



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ  
Εθνικόν και Καποδιστριακόν  
Πανεπιστήμιον Αθηνών  
— ΙΔΡΥΘΕΝ ΤΟ 1837 —

ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

Β΄ Παιδιατρική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών

Νοσοκομείο Παίδων «Παναγιώτη και Αγλαΐα Κυριακού»

Καθηγήτρια: Μαρία Τσολιά

**Σχεδιασμός εφαρμογή και αξιολόγηση προγράμματος επιτήρησης  
αντιβιοτικών σε παιδιατρικές μονάδες και μονάδες εντατικής νοσηλείας  
νεογνών**

**ΙΩΑΝΝΗΣ ΚΟΨΙΔΑΣ**

ΠΑΙΔΙΑΤΡΟΣ

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

ΑΘΗΝΑ 2021



Ημερομηνία αιτήσεως : 03/04/2015

Ημερομηνία ορισμού τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής: 03/06/2015

**Τα μέλη της τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής:**

1. Νικόλαος Σπυρίδης (επιβλέπων): Αναπληρωτής Καθηγητής Παιδιατρικής-Λοιμωξιολογίας
2. Μαρία Τσολιά: Καθηγήτρια Παιδιατρικής-Λοιμωξιολογίας (μέλος)
3. Θεοκλής Ζαούτης: Καθηγητής Παιδιατρικής (Μέλος)

Ημερομηνία ορισμού του Θέματος: 09/12/2015

Ημερομηνία καταθέσεως της διδακτορικής διατριβής: 03/10/2021

Ημερομηνία εξέτασης διδακτορικής διατριβής: 29/11/2021

**Μέλη επταμελούς εξεταστικής επιτροπής**

1. Σπυρίδης Νικόλαος, Αναπληρωτής Καθηγητής, Ιατρική Σχολή, ΕΚΠΑ
2. Τσολιά Μαρία, Καθηγήτρια, Ιατρική Σχολή, ΕΚΠΑ
3. Ζαούτης Θεοκλής, Καθηγητής, Ιατρική Σχολή, ΕΚΠΑ
4. Σιαχανίδου Σουλτάνα, Καθηγήτρια, Ιατρική Σχολή, ΕΚΠΑ
5. Σολδάτου Αλεξάνδρα, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια, Ιατρική Σχολή, ΕΚΠΑ
6. Γκεντζη Δέσποινα, Επίκουρη Καθηγήτρια, Ιατρική Σχολή, Πανεπιστήμιο Πατρών
7. Πολυζωγοπούλου Ευτυχία, Επίκουρη Καθηγήτρια, Ιατρική Σχολή, ΕΚΠΑ

Βαθμός : Άριστα



## Ὀρκος Ἱπποκράτη

Ὅμνυμι Ἀπόλλωνα ἰητρὸν, καὶ Ἀσκληπιὸν, καὶ Ὑγίαν, καὶ Πανάκειαν, καὶ θεοὺς πάντας τε καὶ πάσας, ἱστορας ποιούμενος, ἐπιτελέα ποιήσῃν κατὰ δύναμιν καὶ κρίσιν ἐμὴν ὄρκον τόνδε καὶ ξυγγραφὴν τήνδε.

Ἠγήσασθαι μὲν τὸν διδάξαντά με τὴν τέχνην ταύτην ἴσα γενέτησιν ἐμοῖσι, καὶ βίου κοινώσασθαι, καὶ χρεῶν χρηίζοντι μετάδοσιν ποιήσασθαι, καὶ γένος τὸ ἐξ ωυτέου ἀδελφοῖς ἴσον ἐπικρινέειν ἄρρεσι, καὶ διδάξειν τὴν τέχνην ταύτην, ἣν χρηίζωσι μανθάνειν, ἄνευ μισθοῦ καὶ ξυγγραφῆς, παραγγελίης τε καὶ ἀκροήσιος καὶ τῆς λοιπῆς ἀπάσης μαθήσιος μετάδοσιν ποιήσασθαι υἱοῖσί τε ἐμοῖσι, καὶ τοῖσι τοῦ ἐμὲ διδάξαντος, καὶ μαθηταῖσι συγγεγραμμένοισί τε καὶ ὠρκισμένοις νόμῳ ἰητρικῷ, ἄλλῳ δὲ οὐδενί.

Διαιτήμασί τε χρῆσομαι ἐπ' ὠφελείῃ καμνόντων κατὰ δύναμιν καὶ κρίσιν ἐμὴν, ἐπὶ δηλήσει δὲ καὶ ἀδικίῃ εἴρξειν.

Οὐ δώσω δὲ οὐδὲ φάρμακον οὐδενὶ αἰτηθεὶς θανάσιμον, οὐδὲ ὑφηγήσομαι ξυμβουλίην τοιήνδε. Ὅμοίως δὲ οὐδὲ γυναικὶ πεσσοῦν φθόριον δώσω. Ἀγνῶς δὲ καὶ ὁσίως διατηρήσω βίον τὸν ἐμὸν καὶ τέχνην τὴν ἐμὴν.

Οὐ τεμέω δὲ οὐδὲ μὴν λιθιῶντας, ἐκχωρήσω δὲ ἐργάτησιν ἀνδράσι πρήξιος τῆσδε.

Ἐς οἰκίας δὲ ὀκόσας ἂν ἐσίω, ἐσελεύσομαι ἐπ' ὠφελείῃ καμνόντων, ἐκτὸς ἐὼν πάσης ἀδικίης ἐκουσίης καὶ φθορίης, τῆς τε ἄλλης καὶ ἀφροδισίων ἔργων ἐπὶ τε γυναικείων σωμαίων καὶ ἀνδρώων, ἐλευθέρων τε καὶ δούλων.

Ἄ δ' ἂν ἐν θεραπείῃ ἢ ἴδω, ἢ ἀκούσω, ἢ καὶ ἄνευ θεραπιῆς κατὰ βίον ἀνθρώπων, ἃ μὴ χρῆ ποτε ἐκλαλέεσθαι ἕξω, σιγήσομαι, ἄρρητα ἠγεύμενος εἶναι τὰ τοιαῦτα.

Ὅρκον μὲν οὖν μοι τόνδε ἐπιτελέα ποιέοντι, καὶ μὴ ξυγχέοντι, εἴη ἐπαύρασθαι καὶ βίου καὶ τέχνης δοξαζομένῳ παρὰ πᾶσιν ἀνθρώποις ἐς τὸν αἰεὶ χρόνον. παραβαίνοντι δὲ καὶ ἐπιορκοῦντι, τάναντία τουτέων.



Στους γονείς, την αδελφή μου και τους οικείους μου που με στηρίζουν, με αποδέχονται αλλά και με παροτρύνουν να γίνω καλύτερος.

Στον παππού και τις γιαγιάδες μου που δεν ζουν πια αλλά θυμάμαι τις συμβουλές που μου έδωσαν.

Στους Δασκάλους μου,  
Νίκο Σπυρίδη  
Μαρία Τσολιά  
Θεοκλή Ζαούτη





Prior to penicillin and medical research, death was an everyday occurrence. It was intimate.  
– Katherine Dunn

Very soon thereafter, penicillin became available, then other more powerful antibiotics, and there was no need for an animal model for studying brain abscesses. The disease itself became a rarity, and still is.

«LEWIS THOMAS, *The Youngest Science. Notes of a Medicine-Watcher*»

*“When I woke up just after dawn on September 28, 1928, I certainly didn’t plan to revolutionize all medicine by discovering the world’s first antibiotic, or bacteria killer. But I suppose that was exactly what I did.”*

Alexander Fleming



## ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

<b>Πίνακας Πινάκων</b> .....	xiii
<b>Πίνακας Εικόνων</b> .....	xiv
<b>Πίνακας Συντημήσεων</b> .....	xvi
ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ .....	1
Πρόλογος .....	3
Κεφάλαιο 1 Ανακάλυψη των αντιβιοτικών και οι επιπτώσεις στην παγκόσμια υγεία .....	7
Η έναρξη χρήσης των αντιβιοτικών και η αλλαγή της ιατρικής επιστήμης .....	7
Επιπτώσεις στην θνητότητα .....	8
Η ιστορική εξέλιξη της παραγωγής των αντιβιοτικών .....	10
Κεφάλαιο 2 Μικροβιακή αντοχή .....	11
Εμφάνιση της αντοχής στα αντιβιοτικά .....	11
Είναι φυσιολογική .....	13
Η χρήση στους ανθρώπους .....	14
Η χρήση στους ανθρώπους έχει αυξητικές τάσεις .....	14
Συνταγογράφηση αντιβιοτικών εκτός κλινικών ενδείξεων .....	17
Μεγάλη διαφοροποίηση των συνταγογραφούμενων αντιβιοτικών – δόσεων και σχημάτων .....	18
Οι ασθενείς λαμβάνουν αντιβιοτικά μόνοι τους .....	19
Οι αντιλήψεις των ιατρών και των ασθενών .....	19
Η χρήση στην κτηνοτροφία και στην γεωργία .....	20
Περιβαλλοντική μόλυνση .....	22
Ο ρόλος της προπτυχιακής εκπαίδευσης .....	22
Το πρόβλημα της χρήσης των αντιβιοτικών και η μικροβιακή αντοχή στην Ελλάδα .....	23
Αντοχή στα αντιβιοτικά στην Ελλάδα .....	23
Κατανάλωση αντιβιοτικών στην Ελλάδα .....	26
Κεφάλαιο 3 Οι επιπτώσεις της αντοχής και της χρήσης των αντιβιοτικών .....	34
Οι επιπτώσεις της αντοχής .....	34
Θνητότητα και αναπηρία .....	34
Οικονομικό κόστος .....	36
Επιπτώσεις μικροβιακής αντοχής στην Ελλάδα .....	38
Χρήση αντιβιοτικών και επιπτώσεις πέρα από την αντοχή .....	38
Ανεπιθύμητες Ενέργειες .....	38
Λοίμωξη από <i>Clostridioides difficile</i> .....	39

Μικροβίωμα.....	39
Κεφάλαιο 4 Αντιμετώπιση του προβλήματος.....	40
Παγκόσμια κινητοποίηση.....	40
Ανάγκη για την περιγραφή του προβλήματος.....	42
Ανακάλυψη νέων αντιβιοτικών και σχετικά προβλήματα.....	42
Οικονομικοί.....	43
Ρυθμιστικοί.....	44
Επιστημονικοί.....	44
Ποια είναι η πραγματικότητα τα τελευταία 5 χρόνια;.....	44
Πώς θα μπορούσε να ενισχυθεί η παραγωγή νέων αντιβιοτικών.....	45
Τα νέα αντιβιοτικά δεν είναι από μόνα τους επαρκή.....	45
Ορισμός της Αντιμικροβιακής επιστασίας.....	47
Τα οφέλη των προγραμμάτων Αντιμικροβιακής Επιστασίας.....	47
Υπάρχουν αρνητικά στα προγράμματα επιστασίας της χρήσης αντιβιοτικών;.....	50
Κεφάλαιο 5 - Στρατηγικές Αντιμικροβιακής επιστασίας.....	52
Παρεμβάσεις πριν ή κατά τη στιγμή της συνταγογράφησης.....	52
Παρεμβάσεις μετά από την συνταγογράφηση.....	53
Κατευθυντήριες οδηγίες.....	54
Προηγούμενη έγκριση έναντι προοπτικού ελέγχου με σχολιασμό.....	55
Ειδικότερα για το νοσοκομειακό περιβάλλον.....	56
Αντιμικροβιακή επιστασία στην Παιδιατρική.....	58
Αντιμικροβιακή επιστασία σε μονάδες εντατικής νοσηλείας νεογνών.....	59
Αντιμικροβιακή επιστασία – Μια άλλη οπτική ή ο ρόλος των νοσοκομειακών λοιμώξεων.....	60
ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ.....	63
I. Σχεδιασμός, εφαρμογή και αξιολόγηση προγράμματος επιτήρησης χρήσης αντιβιοτικών σε μονάδες εντατικής νοσηλείας νεογνών (MENN).....	65
Σκοπός.....	65
Στόχοι.....	65
Πληθυσμός και σχεδιασμός της έρευνας.....	65
Παρέμβαση.....	66
Εκτίμηση του αντίκτυπου της παρέμβασης.....	66
Στατιστική ανάλυση.....	67
Επίδραση στη διάρκεια της θεραπείας και στη διακοπή της αγωγής σε 5 ημέρες ή λιγότερο.....	68

Επιλογή αντιβιοτικών, Διάρκεια νοσηλείας και Θνητότητα.....	72
Συζήτηση.....	73
Γιατί η "προσέγγιση low hanging fruit ή των "καρπών που κρέμονται χαμηλά".....	75
II. Αναζητώντας πιθανούς μελλοντικούς στόχους.....	79
α. Ελάττωση της χρήσης των αντιβιοτικών με την χρήση ηλεκτρονικών εργαλείων – Χρησιμοποιώντας τον υπολογιστή κινδύνου νεογνικής σήψης Kaiser Permanente.....	79
β. χειρουργική προφύλαξη.....	91
III. Η σημασία της εκπαίδευσης των φοιτητών ιατρικής.....	93
<b>IV. Η προσφορά της παρούσας Διδακτορικής Διατριβής.....</b>	<b>96</b>
α. Άμεση παρέμβαση και άμεσα αποτελέσματα με προοπτική για το μέλλον.....	96
β. Αναζήτηση καινοτόμων παρεμβάσεων και επιπλέον στόχων.....	96
γ. Αναζήτηση της πηγής του προβλήματος της κατάχρησης των αντιβιοτικών.....	97
<b>Βιβλιογραφία.....</b>	<b>98</b>
<b>ΠΕΡΙΛΗΨΗ.....</b>	<b>121</b>
ΜΕΘΟΔΟΣ.....	121
ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ.....	122
ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ.....	124
ABSTRACT.....	125
METHODS.....	125
RESULTS.....	126
CONCLUSIONS.....	127
ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ 1 - Δημοσιεύσεις.....	130
ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ 2 – Κατευθυντήριες οδηγίες Χειρουργικής Χημειοπροφύλαξης.....	132

## Πίνακας Πινάκων

Πίνακας 1. Μειώσεις θνητότητας με τη μεσολάβηση αντιβιοτικών για συγκεκριμένες λοιμώξεις .....	9
Πίνακας 2 Η κυκλοφορία των πρώτων αντιβιοτικών ανά τάξη από το 1935 έως σήμερα .....	10
Πίνακας 3 Λοιμώξεις για τις οποίες τα σύντομα θεραπευτικά σχήματα έχει αποδειχθεί ότι είναι ίδιας αποτελεσματικότητας με την παρατεταμένη θεραπεία .....	18
Πίνακας 4 Οι 4 στιγμές αποφάσεων για τα αντιβιοτικά: .....	54
Πίνακας 5 Τα βασικά χαρακτηριστικά για την δημιουργία ενός προγράμματος ASP σε νοσοκομειακό περιβάλλον .....	58
Πίνακας 6 Δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά, μητέρας και νεογνών, κατά την περίοδο πριν και μετά την παρέμβαση .....	69
Πίνακας 7 Διάρκεια της θεραπείας πριν και μετά την παρέμβαση σε νεογνά που πληρούσαν τα κριτήρια ένταξης και έλαβαν εμπειρική θεραπεία για πιθανή πρώιμη νεογνική σήψη .....	70
Πίνακας 8 Κατάταξη των νεογνών ανάλογα με την κλινική εξέταση σύμφωνα με τους ορισμούς της υπολογιστή κινδύνου νεογνικής σήψης Kaiser Permanente .....	80
Πίνακας 9 Κατάταξη των νεογνών ανάλογα με την κλινική εξέταση .....	82
Πίνακας 10 Μητρικά και νεογνικά χαρακτηριστικά περιπτώσεων με ηλικία κύησης $\geq 34$ εβδομάδων που τροφοδοτήθηκαν στον υπολογιστή νεογνικής σήψης ανάλογα με την εμφάνιση κατά την κλινική εξέταση .....	83
Πίνακας 11 EOS περιπτώσεις, αριθμός ζωντανών γεννήσεων και εκτιμώμενο ποσοστό επίπτωσης EOS μεταξύ Απριλίου 2018 και Ιουνίου 2019 .....	85

## Πίνακας Εικόνων

Εικόνα 1 Χρονική διαφορά μεταξύ της αρχής της χρήσης ενός αντιβιοτικού στην κλινική πράξη και της πρώτης εμφάνισης της ανθεκτικότητας. ....	13
Εικόνα 2 Παγκόσμια κατανάλωση αντιβιοτικών κατά χώρα 2000-2015 .....	16
Εικόνα 3 Παγκόσμια κατανάλωση ανά κατηγορία εισοδήματος σε κάθε χώρα: 2000-2015.....	17
Εικόνα 4 <i>Klebsiella pneumoniae</i> . Ποσοστό των στελεχών που ήταν ανθεκτικά σε κεφαλοσπορίνες 3 <sup>ης</sup> γενιάς (cefotaxime or/and ceftriaxone or/and ceftazidime), κατά χώρα, ΕΕ/ΕΟΧ, 2019 .....	25
Εικόνα 5 <i>Klebsiella pneumoniae</i> . Ποσοστό των στελεχών που ήταν ανθεκτικά σε καρβαπενέμες (imipenem ή/και meropenem), κατά χώρα, ΕΕ/ΕΟΧ, 2019.....	25
Εικόνα 6 <i>Pseudomonas Aeruginosa</i> . Ποσοστό των στελεχών που ήταν ανθεκτικά σε καρβαπενέμες (imipenem ή/και meropenem), κατά χώρα, ΕΕ/ΕΟΧ, 2019.....	26
Εικόνα 7 Κατανάλωση καρβαπενεμών στους ανθρώπους εκφρασμένη ως DDD ανά 1000 κατοίκους ανά ημέρα κατά χώρα στην ΕΕ/ΕΟΧ - 2017 .....	31
Εικόνα 8: Κατανάλωση πολυμυξινών σε ανθρώπους σταθμισμένα για τον πληθυσμό, ανά χώρα σε 29 χώρες της ΕΕ /ΕΟΧ – Μόνο στον άνθρωπο το 2017 .....	32
Εικόνα 9 Αριθμός νέων συστημικών αντιβιοτικών που έλαβαν έγκριση από το US FDA σε κάθε πενταετή περίοδο μέχρι τον 3 <sup>ο</sup> του 2011 .....	43
Εικόνα 10 Αριθμός βιβλιογραφικών αναφορών στον όρο “antimicrobial stewardship” κατ’ έτος (μέχρι 3/5/2021) .....	46
Εικόνα 11 Ποσοστό των νεογνών σε κάθε μονάδα που πληρούσαν τα κριτήρια και διέκοψαν τα αντιβιοτικά εντός 5 ημερών από την έναρξη της αγωγής. Δεν φαίνονται η MENN 10 και 14 γιατί δεν προχώρησαν στην παρέμβαση.....	71
Εικόνα 12 Ανάλυση διακοπτόμενων χρονοσειρών (Interrupted time-series analysis) της χρήσης των αντιβιοτικών κατά την διάρκεια της μελέτης σε 13 MENN στην Ελλάδα. Η περίοδος από τον Σεπτέμβρη 2016 έως Μάρτη 2018 αντιπροσωπεύει την περίοδο πριν την παρέμβασης ενώ η περίοδος Απρίλιος 2018 με Ιούνιος 2019 την περίοδο μετά την παρέμβαση. ....	72
Εικόνα 13 Διάγραμμα ροής των διαδικασιών της μελέτης – καταγραφή στοιχείων, επιλογή και αποκλεισμός περιπτώσεων, εκτίμηση της σύστασης διαχείρισης του υπολογιστή και σύγκριση με την πραγματική διαχείριση.....	83
Εικόνα 14 Σύγκριση της πραγματικής διαχείρισης και της προτεινόμενης διαχείρισης του υπολογιστή	87
Εικόνα 15 Παράδειγμα ερώτησης .....	93
Εικόνα 16 Ενδεικτικές ερωτήσεις και ποσοστό σωστών απαντήσεων. ....	94





## Πίνακας Συντμήσεων

AMR – antimicrobial resistance / αντιμικροβιακή αντοχή

AMS - Αντιμικροβιακή επιστασία.

ASP - Προγράμματα Αντιμικροβιακής Επιστασίας (Antimicrobial Stewardship Programs)

AWARE - Πρόσβαση, Παρακολούθηση, Εφεδρεία – [Access, Watch, Reserve (AWaRe)]

CDC – Centers for Disease Control and Prevention

DALY - Θάνατοι που αποδίδονται και είναι προσαρμοσμένα στην αναπηρία έτη ζωής (disability-adjusted life-years - DALYs)

DDD - Καθορισμένη Ημερήσια Δόση (Defined daily dose - DDD)

EARSS - Ευρωπαϊκό Σύστημα Επιτήρησης της Μικροβιακής Αντοχής (European Antimicrobial Resistance Surveillance System- EARSS)

ECDC - Centre for Disease Prevention and Control (ECDC)

EFSA - European Food Safety Authority (EFSA) and

EMA - European Medicines Agency (EMA)

EOS – Πρώιμη νεογνική σήψη (early onset sepsis)

EOS-C – Υπολογιστής κινδύνου για πρώιμη νεογνική σήψη Kaiser Permanente [Kaiser Permanente Early Onset Sepsis Calculator (EOS-C)]

ESVAC - Surveillance of Veterinary Antimicrobial Consumption - ESVAC

FDA - Εθνικός οργανισμός φαρμάκων των ΗΠΑ(FDA)

HAI - Λοίμωξη που σχετίζεται με την υγειονομική περίθαλψη (healthcare associated infection - HAI)

HIC – Χώρες με υψηλό εισόδημα (High Income Countries)

IDSA - Αμερικάνικη Εταιρία Λοιμώξεων (Infectious Diseases Society of America – IDSA)

IPC - Πρόληψη και έλεγχος λοιμώξεων (Infection Prevention and Control)

LMIC – Χώρες με χαμηλό-μέσο εισόδημα (low-middle income countries-LMIC)

MDR - Πολυανθεκτικά μικρόβια (multidrug resistant – MDR)

MRSA –Methicilline resistant staphylococcus

NPV - «καθαρή παρούσα αξία» (net present value - NPV)

PIDS - Pediatric Infectious Diseases Society (PIDS)

SHEA - Healthcare Epidemiology of America (SHEA)

XDR - Εξαιρετικά ανθεκτικά μικρόβια (extensively drug resistant – XDR)

YLD - Έτη ζωής με αναπηρία (years lived with disability - YLDs)

YLL - Έτη ζωής που χάθηκαν λόγω πρόωρου θανάτου (Years of life lost - YLLs)

ΜΕΘ – Μονάδα Εντατικής Θεραπείας

MENN - Μονάδα εντατικής θεραπείας νεογνών (MENN)

NAP - Εθνικό σχέδιο δράσης - National Action Plan

ΝΛ - Νοσοκομειακή λοίμωξη

ΠΟΥ – WHO – Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας

ΤΕΠ -Τμήματα επειγόντων περιστατικών

# ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ



## Πρόλογος

Η ιστορία της ανακάλυψης των αντιβιοτικών παρουσιάζει ιδιαίτερο ενδιαφέρον καθώς είναι ενδεικτική της εξέλιξη της ανθρωπότητας. Κάποιες πολύ μεγάλες ανακαλύψεις γίνονται τυχαία με αρχή την προσεκτική παρατήρηση κάποιου φαινομένου που κάποιος άλλος θα το απέρριπτε και δεν θα του έδινε σημασία. Αυτές οι ανακαλύψεις είναι που αλλάζουν την καθημερινότητα μας με ένα τρόπο που προηγουμένως ήταν ασύλληπτος. Η διαχείρισή τους δε από τον άνθρωπο με ασύδοτο τρόπο οδηγεί σε εξίσου προηγουμένως ασύλληπτους τρόπους. Η ανακάλυψη των αντιβιοτικών άλλαξε την ιατρική από μια κυρίως διαγνωστική και περιγραφική επιστήμη σε θεραπευτική που κατάφερε να προσθέσει δεκαετίες στο προσδόκιμο επιβίωσης των ανθρώπων. Κατά την αποδοχή από τον Φλέμινγκ του βραβείου Νόμπελ, η παγκόσμια κοινότητα έμεινε έκπληκτη από την διορατικότητα του επιστήμονα που είχε προβλέψει όχι μόνο τους πιθανούς τρόπους κατάχρησης των αντιβιοτικών αλλά και τις επιπτώσεις αυτών.

Σε προσωπικό επίπεδο, κοιτώντας πίσω την έως τώρα σταδιοδρομία μου νομίζω πως βλέπω τα σημάδια της επίδρασης της μοίρας και των αλυσιδωτών συναντήσεων που με έφεραν να ασχολούμαι με τις λοιμώξεις και την χρήση των αντιβιοτικών. Στα πλαίσια της ειδικότητας της παιδιατρικής και κατά την εκπαίδευση στις λοιμώξεις στον ΜΑΚΚΑ του Αγία Σοφία, γνώρισα την Αθανασία Λουρίδα που με έφερε σε επαφή με έναν άγνωστο σε εμένα τότε καθηγητή στις Η.Π.Α. τον Θεοκλή Ζαούτη. Αυτή η επαφή οδήγησε σε 3 μήνες παρακολούθησης στο τμήμα Λοιμώξεων στο The Children's Hospital of Philadelphia στις Η.Π.Α. και εκεί τέθηκε ο πρώτος σπόρος για την αγάπη μου για τις λοιμώξεις και κυρίως την πρόληψη αυτών. Η συμμετοχή μου εκεί σε μια εργασία για την ορθολογική χρήση των αντιβιοτικών άνοιγε στο μυαλό μου ορίζοντες για το τι θα μπορούσε να γίνει στην Ελλάδα. Μέσω του καθηγητή Ζαούτη γνώρισα τον καθηγητή Νίκο Σπυρίδη μια βραδιά στο περιθώριο του ESPID στο Μιλάνο. Επιστρέφοντας στην Ελλάδα μετά από κάποιο χρονικό διάστημα κατά τύχη βρέθηκα να βοηθώ σε ένα άρθρο που έγραφε ο κ. Σπυρίδης και γνώρισα από πιο κοντά την κυρία Τσολιά. Και κάπου εκεί και κάπως έτσι άρχισαν να μορφοποιούνται οι σχέσεις και οι σκέψεις που οδήγησαν στην αρχή αυτού του διδακτορικού.

Το σημαντικότερο κέρδος από αυτό το διδακτορικό, πέρα από την επίτευξη των στόχων που θέσαμε, είναι για μένα οι σχέσεις και οι φιλίες που ανέπτυξα με τους ανθρώπους που συνεργάστηκα, όχι μόνο

αυτούς που προανέφερα αλλά και όλους αυτούς που συνεργαστήκαμε στα πλαίσιά του. Σας ευχαριστώ όλους για την συνεργασία και την υποστήριξή σας σε αυτή την προσπάθεια.

Τα αποτελέσματα της συγκεκριμένης διατριβής αποτέλεσαν αντικείμενο **δημοσίευσης στο επιστημονικό περιοδικό Antibiotics** με τίτλο *“Reducing Duration of Antibiotic Use for Presumed Neonatal Early-Onset Sepsis in Greek NICUs. A ‘Low-Hanging Fruit’ Approach”* και στο **επιστημονικό περιοδικό European Journal of Pediatrics** με τίτλο *«Potential benefit from the implementation of the Kaiser Permanente neonatal early onset sepsis calculator on clinical management of neonates with presumed sepsis»*. Επιπλέον, παρουσιάστηκαν σε **διεθνή συνέδρια** με την μορφή ελεύθερης ή αναρτημένης ανακοίνωσης: European Society of Pediatric Infectious Diseases Meeting (2018,2019,2021) (**a.** *“Variability of length of therapy for possible early onset sepsis (EOS) and late onset sepsis(LOS): identifying opportunities for antibiotic stewardship in the neonatal intensive care unit(NICU)”*; **b.** *“Potential Benefit Of An antimicrobial Stewardship Program based on the sepsis calculator in Greece.”*; **c.** *“Greek medical students’ perceptions, knowledge, and education about antimicrobial prescribing and resistance: a cross-sectional study”*). Τα αποτελέσματα της διατριβής παρουσιάστηκαν και σε **ελληνικά συνέδρια**: 20ο Πανελλήνιο Συνέδριο Περιγεννητικής Ιατρικής(2019) που έλαβε και το βραβείο Καλύτερης Ελεύθερης Ανακοίνωσης (*«Μειώνοντας την χρήση των αντιβιοτικών σε ένα δίκτυο μονάδων εντατικής νοσηλείας νεογνών στην Ελλάδα»*) καθώς και στο 1ο Πανελλήνιο Συνέδριο Παιδιατρικών Λοιμώξεων(2018) (*«Διαφορετικότητα στην διάρκεια θεραπείας και στην επιλογή αντιβιοτικών στις μονάδες εντατικής νοσηλείας νεογνών (MENN) στην Ελλάδα»*).







# Κεφάλαιο 1 Ανακάλυψη των αντιβιοτικών και οι επιπτώσεις στην παγκόσμια υγεία

## Η έναρξη χρήσης των αντιβιοτικών και η αλλαγή της ιατρικής επιστήμης

Η τυχαία ανακάλυψη της πενικιλίνης είναι αναμφισβήτητα μια από τις σημαντικότερες επιστημονικές ανακαλύψεις στην πρόσφατη ιστορία. Το 1928, ο Alexander Fleming όταν επέστρεψε στο εργαστήριό του στο Λονδίνο μετά από διακοπές δύο εβδομάδων, παρατήρησε ότι ένα τρυβλίο με καλλιέργεια σταφυλοκόκκων είχε μείνει κατά λάθος ανοικτό κοντά σε παράθυρο και είχε επιμολυνθεί από κάποιο μύκητα. (Hare, 1982; Tan and Tatsumura, 2015) Ο μύκητας είχε δημιουργήσει μια ζώνη στην οποία τα βακτήρια δεν αναπτύσσονταν, όπως αποδεικνυόταν από τη διάλυση και την διαφανοποίηση της περιβάλλουσας γέλης από άγαρ. Εξέτασε τον μύκητα και είδε ότι ανήκε στο γένος *Penicillium* οπότε και ονόμασε τον ενεργό παράγοντα πενικιλίνη. Από αυτή την τυχαία ανακάλυψη μέχρι την ανάπτυξη μιας διαδικασίας μαζικής παραγωγής πενικιλίνης χρειάστηκε η συμβολή των Howard Florey και Ernst Chain (Chain et al., 1940; Lobanovska and Pilla, 2017) οι οποίοι το 1945 μοιράστηκαν το βραβείο Nobel στην Ιατρική μαζί με τον Fleming. (“The Nobel Prize in Physiology or Medicine 1945,” n.d.)

Οι πρώτες κλινικές δοκιμές από τον Florey σε στρατιωτικά νοσοκομεία στην Βόρειο Αφρική το 1942 έδειξαν ότι η πενικιλίνη ήταν δραστική τόσο σε νέα τραύματα όσο και σε ήδη μολυσμένα (Fraser, 1984). Αυτό έκανε ξεκάθαρο ότι θα ήταν σημαντική στον αγώνα και θα έσωζε τις ζωές πολλών στρατιωτών που έως τότε έχαναν την ζωή τους από βακτηριακές λοιμώξεις και οδήγησε του συμμάχους να παράξουν μεγάλες ποσότητες πριν την D-day και την απόβαση στην Νορμανδία το 1944. (Bud, 2007; Fraser, 1984) Μέχρι το τέλος του Β' Παγκοσμίου Πολέμου, η πενικιλίνη είχε το παρατσούκλι «το θαυματουργό φάρμακο» και είχε σώσει πολλές ζωές.

Αν και ο Fleming ανακάλυψε την πενικιλίνη το 1928, χρησιμοποιήθηκε κλινικά μόλις το 1940. Το 1931 όμως ο Gerhard Gomack και η ομάδα του ανέπτυξαν τις σουλφοναμίδες με χημική τροποποίηση βιομηχανικών κόκκινων βαφών και ήδη από το 1932 χρησιμοποιούνταν κλινικά. (“Principles of Antiinfective Therapy,” n.d.)

Πριν από αυτή την ανακάλυψη, οι γιατροί είχαν λίγα πράγματα να κάνουν στην πραγματικότητα από άποψη θεραπευτικής που θα μπορούσαν να αλλάξουν την πορεία της νόσου των ασθενών τους.

Χαρακτηριστικά ο Thomas Lewis στο βιβλίο του αναφέρει<sup>1</sup> “σταδιακά συνειδητοποιούσαμε ότι δεν γνωρίζαμε πολλά που ήταν πραγματικά χρήσιμα, ότι δεν μπορούσαμε να κάνουμε τίποτα για να αλλάξουμε την πορεία της μεγάλης πλειοψηφίας των ασθενειών που ήμασταν τόσο απασχολημένοι να αναλύσουμε, ότι η ιατρική, παρά την πρόσοψή της ως «μορφωμένο» επάγγελμα, ήταν στην πραγματική ζωή ένα βαθιά ανίδεο επάγγελμα.» Η ιατρική μετατρέπεται από ένα πεδίο που εστίασε στην διάγνωση, σε ένα παρεμβατικό και κυρίως θεραπευτικό επάγγελμα.

### Επιπτώσεις στην θνητότητα

Η εκτίμηση της επίδρασης των αντιβιοτικών στην προφύλαξη της ανθρώπινης ζωής παγκοσμίως είναι πολύ δύσκολη. Εντούτοις η πιο ηχηρή είναι η δραματική μείωση στους θανάτους από βακτηριακές λοιμώξεις οποιουδήποτε τύπου. Στις ΗΠΑ, τα πρώτα 15 χρόνια της χρήσης των αντιβιοτικών η θνητότητα από οποιαδήποτε λοίμωξη, μειώθηκε κατά 75%. Το 1920, οι άνθρωποι στις ΗΠΑ αναμενόταν να ζήσουν μόνο 56,4 ετών. Τώρα, ωστόσο, η μέση διάρκεια ζωής των ΗΠΑ είναι σχεδόν 80 χρόνια (Ventola, 2015).

Ειδικότερα, οι Armstrong και συν, που εξέτασαν τις τάσεις της θνητότητας των λοιμωδών νοσημάτων στις ΗΠΑ κατά τον 20<sup>ο</sup> αιώνα, ανέλυσαν την μείωσή τους σε 3 διακριτές περιόδους από το 1900 έως το 1980. Η πρώτη μεταξύ 1900-1937, η δεύτερη 1938-1952 και η τρίτη (1953-1980)(Armstrong et al., 1999). Η θνητότητα από λοιμώδη νοσήματα μειώθηκε την πρώτη και την τρίτη περίοδο κατά 2,3% και 2,8% ετησίως αντίστοιχα. Όμως, κατά τη διάρκεια των 15 ετών μεταξύ αυτών των περιόδων δηλαδή την 2<sup>η</sup> περίοδο, η ετήσια μείωση του ποσοστού θνητότητας από λοιμώδη νοσήματα επιταχύνθηκε και έφτασε στο 8,2%. Οι κατηγορίες ασθενειών που συνέβαλαν περισσότερο σε αυτή τη μείωση ήταν η πνευμονία και η γρίπη, οι οποίες μειώθηκαν απότομα από το 1938 έως το 1950 και στη συνέχεια σταθεροποιήθηκαν για αρκετά χρόνια, και η φυματίωση, η οποία μειώθηκε απότομα από το 1945 έως το 1954 και συνέχισε να μειώνεται μέχρι τα μέσα της δεκαετίας του 1980. Οι συγγραφείς, παρατηρούν ότι οι μειώσεις αυτές συνέπεσαν με την πρώτη κλινική χρήση σουλφοναμιδίων (1935), πενικιλίνης το 1941 και στρεπτομυκίνης το 1943 και αντιμυκητιασικών (όπως η στρεπτομυκίνη), που χρησιμοποιήθηκε για πρώτη φορά κατά της φυματίωσης το 1944. Αν και ενδεχομένως το φαινόμενο

---

<sup>1</sup> Lewis σελ 28 “it gradually dawned on us that we didn’t know much that was really useful, that we could do nothing to change the course of the great majority of the diseases we were so busy analyzing, that medicine, for all its facade as a learned profession, was in real life a profoundly ignorant occupation.”

της απότομης μείωσης από το 1938 έως το 1952 να είναι πολυδιάστατο και να μην μπορεί να εξηγηθεί εξ ολοκλήρου από την είσοδο των αντιμικροβιακών στην θεραπευτική φαρέτρα των ιατρών.

Τα ποσοστά της θνητότητας ανά λοίμωξη φαίνεται να έχουν ελαττωθεί δραστικά με την έναρξη της χρήσης των αντιβιοτικών. Στον Πίνακα 1 που είναι τροποποιημένος από το Policy paper της IDSA (Infectious Diseases Society of America (IDSA), 2011) η νοσοκομειακή πνευμονία ελαττώθηκε κατά 30%, η βακτηριακή ενδοκαρδίτιδα και μηνιγγίτιδα κατά 75% και 60% αντίστοιχα. Ακόμα και η κυτταρίτιδα που σχεδόν ποτέ δεν είναι θανατηφόρα στις μέρες μας, ήταν υπεύθυνη για περίπου 11% της θνητότητας στην περίοδο πριν τα αντιβιοτικά ενώ μετά, ελαττώθηκε κατά 10%. Συγκριτικά, η επίδραση της θεραπείας με ασπιρίνη ή στρεπτοκινάση σε ασθενείς με έμφραγμα του μυοκαρδίου, οδήγησε μόνο σε ελάττωση 3% της θνητότητας.

*Πίνακας 1. Μειώσεις θνητότητας με τη μεσολάβηση αντιβιοτικών για συγκεκριμένες λοιμώξεις*

<b>Νόσος</b>	<b>Προ-Αντιβιοτικών Ποσοστό θνητότητας</b>	<b>Μετά αντιβιοτικών Ποσοστό θνητότητας</b>	<b>Μεταβολή Θνητότητας</b>
Πνευμονία κοινότητας (Spellberg et al., 2008)	~ 23%	~7%	-16%
Νοσοκομειακή Πνευμονία (Spellberg et al., 2010)	~ 60%	~30%	-30%
Βακτηριακή ενδοκαρδίτιδα(Christie, 1949; Guest and Harrison, 1948; Kerr, 1955, 1935)	~ 100%	~25%	-75%
Βακτηριακή μηνιγγίτιδα ("CHEMOTHERAPY OF MENINGITIS," 1938; Waring and Weinstein, 1948)	>80%	<20%	-60%
Λοίμωξη του δέρματος (Madsen, 1973; Spellberg et al., 2009)	~ 11%	0,5%	-10%
Συγκριτικά, η θεραπεία του εμφράγματος του μυοκαρδίου με ασπιρίνη ή 3% στρεπτοκινάση (Collaborative Group, 1988)			

Όλες οι επακόλουθες ιατρικές εξελίξεις από τις αρχές της δεκαετίας του 1950, συμπεριλαμβανομένης και της επείγουσας ιατρικής, είχαν ως αποτέλεσμα μόνο μικρές περαιτέρω μειώσεις του θανάτου από λοιμώξεις. Κατά το δεύτερο μισό του 20ου αιώνα, παρόλη την πρόοδο στην ιατρική περίθαλψη, τα ποσοστά θνητότητας από λοιμώξεις μειώθηκαν μόνο κατά 20 ανά 100.000, λιγότερο από το 10% της μείωσης που επιτεύχθηκε αμέσως μετά τη διαθεσιμότητα αντιβιοτικών (Armstrong et al., 1999)

Η δυνατότητα να αντιμετωπιστούν φαρμακευτικά οι λοιμώξεις άνοιξαν νέους ορίζοντες για την ιατρική, έδωσε την δυνατότητα για πολύπλοκες χειρουργικές επεμβάσεις, για τη φροντίδα πρόωρων νεογνών, μεταμόσχευση οργάνων και χημειοθεραπεία καρκίνου.

Τα φάρμακα ήταν τόσο αποτελεσματικά ώστε πολλοί ειδικοί να θεωρήσουν ότι οι βακτηριακές λοιμώξεις βρίσκονται υπό πλήρη θεραπευτικό έλεγχο.

### Η ιστορική εξέλιξη της παραγωγής των αντιβιοτικών

Τις επόμενες δεκαετίες, η ανάπτυξη των αντιβιοτικών άνησε. Στον Πίνακα 2 φαίνεται η κυκλοφορία των πρώτων αντιβιοτικών ανά τάξη από το 1935 έως σήμερα. Συγκεκριμένα, φαίνεται πότε ένα φάρμακο δόθηκε στην αγορά και δεν αποτελεί το χρονοδιάγραμμα της ανάπτυξης των αντιβιοτικών.

Πίνακας 2 Η κυκλοφορία των πρώτων αντιβιοτικών ανά τάξη από το 1935 έως σήμερα

Χρονιά	Φάρμακο	Τάξη
1935	Prontosil (an oral precursor to sulfanilamide)	sulfonamide
1942	Benzylpenicillin	penicillin
1942	gramicidin S	peptide antibiotic
1944	Streptomycin	Aminoglycoside
1948	Chlortetracycline	Tetracycline
1949	Chloramphenicol	Amphenicol
1952	Erythromycin	Macrolide
1955	Vancomycin	glycopeptide
1958	Colistin	Polymyxin
1960	Metronidazole	nitroimidazole
1961	Trimethoprim	dihydrofolate reductase inhibitor
1964	Cefalotin	cephalosporin
1967	nalidixic acid	Quinolone
1968	Clindamycin	lincosamide
1985	imipenem/cilastatin	carbapenem
1987	Ciprofloxacin	2nd-gen fluoroquinolone
1987	Rifaximin	ansamycin
2000	Linezolid	oxazolidinone
2001	Telithromycin	ketolide
2005	Tigecycline	glycylcycline
2009	Telavancin	Lipoglycopeptide

Με στοιχεία από ("Timeline of antibiotics," 2020)

## Κεφάλαιο 2 Μικροβιακή αντοχή

### Εμφάνιση της αντοχής στα αντιβιοτικά

Το πρώτο σημάδι αντοχής στα αντιβιοτικά έγινε εμφανές λίγο μετά την ανακάλυψη της πενικιλίνης και πριν την εκτεταμένη χρήση της. Το 1940, οι Abraham and Chain ανέφεραν ότι ένα στέλεχος *E. coli* ήταν σε θέση να αδρανοποιήσει την πενικιλίνη παράγοντας πενικιλινάση (Abraham and Chain, 1940). Η εξάπλωση της αντίστασης στην πενικιλίνη είχε ήδη τεκμηριωθεί μέχρι το 1942, όταν τέσσερα στελέχη *Staphylococcus aureus* βρέθηκαν να αντιστέκονται στη δράση της πενικιλίνης σε νοσηλεύομενους ασθενείς (Rammelkamp and Maxon, 1942). Ήδη από το 1945, ήρθαν από τον Fleming, οι πρώτες προειδοποιήσεις ότι γινόταν κατάχρηση του “θαυματουργού φαρμάκου” από τους γιατρούς και τους ασθενείς για την αντιμετώπιση ασθενειών που δεν οφείλονταν σε βακτήρια. Στην διάλεξή του για το βραβείο Nobel Prize (“The Nobel Prize in Physiology or Medicine 1945,” n.d.), είπε χαρακτηριστικά «Μπορεί να έρθει η ώρα που η πενικιλίνη θα μπορεί να αγοραστεί από οποιονδήποτε στα καταστήματα. Στη συνέχεια, υπάρχει ο κίνδυνος ο αδαής άνθρωπος να μπορεί εύκολα να δώσει μικρότερη δόση στον εαυτό του και εκθέτοντας τα μικρόβια του σε μη θανατηφόρες ποσότητες του φαρμάκου να τα καταστήσει ανθεκτικά.»<sup>2</sup>. Σε δημοσίευμα στους New York Times θέτει ερωτηματικά για την ηθική ευθύνη για τους θανάτους από ανθεκτικά βακτήρια «Σε μια τέτοια περίπτωση το απερίσκεπτο άτομο που παίζει με τη θεραπεία της πενικιλίνης είναι ηθικά υπεύθυνο για το θάνατο του ανθρώπου που τελικά υποκύπτει στη μόλυνση με οργανισμό ανθεκτικό στην πενικιλίνη».<sup>3</sup> (“PENICILLIN’S FINDER ASSAYS ITS FUTURE; Sir Alexander Fleming Says Improved Dosage Method Is Needed to Extend Use Other Scientists Praised Self-Medication Decried,” 1945).

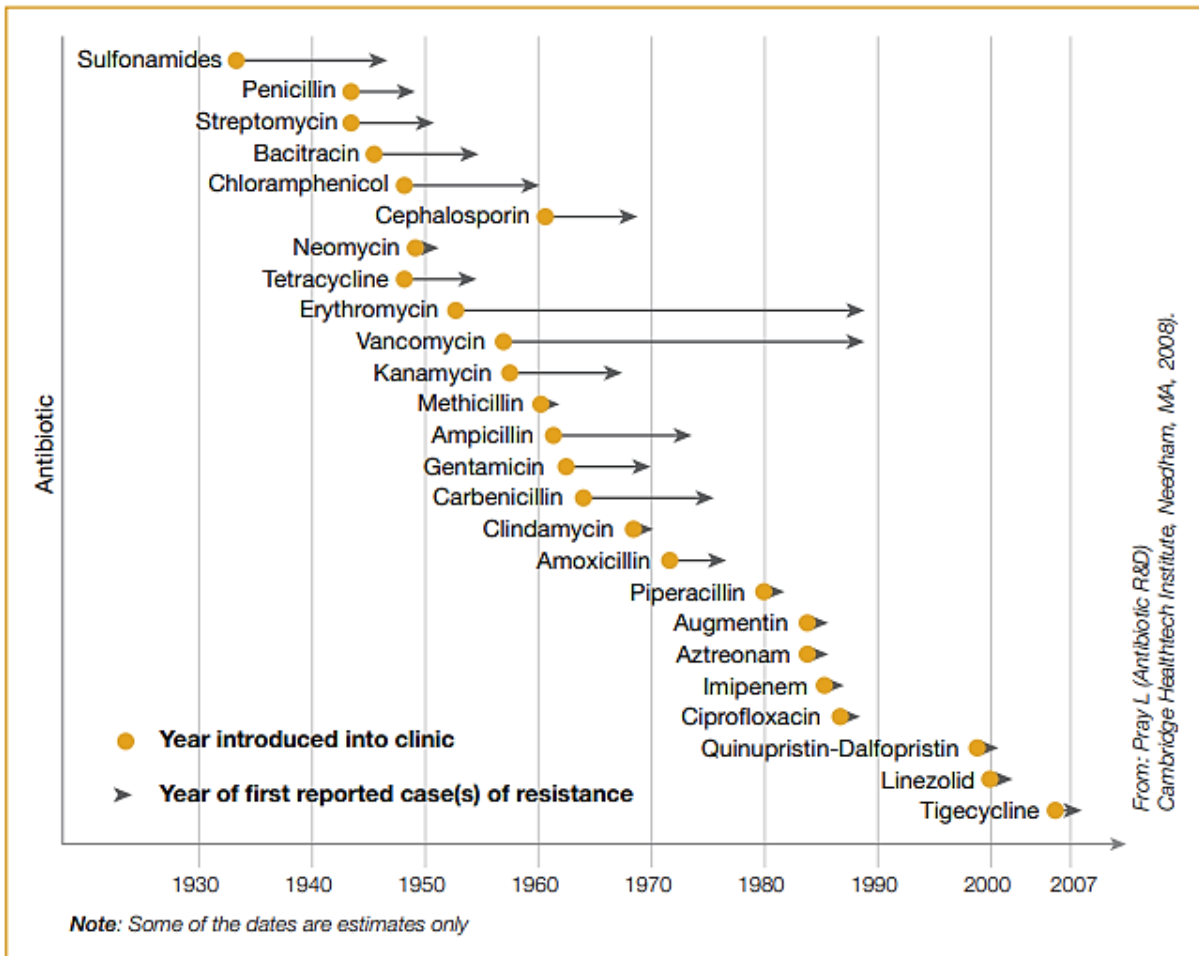
Οι λοιμώξεις από στελέχη του *S. aureus* που ήταν ανθεκτικά στην πενικιλίνη αυξήθηκαν σύντομα και από τα νοσοκομεία μεταφέρθηκε το πρόβλημα και στην κοινότητα. Το τελικό αποτέλεσμα ήταν ότι κοντά στα τέλη της δεκαετίας του 1960, πάνω από το 80% των λοιμώξεων από *S. aureus* ήταν ανθεκτικά στην πενικιλίνη (Lowy, 2003). Όταν ξεκίνησε να χρησιμοποιείται η ημισυνθετική μεθικιλίνη, τότε υπήρξε μια αναχαίτιση στην εξάπλωση της αντοχής στην πενικιλίνη όμως πολύ σύντομα άρχισαν να

---

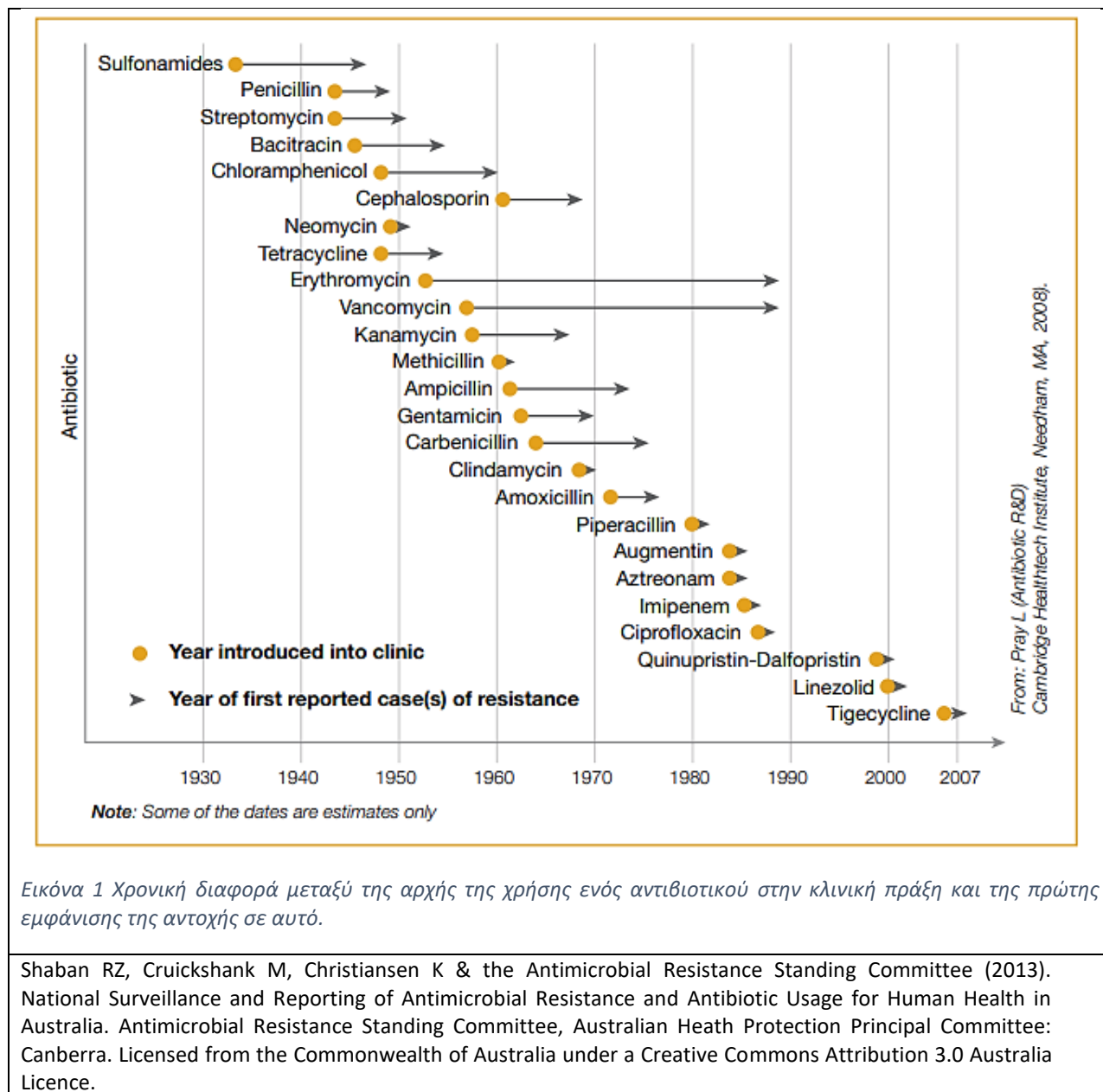
<sup>2</sup> Alexander Fleming – Nobel prize lecture: “The time may come when penicillin can be bought by anyone in the shops. Then there is the danger that the ignorant man may easily underdose himself and by exposing his microbes to non-lethal quantities of the drug make them resistant.”

<sup>3</sup> «In such a case the thoughtless person playing with penicillin treatment is morally responsible for the death of the man who finally succumbs to infection with penicillin-resistant organism. »

εμφανίζονται στελέχη ανθεκτικά και στην μεθικιλίνη. Σε περίπου 2 δεκαετίες η ανοχή του σταφυλόκοκκου στην μεθικιλίνη στα νοσοκομεία στις ΗΠΑ αυξήθηκε από 2.4% το 1975 σε 29% το 1991 (Panlilio et al., 1991). Παρόμοιες ιστορίες υπάρχουν και με την χρήση άλλων αντιβιοτικών και των παθογόνων που στοχεύουν. Ο κοινός παρονομαστής είναι ότι η ανάπτυξη της ανοχής είναι αναπόφευκτη και είναι μόνο θέμα χρόνου μέχρι να εμφανιστεί. Ο χρόνος είναι διαφορετικός για το κάθε αντιβιοτικό και προφανώς υπάρχουν πολλοί παράγοντες που υπεισέρχονται σε αυτό. Στην



Εικόνα 1 φαίνεται η χρονική διαφορά μεταξύ της κλινικής χρήσης ενός αντιβιοτικού και της πρώτης εμφάνισης ανοχής.



Εικόνα 1 Χρονική διαφορά μεταξύ της αρχής της χρήσης ενός αντιβιοτικού στην κλινική πράξη και της πρώτης εμφάνισης της αντοχής σε αυτό.

Shaban RZ, Cruickshank M, Christiansen K & the Antimicrobial Resistance Standing Committee (2013). National Surveillance and Reporting of Antimicrobial Resistance and Antibiotic Usage for Human Health in Australia. Antimicrobial Resistance Standing Committee, Australian Health Protection Principal Committee: Canberra. Licensed from the Commonwealth of Australia under a Creative Commons Attribution 3.0 Australia Licence.

## Παράγοντες που συμβάλλουν στην ανάπτυξη της μικροβιακής αντοχής

Είναι φυσιολογική

Η μικροβιακή αντοχή επάγεται λόγω της συνεχιζόμενης έκθεσης σε αντιμικροβιακές ουσίες. Φυσική επιλογή σημαίνει ότι οι οργανισμοί που είναι σε θέση να προσαρμοστούν στο περιβάλλον τους επιβιώνουν και συνεχίζουν να παράγουν απογόνους ("Natural selection," n.d.) Ως αποτέλεσμα, οι τύποι μικροοργανισμών που είναι σε θέση να επιβιώσουν στον χρόνο ενώ υπόκεινται σε συνεχή επίθεση από ορισμένους αντιμικροβιακούς παράγοντες, θα γίνουν επικρατήσουν στο περιβάλλον, ενώ αντίθετα, εκείνοι χωρίς αυτήν την αντίσταση θα χαθούν (Holmes et al., 2016). Με την πάροδο του χρόνου τα

περισσότερα από τα στελέχη των βακτηρίων και των λοιμώξεων που υπάρχουν θα είναι ανθεκτικά στον αντιμικροβιακό παράγοντα που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία τους, καθιστώντας αυτόν τον παράγοντα πλέον αναποτελεσματικό για να νικήσει τα περισσότερα μικρόβια. Με την αυξημένη χρήση αντιμικροβιακών παραγόντων, υπάρχει μια επιτάχυνση αυτής της φυσικής διαδικασίας (Ferri et al., 2017).

Τα αντιβιοτικά αυξάνουν την πίεση της φυσικής επιλογής στους βακτηριακούς πληθυσμούς, προκαλώντας τον θάνατο ευάλωτων βακτηρίων, αυξάνοντας έτσι το ποσοστό των ανθεκτικών βακτηρίων που συνεχίζουν να αναπτύσσονται. Ακόμη και σε πολύ χαμηλά επίπεδα αντιβιοτικών, τα ανθεκτικά βακτήρια πλεονεκτούν καθώς μπορούν να αναπτυχθούν ταχύτερα από τα ευάλωτα βακτήρια (Gullberg et al., 2011).

#### Η χρήση στους ανθρώπους

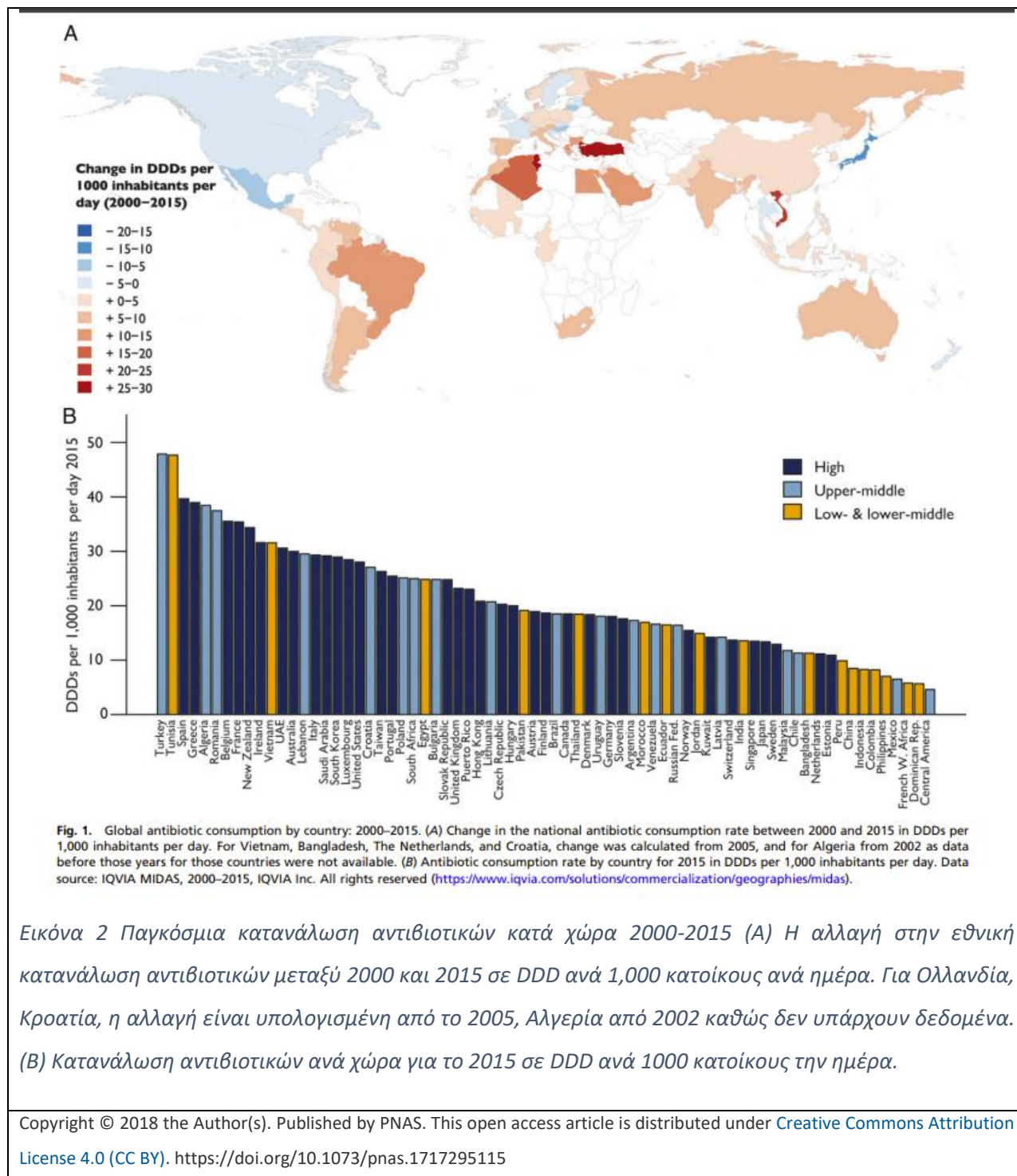
Ένας σημαντικός παράγοντας που πρέπει να ληφθεί υπόψη είναι η χρήση αντιβιοτικών από τον άνθρωπο. Δεν αποτελεί έκπληξη το γεγονός ότι το επίπεδο των ανθεκτικών στα αντιβιοτικά μικροοργανισμών συσχετίζεται έντονα με το επίπεδο κατανάλωσης αντιβιοτικών (Bronzwaer et al., n.d.; Goossens et al., 2005). Υψηλότερα ποσοστά αντοχής στα αντιβιοτικά υπάρχουν σε χώρες της Νότιας και Ανατολικής Ευρώπης όπου γενικά καταναλώνονται περισσότερα αντιβιοτικά από τις χώρες της βόρειας Ευρώπης (Bronzwaer et al., n.d.; Goossens et al., 2005). Τα αντιβιοτικά που συνταγογραφούνται σε ένα άτομο στην πρωτοβάθμια υγεία βρέθηκαν σταθερά να συνδέονται με την αντοχή των ουροπαθογόνων και των παθογόνων του αναπνευστικού, σε αυτά τα αντιβιοτικά σε αυτό το άτομο. Τα αντιβιοτικά που συνταγογραφούνται στην πρωτοβάθμια περίθαλψη μπορεί να επηρεάσουν τη βακτηριακή αντοχή σε έναν ασθενή για έως και 12 μήνες και όσο μεγαλύτερος είναι ο αριθμός ή η διάρκεια θεραπείας των αντιβιοτικών που συνταγογραφήθηκαν τους προηγούμενους 12 μήνες, τόσο μεγαλύτερη είναι η πιθανότητα να απομονωθούν τα ανθεκτικά βακτήρια από τον ασθενή (Costelloe et al., 2010).

