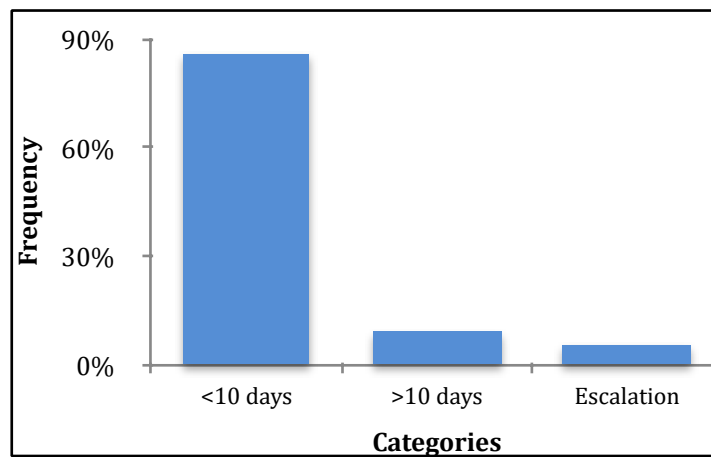
Non – Restricted Antibiotics	Frequency
Ciprofloxacin	N=952 (34.5%)
Ceftazidime	N=106 (3.8%)
Cefepime	N=137 (5.0%)
Ceftolozane/Tazobactam	N=55 (2.0%)
Piperacillin/Tazobactam	N=1509 (54.7%)
Total	N=2759



Εικόνα 43 Ποσοστιαία αναλογία αντιβιοτικών που παρακολουθούνται για περιορισμό του φαινομένου “squeezing the balloon”

Πίνακας 92 Ποσοστιαία αναλογία των ενεργειών στα αντιβιοτικά που παρακολουθούνται για περιορισμό του φαινομένου “squeezing the balloon”

Categories of non – restricted antibiotics	Frequency
<10 days	N=2363 (85.6%)
>10 days	N=247 (9.0%)
Escalation	N=149 (5.4%)
Total	N=2759



Εικόνα 44 Ποσοστιαία αναλογία αντιβιοτικών που παρακολουθούνται για περιορισμό του φαινομένου “squeezing the balloon”

6. Συζήτηση

Οι περισσότερες μελέτες αξιολόγησης Προγραμμάτων Διαχείρισης Αντιβιοτικών παρακολουθούν τις μεταβολές που πραγματοποιούνται σε βάθος χρόνου μεταξύ μιας ομάδας ελέγχου (control group) και μιας ομάδας παρεμβάσεων από την ASP ομάδα (intervention group). Στην παρούσα μελέτη αναλύσαμε αναδρομικά το Πρόγραμμα Διαχείρισης Αντιβιοτικών στο Δ.Θ.Κ.Α. ΥΓΕΙΑ για χρονικό διάστημα ενός χρόνου, χωρίς να χωρίσουμε τους ασθενείς σε ομάδες ελέγχου και παρεμβάσεων. Σκοπός ήταν να εντοπίσουμε τα σημεία – κλειδιά που μπορούν να συμβάλουν στην περαιτέρω μείωση της αντοχής στα αντιβιοτικά, στην επίτευξη του βέλτιστου κλινικού αποτελέσματος και στη μείωση της θνητότητας και όχι να συγκρίνουμε το «πριν» και το «μετά» της εφαρμογής παρεμβάσεων της ASP ομάδας.

Οι δείκτες αξιολόγησης της κατανάλωσης και του κόστους που χρησιμοποιήθηκαν είναι η καθορισμένη ημερήσια δόση (DDD) και οι ημέρες θεραπείας (DOT) ανά 100 ασθενημέρες αντίστοιχα. Τα δεδομένα για αυτούς τους δείκτες υπολογίστηκαν ανά τρίμηνο για την Κολιστίνη, τη Μεροπενέμη και την Τιγκεκυκλίνη για διάστημα 4ετίας για να είναι δυνατή η αξιολόγηση της τάσης τους και για την Πιπερακιλλίνη/Ταζομπακτάμη για διάστημα 1 έτους, γιατί τότε ξεκίνησε να παρακολουθείται το φαινόμενο «squeezing the balloon». Είναι εμφανής η πτωτική τάση της χρήσης όλων των αντιβιοτικών στα αντίστοιχα χρονικά διαστήματα μελέτης. Ωστόσο, πρέπει να τονιστεί ότι μέσα στην τελευταία 4ετία έχει σημειωθεί σημαντική αύξηση της ημερήσιας δόσης για την Κολιστίνη και την Τιγκεκυκλίνη. Δεδομένου ότι ο στόχος των ASP προγραμμάτων είναι να ενθαρρύνει την πιο ορθή χρήση των αντιμικροβιακών, η παρατηρούμενη μείωση στην κατανάλωση αυτών των προωθημένων αντιβιοτικών είναι σημαντική και συνοδεύεται από την επερχόμενη βελτίωση στις κλινικές εκβάσεις.

Η αξιολόγηση της μικροβιακής επιτήρησης για τη στρατηγική της προηγούμενης έγκρισης εκτιμήθηκε βάσει της προσήλωσης στο προβλεπόμενο πρωτόκολλο και συγκεκριμένα στη συμπλήρωση του εντύπου Αιτιολογημένης Συνταγής Χορήγησης των Υπό Περιορισμό Αντιβιοτικών. Στο 11.0% των περιστατικών, το ιατρικό προσωπικό δεν ακολούθησε την προβλεπόμενη διαδικασία συμπλήρωσης του εντύπου με αποτέλεσμα τα περιστατικά αυτά να διαφύγουν της αξιολόγησης από την ASP ομάδα. Οι λόγοι για αυτά τα μοτίβα συνταγογράφησης δεν είναι εντελώς γνωστοί, ωστόσο οι θεράποντες ιατροί μπορεί λόγω φόρτου εργασίας να μην προλαβαίνουν να ασχοληθούν με την προβλεπόμενη διαδικασία ή είναι απρόθυμοι να επικοινωνήσουν με την ομάδα ASP ή ακόμα και ο φόβος ότι μπορεί να μειωθεί το κύρος τους σε περίπτωση ανάδειξης συνταγογραφικών λαθών.

Στο πλαίσιο αξιολόγησης των διαδικασιών (Process measures) του Προγράμματος Διαχείρισης Αντιβιοτικών μελετήθηκαν η διάρκεια θεραπείας και η προσαρμογή της αντιμικροβιακής αγωγής βάσει μικροβιολογικών δεδομένων. Ως προς το μέσο όρο των συνολικών μερών διάρκειας θεραπείας τα αποτελέσματα της μελέτης πορεύονται παράλληλα με τα αποτελέσματα άλλων Προγραμμάτων Διαχείρισης Αντιβιοτικών όπως φαίνεται από μια συστηματική ανασκόπηση (9.3 VS 9.1 μέρες θεραπείας).²²⁹ Τα αποτελέσματα της συγκεκριμένης ανασκόπησης έδειξαν ότι οι παρεμβάσεις της ASP ομάδας στην αντιμικροβιακή αγωγή, που σχετίζονται με βελτίωση των προτύπων συνταγογράφησης βάσει των κατευθυντήριων οδηγιών, έφεραν μείωση στη διάρκεια θεραπείας κατά 1.95 μέρες ανά περιστατικό (11.0 σε 9.1 μέρες). Επιπλέον αξιολογήσαμε τη διάρκεια θεραπείας στη βακτηριαμία – λοίμωξη ΚΦΚ και στη νοσοκομειακή πνευμονία. Οι κατευθυντήριες οδηγίες για τη θεραπεία της βακτηριαμίας προτείνουν αγωγή διάρκειας 10 – 14 ημέρες και για τη νοσοκομειακή πνευμονία 7 – 14 ημέρες, με τροποποιήσεις ανάλογα με τους παράγοντες κινδύνου και το υπεύθυνο παθογόνο.^{230, 231} Αναφορικά με τη λοίμωξη ΚΦΚ, η μέση διάρκεια αντιμικροβιακής αγωγής ήταν 10.66 μέρες (μέσος 10.00, εύρος 1-27 μέρες), σημαντικά μικρότερη από αυτή που περιγράφεται στη βιβλιογραφία.^{232, 233, 234} Όσον αφορά τη νοσοκομειακή πνευμονία, η μέση διάρκεια αντιμικροβιακής αγωγής ήταν 10.22 μέρες (μέσος 9.00, εύρος 1-33 μέρες), σημαντικά μικρότερη επίσης από αυτή που περιγράφεται στη βιβλιογραφία.^{235, 236, 237} Μάλιστα, σε μια μελέτη που διεξήχθη για τη σύγκριση των αποτελεσμάτων της 8-ήμερης και της 15-ήμερης αντιμικροβιακής αγωγής στην αντιμετώπιση της νοσοκομειακής πνευμονίας, φάνηκε ότι στο προβλεπόμενο 8-ήμερο σχήμα η μέση διάρκεια θεραπείας ήταν τελικά 12.6 ημέρες και στο 15-ήμερο σχήμα 17.1 μέρες, λόγω της ανάγκης συνέχισης της αντιμικροβιακής αγωγής βάσει κλινικής κατάστασης και συνοσηροτήτων.²³⁸ Συγκρίνοντας λοιπόν τη σημαντικά μικρότερη διάρκεια θεραπείας για τη λοίμωξη ΚΦΚ και τη νοσοκομειακή πνευμονία, καταδεικνύεται η συνδρομή της αποτελεσματικής εφαρμογής του ASP στην ορθολογική χρήση των αντιβιοτικών.

Αξιολογώντας το σύνολο των ημερών θεραπείας που αντιστοιχούσε σε εμπειρική και στοχευμένη αγωγή αντίστοιχα (στη στοχευμένη αγωγή συμπερίφθηκαν και τα περιστατικά που ενώ ξεκίνησαν με εμπειρική αγωγή στη συνέχεια προσαρμόστηκαν σε στοχευμένη), δεν υπήρχε στατιστικά σημαντική διαφορά στο μέσο όρο ημερών θεραπείας. Θα αναμέναμε οι μέρες της εμπειρικής αγωγής να είναι σημαντικά περισσότερες από της στοχευμένης. Στην εμπειρική αγωγή αφενώς μπορεί να μην έχει προσδιοριστεί με βεβαιότητα η πρωτογενής εστία της λοίμωξης και αφετέρου δε διαθέτουμε μικροβιολογικά δεδομένα για την τεκμηρίωση του υπαίτιου παθογόνου για να προσαρμοστεί η αντιμικροβιακή αγωγή ανάλογα, με αποτέλεσμα συχνά να παρατείνονται και οι μέρες θεραπείας βάσει της κρίσης του θεράποντος ιατρού για την κλινική βελτίωση του ασθενούς. Ένας λόγος που πιθανώς δεν είδαμε αυτή τη διαφορά είναι η συμβολή των επισκέψεων στο πλαίσιο της στρατηγικής

ανασκόπησης μετά τη συνταγογράφηση και ανατροφοδότησης, που πραγματοποιούνται με σκοπό την εκπαίδευση των ιατρών στην ορθολογική χρήση των υπό περιορισμό αντιβιοτικών και κατά συνέπεια λαμβάνουν χώρα παρεμβάσεις επί της αντιμικροβιακής αγωγής σε πραγματικό χρόνο, με αποτέλεσμα τη σωστή επιλογή της διάρκειας της αντιμικροβιακής αγωγής στους ασθενείς με εμπειρική θεραπεία. Ένας δεύτερος λόγος είναι ότι στα περιστατικά με στοχευμένη αγωγή συμπεριλάβαμε και αυτά που η αγωγή ξεκίνησε εμπειρικά και στη συνέχεια έγινε στοχευμένη, με αποτέλεσμα να συμπεριλάβουμε στις συνολικές μέρες στοχευμένης αγωγής και τις μέρες εμπειρικής αγωγής πριν αυτή γίνει στοχευμένη. Ωστόσο, και πάλι δε θα αναμέναμε πολύ μεγάλη διαφορά.

Η επανεκτίμηση των ασθενών 48 – 72 ώρες μετά την έναρξη της αντιμικροβιακής αγωγής, με σκοπό τη διακοπή ή την αποκλιμάκωση, μπορεί να οδηγήσει σε μείωση της πίεσης επιλογής για τη μικροβιακή αντοχή. Από το σύνολο των περιστατικών που μπορούσε να γίνει αποκλιμάκωση της αγωγής σε αντιβιοτικό στενώτερου φάσματος βάσει μικροβιολογικών δεδομένων, στο 28.0% δεν πραγματοποιήθηκε η αποκλιμάκωση. Τα περιστατικά αυτά που ενώ μπορούσε να γίνει αποκλιμάκωση δεν έγινε, αντιστοιχούσαν σε 316 μέρες θεραπείας, που είναι μόλις το 5.5% των συνολικών μερών θεραπείας. Παρ' όλο που τα ποσοστά αυτά είναι μικρά, δείχνοντας ότι το Πρόγραμμα Διαχείρισης Αντιβιοτικών που εφαρμόζεται είναι αποτελεσματικό, ποιοτικά είναι επιπλέον μέρες θεραπείας με ευρέος φάσματος αγωγή που συνεισφέρουν στην πίεση επιλογής και την επαγωγή μικροβιακής αντοχής, που θα μπορούσαν να έχουν αποφευχθεί. Επίσης, το ¼ των περιστατικών αυτών, δεν είχε επιβλέπων Λοιμωξιολόγο, καταδεικνύοντας την καταλυτική σημασία της παρουσίας των εξειδικευμένων γιατρών στην ορθολογική επιλογή της αντιμικροβιακής αγωγής. Ωστόσο, πρέπει να σημειωθεί αναφορικά με την αποκλιμάκωση της αντιβιοτικής αγωγής, ότι η συλλογή και η ανάλυση των δεδομένων στη μελέτη γίνεται βάσει μιας «στατικής εικόνας» του εντύπου Αιτιολογημένης Συνταγής Χορήγησης των Υπό Περιορισμό Αντιβιοτικών και των διαθέσιμων μικροβιολογικών δεδομένων. Ο Θεράπων Ιατρός έχει ολοκληρωτική εικόνα για την κλινική κατάσταση του ασθενούς και μπορεί ορθά να κρίνει ότι, παρά τα μικροβιολογικά δεδομένα δηλώνουν την ανάγκη αποκλιμάκωσης, το κλινικό προφίλ του ασθενούς χρήζει συνέχισης της αγωγής ευρέος φάσματος για την επίτευξη θεραπευτικού αποτελέσματος.

