



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

ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ
ΚΛΙΝΙΚΟΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΟΣ ΤΟΜΕΑΣ
Εργαστήριο Κλινικής Μικροβιολογίας Π.Γ.Ν. Αττικών
Διευθυντής: Καθηγητής Σ. Πουρνάρας

**ΔΙΕΡΕΥΝΗΣΗ ΤΗΣ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑΣ
ΤΗΣ ΕΦΑΡΜΟΓΗΣ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑΤΟΣ ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗΣ
ΑΝΤΙΒΙΟΤΙΚΩΝ (ANTIBIOTIC STEWARDSHIP
PROGRAM) ΣΕ ΤΡΙΤΟΒΑΘΜΙΟ ΓΕΝΙΚΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ**

**ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΑ ΧΡΥΣΟΥ
ΙΑΤΡΟΣ ΠΑΘΟΛΟΓΟΣ-ΟΓΚΟΛΟΓΟΣ**

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

ΑΘΗΝΑ 2023



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

ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ
ΚΛΙΝΙΚΟΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΟΣ ΤΟΜΕΑΣ
Εργαστήριο Κλινικής Μικροβιολογίας Π.Γ.Ν. Αττικών
Διευθυντής: Καθηγητής Σ. Πουρνάρας

**ΔΙΕΡΕΥΝΗΣΗ ΤΗΣ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑΣ
ΤΗΣ ΕΦΑΡΜΟΓΗΣ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑΤΟΣ ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗΣ
ΑΝΤΙΒΙΟΤΙΚΩΝ (ANTIBIOTIC STEWARDSHIP
PROGRAM) ΣΕ ΤΡΙΤΟΒΑΘΜΙΟ ΓΕΝΙΚΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ**

**ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΑ ΧΡΥΣΟΥ
ΙΑΤΡΟΣ ΠΑΘΟΛΟΓΟΣ-ΟΓΚΟΛΟΓΟΣ**

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

ΑΘΗΝΑ 2023

Ημερομηνία αίτησης του υποψηφίου: 27/11/2015

Ημερομηνία ορισμού τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής: 23/12/2015

Μέλη της 3μελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής:

Καθηγητής Σπύρος Πουρνάρας (Επιβλέπων)

Καθηγητής Νικόλαος Σύψας

Καθηγητής Αθανάσιος Τσακρής

Ημερομηνία ορισμού του Θέματος: 11/3/2016

Ημερομηνία υποστήριξης της Διδακτορικής Διατριβής: 30/10/2023

Επταμελής Εξεταστική Επιτροπή

Σ. Πουρνάρας, Καθηγητής

Α. Τσακρής, Καθηγητής

Ν. Σύψας, Καθηγητής

Σ. Τσιόδρας, Καθηγητής

Γ. Βρυώνη, Καθηγήτρια

Α. Παπαδόπουλος, Αν. Καθηγητής

Ε. Δημητρούλια, Επικ.Καθηγήτρια

Ο Ὀρκος του Ιπποκράτη

Ὅμνυμι Ἀπόλλωνα ἰητρὸν καὶ Ἀσκληπιὸν καὶ Ὑγίαν καὶ Πανάκειαν καὶ θεοὺς πάντας τε καὶ πάσας, ἴστορας ποιούμενος, ἐπιτελέα ποιήσῃν κατὰ δύναμιν καὶ κρίσιν ἐμήν ὄρκον τόνδε καὶ συγγραφὴν τήνδε· ἠγήσεσθαι μὲν τὸν διδάξαντά με τὴν τέχνην ταύτην ἴσα γενέτησιν ἐμοῖς, καὶ βίου κοινώσεσθαι, καὶ χρεῶν χρηρίζοντι μετάδοσιν ποιήσεσθαι, καὶ γένος τὸ ἐξ αὐτοῦ ἀδελφοῖς ἴσον ἐπικρινεῖν ἄρρεσι, καὶ διδάξῃν τὴν τέχνην ταύτην, ἣν χρηρίζωσι μανθάνειν, ἄνευ μισθοῦ καὶ συγγραφῆς, παραγγελίης τε καὶ ἀκροήσιος καὶ τῆς λοιπῆς ἀπάσης μαθήσιος μετάδοσιν ποιήσεσθαι υἱοῖς τε ἐμοῖς καὶ τοῖς τοῦ ἐμὲ διδάξαντος, καὶ μαθητῆσι συγγεγραμμένοις τε καὶ ὠρκισμένοις νόμῳ ἰητρικῷ, ἄλλῳ δὲ οὐδενί. διαιτήμασί τε χρήσομαι ἐπ’ ὠφελείῃ καμνόντων κατὰ δύναμιν καὶ κρίσιν ἐμήν, ἐπὶ δηλήσει δὲ καὶ ἀδικίῃ εἴρξειν. οὐ δώσω δὲ οὐδὲ φάρμακον οὐδενὶ αἰτηθεὶς θανάσιμον, οὐδὲ ὑφηγήσομαι συμβουλίην τοιήνδε· ὁμοίως δὲ οὐδὲ γυναικὶ πεσσὸν φθόριον δώσω. ἀγνῶς δὲ καὶ ὀσίως διατηρήσω βίον τὸν ἐμὸν καὶ τέχνην τὴν ἐμήν. οὐ τεμέω δὲ οὐδὲ μὴν λιθιῶντας, ἐκχωρήσω δὲ ἐργάτησι ἀνδράσι πρήξιος τῆσδε. ἐς οἰκίας δὲ ὀκόσας ἂν ἐσίω, ἐσελεύσομαι ἐπ’ ὠφελείῃ καμνόντων, ἐκτὸς ἐὼν πάσης ἀδικίης ἐκουσίης καὶ φθορίας, τῆς τε ἄλλης καὶ ἀφροδισίων ἔργων ἐπὶ τε γυναικείων σωμάτων καὶ ἀνδρῶν, ἐλευθέρων τε καὶ δούλων. ἃ δ’ ἂν ἐν θεραπείῃ ἢ ἴδω ἢ ἀκούσω, ἢ καὶ ἄνευ θεραπείης κατὰ βίον ἀνθρώπων, ἃ μὴ χρή ποτε ἐκλαλεῖσθαι ἔξω, σιγήσομαι, ἄρρητα ἠγεύμενος εἶναι τὰ τοιαῦτα. ὄρκον μὲν οὖν μοι τόνδε ἐπιτελέα ποιεόντι, καὶ μὴ συγχέοντι, εἴη ἐπαύρασθαι καὶ βίου καὶ τέχνης δοξαζομένῳ παρὰ πᾶσιν ἀνθρώποις ἐς τὸν αἰεὶ χρόνον· παραβαίνοντι δὲ καὶ ἐπιορκέοντι, τάναντία τούτων.

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Ευχαριστώ πολύ τον Καθηγητή κ. Σωτήριο Τσιόδρα, την Καθηγήτρια κ. Γεωργία Βρυώνη, τον Αν. Καθηγητή κ. Αντώνιο Παπαδόπουλο και την Επικ. Καθηγήτρια κ. Ελένη Δημητρούλια για την προθυμία τους να συμμετάσχουν στην αξιολόγηση της παρούσας διατριβής ως μέλη της επταμελούς εξεταστικής επιτροπής.

Θα ήθελα επίσης να εκφράσω τις θερμές μου ευχαριστίες και την ευγνωμοσύνη μου για την ανάθεση της εκπόνησης αυτής της διατριβής, την υπομονή τους, τις πολύτιμες συμβουλές και την καθοδήγηση που μου πρόσφεραν στους Καθηγητές-μέλη της τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής: Στον κ. Αθανάσιο Τσακρή, Καθηγητή Μικροβιολογίας Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ, στον κ. Νικόλαο Σύψα, Καθηγητή Παθολογίας-Λοιμώξεων Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ και ιδιαίτερος στον επιβλέποντα κ. Σπύρο Πουρνάρα, Καθηγητή Μικροβιολογίας της Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ, για τον πολύτιμο χρόνο του που διέθεσε για να με κατευθύνει στην ορθή συλλογή, επεξεργασία, ανάλυση και αξιολόγηση των δεδομένων, στις διορθώσεις, καθώς επίσης και για τις συμβουλές του για την άρτια εμφάνιση τόσο της διατριβής, όσο και των δημοσιεύσεων σε διεθνή περιοδικά και των ανακοινώσεων σε διεθνή Συνέδρια που προέκυψαν από την επεξεργασία των δεδομένων. Με το αμέριστο ενδιαφέρον, τη δημιουργική κριτική του και την εμπιστοσύνη που μου επέδειξε μαζί με τη μεθοδικότητα, την εμπειρία του και την επιστημονική καθοδήγησή του καταφέραμε να ολοκληρωθεί η μακροχρόνια αυτή μελέτη.

Ευχαριστώ επίσης και ευγνωμονώ την ομάδα Ο.Ε.Κ.Ο.Χ.Α. του Τζανείου Γενικού Νοσοκομείου Πειραιά για τη διάθεση των δεδομένων που ήταν αποτέλεσμα της εξαιρετικής προσπάθειας που έκαναν για την ορθολογική χρήση των αντιβιοτικών, καθώς και για τη συνεργασία που είχαμε και την ανεκτίμητη βοήθεια τους σε όλα τα χρόνια της μελέτης. Ιδιαίτερα θα ήθελα να ευχαριστήσω την κ. Ολυμπία Ζαρκωτού, Διευθύντρια του Μικροβιολογικού Εργαστηρίου για τη συλλογή και επεξεργασία των δεδομένων για τις λοιμώξεις από *C. difficile* και της αντοχής των μικροβίων, στα οποία στηρίχθηκε κατά μεγάλο μέρος η προσπάθεια βέλτιστης χρήσης των αντιβιοτικών, χωρίς να επηρεαστεί αρνητικά η τελική έκβαση των ασθενών. Επίσης ευχαριστώ θερμά την κ. Σοφία Καλοφωλιά, Διευθύντρια του

Φαρμακείου του Τζανείου Γ. Ν. Πειραιά, για τη συλλογή και διάθεση των ετήσιων δεδομένων κατανάλωσης των αντιβιοτικών σε συνεργασία με το Τμήμα Πληροφορικής του Νοσοκομείου, χωρίς τα οποία δεν θα ήταν δυνατή η αξιολόγηση των αποτελεσμάτων της εφαρμογής του προγράμματος διαχείρισης των αντιβιοτικών.

Ακόμα, θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά την κ. Ελισάβετ Κουσούλη, Νοσηλεύτρια Λοιμώξεων για την πολύτιμη συμβολή της στον περιορισμό των νοσοκομειακών λοιμώξεων που έμμεσα συνετέλεσε στη μείωση της κατανάλωσης αντιβιοτικών, δηλαδή στην επίτευξη του τελικού στόχου της μελέτης.

Τέλος, ευχαριστώ τον πατέρα μου που με στήριξε με την εμπειρία του, την υπομονή του, τις πολύτιμες συμβουλές του και την αγάπη του σε όλη τη διάρκεια εκπόνησης της διατριβής.

ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ

ΠΕΡΙΛΗΨΗ.....	10
ABSTRACT.....	12
ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ.....	13
1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ.....	14
1.1 ΙΣΤΟΡΙΑ ΤΩΝ ΑΝΤΙΒΙΟΤΙΚΩΝ.....	15
1.2 ΙΣΤΟΡΙΚΟ ΠΑΡΑΓΩΓΗΣ ΝΕΩΝ ΚΑΤΗΓΟΡΙΩΝ ΑΝΤΙΒΙΟΤΙΚΩΝ.....	16
1.3 ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ ΤΩΝ ΑΝΤΙΒΙΟΤΙΚΩΝ	16
1.4 ΜΕΤΡΗΣΗ ΤΗΣ ΚΑΤΑΝΑΛΩΣΗΣ ΑΝΤΙΒΙΟΤΙΚΩΝ.....	17
1.5 ΤΟ ΠΡΟΒΛΗΜΑ ΤΗΣ «ΑΚΑΤΑΛΛΗΛΗΣ» ΧΡΗΣΗΣ ΑΝΤΙΒΙΟΤΙΚΩΝ.....	18
2. ΤΟ ΠΡΟΒΛΗΜΑ ΤΗΣ ΜΙΚΡΟΒΙΑΚΗΣ ΑΝΤΟΧΗΣ.....	21
2.1 ΤΟ ΚΟΣΤΟΣ ΤΗΣ ΜΙΚΡΟΒΙΑΚΗΣ ΑΝΤΟΧΗΣ.....	33
2.2 «ΚΥΚΛΙΚΗ ΧΡΗΣΗ» ΑΝΤΙΒΙΟΤΙΚΩΝ.....	34
2.3 ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΤΗΝ ΕΦΑΡΜΟΓΗ ΤΩΝ ΜΕΤΡΩΝ ΠΡΟΛΗΨΗΣ ΚΑΙ ΕΛΕΓΧΟΥ ΣΤΑ ΕΛΛΗΝΙΚΑ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΑ.....	35
3. ΠΡΟΓΡΑΜΜΑΤΑ ΔΙΑΧΕΙΡΗΣΗΣ ΑΝΤΙΒΙΟΤΙΚΩΝ (ANTIBIOTIC STEWARDSHIP PROGRAMS - ASP).....	36
3.1 ΔΟΜΗΜΕΝΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ ΣΤΗ ΛΗΨΗ ΑΠΟΦΑΣΕΩΝ ΓΙΑ ΤΑ ΑΝΤΙΒΙΟΤΙΚΑ.....	47
3.2 ΠΡΟΓΡΑΜΜΑΤΑ ΡΥΘΜΙΣΗΣ ΔΟΣΟΛΟΓΙΑΣ ΑΝΤΙΒΙΟΤΙΚΩΝ.....	48
3.3 ΒΗΜΑΤΑ ΠΟΥ ΠΡΟΤΕΙΝΟΝΤΑΙ ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΕΦΑΡΜΟΓΗ ASP.....	48
3.4 ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗ.....	55
3.5 ΚΑΤΕΥΘΥΝΤΗΡΙΕΣ ΓΡΑΜΜΕΣ.....	56
3.6 ΦΑΡΜΑΚΟΚΙΝΗΤΙΚΑ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑΤΑ ΑΛΛΑΓΗΣ ΤΗΣ ΕΝΔΟΦΛΕΒΙΑΣ ΑΓΩΓΗΣ ΣΕ ΧΟΡΗΓΗΣΗ ΑΠΟ ΤΟ ΣΤΟΜΑ.....	57
3.7 ΠΡΟΓΡΑΜΜΑΤΑ ΥΠΟΛΟΓΙΣΤΩΝ ΓΙΑ ΥΠΟΣΤΗΡΙΞΗ ΤΩΝ ΑΠΟΦΑΣΕΩΝ... ..	58
3.8 ΧΡΗΜΑΤΟΔΟΤΗΣΗ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑΤΩΝ.....	59
3.9 ΚΟΣΤΟΣ ΑΝΤΙΜΙΚΡΟΒΙΑΚΗΣ ΑΓΩΓΗΣ.....	59
3.10 ΠΡΟΦΥΛΑΚΤΙΚΗ ΧΟΡΗΓΗΣΗ ΑΝΤΙΒΙΟΤΙΚΩΝ ΣΕ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΕΣ ΕΠΕΜΒΑΣΕΙΣ.....	60
ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ.....	63
4. ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ.....	64
5. ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ.....	65
6. ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ.....	72
7. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ.....	73
7.1 ΣΥΝΟΛΙΚΗ ΚΑΤΑΝΑΛΩΣΗ ΑΝΤΙΒΙΟΤΙΚΩΝ.....	73
7.2 ΠΡΟΣΤΑΤΕΥΟΜΕΝΑ (ΥΠΟ ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟ) ΑΝΤΙΒΙΟΤΙΚΑ.....	76

7.3 ΚΟΙΝΑ (ΕΛΕΥΘΕΡΑ) ΑΝΤΙΒΙΟΤΙΚΑ.....	91
7.4 ΕΚΑΤΟΣΤΙΑΙΑ ΑΝΑΛΟΓΙΑ ΧΡΗΣΗΣ ΑΝΤΙΒΙΟΤΙΚΩΝ ΥΠΟ ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟ	100
7.5 ΕΚΑΤΟΣΤΙΑΙΑ ΑΝΑΛΟΓΙΑ ΧΡΗΣΗΣ ΚΟΙΝΩΝ ΑΝΤΙΒΙΟΤΙΚΩΝ	104
8. Η ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΟΥ ΤΕΤΡΑΕΤΟΥΣ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑΤΟΣ ASP ΣΤΗΝ ΕΠΙΠΤΩΣΗ ΤΩΝ ΛΟΙΜΩΞΕΩΝ ΑΠΟ <i>CLOSTRIDIODES DIFFICILE</i>	108
9. ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΟΥ ASP ΣΤΟ ΕΤΗΣΙΟ ΚΟΣΤΟΣ ΑΝΤΙΒΙΟΤΙΚΩΝ.....	111
10. Η ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΟΥ ASP ΣΤΗ ΜΕΣΗ ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΝΟΣΗΛΕΙΑΣ.....	116
11. Η ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΟΥ ASP ΣΤΗ ΜΙΚΡΟΒΙΑΚΗ ΑΝΤΟΧΗ.....	119
12. ΣΥΖΗΤΗΣΗ.....	122
ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ.....	132
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....	133

ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ

AMR: Antimicrobial Resistance

ASP: Antibiotic Stewardship Program

CDC: Centers for Disease Control

CDI: *C.difficile* Infection

DDD: Defined Daily Dose

DID: - Defined daily dose per 1000 Inhabitants per Day

MRSA: Methicillin Resistant *Staphylococcus aureus*

MSSA: Methicillin Sensitive *Staphylococcus aureus*

PDs: Patient-Days (Ασθενο-ημέρες)

AE: Ανεπιθύμητες Ενέργειες

ENΛ: Η Επιτροπή Νοσοκομειακών Λοιμώξεων

ΜΕΘ: Μονάδες Εντατικής Θεραπείας

ΝΕΛ: Νοσηλευτήω Ελέγχου Λοιμώξεων

Ο.Ε.Κ.Ο.Χ.Α.: Ομάδα Επιτήρησης Κατανάλωσης και Ορθής Χρήσης των Αντιβιοτικών

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Σκοπός αυτής της μελέτης ήταν να διερευνήσει την επίδραση και την αποτελεσματικότητα της εφαρμογής ενός προγράμματος διαχείρισης αντιβιοτικών (Antibiotic Stewardship Program - ASP) στην κατανάλωση αντιβιοτικών, σε ένα τριτοβάθμιο νοσοκομείο 427 κλινών. Η Επιτροπή Νοσοκομειακών Λοιμώξεων του Τζανείου Γενικού Νοσοκομείου Πειραιά εφάρμοσε ένα ASP από τον Ιανουάριο του 2016, έχοντας ως στόχο τη μείωση της ακατάλληλης χρήσης αντιβιοτικών με τη χρήση βελτιωμένων πρακτικών συνταγογράφησης, αποβλέποντας στην ανακοπή της αυξανόμενης μικροβιακής αντοχής και μακροπρόθεσμα στη μείωσή της.

Το πρόγραμμα περιελάμβανε τόσο στρατηγικές προέγκρισης, όσο και στρατηγικές προοπτικού ελέγχου και επανελέγχου (ανατροφοδότησης). Αρχικά συλλέχθηκαν από το φαρμακείο και το τμήμα πληροφορικής του Νοσοκομείου τα δεδομένα σχετικά με την κατανάλωση αντιβιοτικών του έτους 2015, πριν από την παρέμβαση, και στη συνέχεια τα αντίστοιχα δεδομένα για κάθε έτος από τα επόμενα 4 έτη (2016-2019), μετά την παρέμβαση. Η κατανάλωση αντιβιοτικών εκφράστηκε ως ημερήσιες καθορισμένες δόσεις ανά 100 ασθενο-ημέρες (Defined Daily Doses-DDD / 100 patient-days-PD) και οι μεταβολές μεταξύ των ετών 2015 και 2016-19 αξιολογήθηκαν στατιστικά με το paired t-Test. Τα ποσοστά αντοχής στα αντιβιοτικά για τα σημαντικότερα νοσοκομειακά παθογόνα παρακολούθηθηκαν και καταγράφηκαν ετησίως για όλη την περίοδο 2015-2019.

Η εφαρμογή του ASP οδήγησε σε σημαντική μείωση της κατανάλωσης των περισσότερων αντιβιοτικών. Η συνολική χρήση αντιβιοτικών μειώθηκε κατά 14,83% (από 90,88 το 2015 σε 77,40 DDDs/100 PD το 2016, με μείωση κατά 16,03% για τα κοινά (μη προστατευόμενα) και κατά 13,76% για τα προστατευόμενα αντιβιοτικά. Η μέση μείωση για τα έτη 2016-2019 ήταν 8,23% ($p=0,034$), ήτοι 7,87% για τα κοινά ($p=0,138$) και 8,58% ($p=0,05$) για τα προστατευόμενα. Αρκετά αντιβιοτικά υπό περιορισμό, όπως η κολιστίνη, οι καρβαπενέμες, οι κινολόνες και η τιγκεκυκλίνη παρουσίασαν σημαντικά μειωμένη χρήση μετά την παρέμβαση. Δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές μεταβολές στα ποσοστά αντοχής, εκτός από μια φθίνουσα τάση για την κολιστίνη και την τιγκεκυκλίνη που αφορούσε στα *Acinetobacter baumannii* και

Klebsiella pneumoniae και επίσης για τη βανκομυκίνη όσον αφορά στους εντεροκόκκους.

Το ASP πέτυχε τη μείωση της κατανάλωσης αντιβιοτικών, ιδιαίτερα κατά το πρώτο έτος εφαρμογής του, η οποία διατηρήθηκε και στα επόμενα τρία έτη. Είναι ενδιαφέρον ότι κάποια αντιβιοτικά, για τα οποία χρειαζόταν προέγκριση, παρουσίασαν χαμηλότερη μείωση της κατανάλωσης σε σύγκριση με τα υπόλοιπα αντιβιοτικά, προφανώς διότι για τα συγκεκριμένα αντιβιοτικά χρειαζόταν προέγκριση και πριν από την εφαρμογή του προγράμματος. Οι πιθανές επιπτώσεις του ASP στη μείωση των ποσοστών αντοχής αναμένεται να φανούν στο μέλλον.

ABSTRACT

The aim of this study was to investigate the effect of the implementation of an antibiotic stewardship program (ASP) on antibiotic consumption in our 427-bed hospital. The Infection Control Committee implemented an ASP beginning in January 2016, aiming to reduce inappropriate antibiotic use through improved prescribing practices.

The ASP included both pre-authorization and prospective audit and feedback strategies. We collected pharmacy and hospital data for the years 2015 (pre-intervention) and 2016-2019 (post-intervention). Consumption data were expressed as daily defined doses (DDDs) per 100 patient-days (PD) and the significance of the differences between 2015 and 2016-2019 was assessed by paired t-Test analysis. Antibiotic resistance rates for the most important hospital pathogens were monitored for years 2015–2019.

The ASP effectively reduced consumption of most antibiotics; total antibiotic use decreased by 14.83% (from 90.88 in 2015 to 77.40 DDDs / 100 PD in 2016, with a decrease of 16.03% for the common (unprotected) and 13.76% for the protected antibiotics. The average decrease for the years 2016-2019 was 8.23% ($p=0.034$), that is 7.87% for the common ($p=0.138$) and 8.58% ($p=0.05$) for the protected antibiotics. Important restricted antimicrobials, such as colistin, carbapenems, quinolones and tigecycline showed significantly decreased usage post-intervention. Significant changes in the resistance rates were not observed, except a decreasing trend for colistin and tigecycline (*Acinetobacter baumannii* and *Klebsiella pneumoniae*) and also for vancomycin (enterococci).

The ASP was successful in terms of reducing the antibiotic consumption, especially for the first year of its implementation which was maintained for the next three years. Interestingly, antibiotics requiring pre-authorization exhibited a lower reduction than other antibiotics, apparently because the specific antibiotics needed pre-authorization even before the implementation of the ASP. Potential effects of the ASP in reducing resistance rates remain to be shown.

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η χορήγηση διαφόρων αντιβιοτικών στους ασθενείς έχει οδηγήσει κατά τις τελευταίες δεκαετίες στην επίτευξη της θεραπείας σοβαρών λοιμώξεων που ήταν θανατηφόρες στο παρελθόν. Εκατομμύρια ασθενών έχουν σωθεί από βέβαιο θάνατο ενώ σε περιπτώσεις ηπιότερων λοιμώξεων έχει επιταχυνθεί η ίασή τους. Με τη χρήση των αντιβιοτικών ως μέθοδο θεραπείας των ασθενών έχει περιοριστεί πολύ η ανάγκη νοσηλείας σε νοσοκομεία, διότι τα αντιβιοτικά μπορούν να δοθούν και σε εξωνοσοκομειακούς ασθενείς, ιδιαίτερα όσα είναι διαθέσιμα για χορήγηση από το στόμα. Παράλληλα έχει μειωθεί και η διάρκεια νοσηλείας, όσων από αυτούς τους ασθενείς χρειάζονται νοσοκομειακή περίθαλψη. Αυτή η θεραπευτική αγωγή που ήταν «επαναστατική» για την εποχή της, οδήγησε σε μια ριζική αλλαγή στην καθημερινή ιατρική πρακτική ως προς την αντιμετώπιση των εμπύρετων ασθενών. Παράλληλα, τα αντιβιοτικά συνέβαλαν έμμεσα και σε άλλες προόδους της ιατρικής, ιδιαίτερα στη χημειοθεραπεία για κακοήθη νοσήματα και στις μεταμοσχεύσεις οργάνων. Αυτή η συμβολή σχετίζεται με την πρόληψη και την αντιμετώπιση των καιροσκοπικών λοιμώξεων που είναι αναπόφευκτη συνέπεια της χορήγησης χημειοθεραπείας και ανοσοκατασταλτικών φαρμάκων. Χωρίς τη χρήση των αντιμικροβιακών φαρμάκων θα ήταν σχεδόν αδύνατη η χορήγηση όλων των νεότερων θεραπειών για κακοήθη νοσήματα, διότι οι περισσότεροι ασθενείς θα οδηγούντο στο θάνατο από συστηματικές λοιμώξεις λόγω της σοβαρής και συχνά παρατεταμένης ανοσοκαταστολής. Σε ασθενείς με σοβαρές συστηματικές λοιμώξεις, ανοσοκατεσταλμένους και μη, η άμεση έναρξη της χορήγησης αντιβιοτικών μειώνει τη νοσηρότητα και θνητότητα, όπως συμβαίνει για παράδειγμα στους ασθενείς με σήψη (1, 2).

Αν και έχει αποδειχθεί ότι τα αντιβιοτικά έχουν σώσει εκατομμύρια ζωές, όπως συμβαίνει με όλα τα φάρμακα μπορεί να έχουν και σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες (ΑΕ). Σύμφωνα με διάφορες μελέτες, περίπου το 20% των νοσηλευόμενων ασθενών που λαμβάνουν αντιβιοτικά παρουσιάζουν ΑΕ (3). Οι ασθενείς επομένως που λαμβάνουν τα αντιβιοτικά «άσκοπα»,

διατρέχουν τον κίνδυνο να εμφανίσουν ΑΕ, χωρίς να έχουν κανένα όφελος από αυτά (4). Είναι προφανές ότι έτσι επιβαρύνεται χωρίς λόγο και το σύστημα υγείας, όχι μόνο από το κόστος των αντιβιοτικών, αλλά και από το φαρμακευτικό κόστος που προκύπτει για την αντιμετώπιση των ανεπιθύμητων ενεργειών τους, καθώς και από το επιπλέον γενικό κόστος νοσηλείας, η οποία μπορεί να είναι παρατεταμένη.

1.1 ΙΣΤΟΡΙΑ ΤΩΝ ΑΝΤΙΒΙΟΤΙΚΩΝ

Η διαχείριση των μικροβιακών λοιμώξεων αρχίζει από την αρχαία Αίγυπτο, την Ελλάδα και την Κίνα και είναι καλά τεκμηριωμένη από ιστορικά δεδομένα. Η σύγχρονη εποχή των αντιβιοτικών ξεκίνησε με την ανακάλυψη της πενικιλίνης από τον Sir Alexander Fleming το 1928 (5). Από τότε και μέχρι σήμερα τα αντιβιοτικά έχουν σώσει εκατομμύρια ζωές και έχουν μεταμορφώσει τη σύγχρονη ιατρική πρακτική. Τα αντιβιοτικά άρχισαν να συνταγογραφούνται για πρώτη φορά για τη θεραπεία σοβαρών λοιμώξεων κατά τη δεκαετία του 1940. Η πενικιλίνη χρησιμοποιήθηκε με επιτυχία σε στρατιώτες του Β' Παγκοσμίου Πολέμου για τον έλεγχο των βακτηριακών λοιμώξεων (5). Όμως λίγο αργότερα, η εμφάνιση αντοχής στην πενικιλίνη εξελίχθηκε σε σημαντικό κλινικό πρόβλημα, έτσι ώστε κατά τη δεκαετία του 1950 απειλήθηκαν να χαθούν πολλές από τις εξελίξεις της προηγούμενης δεκαετίας (6). Ως απάντηση σε αυτό το γεγονός ήρθε η ανακάλυψη και χρήση νέων β-λακταμικών αντιβιοτικών, αποκαθιστώντας την εμπιστοσύνη ιατρών και ασθενών σε αυτό το είδος θεραπευτικής αγωγής (5, 6). Ωστόσο, η πρώτη περίπτωση ανθεκτικού στη μεθικιλίνη *Staphylococcus aureus* (MRSA) εντοπίστηκε στο Ηνωμένο Βασίλειο το 1962 και στις Ηνωμένες Πολιτείες το 1968 (5). Δυστυχώς όμως για την ανθρωπότητα, έχει τελικά παρατηρηθεί αντοχή σε όλα σχεδόν τα αντιβιοτικά που έχουν αναπτυχθεί μέχρι σήμερα.

1.2 ΙΣΤΟΡΙΚΟ ΠΑΡΑΓΩΓΗΣ ΝΕΩΝ ΚΑΤΗΓΟΡΙΩΝ ΑΝΤΙΒΙΟΤΙΚΩΝ (7)

Έτος	Κατηγορία φαρμάκου
1935	Sulphonamides
1941	Penicillins
1944	Aminoglycosides
1945	Cephalosporins
1949	Chloramphenicol
1950	Tetracyclines
1952	Macrolides/Lincosamides/Streptogramins
1956	Glycopeptides
1957	Rifamycins
1959	Nitroimidazoles
1962	Quinolones
1968	Trimethoprim
2000	Oxazolidinones
2003	Lipopeptides

1.3 ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ ΤΩΝ ΑΝΤΙΒΙΟΤΙΚΩΝ

Μία αδρή ταξινόμηση των αντιβιοτικών είναι η εξής:

- β-λακταμικά
 - Πενικιλίνες
 - Κεφαλοσπορίνες
 - Μονοβακτάμες
 - Αναστολείςβ-λακταμασών
 - Καρβαπενέμες
- Μακρολίδες και Κετολίδες
- Αμινογλυκοσίδες
- Κιολόνες
- Λινκοσαμίδες
- Τετρακυκλίνες και Γλυκυλκυκλίνες

- Γλυκοπεπτίδια και Λιποπεπτίδια
- Στρεπτογραμμίνες
- Σουλφοναμίδες και τριμεθοπρίμη
- Οξαζολιδινόνες
- Πολυπεπτίδια
 - Πολυμυξίνες
 - Βακιτρακίνη
- Χλωραμφαινικόλη
- Μετρονιδαζόλη
- Νιτροφουραντοΐνη
- Ριφαμπικίνη
- Φωσφομυκίνη
- Μουπιροκίνη

1.4 ΜΕΤΡΗΣΗ ΤΗΣ ΚΑΤΑΝΑΛΩΣΗΣ ΑΝΤΙΒΙΟΤΙΚΩΝ

Συνήθως στα νοσοκομεία ως μονάδα μέτρησης για την κατανάλωση των αντιμικροβιακών παραγόντων είναι η Ημερήσια Καθορισμένη Δόση (Daily Defined Dose - DDD) ανά 100 ασθενο-ημέρες (PD). Η DDD για κάθε φάρμακο εκφράζει τη μέση ημερήσια δόση συντήρησης ενός συγκεκριμένου φαρμάκου για την κύρια ένδειξή του που χορηγείται, βάσει επίσημων ενδείξεων του φαρμάκου, σε ένα ενήλικα ασθενή σωματικού βάρους 70 κιλών. Η μέτρηση λοιπόν της κατανάλωσης βασίζεται στην ταξινόμηση ATC του WHO (World Health Organization Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology, **A**natomical **T**herapeutic **C**hemical classification system (8).

Οι συγκρίσεις στη συνολική κατανάλωση αντιβιοτικών διευκολύνονται από την έκφρασή τους σε DDDs ανά 1000 άτομα πληθυσμού ανά ημέρα (DID - **D**efined **d**aily **d**ose **p**er **1000 I**nhabitants **p**er **D**ay). Πρέπει να τονισθεί ιδιαίτερος ότι η μονάδα DDD είναι η μέση δόση συντήρησης και δεν είναι η συνιστώμενη δόση, και χρησιμοποιείται διότι εξυπηρετεί ως μονάδα σύγκρισης (8). Οι DDDs είναι συνήθως οι ίδιες για όλες οι μορφές που υπάρχουν και χορηγείται ένα σκεύασμα. Τα στοιχεία μετατρέπονται σε

DDD/1000 άτομα πληθυσμού ανά ημέρα ως εξής: [ποσότητα αντιβιοτικού (g) x 1000]/DDD (g) x 365 x πληθυσμός (8).

Αν και οι DDDs είναι χρήσιμες ως μονάδες σύγκρισης, τα δεδομένα που εκφράζονται σε DDDs πρέπει να ερμηνεύονται με κάποια προσοχή. Δεδομένου ότι οι DDDs βασίζονται στη χρήση στη Νορβηγία, όπου για πρώτη φορά αναπτύχθηκε η ιδέα, ορισμένες DDDs μπορεί να είναι ακατάλληλα υψηλές ή χαμηλές για άλλες χώρες. Επίσης, σε πολλά αντιβιοτικά που δεν χρησιμοποιούνται στη Νορβηγία δεν είχαν εκχωρηθεί DDDs. Ενώ υπήρξαν προσθήκες αντιβιοτικών στις Νορβηγικές DDDs, αυτές μπορεί να μην είναι άμεσα συγκρίσιμες με εκείνες που είχαν εκχωρηθεί στη Νορβηγία. Όταν οι δόσεις κάποιου φαρμάκου ποικίλλουν ανάλογα με τη λοίμωξη, προκύπτουν πρόσθετα προβλήματα. Χαρακτηριστική είναι η περίπτωση πολλών αντιβιοτικών που χρησιμοποιούνται για περισσότερες από μία κύριες ενδείξεις σε διαφορετικά δοσολογικά σχήματα ή για φάρμακα που χρησιμοποιούνται σε συνδυασμό με άλλα φάρμακα για την ίδια ασθένεια. Ένα άλλο πρόβλημα είναι ότι οι DDDs δεν λαμβάνουν υπόψη τη χρήση σε παιδιά, όπου οι δόσεις είναι σημαντικά χαμηλότερες από τις καθιερωμένες DDDs. Έτσι μπορεί να οδηγηθούμε σε σημαντική υποεκτίμηση της έκθεσης του πληθυσμού, ιδιαίτερα στις αναπτυσσόμενες χώρες, όπου τα παιδιά αντιπροσωπεύουν σημαντικό ποσοστό του πληθυσμού ή σε Γενικά νοσοκομεία με μεγάλα Παιδιατρικά τμήματα (9, 10).

1.5 ΤΟ ΠΡΟΒΛΗΜΑ ΤΗΣ «ΑΚΑΤΑΛΛΗΛΗΣ» ΧΡΗΣΗΣ ΑΝΤΙΒΙΟΤΙΚΩΝ

Τα αντιμικροβιακά και ιδιαίτερα τα αντιβιοτικά, αποτελούν τη βάση της σύγχρονης ιατρικής κατά τις τελευταίες οκτώ δεκαετίες. Η πενικιλίνη π.χ. μείωσε εδώ και αρκετές δεκαετίες τη θνητότητα της πνευμονιοκοκκικής πνευμονίας από το 20–40% που ήταν στο παρελθόν σε μόλις 5%. Επίσης μείωσε τη θνητότητα από πνευμονιοκοκκική βακτηριαιμία από 50–80% σε 18–20% (11).

Τόσο οι κοινές λοιμώξεις σε πολλές χώρες με χαμηλό κατά κεφαλή εισόδημα, όσο και τα υψηλά ποσοστά νοσοκομειακών λοιμώξεων στις προηγμένες χώρες, δημιουργούν μια συνεχή ανάγκη και εξάρτηση από τα

αντιβιοτικά, τα οποία όμως με τη σειρά τους ασκούν στα βακτήρια σημαντική πίεση επιλογής για ανάπτυξη αντοχής (12).

Σύμφωνα με διάφορους υπολογισμούς που έχουν γίνει στις Ηνωμένες Πολιτείες, στα αμερικανικά νοσοκομεία που διαθέτουν τμήματα επειγόντων περιστατικών, περίπου το 30%-50% των αντιβιοτικών που συνταγογραφούνται από τους θεράποντες ιατρούς είναι είτε περιττά είτε ακατάλληλα (13-17). Επιπλέον, το 30% έως 60% των αντιβιοτικών που συνταγογραφούνται στις Μονάδες Εντατικής Θεραπείας (ΜΕΘ) έχει βρεθεί ότι είναι ακατάλληλα, περιττά ή τουλάχιστον «μη βέλτιστα» (18). Τα αντιβιοτικά που συνταγογραφούνται «εσφαλμένα» έχουν αμφίβολο θεραπευτικό όφελος για τον άρρωστο και εκθέτουν τους ασθενείς σε πιθανές επιπλοκές από τη θεραπεία που λαμβάνουν (19). Στα Ελληνικά νοσοκομεία, αν και δεν υπάρχουν μεγάλες και ακριβείς μελέτες καταγραφής της «ακατάλληλης» χρήσης αντιβιοτικών, δεν θα περίμενε κανείς μικρότερα ποσοστά ακατάλληλης συνταγογράφησης σε σχέση με τα Αμερικανικά νοσοκομεία, δεδομένου ότι η Ελλάδα κατέχει παγκοσμίως μία από τις πρώτες θέσεις στην κατανάλωση αντιβιοτικών. Είναι προφανές λοιπόν, ότι υπάρχουν δυνατότητες για σημαντικές βελτιώσεις της συνταγογράφησης και μείωσης της χρήσης αντιβιοτικών σε όλο τον κόσμο.

Από μια συγκριτική μελέτη του 2004 για τη συνολική χρήση αντιβιοτικών σε εξωνοσοκομειακούς ασθενείς στις Ηνωμένες Πολιτείες και σε 27 χώρες της Ευρώπης, οι Ηνωμένες Πολιτείες κατέλαβαν την τέταρτη θέση σε σχέση με τις ευρωπαϊκές χώρες. Η κατανάλωση ήταν υψηλότερη μόνο σε τρεις χώρες: στην Ελλάδα (33,38 DIDs), στη Γαλλία (27,09 DIDs) και στην Ιταλία (25,69 DIDs) (20).

Η παγκόσμια κατανάλωση αντιβιοτικών μεταξύ των ετών 2000 και 2010 υπολογίζεται ότι αυξήθηκε κατά 36% (21). Οι κεφαλοσπορίνες και οι πενικιλίνες ευρέος φάσματος αντιπροσώπευαν το 55% των συνολικών DDDs που καταναλώθηκαν το 2010. Σε απόλυτες τιμές, οι μεγαλύτερες αυξήσεις στην κατανάλωση μεταξύ 2000 και 2010 παρατηρήθηκαν στις κεφαλοσπορίνες, τις πενικιλίνες ευρέος φάσματος και τις φθοροκινολόνες. Οι πιο σημαντικές αυξήσεις σε ποσοστά παρατηρήθηκαν στις μονοβακτάμες (2031%), τα γλυκοπεπτιδία (232%), τις κεφαλοσπορίνες (94%) και τις φθοριοκινολόνες (65%). Σημαντικές επίσης αυξήσεις στα ποσοστά

κατανάλωσης σημειώθηκαν σε δύο κατηγορίες αντιβιοτικών τελευταίας γραμμής, στις καρβαπενέμες (45%) και τις πολυμιξίνες (13%). Κατά το 2010 η Ινδία υπήρξε ο μεγαλύτερος καταναλωτής αντιβιοτικών. Η Κίνα ήταν η δεύτερη σε κατανάλωση με τρίτη τις ΗΠΑ. Σε χώρες ψηλού βιοτικού επιπέδου η κατανάλωση αντιβιοτικών ήταν σταθερή ή παρουσίαζε μέτρια μείωση ανάμεσα στα έτη 2000 και 2010. Παρατηρήθηκαν όμως κατά το 2010 και μεγάλες διαφορές στην κατανάλωση αντιβιοτικών ανά άτομο, μεταξύ των διαφόρων χωρών με ψηλό κατά κεφαλή εισόδημα και με παρόμοια ποσοστά οικονομικής ανάπτυξης (όπως π.χ. 7,89 μονάδες ανά άτομο στην Ολλανδία έναντι 23,13 μονάδες ανά άτομο στη Γαλλία). Στις αναπτυσσόμενες χώρες η κατανάλωση αντιβιοτικών αυξήθηκε σημαντικά, με τα υψηλότερα ποσοστά να εμφανίζονται στις χώρες BRICS (Βραζιλία, Ρωσία, Ινδία, Κίνα και Νότια Αφρική) και στη Γαλλόφωνη Δυτική Αφρική. Υπολογίζεται ότι το 76% της συνολικής αύξησης στην παγκόσμια κατανάλωση αντιβιοτικών μεταξύ των ετών 2000 και 2010 οφείλεται στη χρήση τους στις χώρες BRICS, ενώ το μερίδιο που αναλογούσε στις χώρες αυτές στη συνολική αύξηση του πληθυσμού παγκοσμίως ήταν μόνο 31%. Μεταξύ των χωρών BRICS, το 23% της αύξησης του όγκου των λιανικών πωλήσεων αποδόθηκε στην Ινδία και το 57% της αύξησης των αντιβιοτικών στον νοσοκομειακό τομέα οφειλόταν στην Κίνα (21).

Μεταξύ επίσης των ετών 2000 και 2010, και στις έξι επιλεγμένες χώρες (Κίνα, Γαλλία, Γερμανία, Ηνωμένο Βασίλειο, Ινδία και ΗΠΑ), ανεξάρτητα από το κατά κεφαλή εισόδημά τους αυξήθηκε η κατανάλωση γλυκοπεπτιδίων, καρβαπενεμών και μονομπακταμών (21). Αντίθετα, σε χώρες μεσαίου εισοδήματος (Ινδία και Κίνα), και σε μία χώρα υψηλού κατά κεφαλή εισοδήματος (Γερμανία) παρουσιάστηκε μεγάλη αύξηση στην κατανάλωση κεφαλοσπορινών και κινολονών. Η κατανάλωση των πολυμιξινών αυξήθηκε σε όλες τις χώρες εκτός από την Κίνα. Αυτά προέκυψαν από μελέτη της πορείας της κατανάλωσης αντιβιοτικών παγκοσμίως μετά από μια προηγούμενη ανασκόπηση που είχε γίνει το 1987 (9). Αυτό το εύρημα αποδεικνύει ότι η κατανάλωση των αντιβιοτικών στις χώρες BRICS κατά τη δεκαετία της μελέτης δεν μπορεί να αποδοθεί σε δημογραφικούς λόγους. Παράγοντες που θα μπορούσαν να ενοχοποιηθούν είναι π.χ. η οικονομική ανάπτυξη, οι αυξημένες δαπάνες στον ιατρικό τομέα και η εύκολη πρόσβαση

σε αντιμικροβιακά φάρμακα. Αυξημένη κατανάλωση αντιβιοτικών ανά άτομο υπολογίσθηκε και στην Αυστραλία και τη Νέα Ζηλανδία όπως προκύπτει από τα δεδομένα επιτήρησης της χρήσης αντιβιοτικών στην Αυστραλία. Τα στοιχεία αυτά προέρχονται από τις ετήσιες εκθέσεις της συνολικής χρήσης συνταγογραφούμενων φαρμάκων στην κοινότητα, συμπεριλαμβανομένων των αντιβιοτικών, και από το Εθνικό Πρόγραμμα Επιτήρησης της Χρήσης των Αντιβιοτικών (NAUSP) στα νοσοκομεία (21).

Στις ΗΠΑ τα ποσοστά κατανάλωσης αντιβιοτικών ανά άτομο ήταν επίσης υψηλά και μάλιστα μεγαλύτερα από εκείνα που αντιστοιχούν στις περισσότερες ευρωπαϊκές χώρες. Αυτές οι διαφορές μπορεί να σχετίζονται με διαφορές που υπάρχουν στις κατευθυντήριες οδηγίες, στη νομοθεσία για τη διαφήμιση αντιβιοτικών (τα συνταγογραφούμενα φάρμακα δεν μπορούν να διαφημιστούν στην Ευρώπη), στις στρατηγικές μάρκετινγκ και στις δομικές διαφορές των συστημάτων υγειονομικής περίθαλψης. Στις ΗΠΑ δεν υπάρχουν αντικίνητρα για τη συνταγογράφηση αντιβιοτικών στους εξωτερικούς ασθενείς (20-22).

2. ΤΟ ΠΡΟΒΛΗΜΑ ΤΗΣ ΜΙΚΡΟΒΙΑΚΗΣ ΑΝΤΟΧΗΣ

Η μικροβιακή αντοχή είναι ένα σοβαρό πρόβλημα δημόσιας υγείας παγκοσμίως, ενώ ολοένα και περισσότερο αναγνωρίζεται η αυξημένη κατανάλωση αντιβιοτικών ως ο κύριος ένοχος για την αύξηση της αντοχής (23). Το μεγαλύτερο ποσοστό των συνταγογραφούμενων αντιβιοτικών προέρχεται από τη χορήγησή τους στην πρωτοβάθμια περίθαλψη και οι λοιμώξεις του αναπνευστικού συστήματος καταγράφονται ως η πιο συχνή ένδειξη, για την οποία χορηγούνται αντιβιοτικά από τους οικογενειακούς ιατρούς (23-31).

Η αύξηση της μικροβιακής αντοχής (Anti-Microbial Resistance - AMR) εξακολουθεί να αποτελεί παγκόσμια κρίση, όπως φαίνεται από διεθνείς μελέτες. Συνολικά, παθογόνα που είναι ανθεκτικά στα αντιμικροβιακά προκάλεσαν περισσότερες από 2,8 εκατομμύρια λοιμώξεις και περισσότερους από 35.000 θανάτους ετησίως από το 2012 έως το 2017, σύμφωνα με

αναφορά του 2019 από τα Κέντρα Ελέγχου και Πρόληψης Νοσημάτων των Ηνωμένων Πολιτειών (CDC) (32, 33).

Το φαινόμενο της εμφάνισης της μικροβιακής αντοχής παρουσιάζεται όταν οι μικροοργανισμοί (βακτήρια, μύκητες, ιοί και παράσιτα) εκτίθενται σε αντιμικροβιακά φάρμακα (όπως αντιβιοτικά, αντιϊικά, αντιμυκητιακά και αντιελμινθικά). Οι μικροοργανισμοί αγωνίζονται για να επιβιώσουν υπό την «πίεση» των αντιμικροβιακών φαρμάκων που χορηγούνται στον ασθενή χρησιμοποιώντας διάφορους μηχανισμούς, μεταλλάσσόμενοι ή αποκτώντας γονίδια αντοχής από άλλους μικροοργανισμούς. Όσο βελτιώνονται τα αντιβιοτικά και γίνονται ισχυρότερα για να είναι πιο αποτελεσματικά, η δε χρήση τους διευρύνεται, τόσο και η αντοχή των βακτηρίων στα αντιβιοτικά αυξάνεται και διαδίδεται περισσότερο. Αυτό μπορεί να οδηγήσει στην επικράτηση ανθεκτικών βακτηρίων που είναι γνωστά ως «superbugs» («υπερβακτήρια»). Η συνεχιζόμενη αύξηση των μετακινήσεων σε όλο τον πλανήτη κατά τις τελευταίες δεκαετίες βοηθάει στην ταχεία εξάπλωσή τους σε όλο τον κόσμο. Η ταχεία επικράτησή τους προκαλεί ιδιαίτερη ανησυχία, διότι προκαλούν λοιμώξεις που δεν μπορούν να αντιμετωπισθούν με τα υπάρχοντα αντιβιοτικά. Χωρίς αποτελεσματικά αντιμικροβιακά δεν μπορεί να επιτευχθεί η θεραπεία των λοιμώξεων, πολύ περισσότερο εκείνων που σχετίζονται με μεγάλες χειρουργικές επεμβάσεις και με τη χημειοθεραπεία σε ογκολογικούς ασθενείς (34). Η εμφάνιση και εξάπλωση ανθεκτικών παθογόνων που έχουν αποκτήσει νέους μηχανισμούς αντοχής συνεχίζει να απειλεί ακόμα και τη δυνατότητά μας να θεραπεύουμε κοινές λοιμώξεις.

Σύμφωνα με τον WHO (35, 36) η AMR είναι μία από τις 10 μεγαλύτερες απειλές για τη δημόσια υγεία που πρέπει να αντιμετωπίσει η ιατρική επιστήμη. Αν αντιμετωπισθεί η υπερβολική χρήση αντιμικροβιακών είναι πιθανό να περιορισθεί και η ανάπτυξη ανθεκτικών παθογόνων. Επιπλέον η έλλειψη καθαρού νερού και αποχέτευσης σε πολλές περιοχές του πλανήτη και η ανεπαρκής πρόληψη και έλεγχος των λοιμώξεων προάγει την εξάπλωση μικροβίων, μερικά από τα οποία μπορεί να έχουν αντοχή στα αντιβιοτικά (36).

Τα παθογόνα με αυξημένη αντοχή προκαλούν αυξημένη νοσηρότητα και θνητότητα, με σημαντική αύξηση του κόστους για την περίθαλψη των ασθενών και επιβάρυνση της εθνικής οικονομίας. Αυτό συμβαίνει διότι, εκτός

από τις απώλειες σε ζωές και την πιθανή πρόκληση αναπηρίας, οι λοιμώξεις από ανθεκτικά μικρόβια σχετίζονται με παρατεταμένη παραμονή στο νοσοκομείο και ανάγκη για ακριβότερα φάρμακα. Σύμφωνα με μελέτες, υπολογίζεται επίσης ότι δέκα εκατομμύρια άνθρωποι θα πεθαίνουν κάθε χρόνο λόγω της AMR μέχρι το 2050 (37).

Σύμφωνα με έκθεση του CDC (2019) στις ΗΠΑ συμβαίνουν κάθε χρόνο περισσότερες από 2,8 εκατομμύρια λοιμώξεις από ανθεκτικά μικρόβια που έχουν σαν συνέπεια περισσότεροι από 35.000 άνθρωποι να πεθαίνουν από αυτές. Επιπλέον αναφέρει ότι το 2017 σημειώθηκαν 223.900 περιστατικά λοιμώξεων από *Clostridioides difficile*, από τις οποίες πέθαναν 12.800 ασθενείς (38).

Με βάση στατιστικά μοντέλα, υπολογίστηκε διεθνώς για το 2019 ότι 4,95 εκατομμύρια θάνατοι «σχετίζονται» με την AMR, συμπεριλαμβανομένων 1,27 εκατομμυρίων θανάτων που «αποδίδονται» στην AMR. Για το σύνολο των ηλικιών, το ψηλότερο ποσοστό θνησιμότητας που αποδίδεται στην ανοχή παρουσιάζεται στη δυτική υποσαχάρια Αφρική, με 27,3 θανάτους ανά 100.000 κατοίκους και το χαμηλότερο στην Αυστραλία, με 6,5 θανάτους ανά 100.000 κατοίκους. Οι λοιμώξεις του κατώτερου αναπνευστικού που ήταν το πιο επιβαρυντικό λοιμώδες νόσημα αντιπροσώπευαν κατά το ίδιο έτος περισσότερους από 1,5 εκατομμύρια θανάτους που «σχετίζονται» με ανοχή (39).

Τα έξι κύρια παθογόνα που σχετίζονται με αυξανόμενη ανοχή (*Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii* και *Pseudomonas aeruginosa*) ήταν υπεύθυνα το 2019 για 929 000 θανάτους που «αποδίδονται» στην AMR και 3,57 εκατομμύρια θανάτους που «σχετίζονται» με την AMR. Από τα παθογόνα με ανοχή σε αντιβιοτικά, ο MRSA προκάλεσε το 2019 περισσότερους από 100.000 θανάτους που αποδίδονται στην AMR. Έξι επίσης παθογόνα που προκάλεσαν 50.000–100.000 θανάτους το καθένα είναι: πολυανθεκτικά μυκοβακτηρίδια, *E. coli* ανθεκτική σε κεφαλοσπορίνες τρίτης γενιάς, *A. baumannii* ανθεκτικό στις καρβαπενέμες, *E. coli* ανθεκτική στις φθοροκινολόνες, *K. pneumoniae* ανθεκτική στις καρβαπενέμες και *K. pneumoniae* ανθεκτική στις κεφαλοσπορίνες τρίτης γενιάς (39).

Παρά την αύξηση της αντοχής και την αυξανόμενη ανάγκη για νέα φάρμακα, η έρευνα για ανακάλυψη νέων αντιβιοτικών έχει περιοριστεί πολύ. Το 2019 ο WHO καταμέτρησε 32 αντιβιοτικά σε στάδιο κλινικής ανάπτυξης που καλύπτουν τον κατάλογο των παθογόνων που θεωρεί ότι είναι μέγιστης προτεραιότητας, από τα οποία όμως μόνο έξι αντιβιοτικά θεωρήθηκαν ως καινοτόμα (40). Επιπλέον, συνεχίζει να είναι ένα άλλο μεγάλο πρόβλημα η έλλειψη πρόσβασης σε ποιοτικά αντιβιοτικά που επηρεάζει τα συστήματα υγείας διαφόρων χωρών ανεξάρτητα από το επίπεδο ανάπτυξης. Τα αντιβιοτικά γίνονται ολοένα και λιγότερο αποτελεσματικά, όσο η αντοχή εξαπλώνεται παγκοσμίως, οδηγώντας στο θάνατο πολλούς ασθενείς που πάσχουν από λοιμώξεις. Απαιτείται επείγοντως η ανακάλυψη νέων αντιβιοτικών, όπως π.χ. για τη θεραπεία λοιμώξεων από ανθεκτικά στις καρβαπενέμες αρνητικά κατά Gram βακτήρια. Ωστόσο, εάν δεν αλλάξει το συντομότερο δυνατό ο τρόπος χρήσης των αντιβιοτικών, αυτά τα νέα αντιβιοτικά θα έχουν την ίδια μοίρα με αυτά που κυκλοφορούν σήμερα και σύντομα θα γίνουν και αυτά αναποτελεσματικά για τις σοβαρές λοιμώξεις (41).

Στις προηγμένες χώρες η μείωση της αποτελεσματικότητας των αντιβιοτικών πρώτης γραμμής ξεπερνιέται συνήθως, αλλά όχι πάντα, με τη χρήση ακριβών αντιβιοτικών δεύτερης και τρίτης γραμμής, αυξάνοντας βεβαίως το κόστος της υγειονομικής περίθαλψης. Όμως σε χώρες χαμηλού και μεσαίου κατά κεφαλή εισοδήματος είναι πιθανό να μη μπορούν να χορηγηθούν στους ασθενείς με ανθεκτικά παθογόνα οι δαπανηρές θεραπείες δεύτερης γραμμής. Το γεγονός αυτό συμβάλλει στη μεγαλύτερη νοσηρότητα και θνητότητα σε αυτές τις χώρες (42).

Το κόστος της αντοχής για τις εθνικές οικονομίες και τα συστήματα υγείας είναι σημαντικό λόγω της ανάγκης για πιο δαπανηρές θεραπείες. Επίσης η αντοχή των μικροβίων επηρεάζει έμμεσα την παραγωγικότητα των ίδιων των ασθενών και των ατόμων που τους φροντίζουν, λόγω της παρατεταμένης νοσηλείας που απαιτείται για την ενδοφλέβια χορήγηση των φαρμάκων. Χωρίς αποτελεσματικά αντιβιοτικά, ο αριθμός των ασθενών που πεθαίνουν λόγω αποτυχίας της θεραπείας, θα συνεχίσει να αυξάνεται ενώ διάφορες ιατρικές πράξεις, όπως οι χειρουργικές επεμβάσεις, οι χημειοθεραπείες για κακοήθειες και οι μεταμοσχεύσεις οργάνων, θα γίνουν πιο επικίνδυνες.

