



European
University Cyprus

LAUREATE INTERNATIONAL UNIVERSITIES

© Randy Glasbergen
glasbergen.com

“This prescription doesn’t cure anything, but
it has fewer side effects than other drugs.”



GLASBERGEN



EUCIC

EUROPEAN COMMITTEE ON
INFECTION CONTROL

European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases

Βελτιστοποίηση της αντιμικροβιακής θεραπείας στον άνθρωπο

15 Νοεμβρίου 2017



Κωνσταντίνος Τσιούτης, MD PhD

Ειδικός Παθολόγος

Λέκτορας Παθολογίας, Ιατρική Σχολή

Ευρωπαϊκό Πανεπιστήμιο Κύπρου



Σύγκρουση συμφερόντων

- Καμία

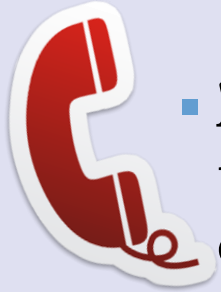


Περιεχόμενο παρουσίασης

- Είναι σημαντικά τα αντιμικροβιακά φάρμακα?
- Πώς ορίζεται η αχρείαστη ή ακατάλληλη χρήση των αντιμικροβιακών
- Ποιες είναι οι ανεπιθύμητες επιπτώσεις της χρήσης αντιμικροβιακών
- Ποιες είναι οι βασικές αρχές της βέλτιστης αντιμικροβιακής θεραπείας



Κλινική περίπτωση



- Άντρας 32 ετών επικοινωνήσε με τον οικογενειακό του ιατρό λόγω πονόλαιμου, μη-παραγωγικού βήχα, δεκατικής πυρετικής κίνησης και μυαλγιών από 3ημέρου
- Ο ιατρός του έδωσε τηλεφωνικές οδηγίες για συμπτωματική αγωγή και αντιβίωση με κεφουροξίμη



Κλινική περίπτωση (συνέχεια)

- 4 ημέρες μετά, κι ενώ ήταν σημαντικά βελτιωμένος
- Νέο κύμα εμπυρέτου, κοιλιακού άλγους, διαρροιών
- Συνεχίζει αγωγή με κεφουροξίμη μέχρι να κλείσει μία εβδομάδα → τα συμπτώματα πιο έντονα & οι διάρροιες περισσότερες
- *Τι θα υποψιαστείτε?*
- *Είχε ένδειξη η χορήγηση αντιμικροβιακών?*



Περιεχόμενο παρουσίασης

- Είναι σημαντικά τα αντιμικροβιακά φάρμακα?
- Πώς ορίζεται η αχρείαστη ή ακατάλληλη χρήση των αντιμικροβιακών
- Ποιες είναι οι ανεπιθύμητες επιπτώσεις της χρήσης αντιμικροβιακών
- Ποιες είναι οι βασικές αρχές της βέλτιστης αντιμικροβιακής θεραπείας



Η ιδιαιτερότητα των αντιμικροβιακών

- Χορηγούνται προκειμένου να δράσουν στην ανάπτυξη και οικολογία των παθογόνων μικροοργανισμών

και όχι άμεσα στις φυσιολογικές διεργασίες του ανθρώπινου οργανισμού

→ Επιλογή αντιμικροβιακής αγωγής βασίζεται στα χαρακτηριστικά του ασθενούς, του φαρμάκου, αλλά και του μικροοργανισμού



THE STATE OF THE **WORLD'S ANTIBIOTICS** **2015**

CDDEP THE CENTER FOR
Disease Dynamics,
Economics & Policy
WASHINGTON DC • NEW DELHI



Global
**Antibiotic
Resistance**
Partnership

**English surveillance programme for
antimicrobial utilisation and
resistance (ESPAUR)**



Public Health
England

Executive summary and
recommendations extracted from
2016 report





**Last-line antibiotics are failing:
options to address this urgent threat to
patients and healthcare systems**

TECHNICAL REPORT

**Proposals for EU guidelines
on the prudent use of
antimicrobials in humans**

EUROPEAN ANTIBIOTIC AWARENESS DAY



A EUROPEAN
HEALTH INITIATIVE

English (en)



