



Euroopa Liit
Euroopa
Regionaalarengu Fond



Eesti
tuleviku heaks

Antimikroobsete ravimite kasutus Eesti aktiivravihaiglates: hetklevimusuuringu tulemused 2016. aastal

Piret Mitt^{1,2}, Pille Märtn³, Karolin Toompere⁴, Kaidi Telling^{1,2}, Epp Sepp¹, Jana Lass^{5,6}, Paul Naaber^{1,7},
Irja Lutsar¹

¹ Tartu Ülikooli bio- ja siirdemediitsiini instituudi mikrobioloogia osakond

² Tartu Ülikooli Kliinikum infektsioonikontrolliteenistus

³ Lääne-Tallinna Keskhaigla infektsioonikontrolli osakond

⁴ Tartu Ülikool peremeditsiini ja rahvatervishoiu instituut

⁵ Tartu Ülikooli Kliinikum Apteek

⁶ Tartu Ülikooli farmaatsia instituut

⁷ Synlab Eesti OÜ

Raport on koostatud projekti „Antibiootikumiresistentsuse levikuteed ja resistentsuse ohjamise võimalused (RITA1/02-75-02)“ raames.

Uuringu teostamist on toetanud Haiguste Ennetamise ja Tõrje Euroopa Keskus ja Terviseamet.

Lühikokkuvõte

Taust

Raporti eesmärgiks oli hinnata antimikroobsete ravimite (AR) kasutamise levimust, toimeaineid ja näidustusi ning sellest lähtuvalt selgitada, mida on võimalik AR kasutamisel paremaks muuta nii regionaalsel tasandil kui ka konkreetse haigla tasandil.

Meetodid

Uuring viidi läbi Haiguste Ennetamise ja Tõrje Euroopa Keskuse (*The European Centre for Disease Prevention and Control*, ECDC) ühtse uuringuprotokolli alusel 23 Eesti aktiivravihaiglas 2016. aastal. Pseudonüümitud andmed sisestati HelicsWin andmebaasi (ECDC tarkvara) ja analüüsiti osaliselt ECDC uuringumeeskonna abil. AR kasutamise levimus koos usaldusvahemikuga (UV) arvutati jagades vähemalt ühte AR saavate patsientide arv kõikide uuringupäeval haiglas olnud patsientide arvuga.

Tulemused

Uuringupäeval haiglas viibinutest patsientidest sai 1059 patsienti vähemalt ühte AR (25,1 %; 95 % UV 23,8-26,4). Kokku oli määratud uuringuperioodil 1300 AR, millest 78,7 % veenisiseselt. Laia toimespektriga AR moodustasid 25,0 % kõikidest määratud ravimitest ning nendest enim kasutati fluorokinoloone (8,0 % kõikidest AR). Kõige enam kasutati AR ravi eesmärgil (962 AR, 74,0 %) ning kõige sagedasem infektsiooni lähtekoht nii kodu- kui ka haiglatekkestes infektsioonide korral oli alumised hingamisteed. Tsefuroksiim oli ravi eesmärgil enim määratud toimeaine (19,4 %). Kõige rohkem said AR intensiivraviosakonna patsiendid (61,7 % kõikidest uuringupäeval intensiivraviosakonnas olnud patsientidest). Perioperatiivset antibiootikumprofülaktikat sai 151 patsienti, kellest 26,5 % said rohkem kui üks päev profülaktikat, mis ei ole juhenditega kooskõlas. Meditsiiniliseks profülaktikaks kasutati 10,0 % kõikidest uuringupäeval manustatud antimikroobsetest ravimitest ning üllatavalt registreeriti Eesti uuringus 61,5 % meditsiiniliseks profülaktikaks kasutatud ravimitest üld-, kohalikes ning erihaiglates. Antimikroobse ravi juhend puudus 43,5 % Eesti haiglates ning 75,0 % üld-, kohalik- ja erihaiglatest puudus AR konsultant.

Kokkuvõte

Kuigi Eesti AR kasutuse levimus on madalam kui Euroopa keskmine vastav näitaja (25,1 % vs 30,5 %) ning ka laia toimespektriga AR osakaal kõikidest määratud antimikroobsetest ravimitest on madal, on siiski mitmeid probleemkohti, mida riikliku AR kasutamise strateegia koostamisel tuleb arvesse võtta. Soovitame teha üle-eestiline antimikroobse ravi juhend (sisaldab ka veenisiseselt antimikroobselt ravilt suukaudsele ülemineku juhendit), perioperatiivse antibiootikumprofülaktika ja meditsiinilise profülaktika juhend. Juhendeid tuleb regulaarselt uuendada ja auditeerida. Igas haiglas peab olema infektsioonikontrolliarst, kes saab vastavate juhendite osas töötajaid koolitada ning raviarste konsulteerida ratsionaalse AR kasutamise osas.

Antimikroobsete ravimite kasutus Eesti aktiivravihaiglates: hetklevimusuuringu tulemused 2016. aastal

Sissejuhatus

Antimikroobseid ravimeid (AR) kasutatakse haiglas nii kodu- ja haiglatekkestes infektsioonide raviks kui ka perioperatiivseks profülaktikaks.¹ Mitmetes uuringutes on näidatud, et osaliselt kasutatakse AR põhjuseta.^{2,3} AR liig- ja väärkasutamine on üks peamisi resistentsete mikroorganismide tekkepõhjust, seetõttu on oluline AR kasutamise järelevalve.⁴ Euroopa antimikroobsete ravimite tarbimise järelevalve võrgustiku (*European Surveillance of Antimicrobial Consumption Network*) raames kogutakse andmeid antibiootikumide kogukasutuse kohta ambulatoorselt ja haiglas. Samas on AR kasutamise täpsemad andmed (nt ravi saavad patsiendid, näidustused, toimeained) eelduseks AR kasutamise poliitika kujundamisel.⁵ Hetklevimusuuringud on suhteliselt lihtsasti teostatavad ja uuring on kasulik, et selgitada välja probleemkohti ning sekkumiste vajadusi AR ratsionaalsemaks kasutamiseks.^{2,6}

Haiguste Ennetamise ja Tõrje Euroopa Keskus (*The European Centre for Disease Prevention and Control*, ECDC) on välja töötanud ühtse hetklevimusuuringu meetodika AR kasutamise ja hospitaalinfektsioonide järelevalveks Euroopa aktiivravihaiglates. Esimene üleeuroopaline uuring viidi läbi aastatel 2011-12 ja Eestist võttis osa vaid 4 haiglat, mistõttu ei olnud valim esinduslik.¹ Teisest üleeuroopalisest uuringust aastatel 2016-2017 võttis osa kokku 28 Euroopa Liidu / Euroopa Majanduspiirkonna riiki ja üks EL kandidaatriiki (Serbia).⁷ Uuringu eesmärgiks oli hinnata AR kasutamise levimust, näidustusi ja toimeaineid ning sellest lähtuvalt selgitada, mida on võimalik AR kasutamisel paremaks muuta nii regionaalsel tasandil kui ka konkreetse haigla tasandil.

2016. aastal osales uuringus 23 Eesti aktiivravihaiglat, mille tulemusi antud raport käsitleb.

Meetodid

Uuringus osales 23 haiglat: regionaalhaiglad (Põhja-Eesti Regionaalhaigla, Tallinna Lastehaigla, Tartu Ülikooli Kliinikum), keskhaiglad (Ida-Tallinna Keskhaigla, Ida-Viru Keskhaigla, Lääne-Tallinna Keskhaigla, Pärnu Haigla), üld- ja kohalikud haiglad (Elva Haigla, Jõgeva Haigla, Järvamaa Haigla, Kuressaare Haigla, Lõuna-Eesti Haigla, Läänemaa Haigla, Narva Haigla, Põlva Haigla, Rakvere Haigla, Rapla Haigla, Valga Haigla, Viljandi Haigla) ning erihaiglad (Ortopeedia Arstid Haigla, Taastava Kirurgia Kliinik, Tallinna Vangla Haigla, Wismari Haigla).

