

Tatiane Garcia do Carmo Flausino¹
Fábio Ricardo Carrasco²
Gerhard Da Paz Lauterbach¹
Rosely Moralez de Figueiredo³

¹Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde, Hospital Universitário da Universidade Federal de São Carlos, Empresa Brasileira de Serviços Hospitalares, Brasil.

²Hospital Universitário da Universidade Federal de São Carlos, Empresa Brasileira de Serviços Hospitalares, Brasil.

³Departamento de Enfermagem, Universidade Federal de São Carlos, Brasil.

✉ **Tatiane Flausino**

R. Francisco Lopes, 200, Parque Santa Felícia, São Carlos, São Paulo
CEP: 13563-040

📧 tatiane.carmo@ebserh.gov.br

Submetido: 15/12/2023

Aceito: 09/02/2024

RESUMO

Introdução: Inibidores de bomba de prótons (IBP) são amplamente utilizados na profilaxia de úlceras de estresse. O omeprazol é o IBP mais prescrito no Brasil, porém, sua formulação oral convencional é inadequada para administração por sonda devido ao risco de obstrução. A apresentação injetável de omeprazol possui custo muito superior à formulação oral. O esomeprazol, por ser constituído de microgrânulos, é uma alternativa ao omeprazol injetável, pois pode ser administrado por sonda e ainda possibilitaria redução de custos. **Objetivo:** Analisar por meio de custo-minimização o impacto financeiro da incorporação do esomeprazol em um hospital universitário secundário. **Material e Métodos:** Estudo observacional transversal retrospectivo para identificar e analisar o consumo e custo relacionado ao uso de omeprazol injetável e esomeprazol nos anos de 2021 e 2022. A partir dos dados levantados, foi realizada análise de custo-minimização e determinado o impacto financeiro após incorporação do esomeprazol. **Resultados:** Houve redução de 76,7% no consumo de omeprazol injetável no ano de 2022. A análise de custo-minimização apontou um custo real de R\$20.374,96 no ano de 2022, referente às 906 doses utilizadas no período, destas, 46,4% eram de omeprazol injetável e 53,6% de esomeprazol. Considerando o cenário com terapia exclusiva com omeprazol injetável, o custo simulado foi de R\$ 41.252,05. O impacto financeiro foi de R\$ -20.877,09, resultando em economia de recursos de 50,6%. **Conclusão:** A incorporação de esomeprazol no elenco de medicamentos de um hospital universitário gerou redução significativa de custo, implicando em economia de mais de 50% no consumo global de IBP e de mais de 70% no consumo de omeprazol injetável, no ano de 2022.

Palavras-chave: Custos e Análise de Custo; Análise de Impacto Orçamentário de Avanços Terapêuticos; Omeprazol; Esomeprazol; Vias de Administração de Medicamentos.

ABSTRACT

Introduction: Proton pump inhibitors (PPIs) are widely used in stress ulcers prophylaxis. Omeprazole is the most prescribed PPI in Brazil, but its conventional oral formulation is unsuitable for administration through a tube due to the risk of obstruction. The injectable presentation of omeprazole has a much higher cost than the oral formulation. Esomeprazole, composed of microgranules, is an alternative to injectable omeprazole as it can be administered through a tube and could potentially lead to a cost reduction. **Objective:** To analyze, through cost minimization, the financial impact of incorporating esomeprazole in a secondary university hospital. **Material and Methods:** A retrospective cross-sectional observational study was conducted to identify and analyze the consumption and cost related to the use of injectable omeprazole and esomeprazole in the years 2021 and 2022. Cost-minimization analysis was performed based on the collected data, to determine the financial impact after incorporating esomeprazole. **Results:** There was a 76.7% reduction in the consumption of injectable omeprazole in 2022. The cost-minimization analysis indicated a real cost of R\$20,374.96 in 2022 for the 906 doses used during the period, of which 46.4% were injectable omeprazole and 53.6% were esomeprazole. Considering the scenario with exclusive therapy using injectable omeprazole, the simulated cost was R\$41,252.05. The financial impact was R\$-20,877.09, resulting in a resource saving of 50.6%. **Conclusion:** The incorporation of esomeprazole into the list of medications at a university hospital led to a significant cost reduction, resulting in over 50% savings in PPI consumption and over 70% in injectable omeprazole consumption, in 2022.

