



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΚΡΗΤΗΣ**  
**ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ**  
**ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ**



**ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ ΚΛΙΝΙΚΗΣ ΒΑΚΤΗΡΙΟΛΟΓΙΑΣ,  
ΠΑΡΑΣΙΤΟΛΟΓΙΑΣ, ΖΩΟΝΟΣΩΝ & ΓΕΩΓΡΑΦΙΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ**

**Ανάπτυξη Συστήματος Επιτήρησης της Χρήσης των Αντιβιοτικών,  
η Στατιστική Συσχέτιση της Χρήσης με την Εξέλιξη της Μικροβιακής  
Αντοχής και Ανάπτυξη και Εφαρμογή Καθοδηγούμενης  
από Δεδομένα (Evidence Based) Πολιτικής Χρήσης  
στα Γενικά Νοσοκομεία της Περιφέρειας Κρήτης**

**ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ**

**ΕΥΑΓΓΕΛΟΥ Ι. ΚΡΙΤΣΩΤΑΚΗ**

**ΜΑΘΗΜΑΤΙΚΟΥ, MSc ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ**

**ΗΡΑΚΛΕΙΟ, 2007**

**ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ**

ΟΜ. ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΙΩΑΝΝΗΣ ΤΣΕΛΕΝΤΗΣ  
ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΓΕΩΡΓΙΟΣ ΣΑΜΩΝΗΣ  
ΑΝ. ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΑΧΙΛΛΕΑΣ ΓΚΙΚΑΣ (Επιβλέπων)

**ΕΠΤΑΜΕΛΗΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ**

ΟΜ. ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΙΩΑΝΝΗΣ ΤΣΕΛΕΝΤΗΣ  
ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΓΕΩΡΓΙΟΣ ΣΑΜΩΝΗΣ  
ΑΝ. ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΑΧΙΛΛΕΑΣ ΓΚΙΚΑΣ  
ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΑΧΙΛΛΕΑΣ ΓΡΑΒΑΝΗΣ  
ΑΝ. ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΑΝΑΣΤΑΣΙΟΣ ΦΙΛΑΛΗΘΗΣ  
ΕΠ. ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΕΜΜΑΝΟΥΗΛ ΓΑΛΑΝΑΚΗΣ  
ΑΝ. ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΓΡΗΓΟΡΙΟΣ ΧΛΟΥΒΕΡΑΚΗΣ

Στην Βαλεντίνα και τα παιδιά μας,

για την αγάπη και την κατανόησή τους

Στους γονείς μου,

για την ανατροφή και την

παιδεία που μου προσέφεραν

## Ευχαριστίες

Η παρούσα διδακτορική διατριβή εκπονήθηκε στο Εργαστήριο Κλινικής Βακτηριολογίας, Παρασιτολογίας, Ζωονόσων και Γεωγραφικής Ιατρικής του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Ηρακλείου (ΠΑΓΝΗ) σε συνεργασία με την Επιτροπή Νοσοκομειακών Λοιμώξεων του ΠΑΓΝΗ με επιβλέποντα τον Αν. Καθηγητή κ. Αχιλλέα Γκίκα και συμμετέχοντες στην τριμελή επιτροπή τους Καθηγητές κ.κ Ιωάννη Τσελέντη και Γεώργιο Σαμώνη.

Θέλω να εκφράσω την βαθιά ευγνωμοσύνη μου πρωτίστως για τον Αν. Καθηγητή κ. Αχιλλέα Γκίκα για την βοήθεια, την στήριξη, την καθοδήγηση και την συμπαράσταση σε όλα τα στάδια της παρούσης διατριβής. Μου έδωσε επίσης την δυνατότητα να πραγματοποιήσω αυτό το επίπονο και συνάμα δημιουργικό ταξίδι στην γνώση, με εισήγαγε στον κόσμο της έρευνας και διεύρυνε τους ορίζοντες των γνώσεών μου. Επίσης, ευχαριστώ τον καθηγητή κ. Ιωάννη Τσελέντη για την αμέριστη συμπαράσταση του, την δυνατότητα να διαχειριστώ δεδομένα του εργαστηρίου του και τις πολύτιμες συμβουλές και διορθώσεις του, καθώς και τον καθηγητή κ. Γεώργιο Σαμώνη, για την συμπαράσταση που μου πρόσφερε ως μέλος της συμβουλευτικής επιτροπής.

Θερμές ευχαριστίες θέλω να εκφράσω στην επιμελήτρια του εργαστηρίου κ. Αθανασία Χρηστίδου για την εποικοδομητική βοήθεια στον τομέα της διερεύνησης της μικροβιακής αντοχής και τις συστάσεις της σε όλες τις φάσεις της εκπόνησης της μελέτης.

Ιδιαίτερη αναφορά θα ήθελα να κάνω στην κ. Μαρία Ρουμπελάκη, νοσηλεύτρια της επιτροπής ενδονοσοκομειακών λοιμώξεων, η οποία με «ξενάγησε με περίσσια φροντίδα» στον τομέα του Ελέγχου Νοσοκομειακών Λοιμώξεων με την ακούραστη συμπαράστασή της σε όλα τα στάδια της μελέτης.

Ευχαριστώ ακόμη τον βιολόγο κ. Αλέξανδρο Γεωργιλαδάκη, υπεύθυνο του τμήματος ελέγχου ευαισθησίας στα αντιβιοτικά, καθώς και όλους τους συνεργάτες στο Εργαστήριο Κλινικής Βακτηριολογίας, Παρασιτολογίας, Ζωονόσων και Γεωγραφικής Ιατρικής του ΠΑΓΝΗ.

Ιδιαίτερα θέλω να ευχαριστήσω βαθιά τον κ. Ασηθιανάκη Πέτρο, διευθυντή του Φαρμακείου, το προσωπικό του Φαρμακείου, και όλα τα στελέχη του τμήματος πληροφορικής του ΠΑΓΝΗ, γιατί χωρίς την βοήθεια τους δεν θα ήταν δυνατόν να προχωρήσω.

Ευχαριστώ θερμά την σύζυγό μου Βαλεντίνα Αλεξάκη για την αγάπη και την υπομονή της όλα αυτά τα χρόνια, καθώς και το γιο μας Γιάννη και την νεογέννητη κόρη μας που με στερήθηκαν. Η αγάπη τους μου έδωσε δύναμη να ολοκληρώσω αυτή τη διατριβή.

Στους γονείς μου, φυσικούς και εξ αγχιστείας, οφείλω ένα μεγάλο ευχαριστώ που με στήριξαν με όλα τα μέσα που διέθεταν.

## Περιεχόμενα

<i>Κατάλογος Πινάκων</i> .....	5
<i>Κατάλογος Σχημάτων</i> .....	7
<i>Εκτενής Περίληψη</i> .....	8
<i>Extended Summary</i> .....	12

## ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ ..... 15

### 1. Η Επιτήρηση της Κατανάλωσης των Αντιβιοτικών στα Νοσοκομεία .... 16

<i>1.1. Εισαγωγή</i> .....	16
<i>1.2 Η Αναγκαιότητα της Επιτήρησης της Χρήσης των Αντιβιοτικών</i> .....	17
<i>1.3 Η Ταξινόμηση των Αντιβιοτικών βάσει του Συστήματος ATC</i> .....	23
1.3.1 Ιστορική Αναδρομή .....	23
1.3.2 Περιγραφή του Συστήματος Ταξινόμησης Anatomical Therapeutic Chemical .....	24
1.3.3 Η Επιλογή των Ομάδων Αντιβιοτικών προς Επιτήρηση .....	26
<i>1.4 Οι Πηγές και τα Είδη Δεδομένων για τη Χρήση των Αντιβιοτικών</i> .....	27
1.4.1 Πηγές Δεδομένων .....	27
1.4.2 Δεδομένα ανά ασθενή και αθροιστικά δεδομένα.....	29
<i>1.5 Οι Μονάδες Μέτρησης της Κατανάλωσης των Αντιβιοτικών</i> .....	33
1.5.1 Μονάδες Μέτρησης στην Περίπτωση Δεδομένων ανά Ασθενή.....	33
1.5.2 Μονάδες Μέτρησης στην Περίπτωση Αθροιστικών Δεδομένων .....	36
1.5.3 Καθορισμένη Ημερήσια Δόση (Defined Daily Dose) .....	38
1.5.3.1 Ο Ορισμός της DDD.....	38
1.5.3.2 Πλεονεκτήματα της DDD ως Μονάδας Μέτρησης.....	38
1.5.3.3 Σημεία Προσοχής και Μειονεκτήματα στη Χρησιμοποίηση της DDD .....	40
1.5.3.4 Τροποποιήσεις στο Σύστημα ATC/DDD .....	44
1.5.3.5 Συμπεράσματα .....	45

1.5.4 Φαρμακο-κινητικές Εκτιμήσεις της Έκθεσης στα Αντιβιοτικά.....	46
<i>1.6 Η Ποσοτικοποίηση της Έκθεσης στα Αντιβιοτικά, βάσει Αθροιστικών Δεδομένων .....</i>	<i>47</i>
1.6.1 Ορισμός του Δείκτη Πυκνότητας Κατανάλωσης (DDD / 100 ασθενοημέρες).....	48
1.6.2 Εμπλεκόμενοι Υπολογισμοί .....	48
1.6.3 Πλεονεκτήματα από τη Χρησιμοποίηση του Δείκτη Πυκνότητας Κατανάλωσης .....	49
1.6.4 Ο Συμπληρωματικός Δείκτης DDD / 100 εισαγωγές .....	50
<i>1.7 Συχνότητα Συλλογής των Δεδομένων.....</i>	<i>52</i>
<i>1.8 Απαιτούμενο Επίπεδο Ομαδοποίησης των Δεδομένων .....</i>	<i>54</i>
<i>1.9 Διεθνή Συστήματα Επιτήρησης της Κατανάλωσης Αντιβιοτικών στα Νοσοκομεία.....</i>	<i>56</i>
<i>1.10 Επιτήρηση της Χρήσης των Αντιβιοτικών στην Ελλάδα .....</i>	<i>59</i>
<i>1.11 Συμπεράσματα .....</i>	<i>60</i>
<i>1.12 Βιβλιογραφικές Αναφορές.....</i>	<i>62</i>

## **2. Μεθοδολογικά Ζητήματα κατά τη Διερεύνηση της Σχέσης ανάμεσα στη Χρήση Αντιβιοτικών και την Εμφάνιση και Διασπορά Μικροβιακών**

### **Αντοχών..... 67**

<i>2.1 Εισαγωγή.....</i>	<i>67</i>
<i>2.2 Η Πολυπλοκότητα της Σχέσης Ανάμεσα στη Χρήση των Αντιβιοτικών και την Επιδημιολογία των Μικροβιακών Αντοχών.....</i>	<i>68</i>
2.2.1 Παράγοντες Πολυπλοκότητας του Προβλήματος της Μικροβιακής Αντοχής.....	69
2.2.2 Μηχανισμοί με τους οποίους η Χρήση των Αντιβιοτικών Ενδέχεται να Συνεισφέρει στην Εμφάνιση και Διασπορά της Μικροβιακής Αντοχής.....	70
2.2.3 Παράγοντες που Περιπλέκουν τη Διερεύνηση της Σχέσης ανάμεσα στη Χρήση Αντιβιοτικών και την Αντοχή.....	72
<i>2.3 Ζητήματα Σχεδιασμού Επιδημιολογικής Μελέτης .....</i>	<i>77</i>
2.3.1 Σχέδια Μελέτης και Μέθοδοι Αναγνώρισης των Περιστατικών .....	77
2.3.2 Συστηματικά Σφάλματα και Πλασματικές Συσχετίσεις .....	78
2.3.2.1 Συστηματικά Σφάλματα Πληροφόρησης / Μέτρησης.....	79
2.3.2.2 Συστηματικά Σφάλματα Επιλογής .....	80

	3
2.3.2.3 Συστηματικά Σφάλματα Επιλογής σε Μελέτες Ασθενών-Μαρτύρων .....	81
2.3.2.4 Συστηματικά Σφάλματα Δημοσίευσης .....	82
2.3.2.5 Συγκριτικοί Παράγοντες και Πλασματικές Συσχετίσεις .....	83
2.3.3 Οικολογικές Μελέτες έναντι Μελετών σε Επίπεδο Ασθενή .....	84
2.4 Ζητήματα Στατιστικής Ανάλυσης.....	88
2.5 Βιβλιογραφικές Αναφορές.....	92
<b>ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ.....</b>	<b>96</b>
<b>3. Μελέτη της Κατανάλωσης Αντιβιοτικών στο Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Ηρακλείου, κατά την πενταετία 1998-2002.....</b>	<b>97</b>
3.1 Περίληψη.....	97
3.2 Σκοπός.....	98
3.3 Υλικό και Μέθοδοι.....	99
3.4 Αποτελέσματα .....	101
3.5 Συζήτηση και Συμπεράσματα.....	108
3.6 Βιβλιογραφικές Αναφορές.....	116
<b>4. Η Δυναμική Σχέση ανάμεσα στη Χρήση Αντιβιοτικών και την Επίπτωση του Ανθεκτικού στη Βανκομυκίνη Εντεροκόκκου: Ανάλυση Δεδομένων μιας 7-ετίας με Χρήση Μοντέλων Χρονολογικών Σειρών (ΠαΓΝΗ, 2000- 2006).....</b>	<b>118</b>
4.1 Περίληψη.....	118
4.2 Εισαγωγή.....	119
4.3 Σκοπός.....	120
4.4 Υλικό και Μέθοδοι.....	122
4.4.1 Συχνότητα του Ανθεκτικού στη Βανκομυκίνη Εντεροκόκκου.....	122



4.4.2 Μέτρηση της Κατανάλωσης των Αντιβιοτικών .....	123
4.4.3 Στατιστική Ανάλυση.....	123
4.5 Αποτελέσματα .....	126
4.6 Συζήτηση και Συμπεράσματα.....	134
4.7 Βιβλιογραφικές Αναφορές.....	140
<b>5. Συνέπειες της Διατριβής και Συνέχεια της Έρευνας .....</b>	<b>142</b>
<b>ΠΑΡΑΡΤΗΜΑΤΑ .....</b>	<b>145</b>
<i>A. Η πλήρης ιεραρχική κωδικοποίηση 5-επιπέδων του συστήματος ταξινόμησης ATC για την ομάδα J01 και η αντιστοίχιση Καθορισμένων Ημερήσιων Δόσεων (DDD) στις δραστικές ουσίες .....</i>	<i>146</i>
<i>B. Υπολογισμοί των Αθροιστικών Ημερών Νοσηλείας και η Ισοδυναμία τους .....</i>	<i>155</i>
<i>Γ. Επεξεργασία Αθροιστικών Δεδομένων του Νοσοκομειακού Φαρμακείου για την Κατανάλωση Αντιβιοτικών και Υπολογισμοί Εμπλεκόμενοι.....</i>	<i>159</i>
<i>Δ. Ετήσιοι Δείκτες Κατανάλωσης Αντιβιοτικών στο Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Ηρακλείου ανά Ομάδα Ομοειδών Κλινικών, κατά την πενταετία 1998-2002 (βάσει της έκδοσης 2002 του συστήματος ATC/DDD).....</i>	<i>162</i>
<b>ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ .....</b>	<b>167</b>

## Κατάλογος Πινάκων

Πίνακας	Περιγραφή	Σελίδα
1.1	Βασικά ζητήματα κατά το σχεδιασμό ενός συστήματος επιτήρησης των αντιβιοτικών στα νοσοκομεία	22
1.2	Παράδειγμα της ιεραρχικής κωδικοποίησης του συστήματος ταξινόμησης Anatomical Therapeutic Chemical (ATC)	24
1.3	Η ιεραρχική κωδικοποίηση του συστήματος ATCa για την ομάδα J01 των “αντιβιοτικών για συστηματική χρήση”, μέχρι το επίπεδο χημικής / φαρμακολογικής ομάδας.	25
1.4	Παράδειγμα δεδομένων χρήσης αντιβιοτικών ανά ασθενή και εμπλεκόμενων υπολογισμών	30
1.5	Παράδειγμα αθροιστικών δεδομένων χρήσης αντιβιοτικών και εμπλεκόμενοι υπολογισμοί	30
1.6	Μονάδες μέτρησης για την ποσοτικοποίηση της κατανάλωσης αντιβιοτικών σε έναν πληθυσμό, σε σχέση με το είδος των διαθέσιμων δεδομένων	33
1.7	Υποθετικό παράδειγμα ασθενών με διαφορετικές εκθέσεις στο ίδιο αντιβιοτικό	35
1.8	Δεδομένα Κατανάλωσης Γλυκοπεπτιδίων στις Παθολογικές Κλινικές του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Ηρακλείου, 1998-2002: Σύγκριση των Γραμμαρίων Δραστικής Ουσίας και των Καθορισμένων Ημερήσιων Δόσεων ως μονάδων μέτρησης της κατανάλωσης.	39
1.9	Σύγκριση των Καθορισμένων Ημερήσιων Δόσεων της Παγκόσμιας Οργάνωσης Υγείας (έκδοση 2006) και των Καθορισμένων Ημερήσιων Δόσεων που χρησιμοποιήθηκαν από το Εθνικό Σύστημα Επιτήρησης Νοσοκομειακών Λοιμώξεων (NNIS) των Η.Π.Α. για μερικά αντιβιοτικά.	43
1.10	Σύγκριση των Μέσων Ημερήσιων Δόσεων που πραγματικά συνταγογραφούνται στο Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο της Νότιας Καρολίνα, Η.Π.Α. και των Καθορισμένων Ημερήσιων Δόσεων που χρησιμοποιήθηκαν από το Εθνικό Σύστημα Επιτήρησης Νοσοκομειακών Λοιμώξεων (NNIS) των Η.Π.Α. για μερικά αντιβιοτικά.	44
1.11	Παραδείγματα αντιβιοτικών για τα οποία τροποποιήθηκαν οι τιμές των DDD με την πάροδο του χρόνου.	45

1.12	Τρόποι υπολογισμού του αθροιστικού αριθμού ημερών νοσηλείας (ασθενοημερών) για συγκεκριμένο πληθυσμό ασθενών σε ορισμένη χρονική περίοδο	49
1.13	Δείκτης Πυκνότητας Κατανάλωσης Γλυκοπεπτιδίων στις Μονάδες Εντατικής Θεραπείας και τις Παθολογικές Κλινικές του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Ηρακλείου, 1998-2002	50
1.14	Διεθνής, πολυκεντρικές μελέτες επιτήρησης της χρήσης των αντιβιοτικών στα νοσοκομεία	58
2.1	Μεθοδολογικά ζητήματα που περιπλέκουν τη διερεύνηση της σχέσης ανάμεσα στη χρήση αντιβιοτικών και την επιδημιολογία των μικροβιακών αντοχών.	73
3.1	Κατανάλωση Αντιβιοτικών σε Επίπεδο Νοσοκομείου ανά ομάδα ATC (Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Ηρακλείου, 1998-2002)	102
3.2	Κατανάλωση αντιβιοτικών ανά ομάδα ATC, στρωματοποιημένη ανά ομάδες ομοειδών κλινικών (Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Ηρακλείου, 1998-2002)	106
3.3	Μελέτες επιτήρησης πληθυσμιακού επιπέδου για τη χρήση αντιβιοτικών σε Ευρωπαϊκά νοσοκομεία	110
4.1	Μοντέλα ARIMA και LTF που χρησιμοποιήθηκαν για την εκτίμηση της δυναμικής σχέσης ανάμεσα στην επίπτωση του ανθεκτικού στη βανκομυκίνη εντερόκοκκου (VRE) και τη χρήση αντιβιοτικών σε επίπεδο νοσοκομείου, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Ηρακλείου, 2000-2006.	130
Γ1	Μορφή Βάσης Δεδομένων για την Κατανάλωση Αντιβιοτικών	161
Δ1	Ετήσιοι Δείκτες Κατανάλωσης Αντιβιοτικών στις Παθολογικές Κλινικές ανά ομάδα ATC (Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Ηρακλείου, 1998-2002)	163
Δ2	Ετήσιοι Δείκτες Κατανάλωσης Αντιβιοτικών στις Αιματο-ογκολογικές Κλινικές ανά ομάδα ATC (Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Ηρακλείου, 1998-2002)	164
Δ3	Ετήσιοι Δείκτες Κατανάλωσης Αντιβιοτικών στις Χειρουργικές Κλινικές ανά ομάδα ATC (Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Ηρακλείου, 1998-2002)	165
Δ4	Ετήσιοι Δείκτες Κατανάλωσης Αντιβιοτικών στις Μονάδες Εντατικής Θεραπείας ανά ομάδα ATC (Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Ηρακλείου, 1998-2002)	166

## Κατάλογος Σχημάτων

<b>Σχήμα</b>	<b>Περιγραφή</b>	<b>Σελίδα</b>
2.1	Η εξέλιξη της αντοχής στα αντιβιοτικά του <i>Staphylococcus aureus</i>	68
2.2	Παράγοντες που επιδρούν στη σχέση ανάμεσα στη χρήση των αντιβιοτικών και την εμφάνιση μικροβιακών αντοχών	70
3.1	Διαφοροποιήσεις στο προφίλ χρήσης των διάφορων ομάδων αντιβιοτικών κατά την περίοδο μελέτης, ανά τύπο κλινικής και για το σύνολο του νοσοκομείου (Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Ηρακλείου, 1998-2002).	105
3.2	Χρονικές τάσεις στη συνολική κατανάλωση αντιβιοτικών συστηματικής χορήγησης (ομάδα J01 του ATC), σε διαφορετικές ομάδες κλινικών και για το σύνολο του νοσοκομείου (Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Ηρακλείου, 1998-2002)	107
4.1	Ετήσιοι δείκτες επίπτωσης του ανθεκτικού στη βανκομυκίνη εντερόκοκκου (αριθμός VanA και VanB στελεχών ανά 1.000 ασθενοημέρες) για τις διάφορες κλινικές υπηρεσίες στο Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Ηρακλείου, 2000-2006.	126
4.2	Ετήσιοι δείκτες κατανάλωσης αντιβιοτικών σε επίπεδο νοσοκομείου για τις κυριότερες ομάδες αντιβιοτικών, εκφρασμένες σε καθορισμένες ημερήσιες δόσεις ανά 100 ασθενοημέρες, στο Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Ηρακλείου, 2000-2006.	127
4.3	Παρατηρούμενοι διμηνιαίοι δείκτες πυκνότητας επίπτωσης του ανθεκτικού στη βανκομυκίνη εντερόκοκκου (VRE) σε σύγκριση με τους δείκτες πυκνότητας επίπτωσης που παράγει (προβλέπει) το μοντέλο γραμμικής συνάρτησης μεταφοράς (LTF), στο Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Ηρακλείου, 2000-2006.	133

## Εκτενής Περίληψη

### Μελέτη 1:

Η ύπαρξη ενός τυποποιημένου συστήματος επιτήρησης της κατανάλωσης των αντιβιοτικών αποτελεί θεμελιώδη προϋπόθεση για οποιαδήποτε πολιτική ορθολογικής χρήσης ή ελέγχου της αναγραφής των αντιβιοτικών στα νοσοκομεία. Προς το σκοπό αυτό ανασκοπήθηκε η διεθνής βιβλιογραφία για να αξιολογηθούν οι μέθοδοι, να καθοριστούν οι τάσεις και να οριοθετηθούν οι στόχοι των διεθνών συστημάτων επιτήρησης της χρήσης των αντιβιοτικών στα νοσοκομεία. Τα συμπεράσματα συνοψίζονται ως εξής:

Η χρήση των αντιβιοτικών μπορεί να ποσοτικοποιηθεί με ακρίβεια όταν τα δεδομένα συλλέγονται ανά ασθενή, ωστόσο αυτό δεν είναι εφικτό για τα περισσότερα νοσοκομεία. Αντίθετα, η πληθυσμιακού επιπέδου επιτήρηση, βάσει των αρχείων διανομών των φαρμάκων στις κλινικές που είναι διαθέσιμα σε όλα τα νοσοκομειακά φαρμακεία, αποτελεί μια ρεαλιστικότερη εναλλακτική για τη συνεχή και συστηματική παρακολούθηση της χρήσης των αντιβιοτικών. Όταν τα δεδομένα συλλέγονται σε μηνιαία βάση, στρωματοποιούνται ανά ομάδες ομοειδών κλινικών, αναλύονται βάσει του συστήματος anatomical therapeutic chemical / defined daily dose (ATC/DDD), και προσαρμόζονται σε σχέση με το μέγεθος του πληθυσμού και το χρόνο, παρέχεται μια σαφής εικόνα για την πυκνότητα κατανάλωσης και τις χρονικές τάσεις στην κατανάλωση των αντιβιοτικών μέσα σε ένα νοσοκομείο. Συμπλήρωση και ερμηνεία των δεικτών κατανάλωσης σε σχέση με μεταβολές βασικών στατιστικών νοσοκομειακής περίθαλψης (αριθμός εισαγωγών και/ή ασθενοημερών, μέση διάρκεια νοσηλείας), διευκολύνει τη συγκριτική αξιολόγηση (benchmarking). Αυτό, ενδέχεται να αποτελεί ένα αποτελεσματικό εργαλείο για την παρακίνηση στοχευμένων παρεμβάσεων ελέγχου και βελτιστοποίησης της αναγραφής των αντιβιοτικών στα νοσοκομεία.

**Μελέτη 2:**

*Σκοπός:* Να διερευνηθεί το προφίλ κατανάλωσης των αντιβιοτικών σε ένα πανεπιστημιακό νοσοκομείο εξετάζοντας ξεχωριστά τις διάφορες κλινικές υπηρεσίες, και αξιολογώντας τις διαχρονικές τάσεις στη χρήση των αντιβιοτικών κατά τη διάρκεια μιας πενταετίας.

*Μέθοδοι:* Τα δεδομένα χρήσης των αντιβιοτικών λήφθηκαν από το νοσοκομειακό φαρμακείο σε μηνιαία βάση και αναλύθηκαν σύμφωνα με τη μεθοδολογία ATC/DDD. Η στατιστική σημαντικότητα μιας διαχρονικής τάσης κατά τη διάρκεια της περιόδου μελέτης καθορίστηκε μέσω γραμμικής παλινδρόμησης σε μηνιαία δεδομένα.

*Αποτελέσματα:* Κατά την πενταετία 1998-2002, η κατανάλωση αντιβιοτικών στο σύνολο του νοσοκομείου αυξήθηκε κατά 22%, από 86,97 σε 106,24 καθορισμένες ημερήσιες δόσεις ανά 100 ασθενοημέρες (DDD/100PD). Οι δείκτες πυκνότητας κατανάλωσης σε DDD/100PD, οι συνολικές ποσοστιαίες αυξήσεις και οι μέσοι ετήσιοι ρυθμοί μεταβολής σε DDD/100PD ήταν αντίστοιχα: 109,97 , 35,6% και 8,1 για τις Παθολογικές Κλινικές, 98,21 , 48,7% και 9,1 για τις Μονάδες Εντατικής Θεραπείας, και 74,46 , 34,3% και 5,7 για τις Αιματο-ογκολογικές Κλινικές. Οι Χειρουργικές Κλινικές είχαν σχεδόν σταθερό δείκτη πυκνότητας κατανάλωσης (98,36 DDD/100PD). Σε όλες τις ομάδες κλινικών παρατηρήθηκε μια στροφή προς τη εντονότερη χρήση των νεότερων, ευρέως φάσματος αντιβιοτικών εις βάρος των παλαιών πενικιλινών και κεφαλοσπορινών. Συγκριτική αξιολόγηση (benchmarking) των αποτελεσμάτων αυτών με τα αποτελέσματα της πανευρωπαϊκής μελέτης ARPAC (Antimicrobial Resistance Prevention and Control) καθώς και άλλων διεθνών μελετών, παρήγαγε πληροφορία σχετικά με τη διαφοροποίηση του προφίλ και της έντασης χρήσης των αντιβιοτικών στο νοσοκομείο μας από το αντίστοιχο των Ευρωπαϊκών νοσοκομείων, καθώς και για τις περιοχές στις οποίες εντοπίζεται πρόβλημα ασυνήθιστης ή υπερβολικής κατανάλωσης αντιβιοτικών.

*Συμπεράσματα:* Η μελέτη αυτή ανέδειξε ότι η επιτήρηση της κατανάλωσης των αντιβιοτικών χρησιμοποιώντας το σύστημα ATC/DDD παρήγαγε μια καθαρή εικόνα για το προφίλ της χρήσης τους. Η χρήση μηνιαίων δεικτών κατανάλωσης κατά τη διάρκεια μιας επαρκούς περιόδου επιτήρησης επέτρεψαν την αξιολόγηση διαχρονικών τάσεων. Η στρωματοποίηση των δεικτών κατανάλωσης ανά ομάδες ομοειδών κλινικών και η συγκριτική αξιολόγηση με δεδομένα διαθέσιμα στη διεθνή βιβλιογραφία, επέτρεψαν την εντόπιση προβληματικών περιοχών και έδωσαν το έναυσμα για στοχευμένες παρεμβάσεις στην πολιτική χρήσης των αντιβιοτικών.

### **Μελέτη 3:**

*Σκοπός:* Ο ρόλος των αντιβιοτικών στην επιδημιολογία του ανθεκτικού στη βανκομυκίνη εντερόκοκκου (VRE) έχει μελετηθεί εκτενώς στη διεθνή βιβλιογραφία, αλλά παραμένουν αντιφάσεις σχετικά με το ποια αντιβιοτικά, και σε ποιο βαθμό, διευκολύνουν την εμφάνιση και εξάπλωσή του. Σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν να διερευνηθεί και να ποσοτικοποιηθεί η διαχρονική σχέση ανάμεσα στη χρήση των αντιβιοτικών και την επίπτωση του VRE, ώστε να παρακινηθούν βασισμένες σε δεδομένα και στοχευμένες παρεμβάσεις για τον έλεγχο της χρήσης των αντιβιοτικών σε ένα τριτοβάθμιο νοσηλευτικό ίδρυμα.

*Μέθοδοι:* Αθροιστικά δεδομένα σε επίπεδο νοσοκομείου για τη χρήση τη χρήση πολλών ομάδων αντιβιοτικών εκφρασμένα ως καθορισμένες ημερήσιες δόσεις (DDD) ανά 100 ασθενοημέρες (PD) και δεδομένα για την επίπτωση του VRE εκφρασμένα ως κλινικά στελέχη ανά 1.000PD, αξιολογήθηκαν κατά τη διάρκεια μιας 7-ετούς περιόδου (2000-2006). Χρησιμοποιήθηκε ανάλυση χρονοσειρών (ARIMA και Transfer Function models) για να ποσοτικοποιηθούν οι διαχρονικές επιδράσεις της χρήσης αντιβιοτικών στην επίπτωση του VRE και να εκτιμηθούν τα απαιτούμενα χρονικά διαστήματα πριν την εμφάνιση αυτών των επιδράσεων (καθυστερήσεις επίδρασης).

*Αποτελέσματα:* Η επίπτωση του VRE για ένα συγκεκριμένο δίμηνο βρέθηκε να είναι συνάρτηση της τιμής της κατά το προηγούμενο δίμηνο, καθώς και των προγενέστερων μεταβολών στη χρήση τεσσάρων ομάδων αντιβιοτικών. Ειδικότερα, αυξήσεις κατά 1 DDD/100PD στη χρήση των γλυκοπεπτιδίων, των φθοριοκινολονών, των κεφαλοσπορινών ευρέως φάσματος και των συνδυασμών πενικιλινών με αναστολείς της β-λακταμάσης επέφεραν, ανεξάρτητα, επακόλουθες μέσες μεταβολές κατά +0,0024 , +0,015 , +0,0020 και – 0,010 στελέχη ανά 1.000 ασθενοημέρες, αντίστοιχα, στην επίπτωση του VRE, με μέσες καθυστερήσεις επίδρασης 2, 4, 2 και 6 μηνών, αντίστοιχα. Αυτό το μοντέλο, που ενσωμάτωσε την προγενέστερη επίπτωση του VRE και την προηγούμενη χρήση αντιβιοτικών, εξηγούσε το 56% της παρατηρούμενης διακύμανσης στη συχνότητα απομόνωσης VRE με την πάροδο του χρόνου.

*Συμπεράσματα:* Οι παραδοσιακές προσπάθειες για τον έλεγχο της ενδονοσοκομειακής μετάδοσης του VRE επηρεάζονται αρνητικά από την αλόγιστη ή υπερβολική κατανάλωση των αντιβιοτικών. Οι αυξημένες καταναλώσεις γλυκοπεπτιδίων, νεότερων κεφαλοσπορινών και φθοριοκινολονών θα πρέπει να αποτελούν τους στόχους των πολιτικών ελέγχου των αντιβιοτικών. Η αντικατάσταση κεφαλοσπορινών ευρέως φάσματος από συνδυασμούς πενικιλινών με αναστολείς της β-λακταμάσης πιθανόν να είναι μια αποτελεσματική παρέμβαση για τον έλεγχο της διασποράς του VRE στα νοσοκομεία.



## **Extended Summary**

### **Study 1:**

A standardized antibiotic surveillance system is an essential requirement of all antibiotic control strategies. To this end, we reviewed the international literature and assessed the methods, trends and targets of international hospital antibiotic surveillance programs. Conclusions are summarized as follows:

Antibiotic use can be accurately quantified using patient-level surveillance, though it is not feasible for most hospitals. Instead, population-level surveillance is a more realistic alternative for ongoing and systematic monitoring of antibiotic use. Monitoring of aggregate, ward-supply data on a monthly basis, stratification by patient-care area and analysis by the anatomical therapeutic chemical and defined daily dose (ATC/DDD) system, adjusting for bed-occupancy, provides a clear picture of antibiotic consumption density and time-trends within the hospital. When usage rates are supplemented and interpreted accordingly to changes in hospital resource indicators (number of admission and/or patient-days, mean length of stay) benchmarking is facilitated. This provides an efficient tool for triggering and targeting antibiotic control interventions.

### **Study 2:**

*Objectives:* To investigate the profile and temporal trends of antimicrobial use at a university hospital by separately examining different patient-care areas and by assessing usage trends over a 5-year period.

*Methods:* Aggregate ward-supply data from pharmacy records were analyzed according to the ATC/DDD methodology. The statistical significance of a temporal trend in antimicrobial use during the study period was assessed by linear regression on monthly data.

*Results:* During 1998-2002, hospital-wide antimicrobial use increased by 22%, from 86.97 to 106.24 defined daily doses per 100 bed-days [DDD/100BD]. Pooled usage rates in

DDD/100BD, overall percentage increases and annual average increase rates were respectively 109.97, 35.6%, 8.1 for Medical wards, 98.21, 48.7%, 9.1 for ICU's and 74.46, 34.3%, 5.7 for Haemato-oncology wards. Surgical wards had a fairly constant usage rate (98.36). A shift towards the newer broad-spectrum antibiotics to the detriment of the older penicillins and cephalosporins was noted in all hospital areas. Benchmarking our results with those of ARPAC (Antimicrobial Resistance Prevention and Control) and other international studies, produced information about differences in the profile and quantity of antibiotic use in our hospital compared to other European hospitals, and helped us to identify about areas of concern.

*Conclusions:* Surveillance of antimicrobial consumption using the ATC/DDD system provided a clear picture of its profile. Monthly rates over a sufficient surveillance period allowed the assessment of temporal trends. Stratification of rates by clinical service allowed areas of concern to be specified and targeted antibiotic policy changes to be initiated.

### **Study 3:**

*Objectives:* The role of antibiotics in the epidemiology of vancomycin-resistant enterococcus (VRE) has been studied extensively, but controversies remain as to which, and to what extent, do antibiotics facilitate the emergence and spread of VRE. The objective of this study was to investigate and quantify the temporal relationship between the use of antibiotics and the incidence of VRE, in order to stimulate evidence-based, targeted antibiotic control interventions at a tertiary-care hospital.

*Methods:* Aggregate, hospital-wide data on the use of several antibiotic classes in terms of defined daily doses (DDD) per 100 patient-days (PD) and VRE incidence rates in terms of clinical isolates per 1,000PD, were evaluated during a 7-year period (2000-2006). Time-series analysis (Box-Jenkins and transfer function models) was used to quantify the temporal effect of antibiotic use on VRE incidence and estimate effect-delays.

*Results:* The incidence rate of VRE observed in a specific bimester was found to be a function of its value during the preceding bimester and of prior changes in the use of four antibiotic classes. In particular, an increase of one DDD/100PD in the use of glycopeptides, fluoroquinolones, extended-spectrum cephalosporins and  $\beta$ -lactam/ $\beta$ -lactamase inhibitor combinations resulted, independently, in average changes of +0.024, +0.015, + 0.020 and – 0.010 isolates per 1,000 patient-days in the incidence of VRE, with average delays of 2, 4, 2 and 6 months, respectively. This model, taking into account past VRE incidence rates and antibiotic use, explained 56% of the observed variation in VRE rates over time.

*Conclusions:* Traditional efforts to reduce VRE cross-transmission are negated by inappropriate or excessive antibiotic use. Use of glycopeptides, extended-spectrum cephalosporins and fluoroquinolones at high amounts should be targets of antibiotic control policies. Penicillin/ $\beta$ -lactamase-inhibitor combinations might be suitable substitutes for extended-spectrum cephalosporins.

# ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

# **1. Η Επιτήρηση της Κατανάλωσης των Αντιβιοτικών στα Νοσοκομεία**

## **1.1. Εισαγωγή**

Η ύπαρξη ενός τυποποιημένου συστήματος επιτήρησης της κατανάλωσης των αντιβιοτικών αποτελεί θεμελιώδη προϋπόθεση για οποιαδήποτε πολιτική ορθολογικής χρήσης ή ελέγχου της αναγραφής των αντιβιοτικών στα νοσοκομεία. Αντικείμενο του παρόντος κεφαλαίου αποτελούν τα μεθοδολογικά ζητήματα που ανακύπτουν κατά το σχεδιασμό ενός πρωτοκόλλου επιτήρησης της ενδονοσοκομειακής χρήσης των αντιβιοτικών. Ειδικότερα, στο κεφάλαιο αυτό παρουσιάζονται τα ζητήματα που σχετίζονται με την επιλογή του συστήματος ταξινόμησης των αντιβιοτικών και των ομάδων αντιβιοτικών που θα επιτηρηθούν, την αναγνώριση διαθέσιμων πηγών για αξιόπιστα δεδομένα, τον ορισμό των κατάλληλων μονάδων μέτρησης και δεικτών για την ποσοτικοποίηση της έκθεσης ενός πληθυσμού στα αντιβιοτικά, τον καθορισμό της συχνότητας συλλογής των δεδομένων, και τον προσδιορισμό του απαιτούμενου επιπέδου ομαδοποίησης και στρωματοποίησης των δεδομένων.

## 1.2 Η Αναγκαιότητα της Επιτήρησης της Χρήσης των Αντιβιοτικών

Η βελτίωση της χρήσης των αντιβιοτικών αποτελεί έναν σημαντικό στόχο στην ιατρική κοινότητα [1]. Ωστόσο, εκτιμήσεις διεθνών μελετών έχουν αναδείξει ότι συχνά η χρήση των αντιβιοτικών στα νοσοκομεία δεν είναι βέλτιστη, παρέχοντας δεδομένα για υπερκατανάλωση των αντιβιοτικών και υψηλά ποσοστά άσκοπης ή ανάρμοστης χρήσης τους [2-4]. Επιπρόσθετα με το αυξημένο άμεσο κόστος στην υγειονομική περίθαλψη που συνδέεται με τη μη κατάλληλη προφύλαξη ή/και θεραπεία των λοιμώξεων, τις ανεπιθύμητες ενέργειες και την τοξικότητα, η μη-συνετή χρήση των αντιβιοτικών θεωρείται ως μια ισχυρή επιλεκτική δύναμη που προάγει την εμφάνιση και διασπορά των ανθεκτικών στα αντιβιοτικά στελεχών των μικροβίων [5,6]. Οι λοιμώξεις που οφείλονται σε παθογόνα ανθεκτικά έναντι των αντιβιοτικών συνεπάγονται υψηλότερο κόστος περίθαλψης, μεγαλύτερο χρόνο νοσηλείας και αυξημένη νοσηρότητα και θνησιμότητα των ασθενών συγκρινόμενες με τις λοιμώξεις από βακτήρια ευαίσθητα στα συνηθισμένα αντιβιοτικά [7-9].

Παρόλο που η σχέση ανάμεσα στη χρήση αντιβιοτικών και την επιδημιολογία των μικροβιακών αντοχών είναι πολύπλοκη και σε μερικές μόνο περιπτώσεις έχουν διευκρινιστεί οι ακριβείς μηχανισμοί και οι λεπτομέρειες αυτής της σχέσης [6,10,11], είναι πλέον ευρέως αποδεκτό ότι η υπερκατανάλωση και η αλόγιστη χρήση των αντιβιοτικών αποτελούν παράγοντες με σημαντική συνεισφορά τόσο στην ανάπτυξη αντοχής των παθογόνων έναντι των αντιβιοτικών όσο και στη διασπορά των ανθεκτικών στελεχών [12]. Χρησιμοποιώντας μαθηματικά μοντέλα για την πληθυσμιακή γενετική και επιδημιολογία της αντοχής στα αντιβιοτικά, οι *Austin et al* [13] και *Lipsitch et al* [14], ανέδειξαν ότι η υπέρβαση ενός κρίσιμου ορίου κατανάλωσης των αντιβιοτικών προκαλεί σημαντική αύξηση στη συχνότητα εμφάνισης ανθεκτικών παθογόνων και, όταν αυτό συμβαίνει, είναι αναγκαίες σημαντικές

μειώσεις στην κατανάλωση ή μεταβολές στους τρόπους χρήσης των αντιβιοτικών προκειμένου να αντιστραφούν οι αυξητικές τάσεις των μικροβιακών αντοχών.

Η αυξανόμενη διασπορά των ανθεκτικών παθογόνων στα νοσοκομεία και η σχέση της με την χορήγηση αντιβιοτικών έχει προκαλέσει σε παγκόσμιο επίπεδο κινητοποίηση για την ελάττωση της περιττής χρήσης των αντιβιοτικών και τη βελτίωση των πρωτοκόλλων θεραπείας ώστε να μεγιστοποιηθεί αφενός η διάρκεια ζωής αυτών των φαρμάκων και αφετέρου να μειωθεί η συχνότητα των ανθεκτικών βακτηριδίων [15-17]. Έχουν προταθεί πολλαπλές, συχνά αντικρουόμενες στρατηγικές [18-21], με παρεμβάσεις όπως:

- ελαχιστοποίηση της χρήσης όλων των ομάδων των αντιμικροβιακών με περιορισμένο συνταγολόγιο (formulary restrictions),
- αυξημένη χρήση προφυλακτικής αντιβιοθεραπείας για τη μείωση της αποίκισης,
- κυκλική εναλλαγή βάσει συγκεκριμένης χρονικής ακολουθίας διαφορετικών ομάδων αντιβιοτικών που έχουν συγκρίσιμο φάσμα δράσης (rotation, cycling),
- αλλαγή της αρχικής εμπειρικής θεραπείας σε αιτιολογική θεραπεία βάσει των αποτελεσμάτων των καλλιιεργειών, της ευαισθησίας των παθογόνων και της κλινικής απόκρισης από ευρέως σε στενού φάσματος αντιβιοτικά, από συνδυαστική θεραπεία σε μονοθεραπεία ή από παρεντερικά σε από του στόματος σχήματα (streamlining, sequential antibiotic therapy),
- αντικατάσταση του χορηγούμενου αντιβιοτικού από άλλο που να έχει διαφορετική χημική δομή αλλά να ανήκει στην ίδια θεραπευτική ομάδα και να έχει συγκρίσιμες φαρμακοκινητικές / φαρμακοδυναμικές ιδιότητες και κλινική αποτελεσματικότητα (therapeutic substitution).

Ο κυριότερος λόγος των διαφοροποιημένων και συχνά αντικρουόμενων παρεμβάσεων φαίνεται να σχετίζεται τόσο με μεθοδολογικά ζητήματα κατά το σχεδιασμό των μελετών αξιολόγησης των παρεμβάσεων [19], όσο και με τα αντικρουόμενα στοιχεία

που αφορούν τη σχέση ανάμεσα στη θεραπεία με αντιβιοτικά και την ανάπτυξη αντοχής ή τους μηχανισμούς που καθορίζουν αυτή τη σχέση [22,23]. Πιθανόν επίσης να συνδέονται με τις διαφοροποιήσεις στα τοπικά μοτίβα αντοχών και τους διαφορετικούς τρόπους χρήσης των αντιβιοτικών σε τοπικό επίπεδο.

Συνεπώς, η καταγραφή της κατανάλωσης των αντιβιοτικών στα νοσοκομεία είναι ουσιώδης για τη διερεύνηση της οικολογικής σχέσης ανάμεσα στη χρήση τους και την εξέλιξη της αντοχής των μικροοργανισμών έναντι αυτών [24,25]. Οι διαφοροποιήσεις στα τοπικά μοτίβα αντοχών και τους τρόπους χρήσης των αντιβιοτικών καθιστούν αναγκαία την ύπαρξη προγράμματος επιτήρησης σε κάθε νοσοκομείο για την δημιουργία πολιτικών ορθολογικής χρήσης των αντιβιοτικών όσο και τον έλεγχο των λοιμώξεων [25-27].

Παρά τις αμφιβολίες σχετικά με το ποια μέθοδος ή ποιος συνδυασμός μεθόδων είναι αποτελεσματικότερος για τον έλεγχο της αναγραφής αντιβιοτικών [19,28,29], όλες οι μέθοδοι έχουν μια κοινή απαίτηση: προϋποθέτουν την ύπαρξη ενός τυποποιημένου συστήματος επιτήρησης της χρήσης των αντιβιοτικών. Η ποσοτικοποίηση και συστηματική παρακολούθηση της έκθεσης των νοσηλευόμενων ασθενών στα αντιβιοτικά επιτρέπει την ερμηνεία των τρόπων χρήσης τους, την αναγνώριση προβληματικών περιοχών μέσω διατοπικών και διαχρονικών συγκρίσεων, την αξιολόγηση της συμμόρφωσης με κλινικές οδηγίες (guidelines), και συνεπώς, την ανάπτυξη και εφαρμογή καθοδηγούμενης από δεδομένα (evidence based) πολιτικής χρήσης των αντιβιοτικών. Τέλος, επιτρέπει την αξιολόγηση των αποτελεσμάτων τέτοιων παρεμβάσεων.

Συνεπώς, διεθνείς οργανισμοί, επιστημονικές εταιρείες και κυβερνητικές οργανώσεις έχουν συστήσει κατευθυντήριες γραμμές και οδηγίες που τονίζουν την ανάγκη ύπαρξης τυποποιημένων συστημάτων επιτήρησης των αντιβιοτικών στα νοσοκομεία.

Οι κατευθυντήριες οδηγίες για την πρόληψη της μικροβιακής αντοχής στα νοσοκομεία που εκδόθηκαν το 1997 από την Society for Healthcare Epidemiology of



America (SHEA) και την Infectious Diseases Society of America (IDSA) συνέστησαν τη μέτρηση της χρήσης των αντιβιοτικών ώστε να είναι εφικτή η σύγκριση των διαχρονικών τάσεων στην κατανάλωσή τους, η ανάπτυξη συγκριτικών δεικτών (benchmarks) για αναλύσεις κόστους και ο καθορισμός των σχέσεων τόσο με τις ανεπιθύμητες ενέργειες όσο και την ανάπτυξη μικροβιακής αντοχής [15].

Το 1998 το Συνέδριο της Ευρωπαϊκής Ένωσης με θέμα “Η μικροβιακή απειλή” είχε ως απόρροια τις “Συστάσεις της Κοπεγχάγης” [16], στις αναγνωρίστηκε η ανάγκη για την ανάληψη δράσης ώστε να διατηρηθεί η αποτελεσματικότητα των αντιβιοτικών, με τον περιορισμό της χρήσης τους κατά τη θεραπευτική αγωγή και την πρόληψη των λοιμωδών νόσων. Η Οικονομική και Κοινωνική Επιτροπή<sup>1</sup> και η 51<sup>η</sup> Παγκόσμια Συνέλευση για την Υγεία της ΠΟΥ<sup>2</sup> κατέληξαν σε παρεμφερή συμπεράσματα, τα οποία στηρίζονται περαιτέρω από αξιολογήσεις της κατάστασης σε εθνικό επίπεδο, όπως η έκθεση της μόνιμης ιατρικής συμβουλευτικής επιτροπής στο Ηνωμένο Βασίλειο<sup>3</sup>.

Σύντομα ακολούθησε η σύσταση του Συμβουλίου της Ευρωπαϊκής Ένωσης (2002/77/EC) στην οποία απαιτείται από τα κράτη-μέλη να εξασφαλίσουν ότι υφίστανται και εφαρμόζονται συγκεκριμένες στρατηγικές για τη συνετή χρήση των αντιβιοτικών με στόχο τον περιορισμό της αύξησης των ανθεκτικών παθογόνων. Μεταξύ των κυριότερων απαιτήσεων αυτής της σύστασης περιλαμβάνεται [17], η καθιέρωση ή ενίσχυση συστημάτων επιτήρησης της μικροβιακής αντοχής και της χρήσης των αντιβιοτικών, προκειμένου:

- α) να συγκεντρωθούν αξιόπιστα, συγκρίσιμα δεδομένα, σχετικά με την ευαισθησία των παθογόνων οργανισμών στις αντιμικροβιακές ουσίες και τις λοιμώξεις που αυτοί προκαλούν. Τα δεδομένα αυτά θα πρέπει να επιτρέπουν την ανάλυση των

---

<sup>1</sup> Γνωμοδότηση της Οικονομικής και Κοινωνικής Επιτροπής με θέμα “Η αντοχή στα αντιβιοτικά ως απειλή για τη δημόσια υγεία”, ΕΕ C 407 της 28/12/1998, σελ.7

<sup>2</sup> Παγκόσμια Οργάνωση Υγείας: Emerging and Other Communicable Diseases: Antimicrobial Resistance, Μάιος 1998

<sup>3</sup> “The Path of Least Resistance”, Standing Medical Advisory Committee Sub-group on Antimicrobial Resistance, Υπουργείο Υγείας Ηνωμένο Βασίλειο, 1998

χρονικών τάσεων και την έγκαιρη προειδοποίηση και παρακολούθηση της εξάπλωσης της αντοχής σε εθνικό και περιφερειακό επίπεδο και σε επίπεδο ευρύτερης κοινότητας

- β) να συγκεντρωθούν δεδομένα σχετικά με τη συνταγογραφία και τη χρήση των αντιβιοτικών στο κατάλληλο επίπεδο ώστε να καταστεί δυνατή η παρακολούθηση της συνολικής χρήσης με τη συμμετοχή ιατρών, φαρμακοποιών και άλλων μερών που συλλέγουν τέτοιου είδους δεδομένα
- γ) να αναπτυχθούν δείκτες παρακολούθησης των πρακτικών συνταγογραφίας των αντιβιοτικών, και να αξιολογηθούν οι δείκτες αυτοί ως προς τις δυνατότητες βελτίωσης των πρακτικών συνταγογραφίας και την ανατροφοδότηση προς τους ιατρούς
- δ) να αναπτυχθούν βασισμένες σε υπάρχοντα στοιχεία, αρχές και κατευθυντήριες γραμμές όσον αφορά τις ορθές πρακτικές διαχείρισης των μεταδοτικών νόσων, έτσι ώστε να διατηρηθεί η αποτελεσματικότητα των αντιβιοτικών.

Είναι, επομένως, σημαντικό τα δεδομένα χρήσης των αντιβιοτικών να συλλέγονται, να αναλύονται και να παρουσιάζονται με τυποποιημένη μεθοδολογία ώστε να είναι εφικτές οι συγκριτικές μελέτες. Ο Πίνακας 1.1 συνοψίζει τα διάφορα ζητήματα που πρέπει να καθοριστούν πριν το σχεδιασμό οποιουδήποτε πρωτοκόλλου για τη συνεχή και συστηματική παρακολούθηση της χρήσης των αντιβιοτικών στα νοσηλευτικά ιδρύματα.

*Πίνακας 1.1: Βασικά ζητήματα κατά το σχεδιασμό ενός συστήματος επιτήρησης των αντιβιοτικών στα νοσοκομεία*

- 
1. Σύστημα ταξινόμησης των αντιβιοτικών ανάλογα με χημικές, φαρμακολογικές, θεραπευτικές ιδιότητές τους.
  2. Επιλογή των ομάδων αντιβιοτικών που θα επιτηρηθούν.
  3. Αναγνώριση των διαθέσιμων πηγών αξιόπιστων δεδομένων.
  4. Καθορισμός των κατάλληλων μονάδων μέτρησης (μονάδων αριθμητή και παρονομαστή).
  5. Καθορισμός των κατάλληλων δεικτών για την ποσοτικοποίηση της έκθεσης ενός πληθυσμού στα αντιβιοτικά
  6. Καθορισμός της συχνότητας συλλογής και αναφοράς των δεδομένων.
  7. Προσδιορισμός του απαιτούμενου επιπέδου ομαδοποίησης και στρωματοποίησης των δεδομένων (ανά ασθενή, κλινική, ομάδα ομοειδών κλινικών, νοσοκομείο).
- 

Η παρουσίαση των παραπάνω μεθοδολογικών ζητημάτων κατά την επιτήρηση των αντιβιοτικών στα νοσοκομεία αποτελεί το αντικείμενο των επόμενων ενοτήτων.

## 1.3 Η Ταξινόμηση των Αντιβιοτικών βάσει του Συστήματος ATC

### 1.3.1 Ιστορική Αναδρομή

Η αναγκαιότητα για ένα σύστημα ταξινόμησης των φαρμάκων με διεθνή αποδοχή, το οποίο να επιτρέπει τις συγκρίσεις των δεδομένων τόσο σε τοπικό όσο και σε διεθνές επίπεδο είναι προφανής για τις μελέτες που αφορούν τη χρήση των αντιβιοτικών και των φαρμάκων γενικότερα. Ένα τέτοιο σύστημα ταξινόμησης άρχισε να μορφοποιείται ήδη στα τέλη της δεκαετίας του 1960, όταν ακόμη η έρευνα στο πεδίο της χρήσης των φαρμάκων ήταν σε πρώιμο στάδιο [30]. Λόγω του αυξημένου ενδιαφέροντος για το ερευνητικό αυτό πεδίο, η Παγκόσμια Οργάνωση Υγείας (ΠΟΥ) οργάνωσε το 1969 στο Όσλο ένα συμπόσιο με τίτλο “*The Consumption of Drugs*”. Σε αυτό το συμπόσιο δημιουργήθηκε η ομάδα “*Drug Utilisation Research Group*”, στην οποία ανατέθηκε το έργο της ανάπτυξης διεθνώς αποδεκτών και εφαρμόσιμων μεθόδων για την έρευνα στην χρήση των φαρμάκων [30]. Η εν λόγω ομάδα εκσυγχρόνισε το τότε υπάρχον σύστημα ταξινόμησης της *European Pharmaceutical Market Research Association* αναπτύσσοντας ένα σύστημα που σήμερα είναι γνωστό ως σύστημα ταξινόμησης “*Anatomical Therapeutic Chemical*” (ATC), και το οποίο συστήθηκε το 1981 από την ΠΟΥ ως το καταλληλότερο σύστημα ταξινόμησης για τις φαρμακο-επιδημιολογικές μελέτες [30]. Το 1982 η ΠΟΥ σύστησε το “*Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology*” ως τον κεντρικό συντονιστή για την εφαρμογή της μεθοδολογίας στις Σκανδιναβικές χώρες, και το 1996 εγκαθίδρυσε την “*International Working Group for Drug Statistics Methodology*” που προώθησε το σύστημα ως διεθνές πρότυπο φαρμακο-επιδημιολογικών ερευνών [31]. Το σύστημα ATC θεωρείται σήμερα ως πρότυπο σύστημα ταξινόμησης για τις μελέτες χρήσης των αντιβιοτικών [32-34].