Uuring viidi läbi osalevate haiglate aktiivraviosakondades ühtse uuringuprotokolli alusel 2016. a. aprillis ja mais. Andmeid kogus selleks eelnevalt koolitatud tervishoiutöötaja (enamasti infektsioonhaiguste arst, mikrobioloog või infektsioonikontrolliõde).

Kogu haiglas oli soovitatav uuring läbi viia 2-3 nädala jooksul. Ühes osakonnas viidi uuring läbi ühe tööpäeva jooksul (va esmaspäev) ning tagantjärele infot (nt diagnoosi täpsustumine) ei lisatud. Uuringut oli võimalik teha liht- (7 haiglat) või standardprotokolli (16 haiglat) alusel. Uuringusse kaasati kõik patsiendid, kes olid saanud osakonda enne uuringupäeva kella 8.00 hommikult ja ei

olnud uuringu tegemise hetkeks haiglast välja kirjutatud ning kes said uuringupäeval AR. Nii standard- kui lihtprotokollis koguti andmeid uuringu hetkel manustatavate AR kohta (va. perioperatiivse antibiootikumprofülaktika (PAP) puhul, mil vaadati eelnevat päeva). Iga antimikroobse ravimi kohta registreeriti: toimeaine, manustamisviis (suukaudne, veenisisene), toimeannus, näidustus (kodu-, haigla- või hooldekodutekkene infektsioon; PAP, meditsiiniline profülaktika), infektsiooni lähtekoht (pneumoonia, põelonefriit jne), AR kasutamise näidustuse dokumenteerimine haigusloos, algselt alustatud AR muutmise põhjus (de-eskaleerimine, eskaleerimine, suukaudsele ravimvormile üleminek, allergiline reaktsioon, muu või teadmata põhjus). PAP korral hinnati, kas seda oli manustatud üks annus, üks päev või kauem kui üks päev.

Kaasati süsteemselt kasutatavad AR järgmistest anatoomilis-terapeutilise keemilise klassifikatsiooni (ATC) koodi gruppidest⁸: A07AA (suukaudne vankomütsiin, fidaksumütsiin), D01BA (seenevastased ained süsteemseks kasutamiseks dermatoloogias), J01 (antibakteriaalsed ained süsteemseks kasutamiseks), J02 (seenevastased ained süsteemseks kasutamiseks), J04 (mükobakterivastased ained atüüpiliste mükobakterite raviks või rifampitsiin *Staphylococcus aureus* raviks) ja P01AB01 (suukaudne metronidasool). Viirusevastaseid aineid (J05) ja tuberkuloosiravimeid ei kaasatud uuringusse. Laia toimespektriga AR hulka loeti: piperatsilliin/tasobaktaam, kolmanda ja neljanda põlvkonna tsefalosporiinid, karbapeneemid, fluorokinoloonid, glükopeptiidid ja kolistiin. Arvutati ka AR kogus defineeritud päevadoosides 100 patsiendi kohta vastavalt 2018 a. Maailma Terviseorganisatsiooni koostöökeskuse ravimstatistika metoodikale.⁸

Standardprotokolli erinevuseks lihtprotokollist oli, et standardprotokollis registreeriti lisaks AR kasutamise andmetele ka kõikide osakonnas viibivate patsientide demograafilised andmed, mistõttu oli standardprotokolli kasutamine aeganõudvam.

Lisaks kogutavad andmed olid: haigla liik ja voodikohtade arv, osakonna nimi ning seal AR saavate patsientide arv. Iga haigla AR kasutamise poliitika hindamise jaoks koguti vastavaid struktuuri- ja protsessiindikaatoreid: täiskohaga AR konsultantide arv, antibiootikumravi juhendi olemasolu ning kas 72 h pärast AR alustamist hinnatakse ravi asjakohasust.

Pseudonüümitud andmed sisestati HelicsWin andmebaasi (ECDC tarkvara) ja analüüsiti osaliselt ECDC uuringumeeskonna abil. Statistika jaoks kasutati tarkvara R, versioon 3.4.0 (*R Foundation for Statistical Computing*, Viin, Austria). Antimikroobse ravi kasutamise levimus koos usaldusvahemikuga (UV) arvutati jagades vähemalt ühte AR saavate patsientide arv kõikide uuringupäeval haiglas olnud patsientide arvuga. Mitut ravimit saavad patsiendid läksid arvestusse ühekordselt. Levimuste võrdlemiseks meestel ja naistel ja osakondades kasutati log-binomiaalset regressioonimudelit, kust arvutati levimusmäärade suhe (PR) koos usaldusvahemikega ja olulisuse tõenäosusega. Antibiootikumirühmade kasutamist kodu- ja hooldekodutekkeliste infektsioonide korral võrreldi Fisheri testiga, olulisuse tõenäosused on korrigeeritud võrdluste arvuga Holm-Bonferroni meetodil.

Tulemused

Uuringuperioodil oli 4220 patsienti 23 aktiivravihaiglas. Regionaalhaiglates oli 1702 (40,3 %); keskhaiglates 1324 (31,4 %) ja üld-, kohalikest ning erihaiglates kokku 1194 patsienti (28,3 %).

Standardprotokolli alusel koguti 3287 patsiendi andmed (kõik uuringupäeval osakonnas viibinud patsiendid) ja lihtprotokolli alusel 185 patsiendi andmed (ainult AR saanud patsiendid).

Uuringupäeval haiglas viibinutest patsientidest sai 1059 patsienti vähemalt ühte AR (25,1 %; 95 % usaldusvahemik 23,8-26,4). Regionaalhaiglates sai uuringupäeval 29,7 %, keskhaiglates 24,0 % ja üld-, kohalikes ning erihaiglates 25,8 % patsientidest AR.

Kõige rohkem said AR intensiivraviosakonna patsiendid (61,7 % kõikidest uuringupäeval intensiivraviosakonnas olnud patsientidest) ning kõige vähem psühhiaatriaosakondade patsiendid (0,9 %) (Tabel 1). Intensiivraviosakonna patsiendid said statistiliselt oluliselt rohkem ($p < 0,05$) AR võrreldes kõigi teiste osakondade patsientidega.

Tabel 1. AR saavate patsientide osakaal kõikidest patsientidest uuringupäeval erinevates osakondades

Osakondade profiil	Patsientide arv uuringupäeval	AR patsientide arv uuringupäeval	%	95 % UV*
Intensiivravi	141	87	61,7	53,1-69,7
Kirurgia	837	399	47,7	44-51,1
Sise	1522	460	30,2	27,9-32,6
Pediaatria	93	28	30,1	21,0-40,5
Günekoloogia/sünnitus	216	42	19,4	14,4-25,4
Taastusravi/hooldusravi/pikaravi	819	38	4,6	3,3-6,3
Psühhiaatria	540	5	0,9	0,3-2,1
Terved vastsündinud sünnitusosakonnas	52	0	0	0-6,8
Kokku	4220	1059	25,1	23,8-26,4

*UV - usaldusvahemik

Kõige rohkem sai AR 1-4. aastaste vanusegrupis olevad patsiendid (45,5 % kõikidest uuringupäeval selles vanusegrupis olnud patsientidest) ning kõige vähem alla 1-aastased patsiendid (16,7 % kõikidest uuringupäeval selles vanusegrupis olnud patsientides. Meeste ja naiste vahel AR manustamises olulist erinevust polnud ($PR = 0,89$, 95 % UV 0,78-1,02, $p=0,09$) (Tabel 2).