Key-words: Costs and Costs Analysis; Analysis of the Budgetary Impact of Therapeutic Advances; Omeprazole; Esomeprazole; Drug Administration Routes.

INTRODUÇÃO

As úlceras de estresse são lesões que resultam em sangramento gastrointestinal devido à perda da proteção da mucosa gástrica causada pela hiperperfusão sanguínea. São mais comumente observadas em pacientes críticos, internados em unidades de terapia intensiva (UTI). Nestes pacientes, as úlceras de estresse podem se desenvolver em poucas horas.^{1,2}

Considerando o risco e relevância clínica da úlcera de estresse em pacientes hospitalizados, a profilaxia farmacológica é uma alternativa para evitar as complicações clínicas graves, como sangramento gastrointestinal. Os inibidores de bomba de prótons (IBP) são, dentre as opções terapêuticas, a classe de medicamentos mais utilizada na profilaxia da úlcera de estresse.²

Omeprazol, em sua apresentação convencional, é o antissecretor gástrico mais prescrito no Brasil.³ Entretanto, esta apresentação não é adequada para administração por meio de dispositivos de alimentação enteral, como sondas e gastrostomias, uma vez que seus grânulos podem levar à obstrução do dispositivo. Por outro lado, há apresentações orais de IBP (omeprazol magnésico e esomeprazol) que são comprimidos dispersíveis constituídos por microgrânulos, os quais não resultam em obstrução quando administrados por meio desses dispositivos.^{4,5}

Desta forma, para as instituições que não dispõem de apresentação de IBP adequada para administração por sonda, as formulações injetáveis são a única alternativa.⁶ Contudo, os IBP injetáveis possuem custo muito superior quando comparados às formulações orais, podendo custar até 17.000% mais que o omeprazol convencional e 1.700% mais que os comprimidos dispersíveis.

Neste contexto, pacientes com via oral indisponível, elegíveis à utilização de IBP para profilaxia de úlceras de estresse, poderiam utilizar os comprimidos dispersíveis, uma vez que são igualmente eficazes quando comparados aos injetáveis, porém, com custo muito inferior.^{7,8} Somado a isto, a ranitidina, um antissecretor gástrico possível de ser utilizado por sonda, teve sua comercialização mundialmente suspensa. Por isso, no final do ano de 2021, o esomeprazol, por ser mais barato que o omeprazol em comprimidos dispersíveis, foi incorporado ao elenco de medicamentos de um hospital universitário secundário público, localizado no interior do estado de São Paulo.

Diante do exposto, os objetivos deste estudo foram: 1) apresentar o impacto financeiro no orçamento da instituição e uma análise de custo-minimização após a incorporação e disponibilização do esomeprazol comprimido; e 2) descrever e comparar o consumo e custo de omeprazol injetável e esomeprazol entre os setores de internação da referida instituição, considerando o

período pré e pós incorporação, englobando os anos de 2021 e 2022, respectivamente.

MATERIAL E MÉTODOS

Foi realizado estudo observacional transversal retrospectivo, no qual foram identificados e analisados o consumo e o custo relacionado ao uso dos IBP, omeprazol injetável e esomeprazol comprimido, em três unidades de internação de um hospital universitário secundário público entre 2021 e 2022. As unidades de internação consideradas foram a unidade de internação da criança e do adolescente (UCA), unidade de clínica médica adulto (UCM) e unidade de terapia intensiva adulta (UTI ad).

Após o levantamento dos dados de consumo e custo, foi realizada a análise de custo-minimização e determinado o impacto financeiro da incorporação do esomeprazol comprimido na instituição.^{9,10} A população de interesse foi composta por todos os pacientes internados que consumiram IBP. As tecnologias comparadas incluíram os IBP esomeprazol comprimido, incorporado e com uso disseminado no início do ano de 2022, e omeprazol injetável, terapia exclusiva para a condição proposta até o final do ano de 2021.