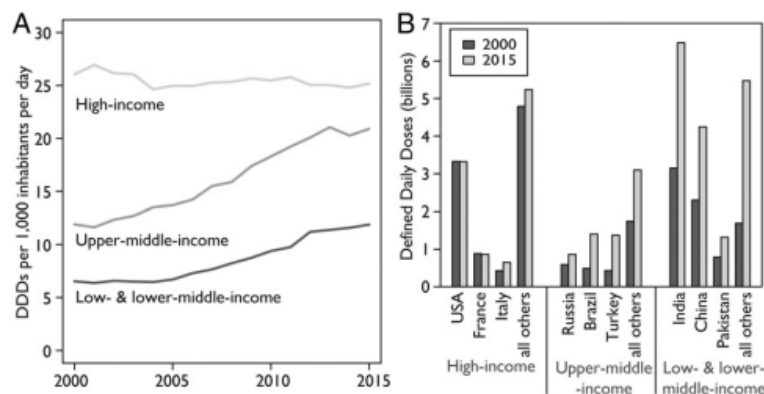
#### Η χρήση στους ανθρώπους έχει αυξητικές τάσεις

Μεταξύ του 2000 και του 2010, η παγκόσμια κατανάλωση αντιβιοτικών φαρμάκων αυξήθηκε κατά 36% (από 54 083 964 813 τυποποιημένες μονάδες σε 73 620 748 816 τυποποιημένες μονάδες) (Klein et al., 2018) [Εικόνα 2]. Το 76% αυτής της αύξησης οφειλόταν από την κατανάλωση στην Βραζιλία, στη Ρωσία, στην Ινδία, την Κίνα και τη Νότια Αφρική αντιπροσώπευαν το 76% αυτής της αύξησης. Στις περισσότερες χώρες, η κατανάλωση αντιβιοτικών ποικίλλει σημαντικά ανάλογα με την εποχή. (Van Boeckel et al., 2014). Η τάση αυτή συνεχίστηκε και τα επόμενα χρόνια και στην μελέτη των Klein και συν, φαίνεται ότι η τάση μεταξύ 2000 και 2015 σε 76 χώρες ήταν αυξητική, με τις χώρες χαμηλού και



μεσαίου εισοδήματος (LMIC) να συγκλίνουν (και σε μερικές περιπτώσεις να ξεπερνούν) τα επίπεδα κατανάλωσης των χωρών με υψηλό εισόδημα (High Income Countries - HIC) ακόμα και εάν ο ρυθμός κατανάλωσης φαίνεται να είναι μικρότερος στις LMIC από ότι στις HIC. [ Εικόνα 3 ]. Η κατανάλωση φαρμάκων μπορεί να εκφραστεί σε κόστος, αριθμό μονάδων, αριθμό συνταγών ή με τη φυσική ποσότητα φαρμάκων(βάρους). Ωστόσο, αυτές οι μεταβλητές μπορεί να διαφέρουν μεταξύ περιοχών, περιφερειών και χωρών με την πάροδο του χρόνου. Αυτά περιορίζουν τις συγκρίσεις της κατανάλωσης αντιβιοτικών σε διεθνές επίπεδο. Για την αντιμετώπιση της μεταβλητότητας ο ΠΟΥ ανέπτυξε μια τεχνική μονάδα μέτρησης, την Καθορισμένη Ημερήσια Δόση (Defined daily dose - DDD) που είναι η υποθετική μέση δόση συντήρησης ανά ημέρα για ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται για την κύρια ένδειξη του σε ενήλικες. Υπάρχει η μονάδα μέτρησης κατανάλωσης αντιβιοτικών DDD ανά 1000 κατοίκους την ημέρα. Για παράδειγμα, το «10 DDD ανά 1000 κατοίκους την ημέρα» μπορεί να ερμηνευθεί ως εξής: σε μια αντιπροσωπευτική ομάδα 1000 κατοίκων, 10 DDDs του φαρμάκου χρησιμοποιούνται κατά μέσο όρο, σε οποιαδήποτε δεδομένη ημέρα του έτους που εξετάζεται ή 10/1000 (1%) του πληθυσμού λαμβάνει αυτό το φάρμακο κάθε μέρα σε εκείνο τον χρόνο.





**Fig. 2.** Global antibiotic consumption by country income classification: 2000–2015. (A) Graph showing how the antibiotic consumption rate in DDDs per 1,000 inhabitants per day has rapidly increased for LMICs, while remaining nearly constant for HICs. However, as shown in B, the larger population sizes in many LMICs result in greater total antibiotic consumption (DDD) in LMICs even though their consumption rate (and thus per capita use) is lower. In B, each bar reflects total consumption in the specified year for that country or group of countries. Data source: IQVIA MIDAS, 2000–2015, IQVIA Inc. All rights reserved

Εικόνα 3 Παγκόσμια κατανάλωση ανά κατηγορία εισοδήματος σε κάθε χώρα: 2000-2015. (Α) το γράφημα δείχνει πώς η κατανάλωση αντιβιοτικών σε DDD ανά 1000 κατοίκους ανά ημέρα αυξήθηκε πολύ γρήγορα για τις LMICs ενώ παρέμεινε σχεδόν σταθερή για τις HICs. Όμως, όπως φαίνεται στο (B), οι μεγάλοι πληθυσμοί σε πολλές LMICs οδηγούν σε μια πολύ μεγαλύτερη συνολική κατανάλωση αντιβιοτικών (DDD) στις LMICs αν και ο ρυθμός της κατανάλωσης (και άρα η χρήση κατά κεφαλήν) είναι χαμηλότερη. Στο (B), η κάθε ράβδος αντικατοπτρίζει την συνολική κατανάλωση στο συγκεκριμένο έτος για εκείνη την χώρα ή την ομάδα χωρών.

Copyright © 2018 the Author(s). Published by PNAS. This open access article is distributed under [Creative Commons Attribution License 4.0 \(CC BY\)](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/). <https://doi.org/10.1073/pnas.1717295115>

### Συνταγογράφηση αντιβιοτικών εκτός κλινικών ενδείξεων

Η μελέτη Fleming-Dutra και συν., εκτίμησε τα ποσοστά της συνταγογράφησης αντιβιοτικών από του στόματος, ανάλογα με την ηλικία και τη διάγνωση και τα ποσοστά της αντιβιοτικής χρήσης που θα μπορούσαν να είναι ακατάλληλα σε ενήλικες και παιδιά στις Ηνωμένες Πολιτείες. Βρέθηκε ότι περίπου 34 εκατομμύρια συνταγές αντιβιοτικών ετησίως για οξείες λοιμώξεις του αναπνευστικού, που είναι περίπου οι μισές από το σύνολο για αυτές τις παθήσεις, μπορεί να ήταν περιττές. Συνολικά, κοιτώντας όλες τις παθήσεις, το 30% των από του στόματος συνταγογραφούμενων αντιβιοτικών σε εξωτερικά ιατρεία, μπορεί να ήταν ακατάλληλες. Την περίοδο 2010-2011 σε όλο τον πληθυσμό των ΗΠΑ δόθηκαν 506 συνταγές ανά 1000 άτομα και συνολικά ήταν 154 εκατομμύρια συνταγές για αντιβιοτικά. (Fleming-Dutra et al., 2016).

## Μεγάλη διαφοροποίηση των συνταγογραφούμενων αντιβιοτικών – δόσεων και σχημάτων

Μεταξύ των χωρών της ΕΕ/ΕΟΧ έχουν περιγραφεί μεγάλες παραλλαγές στις συστάσεις για τη δοσολογία της αμοξικιλίνης (Pulcini and ESGAP AMOXDOSE working group, 2017). Μερικές φορές ως και 2 και 3 φορές μεγαλύτερη δόση στις συνταγογραφήσεις στην κοινότητα και 4 φορές μεγαλύτερη δόση για την αντιμετώπιση βακτηριαμίας από εντεροκόκκους στο νοσοκομείο. Άλλες χώρες έχουν συστηματικά χαμηλές δόσεις για την αμοξικιλίνη ανεξάρτητα της περίπτωσης. Η Κροατία, η Αγγλία, οι Κάτω Χώρες και η Νορβηγία προτείνουν χαμηλές δόσεις, ενώ η Γαλλία, η Γερμανία και η Ιταλία υψηλές. Σε άλλες χώρες, όπως η Ελλάδα ή η Ισπανία, οι δόσεις είναι είτε στο κατώτερο είτε στο ανώτερο όριο ανάλογα με την κλινική περίπτωση.

Την διαφορετικότητα στην συνταγογράφηση των αντιβιοτικών ανάμεσα στις χώρες της ΕΕ ανέδειξε και η μελέτη των Σπυρίδης και συν που έδειξε ότι ακόμη και οι κατευθυντήριες οδηγίες για την αντιμετώπιση κοινών παθήσεων σε παιδιατρικούς ασθενείς διαφέρουν μεταξύ των χωρών τόσο από την επιλογή του αντιβιοτικού ή του συνδυασμού των αντιβιοτικών όσο και για την διάρκειά της. (Spyridis et al., 2016)

**Πίνακας 3 Λοιμώξεις για τις οποίες τα σύντομα θεραπευτικά σχήματα έχει αποδειχθεί ότι είναι ίδιας αποτελεσματικότητας με την παρατεταμένη θεραπεία**

Νόσος	Θεραπεία σε μέρες	
	Σύντομη θεραπεία	Παρατεταμένη θεραπεία
Πνευμονία της κοινότητας (Dunbar et al., 2003; el Moussaoui et al., 2006; Uranga et al., 2016)	3-5	7-10
Νοσοκομειακή πνευμονία (Chastre et al., 2003; Singh et al., 2000)	<=8	10-15
Πυελονεφρίτιδα (Eliakim-Raz et al., 2013)	5-7	10-14
Ενδοκοιλιακή λοίμωξη (Sawyer et al., 2015)	4	10
Οξεία κρίση χρόνιας βρογχίτιδας ή ΧΑΠ (El Moussaoui et al., 2008)	<=5	>=7
Οξεία βακτηριακή ιγμορίτιδα (Falagas et al., 2009)	5	10
Κυτταρίτιδα (Herburn et al., 2004)	5-6	10
Χρόνια οστεομυελίτιδα (Bernard et al., 2015)	42	84
<b>ΧΑΠ- χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια; Τροποποιημένο από (Spellberg, 2016)</b>		

Σχετικά με την διάρκεια των θεραπευτικών σχημάτων που φαίνεται να είναι σε πολλαπλάσια του 7, φαίνεται ότι η ιατρική κοινότητα έχει επηρεασθεί από το γεγονός ότι από το 321 πχ ο Κωνσταντίνος ο Μέγας αποφάσισε ότι η εβδομάδα θα έχει διάρκεια 7 ημέρες. (Spellberg, 2016) Εντούτοις ολοένα και συχνότερα έχουμε δεδομένα που υποστηρίζουν όχι μόνο ότι τα βραχύτερα σχήματα είναι εξίσου καλά αλλά σε αρκετές περιπτώσεις υπερτερούν των μακρών σχημάτων. (Spellberg, 2018, 2016) Ο Πίνακας 3 περιλαμβάνει αρκετές περιπτώσεις λοιμώξεων για τις οποίες τα σύντομα θεραπευτικά σχήματα έχει αποδειχθεί ότι είναι ίδιας αποτελεσματικότητας με την παρατεταμένη θεραπεία.

### Οι ασθενείς λαμβάνουν αντιβιοτικά μόνοι τους

Η αυτοθεραπεία ορίζεται ως «η λήψη φαρμάκων με πρωτοβουλία του ασθενούς ή κατόπιν υπόδειξης άλλου ατόμου, ο οποίος δεν είναι πιστοποιημένος ιατρός» και έχει αναγνωρισθεί ως ένας από τους πρωταρχικούς λόγους για την εξέλιξη της μικροβιακής αντοχής. (Michael et al., 2014; Rather et al., 2017) Σε περιπτώσεις που η πρόσβαση στην πρωτοβάθμια υγεία δεν είναι ικανοποιητική ή σε περιπτώσεις που οι ασθενείς δεν έχουν τους οικονομικούς πόρους για να συμβουλευθούν ένα γιατρό, προσφεύγουν στην προμήθεια αντιβιοτικών τα οποία μπορεί να μην είναι απαραίτητα ή και τα κατάλληλα για την νόσο τους (Ayukekbong et al., 2017). Σε αρκετές χώρες, οι κυβερνήσεις επιτρέπουν την πώληση αντιβιοτικών χωρίς συνταγή ώστε να μπορούν να έχουν οι ασθενείς πρόσβαση σε αυτά χωρίς να χρειάζεται να δουν έναν γιατρό (Ayukekbong et al., 2017). Στην Ινδία, στην πολιτεία Punjab το 73% του πληθυσμού κατέφυγε στη θεραπεία μικρών προβλημάτων υγείας και χρόνιων ασθενειών μέσω αυτοθεραπείας (Rather et al., 2017). Συστηματική ανασκόπηση της χρήσης αντιβιοτικών στην υποσαχάρια Αφρική, δείχνει ότι περίπου το 69% των αντιβιοτικών δίνονται χωρίς συνταγή ιατρού. (Belachew et al., 2021) Παρόμοια η εικόνα σε πρόσφατη μελέτη σε χώρες χαμηλού και μέσου εισοδήματος (Low and middle income countries) (Torres et al., 2021) Σε άλλες χώρες, αν και υπάρχει νομοθετικό πλαίσιο που απαγορεύει την πώληση των αντιβιοτικών χωρίς συνταγή γιατρού, δεν εφαρμόζεται (Plachouras et al., 2010)

### Οι αντιλήψεις των ιατρών και των ασθενών

Σε μια μελέτη που πραγματοποιήθηκε με στόχο την αξιολόγηση της στάσης και των γνώσεων των γιατρών σχετικά με τη μικροβιακή αντοχή στην κοινότητα, μόνο το 63% των ερωτηθέντων ανέφεραν την αντοχή στα αντιβιοτικά ως πρόβλημα στις τοπικές πρακτικές τους, ενώ το 23% ανέφερε την επιθετική συνταγογράφηση αντιβιοτικών ως απαραίτητη για να αποφευχθεί η αποτυχία παροχής επαρκούς φροντίδας (Harris et al., 2019). Δεδομένου ότι η μελέτη διενεργήθηκε το 2018 στις ΗΠΑ και ενώ στο παρελθόν έχουν γίνει πολλαπλές καμπάνιες πληροφόρησης για τους κινδύνους της αντοχής

των μικροβίων στα αντιβιοτικά, φαίνεται πώς η πλειοψηφία των γιατρών υποτιμά τον αντίκτυπο που έχουν οι δικές τους συνήθειες συνταγογράφησης στη μικροβιακή αντοχή στο σύνολό της. Επιβεβαιώνεται επίσης ότι ορισμένοι γιατροί, ακόμη και όταν δεν υπάρχει σαφής ένδειξη συνταγογράφησης αντιβιοτικών μπορεί να προχωρούν στην χορήγησή τους τόσο για ιατρικούς όσο και για νομικούς λόγους.

Συχνά αναφέρεται ότι οι ασθενείς πιέζουν τους γιατρούς για να συνταγογραφούν αντιβιοτικά όταν δεν υπάρχει ανάγκη για αυτά, όπως στην περίπτωση ιογενών λοιμώξεων. Πράγματι, η έλλειψη γνώσεων σχετικά με την αντοχή στα αντιβιοτικά συσχετίζεται θετικά με τον υψηλότερο επιπολασμό της αντίστασης (Grigoryan et al., 2007). Από την άλλη υπάρχουν ενδείξεις ότι υπάρχει μια λανθασμένη αντίληψη των γιατρών για τις προσδοκίες των ασθενών τους σε σχέση με την συνταγογράφηση. Η αντίληψη του ιατρού για τις προσδοκίες των γονέων σχετικά με τη χρήση των αντιβιοτικών αποτελούσε το μόνο παράγοντα ικανό να προβλέψει την πιθανότητα χορήγησης αντιβιοτικού για ιογενή λοίμωξη. Όταν οι γιατροί πίστευαν ότι ένας γονέας ήθελε αντιμικροβιακό, τους συνταγογράφησαν στο 62% των περιπτώσεων σε σύγκριση με το 7% του όταν δεν πίστευαν ότι ο γονέας ήθελε αντιμικροβιακά. Συμπερασματικά, οι αντιλήψεις των ιατρών δεν σχετίζονταν με τις πραγματικές προσδοκίες των γονέων. (Mangione-Smith et al., 1999). Ακόμα και σε περιπτώσεις που οι γονείς πήγαν με προσδοκία να λάβουν αντιβιοτικά και δεν τους δόθηκαν αλλά τους δόθηκε ένα εναλλακτικό σχέδιο έκτακτης ανάγκης από τον γιατρό (δηλαδή, η δυνατότητα λήψης αντιβιοτικών στο μέλλον εάν το παιδί τους δεν βελτιωνόταν) είχαν υψηλότερη μέση βαθμολογία ικανοποίησης συγκριτικά με τους γονείς που δεν τους δόθηκε σχέδιο έκτακτης ανάγκης (76 έναντι 58,9·  $P < .05$ ) (Mangione-Smith et al., 2001).

### Η χρήση στην κτηνοτροφία και στην γεωργία

Το πρόβλημα που αντιμετωπίζουμε με την αντοχή στα αντιβιοτικά δεν περιορίζεται μόνο στην χρήση στον άνθρωπο αλλά επεκτείνεται και στην βιομηχανία των τροφίμων, τόσο στην κτηνοτροφία όσο και στην γεωργία.

Από τα πρώτα κιόλας χρόνια της ανακάλυψής τους, τα αντιβιοτικά χορηγήθηκαν στην κτηνοτροφία ως συμπληρώματα ανάπτυξης και προληπτικό μέτρο για τη μείωση της πιθανότητας λοιμώξεων. Τα οφέλη της προώθησης της ανάπτυξης των αντιμικροβιακών ουσιών εντοπίστηκαν για πρώτη φορά όταν η παραπροϊόντα από την παραγωγή στρεπτομυκίνης και πενικιλίνης για τον άνθρωπο δόθηκαν σε ζώα στις Ηνωμένες Πολιτείες της Αμερικής κατά τη διάρκεια της δεκαετίας του 1940. Πολύ γρήγορα οι φαρμακευτικές εταιρείες προωθούσαν ευρέως και πωλούσαν αντιμικροβιακά ως συμπλήρωμα στις ζωοτροφές που προωθεί την ανάπτυξη. Αν και ο βιολογικός μηχανισμός για την προώθηση της

ανάπτυξης δεν είναι ακόμα πλήρως κατανοητός, οι αντιμικροβιακές ουσίες εξακολουθούν να προστίθενται παγκοσμίως σε ζωοτροφές ως αυξητικοί παράγοντες και για την πρόληψη ασθενειών.

Πολλά αντιμικροβιακά που χρησιμοποιούνται σε ζώα παραγωγής τροφίμων είναι πανομοιότυπα ή στενά συνδεδεμένα με τα αντιμικροβιακά που χρησιμοποιούνται στον άνθρωπο. Τα περισσότερα αντιμικροβιακά που χρησιμοποιούνται στη φυτική παραγωγή, είναι επίσης πανομοιότυπα ή στενά συνδεδεμένα με τα αντιμικροβιακά που χρησιμοποιούνται στον άνθρωπο (World Health Organization, 2017a). Η χρήση αντιμικροβιακών ουσιών σε ζώα που χρησιμοποιούνται για την παραγωγή τροφίμων μπορεί να οδηγήσει σε πίεση της φυσικής επιλογής και την διάδοση βακτηρίων ανθεκτικών στα αντιμικροβιακά μεταξύ των ζώων, τα οποία στη συνέχεια μπορούν να μεταδοθούν στον άνθρωπο μέσω τροφίμων και άλλων οδών μετάδοσης.

Ενώ αυτή η πρακτική έχει ως αποτέλεσμα καλύτερες αποδόσεις της παραγωγής αλλά και καλύτερα προϊόντα κρέατος, αποτελεί μείζον ζήτημα όσον αφορά την πρόληψη της μικροβιακής αντοχής. Από τα αποτελέσματα της συστηματικής ανασκόπησης και μετα-ανάλυσης των Tang και συν., φαίνεται ότι υπάρχει συσχέτιση της χρήσης των αντιβιοτικών στα ζώα και στην ύπαρξη ανθεκτικών μικροοργανισμών σε αυτούς. Συγκεκριμένα, οι παρεμβάσεις που μειώνουν τη χρήση αντιβιοτικών σε ζώα παραγωγής τροφίμων συνδέονται με μείωση του επιπολασμού μικροοργανισμών με αντοχής στα αντιβιοτικά σε αυτά τα ζώα. Επιπλέον, φάνηκε να υπάρχει επίσης μια παρόμοια συσχέτιση μειωμένης αντοχής στα αντιβιοτικά στους ανθρώπους.

Αν και τα στοιχεία που συνδέουν τη χρήση αντιμικροβιακών ουσιών στα ζώα με τη μικροβιακή αντοχή στον άνθρωπο είναι περιορισμένα, η συμβουλευτική ομάδα του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας, για την ολοκληρωμένη επιτήρηση της μικροβιακής αντοχής, συνέστησε την μείωση της χρήσης ιατρικώς σημαντικών αντιμικροβιακών ουσιών στα ζώα. Επιπλέον, ανέφερε ότι τα εν λόγω αντιμικροβιακά θα πρέπει να απαγορεύονται ρητά τόσο για την προώθηση της ανάπτυξης όσο και για την πρόληψη ασθενειών (World Health Organization, 2017a). Προσπαθώντας να διασώσουν τα νέα αντιβιοτικά που μπορεί να αναπτυχθούν πρόσθεσαν και αυτή τη δήλωση «Κάθε νέα κατηγορία αντιμικροβιακών ουσιών ή νέος αντιμικροβιακός συνδυασμός που αναπτύσσεται για χρήση στον άνθρωπο θα θεωρείται εξαιρετικά σημαντική για την ανθρώπινη ιατρική, εκτός εάν κατηγοριοποιηθεί διαφορετικά από τον ΠΟΥ.». Τέλος, σημειώνεται ότι μολονότι οι κατευθυντήριες οδηγίες αφορούν μόνο τη χρήση ιατρικώς σημαντικών αντιμικροβιακών ουσιών σε ζώα παραγωγής τροφίμων, η σύσταση για την απαγόρευση της μελλοντικής χρήσης αντιμικροβιακών ουσιών που δεν έχουν ακόμη χρησιμοποιηθεί στην

παραγωγή τροφίμων, θα πρέπει να εφαρμόζεται για όλες τις αντιμικροβιακές χρήσεις σε ζώα παραγωγής τροφίμων και σε φυτά.

Στην μελέτη των Van Boeckel και συν, που έδωσε την πρώτη παγκόσμια απεικόνιση (228 χώρες) της κατανάλωσης αντιβιοτικών στα ζώα, υπολογίστηκε ότι ο συνολικός αριθμός θα αυξηθεί κατά 67% μεταξύ 2010 και 2030 και ενδεχομένως αυτό να θέσει σε κίνδυνο την αποτελεσματικότητα των αντιμικροβιακών ουσιών στον άνθρωπο (Van Boeckel et al., 2015). Τόσο στις εκτιμήσεις του 2010 όσο και για το 2030, η Κίνα και οι ΗΠΑ βρίσκονται στην κορυφή στην παγκόσμια κατανάλωση αντιβιοτικών ζώων και πέντε χώρες, η Βραζιλία, η Ρωσία, η Ινδία, η Κίνα και η Νότια Αφρική (οι λεγόμενες BRICS), θα εμφανίσουν αύξηση 99% στην κατανάλωση (Ferri et al., 2017; Van Boeckel et al., 2015).

Τα περισσότερα φυτοφάρμακα προστατεύουν τις καλλιέργειες από έντομα και φυτά, αλλά σε ορισμένες περιπτώσεις τα αντιμικροβιακά φυτοφάρμακα χρησιμοποιούνται για την προστασία από διάφορους μικροοργανισμούς όπως βακτήρια, ιούς, μύκητες, φύκια και πρωτόζωα. Η υπερβολική χρήση πολλών τέτοιων φυτοφαρμάκων σε μια προσπάθεια να έχουμε υψηλότερη απόδοση των καλλιεργειών, είχε ως αποτέλεσμα την ανάπτυξη αντοχής ενάντια σε αντιμικροβιακούς παράγοντες. Επί του παρόντος, υπάρχουν πάνω από 4000 αντιμικροβιακά φυτοφάρμακα εγγεγραμμένα στην Environmental Protection Agency (E.P.A) των ΗΠΑ και πωλούνται στην αγορά, γεγονός που δείχνει την ευρεία χρήση αυτών των παραγόντων (US EPA, 2013). Είναι χαρακτηριστικό ότι η ποσότητα των εφαρμοσμένων φυτοφαρμάκων που φθάνουν στα παράσιτα-στόχους είναι <0,1% και το υπόλοιπο μολύνει όλους τους άλλους πόρους. Ως εκ τούτου, η μόλυνση του εδάφους, των υδάτων και του αέρα κατά >99% της εφαρμοζόμενης δόσης έχει σοβαρές επιπτώσεις στη δημόσια υγεία (Ramakrishnan et al., 2019)

### Περιβαλλοντική μόλυνση

Τα μη επεξεργασμένα λύματα από φαρμακευτικές βιομηχανίες παραγωγής, νοσοκομεία και κλινικές, καθώς και η ακατάλληλη διάθεση αχρησιμοποίητου ή ληγμένου φαρμάκου μπορούν να εκθέσουν τα μικρόβια στο περιβάλλον σε αντιβιοτικά και να προκαλέσουν την εξέλιξη της αντίστασης (Ahmad et al., 2017).

### Ο ρόλος της προπτυχιακής εκπαίδευσης

Παρόλο που έχουν εντοπιστεί πολλοί λόγοι που συμβάλλουν στο πρόβλημα της ακατάλληλης συνταγογράφησης αντιβιοτικών, πρόσφατες προσπάθειες επικεντρώθηκαν στην κατανόηση της στάσης και της γνώσης των φοιτητών ιατρικής, των μελλοντικών συνταγογράφων που θα επηρεάσουν το σύστημα υγειονομικής περίθαλψης για τα επόμενα χρόνια



Μελέτες που αποτυπώνουν τις απόψεις και τη στάση των φοιτητών ιατρικής για την συνταγογράφηση αντιμικροβιακών έχουν αποδείξει σε μεγάλο βαθμό ότι ενώ αναγνωρίζουν τη σημασία της συνετής συνταγογράφησης, αισθάνονται ότι η εκπαίδευσή τους δεν δίνει έμφαση και αφήνει κενά στη γνώση τους σχετικά με τη χρήση και συνταγογράφηση αντιμικροβιακών ουσιών (Dyar et al., 2018, 2014). Από την άλλη είναι ασαφές το κατά πόσο μια εκπαίδευση για την αντιμικροβιακή επιστασία νωρίς στην καριέρα ενός ιατρού και ήδη από την σχολή είναι μια αποτελεσματική στρατηγική για την καταπολέμηση της μικροβιακής αντοχής και τη μείωση των συνολικών ποσοστών αντοχής (Silverberg et al., 2017). Μέχρι σήμερα, σε προπτυχιακό επίπεδο, έχουν υπάρξει λίγες ολοκληρωμένες αξιολογήσεις των προγραμμάτων διδασκαλίας της αντιμικροβιακής επιστασίας και της συνολικής αποτελεσματικότητας (Castro-Sánchez et al., 2018). Επιπλέον, είναι ασαφές το κατά πόσο αυτά τα προπτυχιακά προγράμματα διδασκαλίας αντιμικροβιακής επιστασίας μεταφράζονται σε κατάλληλη κλινική πρακτική αργότερα.

Πάντως, υπάρχουν αναφορές που δείχνουν ότι προπτυχιακοί φοιτητές παρουσιάζουν σημαντικό ενδιαφέρον να λάβουν επιπλέον εκπαίδευση κατά τη διάρκεια των προγραμμάτων σπουδών τους για την αντιμικροβιακή επιστασία (Abbo et al., 2013; Dyar et al., 2018), γεγονός που υποδηλώνει ότι μάλλον δεν δίνεται αρκετή έμφαση στη ορθή συνταγογράφηση αντιμικροβιακών ουσιών στα εκπαιδευτικά προγράμματα.

Ειδικότερα για την Ελλάδα, εξ όσων γνωρίζουμε, υπάρχει μόνο μία μελέτη που περιελάμβανε Έλληνες φοιτητές ιατρικής, η οποία έδειξε ότι περισσότερο από το 80% των φοιτητών ιατρικής στην Ελλάδα πίστευαν ότι χρειάζονται περισσότερη εκπαίδευση σχετικά με τη χρήση αντιβιοτικών (Dyar et al., 2018). Ωστόσο, τα διαθέσιμα στοιχεία προέρχονται από μικρό αριθμό Ελλήνων φοιτητών ιατρικής και τα πολυκεντρικά αποτελέσματα παρουσιάζονται σε συγκεντρωτική μορφή, χωρίς να επιτρέπονται συγκεκριμένα συμπεράσματα που θα μπορούσαν να χρησιμοποιηθούν για τον σχεδιασμό τεκμηριωμένης παρέμβασης στην Ελλάδα.

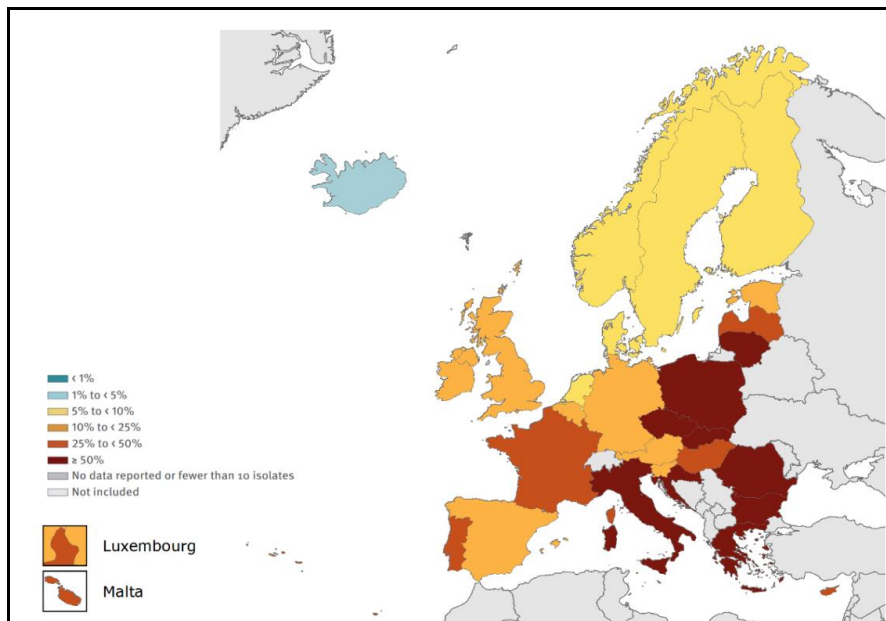
## Το πρόβλημα της χρήσης των αντιβιοτικών και η μικροβιακή αντοχή στην Ελλάδα

### Αντοχή στα αντιβιοτικά στην Ελλάδα

Το 2015, μεταξύ των χωρών του ΟΟΣΑ (Οργανισμός Οικονομικής Συνεργασίας και Ανάπτυξης), η Τουρκία, η Κορέα και η Ελλάδα είχαν τα υψηλότερα προβλεπόμενα μέσα ποσοστά αντοχής (περίπου 35%) τα οποία ήταν επτά φορές υψηλότερα σε σύγκριση με την Ισλανδία, τις Κάτω Χώρες και τη Νορβηγία, οι οποίες έχουν τα χαμηλότερα ποσοστά (περίπου 5%) (OECD, 2018).

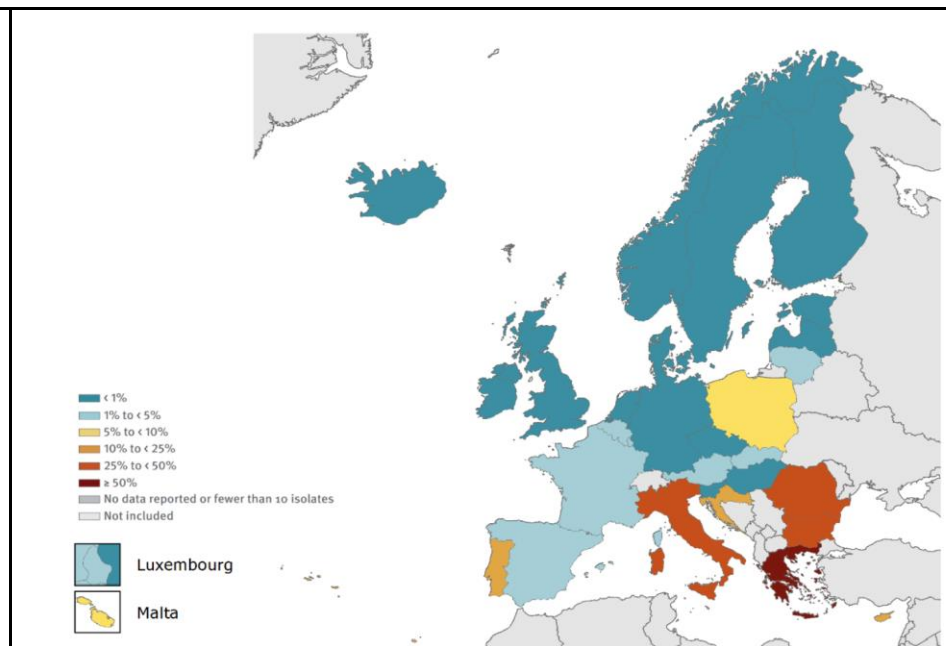
Η αντοχή στα αντιβιοτικά είναι υψηλή στην Ελλάδα σύμφωνα και με τις εκθέσεις του ECDC (European Centre for Disease Prevention and Control, 2018) και η χώρα αναφέρει συστηματικά υψηλότερα ποσοστά αντοχής από τον μέσο όρο της Ε.Ε σε διάφορα αντιβιοτικά σε *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae*. Σε μερικές περιπτώσεις, η Ελλάδα κατέχει τα υψηλότερα ποσοστά που δηλώνονται σε όλη την Ε.Ε όπως για παράδειγμα η αντοχή της *Klebsiella pneumoniae* στις φλουοροκινολόνες (66.9% ; ΕΕ/ΕΟΧ μέσος 31.5%) (European Centre for Disease Prevention and Control, 2018). Στην πιο πρόσφατη έκθεση του ECDC (*Antimicrobial consumption in the EU/EEA: Annual Epidemiological Report for 2019, 2020*), η *Klebsiella pneumoniae* εμφάνιζε 66.5% αντίσταση στις κεφαλοσπορίνες 3ης γενιάς, μόλις δεύτερη από τη Βουλγαρία (75.5) και πολύ μακρύτερα από τον μέσο όρο σταθμισμένο για τον πληθυσμό ΕΕ/ΕΟΧ (31,3%); Η αντίσταση της *Klebsiella* στα καρβαπενέμες είναι η υψηλότερη μεταξύ των χωρών της έκθεσης (58,3%), πολύ υψηλότερη από τη δεύτερη (Ρουμανία, 32,3%) και περισσότερο από 7 φορές υψηλότερο σε σύγκριση με τον μέσο όρο σταθμισμένο για τον πληθυσμό ΕΕ/ΕΟΧ (7,9%). Το ίδιο ισχύει για την αντίσταση της *Pseudomonas aeruginosa* στις φλουοροκινολόνες που είναι 46,8%, δεύτερη μόνο από την Ρουμανία (52,2%) και υπερδιπλάσιος σε πληθυσμό ΕΕ/ΕΟΧ -σταθμισμένος μέσος όρος 18,9%. Τα επιλεγμένα στοιχεία αυτής της έκθεσης που ακολουθούν στις εικόνες δείχνουν το μέγεθος του προβλήματος στην Ελλάδα. [ Εικόνα 4, Εικόνα 5, Εικόνα 6]

Η αντοχή στα αντιβιοτικά αποτελεί επίσης πρόβλημα των ζώων για την παραγωγή τροφίμων καθώς και των ζώων συντροφιάς στην Ελλάδα. Σε εναρμονισμένες μελέτες δοκιμών της ΕΕ που έλεγξαν την αντοχή σε *E. coli* και *Camrylobacter* στα πουλερικά, φαίνεται ότι τα απομονωθέντα στελέχη στην Ελλάδα ήταν από τα πιο ανθεκτικά στα αντιβιοτικά στην ΕΕ. Επιπλέον, αναφέρεται η μετάδοση γονιδίων που παρέχουν αντίσταση στα ζώα συντροφιάς.



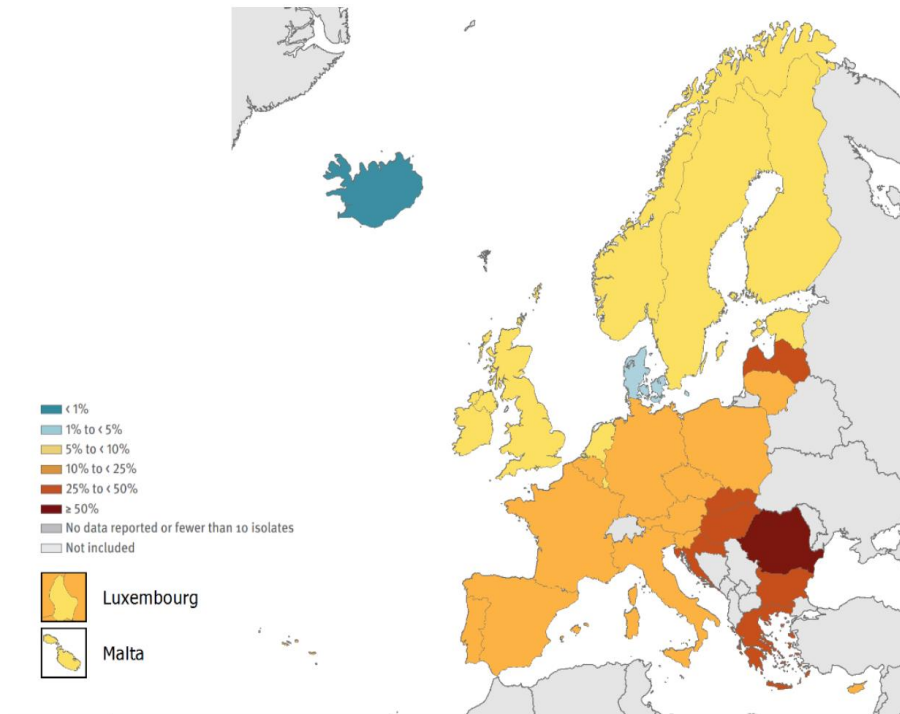
Εικόνα 4 *Klebsiella pneumoniae*. Ποσοστό των στελεχών που ήταν ανθεκτικά σε κεφαλοσπορίνες 3<sup>ης</sup> γενιάς (cefotaxime or/and ceftriaxone or/and ceftazidime), κατά χώρα, ΕΕ/ΕΟΧ, 2019

European Centre for Disease Prevention and Control. Antimicrobial resistance in the EU/EEA (EARS-Net) - Annual Epidemiological Report 2019. Stockholm: ECDC; 2020. Stockholm, November 2020 (Figure4)



Εικόνα 5 *Klebsiella pneumoniae*. Ποσοστό των στελεχών που ήταν ανθεκτικά σε καρβαπενέμες (imipenem ή/και meropenem), κατά χώρα, ΕΕ/ΕΟΧ, 2019

European Centre for Disease Prevention and Control. Antimicrobial resistance in the EU/EEA (EARS-Net) - Annual Epidemiological Report 2019. Stockholm: ECDC; 2020. Stockholm, November 2020 (Figure 5)



**Εικόνα 6 Pseudomonas Aeruginosa. Ποσοστό των στελεχών που ήταν ανθεκτικά σε καρβαπενέμες (imipenem ή/και meropenem), κατά χώρα, ΕΕ/ΕΟΧ, 2019**

Πηγή: European Centre for Disease Prevention and Control. Antimicrobial resistance in the EU/EEA (EARS-Net) - Annual Epidemiological Report 2019. Stockholm: ECDC; 2020. Stockholm, November 2020 (Figure 5)

### Κατανάλωση αντιβιοτικών στην Ελλάδα

Σε έκθεση του ECDC του 2020, η **κατανάλωση** αντιβιοτικών σε DDD ανά 1000 κατοίκους την ημέρα ήταν 34,1 και η υψηλότερη μεταξύ των χωρών της ΕΕ. Πολύ υψηλότερη σε σύγκριση με χώρες της Βόρειας Ευρώπης όπως οι Κάτω Χώρες (9,5) ή η Σουηδία (11,8). Παράλληλα, ήταν υψηλότερη από άλλες χώρες της Νότιας Ευρώπης όπως η Ισπανία (24,7) ή η Ιταλία (21,7). Την ίδια περίοδο, η μέση συνολική κατανάλωση στην ΕΕ/ΕΟΧ ήταν 19,4 DDD ανά 1 000 κατοίκους την ημέρα. (*Antimicrobial consumption in the EU/EEA: Annual Epidemiological Report for 2019, 2020*). Παρόμοια ήταν η εικόνα

που περιγράφεται σε προγενέστερες εκθέσεις (*European Centre for Disease Prevention and Control. Antimicrobial consumption in the EU/EEA, annual epidemiological report for 2018. Stockholm: ECDC; 2019, 2019*).

Η ακατάλληλη χρήση αντιβιοτικών στην Ελλάδα επηρεάζεται από πολλούς παράγοντες, όπως οι ακατάλληλες πρακτικές συνταγογράφησης των κλινικών ιατρών, η πίεση από τους ασθενείς να συνταγογραφούν και οι ανεπαρκείς ρυθμίσεις του συστήματος υγείας. Η ακατάλληλη χρήση αντιβιοτικών είναι διαδεδομένη όχι μόνο σε νοσοκομειακά περιβάλλοντα και στην κοινότητα, αλλά και στη κτηνοτροφία/γεωργία.

Στην **κοινότητα**, η κατανάλωση αντιμικροβιακών ουσιών για συστηματική χρήση ήταν στα 32,4 DDD ανά 1000 κατοίκους την ημέρα, ενώ συγκριτικά ο μέσος όρος ΕΕ / ΕΟΧ ήταν 18,0. Επιπλέον, είναι υψηλότερος από τις χώρες με την δεύτερη και τρίτη αναφερόμενη κατανάλωση στην κοινότητα που είναι η Κύπρος με 30,0 DDD ανά 1000 κατοίκους την ημέρα και η Ρουμανία με 24,0. Να σημειωθεί εδώ ότι η Κύπρος αναφέρει χρήση σε όλο τον τομέα της φροντίδας (total care data) και έτσι αυτό το νούμερο δεν είναι άμεσα συγκρίσιμο με αυτό της Ελλάδας. Εξετάζοντας την αναλογία κατανάλωσης σε πενικιλίνες ευρέος φάσματος, κεφαλοσπορίνες, μακρολίδια (εκτός από ερυθρομυκίνη) και φθοροκινολόνες προς την κατανάλωση πενικιλινών στενού φάσματος, κεφαλοσπορίνες και ερυθρομυκίνη εκφραζόμενη σε DDD ανά 1 000 κατοίκους την ημέρα έναντι της περιορισμένης κατανάλωσης στενού φάσματος αντιβιοτικών στην κοινότητα, η Ελλάδα ήταν στο 5,1 με μέσο όρο 2,8 και πολύ χαμηλότερη από άλλες χώρες όπως η Μάλτα (20,0), η Ουγγαρία (13,6), η Σλοβακία (8,3). (*Antimicrobial consumption in the EU/EEA: Annual Epidemiological Report for 2019, 2020*)

Στην μελέτη των Μαλτέζου και συν. του 2016 σχετικά με την χρήση αντιβιοτικών για λοιμώξεις της κοινότητας που διενεργήθηκε σε ενήλικες που νοσηλεύονταν σε νοσοκομείο την περίοδο Μάρτιο-Ιούλιο του 2014, ανέδειξε υψηλά ποσοστά χρήσης. Συγκεκριμένα, το 94.8% των συμμετεχόντων απάντησε ότι είχε λάβει τουλάχιστον μια θεραπεία με αντιβιοτικά την προηγούμενη χρονιά(2013). Μόνο το 68% των αντιβιοτικών είχαν δοθεί μετά από φυσική εξέταση από γιατρό. Υπήρχε ένα ποσοστό 17,2% που δόθηκε από τηλεφώνου χωρίς εξέταση, 17.2% από φαρμακοποιό χωρίς συνταγή και ένα ποσοστό 3,8% πήρε αντιβιοτικά από αυτά που ήδη είχαν μείνει στο σπίτι από προηγούμενη αγωγή. Συνολικά ο κάθε ενήλικας έλαβε 1,4 αγωγές αντιβιοτικών το προηγούμενο έτος. (Maltezu et al., 2016)

Σε μία μελέτη των Κουρλαμπά και συν. η οποία εξέτασε τις συνταγογραφήσεις αντιβιοτικών σε παιδιατρικούς ασθενείς στην κοινότητα μεταξύ Ιουλίου 2010 και Ιουνίου 2013 στην Ελλάδα

χρησιμοποιώντας δεδομένα της IMS πάλι αναδείχθηκε μεγάλη χρήση αντιβιοτικών σε παιδιατρικούς ασθενείς. Η IMS είναι μία βάση δεδομένων στην οποία καταγράφεται το 100% των συνταγογραφήσεων στη χώρα από ένα τυχαίο δείγμα 625 γιατρών που αποτελούν το 2,5% όλων των γιατρών της Ελλάδας. Φάνηκε ότι για την περίοδο της μελέτης έγιναν 1100 (1099-1101 95%CI) συνταγογραφήσεις ανά 1000 ασθενείς ανά έτος. Οι συνταγογραφήσεις είναι περισσότερες στα παιδιά μικρής ηλικίας και όσο αυξάνεται η ηλικία ελαττώνονται.

Αυτό το ποσοστό (1,1 / ανθρωπόετος) είναι μεταξύ των υψηλότερων μαζί με την Ιταλία (1,3 / ανθρωπόετος στα παιδιά ≤13 ετών 2006) (Clavenna et al., 2009) και τον Καναδά (0,9 / ανθρωπόετος στα παιδιά, 19 έτη το 2001)(Del Fiol et al., 2013) σε αντίθεση με τα ποσοστά που αναφέρθηκαν στη Γερμανία (0,7 / ανθρωπόετος το 2004-06) (Holstiege and Garbe, 2013). Αυτά τα συγκριτικά στοιχεία σύμφωνα με τους συγγραφείς εγείρουν ανησυχίες σχετικά με την καταλληλότητα της συνταγογράφησης αντιβιοτικών για παιδιά στην Ελλάδα.

Αντίστοιχη μελέτη στους ενήλικες με την ίδια μεθοδολογία ανέδειξε ότι περίπου 1/3 (33,5%) των αντιβιοτικών που συνταγογραφήθηκαν ήταν για διαγνώσεις στις οποίες δεν ενδείκνυται η χρήση αντιβιοτικών. (Kourlaba et al., 2016)

Μέρος του προβλήματος στην κοινότητα φαίνεται να είναι η πρακτική της απόκτησης αντιβιοτικών χωρίς ιατρική συνταγή. Η Ελλάδα έχει το χαμηλότερο ποσοστό χορήγησης αντιβιοτικών από ιατρό στο 79%, με τη Ρουμανία δεύτερη (84%) και την Κύπρο τρίτη (86%)(European Commission. Directorate General for Health and Food Safety. and TNS Political & Social., 2016). Παρόλο που υπάρχει νομοθεσία από το 1973(96/1973) αυτή δεν ήταν αποτελεσματική και δεν εφαρμόστηκε όπως απέδειξε μια μελέτη του 2010 όπου οι ερευνητές κατάφεραν να προμηθευτούν αντιβιοτικά χωρίς ιατρική συνταγή από φαρμακεία στην Αθήνα (Plachouras et al., 2010). Συγκεκριμένα, επισκέφθηκαν 174 φαρμακεία στην ευρύτερη περιοχή των Αθηνών (5% των φαρμακείων της περιοχής) και ζήτησαν χωρίς συνταγή ένα 1 κουτί Αμοξικιλίνη-κλαβουλανικό και 1 κουτί σιπροφλοξασίνη. Κατάφεραν να προμηθευτούν Αμοξικιλίνη-κλαβουλανικό χωρίς συνταγή στο 100% των περιπτώσεων ενώ σιπροφλοξασίνη στο 53%. Σημειωτέον ότι η χορήγηση σιπροφλοξασίνης ήταν περιορισμένη και θα έπρεπε να δίνεται μόνο με ειδική συνταγή από τα φαρμακεία. Πρόσφατα, θεσπίστηκε νομοθεσία για την αντιμετώπιση του προβλήματος της υψηλής κατανάλωσης αντιβιοτικών στην κοινότητα με την επιβολή της χορήγησης αντιβιοτικών μόνο με ιατρική συνταγή στα φαρμακεία (N4675/2020 – ΦΕΚ Α 54/11.03.2020).

Στον **νοσοκομειακό τομέα**, η κατανάλωση στην Ελλάδα είναι 1,68 DDD ανά 1000 κατοίκους την ημέρα και είναι χαμηλότερη από τον μέσο όρο σε ΕΕ/ΕΟΧ που είναι 1,77, καθώς και από άλλες νέτιες χώρες όπως η Μάλτα (1,99) και η Ιταλία (1,89). Ωστόσο, το ποσοστό των γλυκοπεπτιδίων, των κεφαλοσπορινών 3ης και 4ης γενιάς, των μονομπακταμών, των καρβαπενέμων, των φθοροκινολονών, των πολυμυξινών, της πιπερακλίνης, της λινεζολίδης, της tedizolid και της δαπτομυκίνης (DDD ανά 1 000 κατοίκους την ημέρα) από τη συνολική νοσοκομειακή κατανάλωση αντιβακτηριακών για συστηματική χρήση είναι υψηλές σε 50,8 σε σύγκριση με τον μέσο όρο της ΕΕ / του ΕΟΧ (33,7) και από

### **Η ταξινόμηση AWaRE κατά ΠΟΥ**

Η ταξινόμηση Πρόσβαση, Παρακολούθηση, Εφεδρεία – [Access, Watch, Reserve (**AWaRE**)] των αντιβιοτικών αναπτύχθηκε για να βοηθήσει στη μείωση της μικροβιακής αντοχής και να βοηθήσει στην ανάπτυξη εργαλείων διαχείρισης αντιβιοτικών. Τα αντιβιοτικά ταξινομούνται σε διαφορετικές ομάδες για να καταστεί εμφανής η σημασία της κατάλληλης χρήσης τους. Προορίζεται να χρησιμοποιηθεί ως εργαλείο για την καλύτερη υποστήριξη των δραστηριοτήτων παρακολούθησης και επιστασίας των αντιβιοτικών σε παγκόσμιο επίπεδο.

**Access:** Αυτή η ομάδα περιλαμβάνει αντιβιοτικά που είναι δραστικά έναντι σε ένα μεγάλο αριθμό **από συχνά** ευαίσθητα παθογόνα. Έχουν επίσης χαμηλότερο δυναμικό ανάπτυξης αντοχής από τα αντιβιοτικά στις άλλες ομάδες. Τα αντιβιοτικά σε αυτή την ομάδα συνιστώνται ως επιλογές εμπειρικής θεραπείας πρώτης ή δεύτερης γραμμής για λοιμώξεις.

**Watch:** Τα αντιβιοτικά αυτής της ομάδας έχουν υψηλότερο δυναμικό ανάπτυξης αντοχής και περιλαμβάνουν τους περισσότερους από τους παράγοντες υψηλής προτεραιότητας μεταξύ των κρίσιμα σημαντικών αντιμικροβιακών ουσιών για την ιατρική (Critically Important Antimicrobials for Human Medicine). Θα πρέπει να θεωρούνται προτεραιότητα και βασικοί στόχοι των προγραμμάτων επιστασίας. Ορισμένα αντιβιοτικά Watch συνιστώνται ως βασικές επιλογές εμπειρικών θεραπειών πρώτης ή δεύτερης γραμμής για περιορισμένο αριθμό λοιμώξεων.

**Reserve:** Τα αντιβιοτικά αυτής της ομάδας θα πρέπει να θεωρούνται «**επιλογή έσχατης ανάγκης**» και θα πρέπει να προορίζονται μόνο για τη θεραπεία επιβεβαιωμένων ή πιθανών λοιμώξεων από οργανισμούς ανθεκτικούς στα αντιβιοτικά. Παρόλο που τα reserve αντιβιοτικά θα πρέπει να είναι προσβάσιμα, η χρήση τους θα πρέπει να προσαρμόζεται σε πολύ συγκεκριμένους ασθενείς, όπου όλες οι εναλλακτικές λύσεις είτε έχουν αποτύχει είτε δεν είναι κατάλληλες. Θα πρέπει να προστατεύονται και να θεωρούνται βασικοί στόχοι προτεραιότητας των εθνικών και διεθνών προγραμμάτων διαχείρισης για τη διατήρηση της αποτελεσματικότητάς τους.

Πηγή: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/327957>

άλλες νότιες χώρες (Ισπανία στο 45,7 και η Ιταλία στο 44,5) (*Antimicrobial consumption in the EU/EEA: Annual Epidemiological Report for 2019, 2020*). Ταυτόχρονα, στο νοσοκομειακό περιβάλλον, η Ελλάδα παρουσιάζει τον υψηλότερο επιπολασμό νοσοκομειακών λοιμώξεων στο 10% την περίοδο 2016-17, όταν η ΕΕ/ΕΟΧ βρίσκεται στο 6,5% (Suetens et al., 2018). Στην ίδια μελέτη, αυτές οι λοιμώξεις στην Ελλάδα συσχετίστηκαν επίσης με υψηλά ποσοστά μικροβιακής αντοχής. Συγκεκριμένα, ενώ συνολικά στην ΕΕ η αντοχή των Enterobacteriaceae στις καρβαπενέμες ήταν 6,2%, η Ελλάδα είχε το υψηλότερο ποσοστό με 43,7%.

### **Η περίπτωση των καρβαπενέμων και των πολυμυξινών**

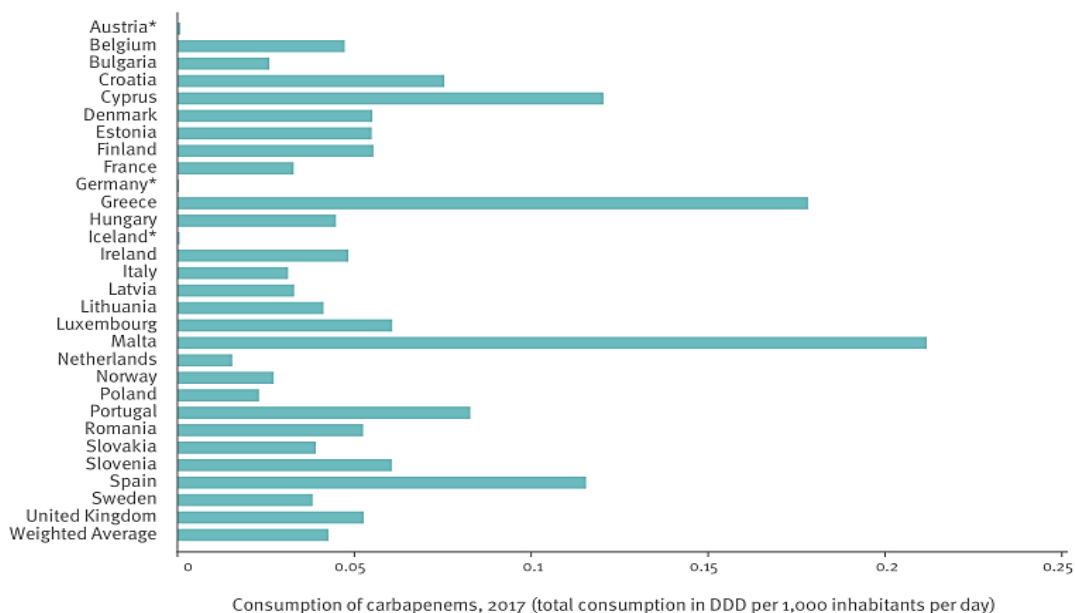
Εξετάζοντας την κατανάλωση **καρβαπενεμών**, μιας ομάδας αντιβιοτικών που χρησιμοποιούνται κυρίως σε νοσοκομεία για τη διαχείριση ασθενών με πολυανθεκτικά gram-αρνητικά βακτήρια σε μια πρόσφατη κοινή έκθεση των ECDC/EFSA/EMA, η Ελλάδα είναι μόλις δεύτερη μετά τη Μάλτα και περισσότερο από 3 φορές πάνω από τον σταθμισμένο μέσο όρο της ΕΕ όπως φαίνεται χαρακτηριστικά στην Εικόνα 7. (*European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC), European Food Safety Authority (EFSA) and European Medicines Agency (EMA). Third joint inter-agency report on integrated analysis of consumption of antimicrobial agents and occurrence of antimicrobial resistance in bacteria from humans and food-producing animals in the EU/EEA, JIACRA III. 2016–2018, 2021*). Αξίζει να σημειωθεί ότι οι καρβαπενέμες θεωρούνται μια ομάδα αντιβιοτικών τελευταίας γραμμής και παρόλο που ανήκουν στην ομάδα παρακολούθησης(WATCH) της ταξινόμησης WHO AWaRe (World Health Organization, 2019a) κατηγοριοποιούνται επίσης ως Εξαιρετικά Σημαντικά Αντιμικροβιακά (Critically Important Antimicrobials ) για την ιατρική. Επιπλέον, η ίδια έκθεση προσδιορίζει μια στατιστικά σημαντική θετική συσχέτιση μεταξύ της κατανάλωσης καρβαπενέμων και της αντοχής στην καρβαπενέμη σε απομονωθέντα στελέχη *K. pneumoniae* και *Escherichia coli*.

Οι **πολυμυξίνες**, θεωρούνται αντιβιοτικά έσχατης ανάγκης και χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία λοιμώξεων που προκαλούνται από ανθεκτικά στις καρβαπενέμες gram-αρνητικά βακτήρια. Ανήκουν στην ομάδα "Reserve" στην Ταξινόμηση AWaRe του ΠΟΥ (World Health Organization, 2019a) και θεωρείται από τον ΠΟΥ ως Highest Priority Critically Important Antimicrobials (HPCIA) στην ιατρική (World Health Organization, 2019b). Και σε αυτή την περίπτωση των εξαιρετικά κρίσιμων αντιβιοτικών, η Ελλάδα είναι πρώτη στη κατανάλωση στους ανθρώπους μεταξύ όλων των χωρών της ΕΕ σύμφωνα με την ίδια έκθεση (Εικόνα 8). Επιπλέον, κοιτάζοντας την μέση κατανάλωση πολυμυξινών (σταθμισμένη



για τον πληθυσμό), η Ελλάδα παρουσίασε στατιστικά σημαντική αύξηση κατά τη διάρκεια του 2010 και του 2019 μεταξύ των χωρών της ΕΕ/του ΕΟΧ. (*Antimicrobial consumption in the EU/EEA: Annual Epidemiological Report for 2019, 2020*)

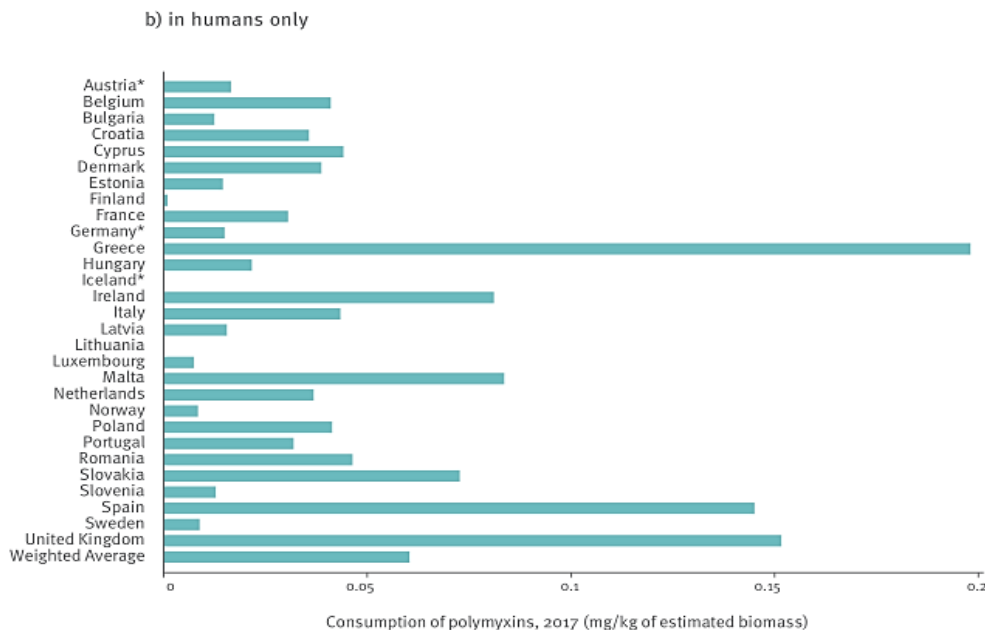
**Εικόνα 7**



An asterisk (\*) denotes that only community consumption was provided for human medicine. The population-weighted mean proportion (%) of the hospital sector from the 2017 total national consumption of carbapenems for EU/EEA countries providing data for both sectors is 94.4%. The weighted mean figure represents the population-weighted mean of data from included countries.

**Εικόνα 7 Κατανάλωση καρβαπενεμών στους ανθρώπους εκφρασμένη ως DDD ανά 1000 κατοίκους ανά ημέρα κατά χώρα στην ΕΕ/ΕΟΧ - 2017**

Πηγή : European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC), European Food Safety Authority (EFSA) and European Medicines Agency (EMA). Third joint inter-agency report on integrated analysis of consumption of antimicrobial agents and occurrence of antimicrobial resistance in bacteria from humans and food-producing animals in the EU/EEA, JIACRA III. 2016–2018. Stockholm, Parma, Amsterdam: ECDC, EFSA, EMA; 2021. Figure 9, page 21



An asterisk (\*) denotes that only community consumption data was provided for human medicine. The population-weighted mean proportion (%) of the hospital sector from the 2017 total national consumption of polymyxins for EU/EEA countries providing data for both sectors is 50.1%.

Notes: 1) The estimates presented are crude and must be interpreted with caution. For limitations hampering comparison of antimicrobial consumption by humans and food-producing animals, please see Section 14.

2) The weighted mean figure represents the population-weighted mean of data from those countries included.

3) There was no consumption of polymyxins in food-producing animals in Finland, Iceland and Norway.

4) There was no consumption of polymyxins in humans in Iceland and Lithuania.