Tabel 2. Patsientide arv ja AR saavate patsientide arv vanusegrupiti ja sooti (3287 patsiendi andmed, kes osalesid standardprotokolli alusel tehtud uuringus)

	Patsientide arv uuringupäeval	AR patsientide arv uuringupäeval	%	95 % UV
Sugu*				
Naised	1755	442	25,2	23,2-27,3
Mehed	1530	432	28,2	26,0-30,6
Vanus aastates				
<1	162	27	16,7	11,3-23,3
1-4	68	31	45,5	33,4-58,1
5-14	108	26	24,1	16,4-33,2
15-24	146	27	18,5	12,5-25,7
25-34	226	51	22,6	17,3-28,6
35-44	246	53	21,5	16,6-27,2
45-54	291	77	26,5	21,5-31,9

55-64	471	154	32,7	28,5-37,1
65-74	538	175	32,5	28,6-36,7
75-84	647	175	27,0	23,7-30,6
≥85	384	78	20,3	16,4-24,7

*kahel patsiendil ei olnud sugu märgitud

Kokku oli määratud uuringuperioodil 1300 AR, millest 78,7 % veenisiseselt ja 21,3 % suukaudselt. Ühte AR sai 841 patsienti, kahte erinevat AR 197 patsienti, kolme AR 19 ja nelja AR 2 patsienti. Kõige enam kasutati süsteemsete antibiootikumide klassi kuuluvaid aineid (ATC kood J01) – 94,6 %, millele järgnesid süsteemsed antifungaalsed ained (ATC kood J02) – 3,4 %, suukaudne metronidasool – 1,6 %, suukaudne vankomütsiin – 0,2 %; rifampitsiin – 0,2 %. Laia toimespektriga AR moodustasid 25,0 % kõikidest määratud ravimitest ning nendest enim kasutati fluorokinoloone (8,0 % kõikidest AR). AR kogukasutus oli 38 defineeritud päevadoosi 100 patsiendi kohta.

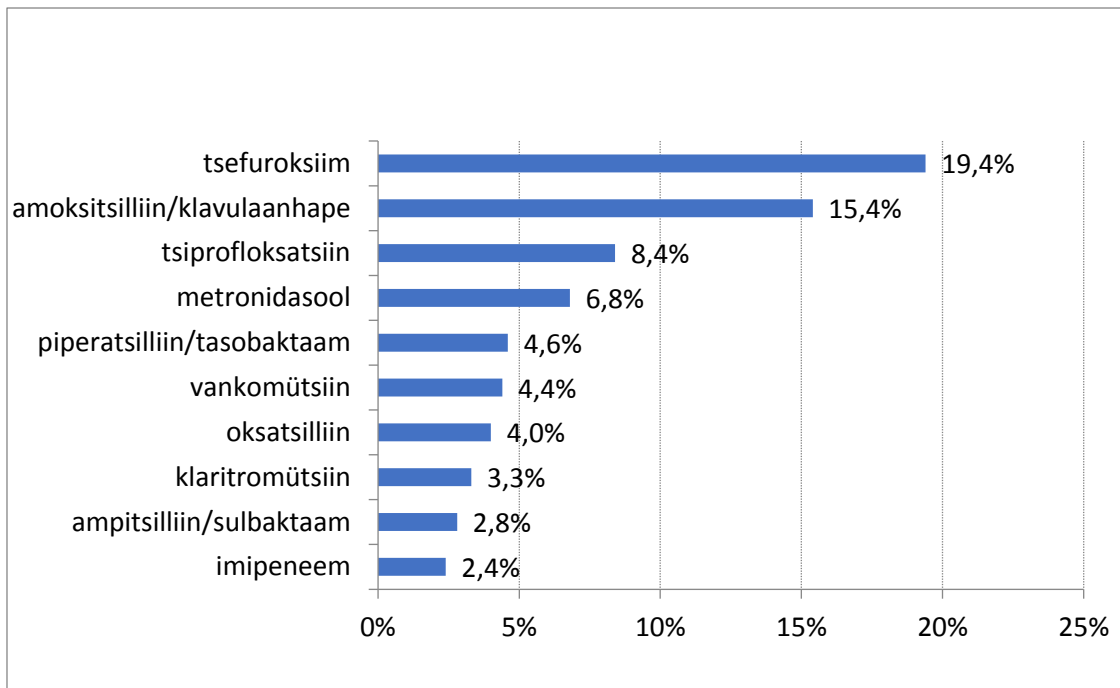
Kõikidest määratud antimikroobsetest ravimitest kasutati 962 ravi eesmärgil (74,0 %), 159 perioperatiivseks antibiootikumprofülaktikaks (12,2 %), 130 meditsiiniliseks profülaktikaks (10,0 %) ja 49 teadmata põhjusel (3,8 %).

AR manustamist alustati 1.-2. haiglasviibimise päeval 677 patsiendil (63,9 % kõikidest AR patsientidest), 3.-4. päeval 125 (11,8 %), 5.-7. päeval 72 (6,9 %) ning rohkem kui 7 päeva pärast hospitaliseerimist 136 patsiendil (12,8 %). Andmed puudusid 49 patsiendi kohta (4,6 %).

Ravi

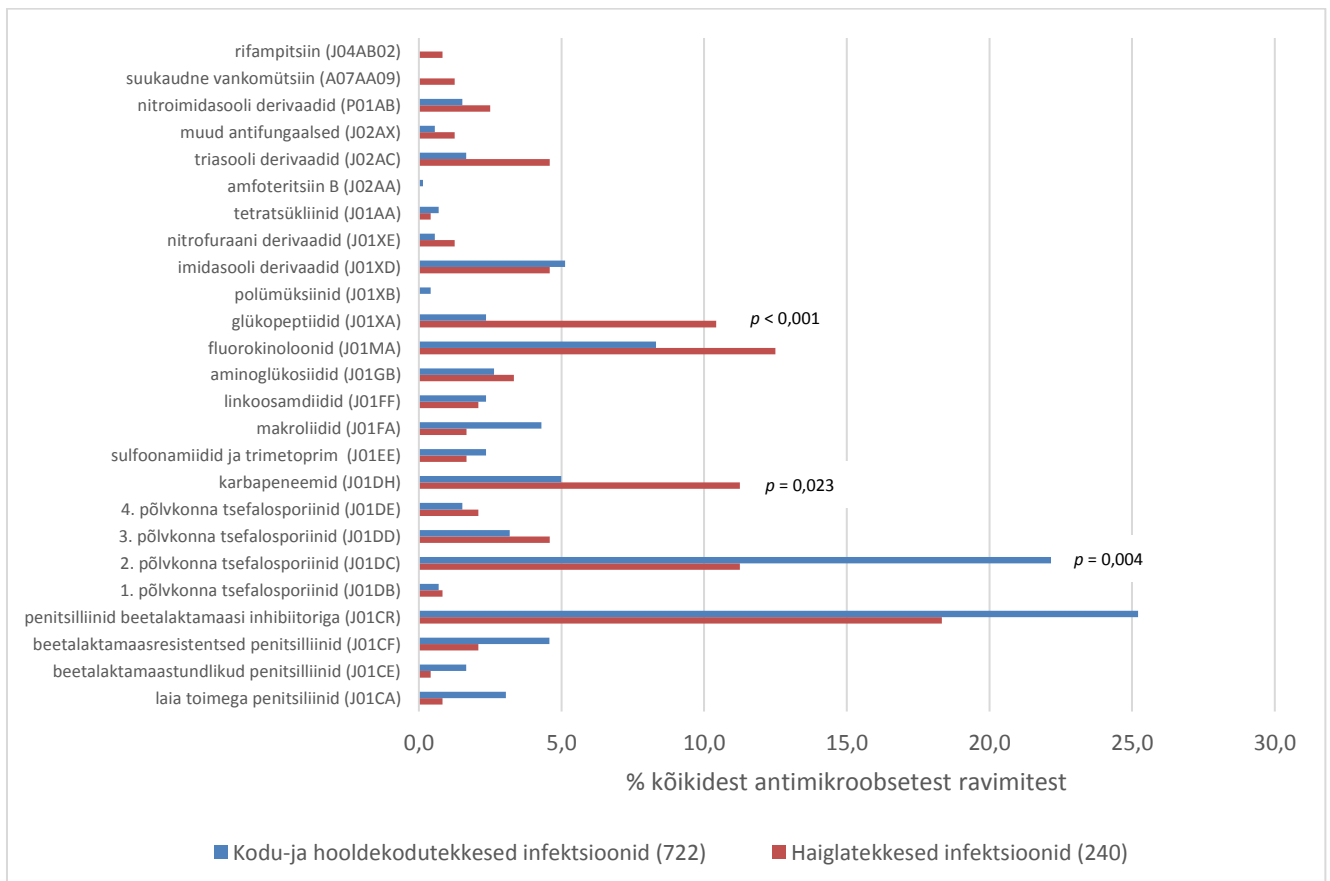
AR määrati ravi eesmärgil 772 patsiendil. Kõige sagedasem AR kasutamise põhjus oli kodutekkene infektsioon (699 AR, 72,7 % kõikidest ravi eesmärgil kasutatud AR), millele järgnesid haiglatekkeseid infektsioonid (240 AR, 24,9 %) ja hooldekodutekkeseid infektsioonid (23 AR, 2,4%).

