

**Μετεκπαιδευτικό Σεμινάριο
«Λοιμώξεις και Αντιμικροβιακή Θεραπεία στην
Πρωτοβάθμια Περίθαλψη»**

**Η Μικροβιακή Αντοχή στην Ελληνική
Κοινότητα και η Ευθύνη του Ιατρού που
Ασκεί Πρωτοβάθμια Περίθαλψη**

*Ελένη Γιαμαρέλλου
Δράμα 14/12/2018*

Που Αποσκοπεί η Φροντίδα για την Ορθολογική Χρήση και Διαχείριση των αντιβιοτικών στο Νοσοκομείο στην Κοινότητα;

- Στην σωστή επιλογή για τη θεραπεία των λοιμώξεων,
- Την σωστή δοσολογία και διάρκεια θεραπείας,
- Την αποφυγή παρενεργειών από τα αντιβιοτικά,
- Την μείωση της άχρηστης καταναλώσεως,
- Στην αποφυγή ανάπτυξης αντοχής, και
- **Κυρίως την μείωση της μικροβιακής αντοχής στην κοινότητα**

Η Φροντίδα για την Ορθολογική Χρήση των Αντιβιοτικών στο Νοσοκομείο και στην Κοινότητα

Antibiotic Stewardship:

«Η Επιμελητεία των Αντιβιοτικών με σκοπό την Ορθολογική τους Χρήση»

- Αφορά στην σωστή επιλογή, δοσολογία και διάρκεια χορήγησης, όπως και στην ορθολογική απόφαση για αλλαγή αντιβιοτικού/-κων ή για να μην χορηγηθούν αντιβιοτικά, εφόσον ο ασθενής δεν πάσχει από βακτηριακή λοίμωξη

Αλήθειες ή Μύθοι;

- **Αληθεύει ότι υπερκαταναλίσκονται αντιβιοτικά στην Ελληνική Κοινότητα;**
- **Υπάρχει πρόβλημα μικροβιακής αντοχής στην κοινότητα;**

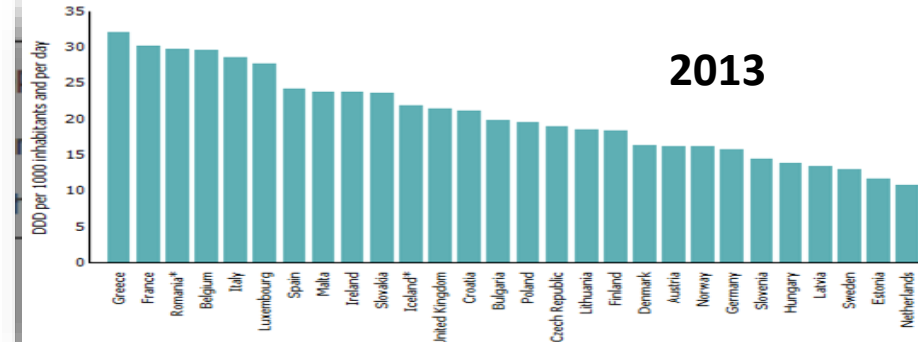
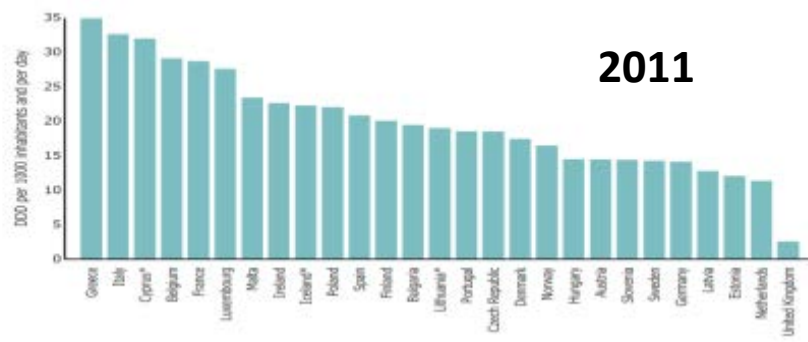
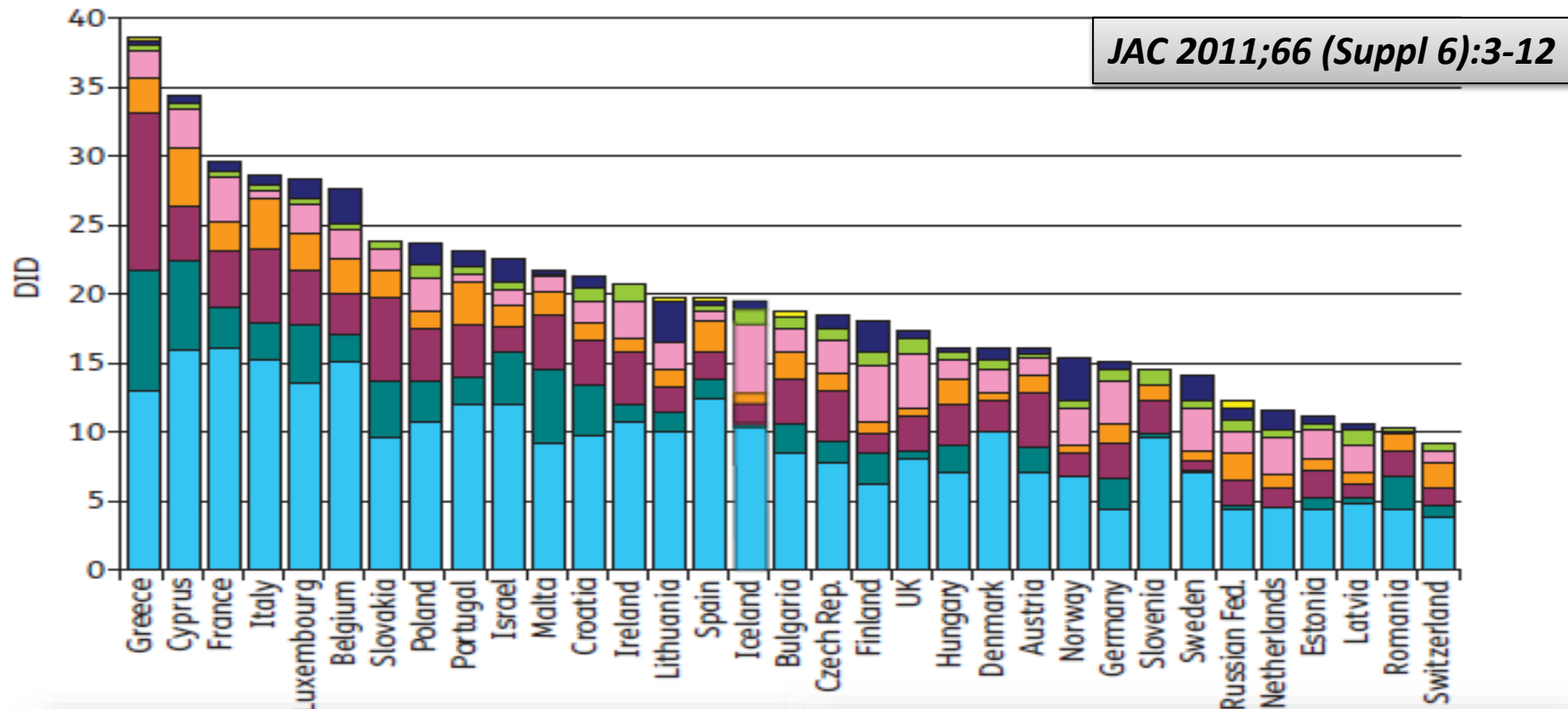
Δυστυχώς η Ελλάδα μεταξύ των Ευρωπαϊκών Χωρών Κατέχει δύο Θλιβερά Πρωτεία:

Την υψηλότερη κατανάλωση των
αντιβιοτικών στην κοινότητα

Την υψηλότερη αντοχή των μικροβίων
στα αντιβιοτικά τόσο στο νοσοκομείο
όσο και στην κοινότητα