### **Εικόνα 8: Κατανάλωση πολυμυξινών σε ανθρώπους, σταθμισμένα για τον πληθυσμό, ανά χώρα σε 29 χώρες της ΕΕ /ΕΟΧ – Μόνο στον άνθρωπο το 2017**

Πηγή: European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC), European Food Safety Authority (EFSA) and European Medicines Agency (EMA). Third joint inter-agency report on integrated analysis of consumption of antimicrobial agents and occurrence of antimicrobial resistance in bacteria from humans and food-producing animals in the EU/EEA, JIACRA III. 2016–2018. Stockholm, Parma, Amsterdam: ECDC, EFSA, EMA; 2021. Figure 32b, page 52

Όσον αφορά **τα ζώα παραγωγής τροφίμων**, υπάρχουν περιορισμένα στοιχεία σχετικά με τη χρήση αντιβιοτικών, καθώς η Ελλάδα άρχισε να συμμετέχει μόνο στην Ευρωπαϊκή Επιτήρηση της Κτηνιατρικής Αντιμικροβιακής Κατανάλωσης (Surveillance of Veterinary Antimicrobial Consumption - ESVAC) μόλις το 2015. (European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC), European Food Safety Authority (EFSA) and European Medicines Agency (EMA). Third joint inter-agency report on integrated analysis of consumption of antimicrobial agents and occurrence of antimicrobial resistance in bacteria from humans and food-producing animals in the EU/EEA, JIACRA III. 2016–2018, 2021) Στην πιο πρόσφατη ετήσια έκθεση για τις πωλήσεις αντιβιοτικών στην γεωργία που δημοσιεύθηκε από τον Ευρωπαϊκό Οργανισμό Φαρμάκων (European Medicines Agency EMEA), σημειώθηκε συνολική αύξηση 59% στις πωλήσεις

(mg/PCU) στην Ελλάδα από το 2015 (57,1 mg/PCU) έως το 2018 (90,9 mg/PCU), ιδίως για τις τετρακυκλίνες, τις αμινογλυκοσίδες, τις pleuromutilins και τις amphenicols. Ωστόσο, δεδομένου ότι αυτά τα συμπεράσματα βασίζονται σε στοιχεία από τα πρώτα τέσσερα έτη συλλογής δεδομένων, θα πρέπει να εξεταστούν με προσοχή. [1 PCU = 1 kg διαφορετικών κατηγοριών ζώων και σφαγίων ζώων]

## Κεφάλαιο 3 Οι επιπτώσεις της αντοχής και της χρήσης των αντιβιοτικών

### Οι επιπτώσεις της αντοχής

Η αντοχή των μικροοργανισμών στα αντιβιοτικά μπορεί να επηρεάσει όλους, σε οποιοδήποτε σημείο του πλανήτη, οποιασδήποτε ηλικίας και οποιουδήποτε κοινωνικοοικονομικού επιπέδου. Οι λοιμώξεις από βακτήρια ανθεκτικά στα αντιβιοτικά έχουν ως αποτέλεσμα την αυξημένη θνητότητα και νοσηρότητα γεγονός που έχει σημαντικό κοινωνικό και οικονομικό κόστος. (Cassini et al., 2019; Cosgrove, 2006; Cosgrove and Carmeli, 2003; Marlieke E. A. de Kraker et al., 2011; M. E. A. de Kraker et al., 2011; Stewardson et al., 2016). Οι ασθενείς με νοσοκομειακές λοιμώξεις από ανθεκτικά μικρόβια ή που νοσούν λόγω της κατανάλωσης τροφίμων μολυσμένων με ανθεκτικά μικρόβια έχουν μεγαλύτερη διάρκεια ανάρρωσης, υψηλότερη πιθανότητα ανάπτυξης σηψαιμίας και υψηλότερη πιθανότητα θνητότητας (Angulo et al., 2004; Rice, 2009)

### Θνητότητα και αναπηρία

Εκτιμάται ότι 25.000 άνθρωποι πεθαίνουν κάθε χρόνο στην Ευρώπη από βακτήρια ανθεκτικά στα αντιβιοτικά. (European Centre for Disease Prevention and Control and European Medicines Agency, 2009) Στις ΗΠΑ το 2005, εκτιμάται ότι 94.000 διεισδυτικές λοιμώξεις MRSA απαιτούσαν νοσηλεία και συσχετίστηκαν με 19.000 θανάτους. (Klvens et al., 2007) Μέχρι το 2050, εκτιμάται ότι 10 εκατομμύρια θάνατοι ετησίως παγκοσμίως θα οφείλονται στη μικροβιακή αντοχή, με συσσωρευτικό οικονομικό κόστος 100 τρισεκατομμύρια δολάρια ΗΠΑ (“Home | AMR Review,” n.d.).

Στην έκθεση “The Independent Review on Antimicrobial Resistance” που εκπονήθηκε μετά από ανάθεση από την κυβέρνηση του Ηνωμένου Βασιλείου σε συνεργασία με το Wellcome Trust, ο οικονομολόγος Ο’ Neil συμπέρανε ότι αυτή τη στιγμή περίπου 700.000 θάνατοι οφείλονται κάθε χρόνο στη μικροβιακή αντοχή, αριθμός που θα μπορούσε να γίνει 10 εκατομμύρια θάνατοι ετησίως έως το έτος 2050, εάν δεν εφαρμοστούν πολιτικές για την αναχαίτηση της εξάπλωσης της AMR. Αξίζει να σημειωθεί ότι αυτό ο αριθμός, ξεπερνά τα 8,2 εκατομμύρια θανάτους λόγω καρκίνου. Μέχρι το 2050, ένα άτομο θα μπορούσε να πεθαίνει κάθε τρία δευτερόλεπτα λόγω της μικροβιακής αντοχής. (O’Neill, 2016)

Το 2019, η έκθεση του CDC «Antibiotic Resistance Threats in the United States, 2019» εκτιμά ότι τουλάχιστον 2,8 εκατομμύρια λοιμώξεις από ανθεκτικά μικρόβια εμφανίζονται στις Ηνωμένες Πολιτείες κάθε χρόνο, με αποτέλεσμα περισσότεροι από 35.000 άνθρωποι να πεθαίνουν. (Centers for Disease Control and Prevention (U.S.), 2019a) Ένα μοντέλο του ΟΟΣΑ εκτιμά ότι 2,4 εκατομμύρια άνθρωποι θα μπορούσαν να πεθάνουν στην Ευρώπη, τη Βόρεια Αμερική και την Αυστραλία μεταξύ 2015 και 2050, εάν η μικροβιακή αντοχή ακολουθήσει την τρέχουσα πορεία της (OECD, 2018). Τα υψηλότερα προβλεπόμενα ποσοστά θνητότητας μεταξύ των χωρών του ΟΟΣΑ, με αυτό το μοντέλο θα ήταν στην Ιταλία, στην Ελλάδα και στην Πορτογαλία μεταξύ άλλων χωρών του ΟΟΣΑ, ενώ τα υψηλότερα απόλυτα νούμερα θνητότητας θα ήταν στις Ηνωμένες Πολιτείες, την Ιταλία και τη Γαλλία.

Στην ΕΕ, οι πιο πρόσφατες μελέτες δείχνουν ότι πάνω από 33.000 άνθρωποι πεθαίνουν κάθε χρόνο στην Ευρωπαϊκή Ένωση (ΕΕ) και οι θάνατοί τους οφείλονται σε λοιμώξεις από ανθεκτικά στα αντιβιοτικά βακτήρια (“33000 people die every year due to infections with antibiotic-resistant bacteria,” 2018; European Centre for Disease Prevention and Control, 2018). Στην πραγματικότητα, η επίπτωση αυτών των λοιμώξεων είναι συγκρίσιμο με αυτό της γρίπης, της φυματίωσης και του HIV/AIDS μαζί. Επιπλέον, το 75% της επίπτωσης των λοιμώξεων από ανθεκτικά μικρόβια, οφείλεται σε λοιμώξεις που σχετίζονται με την υγειονομική περίθαλψη (hospital acquired/associated infections - HAIs) που σημαίνει ότι επαρκή μέτρα πρόληψης και ελέγχου των λοιμώξεων, καθώς και η διαχείριση των αντιβιοτικών, θα μπορούσαν να είναι ο τρόπος αντιμετώπισης αυτού του προβλήματος σε χώρους υγειονομικής περίθαλψης.

Μια μελέτη των Cassini και συν. (Cassini et al., 2019), που αποσκοπούσε στην εκτίμηση του φόρτου όλων των τύπων λοιμώξεων με ανθεκτικά στα αντιβιοτικά βακτήρια και εκφράζονταν σε αποδιδόμενο θανάτου και σε προσαρμοσμένα στην αναπηρία έτη ζωής (disability-adjusted life-years - DALYs) έδειξε ότι ο αριθμός

Ένα DALY ισοδυναμεί με την απώλεια ενός έτος πλήρους υγείας. DALYs για μια ασθένεια ή μια κατάσταση υγείας είναι το άθροισμα των ετών ζωής που χάθηκαν λόγω πρόωρου θανάτου (Years of life lost - YLLs) και τα χρόνια που ζούσαν με αναπηρία (years lived with disability - YLDs) λόγω των περιπτώσεων της υπό εξέταση νόσου ή κατάστασης σε έναν πληθυσμό.

Επειδή η θνητότητα δεν είναι ένας πολύ αξιόπιστος δείκτης για την εκτίμηση της επίπτωσης μιας νόσου ή κατάστασης στον πληθυσμό ο ΠΟΥ εισήγαγε τα DALYs. Χρησιμοποιώντας DALYs, η επίπτωση των ασθενειών που προκαλούν πρόωρο θάνατο αλλά μικρή αναπηρία (όπως ο πνιγμός ή η ιλαρά) μπορεί να συγκριθεί με αυτό των ασθενειών που δεν προκαλούν θάνατο αλλά προκαλούν αναπηρία (όπως ο καταρράκτης που προκαλεί τύφλωση).

Πηγή:  
<https://www.who.int/data/gho/indicator-metadata-registry/imr-details/158>

των περιπτώσεων λοιμώξεων με ανθεκτικά στα αντιβιοτικά βακτήρια αυξήθηκε από 239.238 (95% CI: 215.544-262.951) το 2007, σε 602.609 (524.237 - 686.497) το 2015. Ομοίως, ο διάμεσος αριθμός των αποδιδόμενων στην αντοχή θανάτων αυξήθηκε από 11.144 (95% CI: 9.999 - 12.407) το 2007 σε 27.249 (95% CI: 23.544 - 31.471) το 2015.

Τα στοιχεία που συλλέχθηκαν το 2015 έδειξαν ότι η επίπτωση της αντοχής είναι υψηλότερη στα βρέφη (ηλικίας <1 έτους) και στα άτομα >65 ετών, με αυξανόμενη τάση σε σύγκριση με το 2007. Όλες οι ηλικιακές ομάδες επηρεάζονται, αλλά μεταξύ των ενηλίκων η αυξημένη επιβάρυνση συνδέεται με τη γήρανση. Αυτό, στο πλαίσιο της γήρανσης του πληθυσμού στην ΕΕ / ΕΟΧ είναι σημαντικό, καθώς μπορεί να οδηγήσει σε αυξανόμενη επιβάρυνση με την πάροδο του χρόνου. Η επίπτωση της ανθεκτικής στην καρβαπενέμη *Klebsiella pneumoniae* αυξήθηκε περισσότερο (κατά 6,16 φορές) όσον αφορά τον αριθμό των λοιμώξεων και τον αριθμό των θανάτων. Η επίπτωση τόσο για τους αποδιδόμενους στην αντοχή θανάτους όσο και για τα DALYs ήταν υψηλότερη για την Ιταλία και την Ελλάδα. (Cassini et al., 2019)

Λίγες αξιόπιστες εκτιμήσεις είναι διαθέσιμες για τις LMICs, αλλά η υψηλότερη επίπτωση των λοιμώξεων και η περιορισμένη πρόσβαση σε νέα αντιβιοτικά είναι λογικό ότι είναι ένας συνδυασμός που είναι επιβαρυντικός. Σε περιοχές με περιορισμένους πόρους, η νεογνική σήψη σε πολλές περιπτώσεις οφείλεται σε ανθεκτικούς μικροοργανισμούς, που είναι επίσης υπεύθυνοι και για τις λοιμώξεις των παιδιών άνω του έτους (Huynh et al., 2018; Investigators of the Delhi Neonatal Infection Study (DeNIS) collaboration, 2016; Williams et al., 2018). Στην Ινδία, εκτιμάται ότι περισσότερα από 58.000 βρέφη πέθαναν το έτος 2013 ως αποτέλεσμα λοιμώξεων από βακτήρια ανθεκτικά στα αντιβιοτικά ενώ πάνω από το 40% των παγκόσμιων αντιβιοτικών παράγονται στην Ινδία (Laxminarayan et al., 2013)

### Οικονομικό κόστος

Διαφορετικές μελέτες με διαφορετικές μεθοδολογίες έχουν προσπαθήσει να υπολογίσουν το οικονομικό κόστος της αντοχής των μικροβίων, και αν και καταλήγουν σε διαφορετικά νούμερα, εντούτοις είναι ξεκάθαρο πως συμφωνούν στο μέγεθος του προβλήματος.

Σύμφωνα με την έκθεση «The Independent Review on Antimicrobial Resistance» από τον οικονομολόγο Jim O'Neill το συνολικό παγκόσμιο κόστος της μικροβιακής αντοχής μέχρι το έτος 2050, συνυπολογίζοντας και την αύξηση της θνητότητας και νοσηρότητας υπολογίζεται σε περίπου 11 εκατομμύρια (in the absence of AMR) ή σε 444 εκατομμύρια (εάν το πρόβλημα δεν αντιμετωπιστεί). Το

ετήσιο κόστος για τον τομέα της υγείας στην Ευρώπη υπολογίζεται σε περίπου 1,5 δισεκατομμύρια ευρώ ετησίως για δαπάνες υγειονομικής περίθαλψης (άμεσες και έμμεσες) ενώ επιπλέον υπολογίζονται απώλειες ύψους 600 εκατ. λόγω απώλεια παραγωγικότητας. (ReAct, 2012; White, 2011).

Η έκθεση του CDC «Antibiotic Resistance Threats in the United States, 2019» υπολόγισε ότι εάν δεν ληφθούν μέτρα, το κόστος της AMR έως το 2050 θα μπορούσε να φτάσει τα 100 τρισεκατομμύρια δολάρια ΗΠΑ αν λάβουμε υπόψιν μας την χαμένη παγκόσμια παραγωγή. Σημειώνεται ότι οι συγγραφείς πιστεύουν ότι ο αριθμός αυτός υποεκτιμάται καθώς αναπτύχθηκαν νέες αντιστάσεις κατά τη διάρκεια της έκθεσης που δεν ελήφθησαν υπόψη και επίσης δεν εκτίμησαν τις δευτερογενείς επιπτώσεις, καθώς τα αντιβιοτικά καθίστανται αναποτελεσματικά, (πχ : αυξημένος κίνδυνος λοιμώξεων λόγω της διενέργειας χειρουργικών επεμβάσεων χωρίς προφύλαξη). Μερικά χρόνια νωρίτερα, στις ΗΠΑ, το ετήσιο κόστος που σχετίζεται με την AMR υπολογίζεται να είναι \$55 δις (Smith and Coast, 2013) με την επίπτωση του να είναι μεγαλύτερη από αυτή που είχε προκαλέσει ο HIV (Roberts et al., 2009).

Μια έκθεση του ΟΟΣΑ, εκτιμά ότι στις 33 χώρες του ΟΟΣΑ και της ΕΕ των 28, έως και 3,5 δισεκατομμύρια δολάρια ΗΠΑ που θα δαπανώνται κάθε χρόνο μεταξύ 2015 και 2050, λόγω της AMR. (OECD, 2018)

Τέλος, μια έκθεση της Παγκόσμιας Τράπεζας (World Bank, 2017) εκτίμησε ότι έως το 2050, το ετήσιο παγκόσμιο ακαθάριστο εγχώριο προϊόν (ΑΕΠ) θα μπορούσε να μειωθεί κατά 1,1 % λόγω της AMR, και αυτό το έλλειμμα θα μπορούσε να υπερβεί το 1 τρισεκατομμύριο δολάρια ετησίως μετά το 2030. Σε ένα λιγότερο μετριοπαθές σενάριο, η ετήσια μείωση του ΑΕΠ θα μπορούσε να είναι 3,8 τοις εκατό με ετήσιο έλλειμμα 3,4 τρισεκατομμυρίων δολαρίων μέχρι το 2030. Επιπλέον, η οικονομική ανάπτυξη σε χώρες χαμηλού εισοδήματος θα επηρεαστεί περισσότερο από τις πλούσιες χώρες, γεγονός που θα αυξήσει την οικονομική ανισότητα.

Επιπρόσθετα, πρέπει να έχουμε υπόψιν ότι η οικονομική επίπτωση στα συστήματα υγείας εκτιμάται ότι θα είναι ακόμα μεγαλύτερη καθώς τα δεδομένα που σχετίζονται με την θνητότητα και την νοσηρότητα εξαιτίας των ανθεκτικών μικροβίων επηρεάζονται από περιορισμούς που είναι εγγενείς στα υπάρχοντα συστήματα καταγραφής (de Kraker et al., 2011)

## Επιπτώσεις μικροβιακής αντοχής στην Ελλάδα

Η επίπτωση της μικροβιακής αντοχής σε DALYs είναι υψηλότερη στην Ελλάδα και την Ιταλία μεταξύ των χωρών της Ευρωπαϊκής Ένωσης (ΕΕ). Στην ίδια έκθεση, η Ελλάδα εμφανίζεται με την 2<sup>η</sup> υψηλότερη διάμεση τιμή θανάτων αποδιδόμενων στην μικροβιακή αντοχή και με 1626 θανάτους είναι μόνο δεύτερη από την Ιταλία. Επιπλέον η Ελλάδα μετρά περισσότερων από 400 DALYs ανά 100.000 πληθυσμού που οφείλονται σε λοιμώξεις με ανθεκτικά στα αντιβιοτικά βακτήρια στην Ελλάδα, σε σύγκριση με λιγότερο από 200 DALYs/100.000 πληθυσμού στην ΕΕ / ΕΟΧ. (Cassini et al., 2019)

Η έκθεση του ΟΟΣΑ “OECD Health Policy Studies, Stemming the Superbug Tide - Just A Few Dollars More” δηλώνει ότι η Ελλάδα, μαζί με την Ιταλία και την Πορτογαλία, αναμένεται να έχει τα υψηλότερα ποσοστά θνητότητας λόγω AMR μεταξύ άλλων χωρών του ΟΟΣΑ σε ένα μοντέλο που εκτιμά 2,4 εκατομμύρια θανάτους στην Ευρώπη, τη Βόρεια Αμερική και την Αυστραλία μεταξύ 2015 και 2050, εάν η αντοχή ακολουθήσει την τρέχουσα πορεία της (OECD, 2018).

## Χρήση αντιβιοτικών και επιπτώσεις πέρα από την αντοχή

Ο περιορισμός της χρήσης των αντιβιοτικών δεν είναι μόνο σημαντικός για την αποφυγή της ανάπτυξης αντοχής. Η χρήση τους έχει και τις παρακάτω συνέπειες

### Ανεπιθύμητες Ενέργειες

Φαίνεται ότι ένα μεγάλο μέρος των επισκέψεων στα τμήματα επειγόντων περιστατικών (ΤΕΠ) σχετίζεται με ανεπιθύμητες ενέργειες των αντιβιοτικών και οι αλλεργικές αντιδράσεις είναι από τις πιο συνηθισμένες (Shehab et al., 2008). Στην έρευνα των Shehab και συν, που χρησιμοποίησε εθνικά αντιπροσωπευτικά δεδομένα επιτήρησης, εκτιμήθηκε ότι οι ανεπιθύμητες ενέργειες που αποδίδονται στα αντιβιοτικά προκάλεσαν περισσότερες από 142.000 επισκέψεις στα ΤΕΠ των ΗΠΑ ετησίως και σχεδόν το 80% αυτών ήταν αλλεργικές αντιδράσεις. Το συνολικό ποσοστό επισκέψεων στα ΤΕΠ για ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με αντιβιοτικά (10,5 επισκέψεις ΤΕΠ ανά 10.000 επισκέψεις συνταγογράφησης σε εξωτερική βάση) ήταν υψηλότερο από το αναμενόμενο. Συγκριτικά με άλλα φάρμακα «υψηλού κινδύνου» όπως η βαρφαρίνη, η ινσουλίνη και η διγοξίνη (20,6 επισκέψεις ΤΕΠ ανά 10.000 επισκέψεις συνταγογράφησης σε εξωτερική βάση) τα αντιβιοτικά είχαν την μισή τους συχνότητα. Επιπλέον οι επισκέψεις για ανεπιθύμητες ενέργειες των αντιβιοτικών ήταν 3 φορές περισσότερες από συνολικά αυτές που ήταν για ορισμένους αντιπηκτικούς και αντιαιμοπεταλικούς παράγοντες (π.χ. ασπιρίνη και κλοπιδογρέλη), για από του στόματος υπογλυκαιμική αγωγή (π.χ. μετφορμίνη) και ορισμένους άλλους θεραπευτικούς παράγοντες (π.χ. φαινοτυΐνη και λίθιο). Το



ποσοστό για όλες αυτές τις κατηγορίες φαρμάκων μαζί, ήταν μόλις 3,3 επισκέψεις ανά 10.000 επισκέψεις συνταγογράφησης.

Στα ίδια συμπεράσματα οδηγούνται οι Geller και συν μια δεκαετία αργότερα (Geller et al., 2018) Συγκεκριμένα, βρήκαν ότι 145.490 επισκέψεις ΤΕΠ πραγματοποιήθηκαν από ενήλικες ετησίως από το 2011 έως το 2015 για ανεπιθύμητες ενέργειες αντιβιοτικών, με το 74.3% από αυτές να οφείλεται σε αλλεργική αντίδραση. Αυτό έκανε τα αντιβιοτικά την κύρια αιτία των ανεπιθύμητων ενεργειών, αντιπροσωπεύοντας περίπου το 14% όλων των επισκέψεων στα ΤΕΠ από ενήλικες για ανεπιθύμητες ενέργειες από συστηματικά χορηγούμενα φάρμακα.

Παρόμοια εικόνα περιγράφεται και στα παιδιά. (Lovegrove et al., 2019). Περίπου 70.000 επισκέψεις ΤΕΠ κάθε χρόνο στις Ηνωμένες Πολιτείες πραγματοποιούνται λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών των αντιβιοτικών. Σχεδόν οι μισές επισκέψεις σε ΤΕΠ για ανεπιθύμητες ενέργειες από συστηματική φαρμακευτική αγωγή μεταξύ παιδιών όλων των ηλικιών οφείλονται στα αντιβιοτικά. Στα μικρότερα παιδιά (ηλικίας  $\leq 2$  ετών) αποτελούν ακόμα μεγαλύτερο ποσοστό καθώς στα αντιβιοτικά οφείλονται τα 2/3 όλων των επισκέψεων ΤΕΠ για όλες τις ανεπιθύμητες ενέργειες σε αυτές τις ηλικίες.

#### Λοίμωξη από *Clostridioides difficile*

Η λοίμωξη από *Clostridium difficile* είναι μια άλλη πιθανή συνέπεια της χρήσης αντιβιοτικών. Σε μια μεγάλη μελέτη επιτήρησης, το 71% των περιπτώσεων λοίμωξης *Clostridium difficile* ήταν σε παιδιά της κοινότητας και γενικά αναπτύχθηκαν μετά την έκθεση σε αντιβιοτικά που συνταγογραφήθηκαν κατά τη διάρκεια επισκέψεων σε εξωτερική βάση για μέση ωτίτιδα, ρινοκολπίτιδες ή οξείες λοιμώξεις του αναπνευστικού συστήματος (Wendt et al., 2014)

#### Μικροβίωμα

Δεδομένου ότι είναι γνωστή η επίπτωση των αντιβιοτικών στην χλωρίδα του εντέρου, υπάρχει ενδιαφέρον για την επίδραση της έκθεσης των αντιβιοτικών στο εντερικό μικροβίωμα. Τα δεδομένα φαίνεται να υποστηρίζουν την δυνατότητα για την προώθηση της εντερικής δυσβίωσης και των πιθανών επιπτώσεων στην ανάπτυξη καταστάσεων όπως η νεανική ιδιοπαθής αρθρίτιδα, η φλεγμονώδης νόσος του εντέρου, το άσθμα και ο διαβήτης, ειδικά δε όταν η έκθεση στα αντιβιοτικά είναι συχνή και εμφανίζεται νωρίς στη ζωή (Horton et al., 2016; Molodecky and Kaplan, 2010; Vangay et al., 2015).

## Κεφάλαιο 4 Αντιμετώπιση του προβλήματος.

### Παγκόσμια κινητοποίηση

Από το 1998 στις Ευρωπαϊκές χώρες, η μικροβιακή αντοχή παρακολουθείται σε επιλεγμένα βακτήρια στον άνθρωπο μέσω του Ευρωπαϊκού Συστήματος Επιτήρησης της Μικροβιακής Αντοχής (European Antimicrobial Resistance Surveillance System- EARSS). Χρηματοδοτούμενο από την Ευρωπαϊκή Επιτροπή, το EARSS είναι ένα διεθνές δίκτυο εθνικών συστημάτων επιτήρησης που προορίζεται για τη συλλογή συγκρίσιμων και αξιόπιστων δεδομένων αντοχής. Σκοπός του EARSS είναι να τεκμηριώνει τις διακυμάνσεις της μικροβιακής αντοχής με την πάροδο του χρόνου και του τόπου και να παρέχει τη βάση και να αξιολογεί την αποτελεσματικότητα των προγραμμάτων πρόληψης και των αποφάσεων πολιτικής. (Bronzwaer et al., 1999)

Το 2013, το CDC δημοσίευσε το «Antibiotic Resistance Threats» τις απειλές αντοχής στα αντιβιοτικά στις Ηνωμένες Πολιτείες μια πρώτη απεικόνιση της επίπτωσης που έχουν και της απειλής που αποτελούν τα βασικά ανθεκτικά στα αντιβιοτικά βακτήρια και μύκητες. Οι συντηρητικές εκτιμήσεις της έκθεσης έδειξαν ότι τουλάχιστον 2 εκατομμύρια άνθρωποι μολύνονταν από ανθεκτικά στα αντιβιοτικά μικρόβια κάθε χρόνο στις Ηνωμένες Πολιτείες και τουλάχιστον 23.000 θάνατοι οφείλονταν σε αυτά (Centers for Disease Control and Prevention (U.S.), 2019b)

Το 2014, ο πρόεδρος Ομπάμα των ΗΠΑ εξέδωσε εκτελεστικό διάταγμα για την καταπολέμηση των ανθεκτικών στα αντιβιοτικά βακτηρίων, το οποίο κήρυξε το ζήτημα προτεραιότητα εθνικής ασφάλειας και ανέθεσε σε μια ειδική ομάδα να καταρτίσει ένα πενταετές εθνικό σχέδιο δράσης για την καταπολέμηση της μικροβιακής αντοχής. Επιπλέον, η Υπηρεσία Τροφίμων και Φαρμάκων εξέδωσε την οδηγία Veterinary Feed Directive Final Rule το 2015, που περιορίζει αυστηρά τη χρήση αντιβιοτικών σε ζώα (FDA των ΗΠΑ). (Ekakoro et al., 2019; Medicine, 2021)

Το 2014, το Wellcome Trust και το υπουργείο υγείας του Ηνωμένου Βασιλείου (UK Department of Health) χρηματοδοτούν μια ανάλυση του παγκόσμιου προβλήματος της αυξανόμενης αντοχής στα αντιβιοτικά και την αναζήτηση πιθανών λύσεων. Ο τότε πρωθυπουργός του Ηνωμένου Βασιλείου David Cameron ζητεί από τον Jim O'Neil να την φέρει εις πέρας ("Home | AMR Review," n.d.)

Από το 2015 υπάρχει μια σαφής κινητικότητα για την αντιμετώπιση του προβλήματος σε παγκόσμιο επίπεδο. Τότε, στην Παγκόσμια Συνέλευση Υγείας (World Health Assembly), οι κυβερνήσεις ενέκριναν

ένα παγκόσμιο σχέδιο δράσης και το 2016 ψήφισαν πολιτική διακήρυξη στη Γενική Συνέλευση των Ηνωμένων Εθνών. Η μικροβιακή αντοχή έχει μπει στις ημερήσιες διατάξεις των ομάδων της G7 και της G20 και αποτελεί βασική συνιστώσα του παγκόσμιου θεματολογίου για την ασφάλεια της υγείας (Global Health Security Agenda)

Το 2017 ο ΠΟΥ εκδίδει έναν οδηγό που καθορίζει ποια είναι τα παθογόνα προτεραιότητας για την έρευνα και ανάπτυξη νέων αντιβιοτικών για την αντιμετώπιση της αντοχής σε αντιβιοτικά σε βακτηριακές λοιμώξεις (συμπεριλαμβανομένης και της φυματίωσης) (World Health Organization, 2017b) [ Πίνακας 4 ]

Επιπλέον τονίζεται η σημασία της ανακάλυψης νέων αντιβιοτικών για τον παιδιατρικό πληθυσμό και η ανάγκη για αγωγές που θα μπορούν να δίνονται από του στόματος για νοσήματα της κοινότητας με μεγάλη νοσηρότητα όπως ανθεκτική στα αντιβιοτικά *Neisseria gonorrhoeae*, *Salmonella typhi* και *ESBL-producing Enterobacteriaceae*.

Πίνακας 4 - Παθογόνα προτεραιότητας για την έρευνα και ανάπτυξη νέων αντιβιοτικών σύμφωνα με τον ΠΟΥ

Προτεραιότητα	Μικροοργανισμοί
1: Κρίσιμη	<b>Acinetobacter baumannii</b> carbapenem-resistant <b>Pseudomonas aeruginosa</b> , carbapenem-resistant <b>Enterobacteriaceae*</b> , carbapenem-resistant, 3 rd generation cephalosporin-resistant
2: Υψηλή	<b>Enterococcus faecium</b> , vancomycin-resistant <b>Staphylococcus aureus</b> , methicillin-resistant, vancomycin intermediate and resistant <b>Helicobacter pylori</b> , clarithromycin-resistant <b>Campylobacter</b> , fluoroquinolone-resistant <i>Salmonella</i> spp., fluoroquinolone-resistant <b>Neisseria gonorrhoeae</b> , 3 rd generation cephalosporin-resistant, fluoroquinolone-resistant
3. Μέση	<b>Streptococcus pneumoniae</b> , penicillin-non-susceptible <b>Haemophilus influenzae</b> , ampicillin-resistant <b>Shigella spp.</b> , fluoroquinolone-resistant
	# <i>Mycobacteria</i> (και <i>Mycobacterium tuberculosis</i> ), δεν υποβλήθηκε σε επανεξέταση για να συμπεριληφθεί, καθώς αποτελεί ήδη παγκόσμια προτεραιότητα για την οποία απαιτούνται επείγοντως καινοτόμες νέες θεραπείες  * <i>Enterobacteriaceae</i> : <i>Klebsiella pneumoniae</i> , <i>Escherichia coli</i> , <i>Enterobacter</i> spp., <i>Serratia</i> spp., <i>Proteus</i> spp., and <i>Providencia</i> spp, <i>Morganella</i> spp.

Παρόμοια βήματα έχουν γίνει και για τον περιορισμό της χρήσης των αντιμικροβιακών στην ζωική και φυτική παραγωγή

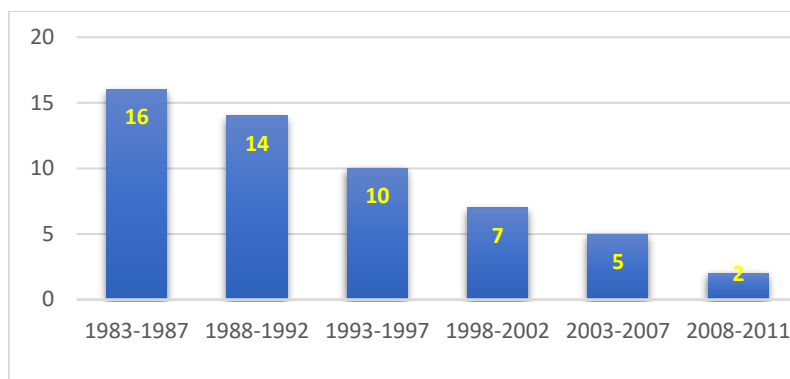
### Ανάγκη για την περιγραφή του προβλήματος

Η αντιμετώπιση οποιουδήποτε προβλήματος προϋποθέτει την αναγνώριση και την περιγραφή του πρώτα. Υπάρχει ανάγκη για την παρακολούθηση της κατανάλωσης των αντιβιοτικών παγκοσμίως, ώστε τα δεδομένα αυτά να στηρίζουν τις προσπάθειες για την δημιουργία πολιτικών που θα περιορίσουν την χρήση τους, αυξάνοντας την πρόσβαση σε αυτά. (Klein et al., 2018) Σε παγκόσμιο επίπεδο, δεν υπάρχουν αξιόπιστες πληροφορίες επιτήρησης σχετικά με τη γεωγραφική κατανομή της μικροβιακής αντοχής και, ως εκ τούτου, δεν υπάρχουν αξιόπιστα δεδομένα για την αξιολόγηση της καταλογιζόμενης επιβάρυνσης της υγείας από αυτή. Μόλις πρόσφατα προτάθηκε να συμπεριληφθούν δεδομένα θνητότητας και νοσηρότητας που σχετίζονται με τη μικροβιακή προστασία στην ετήσια μελέτη για την παγκόσμια επίπτωση των ασθενειών (Global Burden of Disease Study) (Hay et al., 2018).

Πρόσφατη δημοσίευση του ομίλου της Παγκόσμιας Τράπεζας (World Bank Group) (*Pulling Together to Beat Superbugs: Knowledge and Implementation Gaps in Addressing Antimicrobial Resistance*, 2019) αναφέρει ότι η επιτήρηση της μικροβιακής αντοχής μπορεί να είναι προβληματική και κατακερματισμένη ειδικά στις LMIC και προτείνει τη βελτίωση της παγκόσμιας επιτήρησης της χρήσης και της αντοχής σε μικροβιακά.

### Ανακάλυψη νέων αντιβιοτικών και σχετικά προβλήματα

Στην ανασκόπηση της Αμερικάνικης Εταιρίας Λοιμώξεων (Infectious Diseases Society of America – IDSA) του 2011 για την αντοχή των μικροοργανισμών στα αντιβιοτικά (Infectious Diseases Society of America (IDSA), 2011) γίνεται αναφορά στην ελάττωση του αριθμού των αντιβιοτικών που λάμβαναν έγκριση από τον Εθνικό οργανισμό φαρμάκων των ΗΠΑ (FDA). Η αναπαράσταση φαίνεται στο παρακάτω σχήμα. Είναι χαρακτηριστική η σταδιακή ελάττωση των αντιβιοτικών. Αυτό οφείλεται κυρίως στο ότι οι φαρμακευτικές εταιρίες σταμάτησαν να ασχολούνται με την ανάπτυξη ή ανακάλυψη νέων αντιβιοτικών. (Projan and Shlaes, 2004; Projan, 2003; Shlaes, 2003). Οι λόγοι μπορούν να διακριθούν σε 3 κατηγορίες: οικονομικοί, ρυθμιστικοί και επιστημονικοί.



Εικόνα 9 Αριθμός νέων συστημικών αντιβιοτικών που έλαβαν έγκριση από το US FDA σε κάθε πενταετή περίοδο μέχρι τον 3<sup>ο</sup> του 2011

### Οικονομικοί

Τα αντιβιοτικά αποτελούν τρόπο αντιμετώπισης μιας ασθένειας που έχουν μικρή διάρκεια χορήγησης και καταλήγουν στην θεραπεία των ασθενειών που στοχεύουν. Αντίθετα, τα φάρμακα lifestyle (για παράδειγμα, για υπέρταση, χοληστερόλη) και μη (για σακχαρώδη διαβήτη, γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση, αρθρίτιδα, άνοια και HIV) δεν έχουν συνήθως συγκεκριμένη διάρκεια χορήγησης ή χορηγούνται μακροχρόνια δίνοντας έτσι μεγαλύτερα περιθώρια για κέρδος. Επιπλέον, οι τιμές των αντιβιοτικών συνήθως δεν είναι ανταγωνιστικές σε σύγκριση με άλλα φάρμακα όπως για παράδειγμα τα χημειοθεραπευτικά για τον καρκίνο. Όταν ένα νέο αντιβιοτικό βγει στην αγορά, η χορήγησή του περιορίζεται στην αρχή και γίνεται με φειδώ λόγω του φόβου της μικροβιακής αντοχής. Σε περίπτωση που αναπτυχθεί αντοχή, πάλι η εταιρία θα χάσει από τα έσοδα που ανέμενε.

Στην εκτίμηση των πιθανών οικονομικών οφελών νέων φαρμακευτικών ουσιών χρησιμοποιείται η «καθαρή παρούσα αξία» (net present value - NPV). (Brogan and Mossialos, 2016) Αξιολογείται το τελικό κόστος και οι πωλήσεις των πιθανών νέων ουσιών, καθώς και η πιθανότητα δημιουργίας κερδών. Το κόστος χρόνου ή το κόστος κεφαλαίων που απαιτούνται για τη χρηματοδότηση του έργου, αφαιρείται επίσης από τις αποδόσεις. Σε κάθε έργο αποδίδεται μια καθαρή παρούσα αξία NPV ως αποτέλεσμα αυτού του περίπλοκου υπολογισμού. Χαμηλό NPV σημαίνει ότι τα κόστη είναι πολύ υψηλά ή ότι η πιθανότητα για να πετύχουν σημαντικές αποδόσεις είναι πολύ χαμηλές. Αντίθετα αν η NPV είναι υψηλή, είναι πολύ πιθανό να αποφέρουν σημαντικά κέρδη και για αυτό να προχωρήσουν στην υλοποίησή τους. Τα αντιβιοτικά γενικά έχουν πολύ χαμηλή NPV. Συγκεκριμένα, η μέση NPV για τα αντιβιοτικά είναι -50 εκατομμύρια δολάρια όταν τα φάρμακα για το μυοσκελετικό έχουν NPV 1.15 δισεκατομμύρια δολάρια.

## Ρυθμιστικοί

Οι διαδικασίες που επιβάλλονται από τις ρυθμιστές αρχές για την ανάπτυξη νέων φαρμάκων και κυρίως αντιβιοτικών είναι αρκετά απαιτητικές. Επιστημονικές ανησυχίες και ανάγκη για στατιστική σημαντικότητα έχουν οδηγήσει στην απαίτηση από τις ρυθμιστικές αρχές κλινικών μελετών που είναι σχεδόν αδύνατο να υλοποιηθούν (Spellberg, 2014).

## Επιστημονικοί

Όμως το πρόβλημα είναι και επιστημονικό. Δεδομένου ότι έχουν ανακαλυφθεί πάνω από 140 αντιβιοτικά τα τελευταία 80 χρόνια αυτό σημαίνει ότι έχουμε αρχίσει να αγγίζουμε τα όρια των μεθοδολογιών που χρησιμοποιούμε έως τώρα. Η αναζήτηση νέων μεθοδολογιών είναι απαραίτητη όμως αυτή περιορίζεται τόσο από το αυξημένο κόστος και κίνδυνο για αποτυχία. Σημαντικό στην εξίσωση είναι και το 'brain drain' των ειδικών αυτού του κλάδου καθώς οι φαρμακοβιομηχανίες έχουν απομακρυνθεί ή και αποχωρήσει από την ανάπτυξη αντιβιοτικών (Spellberg, 2014).

## Ποια είναι η πραγματικότητα τα τελευταία 5 χρόνια;

Μελέτη του ΠΟΥ το 2017 εκτίμησε για πρώτη φορά τα νέα αντιβακτηριακά που βρίσκονται σε διαδικασία ανάπτυξης, σε κάποια κλινική φάση και αναμένονται να είναι διαθέσιμα για χρήση. (World Health Organization, 2017c). Αν και τότε υπήρχαν περίπου 51 αντιβιοτικά (και συνδυασμοί τους) και 11 biologicals σε κλινική φάση 1-3 φαίνεται ότι υπάρχει έλλειψη πιθανών θεραπευτικών επιλογών για ανθεκτικά βακτήρια και ιδίως για πολυανθεκτικά (multidrug resistant – MDR) και εξαιρετικά ανθεκτικά (extensively drug resistant – XDR) gram αρνητικά παθογόνα. Λαμβάνοντας υπόψιν το γεγονός ότι από τα αντιβιοτικά που βρίσκονται σε Φάση 1 μόνο ένα περίπου 14% λαμβάνει τελικά έγκριση διάθεσης στην αγορά, υπολογίζεται ότι από τα 10 προϊόντα κατά gram αρνητικών βακτηρίων, τελικά μόλις 1 με 2 ίσως να καταφέρει να πάρει άδεια κυκλοφορίας.

Το 2020 γίνεται επανεκτίμηση με νέα μελέτη (World Health Organization, 2021) και αν και από το 2017 έχουν λάβει έγκριση 11 αντιβιοτικά -από τα οποία μόνο 2 αποτελούν μια καινούρια κλάση αντιβιοτικών- οι συγγραφείς καταλήγουν και πάλι στο συμπέρασμα ότι η διαδικασία ανάπτυξης είναι ανεπαρκής έναντι των παθογόνων προτεραιότητας και δεν αντιμετωπίζουν το πρόβλημα των XDR ή PDR Gram-αρνητικών βακτηρίων. Επιπλέον, τα ανθεκτικά στην καρβαπενέμη A. Baumannii και P. aeruginosa εξακολουθούν να μην αντιμετωπίζονται επαρκώς. Τέλος υπάρχει ένα κενό όσον αφορά τις επιλογές θεραπείας με αντιβιοτικά από το στόμα για τα ESBLs και τα CRE που θα μπορούσαν να επιτρέψουν τη αντιμετώπιση των ασθενών εκτός νοσοκομείων ή που θα μπορούσαν έστω να μειώσουν τη διάρκεια της θεραπείας στο νοσοκομείο.

Παράλληλα, υπάρχουν προσπάθειες για την αντιμετώπιση των βακτηρίων με μη παραδοσιακούς τρόπους, όπως για παράδειγμα η χρήση IgM μονοκλωνικών αντισωμάτων για λοιμώξεις από *S aureus*, ή το SER-109, ένα ζων βιοθεραπευτικό προϊόν που αποτελεί θεραπεία με βάση τα σπόρια για την αποτροπή της υποτροπής της CDI (σπόρια πολλαπλών ειδών του γένους Firmicute, που ελήφθησαν από υγιείς δότες κοπράνων). Εντούτοις, ο δυνητικός αντίκτυπος για την δημόσια υγεία και η ικανότητα αυτών των μη παραδοσιακών προσεγγίσεων να αντιμετωπίσουν την μικροβιακή αντοχή χρειάζεται να εκτιμηθεί ειδικά λόγω του ότι δεν μπορούν να χρησιμοποιηθούν αποκλειστικά αλλά επικουρικά σε υπάρχοντα παραδοσιακά αντιβιοτικά.

### Πώς θα μπορούσε να ενισχυθεί η παραγωγή νέων αντιβιοτικών

Οποιαδήποτε παρέμβαση ή μηχανισμός που θα μπορούσε να αυξήσει την NPV των αντιβιοτικών θα μπορούσε να είναι υποστηρικτική ώστε οι φαρμακοβιομηχανίες να ασχοληθούν με την παραγωγή τους. Η αύξηση της πιθανότητας για την λήψη έγκρισης και άδειας κυκλοφορίας, ευκαιρίες χρηματοδότησης ή άλλα οικονομικά κίνητρα θα μπορούσαν να είναι μέτρα προς αυτή την κατεύθυνση αν και δεν οδηγούν σε ξεκάθαρα και αναγνωρίσιμα αποτελέσματα και έχουν επικριτές για την αποτελεσματικότητά τους. (Brogan and Mossialos, 2016). Διαφορετικές στρατηγικές έχουν προταθεί όπως για παράδειγμα στις ΗΠΑ το «The project bioshield Act» (Russell, 2007) το οποίο προσφέρει στις εταιρίες την υπόσχεση για μια εγγυημένη κρατική αγορά καθώς και επιχορηγήσεις για έρευνα. Ο ΠΟΥ προτείνει ένα μοντέλο με χορηγίες για έρευνα, ανοικτά δεδομένα, βραβεία για την επίτευξη συγκεκριμένων οροσήμων, κλινικές δοκιμές που θα χρηματοδοτούνται από το δημόσιο τομέα (Brogan and Mossialos, 2016; Kieny, 2015). Το μακροχρόνιο αποτέλεσμα οποιονδήποτε μέτρων για την υποστήριξη της ανακάλυψης νέων αντιβιοτικών είναι αβέβαιο ακόμα καθώς πρέπει να υπάρξει συντονισμός σε παγκόσμιο επίπεδο για να επιτευχθούν.

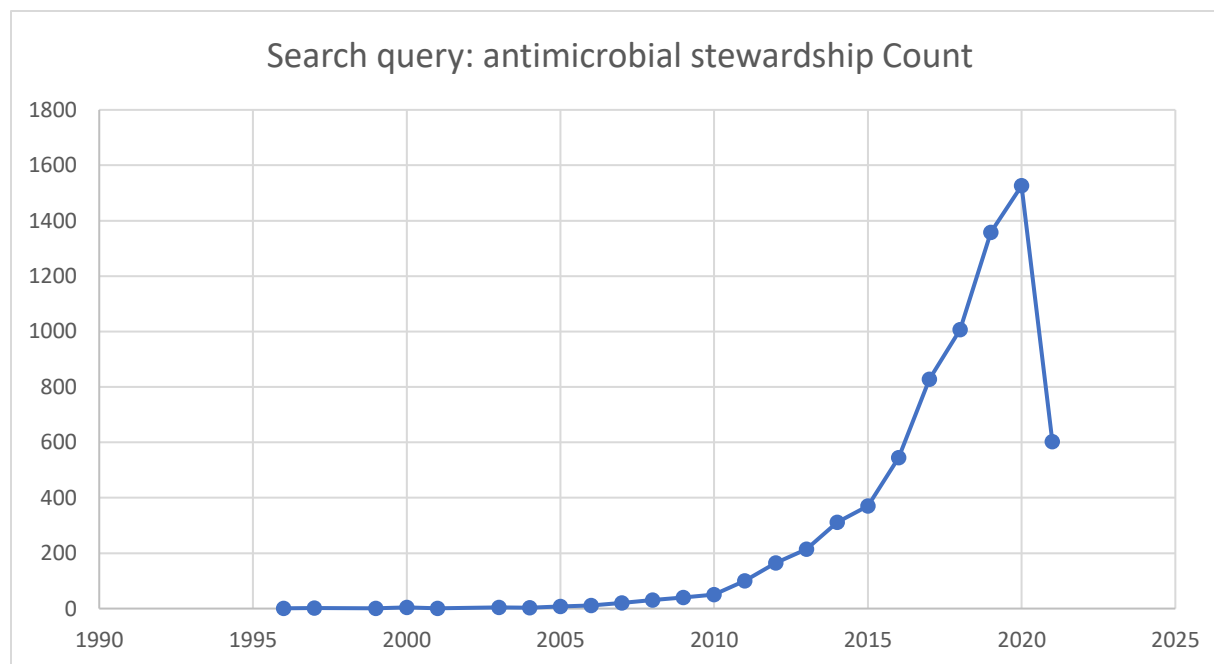
### Τα νέα αντιβιοτικά δεν είναι από μόνα τους επαρκή

Είναι εμφανές ότι τα νέα αντιβιοτικά από μόνα τους δεν θα είναι επαρκή για να αντιμετωπιστεί η απειλή της μικροβιακής αντοχής (World Health Organization, 2017c). Η ανάπτυξη τους οφείλει να γίνει παράλληλα με την ανάπτυξη δράσεων πρόληψης και ελέγχου λοιμώξεων (IPC) και την προώθηση της κατάλληλης χρήσης των υφιστάμενων και μελλοντικών αντιβιοτικών με συγκεκριμένες πρακτικές διαχείρισής τους. Η συνταγογράφηση ενός ισχυρού νέου αντιβιοτικού είναι εύκολη. Η δυσκολία έγκειται στο να μάθουμε πώς να μην χρησιμοποιούμε και καταχραζόμαστε τα νέα αντιβιοτικά. Αν θέλουμε να σπάσουμε τον κύκλο και να σταματήσουμε να επαναλαμβάνουμε τα ίδια λάθη του

παρελθόντος, πρέπει να μάθουμε πως να προστατέψουμε τα αντιβιοτικά από την εύκολη και αλόγιστη χρήση.

## Τι είναι η Επιστασία χρήσης Αντιμικροβιακών ή Αντιβιοτικών Επιστασία ή το Antimicrobial Stewardship

Μια αναζήτηση του όρου “antimicrobial stewardship” στην PubMed σήμερα (3/5/2021) δίνει πάνω από 6400 αποτελέσματα με ολοένα και αυξανόμενο αριθμό εργασιών όσο περνούν τα χρόνια (Εικόνα 10). Η πρώτη εργασία στην οποία αναφέρεται ο όρος είναι το 1996 από τους McGowan JE και Jr, Gerding DN με τίτλο «[Does antibiotic restriction prevent resistance?](#)» (McGowan and Gerding, 1996). Σύμφωνα με τους συγγραφείς, η έμπνευση για τον όρο ήταν από τον όρο “steward” στην εκκλησία.



Εικόνα 10 Αριθμός βιβλιογραφικών αναφορών στον όρο “antimicrobial stewardship” κατ’ έτος (μέχρι 3/5/2021)

Ουσιαστικά όμως φαίνεται ο όρος να αποκτά αναγνώριση μετά από την δημοσίευση των κατευθυντήριων γραμμών της the Society of Healthcare Epidemiology of America (SHEA) and IDSA joint committee on the prevention of antimicrobial resistance in hospitals το 1997 (Shlaes et al., 1997). Η εδραίωση του όρου και από την άλλη μεριά του Ατλαντικού στην Ευρώπη ξεκινά με την δημοσίευση των Gould και van de Meer το 1999 (Gould, 1999).



## Ορισμός της Αντιμικροβιακής επιστασίας

Ο ορισμός της αντιμικροβιακής επιστασίας φαίνεται να εξελίσσεται στο πέρασμα των χρόνων και γίνεται όλο και πιο συγκεκριμένος.

Το 1997, «η ουσία της καλής αντιμικροβιακής διαχείρισης» είναι όλοι οι ασθενείς να λάβουν το πιο αποτελεσματικό, λιγότερο τοξικό και λιγότερο δαπανηρό αντιβιοτικό για την ακριβή χρονική περίοδο που απαιτείται για τη θεραπεία ή την πρόληψη μιας λοίμωξης (Shlaes et al., 1997).

Το 2007, στις κατευθυντήριες οδηγίες της Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America για την ανάπτυξη προγράμματος για την ενίσχυση του AS ορίζεται, «δραστηριότητα που περιλαμβάνει κατάλληλη επιλογή, δόση, οδό και διάρκεια αντιμικροβιακής θεραπείας» (Dellit et al., 2007).

Το 2012, στην συναινετική δήλωση των the Infectious Diseases Society of America (IDSA), the Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA), and the Pediatric Infectious Diseases Society (PIDS) ορίστηκε το AMS ως **"συντονισμένες παρεμβάσεις σχεδιασμένες για τη βελτίωση και τη μέτρηση της χρήσης [αντιβιοτικών] παραγόντων με την προώθηση της επιλογής του βέλτιστου [αντιβιοτικού] θεραπευτικού σχήματος φαρμάκων, συμπεριλαμβανομένης της χορήγησης, της διάρκειας της θεραπείας και της οδού χορήγησης"** (Fishman et al., 2012).

Το 2014 το CDC δημοσίευσε έναν οδηγό με την ονομασία «Core Elements of Hospital Antibiotic Stewardship Programs (Core Elements)» για να βοηθήσει τα νοσοκομεία των ΗΠΑ να εφαρμόσουν προγράμματα επιστασίας των αντιμικροβιακών. Αυτός ο οδηγός ενημερώθηκε πρόσφατα (*The Core Elements of Hospital Antibiotic Stewardship Programs*, 2019). Περιγράφει δομικά και διαδικαστικά στοιχεία που χαρακτηρίζουν τα πετυχημένα προγράμματα.

## Τα οφέλη των προγραμμάτων Αντιμικροβιακής Επιστασίας

Υπάρχουν πλέον αρκετά δεδομένα που υποστηρίζουν τα πολλαπλά οφέλη που έχουν τα προγράμματα Αντιμικροβιακής Επιστασίας (ASP) στην χρήση των αντιμικροβιακών, την μείωση της διάρκειας νοσηλείας, του κόστους νοσηλείας και στην υποστροφή της αντοχής των μικροβίων στα αντιβιοτικά. Τα προγράμματα ASP είναι αποτελεσματικά στην αύξηση της συμμόρφωσης με την πολιτική για τα αντιβιοτικά και στη μείωση της διάρκειας της αντιβιοτικής θεραπείας.. (Davey et al., 2017).

Η πρόσφατη συστηματική ανασκόπηση υψηλής ποιότητας της Karanika και συν (Karanika et al., 2016),

καταλήγει στο συμπέρασμα ότι τα ASPs που εφαρμόζονται στα νοσοκομεία έχουν ως αποτέλεσμα σημαντικές μειώσεις στην κατανάλωση αντιμικροβιακών ουσιών και στο κόστος, ενώ υπήρξε βελτίωση στον αριθμό των λοιμώξεων που οφείλονται σε ειδικά αντιμικροβιακά παθογόνα MRSA, imipenem-resistant *P. aeruginosa*, and ESBL-*Klebsiella* spp και η συνολική διάρκεια παραμονής στο νοσοκομείο ελαττώθηκε. Συγκεκριμένα, η συγκεντρωτική ποσοστιαία μεταβολή (pool percentage change) της κατανάλωσης αντιμικροβιακών ουσιών μετά την εφαρμογή του ASP ήταν 19.1% (95% CI [-30.1 με -7.5]. Οι μελέτες που είχαν γίνει στις ΗΠΑ και την Ευρώπη ανέφεραν την υψηλότερη συγκεντρωτική μείωση (pooled decrease) της αντιμικροβιακής κατανάλωσης μετά την εφαρμογή του ASP (-19.9% [95% CI -27.7 με -12.1] και -20.9% [95% CI -30.5 σε -15,], αντίστοιχα), ενώ οι μελέτες στην Ασία -16% (95% CI -36.5 με -5.3]). Τέλος η μία μελέτη που είχε γίνει στην Νότια Αμερική ανέφερε μείωση -35.9% (95% CI -53.8 με -17.9) και η μία στην Νότιο Αφρική -19.6% (95% CI= -38.5 με -0.8). Επιπλέον, εξετάζοντας συγκεκριμένες κατηγορίες αντιβιοτικών ευρέος φάσματος, η κατανάλωση καρβαπενέμων και γλυκοπεπτιδίων μειώθηκε επίσης κατά 18,5% [95% CI 32 με 5,0] και 14,7% [95% CI 27,7 με 1,7], αντίστοιχα), αλλά η μείωση αυτή ήταν σημαντική μόνο όταν αυτού του τύπου τα αντιβιοτικά δεν ήταν υπό περιορισμού ή υπό καθεστώς προέγκρισης πριν από την έναρξη της ASP. Η συνέπεια της αντιμικροβιακής θεραπείας με ASP ή εθνικές κατευθυντήριες γραμμές αυξήθηκε μετά την εφαρμογή του ASP.

Το είδος του τμήματος επηρεάζει και το μέγεθος του αποτελέσματος που επιτυγχάνεται. Συγκεκριμένα, σε παθολογικές κλινικές η μείωση της χρήσης των αντιμικροβιακών ήταν στο 12.1% (95% CI 19,9 με 4,3%),) ενώ στις περιπτώσεις που τα προγράμματα είχαν εφαρμοστεί σε ΜΕΘ η μείωση έφτασε το 39,5% (95% CI 72,5 με 6,4) και αυτή η διαφορά ήταν στατιστικά σημαντική. Όσον αφορά την θνητότητα μετά την εφαρμογή προγραμμάτων ASP δεν υπήρξε στατιστικά σημαντική μεταβολή ούτε όταν εξετάστηκε η ολική θνητότητα ούτε η θνητότητα που σχετίζεται με λοίμωξη εντός 30 ημερών (infection-related 30-day mortality). Τέλος, σε σχέση με την διάρκεια της νοσηλείας (Length of Stay – LOS) η μέση διάρκεια νοσηλείας ελαττώθηκε κατά 8,9% (95% CI 12,8 - 5). Πάντως, στις ΜΕΘ δεν φάνηκε να ελαττώθηκε σημαντικά η διάρκεια της νοσηλείας.

Αξιολογώντας την επίδραση στον επιπολασμό ανθεκτικών στελεχών στις λοιμώξεις, οι λοιμώξεις methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) ήταν σημαντικά χαμηλότερες μετά την εφαρμογή του προγράμματος επιστασίας και το ίδιο σημειώθηκε για τις imipenem-ανθεκτικές *Pseudomonas aeruginosa*, (ESBL)-*Klebsiella* spp. με βάση πέντε μελέτες αλλά όχι για τις λοιμώξεις από ESBL-*Escherichia coli*. Το ποσοστό λοίμωξης από *C. difficile* δεν άλλαξε σημαντικά, αλλά αυτό το εύρημα βασίστηκε σε τρεις μελέτες και η εκτιμώμενη προκατάληψη δημοσίευσης (Publication bias) ήταν

σημαντική.

Παρόμοια αποτελέσματα αναφέρονται και στην μελέτη των Baur και συν (Baur et al., 2017) που έδειξε ότι τα προγράμματα επιστασίας της χρήσης αντιβιοτικών μείωσαν τη συχνότητα εμφάνισης λοιμώξεων και αποικισμού με πολυανθεκτικά αρνητικά κατά Gram βακτήρια, gram αρνητικά βακτήρια που παράγουν β-λακταμάση και Methicillin Resistant Staphylococcus aureus(MRSA), καθώς και τη συχνότητα εμφάνισης λοιμώξεων C difficile. Είναι αξιοσημείωτο δε, ότι τα προγράμματα αυτά ήταν ακόμα πιο αποτελεσματικά όταν κατά την εφαρμογή τους συνδυάζονταν με τα μέτρα ελέγχου των λοιμώξεων και ιδίως τις παρεμβάσεις υγιεινής των χεριών. (Baur et al., 2017) Η βελτίωση στις εκβάσεις στην μικροβιακή αντοχή που καταγράφεται στο αντιβιογράμμα του νοσοκομείου ή του τμήματος ή και στην μικροβιακή αντοχή σε επίπεδο πληθυσμού επιβεβαιώνεται και από πιο παλιές μελέτες (Wagner et al., 2014).

Μια συστηματική ανασκόπηση 146 μελετών ανέφερε ότι τα προγράμματα ASP σχετίζονται με μείωση της διάρκειας παραμονής (LOS) κατά 85% και των δαπανών για αντιβιοτικά κατά 92%. Η μέση εξοικονόμηση κόστους που αναφέρθηκε στις μελέτες που διεξήχθησαν στις ΗΠΑ ήταν 732 δολάρια ανά ασθενή και παρόμοιες τάσεις παρουσιάστηκαν στις ευρωπαϊκές μελέτες. Ο βασικός μοχλός εξοικονόμησης κόστους ήταν η μείωση του LOS (Nathwani et al., 2019).

Ακόμα και στο ιδιαίτερο περιβάλλον ιδρυμάτων μακροχρόνιας φροντίδας ασθενών, οι επιπτώσεις των προγραμμάτων επιστασίας της χρήσης αντιμικροβιακών είναι θετικές. Συγκεκριμένα, η συστηματική ανασκόπηση των Wu και συν. (Wu et al., 2019) ανέδειξε ότι οι στρατηγικές που χρησιμοποιούνται σε προγράμματα επιστασίας τη χρήσης των αντιμικροβιακών ουσιών, όπως κυρίως εκπαιδευτικό υλικό, εκπαιδευτικές συναντήσεις και εφαρμογή κατευθυντήριων γραμμών, συσχετίστηκαν με μείωση κατά 14% της συνολικής χρήσης αντιμικροβιακών ουσιών. Επιπλέον, σε προγράμματα για εξωτερικούς ασθενείς με εκπαίδευση επικοινωνιακών δεξιοτήτων υπήρξαν μειώσεις στη χρήση αντιμικροβιακών ουσιών, ενώ το κόστος φαρμακευτικής αγωγής ήταν γενικά χαμηλότερο μετά τις παρεμβάσεις (Drekonja et al., 2015).

Ακόμα και σε αφρικανικές χώρες, τα προγράμματα επιστασίας της χρήσης των αντιμικροβιακών φάνηκε να έχουν θετική επίδραση και να οδηγούν σε αυξημένη συμμόρφωση με τις κατευθυντήριες οδηγίες, ελάττωση της χρήσης των αντιβιοτικών και με εξοικονόμηση οικονομικών πόρων(Akpan et al., 2020).

Καταλυτικό και ενισχυτικό παράγοντα αποτελούν οι επιπλέον παρεμβάσεις σε πρακτικές της πρόληψης

και του ελέγχου των λοιμώξεων. Ειδικά αυτές που περιλαμβάνουν την επιτήρηση (surveillance) τον έλεγχο και την παροχή σχολίων (feedback) είχαν την μεγαλύτερη αποτελεσματικότητα στην μείωση των νοσοκομειακών λοιμώξεων σε χώρες υψηλού και ανώτερου μέσου εισοδήματος (Price et al., 2018).

Τέλος, Τα προγράμματα επιστασίας αντιβιοτικών (ASP) βελτιώνουν την ασφάλεια των ασθενών μειώνοντας την κατανάλωση αντιβιοτικών, τις παρενέργειες που σχετίζονται με τα φάρμακα και βοηθούν στην καταπολέμηση της αντοχής στα αντιβιοτικά (Karaniika et al., 2016).

Υπάρχουν αρνητικά στα προγράμματα επιστασίας της χρήσης αντιβιοτικών;

Μια συστηματική ανασκόπηση έθεσε τον προβληματισμό ότι οι περιοριστικές παρεμβάσεις ενός προγράμματος διαχείρισης αντιμικροβιακών ουσιών μπορεί να οδηγήσουν σε καθυστέρηση της θεραπείας και να δημιουργήσει προβλήματα στην συνεργασία στο νοσοκομείο, λόγω της διαταραχής της επικοινωνίας και της εμπιστοσύνης μεταξύ λοιμωξιολόγων και των κλινικών γιατρών, ωστόσο τα στοιχεία είναι χαμηλής ποιότητας (Davey et al., 2017).



