

העקרונות של טיפול מושכל באנטיביוטיקה בישראל

תקציר:

אנו נמצאים בעידן שבו יש התפשטות עמידות לאנטיביוטיקה הנובעת בחלקה מטיפול לא מושכל ולא ממוקד, במקביל לאיטיות בפיתוח תרופות אנטיביוטיות חדשות. התוצאה מאיימת על יסודות הרפואה המודרנית עקב תחלואה קשה וממושכת מזיהומים שקשה לטפל בהם, תמותה מזיהומים הנגרמים על ידי חיידקים רב עמידים, והשלכות משניות של עלויות אשפוז גבוהות. מרבית התרופות האנטיביוטיות אינן נרשמות על ידי מומחי מחלות זיהומיות, והרגלי צריכה ישנים מובילים לטיפול לא מושכל באנטיביוטיקה. מאכן נוצר הצורך במערכת שיטתית של הטמעת נהלים, בניית מערכות היזון ובקרה, העמקה בהוראה והדרכה על מנת להוביל שיפור בהתנהגות של צוותי הרפואה. בעידן התיק הרפואי הממוחשב וכלי עזר ממוחשבים רבים אשר עומדים לרשות הרופאים, ניתן לבצע התערבויות יעילות בצורה פשוטה. במאמר זה אנו סוקרים את עקרונות הטיפול המושכל באנטיביוטיקה ומציעים שיטות שונות לטיפול מושכל באנטיביוטיקה במוסדות וארגונים רפואיים בהסתמך על נייר עמדה של האיגוד הישראלי למחלות זיהומיות. בעת בחירת דרכי הפעולה קיימים מספר יסודות המשותפים לכולם, אך דרכי ההתערבות הן רבות ומגוונות, ולא כל שיטה מתאימה לכל מוסד. להשגת שינוי, יש צורך בהבנה ובמחויבות של הנהלות בתי החולים וצוותי הרפואה לשינוי כולל, להקצאת כוח אדם, למשאבי מחשוב ובמיוחד להעלאת הנושא ושמירתו על סדר היום של הארגונים הרפואיים. קיימות דרכים רבות להשיג טיפול מושכל באנטיביוטיקה, ואין דרך אחת המתאימה לכולם. על כל מוסד לאמץ את דרכי ההתערבות אשר מתאימות לו ולהוביל לשינוי החיוני לבריאותנו ולבריאות הדורות הבאים.

ליאור נשר¹
עקב סטרכילביץ²

¹המכון למחלות זיהומיות במרכז הרפואי האוניברסיטאי סורוקה, מסונף לפקולטה למדעי הבריאות, אוניברסיטת בן גוריון בנגב, באר שבע
²המחלקה למיקרוביולוגיה קלינית ומחלות זיהומיות, הדסה-האוניברסיטה העברית, ירושלים

^ר במת המערכת של ינון רוינברגר
"הוריות לטיפול מושכל באנטיביוטיקה מטעם האיגוד הישראלי למחלות זיהומיות - למי הן מכוונות? בעמוד 313

מילות מפתח: טיפול מושכל באנטיביוטיקה; עמידות לאנטיביוטיקה; מידענות רפואית; איכות טיפול; בטיחות החולה.
KEY WORDS: Antibiotic stewardship; Antibiotic resistance; Medical informatics; Quality of care; Patient safety

הקדמה

טיפול מושכל באנטיביוטיקה מבוסס על מכלול אסטרטגיות והתערבויות שמטרתן היא השגה של טיפול מיטבי בחולים עם מחלה זיהומית, תוך טיפול מדויק ונכון בתרופות אנטיביוטיות ומיעוט חשיפת יתר. מעצם טיבו, הטיפול המושכל באנטיביוטיקה הוא אחד מאבני היסוד של טיפול מיטבי בחולים, ודורש איזון מתמיד בין הבטחת איכות הטיפול בחולה הבודד והשפעת הטיפול על הכלל, במיוחד מניעת התפתחות עמידות לאנטיביוטיקה ושימור היעילות של התרופות האנטיביוטיות הקיימות.

גילוי האנטיביוטיקה בתחילת המאה ה-20 גרם למהפכה ברפואה המודרנית, תרופות אלו הפחיתו באופן משמעותי את שיעור התחלואה והתמותה ממחלות זיהומיות, ואפשרו התקדמות בתחומים שונים כמו טיפולי סרטן והשתלות. בד בבד עם גילוי האנטיביוטיקה התגלתה העמידות לאנטיביוטיקה [1]. כך, בשנים האחרונות אנו ערים יותר לנזק הנלווה של חשיפה לאנטיביוטיקה אצל המטופל הבודד והכלל [2]. יחד עם זאת, בשונה מטיפולים אחרים, כגון טיפולים לסרטן, אשר עלולים לגרום לנזק ולפיכך ניתנים תחת פיקוח של מומחים,

הטיפול באנטיביוטיקה הוא במידה רבה פרוץ ורוב התרופות האנטיביוטיות אינן ניתנות על ידי רופאים מומחים במחלות זיהומיות. מנגד, הפיתוח של תרופות אנטיביוטיות חדשות אינו מצליח לעמוד בקצב של התפתחות העמידות, והתפתחות העמידות מאיימת על יסודות הרפואה המודרנית. התוצאה המיידית היא תחלואה קשה וממושכת, תמותה מזיהומים הנגרמים על ידי חיידקים רב עמידים ועלויות אשפוז גבוהות. הצפי הוא כי ללא שינוי, במשוואה הקיימת, מיליוני אנשים ימותו מזיהומים עמידים לאנטיביוטיקה [3]. לפיכך, פיתוח מדיניות ארגונית ולאומית לטיפול מושכל באנטיביוטיקה הוא צורך חיוני. מטרת מדיניות טיפול מושכל באנטיביוטיקה כפולה: הגבלת הטיפול באנטיביוטיקה וטיפול מיטבי בתרופות האנטיביוטיות הקיימות.

