



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΠΕΛΟΠΟΝΝΗΣΟΥ
ΣΧΟΛΗ ΚΟΙΝΩΝΙΚΩΝ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ

ΤΜΗΜΑ ΚΟΙΝΩΝΙΚΗΣ ΚΑΙ ΕΚΠΑΙΔΕΥΤΙΚΗΣ ΠΟΛΙΤΙΚΗΣ

Πρόγραμμα Μεταπτυχιακών Σπουδών

Κοινωνική Πολιτική

Κατεύθυνση: Οργάνωση, Διοίκηση & Πολιτικές Υγείας

Μεταπτυχιακή μελέτη

***Γνώσεις και στάσεις των ιατρών της Πρωτοβάθμιας
Περίθαλψης του Νομού Αχαΐας σχετικά με τη χορήγηση
αντιβιοτικών σε ασθενείς***

Επιβλέπουσα καθηγήτρια: κυρία Μαίρη Κοντούλη- Γείτονα

Της μεταπτυχιακής φοιτήτριας: Γερμενή Περσεφόνη, ΑΜ 3032201801305

Μεταπτυχιακή μελέτη

*Γνώσεις και στάσεις των ιατρών της Πρωτοβάθμιας
Περίθαλψης σχετικά με τη χορήγηση αντιβιοτικών σε ασθενείς*

Τριμελής επιτροπή:

- 1. Γείτονα Μαίρη, Καθηγήτρια, Επιβλέπουσα.**
- 2. Λατσού Δήμητρα, Επιστημονική Συνεργάτης**
- 3. Σαρίδη Μαρία, Επιστημονική Συνεργάτης**

Αφιερώνεται στη μητέρα μου...



Young Mother Sewing, by Mary Cassatt. 1900

Ευχαριστίες

Αισθάνομαι βαθύτατα την ανάγκη να ευχαριστήσω όλους όσοι βοήθησαν και συνέβαλλαν στην εκπόνηση της μεταπτυχιακής μου μελέτης καθώς και τους ιατρούς που απάντησαν στο ερευνητικό μέρος της μεταπτυχιακής μου μελέτης. Αρχικά, την καθηγήτρια μου και επιβλέπουσα της παρούσης κυρία Γείτονα για την ευκαιρία, που μου έδωσε να ασχοληθώ με ένα τόσο σημαντικό θέμα, καθώς και για την επίβλεψη, την καθοδήγηση, τις επιστημονικές και συμβουλευτικές της υποδείξεις και την ιδιαίτερη τιμή της συμμετοχής της.

Επίσης, θα ήθελα να ευχαριστήσω τα μέλη της συμβουλευτικής επιτροπής, επιστημονικές συνεργάτες κυρία Λατσού και κυρία Σαρίδη για τη συμμετοχή τους αλλά και τις συμβουλές τους.

Πρόσθετα, θα ήθελα να εκφράσω τη βαθιά μου ευγνωμοσύνη στην οικογένεια μου για τη συμπαράσταση, τη ψυχολογική υποστήριξη και ενθάρρυνση, όχι μόνο κατά τη διάρκεια της εκπόνησης της παρούσας μελέτης, αλλά και σε όλα τα σημαντικά θέματα της ζωής μου.

Περσεφόνη

Περιεχόμενα

Περίληψη.....	7
Abstract	11
Εισαγωγή.....	14
Γενικό μέρος.....	17
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1. ANTIMIKPOBIAKA ΦAPMAKA.....	18
Αντιμικροβιακά.....	18
Κατηγοριοποίηση αντιβιοτικών	23
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2. ΣΥΝΤΑΓΟΓΡΑΦΗΣΗ ANΤΙΒΙΟΤΙΚΩΝ ΚΑΙ ΚΑΤΑΧΡΗΣΤΙΚΗ ΣΥΝΤΑΓΟΓΡΑΦΗΣΗ.....	42
Εννοιολογική προσέγγιση- Ορισμοί.....	42
Αιτίες της καταχρηστικής συνταγογράφησης	45
Επιπτώσεις της κατάχρησης των αντιβιοτικών	49
Χορήγηση αντιβιοτικών σε παιδιατρικούς ασθενείς.....	52
Μελέτες σχετικές με τη συνταγογράφηση αντιβιοτικών σε παιδιατρικούς ασθενείς	54
Η θέση του ΠΟΥ σχετικά με τη σωστή χρήση των αντιβιοτικών και τον περιορισμό της αντιμικροβιακής αντοχής	59
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3. ΜΙΚΡΟΒΙΑΚΗ ANΤΟΧΗ.....	61
Ορισμοί - εννοιολογική προσέγγιση	61
Μικροβιακή αντοχή.....	63
Βιολογική Βάση της Αντοχής	65
Το μέγεθος του προβλήματος.....	67
Η αντιμικροβιακή αντοχή ως παγκόσμιο πρόβλημα.....	69
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4. ΦΑΡΜΑΚΟΕΠΑΓΡΥΠΝΗΣΗ	78
Η σημασία της Φαρμακοεπαγρύπνησης.....	78
Ορισμός ανεπιθύμητης ενέργειας.....	80
Μέθοδοι αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών	81
Μελέτες	83
Ειδικό μέρος.....	90
Στόχος της έρευνας.....	91
Μεθοδολογία	92

