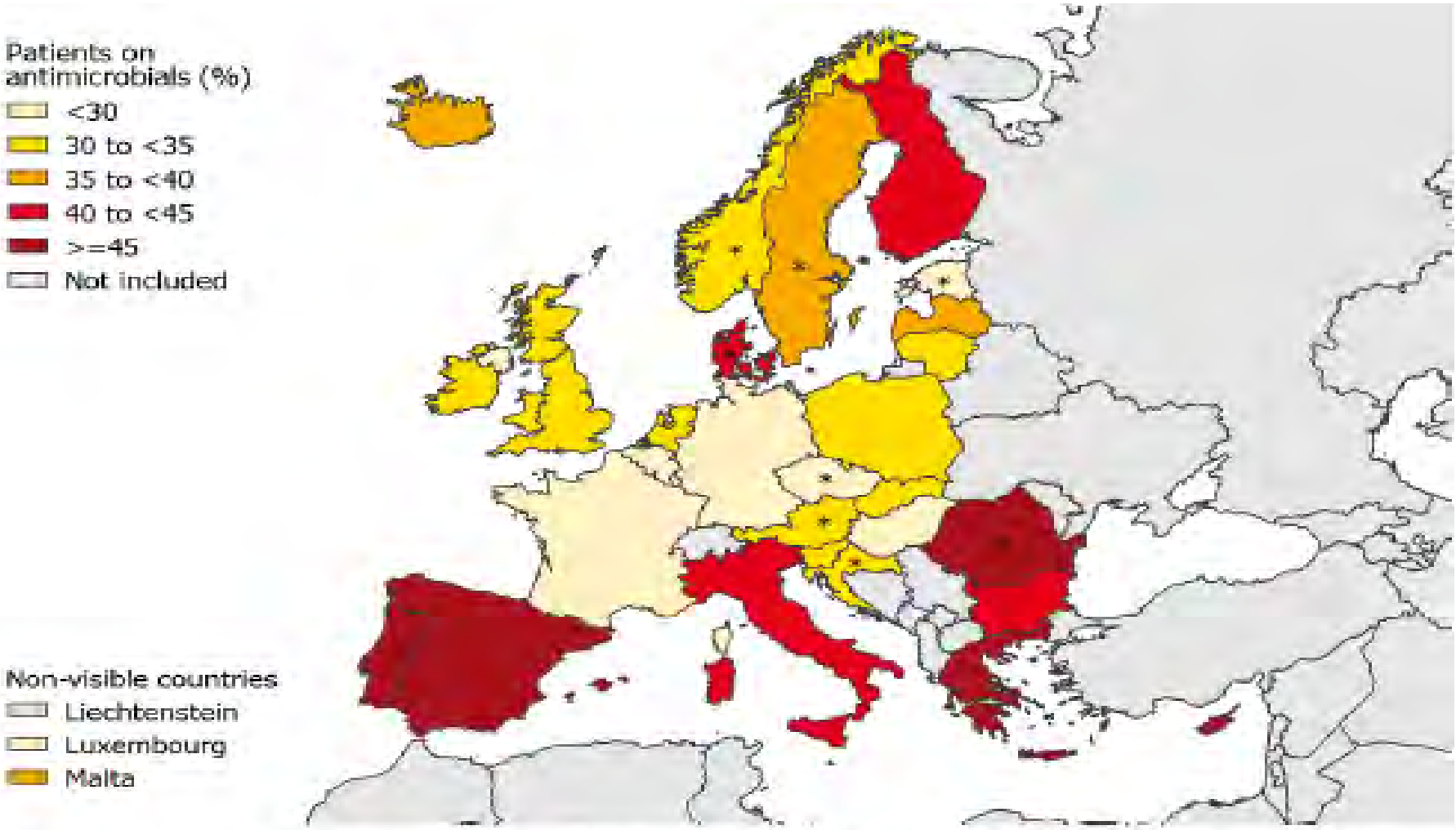
Στρατηγικές διαχείρισης αντιβιοτικών στο νοσοκομείο - Η εφικτή πραγματικότητα. Υπέρ και Κατά

Ειδική συνταγογράφηση προωθημένων αντιβιοτικών

ΥΠΕΡ

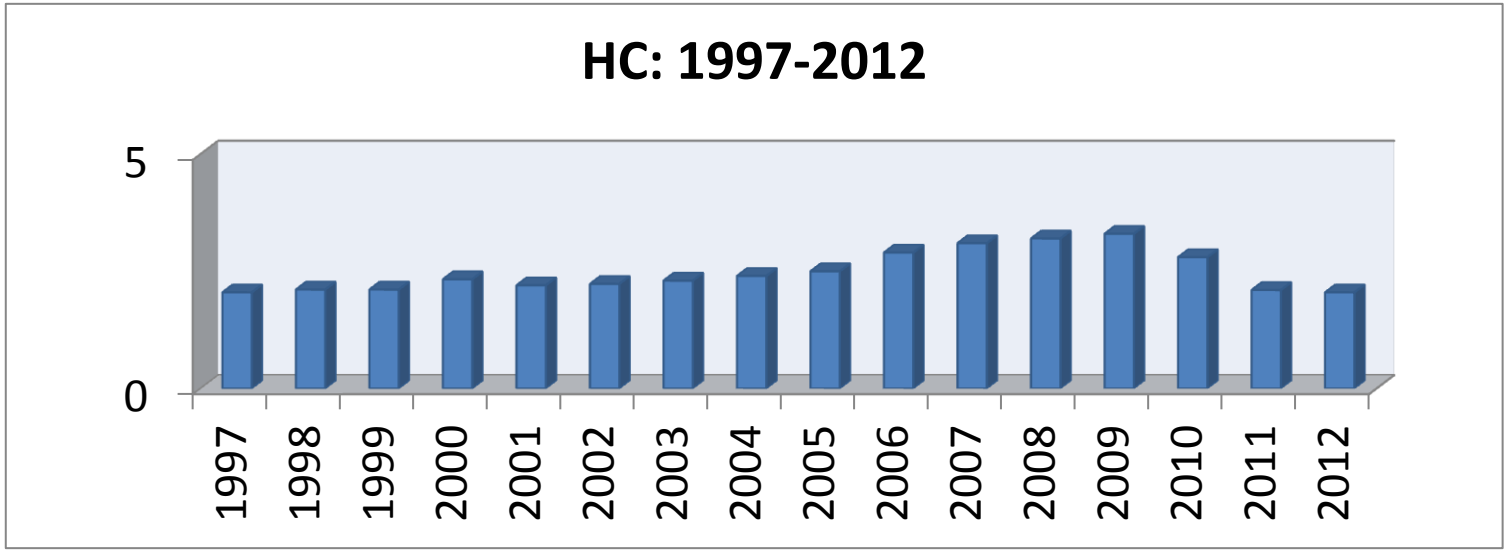
Α. Αντωνιάδου

Prevalence of antimicrobial use (percentage of patients receiving antimicrobials) in acute care hospitals, ECDC PPS 2011- 2012



*PPS data representativeness was poor in Austria, Croatia, Czech Republic, Estonia, Norway and Romania and very poor in Denmark and Sweden.