טיפול מושכל באנטיביוטיקה הוא בבסיס העשייה של המומחים למחלות זיהומיות ומתבצע הלכה למעשה בכל היבט של פעילותם. אסטרטגיות מגוונות של טיפול מושכל באנטיביוטיקה מיושמות מזה שלושה עשורים ויותר במספר רב של בתי חולים בישראל, כחלק מתוכניות העבודה של המחלקות והיחידות למחלות זיהומיות והמעבדות למיקרוביולוגיה קלינית. לנוכח המשבר שנוצר בשנים האחרונות של התפתחות

בלב כל התכניות לטיפול מושכל באנטיביוטיקה נמצאים הרופאים המומחים במחלות זיהומיות. יחד איתם מומלץ שתוכניות לטיפול מושכל באנטיביוטיקה תכלולנה צוותים רב תחומיים הכוללים רוקחים קליניים (הממלאים תפקיד מרכזי בהטמעת טיפול נכון בתרופות אנטיביוטיות במסגרת תוכניות טיפול מושכל באנטיביוטיקה בעולם), צוותי המעבדות למיקרוביולוגיה קלינית והעוסקים ברפואה בקהילה.

למומחים במחלות זיהומיות תפקיד מרכזי בתוכניות טיפול מושכל באנטיביוטיקה, בראש ובראשונה בשל הידע הנרחב שלהם בהבנת התהליכים הזיהומיים, בהפעלת האמצעים האבחוניים הנחוצים ובהתאמת הטיפול האנטיביוטי למצבים זיהומיים מורכבים [12,11,6]. מעורבות של מומחה למחלות זיהומיות בטיפול משפרת את האבחנה של התסמונת הזיהומית. אבחנה מדויקת כזו מובילה למתן טיפול אנטיביוטי הולם בזמן, והוכח שמתן טיפול כזה ללא דיחוי מציל חיים במגוון רחב של סוגי מחלה [17-13,11]. לדוגמה, בחולים עם אלח דם כתוצאה מהחיידק סטפילוקוקוס זהוב (*Staphylococcus aureus*), ייעוץ מומחה למחלות זיהומיות היה כרוך בהפחתת התמותה בשיעור של 40%-50%, בקיצור זמן האשפוז ובמניעת הישנות הזיהומים בשיעורים ניכרים [21-18].

פרט לידע המעמיק בגישה לאבחון ולטיפול בזיהומים, למומחים למחלות זיהומיות כישורים חשובים נוספים ההופכים אותם למתאימים ביותר בהובלת תוכניות לטיפול מושכל באנטיביוטיקה. כישורים אלו כוללים סמכות מקצועית העוזרת במגעים עם הרופא המטפל וביכולת להשפיע על מהלך הטיפול בחולים הלוקים במחלות זיהומיות; ידע בהבנת מגמות עמידות ברמה המוסדית והלאומית; ניסיון בהובלת תהליכים לשיפור איכות וביטוח הטיפול בחולה; ניסיון בכתיבת הנחיות מקצועיות ובהובלת התערבויות; וכן הבנת חידושים מדעיים והיכולת ליישם. בנוסף, למומחים למחלות זיהומיות ראייה מערכתית רחבה, ניסיון בייעוץ להנהלות המוסדות הרפואיים ולמקבלי החלטות ברמה הלאומית, וכן הידע והגישה לבעלי עניין נוספים [12,11,6]. כל אלו הופכים את המומחים למחלות זיהומיות למובילים הטבעיים של התוכניות לטיפול מושכל באנטיביוטיקה.

לנוכח השונות בסוג החולים ובמבנה הארגוני, כולל הבדלים בכוח האדם ובתשתיות בין מוסדות הבריאות השונים בישראל ובין בתי-החולים הכלליים, לא ניתן "לתפור" פתרון אחיד אחד לכולם ועל כל בית-חולים לבחור את המרכיבים המתאימים לו ביותר, כך שתוכנית הטיפול המושכל באנטיביוטיקה תהיה ישימה. יחד עם זאת, קיימים מספר מרכיבי יסוד שחלקם חיוניים ובסיסיים בכל תוכנית, והם כוללים קיום הנחיות מוסדיות לזיהומים שכיחים ונוהל פיקוח מוסדי על מתן אנטיביוטיקה בהתאם להנחיות המוסד. למרות שטיפול מושכל באנטיביוטיקה נמצא בבסיס העשייה של מומחים למחלות זיהומיות, הוא מחייב ניטור ושיפור מתמידים, תוך גיבוי מנהלים רפואיים והקצאת משאבים מתאימה.