### 1.3.2 Περιγραφή του Συστήματος Ταξινόμησης Anatomical Therapeutic Chemical

Κατά την ταξινόμηση ATC οι φαρμακευτικές ουσίες κατατάσσονται σε διαφορετικές ομάδες ανάλογα με το όργανο ή την περιοχή του σώματος στην οποία δρουν (ανατομικά) και έπειτα, ανάλογα με τις χημικές, φαρμακολογικές και θεραπευτικές ιδιότητές τους [31]. Η ταξινόμηση έχει ιεραρχική (δενδροειδή) μορφή πέντε επιπέδων. Το πρώτο επίπεδο αφορά στο ανατομικό σύστημα ή στην πάθηση του συστήματος στην οποία ασκεί τη δράση του το φάρμακο, το δεύτερο επίπεδο αφορά στην θεραπευτική κατηγορία, το τρίτο στη φαρμακολογική κατηγορία, το τέταρτο στη χημική/φαρμακολογική ομάδα και το πέμπτο στη δραστική ουσία. Σε κάθε φαρμακευτική ουσία αντιστοιχεί ένας κωδικός 5-επιπέδων, όπως δείχνει το παράδειγμα του Πίνακα 1.2.

**Πίνακας 1.2:** Παράδειγμα της ιεραρχικής κωδικοποίησης του συστήματος ταξινόμησης Anatomical Therapeutic Chemical (ATC)<sup>α</sup>.

Κωδικός ATC	Επίπεδο ATC	Περιγραφή
J	Κύρια ανατομική ομάδα	Φάρμακα κατά των λοιμώξεων
J01	Θεραπευτική κατηγορία	Αντιβιοτικά για συστηματική χορήγηση
J01D	Φαρμακολογική κατηγορία	Άλλα β-λακταμικά αντιβιοτικά
J01DC	Χημική / Φαρμακολογική ομάδα	Κεφαλοσπορίνες δεύτερης γενιάς
J01DC02	Δραστική ουσία	Κεφουροξίμη

<sup>α</sup> Βάσει της έκδοσης 2006 του συστήματος [35]

Το σύστημα ATC ομαδοποιεί τα φάρμακα σε 14 κύριες ομάδες, από τις οποίες η κύρια ανατομική ομάδα “J” συμπεριλαμβάνει τα «φάρμακα κατά των λοιμώξεων» και η θεραπευτική κατηγορία “J01” χειρίζεται ειδικότερα τα “αντιβιοτικά για συστηματική χορήγηση”. Η κωδικοποίηση της κλάσης J01 μέχρι το επίπεδο χημικής / φαρμακολογικής ομάδας δίνεται στον Πίνακα 1.3.

Η πλήρης ιεραρχική κωδικοποίηση των 5-επιπέδων για τα αντιβιοτικά συστηματικής χορήγησης δίνεται στο Παράρτημα Α.

**Πίνακας 1.3:** Η ιεραρχική κωδικοποίηση του συστήματος ATC<sup>a</sup> για την ομάδα J01 των “αντιβιοτικών για συστηματική χρήση”, μέχρι το επίπεδο χημικής / φαρμακολογικής ομάδας.

<b>J01 ANTIBIOTIKA GIA SYSTHMATIKH XOPHGHSH</b>
<b>J01A Τετρακυκλίνες</b>
<b>J01B Αμφενικόλες</b>
<b>J01C β-Λακτάμες, Πενικιλίνες</b>
J01CA Πενικιλίνες Ευρέως Φάσματος (Αμινοπενικιλίνες)
J01CE Πενικιλίνες Ευαίσθητες στη β-λακταμάση
J01CF Πενικιλίνες Ανθεκτικές στη β-λακταμάση
J01CG Αναστολείς της β-λακταμάσης
J01CR Συνδυασμοί Πενικιλινών με Αναστολείς της β-λακταμάσης
<b>J01D Άλλα Αντιβακτηριακά της β-λακτάμης</b>
J01DB Κεφαλοσπορίνες Πρώτης Γενιάς
J01DC Κεφαλοσπορίνες Δεύτερης Γενιάς
J01DD Κεφαλοσπορίνες Τρίτης Γενιάς
J01DE Κεφαλοσπορίνες Τέταρτης Γενιάς
J01DF Μονοβακτάμες
J01DH Καρβαπενέμες
<b>J01E Σουλφοναμίδια και Τριμεθοπρίμη</b>
J01EA Τριμεθοπρίμη και Παράγωγα
J01EB Σουλφοναμίδια Βραχείας Δράσης
J01EC Σουλφοναμίδια Μέσης Δράσης
J01ED Σουλφοναμίδια Μακράς Δράσης
J01EE Συνδυασμοί Σουλφοναμιδίων και Τριμεθοπρίμης
<b>J01F Μακρολίδια και Λινκοζαμίνες</b>
J01FA Μακρολίδια
J01FF Λινκοζαμίνες
J01FG Στρεπτογκρανίνες
<b>J01G Αμινογλυκοσίδες</b>
J01GA Στρεπτομυκίνες
J01GB Άλλες Αμινογλυκοσίδες
<b>J01M Κινολόνες</b>
J01MA Φθοριοκινολόνες
J01MB Άλλες Κινολόνες
<b>J01R Συνδυασμοί Αντιβακτηριακών</b>
<b>J01X Άλλα Αντιβακτηριακά</b>
J01XA Γλυκοπεπτίδια
J01XB Πολυμυξίνες
J01XC Στεροειδή
J01XD Ιμιδαζόλια
J01XE Παράγωγα Νιτροφουρανίου
J01XX Άλλα Αντιμικροβιακά

<sup>a</sup> Βάσει της έκδοσης 2006 του συστήματος [35]

### 1.3.3 Η Επιλογή των Ομάδων Αντιβιοτικών προς Επιτήρηση

Το πρώτο επίπεδο του συστήματος ATC βασίζεται στην ανατομική ταξινόμηση σύμφωνα με την οποία τα αντιμικροβιακά σε διαφορετικές ομάδες (εκτός της J01) και αντιστοιχούν σε περισσότερους από έναν κωδικούς ανάλογα με την κλινική ενότητα (disease states) στην οποία απευθύνονται [36]. Έτσι, η αναφορά της κατανάλωσης των αντιβιοτικών βάσει της ομάδας J01 δεν αντανakλά πλήρως τη συνολική κατανάλωση αφού μερικά αντιβιοτικά έχουν ταξινομηθεί εκτός της ομάδας J01. Για παράδειγμα, αντιβιοτικά που χορηγούνται από του στόματος για την απολύμανση (decontamination) του γαστρεντερικού (συμπεριλαμβανομένης της βανκομυκίνης) ή ως αντιμικροβιακά του γαστρεντερικού έχουν ταξινομηθεί στην ομάδα A07A. Ομοίως, τα παράγωγα των νιτροιμιδαζολίων για τη θεραπεία των πρωτοζωικών λοιμώξεων τοποθετούνται στην ομάδα P01AB [31].

Ωστόσο, το ενδιαφέρον εστιάζεται στη συστηματική χρήση των αντιμικροβιακών, καθώς πιστεύεται ότι αυτή έχει τη μεγαλύτερη επίδραση στην ανάπτυξη ανθεκτικών μικροβιακών στελεχών. Εξάλλου, για παρασκευάσματα τοπικής χρήσης, όπως αλοιφές και κρέμες, χρησιμοποιούνται διαφορετικές ποσότητες από τους ασθενείς ανάλογα με την περιοχή που θα καλυφθεί και την ποσότητα που εφαρμόζουν ανά μονάδα επιφάνειας, επομένως είναι εξαιρετικά δύσκολο να μετρηθεί η χρήση αντιβιοτικών τοπικής χρήσης.

Επομένως, η εκτίμηση της κατανάλωσης της ευρύτερης ομάδας J01 των αντιβιοτικών για συστηματική χορήγηση θεωρείται επαρκής και είναι πλέον καθιερωμένη στις διεθνείς μελέτες επιτήρησης της χρήσης των αντιβιοτικών και της συσχέτισης με την εμφάνιση και διασπορά ανθεκτικών μικροοργανισμών [33,34,36,37]. Όμως, η βέλτιστη κατηγοριοποίηση των αντιβιοτικών (π.χ. ανά παράγοντα, φαρμακολογική ομάδα, φάσμα δράσης ή συνδυασμό αυτών) για σκοπούς αξιολόγησης της σχέσης ανάμεσα στη χρήση των αντιβιοτικών και την επιδημιολογία των μικροβιακών αντοχών εξακολουθεί να αποτελεί αντικείμενο υπό διερεύνηση [38].

## **1.4 Οι Πηγές και τα Είδη Δεδομένων για τη Χρήση των Αντιβιοτικών**

### **1.4.1 Πηγές Δεδομένων**

Πολλές είναι οι πηγές δεδομένων για την ποσοτικοποίηση της έκθεσης των νοσηλευόμενων ασθενών στα αντιβιοτικά, με κάθε μία να έχει τόσο τα πλεονεκτήματα όσο και τα μειονεκτήματά της [39,40].

#### **Αγορές Νοσοκομειακού Φαρμακείου:**

Οι αγορές των νοσοκομειακών φαρμακείων, όπως καθορίζονται από τα τιμολόγια αγορών ή τα διάφορα έγγραφα παραλαβών, επιτρέπουν μια αδρή εκτίμηση της συνολικής χρήσης των αντιβιοτικών σε ένα συγκεκριμένο νοσοκομείο. Για τον καθορισμό της ακρίβειας και της αξιοπιστίας της εκτίμησης αυτής πρέπει να ελέγχεται αν το φαρμακείο πραγματοποιεί αγορές για περισσότερα από ένα ιδρύματα ή αν υπάρχουν πηγές διανομής όπως αγωγές υπό δοκιμή ή δωρεάν δείγματα. Τα δεδομένα μπορούν να υπερεκτιμήσουν τη χρήση στην περίπτωση που σημαντικές ποσότητες αντιβιοτικών επιστρέφονται στον κατασκευαστή ή καταστρέφονται λόγω υπέρβασης της ημερομηνίας λήξης. Η διαχρονική κατανάλωση των αντιβιοτικών είναι δύσκολο να αξιολογηθεί αν οι αγορές αφορούν μεγάλες ποσότητες στην ίδια χρονική στιγμή. Ακόμη, τα δεδομένα αγορών δεν επιτρέπουν την εκτίμηση της χρήσης των αντιβιοτικών σε επίπεδο κλινικής ή μονάδας, καθιστώντας αδύνατες τις συγκρίσεις ανάμεσα σε ομοειδής ομάδες ασθενών. Ωστόσο, τα δεδομένα αγορών είναι συνήθως εύκολα προσβάσιμα μέσω των τμημάτων οικονομικής διαχείρισης των νοσοκομειακών φαρμακείων.

#### **Διανομές Φαρμακείου στις Κλινικές:**

Οι παραδόσεις του νοσοκομειακού φαρμακείου στις κλινικές ή μονάδες επιτρέπουν μια ακριβέστερη εκτίμηση της κατανάλωσης των αντιβιοτικών, και αποτελούν την πιο



συνηθισμένη πηγή δεδομένων. Εάν οι κλινικές αντανακλούν συγκεκριμένες ομάδες ασθενών, π.χ. μονάδα εντατικής θεραπείας ή ογκολογική κλινική, τα δεδομένα διανομής αντανακλούν συγκεκριμένα μοτίβα χρήσης στις αντίστοιχες κατηγορίες ασθενών. Η διαχρονική αξιολόγηση της κατανάλωσης είναι εφικτή, καθώς οι κλινικές συνήθως δεν κρατούν μεγάλα αποθέματα φαρμάκων αλλά παραγγέλνουν τα φάρμακα όταν αυτά χρειάζονται. Η ακρίβεια και αξιοπιστία της εκτίμησης της χρήσης αντιβιοτικών σε μια κλινική ή σε μια ομάδα ασθενών από δεδομένα διανομής εξαρτάται από το κατά πόσο τα φάρμακα επιστρέφονται αχρησιμοποίητα στο φαρμακείο ή ανταλλάσσονται με άλλες κλινικές χωρίς αυτό να καταγράφεται, καθώς και από τη δυνατότητα του συστήματος καταγραφής του φαρμακείου να διαχωρίζει τις διανομές ανάμεσα στις κλινικές από τις διανομές σε τρίτους, όπως π.χ. τα εργαστήρια. Στα περισσότερα νοσοκομεία, οι παραδόσεις του φαρμακείου στις κλινικές αποτελούν μια αξιόπιστη πηγή δεδομένων, η οποία είναι εύκολα και γρήγορα προσβάσιμη.

#### **Αρχεία Συνταγολογίων Ασθενών:**

Τα ατομικά συνταγολόγια των ασθενών ως πηγή δεδομένων δίνουν μία ακόμη πιο ακριβή και αξιόπιστη εικόνα της πραγματικής χρήσης των φαρμάκων. Παρέχουν λεπτομερή πληροφορία τόσο για τα χαρακτηριστικά των ασθενών όσο και για τα πραγματικά μοτίβα συνταγογράφησης και χρήσης (μέγεθος και συχνότητα δόσης, χρόνος αγωγής). Ακόμη, παρέχουν συχνά πληροφορία για την ένδειξη της χρήσης καθώς και εργαστηριακά δεδομένα. Είναι προφανές ότι η συλλογή δεδομένων από αυτή την πηγή είναι περισσότερο κοπιαστική και χρονοβόρα από τις προαναφερθείσες πηγές, δεδομένου ότι τα περισσότερα νοσοκομεία δεν διαθέτουν την αναγκαία μηχανογράφηση που θα επέτρεπε την εύκολη πρόσβαση, ανάκτηση και επεξεργασία των δεδομένων από ηλεκτρονικά αρχεία των ασθενών.

### **Άλλες Πηγές Δεδομένων:**

Σε περιφερειακό ή εθνικό επίπεδο, ενδέχεται να είναι διαθέσιμες επιπλέον πηγές δεδομένων. Δεδομένα πωλήσεων των φαρμακευτικών εταιρειών μπορούν να χρησιμοποιηθούν, συχνά μέσω εμπορικών βάσεων δεδομένων. Για παράδειγμα, ο Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων προμήθευσε δεδομένα πωλήσεων των αντιβιοτικών που συλλέχθηκαν βάσει του συστήματος υποχρεωτικής αναφοράς από τις φαρμακευτικές εταιρείες, προκειμένου η χώρα μας να συμμετάσχει σε το πανευρωπαϊκό πρόγραμμα “ESAC” για την παραγωγή εθνικών εκτιμήσεων της κατανάλωσης των αντιβιοτικών στα νοσοκομεία [41]. Σε τέτοιες περιπτώσεις είναι απαραίτητη η προσεκτική αξιολόγηση της πληρότητας των δεδομένων [39,41].

Μια άλλη χρήσιμη πηγή δεδομένων μπορεί να είναι τα αρχεία αποζημιώσεων των ασφαλιστικών εταιρειών [41]. Ωστόσο, η μεγάλη διαφοροποίηση στα σχήματα αποζημιώσεων σε διαφορετικές χώρες καθιστά την ερμηνεία και τη σύγκριση των διαθέσιμων δεδομένων ιδιαίτερα δύσκολη.

#### **1.4.2 Δεδομένα ανά ασθενή και αθροιστικά δεδομένα**

Η επιτήρηση της χρήσης των αντιβιοτικών σε επίπεδο ασθενή (patient-level surveillance) περιλαμβάνει τη συλλογή συγκεκριμένων για κάθε ασθενή δεδομένων, όπως το μέγεθος της δόσης, η συχνότητα των δόσεων ανά ημέρα και η διάρκεια της θεραπείας (Πίνακας 1.4). Δεδομένα ανά ασθενή μπορούν να συλλεχθούν μέσω μελετών επιπολασμού σε μια συγκεκριμένη χρονική στιγμή ή προοπτικών μελετών επίπτωσης για συγκεκριμένο χρονικό διάστημα. Σε περιπτώσεις νοσοκομείων με ολοκληρωμένα συστήματα μηχανογράφησης, δεδομένα ανά ασθενή είναι δυνατό να συλλεχθούν αναδρομικά από τα μηχανογραφημένα αρχεία συνταγολογίων ή/και τους ηλεκτρονικούς φακέλους των ασθενών.

**Πίνακας 1.4:** Παράδειγμα δεδομένων χρήσης αντιβιοτικών ανά ασθενή και εμπλεκόμενων υπολογισμών

	A	B	Γ	$\Delta = 24 / B$	$E = \Delta \times A$	$Z = \Gamma \times \Delta$	$H = E \times \Gamma$
Ασθενής	Ημερήσια Δόση (γραμμάρια)	Dosage Interval (ώρες)	Διάρκεια Αγωγής (ημέρες)	Αριθμός Δόσεων ανά Ημέρα	Αριθμός Γραμμαρίων ανά Ημέρα	Συνολικός Αριθμός Δόσεων	Συνολική Κατανάλωση σε Γραμμάρια
I	1,5	8	10	3	4,5	30	45
II	2	8	7	3	6	21	42
III	1	12	8	2	2	16	16
Σύνολο			25			67	103
Μέση Τιμή	1,8		8,3	2,7	4,2	22,3	34,3

Η επιτήρηση της χρήσης των αντιβιοτικών σε επίπεδο πληθυσμού (population-level surveillance) περιλαμβάνει τη συλλογή δεδομένων για ολόκληρες ομάδες ασθενών, π.χ. σε επίπεδο κλινικής ή νοσοκομείου. Σε αυτή την περίπτωση, η διάκριση της δόσης, του αριθμού των δόσεων ανά ημέρα και της διάρκειας θεραπείας ανά ασθενή δεν πλέον εφικτή. Τέτοια δεδομένα αναφέρονται στη βιβλιογραφία ως αθροιστικά (aggregate-data) ή ομαδοποιημένα (group-level data), και μπορούν να ληφθούν, αναδρομικά ή προοπτικά για συγκεκριμένη χρονική περίοδο, από τα αρχεία αγορών των νοσοκομειακών φαρμακείων ή/και τα αρχεία παραδόσεων των φαρμάκων στις κλινικές (Πίνακας 1.5).

**Πίνακας 1.5:** Παράδειγμα αθροιστικών δεδομένων χρήσης αντιβιοτικών και εμπλεκόμενοι υπολογισμοί

	Ακατέργαστα Δεδομένα		Επεξεργασμένα Δεδομένα			Υπολογισμοί	
	A	B	Γ	Δ	E	$Z = \Delta \times E$	$H = B \times Z$
Κλινική	Περιγραφή Ιδιοσκευάσματος	Αριθμός Τεμαχίων	Μονάδα Μέτρησης	Γραμμάρια Δραστικής Ουσίας ανά Μονάδα	Αριθμός Μονάδων ανά Τεμάχιο	Γραμμάρια Δραστικής Ουσίας ανά Τεμάχιο	Συνολική Κατανάλωση σε Γραμμάρια
I	AUGMENTIN (500+125)MG/TAB, BTx12	10	TAB	0,5	12	6	60
II	AUGMENTIN (1+0,2)G/VIAL, BTx1 VIAL	30	VIAL	1	1	1	30
III	AUGMENTIN (125+31,25)MG/5ML, FLx60ML	10	FL	1,5	1	1,5	15

Τα δεδομένα ανά ασθενή παρέχουν πολλά πλεονέκτημα συγκρινόμενα με τα αθροιστικά δεδομένα:

- Δίνουν τη δυνατότητα διάκρισης της χρήσης των αντιβιοτικών ανά ένδειξη (εμπειρική χρήση, θεραπεία, χειρουργική ή άλλη προφύλαξη).
- Επιτρέπουν την αξιολόγηση των σχημάτων θεραπείας με πολλαπλά αντιβιοτικά.
- Μπορούν να αθροιστούν ώστε να εκτιμηθεί με περισσότερη ακρίβεια ο όγκος κατανάλωσης των αντιβιοτικών σε επίπεδο κλινικής ή νοσοκομείου.
- Όταν συμπληρώνονται με επιπλέον δεδομένα όπως τα δημογραφικά στοιχεία των ασθενών, οι υποκείμενες νόσοι, τα εμπλεκόμενα παθογόνα και τα αποτελέσματα της αντιβιοθεραπείας, επιτρέπουν:
  - την αξιολόγηση της καταλληλότητας της χρήσης των αντιβιοτικών, τόσο σε επίπεδο νοσοκομείου όσο και για συγκεκριμένες ομάδες ασθενών [42-44],
  - την ανάλυση της σχέσης ανάμεσα στην εμφάνιση μικροβιακών αντοχών και την προγενέστερη χορήγηση αντιβιοτικών [40].

Ωστόσο, τα περισσότερα νοσοκομεία δεν διαθέτουν την αναγκαία υποδομή σε μηχανοργάνωση που θα διευκόλυνε τη συνεχή και συστηματική συλλογή δεδομένων ανά ασθενή. Στις περισσότερες περιπτώσεις τα δεδομένα ανά ασθενή μπορούν να εξαχθούν μόνο μέσα από χειρόγραφα αρχεία, γεγονός, που καθιστά τη συλλογή και επεξεργασία τους εξαιρετικά επίπονη και χρονοβόρα. Μελέτες αξιολόγησης της χρήσης των αντιβιοτικών που βασίζονται σε τέτοια δεδομένα συνήθως έχουν στηριχθεί σε καταγραφές της μίας ημέρας ή σε προοπτική παρακολούθηση συγκεκριμένων ομάδων ασθενών για περιορισμένα χρονικά διαστήματα, και συνεπώς δεν αντιπροσωπεύουν δεδομένα συνεχούς και συστηματικής επιτήρησης.

Η διάκριση ανάμεσα σε δεδομένα ανά ασθενή και αθροιστικά δεδομένα είναι σημαντική για την διερεύνηση της σχέσης ανάμεσα στη χρήση αντιβιοτικών και την επιδημιολογία των μικροβιακών αντοχών [45]. Τα δεδομένα ανά ασθενή διευκολύνουν

τέτοιες έρευνες αφού μπορεί κανείς να διακρίνει κατά πόσο η έκθεση ενός ασθενή σε αντιβιοτικά προηγήθηκε της απομόνωσης ανθεκτικού μικροβίου. Αντίθετα, ο καθορισμός της χρονικής αλληλουχίας αιτίου-αποτελέσματος είναι δυσδιάκριτος κατά τις “οικολογικές μελέτες” που βασίζονται σε αθροιστικά δεδομένα κατανάλωσης των αντιβιοτικών και ευαισθησίας των μικροβίων. Έτσι, όταν χρησιμοποιούνται αθροιστικά δεδομένα είναι δύσκολη η διάκριση ανάμεσα στη χρήση αντιβιοτικών που προηγείται χρονικά της απομόνωσης ενός ανθεκτικού στελέχους και στη χρήση των αντιβιοτικών που έπεται αυτής. Ωστόσο, η ανάλυση των αθροιστικών δεδομένων μέσω μοντέλων χρονολογικών σειρών έχει προταθεί στη βιβλιογραφία ως ένας αποτελεσματικός τρόπος για την παράκαμψη αυτού του μειονεκτήματος [46].

Επιπλέον, όταν επιχειρείται η διερεύνηση της σχέσης των αντιβιοτικών με την εμφάνιση αντοχής χρησιμοποιώντας ως μονάδα ανάλυσης τον ασθενή (π.χ. σε μια μελέτη ασθενών-μαρτύρων), η ομάδα των ασθενών μελέτης επιλέγεται βάσει της απομόνωσης ενός συγκεκριμένου παθογόνου με συνέπεια να μην λαμβάνεται υπόψη η επίδραση της χρήσης των αντιβιοτικών στην εμφάνιση και διασπορά της αντοχής σε άλλους ασθενείς [47]. Εφόσον τα αθροιστικά δεδομένα αντανακλούν τη συνολική έκθεση των ασθενών σε ένα αντιβιοτικό στο νοσοκομειακό περιβάλλον, ίσως να είναι προτιμότερα για την διερεύνηση της συσχέτισης με την μικροβιολογική οικολογία αυτού του περιβάλλοντος [13,45]. Έτσι, η ανάπτυξη αντοχής σε μικροοργανισμούς της μικροβιακής χλωρίδας (commensal organisms), που συνήθως αποκαλείται “έμμεση βλάβη” (collateral damage) της χρήσης αντιβιοτικών, πιθανόν να είναι ανιχνεύσιμη μόνο μέσω οικολογικών μελετών [40].

## 1.5 Οι Μονάδες Μέτρησης της Κατανάλωσης των Αντιβιοτικών

Χρησιμοποιώντας τις πηγές δεδομένων που περιγράφηκαν παραπάνω και συλλέγοντας τα δεδομένα είτε ανά ασθενή είτε αθροιστικά, είναι δυνατή η χρησιμοποίηση ποικιλίας μονάδων μέτρησης για την ποσοτικοποίηση της έκθεσης των ασθενών στα αντιβιοτικά [39,40], όπως δείχνει ο Πίνακας 1.6.

*Πίνακας 1.6: Μονάδες μέτρησης για την ποσοτικοποίηση της κατανάλωσης αντιβιοτικών σε έναν πληθυσμό, σε σχέση με το είδος των διαθέσιμων δεδομένων*

Δεδομένα ανά Ασθενή	Αθροιστικά Δεδομένα
Ημερήσια δόση (γραμμάρια)	Αριθμός τεμαχίων (ταμπλετών, δισκίων, πακέτων κλπ)
Αριθμός ημερήσιων δόσεων	Αριθμός συνταγών
Διάρκεια αγωγής (ημέρες)	Μονάδες κόστους
Ποσότητα δραστικής ουσίας (γραμμάρια)	Ποσότητα δραστικής ουσίας (γραμμάρια)
Καθορισμένες ημερήσιες δόσεις	Καθορισμένες ημερήσιες δόσεις

### 1.5.1 Μονάδες Μέτρησης στην Περίπτωση Δεδομένων ανά Ασθενή

Η έκθεση των ασθενών σε αντιβιοτικά μπορεί να αξιολογηθεί τόσο με ποιοτικά όσο και με ποσοτικά μέτρα, όταν τα δεδομένα συλλέγονται ανά ασθενή. Για παράδειγμα, μπορεί να καθοριστεί ως μια δυαδική (ναι/όχι) μεταβλητή βάσει του αν ο ασθενής έλαβε ένα συγκεκριμένο αντιβιοτικό κατά τη διάρκεια ορισμένης χρονικής περιόδου. Ωστόσο, οι περισσότερες μελέτες για τη χρήση αντιβιοτικών σε επίπεδο ασθενούς αξιολογούν ποσοτικά τη χρήση των αντιβιοτικών με μονάδες όπως

- η ποσότητα της ημερήσιας δόσης,
- ο συνολικός αριθμός των χορηγηθέντων δόσεων,

- οι ημέρες θεραπείας, και
- η συνολική ποσότητα δραστικής ουσίας που κατανάλωσε ο ασθενής.

Για την περιγραφή της χρήσης αντιβιοτικών στο επίπεδο ενός πληθυσμού χρησιμοποιούνται οι συνολικές ή μέσες τιμές των μονάδων αυτών (*Πίνακας 1.4*).

Είναι εύλογο να υποθέσει κανείς ότι η ανάπτυξη αντοχών σε συγκεκριμένους μικροοργανισμούς έχει σχέση με το μέγεθος της ημερήσιας δόσης (intensity of dose) των αντιβιοτικών που χορηγούνται στους ασθενείς [40]. Επομένως, η ποσοτικοποίηση της χρήσης των αντιβιοτικών μέσω μονάδων που αντανακλούν το μέγεθος της δόσης, όπως η μέση ημερήσια δόση ή η συνολική ποσότητα δραστικής ουσίας που χορηγήθηκε, είναι προτιμότερη έναντι της χρησιμοποίησης μονάδων όπως ο αριθμός των δόσεων ή ο αριθμός των συνταγών οι οποίες δεν μπορούν να λάβουν υπόψη το μέγεθος της δόσης [40].

Ακόμη, η εμφάνιση ανθεκτικών στελεχών πρέπει να σχετίζεται και με τη διάρκεια της έκθεσης σε αντιβιοτικά, οπότε μονάδες όπως οι ημέρες θεραπείας είναι εξίσου χρήσιμες [40]. Ωστόσο, πέρα από το μέγεθος της ημερήσιας δόσης και τη διάρκεια της αγωγής, η αξιολόγηση της έντασης της έκθεσης των ασθενών στα αντιβιοτικά πρέπει να λαμβάνει υπόψη και η συχνότητα των δόσεων ανά ημέρα. Αυτό επιτυγχάνεται ποσοτικοποιώντας την έκθεση στα αντιβιοτικά μέσω της συνολικής ποσότητας δραστικής ουσίας που χορηγήθηκε σε γραμμάρια, η οποία υπολογίζεται λαμβάνοντας υπόψη το μέγεθος της ημερήσιας δόσης, τη συχνότητα των δόσεων ανά ημέρα και τη διάρκεια της αγωγής (*υπολογισμοί Πίνακα 1.4*).

Ο *Πίνακας 1.7* παρέχει ένα υποθετικό παράδειγμα τεσσάρων ασθενών με διαφορετικές εκθέσεις στο ίδιο αντιβιοτικό. Το μέγεθος της ημερήσιας δόσης ως μονάδα μέτρησης της έκθεσης σε αντιβιοτικά δεν διαφοροποιεί τους ασθενείς Α, Β και Γ, οι οποίοι έχουν προφανώς διαφορετικές εκθέσεις. Ομοίως, η μέτρηση της συχνότητας των δόσεων ανά ημέρα αδυνατεί να διαφοροποιήσει την έκθεση των ασθενών Α, Β και Δ, ενώ η μέτρηση μέσω των ημερών θεραπείας δεν διαφοροποιεί τον ασθενή Α από τους Β, Γ και Δ.

*Πίνακας 1.7: Υποθετικό παράδειγμα ασθενών με διαφορετικές εκθέσεις στο ίδιο αντιβιοτικό*

Ασθενής	Μέγεθος Ημερήσιας Δόσης (γραμμάρια)	Συχνότητα Δόσεων ανά Ημέρα	Διάρκεια Αγωγής (ημέρες)	Συνολική Ποσότητα Δραστικής Ουσίας (γραμμάρια)
A	2	2	8	32
B	2	2	6	24
Γ	2	3	6	36
Δ	3	2	6	36

Η συνολική ποσότητα (γραμμάρια) δραστικής ουσίας είναι επαρκής για την ανίχνευση διαφοροποιήσεων στις εκθέσεις των ασθενών σε αντιβιοτικά, ωστόσο παρουσιάζει προβλήματα όταν επιχειρούνται συγκρίσεις ανάμεσα στην κατανάλωση αντιβιοτικών με διαφορετική δραστικότητα (potency). Τα αντιβιοτικά με μικρή δραστικότητα έχουν προφανώς μεγαλύτερες τιμές γραμμαρίων σε σχέση με εκείνα μεγάλης δραστικότητας που χρησιμοποιούνται εναλλακτικά για την ίδια ένδειξη (π.χ. κiproφλοξασίνη και ιμιπενέμη). Επομένως, μεγαλύτερη ποσότητα κατανάλωσης μετρημένη σε γραμμάρια αντιβιοτικού δεν αντανακλά κατ' ανάγκη μεγαλύτερη χρήση ή συχνότερη συνταγογράφηση.

Για την αντιμετώπιση αυτού του μειονεκτήματος χρησιμοποιείται μια στατιστική μονάδα μέτρησης, γνωστή ως “Καθορισμένη Ημερήσια Δόση” (Defined Daily Dose, DDD), και η οποία αποτελεί αντικείμενο επόμενης ενότητας.



### 1.5.2 Μονάδες Μέτρησης στην Περίπτωση Αθροιστικών Δεδομένων

Για την ποσοτικοποίηση της έκθεσης στα αντιβιοτικά χρησιμοποιούνται συχνά κοινές φυσικές μονάδες (γραμμάρια, λίτρα κ.λ.π.), ο αριθμός των ταμπλετών ή δισκίων, ο αριθμός των τεμαχίων ή πακέτων και ο αριθμός των συνταγών, αλλά και μονάδες κόστους (νομισματικές μονάδες).

Οι μονάδες αυτές, με εξαίρεση τον αριθμό των τεμαχίων και τις νομισματικές μονάδες, είναι χρήσιμες όταν αξιολογείται η χρήση ενός μοναδικού φαρμάκου. Όταν εξετάζεται η χρήση ολόκληρων ομάδων φαρμάκων ανακύπτουν προβλήματα.

- Όταν η χρήση μετριέται σε γραμμάρια αντιβιοτικού, δεν είναι εφικτές οι συγκρίσεις ανάμεσα σε αντιβιοτικά διαφορετικής δραστηριότητας που χρησιμοποιούνται για την ίδια ένδειξη.
- Ο αριθμός τεμαχίων ή πακέτων δεν παρέχει ακριβή εκτίμηση της συνολικής χρήσης του αντιβιοτικού γιατί συχνά υπάρχει έντονη διακύμανση στην ποσότητα του αντιβιοτικού (π.χ. στον αριθμό των ταμπλετών) ανά τεμάχιο. Η διακύμανση είναι συχνά μεγάλη ακόμη και για τις μέσες ποσότητες αντιβιοτικού ανά τεμάχιο [48].
- Η μέτρηση του αριθμού των δισκίων έχει επίσης μειονεκτήματα γιατί η ισχύς (strength) των δισκίων ποικίλει, με αποτέλεσμα τα σκευάσματα μικρής ισχύος να έχουν μεγαλύτερους αριθμούς δισκίων σε σχέση με σκευάσματα μεγάλης ισχύος για την ίδια ένδειξη. Επίσης, τα σύντομης-δράσης προϊόντα συνεισφέρουν περισσότερο στον αριθμό δισκίων από ότι τα μακράς-δράσης. Έτσι, η μέτρηση της χρήσης με τον αριθμό των δισκίων δεν προσφέρεται για συγκρίσεις ως προς την κατανάλωση των αντιβιοτικών.
- Ο αριθμός των συνταγών δίνει μια ακριβή εικόνα του αριθμού των ασθενών που είναι εκτεθειμένοι σε ένα αντιβιοτικό, και επιτρέπει την αξιολόγηση της συχνότητας με την

οποία συνταγογραφούνται συγκεκριμένα αντιβιοτικά. Ένα σημαντικό όμως μειονέκτημα είναι ότι η ποσότητα του αντιβιοτικού που χρησιμοποιήθηκε είναι συχνά άγνωστη. Ακόμη, οι υπολογισμοί γίνονται πάνω από μία φορά για ασθενείς που λαμβάνουν περισσότερες από μία συνταγές ή σχήματα θεραπείας με πολλαπλά αντιβιοτικά.

- Είναι προφανώς κρίσιμης σημασίας η μέτρηση του κόστους συνταγογράφησης ώστε να είναι δυνατή η οικονομική διαχείριση των φαρμάκων. Ωστόσο, εθνικές και διεθνείς συγκρίσεις που βασίζονται σε νομισματικές μονάδες μέτρησης μπορούν να είναι παραπλανητικές για την αξιολόγηση και τις συγκρίσεις στη χρήση των φαρμάκων. Η αξιολόγηση γίνεται δύσκολη λόγω της διαφοροποίησης στις τιμές των διαφορετικών ιδιοσκευασμάτων και λόγω των διαφορετικών εθνικών επιπέδων κόστους. Οι διαχρονικές έρευνες είναι επίσης δύσκολες λόγω των διακυμάνσεων στις τιμές ή το συνάλλαγμα. Όταν χρησιμοποιούνται δεδομένα κόστους, μια σημαντική αύξηση στη χρήση των φθηνότερων αντιβιοτικών μπορεί να έχει μικρή επιρροή στο συνολικό επίπεδο, ενώ μια στροφή σε ακριβότερα αντιβιοτικά γίνεται εύκολα αντιληπτή. Επομένως, η χρήση του κόστους ως μονάδας μέτρησης δεν προσφέρεται για συγκρίσεις ως προς την κατανάλωση των αντιβιοτικών.

Η επόμενη ενότητα παρουσιάζει την “Καθορισμένη Ημερήσια Δόση”, μια τεχνητή μονάδα μέτρησης που αναπτύχθηκε από την ΠΟΥ για την αντιμετώπιση των μειονεκτημάτων των παραδοσιακών μονάδων μέτρησης.

### 1.5.3 Καθορισμένη Ημερήσια Δόση (Defined Daily Dose)

#### 1.5.3.1 Ο Ορισμός της DDD

Σε σχέση με την ιεραρχική ταξινόμηση του συστήματος ATC της ΠΟΥ, καθορίζεται για κάθε αντιβιοτικό (δραστική ουσία), μέσα στο διεθνώς αναγνωρισμένο εύρος δόσεων, μια τιμή γνωστή ως “Καθορισμένη Ημερήσια Δόση” (Defined Daily Dose, DDD). Πρόκειται για μια στατιστική, τεχνητή μονάδα μέτρησης της ημερήσιας κατανάλωσης των φαρμάκων η οποία ορίζεται ως *η μέση δόση συντήρησης ανά ημέρα για ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται για την κύρια ένδειξή του σε ενήλικες [31]*.

Έτσι, η DDD αποτελεί την γενικά αποδεκτή μέση ημερήσια δόση θεραπείας ενός «τυπικού» ενήλικου ασθενή με βάση τα διεθνή πρότυπα και τις συνήθειες παροχής συνταγών. Για παράδειγμα, η DDD της αμπικιλίνης 2 γραμμάρια, δηλαδή 4 κάψουλες των 500mg.

Η πλήρης αντιστοίχιση καθορισμένων ημερήσιων δόσεων για κάθε αντιβιοτικό της ομάδας J01 του συστήματος ATC δίνεται στο *Παράρτημα Α*.

#### 1.5.3.2 Πλεονεκτήματα της DDD ως Μονάδας Μέτρησης

Το κύριο πλεονέκτημα της Καθορισμένης Ημερήσιας Δόσης ως μονάδας μέτρησης της κατανάλωσης των αντιβιοτικών είναι ότι επιτρέπει τις συγκρίσεις ανάμεσα στην κατανάλωση διαφορετικών αντιβιοτικών ή ομάδων αντιβιοτικών πράγμα που δεν είναι εφικτό με φυσικές μονάδες μέτρησης, όπως τα γραμμάρια, οι οποίες εξαρτώνται από το μέγεθος της χορηγούμενης δόσης.

Ο Πίνακας 1.8 παρέχει ένα παράδειγμα δεδομένων κατανάλωσης των γλυκοπεπτιδίων στις Παθολογικές Κλινικές του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Ηρακλείου, κατά την πενταετία 1998-2002 [49]. Από τα δεδομένα αυτά είναι εμφανής η ανεπάρκεια της μέτρησης των γραμμαρίων αντιβιοτικού όταν πρόκειται να συγκριθούν οι καταναλώσεις δραστικών ουσιών που χρησιμοποιούνται μεν για την ίδια ένδειξη αλλά

έχουν διαφορετική δραστηριότητα. Χρησιμοποιώντας τη συνολική ποσότητα γραμμαρίων ως μονάδα μέτρησης, η κατανάλωση βανκομυκίνης εμφανίζεται 11-πλάσια της χρήσης τεϊκοπλανίνης (11.561 έναντι 1.033,6 γραμμαρίων, αντίστοιχα). Ωστόσο, η διαφορά αυτή δεν είναι πραγματική αφού απλώς αντανακλά τη διαφοροποίηση στο μέγεθος της χορηγούμενης μοναδιαίας δόσης των δύο δραστικών ουσιών, όπως αυτή έχει καθορισθεί από φαρμακολογικές, φαρμακοδυναμικές και κλινικές μελέτες. Η μοναδιαία δόση της βανκομυκίνης σε γραμμάρια είναι μεγαλύτερη αυτής της τεϊκοπλανίνης, με αποτέλεσμα να απαιτείται μεγαλύτερη ποσότητα βανκομυκίνης σε γραμμάρια προκειμένου να επιτευχθεί το ίδιο θεραπευτικό αποτέλεσμα (η DDD για την βανκομυκίνη ανέρχεται σε 2 γραμμάρια, ενώ για την τεϊκοπλανίνη είναι μόνο 0,4 γραμμάρια). Η χρήση των καθορισμένων ημερήσιων δόσεων για τη διεξαγωγή της σύγκρισης, αποδίδει ορθά τη διαφορά στη χρήση των δύο αντιβιοτικών, με την βανκομυκίνη να έχει μόνον 2-πλάσια κατανάλωση από την τεϊκοπλανίνη (5.780,5 έναντι 2.584 DDD, αντίστοιχα).

**Πίνακας 1.8:** Δεδομένα Κατανάλωσης Γλυκοπετιδίων στις Παθολογικές Κλινικές του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Ηρακλείου, 1998-2002: Σύγκριση των Γραμμαρίων Δραστικής Ουσίας και των Καθορισμένων Ημερήσιων Δόσεων ως μονάδων μέτρησης της κατανάλωσης.

	Τεϊκοπλανίνη	Βανκομυκίνη	Σύνολο Γλυκοπετιδίων
Γραμμάρια	1.033,6	11.561	12.594,6
Καθορισμένες Ημερήσιες Δόσεις (DDD)	2.584	5.780,5	8.634,5

Σημείωση: DDD τεϊκοπλανίνης = 0,4 g; DDD βανκομυκίνης = 2 g. Πηγή: [49]

Στα περισσότερα νοσοκομεία, παράγονται σε τακτική βάση δεδομένα για τη διανομή των φαρμάκων στις κλινικές για σκοπούς οικονομικής διαχείρισης. Μετατρέποντας τις ποσότητες των αντιβιοτικών που διανέμονται από το φαρμακείο στις κλινικές σε γραμμάρια δραστικών ουσιών και έπειτα σε DDDs δημιουργείται μια μονάδα μέτρησης της κατανάλωσης των αντιβιοτικών (ο συνολικός αριθμός των DDD ανά αντιβιοτικό) κατάλληλη

για συγκριτικές μελέτες. Επειδή η DDD ενός φαρμάκου θεωρείται λειτουργικά ισοδύναμη με την DDD οποιουδήποτε άλλου φαρμάκου που χρησιμοποιείται για παρόμοιο σκοπό, οι αριθμοί των DDD για δύο ή περισσότερα αντιβιοτικά είναι συγκρίσιμοι και μπορούν να αθροιστούν. Είναι επομένως δυνατό να αθροιστούν οι DDDs για όλα τα αντιβιοτικά που ανήκουν στην ίδια ευρεία θεραπευτική ομάδα ή για όλα τα αντιβιοτικά που δόθηκαν σε μια ομάδα ασθενών.

Κατ' επέκταση, το κόστος ημερήσιας θεραπείας (ένα οικονομικό μέτρο) μπορεί να υπολογιστεί μέσω των DDD και να συγκριθεί ανάμεσα σε ομάδες φαρμάκων ή διαχρονικά για διάφορες πρακτικές χρήσης και περιοχές, ώστε να διερευνηθεί πως και που χρησιμοποιήθηκαν εναλλακτικές πρακτικές συνταγογράφησης με μεγαλύτερο κόστος<sup>4</sup>.

Ακόμη, αφού η DDD αντιστοιχεί σε μέση δόση ανά ημέρα (γραμμάρια / ημέρα) το πηλίκο του συνολικού αριθμού γραμμαρίων που καταναλώθηκαν για ένα αντιβιοτικό προς την τιμή της καθορισμένης ημερήσιας δόσης (γραμμάρια / DDD) παρέχει μια εκτίμηση της διάρκειας της αντιβιοθεραπείας σε ημέρες [50]. Ωστόσο, αν η συνταγογραφούμενη μέση ημερήσια δόση είναι μικρότερη από την DDD της ΠΟΥ, τότε αυτή η προσέγγιση οδηγεί σε υποεκτίμηση του αριθμού των δόσεων ή των ημερών θεραπείας [51].

### 1.5.3.3 Σημεία Προσοχής και Μειονεκτήματα στη Χρησιμοποίηση της DDD

Οι Καθορισμένες Ημερήσιες Δόσεις ορίζονται από την ΠΟΥ έπειτα από αξιολόγηση της διεθνούς χρήσης της εξεταζόμενης ουσίας, οπότε πρέπει να λαμβάνεται υπόψη ότι οι εθνικές παραδόσεις θεραπείας (ενδείξεις, δόσεις) συχνά διαφέρουν αρκετά. Επομένως, η DDD δεν αντανακλά κατ' ανάγκη το μέγεθος δόσης που χρησιμοποιείται συχνότερα, γιατί αποτελεί μια μέση τιμή των πιο συχνά χρησιμοποιούμενων δόσεων. Δεν είναι επομένως μια συνιστούμενη (recommended) δόση και μπορεί να μην είναι μια πραγματική δόση. Οι

<sup>4</sup> Το Κόστος Ημερήσιας Θεραπείας (ΚΗΘ) προσδιορίζεται από τη Λιανική Τιμή (ΛΤ) του φαρμακευτικού προϊόντος, τη συνολική Περιεκτικότητα σε Δραστική Ουσία (ΠΔΣ) στη συγκεκριμένη συσκευασία και από την Καθορισμένη Ημερήσια Δόση (DDD), μέσω της σχέσης:  $(ΚΗΘ) = (ΛΤ) \times (DDD) / (ΠΔΣ)$ . [52]

ημερήσιες δόσεις που συνταγογραφούνται στην πράξη διαφέρουν συχνά από την DDD, και αυτό έχει αποτελέσει το κυριότερο σημείο επίκρισης της χρησιμοποίησής τους [11,50,53,54]. Εξάλλου, είναι αδύνατον να καθοριστούν ακριβείς δόσεις για κάθε αντιβιοτικό γιατί οι ποσότητες εξαρτώνται από το σκοπό, τον ασθενή και τη θεραπεία, και αναγκαστικά βασίζονται σε ατομικά χαρακτηριστικά (π.χ. ηλικία και βάρος) και φαρμακο-κινητικές θεωρήσεις. Ορισμένες ουσίες μπορούν να χρησιμοποιούνται από διαφορετικές χώρες για διαφορετικές θεραπείες ή σύμφωνα με διαφοροποιημένες ιατρικές πρακτικές, ή μπορούν να χρησιμοποιούνται κυρίως σε σκευάσματα που περιέχουν συνδυασμό αντιβιοτικών και επομένως μια δόση διαφορετική από την DDD να είναι περισσότερο κατάλληλη.

Ακόμη, επειδή ο καθορισμός των DDD βασίζεται στην μέση τιμή των ημερήσιων δόσεων που χορηγούνται σε «τυπικούς» ενήλικες ασθενείς, δημιουργούνται προβλήματα όταν πρόκειται να αξιολογηθεί η χρήση αντιβιοτικών σε ειδικές ομάδες ασθενών όπως οι παιδιατρικοί ασθενείς [32] και οι ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια για τους οποίους μειώνεται η ημερήσια δόση [55]. Σε σχέση με την προφυλακτική χρήση των αντιμικροβιακών, η χρησιμοποίηση της DDD έχει επίσης μειονεκτήματα, γιατί ο καθορισμός της DDD βασίζεται συνήθως σε δόση μονοθεραπείας και για σκοπούς θεραπείας παρά προφύλαξης [31]. Για την αμοξικιλίνη και το συνδυασμό αμοξικιλίνης με κλαβουλανικό οξύ παραδείγματος χάριν, η DDD (1g/ημέρα) μπορεί να διαφοροποιείται έντονα από τις πραγματικά χρησιμοποιούμενες δόσεις στους εσωτερικούς ασθενείς [50,54]. Υψηλή κατανάλωση αυτών των δύο αντιβιοτικών μπορεί, επομένως, να επηρεάσει σημαντικά τη συνολική χρήση που εκφράζεται σε DDDs.

Συχνά, οι μέσες ημερήσιες δόσεις των αντιβιοτικών που χρησιμοποιούνται στα νοσηλευτικά ιδρύματα (mean daily doses, MDD ή prescribed daily doses, PDD) παρουσιάζουν μεγάλες διαφοροποιήσεις από τις δόσεις που προτείνει η ΠΟΥ για τον υπολογισμό των DDD. Σε μια μελέτη για τη σύγκριση ανάμεσα στις τιμές των DDD και των

MDD, οι *Paterson et al.* [11] εξέτασαν συχνά χρησιμοποιούμενα αντιβιοτικά κατά τη διάρκεια 2 μηνών σε ένα μεγάλο νοσοκομείο με περισσότερα από 100 κρεβάτια ΜΕΘ. Η ποσοστιαία διαφορά ανάμεσα στην MDD και την DDD ανερχόταν στο 60% για την κεφεπίμη (2,4 έναντι 4 g, αντίστοιχα), στο 85% για την ενδοφλέβια λεβοφλοξασίνη (0,4 έναντι 0,5 g), 203% για την πόσιμη λεβοφλοξασίνη (0,4 έναντι 0,2 g), και 92% για το συνδυασμό πιπερακιλλίνης με ταζομπακτάμη (12,35 έναντι 13,5 g). Επίσης, οι MDD βρέθηκαν σημαντικά μικρότερες στις ΜΕΘ σε σχέση με τις υπόλοιπες κλινικές για την περίπτωση της πιπερακιλλίνης/ταζομπακτάμης. Οι ερευνητές πρότειναν ότι οι παρατηρούμενες διαφορές πιθανόν οφείλονται στις προσαρμογές των δόσεων για περιπτώσεις νεφρικής ανεπάρκειας και στις τιμές των DDD για τα πόσιμα φάρμακα.

Οι παραπάνω διαφορές των DDD από τις πραγματικά χορηγούμενες ημερήσιες δόσεις, σε συνδυασμό με την μέχρι πρόσφατα δύσκολη και δαπανηρή πρόσβαση στις τιμές των DDD [40], οδήγησαν μερικούς διεθνείς οργανισμούς, όπως τα Κέντρα Ελέγχου και Πρόληψης Λοιμώξεων (CDC) των Η.Π.Α. [56], στον ορισμό δικών τους τιμών για τις DDD, διαφορετικών από τις τιμές που έχει καθορίσει η ΠΟΥ. Ο Πίνακας 1.9 συγκρίνει τις τιμές DDD της ΠΟΥ [35] με εκείνες που χρησιμοποιήθηκαν στο Εθνικό Σύστημα Επιτήρησης Νοσοκομειακών Λοιμώξεων (NNIS) των CDC, για μερικά συχνά χρησιμοποιούμενα αντιβιοτικά.

**Πίνακας 1.9:** Σύγκριση των Καθορισμένων Ημερήσιων Δόσεων της Παγκόσμιας Οργάνωσης Υγείας (έκδοση 2006) και των Καθορισμένων Ημερήσιων Δόσεων που χρησιμοποιήθηκαν από το Εθνικό Σύστημα Επιτήρησης Νοσοκομειακών Λοιμώξεων (NNIS) των Η.Π.Α. για μερικά αντιβιοτικά.

Αντιβιοτικό	Γραμμάρια / ημέρα		% διαφορά (WHO/NNIS)
	DDD, WHO	DDD, NNIS	
Ceftazidime	4,0	3,0	+ 33,3
Cefotaxime	4,0	3,0	+ 33,3
Cefmetazole	1,0	4,0	- 75,0
Imipenem	2,0	2,0	0,0
Piperacillin/tazobactam	14,0	13,5	+ 3,7
Vancomycin (parenteral)	2,0	2,0	0,0
Vancomycin (oral)	-	1,0	-

Συντμήσεις: DDD = Defined Daily Dose, WHO = World Health Organization, NNIS = National Nosocomial Infection Surveillance System. Πηγές: [35,56]

Ωστόσο, ο ορισμός διαφορετικών τιμών για τις DDD από αυτές που ορίζει η ΠΟΥ δημιουργεί προβλήματα στις συγκρίσεις διεθνών μελετών [57] και δεν φαίνεται να ελαχιστοποιεί το πρόβλημα των αποκλίσεων από τις πραγματικά χορηγούμενες μέσες ημερήσιες ποσότητες ούτε σε εθνικό ή τοπικό επίπεδο (Πίνακας 1.10).



**Πίνακας 1.10:** Σύγκριση των Μέσων Ημερήσιων Δόσεων που πραγματικά συνταγογραφούνται στο Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο της Νότιας Καρολίνα, Η.Π.Α. και των Καθορισμένων Ημερήσιων Δόσεων που χρησιμοποιήθηκαν από το Εθνικό Σύστημα Επιτήρησης Νοσοκομειακών Λοιμώξεων (NNIS) των Η.Π.Α. για μερικά αντιβιοτικά.

Αντιβιοτικό	Γραμμάρια / ημέρα		% διαφορά (MDD/DDD)
	MDD, MUSC	DDD, NNIS	
Ceftazidime	3,7	3,0	+ 23,3
Cefotaxime	4,4	3,0	+ 46,6
Imipenem	1,7	2,0	- 15,0
Nafcillin	9,6	4,0	+ 140,0
Piperacillin/tazobactam	11,9	13,5	- 11,9
Vancomycin	1,6	2,0	- 20,0

Συντμήσεις: MDD = Mean Daily Dose, DDD = Defined Daily Dose, NNIS = National Nosocomial Infection Surveillance System, MUSC = Medical University of South Carolina. Πηγές: [40,56].

#### 1.5.3.4 Τροποποιήσεις στο Σύστημα ATC/DDD

Σημαντικές τροποποιήσεις στο σύστημα ATC/DDD δεν είναι συχνές, αλλά ούτε ασυνήθιστες, κάτι που πρέπει να λαμβάνεται υπόψη στις συγκριτικές μελέτες. Επομένως, για να είναι εφικτή η σύγκριση δεδομένων από διαφορετικές χώρες και για διαφορετικές χρονικές περιόδους, πρέπει να είναι γνωστό ποιοι κωδικοί του ATC και ποιες τιμές για τις DDDs χρησιμοποιήθηκαν [57]. Ο Πίνακας 1.11 δίνει μια λίστα αντιβιοτικών για τα οποία τροποποιήθηκαν οι τιμές των DDD με την πάροδο του χρόνου.

**Πίνακας 1.11:** Παραδείγματα αντιβιοτικών για τα οποία τροποποιήθηκαν οι τιμές των DDD με την πάροδο του χρόνου.

Αντιβιοτικό	Καθορισμένη Ημερήσια Δόση (g / ημέρα)		
	Πριν το 1992	1992 - 2000	Μετά το 2000
Cefoperazone	2	6	4
Ceftazidime	4	6	4
Cefuroxime IV	2	4	3

Πηγή: [40]

Όταν εξετάζεται η κατανάλωση αναδρομικά, πρέπει πάντα να λαμβάνονται υπόψη οι αλλαγές στις Καθορισμένες Ημερήσιες Δόσεις των αντιβιοτικών ή/και στην ταξινόμηση του συστήματος ATC. Μια λίστα με αυτές τις αλλαγές εκδίδεται ως παράρτημα στις ετήσιες Φιλανδικές Στατιστικές για τα Φάρμακα και ανακοινώνεται από το WHO Collaborating Center for Drug Statistics Methodology (<http://www.whocc.no/atcddd/>). Αν η τιμή της DDD ενός αντιβιοτικού έχει τροποποιηθεί, οι τιμές κατανάλωσης για διαφορετικά έτη πρέπει να γίνονται συμβατές, πράγμα που επιτυγχάνεται μετατρέποντας τις τιμές DDD στις βασικές τιμές τους, δηλαδή σε ποσότητες μετρημένες σε μονάδες βάρους ή όγκου. Στη συνέχεια, είναι δυνατή η παραγωγή νέων τιμών χρησιμοποιώντας την ίδια DDD.