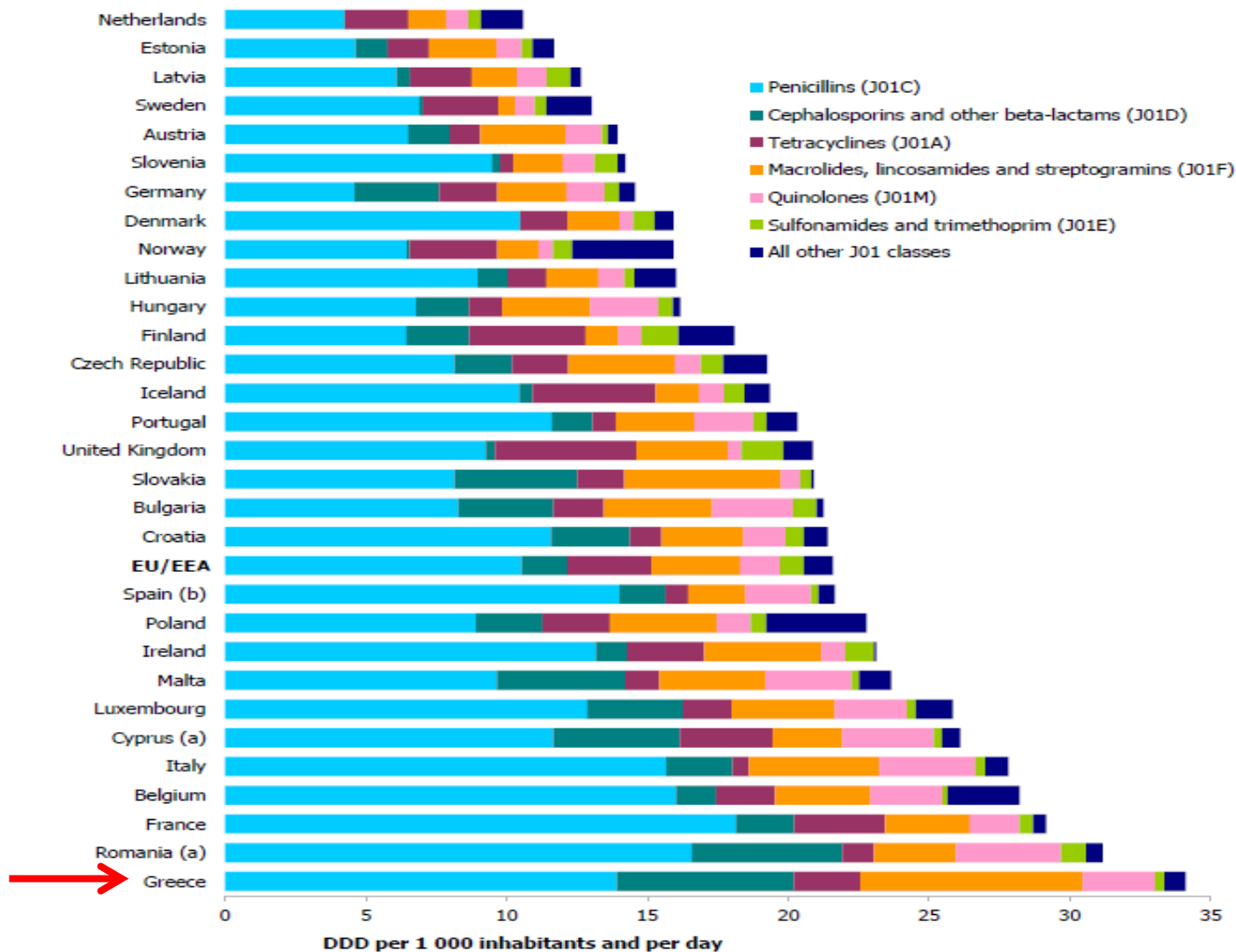
Οι Θλιβερές Αλήθειες

Εξωνοσοκομειακή Κατανάλωση Αντιβιοτικών στην Ευρώπη (1997-2013)



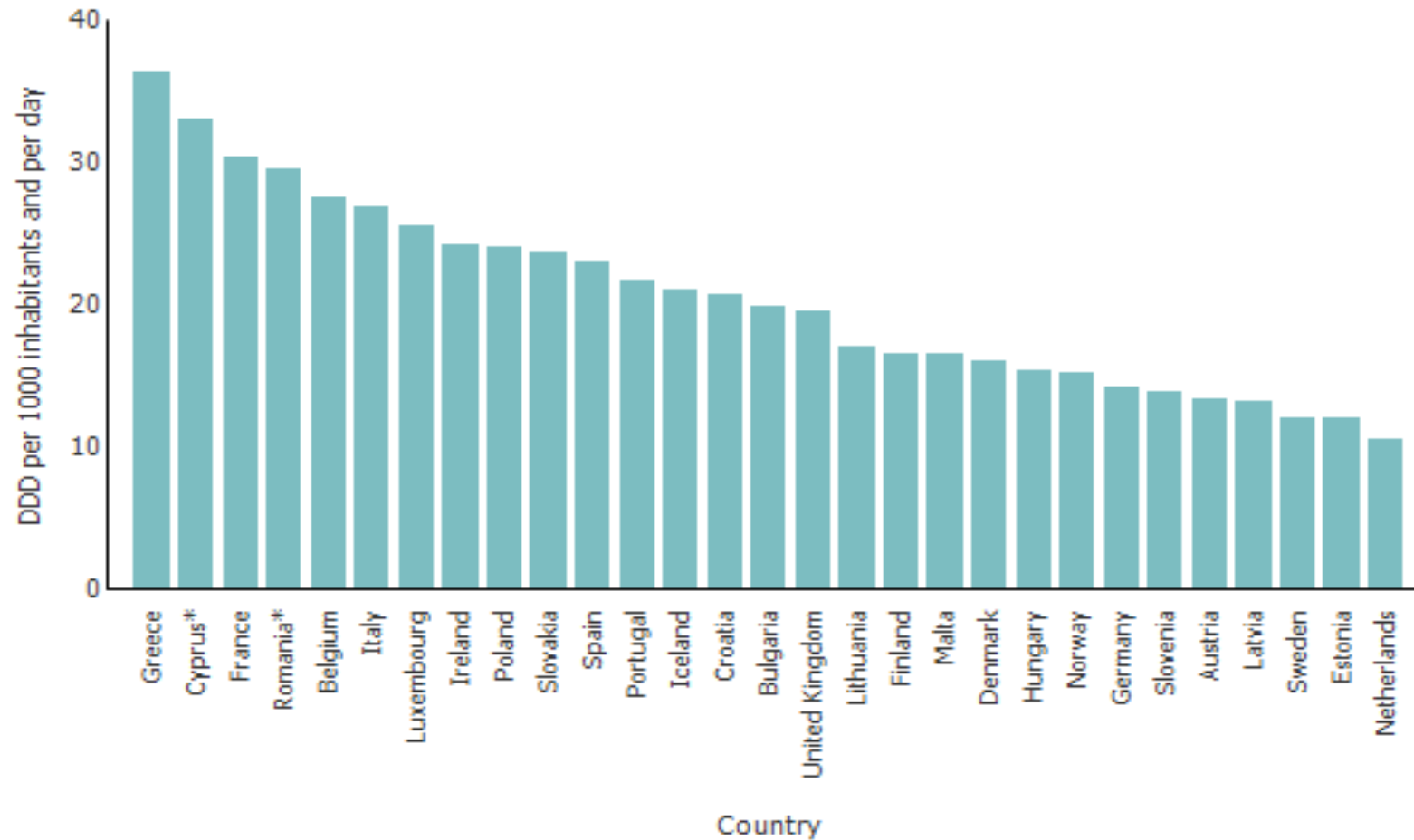
Κατανάλωση Αντιβιοτικών στις Ευρωπαϊκές Χώρες: 2014

Figure 1. Consumption of antibiotics for systemic use in the community by antibiotic group in 30 EU/EEA countries, 2014 (expressed in DDD per 1 000 inhabitants and per day)



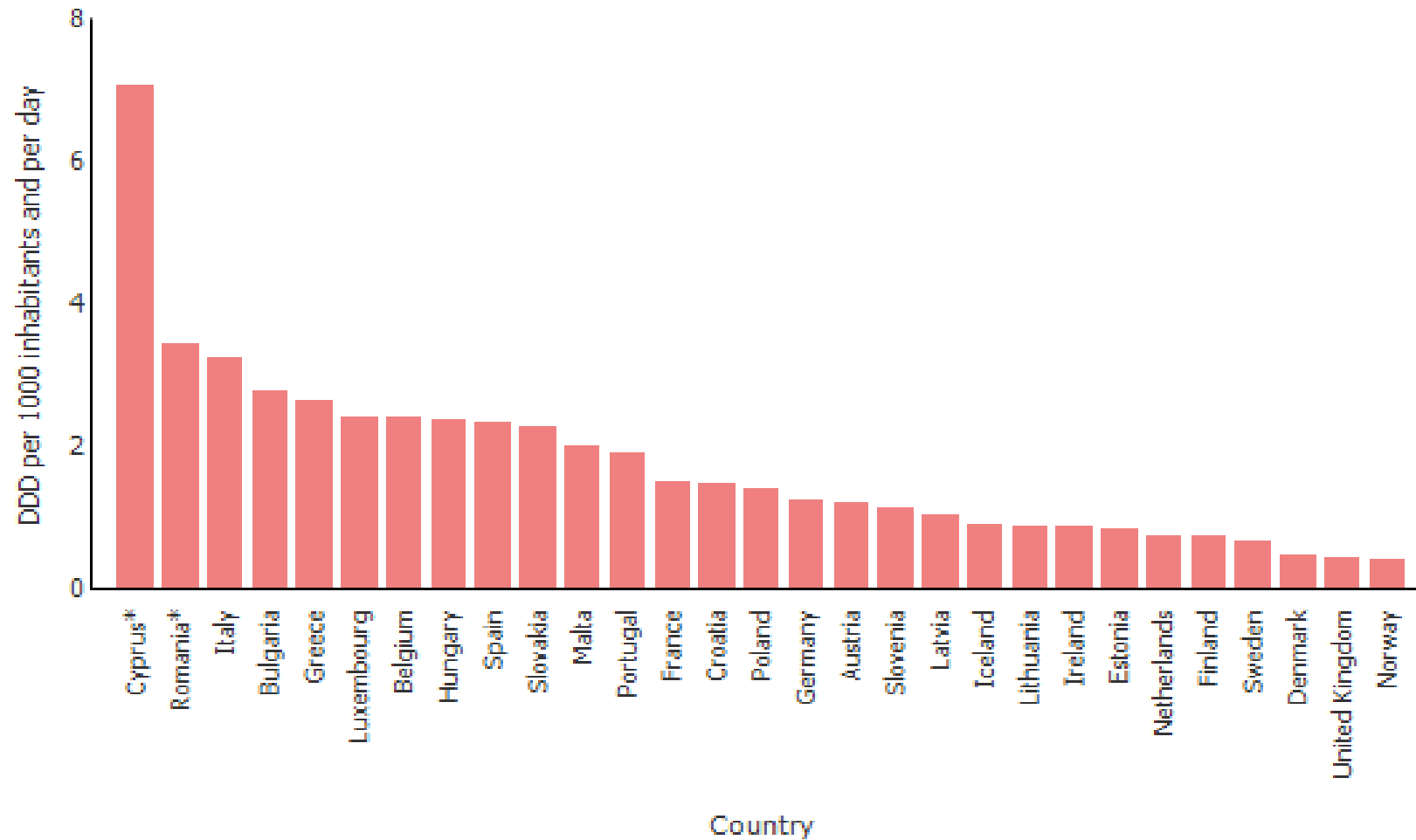
Συνολική κατανάλωση στην κοινότητα: 2016