Για τη θεραπεία πολλών κοινών βακτηριακών λοιμώξεων, συμπεριλαμβανομένων των λοιμώξεων του ουροποιητικού συστήματος, της σήψης, των σεξουαλικά μεταδιδόμενων νοσημάτων και λοιμώξεων γαστρεντερικού, έχουν παρατηρηθεί υψηλά ποσοστά αντοχής στα αντιβιοτικά που χρησιμοποιούνται παγκοσμίως ακολουθώντας τις διεθνείς κατευθυντήριες οδηγίες. Για παράδειγμα, μπορούμε να αναφέρουμε τα ποσοστά αντοχής στη σιπροφλοξασίνη που χρησιμοποιείται ευρέως για τη θεραπεία ουρολοιμώξεων και κυμαίνεται από 8,4% έως 92,9% για την *Escherichia coli* και από 4,1% έως 79,4% για την *Klebsiella pneumoniae* (36).

Η *K. pneumoniae* είναι ένα κοινό εντερικό βακτήριο που μπορεί όμως να προκαλέσει λοιμώξεις απειλητικές για τη ζωή. Η αντοχή της στις καρβαπενέμες έχει εξαπλωθεί σε όλες τις περιοχές του κόσμου. Η *K. pneumoniae* είναι μια από τις κύριες αιτίες νοσοκομειακών λοιμώξεων, όπως οι πνευμονίες, οι βακτηριαιμίες και οι λοιμώξεις σε νεογννήτα και σε ασθενείς σε Μονάδες Εντατικής Θεραπείας. Σε ορισμένες χώρες, οι καρβαπενέμες δεν είναι πλέον δραστικές σε περισσότερους από τους μισούς ασθενείς με λοιμώξεις από *K. pneumoniae* λόγω αντοχής (36).

Η κολιστίνη είναι συχνά η μόνη και τελευταία λύση για θεραπεία λοιμώξεων απειλητικών για τη ζωή που προκαλούνται από εντεροβακτηριακά (όπως *E.coli*, *K. pneumoniae*, κ.λπ.) ανθεκτικά στις καρβαπενέμες. Σε αρκετές περιοχές όμως, υπάρχουν βακτήρια ανθεκτικά και στην κολιστίνη και προκαλούν λοιμώξεις, για τις οποίες δεν υπάρχει επί του παρόντος αποτελεσματική θεραπεία (36).

Ο *S. aureus* αποτελεί επίσης κοινή αιτία λοιμώξεων τόσο στην κοινότητα όσο και στις υγειονομικές μονάδες. Τα άτομα με λοιμώξεις από ανθεκτικό στη μεθικιλίνη *S. aureus* (MRSA) έχουν 64% περισσότερες πιθανότητες να πεθάνουν σε σύγκριση με άτομα με λοιμώξεις από μικρόβια ευαίσθητα στα φάρμακα (36).

Η ανάπτυξη αντοχής σε στελέχη της *Neisseria gonorrhoeae* κάνει προβληματική τη διαχείριση και τον έλεγχο της γονόρροιας. Η αντοχή εμφανίστηκε γρήγορα για τις σουλφοναμίδες, πενικιλίνες, τετρακυκλίνες, μακρολίδες, φθοροκινολόνες και κεφαλοσπορίνες πρώτης γενιάς. Επί του παρόντος, στις περισσότερες χώρες, η κεφτριαξόνη είναι η μόνη αποτελεσματική εμπειρική μονοθεραπεία που έχει απομείνει για τη γονόρροια.

Απαιτείται μεγαλύτερη καινοτομία και επενδύσεις στην έρευνα για ανάπτυξη νέων αντιμικροβιακών φαρμάκων, εμβολίων και διαγνωστικών εργαλείων, ιδιαίτερα εκείνων που στοχεύουν στα κρίσιμα αρνητικά κατά Gram βακτήρια, όπως είναι τα ανθεκτικά στην καρβαπενέμη εντεροβακτηριακά και το *A. baumannii* (43, 44).

Η μεγάλη κατανάλωση λοιπόν των αντιβιοτικών αποτελεί τον κύριο παράγοντα ανάπτυξης αντοχής και πρέπει να τονίσουμε ότι τα σημερινά ψηλά επίπεδα αντοχής των μικροβίων στα αντιβιοτικά οφείλονται κατά μεγάλο μέρος στην αλόγιστη χρήση τους (4). Η εξάπλωση και επικράτηση ανθεκτικών μικροοργανισμών και του *Clostridioides difficile* μπορεί στη συνέχεια να επηρεάσει αρνητικά την υγεία ακόμη και ατόμων που δεν έχουν εκτεθεί σε αντιβιοτικά (45).

Η αντοχή των Gram αρνητικών μικροβίων στις καρβαπενέμες και τις κεφαλοσπορίνες έχει αυξηθεί κατά 10 έως 20 φορές μετά την έκθεση σε αυτά τα ευρέως φάσματος αντιβιοτικά (46-48). Σύμφωνα με μια πρόσφατη συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση των πρακτικών συνταγογράφησης σε εξωτερικούς ασθενείς, η χρήση κοινών αντιβιοτικών συσχετίστηκε με σημαντικά αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης αντοχής κατά τους επόμενους 12 μήνες από την έκθεση στα αντιβιοτικά (49). Ακόμη πιο σημαντικό είναι το ότι η μικροβιακή αντοχή φαίνεται να συνδέεται με αυξημένη νοσηρότητα και θνητότητα. Διάφορες μελέτες δείχνουν ότι η ανθεκτική στις καρβαπενέμες *K. pneumoniae* σχετίζεται με αυξημένη θνητότητα σε σύγκριση με την ευαίσθητη κλεμπσιέλλα (48), όπως και η βακτηριαιμία από MRSA σε σχέση με τη βακτηριαιμία από ευαίσθητο στη μεθικιλίνη *S. aureus* (MSSA). Αυτοί οι ανθεκτικοί μικροοργανισμοί μπορούν να μεταδοθούν στη συνέχεια σε άλλα άτομα, τόσο στο νοσοκομείο, όσο και στην κοινότητα (50).

Στη χώρα μας η υπερβολική κατανάλωση ή ακόμα και «κατάχρηση» αντιβιοτικών θεωρείται ότι είναι ένα από τα μεγαλύτερα προβλήματα σε όλες τις μονάδες παροχής υπηρεσιών υγείας, αλλά και στην πρωτοβάθμια περίθαλψη (4). Είναι ένας από τους κύριους παράγοντες που ευθύνονται για τον εξαιρετικά υψηλό επιπολασμό των Gram-αρνητικών παθογόνων με αντοχή σε πολλά αντιβιοτικά και προφανώς συμβάλλει στο αυξημένο κόστος της υγειονομικής περίθαλψης λόγω της αναγκαστικής χρήσης νεότερων και

πιο δαπανηρών αντιβιοτικών που συνήθως είναι ενδοφλέβια και απαιτούν νοσηλεία σε νοσοκομείο.

Η δυνατότητα αγοράς αντιβιοτικών από τα φαρμακεία χωρίς ιατρική συνταγή ήταν ένα πρόβλημα που γίνεται προσπάθεια να αντιμετωπισθεί με τη σχετικά πρόσφατη νομοθεσία για υποχρεωτική ηλεκτρονική συνταγογράφηση των αντιβιοτικών. Έτσι θα μπορέσει να μειωθεί ο αριθμός των ασθενών, οι οποίοι όταν ζητούν ιατρική βοήθεια έχουν ήδη εξαντλήσει τα πρώτης γραμμής αντιβιοτικά που πιθανόν είχαν ήδη στο σπίτι τους. Κατά συνέπεια δεν θα είναι υποχρεωμένοι οι θεράποντες ιατροί να προχωρούν σε συνταγογράφηση πιο «προωθημένων» αντιβιοτικών ευρύτερου φάσματος ακόμα και από την πρώτη επίσκεψη του ασθενούς.

Από το 2003, οι μονάδες εντατικής θεραπείας των ΗΠΑ ανέφεραν στο CDC ότι σχεδόν το 60% των στελεχών *S. aureus* ήταν MRSA (51). Παρόλο που αποδείχθηκε ότι ο αριθμός των συστηματικών νοσοκομειακών λοιμώξεων από MRSA μειώθηκε, μια μελέτη του 2010 για το CDC έδειξε ότι τα στελέχη με ενδιάμεση ευαισθησία ή αντοχή στη βανκομυκίνη γίνονται όλο και λιγότερο σπάνια (52, 53).

Ακόμα πιο δύσκολη στη διαχείριση των λοιμώξεων είναι η αύξηση της αντοχής των Gram-αρνητικών μικροβίων (54). Προγράμματα, όπως η διεθνής μελέτη SMART (Study for Monitoring Antimicrobial Resistance Trends) για την παρακολούθηση της τάσης της μικροβιακής αντοχής (55) και το πρόγραμμα αντιμικροβιακής επιτήρησης SENTRY Antimicrobial Surveillance Program έδειξαν σημαντικές αυξήσεις της αντοχής της *K. pneumoniae* στις κεφαλοσπορίνες τρίτης γενιάς, των *K. pneumoniae* και *Escherichia coli* που παράγουν β-λακταμάσες ευρέος φάσματος και των ψευδομονάδων που είναι ανθεκτικές στις φθοριοκινολόνες. Σε όλο τον κόσμο πολλές χιλιάδες ασθενών πεθαίνουν κάθε χρόνο από βακτηριακές λοιμώξεις, για τις οποίες δεν υπάρχουν πλέον διαθέσιμοι δραστικοί αντιμικροβιακοί παράγοντες (56-58).

Κατά τις πρώτες δεκαετίες της χρήσης των αντιβιοτικών, ακόμα και όταν παρουσιαζόταν μικροβιακή αντοχή σε συγκεκριμένο φάρμακο, λόγω της επιταχυνόμενης κυκλοφορίας νέων φαρμάκων υπήρχε πάντα ένα νέο αντιβιοτικό υπό ανάπτυξη για τη θεραπεία των ολοένα και πιο ανθεκτικών μικροβιακών στελεχών (2, 59). Σύμφωνα με μία μελέτη, μεταξύ του 1935 και του 2003 υπολογίζεται ότι κυκλοφόρησαν δεκατέσσερις νέες κατηγορίες

αντιβιοτικών (60). Κατά τα τελευταία 30 χρόνια, η ανάπτυξη νέων αντιβιοτικών έχει επιβραδυνθεί πολύ και οι επιλογές μας για τη θεραπεία λοιμώξεων από όλο και πιο ανθεκτικά παθογόνα περιορίζονται σε βαθμό ανησυχητικό. Η ανάπτυξη νέων αντιβιοτικών βάδιζε παράλληλα με την εμφάνιση ανθεκτικών βακτηρίων έως και 10-20 χρόνια πριν. Τώρα, δεν φτάνουν πια στην αγορά αρκετά αντιβιοτικά για να σταματήσουν το κύμα της αντοχής, ιδίως μεταξύ των αρνητικών κατά Gram βακτηρίων.

Το Φεβρουάριο του 2017, ο ΠΟΥ δημοσίευσε μια λίστα με 12 παθογόνα προτεραιότητας ανθεκτικά στα αντιβιοτικά (61) (62), όπως φαίνονται στον Πίνακα που ακολουθεί:

WHO Critical Priority Pathogens

- Carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*
- Carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa*
- Carbapenem and 3rd generation cephalosporin-resistant Enterobacteriaceae*

High Priority Pathogens

- Vancomycin-resistant *Enterococcus faecium*
- Methicillin and vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus*
- Clarithromycin-resistant *Helicobacter pylori*
- Fluoroquinolone-resistant *Campylobacter* species
- Fluoroquinolone-resistant *Salmonella* species
- 3rd Generation cephalosporin and fluoroquinolone-resistant *Neisseria gonorrhoeae*

Medium Priority Pathogens

- Penicillin non-susceptible *Streptococcus pneumoniae*
- Ampicillin-resistant *Haemophilus influenzae*
- Fluoroquinolone-resistant *Shigella* species

Mycobacteria

- *Mycobacterium tuberculosis* (TB)
- Nontuberculosis mycobacteria (NTM)

(62)

Μια ανασκόπηση του 2011 που εξέταζε τα υπάρχοντα ερευνητικά αντιβιοτικά, αποκάλυψε ότι 27 νέα φάρμακα ήταν σε κλινική ανάπτυξη, εκ των οποίων τα δύο ανήκαν σε νέες κατηγορίες, και βρίσκονταν σε κλινικές δοκιμές φάσης I. Λόγω του υψηλού ποσοστού «απόσυρσης» των αντιβιοτικών κατά τη διάρκεια της πρώιμης κλινικής ανάπτυξης, ιδιαίτερα των νέων κατηγοριών, και επειδή υπάρχουν πολλά εμπόδια από τις ρυθμιστικές αρχές τόσο των Ηνωμένων Πολιτειών, όσο και της Ευρωπαϊκής Ένωσης, δεν θεωρεί πιθανό

ότι θα κυκλοφορήσουν σύντομα νέες κατηγορίες, αν και το μέλλον της σύγχρονης ιατρικής εξαρτάται από τα αποτελεσματικά αντιβιοτικά (63).

Ο κόσμος, σύμφωνα με άλλη μελέτη, παρήγαγε περισσότερες από 20 νέες κατηγορίες αντιβιοτικών μεταξύ 1930 και 1962. Από τότε, μόνο δύο νέες κατηγορίες αντιβιοτικών έχουν κυκλοφορήσει στην αγορά. Εν τω μεταξύ, πολυανθεκτικά βακτήρια (υπερβακτήρια) έχουν εμφανιστεί σε όλο τον κόσμο και τώρα οι μισοί θάνατοι από κλινικές λοιμώξεις στην Ευρώπη σχετίζονται με βακτήρια ανθεκτικά σε πολλά φάρμακα. Βραχυπρόθεσμα, σύμφωνα με την Infectious Diseases Society of America (IDSA), είναι αναγκαίο να φτάσουν στην αγορά μέσα στα επόμενα 10 χρόνια τουλάχιστον άλλα 10 νέα αντιβιοτικά, τα οποία να είναι δραστικά κατά των υπερμικροβίων. Μακροπρόθεσμα, θα χρειαστούν νέες κατηγορίες αντιβιοτικών, αλλά πόσες δεν είναι γνωστό. Αν και οι περισσότερες κατηγορίες αντιβιοτικών έχουν σημαντικά προβλήματα αντοχής τουλάχιστον για ορισμένα είδη βακτηρίων, μια νέα κατηγορία μαζί με τα ανάλογα της, θα μπορούσε να παραμείνει χρήσιμη για τα επόμενα 50 χρόνια. Αυτή η θεωρία μπορεί να βασιστεί στο ότι οι 20 κατηγορίες που εισήλθαν στην αγορά μεταξύ 1930 και 1960 διήρκεσαν κατά μέσο όρο 50 χρόνια. Η υπόθεση λοιπόν αυτή θα οδηγούσε στο συμπέρασμα πως είναι πιθανό ο κόσμος να χρειαστεί άλλες 20 νέες κατηγορίες αντιβιοτικών για την υποστήριξη των αναγκών της σύγχρονης ιατρικής κατά τα επόμενα 50 χρόνια. Ορισμένες βακτηριακές λοιμώξεις, ιδιαίτερα από Gram-αρνητικά παθογόνα, είναι ήδη πολύ δύσκολο να αντιμετωπιστούν, όπως για παράδειγμα αυτά που παράγουν μεταλλο-β-λακταμάσες που εξουδετερώνουν τις καρβαπενέμες. Άλλες όμως λοιμώξεις, όπως οι λοιμώξεις από MRSA εξακολουθούν να είναι ευαίσθητες σε αρκετά παλιά και νέα αντιβιοτικά. Έτσι, η ανάγκη είναι ζωτικής σημασίας για ορισμένα Gram-αρνητικά, αλλά λιγότερο για τα Gram-θετικά μικρόβια. Ωστόσο, η παγκόσμια δυνατότητα ανακάλυψης νέων αντιβιοτικών έχει ήδη μείνει αρκετά πίσω από τα ανερχόμενα ποσοστά βακτηριακής αντοχής, και έτσι τίθεται το ερώτημα αν θα μπορούσαν άλλες 20 νέες κατηγορίες αντιβιοτικών να φτάσουν στην αγορά μέσα σε 50 χρόνια, και ίσως άλλες 20 κατηγορίες σε 50 έως 100 έτη από τώρα. Οι προβλέψεις αυτές βασίζονται στις προηγούμενες επιδόσεις της φαρμακευτικής βιομηχανίας και στην αδιάκοπη εμφάνιση ανθεκτικών στα αντιβιοτικά βακτηρίων. Είτε οι αριθμοί των απαιτούμενων

νέων κατηγοριών αντιβιοτικών αποδειχθούν ακριβείς είτε όχι, και εάν ο στόχος για 20 ακόμη νέες κατηγορίες στα επόμενα 50 χρόνια είναι εφικτός, γεγονός είναι ότι υπάρχει ήδη επείγουσα ανάγκη για νέες κατηγορίες αντιβιοτικών. Ωστόσο, η παραγωγή μόνο δύο νέων κατηγοριών αντιβιοτικών τα τελευταία 50 χρόνια υποδηλώνει ότι μπορεί να είναι πολύ δύσκολο να παραχθούν αρκετές νέες κατηγορίες ενώσεων για την υποστήριξη της σύγχρονης ιατρικής κατά τα επόμενα 50 χρόνια (63).

Η ανακάλυψη αντιβιοτικών είναι μεν το κλειδί για τη συνέχιση της σύγχρονης ιατρικής (64), όμως θα πρέπει να αναρωτηθούμε γιατί η φαρμακοβιομηχανία παράγει λιγότερες νέες κατηγορίες αντιβιοτικών τώρα που η ανάγκες αυξάνονται; Το ερώτημα για την έλλειψη νέων ομάδων δεν είναι εύκολο να απαντηθεί, αλλά μπορεί να υπάρχει έλλειψη νέων μεταβολικών στόχων. Το εμπόριο των γενοσήμων είναι οικονομικά πιο αποδοτικό από την ανάπτυξη νέων κατηγοριών αντιβιοτικών (65) και παλαιότερα πίστευαν ότι τα τρέχοντα αντιβιοτικά θα διατηρούσαν τη δραστηριότητά τους σχεδόν απεριόριστα (66). Ο αριθμός των μεγάλων φαρμακευτικών εταιρειών έχει μειωθεί λόγω συγχωνεύσεων και εκείνων που ασχολούνται με την ανακάλυψη αντιβιοτικών μειώθηκε σημαντικά κατά τις τελευταίες δεκαετίες. Τώρα ελάχιστες δραστηριοποιούνται σε αυτό τον τομέα (67) και αυτό προκαλεί μεγάλη ανησυχία σε πολλές χώρες μεταξύ των οποίων και στην Ελλάδα που έχει ψηλά ποσοστά αντοχής. Εν τω μεταξύ, οι απαιτήσεις των ρυθμιστικών αρχών αυξήθηκαν, γεγονός που αύξησε το κόστος ανάπτυξης νέων φαρμάκων και τα κέρδη από ανταγωνιστικά προϊόντα οδήγησαν τις φαρμακευτικές εταιρείες μακριά από τον τομέα των αντιβιοτικών και στροφή προς άλλες κατηγορίες φαρμάκων. Η ανάπτυξη νέων αντιβιοτικών από τη φαρμακευτική βιομηχανία, μια στρατηγική που ήταν αποτελεσματική στην καταπολέμηση ανθεκτικών βακτηρίων στο παρελθόν, έχει ουσιαστικά ακινητοποιηθεί και λόγω οικονομικών εμποδίων (68). Από τις 18 μεγαλύτερες φαρμακευτικές εταιρείες, οι 15 εγκατέλειψαν το πεδίο των αντιβιοτικών από δεκαετίας και πλέον (68). Οι συγχωνεύσεις μεταξύ φαρμακευτικών εταιρειών έχουν επίσης μειώσει σημαντικά τον αριθμό και την ποικιλομορφία των ερευνητικών ομάδων (69), ενώ και η έρευνα για αντιβιοτικά που διεξάγεται στον ακαδημαϊκό χώρο έχει μειωθεί σημαντικά λόγω των περικοπών χρηματοδότησης που οφείλεται στην οικονομική κρίση (69).

Πρέπει να σημειωθεί ότι από το 1998 μέχρι το 2011 είχαν πάρει έγκριση κυκλοφορίας μόνο 10 περίπου νέα αντιβιοτικά και από αυτά μόνο 2 (Linezolid και Daptomycin) είχαν στην πραγματικότητα νέους στόχους δράσης (60). Εκτός από τους παραπάνω λόγους που αναφέρθηκαν, η ανάπτυξη νέων αντιμικροβιακών φαρμάκων έχει και κινδύνους για τις φαρμακευτικές εταιρίες και είναι δαπανηρή. Τα αντιβιοτικά χορηγούνται στον ασθενή για περιορισμένο χρονικό διάστημα που σπάνια υπερβαίνει τις 10-14 ημέρες, οπότε δεν είναι τόσο επικερδή, όσο τα φάρμακα που στοχεύουν σε χρόνιες παθήσεις.

Ο αριθμός των ερευνητικών φαρμάκων (Investigational New Drug applications - IND) σε ενεργό ανάπτυξη μειώθηκε κατά τα δύο τρίτα μέσα σε μια δεκαετία, από μια κορυφή με 39 ενεργά IND το 1987, σε μόλις 13 το 2001, με μειωμένη ανάπτυξη νέων κεφαλοσπορινών, κινολονών και μακρολιδίων και μειωμένη συμμετοχή από τις μεγάλες φαρμακευτικές εταιρείες. Η δραστηριότητα για την ανάπτυξη νέων αντιβακτηριακών φαρμάκων παρουσίασε σημαντική ανάκαμψη από το 2002 έως το 2009, κυρίως με τη συμμετοχή μικρών φαρμακευτικών εταιρειών στην προσπάθεια αυτή. Το 2019, ο αριθμός των ενεργών IND μειώθηκε σε χαμηλό 11 ετών και ο αριθμός των αντιβακτηριακών IND που ξεκίνησαν με την Υπηρεσία Τροφίμων και Φαρμάκων των ΗΠΑ (FDA) κατά την περίοδο 2010–2019 ήταν χαμηλότερος από καθεμιά από τις προηγούμενες 3 δεκαετίες (70). Τα προγράμματα ανάπτυξης αντιβακτηριακών φαρμάκων που ξεκίνησαν τις δεκαετίες του 1980 και του 1990 είχαν υψηλά ποσοστά επιτυχίας, με πάνω από 40% των IND να λαμβάνουν έγκριση κυκλοφορίας, σε διάμεσο χρόνο περίπου 6 ετών από την παραλαβή του IND έως την έγκριση κυκλοφορίας του φαρμάκου. Για τα προγράμματα ανάπτυξης φαρμάκων που ξεκίνησαν μεταξύ 2000 και 2009 τα ποσοστά έγκρισης IND μειώθηκαν στο 23%, με τους μέσους χρόνους ανάπτυξης μέχρι να πάρουν έγκριση να αυξάνονται στα 8,2 χρόνια. Η πλειονότητα των IND που βρίσκονταν υπό ανάπτυξη στις 31 Δεκεμβρίου 2019 προέρχονταν από ήδη γνωστές κατηγορίες φαρμάκων. Τα περισσότερα από αυτά ήταν σε πρώιμα στάδια ανάπτυξης και λίγα είχαν χρηματοδότηση από μεγάλες φαρμακευτικές εταιρείες (70).

Τα αντιβιοτικά γενικά που μελετώνται σήμερα σε κλινικές δοκιμές, ανήκουν σε υπάρχουσες κατηγορίες και έχουν συνήθως ευρύ φάσμα, πράγμα

που σημαίνει ότι είναι πιθανό να προωθήσουν ακόμα περισσότερο την ανάπτυξη αντοχής. Είναι επίσης σχεδόν βέβαιο, ότι εάν τελικά πάρουν έγκριση και χρησιμοποιηθούν, σύντομα δεν θα είναι αρκετά αποτελεσματικά και κατάλληλα για τη θεραπεία των λοιμώξεων για τις οποίες δημιουργήθηκαν (7, 71). Αποτέλεσμα της ανάπτυξης αντοχής είναι η αναγκαστική χρήση όλο και περισσότερων αντιβιοτικών ευρύτερου φάσματος και συνήθως ανεξέλεγκτα, με αποτέλεσμα να έχουμε λοιμώξεις από πολυανθεκτικά μικρόβια που δεν μπορούν να αντιμετωπισθούν ούτε και με συνδυασμούς ισχυρών αντιβιοτικών (67).

Η αντοχή στα αντιβιοτικά αυξάνεται σε επικίνδυνα υψηλά επίπεδα σε όλα τα μέρη του κόσμου. Νέοι μηχανισμοί αντοχής αναδύονται και εξαπλώνονται παγκοσμίως, απειλώντας την ικανότητά μας να αντιμετωπίσουμε κοινές λοιμώξεις. Σε όποιες χώρες μπορούν να αγοραστούν αντιβιοτικά χωρίς ιατρική συνταγή για χρήση σε ανθρώπους ή ζώα, η εμφάνιση και η εξάπλωση της αντοχής επιδεινώνεται. Ομοίως, σε χώρες χωρίς κατευθυντήριες οδηγίες θεραπείας, τα αντιβιοτικά συχνά συνταγογραφούνται υπερβολικά από τους ιατρούς και τους κτηνιάτρους και χρησιμοποιούνται υπερβολικά από το κοινό. Η πρόσφατη απόφαση του Υπουργείου Υγείας (Αρ. πρωτ.: Δ3(α)οικ.54407/4/09/2020) για υποχρεωτική ηλεκτρονική συνταγογράφηση των αντιβιοτικών, πλην ελαχίστων εξαιρέσεων, ελπίζουμε να αποτελέσει ένα ακόμη μέτρο για τον περιορισμό της άσκοπης χορήγησης αντιβιοτικών στη χώρα μας. Αν δεν ληφθούν επείγοντως μέτρα, κατευθυνόμαστε προς μια μετα-αντιβιοτική εποχή, στην οποία οι κοινές λοιμώξεις και οι μικροί τραυματισμοί θα μπορούν να σκοτώνουν και πάλι.

Για να τονισθεί η σημασία της διάσωσης των αντιμικροβιακών φαρμάκων, έχει καθιερωθεί η Παγκόσμια Εβδομάδα Ευαισθητοποίησης για τα **Αντιμικροβιακά** (WAAW) που ονομαζόταν στο παρελθόν Παγκόσμια Εβδομάδα Ευαισθητοποίησης για τα **Αντιβιοτικά**. Από το 2020 άλλαξε όνομα, ώστε να περιλαμβάνει όλα τα αντιμικροβιακά, και έχει ως στόχο να επιβραδυνθεί η ανάπτυξη και εξάπλωση ανθεκτικών λοιμώξεων. Το κύριο σύνθημα που χρησιμοποιήθηκε τα τελευταία 5 χρόνια μέχρι το 2020 ήταν: «Αντιβιοτικά: Χειριστείτε τα με προσοχή». Αυτό άλλαξε το 2020 σε: "Αντιμικροβιακά: Χειριστείτε τα με προσοχή" (41).

2.1 ΤΟ ΚΟΣΤΟΣ ΤΗΣ ΜΙΚΡΟΒΙΑΚΗΣ ΑΝΤΟΧΗΣ

Η ταχεία ανάπτυξη νέων αντιμικροβιακών φαρμάκων κατά τις προηγούμενες δεκαετίες συνοδεύτηκε από αύξηση του κόστους θεραπείας, διότι τα νέα φάρμακα είναι ακριβότερα. Η μικροβιακή αντοχή έχει σημαντικό κόστος για τα νοσοκομεία και την κοινωνία. Σε μία μελέτη υπολογίσθηκε ότι το κόστος μιας λοίμωξης από μικρόβια ανθεκτικά στα αντιβιοτικά ήταν 18.588-29.069 \$ ανά ασθενή, με επιπλέον διάρκεια παραμονής στο νοσοκομείο από 6,4 έως 12,7 ημέρες και θνητότητα αποδιδόμενη σε αυτή 6,5% (72).

Το 2010, με βάση τα δεδομένα που συγκεντρώθηκαν από 323 Αμερικανικά νοσοκομεία, το 55,7% των ασθενών είχαν λάβει αντιβιοτικά κατά τη διάρκεια της νοσηλείας τους και το 29,8% είχαν πάρει τουλάχιστον 1 δόση αντιβιοτικού ευρέος φάσματος (17). Σε άλλη μελέτη, από 11.282 ασθενείς που αξιολογήθηκαν σε 183 νοσοκομεία το 2011, το 37,1% είχε λάβει ένα ή περισσότερα αντιβιοτικά για τη θεραπεία ενεργών λοιμώξεων. Τα μισά περίπου (49,9%) από αυτά τα αντιβιοτικά συνταγογραφήθηκαν για θεραπεία λοιμώξεων κατώτερου αναπνευστικού ή ουρολοιμώξεων ή για λοιμώξεις από δυνητικά ανθεκτικούς Gram θετικούς μικροοργανισμούς (73).

Σε μία πρόσφατη μελέτη ασθενών με οξεία πυελονεφρίτιδα της κοινότητας, παρατηρήθηκε ότι όταν οφείλετο σε παθογόνα που παρήγαγαν ESBL, χρειαζόταν κατά μέσο όρο 27,0% υψηλότερο κόστος για την αντιμετώπισή της και 22,0% περισσότερες ημέρες νοσηλείας σε σύγκριση με τους ασθενείς με οξεία πυελονεφρίτιδα που προκαλείτο από εντεροβακτηρίδια που δεν παρήγαγαν ESBL (74).

Σε μια ανασκόπηση 296 περιπτώσεων θεραπείας ουρολοιμώξεων σε ασθενείς χωρίς καθετήρα, καθώς και περιπτώσεων λοιμώξεων με ενδοφλέβια θεραπεία με βανκομυκίνη, φάνηκε ότι η χρήση αντιβιοτικών θα μπορούσε να βελτιωθεί κατά 37,2% (39,6% από τους 111 ασθενείς με ουρολοιμώξεις και 35,7% από τους 185 ασθενείς υπό βανκομυκίνη). Αυτή η βελτίωση της συνταγογράφησης θα μπορούσε να επιτευχθεί κυρίως με την αποτελεσματικότερη χρήση των διαγνωστικών εξετάσεων. Η βελτιστοποίηση λοιπόν της χρήσης των αντιβιοτικών είναι προφανώς ζωτικής σημασίας για την αποτελεσματική θεραπεία των λοιμώξεων, την προστασία των ασθενών

από τις πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες που προκαλούνται από την περιττή χρήση τους και ιδιαίτερα για τον περιορισμό της εξάπλωσης της μικροβιακής αντοχής και τον περιορισμό του φαρμακευτικού κόστους (17).

2.2 «ΚΥΚΛΙΚΗ ΧΡΗΣΗ» ΑΝΤΙΒΙΟΤΙΚΩΝ

Είναι η προγραμματισμένη αφαίρεση και υποκατάσταση συγκεκριμένων αντιβιοτικών ή ομάδων αντιβιοτικών σε ένα νοσοκομείο με σκοπό την μείωση της αντοχής. Οι υποστηρικτές αυτής της μεθόδου πιστεύουν ότι με την αφαίρεση συγκεκριμένων κατηγοριών αντιμικροβιακών φαρμάκων σε τακτική βάση, η ανάπτυξη αντοχής μπορεί να αποφευχθεί. Για παράδειγμα, σε όλους τους ασθενείς με υποψία πνευμονίας που σχετίζεται με τον αναπνευστήρα σε μια συγκεκριμένη ΜΕΘ, μπορεί να χορηγηθεί για θεραπεία μια κεφαλοσπορίνη τέταρτης γενιάς τον Ιανουάριο, μια αντιψευδομοναδική β-λακτάμη με αναστολέα β-λακταμασών το Φεβρουάριο και μια αντιψευδομοναδική καρβαπενέμη τον Μάρτιο. Στη συνέχεια ο κύκλος επαναλαμβάνεται. Οι μελέτες κυκλικής εναλλαγής αντιβιοτικών είναι περιορισμένες και με διαφορετικό σχεδιασμό η κάθε μια, ώστε δεν είναι δυνατό να εξαχθούν ασφαλή συμπεράσματα για την αποτελεσματικότητα ή μη αυτής της μεθόδου. Αρκετές από αυτές τις μελέτες σε ασθενείς των ΜΕΘ έχουν δείξει ότι η κυκλική εναλλαγή οδηγεί σε μείωση των πνευμονιών που σχετίζονται με τον αναπνευστήρα και προκαλούνται από πολυανθεκτικά μικρόβια (75, 76) Ωστόσο, σε αυτές τις μελέτες η κυκλική εναλλαγή συνδυάσθηκε με αποκλιμάκωση και συνολική μείωση της χρήσης αντιβιοτικών. Επομένως, είναι δύσκολο να εξακριβωθεί εάν τα αποτελέσματα οφείλονται στην κυκλική εναλλαγή ή στη μειωμένη χρήση αντιβιοτικών. Δυστυχώς, η αξιολόγηση των αποτελεσμάτων πολλών μελετών κυκλικής χορήγησης αντιβιοτικών είναι δυσχερής, επειδή περιλαμβάνουν ετερογενείς πληθυσμούς, αλλά και διότι ψηλά ποσοστά ασθενών χρειάζεται να λάβουν αντιβιοτικά «εκτός κύκλου». Σε μια συστηματική ανασκόπηση δεν μπόρεσαν οι συγγραφείς να καταλήξουν σε συμπεράσματα για το αν η κυκλική εναλλαγή ήταν επωφελής ή όχι (77). Λόγω λοιπόν των ανεπαρκών στοιχείων, οι

σημερινές κατευθυντήριες οδηγίες της Αμερικανικής Εταιρείας Λοιμώξεων (IDSA) δεν συνιστούν την κυκλική χρήση αντιβιοτικών.

2.3 ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΤΗΝ ΕΦΑΡΜΟΓΗ ΤΩΝ ΜΕΤΡΩΝ ΠΡΟΛΗΨΗΣ ΚΑΙ ΕΛΕΓΧΟΥ ΣΤΑ ΕΛΛΗΝΙΚΑ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΑ

Η διαχείριση αντιβιοτικών σε συνδυασμό με την πρόληψη των λοιμώξεων αποτελεί μια συλλογική, διεπιστημονική προσέγγιση για τη βελτιστοποίηση της χρήσης των αντιβιοτικών (78).

Στα ελληνικά νοσοκομεία υπάρχουν πολλοί περιορισμοί στην αποτελεσματική εφαρμογή των μέτρων πρόληψης λοιμώξεων, οι σημαντικότεροι από τους οποίους είναι:

1. Περιορισμένος αριθμός απομονώσεων για ασθενείς με πολυανθεκτικά παθογόνα.
2. Περιορισμένος αριθμός εξειδικευμένου προσωπικού πλήρους και αποκλειστικής απασχόλησης στο αντικείμενο της πρόληψης των νοσοκομειακών λοιμώξεων και της χρήσης των αντιβιοτικών.
3. Ασθενείς με μακροχρόνιες και επαναλαμβανόμενες νοσηλείες στο ίδιο ή σε διαφορετικά νοσοκομεία.
4. Ανεπαρκής ενεργός συμμετοχή της διοίκησης των νοσοκομείων στην πρόληψη των λοιμώξεων.
5. Ανεπαρκής εκπαίδευση όλων των επαγγελματιών υγείας.
6. Έλλειψη αξιολόγησης για την πρόοδο της εφαρμογής προγραμμάτων ελέγχου λοιμώξεων στα ελληνικά νοσοκομεία.

Αποτέλεσμα όλων αυτών είναι η αδυναμία περιορισμού της διασποράς πολυανθεκτικών μικροβίων στο νοσοκομειακό περιβάλλον και η ανάγκη αυξημένης κατανάλωσης αντιβιοτικών που κάνει ακόμα δυσκολότερη την εφαρμογή ASP.

3. ΠΡΟΓΡΑΜΜΑΤΑ ΔΙΑΧΕΙΡΗΣΗΣ ΑΝΤΙΒΙΟΤΙΚΩΝ (ANTIBIOTIC STEWARDSHIP PROGRAMS - ASP)

Η ορθή διαχείριση και επιτήρηση της ορθολογικής χρήσης των αντιβιοτικών έχει αναγνωρισθεί τουλάχιστον από εικοσαετίας ότι είναι σημαντική τόσο στη νοσοκομειακή όσο και στην πρωτοβάθμια περίθαλψη. Για να επιτευχθεί η επέκταση της εφαρμογής προγραμμάτων διαχείρισης αντιβιοτικών σε όλες τις χώρες της Ευρωπαϊκής Ένωσης, έχει προταθεί να αντιμετωπιστούν τρία ζητήματα:

1. Να συγκριθεί η αποτελεσματικότητα και η σχέση κόστους-αποτελεσματικότητας των διαφόρων στρατηγικών διαχείρισης αντιβιοτικών και των παρεμβάσεων σε διαφορετικές δομές υγειονομικής περίθαλψης
2. Να υπάρξει συναίνεση μεταξύ των εμπειρογνομόνων σχετικά με βασικά στοιχεία της βέλτιστης πρακτικής, βασισμένης σε τεκμήρια, για τη διαχείριση των αντιβιοτικών στα νοσοκομεία και στην κοινότητα και
3. Να ενισχυθεί η νομική βάση και η βασική χρηματοδότηση των προγραμμάτων διαχείρισης αντιβιοτικών. Έχουν επίσης προταθεί και εργαλεία για την παρακολούθηση της προόδου που βασίζονται στη χρήση του διαδικτύου (79, 80).

Είναι γνωστό ότι η Ελλάδα κατέχει δυστυχώς μια από τις πρώτες θέσεις μεταξύ των Ευρωπαϊκών χωρών με την μεγαλύτερη κατανάλωση αντιβιοτικών τόσο στην κοινότητα, όσο και στα νοσηλευτικά ιδρύματα, καθώς και με τα υψηλότερα επίπεδα μικροβιακής αντοχής, ιδιαίτερα για ορισμένα Gram αρνητικά βακτήρια (*Acinetobacter*, *Klebsiella*, *Pseudomonas*), τα οποία είναι και τα συχνότερα και σημαντικότερα αίτια νοσοκομειακών λοιμώξεων στα Ελληνικά νοσοκομεία. Ένα ψηλό ποσοστό από αυτούς τους μικροοργανισμούς παρουσιάζουν αντοχή στις σημαντικότερες κατηγορίες αντιβιοτικών που διαθέτουμε μεταξύ των οποίων στις καρβαπενέμες. Η βελτίωση επομένως της χρήσης των αντιβιοτικών αποτελεί εθνική προτεραιότητα για την Ελλάδα (81). Ήδη οι θεραπευτικές επιλογές για ασθενείς με σοβαρές λοιμώξεις από πολυανθεκτικά παθογόνα είναι πολύ περιορισμένες και δυστυχώς θα περιορίζονται συνεχώς, λόγω της ευρείας και συχνά μη ορθολογικής χρήσης των αντιβιοτικών (82). Για να αντιμετωπισθεί λοιπόν η επέκταση της μικροβιακής αντοχής, είναι αναγκαίο να περιορισθεί η

διασπορά των ανθεκτικών μικροβίων και να δοθεί έμφαση στην ορθολογική χρήση των αντιβιοτικών. Με αυτό τον τρόπο, τα τελευταία προωθημένα αντιβιοτικά που διαθέτουμε στη θεραπευτική μας φαρέτρα θα μπορέσουν να συνεχίσουν για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα να είναι αποτελεσματικά για την αντιμετώπιση σοβαρών λοιμώξεων σε βαρέως πάσχοντες ασθενείς, οι οποίες συνήθως προκαλούνται από πολυανθεκτικά στελέχη. Με την ορθολογική χρήση των αντιβιοτικών μπορεί, όπως έχει αποδειχθεί από πολλές μελέτες, να ανακοπεί η αύξηση των ποσοστών αντοχής ή ακόμη και να μειωθεί η μικροβιακή αντοχή, πράγμα όμως που απαιτεί αρκετό χρόνο, επιμονή και συνεχή προσπάθεια (83). Τα αποτελέσματα όλων των προσπαθειών περιορισμού της κατανάλωσης αντιβιοτικών μέχρι σήμερα, επειδή εφαρμόστηκαν σε περιορισμένη κλίμακα, ήταν εμφανή μόνο στην περιοχή εφαρμογής τους, είχαν περιορισμένη διάρκεια και δεν μπόρεσαν να περιορίσουν το πρόβλημα της μικροβιακής αντοχής στην Ελλάδα.

Τα τελευταία χρόνια καταβάλλεται μεγάλη προσπάθεια σε διεθνές επίπεδο για την προστασία τόσο των τελευταίων πολύτιμων αντιμικροβιακών παραγόντων που διαθέτουμε για τη θεραπεία σοβαρών λοιμώξεων από πολυανθεκτικά / πανανθεκτικά μικρόβια, όσο και των νέων φαρμάκων που παίρνουν άδεια κυκλοφορίας και εισάγονται ή θα εισαχθούν στην κλινική πρακτική (82). Ιδιαίτερα για τη χώρα μας, όπου για συγκεκριμένα παθογόνα οι θεραπευτικές επιλογές συνεχώς περιορίζονται, η προστασία των νέων φαρμάκων είναι ένα μέτρο μεγάλης σημασίας για την ασφάλεια και επιβίωση των ασθενών μας. Με βάση την τρέχουσα νομοθεσία, όλα τα νοσοκομεία της Ελλάδας πρέπει να έχουν τη δική τους ομάδα για την εφαρμογή ενός ASP. Επίσης σύμφωνα και με το θεσμικό πλαίσιο για την πρόληψη των λοιμώξεων σε χώρους παροχής υπηρεσιών υγείας (ΦΕΚ τ. 388 Β'/2014), η ορθολογική διαχείριση των αντιμικροβιακών παραγόντων αποτελεί βασικό κομμάτι του Εσωτερικού Κανονισμού όλων των Νοσοκομείων. Εφόσον δεν παράγονται νέα αντιβιοτικά για την αντιμετώπιση των ανθεκτικών μικροβίων ή παράγονται σε πολύ περιορισμένη κλίμακα και μέχρι να εφευρεθεί ένας νέος τρόπος αντιμετώπισης των λοιμώξεων, έχουμε την υποχρέωση να «διασώσουμε» τα αντιβιοτικά που ήδη έχουμε. Οι «ομάδες διαχείρισης αντιβιοτικών» είναι βασικοί παράγοντες για την αντιμετώπιση των ανθεκτικών βακτηρίων τόσο στα νοσοκομεία, όσο και στην κοινότητα, ενώ σε εθνικές και διεθνείς

κατευθυντήριες γραμμές συστηματικά αναφέρονται συστάσεις και σχέδια δράσης. Συνήθως, οι ομάδες αυτές είναι διεπιστημονικές, αποτελούμενες από διάφορους ειδικούς που συνήθως περιλαμβάνουν ειδικούς λοιμωξιολόγους, κλινικούς μικροβιολόγους και φαρμακοποιούς που είναι εκπαιδευμένοι στη συνταγογράφηση και τη διαχείριση των αντιβιοτικών. Ακόμη και σε μικρά νοσοκομεία χωρίς ειδικούς λοιμωξιολόγους, η διακοπή και μόνο της χορήγησης των αντιβιοτικών στις περιπτώσεις που δεν υπάρχει κλινική ένδειξη, μπορεί να εφαρμοστεί ως μια αρχική προσπάθεια βελτίωσης της συνταγογράφησης αντιβιοτικών. Αυτό μπορεί να γίνεται από κάποιο άτομο που έχει ορισθεί για αυτό το σκοπό, όπως από ένα ιατρό με ιδιαίτερο ενδιαφέρον για τις λοιμώξεις ή φαρμακοποιό ή μικροβιολόγο.

Σύμφωνα με την IDSA η διαχείριση των αντιβιοτικών πρέπει να περιλαμβάνει «βελτιστοποίηση της ένδειξης, της επιλογής, της δοσολογίας, της οδού χορήγησης και της διάρκειας της αντιμικροβιακής θεραπείας για τη μεγιστοποίηση του θεραπευτικού αποτελέσματος ή για την πρόληψη της λοίμωξης, περιορίζοντας παράλληλα τις παράπλευρες βλάβες από τη χρήση αντιμικροβιακών, συμπεριλαμβανομένης της τοξικότητας, της επιλογής παθογόνων μικροοργανισμών (όπως το *C. difficile*) και της εμφάνισης αντοχής» (14). Μια βασική αρχή είναι η αποφυγή της πίεσης επιλογής των αντιβιοτικών τόσο στα παθογόνα, όσο και στη χλωρίδα. Αυτό επιτυγχάνεται με την επιλογή του αντιβιοτικού που έχει το στενότερο φάσμα και τη χορήγησή του σε επαρκείς δόσεις, στο σωστό χρόνο έναρξης και για τη μικρότερη δυνατή διάρκεια που απαιτείται. Επειδή η αντοχή των μικροβίων αυξάνεται παγκοσμίως, υπάρχει κάποια αβεβαιότητα για το βέλτιστο εύρος φάσματος που χρειάζεται, όταν χορηγούμε εμπειρική θεραπεία. Δεν είναι επίσης γνωστό ποιο είναι το επίπεδο αντοχής *in vitro* που υποδεικνύει την ανάγκη εγκατάλειψης ενός αντιβιοτικού και τη χρήση ενός άλλου παράγοντα ευρέος φάσματος. Οι επιλογές αντιβιοτικών για εμπειρική θεραπεία θα πρέπει να αποφασίζονται σε τοπικό επίπεδο, με βάση τα αντιβιογράμματα και τα διαθέσιμα δεδομένα έκβασης των ασθενών. Βέβαια, στα νοσοκομεία που έχουν οργανωμένα μικροβιολογικά εργαστήρια, είναι δυνατή η αλλαγή της εμπειρικής θεραπείας σε μια πιο στοχευμένη θεραπεία, όταν είναι διαθέσιμα τα αποτελέσματα των καλλιιεργειών. Η στοχευμένη θεραπεία μειώνει την περιττή έκθεση των ασθενών σε αντιβιοτικά καθώς και το κόστος. Η

αποκλιμάκωση μπορεί επίσης να περιλαμβάνει τη διακοπή της εμπειρικής αντιμικροβιακής θεραπείας με βάση κλινικά κριτήρια, όταν τα αποτελέσματα των καλλιεργειών είναι αρνητικά (14).

Ως προγράμματα διαχείρισης (επιτήρησης, εποπτείας ή επιμελητείας) αντιβιοτικών (Antibiotic Stewardship Programmes - ASP) ορίζονται: «Οι συντονισμένες παρεμβάσεις που έχουν σχεδιαστεί για την καταγραφή και τη βελτίωση της ορθολογικής χρήσης αντιβιοτικών, προωθώντας την επιλογή του βέλτιστου θεραπευτικού σχήματος αντιβιοτικών, συμπεριλαμβανομένης της δοσολογίας, της διάρκειας θεραπείας και της οδού χορήγησης ώστε να επιτευχθεί το μέγιστο όφελος για τους ασθενείς, με τις ελάχιστες ανεπιθύμητες ενέργειες και την ελάχιστη επίδραση στην επακόλουθη ανάπτυξη αντοχής» (60). Περιλαμβάνουν επίσης τη συστηματική προσπάθεια να εκπαιδευτούν οι γιατροί στη συνταγογράφηση αντιβιοτικών βάσει επιστημονικών δεδομένων (evidence-based prescribing), ώστε να περιοριστεί η κατάχρηση αντιβιοτικών και κατά συνέπεια να ανακοπεί η ανάπτυξη αντοχής και η διασπορά πολυανθεκτικών στελεχών (84, 85). Η επιτυχία των προγραμμάτων ASP, όσο αφορά στη βελτίωση της συνταγογράφησης και τη μείωση των ποσοστών αντοχής σε τοπικό επίπεδο έχει τεκμηριωθεί με διάφορες μελέτες, ενώ για τη διαφύλαξη της αποτελεσματικότητας των αντιβιοτικών έχουν αναπτυχθεί εθνικές και διεθνείς κατευθυντήριες οδηγίες (86-89).

Για τον όρο «stewardship» δεν υπάρχει αντίστοιχη Ελληνική λέξη γενικής αποδοχής που να αποδίδει με ακρίβεια την έννοια αυτή, ενώ δεν συνηθίζεται να χρησιμοποιείται σε άλλες κλινικές ειδικότητες. Για παράδειγμα δεν μιλάμε για «stewardship» στα αντιυπερτασικά ή τα αντιδιαβητικά φάρμακα. Αυτό είναι λογικό, επειδή τα αντιμικροβιακά είναι η μόνη κατηγορία φαρμάκων με πιθανό κλινικό αντίκτυπο τόσο στο άτομο που τα λαμβάνει, όσο και στην κοινότητα. Πρέπει να τονίσουμε επίσης ότι και σε πολλές άλλες γλώσσες ο όρος «stewardship» είναι δύσκολο να μεταφραστεί λόγω της έλλειψης ισοδύναμου για το «stewardship», οπότε πολλοί ιατροί που η μητρική τους γλώσσα δεν είναι η αγγλική δυσκολεύονται να κατανοήσουν τον όρο (90).

Γενικά δεν υπάρχει κάποιο ευρέως αποδεκτό, ενιαίο, διεθνές πρότυπο πρόγραμμα ASP για τη βελτιστοποίηση της συνταγογράφησης των αντιβιοτικών στα νοσοκομεία. Η εφαρμογή των προγραμμάτων διαχείρισης

αντιβιοτικών απαιτεί ευελιξία, διότι πρέπει να εξετάζονται ταυτόχρονα πολλοί και πολύπλοκοι παράγοντες κατά τη λήψη ιατρικών αποφάσεων για τη χρήση αντιβιοτικών. Υπάρχουν επίσης μεγάλες διαφορές μεταξύ των νοσοκομείων ως προς το μέγεθος και το είδος τους. Το CDC έχει επισημάνει ποιες είναι οι προτεραιότητες στην εφαρμογή ASP με βάση στοιχεία που έχουν δημοσιευτεί από την εφαρμογή αντίστοιχων επιτυχημένων προγραμμάτων. Έτσι δίνει κάποιες οδηγίες για τα βασικά στοιχεία που μπορούν να χρησιμοποιηθούν από τα νοσοκομεία στην προσπάθεια βελτίωσης της συνταγογράφησης αντιβιοτικών. Προτείνεται ακόμη η χρήση ενός εργαλείου αξιολόγησης που θα συνοδεύει τις οδηγίες και που θα μπορούσε να βοηθήσει τα νοσοκομεία να εντοπίσουν τα τρωτά σημεία που υπάρχουν στη διαχείριση των αντιβιοτικών και πρέπει να αντιμετωπιστούν (91).

Για την επιτυχία οποιουδήποτε ASP απαιτείται η υποστήριξη της διοίκησης του νοσοκομείου που είναι αναγκαία προϋπόθεση για να διασφαλιστεί η συνεργασία με τους άλλους επαγγελματίες υγείας καθώς και με τα τμήματα που μπορούν και πρέπει να συμμετάσχουν. Παρά την αποδεδειγμένη προσφορά των «ομάδων διαχείρισης αντιβιοτικών» στη βελτιστοποίηση της αντιμετώπισης των λοιμώξεων, δυστυχώς οι ομάδες αυτές παραμένουν υποστελεχωμένες ή ανύπαρκτες στις περισσότερες χώρες. Όπου όμως υπάρχουν, τείνουν να επικεντρώνονται στα νοσοκομεία, παρόλο που η μεγαλύτερη ποσότητα των αντιβιοτικών συνταγογραφείται στην κοινότητα, όπως αναφέραμε και σε προηγούμενο κεφάλαιο. Αρκετές χώρες έχουν κάνει υποχρεωτική τη δημιουργία στα νοσοκομεία ομάδων διαχείρισης αντιβιοτικών (όπως π.χ. Αυστραλία, Βέλγιο, Καναδάς, Γαλλία, Γερμανία, Ολλανδία, Νορβηγία, Ηνωμένο Βασίλειο και ΗΠΑ), αλλά συχνά δεν επιβάλλονται στην πράξη (92).

Στη χώρα μας τα προγράμματα αυτά μπορούν να ενισχυθούν σημαντικά στα νοσοκομεία και να επιτύχουν καλύτερα αποτελέσματα, όταν η «Ομάδα Επιτήρησης της Κατανάλωσης και Ορθής Χρήσης των Αντιβιοτικών» (ΟΕΚΟΧΑ) αξιοποιήσει τις δυνατότητες που έχει και την εξουσία που της έχει παραχωρηθεί από την σχετικά πρόσφατη νομοθεσία που επιβάλλει την ίδρυσή της (ΦΕΚ τ. 388 Β΄/2014, άρθρο 8). Η ομάδα αυτή είναι μια πολυεπιστημονική υποεπιτροπή εποπτείας της ορθολογικής χρήσης αντιβιοτικών που όμως πρέπει να κατορθώσει να έχει υποστήριξη από:

1. Όλους τους κλινικούς ιατρούς, διότι αυτοί έχουν την ευθύνη των ασθενών και επομένως της συνταγογράφησης των αντιβιοτικών στα νοσοκομεία, οπότε πρέπει να πεισθούν ότι πρέπει να συμπεριφέρονται υπεύθυνα και να αποδέχονται τις συστάσεις των ειδικών (93).

2. Τους προϊστάμενους των τμημάτων, των κλινικών και του φαρμακείου, ώστε οι νεότεροι υγειονομικοί να μην έχουν περιθώρια αμφισβήτησης της προσπάθειας εκείνων που έχουν αναλάβει αυτό το σημαντικό ρόλο.

3. Την Επιτροπή φαρμάκων που μπορεί να διαδραματίσει βασικό ρόλο στην βελτίωση της χρήσης αντιβιοτικών θέτοντας περιορισμούς στην εισαγωγή στο φαρμακείο και στη χρήση διαφόρων αντιμικροβιακών ουσιών, όταν υπάρχουν ήδη άλλα αντίστοιχα.

4. Τους «Νοσηλευτές Ελέγχου Λοιμώξεων» που με την πείρα τους μπορούν να βοηθήσουν στην εκπαίδευση του προσωπικού, παρουσιάζοντας τα τρέχοντα δεδομένα αντοχών στα αντιβιοτικά, τις τάσεις που καταγράφονται για λοιμώξεις από *C. difficile*, και τις μηνιαίες και ετήσιες εκθέσεις κατανάλωσης αντιβιοτικών ανά τμήμα (94, 95).

Ο στόχος ενός προγράμματος ASP είναι τριπλός:

Ο πρώτος στόχος είναι η καλή συνεργασία με τους επαγγελματίες υγείας, ώστε ο κάθε ασθενής να λαμβάνει το καταλληλότερο αντιμικροβιακό φάρμακο που να καλύπτει τα «4 Ds» της βέλτιστης αντιμικροβιακής θεραπείας (right **D**rug, right **D**ose, **D**e-escalation to pathogen-directed therapy, και right **D**uration of therapy), δηλαδή σωστό φάρμακο, σωστή δόση, αποκλιμάκωση της θεραπείας που βασίζεται στην απομόνωση των παθογόνων, και σωστή διάρκεια της θεραπείας. Βέλτιστη θεραπεία ενός ασθενούς με λοίμωξη σημαίνει: θεραπεία με το κατάλληλο, σωστά δοσολογημένο αντιβιοτικό που έχει τη μικρότερη πιθανότητα να προκαλέσει παράπλευρες βλάβες, δηλαδή ανεπιθύμητες ενέργειες και ανάπτυξη αντοχής στον ασθενή ή στις επαφές του (60, 96).