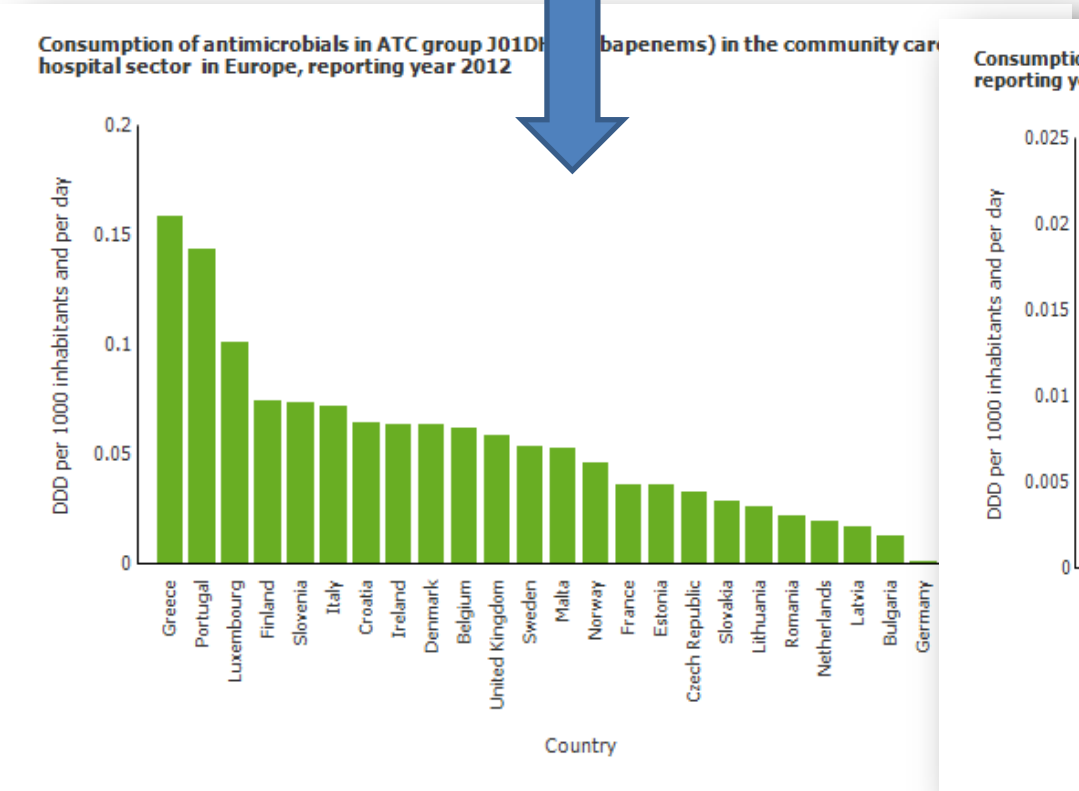
Νοσοκομειακή κατανάλωση αντιβιοτικών 2012

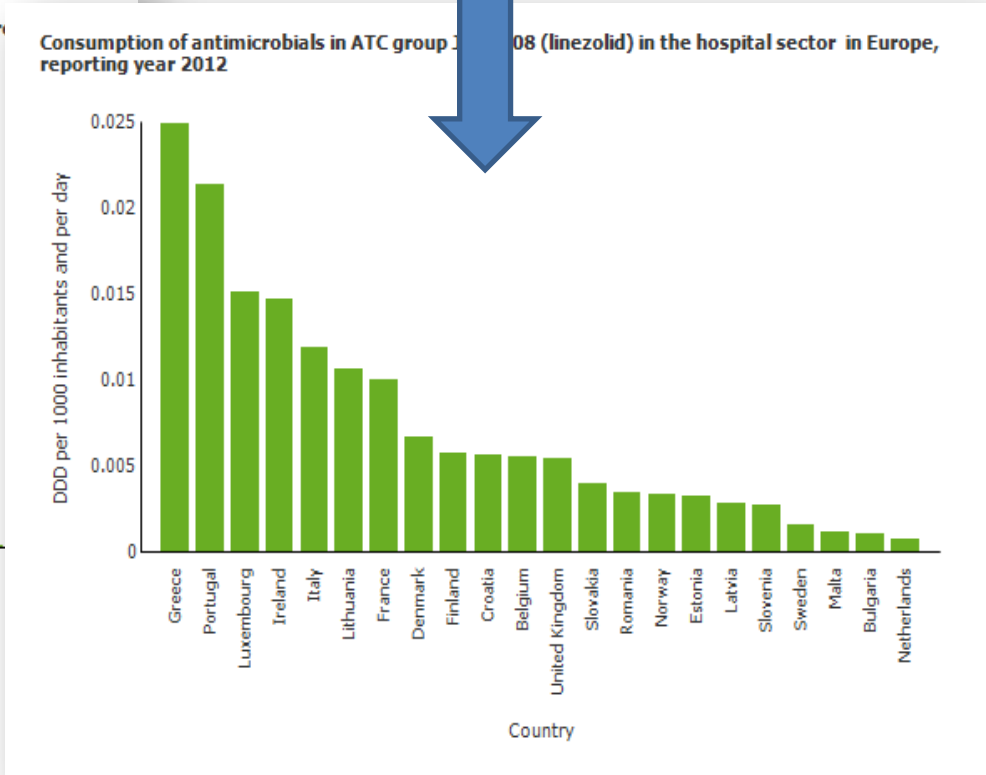


Παρά το γεγονός ότι δεν έχουμε την πρωτιά στη συνολική νοσοκομειακή κατανάλωση, καταναλώνουμε υπερβολικά τα νεώτερα και προωθημένα αντιβιοτικά