Plan a campaign

For prescribers

Get informed

Get involved

Campaigns in Europe

News

About



HOME ABOUT US ABOUT THE ISSUE POLICY RESEARCH

APUA in Action

OUR COMMITMENT

SURGICAL INFECTIONS
Volume 18, Number 8, 2017
© Mary Ann Liebert, Inc.
DOI: 10.1089/sur.2017.219

Global Alliance Position Article

A Global Declaration on Appropriate Use of Antimicrobial Agents across the Surgical Pathway

Global Alliance for Infections in Surgery Working Group

World Alliance Against Antibiotic
Resistance



World Alliance Against Antibiotic
Resistance

WAAAR Declaration Eng

Published: Monday, 23 June 2014 02:00

Email Print

World Alliance Against Antibiotic Resistance Alliance Contre le développement des Bactéries Multi-Résistantes The WAAAR declaration against antibiotic resistance Jean Carlet, on behalf of the members of the WAAAR June 2014 jeancarlet@gmail.com

The increase in antibiotic resistant bacteria poses a major healthcare threat. In the face of an almost complete absence of new antimicrobial drugs in development, antibiotic resistance (ABR) has become one of the main public health problems of our time. Antibiotics are a unique class of medications because of their potential societal impact; use of an antibiotic in a single patient can select for ABR that can spread to other people, animals, and the environment, making an antibacterial used in one patient ineffective for many others. Bacterial resistance can evolve rapidly. As bacteria

Είναι σημαντικά τα αντιμικροβιακά? Κόστος

A national evaluation of antibiotic expenditures by healthcare setting in the United States, 2009

J Antimicrob Chemother 2013; **68**: 715–718

Katie J. Suda^{1*}, Lauri A. Hicks², Rebecca M. Roberts², Robert J. Hunkler³ and Larry H. Danziger⁴

Table 1. Overall antibiotic expenditures by class and healthcare setting, 2009

**USA 2009 →
\$10.5 billion**

Antibiotic class	Expenditure (in millions of US\$) ^a			
	outpatient	inpatient	long-term care	total expenditure
Aminoglycosides	213.4 (3.2%) ^b	65.7 (1.8%)	16.6 (3.2%)	295.7 (2.8%)
Cephalosporins	704.3 (10.7%)	250.1 (7.0%)	28.3 (5.4%)	982.7 (9.3%)
Macrolides	739.2 (11.2%)	158.1 (4.4%)	20.2 (3.8%)	917.5 (8.7%)
Miscellaneous	451.8 (6.8%)	962.0 (27.0%)	137.8 (26.2%)	1551.6 (14.7%)
Oxazolidinones	258.5 (3.9%)	366.9 (10.3%)	69.3 (13.2%)	694.7 (6.6%)
Penicillins	911.4 (13.8%)	1048.6 (29.4%)	65.6 (12.5%)	2025.6 (19.2%)
Quinolones	1864.9 (28.2%)	489.1 (13.7%)	149.3 (28.3%)	2503.3 (23.7%)
SXT	52.5 (0.8%)	11.4 (0.3%)	3.5 (0.7%)	67.4 (0.6%)
Tetracyclines	1301.5 (19.7%)	196.5 (5.5%)	28.2 (5.4%)	1526.2 (14.4%)
Total expenditure	6497.5	3548.4	518.8	10564.7

Είναι σημαντικά τα αντιμικροβιακά? *Επιδημιολογικά στοιχεία χρήσης*



- Στα νοσοκομεία

- ΕΕ & ΗΠΑ → **35-70%** των νοσηλευόμενων ασθενών είναι υπό αντιμικροβιακή αγωγή οποιαδήποτε δεδομένη στιγμή
 - Κύπρος → 45%
- **άγνωστη ένδειξη χορήγησης αντιβιοτικών στο 20.6% των ασθενών!**
- **ECDC PPS 2011-12:** Κύπρος → 75% χειρουργικής προφύλαξης χορηγούνταν για >1 ημέρα