#### 1.5.3.5 Συμπεράσματα

Παρόλο που τα δεδομένα κατανάλωσης αντιβιοτικών που παρουσιάζονται σε DDDs δίνουν μόνο μια εκτίμηση της κατανάλωσης και όχι την ακριβή εικόνα της πραγματικής χρήσης, η Καθορισμένη Ημερήσια Δόση αποτελεί μια σταθερή μονάδα μέτρησης ανεξάρτητη από τη διατύπωση και το μέγεθος της χορηγούμενης δόσης, βοηθώντας τον ερευνητή τόσο να διεξάγει συγκρίσεις ανάμεσα σε διαφορετικές πληθυσμιακές ομάδες, όσο και να αξιολογήσει τις διαχρονικές τάσεις στην κατανάλωση ενός αντιβιοτικού ή μιας ομάδας αντιβιοτικών,

παρακάμπτοντας τις όποιες διαφορές που θα δυσχέραιναν τέτοιες συγκρίσεις εάν χρησιμοποιείτο άλλο μέγεθος όπως ο αριθμός των τεμαχίων, το κόστος ή φυσικές μονάδες μέτρησης.

#### **1.5.4 Φαρμακο-κινητικές Εκτιμήσεις της Έκθεσης στα Αντιβιοτικά**

Δεδομένου ότι υπάρχουν γνωστές συσχετίσεις ανάμεσα στην έκθεση σε αντιβιοτικά και στο θεραπευτικό αποτέλεσμα και την μικροβιακή αντοχή [58-60], θα ήταν επιθυμητό να μετρηθεί η έκθεση σε αντιβιοτικά για κάθε ασθενή ξεχωριστά, χρησιμοποιώντας φαρμακο-κινητικές εκτιμήσεις για τη συγκέντρωση του αντιβιοτικού στον ασθενή [40].

Οι μονάδες μέτρησης της χρήσης αντιβιοτικών που ανασκοπήθηκαν στις προηγούμενες ενότητες, δεν είναι ικανές να λάβουν υπόψη τις διαφοροποιήσεις των εκθέσεων σε αντιβιοτικά που οφείλονται σε διαφοροποιήσεις των χαρακτηριστικών των ασθενών ή σε διαφοροποίηση των χαρακτηριστικών του ίδιου ασθενή σε διαφορετικές χρονικές στιγμές. Για παράδειγμα, όταν χρησιμοποιείται η περιεκτικότητα σε δραστική ουσία (γραμμάρια ή DDD) ως μονάδα μέτρησης της έκθεσης σε αντιβιοτικά για να μελετηθεί η σχέση με την ανάπτυξη αντοχών, υποτίθεται ότι ένα γραμμάριο αντιβιοτικού που χορηγείται σε έναν ασθενή θα έχει την ίδια επίδραση στην ανάπτυξη αντοχής με ένα γραμμάριο που χορηγείται σε διαφορετική χρονική στιγμή στον ίδιο ασθενή. Ακόμη, υποτίθεται ότι ή ίδια δόση ενός αντιβιοτικού θα έχει την ίδια επίδραση στην αντοχή σε διαφορετικούς ασθενείς. Ωστόσο, αυτές οι υποθέσεις δεν είναι έγκυρες, αφού είναι γνωστό ότι υπάρχει διακύμανση στο φαρμακο-κινητικό προφίλ τόσο σε διαφορετικούς ασθενείς όσο και στον ίδιο ασθενή [40].

Για να ληφθεί υπόψη αυτή η διακύμανση είναι αναγκαίες ειδικά σχεδιασμένες έρευνες για τη μέτρηση των συγκεντρώσεων του αντιβιοτικού σε κάθε ασθενή ξεχωριστά ή ακριβείς

εκτιμήσεις μέσω μεθόδων πληθυσμιακής φαρμακο-κινητικής. Τέτοιες μετρήσεις είναι δύσκολο να γίνουν σε μεγάλους πληθυσμούς αφού οι αναλύσεις των συγκεντρώσεων αντιβιοτικού είναι επιθετικές (invasive) και εξαιρετικά δαπανηρές. Επομένως, μια τέτοια μεθοδολογία δεν προσφέρεται για τη συνεχή και συστηματική επιτήρηση των εκθέσεων των ασθενών στα αντιβιοτικά.

## **1.6 Η Ποσοτικοποίηση της Έκθεσης στα Αντιβιοτικά, βάσει Αθροιστικών Δεδομένων**

Είναι προφανές ότι ο όγκος της κατανάλωσης των αντιβιοτικών εξαρτάται από το μέγεθος του πληθυσμού των ασθενών και από τη χρονική διάρκεια της περιόδου μελέτης. Κατά συνέπεια, προκειμένου να είναι εφικτές οι συγκρίσεις στην κατανάλωση ανάμεσα σε διαφορετικούς πληθυσμούς ή διαχρονικά, πρέπει τα δεδομένα να αναφέρονται τόσο σε σχέση με το μέγεθος του πληθυσμού όσο και σε σχέση με το χρόνο. Αυτό επιτυγχάνεται προσαρμόζοντας τα δεδομένα κατανάλωσης (π.χ. το συνολικό αριθμό γραμμαρίων ή των DDD) ώστε να αντανακλούν ένα ρυθμό μεταβολής (rate) της κατανάλωσης ανά μονάδα του πληθυσμού (π.χ. ανά 100 ασθενείς) ή/και ανά μονάδα χρόνου (π.χ. ανά ημέρα). Έτσι, μπορούν να χρησιμοποιηθούν οι δείκτες κατανάλωσης όπως DDDs / 100 εισαγωγές ή DDDs / 100 ασθενοημέρες.

Όταν τα δεδομένα συλλέγονται ανά ασθενή, δεν υπάρχει προφανώς ανάγκη προσαρμογής τους ως προς το μέγεθος του πληθυσμού και το χρόνο, αφού η έκθεση στα αντιβιοτικά αντανακλά μόνο τους ασθενείς που λαμβάνουν αντιβιοτικά. Σε τέτοια περίπτωση η σύνοψη της χρήσης αντιβιοτικών για μια ομάδα ασθενών γίνεται χρησιμοποιώντας μέσες ή συνολικές τιμές (*υπολογισμοί Πίνακα 1.4*).

### 1.6.1 Ορισμός του Δείκτη Πυκνότητας Κατανάλωσης (DDD / 100 ασθενοημέρες)

Ο δείκτης πυκνότητας κατανάλωσης ενός αντιβιοτικού (antibiotic use density rate) υπολογίζεται διαιρώντας το συνολικό αριθμό των Καθορισμένων Ημερήσιων Δόσεων που χορηγήθηκαν σε ορισμένο πληθυσμό ασθενών για συγκεκριμένη χρονική περίοδο με τον αθροιστικό αριθμό των ημερών νοσηλείας των ασθενών στη διάρκεια της συγκεκριμένης χρονικής περιόδου. Για λόγους παρουσίασης, (αποφυγή μικρών αριθμών με πολλά δεκαδικά ψηφία) το παραγόμενο πηλίκο πολλαπλασιάζεται με μια δύναμη του 10, συνήθως 100 ή 1.000:

$$\left( \begin{array}{l} \text{Δείκτης Πυκνότητας} \\ \text{Κατανάλωσης Αντιβιοτικού} \\ \text{DDD / 100 ασθενοημέρες} \end{array} \right) = \frac{\left( \begin{array}{l} \text{Αριθμός DDD Αντιβιοτικού} \\ \text{κατά την Περίοδο Μελέτης} \end{array} \right)}{\left( \begin{array}{l} \text{Αθροιστικός Αριθμός Ημερών} \\ \text{Νοσηλείας για την Περίοδο μελέτης} \end{array} \right)} \times 100$$

όπου

$$\left( \begin{array}{l} \text{Αριθμός DDD Αντιβιοτικού} \\ \text{κατά την Περίοδο Μελέτης} \end{array} \right) = \frac{\left( \begin{array}{l} \text{Συνολικός Αριθμός} \\ \text{Γραμμαρίων Αντιβιοτικού} \end{array} \right)}{\left( \begin{array}{l} \text{Αριθμός Γραμμαρίων} \\ \text{της Αντίστοιχης DDD} \end{array} \right)}$$

### 1.6.2 Εμπλεκόμενοι Υπολογισμοί

Ο αθροιστικός αριθμός των ημερών νοσηλείας στον παρονομαστή του δείκτη πυκνότητας κατανάλωσης αποτελεί το άθροισμα των αριθμών των νοσηλευόμενων ασθενών ανά ημέρα, για όλες τις ημέρες της εξεταζόμενης χρονικής περιόδου. Έχει δε προταθεί από την ΠΟΥ ως ο καταλληλότερος παρονομαστής για την προσαρμογή της κατανάλωσης σε σχέση με το μέγεθος του πληθυσμού και το χρόνο της μελέτης [31].

Τέσσερις εναλλακτικοί τρόποι για τον υπολογισμό του αθροιστικού αριθμού των ημερών νοσηλείας δίνονται στον Πίνακα 1.12, και η ισοδυναμία αυτών των υπολογισμών δείχνεται στο Παράρτημα Β. Η επιλογή του τρόπου υπολογισμού εξαρτάται από τα διαθέσιμα δεδομένα. Ανάλογα με τον τρόπο υπολογισμού, ο παρονομαστής αυτός καλείται συνήθως

“αριθμός ασθενοημερών” (patient-days) ή “αριθμός κρεβατο-ημερών” (bed-days). Σε μερικές περιπτώσεις, αφαιρείται από τον αριθμό των ασθενοημερών (ή κρεβατο-ημερών) ο συνολικός αριθμός των εισαγωγών κατά τη διάρκεια της περιόδου μελέτης, με το σκεπτικό ότι η ημέρα εισαγωγής και η ημέρα εξόδου ενός ασθενή θα πρέπει να μετριοούνται ως μία ημέρα νοσηλείας για περισσότερη ακρίβεια στους υπολογισμούς. Σε αυτές τις περιπτώσεις, χρησιμοποιείται και ο όρος “αριθμός κατειλημμένων κρεβατο-ημερών” (occupied bed-days).

*Πίνακας 1.12: Τρόποι υπολογισμού του αθροιστικού αριθμού ημερών νοσηλείας (ασθενοημερών) για συγκεκριμένο πληθυσμό ασθενών σε ορισμένη χρονική περίοδο*

- 
- A. Αθροισμα των Αριθμών των Νοσηλευόμενων Ασθενών ανά Ημέρα, για Κάθε Ημέρα της Περιόδου Μελέτης.
- B. Αθροισμα της Διάρκειας Νοσηλείας για Κάθε Ασθενή εντός της Περιόδου Μελέτης.
- Γ. (Αριθμός Κρεβατιών) x (Μέσο Ποσοστό Κάλυψης Κρεβατιών) x (Αριθμός Ημερών της Περιόδου Μελέτης)
- Δ. (Συνολικός Αριθμός Νοσηλευόμενων Ασθενών)<sup>\*</sup> x (Μέση Διάρκεια Νοσηλείας σε ημέρες)
- 

*\* προσεγγίζεται και από το σύνολο των εισαγωγών κατά τη διάρκεια της περιόδου μελέτης*

### 1.6.3 Πλεονεκτήματα από τη Χρησιμοποίηση του Δείκτη Πυκνότητας Κατανάλωσης

Από τον τρόπο υπολογισμού του αριθμού των ασθενοημερών (υπολογισμός Δ, Πίνακας 1.12) γίνεται φανερό ότι ο δείκτης πυκνότητας κατανάλωσης ενός αντιβιοτικού προσαρμόζει τη συνολική ποσότητα του αντιβιοτικού (μετρημένη σε DDD) τόσο ως προς το μέγεθος του πληθυσμού μελέτης όσο και ως προς τη διάρκεια της μελέτης. Με αυτό τον τρόπο, μπορούν να διαπιστωθούν πραγματικές μεταβολές στην κατανάλωση των αντιβιοτικών και όχι διακυμάνσεις που απλώς αντανακλούν μεταβολές στο μέγεθος του πληθυσμού με την πάροδο του χρόνου ή διαφοροποιήσεις στα μεγέθη δύο ή περισσότερων συγκρινόμενων πληθυσμών.

Ο Πίνακας 1.13 παρέχει ένα παράδειγμα υπολογισμού του δείκτη πυκνότητας κατανάλωσης των γλυκοπεπτιδίων στις Μονάδες Εντατικής Θεραπείας (ΜΕΘ) και τις Παθολογικές Κλινικές του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Ηρακλείου, κατά την πενταετία 1998-2002 [49]. Συγκρίνοντας τον συνολικό αριθμό των DDD των γλυκοπεπτιδίων που καταναλώθηκαν στις δύο ομάδες κλινικών, οι Παθολογικές Κλινικές δείχνουν να έχουν κατά 66,5% αυξημένη κατανάλωση σε σχέση με τις ΜΕΘ (8.634,5DDD έναντι 5.023DDD αντίστοιχα). Ωστόσο, αυτή η διαφορά δεν είναι πραγματική αφού απλώς αντανακλά τη διαφορά στο σύνολο των ασθενών και στη διάρκεια νοσηλείας τους ανάμεσα στις δύο ομάδες κλινικών: το σύνολο των ασθενοημερών στις Παθολογικές Κλινικές είναι σχεδόν 6-πλάσιο από το αντίστοιχο των ΜΕΘ. Χρησιμοποιώντας τους δείκτες πυκνότητας κατανάλωσης (DDD ανά 100 ασθενοημέρες) για τη διεξαγωγή της σύγκρισης, αποδίδεται ορθά αυξημένη κατανάλωση γλυκοπεπτιδίων στις ΜΕΘ, μεγαλύτερη κατά 3,5 φορές από την κατανάλωση γλυκοπεπτιδίων στις Παθολογικές Κλινικές (9,32 έναντι 2,65 αντίστοιχα).

**Πίνακας 1.13:** Δείκτης Πυκνότητας Κατανάλωσης Γλυκοπεπτιδίων στις Μονάδες Εντατικής Θεραπείας και τις Παθολογικές Κλινικές του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Ηρακλείου, 1998-2002

	Μονάδες Εντατικής Θεραπείας			Παθολογικές Κλινικές		
	Τεϊκοπλανίνη	Βανκομυκίνη	Σύνολο	Τεϊκοπλανίνη	Βανκομυκίνη	Σύνολο
GRAMS	391,4	8.089	8.480,4	1.033,6	11.561	12.594,6
DDD	978,5	4.044,5	5.023	2.584	5.780,5	8.634,5
Ασθενοημέρες (PD)		53.824			316.110	
DDD/100PD	1,82	7,5	9,32	0,82	1,83	2,65

Σημείωση: DDD τεϊκοπλανίνης = 0,4 grams; DDD βανκομυκίνης = 2 grams.

#### 1.6.4 Ο Συμπληρωματικός Δείκτης DDD / 100 εισαγωγές

Ο υπολογισμός του δείκτη πυκνότητας κατανάλωσης των αντιβιοτικών (DDD/100ασθενοημέρες) μαθηματικά καταλείπει τη συνολική χρήση ομοιόμορφα σε

ολόκληρο τον πληθυσμό των ασθενών, συμπεριλαμβανομένων των ασθενών που δεν λαμβάνουν αντιβιοτικά. Συνεπώς, οι μεταβολές στο δείκτη πυκνότητας κατανάλωσης με την πάροδο του χρόνου πρέπει να ερμηνεύονται με προσοχή. Διαχρονικές μεταβολές σε στατιστικές νοσοκομειακής περίθαλψης, όπως ο αριθμός των εισαγωγών και η μέση διάρκεια νοσηλείας των ασθενών πρέπει να λαμβάνονται υπόψη κατά την ερμηνεία των δεδομένων πυκνοτήτων κατανάλωσης, αφού μπορούν να αντανακλούν πρακτικές ολοένα συντομότερων εξαγωγών λόγω έλλειψης κρεβατιών ή αυξανόμενες εισαγωγές λιγότερο σοβαρά ασθενών σε μία μονάδα ή ένα νοσοκομείο [39].

Τέτοιες περιπτώσεις οδηγούν σε μείωση της μέσης διάρκειας νοσηλείας των ασθενών χωρίς παράλληλη μεταβολή στο συνολικό αριθμό τους, με αποτέλεσμα να μειώνεται ο αριθμός των ασθενοημερών (υπολογισμός Δ, Πίνακας 1.12). Αυτό σημαίνει ότι η πυκνότητα κατανάλωσης εκφρασμένη σε DDD ανά ασθενοήμερες μπορεί να δείχνει αυξανόμενη μόνο επειδή μειώνεται ο παρονομαστής της και χωρίς αυτό να αντανακλά αύξηση της κατανάλωσης των αντιβιοτικών ανά ασθενή. Αντίθετα, ο δείκτης των DDD ανά 100 εισαγωγές βαίνει σε αντίθετη κατεύθυνση σε τέτοιες περιπτώσεις, δείχνοντας πτωτική τάση λόγω της αύξησης του παρονομαστή του [61]. Γι' αυτό ο δείκτης DDD ανά 100 εισαγωγές προτάθηκε από Ολλανδούς ερευνητές [62] ως συμπληρωματικός του δείκτη πυκνότητας κατανάλωσης προκειμένου να ερμηνεύονται σωστά οι διαχρονικές μεταβολές στη χρήση των αντιβιοτικών .

Κατά τη διερεύνηση των διαχρονικών τάσεων στη χρήση αντιβιοτικών στα Ολλανδικά νοσοκομεία την τετραετία 1997-2001 [62,63], η κατανάλωση αντιβιοτικών προσαρμόστηκε τόσο σε σχέση με τον αριθμό των ασθενοημερών (DDD/100PD) όσο και ως προς τον αριθμό των εισαγωγών (DDD/100ADM). Η συνολική κατανάλωση αντιβιοτικών (ομάδα J01 του ATC) έδειξε στατιστικά σημαντική αυξητική τάση εκφρασμένη σε DDD/100PD, ενώ έδειξε σταθερότητα όταν εκφράστηκε σε DDD/100ADM.



Παράλληλα, ο μέσος συνολικός αριθμός των DDD ανά νοσοκομείο παρέμεινε περίπου σταθερός, ενώ ο μέσος αριθμός των ασθενοημερών και η μέση διάρκεια νοσηλείας είχαν στατιστικά σημαντική μείωση. Οι ερευνητές συμπέραναν ότι η αύξηση στον δείκτη DDD/100PD δεν αντανακλούσε πραγματική αύξηση στη χρήση των αντιβιοτικών ανά ασθενή. Αντίθετα, οι ασθενείς λάμβαναν τον ίδιο αριθμό αντιβιοτικών σε μικρότερες χρονικές περιόδους, γεγονός που οδήγησε σε εντατικοποίηση της αντιβιοθεραπείας ανά ασθενοημέρα. Επιπλέον, σημείωσαν ότι αυτό υποδεικνύει μείωση στη διάρκεια της αντιβιοθεραπείας, η οποία πιθανόν οδηγεί σε μικρότερη πίεση επιλογής ανθεκτικών μικροοργανισμών. Οι Ολλανδοί ερευνητές τόνισαν ότι προκειμένου να ερμηνεύονται σωστά οι παρατηρούμενες τάσεις στη χρήση των αντιβιοτικών που εκφράζεται σε DDD/100PD είναι σημαντικό να εξετάζονται οι μεταβολές στο δείκτη DDD/100AD καθώς και οι διακυμάνσεις σε στατιστικές νοσοκομειακής περίθαλψης όπως ο αριθμός εισαγωγών και η μέση διάρκεια νοσηλείας.

## 1.7 Συχνότητα Συλλογής των Δεδομένων

Ένα ζήτημα που πρέπει να διευθετείται κατά το σχεδιασμό ενός πρωτοκόλλου επιτήρησης της κατανάλωσης των αντιβιοτικών αφορά τη συχνότητα συλλογής των δεδομένων. Τα περισσότερα νοσοκομεία έχουν δυνατότητες για παραγωγή δεδομένων σε ετήσια βάση, αφού αυτό είναι το χρονικό διάστημα των συνηθισμένων διαχειριστικών και οικονομικών απαιτήσεων [39].

Ωστόσο, η συλλογή των δεδομένων θα πρέπει να γίνεται ανά μικρότερα χρονικά διαστήματα ώστε να μπορούν να ληφθούν υπόψη μικρές διακυμάνσεις και να παραχθεί ικανός αριθμός δεδομένων που θα δώσει επαρκή “στατιστική δύναμη” για την ανίχνευση και

αξιολόγηση χρονικών τάσεων στην κατανάλωση των αντιβιοτικών (π.χ. στατιστικά σημαντικές τάσεις αύξησης ή μείωσης, εποχικές διακυμάνσεις).

Αυτό είναι εξαιρετικής σημασίας για την εφαρμογή τεχνικών ανάλυσης χρονοσειρών, που έχουν προταθεί ως ο καταλληλότερος τρόπος για την οικολογική διερεύνηση της σχέσης ανάμεσα στη χρήση των αντιβιοτικών και τη συχνότητα των μικροβιακών αντοχών. Οι *Monnet et al. [46]* πρότειναν τη χρήση τουλάχιστον 60 παρατηρήσεων για τέτοιες εφαρμογές. Αυτό ισοδυναμεί με 5 έτη επιτήρησης αν η συλλογή των δεδομένων γίνεται ανά μήνα, 10 έτη επιτήρησης για δεδομένα διμήνου κλπ.

Η ύπαρξη ικανού όγκου δεδομένων είναι εξαιρετικής σημασίας και για την αξιολόγηση παρεμβάσεων για τον έλεγχο και περιορισμό της συνταγογραφίας των αντιβιοτικών [19,64]. Υπάρχουν διάφορα πειραματικά ερευνητικά σχέδια για το σκοπό αυτό, όπως οι ελεγχόμενες πριν-μετά μελέτες (controlled before and after studies) και οι τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες δοκιμές (randomised and quasi-randomised controlled trials), αλλά η μέθοδος που παρέχει τη μεγαλύτερη προστασία έναντι δευτερογενών πλασματικών συσχετίσεων (confounding) και συστηματικών σφαλμάτων (bias) που οφείλονται σε χρονικές διακυμάνσεις ή εποχικότητα, είναι η τμηματική ανάλυση παλινδρόμησης σε διακοπτόμενες χρονοσειρές (segmented regression analysis of interrupted time series data) [65]. Ωστόσο, αυτή η προστασία εξασφαλίζεται εφόσον είναι διαθέσιμες τουλάχιστον 24 παρατηρήσεις πριν και μετά την παρέμβαση (2 έτη μηνιαίων δεδομένων, πριν και μετά) [65].

Συνεπώς, η συλλογή δεδομένων σε μηνιαία βάση φαίνεται να παρέχει την καλύτερη δυνατή ισορροπία ανάμεσα στο να ληφθεί ικανός αριθμός παρατηρήσεων (δεδομένων) και να διατηρηθεί η επιτευξιμότητα μιας μελέτης επιτήρησης. Αυτό βέβαια προϋποθέτει ότι το σύστημα μηχανογράφησης του νοσοκομειακού φαρμακείου έχει τη δυνατότητα καταγραφής και διαχωρισμού, σε διαστήματα αρκετά μικρότερα του ενός μήνα, των επιστροφών

αντιβιοτικών, των ανταλλαγών ανάμεσα στις κλινικές και των διανομών προς τρίτα μέρη όπως τα εργαστήρια.

Αυτό υποδηλώνει επίσης ότι η επιτήρηση θα πρέπει να καλύπτει μια σχετικά μακρά χρονική περίοδο για να είναι δυνατή η αξιολόγηση των διαχρονικών τάσεων στην κατανάλωση των αντιβιοτικών και της αποτελεσματικότητας των παρεμβάσεων για τον έλεγχο της χρήσης τους.

## **1.8 Απαιτούμενο Επίπεδο Ομαδοποίησης των Δεδομένων**

Ένα άλλο ζήτημα κατά το σχεδιασμό μιας μελέτης επιτήρησης αφορά το απαιτούμενο επίπεδο ομαδοποίησης των δεδομένων (νοσοκομείο, ομάδες ομοειδών κλινικών, κλινικές ή συγκεκριμένες ομάδες ασθενών). Τα περισσότερα νοσοκομεία έχουν τη δυνατότητα εκτίμησης της κατανάλωσης των αντιβιοτικών μόνο στο επίπεδο ολόκληρου του νοσοκομείου. Η ανάμειξη των ασθενών και/ή περιορισμοί στα συστήματα καταγραφής των νοσοκομειακών φαρμακείων συχνά καθιστούν δύσκολη την επιτήρηση σε ξεχωριστές περιοχές του νοσοκομείου.

Ωστόσο, η αξιολόγηση του προφίλ χρήσης των αντιβιοτικών (π.χ. ανά κλάση) και των χρονικών τάσεων στην κατανάλωσή τους ενδέχεται να είναι ιδιαίτερα χρήσιμη όταν γίνεται ανά κλινική υπηρεσία. Αυτό μπορεί να επιτρέψει την αναγνώριση περιοχών με αυξημένη ή αυξανόμενη κατανάλωση και περιοχών με ασυνήθιστο προφίλ χρήσης που ενδεχομένως σηματοδοτούν προβλήματα στους τρόπους συνταγογραφίας των αντιβιοτικών στις συγκεκριμένες περιοχές, αλλά και να διευκολύνει τη συγκριτική αξιολόγηση ανάμεσα σε διαφορετικά νοσοκομεία που ενδέχεται να έχουν διαφοροποιημένες κλινικές υπηρεσίες [66]. Ακόμη, αν ο στόχος είναι να γίνει ανατροφοδότηση των αποτελεσμάτων στους ιατρούς ή να

διερευνηθεί η σύνδεση με τα τοπικά δεδομένα μικροβιακών αντοχών, η στρωματοποίηση των δεδομένων ανά κλινική υπηρεσία φαίνεται εύλογη [25].

Η συγκριτική αξιολόγηση χρονικών τάσεων ανάμεσα σε παρεμφερείς μονάδες ενός νοσοκομείου και ανάμεσα σε νοσοκομεία είναι πιθανόν χρήσιμη, αλλά υπάρχουν ελάχιστες δημοσιευμένες μελέτες που να εξετάζουν το ζήτημα αυτό. Από αυτές, οι περισσότερες έχουν εξετάσει ξεχωριστά τις μονάδες εντατικής θεραπείας, και έχουν αναδείξει ότι η χρησιμοποίηση δεδομένων αποκλειστικά σε επίπεδο νοσοκομείου μπορεί να κρύψει σημαντικές διαφορές στους τρόπους χρήσης και τις χρονικές τάσεις στην κατανάλωση των αντιβιοτικών σε διαφορετικές κλινικές περιοχές [66,67], και να δυσχεράνει την ανίχνευση συσχετίσεων με δεδομένα μικροβιακών αντοχών [25].

Επειδή το πρόβλημα της ανάμειξης ασθενών (patient-mix) είναι ενδεχομένως έντονο όταν στρωματοποιούνται τα δεδομένα σε επίπεδο κλινικής, η χρησιμοποίηση ομαδοποίησης σε επίπεδο ομοειδών κλινικών (παθολογικές κλινικές, χειρουργικές κλινικές, μονάδες εντατικής θεραπείας κλπ) ίσως να είναι προτιμότερη για την αξιολόγηση της χρήσης των αντιβιοτικών και την ανατροφοδότηση των αποτελεσμάτων στους ιατρούς. Ωστόσο, στην περίπτωση που ο στόχος είναι να συνδεθούν τα δεδομένα κατανάλωσης των αντιβιοτικών με δεδομένα μικροβιακών αντοχών, ο αριθμός των απομονώσεων ενός ανθεκτικού μικροοργανισμού (το δειγματικό μέγεθος) στο επίπεδο κλινικής ή ομάδας κλινικών ενδέχεται να είναι ανεπαρκής, καθιστώντας αναγκαίες μακρές χρονικές διάρκειες επιτήρησης.

## 1.9 Διεθνή Συστήματα Επιτήρησης της Κατανάλωσης Αντιβιοτικών στα Νοσοκομεία

Οι βασικές επιδημιολογικές μέθοδοι σε συνδυασμό με την τεχνολογία πληροφοριών έχουν παράγει εντυπωσιακά χρήσιμα συστήματα επιτήρησης. Οι τομείς της επιδημιολογίας και της δημόσιας υγείας έχουν ωριμάσει κατά την τελευταία δεκαπενταετία, μετακινούμενες από την απλή επιτήρηση της χρήσης των αντιβιοτικών σε συστήματα που παρακολουθούν και συνδέουν τη χρήση των αντιβιοτικών με δεδομένα μικροβιακών αντοχών. Τέτοια συστήματα έχουν ήδη αναπτυχθεί και εφαρμόζονται σε πολλές ανεπτυγμένες χώρες.

Αξιοσημείωτα παραδείγματα εθνικών συστημάτων επιτήρησης της νοσοκομειακής χρήσης των αντιβιοτικών και των μικροβιακών αντοχών, τα οποία παράγουν δεδομένα σε συνεχή βάση, περιλαμβάνουν το πρόγραμμα DANMAP στη Δανία [68], το Σουηδικό STRAMA [69], το Ολλανδικό SWAB/NethMap [70], τα Γερμανικά SARI και MABUSE [71,72] και το πρόγραμμα ICARE στις Η.Π.Α. [27].

Ακόμη έχουν γίνει δύο σημαντικές προσπάθειες για το σχεδιασμό συστημάτων επιτήρησης της νοσοκομειακής χρήσης των αντιβιοτικών σε πανευρωπαϊκό επίπεδο, που συμπεριλαμβάνουν:

- το πρόγραμμα Antimicrobial Resistance Prevention and Control (ARPAC), που παρήγαγε δεδομένα για την κατανάλωση αντιβιοτικών το 2001 σε 140 νοσοκομεία από 32 χώρες [37,73],
- το πρόγραμμα European Surveillance of Antibiotic Consumption (ESAC), που παρήγαγε δεδομένα εθνικού επιπέδου για την κατανάλωση αντιβιοτικών σε 15 Ευρωπαϊκές χώρες το 2002, και δεδομένα διαχρονικών τάσεων κατά την περίοδο 1997-2002 για 6 χώρες [41,74].

Σε όλες τις περιπτώσεις υιοθετήθηκε η μεθοδολογία ATC/DDD και χρησιμοποιήθηκαν δεδομένα πληθυσμιακού επιπέδου (αθροιστικά) για την ποσοτικοποίηση της χρήσης των αντιβιοτικών (ομάδα J01 του ATC και υποομάδες της). Ωστόσο, ανακύπτουν προβλήματα τυποποίησης στην εφαρμογή αυτής της μεθοδολογίας στις διεθνείς μελέτες, που καθιστούν δύσκολες τις συγκρίσεις λόγω διαφοροποιήσεων στις μονάδες μέτρησης, τις πηγές δεδομένων, την επεξεργασία και παρουσίαση των αποτελεσμάτων (Πίνακας 1.14).

Σε μια πανευρωπαϊκή επισκόπηση, οι *Ronning et al. [57]* αναγνώρισαν ανεπαρκείς αναφορές στην έκδοση του συστήματος ATC/DDD και χρησιμοποίηση καθορισμένων ημερήσιων δόσεων που διαφοροποιούνται από τις τιμές που έχει ορίσει η ΠΟΥ. Η συμμόρφωση με το σύστημα ATC/DDD αποτέλεσε μείζων πρόβλημα και για το πρόγραμμα ESAC [41,74]. Αυτές οι μελέτες τόνισαν, επίσης, ότι σε πολλές Ευρωπαϊκές χώρες εξακολουθεί να είναι δύσκολη η παραγωγή αξιόπιστων ή/και συγκρίσιμων δεδομένων για την κατανάλωση των αντιβιοτικών στα νοσοκομεία.

**Πίνακας 1.14 :** Διεθνής, πολυκεντρικές μελέτες επιτήρησης της χρήσης των αντιβιοτικών στα νοσοκομεία<sup>1</sup>

Χώρα	Αριθμός Νοσ/μείων	Περίοδος Επιτήρησης	Συχνότητα Συλλογής Δεδομένων	Δείκτης Κατανάλωσης	Πηγή Δεδομένων	Έκδοση Συστήματος ATC/DDD <sup>2</sup>	Υπολογισμός Ασθενοημερών <sup>3</sup>	Επίπεδο Αθροίσης Δεδομένων	Βιβλιογρ. Αναφορά
Ολλανδία	54	6 έτη (1991-1996)	Ετησίως	DDD / 100 ασθενοημέρες	Διανομές Νοσ. Φαρμακείου	Δεν καθορίστηκε	A*	Νοσοκομείο	[3]
Ολλανδία	49-59	5 έτη (1997-2001)	Ετησίως	DDD / 100 ασθενοημέρες	Διανομές Νοσ. Φαρμακείου	2002	Γ*, Δ*	Νοσοκομείο	[62]
Γαλλία	49	1 έτος (1999)	Μηνιαίως	DDD / 100 ασθενοημέρες	Δεν καθορίστηκε	2003*	Δεν καθορίστηκε	Κλινική	[66]
Γερμανία	8	3 έτη (1998-2000)	Ετησίως	DDD / 100 ασθενοημέρες	Διανομές Νοσ. Φαρμακείου	2001*	Δεν καθορίστηκε	Ομάδα Ομοειδών Κλινικών	[2]
Δανία	55	5 έτη (1997-2001)	Ετησίως	DDD / 100 ασθενοημέρες	Danish Medicines Agency	2001	A	Νοσοκομείο	[4]
Σουηδία	7	2 έτη (1999-2000)	Δεν καθορίστηκε	DDD / 100 ασθενοημέρες	Διανομές Νοσ. Φαρμακείου	2000	A*	Κλινική	[75]
Νορβηγία	13	2 έτη (1998-1999)	Ετησίως	DDD / 100 ασθενοημέρες	Δεν καθορίστηκε	2001	Δεν καθορίστηκε	Νοσοκομείο	[76]
Ευρώπη (32 χώρες)	140	1 έτος (2001)	Ετησίως	DDD / 100 ασθενοημέρες	Δεν καθορίστηκε	2004	Γ	Νοσοκομείο	[37,73]
Ευρώπη (15 χώρες)	-	1 έτος (2002)	Ετησίως	DDD / 1.000 κατοίκους / ημέρα	Διάφορες πηγές	2003	-	Χώρα	[41,74]
Η.Π.Α.	41	1 έτος (1999)	Ημερησίως	DDD / 1.000 ασθενοημέρες	Επιτήρηση Κλινικών	1995 *	A	Ομάδα Ομοειδών Κλινικών	[27]
Η.Π.Α.	130	1 έτος (2002-2003)	Ετησίως	DDD / 1.000 ασθενοημέρες, και Ημέρες Θεραπείας / 1.000ασθενοημέρες,	Εμπορική Βάση Δεδομένων	2004	B	Νοσοκομείο	[50]

1. Συμπεριλαμβάνονται μόνο μελέτες δημοσιευμένες στον διεθνή ιατρικό τύπο. Όλες οι περιπτώσεις αφορούν την ομάδα J01 των αντιβιοτικών συστηματικής χορήγησης στην ταξινόμηση ATC..

2. Ο αστερίσκος (\*) αναφέρεται στις περιπτώσεις που χρησιμοποιήθηκαν εκτιμήσεις των συνηθισμένων ημερήσιων δόσεων για τα αντιβιοτικά για τα οποία η ΠΟΥ δεν είχε καθορίσει DDD.

3. Ο υπολογισμός των ασθενοημερών αναφέρεται σε σχέση με τον Πίνακα 1.12. Όπου σημειώνεται αστερίσκος (\*) έχει αφαιρεθεί από τις ασθενοημέρες ο αριθμός των εισαγωγών.

## 1.10 Επιτήρηση της Χρήσης των Αντιβιοτικών στην Ελλάδα

Παρόλο που η κατανάλωση αντιβιοτικών σε εξωτερικούς ασθενείς στην Ελλάδα θεωρείται ως μία από τις υψηλότερες κατά κεφαλήν ανάμεσα στα Ευρωπαϊκά κράτη [75,76], και παρά το γεγονός ότι η ποσοτική αξιολόγηση της χρήσης των αντιβιοτικών στα νοσοκομεία είναι μείζονος ενδιαφέροντος σε άλλες χώρες, δεν υπάρχουν δημοσιευμένες εργασίες που να ποσοτικοποιούν ή να δίνουν λεπτομέρειες σχετικά με την κατανάλωση των αντιβιοτικών στα Ελληνικά νοσοκομεία.

Η μοναδική μέχρι σήμερα προσπάθεια συντελείται στη συμμετοχή της χώρας στο πρόγραμμα ESAC [41,74]. Σε αυτό το εγχείρημα, ο Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων προμήθευσε δεδομένα πωλήσεων των αντιβιοτικών για το 2002, τα οποία συλλέχθηκαν βάσει του συστήματος υποχρεωτικής αναφοράς από τις φαρμακευτικές εταιρείες [41]. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα του ESAC, η χώρα μας κατατάχθηκε έβδομη ως προς τη συνολική ενδονοσοκομειακή κατανάλωση αντιβιοτικών συστηματικής χρήσης (ομάδα J01 του ATC) ανάμεσα στις 15 χώρες που εξετάστηκαν. Όταν, δε, εξετάστηκε η κατανάλωση των “ειδικών για τα νοσοκομεία αντιβιοτικών” (κεφαλοσπορινών 3-4ης γενιάς, καρβαπενεμών, μονοβακταμών, αμινογλυκοσίδων και γλυκοπεπτιδίων) η χώρα μας κατατάχθηκε πρώτη, με κατανάλωση κατά 438% αυξημένη σε σχέση με την κατανάλωση της τελευταίας στην κατάταξη Σουηδίας [74].

Παρόλο που το πρόγραμμα ESAC παράγαγε ποσοτικούς δείκτες για την κατανάλωση αντιβιοτικών στις συμμετέχουσες χώρες, οι δείκτες αυτοί μπορούν να χρησιμοποιηθούν για συγκρίσεις μόνο σε επίπεδο χώρας. Τα εθνικά συστήματα υγείας σε πολλές από τις συμμετέχουσες χώρες, συμπεριλαμβανομένης και της Ελλάδας, δεν είχαν τη δυνατότητα να δώσουν αξιόπιστα και/ή συγκρίσιμα δεδομένα για στατιστικές νοσοκομειακής περίθαλψης (αριθμός εισαγωγών ή ασθενοημερών) [74]. Αυτό είχε ως αποτέλεσμα να ποσοτικοποιηθεί η



κατανάλωση στη μορφή DDD ανά 1.000 κατοίκους ανά ημέρα. Όμως ο δείκτης αυτός δεν αντανακλά τα επίπεδα έκθεσης των νοσηλευόμενων ασθενών στα αντιβιοτικά, αφού δεν είναι προσαρμοσμένος ως προς τον αντίστοιχο πληθυσμό αλλά ως προς τον πληθυσμό της χώρας. Επί πλέον, αυτό συνεπάγεται ότι τα δεδομένα που παρήγαγε το ESAC δεν μπορούν να χρησιμοποιηθούν ως δεδομένα αναφοράς βάσει των οποίων τα νοσοκομεία θα μπορούσαν να συγκρίνουν τα δικά τους δεδομένα και να αξιολογήσουν τις αποκλίσεις τους από εθνικούς δείκτες.

### **1.11 Συμπεράσματα**

Η χρήση των αντιβιοτικών μπορεί να ποσοτικοποιηθεί με ακρίβεια όταν τα δεδομένα συλλέγονται ανά ασθενή, ωστόσο αυτό δεν είναι εφικτό για τα περισσότερα νοσοκομεία. Αντίθετα, η συλλογή δεδομένων σε επίπεδο πληθυσμού (νοσοκομείο, κλινική ή μονάδα), βάσει αθροιστικών δεδομένων από τις διανομές των νοσοκομειακών φαρμακείων στις κλινικές, αποτελεί μια ρεαλιστικότερη εναλλακτική για την επιτήρηση χρήσης των αντιβιοτικών στα νοσοκομεία.

Από τη βιβλιογραφική ανασκόπηση, γίνεται φανερό ότι μια μεθοδολογία επιτήρησης η οποία θα είναι εφικτή, κατάλληλη για τη συνεχή και συστηματική παρακολούθηση της χρήσης των αντιβιοτικών σε ένα νοσοκομείο, ικανή να δώσει μια σαφή εικόνα τόσο για τη χρήση των αντιβιοτικών όσο και για τις διαχρονικές τάσεις στην κατανάλωσή τους και συνεπώς να βοηθήσει την ανάπτυξη παρεμβάσεων για την ορθολογική συνταγογράφηση, πρέπει να συνίσταται από τα εξής στοιχεία:

- Συλλογή αθροιστικών δεδομένων κατανάλωσης (αριθμός τεμαχίων ανά ιδιοσκεύασμα), βάσει των αρχείων του νοσοκομειακού φαρμακείου για τις διανομές αντιβιοτικών στις κλινικές, εφόσον εξασφαλιστεί ότι καταγράφονται οι όποιες επιστροφές και διαχωρίζονται οι διανομές ανάμεσα στις κλινικές από τις διανομές σε τρίτους,

- Συλλογή των δεδομένων σε τακτά χρονικά διαστήματα, κατά προτίμηση σε μηνιαία βάση, ώστε να εξασφαλιστεί ικανός αριθμός σημείων δεδομένων για την στατιστική αξιολόγηση των διαχρονικών τάσεων στην κατανάλωση,
- Ταξινόμηση των αντιβιοτικών βάσει του συστήματος Anatomical Therapeutic Chemical της Παγκόσμιας Οργάνωσης Υγείας, και παρουσίαση των δεδομένων σε επίπεδο χημικής / φαρμακολογικής κλάσης (4<sup>ο</sup> επίπεδο ATC),
- Μέτρηση της κατανάλωσης βάσει των Καθορισμένων Ημερήσιων Δόσεων προσαρμοσμένων ως προς το μέγεθος του πληθυσμού και το χρόνο (DDD / 100 ασθενοημέρες),
- Στρωματοποίηση των παραγόμενων δεικτών κατανάλωσης ανά κλινική ή ομάδα ομοειδών κλινικών, για να εντοπιστούν διαφοροποιήσεις στο προφίλ χρήσης των αντιβιοτικών που ενδεχομένως σηματοδοτούν προβληματικές περιοχές,
- Συμπλήρωση της πληροφορίας με στατιστικές νοσοκομειακής περίθαλψης (αριθμός εισαγωγών, αριθμός ασθενοημερών, μέση διάρκεια νοσηλείας), για την ερμηνεία των δεικτών κατανάλωσης σε σχέση με μεταβολές αυτών των στατιστικών, που ενδέχεται να διευκολύνει τη συγκριτική αξιολόγηση (benchmarking) της χρήσης των αντιβιοτικών ανάμεσα σε κλινικές ή νοσοκομεία.

## 1.12 Βιβλιογραφικές Αναφορές

1. Polk R. Optimal use of modern antibiotics: emerging trends. *Clin Infect Dis* 1999; 29(2): 264–74.
2. de Width K, Bergner J, Buhner J et al. Antibiotic use in German university hospitals 1998-2000 (project INTERUNI-II). *Int J Antimicrob Agents* 2004; 24 (3): 15-20.
3. Janknegt R, Oude Lashof A, Gould IM, van der Meer JW. Antibiotic use in Dutch hospitals 1991-1996. *J Antimicrob Chemother* 2000; 45 (2):251-256.
4. Muller-Pebody B, Muscat M, Pelle B, Klein BM, Brandt CT, Monnet DL. Increase and change in pattern of hospital antimicrobial use, Denmark, 1997-2001. *J Antimicrob Chemother* 2004; 54 (6): 1122-1126.
5. Dancer SJ. How antibiotics can make us sick: the less obvious adverse effects of antimicrobial chemotherapy. *Lancet Infect Dis* 2004; 4 (10):611-619.
6. Cristino JM. Correlation between consumption of antimicrobials in humans and development of resistant bacteria. *Int J Antimicrob Agents* 2002; 19(6):546-53.
7. Carmeli Y, Troillet N, Karchmer AW, Samore MH. Health and economic outcomes of antibiotic resistance in *Pseudomonas aeruginosa*. *Arch Intern Med* 1999; 159(10):1127-32.
8. Cosgrove SE, Carmeli Y. The impact of antimicrobial resistance on health and economic outcomes. *Clin Infect Dis* 2003; 36(11):1433-7.
9. Ibrahim EH, Sherman G, Ward S, Fraser VJ, Kollef MH. The influence of inadequate antimicrobial treatment of bloodstream infections on patient outcomes in the ICU setting. *Chest* 2000; 118(1):146-55.
10. Barbosa TM, Levy SB. The impact of antibiotic use on resistance development and persistence. *Drug Resist Updat* 2000; 3(5):303-311.
11. Paterson DL, Muto CA, Gross P, Ndirangu MW, Kuznetsov D, Harrison LH. Does the “Defined Daily Dose” adequately measure antibiotic utilization in hospitalized patients in tertiary medical centers? In, *Program and Abstracts of the 42nd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy* (San Diego, CA), 2002, Washington, DC, American Society for Microbiology, abstract O-1002, 418.
12. Turnidge J, Christiansen K. Antibiotic use and resistance--proving the obvious. *Lancet* 2005; 365(9459):548-9.
13. Austin DJ, Kristinsson KG, Anderson RM. The relationship between the volume of antimicrobial consumption in human communities and the frequency of resistance. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; 96(3):1152-6.
14. Lipsitch M, Bergstrom CT, Levin BR. The epidemiology of antibiotic resistance in hospitals: Paradoxes and prescriptions. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2000;97(4):1938–1943.
15. Shlaes DM, Gerding DN, John JF Jr, Craig WA, Bornstein DL, Duncan RA, Eckman MR, et al, Society for Healthcare Epidemiology of America and Infectious Diseases Society of America Joint Committee on the Prevention of Antimicrobial Resistance: guidelines for the prevention of antimicrobial resistance in hospitals. *Clin Infect Dis* 1997; 25(3):584-99.
16. Frimodt-Møller N. Microbial Threat--The Copenhagen Recommendations initiative of the EU. *J Vet Med B Infect Dis Vet Public Health* 2004; 51(8-9):400-2.

17. European Union Council. Council Recommendation of 15 November 2001 on the prudent use of antimicrobial agents in human medicine (2002/77/EC). *Official Journal of the European Communities* 2001; L34:13–16.
18. MacDougall C, Polk RE. Antimicrobial Stewardship Programs in Health Care Systems. *Clin Microbiol Rev* 2005; 18(4):638-56.
19. Davey P, Brown E, Fenelon L, Finch R, Gould I, Hartman G, *et al.* Interventions to improve antibiotic prescribing practices for hospital inpatients. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; (4):CD003543.
20. Brown EM, Nathwani D. Antibiotic cycling or rotation: a systematic review of the evidence of efficacy. *J Antimicrob Chemother* 2005; 55(1):6-9.
21. Masterton RG. Antibiotic cycling: more than it might seem? *J Antimicrob Chemother* 2005; 55(1):1-5.
22. Carmeli Y, Eliopoulos GM, Samore MH. Antecedent treatment with different antibiotic agents as a risk factor for vancomycin-resistant enterococcus. *Emerging Infectious Diseases* 2002; 8: 802-807.
23. Harbarth S, Cosgrove S, Carmeli Y. Effects of antibiotics on nosocomial epidemiology of vancomycin-resistant enterococci. *Antimicrob Agents Chemother* 2002; 46:1619-28.
24. Goldmann DA, Weinstein RA, Wenzel RP *et al.* Strategies to prevent and control the emergence and spread of antimicrobial-resistant microorganisms in hospitals. A challenge to hospital leadership. *JAMA* 1996; 275 (3): 234–240.
25. White RL, Friedrich LV, Mihm LB, Bosso JA. Assessment of the relationship between antimicrobial usage and susceptibility: differences between the hospital and specific patient-care areas. *Clin Infect Dis* 2000; 31: 16-23.
26. Naaber P, Koljalg S, Maimets M. Antibiotic usage and resistance - trends in Estonian University Hospitals. *Int J Antimicrob Agents* 2000; 16(3):309-15.
27. Fridkin SK, Steward CD, Edwards JR *et al.* Surveillance of antimicrobial use and antimicrobial resistance in United States hospitals: Project ICARE phase 2. Project Intensive Care Antimicrobial Resistance Epidemiology (ICARE) hospitals. *Clin Infect Dis* 1999; 29 (2): 245–252.
28. Christiansen K, Carbon C, Cars O. Moving from recommendation to implementation and audit: part 2. Review of interventions and audit. *Clin Microbiol Infect* 2002; 8(suppl):107-28.
29. McGowan JE Jr. Do intensive hospital antibiotic control programs prevent the spread of antibiotic resistance? *Infect Control Hosp Epidemiol* 1994; 15: 478-83
30. Ronning M. Coding and classification in drug statistics – From national to global application. *Norwegian Journal of Epidemiology* 2001; 11(1):37-40.
31. World Health Organization Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. Guidelines for ATC Classification and DDD Assignment. 5<sup>th</sup> ed. Oslo: 2002.
32. Natsch S, Hekster YA, de Jong R, Heerdink ER, Herings RM, van der Meer JW. Application of the ATC/DDD methodology to monitor antibiotic drug use. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1998; 17(1):20-4.
33. Kritsotakis EI, Gikas A. Surveillance of antibiotic use in hospitals: methods, trends and targets. *Clin Microbiol Infect* 2006; 12(8):701-4.
34. Monnet DL. Measuring antimicrobial use: the way forward. *Clin Infect Dis* 2007; 44(5):671-673.
35. World Health Organization. Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. ATC Index with DDDs. Oslo, Norway: 2006. <http://www.whocc.no/atcddd/> (20 January 2007, date last accessed).

36. MacKenzie FM, Gould IM. Quantitative measurement of antibiotic use. In: Gould IM, van der Meer JWM, eds. *Antibiotic Policies: theory and practice*. New York: Kluwer Academic / Plenum Publishers, 2005: 105-118.
37. MacKenzie FM. Antibiotic consumption in European hospitals. *Med Mal Infect* 2005; 35(Suppl 2):S121-2.
38. MacAdam H, Zaoutis TE, Gasink LB, Bilker WB, Lautenbach E. Investigating the association between antibiotic use and antibiotic resistance: impact of different methods of categorising prior antibiotic use. *Int J Antimicrob Agents* 2006; 28(4):325-32.
39. Natsch S. Collecting, converting and making sense of hospital antimicrobial consumption data. In: Gould IM, van der Meer JWM, eds. *Antibiotic Policies. Theory and Practice*. New York: Kluwer Academic / Plenum Publishers, 2005; 67-74.
40. White RL. How do measurements of antibiotic consumption relate to antibiotic resistance? In: Gould IM, van der Meer JWM, eds. *Antibiotic Policies. Theory and Practice*. New York: Kluwer Academic / Plenum Publishers, 2005; 75-103.
41. Vander Stichele RH, Elseviers MM, Ferech M, Blot S, Goossens H; ESAC Project Group. European surveillance of antimicrobial consumption (ESAC): data collection performance and methodological approach. *Br J Clin Pharmacol* 2004; 58: 419-428.
42. Gyssens IC, Geerligs IE, Dony JM *et al*. Optimising antimicrobial drug use in surgery: an intervention study in a Dutch university hospital. *J Antimicrob Chemother* 1996; 38 (6): 1001-1012.
43. Bugnon-Reber A, de Torrente A, Troillet N, Genne D; ETUDAS group. Antibiotic misuse in medium-sized Swiss hospitals. *Swiss Med Wkly* 2004; 134: 481-5.
44. Malacarne P, Rossi C, Bertolini G; GiViTI Group. Antibiotic usage in intensive care units: a pharmaco-epidemiological multicentre study. *J Antimicrob Chemother* 2004; 54: 221-4.
45. Harbarth S, Harris AD, Carmeli Y, Samore MH. Parallel analysis of individual and aggregated data on antibiotic exposure and resistance in gram-negative bacilli. *Clin Infect Dis* 2001; 33(9):1462-8.
46. Monnet DL, Lopez-Lozano JM, Campillos P, Burgos A, Yague A, Gonzalo N. Making sense of antimicrobial use and resistance surveillance data: application of ARIMA and transfer function models. *Clin Microbiol Infect* 2001; 7(suppl): 29-36.
47. Harris AD, Samore MH, Lipsitch M, Kaye KS, Perencevich E, Carmeli Y. Control-group selection importance in studies of antimicrobial resistance: examples applied to *Pseudomonas aeruginosa*, Enterococci, and *Escherichia coli*. *Clin Infect Dis* 2002; 34(12):1558-63.
48. Bogle SM, Harris CM. Measuring prescribing: the shortcomings of the item. *BMJ* 1994; 308(6929):637-40.
49. Kritsotakis EI, Assithianakis P, Kanellos P, Tzagarakis N, Ioannides MC, Gikas A. Surveillance of monthly antimicrobial consumption rates stratified by patient-care area: a tool for triggering and targeting antibiotic policy changes in the hospital. *J Chemother* 2006;18(4):394-401.
50. 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.

51. Resi D, Castelvetti C, Vaccheri A, Montanaro N. The therapeutic course as a measure complementary to defined daily doses when studying exposure to antibacterial agents. *Eur J Clin Pharmacol* 2001; 57(2):177-80.
52. Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων. Κατάλογος Συνταγογραφούμενων Ιδιοσκευασμάτων (1<sup>η</sup> έκδοση). Αθήνα: 2004.
53. Harris CM, Cullen J, Roberts DJ. Prescribing costs: consider national standards for daily dosages. *BMJ* 1994; 308:207.
54. Muller A, Monnet DL, Talon D, Hénon T, Bertrand X. Discrepancies between prescribed daily doses and WHO defined daily doses of antibacterials at a university hospital. *Br J Clin Pharmacol* 2006; 61(5):585-91.
55. Zagorski BM, Trick WE, Schwartz DN, Wisniewski MF, Hershow RC, Fridkin SK, Weinstein RA. The effect of renal dysfunction on antimicrobial use measurements. *Clin Infect Dis* 2002; 35(12):1491-7.
56. National Nosocomial Infections Surveillance System. National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) System Report, data summary from January 1992 through June 2004, issued October 2004. *Am J Infect Control* 2004;32:470-485.
57. Ronning M, Blix HS, Strom H, Skovlund E, Andersen M, Stichele RV. Problems in collecting comparable national drug use data in Europe: the example of antibacterials. *Eur J Clin Pharmacol* 2003; 58: 843-9.
58. Craig WA, Andes D. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of antibiotics in otitis media. *Pediatr Infect Dis J* 1996; 15(3):255-9.
59. Drusano GL. Prevention of resistance: a goal for dose selection for antimicrobial agents. *Clin Infect Dis* 2003; 36(Suppl 1):S42-50.
60. Thomas JK, Forrest A, Bhavnani SM, Hyatt JM, Cheng A, Ballow CH, Schentag JJ. Pharmacodynamic evaluation of factors associated with the development of bacterial resistance in acutely ill patients during therapy. *Antimicrob Agents Chemother* 1998; 42(3):521-7.
61. Curcio D, Fernández F. What is the best denominator with which to measure antibiotic consumption? *Clin Microbiol Infect* 2007; 13(5):553.
62. Filius PM, Liem TB, van der Linden PD, Janknecht R, Natsch S, Vulto AG, Verbrugh HA. An additional measure for quantifying antibiotic use in hospitals. *J Antimicrob Chemother* 2005; 55:805-8.
63. SWAB. NethMap 2005 – Consumption of Antibiotic Agents and Antibiotic Resistance among Medically Important Bacteria in The Netherlands. [On-line.] <http://www.swab.nl> (6 June, 2007, date last accessed).
64. Ramsay C, Brown E, Hartman G, Davey P. Room for improvement: a systematic review of the quality of evaluations of interventions to improve hospital antibiotic prescribing. *J Antimicrob Chemother* 2003; 52: 764-71.
65. Wagner AK, Soumerai SB, Zhang F, Ross-Degnan D. Segmented regression analysis of interrupted time series studies in medication use research. *J Clin Pharm Ther* 2002;27(4):299–309.
66. Rogues AM, Placet-Thomazau B, Parneix P et al. Use of antibiotics in hospitals in south-western France. *J Hosp Infect* 2004; 58: 187-192.
67. Hermosilla Najera L, Canut Blasco A, Ulibarrena Sanz M, Abasolo Osinaga E, Abecia Inchaurregui LC. Trends in antimicrobial utilization at a Spanish general hospital during a 5-year period. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2003; 12: 243-7.