Para a análise de custo-minimização e de impacto no orçamento da instituição, o cenário de referência considerado foi o consumo de omeprazol injetável no ano de 2021. O cenário alternativo foi definido a partir da incorporação e disponibilização do esomeprazol na instituição e considerou o consumo destes medicamentos durante o ano de 2022.

Além do cenário alternativo real, com determinação dos custos com os IBP, foi determinado ainda um cenário simulado de custos, considerando a indisponibilidade de esomeprazol no ano de 2022, a fim de simular o impacto financeiro que a incorporação desta tecnologia trouxe para a instituição.

A perspectiva da análise foi a da instituição de saúde, cujo atendimento é realizado exclusivamente para pacientes do Sistema Único de Saúde (SUS). A definição da perspectiva do estudo foi importante para o levantamento dos custos associados aos cenários analisados. Na perspectiva adotada neste estudo, os custos indiretos associados à perda de produtividade, absenteísmo, dentre outros, não são considerados.

O período de análise considerado foi de um ano, a partir dos dados disponibilizados. Dessa forma, não foram aplicadas taxas de descontos nos custos levantados, visto que as taxas de descontos devem ser aplicadas em cenários com horizonte temporal mais longo. Como taxa de difusão, foi considerada a efetiva implementação da tecnologia na instituição, no período considerado neste estudo.

Foram considerados apenas os custos diretos associados à terapia medicamentosa. A valoração e mensuração dos custos foram determinadas por microcusteio, a partir dos preços pagos pela instituição

na aquisição, sumarizados por média ponderada, durante o período analisado. A moeda utilizada foi a moeda oficial brasileira (Real – R\$).¹¹

As doses e posologia consideradas no estudo para a comparação das tecnologias foram de: esomeprazol 20mg, 1 comprimido uma vez ao dia; e omeprazol injetável 40mg, 1 frasco-ampola uma vez ao dia. Além dos custos com os medicamentos, foram considerados ainda, para preparo e administração do omeprazol injetável, o custo de uma seringa descartável de 10 mL e 1 agulha descartável, por frasco administrado.

Não foram selecionados, valorados e medidos desfechos em saúde. Para esta análise os desfechos na profilaxia de úlceras por estresse e demais indicações dos IBP foram considerados equivalentes entre as duas tecnologias comparadas, justificando, portanto, a escolha do método de custo-minimização. A apresentação dos resultados da análise de custo-minimização foi realizada por árvore de decisão.

O impacto financeiro no orçamento da instituição foi determinado a partir da seguinte equação:⁹

$$\sum_{i=1}^n x_i = (CA * CAA) - (CR * CAR)$$

Onde:

- CA= custo no cenário alternativo;
- CAA= consumo anual no cenário alternativo;
- CR= custo no cenário referência;
- CAR= consumo anual no cenário referência.

Considerando que a análise de custo desse estudo foi realizada a partir do consumo efetivo das tecnologias analisadas e que foram considerados os dados de custo reais efetivamente praticados pela instituição, não foram realizadas análises de sensibilidade para avaliar incertezas do modelo.

Os dados de custo e consumo por unidade, bem como o número total de pacientes que utilizaram os IBP omeprazol injetável e esomeprazol comprimido durante período do estudo foram extraídos do sistema Aplicativos de Gestão para Hospitais Universitários (AGHUx). O acesso aos dados foi restrito ao pesquisador, mediante cadastro de usuário e senha. A extração e análise de dados foi realizada com auxílio da ferramenta *Microsoft Excel*, do pacote *Office*.

Não foram acessados dados de pacientes e/ou profissionais, prontuários, exames e prescrições de forma direta ou indireta. Foram analisados apenas os dados de consumo e custo mensais dos IBP por setor. Portanto, esta pesquisa não foi submetida ao Comitê de Ética em Pesquisa, visto não se enquadrar nos escopos das Resoluções n° 466/2012 e 510/2015 e demais normas relacionadas à ética em pesquisa com seres

humanos.