Ως προς τα μέτρα της αποτελεσματικότητας (Outcome Measures) του Προγράμματος Διαχείρισης Αντιβιοτικών, μελετήθηκε η θνητότητα εντός 30 ημερών (30 – day mortality), η επίπτωση της λοίμωξης από *C. difficile*, η εμφάνιση νέου αποικισμού από πολυανθεκτικό στέλεχος και οι αναφερόμενες αλλεργίες. Η θνητότητα εντός 30 ημερών ήταν 20.2%, ποσοστό το οποίο από μόνο του δεν μπορεί να αξιολογηθεί αφενώς λόγω του διαφορετικού προφίλ του ιατρικού ιστορικού και των επιμέρους παραγόντων κινδύνου των ασθενών και

αφετέρου γιατί δε διαθέτουμε συγκριτικά δεδομένα εντός της μελέτης. Οι περισσότερες μελέτες συγκρίνοντας το ποσοστό θνητότητας ανάλογα με την ύπαρξη ή όχι παρεμβάσεων από την ASP ομάδα, δε διαπιστώνουν σημαντική μείωση της θνητότητας.¹³² Βέβαια, πρόκειται για ένα αρκετά μεγαλύτερο ποσοστό θνητότητας συγκριτικά με αντίστοιχα Προγράμματα Διαχείρισης Αντιβιοτικών στη βιβλιογραφία (20.2% VS 11.0%).²²⁹ Η διαφορά αυτή πιθανότατα οφείλεται στο γεγονός ότι η πλειοψηφία των μελετών αποκλείουν ομάδες ασθενών με χρόνια νοσήματα από τη μελέτη, όπως οι ογκολογικοί ασθενείς. Στην παρούσα μελέτη έχουμε συμπεριλάβει όλους τους ασθενείς που λαμβάνουν υπό περιορισμό αντιβιοτικά, συμπεριλαμβανομένων ασθενών με σοβαρές συννοσηρότητες, με αποτέλεσμα να είναι αναμενόμενη η υψηλότερη θνητότητα. Ο Εθνικός Οργανισμός Δημόσιας Υγείας (ΕΟΔΥ) στην έκθεση για τους δείκτες μικροβιακής αντοχής για το 2015 – 2017 ανέδειξε την αδρή θνητότητα εντός 28 ημερών σε 38.0%.²³⁹ Κατόπιν σύγκρισης λοιπόν με τα ελληνικά δεδομένα για τη θνητότητα από πολυανθεκτικά στελέχη, το ποσοστό θνητότητας που υπολογίστηκε στην παρούσα μελέτη είναι σημαντικά μικρότερο. Το ποσοστό θνητότητας εντός 30 ημερών στη ΜΕΘ ήταν σημαντικά μεγαλύτερο από τις άλλες κλινικές (62.0% VS 38.0%), το οποίο είναι αναμενόμενο δεδομένης της βεβαρυμένης κλινικής κατάστασης των ασθενών που νοσηλεύονται στη ΜΕΘ. Περαιτέρω, αναμέναμε να δούμε το ποσοστό θνητότητας να είναι μεγαλύτερο στους ασθενείς με εμπειρική αντιμικροβιακή αγωγή έναντι αυτών με στοχευμένη, καθώς έχουμε λιγότερα μικροβιολογικά δεδομένα για τους ασθενείς με εμπειρική αγωγή και κατά συνέπεια δεν είναι δυνατή η προσαρμογή της αντιμικροβιακής αγωγής. Όντως το ποσοστό ήταν μεγαλύτερο στους ασθενείς με εμπειρική αγωγή (57.7% VS 42.3%), το οποίο όμως δεν ήταν στατιστικά σημαντικό.

Από το σύνολο των περιστατικών, το 4.7% βάσει μικροβιολογικών δεδομένων, είχε θετική την τοξίνη για *C. difficile*. Το ποσοστό αυτό, παρ' ότι είναι χαμηλό, από μόνο του δεν μπορεί να αξιολογηθεί ως δείκτης αποτελεσματικότητας του Προγράμματος Διαχείρισης Αντιβιοτικών αφενώς γιατί δεν έχουμε συγκριτικά αποτελέσματα πριν την εφαρμογή του προγράμματος, αφετέρου γιατί δεν μπορούμε να αποδώσουμε με βεβαιότητα τη λοίμωξη στην προηγούμενη χρήση αντιβιοτικών ή σε ανεπαρκή μέτρα πρόληψης λοιμώξεων, όπως η υγιεινή των χεριών. Ωστόσο, αξιολογήσαμε κάποιους παράγοντες κινδύνου που σύμφωνα με τη βιβλιογραφία φαίνεται να σχετίζονται με τη λοίμωξη από *C. difficile*,^{145, 146} εκ των οποίων η νοσηλεία στη ΜΕΘ και οι μέρες θεραπείας με αντιμικροβιακή αγωγή δε φάνηκε να φέρουν στατιστικά σημαντικές διαφορές, ενώ η προηγούμενη χρήση αντιβιοτικών (καρβαπενεμών και κεφαλοσπορινών) έδωσε στατιστικά σημαντικές διαφορές, επιβεβαιώνοντας ότι η προηγούμενη χρήση αντιβιοτικών μάλλον είναι ο πιο ισχυρός παράγοντας κινδύνου για λοίμωξη από *C. difficile*.¹⁴² Αναφορικά με τη συσχέτιση της λοίμωξης από *C. difficile* και της νοσηλείας στη ΜΕΘ, πιθανώς δεν είδαμε σημαντικές διαφορές λόγω της ορθής εφαρμογής των μέτρων πρόληψης των λοιμώξεων. Βέβαια

πρέπει να σημειωθεί ότι ο αριθμός των περιστατικών με θετική την τοξίνη για *C. difficile* ήταν μικρός και δεν μπορούμε να εξάγουμε εύκολα συμπεράσματα ως προς τους παράγοντες κινδύνου που συμμετέχουν.

Περαιτέρω, από το σύνολο των περιστατικών της μελέτης, το 9.7% εμφάνισε νέο αποικισμό με πολυανθεκτικό στέλεχος μετά την ολοκλήρωση της νοσηλείας. Από τους ασθενείς που εμφάνισαν νέο αποικισμό, αναμέναμε μεγαλύτερο ποσοστό να εντοπίσουμε στους ασθενείς με εμπειρική θεραπεία συγκριτικά με τη στοχευμένη, γιατί οι ασθενείς με εμπειρική αγωγή συνήθως λαμβάνουν αγωγή ευρύτερου φάσματος για να καλύψουν όλα τα πιθανά παθογόνα που σχετίζονται με τον τύπο της λοίμωξης και τους παράγοντες κινδύνου εν απουσία μικροβιολογικών δεδομένων. Όντως επιβεβαιώθηκε αυτή η διαφορά (Εμπειρική: 51.7% VS Στοχευμένη: 48.3%), χωρίς όμως να υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά. Περαιτέρω, υπολογίστηκε ο αριθμός των μερών θεραπείας που έλαβαν οι ασθενείς μετά την εμφάνιση του νέου αποικισμού και αντιστοιχούσε σε 1465 μέρες, δηλαδή το 25.5% των συνολικών μερών θεραπείας. Το ποσοστό αυτό είναι πολύ μεγάλο αν αναλογιστεί κανείς ότι το ¼ των μερών θεραπείας αντικατοπτρίζει την πίεση επιλογής από την κατανάλωση αντιβιοτικών και συμβάλλει στην περαιτέρω αύξηση της μικροβιακής αντοχής. Ενώ η αποκλιμάκωση της αντιμικροβιακής αγωγής με την επιλογή αντιβιοτικού στενώτερου φάσματος θεωρείται το σημείο κλειδί στον περιορισμό της εμφάνισης νέου αποικισμού, όλο και περισσότερα δεδομένα δίνουν έμφαση στην επίδραση του αντιμικροβιακού παράγοντα στο μικροβίωμα. Η χρήση κεφαλοσπορινών ευρέος φάσματος – κυρίως των κεφαλοσπορινών τρίτης γενιάς – μια συχνή επιλογή αποκλιμάκωσης της αντιμικροβιακής αγωγής, αποτελεί ένα σημαντικό παράγοντα κινδύνου για αποικισμό από πολυανθεκτικό στέλεχος. Παρά το στενώτερο φάσμα δραστηριότητας συγκριτικά με τα υπό περιορισμό αντιβιοτικά, η γνωστή επίδραση στο μικροβίωμα και ο αυξημένος κίνδυνος αποικισμού με πολυανθεκτικά στελέχη είναι ανησυχητικά.^{240, 241, 242, 243, 244}

Ένα ακόμη σημείο που μελετήσαμε είναι οι αναφερόμενες αλλεργίες που έφεραν οι ασθενείς. Από το σύνολο των περιστατικών, το 12.8% έφερε ιστορικό αλλεργιών. Δεδομένου ότι πολλές αναφερόμενες αλλεργίες δεν επιβεβαιώνονται από επίσημες δοκιμασίες, δεν μπορούμε με βεβαιότητα να τοποθετήσουμε την ετικέτα της αλλεργίας και πιθανώς μη ορθά χορηγούνται τα υπό περιορισμό αντιβιοτικά.²⁰⁹ Η αλλεργία σε αντιβιοτικά μπορεί να περιπλέξει την επιλογή κατάλληλης αντιμικροβιακής θεραπείας και συνήθως σχετίζεται με αντιμικροβιακή αγωγή ευρύτερου φάσματος απ' ό,τι απαιτείται, καθώς και αυξημένα ποσοστά εισαγωγών στη ΜΕΘ, λοίμωξης από *C. difficile* και θνητότητας.²¹¹ Ωστόσο, τα ποσοστά αυτά δε φάνηκε να διαφέρουν στατιστικά σημαντικά στους ασθενείς που αναφέρουν αλλεργίες συγκριτικά με αυτούς που δεν αναφέρουν αλλεργίες. Αυτό πιθανώς αποδίδεται στο μικρό αριθμό ασθενών που αναφέρουν ιστορικό

αλλεργιών στη μελέτη. Περαιτέρω, εξετάσαμε τις συνολικές μέρες θεραπείας που λάμβαναν οι ασθενείς με αναφερόμενη αλλεργία και αντιστοιχούσαν στο 12.3% των συνολικών μερών θεραπείας. Παρ' όλο που το ποσοστό αυτό δεν έφερε στατιστική σημαντικότητα, ποιοτικά περίπου το 1/10 των συνολικών μερών αγωγής με προωθημένα αντιβιοτικά πιθανώς θα μπορούσε να αποφευχθεί, μαζί με τις ακόλουθες συνέπειες που συνεπάγονται της χρήσης τους, ανάμεσα στις οποίες και η εμφάνιση νέου αποικισμού από πολυανθεκτικό στέλεχος που συναντήθηκε στο 10.1% των περιστατικών με αναφερόμενη αλλεργία. Η διόρθωση ενός ανακριβούς ιστορικού αλλεργίας σε αντιβιοτικά στο ιατρικό αρχείο μπορεί να είναι πολύ χρήσιμη για τη λήψη των επακόλουθων αποφάσεων σχετικά με την ορθή αντιμικροβιακή αγωγή του ασθενούς.

Για την πλαisiώση ενός ολοκληρωμένου Προγράμματος Διαχείρισης Αντιβιοτικών απαραίτητη είναι η παρακολούθηση και των αντιβιοτικών που δεν ανήκουν στα υπό περιορισμό, για την αποφυγή του φαινομένου «squeezing the balloon», που συνοδεύεται από αυξημένη κατανάλωση αυτών των αντιβιοτικών και κατ' επέκταση αύξηση της μικροβιακής αντοχής.¹⁴⁹ Μόλις το 9.0% αυτών των περιστατικών ξεπέρασε τις 10 μέρες θεραπείας με κεφαλοσπορίνες γ', δ' και ε' γενιάς, κινολόνες, πιπερακιλλίνη / ταζομπακτάμη και κεφτολοζάνη / ταζομπακτάμη, όποτε και παρενέβη η ASP ομάδα για την αξιολόγηση της ανάγκης συνέχισης της αντιμικροβιακής αγωγής. Με αυτό τον τρόπο, παρ' όλο που αυτές οι κατηγορίες αντιβιοτικών δεν είναι υπό περιορισμό, υπάρχει ένα σύστημα έμμεσου ελέγχου για την αποφυγή «παράδοξης» αύξησης της αντοχής, παρά την εφαρμογή του ASP προγράμματος.