68. Bager F. DANMAP: monitoring antimicrobial resistance in Denmark. *Int J Antimicrob Agents* 2000; 14 (4): 271–4.
69. Molstad S, Cars O. Major change in the use of antibiotics following a national programme: Swedish Strategic Programme for the Rational Use of Antimicrobial Agents and Surveillance of Resistance (STRAMA). *Scand J Infect Dis* 1999; 31 (2): 191–5.
70. Verbrugh HA. Mapping antibiotic use and resistance in the Netherlands: SWAB and NethMap. *Neth J Med* 2003; 61 (11): 341-2.
71. Meyer E, Jonas D, Schwab F, Rueden H, Gastmeier P, Daschner FD. Design of a surveillance system of antibiotic use and bacterial resistance in German intensive care units (SARI). *Infection* 2003; 31 (4): 208–15.
72. Kern WV, de With K, Trautmann M, Kern P, Gonnermann C. Glycopeptide use at four university hospitals in southern Germany. *Infection* 2002; 30 (5): 262–266.
73. MacKenzie FM, Monnet DL, Gould IM; ARPAC Steering Group. Relationship between the number of different antibiotics used and the total use of antibiotics in European hospitals. *J Antimicrob Chemother* 2006; 58(3):657-60.
74. Vander Stichele RH, Elseviers MM, Ferech M, Blot S, Goossens H; European Surveillance of Antibiotic Consumption (ESAC) Project Group. Hospital consumption of antibiotics in 15 European countries: results of the ESAC Retrospective Data Collection (1997-2002). *J Antimicrob Chemother* 2006; 58(1):159-67.
75. Goossens H, Ferech M, Vander Stichele R, Elseviers M; ESAC Project Group. Outpatient antibiotic use in Europe and association with resistance: a cross-national database study. *Lancet* 2005; 365 (9459): 579-87.
76. Cars O, Molstad S, Melander A. Variation in antibiotic use in the European Union. *Lancet* 2001; 357 (9271): 1851-53.

## **2. Μεθοδολογικά Ζητήματα κατά τη Διερεύνηση της Σχέσης ανάμεσα στη Χρήση Αντιβιοτικών και την Εμφάνιση και Διασπορά Μικροβιακών Αντοχών**

### **2.1 Εισαγωγή**

Θεμελιώδους σημασίας για την επιτυχία οποιασδήποτε προσπάθειας ελέγχου της εμφάνισης και διασποράς των ανθεκτικών στα αντιβιοτικά μικροοργανισμών είναι η κατανόηση της σχέσης της με τη χρήση των αντιβιοτικών. Η επιδημιολογία της χρήσης των αντιβιοτικών και της συγκεκριμένης συνεισφοράς της στην ενίσχυση και τη διατήρηση της αντοχής δεν είναι πλήρως εξακριβωμένη. Η διερεύνηση και ποσοτικοποίηση αυτής της σχέσης περιπλέκεται από την ίδια την πολύπλοκη φύση της, αλλά συχνά δυσχεραίνεται και από μεθοδολογικά ζητήματα που περιλαμβάνουν τόσο αδυναμίες στο σχεδιασμό των επιδημιολογικών μελετών όσο και την εν γένει ανεπάρκεια των κλασσικών στατιστικών τεχνικών για την ανάλυση των σχετικών δεδομένων.

Αντικείμενο του παρόντος κεφαλαίου αποτελούν τα μεθοδολογικά ζητήματα που ανακύπτουν κατά τη διερεύνηση της σχέσης ανάμεσα στη χρήση των αντιβιοτικών και την εμφάνιση / διασπορά των μικροβιακών αντοχών. Ειδικότερα, παρουσιάζονται τα ζητήματα που σχετίζονται με την επιλογή του κατάλληλου ερευνητικού σχεδίου σε σχέση με τα συστηματικά σφάλματα και τις πλασματικές συσχετίσεις που μπορούν να ανακύψουν. Ακόμη, αναδεικνύεται η ανεπάρκεια των κλασσικών στατιστικών τεχνικών που σχετίζεται με το γεγονός ότι η ενδονοσοκομειακή μετάδοση των ανθεκτικών παθογόνων προσδίδει μια μη-γραμμική δυναμική στη συχνότητα εμφάνισης των λοιμώξεων ή αποικίσεων σε έναν

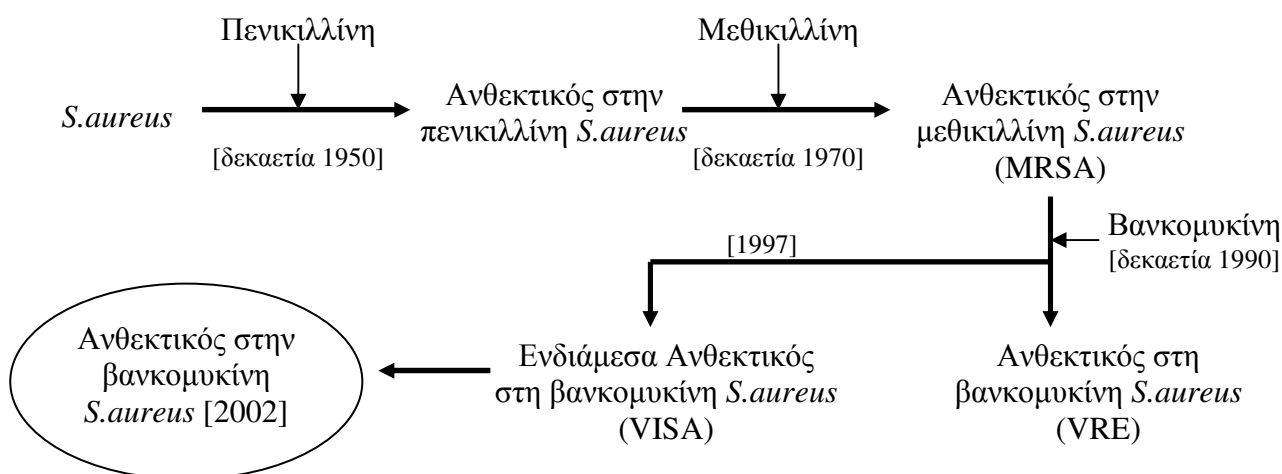


πληθυσμό. Νέες στατιστικές τεχνικές, όπως τα μοντέλα ARIMA και transfer function για την ανάλυση χρονοσειρών, έχουν προταθεί στη βιβλιογραφία ως βέλτιστες τεχνικές ανάλυσης αφού παρέχουν τη δυνατότητα τόσο να ανιχνευθούν όσο και να ποσοτικοποιηθούν οι διαχρονικές συσχετίσεις, δηλαδή οι μεταβολές στη χρήση των αντιβιοτικών που ακολουθούνται από μεταβολές στη συχνότητα εμφάνισης ανθεκτικών παθογόνων σε έναν πληθυσμό.

## 2.2 Η Πολυπλοκότητα της Σχέσης Ανάμεσα στη Χρήση των Αντιβιοτικών και την Επιδημιολογία των Μικροβιακών Αντοχών

Σύντομα μετά την εισαγωγή της πενικιλίνης στη δεκαετία του 1940, εμφανίστηκε αντοχή στον *Staphylococcus aureus* ακολουθούμενη από αντοχή στη μεθικιλίνη, και πιο πρόσφατα στα γλυκοπεπτίδια (Σχήμα 2.1) [1]. Καθώς νέα αντιβιοτικά χρησιμοποιούνταν, άλλα γένη μικροοργανισμών ανέπτυξαν αντοχές και πλέον πολλοί μικροοργανισμοί είναι ανθεκτικοί σε πολλαπλά αντιβιοτικά.

Σχήμα 2.1: Η εξέλιξη της αντοχής στα αντιβιοτικά του *Staphylococcus aureus*



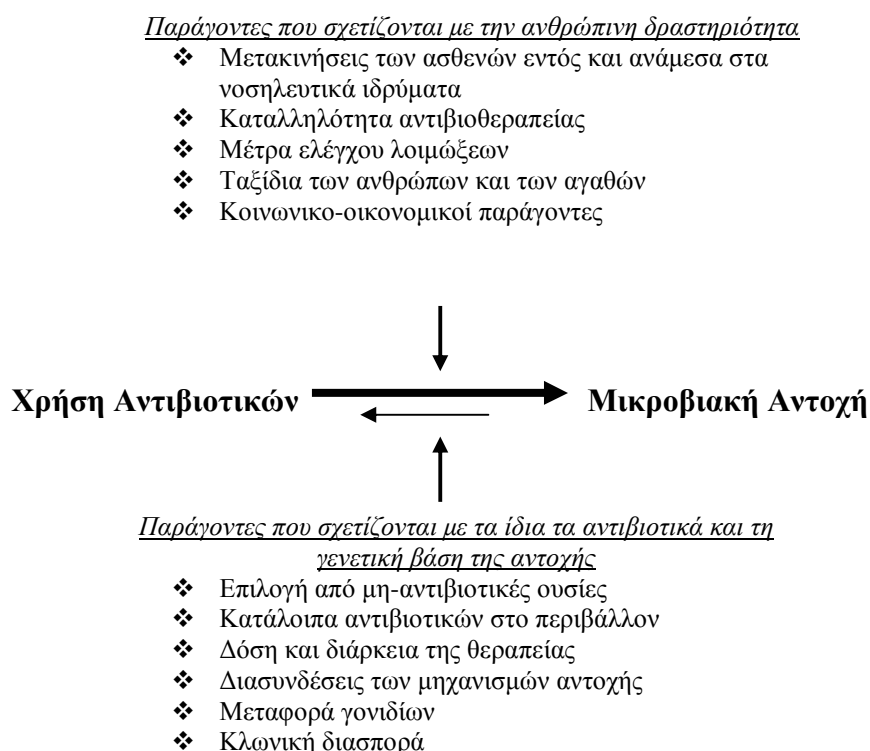
Κατά τα τελευταία 20 χρόνια έχει δημοσιευθεί μεγάλος όγκος μελετών για τη σχέση ανάμεσα στη χρήση των αντιβιοτικών και την αντοχή, οι οποίες υποδηλώνουν την ύπαρξη μιας αιτιολογικής σχέσης, αλλά αυτό δεν έχει αποδειχθεί [1]. Επιπλέον, η ακριβής ποσοτική σχέση ανάμεσα στη χρήση των αντιβιοτικών και την αντοχή είναι άγνωστη, όπως ελάχιστα καθορισμένη ποσοτικά είναι και η συνεισφορά των μέτρων ελέγχου λοιμώξεων και των μέτρων ελέγχου της χρήσης των αντιβιοτικών σε σχέση με τη μείωση της συχνότητας εμφάνισης των μικροβιακών αντοχών [1-3].

### **2.2.1 Παράγοντες Πολυπλοκότητας του Προβλήματος της Μικροβιακής Αντοχής**

Το πρόβλημα της μικροβιακής αντοχής είναι πολυσύνθετο και περιλαμβάνει τις επιδράσεις πληθώρας παραγόντων που σχετίζονται με το συγκεκριμένο μικροοργανισμό, το αντιβιοτικό στο οποίο παρουσιάζει αντοχή και το περιβάλλον [1,3] (Σχήμα 2.2).

Σε κάθε δεδομένη χρονική στιγμή, η συχνότητα της αντοχής σε ένα νοσοκομείο είναι συνάρτηση της ταχύτητας με την οποία εισάγονται τα ανθεκτικά παθογόνα από την κοινότητα ή από άλλα νοσοκομεία, της ταχύτητας εξάλειψης των ανθεκτικών στελεχών που συνδέεται με την αποτελεσματικότητα των μέτρων ελέγχου λοιμώξεων, και της “πίεσης επιλογής” που ασκεί η χρήση των αντιβιοτικών [2,4]. Η μικροβιακή αντοχή εισάγεται και διασπείρεται σε ένα νοσοκομείο με ποικίλους μηχανισμούς [3], με την πίεση επιλογής από τη χρήση των αντιβιοτικών να αποτελεί έναν από τους κυριότερους παράγοντες που συνεισφέρουν στη διατήρηση της παρουσίας της [1]. Η επιδημιολογία της διασποράς των ανθεκτικών στελεχών έχει περιγραφεί με λεπτομέρεια για πολλά γένη μικροοργανισμών [1,5], αλλά η επιδημιολογία της χρήσης των αντιβιοτικών και της συγκεκριμένης συνεισφοράς της στην ενίσχυση και τη διατήρηση της αντοχής δεν είναι πλήρως εξακριβωμένη [1].

**Σχήμα 2.2:** Παράγοντες που επιδρούν στη σχέση ανάμεσα στη χρήση των αντιβιοτικών και την εμφάνιση μικροβιακών αντοχών. Πηγή: [3]



### 2.2.2 Μηχανισμοί με τους οποίους η Χρήση των Αντιβιοτικών Ενδέχεται να Συνεισφέρει στην Εμφάνιση και Διασπορά της Μικροβιακής Αντοχής

Η χρήση των αντιβιοτικών ενδέχεται να επηρεάζει την αποίκιση με ανθεκτικά βακτηρίδια με 2 τρόπους [2,6]. Ο πρώτος τρόπος συνίσταται στην προώθηση των μεταλλάξεων των βακτηριδίων, και ο δεύτερος στην διευκόλυνση της διατήρησης της παρουσίας (persistence) των ανθεκτικών στελεχών που βρίσκονται ήδη στη φυσιολογική χλωρίδα. Ωστόσο, η αποίκιση από ανθεκτικά βακτηρίδια μπορεί να συμβαίνει ανεξάρτητα από την έκθεση σε αντιβιοτικά, λόγω απόκτησης ανθεκτικών στελεχών ή διασποράς

γενετικών καθοριστών (genetic determinants) μέσω των επαφών των ασθενών, ή ακόμη λόγω αυτόματης μεταλλαγής των ευαίσθητων βακτηριδίων σε ανθεκτικά.

Μια άμεση σχέση ανάμεσα στην χρησιμοποιούμενη ποσότητα των αντιβιοτικών και την εμφάνιση και/ή διασπορά των μικροβιακών αντοχών έχει αποδειχθεί δύσκολη στον καθορισμό της [2,3]. Η χρήση των αντιβιοτικών μπορεί να επιλέξει την αντοχή σε έναν ασθενή, αφού απευθείας μετρήσεις βρίσκουν υψηλότερα επίπεδα αντοχής έπειτα από αντιβιοθεραπεία [7], αλλά αυτό αποτελεί μόνο μία πιθανή εξήγηση για την αυξανόμενη συχνότητα των αντοχών. Η εναλλακτική εξήγηση είναι ότι τα ανθεκτικά βακτήρια τείνουν να διασπείρονται μόλις εξελιχθούν, ειδικά σε πληθυσμούς όπου η κατανάλωση των αντιβιοτικών είναι έντονη.

Το 1994 προτάθηκε μια υπόθεση “οριακής τιμής” (threshold), σύμφωνα με την οποία η συχνότητα της αντοχής μπορεί να μειωθεί εάν η συνολική κατανάλωση των αντιβιοτικών σε ένα συγκεκριμένο περιβάλλον παραμείνει κάτω από ένα κρίσιμο ποσοτικό επίπεδο [8]. Η πρόταση αυτή στηρίχθηκε στο φυσικό ανταγωνισμό που παρατηρείται ανάμεσα στα ανθεκτικά και τα ευαίσθητα στα αντιβιοτικά βακτηρίδια [9] και την ενδεχόμενη ανάκαμψη της ευαίσθητης χλωρίδας – μια δυνατότητα που μειώνεται καθώς αυξάνει η κατανάλωση αντιβιοτικών σε ένα συγκεκριμένο περιβάλλον [3,7]. Η οριακή τιμή μπορεί να διαφοροποιείται ανάμεσα σε διαφορετικούς πληθυσμούς ασθενών αλλά και σε σχέση με το συγκεκριμένο μικροοργανισμό και το συγκεκριμένο αντιβιοτικό στο οποίο είναι ανθεκτικός [8]. Ο καθορισμός αυτών των οριακών τιμών για τα διάφορα ζεύγη αντιβιοτικών-παθογόνων θα ήταν σημαντικός για τον σχεδιασμό παρεμβάσεων ελέγχου της διασποράς της αντοχής.

Σε μια περαιτέρω επεξεργασία της παραπάνω ιδέας, προτάθηκε ότι η αντοχή ακολουθεί μια “πυκνότητα επιλογής” (selection density) [10]. Αυτή η πρόταση βασίστηκε επίσης σε οικολογική θεώρηση, δηλαδή ότι όσο περισσότερα αντιβιοτικά χρησιμοποιούνται σε ξεχωριστούς ασθενείς, σε ζώα ή φυτά μέσα σε μια συγκεκριμένη γεωγραφική περιοχή,

τόσο λιγότερα τα ευαίσθητα βακτήρια που επιβιώνουν ώστε να ανακτηθεί ο πληθυσμός τους [10].

Χρησιμοποιώντας μοντέλα πληθυσμιακής γενετικής και επιδημιολογίας της αντοχής στα αντιβιοτικά, οι *Austin et al* [2] ανέλυσαν τη σχέση ανάμεσα στην ποσότητα των αντιβιοτικών που χρησιμοποιούνται σε μια κοινότητα και τη συχνότητα της αντοχής. Περιέγραψαν μια “σιγμοειδή αύξηση στην αντοχή με την πάροδο του χρόνου υπό την πίεση ενός σταθερού ρυθμού κατανάλωσης των αντιβιοτικών” και μια οριακή τιμή στη χρήση των αντιβιοτικών απαραίτητη για την “προώθηση της εμφάνισης αντοχής σε σημαντικά επίπεδα”. Η μελέτη αυτή παρείχε επίσης μια μαθηματική μοντελοποίηση της συχνότητας εμφάνισης αντοχής σε υπάρχοντα σύνολα δεδομένων (στελέχη *M. catarrhalis* με παραγωγή β-λακταμάσης στην Φιλανδία, και ανθεκτικούς στην πενικιλίνη πνευμονιόκοκκους από την Ισλανδία), η οποία υποστήριξε την ιδέα της οριακής τιμής.

### **2.2.3 Παράγοντες που Περιπλέκουν τη Διερεύνηση της Σχέσης ανάμεσα στη Χρήση Αντιβιοτικών και την Αντοχή**

Δεδομένου ότι η αναγνώριση τροποποιήσιμων παραγόντων κινδύνου είναι υψίστης σημασίας για τις προσπάθειες ελέγχου της εμφάνισης και διασποράς των ανθεκτικών μικροοργανισμών στα νοσοκομεία, τα τελευταία χρόνια η διεθνής βιβλιογραφία έχει επικεντρωθεί σε μεθοδολογικά ζητήματα κατά το σχεδιασμό των επιδημιολογικών μελετών [6, 11-16]. Η προώθηση μεθοδολογικά πληρέστερων ερευνών έχει στόχο να διευκρινιστούν οι λεπτομέρειες και οι μηχανισμοί της σχέσης ανάμεσα στη χρήση των αντιβιοτικών και την επιδημιολογία των μικροβιακών αντοχών, γεγονός που θα επιτρέψει το σχεδιασμό κατάλληλων παρεμβάσεων με στόχο να μεγιστοποιηθεί αφενός η διάρκεια ζωής των αντιβιοτικών και αφετέρου να μειωθεί η συχνότητα των ανθεκτικών βακτηριδίων.

Μεθοδολογικά ζητήματα που περιπλέκουν τη διερεύνηση και ποσοτικοποίηση αυτής της σχέσης δείχνονται στον Πίνακα 2.1.

*Πίνακας 2.1: Μεθοδολογικά ζητήματα που περιπλέκουν τη διερεύνηση της σχέσης ανάμεσα στη χρήση αντιβιοτικών και την επιδημιολογία των μικροβιακών αντοχών.*

---

1. Ζητήματα Σχεδιασμού Έρευνας:

- μη-πειραματικά σχέδια
- ανεπαρκή δειγματικά μεγέθη
- ελλιπής έλεγχος των επιδράσεων άλλων παραγόντων, πέρα της χρήσης αντιβιοτικών
- επιλογή ακατάλληλη ομάδας σύγκρισης

2. Ζητήματα Ανάλυσης:

- παραβίαση βασικών παραδοχών των στατιστικών μεθόδων
- ακατάλληλη χρήση ή παρερμηνεία των στατιστικών τεχνικών

3. Ζητήματα Μέτρησης:

- τρόπος κατηγοριοποίησης των αντιβιοτικών
  - τρόπος μέτρησης της έκθεσης στα αντιβιοτικά
  - τρόπος μέτρησης της συχνότητας των μικροβιακών αντοχών
- 

Πέρα όμως των ζητημάτων μεθοδολογίας, η διερεύνηση και ποσοτικοποίηση της σχέσης ανάμεσα στη χρήση των αντιβιοτικών και την αντοχή περιπλέκεται από την ίδια τη φύση αυτής της σχέσης.

*Επιδράσεις άλλων παραγόντων, πέρα των αντιβιοτικών:*

Πλήθος άλλων παραγόντων, πέρα της έκθεσης στα αντιβιοτικά (Σχήμα 2.2), συνεπιδρούν σε αυτή τη σχέση και πολλοί από τους παράγοντες αυτούς είναι προφανώς δύσκολο να καθοριστούν ή/και να ποσοτικοποιηθούν. Ελλιπής έλεγχος ως προς τις συγχυτικές επιδράσεις (confounding) άλλων παραγόντων συχνά οδηγεί σε πλασματικές συσχετίσεις [6].

### *Επίδραση του τρόπου χρήσης των αντιβιοτικών:*

Τόσο η ποσότητα των χρησιμοποιούμενων αντιβιοτικών όσο και ο τρόπος με τον οποίο χρησιμοποιούνται συνεισφέρουν στην εμφάνιση αντοχής [3].

Η χρήση των αντιβιοτικών ευρέως φάσματος έναντι των στενότερου φάσματος είναι γνωστό ότι ευνοεί την αντοχή μέσω της ευρείας εξάλειψης της ευαίσθητης χλωρίδας. Για παράδειγμα, η εμπειρική χρήση συνδυασμού αμοξικιλίνης με κεφοταξίμη για υποπτευόμενη νεογνική σήψη σε μια μονάδα νεογνών συσχετίστηκε με την εμφάνιση αντοχής σε αρνητικούς κατά gram βάκιλους, και ο κίνδυνος αποίκισης με βακτηρίδια ανθεκτικά έναντι της εμπειρικής αγωγής εκτιμήθηκε να είναι 18 φορές μεγαλύτερος για την θεραπεία με τα ευρέως φάσματος αντιβιοτικά σε σχέση με ένα εναλλακτικό σχήμα που περιλάμβανε στενότερου φάσματος αντιβιοτικά [17].

Μερικά αντιβιοτικά προκαλούν απρόβλεπτες οικολογικές συνέπειες γιατί ορισμένα στελέχη έχουν φυσική αντοχή σε αυτά. Για παράδειγμα, οι κεφαλοσπορίνες επιλέγουν τους εντεροκόκκους, ενώ γενικά τα ευρέως φάσματος αντιβιοτικά επιλέγουν τα ανθεκτικά στελέχη των *Acinetobacter spp.* και *Xanthomonas spp* [3].

Ακόμη, τα αντιβιοτικά συχνά αναγράφονται για τη θεραπεία λοιμώξεων από ιούς ή σε λανθασμένες δόσεις για ακατάλληλες χρονικές περιόδους. Οι *Guillemot et al* [18] ανέδειξαν τον τρόπο με τον οποίο οι πρακτικές αναγραφής πιθανόν να είναι πιο στενά συνδεδεμένες με την εμφάνιση αντοχής παρά με τον όγκο κατανάλωσης των αντιβιοτικών. Βρήκαν θετική συσχέτιση ανάμεσα στη χρησιμοποίηση μακροπρόθεσμης θεραπείας με μικρότερες των συνιστώμενων ημερήσιες δόσεις β-λακταμικών αντιβιοτικών και στον αυξημένο κίνδυνο για αποίκιση του φάρυγγα από ανθεκτικό στην πενικιλίνη *Streptococcus pneumoniae* σε σύγκριση με συντομότερες αγωγές μεγαλύτερων δόσεων.

*Τοπικές διαφοροποιήσεις στο προφίλ χρήσης των αντιβιοτικών:*

Το προφίλ χρήσης των αντιβιοτικών σε ένα συγκεκριμένο νοσοκομείο μπορεί να προσθέτει πολυπλοκότητα στην ανίχνευση σχέσεων ανάμεσα στη χρήση των αντιβιοτικών και την εμφάνιση μικροβιακών αντοχών. Για παράδειγμα, ένα νοσοκομείο μπορεί να χρησιμοποιεί ένα αντιβιοτικό ως μονοθεραπεία ενώ ένα άλλο νοσοκομείο μπορεί να το χρησιμοποιεί ως τμήμα μιας συνδυαστικής θεραπείας. Αυτή η διαφοροποίηση μπορεί να είναι σημαντική, λαμβάνοντας υπόψη ότι μαθηματικά μοντέλα έχουν δείξει ότι η συνδυαστική θεραπεία είναι αποτελεσματικότερη από την κυκλική χρήση των αντιβιοτικών ως προς την μείωση της συχνότητας της αντοχής [19].

*Ταυτόχρονη αντοχή σε πολλαπλά αντιβιοτικά:*

Ένας ακόμη παράγοντας που περιπλέκει την ανίχνευση των συσχετίσεων ανάμεσα στη χρήση των αντιβιοτικών και την ευαισθησία των βακτηριδίων, είναι η ταυτόχρονη αντοχή σε πολλαπλά αντιβιοτικά [14]. Για παράδειγμα, σε μια μελέτη για την αξιολόγηση της σχέσης ανάμεσα στη χρήση αντιβιοτικών και την αντοχή σε gram αρνητικούς αερόβιους οργανισμούς, οι *Friedrich et al* [20] βρήκαν ότι κάθε ζεύγος αντιβιοτικού – ανθεκτικού παθογόνου σχετίζεται με τη χρήση 1,7 κατά μέσο όρο αντιβιοτικών (εύρος 1 – 14). Όταν υπάρχουν συνδυασμοί μηχανισμών αντοχής, οι συσχετίσεις ανάμεσα στη χρήση των αντιβιοτικών και την αντοχή μπορούν να είναι αρκετά πολύπλοκες. Για παράδειγμα, οι *Ryan et al* [21] μελέτησαν τη σχέση ανάμεσα στη χρήση φθοριοκινολονών και καρβαπενεμών και την αντοχή στην *Pseudomonas aeruginosa*, βάσει των στελεχών που απομονώθηκαν από 118 μονάδες εντατικής θεραπείας στα πλαίσια του προγράμματος επιτήρησης ICARE στις Η.Π.Α. Η αντοχή στη μεροπενέμη και την κiproφλοξασίνη, αλλά όχι στην ιμιπενέμη, συσχετίστηκαν με τη χρήση φθοριοκινολονών και καρβαπενεμών. Οι ερευνητές πρότειναν ότι αυτές οι



επιδράσεις οφείλονται σε έναν συνδυασμό μεταλλαγών, μεταβολών στις πορίνες ή στους μηχανισμούς αποβολής του αντιβιοτικού από τον μικροοργανισμό (drug efflux mechanisms).

*Σταθερότητα της αντοχής υπό την απουσία πίεσης επιλογής από τα αντιβιοτικά:*

Ένας τέταρτος παράγοντας που περιπλέκει το πρόβλημα είναι η σχετική σταθερότητα της αντοχής ακόμη και υπό απουσία πίεσης επιλογής από τη χρήση των αντιβιοτικών. Όπως αναφέρθηκε προηγούμενα, η ανάδυση κλινικής αντοχής μπορεί να οφείλεται σε διασπορά γενετικών καθοριστών μέσω των επαφών των ασθενών, αλλά και σε αυτόματη μεταλλαγή των ευαίσθητων βακτηριδίων σε ανθεκτικά. Ένας ακόμη παράγοντας που πιθανόν συνεισφέρει στην σταθερότητα της αντοχής (όχι καλά τεκμηριωμένος) είναι η μόλυνση/εποίκιση από ανθεκτικά βακτηρίδια που προέρχονται από το περιβάλλον ως αποτέλεσμα της επίδραση καταλοίπων των αντιβιοτικών από ενδεχόμενες περιβαλλοντικές πηγές (τροφές, απολυμαντικά, άλλους αντιβακτηριακούς παράγοντες) στα περιβαλλοντικά βακτήρια ή/και την χλωρίδα του ασθενή [3]. Η επιλογή αντοχής σε ένα αντιβιοτικό που οφείλεται σε χρήση άλλων αντιβιοτικών (“co-selection process”) αλλά και η διασπορά της, μπορεί να διατηρηθεί ακόμη και αν η χρήση του συγκεκριμένου αντιβιοτικού διακοπεί. Το φαινόμενο σχετίζεται με την εντόπιση πολλαπλών γονιδίων αντοχής (multiple resistance genes) στο ίδιο πλασμίδιο ή transposon και επομένως η χρήση οποιουδήποτε από τα αντιβιοτικά των οποίων η αντοχή ρυθμίζεται από το ίδιο πλασμίδιο μπορεί να επιλέξει την αντοχή στα υπόλοιπα [3].

## 2.3 Ζητήματα Σχεδιασμού Επιδημιολογικής Μελέτης

### 2.3.1 Σχέδια Μελέτης και Μέθοδοι Αναγνώρισης των Περιστατικών

Εφόσον πειραματικές μελέτες για την εμφάνιση των μικροβιακών αντοχών και τη σχέση τους με τη χρήση αντιβιοτικών δεν μπορούν να διεξαχθούν (για λόγους ηθικής), η σχέση αυτή διερευνάται μέσω μελετών παρατήρησης [14]. Αυτές, μπορούν να διεξαχθούν είτε με συλλογή δεδομένων σε επίπεδο πληθυσμού (οικολογικές μελέτες) είτε με συλλογή δεδομένων ανά ασθενή [22].

Οι οικολογικές μελέτες διερευνούν τη σχέση που έχει η συνολική χρήση ενός ή περισσότερων αντιβιοτικών σε έναν πληθυσμό ασθενών με τη συνολική συχνότητα αποικίσεων ή λοιμώξεων από συγκεκριμένο ανθεκτικό βακτηρίδιο στον πληθυσμό αυτό.

Οι μελέτες σε επίπεδο ασθενή μπορούν να διεξαχθούν με τη μορφή είτε μελέτης κοορτών (cohort study) είτε μελέτης ασθενών-μαρτύρων (case-control study) και διερευνούν τη σχέση ανάμεσα στην έκθεση του ασθενή σε ένα ή περισσότερα αντιβιοτικά και τον κίνδυνο (πιθανότητα) που διατρέχει για αποίκιση ή λοίμωξη από ανθεκτικό μικροοργανισμό. Επειδή η λοίμωξη από έναν συγκεκριμένο ανθεκτικό μικροοργανισμό είναι συνήθως ένα επιδημιολογικά σπάνιο γεγονός, η μελέτη ασθενών-μαρτύρων αποτελεί την πιο συνηθισμένη αναλυτική μέθοδο για την αναγνώριση παραγόντων κινδύνου για την απόκτηση και διασπορά ανθεκτικών οργανισμών στους ασθενείς των νοσοκομείων όταν συλλέγονται δεδομένα ανά ασθενή [15,16].

Η αναγνώριση των ασθενών με αποίκιση ή λοίμωξη από συγκεκριμένο ανθεκτικό παθογόνο (“περιστατικό”) μπορεί να γίνει με τρεις μεθόδους [6]:

(α) *Καλλιέργειες Κλινικών Δειγμάτων (clinical cultures)*: τα περιστατικά αναγνωρίζονται μέσω των κλινικών καλλιιεργειών που γίνονται ως μέρος της καθημερινής εργασίας του νοσοκομείου (από την “εργασία ρουτίνας” του μικροβιολογικού εργαστηρίου).

(β) *Συγχρονική Επιτήρηση Καλλιιεργειών (cross-sectional surveillance)*: τα περιστατικά αναγνωρίζονται μέσω της λήψης καλλιιεργειας για κάθε ασθενή ενός τυχαία επιλεγμένου δείγματος από τον πληθυσμό του νοσοκομείου.

(γ) *Συστηματική Επιτήρηση Καλλιιεργειών (systematic surveillance cultures, surveillance of acquisition)*: τα περιστατικά αναγνωρίζονται ως νέα περιστατικά (incident cases) μέσω σειριακών καλλιιεργειών, δηλαδή ως οι ασθενείς που έχουν αρχικά αρνητική καλλιιεργεια για το υπό μελέτη ανθεκτικό παθογόνο, η οποία όμως ακολουθείται από θετική καλλιιεργεια [23].

Οι οικολογικές μελέτες χρησιμοποιούν καλλιιεργειες κλινικών δειγμάτων για την αναγνώριση των περιστατικών, ενώ στις μελέτες ανά ασθενή μπορεί να χρησιμοποιηθούν τόσο καλλιιεργειες κλινικών δειγμάτων όσο και μέθοδοι επιτήρησης [6].

### 2.3.2 Συστηματικά Σφάλματα και Πλασματικές Συσχετίσεις

Το συστηματικό σφάλμα (bias) ορίζεται ως οποιαδήποτε επίδραση σε οποιαδήποτε φάση μιας επιδημιολογικής μελέτης, η οποία τείνει να παράγει αποτελέσματα που αποκλίνουν συστηματικά και σταθερά από την πραγματική τιμή τους [24]. Τα συστηματικά σφάλματα διακρίνονται σε τρεις ευρείες κατηγορίες: τα σφάλματα πληροφόρησης (information bias) που μπορούν να οφείλονται σε λανθασμένες μετρήσεις ή σε δυσταξινόμηση (misclassification) της έκθεσης ή/και του αποτελέσματος, τα σφάλματα επιλογής (selection bias) που συμβαίνουν όταν οι ασθενείς που περιλαμβάνονται στη μελέτη διαφοροποιούνται από τον πραγματικό πληθυσμό υπό μελέτη, και τα συστηματικά σφάλματα δημοσίευσης (publication bias).

### 2.3.2.1 Συστηματικά Σφάλματα Πληροφόρησης / Μέτρησης

Η δυσταξινόμηση της έκθεσης στα αντιβιοτικά δεν αποτελεί συνήθως μια σημαντική πηγή σφάλματος, αφού συνήθως η χρήση των αντιβιοτικών στα νοσοκομεία παρακολουθείται και καταγράφεται προσεκτικά. Μια τέτοια δυσταξινόμηση μπορεί να είναι διαφορική (differential) όταν σχετίζεται με το αποτέλεσμα (αποίκιση ή λοίμωξη με ανθεκτικό βακτηρίδιο) ή μη-διαφορική. Για παράδειγμα, μη-διαφορική δυσταξινόμηση μπορεί να συμβεί όταν οι ασθενείς δεν εκπληρώνουν ή δεν ολοκληρώνουν τις συνταγές τους. Διαφορική δυσταξινόμηση μπορεί να συμβεί π.χ. όταν η απομόνωση ανθεκτικού οργανισμού οδηγεί τον θεράποντα ιατρό να καταγράψει τις προγενέστερες εκθέσεις στα αντιβιοτικά με μεγαλύτερη ακρίβεια ή πληρότητα απ' ότι συνήθιζε να κάνει.

Ωστόσο, σφάλματα μέτρησης της έκθεσης στα αντιβιοτικά προκύπτουν όταν η εκθέσεις καθορίζονται ως δυαδικές (ναι/όχι) μεταβλητές βάσει του αν ο ασθενής έλαβε ένα συγκεκριμένο αντιβιοτικό ή όχι. Ο ποιοτικός αυτός καθορισμός δεν έχει τη δυνατότητα να διακρίνει ανάμεσα σε διαφοροποιημένες εκθέσεις των ασθενών στα αντιβιοτικά που οφείλονται σε διαφορές στο μέγεθος της ημερήσιας δόσης, τη διάρκεια της αγωγής και τη συχνότητα των δόσεων ανά ημέρα. Ο ποσοτικός καθορισμός της έκθεσης, με μονάδες όπως οι καθορισμένες ημερήσιες δόσεις ή οι ημέρες θεραπείας, αποτελεί έναν τρόπο αντιμετώπισης αυτού του προβλήματος (*ενότητα 1.6*).

Αντίθετα η δυσταξινόμηση του αποτελέσματος, δηλαδή ο ακριβής καθορισμός για τον αν υφίσταται αποίκιση ή λοίμωξη από ανθεκτικό βακτηρίδιο, μπορεί να αποτελεί μια σημαντική πηγή σφαλμάτων αφού σχετίζεται τόσο με τις εργαστηριακές τεχνικές, όσο και με τη δειγματοληψία μικροβιολογικών δειγμάτων. Τα εργαστηριακά σφάλματα στη μέτρηση της αντοχής [25-27] ή οι διαφοροποιήσεις στους εργαστηριακούς ορισμούς των αντοχών [28] μπορούν να οδηγήσουν σε λανθασμένη ταξινόμηση των ασθενών με αποίκιση ή λοίμωξη από ευαίσθητα στελέχη ως ασθενείς με αποίκιση ή λοίμωξη από ανθεκτικά στελέχη, και

αντιστρόφως. Οι επαναλαμβανόμενες δειγματοληψίες από τον ίδιο ασθενή (duplicate isolates) μπορούν να οδηγήσουν σε σημαντική υπερ-εκτίμηση της συχνότητας της αντοχής σε έναν πληθυσμό [29] ή σε μοτίβο διαχρονικής εξέλιξης της αντοχής το οποίο αποκλίνει από το πραγματικό.

### 2.3.2.2 Συστηματικά Σφάλματα Επιλογής

Τα συστηματικά σφάλματα επιλογής συμβαίνουν όταν χρησιμοποιείται δείγμα ασθενών μη-αντιπροσωπευτικό του πραγματικού πληθυσμού μελέτης. Δηλαδή, όταν οι ασθενείς από τους οποίους λαμβάνονται τα βακτηριολογικά δείγματα δεν αντιπροσωπεύουν τον πληθυσμό των ασθενών με αποίκιση ή λοίμωξη από το ανθεκτικό βακτηρίδιο υπό μελέτη.

Οι μελέτες που βασίζονται σε καλλιέργειες κλινικών δειγμάτων για την αναγνώριση των αποικίσεων ή λοιμώξεων από συγκεκριμένο ανθεκτικό παθογόνο υπόκεινται σε συστηματικά σφάλματα επιλογής, αφού η αναγνώριση των ασθενών με λοίμωξη η αποίκιση από το ανθεκτικό παθογόνο είναι ανάλογη προς τη συχνότητα με την οποία οι κλινικές στέλνουν δείγματα προς καλλιέργεια στο μικροβιολογικό εργαστήριο.

Ακόμη, σφάλματα επιλογής μπορούν να συμβούν λόγω της δυσκολίας στον καθορισμό του χρόνου εμφάνισης του αποτελέσματος, δηλαδή της χρονικής στιγμής αποίκισης ή λοίμωξης από το ανθεκτικό βακτηρίδιο. Είναι σχετικά εύκολο να καθοριστεί επακριβώς ο χρόνος εκδήλωσης των συμπτωμάτων μιας λοίμωξης από ανθεκτικά βακτηρίδια, αλλά η συμπτωματική λοίμωξη πιθανόν να έπεται μιας περιόδου ασυμπτωματικής αποίκισης η οποία είναι δύσκολο να καθοριστεί [6]. Το πρόβλημα σχεδιασμού για τις μελέτες της μικροβιακής αντοχής είναι ότι τα νέα περιστατικά λοίμωξης (π.χ. χωρίς λοίμωξη τους προηγούμενους 6 μήνες) μπορεί να εξακολουθούν να είναι αποικισμένοι ασθενείς (π.χ. αποικισμένοι για περισσότερο από 6 μήνες πριν την εκδήλωση συμπτωματικής λοίμωξης). Αυτό καθιστά δυσδιάκριτη και τη χρονική αλληλουχία έκθεσης-αποτελέσματος, δηλαδή κατά πόσο η έκθεση στα αντιβιοτικά προηγήθηκε της αποίκισης. Ο μοναδικός τρόπος

επίλυσης του προβλήματος είναι η λήψη δειγμάτων προς καλλιέργεια πριν την αντιβιοθεραπεία.

Οι μελέτες που χρησιμοποιούν επιτήρηση καλλιεργειών έχουν το πλεονέκτημα ότι ελαχιστοποιούν τα σφάλματα επιλογής. Αυτό γιατί τα βακτηριολογικά δείγματα λαμβάνονται με τυποποιημένη μεθοδολογία από κάθε μέλος ενός δείγματος που έχει ληφθεί μέσω τυχαίας δειγματοληψίας από τον πληθυσμό. Είναι ακόμη δυνατή η λήψη καλλιεργειών πριν την έκθεση των ασθενών σε αντιβιοτικά [6]. Όμως, οι απαιτήσεις σε χρόνο και κόστος μελέτης από αυτή τη μέθοδο αναγνώρισης των περιστατικών συνιστούν ένα σημαντικό μειονέκτημα. Επίσης, η επιτήρηση καλλιεργειών αναγνωρίζει τις αποικίσεις από το ανθεκτικό παθογόνο, και συνεπώς δεν παρέχει άμεσες ενδείξεις για τη σχέση της αντιβιοθεραπείας με τον κίνδυνο λοίμωξης από το ανθεκτικό παθογόνο [6].

#### *2.3.2.3 Συστηματικά Σφάλματα Επιλογής σε Μελέτες Ασθενών-Μαρτύρων*

Η μελέτη ασθενών-μαρτύρων αποτελεί το συχνότερα χρησιμοποιούμενο ερευνητικό σχέδιο όταν τα δεδομένα συλλέγονται ανά ασθενή [15,16]. Σφάλματα επιλογής σε μια τέτοια μελέτη μπορούν να συμβούν όταν η ομάδα των μαρτύρων δεν είναι αντιπροσωπευτική του πληθυσμού βάσης, δηλαδή δεν προέρχεται από τον ίδιο πληθυσμό από τον οποίο πηγάζουν οι ασθενείς που έχουν λοίμωξη με το διερευνούμενο ανθεκτικό παθογόνο (τα “περιστατικά”) [12,13].

Δύο περιπτώσεις ασθενών μπορούν να αποτελέσουν την ομάδα των μαρτύρων: (α) ασθενείς χωρίς λοίμωξη (δηλαδή, χωρίς θετικές καλλιέργειες κλινικών δειγμάτων) που να σχετίζεται με το διερευνούμενο ανθεκτικό παθογόνο, και (β) ασθενείς που έχουν λοίμωξη με τον ευαίσθητο φαινότυπο του παθογόνου. Για παράδειγμα, σε μια μελέτη παραγόντων κινδύνου για ανθεκτικό στη βανκομυκίνη εντερόκοκκο (VRE) οι μάρτυρες μπορεί να είναι (α) ασθενείς που δεν έχουν λοίμωξη με VRE, ή (β) ασθενείς που έχουν εντεροκοκκική λοίμωξη με ευαίσθητο στη βανκομυκίνη εντερόκοκκο (VSE). Συστηματικά σφάλματα

επιλογής μπορούν να προκύψουν και για τις δύο περιπτώσεις ομάδας μαρτύρων [12,13,15,16].

Στην περίπτωση (α), δεν υπάρχει τρόπος να καθοριστεί κατά πόσο οι παράγοντες κινδύνου που αναγνωρίζει η μελέτη σχετίζονται ειδικά με τον ανθεκτικό φαινότυπο του μικροοργανισμού ή γενικά με τον μικροοργανισμό. Για παράδειγμα, όταν τα περιστατικά VRE συγκρίνονται με ασθενείς χωρίς VRE λοίμωξη, ενδέχεται να αναγνωριστούν παράγοντες κινδύνου τόσο για τις εντεροκοκκικές λοιμώξεις γενικά όσο και για τις VRE λοιμώξεις ειδικότερα [12,13,15,16].

Στην περίπτωση (β), που οι μάρτυρες επιλέγονται από τους ασθενείς με τον ευαίσθητο φαινότυπο του παθογόνου (π.χ. vancomycin sensitive enterococcus - VSE), το σφάλμα επιλογής προκύπτει από το γεγονός ότι οι μάρτυρες δεν πηγάζουν από τον πληθυσμό βάσης (π.χ. από τον πληθυσμό που πηγάζουν τα περιστατικά VRE). Για παράδειγμα, για έναν συγκεκριμένο ασθενή με VRE λοίμωξη, ο VRE είναι μάλλον απίθανο να έχει είναι αναδυθεί *de novo* από ενδογενές VSE στέλεχος ή από προϋπάρχουσα VSE λοίμωξη (τυπικά, ο VRE αποκτιέται από εξωγενή πηγή) [13,16]. Οι μελέτες με αυτή την ομάδα μαρτύρων μπορούν να οδηγήσουν στην λανθασμένη αναγνώριση ενός παράγοντα κινδύνου ή σε διαστρεβλωμένη εκτίμηση του μέτρου κινδύνου (odds ratio) [12,13,15,16].

Η χρησιμοποίηση του αναλυτικού σχεδίου ασθενών-ασθενών-μαρτύρων (case-case-control design) έχει προταθεί ως ένας αποτελεσματικότερος τρόπος, ωστόσο με μειονεκτήματα, για την αποφυγή των σφαλμάτων επιλογής σε μελέτες ανά ασθενή [16].

#### 2.3.2.4 Συστηματικά Σφάλματα Δημοσίευσης

Τα σφάλματα δημοσίευσης αποτελούν ένα πρόσθετο πρόβλημα που πρέπει να λαμβάνεται υπόψη σε οποιαδήποτε βιβλιογραφική ανασκόπηση ή μετανάλυση. Έχουν αναπτυχθεί ειδικές τεχνικές για τη στατιστική ανάλυση των σφαλμάτων δημοσίευσης, οι οποίες είναι εφαρμόσιμες με την προϋπόθεση ότι υπάρχει ένας ικανός αριθμός ομοιογενώς

σχεδιασμένων μελετών [30,31]. Για παράδειγμα, σε μια ανασκόπηση 20 μελετών ασθενών-μαρτύρων για τη διερεύνηση της σχέσης ανάμεσα στη θεραπεία με βανκομυκίνη και την αποίκιση με ανθεκτικό στη βανκομυκίνη εντερόκοκκο (VRE), βρέθηκαν 15 μελέτες με επαρκή ομοιογένεια για να μεταναλυθούν και, οι στατιστικοί έλεγχοι για την ανίχνευση συστηματικών σφαλμάτων δημοσίευσης (regression asymmetry test και adjusted rank correlation test) πρότειναν την ύπαρξη μεροληψίας υπέρ των μελετών που έβρισκαν ισχυτές συσχετίσεις με μεγάλες τιμές στα odds ratios [32].

#### 2.3.2.5 Συγκυτικοί Παράγοντες και Πλασματικές Συσχετίσεις

Ο συγκυτικός παράγοντας είναι μια μεταβλητή που σχετίζεται τόσο με την έκθεση στα αντιβιοτικά όσο και με την αποίκιση ή λοίμωξη από ανθεκτικό βακτηρίδιο. Ελλιπής έλεγχος ως προς συγκυτικούς παράγοντες σε μια επιδημιολογική μελέτη, μπορεί να οδηγήσει τόσο σε μια πλασματική σχέση όσο και να κρύψει μια πραγματική σχέση [6,32,33].

Ένα παράδειγμα πλασματικών σχέσεων σε μελέτες της σχέσης αντιβιοτικών και αντοχής παρέχει μια μετανάλυση 15 μελετών ασθενών-μαρτύρων που διερεύνησαν τη σχέση ανάμεσα στη θεραπεία με βανκομυκίνη και την αποίκιση με VRE [32]. Οι ερευνητές βρήκαν ισχυρή και στατιστικά σημαντική σχέση στις 10 μελέτες στις οποίες δεν έγινε προσαρμογή ως προς τη διάρκεια νοσηλείας των ασθενών ( $OR = 3,1$  ,  $95\%CI = 1,8-5,3$ )<sup>5</sup>, ενώ αντίθετα στις 5 μελέτες που προσάρμοσαν ως προς τη διάρκεια νοσηλείας η σχέση ήταν μικρότερης ισχύος και όχι στατιστικά σημαντική ( $OR = 1,4$  ,  $95\%CI = 0,7-2,6$ ). Σε αυτό το παράδειγμα, η διάρκεια νοσηλείας ήταν ένας συγκυτικός παράγοντας: αυξημένη διάρκεια νοσηλείας ενδεχομένως αυξάνει τόσο την πιθανότητα έκθεσης σε βανκομυκίνη όσο και τον κίνδυνο αποίκισης από VRE. Αυτός ο συγκυτικός παράγοντας διαστρέβλωσε (μεγέθυνε) τη σχέση ανάμεσα στη χρήση βανκομυκίνης και την αποίκιση από VRE.

---

<sup>5</sup> Συντμήσεις: OR, Odds Ratio. CI, διάστημα εμπιστοσύνης



Ένας σημαντικός παράγοντας κινδύνου για εξωγενή απόκτηση ενός ανθεκτικού παθογόνου για κάθε νοσηλευόμενο ασθενή, είναι η “πίεση αποίκησης” (colonization pressure) δηλαδή το ποσοστό των υπολοίπων ασθενών που είναι αποικισμένοι από το ανθεκτικό παθογόνο [34,35]. Επομένως, η πίεση επιλογής μπορεί να αποτελεί συγχυτικό παράγοντα και θα πρέπει να περιλαμβάνεται ως μεταβλητή στις μελέτες που διερευνούν παράγοντες κινδύνου για απόκτηση ανθεκτικών παθογόνων ή κατά τις διερευνήσεις επιδημιών [15].

Μια ειδική περίπτωση συγχυτικής επίδρασης αποτελεί η “σύγχυση από την ένδειξη” (confounding by indication) [6]. Οι ασθενείς που λαμβάνουν αντιβιοθεραπεία είναι αναμενόμενο να διαφοροποιούνται από τους ασθενείς που δεν λαμβάνουν, καθώς οι πρώτοι έχουν μια ένδειξη για θεραπεία. Στο βαθμό που η ένδειξη για θεραπεία σχετίζεται με τη αποίκηση ή λοίμωξη, αυτή η ένδειξη μπορεί να δρα ως συγχυτικός παράγοντας [24]. Για παράδειγμα, η λοίμωξη του ουροποιητικού που σχετίζεται με τις κεντρικές γραμμές (central-line associated bloodstream infection) αποτελεί ένδειξη για θεραπεία με βανκομυκίνη, αφού αυτές οι λοιμώξεις προκαλούνται συχνά από κοαγκουλάση αρνητικό σταφυλόκοκκο ανθεκτικό στα β-λακταμικά αντιβιοτικά [36]. Ωστόσο, οι ασθενείς που φέρουν κεντρικές γραμμές είναι πιθανότερο να νοσηλεύονται σε μονάδες εντατικής θεραπείας ή αυξημένης φροντίδας, γεγονός που αυξάνει τον κίνδυνο αποίκησης τους από VRE [37]. Συνεπώς, η κλινική ένδειξη “λοίμωξη κεντρικών γραμμών” μπορεί να αποτελεί συγχυτικό παράγοντα για τη σχέση ανάμεσα στη χρήση βανκομυκίνης και την αποίκηση με VRE.

### **2.3.3 Οικολογικές Μελέτες έναντι Μελετών σε Επίπεδο Ασθενή**

Η “οικολογική πλάνη” (ecological fallacy) έχει προταθεί ως το σημαντικότερο μειονέκτημα των οικολογικών διερευνήσεων για τη σχέση ανάμεσα στη χρήση των αντιβιοτικών και τη συχνότητα εμφάνισης των μικροβιακών αντοχών [22]. Ο όρος αυτός

περιγράφει την αδυναμία των οικολογικών μελετών να συνδέσουν τις ατομικές εκθέσεις των ασθενών με τα ατομικά αποτελέσματα και συνεπώς, οι σχέσεις που παρατηρούνται σε επίπεδο πληθυσμού ενδέχεται να μην έχουν ισχύ σε ατομικό επίπεδο ή αντιστρόφως [38]. Η απόκλιση αυτή θεωρείται ότι οφείλεται στην απώλεια κρίσιμης πληροφορία κατά τη διαδικασία της ομαδοποίησης των δεδομένων, αφού μέσα σε μια ομάδα τα άτομα που την απαρτίζουν μπορεί είναι ετερογενή ως προς το μετρούμενο οικολογικό χαρακτηριστικό που αποδίδεται με ένα συνοπτικό μέτρο, και ετερογένεια μπορεί να υπάρχει και ως προς το μέγεθος της σχέσης για διαφορετικά άτομα [38].

Οι δυνατότητες ελέγχου των επιδράσεων συγχυτικών παραγόντων είναι συχνά περιορισμένες στις οικολογικές μελέτες, λόγω της έλλειψης λεπτομερειών για τα χαρακτηριστικά του πληθυσμού μελέτης. Ακόμη, όταν χρησιμοποιούνται αθροιστικά δεδομένα είναι δύσκολη η διάκριση ανάμεσα στη χρήση αντιβιοτικών που προηγείται χρονικά της απομόνωσης ενός ανθεκτικού στελέχους και στη χρήση των αντιβιοτικών που έπεται αυτής. Έτσι, οι μελέτες σε επίπεδο ασθενή (μελέτες κοορτών ή ασθενών-μαρτύρων) συχνά αναφέρονται στη βιβλιογραφία ως ο καλύτερος δυνατός τρόπος για τη διερεύνηση της σχέσης ανάμεσα στην έκθεση σε αντιβιοτικά και τον κίνδυνο αποίκισης ή λοίμωξης των ασθενών από ανθεκτικά παθογόνα [22].

Από την άλλη μεριά, οι οικολογικές μελέτες συχνά αποτελούν τη μοναδική επιλογή αφού τα περισσότερα νοσοκομεία δεν διαθέτουν την αναγκαία υποδομή σε μηχανοργάνωση που θα διευκόλυνε τη συλλογή και επεξεργασία ικανού όγκου δεδομένων ανά ασθενή. Στις περισσότερες περιπτώσεις τα δεδομένα ανά ασθενή μπορούν να εξαχθούν μόνο μέσα από χειρόγραφα αρχεία, γεγονός, που καθιστά τη συλλογή και επεξεργασία τους εξαιρετικά επίπονη και χρονοβόρα.

Οι μελέτες ανά ασθενή αυξάνουν τις δυνατότητες για τον έλεγχο των επιδράσεων συγχυτικών παραγόντων, αλλά συχνά αυτές είναι περιορισμένες λόγω των ανεπαρκών

δειγματικών μεγεθών. Υπάρχει μεγάλο πλήθος παραγόντων που μπορούν να επιδρούν στη σχέση ανοχής / αντιβιοτικών (εκθέσεις σε πολλά διαφορετικά αντιβιοτικά, παράγοντες που σχετίζονται με τον ασθενή ή το νοσοκομειακό περιβάλλον), και η συμπερίληψη μεγάλου πλήθους μεταβλητών σε ένα πολυπαραγοντικό στατιστικό μοντέλο προκειμένου να ελεγχθεί η συγχυτική επίδρασή τους απαιτεί ιδιαίτερα μεγάλο δειγματικό μέγεθος, το οποίο συχνά είναι πρακτικά ανέφικτο [6,15]. Δηλαδή, ενώ έχουν συλλεχθεί δεδομένα για πλήθος συγχυτικών παραγόντων σε μια μελέτη ανά ασθενή, αυτά τα δεδομένα συχνά δεν μπορούν να αναλυθούν.