## Κεφάλαιο 5 - Στρατηγικές Αντιμικροβιακής επιστασίας

Γενικότερα, υπάρχουν πολλές παρεμβάσεις που μπορούν να συμπεριλαμβάνονται σε ένα πρόγραμμα επιστασίας αντιμικροβιακών ουσιών. Οι σημαντικότερες αναλύονται σε πρακτικό οδηγό που δημοσιεύθηκε από τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (World Health Organization. Regional Office for Europe, 2021) και περιγράφονται εν συντομία παρακάτω με προσθήκη μερικών επιπλέον σημαντικών πρακτικών όπως αναγνωρίστηκαν από την βιβλιογραφία. Μπορούν να χωριστούν σε δύο ομάδες, τις παρεμβάσεις που αφορούν πριν ή κατά τη στιγμή της συνταγογράφησης και αυτές που συμβαίνουν μετά την συνταγογράφηση:

### Παρεμβάσεις πριν ή κατά τη στιγμή της συνταγογράφησης

1. **Εκπαίδευση κλινικών ιατρών:** εκπαίδευση κλινικών ιατρών σχετικά με νέες θεραπείες, βέλτιστα διαγνωστικά εργαλεία, στρατηγικές και σωστές συμπεριφορές συνταγογράφησης.
2. **Εκπαίδευση των ασθενών και του γενικού πληθυσμού:** η εκπαίδευση των ασθενών και του γενικού πληθυσμού σχετικά με την σωστή χρήση, αποθήκευση και απόρριψη των αντιμικροβιακών
3. **Κατευθυντήριες οδηγίες των νοσοκομείων για τη διαχείριση κοινών λοιμώξεων:** κατευθυντήριες οδηγίες ή αλγόριθμοι ειδικοί για ένα συγκεκριμένο ίδρυμα, οι οποίοι μπορούν να προσαρμοστούν από εθνικές ή διεθνείς κατευθυντήριες οδηγίες ώστε να αντικατοπτρίζουν την τοπική επιδημιολογία, την πρόσβαση σε διαγνωστικές εξετάσεις και τη διαθεσιμότητα φαρμάκων στο συγκεκριμένο περιβάλλον
4. **Σωρευτικά αντιβιογράμματα (cumulative antibiograms):** περιγράφουν το ποσοστό απομονωθέντων στελεχών ενός συγκεκριμένου μικροοργανισμού που παραμένει ευαίσθητο στα προτεινόμενα αντιβιοτικά με βάση δοκιμές ευαισθησίας in vitro. Είναι χρήσιμα για την καθοδήγηση της εμπειρικής αντιμικροβιακής θεραπείας.
5. **Περιορισμοί συνταγογράφησης / Προέγκριση συγκεκριμένων αντιμικροβιακών ουσιών:** οι κλινικοί ιατροί λαμβάνουν έγκριση για τη χορήγηση συγκεκριμένων αντιμικροβιακών ουσιών πριν δοθεί το αντιβιοτικό από το φαρμακείο. Η έγκριση μπορεί να χορηγείται από μέλη της ομάδας διαχείρισης αντιμικροβιακών ουσιών, φαρμακοποιούς ή λοιμωξιολόγους, συμπεριλαμβανομένων και των εκπαιδευομένων. Η χρήση περιορισμένων αντιμικροβιακών ουσιών μπορεί να περιορίζεται σε ορισμένες ενδείξεις, συνταγογράφους, υπηρεσίες, πληθυσμούς ασθενών ή συνδυασμό αυτών. (Davey et al., 2017; Shen et al., 2017)

6. **Αποχαρακτηρίζοντας τις ψευδείς αλλεργίες σε αντιβιοτικά:** περιλαμβάνει ειδική λήψη ιστορικού για αλλεργίες στα αντιβιοτικά, με ή χωρίς ειδικές δερματικές δοκιμασίες, προκειμένου να αποχαρακτηριστούν οι ψευδείς αλλεργίες στα αντιβιοτικά από το ιατρικό ιστορικό των ασθενών. Αυτό, διασφαλίζει ότι δεν λαμβάνουν αντιμικροβιακές ουσίες με υπερβολικά ευρύ φάσμα ή θεραπείες δεύτερης γραμμής που στην πραγματικότητα δεν είναι απαραίτητες.

### Παρεμβάσεις μετά από την συνταγογράφηση

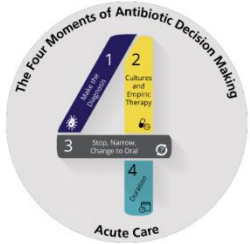
1. **Προοπτικός έλεγχος και σχολιασμός (prospective audit and feedback):** ανασκόπηση της χρήσης αντιμικροβιακών ουσιών σε μεμονωμένους ασθενείς και συστάσεις σε πραγματικό χρόνο στους θεράποντες γιατρούς για τη βελτιστοποίηση της θεραπείας
2. **Αυτόματες επαναξιολογήσεις της συνταγογράφησης των αντιβιοτικών από τους θεράποντες ιατρούς (αυτόματα χρονικά timeout αντιβιοτικών):** υπενθυμίσεις ή συζητήσεις που προτρέπουν τους κλινικούς γιατρούς να επανεκτιμήσουν μια χρήση αντιβιοτικών.
3. **Αυτόματες εντολές διακοπής:** εφαρμόζονται αυτόματα ημερομηνίες διακοπής για συνταγές αντιμικροβιακών όταν δεν καθορίζεται η διάρκεια της θεραπείας. Μπορούν να αφορούν σε συγκεκριμένες κατηγορίες αντιμικροβιακών ουσιών, οδούς χορήγησης ή/και ενδείξεις (Davey et al., 2017; Guglielmo et al., 2005; Tolia et al., 2017).
4. **Βελτιστοποίηση αντιβιοτικής δόσης:** προσοχή στα ατομικά χαρακτηριστικά του ασθενούς που μπορεί να επηρεάσουν την κατάλληλη δόση, το διάστημα και την οδό χορήγησης ενός αντιβιοτικού που χρησιμοποιείται σε ένα δεδομένο περιβάλλον.
5. **Διάρκεια αντιβιοτικού:** επιλογή της κατάλληλης διάρκειας της αντιμικροβιακής θεραπείας.
6. **Αποκλιμάκωση της θεραπείας:** τα αρχικά εμπειρικά αντιβιοτικά σταματούν ή μειώνονται σε αριθμό ή/και περιορίζονται στο φάσμα, με βάση τα αποτελέσματα της μικροβιολογίας (Schuts et al., 2016)
7. **Παρακολούθηση θεραπευτικών φαρμάκων:** μέτρηση των επιπέδων φαρμάκων στο αίμα (Schuts et al., 2016)
8. **Μετάβαση από ενδοφλέβια σε από του στόματος θεραπεία** (Schuts et al., 2016)

## Κατευθυντήριες οδηγίες

Η ανάπτυξη και εφαρμογή κατευθυντήριων γραμμών των νοσοκομείων για τη διάγνωση και τη θεραπεία κοινών λοιμώξεων αποτελεί βασική λειτουργία των προγραμμάτων επιστασίας. Οι κατευθυντήριες γραμμές παρέχουν τεκμηριωμένες και τυποποιημένες συστάσεις για την διάγνωση και την θεραπεία με βάση τα τοπικά επιδημιολογικά δεδομένα και ταυτόχρονα προωθούν την λελογισμένη χρήση των αντιβιοτικών. Για παράδειγμα, μπορούν να αναπτυχθούν οδηγίες για την αντιμετώπιση της πνευμονίας της κοινότητας, για λοιμώξεις του ουροποιητικού συστήματος, πνευμονία που σχετίζεται με την χρήση του αναπνευστήρα στα νοσοκομεία, λοιμώξεις του δέρματος και των μαλακών μορίων, ενδοκοιλιακές λοιμώξεις και τέλος για την αντιμετώπιση της νεογνικής και παιδιατρικής σήψης. Αυτές οι ενδείξεις αντιπροσωπεύουν το μεγαλύτερο μέρος της χρήσης αντιβιοτικών στα περισσότερα νοσοκομεία. (Magill et al., 2014) Πανευρωπαϊκά, φαίνεται να υπάρχουν κατευθυντήριες οδηγίες στα νοσοκομεία για τις κοινές παιδιατρικές λοιμώξεις. (Korsidas et al., 2020; Spyridis et al., 2016)

Η ανάπτυξη των κατευθυντήριων οδηγιών μπορεί να ακολουθήσει στον σχεδιασμό τους τις 4 στιγμές της λήψης αποφάσεων για τα αντιβιοτικά (Tamma et al., 2019). [Πίνακας 5]

*Πίνακας 5 Οι 4 στιγμές αποφάσεων για τα αντιβιοτικά:*

<b>4 στιγμές αποφάσεων για τα αντιβιοτικά</b>	
	Στιγμή 1 Απαιτείται η χορήγηση αντιβιοτικών; Υπάρχει λοίμωξη; Εκτίμηση του δυνητικού οφέλους από την έναρξη αντιβιοτικής θεραπείας έναντι της βλάβης που μπορεί να προκαλέσει
	Στιγμή 2 Ελήφθησαν οι απαραίτητες καλλιέργειες πριν από την έναρξη της θεραπείας; Ποιά είναι η κατάλληλη εμπειρική θεραπεία;
	Στιγμή 3 >1 μέρα πέρασε. Μπορώ να σταματήσω την αντιβιοτική αγωγή; Μπορώ να περιορίσω την αντιβιοτική αγωγή; Αλλαγή από ενδοφλέβια σε από του στόματος;
	Στιγμή 4 Κατάλληλη διάρκεια θεραπείας;



Άρα, οι κατευθυντήριες γραμμές μπορούν να περιλαμβάνουν οδηγίες για (1) τα κατάλληλα κλινικά κριτήρια που θα οδηγήσουν στην τεκμηρίωση των βακτηριακών λοιμώξεων, και τις διαγνωστικές εξετάσεις που μπορεί να χρειαστούν (και απεικονιστικών), οδηγίες για την ειδική εμπειρική και στοχευμένη θεραπεία (συμπεριλαμβανομένης της οδού χορήγησης, του δοσολογικού σχήματος και εναλλακτικές επιλογές για περιπτώσεις αλλεργιών), για την μετατροπή της αγωγής από ενδοφλέβια σε από του στόματος, και για τις κατάλληλες διάρκειες θεραπειάς. Οι κατευθυντήριες γραμμές πρέπει να είναι διαθέσιμες σε όλους και να λαμβάνονται τα κατάλληλα μέτρα ώστε να είναι εύκολη η πρόσβαση σε αυτές καθώς αυτό θα αυξήσει την πιθανότητα οι γιατροί τις χρησιμοποιήσουν. Απαραίτητο είναι να επικαιροποιούνται τακτικά με τα νεότερα δεδομένα από την διεθνή βιβλιογραφία

### Προηγούμενη έγκριση έναντι προοπτικού ελέγχου με σχολιασμό

Μετά την θέσπιση των κατευθυντήριων οδηγιών το επόμενο βήμα είναι η εφαρμογή τους. Η προσέγγιση στην εφαρμογή και στις παρεμβάσεις θα πρέπει να γίνεται με βάση τους διαθέσιμους πόρους. Άμεσες, πρόσωπο-με-πρόσωπο τακτικές με προσωπική αλληλεπίδραση όπως είναι η **"διαχείριση χειραψίας"** ("handshake approach") ενθαρρύνουν μια συνεργατική σχέση μεταξύ της ομάδας διαχείρισης και των κλινικών γιατρών, αλλά ταυτόχρονα, μπορούν να επιβαρύνουν πάρα πολύ το έργο τους. Εναλλακτικά, οι τηλεφωνικές κλήσεις ή οι σημειώσεις στον ιατρικό φάκελο μπορούν να διαδραματίσουν σημαντικό ρόλο στην προώθηση της λελογισμένης χρήσης αντιβιοτικών αν και δεν θα υποκαταστήσουν ποτέ τις άμεσες προσωπικές σχέσεις, μπορεί να είναι πιο εφικτές για πολλά προγράμματα.

Δυο μέθοδοι που έχουν χρησιμοποιηθεί με επιτυχία είναι της προ-έγκρισης και του προοπτικού ελέγχου με σχολιασμό μετά την συνταγογράφηση (Barlam et al., 2016).

Η **προ-έγκριση** συνίσταται συνήθως σε μια τηλεφωνική κλήση στην ομάδα διαχείρισης (λοιμωξιολόγοι) για επιλεγμένα αντιμικροβιακά που δικαιολογούν τη χρήση του φαρμάκου πριν διανεμηθεί από το φαρμακείο. Αυτή η προσέγγιση μπορεί να μειώσει την περιττή έναρξη αντιβιοτικών, να βελτιστοποιήσει την επιλογή εμπειρικών αντιβιοτικών, να παράσχει πληροφορίες σχετικά με τις βέλτιστες τεχνικές καλλιέργειας και να ενθαρρύνει την συζήτηση για τις λοιμώξεις όταν είναι απαραίτητο. Τα μειονεκτήματα αυτής της προσέγγισης περιλαμβάνουν: η επικέντρωση σε συγκεκριμένα μόνο αντιμικροβιακά, η πιθανότητα να διαταραχθεί η ομαλή ροή των εργασιών των κλινικών ιατρών, η πιθανή καθυστέρηση στην χορήγηση αντιβιοτικών σε περιπτώσεις σήψη και την

αδυναμία αντιμετώπισης της κατάχρησης αντιβιοτικών, όπως ενδοφλέβια έως από του στόματος μετατροπή ή διάρκεια της θεραπείας. Ο **προοπτικός έλεγχος με σχολιασμό (prospective audit with feedback)** γίνεται γενικά 48 έως 72 ώρες μετά την έναρξη των αντιβιοτικών, όταν υπάρχουν περισσότερα κλινικά δεδομένα για να γίνουν συστάσεις. Τα πλεονεκτήματα αυτής της προσέγγισης περιλαμβάνουν: μεγαλύτερη ευελιξία στο χρονοδιάγραμμα των παρεμβάσεων και την ικανότητα λήψης στοχευμένων θεραπευτικών αποφάσεων. Ένας σημαντικός περιορισμός με αυτή την προσέγγιση είναι ότι οι συστάσεις είναι γενικά προαιρετικές επειδή τα περισσότερα προγράμματα διαχείρισης δεν είναι σε θέση να επιβάλουν την υποχρεωτική διακοπή των αντιβιοτικών. Επιπλέον, ο προοπτικός έλεγχος μετά από σχολιασμό γενικά δεν επηρεάζει τις πρώτες 2 έως 3 ημέρες αντιβιοτικής θεραπείας, οι οποίες συχνά αποτελούν μεγάλο μέρος της ενδονοσοκομειακής χρήσης αντιβιοτικών. Μια υβριδική προσέγγιση, συμπεριλαμβανομένου ενός στοιχείου προ-έγκρισης και της επανεξέτασης μετά την έγκριση, είναι συχνά η πιο αποτελεσματική.

### Ειδικότερα για το νοσοκομειακό περιβάλλον

Σύμφωνα με το «The Core Elements of Hospital Antibiotic Stewardship Programs, 2019», τα βασικά χαρακτηριστικά για την δημιουργία ενός προγράμματος επιστασίας σε νοσοκομειακό περιβάλλον είναι αυτά που φαίνονται στον

## Πίνακας 6

Πίνακας 6 Τα βασικά χαρακτηριστικά για την δημιουργία ενός προγράμματος επιστασίας σε νοσοκομειακό περιβάλλον

Η δέσμευση της ηγεσίας των νοσοκομείων	Να διαθέσει τους απαραίτητους ανθρώπινους, οικονομικούς πόρους και τεχνολογική υποδομή
Λογοδοσία	Να καθοριστεί ένας ηγέτης ή κάποιοι συν-ηγέτες, όπως ένας γιατρός και φαρμακοποιός, υπεύθυνο για τη διαχείριση του προγράμματος και τα αποτελέσματα.
Φαρμακευτική Εμπειρογνωμοσύνη	Διορίστε έναν φαρμακοποιό, ιδανικά ως συν-ηγέτη του προγράμματος διαχείρισης, για να βοηθήσει να ηγηθεί των προσπαθειών εφαρμογής για τη βελτίωση της χρήσης αντιβιοτικών.
Δράση	Εφαρμογή παρεμβάσεων, όπως ο προοπτικός έλεγχος με σχολιασμό (Prospective audit and feedback) ή η προέγκριση (pre-authorization), για τη βελτίωση της χρήσης αντιβιοτικών.
Παρακολούθηση	Παρακολούθηση της συνταγογράφησης αντιβιοτικών, των επιπτώσεων των παρεμβάσεων και άλλων σημαντικών αποτελεσμάτων, όπως οι λοιμώξεις C. difficile και οι αντοχές των μικροβίων
Η υποβολή εκθέσεων	Να γίνονται τακτικά αναφορές με πληροφορίες σχετικά με τη χρήση αντιβιοτικών και την αντοχή, στους ιατρούς, φαρμακοποιούς, νοσοκόμες και στην ηγεσία των( νοσοκομείων).
εκπαίδευση	Εκπαίδευση ιατρών, φαρμακοποιών, νοσηλευτών και ασθενών σχετικά με τις ανεπιθύμητες ενέργειες από αντιβιοτικά, την αντοχή στα αντιβιοτικά και τη βέλτιστη συνταγογράφηση.

### Αντιμικροβιακή επιστασία στην Παιδιατρική

Αν και το stewardship στους ενήλικες είναι αυτό που αναπτύχθηκε πρώτο είναι σημαντικό να υπάρχουν επιλογές για τους παιδιατρικούς ασθενείς.

**Στις ΗΠΑ**, τα προγράμματα αντιμικροβιακής επιστασίας προτείνονται επίσημα από το 2007 από την IDSA. Το 2014, το CDC συνέστησε σε όλα τα νοσοκομεία οξέων περιστατικών να εφαρμόσουν προγράμματα ASP (Pollack and Srinivasan, 2014). Από τον Ιανουάριο του 2017 η the Joint Commission ζητούσε όλα τα νοσοκομεία να έχουν ASP πρόγραμμα που να βασίζεται στην βιβλιογραφία. (Joint Commission on Hospital Accreditation, 2016)

Κι όμως, το 2015, μια συστηματική ανασκόπηση των Smith και συν (Smith et al., 2015) κατάφερε να εντοπίσει μόνο 9 μελέτες που αφορούσαν επίσημα και ολοκληρωμένα προγράμματα ενώ 8 εστίαζαν μόνο σε συγκεκριμένους στόχους (πνευμονία της κοινότητας, χρήση βανκομυκίνης, περιορισμός και εναλλαγή αντιβιοτικών). Οι συγγραφείς κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι ο αριθμός των δημοσιευμένων παιδιατρικών μελετών που αξιολογούν ASPs ή άλλες στρατηγικές AS είναι μικρός. Ακόμα και από αυτό το μικρό δείγμα πάντως, υπήρχαν ενδείξεις ότι και τα παιδιατρικά προγράμματα οδηγούν επιτυχώς σε μειώσεις στη χρήση αντιμικροβιακών ουσιών, στο κόστος χωρίς εμφανείς αρνητικές επιπτώσεις στην ασφάλεια των ασθενών.

**Στην Ευρώπη** η εικόνα είναι παρόμοια και ίσως με ακόμα μεγαλύτερη χρονική υστέρηση για τα παιδιατρικά προγράμματα αντιμικροβιακής επιστασίας. Αν και όλα τα κράτη μέλη της Ευρωπαϊκής Ένωσης είχαν δεσμευθεί να υιοθετήσουν ένα εθνικό σχέδιο δράσης - National Action Plan (NAP) σχετικά με την αντιμικροβιακή αντοχή μέχρι τα μέσα του 2017 όπως είχε προταθεί από τον ΠΟΥ ("World Health Organization. 68th World Health Assembly. A68/20. Provisional Agenda Item 15.1. Antimicrobial Resistance. Draft Global Action Plan on Antimicrobial Resistance," 2015, p. 20), εντούτοις, μέχρι πρόσφατα αρκετές χώρες δεν έχουν ακόμα ένα ενεργό εθνικό σχέδιο δράσης (Andriukaitis, 2019). Ειδικά για τα παιδιατρικά προγράμματα, στην μελέτη των Kopsidas και συν. (Kopsidas et al., 2020) που παρουσιάζει αποτελέσματα από 23 χώρες, περιγράφονται αποσπασματικές και κατακερματισμένες προσπάθειες τόσο σε ευρωπαϊκό όσο και σε εθνικό επίπεδο. Αν και φαίνεται να υπάρχουν κατευθυντήριες οδηγίες για την αντιμετώπιση κοινών λοιμώξεων στα παιδιά σε νοσοκομειακό επίπεδο, εντούτοις δεν υπάρχουν εθνικά προγράμματα ή δίκτυα αντιμικροβιακής επιστασίας για παιδιατρικούς ασθενείς, ούτε υπάρχουν συμφωνημένοι δείκτες μέτρησης της χρήσης των αντιμικροβιακών σε παιδιά ή έχουν οριστεί οι δεξιότητες που πρέπει να έχουν οι παιδολοιμωξιολόγοι. Αυτή είναι και η εικόνα που σχηματίζεται για την Ελλάδα από αυτή την μελέτη.

#### **Αντιμικροβιακή επιστασία σε μονάδες εντατικής νοσηλείας νεογνών**

Οι νεογνικές μονάδες είναι ένα μοναδικό και δύσκολο περιβάλλον για την αντιμετώπιση της εφαρμογής ASP κυρίως επειδή η ευαισθησία σε λοιμώξεις μπορεί να σχετίζεται με πολλαπλούς παράγοντες που αφορούν τη μητέρα, το νεογέννητο ή και τα δύο, αλλά και λόγω των υψηλών ποσοστών χρήσης αντιβιοτικών και των ανησυχιών ότι οι διαθέσιμες διαγνωστικές αναλύσεις στερούνται ευαισθησίας (Hsieh et al., 2014; Mukhopadhyay et al., 2019). Ένα σημαντικό ποσοστό νεογνών που εισάγονται σε μονάδες εντατικής θεραπείας νεογνών (MENN) θα λάβουν αντιβιοτικά για πιθανή σήψη (Cantey et al., 2015) παρά τα καλά στοιχεία που δείχνουν ότι η πλειοψηφία αυτών των

αντιβιοτικών σχημάτων είναι περιττή (Russell et al., 2012) Υπάρχει έλλειψη αποδεικτικών στοιχείων σχετικά με την εφαρμογή των ASPs σε νεογνικές μονάδες, ειδικά στην πρώιμη χορήγηση αντιβιοτικών για πιθανή σήψη.

Το **Kaiser Permanente Early Onset Sepsis Calculator (EOS-C)** είναι ένα ελεύθερα προσβάσιμο διαδικτυακό εργαλείο που έχει σχεδιαστεί για να εντοπίζει με αυξημένη ευαισθησία τα νεογέννητα που διατρέχουν κίνδυνο λοίμωξης χρησιμοποιώντας ένα μοντέλο πρόβλεψης κινδύνου (“Infection Probability Calculator - Neonatal Sepsis Calculator,” n.d.; Kuzniewicz et al., 2017, 2016; Puorolo and Escobar, 2013). Το εργαλείο εφαρμόζεται σε βρέφη  $\geq$  κήσης 34 εβδομάδων, χρησιμοποιώντας ορισμένες μεταβλητές που σχετίζονται με τη μητέρα και το μωρό. Μαζί με τα κλινικά χαρακτηριστικά του νεογνού το εργαλείο υπολογίζει τον κίνδυνο για EOS και δίνει μια συνιστώμενη δράση (καμία δράση, παρατήρηση, λήψη καλλιεργείων αίματος και παρατήρηση ή λήψη καλλιεργείων αίματος και χορήγηση αντιβιοτικών). Με την χρήση αυτού του μοντέλου πρόβλεψης όχι μόνο τα μωρά που διατρέχουν κίνδυνο λοίμωξης μπορούν να εντοπιστούν νωρίς, αλλά και η έκθεση στα αντιβιοτικά σε αυτό το πρώιμο στάδιο μπορεί να αποφευχθεί. Τα τρέχοντα δεδομένα δείχνουν ότι όταν εφαρμόζεται ο υπολογιστής σε κλινικό περιβάλλον, μπορεί να οδηγήσει σε μειωμένες εισαγωγές, λιγότερες ενάρξεις εμπειρικής αγωγής αντιβιοτικών και χαμηλά ποσοστά διενέργειας διαγνωστικών δοκιμών, χωρίς να υπάρχουν ενδείξεις αυξημένης βρεφικής θνητότητας (Achten et al., 2019; Helmbrecht et al., 2019). Τα εργαλεία αυτά μπορούν να συμβάλουν σε πρωτοβουλίες ASP λόγω του χαμηλού κόστους και της προσβασιμότητάς τους και θα μπορούσαν να είναι ιδιαίτερα σημαντικά για εφαρμογή σε χώρες και περιβάλλοντα δεν είναι εφικτή μια συνολική παρέμβαση λόγω περιορισμένων.

Η Ελλάδα, μεταξύ άλλων ευρωπαϊκών χωρών, δεν διαθέτει εθνικό παιδιατρικό πρόγραμμα ASP (Korsidas et al., 2020) και οι προσπάθειες για τη μείωση της αλόγιστης χρήσης αντιβιοτικών περιορίζονται σε μεμονωμένες προσπάθειες αλλά και σε μερικές συστηματικές παρεμβάσεις όπως η ηλεκτρονική συνταγογράφηση, η ανάπτυξη κλινικών κατευθυντήριων οδηγιών και το ηλεκτρονικό αρχείο ασθενών.

### Αντιμικροβιακή επιστασία – Μια άλλη οπτική ή ο ρόλος των νοσοκομειακών λοιμώξεων

Μια νοσοκομειακή λοίμωξη (ΝΛ) ή μια λοίμωξη που σχετίζεται με την υγειονομική περίθαλψη (healthcare associated infection - HAI) είναι μια λοίμωξη που ανέπτυξε ένας ασθενής κατά την νοσηλεία

του στο νοσοκομείο ή στο περιβάλλον υγειονομικής περίθαλψης. Οι λοιμώξεις που σχετίζονται με την υγειονομική περίθαλψη αναγνωρίζονται γενικά ως σημαντική απειλή για την υγεία των ασθενών, καθώς σχετίζονται με αυξημένη νοσηρότητα, θνητότητα και κόστος υγειονομικής περίθαλψης. Σε **ευρωπαϊκό** επίπεδο, έχει αποδειχθεί ότι οι ΝΛ στα νοσοκομεία οξείας φροντίδας ευθύνονται για περισσότερους θανάτους στην ΕΕ/τον ΕΟΧ από όλες τις άλλες λοιμώδεις ασθένειες υπό επιτήρηση, συμπεριλαμβανομένης της γρίπης και της φυματίωσης. (Cassini et al., 2018, 2016)

Σύμφωνα με την πιο πρόσφατη έρευνα σημειακού επιπολασμού (PPS) στην ΕΕ/ΕΟΧ (Suetens et al., 2018) 8,9 εκατομμύρια ΝΛ εμφανίζονται κάθε χρόνο σε ιδρύματα οξείας και μακροχρόνιας φροντίδας. Μόνο στα νοσοκομεία οξείας φροντίδας, υπήρχαν 3,8 εκατομμύρια ασθενείς με τουλάχιστον ένα ΗΑΙ κάθε χρόνο κατά την περίοδο 2016-2017. Ο επιπολασμός των ΝΛ στον ίδιο πληθυσμό ήταν 5,5%, πράγμα που σημαίνει ότι κάθε μέρα υπήρχαν περίπου 80.000 ασθενείς με τουλάχιστον μία ΝΛ σε νοσοκομεία οξείας φροντίδας στις 29 χώρες που συμμετείχαν. Στην **Ελλάδα**, ο επιπολασμός των ΝΛ ήταν 10% που ήταν ο υψηλότερος μεταξύ όλων των άλλων χωρών. Αυτό σημαίνει ότι ανά πάσα στιγμή υπάρχουν τουλάχιστον 1.821 ασθενείς στην Ελλάδα που έχουν τουλάχιστον μία ΝΛ, το οποία ανέρχεται σε 66.487 κρούσματα ετησίως.

Στις ΝΛ, η αντοχή των Enterobacteriaceae στις καρβαπενέμες ήταν 6,2% συνολικά, με τον μέσο όρο των χωρών στο 5,9%. **Στην Ελλάδα**, η αντοχή ήταν στο 43,7%, ενώ η Εσθονία, η Φινλανδία, η Ισλανδία και η Λιθουανία ήταν στο 0%. Αυτό και μόνο, αποδεικνύει ότι υπάρχει μεγάλη διασύνδεση μεταξύ της AMR και των ΝΛ ειδικά στην Ελλάδα και ότι η πρόληψη της μετάδοσης ανθεκτικών μικροοργανισμών είναι μέρος του προβλήματος της χρήσης των αντιβιοτικών. Είναι δε γνωστό ότι οι ΝΛ μπορούν να προληφθούν με ήδη γνωστές τεκμηριωμένες πρακτικές, ισχυρή επιτήρηση, βασικές υποδομές και πόρους και συνήθως με την εφαρμογή αλλαγής νοοτροπίας.

*Η συνέργεια των προγραμμάτων διαχείρισης αντιμικροβιακών ουσιών (ASP) και της πρόληψης και ελέγχου των λοιμώξεων (IPC) στην καταπολέμηση της μικροβιακής αντοχής*

Κοινό έγγραφο πολιτικής για το 2018 (Manning et al., 2018) από τους «the Association for Professionals in Infection Control and Epidemiology (APIC)», «the Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA)», και «the Society of Infectious Disease Pharmacists (SIDP)» υπογραμμίζει τη σχέση μεταξύ προγραμμάτων επιστασίας αντιμικροβιακών ουσιών (ASP) και της πρόληψης και ελέγχου των λοιμώξεων (IPC) και υποστηρίζει ότι δεν πρέπει να εκτελούνται ανεξάρτητα, αλλά προτιμότερα από κοινού και σε συνεργασία. Σύμφωνα με τους συγγραφείς, στην καταπολέμηση της μικροβιακής

αντοχής, όταν το ASP πραγματοποιείται μαζί με τα προγράμματα IPC, είναι πιο αποτελεσματικά από ό,τι εάν τα μέτρα ASP είχαν εφαρμοστεί μόνα τους. Αυτή είναι μια επιβεβαίωση ότι ένα λειτουργικό πρόγραμμα IPC είναι απαραίτητο για την επιτυχία μιας στρατηγικής αντιμικροβιακής διαχείρισης (AMS). Είναι σημαντικό να δημιουργηθούν ομάδες ASP και IPC στα νοσοκομεία καθώς οι μοναδικές και συμπληρωματικές δεξιότητες μπορούν να εκπληρώσουν τον κοινό τους στόχο για τη μείωση των ΝΛ και της μικροβιακής αντοχής. (Knobloch et al., 2021)

Εντούτοις, στη καθημερινή κλινική πράξη φαίνεται ότι οι προσπάθειες για την καταπολέμηση της μικροβιακής αντοχής επικεντρώνονται στη μία ή την άλλη μέθοδο με λίγες εξαιρέσεις. (Tacconelli, 2021) Αυτό που είναι ακόμη πιο αξιοσημείωτο σε αυτόν τον διακριτικό διαχωρισμό ASP και IPC, είναι ότι υπάρχουν ήδη αρκετές κατευθυντήριες γραμμές και έγγραφα πολιτικής που τονίζουν τη σημασία της ταυτόχρονης εφαρμογής στρατηγικών IPC και ASP (Manning et al., 2018; Tacconelli, 2021; Tacconelli et al., 2014; World Health Organization, 2017d; World Health Organization. Regional Office for Europe et al., 2019)



# ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ



Το ειδικό μέρος αποτελείται από 3 άξονες που διενεργήθηκαν στα πλαίσια της αναζήτησης στόχων για την βελτίωση της χρήσης των αντιβιοτικών σε παιδιατρικές μονάδες και μονάδες εντατικής νοσηλείας νεογνών.

Ο πρώτος στόχος ήταν η άμεση ελάττωση της χρήσης των αντιβιοτικών σε μονάδες εντατικής νοσηλείας νεογνών. Δευτερευόντως αναζητήθηκαν εύκολα υλοποιήσιμοι στόχοι περιορισμού της χρήσης και τέλος διερευνήθηκε το ενδεχόμενο η αλόγιστη χρήση αντιμικροβιακών να είναι ένα πρόβλημα που έχει τις ρίζες του στην εκπαίδευση, ακόμα και στα χρόνια των προπτυχιακών ετών στην Ιατρική Σχολή.

## I. Σχεδιασμός, εφαρμογή και αξιολόγηση προγράμματος επιτήρησης χρήσης αντιβιοτικών σε μονάδες εντατικής νοσηλείας νεογνών (MENN)

### Σκοπός

Ο σχεδιασμός, εφαρμογή και αξιολόγηση ενός προγράμματος επιτήρησης της χρήσης αντιβιοτικών ουσιών σε νεογνικά και παιδιατρικά τμήματα με σκοπό την αναγνώριση στόχων που θα κατευθύνουν παρεμβάσεις, με απώτερο σκοπό την σωστή χρήση των αντιβιοτικών και την ελάττωση τόσο της συνολικής όσο και της ακατάλληλης χρήσης αυτών.

### Στόχοι

1. Καταγραφή των ενδείξεων και της χρήσης των αντιβιοτικών ουσιών σε παιδιατρικά τμήματα.
2. Βάσει της καταγραφής - προσδιορισμός πιθανών στόχων βελτίωσης
3. Σχεδιασμός και εφαρμογή παρεμβάσεων για την βελτίωση της χρήσης των αντιβιοτικών.
4. Ελάττωση της ακατάλληλης χρήσης των αντιβιοτικών.

### Πληθυσμός και σχεδιασμός της έρευνας

Πραγματοποιήθηκε μια πανελλαδική προοπτική quasi-experimental μελέτη, όπου 15 από τις 17 δημόσιες MENN του Ελληνικού Εθνικού Συστήματος Υγείας συνεισέφεραν δεδομένα μεταξύ Σεπτεμβρίου 2016 και Ιουνίου 2019, αφού έλαβαν έγκριση δεοντολογίας από τις τοπικές επιστημονικές επιτροπές τους. Τα δεδομένα χρήσης αντιβιοτικών, δημογραφικά στοιχεία, κλινικά και εργαστηριακά αποτελέσματα και χρήση αντιβιοτικών καταγράφηκαν σε μια ηλεκτρονική βάση δεδομένων κατά τη διάρκεια της περιόδου μελέτης. Τα δεδομένα επικυρώθηκαν με τη χρήση αυτοματοποιημένων αλγορίθμων και την επικοινωνία με τις συμμετέχουσες μονάδες όταν χρειαζόταν.

Κατά τη διάρκεια της περιόδου πριν από την παρέμβαση (Σεπ 2016–Μαρ 2018), ζητήθηκε από τις συμμετέχουσες MENN να αναφέρουν τα πρώτα 15 αντιβιοτικά σχήματα που χορηγούνται κάθε μήνα, συμπεριλαμβανομένων εκείνων που χορηγούνται εντός των 72 ωρών ζωής για πιθανή πρόωμη νεογνική σήψη (EOS), προκειμένου να διερευνηθούν πιθανοί στόχοι βελτίωσης. Μετά την εξέταση αυτών των δεδομένων, εντοπίστηκε μια ομάδα νεογνών στα οποία χορηγήθηκαν παρατεταμένα αντιβιοτικά χωρίς επαρκείς παράγοντες κινδύνου για λοίμωξη. Νεογνά με τα ακόλουθα χαρακτηριστικά σχημάτισαν την ομάδα-στόχο για την παρέμβαση: ηλικία κύησης  $\geq 37$  εβδομάδες, καμία ένδειξη κλινικής σήψης, CRP  $\leq 10$  mg/ L κατά τις πρώτες 72 ώρες της ζωής και αρνητικές καλλιέργειες που ελήφθησαν εντός των πρώτων 3 ημερών από τη χορήγηση αντιβιοτικών.

### Παρέμβαση

Τον Απρίλιο του 2018, οι συμμετέχουσες MENN έλαβαν πλήρη ανάλυση των δεδομένων που συλλέχθηκαν και συμφώνησαν να θέσουν τον στόχο της διακοπής των αντιβιοτικών εντός 5 ημερών για τα νεογνά που πληρούν τα προαναφερθέντα χαρακτηριστικά. Δύο μονάδες αποφάσισαν να μην περάσουν στη φάση παρέμβασης. Κατά την περίοδο μετά την παρέμβαση (Απρίλιος 2018–Ιούνιος 2019), η συλλογή δεδομένων προσαρμόστηκε για να καταγράψει όλες τις περιπτώσεις που υποβλήθηκαν σε θεραπεία για πιθανή EOS. Δεν υπήρχαν άλλα κριτήρια αποκλεισμού, ούτε αναμενόταν από τις συμμετέχουσες μονάδες να αλλάξουν την πρακτική τους ή να διεξαγάγουν συγκεκριμένες εργαστηριακές εξετάσεις σε καθορισμένα χρονικά σημεία. Επιπλέον, ενάγεται στην κλινική κρίση των γιατρών να αποφασίσουν εάν θα διέκοπταν τα αντιβιοτικά.

### Εκτίμηση του αντίκτυπου της παρέμβασης

Για να αξιολογηθεί ο αντίκτυπος της παρέμβασης για κάθε μονάδα, υπολογίστηκε η διάρκεια της θεραπείας (Length of Therapy - LOT) (ο αριθμός των ημερών κατά τις οποίες το νεογνό λάμβανε τουλάχιστον ένα αντιβιοτικό), καθώς και η διάρκεια παραμονής στο νοσοκομείο (Length of Stay - LOS) και το ποσοστό των αντιβιοτικών σχημάτων που διακόπηκαν μέχρι την ημέρα 5. Επιπλέον, η μέση διάρκεια της θεραπείας υπολογίστηκε και χρησιμοποιήθηκε για την εκτίμηση της αύξησης ή της απώλειας των ημερών αντιβιοτικών πολλαπλασιάζοντας τη διαφορά των μέσων πριν και μετά την παρέμβαση με τον αριθμό των νεογνών που πληρούσαν τα κριτήρια της περιόδου μετά την παρέμβαση.

Η συνολική μεταβολή της κατανάλωσης του δικτύου παρουσιάστηκε ανά 1000 νεογνά για την περίοδο μετά την παρέμβαση. Οι ημέρες θεραπείας (Days of therapy - DOT) ανά 1000 ημέρες ασθενών χρησιμοποιήθηκαν για την αξιολόγηση των τάσεων της κατανάλωσης αντιβιοτικών. Ως DOT ορίστηκε το

συνολικό άθροισμα των ημερών έκθεσης σε κάθε αντιβιοτικό σε παρακολούθηση 7 ημερών από την έναρξη της εμπειρικής θεραπείας. Κάθε αντιβιοτικό για κάθε ημέρα χορηγούμενη συνεισέφερε από 1. Για παράδειγμα, ένα νεογνό που έπαιρνε αμπικιλίνη και γενταμυκίνη για 5 ημέρες θα είχε LOT 5 ημέρες, αλλά ένα DOT 10, καθώς κάθε ένα από τα δύο αντιβιοτικά χορηγήθηκε για 5 ημέρες. Ο θάνατος πριν από την έξοδο από το νοσοκομείο ακολουθήθηκε επίσης μέσω ιατρικών αρχείων. Μερικά παραδείγματα υπολογισμού LOT και DOT φαίνονται παρακάτω.

Ασθενής 1	Ημέρα 1	Ημέρα 2	Ημέρα 3	Ημέρα 4	Ημέρα 5	LOT	DOT
Αμπικιλίνη	X	X	X	X	X	5	5

Ασθενής 2	Ημέρα 1	Ημέρα 2	Ημέρα 3	Ημέρα 4	Ημέρα 5	LOT	DOT
Αμπικιλίνη	X	X	X	X	X	5	10
Γενταμυκίνη	X	X	X	X	X		

Ασθενής 3	Ημέρα 1	Ημέρα 2	Ημέρα 3	Ημέρα 4	Ημέρα 5	LOT	DOT
Αμπικιλίνη	X	X	X	X	X	5	7
Γενταμυκίνη	X	X					

### Στατιστική ανάλυση

Τα κατηγορικά δεδομένα παρουσιάζονται με απόλυτες και σχετικές (%) συχνότητες, ενώ τα ποσοτικά δεδομένα παρουσιάζονται με μέση, τυπική απόκλιση, διάμεσο και ενδοτεταρτημοριακό εύρος (IQR). Ο  $\chi^2$  έλεγχος ανεξαρτησίας χρησιμοποιήθηκε για τη σύγκριση των δημογραφικών χαρακτηριστικών πριν και μετά την περίοδο παρέμβασης, καθώς και ο μη παραμετρικός έλεγχος Mann-Whitney, εφόσον τα ποσοτικά δεδομένα δεν ακολουθούσαν την κανονική κατανομή (ελέγχθηκε με ιστογράμματα). Ο έλεγχος Mann-Whitney χρησιμοποιήθηκε επίσης για την συσχέτιση της διάρκειας παραμονής των νεογνών στο τμήμα πριν και μετά την παρέμβαση. Η ανάλυση διακοπτόμενων χρονοσειρών (interrupted time series analysis) χρησιμοποιήθηκε για να διαπιστωθεί κατά πόσον υπήρξε μεταβολή στην τάση κατανάλωσης αντιβιοτικών μετά την εφαρμογή της παρέμβασης. Τα αποτελέσματα παρουσιάζονται με  $\beta$  συντελεστές παλινδρόμησης και 95% διαστήματα εμπιστοσύνης ( $\Delta E$ ). Το επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας ορίστηκε στο 5%. Όλες οι αναλύσεις πραγματοποιήθηκαν με STATA v.13.

## Αποτελέσματα

Εντοπίστηκαν συνολικά 1025 περιπτώσεις νεογνών που πληρούσαν τα κριτήρια ένταξης· 507 κατά την περίοδο πριν και 518 κατά την περίοδο μετά την παρέμβαση. Τα δημογραφικά χαρακτηριστικά και οι παράγοντες κινδύνου των νεογνών που περιλαμβάνονται και στις δύο περιόδους μελέτης παρατίθενται στον Πίνακα 7.

. Η πλειοψηφία τους ήταν μωρά που γεννήθηκαν με καισαρική τομή, με άγνωστη κατάσταση GBS (Group B streptococcus) της μητέρας, χωρίς παρατεταμένη ρήξη μεμβρανών και χωρίς ενδείξεις χοριοαμνιονίτιδας.

### Επίδραση στη διάρκεια της θεραπείας και στη διακοπή της αγωγής σε 5 ημέρες ή λιγότερο

Τα δεδομένα πριν από την παρέμβαση έδειξαν σημαντική διακύμανση της LOT για αυτά τα νεογνά, με τη διάμεση διάρκεια χορήγησης αντιβιοτικών να κυμαίνεται από 2 ημέρες (IQR 2–3) έως 7, 5 ημέρες (IQR 6–10) σε όλες τις μονάδες). (Πίνακας 8) Δεκατρείς από τις 15 μονάδες συνέχισαν στη φάση παρέμβασης. Σημειώθηκε αύξηση 9% ( $p = 0,003$ ) στον αριθμό των νεογνών που έλαβαν αντιβιοτικά για πέντε ή λιγότερες ημέρες κατά την περίοδο μετά την παρέμβαση· από 52,5% (266/507) κατά την περίοδο πριν από το 61,5% (319/518) κατά την περίοδο μετά την παρέμβαση. Εξετάζοντας τις μεταβολές σε κάθε μονάδα ξεχωριστά (Εικόνα 11), σημειώθηκε αύξηση  $\geq 10\%$  στα σχήματα που διακόπηκαν την ημέρα 5 στις 7/13 (53,8%) των μονάδων. Ωστόσο, σε τρεις μονάδες, παρατηρήθηκε μείωση  $\geq 10\%$  στα σχήματα που διακόπηκαν κατά την περίοδο μετά την παρέμβαση (Εικόνα 11). Συνολικά, 615 ημέρες αντιβιοτικών ανά 1000 ασθενείς σώθηκαν κατά τη διάρκεια των 15 μηνών της περιόδου μετά την επέμβαση.

Πίνακας 7 Δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά, μητέρας και νεογνών, κατά την περίοδο πριν και μετά την παρέμβαση

	Πριν την Παρέμβαση	Μετά την Παρέμβαση	p-value
<b>Αριθμός νεογνών<sup>&amp;</sup></b>	<b>507</b>	<b>518</b>	
<b>Φύλο</b>	<b>N (%)</b>	<b>N (%)</b>	
Άρρεν	311 (61.3)	329 (63.5)	0.473
Θήλυ	196 (38.7)	189 (36.5)	
<b>Τοκετός</b>			
Κολπικός	145 (28.7)	144 (27.9)	0.790
Καισαρική Τομή	361 (71.3)	372 (72.1)	
<b>Έλεγχος για Β αιμολυτικό στρεπτόκοκκο</b>			
Αρνητικός	151 (29.8)	132 (25.6)	0.803*
Θετικός	20 (4.0)	16 (3.1)	
Άγνωστος	335 (66.2)	367 (71.3)	
<b>Χοριοαμνιονίτιδα</b>			
Όχι	476 (94.1)	413 (80.3)	0.849*
Ναι	4 (0.8)	3 (0.6)	
άγνωστο	26 (5.1)	98 (19.1)	
<b>Ρήξη υμένων (&gt;18 ώρες)</b>			
Όχι	461 (91.1)	393 (97.3)	0.194*
Ναι	21 (4.2)	11 (2.7)	
άγνωστος	24 (4.7)	0 (0.0)	
	<b>Διάμεσος (IQR)</b>	<b>Διάμεσος (IQR)</b>	
<b>Ηλικία κύησης (εβδομάδες)</b>	38 (37–39)	38 (37–39)	0.413
<b>Βάρος γέννησης (γραμμάρια)</b>	3100 (2755–3420)	3140 (2800–3420)	0.275

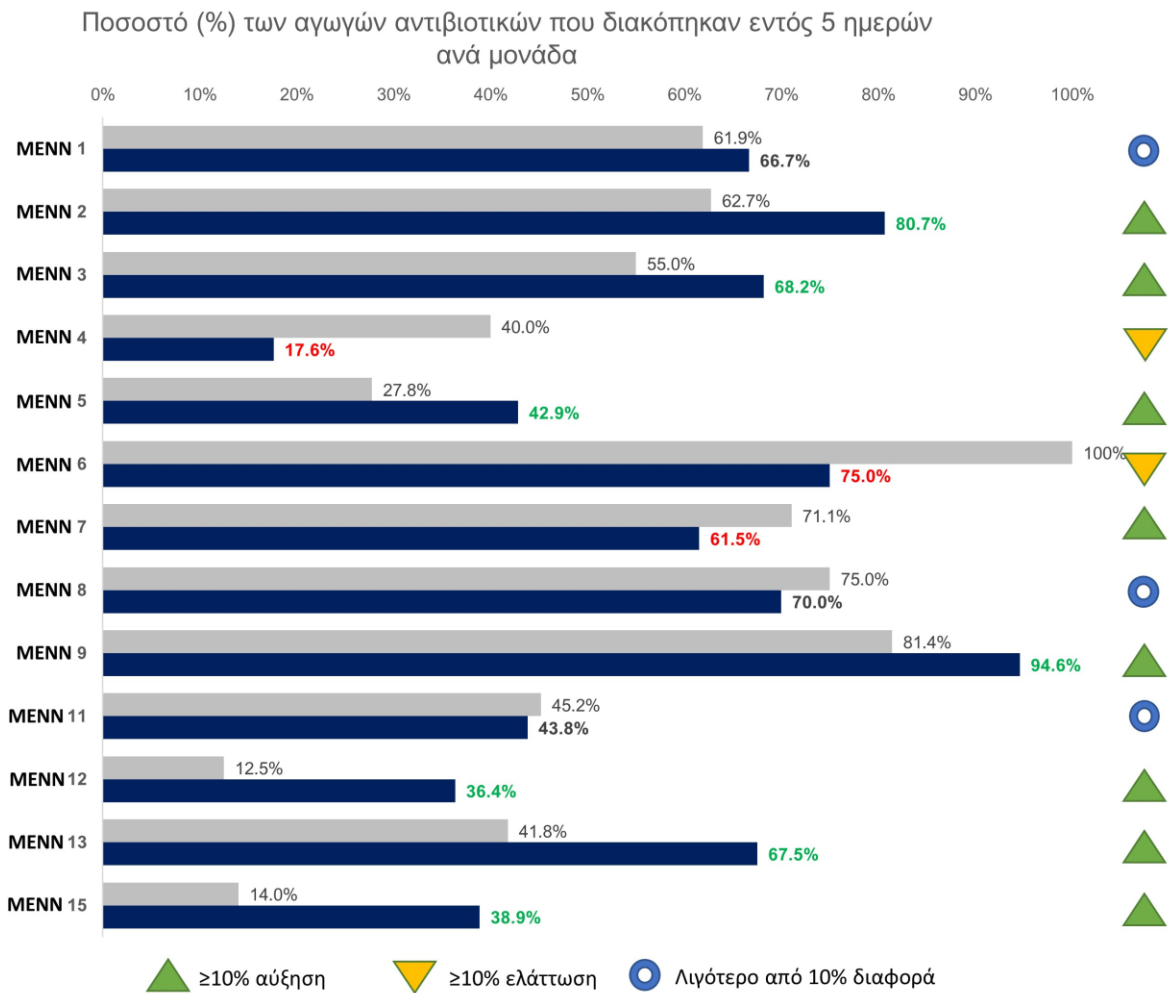
&: τα νεογνά με έναρξη εμπειρικής αντιβιοτικής αγωγής κατά τη διάρκεια των πρώτων 3 ημερών της ζωής, με ηλικία κύησης  $\geq 37$  εβδομάδες, χωρίς τεκμηριωμένα σημεία ή συμπτώματα ή CRP  $\geq 10$  mg/L κατά τις πρώτες 3 ημέρες της ζωής και αρνητικές καλλιέργειες που ελήφθησαν εντός 3 ημερών. \*p-value αντιπροσωπεύει τις διαφορές μεταξύ αρνητικών και θετικών ή ναι και όχι.

Πίνακας 8 Διάρκεια της θεραπείας πριν και μετά την παρέμβαση σε νεογνά που πληρούσαν τα κριτήρια ένταξης και έλαβαν εμπειρική θεραπεία για πιθανή πρώιμη νεογνική σήψη

Τμήμα	N <sub>1</sub>	Mean <sub>1</sub> (SD)	Διάμεσος (IQR)	N <sub>2</sub>	Mean <sub>2</sub> (SD)	Διάμεσος (IQR)	Διαφορά της μέσης διάρκειας θεραπείας πριν και μετά την Παρέμβαση	Εκτιμώμενη συνολική διαφορά ημερών θεραπείας *
MENN 1	21	5.7 (4)	5 (3–6)	12	4.6 (1.7)	5 (3–5)	-1.1	-13.2
MENN 2	51	5.5 (3.4)	4 (3–7)	88	4.2 (1.5)	4 (3–5)	-1.3	-114.4
MENN 3	20	5.9 (2.3)	5 (4–7)	22	5.5 (2.4)	5 (4–6)	-0.4	-8.4
MENN 4	30	7.8 (6.9)	7 (5–9)	17	6.4 (1.8)	8 (5–9)	-1.4	-23.8
MENN 5	18	10.5 (8.4)	7 (5–10)	21	7.6 (3.6)	6 (5–11)	-2.9	-60.9
MENN 6	10	2.6 (1)	2 (2–3)	12	3.6 (1.3)	3 (3–4.5)	1	12
MENN 7	38	5 (2.4)	4 (3–6)	65	5.1 (2.6)	5 (3–7)	0.1	6.5
MENN 8	32	4.4 (1.8)	4 (3–5.5)	30	5.1 (3.6)	4 (3–7)	0.7	21
MENN 9	70	4.4 (3.1)	4 (3–5)	37	3.4 (1.7)	3 (2–4)	-1	-37
MENN 10 <sup>^</sup>	55	5 (1.8)	5 (3–6)	-	-	-	-	-
MENN 11	84	7.7 (5.6)	7 (4–10)	73	8.7 (6.8)	7 (5–10)	1	73
MENN 12	16	7.8 (2.2)	7.5 (7–9.5)	11	8 (3.3)	6 (5–9)	0.2	2.2
MENN 13	67	6.4 (2.7)	6 (5–7)	77	5.1 (2.3)	4 (3–6)	-1.3	-100.1
MENN 14 <sup>^</sup>	43	4.7 (2.6)	4 (3–5)	-	-	-	-	-
MENN 15	50	8.7 (4.2)	7.5 (6–10)	54	7.3 (3.9)	6 (5–7)	-1.4	-75.6
<b>Σύνολο</b>	<b>605</b>	<b>6.2 (4.2)</b>	<b>5 (4–7)</b>	<b>518</b>	<b>5.8 (3.9)</b>	<b>5 (3–7)</b>		<b>-318.7</b>

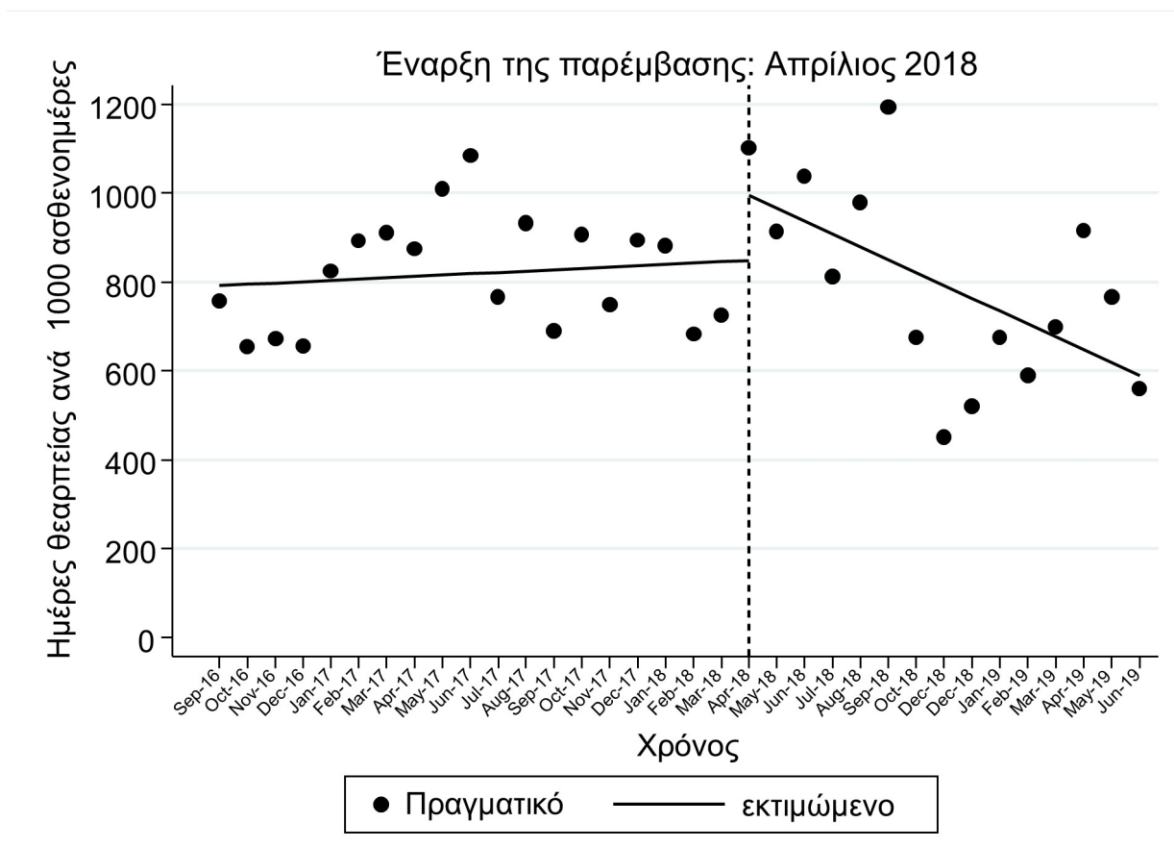
Mean<sub>1</sub>: Μέση διάρκεια θεραπείας πριν την παρέμβαση Mean<sub>2</sub>: Μέση διάρκεια Θεραπείας μετά την παρέμβαση. \*  $(\text{Mean}_1 - \text{Mean}_2) \times \text{αριθμός των νεογνών που πληρούν τα κριτήρια της παρέμβασης στην περίοδο μετά την παρέμβαση (N}_2\text{)}$ . IQR: Inter-quartile range - ενδοτεταρτημοριακό εύρος. ^ αυτή η μονάδα δεν προχώρησε στην παρέμβαση. AB: αντιβιοτικό.





Εικόνα 11 Ποσοστό των νεογνών σε κάθε μονάδα που πληρούσαν τα κριτήρια και διέκοψαν τα αντιβιοτικά εντός 5 ημερών από την έναρξη της αγωγής. Δεν φαίνονται η MENN 10 και 14 γιατί δεν προχώρησαν στην παρέμβαση

Η ανάλυση διακοπτόμενων χρονοσειρών (interrupted time series analysis) δεν ανέδειξε στατιστικώς σημαντική τάση στο ρυθμό κατανάλωσης αντιβιοτικών (DOT/1000 patient-days) πριν την παρέμβαση ( $p = 0.535$ ). Μετά την παρέμβαση όμως παρατηρήθηκε στατιστικώς σημαντική μείωση ( $p = 0.002$ ) στην τάση του ρυθμού κατανάλωσης, συγκριτικά με την περίοδο πριν την παρέμβαση, οδηγώντας σε μηνιαία μείωση του ρυθμού κατανάλωσης της τάξεως 28.96 ημέρες θεραπείας ανά 1000 ασθenoημέρες ( $p = 0.001$ , 95% ΔΕ = [-45.33, -12.60]) (Εικόνα 12).



Εικόνα 12 Ανάλυση διακοπτόμενων χρονοσειρών (Interrupted time-series analysis) της χρήσης των αντιβιοτικών κατά την διάρκεια της μελέτης σε 13 ΜΕΝΝ στην Ελλάδα. Η περίοδος από τον Σεπτέμβριο 2016 έως Μάρτη 2018 αντιπροσωπεύει την περίοδο πριν την παρέμβαση ενώ η περίοδος Απρίλιος 2018 με Ιούνιος 2019 την περίοδο μετά την παρέμβαση.

### Επιλογή αντιβιοτικών, Διάρκεια νοσηλείας και Θνητότητα

Οι παρεμβάσεις δεν φαίνεται να άλλαξαν τον τρόπο της συνταγογράφησης στις μονάδες όσον αφορά τα αντιβιοτικά που επιλέγονται για τη θεραπεία της EOS. Για τις περιπτώσεις που η εμπειρική θεραπεία διακόπηκε εντός 5 ημερών, η αμπικιλίνη και οι αμινογλυκοσίδες αποτελούσαν περισσότερο από το 90% των DOTs που χορηγήθηκαν την πρώτη ημέρα και καθ' όλη τη διάρκεια της αγωγής, τόσο πριν όσο και μετά την παρέμβαση.

Όσον αφορά τη διάμεση διάρκεια νοσηλείας (median length of stay) στις επτά μονάδες που διέκοψαν νωρίτερα τα αντιβιοτικά, σε δύο μονάδες σημειώθηκε στατιστικά σημαντική μείωση κατά 2 ημέρες ( $p < 0,001$ ,  $p = 0,043$ ). Σε τέσσερις μονάδες η διάμεση διάρκεια νοσηλείας μειώθηκε κατά 1 έως 3 ημέρες και σε μία μονάδα αυξήθηκε κατά 1 ημέρα.

Τέλος, στις επτά μονάδες που αύξησαν την διακοπή της αγωγής μέχρι την 5η ημέρα, καταγράφηκαν δύο θάνατοι μεταξύ 292 ασθενών κατά την περίοδο πριν από την παρέμβαση (6,8 θάνατοι/1000 περιπτώσεις) σε σύγκριση με έναν θάνατο μεταξύ 309 ασθενών (3,2 θάνατοι/1000 περιπτώσεις) κατά την περίοδο μετά την παρέμβαση.

### Συζήτηση

Τα αντιβιοτικά συνταγογραφούνται στα νεογνά με πιθανή πρώιμη νεογνική σήψη αν και ο πραγματικός κίνδυνος είναι χαμηλός. Λαμβάνοντας υπόψιν τις ανεπιθύμητες ενέργειες των αντιβιοτικών και τον αυξημένο κίνδυνο για λοιμώξεις με πολυανθεκτικά παθογόνα, η επιστασία των αντιβιοτικών είναι απαραίτητη στις MENN. Στην χώρα μας, που η μικροβιακή αντοχή και η κατάχρηση των αντιβιοτικών είναι υψηλή, είναι απαραίτητες οι πρωτοβουλίες προς αυτή τη κατεύθυνση. Από την άλλη μεριά είναι απαραίτητο να προσαρμόζονται ώστε να μπορούν να επιτύχουν σε κάθε υγειονομικό περιβάλλον, ειδικά σε αυτά με λίγους πόρους. Τα αποτελέσματα της μελέτης μας δείχνουν ότι ακολουθώντας μια πρακτική “low-hanging fruit” μπορούμε να ελαττώσουμε την διάρκεια χορήγησης αντιβιοτικών σε χαμηλού κινδύνου νεογνά τα οποία αντιμετωπίζονται με εμπειρική αγωγή για πιθανή πρώιμη νεογνική σήψη. Μια απλή παρέμβαση, στην οποία τα δεδομένα χρήσης αντιβιοτικών δόθηκαν στο ιατρικό προσωπικό και από κοινού τέθηκε ένας στόχος για την διακοπή μέχρι την 5η ημέρα, οδήγησε σε μια συνολική ελάττωση 615 ημερών αντιβίωσης/1000 νεογνά στους 15 μήνες της μελέτης. Η ανάλυση διακοπτόμενων χρονοσειρών (Interrupted time series analysis) ανέδειξε μετά την παρέμβαση στατιστικώς σημαντική μείωση ( $p = 0.002$ ) στην τάση του ρυθμού κατανάλωσης, συγκριτικά με την περίοδο πριν την παρέμβαση, οδηγώντας σε μηνιαία μείωση του ρυθμού κατανάλωσης της τάξεως 28.96 ημέρες θεραπείας ανά 1000 ασθενοημέρες ( $p = 0.001$ , 95% ΔΕ = [-45.33, -12.60]). Στις MENN που συμμετείχαν υπήρχε μια μέτρια αλλά εντούτοις στατιστικά σημαντική αύξηση στον αριθμό των νεογνών που έλαβαν αντιβιοτικά για  $\leq 5$  ημέρες από 52.5% πριν την παρέμβαση σε 61.6% μετά ( $p = 0.003$ ).

Λόγω διαφορών στην μεθοδολογία στην υπάρχουσα βιβλιογραφία είναι δύσκολο να συγκριθούν τα αποτελέσματά μας με παρόμοιες μελέτες που είχαν παρεμβάσεις αντιβιοτικής επιστασίας σε MENN (Araujo da Silva et al., 2020). Οι υπάρχουσες μελέτες γίνονταν κυρίως σε μια MENN, συμμετείχαν μικτοί πληθυσμοί (μερικές συμπεριελάμβαναν και πρώιμη και όψιμη νεογνική σήψη) (Cantey et al., 2016), και δεν είχαν συγκρίσιμα κριτήρια επιλογής ή εκβάσεων. Όσον αφορά στις μεθόδους που χρησιμοποιήθηκαν, μια πλειάδα γνωστών μεθοδολογιών αντιβιοτικής επιστασίας χρησιμοποιήθηκαν σε αυτές τις προηγούμενες προσπάθειες βελτίωσης της χρήσης των αντιβιοτικών στις MENN, όπως η αναθεώρηση ή η εισαγωγή κατευθυντήριων οδηγιών, prospective audit and feedback, προ-έγκριση, αυτόματες διακοπές στις συνταγές για αντιβιοτικά, επισκέψεις με πολλές ειδικότητες ταυτόχρονα (Bassiouny et al., 2020; Cantey et al., 2016; Chiu et al., 2011; El-Baky et al., 2020; Gustavsson et al., 2020; Lee et al., 2009; Lu et al., 2019; Nzegwu et al., 2017; Thampi et al., 2019; Ting et al., 2019; Tolia et al., 2016). Όλες αυτές έχουν επιτύχει στη μείωση της κατανάλωσης σύμφωνα με τους στόχους των ερευνητών. Ωστόσο, σε ορισμένες περιπτώσεις, οι παρεμβάσεις δεν οδηγούν σε μικρότερη διάρκεια θεραπείας, ακόμη και αν χρησιμοποιούνται πρόσθετα διαγνωστικά μέτρα (Dretvik et al., 2020). Οι επιτυχημένες πρωτοβουλίες υποστηρίζονται συχνά από διεπιστημονικές ομάδες που αποτελούνται από φαρμακοποιούς, λοιμωξιολόγους και μικροβιολόγους (Bouchet et al., 2020; Carling et al., 2003; Dyar et al., 2017). Στην πολυκεντρική μας μελέτη, οι απαιτητικές σε πόρους μέθοδοι διαχείρισης δεν ήταν επιλογή και η υποστήριξη σε κάθε κέντρο από ειδικές διεπιστημονικές ομάδες ήταν αδύνατη. Κατά συνέπεια, οι στόχοι που επελέγησαν ήταν σε υψηλότερο επίπεδο και ακολούθησαν μια προσέγγιση “low-hanging fruit” ή φρούτων που βρίσκονται χαμηλά και είναι έτσι εύκολα προσεγγίσιμα. Κύριος μοχλός για τις αλλαγές ήταν η περιοδική αναφορά της χρήσης αντιμικροβιακών ουσιών ανά μονάδα και τη συγκριτική αξιολόγηση με άλλες μονάδες.