עקרונות מנחים לטיפול מושכל באנטיביוטיקה

העקרונות המנחים, שהם אבני היסוד של הטיפול המושכל באנטיביוטיקה, מתייחסים לשלבים שלפני ההחלטה על הטיפול האנטיביוטי ובמהלכו (טבלה 1): התחלת טיפול

טבלה 1:

עקרונות מנחים לטיפול נכון באנטיביוטיקה

< התחלת טיפול אנטיביוטי רק בעדות או בחשד לזיהום חיידקי
< טיפול אנטיביוטי בהתאם להנחיות המוסדיות
< תיעוד ההוריה הזיהומית, דרך ומשך מתן (קביעת תכנית מראש)
< לקיחת אנמנזה על יתר רגישות לאנטיביוטיקה
< נטילת דגימות וביצוע בדיקות אבחנתיות מהירות
< הימנעות ממתן טיפול אנטיביוטי מניעתי אלא במקרים מוגדרים על פי ההנחיות
< הערכה מחודשת 48-72 שעות לאחר התחלת טיפול אנטיביוטי, לשם:

< בחינת תגובת החולה לטיפול
< בירור והערכת תשובות התרבויות/הבדיקות האבחנתיות
< הערכה חוזרת מהי התסמונת הזיהומית (או העדר זיהום)
< שקילה מחדש והתאמת הטיפול האנטיביוטי, כולל:

< הפסקת הטיפול בהיעדר זיהום
< התאמת הטיפול לאבחנה הקלינית ו/או תוצאות של תרבויות
< צמצום, ככל שניתן, של טווח הטיפול
< הרחבת טווח הטיפול
< קביעה מחודשת של משך הטיפול
< שקילת מעבר לטיפול פומי
< שקילת שחרור לטיפול ביתי

חיידקים עמידים לכל תרופה, יש כעת צורך אמיתי בהעצמת התוכניות הקיימות והרחבת הפעילות שלהן. האיגוד הישראלי למחלות זיהומיות פרסם בשנת 2017 מתווה לטיפול מושכל באנטיביוטיקה בבתי החולים. בסקירה זו אנחנו מציגים את המתווה.

מטרות הטיפול המושכל באנטיביוטיקה

המטרות הן: (1) התאמה מיטבית של הטיפול האנטיביוטי כנגד מחוללי הזיהום ברמת החולה הבודד; (2) מניעת טיפול מיותר ושגוי באנטיביוטיקה; (3) שיפור בטיחות החולים ותוצאות האשפוז; (4) מניעת פיתוח עמידות לאנטיביוטיקה בחולה הבודד ובכלל האוכלוסייה. יש להדגיש שהפחתת הטיפול באנטיביוטיקה בפני עצמה אינה מטרה.

המונח "טיפול מושכל באנטיביוטיקה" הוטמע בתחילה בהנחיות שעיקרן היה מניעת זיהומים [5,4]. יחד עם זאת, המטרות המוזכרות מעלה עומדות לעיתים בסתירה זו לזו, משום שכל טיפול אנטיביוטי, בין אם הוא מוצדק ובין אם לאו, עלול להוביל לסלקציה של מחוללים עמידים. בשנים האחרונות חלו התפתחויות בתחום הטיפול המושכל באנטיביוטיקה והוא כולל היום מגוון שיטות ופעולות שמשלבות את כל המטרות הללו ליישום בתוכניות מובנות של טיפול. ארגונים אקדמיים רבים, מוסדות בריאות ותוכניות ממשלתיות, מציעים מגוון של תוכניות טיפול מושכל באנטיביוטיקה [7,6].

התחום של טיפול מושכל באנטיביוטיקה הוא דינאמי, לא ניתן להצביע על שיטה אחת מוצלחת יותר משאר השיטות, וברוב התוכניות מסתייעים במספר כלים ושיטות. יחד עם זאת, בכל תוכנית קיימים המרכיבים היסודיים המשותפים של קיום הנחיות מוסדיות לזיהומים שכיחים ונוהל פיקוח על מתן אנטיביוטיקה המותאם למוסד. יחד עם זאת, כדי שתוכנית טיפול מושכל באנטיביוטיקה תהיה יעילה, יש חשיבות רבה להטמעת אמצעים ליישום התוכנית באופן מותאם לצרכים ולמשאבים הקיימים במרכזים הרפואיים [8-6].

טבלה 2:

הנחיות חיוניות למוסדות רפואיים (דוגמאות)

- ◀ פעולות קדם אנליטיות (אופן נטילת תרבות דם)
- ◀ טיפול בזיהומים שכחים (דלקת ריאות, זיהום בדרכי השתן)
- ◀ טיפול בזיהומים נדירים אשר דורשים ניהול מוסדר (זיהום עובשי חודר)
- ◀ זיהומים שמסכנים מאושפזים אחרים (אבחנה, טיפול, בידוד ומניעה של זיהום *Clostridium difficile*)
- ◀ טיפול במצבים מיוחדים (מניעת זיהום בפטריה בחולים עם סרטן)
- ◀ מניעת זיהום בפצע ניתוח (הגדרת סוג תכשיר, משך מתן על פי סוג הניתוח)
- ◀ מתן אופטימלי של טיפול אנטיביוטי (מינון וניטור אמיוגליקוזידים, אופן מתן β -lactam בחולים/זיהומים מורכבים)

בהתאמת האמצעי הנבחר לצרכי המוסד ולמשאבים העומדים לרשותו.

● **פיקוח על מתן אנטיביוטיקה** – פיתוח מערך לאישורי מתן אנטיביוטיקה. כתיבה, הפצה והטמעה של הנחיות מוסדיות לטיפול באנטיביוטיקה לפי תסמונות זיהומיות. על כל מוסד לכתוב ולהפיץ בקרב הצוות הרפואי הנחיות מוסדיות הקשורות לטיפול מושכל באנטיביוטיקה (טבלה 3). הנחיות

■ **טיפול מושכל באנטיביוטיקה הוא צורך חיוני, להטמעתו נדרשת הפניית משאבים ושיתוף פעולה**

■ **בכל מוסד יש להגדיר את הבעיות הייחודיות ולפיהן את היעדים ודרכי ההתערבות המתאימים. אין פתרון אחד שמתאים לכולם**