RESULTADOS

Os preços médios dos medicamentos avaliados, praticados pela instituição nos anos de 2021 e 2022, encontram-se dispostos na Tabela 1.

O consumo, em unidades, e o custo acumulado referente aos IBP omeprazol injetável e esomeprazol, por unidade de internação, referentes aos anos de 2021 e 2022 encontram-se dispostos na Tabela 2.

A análise de custo-minimização considerou a diferença de custos no cenário real após a incorporação do esomeprazol (ano de 2022), em comparação aos custos que seriam praticados no mesmo ano, caso a terapia disponível fosse apenas o omeprazol injetável. A determinação do custo com omeprazol injetável considerou também os insumos, agulha e seringa, conforme descrito na Tabela 1. A árvore de decisão (Figura 1) sumariza a análise de custo-minimização.

A análise de custo minimização demonstrou que a incorporação do esomeprazol gerou economia significativa para a instituição, uma vez que o custo global com IBP foi reduzido em mais de 50%, resultando em uma economia de mais de R\$ 20 mil em 2022. Além disso, considerando apenas o IBP omeprazol injetável, a redução no consumo deste item foi superior à 70%, após a incorporação do esomeprazol no elenco da instituição.

DISCUSSÃO

A incorporação de esomeprazol reduziu o consumo e, conseqüentemente, o custo com omeprazol injetável na instituição. Os custos das terapias comparadas justificam fortemente a necessidade de uma alternativa de IBP que possa ser administrado por meio de sonda.

Na instituição em que o estudo foi desenvolvido, no ano de 2021 o custo do omeprazol injetável, incluindo os insumos para sua administração, era 1.260% maior que o do esomeprazol comprimido. Já no ano de 2022 sofreu aumento, chegando a ser 1.780% maior. É importante destacar que houve um aumento de 39% nos custos de omeprazol injetável no ano de 2022, quando comparado ao ano anterior.

Embora os desfechos clínicos e a eficácia e segurança do esomeprazol não tenham sido avaliados neste estudo, destaca-se que ensaios controlados e meta-análises demonstraram eficácia comparável dos IBP intravenosos e orais no tratamento de úlceras com alto risco de ressangramento após terapia endoscópica.¹²⁻¹⁶

Foi observada acentuada redução do consumo de omeprazol injetável após incorporação de esomeprazol, em particular na UTI, onde a redução foi de quase 90%. É importante destacar que, além da incorporação e

Tabela 1: Dados de custo das tecnologias analisadas.

Item	Custo unitário (R\$)	
	2021	2022
Esomeprazol 20mg comprimido	1,54	1,54
Omeprazol 40mg frasco-ampola	18,98	26,44
Seringa descartável de 10 mL	0,24	0,38
Agulha descartável	0,32	0,59

Tabela 2: Consumo e custo de omeprazol injetável e esomeprazol, por setor, nos anos de 2021 e 2022.

Setor	Omeprazol injetável				Esomeprazol			
	2021		2022		2021		2022	
	Qtd.	Custo (R\$)	Qtd.	Custo (R\$)	Qtd.	Custo (R\$)	Qtd.	Custo (R\$)
UCA	27	535,23	125	3.304,91	0	0,00	201	309,54
UCM	532	10.755,57	279	7.375,80	37	56,98	378	582,12
UTI ad	2.438	46.026,49	294	7.773,20	0	0,00	228	351,12
Total	2.997	57.317,29	698	18.453,91	37	56,98	807	1.242,78

Qtd.: número de unidades consumidas no período; UCA: unidade da criança e do adolescente; UCM: unidade de clínica médica adulto; UTI ad: unidade de terapia intensiva adulta.