Consumption of Antibacterials for systemic use (ATC group J01) in the community (primary care sector) in Europe, reporting year 2016



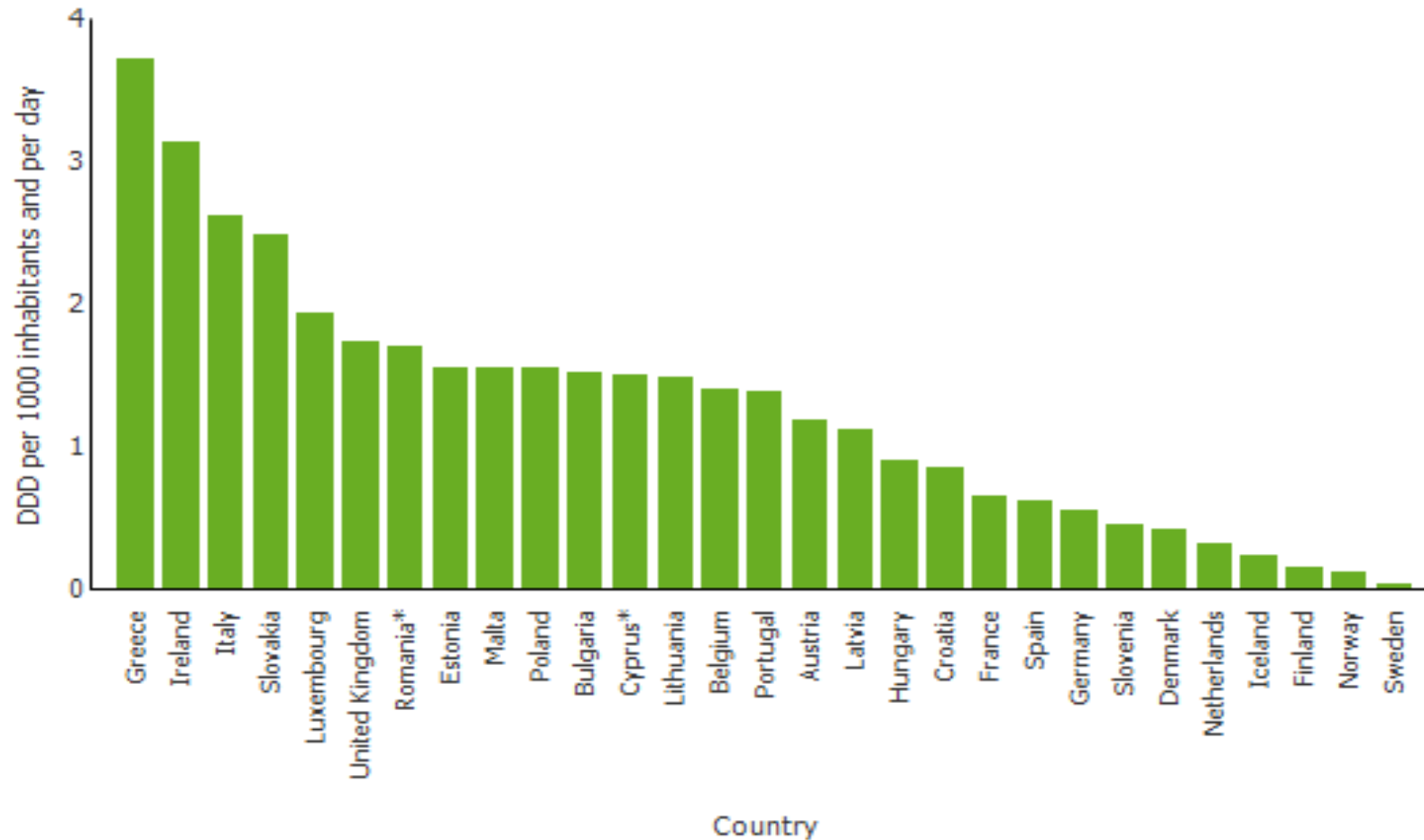
Κινολόνες: 2016

Consumption of Quinolone antibacterials (ATC group J01M) in the community (primary care sector) in Europe, reporting year 2016



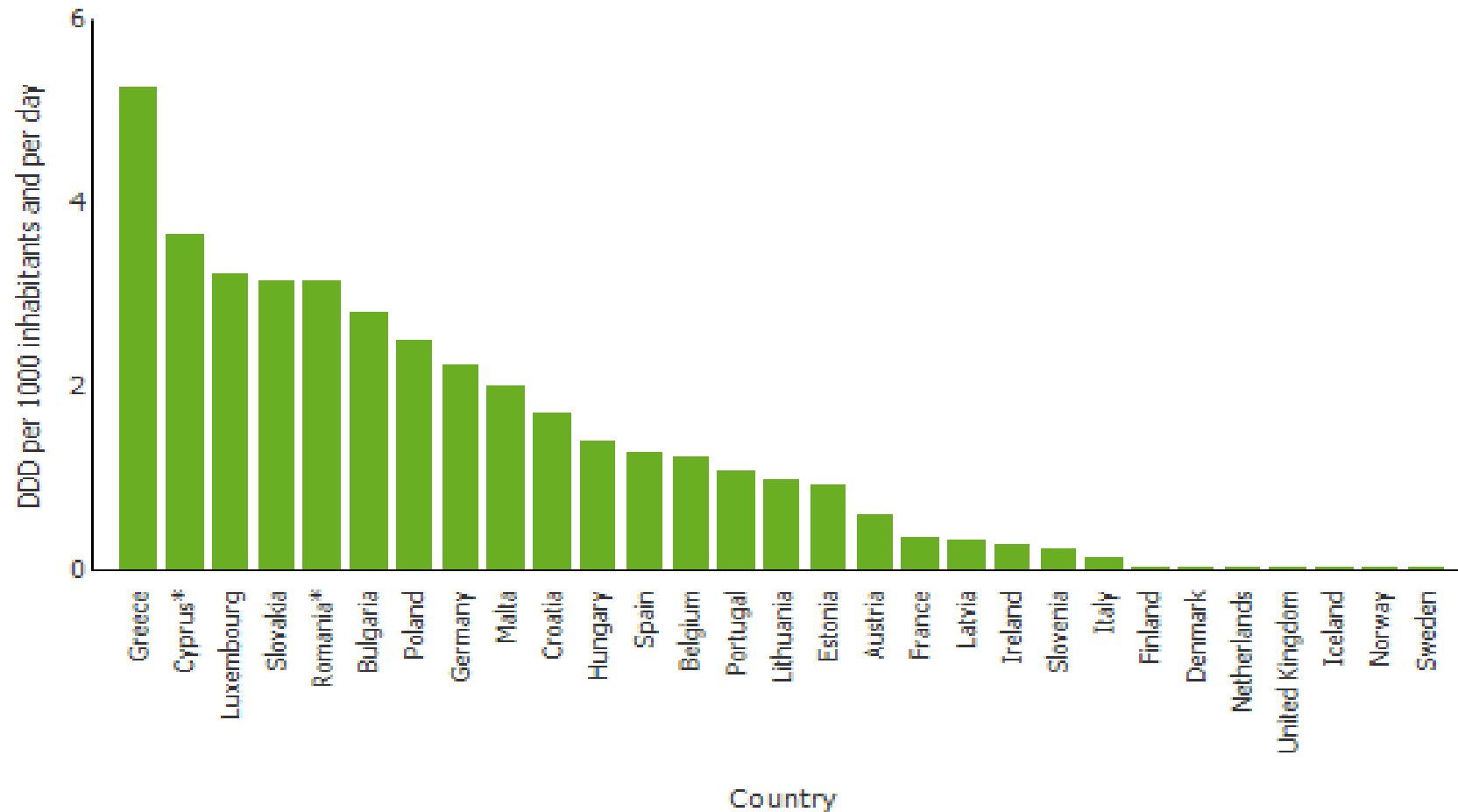
Κλαριθρομύκινη: 2016

Consumption of Clarithromycin (ATC group J01FA09) in the community (primary care sector) in Europe, reporting year 2016



Κεφουροξίμη: 2016

Consumption of Cefuroxime (ATC group J01DC02) in the community (primary care sector) in Europe, reporting year 2016



Η Κοινότητα

Καταγραφή της Χρήσης
των Αντιβιοτικών
από τους Έλληνες
πολίτες

METRON ANALYSIS

- Δεκέμβριος 2007

- Δεκέμβριος 2009

- Φεβρουάριος 2011

K-RESEARCH

- Νοέμβριος 2013 & 2014

- Νοέμβριος 2015

Τα Αποτελέσματα των Επίσημων Δημοσκοπήσεων

Χρήση Αντιβιοτικών τους τελευταίους 6 μήνες
Metron Analysis & K-Research

**Δεκέμβριος
2009**

- 47% πήρε αντιβιοτικά
- Κύρια αιτία χορήγησης: Βήχας-πονόλαιμος-συνάχι!