Τέλος, όπως είναι γνωστό, η εφαρμογή ενός Προγράμματος Διαχείρισης Αντιβιοτικών απαιτεί την αξιολόγηση του ανθρώπινου δυναμικού και της κατανομής των οικονομικών πόρων.²⁴⁵ Οι κατευθυντήριες οδηγίες είναι σαφείς, αλλά η χρηματοδότηση για τα μέλη της ομάδας είναι κρίσιμης σημασίας για την υλοποίηση του Προγράμματος. Ο συνδυασμός της στρατηγικής της προηγούμενης έγκρισης και της ανασκόπησης μετά τη συνταγογράφηση και ανατροφοδότησης απαιτεί αξιολόγηση των ασθενών επί κλίνης, που συχνά αποτελεί εμπόδιο στην εφαρμογή του Προγράμματος λόγω της απαίτησης χρόνου και επαρκούς ιατρικού προσωπικού. Αποτέλεσμα των περιορισμένων πόρων είναι να μην υπάρχει αφοσιωμένο προσωπικό και κατά κύριο λόγο να βασίζεται στις μεμονωμένες προσπάθειες του ιατρικού προσωπικού που είναι πρόθυμο να αναπτύξει το Πρόγραμμα Διαχείρισης Αντιβιοτικών στο πλαίσιο των δραστηριοτήτων του.¹⁸⁴ Το Δ.Θ.Κ.Α. ΥΓΕΙΑ έχει επενδύσει στους ανθρώπινους πόρους για την εφαρμογή του Προγράμματος Διαχείρισης Αντιβιοτικών, το οποίο έχει συμβάλει στην επιτυχία του.

7. Προτάσεις για μελέτη στο μέλλον

Οι μελλοντικές μελέτες δύνανται να εξετάσουν τη συνδρομή των νεώτερων διαγνωστικών τεχνικών, που ήδη χρησιμοποιούνται, για την ενίσχυση του προγράμματος ASP. Για παράδειγμα, με την ενσωμάτωση του FilmArray, για την ταχεία ανίχνευση παθογόνων και των μηχανισμών αντοχής που μπορεί να εκφράζουν, φαίνεται να είναι δυνατή η έναρξη κατάλληλης αντιμικροβιακής θεραπείας νωρίτερα. Αξίζει να μελετηθεί η επίδραση αυτών των τεχνικών στη μείωση των μερών εμπειρικής θεραπείας.

Περαιτέρω, η αξιολόγηση του Προγράμματος Διαχείρισης Αντιβιοτικών μπορεί να λάβει χώρα με προσαρμογή των παραγόντων κινδύνου, εστιάζοντας σε συγκεκριμένους πληθυσμούς ασθενών, με σκοπό να αξιολογείται ο δείκτης σοβαρότητας της εκάστοτε νόσου. Για παράδειγμα, ογκολογικοί και αιματολογικοί ασθενείς, αιμοκαθαιρόμενοι ασθενείς ή ασθενείς με χρόνια υποκείμενα νοσήματα, που είναι εξ ορισμού ανοσοκατεσταλμένοι, δύνανται να μελετηθούν ξεχωριστά από τις υπόλοιπες ομάδες ασθενών.

8. Συμπεράσματα

Το Πρόγραμμα Διαχείρισης Αντιβιοτικών (ASP), εφαρμόζοντας συνδυασμό της στρατηγικής προηγούμενης έγκρισης και της στρατηγικής ανασκόπησης μετά τη συνταγογράφηση και ανατροφοδότησης, μπορεί να μειώσει τις καταναλώσεις των υπό περιορισμό αντιμικροβιακών, ενώ παράλληλα δεν επάγεται το φαινόμενο «squeezing the balloon». Η προσήλωση του ιατρικού προσωπικού στο πρωτόκολλο του ASP κρίνεται ικανοποιητική, με στόχο περαιτέρω βελτίωση, για επίτευξη ακόμη καλύτερων αποτελεσμάτων ως προς την ορθολογική χρήση των αντιβιοτικών. Αξιολογώντας τις διαδικασίες εφαρμογής του Προγράμματος, αφενώς η διάρκεια θεραπείας με υπό περιορισμό αντιβιοτικά βρέθηκε στα ίδια επίπεδα με αυτά που περιγράφονται στη βιβλιογραφία, αφετέρου η διάρκεια θεραπείας στη λοίμωξη ΚΦΚ και στη νοσοκομειακή πνευμονία ήταν σημαντικά μειωμένη. Οι παρεμβάσεις αναφορικά με την αποκλιμάκωση της αντιμικροβιακής αγωγής πραγματοποιήθηκαν στην πλειοψηφία των περιστατικών, επιβεβαιώνοντας την αποτελεσματική εφαρμογή του ASP. Στην επίτευξη αυτού, κρίνεται σημαντική τόσο η επίβλεψη των περιστατικών από τους λοιμωξιολόγους όσο και η πραγματοποίηση των επισκέψεων στο πλαίσιο εκπαίδευσης του ιατρικού προσωπικού στην ορθολογική χρήση των υπό περιορισμό αντιβιοτικών. Όσον αφορά την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας του Προγράμματος, το ποσοστό θνητότητας ήταν υψηλότερο από αυτό που περιγράφει η βιβλιογραφία σε άλλα ASP, όμως σημαντικά μικρότερο από τη θνητότητα σε πολυανθεκτικά στελέχη που καταγράφεται στην Ελλάδα. Τα επιμέρους αποτελέσματα αφορούσαν το χαμηλό ποσοστό εμφάνισης λοίμωξης από *C. difficile*, το οποίο σχετίστηκε με την προηγούμενη χρήση αντιβιοτικών, και την εμφάνιση νέου αποικισμού μετά τη νοσηλεία, που φαίνεται ότι δε σχετίζεται με τον τύπο θεραπείας (εμπειρική / στοχευμένη). Οι επιπλέον μέρες θεραπείας με υπό περιορισμό αντιβιοτικά μετά την εμφάνιση νέου αποικισμού που συνεισφέρουν στην πίεση επιλογής καθώς και οι μέρες θεραπείας με τα αντιβιοτικά αυτά λόγω των αναφερόμενων αλλεργιών αποτέλεσαν πολύ μεγάλο ποσοστό των συνολικών μερών θεραπείας. Συνεπώς, τα σημεία κλειδιά που φαίνεται ότι πρέπει να εστιάσουμε για την εφαρμογή ενός πιο αποδοτικού ASP μελλοντικά είναι η αξιολόγηση της επίδρασης των αντιβιοτικών στο μικροβίωμα, πέρα από το φάσμα δραστηριοτήτάς τους, για τον περιορισμό της εμφάνισης νέου αποικισμού σε συνδυασμό με τα μέτρα πρόληψης λοιμώξεων και η πιο μεθοδική διερεύνηση των αναφερόμενων αλλεργιών για την αξιοποίηση αντιβιοτικών πρώτης γραμμής. Τέλος, πρέπει να τονιστεί ότι για την εφαρμογή και την αποτελεσματικότητα ενός ASP είναι σημαντικό να εξετάζεται και να λαμβάνεται υπόψη το ανθρώπινο δυναμικό και οι διαθέσιμοι οικονομικοί πόροι.

9. Βιβλιογραφία

1. Fleming A. On the antibacterial action of cultures of a penicillium, with special reference to their use in the isolation of B. influenzae. 1929. *Bull World Health Organ.* 2001;79(8):780-790.
2. Waksman SA. What is an antibiotic or an antibiotic substance? *Mycologia.* 1947;39(5):565-569.
3. The Bacterial Challenge Time to React.pdf. Accessed March 30, 2020. https://www.ecdc.europa.eu/sites/portal/files/media/en/publications/Publications/0909_TER_The_Bacterial_Challenge_Time_to_React.pdf
4. The Evolving Threat of Antimicrobial Resistance - Options for Action.pdf. Accessed March 30, 2020. https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44812/9789241503181_eng.pdf?sequence=1
5. Policies and incentives for promoting innovation in antibiotic research.pdf. Accessed April 9, 2020. http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0011/120143/E94241.pdf
6. The State of the World's Antibiotics - 2015.pdf. Accessed April 9, 2020. https://cddep.org/wp-content/uploads/2017/06/swa_edits_9.16.pdf
7. Bassetti M, Peghin M, Vena A, Giacobbe DR. Treatment of Infections Due to MDR Gram-Negative Bacteria. *Front Med.* 2019;6. doi:10.3389/fmed.2019.00074
8. Clatworthy AE, Pierson E, Hung DT. Targeting virulence: a new paradigm for antimicrobial therapy. *Nat Chem Biol.* 2007;3(9):541-548. doi:10.1038/nchembio.2007.24
9. Barton MD. Impact of antibiotic use in the swine industry. *Curr Opin Microbiol.* 2014;19:9-15. doi:10.1016/j.mib.2014.05.017
10. CDC. Antibiotic-resistant Germs: New Threats. Centers for Disease Control and Prevention. Published March 13, 2020. Accessed March 30, 2020. <https://www.cdc.gov/drugresistance/biggest-threats.html>
11. Andersson DI, Hughes D. Antibiotic resistance and its cost: is it possible to reverse resistance? *Nat Rev Microbiol.* 2010;8(4):260-271. doi:10.1038/nrmicro2319
12. Carlet J, Jarlier V, Harbarth S, Voss A, Goossens H, Pittet D, Participants of the 3rd World Healthcare-Associated Infections Forum. Ready for a world without antibiotics? The Pensières Antibiotic Resistance Call to Action. *Antimicrob Resist Infect Control.* 2012;1(1):11. doi:10.1186/2047-2994-1-11
13. Communication from the commission to the European Parliament and the council. Action plan against the rising threats from Antimicrobial Resistance Brussels. Published November 15, 2011. Accessed March 30, 2020. <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=CELEX%3A52011DC0748>

14. Antimicrobial Resistance- Surveillance-Europe-2011.pdf. Accessed March 30, 2020. <https://www.ecdc.europa.eu/sites/portal/files/media/en/publications/Publications/antimicrobial-resistance-surveillance-europe-2011.pdf>
15. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing.pdf. Accessed April 4, 2020. https://clsi.org/media/2663/m100ed29_sample.pdf
16. Sanders, C.C., Wiedemann B. New developments in resistance to beta-lactam antibiotics among nonfastidious gram-negative organisms. Proceedings of a symposium. Bowness-on-Windermere, U.K., 14-16 September 1987. *Rev Infect Dis.* 1988;10(4):677-914.
17. Levy SB, Marshall B. Antibacterial resistance worldwide: causes, challenges and responses. *Nat Med.* 2004;10(S12):S122-S129. doi:10.1038/nm1145
18. Mazel D. Integrons: agents of bacterial evolution. *Nat Rev Microbiol.* 2006;4(8):608-620. doi:10.1038/nrmicro1462
19. Shaw WV, Brodsky RF. Characterization of chloramphenicol acetyltransferase from chloramphenicol-resistant *Staphylococcus aureus*. *J Bacteriol.* 1968;95(1):28-36.
20. Bush K. The ABCD's of β -lactamase nomenclature. *J Infect Chemother.* 2013;19(4):549-559. doi:10.1007/s10156-013-0640-7
21. Bush K, Jacoby GA. Updated Functional Classification of β -Lactamases. *Antimicrob Agents Chemother.* 2010;54(3):969-976. doi:10.1128/AAC.01009-09
22. Jacoby GA. AmpC β -Lactamases. *Clin Microbiol Rev.* 2009;22(1):161-182. doi:10.1128/CMR.00036-08
23. Nordmann P, Cuzon G, Naas T. The real threat of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing bacteria. *Lancet Infect Dis.* 2009;9(4):228-236. doi:10.1016/S1473-3099(09)70054-4
24. Evans BA, Amyes SGB. OXA β -Lactamases. *Clin Microbiol Rev.* 2014;27(2):241-263. doi:10.1128/CMR.00117-13
25. Cornaglia G, Giamarellou H, Rossolini GM. Metallo- β -lactamases: a last frontier for β -lactams? *Lancet Infect Dis.* 2011;11(5):381-393. doi:10.1016/S1473-3099(11)70056-1
26. Queenan AM, Bush K. Carbapenemases: the Versatile β -Lactamases. *Clin Microbiol Rev.* 2007;20(3):440-458. doi:10.1128/CMR.00001-07
27. Nordmann P, Poirel L, Walsh TR, Livermore DM. The emerging NDM carbapenemases. *Trends Microbiol.* 2011;19(12):588-595. doi:10.1016/j.tim.2011.09.005
28. Hartman BJ, Tomasz A. Low-affinity penicillin-binding protein associated with beta-lactam resistance in *Staphylococcus aureus*. *J Bacteriol.* 1984;158(2):513-516.