Επιτυχής μείωση της χρήσης συγκεκριμένων στοχευμένων παραγόντων όπως βανκομυκίνη, μεροπενέμη ή κεφοταξίμη έχει επίσης τεκμηριωθεί στη βιβλιογραφία για τις προσπάθειες αντιβιοτικής επιστασίας MENN (Astorga et al., 2019; Chiu et al., 2011; Hamdy et al., 2020; Nzegwu et al., 2017; Ting et al., 2019). Η μελέτη αυτή δεν είχε τέτοιο στόχο και, ως εκ τούτου, παρόμοια αποτελέσματα δεν εντοπίστηκαν. Υπήρχε μια ανησυχία ότι οι κλινικοί γιατροί θα μπορούσαν να υιοθετήσουν ένα πιο επιθετικό πρότυπο συνταγογράφησης ενόψει της πρόωρης διακοπής. Ωστόσο, τα αντιβιοτικά που χρησιμοποιούνταν για εμπειρική θεραπεία δεν άλλαξαν κατά τη διάρκεια της περιόδου της μελέτης, καθώς σχεδόν όλες οι μονάδες χρησιμοποιούν αποκλειστικά αμπικιλίνη με αμινογλυκοσίδη σύμφωνα με τις κατευθυντήριες γραμμές (Puorolo et al., 2018).

Η διάρκεια της εμπειρικής θεραπείας για πιθανή EOS στις MENN έδειξε σημαντική μεταβλητότητα και αυτό είναι στην πραγματικότητα ένα κοινό εύρημα που έχει προηγουμένως αναφερθεί (Fjalstad et al., 2015; Klingenberg et al., 2018; Schulman et al., 2018, 2015). Η διάμεση διάρκεια χορήγησης των αντιβιοτικών κυμαινόταν από 2 έως 8 ημέρες στον πληθυσμό μας. Μια προηγούμενη μελέτη υπολόγισε διάμεση διάρκεια 7 ημερών και εύρος 5-14 ημερών για περιπτώσεις πνευμονίας, παρά τις στείρες καλλιέργειες και τις περιπτώσεις σήψης με αρνητικές καλλιέργειες (Cantey et al., 2016). Επιπλέον, σε μια κοορτή βρεφών χωρίς εικόνα που είχαν αρχίσει να τρέφονται εντός 24 ωρών ζωής, η διάρκεια της θεραπείας κυμαινόταν από 1 έως 10 ημέρες. Το 11,6% από αυτούς έλαβαν αντιβιοτικά για 7-10 ημέρες, παρόλο που είχαν αρνητικές καλλιέργειες και ανεξάρτητα από τους παράγοντες κινδύνου (Spitzer et al., n.d.).

Η περιττή έκθεση σε παρατεταμένες αγωγές αντιβιοτικών στις MENN είναι κοινή πρακτική, παρά τις ενδείξεις ότι τα συμπτώματα που συναντώνται στη νεογνική σήψη έχουν αρκετούς μιμητές (Gkentzi and Dimitriou, 2019). Έχουν περιγραφεί παρεμβάσεις που οδηγούν σε μεγάλες μειώσεις της συνολικής χρήσης αντιβιοτικών (έως 27%), ακόμη και όταν περιλαμβάνονται όλες οι εισαγωγές. Σε μια τέτοια περίπτωση χρησιμοποιήθηκε αυτόματη ηλεκτρονική διακοπή των αντιβιοτικών εντός 48 ωρών (Cantey et al., 2016). Αυτό αποτελεί σαφή ένδειξη ότι το μέγεθος της βελτίωσης της χρήσης αντιβιοτικών συνδέεται με την οργάνωση και τους πόρους που εφαρμόζονται στα προγράμματα επιστασίας. Στην παρούσα μελέτη, η παρέμβαση χρησιμοποιήθηκε σε ένα περιβάλλον υψηλής χρήσης αντιβιοτικών, με περιορισμένους πόρους και ένα ευνοϊκό αποτέλεσμα θα μπορούσε να αποτελέσει το σκαλοπάτι για περαιτέρω πρωτοβουλίες.

Γιατί η "προσέγγιση low hanging fruit ή των "καρπών που κρέμονται χαμηλά"

Για τους σκοπούς αυτής της μελέτης, αποφασίστηκε να παρέμβουμε σε μια ομάδα ασθενών στους οποίους χορηγήθηκαν αντιβιοτικά χωρίς κατάλληλη ένδειξη σύμφωνα με τις εθνικές και διεθνείς πρακτικές κατευθυντήριες γραμμές και δεν σταμάτησαν εντός 48 ωρών. Η τακτική ήταν να ξεκινήσουμε με τον προσδιορισμό ενός εφικτού αρχικού στόχου πριν προχωρήσουμε σε άλλες παρεμβάσεις. Ο όρος "προσέγγιση low-hanging fruit " αναφέρεται σε μια επιλογή παρεμβάσεων που μπορούν να είναι επιτυχείς με περιορισμένους πόρους και είναι εύκολα εφικτές. Αυτό θα μπορούσε να περιλαμβάνει τη μετατροπή αντιβιοτικών από ενδοφλέβια σε από του στόματος χορήγηση, τη διακοπή των αντιβιοτικών νωρίς ή την αναζήτηση και εύρεση της κοινής διάγνωσης που συνδέεται με την υπερβολική χρήση αντιβιοτικών και στην μετέπειτα ανάπτυξη ενός κλινικού μονοπατιού (clinical pathway) για την

ομοιόμορφη αντιμετώπισή της.(Goff et al., 2012). Δεδομένου ότι οι παρεμβάσεις επιστασίας απαιτούν σημαντικούς πόρους, πολύπλοκη οργάνωση και υποδομή, είναι συχνά δύσκολο να αναπτυχθεί ένα πρόγραμμα μεγάλης κλίμακας, ειδικά σε ιδρύματα όπου δεν έχει συσταθεί ειδική ομάδα προς αυτό τον σκοπό. Στο πλαίσιο αυτό, η επιλογή ενός εύκολα εφικτού στόχου, όπως η καθιέρωση τυποποιημένων, συντομότερων αγωγών αντιβιοτικών, θα μπορούσε να οδηγήσει σε περαιτέρω παρεμβάσεις και επιτυχή αποτελέσματα. Το μοναδικό περιβάλλον μιας μονάδας εντατικής θεραπείας είναι επίσης σημαντικό να ληφθεί υπόψη. Οι νεογνολόγοι έχουν χαμηλό ουδό για την απόκτηση καλλιεργειών και την έναρξη αντιβιοτικών όταν θεωρούν ότι αυτό είναι κλινικά σημαντικό ή και απαραίτητο. (Cantey and Patel, 2014). Λαμβάνοντας υπόψη αυτό το χαρακτηριστικό, αυτή η προσέγγιση επιλέχθηκε ως ένας απλός, εφικτός πρώτος στόχος που θα μας επέτρεπε επίσης να εξοικονομήσουμε πόρους και να επεκτείνουμε το πρόγραμμα σε εθνικό επίπεδο από να το περιορίσουμε σε μια MENN μόνο.

Παρά την έλλειψη δυνατότητας αυτοματοποιημένης συλλογής δεδομένων λόγω της έλλειψης ηλεκτρονικών φακέλων ασθενών, καταφέραμε να θεσπίσουμε έναν εθνικό μηχανισμό επιτήρησης της χρήσης αντιβιοτικών στις MENN και να παράγουμε συγκρίσιμα δεδομένα που να επιτρέπουν τη συγκριτική αξιολόγηση και τον προσδιορισμό των στόχων βελτίωσης.

Αυτή η μελέτη έχει αρκετούς περιορισμούς. Πρώτον, δεν μπορούμε να είμαστε βέβαιοι για την ποσότητα αίματος που λαμβάνεται για τις καλλιέργειες αίματος και δεν μπορούμε να γνωρίζουμε τις διαφορές στην πρακτική μεταξύ των μονάδων. Δεδομένα σχετικά με την κατανάλωση αντιβιοτικών συλλέχθηκαν στις MENN με τη χρήση DOTs μόνο για τις πρώτες 7 ημέρες από την έναρξη της εμπειρικής θεραπείας, ενώ ταυτόχρονα μετρήθηκε η συνολική διάρκεια της θεραπείας για κάθε περίπτωση. Στο πλαίσιο αυτής της μελέτης, η προσέγγιση DOT 7 ημερών θα μπορούσε να υποτιμήσει τις επιπτώσεις της παρέμβασης. Τέλος, δεν ήταν δυνατή η μέτρηση των ποσοστών επανεισαγωγής μετά το εξιτήριο ως δευτερεύον αποτέλεσμα μετά την παρέμβασή μας, καθώς μετά το εξιτήριο, τα νεογνά μπορούν να επιστρέψουν στο νοσοκομείο στις γενικές παιδιατρικές πτέρυγες και όχι απαραίτητα στο ίδιο νοσοκομείο.

Παρά τους περιορισμούς αυτούς, στο πλαίσιο του δικτύου που δημιουργήθηκε, τεκμηριώθηκε σημαντική μείωση της χρήσης των αντιβιοτικών. Η υπάρχουσα βιβλιογραφία για αυτόν τον πληθυσμό υποδηλώνει ότι μπορούν να εφαρμοστούν περαιτέρω παρεμβάσεις (Ho et al., 2015; Puorolo et al., 2018). Ωστόσο, αυτά τα αρχικά οφέλη θα μπορούσαν να αντιστραφούν με την πάροδο του χρόνου, εάν

δεν είναι δυνατή η διασφάλιση της βιωσιμότητας των προσπαθειών συλλογής δεδομένων επιτήρησης και διαχείρισης· μια γνωστή τάση που περιγράφηκε προηγουμένως σε προγράμματα αντιβιοτικής επιστασίας σε παιδιατρικά τμήματα (Gerber et al., 2014). Μέσω αυτού του έργου, έχει αυξηθεί η ευαισθητοποίηση για την ανάγκη και τη σημασία ενός συνεργατικού δικτύου που συλλέγει δεδομένα αναφοράς (benchmark data) για πρωτοβουλίες βελτίωσης της ποιότητας.

#### *Δημοσίευση*

1.

Δημοσίευση σε διεθνές επιστημονικό περιοδικό κατόπιν κρίσης:

Kopsidas, Ioannis, Grammatiki-Christina Tsopela, Nafsika-Maria Molocha, Eleni Bouza, Elisavet Chorafa, Evangelia Chorianopoulou, Vasileios Giapros, et al. «**Reducing Duration of Antibiotic Use for Presumed Neonatal Early-Onset Sepsis in Greek NICUs. A ‘Low-Hanging Fruit’ Approach.**» *Antibiotics* 10, no. 3 (March 9, 2021): 275.

<https://doi.org/10.3390/antibiotics10030275>





## II. Αναζητώντας πιθανούς μελλοντικούς στόχους

α. Ελάττωση της χρήσης των αντιβιοτικών με την χρήση ηλεκτρονικών εργαλείων – Χρησιμοποιώντας τον υπολογιστή κινδύνου νεογνικής σήψης Kaiser Permanente

### *Σκοπός της μελέτης*

Πρωταρχικός στόχος της μελέτης αυτής ήταν η αξιολόγηση του δυνητικού οφέλους από την εφαρμογή της υπολογιστικής μηχανής Kaiser Permanente (EOS-C) σε ένα δίκτυο MENN στην Ελλάδα. Επιδιώξαμε επίσης να προσδιορίσουμε τη συχνότητα εμφάνισης του EOS στις ελληνικές MENN, η οποία ήταν απαραίτητη προϋπόθεση για τον προσδιορισμό του πιθανού οφέλους από την εν λόγω υπολογιστική μηχανή.

### *Σχεδιασμός και πληθυσμός της μελέτης*

Πρόκειται για **μια προοπτική μελέτη παρακολούθησης που** διενεργήθηκε σε 7 MENN του Ελληνικού Εθνικού Συστήματος Υγείας μεταξύ Απριλίου 2018 και Ιουνίου 2019, αφού έλαβε έγκριση δεοντολογίας από τις τοπικές αρχές. Όλες οι συμμετέχουσες μονάδες λειτουργούν σε νοσοκομεία που περιλαμβάνουν μαιευτήρια και πραγματοποιούνται γεννήσεις.

Συλλέχθηκαν δεδομένα για **όλα τα νεογνά με ηλικία κύησης  $\geq 34$  εβδομάδων που έλαβαν εμπειρική αντιβιοτική αγωγή εντός των πρώτων 3 ημερών της ζωής τους**. Τα στοιχεία που συλλέχθηκαν περιλάμβαναν: την υψηλότερη θερμοκρασία της μητέρας, τη διάρκεια της ρήξης των υμένων (ROM), τον έλεγχο της μητέρας για στρεπτόκοκκο της ομάδας Β (GBS), τον τύπο και το χρόνο των αντιβιοτικών που χορηγήθηκαν. Τα δεδομένα για τα νεογέννητα περιλάμβαναν την ηλικία κύησης (GA), τα κλινικά σημεία και συμπτώματα, την αντιβιοτική θεραπεία, τα αποτελέσματα των καλλιέργειών που ελήφθησαν και την έκβαση (θάνατος, εξιτήριο από τη μονάδα, μεταφορά σε άλλο νοσοκομείο). Ταυτόχρονα, καταγράφηκαν στοιχεία για τις γεννήσεις ζώντων για την ίδια περίοδο από τα αρχεία του κάθε νοσοκομείου.

### *Εκτίμηση της επίπτωσης της EOS*

Οι θετικές καλλιέργειες αίματος ή εγκεφαλονωτιαίου υγρού (CSF) εντός των πρώτων 3 ημερών της ζωής χρησιμοποιήθηκαν για τον εντοπισμό περιπτώσεων EOS. Η επίπτωση της EOS σε επίπεδο νοσοκομείου υπολογίστηκε ως ο αριθμός των περιπτώσεων EOS που εντοπίστηκαν, διαιρούμενος με τον αριθμό των ζωντανών γεννήσεων κατά την ίδια περίοδο, πολλαπλασιασμένος επί 1000. Η σταθμισμένη επίπτωση της EOS υπολογίστηκε αθροίζοντας τα γινόμενα των επιπτώσεων που

υπολογίστηκαν σε κάθε μονάδα επί τις περιπτώσεις EOS για κάθε μονάδα και διαιρούμενο το άθροισμα διά του συνολικού αριθμού περιπτώσεων EOS για όλες τις μονάδες.

$$\text{Δηλαδή Σταθμισμένη επίπτωση EOS} = \frac{\sum (\text{επίπτωση MENNi} \times \text{περιπτώσεις EOS στην MENNi})}{\text{συνολικές περιπτώσεις EOS σε όλες τις MENN}}$$

#### *Αξιολόγηση του πιθανού αντικτύπου υπολογιστή κινδύνου νεογνικής σήψης Kaiser Permanente*

Ο υπολογιστής κινδύνου νεογνικής σήψης Kaiser Permanente χρησιμοποιεί συγκεκριμένους μητρικούς και νεογνικούς παράγοντες για την εκτίμηση του κινδύνου λοίμωξης κατά τη γέννηση (“EOS risk @ birth”) και μετά από κλινική εξέταση (“EOS risk after clinical exam”). Σύμφωνα με την κλινική τους παρουσίαση (Πίνακας 9) τα νεογνά ταξινομούνται σε τρεις ομάδες: Καλή εμφάνιση (“well-appearing”), Ασαφής εμφάνιση (“equivocal”), και με κλινική νόσο (“clinical illness”) (“Classification of Infant’s Clinical Presentation,” n.d.; “Infection Probability Calculator - Neonatal Sepsis Calculator,” n.d.). Μετά την εισαγωγή δεδομένων, ο υπολογιστής κινδύνου παρέχει μία από τις συστάσεις που αναφέρθηκαν προηγουμένως.

*Πίνακας 9 Κατάταξη των νεογνών ανάλογα με την κλινική εξέταση σύμφωνα με τους ορισμούς της υπολογιστή κινδύνου νεογνικής σήψης Kaiser Permanente*

<b>Κλινική Νόσος</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Επίμονη ανάγκη για NCPAP / HFNC / μηχανικό αερισμό (εκτός της αίθουσας τοκετού)</li> <li>2. Αιμοδυναμική αστάθεια που απαιτεί αγγειοδραστικά φάρμακα</li> <li>3. Νεογνική εγκεφαλοπάθεια               <ol style="list-style-type: none"> <li>a) Σπασμοί (seizures)</li> <li>b) Apgar Σκορ στα 5 λεπτά &lt; 5</li> </ol> </li> <li>4. Ανάγκη για συμπληρωματικό O<sub>2</sub> ≥ 2 ώρες για τη διατήρηση κορεσμού οξυγόνου &gt; 90% (εκτός της αίθουσας τοκετού)</li> </ol>
<b>Ασαφής Εμφάνιση (Equivocal)</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Επίμονη φυσιολογική ανωμαλία ≥ 4 ώρες               <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Ταχυκαρδία (HR ≥ 160)</li> <li>▪ Ταχύπνοια (RR ≥ 60)</li> <li>▪ Θερμοκρασία (≥ 100,4°F ή &lt; 97,5°F)</li> <li>▪ Αναπνευστική δυσχέρεια (grunting, αναπέταση ρινικών πτερυγίων ή εισολκής) που δεν απαιτεί συμπληρωματικό O<sub>2</sub></li> </ul> </li> </ol>

	<p>2. Δυο η περισσότερα από τα παρακάτω με διάρκεια <math>\geq 2</math> ώρες</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Ταχυκαρδία (HR <math>\geq 160</math>)</li> <li>▪ Ταχύπνοια (RR <math>\geq 60</math>)</li> <li>▪ Θερμοκρασία (<math>\geq 100.4^\circ\text{F}</math> or <math>&lt; 97.5^\circ\text{F}</math>)</li> <li>▪ Αναπνευστική δυσχέρεια (grunting, αναπέταση ρινικών πτερυγίων ή εισολκές) που δεν απαιτεί συμπληρωματικό O<sub>2</sub></li> </ul> <p>Σημείωση: η ανωμαλία μπορεί να είναι διαλείπουσα</p>
<b>Καλή εμφάνιση</b>	Κανένα επίμονο σύμπτωμα ή σημείο

Όλες οι καταγεγραμμένες περιπτώσεις με ηλικία κύησης τουλάχιστον 34 εβδομάδων κατηγοριοποιήθηκαν ως "Καλή εμφάνιση", εάν δεν αναφέρθηκαν σημεία ή συμπτώματα ή "ασαφή" εάν είχαν κάποιο από τα σημεία και τα συμπτώματα που εμφανίζονται στον παρακάτω πίνακα Κατάταξη των νεογνών ανάλογα με την κλινική εξέταση [Πίνακας 10]. Πίνακας 10 Κατάταξη των νεογνών ανάλογα με την κλινική εξέταση Τα νεογνά που θα είχαν χαρακτηριστεί ως «κλινική νόσος» αποκλείστηκαν καθώς ούτως ή άλλως θα αντιμετωπίζονταν με την χρήση αντιβιοτικών βάσει πρωτοκόλλου. Η προτεινόμενη διαχείριση που προέκυψε από την μηχανή (**«Διαχείριση Υπολογιστή»**) για κάθε περίπτωση συγκρίθηκε με την καταγεγραμμένη διαχείριση των περιστατικών από τους θεράποντες ιατρούς (**«πραγματική διαχείριση»**) ώστε να γίνει η εκτίμηση του αριθμού των ενάρξεων εμπειρικής αντιβιοτικής αγωγής, των καλλιιεργειών αίματος και των ημερών θεραπείας που θα μπορούσαν να είχαν αποφευχθεί.

Για τον υπολογισμό της «Διαχείρισης Υπολογιστή», εάν η υπολογιζόμενη επίπτωση της EOS ήταν μεταξύ δύο προσφερόμενων τιμών στον ιστότοπο, επιλέχθηκε η υψηλότερη. Οι κατηγορικές τιμές παρουσιάζονται με απόλυτες κ σχετικές συχνότητες και ραβδογράμματα, ενώ οι ποσοτικές με διάμεσο και ενδοτεταρτημοριακό εύρος (IQR). Η ανάλυση πραγματοποιήθηκε με STATA SE v.13

Πίνακας 10 Κατάταξη των νεογνών ανάλογα με την κλινική εξέταση

<b>Κλινική Νόσος</b>	Μειωμένη πίεση παλμού (προκαλείται γιατί η επιπλέον ελάττωση των αγγειακών αντιστάσεων οδηγεί σε σημαντική πτώση της συστολικής πίεσης) Σπασμοί, Μειωμένη αιμάτωση νεφρών (αύξηση ουρίας, κρεατινίνης, νεφρική ανεπάρκεια) οξέωση, ηπατομεγαλία, σπληνομεγαλία
<b>Ασαφής Εμφάνιση (Equivocal)</b>	Διαταραχές σίτισης, κοιλιακή διάταση, Ταχύπνοια, άπνοια, γογγυσμός, αναπέταση ρινικών πτερυγίων, εισολκές, Αυξημένες ανάγκες σε οξυγόνο, Αυξημένη πίεση παλμού (διαφορά μεταξύ συστολικής και διαστολικής πίεσης), βραδυκαρδία ή ταχυκαρδία, flushing, μαρμαροειδές δέρμα, Λήθαργος, υποτονία, διαταραχές θερμοκρασίας (υποθερμία-υπερθερμία), διαταραχές συμπεριφοράς, Οξέωση, διαταραχές της γλυκόζης (υπογλυκαιμία ή υπεργλυκαιμία)
<b>Καλή εμφάνιση</b>	Κανένα επίμονο σύμπτωμα ή σημείο από τα παραπάνω

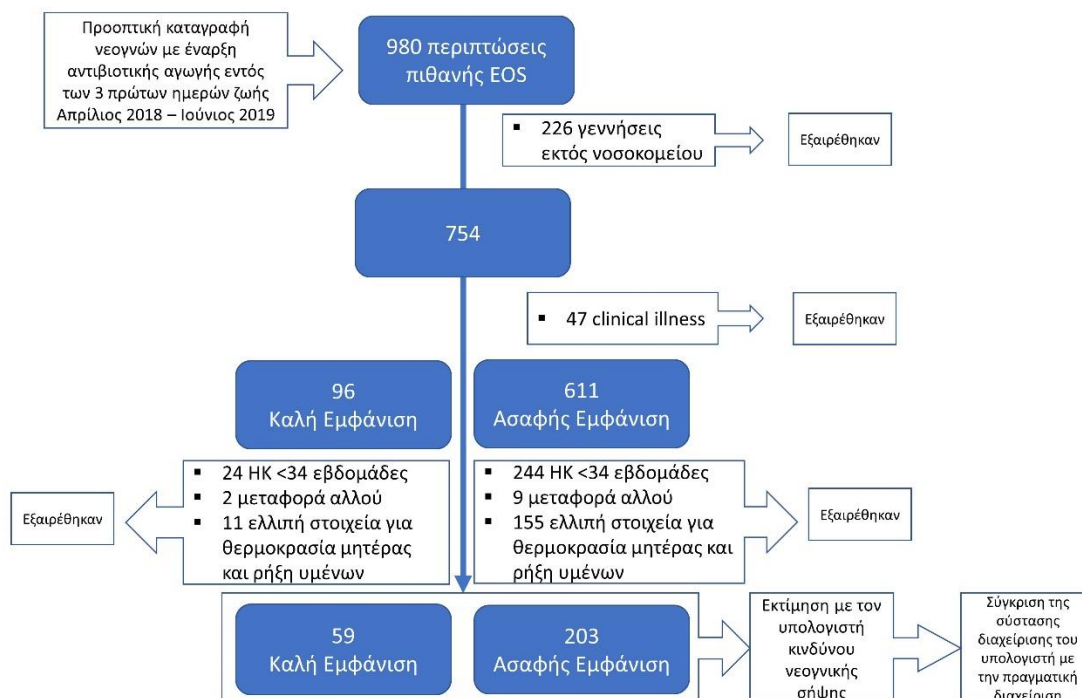
*Αποτελέσματα*

*Χαρακτηριστικά κοορτής*

Στην Εικόνα 13 φαίνεται το διάγραμμα ροής των διαδικασιών της μελέτης: καταγραφή στοιχείων, επιλογή και αποκλεισμός περιπτώσεων, εκτίμηση της σύστασης διαχείρισης του υπολογιστή και σύγκριση με την πραγματική διαχείριση.

Εντοπίσαμε 262 νεογνά με ηλικία κύησης  $\geq 34$  εβδομάδες και πλήρεις πληροφορίες για τη μητέρα και το νεογνό, εκ των οποίων τα 59 πληρούσαν τα κριτήρια της ομάδας "καλή εμφάνιση" και τα 203 της ομάδας "ασαφής" (τα χαρακτηριστικά τους βρίσκονται στον

Πίνακα 11). Επιπλέον, υπήρξαν 166 περιπτώσεις με ελλιπείς πληροφορίες σχετικά με τη θερμοκρασία της μητέρας ή τη ρήξη των υμένων(ROM) (11 "καλή εμφάνιση" και 155 "ασαφής").



Εικόνα 13 – Διάγραμμα ροής των διαδικασιών της μελέτης – καταγραφή στοιχείων, επιλογή και αποκλεισμός περιπτώσεων, εκτίμηση της σύστασης διαχείρισης του υπολογιστή και σύγκριση με την πραγματική διαχείριση

Πίνακας 11 Μητρικά και νεογνικά χαρακτηριστικά περιπτώσεων με ηλικία κύησης  $\geq 34$  εβδομάδων που τροφοδοτήθηκαν στον υπολογιστή νεογνικής σήψης ανάλογα με την εμφάνιση κατά την κλινική εξέταση

	Καλή Εμφάνιση	Ασαφής Εμφάνιση
<b>Σύνολο</b>	<b>N=59</b>	<b>N=203</b>
	n (%) (εκτός εάν σημειώνεται διαφορετικά)	n (%) (εκτός εάν σημειώνεται διαφορετικά)
<b>Φύλο</b>		
Αγόρι	32 (54.2%)	121 (59.6%)
Κορίτσι	27 (45.8%)	82 (40.4%)
<b>Ηλικία κύησης (εβδομάδες) *</b>	36 (34-38)	37 (35-38)
<b>Βάρος Γέννησης (γραμμάρια)*</b>	2665 (2220-3100)	2845 (2450-3200)

<b>Ρήξη υμένων ≥18 ώρες</b>	9 (15.3%)	8 (3.9%)
<b>Έλεγχος μητέρας για Β αιμολυτικό στρεπτόκοκκο</b>		
Αρνητικός	33 (55.9%)	94 (46.3%)
Θετικός	6 (10.2%)	3 (1.5%)
Άγνωστο	20 (33.9%)	106 (52.2%)
<b>Θερμοκρασία μητέρας ≥38°C</b>	0 (0%)	6 (3.0%)
<b>Τύπος προγεννητικών αντιβιοτικών</b>		
Ευρύ φάσμα >4 ώρες πριν από τη γέννηση	12 (20.3%)	20 (9.9%)
Ευρύ φάσμα 2-4 πριν από τη γέννηση	2 (3.4%)	3 (1.5%)
Ειδικά για το GBS >2 πριν από τη γέννηση	2 (3.4%)	2 (1.0%)
Οποιοδήποτε αντιβιοτικό <2 πριν από τη γέννηση	4 (6.8%)	7 (3.5%)
Κανένα αντιβιοτικό	37 (62.7%)	151 (74.7%)
Άγνωστο	2 (3.4%)	19 (9.4%)
<b>Τοκετός</b>		
Κολπικός	14 (23.7%)	45 (22.2%)
Καισαρική	45 (76.3%)	158 (77.8%)
<b>Θετικές καλλιέργειες εντός 3 ημερών</b>	0 (0%)	6 (2.9%)
<b>Κίνδυνος EOS στην γέννηση ανά 1000 ζώσες γεννήσεις*</b>	0.34 (0.18 - 0.76)	0.07 (0.03-0.34)
<b>Κίνδυνος EOS μετά από την κλινική εξέταση ανά 1000 ζώσες γεννήσεις*</b>	0.14 (0.07 - 0.31)	0.34 (0.16-1.71)
<b>Θάνατος</b>	0 (0%)	0 (0%)
<b>Διάρκεια νοσηλείας σε ημέρες *</b>	8 (6-13)	9 (6-13)
<b>Έναρξη αντιβιοτικών</b>		
Πρώτες 24 ώρες	47 (79.7%)	141 (69.5%)
24-48 ώρες	11 (18.6%)	44 (21.6%)
48-72 ώρες	1 (1.7%)	18 (8.9%)

\*: διάμεσος (ενδοτεταρτημοριακό εύρος IQR)

#### Επίπτωση πρώιμης νεογνικής σήψης - EOS

Η ειδική ανά μονάδα εκτιμώμενη επίπτωση της εργαστηριακά επιβεβαιωμένης (με καλλιέργεια) πρώιμης νεογνικής σήψης (EOS) κυμαινόταν μεταξύ 0 και 2,99 /1000 ζωντανές γεννήσεις. Τα προσδιοριζόμενα κρούσματα EOS, οι γεννήσεις ζώντων και οι υπολογιζόμενες επιπτώσεις EOS παρουσιάζονται στον Πίνακας 12. Η σταθμισμένη επίπτωση και για τις 7 μονάδες ήταν 1,8/1000 γεννήσεις ζώντων. Τα παθογόνα που απομονώθηκαν ήταν: *Coagulase-negative Staphylococci (S. haemolyticus, S. epidermidis)* (n=5), *Streptococcus agalactiae* (n=2), *Escherichia coli* (n=1), *Enterococcus faecalis* (n=1), *Pluralibacter gergoviae* (n=1), *Actinomyces naeslundii* (n=1), *Chrysobacterium indol* (n=1).

Πίνακας 12 EOS περιπτώσεις, αριθμός ζωντανών γεννήσεων και εκτιμώμενο ποσοστό επίπτωσης EOS μεταξύ Απριλίου 2018 και Ιουνίου 2019

	MENN	MENN	MENN	MENN	MENN	MENN	MENN
	1	2	3	4	5	6	7
Περιπτώσεις							
Πρώιμης							
Νεογνικής							
Σήψης	1	5	1	0	1	3	1
Ζώσεις Γεννήσεις, n	1127	1673	1337	1258	1278	5015	522
Επίπτωση (ανά 1000 γεννήσεις ζώντων)	0.89	2.99	0.75	0.00	0.78	0.60	1.92
Επίπτωση που χρησιμοποιήθηκε για τους υπολογισμούς	0.90	4.00	0.80	0.10	0.80	0.60	2.00

#### Αξιολόγηση του πιθανής επίπτωσης - "Καλή εμφάνιση"

Η «πραγματική διαχείριση» συμπεριέλαβε καλλιέργειες αίματος και αντιβιοτικά και στις 59 περιπτώσεις. Τα αντιβιοτικά χορηγήθηκαν για διάμεση διάρκεια 3 ημερών (IQR 3-5) ενώ τα νεογνά νοσηλεύτηκαν για διάμεση διάρκεια 8 ημερών (IQR 6-13). Όλα τα νεογέννητα επέζησαν και οι καλλιέργειες ήταν αρνητικές. Η «διαχείριση υπολογιστή» πρότεινε να ληφθούν καλλιέργειες αίματος μόνος σε 3 από τις 59 περιπτώσεις και να αυξάνεται η συχνότητα εκτίμησης των ζωτικών σημείων, αλλά δεν προτάθηκε καμία αντιβιοτική θεραπεία για κανένα από τα 59 μωρά. Η διάμεση τιμή για "Κίνδυνος για EOS @ γέννηση" υπολογίστηκε σε 0,34 / 1000 ζώσεις γεννήσεις, ενώ το "Κίνδυνος EOS μετά από κλινική εξέταση" σε 0,14 / 1000 ζώσεις γεννήσεις. Η χρήση του υπολογιστή σε αυτές τις περιπτώσεις θα μπορούσε να έχει οδηγήσει σε 56 λιγότερες καλλιέργειες αίματος (που αποστάλθηκαν

στο εργαστήριο) και 250 λιγότερες ημέρες χορήγησης αντιβιοτικών ή κατά μέσο όρο 4, δηλαδή 2 λιγότερες ημέρες αντιβιοτικών ανά νεογνό.

#### Αξιολόγηση της πιθανής επίπτωσης – "Ασαφής κλινική εικόνα"

Η «πραγματική διαχείριση» συμπεριέλαβε καλλιέργειες αίματος και αντιβιοτικά και στις 203 περιπτώσεις. Αυτά τα νεογνά έλαβαν αντιβιοτικά για διάμεση διάρκεια 5 ημερών (IQR 3-7) και νοσηλεύτηκαν για διάμεση διάρκεια 9 ημερών (IQR 6-13). Η «διαχείριση υπολογιστή» πρότεινε μόνο παρατήρηση σε 138 (68%) νεογνά, την λήψη καλλιεργείων αίματος σε 36 (17,7%), και την λήψη καλλιεργείων αίματος και έναρξη εμπειρικής αντιβιοτικής θεραπείας σε 29 (14,3%). Η διάμεση τιμή για «Κίνδυνος EOS κατά τη γέννηση» ήταν 0,07 / 1000 γεννήσεις ζώντων, ενώ ο «Κίνδυνος EOS μετά από Κλινική Εξέταση» ήταν 0,34 / 1000 γεννήσεις ζώντων. Εάν το EOS-C είχε χρησιμοποιηθεί σε αυτά τα 203 νεογνά, θα μπορούσαν να είχαν ληφθεί 138 λιγότερες καλλιέργειες και 776 αντιβιοτικές ημέρες θα μπορούσαν να είχαν αποφευχθεί, ή 3, 8 λιγότερες ημέρες αντιβιοτικών ανά νεογνικό.

#### «Ασαφής» νεογνά με θετικές καλλιέργειες

Μεταξύ των 203 νεογνών με «ασαφή» εικόνα, υπήρξαν 6 περιπτώσεις με θετικές καλλιέργειες στις πρώτες 3 ημέρες της ζωής. Η «διαχείριση υπολογιστή» ποικίλλει: έναρξη εμπειρικής θεραπείας (n=1), καλλιέργεια αίματος και παρακολούθηση ζωτικών σημείων κάθε τέσσερις ώρες (n=1), και καμία θεραπεία(n=4). Τα παθογόνα που απομονώθηκαν σε αυτά τα 4 βρέφη ήταν: *Staph. Haemolyticus*, (n=2), and *Staph epidermidis*, (n=2).

#### Ανάλυση περιπτώσεων με ελλιπή στοιχεία

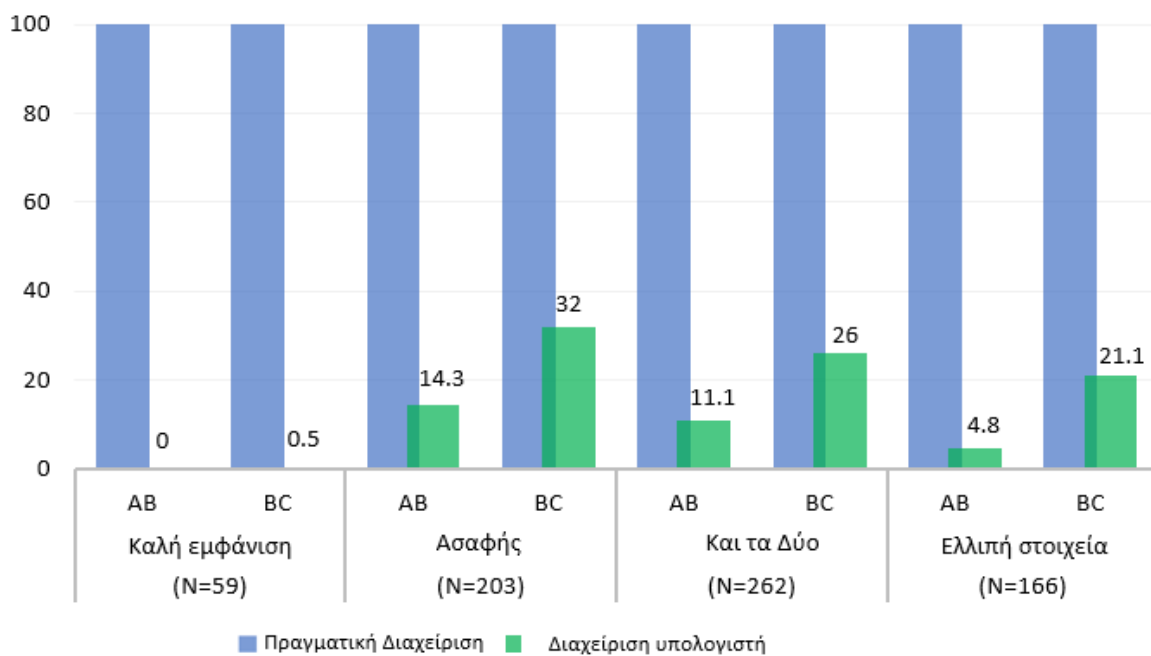
Υπήρχαν 11 νεογνά με «Καλή εμφάνιση» και άλλες 155 «ασαφείς» περιπτώσεις στις οποίες δεν υπήρχε καταγραφή της θερμοκρασίας της μητέρας ή/και η διάρκεια της ROM. Το πρόβλημα της ελλιπούς καταγραφής για αυτές τις δύο μεταβλητές συζητήθηκε με τους κλινικούς ιατρούς που είχαν την φροντίδα αυτών των βρεφών. Οι κλινικοί γιατροί ανέφεραν ότι εάν αυτές οι 2 μεταβλητές έλειπαν, θα πρέπει να υποτεθεί ότι οι τιμές ήταν φυσιολογικές και ότι εάν ήταν παθολογικές θα υπήρχαν καταγεγραμμένες. Όλα αυτά τα βρέφη αντιμετωπίστηκαν με καλλιέργειες αίματος και αντιβιοτικά.

Υποθέτοντας ότι η θερμοκρασία της μητέρας ήταν 36,6C και οι ώρες ROM μηδέν, η "διαχείριση υπολογιστή" ήταν και πάλι υπέρ της μη λήψης καλλιέργειας και της μη έναρξης εμπειρικής θεραπείας για όλες τις 11 περιπτώσεις νεογνών με «καλή εμφάνιση» και τις 120/155 (77,4%) «ασαφείς» περιπτώσεις, ενώ από τις υπόλοιπες «ασαφείς» 27 είχαν σύσταση για καλλιέργεια αίματος και μόνο 8 για εμπειρικά αντιβιοτικά. Συνολικά θα μπορούσαν να είχαν αποφευχθεί 823 αντιβιοτικές ημέρες για



τις «Ασαφείς» περιπτώσεις και άλλες 75 για τις περιπτώσεις με «καλή εμφάνιση» με μέσο κέρδος 6,9 και 6,8 ημέρες ανά νεογνό αντίστοιχα.

Υπήρξαν δύο «ασαφείς» περιπτώσεις με θετικές καλλιέργειες για τις οποίες ο υπολογιστής συνέστησε να μην ληφθούν καλλιέργειες ούτε να ξεκινήσει εμπειρική θεραπεία. Απομονώθηκαν *Actinomyces naeslundii* και *Streptococcus agalactiae*. Συνολικά τα πιθανά μέγιστα οφέλη κατά τη διάρκεια της περιόδου μελέτης από τη χρήση του EOS-C μπορούν να παρατηρηθούν στην Εικόνα 14.



**AB:** Εμπειρική αντιβιοτική αγωγή; **BC:** Λήψη καλλιέργειας αίματος

Εικόνα 14 Σύγκριση της πραγματικής διαχείρισης και της προτεινόμενης διαχείρισης του υπολογιστή

### Συζήτηση

Σε αυτή την προοπτική μελέτη παρακολούθησης, μετρήσαμε την επίπτωση της EOS σε 7 Ελληνικές νεογνικές μονάδες με στόχο της εκτίμηση του πιθανού οφέλους από την εφαρμογή του υπολογιστή κινδύνου νεογνικής σήψης Kaiser Permanente όσον αφορά στην χρήση αντιβιοτικών, των εργαστηριακών εξετάσεων και της διάρκειας νοσηλείας. Η σταθμισμένη επίπτωση EOS ήταν 1,8 / 1000 ζωντανών γεννήσεων ενώ κοιτάζοντας τις μεμονωμένες μονάδες, η υψηλότερη επίπτωση ήταν 2,99/1000 ζωντανές γεννήσεις. Τα ευρήματα της μελέτης δείχνουν ότι με την εφαρμογή του EOS-C μπορούμε να επιτύχουμε σημαντική μείωση σε α) στην εμπειρική χορήγηση αντιβιοτικών σε έως και 100% των νεογνών με καλή εμφάνιση και σε 86% των «ασαφών» περιπτώσεων. Τα ευρήματα αυτά

είναι μάλλον υποτιμημένα, εφόσον η «διαχείριση υπολογιστή» υπολογίστηκε με βάση την υψηλότερη επίπτωση που υπήρχε ως επιλογή online, όταν η υπολογισμένη επίπτωση ήταν μεταξύ δύο προτεινόμενων τιμών. Αυτό οδηγεί σε εκτίμηση μεγαλύτερου κινδύνου για λοίμωξη.

Η Ελλάδα έχει χαμηλή βρεφική θνησιμότητα (3,5 θανάτων ανά 1000 ζωντανών γεννήσεων) η οποία συνάδει με το μέσο όρο των χωρών της Ευρωπαϊκής Ένωσης (“Eurostat - Tables, Graphs and Maps Interface (TGM) table,” n.d.). Παρόλα αυτά, η επίπτωση της EOS, δεν έχει υπολογιστεί και αναφερθεί προηγουμένως στην Ελλάδα ούτε σε επίπεδο νοσοκομείου ούτε σε εθνικό επίπεδο. Μία πρόσφατη μελέτη στην Ελλάδα αναφέρει ότι η υπολογιζόμενη επίπτωση EOS είναι 4,6 ανά 1000 εισαγωγές στην νεογνική μονάδα εντατικής θεραπείας. (Gkentzi et al., 2019). Να σημειωθεί όμως εδώ ότι χρησιμοποιήθηκε διαφορετικός ορισμός της EOS (<48 ώρες) και ο διαφορετικός παρονομαστής δεν επιτρέπει την χρήση της μηχανής του Kaiser Permanente. Η σταθμισμένη επίπτωση που υπολογίσαμε είναι υψηλότερη σε σχέση με τα ποσοστά που έχουν δημοσιευτεί τα προηγούμενα έτη σε άλλες χώρες (Achten et al., 2019; Hasselt et al., 2020; Kerste et al., 2016; Warren et al., 2017). Η σημαντική διαφοροποίηση της επίπτωσης μεταξύ των νεογνικών μας μονάδων είναι προφανώς μια ένδειξη για τις διαφορετικές πρακτικές που ακολουθούνται.

Η εφαρμογή του EOS-C στις νεογνικές μονάδες εντατικής θεραπείας έχει αναφερθεί και σε άλλες μελέτες που αναφέρουν σημαντική μείωση της χρήσης των αντιβιοτικών (Achten et al., 2019; Eason et al., 2021; Hasselt et al., 2020; Helmbrecht et al., 2019; Pettinger et al., 2020). Σε μία πρόσφατα δημοσιευμένη ολλανδική μελέτη (Achten et al., 2019) υπήρξε μείωση της τάξεως του 44% στην αγωγή με αντιβιοτικά που δόθηκαν για πιθανή EOS ενώ στην παρούσα μελέτη η μείωση αυτή έφτανε και το 89%. Σε μία άλλη μελέτη το όφελος υπολογίστηκε να είναι 77% (Warren et al., 2017). Μια πρόσφατη συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση έδειξε μεγάλη μεταβλητότητα όσον αφορά το πιθανό κέρδος με ποσοστά υψηλά έως και 97.2% (Pettinger et al., 2020). Υποθέτουμε ότι το όφελος θα είναι μεγαλύτερο σε ένα περιβάλλον με υψηλή κατανάλωση αντιβιοτικών και με χαμηλό αριθμό περιστατικών EOS. Ενω υπάρχουν διαφορές στην μεθοδολογία μεταξύ των μελετών, εντούτοις υπάρχει ομοφωνία όσον αφορά το κέρδος από την έκθεση σε αντιβιοτικά του ευαίσθητου αυτού πληθυσμού. Επιπλέον, η προοπτική για την ύπαρξη αντικειμενικών εργαλείων που βασίζονται σε δεδομένα και θα χρησιμοποιούνται στη λήψη αποφάσεων, είναι σίγουρα δελεαστική.

Στις περιπτώσεις όπου χρησιμοποιούνται τέτοιοι αλγόριθμοι, η ασφάλεια είναι το μεγαλύτερο μέλημα λόγω του κινδύνου να χαθούν περιπτώσεις νεογνών με λοίμωξη. Για τον σκοπό αυτό, καταγράψαμε τον αριθμό των περιπτώσεων με θετική καλλιέργεια και τις σχετικές συστάσεις. Όσον αφορά τα νεογνά με

«καλή εμφάνιση» υπήρξε απόλυτη ταύτιση μεταξύ της «πραγματικής διαχείρισης» δράσης και της πρότασης του υπολογιστή «**διαχείριση υπολογιστή**». Υπήρξαν 4 περιστατικά με θετική καλλιέργεια στην ομάδα με «ασαφή εμφάνιση» ενώ ο calculator δεν πρότεινε την έναρξη θεραπείας. Αυτές ήταν μονήρεις καλλιέργειες αίματος με μικροοργανισμούς του δέρματος οι οποίες θα μπορούσαν να ήταν και παράγοντες επιμόλυνσης. Τα νεογνά αυτά εισήχθησαν στη MENN μετά τον τοκετό και αρχικά δεν τους είχαν δοθεί αντιβιοτικά.

Αυτό έρχεται σε αντίθεση με τα πορίσματα μιας συστηματικής ανασκόπησης από Pettinger και συν (Pettinger et al., 2020), η οποία αναφέρει ότι υπάρχουν υψηλές πιθανότητες να χαθεί μια περίπτωση (19%-31%) σε σύγκριση με τις κατευθυντήριες οδηγίες NICE. Συγκριτικά, βρήκαμε ότι στην μελέτη μας η μηχανή έχασε πολύ λίγες περιπτώσεις (4/203 [1.9%]) στην ομάδα με την ασαφή εμφάνιση ενώ συνολικά και στις δυο ομάδες (ασαφή και καλή εμφάνιση) ακόμα χαμηλότερα (4/262 [1.5%]) συγκριτικά με την καταγεγραμμένη διαχείριση από τους ιατρούς. Ως εκ τούτου, η εμπειρία μας θα ευνοούσε την πανελλαδική εφαρμογή της μηχανής στις ελληνικές MENN.

Εν κατακλείδι, ενώ το στόχος της παρούσας μελέτης δεν ήταν να υπολογίσει το όφελος όσον αφορά την παραμονή στο νοσοκομείο, μπορούμε να υποθέσουμε ότι μειώνοντας την μη αναγκαία χορήγηση αντιβιοτικών και εξετάσεων, θα μπορούσε να υπάρξει μια θετική επίδραση στην διάρκεια νοσηλείας των βρεφών αυτών με όλα σχετιζόμενα θετικά που μπορεί να έχει η δράση αυτή, όπως μικρότερο κίνδυνο νοσοκομειακών λοιμώξεων και χαμηλότερα κόστη φροντίδας υγείας.

#### *Περιορισμοί*

Σε αυτή τη μελέτη υπάρχουν κάποιοι περιορισμοί. Πρωτίστως, μπορεί να διαφέρει ο όγκος του αίματος που πάρθηκε και χρησιμοποιήθηκε προς καλλιέργεια. Αυτό αποτελεί γνωστό περιοριστικό παράγοντα όσον αφορά την νεογνική φροντίδα και δεν θα πρέπει ένα αρνητικό αποτέλεσμα καλλιέργειας να θεωρείται απορρίψιμο και χωρίς νόημα εκ των προτέρων (Cantey and Baird, 2017). Δευτερευόντως, υπήρχε αρκετός αριθμός περιπτώσεων με ελλιπείς πληροφορίες, οι οποίες αναλύθηκαν ξεχωριστά υποθέτοντας ότι η μητέρα ήταν απύρετη και δεν υπήρχε παρατεταμένη ρήξη υμένων. Η απόφαση αυτή πάρθηκε μετά από συζήτηση με τους κλινικούς γιατρούς οι οποίοι ανέφεραν ότι αν αυτές οι δύο παράμετροι έλειπαν θα έπρεπε να υποθεθεί ότι οι μετρήσεις ήταν φυσιολογικές. Επιπροσθέτως, αυτή είναι μία προοπτική μελέτη και ο πληθυσμός της ήταν βρέφη που λάμβαναν αντιβιοτικά. Λαμβάνοντας τα παραπάνω υπόψιν, δεν αξιολογήθηκε η εφαρμογή του EOS-C σε νεογνά, με ή χωρίς παράγοντες κινδύνου, τα οποία εξετάστηκαν και οι θεράποντες ιατροί δεν προχώρησαν στην χορήγηση αντιβιοτικής αγωγής

Τέλος, η μηχανή Kaiser Permanente αναπτύχθηκε στις Ηνωμένες Πολιτείες της Αμερικής και γι' αυτό το λόγο μπορεί να μην είναι εφαρμόσιμη σε Ευρωπαϊκές χώρες, ειδικά σε αυτές με υψηλή κατανάλωση αντιβιοτικών και υψηλή συχνότητα αντίστασης των μικροβίων στα αντιβιοτικά, καθώς και υψηλή επίπτωση νοσοκομειακών λοιμώξεων (Cassini et al., 2019; Plachouras et al., 2018). Παρόλα αυτά υπάρχουν ήδη Ευρωπαϊκές μελέτες (Achten et al., 2019; Kerste et al., 2016) που έχουν δείξει δυνητικό όφελος.

#### *Μπορούμε να στηριζόμαστε στις υπολογιστικές μηχανές - calculators;*

Τα κλινικά μονοπάτια (clinical pathways), οι κατευθυντήριες οδηγίες και η χρήση των calculators για την αξιολόγηση του κινδύνου μόλυνσης αποτελούν πολύτιμα εργαλεία, όχι μόνο για την μείωση της άσκοπης χρήσης αντιβιοτικών, αλλά και για τη βελτίωση της ποιότητας της περίθαλψης σε βρέφη και παιδιά. Οι μηχανές θα πρέπει να χρησιμοποιούνται με προσοχή, δεδομένου ότι δεν χρησιμοποιούνται για να αντικαταστήσουν την κλινική κρίση, αλλά για να υποστηρίξουν τους γιατρούς στην απόφασή τους. Η ποιότητα των δεδομένων που δίνονται στην μηχανή είναι υψίστης σημασίας, όπως άλλωστε αποδείχθηκε και στην παρούσα μελέτη, και τονίζουν την ανάγκη για σωστή και λεπτομερή τεκμηρίωση των ιατρικών φακέλων και της κατάστασης και διαχείρισης του ασθενούς. Αν και ο αριθμός των μωρών που αποδείχθηκε ότι είχαν θετικές καλλιέργειες αίματος ενώ η μηχανή συνιστούσε "παρατήρηση" ήταν μικρός, αυτό είναι μια ένδειξη ότι τέτοια εργαλεία πρέπει να αξιολογούνται με διαφορετικές ρυθμίσεις λαμβάνοντας υπόψη πολλούς παράγοντες. Μια παρόμοια μελέτη, σε ένα μεγάλο δίκτυο μονάδων εντατικής θεραπείας από διαφορετικές ευρωπαϊκές χώρες μπορεί να απαντήσει σε πολλές από αυτές τις ερωτήσεις

#### **ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ**

Τα δεδομένα της παρούσας μελέτης δείχνουν ότι η χρήση του Kaiser Permanente calculator οδήγησε σε μειωμένη έκθεση σε αντιβιοτικά, χαμηλότερο αριθμό νοσηλείας και ακολούθως χαμηλότερη έκθεση και ρίσκο για νοσοκομειακές λοιμώξεις, μειωμένο φόρτο εργασίας για το νοσηλευτικό και το εργαστηριακό προσωπικό και μικρότερο κόστος για το σύστημα υγειονομικής περίθαλψης.

#### **Δημοσίευση:**

**Σε διεθνές περιοδικό κατόπιν κρίσης:** E Kopsidas I, Molocha NM, Kourkouni E, et al. **Potential benefit from the implementation of the Kaiser Permanente neonatal early-onset sepsis calculator on clinical management of neonates with presumed sepsis.** Eur J Pediatr. Published online October 18, 2021. doi:10.1007/s00431-021-04282-x

**Προφορική παρουσίαση – ESPID Research Masterclass - European Society of Pediatric Infectious Diseases - 39th Annual Meeting – Geneva Switzerland, May 29th, 2021)**

**β. χειρουργική προφύλαξη**

Κατά την περίοδο του διδακτορικού και στα πλαίσια της συμμετοχής μου στην ΟΕΚΟΧΑ του νοσοκομείου “Π. και Α. Κυριακού», αναπτύχθηκαν επικαιροποιημένες κατευθυντήριες οδηγίες για την περιεγχειρητική προφύλαξη σε παιδιά που βασίστηκαν σε προηγούμενες τοπικές οδηγίες του 2010. (Παράρτημα). Πριν την εφαρμογή τους έγινε καταγραφή της περιεγχειρητικής πρακτικής σε χειρουργικά τμήματα. Χρησιμοποιήσαμε την ίδια τεχνική με το (I) (καταγραφή, αναζήτηση στόχων για παρέμβαση) σε μικρότερη κλίμακα σε χειρουργικά τμήματα ενός τριτοβάθμιου νοσοκομείου προκειμένου να περιγράψουμε τις πρακτικές περιεγχειρητικής προφύλαξης.

*Μέθοδος*

Όλες οι επεμβάσεις που πραγματοποιήθηκαν στο τμήμα ΩΡΛ τριτοβάθμιου Παιδιατρικού Νοσοκομείου καταγράφηκαν μεταξύ 01/08/2018-31/10/2018. Τα δεδομένα που καταγράφηκαν περιλάμβαναν δημογραφικά στοιχεία ασθενών, τον τύπο της χειρουργικής επέμβασης και την κατηγορία τραυμάτων, αντιβιοτικούς παράγοντες που χορηγήθηκαν μαζί με το χρόνο, τη δόση και τη διάρκεια, καθώς και λόγους συνέχισης μετά την επέμβαση.

*Αποτελέσματα*

Καταγράφηκαν 130 χειρουργικές επεμβάσεις: 52 (40%) αδενοειδεκτομή με αμυγδαλεκτομή, 13 (10%) αδενοειδεκτομή, αμυγδαλεκτομή και μυριγγοτομή, 15 (11,5%) αμυγδαλεκτομή, 10 (7,7%) αδενοειδεκτομή, 10 (7,7%) αδενοειδεκτομή και μυριγγοτομή, 8 (6,1%) μυριγγοτομή και 22(17%) ήταν άλλες εγχειρήσεις.

Από τους 108 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε αμυγδαλεκτομή, αδενοειδεκτομή και μυριγγοτομή σε οποιονδήποτε συνδυασμό, 57 (52,7%) δεν έλαβε αντιβιοτικά. 47 (43.5%) οι ασθενείς έλαβαν «αντιβιοτική προφύλαξη» μετά το τέλος της επέμβασης. Σε 34 (72,3%) από αυτά, τα αντιβιοτικά ξεκίνησαν την επομένη της επέμβασης. Σε κάθε περίπτωση, η διάρκεια του σχήματος ήταν 7 ημέρες. Σε 40/47 περιπτώσεις ξεκίνησαν αντιβιοτικά μετά την απόρριψη. ασθενής έλαβε θεραπεία λόγω της ανάπτυξης πυρετού και 3 (2,8%) λόγω προϋπάρχουσας λοίμωξης.

*Συμπεράσματα*

Εντοπίσαμε την εσφαλμένη χρήση αντιβιοτικών σχετικά με την περιεγχειρητική προφύλαξη τόσο στην ένδειξη (τύπος χειρουργείου) όσο και κατά τον χρόνο έναρξης και τη διάρκεια του σχήματος που

χορηγήθηκε. Οι στόχοι αυτοί θα χρησιμοποιηθούν για την εκπαίδευση του σχεδιασμού μιας παρέμβασης με στόχο τη μείωση της περιττής χρήσης αντιβιοτικών και τη βελτίωση της ποιότητας της παρεχόμενης υγειονομικής περίθαλψης σε χειρουργικά τμήματα

*Δημοσίευση:*

**Αναρτημένη παρουσίαση – European Society of Pediatric Infectious Diseases - 37th Annual Meeting - Ljubljana, Slovenia, May 6-11, 2019**

**Identifying targets for improvement of perioperative antimicrobial prophylaxis in a tertiary children's hospital** A. Vlachou, I. Kopsidas, D. Panagos , A. Radiotis , N. Spyridis , M. Tsolia

### III. Η σημασία της εκπαίδευσης των φοιτητών ιατρικής.

Η υπερβολική χρήση αντιβιοτικών είναι ο κύριος λόγος εμφάνισης της αντιμικροβιακής αντοχής, η οποία αυξάνει την νοσηρότητα, την θνησιμότητα και το κόστος της υγειονομικής περίθαλψης. Ο Π.Ο.Υ. έχει τονίσει τη σημασία που έχει η προπτυχιακή εκπαίδευση στη συνετή χρήση των αντιβιοτικών. Στην Ελλάδα, μία χώρα με υψηλή κατανάλωση αντιβιοτικών και αντοχής, υπάρχουν λίγα στοιχεία για την γνώση των φοιτητών ιατρικής όσον αφορά στην συνταγογράφηση των αντιβιοτικών. Στην παρούσα μελέτη στοχεύσαμε να αξιολογήσουμε την αντίληψη, τις γνώσεις και την εκπαίδευση των φοιτητών ιατρικής στην Ελλάδα, όσον αφορά την συνταγογράφηση αντιβιοτικών και την αντοχή των μικροβίων στα αντιβιοτικά.

#### Μεθοδολογία:

Πραγματοποιήθηκε μια εθελοντική, ανώνυμη, cross-sectional, μελέτη σε φοιτητές ιατρικής τελευταίου έτους φοίτησης σε 6 εκ των 7 ιατρικών σχολών της Ελλάδος. Το ερωτηματολόγιο αποτελούνταν από 40 ερωτήσεις σχετικά με τις αντιλήψεις, τις γνώσεις και την εκπαίδευση σχετικά με την αντιμικροβιακή συνταγογράφηση και αντίσταση. Παράδειγμα ερώτησης φαίνεται στην Εικόνα 15. Η μελέτη αυτή έγινε σε συνεργασία με την HelMSIC (Hellenic Medical Students' International Committee) μεταξύ 26/11/2018 και 7/12/2018.

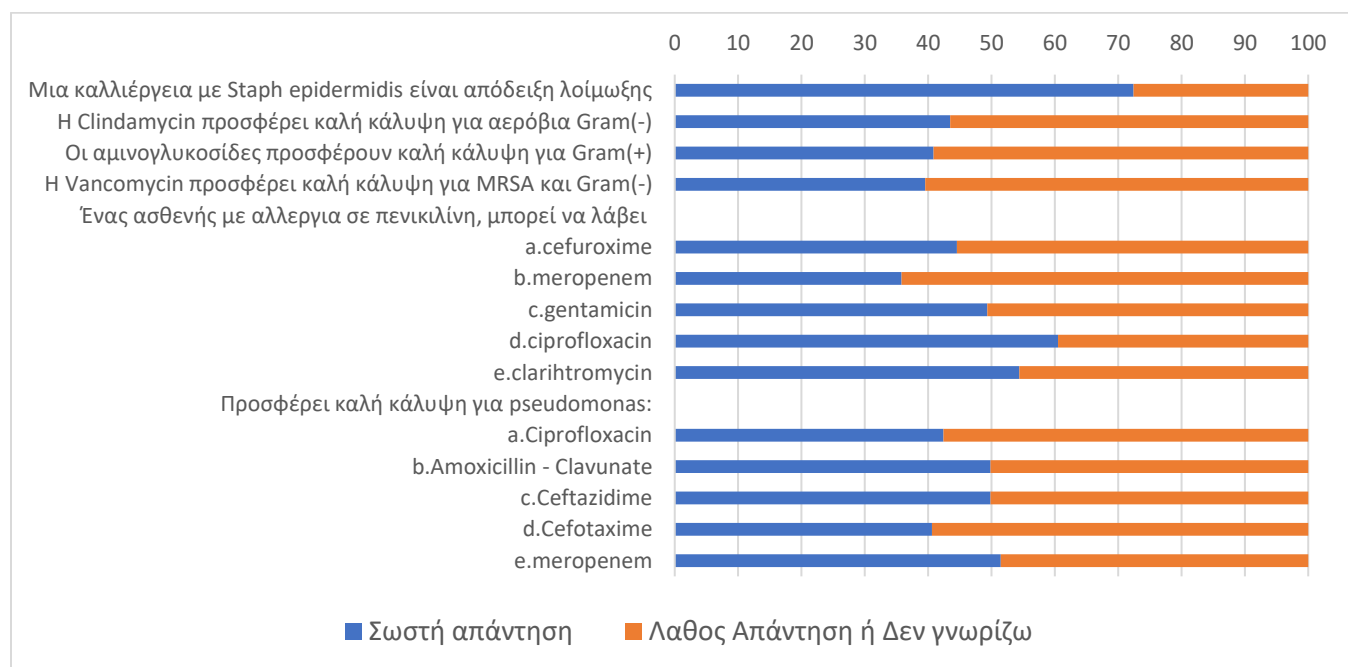
#### 5. Κατά τη διάρκεια των rotation στις κλινικές, πόσες φορές σου ζητήθηκαν τα παρακάτω

	1 - 5	5 - 10	10- 15	15-20	20+	Δεν μου ζητήθηκε
α. Να αποφασίσεις <b>εάν πρέπει να χορηγήσεις ή όχι</b> αντιβιοτικά						
β. Να επιλέξεις ποιο είναι το <b>κατάλληλο</b> αντιβιοτικό						
γ. Να επιλέξεις κατάλληλη <b>δόση, σχήμα και οδό</b> χορήγησης αντιβιοτ. αγωγής						
δ. Να αποφασίσεις ποια είναι η <b>διάρκεια</b> μιας αντιβιοτικής αγωγής						
ε. Να επιλέξεις την κατάλληλη αγωγή με βάση τα αποτελέσματα της καλλιέργειας και του αντιβιογράμματος						

Εικόνα 15- Παράδειγμα ερώτησης

### Αποτελέσματα:

Η έρευνα είχε ποσοστό απάντησης 60.3% (375/622). Το 71.5% των συμμετεχόντων δήλωσε δεν είχαν ακούσει ποτέ τον όρο «Antimicrobial Stewardship/Επιστασία Αντιβιοτικών». Το 55% απάντησε σωστά στο μισό ή λιγότερο των 14 ερωτήσεων που αφορούσαν στην συνταγογράφηση των αντιβιοτικών. Η πλειοψηφία των ερωτηθέντων απέτυχε να αναγνωρίσει ότι τα αντιβιοτικά βανκομυκίνη (59%) και κλινδαμυκίνη (57.8%) δεν παρέχουν καλή κάλυψη για τα Gram-αρνητικά βακτήρια ( ). Επιπλέον, οι φοιτητές δεν μπόρεσαν να αναγνωρίσουν ως μη κατάλληλα αντιμικροβιακά για μία ESBL λοίμωξη τα εξής: αμφοτερικίνη-B (84.3%), βανκομυκίνη (85.1%), linezolid (93.4%), or κεφτριαξόνη (40%). Μόνο το 16% εξ αυτών θα συνταγογραφούσε αμοξικιλίνη σε ένα πλήρως ανοσοποιημένο δεκατριάχρονο παιδί με community-acquired πνευμονία. Κατά τη διάρκεια της φοίτησής τους στην ιατρική σχολή, οι ερωτηθέντες είχαν ερωτηθεί λιγότερο από 5 φορές ή και καθόλου να διαλέξουν: κατά πόσο ένα αντιβιοτικό ήταν απαραίτητο (57.3%), ποιο ήταν το κατάλληλο αντιβιοτικό ( 48.5%) την οδό, τη δοσολογία και το σχήμα δόσεων (71.2%), την διάρκεια της θεραπείας (62.3%), ή το αντιβιοτικό με βάση τα αποτελέσματα της καλλιέργειας (67.4%). Σε ότι αφορά την **αυτοπεποίθηση** που δήλωσαν οι ίδιοι όσον αφορά 15 ερωτήσεις σχετικά με την αντιμικροβιακή συνταγογράφηση (με κλίμακα από το 1 [καμία] έως το 10 [απολύτως]), είχαν έναν μέσο όρο 6.28/10.