Fridkin SK, et al. Clin Infect Dis 1999
Vincent JL, et al. JAMA 2009
ECDC PPS 2011-2012



Είναι σημαντικά τα αντιμικροβιακά? *Επιδημιολογικά στοιχεία χρήσης*



- Στην κοινότητα → ~80% των χορηγούμενων αντιμικροβιακών
 - Ετήσιες συνταγογραφήσεις αντιμικροβιακών ανά άτομο, 2010
 - ΗΠΑ → 0.83
 - Ελλάδα 2010 → 0.77
 - Σουηδία 2010 → 0.39
- Λήψη αντιβιοτικών στην κοινότητα **χωρίς συνταγογράφηση**, 2016
 - Ελλάδα → 20%
 - Κύπρος → 14%
 - ΕΕ → 7%

**>30% για λοιμώξεις
ανώτερου αναπνευστικού!**

<https://www.cdc.gov/getsmart/week/overview.html>

Kourlaba G, et al. Eurosurveillance 2016

Special Eurobarometer 445 Report: Antimicrobial Resistance, April 2016



Περιεχόμενο παρουσίασης

- Είναι σημαντικά τα αντιμικροβιακά φάρμακα?
- Πώς ορίζεται η αχρείαστη ή ακατάλληλη χρήση των αντιμικροβιακών
- Ποιες είναι οι ανεπιθύμητες επιπτώσεις της χρήσης αντιμικροβιακών
- Ποιες είναι οι βασικές αρχές της βέλτιστης αντιμικροβιακής θεραπείας



Αχρείαστη και ακατάλληλη χρήση αντιμικροβιακών

Ευρύς όρος που περιλαμβάνει:

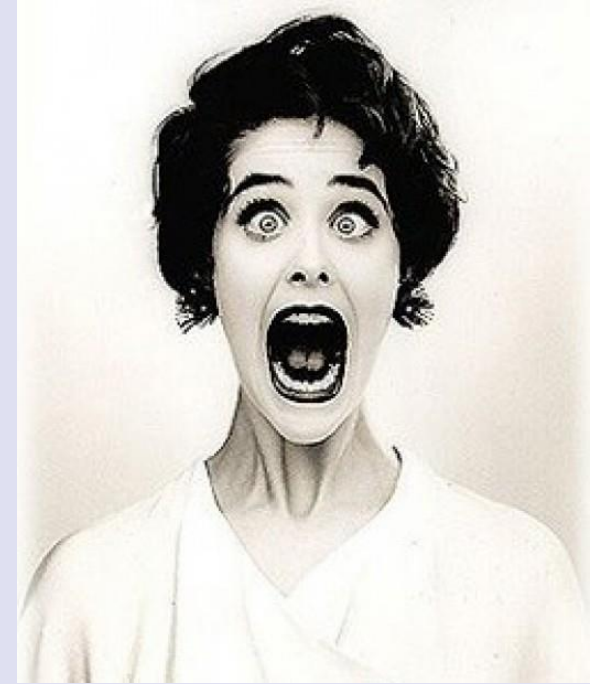
- **αχρείαστη** συνταγογράφηση
- **λανθασμένη** επιλογή αντιμικροβιακού / χρήση αντιμικροβιακού στο οποίο το παθογόνο είναι ανθεκτικό
- ακατάλληλη **δοσολογία**
- λανθασμένη **διάρκεια**



Παραδείγματα αχρείαστης και ακατάλληλης χρήσης αντιμικροβιακών

Αχρείαστη συνταγογράφηση

- οξεία μη-επιπλεγμένη ρινοκολπίτιδα
- οξεία μη-επιπλεγμένη βρογχίτιδα
- ασυμπτωματική βακτηριουρία
- αποικισμός