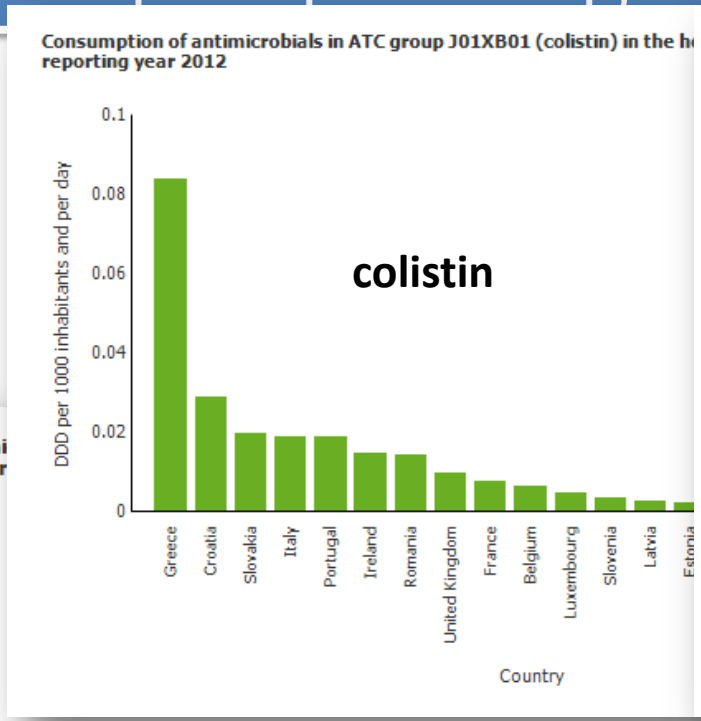
Πρώτοι στην κατανάλωση

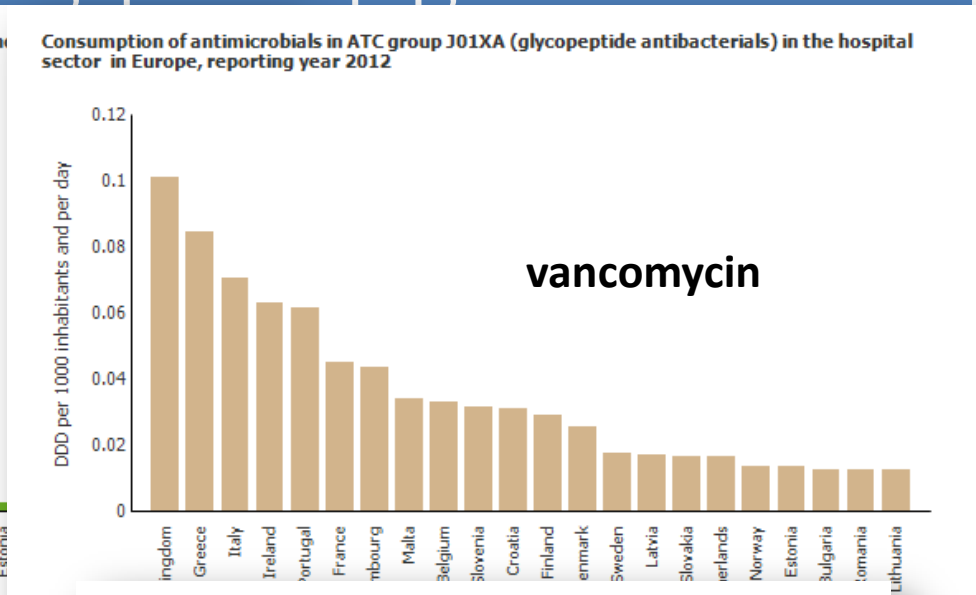
καρβαπενεμών λινεζολίδης

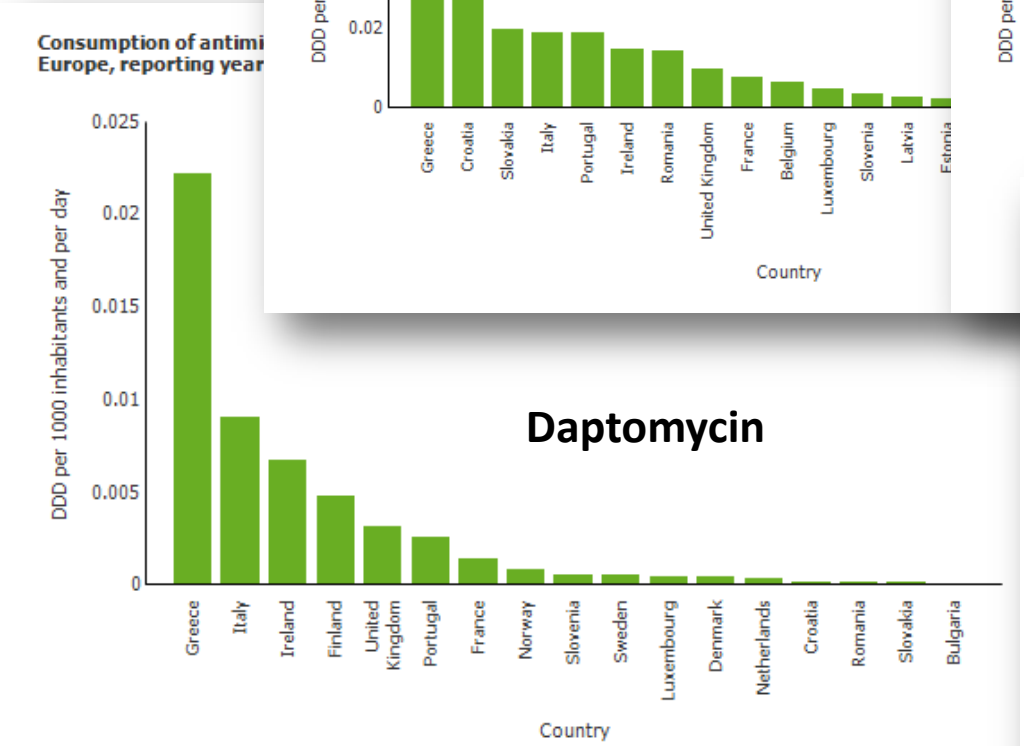


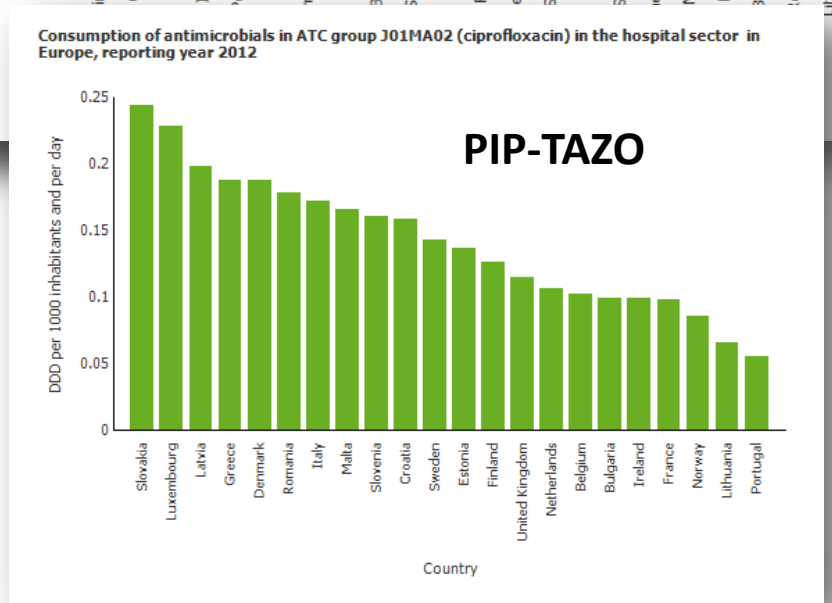


Πρώτοι στην κατανάλωση νταπτομυκίνης και κολιστίνης, δεύτεροι στην κατανάλωση βανκομυκίνης και τέταρτοι στην κατανάλωση πιπερακιλλίνης -ταζομπακτάμης