Ο δεύτερος στόχος είναι να αποφευχθεί η υπερβολική χρήση, η κακή χρήση ή ακόμα και η κατάχρηση αντιμικροβιακών ουσιών. Οι ιατροί τόσο στο νοσοκομείο, όσο και στην πρωτοβάθμια φροντίδα υγείας, συχνά χρησιμοποιούν αντιβιοτικά που δεν είναι απαραίτητα. Χορηγούνται αντιβιοτικά σε ασθενείς με ιογενείς λοιμώξεις ή με μη λοιμώδεις παθήσεις, όπως για

παράδειγμα σε ασθενείς με παγκρεατίτιδα ή σε βακτηριακές λοιμώξεις που δεν απαιτούν αντιβιοτικά, όπως είναι τα μικρά αποστήματα του δέρματος που μπορούν να θεραπευτούν με απλή διάνοιξη. Επίσης πολλές φορές χορηγούνται αντιβιοτικά σε ασθενείς με μόνιμο καθετήρα κύστης και θετική καλλιέργεια ούρων. Δεν είναι σπάνιες οι περιπτώσεις που χρησιμοποιούνται αντιβιοτικά ευρέος φάσματος σε ασθενείς με λοίμωξη της κοινότητας ή αγνοώντας το αποτέλεσμα της καλλιέργειας με απομόνωση πολυευαίσθητων μικροβίων. Θα μπορούσαμε να πούμε ότι πολλές φορές γίνεται ακόμα και «κατάχρηση» αντιβιοτικών. Ο όρος «κατάχρηση» αντιβιοτικών είναι δύσκολο να προσδιοριστεί, αλλά μπορεί να χρησιμοποιηθεί για να περιγράψει τη χορήγηση από ένα γιατρό ενός συγκεκριμένου αντιβιοτικού κατά προτίμηση έναντι άλλων, ως αποτέλεσμα πίεσης από φαρμακευτικούς αντιπροσώπους ή ακόμα χειρότερα λόγω οικονομικού ενδιαφέροντος. Σε οποιαδήποτε περίπτωση η κατάχρηση αντιβιοτικών είναι επικίνδυνη και καταδικαστέα (60).

Ο τρίτος στόχος είναι να ελαχιστοποιηθεί η ανάπτυξη αντοχής. Τόσο σε επίπεδο ασθενούς, όσο και σε επίπεδο κοινότητας, η αυξημένη χρήση αντιβιοτικών αλλάζει τα πρότυπα αντοχής. Οι ασθενείς που εκτίθενται σε αντιβιοτικά διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο να αποικιστούν ή να παρουσιάσουν λοίμωξη από ανθεκτικούς μικροοργανισμούς (60, 97-99).

Κάθε νοσοκομείο πρέπει με στους πόρους του να δημιουργήσει μια λειτουργική και αποτελεσματική ομάδα για το ASP λαμβάνοντας υπόψη τον προϋπολογισμό και τους περιορισμούς σε προσωπικό. Η ομάδα διαχείρισης δεν χρειάζεται να μπει σε ένα συγκεκριμένο «καλούπι» και θα ήταν λάθος να καθυστερήσει η εφαρμογή ενός προγράμματος ASP λόγω έλλειψης διαθεσιμότητας ενός ή περισσότερων ατόμων από αυτά που προβλέπεται ότι πρέπει να συμμετέχουν στην ομάδα. Οι περισσότερες ομάδες διαχείρισης αντιβιοτικών περιλαμβάνουν ένα γιατρό λοιμωξιολόγο ή ένα φαρμακοποιό (με ή χωρίς εκπαίδευση στις λοιμώξεις) ή ιδανικά και τους δύο. Μερικές φορές σε μικρότερα νοσοκομεία ένας νοσοκομειακός γιατρός με ιδιαίτερο ενδιαφέρον για τις λοιμώξεις μπορεί να αναλάβει αυτό το ρόλο. Σε όλες τις περιπτώσεις είναι απαραίτητη η στενή συνεργασία με το προσωπικό του μικροβιολογικού εργαστηρίου και τη διοίκηση του νοσοκομείου για ένα πρόγραμμα που να μπορεί να αποδώσει καρπούς. Η συνεργασία με την πληροφορική είναι ιδιαίτερα χρήσιμη, όταν βέβαια είναι εφικτή. Στα νοσοκομεία που διαθέτουν

οργανωμένο τμήμα πληροφορικής, το έργο της ομάδας εφαρμογής του ASP διευκολύνεται σημαντικά και ιδιαίτερα στην παρακολούθηση των αποτελεσμάτων της εφαρμογής του προγράμματος, ώστε να γίνονται διορθωτικές κινήσεις το συντομότερο δυνατό.

Μία από τις μεγαλύτερες προκλήσεις της έρευνας σχετικά με την διαχείριση των αντιβιοτικών είναι να αποδειχθεί ότι υπάρχει σαφής συσχέτιση της εφαρμογής των ASP και της μείωσης των ποσοστών μικροβιακής αντοχής. Οι πρώτες μελέτες περιορισμού της χρήσης κεφαλοσπορινών πέτυχαν την μείωση της επίπτωσης των λοιμώξεων από ανθεκτικά στις κεφαλοσπορίνες Gram-αρνητικά μικρόβια, αλλά οδήγησαν στην αύξηση της χρήσης καρβαπενεμών και της αντοχής στις καρβαπενέμες. Αυτό είναι ένα παράδειγμα του φαινομένου «της συμπίεσης του μπαλονιού» όπως αποκαλείται, κατά το οποίο όταν μειώνεται η χρήση ενός αντιβιοτικού ή μιας κατηγορίας αντιβιοτικών αυξάνεται η χρήση κάποιων άλλων, συχνά μαζί με τη συσχετιζόμενη αντοχή (100).

Οι μελέτες για τις επιπτώσεις του ASP στην αντοχή των μικροβίων είναι εξαιρετικά δύσκολες, απαιτούν πολύ χρόνο, πρέπει να λάβουν υπόψη διάφορους άλλους παράγοντες και είναι συνήθως μελέτες παρατήρησης. Σε μια συστηματική ανασκόπηση της βιβλιογραφίας έγινε προσπάθεια αξιολόγησης των παρεμβάσεων για βελτίωση της συνταγογράφησης των αντιμικροβιακών φαρμάκων στα νοσοκομεία. Από τις 16 μελέτες που πληρούσαν τα κριτήρια να συμπεριληφθούν στην ανασκόπηση, μόνο στις 4 υπήρχαν ισχυρές ενδείξεις ότι οι αλλαγές στη συνταγογράφηση αντιβιοτικών στους νοσηλεύομενους ασθενείς μπορούν να μειώσουν την μικροβιακή αντοχή (74). Τέσσερις από τις μελέτες είχαν αρνητικά αποτελέσματα και οι υπόλοιπες 8 μελέτες θεωρήθηκαν ότι είχαν λανθασμένο σχεδιασμό, ο οποίος επέτρεπε να δοθούν διάφορες ερμηνείες για το αποτέλεσμα που είχε περιγραφεί. Οι περισσότερες μελέτες συγκρίνουν μεμονωμένα δεδομένα σε επίπεδο ασθενούς, όπως η χρήση αντιβιοτικών και τα ποσοστά αποικισμού ή μόλυνσης από ανθεκτικούς μικροοργανισμούς. Ορθότερο είναι να γίνεται συσχέτιση της χρήσης των αντιμικροβιακών ουσιών και της αντοχής σε βάθος χρόνου. Οι αναλύσεις διαφόρων σειρών για μεγάλα χρονικά διαστήματα βασίζονται σε συγκεντρωτικά δεδομένα και επιχειρούν να καταγράψουν

μεταβλητές, όπως η εισαγωγή μέτρων ελέγχου των λοιμώξεων, η διαφοροποίηση στη χρήση των διαφόρων ομάδων αντιβιοτικών ευρέος φάσματος, τα ποσοστά αποικισμού και ο χρόνος καθυστέρησης μεταξύ της υλοποίησης των παρεμβάσεων και ανάπτυξης αντοχής (75 - 77).

Σε μελέτες που έγιναν σε νοσοκομεία με εστίες λοιμώξεων από *C.difficile* (CDI) παρατηρήθηκε μείωση στα ποσοστά αυτών των περιστατικών, όταν μειωνόταν η χρήση των κεφαλοσπορινών και των φθοροκινολονών (72 ,73). Η εκτεταμένη έκθεση σε αντιβιοτικά είναι γνωστό ότι αποτελεί την πιο συνηθισμένη αιτία διάρροιας λόγω CDI (101). Οι μελέτες αυτές είναι ενθαρρυντικές καθώς δείχνουν ότι το ASP μπορεί να επηρεάσει τη συχνότητα των CDI στα νοσοκομεία. Ωστόσο, όταν τέτοιες παρεμβάσεις προκαλούν αυξημένη χρήση β-λακταμικών αντιβιοτικών με αναστολείς β-λακταμάσης και καρβαπενεμών, μπορεί να έχουν και άλλες συνέπειες (72).

Η εφαρμογή ενός ASP δεν είναι εύκολο έργο. Σε μια Αμερικανική έρευνα που συμπεριέλαβε 406 νοσοκομεία, μόνο το 51% από αυτά εφαρμόζε αυτό που θεωρείται τυπικό ASP. Από τα νοσοκομεία που δεν είχαν ASP, τα συχνότερα αναφερόμενα εμπόδια στην εφαρμογή ASP ήταν η έλλειψη προσωπικού, χρηματοδότησης και χρόνου (78), κάτι που συμβαίνει σχεδόν σε όλα τα Ελληνικά νοσοκομεία.

Καθώς η θεραπεία των νοσηλευόμενων ασθενών γίνεται όλο και πιο περίπλοκη, ο αυξανόμενος επιπολασμός της μικροβιακής αντοχής τόσο στα νοσοκομεία, όσο και στην κοινότητα, αποτελεί μια τρομακτική πρόκληση. Με την αυξανόμενη πολυπλοκότητα και βαρύτητα των λοιμώξεων και την έλλειψη νέων αντιμικροβιακών φαρμάκων σε ανάπτυξη, το μέλλον μιας επιτυχημένης αντιμικροβιακής θεραπείας φαίνεται αβέβαιο. Η εφαρμογή ASP μπορεί να προσφέρει σε όλους τους επαγγελματίες υγείας εργαλεία για την αποτροπή της σπατάλης πολύτιμων πόρων και για τον έλεγχο της αύξησης της αντοχής. Υπάρχουν κάποιοι υποστηρικτές της εσφαλμένης αντίληψης, ότι η εφαρμογή προγραμμάτων διαχείρισης αντιβιοτικών μπορεί να παρεμποδίσει τις προσπάθειες που γίνονται για τη βελτίωση της αντιμετώπισης της σήψης στα νοσοκομεία. Χρησιμοποιούν ως επιχειρήματα το ότι η σήψη χρειάζεται άμεση έναρξη εμπειρικής χορήγησης αντιβιοτικών, οπότε δεν υπάρχει

αρκετός χρόνος για αναμονή των αποτελεσμάτων καλλιιεργειών ή για την έγκριση της εμπειρικής χορήγησης προωθημένων αντιβιοτικών (1). Αντίθετα όμως, στα ASP περιλαμβάνονται οδηγίες και για την επείγουσα εμπειρική χορήγηση αντιβιοτικών, ώστε αντί τα ASP να παρεμποδίζουν την αποτελεσματική αντιμετώπιση σοβαρών λοιμώξεων, μπορούν να διαδραματίσουν σημαντικό ρόλο στη βελτιστοποίηση της χρήσης αντιβιοτικών και να οδηγήσουν σε καλύτερα αποτελέσματα ακόμη και στους ασθενείς με σήψη (1). Φυσικά μετά τη λήψη των αποτελεσμάτων των καλλιιεργειών μπορεί να γίνει αποκλιμάκωση και στοχευμένη θεραπεία προς όφελος του ασθενούς και της κοινότητας.

Τα ASP μπορούν να βοηθήσουν τους κλινικούς γιατρούς να επιτύχουν καλύτερα κλινικά αποτελέσματα και να ελαχιστοποιήσουν τις πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες (3) απλά και μόνο με τη βελτίωση της συνταγογράφησης των αντιμικροβιακών φαρμάκων (14, 102). Είναι επείγουσα η ανάγκη συμμετοχής στα προγράμματα διαχείρισης αντιμικροβιακών όχι μόνο των μεγάλων νοσοκομείων, αλλά και των κέντρων υγείας (103).

Δημοσιευμένα στοιχεία δείχνουν ότι η προέγκριση και ο μελλοντικός έλεγχος και η ανατροφοδότηση που μερικές φορές ονομάζονται επανεξέταση μετά τη συνταγογράφηση, είναι οι πιο αποτελεσματικές παρεμβάσεις διαχείρισης αντιβιοτικών στα νοσοκομεία (104). Για αυτό το λόγο συνιστώνται έντονα στις κατευθυντήριες οδηγίες που βασίζονται σε τεκμηριωμένα στοιχεία και μπορούν να θεωρηθούν «θεμελιώδεις» παρεμβάσεις για τα προγράμματα διαχείρισης των αντιβιοτικών στα νοσοκομεία. Αν και μπορεί να είναι απαραίτητος κάποιος βαθμός ελέγχου και ανατροφοδότησης ή προηγούμενη έγκριση για χορήγηση συγκεκριμένων αντιβιοτικών, δεν πρέπει να παραβλέπουμε το γεγονός ότι ο σημαντικότερος ρόλος των ASP δεν είναι να διορθώνουν την ακατάλληλη χρήση αντιβιοτικών, αλλά να την αποτρέπουν, ώστε να μη χρειάζεται παρέμβαση του ειδικού. Οι κατευθυντήριες οδηγίες των ΗΠΑ (14, 104) και οι βασικές οδηγίες του CDC για ASP στα νοσοκομεία (105) έχουν δώσει έμφαση στο μελλοντικό έλεγχο, την ανατροφοδότηση και την προηγούμενη έγκριση επιλεγμένων αντιβιοτικών ως «κύριες» παρεμβάσεις στη διαχείριση αντιβιοτικών. Αν και αυτές οι παρεμβάσεις έχει αποδειχθεί ότι

μειώνουν την περιττή χρήση αντιβιοτικών, απαιτούν κόπο, χρόνο και προσπάθεια από προσωπικό με κατάλληλη γνώση και εξειδίκευση και έχουν συσχετιστεί με την εξουθένωση των μελών της ομάδας ASP. Συχνά οι ιατροί θεωρούν ότι παρακολουθούνται από το «μεγάλο αδερφό», γεγονός που εμποδίζει την αυτονομία των κλινικών ιατρών και είναι αμφίβολο αν αλλάζουν τις συνήθειες συνταγογράφησης στους ιατρούς πρώτης γραμμής. Ίσως απλά και λανθασμένα μεταφέρουν το βάρος στην ομάδα ASP. Θα μπορούσε κανείς να υποστηρίξει ότι η παρέμβαση για την πρόληψη ή τη διόρθωση μιας μη βέλτιστης ή ακατάλληλης χρήσης αντιβιοτικών δεν είναι στην πραγματικότητα επιτυχία, αλλά μάλλον αποτυχία σε αυτό που έπρεπε να είχε συμβεί εξ αρχής. Πάντως μέχρι σήμερα η πλειονότητα των ASP επικεντρώνεται στο μελλοντικό έλεγχο, την ανατροφοδότηση και την προηγούμενη έγκριση (106). Αν και αυτές οι παρεμβάσεις είναι σημαντικές, τα ASP πρέπει να έχουν ως πρωταρχικό στόχο την εφαρμογή ευρύτερων παρεμβάσεων που εμποδίζουν την ακατάλληλη χρήση αντιβιοτικών, να στοχεύουν στη συμμετοχή των κλινικών γιατρών πρώτης γραμμής και να τους εξοπλίσουν με γνώσεις και εργαλεία για να λαμβάνουν μόνοι τους τις βέλτιστες αποφάσεις για τα αντιβιοτικά. Αυτή η προσέγγιση μπορεί να μειώσει τελικά την ανάγκη για έλεγχο και ανατροφοδότηση και προηγούμενη έγκριση. Εν ολίγοις, οι διαχειριστές αντιβιοτικών πρέπει να βάλουν σαν στόχο το να επιτύχουν να κάνουν περιττή την καθημερινή επίβλεψη της χρήσης αντιβιοτικών. Παρά τον σχετικά γρήγορο ρυθμό εμφάνισης κλινικών δεδομένων στη διεθνή βιβλιογραφία, φαίνεται ότι χρειάζονται κατά μέσο όρο 17 χρόνια για να εφαρμοσθούν τα στοιχεία αυτά στην κλινική πράξη (107). Ένας σημαντικός λόγος για τις καθυστερήσεις στις αλλαγές στην πράξη είναι η έλλειψη της γνώσης των αποδεικτικών αυτών στοιχείων. Δεν είναι ασυνήθιστο για τους κλινικούς γιατρούς να μην είναι εξοικειωμένοι με την παρακολούθηση της πιο ενημερωμένης ιατρικής βιβλιογραφίας, συμπεριλαμβανομένων βασικών μελετών ή κατευθυντήριων οδηγιών. Η εφαρμογή ASP μπορεί να διαδραματίσει σημαντικό ρόλο στην ενημέρωση των κλινικών ιατρών σχετικά με τα νέα στοιχεία και τις κατευθυντήριες γραμμές. Πολλά από τα στοιχεία που σχετίζονται με τη βελτιστοποίηση των θεραπευτικών σχημάτων δημοσιεύονται σε περιοδικά λοιμώξεων, στα οποία άλλοι κλινικοί γιατροί είναι απίθανο να έχουν τακτική πρόσβαση. Η μη τήρηση των αποδεικτικών στοιχείων ή των

συστάσεων των κατευθυντήριων γραμμών μπορεί να είναι αποτέλεσμα της μη γνώσης αυτών των πληροφοριών, στη διάδοση των οποίων μπορούν να βοηθήσουν οι ασχολούμενοι με τα ASP (108).

3.1 ΔΟΜΗΜΕΝΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ ΣΤΗ ΛΗΨΗ ΑΠΟΦΑΣΕΩΝ ΓΙΑ ΤΑ ΑΝΤΙΒΙΟΤΙΚΑ

Για να βελτιωθεί το επίπεδο συμμετοχής των ιατρών στη διαδικασία λήψης αποφάσεων για τα αντιβιοτικά, θα πρέπει να εξετασθεί η εφαρμογή μιας δομημένης προσέγγισης για την κριτική αξιολόγηση των σχημάτων αντιβιοτικών που χορηγούνται ή πρόκειται να χορηγηθούν από τους θεράποντες ιατρούς. Μια τέτοια προσέγγιση βασίζεται στο πλαίσιο: «Τέσσερις Στιγμές Λήψης Αποφάσεων για τα Αντιβιοτικά» που καλεί τους κλινικούς ιατρούς να απαντούν σε συγκεκριμένες ερωτήσεις σε 4 συγκεκριμένα χρονικά σημεία, κατά τα οποία πρέπει να ληφθούν αποφάσεις για τα αντιβιοτικά (109):

Η «**Στιγμή 1**» προτρέπει τον κλινικό ιατρό να σταθμίσει εάν είναι πιο πιθανό ο ασθενής να έχει βακτηριακή λοίμωξη που απαιτεί θεραπεία με αντιβιοτικά.

Η «**Στιγμή 2**» ενθαρρύνει τον κλινικό ιατρό να εξετάσει ποιες διαγνωστικές εξετάσεις θα ήταν χρήσιμες και ποια εμπειρική θεραπεία πρέπει να συνταγογραφηθεί, λαμβάνοντας υπόψη την πιθανή πηγή μόλυνσης, προηγούμενες καλλιέργειες και αντοχές στα αντιβιοτικά, τη σοβαρότητα της ασθένειας και το ιστορικό φαρμακευτικών αλλεργιών.

Η «**Στιγμή 3**» παρουσιάζεται όταν υπάρχουν διαθέσιμα πρόσθετα κλινικά και διαγνωστικά δεδομένα, οπότε ο κλινικός ιατρός πρέπει να επανεξετάσει εάν τα αντιβιοτικά εξακολουθούν να ενδείκνυνται, εάν το σχήμα πρέπει να περιοριστεί ή να διευρυνθεί και εάν μπορεί να γίνει μετάβαση σε θεραπεία από το στόμα.

Τέλος, τη «**Στιγμή 4**» πρέπει ο ιατρός να καθορίσει τη διάρκεια της θεραπείας.

Ακολουθώντας αυτή τη διαδικασία μπορεί να ενισχυθεί μια πιο συνεπής και λογική προσέγγιση στη λήψη αποφάσεων για τα αντιβιοτικά που πρέπει να χορηγηθούν και έτσι να μειωθεί η ανάγκη επέμβασης από την ομάδα ASP (108).

3.2 ΠΡΟΓΡΑΜΜΑΤΑ ΡΥΘΜΙΣΗΣ ΔΟΣΟΛΟΓΙΑΣ ΑΝΤΙΒΙΟΤΙΚΩΝ

Σε κάποιες χώρες οι φαρμακοποιοί των νοσοκομείων είναι υπεύθυνοι για τη ρύθμιση της δοσολογίας και την παρακολούθηση της χορήγησης ορισμένων φαρμάκων, όπως της βανκομυκίνης και των αμινογλυκοσιδών που χρειάζονται έλεγχο των επιπέδων τους στο αίμα. Χρησιμοποιώντας προγράμματα ηλεκτρονικών υπολογιστών για την δοσολογία, οι φαρμακοποιοί μπορούν να επιλέξουν τις αρχικές δόσεις και να προσαρμόσουν με μεγαλύτερη ακρίβεια τη δοσολογία με βάση τα επίπεδα του φαρμάκου, ώστε να επιτύχουν και να διατηρήσουν τα κατάλληλα επίπεδα στο αίμα. Αντίθετα οι γιατροί συχνά βασίζονται στις προσαρμογές της δοσολογίας σε τεχνικές εκτίμησης ή στην χρήση προκαθορισμένων δοσολογιών ανάλογα με την eGFR. Σε μια μελέτη αξιολόγησης των αποτελεσμάτων σε νοσοκομειακούς ασθενείς με εφαρμογή ή όχι πρωτοκόλλων δοσολογίας βανκομυκίνης ή αμινογλυκοσίδης από τους φαρμακοποιοούς, παρατηρήθηκε ότι τα νοσοκομεία χωρίς πρωτόκολλα είχαν υψηλότερη θνητότητα ($p < 0,0001$), μεγαλύτερη μέση διάρκεια νοσηλείας ($p < 0,0001$), αυξημένα ανεπιθύμητα συμβάματα ($p < 0,001$) και υψηλότερο κόστος νοσηλείας ($p < 0,0001$). Μια αρνητική κριτική για αυτό το είδος προγράμματος είναι ότι οι κλινικοί ιατροί και ιδιαίτερα οι ειδικευόμενοι, δεν θα μάθουν ποτέ ή θα ξεχάσουν πως να χορηγούν αυτά τα αντιβιοτικά, εάν δεν ασκούνται σε τακτική βάση και αφήσουν το έργο της προσαρμογής της δοσολογίας στους φαρμακοποιοούς (110).

3.3 ΒΗΜΑΤΑ ΠΟΥ ΠΡΟΤΕΙΝΟΝΤΑΙ ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΕΦΑΡΜΟΓΗ ASP

Πρέπει πρώτα να γίνουν κατανοητά τα προβλήματα που σχετίζονται με τα συνήθη παθογόνα, τη μικροβιακή αντοχή και τη χρήση αντιβιοτικών στο συγκεκριμένο νοσοκομείο, όπου πρόκειται να εφαρμοσθεί το πρόγραμμα. Προϋπόθεση είναι να γίνει πλήρης καταγραφή της τρέχουσας κατάστασης, για να εντοπισθούν τα προβλήματα. Το κάθε νοσοκομείο χρειάζεται διαφορετικό είδος παρεμβάσεων. Τα ASP πρέπει να προσαρμόζονται ανάλογα με τα προβλήματα που αφορούν σε συγκεκριμένα παθογόνα και στην υπερβολική χρήση συγκεκριμένων κατηγοριών αντιβιοτικών. Η συμμετοχή του

φαρμακείου, του μικροβιολογικού εργαστηρίου και των νοσηλευτών ελέγχου λοιμώξεων είναι αναγκαία. Πριν από την έναρξη εφαρμογής οποιουδήποτε προγράμματος, πρέπει να ορισθούν και τα δεδομένα που θα συλλέγονται και θα καταγράφονται μελλοντικά, όπως είναι η ικανοποίηση των επαγγελματιών υγείας από την εφαρμογή ASP και αν υπάρχουν περιθώρια βελτίωσης, η χρήση αντιμικροβιακών φαρμάκων, οι δαπάνες και οι μεταβλητές κλινικών αποτελεσμάτων, συμπεριλαμβανομένης της επανεισαγωγής για συγκεκριμένες παθήσεις. Μια δημοσιευμένη βιβλιογραφική ανασκόπηση κατέληξε στο συμπέρασμα ότι ένα αποτελεσματικό πρόγραμμα ελέγχου των λοιμώξεων σε ένα νοσοκομείο με τμήμα επειγόντων περιστατικών πρέπει να περιλαμβάνει τουλάχιστον μια πλήρους απασχόλησης ειδικά εκπαιδευμένη νοσηλεύτρια ελέγχου λοιμώξεων ανά έως και 250 κρεβάτια και έναν ειδικό γιατρό εκπαιδευμένο στον έλεγχο των λοιμώξεων (111). Λίγες μόνο χώρες έχουν καθιερώσει πρότυπα στελέχωσης για τις ομάδες διαχείρισης αντιβιοτικών και αυτά τα στοιχεία υπάρχουν μόνο για τα νοσοκομεία και όχι για άλλες μονάδες παροχής υπηρεσιών υγείας (112).

Πρέπει επίσης να γίνει αξιολόγηση των υπαρχόντων πόρων. Αν δεν είναι δυνατή η εξασφάλιση χρηματοδότησης για το ASP, όπως συμβαίνει σε όλα τα νοσοκομεία της χώρας μας, είναι σημαντικό να αξιοποιήσουμε όλα τα διαθέσιμα μέσα για να εφαρμοσθεί το ASP. Πρώτα απ' όλα, σε πολλά νοσοκομεία υπάρχουν ή πρόκειται να υπάξουν διαθέσιμα ηλεκτρονικά ιατρικά αρχεία και μηχανογραφημένα συστήματα εισαγωγής παραγγελιών φαρμάκων που μπορεί να αποτελέσουν ιδανικά εφόδια για να χρησιμοποιηθούν στη δημιουργία τοπικών κατευθυντηρίων οδηγιών. Πολλά προγράμματα κίνησης των φαρμακείων είναι πιθανό να έχουν τη δυνατότητα να παρακολουθούν τη χρήση των αντιβιοτικών ή/και να καταγράφουν τις διάφορες παρεμβάσεις. Οι εκπαιδευτικές επισκέψεις και τα γεύματα εργασίας, σε όλα νοσοκομεία γίνονται, μπορούν να αξιοποιηθούν ως ευκαιρίες για την ανάδειξη της αξίας της εφαρμογής των ASP (113).

Η IDSA έχει δημιουργήσει στις Ηνωμένες Πολιτείες κατευθυντήριες γραμμές για τις υπηρεσίες παροχής υγείας και για την υποστήριξη των κλινικών ιατρών στην ανάπτυξη ενός ASP (14, 114). Επίσης πολλά κέντρα που εφαρμόζουν ASP διαθέτουν ελεύθερα στο διαδίκτυο τις μεθόδους

(προγράμματα) που χρησιμοποιούν, ώστε να μπορούν να τις ακολουθήσουν και άλλες υγειονομικές μονάδες (115).

Αφού λοιπόν καταγραφεί η τρέχουσα κατάσταση σχετικά με τις αντοχές και τη χρήση αντιμικροβιακών ουσιών στο νοσοκομείο, πρέπει να δοθεί προτεραιότητα στις περιοχές που πρέπει να γίνει παρέμβαση. Αυτό μπορεί να γίνει εφικτό με κατευθυντήριες οδηγίες, έντυπα παραγγελίας, αλγόριθμους, οδηγούς, ηλεκτρονική παρακολούθηση και εκπαιδευτικές συναντήσεις, στις οποίες μπορούν να συζητηθούν και να λυθούν οι απορίες και οι ανησυχίες των θεραπόντων ιατρών σχετικά με την «ιδέα» του περιορισμού της κατανάλωσης αντιμικροβιακών ουσιών (113). Στην προσπάθεια αυτή μπορούν να συμμετέχουν στελέχη που ενδιαφέρονται να αναπτύξουν ASP. Δεν υπάρχουν αυστηρά καθορισμένες οδηγίες για να προσδιοριστεί ποιος πρέπει να είναι μέλος ενός προγράμματος διαχείρισης. Υποστήριξη και ενδιαφέρον μπορεί να υπάρχει από ένα ευρύ φάσμα επαγγελματιών υγείας. Μπορούν να χρησιμοποιηθούν το υπάρχον προσωπικό και η υφιστάμενη τεχνολογία ή να χρειάζεται να αναπτυχθεί επιχειρησιακό σχέδιο (108).

Όσο αφορά στο οικονομικό σκέλος, τα ASP έχει αποδειχθεί ότι είναι αποδοτικά. Πρέπει να προσδιορισθεί το κόστος που σχετίζεται με τη διάγνωση των λοιμώξεων που παρουσιάζουν ενδιαφέρον. Στο κόστος μπορεί να περιλαμβάνεται όχι μόνο η τιμή των αντιμικροβιακών φαρμάκων, αλλά και εκείνο που συνδέεται με τις εργαστηριακές εξετάσεις, με τον τρόπο χορήγησης και με τις ανεπιθύμητες ενέργειες από τη χρήση εσφαλμένης δόσης ή ακατάλληλου είδους αντιμικροβιακού φαρμάκου. Για παράδειγμα, ένας απλός στόχος οποιουδήποτε ASP μπορεί να είναι η εφαρμογή ενός προγράμματος για την αλλαγή των ενδοφλέβιων φαρμάκων σε φάρμακα από το στόμα. Τα φάρμακα από το στόμα είναι συνήθως φθηνότερα και δεν απαιτούν τοποθέτηση ενδοφλέβιων καθετήρων, ελαχιστοποιώντας έτσι τις επιπλοκές της ενδοφλέβιας χορήγησης και επιτρέποντας την ταχύτερη έξοδο από το νοσοκομείο.

Ίσως το μεγαλύτερο εμπόδιο στη γενίκευση της ανάπτυξης ενός ASP σε όλες τις υγειονομικές μονάδες είναι το κόστος ή η έλλειψη προσωπικού. Η εφαρμογή προγραμμάτων ASP είναι απαραίτητη και στα ιδιωτικά νοσοκομεία. Παρόλα αυτά οι σύμβουλοι λοιμωξιολόγοι δεν μπορούν να χρεώσουν για την εργασία αυτή τα ιδιωτικά κέντρα. Επί του παρόντος, δεν υπάρχει μηχανισμός

άμεσης αποζημίωσης για την εφαρμογή ASP και συνεπώς το κόστος πρέπει να δικαιολογείται με την απόδειξη της εξοικονόμησης πόρων στο ίδρυμα που όμως θα φανεί σε μεταγενέστερο χρόνο. Ένα ακόμα εμπόδιο στην εφαρμογή ASP στον ιδιωτικό τομέα είναι η ευρέως διαδεδομένη αντίληψη ότι η εφαρμογή προγράμματος διαχείρισης αντιβιοτικών θα οδηγήσει σε μειωμένο αριθμό παραπτεμπτικών για συμβουλευτική στους λοιμωξιολόγους με απώλεια εσόδων. Όμως, τα προγράμματα αυτά πρέπει να στοχεύουν στην ενίσχυση και υποστήριξη της συμβουλευτικής υπηρεσίας και μπορεί ακόμη και να οδηγήσουν σε αυξημένο αριθμό παραπτεμπτικών για λοιμωξιολογική εκτίμηση (116).

Οι δύο συνηθέστερες μέθοδοι που χρησιμοποιούνται για την αξιολόγηση της κατανάλωσης αντιμικροβιακών φαρμάκων είναι οι υπολογισμοί των DDDs που περιγράφηκαν σε προηγούμενο κεφάλαιο ή οι DOT (Days Of Treatment) που παρακολουθούνται συνήθως από τα συστήματα προμηθειών του φαρμακείου και τα οποία είναι εξαιρετικά χρήσιμα εργαλεία για την επιτυχία των ASP. Οι DDDs υπολογίζονται ως ο συνολικός αριθμός σε γραμμάρια του αντιμικροβιακού παράγοντα που χρησιμοποιείται διαιρούμενος με τον αριθμό των γραμμαρίων μιας μέσης ημερήσιας δόσης. Το πλεονέκτημα της χρήσης των DDDs είναι η δυνατότητα σύγκρισης μεταξύ των νοσοκομείων. Το μειονέκτημα είναι ότι η DDD δεν περιλαμβάνει εναλλακτικά δοσολογικά σχήματα λόγω νεφρικής δυσλειτουργίας, ηλικίας ή βελτιστοποιημένων θεραπευτικών αγωγών με βάση τη φαρμακοκινητική ή φαρμακοδυναμική. Επομένως, σε πολλές περιπτώσεις η χορηγούμενη δόση είναι διαφορετική από την DDD που ορίζει ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας. Αυτό μπορεί σε κάποιες περιπτώσεις να οδηγήσει σε υπερεκτίμηση ή υποεκτίμηση της κατανάλωσης φαρμάκων (60).

Μια εναλλακτική μέτρηση είναι ο αριθμός των DOT. Οι DOT εκφράζονται ως η χορήγηση ενός μόνο αντιμικροβιακού παράγοντα σε μια δεδομένη ημέρα ανεξάρτητα από το δοσολογικό σχήμα. Το πλεονέκτημα είναι ότι οι DOT δεν επηρεάζονται από αλλαγές στη δοσολογία. Οι DOT δεν αντικατοπτρίζουν τις πραγματικές δόσεις και ενδέχεται να μην αντιπροσωπεύουν επαρκώς τα αντιβιοτικά που χορηγούνται πολλές φορές ημερησίως. Οι DDDs μπορεί να είναι πιο χρήσιμες σε σύγκριση μεταξύ νοσοκομείων ή σε μεγάλες μελέτες, ενώ οι DOT μπορεί να είναι πιο χρήσιμες

για τη σύγκριση της χρήσης διαφορετικών κατηγοριών αντιμικροβιακών στο ίδιο ίδρυμα (117).

Είναι σημαντικό να υπάρχει προκαθορισμένο χρονοδιάγραμμα για την αξιολόγηση της επίτευξης των στόχων και την έναρξη κάθε βήματος του ASP. Τα σχόλια σχετικά με την επιτυχία και την αποτυχία του προγράμματος πρέπει να ενσωματώνονται στο πρόγραμμα σε τακτική βάση. Για κάθε διαδικασία που εφαρμόζεται, θα πρέπει να υπάρχει ένας στόχος και ένα μέτρο έκβασης. Η κατανάλωση αντιβιοτικών και οι δαπάνες για αυτά είναι κοινές μετρήσεις αποτελεσμάτων, αλλά μπορεί να μην αντικατοπτρίζουν άλλους σημαντικούς στόχους, όπως είναι η βελτίωση της ικανοποίησης των ιατρών, η μείωση των ανεπιθύμητων ενεργειών των αντιβιοτικών ή οι μεταβολές στην μικροβιακή αντοχή (60).

Πολλά νοσοκομεία αρχίζουν σταδιακά την εφαρμογή ASP για να βελτιώσουν την αποδοχή του από τους επαγγελματίες υγείας. Σε μία μελέτη στην Αμερική (118) χρησιμοποιήθηκε μια προσέγγιση σε 3 επίπεδα για να εισαχθεί το ASP σε ένα νοσοκομείο:

1. Μετατροπή της ενδοφλέβιας σε χορήγηση από το στόμα για επιλεγμένα αντιμικροβιακά με υψηλή βιοδιαθεσιμότητα,

2. Διακοπή της περιεγχειρητικής προφύλαξης μέσα σε 24 ώρες για ασθενείς που υποβάλλονται σε καθαρές και δυνητικά μολυσμένες χειρουργικές επεμβάσεις και

3. Διαβούλευση με έναν λοιμωξιολόγο πριν από τη συνέχιση χορήγησης επιλεγμένων φαρμάκων πέραν των 48 ωρών. Σύμφωνα με τη μελέτη, από τον Απρίλιο του 2001 έως τον Δεκέμβριο του 2003, συνολικά 1426 παραγγελίες για αντιμικροβιακή θεραπεία πληρούσαν τα κριτήρια παρέμβασης. Το ημερήσιο κόστος των αντιβιοτικών ανά ασθενή μειώθηκε κατά 31%, ενώ η συνολική εξοικονόμηση χρημάτων ήταν 1.841.203 \$. Σημαντικές μειώσεις παρατηρήθηκαν στα ποσοστά αντοχής της κλεμπσιέλλας. Η υποβολή σχολίων από τους επαγγελματίες είναι σημαντικές για τη δημιουργία ενός επιτυχημένου ASP.

Υπάρχουν δύο κύριες προσεγγίσεις για τα ASP, με τα πιο επιτυχημένα προγράμματα να εφαρμόζουν ένα συνδυασμό και των δύο. Η μέθοδος της προέγκρισης (front-end ή preprescription) πριν από τη χορήγηση χρησιμοποιεί περιοριστική πρακτική. Ορισμένα αντιβιοτικά θεωρούνται υπό

περιορισμό (προστατευόμενα) και απαιτείται προηγούμενη έγκριση για τη χρήση τους γενικά από όλους, εκτός από μια επιλεγμένη ομάδα κλινικών ιατρών. Οι κλινικοί γιατροί που δεν έχουν εξουσιοδότηση να συνταγογραφούν αυτά τα φάρμακα, πρέπει να επικοινωνούν με τον ορισθέντα «διαχειριστή» για να πάρουν έγκριση για την παραγγελία του αντιβιοτικού. Η προσέγγιση αυτή έχει το πλεονέκτημα ότι στοχεύει σε συγκεκριμένα αντιβιοτικά και για συγκεκριμένες ενδείξεις με βάση τα πρότυπα αντοχής του συγκεκριμένου νοσοκομείου και το νοσοκομειακό συνταγολόγιο, αν υπάρχει. Η χορήγηση των αντιβιοτικών αυτών μπορεί να εγκριθεί για μια συγκεκριμένη χρονική περίοδο και να γίνει επανεκτίμηση μετά τη λήψη των αποτελεσμάτων των καλλιεργειών. Τα αποτελέσματα δείχνουν ότι τα προγράμματα που χρησιμοποιούν αυτή την προσέγγιση έχουν επιτύχει σημαντική μείωση της κατανάλωσης των συγκεκριμένων φαρμάκων, αλλά επίσης έχουν οδηγήσει σε αυξημένη χρήση αντιμικροβιακών ουσιών που δεν είναι υπό περιορισμό και που μπορεί μερικές φορές να είναι επιθυμητό, αλλά όχι πάντα (60).

Η προσέγγιση «back-end» ή «postprescription» στη διαχείριση χρησιμοποιεί προοπτική αναθεώρηση και ανατροφοδότηση. Το άτομο που έχει την εξουσιοδότηση για την εφαρμογή του προγράμματος εξετάζει τις τρέχουσες παραγγελίες αντιβιοτικών και δίνει στους κλινικούς ιατρούς συστάσεις για συνέχιση, προσαρμογή, αλλαγή ή διακοπή της θεραπείας με βάση τα διαθέσιμα αποτελέσματα από το Μικροβιολογικό Τμήμα και τα κλινικά χαρακτηριστικά του ασθενή. Μελέτες προγραμμάτων που χρησιμοποιούν αυτή την προσέγγιση έχουν δείξει μειωμένη χρήση αντιβιοτικών, μειωμένο αριθμό νέων συνταγών αντιμικροβιακών φαρμάκων και μεγαλύτερη ικανοποίηση του κλινικού γιατρού. Η προσέγγιση του «back-end» έχει το πλεονέκτημα ότι μπορεί να επικεντρωθεί στην αποκλιμάκωση που είναι πολύ σημαντική για την ορθολογική χρήση των αντιβιοτικών. Αποκλιμάκωση είναι η τροποποίηση του αρχικού εμπειρικού αντιμικροβιακού σχήματος με βάση τα αποτελέσματα των καλλιεργειών, άλλες εργαστηριακές εξετάσεις και την κλινική κατάσταση του ασθενούς. Περιλαμβάνει την αντικατάσταση ενός αντιβιοτικού ευρέος φάσματος με ένα στενότερου φάσματος, την αλλαγή από τη συνδυασμένη θεραπεία στη μονοθεραπεία ή την πλήρη διακοπή των αντιβιοτικών, όταν είναι προφανές ότι αυτά τα φάρμακα δεν χρειάζονται (60).

Οι νεότερες ταχείες μοριακές διαγνωστικές εξετάσεις έχουν σχεδιαστεί για να βοηθήσουν τους κλινικούς γιατρούς στην ταχύτερη αποκλιμάκωση των αντιβιοτικών. Είναι ευρέως διαθέσιμες σήμερα, κυρίως στα μεγάλα νοσοκομεία, και επιτρέπουν την ταυτοποίηση των κοινών μικροοργανισμών από μια θετική αιμοκαλλιέργεια σε λιγότερο από 90 λεπτά. Σε μία πρόσφατη μελέτη χρησιμοποιήθηκε η PCR για τη διαφοροποίηση της βακτηριαμίας MRSA από MSSA σε καλλιέργεια αίματος. Κατά την περίοδο που χρησιμοποιήθηκε αυτή η μοριακή τεχνική, η μέση διάρκεια παραμονής στο νοσοκομείο ήταν κατά 6,2 ημέρες μικρότερη και το μέσο κόστος νοσηλείας ήταν μικρότερο κατά 21.387 δολάρια για τους ασθενείς με βακτηριαμία από *S.aureus* (119). Άλλες επίσης νέες τεχνολογίες είναι διαθέσιμες και βρίσκονται σε εξέλιξη.

Εκτός από τη χρήση της μιας ή και των δύο αυτών προσεγγίσεων, τα ολοκληρωμένα προγράμματα ASP χρησιμοποιούν μια ποικιλία άλλων στρατηγικών και τεχνικών για τη βελτιστοποίηση της χρήσης των αντιβιοτικών στο νοσοκομείο.

Στα περισσότερα νοσοκομεία δεν είναι διαθέσιμα όλα τα αντιμικροβιακά φάρμακα. Στις διαδικασίες διαπραγμάτευσης με τις φαρμακευτικές εταιρείες η τιμή του φαρμάκου εξαρτάται όχι μόνο από τις χρησιμοποιούμενες ποσότητες του φαρμάκου στο νοσοκομείο, αλλά και από το πόσο μικρή είναι η χρήση του ανταγωνιστικού φαρμάκου. Για παράδειγμα, στα περισσότερα νοσοκομεία είναι διαθέσιμη μόνο μία αντιμυκητιακή εχινοκανδίνη. Ο περιορισμός αυτός είναι ένα πρώτο βήμα προς την κατεύθυνση της επιτήρησης, διότι πολύ απλά, έχοντας διαθέσιμα ορισμένα μόνο φάρμακα είναι ένας τρόπος να κατευθύνονται οι κλινικοί στη χρήση αυτών των φαρμάκων.

Η χρήση χειρόγραφου ή μηχανογραφημένου συστήματος παραγγελίας αντιβιοτικών, μπορεί να αποτελέσει ένα σημαντικό εργαλείο στις προσπάθειες της ομάδας ASP για να διασφαλισθεί η εμπειρική χρήση των κατάλληλων αντιβιοτικών. Ανάλογα με την πολυπλοκότητα του εντύπου ή της ηλεκτρονικής παραγγελίας, το σύστημα μπορεί να ζητήσει από τον ιατρό να κάνει επιλογές για τα αντιβιοτικά με βάση διάφορα κλινικά στοιχεία, να σκεφτεί τις αλλεργίες, να θυμηθεί να προσαρμόσει τη δοσολογία ανάλογα με τη νεφρική λειτουργία,

και να ζητήσει τις κατάλληλες εξετάσεις για παρακολούθηση και συμβουλευτική.

3.4 ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗ

Η εκπαίδευση των ιατρών στην ορθολογική χρήση των αντιβιοτικών που συνταγογραφούν είναι πολύ σημαντική και πρέπει να είναι το πρώτο βήμα των υπεύθυνων για την εφαρμογή ενός επιτυχημένου ASP σε οποιοδήποτε νοσοκομείο (120). Όλα τα επιτυχημένα ASP περιλαμβάνουν και εκπαιδευτικό πρόγραμμα. Οι κλινικοί γιατροί εκπαιδεύονται γενικά στη χρήση των αντιβιοτικών κατά τη διάρκεια της τηλεφωνικής συνομιλίας με τον ειδικό που διενεργεί ταυτόχρονη ανασκόπηση και ανατροφοδότηση με σκοπό την έγκριση της χρήσης του υπό περιορισμό αντιβιοτικού, όπως επίσης και μέσω προγραμματισμένων εκπαιδευτικών συναντήσεων ή διαλέξεων. Η εκπαίδευση μπορεί να περιλαμβάνει αλγόριθμους θεραπείας που είναι εργαλεία λήψης αποφάσεων, αλλά δεν έχουν άμεση διασύνδεση με τη διαδικασία της παραγγελίας. Ορισμένες ομάδες διαχείρισης ASP έχουν δημιουργήσει για τους κλινικούς ιατρούς οδηγούς τσέπης ή απευθείας σύνδεση μέσα από το διαδίκτυο με συστάσεις εμπειρικής έναρξης αντιβιοτικών για κοινές λοιμώξεις, οδηγίες για τις δόσεις και άλλες χρήσιμες πληροφορίες.

Σε μια πρόσφατη μελέτη παιδιάτρων του Ισραήλ ερευνήθηκε αν μια πολύπλευρη παρέμβαση με συμμετοχή των ιατρών σε μια εκπαιδευτική διαδικασία που αφορούσε τον γιατρό, τους γονείς και το παιδί θα οδηγούσε σε μακροχρόνια μείωση των ποσοστών μικροβιακής αντοχής. Σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου, παρατηρήθηκε σημαντικά μεγαλύτερη μείωση των ετήσιων ρυθμών συνταγογράφησης στην ομάδα παρέμβασης έναντι του δείγματος ελέγχου και το αποτέλεσμα διατηρήθηκε κατά τα επόμενα 4 χρόνια (120).

3.5 ΚΑΤΕΥΘΥΝΤΗΡΙΕΣ ΓΡΑΜΜΕΣ

Ένα από τα πλεονεκτήματα της δημιουργίας κατευθυντήριων οδηγιών στα πλαίσια ενός ASP είναι ότι δίνει την ευκαιρία στους ειδικούς να συνεργαστούν σε ένα νοσοκομείο για την ανάπτυξη θεραπευτικών αλγορίθμων. Μπορούν να χρησιμοποιηθούν οι εθνικές κατευθυντήριες γραμμές, αλλά πρέπει να ενσωματώνουν τις τοπικές τάσεις στο νοσοκομείο, όσον αφορά στη μικροβιακή αντοχή και τους ειδικούς στόχους του συγκεκριμένου νοσοκομείου για μείωση της χρήσης αντιβιοτικών (60).

Σε μια μελέτη εφαρμογής για μια περίοδο 2 ετών των οδηγιών για πνευμονίες σχετιζόμενες με τον αναπνευστήρα, παρατηρήθηκε διπλασιασμός της ταχύτητας έναρξης της κατάλληλης αρχικής θεραπείας, μειώνοντας παράλληλα τη διάρκεια της θεραπείας και τις υποτροπές (121). Διάφορες άλλες μελέτες σχετικά με τις κατευθυντήριες οδηγίες για την πνευμονία που σχετίζεται με τον αναπνευστήρα, έχουν επίσης δείξει παρόμοια αποτελέσματα (122-124).

Μετά την αύξηση λοιμώξεων από *C. difficile*, η επαρχία του Κεμπέκ στον Καναδά ξεκίνησε ένα παγκόσμιο εκπαιδευτικό πρόγραμμα για τη μείωση της περιττής χρήσης αντιβιοτικών. Μια ομάδα εμπειρογνομόνων εκπόνησε έντεκα κατευθυντήριες οδηγίες που εστάλησαν σε όλους τους ιατρούς και τους φαρμακοποιούς του Κεμπέκ και δημοσιεύθηκαν σε έναν ειδικό ιστότοπο. Είναι σημαντικό ότι αυτές οι κατευθυντήριες γραμμές προωθήθηκαν ευρέως σε όλη την επαρχία. Μετά την αποστολή τους υπήρχαν 4,1 λιγότερες συνταγές ανά 1000 κατοίκους ($p < 0.002$) και μείωση του κόστους των συνταγών κατά 134,50 USD ανά 1000 κατοίκους ($p = 0,054$) στο Κεμπέκ σε σύγκριση με τον υπόλοιπο Καναδά. Αυτές οι τάσεις διατηρήθηκαν 36 μήνες αργότερα (125).

Ένα από τα πλεονεκτήματα της χρήσης κατευθυντήριων γραμμών και κλινικών οδηγιών είναι η δυνατότητα προσέγγισης των ιατρών που δεν είναι ειδικοί στις λοιμώξεις. Σε μια μελέτη σχετικά με την εισαγωγή κατευθυντήριων γραμμών εμπειρικής θεραπείας για απλή κυτταρίτιδα το πρόγραμμα στόχευε στο τμήμα επειγόντων περιστατικών και στους γενικούς γιατρούς. Η χρήση αυτής της κατευθυντήριας οδηγίας για την αξιολόγηση της κυτταρίτιδας στα νοσοκομεία οδήγησε σε σημαντική μείωση της χρήσης μικροβιολογικών και

ακτινολογικών εξετάσεων, σε μείωση της διάρκειας της αντιμικροβιακής θεραπείας και σε σημαντικές μειώσεις στη χρήση αντιμικροβιακών φαρμάκων ευρέος φάσματος (126, 127).

3.6 ΦΑΡΜΑΚΟΚΙΝΗΤΙΚΑ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑΤΑ ΑΛΛΑΓΗΣ ΤΗΣ ΕΝΔΟΦΛΕΒΙΑΣ ΑΓΩΓΗΣ ΣΕ ΧΟΡΗΓΗΣΗ ΑΠΟ ΤΟ ΣΤΟΜΑ

Οι περισσότεροι κλινικοί γιατροί δεν μπορούν να θυμηθούν ποια φάρμακα έχουν υψηλή βιοδιαθεσιμότητα που σημαίνει ότι η per os συνταγογράφηση αυτών των φαρμάκων θα επιτύχει σχεδόν τα ίδια επίπεδα στο αίμα με το ενδοφλέβιο φάρμακο. Για το λόγο αυτό, πολλά νοσοκομεία διαφόρων χωρών εξουσιοδοτούν τους φαρμακοποιούς να μπορούν να μετατρέψουν συνταγές ενδοφλέβιας χορήγησης σε χορήγηση από το στόμα για αντιβιοτικά (και άλλα φάρμακα) που έχουν υψηλή βιοδιαθεσιμότητα, υπό την προϋπόθεση ότι ο ασθενής πληροί ορισμένα κριτήρια. Οι ασθενείς που είναι κλινικά σταθεροί, σπίζουν κανονικά και λαμβάνουν και άλλα φάρμακα από το στόμα, το φαρμακείο τροποποιεί αυτόματα τα φάρμακα σε χορήγηση από το στόμα, εξοικονομώντας χρήματα χωρίς να βλάπτεται ο ασθενής. Τα αντιμικροβιακά για τα οποία μπορεί να γίνει μετατροπή είναι οι κινολόνες, η μετρονιδαζόλη, τα μακρολίδια, η δοξυκυκλίνη, η κλινταμυκίνη, η ερυθρομυκίνη, η λινεζολίδη, η φλουκοναζόλη (60). Η μετατροπή σε χορήγηση από το στόμα μπορεί να γίνει ακόμα και σε σοβαρές λοιμώξεις μετά τη σταθεροποίηση του ασθενούς (128, 129).

3.7 ΠΡΟΓΡΑΜΜΑΤΑ ΥΠΟΛΟΓΙΣΤΩΝ ΓΙΑ ΥΠΟΣΤΗΡΙΞΗ ΤΩΝ ΑΠΟΦΑΣΕΩΝ

Η ταχέως αυξανόμενη χρήση ηλεκτρονικών ιατρικών αρχείων και μηχανογραφημένων συστημάτων εισαγωγής εντολών από τους ιατρούς δίνει την ευκαιρία τόσο για την ηλεκτρονική παρακολούθηση των πρακτικών συνταγογράφησης των αντιβιοτικών, όσο και για τη χρήση των ηλεκτρονικών υπολογιστών στην καθοδήγηση των κλινικών ιατρών. Τα τελευταία χρόνια έχουν αναπτυχθεί πολλά προγράμματα που μπορούν να εντοπίσουν αλλεργίες, ακατάλληλες δοσολογίες και αναντιστοιχία μεταξύ χορηγούμενων αντιμικροβιακών και ευαισθησίας των μικροβίων (127).

Σε μια μελέτη που διεξήχθη στην Αυστραλία, χρησιμοποιήθηκε για τις κεφαλοσπορίνες ένα σύστημα παρακολούθησης και έγκρισης βασισμένο στο διαδίκτυο. Το σύστημα αυτό παρείχε στο προσωπικό ανατροφοδότηση σχετικά με τα πρότυπα συνταγογράφησης. Η χρήση κεφαλοσπορίνης μειώθηκε από 38,3 σε 21,2 DDDs ανά 1000 ασθενο-ημέρες μετά την παρέμβαση. Ταυτόχρονα, αυξήθηκε η αντιστοιχία προς τις εθνικές κατευθυντήριες γραμμές για τα αντιβιοτικά (130).

Σε μια άλλη παιδιατρική μελέτη, χρησιμοποιήθηκε ένα αυτοματοποιημένο εργαλείο κλινικής υποστήριξης αποφάσεων (Web-based), στο οποίο προβλέπεται επικοινωνία σε πραγματικό χρόνο με τους συνταγογράφους των αντιβιοτικών. Αυτό το σύστημα οδήγησε στη μείωση κατά 11,6% των δόσεων των αντιβιοτικών που συνταγογραφήθηκαν κατά τη διάρκεια ενός έτους και την αύξηση της ικανοποίησης των συνταγογράφων και των φαρμακοποιών. Η εξοικονόμηση χρημάτων χρησιμοποιώντας αυτό το σύστημα εκτιμήθηκε σε 370.069 δολάρια (131).

3.8 ΧΡΗΜΑΤΟΔΟΤΗΣΗ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑΤΩΝ

Για την επιτυχία των ASP είναι απαραίτητη η χρηματοδότηση, ανάλογα με το μέγεθος του νοσοκομείου και το προσδοκώμενο όφελος, προκειμένου να είναι συνεχής η επιτυχία (132)

3.9 ΚΟΣΤΟΣ ΑΝΤΙΜΙΚΡΟΒΙΑΚΗΣ ΑΓΩΓΗΣ

Τα εξαιρετικά θεραπευτικά αποτελέσματα των αντιβιοτικών σε συνδυασμό με την εμφάνιση αντοχής και τους σημαντικούς πόρους που δαπανώνται παγκοσμίως για αντιβιοτικά, δημιουργούν ανησυχίες σχετικά με το αν χρησιμοποιούνται κατάλληλα οι ισχυροί αυτοί παράγοντες. Εδώ και 35 χρόνια είχε αναγνωριστεί σε μια προσπάθεια καταγραφής της παγκόσμιας κατανάλωσης αντιβιοτικών, ότι συχνά τα αντιβιοτικά αντιπροσώπευαν το 15%-30% των δαπανών για φάρμακα που ήταν το μεγαλύτερο μερίδιο από οποιαδήποτε θεραπευτική ομάδα φαρμάκων (9).

Ένα πρόσθετο πλεονέκτημα των ASP είναι ότι επιτυγχάνουν μείωση του κόστους, επειδή χρησιμοποιείται συνολικά μικρότερος αριθμός δόσεων αντιβιοτικών και επιλέγονται συνήθως λιγότερο ακριβά φάρμακα ή αντιβιοτικά από το στόμα ή γενόσημα, όπου υπάρχουν. Μελέτες εφαρμογής ASP σε Αμερικανικά νοσοκομεία έχουν αποδείξει εξοικονόμηση πάνω από 200.000 έως και 900.000\$ ετησίως ανά νοσοκομείο (60, 88, 133).