■ **טיפול באמצעים טכנולוגיים לסיוע בבחירת הטיפול הנכון, ניטור והיזון חוזר רציף ותקופתי מהותיים להפקת תמורה מירבית מפעילות של טיפול מושכל באנטיביוטיקה בבתי חולים.**

אלו צריכות להיות מושתתות על בסיס נתונים מקומיים של שכיחות מחוללים ורגישותם לאנטיביוטיקה. ההנחיות יכתבו לפי קריטריונים מקובלים הכוללים: מבוא, קריטריונים לקביעת אבחנה, ריבוד חולים אם רלבנטי, טיפול אנטיביוטי נבחר לפי מדרג, חלופות במצבים של יתר רגישות, מינון, משך וקריטריונים למעבר לטיפול פומי, קריטריונים של תגובה לטיפול. בנוסף, יש חשיבות להגדיר מהם השיקולים הפרמקודינאמיים והפרמקוקינטיים לאופן מתן, קריטריונים של ניטור (אם רלבנטי), קריטריונים למעבר וקביעת משך טיפול באשפוז ולאחר השחרור. חלק לא פחות חשוב הוא ההפצה בצורה שיטתית, הדרכת צוות חדש ופרסום הנהלים במקום נגיש לעבודת היום של הרופא.

● **פיתוח ממשקים לעבודה עם המעבדות למיקרוביולוגיה** – חלק חשוב להצלחת תוכניות לטיפול אנטיביוטי מושכל הוא קיום שיתוף פעולה הדוק עם המעבדות למיקרוביולוגיה, כולל בקטרילוגיה, מיקולוגיה, מיקובקטרילוגיה, וירולוגיה ופריזיטולוגיה.

● **התאמת תוכניות טיפול מושכל באנטיביוטיקה לבתי חולים, משאבים ודרישות** – תנאי הכרחי למימוש כל תוכנית הוא קיום מערך של כוח אדם (מומחים למחלות זיהומיות, רוקחים קליניים ומנהלי נתונים) ותשתית מיחשוב מתאימה [5,6,25,26]. לפיכך, נדרשת מחויבות של הנהלת בית החולים לטיפול מושכל באנטיביוטיקה. יתרה מזאת, מעורבות רציפה של הנהלה בתהליכים

אנטיביוטי רק כאשר יש עדות ברורה לזיהום בחיידקים או כאשר קיים חשד גבוה לזיהום כזה. אבחון מהיר של מחולל הזיהום ואפיון הרגישות שלו לאנטיביוטיקה חשובים מאוד לשיפור הטיפול המושכל. קיימות כיום בדיקות מתקדמות מולקולאריות ואחרות הנמצאות בפיתוח המסייעות בשלבים אלו. בעת בחירת הטיפול יש חשיבות לנסות, להבין ולהגדיר את התהליך הזיהומי ולתת טיפול מכוון. כך הטיפול יהיה יעיל תוך הפחתת הנזק הנלווה הנגרם מטיפול מיותר. תיעוד ההוריה הזיהומית בעת התחלת טיפול אנטיביוטי, וקביעת משכו ואופנו, מסייעים לרוב להגדיר את מטרת הטיפול. לעיתים ההסתמנות הראשונה של חולים אינה ברורה או חד משמעית, ומשום כך צוותי הרפואה נותנים טיפול אנטיביוטי במספר אפשרויות במקביל. הקפדה על תיעוד יומי ועל הערכה מחודשת של החולה מקטינה טיפולים מיותרים כאלו. בנוסף, נודעת חשיבות רבה לאנמנזה מדויקת של רגישות לאנטיביוטיקה. מחקרים רבים מראים שיותר מ-90% מהתיעודים על רגישות לאנטיביוטיקה הם שגויים (לדוגמה, הסיבה האמיתית היא תפחת מזיהום בנגיף בילדות או השפעת לוזאי של כאבי בטן שאינה רגישות יתר). הימנעות מבירור אנמנזה רפואית זו מביאה לרוב לבחירת טיפול חלופי נחות [22]. עקרונות דומים תקפים גם במתן טיפול אנטיביוטי מניעתי על פי נהלים, במועד הנכון ולמשך הזמן הנכון. מחקרים רבים מדגימים הן את חשיבות מתן הטיפול האנטיביוטי טרום התערבויות כירורגיות ובאותה מידה את היעדר היתרון בהמשך הטיפול לאחר סיום הניתוח [23].

נודעת חשיבות גדולה מאוד להערכה מחודשת של מצבו הקליני של החולה 48-72 שעות מתחילת הטיפול. יש להעריך תוצאות של בדיקות ובירורים שבוצעו עד אז כדי לקבוע האם מדובר בזיהום, להגדיר אותו, להעריך תגובה קלינית ולשקול את הצורך בהמשך טיפול אנטיביוטי, התרופה האנטיביוטית המיטבית ומשך הטיפול. ככלל, יש להעדיף טיפול צר טווח אשר מתאים לחולה ולהימנע מהמשך טיפול אנטיביוטי רחב טווח רק בגלל שמצב החולה השתפר בעת ההערכה המחודשת. במטופלים המתאימים, ככל שהתרופות האנטיביוטיות מאפשרות זאת, יש להעביר לטיפול פומי בהקדם. כך ניתן להפחית סיבוכים של מתן תרופות לתוך הווריד ולאפשר שחרור מוקדם בחולים המתאימים. מרגע שנקבעה אבחנה, יש להקפיד על משך הטיפול הקצר המומלץ ביותר [24].