**Φεβρουάριος
2011**

- 57% πήρε αντιβιοτικά
- Κύρια αιτία χορήγησης: Βήχας-πονόλαιμος-συνάχι!

**Νοέμβριος
2013 & 2014**

- 50% & 60,5% πήρε αντιβιοτικά
- Κύρια αιτία χορήγησης: Βήχας-πονόλαιμος-συνάχι!

**Νοέμβριος
2015**

- 72% πήρε αντιβιοτικά
- Κύρια αιτία χορήγησης: Βήχας-πονόλαιμος-συνάχι!

Δηλαδή 100% για Ιώσεις!

Συμπτώματα για τα Οποία οι Έλληνες Παίρνουν Αντιβιοτικά

	Νοέμβριος 2013 (No 1345)	Νοέμβριος 2014 (No 1194)	Νοέμβριος 2015 (No 1229)
Συνάχι	88,3%	92,3%	90,7%
Βήχας	76,9%	82,7%	80,7%
Πονόλαιμος	68,8%	76,2%	76,8%
Ιγμορίτιδα	69,2%	77,1%	75,9%
Πυρετός	61,2%	67,6%	66,9%
Διάρροια	73,5%	93%	90,8%
Πόνος στο αυτί	71,6%	77%	77,4%
Πονόδοντος	71,6%	77%	77,4%

ΤΟ ΜΕΓΑΛΟ ΛΑΘΟΣ

Αγοράζω Αντιβιοτικά από το Φαρμακείο με δική μου Πρωτοβουλία



- 15-30% των Ελλήνων αγοράζουν μόνοι τους αντιβιοτικά!
- **Μην αγοράζετε από μόνοι σας αντιβιοτικά!**

Αντιβιοτικά Χωρίς Συνταγή Στην Ελλάδα: Over The Counter

Αποτελέσματα

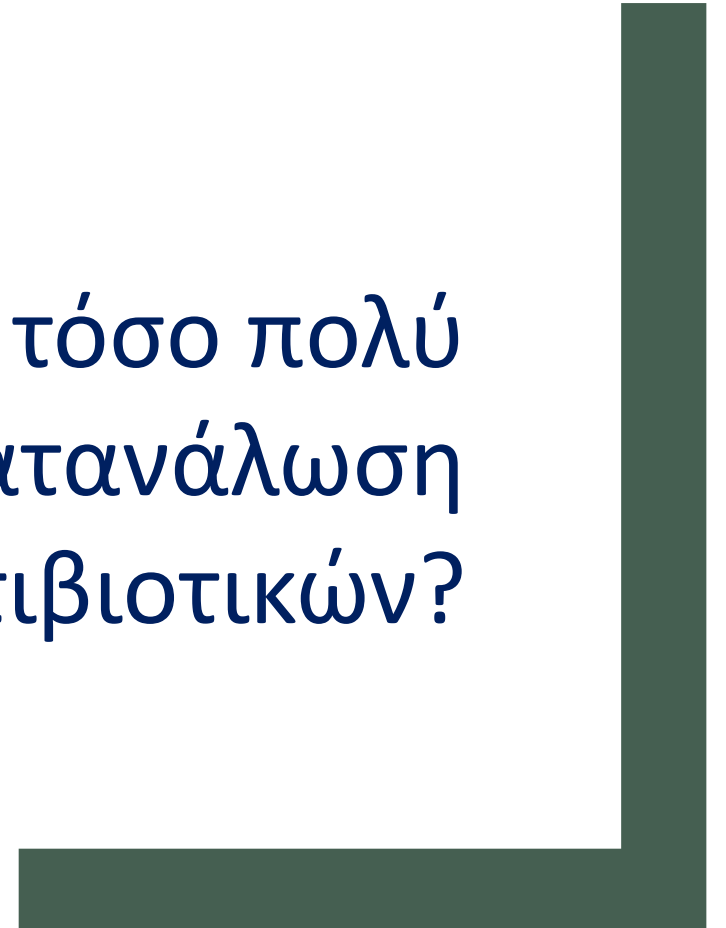
- **Σιπροφλοξασίνη** ζητήθηκε σε 102 φαρμακεία
 - Στα 54 (53%) χορηγήθηκε χωρίς ιατρική συνταγή
- **Αμοξυκιλλίνη / κλαβουλανικό** ζητήθηκε σε 72 φαρμακεία
 - Χορηγήθηκε χωρίς ιατρική συνταγή από όλα (100%)

Συμπεράσματα: Ακόμα και αντιβιοτικά που απαιτούν ειδική συνταγή πωλούνται χωρίς συνταγή από σημαντικό ποσοστό Ελληνικών φαρμακείων

Πρόσφατη Δημοσκόπηση στη
χώρα μας έδειξε ότι 36% των
Ελλήνων φυλάνε αντιβιοτικά στο
σπίτι για «Ώρα Ανάγκης»...

Γιατί?

Γιατί όμως πρέπει να νοιαζόμαστε τόσο πολύ
για την άσκοπη και άχρηστη κατανάλωση
των αντιβιοτικών?



**Γιατί η Υπερκατανάλωση
Προκαλεί την Αντοχή
Καταστρέφοντας τα Πολύτιμα
Αντιβιοτικά**

Δηλαδή μια Κοινωνική Καταστροφή

**Υπάρχει λοιπόν πρόβλημα
αντοχής στην Ελληνική
κοινότητα;;**

Πού είναι η αλήθεια;;

Η Ελληνική Αντοχή των Μικροβίων της Κοινότητας στα Αντιβιοτικά Ευρείας Καταναλώσεως

- Η Αντοχή του **Πυογόνου Στρεπτόκοκκου** στις μακρολίδες σύμφωνα με διάφορες επιδημιολογικές μελέτες κυμαίνεται από 20-25%

*Maltezou HC, Tsagris V, Antoniadou A et al JAC2008
Syrogiannopoulos G et al peadiatr Infect dis J2004*

Ελληνική Αντοχή μικροβίων της κοινότητας στα αντιβιοτικά ευρείας καταναλώσεως

Η Αντοχή του Πνευμονιοκόκκου:

- Στην πενικιλίνη ~40%
- Στις μακρολίδες 50% - 70%
- Στις κεφαλοσπορίνες 1^{ης} , 2^{ης} γενεάς* ~40%
(διασταυρούμενη με τις πενικιλίνες)
- Στις τετρακυκλίνες 33%

*Κεφουροξίμη, κεφακλόρη, κεφπροζίλη

Διάμεση αντοχή του Πνευμονιοκόκκου στην Πενικιλίνη: Τι σημαίνει?

- Ότι εμπειρικά στην Πνευμονία της Κοινότητας μπορεί να δοθεί θεραπευτικά μόνο Αμοξυκιλλίνη σε μεγάλη δόση : 1g x3 ή x4 per os και καμία κεφαλοσπορίνη από το στόμα.