Σε μια μελέτη εφαρμογής ενός χαμηλού κόστους, πολύπλευρου προγράμματος παρέμβασης με μέτρα περιοριστικού τύπου, συνεχή εκπαίδευση και κατευθυντήριες οδηγίες για τη βελτίωση της νοσοκομειακής χρήσης αντιβιοτικών και τη μείωση του κόστους, η βραχυπρόθεσμη ανάλυση έδειξε ότι η συνολική κατανάλωση αντιβιοτικών ανά ασθενή, η οποία εκφράστηκε σε DDDs/100 ασθενο-ημέρες, μειώθηκε κατά 36% ($p < 0,001$) και οι ενδοφλέβιες DDDs μειώθηκαν κατά 46% ($p < 0,01$). Οι συνολικές δαπάνες αντιβιοτικών μειώθηκαν κατά 53% (100\$ ανά ασθενή). Οι δύο κύριοι παράγοντες που οδήγησαν στη μείωση του κόστους ήταν η μείωση της συνταγογράφησης αντιβιοτικών με 35% λιγότερες θεραπείες ($p < 0,0001$) και η

πιο ορθολογική χρήση 5 αντιβιοτικών ευρέος φάσματος που αντιστοιχούσαν στο 23% των θεραπειών πριν από την παρέμβαση έναντι 10% των θεραπειών μετά την εφαρμογή του προγράμματος ($p=0,001$). Η ποιότητα της νοσοκομειακής περίθαλψης δεν τέθηκε σε κίνδυνο. Η προοπτική, μακροπρόθεσμη παρακολούθηση των DDDs και του κόστους για 4 χρόνια με βάση τα δεδομένα του φαρμακείου έδειξε διατήρηση του ευνοϊκού αποτελέσματος. Αυτό λοιπόν το ολοκληρωμένο πρόγραμμα παρέμβασης που στόχευε στη μείωση της κατανάλωσης αντιβιοτικών και του κόστους, ήταν ιδιαίτερα επιτυχημένο και είχε μακροχρόνια θετικές επιπτώσεις (133).

3.10 ΠΡΟΦΥΛΑΚΤΙΚΗ ΧΟΡΗΓΗΣΗ ΑΝΤΙΒΙΟΤΙΚΩΝ ΣΕ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΕΣ ΕΠΕΜΒΑΣΕΙΣ

Η αντιμικροβιακή χημειοπροφύλαξη στη χειρουργική είναι η χρήση αντιβιοτικών για την πρόληψη λοιμώξεων που μπορεί να εμφανιστούν ως αποτέλεσμα μιας χειρουργικής επέμβασης. Κατάλληλη χορήγηση αντιβιοτικών στην περιεγχειρητική περίοδο μειώνει σημαντικά τη συχνότητα λοιμώξεων του χειρουργικού πεδίου για πολλούς τύπους χειρουργικών επεμβάσεων. Η βελτιστοποίηση της χειρουργικής προφύλαξης με αντιβιοτικά έχει δύο κύριες πτυχές: 1. Διασφάλιση της έγκαιρης και κατάλληλης λήψης αντιβιοτικών όπως συνιστάται πριν και κατά τη διάρκεια της επέμβασης. 2. Περιορισμό της παρατεταμένης χρήσης της αντιμικροβιακής προφύλαξης αφού τελειώσει το χειρουργείο. Αυτά τα δύο στάδια απαιτούν συχνά διαφορετικές παρεμβάσεις για να εξασφαλίζουν βέλτιστες πρακτικές και συνεχή επίπεδα υποστήριξης. Σε ασθενείς που υποβάλλονται σε χειρουργική επέμβαση, στην οποία χορηγείται αντιμικροβιακή προφύλαξη συνιστάται να ακολουθούνται τα εξής:

1. Να χορηγούνται οι κατάλληλοι παράγοντες με βάση τον τύπο της επέμβασης και τα χαρακτηριστικά του ασθενούς (π.χ. αλλεργίες).
2. Η δοσολογία να είναι κατάλληλη με βάση το βάρος του ατόμου.
3. Να χορηγείται μια αρχική δόση την κατάλληλη στιγμή πριν από την πρώτη τομή (συνήθως εντός 1 ώρας).

4. Να χορηγούνται πρόσθετες διεγχειρητικές δόσεις όταν υπάρχει ένδειξη (π.χ. παρατεταμένες χειρουργικές επεμβάσεις και σημαντική απώλεια αίματος).

5. Η προφυλακτική χορήγηση αντιβιοτικών να χορηγείται για όχι περισσότερο από 24 ώρες. Είναι συχνή η παράταση της χορήγησης αντιβιοτικών μετεγχειρητικά, η οποία αυξάνει τον κίνδυνο ανεπιθύμητων ενεργειών από τα αντιβιοτικά και συντελεί στην αύξηση της μικροβιακής αντοχής, οπότε αποτελεί πρωταρχικό στόχο για παρεμβάσεις αντιμικροβιακής διαχείρισης (134, 135).

Μια μελέτη στην Αυστραλία το 2019 έδειξε ότι κατά μέσο όρο το 30% των συνταγών χειρουργικής αντιμικροβιακής προφύλαξης επεκτάθηκε 24 ώρες πέρα από το χρόνο της επέμβασης. Αυτό θεωρήθηκε βελτίωση σε σύγκριση με το 2013, όταν το συνολικό ποσοστό της χειρουργικής προφύλαξης που χορηγήθηκε για περισσότερες από 24 ώρες ήταν 41,1%. Το 2019, η συνταγογράφηση αντιμικροβιακών αξιολογήθηκε ως κατάλληλη στο 56,7% όλων των χειρουργικών επεμβάσεων που μελετήθηκαν (136).

Σε μια άλλη μελέτη χειρουργικής προφύλαξης για τη βελτίωση των επιλογών των αντιβιοτικών, παρατηρήθηκε σημαντική βελτίωση της χρήσης αντιβιοτικών, προσαρμογή δοσολογίας με βάση το βάρος, κατάλληλη διάρκεια προφύλαξης, καθώς και μείωση του μέσου κόστους της αντιμικροβιακής προφύλαξης (137).

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

4. ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

Σκοπός αυτής της μελέτης ήταν να εκτιμηθεί ο συνολικός αντίκτυπος της εφαρμογής ενός προγράμματος επιμελητείας αντιβιοτικών (Antimicrobial Stewardship Program - ASP) σε ένα τριτοβάθμιο νοσοκομείο, όσον αφορά στην κατανάλωση τόσο των κοινών, όσο και των προστατευόμενων αντιβιοτικών, στο συνολικό κόστος των αντιβιοτικών, στη μικροβιακή αντοχή (Anti-Microbial Resistance - AMR), στις λοιμώξεις από *C. difficile* (*C. difficile* Infections - CDIs) και στη μέση διάρκεια παραμονής στο νοσοκομείο (νοσηλείας) (97, 99, 101).

Αναλύονται τα αποτελέσματα της εφαρμογής του ASP επί 4 έτη, σε σύγκριση με τα δεδομένα που καταγράφηκαν το έτος πριν από την εφαρμογή του προγράμματος. Πρέπει να τονισθεί ότι δεν είχε διατεθεί προσωπικό πλήρους απασχόλησης με αποκλειστικό καθήκον την εφαρμογή του προγράμματος και γενικότερα δεν υπήρχαν άλλοι διαθέσιμοι πόροι για την υποστήριξη του προγράμματος. Η προσπάθεια για την εφαρμογή του προγράμματος βασίστηκε αποκλειστικά και μόνο στην εθελοντική εργασία ορισμένων μελών της Επιτροπής Νοσοκομειακών Λοιμώξεων του Νοσοκομείου (ΕΝΛ), κυρίως ιατρών, νοσηλευτών και φαρμακοποιών, με την έγκριση όμως της διοίκησης του νοσοκομείου (138-141), καθώς και στη συνεργασία με άλλους επαγγελματίες υγείας του νοσοκομείου που δέχθηκαν να υποστηρίξουν την πρωτοβουλία αυτή. Αν και η προσπάθεια βασίστηκε στην εθελοντική συμμετοχή στο πρόγραμμα αυτό, όλοι οι συμμετέχοντες θεωρούσαν καθήκον τους την κατά το δυνατό πιστή εφαρμογή του ASP.

5. ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

Η μελέτη διεξήχθη στο Γενικό Νοσοκομείο Πειραιά «ΤΖΑΝΕΙΟ» που είναι ένα τριτοβάθμιο Νοσοκομείο με 427 κλίνες και περιλαμβάνει τα εξής τμήματα: τρεις Παθολογικές Κλινικές, Καρδιολογική Κλινική, Καρδιολογική Μονάδα Εντατικής Θεραπείας, Νεφρολογική Κλινική, Μονάδα Τεχνητού Νεφρού, Γαστρεντερολογικό με Ενδοσκοπικό Τμήμα, Παιδιατρική Κλινική, Νευρολογική Κλινική, Μονάδα Εντατικής Θεραπείας, Μονάδα Λοιμώξεων, τρεις Κλινικές Γενικής Χειρουργικής, Ορθοπαιδική Κλινική, Μαιευτική-Γυναικολογική Κλινική, Νευροχειρουργική Κλινική, Ουρολογική Κλινική, Ωτο-Ρινο-Λαρυγγολογική Κλινική, Οφθαλμολογική Κλινική. Υπάρχουν επίσης αντίστοιχα εργαστήρια και χειρουργεία καθώς και Τμήμα Τακτικών Εξωτερικών Ιατρείων και Τμήμα Επειγόντων Περιστατικών.

Το νοσοκομείο διαθέτει επίσης ένα καλά οργανωμένο Μικροβιολογικό Εργαστήριο που είναι απαραίτητο για την υποστήριξη του προγράμματος και έχει τη δυνατότητα απομόνωσης, ταυτοποίησης, έλεγχο ευαισθησίας και ανίχνευση μηχανισμών αντοχής των διαφόρων μικροβίων, χρησιμοποιώντας κλασσικές, αλλά και μοριακές τεχνικές, όπου χρειάζεται. Έχουν εισαχθεί επίσης νεότερες μοριακές τεχνικές ανίχνευσης παθογόνων και μηχανισμών αντοχής απευθείας από το κλινικό δείγμα. Επιπλέον μπορεί να προσδιορίζει διάφορους Βιοδείκτες, όπως προκαλσιτονίνη κ.λ.π. που βοηθούν στην ορθολογική χρήση των αντιβιοτικών.

Η Επιτροπή Νοσοκομειακών Λοιμώξεων (ΕΝΛ) του Νοσοκομείου αποφάσισε, αφού έλαβε έγκριση από το Επιστημονικό Συμβούλιο και τη Διοίκηση του νοσοκομείου, να εφαρμόσει από τον Ιανουάριο του 2016 ένα ASP σύμφωνα με τα διεθνή πρότυπα και συστάσεις. Ταυτόχρονα εφάρμοσε και τις εθνικές οδηγίες για την υποχρεωτική συγκρότηση και λειτουργία Ομάδας Επιτήρησης Κατανάλωσης και Ορθής Χρήσης των Αντιβιοτικών (Ο.Ε.Κ.Ο.Χ.Α.) σε όλα τα νοσοκομεία (ΦΕΚ τ. 388 Β΄/2014, άρθρο 8), προκειμένου να μειωθεί η άσκοπη χρήση αντιβιοτικών (14, 142). Είχε ήδη προηγηθεί μια 5ετής «προπαρασκευαστική» περίοδος (2011-2015), κατά την οποία οι λοιμωξιολόγοι του νοσοκομείου σε συνεργασία με τους μικροβιολόγους είχαν ξεκινήσει μια προσπάθεια μείωσης της ακατάλληλης χρήσης αντιβιοτικών, αλλά είχαν επικεντρωθεί κυρίως στην ορθολογική

συνταγογράφηση των «προστατευόμενων» αντιβιοτικών, επειδή είχε διαπιστωθεί αυξημένη κατανάλωση αντιβιοτικών και μάλιστα των νεότερων, ιδιαίτερα σε κάποια κλινικά τμήματα. Για τη χορήγηση αυτών των αντιβιοτικών (έναρξη ή συνέχιση αγωγής) ήταν απαραίτητη η προέγκριση από ένα ειδικό λοιμωξιολόγο ή κλινικό μικροβιολόγο μετά από τον έλεγχο ειδικού εντύπου που συμπλήρωνε ο θεράπων ιατρός, όντως τα αποτελέσματα δεν ήταν πολύ ικανοποιητικά. Υπήρχαν διαφορές ως προς τον περιορισμό της κατανάλωσης, ακόμη και μεταξύ των τριών παθολογικών ή των τριών χειρουργικών τμημάτων, λόγω προβλημάτων στη συμμόρφωση και μάλιστα από τους ιατρούς μεγαλύτερης ηλικίας. Αυτοί επικαλούντο την προηγούμενη κλινική εμπειρία τους και αρνούντο να ακολουθήσουν τις διεθνείς οδηγίες για το είδος των αντιβιοτικών που έπρεπε να χορηγήσουν τόσο στη θεραπεία, όσο και στη χειρουργική προφύλαξη, αλλά ακόμη και για τη συνιστώμενη διάρκεια χορήγησης των αντιβιοτικών. Η διάρκεια της χημειοπροφύλαξης στις χειρουργικές κλινικές είχε απασχολήσει τους λοιμωξιολόγους και μικροβιολόγους του νοσοκομείου από 10ετίας και πλέον και είχε περιοριστεί, αλλά απέιχε πολύ από τις διεθνείς οδηγίες. Το αποτέλεσμα των προσπάθειών γενικότερα δεν ήταν σταθερό, ούτε μόνιμο και ο περιορισμός ορισμένων αντιβιοτικών με μεγάλη κατανάλωση οδηγούσε σε παράλληλη αύξηση άλλων, επηρεάζοντας τη συνολική επιτυχία. Αυτό θα μπορούσε να αποδοθεί στο ότι δεν υπήρχε συνεχής παρακολούθηση της θεραπείας και της πορείας του ασθενή, εκτός από τις περιπτώσεις που ο θεράπων ιατρός ζητούσε τη συμβουλή του λοιμωξιολόγου ή όταν διαπιστωνόταν από το μικροβιολογικό τμήμα ή τις Νοσηλεύτριες Ελέγχου Λοιμώξεων ότι υπήρχε διασπορά πολυανθεκτικών μικροβίων σε κάποιο νοσηλευτικό τμήμα. Σε αυτές τις περιπτώσεις υπήρχε άμεση παρέμβαση της Επιτροπής Νοσοκομειακών Λοιμώξεων.

Η απόφαση για τη συστηματική εφαρμογή προγράμματος επιτήρησης της ορθολογικής χρήσης αντιβιοτικών που άρχισε το 2016, ήταν αναγκαία μετά την παρατηρούμενη αύξηση της χρήσης των νεότερων και υψηλότερου κόστους αντιβιοτικών, αλλά και πολλών γενοσήμων αντιβιοτικών που είχαν εισαχθεί στο νοσοκομείο. Θεωρητικά η εισαγωγή γενοσήμων αντιβιοτικών στο φαρμακείο του νοσοκομείου θα μείωνε το φαρμακευτικό κόστος που ήταν αναγκαίο να γίνει λόγω της οικονομικής κρίσης, όμως παράλληλα οδηγούσε

σε αύξηση του ανταγωνισμού και της πίεσης για συνταγογράφηση διαφόρων ομοειδών αντιβιοτικών. Θα πρέπει να σημειωθεί ότι πολλά από τα γενόσημα ήταν «προωθημένα» αντιβιοτικά, για τα οποία άρχισε να υπάρχει «ανταγωνισμός» και αυξητική τάση στην κατανάλωσή τους. Στην επιδείνωση αυτού του φαινομένου βοήθησε η ανεπαρκής νομοθεσία που να περιγράφει με σαφήνεια τα κριτήρια εισαγωγής φαρμάκων στο νοσοκομείο και τον αριθμό των γενόσημων της ίδιας φαρμακευτικής ουσίας που μπορεί να υπάρχουν στο φαρμακείο του νοσοκομείου.

Η εφαρμογή του προγράμματος βασίστηκε αρχικά στους Λοιμωξιολόγους, οι οποίοι όμως είχαν πολλαπλά άλλα καθήκοντα και δεν μπορούσαν να αναλάβουν μόνοι τους όλο το βάρος της επιτήρησης, οπότε ήταν απαραίτητη η συνεργασία με ορισμένα μέλη της ΕΝΛ. Παρά το γεγονός ότι δεν υπήρχαν διαθέσιμοι πόροι για την υποστήριξη ενός ASP, δημιουργήθηκε μια διεπιστημονική ομάδα από το υπάρχον προσωπικό που διαχωρίστηκε σε δύο υπο-ομάδες δράσης για τον διαμοιρασμό του έργου. Υπήρχε πάντως συνεργασία και αλληλοεπικάλυψη των δύο υπο-ομάδων σε περιπτώσεις απουσίας κάποιων μελών. Η κάθε υπο-ομάδα στελεχώθηκε από ένα λοιμωξιολόγο με ρόλο προϊσταμένου όλης της ομάδας, ένα κλινικό μικροβιολόγο για την άμεση πρόσβαση στο μικροβιολογικό εργαστήριο, ένα φαρμακοποιό για την παρακολούθηση της συνταγογράφησης και άμεση ενημέρωση της ομάδας πριν από την εκτέλεσή της, έναν εντατικολόγο για τη στενή παρακολούθηση εκ των έσω της συνταγογράφησης στη Μονάδα Εντατικής Θεραπείας, όπου γίνεται ευρεία χρήση προωθημένων αντιβιοτικών και τέλος ένα νοσηλευτή ελέγχου λοιμώξεων (NEΛ) για την άμεση παρέμβαση στο νοσηλευτικό τμήμα όπου διαπιστωνόταν διασπορά πολυανθεκτικών μικροβίων. Λόγω της οικονομικής κρίσης που συνέπιπτε με το διάστημα της μελέτης και χαρακτηριζόταν από ελλείψεις σε προσωπικό, κανένα από τα μέλη των δύο αυτών υπο-ομάδων δεν ήταν πλήρους απασχόλησης για το ASP. Η γενικότερη υποστελέχωση των Τμημάτων όπου υπηρετούσαν, δεν τους επέτρεπε να απαλλαγούν από τα συνήθη καθήκοντά τους και να αφοσιωθούν στο πολύ σημαντικό αυτό έργο. Οι δραστηριότητες της ομάδας του ASP υποστηρίχθηκαν επίσης από ένα ιατρό με ενδιαφέρον για τις λοιμώξεις από κάθε παθολογικό και κάθε χειρουργικό τμήμα.

Για την επιτυχία των στόχων χρησιμοποιήθηκε μια σειρά από παρεμβάσεις ακολουθώντας και τις διεθνείς συστάσεις που ήταν οι εξής:

1. Για την παραγγελία των προστατευόμενων αντιβιοτικών ήταν απαραίτητη η προέγκριση από ένα λοιμωξιολόγο ή κλινικό μικροβιολόγο της ομάδας ASP. Τα αντιβιοτικά που τέθηκαν υπό περιορισμό ήταν: τιγκεκυκλίνη, καρβαπενέμες, κινολόνες, γλυκοπεπτιδία, δαπτομυκίνη, κολιστίνη, λινεζολίδη. Η πιπερακιλλίνη/ταζομπακτάμη και οι κεφαλοσπορίνες 3^{ης} και 4^{ης} γενιάς τέθηκαν υπό μερική προστασία, δηλαδή μπορούσαν να χορηγηθούν χωρίς προέγκριση για τις 3 πρώτες ημέρες αναμένοντας τα αποτελέσματα των καλλιεργειών, στη συνέχεια όμως έπρεπε να δικαιολογηθεί η παράταση της χρήσης τους.

2. Όποτε ήταν δυνατό, γινόταν επίσκεψη από την ομάδα στο τμήμα νοσηλείας του ασθενούς και παρέμβαση, όταν χρειαζόταν, με βάση το ιστορικό του ασθενούς, την κλινική εικόνα, την προηγούμενη νοσηλεία και λήψη αντιβιοτικών, τη χρήση μόνιμων καθετήρων, τη προηγούμενη διαμονή σε μονάδες φροντίδας ηλικιωμένων, τα αποτελέσματα πρόσφατων και παλαιότερων καλλιεργειών, τα δεδομένα αντοχής του τμήματος και του νοσοκομείου κλπ (143).

3. Κάθε έξι μήνες καθιερώθηκε να γίνεται συγκεντρωτική καταγραφή της κατανάλωσης των αντιβιοτικών και της μικροβιακής αντοχής σε κάθε κλινικό τμήμα, αλλά και σε επίπεδο νοσοκομείου, και ορίζονταν οι στόχοι και οι παρεμβάσεις για το επόμενο έτος. Ακολουθούσε κοινοποίηση των αποτελεσμάτων της καταγραφής προς το ιατρικό προσωπικό προκειμένου να ενημερώνονται οι θεράποντες ιατροί για την πορεία της εφαρμογής του προγράμματος στο τμήμα τους και να γίνεται σύγκριση της χρήσης αντιβιοτικών με τα άλλα κλινικά τμήματα της ίδιας ειδικότητας.

4. Οι παραγγελίες των προστατευόμενων αντιβιοτικών ήταν απαραίτητο να υπογράφονται από ειδικευμένο ιατρό (υπεύθυνο επιμελητή ή διευθυντή) του τμήματος για να λάβουν έγκριση από το λοιμωξιολόγο ή τον κλινικό μικροβιολόγο. Αυτό θεωρήθηκε απαραίτητο, ώστε να υπάρχει ένας αρχικός έλεγχος για την αναγκαιότητα της χορήγησης του αντιβιοτικού και τη σωστή δοσολογία και διάρκεια της θεραπείας. Ήταν επίσης υποχρεωτική η καταγραφή της ημερομηνίας έναρξης του αντιβιοτικού, των συγχορηγούμενων (προστατευόμενων και μη) αντιβιοτικών, των προηγθέντων αντιβιοτικών, της

τελευταίας ημερομηνίας που ο ασθενής ήταν εμπύρετος και του είδους της θεραπευόμενης λοίμωξης. Με αυτό τον τρόπο περιορίστηκε η δυνατότητα των ειδικευόμενων ιατρών να συνταγογραφούν προστατευόμενα αντιβιοτικά χωρίς την ενημέρωση και έγκριση του επιμελητή που είχε την ευθύνη για τον ασθενή. Η αξιοπιστία των παραγγελιών παρακολουθήθηκε δειγματοληπτικά, αλλά γινόταν και παρέμβαση, όταν υπήρχαν ενδείξεις ότι η συμπλήρωση της παραγγελίας αντιβιοτικών γινόταν από το νοσηλευτικό προσωπικό που ήταν συχνά εμφανές από την απουσία των στοιχείων που να δικαιολογούν τη συνταγογράφηση.

5. Η επανεκτίμηση του ασθενή από τους θεράποντες για την ανάγκη χορήγησης αντιβιοτικών ήταν απαραίτητη, ώστε να διαπιστώνεται αν όντως χρειάζεται η συνέχιση της θεραπείας μετά από μια προκαθορισμένη περίοδο (time out) χορήγησης που ήταν 2-3 ημέρες, καθώς και όταν ήταν διαθέσιμα περισσότερα κλινικά και εργαστηριακά δεδομένα (144). Στις περιπτώσεις που η χορήγηση ξεπερνούσε τις 10 μέρες έπρεπε να γίνει νέα αιτιολογημένη συνταγογράφηση για να μη διακοπεί από το φαρμακείο η παροχή αντιβιοτικών.

6. Η ομάδα του ASP έλεγχε ακόμα εάν χορηγήθηκε το «κατάλληλο» αντιβιοτικό στη «βέλτιστη» δόση (προσαρμοσμένη ανάλογα με το είδος της λοίμωξης, τον παθογόνο μικροοργανισμό, το σωματικό βάρος ή την ανεπάρκεια οργάνων) και από την «ορθή» οδό χορήγησης.

7. Ο έλεγχος περιελάμβανε και το αν μπορούσε να δοθεί πιο «στοχευμένη» θεραπεία (αποκλιμάκωση) με βάση τα αποτελέσματα των καλλιεργειών ή να τροποποιηθεί η θεραπεία από ενδοφλέβια σε χορήγηση από το στόμα, προκειμένου να αφαιρεθούν οι ενδοφλέβιες γραμμές που συχνά ενοχοποιούνται για νοσοκομειακές λοιμώξεις από ανθεκτικά μικρόβια.

8. Τα αντιβιοτικά για χημειοπροφύλαξη στη χειρουργική ελέγχονταν επίσης για το αν έχουν ένδειξη ανάλογα με το είδος της επέμβασης, αν γίνεται σωστή επιλογή του φαρμάκου και της διάρκειας χορήγησης, αν η χορήγηση γινόταν από τον αναισθησιολόγο τη σωστή χρονική στιγμή σε σχέση με την έναρξη της επέμβασης σύμφωνα με τις Ελληνικές και Διεθνείς κατευθυντήριες οδηγίες και εάν εφαρμοζόταν η αυτόματη διακοπή της χημειοπροφύλαξης (110, 145). Χρησιμοποιήθηκε ειδική φόρμα περιεγχειρητικής προφύλαξης που συμπλήρωνε η Προϊσταμένη του τμήματος και υπέγραφε ο χειρουργός, ώστε

να είναι δυνατός ο έλεγχος της εφαρμογής των παραπάνω. Επίσης αποκλείστηκε η δυνατότητα των αναισθησιολόγων να παραγγέλνουν αντιβιοτικά για προφύλαξη, όπως γινόταν στο παρελθόν, διότι είχε παρατηρηθεί ότι ο χειρουργούμενος ασθενής υπήρχε πιθανότητα να λάβει δύο διαφορετικά αντιβιοτικά για προφύλαξη, δηλαδή ένα που συνταγογραφούσε ο χειρουργός και το χορηγούσε η Προϊσταμένη της χειρουργικής κλινικής πριν από την μεταφορά του ασθενούς στο χειρουργείο και ένα που χορηγούσε κατά την κρίση του ο αναισθησιολόγος. Έτσι την ευθύνη της χημειοπροφύλαξης είχε πλέον ο θεράπων χειρουργός, για την παραγγελία φρόντιζε η Προϊσταμένη του χειρουργικού τμήματος, ενώ ο αναισθησιολόγος εκτελούσε απλά την εντολή.

9. Εφαρμόστηκε επίσης ένα πρόγραμμα συνεχούς εκπαίδευσης του ιατρικού και νοσηλευτικού προσωπικού κατά μικρές ομάδες. Αυτό περιελάμβανε οδηγίες συνταγογράφησης για τη θεραπεία των λοιμώξεων και την περιεγχειρητική προφύλαξη. Γινόταν επίσης διανομή απλών αλγορίθμων για τη θεραπεία κοινών λοιμώξεων καθώς και των κατευθυντήριων γραμμών για τη βέλτιστη εμπειρική θεραπεία. Ανά εξάμηνο ένας από τους αρχαιότερους μικροβιολόγους ενημέρωνε τα τμήματα για τη μικροβιακή αντοχή που έχει καταγραφεί στο κάθε τμήμα, αλλά και γενικότερα στο νοσοκομείο. Η εκπαίδευση συνδυάστηκε και με μαθήματα από τις νοσηλεύτριες ελέγχου λοιμώξεων σχετικά με τον έλεγχο και την πρόληψη της διασποράς πολυανθεκτικών μικροβίων, την υγιεινή των χεριών κλπ.

10. Στο φύλλο νοσηλείας του ασθενούς επιβλήθηκε τα αντιβιοτικά να είναι γραμμένα με μελάνι κόκκινου χρώματος, ώστε να είναι εμφανής η χορήγηση αντιβιοτικών με την πρώτη ματιά. Αυτό βοήθησε πολύ στην αναγνώριση των αντιβιοτικών, διότι τα τελευταία χρόνια είχαν εισαχθεί πολλά γενόσημα αντιμικροβιακά, με τα ονόματα των οποίων δεν είναι εξοικειωμένοι οι ιατροί. Θα πρέπει να σημειωθεί ότι έχει επικρατήσει στο συγκεκριμένο νοσοκομείο να αναγράφεται στο φύλλο νοσηλείας η εμπορική ονομασία των φαρμάκων και όχι η φαρμακευτική ουσία για αποφυγή λαθών από τις νοσηλεύτριες και για την παρακολούθηση και καταγραφή ανεπιθύμητων ενεργειών από συγκεκριμένα σκευάσματα.

Τα δεδομένα που χρησιμοποιήθηκαν για τη μελέτη προήλθαν από το τμήμα πληροφορικής του νοσοκομείου, τα αρχεία (έντυπα και ηλεκτρονικά)

του φαρμακείου του νοσοκομείου και από την ηλεκτρονική βάση δεδομένων του εργαστηρίου κλινικής μικροβιολογίας. Τα δεδομένα για την κατανάλωση των αντιβιοτικών συλλέχθηκαν χρησιμοποιώντας το σύστημα ταξινόμησης «Anatomical Therapeutic Chemical Classification System with Defined Daily Doses (ATC/DDD)» με τη μεθοδολογία της καθορισμένης ημερήσιας δόσης (DDD) που αναπτύχθηκε από το Κέντρο Συνεργασίας του WHO (Όσλο, Νορβηγία) (146). Ως μονάδα μέτρησης λοιπόν της κατανάλωσης των αντιμικροβιακών παραγόντων χρησιμοποιήθηκε, όπως προβλέπεται για τα νοσοκομεία, η DDD ανά 100 ασθενο-ημέρες. Η DDD για κάθε φάρμακο εκφράζει τη μέση ημερήσια δόση συντήρησης σε γραμμάρια που χορηγείται βάσει επισήμων ενδείξεων του φαρμάκου σε ένα ενήλικα ασθενή σωματικού βάρους 70 κιλών. Η DDD του φαρμάκου δεν εκφράζει πάντα την ενδεικνυόμενη δόση ή την ημερήσια δόση που συνταγογραφείται στην καθ' ημέρα κλινική πρακτική. Επιπλέον η DDD είναι ανεξάρτητη από την προσαρμογή της δοσολογίας στα ιδιαίτερα χαρακτηριστικά των ασθενών, πχ σωματικό βάρος, νεφρική και ηπατική λειτουργία καθώς και σε άλλες φαρμακολογικές παραμέτρους. Οι DDDs λοιπόν υπολογίσθηκαν διαιρώντας το συνολικό αριθμό γραμμαρίων του φαρμάκου που είχαν χορηγηθεί, προς τον αριθμό των γραμμαρίων μιας μέσης δόσης φαρμάκου, όπως καθορίζεται από τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας.

Τα δεδομένα για το ετήσιο κόστος των αντιβιοτικών συγκεντρώθηκαν από το τμήμα πληροφορικής του νοσοκομείου με βάση τις καταναλώσεις του φαρμακείου.

Τα ποσοστά αντοχής των παθογόνων που επικρατούν στο νοσοκομείο (*Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, εντερόκοκκοι) ελήφθησαν από τα αρχεία του Μικροβιολογικού Εργαστηρίου.

Τα δεδομένα για τις λοιμώξεις από *C. difficile* (CDI) ελήφθησαν από την ηλεκτρονική βάση δεδομένων του μικροβιολογικού εργαστηρίου και από το αρχείο καταγραφής των περιστατικών CDI της Επιτροπής Νοσοκομειακών Λοιμώξεων. Επειδή η συχνότητα εμφάνισης CDI είναι σχετικά χαμηλή στο νοσοκομείο μας σύμφωνα με την καταγραφή του μικροβιολογικού εργαστηρίου και της ENΛ, έγιναν προσπάθειες να ελεγχθούν όλα τα διαρροϊκά σύνδρομα για CDI, για να περιορισθεί η πιθανότητα υπο-

διάγνωσης και να διερευνηθεί με περισσότερη ακρίβεια η επίδραση του ASP στις CDIs. Τα δείγματα κοπράνων των ασθενών με διάρροιες για τα έτη 2015-2019 εξετάσθηκαν χρησιμοποιώντας την ταχεία ανοσοχρωματογραφική μέθοδο ανίχνευσης αντιγόνου *C. difficile* (Glutamate Dehydrogenase Antigen-GDH) (αντιγόνο γλουταμινικής αφυδρογονάσης-GDH) και τοξίνης A και B (*C. diff Quik Chek complete*, TECHLAB, USA) το ταχύτερο δυνατό μετά τη λήψη του δείγματος, ώστε να επιτευχθεί η μέγιστη ευαισθησία της μεθόδου. Στα νοσηλευτικά τμήματα είχε γίνει επανειλημμένα ενημέρωση για την αναγκαιότητα της ταχείας μεταφοράς του δείγματος στο μικροβιολογικό εργαστήριο, ώστε να εξασφαλισθεί υψηλή ευαισθησία της μεθόδου.

6. ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ

Η ανάλυση των δεδομένων που συγκεντρώθηκαν έγινε χρησιμοποιώντας το στατιστικό πρόγραμμα SPSS έκδοση 22.0 για Windows.

Η στατιστική ανάλυση των διαφορών στην κατανάλωση αντιβιοτικών πριν και μετά την εφαρμογή ASP πραγματοποιήθηκε χρησιμοποιώντας το t-Test κατά ζεύγη και one-sample t-Test.

Η στατιστική ανάλυση των διαφορών αντοχής στα αντιβιοτικά μεταξύ των ετών που μαλετήθηκαν πραγματοποιήθηκε χρησιμοποιώντας το χ^2 Test.

7. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

7.1 ΣΥΝΟΛΙΚΗ ΚΑΤΑΝΑΛΩΣΗ ΑΝΤΙΒΙΟΤΙΚΩΝ

Η ετήσια κατανάλωση του κάθε αντιβιοτικού καθώς και οι συνολικές καταναλώσεις για τα έτη 2015-2019 που έχουν υπολογισθεί σε DDDs/100 ασθενο-ημέρες (PDs) παρουσιάζονται αναλυτικά στον **ΠΙΝΑΚΑ 1**. Τα αντιβιοτικά με πολύ χαμηλή κατανάλωση ομαδοποιήθηκαν με άλλα της ίδιας κατηγορίας.

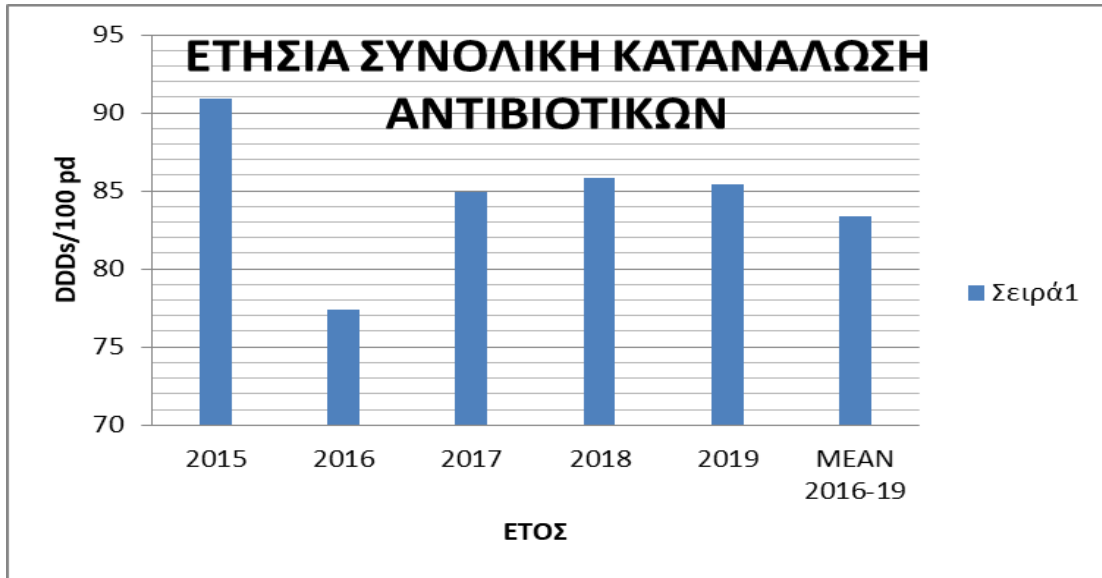
Στο **ΣΧΗΜΑ 1** φαίνεται παραστατικά η ετήσια συνολική κατανάλωσή τους για τα έτη 2015-2019 και στο **ΣΧΗΜΑ 2** παρουσιάζεται η καμπύλη των μεταβολών της συνολικής κατανάλωσης που καταγράφηκε κατά τα έτη 2015-2019 για τα ίδια αντιβιοτικά. Παρατηρείται μεγάλη πτώση της κατανάλωσης κατά το πρώτο έτος της μελέτης (2016) και σταθεροποίηση κατά τα έτη που ακολούθησαν.

ΠΙΝΑΚΑΣ 1

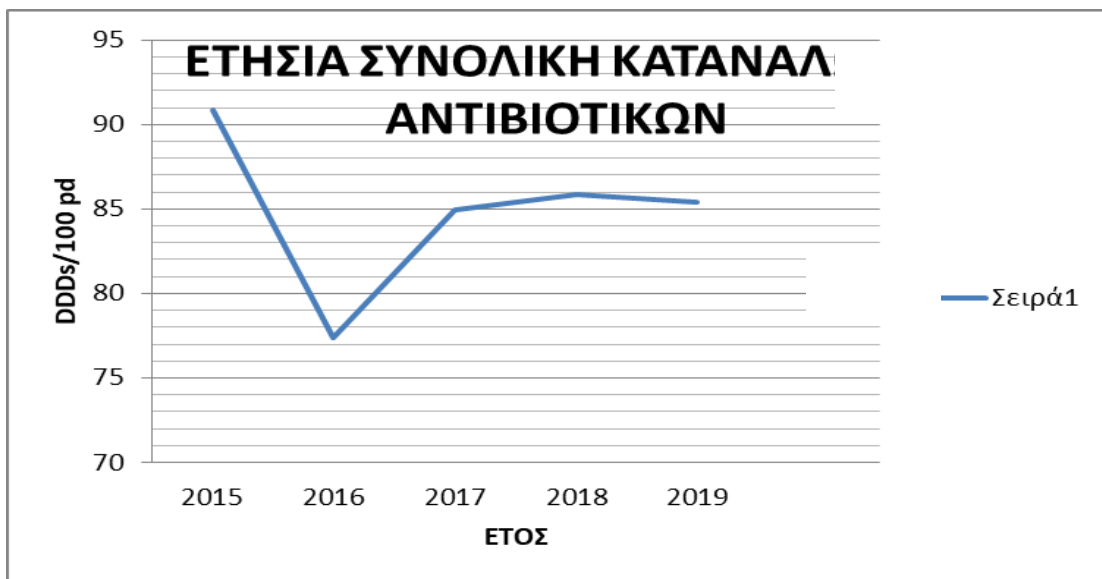
ΕΤΗΣΙΑ ΚΑΤΑΝΑΛΩΣΗ ΑΝΤΙΒΙΟΤΙΚΩΝ ΕΤΩΝ 2015-2019

(DDDs/100 PDs)

ΑΝΤΙΒΙΟΤΙΚΟ	ΕΤΟΣ					MEAN 2016-19	p
	2015	2016	2017	2018	2019		
TIGECYCLINE	2,330	1,630	2,200	1,553	1,362	1,686	0,038
PIP/TAZ	7,600	6,970	7,884	8,247	9,237	8,084	0,377
CARBAPENEMS	8,300	7,520	7,800	6,500	5,326	6,786	0,074
QUINOLONES	13,970	10,700	10,000	9,900	9,660	10,065	<0,001
GLYCOPEPTIDES	6,450	5,610	6,900	7,300	5,542	6,338	0,819
DAPTOMYCIN	0,440	0,430	1,146	0,979	0,930	0,871	0,068
COLISTIN	5,050	4,120	5,591	4,216	3,795	4,430	0,217
LINEZOLID	1,130	1,080	1,049	1,114	1,140	1,096	0,183
3 rd /4 th gen CEF	2,750	3,350	4,683	5,274	4,865	4,543	0,041
MACROLIDES	2,130	1,460	1,800	1,724	2,014	1,749	0,045
AMP/SULB	22,970	20,530	20,458	20,952	23,539	21,362	0,116
CLINDAMYCIN	3,590	2,830	3,140	3,084	3,104	3,039	0,004
AMINOGLYCOS	5,940	4,720	5,000	5,200	5,196	5,029	0,004
2 nd gen CEF	8,230	6,450	7,300	9,790	9,702	8,310	0,930
ΣΥΝΟΛΟ	90,880	77,400	84,951	85,833	85,412	83,399	0,034



ΣΧΗΜΑ 1: Συνολική κατανάλωση αντιβιοτικών



ΣΧΗΜΑ 2: Μεταβολές της συνολικής κατανάλωσης αντιβιοτικών

Στον **ΠΙΝΑΚΑ 2** παρουσιάζονται οι εκατοστιαίες μεταβολές της κατανάλωσης κάθε ενός αντιβιοτικού για τα έτη 2016-2019 σε σύγκριση με τα προ της εφαρμογής του προγράμματος επίπεδα του 2015. Συνολικά, η ετήσια κατανάλωση αντιβιοτικών μειώθηκε κατά 14,83% το 2016 ($p = 0,003$), 6,52% το 2017 ($p = 0,289$), 5,56% το 2018 ($p = 0,423$) και 6,02% το 2019 ($p = 0,416$) σε σύγκριση με το 2015. Από τη σύγκριση λοιπόν της συνολικής κατανάλωσης αντιβιοτικών μεταξύ των ετών 2016-19 και του 2015 παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική μείωση το 2016 σε σχέση με το 2015. Οι μειώσεις της συνολικής κατανάλωσης αντιβιοτικών κατά τα επόμενα χρόνια δεν ήταν στατιστικά σημαντικές, διότι όπως φαίνεται, οι μειώσεις σε κάποια προστατευόμενα αντιβιοτικά συνοδεύονταν από σχετική αύξηση άλλων αντιβιοτικών που η χρήση τους ήταν ελεύθερη. Η μέση ετήσια όμως μείωση ήταν 8,23% ($p = 0,034$).

ΠΙΝΑΚΑΣ 2
ΕΚΑΤΟΣΤΙΑΙΕΣ ΜΕΤΑΒΟΛΕΣ ΤΗΣ ΕΤΗΣΙΑΣ ΚΑΤΑΝΑΛΩΣΗΣ
ΑΝΤΙΒΙΟΤΙΚΩΝ 2016-2019 ΣΕ ΣΧΕΣΗ ΜΕ ΤΟ 2015
(DDDs/100 PDs)

ΑΝΤΙΒΙΟΤΙΚΟ	ΕΤΟΣ					MEAN 2016-19	P
	2015	2016	2017	2018	2019		
TIGECYCLINE	2,33	-30,04%	-5,58%	-33,35%	-41,54%	-27,47%	0,038
PIP/TAZ	7,60	-8,29%	+3,73%	+8,51%	+21,53%	+6,37%	0,377
CARBAPENEMS	8,30	-9,40%	-6,02%	-21,70%	-35,83%	-18,24%	0,074
QUINOLONES	13,97	-23,40%	-28,42%	-29,13%	-30,85%	-27,95%	<0,001
GLYCOPEPTIDES	6,45	-13,02%	+6,97%	+13,18%	-14,08%	-1,74%	0,819
DAPTOMYCIN	0,44	-2,27%	+160,45%	+122,50%	+111,36%	+98,01%	0,068
COLISTIN	5,05	-18,42%	+10,71%	-16,51%	-24,85%	-12,27%	0,217
LINEZOLID	1,13	-4,42%	-7,17%	-1,42%	+0,88%	-3,03%	0,183
3 rd /4 th gen CEF	2,75	+21,82%	+70,29%	+91,78%	+76,91%	+65,20%	0,041
MACROLIDES	2,13	-31,46%	-15,49%	-19,06%	-5,45%	-17,86%	0,045
AMP/SULB	22,97	-10,62%	-10,94%	-8,79%	+2,48%	-7,00%	0,116
CLINDAMYCIN	3,59	-21,17%	-12,53%	-14,09%	-13,54%	-15,33%	0,004
AMINOGLYCOSIDES	5,94	-20,54%	-15,82%	-12,45%	-12,53%	-15,34%	0,004
2 nd gen CEF	8,23	-21,63%	-11,30%	+18,96%	+17,89%	+0,98%	0,930
ΣΥΝΟΛΟ	90,88	-14,83%	-6,52%	-5,56%	-6,02%	-8,23%	0,034

7.2 ΠΡΟΣΤΑΤΕΥΟΜΕΝΑ (ΥΠΟ ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟ) ΑΝΤΙΒΙΟΤΙΚΑ

Τα προστατευόμενα ή υπό περιορισμό αντιβιοτικά που μελετήθηκαν ήταν τα εξής: Τιγκεκυκλίνη, Πιπερακιλίνη/Ταζομπακτάμη, Καρβαπενέμες, Φθοριοκινολόνες, Γλυκοπεπτιδία, Δαπτομυκίνη, Κολιστίνη, Λινεζολίδη, 3^{ης} και 4^{ης} γενιάς Κεφαλοσπορίνες. Η ετήσια κατανάλωσή τους φαίνεται στον ΠΙΝΑΚΑ 3.

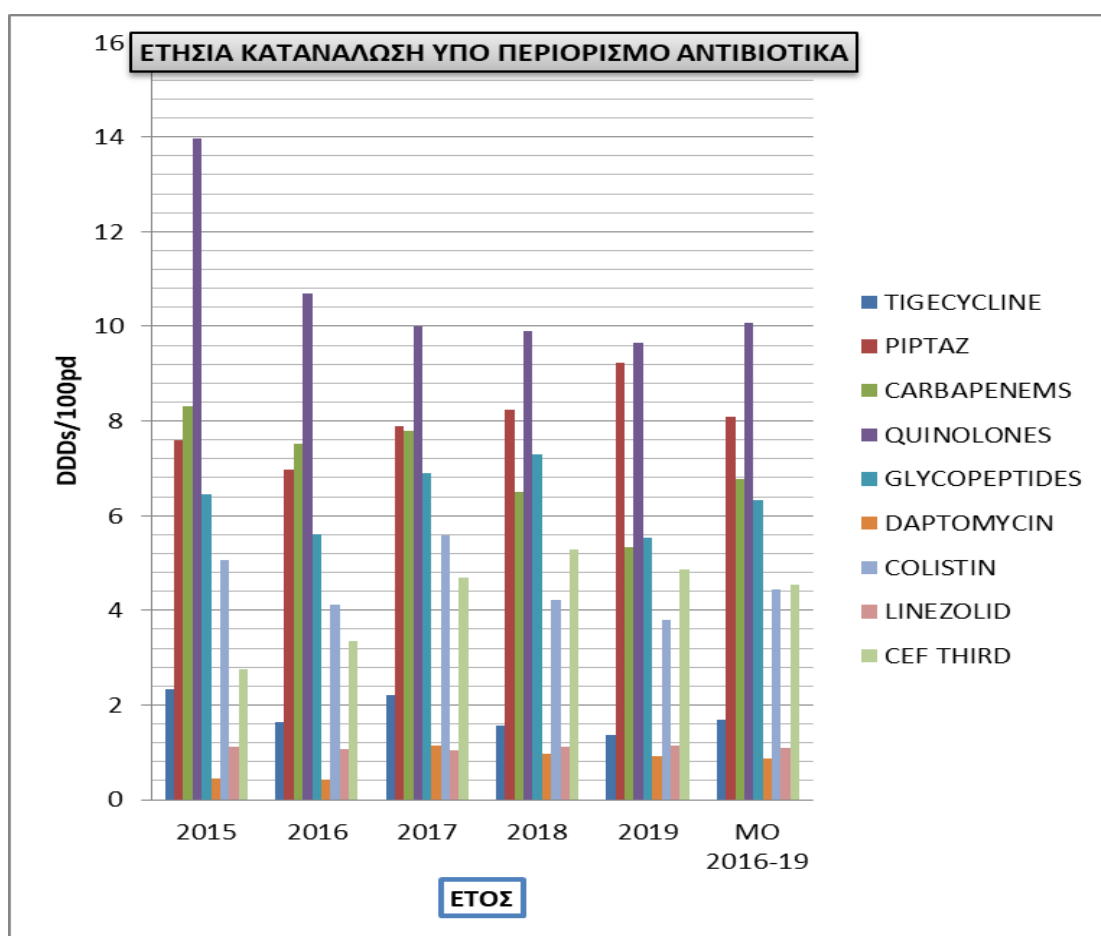
ΠΙΝΑΚΑΣ 3
ΕΤΗΣΙΑ ΚΑΤΑΝΑΛΩΣΗ ΑΝΤΙΒΙΟΤΙΚΩΝ ΥΠΟ ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟ
ΚΑΙ ΠΟΣΟΣΤΟ (%) ΜΕΤΑΒΟΛΗΣ ΣΥΓΚΡΙΤΙΚΑ ΜΕ ΤΟ 2015
(DDDs/100 PDs)

ΑΝΤΙΒΙΟΤΙΚΟ	ΕΤΟΣ					Μέση τιμή 2016-19	p
	2015	2016	2017	2018	2019		
TIGECYCLINE	2,330	1,630 (-30,04%)	2,200 (-5,58%)	1,553 (-33,35%)	1,362 (-41,54%)	1,686 (-27,47%)	0,038
PIP/TAZ	7,600	6,970 (-8,29%)	7,884 (+3,73%)	8,247 (+8,51%)	9,237 (+21,53%)	8,084 (+6,37%)	0,377
CARBAPENEMS	8,300	7,520 (-9,4%)	7,800 (-6,02%)	6,500 (-21,7%)	5,326 (-35,83%)	6,786 (-18,24)	0,074
QUINOLONES	13,970	10,700 (-23,40%)	10,000 (-28,42%)	9,900 (-29,13%)	9,660 (-30,85%)	10,065 (-27,95%)	<0,001
GLUCOPEPTIDES	6,450	5,610 (-13,02%)	6,900 (+6,97%)	7,300 (+13,18%)	5,542 (-14,08%)	6,338 (-1,74%)	0,819
DAPTOMYCIN	0,440	0,430 (-2,27%)	1,146 (+160,45%)	0,979 (+122,5%)	0,930 (+111,36%)	0,871 (+98,01%)	0,068
COLISTIN	5,050	4,120 (-18,42%)	5,591 (+10,71%)	4,216 (-16,51%)	3,795 (-24,85%)	4,43 (-12,27%)	0,217
LINEZOLID	1,130	1,080 (-4,42%)	1,049 (-7,17%)	1,114 (-1,42%)	1,140 (+0,88%)	1,096 (-3,03%)	0,183
CEF 3 RD /4 TH Gen	2,750	3,350 (+21,82%)	4,683 (+70,29%)	5,274 (+91,78%)	4,865 (+76,91%)	4,543 (+65,2%)	0,041
ΣΥΝΟΛΟ	48,02	41,41 (-13,76%)	47,253 (-1,6%)	45,083 (-6,12%)	41,857 (-12,83%)	43,899 (-8,58%)	0,030

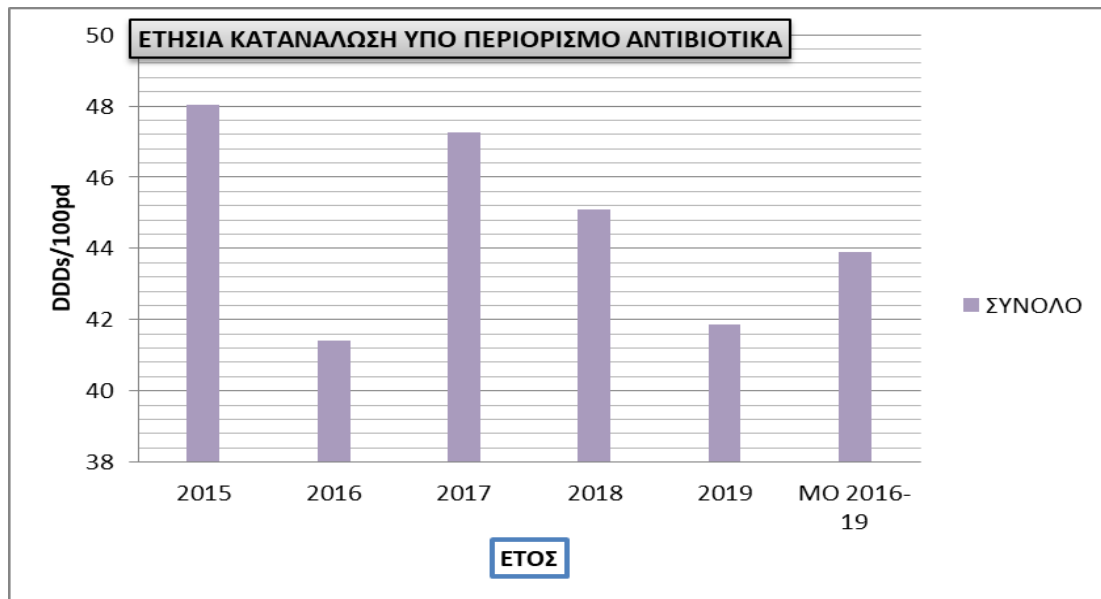
Η χρήση των προστατευόμενων αντιβιοτικών παρουσίασε συνολικά μείωση 13,76% το 2016, 1,6% το 2017, 6,12% το 2018 και 12,83% το 2019 σε σχέση με το 2015 πριν από την έναρξη του προγράμματος ASP. Οι συνολικές καταναλώσεις των προστατευόμενων αντιβιοτικών για τα έτη 2016-2019 σε σχέση με το 2015 μειώθηκαν κατά 8,58% (p=0,05). Δεν κατέστη δυνατόν να μειώνεται κάθε χρόνο περαιτέρω η κατανάλωση των υπό

περιορισμό αντιβιοτικών, μετά την αρχική μείωση που παρατηρήθηκε το 2016.

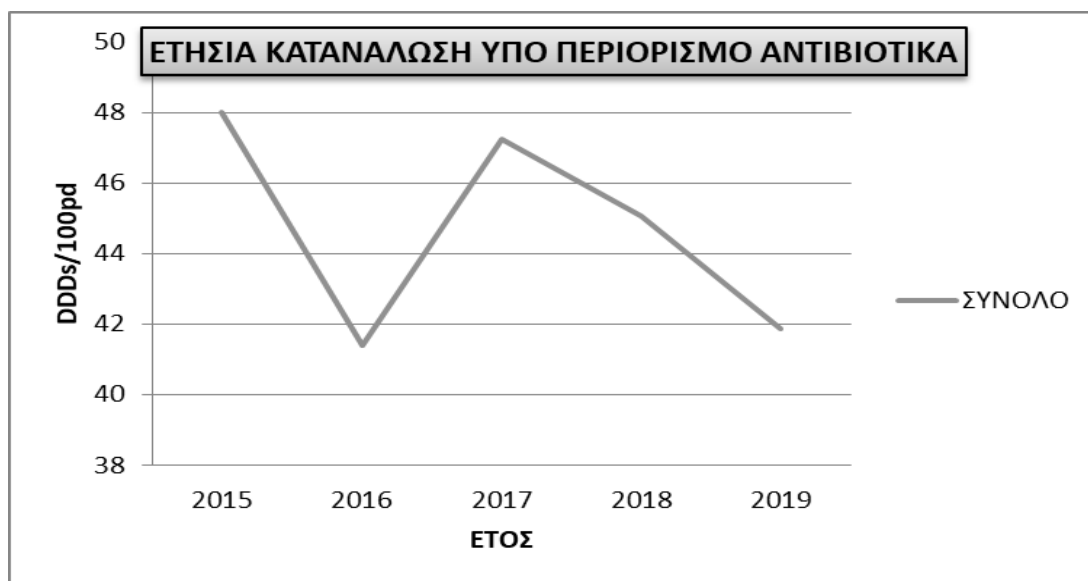
Στο **ΣΧΗΜΑ 3** φαίνεται παραστατικά η ετήσια κατανάλωση σε DDDs/100 PDs καθενός από τα παραπάνω υπό περιορισμό αντιβιοτικά και στο **ΣΧΗΜΑ 4** η συνολική ετήσια κατανάλωσή τους για τα έτη 2015-2019. Η καμπύλη στο **ΣΧΗΜΑ 5** παρουσιάζει την πορεία της μεταβολής της κατανάλωσης για τα ίδια αντιβιοτικά κατά τα έτη 2015-2019.