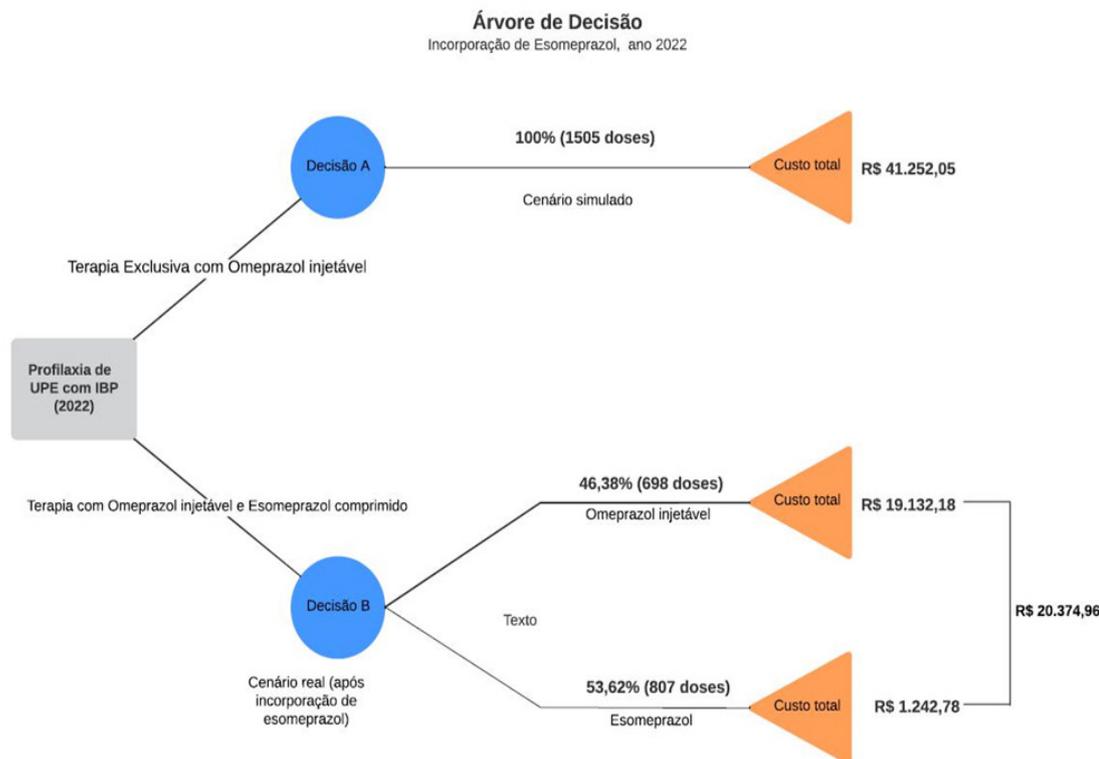


Figura 1: Árvore de decisão: análise de custo-minimização, comparação entre cenário simulado com uso exclusivo de omeprazol injetável e cenário real, pós incorporação de esomeprazol comprimido, ano de 2022.

disponibilização do esomeprazol, em março de 2022, também foi publicada a diretriz institucional “Profilaxia farmacológica de úlceras por estresse”, apresentando critérios de risco para sangramento gastrointestinal para a indicação de profilaxia bem como as opções terapêuticas disponíveis e recomendadas para cada caso, o que pode

ter contribuído também para a redução do consumo de IBP.

Apesar dos benefícios do uso apropriado de IBP na profilaxia farmacológica de úlceras por estresse, salienta-se que o uso excessivo e inadequado desses fármacos pode desencadear complicações, tais como

injúria renal, doença renal crônica, infecção por *Clostridioides difficile*, hipomagnesemia e fraturas,¹ reforçando a importância da adequada indicação e da implementação de diretrizes para este fim.

Estudo prospectivo com 340 pacientes internados em unidades não intensivas e recebendo IBP endovenoso demonstrou que apenas 17% desses pacientes apresentavam critérios para uso de IBP para profilaxia de úlceras por estresse e mais da metade possuía indicação de transição de via. O estudo aponta ainda que a adequação da indicação da terapia seria capaz de gerar economia de quase 18 mil dólares e a transição de via uma economia de 14,5 mil dólares.¹⁷

Com relação ao consumo de IBP nos demais setores de internação da instituição analisada, destaca-se que não há registro de uso de omeprazol injetável e esomeprazol na Unidade de Saúde Mental. Neste setor, tanto em 2021 quanto em 2022, há registro de uso apenas de omeprazol na apresentação oral, IBP também disponível na instituição. Entretanto, como seu uso por dispositivo de alimentação enteral não é indicado, ele não foi considerado na análise.