29. Redgrave LS, Sutton SB, Webber MA, Piddock LJV. Fluoroquinolone resistance: mechanisms, impact on bacteria, and role in evolutionary success. *Trends Microbiol.* 2014;22(8):438-445. doi:10.1016/j.tim.2014.04.007
30. Kwun MJ, Novotna G, Hesketh AR, Hill L, Hong H-J. In vivo studies suggest that induction of VanS-dependent vancomycin resistance requires binding of the drug to D-Ala-D-Ala termini in the peptidoglycan cell wall. *Antimicrob Agents Chemother.* 2013;57(9):4470-4480. doi:10.1128/AAC.00523-13
31. Pagès J-M, James CE, Winterhalter M. The porin and the permeating antibiotic: a selective diffusion barrier in Gram-negative bacteria. *Nat Rev Microbiol.* 2008;6(12):893-903. doi:10.1038/nrmicro1994
32. Nikaido H. Molecular Basis of Bacterial Outer Membrane Permeability Revisited. *Microbiol Mol Biol Rev.* 2003;67(4):593-656. doi:10.1128/MMBR.67.4.593-656.2003
33. Visalli MA, Murphy E, Projan SJ, Bradford PA. AcrAB multidrug efflux pump is associated with reduced levels of susceptibility to tigecycline (GAR-936) in *Proteus mirabilis*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2003;47(2):665-669. doi:10.1128/aac.47.2.665-669.2003
34. Poole K. Efflux-mediated antimicrobial resistance. *J Antimicrob Chemother.* 2005;56(1):20-51. doi:10.1093/jac/dki171
35. Antimicrobial Resistance - Global Report on Surveillance 2014.pdf. Accessed April 4, 2020. https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/112642/9789241564748_eng.pdf;jsessionid=15FE4CE589A3FDC23DFA19F4E8132E91?sequence=1
36. Rice LB. Federal Funding for the Study of Antimicrobial Resistance in Nosocomial Pathogens: No ESKAPE. *J Infect Dis.* 2008;197(8):1079-1081. doi:10.1086/533452
37. Lowy FD. Antimicrobial resistance: the example of *Staphylococcus aureus*. *J Clin Invest.* 2003;111(9):1265-1273. doi:10.1172/JCI18535
38. Toleman MA, Walsh TR. Combinatorial events of insertion sequences and ICE in Gram-negative bacteria. *FEMS Microbiol Rev.* 2011;35(5):912-935. doi:10.1111/j.1574-6976.2011.00294.x
39. Ellington MJ, Reuter S, Harris SR, Holden MTG, Cartwright EJ, Greaves D, Gerver SM, Hope R, Brown NM, Török ME, Parkhill J, Köser CU, Peacock SJ. Emergent and evolving antimicrobial resistance cassettes in community-associated fusidic acid and meticillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Int J Antimicrob Agents.* 2015;45(5):477-484. doi:10.1016/j.ijantimicag.2015.01.009
40. Schmitz F-J. The prevalence of aminoglycoside resistance and corresponding resistance genes in clinical isolates of staphylococci from 19 European hospitals. *J Antimicrob Chemother.* 1999;43(2):253-259. doi:10.1093/jac/43.2.253

41. Magiorakos A-P, Srinivasan A, Carey RB, Carmeli Y, Falagas ME, Giske CG, Harbarth S, Hindler JF, Kahlmeter G, Olsson-Liljequist B, Paterson DL, Rice LB, Stelling J, Struelens MJ, Vatopoulos A, Weber JT, Monnet DL. 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(3):268-281. doi:10.1111/j.1469-0691.2011.03570.x
42. Khameneh B, Diab R, Ghazvini K, Fazly Bazzaz BS. Breakthroughs in bacterial resistance mechanisms and the potential ways to combat them. *Microb Pathog.* 2016;95:32-42. doi:10.1016/j.micpath.2016.02.009
43. Noble WC, Valkenburg HA, Wolters CHL. Carriage of *Staphylococcus aureus* in random samples of a normal population. *Epidemiol Infect.* 1967;65(4):567-573. doi:10.1017/S002217240004609X
44. World Health Organization . Prioritization of Pathogens to Guide Discovery, Research and Development of New Antibiotics for Drug-Resistant Bacterial Infections, Including Tuberculosis.pdf. Accessed April 11, 2020. https://www.who.int/medicines/areas/rational_use/PPLreport_2017_09_19.pdf?ua=1
45. Price LB, Stegger M, Hasman H, Aziz M, Larsen J, Andersen PS, Pearson T, Waters AE, Foster JT, Schupp J, Gillece J, Driebe E, Liu CM, Springer B, Zdovc I, Battisti A, Franco A, Żmudzki J, Schwarz S, Butaye P, Jouy E, Pomba C, Porrero MC, Ruimy R, Smith TC, Robinson DA, Weese JS, Arriola CS, Yu F, Laurent F, Keim P, Skov R, Aarestrup FM. *Staphylococcus aureus* CC398: Host Adaptation and Emergence of Methicillin Resistance in Livestock. Baquero F, ed. *mBio.* 2012;3(1). doi:10.1128/mBio.00305-11
46. Otto M. MRSA virulence and spread: MRSA virulence and spread. *Cell Microbiol.* 2012;14(10):1513-1521. doi:10.1111/j.1462-5822.2012.01832.x
47. David MZ, Daum RS. Community-Associated Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*: Epidemiology and Clinical Consequences of an Emerging Epidemic. *Clin Microbiol Rev.* 2010;23(3):616-687. doi:10.1128/CMR.00081-09
48. Lowy FD. *Staphylococcus aureus* Infections. *N Engl J Med.* 1998;339(8):520-532. doi:10.1056/NEJM199808203390806
49. Engemann JJ, Carmeli Y, Cosgrove SE, Fowler VG, Bronstein MZ, Trivette SL, Briggs JP, Sexton DJ, Kaye KS. Adverse Clinical and Economic Outcomes Attributable to Methicillin Resistance among Patients with *Staphylococcus aureus* Surgical Site Infection. *Clin Infect Dis.* 2003;36(5):592-598. doi:10.1086/367653
50. Nelson RE, Slayton RB, Stevens VW, Jones MM, Khader K, Rubin MA, Jernigan JA, Samore MH. Attributable Mortality of Healthcare-Associated Infections Due to Multidrug-Resistant Gram-Negative Bacteria and Methicillin-Resistant *Staphylococcus Aureus*. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2017;38(7):848-856. doi:10.1017/ice.2017.83

51. Miller WR, Munita JM, Arias CA. Mechanisms of antibiotic resistance in enterococci. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2014;12(10):1221-1236. doi:10.1586/14787210.2014.956092
52. Sallam M. Trends in Antimicrobial Drug Resistance of Streptococcus pneumoniae Isolates at Jordan University Hospital (2000–2018). *Antibiotics.* 2019;8(2):41. doi:10.3390/antibiotics8020041
53. Livermore DM. Fourteen years in resistance. *Int J Antimicrob Agents.* 2012;39(4):283-294. doi:10.1016/j.ijantimicag.2011.12.012
54. Poirel L, Nordmann P. Carbapenem resistance in Acinetobacter baumannii: mechanisms and epidemiology. *Clin Microbiol Infect.* 2006;12(9):826-836. doi:10.1111/j.1469-0691.2006.01456.x
55. Pitout JDD, Nordmann P, Poirel L. Carbapenemase-Producing Klebsiella pneumoniae, a Key Pathogen Set for Global Nosocomial Dominance. *Antimicrob Agents Chemother.* 2015;59(10):5873-5884. doi:10.1128/AAC.01019-15
56. Nordmann P, Dortet L, Poirel L. Carbapenem resistance in Enterobacteriaceae: here is the storm! *Trends Mol Med.* 2012;18(5):263-272. doi:10.1016/j.molmed.2012.03.003
57. Pitout JDD. Enterobacteriaceae that produce extended-spectrum β -lactamases and AmpC β -lactamases in the community: the tip of the iceberg? *Curr Pharm Des.* 2013;19(2):257-263.
58. Harris PNA, Tambyah PA, Paterson DL. β -lactam and β -lactamase inhibitor combinations in the treatment of extended-spectrum β -lactamase producing Enterobacteriaceae: time for a reappraisal in the era of few antibiotic options? *Lancet Infect Dis.* 2015;15(4):475-485. doi:10.1016/S1473-3099(14)70950-8
59. Cantón R, Morosini MI, Martín O, de la Maza S, de la Pedrosa EGG. IRT and CMT β -lactamases and inhibitor resistance. *Clin Microbiol Infect.* 2008;14:53-62. doi:10.1111/j.1469-0691.2007.01849.x
60. Bradford PA, Bratu S, Urban C, Visalli M, Mariano N, Landman D, Rahal JJ, Brooks S, Cebular S, Quale J. 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(1):55-60. doi:10.1086/421495
61. Tamma PD, Han JH, Rock C, Harris AD, Lautenbach E, Hsu AJ, Avdic E, Cosgrove SE, for the Antibacterial Resistance Leadership Group. Carbapenem Therapy Is Associated With Improved Survival Compared With Piperacillin-Tazobactam for Patients With Extended-Spectrum β -Lactamase Bacteremia. *Clin Infect Dis.* Published online January 13, 2015. doi:10.1093/cid/civ003
62. Rodríguez-Bano J, Navarro MD, Retamar P, Picon E, Pascual A, the Extended-Spectrum Beta-Lactamases-Red Espanola de Investigacion en Patologia Infecciosa/Grupo de Estudio de Infeccion Hospitalaria Group. β -Lactam/ β -Lactam Inhibitor Combinations for the Treatment of Bacteremia Due to Extended-Spectrum β -Lactamase-Producing

- Escherichia coli: A Post Hoc Analysis of Prospective Cohorts. *Clin Infect Dis*. 2012;54(2):167-174. doi:10.1093/cid/cir790
63. Infectious Diseases Society of America (IDSA). Combating Antimicrobial Resistance: Policy Recommendations to Save Lives. *Clin Infect Dis*. 2011;52(suppl_5):S397-S428. doi:10.1093/cid/cir153
64. Hossain A, Ferraro MJ, Pino RM, Dew RB, Moland ES, Lockhart TJ, Thomson KS, Goering RV, Hanson ND. Plasmid-mediated carbapenem-hydrolyzing enzyme KPC-2 in an *Enterobacter* sp. *Antimicrob Agents Chemother*. 2004;48(11):4438-4440. doi:10.1128/AAC.48.11.4438-4440.2004
65. Leavitt A, Navon-Venezia S, Chmelnitsky I, Schwaber MJ, Carmeli Y. Emergence of KPC-2 and KPC-3 in carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* strains in an Israeli hospital. *Antimicrob Agents Chemother*. 2007;51(8):3026-3029. doi:10.1128/AAC.00299-07
66. Peleg AY, Franklin C, Bell JM, Spelman DW. Dissemination of the Metallo-β-Lactamase Gene blaIMP-4 among Gram-Negative Pathogens in a Clinical Setting in Australia. *Clin Infect Dis*. 2005;41(11):1549-1556. doi:10.1086/497831
67. Hirakata Y, Izumikawa K, Yamaguchi T, Takemura H, Tanaka H, Yoshida R, Matsuda J, Nakano M, Tomono K, Maesaki S, Kaku M, Yamada Y, Kamihira S, Kohno S. Rapid detection and evaluation of clinical characteristics of emerging multiple-drug-resistant gram-negative rods carrying the metallo-beta-lactamase gene blaIMP. *Antimicrob Agents Chemother*. 1998;42(8):2006-2011.
68. Bhargava A, Hayakawa K, Silverman E, Haider S, Alluri KC, Datla S, Diviti S, Kuchipudi V, Muppavarapu KS, Lephart PR, Marchaim D, Kaye KS. Risk Factors for Colonization due to Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae among Patients: Exposed to Long-Term Acute Care and Acute Care Facilities. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2014;35(4):398-405. doi:10.1086/675614
69. Neuner EA, Yeh J-Y, Hall GS, Sekeres J, Endimiani A, Bonomo RA, Shrestha NK, Fraser TG, van Duin D. Treatment and outcomes in carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infections. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2011;69(4):357-362. doi:10.1016/j.diagmicrobio.2010.10.013
70. van Duin D, Kaye KS, Neuner EA, Bonomo RA. Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae: a review of treatment and outcomes. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2013;75(2):115-120. doi:10.1016/j.diagmicrobio.2012.11.009
71. Epstein L, Hunter JC, Arwady MA, Tsai V, Stein L, Gribogiannis M, Frias M, Guh AY, Laufer AS, Black S, Pacilli M, Moulton-Meissner H, Rasheed JK, Avillan JJ, Kitchel B, Limbago BM, MacCannell D, Lonsway D, Noble-Wang J, Conway J, Conover C, Vernon M, Kallen AJ. New Delhi Metallo-β-Lactamase–Producing Carbapenem-Resistant *Escherichia coli* Associated With Exposure to Duodenoscopes. *JAMA*. 2014;312(14):1447. doi:10.1001/jama.2014.12720

72. Khajuria A. Emergence of *Escherichia coli*, Co-Producing NDM-1 and OXA-48 Carbapenemases, in Urinary Isolates, at a Tertiary Care Centre at Central India. *J Clin Diagn Res*. Published online 2014. doi:10.7860/JCDR/2014/7952.4413
73. Peirano G, Schreckenberger PC, Pitout JDD. Characteristics of NDM-1-Producing *Escherichia coli* Isolates That Belong to the Successful and Virulent Clone ST131. *Antimicrob Agents Chemother*. 2011;55(6):2986-2988. doi:10.1128/AAC.01763-10
74. Bassetti M, Merelli M, Temperoni C, Astilean A. New antibiotics for bad bugs: where are we? *Ann Clin Microbiol Antimicrob*. 2013;12(1):22. doi:10.1186/1476-0711-12-22
75. Vincent J-L. Nosocomial infections in adult intensive-care units. *The Lancet*. 2003;361(9374):2068-2077. doi:10.1016/S0140-6736(03)13644-6
76. Gao Y, Guan W, Zhu Y, Chen R, Zhang G. Antibiotic-resistant *Pseudomonas aeruginosa* infection in patients with bronchiectasis: prevalence, risk factors and prognostic implications. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2018;Volume 13:237-246. doi:10.2147/COPD.S150250
77. Gallego M, Pomares X, Espasa M, Castañer E, Solé M, Suárez D, Monsó E, Montón C. *Pseudomonas aeruginosa* isolates in severe chronic obstructive pulmonary disease: characterization and risk factors. *BMC Pulm Med*. 2014;14(1). doi:10.1186/1471-2466-14-103
78. Hassett DJ, Sutton MD, Schurr MJ, Herr AB, Caldwell CC, Matu JO. *Pseudomonas aeruginosa* hypoxic or anaerobic biofilm infections within cystic fibrosis airways. *Trends Microbiol*. 2009;17(3):130-138. doi:10.1016/j.tim.2008.12.003
79. Rodríguez-Baño J, López-Prieto MD, Portillo MM, Retamar P, Natera C, Nuño E, Herrero M, del Arco A, Muñoz Á, Téllez F, Torres-Tortosa M, Martín-Aspas A, Arroyo A, Ruiz A, Moya R, Corzo JE, León L, Pérez-López JA, on behalf of the SAEI/SAMPAC Bacteraemia Group. Epidemiology and Clinical Features of Community-Acquired, Healthcare Associated and Nosocomial Bloodstream Infections in Tertiary and Community Hospitals. *Clin Microbiol Infect*. Published online October 2009. doi:10.1111/j.1469-0691.2009.03089.x
80. Peleg AY, Seifert H, Paterson DL. *Acinetobacter baumannii*: Emergence of a Successful Pathogen. *Clin Microbiol Rev*. 2008;21(3):538-582. doi:10.1128/CMR.00058-07
81. Maragakis LL, Perl TM. Antimicrobial Resistance: *Acinetobacter baumannii*: Epidemiology, Antimicrobial Resistance, and Treatment Options. *Clin Infect Dis*. 2008;46(8):1254-1263. doi:10.1086/529198
82. Shorr AF, Zilberberg MD, Micek ST, Kollef MH. Predictors of hospital mortality among septic ICU patients with *Acinetobacter* spp. bacteremia: a cohort study. *BMC Infect Dis*. 2014;14(1). doi:10.1186/s12879-014-0572-6
83. Munoz-Price LS, Weinstein RA. *Acinetobacter* Infection. *N Engl J Med*. 2008;358(12):1271-1281. doi:10.1056/NEJMra070741