מרכיבי התוכנית (טבלה 2)

● **קביעת יעדים מקומיים לתוכנית** – בכל בית חולים קיימות בעיות ייחודיות ויש צורך בהיכרות מעמיקה עם המערכת המקומית על מנת לקבוע יעדים נבחרים. לכן, המטרות הן עיתיות וצפויות להשתנות בהתאם לצרכי המוסד. מומלץ לבחור יעדים בעלי השפעה רוחבית על כלל הפעילות הקלינית במוסד.

● **אמצעים להטמעת טיפול מושכל באנטיביוטיקה ולשינוי התנהגות רישום אנטיביוטיקה** – מבחר אמצעים הוכחו כיעילים להשגת מטרת העל של הטמעת הטיפול המושכל באנטיביוטיקה ושיפור התנהגות רישום האנטיביוטיקה. אין עדיפות לאמצעי אחד על פני השני. יש חשיבות

טבלה 3: מרכיבי תוכנית לטיפול מושכל באנטיביוטיקה	
א. קביעת יעדים מקומיים לתוכנית	<p> < בכל מוסד יקבעו יעדים ספציפיים, על ידי הוועדה לטיפול מושכל באנטיביוטיקה ומנהל התוכנית לטיפול מושכל באנטיביוטיקה, יוצגו למנהל המוסד ויקבלו את אישורו. </p> <p> < הכנת רשימה מוסדית של תכשירים אנטיביוטיים מוגבלים לפי קריטריונים של טווח פעולה ו/או פוטנציאל השראת עמידות, המותנים באישור המומחה למחלות זיהומיות. </p> <p> < הבניית מערכת מוסדית לאישור הטיפול בתכשירי האנטיביוטיקה המוגבלים לפני/אחרי התחלה. </p> <p> < הגבלת הניפוק או משך הטיפול של תכשירים אנטיביוטיים באמצעים אדמיניסטרטיביים או אלקטרוניים. </p> <p> < יצירת מערכת ממוחשבת לאישור אנטיביוטיקה בגיליון האלקטרוני המשלבת מידע קליני רלבנטי לבחינת אישור הטיפול האנטיביוטי. </p> <p> < רישום ההתוויה לטיפול האנטיביוטי ברשומת החולה. </p> <p> < יצירת מערכת תזכורות והתראות בגיליון האלקטרוני של החולה, הכוללות: </p> <ul style="list-style-type: none"> • הפסקת הטיפול האנטיביוטי לאחר משך מוגדר לשם הערכה מחודשת • בחינת אינטראקציות בין תרופתיות • וידוא רגישות המטופל לתכשיר האנטיביוטי שנרשם • תיקון מינון לפי משקל, גיל, תפקודי כליה ותפקודי כבד
ב. אמצעים להטמעת טיפול מושכל באנטיביוטיקה ולשינוי התנהגות רישום אנטיביוטיקה	<p> 1. פיקוח על מתן אנטיביוטיקה - פיתוח מערך לאישורי מתן אנטיביוטיקה: </p> <p> 2. כתיבה, הפצה והטמעה של הנחיות מוסדיות לטיפול באנטיביוטיקה לפי תסמונות זיהומיות </p>
ג. פיתוח ממשקים לעבודה עם המעבדות למיקרוביולוגיה	<p> < פרסום אנטיביוגרם מוסדי עיתי </p> <p> < הכנסת שיטות אבחנה מהירות ולדוגמא: בחירת מטרות לאבחון מולקולרי </p> <p> < נהלים ללקיחה ומשלוח של דגימות קליניות </p> <p> < נהלים והתוויות לבדיקות מיוחדות </p> <p> < המלצות לבחירת תכשירים אנטיביוטיים לבדיקת רגישות לפי חיידק </p> <p> < נהלים לפרסום תוצאות רגישות של חיידקים ולדוגמא: בחירת פרסום רגישות לתכשירים אנטיביוטיים </p>
ד. התאמת תכניות טיפול מושכל באנטיביוטיקה לבתי חולים: משאבים ודרישות -	<p> הקצאת מערך כוח אדם (מומחים למחלות זיהומיות, רוקחים קליניים ומנהלי נתונים) ותשתית מחשובי מתאימה </p>
ה. בחירת היעדים	<p> < התאמת טיפול אנטיביוטי לתרופה בעלת הטווח הטיפול הצר ביותר בהתאם למחולל שזוהה ופרופיל העמידות של החיידק </p> <p> < בחירת טיפול אנטיביוטי אמפירי מתאים להסתמנות הקלינית תוך שקילת המחולל הידוע או המחוללים הצפויים </p> <p> < התאמת משך טיפול אנטיביוטי, התאמת שיקולים פרמקולוגיים, אופן המתן (מתן מתמשך במקרים מסוימים), מינון הולם, ניטור רמות תרופה, תופעות לוואי אפשריות. </p> <p> < הקטנת הטיפול בתרופות בעלות פוטנציאל נזק אקולוגי גדול (למשל: הפחתת הטיפול בקרבפנים וקוינולונים) </p> <p> < הפחתה בטיפול לא נאות באנטיביוטיקה. </p> <p> < שיפור תוצאי האשפוז (למשל בחולים אשר אובחנו כסובלים מאלח דם ממקור סטפילוקוק זהוב). </p> <p> < הפחתה בשיעור מחוללים עמידים. </p> <p> < הפחתה בשיעור Clostridium difficile infection. </p> <p> < הפחתה בשיעור השפעות לוואי מתרופות אנטיביוטיות (כגון הפחתה במקרים של פגיעה בתפקוד כליות) </p> <p> < שיפור בהיענות להנחיות מוסדיות. </p>
ו. ניטור תוצאי תכניות לטיפול מושכל באנטיביוטיקה	<p> בעת הגדרת יעדים להתערבות יש להגדיר באותו זמן את האמצעי המדיד אותו מבקשים לשנות בעקבות ההתערבות. יעד כוללני של הפחתת טיפול באנטיביוטיקה אינו טוב ובמקומו יש להגדיר מדדים מדויקים ומפורטים. </p>
ז. מערכות מחשב והיזון חוזר	<p> דוגמאות של דוחים יומיים. מומלץ להטמיע נושאים אלו בהדרגה ובהתאם לאופי בית החולים, יכולתו והיעדים שנקבעו: </p> <p> < דוח יומי על חולים שמטופלים באנטיביוטיקה מעל ימים ספורים, כולל שמות החולים, סוג האנטיביוטיקות אליהם נחשפו במהלך האשפוז עד כה ותוצאות של תרבויות חיוביות. דו"ח מסוג זה יכול לשמש הן את הרופאים למחלות זיהומיות והן את מנהלי מחלקות האשפוז. </p> <p> < דוח יומי על תרבויות דם חיוביות. הדו"ח יכלול, לפי מטופל, את סוג החיידק והאנטיביוטיקה בה החולה מטופל. דו"ח זה יאפשר איתור חולים בסיכון גבוה למוות. </p> <p> < דוח יומי על חוסר התאמת מינון תכשיר אנטיביוטי לתפקוד כלייתי. דו"ח זה יאתר חולים בסיכון לתופעות לוואי. </p> <p> < דוח יומי על תרופות הניתנות לווריד ואשר ניתן, כעיקרון, להעבירן למתן פומי. דו"ח יומי מסוג זה יקל על איתור מטופלים מסוג זה </p> <p> < בעונת השפעת, דוח יומי על חולים המאובחנים בשפעת אשר גם מטופלים באנטיביוטיקה. דו"ח זה יאפשר בחינת הצורך בטיפול אנטיביוטי </p> <p> < דוגמאות של דיווחים תקופתיים. מומלץ ליצור דוחים מותאמים להתערבויות שמבוצעות בבית החולים. דוחים אלו יאפשרו מדידת הצלחת ההתערבויות </p> <p> < דוח חשיפה לתכשירים מסוג β lactam/ β lactamase inhibitors וקרבפנים לפני ואחרי התערבות להעדפת הראשונים על האחרונים. דו"ח זה יאפשר בחינה של התערבות לפי מאפייני עמידות. </p> <p> < דוח טיפול בתרופה מועדפת לטיפול לפי הנחיות מוסדיות. לדוגמה, אם נקבע בנהל טיפול בזיהום בדרכי השתן שמוטמע בביה"ח, יש להעדיף להשתמש באמינוגליקוזידים על צפלוספורינים או פלואורוקוינולונים, יכיל הדוח את רישום האבחנה על ידי הרופא המטפל בנוסף למדידת החשיפה לתכשירים האנטיביוטיים השונים. דו"ח זה יאפשר בחינה של התערבות לפי הסתמנויות. </p>