Παραδείγματα αχρείαστης και ακατάλληλης χρήσης αντιμικροβιακών

Λανθασμένη επιλογή αντιμικροβιακού

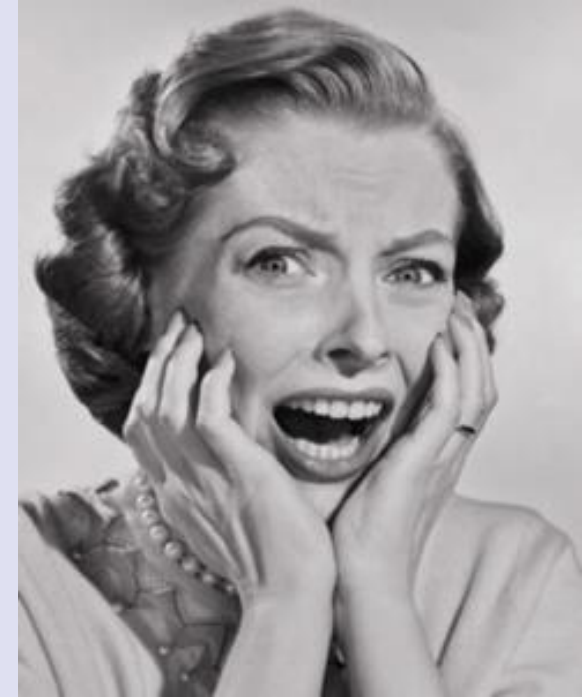
- Αντιμετώπιση οξείας στρεπτοκοκκικής φαρυγγίτιδας με φθοριοκινολόνες
- Αντιμετώπιση πυελονεφρίτιδας με νιτροφουραντοΐνη
- Αντιμετώπιση πνευμονίας με δαπτομυκίνη



Παραδείγματα αχρείαστης και ακατάλληλης χρήσης αντιμικροβιακών

Ακατάλληλη δοσολογία

- Μη χρήση φαρμακοδυναμικών ιδιοτήτων, πχ.
 - Χρονο-εξαρτώμενη βακτηριοκτόνο δράση των περισσότερων β-λακταμών
 - Δόση εφόδου ΕΦ κολιστίνης
- Μη προσαρμογή για σωματικό βάρος
 - πχ.β-λακτάμες, δαπτομυκίνη, βανκομυκίνη, αμινογλυκοσίδες, αμφοτερικίνη Β



Παραδείγματα αχρείαστης και ακατάλληλης χρήσης αντιμικροβιακών



Λανθασμένη διάρκεια

- Χειρουργική προφύλαξη για περισσότερες από 24 ώρες
- Αντιμετώπιση πνευμονίας για 2 εβδομάδες



Περιεχόμενο παρουσίασης

- Είναι σημαντικά τα αντιμικροβιακά φάρμακα?
- Πώς ορίζεται η αχρείαστη ή ακατάλληλη χρήση των αντιμικροβιακών
- Ποιες είναι οι ανεπιθύμητες επιπτώσεις της χρήσης αντιμικροβιακών
- Ποιες είναι οι βασικές αρχές της βέλτιστης αντιμικροβιακής θεραπείας



Ανεπιθύμητες επιπτώσεις χρήσης αντιμικροβιακών

■ Ανεπιθύμητες ενέργειες

- Αντιδράσεις υπερευαισθησίας / αλλεργικές
- Τοξικότητα
- Διάρροια που σχετίζεται με αντιβιοτικά
- Πυρετός εκ φαρμάκου

■ Αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα

■ Μικροβιακή αντοχή

- **Υπερλοιμώξεις (superinfections)** από ευκαιριακά ή από ανθεκτικά (**breakthrough**) βακτήρια
 - *Clostridium difficile* κολίτιδα

■ Αυξημένο κόστος

- ειδικά σε περιοχές με ↑ επιπολασμό αντοχής



Συχνότητα ανεπιθύμητων ενεργειών από αντιμικροβιακά

JAMA | Original Investigation

US Emergency Department Visits for Outpatient Adverse Drug Events, 2013-2014

- Αντιβιοτικά → **οι περισσότερες** επισκέψεις για ανεπιθ.ενέργειες από φάρμακα σε **παιδιά <14 yo**
 - 52.5% από πενικιλίνες/κεφαλοσπορίνες
 - 81.8% λόγω αλλεργιών
 - 11.9% για γαστρεντερικές ενοχλήσεις
 - 7.5% χρειάστηκαν νοσηλεία