Kõige rohkem kasutati ravi eesmärgil tsefuroksiimi ja amoksitsillin/klavulaanhapet (Joonis 1).



Joonis 1. Kümme kõige sagedamini raviks kasutatud antimikroobset ravimit uuringupäeval (% kõikidest ravi eesmärgil kasutatud antimikroobsetest ravimitest)

Kodu- ja hooldekodutekkestes infektsioonide korral kasutati statistiliselt oluliselt rohkem 2. põlvkonna tsefalosporiine võrreldes haiglatekkestes infektsioonidega. Haiglatekkestes infektsioonide korral aga karbapeneeme ja glükopeptiide (Joonis 2).



Joonis 2. Erinevate antibiootikumirühmade (ATC kood) kasutamine kodu- ja hooldekodutekkete ning haiglatekkete infektsioonide korral.

Kõige sagedasemad infektsiooni lähtekohad nii kodu- ja hooldekodutekkete kui ka haiglatekkete infektsioonide puhul olid alumised hingamisteed ja kuseteed (Tabel 3).

Tabel 3. Infektsiooni lähtekoht kodu- ja hooldekodu- ning haiglatekkete infektsioonide korral vastavalt antimikroobse ravi (AR) määramisele

	Kodu- ja hooldekodutekkese infektsioonid (722 AR)	%	Haiglatekkese infektsioonid (240 AR)	%
Alumised hingamisteed	204	28,3	53	22,1
Kuseteed	119	16,5	52	21,7
Kõhuõõs	104	14,4	20	8,3
Nahk ja pehmed koed	72	10,0	11	4,6
Seedetrakt (k.a. <i>C. difficile</i>)	39	5,4	14	5,8
Kõrv/nina/kurk*	31	4,3	1	0,4
Baktereemia või selle kahtlus**	33	4,6	28	11,7
Luud ja liigesed	16	2,2	4	1,7
Febriilne neutropeenia	14	1,9	9	3,8
Operatsioonipiirkond***	12	1,7	31	12,9
Muu	39	5,4	8	3,3
Teadmata	39	5,4	9	3,8

* $p = 0,02$; ** $p = 0,004$; *** $p < 0,001$

Kasutatud toimeained viie kõige sagedasema kodu- ja hooldekodutekkese ning haiglatekkese infektsiooni lähtekoha puhul on toodud tabelites 4 ja 5. Nii kodu- ja hooldekodutekkete kui ka haiglatekkete alumiste hingamisteede infektsioonide korral kasutati enim amoksitsilliin/klavulaanhapet. Haiglatekkete alumiste hingamisteede infektsioonide korral kasutati sageduselt teise toimeainena piperatsilliin/tasobaktaami. Urotraktiinfektsioonide korral oli kõige sagedasem ravim tsiprofloksatsiin.

Tabel 4. Enimkasutatud antimikroobsed ravimid (AR) viie kõige sagedasema kodu- ja hooldekodutekkese infektsiooni lähtekoha korral (% lähtekoha kõikidest antimikroobsetest ravimitest)

Infektsiooni lähtekoht	Alumised hingamisteed (204 AR)	Kuseteed (119 AR)	Kõhuõõs (104 AR)	Nahk ja pehmed koed (72 AR)	Seedetrakt (39 AR)
Enimkasutatud toimeained	Amoksitsilliin/klavulaanhape (35,3 %)	Tsiprofloksatsiin (28,6 %)	Tsefuroksiim (25,0 %)	Oksatsilliin (29,2 %)	Tsefuroksiim (48,7 %)

	Tsefuroksiim (17,6 %)	Tsefuroksiim (27,7 %)	Metronidasool (19,2 %)	Tsefuroksiim (16,7 %)	Metronidasool (28,2 %)
	Klaritromütsiin (11,8 %)	Amoksitsilliin/ klavulaanhape (11,8 %)	Amoksitsilliin/ klavulaanhape (11,5 %)	Amoksitsilliin/ klavulaanhape (9,7 %)	Suukaudne metronidasool (12,8 %)

Tabel 5. Enimkasutatud antimikroobsed ravimid (AR) viie kõige sagedasema hospitaalinfektsiooni lähtekoha korral (% lähtekoha kõikidest antimikroobsetest ravimitest)

Infektsiooni lähtekoht	Alumised hingamisteed (53 AR)	Kuseteed (52 AR)	Operatsiooni- piirkond (31 AR)	Baktereemia või selle kahtlus (28 AR)	Kõhuõõs (20 AR)
Enim- kasutatud toimeaine	Amoksitsilliin/ klavulaanhape (18,9 %)	Tsipro- floktsatiin (30,7 %)	Tsipro- floktsatiin (19,4 %)	Vankomütsiin (35,7 %)	Metronidasool (25,0 %)
	Piperatsilliin/ tasobaktaam (9,4 %)	Tsefuroksiim (21,2 %)	Vankomütsiin (16,1 %)	Meropeneem (14,3 %)	Imipeneem (15,0 %)
	Tsefuroksiim (9,4 %)	Amoksitsilliin/ klavulaanhape (7,7 %)	Klindamütsiin (9,7 %)	Oksatsilliin (7,1 %)	Amoksitsilliin/ klavulaanhape (10,0 %)

Haiglatevaheline AR kasutuse erinevus kodu- ja hooldekodutekkete infektsioonide sagedasemate lähtekohtade puhul on toodud välja tabelis 6. Nii alumiste hingamisteede kui naha – ja pehmete kudede infektsioonide ravis kõige sagedamini kasutatud toimeainete osas erinevusi haiglaliikide vahel ei olnud, kasutati vastavalt amoksitsilliin/klavulaanhape või ampitsilliin/sulbaktami ning oksatsilliini.

Tabel 6. Sagedamini kasutatud AR vastavalt haiglaliigile kodu- ja hooldekodutekkete infektsioonide erinevate lähtekohtade korral.