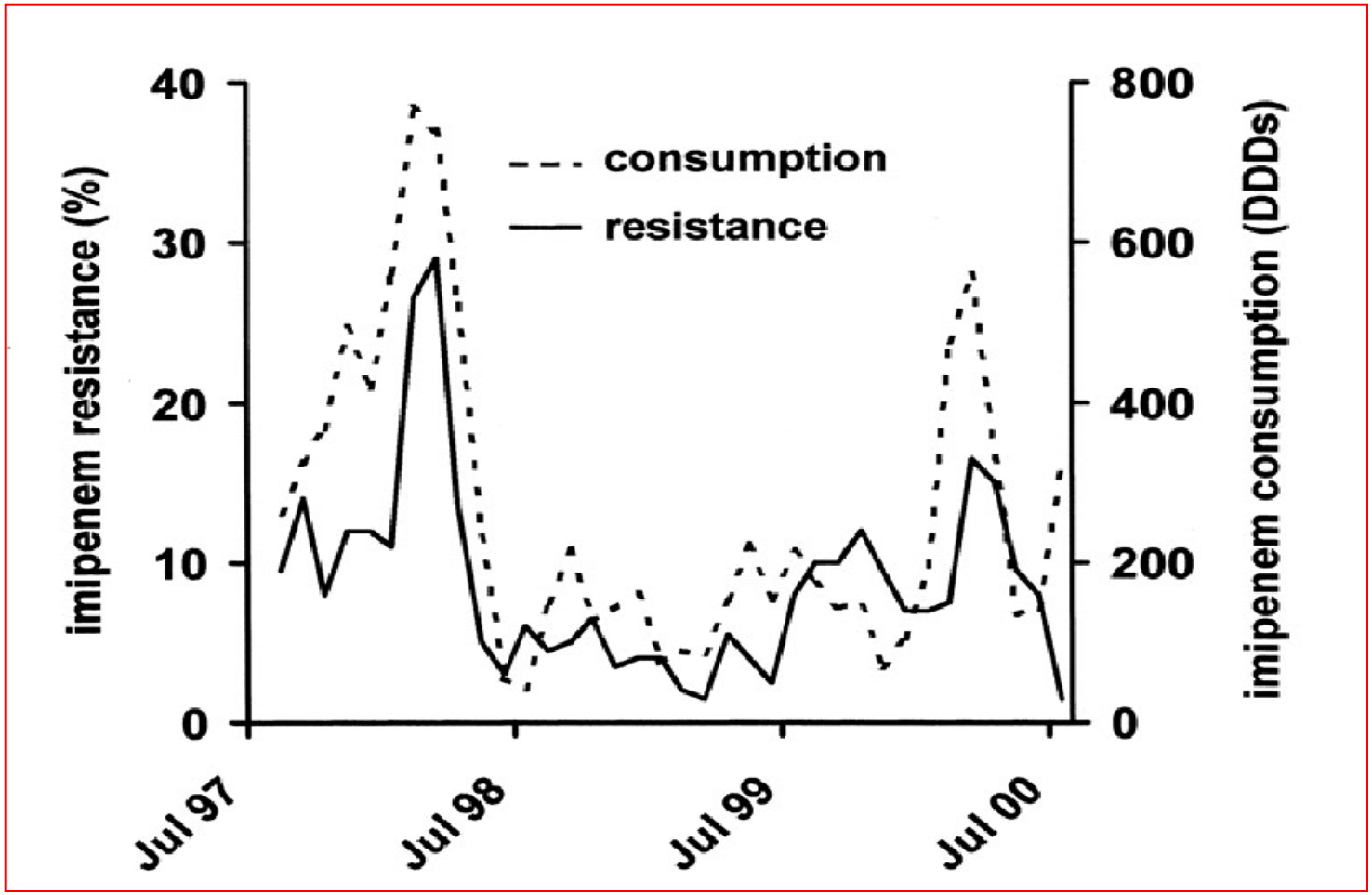






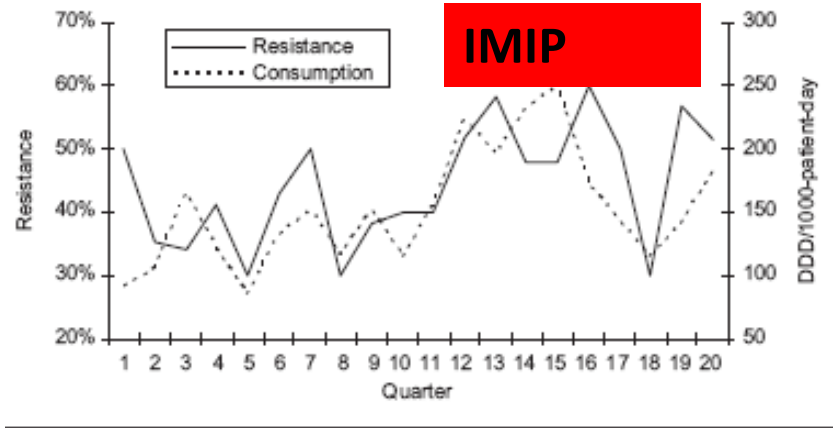
Κατανάλωση αντιβιοτικών και αντοχή

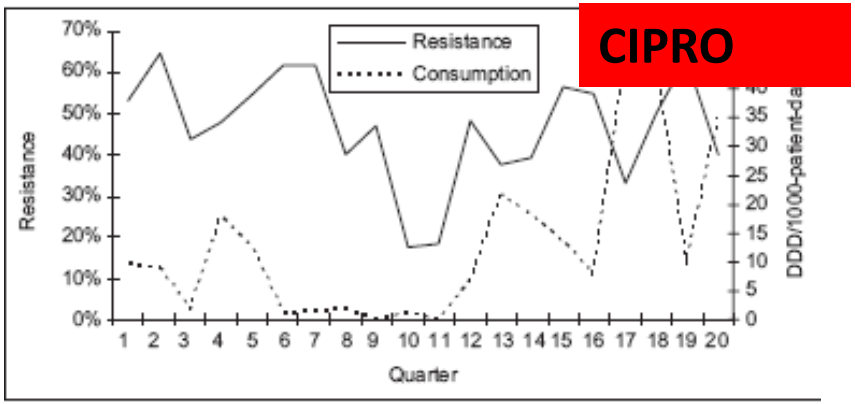
↑ Consumption - ↑ Resistance

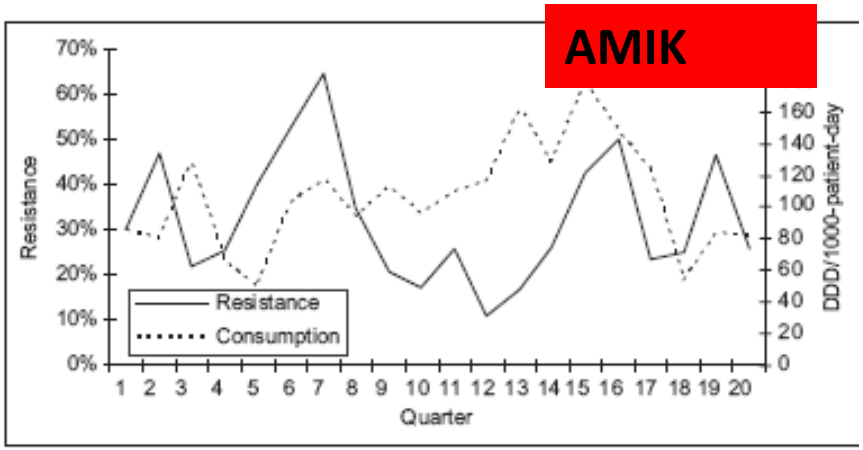


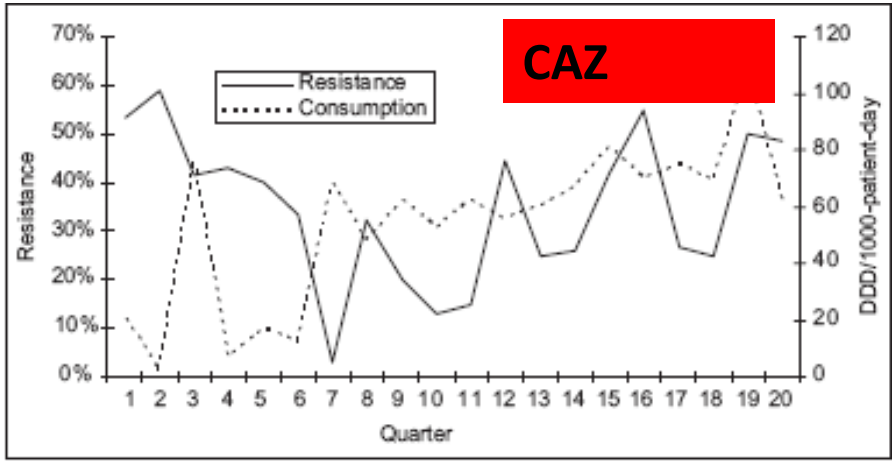
Lepper PM, et al. *Antimicrob Agents Chemother*. 2002;46:2920-2925.

Correlation between antibiotic use and changes in susceptibility patterns of *Pseudomonas aeruginosa* in a medical-surgical intensive care unit







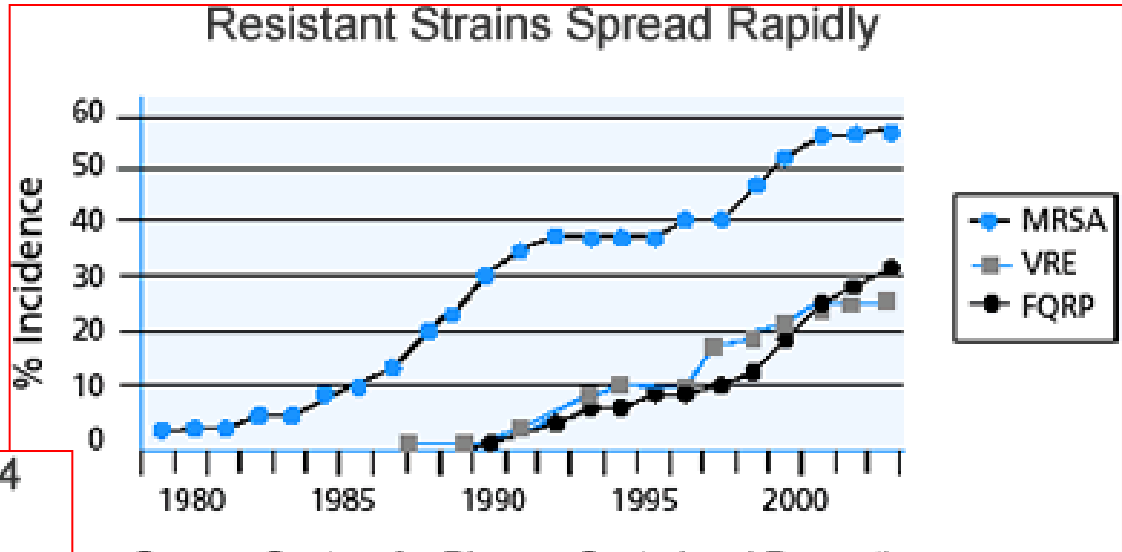


IJCCM, 2008

WHONET : Βακτηριαιμίες Ιανουάριος – Ιούνιος 2013
Non susceptibility (%)