É importante destacar que os benefícios da transição de via endovenosa para a oral vão além do aspecto econômico, visto que possibilita a retirada de acessos vasculares quando outra terapia endovenosa não é necessária, minimizando risco de infecção associada a esses dispositivos, além de proporcionar a possibilidade de alta precoce.¹⁸⁻²⁰

Como limitações do estudo, destaca-se que os dados de custo para as análises apresentadas consistem em valores praticados pela instituição no período analisado. Dessa forma, projeções futuras ou extrapolação dos achados do presente estudo para outros perfis de instituição podem não ser adequadas.

Ademais, a adequação da indicação da terapia não foi avaliada neste estudo. Estudos futuros poderão avaliar a adequação da terapia a partir das recomendações das diretrizes institucionais e suas atualizações implementadas no ano de 2022, de modo a identificar estratégias para reforçar a importância do uso adequado desses medicamentos, contribuindo para a segurança do paciente e a sustentabilidade do serviço de saúde.

CONCLUSÃO

A incorporação de esomeprazol no elenco de medicamentos de um hospital universitário gerou redução de custo significativa, implicando em economia de mais de 50% no consumo global de IBP na instituição, e mais de 70% considerando exclusivamente o consumo de omeprazol injetável, no ano de 2022.

O esomeprazol, segundo a análise de custo-minimização, pode ser uma alternativa economicamente viável para instituições de saúde reduzirem os gastos com IBP injetável. Isto demonstra a importância

da disponibilização de tecnologias alternativas economicamente tangíveis nos arsenais terapêuticos dos hospitais.

FINANCIAMENTO

Esta pesquisa não recebeu nenhum financiamento para sua execução.

AGRADECIMENTOS

Agradecemos o Hospital Universitário da Universidade Federal de São Carlos (HU-UFSCar), sob gestão da Empresa Brasileira de Serviços Hospitalares (Ebserh), pelo apoio no desenvolvimento desta pesquisa.

CONFLITO DE INTERESSES

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

REFERÊNCIAS

- Clarke K, Adler N, Agrawal D, Bhakta D, Sata SS, Singh S et al. Indications for the use of proton pump inhibitors for stress ulcer prophylaxis and peptic ulcer bleeding in hospitalized patients. *Am J Med.* 2022; 135(3):313-7. doi: 10.1016/j.amjmed.2021.09.010
- Alhujilan SS, Saeed MS, Abdulaziz Alalwan A. Assessment of adherence to the national stress ulcer prophylaxis guidelines: A cross-sectional analysis. *Saudi Pharmaceutical Journal.* 2023; 31(10):101754. doi: 10.1016/j.jps.2023.101754
- Gualberto FCM, Santos CR, Ferreira CRL, Costa JM. Análise farmacoeconômica do uso de omeprazol por idosos em uma das unidades básicas de saúde do Brasil. *O Mundo da Saúde.* 2023; 47(1). doi: 10.15343/0104-7809.202347e145202 0P
- Ponrouch MP, Sautou-Miranda V, Boyer A, Bourdeaux D, Montagner A, Chopineau J. Proton pump inhibitor administration via nasogastric tube in pediatric practice: comparative analysis with protocol optimization. *Int J Pharm.* 2010; 390(2):160-4. doi: 10.1016/j.ijpharm.2010.01.040
- Messaouik D, Sautou-Miranda V, Bagel-Boithias S, Chopineau J. Comparative study and optimisation of the administration mode of three proton pump inhibitors by nasogastric tube. *Int J Pharm.* 2005; 299(1-2):65-72. doi: 10.1016/j.ijpharm.2005.04.034
- Spezia IA, Matheus FC. Evaluation of prescription containing medication via enteral feeding tubes in an adult emergency unit. *Revista Brasileira de Farmácia Hospitalar e Serviços de Saúde.* 2020; 11(4):497. doi: 10.30968/