באופן אשר ייתר השקעה במשאבי אנוש ויאפשר ניהול, תחקור ואבטחת מידע מיטביים. בנוסף לדוחות, מומלץ להתאים את הגליון הרפואי הממוחשב. בשנים האחרונות עם המעבר לגליון הרפואי הממוחשב יש עומס רב במידע הרפואי הזמין לכל רופא, פעמים רבות מידע זה אינו מסודר בצורה נוחה והגיוינית כך שלרופא יהיה את כל המידע הרפואי הנחוץ בעת קבלת החלטות לטיפול אנטיביוטי.

הטמעת טיפול מושכל באנטיביוטיקה בישראל

תפקיד האיגוד הישראלי למחלות זיהומיות: האיגוד הישראלי למחלות זיהומיות מאגד מבחינה מקצוענית את המומחיות הרפואית בתחומי המחלות הזיהומיות והמיקרוביולוגיה הקלינית, ומרבית המומחים בתחומים אלה בישראל חברים באיגוד. האיגוד פועל בתוך ומטעם ההסתדרות הרפואית לרבות בכתיבה ובהפצה של ניירות עמדה וקווים מנחים. מתוקף כך, האיגוד הישראלי למחלות זיהומיות מפתח המלצות מקצועיות שנועדו לכוון את פעילותם של חברי האיגוד ולסייע לגיבוש עמדות מקצועיות, לרבות בתחום הטיפול הנאות באנטיביוטיקה. האיגוד יזהה מגמות וצרכים המחייבים הערכות והקצאת משאבים ברמה הלאומית ותיאום מדיניות ניהול אנטיביוטיקה בין המוסדות הרפואיים השונים. תוצאות הניטור בבתי החולים השונים ישמשו גם לדיווח למשרד הבריאות, בהתאם לחוזר מנהל רפואה "תוכנית לאומית לטיפול מושכל באנטיביוטיקה" מס. 16/12, 2012. מטרת הדיווח היא זיהוי פערים כך שתתאפשר הפנייה לאומית נכונה של משאבים.

לסיכום

יש צורך אמיתי ודחוף במדינת ישראל בהעלאת המודעות לנושא של טיפול מושכל באנטיביוטיקה, הקצאת משאבים מתאימים, התאמת מערכות המיחשוב וביצוע התערבויות נקודתיות ורוחביות. לאור השונות הרבה הקיימת במערכות הבריאות בישראל אין פתרון אחד אשר מתאים לכל. יש צורך בהתאמה מקומית והשגת אותם היעדים בדרכים המתאימות לכל מוסד ומוסד. דבר זה יתממש רק על בסיס שיתוף פעולה, היענות והבנת חשיבות הנושא על ידי כל הנוגעים בדבר, הרופאים המטפלים, הרופאים למחלות זיהומיות, מנהלי בתי החולים ומשרד הבריאות.