Η διάκριση ανάμεσα στην έκθεση σε αντιβιοτικά για τις χρονικές περιόδους πριν και μετά την απομόνωση του ανθεκτικού οργανισμού είναι δυσδιάκριτη στις οικολογικές μελέτες. Ωστόσο, αν τα οικολογικά δεδομένα λαμβάνονται με τη μορφή χρονοσειράς, δηλαδή κατά τακτά χρονικά διαστήματα (π.χ. ανά μήνα) στη διάρκεια μιας μεγαλύτερης χρονικής περιόδου, η ανάλυσή τους μέσω μοντέλων χρονοσειρών αποτελεί έναν αποτελεσματικό τρόπο για την παράκαμψη του προβλήματος διάκρισης της χρονικής αλληλουχίας έκθεσης – αποτελέσματος [11]. Στην πραγματικότητα, οι τεχνικές ανάλυσης χρονοσειρών προσφέρονται για τη διερεύνηση της χρονικής αλληλουχίας αφού μπορούν να χρησιμοποιηθούν για τον εντοπισμό “επακόλουθων διακυμάνσεων” (concomitant variations), δηλαδή μεταβολών στη διαχρονική εξέλιξη της συχνότητας της ανοχής που έπονται των μεταβολών στη χρήση των αντιβιοτικών, καθώς και για την εκτίμηση των απαιτούμενων χρονικών διαστημάτων πριν την εμφάνιση αυτών των επιδράσεων [11].

Το σημαντικότερο όμως πλεονέκτημα των οικολογικών μελετών σχετίζεται με το γεγονός ότι η ενδονοσοκομειακή μετάδοση των ανθεκτικών παθογόνων δημιουργεί μια μη γραμμική δυναμική (non-linear dynamics) στη συχνότητα εμφάνισης των λοιμώξεων ή αποικίσεων σε έναν πληθυσμό [39], η οποία είναι δύσκολο να ανιχνευθεί στις μελέτες που διεξάγονται σε επίπεδο ασθενή [40].

Η μη-γραμμική δυναμική προκύπτει από το γεγονός ότι η συχνότητα των λοιμώξεων ή αποικίσεων με το ανθεκτικό παθογόνο δεν είναι ανάλογη προς τον αριθμό των ασθενών που εκτίθενται στα αντιβιοτικά. Για παράδειγμα, η έκθεση σε κεφταζιντίμη μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο αποίκησης από ανθεκτική στην κεφταζιντίμη *Klebsiella pneumoniae*, όχι μόνο για το συγκεκριμένο ασθενή που εκτίθεται στο αντιβιοτικό αλλά και για όλους τους ασθενείς που ήρθαν σε στενή επαφή μαζί του (π.χ. νοσηλεία στον ίδιο θάλαμο) [22]. Αυτή η επίδραση είναι πιθανότερο να γίνεται αντιληπτή μόνο σε επίπεδο μελέτης του πληθυσμού και όχι όταν η μελέτη χρησιμοποιεί ως μονάδα ανάλυσης τον ασθενή. Με μια ευρύτερη έννοια, το πρόβλημα της αντοχής στα αντιβιοτικά είναι οικολογικό [10].

Όταν επιχειρείται η διερεύνηση της σχέσης χρήσης αντιβιοτικών / αντοχής με μελέτη σε επίπεδο ασθενή (π.χ. με μια μελέτη ασθενών-μαρτύρων), η ομάδα των ασθενών επιλέγεται βάσει της απομόνωσης ενός συγκεκριμένου παθογόνου με συνέπεια να μην λαμβάνεται υπόψη η επίδραση της χρήσης των αντιβιοτικών στην εμφάνιση και διασπορά της αντοχής σε άλλους ασθενείς [13]. Αντίθετα, εφόσον τα πληθυσμιακά δεδομένα αντανακλούν τη συνολική έκθεση των ασθενών σε ένα αντιβιοτικό στο νοσοκομειακό περιβάλλον, ίσως να είναι προτιμότερα για την διερεύνηση της συσχέτισης με την μικροβιολογική οικολογία αυτού του περιβάλλοντος [2,22]. Έτσι, η ανάπτυξη αντοχής σε μικροοργανισμούς της μικροβιακής χλωρίδας (commensal organisms), που συνήθως αποκαλείται “έμμεση βλάβη” (collateral damage) από τη χρήση των αντιβιοτικών, πιθανόν να είναι ανιχνεύσιμη μόνο μέσω οικολογικών μελετών [2,10,11,14]. Αυτή η πληθυσμιακού επιπέδου επίδραση ίσως να είναι ιδιαίτερα σημαντική για gram θετικά παθογόνα, όπως ο ανθεκτικός στη βανκομυκίνη εντερόκοκκος [41].

## 2.4 Ζητήματα Στατιστικής Ανάλυσης

Η στατιστική αξιολόγηση των σχέσεων ανάμεσα στη χρήση αντιβιοτικών και την συνολική συχνότητα (οικολογικές μελέτες) ή τον κίνδυνο (μελέτες σε επίπεδο ασθενή) αποίκισης ή λοίμωξης από ανθεκτικό παθογόνο, έχει διεξαχθεί στις δημοσιευμένες μελέτες χρησιμοποιώντας πλήθος από στατιστικά μέτρα συσχέτισης και πολυπαραγοντικές τεχνικές παλινδρόμησης, όπως:

- Συντελεστής γραμμικής συσχέτισης (Pearson correlation coefficient) [43-45],
- Συντελεστής συσχέτισης κατά τάξεις του Spearman (Spearman rank correlation coefficient) [47,47],
- Γραμμική παλινδρόμηση (linear regression) [20, 48],
- Λογαριθμική παλινδρόμηση (logistic regression) [49-51],
- Παλινδρόμηση αναλογικών κινδύνων κατά Cox (Cox proportional hazards regression) [22,34],
- Παλινδρόμηση κατά Poisson (Poisson regression) [52,53].

Οι τεχνικές αυτές αποτελούν μερικές από τις πιο συχνά χρησιμοποιούμενες μεθόδους ανάλυσης επιδημιολογικών δεδομένων [54,55].

Μια θεμελιώδης παραδοχή προκειμένου να είναι εφαρμόσιμες αυτές οι τεχνικές είναι ότι οι τιμές του αποτελέσματος που εξετάζουν είναι ανεξάρτητες μεταξύ τους. Όταν όμως το αποτέλεσμα αφορά την αποίκιση ή λοίμωξη από ανθεκτικό παθογόνο, αυτή η παραδοχή παραβιάζεται. Όπως τονίστηκε σε προηγούμενη ενότητα (ενότητα 2.3.3), η ενδονοσοκομειακή μετάδοση των ανθεκτικών παθογόνων δημιουργεί μια μη-γραμμική δυναμική στη συχνότητα εμφάνισης των λοιμώξεων ή αποικίσεων σε έναν πληθυσμό [39], αφού η έκθεση ενός συγκεκριμένου ασθενή σε ένα αντιβιοτικό μπορεί να αυξήσει τον

κίνδυνο αποίκισης ή λοίμωξης με ανθεκτικό στέλεχος όχι μόνο για τον ίδιο αλλά και για όλους τους άλλους ασθενείς στο περιβάλλον του.

Όταν τέτοιες μη-γραμμικές πληθυσμιακές διαδικασίες δημιουργούν εξαρτήσεις αποτελέσματος ανάμεσα στα άτομα του πληθυσμού, ούτε οι συντελεστές των μοντέλων παλινδρόμησης σε οικολογικές μελέτες ούτε τα μέτρα κινδύνου (odds ratio, σχετικός κίνδυνος, διαφορά κινδύνων) στις μελέτες κοορτών ή ασθενών-μαρτύρων μπορούν να εκτιμήσουν σωστά το μέγεθος της μεταβολής στη συχνότητα ή τον κίνδυνο αποίκισης / λοίμωξης που αναμένεται από μια δεδομένη μεταβολή της έκθεσης σε αντιβιοτικά [39,56]. Δηλαδή, τόσο οι συντελεστές παλινδρόμησης όσο και τα μέτρα κινδύνου είναι εν γένει λανθασμένα.

Το πρόβλημα άρχισε να γίνεται κατανοητό στη βιβλιογραφία των μελετών της μικροβιακής αντοχής στις αρχές της δεκαετίας [2,11,22,57] και η μοναδική μέχρι σήμερα πρόταση για την αντιμετώπισή του είναι η χρησιμοποίηση τεχνικών ανάλυσης χρονοσειρών, και ειδικότερα των μοντέλων ARIMA (autoregressive integrated moving average models) και των πολυπαραγοντικών μοντέλων ARIMA ή μοντέλων συνάρτησης μεταφοράς (transfer function models).

Στα πλαίσια της διερεύνησης της σχέσης ανάμεσα στη χρήση των αντιβιοτικών και της συχνότητας των μικροβιακών αντοχών, οι τεχνικές αυτές χρησιμοποιήθηκαν για πρώτη φορά το 2000 από μια ομάδα Ισπανών ερευνητών προκειμένου να μελετήσουν τη διαχρονική σχέση ανάμεσα στην κατανάλωση κεφταζιντίμης και το ποσοστό απομόνωσης ανθεκτικών στην κεφταζιντίμη gram αρνητικών βακίλων, καθώς και τη σχέση ανάμεσα στη χρήση ιμιπενέμης και τη συχνότητα της ανθεκτικής στην ιμιπενέμη *Pseudomonas aeruginosa*, σε ένα ισπανικό νοσοκομείο [56]. Το 2001, οι *Monnet et al* δημοσίευσαν μια ανασκόπηση στην οποία περιέγραψαν με λεπτομέρεια την εμπλεκόμενη μεθοδολογία [11].

Έκτοτε, τα μοντέλα ARIMA έχουν χρησιμοποιηθεί για τη διερεύνηση της σχέσης ανάμεσα:

- στη χρήση πολλών ομάδων αντιβιοτικών και τη συχνότητα του ανθεκτικού στη μεθικιλίνη *Staphylococcus aureus* (MRSA), στο περιβάλλον μιας μακροχρόνιας επιδημίας σε ένα νοσοκομείο στη Σκωτία [58],
- στη χρήση κεφαλοσπορινών ευρέως φάσματος και τη συχνότητα αντοχής έναντι αυτών των αντιβιοτικών σε κλινικά στελέχη του *Enterobacter cloacae*, σε ένα πανεπιστημιακό νοσοκομείο στη Γαλλία [59],
- στη χρήση φθοριοκινολονών και τη συχνότητα αντοχής έναντι αυτών των αντιβιοτικών σε στελέχη *Escherichia coli* από το ουροποιητικό σύστημα ασθενών σε ένα γαλλικό πανεπιστημιακό νοσοκομείο [60].

Οι τεχνικές ανάλυσης χρονοσειρών επιτρέπουν την μοντελοποίηση της συχνότητας εμφάνισης ανθεκτικών παθογόνων σε έναν πληθυσμό με την πάροδο του χρόνου ως συνάρτηση της αναδρομικής εξέλιξής της και των προγενέστερων μεταβολών στη χρήση μίας ή περισσότερων ομάδων αντιβιοτικών. Σε αντίθεση με τις κλασσικές στατιστικές τεχνικές που προϋποθέτουν ανεξαρτησία των παρατηρήσεων, τα μοντέλα ARIMA και Transfer Function όχι μόνο δεν απαιτούν μια τέτοια παραδοχή αλλά, αντίθετα, αξιοποιούν τα στοιχεία αυτοσυσχετίσεων ανάμεσα σε χρονικά διαδοχικές παρατηρήσεις ώστε να ανιχνεύσουν διαχρονικές συσχετίσεις ή “επακόλουθες διακυμάνσεις”, δηλαδή, μεταβολές στην κατανάλωση των αντιβιοτικών που ακολουθούνται από μεταβολές στην συχνότητα εμφάνισης του ανθεκτικού παθογόνου [11]. Ακόμη επιτρέπουν την ποσοτικοποίηση αυτών των διαχρονικών συσχετίσεων, αφού μπορούν να δώσουν εκτίμηση για τη μεταβολή στη συχνότητα εμφάνισης των αντοχών ως επακόλουθο μιας συγκεκριμένης μεταβολής στην

κατανάλωση των αντιβιοτικών και να εκτιμήσουν το χρονικό διάστημα που απαιτείται για να λάβει χώρα μια τέτοια επίδραση [11].

Μια άλλη τεχνική ανάλυσης χρονοσειρών, που καλείται “τμηματική ανάλυση παλινδρόμησης σε διακοπτόμενες χρονοσειρές”, χρησιμοποιείται για την αξιολόγηση των αποτελεσμάτων των παρεμβάσεων. Έπειτα από μια εκτενή συστηματική ανασκόπηση της βιβλιογραφίας σχετικά με τις μελέτες που αξιολόγησαν τις παρεμβάσεις για τον έλεγχο των αντιβιοτικών κατά την περίοδο 1998-2000 [61,62], οι ερευνητές πρότειναν την τεχνική αυτή ως τον καλύτερο δυνατό τρόπο ανάλυσης των αποτελεσμάτων των παρεμβάσεων. Η τεχνική θεωρείται ότι παρέχει μεγαλύτερη προστασία έναντι πλασματικών συσχετίσεων και συστηματικών σφαλμάτων που οφείλονται σε χρονικές διακυμάνσεις ή εποχικότητα, από όση μπορούν να δώσουν άλλες διαθέσιμες τεχνικές αξιολόγησης παρεμβάσεων, όπως οι ελεγχόμενες πριν-μετά μελέτες (controlled before and after studies) και οι τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες δοκιμές (randomised and quasi-randomised controlled trials) [63].



## 2.5 Βιβλιογραφικές Αναφορές

1. Monroe S, Polk R. Antimicrobial use and bacterial resistance. *Curr Opin Microbiol* 2000; 3(5):496-501.
2. Austin DJ, Kristinsson KG, Anderson RM. The relationship between the volume of antimicrobial consumption in human communities and the frequency of resistance. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; 96(3):1152-6.
3. Barbosa TM, Levy SB. The impact of antibiotic use on resistance development and persistence. *Drug Resist Updat* 2000; 3(5):303-311.
4. Wenzel RP, Wong MT. Managing antibiotic use--impact of infection control. *Clin Infect Dis* 1999; 28(5):1126-7.
5. Guillemot D. Antibiotic use in humans and bacterial resistance. *Curr Opin Microbiol* 1999; 2(5):494-8.
6. Steinke D, Davey P. Association between antibiotic resistance and community prescribing: a critical review of bias and confounding in published studies. *Clin Infect Dis* 2001; 33 (Suppl 3):S193-205.
7. Dowell SF, Schwartz B. Resistant pneumococci: protecting patients through judicious use of antibiotics. *Am Fam Physician* 1997; 55(5):1647-54, 1657-8.
8. Levy SB. Balancing the drug-resistance equation. *Trends Microbiol* 1994; 2(10):341-2.
9. Dall'Antonia M, Coen PG, Wilks M, Whiley A, Millar M. Competition between methicillin-sensitive and -resistant *Staphylococcus aureus* in the anterior nares. *J Hosp Infect* 2005; 61(1):62-7.
10. Levy SB. Antibiotic resistance: an ecological imbalance. *Ciba Found Symp* 1997; 207:1-9.
11. Monnet DL, Lopez-Lozano JM, Campillos P, Burgos A, Yague A, Gonzalo N. Making sense of antimicrobial use and resistance surveillance data: application of ARIMA and transfer function models. *Clin Microbiol Infect* 2001; 7(suppl): 29-36.
12. Harris AD, Karchmer TB, Carmeli Y, Samore MH. Methodological principles of case-control studies that analyzed risk factors for antibiotic resistance: a systematic review. *Clin Infect Dis* 2001; 32(7):1055-61.
13. Harris AD, Samore MH, Lipsitch M, Kaye KS, Perencevich E, Carmeli Y. Control-group selection importance in studies of antimicrobial resistance: examples applied to *Pseudomonas aeruginosa*, Enterococci, and *Escherichia coli*. *Clin Infect Dis* 2002; 34(12):1558-63.
14. White RL. How do measurements of antibiotic consumption relate to antibiotic resistance? In: Gould IM, van der Meer JWM, eds. *Antibiotic Policies. Theory and Practice*. New York: Kluwer Academic / Plenum Publishers, 2005; 75-103.
15. D'Agata EM. Methodologic issues of case-control studies: a review of established and newly recognized limitations. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2005; 26(4):338-41.
16. Kaye KS, Harris AD, Samore M, Carmeli Y. The case-case-control study design: addressing the limitations of risk factor studies for antimicrobial resistance. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2005; 26(4):346-51.
17. de Man P, Verhoeven BA, Verbrugh HA, Vos MC, van den Anker JN. An antibiotic policy to prevent emergence of resistant bacilli. *Lancet* 2000; 355(9208):973-8.
18. Guillemot D, Carbon C, Balkau B, Geslin P, Lecoer H, Vauzelle-Kervroedan F, Bouvenot G, Eschwege E. Low dosage and long treatment duration of beta-lactam: risk factors for carriage of penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae*. *JAMA* 1998; 279(5):365-70.

19. Bergstrom CT, Lo M, Lipsitch M. Ecological theory suggests that antimicrobial cycling will not reduce antimicrobial resistance in hospitals. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004; 100(1): 13285–90.
20. Friedrich LV, White RL, Bosso JA. Impact of use of multiple antimicrobials on changes in susceptibility of gram-negative aerobes. *Clin Infect Dis* 1999; 28(5):1017-24.
21. Ryan KA, Steward CD, Tenover FC, McGowan Jr, JE. Association between carbapenem and fluoroquinolone resistance among project ICARE (Intensive Care Antimicrobial Resistance Epidemiology) *Pseudomonas aeruginosa* isolates. In, Program and Abstracts of the 42nd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (San Diego, CA), 2002, Washington, DC, American Society for Microbiology, abstract C2-306, 91.
22. Harbarth S, Harris AD, Carmeli Y, Samore MH. Parallel analysis of individual and aggregated data on antibiotic exposure and resistance in gram-negative bacilli. *Clin Infect Dis* 2001; 33(9):1462-8.
23. Ho PL; For the Hong Kong intensive care unit antimicrobial resistance study (HK-ICARE) Group. Carriage of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, ceftazidime-resistant Gram-negative bacilli, and vancomycin-resistant enterococci before and after intensive care unit admission. *Crit Care Med* 2003; 31(4):1175-82.
24. Collet JP, Boivin JF. Bias and Confounding in Pharmacoepidemiology. In: Storm BL, ed. *Pharmacoepidemiology*, 3rd ed. Chichester: John Wiley & Sons, 2000: 765-784.
25. Steward CD, Stocker SA, Swenson JM, O'Hara CM, Edwards JR, Gaynes RP, McGowan JE, Tenover FC. Comparison of agar dilution, disk diffusion, MicroScan, and Vitek antimicrobial susceptibility testing methods to broth microdilution for detection of fluoroquinolone-resistant isolates of the family Enterobacteriaceae. *J Clin Microbiol* 1999; 37(3):544-7.
26. Tenover FC, Mohammed MJ, Gorton TS, Dembek ZF. Detection and reporting of organisms producing extended-spectrum beta-lactamases: survey of laboratories in Connecticut. *J Clin Microbiol* 1999; 37(12):4065-70.
27. Rosenberg J, Tenover FC, Wong J, Jarvis W, Vugia DJ. Are clinical laboratories in California accurately reporting vancomycin-resistant enterococci? *J Clin Microbiol* 1997; 35(10):2526-30.
28. Durodia J, Simpson I. Effect of NCCLS, SFM, and DIN breakpoints upon the incidence of co-amoxiclav resistance in *Escherichia coli*. *J Antimicrob Chemother* 1995; 36(6):1105-6.
29. Huovinen P. Recording of antimicrobial resistance of urinary tract isolates--effect of repeat samples on resistance levels. *J Antimicrob Chemother* 1985; 16(4):443-7.
30. Egger M, Davey Smith G, Schneider M, Minder C. Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. *BMJ* 1997; 315(7109):629-34.
31. Begg CB, Mazumdar M. Operating characteristics of a rank correlation test for publication bias. *Biometrics* 1994; 50(4):1088-101.
32. Carmeli Y, Samore MH, Huskins C. The association between antecedent vancomycin treatment and hospital-acquired vancomycin-resistant enterococci: a meta-analysis. *Arch Intern Med* 1999; 159(20):2461-8.
33. Woodward M. *Epidemiology: study design and data analysis*. 2nd ed. Chapman & Hall/CRC, 2005.

34. Bonten MJ, Slaughter S, Ambergen AW, Hayden MK, van Voorhis J, Nathan C, Weinstein RA. The role of "colonization pressure" in the spread of vancomycin-resistant enterococci: an important infection control variable. *Arch Intern Med* 1998; 158(10):1127-32.
35. D'Agata EM, Thayer V, Schaffner W. An outbreak of *Acinetobacter baumannii*: the importance of cross-transmission. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2000; 21(9):588-91.
36. Fridkin SK, Edwards JR, Pichette SC, Pryor ER, McGowan JE, Tenover FC, Culver DH, Gaynes RP. Determinants of vancomycin use in adult intensive care units in 41 United States hospitals. *Clin Infect Dis* 1999; 28(5):1119-25.
37. Fraise AP. The treatment and control of vancomycin resistant enterococci. *J Antimicrob Chemother* 1996; 38(5):753-6.
38. Greenland S. Divergent biases in ecologic and individual-level studies. *Stat Med* 1992; 11(9):1209-23.
39. Koopman JS, Longini IM. The ecological effects of individual exposures and nonlinear disease dynamics in populations. *Am J Public Health* 1994; 84(5):836-42.
40. Schwartz S. The fallacy of the ecological fallacy: the potential misuse of a concept and the consequences. *Am J Public Health* 1994; 84(5):819-24.
41. Austin DJ, Anderson RM. Transmission dynamics of epidemic methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and vancomycin-resistant enterococci in England and Wales. *J Infect Dis* 1999; 179(4):883-91.
42. Crowcroft NS, Ronveaux O, Monnet DL, Mertens R. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and antimicrobial use in Belgian hospitals. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1999; 20(1):31-6.
43. White RL, Friedrich LV, Mihm LB, Bosso JA. Assessment of the relationship between antimicrobial usage and susceptibility: differences between the hospital and specific patient-care areas. *Clin Infect Dis* 2000; 31(1):16-23.
44. Cizman M, Pokorn M, Seme K, Orazem A, Paragi M. The relationship between trends in macrolide use and resistance to macrolides of common respiratory pathogens. *J Antimicrob Chemother* 2001; 47(4):475-7.
45. Hsueh PR, Chen WH, Teng LJ, Luh KT. Nosocomial infections due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and vancomycin-resistant enterococci at a university hospital in Taiwan from 1991 to 2003: resistance trends, antibiotic usage and in vitro activities of newer antimicrobial agents. *Int J Antimicrob Agents* 2005; 26(1):43-9.
46. Gómez-Lus R, Granizo JJ, Aguilar L, Bouza E, Gutierrez A, García-de-Lomas J. Is there an ecological relationship between rates of antibiotic resistance of species of the genus *Streptococcus*? The Spanish Surveillance Group for Respiratory Pathogens. *J Clin Microbiol* 1999; 37(10):3384-6.
47. Albrich WC, Monnet DL, Harbarth S. Antibiotic selection pressure and resistance in *Streptococcus pneumoniae* and *Streptococcus pyogenes*. *Emerg Infect Dis* 2004;10(3):514-7.
48. MacDougall C, Powell JP, Johnson CK, Edmond MB, Polk RE. Hospital and community fluoroquinolone use and resistance in *Staphylococcus aureus* and *Escherichia coli* in 17 US hospitals. *Clin Infect Dis* 2005; 41(4):435-40.
49. Modena S, Bearely D, Swartz K, Friedenber FK. *Clostridium difficile* among hospitalized patients receiving antibiotics: a case-control study. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2005; 26(8):685-90.

50. Ray GT, Baxter R, DeLorenze GN. Hospital-level rates of fluoroquinolone use and the risk of hospital-acquired infection with ciprofloxacin-nonsusceptible *Pseudomonas aeruginosa*. *Clin Infect Dis* 2005; 41(4):441-9.
51. Beekmann SE, Diekema DJ, Heilmann KP, Richter SS, Doern GV. Macrolide use identified as risk factor for macrolide-resistant *Streptococcus pneumoniae* in a 17-center case-control study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2006; 25(5):335-9.
52. Muller A, Lopez-Lozano JM, Bertrand X *et al*. Relationship between ceftriaxone use and resistance to third-generation cephalosporins among clinical strains of *Enterobacter cloacae*. *J Antimicrob Chemother* 2004; 54:173-7.
53. Madaras-Kelly KJ, Remington RE, Lewis PG, Stevens DL. Evaluation of an intervention designed to decrease the rate of nosocomial methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection by encouraging decreased fluoroquinolone use. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2006; 27(2):155-69.
54. Sahai H., Khurshid A. Statistics in epidemiology: Methods, techniques, and applications. Florida: CRC Press Inc., 1996.
55. Kahn HA, Sempos CT. Statistical methods in epidemiology. New York: Oxford University Press, 1989.
56. Lopez-Lozano JM, Monnet DL, Yague A *et al*. Modelling and forecasting antimicrobial resistance and its dynamic relationship to antimicrobial use: a time series analysis. *Int J Antimicrob Agents* 2000; 14:21-31.
57. Harbarth S, Cosgrove S, Carmeli Y. Effects of antibiotics on nosocomial epidemiology of vancomycin-resistant enterococci. *Antimicrob Agents Chemother* 2002; 46:1619-28.
58. Monnet DL, MacKenzie FM, Lopez-Lozano JM *et al*. Antimicrobial drug use and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, Aberdeen, 1996-2000. *Emerg Infect Dis* 2004; 10:1432-41.
59. Muller AA, Mauny F, Bertin M, Cornette C, Lopez-Lozano JM, Viel JF, Talon DR, Bertrand X. Relationship between spread of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and antimicrobial use in a French university hospital. *Clin Infect Dis* 2003; 36(8):971-8.
60. Mahamat A, Lavigne JP, Fabbro-Peray P *et al*. Evolution of fluoroquinolone resistance among *Escherichia coli* urinary tract isolates from a French university hospital: application of the dynamic regression model. *Clin Microbiol Infect* 2005; 11:301-6.
61. Ramsay C, Brown E, Hartman G, Davey P. Room for improvement: a systematic review of the quality of evaluations of interventions to improve hospital antibiotic prescribing. *J Antimicrob Chemother* 2003; 52: 764-71.
62. Davey P, Brown E, Fenelon L, Finch R, Gould I, Hartman G, *et al*. Interventions to improve antibiotic prescribing practices for hospital inpatients. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; (4):CD003543.
63. Wagner AK, Soumerai SB, Zhang F, Ross-Degnan D. Segmented regression analysis of interrupted time series studies in medication use research. *J Clin Pharm Ther* 2002; 27(4):299-309.

# ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

### **3. Μελέτη της Κατανάλωσης Αντιβιοτικών στο Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Ηρακλείου, κατά την πενταετία 1998-2002**

#### **3.1 Περίληψη**

Το προφίλ και οι διαχρονικές τάσεις στη χρήση αντιβιοτικών διερευνήθηκαν στο Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Ηρακλείου. Αναλύθηκαν αθροιστικά δεδομένα σύμφωνα με τη μεθοδολογία ATC/DDD.

Κατά την πενταετία 1998-2002, η κατανάλωση αντιβιοτικών στο σύνολο του νοσοκομείου αυξήθηκε κατά 22%, από 86,97 σε 106,24 καθορισμένες ημερήσιες δόσεις ανά 100 ασθενοήμερες (DDD/100PD). Οι δείκτες πυκνότητας κατανάλωσης σε DDD/100PD, οι συνολικές ποσοστιαίες αυξήσεις και οι μέσοι ετήσιοι ρυθμοί μεταβολής σε DDD/100PD ήταν αντίστοιχα: 109,97 , 35,6% και 8,1 για τις Παθολογικές Κλινικές, 98,21 , 48,7% και 9,1 για τις Μονάδες Εντατικής Θεραπείας, και 74,46 , 34,3% και 5,7 για τις Αιματο-ογκολογικές Κλινικές. Οι Χειρουργικές Κλινικές είχαν σχεδόν σταθερό δείκτη πυκνότητας κατανάλωσης (98,36 DDD/100PD). Σε όλες τις ομάδες κλινικών παρατηρήθηκε μια στροφή προς τη εντονότερη χρήση των νεότερων, ευρέως φάσματος αντιβιοτικών εις βάρος των παλαιών πενικιλινών και κεφαλοσπορινών.

Η επιτήρηση της κατανάλωσης των αντιβιοτικών χρησιμοποιώντας το σύστημα ATC/DDD παρήγαγε μια καθαρή εικόνα για το προφίλ της χρήσης τους. Η χρήση μηνιαίων δεικτών κατανάλωσης κατά τη διάρκεια μιας επαρκούς περιόδου παρακολούθησης επέτρεψαν την αξιολόγηση διαχρονικών τάσεων. Η στρωματοποίηση των δεικτών κατανάλωσης ανά ομάδες ομοειδών κλινικών επέτρεψε την εντόπιση προβληματικών περιοχών και έδωσε το έναυσμα για στοχευμένες παρεμβάσεις στην πολιτική χρήσης των αντιβιοτικών.

## 3.2 Σκοπός

Η χρήση αντιβιοτικών σε εξωτερικούς ασθενείς στην Ελλάδα θεωρείται ως μία από τις υψηλότερες κατά κεφαλήν ανάμεσα στα Ευρωπαϊκές κράτη [1,2], αλλά μέχρι σήμερα δεν υπάρχει δημοσιευμένη μελέτη που να ποσοτικοποιεί ή να δίνει λεπτομέρειες σχετικά με την κατανάλωση των αντιβιοτικών στα νοσοκομεία.

Το Εργαστήριο Κλινικής Βακτηριολογίας, Παρασιτολογίας, Ζωονόσων και Γεωγραφικής Ιατρικής, το Τμήμα του Νοσοκομειακού Φαρμακείου και η Επιτροπή Ελέγχου Λοιμώξεων του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Ηρακλείου, ξεκίνησαν αυτή τη μελέτη σε μια προσπάθεια συμπλήρωσης του κενού σε πληροφορία απαραίτητη για τη βελτίωση των πολιτικών περιορισμού και ελέγχου της χρήσης των αντιβιοτικών. Επιπλέον, η μελέτη αυτή αποτελεί το πιλοτικό βήμα προς την κατεύθυνση της διερεύνησης της οικολογικής σχέσης ανάμεσα στη χρήση των αντιβιοτικών και τις επιδημιολογίας των μικροβιακών αντοχών στο νοσοκομείο μας.

Ο στόχος της παρούσας μελέτης είναι η περιγραφή του προφίλ κατανάλωσης των αντιβιοτικών εξετάζοντας ξεχωριστά τις διάφορες κλινικές υπηρεσίες, και η αξιολόγηση των διαχρονικών τάσεων στη χρήση των αντιβιοτικών κατά τη διάρκεια μιας πενταετίας. Επίσης, μια γενική εποπτεία των δεικτών κατανάλωσης των αντιβιοτικών με την πάροδο του χρόνου ενδέχεται να παρακινήσει αλλαγές στην πολιτική χρήσης των αντιβιοτικών και παρεμβάσεις στοχευμένες εκεί που αναγνωρίζονται υψηλοί ή αυξανόμενοι δείκτες κατανάλωσης.

Ειδικότερα τα ερευνητικά ερωτήματα της μελέτης ήταν:

- (α) Η υπάρχουσα βάση δεδομένων του νοσοκομειακού φαρμακείου, που χρησιμοποιείται κυρίως για διαχειριστικούς και οικονομικούς σκοπούς, μπορεί να υποστηρίξει ένα σύστημα επιτήρησης της χρήσης των αντιβιοτικών;
- (β) Η ανάλυση των διαθέσιμων αθροιστικών δεδομένων βάσει τυποποιημένης μεθοδολογίας (σύστημα ATC/DDD) μπορεί να δώσει μια σαφή εικόνα για το προφίλ και τις χρονικές τάσεις στην κατανάλωση των αντιβιοτικών;
- (γ) Η παραγόμενη πληροφορία μπορεί να χρησιμοποιηθεί για:
- την ανίχνευση ενδεχόμενων προβλημάτων στη χρήση των αντιβιοτικών;
  - την καθοδήγηση παρεμβάσεων - αλλαγών στην υπάρχουσα πολιτική χρήσης των αντιβιοτικών;

### 3.3 Υλικό και Μέθοδοι

Αθροιστικά δεδομένα προερχόμενα από τις διανομές των αντιβιοτικών στις κλινικές συλλέχθηκαν αναδρομικά και αναλύθηκαν για την περίοδο 1998-2002 στο Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Ηρακλείου. Τα αντιβιοτικά ορίστηκαν ως “αντιβιοτικά για συστηματική χορήγηση” σύμφωνα με την ομάδα J01 του συστήματος ταξινόμησης Anatomical Therapeutic Chemical (ATC)<sup>6</sup> [3]. Τα παρασκευάσματα αντιβιοτικών για τοπική χρήση, τα αντιμυκητιασικά και τα αντιφυματικά φάρμακα εξαιρέθηκαν από την ανάλυση.

Τα δεδομένα για τη χρήση των αντιβιοτικών λήφθηκαν αναδρομικά από τα αρχεία του νοσοκομειακού φαρμακείου, που περιλάμβαναν πληροφορίες σε σχέση με το κόστος, τον αριθμό των τεμαχίων των φαρμάκων που παραδόθηκαν σε κάθε κλινική και τις επιστροφές σε μηνιαία βάση<sup>7</sup>. Αυτά τα ακατέργαστα δεδομένα κωδικοποιήθηκαν και ταξινομήθηκαν

<sup>6</sup> Η πλήρης ιεραρχική κωδικοποίηση του συστήματος ATC και η αντιστοίχιση καθορισμένης ημερήσιας δόσης σε κάθε αντιβιοτικό, δίνονται στο *Παράρτημα Α*.

<sup>7</sup> Οι εμπλεκόμενοι υπολογισμοί στην επεξεργασία των αθροιστικών δεδομένων του Νοσοκομειακού Φαρμακείου δίνονται στο *Παράρτημα Γ*.



σύμφωνα με το σύστημα ATC. Τα δεδομένα όγκου (περιεκτικότητα σε δραστική ουσία ανά ιδιοσκεύασμα) μετατράπηκαν σε αριθμούς καθορισμένων ημερήσιων δόσεων (DDD), σύμφωνα με την έκδοση 2002 του συστήματος ATC/DDD.

Για να εξουδετερωθούν οι διακυμάνσεις στη χρήση αντιβιοτικών που αντανακλούν μεταβολές στο μέγεθος του πληθυσμού των ασθενών με την πάροδο του χρόνου, τα δεδομένα τυποποιήθηκαν στη μορφή δεικτών πυκνότητας κατανάλωσης. Σε συμφωνία με τις συστάσεις της Παγκόσμιας Οργάνωσης Υγείας, χρησιμοποιήθηκε ο αριθμός των ασθενοημερών (ή κρεβατοημερών) στους παρονομαστές των δεικτών [3]. Οι ασθενοήμερες υπολογίστηκαν αθροίζοντας τους αριθμούς των νοσηλευόμενων ασθενών ανά ημέρα, για κάθε ημέρα της περιόδου μελέτης, οι οποίοι λήφθηκαν από τα αρχεία της Στατιστικής Υπηρεσίας του νοσοκομείου.

Τα δεδομένα της μελέτης παρουσιάζονται ως δείκτες πυκνότητας κατανάλωσης σε ετήσια βάση ή για ολόκληρη την περίοδο μελέτης, εκφρασμένοι σε DDDs ανά 100 ασθενοήμερες (DDD/100PD), ξεχωριστά για τις παθολογικές, χειρουργικές και αιματοογκολογικές κλινικές και τις μονάδες εντατικής θεραπείας (ΜΕΘ), καθώς και για το σύνολο του νοσοκομείου. Εξαιρέθηκαν τα δεδομένα από τις ψυχιατρικές κλινικές και τις υπηρεσίες εξωτερικών ασθενών.

Η επεξεργασία και ανάλυση των δεδομένων έγινε μέσω του λογισμικού Microsoft Excel 2000 και SPSS 12.2. Η στατιστική σημαντικότητα μιας διαχρονικής τάσης (αύξησης ή μείωσης) στη χρήση αντιβιοτικών κατά τη διάρκεια της περιόδου μελέτης καθορίστηκε από την τιμή πιθανότητας ( $p$ ) και το πρόσημο της εκτιμήτριας ελαχίστων τετραγώνων για τον συντελεστή κλίσης σε γραμμική παλινδρόμηση. Μηνιαίοι δείκτες πυκνότητας κατανάλωσης χρησιμοποιήθηκαν για το σκοπό αυτό.

---

### 3.4 Αποτελέσματα

Η κατανάλωση των αντιβιοτικών συστηματικής χορήγησης κατά τη διάρκεια της περιόδου μελέτης, σε επίπεδο νοσοκομείου και στρωματοποιημένη ανά ομάδα ATC, παρουσιάζεται στον *Πίνακα 3.1*. Ο συνολικός δείκτης κατανάλωσης αντιβιοτικών, για ολόκληρη την περίοδο μελέτης, ανήλθε σε 98,67 DDD/100PD. Τα β-λακταμικά αντιβιοτικά (J01C και J01D) αποτέλεσαν το 60,7% της συνολικής κατανάλωσης στο νοσοκομείο, έχοντας συνολική πυκνότητα κατανάλωσης ίση προς 59,85 DDD/100PD στη διάρκεια της περιόδου μελέτης.

Ειδικότερα, οι κεφαλοσπορίνες αποτέλεσαν την ευρύτερα χρησιμοποιούμενη ομάδα (22,87 DDD/100PD, 23,2% της συνολικής χρήσης αντιβιοτικών). Η χρήση της ομάδας αυτής αντανακλούσε κυρίως τη χρήση των παραγόντων 2ης γενιάς, οι οποίοι συνιστούσαν το 64% της συνολικής χρήσης κεφαλοσπορινών (14,63 DDD/100PD). Η χρήση των κεφαλοσπορινών 3ης και 4ης γενιάς ήταν 8,17 DDD/100PD, ενώ μόνο 0,07 DDD/100PD αντιστοιχούσαν στην κεφαδροξίλη, τη μοναδική κεφαλοσπορίνη 1ης γενιάς σε χρήση κατά την περίοδο μελέτης.

**Πίνακας 3.1:** Κατανάλωση Αντιβιοτικών σε Επίπεδο Νοσοκομείου ανά ομάδα ATC (Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Ηρακλείου, 1998-2002)

Κωδικός ATC – Ομάδα Αντιβιοτικών*	DDD ανά 100 ασθενοημέρες*						Αξιολόγηση	
	1998-2002 (% συνολικής χρήσης)	Ετήσιοι Δείκτες Κατανάλωσης					Διαχρονικής Τάσης**	
		1998	1999	2000	2001	2002	Τάση	ρ
J01DA-Κεφαλοσπορίνες	22,87 (23,2)	21,63	19,88	21,01	24,80	26,74	Αύξηση	<0,001
1η Γενιά ( <i>Cefadroxil</i> )	0,07 (<0,1)	0,13	0,07	0,08	0,08	0,01	Μείωση	<0,001
2η Γενιά ( <i>Cefuroxime, Cefamandole, Cefaclor, Cefatrizine, Cefoxitin</i> )	14,63 (14,8)	15,13	13,87	13,43	14,85	15,90	Σταθερή	0,148
3-4η Γενιά ( <i>Ceftriaxone, Cefazidime, Cefotaxime, Cefixime, Cefepime</i> )	8,17 (8,3)	6,37	5,94	7,50	9,88	10,83	Αύξηση	<0,001
J01CR-Συνδυασμοί Πενικιλινών / BLI <sup>#</sup>	19,88 (20,1)	13,59	17,67	22,78	22,28	22,23	Αύξηση	<0,001
Χωρίς αντιψευδομοναδική δράση ( <i>Amoxicillin &amp; EI<sup>#</sup>, Ampicillin &amp; EI</i> )	17,61 (17,8)	12,89	16,74	21,45	18,19	18,14	Αύξηση	0,002
Με αντιψευδομοναδική δράση ( <i>Ticarcillin &amp; EI, Piperacillin &amp; EI</i> )	2,27 (2,3)	0,69	0,92	1,32	4,09	4,09	Αύξηση	<0,001
J01FA-Μακρολίδια ( <i>Clarithromycin, Roxithromycin, Erythromycin, Azithromycin</i> )	12,17 (12,3)	9,82	10,71	11,99	13,07	14,93	Αύξηση	0,002
J01CA-Πενικιλίνες Ευρέως Φάσματος (Αμινοπενικιλίνες)	11,24 (11,4)	13,23	12,49	11,83	10,29	8,65	Μείωση	<0,001
Χωρίς αντιψευδομοναδική δράση ( <i>Amoxicillin, Ampicillin</i> )	11,15 (11,3)	13,14	12,45	11,66	10,15	8,65	Μείωση	<0,001
Με αντιψευδομοναδική δράση ( <i>Piperacillin</i> )	0,09 (0,1)	0,09	0,04	0,16	0,14	0,00	Σταθερή	0,393
J01MA-Φθοριοκινολόνες ( <i>Ciprofloxacin, Ofloxacin, Pefloxacin, Norfloxacin, Levofloxacin</i> )	8,67 (8,8)	5,20	5,68	8,44	10,58	12,91	Αύξηση	<0,001
J01GB-Αμινογλυκοσίδες ( <i>Amikacin, Netilmicin, Gentamycin, Tobramycin</i> )	4,32 (4,4)	5,20	5,20	4,30	4,17	2,87	Μείωση	<0,001
J01XA-Γλυκοπεπτίδια ( <i>Vancomycin, Teicoplanin</i> )	3,99 (4,1)	3,50	3,14	4,36	4,34	4,52	Αύξηση	<0,001
J01FF-Λινκοζαμίνες ( <i>Clindamycin</i> )	3,91 (4,0)	3,35	3,93	3,87	4,24	4,10	Αύξηση	0,008
J01XD-Ιμιδαζόλια ( <i>Metronidazole, Ornidazole</i> )	3,40 (3,4)	3,39	3,89	3,70	4,27	1,78	Μείωση	0,017
J01CE-Πενικιλίνες Ευαίσθητες στη β-λακταμάση ( <i>Benzylpenicillin, Phenomethylpenicillin</i> )	2,94 (3,0)	3,62	3,57	3,08	2,88	1,68	Μείωση	<0,001
J01DH-Καρβαπενέμες ( <i>Imipenem &amp; EI, Meropenem</i> )	2,48 (2,5)	1,68	1,91	2,74	2,67	3,30	Αύξηση	<0,001
J01AA-Τετρακυκλίνες ( <i>Doxycycline, Minocycline, Tetracycline, Oxytetracycline</i> )	1,97 (2,0)	1,70	2,16	2,56	1,65	1,74	Σταθερή	0,617
J01CF- Πενικιλίνες Ανθεκτικές στη β-λακταμάση ( <i>Dicloxacillin, Oxacilline</i> )	0,26 (0,3)	0,56	0,28	0,11	0,29	0,08	Μείωση	<0,001
J01DF-Μονοβακτάμες ( <i>Aztreonam</i> )	0,18 (0,2)	0,14	0,28	0,21	0,16	0,10	Σταθερή	0,097
Άλλα Αντιβιοτικά ( <i>F.Acid, Colistin, Streptomycin, Chloramphenicol, Nitrofurantoin, Linezolid</i> )	0,38 (0,4)	0,37	0,30	0,35	0,31	0,59	Αύξηση	0,031
<b>J01 Αντιβιοτικά για Συστηματική Χορήγηση (σύνολο)</b>	<b>98,67</b>	<b>86,97</b>	<b>91,07</b>	<b>101,32</b>	<b>106,00</b>	<b>106,24</b>	<b>Αύξηση</b>	<b>&lt;0,001</b>

\* Σύμφωνα με την έκδοση 2002 του συστήματος ATC/DDD.

\*\* Καθορίστηκε από τη στατιστική σημαντικότητα και το πρόσημο του συντελεστή κλίσης σε γραμμική παλινδρόμηση βάσει μηνιαίων δεικτών κατανάλωσης.

# BLI: Αναστολείς της β-λακταμάσης, EI: Αναστολέας ενζύμου.

Δεύτερη σε ύψος κατανάλωσης ήταν η ομάδα των συνδυασμών πενικιλινών με αναστολείς της β-λακταμάσης, η οποία αποτελούσε το 20,1% της συνολικής χρήσης αντιβιοτικών (19,88 DDD/100PD). Η ομάδα αποτελούνταν κυρίως από αμοξικιλίνη με κλαβουλανικό οξύ και αμπικιλίνη με σουλμπακτάμη, που μαζί συνιστούσαν το 88,6% της συνολικής χρήσης της ομάδας (17,61 DDD/100PD). Οι παράγοντες με αντιψευδομοναδική δράση (τικαρκιλίνη + κλαβουλανικό οξύ και πιπερακιλλίνη + ταζομπακτάμη) είχαν κατανάλωση ίση με 2,27 DDD/100PD κατά τη διάρκεια της περιόδου μελέτης.

Η ομάδα των πενικιλινών ευρέως φάσματος (συνολική χρήση 11,24 DDD/100PD), συνιστούσε το 11,4% της συνολικής κατανάλωσης αντιβιοτικών. Οι μόνοι παράγοντες που χρησιμοποιούνταν ήταν η αμοξικιλίνη και η αμπικιλίνη (11,15 DDD/100PD) και η αντιψευδομοναδική πιπερακιλλίνη (0,09 DDD/100PD).

Οι δείκτες πυκνότητας κατανάλωσης, εκφρασμένοι σε DDD/100PD, ήταν 16,08 για τα μακρολίδια και τις λινκοζαμίνες (16,3% της συνολικής χρήσης αντιβιοτικών), 8,67 για τις φθοριοκινολόνες (8,8%), 4,32 για τις αμινογλυκοσίδες (4,4%), 3,99 για τα γλυκοπεπτίδια (4,1%), 3,40 για τα ιμιδαζόλια (3,4%) και 1,97 για τις τετρακυκλίνες (2,0%).

Οι μηνιαίες καταναλώσεις για το σύνολο των αντιβιοτικών είχαν στατιστικά σημαντική αυξητική τάση καθ' όλη τη διάρκεια της περιόδου μελέτης ( $p < 0,001$ ), με μέσο ετήσιο ρυθμό αύξησης 4,8 DDD/100PD και με την κατανάλωση το 2002 να είναι κατά 22% μεγαλύτερη της κατανάλωσης το 1998. Αυτή η αύξηση οφειλόταν κυρίως (κατά το 87,5%) στην σημαντική αύξηση χρήσης που είχαν οι 4 από τις 5 συχνότερα χρησιμοποιούμενες ομάδες αντιβιοτικών. Το 28,5% της συνολικής αύξησης οφειλόταν στην αύξηση της χρήσης των συνδυασμών πενικιλινών ( $p < 0,001$ ), το 25,4% στην αύξηση των φθοριοκινολονών ( $p < 0,001$ ), το 16,8% στην αύξηση των κεφαλοσπορινών ( $p < 0,001$ ), και το 16,8% της συνολικής αύξησης στην χρήση αντιβιοτικών οφειλόταν στα μακρολίδια ( $p = 0,002$ ).

Ειδικότερα, η παρατηρούμενη αύξηση των κεφαλοσπορινών αντανακλούσε μια σημαντική αυξητική τάση των ομάδων 3ης και 4ης γενιάς ( $p < 0,001$ ), οι οποίες είχαν μια συνολική αύξηση κατά 70%. Η χρήση των κεφαλοσπορινών 2ης γενιάς παρέμεινε σχεδόν σταθερή καθ' όλη τη διάρκεια της μελέτης ( $p = 0,148$ ), ενώ η 1ης γενιάς κεφαλοσπορίνη μειώθηκε σημαντικά ( $p < 0,001$ ) και σχεδόν εγκαταλείφθηκε το 2002.

Η αύξηση που παρατηρήθηκε στη χρήση των συνδυασμών πενικιλινών με αναστολείς οφειλόταν σε σημαντικές αυξητικές τάσεις στη χρήση των παραγόντων τόσο με αντιψευδομοναδική όσο και χωρίς αντιψευδομοναδική δράση ( $p = 0,002$  και  $p < 0,001$  αντίστοιχα). Μέχρι το 2002, οι πενικιλίνες με αντιψευδομοναδική δράση παρουσίασαν αύξηση κατά 40,7% και οι πενικιλίνες χωρίς αντιψευδομοναδική δράση παρουσίασαν αξιοσημείωτη αύξηση κατά 493% στη χρήση τους σε σύγκριση με το 1998.

Εξαίρεση στη λίστα των 5 συχνότερα χρησιμοποιούμενων ομάδων αντιβιοτικών, ήταν η κλάση των πενικιλινών ευρέως φάσματος (κυρίως αμοξικιλίνη και αμπικιλίνη) που είχε μια σημαντική τάση μείωσης καθ' όλη τη διάρκεια της περιόδου μελέτης ( $p < 0,001$ ), με συνολική ελάττωση κατά 34,6% το 2002 σε σύγκριση με το 1998.

Στατιστικά σημαντικές αυξητικές τάσεις παρατηρήθηκαν ακόμη στην κατανάλωση των γλυκοπεπτιδίων ( $p < 0,001$  με συνολική αύξηση 29%), των λινκοζαμιδίων ( $p = 0,008$  με συνολική αύξηση 22,4%), και των καρβαπενεμών ( $p < 0,001$  με συνολική αύξηση 96,4%). Αυτές οι τρεις κλάσεις συνεισέφεραν μαζί στο 11,2% της συνολικής αύξησης στη χρήση αντιβιοτικών από το 1998 μέχρι το 2002.

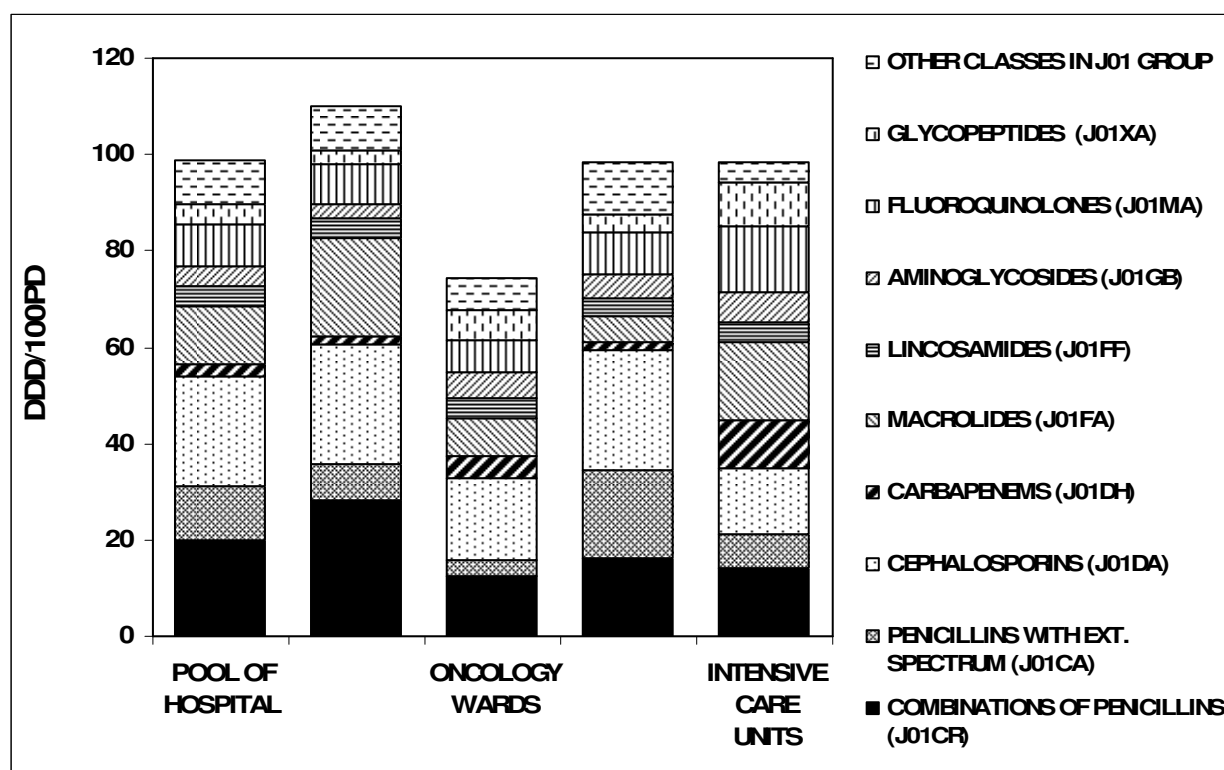
Η στρωματοποίηση των δεδομένων ανά κλινική υπηρεσία ανέδειξε διαφοροποιήσεις τόσο στην ένταση της χρήσης όσο και στο προφίλ χρήσης ανά ομάδα αντιβιοτικών, καθώς και διαφορετικές χρονικές τάσεις με την πάροδο του χρόνου. Τα αποτελέσματα για τις διάφορες ομάδες ομοειδών κλινικών, ανά ομάδα αντιβιοτικών, συνοψίζονται στον *Πίνακα*

3.2 ,όπου αναφέρονται οι συγκεντρωτικοί δείκτες κατανάλωσης για την πενταετία 1998-2002<sup>8</sup>.

Η εντονότερη κατανάλωση κατά τη διάρκεια της περιόδου μελέτης παρατηρήθηκε στις παθολογικές κλινικές (109,97 DDD/100PD), ακολουθούμενη από τις χειρουργικές κλινικές (98,36 DDD/100PD). Οι ΜΕΘ είχαν σχετικά χαμηλότερο δείκτη κατανάλωσης (98,21 DDD/100PD), ενώ η στις αιματο-ογκολογικές κλινικές σημειώθηκε η μικρότερη κατανάλωση αντιβιοτικών (74,46 DDD/100PD).

Το προφίλ χρήσης ανά ομάδα αντιβιοτικών σε κάθε κλινική υπηρεσία, συγκρινόμενο με αυτό του συνόλου του νοσοκομείου, απεικονίζεται στο *Σχήμα 3.1*.

*Σχήμα 3.1* Διαφοροποιήσεις στο προφίλ χρήσης των διάφορων ομάδων αντιβιοτικών κατά την περίοδο μελέτης, ανά τύπο κλινικής και για το σύνολο του νοσοκομείου (Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Ηρακλείου, 1998-2002).



<sup>8</sup> Οι Ετήσιοι Δείκτες Πυκνότητας Κατανάλωσης, ανά ομάδα κλινικών, δίνονται στο *Παράρτημα Δ*.