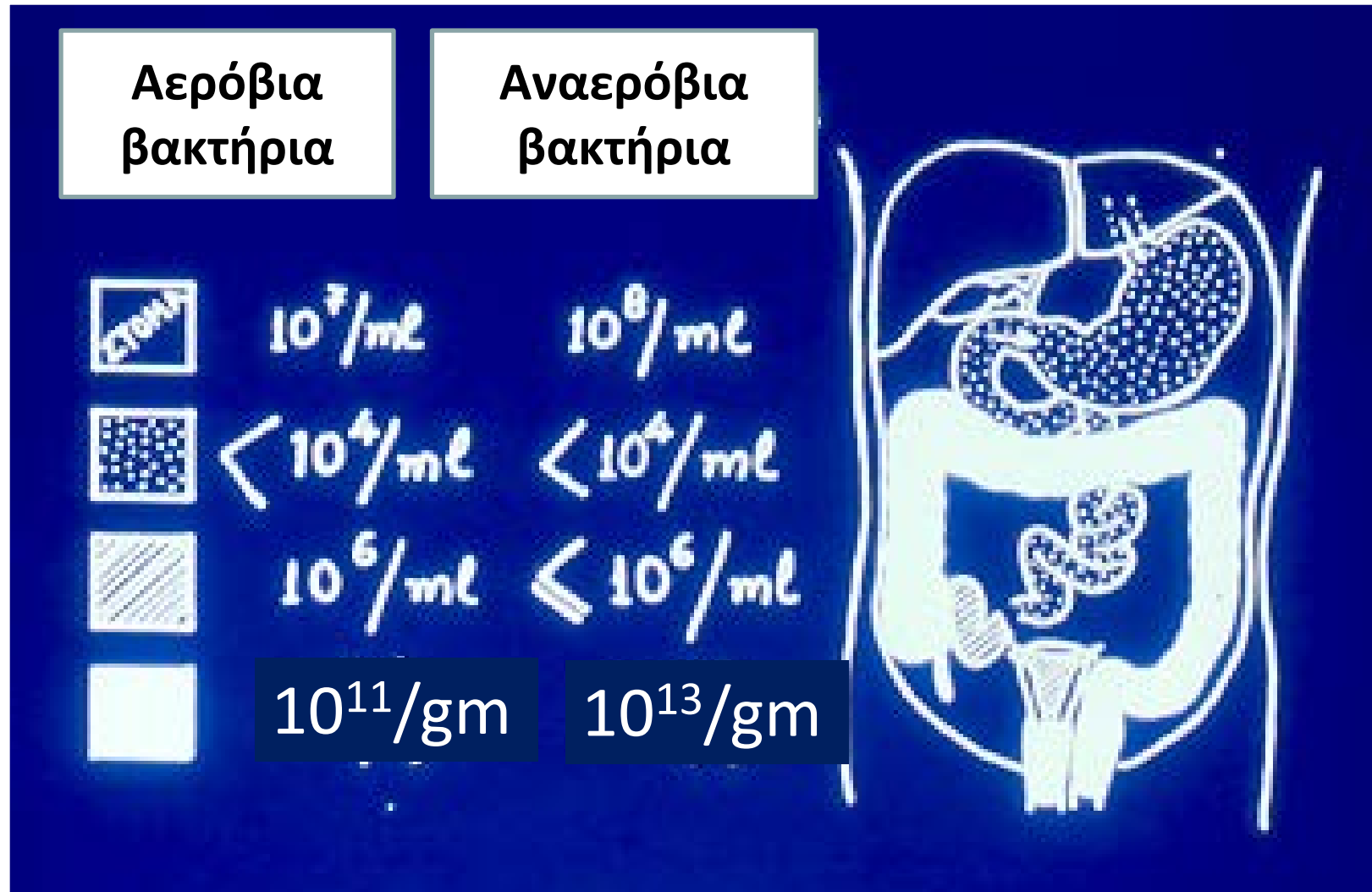
Κολοβακτηρίδια: Ευαισθησία στελεχών που απομονώθηκαν από ουροκαλλιέργειες το α' εξάμηνο του 2017

Drug	Outpatient Departments			
	Isolates Tested	%NS	%R	%I
Ampicillin	3051	47,56	45,17	2,39
Ampicillin/Sulbactam	1380	39,06	20,22	18,84
Amoxicillin/Clavulanic acid	2174	18,03	5,43	12,60
Ticarcillin/Clavulanic acid	451	17,29	8,87	8,43
Piperacillin/Tazobactam	2755	3,85	2,00	1,85
Cephalothin	489	38,85	18,40	20,45
Cefoxitin	2748	3,42	1,46	1,97
Gentamicin	2776	5,76	5,48	0,29
Tobramycin	2442	9,01	6,27	2,74
Amikacin	2884	0,94	0,52	0,42
Cotrimoxazole	3097	22,73	22,63	0,10
Nalidixic acid	2219	22,04	21,99	0,05
Ciprofloxacin	2792	15,54	14,94	0,61

Πώς Δημιουργούνται τα Ανθεκτικά Μικρόβια στα Αντιβιοτικά;

- Τα αντιβιοτικά είναι δραστικά στα μικρόβια που προκαλούν βακτηριακές λοιμώξεις, π.χ. στρεπτόκοκκοι, σταφυλόκοκκοι, κολοβακτηρίδια, κλεμπσιέλλες, ψευδομονάδες και τα σκοτώνουν.
- Δυστυχώς όμως είναι δραστικά και στα τρισεκατομμύρια μικρόβια της φυσιολογικής μας χλωρίδας που τα σκοτώνουν.

Microbiota: Οι Φυσιολογικές μας Χλωρίδες



Δισεκατομμύρια και Τρισεκατομμύρια Ευεργετικών Μικροβίων!

Η Καταστροφή της Φυσιολογικής Χλωρίδας από τα Αντιβιοτικά Επιτρέπει την Κυριαρχία Δυνητικά Παθογόνων Μικροβίων στις Χλωρίδες

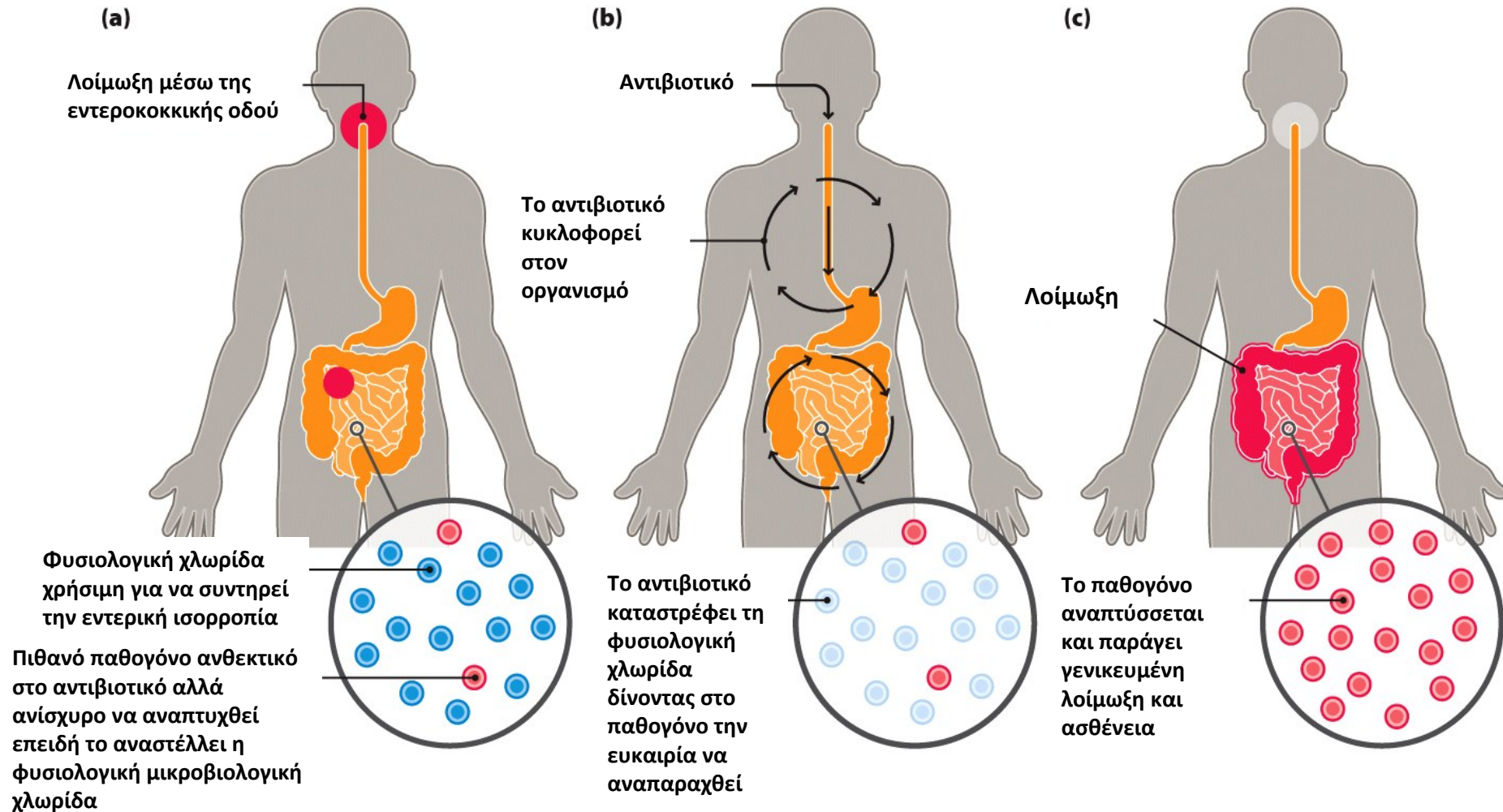


Figure 20.3 Microbiology: A Clinical Approach (© Garland Science)

Το Τέλος των Αντιβιοτικών

The End of Antibiotics

**SCIENCE THOUGHT IT HAD VANQUISHED INFECTIOUS
DISEASES, BUT NOW THE BUGS ARE FIGHTING BACK.**

Science 1992

Ποια είναι λοιπόν η ευθύνη του ιατρικού κόσμου και ιδιαίτερα του Ιατρού που ασκεί Πρωτοβάθμια Περίθαλψη για να διασώσει και να διατηρήσει δραστικά τα πολύτιμα αντιβιοτικά;

Υπάρχουν Ευθύνες;

Ποιες είναι οι Αποδείξεις ότι μπορεί να μειωθεί η αντοχή και να σωθούν τα αντιβιοτικά;

**Μια Τεράστια Δική μας Ευθύνη:
Μπορούν να ξαναγίνουν τα μικρόβια ευαίσθητα
στα αντιβιοτικά;
Ναι. Πώς;**

Είναι Αλήθεια:

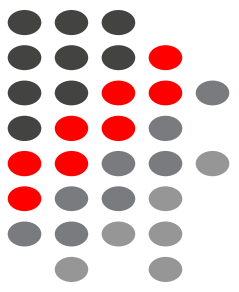
**Βάζοντας Τέλος στην Άσκοπη Κατανάλωση
των Αντιβιοτικών 3-6μηνο!**

- Τα μικρόβια δεν «απειλούνται» πια από τα αντιβιοτικά και έτσι δεν ξοδεύουν ενέργεια για να διατηρήσουν τους μηχανισμούς αντοχής και τελικά τους χάνουν!
- Έτσι τα μικρόβια γίνονται ξανά ευαίσθητα στα αντιβιοτικά!