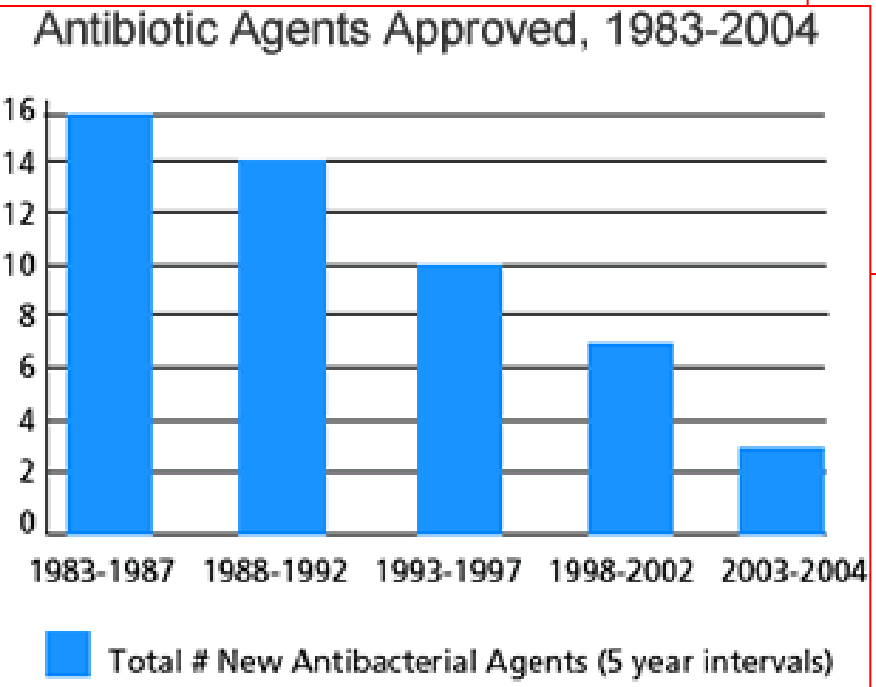
	PSEUDOMONAS			KLEBSIELLA			ACINETOBACTER		
	M	S	ICU	M	S	ICU	M	S	ICU
IMP	42.9	39.3	56.2	39	46	78	88.2	95.3	97.5
GENT	38	21.3	47.2	17	18.6	41.5	87	86	94
AZTR	53.6	57.5	62.4	56.3	71	84.4	96.6	100	98.4
PIP/TAZO	25.5	21.6	20.2	61	73.3	89.6	-	-	-
CIPRO	37.5	34.9	59.6	60.5	76.5	87.6	95	97.7	98.5
AMP/SULB	-	-	-	-	-	-	88.2	87.1	98.4

Ναι γιατί απουσιάζει η λύση με νέα αντιβιοτικά



Source: Centers for Disease Control and Prevention

MRSA = Methicillin-resistant *Staphylococcus Aureus*
VRE = Vancomycin-resistantant Enterococci
FQRP = Floroquinolone-resistant *Pseudomonas aeruginosa*



Source: Spellberg et al., *CID*, May 1, 2004 (modified)

Bud bugs, No drugs

Antibiotic stewardship : Ορισμός;

Πρόγραμμα ή σειρά παρεμβάσεων με σκοπό την **παρακολούθηση** και **καθοδήγηση** της χρήσης των αντιβιοτικών στο νοσοκομειακό περιβάλλον, με βάση τις επιστημονικές ενδείξεις (evidence-based) και με **προσέγγιση την ορθολογική χρήση** τους, ώστε να βελτιστοποιείται η αποτελεσματικότητα των διαθέσιμων αντιβιοτικών και να διασφαλίζεται η δυνατότητά μας να τα χρησιμοποιούμε και στο μέλλον

CID 2007 (2011);44:159-77
Infect Dis Clin North Am 2011;25:245-60

Antibiotic stewardship : Είναι απαραίτητο;

- Ο κίνδυνος υπερ- ή ακατάλληλης συνταγογράφησης των αντιβιοτικών είναι υπαρκτός και σταθερός αφού συνταγογραφούνται από όλες τις ειδικότητες ασχέτως ειδικής εκπαίδευσης στις λοιμώξεις
- >30-50% των νοσηλευομένων ασθενών στις ΗΠΑ κατά μέσο όρο λαμβάνει αντιβιοτικά
- >50% η χρήση των αντιβιοτικών κρίνεται ακατάλληλη (στις ΗΠΑ)
- Η υπερκατανάλωση ή ακατάλληλη χρήση αντιβιοτικών συσχετίζεται με την αυξανόμενη μικροβιακή αντοχή, πρόβλημα ιδιαίτερα υπαρκτό στο νοσοκομειακό περιβάλλον

CID 2007 (2011);44:159-77
Infect Dis Clin North Am 2009;23: 683-702

ΕΝ ΑΡΧΗ ΗΝ Ο ΛΟΓΟΣ..

"It is not difficult to make microbes resistant to penicillin in the laboratory by exposing them to concentrations not sufficient to kill them, and the same thing has occasionally happened in the body…. Moral: if you use penicillin, use enough"

Alexander Fleming 1945
Nobel Prize acceptance speech

Antibiotic stewardship : στόχος;

Με την **ορθολογική χρήση** των αντιβιοτικών επιδιώκεται:

- Βελτίωση της έκβασης των ασθενών
- Μεγαλύτερη ασφάλεια (ελαχιστοποίηση παρενεργειών)
- Ελαχιστοποίηση της ανάπτυξης αντοχής
- Δευτερογενώς μείωση του κόστους

Ορθολογική χρήση = όχι μόνο μικρότερη χρήση αλλά και: σωστή δοσολογία, διάρκεια , οδός χορήγησης, κατάλληλη επιλογή

1988

From the Infectious Diseases Society of America

Guidelines for Improving the Use of Antimicrobial Agents in Hospitals: A Statement by the Infectious Diseases Society of America

J. Joseph Marr, Hugh L. Moffet, and Calvin M. Kunin

From the Department of Medicine, University of Denver, Colorado; the Department of Pediatrics, of Wisconsin, Madison, Wisconsin; and the Depa

Society for Healthcare Epidemiology of America and Infectious Diseases Society of America Joint Committee on the Prevention of Antimicrobial Resistance: Guidelines for the Prevention of Antimicrobial Resistance in Hospitals

David M. Shlaes, Dale N. Gerding, Joseph F. John, Jr., William A. Craig, Donald L. Bornstein, Robert A. Duncan, Mark R. Eckman, William E. Farrer, William H. Greene, Victor Lorian, Stuart Levy, John E. McGowan, Jr., Sindy M. Paul, Joel Ruskin, Fred C. Tenover, and Chatrchai Watanakunakorn