Το κόστος της μικροβιακής αντοχής

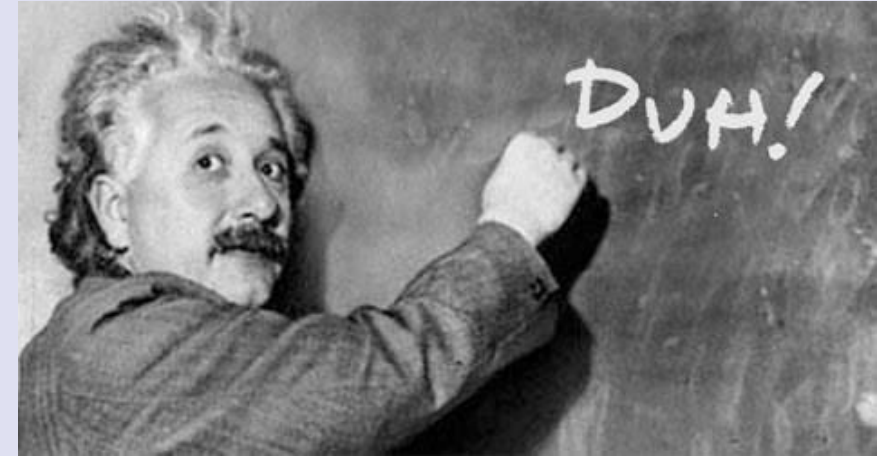
ΕΕ & ΗΠΑ

- ~50,000 θάνατοι/έτος
- Κόστος λοιμώξεων από ανθεκτικά παθογόνα > **€35 δισεκατομ./έτος**



Πρόληψη ανεπιθύμητων επιπτώσεων

- Πιο σημαντικό μέτρο: **χρήση με σύνεση!**
- Λήψη **καλού ιστορικού** του ασθενούς:
 - Άλλα φάρμακα
 - Χρόνια νοσήματα
 - Προηγ.αλλεργία/Υπερευαισθησία
- Αναγνώριση **εστίας λοίμωξης** και πιθανού **μικροβιακού αιτίου**
- **Συγκεκριμένα μέτρα** αναλόγως του αντιμικροβιακού
 - πχ. αργή έγχυση βανκομυκίνης, μία ημερήσια δόση αμινογλυκοσιδών, αποφυγή κλινταμυκίνης σε ηλικιωμένους ή σε άτομα με πρόσφατη λήψη αντιβιοτικών

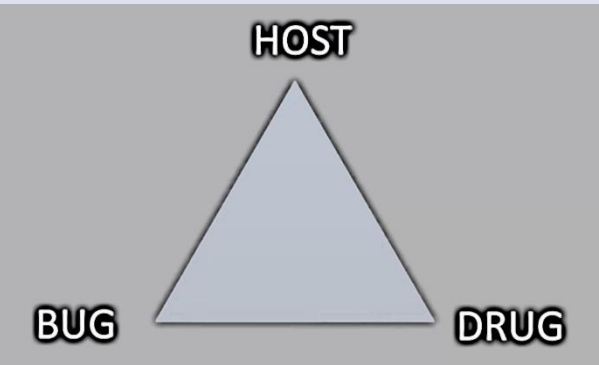


Περιεχόμενο παρουσίασης

- Είναι σημαντικά τα αντιμικροβιακά φάρμακα?
- Πώς ορίζεται η αχρείαστη ή ακατάλληλη χρήση των αντιμικροβιακών
- Ποιες είναι οι ανεπιθύμητες επιπτώσεις της χρήσης αντιμικροβιακών
- Ποιες είναι οι βασικές αρχές της βέλτιστης αντιμικροβιακής θεραπείας



Τρία βασικά στοιχεία για την επιλογή αντιμικροβιακού



- Είναι όντως λοίμωξη?
- Αλλεργίες / Υπερευαισθησία
- Νεφρική / Ηπατική λειτουργία
- Πρόσφατη λήψη αντιβιοτικών