**Πίνακας 3.2:** Κατανάλωση αντιβιοτικών ανά ομάδα ATC, στρωματοποιημένη ανά ομάδες ομοειδών κλινικών (Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Ηρακλείου, 1998-2002)

Κωδικός ATC – Ομάδα Αντιβιοτικών	Παθολογικές Κλινικές			Αιματο-ογκολογικές Κλινικές			Χειρουργικές Κλινικές			Μονάδες Εντατικής Θεραπείας		
	Rate* (%)	Τάση <sup>#</sup>	p <sup>##</sup>	Rate* (%)	Trend <sup>#</sup>	p <sup>##</sup>	Rate* (%)	Τάση <sup>#</sup>	p <sup>##</sup>	Τάση* (%)	Trend <sup>#</sup>	p <sup>##</sup>
J01AA-Τετρακυκλίνες	1.96 (1.8)	□	0.397	1.05 (1.4)	□	0.519	2.56 (2.6)	□	0.994	0.50 (0.5)	□	0.221
J01CA-Πενικιλίνες Ευρέως Φάσματος	7.56 (6.9)	▼	<0.001	3.26 (4.4)	□	0.547	18.31 (18.6)	▼	<0.001	6.77 (6.9)	□	0.403
Με αντιμυεδομοναδική δράση	7.50 (6.8)	▼	<0.001	3.24 (4.4)	□	0.546	18.17 (18.5)	▼	<0.001	6.73 (6.9)	□	0.384
Χωρίς αντιμυεδομοναδική δράση	0.06 (0.1)	□	0.869	0.02 (<0.1)	□	0.889	0.14 (0.1)	□	0.108	0.04 (<0.1)	□	0.213
J01CE-Πενικιλίνες Ευαίσθητες στη β-λακταμάση	3.33 (3.0)	▼	0.001	1.87 (2.5)	□	0.931	3.28 (3.3)	▼	<0.001	1.24 (1.3)	▼	0.028
J01CF- Πενικιλίνες Ανθεκτικές στη β-λακταμάση	0.43 (0.4)	▼	0.032	0.28 (0.4)	▼	0.002	0.12 (0.1)	▼	<0.001	0.13 (0.1)	▼	0.018
J01CR-Συνδυασμοί Πενικιλινών / BLI	28.20 (25.6)	▲	<0.001	12.51 (16.8)	□	0.238	16.33 (16.6)	▲	<0.001	14.20 (14.4)	▲	<0.001
Με αντιμυεδομοναδική δράση	26.39 (24.0)	▲	0.018	10.89 (14.6)	□	0.115	13.76 (14.0)	▲	<0.001	9.46 (9.6)	▲	<0.001
Χωρίς αντιμυεδομοναδική δράση	1.81 (1.6)	▲	<0.001	1.62 (2.2)	▲	<0.001	2.57 (2.6)	▲	<0.001	4.66 (4.7)	▲	<0.001
J01DA-Κεφαλοσπορίνες	24.74 (22.5)	▲	<0.001	17.10 (23.0)	▲	<0.001	24.84 (25.3)	□	0.477	13.91 (14.2)	□	0.154
1ης Γενιάς	0.07 (0.1)	□	0.102	0.06 (0.1)	▼	0.002	0.08 (<0.1)	▼	0.014	0.01 (<0.1)	□	0.523
2ης Γενιάς	16.23 (14.8)	▲	<0.001	3.15 (4.2)	▲	0.011	18.74 (19.1)	▼	<0.001	8.12 (8.3)	□	0.226
3-4ης Γενιάς	8.44 (8.4)	▲	<0.001	13.87 (18.6)	▲	<0.001	6.03 (6.1)	▲	<0.001	5.78 (5.9)	▲	0.003
J01DF-Μονοβακτάμες	0.32 (0.3)	□	0.067	0.22 (0.3)	□	0.454	0.04 (<0.1)	□	0.409	0.16 (0.2)	□	0.872
J01DH-Καρβαπενέμες	1.61 (1.5)	▲	0.002	4.32 (5.8)	▲	<0.001	1.42 (1.4)	□	0.083	9.86 (10.0)	▲	<0.001
J01FA-Μακρολίδια	20.68 (18.8)	▲	<0.001	7.95 (10.7)	▲	0.003	5.73 (5.8)	□	0.676	16.24 (16.5)	▲	0.038
J01FF-Λινοζαμίνες	4.01 (3.6)	▲	0.024	4.37 (5.9)	□	0.182	3.62 (3.7)	▲	<0.001	4.05 (4.1)	▼	<0.001
J01GB-Αμινογλυκοσίδες	2.78 (2.5)	▼	<0.001	5.20 (7.0)	□	0.060	5.00 (5.1)	▼	<0.001	6.55 (6.7)	▲	0.002
J01MA-Φθοριοκινολόνες	8.61 (7.8)	▲	<0.001	6.80 (9.1)	▲	0.001	8.77 (8.9)	▲	<0.001	13.37 (13.6)	▲	0.018
J01XD-Ιμιδαζόλια	2.76 (2.5)	□	0.612	3.08 (4.1)	□	0.174	4.40 (4.5)	▼	<0.001	1.29 (1.3)	▼	0.003
J01XA-Γλυκοπεπτίδια	2.65 (2.4)	□	0.590	6.33 (8.5)	▲	<0.001	3.46 (3.5)	▲	<0.001	9.33 (9.5)	▲	<0.001
Άλλα Αντιβιοτικά	0.33 (0.3)	□	0.905	0.12 (0.2)	□	0.497	0.49 (0.5)	▲	0.049	0.69 (0.7)	▲	0.003
<b>J01 Αντιβιοτικά για Συστηματική Χορήγηση</b>	<b>109.97</b>	<b>▲</b>	<b>&lt;0.001</b>	<b>74.46</b>	<b>▲</b>	<b>&lt;0.001</b>	<b>98.36</b>	<b>□</b>	<b>0.146</b>	<b>98.21</b>	<b>▲</b>	<b>&lt;0.001</b>

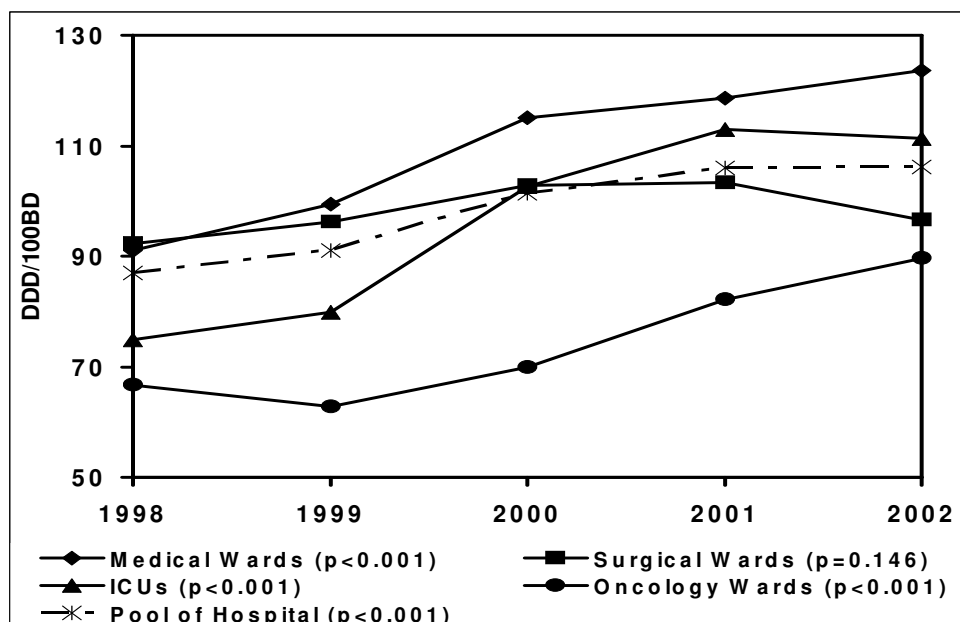
\* Δείκτες Πυκνότητας Κατανάλωσης για ολόκληρη την 5-ετία σε DDD ανά 100 ασθενοημέρες. Σύμφωνα με την έκδοση 2002 του συστήματος ATC/DDD.

# ▲ Αύξηση, ▼ Μείωση, □ Σταθερή Κατανάλωση.

## Καθορίστηκε από τη στατιστική σημαντικότητα και το πρόσημο του συντελεστή κλίσης σε γραμμική παλινδρόμηση βάσει μηνιαίων δεδομένων.

Στατιστικά σημαντικές τάσεις αύξησης στη συνολική χρήση των αντιβιοτικών παρατηρήθηκαν σε όλες τις κλινικές υπηρεσίες ( $p < 0,001$  για όλες τις αυξήσεις), εκτός των χειρουργικών κλινικών όπου οι μηνιαίες καταναλώσεις παρέμειναν σχεδόν σταθερές καθ' όλη τη διάρκεια της περιόδου μελέτης ( $p = 0,146$ ) και στις οποίες η συνολική χρήση το 2002 ήταν μόνο κατά 4,7% μεγαλύτερη της χρήσης το 1998. Η μεγαλύτερη και πιο ραγδαία αύξηση παρατηρήθηκε στις ΜΕΘ, με μέσο ετήσιο ρυθμό αύξησης ίσο προς 9,1 DDD/100PD και με τη συνολική κατανάλωση το 2002 να είναι μεγαλύτερη κατά 48,6% έναντι της κατανάλωσης το 1998. Οι παθολογικές κλινικές είχαν συνολική αύξηση στη χρήση αντιβιοτικών κατά 35,6%, με ρυθμό αύξησης 8,1 DDD/100PD κατ' έτος. Η κατανάλωση αντιβιοτικών στις αιματο-ογκολογικές κλινικές ήταν κατά 34,4% μεγαλύτερη το 2002 σε σύγκριση με το 1998, με μέσο ετήσιο ρυθμό αύξησης 5,7 DDD/100PD (Σχήμα 3.2).

**Σχήμα 3.2** Χρονικές τάσεις στη συνολική κατανάλωση αντιβιοτικών συστηματικής χορήγησης (ομάδα J01 του ATC), σε διαφορετικές ομάδες κλινικών και για το σύνολο του νοσοκομείου (Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Ηρακλείου, 1998-2002)





Ειδικότερα, η παρατηρούμενη συνολική αύξηση στις παθολογικές κλινικές οφειλόταν σε σημαντικές αυξήσεις στη χρήση τριών κλάσεων αντιβιοτικών. Το 48,5% της αύξησης οφειλόταν στα β-λακταμικά αντιβιοτικά, το 26,1% στα μακρολίδια - λινκοζαμίνες, και το 25,4% στις φθοριοκινολόνες. Η παρατηρούμενη αύξηση στις ΜΕΘ εξηγείται από τα β-λακταμικά αντιβιοτικά κατά το 51,0%, από τα μακρολίδια κατά 19,0%, τα γλυκοπεπτίδια κατά 9,5%, τις αμινογλυκοσίδες κατά 8,7% και από τις φθοριοκινολόνες κατά το 7,5%. Στις αιματο-ογκολογικές κλινικές, η συνολική αύξηση οφειλόταν κατά 66,2% σε αύξηση της χρήσης των β-λακταμικών, κατά το 17,1% στα μακρολίδια, κατά το 8,5% στα γλυκοπεπτίδια και κατά το 6,6% στις φθοριοκινολόνες.

### **3.5 Συζήτηση και Συμπεράσματα**

Η πίεση επιλογής που ασκείται από την κατανάλωση των αντιβιοτικών στις φυσιολογικές μικροβιακές χλωρίδες των ασθενών έχει προταθεί ως κύριος παράγοντας για την εμφάνιση και διασπορά ανθεκτικών στελεχών. Κατά συνέπεια, έχουν πραγματοποιηθεί πολλά ερευνητικά προγράμματα εθνικού επιπέδου για την ανάπτυξη συστημάτων επιτήρησης της χρήσης των αντιβιοτικών στα νοσοκομεία. Αξιοσημείωτα παραδείγματα περιλαμβάνουν το πρόγραμμα DANMAP στη Δανία [4], το Σουηδικό STRAMA [5], το Ολλανδικό SWAB/NETHMAP [6], τα Γερμανικά SARI και MABUSE [7,8] και το πρόγραμμα ICARE στις Η.Π.Α. [9]. Σε όλες τις περιπτώσεις έχει υιοθετηθεί η μεθοδολογία ATC/DDD και έχουν χρησιμοποιηθεί δεδομένα πληθυσμιακού επιπέδου (αθροιστικά δεδομένα) για την ποσοτικοποίηση της χρήσης των αντιβιοτικών. Αυτή η μέθοδος έχει αποδειχθεί πολύτιμο εργαλείο για την αξιολόγηση των τρόπων χρήσης και των διαχρονικών τάσεων στη χρήση των αντιβιοτικών με έναν απλό και γρήγορο τρόπο, και παρέχει συγκριτικούς δείκτες βάσει των οποίων τα νοσοκομεία μπορούν να ανιχνεύσουν προβληματικές περιοχές. Έτσι,

παρακινείται και διευκολύνεται η διεξαγωγή πιο λεπτομερών και επίπονων διερευνήσεων, όπως οι μελέτες προοπτικής επιτήρησης σε συγκεκριμένες ομάδες ασθενών ή οι μελέτες αξιολόγησης της ποιότητας της θεραπείας ανά ασθενή (audits), για τη συλλογή των πληροφοριών που είναι απαραίτητες για την αξιολόγηση της κλινικής καταλληλότητας της αντιβιοθεραπείας [10].

Παρόλο που η ποσοτική αξιολόγηση της χρήσης των αντιβιοτικών είναι μείζονος ενδιαφέροντος σε άλλες χώρες, στην Ελλάδα δεν υπάρχει δομημένο κεντρικό σύστημα επιτήρησης της κατανάλωσης των αντιβιοτικών στα νοσοκομεία. Απ' όσο μπορούμε να γνωρίζουμε, η παρούσα μελέτη είναι η πρώτη που παρέχει, στα πλαίσια μιας τυποποιημένης μεθοδολογίας, λεπτομερή πληροφορία για το προφίλ χρήσης των αντιβιοτικών και τις διαχρονικές τάσεις στην κατανάλωσή τους σε ένα ελληνικό νοσοκομείο.

Ανασκοπώντας τη διεθνή βιβλιογραφία, τα αποτελέσματά μας αποκαλύπτουν έως και τριπλάσιους δείκτες κατανάλωσης αντιβιοτικών από τους αντίστοιχους δείκτες που έχουν δημοσιευθεί τόσο σε μελέτες μεμονωμένων νοσοκομείων όσο και σε πολυκεντρικές μελέτες εθνικού επιπέδου σε άλλες Ευρωπαϊκές χώρες [11-16], αντανακλώντας κυρίως την υπερβολική κατανάλωση αντιβιοτικών στις παθολογικές και χειρουργικές κλινικές του νοσοκομείου μας (Πίνακας 3.3).

Παρά τις μεθοδολογικές διαφορές ανάμεσα στις διεθνείς μελέτες που μπορούν να οδηγήσουν σε αμφιβολίες σχετικά με την αξιοπιστία των συγκρίσεων μεταξύ των αποτελεσμάτων τους, η διαφορά καταναλώσεων που παρουσίασε το νοσοκομείο μας από τα διεθνή επίπεδα είναι τόσο μεγάλη που αποκλείει την όποια αμφιβολία για την ανάγκη παρεμβάσεων και ελέγχου της χρήσης των αντιβιοτικών.

**Πίνακας 3.3:** Μελέτες επιτήρησης πληθυσμιακού επιπέδου για τη χρήση αντιβιοτικών σε Ευρωπαϊκά νοσοκομεία

Περιβάλλον	Περίοδος Επιτήρησης	Πηγή Δεδομένων	Συχνότητα Συλλογής	Έκδοση ATC/DDD	Υπολογισμός Ασθενοημερών	Κατανάλωση Αντιβιοτικών, σε DDD ανά 100 ασθενοημέρες <sup>2</sup>
54 νοσοκομεία στην Ολλανδία	6 έτη (1991-1996)	Διανομές νοσ/κού φαρμακείου στις κλινικές	Ετησίως	Δεν καθορίστηκε	Πλήρως καθορισμένος	37,2 σε επίπεδο νοσοκομείων το 1991. 42,5 σε επίπεδο νοσοκομείων το 1996.
49-59 νοσοκομεία στην Ολλανδία	5 έτη (1997-2001)	Διανομές νοσ/κού φαρμακείου στις κλινικές	Ετησίως	2002	Πλήρως καθορισμένος	47,2 σε επίπεδο νοσοκομείων το 1997. 54,7 σε επίπεδο νοσοκομείων το 2001.
49 πανεπιστημιακά & ιδιωτικά νοσ/μεία στη Γαλλία	1-έτος (1999)	Δεν καθορίστηκε	Μηνιαίως	2003 <sup>1</sup>	Δεν καθορίστηκε	40,2 σε επίπεδο νοσοκομείων. Εύρος 5,8-128,5 σε διαφορετικές κλινικές.
8 πανεπιστημιακά νοσοκομεία στη Γερμανία	3 έτη (1998-2000)	Διανομές νοσ/κού φαρμακείου στις κλινικές	Ετησίως	2001 <sup>1</sup>	Δεν καθορίστηκε	60,1 στις παθολογικές κλινικές. 79,3 στις χειρουργικές κλινικές. 110,8 στις αιματο-ογκολογικές κλινικές. 146,0 στις χειρουργικές ΜΕΘ. 187,0 στις παθολογικές ΜΕΘ.
55 δημόσια νοσοκομεία στη Δανία	5 έτη (1997-2001)	Danish Medicines Agency	Ετησίως	2001	Πλήρως καθορισμένος	38,0 σε επίπεδο νοσοκομείων το 1997. 44,8 σε επίπεδο νοσοκομείων το 2001.
7 νοσοκομεία στη Σουηδία	2 έτη (1999-2000)	Διανομές νοσ/κού φαρμακείου στις κλινικές	Δεν καθορίστηκε	2000	Πλήρως καθορισμένος	Εύρος 39,0-161,0 σε διαφορετικές κλινικές.
13 νοσοκομεία στη Νορβηγία	2 έτη (1998-1999)	Δεν καθορίστηκε	Ετησίως	2001	Δεν καθορίστηκε	47,5 σε επίπεδο νοσοκομείων.
1 γενικό νοσοκομείο στην Ισπανία	5 έτη (1996-2000)	Διανομές νοσ/κού φαρμακείου στις κλινικές	Ετησίως	1997	Δεν καθορίστηκε	59,5 σε επίπεδο νοσοκομείου. 176,2 στις ΜΕΘ.
1 πανεπιστημιακό νοσοκομείο στην Ελβετία	5 έτη (1996-2000)	Διανομές νοσ/κού φαρμακείου στις κλινικές	Δεν καθορίστηκε	1993	Δεν καθορίστηκε	40,0 σε επίπεδο νοσοκομείου. 46,2 στις χειρουργικές ΜΕΘ. 68,3 στις παθολογικές ΜΕΘ.
1 πανεπιστημιακό νοσοκομείο στην Ελλάδα [Παρούσα Μελέτη]	5 έτη (1998-2002)	Διανομές νοσ/κού φαρμακείου στις κλινικές	Μηνιαίως	2002	Πλήρως καθορισμένος	98,7 σε επίπεδο νοσοκομείων. 110,0 στις παθολογικές κλινικές. 98,4 στις χειρουργικές κλινικές. 98,2 στις μκτές ΜΕΘ. 74,5 στις αιματο-ογκολογικές κλινικές.

1. Χρησιμοποιήθηκαν εκτιμήσεις των συνηθισμένων ημερήσιων δόσεων στα συγκεκριμένα νοσοκομεία για τα αντιβιοτικά για τα οποία η ΠΟΥ δεν είχε καθορίσει DDD.

2. Οι δείκτες κατανάλωσης αφορούν ολόκληρη την περίοδο επιτήρησης, εκτός και αν αναφέρεται διαφορετικά. Για τις πολυκεντρικές μελέτες δίνονται μέσες τιμές.

Πηγή: [17]

Μια σημαντική προσπάθεια για το σχεδιασμό ενός συστήματος επιτήρησης της νοσοκομειακής χρήσης των αντιβιοτικών σε πανευρωπαϊκό επίπεδο αποτέλεσε το πρόγραμμα Antimicrobial Resistance Prevention and Control (ARPAC) που, μεταξύ άλλων, παρήγαγε δεδομένα για την κατανάλωση αντιβιοτικών το 2001 σε 140 Ευρωπαϊκά νοσοκομεία από 32 χώρες [18,19]. Τα δεδομένα αυτά προσφέρονται για συγκριτική αξιολόγηση με τα δεδομένα της παρούσας μελέτης, αφού καλύπτουν έναν μεγάλο αριθμό νοσοκομείων, είναι χρονικά κοντά στην παρούσα μελέτη και βασίζονται στην έκδοση 2004 του συστήματος ATC/DDD η οποία δεν διαφοροποιείται από την έκδοση 2002 που χρησιμοποιήθηκε στην παρούσα μελέτη όσο αφορά την ομάδα J01 των αντιβιοτικών συστηματικής χορήγησης.

Για τα 140 νοσοκομεία της μελέτης ARPAC, η συνολική κατανάλωση αντιβιοτικών είχε διάμεση τιμή 55 DDD/100PD (ημιενδοτεταρτημοριακό εύρος, 40 – 73). Η συνολική κατανάλωση αντιβιοτικών στο νοσοκομείο μας το 2001 ανήλθε σε 106 DDD/100PD, εντάσσοντάς το εντός του 25% των “μεγαλύτερων καταναλωτών” αντιβιοτικών στην Ευρώπη, βάσει των αποτελεσμάτων του προγράμματος ARPAC.

Επί πλέον, καταγράψαμε μια σταθερή και στατιστικά σημαντική αυξητική τάση στη συνολική κατανάλωση αντιβιοτικών καθ’ όλη τη διάρκεια της 5-ετούς περιόδου μελέτης στο νοσοκομείο μας (22% συνολική αύξηση), η οποία αντανakλούσε κυρίως την ραγδαία αυξανόμενη κατανάλωση αντιβιοτικών στις παθολογικές κλινικές και τις ΜΕΘ.

Οι περισσότερες μελέτες εκθέτουν την κατανάλωση ανά κλάση αντιβιοτικών ή για συγκεκριμένα αντιβιοτικά χρησιμοποιώντας εκτιμήσεις σε επίπεδο νοσοκομείου (Πίνακας 3.3). Μόνο μικρός αριθμός μελετών αφορά στην εκτίμηση της κατανάλωσης και την αξιολόγηση διαχρονικών τάσεων ξεχωριστά για διαφορετικές ομάδες κλινικών (συνήθως εξετάζοντας ξεχωριστά τις ΜΕΘ), και τέτοιες μελέτες έχουν αναδείξει ότι η χρησιμοποίηση δεδομένων αποκλειστικά σε επίπεδο νοσοκομείου μπορεί να κρύψει σημαντικές διαφορές στους τρόπους και τις χρονικές τάσεις χρήσης των αντιβιοτικών σε διαφορετικές κλινικές

περιοχές [11,14,16]. Η επιτήρηση των αντιβιοτικών ανά κλινική είναι γενικά δύσκολη λόγω της ανάμειξης των ασθενών (patient-mix) και συχνά λόγω των περιορισμένων υποδομών των νοσοκομειακών φαρμακείων. Στην περίπτωση μας, το φαρμακείο διαθέτει μια καλά δομημένη βάση δεδομένων που μας έδωσε τη δυνατότητα να αναλύσουμε δεδομένα και να αξιολογήσουμε διαχρονικές τάσεις ξεχωριστά για ομοειδείς ομάδες κλινικών (παθολογικές, χειρουργικές, ΜΕΘ, ογκολογικές). Τα αποτελέσματά μας αναδεικνύουν διαφοροποιήσεις τόσο στην ένταση της χρήσης όσο και στο προφίλ χρήσης ανά ομάδα αντιβιοτικών, καθώς και διαφοροποιημένες χρονικές τάσεις με την πάροδο του χρόνου στις διαφορετικές ομάδες κλινικών που μελετήθηκαν. Επομένως, επιβεβαιώνουν την παρατήρηση ότι η στρωματοποίηση των δεικτών πυκνότητας κατανάλωσης ανά κλινική υπηρεσία αντανακλά με μεγαλύτερη ακρίβεια και αντικειμενικότερα την κατάσταση στη χρήση των αντιβιοτικών μέσα σε ένα νοσοκομείο.

Ακόμη, η ανάλυση των δεδομένων ανά κλινική υπηρεσία μας έδωσε τη δυνατότητα να παρατηρήσουμε ένα προφίλ στη χρήση των αντιβιοτικών το οποίο είναι εντελώς διαφορετικό από το διεθνές στάνταρτ. Οι περιοχές που παραδοσιακά παρουσιάζουν υψηλή κατανάλωση βρέθηκαν να είναι οι χαμηλότεροι “καταναλωτές” στο νοσοκομείο μας. Σε αντίθεση με τις υπόλοιπες κλινικές, οι ΜΕΘ και οι αιματο-ογκολογικές κλινικές του νοσοκομείου μας είχαν σχετικά χαμηλούς δείκτες κατανάλωσης. Είναι αξιοσημείωτο ότι οι ΜΕΘ έδειξαν κατανάλωση κατά 25-50% μειωμένη σε σχέση με τα αποτελέσματα που έχουν αναφερθεί από νοσοκομεία άλλων χωρών [7,14,16].

Το 18-ετούς λειτουργίας νοσοκομείο μας διαθέτει μία πολυδύναμη και μία καρδιολογική ΜΕΘ. Η καθιερωμένη διαδικασία περιλαμβάνει την απευθείας μεταφορά ασθενών στις παθολογικές κλινικές έπειτα από το εξιτήριό τους από τις ΜΕΘ. Σε κάθε κλινική υπάρχει ένα δωμάτιο λειτουργίες υποστήριξης επιπέδου εντατικής παρακολούθησης (μονάδα αυξημένης φροντίδας). Αυτή η διαδικασία δίνει τελικά στις ΜΕΘ και τις

παθολογικές κλινικές ένα προφίλ νοσηλευόμενων ασθενών διαφορετικό από το συνηθισμένο, το οποίο ίσως να επηρεάζει το προφίλ χρήσης των αντιβιοτικών. Οι ΜΕΘ δέχονται ένα μεγάλο ποσοστό ασθενών με κρανιο-εγκεφαλικές κακώσεις, τραυματιών και ασθενών προς ανάνηψη μετά το χειρουργείο, ενώ οι παθολογικές κλινικές δέχονται πιο σοβαρά άρρωστους ασθενείς προερχόμενους από τις ΜΕΘ.

Από την άλλη μεριά, η σχετικά χαμηλή κατανάλωση που καταγράφηκε στις αιματοογκολογικές κλινικές μπορεί να εξηγηθεί μερικώς από την προώθηση διεθνώς αποδεκτών θεραπευτικών πρωτοκόλλων και οδηγιών στις κλινικές αυτές (π.χ. οδηγίες για την εμπειρική θεραπεία και/ή προφύλαξη σε ουδετεροπενικούς ασθενείς). Επίσης, πρέπει να σημειωθεί ότι δεν υπάρχει μονάδα μεταμοσχεύσεων στο νοσοκομείο μας (όπου συνήθως παρατηρείται έντονη χρήση αντιβιοτικών), αφού τα αιματολογικά και ογκολογικά τμήματα αναπτύχθηκαν πρόσφατα.

Τέλος, η παράταση της χειρουργικής προφύλαξης σε 4-5 ημέρες [20,21] φαίνεται να παίζει σημαντικό ρόλο στην υψηλή κατανάλωση αντιβιοτικών στις χειρουργικές κλινικές.

Ωστόσο, αυτές οι θεωρήσεις μπορούν μόνον μερικώς να εξηγήσουν το παρατηρούμενο προφίλ χρήσης των αντιβιοτικών στο νοσοκομείο μας. Η ιδιαίτερα μεγάλη αύξηση στη χρήση τους, υποδεικνύει την ύπαρξη αδυναμιών στην υπάρχουσα πολιτική ελέγχου των αντιβιοτικών.

Ένα άλλο ζήτημα που εξετάστηκε σε αυτή τη μελέτη αφορούσε την αξιολόγηση μονότονων τάσεων στη διαχρονική εξέλιξη των δεικτών κατανάλωσης. Προς αυτό το στόχο, χρησιμοποιήσαμε μηνιαίους αντί για ετήσιους δείκτες πυκνότητας κατανάλωσης (δηλαδή, 60 αντί για 5 σημεία δεδομένων κατά την 5-ετή διάρκεια της μελέτης). Αυτό έγινε για να εξασφαλίσουμε αρκετή στατιστική δύναμη που θα επέτρεπε την ανίχνευση μη-μηδενικών κλίσεων στην ανάλυση γραμμικής παλινδρόμησης, δηλαδή θα ανίχνευε τις στατιστικά σημαντικές τάσεις αύξησης ή μείωσης. Πολλές περιπτώσεις στο αρχείο δεδομένων μας

επιβεβαιώνουν τον ισχυρισμό ότι τα ετήσια δεδομένα δεν επαρκούν για την ανίχνευση μιας στατιστικά σημαντικής μονότονης μεταβολής με την πάροδο του χρόνου. Χρησιμοποιώντας τους ετήσιους δείκτες κατανάλωσης των κεφαλοσπορινών του Πίνακα 3.1, για παράδειγμα, θα καταλήγαμε σε μια τιμή πιθανότητας ίση προς 0,076 και θα συμπεραίναμε, λανθασμένα, ότι η κατανάλωση των κεφαλοσπορινών ήταν σχεδόν σταθερή με διακυμάνσεις αποδιδόμενες μόνον σε τυχαίες μεταβολές. Αυτό υποδηλώνει επίσης ότι η επιτήρηση θα πρέπει να καλύπτει μια σχετικά μακρά χρονική περίοδο για να είναι δυνατή η αξιολόγηση διαχρονικών τάσεων.

Ακόμη, η ανάλυση χρονικών τάσεων βάσει μηνιαίων δεδομένων ανέδειξε ότι, παρά τις αξιοπρόσεκτες διαφοροποιήσεις στο προφίλ χρήσης των αντιβιοτικών σε διαφορετικές ομάδες κλινικών, υπήρξε μια αλλαγή κατεύθυνσης στις πρακτικές αναγραφής, με στροφή προς μεγαλύτερη χρήση των νεότερων (ευρέως φάσματος) αντιβιοτικών που προκάλεσε μια σημαντική μείωση στη χρήση των παλαιότερων πενικιλινών και κεφαλοσπορινών σε όλες τις περιοχές του νοσοκομείου. Αυτοί οι ευρέως φάσματος αντιμικροβιακοί παράγοντες είναι δαπανηροί, επιρρεπείς σε κακή χρήση και έχουν κατ' επανάληψη συσχετιστεί με την εμφάνιση ανθεκτικών βακτηριδίων. Μια παρόμοια αλλαγή κατεύθυνσης στη χρήση των αντιβιοτικών παρατηρήθηκε από τους *Goossens et al [1]* σε μια πρόσφατη πανευρωπαϊκή έρευνα για τη χρήση των αντιβιοτικών στην κοινότητα, και οι ερευνητές τόνισαν ότι αυτή τη τάση χρησιμοποίησης των νέων αντιβιοτικών δεν προσφέρει ουσιώδεις βελτιώσεις στα θεραπευτικά αποτελέσματα σε σύγκριση με άλλα διαθέσιμα αντιβιοτικά.

Επί πλέον, αυτή η αλλαγή κατεύθυνσης στις πρακτικές συνταγογράφησης φαίνεται να συνοδεύεται από παράλληλη αύξηση της αντοχής στα νεότερα αντιβιοτικά που παρατηρούμε σε ποικιλία μικροβιακών στελεχών στο νοσοκομείο μας [22-24]. Είναι, επομένως, άμεσης προτεραιότητας η ποσοτική διερεύνηση σχέσεων αιτίου-αποτελέσματος ανάμεσα στη μεταβαλλόμενη χρήση των αντιβιοτικών και την αυξανόμενη συχνότητα απομόνωσης ανθεκτικών μικροοργανισμών στο νοσοκομείο μας.

Ποικίλες στρατηγικές έχουν προταθεί στη βιβλιογραφία για τον έλεγχο των πρακτικών αναγραφής αντιβιοτικών στα νοσοκομεία. Όποια κι αν είναι η καλύτερη μέθοδος, είναι φανερό ότι πριν το σχεδιασμό μιας παρέμβασης, απαιτείται η ύπαρξη ενός τυποποιημένου συστήματος επιτήρησης για την ποσοτικοποίηση της χρήσης των αντιβιοτικών. Στην δική μας περίπτωση, δεν υπήρχε ούτε πληροφορία σε επίπεδο νοσοκομείου ούτε δομημένος κεντρικός μηχανισμός για την επιτήρηση της κατανάλωσης των αντιβιοτικών. Αντίθετα, το Υπουργείο Υγείας έχει δημοσιεύσει εθνικές οδηγίες για την περιορισμένη συνταγογράφηση συγκεκριμένων ομάδων αντιβιοτικών (καρβαπενεμών, κεφαλοσπορινών 3-4ης γενιάς, γλυκοπεπτιδίων και συνδυασμών των πενικιλινών με αναστολείς της β-λακταμάσης που έχουν αντιψευδομοναδική δράση). Η συμμόρφωση με αυτές τις οδηγίες αποδεικνύεται προβληματική για πολλούς λόγους, συμπεριλαμβανομένης της απουσίας βασικής πληροφορίας για τη χρήση των αντιβιοτικών μέσα στο νοσοκομείο, της έλλειψης συντονισμένης συνεργασίας με το εργαστήριο ή ανεπάρκειας στην αξιολόγηση δεδομένων ευαισθησίας, της ανεπαρκούς εκπαίδευσης και της έλλειψης σχετικής ρυθμιστικής νομοθεσίας.

Με βάση τις παραπάνω θεωρήσεις, η καλύτερη στρατηγική ελέγχου της χρήσης των αντιβιοτικών στο νοσοκομείο μας φαίνεται να είναι ένα πρόγραμμα συγχρονισμού (streamlining) ανάμεσα στην επιτήρηση της κατανάλωσης αντιβιοτικών από το νοσοκομειακό φαρμακείο και στην επιτήρηση των μικροβιακών αντοχών από το μικροβιολογικό εργαστήριο. Αυτό το πρόγραμμα θα πρέπει να περιλαμβάνει: (α) ένα σύστημα ενημέρωσης των κλινικών ιατρών και της διοίκησης για τους μηνιαίους δείκτες κατανάλωσης των αντιβιοτικών και για τις τοπικές συχνότητες των αντοχών, σε επίπεδο κλινικών, (β) ένα σύστημα ελέγχου της συνταγογράφησης (π.χ. περιορισμένο συνταγολόγιο), το οποίο σε συνδυασμό με το πρόγραμμα συγχρονισμού θα λειτουργεί καλύτερα σε τοπικό επίπεδο, και (γ) ένα εκπαιδευτικό πρόγραμμα με επίκεντρο τις παθολογικές κλινικές και τις ΜΕΘ.



Συμπερασματικά, η επιτήρηση αθροιστικών δεδομένων για την κατανάλωση των αντιβιοτικών βάσει των αρχείων του νοσοκομειακού φαρμακείου και βάσει του συστήματος ATC/DDD παρήγαγε μια καθαρή εικόνα για το προφίλ χρήσης των αντιβιοτικών στο νοσοκομείο μας. Τα μηνιαία δεδομένα στη διάρκεια μιας πενταετούς περιόδου παρακολούθησης επέτρεψαν την αξιολόγηση της στατιστικής σημαντικότητας διαχρονικών τάσεων. Η στρωματοποίηση των δεικτών κατανάλωσης ανά κλινική υπηρεσία επέτρεψε τον καθορισμό προβληματικών περιοχών και παρείχε το έναυσμα για στοχευμένες παρεμβάσεις και αλλαγές στην πολιτική ελέγχου της χρήσης των αντιβιοτικών.

### 3.6 Βιβλιογραφικές Αναφορές

1. Goossens H, Ferech M, Vander Stichele R, Elseviers M; ESAC Project Group. Outpatient antibiotic use in Europe and association with resistance: a cross-national database study. *Lancet* 2005; 365 (9459): 579-87.
2. Cars O, Molstad S, Melander A. Variation in antibiotic use in the European Union. *Lancet* 2001; 357 (9271): 1851-1853.
3. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. Guidelines for ATC classification and DDD assignment (5<sup>th</sup> Edition). WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology, Oslo, 2002.
4. Bager F. DANMAP: monitoring antimicrobial resistance in Denmark. *Int J Antimicrob Agents* 2000; 14 (4): 271-274.
5. Molstad S, Cars O. Major change in the use of antibiotics following a national programme: Swedish Strategic Programme for the Rational Use of Antimicrobial Agents and Surveillance of Resistance (STRAMA). *Scand J Infect Dis* 1999; 31 (2): 191-195.
6. Verbrugh HA. Mapping antibiotic use and resistance in the Netherlands: SWAB and NethMap. *Neth J Med* 2003; 61 (11): 341-342.
7. Meyer E, Jonas D, Schwab F, Rueden H, Gastmeier P, Daschner FD. Design of a surveillance system of antibiotic use and bacterial resistance in German intensive care units (SARI). *Infection* 2003; 31 (4): 208-215.
8. Kern WV, de With K, Trautmann M, Kern P, Gonnermann C. Glycopeptide use at four university hospitals in southern Germany. *Infection* 2002; 30 (5): 262-266.
9. Fridkin SK, Steward CD, Edwards JR et al. Surveillance of antimicrobial use and antimicrobial resistance in United States hospitals: Project ICARE phase 2. Project Intensive Care Antimicrobial Resistance Epidemiology (ICARE) hospitals. *Clin Infect Dis* 1999; 29 (2): 245-252.

10. Gyssens IC, Geerligs IE, Dony JM et al. Optimising antimicrobial drug use in surgery: an intervention study in a Dutch university hospital. *J Antimicrob Chemother* 1996; 38 (6): 1001-1012.
11. de Width K, Bergner J, Buhner J et al. Antibiotic use in German university hospitals 1998-2000 (project INTERUNI-II). *Int J Antimicrob Agents* 2004; 24 (3): 15-20.
12. Janknegt R, Oude Lashof A, Gould IM, van der Meer JW. Antibiotic use in Dutch hospitals 1991-1996. *J Antimicrob Chemother* 2000; 45 (2):251-256.
13. Muller-Pebody B, Muscat M, Pelle B, Klein BM, Brandt CT, Monnet DL. Increase and change in pattern of hospital antimicrobial use, Denmark, 1997-2001. *J Antimicrob Chemother* 2004; 54 (6): 1122-1126.
14. Rogues AM, Placet-Thomazeu B, Parneix P et al. Use of antibiotics in hospitals in south-western France. *J Hosp Infect* 2004; 58 (3): 187-192.
15. Mazzeo F, Capuano A, Motola G et al. Antibiotic use in an Italian university hospital. *J Chemother* 2002; 14 (4): 332-335.
16. Hermosilla Najera L, Canut Blasco A, Ulibarrena Sanz M, Abasolo Osinaga E, Abecia Inchaurregui LC. Trends in antimicrobial utilization at a Spanish general hospital during a 5-year period. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2003; 12: 243-247.
17. Kritsotakis EI, Gikas A. Surveillance of antibiotic use in hospitals: methods, trends and targets. *Clinical Microbiology and Infection* 2006; 12(8):701-4.
18. MacKenzie FM. Antibiotic consumption in European hospitals. *Med Mal Infect* 2005; 35(Suppl 2):S121-2.
19. MacKenzie FM, Monnet DL, Gould IM; ARPAC Steering Group. Relationship between the number of different antibiotics used and the total use of antibiotics in European hospitals. *J Antimicrob Chemother.* 2006;58(3):657-60.
20. Starakis I, Marangos M, Gikas A, Padiaditis I, Bassaris H. Repeated point prevalence survey of nosocomial infections in a Greek university hospital. *J Chemother* 2002; 14 (3): 272-278.
21. Gikas A, Padiaditis I, Roubelaki M, Troulakis G, Romanos J, Tselentis Y. Repeated multi-centre prevalence surveys of hospital-acquired infections in Greek hospitals. *J Hosp Infect* 1999; 41 (1): 11-18.
22. Neonakis I, Gikas A, Scoulica E, Manios A, Georgiladakis A, Tselentis Y. Evolution of aminoglycoside resistance phenotypes of four Gram-negative bacteria: An 8-year survey in a University Hospital in Greece. *Int J Antimicrob Agents* 2003; 22(5): 526-531.
23. Christidou A, Gikas A, Scoulica E et al. Emergence of vancomycin-resistant enterococci in a tertiary hospital in Crete, Greece: a cluster of cases and prevalence study on intestinal colonisation. *Clin Microbiol Infect* 2004; 10 (11): 999-1005.
24. Neonakis IK, Scoulica EV, Dimitriou SK, Gikas AI, Tselentis YJ. Molecular epidemiology of extended-spectrum beta-lactamases produced by clinical isolates in a university hospital in Greece: detection of SHV-5 in *Pseudomonas aeruginosa* and prevalence of SHV-12. *Microb Drug Resist* 2003; 9 (2): 161-165.

## **4. Η Δυναμική Σχέση ανάμεσα στη Χρήση Αντιβιοτικών και την Επίπτωση του Ανθεκτικού στη Βανκομυκίνη Εντεροκόκκου: Ανάλυση Δεδομένων μιας 7-ετίας με Χρήση Μοντέλων Χρονολογικών Σειρών (ΠαΓΝΗ, 2000-2006)**

### **4.1 Περίληψη**

*Σκοπός:* Να διερευνηθεί και να ποσοτικοποιηθεί η διαχρονική σχέση ανάμεσα στη χρήση των αντιβιοτικών και την επίπτωση του ανθεκτικού στη βανκομυκίνη εντεροκόκκου (VRE), ώστε να παρακινηθούν βασισμένες σε δεδομένα και στοχευμένες παρεμβάσεις για τον έλεγχο της χρήσης των αντιβιοτικών σε ένα τριτοβάθμιο νοσηλευτικό ίδρυμα.

*Μέθοδοι:* Αθροιστικά δεδομένα σε επίπεδο νοσοκομείου για τη χρήση πολλών ομάδων αντιβιοτικών εκφρασμένα ως καθορισμένες ημερήσιες δόσεις (DDD) ανά 100 ασθενοημέρες (PD) και δεδομένα για την επίπτωση του VRE εκφρασμένα ως κλινικά στελέχη ανά 1.000PD, αξιολογήθηκαν κατά τη διάρκεια μιας 7-ετούς περιόδου (2000-2006). Χρησιμοποιήθηκε ανάλυση χρονοσειρών (μοντέλα Box-Jenkins και μοντέλα συναρτήσεων μεταφοράς) για να ποσοτικοποιηθούν οι διαχρονικές επιδράσεις της χρήσης αντιβιοτικών στην επίπτωση του VRE και να εκτιμηθούν τα απαιτούμενα χρονικά διαστήματα πριν την εμφάνιση αυτών των επιδράσεων (καθυστερήσεις επίδρασης).

*Αποτελέσματα:* Η επίπτωση του VRE για ένα συγκεκριμένο δίμηνο βρέθηκε να είναι συνάρτηση της τιμής της κατά το προηγούμενο δίμηνο, καθώς και των προγενέστερων μεταβολών στη χρήση τεσσάρων ομάδων αντιβιοτικών. Ειδικότερα, αυξήσεις κατά 1 DDD/100PD στη χρήση των γλυκοπεπτιδίων, των φθοριοκινολονών, των κεφαλοσπορινών

ευρέως φάσματος και των συνδυασμών πενικιλινών με αναστολείς της β-λακταμάσης επέφεραν, ανεξάρτητα, επακόλουθες μέσες μεταβολές κατά +0,0024 , +0,015 , +0,0020 και - 0,010 στελέχη ανά 1.000 ασθενομέρες, αντίστοιχα, στην επίπτωση του VRE, με μέσες καθυστερήσεις επίδρασης 2, 4, 2 και 6 μηνών, αντίστοιχα. Αυτό το μοντέλο, που ενσωμάτωσε την προγενέστερη επίπτωση του VRE και την προηγούμενη χρήση αντιβιοτικών, εξηγούσε το 56% της παρατηρούμενης διακύμανσης στη συχνότητα απομόνωσης VRE με την πάροδο του χρόνου.

*Συμπεράσματα:* Οι παραδοσιακές προσπάθειες για τον έλεγχο της ενδονοσοκομειακής μετάδοσης του VRE επηρεάζονται αρνητικά από την αλόγιστη ή υπερβολική κατανάλωση των αντιβιοτικών. Οι αυξημένες καταναλώσεις γλυκοπεπτιδίων, νεότερων κεφαλοσπορινών και φθοριοκινολονών θα πρέπει να αποτελούν τους στόχους των πολιτικών ελέγχου των αντιβιοτικών. Η αντικατάσταση κεφαλοσπορινών ευρέως φάσματος από συνδυασμούς πενικιλινών με αναστολείς της β-λακταμάσης πιθανόν να είναι μια αποτελεσματική παρέμβαση για τον έλεγχο της διασποράς του VRE στα νοσοκομεία.

## 4.2 Εισαγωγή

Είκοσι χρόνια μετά την πρώτη απομόνωσή του, ο ανθεκτικός στη βανκομυκίνη εντερόκοκκος (VRE) αποδεικνύεται να είναι ένα σημαντικό ενδονοσοκομειακό παθογόνο [1]. Ένας μεγάλος όγκος ερευνών για την επιδημιολογία του VRE έχει υποδείξει ότι η εμφάνιση και διασπορά του μέσα στα νοσοκομεία εξαρτώνται από πολλαπλούς παράγοντες που σχετίζονται με την έκθεση σε πηγές του VRE (reservoirs), με παράγοντες που προδιαθέτουν τον ασθενή σε αποίκιση ή λοίμωξη με VRE, και με εκθέσεις στα αντιβιοτικά [2,3].

Ο ρόλος των αντιβιοτικών στην επιδημιολογία του VRE έχει μελετηθεί εκτενώς στη διεθνή βιβλιογραφία, αλλά παραμένουν αντιφάσεις σχετικά με το ποια αντιβιοτικά, και σε

ποιο βαθμό, διευκολύνουν την εμφάνιση και εξάπλωσή του [2-4]. Αυξημένος κίνδυνος αποίκισης ή λοίμωξης με VRE έχει συχνότερα, αλλά ασυνεπώς, συσχετιστεί με έκθεση στη βανκομυκίνη, τις κεφαλοσπορίνες ευρέως φάσματος, τις φθοριοκινολόνες, και αντι-αναερόβιους παράγοντες όπως η μετρονιδαζόλη, η κλινδαμυκίνη και η ιμιπενέμη [4]. Αντίθετα, υπάρχουν ενδείξεις ότι η χρήση των συνδυασμών των β-λακταμικών αντιβιοτικών με αναστολείς της β-λακταμάσης έχει πιθανόν προστατευτική επίδραση έναντι της διασποράς του VRE [4-5]. Ακόμη, οι παρεμβάσεις ελέγχου των αντιβιοτικών (περιορισμένα συνταγολόγια), που συχνότερα συνίστανται στον περιορισμό της βανκομυκίνης και των κεφαλοσπορινών ευρέως φάσματος, έχουν δείξει διαφοροποιημένα αποτελέσματα ως προς τον έλεγχο του VRE [4,6].

Στο Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Ηρακλείου (ΠαΓΝΗ) παρατηρήσαμε την εξέλιξη του VRE από το 2000 που εμφανίστηκε για πρώτη φορά [7]. Μέσα στα επόμενα χρόνια, ο VRE έγινε ενδημικός στο νοσοκομείο παρά τις προσπάθειες για τον έλεγχό του [8]. Παράλληλα, παρατηρήσαμε μια σημαντική, συχνά υπερβολική, αύξηση στην κατανάλωση αντιβιοτικών στο νοσοκομείο μας, συμπεριλαμβανομένων των αντιβιοτικών εκείνων που έχουν συχνά ενοχοποιηθεί στη διευκόλυνση της αποίκισης ή λοίμωξης με VRE [9].

### 4.3 Σκοπός

Μετά από συλλογή και επεξεργασία δεδομένων μικροβιακών αντοχών για διάφορα ζευγάρια αντιβιοτικού-μικροβίου από τα έγγραφα και ηλεκτρονικά αρχεία αντιβιογραμμάτων του Μικροβιολογικού Εργαστηρίου του ΠαΓΝΗ, επιλέχθηκε να μελετηθεί η σχέση ανάμεσα στη χρήση αντιβιοτικών και το VRE για τους ακόλουθους λόγους:

- (α) προηγούμενες μελέτες είχαν δείξει ότι η διασπορά του VRE στο ΠαΓΝΗ αποτελεί σημαντικό πρόβλημα, με το 30% των ασθενών να είναι αποικισμένοι από VRE στο

έντερο και το 15% των ασθενών να είναι αποικισμένοι από VRE των φαινοτύπων VanA και VanB που έχουν σημαντικές κλινικές επιπτώσεις,

- (β) τα παραδοσιακά μέτρα ελέγχου της μετάδοσης του VRE (μέτρα υγιεινής, απομόνωση ατομική ή κατά ομάδες των αποικισμένων ασθενών, απομόνωση επαφής και εκπαιδευτικά προγράμματα στον τομέα του ελέγχου λοιμώξεων) δεν απέφεραν ικανοποιητικά αποτελέσματα με συνέπεια ο VRE να είναι ενδημικός στο ΠαΓΝΗ με αυξητική τάση,
- (γ) η διεθνής βιβλιογραφία αποδίδει έναν κρίσιμο ρόλο στη χρήση των αντιβιοτικών ως παράγοντα που συνεισφέρει στην εμφάνιση/διασπορά του VRE στο περιβάλλον του νοσοκομείου,
- (δ) τα αποτελέσματα των διεθνών μελετών για τη σχέση ανάμεσα στη χρήση αντιβιοτικών και την επιδημιολογία του VRE είναι αντικρουόμενα όσο αφορά το ποιες κλάσεις αντιβιοτικών και σε ποιο βαθμό επηρεάζουν την επιδημιολογία του VRE, γεγονός που αποδίδεται κυρίως σε μεθοδολογικά ζητήματα, και
- (ε) η βέλτιστη περιγραφή της σχέσης ανάμεσα στην κατανάλωση αντιβιοτικών και την εξάπλωση του VRE επιτρέπει βασισμένες σε δεδομένα και στοχευμένες παρεμβάσεις για τον έλεγχο της κατανάλωσης των αντιβιοτικών, οι οποίες ενδεχομένως να μπορούν να ενισχύσουν την αποδοτικότητα των παραδοσιακών μέτρων ελέγχου του VRE στο νοσοκομείο.

Στόχος της παρούσας μελέτης ήταν η διερεύνηση και ποσοτικοποίηση της διαχρονικής σχέσης ανάμεσα στη χρήση πολλαπλών κλάσεων αντιβιοτικών και την επίπτωση του VRE, χρησιμοποιώντας τεχνικές ανάλυσης χρονοσειρών σε σύνολο δεδομένων μιας επταετίας στο επίπεδο του νοσοκομείου. Ο απώτερος στόχος ήταν η παρακίνηση βασισμένων σε δεδομένα παρεμβάσεων για τον έλεγχο της χρήσης των αντιβιοτικών, στοχευμένων έναντι των

αντιβιοτικών εκείνων που διευκολύνουν την εμφάνιση και διασπορά του VRE στο νοσοκομείο.

## 4.4 Υλικό και Μέθοδοι

### 4.4.1 Συχνότητα του Ανθεκτικού στη Βανκομυκίνη Εντερόκοκκου

Δημιουργήθηκε βάση δεδομένων από τα αρχεία του μικροβιολογικού εργαστηρίου για την εξέλιξη της συχνότητας απομονώσεων του VRE από κλινικές καλλιέργειες, από το 2000 που έγινε η πρώτη απομόνωσή του στο νοσοκομείο έως και το 2006. Από τη μελέτη εξαιρέθηκαν:

- Τα στελέχη *Enterococcus gallinarum* ή *E. casseliflavus*, δεδομένου ότι δεν έχουν κλινική σημασία και κυρίως επειδή φέρουν φυσική αντοχή στα αντιβιοτικά.
- Οι πολλαπλές απομονώσεις του ίδιου στελέχους (duplicate isolates), η συμπερίληψη των οποίων θα οδηγούσε σε υπερ-εκτίμηση της συχνότητας εμφάνισης του VRE. Τα δεδομένα ελέγχθηκαν για πολλαπλές απομονώσεις του ίδιου στελέχους αναζητώντας στελέχη με τον ίδιο φαινότυπο αντοχής από τον ίδιο ασθενή εντός 30 ημερών.
- Τα στελέχη που είχαν ληφθεί από συγχρονικές μελέτες αποικισμού (δείγματα κοπράνων), δεδομένου ότι η συμπερίληψή τους θα μπορούσε να διαστρεβλώσει την πραγματική εικόνα της διαχρονικής εξέλιξης του VRE στο νοσοκομείο [10].

Η πυκνότητα επίπτωσης του VRE (incidence density rate) υπολογίστηκε ως ο αριθμός των στελεχών VRE ανά 1.000 ασθενοημέρες (PD), ανά δίμηνο, ανά έτος και για το σύνολο της επταετίας μελέτης.

Δεδομένου ότι ο χρόνος απομόνωσης του VRE από κλινική καλλιέργεια δεν αντανakλά κατ' ανάγκη το χρόνο αποίκισης ή λοίμωξης, η διαχρονική εξέλιξη στην επίπτωση του VRE περιγράφηκε χρησιμοποιώντας δεδομένα διμήνων.

#### 4.4.2 Μέτρηση της Κατανάλωσης των Αντιβιοτικών

Τα αντιβιοτικά ταξινομήθηκαν βάσει του συστήματος ταξινόμησης anatomical therapeutic chemical (ATC) της Παγκόσμιας Οργάνωσης Υγείας [11]. Τα δεδομένα όγκου κατανάλωσης των αντιβιοτικών (ποσότητες δραστικών ουσιών, σε γραμμάρια) λήφθηκαν από τα αρχεία του νοσοκομειακού φαρμακείου (διανομές προς τις κλινικές και επιστροφές). Οι ποσότητες αυτές μετασχηματίστηκαν σε καθορισμένες ημερήσιες δόσεις (DDD) σύμφωνα με την έκδοση 2006 του συστήματος DDD/ATC (Παράρτημα Β).

Για να προσαρμοστεί η κατανάλωση των αντιβιοτικών σε σχέση με το μέγεθος του πληθυσμού και το χρόνο, χρησιμοποιήθηκε ο δείκτης πυκνότητας κατανάλωσης (use density rate) εκφρασμένος σε DDD ανά 100 ασθενοημέρες (DDD/100PD), ο οποίος υπολογίστηκε ανά δίμηνο και για το σύνολο της επταετίας μελέτης [12].

Η αξιολόγηση της χρήσης των αντιβιοτικών περιορίστηκε σε εκείνες τις ομάδες αντιβιοτικών που έχουν συχνά εμπλακεί ως παράγοντες κινδύνου ή παράγοντες με προστατευτική δράση έναντι της συχνότητας ή του κινδύνου αποίκισης/λοίμωξης με VRE [4].

Ειδικότερα, οι ομάδες αντιβιοτικών που αναλύθηκαν ήταν: συνδυασμοί πενικιλινών με αναστολείς της β-λακταμάσης (*ampicillin/sulbactam, amoxicillin/clavunate, ticarcillin/clavunate, and piperacillin/tazobactam*), δεύτερης γενιάς κεφαλοσπορίνες (*cefuroxime, ceforanide, cefaclor, cefamandole, cefoxitin*), ευρέως φάσματος κεφαλοσπορίνες (*ceftriaxone, ceftazidime, cefotaxime, cefixime, and cefepime*), φθοριοκινολόνες (*ciprofloxacin, levofloxacin, ofloxacin, moxifloxacin, and norfloxacin*), γλυκοπεπτίδια (*vancomycin, teicoplanin*), καρβαπενέμες (*imipenem, meropenem*), μιδαζόλια (*metronidazole, ornidazole*), και λινκοζαμίνες (*clindamycin*).