From Wyeth-Ayerst Research (Dr. Shlaes), Pearl River, New York; Veterans' Affairs Lakeside Medical Center (Dr. Gerding), Chicago, Illinois; UMDNJ-Robe hool (Dr. John), New Brunswick, New Memorial Veterans' Hospital (Dr. Craig), Madison, Wisconsin; SUNY Health Science Center (Dr. Bornstein), Syracuse, New York; Lahey Clinic (Dr. Duncan), Burlington, Massachusetts; Duluth Clinic Limited (Dr. Eckman), Duluth,

1997

Appropriate antibiotic stewartship

Campaign to
Prevent Antimicrobial Resistance in Healthcare Settings

SIDP, APUA, CDC, WHO endorsed

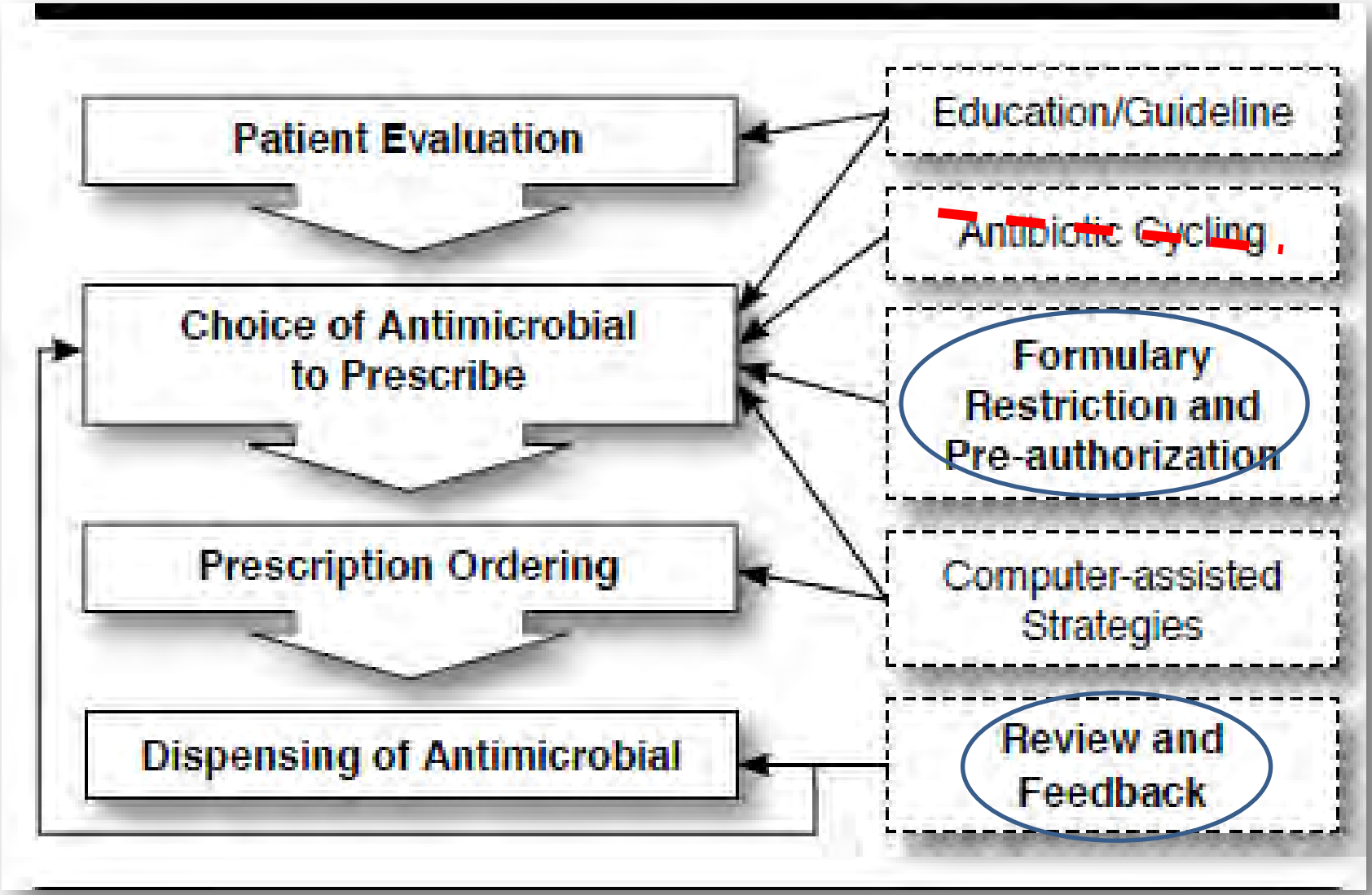
Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America Guidelines for Developing an Institutional Program to Enhance Antimicrobial Stewardship

Timothy H. Dellit,[1] Robert C. Owens,[2] John E. McGowan, Jr.,[3] Dale N. Gerding,[4] Robert A. Weinstein,[5] John P. Burke,[6] W. Charles Huskins,[7] David L. Paterson,[8] Neil O. Fishman,[9] Christopher F. Carpenter,[10] P. J. Brennan,[9] Marianne Billeter,[11] and Thomas M. Hooton[12]

Clin Infect Dis 2007, 2011

It has been demonstrated that comprehensive ASP may decrease antimicrobial use (22-36%) with savings 200-900.000 $, depending on hospital's size

Antibiotic stewardship Strategies



Drew R et al. J Manag Care Pharm 2009

Antibiotic Stewardship Programs (ASP) : IDSA guidelines

Υπάρχουν δυο συνιστώμενες κεντρικές στρατηγικές

Prospective audit with intervention and feedback(AI)

- **24-72h μετά ελέγχονται όλες οι συνταγές αντιβιοτικών. Αν υπάρχουν παρατηρήσεις γίνεται παρέμβαση είτε με συζήτηση, είτε τηλεφωνικά είτε με σημείωση στο φάκελο του ασθενούς, είτε ηλεκτρονικά**

εκπαίδευση

Formulary restriction and preauthorization(AII)

- **Για να χορηγηθεί το αντιβιοτικό χρειάζεται προέγκριση γραπτή ή μετά από consultation από τον πυρήνα της ομάδας (λοιμωξιολόγο ή κλινικό φαρμακοποιό)**
- **Συχνά σαν μέτρο σε επιδημίες**