Εικόνα 16 Ενδεικτικές ερωτήσεις και ποσοστό σωστών απαντήσεων.



*Συμπεράσματα:* Σε αυτή την μελέτη αναγνωρίστηκαν σημαντικά κενά όσον αφορά την γνώση σχετικά με την συνταγογράφηση αντιβιοτικών, την αντοχή των μικροβίων στα αντιβιοτικά και μη επαρκή πρακτική εξάσκηση ανάμεσα στους Έλληνες φοιτητές ιατρικής, η οποία επηρεάζει την αυτοπεποίθησή τους σε αυτόν τον τομέα. Τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την παρεμβατική σχεδίαση με εκπαιδευτικό σκοπό όσον αφορά την αντιμετώπιση του Ελληνικού προβλήματος της χρήσης αντιμικροβιακών και αντίστασης στην ρίζα της: δηλαδή κατά την εκπαίδευση στις ιατρικές σχολές.

#### *Δημοσίευση*

**Προφορική Ανακοίνωση: European Society of Pediatric Infectious Diseases - 37th Annual Meeting - Ljubljana, Slovenia, May 6-11, 2019)**

**Greek medical students' perceptions, knowledge, and education about antimicrobial prescribing and resistance: a cross-sectional study** I. Kopsidas, G. Kurtzman, M. Mitrou, G.C. Tsopela, G. Papantoniou, E. Agathocleous, F. Alexiou, M. Belevogka, M.I. Karatza, M. Konstantinis, S. Prapiadou, C. Triantafyllou, N.M. Molocha, E. kourkouni, T. Zaoutis

#### IV. Η προσφορά της παρούσας Διδακτορικής Διατριβής

Η προσφορά της παρούσας Διδακτορικής Διατριβής θα μπορούσε να αποτυπωθεί σε 3 άξονες:

##### α. Άμεση παρέμβαση και άμεσα αποτελέσματα με προοπτική για το μέλλον

Αρχικά, δημιουργήσαμε έναν μηχανισμό καταγραφής της χρήσης των αντιβιοτικών σε μονάδες εντατικής νοσηλείας νεογνών που μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε οποιαδήποτε ΜΕΝΝ στην Ελλάδα αλλά και στο εξωτερικό με τις κατάλληλες τροποποιήσεις. Περιγράψαμε τις χρήσεις των αντιβιοτικών και την διάρκεια θεραπείας σε νεογνά σε 15 ΜΕΝΝ της χώρας. Οι αναλύσεις των δεδομένων επιτρέπουν την αναζήτηση στόχων για την βελτίωση της χρήσης των αντιβιοτικών. Δεδομένων των γνωστών δυσκολιών που σχετίζονται με την αλλαγή της συμπεριφοράς μας όπως άλλωστε έχει περιγραφεί και στην βιβλιογραφία, επιλέξαμε έναν πρώτο εύκολο στόχο ακολουθώντας την τεχνική «Low-hanging fruit» δηλαδή του να δρέψουμε πρώτα του καρπούς που είναι πιο εύκολοι. Κατόπιν, και αφού φανεί ότι αυτό είναι ασφαλές μπορούμε να προχωρήσουμε σε νέες παρεμβάσεις για επιπλέον μειώσεις της χρήσης των αντιβιοτικών. Ο στόχος που θέσαμε για τον περιορισμό της χρήσης αντιβιοτικών ήταν επιτυχημένος και θα μπορούσε να οδηγήσει σε επιπλέον περιορισμό όχι μόνο στην επιλεγμένη κατηγορία των νεογνών αλλά και σε άλλες.

##### β. Αναζήτηση καινοτόμων παρεμβάσεων και επιπλέον στόχων

Αναζητήσαμε και ξεχωρίσαμε τον υπολογιστή κινδύνου πρώιμης νεογνικής σήψης Kaiser Permanente ως ένα πρωτοποριακό εργαλείο που με λίγους πόρους θα μπορούσε να επιφέρει σημαντικά αποτελέσματα στις ΜΕΝΝ της χώρας. Εκτιμήσαμε το προσδοκόμενο όφελος και την ασφάλεια χρήσης του στην Ελλάδα συγκρίνοντας την καταγεγραμμένη αντιμετώπιση από τους θεράποντες ιατρούς με αυτή του υπολογιστή. Καταλήξαμε στο συμπέρασμα ότι τουλάχιστον σε μερικούς πληθυσμούς από αυτούς που αντιμετωπίζουν οι νεογνολόγοι καθημερινά θα μπορούσε να βοηθήσει στην ελάττωση της χρήσης των αντιβιοτικών χωρίς να αυξάνει τον κίνδυνο να μην αντιμετωπιστεί έγκαιρα μια λοίμωξη. Στα πλαίσια της εκτίμησης της χρησιμότητας του υπολογιστή κινδύνου πρώιμης νεογνικής σήψης Kaiser Permanente μετρήσαμε για πρώτη φορά την επίπτωση της πρώιμης νεογνικής σήψης στην Ελλάδα ανά 1000 ζώσες γεννήσεις.

Επιπλέον, δεδομένου του γνωστού προβλήματος της κακής χρήσης της περιεγχειρητικής αντιβιοτικής αγωγής τόσο στους ενήλικες όσο και στα παιδιά, αναζητήσαμε και βρήκαμε πιθανούς στόχους σε χειρουργικό τμήμα σε ένα παιδιατρικό νοσοκομείο. Σε συνέχεια αυτής της προσπάθειας η ομάδα λοιμώξεων του νοσοκομείου παιδων Π&Α Κυριακού ανέπτυξε κατευθυντήριες οδηγίες χειρουργικές προφύλαξης.

γ. Αναζήτηση της πηγής του προβλήματος της κατάχρησης των αντιβιοτικών

Θεωρήσαμε ότι το πρόβλημα της κακής χρήσης των αντιβιοτικών ξεκινά ήδη από την έναρξη της καριέρας των ιατρών κατά τη διάρκεια φοίτησης τους στην ιατρική σχολή. Το ερωτηματολόγιο που αναπτύξαμε για τους εκτοετείς φοιτητές των ιατρικών σχολών της χώρας, ανέδειξε αρκετά κενά γνώσεων σε βασικά στοιχεία της χρήσης των αντιβιοτικών. Αρκετοί ανέφεραν ότι τους είχε ζητηθεί σε ελάχιστες περιπτώσεις να εκτιμήσουν και να ορίσουν το αντιβιοτικό, την οδό την δοσολογία ή και να εκτιμήσουν αν πρέπει να διακοπεί ή όχι μια αγωγή. Η μελέτη μας θα πρέπει να αποτελέσει εφαλτήριο για την εις βάθος αναγνώριση των προβλημάτων της εκπαίδευσης στις ιατρικές σχολές και να γίνουν όπου χρειάζεται αλλαγές στο εκπαιδευτικό πρόγραμμα.

## Βιβλιογραφία

- 33000 people die every year due to infections with antibiotic-resistant bacteria [WWW Document], 2018. . Eur. Cent. Dis. Prev. Control. URL <https://www.ecdc.europa.eu/en/news-events/33000-people-die-every-year-due-to-infections-antibiotic-resistant-bacteria> (accessed 8.3.21).
- Abbo, L.M., Cosgrove, S.E., Pottinger, P.S., Pereyra, M., Sinkowitz-Cochran, R., Srinivasan, A., Webb, D.J., Hooton, T.M., 2013. Medical students' perceptions and knowledge about antimicrobial stewardship: how are we educating our future prescribers? *Clin. Infect. Dis. Off. Publ. Infect. Dis. Soc. Am.* 57, 631–638. <https://doi.org/10.1093/cid/cit370>
- Abraham, Chain, 1940. An Enzyme from Bacteria able to Destroy Penicillin. *Nature* 837. <https://doi.org/10.1038/146837a0>
- Achten, N.B., Klingenberg, C., Benitz, W.E., Stocker, M., Schlapbach, L.J., Giannoni, E., Bokelaar, R., Driessen, G.J.A., Brodin, P., Uthaya, S., van Rossum, A.M.C., Plötz, F.B., 2019. Association of Use of the Neonatal Early-Onset Sepsis Calculator With Reduction in Antibiotic Therapy and Safety: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Pediatr.* 173, 1032. <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2019.2825>
- Ahmad, A., Patel, I., Khan, M.U., Babar, Z.U.-D., 2017. Pharmaceutical waste and antimicrobial resistance. *Lancet Infect. Dis.* 17, 578–579. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(17\)30268-2](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(17)30268-2)
- Akpan, M.R., Isemin, N.U., Udoh, A.E., Ashiru-Oredope, D., 2020. Implementation of antimicrobial stewardship programmes in African countries: a systematic literature review. *J. Glob. Antimicrob. Resist.* 22, 317–324. <https://doi.org/10.1016/j.jgar.2020.03.009>
- Andriukaitis, V., 2019. Second Ministerial Conference on Antimicrobial Resistance - Accelerating Ambitions for Future Health.
- Angulo, F.J., Nargund, V.N., Chiller, T.C., 2004. Evidence of an association between use of anti-microbial agents in food animals and anti-microbial resistance among bacteria isolated from humans and the human health consequences of such resistance. *J. Vet. Med. B Infect. Dis. Vet. Public Health* 51, 374–379. <https://doi.org/10.1111/j.1439-0450.2004.00789.x>
- Antimicrobial consumption in the EU/EEA: Annual Epidemiological Report for 2019, 2020. . European Centre for Disease Prevention and Control, Stockholm.
- Araujo da Silva, A.R., Marques, A., Di Biase, C., Faitanin, M., Murni, I., Dramowski, A., Hübner, J., Zingg, W., 2020. Effectiveness of antimicrobial stewardship programmes in

- neonatology: a systematic review. *Arch. Dis. Child.* archdischild-2019-318026.  
<https://doi.org/10.1136/archdischild-2019-318026>
- Armstrong, G.L., Conn, L.A., Pinner, R.W., 1999. Trends in infectious disease mortality in the United States during the 20th century. *Jama* 281, 61–66.  
<https://doi.org/10.1001/jama.281.1.61>
- Astorga, M.C., Piscitello, K.J., Menda, N., Ebert, A.M., Ebert, S.C., Porte, M.A., Kling, P.J., 2019. Antibiotic Stewardship in the Neonatal Intensive Care Unit: Effects of an Automatic 48-Hour Antibiotic Stop Order on Antibiotic Use. *J. Pediatr. Infect. Dis. Soc.* 8, 310–316.  
<https://doi.org/10.1093/jpids/piy043>
- Ayukekbong, J.A., Ntemgwa, M., Atabe, A.N., 2017. The threat of antimicrobial resistance in developing countries: causes and control strategies. *Antimicrob. Resist. Infect. Control* 6, 47. <https://doi.org/10.1186/s13756-017-0208-x>
- Barlam, T.F., Cosgrove, S.E., Abbo, L.M., MacDougall, C., Schuetz, A.N., Septimus, E.J., Srinivasan, A., Dellit, T.H., Falck-Ytter, Y.T., Fishman, N.O., Hamilton, C.W., Jenkins, T.C., Lipsett, P.A., Malani, P.N., May, L.S., Moran, G.J., Neuhauser, M.M., Newland, J.G., Ohl, C.A., Samore, M.H., Seo, S.K., Trivedi, K.K., 2016. Implementing an Antibiotic Stewardship Program: Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America. *Clin. Infect. Dis.* 62, e51–e77.  
<https://doi.org/10.1093/cid/ciw118>
- Bassiouny, D.M., Hassan, R.M., Shalaby, A., Halim, M.M.A., Wassef, M.A., 2020. Establishment of an antimicrobial stewardship strategy on the surgical NICU at Cairo University specialized pediatric hospital. *J. Pediatr. Surg.* 55, 1959–1964.  
<https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2019.12.005>
- Baur, D., Gladstone, B.P., Burkert, F., Carrara, E., Foschi, F., Döbele, S., Tacconelli, E., 2017. Effect of antibiotic stewardship on the incidence of infection and colonisation with antibiotic-resistant bacteria and *Clostridium difficile* infection: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect. Dis.* 17, 990–1001. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(17\)30325-0](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(17)30325-0)
- Belachew, S.A., Hall, L., Selvey, L.A., 2021. Non-prescription dispensing of antibiotic agents among community drug retail outlets in Sub-Saharan African countries: a systematic review and meta-analysis. *Antimicrob. Resist. Infect. Control* 10, 13.  
<https://doi.org/10.1186/s13756-020-00880-w>
- Bernard, L., Dinh, A., Ghout, I., Simo, D., Zeller, V., Issartel, B., Le Moing, V., Belmatoug, N., Lesprit, P., Bru, J.-P., Therby, A., Bouhour, D., Dénes, E., Debard, A., Chirouze, C.,

- Fèvre, K., Dupon, M., Aegerter, P., Mulleman, D., Duration of Treatment for Spondylodiscitis (DTS) study group, 2015. Antibiotic treatment for 6 weeks versus 12 weeks in patients with pyogenic vertebral osteomyelitis: an open-label, non-inferiority, randomised, controlled trial. *Lancet Lond. Engl.* 385, 875–882.  
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)61233-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)61233-2)
- Bouchet, F., Le Moing, V., Dirand, D., Cros, F., Lienard, A., Reynes, J., Giraudon, L., Morquin, D., 2020. Effectiveness and Acceptance of Multimodal Antibiotic Stewardship Program: Considering Progressive Implementation and Complementary Strategies. *Antibiotics* 9, 848. <https://doi.org/10.3390/antibiotics9120848>
- Brogan, D.M., Mossialos, E., 2016. A critical analysis of the review on antimicrobial resistance report and the infectious disease financing facility. *Glob. Health* 12, 8.  
<https://doi.org/10.1186/s12992-016-0147-y>
- Bronzwaer, S.L. a. M., Goettsch, W., Olsson-Liljequist, B., Wale, M.C.J., Vatopoulos, A.C., Sprenger, M.J.W., 1999. European Antimicrobial Resistance Surveillance System (EARSS): objectives and organisation. *Euro Surveill. Bull. Eur. Sur Mal. Transm. Eur. Commun. Dis. Bull.* 4, 41–44. <https://doi.org/10.2807/esm.04.04.00066-en>
- Bronzwaer, S.L.A.M., Cars, O., Buchholz, U., Mölstad, S., Goettsch, W., Veldhuijzen, I.K., Kool, J.L., Sprenger, M.J.W., Degener, J.E., n.d. The Relationship between Antimicrobial Use and Antimicrobial Resistance in Europe - Volume 8, Number 3—March 2002 - *Emerging Infectious Diseases journal - CDC*. <https://doi.org/10.3201/eid0803.010192>
- Bud, R., 2007. *Penicillin: triumph and tragedy*. Oxford University Press on Demand.
- Cantey, J.B., Baird, S.D., 2017. Ending the Culture of Culture-Negative Sepsis in the Neonatal ICU. *Pediatrics* 140, e20170044. <https://doi.org/10.1542/peds.2017-0044>
- Cantey, J.B., Patel, S.J., 2014. Antimicrobial Stewardship in the NICU. *Infect. Dis. Clin. North Am.* 28, 247–261. <https://doi.org/10.1016/j.idc.2014.01.005>
- Cantey, J.B., Wozniak, P.S., Pruszynski, J.E., Sánchez, P.J., 2016. Reducing unnecessary antibiotic use in the neonatal intensive care unit (SCOUT): a prospective interrupted time-series study. *Lancet Infect. Dis.* 16, 1178–1184. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(16\)30205-5](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(16)30205-5)
- Cantey, J.B., Wozniak, P.S., Sánchez, P.J., 2015. Prospective Surveillance of Antibiotic Use in the Neonatal Intensive Care Unit: Results From the SCOUT Study. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 34, 267–272. <https://doi.org/10.1097/INF.0000000000000542>

- Carling, P., Fung, T., Killion, A., Terrin, N., Barza, M., 2003. Favorable Impact of a Multidisciplinary Antibiotic Management Program Conducted During 7 Years. *Infect. Control Hosp. Epidemiol.* 24, 699–706. <https://doi.org/10.1086/502278>
- Cassini, A., Colzani, E., Pini, A., Mangen, M.-J.J., Plass, D., McDonald, S.A., Maringhini, G., van Lier, A., Haagsma, J.A., Havelaar, A.H., Kramarz, P., Kretzschmar, M.E., 2018. Impact of infectious diseases on population health using incidence-based disability-adjusted life years (DALYs): results from the Burden of Communicable Diseases in Europe study, European Union and European Economic Area countries, 2009 to 2013. *Eurosurveillance* 23. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2018.23.16.17-00454>
- Cassini, A., Högberg, L.D., Plachouras, D., Quattrocchi, A., Hoxha, A., Simonsen, G.S., Colomb-Cotinat, M., Kretzschmar, M.E., Devleeschauwer, B., Cecchini, M., Ouakrim, D.A., Oliveira, T.C., Struelens, M.J., Suetens, C., Monnet, D.L., Strauss, R., Mertens, K., Struyf, T., Catry, B., Latour, K., Ivanov, I.N., Dobrova, E.G., Tambic Andrašević, A., Soprek, S., Budimir, A., Paphitou, N., Žemlicková, H., Schytte Olsen, S., Wolff Sönksen, U., Märtin, P., Ivanova, M., Lyytikäinen, O., Jalava, J., Coignard, B., Eckmanns, T., Abu Sin, M., Haller, S., Daikos, G.L., Gikas, A., Tsiodras, S., Kontopidou, F., Tóth, Á., Hajdu, Á., Guólaugsson, Ó., Kristinsson, K.G., Murchan, S., Burns, K., Pezzotti, P., Gagliotti, C., Dumpis, U., Liuimiene, A., Perrin, M., Borg, M.A., de Greeff, S.C., Monen, J.C., Koek, M.B., Elstrøm, P., Zabicka, D., Deptula, A., Hryniewicz, W., Caniça, M., Nogueira, P.J., Fernandes, P.A., Manageiro, V., Popescu, G.A., Serban, R.I., Schréterová, E., Litvová, S., Štefkovicová, M., Kolman, J., Klavs, I., Korošec, A., Aracil, B., Asensio, A., Pérez-Vázquez, M., Billström, H., Larsson, S., Reilly, J.S., Johnson, A., Hopkins, S., 2019. Attributable deaths and disability-adjusted life-years caused by infections with antibiotic-resistant bacteria in the EU and the European Economic Area in 2015: a population-level modelling analysis. *Lancet Infect. Dis.* 19, 56–66. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(18\)30605-4](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(18)30605-4)
- Cassini, A., Plachouras, D., Eckmanns, T., Abu Sin, M., Blank, H.-P., Ducomble, T., Haller, S., Harder, T., Klingeberg, A., Sixtensson, M., Velasco, E., Weiß, B., Kramarz, P., Monnet, D.L., Kretzschmar, M.E., Suetens, C., 2016. Burden of Six Healthcare-Associated Infections on European Population Health: Estimating Incidence-Based Disability-Adjusted Life Years through a Population Prevalence-Based Modelling Study. *PLoS Med.* 13, e1002150. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002150>

- Castro-Sánchez, E., Iwami, M., Ahmad, R., Atun, R., Holmes, A.H., 2018. Articulating citizen participation in national anti-microbial resistance plans: a comparison of European countries. *Eur. J. Public Health* 28, 928–934. <https://doi.org/10.1093/eurpub/cky128>
- Centers for Disease Control and Prevention (U.S.), 2019a. Antibiotic resistance threats in the United States, 2019. Centers for Disease Control and Prevention (U.S.). <https://doi.org/10.15620/cdc:82532>
- Centers for Disease Control and Prevention (U.S.), 2019b. Antibiotic resistance threats in the United States, 2019. Centers for Disease Control and Prevention (U.S.). <https://doi.org/10.15620/cdc:82532>
- Chain, E., Florey, H.W., Gardner, A.D., Heatley, N.G., Jennings, M.A., Orr-Ewing, J., Sanders, A.G., 1940. Penicillin as a chemotherapeutic agent. *The Lancet* 236, 226–228. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(01\)08728-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(01)08728-1)
- 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., PneumA Trial Group, 2003. Comparison of 8 vs 15 days of antibiotic therapy for ventilator-associated pneumonia in adults: a randomized trial. *JAMA* 290, 2588–2598. <https://doi.org/10.1001/jama.290.19.2588>
- CHEMOTHERAPY OF MENINGITIS, 1938. . *The Lancet* 231, 733–734. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(00\)93831-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(00)93831-5)
- Chiu, C.-H., Michelow, I.C., Cronin, J., Ringer, S.A., Ferris, T.G., Puopolo, K.M., 2011. Effectiveness of a Guideline to Reduce Vancomycin Use in the Neonatal Intensive Care Unit. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 30, 273–278. <https://doi.org/10.1097/INF.0b013e3182011d12>
- Christie, R.V., 1949. Penicillin in Subacute Bacterial Endocarditis. *Br. Med. J.* 2, 950–951.
- Classification of Infant's Clinical Presentation [WWW Document], n.d. . Neonatal Early-Onset Sepsis Calc. - Classif. Infants Clin. Present. URL <https://neonatalesepsiscalculator.kaiserpermanente.org/Classification.aspx> (accessed 6.24.20).
- Clavenna, A., Berti, A., Gualandi, L., Rossi, E., De Rosa, M., Bonati, M., 2009. Drug utilisation profile in the Italian paediatric population. *Eur. J. Pediatr.* 168, 173–180. <https://doi.org/10.1007/s00431-008-0725-y>
- Collaborative Group, I., 1988. RANDOMISED TRIAL OF INTRAVENOUS STREPTOKINASE, ORAL ASPIRIN, BOTH, OR NEITHER AMONG 17 187 CASES OF SUSPECTED ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION: ISIS-2. *The Lancet* 332, 349–360. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(88\)92833-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(88)92833-4)



- Cosgrove, S.E., 2006. The relationship between antimicrobial resistance and patient outcomes: mortality, length of hospital stay, and health care costs. *Clin. Infect. Dis. Off. Publ. Infect. Dis. Soc. Am.* 42 Suppl 2, S82-89. <https://doi.org/10.1086/499406>
- Cosgrove, S.E., Carmeli, Y., 2003. The impact of antimicrobial resistance on health and economic outcomes. *Clin. Infect. Dis. Off. Publ. Infect. Dis. Soc. Am.* 36, 1433–1437. <https://doi.org/10.1086/375081>
- Costelloe, C., Metcalfe, C., Lovering, A., Mant, D., Hay, A.D., 2010. Effect of antibiotic prescribing in primary care on antimicrobial resistance in individual patients: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 340, c2096–c2096. <https://doi.org/10.1136/bmj.c2096>
- Davey, P., Marwick, C.A., Scott, C.L., Charani, E., McNeil, K., Brown, E., Gould, I.M., Ramsay, C.R., Michie, S., 2017. Interventions to improve antibiotic prescribing practices for hospital inpatients. *Cochrane Database Syst. Rev.* <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003543.pub4>
- de Kraker, Marlieke E. A., Davey, P.G., Grundmann, H., BURDEN study group, 2011. Mortality and hospital stay associated with resistant *Staphylococcus aureus* and *Escherichia coli* bacteremia: estimating the burden of antibiotic resistance in Europe. *PLoS Med.* 8, e1001104. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1001104>
- de Kraker, M. E. A., Wolkewitz, M., Davey, P.G., Koller, W., Berger, J., Nagler, J., Icket, C., Kalenic, S., Horvatic, J., Seifert, H., Kaasch, A., Paniara, O., Argyropoulou, A., Bompola, M., Smyth, E., Skally, M., Raglio, A., Dumpis, U., Melbarde Kelmere, A., Borg, M., Xuereb, D., Ghita, M.C., Noble, M., Kolman, J., Grabljevec, S., Turner, D., Lansbury, L., Grundmann, H., 2011. Burden of antimicrobial resistance in European hospitals: excess mortality and length of hospital stay associated with bloodstream infections due to *Escherichia coli* resistant to third-generation cephalosporins. *J. Antimicrob. Chemother.* 66, 398–407. <https://doi.org/10.1093/jac/dkq412>
- Del Fiol, F. de S., Lopes, L.C., Barberato-Filho, S., Motta, C. de C.B., 2013. Evaluation of the prescription and use of antibiotics in Brazilian children. *Braz. J. Infect. Dis.* 17, 332–337. <https://doi.org/10.1016/j.bjid.2012.10.025>
- Dellit, T.H., Owens, R.C., McGowan, J.E., Gerding, D.N., Weinstein, R.A., Burke, J.P., Huskins, W.C., Paterson, D.L., Fishman, N.O., Carpenter, C.F., Brennan, P.J., Billeter, M., Hooton, T.M., 2007. 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.* 44, 159–177. <https://doi.org/10.1086/510393>

- Drekonja, D.M., Filice, G.A., Greer, N., Olson, A., MacDonald, R., Rutks, I., Wilt, T.J., 2015. Antimicrobial stewardship in outpatient settings: a systematic review. *Infect. Control Hosp. Epidemiol.* 36, 142–152. <https://doi.org/10.1017/ice.2014.41>
- Dretvik, T., Solevåg, A.L., Finvåg, A., Størdal, E.H., Størdal, K., Klingenberg, C., 2020. Active antibiotic discontinuation in suspected but not confirmed early-onset neonatal sepsis—A quality improvement initiative. *Acta Paediatr. apa.15202*. <https://doi.org/10.1111/apa.15202>
- Dunbar, L.M., Wunderink, R.G., Habib, M.P., Smith, L.G., Tennenberg, A.M., Khashab, M.M., Wiesinger, B.A., Xiang, J.X., Zadeikis, N., Kahn, J.B., 2003. High-Dose, Short-Course Levofloxacin for Community-Acquired Pneumonia: A New Treatment Paradigm. *Clin. Infect. Dis.* 37, 752–760.
- Dyar, O.J., Nathwani, D., Monnet, D.L., Gyssens, I.C., Stålsby Lundborg, C., Pulcini, C., ESGAP Student-PREPARE Working Group, Wechsler-Fördös, A., Kostyaney, T., Vlahović-Palčevski, V., Kolar, M., Jensen, U.S., Barlow, G.D., Lutsar, I., Tamm, L., Vuopio, J., Kern, W.V., Kofteridis, D.P., Emese, S., Kristinsson, K.G., Bergin, C., Pagani, L., Viale, P., Dumpis, U., Matulionytė, R., Zarb, P., Simonsen, G.S., Deptula, A., Paiva, J.-A., Florea, D., Siegfried, L., Beović, B., Paño-Pardo, J.R., Lindsjö, C., Huttner, B., 2018. Do medical students feel prepared to prescribe antibiotics responsibly? Results from a cross-sectional survey in 29 European countries. *J. Antimicrob. Chemother.* 73, 2236–2242. <https://doi.org/10.1093/jac/dky150>
- Dyar, O.J., Pulcini, C., Howard, P., Nathwani, D., on behalf of ESGAP, (the ESCMID Study Group for Antibiotic Policies), Nathwani, D., Beovic, B., Pulcini, C., Harbarth, S., Hanberger, H., Pagani, L., Pano Pardo, J.R., Howard, P., Weschesler-Fordos, A., 2014. European medical students: a first multicentre study of knowledge, attitudes and perceptions of antibiotic prescribing and antibiotic resistance. *J. Antimicrob. Chemother.* 69, 842–846. <https://doi.org/10.1093/jac/dkt440>
- Dyar, O.J., Tebano, G., Pulcini, C., 2017. Managing responsible antimicrobial use: perspectives across the healthcare system. *Clin. Microbiol. Infect.* 23, 441–447. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2017.04.016>
- Eason, J., Ward, H., Danko, O., Richardson, K., Vaitkute, R., McKeon-Carter, R., 2021. Early-onset sepsis: can we screen fewer babies safely? *Arch. Dis. Child.* 106, 86–88. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2019-317047>

- Ekakoro, J.E., Caldwell, M., Strand, E.B., Okafor, C.C., 2019. Perceptions of Tennessee cattle producers regarding the Veterinary Feed Directive. *PLOS ONE* 14, e0217773. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0217773>
- el Moussaoui, R., de Borgie, C.A.J.M., van den Broek, P., Hustinx, W.N., Bresser, P., van den Berk, G.E.L., Poley, J.-W., van den Berg, B., Krouwels, F.H., Bonten, M.J.M., Weenink, C., Bossuyt, P.M.M., Speelman, P., Opmeer, B.C., Prins, J.M., 2006. Effectiveness of discontinuing antibiotic treatment after three days versus eight days in mild to moderate-severe community acquired pneumonia: randomised, double blind study. *BMJ* 332, 1355. <https://doi.org/10.1136/bmj.332.7554.1355>
- El Moussaoui, R., Roede, B.M., Speelman, P., Bresser, P., Prins, J.M., Bossuyt, P.M.M., 2008. Short-course antibiotic treatment in acute exacerbations of chronic bronchitis and COPD: a meta-analysis of double-blind studies. *Thorax* 63, 415–422. <https://doi.org/10.1136/thx.2007.090613>
- El-Baky, R.M.A., Senosy, E.M., Omara, W., Mohamed, D.S., Ibrahim, R.A., 2020. The Impact of the Implementation of Culture-based Antibiotic Policy on the Incidence of Nosocomial Infections in Neonates Hospitalized in Neonatal Intensive Care Unit in a General Egyptian Hospital in Upper Egypt, 2016-2018. *J. Pure Appl. Microbiol.* 14, 1879–1892. <https://doi.org/10.22207/JPAM.14.3.27>
- Eliakim-Raz, N., Yahav, D., Paul, M., Leibovici, L., 2013. Duration of antibiotic treatment for acute pyelonephritis and septic urinary tract infection—7 days or less versus longer treatment: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J. Antimicrob. Chemother.* 68, 2183–2191.
- European Centre for Disease Prevention and Control, 2018. Surveillance of antimicrobial resistance in Europe – Annual report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net) 2017. <https://doi.org/10.2900/230516>
- European Centre for Disease Prevention and Control. Antimicrobial consumption in the EU/EEA, annual epidemiological report for 2018. Stockholm: ECDC; 2019, 2019. . ECDC, Stockholm.
- European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC), European Food Safety Authority (EFSA) and European Medicines Agency (EMA). Third joint inter-agency report on integrated analysis of consumption of antimicrobial agents and occurrence of antimicrobial resistance in bacteria from humans and food-producing animals in the EU/EEA, JIACRA III. 2016–2018, 2021. . ECDC, EFSA, EMA, Stockholm, Parma, Amsterdam.

- European Centre for Disease Prevention and Control, European Medicines Agency, 2009. The bacterial challenge : time to react : a call to narrow the gap between multidrug-resistant bacteria in the EU and the development of new antibacterial agents. Publications Office, LU.
- European Commission. Directorate General for Health and Food Safety., TNS Political & Social., 2016. Special Eurobarometer 445 - April 2016, "Antimicrobial Resistance", Report (10.2875/760366). Publications Office, LU. <https://doi.org/10.2875/760366>
- Eurostat - Tables, Graphs and Maps Interface (TGM) table [WWW Document], n.d. URL <https://ec.europa.eu/eurostat/tgm/table.do?tab=table&init=1&language=en&pcode=tps00027&plugin=1> (accessed 6.29.20).
- Falagas, M.E., Karageorgopoulos, D.E., Grammatikos, A.P., Matthaïou, D.K., 2009. Effectiveness and safety of short vs. long duration of antibiotic therapy for acute bacterial sinusitis: a meta-analysis of randomized trials. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 67, 161–171. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.2008.03306.x>
- Ferri, M., Ranucci, E., Romagnoli, P., Giaccone, V., 2017. Antimicrobial resistance: A global emerging threat to public health systems. *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.* 57, 2857–2876. <https://doi.org/10.1080/10408398.2015.1077192>
- Fishman, N., America, S. for H.E. of, America, I.D.S. of, Society, P.I.D., 2012. Policy Statement on Antimicrobial Stewardship by the Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA), the Infectious Diseases Society of America (IDSA), and the Pediatric Infectious Diseases Society (PIDS). *Infect. Control Hosp. Epidemiol.* 33, 322–327. <https://doi.org/10.1086/665010>
- Fjalstad, J.W., Stensvold, H.J., Bergseng, H., Simonsen, G.S., Salvesen, B., Rønnestad, A.E., Klingenberg, C., 2015. Early-Onset Sepsis and Antibiotic Exposure in Term Infants: A Nationwide Population-Based Study in Norway. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 1. <https://doi.org/10.1097/INF.0000000000000906>
- Fleming-Dutra, K.E., Hersh, A.L., Shapiro, D.J., Bartoces, M., Enns, E.A., File, T.M., Finkelstein, J.A., Gerber, J.S., Hyun, D.Y., Linder, J.A., Lynfield, R., Margolis, D.J., May, L.S., Merenstein, D., Metlay, J.P., Newland, J.G., Piccirillo, J.F., Roberts, R.M., Sanchez, G.V., Suda, K.J., Thomas, A., Woo, T.M., Zetts, R.M., Hicks, L.A., 2016. Prevalence of Inappropriate Antibiotic Prescriptions Among US Ambulatory Care Visits, 2010-2011. *JAMA* 315, 1864. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.4151>
- Fraser, I., 1984. Penicillin: early trials in war casualties. *Br. Med. J. Clin. Res. Ed* 289, 1723. <https://doi.org/10.1136/bmj.289.6460.1723>

- Geller, A.I., Lovegrove, M.C., Shehab, N., Hicks, L.A., Sapiano, M.R.P., Budnitz, D.S., 2018. National Estimates of Emergency Department Visits for Antibiotic Adverse Events Among Adults—United States, 2011–2015. *J. Gen. Intern. Med.* 33, 1060–1068. <https://doi.org/10.1007/s11606-018-4430-x>
- Gerber, J.S., Prasad, P.A., Fiks, A.G., Localio, A.R., Bell, L.M., Keren, R., Zaoutis, T.E., 2014. Durability of Benefits of an Outpatient Antimicrobial Stewardship Intervention After Discontinuation of Audit and Feedback. *JAMA* 312, 2569. <https://doi.org/10.1001/jama.2014.14042>
- Gkentzi, D., Dimitriou, G., 2019. Antimicrobial Stewardship in the Neonatal Intensive Care Unit: An Update. *Curr. Pediatr. Rev.* 15, 47–52. <https://doi.org/10.2174/1573396315666190118101953>
- Gkentzi, D., Kortsalioudaki, C., Cailles, B.C., Zaoutis, T., Kopsidas, J., Tsolia, M., Spyridis, N., Sihanidou, S., Sarafidis, K., Heath, P.T., Dimitriou, G., 2019. Epidemiology of infections and antimicrobial use in Greek Neonatal Units. *Arch. Dis. Child. - Fetal Neonatal Ed.* 104, F293–F297. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2018-315024>
- Goff, D.A., Bauer, K.A., Reed, E.E., Stevenson, K.B., Taylor, J.J., West, J.E., 2012. Is the “Low-Hanging Fruit” Worth Picking for Antimicrobial Stewardship Programs? *Clin. Infect. Dis.* 55, 587–592. <https://doi.org/10.1093/cid/cis494>
- Goossens, H., Ferech, M., Stichele, R.V., Elseviers, M., 2005. Outpatient antibiotic use in Europe and association with resistance: a cross-national database study. *The Lancet* 365, 579–587. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)17907-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)17907-0)
- Gould, I.M., 1999. Stewardship of antibiotic use and resistance surveillance: the international scene. *J. Hosp. Infect., The 4th International Conference of the Hospital Infection Society* 43, S253–S260. [https://doi.org/10.1016/S0195-6701\(99\)90095-6](https://doi.org/10.1016/S0195-6701(99)90095-6)
- Guest, C.M., Harrison, F.F., 1948. Acute endocarditis due to staphylococcus aureus successfully treated with penicillin. *Am. J. Med.* 5, 908–911. [https://doi.org/10.1016/0002-9343\(48\)90170-3](https://doi.org/10.1016/0002-9343(48)90170-3)
- Guglielmo, B.J., Dudas, V., Maewal, I., Young, R., Hilts, A., Villmann, M., Gibbs, L., Gropper, M., Jacobs, R., 2005. Impact of a Series of Interventions in Vancomycin Prescribing on Use and Prevalence of Vancomycin-Resistant Enterococci. *Jt. Comm. J. Qual. Patient Saf.* 31, 469–475. [https://doi.org/10.1016/S1553-7250\(05\)31061-0](https://doi.org/10.1016/S1553-7250(05)31061-0)
- Gullberg, E., Cao, S., Berg, O.G., Ilbäck, C., Sandegren, L., Hughes, D., Andersson, D.I., 2011. Selection of Resistant Bacteria at Very Low Antibiotic Concentrations. *PLoS Pathog.* 7. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1002158>

- Gustavsson, L., Lindquist, S., Elfvin, A., Hentz, E., Studahl, M., 2020. Reduced antibiotic use in extremely preterm infants with an antimicrobial stewardship intervention. *BMJ Paediatr. Open* 4, e000872. <https://doi.org/10.1136/bmjpo-2020-000872>
- Hamdy, R.F., Bhattarai, S., Basu, S.K., Hahn, A., Stone, B., Sadler, E.D., Hammer, B.M., Galiote, J., Slomkowski, J., Casto, A.M., Korzuch, K.P., Chase, H., Nzegwu, N., Greenberg, I., Ortiz, N., Blake, C., Chang, J., Bost, J.E., Payne, A.S., Shah, R.K., Soghier, L., 2020. Reducing Vancomycin Use in a Level IV NICU. *Pediatrics* 146. <https://doi.org/10.1542/peds.2019-2963>
- Hare, R., 1982. New light on the history of penicillin. *Med. Hist.* 26, 1–24. <https://doi.org/10.1017/S0025727300040758>
- Harris, A., Chandramohan, S., Awali, R.A., Grewal, M., Tillotson, G., Chopra, T., 2019. Physicians' attitude and knowledge regarding antibiotic use and resistance in ambulatory settings. *Am. J. Infect. Control* 47, 864–868. <https://doi.org/10.1016/j.ajic.2019.02.009>
- Hasselt, T.J. van, McDermott, H., Surana, P., Eltahir, R., Macaskill, L., Jain, R., McMullan, N., Slee, S., Jagga, M., Naseem, M., Alake, O., Cherry, C., Miguras, B., Ewer, A.K., 2020. Impact of neonatal sepsis calculator in West Midlands (UK). *Arch. Dis. Child. - Fetal Neonatal Ed.* <https://doi.org/10.1136/archdischild-2020-320862>
- Hay, S.I., Rao, P.C., Dolecek, C., Day, N.P.J., Stergachis, A., Lopez, A.D., Murray, C.J.L., 2018. Measuring and mapping the global burden of antimicrobial resistance. *BMC Med.* 16, 78. <https://doi.org/10.1186/s12916-018-1073-z>
- Helmbrecht, A.R., Marfurt, S., Chaaban, H., 2019. Systematic Review of the Effectiveness of the Neonatal Early-Onset Sepsis Calculator: *J. Perinat. Neonatal Nurs.* 33, 82–88. <https://doi.org/10.1097/JPN.0000000000000360>
- Hepburn, M.J., Dooley, D.P., Skidmore, P.J., Ellis, M.W., Starnes, W.F., Hasewinkle, W.C., 2004. Comparison of short-course (5 days) and standard (10 days) treatment for uncomplicated cellulitis. *Arch. Intern. Med.* 164, 1669–1674. <https://doi.org/10.1001/archinte.164.15.1669>
- Ho, T., Dukhovny, D., Zupancic, J.A.F., Goldmann, D.A., Horbar, J.D., Pursley, D.M., 2015. Choosing Wisely in Newborn Medicine: Five Opportunities to Increase Value. *Pediatrics* 136, e482–e489. <https://doi.org/10.1542/peds.2015-0737>
- Holmes, A.H., Moore, L.S.P., Sundsfjord, A., Steinbakk, M., Regmi, S., Karkey, A., Guerin, P.J., Piddock, L.J.V., 2016. Understanding the mechanisms and drivers of antimicrobial resistance. *The Lancet* 387, 176–187. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)00473-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00473-0)

- Holstiege, J., Garbe, E., 2013. Systemic antibiotic use among children and adolescents in Germany: a population-based study. *Eur. J. Pediatr.* 172, 787–795.  
<https://doi.org/10.1007/s00431-013-1958-y>
- Home | AMR Review [WWW Document], n.d. URL <https://amr-review.org/home.html> (accessed 5.7.21).
- Horton, D.B., Scott, F.I., Haynes, K., Putt, M.E., Rose, C.D., Lewis, J.D., Strom, B.L., 2016. Antibiotic Exposure, Infection, and the Development of Pediatric Psoriasis: A Nested Case-Control Study. *JAMA Dermatol.* 152, 191–199.  
<https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2015.3650>
- Hsieh, E.M., Hornik, C.P., Clark, R.H., Laughon, M.M., Jr, D.K.B., Smith, P.B., Network, on B. of the B.P. for C.A.-P.T., 2014. Medication Use in the Neonatal Intensive Care Unit. *Am. J. Perinatol.* 31, 811–822. <https://doi.org/10.1055/s-0033-1361933>
- Huynh, B.-T., Kermorvant-Duchemin, E., Herindrainy, P., Padget, M., Rakotoarimanana, F.M.J., Feno, H., Hariniaina-Ratsima, E., Rahelirivao, T., Ndir, A., Goyet, S., Piola, P., Randrianirina, F., Garin, B., Collard, J.-M., Guillemot, D., Delarocque-Astagneau, E., 2018. Bacterial Infections in Neonates, Madagascar, 2012–2014. *Emerg. Infect. Dis.* 24, 710–717. <https://doi.org/10.3201/eid2404.161977>
- Infection Probability Calculator - Neonatal Sepsis Calculator [WWW Document], n.d. URL <https://neonatalesepsiscalculator.kaiserpermanente.org/> (accessed 5.20.20).
- Infectious Diseases Society of America (IDSA), 2011. Combating Antimicrobial Resistance: Policy Recommendations to Save Lives. *Clin. Infect. Dis.* 52, S397–S428.  
<https://doi.org/10.1093/cid/cir153>
- Investigators of the Delhi Neonatal Infection Study (DeNIS) collaboration, 2016. Characterisation and antimicrobial resistance of sepsis pathogens in neonates born in tertiary care centres in Delhi, India: a cohort study. *Lancet Glob. Health* 4, e752–e760.  
[https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(16\)30148-6](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(16)30148-6)
- Joint Commission on Hospital Accreditation, 2016. APPROVED: New Antimicrobial Stewardship Standard. *Jt. Comm. Perspect. Jt. Comm. Accreditation Healthc. Organ.* 36, 1, 3–4, 8.
- Karanika, S., Paudel, S., Grigoras, C., Kalbasi, A., Mylonakis, E., 2016. Systematic review and meta-analysis of clinical and economic outcomes from the implementation of hospital-based antimicrobial stewardship programs. *Antimicrob. Agents Chemother.* 60, 4840–4852.
- Kerr, A., 1955. Subacute bacterial endocarditis. Thomas.

- Kerr, A., 1935. Is endocarditis lenta always fatal. *Lancet* 226, 383–4.  
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(00\)77263-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(00)77263-1)
- Kerste, M., Corver, J., Sonneveld, M.C., van Brakel, M., van der Linden, P.D., M. Braams-Lisman, B.A., Plötz, F.B., 2016. Application of sepsis calculator in newborns with suspected infection. *J. Matern. Fetal Neonatal Med.* 29, 3860–3865.  
<https://doi.org/10.3109/14767058.2016.1149563>
- Kieny, M.-P., 2015. Creating an intergovernmental consortium for new antibiotics: a new development model. *AMR Control* 26–32.
- Klein, E.Y., Van Boeckel, T.P., Martinez, E.M., Pant, S., Gandra, S., Levin, S.A., Goossens, H., Laxminarayan, R., 2018. Global increase and geographic convergence in antibiotic consumption between 2000 and 2015. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 115, E3463–E3470.  
<https://doi.org/10.1073/pnas.1717295115>
- Klevens, R.M., Morrison, M.A., Nadle, J., Petit, S., Gershman, K., Ray, S., Harrison, L.H., Lynfield, R., Dumyati, G., Townes, J.M., Craig, A.S., Zell, E.R., Fosheim, G.E., McDougal, L.K., Carey, R.B., Fridkin, S.K., Active Bacterial Core surveillance (ABCs) MRSA Investigators, 2007. Invasive methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in the United States. *JAMA* 298, 1763–1771.  
<https://doi.org/10.1001/jama.298.15.1763>
- Klingenberg, C., Kornelisse, R.F., Buonocore, G., Maier, R.F., Stocker, M., 2018. Culture-Negative Early-Onset Neonatal Sepsis — At the Crossroad Between Efficient Sepsis Care and Antimicrobial Stewardship. *Front. Pediatr.* 6.  
<https://doi.org/10.3389/fped.2018.00285>
- Knobloch, M.J., McKinley, L., Keating, J., Safdar, N., 2021. Integrating antibiotic stewardship and infection prevention and control programs using a team science approach. *Am. J. Infect. Control* 49, 1072–1074. <https://doi.org/10.1016/j.ajic.2021.01.020>
- Kopsidas, I., Vergnano, S., Spyridis, N., Zaoutis, T., Patel, S., 2020. A Survey on National Pediatric Antibiotic Stewardship Programs, Networks and Guidelines in 23 European Countries. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 39, e359–e362.  
<https://doi.org/10.1097/INF.0000000000002835>
- Kourlaba, G., Gkrania-Klotsas, E., Kourkouni, E., Mavrogeorgos, G., Zaoutis, T.E., 2016. Antibiotic prescribing and expenditures in outpatient adults in Greece, 2010 to 2013: evidence from real-world practice. *Euro Surveill. Bull. Eur. Sur Mal. Transm. Eur. Commun. Dis. Bull.* 21. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2016.21.26.30266>



- Kuzniewicz, M.W., Puopolo, K.M., Fischer, A., Walsh, E.M., Li, S., Newman, T.B., Kipnis, P., Escobar, G.J., 2017. A Quantitative, Risk-Based Approach to the Management of Neonatal Early-Onset Sepsis. *JAMA Pediatr.* 171, 365–371.  
<https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2016.4678>
- Kuzniewicz, M.W., Walsh, E.M., Li, S., Fischer, A., Escobar, G.J., 2016. Development and Implementation of an Early-Onset Sepsis Calculator to Guide Antibiotic Management in Late Preterm and Term Neonates. *Jt. Comm. J. Qual. Patient Saf.* 42, 232–239.  
[https://doi.org/10.1016/S1553-7250\(16\)42030-1](https://doi.org/10.1016/S1553-7250(16)42030-1)
- Laxminarayan, R., Duse, A., Wattal, C., Zaidi, A.K.M., Wertheim, H.F.L., Sumpradit, N., Vlieghe, E., Hara, G.L., Gould, I.M., Goossens, H., Greko, C., So, A.D., Bigdeli, M., Tomson, G., Woodhouse, W., Ombaka, E., Peralta, A.Q., Qamar, F.N., Mir, F., Kariuki, S., Bhutta, Z.A., Coates, A., Bergstrom, R., Wright, G.D., Brown, E.D., Cars, O., 2013. Antibiotic resistance-the need for global solutions. *Lancet Infect. Dis.* 13, 1057–1098.  
[https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(13\)70318-9](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(13)70318-9)
- Lee, I., Fishman, N.O., Zaoutis, T.E., Morales, K.H., Weiner, M.G., Synnestvedt, M., Nachamkin, I., Lautenbach, E., 2009. Risk Factors for Fluconazole-Resistant *Candida glabrata* Bloodstream Infections. *Arch. Intern. Med.* 169, 379.  
<https://doi.org/10.1001/archinte.169.4.379>
- Lobanovska, M., Pilla, G., 2017. Penicillin's Discovery and Antibiotic Resistance: Lessons for the Future? *Yale J. Biol. Med.* 90, 135–145.
- Lovegrove, M.C., Geller, A.I., Fleming-Dutra, K.E., Shehab, N., Sapiano, M.R.P., Budnitz, D.S., 2019. US Emergency Department Visits for Adverse Drug Events From Antibiotics in Children, 2011–2015. *J. Pediatr. Infect. Dis. Soc.* 8, 384–391.  
<https://doi.org/10.1093/jpids/piy066>
- Lowy, F.D., 2003. Antimicrobial resistance: the example of *Staphylococcus aureus*. *J. Clin. Invest.* 111, 1265–1273. <https://doi.org/10.1172/JCI18535>
- Lu, C., Liu, Q., Yuan, H., Wang, L., 2019. Implementation of the Smart Use of Antibiotics Program to Reduce Unnecessary Antibiotic Use in a Neonatal ICU: A Prospective Interrupted Time-Series Study in a Developing Country. *Crit. Care Med.* 47, e1–e7.  
<https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000003463>
- Madsen, S.T., 1973. Scarlet fever and erysipelas in Norway during the last hundred years. *Infection* 1, 76–81. <https://doi.org/10.1007/BF01638479>
- Magill, S.S., Edwards, J.R., Beldavs, Z.G., Dumyati, G., Janelle, S.J., Kainer, M.A., Lynfield, R., Nadle, J., Neuhauser, M.M., Ray, S.M., Richards, K., Rodriguez, R., Thompson, D.L.,

- Fridkin, S.K., 2014. Prevalence of Antimicrobial Use in US Acute Care Hospitals, May-September 2011. *JAMA* 312, 1438. <https://doi.org/10.1001/jama.2014.12923>
- Maltezou, H.C., Adamis, G., Tsonou, P., Moustaka, E., Katerelos, P., Gargalianos, P., 2016. Consumption of antibiotics for community-acquired infections by adults in Greece: A cross-sectional study. *Am. J. Infect. Control* 44, 1741–1743. <https://doi.org/10.1016/j.ajic.2016.04.242>
- Mangione-Smith, R., McGlynn, E.A., Elliott, M.N., Krogstad, P., Brook, R.H., 1999. The relationship between perceived parental expectations and pediatrician antimicrobial prescribing behavior. *Pediatrics* 103, 711–718. <https://doi.org/10.1542/peds.103.4.711>
- Mangione-Smith, R., McGlynn, E.A., Elliott, M.N., McDonald, L., Franz, C.E., Kravitz, R.L., 2001. Parent expectations for antibiotics, physician-parent communication, and satisfaction. *Arch. Pediatr. Adolesc. Med.* 155, 800–806. <https://doi.org/10.1001/archpedi.155.7.800>
- Manning, M.L., Septimus, E.J., Ashley, E.S.D., Cosgrove, S.E., Fakhri, M.G., Schweon, S.J., Myers, F.E., Moody, J.A., 2018. Antimicrobial Stewardship and Infection Prevention—Leveraging the Synergy: A Position Paper Update. *Infect. Control Hosp. Epidemiol.* 39, 467–472. <https://doi.org/10.1017/ice.2018.33>
- McGowan, J.E., Gerding, D.N., 1996. Does antibiotic restriction prevent resistance? *New Horiz. Baltim. Md* 4, 370–376.
- Medicine, C. for V., 2021. FACT SHEET: Veterinary Feed Directive Final Rule and Next Steps. FDA.
- Michael, C.A., Dominey-Howes, D., Labbate, M., 2014. The Antimicrobial Resistance Crisis: Causes, Consequences, and Management. *Front. Public Health* 2. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2014.00145>
- Molodecky, N.A., Kaplan, G.G., 2010. Environmental Risk Factors for Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterol. Hepatol.* 6, 339–346.
- Mukhopadhyay, S., Sengupta, S., Puopolo, K.M., 2019. Challenges and opportunities for antibiotic stewardship among preterm infants. *Arch. Dis. Child. - Fetal Neonatal Ed.* 104, F327–F332. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2018-315412>
- Nathwani, D., Varghese, D., Stephens, J., Ansari, W., Martin, S., Charbonneau, C., 2019. Value of hospital antimicrobial stewardship programs [ASPs]: a systematic review. *Antimicrob. Resist. Infect. Control* 8, 35. <https://doi.org/10.1186/s13756-019-0471-0>
- Natural selection [WWW Document], n.d. URL [https://evolution.berkeley.edu/evolibrary/article/evo\\_25](https://evolution.berkeley.edu/evolibrary/article/evo_25) (accessed 5.7.21).