#### 4.4.3 Στατιστική Ανάλυση



Η στατιστική σημαντικότητα μιας γραμμικής διαχρονικής τάσης (αύξησης ή μείωσης) στους διμηνιαίους δείκτες πυκνότητας κατανάλωσης των αντιβιοτικών κατά τη διάρκεια της περιόδου μελέτης καθορίστηκε από την τιμή πιθανότητας (p) και το πρόσημο της εκτιμήτριας ελαχίστων τετραγώνων για τον συντελεστή κλίσης σε γραμμική παλινδρόμηση.

Η μεθοδολογία ARIMA των Box-Jenkins χρησιμοποιήθηκε προκειμένου να μοντελοποιηθεί η διαχρονική εξέλιξη των διμηνιαίων δεικτών επίπτωσης VRE, βάσει των προηγούμενων τιμών και μεταβολών τους. Η μεθοδολογία των μοντέλων γραμμικής συνάρτησης μεταφοράς (LTF) χρησιμοποιήθηκε για να ποσοτικοποιηθεί η δυναμική σχέση ανάμεσα στη χρήση πολλαπλών ομάδων αντιβιοτικών και την πυκνότητα επίπτωσης του VRE, λαμβάνοντας υπόψη ενδεχόμενες χρονικές καθυστερήσεις στις αλληλεπιδράσεις. Η μεθοδολογία έχει περιγραφεί λεπτομερώς από τους *Monnet et al [13]*. Το βέλτιστο μοντέλο LTF αναπτύχθηκε ως ένα πολυωνυμικό “distributed lag” μοντέλο παλινδρόμησης [14], χρησιμοποιώντας μια προσέγγιση μοντελοποίησης “από το γενικό στο ειδικό” [15].

Ειδικότερα, όλες οι χρονοσειρές των διμηνιαίων δεικτών κατανάλωσης αντιβιοτικών συμπεριλήφθηκαν ως χρονοσειρές εισόδου σε ένα αρχικό μοντέλο LTF με χρονοσειρά απόκρισης τους διμηνιαίους δείκτες επίπτωσης VRE. Χρησιμοποιήθηκε ο μετασχηματισμός των πρώτων διαφορών (μη-εποχικών) σε όλες τις χρονοσειρές εισόδου για να επιτευχθεί στατικότητα, και λήφθηκαν υπόψη χρονικές καθυστερήσεις μέχρι και 2 χρονικών σημείων (μέχρι και 6 μηνών, λαμβάνοντας υπόψη το μετασχηματισμό διαφορών). Το αρχικό μοντέλο είχε ως εξής:

$$\nabla VRE(t) = c + \sum_k \sum_{i=0}^2 w_{ki} \nabla X_k(t-i) + e(t),$$

όπου

- $VRE(t)$  συμβολίζει τη χρονοσειρά των διμηνιαίων δεικτών επίπτωσης VRE,
- $\nabla$  είναι ο τελεστής των πρώτων διαφορών (π.χ.  $\nabla VRE(t) = VRE(t) - VRE(t-1)$ ),

- $X_k(t)$  είναι οι χρονοσειρές εισόδου των διμηνιαίων δεικτών κατανάλωσης αντιβιοτικών, και
- $e(t)$  είναι η χρονοσειρά καταλοίπων, η οποία μπορεί να θεωρηθεί ότι περιγράφει την επίδραση στην επίπτωση του VRE όλων των άλλων παραγόντων, πέρα αυτών που έχουν συμπεριληφθεί στο μοντέλο. Η χρονοσειρά των καταλοίπων προσεγγίστηκε αρχικά με ένα αυτοπαλινδρομούμενο μοντέλο τάξης 1.

Αυτό το αρχικό μοντέλο προσαρμόστηκε στα δεδομένα για να εκτιμηθούν οι παράμετροι  $c$  and  $w_{ki}$ . Τα αποτελέσματα πρότειναν ότι μερικές παράμετροι ήταν μηδέν και θα έπρεπε να αποκλειστούν από το μοντέλο. Με αυτό τον τρόπο, το αρχικό μοντέλο απλοποιήθηκε σταδιακά. Η διαδικασία απλοποίησης του μοντέλου περιλάμβανε 3 επαναληπτικά βήματα:

- (1) αναγνώριση ενός αρχικού μοντέλου LTF αποκλείοντας τους όρους και τις χρονικές καθυστερήσεις που δεν είναι στατιστικά σημαντικές, και αναγνώριση ενός αρχικού μοντέλου ARIMA για τη χρονοσειρά των καταλοίπων,
- (2) προσαρμογή του μοντέλου στα δεδομένα και εκτίμηση των παραμέτρων του,
- (3) χρήση διαγνωστικών ελέγχων για να αξιολογηθεί η επάρκεια του μοντέλου, συμπεριλαμβανομένων ελέγχων της στατιστικής σημαντικότητας των παραμέτρων και του ελέγχου των Ljung-Box για να επαληθευτεί ότι η χρονοσειρά των καταλοίπων δεν παρουσίαζε στοιχεία αυτοσυσχετίσεων (λευκός θόρυβος).

Ο συντελεστής προσδιορισμού  $R^2$ , που αντιστοιχεί στο ποσοστό της διαχρονικής διακύμανσης των παρατηρούμενων διμηνιαίων δεικτών επίπτωσης VRE το οποίο εξηγείται από το μοντέλο, υπολογίστηκε τόσο για το τελικό μοντέλο LTF που ενσωμάτωνε τη χρήση αντιβιοτικών, όσο και για το μοντέλο ARIMA που βασιζόταν αποκλειστικά στις προγενέστερες τιμές της επίπτωσης του VRE.

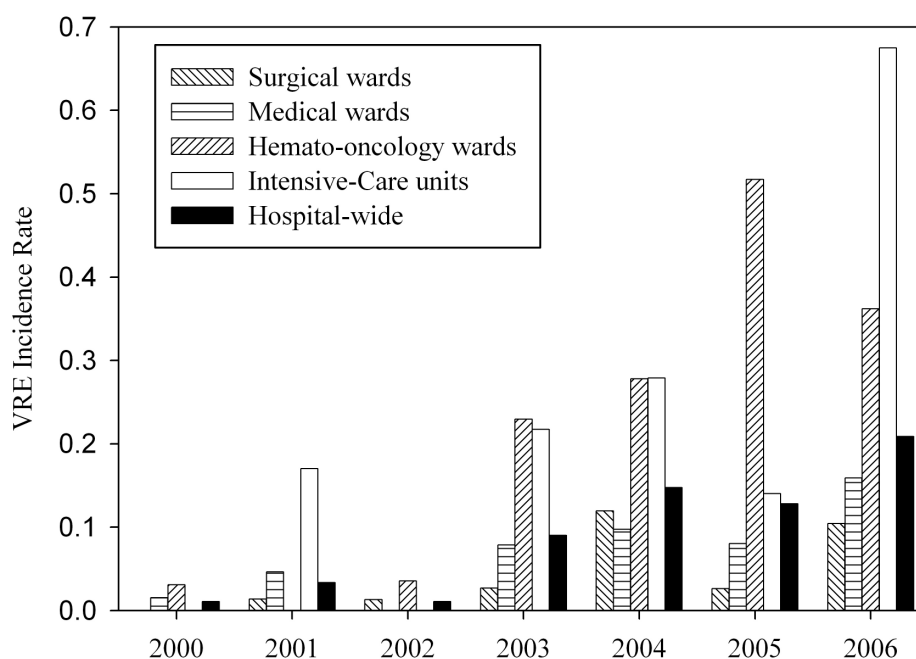
Η ανάλυση έγινε μέσω του Trends Module του στατιστικού πακέτου SPSS για Windows, έκδοση 15.

## 4.5 Αποτελέσματα

Κατά τη διάρκεια της περιόδου μελέτης, απομονώθηκαν συνολικά 113 στελέχη VRE, συμπεριλαμβανομένων 80 (71%) στελεχών *E. faecium* και 33 (29%) στελεχών *E. faecalis*, από ασθενείς που νοσηλεύονταν σε 21 από τις 32 κλινικές του νοσοκομείου. Μεταξύ των ανθεκτικών στη βανκομυκίνη στελεχών *E. Faecium*, 74 (93%) είχαν φαινότυπο VanA και 6 (7%) είχαν φαινότυπο VanB. Όλα τα ανθεκτικά στελέχη *E. faecalis* είχαν φαινότυπο VanA.

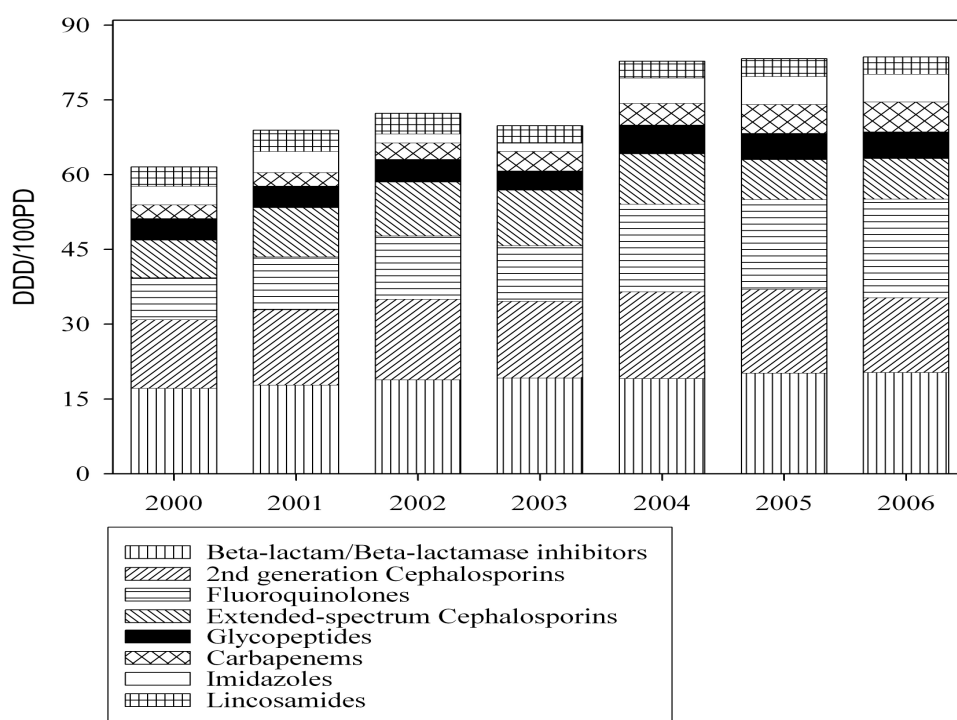
Η συνολική πυκνότητα επίπτωσης VRE, για όλη τη διάρκεια της μελέτης, ήταν 0,090 στελέχη ανά 1.000 ασθενοημέρες (PD), κυμαινόμενη από 0,044 στις χειρουργικές κλινικές και 0,067 στις παθολογικές κλινικές, έως 0,199 στις αιματο-ογκολογικές κλινικές και 0,227/1.000PD στις μονάδες εντατικής θεραπείας (ΜΕΘ). Σε όλες τις κλινικές υπηρεσίες και καθ' όλη τη διάρκεια της περιόδου μελέτης παρατηρήθηκε αυξητική τάση στην πυκνότητα επίπτωσης VRE (Σχήμα 4.1).

**Σχήμα 4.1:** Ετήσιοι δείκτες επίπτωσης του ανθεκτικού στη βανκομυκίνη εντερόκοκκου (αριθμός VanA και VanB στελεχών ανά 1.000 ασθενοημέρες) για τις διάφορες κλινικές υπηρεσίες στο Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Ηρακλείου, 2000-2006.



Ο συνολικός δείκτης πυκνότητας κατανάλωσης αντιβιοτικών, στο επίπεδο του νοσοκομείου και για τη συνολική διάρκεια της μελέτης, ανήλθε σε 105,7 DDD/100PD. Οι διμηνιαίοι δείκτες κατανάλωσης είχαν στατιστικά σημαντική τάση αύξησης καθ' όλη τη διάρκεια της περιόδου μελέτης ( $p < 0,001$ ), με την κατανάλωση το 2006 να είναι κατά 18,5% μεγαλύτερη της κατανάλωσης το 2000. Οι ομάδες αντιβιοτικών που εξετάστηκαν αποτελούσαν το 70,5% της συνολικής χρήσης αντιβιοτικών στο νοσοκομείο (Σχήμα 4.2).

**Σχήμα 4.2.** Ετήσιοι δείκτες κατανάλωσης αντιβιοτικών σε επίπεδο νοσοκομείου για τις κυριότερες ομάδες αντιβιοτικών, εκφρασμένες σε καθορισμένες ημερήσιες δόσεις ανά 100 ασθενονημέρες, στο Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Ηρακλείου, 2000-2006.



Οι κεφαλοσπορίνες αποτέλεσαν την πιο συχνά χρησιμοποιούμενη ομάδα (25,0 DDD/100PD, 23,7% της συνολικής κατανάλωσης αντιβιοτικών) και είχαν σχεδόν σταθερή κατανάλωση κατά τη διάρκεια της μελέτης ( $p = 0,572$ ). Δεύτερη σε ύψος κατανάλωσης ήταν η ομάδα των συνδυασμών β-λακταμικών αντιβιοτικών με αναστολείς της β-λακταμάσης, η

οποία συνιστούσε το 18,0% της συνολικής χρήσης αντιβιοτικών (19,0 DDD/100PD) και η οποία παρουσίασε τάση γραμμικής αύξησης κατά τη διάρκεια της μελέτης ( $p < 0,001$ ) με μέσο ετήσιο ρυθμό αύξησης ίσο προς 0,53 DDD/100PD. Η κατανάλωση φθοριοκινολονών (14,0 DDD/100PD, 13,3% της συνολικής κατανάλωσης) είχε αυξητική τάση ( $p < 0,001$ ) με αξιοσημείωτο μέσο ετήσιο ρυθμό αύξησης 1,89 DDD/100PD. Τα γλυκοπεπτίδια αποτελούσαν το 4,5% της συνολικής χρήσης αντιβιοτικών (4,8 DDD/100PD) και είχαν στατιστικά σημαντική αύξηση κατά την περίοδο μελέτης ( $p = 0,005$ ), με μέσο ετήσιο ρυθμό αύξησης 0,17 DDD/100PD. Η χρήση των καρβαπενεμών (4,1 DDD/100PD, 3,9% της συνολικής κατανάλωσης), επίσης αυξήθηκε ( $p < 0,001$ ), με μέσο ετήσιο ρυθμό αύξησης 0,54 DDD/100PD. Η χρήση των μιδαζολίων αποτελούσε το 3,6% του συνόλου (3,8 DDD/100PD) και είχε τάση γραμμικής αύξησης (μέσος ετήσιος ρυθμός αύξησης 0,31 DDD/100PD,  $p = 0,007$ ). Η κλινδαμυκίνη αποτελούσε το 3,5% της συνολικής χρήσης αντιβιοτικών (3,7 DDD/100PD) και ήταν το μοναδικό αντιβιοτικό με τάση γραμμικής μείωσης κατά τη διάρκεια της περιόδου μελέτης ( $p = 0,001$ ), με μέσο ετήσιο ρυθμό μείωσης 0,07 DDD/100PD.

Κατά τη μεθοδολογία των Box-Jenkins, αναπτύχθηκε ένα μοντέλο ARIMA για τη χρονοσειρά των διμηνιαίων πυκνοτήτων επίπτωσης VRE. Η χρονοσειρά έγινε στατική έπειτα από μετασχηματισμό πρώτων διαφορών. Το μοντέλο ήταν της μορφής ARIMA(0,1,1), περιλαμβάνοντας μόνο έναν στατιστικά σημαντικό όρο κινούμενου μέσου τάξης 1. Η σειρά των καταλοίπων δεν είχε στοιχεία αυτοσυσχετίσεων (στατιστική Ljung-Box=20,5 ,  $p = 0,251$ ). Ο Πίνακας 4.1 (μέρος Α) παρουσιάζει τις παραμέτρους του μονομεταβλητού αυτού μοντέλου, το οποίο μπορεί να περιγραφεί και από την εξίσωση:

$$VRE(t) = VRE(t-1) + e(t) - 0.667e(t-1), \text{ όπου:}$$

- $t$  είναι ο χρόνος (μετρημένος σε δίμηνα)

- $VRE(t)$  συμβολίζει την επίπτωση του ανθεκτικού εντεροκόκκου στο χρόνο  $t$
- $e(t)$  είναι το τυχαίο σφάλμα (κατάλοιπο) στο χρόνο  $t$  που περιγράφει την επίδραση όλων των άλλων παραγόντων, πέρα του  $VRE(t-1)$ , πάνω στο  $VRE(t)$ .

Σύμφωνα με αυτό το μοντέλο, η επίπτωση του VRE τη χρονική στιγμή  $t$  εξαρτάται από την επίπτωση του VRE κατά την προηγούμενη χρονική στιγμή  $t-1$ , συν έναν όρο κινούμενου μέσου που αντανακλά διαταραχές από άλλους παράγοντες ή απότομες μεταβολές στην επίπτωση του VRE. Ο συντελεστής προσδιορισμού ( $R^2$ ) ήταν 0,49 που σημαίνει ότι αυτό το μοντέλο εξηγούσε το 49% των διακυμάνσεων στην επίπτωση VRE που παρατηρήθηκαν με την πάροδο του χρόνου.

**Πίνακας 4.1:** Μοντέλα ARIMA και LTF που χρησιμοποιήθηκαν για την εκτίμηση της δυναμικής σχέσης ανάμεσα στην επίπτωση του ανθεκτικού στη βανκομυκίνη εντερόκοκκου (VRE) και τη χρήση αντιβιοτικών σε επίπεδο νοσοκομείου, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Ηρακλείου, 2000-2006.

Όρος <sup>α</sup>	Χρονική Καθυστέρηση (δίμηνα) <sup>β</sup>	Παράμετρος (ΤΣ) <sup>γ</sup>	Πηλίκιο T <sup>δ</sup>	p	R <sup>2</sup>
A. Μοντέλο ARIMA για την επίπτωση του VRE					
Κινούμενος μέσος	1	+0,667 (0.121)	5,52	<0,001	0,49
B. Μοντέλο γραμμικής συνάρτησης					
Επίπτωση VRE	1				
Χρήση Γλυκοπεπτιδίων	1	+0,024 (0,009)	2,80	0,008	
Χρήση Φθοριοκινολονών	2	+0,015 (0,005)	2,74	0,010	0,56
Χρήση Κεφαλοσπορινών 3-4 <sup>ης</sup> γενιάς	1	+0,020 (0,009)	2,22	0,033	
Χρήση Συνδυασμών Πενικιλλινών με Αναστολείς <sup>ε</sup>	3	-0,010 (0,005)	-2,10	0,043	

α. Χρησιμοποιήθηκε μετασχηματισμός πρώτων διαφορών (μη-εποχικών) για όλες τις χρονοσειρές που εμπλέκονται στα μοντέλα.

β. Χρονικό διάστημα που μεσολαβεί μέχρι την παρατήρηση της επίδρασης (σε δίμηνα), λαμβάνοντας υπόψη το μετασχηματισμό διαφορών.

γ. Μέγεθος και κατεύθυνση της επίδρασης, ΤΣ = τυπικό σφάλμα (standard error).

δ. Τιμή στατιστικής T για την αξιολόγηση της στατιστικής σημαντικότητας της επίδρασης

ε. Αναστολείς της β-λακταμάσης

Κατά τη μεθοδολογία μοντελοποίησης LTF, οι χρονοσειρές των διμηνιαίων δεικτών κατανάλωσης αντιβιοτικών εισήχθησαν στο μοντέλο. Αυτό είχε ως αποτέλεσμα το μοντέλο του Πίνακα 4.1 (μέρος Β), το οποίο περιλάμβανε τις χρονοσειρές καταναλώσεων 4 ομάδων αντιβιοτικών ως στατιστικά σημαντικά συσχετισμένες με τη χρονοσειρά των δεικτών επίπτωσης του VRE. Η χρονοσειρά των καταλοίπων του μοντέλου αντιστοιχούσε σε λευκό θόρυβο (Ljung-Box = 18,5 ,  $p = 0,424$ ). Αυτό το μοντέλο μπορεί να περιγραφεί από την εξίσωση:

$$\begin{aligned} \text{VRE}(t) = & \text{VRE}(t-1) + 0.024 [\text{XA}(t) - \text{XA}(t-1)] + 0.015 [\text{MA}(t-1) - \text{MA}(t-2)] \\ & + 0.020 [\text{DD}(t) - \text{DD}(t-1)] - 0.010 [\text{CR}(t-2) - \text{CR}(t-3)] + \epsilon(t), \end{aligned}$$

στην οποία, η πυκνότητα επίπτωσης του VRE που παρατηρείται ένα συγκεκριμένο δίμηνο  $[\text{VRE}(t)]$  είναι συνάρτηση της τιμής κατά το προηγούμενο δίμηνο  $[\text{VRE}(t-1)]$  και της μεταβολής που παρατηρήθηκε στη χρήση των γλυκοπεπτιδίων (XA), των φθοριοκινολονών (MA), των ευρέως φάσματος κεφαλοσπορινών (DD) και των συνδυασμών πενικιλινών με αναστολείς της β-λακταμάσης (CR), συν έναν όρο σφάλματος  $[\epsilon(t)]$  που αντανakλά την επίδραση όλων των άλλων παραγόντων στην επίπτωση του VRE, πέρα των παραγόντων που περιλαμβάνονται στο μοντέλο.

Σύμφωνα με το παραπάνω μοντέλο,

- η χρήση των γλυκοπεπτιδίων είχε μια θετική συσχέτιση με την επίπτωση του VRE κατά την πάροδο του χρόνου, η οποία ποσοτικοποιείται ως εξής: μια αύξηση κατά 1 DDD/100PD στη χρήση των γλυκοπεπτιδίων επιφέρει, με μέση χρονική καθυστέρηση 2 μηνών, μια μέση αύξηση στην επίπτωση του VRE κατά 0,024 στελέχη ανά 1.000PD. Αυτή η επίδραση έχει εκτιμηθεί λαμβάνοντας υπόψη τόσο την τρέχουσα συχνότητα του VRE όσο και τις μεταβολές στη χρήση των άλλων ομάδων αντιβιοτικών.



Θετικές διαχρονικές συσχετίσεις με την επίπτωση του VRE παρατηρήθηκαν και με την κατανάλωση των ευρέως φάσματος κεφαλοσπορινών και την κατανάλωση των φθοριοκινολονών. Οι σχέσεις αυτές ποσοτικοποιούνται ως εξής:

- μια αύξηση κατά 1 DDD/100PD στη χρήση των ευρέως φάσματος κεφαλοσπορινών επιφέρει, ανεξάρτητα, μια μέση αύξηση κατά 0,020 στελέχη ανά 1.000 ασθενομέρες στην επίπτωση του VRE, και αυτό συμβαίνει με μέση χρονική καθυστέρηση 2 μηνών,
- μια αύξηση κατά 1 DDD/100PD στη χρήση των φθοριοκινολονών επιφέρει, ανεξάρτητα, μια μέση αύξηση κατά 0,015 στελέχη ανά 1.000 ασθενομέρες στην επίπτωση του VRE, και αυτό συμβαίνει με μέση χρονική καθυστέρηση 4 μηνών.

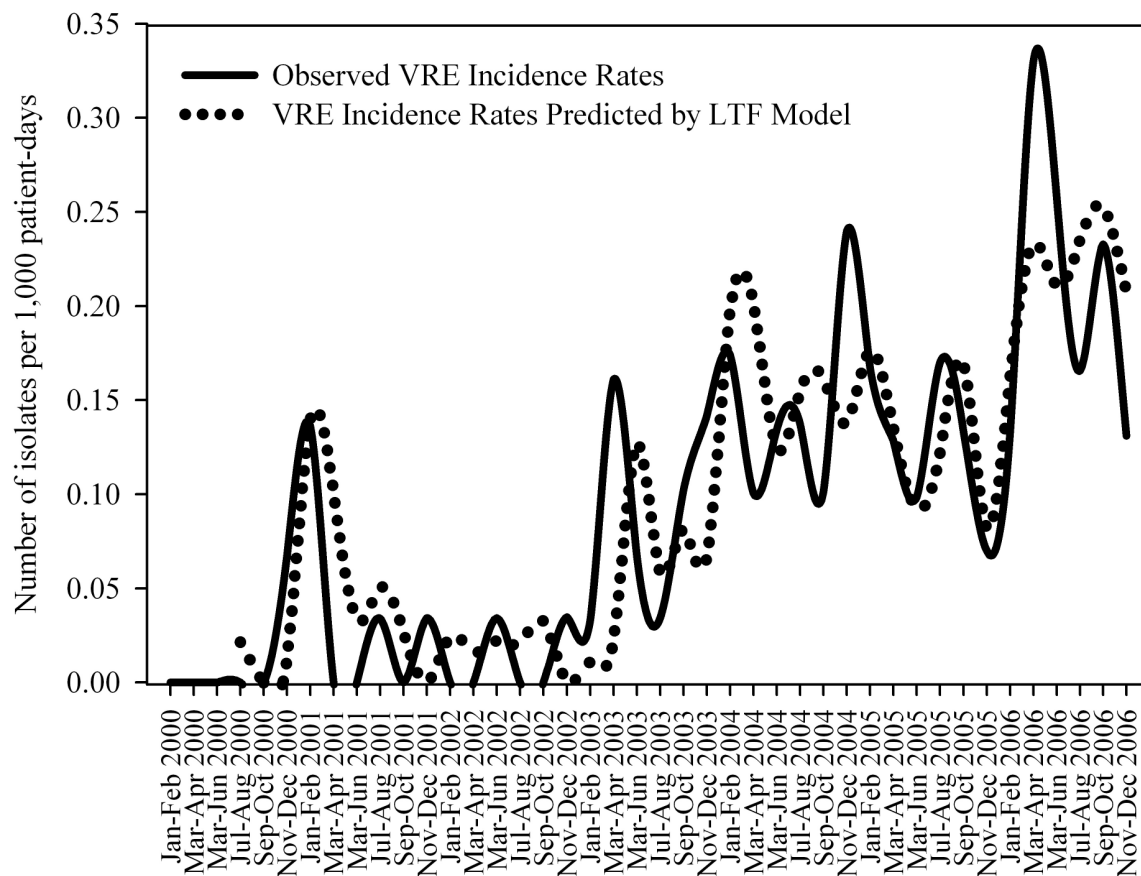
Αντίθετα, η κατανάλωση των συνδυασμών πενικιλινών με αναστολείς της β-λακταμάσης έδειξε μια αρνητική (αντίστροφη) διαχρονική σχέση με την πυκνότητα επίπτωσης του VRE, η οποία ποσοτικοποιείται ως εξής:

- μια αύξηση κατά 1 DDD/100PD στη χρήση πενικιλινών με αναστολείς επιφέρει, ανεξάρτητα, μια μέση μείωση κατά 0,010 στελέχη ανά 1.000 ασθενομέρες στην επίπτωση του VRE, και αυτό συμβαίνει με μέση χρονική καθυστέρηση 6 μηνών.

Ο συντελεστής προσδιορισμού του μοντέλου LTF ήταν 0,56 δηλαδή το μοντέλο εξηγεί το 56% των διακυμάνσεων στην επίπτωση VRE που παρατηρήθηκαν με την πάροδο του χρόνου (Σχήμα 4.3).

Άλλες ομάδες αντιβιοτικών, συμπεριλαμβανομένων των κεφαλοσπορινών 2<sup>ης</sup> γενιάς, των καρβαπενεμών, ιμιδαζολίων και λινκοζαμίνων, δεν εισήχθησαν στο μοντέλο αφού δεν παρουσίασαν στατιστικά σημαντικές συσχετίσεις με την επίπτωση του VRE στην πάροδο του χρόνου.

**Σχήμα 4.3.** Παρατηρούμενοι διμηνιαίοι δείκτες πυκνότητας επίπτωσης του ανθεκτικού στη βανκομκίνη εντερόκοκκου (VRE) σε σύγκριση με τους δείκτες πυκνότητας επίπτωσης που παράγει (προβλέπει) το μοντέλο γραμμικής συνάρτησης μεταφοράς (LTF), στο Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Ηρακλείου, 2000-2006.



## 4.6 Συζήτηση και Συμπεράσματα

Η βιβλιογραφία αποδίδει έναν σημαντικό ρόλο της χρήσης των αντιβιοτικών στην ενδονοσοκομειακή επιδημιολογία του VRE. Η έκθεση σε αντιβιοτικά μπορεί να επιλέξει τα στελέχη VRE σε ήδη αποικισμένους ασθενείς, να μειώσει την αντίσταση έναντι της αποίκισης του γαστρεντερικού συστήματος σε ασθενείς που δεν φέρουν VRE, και να διευκολύνει τη μετάδοση του VRE προκαλώντας διάρροιας, άρα αυξάνοντας τον κίνδυνο περιβαλλοντικής μόλυνσης [16,17].

Ωστόσο, τα συμπεράσματα που εμπλέκουν συγκεκριμένα αντιβιοτικά για την εμφάνιση και διασπορά του VRE και οι αντίστοιχες εκτιμήσεις επιδράσεων, δεν είναι συνεπή ανάμεσα στις δημοσιευμένες μελέτες [4]. Για παράδειγμα, υπάρχουν αντικρουόμενα στοιχεία για την επίδραση της βανκομυκίνης. Σε μια μετανάλυση 20 μελετών ασθενών-μαρτύρων, οι *Carmeli et al* [18] συμπέραναν ότι η σχέση ανάμεσα στη θεραπεία με βανκομυκίνη και τον κίνδυνο αποίκισης ή λοίμωξης με VRE που έχει αναφερθεί στη βιβλιογραφία ενδέχεται να οφείλεται σε ακατάλληλη επιλογή των μαρτύρων και στη συγχυτική επίδραση του χρόνου σε κίνδυνο, και σημείωσαν ότι οι μελέτες που έλαβαν υπόψη αυτούς τους παράγοντες δεν βρήκαν στατιστικά σημαντική σχέση. Ωστόσο, οι περισσότερες από τις μελέτες που μεταναλύθηκαν δεν εξέτασαν τις αλληλεπιδράσεις ανάμεσα σε πολλές ομάδες αντιβιοτικών, χρησιμοποίησαν δυαδικές μεταβλητές (ναι/όχι) για την έκθεση στα αντιβιοτικά και περιόρισαν το χρόνο σε κίνδυνο στη διάρκεια της νοσηλείας των ασθενών (που σπάνια υπερβαίνει τον έναν μήνα). Επομένως, αυτές οι μελέτες δεν έλαβαν υπόψη την εξάρτηση από το μέγεθος της χορηγούμενης δόσης των αντιβιοτικών, αλλά ούτε ενδεχόμενες διαχρονικές επιδράσεις [4]. Επιπλέον, μόνον λίγες μελέτες έχουν αξιολογήσει την επίδραση των επαφών των ασθενών με τους φορείς του VRE ή με τη συνολική “πίεση αποίκισης” [19,20], συνεπώς

παράγοντες με κεντρικό ρόλο στην ενδονοσοκομειακή μετάδοση του VRE δεν έχουν ληφθεί υπόψη στις αναφερόμενες συσχετίσεις [4].

Οικολογικές μελέτες έχουν επίσης χρησιμοποιηθεί για τη διερεύνηση του ρόλου που έχει η χρήση βανκομυκίνης στην επιδημιολογία του VRE στο επίπεδο κλινικής ή νοσοκομείου. Μια μεγάλη μελέτη που διεξήχθη σε 126 μονάδες εντατικής θεραπείας στις Η.Π.Α., έδειξε ότι η χρήση της βανκομυκίνης είναι ο πιο σημαντικός, τροποποιήσιμος, παράγοντας κινδύνου για αποίκιση με VRE [10]. Ωστόσο, μια πρόσφατη συστηματική ανασκόπηση που επικεντρώθηκε σε οικολογικές μελέτες, περιέπλεξε περισσότερο τα πράγματα, αφού σύμφωνα με τους συγγραφείς της δεν ήταν δυνατό να εξαχθεί συμπέρασμα για ένα ενδεχόμενο ρόλο του περιορισμού της χρήσης της βανκομυκίνης στον έλεγχο του VRE [6]. Οι ερευνητές συμπέραναν ότι η αποτελεσματικότητα των παρεμβάσεων περιορισμού της χρήσης βανκομυκίνης “παραμένει φτωχά καθορισμένη λόγω της ανομοιογένειας στον σχεδιασμό και ανεπαρκούς ποιότητας των δημοσιευμένων μελετών” [6].

Μια πιθανή εξήγηση για αυτές τις αντιφάσεις είναι ότι δημιουργείται πρόβλημα κατά τη χρησιμοποίηση κλασσικών τεχνικών παλινδρόμησης για την ανάλυση παρατηρήσεων που δεν είναι ανεξάρτητες μεταξύ τους [21]. Η δυνατότητα διασταυρούμενης μετάδοσης του VRE δημιουργεί μια μη-γραμμική δυναμική στη συχνότητα εμφάνισής του στον πληθυσμό, αφού η έκθεση ενός συγκεκριμένου ασθενή σε ένα αντιβιοτικό μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο αποίκισης ή λοίμωξης με VRE όχι μόνο για τον συγκεκριμένο ασθενή αλλά και για όλους τους άλλους ασθενείς στο περιβάλλον του [16,17]. Έτσι, παραβιάζεται η υπόθεση ανεξαρτησίας των παρατηρήσεων, που αποτελεί μια βασική παραδοχή για την ισχύ των συμπερασμάτων από τα κλασσικά μοντέλα παλινδρόμησης. Σε αυτή την περίπτωση, ούτε οι συντελεστές των μοντέλων παλινδρόμησης στις οικολογικές μελέτες ούτε τα μέτρα κινδύνου (που εκτιμώνται μέσω τεχνικών παλινδρόμησης) στις μελέτες ασθενών-μαρτύρων δεν μπορούν να εκτιμήσουν σωστά το μέγεθος της μεταβολής στην επίπτωση του VRE που

αναμένεται από μια δεδομένη μεταβολή της έκθεσης στα αντιβιοτικά [22,23]. Ακόμη, οι κλασσικές στατιστικές μέθοδοι δεν έχουν τη δυνατότητα να αναλύσουν την πληθυσμιακή δυναμική της σχέσης, δηλαδή την επίδραση της προγενέστερης επίπτωσης του VRE στην τρέχουσα επίπτωση και το απαιτούμενο χρονικό διάστημα πριν μια μεταβολή στη χρήση των αντιβιοτικών αρχίσει να επηρεάζει τη συχνότητα εμφάνισης του VRE στον πληθυσμό [21].

Στην παρούσα μελέτη, χρησιμοποιήσαμε τεχνικές ανάλυσης χρονοσειρών ώστε να αναπτύξουμε ένα στατιστικό μοντέλο για την πυκνότητα επίπτωσης του VRE στο νοσοκομείο με την πάροδο του χρόνου, ως συνάρτηση της αναδρομικής εξέλιξής της και της προγενέστερης χρήσης πολλών ομάδων αντιβιοτικών. Σε αντίθεση με τις κλασσικές στατιστικές τεχνικές που προϋποθέτουν ανεξαρτησία των παρατηρήσεων, η προσέγγισή μας όχι μόνο δεν προϋποθέτει την ανεξαρτησία αλλά αξιοποιεί τα στοιχεία αυτοσυσχέτισης ανάμεσα σε χρονικά διαδοχικές παρατηρήσεις ώστε να ανιχνεύσει διαχρονικές συσχετίσεις ή “επακόλουθες διακυμάνσεις”, δηλαδή, μεταβολές στην κατανάλωση των αντιβιοτικών που ακολουθούνται από μεταβολές στην πυκνότητα επίπτωσης του VRE [13].

Με αυτή την τεχνική ανάλυσης, μπορέσαμε επίσης να ποσοτικοποιήσουμε τη σχέση ανάμεσα στις διακυμάνσεις της κατανάλωσης γλυκοπεπτιδίων και τις επακόλουθες διακυμάνσεις της πυκνότητας επίπτωσης του VRE, ελέγχοντας ως προς τα προγενέστερα επίπεδα της επίπτωσης και ως προς την κατανάλωση των άλλων αντιβιοτικών. Το μοντέλο μας έδειξε ότι μια αύξηση κατά 1 DDD/100PD στη χρήση των γλυκοπεπτιδίων επιφέρει, από μόνη της, μια επακόλουθη μέση αύξηση κατά 0,024 στελέχη VRE ανά 1.000PD. Επομένως, υποδεικνύει ότι η χρήση γλυκοπεπτιδίων συνεισφέρει στην εμφάνιση και διασπορά του VRE σε οικολογικό επίπεδο και θα πρέπει να αποτελεί στόχο των παρεμβάσεων για τον έλεγχο του VRE.

Το μοντέλο μας εντόπισε επίσης μια θετική διαχρονική συσχέτιση ανάμεσα στην επίπτωση του VRE και τη χρήση των κεφαλοσπορινών ευρέως φάσματος και των

φθοριοκινολονών. Ειδικότερα, αυξήσεις κατά 1 DDD/100PD στη χρήση των κεφαλοσπορινών και των φθοριοκινολονών επιφέρουν, ανεξάρτητα, επακόλουθες μέσες αυξήσεις κατά 0,020 και 0,015 στελέχη ανά 1.000PD στην επίπτωση του VRE, αντίστοιχα. Αυτά τα ευρήματα είναι συνεπή προς μια μετανάλυση μελετών σε επίπεδο ασθενή, η οποία έδειξε στατιστικά σημαντικές σχέσεις με τον κίνδυνο VRE-αποίκισης ή λοίμωξης για τις κεφαλοσπορίνες ευρέως φάσματος (odds ratio = 3,44 ,  $p < 0,001$ ) και τις φθοριοκινολόνες (odds ratio = 2,33 ,  $p < 0,001$ ) [4].

Ενδείξεις για αρνητική επίδραση των συνδυασμών β-λακταμικών αντιβιοτικών με αναστολείς της β-λακταμάσης έναντι της διασποράς του VRE έχουν αναφερθεί στη βιβλιογραφία [4,5]. Επίσης, παρεμβάσεις στο συνταγολόγιο με αντικατάσταση των κεφαλοσπορινών ευρέως φάσματος από πενικιλίνες/αναστολείς έχουν συσχετιστεί με μειώσεις στη συχνότητα του VRE [24-26]. Το μοντέλο μας παρήγαγε αποτελέσματα που συμφωνούν με αυτές τις παρατηρήσεις, δείχνοντας μια αντίστροφη χρονική συσχέτιση ανάμεσα στις πενικιλίνες/αναστολείς και την πυκνότητα επίπτωσης VRE στο νοσοκομείο μας.

Χρησιμοποιώντας μοντέλα χρονοσειρών, μπορέσαμε επίσης να εκτιμήσουμε τις χρονικές καθυστερήσεις ανάμεσα στις διακυμάνσεις της χρήσης των αντιβιοτικών και τις επακόλουθες διακυμάνσεις της επίπτωσης του VRE στο νοσοκομείο μας. Οι καθυστερήσεις επίδρασης κυμαίνονταν από 2 έως 4 μήνες για τις ομάδες αντιβιοτικών που βρέθηκαν να έχουν θετική συσχέτιση με την επίπτωση του VRE, ενώ ο χρόνος επίδρασης ήταν μεγαλύτερος (6 μήνες) για τους συνδυασμούς πενικιλινών με αναστολείς της β-λακταμάσης που παρουσίασαν αρνητική σχέση με την επίπτωση του VRE. Αυτά τα ευρήματα ευθυγραμμίζονται με τις προβλέψεις μαθηματικών μοντέλων που αφορούν τις επιδράσεις των διάφορων τρόπων αντιβιοθεραπείας σε επίπεδο πληθυσμού, τα οποία έχουν προτείνει ότι η

διασπορά της αντοχής λόγω επιλογής από τα αντιβιοτικά είναι πολύ γρηγορότερη απ' όσο είναι η μείωσή της όταν η πίεση επιλογής των αντιβιοτικών μειωθεί [27].

Τα προγενέστερα επίπεδα της επίπτωσης VRE συνιστούσαν την κύρια κινητήρια δύναμη για την τρέχουσα επίπτωση του VRE σύμφωνα με το μοντέλο μας και αυτή καθ' αυτή η αναδρομική εξέλιξη της επίπτωσης του VRE εξηγούσε το 49% των διακυμάνσεων στις τιμές της με την πάροδο του χρόνου. Αυτό αντανακλά τη σημασία της “πίεσης αποίκισης” μέσα στο νοσοκομείο [19], και τονίζει ότι οι προσπάθειες για την ελάττωση της διασταυρούμενης μετάδοσης είναι ο θεμέλιος λίθος οποιασδήποτε παρέμβασης για τον έλεγχο του VRE [28]. Ωστόσο, έχει τονιστεί στη βιβλιογραφία ότι οι προσπάθειες ελέγχου του VRE δεν πρέπει να χειρίζονται τα μέτρα ελέγχου λοιμώξεων και τα μέτρα ελέγχου της χρήσης των αντιβιοτικών ως ξεχωριστές οντότητες. Με ένα μαθηματικό μοντέλο που περιέγραφε την οικολογική σχέση ανάμεσα στη χρήση αντιβιοτικών και τη συχνότητα εμφάνισης του VRE, οι *Austin et al* [29] έδειξαν ότι τα μέτρα ελέγχου λοιμώξεων συνδέονται στενά με τον έλεγχο της χρήσης των αντιβιοτικών, και πρότειναν ότι η επίδραση των μέτρων ελέγχου λοιμώξεων ενδέχεται να αναιρείται από την αλόγιστη χρήση των αντιβιοτικών. Η ανάλυσή μας υποστηρίζει αυτά τα επιχειρήματα, αφού η εισαγωγή των δεικτών κατανάλωσης των αντιβιοτικών στο μοντέλο μας αύξησε το ποσοστό της διακύμανσης της επίπτωσης του VRE που εξηγείται από το μοντέλο σε 56%.

Το υπολειπόμενο 56% της διακύμανσης στις τιμές επίπτωσης του VRE μπορεί να αποδοθεί σε άλλους παράγοντες, όπως η μετάδοση επιδημικών στελεχών, οι διαφοροποιήσεις στα μέτρα ελέγχου λοιμώξεων και οι μεταβολές στην ευαισθησία των ασθενών με την πάροδο του χρόνου. Επομένως, η συγχυτική επίδραση αυτών των παραγόντων στη σχέση που παρατηρήθηκε στην παρούσα μελέτη είναι άγνωστη. Πρακτικές ελέγχου λοιμώξεων, όπως μέτρα υγιεινής, ατομική ή κατά ομάδες απομόνωση των αποικισμένων ασθενών, απομόνωση επαφής και εκπαιδευτικά προγράμματα στον τομέα του ελέγχου λοιμώξεων, εφαρμόστηκαν

στο νοσοκομείο μας από την πρώτη στιγμή που αναδύθηκε ο VRE, αλλά δεν είχαμε στη διάθεσή μας δεδομένα σχετικά με το βαθμό συμμόρφωσης με αυτές τις προσπάθειες κατά την πάροδο του χρόνου. Αν ήταν διαθέσιμα χρονολογικά δεδομένα για παράγοντες όπως τα ποσοστά συμμόρφωσης με το πλύσιμο χεριών και τη χρήση γαντιών, δείκτες νοσοκομειακής υγιεινής (π.χ. κατανάλωση σαπουνιών εμβαπτισμένων σε φαρμακευτικό υλικό και αλκοολούχων hand rubs), ή δείκτες για το φόρτο εργασίας, την έλλειψη προσωπικού και το συνωστισμό ασθενών, θα μπορούσαν να συμπεριληφθούν στο μοντέλο και τότε ενδεχομένως να αυξανόταν το ποσοστό της διακύμανσης στις τιμές επίπτωσης του VRE που εξηγείται από το μοντέλο.

Παρά όμως αυτούς τους περιορισμούς, οι τεχνικές ανάλυσης χρονοσειρών επί δεδομένων που λήφθηκαν από το νοσοκομειακό φαρμακείο και το μικροβιολογικό εργαστήριο μας επέτρεψαν να διερευνήσουμε και να εκτιμήσουμε ποσοτικά την διαχρονική επίδραση της κατανάλωσης πολλών ομάδων αντιβιοτικών επί της επίπτωσης του VRE, γεγονός που με τη σειρά του όρισε στόχους για τις παρεμβάσεις ελέγχου των αντιβιοτικών στο νοσοκομείο μας.

Συμπερασματικά, αυτή η μελέτη έδειξε ότι οι παραδοσιακές προσπάθειες για τον έλεγχο της ενδονοσοκομειακής μετάδοσης του VRE επηρεάζονται αρνητικά από την αλόγιστη ή υπερβολική κατανάλωση των αντιβιοτικών. Οι αυξημένες καταναλώσεις γλυκοπεπτιδίων, νεότερων κεφαλοσπορινών και φθοριοκινολονών θα πρέπει να αποτελούν τους στόχους των πολιτικών ελέγχου των αντιβιοτικών. Η αντικατάσταση κεφαλοσπορινών ευρέως φάσματος από συνδυασμούς πενικιλινών με αναστολείς της β-λακταμάσης πιθανόν να είναι μια αποτελεσματική παρέμβαση για τον έλεγχο της διασποράς του VRE στα νοσοκομεία.



## 4.7 Βιβλιογραφικές Αναφορές

1. Patel R. Clinical impact of vancomycin-resistant enterococci. *J Antimicrob Chemother* 2003; 51 Suppl 3:13-21.
2. Chavers LS, Moser SA, Benjamin WH *et al.* Vancomycin-resistant enterococci: 15 years and counting. *J Hosp Infect* 2003; 53:159-71.
3. Shepard BD, Gilmore MS. Antibiotic-resistant enterococci: the mechanisms and dynamics of drug introduction and resistance. *Microbes Infect* 2002; 4:215-24.
4. Harbarth S, Cosgrove S, Carmeli Y. Effects of antibiotics on nosocomial epidemiology of vancomycin-resistant enterococci. *Antimicrob Agents Chemother* 2002; 46:1619-28.
5. Patterson JE. Antibiotic utilization: is there an effect on antimicrobial resistance? *Chest* 2001; 119 Suppl 2:426-30.
6. de Bruin MA, Riley LW. Does vancomycin prescribing intervention affect vancomycin-resistant enterococcus infection and colonization in hospitals? A systematic review. *BMC Infect Dis* 2007; 7:24.
7. Christidou A, Gikas A, Scoulica E *et al.* Emergence of vancomycin-resistant enterococci in a tertiary hospital in Crete, Greece: a cluster of cases and prevalence study on intestinal colonisation. *Clin Microbiol Infect* 2004; 10:999-1005.
8. Gikas A, Christidou A, Scoulica E *et al.* Epidemiology and molecular analysis of intestinal colonization by vancomycin-resistant enterococci in Greek hospitals. *J Clin Microbiol* 2005; 43:5796-9.
9. Kritsotakis EI, Assithianakis P, Kanellos P *et al.* Surveillance of monthly antimicrobial consumption rates stratified by patient-care area: a tool for triggering and targeting antibiotic policy changes in the hospital. *J Chemother* 2006; 18:394-401.
10. Fridkin SK, Edwards JR, Courval JM *et al.* The effect of vancomycin and third-generation cephalosporins on prevalence of vancomycin-resistant enterococci in 126 U.S. adult intensive care units. *Ann Intern Med* 2001; 135:175-83.
11. World Health Organization. Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. ATC Index with DDDs. Oslo, Norway, 2006. <http://www.whocc.no/atcddd/> (20 January 2007, date last accessed).
12. Kritsotakis EI, Gikas A. Surveillance of antibiotic use in hospitals: methods, trends and targets. *Clin Microbiol Infect* 2006; 12:701-4.
13. Monnet DL, Lopez-Lozano JM, Campillos P *et al.* Making sense of antimicrobial use and resistance surveillance data: application of ARIMA and transfer function models. *Clin Microbiol Infect* 2001; 7 Suppl 5:29-36.
14. Yaffee RA. Introduction to time series and forecasting, with applications of SAS and SPSS. California: Academic Press, 2000.
15. Monnet DL, MacKenzie FM, Lopez-Lozano JM *et al.* Antimicrobial drug use and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, Aberdeen, 1996-2000. *Emerg Infect Dis* 2004; 10:1432-41.
16. Murray BE. Vancomycin-resistant enterococcal infections. *N Engl J Med* 2000; 342:710-21.
17. Rice LB. Emergence of vancomycin-resistant enterococci. *Emerg Infect Dis* 2001; 7:183-7.

18. Carmeli Y, Samore MH, Huskins C. The association between antecedent vancomycin treatment and hospital-acquired vancomycin-resistant enterococci: a meta-analysis. *Arch Intern Med* 1999; 159:2461-8.
19. Bonten MJ, Slaughter S, Ambergen AW *et al.* The role of "colonization pressure" in the spread of vancomycin-resistant enterococci: an important infection control variable. *Arch Intern Med* 1998; 158:1127-32.
20. Tokars JI, Satake S, Rimland D *et al.* The prevalence of colonization with vancomycin-resistant *Enterococcus* at a Veterans' Affairs institution. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1999; 20:171-5.
21. Lopez-Lozano JM, Monnet DL, Yague A *et al.* Modelling and forecasting antimicrobial resistance and its dynamic relationship to antimicrobial use: a time series analysis. *Int J Antimicrob Agents* 2000; 14:21-31.
22. Koopman JS, Longini IM. The ecological effects of individual exposures and nonlinear disease dynamics in populations. *Am J Public Health* 1994; 84(5):836-42.
23. Schwartz S. The fallacy of the ecological fallacy: the potential misuse of a concept and the consequences. *Am J Public Health* 1994; 84(5):819-24.
24. Quale J, Landman D, Saurina G *et al.* Manipulation of a hospital antimicrobial formulary to control an outbreak of vancomycin-resistant enterococci. *Clin Infect Dis* 1996; 23:1020-5.
25. Bradley SJ, Wilson AL, Allen MC *et al.* The control of hyperendemic glycopeptide-resistant *Enterococcus* spp. on a haematology unit by changing antibiotic usage. *J Antimicrob Chemother* 1999; 43:261-6.
26. May AK, Melton SM, McGwin G *et al.* Reduction of vancomycin-resistant enterococcal infections by limitation of broad-spectrum cephalosporin use in a trauma and burn intensive care unit. *Shock* 2000; 14:259-64.
27. Bonhoeffer S, Lipsitch M, Levin BR. Evaluating treatment protocols to prevent antibiotic resistance. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997; 94:12106-11.
28. Armeanu E, Bonten MJ. Control of vancomycin-resistant enterococci: one size fits all? *Clin Infect Dis* 2005; 41:210-6.
29. Austin DJ, Bonten MJ, Weinstein RA *et al.* Vancomycin-resistant enterococci in intensive-care hospital settings: transmission dynamics, persistence, and the impact of infection control programs. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; 96:6908-13.

## 5. Συνέπειες της Διατριβής και Συνέχεια της Έρευνας

Από την ανασκόπηση της βιβλιογραφίας προκύπτει ότι σύστημα επιτήρησης της χρήσης των αντιβιοτικών στην Ελλάδα έχει μόνο μεμονωμένα και αποσπασματικά χρησιμοποιηθεί, και ουδέποτε σε επίπεδο περιφέρειας. Οι προηγούμενες προσπάθειες βασίσθηκαν κυρίως στην ανάδειξη του οικονομικού οφέλους από τον περιορισμό των αντιβιοτικών, λιγότερο στην βελτίωση των αντοχών των μικροβίων και καθόλου στην βελτίωση της ποιότητας της παρεχόμενης περίθαλψης. Η προσπάθεια για την μείωση της χρήσης αντιβιοτικών, η στρατηγική ελέγχου της κατανάλωσης και κατά συνέπεια της βακτηριακής αντοχής στη χώρα μας δεν γίνεται με βάση τα αποτελέσματα συστηματικής και συνεχούς παρακολούθησης της χρήσης των αντιβιοτικών, αφού δεν υπάρχουν ποσοτικές εκτιμήσεις της κατανάλωσης σε επίπεδο κλινικής, νοσοκομείου ή περιφέρειας, ούτε σύγκριση μεταξύ τους με βάση τον παράγοντα αυτόν .

Επομένως, η μεταφορά της αποκτηθείσας εμπειρίας στον τομέα της επιτήρησης της χρήσης των αντιβιοτικών και της συσχέτισης των δεδομένων κατανάλωσης με τα δεδομένα των μικροβιακών αντοχών από το Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο στα υπόλοιπα Νοσοκομεία της Κρήτης, αποτελεί απώτερο στόχο και ενδεχόμενη συνέπεια αυτής της διατριβής.

Προϋπόθεση όμως για την ανάπτυξη συστήματος επιτήρησης των αντιβιοτικών σε επίπεδο περιφέρειας, είναι να πεισθούν οι διοικήσεις των νοσοκομείων για την υποστήριξη ενός τέτοιου προγράμματος. Ένα σημαντικό εργαλείο για το σκοπό αυτό, είναι η συλλογή βασικών πληροφοριών που αναδεικνύουν το πρόβλημα και τονίζουν την ανάγκη της συστηματικής και συνεχούς παρακολούθησης της χρήσης των αντιβιοτικών. Προς το σκοπό αυτό, έχει γίνει ήδη ένα σημαντικό βήμα:

Στα πλαίσια της επιτήρησης νοσοκομειακών λοιμώξεων από τις αρμόδιες Επιτροπές Ελέγχου Λοιμώξεων των γενικών νοσοκομείων Κρήτης, ενσωματώθηκαν στα χρησιμοποιούμενα πρωτόκολλα καταγραφής πεδία που αφορούν τη χρήση των αντιβιοτικών ανά ασθενή, ώστε να αποκτηθούν αρχικοί δείκτες για τη χρήση των αντιβιοτικών.

Επί του παρόντος έχουν αναλυθεί τα δεδομένα μελέτης επιπολασμού που διεξήχθη το Νοέμβριο του 2006, και παρήχθησαν πληροφορίες σχετικά με:

- (α) Τα ποσοστά χρήσης αντιβιοτικών στους νοσηλευόμενους ασθενείς των νοσοκομείων,
- (β) Το προφίλ χρήσης των αντιβιοτικών στα νοσοκομεία: % χρήσης ανά ομάδα αντιβιοτικών, % αιτιολογικής θεραπείας και άλλων ενδείξεων αντιβιοθεραπείας, διάρκεια αντιβιοθεραπείας για σκοπούς χειρουργικής προφύλαξης,
- (γ) Τις διαφοροποιήσεις στο προφίλ και την ένταση χρήσης των αντιβιοτικών ανά νοσοκομείο και για τις διάφορες ομάδες ομοειδών κλινικών.

Η παραγόμενη πληροφορία ανέδειξε προβληματικές περιοχές σε σχέση με τη χρήση των αντιβιοτικών, επεσήμανε στόχους για τις πολιτικές περιορισμού της αναγραφής και τόνισε την ανάγκη δημιουργίας ενός ολοκληρωμένου συστήματος επιτήρησης των αντιβιοτικών στο σύνολο των νοσοκομείων της περιφέρειας Κρήτης.

Υπό εξέλιξη βρίσκονται μελέτες επίπτωσης στις Μονάδες Εντατικής Θεραπείας και τις Χειρουργικές Κλινικές, οι οποίες αναμένεται να δώσουν ακριβέστερη εικόνα για τη χρήση των αντιβιοτικών στις μονάδες αυτές. Παράλληλα συλλέγονται δεδομένα που αφορούν τη μικροβιολογία των λοιμώξεων, τα οποία θα επιτρέψουν την εξαγωγή πληροφορίας για τις επικρατούσες μικροβιακές αντοχές και τη συσχέτισή τους με τη χρήση των αντιβιοτικών.