84. Falagas ME, Karveli EA, Kelesidis I, Kelesidis T. Community-acquired Acinetobacter infections. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2007;26(12):857-868. doi:10.1007/s10096-007-0365-6
85. Sengstock DM, Thyagarajan R, Apalara J, Mira A, Chopra T, Kaye KS. Multidrug-Resistant *Acinetobacter baumannii*: An Emerging Pathogen among Older Adults in Community Hospitals and Nursing Homes. *Clin Infect Dis*. 2010;50(12):1611-1616. doi:10.1086/652759
86. Queenan AM, Pillar CM, Deane J, Sahm DF, Lynch AS, Flamm RK, Peterson J, Davies TA. Multidrug resistance among Acinetobacter spp. in the USA and activity profile of key agents: results from CAPITAL Surveillance 2010. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2012;73(3):267-270. doi:10.1016/j.diagmicrobio.2012.04.002
87. Boucher HW, Talbot GH, Bradley JS, Edwards JE, Gilbert D, Rice LB, Scheld M, Spellberg B, Bartlett J. Bad Bugs, No Drugs: No ESKAPE! An Update from the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2009;48(1):1-12. doi:10.1086/595011
88. Garcia-Quintanilla M, Pulido MR, Moreno-Martinez P, Martin-Pena R, Lopez-Rojas R, Pachon J, McConnell MJ. Activity of Host Antimicrobials against Multidrug-Resistant *Acinetobacter baumannii* Acquiring Colistin Resistance through Loss of Lipopolysaccharide. *Antimicrob Agents Chemother*. 2014;58(5):2972-2975. doi:10.1128/AAC.02642-13
89. Moffatt JH, Harper M, Harrison P, Hale JDF, Vinogradov E, Seemann T, Henry R, Crane B, St. Michael F, Cox AD, Adler B, Nation RL, Li J, Boyce JD. Colistin Resistance in *Acinetobacter baumannii* Is Mediated by Complete Loss of Lipopolysaccharide Production. *Antimicrob Agents Chemother*. 2010;54(12):4971-4977. doi:10.1128/AAC.00834-10
90. Jayol A, Nordmann P, Brink A, Poirel L. Heteroresistance to Colistin in *Klebsiella pneumoniae* Associated with Alterations in the PhoPQ Regulatory System. *Antimicrob Agents Chemother*. 2015;59(5):2780-2784. doi:10.1128/AAC.05055-14
91. Liu Y-Y, Wang Y, Walsh TR, Yi L-X, Zhang R, Spencer J, Doi Y, Tian G, Dong B, Huang X, Yu L-F, Gu D, Ren H, Chen X, Lv L, He D, Zhou H, Liang Z, Liu J-H, Shen J. 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(2):161-168. doi:10.1016/S1473-3099(15)00424-7
92. ECDC. Antimicrobial resistance in HAIs, maps. European Centre for Disease Prevention and Control. Accessed April 21, 2020. <https://www.ecdc.europa.eu/en/healthcare-associated-infections-acute-care-hospitals/database/microorganisms-and-antimicrobial-resistance/resistance>
93. WHONET - Greece. Accessed April 21, 2020. <http://www.mednet.gr/whonet/>
94. Friedman ND, Temkin E, Carmeli Y. The negative impact of antibiotic resistance. *Clin Microbiol Infect*. 2016;22(5):416-422. doi:10.1016/j.cmi.2015.12.002

95. Acar JF. Consequences of Bacterial Resistance to Antibiotics in Medical Practice. *Clin Infect Dis*. 1997;24(Supplement_1):S17-S18. doi:10.1093/clinids/24.Supplement_1.S17
96. Cohen ML. Epidemiology of Drug Resistance: Implications for a Post--Antimicrobial Era. *Science*. 1992;257(5073):1050-1055. doi:10.1126/science.257.5073.1050
97. Vanderkooi OG, Low DE, Green K, Powis JE, McGeer A, for the Toronto Invasive Bacterial Disease Network. Predicting Antimicrobial Resistance in Invasive Pneumococcal Infections. *Clin Infect Dis*. 2005;40(9):1288-1297. doi:10.1086/429242
98. Eliopoulos GM, Cosgrove SE, Carmeli Y. The Impact of Antimicrobial Resistance on Health and Economic Outcomes. *Clin Infect Dis*. 2003;36(11):1433-1437. doi:10.1086/375081
99. Borer A, Saidel-Odes L, Riesenberk K, Eskira S, Peled N, Nativ R, Schlaeffer F, Sherf M. Attributable Mortality Rate for Carbapenem-Resistant *Klebsiella pneumoniae* Bacteremia. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2009;30(10):972-976. doi:10.1086/605922
100. Patel G, Huprikar S, Factor SH, Jenkins SG, Calfee DP. Outcomes of Carbapenem-Resistant *Klebsiella pneumoniae* Infection and the Impact of Antimicrobial and Adjunctive Therapies. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2008;29(12):1099-1106. doi:10.1086/592412
101. Ben-David D, Kordevani R, Keller N, Tal I, Marzel A, Gal-Mor O, Maor Y, Rahav G. Outcome of carbapenem resistant *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infections. *Clin Microbiol Infect*. 2012;18(1):54-60. doi:10.1111/j.1469-0691.2011.03478.x
102. CIDRAP. European study: 33,000 deaths a year from resistant infections. CIDRAP. Published November 6, 2018. Accessed April 9, 2020. <https://www.cidrap.umn.edu/news-perspective/2018/11/european-study-33000-deaths-year-resistant-infections>
103. Antimicrobial Resistance in G7 Countries and Beyond.pdf. Accessed April 9, 2020. <https://www.oecd.org/els/health-systems/Antimicrobial-Resistance-in-G7-Countries-and-Beyond.pdf>
104. Macrae MB, Shannon KP, Rayner DM, Kaiser AM, Hoffman PN, French GL. A simultaneous outbreak on a neonatal unit of two strains of multiply antibiotic resistant *Klebsiella pneumoniae* controllable only by ward closure. *J Hosp Infect*. 2001;49(3):183-192. doi:10.1053/jhin.2001.1066
105. Di Pentima MC, Chan S, Eppes SC, Klein JD. Antimicrobial Prescription Errors in Hospitalized Children: Role of Antimicrobial Stewardship Program in Detection and Intervention. *Clin Pediatr (Phila)*. 2009;48(5):505-512. doi:10.1177/0009922808330774
106. Rashid M-U, Zaura E, Buijs MJ, Keijser BJJ, Crielaard W, Nord CE, Weintraub A. Determining the Long-term Effect of Antibiotic Administration on the Human Normal Intestinal Microbiota Using Culture and Pyrosequencing Methods. *Clin Infect Dis*. 2015;60(suppl_2):S77-S84. doi:10.1093/cid/civ137

107. Hughes D. Selection and evolution of resistance to antimicrobial drugs: Evolution of Resistance to Antimicrobial Drugs. *IUBMB Life*. 2014;66(8):521-529. doi:10.1002/iub.1278
108. Conus P, Francioli P. Relationship between ceftriaxone use and resistance of Enterobacter species. *J Clin Pharm Ther*. 1992;17(5):303-305. doi:10.1111/j.1365-2710.1992.tb01308.x
109. Polk RE, Johnson CK, McClish D, Wenzel RP, Edmond MB. Predicting Hospital Rates of Fluoroquinolone-Resistant *Pseudomonas aeruginosa* from Fluoroquinolone Use in US Hospitals and Their Surrounding Communities. *Clin Infect Dis*. 2004;39(4):497-503. doi:10.1086/422647
110. Marchaim D, Chopra T, Bhargava A, Bogan C, Dhar S, Hayakawa K, Pogue JM, Bheemreddy S, Blunden C, Shango M, Swan J, Lephart PR, Perez F, Bonomo RA, Kaye KS. Recent Exposure to Antimicrobials and Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae: The Role of Antimicrobial Stewardship. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2012;33(8):817-830. doi:10.1086/666642
111. McKinnell JA, Kunz DF, Chamot E, Patel M, Shirley RM, Moser SA, Baddley JW, Pappas PG, Miller LG. Association between Vancomycin-Resistant Enterococci Bacteremia and Ceftriaxone Usage. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2012;33(7):718-724. doi:10.1086/666331
112. Shlaes DM, Gerding DN, John, Jr. JF, Craig WA, Bornstein DL, Duncan RA, Eckman MR, Farrer WE, Greene WH, Lorian V, Levy S, McGowan, Jr. JE, Paul SM, Ruskin J, Tenover FC, Watanakunakorn C. Society for Healthcare Epidemiology of America and Infectious Diseases Society of America Joint Committee on the Prevention of Antimicrobial Resistance: Guidelines for the Prevention of Antimicrobial Resistance in Hospitals. *Clin Infect Dis*. 1997;25(3):584-599. doi:10.1086/513766
113. Louh IK, Greendyke WG, Hermann EA, Davidson KW, Falzon L, Vawdrey DK, Shaffer JA, Calfee DP, Furuya EY, Ting HH. *Clostridium Difficile* Infection in Acute Care Hospitals: Systematic Review and Best Practices for Prevention. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2017;38(4):476-482. doi:10.1017/ice.2016.324
114. Bignardi GE. Risk factors for *Clostridium difficile* infection. *J Hosp Infect*. 1998;40(1):1-15. doi:10.1016/S0195-6701(98)90019-6
115. Hurst AL, Child J, Pearce K, Palmer C, Todd JK, Parker SK. Handshake Stewardship: A Highly Effective Rounding-based Antimicrobial Optimization Service. *Pediatr Infect Dis J*. 2016;35(10):1104-1110. doi:10.1097/INF.0000000000001245
116. Mitchell BG, Gardner A. Prolongation of length of stay and *Clostridium difficile* infection: a review of the methods used to examine length of stay due to healthcare associated infections. *Antimicrob Resist Infect Control*. 2012;1(1):14. doi:10.1186/2047-2994-1-14

117. Spellberg B, Powers JH, Brass EP, Miller LG, Edwards JE. Trends in Antimicrobial Drug Development: Implications for the Future. *Clin Infect Dis*. 2004;38(9):1279-1286. doi:10.1086/420937
118. Smith RD, Coast J. Antimicrobial resistance: a global response. *Bull World Health Organ*. 2002;80(2):126-133.
119. McGowan JE, Gerding DN. Does antibiotic restriction prevent resistance? *New Horiz Baltim Md*. 1996;4(3):370-376.
120. Ruedy J. A method of determining patterns of use of antibacterial drugs. *Can Med Assoc J*. 1966;95(16):807-812.
121. Briceland LL, Nightingale CH, Quintiliani R, Cooper BW, Smith KS. Antibiotic streamlining from combination therapy to monotherapy utilizing an interdisciplinary approach. *Arch Intern Med*. 1988;148(9):2019-2022.
122. Cappelletty D, Jacobs D. Evaluating the impact of a pharmacist's absence from an antimicrobial stewardship team. *Am J Health Syst Pharm*. 2013;70(12):1065-1069. doi:10.2146/ajhp120482
123. Dellit TH, Owens RC, McGowan JE, Gerding DN, Weinstein RA, Burke JP, Huskins WC, Paterson DL, Fishman NO, Carpenter CF, Brennan PJ, Billeter M, Hooton TM. 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(2):159-177. doi:10.1086/510393
124. Barlam TF, Cosgrove SE, Abbo LM, MacDougall C, Schuetz AN, Septimus EJ, Srinivasan A, Dellit TH, Falck-Ytter YT, Fishman NO, Hamilton CW, Jenkins TC, Lipsett PA, Malani PN, May LS, Moran GJ, Neuhauser MM, Newland JG, Ohl CA, Samore MH, Seo SK, Trivedi KK. 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(10):e51-e77. doi:10.1093/cid/ciw118
125. Physician Leadership Forum - Antimicrobial Stewardship. Accessed April 5, 2020. <http://www.ahaphysicianforum.org/resources/appropriate-use/antimicrobial/index.shtml>
126. Dyar OJ, Beović B, Pulcini C, Tacconelli E, Hulscher M, Cookson B, Ashiru-Oredope D, Barcs I, Blix HS, Buyle F, Chowers M, Čížman M, Cookson B, Del Pozo JL, Deptula A, Dumpis U, Florea D, van de Garde E, Geffen Y, Giske CG, Grau S, Hajdú E, Hell M, Hondo Ł., Hussein K, Huttner B, Kern W, Kernéis S, Knepper V, Kofteridis D, Kostyanov T, Kuijper E, Lebanova H, Lewis R, Cordina CM, Matulionyte R, Maurer F, Messiaen P, Miciuleviciene J, Mrhar A, Nabuurs-Franssen M, Naesens R, Oxacelay C, Pagani L, Paño-Pardo JR, Paul M, Petrikos G, Pluess-Suard C, Popescu GA, Porsche U, Prins J, Pulcini C, Rello J, Rodríguez-Baño J, Rossolini GM, Salzberger B, Seme K, Simonsen GS, Sînziana M, Skovgaard S, Smith I, Sönsken U, Soriano A, Sviestīņa I, Szilagyi E, Tängdén T, Tattavin P, Tsioutis C, Vilde A, Wanke-Rytt M, Wechsler-Fördös A, Zarb P. ESCMID generic competencies in antimicrobial prescribing and stewardship: towards a