- Nzegwu, N.I., Rychalsky, M.R., Nallu, L.A., Song, X., Deng, Y., Natusch, A.M., Baltimore, R.S., Paci, G.R., Bizzarro, M.J., 2017. Implementation of an Antimicrobial Stewardship Program in a Neonatal Intensive Care Unit. *Infect. Control Hosp. Epidemiol.* 38, 1137–1143. <https://doi.org/10.1017/ice.2017.151>
- OECD, 2018. Stemming the Superbug Tide. <https://doi.org/10.1787/9789264307599-en>
- O’Neill, J., 2016. AMR-Review. Tackling Drug-Resist. *Infect. Glob. Final Rep. Recomm.*
- Panlilio, A.L., David, M., Culver, H., Robert, P., Gaynes, P., Banerjee, M.S., 1991. National nosocomial infections surveillance system (NNIS): description of surveillance methods. *Am. J. Infect. Control.*
- PENICILLIN’S FINDER ASSAYS ITS FUTURE; Sir Alexander Fleming Says Improved Dosage Method Is Needed to Extend Use Other Scientists Praised Self-Medication Decried, 1945. . N. Y. Times.
- Pettinger, K.J., Mayers, K., McKechnie, L., Phillips, B., 2020. Sensitivity of the Kaiser Permanente early-onset sepsis calculator: A systematic review and meta-analysis. *EClinicalMedicine* 19, 100227. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2019.11.020>
- Plachouras, D., Kärki, T., Hansen, S., Hopkins, S., Lyytikäinen, O., Moro, M.L., Reilly, J., Zarb, P., Zingg, W., Kinross, P., Weist, K., Monnet, D.L., Suetens, C., the Point Prevalence Survey Study Group, 2018. Antimicrobial use in European acute care hospitals: results from the second point prevalence survey (PPS) of healthcare-associated infections and antimicrobial use, 2016 to 2017. *Eurosurveillance* 23. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.23.46.1800393>
- Plachouras, D., Kavatha, D., Antoniadou, A., Giannitsioti, E., Poulakou, G., Kanellakopoulou, K., Giamarellou, H., 2010. Dispensing of antibiotics without prescription in Greece, 2008: another link in the antibiotic resistance chain. *Eurosurveillance* 15, 19488. <https://doi.org/10.2807/ese.15.07.19488-en>
- Pollack, L.A., Srinivasan, A., 2014. Core elements of hospital antibiotic stewardship programs from the Centers for Disease Control and Prevention. *Clin. Infect. Dis. Off. Publ. Infect. Dis. Soc. Am.* 59 Suppl 3, S97-100. <https://doi.org/10.1093/cid/ciu542>
- Price, L., MacDonald, J., Melone, L., Howe, T., Flowers, P., Currie, K., Curran, E., Ness, V., Waddell, D., Manoukian, S., McFarland, A., Kilpatrick, C., Storr, J., Twyman, A., Allegranzi, B., Reilly, J., 2018. Effectiveness of national and subnational infection prevention and control interventions in high-income and upper-middle-income countries: a systematic review. *Lancet Infect. Dis.* 18, e159–e171. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(17\)30479-6](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(17)30479-6)

- Principles of Antiinfective Therapy, n.d. , in: Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. Elsevier, pp. 211–221.
- Projan, S., Shlaes, D., 2004. Antibacterial drug discovery: is it all downhill from here? *Clin. Microbiol. Infect.* 10, 18–22. <https://doi.org/10.1111/j.1465-0691.2004.1006.x>
- Projan, S.J., 2003. Why is big Pharma getting out of antibacterial drug discovery? *Curr. Opin. Microbiol.* 6, 427–430. <https://doi.org/10.1016/j.mib.2003.08.003>
- Pulcini, C., ESGAP AMOXDOSE working group, 2017. Amoxicillin dosing recommendations are very different in European countries: a cross-sectional survey. *Clin. Microbiol. Infect. Off. Publ. Eur. Soc. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 23, 414–415. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2016.11.013>
- Pulling Together to Beat Superbugs: Knowledge and Implementation Gaps in Addressing Antimicrobial Resistance, 2019. . World Bank, Washington, DC.
- Puopolo, K.M., Benitz, W.E., Zaoutis, T.E., COMMITTEE ON FETUS AND NEWBORN, COMMITTEE ON INFECTIOUS DISEASES, 2018. Management of Neonates Born at  $\geq 35$  0/7 Weeks' Gestation With Suspected or Proven Early-Onset Bacterial Sepsis. *Pediatrics* 142, e20182894. <https://doi.org/10.1542/peds.2018-2894>
- Puopolo, K.M., Escobar, G.J., 2013. Early-onset sepsis: a predictive model based on maternal risk factors. *Curr. Opin. Pediatr.* 25, 161–166. <https://doi.org/10.1097/MOP.0b013e32835e1f96>
- Ramakrishnan, B., Venkateswarlu, K., Sethunathan, N., Megharaj, M., 2019. Local applications but global implications: Can pesticides drive microorganisms to develop antimicrobial resistance? *Sci. Total Environ.* 654, 177–189. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2018.11.041>
- Rammelkamp, C.H., Maxon, T., 1942. Resistance of *Staphylococcus aureus* to the Action of Penicillin. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 51, 386–389. <https://doi.org/10.3181/00379727-51-13986>
- Rather, I.A., Kim, B.-C., Bajpai, V.K., Park, Y.-H., 2017. Self-medication and antibiotic resistance: Crisis, current challenges, and prevention. *Saudi J. Biol. Sci.* 24, 808–812. <https://doi.org/10.1016/j.sjbs.2017.01.004>
- Rice, L.B., 2009. The clinical consequences of antimicrobial resistance. *Curr. Opin. Microbiol., Antimicrobials • Genomics* 12, 476–481. <https://doi.org/10.1016/j.mib.2009.08.001>
- Russell, A.B., Sharland, M., Heath, P.T., 2012. Improving antibiotic prescribing in neonatal units: time to act. *Arch. Dis. Child. - Fetal Neonatal Ed.* 97, F141–F146. <https://doi.org/10.1136/adc.2007.120709>

- Russell, P.K., 2007. Project BioShield: What It Is, Why It Is Needed, and Its Accomplishments So Far. *Clin. Infect. Dis.* 45, S68–S72. <https://doi.org/10.1086/518151>
- Sawyer, R.G., Claridge, J.A., Nathens, A.B., Rotstein, O.D., Duane, T.M., Evans, H.L., Cook, C.H., O'Neill, P.J., Mazuski, J.E., Askari, R., Wilson, M.A., Napolitano, L.M., Namias, N., Miller, P.R., Dellinger, E.P., Watson, C.M., Coimbra, R., Dent, D.L., Lowry, S.F., Cocanour, C.S., West, M.A., Banton, K.L., Cheadle, W.G., Lipsett, P.A., Guidry, C.A., Popovsky, K., STOP-IT Trial Investigators, 2015. Trial of short-course antimicrobial therapy for intraabdominal infection. *N. Engl. J. Med.* 372, 1996–2005. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1411162>
- Schulman, J., Dimand, R.J., Lee, H.C., Duenas, G.V., Bennett, M.V., Gould, J.B., 2015. Neonatal Intensive Care Unit Antibiotic Use. *PEDIATRICS* 135, 826–833. <https://doi.org/10.1542/peds.2014-3409>
- Schulman, J., Profit, J., Lee, H.C., Dueñas, G., Bennett, M.V., Parucha, J., Jocson, M.A.L., Gould, J.B., 2018. Variations in Neonatal Antibiotic Use. *Pediatrics* 142, e20180115. <https://doi.org/10.1542/peds.2018-0115>
- Schuts, E.C., Hulscher, M.E.J.L., Mouton, J.W., Verduin, C.M., Stuart, J.W.T.C., Overdiek, H.W.P.M., van der Linden, P.D., Natsch, S., Hertogh, C.M.P.M., Wolfs, T.F.W., Schouten, J.A., Kullberg, B.J., Prins, J.M., 2016. Current evidence on hospital antimicrobial stewardship objectives: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect. Dis.* 16, 847–856. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(16\)00065-7](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(16)00065-7)
- Shehab, N., Patel, P.R., Srinivasan, A., Budnitz, D.S., 2008. Emergency Department Visits for Antibiotic-Associated Adverse Events. *Clin. Infect. Dis.* 47, 735–743. <https://doi.org/10.1086/591126>
- Shen, X., Stuart, B.C., Powers, C.A., Tom, S.E., Magder, L.S., Perfetto, E.M., 2017. Impact of formulary restrictions on medication use and costs. *Am. J. Manag. Care* 23, e265–e274.
- Shlaes, D.M., 2003. The abandonment of antibacterials: why and wherefore? *Curr. Opin. Pharmacol.* 3, 470–473. <https://doi.org/10.1016/j.coph.2003.04.003>
- Shlaes, D.M., Gerding, D.N., John, J.F., Craig, W.A., Bornstein, D.L., Duncan, R.A., Eckman, M.R., Farrer, W.E., Greene, W.H., Lorian, V., Levy, S., McGowan, J.E., Paul, S.M., Ruskin, J., Tenover, F.C., Watanakunakorn, C., 1997. 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. Off. Publ. Infect. Dis. Soc. Am.* 25, 584–599. <https://doi.org/10.1086/513766>

- Silverberg, S.L., Zannella, V.E., Countryman, D., Ayala, A.P., Lenton, E., Friesen, F., Law, M., 2017. A review of antimicrobial stewardship training in medical education. *Int. J. Med. Educ.* 8, 353–374. <https://doi.org/10.5116/ijme.59ba.2d47>
- Singh, N., Rogers, P., Atwood, C.W., Wagener, M.M., Yu, V.L., 2000. Short-course empiric antibiotic therapy for patients with pulmonary infiltrates in the intensive care unit. A proposed solution for indiscriminate antibiotic prescription. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 162, 505–511. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.162.2.9909095>
- Smith, M.J., Gerber, J.S., Hersh, A.L., 2015. Inpatient Antimicrobial Stewardship in Pediatrics: A Systematic Review. *J. Pediatr. Infect. Dis. Soc.* 4, e127-135. <https://doi.org/10.1093/jpids/piu141>
- Spellberg, B., 2018. The Maturing Antibiotic Mantra: “Shorter Is Still Better.” *J. Hosp. Med.* 13, 361.362. <https://doi.org/10.12788/jhm.2904>
- Spellberg, B., 2016. The New Antibiotic Mantra—“Shorter Is Better.” *JAMA Intern. Med.* 176, 1254. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2016.3646>
- Spellberg, B., 2014. The future of antibiotics. *Crit. Care* 18, 228. <https://doi.org/10.1186/cc13948>
- Spellberg, B., Talbot, G., for the Infectious Diseases Society of America, A.C. of C.P., American Thoracic Society, and Society of Critical Care Medicine, 2010. Recommended Design Features of Future Clinical Trials of Antibacterial Agents for Hospital-Acquired Bacterial Pneumonia and Ventilator-Associated Bacterial Pneumonia. *Clin. Infect. Dis.* 51, S150–S170. <https://doi.org/10.1086/653065>
- Spellberg, B., Talbot, G.H., Boucher, H.W., Bradley, J.S., Gilbert, D., Scheld, W.M., Edwards, Jr., J., Bartlett, J.G., Antimicrobial Availability Task Force of the Infectious Diseases Society of America, 2009. Antimicrobial Agents for Complicated Skin and Skin-Structure Infections: Justification of Noninferiority Margins in the Absence of Placebo-Controlled Trials. *Clin. Infect. Dis.* 49, 383–391. <https://doi.org/10.1086/600296>
- Spellberg, B., Talbot, G.H., Brass, E.P., Bradley, J.S., Boucher, H.W., Gilbert, D.N., Infectious Diseases Society of America, 2008. Position paper: recommended design features of future clinical trials of antibacterial agents for community-acquired pneumonia. *Clin. Infect. Dis. Off. Publ. Infect. Dis. Soc. Am.* 47 Suppl 3, S249–S265.
- Spitzer, A.R., Kirkby, S., Kornhauser, M., n.d. Practice Variation in Suspected Neonatal Sepsis: A Costly Problem in Neonatal Intensive Care. *J. Perinatol.* 5.
- Spyridis, N., Syridou, G., Goossens, H., Versporten, A., Kopsidas, J., Kourlaba, G., Bielicki, J., Drapier, N., Zaoutis, T., Tsolia, M., Sharland, M., 2016. Variation in paediatric hospital

- antibiotic guidelines in Europe. *Arch. Dis. Child.* 101, 72–76.  
<https://doi.org/10.1136/archdischild-2015-308255>
- Stewardson, A.J., Allignol, A., Beyersmann, J., Graves, N., Schumacher, M., Meyer, R., Tacconelli, E., Angelis, G.D., Farina, C., Pezzoli, F., Bertrand, X., Gbaguidi-Haore, H., Edgeworth, J., Tosas, O., Martinez, J.A., Ayala-Blanco, M.P., Pan, A., Zoncada, A., Marwick, C.A., Nathwani, D., Seifert, H., Hos, N., Hagel, S., Pletz, M., Harbarth, S., Group, the T.S., 2016. The health and economic burden of bloodstream infections caused by antimicrobial-susceptible and non-susceptible Enterobacteriaceae and *Staphylococcus aureus* in European hospitals, 2010 and 2011: a multicentre retrospective cohort study. *Eurosurveillance* 21, 30319. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2016.21.33.30319>
- Suetens, C., Latour, K., Kärki, T., Ricchizzi, E., Kinross, P., Moro, M.L., Jans, B., Hopkins, S., Hansen, S., Lyytikäinen, O., Reilly, J., Deptula, A., Zingg, W., Plachouras, D., Monnet, D.L., the Healthcare-Associated Infections Prevalence Study Group, 2018. Prevalence of healthcare-associated infections, estimated incidence and composite antimicrobial resistance index in acute care hospitals and long-term care facilities: results from two European point prevalence surveys, 2016 to 2017. *Eurosurveillance* 23.  
<https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2018.23.46.1800516>
- Tacconelli, E., 2021. Linking infection control to clinical management of infections to overcome antimicrobial resistance. *J. Hosp. Infect.* 114, 1–9.  
<https://doi.org/10.1016/j.jhin.2021.04.030>
- Tacconelli, E., Cataldo, M.A., Dancer, S.J., Angelis, G.D., Falcone, M., Frank, U., Kahlmeter, G., Pan, A., Petrosillo, N., Rodríguez-Baño, J., Singh, N., Venditti, M., Yokoe, D.S., Cookson, B., 2014. ESCMID guidelines for the management of the infection control measures to reduce transmission of multidrug-resistant Gram-negative bacteria in hospitalized patients. *Clin. Microbiol. Infect.* 20, 1–55. <https://doi.org/10.1111/1469-0691.12427>
- Tamma, P.D., Miller, M.A., Cosgrove, S.E., 2019. Rethinking How Antibiotics Are Prescribed: Incorporating the 4 Moments of Antibiotic Decision Making Into Clinical Practice. *JAMA* 321, 139. <https://doi.org/10.1001/jama.2018.19509>
- Tan, S.Y., Tatsumura, Y., 2015. Alexander Fleming (1881–1955): Discoverer of penicillin. *Singapore Med. J.* 56, 366–367. <https://doi.org/10.11622/smedj.2015105>
- Thampi, N., Shah, P.S., Nelson, S., Agarwal, A., Steinberg, M., Diambomba, Y., Morris, A.M., 2019. Prospective audit and feedback on antibiotic use in neonatal intensive care: a

- retrospective cohort study. *BMC Pediatr.* 19, 105. <https://doi.org/10.1186/s12887-019-1481-z>
- The Core Elements of Hospital Antibiotic Stewardship Programs, 2019. . US Department of Health and Human Services, Atlanta, GA.
- The Nobel Prize in Physiology or Medicine 1945 [WWW Document], n.d. . NobelPrize.org. URL <https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/1945/fleming/lecture/> (accessed 5.6.21).
- Timeline of antibiotics, 2020. . Wikipedia.
- Ting, J.Y., Paquette, V., Ng, K., Lisonkova, S., Hait, V., Shivanada, S., Tilley, P., Osiovich, H., Roberts, A., 2019. Reduction of Inappropriate Antimicrobial Prescriptions in a Tertiary Neonatal Intensive Care Unit After Antimicrobial Stewardship Care Bundle Implementation. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 38, 54–59. <https://doi.org/10.1097/INF.0000000000002039>
- Tolia, V., Desai, S., Qin, H., Rayburn, P., Poon, G., Murthy, K., Ellsbury, D., Chiruvolu, A., 2016. Implementation of an Automatic Stop Order and Initial Antibiotic Exposure in Very Low Birth Weight Infants. *Am. J. Perinatol.* 34, 105–110. <https://doi.org/10.1055/s-0036-1584522>
- Tolia, V.N., Desai, S., Qin, H., Rayburn, P.D., Poon, G., Murthy, K., Ellsbury, D.L., Chiruvolu, A., 2017. Implementation of an Automatic Stop Order and Initial Antibiotic Exposure in Very Low Birth Weight Infants. *Am. J. Perinatol.* 34, 105–110. <https://doi.org/10.1055/s-0036-1584522>
- Torres, N.F., Chibi, B., Kuupiel, D., Solomon, V.P., Mashamba-Thompson, T.P., Middleton, L.E., 2021. The use of non-prescribed antibiotics; prevalence estimates in low-and-middle-income countries. A systematic review and meta-analysis. *Arch. Public Health Arch. Belg. Sante Publique* 79, 2. <https://doi.org/10.1186/s13690-020-00517-9>
- Uranga, A., España, P.P., Bilbao, A., Quintana, J.M., Arriaga, I., Intxausti, M., Lobo, J.L., Tomás, L., Camino, J., Nuñez, J., Capelastegui, A., 2016. Duration of Antibiotic Treatment in Community-Acquired Pneumonia: A Multicenter Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern. Med.* 176, 1257–1265. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2016.3633>
- US EPA, O., 2013. What are Antimicrobial Pesticides? [WWW Document]. US EPA. URL <https://www.epa.gov/pesticide-registration/what-are-antimicrobial-pesticides> (accessed 5.16.21).
- Van Boeckel, T.P., Brower, C., Gilbert, M., Grenfell, B.T., Levin, S.A., Robinson, T.P., Teillant, A., Laxminarayan, R., 2015. Global trends in antimicrobial use in food animals. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 112, 5649–5654. <https://doi.org/10.1073/pnas.1503141112>



- Van Boeckel, T.P., Gandra, S., Ashok, A., Caudron, Q., Grenfell, B.T., Levin, S.A., Laxminarayan, R., 2014. Global antibiotic consumption 2000 to 2010: an analysis of national pharmaceutical sales data. *Lancet Infect. Dis.* 14, 742–750. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(14\)70780-7](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(14)70780-7)
- Vangay, P., Ward, T., Gerber, J.S., Knights, D., 2015. Antibiotics, pediatric dysbiosis, and disease. *Cell Host Microbe* 17, 553–564. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2015.04.006>
- Ventola, C.L., 2015. The Antibiotic Resistance Crisis. *Pharm. Ther.* 40, 277–283.
- Wagner, B., Filice, G.A., Drekonja, D., Greer, N., MacDonald, R., Rutks, I., Butler, M., Wilt, T.J., 2014. Antimicrobial stewardship programs in inpatient hospital settings: a systematic review. *Infect. Control Hosp. Epidemiol.* 35, 1209–1228. <https://doi.org/10.1086/678057>
- Waring, Geo.W., Weinstein, L., 1948. The treatment of pneumococcal meningitis. *Am. J. Med.* 5, 402–418. [https://doi.org/10.1016/0002-9343\(48\)90090-4](https://doi.org/10.1016/0002-9343(48)90090-4)
- Warren, S., Garcia, M., Hankins, C., 2017. Impact of neonatal early-onset sepsis calculator on antibiotic use within two tertiary healthcare centers. *J. Perinatol.* 37, 394–397. <https://doi.org/10.1038/jp.2016.236>
- Wendt, J.M., Cohen, J.A., Mu, Y., Dumyati, G.K., Dunn, J.R., Holzbauer, S.M., Winston, L.G., Johnston, H.L., Meek, J.I., Farley, M.M., Wilson, L.E., Phipps, E.C., Beldavs, Z.G., Gerding, D.N., McDonald, L.C., Gould, C.V., Lessa, F.C., 2014. Clostridium difficile Infection Among Children Across Diverse US Geographic Locations. *Pediatrics* 133, 651–658. <https://doi.org/10.1542/peds.2013-3049>
- Williams, P.C.M., Isaacs, D., Berkley, J.A., 2018. Antimicrobial resistance among children in sub-Saharan Africa. *Lancet Infect. Dis.* 18, e33–e44. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(17\)30467-X](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(17)30467-X)
- World Bank, 2017. Drug-resistant infections: a threat to our economic future. World Bank.
- World Health Organization, 2021. 2020 antibacterial agents in clinical and preclinical development: an overview and analysis. World Health Organization, Geneva.
- World Health Organization, 2019a. The 2019 WHO AWaRe classification of antibiotics for evaluation and monitoring of use. World Health Organization, Geneva.
- World Health Organization, 2019b. Critically important antimicrobials for human medicine, 6th rev. ed. World Health Organization, Geneva.
- World Health Organization, 2017a. WHO guidelines on use of medically important antimicrobials in food-producing animals. World Health Organization, Geneva.

- World Health Organization, 2017b. Prioritization of pathogens to guide discovery, research and development of new antibiotics for drug-resistant bacterial infections, including tuberculosis. World Health Organization, Geneva.
- World Health Organization, 2017c. 2017 Antibacterial agents in clinical development: an analysis of the antibacterial clinical development pipeline, including tuberculosis. World Health Organization, Geneva.
- World Health Organization, 2017d. Guidelines for the prevention and control of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae, *Acinetobacter baumannii* and *Pseudomonas aeruginosa* in health care facilities. World Health Organization, Geneva.
- World Health Organization. 68th World Health Assembly. A68/20. Provisional Agenda Item 15.1. Antimicrobial Resistance. Draft Global Action Plan on Antimicrobial Resistance, 2015.
- World Health Organization. Regional Office for Europe, 2021. Antimicrobial stewardship interventions: a practical guide. World Health Organization. Regional Office for Europe, Copenhagen.
- World Health Organization. Regional Office for Europe, European Observatory on Health Systems and Policies, Anderson, M., Clift, C., Schulze, K., Sagan, A., Nahrgang, S., Ouakrim, D.A., Mossialos, E., 2019. Averting the AMR crisis: what are the avenues for policy action for countries in Europe?, Health Systems and Policy Analysis: policy brief, 32. World Health Organization. Regional Office for Europe, Copenhagen.
- Wu, J.H.-C., Langford, B.J., Daneman, N., Friedrich, J.O., Garber, G., 2019. Antimicrobial Stewardship Programs in Long-Term Care Settings: A Meta-Analysis and Systematic Review. *J. Am. Geriatr. Soc.* 67, 392–399. <https://doi.org/10.1111/jgs.15675>

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η μείωση της κατανάλωσης αντιβιοτικών είναι απαραίτητη στην Ελλάδα, μια χώρα με υψηλά ποσοστά ανοχής στα αντιβιοτικά. Τα αντιβιοτικά είναι από τα συνήθως συνταγογραφούμενα φάρμακα σε Μονάδες Εντατικής Θεραπείας Νεογνών (MENN) και σε παιδιατρικά τμήματα, όπου οι παρεμβάσεις αντιβιοτικής επιστασίας είναι δύσκολες.

Η προσέγγισή μας στο πρόβλημα της χρήσης των αντιβιοτικών ήταν σε 3 άξονες.

Ο πρώτος και κύριος στόχος ήταν η άμεση ελάττωση της χρήσης των αντιβιοτικών σε μονάδες εντατικής νοσηλείας νεογνών. Δευτερευόντως αναζητήθηκαν εύκολα υλοποιήσιμοι στόχοι περιορισμού της χρήσης είτε με την χρήση πρωτοποριακών εργαλείων είτε με γνωστούς από την βιβλιογραφία τομείς. Τέλος, διερευνήθηκε το ενδεχόμενο η αλόγιστη χρήση αντιμικροβιακών να είναι ένα πρόβλημα που έχει τις ρίζες του στην εκπαίδευση, ακόμα και στα χρόνια των προπτυχιακών ετών στην Ιατρική Σχολή.

## ΜΕΘΟΔΟΣ

*I. Σχεδιασμός, εφαρμογή και αξιολόγηση προγράμματος επιτήρησης χρήσης αντιβιοτικών σε μονάδες εντατικής νοσηλείας νεογνών (MENN)*

Επιδιώξαμε να αξιολογήσουμε την αποτελεσματικότητα μιας χαμηλού κόστους και χαμηλών πόρων παρέμβασης για τη μείωση της χρήσης αντιβιοτικών στις ελληνικές MENN εφαρμόζοντας την τεχνική “low-hanging fruit” ή σε ελεύθερη μετάφραση, «των καρπών που κρέμονται χαμηλά». Μια προοπτική quasi-experimental μελέτη διενεργήθηκε σε 15/17 δημόσιες MENN της Ελλάδας (9/2016–06/2019). Νεογνά με τα ακόλουθα χαρακτηριστικά σχημάτισαν την ομάδα-στόχο για την παρέμβαση: ηλικία κύησης  $\geq 37$  εβδομάδες, καμία ένδειξη κλινικής σήψης, CRP  $\leq 10$  mg/ L κατά τις πρώτες 72 ώρες της ζωής και αρνητικές καλλιέργειες που ελήφθησαν εντός των πρώτων 3 ημερών από τη χορήγηση αντιβιοτικών. Για να αξιολογηθεί ο αντίκτυπος της παρέμβασης για κάθε μονάδα, υπολογίστηκαν ποσοστό των διακοπών των αντιβιοτικών αγωγών μέχρι την 5<sup>η</sup> ημέρα από την έναρξή τους, η διάρκεια της θεραπείας και η διάρκεια νοσηλείας. Οι ημέρες θεραπείας (DOT) ανά 1000 ημέρες ασθενών χρησιμοποιήθηκαν για την αξιολόγηση των τάσεων της κατανάλωσης αντιβιοτικών

*II. Αναζητώντας πιθανούς εύκολα υλοποιήσιμους μελλοντικούς στόχους*

*α. Ελάττωση της χρήσης των αντιβιοτικών με την χρήση ηλεκτρονικών εργαλείων – Χρησιμοποιώντας τον υπολογιστή κινδύνου νεογνικής σήψης Kaiser Permanente*

Επιδιώξαμε να κάνουμε την εκτίμηση του πιθανού οφέλους από την εφαρμογή του υπολογιστή κινδύνου νεογνικής σήψης Kaiser-Permanente ως προς την χρήση των αντιβιοτικών και των εξετάσεων που ζητούνται σε ένα δίκτυο MENN στην Ελλάδα και δευτερεύον σκοπός ήταν η εκτίμηση της επίπτωσης της πρώιμης νεογνικής σήψης σε ελληνικές MENN. Μια προοπτική μελέτη επιτήρησης σε 7 MENN διενεργήθηκε μεταξύ Απριλίου 2018 και Ιουνίου 2019. Καταγράφηκαν στοιχεία για νεογνά με ηλικία κύησης  $\geq 34$  εβδομάδων που έλαβαν εμπειρική αγωγή εντός των 3 πρώτων ημερών ζωής. Ο αριθμός των γεννήσεων ζώντων και οι θετικές καλλιέργειες αίματος και ENY τις 3 πρώτες ημέρες ζωής χρησιμοποιήθηκαν για τον υπολογισμό της επίπτωσης της πρώιμης νεογνικής σήψης. Η αξιολόγηση των πιθανών επιπτώσεων της εφαρμογής του υπολογιστή πραγματοποιήθηκε με τη σύγκριση της καταγεγραμμένης διαχείρισης των κλινικών ιατρών και της προτεινόμενης διαχείρισης από τον υπολογιστή.

*β. περιεγχειρητική προφύλαξη σε παιδιατρικό νοσοκομείο*

Προβήκαμε στην καταγραφή της περιεγχειρητικής πρακτικής σε τμήμα ΩΡΛ. Συγκεκριμένα, καταγράφηκαν όλες οι επεμβάσεις που πραγματοποιήθηκαν στο τμήμα ΩΡΛ τριτοβάθμιου Παιδιατρικού Νοσοκομείου μεταξύ 01/08/2018-31/10/2018. Τα δεδομένα που καταγράφηκαν περιλάμβαναν δημογραφικά στοιχεία ασθενών, τον τύπο της χειρουργικής επέμβασης και την κατηγορία τραυμάτων, αντιβιοτικούς παράγοντες που χορηγήθηκαν μαζί με το χρόνο, τη δόση και τη διάρκεια, καθώς και λόγους συνέχισης μετά την επέμβαση.

*III. Η σημασία της εκπαίδευσης των φοιτητών ιατρικής.*

Πραγματοποιήθηκε μια εθελοντική, ανώνυμη, cross-sectional, μελέτη σε φοιτητές ιατρικής τελευταίου έτους με 40 ερωτήσεις σχετικά με τις αντιλήψεις, τις γνώσεις και την εκπαίδευση σχετικά με την αντιμικροβιακή συνταγογράφηση και αντίσταση. Η μελέτη αυτή έγινε μεταξύ 26/11/2018 και 7/12/2018.

## ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

*Σχεδιασμός, εφαρμογή και αξιολόγηση προγράμματος επιτήρησης χρήσης αντιβιοτικών σε μονάδες εντατικής νοσηλείας νεογνών*

Συνολικά υπήρξε μια αύξηση 9% ( $p = 0.003$ ) της διακοπής των αντιβιοτικών αγωγών σε  $\leq 5$  ημέρες. Συνολικά, 7/13 (53.8%) τμήματα είχαν μια αύξηση της διακοπής  $\geq 10\%$ . Σε όλο το δίκτυο διασώθηκαν 615 ημέρες αντιβιοτικών ανά 1000 ασθενείς. Η ανάλυση διακοπόμενων χρονοσειρών (interrupted time series analysis) ανέδειξε στατιστικώς σημαντική μείωση μετά την παρέμβαση στα DOT/1000 ασθενοημέρες συγκρινόμενα με την περίοδο πριν την παρέμβαση ( $p = 0.002$ ), που αντιστοιχεί σε μια μηνιαία ελάττωση 28.96 DOT/1000 ασθενοημέρες ( $p = 0.001, 95\%CI [-45.33, -12.60]$ ). Να σημειωθεί ότι η παρέμβαση δεν είχε καμία επίπτωση στην επιλογή αντιβιοτικών στα τμήματα.

#### *Χρήση του υπολογιστή κινδύνου νεογνικής σήψης Kaiser Permanente*

Η ανά τμήμα υπολογιζόμενη επίπτωση EOS κυμαινόταν μεταξύ 0 και 2.99 /1000 ζώσες γεννήσεις. Η σταθμισμένη επίπτωση και για τις 7 ήταν 1.8/1000 ζώσες γεννήσεις. Η διαχείριση των περιστατικών με πιθανή EOS με την χρήση του θα μπορούσε να οδηγήσει σε μείωση των ενάρξεων εμπειρικών αντιβιοτικών μέχρι και στο 100% για νεογνά με «καλή εμφάνιση» και στο 86% αυτών με «Ασαφή εμφάνιση», μειώνοντας την έκθεση σε αντιβιοτικά κατά 4,2 και 3,8 ημέρες/νεογνό αντίστοιχα. Οι εργαστηριακές εξετάσεις όσον αφορά τις καλλιέργειες αίματος που θα ληφθούν θα μπορούσαν να μειωθούν έως και 100% και 68% αντίστοιχα. Η ευαισθησία του υπολογιστή στον εντοπισμό νεογνών με θετικές καλλιέργειες αίματος ήταν υψηλή.

#### *Περιεγχειρητική προφύλαξη σε παιδιατρικό νοσοκομείο*

Από τους 108 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε αμυγδαλεκτομή, αδενοειδεκτομή και μυριγγοτομή σε οποιονδήποτε συνδυασμό, 57 (52,7%) δεν έλαβε αντιβιοτικά. 47 (43.5%) οι ασθενείς έλαβαν «αντιβιοτική προφύλαξη» μετά το τέλος της επέμβασης. Σε 34 (72,3%) από αυτά, τα αντιβιοτικά ξεκίνησαν την επομένη της επέμβασης. Σε κάθε περίπτωση, η διάρκεια του σχήματος ήταν 7 ημέρες. Σε 40/47 περιπτώσεις ξεκίνησαν αντιβιοτικά μετά την απόρριψη. ασθενής έλαβε θεραπεία λόγω της ανάπτυξης πυρετού και 3 (2,8%) λόγω προϋπάρχουσας λοίμωξης

#### *Η σημασία της εκπαίδευσης των φοιτητών ιατρικής.*

Το 71.5% των συμμετεχόντων δήλωσε ότι δεν είχαν ακούσει ποτέ τον όρο «Antimicrobial Stewardship/Επιστασία Αντιβιοτικών». Το 55% απάντησε σωστά στο μισό ή λιγότερο των 14 ερωτήσεων που αφορούσαν στην συνταγογράφηση των αντιβιοτικών ενώ η πλειοψηφία δεν κατάφερε να αναγνωρίσει ότι τα φάσματα των αντιβιοτικών που τους ζητήθηκαν. Κατά τη διάρκεια της φοίτησής τους είχαν ερωτηθεί λιγότερο από 5 φορές ή και καθόλου να διαλέξουν: κατά πόσο ένα αντιβιοτικό ήταν απαραίτητο (57.3%), ποιο ήταν το κατάλληλο αντιβιοτικό (48.5%) την οδό, τη δοσολογία και το

σχήμα δόσεων (71.2%), την διάρκεια της θεραπείας (62.3%), ή το αντιβιοτικό με βάση τα αποτελέσματα της καλλιέργειας (67.4%). Σε ότι αφορά την αυτοπεποίθηση που δήλωσαν οι ίδιοι σχετικά με την συνταγογράφηση αντιβιοτικών (με κλίμακα από το 1 [καμία] έως το 10 [απολύτως], είχαν έναν μέσο όρο 6.28/10.

## ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η χρήση αντιβιοτικών μειώθηκε με επιτυχία στις ελληνικές ΜΕΝΝ χρησιμοποιώντας μια προσέγγιση «low-hanging fruit». Σε περιπτώσεις που υπάρχουν περιορισμένοι πόροι, μπορούν να εφαρμοστούν παρόμοιες στοχευμένες παρεμβάσεις αντιβιοτικής επιστασίας. Η έγκριση στρατηγικών αντιβιοτικής επιστασίας σε νεογνά με βάση τον υπολογιστή κινδύνου νεογνικής σήψης Kaiser-Permanente μπορεί να μειώσει την έκθεση στα αντιβιοτικά, τις εργαστηριακές εξετάσεις και τις νοσηλείες σε νεογνά με ηλικία κύησης από 34 εβδομάδων και άνω. Υπάρχουν κι άλλοι γνωστοί από την βιβλιογραφία στόχοι που μπορούν να αποδώσουν σε ένα πρόγραμμα αντιβιοτικής επιστασίας. Για παράδειγμα, εντοπίσαμε την εσφαλμένη χρήση αντιβιοτικών σχετικά με την περιεχειρητική προφύλαξη τόσο στην ένδειξη (τύπος χειρουργείου) όσο και στον χρόνο έναρξης σε σχέση με την τομή και την διάρκεια του σχήματος που χορηγήθηκε. Εντούτοις το πρόβλημα φαίνεται να έχει τις ρίζες του ήδη στην σχολή, καθώς αναγνωρίστηκαν σημαντικά κενά όσον αφορά την γνώση σχετικά με την συνταγογράφηση αντιβιοτικών, την αντοχή των μικροβίων στα αντιβιοτικά και μη επαρκή πρακτική εξάσκηση ανάμεσα στους Έλληνες φοιτητές ιατρικής, η οποία επηρεάζει την αυτοπεποίθησή τους σε αυτόν τον τομέα. Εντούτοις, αποδείξαμε ότι υπάρχουν αρκετοί εύκολα υλοποιήσιμοι στόχοι που μπορούν να οδηγήσουν στον αποτελεσματικό περιορισμό της χρήσης των αντιβιοτικών ακόμα και σε περιβάλλοντα με λίγους πόρους όπως η χώρα μας.

## ABSTRACT

Reducing the consumption of antibiotics is necessary in Greece, a country with high rates of antibiotic resistance. Antibiotics are among the most commonly prescribed drugs in Neonatal Intensive Care Units (NICUs) and in pediatric departments, where antibiotic stewardship interventions are difficult.

Our approach to the problem of the use of antibiotics was in 3 axes.

The first and main objective was the immediate reduction of the use of antibiotics in neonatal intensive care units. Secondly, easily achievable objectives of limiting use were easily sought either through the use of innovative tools or with already known usual targets from the literature. Finally, we investigated the possibility that the injudicious use of antimicrobials was a problem that has its roots in education, even as early as in the undergraduate years in the Medical School.

## METHODS

### *I. Design, implementation, and evaluation of an antibiotic stewardship surveillance program in neonatal intensive care units (NICUs)*

We sought to assess the effectiveness of a low-cost and -resource intervention to reduce antibiotic use in Greek NICUs implementing a “low-hanging fruit” approach. A prospective quasi-experimental study was conducted in 15/17 public NICUs in Greece (9/2016–06/2019). The intervention selected was discontinuation of antibiotics within 5 days for neonates with gestational age  $\geq 37$  weeks, no documented signs or symptoms of sepsis, CRP  $\leq 10$  mg/L and negative cultures within 3 days of antibiotic initiation. Impact was evaluated by the percentage of discontinued regimens by day 5, length of therapy (LOT) and stay. Trends of antibiotic consumption were assessed with days of therapy (DOT) per 1000 patient-days.

### II. Looking for potential future targets

#### *a. Reducing the use of antibiotics with the aid of electronic tools – Using the Kaiser-Permanente neonatal sepsis risk calculator*

We sought to assess the potential benefit from the implementation of the Kaiser Permanente early onset sepsis calculator (EOS-C) in terms of antibiotic use and requested laboratory tests, in a network of NICUs in Greece and secondarily to determine the incidence of early onset sepsis (EOS) in Greek NICUs. A prospective surveillance study was conducted in 7 NICUs between April 2018 and June 2019. Data were collected for all newborns  $\geq 34$  week’s gestation receiving empiric antibiotic therapy within the

first 3 days of life. Number of live births and positive blood or cerebrospinal fluid cultures within the first 3 days of life were used for calculation of EOS incidence. Evaluation of possible impact of implementing the calculator was done by comparing the clinicians' recorded management to the calculator's suggested course of action.

#### *b. perioperative prophylaxis in a pediatric hospital*

We recorded the perioperative practice in an ENT department. Specifically, all the operations performed at the ENT Department of a Tertiary Pediatric Hospital between 01/08/2018-31/10/2018 were recorded. The data recorded included patient demographic data, the type of surgery and the category of injuries, antibiotic agents administered along with time, dose and duration, as well as reasons for continuation after surgery.

#### *III. The importance of medical students' education.*

A voluntary, anonymous, cross-sectional study was carried out among last year medical students which included 40 questions on perceptions, knowledge and their education regarding antimicrobial prescribing and resistance. This study took place between 26/11/2018 and 7/12/2018.

## RESULTS

#### *Design, implementation, and evaluation of an antibiotic stewardship surveillance program in neonatal intensive care units (NICUs)*

Overall, there was a 9% increase ( $p = 0.003$ ) of antibiotic discontinuation in  $\leq 5$  days. In total, 7/13 (53.8%) units showed a  $\geq 10\%$  increase. Overall, 615 days on antibiotics per 1000 patients were saved. Interrupted time-series analysis established a declining trend in DOT/1000 patient-days relative to the pre-intervention trend ( $p = 0.002$ ); a monthly decrease rate of 28.96 DOT/1000 patient-days ( $p = 0.001, 95\% \text{CI} [-45.33, -12.60]$ ). The intervention had no impact on antibiotic choice.

#### *Use of the Kaiser Permanente neonatal sepsis risk calculator*

The unit-specific incidence of culture proven EOS ranged between 0-2.99 /1000 live births. The weighted incidence rate for all 7 units was 1.8/1000 live births. Management of EOS guided by the calculator could lead to a reduction of empiric antibiotic initiation up to 100% for the group of "well-appearing" neonates and 86% for "equivocal", lowering exposure to antibiotics by 4.2 and 3.8 days/neonate respectively. Laboratory tests in terms of blood cultures drawn could be reduced up to 100% and 68% respectively. Sensitivity of the EOS-C in identifying neonates with positive blood cultures was high.



### *Perioperative prophylaxis in a pediatric hospital*

Of the 108 patients who underwent tonsillectomy, adenoidectomy and myringotomy in any combination, 57 (52.7%) did not take antibiotics. 47 (43.5%) patients received "antibiotic prophylaxis" after the end of the operation. In 34 (72.3%) of them, antibiotics began the day after the operation. In any case, the duration of the regimen was 7 days. In 40/47 cases, antibiotics were started after discharge. patient received treatment due to the development of fever and 3 (2.8%) due to pre-existing infection

### *The importance of educating medical students.*

71.5% of the participants said they had never heard of the term "Antimicrobial Stewardship." 55% answered correctly in half or less of the 14 questions concerning the prescription of antibiotics while the majority failed to recognize that the spectrum of antibiotics were requested. During their studies they were asked less than 5 times or not at all to choose: whether an antibiotic was necessary (57.3%), what was the appropriate antibiotic (48.5%) the route, dosage and dose regimen (71.2%), the duration of treatment (62.3%), or to select the appropriate antibiotic based on the results of the culture (67.4%). In terms of the self-confidence prescribing antibiotics (on a scale of 1 [none] to 10 [absolutely], they had an average of 6.28/10.

## CONCLUSIONS

The use of antibiotics was successfully reduced in the Greek NICUs using a «low-hanging fruit» approach. In cases where there are limited resources, similar targeted antibiotic stewardship interventions can be applied. Endorsement of antibiotic stewardship strategies in newborns based on the Kaiser-Permanente neonatal sepsis risk calculator may reduce exposure to antibiotics, laboratory tests and hospitalizations in newborns with a gestational age of 34 weeks and above. There are other well-known targets from the literature that can be used in an antibiotic stewardship program in pediatrics. For example, we identified the incorrect use of antibiotics related to perioperative prophylaxis both in the indication (type of surgery) and in the time of antibiotic initiation in relation to the incision, and also the duration of the regimen administered. However, the problem seems to have its roots already in the medical school, as there were significant gaps in the knowledge of last year medical students on antibiotic prescribing and resistance while they also declared insufficient practical training which affected their self-confidence in this field. Still, we showed that there are a lot of easily attainable targets even in a resource limited country as our own.





## ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ 1 - Δημοσιεύσεις





## Article

# Reducing Duration of Antibiotic Use for Presumed Neonatal Early-Onset Sepsis in Greek NICUs. A “Low-Hanging Fruit” Approach

Ioannis Kopsidas <sup>1,2,\*</sup>, Grammatiki-Christina Tsopele <sup>1</sup>, Nafsika-Maria Molocha <sup>1</sup>, Eleni Bouza <sup>3</sup>, Elisavet Chorafa <sup>4</sup>, Evangelia Chorianopoulou <sup>1</sup>, Vasileios Giapros <sup>5</sup>, Despoina Gkentzi <sup>6</sup> , Theodoros Gkouvas <sup>7</sup> , Anastasia Kapetanaki <sup>8</sup>, Korina Karachristou <sup>9</sup>, Georgia Karavana <sup>10</sup>, Eleni Kourkouni <sup>1</sup>, Georgia Kourlaba <sup>1</sup>, Maria Lithoxopoulou <sup>11</sup>, Vassiliki Papaevangelou <sup>12</sup>, Maria Polychronaki <sup>13</sup>, Emmanuel Roilides <sup>4</sup>, Tania Siahani <sup>14</sup> , Evangelia Stratiki <sup>15</sup>, George A. Syrogiannopoulos <sup>16</sup>, Christos Triantafyllou <sup>1</sup> , Maria N. Tsofia <sup>2</sup>, Emmanouela Tsouvala <sup>17</sup> , Theoklis Zaoutis <sup>1,18</sup>, Nikos Spyridis <sup>2</sup> and Preventing Hospital-Acquired Infections in Greece (PHiG) Investigators <sup>†</sup>

<sup>1</sup> Center For Clinical Epidemiology and Outcomes Research (CLEO), 11528 Athens, Greece; c.tsopele@cleoresearch.org (G.-C.T.); nmolocha134@gmail.com (N.-M.M.); chorian\_lilian@hotmail.com (E.C.); e.kourkouni@cleoresearch.org (E.K.); kurlaba@gmail.com (G.K.); c.triantafyllou@cleoresearch.org (C.T.); zaoutis@email.chop.edu (T.Z.)

<sup>2</sup> Infectious Diseases Unit, 2nd Department of Pediatrics, National and Kapodistrian University of Athens (NKUA), 11527 Athens, Greece; mariantsolia@gmail.com (M.N.T.); nsyridis@hotmail.co.uk (N.S.)

<sup>3</sup> B' Neonatal Intensive Care Unit, “Aghia Sophia” Children’s Hospital, 11527 Athens, Greece; ebouzaat@otenet.gr

<sup>4</sup> Third Department of Pediatrics, Aristotle University of Thessaloniki, Hippokraton Hospital, 54642 Thessaloniki, Greece; elsachorafa@hotmail.gr (E.C.); roilides@auth.gr (E.R.)

<sup>5</sup> Neonatal Intensive Care Unit, University Hospital of Ioannina, 45500 Ioannina, Greece; vgiapros@uoi.gr

<sup>6</sup> Patras Medical School, University General Hospital of Patras, 26504 Patra, Greece; gkentzid@gmail.com

<sup>7</sup> Neonatal Intensive Care Unit, “Panagiotis & Aglaia Kyriakou” Children’s Hospital, 11528 Athens, Greece; theogkou@yahoo.gr

<sup>8</sup> Neonatal Intensive Care Unit, Elenas Venizelou Maternity Hospital, 11521 Athens, Greece; pednancy@hotmail.com

<sup>9</sup> A' Neonatal Intensive Care Unit, “Aghia Sophia” Children’s Hospital, 11528 Athens, Greece; korina.karachristou@gmail.com

<sup>10</sup> Neonatal Intensive Care Unit, General Hospital of Nikaia and Piraeus “Aghios Panteleimon”, 18454 Athens, Greece; gogo\_kara@yahoo.gr

<sup>11</sup> Second Department of Neonatology, Papageorgiou Hospital, Aristotle University of Thessaloniki, 56429 Thessaloniki, Greece; mlithoxopoulou@yahoo.com

<sup>12</sup> Third Department of Pediatrics, National and Kapodistrian University of Athens, General University Hospital “Attikon”, 12462 Athens, Greece; vpapaev@gmail.com

<sup>13</sup> Neonatal Intensive Care Unit, Venizelio Hospital, 71409 Heraklion, Greece; polichronaki.mp@gmail.com

<sup>14</sup> Neonatal Unit of the First Department of Pediatrics, National and Kapodistrian University of Athens, 11528 Athens, Greece; siahani@med.uoa.gr

<sup>15</sup> Neonatal Intensive Care Unit, General District Hospital Athens “Alexandra”, 11528 Athens, Greece; zstratiki@gmail.com

<sup>16</sup> Department of Pediatrics, Faculty of Medicine, School of Health Sciences, University of Thessaly, 41334 Larissa, Greece; gasyrogiannopoulos@gmail.com

<sup>17</sup> Neonatal Intensive Care Unit, Neonatal Department, University General Hospital of Alexandroupolis, 68100 Alexandroupoli, Greece; emtsouvala@gmail.com

<sup>18</sup> Division of Infectious Diseases and Center for Pediatric Clinical Effectiveness, Children’s Hospital of Philadelphia, Philadelphia, PA 19104, USA

\* Correspondence: j.kopsidas@cleoresearch.org

† These are collaborators. For the PHiG Investigators: Fani Anatolitou, George Baroutis, Stavroula Bounta, Susan Coffin, Gabriel Dimitriou, Aikaterini Drougia, Eleni Fanaraki, Theodoros Gouvas, Aikaterini Kaffe, Paraskevi Karagianni, Marina Koropouli, Katerina Lappa, Stefania Maistrelis, George Mavrogeorgos, Antonia Moumouletsa, Angeliki Nika, Irini Nikaina, Stamatia Papadopoulou, Anastasia Papageorgiou, Marianna Skordala-Riti, Athanasios Skoutelis, Maria Theodoraki, Christina Thomou, Pinelopi Triantafyllidou, Asimina Tsintoni, Sotirios Tsiodras, Adamantios Vontzalidis, Kirikas Zannikos.



**Citation:** Kopsidas, I.; Tsopele, G.-C.; Molocha, N.-M.; Bouza, E.; Chorafa, E.; Chorianopoulou, E.; Giapros, V.; Gkentzi, D.; Gkouvas, T.; Kapetanaki, A.; et al. Reducing Duration of Antibiotic Use for Presumed Neonatal Early-Onset Sepsis in Greek NICUs. A “Low-Hanging Fruit” Approach. *Antibiotics* **2021**, *10*, 275. <https://doi.org/10.3390/antibiotics10030275>

Academic Editor: Albert Figueras

Received: 12 February 2021

Accepted: 5 March 2021

Published: 9 March 2021

**Publisher’s Note:** MDPI stays neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.



**Copyright:** © 2021 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

**Abstract:** Antibiotics are commonly prescribed in Neonatal Intensive Care Units (NICU), where stewardship interventions are challenging. Lowering antibiotic consumption is desperately needed in Greece, a country with high antibiotic resistance rates. We sought to assess the effectiveness of a low-cost and -resource intervention to reduce antibiotic use in Greek NICUs implementing a “low-hanging fruit” approach. A prospective quasi-experimental study was conducted in 15/17 public NICUs in Greece (9/2016–06/2019). The intervention selected was discontinuation of antibiotics within 5 days for neonates with gestational age  $\geq 37$  weeks, no documented signs or symptoms of sepsis, CRP  $\leq 10$  mg/L and negative cultures within 3 days of antibiotic initiation. Impact was evaluated by the percentage of discontinued regimens by day 5, length of therapy (LOT) and stay. Trends of antibiotic consumption were assessed with days of therapy (DOT) per 1000 patient-days. Overall, there was a 9% increase ( $p = 0.003$ ) of antibiotic discontinuation in  $\leq 5$  days. In total, 7/13 (53.8%) units showed a  $\geq 10\%$  increase. Overall, 615 days on antibiotics per 1000 patients were saved. Interrupted time-series analysis established a declining trend in DOT/1000 patient-days relative to the pre-intervention trend ( $p = 0.002$ ); a monthly decrease rate of 28.96 DOT/1000 patient-days ( $p = 0.001$ , 95%CI  $[-45.33, -12.60]$ ). The intervention had no impact on antibiotic choice. Antibiotic use was successfully reduced in Greek NICUs using a “low-hanging fruit” approach. In resource-limited settings, similar targeted stewardship interventions can be applied.

**Keywords:** early discontinuation; antibiotic stewardship; prolonged duration; empiric treatment; negative cultures; neonatal intensive care

## 1. Introduction

Antibiotic resistance is considered one of the most serious threats to global public health and is associated with increased morbidity, mortality and healthcare costs. Leading public health organizations around the world agree that among other actions, antimicrobial stewardship interventions can lead to the reduction of antibiotic use, a key driver in the evolution of resistance to different classes of antimicrobials [1].

Among European nations, Greece ranks highly in terms of antibiotic consumption and rates of antimicrobial resistance [2,3]. The latter is linked to notable disabilities, as well as deaths [4,5]. The burden is highest in infants (aged  $<1$  year) and people  $>65$  years, with an increasing trend compared to 2007 [5].

Antibiotics are the most commonly prescribed medications in Neonatal Intensive Care Units (NICUs) due to several predisposing factors associated with this group of patients, such as natural susceptibility to infections, prematurity, and birth-related complications, as well as postpartum events [6]. Variation in antibiotic use is also common among different NICUs [7], indicating the lack of robust evidence on appropriate indication for initiation, dosing and duration of therapy. Concurrently, there is sufficient evidence to support the link between broad spectrum antibiotic use and adverse outcomes like necrotizing enterocolitis [8,9]. Although blood culture is the gold standard for diagnosing neonatal sepsis, physicians often treat neonates with sterile cultures, despite increasing evidence that unnecessary or prolonged regimens can be harmful [10]. This represents a clear target for improvement in antibiotic use, as it has been estimated that antibiotics for culture-negative sepsis are consumed at 10 times the rate of culture-proven sepsis [11,12].

Initiating antibiotic therapy in neonates is often driven by personal judgement rather than identifying or excluding infection following practice guidelines [12], indicating that stewardship interventions could potentially focus on more straightforward objectives (“low-hanging fruit approach”) [13,14] such as stopping antibiotics early. Culture-negative early-onset sepsis is a factor contributing to high antibiotic consumption in NICUs [15].

The primary aim of this study was to assess the effectiveness of a structured intervention in order to reduce duration of antimicrobial use for culture-negative early-onset sepsis across Greek NICUs. The intervention was based on a “low-hanging fruit” approach of antibiotic stewardship practices, so that participating units could enroll patients using

the existing medical personnel and no additional financial resources. A positive outcome could be an indication that low-cost initiatives can have a significant impact on prudent antibiotic use in different settings such as NICUs.

## 2. Results

A total of 1025 cases of neonates that met the inclusion criteria were identified; 507 in the pre- and 518 in the post-intervention period. Demographic characteristics and risk factors of neonates included in both study periods are listed on Table 1. The majority of them were babies delivered by caesarean section, with unknown maternal GBS status and without prolonged rupture of membranes and no chorioamnionitis.

**Table 1.** Demographic and clinical characteristics, maternal and neonatal, in the pre- and post-intervention period.

Number of Neonates &	Pre-Intervention	Post-Intervention	<i>p</i> -Value
	507	518	
<b>Sex</b>	<b>N (%)</b>	<b>N (%)</b>	
Male	311 (61.3)	329 (63.5)	0.473
Female	196 (38.7)	189 (36.5)	
<b>Delivery</b>			
Vaginal	145 (28.7)	144 (27.9)	0.790
Caesarean	361 (71.3)	372 (72.1)	
<b>Group B Streptococcus status</b>			
Negative	151 (29.8)	132 (25.6)	0.803 *
Positive	20 (4.0)	16 (3.1)	
Unknown	335 (66.2)	367 (71.3)	
<b>Chorioamnionitis</b>			
No	476 (94.1)	413 (80.3)	0.849 *
Yes	4 (0.8)	3 (0.6)	
Unknown	26 (5.1)	98 (19.1)	
<b>Rupture of Membranes (&gt;18 h)</b>			
No	461 (91.1)	393 (97.3)	0.194 *
Yes	21 (4.2)	11 (2.7)	
Unknown	24 (4.7)	0 (0.0)	
	<b>Median (IQR)</b>	<b>Median (IQR)</b>	
<b>Gestational Age (weeks)</b>	38 (37–39)	38 (37–39)	0.413
<b>Birth Weight (grams)</b>	3100 (2755–3420)	3140 (2800–3420)	0.275

&: neonates started on empiric antibiotics during the first 3 days of life, with a gestational age  $\geq 37$  weeks, no documented signs or symptoms or CRP  $\geq 10$  mg/L during the first 3 days of life, and negative cultures taken within 3 days. \* *p*-value represents the differences between negative and positive or yes and no.

### 2.1. Impact on Length of Therapy and on Discontinuation in 5 Days or Less

Pre-intervention data showed considerable variation in LOT for these neonates, with the median duration of antibiotic administration ranging from 2 days (IQR 2–3) to 7.5 days (IQR 6–10) across the units (Table 2). Thirteen out of the 15 units continued into the intervention phase. There was a 9% increase ( $p = 0.003$ ) in the number of neonates that received antibiotics for five or less days in the post intervention period; from 52.5% (266/507) in the pre- to 61.5% (319/518) in the post-intervention period. Examining the changes in each unit separately (Figure 1), there was a  $\geq 10\%$  increase in discontinued regimens by day 5 in 7/13 (53.8%) of the units. Nonetheless, in three units, a  $\geq 10\%$  decrease was observed in discontinued regimens in the post-intervention period (Figure 1). Overall, 615 days of antibiotics per 1000 patients were saved during the 15 months of the post-intervention period.

The interrupted time series analysis established no significant trend prior to intervention ( $p = 0.535$ ). However, in the post-intervention period, a decline trend was observed in the DOT/1000 patient-days relative to the pre-intervention trend ( $p = 0.002$ ), lead-

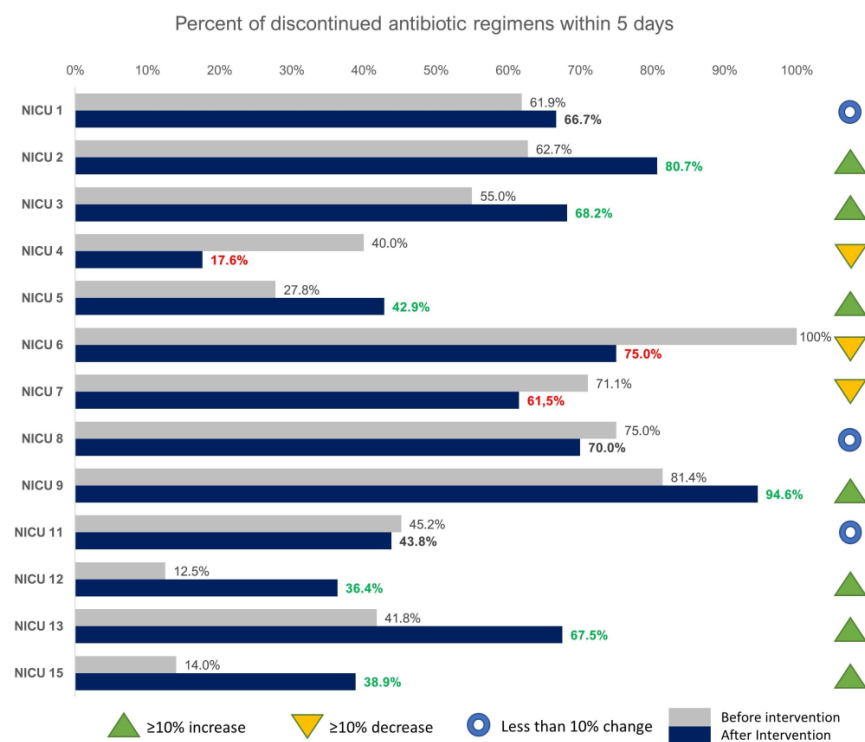


ing to a monthly decrease rate of 28.96 days of therapy/1000 patient-days ( $p = 0.001$ , 95% CI =  $[-45.33, -12.60]$ ) (Figure 2).

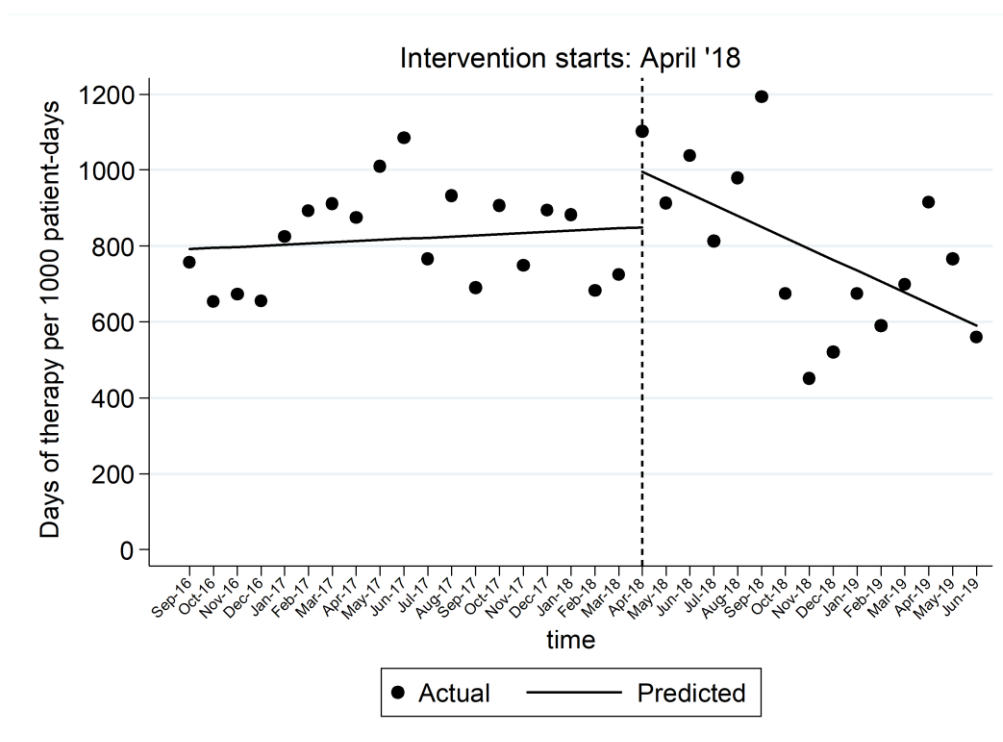
**Table 2.** Length of therapy before and after the intervention of neonates that met the inclusion criteria and given empiric treatment for possible early-onset sepsis.

Unit	N <sub>1</sub>	Mean <sub>1</sub> (SD)	Median (IQR)	N <sub>2</sub>	Mean <sub>2</sub> (SD)	Median (IQR)	Difference of Mean AB Duration before and after the Intervention	Calculated total Difference of Antibiotic Administration Days *
NICU 1	21	5.7 (4)	5 (3–6)	12	4.6 (1.7)	5 (3–5)	−1.1	−13.2
NICU 2	51	5.5 (3.4)	4 (3–7)	88	4.2 (1.5)	4 (3–5)	−1.3	−114.4
NICU 3	20	5.9 (2.3)	5 (4–7)	22	5.5 (2.4)	5 (4–6)	−0.4	−8.4
NICU 4	30	7.8 (6.9)	7 (5–9)	17	6.4 (1.8)	8 (5–9)	−1.4	−23.8
NICU 5	18	10.5 (8.4)	7 (5–10)	21	7.6 (3.6)	6 (5–11)	−2.9	−60.9
NICU 6	10	2.6 (1)	2 (2–3)	12	3.6 (1.3)	3 (3–4.5)	1	12
NICU 7	38	5 (2.4)	4 (3–6)	65	5.1 (2.6)	5 (3–7)	0.1	6.5
NICU 8	32	4.4 (1.8)	4 (3–5.5)	30	5.1 (3.6)	4 (3–7)	0.7	21
NICU 9	70	4.4 (3.1)	4 (3–5)	37	3.4 (1.7)	3 (2–4)	−1	−37
NICU 10 ^	55	5 (1.8)	5 (3–6)	–	–	–	–	–
NICU 11	84	7.7 (5.6)	7 (4–10)	73	8.7 (6.8)	7 (5–10)	1	73
NICU 12	16	7.8 (2.2)	7.5 (7–9.5)	11	8 (3.3)	6 (5–9)	0.2	2.2
NICU 13	67	6.4 (2.7)	6 (5–7)	77	5.1 (2.3)	4 (3–6)	−1.3	−100.1
NICU 14 ^	43	4.7 (2.6)	4 (3–5)	–	–	–	–	–
NICU 15	50	8.7 (4.2)	7.5 (6–10)	54	7.3 (3.9)	6 (5–7)	−1.4	−75.6
<b>Total</b>	<b>605</b>	<b>6.2 (4.2)</b>	<b>5 (4–7)</b>	<b>518</b>	<b>5.8 (3.9)</b>	<b>5 (3–7)</b>		<b>−318.7</b>

Mean<sub>1</sub>: Mean length of therapy before intervention. Mean<sub>2</sub>: Mean length of therapy after Intervention. \*  $(\text{Mean}_1 - \text{Mean}_2) \times \text{number of neonates meeting intervention criteria in the post-intervention period (N}_2)$ . IQR: Inter-quartile range. ^ unit did not proceed to the intervention phase. AB: antibiotic.



**Figure 1.** Percent of neonates in each unit that met inclusion criteria and discontinued antibiotics within 5 days of initiation of empiric treatment.



**Figure 2.** Interrupted time-series analysis of antibiotic use during the study in 13 NICUs in Greece. The period from September 2016 to March 2018 represents the pre-intervention period and April 2018 to June 2019 the post-intervention period.

## 2.2. Prescribing Patterns, Length of Stay and Mortality

The interventions did not seem to alter the prescribing patterns in the units with regard to antibiotics selected for the treatment of EOS. For the cases that empiric treatment was discontinued within 5 days, ampicillin and aminoglycosides constituted more than 90% of the DOTs administered on the first day and throughout the course, both before and after the interventions.

Regarding the median length of stay in the seven units that discontinued antibiotics early, in two units there was a statistically significant decrease by 2 days ( $p < 0.001$ ,  $p = 0.043$ ). In four units the median LOS decreased by 1 to 3 days, and in one unit the median LOS increased by 1 day.

Finally, in the seven units that increased discontinuation by day 5, there were two deaths recorded among 292 cases in the pre-intervention period (6.8 deaths/1000cases) compared to one death among 309 cases (3.2 deaths/1000 cases) in the post-intervention period.

## 3. Discussion

Antibiotics are frequently prescribed in neonates for suspected EOS, even though the real risk is low. In view of antibiotics' adverse outcomes and increased risk for infection with multidrug-resistant pathogens, antimicrobial stewardship in the NICU is important. In a country with high overall antimicrobial use and resistance rates, stewardship initiatives are needed immediately, and at the same time they need to be adapted to work in a resource-limited healthcare system. The main study findings indicate that an antibiotic stewardship intervention using a "low-hanging fruit approach" can reduce the length of antibiotic therapy in low-risk neonates treated for possible EOS in Greek NICUs. A simple intervention, in which data on antibiotic use were shared with medical staff and a goal was established to stop antibiotic therapy by day 5, led to an overall reduction of 615 antibiotic days/1000 neonates within 15 months. Interrupted time series analysis revealed a declining trend in antibiotic consumption in the post-intervention period. Participating units that increased discontinued antibiotic regimens by day 5 showed a moderate but statistically

significant increase in the actual number of neonates that received  $\leq 5$  days of antibiotics in the post intervention period from 52.5% before to 61.6% after the intervention ( $p = 0.003$ ).

Due to differences in methodology in the available literature, it is difficult to compare our results with similar studies involving stewardship interventions in NICUs [16]. Existing studies were mostly performed in single NICUs, recruited mixed populations (some including both EOS and late onset sepsis [11]), and did not select comparable inclusion criteria or outcome measures.

A variety of known stewardship methodologies have been used in previous efforts to promote judicious antimicrobial use in NICUs. Revision or introduction of guidelines, prospective audit and feedback, pre-authorization, automatic stop orders and multidisciplinary rounds [11,17–26], have all been successful in lowering consumption according to the researchers' targets. Nonetheless, in some cases, stewardship interventions do not lead to shorter duration of therapy, even if additional diagnostics are used [27]. Successful stewardship initiatives are often supported by multidisciplinary teams consisting of pharmacists, infectious diseases specialists and microbiologists [28–30]. In this multicenter study, resource-demanding stewardship methods were not an option, and the support by dedicated multidisciplinary teams in each center was impossible. Consequently, the targets chosen were on a higher level, and followed a low-hanging fruit approach, with the main leverage for change being the periodic reporting of antimicrobial use per unit and benchmarking with other units.

Successful reduction in the use of specific targeted agents such as vancomycin, meropenem or cefotaxime has also been documented in the literature for antimicrobial stewardship efforts in NICUs [17–19,31,32]. This study did not have such an aim, and as such, similar results were not identified. There was a concern that the clinicians could adopt a more aggressive prescribing pattern in view of early discontinuation. However, agents used for empiric treatment did not change during the study period, as almost all units used exclusively ampicillin with an aminoglycoside as per guidelines [33].

Duration of empiric treatment for possible EOS in the NICUs showed significant variability. This is actually a common finding that has been previously reported [7,12,15,34]. The median duration of antibiotics ranged from 2 to 8 days in our population. One previous study estimated a median of 7 days and a range of 5–14 days for cases of pneumonia, despite sterile cultures and cases of culture-negative sepsis [11]. Furthermore, in a cohort of clinically well infants who were feeding by 24 h of life, duration of treatment ranged from 1 to 10 days; 11.6% of them received antibiotics for 7–10 days even though they had negative cultures and regardless of risk factors [35].

Unnecessary exposure to extended courses of antibiotic regimens in NICUs is common practice, despite good evidence that symptoms encountered in neonatal sepsis have several mimickers [6]. Stewardship interventions leading to profound declines in overall antibiotic use (up to 27%), even when including all admissions, have previously been described. In this case a 48 h electronic “hard stop” of antibiotics embedded in the electronic health record was used [11]. This is a clear indication that the magnitude of improvement in antibiotic use is linked to the organization and resources applied in ASPs. In the present study, the intervention was used in an environment of high antibiotic use, with restricted resources and a favorable outcome could be the stepping stone for further initiatives.

Why the “low-hanging fruit approach”?

For the purposes of this study, it was decided to intervene in a group of patients that were given antibiotics without appropriate indication according to national and international practice guidelines and failed to stop within 48 h. Although most of this study's findings in terms of antibiotic overuse are relevant to countries with similar prescribing characteristics, the idea of identifying an achievable initial target before proceeding to other interventions, is applicable to all settings. The term “low-hanging fruit approach” refers to a selection of interventions that can be successful with limited resources and are easily attainable. This could involve switching antibiotics from intravenous to oral

administration, stopping antibiotics early, or finding the common diagnosis linked with antibiotic overuse and developing a clinical pathway [14].

As antibiotic stewardship interventions require significant resources, complex organization and infrastructure, a full-scale program is often difficult to develop, especially in institutions where a dedicated team has not been established. In this context, choosing an easily achievable target such as establishing standardized, shorter antibiotic courses could lead to further interventions and successful outcomes. The unique environment of an intensive care unit is also important to consider. Neonatologists have a low threshold for obtaining cultures and starting antibiotics when they feel it is clinically relevant [9]. Taking into account this characteristic, this approach was chosen as a simple, feasible first goal that would also allow us to save resources and expand the program nation-wide.

Despite the limitation of automated data collection due to the lack of electronic health records, we managed to establish a national surveillance mechanism of antibiotic use in NICUs and to produce comparable data that allowed for benchmarking and identification of improvement targets.

This study has several limitations. First, we cannot be certain of the amount of blood drawn for the blood cultures taken, and we cannot account for variations in practice among units. Data on antibiotic consumption was collected in the NICUs using DOTs only for the first 7 days since the initiation of empiric treatment, while simultaneously measuring total length of therapy for each case. In the context of this study, the 7-day DOT approach could underestimate the effects of the intervention. Finally, it was not possible to measure readmission rates as a secondary outcome following our intervention, since after discharge, neonates may return to hospital on the general pediatric wards and not necessarily their local hospital.

Despite these limitations, a significant reduction of antibiotic therapy practices was documented within the network. Existing literature for this population suggests that further interventions can be applied [33,36]. However, these initial benefits could be reversed with time if sustainability of surveillance data collection and stewardship efforts cannot be ensured; a known trend previously described in pediatric antimicrobial stewardship initiatives [37]. Through this work, awareness has been raised for the need and importance of a collaborative network that collects benchmark data for quality improvement initiatives. This type of network has the potential to lead to a prolonged support of these efforts until more resources can be identified.

## 4. Materials and Methods

### 4.1. Study Design and Population

A nationwide prospective quasi-experimental study was performed, where 15 out of 17 public NICUs of the Greek National Health System contributed data between September 2016 and June 2019 after receiving ethics approval from their local authorities. Demographic, clinical, laboratory, and antibiotic consumption data were captured in an online database during the study period. Data were validated using automated algorithms and contact with the participating units when needed.

During the pre-intervention period (Sep 2016–Mar 2018), participating NICUs were asked to report the first 15 antibiotic regimens given each month, including those given within the 72 h of life for presumed early-onset sepsis (EOS), in order to explore possible targets for improvement. After reviewing these data, a group of neonates that were given prolonged antibiotic courses without sufficient risk factors for infection was identified. Neonates with the following characteristics formed the target group for the intervention: gestational age  $\geq 37$  weeks, no evidence of clinical sepsis, CRP  $\leq 10$  mg/L during the first 72 h of life and negative cultures obtained within the first 3 days of antibiotic administration.