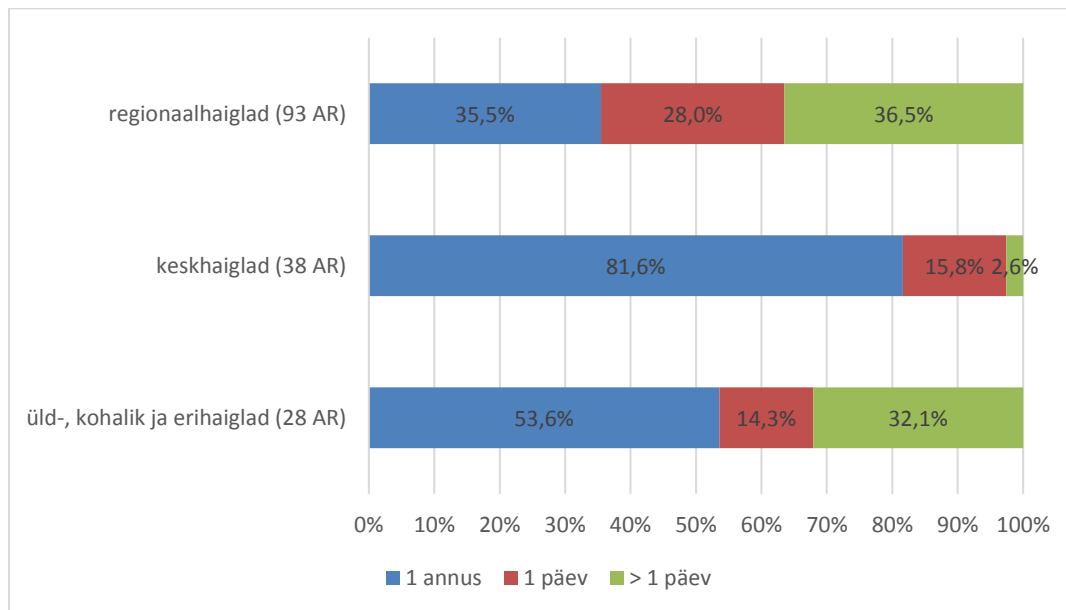
	Regionaalhaiglad (N=3)		Keskhaiglad (N=4)		Üld-, kohalik ja erihaiglad (N=16)	
Alumised hingamisteed	Ampitsilliin/ klavulaanhape, ampitsilliin/ sulbaktam	(40,0 %)	Ampitsilliin/ klavulaanhape, ampitsilliin/ sulbaktam	(45,6 %)	Ampitsilliin/ klavulaanhape, ampitsilliin/ sulbaktam	(41,5 %)
Kuseteed	Fluorokinoloonid ¹	(34,9 %)	Tsefuroksiim	(39,2 %)	Fluorokinoloonid*	(36,0 %)
Kõhuõõs	Tsefuroksiim	(28,3 %)	Metronidasool	(20,0%)	Tsefuroksiim	(75,0 %)
Nahk ja pehmed koed	Oksatsilliin	(26,3 %)	Oksatsilliin	(27,8 %)	Oksatsilliin	(37,5 %)

*tsiprofloksatsiin, norfloksatsiin, levofloksatsiin, moksifloksatsiin

Perioperatiivne antibiootikumprofülaktika

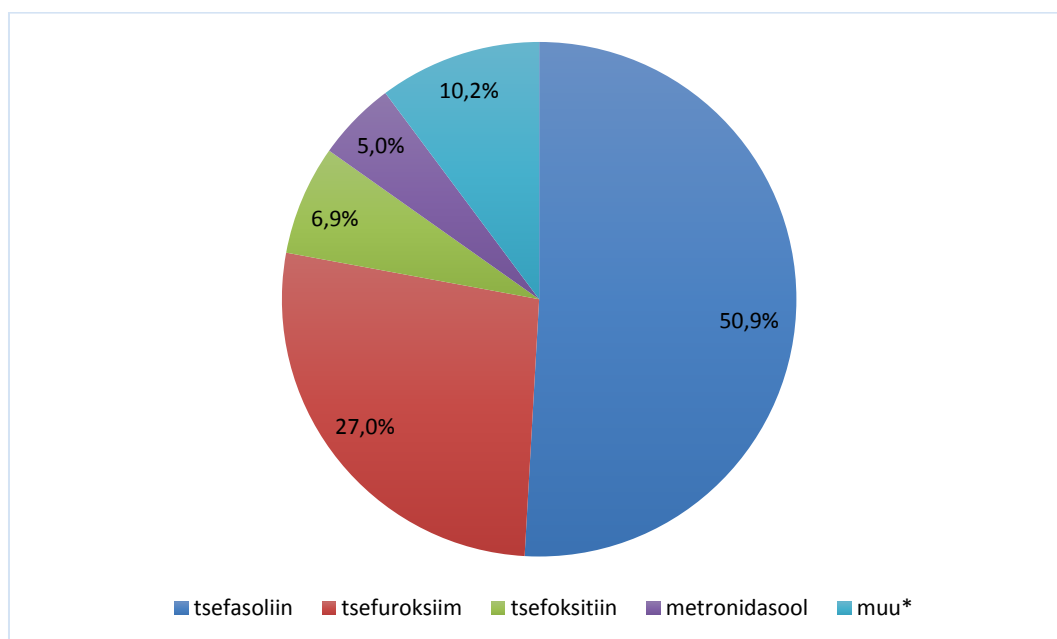
PAP sai 151 patsienti, kellest 51,6 % sai 1 annuse, 21,9 % üks päev ja 26,5 % rohkem kui üks päev profülaktikat.

Kõikidest PAP jaoks kasutatud ravimitest rohkem kui üks päev määrati 36,5 % regionaalhaiglates; keskhaiglates 2,6 %; üld-, kohalikes ning erihaiglates 32,1 % (Joonis 3). Enamasti manustati PAP kauem kui üks päev onkoloogilistel, ortopeedilistel ja uroloogilistel operatsioonidel (59,1 % kõikidest operatsioonidest, mille korral PAP kestis kauem kui üks päev).



Joonis 3. Perioperatiivse antibiootikumprofülaktika kestus erinevates haiglaliikides (% kõikidest PAP jaoks kasutatud ravimitest)

Toimeainetest kasutati pooltel juhtudel tsefasoliini (Joonis 4).



*oksatsilliin, amoksitsilliin/klavulaanhape, klindamütsiin, trimetoprim/sulfametoksasool, tsiprofloksatsiin, norfloksatsiin, tsefepiim, doksütsükliin

Joonis 4. Perioperatiivse antibiootikumprofülaktika jaoks kasutatud antimikroobsete ravimite jaotus (% kõikidest perioperatiivse antibiootikumprofülaktika jaoks kasutatud ravimitest).

Meditsiiniline profülaktika

Kõikidest meditsiinilise profülaktika näidustusel määratud antimikroobsetest ravimitest (130) 32,3 % kasutati regionaalhaiglates, 6,2 % keskhaiglates ja 61,5 % üld-, kohalikes ning erihaiglates. Kokku registreeriti uuringupäeval sellel näidustusel 25 erinevat toimeainet. Toimeainetest enim kasutati amoksitsilliin/klavulaanhapet (17,7 %), millele järgnesid tsefuroksiim (9,2 %), tsefotaksiim (7,7 %), gentamütsiin (7,7 %), tsiprofloksatsiin (6,9 %), trimetoprim/sulfametoksasool (6,2 %) ja tsefasoliin (6,2 %).

Antimikroobse ravi muutmine

Uuringupäevaks oli kõikidest algselt alustatud antimikroobsetest ravimitest 247 ravimit (19%) muudetud. Muutmise põhjused jagunesid järgnevalt: toimespektri laiendamine (138 ravimit; 55,9 %), toimespektri kitsendamine (41 ravimit; 16,6 %), manustamise muutmine veenisiselt ravimvormilt suukaudsele (31 ravimit; 12,5 %), kõrvaltoimete esinemine (3 ravimit; 1,2 %), muu või teadmata põhjus (34 ravimit; 13,8 %).