# ΠΑΡΑΡΤΗΜΑΤΑ

## **A. Η πλήρης ιεραρχική κωδικοποίηση 5-επιπέδων του συστήματος ταξινόμησης ATC για την ομάδα J01 και η αντιστοίχιση Καθορισμένων Ημερήσιων Δόσεων (DDD) στις δραστικές ουσίες**

Ο παρακάτω πίνακας παρέχει την κωδικοποίηση του συστήματος ATC για τα αντιβιοτικά συστηματικής χορήγησης της ομάδας J01, καθώς και την αντιστοίχιση DDD σε κάθε αντιβιοτικό, για τις εκδόσεις 2006 και 2002 του συστήματος.

Η έκδοση 2002 του συστήματος ATC/DDD χρησιμοποιήθηκε για τη μελέτη του κεφαλαίου 4, ενώ η νεότερη έκδοση 2006 χρησιμοποιήθηκε στη μελέτη του κεφαλαίου 5.

Στην πρώτη στήλη του πίνακα δίνεται η κωδικοποίηση σε επίπεδο χημικής / φαρμακολογικής ομάδας και σε επίπεδο δραστικής ουσίας. Η 2<sup>η</sup> στήλη δίνει την περιγραφή της ομάδας αντιβιοτικών και των αντιβιοτικών εντός κάθε ομάδας. Η 3<sup>η</sup> και 4<sup>η</sup> στήλη αναγράφουν την τιμή της Καθορισμένης Ημερήσιας Δόσης (DDD) κατά την έκδοση 2006 και 2002, αντίστοιχα, του συστήματος ATC/DDD. Η 5<sup>η</sup> στήλη αφορά τον τρόπο χορήγησης του αντιβιοτικού, Oral (O) ή Parenteral (P).

ΚΩΔΙΚΟΣ (ATC, 2006)	ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ	Defined Daily Dose		ΜΟΝΑΔΑ	ΧΟΡΗΓΗΣΗ	ΣΗΜΕΙΩΣΕΙΣ
		2006	2002			
<b>J01A</b>	<b>TETRACYCLINES</b>					
<b>J01AA</b>	<i>Tetracyclines</i>					
J01AA01	Demeclocycline	0.6	0.6	mg	O	
J01AA02	Doxycycline	0.1	0.1	mg	O,P	
J01AA03	Chlortetracycline	1	1	mg	O	
J01AA04	Lymecycline	0.6	0.6	mg	O,P	
J01AA05	Metacycline	0.6	0.6	mg	O	
J01AA06	Oxytetracycline	1	1	mg	O,P	
J01AA07	Tetracycline	1	1	mg	O,P	
J01AA08	Minocycline	0.2	0.2	mg	O,P	
J01AA09	Rolitetracycline	0.35	0.35	mg	P	
J01AA10	Penimepicycline					
J01AA11	Clomocycline	1	1	mg	O	
J01AA20	Combinations of tetracyclines					
J01AA56	Oxytetracycline, combinations					
<b>J01B</b>	<b>AMPHENICOLS</b>					
<b>J01BA</b>	<i>Amphenicols</i>					
J01BA01	Chloramphenicol	3	3	mg	O,P	
J01BA02	Thiamphenicol	1.5	1.5	mg	O,P	
J01BA52	Thiamphenicol, combinations					
<b>J01C</b>	<b>BETA-LACTAM ANTIBACTERIALS, PENICILLINS</b>					
<b>J01CA</b>	<i>Penicillins with extended spectrum</i>					
J01CA01	Ampicillin	2	2	mg	O,P,R	
J01CA02	Pivampicillin	1.05	1.05	mg	O	
J01CA03	Carbenicillin	12	12	mg	P	
J01CA04	Amoxicillin	1	1	mg	O,P	
J01CA05	Carindacillin	4	4	mg	O	
J01CA06	Bacampicillin	1.2	1.2	mg	O	
J01CA07	Epicillin	2	2	mg	O,P	
J01CA08	Pivmecillinam	0.6	0.6	mg	O	
J01CA09	Azlocillin	12	12	mg	P	
J01CA10	Mezlocillin	6	6	mg	P	
J01CA11	Mecillinam	1.2	1.2	mg	P	
J01CA12	Piperacillin	14	14	mg	P	



J01CA13	Ticarcillin	15	15	σε	P	
J01CA14	Metampicillin	1.5	1.5	σε	O,P	
J01CA15	Talampicillin	2	2	σε	O	
J01CA16	Sulbenicillin	15	15	σε	P	
J01CA17	Temocillin	2	2	σε	P	
J01CA18	Hetacillin	2	2	σε	O	
J01CA20	Combinations					
J01CA51	Ampicillin, combinations					
<b>J01CE</b>	<b><i>Beta-lactamase sensitive penicillins</i></b>					
J01CE01	Benzylpenicillin	3.6	3.6	σε	P	
J01CE02	Phenoxymethylpenicillin	2	2	σε	O	
J01CE03	Propicillin	0.9	0.9	σε	O	
J01CE04	Azidocillin	1.5	1.5	σε	O	
J01CE05	Pheneticillin	1	1	σε	O	
J01CE06	Penamecillin	1.05	1.05	σε	O	
J01CE07	Clometocillin	1	1	σε	O	
J01CE08	Benzathine benzylpenicillin	<b>3.6</b>		σε	P	
J01CE09	Procaine penicillin	<b>0.6</b>		σε	P	
J01CE10	Benzathine phenoxymethylpenicillin	<b>2</b>		σε	P	
J01CE30	Combinations					
<b>J01CF</b>	<b><i>Beta-lactamase resistant penicillins</i></b>					
J01CF01	Dicloxacillin	2	2	σε	O,P	
J01CF02	Cloxacillin	2	2	σε	O,P	
J01CF03	Methicillin	4	4	σε	P	
J01CF04	Oxacillin	2	2	σε	O,P	
J01CF05	Flucloxacillin	2	2	σε	O,P	
<b>J01CG</b>	<b><i>Beta-lactamase inhibitors</i></b>					
J01CG01	Sulbactam	1	1	σε	P	
J01CG02	Tazobactam					
<b>J01CR</b>	<b><i>Combinations of penicillins, incl. beta-lactamase inhibitors</i></b>					
J01CR01	Ampicillin and enzyme inhibitor	2	2	σε	P	Refers to Ampicillin
J01CR02	Amoxicillin and enzyme inhibitor	1	1	σε	O	Refers to Amoxicillin
J01CR02	Amoxicillin and enzyme inhibitor	<b>3</b>	1	σε	P	Refers to Amoxicillin
J01CR03	Ticarcillin and enzyme inhibitor	15	15	σε	P	Refers to Ticarcillin
J01CR04	Sultamicillin	1.5	1.5	σε	O	
J01CR05	Piperacillin and enzyme inhibitor	14	14	σε	P	Refers to Piperacillin

J01CR50	Combinations of penicillins					
<b>J01D</b>	<b>OTHER BETA-LACTAM ANTIBACTERIALS</b>					
<b>J01DB</b>	<b><i>First-generation cephalosporins</i></b>					
J01DB01	Cefalexin	2	2	0%	O	
J01DB02	Cefaloridine	3	3	0%	P	
J01DB03	Cefalotin	4	4	0%	P	
J01DB04	Cefazolin	3	3	0%	P	
J01DB05	Cefadroxil	2	2	0%	O	
J01DB06	Cefazedone	3	3	0%	P	
J01DB07	Cefatrizine	1	1	0%	O	
J01DB08	Cefapirin	4	4	0%	P	
J01DB09	Cefradine	2	2	0%	O,P	
J01DB10	Cefacetrile					
J01DB11	Cefroxadine					
J01DB12	Ceftezole	<b>6</b>		0%	P	
<b>J01DC</b>	<b><i>Second-generation cephalosporins</i></b>					
J01DC01	Cefoxitin	6	6	0%	P	
J01DC02	Cefuroxime	0,5	0,5	0%	O	
J01DC02	Cefuroxime	3	3	0%	P	
J01DC03	Cefamandole	6	6	0%	P	
J01DC04	Cefaclor	1	1	0%	O	
J01DC05	Cefotetan	4	4	0%	P	
J01DC06	Cefonicide	1	1	0%	P	
J01DC07	Cefotiam	4	4	0%	P	
J01DC08	Loracarbef	0.6	0.6	0%	O	
J01DC09	Cefmetazole					
J01DC10	Cefprozil	1	1	0%	O	
J01DC11	Ceforanide	<b>4</b>		0%	P	
<b>J01DD</b>	<b><i>Third-generation cephalosporins</i></b>					
J01DD01	Cefotaxime	4	4	0%	P	
J01DD02	Ceftazidime	4	4	0%	P	
J01DD03	Cefsulodin	4	4	0%	P	
J01DD04	Ceftriaxone	2	2	0%	P	
J01DD05	Cefmenoxime	<b>2</b>		0%	P	
J01DD06	Latamoxef	4	4	0%	P	
J01DD07	Ceftizoxime	4	4	0%	P	

J01DD08	Cefixime	0.4	0.4	0c	O	
J01DD09	Cefodizime	2	2	0c	P	
J01DD10	Cefetamet	1	1	0c	O	
J01DD11	Cefpiramide	2	2	0c	P	
J01DD12	Cefoperazone	4	4	0c	P	
J01DD13	Cefpodoxime	0.4	0.4	0c	O	
J01DD14	Ceftibuten	0.4	0.4	0c	O	
J01DD15	Cefdinir	0.6	0.6	0c	O	
J01DD16	Cefditoren					
J01DD54	Ceftriaxone, combinations					
J01DD62	Cefoperazone, combinations					
<b>J01DE</b>	<b><i>Fourth-generation cephalosporins</i></b>					
J01DE01	Cefepime	2	2	0c	P	
J01DE02	Cefpirome	4	4	0c	P	
<b>J01DF</b>	<b><i>Monobactams</i></b>					
J01DF01	Aztreonam	4	4	0c	P	
<b>J01DH</b>	<b><i>Carbapenems</i></b>					
J01DH02	Meropenem	2	2	0c	P	
J01DH03	Ertapenem	1		0c	P	
J01DH51	Imipenem and enzyme inhibitor	2	2	0c	P	
<b>J01E</b>	<b>SULFONAMIDES AND TRIMETHOPRIM</b>					
<b>J01EA</b>	<b><i>Trimethoprim and derivatives</i></b>					
J01EA01	Trimethoprim	0.4	0.4	0c	O,P	
J01EA02	Brodinoprim	0.2		0c	O	
<b>J01EB</b>	<b><i>Short-acting sulfonamides</i></b>					
J01EB01	Sulfaisodimidine	4	4	0c	O,P	
J01EB02	Sulfamethizole	4	4	0c	O	
J01EB03	Sulfadimidine	4	4	0c	O	
J01EB04	Sulfapyridine	1	1	0c	O	
J01EB05	Sulfafurazole	4	4	0c	O,P	
J01EB06	Sulfanilamide					
J01EB07	Sulfathiazole					
J01EB08	Sulfathiourea	6	6	0c	O	
J01EB20	Combinations					
<b>J01EC</b>	<b><i>Intermediate-acting sulfonamides</i></b>					
J01EC01	Sulfamethoxazole	2	2	0c	O	

J01EC02	Sulfadiazine	0.6	0.6	σε	O	
J01EC03	Sulfamoxole	1	1	σε	O,P	
J01EC20	Combinations					
<b>J01ED</b>	<b><i>Long-acting sulfonamides</i></b>					
J01ED01	Sulfadimethoxine	0.5	0.5	σε	O	
J01ED02	Sulfalene	0.1	0.1	σε	O	
J01ED03	Sulfametomidine					
J01ED04	Sulfametoxydiazine	0.5	0.5	σε	O	
J01ED05	Sulfamethoxy pyridazine	0.5	0.5	σε	O	
J01ED06	Sulfaperin	0.5	0.5	σε	O	
J01ED07	Sulfamerazine	3	3	σε	O	
J01ED08	Sulfaphenazole	1	1	σε	O	
J01ED09	Sulfamazone	<b>1.5</b>		σε	O,R	
J01ED20	Combinations					
<b>J01EE</b>	<b><i>Combinations of sulfonamides and trimethoprim, incl. derivatives</i></b>					
J01EE01	Sulfamethoxazole and trimethoprim					
J01EE02	Sulfadiazine and trimethoprim					
J01EE03	Sulfametrole and trimethoprim					
J01EE04	Sulfamoxole and trimethoprim					
J01EE05	Sulfadimidine and trimethoprim					
J01EE06	Sulfadiazine and tetroxoprim					
J01EE07	Sulfamerazine and trimethoprim					
<b>J01F</b>	<b>MACROLIDES, LINCOSAMIDES AND STREPTOGRAMINS</b>					
<b>J01FA</b>	<b><i>Macrolides</i></b>					
J01FA01	Erythromycin	1	1	σε	O,P	
J01FA01	Erythromycin	2	2	σε	O	Erythromycin ethylsuccinate tablets
J01FA02	Spiramycin	3	3	σε	O	
J01FA03	Midecamycin	1	1	σε	P	
J01FA05	Oleandomycin	1	1	σε	O	
J01FA06	Roxithromycin	0.3	0.3	σε	O	
J01FA07	Josamycin	2	2	σε	O	
J01FA08	Troleandomycin	1	1	σε	O	
J01FA09	Clarithromycin	0.5	0.5	σε	O	
J01FA09	Clarithromycin	<b>1</b>		σε	P	
J01FA10	Azithromycin	0.3	0.3	σε	O	
J01FA10	Azithromycin	<b>0.5</b>		σε	P	

J01FA11	Miocamycin	1.2	1.2	σε	O	
J01FA12	Rokitamycin	<b>0.8</b>		σε	O	
J01FA13	Dirithromycin	0.5	0.5	σε	O	
J01FA14	Flurithromycin	<b>0.75</b>		σε	O	
J01FA15	Telithromycin	<b>0.8</b>		σε	O	
<b>J01FF</b>	<b><i>Lincosamides</i></b>					
J01FF01	Clindamycin	1.2	1.2	σε	O	
J01FF01	Clindamycin	1.8	1.8	σε	P	
J01FF02	Lincomycin	1.8	1.8	σε	O	ATC, 2002 είχε O,P
<b>J01FG</b>	<b><i>Streptogramins</i></b>					
J01FG01	Pristinamycin	2	2	σε	O	
J01FG02	Quinupristin/dalfopristin	1.5	1.5	σε	P	
<b>J01G</b>	<b>AMINOGLYCOSIDE ANTIBACTERIALS</b>					
<b>J01GA</b>	<b><i>Streptomycins</i></b>					
J01GA01	Streptomycin	1	1	σε	P	
J01GA02	Streptoduocin	1	1	σε	P	
<b>J01GB</b>	<b><i>Other aminoglycosides</i></b>					
J01GB01	Tobramycin	0.24	0.24	σε	P	
J01GB01	Tobramycin	0.3	0.3	σε	IS	Inhal. solution
J01GB03	Gentamicin	0.24	0.24	σε	P	
J01GB04	Kanamycin	1	1	σε	P	
J01GB05	Neomycin	1	1	σε	O	
J01GB06	Amikacin	1	1	σε	P	
J01GB07	Netilmicin	0.35	0.35	σε	O,P	
J01GB08	Sisomicin	0.24	0.24	σε	P	
J01GB09	Dibekacin	0.14	0.14	σε	P	
J01GB10	Ribostamycin					
J01GB11	Isepamicin					
<b>J01M</b>	<b>QUINOLONE ANTIBACTERIALS</b>					
<b>J01MA</b>	<b><i>Fluoroquinolones</i></b>					
J01MA01	Ofloxacin	0.4	0.4	σε	O,P	
J01MA02	Ciprofloxacin	1	1	σε	O	
J01MA02	Ciprofloxacin	0.5	0.5	σε	P	
J01MA03	Pefloxacin	0.8	0.8	σε	O,P	
J01MA04	Enoxacin	0.8	0.8	σε	O	
J01MA05	Temafloxacin	0.8	0.8	σε	O	

J01MA06	Norfloxacin	0.8	0.8	g	O	
J01MA07	Lomefloxacin					
J01MA08	Fleroxacin	0.4	0.4	g	O,P	
J01MA09	Sparfloxacin	0.2	0.2	g	O	
J01MA10	Rufloxacin	<b>0.2</b>		g	O	
J01MA11	Greprofloxacin	0.4	0.4	g	O	
J01MA12	Levofloxacin	<b>0.5</b>	0.25	g	O,P	
J01MA13	Trovafloxacin	0.2	0.2	g	O,P	
J01MA14	Moxifloxacin	0.4	0.4	g	O	
J01MA15	Gemifloxacin					
J01MA16	Gatifloxacin	<b>0.4</b>		g	O,P	
<b>J01MB</b>	<b><i>Other quinolones</i></b>					
J01MB01	Rosoxacin	0.3	0.3	g	O	
J01MB02	Nalidixic acid	4	4	g	O	
J01MB03	Piromidic acid	2	2	g	O	
J01MB04	Pipemidic acid	0.8	0.8	g	O	
J01MB05	Oxolinic acid	1	1	g	O	
J01MB06	Cinoxacin	1	1	g	O	
J01MB07	Flumequine	<b>1.2</b>		g	O	
<b>J01R</b>	<b>COMBINATIONS OF ANTIBACTERIALS</b>					
<b>J01R</b>	<b><i>Combinations of antibacterials</i></b>					
J01RA01	Penicillins, comb. with other antibacterials					
J01RA02	Sulfonamides, comb. with other antibacterials (excl. trimethoprim)					
J01RA03	Cefuroxime, comb. with other antibacterials					
J01RA04	Spiramycin, comb. with other antibacterials					
<b>J01X</b>	<b>OTHER ANTIBACTERIALS</b>					
<b>J01XA</b>	<b><i>Glycopeptide antibacterials</i></b>					
J01XA01	Vancomycin	2	2	g	P	
J01XA02	Teicoplanin	0.4	0.4	g	P	
<b>J01XB</b>	<b><i>Polymyxins</i></b>					
J01XB01	Colistin	3	3	MU	P, IS	IS=Inhal.solution
J01XB02	Polymyxin B	0.15	0.15	g	P	
<b>J01XC</b>	<b><i>Steroid antibacterials</i></b>					
J01XC01	Fusidic acid	1.5	1.5	g	O,P	
<b>J01XD</b>	<b><i>Imidazole derivatives</i></b>					
J01XD01	Metronidazole	1.5	1.5	g	P	

J01XD02	Tinidazole	1.5	1.5	gr	P	
J01XD03	Ornidazole	1	1	gr	P	
<b>J01XE</b>	<b><i>Nitrofuran derivatives</i></b>					
J01XE01	Nitrofurantoin	0.2	0.2	gr	O	
J01XE02	Nifurtoinol	0.16	0.16	gr	O	
<b>J01XX</b>	<b><i>Other antibacterials</i></b>					
J01XX01	Fosfomicin	8	8	gr	P	
J01XX01	Fosfomicin	3	3	gr	O	
J01XX02	Xibornol					
J01XX03	Clofoctol	<b>1.5</b>		gr	R	
J01XX04	Spectinomycin	3	3	gr	P	
J01XX05	Methenamine	2	2	gr	O	hippurate
J01XX05	Methenamine	3	3	gr	O	mandelate
J01XX06	Mandelic acid	12	12	gr	O	
J01XX07	Nitroxoline	1	1	gr	O	
J01XX08	Linezolid	<b>1.2</b>		gr	O,P	

## **B. Υπολογισμοί των Αθροιστικών Ημερών Νοσηλείας και η Ισοδυναμία τους**

Υπάρχουν τέσσερις ισοδύναμοι τρόποι υπολογισμού των αθροιστικών ημερών νοσηλείας, οι οποίες καλούνται συχνά και ασθενοημέρες (patient-days, bed-days):

- (Α) Άθροισμα των αριθμών των νοσηλευόμενων ασθενών ανά ημέρα, για κάθε ημέρα της περιόδου μελέτης.
- (Β) Άθροισμα της διάρκειας νοσηλείας (σε ημέρες) για κάθε ασθενή εντός της περιόδου μελέτης.
- (Γ) Γινόμενο του αριθμού των κρεβατιών επί το μέσο ποσοστό κάλυψης κρεβατιών επί τον αριθμό των ημερών της περιόδου μελέτης.
- (Δ) Γινόμενο του συνολικού αριθμού των νοσηλευόμενων ασθενών επί τη μέση διάρκεια νοσηλείας τους (σε ημέρες).

Η επιλογή του τρόπου υπολογισμού εξαρτάται από τα διαθέσιμα δεδομένα. Παρακάτω δίνεται μια θεωρητική απόδειξη για την ισοδυναμία των τεσσάρων υπολογισμών, και ακολουθεί ένα πρακτικό παράδειγμα με υποθετικά δεδομένα.

### ***Απόδειξη Ισοδυναμίας Υπολογισμών:***

Ας υποθέσουμε ότι μια κλινική διαθέτει  $K$  κρεβάτια, και για μια συγκεκριμένη χρονική περίοδο  $N$  ημερών η ημερήσια κατανομή του αριθμού ( $x_i$ ) των νοσηλευόμενων ασθενών έχει ως εξής:



Ημέρα (i)	1	2	...	N
Αριθμός Ασθενών (x <sub>i</sub> )	x <sub>1</sub>	x <sub>2</sub>	...	x <sub>N</sub>

(Α) Σύμφωνα με τον πρώτο τρόπο υπολογισμού, έχουμε:

$$\text{Ασθενοημέρες} = \sum_{i=1}^N x_i .$$

(Β) Επειδή στο άθροισμα  $\sum_{i=1}^N x_i$  κάθε ασθενής προσμετράτε τόσες φορές όσες οι ημέρες νοσηλείας του, το άθροισμα αυτό ταυτίζεται με το άθροισμα των ημερών νοσηλείας ανά ασθενή, συνεπώς η ισοδυναμία με τον υπολογισμό Α είναι προφανής.

(Γ) Το πηλίκο  $\frac{x_i}{K}$  δίνει την αναλογία των κατελιημμένων κρεβατιών της κλινικής (ή ποσοστό κάλυψης) την ημέρα i, οπότε η ημερήσια κατανομή της αναλογίας των κατελιημμένων κρεβατιών έχει ως εξής:

Ημέρα (i)	1	2	...	N
Αναλογία Κατ. Κρεβατιών	$K_1 = \frac{x_1}{K}$	$K_2 = \frac{x_2}{K}$	...	$K_N = \frac{x_N}{K}$

Το μέσο ποσοστό κάλυψης κρεβατιών για την περίοδο των N ημερών είναι επομένως:

$$\frac{\sum_{i=1}^N K_i}{N} = \frac{\sum_{i=1}^N \frac{x_i}{K}}{N} = \frac{1}{KN} \sum_{i=1}^N x_i$$

Συνεπώς, σύμφωνα με τον τρίτο τρόπο υπολογισμού,

Ασθενοημέρες =

(Αριθμός Κρεβατιών Κλινικής) x (Μέσο Ποσοστό Κάλυψης) x (Αριθμός Ημερών) =

$$= K \cdot \frac{1}{KN} \sum_{i=1}^N x_i \cdot N = \sum_{i=1}^N x_i$$

όπως στον υπολογισμό Α.

(Δ) Επειδή το  $\sum_{i=1}^N x_i$  ταυτίζεται με το άθροισμα των ημερών νοσηλείας ανά ασθενή, είναι:

$$\text{Μέση Διάρκεια Νοσηλείας} = \frac{\sum_{i=1}^N x_i}{N}.$$

Επομένως, σύμφωνα με τον τέταρτο τρόπο υπολογισμού:

Ασθενοημέρες =

(Συνολικό Πλήθος Νοσηλευόμενων Ασθενών) x (Μέση Διάρκεια Νοσηλείας) =

$$N \cdot \frac{\sum_{i=1}^N x_i}{N} = \sum_{i=1}^N x_i$$

όπως στον υπολογισμό Α.

### **Παράδειγμα:**

Ας υποθέσουμε ότι θέλουμε να υπολογίσουμε τον αριθμό των ασθενοημερών σε μια μονάδα με 12 κρεβάτια για το χρονικό διάστημα μίας εβδομάδας κατά την οποία νοσηλεύτηκαν 10 συνολικά ασθενείς, όπως δείχνει ο παρακάτω πίνακας:

α/α Ασθενή	Δ	Τ	Τ	Π	Π	Σ	Κ
1	X	X	X				
2	X	X	X	X	X	X	X
3	X						
4	X	X	X	X	X	X	X
5	X	X	X				
6	X	X					
7			X	X	X	X	
8			X	X	X	X	X
9				X	X	X	X
10				X	X	X	X

Υπολογισμός (Α):

Σύμφωνα με τον παραπάνω πίνακα, η κατανομή του αριθμού των ασθενών ανά ημέρα έχει ως εξής:

Ημέρα	Δ	Τ	Τ	Π	Π	Σ	Κ	Άθροισμα
Αριθμός Ασθενών	6	5	6	6	6	5	3	37

Άρα, Ασθενοημέρες = Άθροισμα Αριθμών Νοσηλευόμενων Ασθενών ανά Ημέρα =  
37

Υπολογισμός (Β):

Σύμφωνα με τον αρχικό πίνακα, η διάρκεια νοσηλείας ανά ασθενή έχει ως εξής:

Ασθενής	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Άθροισμα
Ημέρες Νοσηλείας	3	7	1	7	3	2	4	3	4	3	37

Άρα, Ασθενοημέρες = Άθροισμα Διάρκειας Νοσηλείας ανά Ασθενή = 37

Υπολογισμός (Γ):

Δεδομένου ότι η μονάδα διαθέτει 12 κρεβάτια και η περίοδος μελέτης είναι 7 ημέρες,

Ασθενοημέρες =

= (Αριθμός Κρεβατιών Κλινικής) x (Μέσο Ποσοστό Κάλυψης) x (Αριθμός Ημερών)

$$= 12 \cdot \left( \frac{\frac{6}{12} + \frac{5}{12} + \frac{6}{12} + \frac{6}{12} + \frac{6}{12} + \frac{5}{12} + \frac{3}{12}}{7} \right) \cdot 7 = 12 \cdot \frac{37}{7} \cdot 7 = 37$$

Υπολογισμός (Δ):

Από τον τελευταίο πίνακα, το άθροισμα των ημερών νοσηλείας ανά ασθενή είναι 37 ημέρες,

οπότε:

Ασθενοημέρες = (Αριθμός Ασθενών) x (Μέση Διάρκεια Νοσηλείας) =

$$= (\text{Αριθμός Ασθενών}) \times \frac{(\text{Άθροισμα Ημερών Νοσηλείας ανά Ασθενή})}{(\text{Αριθμός Ασθενών})} =$$

= (Άθροισμα Ημερών Νοσηλείας ανά Ασθενή) = 37.

## **Γ. Επεξεργασία Αθροιστικών Δεδομένων του Νοσοκομειακού Φαρμακείου για την Κατανάλωση Αντιβιοτικών και Υπολογισμοί Εμπλεκόμενοι**

### ***1. Ανάκτηση δεδομένων για την κατανάλωση αντιβιοτικών στο ΠΑΓΝΗ:***

Η πληροφορία για τα χρησιμοποιούμενα αντιβιοτικά λήφθηκε από τη βάση δεδομένων του Νοσοκομειακού Φαρμακείου του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Ηρακλείου (ΠΑΓΝΗ), το οποίο καταγράφει σε μηνιαία βάση τον αριθμό των τεμαχίων για κάθε ιδιοσκεύασμα που στέλνεται στις κλινικές. Λόγω της λειτουργίας σε σύστημα UNIX του χρησιμοποιούμενου λογισμικού στο φαρμακείο, απαιτήθηκε η συνεργασία με το προσωπικό του Τμήματος Πληροφορικής του ΠΑΓΝΗ προκειμένου να γίνουν οι κατάλληλες τροποποιήσεις που επιτρέπουν την εξαγωγή των δεδομένων σε νεότερο λειτουργικό σύστημα και την αποθήκευσή τους σε μορφή συμβατικού λογιστικού φύλλου (π.χ. excel) ώστε να είναι εφικτή στατιστική επεξεργασία τους.

### ***2. Επεξεργασία των δεδομένων κατανάλωσης των αντιβιοτικών βάσει του συστήματος ATC/DDD:***

Τα αντιβιοτικά κατηγοριοποιήθηκαν βάσει του συστήματος ταξινόμησης ATC (Anatomical Therapeutic Chemical classification) του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας. Σε συνεργασία με το προσωπικό του Νοσοκομειακού Φαρμακείου ενσωματώθηκε στο υπάρχον σύστημα καταγραφής των φαρμάκων η κωδικοποίηση δενδροειδούς μορφής του συστήματος ATC για τα αντιβιοτικά.

Για κάθε ιδιοσκεύασμα υπολογίστηκαν τα γραμμάρια δραστικής ουσίας ανά τεμάχιο και ο όγκος των γραμμαρίων εκφράστηκε σε καθορισμένες ημερήσιες δόσεις (Defined Daily Doses). Οι υπολογισμοί αυτοί έγιναν μέσω ειδικά κατασκευασμένων “ρουτινών” στο

πρόγραμμα EXCEL και βασίζονται στον “Κατάλογο Συνταγογραφούμενων Ιδιοσκευασμάτων” του ΕΟΦ (1<sup>η</sup> έκδοση 2004). Απαιτήθηκε η συνδρομή του προσωπικού του Νοσοκομειακού Φαρμακείου προκειμένου να αναγνωριστούν και να γίνουν οι κατάλληλοι υπολογισμοί των καθορισμένων ημερήσιων δόσεων για τα σκευάσματα των οποίων η κυκλοφορία είχε σταματήσει ή είχαν υποστεί μετατροπή στη φαρμακοτεχνική μορφή, περιεκτικότητα ή συσκευασία τους πριν το 2004.

### **3. Δημιουργία βάσης δεδομένων για την κατανάλωση αντιβιοτικών:**

Τα επεξεργασμένα δεδομένα αποθηκεύτηκαν σε μορφή λογιστικού φύλλου με τρόπο ώστε να είναι αναλύσιμα από οποιοδήποτε λογισμικό στατιστικής ανάλυσης. Η μορφή του αρχείου δεδομένων και οι εμπλεκόμενοι υπολογισμοί δίνονται στον *Πίνακα Γ1*.

Η βάση δεδομένων περιλαμβάνει, για κάθε ιδιοσκεύασμα, το συνολικό αριθμό των Καθορισμένων Ημερήσιων Δόσεων (DDD) που καταναλώθηκαν σε συγκεκριμένο μήνα και έτος, από συγκεκριμένη κλινική ή μονάδα. Έτσι, το αρχείο αυτό επιτρέπει τον υπολογισμό της κατανάλωσης αντιβιοτικών σε DDD ξεχωριστά για κάθε κλινική και για οποιοδήποτε χρονικό διάστημα κριθεί απαραίτητο.

### **4. Υπολογισμός πυκνότητας κατανάλωσης αντιβιοτικών:**

Για να είναι εφικτές οι συγκρίσεις διαφορετικών πληθυσμών σε διαφορετικές χρονικές περιόδους, η κατανάλωση αντιβιοτικών πρέπει να εκφραστεί τελικά σε καθορισμένες ημερήσιες δόσεις ανά 100 αθροιστικές ημέρες νοσηλείας (DDD / 100 patient-days) παρέχοντας ένα δείκτη πυκνότητας της κατανάλωσης. Οι αθροιστικές ημέρες νοσηλείας (ασθενοημέρες) λήφθηκαν από τα αρχεία της Στατιστικής Υπηρεσίας του ΠΑΓΝΗ.

**Πίνακας Γ1: Μορφή Βάσης Δεδομένων για την Κατανάλωση Αντιβιοτικών**

YEAR	MONTH	WARD_C	WARD	AB_C	AB	MM	MMQ	ATC	GEN	MAIN_GROUP	SUBGROUP_1	SUBGROUP_2	GR_PUD	N_UDP	ΠΔΣGR	DDD	GRS	DDDS
1998	6	Π101	MON.ENT.ΠΑΡ. ΚΑΡΔ.Ν.Τ	23.410.102	VIBRAMYCIN 100MG/TAB BTx8	BT	1	J01AA02	DOXYCYCLINE	1	100	100	0,1	8	0,8	0,1	0,8	8,0
2001	5	Π101	MON.ENT.ΠΑΡ. ΚΑΡΔ.Ν.Τ	23.410.102	VIBRAMYCIN 100MG/TAB BTx8	BT	2	J01AA02	DOXYCYCLINE	1	100	100	0,1	8	0,8	0,1	1,6	16,0
2002	4	Π101	MON.ENT.ΠΑΡ. ΚΑΡΔ.Ν.Τ	23.410.102	VIBRAMYCIN 100MG/TAB BTx8	BT	4	J01AA02	DOXYCYCLINE	1	100	100	0,1	8	0,8	0,1	3,2	32,0
...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...

Πεδία Βάσης Δεδομένων:

**YEAR:** Έτος διανομής του αντιβιοτικού στην κλινική ή μονάδα.  
**MONTH:** Μήνας διανομής του αντιβιοτικού στην κλινική ή μονάδα.  
**WARD\_C:** Κωδικός κλινικής ή μονάδας σύμφωνα με το σύστημα καταγραφής του φαρμακείου.  
**WARD:** Περιγραφή κλινικής ή μονάδας.  
**AB\_C:** Κωδικός ιδιοσκευάσματος σύμφωνα με το σύστημα καταγραφής του φαρμακείου.  
**AB:** Περιγραφή ιδιοσκευάσματος σύμφωνα με το σύστημα καταγραφής του φαρμακείου.  
**MM:** Μονάδα μέτρησης στα αρχεία του φαρμακείου (BT, FL κλπ).  
**MMQ:** Ποσότητα μετρημένη σε μονάδες (MM) που κατανάλωσε η κλινική ή μονάδα.  
**ATC:** Κωδικός ATC.  
**GEN:** Όνομα Δραστικής Ουσίας.  
**MAIN\_GROUP:** Κωδικός Θεραπευτικής Κατηγορίας (π.χ. 1 = J01, αντιβιοτικά για συστηματική χορήγηση)  
**SUBGROUP\_1:** Κωδικός Φαρμακολογικής Κατηγορίας (π.χ. J01C, β-λακταμικά αντιβιοτικά, πενικιλίνες).  
**SUBGROUP\_2:** Κωδικός Χημικής / Φαρμακολογικής Ομάδας (π.χ. J01CE, πενικιλίνες ευαίσθητες στη β-λακταμάση.  
**GR\_PUD:** Γραμμάρια μοναδιαίας δόσης (ανά μία ταμπλέτα, ένα δισκίο, ένα vial κλπ).  
**N\_UDP:** Αριθμός Μονάδων (δισκίων, ταμπλέτων κλπ) ανά Συσκευασία.  
**ΠΔΣGR:** Περιεκτικότητα Δραστικής Ουσίας στη συγκεκριμένη Συσκευασία.  
**DDD:** Τιμή Καθορισμένης Ημερήσιας Δόσης (Defined Daily Dose) σε γραμμάρια.  
**GRS:** Συνολική Ποσότητα Γραμμαρίων.  
**DDDS:** Αριθμός Καθορισμένων Ημερήσιων Δόσεων.

Υπολογισμοί:

$$\text{ΠΔΣGR} = (\text{GR\_PUD}) \times (\text{N\_UDP})$$

$$\text{GRS} = (\text{MMQ}) \times (\text{ΠΔΣGR})$$

$$\text{DDDS} = (\text{GRS}) / (\text{DDD})$$

**Δ. Ετήσιοι Δείκτες Κατανάλωσης Αντιβιοτικών στο Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Ηρακλείου ανά Ομάδα Ομοειδών Κλινικών, κατά την πενταετία 1998-2002 (βάσει της έκδοσης 2002 του συστήματος ATC/DDD)**

**Πίνακας Δ1:** Ετήσιοι Δείκτες Κατανάλωσης Αντιβιοτικών στις **Παθολογικές Κλινικές** ανά ομάδα ATC (Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Ηρακλείου, 1998-2002)

Antimicrobial group*	POOL 1998-2002 (% of total use)	DDD per 100 patient-days*					Trend assessment**	
		Yearly consumption rates					Trend	p-value
J01CR – Combinations of Penicillins, including BLI	28.20 (25.6)	20.28	24.58	34.48	29.50	31.29	Increase	<0.001
Without anti-pseudomonal activity ( <i>Amoxicillin &amp; EI, Ampicillin &amp; EI</i> )	26.39 (24.0)	19.90	24.32	34.04	25.85	27.13	Increase	0.018
With anti-pseudomonal activity ( <i>Ticarcillin &amp; EI, Piperacillin &amp; EI</i> )	1.81 (1.6)	0.37	0.26	0.44	3.65	4.16	Increase	<0.001
J01DA - Cephalosporins	24.74 (22.5)	21.90	20.74	22.49	27.61	30.59	Increase	<0.001
1st Generation ( <i>Cefadroxil</i> )	0.07 (<0.1)	0.12	0.07	0.07	0.09	0.01	Constant	0.102
2nd Generation ( <i>Cefuroxime, Cefamandole, Cefaclor, Cefatrizine, Cefoxitin</i> )	16.23 (14.8)	13.90	13.88	14.98	18.10	20.00	Increase	<0.001
3-4th Generation ( <i>Ceftriaxone, Ceftazidime, Cefotaxime, Cefixime, Cefepime</i> )	8.44 (7.7)	7.88	6.79	7.44	9.42	10.58	Increase	<0.001
J01FA-Macrolides ( <i>Clarithromycin, Roxithromycin, Erythromycin, Azithromycin</i> )	20.68 (18.8)	15.90	18.27	20.43	22.17	26.11	Increase	<0.001
J01MA-Fluoroquinolones ( <i>Ciprofloxacin, Ofloxacin, Pefloxacin, Norfloxacin, Levofloxacin</i> )	8.61 (7.8)	3.20	5.19	9.00	10.87	14.17	Increase	<0.001
J01CA – Penicillins with extended spectrum	7.56 (6.9)	9.93	9.33	7.10	6.58	5.13	Decrease	<0.001
Without anti-pseudomonal activity ( <i>Amoxicillin, Ampicillin</i> )	7.50 (6.8)	9.87	9.31	7.00	6.45	5.13	Decrease	<0.001
With anti-pseudomonal activity ( <i>Piperacillin</i> )	0.06 (<0.1)	0.05	0.02	0.10	0.14	0.00	Constant	0.869
J01FF-Lincosamides ( <i>Clindamycin</i> )	4.01 (3.6)	3.27	4.03	4.07	4.28	4.31	Increase	0.024
J01CE-β-Lactamase-sensitive penicillins ( <i>Benzympenicillin, Phenomethylpenicillin</i> )	3.33 (3.0)	3.46	4.35	3.61	3.17	2.10	Decrease	0.001
J01GB-Aminoglycosides ( <i>Amikacin, Netilmicin, Gentamycin, Tobramycin</i> )	2.78 (2.5)	3.57	3.87	2.50	2.60	1.45	Decrease	<0.001
J01XD-Imidazoles ( <i>Metronidazole, Ornidazole</i> )	2.76 (2.5)	2.09	2.54	2.92	4.59	1.59	Constant	0.612
J01XA-Glycopeptides ( <i>Vancomycin, Teicoplanin</i> )	2.65 (2.4)	2.83	2.29	3.11	2.65	2.37	Constant	0.590
J01AA-Tetracyclines ( <i>Doxycycline, Minocycline, Tetracycline, Oxytetracycline</i> )	1.96 (1.8)	2.08	1.77	2.61	1.60	1.74	Constant	0.397
J01DH-Carbapenems ( <i>Imipenem &amp; EI, Meropenem</i> )	1.61 (1.5)	1.20	1.21	1.69	1.89	2.02	Increase	0.002
J01CF-β-Lactamase-resistant penicillins ( <i>Dicloxacillin, Oxacilline</i> )	0.43 (0.4)	0.79	0.40	0.22	0.58	0.17	Decrease	0.032
J01DF-Monobactams ( <i>Aztreonam</i> )	0.32 (0.3)	0.18	0.60	0.44	0.23	0.11	Constant	0.067
Other Antibacterials ( <i>F.Acid, Colistin, Streptomycin, Chloramphenicol, Nitrofurantoin</i> )	0.33 (0.3)	0.40	0.26	0.34	0.33	0.35	Constant	0.905
J01 Antibacterials for systemic use (total)	109.97	91.07	99.42	115.02	118.66	123.52	Increase	<0.001

\* As in the 2002 version of the ATC/DDD system.

\*\* Determined by the significance and the sign of the slope coefficient in linear regression using monthly consumption rates.

BLI: Beta-lactamase inhibitors, EI: Enzyme inhibitor



**Πίνακας Δ2:** Ετήσιοι Δείκτες Κατανάλωσης Αντιβιοτικών στις Αιματο-ογκολογικές Κλινικές ανά ομάδα ATC (Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Ηρακλείου, 1998-2002)

Antimicrobial group*	DDD per 100 patient-days*					Trend assessment**		
	POOL 1998-2002 (% of total use)	Yearly consumption rates					Trend	p-value
J01DA - Cephalosporins	17.10 (23.0)	13.05	9.53	15.53	21.28	25.42	Increase	<0.001
1st Generation ( <i>Cefadroxil</i> )	0.09 (0.1)	0.27	0.08	0.02	0.09	0.00	Decrease	0.002
2nd Generation ( <i>Cefuroxime, Cefaclor, Cefoxitin, Cefatrizine, Cefamandole</i> )	3.15 (4.2)	3.32	1.63	2.86	3.84	4.09	Increase	0.011
3-4th Generation ( <i>Ceftriaxone, Ceftazidime, Cefotaxime, Cefepime, Cefixime</i> )	13.87 (18.6)	9.46	7.82	12.65	17.35	21.33	Increase	<0.001
J01CR – Combinations of Penicillins, including BLI	12.51 (16.8)	10.61	13.83	11.27	13.52	13.22	Constant	0.238
Without anti-pseudomonal activity ( <i>Amoxicillin &amp; EI, Ampicillin &amp; EI</i> )	10.89 (14.6)	10.09	13.22	10.57	10.57	10.00	Constant	0.115
With anti-pseudomonal activity ( <i>Ticarcillin &amp; EI, Piperacillin &amp; EI</i> )	1.62 (2.2)	0.52	0.61	0.70	2.95	3.23	Increase	<0.001
J01FA-Macrolides ( <i>Clarithromycin, Roxithromycin, Erythromycin, Azithromycin</i> )	7.95 (10.7)	6.63	6.97	7.16	7.77	11.17	Increase	0.003
J01MA-Fluoroquinolones ( <i>Ciprofloxacin, Ofloxacin, Pefloxacin, Levofloxacin</i> )	6.80 (9.1)	6.35	6.02	5.59	7.96	8.11	Increase	0.001
J01XA-Glycopeptides ( <i>Teicoplanin, Vancomycin</i> )	6.33 (8.5)	6.65	4.17	5.54	6.46	8.90	Increase	<0.001
J01GB-Aminoglycosides ( <i>Amikacin, Netilmicin, Gentamycin, Tobramycin</i> )	5.20 (7.0)	5.32	5.20	6.11	5.02	4.22	Constant	0.060
J01FF-Lincosamides ( <i>Clindamycin</i> )	4.37 (5.9)	4.81	3.02	3.80	5.21	5.06	Constant	0.182
J01DH-Carbapenems ( <i>Imipenem &amp; EI, Meropenem</i> )	4.32 (5.8)	2.78	3.57	4.85	4.70	5.40	Increase	<0.001
J01CA – Penicillins with extended spectrum	3.26 (4.4)	3.68	3.61	2.82	2.87	3.45	Constant	0.547
Without anti-pseudomonal activity ( <i>Amoxicillin, Ampicillin</i> )	3.24 (4.4)	3.67	3.61	2.81	2.82	3.45	Constant	0.546
With anti-pseudomonal activity ( <i>Piperacillin</i> )	0.02 (<0.1)	0.01	0.00	0.01	0.05	0.00	Constant	0.889
J01XD-Imidazoles ( <i>Metronidazole, Ornidazole</i> )	3.08 (4.1)	3.38	2.98	3.36	3.43	2.24	Constant	0.174
J01CE-β-Lactamase-sensitive penicillins ( <i>Phenomethylpenicillin, Benzylpenicillin</i> )	1.87 (2.5)	1.73	1.68	2.27	2.35	1.23	Constant	0.931
J01AA-Tetracyclines ( <i>Doxycycline, Minocycline, Tetracycline</i> )	1.05 (1.4)	1.08	1.07	1.28	1.01	0.80	Constant	0.519
J01CF-β-Lactamase-resistant penicillins ( <i>Oxacilline, Dicloxacillin</i> )	0.28 (0.4)	0.47	0.61	0.10	0.25	0.04	Decrease	0.002
J01DF-Monobactams ( <i>Aztreonam</i> )	0.22 (0.3)	0.13	0.31	0.15	0.27	0.22	Constant	0.454
Other Antibacterials ( <i>Colistin, Streptomycin, Chloramphenicol, Nitrofurantoin, Linezolid</i> )	0.12 (0.2)	0.11	0.16	0.07	0.06	0.20	Constant	0.497
J01 Antibacterials for systemic use (total)	74.46	66.78	62.74	69.93	82.16	89.69	Increase	<0.001

\* As in the 2002 version of the ATC/DDD system.

\*\* Determined by the significance and the sign of the slope coefficient in linear regression using monthly consumption rates.

BLI: Beta-lactamase inhibitors, EI: Enzyme inhibitor

**Πίνακας Α3:** Ετήσιοι Δείκτες Κατανάλωσης Αντιβιοτικών στις Χειρουργικές Κλινικές ανά ομάδα ATC (Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Ηρακλείου, 1998-2002)

Antimicrobial group*	DDD per 100 patient-days*					Trend assessment**		
	POOL 1998-2002 (% of total use)	Yearly consumption rates					Trend	p-value
J01DA - Cephalosporins	24.84 (25.3)	25.50	24.34	23.25	25.31	25.83	Constant	0.477
1st Generation ( <i>Cefadroxil</i> )	0.08 (<0.1)	0.12	0.06	0.13	0.07	0.00	Decrease	0.014
2nd Generation ( <i>Cefuroxime, Cefamandole, Cefaclor, Cefatrizine, Cefoxitin</i> )	18.74 (19.1)	21.27	19.45	17.48	17.66	18.07	Decrease	<0.001
3-4th Generation ( <i>Ceftriaxone, Ceftazidime, Cefotaxime, Cefixime, Cefepime</i> )	6.03 (6.1)	4.12	4.83	5.64	7.58	7.76	Increase	<0.001
J01CA – Penicillins with extended spectrum	18.31 (18.6)	20.28	19.67	20.42	17.40	14.06	Decrease	<0.001
Without anti-pseudomonal activity ( <i>Amoxicillin, Ampicillin</i> )	18.17 (18.5)	20.12	19.59	20.11	17.23	14.06	Decrease	<0.001
With anti-pseudomonal activity ( <i>Piperacillin</i> )	0.14 (0.1)	0.16	0.08	0.31	0.17	0.00	Constant	0.108
J01CR – Combinations of Penicillins, including BLI	16.33 (16.6)	10.11	14.09	18.89	19.54	18.42	Increase	<0.001
Without anti-pseudomonal activity ( <i>Amoxicillin &amp; EI, Ampicillin &amp; EI</i> )	13.76 (14.0)	9.05	12.55	16.62	15.23	14.88	Increase	<0.001
With anti-pseudomonal activity ( <i>Ticarcillin &amp; EI, Piperacillin &amp; EI</i> )	2.57 (2.6)	1.06	1.54	2.27	4.31	3.54	Increase	<0.001
J01MA-Fluoroquinolones ( <i>Ciprofloxacin, Ofloxacin, Pefloxacin, Norfloxacin, Levofloxacin</i> )	8.77 (8.9)	5.91	5.35	7.85	10.66	13.59	Increase	<0.001
J01FA-Macrolides ( <i>Clarithromycin, Roxithromycin, Erythromycin, Azithromycin</i> )	5.73 (5.8)	5.74	4.90	5.71	6.17	6.11	Constant	0.676
J01GB-Aminoglycosides ( <i>Amikacin, Netilmicin, Gentamycin, Tobramycin</i> )	5.00 (5.1)	6.58	6.45	5.07	4.54	2.57	Decrease	<0.001
J01XD-Imidazoles ( <i>Metronidazole, Ornidazole</i> )	4.40 (4.5)	4.73	5.76	4.86	4.81	1.99	Decrease	<0.001
J01FF-Lincosamides ( <i>Clindamycin</i> )	3.62 (3.7)	2.50	3.81	3.53	4.21	3.96	Increase	<0.001
J01XA-Glycopeptides ( <i>Vancomycin, Teicoplanin</i> )	3.46 (3.5)	2.60	2.98	4.09	3.77	3.75	Increase	<0.001
J01CE-β-Lactamase-sensitive penicillins ( <i>Benzylpenicillin, Phenomethylpenicillin</i> )	3.28 (3.3)	4.57	3.94	3.21	3.13	1.72	Decrease	<0.001
J01AA-Tetracyclines ( <i>Doxycycline, Minocycline, Tetracycline, Oxytetracycline</i> )	2.56 (2.6)	1.74	3.25	3.41	2.09	2.27	Constant	0.994
J01DH-Carbapenems ( <i>Imipenem &amp; EI, Meropenem</i> )	1.42 (1.4)	1.08	1.22	1.95	1.17	1.63	Constant	0.083
J01CF-β-Lactamase-resistant penicillins ( <i>Dicloxacillin, Oxacilline</i> )	0.12 (0.1)	0.41	0.06	0.04	0.08	0.04	Decrease	<0.001
J01DF-Monobactams ( <i>Aztreonam</i> )	0.04 (<0.1)	0.09	0.01	0.04	0.02	0.04	Constant	0.409
Other Antibacterials ( <i>F.Acid, Colistin, Streptomycin, Chloramphenicol, Nitrofurantoin, Linezolid</i> )	0.49 (0.5)	0.45	0.41	0.50	0.40	0.67	Increase	0.049
J01 Antibacterials for systemic use (total)	98.36	92.29	96.26	102.82	103.30	96.64	Constant	0.146

\* As in the 2002 version of the ATC/DDD system.

\*\* Determined by the significance and the sign of the slope coefficient in linear regression using monthly consumption rates.

BLI: Beta-lactamase inhibitors, EI: Enzyme inhibitor

**Πίνακας Α4:** Ετήσιοι Δείκτες Κατανάλωσης Αντιβιοτικών στις Μονάδες Εντατικής Θεραπείας ανά ομάδα ATC (Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Ηρακλείου, 1998-2002)

Antimicrobial group*	DDD per 100 bed-days*						Trend assessment**	
	POOL 1998-2002 (% of total use)	Yearly consumption rates					Trend	p-value
		1998	1999	2000	2001	2002		
J01FA-Macrolides ( <i>Clarithromycin, Roxithromycin, Erythromycin, Azithromycin</i> )	16.24 (16.5)	9.72	13.75	18.83	18.67	18.25	Increase	0.038
J01CR – Combinations of Penicillins, including BLI	14.12 (14.4)	4.29	9.25	13.48	21.37	18.53	Increase	<0.001
Without anti-pseudomonal activity ( <i>Amoxicillin &amp; EI, Ampicillin &amp; EI</i> )	9.46 (9.6)	3.81	7.61	11.45	13.30	9.58	Increase	<0.001
With anti-pseudomonal activity ( <i>Ticarcillin &amp; EI, Piperacillin &amp; EI</i> )	4.66 (4.7)	0.48	1.64	2.04	8.07	8.95	Increase	<0.001
J01DA - Cephalosporins	13.91 (14.2)	13.90	11.70	13.04	14.98	15.38	Constant	0.154
1st Generation ( <i>Cefadroxil</i> )	0.01 (<0.1)	0.00	0.06	0.00	0.00	0.00	Constant	0.523
2nd Generation ( <i>Cefuroxime, Cefamandole, Cefaclor, Cefoxitin</i> )	8.12 (8.3)	8.73	8.54	7.78	7.37	8.35	Constant	0.226
3-4th Generation ( <i>Ceftriaxone, Ceftazidime, Cefotaxime, Cefixime, Cefepime</i> )	5.78 (5.9)	5.17	3.10	5.25	7.61	7.03	Increase	0.003
J01MA-Fluoroquinolones ( <i>Ciprofloxacin, Ofloxacin, Pefloxacin, Norfloxacin</i> )	13.37 (13.6)	9.77	10.15	17.69	15.13	13.12	Increase	0.018
J01DH-Carbapenems ( <i>Imipenem &amp; EI, Meropenem</i> )	9.86 (10.0)	6.44	6.57	8.20	10.99	15.10	Increase	<0.001
J01XA-Glycopeptides ( <i>Vancomycin, Teicoplanin</i> )	9.33 (9.5)	6.13	6.80	10.25	11.87	10.40	Increase	<0.001
J01CA – Penicillins with extended spectrum	6.77 (6.9)	7.32	6.85	8.07	5.81	6.11	Constant	0.403
Without anti-pseudomonal activity ( <i>Amoxicillin, Ampicillin</i> )	6.73 (6.9)	7.32	6.85	8.05	5.65	6.11	Constant	0.384
With anti-pseudomonal activity ( <i>Piperacillin</i> )	0.04 (<0.1)	0.00	0.00	0.01	0.16	0.00	Constant	0.213
J01GB-Aminoglycosides ( <i>Amikacin, Netilmicin, Gentamycin, Tobramycin</i> )	6.55 (6.7)	5.01	4.92	4.43	8.43	8.91	Increase	0.002
J01FF-Lincosamides ( <i>Clindamycin</i> )	4.05 (4.1)	6.25	6.58	5.23	1.68	1.76	Decrease	<0.001
J01XD-Imidazoles ( <i>Metronidazole, Ornidazole</i> )	1.29 (1.3)	1.78	1.85	1.42	1.26	0.44	Decrease	0.003
J01CE-β-Lactamase-sensitive penicillins ( <i>Benzylpenicillin, Phenomethylpenicillin</i> )	1.24 (1.3)	2.69	1.20	1.33	1.09	0.33	Decrease	0.028
J01AA-Tetracyclines ( <i>Doxycycline, Minocycline</i> )	0.50 (0.5)	0.61	0.00	0.30	0.82	0.69	Constant	0.221
J01DF-Monobactams ( <i>Aztreonam</i> )	0.16 (0.2)	0.26	0.05	0.12	0.30	0.08	Constant	0.872
J01CF-β-Lactamase-resistant penicillins ( <i>Dicloxacillin, Oxacilline</i> )	0.13 (0.1)	0.45	0.15	0.00	0.16	0.00	Decrease	0.018
Other Antibacterials ( <i>F.Acid, Colistin, Chloramphenicol, Linezolid</i> )	0.69 (0.7)	0.23	0.08	0.19	0.35	2.19	Increase	0.003
J01 Antibacterials for systemic use (total)	98.21	74.85	79.93	102.56	112.89	111.30	Increase	<0.001

\* As in the 2002 version of the ATC/DDD system.

\*\* Determined by the significance and the sign of the slope coefficient in linear regression using monthly consumption rates.

BLI: Beta-lactamase inhibitors, EI: Enzyme inhibitor

## ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ

1. Kritsotakis EI, Gikas A. Surveillance of antibiotic use in hospitals: methods, trends and targets. *Clinical Microbiology and Infection* 2006; 12(8):701-4.
2. Kritsotakis EI, Assithianakis P, Kanellos P, Tzagarakis N, Ioannides MC, Gikas A. Surveillance of monthly antimicrobial consumption rates stratified by patient-care area: a tool for triggering and targeting antibiotic policy changes in the hospital. *Journal of Chemotherapy* 2006; 18(4):394-401.
3. Kritsotakis EI, Christidou A, Roumbelaki M, Tselentis Y, Gikas A. The Dynamic Relationship between Antibiotic Use and the Incidence of Vancomycin-Resistant Enterococcus: a 7-year Experience in a Tertiary-care Hospital. *Submitted for publication.*