### 4.2. Intervention

In April 2018, participating NICUs received a complete analysis of the data collected and agreed to set the goal of antibiotic discontinuation within 5 days for neonates fulfilling

the characteristics mentioned above. Two units decided not to move into the intervention phase. During the post-intervention period (April 2018–June 2019), data collection was adjusted to capture all cases treated for possible EOS. There were no other exclusion criteria, nor was it expected for participating units to change their practice or conduct specific lab exams at set time points. Additionally, it was up to the physicians' clinical judgement to decide if they would stop the antibiotics.

#### 4.3. Evaluation of Impact

To evaluate the impact of the intervention for each unit, the length of therapy (LOT) (the number of days the neonate was receiving at least one antibiotic) was calculated, as well as length of stay (LOS) for the selected cases and the percentage of discontinued antibiotic regimens by day 5. Additionally, the mean length of therapy was calculated and used to estimate the gain or loss of antibiotic days by multiplying the difference of the means before and after the intervention with the number of neonates that met the criteria in the post-intervention period. The network's overall change in consumption was expressed per 1000 neonates for the post-intervention period. Days of therapy (DOT) per 1000 patient-days were used to assess trends of antibiotic consumption. DOT was defined as the aggregate sum of the days of exposure to each antibiotic on a 7-day follow-up from the initiation of empiric treatment. Each antibiotic for each day administered contributed by 1. For example, a neonate that was on ampicillin and gentamicin for 5 days would have an LOT of 5 days, but a DOT of 10, as each of the two antibiotics was given for 5 days. Death before discharge was also followed up through medical records. Our manuscript follows SQUIRE 2.0 guidelines [38].

#### 4.4. Statistical Analysis

Categorical data are presented in absolute and relative (%) frequencies, while continuous data are presented with mean, standard deviation, median and interquartile range (IQR). Chi-square tests of independence were used to compare demographic characteristics before and after the intervention period, as well as the Mann–Whitney test, since normality of continuous data did not hold (tested with histograms). The Mann–Whitney test was also performed to compare the length of stay of neonates pre- and post-intervention (non-normal distribution). Interrupted time series analysis was used to establish whether there was a change in trend of antibiotic consumption after the implementation of the intervention. Results are presented as  $\beta$ -coefficients and 95% confidence intervals of the antibiotic use rate change. Statistical significance ( $\alpha$ ) was set to 5%. All analyses were performed with STATA v.13.

## 5. Conclusions

Protecting neonates from prolonged and unnecessary antimicrobial exposure constitutes a public health priority. Fully developed stewardship interventions require multiple resources in terms of personnel and financial support making them difficult to implement. Adapting stewardship practices to local needs improves outcome and encourages practicing teams to participate. Following a “low-hanging fruit approach”, a significant reduction in antibiotic use in a large network of NICUs was achieved. Implementing similar low-cost and low-resource actions could be successful in settings of high antibiotic consumption.

**Author Contributions:** Conceptualization, I.K., T.Z. and N.S.; Data curation, N.-M.M. and E.K.; Formal analysis, N.-M.M., E.K. and G.K. (Georgia Kourlaba); Funding acquisition, T.Z.; Investigation, PHiG, I.K., G.-C.T., E.B., E.C. (Elisavet Chorafa), V.G., D.G., T.G., A.K., K.K., G.K. (Georgia Karavana), M.L., V.P., M.P., E.R., T.S., E.S., G.A.S., C.T., M.N.T. and E.T.; Methodology, I.K., G.-C.T., N.-M.M., E.C. (Evangelia Chorianopoulou), E.K., G.K. (Georgia Kourlaba), C.T., T.Z. and N.S.; Supervision, T.Z.; Validation, N.-M.M.; Visualization, I.K., N.-M.M. and E.K.; Writing—original draft, I.K. and N.S.; Writing—review & editing, I.K., G.-C.T., N.-M.M., E.B., E.C. (Elisavet Chorafa), E.C. (Evangelia Chorianopoulou), V.G., D.G., T.G., A.K., K.K., G.K. (Georgia Karavana), E.K., G.K. (Georgia Kourlaba),



M.L., V.P., M.P., E.R., T.S., E.S., G.A.S., C.T., M.N.T., E.T. and T.Z. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

**Funding:** This research is part of a program that was funded by a grant of the Stavros Niarchos Foundation. The Stavros Niarchos Foundation had no involvement in the study design, the collection, analysis and interpretation of data, in the writing of the report or in the decision to submit the article for publication.

**Institutional Review Board Statement:** The study was conducted according to the guidelines of the Declaration of Helsinki, and approved by the Institutional Review Board (or Ethics Committee) of each hospital separately.

**Informed Consent Statement:** Informed consent was waived due to the nature and design of the study, and anonymized data collection.

**Data Availability Statement:** The datasets generated and/or analyzed during the current study are being used for further research and are available from the corresponding author on reasonable request.

**Acknowledgments:** The authors would like to thank Madeline E. Collins for editing and proof-reading the manuscript.

**Conflicts of Interest:** The authors declare no conflict of interest. The funders had no role in the design of the study; in the collection, analyses, or interpretation of data; in the writing of the manuscript, or in the decision to publish the results.

## References

1. Goossens, H.; Ferech, M.; Vanderstichele, R.; Elseviers, M. Outpatient Antibiotic Use in Europe and Association with Resistance: A Cross-National Database Study. *Lancet* **2005**, *365*, 579–587. [\[CrossRef\]](#)
2. Plachouras, D.; Kavatha, D.; Antoniadou, A.; Giannitsioti, E.; Poulakou, G.; Kanellakopoulou, K.; Giamarellou, H. Dispensing of Antibiotics without Prescription in Greece, 2008: Another Link in the Antibiotic Resistance Chain. *Eurosurveillance* **2010**, *15*, 19488. [\[CrossRef\]](#)
3. European Centre for Disease Prevention and Control. *Antimicrobial Resistance in the EU/EEA (EARS-Net)—Annual Epidemiological Report for 2019*; ECDC: Stockholm, Sweden, 2020.
4. Miyakis, S.; Pefanis, A.; Tsakris, A. The Challenges of Antimicrobial Drug Resistance in Greece. *Clin. Infect. Dis.* **2011**, *53*, 177–184. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
5. Cassini, A.; Högberg, L.D.; Plachouras, D.; Quattrocchi, A.; Hoxha, A.; Simonsen, G.S.; Colomb-Cotinat, M.; Kretzschmar, M.E.; Devleeschauwer, B.; Cecchini, M.; et al. Attributable Deaths and Disability-Adjusted Life-Years Caused by Infections with Antibiotic-Resistant Bacteria in the EU and the European Economic Area in 2015: A Population-Level Modelling Analysis. *Lancet Infect. Dis.* **2019**, *19*, 56–66. [\[CrossRef\]](#)
6. Gkentzi, D.; Dimitriou, G. Antimicrobial Stewardship in the Neonatal Intensive Care Unit: An Update. *CPR* **2019**, *15*, 47–52. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
7. Schulman, J.; Profit, J.; Lee, H.C.; Dueñas, G.; Bennett, M.V.; Parucha, J.; Jocson, M.A.L.; Gould, J.B. Variations in Neonatal Antibiotic Use. *Pediatrics* **2018**, *142*, e20180115. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
8. Cotten, C.M.; Taylor, S.; Stoll, B.; Goldberg, R.N.; Hansen, N.I.; Sanchez, P.J.; Ambalavanan, N.; Benjamin, D.K.; for the NICHD Neonatal Research Network. Prolonged Duration of Initial Empirical Antibiotic Treatment Is Associated with Increased Rates of Necrotizing Enterocolitis and Death for Extremely Low Birth Weight Infants. *Pediatrics* **2009**, *123*, 58–66. [\[CrossRef\]](#)
9. Cantey, J.B.; Patel, S.J. Antimicrobial Stewardship in the NICU. *Infect. Dis. Clin. N. Am.* **2014**, *28*, 247–261. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
10. Esaiassen, E.; Fjalstad, J.W.; Juvet, L.K.; van den Anker, J.N.; Klingenberg, C. Antibiotic Exposure in Neonates and Early Adverse Outcomes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J. Antimicrob. Chemother.* **2017**, *72*, 1858–1870. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
11. Cantey, J.B.; Wozniak, P.S.; Pruszyński, J.E.; Sánchez, P.J. Reducing Unnecessary Antibiotic Use in the Neonatal Intensive Care Unit (SCOUT): A Prospective Interrupted Time-Series Study. *Lancet Infect. Dis.* **2016**, *16*, 1178–1184. [\[CrossRef\]](#)
12. Fjalstad, J.W.; Stensvold, H.J.; Bergseng, H.; Simonsen, G.S.; Salvesen, B.; Rønnestad, A.E.; Klingenberg, C. Early-Onset Sepsis and Antibiotic Exposure in Term Infants: A Nationwide Population-Based Study in Norway. *Pediatr. Infect. Dis. J.* **2015**, *1*. [\[CrossRef\]](#)
13. Russell, A.B.; Sharland, M.; Heath, P.T. Improving Antibiotic Prescribing in Neonatal Units: Time to Act. *Arch. Dis. Child Fetal Neonatal. Ed.* **2012**, *97*, F141–F146. [\[CrossRef\]](#)
14. Goff, D.A.; Bauer, K.A.; Reed, E.E.; Stevenson, K.B.; Taylor, J.J.; West, J.E. Is the “Low-Hanging Fruit” Worth Picking for Antimicrobial Stewardship Programs? *Clin. Infect. Dis.* **2012**, *55*, 587–592. [\[CrossRef\]](#)
15. Klingenberg, C.; Kornelisse, R.F.; Buonocore, G.; Maier, R.F.; Stocker, M. Culture-Negative Early-Onset Neonatal Sepsis—At the Crossroad between Efficient Sepsis Care and Antimicrobial Stewardship. *Front. Pediatr.* **2018**, *6*. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
16. Araujo da Silva, A.R.; Marques, A.; Di Biase, C.; Faitanin, M.; Murni, I.; Dramowski, A.; Hübner, J.; Zingg, W. Effectiveness of Antimicrobial Stewardship Programmes in Neonatology: A Systematic Review. *Arch. Dis. Child* **2020**. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)

17. Chiu, C.-H.; Michelow, I.C.; Cronin, J.; Ringer, S.A.; Ferris, T.G.; Puopolo, K.M. Effectiveness of a Guideline to Reduce Vancomycin Use in the Neonatal Intensive Care Unit. *Pediatr. Infect. Dis. J.* **2011**, *30*, 273–278. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
18. Ting, J.Y.; Paquette, V.; Ng, K.; Lisonkova, S.; Hait, V.; Shivanada, S.; Tilley, P.; Osiovich, H.; Roberts, A. Reduction of Inappropriate Antimicrobial Prescriptions in a Tertiary Neonatal Intensive Care Unit After Antimicrobial Stewardship Care Bundle Implementation. *Pediatr. Infect. Dis. J.* **2019**, *38*, 54–59. [[CrossRef](#)]
19. Nzegwu, N.I.; Rychalsky, M.R.; Nallu, L.A.; Song, X.; Deng, Y.; Natusch, A.M.; Baltimore, R.S.; Paci, G.R.; Bizzarro, M.J. Implementation of an Antimicrobial Stewardship Program in a Neonatal Intensive Care Unit. *Infect. Control Hosp. Epidemiol.* **2017**, *38*, 1137–1143. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
20. Lee, I.; Fishman, N.O.; Zaoutis, T.E.; Morales, K.H.; Weiner, M.G.; Synnestvedt, M.; Nachamkin, I.; Lautenbach, E. Risk Factors for Fluconazole-Resistant *Candida Glabrata* Bloodstream Infections. *Arch. Intern. Med.* **2009**, *169*, 379. [[CrossRef](#)]
21. Bassiouny, D.M.; Hassan, R.M.; Shalaby, A.; Halim, M.M.A.; Wassef, M.A. Establishment of an Antimicrobial Stewardship Strategy on the Surgical NICU at Cairo University Specialized Pediatric Hospital. *J. Pediatr. Surg.* **2020**, *55*, 1959–1964. [[CrossRef](#)]
22. Tolia, V.; Desai, S.; Qin, H.; Rayburn, P.; Poon, G.; Murthy, K.; Ellsbury, D.; Chiruvolu, A. Implementation of an Automatic Stop Order and Initial Antibiotic Exposure in Very Low Birth Weight Infants. *Am. J. Perinatol.* **2016**, *34*, 105–110. [[CrossRef](#)]
23. Lu, C.; Liu, Q.; Yuan, H.; Wang, L. Implementation of the Smart Use of Antibiotics Program to Reduce Unnecessary Antibiotic Use in a Neonatal ICU: A Prospective Interrupted Time-Series Study in a Developing Country. *Crit. Care Med.* **2019**, *47*, e1–e7. [[CrossRef](#)]
24. El-Baky, R.M.A.; Senosy, E.M.; Omara, W.; Mohamed, D.S.; Ibrahim, R.A. The Impact of the Implementation of Culture-Based Antibiotic Policy on the Incidence of Nosocomial Infections in Neonates Hospitalized in Neonatal Intensive Care Unit in a General Egyptian Hospital in Upper Egypt, 2016–2018. *J. Pure Appl. Microbiol.* **2020**, *14*, 1879–1892. [[CrossRef](#)]
25. Thampi, N.; Shah, P.S.; Nelson, S.; Agarwal, A.; Steinberg, M.; Diambomba, Y.; Morris, A.M. Prospective Audit and Feedback on Antibiotic Use in Neonatal Intensive Care: A Retrospective Cohort Study. *BMC Pediatr.* **2019**, *19*, 105. [[CrossRef](#)]
26. Gustavsson, L.; Lindquist, S.; Elfvin, A.; Hentz, E.; Studahl, M. Reduced Antibiotic Use in Extremely Preterm Infants with an Antimicrobial Stewardship Intervention. *BMJ Paediatr. Open* **2020**, *4*, e000872. [[CrossRef](#)]
27. Dretvik, T.; Solevåg, A.L.; Finvåg, A.; Størdal, E.H.; Størdal, K.; Klingenberg, C. Active Antibiotic Discontinuation in Suspected but Not Confirmed Early-Onset Neonatal Sepsis—A Quality Improvement Initiative. *Acta Paediatr.* **2020**, *109*, 1125–1130. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
28. Dyar, O.J.; Tebano, G.; Pulcini, C. Managing Responsible Antimicrobial Use: Perspectives across the Healthcare System. *Clin. Microbiol. Infect.* **2017**, *23*, 441–447. [[CrossRef](#)]
29. 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*, 699–706. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
30. Bouchet, F.; Le Moing, V.; Dirand, D.; Cros, F.; Lienard, A.; Reynes, J.; Giraudon, L.; Morquin, D. Effectiveness and Acceptance of Multimodal Antibiotic Stewardship Program: Considering Progressive Implementation and Complementary Strategies. *Antibiotics* **2020**, *9*, 848. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
31. Hamdy, R.F.; Bhattarai, S.; Basu, S.K.; Hahn, A.; Stone, B.; Sadler, E.D.; Hammer, B.M.; Galiote, J.; Slomkowski, J.; Casto, A.M.; et al. Reducing Vancomycin Use in a Level IV NICU. *Pediatrics* **2020**, *146*. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
32. Astorga, M.C.; Piscitello, K.J.; Menda, N.; Ebert, A.M.; Ebert, S.C.; Porte, M.A.; Kling, P.J. Antibiotic Stewardship in the Neonatal Intensive Care Unit: Effects of an Automatic 48-Hour Antibiotic Stop Order on Antibiotic Use. *J. Pediatr. Infect. Dis. Soc.* **2019**, *8*, 310–316. [[CrossRef](#)]
33. Puopolo, K.M.; Benitz, W.E.; Zaoutis, T.E.; Committee on Fetus and Newborn; Committee on Infectious Diseases. Management of Neonates Born at  $\geq 35 0/7$  Weeks' Gestation with Suspected or Proven Early-Onset Bacterial Sepsis. *Pediatrics* **2018**, *142*, e20182894. [[CrossRef](#)]
34. Schulman, J.; Dimand, R.J.; Lee, H.C.; Duenas, G.V.; Bennett, M.V.; Gould, J.B. Neonatal Intensive Care Unit Antibiotic Use. *Pediatrics* **2015**, *135*, 826–833. [[CrossRef](#)]
35. Spitzer, A.R.; Kirkby, S.; Kornhauser, M. Practice Variation in Suspected Neonatal Sepsis: A Costly Problem in Neonatal Intensive Care. *J. Perinatol.* **2005**, *25*, 265–269. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
36. Ho, T.; Dukhovny, D.; Zupancic, J.A.F.; Goldmann, D.A.; Horbar, J.D.; Pursley, D.M. Choosing Wisely in Newborn Medicine: Five Opportunities to Increase Value. *Pediatrics* **2015**, *136*, e482–e489. [[CrossRef](#)]
37. Gerber, J.S.; Prasad, P.A.; Fiks, A.G.; Localio, A.R.; Bell, L.M.; Keren, R.; Zaoutis, T.E. Durability of Benefits of an Outpatient Antimicrobial Stewardship Intervention After Discontinuation of Audit and Feedback. *JAMA* **2014**, *312*, 2569. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
38. Ogrinc, G.; Davies, L.; Goodman, D.; Batalden, P.; Davidoff, F.; Stevens, D. SQUIRE 2.0 (Standards for Quality Improvement Reporting Excellence): Revised Publication Guidelines from a Detailed Consensus Process. *BMJ Qual. Saf.* **2016**, *25*, 986–992. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]



# Potential benefit from the implementation of the Kaiser Permanente neonatal early-onset sepsis calculator on clinical management of neonates with presumed sepsis

Ioannis Kopsidas<sup>1,2</sup> · Nafsika-Maria Molocha<sup>1</sup> · Eleni Kourkouni<sup>1</sup> · Susan Coffin<sup>3</sup> · Despoina Gkenti<sup>4</sup> · Evangelia Chorianopoulou<sup>1</sup> · Gabriel Dimitriou<sup>4</sup> · Anastasia Kapetanaki<sup>5</sup> · Georgia Karavana<sup>6</sup> · Maria Lithoxopoulou<sup>7</sup> · Maria Polychronaki<sup>8</sup> · Emmanuel Roilides<sup>9</sup> · Pinelopi Triantafyllidou<sup>10</sup> · Christos Triantafyllou<sup>1</sup> · Grammatiki-Christina Tsopela<sup>1</sup> · Emmanouela Tsouvala<sup>11</sup> · Maria N. Tsolia<sup>2</sup> · Theoklis Zaoutis<sup>1,3</sup> · Nikos Spyridis<sup>2</sup> · For the PHiG Investigators: Vassiliki Papaevangelou; Asimina Tsintoni; Vasiliki Soubasi-Griva; Marianna Skordala- Riti; Maria Theodoraki

Received: 25 May 2021 / Revised: 15 September 2021 / Accepted: 3 October 2021  
© The Author(s), under exclusive licence to Springer-Verlag GmbH Germany, part of Springer Nature 2021

## Abstract

To assess the potential benefit from the implementation of the Kaiser Permanente early-onset sepsis calculator (EOS-C), in terms of antibiotic use and requested laboratory tests, in a network of neonatal intensive care units (NICUs) in Greece, and to determine the incidence of early-onset sepsis (EOS) in Greek NICUs, a prospective surveillance study was conducted in 7 NICUs between April 2018 and June 2019. Data were collected for all newborns  $\geq 34$  weeks' gestation receiving empiric antibiotic therapy within the first 3 days of life. The number of live births and positive blood or cerebrospinal fluid cultures within the first 3 days of life were used for calculation of EOS incidence. Evaluation of possible impact of implementing the calculator was done by comparing the clinicians' recorded management to the calculator's suggested course of action. The unit-specific incidence of culture-proven EOS ranged between 0 and 2.99/1000 live births. The weighted incidence rate for all 7 units was 1.8/1000 live births. Management of EOS guided by the calculator could lead to a reduction of empiric antibiotic initiation up to 100% for the group of "well-appearing" neonates and 86% for "equivocal," lowering exposure to antibiotics by 4.2 and 3.8 days per neonate, respectively. Laboratory tests for blood cultures drawn could be reduced by up to 100% and 68%, respectively. Sensitivity of the EOS-C in identifying neonates with positive blood cultures was high.

**Conclusion:** Management strategies based on the Kaiser Permanente neonatal sepsis calculator may significantly reduce antibiotic exposure, invasive diagnostic procedures, and hospitalizations in late preterm and term neonates.

## What is Known:

- Neonates are frequently exposed to antibiotics for presumed EOS.
- The Kaiser Permanente sepsis calculator can reduce antibiotic exposure in neonates.

## What is New:

- EOS calculator can be an effective antibiotic stewardship tool in a high prescribing country and can reduce invasive diagnostic procedures and mother-baby separation.
- Incidence of EOS in Greece is higher compared to other European countries.

**Keywords** Epidemiology · Neonatology · Health services research · Early-onset sepsis

Communicated by Nicole Ritz.

For the PHiG Investigators: Vassiliki Papaevangelou; Asimina Tsintoni; Vasiliki Soubasi-Griva; Marianna Skordala- Riti; Maria Theodoraki

✉ Nikos Spyridis  
nspyridis@hotmail.co.uk

Extended author information available on the last page of the article

## Introduction

Antibiotic stewardship programs (ASP) improve patient safety by reducing antibiotic use and drug-related adverse effects and help to combat antibiotic resistance [1]. Neonatal units are a unique and challenging environment for



ASP implementation, as susceptibility to infections may be related to multiple factors involving the mother, newborn, or both, and also due to high rates of antibiotic use and concerns that available diagnostic assays lack sensitivity [2, 3]. A significant proportion of newborns admitted to neonatal intensive care units (NICUs) will receive antibiotics for presumed sepsis [4] despite evidence indicating that the majority of these antibiotic courses are unnecessary [5]. There is paucity of evidence pertaining the implementation of ASPs in neonatal units, especially with respect to early antibiotic administration for presumed sepsis.

The Kaiser Permanente Early-Onset Sepsis Calculator (EOS-C) is a free and accessible online tool that uses a risk-prediction model to identify with increased sensitivity newborns at risk of infection [6–9]. The calculator is applicable to babies  $\geq 34$  weeks' gestation. A number of variables and clinical characteristics from the mother and baby provide a risk of EOS and a recommended action. This prediction model enables the early identification of babies at risk of infection, as well as the avoidance of unnecessary antibiotic exposure. Current evidence shows that, when applied in clinical settings, this calculator can lead to reduced admissions, less empirical antibiotic initiations, and lower rates of diagnostic testing, without any evidence of increased infant mortality [10, 11]. This tool may contribute to ASP initiatives because of its low cost and accessibility, especially in countries where a full-scale stewardship intervention is not feasible.

Greece, like many European countries, does not have a national ASP [12], and efforts to reduce unnecessary antibiotic use are driven by localized efforts as well as by systematic interventions involving electronic prescribing, the development of clinical pathways, and electronic patient records.

The primary aim of this study was to assess the potential benefit from the implementation of the Kaiser Permanente EOS-C in a network of NICUs in Greece. We also sought to determine the incidence of EOS in Greek NICUs, which was a prerequisite in order to determine the benefit from the calculator.

## Methods

### Study design and setting

This was a prospective surveillance study conducted between April 2018 and June 2019 in 7 NICUs (level 2 and 3) supporting the Greek National Health System. All participating units operate in hospitals that provide full-scale mother-and-child services. Ethics approval was received from all relevant local authorities.

### Data sources and elements

Data were collected for all newborns  $\geq 34$  weeks' gestation who received empiric antibiotic therapy within the first 3 days of life and for their mothers. Maternal data included intrapartum information, including highest maternal antepartum temperature; duration of rupture of membranes (ROM); maternal group B *Streptococcus* (GBS) status; and type and timing of intrapartum antibiotics administered. Newborn data included gestational age (GA), signs and symptoms of sepsis, antibiotic therapy, culture results, and outcome (death, discharge from unit, transfer). Hospital records on live births for the same period were acquired.

### Estimating the EOS incidence rates

Positive blood or cerebrospinal fluid (CSF) cultures collected within the first 3 days of life were used to identify cases of EOS. The incidence of EOS at the institutional level was calculated as the number of EOS cases identified, divided by the number of live births during the same period, multiplied by 1000. The weighted incidence rate was calculated by summing the incidence rates multiplied by the EOS cases for each unit and dividing this by the total number of EOS cases for all units.

### Evaluation of possible impact of the EOS-C

The EOS-C uses specific maternal and neonatal factors to estimate the risk of infection at birth ("EOS Risk @ Birth") and after clinical examination ("EOS Risk after Clinical Exam"). Neonates are classified in three groups: "well-appearing," "equivocal," and with "clinical illness" [9, 13]. Following data entry, the calculator provides one of the following recommendations: no action, observation, obtain blood cultures and observe, or obtain blood cultures and administer antibiotics.

All recorded cases with GA of at least 34 weeks were categorized as "well-appearing" if there were no reported signs or symptoms of sepsis or as "equivocal" if they had any of the signs and symptoms shown in Supplemental File 1. Newborns that would have been categorized as "clinical illness" were excluded since they are treated with antibiotics, per protocol. The suggested course of action derived from the EOS-C ("EOS-C management") for each case was compared with the clinicians' recorded management ("actual management") to estimate the number of empiric antibiotic initiations, blood cultures, and days of therapy that could have been avoided.

For the EOS-C management, if the calculated incidence rate was between two online offered values, the higher one was selected.

## Statistical analysis

Nominal values are presented with absolute and relative frequencies (%) as well as graphically with bar charts. Continuous values are presented with median and interquartile range (IQR). Analysis was conducted with STATA SE v.13.

## Results

### Cohort characteristics

Figure 1 presents the flow diagram for the selection of the study population. We identified 262 neonates with GA  $\geq$  34 weeks and complete maternal and neonatal information, of whom 59 fulfilled the criteria of the “well-appearing” group and 203 were “equivocal” (characteristics can be found in Table 1). Additionally, there were 166 cases with incomplete information on maternal temperature or ROM (11 “well appearing” and 155 “equivocal”).

### Incidence of EOS

The unit-specific estimated incidence of culture-proven EOS ranged between 0 and 2.99 per 1000 live births. The identified cases of EOS, live births, and calculated EOS incidence are presented in Table 2. Of 12 positive cases, 11 had positive blood cultures, and 1 had positive CSF culture. The weighted incidence rate for all 7 units was 1.8/1000 live births. Pathogens isolated were coagulase-negative *Staphylococci* (*Staphylococci haemolyticus*, *Staphylococci epidermidis*) ( $n=5$ ), *Streptococcus agalactiae* ( $n=2$ ), *Escherichia coli* ( $n=1$ ), *Enterococcus faecalis* ( $n=1$ ), *Pluralibacter*

*gergoviae* ( $n=1$ ), *Actinomyces naeslundii* ( $n=1$ ), and *Chrysobacterium indol* ( $n=1$ ).

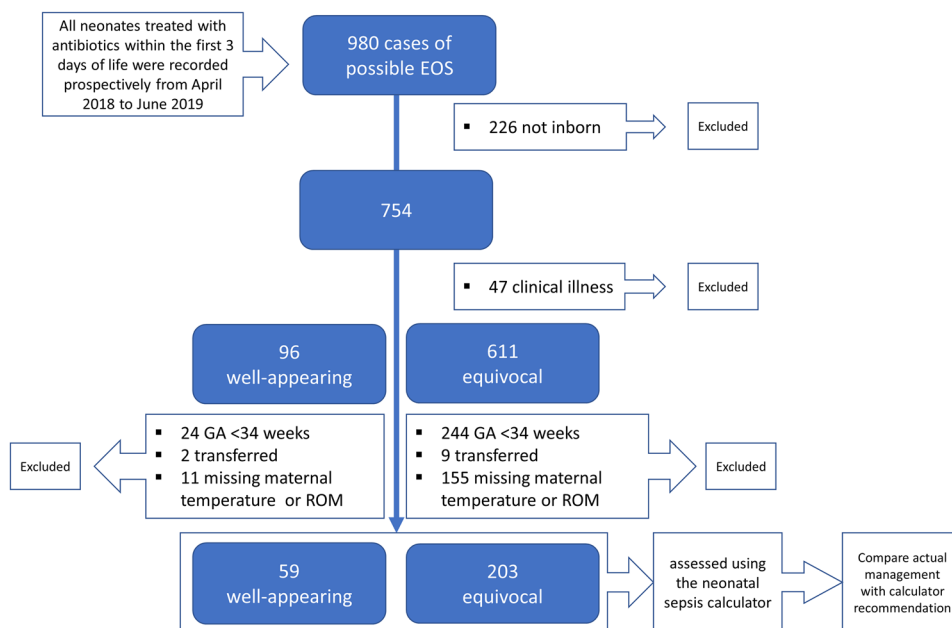
### Evaluation of possible impact—“well-appearing”

“Actual management” included blood cultures and antibiotics in all 59 cases. Antibiotics were given for a median of 3 days (IQR 3–5). These neonates were hospitalized for a median of 8 days (IQR 6–13). All newborns survived, and all cultures were negative. “EOS-C management” recommended that 3 of 59 should have blood cultures taken and increased frequency of vital signs but recommended no antibiotic therapy for any of the 59 babies. The median calculated “EOS Risk @ Birth” was 0.34/1000 live births while the “EOS Risk after Clinical Exam” was 0.14/1000 live births. The use of the calculator in these cases could have resulted in 56 fewer blood cultures sent to the lab and 250 fewer days of antibiotic therapy, or, on average, 4.2 fewer days of antibiotic therapy per neonate.

### Evaluation of possible impact—“equivocal”

“Actual management” included antibiotics and blood cultures in all 203 cases. These neonates received antibiotics for a median of 5 days (IQR 3–7) and were hospitalized for a median of 9 days (IQR 6–13). The “EOS-C management” recommendation was observation in 138 (68%) of the neonates, to obtain blood cultures in 36 (17.7%), and to obtain blood cultures and initiate empiric treatment in 29 (14.3%). The median “EOS Risk at Birth” was 0.07/1000 live births, while the “EOS Risk after Clinical Exam” was 0.34/1000 live births. Had the EOS-C been used in these 203 neonates, 138

**Fig. 1** Flow diagram of study population



**Table 1** Maternal and neonatal characteristics of 262 cases with a gestational age of  $\geq 34$  weeks for which all criteria were met and information was available. These cases were assessed using the neonatal sepsis calculator by appearance on clinical examination

Total	Well-appearing <i>N</i> = 59	Equivocal <i>N</i> = 203
	<i>n</i> (%) (unless otherwise stated)	<i>n</i> (%) (unless otherwise stated)
<b>Sex</b>		
Boys	32 (54.2%)	121 (59.6%)
Girls	27 (45.8%)	82 (40.4%)
<b>Gestational age (weeks)*</b>	36 (34–38)	37 (35–38)
<b>Birth weight (gr)*</b>	2665 (2220–3100)	2845 (2450–3200)
<b>ROM <math>\geq 18</math> hours</b>	9 (15.3%)	8 (3.9%)
<b>Maternal GBS status</b>		
Negative	33 (55.9%)	94 (46.3%)
Positive	6 (10.2%)	3 (1.5%)
Unknown	20 (33.9%)	106 (52.2%)
<b>Maternal temperature <math>\geq 38</math> °C</b>	0 (0%)	6 (3.0%)
<b>Type of intrapartum antibiotics</b>		
Broad spectrum > 4 h prior to birth	12 (20.3%)	20 (9.9%)
Broad spectrum 2–4 h prior to birth	2 (3.4%)	3 (1.5%)
GBS-specific > 2 h prior to birth	2 (3.4%)	2 (1.0%)
Any antibiotic < 2 h prior to birth	4 (6.8%)	7 (3.5%)
No antibiotic	37 (62.7%)	151 (74.7%)
Unknown	2 (3.4%)	19 (9.4%)
<b>Type of delivery</b>		
Vaginal	14 (23.7%)	45 (22.2%)
Caesarian	45 (76.3%)	158 (77.8%)
<b>Positive culture within 3 days</b>	0 (0%)	6 (2.9%) <sup>^</sup>
<b>EOS risk at birth per 1000 live births*</b>	0.34 (0.18–0.76)	0.07 (0.03–0.34)
<b>EOS risk after clinical exam per 1000 live births*</b>	0.14 (0.07–0.31)	0.34 (0.16–1.71)
<b>Death</b>	0 (0%)	0 (0%)
<b>Length of stay (days)*</b>	8 (6–13)	9 (6–13)
<b>Antibiotic initiation post-delivery (hours)</b>		
1st 24	47 (79.7%)	141 (69.5%)
24–48	11 (18.6%)	44 (21.6%)
48–72	1 (1.7%)	18 (8.9%)
<b>Maximum CRP within 48 h (mg/L)</b>	1 (0.3–3.4)	3.4 (3.3–6)

MDC missing data cases

\*Median (IQR)

<sup>^</sup>All 6 were blood cultures

fewer cultures could have been ordered, and 776 antibiotic days could have been saved, resulting in 3.8 fewer days on antibiotics per neonate.

### Equivocal neonates with positive cultures

Among the 203 equivocal neonates, there were 6 cases with positive blood cultures drawn within the first 3 days of life. The “EOS-C management” recommendations varied: start empiric treatment ( $n = 1$ ), draw blood culture and monitor vital signs every 4 h ( $n = 1$ ), and no treatment ( $n = 4$ ). The

pathogens isolated in these 4 infants were *S. haemolyticus* ( $n = 2$ ) and *S. epidermidis* ( $n = 2$ ).

### Analysis of cases with missing data

There were 11 well-appearing neonates and 155 equivocal cases with missing values for maternal temperature and/or duration of ROM. The issue of missing data for these 2 variables was discussed with the clinicians involved in the care of these infants. Clinicians reported that, if these 2 variables were missing, it should be assumed that the

**Table 2** EOS cases, number of live births, and estimated EOS incidence rate between April 2018 and June 2019

	NICU 1	NICU 2	NICU 3	NICU 4	NICU 5	NICU 6	NICU 7
EOS and inborn and positive cultures*, <i>n</i>	1	5	1	0	1	3	1
Live births, <i>n</i>	1127	1673	1337	1258	1278	5015	522
Incidence rate (per 1000 live births)	0.89	2.99	0.75	0.00	0.78	0.60	1.92
Used incidence rate used for calculations	0.90	4.00	0.80	0.10	0.80	0.60	2.00

EOS early-onset sepsis

\*11 cases identified with positive blood cultures and 1 with positive CSF

values were normal. All of these infants were managed with blood cultures and antibiotics. Assuming 36.6 °C maternal temperature and 0 h of ROM, the “EOS-C management” recommendation was in favor of no culture and no empiric treatment for all 11 cases of well-appearing neonates and for 120/155 (77.4%) of equivocal neonates; of the remaining equivocal neonates, blood culture was recommended for 27, and empiric antibiotics were recommended for only 8. For the equivocal neonates, 823 antibiotic days could have been avoided, and for the well-appearing neonates, 75 could have been avoided, resulting in an average of 6.9 and 6.8 unnecessary antibiotic days per neonate, respectively.

There were two equivocal cases with positive cultures for which the EOS-C recommended not to draw cultures or start empiric therapy. *Actinomyces naeslundii* and *Streptococcus agalactiae* were isolated.

Overall potential maximum benefits during the study period from the use of the EOS-C can be seen in Fig. 2.

## Discussion

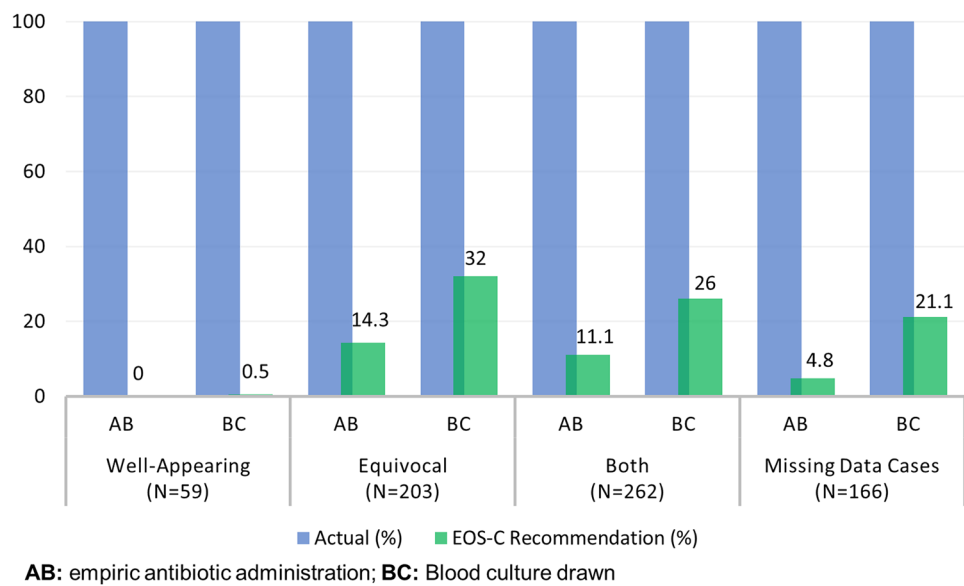
In this prospective surveillance study, we measured the incidence of EOS in 7 Greek neonatal units with the aim of estimating the potential benefit from the implementation of the Kaiser Permanente EOS-C in terms of antibiotic use, laboratory testing, and length of therapy. The weighted EOS incidence rate was 1.8/1000 live births, while among the individual units, the highest rate was 2.99/1000 live births. Study findings indicate that implementation of the EOS-C can result in a considerable reduction in (a) empiric antibiotic administration by up to 100% for well-appearing neonates and 86% for equivocal neonates and (b) invasive diagnostics such as blood cultures and lab work by up to 100% for well-appearing neonates and up to 68% for equivocal neonates. These findings are likely underestimated, since “EOS-C management” was calculated with a higher offered incidence value online in cases where the calculated incidence rate was between two offered values. This would result at a higher estimated risk for infection.

Greece has a low infant mortality rate of 3.5 deaths per 1000 live births, which is consistent with the average rate for the European Union countries [14]. However, incidence of EOS has been previously reported in Greece neither on an institutional nor a national level. One recent study estimated the EOS sepsis incidence at 4.6 per 1000 NICU admissions in Greece; however, a different EOS definition was used (<48 h) compared to the current study, and the different denominator would not allow for use of the EOS-C [15]. The weighted incidence rate of EOS in Greece is higher compared to previously published rates in other countries [11, 16–18], and there seems to be a significant variation among Greek neonatal units, which may indicate differences in practices.

Implementation of the EOS-C in NICUs has been reported in other studies, which have indicated a significant reduction in antibiotic use [10, 11, 18–20]. A recently published Dutch study [11] showed a 44% reduction in antibiotic courses given for possible EOS; in our study, this reduction was as high as 89%. In another recent study, the estimated benefit was 77% [17]. A recent systematic review and meta-analysis show a large variability in possible gains, with rates as high as 97.2% [19]. We assume that the benefit will be higher in an environment with high antibiotic consumption and low incidence of EOS. Although there are methodological differences between the studies, there is consensus regarding the calculator’s efficacy in reducing antibiotic exposure in this sensitive population.

Safety is a major concern when such algorithms are used, due to the risk of missing cases of evolving sepsis. To address this, we documented the number of culture-positive cases and the relevant recommendations from the calculator. For the well-appearing neonates, there was a consistent agreement between the action taken and the calculator suggestion. There were 4 cases of equivocal neonates with positive blood cultures for whom the calculator recommended the withholding of treatment. These were single blood cultures with skin microorganisms that could have also been contaminants. These neonates were admitted at birth, and no antibiotics were given initially. This is in contrast to the findings of a systematic review by Pettinger et al. [19], which reports high pooled probabilities of the calculator missing a case (19–31%)

**Fig. 2** Percentage of cases with empiric antibiotics and blood cultures: actual vs EOS-C recommendation



compared to NICE guidelines. In comparison, we found that the calculator missed very few cases (4/203 [1.9%]) in the equivocal group or overall (4/262 [1.5%]) of the equivocal and well-appearing babies) compared to clinicians' actual management. As such, our experience would favor the nationwide implementation of the calculator in Greek NICUs.

Finally, although the aim of this study was not to estimate the benefit of the EOS-C with respect to hospital stay, we assume that avoiding unnecessary antibiotic initiations would reduce bed days for these infants and, as a result, reduce their risk for healthcare-associated infection and reduce healthcare costs associated with their care.

### Limitations

This study has a number of limitations. First, as is often the case in neonatal care, there was variation in the volume of blood drawn for cultures; this should not render a negative culture meaningless and dismissible a priori [21]. Second, there were a number of cases with incomplete information that were analyzed separately with the assumption that the mother was afebrile and there was no prolonged ROM. That decision was taken following discussion with clinicians who reported that, if these 2 variables were missing, it should be assumed that the values were normal. Additionally, because this was a prospective study and the study population were infants treated with antibiotics, we did not assess the EOS-C performance for neonates with risk factors who were not treated by the clinicians. Finally, the calculator was developed in the USA and as such might not be applicable for the European setting, especially in countries with high antibiotic consumption and resistance rates as well as healthcare-associated infection rates [22, 23]. However, there are already

studies from Europe [11, 16] that have shown potential benefit.

### Can we rely on calculators?

Clinical pathways, practice guidelines, and calculators assessing risk of infection are valuable tools in order to reduce unnecessary antibiotic use and to improve quality of care for infants and children. Calculators should be used with caution, as they are designed not to replace clinical judgment, but to support and guide physicians in their decisions. It is essential that the calculator be fed high-quality data, which points to the need for proper documentation, as shown in the present study. Although the number of babies with positive blood cultures for whom the "observe" action was recommended by the calculator was small, this is an indication that such tools must be validated in different settings that take into account multiple factors. A similar study on a large network of NICUs from different European countries can answer several of these questions. Despite this, our study shows that EOS-C is a useful and sensitive tool in identifying newborns at risk for developing EOS in a setting with high antibiotic consumption.

### Conclusion

This study indicates that use of the Kaiser Permanente EOS calculator can lead to reduced antibiotic exposure and fewer hospitalizations in the NICU setting. This, in turn, may lead to reduced risk of health care-associated infections for patients, decreased work burden for nursing and laboratory staff, and lower healthcare costs due to the reduced use of invasive diagnostic procedures.



**Acknowledgements** The authors would like to acknowledge Ms. Madeline E. Collins for proofreading and editing the manuscript.

**Authors' contributions** Conceptualization, I.K., T.Z. and N.S.; Data curation, N.-M.M. and E.K.; Formal analysis, N.-M.M. and E.K.; Investigation, PHIg, I.K., D.G., G.D., E.C., A.K., G.Kar., M.L., M.P., P.T., C.T., G.-C.T., E.T.; Methodology, I.K., G.-C.T., N.-M.M., E.C., E.K., C.T., T.Z. and N.S.; Visualization, I.K., N.-M.M. and E.K.; Writing—original draft, I.K. and N.S.; Writing—review and editing, all authors.

**Availability of data and material** All data generated or analyzed during this study are included in this article.

**Code Availability** N/A.

## Declarations

**Ethics approval** The study was approved by the review boards of the 7 hospitals (Doc. Refs: 8188/22–4-2016; 13/30–05-2016; 53/11–04-2016; 41.7/09–05-2016; 1544/19–5-16; 311/14–04-2016; 304/20–04-2016).

**Consent to participate** Not required.

**Consent for publication** All authors read, approved the final manuscript, and gave their consent to be submitted in Infection Journal.

**Conflict of interest** The authors declare no competing interests.

## References

- Karanika S, Paudel S, Grigoras C et al (2016) Systematic review and meta-analysis of clinical and economic outcomes from the implementation of hospital-based antimicrobial stewardship programs. *Antimicrob Agents Chemother* 60:4840–4852. <https://doi.org/10.1128/AAC.00825-16>
- Hsieh EM, Hornik CP, Clark RH et al (2014) Medication use in the neonatal intensive care unit. *Am J Perinatol* 31:811–822. <https://doi.org/10.1055/s-0033-1361933>
- Mukhopadhyay S, Sengupta S, Puopolo KM (2019) Challenges and opportunities for antibiotic stewardship among preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 104:F327–F332. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2018-315412>
- Cantey JB, Wozniak PS, Sánchez PJ (2015) Prospective surveillance of antibiotic use in the neonatal intensive care unit: Results From the SCOUT Study. *Pediatr Infect Dis J* 34:267–272. <https://doi.org/10.1097/INF.0000000000000542>
- Russell AB, Sharland M, Heath PT (2012) Improving antibiotic prescribing in neonatal units: time to act. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 97:F141–F146. <https://doi.org/10.1136/adc.2007.120709>
- Puopolo KM, Escobar GJ (2013) Early-onset sepsis: a predictive model based on maternal risk factors. *Curr Opin Pediatr* 25:161–166. <https://doi.org/10.1097/MOP.0b013e32835e1f96>
- Kuzniewicz MW, Walsh EM, Li S et al (2016) Development and implementation of an early-onset sepsis calculator to guide antibiotic management in late preterm and term neonates. *Jt Comm J Qual Patient Saf* 42:232–239. [https://doi.org/10.1016/S1553-7250\(16\)42030-1](https://doi.org/10.1016/S1553-7250(16)42030-1)
- Kuzniewicz MW, Puopolo KM, Fischer A et al (2017) A quantitative, risk-based approach to the management of neonatal early-onset sepsis. *JAMA Pediatr* 171:365–371. <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2016.4678>
- Infection Probability Calculator - Neonatal Sepsis Calculator. <https://neonatalsepsiscalculator.kaiserpermanente.org/>. Accessed 20 May 2020
- Helmbrecht AR, Marfurt S, Chaaban H (2019) Systematic review of the effectiveness of the neonatal early-onset sepsis calculator: *J Perinat Neonatal Nurs* 33:82–88. <https://doi.org/10.1097/JPN.0000000000000360>
- Achten NB, Klingenberg C, Benitz WE et al (2019) Association of use of the neonatal early-onset sepsis calculator with reduction in antibiotic therapy and safety: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Pediatr* 173:1032. <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2019.2825>
- Kopsidas I, Vergnano S, Spyridis N et al (2020) A Survey on National Pediatric Antibiotic Stewardship Programs, Networks and Guidelines in 23 European countries. *J Pediatr Infect Dis* 39:e359–e362. <https://doi.org/10.1097/INF.0000000000002835>
- Classification of Infant's Clinical Presentation. In: Neonatal early-onset sepsis calculator - classification of infant's clinical presentation. <https://neonatalsepsiscalculator.kaiserpermanente.org/Classification.aspx>. Accessed 24 Jun 2020
- Eurostat - Tables, Graphs and Maps Interface (TGM) table. <https://ec.europa.eu/eurostat/tgm/table.do?tab=table&init=1&language=en&pcode=tps00027&plugin=1>. Accessed 29 Jun 2020
- Gkentzi D, Kortsalioudaki C, Cailles BC et al (2019) Epidemiology of infections and antimicrobial use in Greek neonatal units. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 104:F293–F297. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2018-315024>
- Kerste M, Corver J, Sonneveld MC et al (2016) Application of sepsis calculator in newborns with suspected infection. *J Matern Fetal Neonatal Med* 29:3860–3865. <https://doi.org/10.3109/14767058.2016.1149563>
- Warren S, Garcia M, Hankins C (2017) Impact of neonatal early-onset sepsis calculator on antibiotic use within two tertiary healthcare centers. *J Perinatol* 37:394–397. <https://doi.org/10.1038/jp.2016.236>
- van Hasselt TJ, McDermott H, Surana P et al (2020) Impact of neonatal sepsis calculator in West Midlands (UK). *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2020-320862>
- Pettinger KJ, Mayers K, McKechnie L, Phillips B (2020) Sensitivity of the Kaiser Permanente early-onset sepsis calculator: a systematic review and meta-analysis. *EclinicalMedicine* 19:100227. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2019.11.020>
- Eason J, Ward H, Danko O et al (2021) Early-onset sepsis: can we screen fewer babies safely? *Arch Dis Child* 106:86–88. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2019-317047>
- Cantey JB, Baird SD (2017) Ending the culture of culture-negative sepsis in the neonatal ICU. *Pediatrics* 140:e20170044. <https://doi.org/10.1542/peds.2017-0044>
- D Plachouras T, Kärki S, Hansen et al (2018) Antimicrobial use in European acute care hospitals: results from the second point prevalence survey (PPS) of healthcare-associated infections and antimicrobial use, 2016 to 2017. *Eurosurveillance* 23. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.23.46.1800393>
- Cassini A, Högberg LD, Plachouras D et al (2019) Attributable deaths and disability-adjusted life-years caused by infections with antibiotic-resistant bacteria in the EU and the European Economic Area in 2015: a population-level modelling analysis. *Lancet Infect Dis* 19:56–66. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(18\)30605-4](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(18)30605-4)

**Publisher's Note** Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

## Authors and Affiliations

Ioannis Kopsidas<sup>1,2</sup> · Nafsika-Maria Molocho<sup>1</sup> · Eleni Kourkouni<sup>1</sup> · Susan Coffin<sup>3</sup> · Despoina Gkentzi<sup>4</sup> · Evangelia Chorianopoulou<sup>1</sup> · Gabriel Dimitriou<sup>4</sup> · Anastasia Kapetanaki<sup>5</sup> · Georgia Karavana<sup>6</sup> · Maria Lithoxopoulou<sup>7</sup> · Maria Polychronaki<sup>8</sup> · Emmanuel Roilides<sup>9</sup> · Pinelopi Triantafyllidou<sup>10</sup> · Christos Triantafyllou<sup>1</sup> · Grammatiki-Christina Tsopela<sup>1</sup> · Emmanouela Tsouvala<sup>11</sup> · Maria N. Tsolia<sup>2</sup> · Theoklis Zaoutis<sup>1,3</sup> · Nikos Spyridis<sup>2</sup> · For the PHiG Investigators: Vassiliki Papaevangelou; Asimina Tsintoni; Vasiliki Soubasi-Griva; Marianna Skordala- Riti; Maria Theodoraki

Ioannis Kopsidas  
j.kopsidas@cleoresearch.org

Nafsika-Maria Molocho  
n.molocho@cleoresearch.org

Eleni Kourkouni  
e.kourkouni@cleoresearch.org

Susan Coffin  
coffin@email.chop.edu

Despoina Gkentzi  
gkentzid@hotmail.com

Evangelia Chorianopoulou  
l.chorianopoulou@cleoresearch.org

Gabriel Dimitriou  
gdimitriou@med.upatras.gr

Anastasia Kapetanaki  
pednancy@hotmail.com

Georgia Karavana  
gogo\_kara@yahoo.gr

Maria Lithoxopoulou  
mlithoxopoulou@yahoo.com

Maria Polychronaki  
polichronaki.mp@gmail.com

Emmanuel Roilides  
roilides@auth.gr

Pinelopi Triantafyllidou  
pinelopi30f@gmail.com

Christos Triantafyllou  
c.triantafyllou@cleoresearch.org

Grammatiki-Christina Tsopela  
c.tsopela@cleoresearch.org

Emmanouela Tsouvala  
emtsouvala@gmail.com

Maria N. Tsolia  
mariantsolia@gmail.com

Theoklis Zaoutis  
zaoutis@email.chop.edu

- 1 Center for Clinical Epidemiology and Outcomes Research (CLEO), Athens, Greece
- 2 Second Department of Pediatrics, National and Kapodistrian, University of Athens, School of Medicine, Athens, Greece
- 3 Division of Infectious Diseases and Center for Pediatric Clinical Effectiveness, Children's Hospital of Philadelphia, Philadelphia, USA
- 4 Department of Pediatrics, University General Hospital of Patras, Patras Medical School, Patras, Greece
- 5 Neonatal Intensive Care Unit, Elenas Venizelou Maternity Hospital, Athens, Greece
- 6 Neonatal Intensive Care Unit, General Hospital of Nikaia and Piraeus "Aghios Panteleimon", Athens, Greece
- 7 Second Department of Neonatology, Papageorgiou Hospital, Aristotle University of Thessaloniki, Thessaloniki, Greece
- 8 Neonatal Intensive Care Unit, Venizelio Hospital, Heraklion, Greece
- 9 Third Department of Pediatrics, Hippokratation Hospital, Aristotle University of Thessaloniki, Thessaloniki, Greece
- 10 Neonatal Intensive Care Unit, Attikon University General Hospital, Athens, Greece
- 11 Neonatal Intensive Care Unit, General University Hospital of Alexandroupolis, Alexandroupoli, Greece

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ 2 – Κατευθυντήριες οδηγίες Χειρουργικής  
Χημειοπροφύλαξης



Νοσοκομείο Παιδων Παναγιώτη & Αγλαΐας Κυριακού

*Κατευθυντήριες Οδηγίες Χειρουργικής Χημειοπροφύλαξης*

***Ομάδα Επιτήρησης της Κατανάλωσης και της Ορθής Χρήσης των Αντιβιοτικών (ΟΕΚΟΧΑ)***

***Αθήνα, 2019***

## Ταξινόμηση χειρουργικών επεμβάσεων

**Καθαρή (clean):** Μη μολυσμένο χειρουργικό τραύμα στο οποίο δεν υπάρχει φλεγμονή και δεν διανοίγεται το γαστρεντερικό, το βρογχικό ή το ουρογεννητικό σύστημα. Ο κίνδυνος λοίμωξης είναι χαμηλός (1%-2%).

**Δυνητικά μολυσμένη (clean-contaminated):** Χειρουργικό τραύμα στο οποίο διανοίγεται το βρογχικό, γαστρεντερικό ή ουρογεννητικό σύστημα υπό ελεγχόμενες συνθήκες και χωρίς ασυνήθη μόλυνση, όπως επεμβάσεις στη χοληδόχο κύστη, τη σκωληκοειδή, το στοματοφάρυγγα. Ο κίνδυνος λοίμωξης υπολογίζεται περίπου 3-15%.

**Μολυσμένη (contaminated):** Ανοιχτά, πρόσφατα τραύματα, επεμβάσεις στο γαστρεντερικό σύστημα κατά τις οποίες συμβαίνει σημαντική διασπορά μικροβίων από τη φυσιολογική χλωρίδα στους ιστούς, πρόσφατα διαιτηραίνοντα τραύματα (<4 ώρες) και τομή σε περιοχή στην οποία διαπιστώνεται οξεία φλεγμονή χωρίς συλλογή πύου ή. Η συχνότητα λοίμωξης υπολογίζεται στο 15%.

**Ρυπαρή (dirty):** Υπαρξη λοίμωξης ή διάτρηση κοίλου σπλάχνου. Περιλαμβάνονται και τα παραμελημένα τραύματα (>4 ώρες). Η συχνότητα λοίμωξης υπολογίζεται στο 40%.

Αντιμικροβιακή **προφύλαξη δεν απαιτείται** στις καθαρές χειρουργικές επεμβάσεις, εκτός εάν τοποθετούνται ξένα σώματα ή εάν οι συνέπειες από ενδεχόμενη λοίμωξη μπορεί να είναι πολύ σοβαρές (π.χ. επεμβάσεις Κ.Ν.Σ., καρδιάς).

## Χρόνος χορήγησης περιεγχειρητικής χημειοπροφύλαξης

Η **αρχική δόση** πρέπει να χορηγείται με τέτοιο τρόπο ώστε να επιτυγχάνονται βακτηριοκτόνες συγκεντρώσεις του αντιβιοτικού στην κυκλοφορία και στους ιστούς κατά την έναρξη της επέμβασης. Το αντιμικροβιακό φάρμακο πρέπει να χορηγείται

1. εντός 60 λεπτών πριν την επέμβαση
2. εντός 120 λεπτών πριν την επέμβαση για τη βανκομυκίνη και τις φλουοροκινολόνες.

## Επαναχορήγηση

Διεγχειρητική χορήγηση επιπλέον δόσης αντιβιοτικού, ώστε να επιτυγχάνονται θεραπευτικά επίπεδα στην κυκλοφορία και τους ιστούς κατά τη διάρκεια της επέμβασης, απαιτείται σε επεμβάσεις

1. όπου η διάρκεια τους ξεπερνά 2 χρόνους ημίσειας ζωής του αντιβιοτικού
2. όπου υπάρχει μεγάλη απώλεια αίματος (>25ml/kg)

*Ο χρόνος πρέπει να υπολογίζεται από την ώρα που χορηγήθηκε η αρχική δόση και όχι από την ώρα που ξεκίνησε η επέμβαση.*

## Διάρκεια της χημειοπροφύλαξης

Η χημειοπροφύλαξη χορηγείται **άπαξ** ενώ σε περίπτωση επιπλοκών κατά τη διάρκεια του χειρουργείου **ΔΕΝ** πρέπει να υπερβαίνει τις 24 ώρες.

## Αντιβιοτικά που χρησιμοποιούνται στη Χειρουργική Χημειοπροφύλαξη

Αντιμικροβιακό φάρμακο	Δόση	Μέγιστη Δόση	Επαναχορήγηση (ώρες)
Αμπικιλίνη	50 mg/kg	2 gr	2
Γενταμικίνη	2,5 mg/kg		6
Κεφαζολίνη	30 mg/kg	2 gr	4
Κεφοξιτίνη	40 mg/kg	2 gr	2
Κεφουροξίμη	50 mg/kg	1,5 gr	4
Κλινδαμυκίνη	10 mg/kg	600 mg	6
Μετρονιδαζόλη	15 mg/kg	500 mg	6
Βανκομυκίνη	15 mg/kg	1 gr	6

## Επεμβάσεις Γενικής Χειρουργικής

Είδος επέμβασης	Προφύλαξη Αντιβιοτικό	Εναλλακτική αγωγή σε αλλεργία σε β-λακτάμες	Σχόλια
Οισοφάγου-γαστροδωδεκαδακτύλου	Cefazolin	Clindamycin + Gentamicin	Υψηλού κινδύνου: απόφραξη, ↓γαστρική οξύτητα, ↓γαστρική κινητικότητα, γαστροδωδεκαδακτυλική διάτρηση, γαστρική αιμορραγία, παχυσαρκία
Χοληφόρων	Cefazolin	Clindamycin + Gentamicin	Υψηλού κινδύνου: οξεία χολοκυστίτιδα, μη λειτουργική χοληδόχος κύστη, λίθοι, αποφρακτικός ίκτερος.

<p align="center"><b>Σκωληκοειδεκτομή σε <u>μη επιπλακείσα</u> σκωληκοειδίτιδα</b></p>	Cefazolin+Metronidazole	1)Clindamycin + Gentamicin ή 2)Metronidazole+Gentamicin	
<p align="center"><b>Λεπτού εντέρου χωρίς απόφραξη</b></p>	Cefazolin	Clindamycin + Gentamicin	
<p align="center"><b>Λεπτού εντέρου με απόφραξη</b></p>	Cefazolin+Metronidazole	1)Clindamycin + Gentamicin ή 2)Metronidazole+Gentamicin	
<p align="center"><b>Κόλου-ορθού</b></p>	Cefazolin+Metronidazole	1)Clindamycin + Gentamicin ή 2)Metronidazole+Gentamicin	
<p align="center"><b>Αποκατάσταση κήλης</b></p>	Όχι		Προφύλαξη με Cefazolin ή Clindamycin εάν προσθετικό πλέγμα ή επέμβαση σε νεογνά

<b>Συρραφή απλού τραύματος</b>	Όχι		
<b>Παρακέντηση, Παρακέντηση θώρακα, Τοποθέτηση θωρακικού σωλήνα  Τοποθέτηση κεντρικού αγγείου  (Hickman, Broviac)</b>	Όχι		
<b>Διατήρηση παροχετεύσεων και καθετήρων</b>	Όχι		
<b>Κυστεοσκόπηση</b>	Cefazolin	Gentamicin	Υψηλού κινδύνου: Θετική κ/α ούρων, άγνωστο αποτέλεσμα κ/α ούρων, καθετήρας προεγχειρητικά, τοποθέτηση ξένου σώματος, ανατομικές ανωμαλίες, απόφραξη, λίθος
<b>Πυελοπλαστική, επανεμφύτευση ουρητήρων ή διόρθωση υποσπαδία</b>	Cefazolin ±Gentamicin	Clindamycin + Gentamicin	

<b>Περιτομή, ορχεοπηξία και διόρθωση υδροκήλης, επέμβαση στο όσχεο</b>	Όχι		
<b>Νεφρεκτομή</b>	Cefazolin	Clindamycin +Gentamicin	
<b>Επεμβάσεις στο ουροποιητικό που συμμετέχει και το έντερο</b>	Cefazolin+Metronidazole	Gentamicin+Clindamycin ή Metronidazole	
<b>Γαστροστομία</b>	Cefazolin	Clindamycin + Gentamicin	



## Επεμβάσεις Ορθοπαιδικής - Νευροχειρουργικής

Επέμβαση	Προφύλαξη Αντιβιοτικό	Εναλλακτική αγωγή σε αλλεργία σε β- λακτάμες	Σχόλια
Καθαρές επεμβάσεις χειρός, ποδός, γόνατος  (όχι ξένα υλικά)	Όχι		
Εσωτερική ανάταξη καταγμάτων, εμφύτευση ξένου υλικού, επεμβάσεις σπονδυλικής στήλης	Cefazolin	Clindamycin, Vancomycin	<u>Vancomycin</u> : εάν υπάρχει πιθανότητα λοίμωξης από MRSA ή MRSE (Methicillin-resistant S. epidermidis)  <u>Clindamycin</u> ή <u>Vancomycin+ Cefazolin</u> ή <u>Gentamicin</u> εάν επιδημιολογικά στοιχεία δείχνουν ότι Gram- βακτήρια αποτελούν αίτιο SSIs σε αυτές τις επεμβάσεις
Νευροχειρουργικές	Cefazolin	Clindamycin,	<u>Vancomycin</u> εάν υπάρχει πιθανότητα λοίμωξης από MRSA ή

<b>επεμβάσεις: κρανιοτομή, ενδοραχιαίο, κοιλιακό shunt</b>		Vancomycin	MRSE (Methicillin-resistant S. epidermidis)  <u>Clindamycin</u> ή <u>Vancomycin+ Cefazolin</u> ή <u>Gentamicin</u> εάν επιδημιολογικά στοιχεία δείχνουν ότι Gram- βακτήρια αποτελούν αίτιο SSIs σε αυτές τις επεμβάσεις
--	--	------------	---

## Ωτο-ρινο-λαρυγγολογικές επεμβάσεις

Επέμβαση	Προφύλαξη Αντιβιοτικό	Εναλλακτική αγωγή σε αλλεργία σε β-λακτάμες	Σχόλια
Τομή μέσω στοματοφαρυγγικού βλεννογόνου	Cefazolin + Metronidazole	Clindamycin ± Gentamicin	
Καθαρές επεμβάσεις <u>με</u> τοποθέτηση προσθετικού υλικού (εξαιρέση η τοποθέτηση σωληνίσκων)	Cefazolin	Clindamycin	
Καθαρές επεμβάσεις <u>χωρίς</u> τοποθέτηση προσθετικού υλικού	Όχι		
Αμυγδαλεκτομή, αδενοειδεκτομή	Όχι		