Antibiootikumpoliitika

AR kasutamise põhjendus haigusloos oli 84,2 % patsientidest. Antimikroobse ravi asjakohasuse hindamine 72 h pärast AR alustamist toimus 11 haiglas kahekümnest sellele küsimusele vastanud haiglast.

Antibiootikumravijuhendit ei olnud 10 haiglas (43,5 % kõikidest haiglatest). Antibiootikumravi konsultandid (infektsioonhaiguste arst või kliiniline mikrobioloog) olid kõikides regionaal- ja keskhaiglates, kuid ainult 25,0 % teistes haiglates.

Arutelu

Esimest korda osales üleeuroopalisel AR kasutamise hetkevimusuuringus enamus Eesti aktiivravihaiglatest. Esindatud olid kõik regionaal- ja keskhaiglad. Kõikide Eestis uuringus osalenud haiglates kokku sai iga neljas patsient vähemalt ühte AR. Ootuspäraselt saadi kõige rohkem AR regionaalhaiglates.

Ühtse ECDC uuringuprotokolli kasutamine võimaldas võrrelda ka andmeid teiste Euroopa riikidega.⁷ Nii Eesti AR kasutuse levimus (25,1 % vs 30,5 %) kui ka ravimite kasutus defineeritud päevadoosides 100 patsiendi kohta (36 vs 46) on madalam kui Euroopa keskmine vastav näitaja.⁷

Sarnaselt teistele Euroopa riikidele kasutati AR enamasti infektsioonide raviks ning ka sagedasemad infektsiooni lähtekohad (alumised hingamisteed, urotrakt, kõhuõõs) ei erine teiste riikide uuringute peamistest infektsioonide lähtekohtadest.^{7,9,10,11,12} Eesti haiglates moodustasid laia toimespektriga antibiootikumid 25,0 % kõikidest uuringupäeval kasutatud antimikroobsetest ravimitest. Laia toimespektriga AR hulka on loetud ravimid (piperatsilliin/tasobaktaam, kolmanda ja neljanda põlvkonna tsefalosporiinid, karbapeneemid, fluorokinoloonid, glükopeptiidid ja kolistiin), mille on ühiselt kokku leppinud ECDC, Euroopa Ravimiamet ning Euroopa Toiduohutusamet.¹³ Need ravimid kuuluvad ka Maailma Terviseorganisatsiooni „*Watch*“ ja „*Reserve*“ ravimite gruppi.¹⁴ Sellise jaotuse eesmärgiks on aidata kaasa ratsionaalse antibiootikumikasutuse edendamisele ja seeläbi resistentsuse tekke vähendamisele. Teistes Euroopa riikides varieerus laia toimespektriga AR osakaal 20 protsendist (Leedu) rohkem kui 60 protsendini (Bulgaaria, Itaalia).⁷ Laia toimespektriga AR kasutuse suur varieeruvus on selgitatav erineva antimikroobse resistentsustasemega Euroopa riikides. Eesti haiglates kasutati laia toimespektriga AR enamasti haiglatekkete infektsioonide raviks. Haiglatekkeseid infektsioone võivad põhjustada teised või resistentsamad tekitajad (nt *Pseudomonas sp*, *Acinetobacter sp*) võrreldes kodutekkete infektsioonidega, mistõttu on näidustatud nende toimeainete kasutamine. Samas olid laia toimespektri gruppi kuuluvad fluorokinoloonid sageduselt kolmandal kohal enimkasutatud AR seas ning peamiselt määrati neid urotraktiinfektsioonide ning üllatavalt ka operatsioonipiirkonnainfektsioonide raviks. Euroopa Ravimiamet on andnud hoiatuse fluorokinoloonide kasutamise kohta lihaste, kõõluste, luude ja närvisüsteemi tõsiste ja potentsiaalselt kauakestvate kõrvaltoimete kohta.¹⁵ Seega on oluline jälgida fluorokinoloonide kasutuse trendi ka edaspidi.

Kuigi Eesti haiglates on AR kasutus madalam võrreldes paljude teiste Euroopa riikidega, on siiski mitmeid probleemkohti. **Tõrge! Järjehoidjat pole määratletud.** PAP on efektiivne vältimaks operatsioonipiirkonnainfektsioone. Profülaktikaks manustatud tsefasoliin on enim kasutatud toimeaine ka teistes uuringutes antud näidustusel ning see vastab ravijuhendite soovitustele.^{16,17} Enamusele operatsioonidele piisab ühest annusest ning uuringutes on näidatud, et profülaktika kestusega kauem kui üks päev ei väldi rohkem operatsioonipiirkonnainfektsioonide teket, kuid suurendab antimikroobse resistentsuse ning ravimite kõrvaltoimete tekke riski.^{18,19} Eesti haiglates tehakse PAP kauem kui üks päev neljandikul patsientidel. Enamasti tehti nõ pikendatud profülaktikat onkoloogilistel, ortopeedilistel ja uroloogilistel operatsioonidel ning enim on probleem väljendunud Eestis regionaalhaiglates ja üld-, kohalikes ning erihaiglates. Ka Belgia haiglates läbi viidud AR kasutamise hetklevimusuuringus olid peamised operatsioonid, mille korral tehti profülaktikat üle ühe päeva, plastilised/ortopeedilised (30,8 %) ja uroloogilised (27,7 %) operatsioonid.¹⁰ Operatsioonipiirkonnainfektsioonide tekke kartus on üks põhjusi, miks tehakse profülaktikat kauem.¹⁸ Regionaalhaiglates tehtavad onkoloogilised operatsioonid võivad olla komplitseeritud, mistõttu jätkatakse ravi pärast plaanilist operatsiooni. Uuringu tegijad võisid seda tõlgendada kui profülaktikat kestusega üle ühe päeva, kuid see hüpotees vajab auditeerimist. PAP kestus üle ühe päeva ei ole ravijuhenditega kooskõlas.^{16,17} **Kõikides haiglates peab olema PAP juhend, personal selles osas koolitatud ning juhendi täitmist tuleb auditeerida.**

Meditsiiniliseks profülaktikaks kasutati 10,0 % kõikidest uuringupäeval manustatud antimikroobsetest ravimitest. See osakaal on samaväärne Euroopa hetklevimuse vastava keskmise tulemusega (10,7 %), kuid suurem kui USA (6,9 %) või globaalses hetklevimusuuringus (7,4 %).^{7,18,20} Meditsiinilisel profülaktikal on kindlad näidustused kindlate toimeainetega (nt *Pneumocystis jierovicii* profülaktika immuunpuudulikel patsientidel trimetoprim/sulfametoksasooliga).²¹ Globaalses hetklevimusuuringus oli kõige sagedasem toimeaine meditsiiniliseks profülaktikaks trimetoprim/sulfametoksasool.¹⁸ Kanada AR hetklevimusuuringus kasutati meditsiinilist profülaktikat enim hemato-onkoloogia ning transplantatsiooniosakondades, peamiselt süsteemseid seenevastaseid ravimeid (33,0 %) ja trimetoprim/sulfametoksasooli (28,1 %).⁹ Üllatavalt registreeriti Eesti uuringus 61,5 % profülaktikaks kasutatud ravimitest üld-, kohalikes ning erihaiglates, kus ei peaks immuunpuudulikke patsiente rohkem olema kui regionaal- või keskhaiglates. See tulemus ning lisaks 25 erineva toimeaine, millest ainult 6,2 % moodustas trimetoprim/sulfametoksasool, kasutamine viitab sellele, et tegelikult oli nende ravimite määramise näidustus ebaselge ning seega ei olnud AR kasutamine põhjendatud. **Meditsiinilise profülaktika tegemine peab toimuma vastavalt juhendile.**