ΣΧΗΜΑ 3: Ετήσια κατανάλωση των υπό περιορισμό αντιβιοτικών



ΣΧΗΜΑ 4: Συνολική κατανάλωση των υπό περιορισμό αντιβιοτικών



ΣΧΗΜΑ 5: Μεταβολές ετήσιας κατανάλωσης υπό περιορισμό αντιβιοτικών

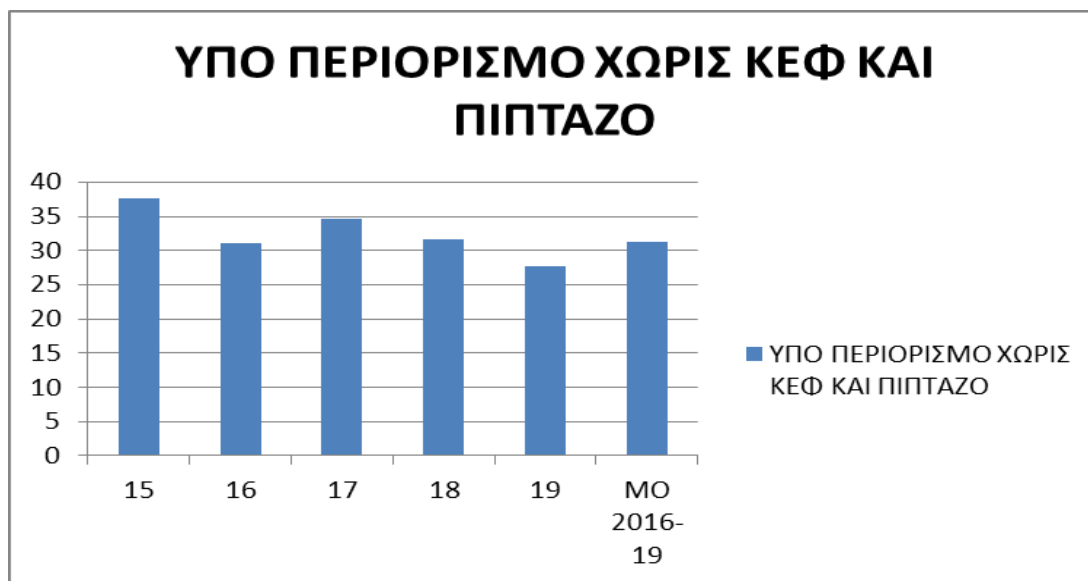
Το 2017 παρατηρήθηκε αύξηση της κατανάλωσης των προστατευόμενων αντιβιοτικών σε σχέση με την επιτυχία του πρώτου έτους (2016) εφαρμογής του προγράμματος, χωρίς όμως να φτάσει στα επίπεδα του 2015. Αυτό θα μπορούσε να αποδοθεί κυρίως στη μεγάλη μείωση του προσωπικού στο νοσοκομείο λόγω της οικονομικής κρίσης, με αποτέλεσμα να επέλθει μερική χαλάρωση των μέτρων, δεδομένου ότι κανείς από τα μέλη της ομάδας του ASP δεν είχε αποκλειστική απασχόληση στον έλεγχο της

κατανάλωσης αντιβιοτικών και όλα τα μέλη της ομάδας εφαρμογής του ASP είχαν επιφορτιστεί με επιπλέον καθήκοντα.

Αν δεν ληφθούν υπόψη (ως προστατευόμενα αντιβιοτικά) οι κεφαλοσπορίνες 3^{ης}/4^{ης} γενιάς και η πιπερακιλλίνη/ταζομπακτάμη που είχαν τεθεί σε μερικό περιορισμό, ώστε να υπάρχει δυνατότητα δεύτερης επιλογής στους θεράποντες ιατρούς και να μην απευθύνονται στους ειδικούς για όλες τις νοσοκομειακές λοιμώξεις (**ΠΙΝΑΚΑΣ 4, ΣΧΗΜΑ 6**), τότε η μείωση στην κατανάλωση των λοιπών υπό περιορισμό αντιβιοτικών ήταν 17,47%, 7,92%, 16,21% και 26,32% για τα έτη 2016, 2017, 2018 και 2019 αντίστοιχα, με μέση μείωση 16,98% σε σχέση με το 2015 (p=0,004).

ΠΙΝΑΚΑΣ 4
ΕΤΗΣΙΑ ΚΑΤΑΝΑΛΩΣΗ ΠΡΟΣΤΑΤΕΥΟΜΕΝΩΝ ΑΝΤΙΒΙΟΤΙΚΩΝ
ΧΩΡΙΣ ΚΕΦΑΛΟΣΠΟΡΙΝΕΣ ΚΑΙ ΠΙΠΕΡΑΚΙΛΛΙΝΗ/ΤΑΖΟΜΠΑΚΤΑΜΗ
ΚΑΙ ΜΕΤΑΒΟΛΗ (%) ΣΥΓΚΡΙΤΙΚΑ ΜΕ ΤΟ 2015
(DDDs/100 PDs)

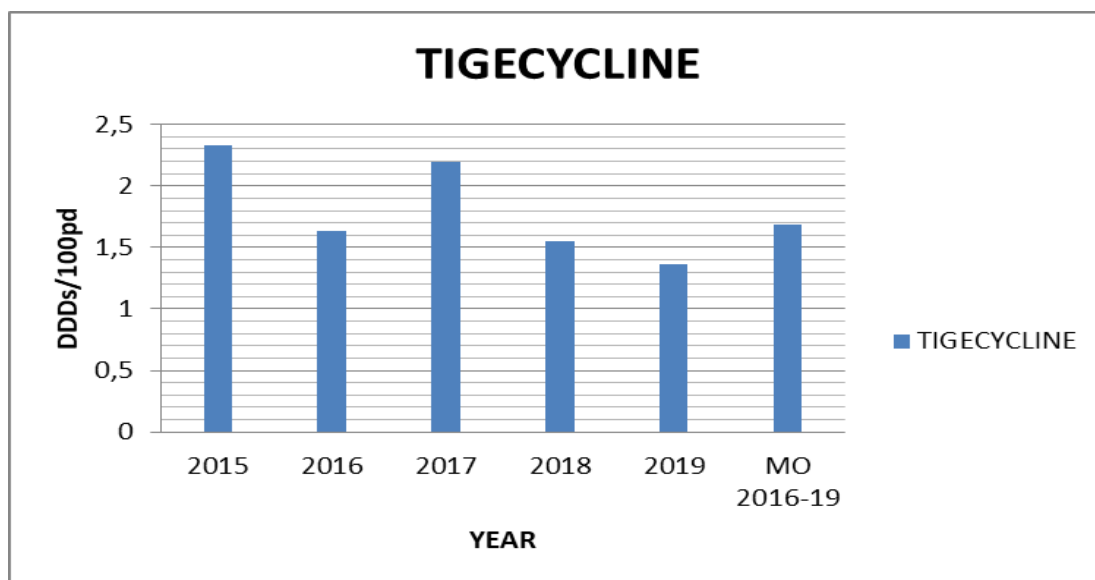
ΑΝΤΙΒΙΟΤΙΚΟ	ΕΤΟΣ					Μέση τιμή 2016-19
	2015	2016	2017	2018	2019	
TIGECYCLINE	2,330	1,630 (-30,04%)	2,200 (-5,58%)	1,553 (-33,35%)	1,362 (-41,54%)	1,686 (-27,47%)
CARBAPENEM	8,300	7,520 (-9,4%)	7,800 (-6,02%)	6,500 (-21,7%)	5,326 (-35,83%)	6,786 (-18,24)
QUINOLONES	13,970	10,700 (-23,40%)	10,000 (-28,42%)	9,900 (-29,13%)	9,660 (-30,85%)	10,065 (-27,95%)
GLUCOPEPTID	6,450	5,610 (-13,02%)	6,900 (+6,97%)	7,300 (+13,18%)	5,542 (-14,08%)	6,338 (-1,74%)
DAPTOMYCIN	0,440	0,430 (-2,27%)	1,146 (+160,45%)	0,979 (+122,5%)	0,930 (+111,36%)	0,871 +98,01%)
COLISTIN	5,050	4,120 (/18,42%)	5,591 (+10,71%)	4,216 (-16,51%)	3,795 (-24,85%)	4,430 (-12,27%)
LINEZOLID	1,130	1,080 (-4,42%)	1,049 (-7,17%)	1,114 (-1,42%)	1,140 (+0,88%)	1,096 (-3,03%)
Total	37,67	31,09 (-17,47%)	34,686 (-7,92%)	31,563 (-16,21%)	27,755 (-26,32%)	31,272 (-16,98%)



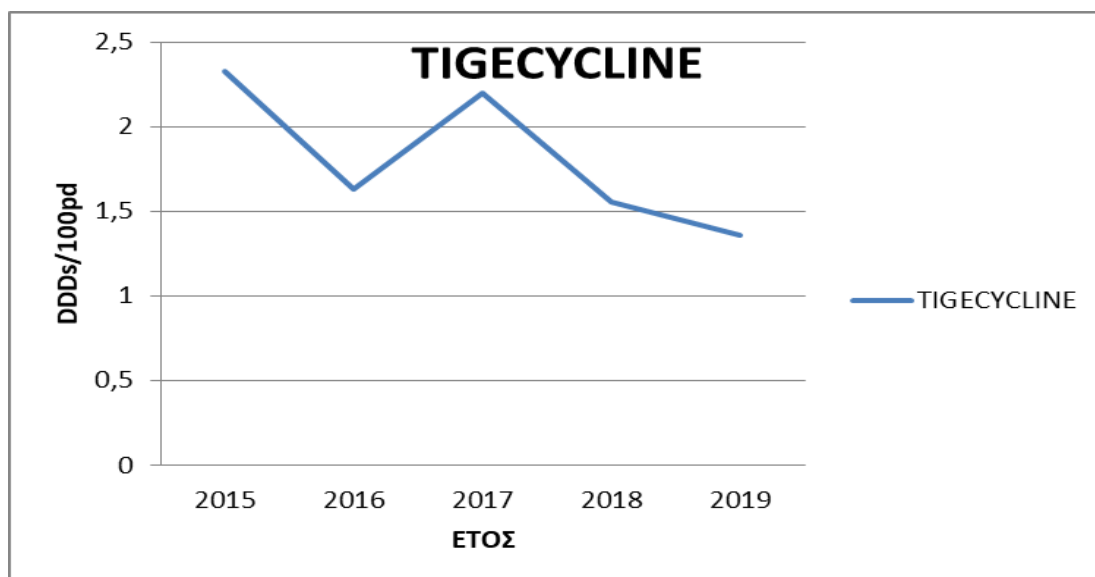
ΣΧΗΜΑ 6: Κατανάλωση αντιβιοτικών υπό περιορισμό χωρίς κεφαλοσπορίνες 3^{ης}/4^{ης} γενιάς και πιπερακιλλίνη/ταζομπακτάμη 2015-2019

Αναλυτικά για το κάθε ένα από τα υπό περιορισμό αντιβιοτικά κατά τα έτη 2016, 2017, 2018 και 2019 σε σχέση με το 2015 οι μεταβολές στην κατανάλωσή τους έχουν ως εξής και παρουσιάζονται στα αντίστοιχα σχήματα:

Η Τιγκεκυκλίνη (**ΣΧΗΜΑΤΑ 7, 8**) παρουσίασε μείωση κατά 30,04%, 5,58%, 33,35% και 41,54% κατά τα έτη 2016, 2017, 2018 και 2019 αντίστοιχα σε σχέση με το 2015 ($p=0,038$).

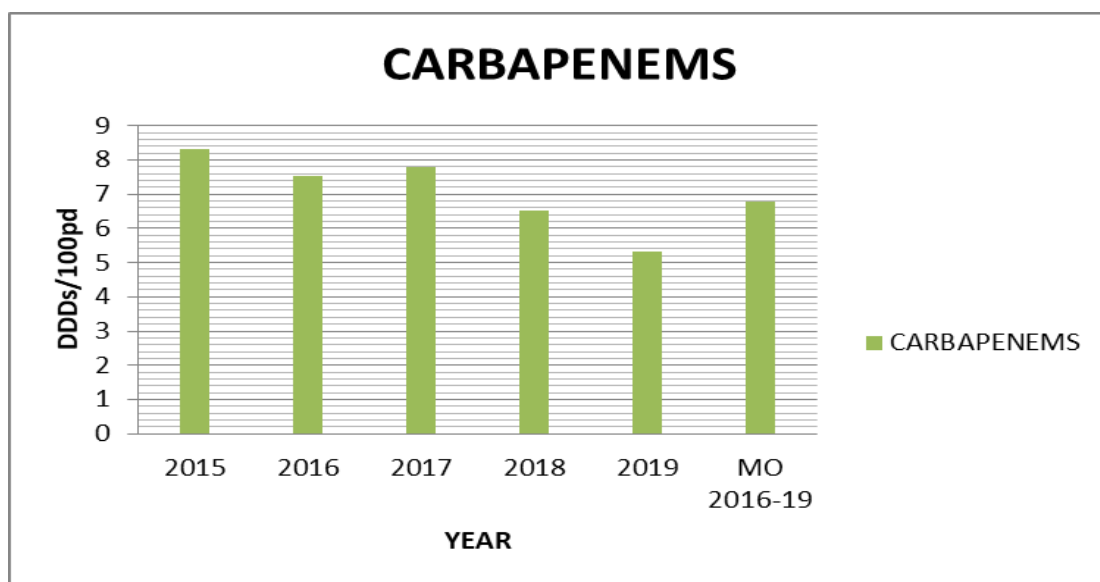


ΣΧΗΜΑ 7: Ετήσια κατανάλωση Τιγκεκυκλίνης

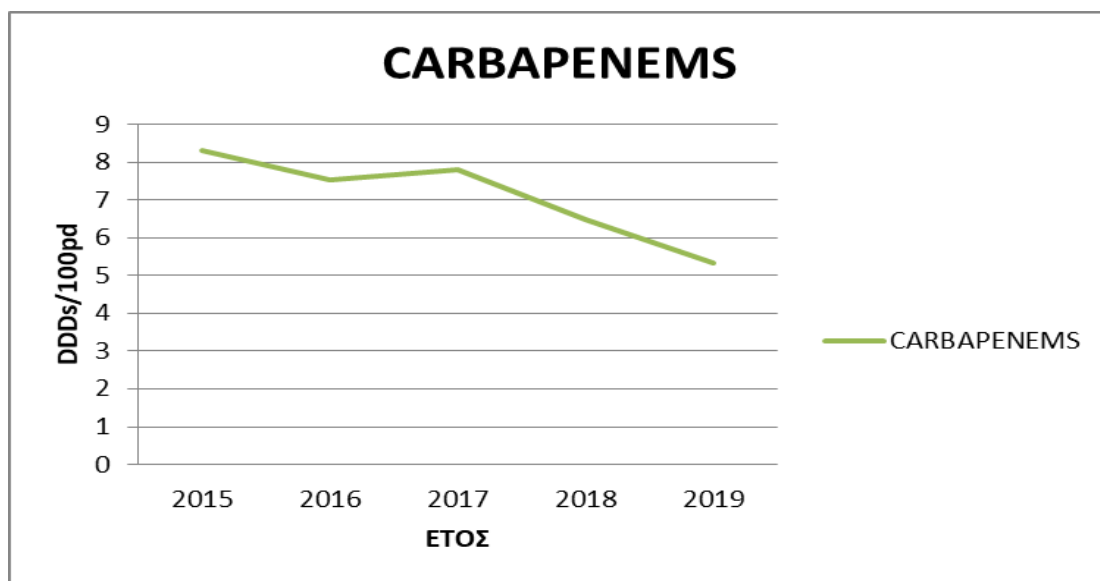


ΣΧΗΜΑ 8: Μεταβολές ετήσιας κατανάλωσης Τιγκεκυκλίνης

Οι καρβαπενέμες (**ΣΧΗΜΑΤΑ 9, 10**) παρουσίασαν μείωση κατά 9,4%, 6,02%, 21,7%, 35,83% αντίστοιχα για τα έτη 2016, 2017, 2018, 2019 σε σχέση με το 2015 ($p=0,074$).

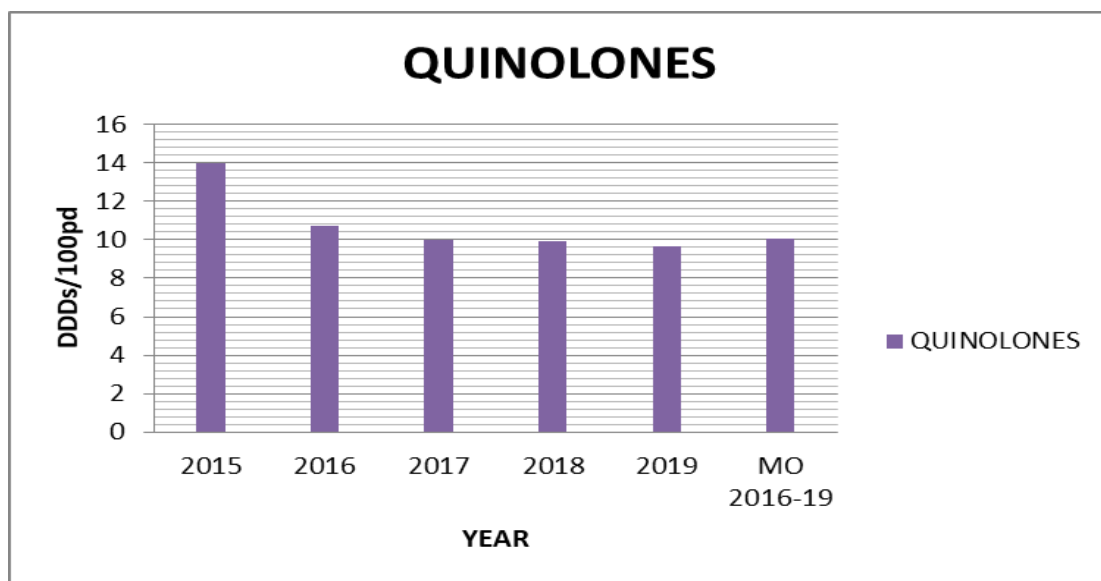


ΣΧΗΜΑ 9: Ετήσια κατανάλωση Καρβαπενεμών

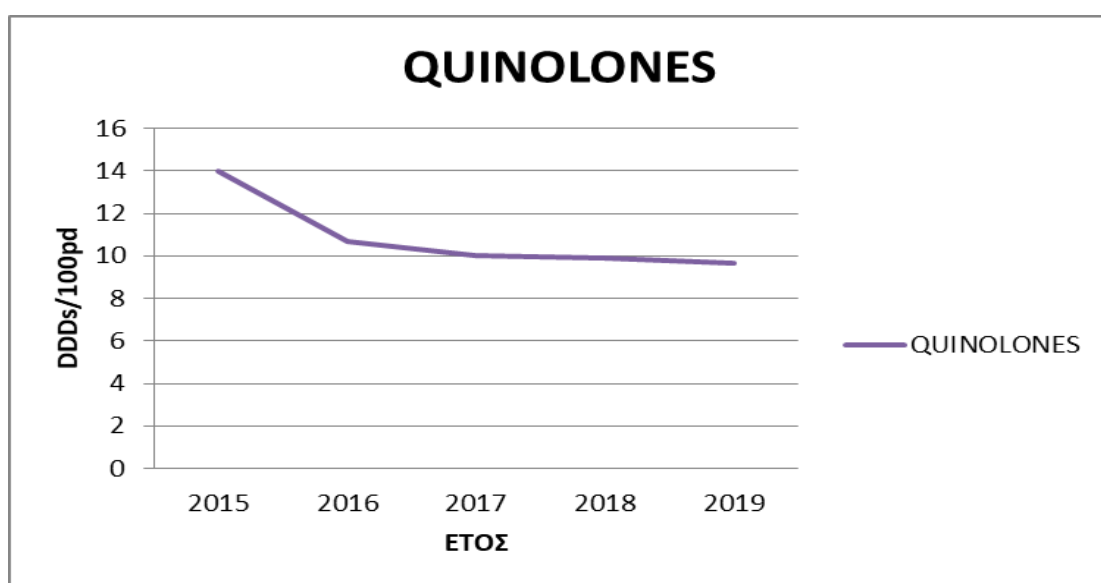


ΣΧΗΜΑ 10: Μεταβολές ετήσιας κατανάλωσης Καρβαπενεμών

Οι κινολόνες (ΣΧΗΜΑΤΑ 11, 12) παρουσίασαν στατιστικά λίκαν σημαντική μείωση που ήταν βαθμιαία και συνεχής, κατά 23,40%, 28,42%, 29,13%, 30,85% αντίστοιχα για τα έτη 2016, 2017, 2018, 2019 σε σχέση με το 2015 ($p=0,001$).

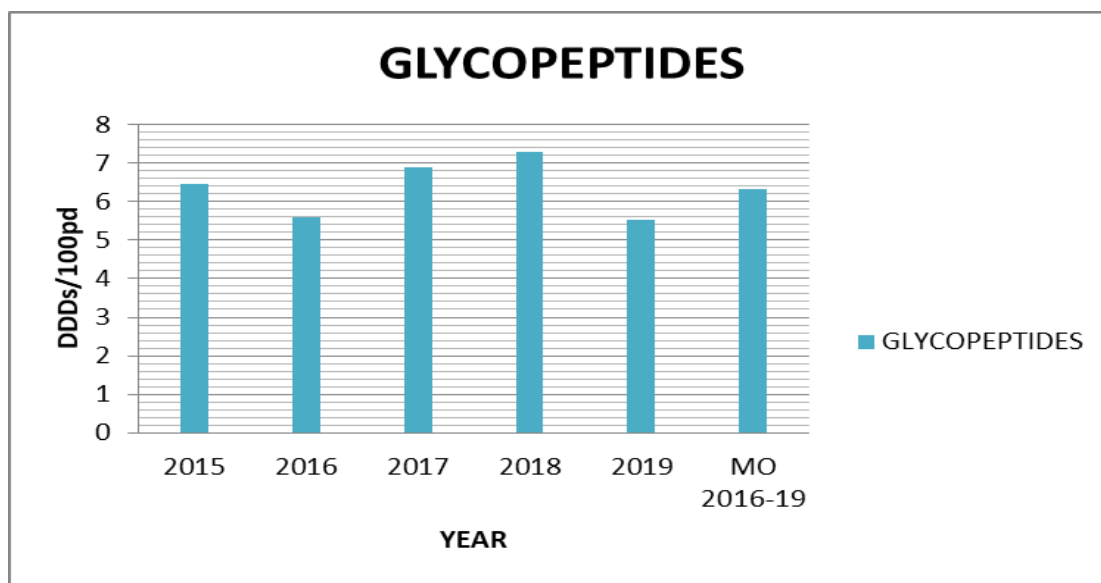


ΣΧΗΜΑ 11: Ετήσια κατανάλωση κινολονών

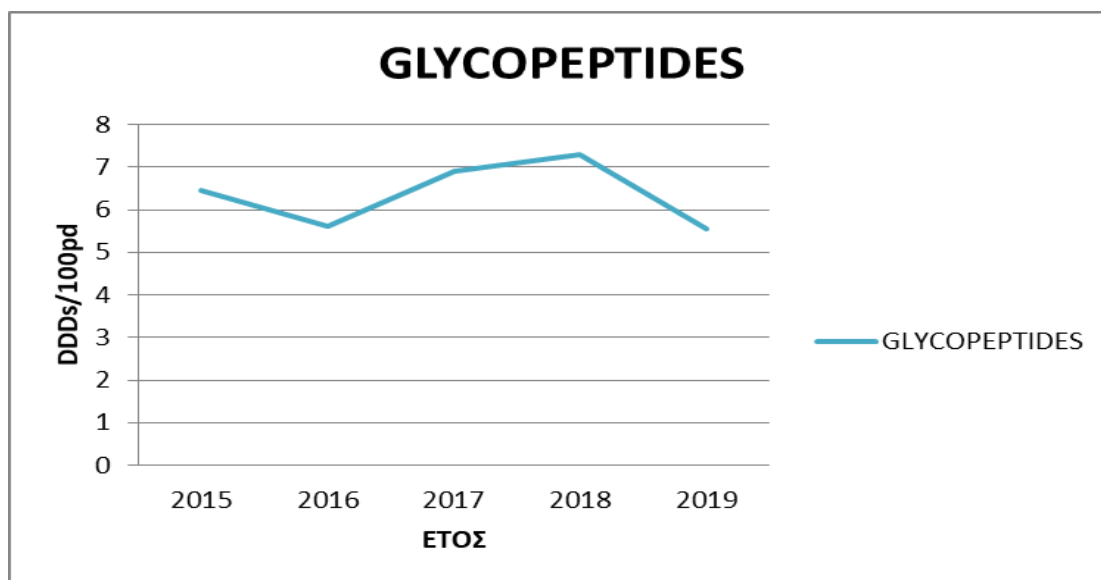


ΣΧΗΜΑ 12: Μεταβολές ετήσιας κατανάλωσης κινολονών

Τα γλυκοπεπτιδία (ΣΧΗΜΑΤΑ 13, 14) παρουσίασαν σε σχέση με το 2015 μείωση 13,02% και 14,08% κατά τα έτη 2016 και 2019 αντίστοιχα, ενώ υπήρξε αύξηση κατά τα έτη 2017 (6,97%) και 2018 (13,18%), ($p=0,819$). Η αύξηση αυτή μπορεί να δικαιολογηθεί από τη νοσηλεία κατά την περίοδο αυτή αυξημένου αριθμού ασθενών με ενδοκαρδίτιδες και λοιμώξεις μαλακών μορίων οι περισσότεροι από τους οποίους ήταν χρήστες ενδοφλεβίων τοξικών ουσιών.

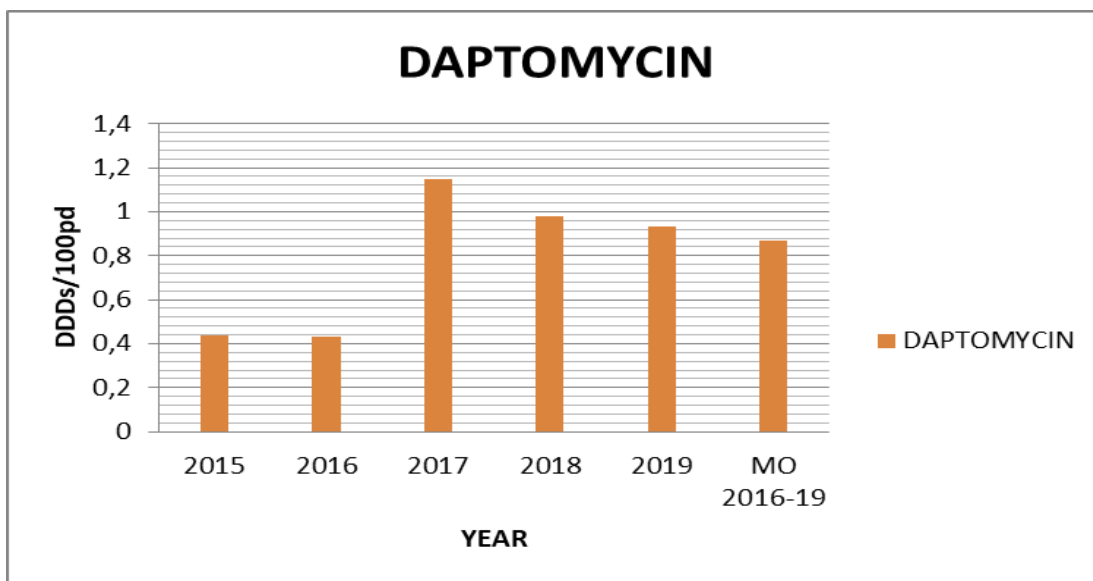


ΣΧΗΜΑ 13: Ετήσια κατανάλωση γλυκοπεπτιδίων

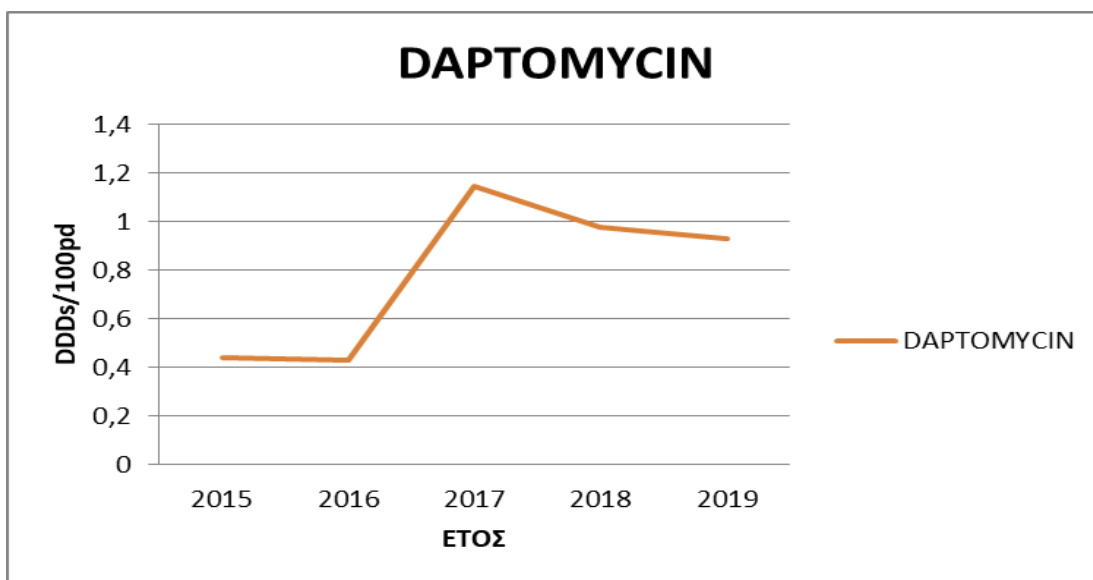


ΣΧΗΜΑ 14: Μεταβολές ετήσιας κατανάλωσης γλυκοπεπτιδίων

Η Δαπτομυκίνη (**ΣΧΗΜΑΤΑ 15, 16**) παρουσίασε μικρή μείωση το 2016, αλλά μεγάλη ποσοστιαία αύξηση κατά το έτος 2017 (160,45%). Στα επόμενα έτη παρατηρήθηκε πτωτική τάση με βαθμιαία μείωση της κατανάλωσης, αλλά παρέμενε αυξημένη κατά 122,5% το 2018 και κατά 111,36% το 2019 σε σχέση με το 2015 ($p=0,068$). Η κατανάλωση σε απόλυτες τιμές ήταν μικρή, λόγω της προηγούμενης πολύ μικρής κατανάλωσης του συγκεκριμένου αντιβιοτικού και οφείλεται σε χρήση του για θεραπεία αυξημένου αριθμού ασθενών που έκαναν χρήση ενδοφλεβίων τοξικών ουσιών και νοσηλεύονταν λόγω σταφυλοκοκκικής ενδοκαρδίτιδας δεξιών κοιλοτήτων και λοιμώξεων μαλακών μορίων. Το αντιβιοτικό αυτό είχε αντικαταστήσει κατά μεγάλο μέρος τη χρήση βανκομυκίνης λόγω προσωρινής αδυναμίας μέτρησης επιπέδων βανκομυκίνης στο νοσοκομείο μας. Κατά την περίοδο αυτή η μέτρηση επιπέδων βανκομυκίνης απαιτούσε την παρουσία συγγενούς για τη μεταφορά του δείγματος σε άλλο νοσοκομείο. Το πρόβλημα αποκαταστάθηκε στη συνέχεια.

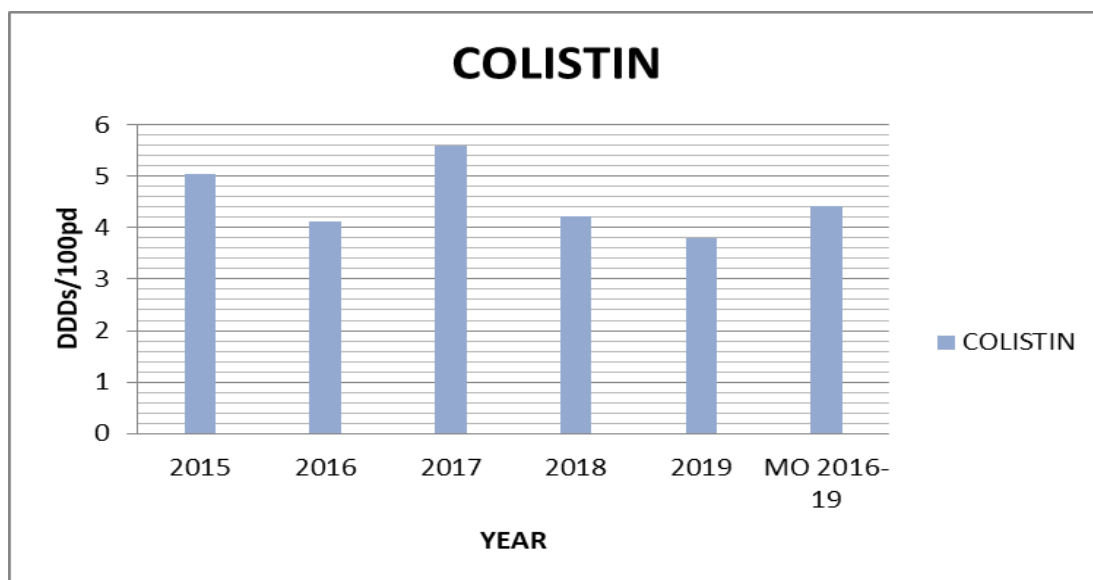


ΣΧΗΜΑ 15: Ετήσια κατανάλωση Δαπτομυκίνης

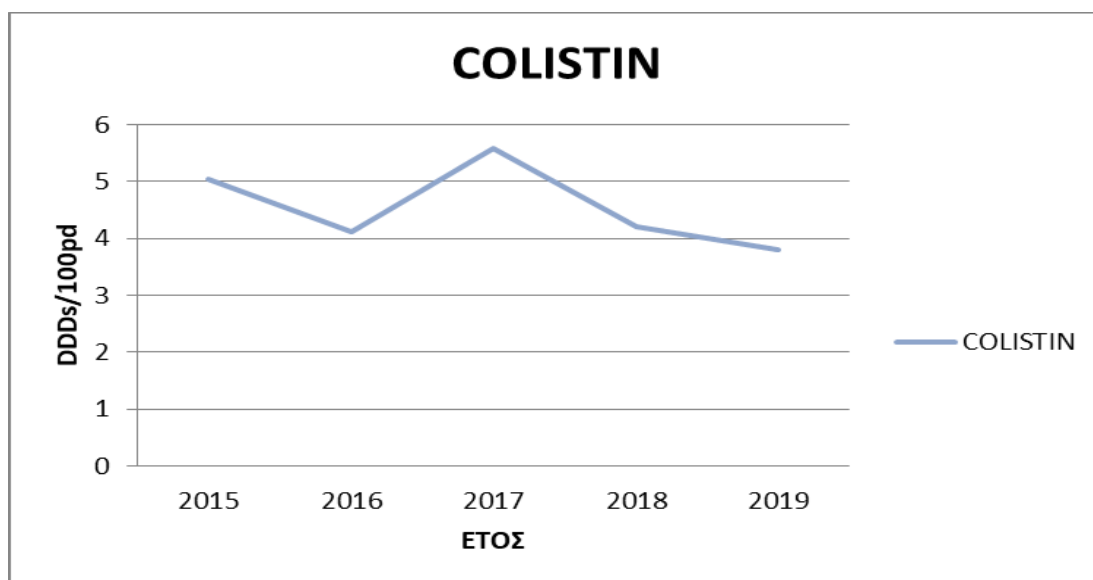


ΣΧΗΜΑ 16: Μεταβολές ετήσιας κατανάλωσης Δαπτομυκίνης

Η κολιστίνη (ΣΧΗΜΑΤΑ 17, 18) παρουσίασε μείωση 18,42%, 16,51%, 24,85% κατά τα έτη 2016, 2018 και 2019 αντίστοιχα, αλλά αύξηση 10,71% κατά το έτος 2017 ($p=0,217$).

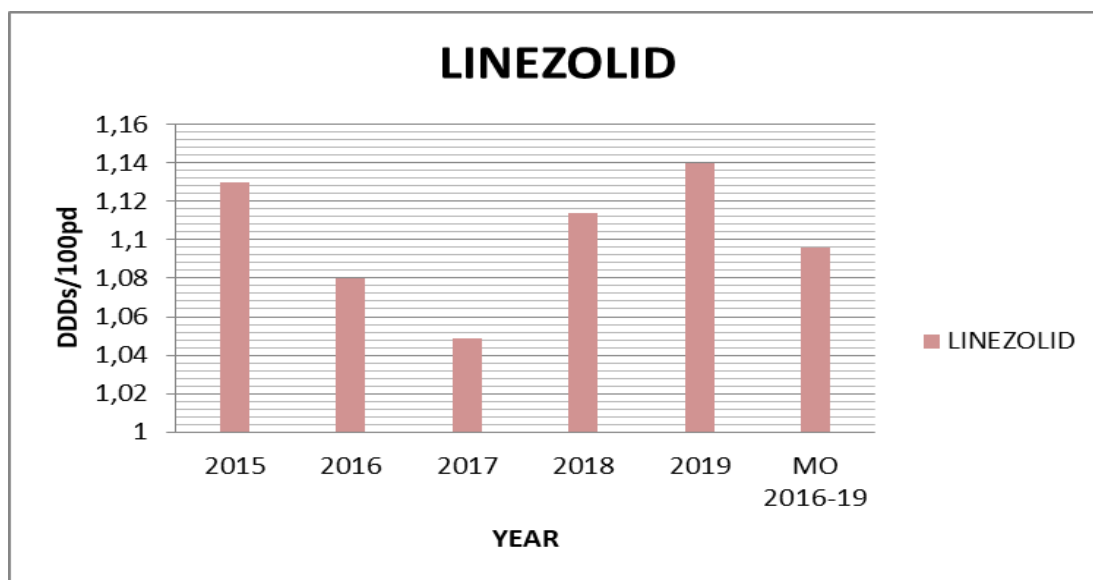


ΣΧΗΜΑ 17: Ετήσια κατανάλωση Κολιστίνης

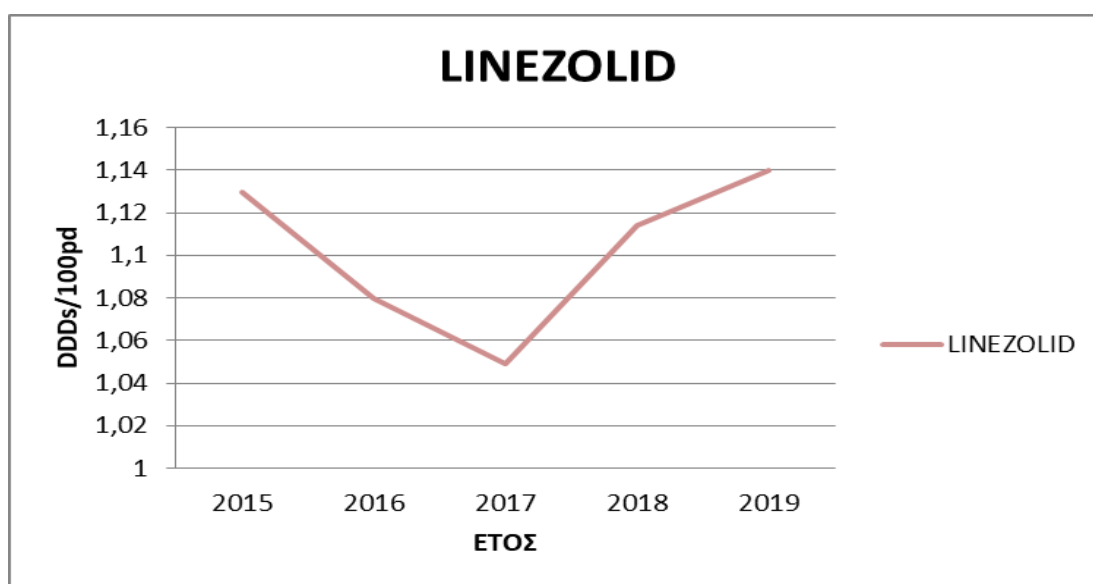


ΣΧΗΜΑ 18: Μεταβολές ετήσιας κατανάλωσης Κολιστίνης

Η λινεζολίδη (ΣΧΗΜΑΤΑ 19, 20), η οποία έχει σχετικά μικρή κατανάλωση στο νοσοκομείο μας, παρουσίασε πτώση της κατανάλωσης κατά τα έτη 2016, 2017 και 2018 κατά 4,42%, 7,17% και 1,42% αντίστοιχα και οριακή αύξηση 0,88% κατά το 2019 σε σχέση με το 2015 ($p=0,183$).

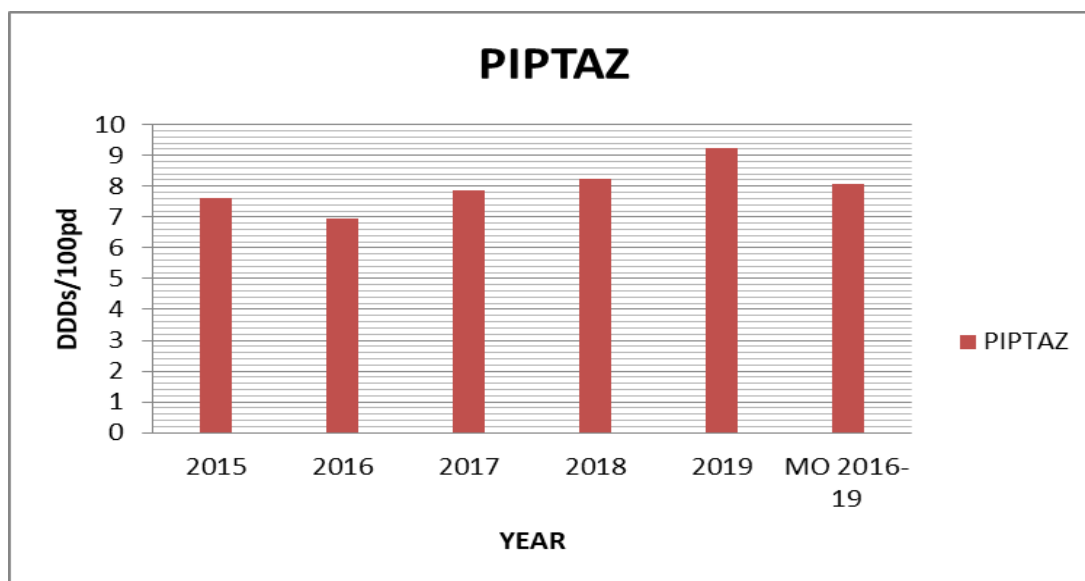


ΣΧΗΜΑ 19: Ετήσια κατανάλωση Λινεζολίδης

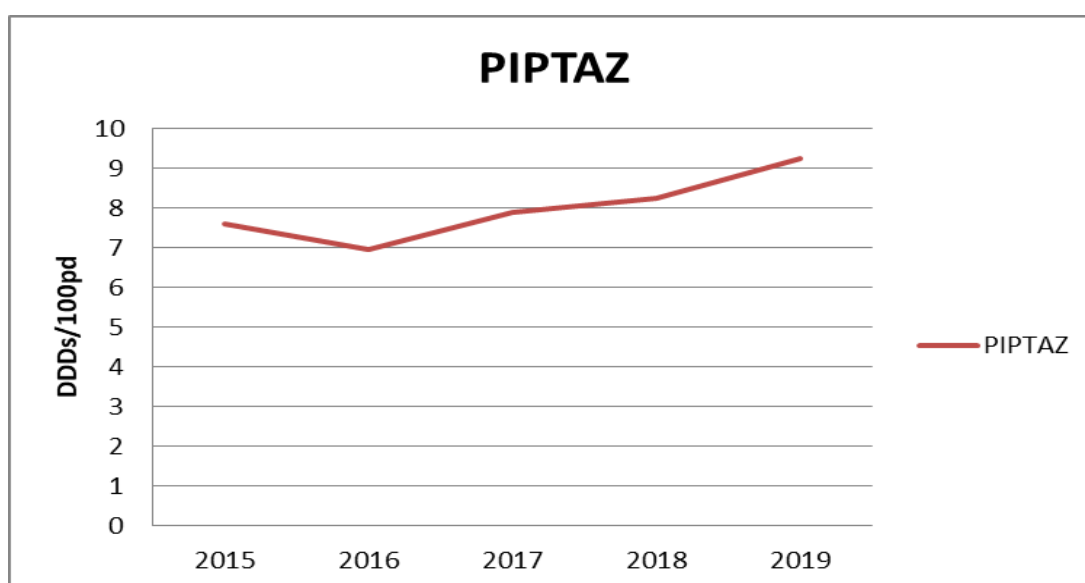


ΣΧΗΜΑ 20: Μεταβολές ετήσιας κατανάλωσης Λινεζολίδης

Η πιπερακιλλίνη/ταζομπακτάμη (**ΣΧΗΜΑΤΑ 21, 22**) παρουσίασε μείωση κατά 8,29% μόνο κατά το 2016 που ήταν η πρώτη χρονιά εφαρμογής του ASP, ενώ κατά τα επόμενα έτη παρουσίασε αύξηση, ιδιαίτερα κατά το 2019 (21,53%) ($p=0,377$). Αυτή η αύξηση οφείλεται στην προσπάθεια περαιτέρω μείωσης της χρήσης καρβαπενεμών, οπότε αποφασίσθηκε να απελευθερωθεί η χρήση της και να παρακολουθείται μόνο η συνολική διάρκεια χορήγησής της στους ασθενείς που τη χρειάζονται.

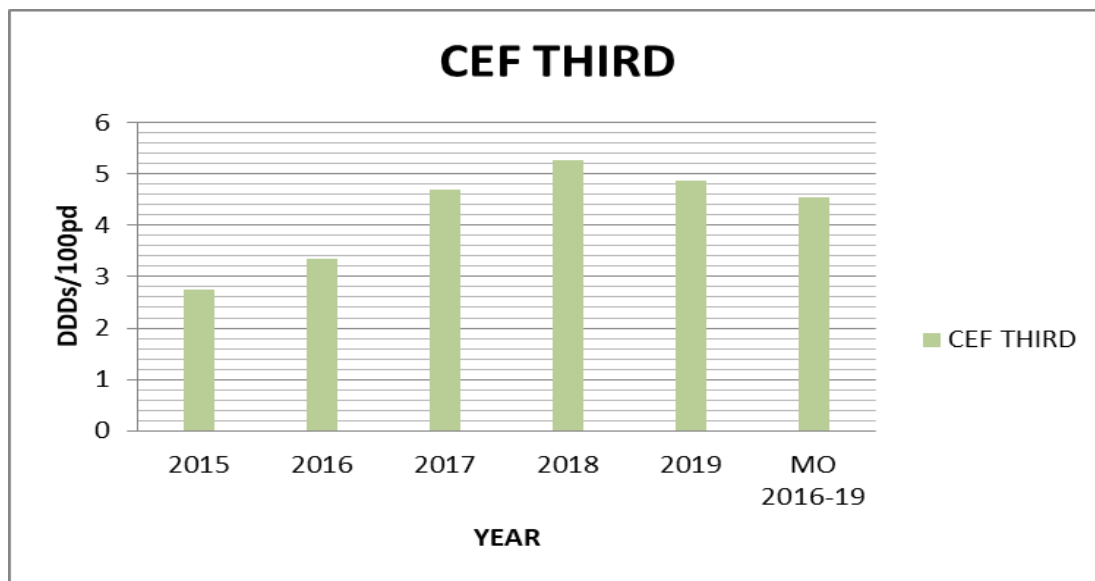


ΣΧΗΜΑ 21: Ετήσια κατανάλωση πιπερακιλλίνης/ταζομπακτάμης

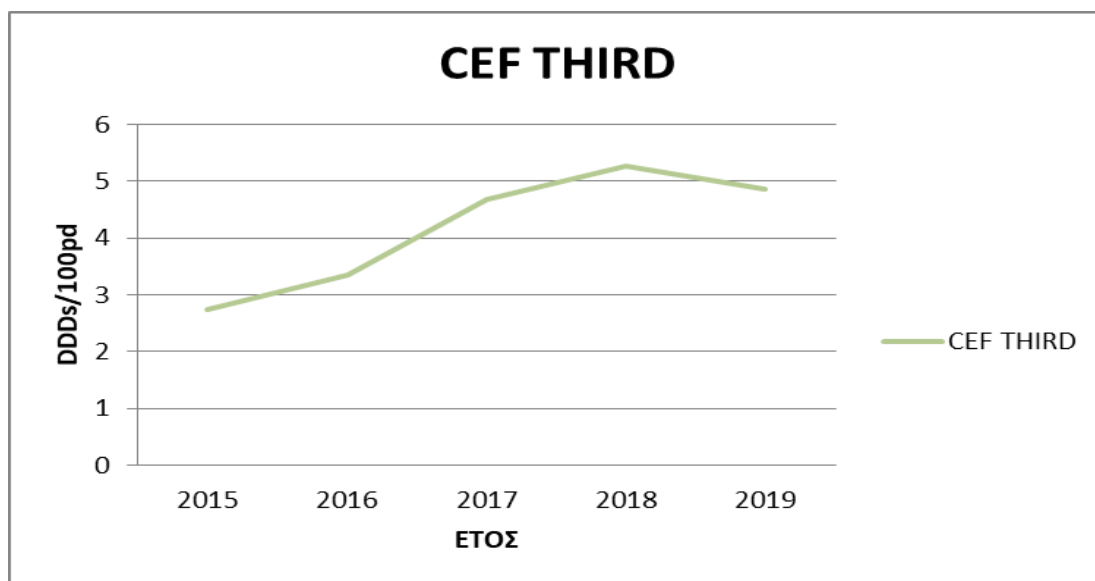


ΣΧΗΜΑ 22: Μεταβολές ετήσιας κατανάλωσης πιπερακιλλίνης/ταζομπακτάμης

Οι κεφαλοσπορίνες 3^{ης} /4^{ης} γενιάς (**ΣΧΗΜΑΤΑ 23, 24**) παρουσίασαν σημαντική αύξηση ($p=0,041$) για τα έτη 2016-18 και πτωτική τάση το 2019, αφενός διότι αρχικά είχαν σχετικά μικρή χρήση στο νοσοκομείο μας και αφετέρου διότι αντικατέστησαν μερικώς τα υπό περιορισμό αντιβιοτικά που μειώθηκαν. Επίσης η επιτήρηση δεν ήταν τόσο αυστηρή στην ομάδα αυτή των αντιβιοτικών προκειμένου να διαφυλαχθούν άλλες ομάδες αντιβιοτικών, είναι δε πολύ χαμηλού κόστους λόγω ύπαρξης πολλών γενοσήμων.



ΣΧΗΜΑ 23: Ετήσια κατανάλωση κεφαλοσπορινών 3^{ης} και 4^{ης} γενιάς

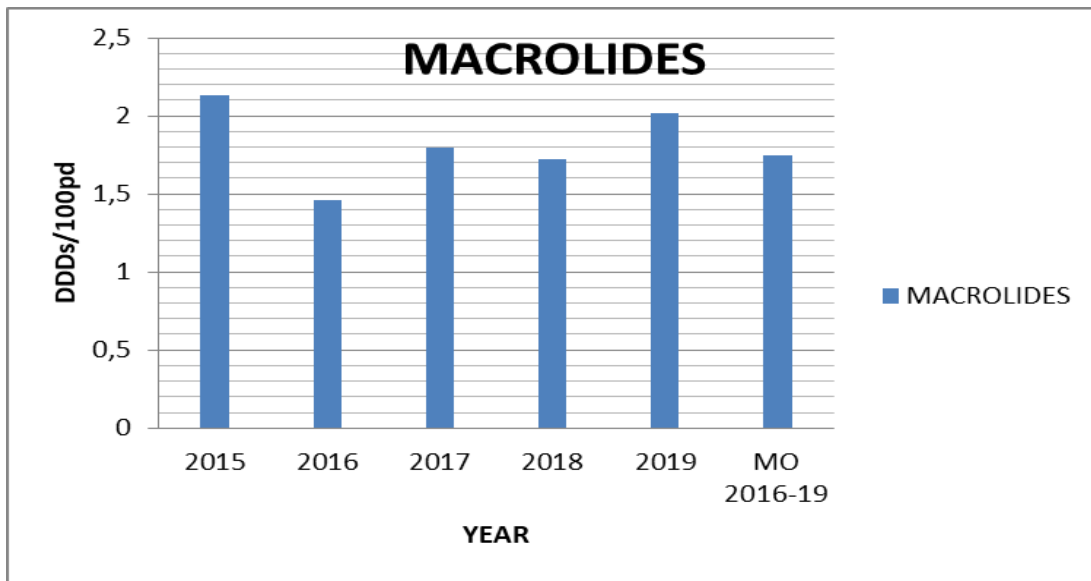


ΣΧΗΜΑ 24: Μεταβολές ετήσιας κατανάλωσης κεφαλοσπορινών 3^{ης} /4^{ης} γενιάς

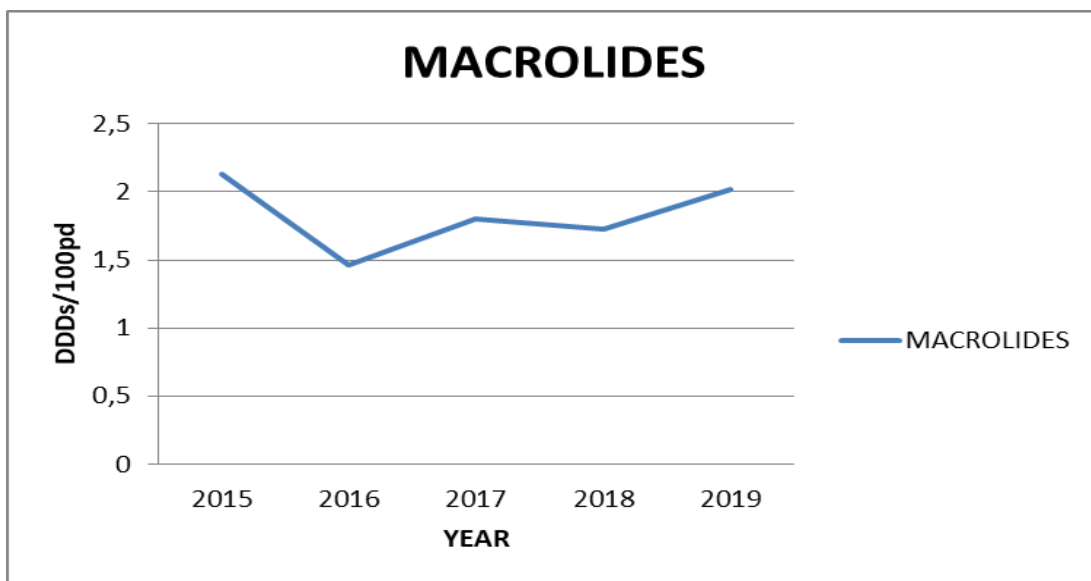
7.3 ΚΟΙΝΑ (ΕΛΕΥΘΕΡΑ) ΑΝΤΙΒΙΟΤΙΚΑ

Σχετικά με τα κοινά αντιβιοτικά που δεν χρειάζονταν προέγκριση, τα οποία όμως ήταν επίσης υπό επιτήρηση για την ορθολογική χρήση τους και κυρίως ως προς την «ανάγκη» χορήγησής τους και ως προς τη «διάρκεια» χορήγησής τους που αφορούσε κυρίως στη χειρουργική προφύλαξη, παρατηρήθηκαν τα εξής:

Η κατανάλωση των μακρολιδίων (**Σχήμα 25, 26**) μειώθηκε σημαντικά κατά 31,46%, 15,49%, 19,06% και 5,45% ($p=0,045$) κατά τα έτη 2016, 2017, 2018 και 2019 σε σχέση με το 2015.