rbfhss.2020.114.0497

7. Sankaranarayanan J, Reardon T, Olsen KM. Correlates and economic outcomes of proton pump inhibitor use by routes in intensive care unit patients. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res.* 2014; 14(5):741-9. doi: 10.1586/14737167.2014.940902
8. Jin J, Huang C, Zhu C, Feng W, He A, Li T et al. Pharmacokinetics, bioequivalence, and safety of esomeprazole magnesium enteric-coated capsules in healthy Chinese subjects. *Clin Pharmacol Drug Dev.* 2023; 12(7):691-8. doi: 10.1002/cpdd.1273
9. Ministério da Saúde (BR). Diretrizes metodológicas: análise de impacto orçamentário: manual para o sistema de saúde do Brasil [Internet]. 2012 [citado em 2023 Nov 12]. Disponível em: www.saude.gov.br.
10. Ministério da Saúde (BR). Secretaria de Ciência tecnologia e insumos estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas: diretriz de avaliação econômica. 2. ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2014.
11. Ministério da Saúde (BR). Estudos de microcusteio aplicados a avaliações econômicas em saúde [Internet]. 2022 [citado em 2023 Nov 15]. Disponível em: <http://conitec.gov.br/>.
12. Valizadeh Toosi SM, Elahi Vahed AR, Maleki I, Bari Z. Comparison of oral versus intravenous proton pump inhibitors in preventing re-bleeding from peptic ulcer after successful endoscopic therapy. *Middle East J Dig Dis.* 2018; 10(4):236-41. doi: 10.15171/mejdd.2018.116.
13. Tsoi KKF, Hirai HW, Sung JY. Meta-analysis: comparison of oral vs. intravenous proton pump inhibitors in patients with peptic ulcer bleeding. *Aliment Pharmacol Ther.* 2013; 38(7):721-8. doi: 10.1111/apt.12441
14. Yen HH, Yang CW, Su WW, Soon MS, Wu SS, Lin HJ. Oral versus intravenous proton pump inhibitors in preventing re-bleeding for patients with peptic ulcer bleeding after successful endoscopic therapy. *BMC Gastroenterol.* 2012; 12(1):66. doi: 10.1186/1471-230X-12-66
15. Mostaghni AA, Hashemi SA, Heydari ST. Comparison of oral and intravenous proton pump inhibitor on patients with high risk bleeding peptic ulcers: a prospective, randomized, controlled clinical trial. *Iran Red Crescent Med J.* 2011; 13(7):458-63. doi: 10.1016/S00165107(81)731560
16. Sung JJ, Suen BY, Wu JC, Lau JY, Ching JY, Lee VW, et al. Effects of intravenous and oral esomeprazole in the prevention of recurrent bleeding from peptic ulcers after endoscopic therapy. *American Journal of Gastroenterology.* 2014; 109(7):1005-10. doi: 10.1038/ajg.2014.105
17. Nasser SC, Nassif JG, Mahfouz F. Cost reduction associated with restriction policy on dispensing intravenous esomeprazole in Lebanon. *Pharmacy World & Science.* 2010; 32(6):707-10. doi: 10.3748/wjg.v16.i8.982
18. Carmo TG, Silva DM, Carvalho CC, Figueiredo RM. Transição de via de linezolida endovenosa para via oral: uma análise de custo-minimização. *J Bras Econ Saúde.* 2022; 14:180-6. doi: 10.21115/JBES.v14.Suppl2.p180-6
19. Bao J, Zhou L, Xu M, Ma J. The impact of pharmacist intervention on the intravenous-to-oral switch therapy of proton pump inhibitors in cardiovascular surgery. *Expert Opin Drug Saf.* 2023; 22(7):611-9. doi: 10.1080/14740338.2023.2172162
20. Akhloüfi H, Hulscher M, Melles DC, Prins JM, van der Sijs H, Verbon A. Development of operationalized intravenous to oral antibiotic switch criteria. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy.* 2017; 72(2):543-6. doi: 10.1093/jac/dky141