תודות: ברצוננו להודות לצוות המקצועי הרחב אשר סייע בכתיבת נייר העמדה של האיגוד למחלות זיהומיות עליו מבוסס מאמר זה. צוות זה כלל (על פי סדר א-ב) את רונן בן עמי, בת שבע גוטסמן, מרים ויינברגר, ביביאנה חזן, יסמין מאור, שלמה מעיין, יצחק לוי, אלונה פז, אורן צמחוני, גליה רהב ומיכל שטיין.

מחבר מכותב: ליאור נשר

השירות לטיפול מושכל באנטיביוטיקה

המכון למחלות זיהומיות

מרכז רפואי אוניברסיטאי סורוקה

שדרות רגר 1, באר שבע 84101

טלפון משרד: 08-6403365

דוא"ל: neshker@bgu.ac.il

הקצאת משאבים ושמירת נושא זה על סדר היום של כל צוות בית החולים הם תנאים הכרחיים ליישום יעיל של מתווה טיפול מושכל באנטיביוטיקה. הרופאים המומחים במחלות זיהומיות צריכים להיות בעלי הזמן והאפשרות להתערב בטיפול, הן ברמת החולה הבודד והן ברמה המערכתית של ניהול המשאבים.

• בחירת היעדים בכל מוסד יש לבחור, על פי אופיו, את היעדים המתאימים, יעד אחד או שניים בלבד בשנה -

התערבות רוחבית בריזמנית במספר רב של יעדים צפויה להיכשל. מומלץ להתחיל ביעד אשר הוא בעל חשיבות קלינית גבוהה, אשר מהווה בעיה מרכזית ברורה לכל הצוות הרפואי באותו מוסד ובעל סיכויי הצלחה גבוהים באמצעים העומדים לרשות הצוות. הצלחה ביעד פשוט אחד תעצים את התוכנית, תגביר שיתוף פעולה ותאפשר בהמשך להתקדם ליעדים קשים יותר להשגה. חשוב להבהיר שתוכניות טיפול מושכל באנטיביוטיקה מתבססות על אסטרטגיות שנבדקו במחקרים יעודיים. מטרת התכנית אינה לבדוק את תקפותן.

• ניטור תוצאי תוכניות לטיפול מושכל באנטיביוטיקה -

בקרה של קיום תוכניות טיפול מושכל באנטיביוטיקה ומימוש תוכניות אלו בבתי חולים, מוסדות אשפוז אחרים ובקהילה, יחד עם ביצוע משוּב למבצעי התוכניות - כל אלה הכרחיים למימוש הצלחה ארוכת טווח של תוכניות לטיפול מושכל באנטיביוטיקה [27]. בעת הגדרת יעדים להתערבות, יש להגדיר באותו זמן את האמצעי המדיד אותו מבקשים לשנות בעקבות ההתערבות. יעד כוללני של הפחתת טיפול באנטיביוטיקה אינו טוב ובמקומו יש להגדיר מדדים מדויקים ומפורטים. כל בית חולים המנהל תוכנית לטיפול מושכל באנטיביוטיקה יקבע תוכנית עבודה הכוללת יעדים שנתיים, אמצעים להטמעת התכנית וניטורה. תוצאות הניטור ישמשו לקביעת המדיניות לתקופה העוקבת, דיווחו לגורמים הרלבנטיים בבית החולים ויופצו כמשוּב. קיימת חשיבות רבה בדיוק במדידה. כאשר התיק הרפואי ממוחשב, אנו ממליצים לחשב את החשיפה לאנטיביוטיקה (בניגוד למינון התרופה) בשיטת DOT/100 ימי אשפוז (days of therapy). המידע שנאסף מהרשומה הרפואית האלקטרונית משקף את הטיפול בפועל, מתאים לילדים ואינו תלוי ברשימות מלאי [28]. בהיעדר תיק אלקטרוני, המדידה לפי (defined daily dose) 100/DDD ימי אשפוז היא המקובלת. יש לציין שמדד זה בעייתי לנוכח צורת החישוב. המונה של ערך הניפוק מושפע ממלאי התרופה ללא התאמה לטיפול בחולה. בנוסף, מדד זה אינו מתאים להערכת הטיפול בילדים מחד גיסא ולחולים בעלי משקל גוף גדול מאידך גיסא. מכיוון שהפחתת טיפול בתרופה אחת יכולה לגרום לעליית הנטילה של תרופות אחרות, יש לבצע ניטור רציף DOT של כלל התרופות האנטיביוטיות, או לפחות את אלו שיכולות לשמש חלופה לתרופה הנמדדת.

• מערכות מחשב והיזון חוזר - למערכות מחשב יש מקום

מרכזי בניטור תוכניות לטיפול מושכל באנטיביוטיקה. מטרת הדיווחים היא לאתר את נקודות התורפה שבהן נדרשת התערבות של המומחים למחלות זיהומיות. לכן, מומלץ להעביר את איסוף המידע לביצוע אוטומטי ממוחשב