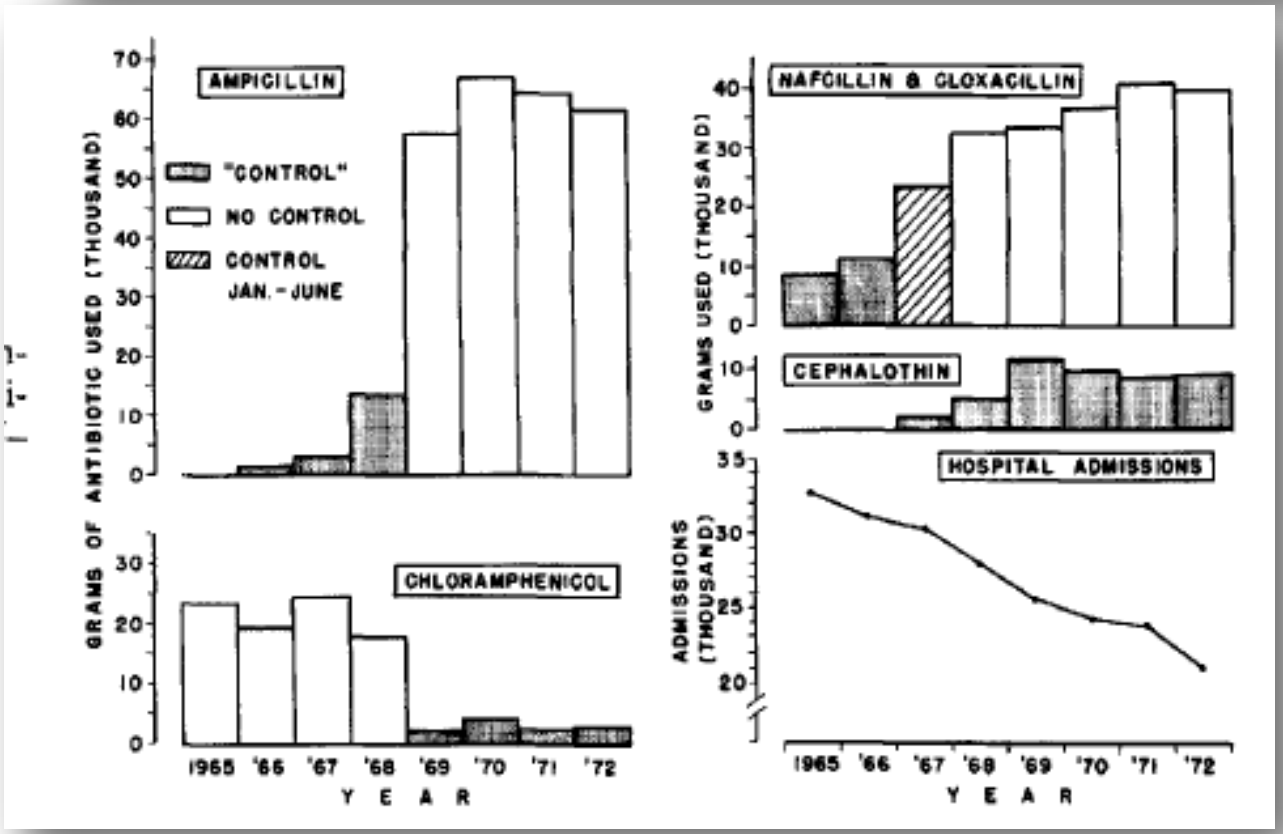
Μπορεί να συνδυάζονται

Usage of Antibiotics in a General Hospital: Effect of Requiring Justification

J Infect Dis 1974

John E. McGowan, Jr. and Maxwell Finland

From the Channing Laboratory (Epidemiology Unit), Thorndike Memorial Laboratory, Harvard Medical Unit, Boston City Hospital, and Department of Medicine, Harvard Medical School, Boston, Massachusetts



"excessive antimicrobial therapy has been a major factor in determining the character and drug resistance of organisms causing hospital infection."

ΛΑΙΚΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ 1989-1997
Η εφικτή πραγματικότητα

Την περίοδο 1985-1989 στο Λαικό Νοσοκομείο 62-78% των ασθενών στα παθολογικά τμήματα και 75-100% στα χειρουργικά τμήματα ελάμβαναν αντιβιοτικά (50-75% μη ορθολογική χρήση)

Εφαρμογή συνταγογράφησης αντιβιοτικών με ειδική φόρμα και έλεγχος της φόρμας στο φαρμακείο με παρέμβαση, consultation και εκπιδευτικές συναντήσεις στα τμήματα

ΒΑΝΚΟΜΥΚΙΝΗ
ΑΖΤΡΕΟΝΑΜΗ
Γ΄ΓΕΝΙΑ
ΚΕΦ.(ΚΕΦΤΑΖΙΝΤΙΜΗ)
ΙΜΙΠΕΝΕΜΗ
ΚΙΝΟΛΟΝΕΣ

PROSPECTIVE AUDIT AND FEEDBACK

PROSPECTIVE AUDIT AND FEEDBACK

ΛΑΙΚΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ 1988-1990 : Μείωση της κατανάλωσης

Αντιβιοτικό υπό περιορισμό (αρ. ασθενών)	Χωρίς audit)	Με audit			
	Ιανουάριος 1988*	Σεπτέμβριος 1989	Ιανουάριος 1990	Μάρτιος 1990	Ιούνιος 1990
Βανκομυκίνη	118	32	15	16	15
Ιμιπενέμη	102	28	22	32	13
Κεφταζιδίμη	150	60	43	54	26
Σύνολο (αρ. ασθενών)	370	120	80	102	54
Ποσοστό νοσηλευθέντων	**30%**	**13%**	**9%**	**11,8%**	**6%**

H.Giamarellou - A.Antoniadou1997;Ciba Foundation Symp 207:76-92

PROSPECTIVE AUDIT AND FEEDBACK

ΛΑΙΚΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ 1990-1995 : Ποσοστό ασθενών με υπο περιορισμό αντιβιοτικά

	ΝΟΕ 91	ΝΟΕ 92	ΝΟΕ 93	ΝΟΕ 94	ΝΟΕ 95
Σύνολο	**9.6%**	**6.5%**	**6.2%**	**6.6%**	**5.8%**
ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΕΣ	**12.2%**	**3%**	**0.9%**	**1.4%**	**0.7%**
ΟΡΘΟ	**8.4%**	**1.9%**	**3%**	**1.8%**	**2.5%**
ΟΥΡΟΛ	**2.7%**	**0.3%**	**0.9%**	**0.8%**	**1%**
ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΕΣ (%ΑΙΜΑΤΟΛΟΓΙΚΟΙ)	**11. 6% (14)**	**12.9% (29)**	**11.4% (25)**	**11.4% (41)**	**11.2% (43)**

ΠΟΣΟΣΤΟ ΑΣΘΕΝΩΝ ΠΟΥ ΛΑΜΒΑΝΟΥΝ ΑΝΤΙΒΙΟΤΙΚΑ ΣΤΑΘΕΡΟ 35-40%

H.Giamarellou - A.Antoniadou1997;Ciba Foundation Symp 207:76-92

PROSPECTIVE AUDIT AND FEEDBACK

ΛΑΙΚΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ 1990-1995 :ΕΞΕΛΙΞΗ ΤΗΣ ΑΝΤΟΧΗΣ ΤΩΝ GRAM ΑΡΝΗΤΙΚΩΝ (PSEUDOMONAS)

	<1990	1995
CEFTAZIDIME	45%	8%
AMIKACIN	55%	12%
GENTAMICIN	85%	19%
IMIPENEM	3%	3%
CIPROFLOXACIN	26%	35%

H.Giamarellou - A.Antoniadou1997;Ciba Foundation Symp 207:76-92

Η αύξηση αντοχής στην σιπροφλοξασίνη οδηγεί σε εντατικοποίηση της περιοριστικής πολιτικής

↓

Συνδυασμός preauthorization και prospective audit και feedback

Οι κινολόνες χορηγούνται μόνο αν έχουν υπογραφή του επικεφαλής λοιμωξιολόγου

Η υπόλοιπη πολιτική συνεχίζει ως είχε

Λαικό Νοσοκομείο 1995-1996: Συνδυασμός preauthorization και prospective audit και feedback

Μετά από 2 χρόνια συνεχούς εφαρμογής

	Jan –March 1995	Sep-Dec 1996
No of hospitalized patients	**5481**	**5215**
No of patients on quinolones (%)	**140 (2.7%)**	**30 (0.5%)(p<0.001)**
Days of treatment	**1167**	**250**
Sensitivity to ciprofloxacin		
P. aeruginosa	**55%**	**82%**
K. Pneumoniae	**65%**	**94%**
Sensitivity of Pseudomonas		
Amikacin	**62%**	**80%**
Ceftazidime	**83%**	**89%**
Aztreonam	**62%**	**71%**
PIP	**64%**	**85%**
IMIP	**79%**	**92%**

Antoniadou, Giamarellou, ICAAC 1997

Impact of a hospital-wide antibiotic restriction policy program on the resistance rates of nosocomial Gram-negative bacteria

Η εφικτή πραγματικότητα

Scand J Infect Dis 2013

ANASTASIA ANTONIADOU[1], KYRIAKI KANELLAKOPOULOU[1], MARIA KANELLOPOULOU[2], MICHAEL POLEMIS[3], GEORGE KORATZANIS[2], EVANGELIA PAPADEMETRIOU[1], GARYFALIA POULAKOU[1], EFTHIMIA GIANNITSIOTI[1], MARIA SOULI[1], ALKIVIADIS VATOPOULOS[3] & HELEN GIAMARELLOU[4]

	Before (1998) DDDs /100 pt-days	After (2000) DDDs/100pt-days
Restricted antibiotics	16.2	9.5 (42% reduction,p<0.05)
Restricted antibiotics against Gram negatives	15.7	8.5 (45% reduction, p<0.05)
Restricted antibiotics expenditure (euro)	329,412	225,588
Total antibiotics expenditure (euro)	623,529	571,765
Total antibiotic consumption remained stable during before and after period		

Cost effective

Επιτυχής περιοριστική πολιτική οδηγεί σε μείωση κατανάλωσης και αντοχής στο Σισμανόγλειο ν.