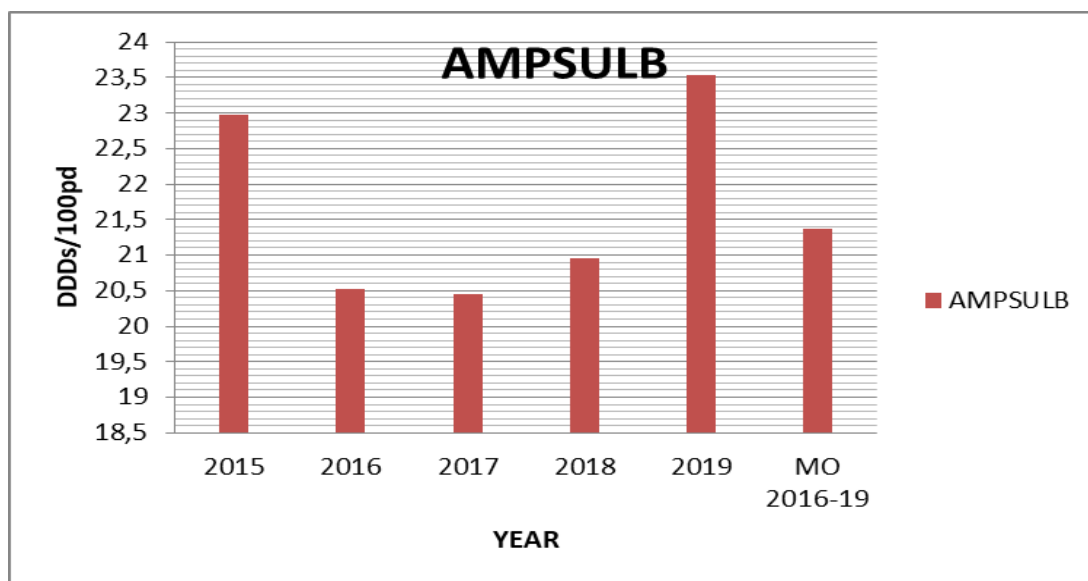


ΣΧΗΜΑ 25: Ετήσια κατανάλωση μακρολιδίων

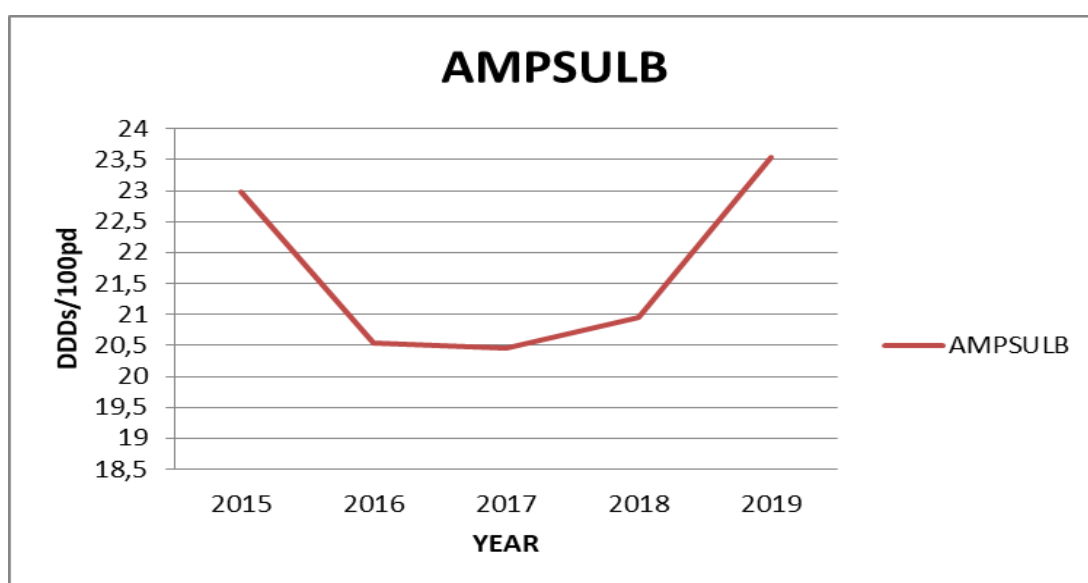


ΣΧΗΜΑ 26: Μεταβολές ετήσιας κατανάλωσης μακρολιδίων

Η Αμπικιλλίνη/σουλμπακτάμη (**Σχήμα 27, 28**) μειώθηκε κατά 10,62% το 2016, κατά 10,94% το 2017, κατά 8,79% το 2018, αλλά παρουσίασε αύξηση 2,48% το 2019 σε σχέση με το 2015 ($p=0,116$). Οι μεταβολές δεν ήταν στατιστικά σημαντικές, όπως αναμενόταν, διότι ήταν από τα πλέον ελεύθερα χρησιμοποιούμενα αντιβιοτικά.

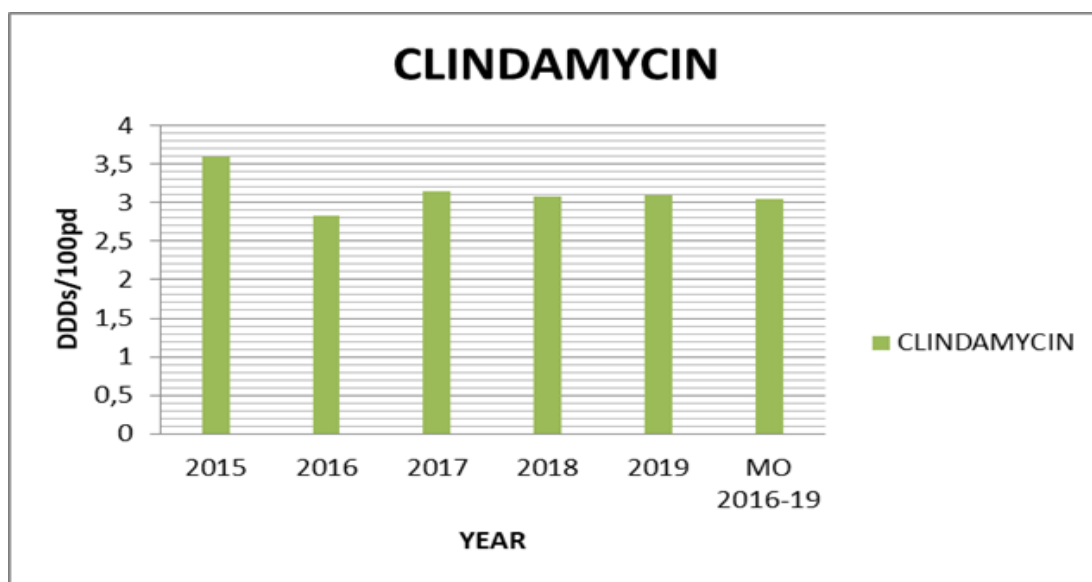


ΣΧΗΜΑ 27: Ετήσια κατανάλωση Αμπικιλλίνης/σουλμπακτάμης

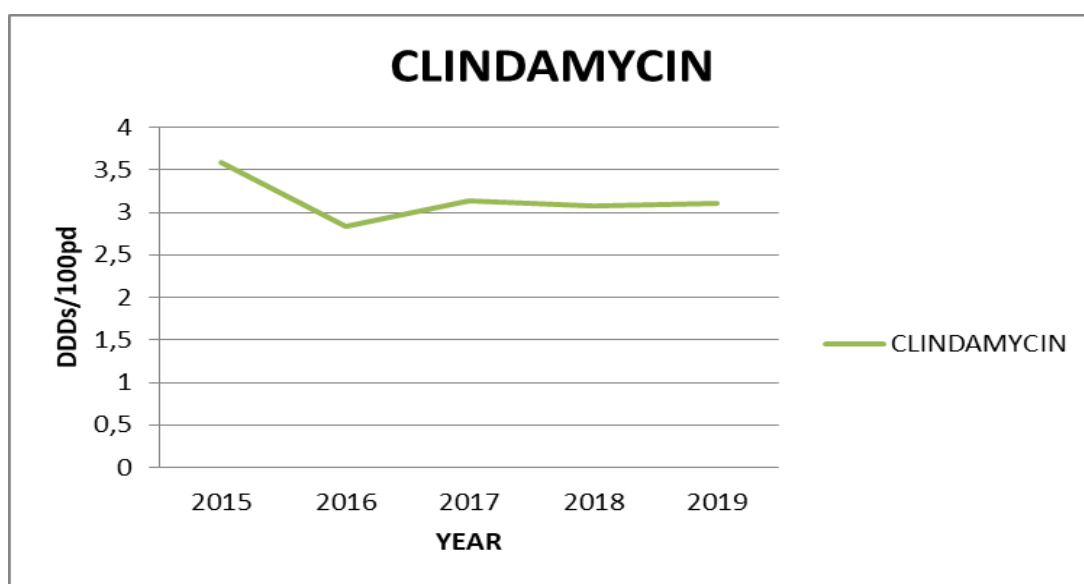


ΣΧΗΜΑ 28: Μεταβολές ετήσιας κατανάλωσης Αμπικιλλίνης/σουλμπακτάμης

Η κλινδαμυκίνη (ΣΧΗΜΑΤΑ 29, 30) παρουσίασε σημαντική μείωση 21,17%, 12,53%, 14,09% και 13,54% κατά τα έτη 2016, 2017, 2018 και 2019 αντίστοιχα σε σχέση με το 2015 ($p=0,004$). Ίσως κατά ένα μέρος αντικαταστάθηκε από τα γλυκοπεπτίδια που χρησιμοποιήθηκαν περισσότερο στην ορθοπαιδική.

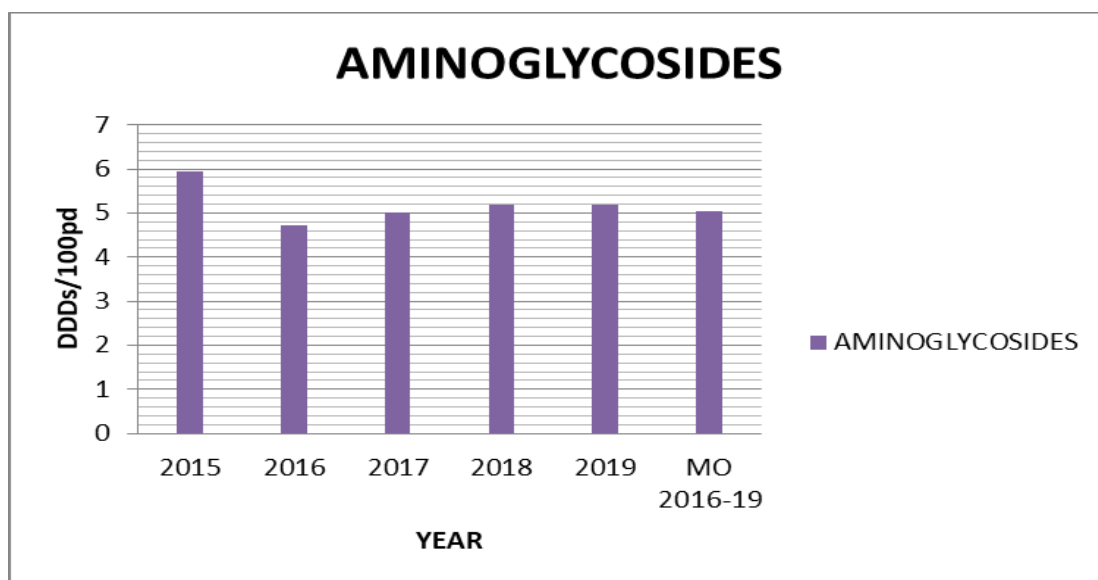


ΣΧΗΜΑ 29: Ετήσια κατανάλωση Κλινδαμυκίνης

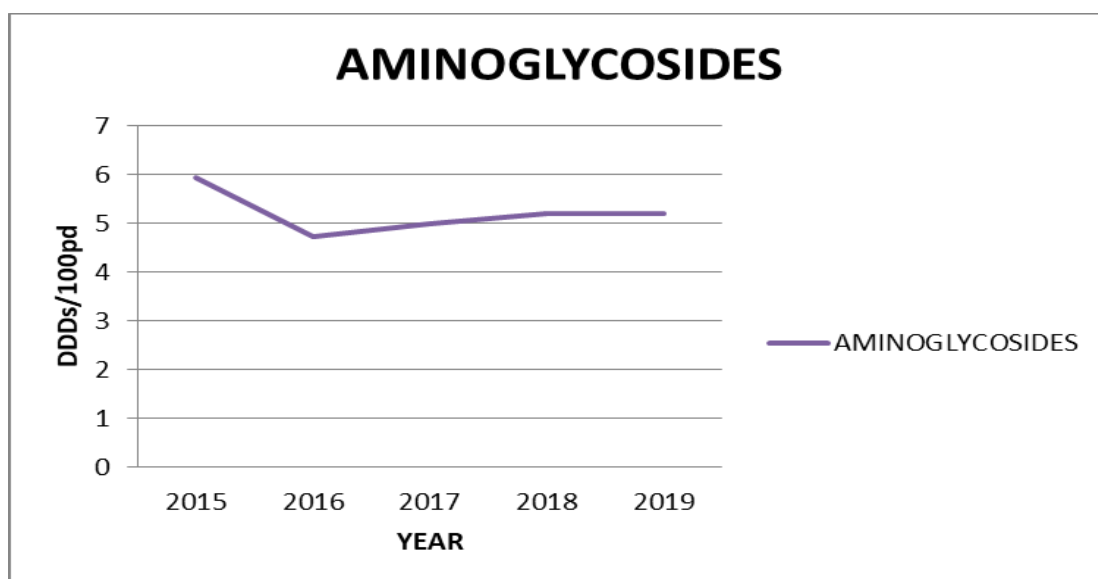


ΣΧΗΜΑ 30: Μεταβολές ετήσιας κατανάλωσης Κλινδαμυκίνης

Οι αμινογλυκοσίδες (ΣΧΗΜΑΤΑ 31, 32) παρουσίασαν επίσης σημαντική μείωση κατά 20,54% το 2016, 15,82% το 2017, 12,45% το 2018 και 12,53% το 2019 σε σχέση με το 2015 ($p=0,004$).

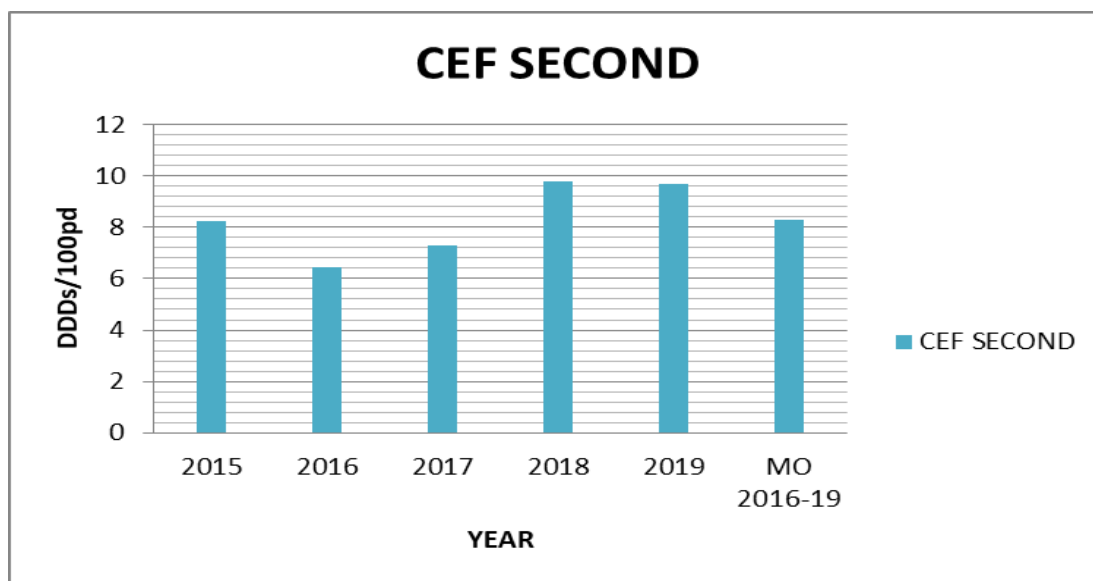


ΣΧΗΜΑ 31: Ετήσια κατανάλωση αμινογλυκοσιδών

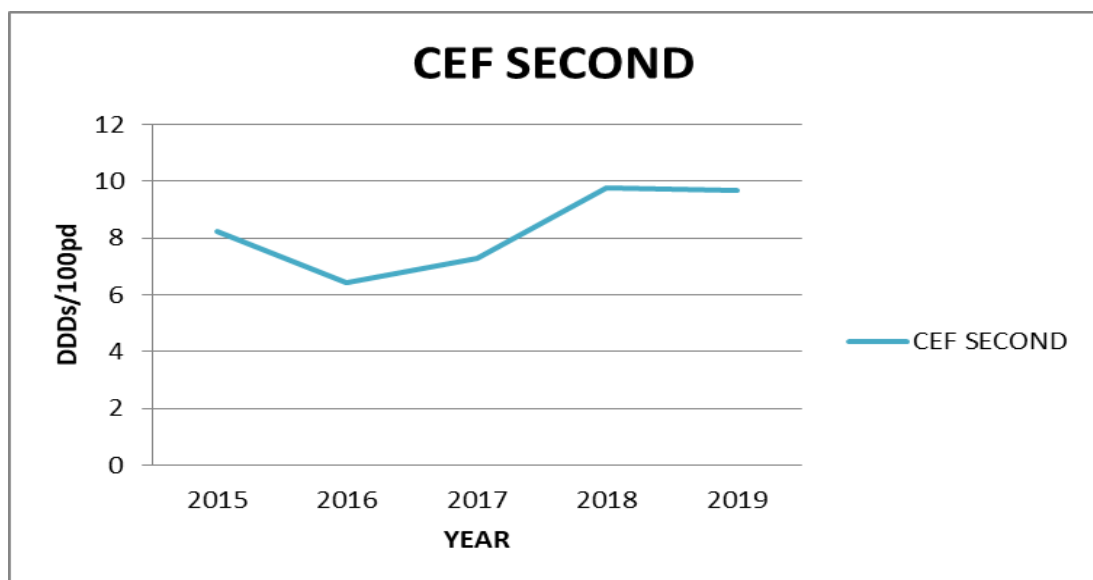


ΣΧΗΜΑ 32: Μεταβολές ετήσιας κατανάλωσης αμινογλυκοσιδών

Τέλος, οι κεφαλοσπορίνες 2^{ης} γενιάς (**ΣΧΗΜΑΤΑ 33, 34**) μειώθηκαν κατά 21,63% το 2016 και κατά 11,3% το 2017 που οφείλεται κυρίως στη μείωση της διάρκειας της χορηγούμενης προφύλαξης στη χειρουργική, παρουσίασαν όμως αύξηση 18,96% το 2018 και 17,89% το 2019 ($p=0,93$) προφανώς διότι αντικατέστησαν άλλα αντιβιοτικά υπό περιορισμό που ήταν ο κύριος στόχος του προγράμματος.



ΣΧΗΜΑ 33: Ετήσια κατανάλωση κεφαλοσπορινών 2ης γενιάς



ΣΧΗΜΑ 34: Μεταβολές ετήσιας κατανάλωσης κεφαλοσπορινών 2^{ης} γενιάς

Η ετήσια κατανάλωση των κοινών αντιβιοτικών φαίνεται στον **ΠΙΝΑΚΑ 5**, ενώ στον **ΠΙΝΑΚΑ 6** φαίνεται η ετήσια εκατοστιαία μεταβολή σε σύγκριση με το 2015 που μειώθηκε κατά 16,03%, 12,04% και 4,92% κατά τα έτη 2016, 2017 και 2018 αντίστοιχα, ενώ είχε πολύ μικρή αύξηση (+1,62%) το 2019 σε σχέση με το 2015. Η μέση μείωση ήταν 7,87% ($p=0,138$) που είναι αναμενόμενη λόγω μείωσης της διάρκειας της χειρουργικής προφύλαξης. Μικρή αύξηση δεν θα ήταν έκπληξη δεδομένου ότι όταν περιορίζονται τα «προωθημένα» αντιβιοτικά, οι ιατροί τα αντικαθιστούν με 2 ή και περισσότερα από τα «κοινά» αντιβιοτικά, στα οποία έχουν λιγότερη εμπιστοσύνη.

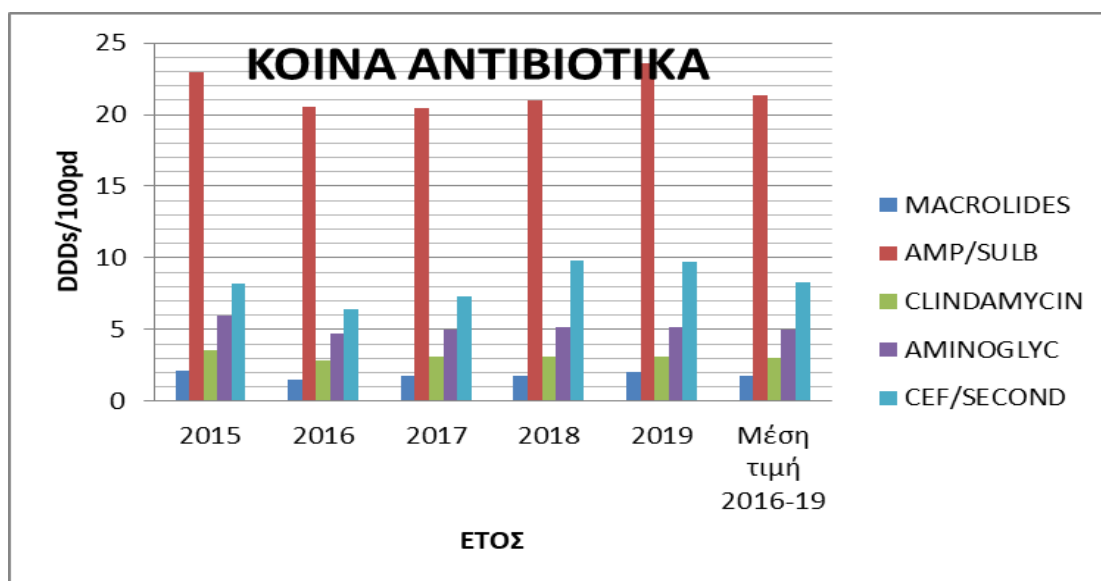
ΠΙΝΑΚΑΣ 5
ΚΟΙΝΑ ΑΝΤΙΒΙΟΤΙΚΑ
ΕΤΗΣΙΑ ΚΑΤΑΝΑΛΩΣΗ (DDDs/100 PDs)

ANTIBIOTIKA	ΕΤΟΣ					Μέση τιμή 2016-19	p
	2015	2016	2017	2018	2019		
MACROLIDES	2,130	1,460	1,800	1,724	2,014	1,749	0,045
AMP/SULB	22,970	20,530	20,458	20,952	23,539	21,362	0,116
CLINDAMYCIN	3,590	2,830	3,140	3,084	3,104	3,039	0,004
AMINOGLYC	5,940	4,720	5,000	5,200	5,196	5,029	0,004
CEF/SECOND	8,230	6,450	7,300	9,790	9,702	8,310	0,930
ΣΥΝΟΛΟ	42,86	35,99	37,70	40,75	43,56	39,49	0,138

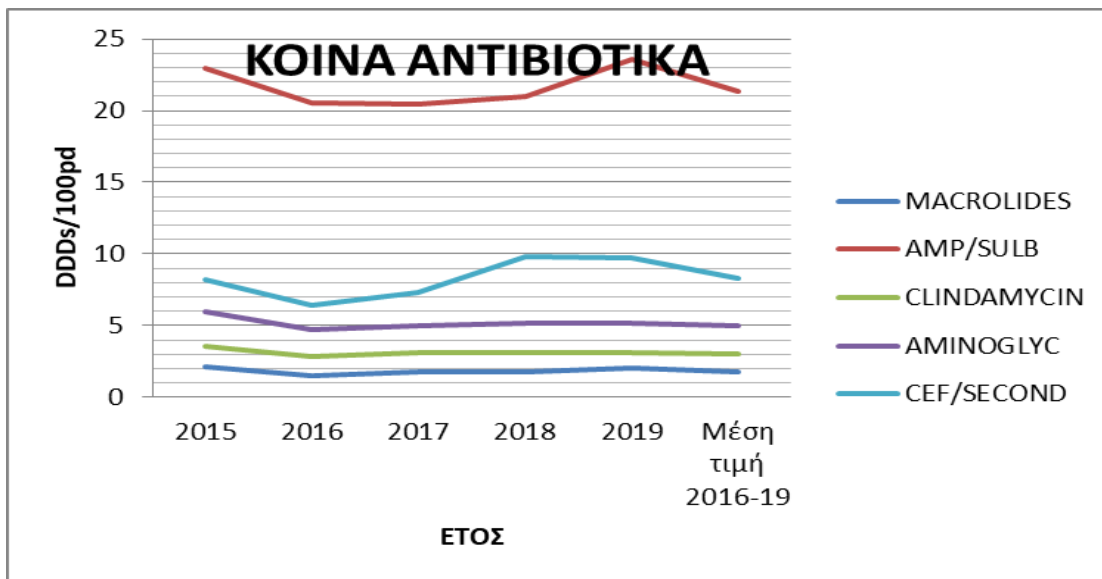
ΠΙΝΑΚΑΣ 6
ΚΟΙΝΑ ΑΝΤΙΒΙΟΤΙΚΑ
ΕΤΗΣΙΑ ΕΚΑΤΟΣΤΙΑΙΑ ΜΕΤΑΒΟΛΗ ΣΕ ΣΧΕΣΗ ΜΕ 2015

ΑΝΤΙΒΙΟΤΙΚΑ	ΕΤΟΣ					Μέση τιμή 2016-19
	2015	2016	2017	2018	2019	
MACROLIDES	2,130	-31,46%	-15,49%	-19,06%	-5,45%	-17,86%
AMP/SULB	22,970	-10,62%	-10,94%	-8,79%	+2,48%	-7,00%
CLINDAMYCIN	3,590	-21,17%	-12,53%	-14,09%	-13,54%	-15,33%
AMINOGLYC	5,940	-20,54%	-15,82%	-12,45%	-12,53%	-15,34%
CEF/SECOND	8,230	-21,63%	-11,30%	+18,96%	+17,89%	+0,98%
ΣΥΝΟΛΟ	42,86	-16,03%	-12,04%	-4,92%	+1,62%	-7,87%

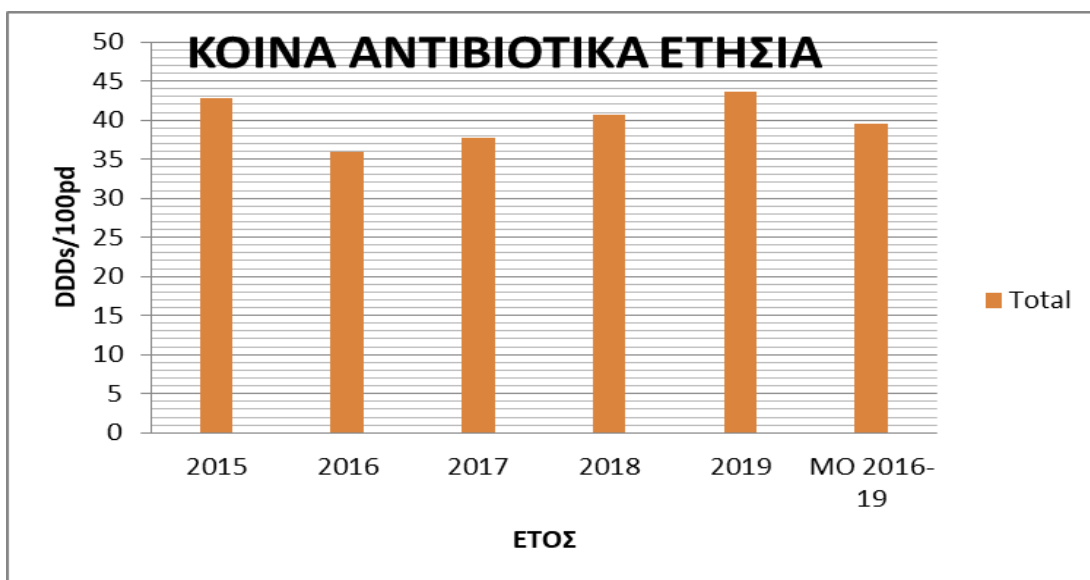
Στα **ΣΧΗΜΑΤΑ 35, 36** απεικονίζονται οι μεταβολές στην κατανάλωση των κοινών αντιβιοτικών για τα έτη 2015-2019 και στο **ΣΧΗΜΑ 37** η συνολική τους κατανάλωση για τα έτη 2015-2019.



ΣΧΗΜΑ 35: Ετήσια κατανάλωση κοινών (ελεύθερων) αντιβιοτικών



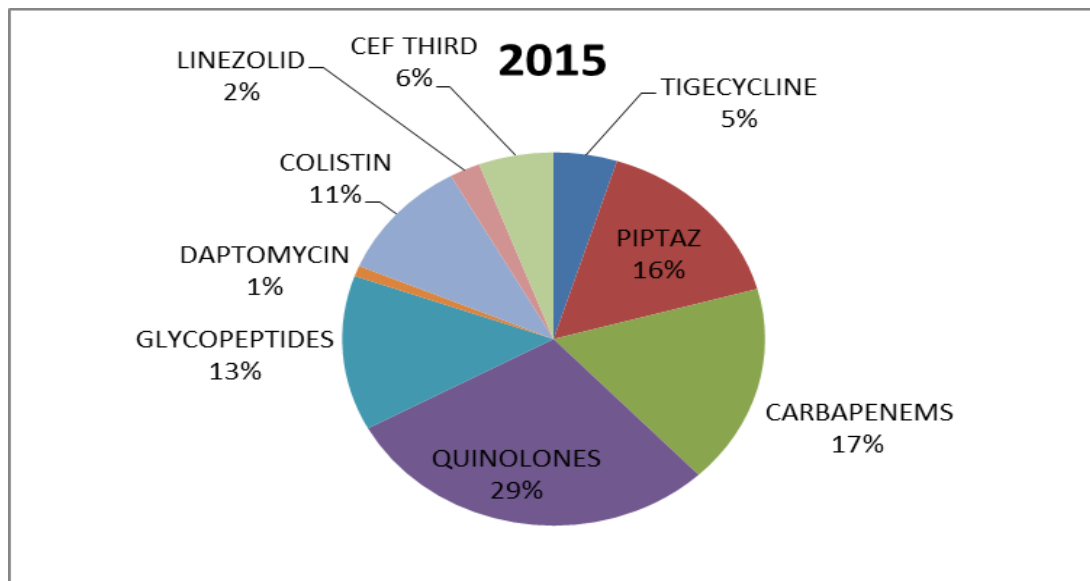
ΣΧΗΜΑ 36: Μεταβολές ετήσιας κατανάλωσης κοινών (ελεύθερων) αντιβιοτικών



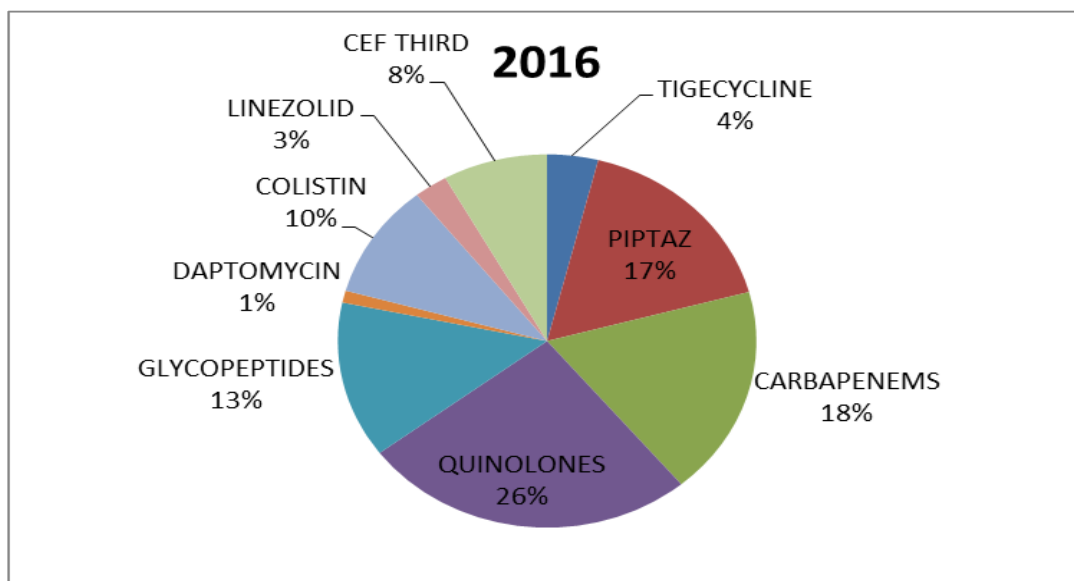
ΣΧΗΜΑ 37: Ετήσια κατανάλωση κοινών (ελεύθερων) αντιβιοτικών

7.4 ΕΚΑΤΟΣΤΙΑΙΑ ΑΝΑΛΟΓΙΑ ΧΡΗΣΗΣ ΑΝΤΙΒΙΟΤΙΚΩΝ ΥΠΟ ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟ

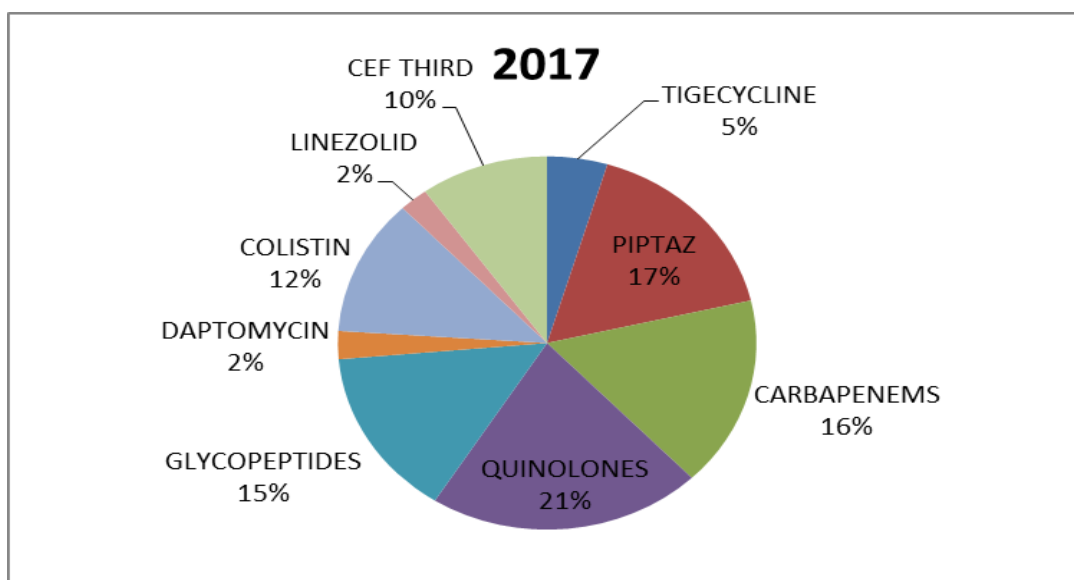
Στα **ΣΧΗΜΑΤΑ 38-42** απεικονίζεται η εκατοστιαία αναλογία των υπό περιορισμό αντιβιοτικών επί του συνόλου τους για τα έτη 2015-2019 αντίστοιχα, ώστε να φανεί η τάση μεταβολής στη συνταγογράφηση των διαφόρων κατηγοριών μετά την εφαρμογή του προγράμματος και στο **ΣΧΗΜΑ 43** φαίνεται η μέση εκατοστιαία αναλογία τους στη κατανάλωση για ολόκληρη την περίοδο 2016-2019 (μετά την εφαρμογή του προγράμματος).



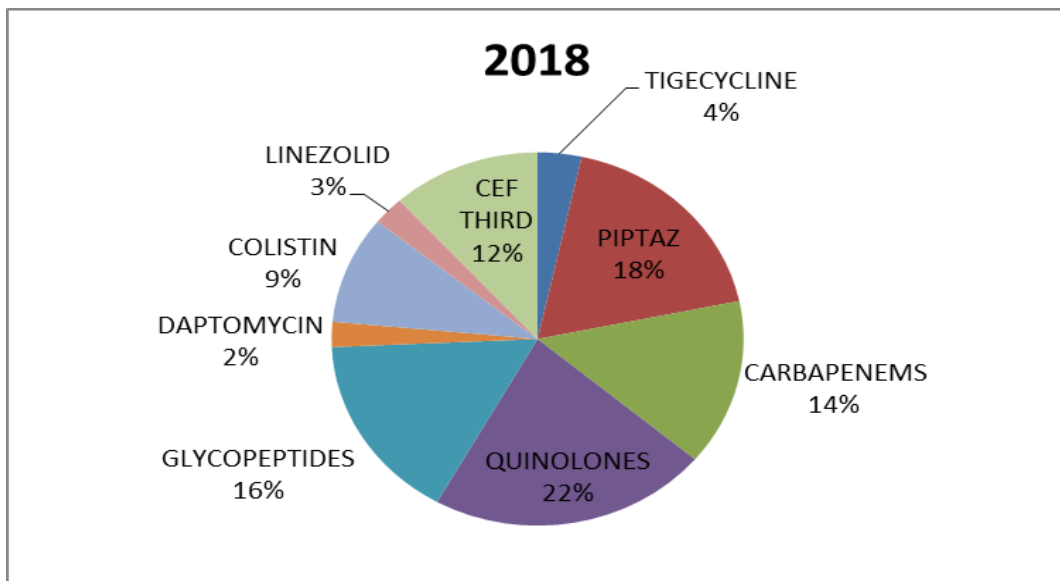
ΣΧΗΜΑ 38: Ετήσια αναλογία χρήσης αντιβιοτικών υπό περιορισμό επί της συνολικής κατανάλωσης το 2015



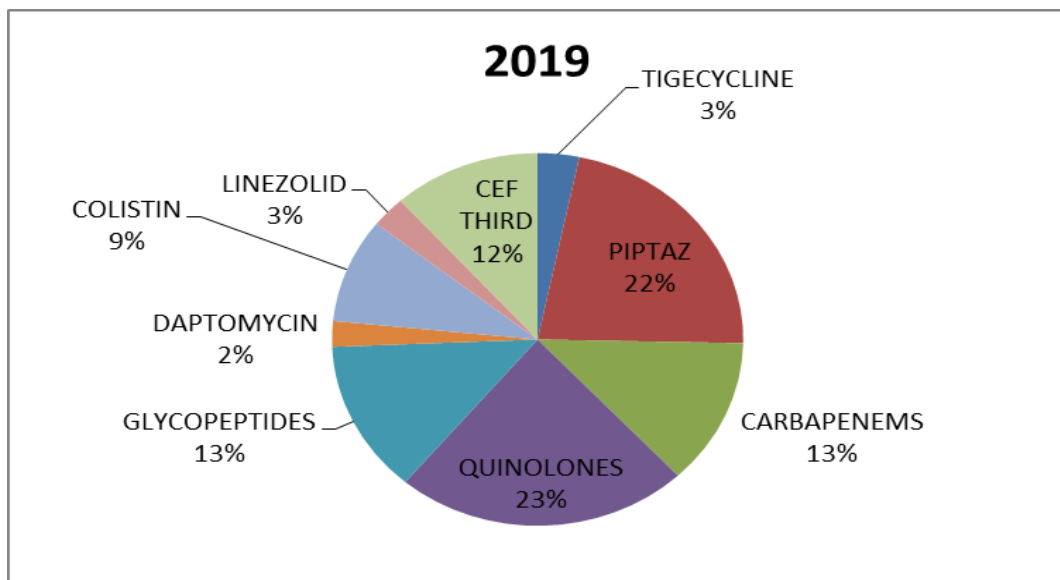
ΣΧΗΜΑ 39: Ετήσια αναλογία χρήσης αντιβιοτικών υπό περιορισμό επί της συνολικής κατανάλωσης το 2016



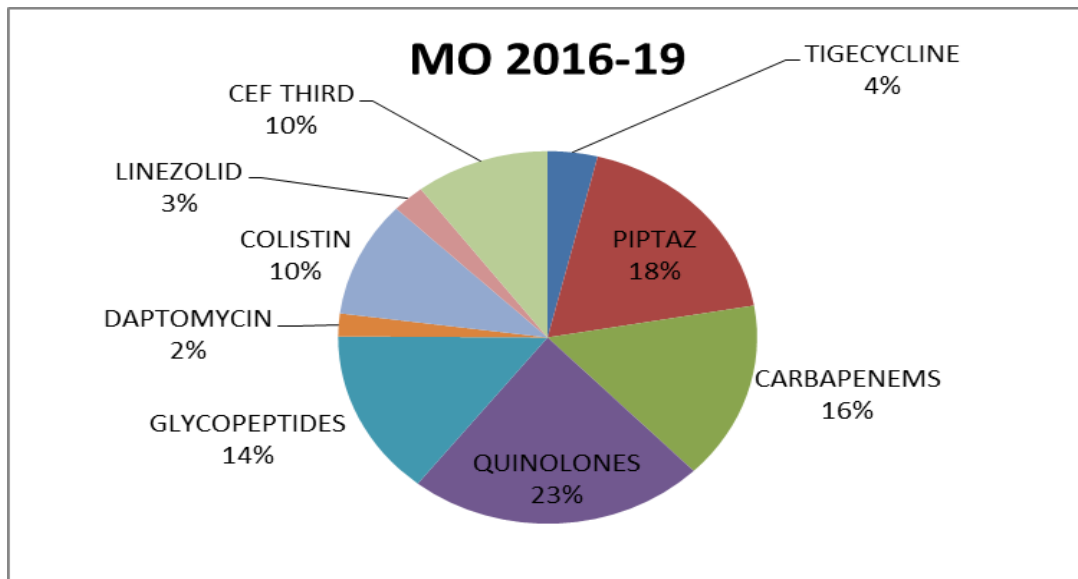
ΣΧΗΜΑ 40: Ετήσια αναλογία χρήσης αντιβιοτικών υπό περιορισμό επί της συνολικής κατανάλωσης το 2017



ΣΧΗΜΑ 41: Ετήσια αναλογία χρήσης αντιβιοτικών υπό περιορισμό επί της συνολικής κατανάλωσης το 2018



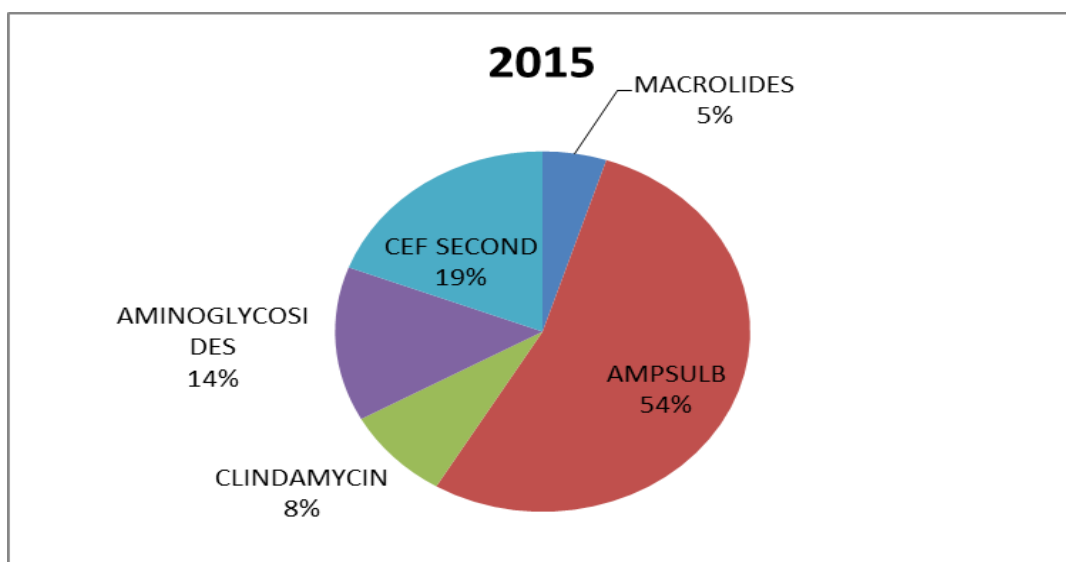
ΣΧΗΜΑ 42: Ετήσια αναλογία χρήσης αντιβιοτικών υπό περιορισμό επί της συνολικής κατανάλωσης το 2019



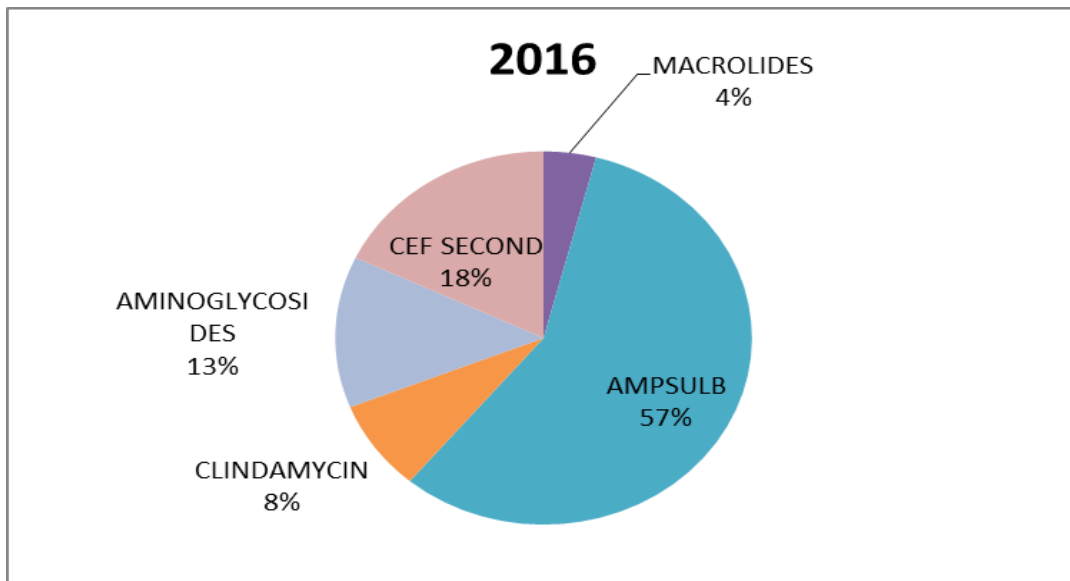
ΣΧΗΜΑ 43: Ετήσια αναλογία χρήσης αντιβιοτικών υπό περιορισμό επί της συνολικής κατανάλωσης 2016-19

7.5 ΕΚΑΤΟΣΤΙΑΙΑ ΑΝΑΛΟΓΙΑ ΧΡΗΣΗΣ ΚΟΙΝΩΝ ΑΝΤΙΒΙΟΤΙΚΩΝ

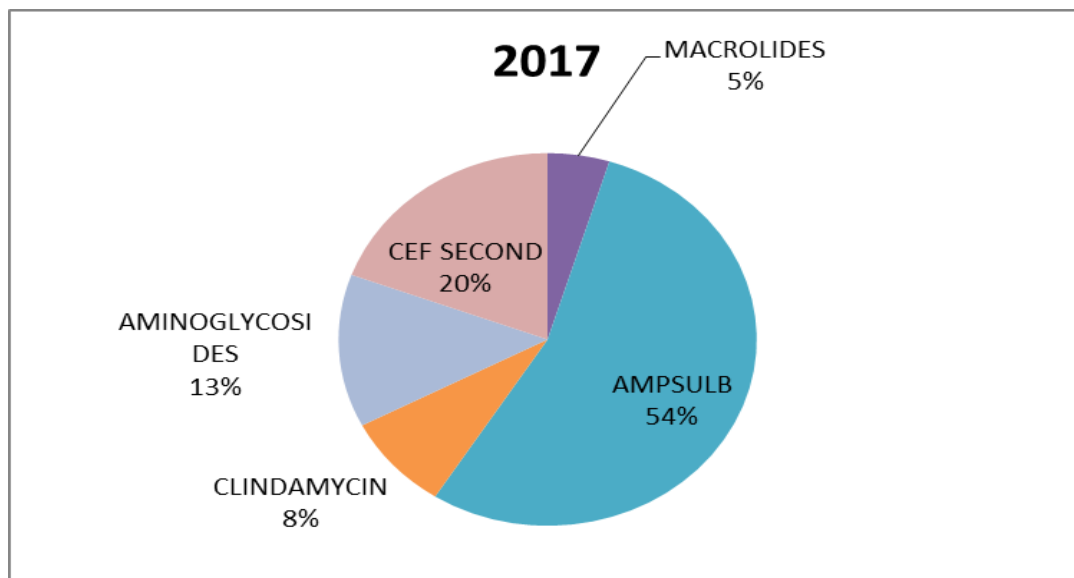
Στα **ΣΧΗΜΑΤΑ 44-48** απεικονίζεται η εκατοστιαία αναλογία στην κατανάλωση των κοινών αντιβιοτικών για τα έτη 2015-2019 και στο **Σχήμα 49** η μέση εκατοστιαία κατανάλωση κοινών αντιβιοτικών για την τετραετία 2016-2019, κατά την εφαρμογή του προγράμματος.



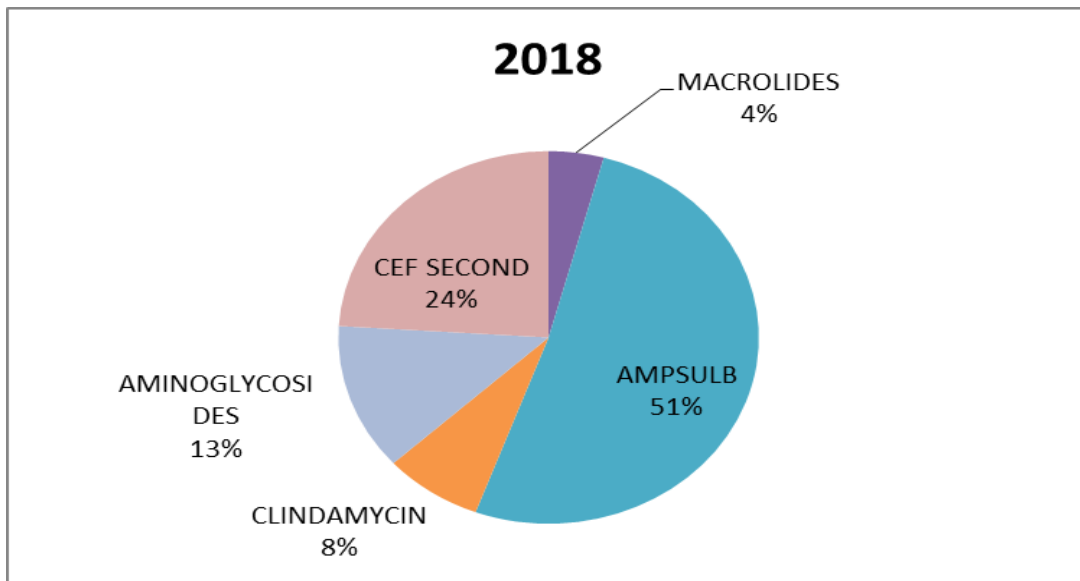
ΣΧΗΜΑ 44: Ετήσια αναλογία χρήσης κοινών αντιβιοτικών επί της συνολικής κατανάλωσης το 2015



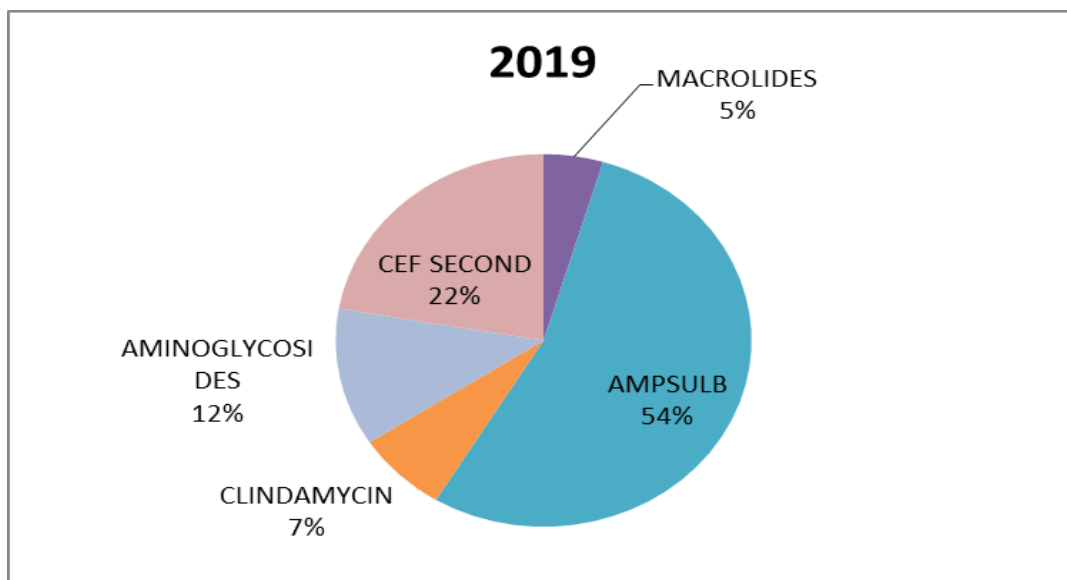
ΣΧΗΜΑ 45: Ετήσια αναλογία χρήσης κοινών αντιβιοτικών επί της συνολικής κατανάλωσης το 2016



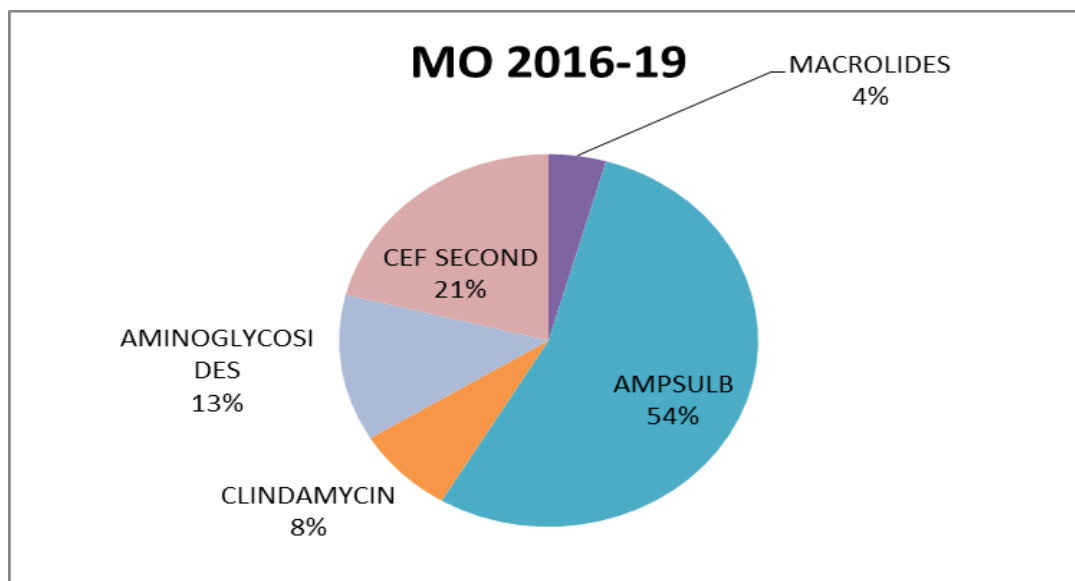
ΣΧΗΜΑ 46: Ετήσια αναλογία χρήσης κοινών αντιβιοτικών επί της συνολικής κατανάλωσης το 2017



ΣΧΗΜΑ 47: Ετήσια αναλογία χρήσης κοινών αντιβιοτικών επί της συνολικής κατανάλωσης το 2018



ΣΧΗΜΑ 48: Ετήσια αναλογία χρήσης κοινών αντιβιοτικών επί της συνολικής κατανάλωσης το 2019



ΣΧΗΜΑ 49: Ετήσια αναλογία χρήσης κοινών αντιβιοτικών επί της συνολικής κατανάλωσης το 2016-19

8. Η ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΟΥ ΤΕΤΡΑΕΤΟΥΣ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑΤΟΣ ASP ΣΤΗΝ ΕΠΙΠΤΩΣΗ ΤΩΝ ΛΟΙΜΩΞΕΩΝ ΑΠΟ *CLOSTRIDIoidES DIFFICILE*

Κατά το διάστημα 2015-2019 μελετήθηκαν για CDI συνολικά 3515 δείγματα κοπράνων από νοσηλευόμενους ασθενείς με διάρροιες. Θετικοί για τοξίνη A/B του *C. difficile* βρέθηκαν 133 ασθενείς. Σε όλους σχεδόν τους ασθενείς είχε προηγηθεί κατανάλωση αντιβιοτικών. Συχνά είχαν προηγηθεί άλλες νοσηλείες σε διάφορα νοσηλευτικά ιδρύματα και χορήγηση προωθημένων κυρίως αντιβιοτικών ή λήψεις διαφόρων αντιβιοτικών κατ' οίκον ή σε οίκους ευγηρίας πριν από την εισαγωγή τους στο νοσοκομείο.

Στον **ΠΙΝΑΚΑ 7** φαίνονται τα αποτελέσματα αυτού του ελέγχου για τα έτη 2015-2019. Σε σύγκριση με τα διεθνή δεδομένα, σε μία μεγάλη πρόσφατη ανασκόπηση (147) για την επίπτωση των CDIs υπολογίστηκαν 8,3 περιπτώσεις ανά 10.000 ασθενο-ημέρες, ενώ σε άλλη μελέτη το συνολικό ποσοστό των CDIs που αποκτήθηκε στο νοσοκομείο ήταν 2,24 περιπτώσεις ανά 1.000 εισαγωγές ανά έτος και 3,54 περιστατικά ανά 10.000 ασθενο-ημέρες ανά έτος (148). Η επίπτωση ανά 1000 εισαγωγές και ανά 10.000 ασθενο-ημέρες ήταν πολύ χαμηλότερες στο νοσοκομείο μας και κατά τα 5 έτη της μελέτης, με τάση μείωσης μάλιστα που σχετίζεται κυρίως με τη συνολική μείωση της κατανάλωσης των προστατευόμενων αντιβιοτικών.