Γερμανία: Για του Λόγου το Αληθές

- Περιορισμός των Μακρολιδών κατα το διάστημα 2006-2009 στην κοινότητα είχε ως αποτέλεσμα την μείωση της αντοχής του Πυογόνου Στρεπτοκόκκου από 13,6% στο 2,65%





Μια από τις Ευρωπαϊκές Χώρες που είχε Μεγάλη Κατανάλωση Αντιβιοτικών και Υψηλή Αντοχή των Μικροβίων στα Αντιβιοτικά

Η Γαλλία!

Πώς οι Γάλλοι Μείωσαν την Κατανάλωση των Άχρηστων Αντιβιοτικών περισσότερο από 45% και συγχρόνως την Αντοχή των Μικροβίων στα αντιβιοτικά?

Με την υποχρεωτική Εφαρμογή του Στρεπ τεστ στη φαρυγγοαμυγδαλίτιδα

Οι Γάλλοι:

Το παιδί μου
έφερε κακούς
βαθμούς από
το σχολείο!

Τι
στενοχωριέσαι;
Δώσε του
αντιβιοτικό να
γίνει γρήγορα
καλός μαθητής



Κοροϊδεύοντας!

Επιμελητεία λοιπόν της Κατανάλωσης των Αντιβιοτικών;

Antibiotic Stewardship λοιπόν
στην Καθημερινή Ιατρική Πράξη:

Τα Παραδείγματα στην Κοινότητα

Ο Έλλην Ιατρός λοιπόν που ασκεί Πρωτοβάθμια Περίθαλψη αντιμετωπίζει τον ακόλουθο ασθενή:

Ασθενής ♀, 21 ετών εμφανίζει για πρώτη φορά συμπτωματολογία κυστίτιδας. Δεν αναφέρεται λήψη οποιουδήποτε αντιβιοτικού το τελευταίο 3μηνο. Ο θεράπων ιατρός στέλνει καλλιέργεια ούρων και συνταγογραφεί σιπροφλοξασίνη 500mg x2 x7 ημέρες

Πόσα λάθη έχουν γίνει;

- 1
- 2
- 3

Τι Σημαίνει Αποκλιμάκωση των Αντιβιοτικών στην Κοινότητα;

Με βάση τις ευαισθησίες στο αντιβιογράμμα:

- Διακοπή του χορηγούμενου αντιβιοτικού και αντικατάσταση με άλλο παλαιότερο
- Έγκαιρη διακοπή των αντιβιοτικών σύμφωνα με τις Οδηγίες (π.χ. οξεία κυστίτιδα γυναικών: 3ήμερη αγωγή με κινολόνες ή κοτριμοξαζόλη, 5ήμερη με β' λακτάμες, 7ήμερη με νιτροφουράνια)

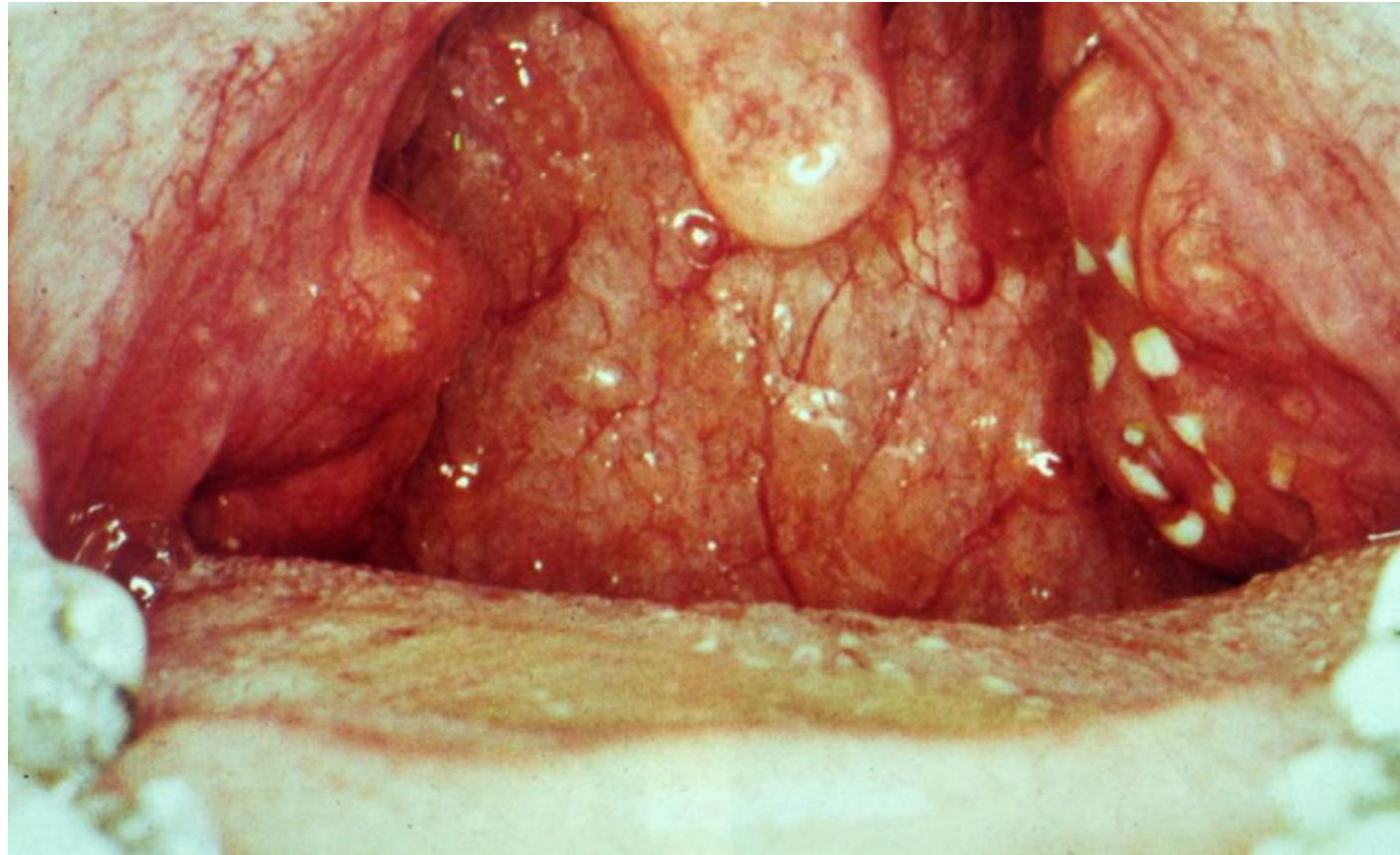
Τι θα δίνετε στην ασθενή εφαρμόζοντας Αποκλιμάκωση; Η Σειρά της Αποκλιμάκωσης

1. Νιτροφουραντοΐνη
2. Αμοξυκιλλίνη
3. Κεφακλόρη
4. Κεφουροξίμη
5. Λεβοφλοξασίνη
6. Σιπροφλοξασίνη
7. Αμοξυκιλλίνη/κλαβουλανικό

Ασθενής ♂, 33 ετών εμφανίζει από 3ημέρου πυρετό 38,6°C και έντονη κυνάγχη (σαν ξυραφάκια όταν καταπίνει).

Ατομικό ελεύθερο

Στη φυσική εξέταση εξέρυθρα περίσθμια με λευκωπά βύσματα



Τι θα κάνετε;*

- Γενική αίματος
- Χορήγηση κλαριθρομυκίνης x10 ημέρες
- Χορήγηση αζιθρομυκίνης x3 ημέρες
- Strep test
- Καλλιέργεια αμυγδαλικού εξιδρώματος για Πυογόνο Στρεπτόκοκκο
- Τίτλος αντιστρεπτολυσίνης
- Χορήγηση αμοξυκιλλίνης/κλαβουλανικού x5 ημέρες

* Ο θεράπων χορήγησε κεφακλόρη!