HOST

- Εστία λοίμωξης
- Πιθανά παθογόνα
- Πιθανότητα μικροβιακής αντοχής

BUG

- Αλληλεπιδράσεις
- Επιτυγχάνει επίπεδα στο σημείο της λοίμωξης?
- Συγκεκριμένες ιδιότητες

DRUG

Αρχές αντιμικροβιακής θεραπείας

Όλοι όσοι συνταγογραφούν

- Γνώση **οδηγιών συνταγογράφησης**
- **Ορθή διάγνωση** βακτηριακής λοίμωξης (λήψη κ/α, εφαρμογή κριτηρίων)
 - Όχι αντιμικροβιακά σε **ιογενείς λοιμώξεις**
 - Αντιμετώπιση λοιμώξεων και **όχι αποικισμών**
- Ορθή **διάρκεια** αντιμικροβιακής θεραπείας
- Χορήγηση **προφύλαξης** μόνο όταν και για όσο ενδείκνυται
- **Μέτρα πρόληψης λοιμώξεων**
 - Υγιεινή χεριών
 - Αφαίρεση παρεμβατικών συσκευών όταν δε χρειάζονται πλέον
 - Εμβολιασμοί
- Αναζήτηση **γνώμης ειδικού** όταν χρειάζεται

Levy-Hara G, et al. Front Microbiol 2011

Leekha S, et al. Mayo Clin Proc 2011

ECDC. Proposals for EU guidelines on the prudent use of antimicrobials in humans 2017