Είναι πιθανή σε κάποιο βαθμό η υποδιάγνωση που μπορεί να οφείλεται στη μη χρήση μοριακών τεχνικών ως εξέταση ρουτίνας, αν και χρησιμοποιούνται σε αμφίβολες περιπτώσεις, πρέπει όμως να τονισθεί ότι ελέγχονται όλοι οι ασθενείς που παρουσιάζουν διάρροιες με την προαναφερθείσα μέθοδο, λόγω εφαρμογής σχετικών πρωτοκόλλων κατά την τελευταία πενταετία, οπότε η μείωση των CDIs που καταγράφηκε, δεν μπορεί να αμφισβητηθεί.

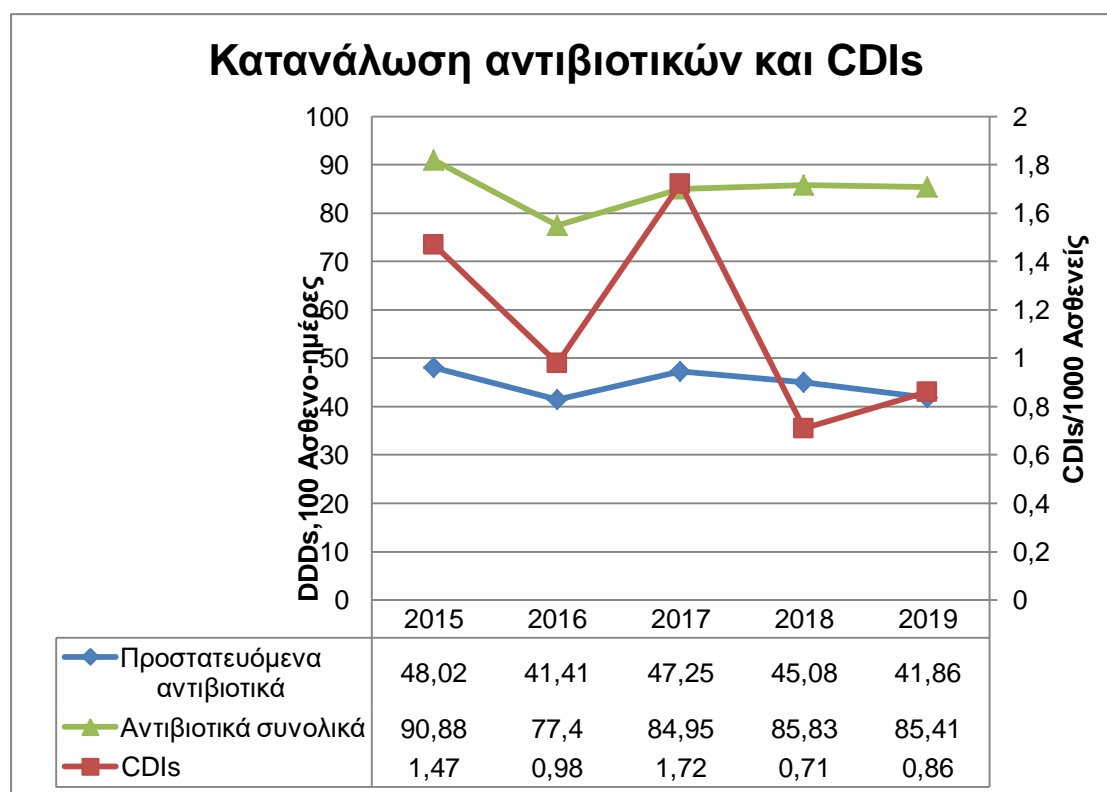
ΠΙΝΑΚΑΣ 7

ΕΠΙΠΤΩΣΗ ΛΟΙΜΩΞΕΩΝ ΑΠΟ *CLOSTRIDIoidES DIFFICILE*

ΕΤΟΣ	ΔΕΙΓΜΑΤΑ	Τοξίνη A/B (+)	% Θετικά	Μέση Ηλικία (Ετη)	Άνδρες (%)	+/ 10000 PD	% Μεταβολή	+/ 1000 εισαγωγές	Μεταβολή από 2015 +/-1000 εισαγωγές
2015	709	30	4,23	74	19 (63,3)	3,5	-	1,47	-
2016	492	22	3,67	81	10 (45,5)	2,5	-28,6%	0,98	-33,3%
2017	816	41	5,04	71	25 (61)	4,9	+40,0%	1,72	+17,0%
2018	764	16	2,13	80	4 (25)	1,9	-45,7%	0,71	-51,7%
2019	734	24	3,59	70	11 (45,8)	2,9	-17,1%	0,86	-41,5%
ΣΥΝΟΛΟ	3515	133	3,78	75,2	69 (51,87)	-	-	-	-22,77% (p = 0,004)

Σε σχέση με το 2015 πριν από την εφαρμογή του ASP, παρατηρήθηκε μείωση της επίπτωσης των CDIs ανά 1000 εισαγωγές κατά 33,3% το 2016, αύξηση 17,0% το 2017, μείωση 51,7% το 2018 και μείωση 41,5% το 2019 που ήταν τα τέσσερα έτη εφαρμογής του ASP. Η μέση μείωση των CDIs ήταν 22,77%. Οι μεταβολές αυτές φαίνεται να συσχετίζονται κυρίως με τις μεταβολές στην κατανάλωση των προστατευόμενων αντιβιοτικών και λιγότερο με τη συνολική κατανάλωση αντιβιοτικών, όπως φαίνεται στο **ΣΧΗΜΑ 50**. Είναι πιθανό να επηρεάζεται το αποτέλεσμα αυτό από το γεγονός ότι οι περισσότεροι ασθενείς που λαμβάνουν αντιβιοτικά υπό περιορισμό, έχουν ήδη εκτεθεί σε διάφορα άλλα αντιβιοτικά πριν από την απόφαση του θεράποντος ιατρού να χορηγήσει προωθημένα αντιβιοτικά και επομένως έχουν εκτεθεί σε αντιβιοτικά διαφόρων ομάδων για μεγαλύτερο διάστημα. Χαρακτηριστική είναι η άνοδος των περιστατικών με CDI κατά το έτος 2017 σε σύγκριση με το προηγούμενο έτος, που φαίνεται και από το σχήμα να ακολουθεί την αύξηση της κατανάλωσης αντιβιοτικών προστατευόμενων και ολικών κατά το 2017.

Το **ΣΧΗΜΑ 50** δείχνει τη σχέση μεταξύ των CDIs και των συνολικών ποσοτήτων αντιβιοτικών που καταναλώθηκαν ανά έτος κατά τη διάρκεια της μελέτης μας, καθώς και των ποσοτήτων των προστατευόμενων αντιβιοτικών που χρησιμοποιήθηκαν. Σε σύγκριση με το 2015 (1,47 CDIs / 1000 ασθενείς) σημειώθηκε μείωση 33,31% στη συχνότητα εμφάνισης CDIs το 2016 (0,98 CDIs / 1000 ασθενείς), 51,53% το 2018 (0,71 CDIs / 1000 ασθενείς) και 41,54% το 2019 (0,86 CDIs / 1000 ασθενείς). Αυξήθηκαν οι CDIs (16,86%) μόνο το 2017 (1,72 CDIs / 1000 ασθενείς), όταν παρατηρήθηκε και αύξηση στη χρήση αντιβιοτικών σχετικά με το προηγούμενο έτος. Η μέση μεταβολή στην επίπτωση των CDIs ήταν μια μείωση κατά 22,77% ($p = 0,004$).



ΣΧΗΜΑ 50: Συσχέτιση μεταξύ των CDIs και των ποσοτήτων αντιβιοτικών που καταναλώθηκαν τα έτη 2015-19

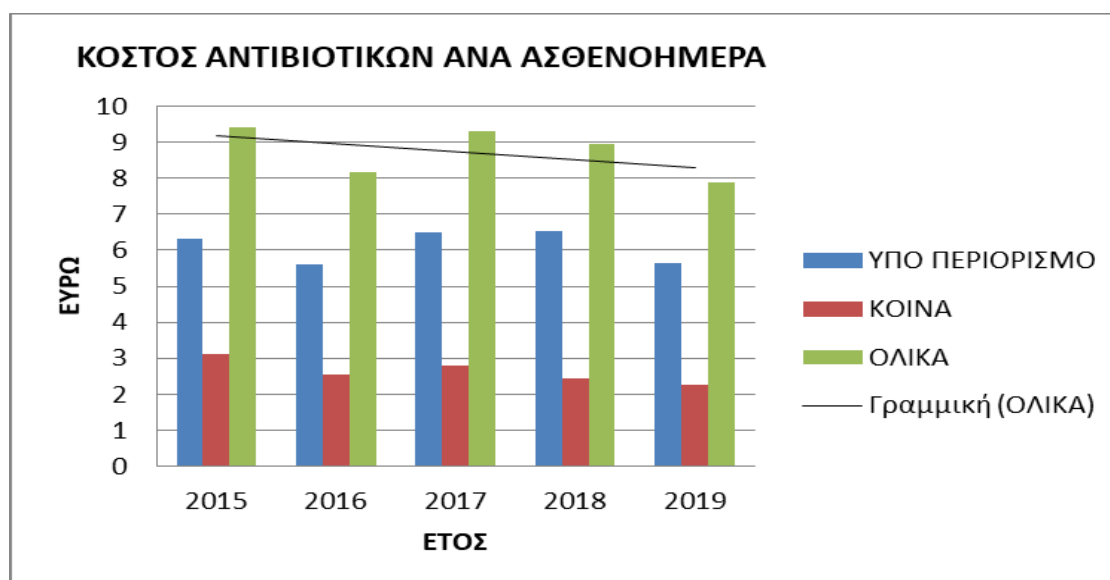
9. Η ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΟΥ ASP ΣΤΟ ΕΤΗΣΙΟ ΚΟΣΤΟΣ ΑΝΤΙΒΙΟΤΙΚΩΝ

Η μείωση της κατανάλωσης αντιβιοτικών είναι αναμενόμενο να συνοδεύεται από αντίστοιχη πτώση της συνολικής δαπάνης για αντιβιοτικά, εκτός αν η μείωση της κατανάλωσης συνοδεύεται από αντικατάσταση των παλαιότερων αντιβιοτικών με νεότερα αντιβιοτικά ευρύτερου φάσματος που έχουν και ψηλότερο κόστος. Αυτό όμως δεν ήταν δυνατό να συμβεί κατά τη διάρκεια της μελέτης μας, διότι υπήρχε σε εφαρμογή το πρόγραμμα περιορισμού της κατανάλωσης «προωθημένων» αντιβιοτικών. Μοναδική εξαίρεση θα μπορούσε να είναι η αντικατάσταση κάποιων γενόσημων αντιβιοτικών με άλλα πρωτότυπα αντίστοιχου φάσματος που δεν ήταν σε περιορισμό και για τα οποία δεν υπάρχουν γενόσημα. Αυτό παρατηρήθηκε σε περιορισμένη κλίμακα, οπότε δεν επηρέασε σε μεγάλο βαθμό το τελικό αποτέλεσμα. Η μείωση επίσης του κόστους δεν αναμένεται να είναι απόλυτα ανάλογη με το ποσοστό μείωσης της κατανάλωσης, διότι μπορεί οι ιατροί που συνταγογραφούν να αντικαθιστούν κάποια αντιβιοτικά, στα οποία υπάρχουν περιορισμοί στη συνταγογράφηση, με συνδυασμούς δύο ή περισσότερων άλλων που συνταγογραφούνται ελεύθερα, αυξάνοντας έτσι τον συνολικό αριθμό των DDDs και πιθανώς και το κόστος. Βεβαίως ο έλεγχος και αυτών των περιπτώσεων, όπου υπήρχε ένδειξη ότι γινόταν συστηματικά, περιλαμβανόταν στο πλαίσιο του προγράμματος που εφαρμόστηκε. Δόθηκε όμως έμφαση κυρίως στην άσκοπη χρήση των προστατευόμενων αντιβιοτικών και όχι στο κόστος των προτιμώμενων σε κάθε τμήμα «ελεύθερων» αντιβιοτικών. Παρά το ότι λοιπόν η μείωση του κόστους ήταν δευτερεύων στόχος (149), τα αποτελέσματα της εφαρμογής του προγράμματος έδειξαν σημαντικές μειώσεις στη συνολική δαπάνη για τα αντιβιοτικά, παρά την αύξηση του αριθμού των εισαγωγών ασθενών στο νοσοκομείο κατά τα έτη της μελέτης σε σύγκριση με τις εισαγωγές του 2015, πριν από την εφαρμογή του προγράμματος.

Το κόστος των αντιβιοτικών ανά ασθενο-ημέρα, καθώς και το ποσοστό μεταβολής για τα έτη 2016-2019 (μετά την εφαρμογή του προγράμματος) σε σύγκριση με το 2015 φαίνεται στον **ΠΙΝΑΚΑ 7**, ενώ στο **ΣΧΗΜΑ 51** φαίνονται παραστατικά οι μεταβολές στο κόστος των αντιβιοτικών (υπό περιορισμό, κοινών και ολικών) ανά ασθενο-ημέρα.

ΠΙΝΑΚΑΣ 7
ΚΟΣΤΟΣ ΑΝΤΙΒΙΟΤΙΚΩΝ 2015-2019 ΑΝΑ ΑΣΘΕΝΟ-ΗΜΕΡΑ

ΚΟΣΤΟΣ ΑΝΤΙΒΙΟΤΙΚΩΝ ΣΕ ΕΥΡΩ / ΑΣΘΕΝΟ-ΗΜΕΡΑ (% ΜΕΤΑΒΟΛΗ)						
ΑΝΤΙΒΙΟΤΙΚΑ	ΕΤΟΣ					ΜΕΑΝ 2016-19
	2015	2016	2017	2018	2019	
ΥΠΟ ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟ	6,30	5,60 (-11,11%)	6,50 (+3,17%)	6,52 (+3,49%)	5,64 (-10,48%)	6,065 (-3,73%) p=0.428
ΚΟΙΝΑ	3,12	2,56 (-17,95%)	2,79 (-10,58%)	2,43 (-22,12%)	2,25 (-27,88%)	2,5 (-19,87%) p=0.013
ΟΛΙΚΑ	9,42	8,16 (-13,38%)	9,29 (-1,38%)	8,95 (-4,99%)	7,89 (-16,24%)	8,57 (-9,02%) p=0.082

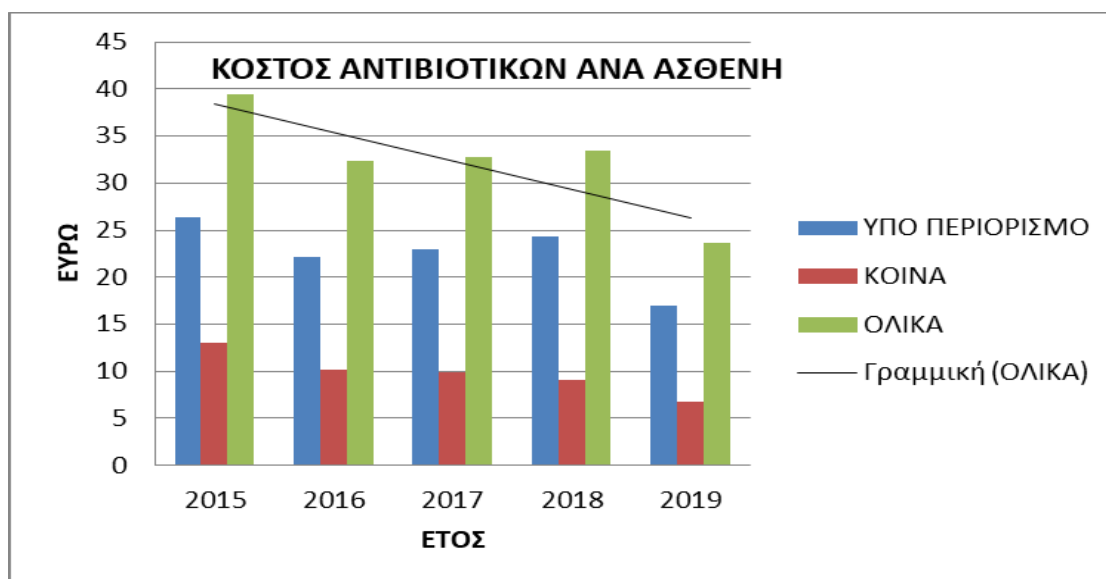


ΣΧΗΜΑ 51: Κόστος αντιβιοτικών 2015-2019 ανά ασθενο-ημέρα

Το κόστος των αντιβιοτικών ανά νοσηλευθέντα ασθενή στο νοσοκομείο μας, καθώς και το ποσοστό μεταβολής για τα έτη 2016-2019 (μετά την εφαρμογή του προγράμματος) σε σύγκριση με το 2015 φαίνεται στον **ΠΙΝΑΚΑ 8** και οι μεταβολές στο κόστος των αντιβιοτικών (υπό περιορισμό, κοινών και ολικών) ανά ασθενή φαίνονται παραστατικά στο **ΣΧΗΜΑ 53**.

ΠΙΝΑΚΑΣ 8
ΚΟΣΤΟΣ ΑΝΤΙΒΙΟΤΙΚΩΝ 2015-2019 ΑΝΑ ΑΣΘΕΝΗ

ΚΟΣΤΟΣ ΑΝΤΙΒΙΟΤΙΚΩΝ ΣΕ ΕΥΡΩ ΑΝΑ ΝΟΣΗΛΕΥΘΕΝΤΑ ΑΣΘΕΝΗ (% ΜΕΤΑΒΟΛΗ)							
ΑΝΤΙΒΙΟΤΙΚΑ	ΕΤΟΣ						
	ΠΡΟ	ΜΕΤΑ ΤΗΝ ΠΑΡΕΜΒΑΣΗ					
	2015	2016	2017	2018	2019	ΜΕΑΝ 2016-19	
ΠΡΟΣΤΑΤΕΥΟΜΕΝΑ	26,4	22,19 (-15,95%)	22,96 (-13,03%)	24,38 (-7,65%)	16,92 (-35,9%)	21,61 (-18,14%)	p=0.061
ΚΟΙΝΑ	13,05	10,15 (-22,22%)	9,85 (-24,52%)	9,1 (-30,27%)	6,77 (-48,12%)	10,66 (-18,31%)	p=0.013
ΟΛΙΚΑ (ΕΥΡΩ /ΑΣΘΕΝΗ)	39,45	32,34 (-18,02%)	32,81 (-16,83%)	33,48 (-15,13%)	23,69 (-39,94%)	30,58 (-22,48%)	p=0.031

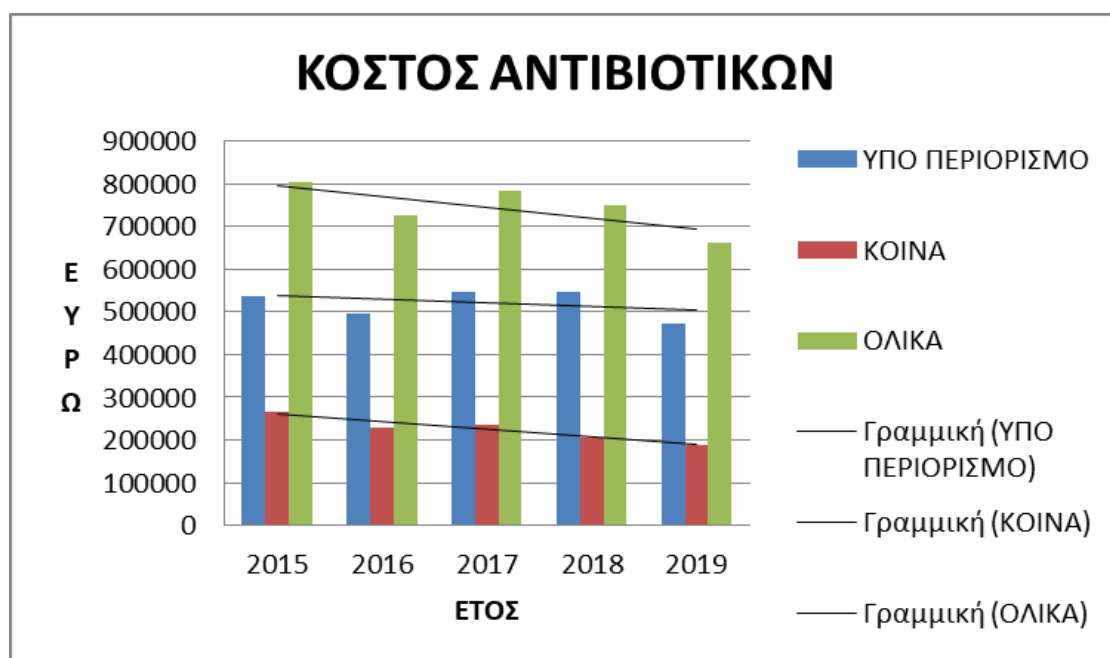


ΣΧΗΜΑ 52: Κόστος αντιβιοτικών 2015-2019 ανά ασθενή

Συγκρίνοντας τους **ΠΙΝΑΚΕΣ 7** και **8** παρατηρούμε ότι ή ποσοστιαία μείωση του κόστους των αντιβιοτικών ανά ασθενή ήταν πολύ μεγαλύτερη από την ποσοστιαία μείωση του κόστους ανά ασθενο-ημέρα. Αυτό μπορεί να ερμηνευθεί από το γεγονός της μείωσης του μέσου χρόνου νοσηλείας, οπότε το συνολικό κόστος αντιβιοτικών ανά ασθενή μοιράζεται σε λιγότερες ημέρες νοσηλείας, εφόσον ο ασθενής με λοίμωξη ελάμβανε εξιτήριο, όταν δεν χρειαζόταν πλέον να λαμβάνει ενδοφλέβια αντιβιοτικά. Άρα σχεδόν σε όλες τις ημέρες νοσηλείας ο ασθενής με λοίμωξη ελάμβανε αντιβιοτικά, τα οποία διακόπτονταν εγκαίρως, όταν επρόκειτο να εξέλθει μειώνοντας και την πιθανότητα νοσοκομειακής επιλοίμωξης. Βεβαίως στο πλαίσιο της εφαρμογής του προγράμματος για περιορισμό της κατανάλωσης αντιβιοτικών γενικότερα γινόταν προσπάθεια να μη χορηγούνται μετά την έξοδο αντιβιοτικά από το στόμα για διάστημα μεγαλύτερο από το συνιστώμενο από τις κατευθυντήριες οδηγίες. Αυτό θα μετέφερε το πρόβλημα της υπερκατανάλωσης αντιβιοτικών από το νοσοκομείο στην κοινότητα, όπως έχει παρατηρηθεί από άλλες μελέτες (150). Στον **ΠΙΝΑΚΑ 9** παρουσιάζεται η συνολική δαπάνη για αντιβιοτικά υπό περιορισμό, κοινά και ολικά πριν (έτος 2015) και μετά την παρέμβαση (έτη 2016-19), το υπολογιζόμενο κόστος, με βάση τον αριθμό των νοσηλευθέντων ασθενών, αν δεν είχε εφαρμοσθεί το πρόγραμμα, και το όφελος σε Ευρώ που προέκυψε για κάθε χρόνο εφαρμογής του προγράμματος. Στο **ΣΧΗΜΑ 53** φαίνονται οι μεταβολές στο ολικό κόστος των αντιβιοτικών για τα έτη 2015-2019, που παρά την αύξηση των εισαγωγών ασθενών κατά τα έτη 2016-19 είναι μειωμένο σε σχέση με το 2015.

ΠΙΝΑΚΑΣ 9
ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑΤΟΣ ΕΠΙΤΗΡΗΣΗΣ ΤΗΣ ΟΡΘΟΛΟΓΙΚΗΣ
ΧΡΗΣΗΣ ΑΝΤΙΒΙΟΤΙΚΩΝ

ΚΟΣΤΟΣ	ΕΤΟΣ					
	ΠΡΟ	ΜΕΤΑ ΤΗΝ ΕΦΑΡΜΟΓΗ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑΤΟΣ				
	2015	2016	2017	2018	2019	ΜΟ 2016-19
ΣΥΝΟΛΙΚΟ ΚΟΣΤΟΣ ΥΠΟ ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟ	538.450	497.563	547.608	546.523	472.240	515.984
ΣΥΝΟΛΙΚΟ ΚΟΣΤΟΣ ΚΟΙΝΩΝ	266.096	227.545	234.868	204.005	188.973	213848
ΣΥΝΟΛΙΚΟ ΚΟΣΤΟΣ (ΕΥΡΩ) ΑΝΤΙΒΙΟΤΙΚΩΝ	804.546	725.108	782.476	750.528	661.213	738.446
ΑΝΑΜΕΝΟΜΕΝΟ ΚΟΣΤΟΣ ΧΩΡΙΣ ΠΑΡΕΜΒΑΣΗ		884.508	940.883	884.390	1.100.813	952.639
ΟΦΕΛΟΣ (ΕΥΡΩ)		159.400	158.406	133.862	439.600	214.193



ΣΧΗΜΑ 53: Μεταβολές στο συνολικό κόστος των αντιβιοτικών για τα έτη 2015-2019

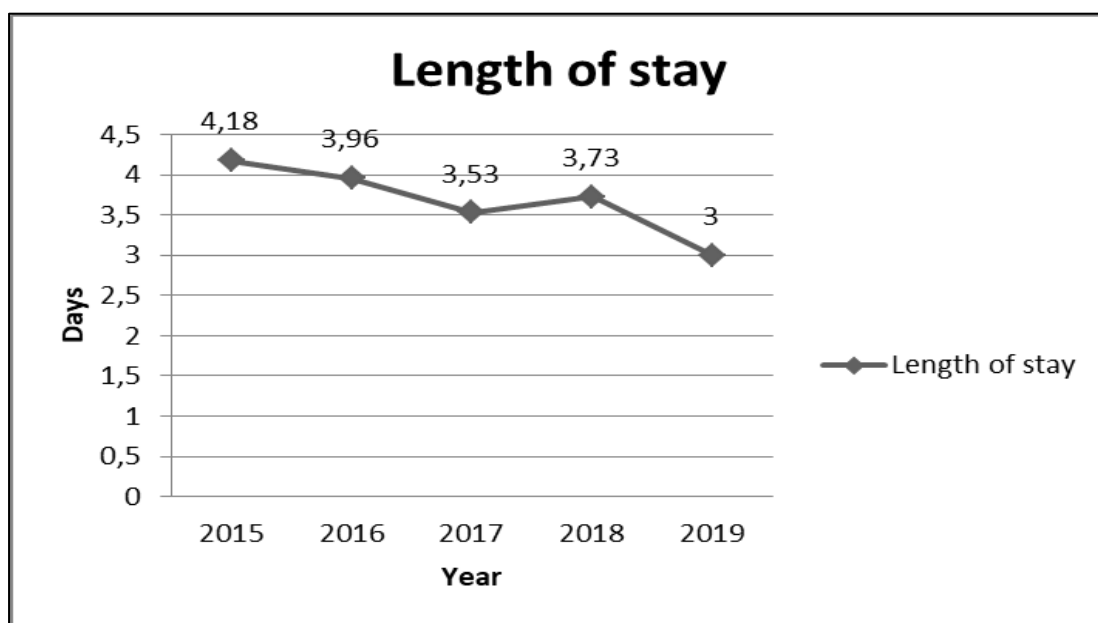
10. Η ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΟΥ ASP ΣΤΗ ΜΕΣΗ ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΝΟΣΗΛΕΙΑΣ

Η μέση διάρκεια της παραμονής στο νοσοκομείο (μέση διάρκεια νοσηλείας) μετά την εφαρμογή του ASP παρουσίασε αξιοσημείωτη και βαθμιαία μείωση από 4,18 ημέρες το 2015 σε 3 ημέρες το 2019 ($p = 0,069$). Μικρή αύξηση παρουσιάστηκε κατά το έτος 2018 σε σχέση με το 2017, αλλά το τελικό αποτέλεσμα ήταν η συνολική μείωση κατά 1,18 ημέρες μεταξύ του πρώτου και του τελευταίου έτους της μελέτης (**ΠΙΝΑΚΑΣ 10**).

ΠΙΝΑΚΑΣ 10
ΗΜΕΡΕΣ ΝΟΣΗΛΕΙΑΣ

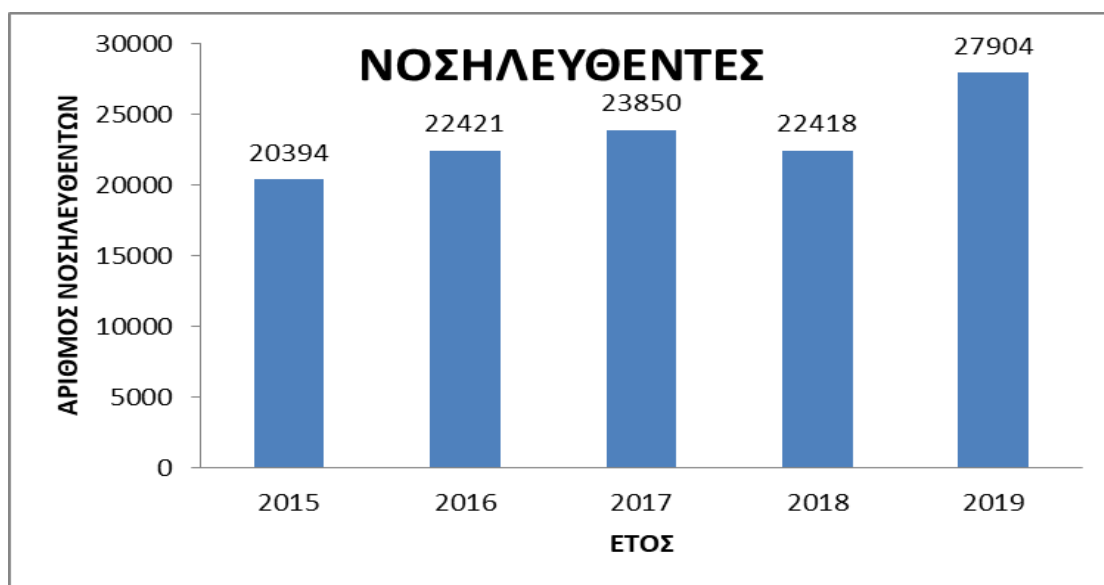
	ΕΤΟΣ					
	ΠΡΟ	ΜΕΤΑ ΤΗΝ ΕΦΑΡΜΟΓΗ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑΤΟΣ				
	2015	2016	2017	2018	2019	ΜΟ 2016-19
ΝΟΣΗΛΕΥ- ΘΕΝΤΕΣ	20.394	22.421 (+9,94%)	23.850 (+16,95%)	22.418 (+9,92%)	27.904 (+36,82%)	24.148 (+18,41%)
ΗΜΕΡΕΣ ΝΟΣΗΛΕΙΑΣ	85420	88881	84236	83760	83752	85157
ΜΕΣΗ ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΝΟΣΗΛΕΙΑΣ	4,18	3,96	3,53	3,73	3,00	$p=0.069$

Στον **ΠΙΝΑΚΑ 10** φαίνεται επίσης ο αριθμός των νοσηλευθέντων ασθενών και οι συνολικές ημέρες νοσηλείας, καθώς και η μέση διάρκεια νοσηλείας κατά τα έτη εφαρμογής του προγράμματος. Η μεταβολή στη μέση διάρκεια νοσηλείας φαίνεται στο **ΣΧΗΜΑ 54**

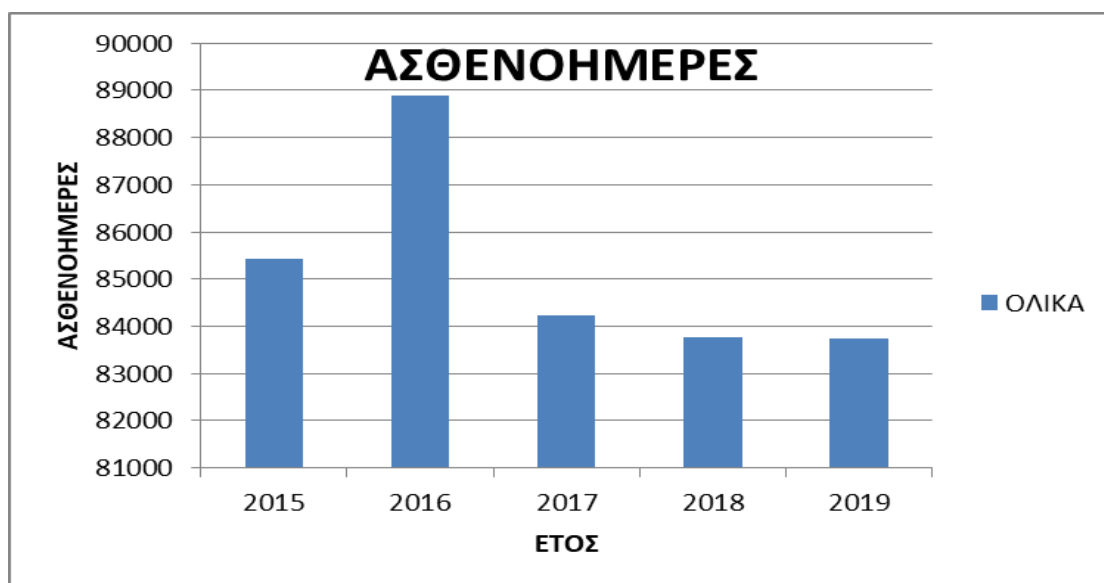


ΣΧΗΜΑ 54: Μεταβολές στη μέση διάρκεια νοσηλείας

Στο **ΣΧΗΜΑ 55** παρουσιάζεται συγκριτικά ο αριθμός των εισαγωγών ασθενών κατά τα έτη 2016-2019, ενώ στο **ΣΧΗΜΑ 56** οι μεταβολές στις ασθενο-ημέρες κατά τη διάρκεια της μελέτης.



ΣΧΗΜΑ 55: Αριθμός εισαγωγών ασθενών κατά τα έτη 2016-2019



ΣΧΗΜΑ 56: Αριθμός ασθενο-ημερών κατά τα έτη 2016-2019

11. Η ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΟΥ ASP ΣΤΗ ΜΙΚΡΟΒΙΑΚΗ ΑΝΤΟΧΗ

Η επίδραση των ASP στην αντοχή των μικροβίων είναι δύσκολο να αξιολογηθεί, διότι εξαρτάται από πολλούς παράγοντες και απαιτεί μακροχρόνια παρακολούθηση για την εξαγωγή συμπερασμάτων. Σημειώνεται ότι κατά το 2019 σε σύγκριση με το 2015 καταγράφηκαν σημαντικά χαμηλότερα ποσοστά αντοχής των απομονωθέντων στελεχών *P. aeruginosa* (ΠΙΝΑΚΑΣ 11) και *K. pneumoniae* (ΠΙΝΑΚΑΣ 12) για τα περισσότερα αντιβιοτικά. Όσον αφορά στο άλλο μείζον Gram-αρνητικό παθογόνο, τα στελέχη *A. baumannii* στο νοσοκομείο μας είναι εξαιρετικά ανθεκτικά παρουσιάζοντας αντοχή >90% στις καρβαπενέμες, αντικατοπτρίζοντας την ευρεία εξάπλωση κλώνων που απομονώνονται σε ελληνικά νοσοκομεία, οπότε και δεν σημειώθηκαν σημαντικές αλλαγές κατά τη διάρκεια της περιόδου της μελέτης. Μεθοδολογικά ζητήματα σχετικά με τις νέες οδηγίες για τα tests ευαισθησίας στην κολιστίνη με μικροαραιώσεις ζωμού δεν επέτρεψαν συγκρίσεις πριν και μετά την παρέμβαση.

ΠΙΝΑΚΑΣ 11

Ποσοστά αντοχής (%) για την *Pseudomonas aeruginosa*

Αντιβιοτικό	Έτος					p
	2015 n=210	2016 n=219	2017 n=322	2018 n=312	2019 n=309	
Amikacin	46	51	34.4	33.2	15.6	<0.001
Ciprofloxacin	53	59	41.3	51	24.9	0.003
Ceftazidime	55	61	23.4	28.9	13.2	<0.001
Cefepime	49	54	30.7	28.8	13.4	<0.001
Pip/Tazo	52	49	23.3	20.3	9.8	<0.001
Meropenem	57	63	37.2	42.7	22.6	<0.001
Imipenem	61	71	38.8	47.2	25.2	<0.001

ΠΙΝΑΚΑΣ 12

Ποσοστά αντοχής (%) για την *Klebsiella pneumoniae*

Αντιβιοτικό	Έτος					P value
	2015 n=467	2016 n=346	2017 n=431	2018 n=512	2019 n=622	
Amikacin	55.4	31.5	31.3	44.9	27.2	<0.001
Ciprofloxacin	81.1	82.3	73.8	68.1	70.1	0.518
Cefotaxime	81.8	84.0	71.6	67.9	67.7	0.066
Cefepime	83.5	75.5	68.0	64.0	62.7	0.006
Pip/Tazo	81.8	86.2	69.3	62.1	65.8	0.033
Meropenem	81.2	85.6	66.3	59.7	61.8	0.008
Imipenem	76.5	81.8	65.1	59.6	62.2	0.051
Tigecycline	26.4	16.2	3.9	8.3	19.2	0.185

Οι λοιμώξεις που προκαλούνται από θετικά κατά Gram παθογόνα είναι λιγότερο συχνές στο νοσοκομείο μας. Χαμηλότερα ποσοστά εντεροκόκκων ανθεκτικών στη βανκομυκίνη απομονώθηκαν μετά την εφαρμογή του ASP (30,4% το 2019 έναντι 50,0% το 2015 για τους *E. faecium* και 0,6% έναντι 6% για τους *E. faecalis*, αντίστοιχα), ενώ οι MRSA αυξήθηκαν (40% το 2019 έναντι 31,1% το 2015), πιθανώς επειδή οι περισσότερες από αυτές τις λοιμώξεις αποκτήθηκαν πριν από την εισαγωγή στο νοσοκομείο μας.

Οι λοιμώξεις που προκαλούνται από πολυανθεκτικά μικρόβια αποτελούν μια συνεχή απειλή για τη δημόσια υγεία και οι κλινικοί γιατροί θα συνεχίσουν να έχουν σημαντικό ρόλο στη θεραπεία τους. Τα νέα αντιβιοτικά αντιπροσωπεύουν σημαντικές προσθήκες στο «οπλοστάσιο» των αντιβιοτικών και παρέχουν επιπλέον επιλογές για θεραπεία. Ωστόσο, η χρήση αυτών των φαρμάκων πρέπει να περιορίζεται σε συγκεκριμένες ενδείξεις, καθώς η ανεξέλεγκτη συνταγογράφηση θα μπορούσε να επιταχύνει την αντοχή σε αυτά και να υποβαθμίσει τη μελλοντική τους χρησιμότητα στη θεραπεία των λοιμώξεων.

Τα προγράμματα διαχείρισης αντιμικροβιακών φαρμάκων θα πρέπει να εφαρμόζονται ευρέως για να αυξηθεί η ευαισθητοποίηση των ιατρών για την κατάλληλη χρήση αυτών των φαρμάκων σύμφωνα με τα τοπικά πρότυπα

αντοχής. Επιπλέον, η αντιμικροβιακή θεραπεία θα πρέπει να επανεξετάζεται 48–72 ώρες μετά την έναρξή της, ώστε να αξιολογείται η κλινική ανταπόκριση σε συνδυασμό με τα αποτελέσματα των καλλιιεργειών, όταν είναι διαθέσιμα, καθώς ενδέχεται να παρουσιαστούν ευκαιρίες για αποκλιμάκωση ή διακοπή της θεραπείας. Σε αυτό το πλαίσιο, είναι σημαντικό για τους γιατρούς να είναι εξοικειωμένοι και με τα νέα και τα πιο πρόσφατα εγκεκριμένα αντιβιοτικά, ώστε να μπορούν να βελτιστοποιήσουν καλύτερα τη χρήση τους στη θεραπεία λοιμώξεων ανθεκτικών στα παλαιότερα αντιβιοτικά.

12. ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Διάφορες μελέτες δείχνουν ότι το 30-50% των αντιβιοτικών που συνταγογραφούνται στα νοσοκομεία δεν είναι απαραίτητα ή είναι ακατάλληλα για την περίπτωση που χρησιμοποιούνται (14, 151-153). Σύμφωνα επίσης με το CDC, οι περισσότερες συνταγές αντιβιοτικών προέρχονται από γηροκομεία και δομές μακροχρόνιας φροντίδας. Όπως συμβαίνει και στο νοσοκομειακό περιβάλλον, το 40-75% των αντιβιοτικών που συνταγογραφούνται σε γηροκομεία και τις δομές μακροχρόνιας φροντίδας μπορεί να είναι περιττά ή ακατάλληλα (154). Δεν υπάρχει αμφιβολία ότι η υπερβολική και η εσφαλμένη συνταγογράφηση συμβάλλει στην αύξηση τόσο της αντοχής των μικροβίων στα αντιβιοτικά, όσο και των λοιμώξεων από *C. difficile* (13). Άμεση συνέπεια αυτών είναι η παράταση της νοσηλείας των ασθενών και η ανάγκη χρήσης ακόμα πιο ισχυρών, νεότερων, ευρέος φάσματος και ψηλότερου κόστους αντιβιοτικών με αποτέλεσμα την αύξηση του κόστους νοσηλείας.

Η εφαρμογή ASP πρέπει να γενικευθεί σε όλα τα νοσοκομεία και όλες τις δομές μακροχρόνιας φροντίδας για την καταπολέμηση των ανθεκτικών στα αντιβιοτικά βακτηρίων. Σύμφωνα με πρόσφατη εκτίμηση από το CDC, στην Αμερική έχει σημειωθεί μεγάλη πρόοδος ως προς το στόχο της εφαρμογής ASP για τα αντιβιοτικά σε όλα τα νοσοκομεία με τμήματα επειγόντων περιστατικών. Το ποσοστό των νοσοκομείων που εφάρμοσαν προγράμματα διαχείρισης αυξήθηκαν από 48% το 2015 σε 91% το 2020 (155). Αυτό βέβαια δεν σημαίνει ότι κάτι αντίστοιχο έχει συμβεί σε όλες τις χώρες του κόσμου.

Το ASP που εφαρμόστηκε στο νοσοκομείο, όπου διεξήχθη η μελέτη, έγινε αποδεκτό σχεδόν από όλους τους ιατρούς-συνταγογράφους. Ιδιαίτερα βοήθησε σε αυτό η κοινοποίηση των αποτελεσμάτων καταγραφής της χρήσης των αντιβιοτικών και των μικροβιολογικών δεδομένων αντοχής για κάθε επί μέρους Κλινική. Στη συνέχεια η Επιτροπή Νοσοκομειακών Λοιμώξεων σε συνεργασία με την ομάδα ASP ζήτησαν από τους Διευθυντές των Τμημάτων να δικαιολογήσουν, με βάση την κίνηση του Τμήματος, την αυξημένη κατανάλωση αντιβιοτικών του Τμήματός τους σε σύγκριση με άλλα αντίστοιχα τμήματα (156). Επίσης βοήθησε στη συμμόρφωση των νέων ιατρών η άμεση επαφή τους με αρχαιότερους λοιμωξιολόγους και μικροβιολόγους, τις συμβουλές των οποίων δεν είχαν περιθώρια να αμφισβητήσουν, διότι σε

οποιοδήποτε επιχείρημά τους για τη δικαιολόγηση της άσκοπης χρήσης αντιβιοτικών υπήρχε η κατάλληλη απάντηση από τον ειδικό έμπειρο ιατρό. Η άμεση επαφή των ειδικευόμενων με μικροβιολόγο και λοιμωξιολόγο ήταν στις επιδιώξεις του προγράμματος για την καλύτερη εκπαίδευσή τους, παρακάμπτοντας συχνά και τις φοβίες των επιμελητών τους που πολλές φορές κάνουν υπερβολική χρήση αντιβιοτικών με τη δικαιολογία ότι αυτοί έχουν την ευθύνη για την έκβαση των ασθενών. Μερικές φορές παρατηρήθηκε κατάχρηση αποστολής παραπεμπτικών για λοιμωξιολογική εκτίμηση, αποφεύγοντας την ανάληψη ευθυνών από τους θεράποντες, ιδιαίτερα πριν από τη χορήγηση εξιτηρίου στους ασθενείς μετά την υποχώρηση της λοίμωξης. Αυτό, αν και ήταν προφανές ότι γινόταν συχνά για μετάθεση ευθυνών, αποτελούσε μια ευκαιρία για συζήτηση και εκπαίδευση, ώστε στο εξής να μη γίνεται άσκοπη εκμετάλευση της προθυμίας για παροχή λοιμωξιολογικών συμβουλών.

Συγκρίνοντας τη συνολική κατανάλωση αντιβιοτικών μεταξύ του 2015 και των ετών της παρέμβασης 2016-19 παρατηρήσαμε στατιστικά λίαν σημαντική μείωση ($p=0,003$) μόνο μεταξύ του 2015 και του 2016 που ήταν το πρώτο έτος εφαρμογής του ASP. Η κατανάλωση αντιβιοτικών συνέχισε να είναι μειωμένη κατά τα επόμενα χρόνια της μελέτης, αλλά οι συνολικές μειώσεις της κατανάλωσης αντιβιοτικών κατά τα επόμενα χρόνια δεν συνέχισαν να είναι στατιστικά σημαντικές. Αυτό το γεγονός μπορεί να αποδοθεί στο ότι η μείωση ορισμένων προστατευόμενων αντιβιοτικών συνοδεύτηκε από σχετική αύξηση άλλων μη προστατευόμενων αντιβιοτικών. Πολλές φορές ο περιορισμός της χρήσης νεότερων και ακριβότερων αντιβιοτικών οδηγεί λόγω ανασφάλειας των ιατρών στη χρήση δύο ή περισσότερων από τα παλαιά μη προστατευόμενα αντιβιοτικά που μπορεί να έχουν στενότερο φάσμα. Αυτό γίνεται πολλές φορές δικαιολογημένα, όταν πρέπει να καλυφθεί ευρύ φάσμα μικροβίων. Στόχος μας ήταν να διατηρήσουμε τα επιτυχή αποτελέσματα του πρώτου έτους και για τα επόμενα χρόνια με την προσθήκη μικρών βελτιώσεων. Αυτές ήταν η αύξηση των αλλαγών από ενδοφλέβια σε *per os* χορήγηση των αντιβιοτικών που είναι φθηνότερη, δεν απαιτεί απασχόληση προσωπικού, δεν χρειάζεται ενδοφλέβιες γραμμές, επιτρέπει την ταχύτερη διακοπή των φαρμάκων και επιταχύνει την έξοδο του ασθενούς από το νοσοκομείο. Έτσι επιτυγχάνεται

μείωση του χρόνου παραμονής στο νοσοκομείο που οδηγεί σε περαιτέρω μείωση των νοσοκομειακών λοιμώξεων και της χρήσης αντιβιοτικών. Επιπλέον η μετάβαση σε χρήση γενόσημων επιφέρει μείωση και του κόστους που όμως ήταν δευτερεύων, αλλά όχι αμελητέος στόχος του προγράμματος (157-159).

Μεταξύ των δύο τελευταίων ετών 2018 και 2019 της μελέτης, υπήρξε μείωση 7,16% στα υπό περιορισμό αντιβιοτικά που ήταν στατιστικά σημαντική ($p=0,045$) και αντικατοπτρίζει την επίταση της προσπάθειας περιορισμού της κατανάλωσης τιγκεκυκλίνης, κολιστίνης και καρβαπενεμών.

Όσον αφορά στην κατανάλωση αντιβιοτικών (**Πίνακας 1**) που είναι δραστικά έναντι λοιμώξεων από Gram θετικά μικρόβια και είναι υπό περιορισμό (γλυκοπεπτιδία, δαπτομυκίνη, λινεζολίδη, τιγκεκυκλίνη), δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές μεταβολές στη συνολική κατανάλωση. Ακριβέστερα, η χρήση γλυκοπεπτιδίων και λινεζολίδης παρέμεινε σχετικά σταθερή. Η χρήση δαπτομυκίνης αυξήθηκε πολύ ποσοστιαία σε σχέση με τα προηγούμενα χρόνια, λόγω του ότι για τεχνικούς λόγους που αφορούσαν το εργαστήριο και δεν ήταν δυνατή η μέτρηση επιπέδων βανκομυκίνης, αντικατέστησε τη βανκομυκίνη σε ορισμένες περιπτώσεις, παρέμεινε όμως γενικά χαμηλή η κατανάλωσή της. Η χρήση της τιγκεκυκλίνης μειώθηκε σημαντικά σε όλη την περίοδο παρατήρησης. Πρέπει να σημειωθεί ότι οι νοσοκομειακές λοιμώξεις που οφείλονται σε Gram(+) μικρόβια δεν ήταν το κύριο πρόβλημα, διότι δεν είναι πολύ διαδεδομένες στα γενικά νοσοκομεία της Ελλάδας και αυτά τα αντιβιοτικά χρησιμοποιούνται κυρίως εμπειρικά.

Όσον αφορά στα αντιβιοτικά που χρησιμοποιούνται κυρίως κατά των λοιμώξεων από αρνητικά κατά Gram μικρόβια, η χρήση καρβαπενεμών μειώθηκε κατά πολύ την περίοδο 2016-19 ($p=0,074$) σε σύγκριση με το 2015 και ιδιαίτερα το 2019, κατά το οποίο επιτεύχθηκε μεγάλη μείωση κατά 35,83% (160).

Η κατανάλωση φθοριοκινολονών παρουσίασε πολύ σημαντική μείωση σε όλα τα έτη από το 2016 έως το 2019 σε σύγκριση με το 2015 και η κολιστίνη παρουσίασε σημαντική μείωση το 2019 σε σύγκριση με το 2015. Η χρήση της πιπερακιλλίνης / ταζομπακτάμης και των κεφαλοσπορινών 3ης και 4ης γενιάς αυξήθηκε γενικά κατά τη διάρκεια του ASP, καθώς η επιτήρηση δεν ήταν τόσο αυστηρή για αυτά τα αντιβιοτικά που είχαν τεθεί σε «μερική»

προστασία λόγω της προσπάθειάς μας να μειώσουμε περαιτέρω τη χρήση καρβαπενεμών και άλλων προστατευόμενων αντιβιοτικών, στα οποία δόθηκε προτεραιότητα. Είναι προφανές ότι δεν είναι εύκολο να περιορίζει κανείς ταυτόχρονα πολλά αντιβιοτικά χωρίς κίνδυνο να ναυαγήσει η όλη προσπάθεια και χωρίς να προκληθούν αντιδράσεις και τάση απόδοσης ευθυνών στους λοιμωξιολόγους σε περιπτώσεις δυσμενούς εξέλιξης της πορείας κάποιων ασθενών.

Η μέση μείωση στη συνολική κατανάλωση των προστατευόμενων αντιβιοτικών κατά 16,98% για τα έτη 2016, 2017, 2018 και 2019 σε σύγκριση με το 2015 ήταν στατιστικά πολύ σημαντική ($p=0,004$). Το 2017 σε σύγκριση με το 2016 σημειώθηκε σχετική αύξηση στην κατανάλωση προστατευόμενων αντιβιοτικών σε αντίθεση με την επιτυχία του πρώτου έτους (2016) εφαρμογής του ASP. Αυτό θα μπορούσε να αποδοθεί κυρίως στη μείωση του ιατρικού προσωπικού της ομάδας εφαρμογής του προγράμματος επειδή συνταξιοδοτήθηκαν δύο ιατροί-μέλη της χωρίς να αντικατασταθούν, λόγω της οικονομικής κρίσης. Αποτέλεσμα της μείωσης του διατιθέμενου χρόνου της ομάδας ASP ήταν η ανεπαρκής εφαρμογή του προγράμματος. Από πολλούς μπορεί να θεωρήθηκε ως χαλάρωση των μέτρων, καθώς τα υπόλοιπα μέλη της ομάδας ASP είχαν μεγαλύτερο φόρτο εργασίας, αφού κανένα από τα μέλη της δεν είχε ως αποκλειστικό καθήκον την εφαρμογή του ASP και επιπλέον επιφορτίστηκαν με καθήκοντα που έως τότε κάλυπταν τα μέλη που αποχώρησαν από το νοσοκομείο. Όσον αφορά στα μη προστατευόμενα αντιβιοτικά, το ASP επικεντρώθηκε κυρίως στον έλεγχο της ανάγκης ή μη χορήγησης αντιβιοτικών και στη διάρκεια της χορήγησής τους ιδιαίτερα για χειρουργική προφύλαξη, οπότε διακόπτονταν όταν δεν υπήρχε κλινική ένδειξη, εφόσον η χορήγησή τους ήταν αδικαιολόγητη. Η σχετική χαλάρωση του προγράμματος το 2017, λόγω των προβλημάτων που προαναφέρθηκαν, αποτέλεσαν και μια δοκιμή για το αν μπορούν να διατηρηθούν τα ευνοϊκά αποτελέσματα χωρίς τη συνεχή παρέμβαση. Αποδείχθηκε τελικά ότι χρειάζεται συνεχής προσπάθεια και έλεγχος για τη διατήρηση του αποτελέσματος. Δεν πρέπει να αγνοήσουμε και το γεγονός ότι συνεχώς εισέρχονται στο σύστημα νέοι ιατροί που θα πρέπει και αυτοί να εκπαιδευτούν, ώστε να συμμετέχουν ενεργά στο πρόγραμμα.

Η χρήση μακρολιδίων μειώθηκε σημαντικά σε όλη τη διάρκεια της περιόδου μελέτης (2016-19) σε σύγκριση με το 2015. Αυτή η μείωση, αν και δεν ήταν στις προτεραιότητες του προγράμματος, αντικατοπτρίζει πιθανώς τον περιορισμό της γενικευμένης χορήγησής τους στους περισσότερους ασθενείς με λοίμωξη αναπνευστικού. Ιδιαίτερα μειώθηκε η χρήση τους ως συμπληρωματικών αντιβιοτικών ή για την αντιφλεγμονώδη δράση τους σε ασθενείς από ιδρύματα με πιθανή εισρόφηση. Επίσης μειώθηκε η διάρκεια χορήγησής τους ή γινόταν αλλαγή σε χορήγηση από το στόμα με επιτάχυνση της εξόδου του ασθενούς από το νοσοκομείο. Η μειωμένη χρήση μακρολιδίων θα μπορούσε μακροπρόθεσμα να συμβάλει στη μείωση των ποσοστών αντοχής ορισμένων κοινών παθογόνων στην κοινότητα. Είναι βέβαια πιθανό, αυτοί οι ασθενείς να συνέχιζαν per os αγωγή εκτός νοσοκομείου, αλλά δεν υπήρχε δυνατότητα αυτό να καταγραφεί. Σε κάθε περίπτωση όμως είναι προτιμότερο από την ενδοφλέβια χορήγηση στο νοσοκομείο, την παράταση της ενδονοσοκομειακής φροντίδας και τον κίνδυνο ανάπτυξης νέων νοσοκομειακών λοιμώξεων.

Η χρήση της κλινδαμυκίνης και των αμινογλυκοσιδών μειώθηκε επίσης σημαντικά. Η αμπικιλίνη/σουλμπακτάμη δεν παρουσίασε σημαντικές αλλαγές, όπως ήταν και αναμενόμενο, επειδή αντικατέστησε άλλα αντιβιοτικά που ήταν σε περιορισμό.

Τέλος, οι κεφαλοσπορίνες 2^{ης} γενιάς μειώθηκαν κατά 21,63% το 2016 και κατά 11,3% το 2017 που μπορεί να αποδοθεί κατά μεγάλο ποσοστό στη μείωση της διάρκειας της χειρουργικής προφύλαξης, όπου κυρίως χρησιμοποιούνται, αλλά παρόλα αυτά παρουσίασαν αυξημένη χρήση το 2018 και το 2019, όταν αντικατέστησαν άλλα προστατευόμενα αντιβιοτικά που παρουσίασαν μείωση (161, 162).