- European consensus. *Clin Microbiol Infect.* 2019;25(1):13-19. doi:10.1016/j.cmi.2018.09.022
127. IDSA Practice Guidelines. Accessed April 5, 2020. https://www.idsociety.org/practiceguidelines#/name_na_str/ASC/0/+/
128. Eckart J, Hogan M, Mao Y, Toscani M, Brunetti L. Antimicrobial stewardship programs: Effects on clinical and economic outcomes and future directions. *J Clin Outcomes Manag.* 2017;24(7):309-318.
129. Srinivasan A, Fishman N. Antimicrobial Stewardship 2012: Science Driving Practice. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2012;33(4):319-321. doi:10.1086/664908
130. Karanika S, Paudel S, Grigoras C, Kalbasi A, Mylonakis E. Systematic Review and Meta-analysis of Clinical and Economic Outcomes from the Implementation of Hospital-Based Antimicrobial Stewardship Programs. *Antimicrob Agents Chemother.* 2016;60(8):4840-4852. doi:10.1128/AAC.00825-16
131. Wagner B, Filice GA, Drekonja D, Greer N, MacDonald R, Rutks I, Butler M, Wilt TJ. Antimicrobial stewardship programs in inpatient hospital settings: a systematic review. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2014;35(10):1209-1228. doi:10.1086/678057
132. Filice G, Drekonja D, Greer N, Butler M, Wagner B, MacDonald R, Carlyle M, Rutks I, Wilt TJ. *Antimicrobial Stewardship Programs in Inpatient Settings: A Systematic Review.* Department of Veterans Affairs (US); 2013. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK253513/>
133. Cairns KA, Doyle JS, Trevillyan JM, Horne K, Stuart RL, Bushett N, Yong MK, Kelley PG, Dooley MJ, Cheng AC. The impact of a multidisciplinary antimicrobial stewardship team on the timeliness of antimicrobial therapy in patients with positive blood cultures: a randomized controlled trial. *J Antimicrob Chemother.* 2016;71(11):3276-3283. doi:10.1093/jac/dkw285
134. Hohn A, Heising B, Hertel S, Baumgarten G, Hochreiter M, Schroeder S. Antibiotic consumption after implementation of a procalcitonin-guided antimicrobial stewardship programme in surgical patients admitted to an intensive care unit: a retrospective before-and-after analysis. *Infection.* 2015;43(4):405-412. doi:10.1007/s15010-014-0718-x
135. Cairns KA, Jenney AWJ, Abbott IJ, Skinner MJ, Doyle JS, Dooley M, Cheng AC. Prescribing trends before and after implementation of an antimicrobial stewardship program. *Med J Aust.* 2013;198(5):262-266. doi:10.5694/mja12.11683
136. Liew YX, Lee W, Loh JCZ, Cai Y, Tang SSL, Lim CLL, Teo J, Ong RWQ, Kwa AL-H, Chlebicki MP. Impact of an antimicrobial stewardship programme on patient safety in Singapore General Hospital. *Int J Antimicrob Agents.* 2012;40(1):55-60. doi:10.1016/j.ijantimicag.2012.03.004

137. Danaher PJ, Milazzo NA, Kerr KJ, Lagasse CA, Lane JW. The Antibiotic Support Team—A Successful Educational Approach to Antibiotic Stewardship. *Mil Med*. 2009;174(2):201-205. doi:10.7205/MILMED-D-00-1408
138. Jenkins TC, Knepper BC, Shihadeh K, Haas MK, Sabel AL, Steele AW, Wilson ML, Price CS, Burman WJ, Mehler PS. Long-Term Outcomes of an Antimicrobial Stewardship Program Implemented in a Hospital with Low Baseline Antibiotic Use. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2015;36(6):664-672. doi:10.1017/ice.2015.41
139. Singh S, Zhang YZ, Chalkley S, Ananthan K, Demertzi E, Beach M, Cohen M, Grover V, Chung C, Tatlock J, Soni N, Azadian B. A three-point time series study of antibiotic usage on an intensive care unit, following an antibiotic stewardship programme, after an outbreak of multi-resistant *Acinetobacter baumannii*. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2015;34(9):1893-1900. doi:10.1007/s10096-015-2429-3
140. Brown KA, Khanafer N, Daneman N, Fisman DN. Meta-Analysis of Antibiotics and the Risk of Community-Associated *Clostridium difficile* Infection. *Antimicrob Agents Chemother*. 2013;57(5):2326-2332. doi:10.1128/AAC.02176-12
141. Deshpande A, Pasupuleti V, Thota P, Pant C, Rolston DDK, Sferra TJ, Hernandez AV, Donskey CJ. Community-associated *Clostridium difficile* infection and antibiotics: a meta-analysis. *J Antimicrob Chemother*. 2013;68(9):1951-1961. doi:10.1093/jac/dkt129
142. Slimings C, Riley TV. Antibiotics and hospital-acquired *Clostridium difficile* infection: update of systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother*. 2014;69(4):881-891. doi:10.1093/jac/dkt477
143. Davey P, Brown E, Charani E, Fenelon L, Gould IM, Holmes A, Ramsay CR, Wiffen PJ, Wilcox M. Interventions to improve antibiotic prescribing practices for hospital inpatients. In: The Cochrane Collaboration, ed. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. John Wiley & Sons, Ltd; 2013. doi:10.1002/14651858.CD003543.pub3
144. Schuts EC, Hulscher MEJL, Mouton JW, Verduin CM, Stuart JWTC, Overdiek HWPM, van der Linden PD, Natsch S, Hertogh CPM, Wolfs TFW, Schouten JA, Kullberg BJ, Prins JM. Current evidence on hospital antimicrobial stewardship objectives: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2016;16(7):847-856. doi:10.1016/S1473-3099(16)00065-7
145. Feazel LM, Malhotra A, Perencevich EN, Kaboli P, Diekema DJ, Schweizer ML. Effect of antibiotic stewardship programmes on *Clostridium difficile* incidence: a systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother*. 2014;69(7):1748-1754. doi:10.1093/jac/dku046
146. Impact of Antibiotic Stewardship Programs on *Clostridium difficile* (C. diff) infections | Antibiotic Use | CDC. Published January 16, 2019. Accessed April 14, 2020. <https://www.cdc.gov/antibiotic-use/healthcare/evidence/asp-int-cdiff.html>

147. Tamma PD, Cosgrove SE. Antimicrobial Stewardship. *Infect Dis Clin North Am.* 2011;25(1):245-260. doi:10.1016/j.idc.2010.11.011
148. McGowan JE. Antimicrobial Stewardship—the State of the Art in 2011 Focus on Outcome and Methods. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2012;33(4):331-337. doi:10.1086/664755
149. Burke JP. Antibiotic Resistance—Squeezing the Balloon? *JAMA.* 1998;280(14):1270. doi:10.1001/jama.280.14.1270
150. Coulter S, Merollini K, Roberts JA, Graves N, Halton K. The need for cost-effectiveness analyses of antimicrobial stewardship programmes: A structured review. *Int J Antimicrob Agents.* 2015;46(2):140-149. doi:10.1016/j.ijantimicag.2015.04.007
151. Dik J-WH, Vemer P, Friedrich AW, Hendrix R, Lo-Ten-Foe JR, Sinha B, Postma MJ. Financial evaluations of antibiotic stewardship programs—a systematic review. *Front Microbiol.* 2015;6. doi:10.3389/fmicb.2015.00317
152. Campbell KA, Stein S, Looze C, Bosco JA. Antibiotic Stewardship in Orthopaedic Surgery: Principles and Practice. *J Am Acad Orthop Surg.* 2014;22(12):772-781. doi:10.5435/JAAOS-22-12-772
153. Fishman N. Antimicrobial stewardship. *Am J Infect Control.* 2006;34(5):S55-S63. doi:10.1016/j.ajic.2006.05.237
154. White, Jr. AC, Atmar RL, Wilson J, Cate TR, Stager CE, Greenberg SB. Effects of Requiring prior Authorization for Selected Antimicrobials: Expenditures, Susceptibilities, and Clinical Outcomes. *Clin Infect Dis.* 1997;25(2):230-239. doi:10.1086/514545
155. Lipworth AD, Hyle EP, Fishman NO, Nachamkin I, Bilker WB, Marr AM, Larosa LA, Kasbekar N, Lautenbach E. Limiting the Emergence of Extended-Spectrum β – Lactamase-Producing Enterobacteriaceae: Influence of Patient Population Characteristics on the Response to Antimicrobial Formulary Interventions. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2006;27(3):279-286. doi:10.1086/503016
156. McGowan JE, Finland M. Usage of Antibiotics in a General Hospital: Effect of Requiring Justification. *J Infect Dis.* 1974;130(2):165-168. doi:10.1093/infdis/130.2.165
157. Reed EE, Stevenson KB, West JE, Bauer KA, Goff DA. Impact of formulary restriction with prior authorization by an antimicrobial stewardship program. *Virulence.* 2013;4(2):158-162. doi:10.4161/viru.21657
158. Pakyz AL, Oinonen M, Polk RE. Relationship of Carbapenem Restriction in 22 University Teaching Hospitals to Carbapenem Use and Carbapenem-Resistant *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2009;53(5):1983-1986. doi:10.1128/AAC.01535-08
159. Lewis GJ, Fang X, Gooch M, Cook PP. Decreased Resistance of *Pseudomonas aeruginosa* with Restriction of Ciprofloxacin in a Large Teaching Hospital's Intensive

- Care and Intermediate Care Units. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2012;33(4):368-373. doi:10.1086/664763
160. Quale J, Landman D, Saurina G, Atwood E, DiTore V, Patel K. Manipulation of a Hospital Antimicrobial Formulary to Control an Outbreak of Vancomycin-Resistant Enterococci. *Clin Infect Dis*. 1996;23(5):1020-1025. doi:10.1093/clinids/23.5.1020
 161. Lima ALLM, Oliveira PRD de, Paula AP de, Dal-Paz K, Almeida Jr JN de, Félix C da S, Rossi F. Carbapenem stewardship: positive impact on hospital ecology. *Braz J Infect Dis*. 2011;15(1):1-5. doi:10.1590/S1413-86702011000100001
 162. Lautenbach E, LaRosa LA, Marr AM, Nachamkin I, Bilker WB, Fishman NO. Changes in the Prevalence of Vancomycin-Resistant Enterococci in Response to Antimicrobial Formulary Interventions: Impact of Progressive Restrictions on Use of Vancomycin and Third-Generation Cephalosporins. *Clin Infect Dis*. 2003;36(4):440-446. doi:10.1086/346153
 163. Toltzis P, Yamashita T, Vilt L, Green M, Morrissey A, Spinner-Block S, Blumer J. Antibiotic restriction does not alter endemic colonization with resistant Gram-negative rods in a pediatric intensive care unit: *Crit Care Med*. 1998;26(11):1893-1899. doi:10.1097/00003246-199811000-00035
 164. Martin C, Ofotokun I, Rapp R, Empey K, Armitstead J, Pomeroy C, Hoven A, Evans M. Results of an antimicrobial control program at a university hospital. *Am J Health Syst Pharm*. 2005;62(7):732-738. doi:10.1093/ajhp/62.7.732
 165. Cosgrove SE, Seo SK, Bolon MK, Sepkowitz KA, Climo MW, Diekema DJ, Speck K, Gunaseelan V, Noskin GA, Herwaldt LA, Wong E, Perl TM, CDC Prevention Epicenter Program. Evaluation of Postprescription Review and Feedback as a Method of Promoting Rational Antimicrobial Use: A Multicenter Intervention. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2012;33(4):374-380. doi:10.1086/664771
 166. Seemungal IA, Bruno CJ. Attitudes of Housestaff toward a Prior-Authorization-Based Antibiotic Stewardship Program. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2012;33(4):429-431. doi:10.1086/664769
 167. Calfee D. A pseudo-outbreak of nosocomial infections associated with the introduction of an antibiotic management programme. *J Hosp Infect*. 2003;55(1):26-32. doi:10.1016/S0195-6701(03)00197-X
 168. LaRosa LA, Fishman NO, Lautenbach E, Koppel RJ, Morales KH, Linkin DR. Evaluation of antimicrobial therapy orders circumventing an antimicrobial stewardship program: investigating the strategy of "stealth dosing." *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2007;28(5):551-556. doi:10.1086/513535
 169. Linkin DR, Paris S, Fishman NO, Metlay JP, Lautenbach E. Inaccurate Communications in Telephone Calls to an Antimicrobial Stewardship Program. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2006;27(7):688-694. doi:10.1086/505918