Η εφικτή πραγματικότητα

	Pseudomonas aeruginosa, resistance rates (%)		Klebsiella pneumoniae, resistance rates (%)	
	Before	After	Before	After
Number of strains	694	372	213	99
Gentamicin	52	37[a]	24	13[a]
Amikacin	49	31[a]	17	11
Ciprofloxacin	55	35[a]	17	16
Ceftriaxone	NA	NA	29	15[a]
Cefepime	56	31[a]	37	12[a]
Ceftazidime	42	24[a]	31	15[a]
Piperacillin/tazobactam	50	30[a]	34	20[a]
Aztreonam	62	39[a]	29	16[a]
Imipenem	10	3[a]	0	0

NA, not applicable.

[a] $p < 0.05$.

Antoniadou A, Scand J Infect Dis 2013

Impact of formulary restriction with prior authorization by an antimicrobial stewardship program

Erica E. Reed,[1] Kurt B. Stevenson,[2,3] Jessica E. West,[2] Karri A. Bauer[1] and Debra A. Goff[1,*]

FIGURE 1A Impact of Formulary Restriction and Pre-Authorization: Isolates of *S. aureus* That Are Methicillin-Resistant (MRSA) and of *Klebsiella* That Are 3rd-Generation Cephalosporin-Resistant[a]

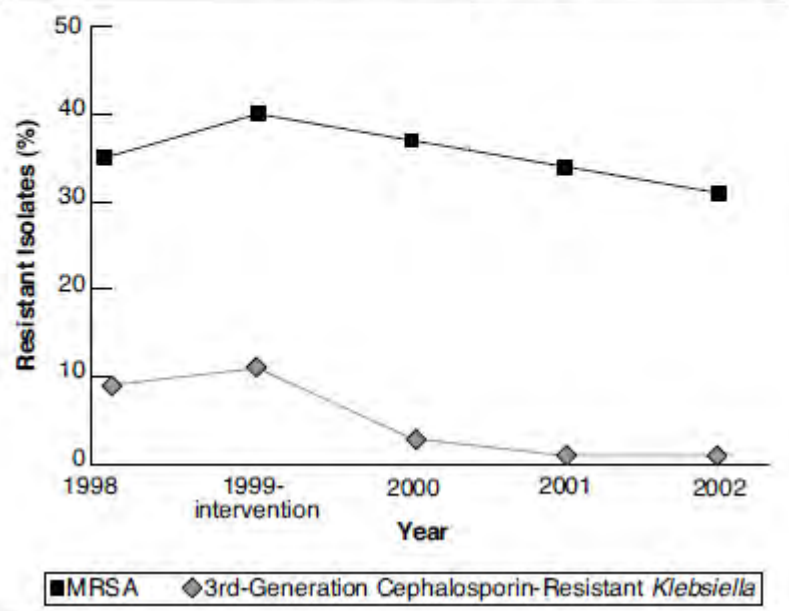
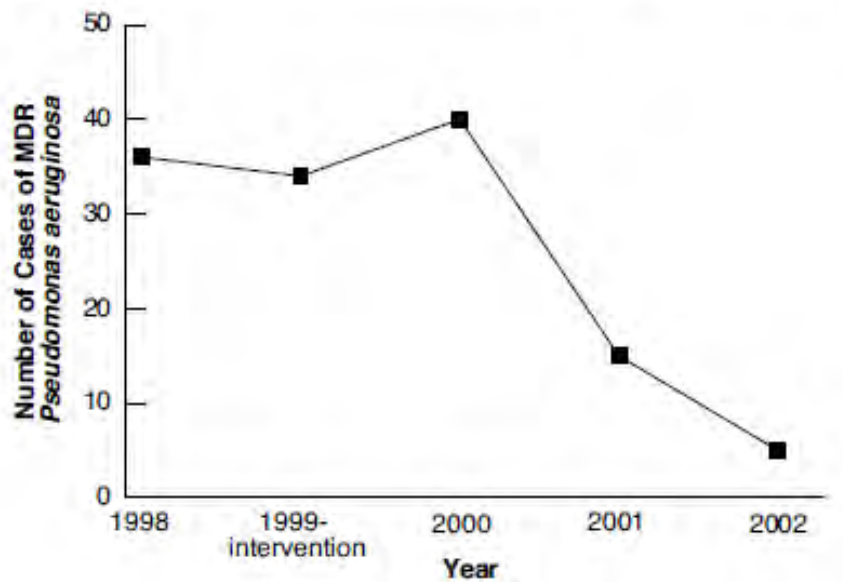


FIGURE 1B Impact of Formulary Restriction and Pre-Authorization: Isolates of Multidrug-Resistant (MDR) *Pseudomonas aeruginosa*[a]



Martin et al, Am Jhealth System Pharm 2005

Interventions to improve antibiotic prescribing practices for hospital inpatients (Review)

2013

Davey P, Brown E, Charani E, Fenelon L, Gould IM, Holmes A, Ramsay CR, Wiffen PJ, Wilcox M

THE COCHRANE COLLABORATION®

- **89 studies, 95 interventions**
- **84% aim antibiotic selection and prescription**
- **Meta analysis of 52 studies ITS, to compare restrictive vs presuasive interventions: Restrictive interventions have an immediate effect on consumption, which lasts for 6 -12 months**

Decrease in excessive prescribing results in reduction of C.diff, resistance of Gram negatives, MRSA and VRE
Increase in effective prescribing in pneumonia results in mortality reduction

Ο ΕΛΕΓΧΟΣ ΤΗΣ ΣΥΝΤΑΓΟΓΡΑΦΗΣΗΣ ΜΕΘΟΔΟΣ ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗΣ ΚΑΙ ΑΛΛΑΓΗΣ ΣΥΝΤΑΓΟΓΡΑΦΙΚΩΝ ΣΥΝΗΘΕΙΩΝ

Audit is all about education and changing practice. It is well known that doctors are both difficult to target with educational initiatives and those who need educating are most difficult to target! Changing established practice is even harder and maintaining change in practice is often considered a dream. This emphasizes the importance of the cycle of audit, feedback (education), re-audit etc…

Gould IM, J Hosp Infect 1999;43:S253-60

THANK YOU
Σας Ευχαριστώ

ΣΥΝΟΨΗ

- Η ορθολογική χρήση αντιβιοτικών (όταν χρειάζονται και με σωστό τρόπο) αποτελεί ακρογωνιαίο μέτρο στην προσπάθεια αντιμετώπισης της αυξανόμενης μικροβιακής αντοχής
- Οι στρατηγικές καθοδήγησης πρέπει να είναι σύνθετες και να προσαρμόζονται στις ανάγκες, συνθήκες και μέσα του κάθε νοσοκομείου
- Η εφαρμογή περιοριστικής πολιτικής έχει <u>άμεσο</u> αποτέλεσμα στην κατανάλωση, το κόστος, την αντοχή και τη συχνότητα του C.diff
- Η διατήρηση του αποτελέσματος απαιτεί συνεχή προσπάθεια και συντήρηση του κύκλου παρακολούθηση, έλεγχος, εκπαίδευση