Kõikidest ravimitest manustati 78,7 % veenisiseselt ning ainult 12,5 % uuringupäeval manustatud ravimitest oli muudetud veenisiseselt vormilt suukaudsele. Üks meetoditest AR kasutamise optimeerimiseks on soodustada üleminekut suukaudsele ravile järgides vastavat juhendit. Paljud veenisiseselt manustatavad AR on kallimad kui suukaudselt manustatavad ning lisaks lisandub manustamise ettevalmistamise ja hoiustamise kulu.²² Suukaudsel ravil on mitmeid eeliseid: väiksem kateeterinfektsioonide risk, patsiendil on mugavam (patsient on liikuvam), ravikulude vähenemine, väiksem töökoormus, lühem haiglasviibimise kestus.^{23,24} Intravenoosselt antimikroobselt ravilt üleminekut suukaudsele ravile peetakse oluliseks infektsioonikontrolli osaks. USA Infektsioonhaiguste Seltsi juhendis „*Implementing an Antibiotic Stewardship Program: Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America*“ on ühe soovitusena välja toodud, et igas **haiglas peaks olema välja töötatud strateegia, et tõhustada veenisiseselt ravilt üleminekut suukaudsele ravile.**²⁴

Antimikroobse ravi juhend puudus 43,5 % Eesti haiglates ning 75,0 % üld-, kohalik- ja erihaiglatest puudus AR konsultant. Juhendite järgimine võib lühendada antimikroobse ravi ja haiglasviibimise kestust ning patsientide suremust.¹⁸ Süstemaatilises ülevaates ja metanalüüsis selgus, et juhenditel põhinev antimikroobne ravi vähendas statistiliselt oluliselt patsientide suremust 35 % võrra.²⁵ Antimikroobse ravi konsultandi üheks tööülesandeks on ka laia toimespektriga AR piiramine ning seeläbi AR ratsionaalsem kasutamine.²⁶ Lisaks on infektsioonhaiguste arsti konsultatsiooni seostatud parema ravitulemusega mitmete erinevate infektsioonhaiguste ravis.^{27,28} Infektsioonhaigute arst saab aidata kaasa ka PAP ja meditsiinilise profülaktika asjakohasemale määramisele, mis oli probleemiks Eesti üld-, kohalikes- ja erihaiglates. Vaatamata ravijuhendi ja AR konsultandi puudumisele üld-, kohalikes ja erihaiglates ei erine sagedasemate infektsioonide raviks kasutatud toimeained regionaal- ja keskhaiglates kasutatud toimeainetest. Võib oletada, et sealsed arstid võivad ravitöös kasutada ka teiste haiglate juhendeid. **Kuna erinevate tekitajate antimikroobne resistentsus on üldiselt sarnane Eesti erinevates haiglates, siis peaks olema Eestis riiklik antimikroobse ravi juhend haiglatele, mida regulaarselt uuendatakse. Kõikides haiglates peaks olema antimikroobse ravi konsultant** (nt väiksemates haiglates infektsioonhaiguste arst osalise koormusega ning sellesse töösse on võimalik kaasata ka kliinilise mikrobiolooge ja kliinilisi proviisoreid).

Üheks antimikroobse ravi kvaliteedi näitajaks peetakse ka AR kasutamise põhjenduse dokumenteerimist haigusloos.^{5,7} Põhjenduse dokumenteerimine võimaldab kõikidel patsiendiga tegelevatel tervishoiutöötajatel aru saada ravi eesmärgist, manustamisviisidest (veenisisene või suukaudne), kestusest, deeskaleerimise vajadusest.¹⁸ Eestis oli dokumenteeritud AR kasutamise põhjendus 84,2 % juhtudest. Samuti peaks pärast antimikroobse ravi alustamist hindama 48-72 h pärast, kas ravi on otstarbekas või kas on võimalik üle minna laiemalt toimespektrilt kitsamale. Selline meetod võimaldab vältida tarbetut pikaajalist AR kasutamist, vähendada ravimitega seotud kõrvaltoimeid ja *Clostridioides difficile* infektsiooni teket.²⁶ Eesti haiglates oli osaliselt selline AR hindamisviis. **Haiglatel peab olema antibiootikumpoliitika juhend, mille alusel tuleb dokumenteerida haigusloos AR näidustus, toimeaine, toimeannus, manustamisviis, kestus ning AR hindamine 48-72 h pärast alustamist.**^{5,21,26}

See raport käsitleb AR kasutamise andmeid, mida koguti Euroopa AR kasutamise hetklevimusuuringu raames nii lastelt kui täiskasvanutelt ning kus esmakordselt osales enamuse Eesti aktiivravahaiglatest. Iga 5 aasta tagant sellise hetklevimusuuringu kordamine annab hea ülevaate AR kasutusest erinevates haiglates ning võimaldab välja selgitada AR liig- ja väärkasutamist. Sellest tulenevalt on võimalik sekkuda vastavatesse probleemkohtadesse.

Vastavalt selles uuringus ilmnunud probleemkohtadele anname soovitusel, mis tuleks arutada Sotsiaalministeeriumi antimikroobse resistentsuse (AMR) juhtrühmas ning võtta arvesse Eesti AMR strateegia ning edasise tegevuskava koostamisel.

Soovitused

1. Terviseameti egiidi all korrata iga 5 aasta järel kõikides Eesti aktiivravahaiglates AR kasutamise hetkleviuuringut osaledes üle-euroopalises ECDC hetkleviuuringus. Lisada uuringus kogutavatele andmetele ka mikrobioloogilise diagnostika tegemine enne AR alustamist.
2. Koostada üle-eestiline antimikroobse ravi juhend, mis sisaldab ka veenisiseselt antimikroobselt ravilt suukaudsele ülemineku juhendit.
3. Koostada üle-eestiline antimikroobsete ainete profülaktilise kasutamise juhend, mis haarab nii perioperatiivset kui ka meditsiinilist profülaktikat.
4. Juhendeid tuleb uuendada vähemalt iga 5 aasta tagant võttes arvesse antimikroobse resistentsuse andmeid.
5. Juhendid peavad olema mugavalt kasutatavad. Selleks sobivad kaasaegsed innovaatilised lahendused nagu mobiilirakendus. Mobiilirakenduse valmimine peab olema riiklikult toetatud.
6. Soovitame haigekassal juhendite järgitavust auditeerida vähemalt iga 5 aasta järel.
7. Koostada üle-eestiline antimikroobsete ravimite kasutamise poliitika juhend haiglatele, mille alusel tuleb dokumenteerida haigusloos AR näidustus, toimeaine, toimeannus, manustamisviis, kestus ning AR hindamine 48-72 h pärast alustamist
8. Vastavalt juba kehtivale seadusandlusele peab iga haigla tagama iga 250 voodikoha kohta vähemalt ühe infektsioonhaiguste kvalifikatsiooniga arsti, kes koordineerib ja juhib hospitaalinfektsioonidega seonduvat ning kelle tööülesannete hulka kuulub raviarstide konsulteerimine AR osas ning antibiootikumpoliitika rakendamine.

9. Kõikide vastavate juhendite osas tuleb läbi viia meditsiinitöötajatele regulaarseid koolitusi. Selleks võib kasutada ka e-õppe moodulit, mille tegemisse kaasatakse infektsioonhaiguste arstid, mikrobioloogid, kliinilised proviisorid ning mida iga haigla infektsioonikontrolliarst saab vajadusel kohandada vastavalt oma haigla spetsiifikale. Haiglasse tööle asuval arstil peab olema kohustuslik vastav koolitus läbida ja oma teadmisi pidevalt uuendada.

Kirjandus

¹ European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Point prevalence survey of healthcare-associated infections and antimicrobial use in European acute care hospitals. Stockholm: ECDC; 2013. Available from: <http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/healthcare-associatedinfections-antimicrobial-use-PPS.pdf>

² Zarb P, Amadeo B, Muller A, Drapier N, Vankerckhoven V, Davey P, et al. ESAC-3 Hospital Care Subproject Group. Identification of targets for quality improvement in antimicrobial prescribing: the web-based ESAC Point Prevalence Survey 2009. *J Antimicrob Chemother.* 2011;66(2):443-9.