170. Linkin DR, Fishman NO, Landis JR, Barton TD, Gluckman S, Kostman J, Metlay JP. Effect of communication errors during calls to an antimicrobial stewardship program. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2007;28(12):1374-1381. doi:10.1086/523861
171. Cosgrove SE, Patel A, Song X, Miller RE, Speck K, Banowetz A, Hadler R, Sinkowitz-Cochran RL, Cardo DM, Srinivasan A. Impact of Different Methods of Feedback to Clinicians After Postprescription Antimicrobial Review Based on the Centers for Disease Control and Prevention's 12 Steps to Prevent Antimicrobial Resistance Among Hospitalized Adults. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2007;28(6):641-646. doi:10.1086/518345
172. Solomon DH, Van Houten L, Glynn RJ, Baden L, Curtis K, Schragger H, Avorn J. Academic Detailing to Improve Use of Broad-Spectrum Antibiotics at an Academic Medical Center. *Arch Intern Med.* 2001;161(15):1897. doi:10.1001/archinte.161.15.1897
173. Camins BC, King MD, Wells JB, Googe HL, Patel M, Kourbatova EV, Blumberg HM. Impact of an Antimicrobial Utilization Program on Antimicrobial Use at a Large Teaching Hospital A Randomized Controlled Trial. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2009;30(10):931-938. doi:10.1086/605924
174. Toth NR, Chambers RM, Davis SL. Implementation of a care bundle for antimicrobial stewardship. *Am J Health Syst Pharm.* 2010;67(9):746-749. doi:10.2146/ajhp090259
175. Gross R, Morgan AS, Kinky DE, Weiner M, Gibson GA, Fishman NO. Impact of a Hospital-Based Antimicrobial Management Program on Clinical and Economic Outcomes. *Clin Infect Dis.* 2001;33(3):289-295. doi:10.1086/321880
176. Elligsen M, Walker SAN, Pinto R, Simor A, Mubareka S, Rachlis A, Allen V, Daneman N. 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(4):354-361. doi:10.1086/664757
177. Pate PG, Storey DF, Baum DL. Implementation of an Antimicrobial Stewardship Program at a 60-Bed Long-Term Acute Care Hospital. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2012;33(4):405-408. doi:10.1086/664760
178. Jump RLP, Olds DM, Seifi N, Kyriotakis G, Jury LA, Peron EP, Hirsch AA, Drawz PE, Watts B, Bonomo RA, Donskey CJ. Effective Antimicrobial Stewardship in a Long-Term Care Facility through an Infectious Disease Consultation Service: Keeping a LID on Antibiotic Use. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2012;33(12):1185-1192. doi:10.1086/668429
179. Di Pentima MC, Chan S, Hossain J. Benefits of a Pediatric Antimicrobial Stewardship Program at a Children's Hospital. *PEDIATRICS.* 2011;128(6):1062-1070. doi:10.1542/peds.2010-3589
180. Di Pentima MC, Chan S. Impact of Antimicrobial Stewardship Program on Vancomycin Use in a Pediatric Teaching Hospital: *Pediatr Infect Dis J.* 2010;29(8):707-711. doi:10.1097/INF.0b013e3181d683f8

181. Newland JG, Stach LM, De Lurgio SA, Hedican E, Yu D, Herigon JC, Prasad PA, Jackson MA, Myers AL, Zaoutis TE. Impact of a Prospective-Audit-With-Feedback Antimicrobial Stewardship Program at a Children's Hospital. *J Pediatr Infect Dis Soc.* 2012;1(3):179-186. doi:10.1093/jpids/pis054
182. LaRocco A. Concurrent Antibiotic Review Programs--A Role for Infectious Diseases Specialists at Small Community Hospitals. *Clin Infect Dis.* 2003;37(5):742-743. doi:10.1086/377286
183. Carling P, Fung T, Killion A, Terrin N, Barza M. Favorable Impact of a Multidisciplinary Antibiotic Management Program Conducted During 7 Years. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2003;24(9):699-706. doi:10.1086/502278
184. Curcio D. Antibiotic Stewardship: The "Real World" When Resources Are Limited. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2010;31(6):666-668. doi:10.1086/653073
185. Vettese N, Hendershot J, Irvine M, Wimer S, Chamberlain D, Massoud N. Outcomes associated with a thrice-weekly antimicrobial stewardship programme in a 253-bed community hospital. *J Clin Pharm Ther.* 2013;38(5):401-404. doi:10.1111/jcpt.12079
186. Doernberg SB, Dudas V, Trivedi KK. Implementation of an antimicrobial stewardship program targeting residents with urinary tract infections in three community long-term care facilities: a quasi-experimental study using time-series analysis. *Antimicrob Resist Infect Control.* 2015;4(1). doi:10.1186/s13756-015-0095-y
187. Lindsay PJ, Rohailla S, Taggart LR, Lightfoot D, Havey T, Daneman N, Lowe C, Muller MP. Antimicrobial Stewardship and Intensive Care Unit Mortality: A Systematic Review. *Clin Infect Dis.* 2019;68(5):748-756. doi:10.1093/cid/ciy550
188. Belongia EA, Knobloch MJ, Kieke BA, Davis JP, Janette C, Besser RE. Impact of statewide program to promote appropriate antimicrobial drug use. *Emerg Infect Dis.* 2005;11(6):912-920. doi:10.3201/eid1106.050118
189. Lium J-T, Laerum H, Schulz T, Faxvaag A. From the Front Line, Report from a Near Paperless Hospital: Mixed Reception Among Health Care Professionals. *J Am Med Inform Assoc.* 2006;13(6):668-675. doi:10.1197/jamia.M2108
190. Owens RC, Ambrose PG. Antimicrobial stewardship and the role of pharmacokinetics-pharmacodynamics in the modern antibiotic era. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2007;57(3):S77-S83. doi:10.1016/j.diagmicrobio.2006.12.012
191. Kim S-W. Antimicrobial Stewardship with Intravenous to Oral Conversion and Future Directions of Antimicrobial Stewardship. *Infect Chemother.* 2017;49(1):87. doi:10.3947/ic.2017.49.1.87
192. Deresinski S. Principles of Antibiotic Therapy in Severe Infections: Optimizing the Therapeutic Approach by Use of Laboratory and Clinical Data. *Clin Infect Dis.* 2007;45(Supplement_3):S177-S183. doi:10.1086/519472

193. Tamma PD, Miller MA, Cosgrove SE. Rethinking How Antibiotics Are Prescribed: Incorporating the 4 Moments of Antibiotic Decision Making Into Clinical Practice. *JAMA*. 2019;321(2):139. doi:10.1001/jama.2018.19509
194. Goff DA, Bauer KA, Reed EE, Stevenson KB, Taylor JJ, West JE. Is the “Low-Hanging Fruit” Worth Picking for Antimicrobial Stewardship Programs? *Clin Infect Dis*. 2012;55(4):587-592. doi:10.1093/cid/cis494
195. Jones M, Huttner B, Madaras-Kelly K, Nechodom K, Nielson C, Goetz MB, Neuhauser MM, Samore MH, Rubin MA. Parenteral to Oral Conversion of Fluoroquinolones: Low-Hanging Fruit for Antimicrobial Stewardship Programs? *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2012;33(4):362-367. doi:10.1086/664767
196. Sevinc F, Prins JM, Koopmans RP, Langendijk PNJ, Bossuyt PM, Dankert J, Speelman P. Early switch from intravenous to oral antibiotics: guidelines and implementation in a large teaching hospital. *J Antimicrob Chemother*. 1999;43(4):601-606. doi:10.1093/jac/43.4.601
197. Mertz D, Koller M, Haller P, Lampert ML, Plagge H, Hug B, Koch G, Battegay M, Fluckiger U, Bassetti S. Outcomes of early switching from intravenous to oral antibiotics on medical wards. *J Antimicrob Chemother*. 2009;64(1):188-199. doi:10.1093/jac/dkp131
198. Omidvari K, de Boisblanc BP, Karam G, Nelson S, Haponik E, Summer W. Early transition to oral antibiotic therapy for community-acquired pneumonia: duration of therapy, clinical outcomes, and cost analysis. *Respir Med*. 1998;92(8):1032-1039. doi:10.1016/S0954-6111(98)90351-1
199. Laing R. The effect of intravenous-to-oral switch guidelines on the use of parenteral antimicrobials in medical wards. *J Antimicrob Chemother*. 1998;42(1):107-111. doi:10.1093/jac/42.1.107
200. Berríos-Torres SI, Umscheid CA, Bratzler DW, Leas B, Stone EC, Kelz RR, Reinke CE, Morgan S, Solomkin JS, Mazuski JE, Dellinger EP, Itani KMF, Berbari EF, Segreti J, Parvizi J, Blanchard J, Allen G, Kluytmans JAJW, Donlan R, Schechter WP, for the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee. Centers for Disease Control and Prevention Guideline for the Prevention of Surgical Site Infection, 2017. *JAMA Surg*. 2017;152(8):784. doi:10.1001/jamasurg.2017.0904
201. de Jong E, van Oers JA, Beishuizen A, Vos P, Vermeijden WJ, Haas LE, Loef BG, Dormans T, van Melsen GC, Kluiters YC, Kemperman H, van den Elsen MJ, Schouten JA, Streefkerk JO, Krabbe HG, Kieft H, Kluge GH, van Dam VC, van Pelt J, Bormans L, Otten MB, Reidinga AC, Endeman H, Twisk JW, van de Garde EMW, de Smet AMGA, Kesecioglu J, Girbes AR, Nijsten MW, de Lange DW. Efficacy and safety of procalcitonin guidance in reducing the duration of antibiotic treatment in critically ill patients: a randomised, controlled, open-label trial. *Lancet Infect Dis*. 2016;16(7):819-827. doi:10.1016/S1473-3099(16)00053-0

202. Bréchet N, Hékimian G, Chastre J, Luyt C-E. Procalcitonin to guide antibiotic therapy in the ICU. *Int J Antimicrob Agents*. 2015;46:S19-S24. doi:10.1016/j.ijantimicag.2015.10.012
203. Kemme DJ, Daniel CI. Aminoglycoside Dosing: A Randomized Prospective Study. *South Med J*. 1993;86(1):46-51. doi:10.1097/00007611-199301000-00011
204. Leehey DJ, Braun BI, Tholl DA, Chung LS, Gross CA, Roback JA, Lentino JR. Can pharmacokinetic dosing decrease nephrotoxicity associated with aminoglycoside therapy. *J Am Soc Nephrol JASN*. 1993;4(1):81-90.
205. Degatta M, Calvo M, Hernandez J, Caballero D, Sanmiguel J, Dominguezgil A. Cost-effectiveness analysis of serum vancomycin concentration monitoring in patients with hematologic malignancies. *Clin Pharmacol Ther*. 1996;60(3):332-340. doi:10.1016/S0009-9236(96)90060-0
206. Bartal C, Danon A, Schlaeffer F, Reisenberg K, Alkan M, Smoliakov R, Sidi A, Almog Y. Pharmacokinetic dosing of aminoglycosides: a controlled trial. *Am J Med*. 2003;114(3):194-198. doi:10.1016/S0002-9343(02)01476-6
207. Bond CA (Cab), Raehl CL. Clinical and economic outcomes of pharmacist-managed aminoglycoside or vancomycin therapy. *Am J Health Syst Pharm*. 2005;62(15):1596-1605. doi:10.2146/ajhp040555
208. Whipple JK, Ausman RK, Franson T, Quebbeman EJ. Effect of individualized pharmacokinetic dosing on patient outcome: *Crit Care Med*. 1991;19(12):1480-1485. doi:10.1097/00003246-199112000-00007
209. MacFadden DR, LaDelfa A, Leen J, Gold WL, Daneman N, Weber E, Al-Busaidi I, Petrescu D, Saltzman I, Devlin M, Andany N, Leis JA. Impact of Reported Beta-Lactam Allergy on Inpatient Outcomes: A Multicenter Prospective Cohort Study. *Clin Infect Dis*. 2016;63(7):904-910. doi:10.1093/cid/ciw462
210. Sakoulas G, Geriak M, Nizet V. Is a Reported Penicillin Allergy Sufficient Grounds to Forgo the Multidimensional Antimicrobial Benefits of β -Lactam Antibiotics? *Clin Infect Dis*. Published online July 9, 2018. doi:10.1093/cid/ciy557
211. Charneski L, Deshpande G, Smith SW. Impact of an Antimicrobial Allergy Label in the Medical Record on Clinical Outcomes in Hospitalized Patients. *Pharmacotherapy*. 2011;31(8):742-747. doi:10.1592/phco.31.8.742
212. Blumenthal KG, Ryan EE, Li Y, Lee H, Kuhlen JL, Shenoy ES. The Impact of a Reported Penicillin Allergy on Surgical Site Infection Risk. *Clin Infect Dis*. 2018;66(3):329-336. doi:10.1093/cid/cix794
213. Huang K-HG, Cluzet V, Hamilton K, Fadugba O. The Impact of Reported Beta-Lactam Allergy in Hospitalized Patients With Hematologic Malignancies Requiring Antibiotics. *Clin Infect Dis*. 2018;67(1):27-33. doi:10.1093/cid/ciy037


214. Macy E, Contreras R. Health care use and serious infection prevalence associated with penicillin “allergy” in hospitalized patients: A cohort study. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;133(3):790-796. doi:10.1016/j.jaci.2013.09.021
215. Blumenthal KG, Lu N, Zhang Y, Li Y, Walensky RP, Choi HK. Risk of meticillin resistant *Staphylococcus aureus* and *Clostridium difficile* in patients with a documented penicillin allergy: population based matched cohort study. *BMJ*. Published online June 27, 2018;k2400. doi:10.1136/bmj.k2400
216. Leis JA, Palmay L, Ho G, Raybardhan S, Gill S, Kan T, Campbell J, Kiss A, McCreedy JB, Das P, Minnema B, Powis JE, Walker SAN, Ferguson H, Wong B, Weber E. Point-of-Care β -Lactam Allergy Skin Testing by Antimicrobial Stewardship Programs: A Pragmatic Multicenter Prospective Evaluation. *Clin Infect Dis*. 2017;65(7):1059-1065. doi:10.1093/cid/cix512
217. Blumenthal KG, Shenoy ES, Wolfson AR, Berkowitz DN, Carballo VA, Balekian DS, Marquis KA, Elshaboury R, Gandhi RG, Meka P, Kubiak DW, Catella J, Lambl BB, Hsu JT, Freeley MM, Gruszecki A, Wickner PG. Addressing Inpatient Beta-Lactam Allergies: A Multihospital Implementation. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2017;5(3):616-625.e7. doi:10.1016/j.jaip.2017.02.019
218. Ressler RA, Gada SM, Banks TA. Antimicrobial Stewardship and the Allergist: Reclaiming our Antibiotic Armamentarium. *Clin Infect Dis*. 2016;62(3):400-401. doi:10.1093/cid/civ886
219. Blumenthal KG, Shenoy ES, Varughese CA, Hurwitz S, Hooper DC, Banerji A. Impact of a clinical guideline for prescribing antibiotics to inpatients reporting penicillin or cephalosporin allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2015;115(4):294-300.e2. doi:10.1016/j.anai.2015.05.011
220. Unger NR, Gauthier TP, Cheung LW. Penicillin Skin Testing: Potential Implications for Antimicrobial Stewardship. *Pharmacother J Hum Pharmacol Drug Ther*. 2013;33(8):856-867. doi:10.1002/phar.1288
221. Forrest DM, Schellenberg RR, Thien VVS, King S, Anis AH, Dodek PM. Introduction of a Practice Guideline for Penicillin Skin Testing Improves the Appropriateness of Antibiotic Therapy. *Clin Infect Dis*. 2001;32(12):1685-1690. doi:10.1086/320752
222. Arroliga ME, Radojicic C, Gordon SM, Popovich MJ, Bashour CA, Melton AL, Arroliga AC. A Prospective Observational Study of the Effect of Penicillin Skin Testing on Antibiotic Use in the Intensive Care Unit. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2003;24(5):347-350. doi:10.1086/502212
223. del Real GA, Rose ME, Ramirez-Atamoros MT, Hammel J, Gordon SM, Arroliga AC, Arroliga ME. Penicillin skin testing in patients with a history of β -lactam allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2007;98(4):355-359. doi:10.1016/S1081-1206(10)60882-4