ביבליוגרפיה

1. Abraham EP & Chain E, An enzyme from bacteria able to destroy penicillin. 1940. *Rev Infect Dis.* 1988;10(4):677-678.
2. Blaser MJ, Antibiotic use and its consequences for the normal microbiome. *Science.* 2016;352(6285):544-545.
3. Global Action Plan on Antimicrobial Resistance: World Health Organization; 2015.
4. Shlaes DM, Gerding DN, John JF, Jr. & 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. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 1997;18(4):275-291.
5. Pollack LA, Plachouras D, Sinkowitz-Cochran R & al, 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;37(10):1201-1211.
6. Barlam TF, Cosgrove SE, Abbo LM & al, Implementing an Antibiotic Stewardship Program: Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America. *Clin Infect Dis.* 2016;62(10):e51-77.
7. Schuts EC, Hulscher ME, Mouton JW & al, Current evidence on hospital antimicrobial stewardship objectives: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* 2016;16(7):847-856.
8. Tamma PD, Avdic E, Keenan JF & al, What Is the More Effective Antibiotic Stewardship Intervention: Preprescription Authorization or Postprescription Review With Feedback? *Clin Infect Dis.* 2017;64(5):537-543.
9. Li DX & Cosgrove SE, Antimicrobial Stewardship: Efficacy and Implementation of Strategies to Address Antimicrobial Overuse and Resistance. In: Pulcini C, Ergönül O, Can F, Beović B, eds. *Developments in Emerging and Existing Infectious Diseases Antimicrobial Stewardship.* Vol. 1. London: Elsevier Inc.; 2017:13-28.
10. Septimus EJ, Owens RC, Jr & al, Need and potential of antimicrobial stewardship in community hospitals. *Clin Infect Dis.* 2011;53 Suppl 1:S8-S14.
11. Rieg S & Kupper MF, Infectious diseases consultations can make the difference: a brief review and a plea for more infectious diseases specialists in Germany. *Infection.* 2016;44(2):159-166.
12. Ostrowsky B, Banerjee R, Bonomo RA & al, Infectious Diseases Physicians: Leading the Way in Antimicrobial Stewardship. *Clin Infect Dis.* 2018;66(7):995-1003.
13. Gottesman BS, Shitrit P, Katzir M & Chowers M, Antibiotic Exposure in the Community and Resistance Patterns of *Escherichia coli* Community-Acquired Bloodstream Infection. *Isr Med Assoc J.* 2018;20(6):382-384.
14. Hamandi B, Husain S, Humar A & Papadimitropoulos EA, Impact of infectious disease consultation on the clinical and economic outcomes of solid organ transplant recipients admitted for infectious complications. *Clin Infect Dis.* 2014;59(8):1074-1082.
15. Burnham JP, Olsen MA, Stwalley D & al, Infectious Diseases Consultation Reduces 30-Day and 1-Year All-Cause Mortality for Multidrug-Resistant Organism Infections. *Open Forum Infect Dis.* 2018;5(3):ofy026.
16. Farmakiotis D, Kyvernitakis A, Tarrand JJ & Kontoyiannis DP, Early initiation of appropriate treatment is associated with increased survival in cancer patients with *Candida glabrata* fungaemia: a potential benefit from infectious disease consultation. *Clin Microbiol Infect.* 2015;21(1):79-86.
17. Spec A, Olsen MA, Raval K & Powderly WG, Impact of Infectious Diseases Consultation on Mortality of Cryptococcal infection in Patients without HIV. *Clin Infect Dis.* 2017;64(5):558-564.
18. Tissot F, Calandra T, Prod'homme G & al, Mandatory infectious diseases consultation for MRSA bacteremia is associated with reduced mortality. *J Infect.* 2014;69(3):226-234.
19. Buehrle K, Pisano J, Han Z & Pettit NN, Guideline compliance and clinical outcomes among patients with *Staphylococcus aureus* bacteremia with infectious diseases consultation in addition to antimicrobial stewardship-directed review. *Am J Infect Control.* 2017;45(7):713-716.
20. Paulsen J, Solliard E, Damas JK & al, The Impact of Infectious Disease Specialist Consultation for *Staphylococcus aureus* Bloodstream Infections: A Systematic Review. *Open Forum Infect Dis.* 2016;3(2):ofw048.
21. Vogel M, Schmitz RP, Hagel S & al, Infectious disease consultation for *Staphylococcus aureus* bacteremia - A systematic review and meta-analysis. *J Infect.* 2016;72(1):19-28.
22. Trubiano JA, Thursky KA, Stewardson AJ & al, Impact of an Integrated Antibiotic Allergy Testing Program on Antimicrobial Stewardship: A Multicenter Evaluation. *Clin Infect Dis.* 2017;65(1):166-174.
23. Bratzler DW, Dellinger EP, Olsen KM & al, Clinical practice guidelines for antimicrobial prophylaxis in surgery. *Surg Infect (Larchmt).* 2013;14(1):73-156.
24. Chotiprasitsakul D, Han JH, Cosgrove SE & al, Comparing the Outcomes of Adults With Enterobacteriaceae Bacteremia Receiving Short-Course Versus Prolonged-Course Antibiotic Therapy in a Multicenter, Propensity Score-Matched Cohort. *Clin Infect Dis.* 2018;66(2):172-177.
25. NICE. Antimicrobial stewardship: systems and processes for effective antimicrobial medicine use: National Institute For Health and Clinical Excellence; 2015.
26. Dickstein Y, Nir-Paz R, Pulcini C & al, Staffing for infectious diseases, clinical microbiology and infection control in hospitals in 2015: results of an ESCMID member survey. *Clin Microbiol Infect.* 2016;22(9):812 e819-812 e817.
27. Moehring RW, Anderson DJ, Cochran RL & al, Expert Consensus on Metrics to Assess the Impact of Patient-Level Antimicrobial Stewardship Interventions in Acute-Care Settings. *Clin Infect Dis.* 2017;64(3):377-383.
28. Morris AM, Antimicrobial Stewardship Programs: Appropriate Measures and Metrics to Study their Impact. *Curr Treat Options Infect Dis.* 2014;6(2):101-112.