Η συνολική κατανάλωση των μη προστατευόμενων αντιβιοτικών μειώθηκε το 2016, το 2017 και το 2018, αλλά παρουσίασε συνολικά μια ελαφρά αύξηση κατά 1,62% το 2019 σε σύγκριση με το 2015. Η μέση μείωση ήταν μέτρια (7,87%, $p=0,138$) και αυτό μπορεί να θεωρηθεί αναμενόμενο λαμβάνοντας υπόψη τη σημαντικά μειωμένη διάρκεια της χειρουργικής προφύλαξης που επιβλήθηκε, σε συνδυασμό όμως με την αυξημένη χρήση τους που προέκυψε από την αντικατάσταση ορισμένων προστατευόμενων

αντιβιοτικών με ένα ή συνδυασμό περισσότερων μη προστατευόμενων αντιβιοτικών (161, 162).

Σχετικά με το κόστος των αντιβιοτικών, η μειωμένη κατανάλωσή τους και η συνολική αλλαγή στην πολιτική χορήγησης των αντιβιοτικών συνοδεύτηκε από σημαντική μείωση των συνολικών δαπανών, αν και ο πρωταρχικός στόχος του προγράμματος δεν ήταν η μείωση του κόστους των αντιβιοτικών, αλλά η ορθολογική χρήση τους. Πάντως το ASP, όπως ήταν αναμενόμενο, είχε ευνοϊκό αντίκτυπο στις συνολικές δαπάνες. Η μεταβολή στο κόστος των αντιβιοτικών δεν είναι πάντα ανάλογη των μεταβολών στην κατανάλωση, επειδή ορισμένα αντιβιοτικά θα μπορούσαν να αντικατασταθούν από άλλα που έχουν υψηλότερο ή χαμηλότερο κόστος. Επίσης ένα προστατευόμενο αντιβιοτικό ευρέος φάσματος μπορεί να αντικατασταθεί από περισσότερα του ενός «ελεύθερα» αντιβιοτικά, με κόστος όχι απαραίτητα χαμηλότερο από το κόστος της μονοθεραπείας με ένα γενόσημο προστατευόμενο αντιβιοτικό (163). Η δαπάνη ανά ασθενή για τα κοινά αντιβιοτικά παρουσίασε στατιστικά σημαντική μείωση, λόγω κυρίως της έγκαιρης διακοπής τους στη χειρουργική προφύλαξη.

Η μείωση του κόστους των προστατευόμενων αντιβιοτικών «ανά ασθενο-ημέρα» που έφτασε το 10,48% το 2019, αν και είχε αξιοσημείωτο οικονομικό όφελος για το νοσοκομείο, δεν έδωσε στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα. Αυτό μπορεί να ερμηνευθεί από το γεγονός ότι μειώθηκαν οι μέρες νοσηλείας χωρίς αντιβιοτικά λόγω του ASP, εφόσον ο ασθενής ελάμβανε εξιτήριο όταν δεν χρειαζόταν ενδοφλέβια θεραπεία, άρα αυξήθηκαν σχετικά οι ασθενο-ημέρες υπό αντιβιοτικά.

Η μείωση στο συνολικό κόστος αντιβιοτικών «ανά ασθενή» ήταν στατιστικά σημαντική, όπως είναι αναμενόμενο από την εφαρμογή του προγράμματος.

Ο απώτερος στόχος αυτών των προγραμμάτων είναι η χορήγηση αποτελεσματικής αντιμικροβιακής θεραπείας προς όφελος του ασθενούς με την ταυτόχρονη διασφάλιση της αποτελεσματικότητας των αντιβιοτικών για τις μελλοντικές γενιές ή τουλάχιστον μέχρι να βρεθεί διαφορετικός τρόπος αντιμετώπισης των λοιμώξεων. Με την ορθολογική χρήση των αντιβιοτικών μπορεί, όπως έχει αποδειχθεί από πολλές μελέτες, να ανακόψουμε την αύξηση και τη διασπορά της αντοχής ή να έχουμε ακόμη και μείωση της

μικροβιακής αντοχής, πράγμα που απαιτεί όμως αρκετό χρόνο, επιμονή και συνεχή προσπάθεια (83). Πρέπει το ASP να μπει στο εκπαιδευτικό πρόγραμμα των νέων ιατρών, ώστε η εφαρμογή του να είναι στη ρουτίνα τους χωρίς να χρειάζονται παρεμβάσεις. Υπάρχει επείγουσα ανάγκη για την ενσωμάτωση της διδασκαλίας της αντιμικροβιακής επιτήρησης στο προπτυχιακό επίπεδο της ιατρικής εκπαίδευσης, ώστε να εκπαιδευτούν οι μελλοντικοί συνταγογράφοι σε αυτή την κρίσιμη πτυχή της δημόσιας υγείας. Η σωστή προπτυχιακή εκπαίδευση σχετικά με την ορθολογική χρήση αντιβιοτικών θα επέτρεπε στους πτυχιούχους επαγγελματίες υγείας να εισέλθουν στην κλινική πρακτική με επαρκείς γνώσεις και ικανότητες και να γίνουν «λογικοί» συνταγογράφοι (85). Ενώ απαιτείται για την εφαρμογή ASP μια αρχική επένδυση που συνήθως δεν διατίθεται στα Ελληνικά νοσοκομεία, έχει αποδειχθεί ότι είναι ένας αποτελεσματικός τρόπος ελέγχου της χρήσης των αντιβιοτικών. Η εφαρμογή ASP έχει συσχετιστεί με βελτιωμένα αποτελέσματα στη θεραπεία των ασθενών και με μείωση του κόστους της υγειονομικής περίθαλψης (164) .

Είναι λογικό να σκεφθεί κανείς, ακόμη και ο μη ειδικός, ότι τουλάχιστον μερικά από τα χρήματα που εξοικονομήθηκαν θα μπορούσαν να διατεθούν για την εκ των υστέρων υποστήριξη και επέκταση του προγράμματος, κυρίως με την πρόσληψη εξειδικευμένου ιατρικού και νοσηλευτικού προσωπικού που θα οδηγούσε σε μεγαλύτερη μείωση της χρήσης αντιβιοτικών. Παρά τη σημασία των ASP για τη βελτιστοποίηση της διαχείρισης των αντιβιοτικών, οι ομάδες για την εφαρμογή των ASP παραμένουν υποστελεχωμένες ή ανύπαρκτες στις περισσότερες χώρες και όπου υπάρχουν, τείνουν να επικεντρώνονται στα νοσοκομεία, αν και η συντριπτική πλειονότητα των αντιβιοτικών συνταγογραφούνται στην κοινότητα (92). Μια σημαντική μείωση του κόστους μπορεί εκτός των άλλων να βοηθήσει στο να πεισθούν οι διοικήσεις των νοσοκομείων για την επιτυχία των ASP και την ανάγκη περαιτέρω υποστήριξής τους. Στην πραγματικότητα, η οικονομική υποστήριξη των δραστηριοτήτων του ASP είναι απαραίτητη για τη βελτίωση των αποτελεσμάτων, αλλά δεν προβλέπεται για τα Ελληνικά νοσοκομεία. Ναι μεν στο νοσοκομείο που έγινε η μελέτη, τα μέλη της Επιτροπής Νοσοκομειακών Λοιμώξεων ήταν πρόθυμα να συγκροτήσουν μια ομάδα ASP μερικής απασχόλησης, απαιτείται όμως ένας βιώσιμος μηχανισμός χρηματοδότησης

για να διασφαλιστεί ότι θα απασχολούνται έμπειροι και εξειδικευμένοι επιστήμονες υγείας στο ASP. Θα πρέπει ακόμη να έχουν διαθέσιμο χρόνο να αφιερώσουν για το έργο τους, οπότε και θα εξασφαλίσουν και την εμπιστοσύνη και συνεργασία των ιατρών που συνταγογραφούν (132, 165). Δεν είναι δυνατή η μακροχρόνια στήριξη ενός τέτοιου προγράμματος σε εθελοντική βάση. Πρέπει επίσης να τονισθεί ότι η παρατεταμένη διάθεση αρκετών ωρών εργασίας εβδομαδιαία από εξειδικευμένα άτομα σημαίνει αντίστοιχα μείωση των ωρών που απασχολούνται για άλλα σημαντικά θέματα. Αυτό μπορεί να έχει αρνητικό αντίκτυπο στα άλλα καθήκοντά τους με πιθανό οικονομικό κόστος.

Σχετικά με τη μέση διάρκεια παραμονής στο νοσοκομείο (μέσο χρόνο νοσηλείας) παρατηρήθηκε σημαντική μείωση μετά την εφαρμογή του ASP. Αυτό ήταν αναμενόμενο, επειδή οι ασθενείς που σταματούν νωρίτερα τα αντιβιοτικά ή αλλάζουν από ενδοφλέβια σε per os θεραπεία, μπορούν να πάρουν εξιτήριο νωρίτερα αποδεικνύοντας με ένα ακόμα τρόπο τον κρίσιμο ρόλο του ASP για τη δημόσια υγεία. Η ταχύτερη έξοδος μειώνει και τις νοσοκομειακές λοιμώξεις, άρα μειώνει και την ανάγκη παρατεταμένης χορήγησης αντιβιοτικών. Βεβαίως ένα μεγάλο ποσοστό της χρήσης αντιβιοτικών που σχετίζεται με τη νοσηλεία χορηγείται αμέσως μετά το εξιτήριο, και αυτό δεν πρέπει να το ξεχνάμε και πρέπει να αποτελεί μέρος του προγράμματος διαχείρισης αντιμικροβιακών. Σε σχετική ανασκόπηση αναλύεται η επίδραση των παρεμβάσεων που στοχεύουν στη βελτίωση της συνταγογράφησης αντιβιοτικών κατά την έξοδο από το νοσοκομείο (166), η οποία όμως δεν αποτελεί μέρος της δικής μας μελέτης. Το ASP για τη βελτίωση της συνταγογράφησης αντιβιοτικών μετά την έξοδο από το νοσοκομείο είναι μια άλλη ανάγκη που δικαιολογεί περαιτέρω μελέτη.

Η μείωση του μέσου χρόνου νοσηλείας δημιουργεί «χώρο» για τακτικές εισαγωγές άλλων ασθενών εξασφαλίζοντας καλύτερη διαχείριση των κλινών και ταχύτερη κλινικο-εργαστηριακή διερεύνηση και αντιμετώπιση μειώνοντας περαιτέρω το συνολικό κόστος του συστήματος υγείας και βελτιώνοντας το επίπεδο της υγειονομικής κάλυψης του πληθυσμού. Ακόμη και όταν υπάρχουν αποτελεσματικές θεραπείες, τα δεδομένα δείχνουν ότι στις περισσότερες περιπτώσεις οι ασθενείς με ανθεκτικές λοιμώξεις απαιτούν σημαντικά μεγαλύτερη παραμονή στο νοσοκομείο, περισσότερες επισκέψεις

ιατρών και μεγαλύτερης διάρκειας ανάρρωση, παρουσιάζουν δε υψηλότερη συχνότητα μακροχρόνιας αναπηρίας. Σύμφωνα με Αμερικανική μελέτη η διάρκεια παραμονής στο νοσοκομείο για ασθενείς με ανθεκτικές λοιμώξεις βρέθηκε να παρατείνεται κατά 6,4 έως 12,7 ημέρες, προσθέτοντας συνολικά οκτώ εκατομμύρια επιπλέον ημέρες νοσηλείας και \$18.588 - \$29.069 ανά ασθενή με λοίμωξη από ανθεκτικά μικρόβια (167).

Όσο αφορά στις CDIs φαίνεται ότι η επίπτωσή τους παρουσιάζει τάση μείωσης στο νοσοκομείο μας και προφανώς σχετίζεται με την εφαρμογή του προγράμματος επιτήρησης της κατανάλωσης αντιβιοτικών, αν και πολλοί ασθενείς έχουν ήδη λάβει πολλαπλά αντιβιοτικά σε προηγούμενες νοσηλείες ή στην πρωτοβάθμια φροντίδα υγείας. Η μείωση αυτή είναι αναμενόμενη από την εφαρμογή του προγράμματος, όπως προκύπτει και από διάφορες άλλες διεθνείς μελέτες (139, 140, 168, 169). Το αποτέλεσμα αυτό είναι σημαντικό, δεδομένου ότι πολλοί νοσηλευόμενοι ασθενείς μπορεί να έχουν ήδη λάβει πολλαπλές θεραπείες με αντιβιοτικά σε προηγούμενες νοσηλείες σε νοσοκομεία ή στην πρωτοβάθμια περίθαλψη (13, 45), οπότε περαιτέρω χορήγηση αντιβιοτικών ή παράταση της νοσηλείας τους αυξάνει τον κίνδυνο να ανπτύξουν CDI. Η συχνότητα εμφάνισης CDIs που καταγράψαμε στο νοσοκομείο όπου έγινε η μελέτη, είναι αρκετά χαμηλότερη από αυτήν που αναφέρεται στη διεθνή βιβλιογραφία (περίπου 2,24 / 1000 εισαγωγές ή 3,54 / 10000 ασθενο-ημέρες) , παρά την αυξημένη χρήση αντιβιοτικών στα ελληνικά νοσοκομεία (45, 139, 145, 147, 148, 168, 170). Χρειάζεται όμως επαγρύπνηση για έγκαιρη διάγνωση και περιορισμό της με τη μείωση της κατανάλωσης αντιβιοτικών και την απομόνωση των ασθενών.

Δεν πρέπει να παραλείψουμε την αναφορά στο σημαντικό ρόλο της συμμετοχής των φαρμακοποιών στην εφαρμογή του ASP και ιδιαίτερα στην παρακολούθηση της χρήσης των προστατευόμενων αντιβιοτικών, η οποία αποδείχθηκε πολύτιμη. Η χορήγηση οποιουδήποτε αντιβιοτικού προαπαιτεί τη χρέωση του φαρμάκου και την παραγγελία στο φαρμακείο του νοσοκομείου. Είναι προφανές ότι είναι απαραίτητη η συνεργασία με το φαρμακείο για τον άμεσο εντοπισμό από το φαρμακείο κάθε παραγγελίας που θεωρείται ύποπτη κακής διαχείρισης και την ενημέρωση του μικροβιολόγου και του λοιμωξιολόγου από τον φαρμακοποιό, ώστε να διερευνηθεί αν πράγματι

χρειάζεται η χορήγηση των συγκεκριμένων αντιβιοτικών πριν από την εκτέλεση της παραγγελίας (171, 172).

Ως προς την εξοικονόμηση πόρων είναι φανερό ότι τουλάχιστον μέρος των χρημάτων που εξοικονομήθηκαν θα μπορούσαν να διατεθούν για την υποστήριξη του προγράμματος με την πρόσληψη προσωπικού που να ασχολείται αποκλειστικά με την ορθολογική χρήση αντιβιοτικών, δεδομένου ότι υπεύθυνοι του προγράμματος έχουν πλήθος άλλων υποχρεώσεων στο νοσοκομείο και δεν μπορούν να διαθέτουν επ' αόριστο αρκετό χρόνο για την πιστή εφαρμογή του προγράμματος. Η απόδοσή τους στο συγκεκριμένο έργο επηρεάζεται από άλλους εξωγενείς παράγοντες, όπως έκτακτα γεγονότα, άδειες προσωπικού, συμμετοχές σε συσκέψεις, επιστημονικές εκδηλώσεις, εξωτερικά ιατρεία, εφημερίες κλπ. Αυτό θα είχε ως αποτέλεσμα την περαιτέρω μείωση της κατανάλωσης αντιβιοτικών που θα οδηγούσε με τη σειρά του σε μείωση της μικροβιακής αντοχής, των λοιμώξεων από *C. difficile*, της μέσης διάρκειας νοσηλείας και του συνολικού κόστους νοσηλείας ανά ασθενή και της συνολικής επιβάρυνσης του συστήματος υγείας.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Φαίνεται ότι η εφαρμογή του ASP στο συγκεκριμένο νοσοκομείο ήταν επιτυχής, μειώνοντας την κατανάλωση αντιβιοτικών, το συνολικό ετήσιο κόστος των αντιβιοτικών, τις CDIs, τη μέση διάρκεια νοσηλείας και την αντοχή στα αντιβιοτικά για ορισμένα σημαντικά παθογόνα. Από όσα γνωρίζουμε, αυτή η μελέτη είναι η πρώτη που διερευνά τα αποτελέσματα ενός ASP που εφαρμόζεται για 4 χρόνια στην Ελλάδα. Είναι επίσης σαφές ότι τουλάχιστον μερικά από τα χρήματα που εξοικονομήθηκαν θα μπορούσαν να δαπανηθούν για να υποστηρίξουν το πρόγραμμα προσλαμβάνοντας τουλάχιστον δύο ειδικούς λοιμωξιολόγους και έναν κλινικό μικροβιολόγο ως προσωπικό αφοσιωμένο στο καθήκον της βέλτιστης εφαρμογής του ASP με παρεμβάσεις για τη βελτιστοποίηση της χρήσης των αντιμικροβιακών ουσιών. Αυτό θα είχε ως αποτέλεσμα μια περαιτέρω μείωση της κατανάλωσης αντιβιοτικών, η οποία με τη σειρά της θα οδηγούσε σε περαιτέρω μείωση της αντοχής συγκεκριμένων παθογόνων, των CDIs, της μέσης διάρκειας παραμονής στο νοσοκομείο, του συνολικού κόστους αντιβιοτικών και του μέσου κόστους νοσηλείας ανά νοσοκομειακό ασθενή.

Η συνέχιση της εφαρμογής του προγράμματος και της παρακολούθησης των αποτελεσμάτων του ASP θα εξετάσει τον μακροπρόθεσμο αντίκτυπό του, ιδιαίτερα στα ποσοστά αντοχής των μικροβίων στα αντιβιοτικά, καθώς έχουν γίνει πρόσθετες παρεμβάσεις από το τέλος της τρέχουσας μελέτης. Το πρόγραμμα επιβάλλεται και πρέπει να μείνει ενεργό και να ενισχυθεί, ώστε να διατηρηθούν και να βελτιωθούν όλα όσα έχουν επιτευχθεί. Επίσης μπορεί να αποτελέσει τη βάση για εφαρμογή αντίστοιχων προγραμμάτων σε όλα τα νοσοκομεία της χώρας. Αν μάλιστα αντιμετωπισθούν και κάποιες μικρές αστοχίες που επισημάνθηκαν, τότε τα αποτελέσματα μπορεί να είναι θεαματικά κυρίως προς όφελος των ασθενών, αλλά και του συστήματος υγείας γενικότερα.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, Ferrer R, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Intensive Care Med.* 2017;43(3):304-77.
2. Prescott JF. The resistance tsunami, antimicrobial stewardship, and the golden age of microbiology. *Vet Microbiol.* 2014;171(3-4):273-8.
3. Tamma PD, Avdic E, Li DX, Dzintars K, Cosgrove SE. Association of Adverse Events With Antibiotic Use in Hospitalized Patients. *JAMA Intern Med.* 2017;177(9):1308-15.
4. European Centre for Disease Control (ECDC). SURVEILLANCE REPORT Antimicrobial consumption in the EU/EEA Annual epidemiological report for 2018. [Available from: <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/Antimicrobial-consumption-EU-EEA.pdf>.
5. Sengupta S, Chattopadhyay MK, Grossart HP. The multifaceted roles of antibiotics and antibiotic resistance in nature. *Front Microbiol.* 2013;4:47.
6. Spellberg B, Gilbert DN. The future of antibiotics and resistance: a tribute to a career of leadership by John Bartlett. *Clin Infect Dis.* 2014;59 Suppl 2:S71-5.
7. Conly J, Johnston B. Where are all the new antibiotics? The new antibiotic paradox. *Can J Infect Dis Med Microbiol.* 2005;16(3):159-60.
8. World Health Organization Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. Guidelines for ATC classification and DDD assignment 2023 [Available from: https://www.whocc.no/atc_ddd_index/.
9. Col NF, O'Connor RW. Estimating worldwide current antibiotic usage: report of Task Force 1. *Rev Infect Dis.* 1987;9 Suppl 3:S232-43.
10. Hutchinson JM, Patrick DM, Marra F, Ng H, Bowie WR, Heule L, et al. Measurement of antibiotic consumption: A practical guide to the use of the Anatomical Therapeutic Chemical classification and Defined Daily Dose system methodology in Canada. *Can J Infect Dis.* 2004;15(1):29-35.
11. Podolsky SH. The changing fate of pneumonia as a public health concern in 20th-century America and beyond. *Am J Public Health.* 2005;95(12):2144-54.
12. Laxminarayan R, Matsoso P, Pant S, Brower C, Rottingen JA, Klugman K, et al. Access to effective antimicrobials: a worldwide challenge. *Lancet.* 2016;387(10014):168-75.
13. Centers for Disease Control and Prevention. Antibiotic Prescribing and Use in Hospitals and Long-Term care. [Available from: <http://www.cdc.gov/getsmart/healthcare/>.
14. Dellit TH, Owens RC, McGowan JE, Jr., Gerding DN, Weinstein RA, Burke JP, et al. Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America guidelines for developing an institutional program to enhance antimicrobial stewardship. *Clin Infect Dis.* 2007;44(2):159-77.
15. Hecker MT, Aron DC, Patel NP, Lehmann MK, Donskey CJ. Unnecessary use of antimicrobials in hospitalized patients: current patterns of misuse with an emphasis on the antianaerobic spectrum of activity. *Arch Intern Med.* 2003;163(8):972-8.
16. Karanika S, Paudel S, Grigoras C, Kalbasi A, Mylonakis E. Systematic Review and Meta-analysis of Clinical and Economic Outcomes from the

Implementation of Hospital-Based Antimicrobial Stewardship Programs. *Antimicrob Agents Chemother.* 2016;60(8):4840-52.

17. Fridkin S, Baggs J, Fagan R, Magill S, Pollack LA, Malpiedi P, et al. Vital signs: improving antibiotic use among hospitalized patients. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2014;63(9):194-200.

18. Luyt CE, Brechot N, Trouillet JL, Chastre J. Antibiotic stewardship in the intensive care unit. *Crit Care.* 2014;18(5):480.

19. Lushniak BD. Antibiotic resistance: a public health crisis. *Public Health Rep.* 2014;129(4):314-6.

20. Goossens H, Ferech M, Coenen S, Stephens P, European Surveillance of Antimicrobial Consumption Project G. Comparison of outpatient systemic antibacterial use in 2004 in the United States and 27 European countries. *Clin Infect Dis.* 2007;44(8):1091-5.

21. Van Boeckel TP, Gandra S, Ashok A, Caudron Q, Grenfell BT, Levin SA, et al. Global antibiotic consumption 2000 to 2010: an analysis of national pharmaceutical sales data. *Lancet Infect Dis.* 2014;14(8):742-50.

22. Balinskaite V, Johnson AP, Holmes A, Aylin P. The Impact of a National Antimicrobial Stewardship Program on Antibiotic Prescribing in Primary Care: An Interrupted Time Series Analysis. *Clinical Infectious Diseases.* 2018;69(2):227-32.

23. Goossens H, Ferech M, Vander Stichele R, Elseviers M, Group EP. Outpatient antibiotic use in Europe and association with resistance: a cross-national database study. *Lancet.* 2005;365(9459):579-87.

24. Elseviers MM, Ferech M, Vander Stichele RH, Goossens H, group Ep. Antibiotic use in ambulatory care in Europe (ESAC data 1997-2002): trends, regional differences and seasonal fluctuations. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2007;16(1):115-23.

25. Ferech M, Coenen S, Malhotra-Kumar S, Dvorakova K, Hendrickx E, Suetens C, et al. European Surveillance of Antimicrobial Consumption (ESAC): outpatient antibiotic use in Europe. *J Antimicrob Chemother.* 2006;58(2):401-7.

26. Coenen S, Ferech M, Dvorakova K, Hendrickx E, Suetens C, Goossens H, et al. European Surveillance of Antimicrobial Consumption (ESAC): outpatient cephalosporin use in Europe. *J Antimicrob Chemother.* 2006;58(2):413-7.

27. Adriaenssens N, Coenen S, Versporten A, Muller A, Minalu G, Faes C, et al. European Surveillance of Antimicrobial Consumption (ESAC): outpatient quinolone use in Europe (1997-2009). *J Antimicrob Chemother.* 2011;66 Suppl 6:vi47-56.

28. Coenen S, Adriaenssens N, Versporten A, Muller A, Minalu G, Faes C, et al. European Surveillance of Antimicrobial Consumption (ESAC): outpatient use of tetracyclines, sulphonamides and trimethoprim, and other antibacterials in Europe (1997-2009). *J Antimicrob Chemother.* 2011;66 Suppl 6:vi57-70.

29. Coenen S, Ferech M, Malhotra-Kumar S, Hendrickx E, Suetens C, Goossens H, et al. European Surveillance of Antimicrobial Consumption (ESAC): outpatient macrolide, lincosamide and streptogramin (MLS) use in Europe. *J Antimicrob Chemother.* 2006;58(2):418-22.

30. Ferech M, Coenen S, Dvorakova K, Hendrickx E, Suetens C, Goossens H, et al. European Surveillance of Antimicrobial Consumption (ESAC): outpatient penicillin use in Europe. *J Antimicrob Chemother.* 2006;58(2):408-12.

31. Ferech M, Coenen S, Malhotra-Kumar S, Dvorakova K, Hendrickx E, Suetens C, et al. European Surveillance of Antimicrobial Consumption (ESAC): outpatient quinolone use in Europe. *J Antimicrob Chemother.* 2006;58(2):423-7.

32. Centers for Disease Control and Prevention. 2019 AR Threats Report [Website]. 2019 [updated 2019]. Available from: <https://www.cdc.gov/drugresistance/biggest-threats.html>.
33. Infectious Disease Society of America. IDSA Guidance on the Treatment of Antimicrobial-Resistant Gram-Negative Infections: Version 1.0 [Website]. 2022 [updated 3/7/2022]. Available from: <https://www.idsociety.org/practice-guideline/amr-guidance/#References>.
34. Walsh CT, Wencewicz TA. Prospects for new antibiotics: a molecule-centered perspective. *J Antibiot (Tokyo)*. 2014;67(1):7-22.
35. World Health Organization. An update on the fight against antimicrobial resistance [website]. 2020, [Available from: <https://www.who.int/news-room/feature-stories/detail/an-update-on-the-fight-against-antimicrobial-resistance>].
36. World Health Organization. Antimicrobial Resistance 2021 [Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/antimicrobial-resistance>].
37. de Kraker ME, Stewardson AJ, Harbarth S. Will 10 Million People Die a Year due to Antimicrobial Resistance by 2050? *PLoS Med*. 2016;13(11):e1002184.
38. Centers for Disease Control and Prevention. Clostridioides difficile Infection [website]. 2019 [updated November 13, 2019]. Available from: https://www.cdc.gov/HAI/organisms/cdiff/Cdiff_infect.html
39. Antimicrobial Resistance C. Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis. *Lancet*. 2022;399(10325):629-55.
40. World Health Organization. Lack of new antibiotics threatens global efforts to contain drug-resistant infections [website]. World Health Organization; 2020 [updated 17 January 2020]. Available from: <https://www.who.int/news/item/17-01-2020-lack-of-new-antibiotics-threatens-global-efforts-to-contain-drug-resistant-infections>.
41. World Health Organization. Antibiotic resistance. 2020 [Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/antibiotic-resistance>].
42. Laxminarayan R, Heymann DL. Challenges of drug resistance in the developing world. *BMJ*. 2012;344:e1567.
43. Unemo M, Del Rio C, Shafer WM. Antimicrobial Resistance Expressed by *Neisseria gonorrhoeae*: A Major Global Public Health Problem in the 21st Century. *Microbiol Spectr*. 2016;4(3).
44. Unemo M, Shafer WM. Antimicrobial resistance in *Neisseria gonorrhoeae* in the 21st century: past, evolution, and future. *Clin Microbiol Rev*. 2014;27(3):587-613.
45. Brown K, Valenta K, Fisman D, Simor A, Daneman N. Hospital ward antibiotic prescribing and the risks of *Clostridium difficile* infection. *JAMA Intern Med*. 2015;175(4):626-33.
46. Zaoutis TE, Goyal M, Chu JH, Coffin SE, Bell LM, Nachamkin I, et al. Risk factors for and outcomes of bloodstream infection caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella* species in children. *Pediatrics*. 2005;115(4):942-9.
47. Talon D, Bailly P, Bertrand X, Thouverez M, Mulin B, Réseau Franc-Comtois de Lutte contre les Infections N. Clinical and molecular epidemiology of chromosome-mediated resistance to third-generation cephalosporins in *Enterobacter* isolates in eastern France. *Clin Microbiol Infect*. 2000;6(7):376-84.
48. Patel G, Huprikar S, Factor SH, Jenkins SG, Calfee DP. Outcomes of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* infection and the impact of antimicrobial and adjunctive therapies. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2008;29(12):1099-106.

49. Costelloe C, Metcalfe C, Lovering A, Mant D, Hay AD. Effect of antibiotic prescribing in primary care on antimicrobial resistance in individual patients: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2010;340:c2096.
50. Cosgrove SE, Sakoulas G, Perencevich EN, Schwaber MJ, Karchmer AW, Carmeli Y. Comparison of mortality associated with methicillin-resistant and methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* bacteremia: a meta-analysis. *Clin Infect Dis*. 2003;36(1):53-9.
51. System N. National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) System Report, data summary from January 1992 through June 2003, issued August 2003. *Am J Infect Control*. 2003;31(8):481-98.
52. Kallen AJ, Mu Y, Bulens S, Reingold A, Petit S, Gershman K, et al. Health care-associated invasive MRSA infections, 2005-2008. *JAMA*. 2010;304(6):641-8.
53. Hageman JC, Patel J, Franklin P, Miscavish K, McDougal L, Lonsway D, et al. Occurrence of a USA300 vancomycin-intermediate *Staphylococcus aureus*. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2008;62(4):440-2.
54. Kallen AJ, Srinivasan A. Current epidemiology of multidrug-resistant gram-negative bacilli in the United States. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2010;31 Suppl 1:S51-4.
55. Rossi F, Baquero F, Hsueh PR, Paterson DL, Bochicchio GV, Snyder TA, et al. In vitro susceptibilities of aerobic and facultatively anaerobic Gram-negative bacilli isolated from patients with intra-abdominal infections worldwide: 2004 results from SMART (Study for Monitoring Antimicrobial Resistance Trends). *J Antimicrob Chemother*. 2006;58(1):205-10.
56. Jones RN. Resistance patterns among nosocomial pathogens: trends over the past few years. *Chest*. 2001;119(2 Suppl):397S-404S.
57. Fridkin SK. Increasing prevalence of antimicrobial resistance in intensive care units. *Crit Care Med*. 2001;29(4 Suppl):N64-8.
58. Bell J, Turnidge J. SENTRY Antimicrobial Surveillance Program Asia-Pacific region and South Africa. *Commun Dis Intell Q Rep*. 2003;27 Suppl:S61-6.
59. Katz L, Baltz RH. Natural product discovery: past, present, and future. *J Ind Microbiol Biotechnol*. 2016;43(2-3):155-76.
60. Doron S, Davidson LE. Antimicrobial stewardship. *Mayo Clin Proc*. 2011;86(11):1113-23.
61. World Health Organization. WHO publishes list of bacteria for which new antibiotics are urgently needed [website]. 2017 [updated 27 February 2017]. Available from: <https://www.who.int/news/item/27-02-2017-who-publishes-list-of-bacteria-for-which-new-antibiotics-are-urgently-needed>.
62. Butler MS, Gigante V, Sati H, Paulin S, Al-Sulaiman L, Rex JH, et al. Analysis of the Clinical Pipeline of Treatments for Drug-Resistant Bacterial Infections: Despite Progress, More Action Is Needed. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2022;66(3):e01991-21.
63. Coates AR, Halls G, Hu Y. Novel classes of antibiotics or more of the same? *Br J Pharmacol*. 2011;163(1):184-94.
64. So AD, Gupta N, Cars O. Tackling antibiotic resistance. *BMJ*. 2010;340:c2071.
65. Devasahayam G, Scheld WM, Hoffman PS. Newer antibacterial drugs for a new century. *Expert Opin Investig Drugs*. 2010;19(2):215-34.
66. Coates A, Hu Y, Bax R, Page C. The future challenges facing the development of new antimicrobial drugs. *Nat Rev Drug Discov*. 2002;1(11):895-910.

67. Boucher HW, Talbot GH, Bradley JS, Edwards JE, Gilbert D, Rice LB, et al. Bad bugs, no drugs: no ESKAPE! An update from the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2009;48(1):1-12.
68. Bartlett JG, Gilbert DN, Spellberg B. Seven ways to preserve the miracle of antibiotics. *Clin Infect Dis*. 2013;56(10):1445-50.
69. Piddock LJ. The crisis of no new antibiotics--what is the way forward? *Lancet Infect Dis*. 2012;12(3):249-53.
70. Dheman N, Mahoney N, Cox EM, Farley JJ, Amini T, Lanthier ML. An Analysis of Antibacterial Drug Development Trends in the United States, 1980-2019. *Clin Infect Dis*. 2021;73(11):e4444-e50.
71. Ribeiro da Cunha B, Fonseca LP, Calado CRC. Antibiotic Discovery: Where Have We Come from, Where Do We Go? *Antibiotics (Basel)*. 2019;8(2).
72. Roberts RR, Hota B, Ahmad I, Scott RD, 2nd, Foster SD, Abbasi F, et al. Hospital and societal costs of antimicrobial-resistant infections in a Chicago teaching hospital: implications for antibiotic stewardship. *Clin Infect Dis*. 2009;49(8):1175-84.
73. Centers for Disease Control and Prevention Morbidity and Mortality Weekly Report (MMWR). Vital Signs: Improving Antibiotic Use Among Hospitalized Patients March 7, 2014 / 63(09);194-2002014 [Available from: <https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm6309a4.htm>].
74. Cheong T, Ahn J, Kim YS, Pai H, Kim B. Quantitative Evaluation of the Economic Impact of Antimicrobial Resistance on the Treatment of Community-Acquired Acute Pyelonephritis in Korea. *Infect Chemother*. 2022;54(3):456-69.
75. Raymond DP, Pelletier SJ, Crabtree TD, Gleason TG, Hamm LL, Pruett TL, et al. Impact of a rotating empiric antibiotic schedule on infectious mortality in an intensive care unit. *Crit Care Med*. 2001;29(6):1101-8.
76. Gruson D, Hilbert G, Vargas F, Valentino R, Bebear C, Allery A, et al. Rotation and restricted use of antibiotics in a medical intensive care unit. Impact on the incidence of ventilator-associated pneumonia caused by antibiotic-resistant gram-negative bacteria. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;162(3 Pt 1):837-43.
77. Brown EM, Nathwani D. Antibiotic cycling or rotation: a systematic review of the evidence of efficacy. *J Antimicrob Chemother*. 2005;55(1):6-9.
78. Goff DA, Kullar R, Goldstein EJC, Gilchrist M, Nathwani D, Cheng AC, et al. A global call from five countries to collaborate in antibiotic stewardship: united we succeed, divided we might fail. *Lancet Infect Dis*. 2017;17(2):e56-e63.
79. Allerberger F, Gareis R, Jindrak V, Struelens MJ. Antibiotic stewardship implementation in the EU: the way forward. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2009;7(10):1175-83.
80. Cooke J, Alexander K, Charani E, Hand K, Hills T, Howard P, et al. Antimicrobial stewardship: an evidence-based, antimicrobial self-assessment toolkit (ASAT) for acute hospitals. *J Antimicrob Chemother*. 2010;65(12):2669-73.
81. European Centre for Disease Prevention and Control. Summary of the latest data on antibiotic consumption in EU: 2017 [Website]. 2017 [updated 15 Nov 2017]. Available from: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/summary-latest-data-antibiotic-consumption-eu-2017>
82. Owens RC, Jr. Antimicrobial stewardship: concepts and strategies in the 21st century. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2008;61(1):110-28.
83. Razzaque MS. Implementation of antimicrobial stewardship to reduce antimicrobial drug resistance. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2021;19(5):559-62.
84. Courtenay M, Lim R, Castro-Sanchez E, Deslandes R, Hodson K, Morris G, et al. Corrigendum to "Development of consensus-based national antimicrobial

- stewardship competencies for UK undergraduate healthcare professional education" [*J Hosp Infect* 100 (2018) 245-256]. *J Hosp Infect*. 2019;101(3):366.
85. Majumder MAA, Singh K, Hilaire MG, Rahman S, Sa B, Haque M. Tackling Antimicrobial Resistance by promoting Antimicrobial stewardship in Medical and Allied Health Professional Curricula. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2020;18(12):1245-58.
 86. LaRocco A, Jr. Concurrent antibiotic review programs--a role for infectious diseases specialists at small community hospitals. *Clin Infect Dis*. 2003;37(5):742-3.
 87. Carling P, Fung T, Killion A, Terrin N, Barza M. Favorable impact of a multidisciplinary antibiotic management program conducted during 7 years. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2003;24(9):699-706.
 88. Schentag JJ, Ballow CH, Fritz AL, Paladino JA, Williams JD, Cumbo TJ, et al. Changes in antimicrobial agent usage resulting from interactions among clinical pharmacy, the infectious disease division, and the microbiology laboratory. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 1993;16(3):255-64.
 89. Gerding DN. The search for good antimicrobial stewardship. *Jt Comm J Qual Improv*. 2001;27(8):403-4.
 90. Dyar OJ, Huttner B, Schouten J, Pulcini C, Esgap. What is antimicrobial stewardship? *Clin Microbiol Infect*. 2017;23(11):793-8.
 91. Patel SJ, Saiman L, Duchon JM, Evans D, Ferng YH, Larson E. Development of an antimicrobial stewardship intervention using a model of actionable feedback. *Interdiscip Perspect Infect Dis*. 2012;2012:150367.
 92. Howard P, Pulcini C, Levy Hara G, West RM, Gould IM, Harbarth S, et al. An international cross-sectional survey of antimicrobial stewardship programmes in hospitals. *J Antimicrob Chemother*. 2015;70(4):1245-55.
 93. Rohde JM, Jacobsen D, Rosenberg DJ. Role of the hospitalist in antimicrobial stewardship: a review of work completed and description of a multisite collaborative. *Clin Ther*. 2013;35(6):751-7.
 94. Manning ML, Septimus EJ, Ashley ESD, Cosgrove SE, Fakhri MG, Schweon SJ, et al. Antimicrobial stewardship and infection prevention-leveraging the synergy: A position paper update. *Am J Infect Control*. 2018;46(4):364-8.
 95. Moody J, Cosgrove SE, Olmsted R, Septimus E, Aureden K, Oriola S, et al. Antimicrobial stewardship: a collaborative partnership between infection preventionists and health care epidemiologists. *Am J Infect Control*. 2012;40(2):94-5.
 96. Joseph J, Rodvold KA. The role of carbapenems in the treatment of severe nosocomial respiratory tract infections. *Expert Opin Pharmacother*. 2008;9(4):561-75.
 97. Barbosa TM, Levy SB. The impact of antibiotic use on resistance development and persistence. *Drug Resist Updat*. 2000;3(5):303-11.
 98. McGowan JE, Jr. Antimicrobial resistance in hospital organisms and its relation to antibiotic use. *Rev Infect Dis*. 1983;5(6):1033-48.
 99. Monroe S, Polk R. Antimicrobial use and bacterial resistance. *Curr Opin Microbiol*. 2000;3(5):496-501.
 100. Rahal JJ, Urban C, Horn D, Freeman K, Segal-Maurer S, Maurer J, et al. Class restriction of cephalosporin use to control total cephalosporin resistance in nosocomial *Klebsiella*. *JAMA*. 1998;280(14):1233-7.
 101. Kelly CP, LaMont JT. *Clostridium difficile*--more difficult than ever. *N Engl J Med*. 2008;359(18):1932-40.
 102. Davey P, Marwick CA, Scott CL, Charani E, McNeil K, Brown E, et al. Interventions to improve antibiotic prescribing practices for hospital inpatients. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;2:CD003543.

103. Buckel WR, Veillette JJ, Vento TJ, Stenehjem E. Antimicrobial Stewardship in Community Hospitals. *Med Clin North Am.* 2018;102(5):913-28.
104. Barlam TF, Cosgrove SE, Abbo LM, MacDougall C, Schuetz AN, Septimus EJ, et al. Implementing an Antibiotic Stewardship Program: Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America. *Clin Infect Dis.* 2016;62(10):e51-77.
105. Pollack LA, Srinivasan A. Core Elements of Hospital Antibiotic Stewardship Programs From the Centers for Disease Control and Prevention. *Clinical Infectious Diseases.* 2014;59(suppl_3):S97-S100.
106. Doernberg SB, Abbo LM, Burdette SD, Fishman NO, Goodman EL, Kravitz GR, et al. Essential Resources and Strategies for Antibiotic Stewardship Programs in the Acute Care Setting. *Clinical Infectious Diseases.* 2018;67(8):1168-74.
107. Morris ZS, Wooding S, Grant J. The answer is 17 years, what is the question: understanding time lags in translational research. *Journal of the Royal Society of Medicine.* 2011;104(12):510-20.
108. Jenkins TC, Tamma PD. Thinking Beyond the “Core” Antibiotic Stewardship Interventions: Shifting the Onus for Appropriate Antibiotic Use from Stewardship Teams to Prescribing Clinicians. *Clinical Infectious Diseases.* 2020;72(8):1457-62.
109. Tamma PD, Miller MA, Cosgrove SE. Rethinking How Antibiotics Are Prescribed: Incorporating the 4 Moments of Antibiotic Decision Making Into Clinical Practice. *JAMA.* 2019;321(2):139-40.
110. Bond CA, Raehl CL. Clinical and economic outcomes of pharmacist-managed antimicrobial prophylaxis in surgical patients. *Am J Health Syst Pharm.* 2007;64(18):1935-42.
111. Zingg W, Holmes A, Dettenkofer M, Goetting T, Secci F, Clack L, et al. Hospital organisation, management, and structure for prevention of health-care-associated infection: a systematic review and expert consensus. *Lancet Infect Dis.* 2015;15(2):212-24.
112. Dickstein Y, Nir-Paz R, Pulcini C, Cookson B, Beovic B, Tacconelli E, et al. Staffing for infectious diseases, clinical microbiology and infection control in hospitals in 2015: results of an ESCMID member survey. *Clin Microbiol Infect.* 2016;22(9):812 e9- e17.
113. Centers for Disease Control and Prevention. Core Elements of Hospital Antibiotic Stewardship Programs 2019 [Available from: <https://www.cdc.gov/antibiotic-use/healthcare/pdfs/hospital-core-elements-H.pdf>].
114. McQuillen DP, Petrak RM, Wasserman RB, Nahass RG, Scull JA, Martinelli LP. The value of infectious diseases specialists: non-patient care activities. *Clin Infect Dis.* 2008;47(8):1051-63.
115. Pagani L, Gyssens IC, Huttner B, Nathwani D, Harbarth S. Navigating the Web in search of resources on antimicrobial stewardship in health care institutions. *Clin Infect Dis.* 2009;48(5):626-32.
116. Rzewuska M, Duncan EM, Francis JJ, Morris AM, Suh KN, Davey PG, et al. Barriers and Facilitators to Implementation of Antibiotic Stewardship Programmes in Hospitals in Developed Countries: Insights From Transnational Studies. *Front Sociol.* 2020;5:41.
117. Polk RE, Fox C, Mahoney A, Letcavage J, MacDougall C. Measurement of adult antibacterial drug use in 130 US hospitals: comparison of defined daily dose and days of therapy. *Clin Infect Dis.* 2007;44(5):664-70.

118. Philmon C, Smith T, Williamson S, Goodman E. Controlling use of antimicrobials in a community teaching hospital. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2006;27(3):239-44.
119. Bauer KA, West JE, Balada-Llasat JM, Pancholi P, Stevenson KB, Goff DA. An antimicrobial stewardship program's impact with rapid polymerase chain reaction methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*/S. aureus blood culture test in patients with S. aureus bacteremia. *Clin Infect Dis.* 2010;51(9):1074-80.
120. Regev-Yochay G, Raz M, Dagan R, Roizin H, Morag B, Hetman S, et al. Reduction in antibiotic use following a cluster randomized controlled multifaceted intervention: the Israeli judicious antibiotic prescription study. *Clin Infect Dis.* 2011;53(1):33-41.
121. Ibrahim EH, Ward S, Sherman G, Schaiff R, Fraser VJ, Kollef MH. Experience with a clinical guideline for the treatment of ventilator-associated pneumonia. *Crit Care Med.* 2001;29(6):1109-15.
122. Lancaster JW, Lawrence KR, Fong JJ, Doron SI, Garpestad E, Nasraway SA, et al. Impact of an institution-specific hospital-acquired pneumonia protocol on the appropriateness of antibiotic therapy and patient outcomes. *Pharmacotherapy.* 2008;28(7):852-62.
123. Singh N, Rogers P, Atwood CW, Wagener MM, Yu VL. 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.* 2000;162(2 Pt 1):505-11.
124. Dellit TH, Chan JD, Skerrett SJ, Nathens AB. Development of a guideline for the management of ventilator-associated pneumonia based on local microbiologic findings and impact of the guideline on antimicrobial use practices. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2008;29(6):525-33.
125. Weiss K, Blais R, Fortin A, Lantin S, Gaudet M. Impact of a multipronged education strategy on antibiotic prescribing in Quebec, Canada. *Clin Infect Dis.* 2011;53(5):433-9.
126. Jenkins TC, Knepper BC, Sabel AL, Sarcone EE, Long JA, Haukoos JS, et al. Decreased antibiotic utilization after implementation of a guideline for inpatient cellulitis and cutaneous abscess. *Arch Intern Med.* 2011;171(12):1072-9.
127. Evans RS, Pestotnik SL, Classen DC, Clemmer TP, Weaver LK, Orme JF, Jr., et al. A computer-assisted management program for antibiotics and other anti-infective agents. *N Engl J Med.* 1998;338(4):232-8.
128. Li HK, Rombach I, Zambellas R, Walker AS, McNally MA, Atkins BL, et al. Oral versus Intravenous Antibiotics for Bone and Joint Infection. *N Engl J Med.* 2019;380(5):425-36.
129. Iversen K, Ihlemann N, Gill SU, Madsen T, Elming H, Jensen KT, et al. Partial Oral versus Intravenous Antibiotic Treatment of Endocarditis. *N Engl J Med.* 2019;380(5):415-24.
130. Richards MJ, Robertson MB, Dartnell JG, Duarte MM, Jones NR, Kerr DA, et al. Impact of a web-based antimicrobial approval system on broad-spectrum cephalosporin use at a teaching hospital. *Med J Aust.* 2003;178(8):386-90.
131. Agwu AL, Lee CK, Jain SK, Murray KL, Topolski J, Miller RE, et al. A World Wide Web-based antimicrobial stewardship program improves efficiency, communication, and user satisfaction and reduces cost in a tertiary care pediatric medical center. *Clin Infect Dis.* 2008;47(6):747-53.

132. Pulcini C, Morel CM, Tacconelli E, Beovic B, de With K, Goossens H, et al. Human resources estimates and funding for antibiotic stewardship teams are urgently needed. *Clin Microbiol Infect.* 2017;23(11):785-7.
133. Ruttimann S, Keck B, Hartmeier C, Maetzel A, Bucher HC. Long-term antibiotic cost savings from a comprehensive intervention program in a medical department of a university-affiliated teaching hospital. *Clin Infect Dis.* 2004;38(3):348-56.
134. Sefah IA, Denoo EY, Bangalee V, Kurdi A, Sneddon J, Godman B. Appropriateness of surgical antimicrobial prophylaxis in a teaching hospital in Ghana: findings and implications. *JAC-Antimicrobial Resistance.* 2022;4(5).
135. Cooper L, Sneddon J, Afriyie DK, Sefah IA, Kurdi A, Godman B, et al. Supporting global antimicrobial stewardship: antibiotic prophylaxis for the prevention of surgical site infection in low- and middle-income countries (LMICs): a scoping review and meta-analysis. *JAC-Antimicrobial Resistance.* 2020;2(3).
136. Australian Commission on Safety and Quality in Health Care. Surgical Antimicrobial Prophylaxis 2020 [Available from: <https://www.safetyandquality.gov.au/our-work/antimicrobial-stewardship/surgical-antimicrobial-prophylaxis>].
137. Hermsen ED, Smith Shull S, Puumala SE, Rupp ME. Improvement in prescribing habits and economic outcomes associated with the introduction of a standardized approach for surgical antimicrobial prophylaxis. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2008;29(5):457-61.
138. Chrysou K, Zarkotou O, Kalofolia S, Papagiannakopoulou P, Chrysos G, Themeli-Digalaki K, et al. First-year results of an antibiotic stewardship program in a Greek tertiary care hospital. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2018;37(2):333-7.
139. Feazel LM, Malhotra A, Perencevich EN, Kaboli P, Diekema DJ, Schweizer ML. Effect of antibiotic stewardship programmes on *Clostridium difficile* incidence: a systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother.* 2014;69(7):1748-54.
140. Aldeyab MA, Kearney MP, Scott MG, Aldiab MA, Alahmadi YM, Darwish Elhajji FW, et al. An evaluation of the impact of antibiotic stewardship on reducing the use of high-risk antibiotics and its effect on the incidence of *Clostridium difficile* infection in hospital settings. *J Antimicrob Chemother.* 2012;67(12):2988-96.
141. Talpaert MJ, Gopal Rao G, Cooper BS, Wade P. Impact of guidelines and enhanced antibiotic stewardship on reducing broad-spectrum antibiotic usage and its effect on incidence of *Clostridium difficile* infection. *J Antimicrob Chemother.* 2011;66(9):2168-74.
142. Bratzler DW, Dellinger EP, Olsen KM, Perl TM, Auwaerter PG, Bolon MK, et al. Clinical practice guidelines for antimicrobial prophylaxis in surgery. *Am J Health Syst Pharm.* 2013;70(3):195-283.
143. Tamma PD, Avdic E, Keenan JF, Zhao Y, Anand G, Cooper J, et al. What Is the More Effective Antibiotic Stewardship Intervention: Preprescription Authorization or Postprescription Review With Feedback? *Clin Infect Dis.* 2017;64(5):537-43.
144. Wolfe JR, Bryant AM, Khoury JA. Impact of an automated antibiotic time-out alert on the de-escalation of broad-spectrum antibiotics at a large community teaching hospital. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2019;40(11):1287-9.
145. European Centre for Disease Control (ECDC). Proposals for EU guidelines on the prudent use of antimicrobials in humans. 2017 [Available from: <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/media/en/publications/Publications/EU-guidelines-prudent-use-antimicrobials.pdf>].

146. World Health Organization Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. ATC Index with DDDs. 2019 [Available from: https://www.whocc.no/atc_ddd_index/]
147. Marra AR, Perencevich EN, Nelson RE, Samore M, Khader K, Chiang HY, et al. Incidence and Outcomes Associated With Clostridium difficile Infections: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Netw Open*. 2020;3(1):e1917597.
148. Balsells E, Shi T, Leese C, Lyell I, Burrows J, Wiuff C, et al. Global burden of Clostridium difficile infections: a systematic review and meta-analysis. *J Glob Health*. 2019;9(1):010407.
149. Nathwani D, Varghese D, Stephens J, Ansari W, Martin S, Charbonneau C. Value of hospital antimicrobial stewardship programs [ASPs]: a systematic review. *Antimicrob Resist Infect Control*. 2019;8:35.
150. Conner M, Harris WH, Bomkamp JP. ADD It Up: An Evaluation of Antibiotic Duration at Hospital Discharge at a Community Hospital. *Open Forum Infectious Diseases*. 2021;8(8).
151. Davey P, Brown E, Fenelon L, Finch R, Gould I, Holmes A, et al. Systematic review of antimicrobial drug prescribing in hospitals. *Emerg Infect Dis*. 2006;12(2):211-6.
152. Behar P, Wagner MB, Freitas I, Auler A, Selistre L, Fossatti L, et al. Assessing the antimicrobial prescription request process in a teaching hospital in Brazil: regulations and training. *Braz J Infect Dis*. 2000;4(2):76-85.
153. Lawton RM, Fridkin SK, Gaynes RP, McGowan JE, Jr. Practices to improve antimicrobial use at 47 US hospitals: the status of the 1997 SHEA/IDSA position paper recommendations. *Society for Healthcare Epidemiology of America/Infectious Diseases Society of America*. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2000;21(4):256-9.
154. Lim CJ, Kong DC, Stuart RL. Reducing inappropriate antibiotic prescribing in the residential care setting: current perspectives. *Clin Interv Aging*. 2014;9:165-77.
155. Centers for Disease Control and Prevention. Antibiotic Use in the United States, 2021 Update: Progress and Opportunities 2021 [Available from: <https://www.cdc.gov/antibiotic-use/pdfs/stewardship-report-2021-H.pdf>].
156. Morency-Potvin P, Schwartz DN, Weinstein RA. Antimicrobial Stewardship: How the Microbiology Laboratory Can Right the Ship. *Clin Microbiol Rev*. 2017;30(1):381-407.
157. Nowak MA, Nelson RE, Breidenbach JL, Thompson PA, Carson PJ. Clinical and economic outcomes of a prospective antimicrobial stewardship program. *Am J Health Syst Pharm*. 2012;69(17):1500-8.
158. Standiford HC, Chan S, Tripoli M, Weekes E, Forrest GN. Antimicrobial stewardship at a large tertiary care academic medical center: cost analysis before, during, and after a 7-year program. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2012;33(4):338-45.
159. Beardsley JR, Williamson JC, Johnson JW, Luther VP, Wrenn RH, Ohl CC. Show me the money: long-term financial impact of an antimicrobial stewardship program. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2012;33(4):398-400.
160. Magiorakos AP, Burns K, Rodriguez Bano J, Borg M, Daikos G, Dumpis U, et al. Infection prevention and control measures and tools for the prevention of entry of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae into healthcare settings: guidance from the European Centre for Disease Prevention and Control. *Antimicrob Resist Infect Control*. 2017;6:113.

161. Braxton CC, Gerstenberger PA, Cox GG. Improving antibiotic stewardship: order set implementation to improve prophylactic antimicrobial prescribing in the outpatient surgical setting. *J Ambul Care Manage.* 2010;33(2):131-40.
162. Ozgun H, Ertugrul BM, Soyder A, Ozturk B, Aydemir M. Peri-operative antibiotic prophylaxis: adherence to guidelines and effects of educational intervention. *Int J Surg.* 2010;8(2):159-63.
163. Huebner C, Flessa S, Huebner NO. The economic impact of antimicrobial stewardship programmes in hospitals: a systematic literature review. *J Hosp Infect.* 2019;102(4):369-76.
164. Aryee A, Price N. Antimicrobial stewardship - can we afford to do without it? *Br J Clin Pharmacol.* 2015;79(2):173-81.
165. Stocker H, Mehlhorn C, Jordan K, Eckholt L, Jefferys L, Arasteh K. Clinical and economic effects of an antimicrobial stewardship intervention in a surgical intensive care unit. *Infection.* 2020;48(4):509-19.
166. Daniels LM, Weber DJ. Interventions to improve antibiotic prescribing at hospital discharge: A systematic review. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2021;42(1):96-9.
167. Ventola CL. The antibiotic resistance crisis: part 1: causes and threats. *P T.* 2015;40(4):277-83.
168. Price J, Cheek E, Lippett S, Cubbon M, Gerding DN, Sambol SP, et al. Impact of an intervention to control *Clostridium difficile* infection on hospital- and community-onset disease; an interrupted time series analysis. *Clin Microbiol Infect.* 2010;16(8):1297-302.
169. Patel D, Lawson W, Guglielmo BJ. Antimicrobial stewardship programs: interventions and associated outcomes. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2008;6(2):209-22.
170. Dancer SJ, Kirkpatrick P, Corcoran DS, Christison F, Farmer D, Robertson C. Approaching zero: temporal effects of a restrictive antibiotic policy on hospital-acquired *Clostridium difficile*, extended-spectrum beta-lactamase-producing coliforms and meticillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Int J Antimicrob Agents.* 2013;41(2):137-42.
171. Mas-Morey P, Valle M. A systematic review of inpatient antimicrobial stewardship programmes involving clinical pharmacists in small-to-medium-sized hospitals. *Eur J Hosp Pharm.* 2018;25(e1):e69-e73.
172. Garau J, Bassetti M. Role of pharmacists in antimicrobial stewardship programmes. *Int J Clin Pharm.* 2018;40(5):948-52.