224. Raja AS, Lindsell CJ, Bernstein JA, Codispoti CD, Moellman JJ. The Use of Penicillin Skin Testing to Assess the Prevalence of Penicillin Allergy in an Emergency Department Setting. *Ann Emerg Med.* 2009;54(1):72-77. doi:10.1016/j.annemergmed.2008.12.034
225. Trubiano JA, Thursky KA, Stewardson AJ, Urbancic K, Worth LJ, Jackson C, Stevenson W, Sutherland M, Slavin MA, Grayson ML, Phillips EJ. Impact of an Integrated Antibiotic Allergy Testing Program on Antimicrobial Stewardship: A Multicenter Evaluation. *Clin Infect Dis.* 2017;65(1):166-174. doi:10.1093/cid/cix244
226. Rimawi RH, Cook PP, Gooch M, Kabchi B, Ashraf MS, Rimawi BH, Gebregziabher M, Siraj DS. The impact of penicillin skin testing on clinical practice and antimicrobial stewardship: Impact of Penicillin Skin Testing. *J Hosp Med.* 2013;8(6):341-345. doi:10.1002/jhm.2036
227. Morris AM, Brener S, Dresser L, Daneman N, Dellit TH, Avdic E, Bell CM. Use of a Structured Panel Process to Define Quality Metrics for Antimicrobial Stewardship Programs. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2012;33(5):500-506. doi:10.1086/665324
228. Morris AM. Antimicrobial Stewardship Programs: Appropriate Measures and Metrics to Study their Impact. *Curr Treat Options Infect Dis.* 2014;6(2):101-112. doi:10.1007/s40506-014-0015-3
229. Davey P, Marwick CA, Scott CL, Charani E, McNeil K, Brown E, Gould IM, Ramsay CR, Michie S. Interventions to improve antibiotic prescribing practices for hospital inpatients. Cochrane Effective Practice and Organisation of Care Group, ed. *Cochrane Database Syst Rev.* Published online February 9, 2017. doi:10.1002/14651858.CD003543.pub4
230. Bacteremia Facilitator Guide.pdf. Accessed October 30, 2020. <https://www.ahrq.gov/sites/default/files/wysiwyg/antibiotic-use/best-practices/bacteremia-facilitator-guide.pdf>
231. Kalil AC, Metersky ML, Klompas M, Muscedere J, Sweeney DA, Palmer LB, Napolitano LM, O'Grady NP, Bartlett JG, Carratalà J, El Solh AA, Ewig S, Fey PD, File TM, Restrepo MI, Roberts JA, Waterer GW, Cruse P, Knight SL, Brozek JL. 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(5):e61-e111. doi:10.1093/cid/ciw353
232. Ruiz-Ruigómez M, Fernández-Ruiz M, San-Juan R, López-Medrano F, Orellana MÁ, Corbella L, Rodríguez-Goncer I, Hernández Jiménez P, Aguado JM. Impact of duration of antibiotic therapy in central venous catheter-related bloodstream infection due to Gram-negative bacilli. *J Antimicrob Chemother.* 2020;75(10):3049-3055. doi:10.1093/jac/dkaa244
233. Huerta LE, Nelson GE, Stewart TG, Rice TW. Factors associated with recurrence and mortality in central line-associated bloodstream infections: a retrospective cohort study. *Crit Care.* 2018;22(1). doi:10.1186/s13054-018-2206-7

234. Yahav D, Franceschini E, Koppel F, Turjeman A, Babich T, Bitterman R, Neuberger A, Ghanem-Zoubi N, Santoro A, Eliakim-Raz N, Pertzov B, Steinmetz T, Stern A, Dickstein Y, Maroun E, Zayyad H, Bishara J, Alon D, Edel Y, Goldberg E, Venturelli C, Mussini C, Leibovici L, Paul M, Bacteremia Duration Study Group. Seven Versus 14 Days of Antibiotic Therapy for Uncomplicated Gram-negative Bacteremia: A Noninferiority Randomized Controlled Trial. *Clin Infect Dis*. 2019;69(7):1091-1098. doi:10.1093/cid/ciy1054
235. Alvarez-Lerma F, Alvarez B, Luque P, Ruiz F, Dominguez-Roldan J-M, Quintana E, Sanz-Rodriguez C, ADANN Study Group. Empiric broad-spectrum antibiotic therapy of nosocomial pneumonia in the intensive care unit: a prospective observational study. *Crit Care Lond Engl*. 2006;10(3):R78. doi:10.1186/cc4919
236. Do J, Walker SAN, Walker SE, Cornish W, Simor AE. Audit of antibiotic duration of therapy, appropriateness and outcome in patients with nosocomial pneumonia following the removal of an automatic stop-date policy. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2012;31(8):1819-1831. doi:10.1007/s10096-011-1507-4
237. Hedrick TL, McElearney ST, Smith RL, Evans HL, Pruett TL, Sawyer RG. Duration of Antibiotic Therapy for Ventilator-Associated Pneumonia Caused by Non-Fermentative Gram-Negative Bacilli. *Surg Infect*. 2007;8(6):589-598. doi:10.1089/sur.2006.021
238. Chastre J, Wolff M, Fagon J-Y, Chevret S, Thomas F, Wermert D, Clementi E, Gonzalez J, Jusserand D, Asfar P, Perrin D, Fieux F, Aubas S, for the PneumA Trial Group. Comparison of 8 vs 15 Days of Antibiotic Therapy for Ventilator-Associated Pneumonia in Adults: A Randomized Trial. *JAMA*. 2003;290(19):2588. doi:10.1001/jama.290.19.2588
239. ΕΟΔΥ για τη Μικροβιακή Αντοχή - Έκθεση δεδομένων δεικτών 2015-2017.pdf. Accessed October 29, 2020. <https://eody.gov.gr/wp-content/uploads/2019/07/mikroviaki-antoxhi-ekthesi-dedomenon-deikton2015-2017.pdf>
240. Bhalodi AA, van Engelen TSR, Virk HS, Wiersinga WJ. Impact of antimicrobial therapy on the gut microbiome. *J Antimicrob Chemother*. 2019;74(Supplement_1):i6-i15. doi:10.1093/jac/dky530
241. de Lastours V, Goulenok T, Guérin F, Jacquier H, Eyma C, Chau F, Cattoir V, Fantin B. Ceftriaxone promotes the emergence of AmpC-overproducing Enterobacteriaceae in gut microbiota from hospitalized patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2018;37(3):417-421. doi:10.1007/s10096-018-3186-x
242. Meletiadis J, Turlej-Rogacka A, Lerner A, Adler A, Tacconelli E, Mouton JW. Amplification of Antimicrobial Resistance in Gut Flora of Patients Treated with Ceftriaxone. *Antimicrob Agents Chemother*. 2017;61(11). doi:10.1128/AAC.00473-17
243. Baggs J, Fridkin SK, Pollack LA, Srinivasan A, Jernigan JA. Estimating National Trends in Inpatient Antibiotic Use Among US Hospitals From 2006 to 2012. *JAMA Intern Med*. 2016;176(11):1639. doi:10.1001/jamainternmed.2016.5651

244. Wendt C, Lin D, von Baum H. Risk Factors for Colonization with Third-Generation Cephalosporin-Resistant Enterobacteriaceae. *Infection*. 2005;33(5-6):327-332. doi:10.1007/s15010-005-5045-9
245. Owens RC, Shorr AF, Deschambeault AL. Antimicrobial stewardship: Shepherding precious resources. *Am J Health Syst Pharm*. 2009;66(12_Supplement_4):S15-S22. doi:10.2146/090087c

10. Παράρτημα

		ΧΩΡΟΣ ΕΠΙΚΟΛΛΗΣΗΣ ΑΥΤΟΚΟΛΛΗΤΗΣ ΕΤΙΚΕΤΑΣ ΣΤΟΙΧΕΙΩΣ ΑΣΘΕΝΟΥΣ	
ΑΙΤΙΟΛΟΓΗΜΕΝΗ ΣΥΝΤΑΓΗ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ ΥΠΟ ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟ ΑΝΤΙΒΙΟΤΙΚΩΝ			
<input type="checkbox"/> Μερροπενέμη*	<input type="checkbox"/> Ερταπενέμη*	<input type="checkbox"/> Ιμιπενέμη/Σιλαστατίνη*	<input type="checkbox"/> Φωσφομυκίνη (Ισχύει μόνο για την ενδοφλέβια μορφή)
<input type="checkbox"/> Κεφαζιδίμη/ Αβιμπακτάμη (έγκριση μόνο από τον Πρόεδρο ΕΝΛ)	<input type="checkbox"/> Τιγκεκυκλίνη	<input type="checkbox"/> Κολιμυκίνη (Παρεντερική/Εισπνεόμενη μορφή)	<input type="checkbox"/> Άλλο: _____ / _____
*Δεν χρειάζεται συνταγογράφηση των συγκεκριμένων αντιβιοτικών στις Μονάδες Εντατικής και Αυξημένης Φροντίδας εκτός αν χορηγείται διπλή καρβαπενέμη.		Δοσολογία: 1ου _____ / 2ου _____	
ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΕΝΑΡΞΗΣ ΑΓΩΓΗΣ: _____		Η παρούσα συνταγή έχει ισχύ για 5 ημέρες από την αναγραφόμενη ημερομηνία	
ΕΙΔΟΣ ΛΟΙΜΩΞΗΣ: _____			
ΑΙΤΙΟΛΟΓΗΣΗ			
<input type="checkbox"/> Στοχευμένη θεραπεία - Λοίμωξη από πολυανθεκτικό μικρόβιο (είδος: _____) Πηγή δείγματος: _____			
ΑΝΤΙΒΙΟΓΡΑΜΜΑ ΝΑΙ <input type="checkbox"/> (Να επισυνάπτεται)			
<input type="checkbox"/> Εμπειρική χορήγηση σε ασθενή με:	<input type="checkbox"/> Γνωστός αποικισμός από πολυανθεκτικό στέλεχος <input type="checkbox"/> Νοσοκομειακή σήψη - σηπτικό ΣΟΚ (48 ώρες μετά την εισαγωγή) <input type="checkbox"/> Προηγούμενη χρήση καρβαπενεμών <input type="checkbox"/> Εμπύρετη ουδετεροπενία / ανοσοκαταστολή <input type="checkbox"/> Νοσηλεία σε Μ.Ε.Θ./Μ.Α.Φ. ή Ίδρυμα Χρονίως Πασχόντων ή Οίκο Ευγηρίας. <input type="checkbox"/> Νοσηλεία τον τελευταίο χρόνο σε νοσοκομείο για διάστημα άνω των 3 ημερών. <input type="checkbox"/> Αιμοκαθαιρούμενος ασθενής για διάστημα μεγαλύτερο των 30 ημερών.		
<input type="checkbox"/> Άλλη ένδειξη: _____			
ΠΡΟΗΓΗΘΕΝΤΑ ΑΝΤΙΒΙΟΤΙΚΑ ΤΟ ΤΕΛΕΥΤΑΙΟ ΤΡΙΜΗΝΟ			
Θεράπων Ιατρός	Κλινικός Φαρμακοποιός	Έγκριση από Ιατρό Λοιμωξιολόγο	
(υπογραφή-σφραγίδα)	(υπογραφή-σφραγίδα)	(υπογραφή-σφραγίδα)	
Τα παρακάτω πεδία συμπληρώνονται μόνο από τον Πρόεδρο της Ε.Ν.Λ. σε περίπτωση χρονικής επέκτασης της συνταγής.			
1η Επανεγκριση για συνέχιση της αγωγής για _____ ημέρες.	Πρόεδρος Επιτροπής Νοσοκομειακών Λοιμώξεων		
Ημερομηνία 1ης Επανεγκρισης: _____	(υπογραφή-σφραγίδα)		
2η Επανεγκριση για συνέχιση της αγωγής για _____ ημέρες.	Πρόεδρος Επιτροπής Νοσοκομειακών Λοιμώξεων		
Ημερομηνία 2ης Επανεγκρισης: _____	(υπογραφή-σφραγίδα)		
Για την εκτέλεση της συνταγής απαιτείται η υπογραφή και η σφραγίδα του επιφορτισμένου προς τούτο λοιμωξιολόγου.			

HYG F253 / 3n / 23.05.2018

Εικόνα 45 Αιτιολογημένη Συνταγή Χορήγησης Υπό Περιορισμό Αντιβιοτικών