³ Vlahović-Palcevski V, Dumpis U, Mitt P, Gulbinovic J, Struwe J, Palcevski G, et al. Benchmarking antimicrobial drug use at university hospitals in five European countries. *Clin Microbiol Infect.* 2007 Mar;13(3):277-83.

⁴ Harbarth S, Balkhy HH, Goossens H, Jarlier V, Kluytmans J, Laxminarayan R, et al. Antimicrobial resistance: one world, one fight! *Antimicrob Resist Infect Control* 2015; 4: 49.

⁵ Pulcini C, Binda F, Lamkang AS, Trett A, Charani E, Goff DA, et al. Developing core elements and checklist items for global hospital antimicrobial stewardship programmes: a consensus approach. *Clin Microbiol Infect.* 2019;25(1):20-5.

⁶ Willemsen I, Groenhuijzen A, Bogaers D, Stuurman A, van Keulen P, Kluytmans J. Appropriateness of antimicrobial therapy measured by repeated prevalence surveys. *Antimicrob Agents Chemother.* 2007;51(3):864-7.

⁷ Plachouras D, Kärki T, Hansen S, the Point Prevalence Survey Study Group. Antimicrobial use in European acute care hospitals: results from the second point prevalence survey (PPS) of healthcare-associated infections and antimicrobial use, 2016 to 2017. *Euro Surveill.* 2018;23(46):pii=1800393.

⁸ WHO Collaborating Centre for Drug Statistics and Methodology. Guidelines for ATC classification and DDD assignment 2018. Oslo: WHO Collaborating Centre for Drug Statistics and Methodology; 2017. Available from: <https://www.whocc.no/filearchive/publications/guidelines.pdf>

⁹ Frenette C, Sperlea D, German GJ, Afra K, Boswell J, Chang S, et al. The 2017 global point prevalence survey of antimicrobial consumption and resistance in Canadian hospitals. *Antimicrob Resist Infect Control.* 2020 Jul 11;9(1):104.

¹⁰ Vandael E, Latour K, Goossens H, Magerman K, Drapier N, Catry B, Versporten A; Belgian Point Prevalence Survey Study Group. Point prevalence survey of antimicrobial use and healthcare-associated infections in Belgian acute care hospitals: results of the Global-PPS and ECDC-PPS 2017. *Antimicrob Resist Infect Control.* 2020 Jan 13;9:13.

¹¹ Porto APM, Goossens H, Versporten A, Costa SF; Brazilian Global-PPS Working Group. Global point prevalence survey of antimicrobial consumption in Brazilian hospitals. *J Hosp Infect.* 2020 Feb;104(2):165-171.

¹² Aghdassi SJS, Gastmeier P, Piening BC, Behnke M, Peña Diaz LA, Gropmann A, et al. Antimicrobial usage in German acute care hospitals: results of the third national point prevalence survey and comparison with previous national point prevalence surveys. *J Antimicrob Chemother.* 2018 Apr 1;73(4):1077-1083.

-
- ¹³ European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC), European Food Safety Agency (EFSA), European Medicines Agency (EMA). ECDC, EFSA and EMA Joint Scientific Opinion on a list of outcome indicators as regards surveillance of antimicrobial resistance and antimicrobial consumption in humans and food-producing animals. *EFSA journal*. 2017;15(10):5017
- ¹⁴ World Health Organization (WHO). Model list of essential medicines. Geneva: WHO; 2017. Available from: http://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/20th_EML2017.pdf
- ¹⁵ Fluorokinoloonide rühma antibiootikumide uued kasutamispriirangud. (<https://ravimiamet.ee/fluorokinoloonide-r%C3%BChma-antibiootikumide-ued-kasutamispriirangud>)
- ¹⁶ European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Systematic review and evidence-based guidance on perioperative antibiotic prophylaxis. Stockholm: ECDC; 2013. Available from: <https://www.ecdc.europa.eu/sites/portal/files/media/en/publications/Publications/Perioperative%20antibiotic%20prophylaxis%20-%20June%202013.pdf>
- ¹⁷ World Health Organization (WHO). Global Guidelines for the Prevention of Surgical Site Infection. Geneva: WHO; 2016. Available from: <http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/250680/9789241549882-eng.pdf;jsessionid=D9392589CE8819145EC804EA139481F3?sequence=1>
- ¹⁸ Versporten A, Zarb P, Caniaux I, Gros MF, Drapier N, Miller M, et al; Global-PPS Network. Antimicrobial consumption and resistance in adult hospital inpatients in 53 countries: results of an internet-based global point prevalence survey. *Lancet Glob Health* 2018;6:e619-e629
- ¹⁹ Bratzler DW, Houck PM. Antimicrobial prophylaxis for surgery: an advisory statement from the National Surgical Infection Prevention Project. *Clin Infect Dis* 2004; 38: 1706–15.
- ²⁰ Magill SS, Edwards JR, Beldavs ZG, Dumyati G, Janelle SJ, Kainer MA, et al. Emerging Infections Program Healthcare-Associated Infections and Antimicrobial Use Prevalence Survey Team. Prevalence of antimicrobial use in US acute care hospitals, May-September 2011. *JAMA*. 2014;312(14):1438-46.
- ²¹ European Commission. EU Guidelines for the prudent use of antimicrobials in human health. Luxembourg: European Commission; 2017. Available from: https://ec.europa.eu/health/amr/sites/amr/files/amr_guidelines_prudent_use_en.pdf.
- ²² Mertz D, Koller M, Haller P, Lampert ML, Plagge H, Hug B, et al. Outcomes of early switching from intravenous to oral antibiotics on medical wards. *J Antimicrob Chemother*. 2009 Jul;64(1):188-99.
- ²³ Davis SL, Delgado G Jr, McKinnon PS. Pharmacoeconomic considerations associated with the use of intravenous-to-oral moxifloxacin for community-acquired pneumonia. *Clin Infect Dis*. 2005 Jul 15;41 Suppl 2:S136-43.
- ²⁴ Barlam TF, Cosgrove SE, Abbo LM, MacDougall C, Schuetz AN, Septimus EJ, et al. Implementing an Antibiotic Stewardship Program: Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America. *Clin Infect Dis*. 2016 May 15;62(10):e51-77.
- ²⁵ Schuts EC, Hulscher MEJL, Mouton JW, Verduin CM, Stuart JWTC, Overdiek HWPM, et al. Current evidence on hospital antimicrobial stewardship objectives: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2016 Jul;16(7):847-856.
- ²⁶ Pollack LA, Plachouras D, Sinkowitz-Cochran R, Gruhler H, Monnet DL, Weber JT; Transatlantic Taskforce on Antimicrobial Resistance (TATFAR) Expert Panel on Stewardship Structure and Process Indicators. A Concise Set of Structure and Process Indicators to Assess and Compare Antimicrobial Stewardship Programs Among EU and US Hospitals: Results From a Multinational Expert Panel. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2016 Oct;37(10):1201-11.

²⁷ Bai AD, Showler A, Burry L, Steinberg M, Ricciuto DR, Fernandes T, et al. Impact of infectious disease consultation on quality of care, mortality, and length of stay in *Staphylococcus aureus* bacteremia: results from a large multicenter cohort study. *Clin Infect Dis*. 2015 May 15;60(10):1451-61.

²⁸ Mejia-Chew C, O'Halloran JA, Olsen MA, Stwalley D, Kronen R, Lin C, et al. Effect of infectious disease consultation on mortality and treatment of patients with candida bloodstream infections: a retrospective, cohort study. *Lancet Infect Dis*. 2019 Dec;19(12):1336-1344.