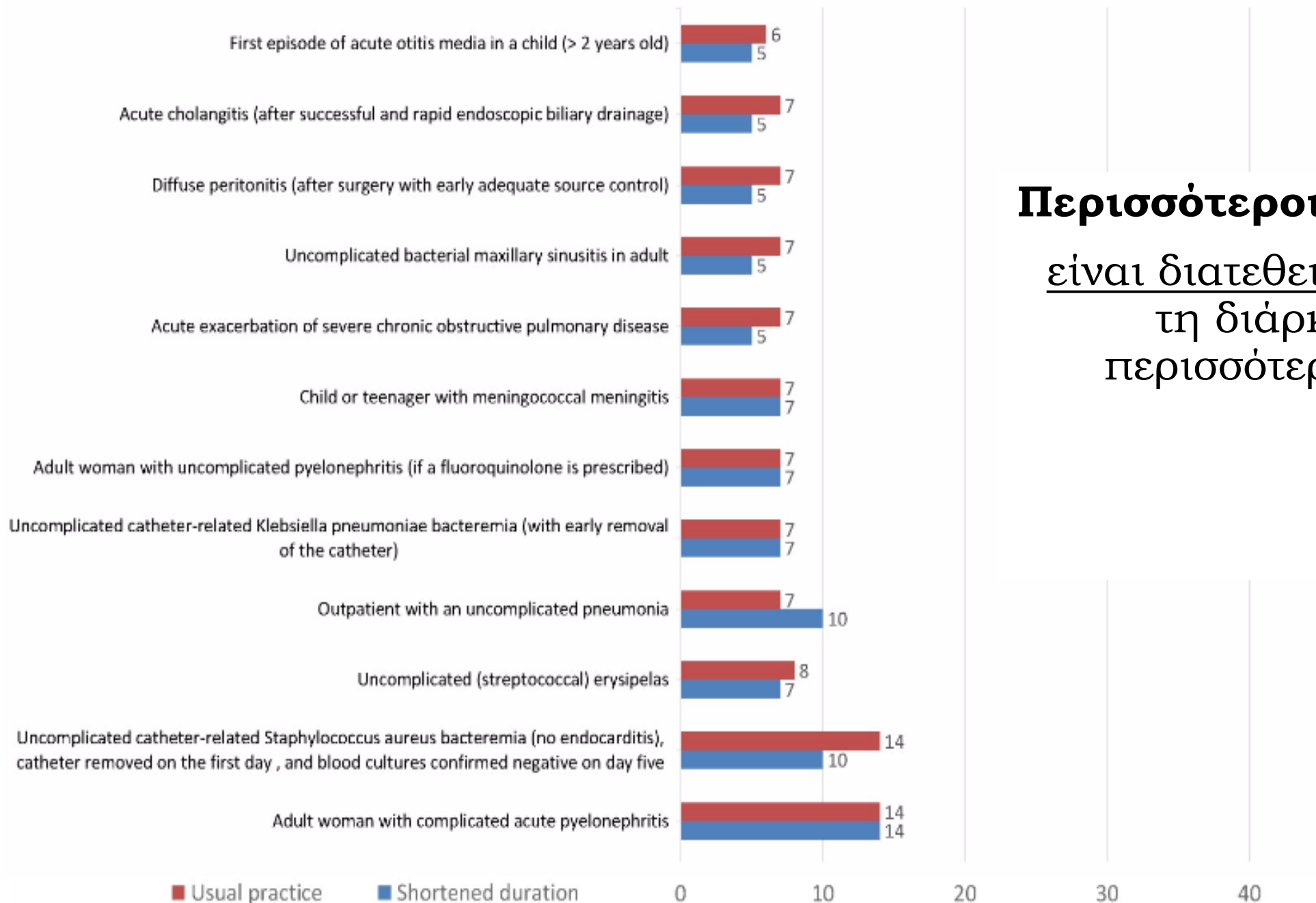


Διάρκεια αντιμικροβιακής θεραπείας

Αποτελέσματα RCTs

- *Ventilator-associated pneumonia*: **8** ημ.
- Πνευμονία κοινότητας: **5-7** ημ.
- Πνευμονεφρίτιδα: **7-14** ημ., **7** ημ. αν κινολόνες
- Οξεία κυστίτιδα: **3** ημ.
- Ενδοκοιλιακή λοίμωξη με έλεγχο πηγής: **4-7** ημ.
- Οξεία μέση ωτίτιδα (παιδιά): **5-7** ημ.
- Οξεία βακτηριακή ρινοκολπίτιδα: **3-7** ημ.





Περισσότεροι συνταγογράφοι:
είναι διατεθειμένοι να μειώσουν
τη διάρκεια θεραπείας στα
περισσότερα κλινικά σενάρια

Macheda G, et al.
ECCMID 2017



Είναι κοστο-αποδοτική η κατάλληλη χρήση αντιμικροβιακών?

Systematic Review and Meta-analysis of Clinical and Economic Outcomes from the Implementation of Hospital-Based Antimicrobial Stewardship Programs

Antimicrobial Agents and Chemotherapy, August 2016 Volume 60 Number 8

Styliani Karanika,^a Suresh Paudel,^a Christos Grigoras,^a Maria Kallouli,^b George Mylonakis^a

Infectious Diseases Division, Warren Alpert Medical School of Brown University, Rhode Island Hospital, Providence, Rhode Island, USA^a; Medical Oncology Department, Dana-Farber Cancer Institute, Boston, Massachusetts, USA^b

Μετά την εφαρμογή προγράμματος ορθολογικής χρήσης αντιμικροβιακών

- **Μειωμένη** συνολική κατανάλωση αντιμικροβιακών
- **Μειωμένη** κατανάλωση προωθημένων αντιμικροβιακών
- **Μειωμένη** χρήση αντιμικροβιακών ευρέως φάσματος
- **Μειωμένο** κόστος χρήσης αντιμικροβιακών
- **Μειωμένη** διάρκεια νοσηλείας
- Ποσοστά θνητότητας και λοίμωξης δεν επηρεάστηκαν



Παρόλ' αυτά...