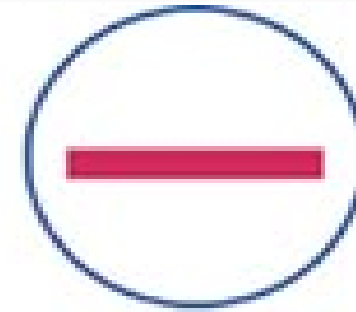
Διάγνωση: Strep test, Κ/α

>95% Ειδικότητα

80-90% Ευαισθησία



POSITIVE



NEGATIVE



Είναι Αλήθεια

- Θετικό Στρεπ-τεστ: Στρεπτόκοκκος
Ναι στα αντιβιοτικά
(Πενικιλλίνη από το στόμα!)
- Αρνητικό Στρεπ-τεστ: Ιός
Όχι στα αντιβιοτικά

Πώς σκέπτομαι λοιπόν για να επιλέξω αντιβιοτικό στην κοινότητα; -Οι Κανόνες-

- Κάθε πυρετός δεν είναι λοίμωξη!
- Πιθανό παθογόνο
- Επιδημιολογία αντοχής στην κοινότητα
- Τι τυχόν αντιβιοτικό πήρε ο ασθενής το τελευταίο 3μηνο
- Ανοσοκαταστολή
- Πρόσφατη νοσηλεία σε νοσοκομείο
- Κάτοικος Οίκου Ευγηρίας ή Ιδρύματος Αποκατάστασης
- **S.O.S. Ποτέ αντιβιοτικό στο κοινό κρυσόλογομα!**

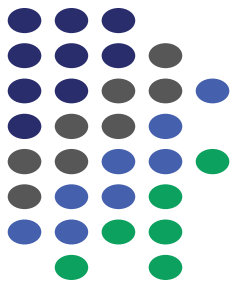
S.O.S.: Δεν χορηγείται ποτέ το ίδιο αντιβιοτικό ή της ίδιας ομάδας που χορηγήθηκε το τελευταίο 3μηνο



**Η Δυνατή Μείωση της
Συνταγογραφίας των
Αντιβιοτικών στη χώρα μας**

Φαίνεται >90%!

**Από 20 Νοεμβρίου
έως 15 Δεκεμβρίου 2008**

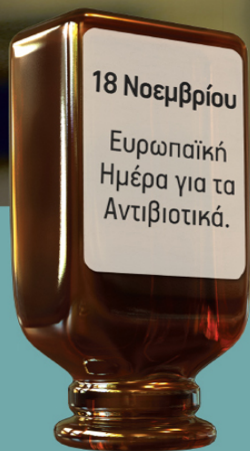


**Οι Πρώτες Οργανωμένες Προσπάθειες
στη Χώρα μας**

- Αφίσες στα τραμ, λεωφορεία, τρόλεϊ,
στους χώρους αναμονής του Μετρό για

Μαζική Ενημέρωση

Ευρωπαϊκή
Ημέρα
Αντιβιοτικών



ΤΑ ΑΝΤΙΒΙΟΤΙΚΑ ΔΕΝ ΕΙΝΑΙ ΚΑΡΑΜΕΛΕΣ.

Μην τα καταναλώνετε άσκοπα.

**Αντιβιοτικά.
Πάρ'τα στα σοβαρά.**



ΥΠΟΥΡΓΕΙΟ ΥΓΕΙΑΣ
ΚΟΙΝΩΝΙΚΗΣ ΑΛΛΗΛΕΓΓΥΗΣ



Ευρωπαϊκή Ένωση
Ευρώπη 2020-2024

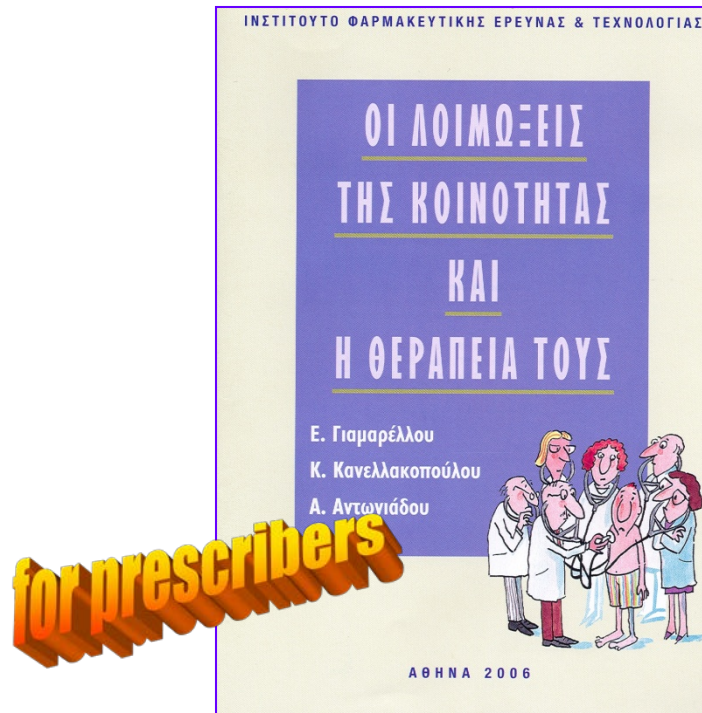


ΤΑ ΑΝΤΙΒΙΟΤΙΚΑ ΜΠΟΡΕΙ ΝΑ ΕΧΟΥΝ ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ, ΠΟΥ ΒΑΖΟΥΝ ΣΕ ΚΙΝΔΥΝΟ ΤΗΝ ΥΓΕΙΑ ΣΑΣ.

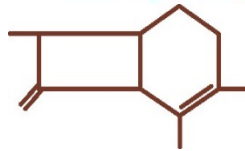
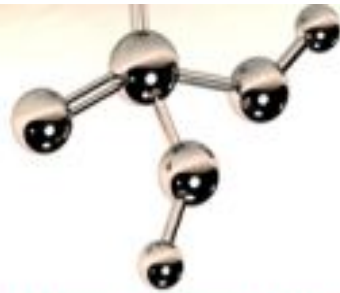
Η Ελληνική Ενημέρωση για τα Αντιβιοτικά. Η Ευρωπαϊκή Ημέρα για τα Αντιβιοτικά



- Ειδικές Εκδόσεις του ΕΟΦ για τους Ιατρούς της Πρωτοβάθμιας Περίθαλψης και για το Κοινό



Σε συνεργασία με την



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΙΑΣ
HELLENIC SOCIETY OF CHEMOTHERAPY



ΕΘΝΙΚΟΣ ΟΡΓΑΝΙΣΜΟΣ ΦΑΡΜΑΚΩΝ
NATIONAL ORGANIZATION FOR MEDICINES

Ιατρικός Οδηγός

*Η Προσέγγιση και η Θεραπεία
των Λοιμώξεων
στην Πρωτοβάθμια Περίθαλψη*

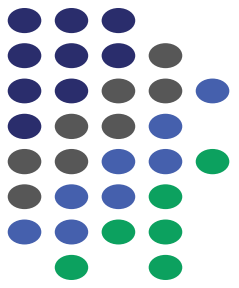
Αθήνα 2018



Πώς;;

**Καμπάνιες για την μείωση της
καταναλώσεως των αντιβιοτικών
στις ΗΠΑ και Ευρώπη**

Στις ΗΠΑ ...



“Cough and Sneeze”

No Antibiotics Please !

**Common Cold Needs
Common Sense !**

*Center for Disease Control and Prevention
Atlanta, USA, 2008*

Ηνωμένο Βασίλειο

GOV.UK

Search



Departments Worldwide How government works Get involved
Policies Publications Consultations Statistics Announcements

Press release
Join over 400,000 Antibiotic Guardians
PHE calls on the public and students to join the fight against
antibiotic resistance and become Antibiotic Guardians
Antibiotic Guardian logo
Health England (PHE),
urges members of the public and students to take action in
helping to slow antibiotic resistance and in the future.
To become an Antibiotic Guardian, people can
they can personally prevent infections and misuse of antibiotics
and help protect these vital medicines.
In support of European Antibiotic Awareness Day (EAAD) and
announced [World Antibiotic Awareness Week \(WAAW\)](#), PHE are
encouraging people to join over 17,000 Antibiotic Guardians, taking a
personal action to fight antibiotic resistance.

Some pledges that members of the public can choose in becoming Antibiotic Guardians include:

- if the NHS offers me a flu vaccination, I pledge to accept

**Είναι η
Αλήθεια!**

**Να το
Μάθουμε
απ' έξω!**

*Βήχας, πονόλαιμος, συνάχι;
Ιός είναι θα περάσει!
Τα αντιβιοτικά δεν βοηθούν*

ΟΧΙ ΣΤΗΝ ΑΣΚΟΠΗ ΧΡΗΣΗ ΑΝΤΙΒΙΟΤΙΚΩΝ
ΥΠΟΥΡΓΕΙΟ ΥΓΕΙΑΣ & ΠΡΟΝΟΙΑΣ • ΕΘΝΙΚΟΣ ΟΡΓΑΝΙΣΜΟΣ ΦΑΡΜΑΚΩΝ



Ακόμα και ένα παραμύθι για τα Αντιβιοτικά και τον Έλληνα Μαθητή!