Clinical Microbiology and Infection 23 (2017) 785–787

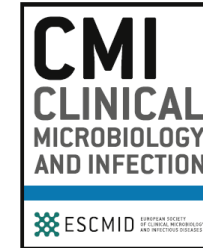


ELSEVIER

Contents lists available at ScienceDirect

Clinical Microbiology and Infection

journal homepage: www.clinicalmicrobiologyandinfection.com



Commentary

Human resources estimates and funding for antibiotic stewardship teams are urgently needed

C. Pulcini^{1, 2, 3, *}, C.M. Morel^{4, 5}, E. Tacconelli^{6, 7}, B. Beovic^{3, 8, 9}, K. de With¹⁰,
H. Goossens¹¹, S. Harbarth¹², A. Holmes¹³, P. Howard^{3, 14}, A.M. Morris¹⁵,
D. Nathwani^{16, 17}, M. Sharland¹⁸, J. Schouten^{3, 19}, K. Thursky²⁰, R. Laxminarayan²¹,
M. Mendelson²²

countries replied to a short e-mail survey about staffing recommendations in their own country; these only existed at national level for hospital-based stewardship teams in Australia, Canada, France, Germany and the Netherlands (Table 1). The observed



Συμπεράσματα

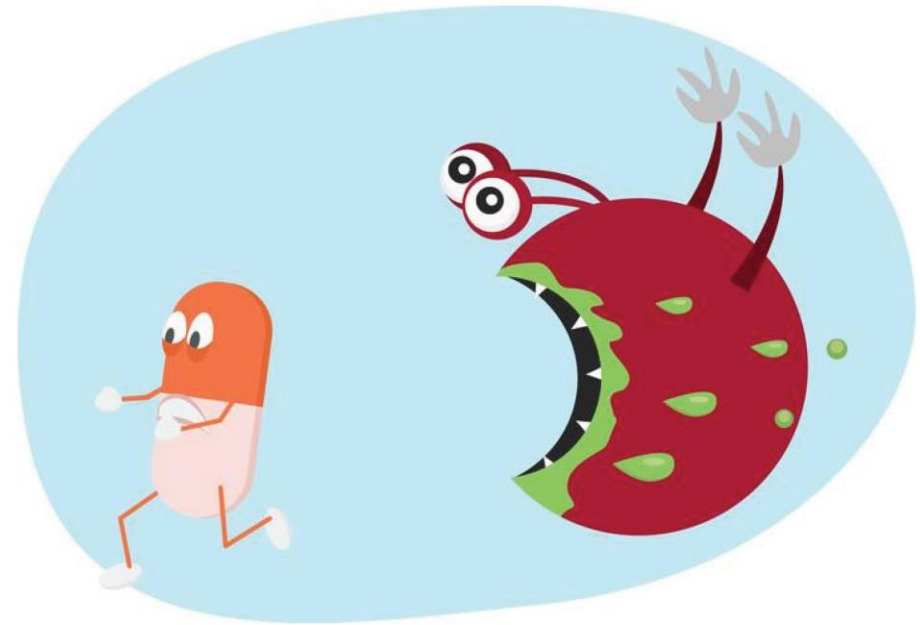
- Τα αντιμικροβιακά αποτελούν σημαντικό μέρος της καθημερινής ιατρονοσηλευτικής πράξης
- Συχνά, δε χρησιμοποιούνται κατάλληλα
 - σημαντικές οικονομικές, κοινωνικές, υγειονομικές επιπτώσεις
- Η κατάλληλη χρήση, βασισμένη σε ενδείξεις και οδηγίες, μπορεί να βοηθήσει στη διατήρηση της αποτελεσματικότητάς τους και στη μείωση του κόστους υγειονομικής περίθαλψης



Ευχαριστώ

K.Tsioutis@euc.ac.cy

**Η ΑΝΤΟΧΗ ΣΤΑ ΑΝΤΙΒΙΟΤΙΚΑ
ΔΕΝ ΕΡΧΕΤΑΙ
ΕΙΝΑΙ ΗΔΗ ΕΔΩ**



**ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΣΤΕ ΑΝΤΙΒΙΟΤΙΚΑ
ΜΟΝΟ ΟΤΑΝ ΣΑΣ ΤΑ
ΣΥΝΤΑΓΟΓΡΑΦΕΙ Ο ΓΙΑΤΡΟΣ ΣΑΣ**