Ποιός
παγίδεψε
την Πένυ Κιλίνη;

Το μεγάλο μυστήριο ενός μικροσκοπικού κόσμου



Συγγραφέας: Ιωάννα Μπουλντούμη
Εικονογράφος: Άνυ Χατζηκόμνου

Αθήνα 2017



**...Και μην ξεχνάμε ότι:
Για τις αυθαιρεσίες στην άχρηστη
ελληνική υπερκατανάλωση των
πολύτιμων για τους ασθενείς
αντιβιοτικών**

**Είμαστε όλοι
Συνυπεύθυνοι...**

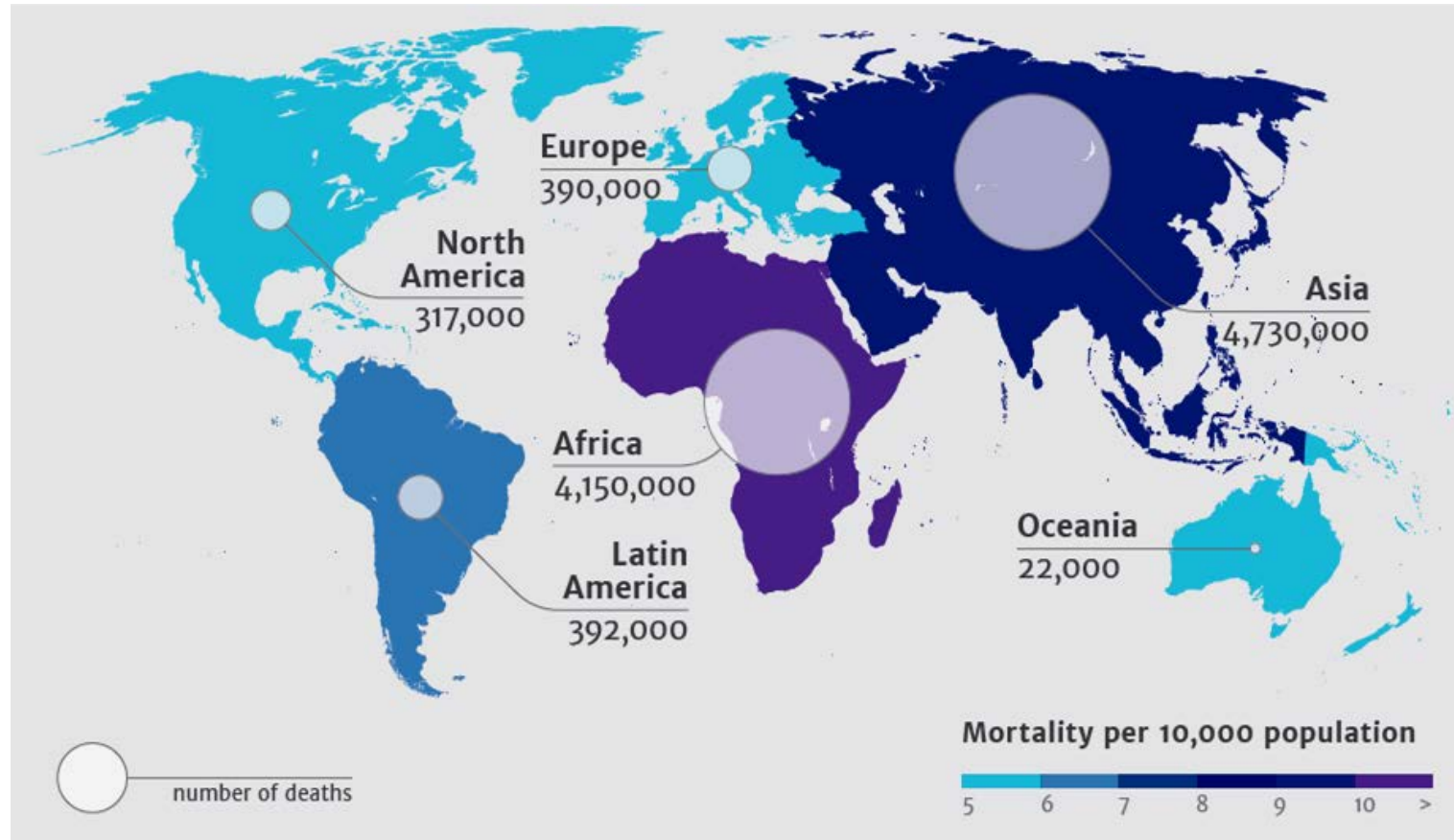
Κι αν δεν κάνουμε τίποτα?

Αν το ξεχάσουμε?

Αν συνεχίσουμε να αδιαφορούμε?

Deaths attributable to AMR every year by 2050 : 10 mil people

It will cost the world up to 100 trillion USD!



The Review on Antimicrobial Resistance, Chaired by Jim O'Neill

February 2015

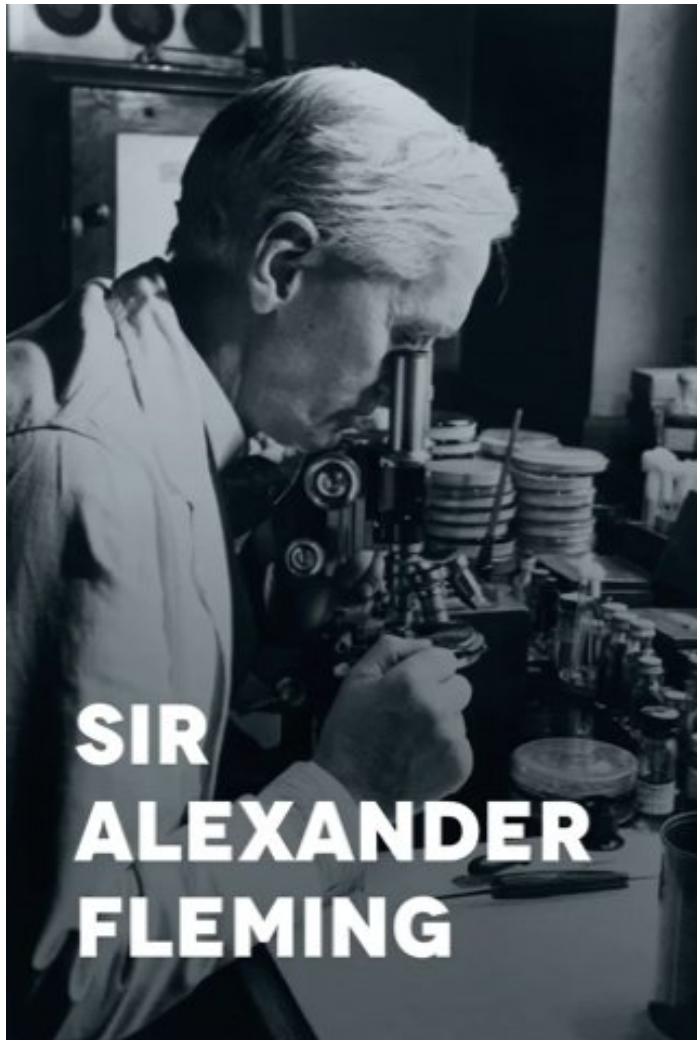
14 Δεκεμβρίου 2018

Τι Γίνεται Σήμερα;

**Σήμερα, κάθε 3 δευτερόλεπτα
πεθαίνει ένας ασθενής
σε παγκόσμια κλίμακα
από πολυανθεκτικά μικρόβια**

Πόσοι θα πεθάνουν αύριο?

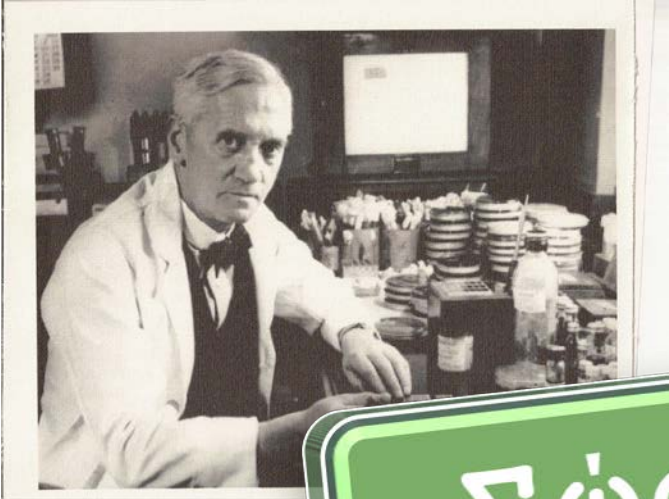
Φαίνεται ότι από εμάς εξαρτάται!



Η Ηθική Ευθύνη

The thoughtless person playing with penicillin treatment is morally responsible for the death of the man who succumbs to infection with the penicillin-resistant organism.

Ο απερίσκεπτος ιατρός που «παίζει» με την χορήγηση της πενικιλίνης είναι ηθικά υπεύθυνος για τον θάνατο του ανθρώπου που υποκύπτει στην λοίμωξη από ανθεκτικούς στην πενικιλίνη μικροοργανισμούς



ΣΩΣΤΕ τα αντιβιοτικά

- Δεν υπάρχουν πλέον περιθώρια
- Δεν υπάρχουν δικαιολογίες
- Υπάρχει έγκυρη πληροφόρηση
- Υπάρχουν κατευθυντήριες γραμμές
- Υπάρχει strep test!!!!