Μέγεθος δείγματος.....	93
Ερευνητικά εργαλεία.....	94
Στατιστική ανάλυση	95
Αποτελέσματα	96
Επαγωγική στατιστική	111
Έλεγχοι ανεξαρτησίας σε σχέση με το φύλο.....	111
Έλεγχοι ανεξαρτησίας σε σχέση με την ηλικία.....	120
Έλεγχοι ανεξαρτησίας σε σχέση με την θέση του ιατρού.....	143
Συμπεράσματα.....	155
Βιβλιογραφία.....	158
Ξενόγλωσση βιβλιογραφία.....	158
Ελληνόγλωσση βιβλιογραφία.....	174
Παράρτημα.....	175
Παράρτημα 1 ^ο – Ερωτηματολόγιο έρευνας.....	175
Παράρτημα 2 ^ο	183
Πίνακες συχνοτήτων ερωτηματολογίου.....	183

Περίληψη

Εισαγωγή: Η θέση των φαρμακευτικών σκευασμάτων στο πλαίσιο της Δημόσιας Υγείας έχει καθοριστεί από την αρχαιότητα και αποτελεί και σήμερα μέρος της ανάπτυξης των νέων τεχνολογιών στον τομέα της υγείας. Η αντοχή που έχουν αναπτύξει οι διάφοροι μικροβιακοί παράγοντες λόγω της υψηλής χρήσης αντιβιοτικών σκευασμάτων αποτελεί ένα σημαντικό πρόβλημα δημόσιας υγείας, που μπορεί εν δυνάμει να επηρεάσει όχι μόνο τις παρούσες αλλά και τις μελλοντικές γενιές, αλλά και το οικονομικό status του εκάστοτε υγειονομικού συστήματος. Η αντίσταση στα αντιβιοτικά αυξάνεται σε επικίνδυνα υψηλά επίπεδα σε όλα τα μέρη του κόσμου. Νέοι μηχανισμοί αντίστασης αναδύονται και εξαπλώνονται παγκοσμίως, απειλώντας την ικανότητα του ατόμου σε κοινές μολυσματικές ασθένειες. Ένας αυξανόμενος κατάλογος λοιμώξεων - όπως η πνευμονία, η φυματίωση, η γονόρροια και οι ασθένειες των τροφίμων - γίνονται όλο και πιο δύσκολες και μερικές φορές αδύνατες, καθώς τα αντιβιοτικά γίνονται λιγότερο αποτελεσματικά. Όταν τα αντιβιοτικά μπορούν να αγοραστούν για ανθρώπινη ή ζωική χρήση χωρίς ιατρική συνταγή, η εμφάνιση και η εξάπλωση της αντίστασης επιδεινώνεται. Παρομοίως, σε χώρες χωρίς συνήθεις κατευθυντήριες γραμμές θεραπείας, τα αντιβιοτικά συχνά υπερβάλλονται από ιατρούς και κτηνιάτρους και χρησιμοποιούνται υπερβολικά από το κοινό.

Σκοπός: Στόχος της παρούσας εργασίας είναι ως εκ τούτου η διερεύνηση της γνώσης και της στάσης των ιατρών σχετικά με την κατάχρηση των αντιβιοτικών που μπορεί να οδηγήσει σε ανάπτυξη ανοχής των μικροβιακών παραγόντων.

Μεθοδολογία: Η μελέτη σχεδιάστηκε υπό την επίβλεψη και χορήγηση σταθμισμένου ερωτηματολογίου από την καθηγήτρια κυρία Γείτονα. Για την αποφυγή τυχόν ηθικών θεμάτων που θα μπορούσαν να προκύψουν, στην πρώτη σελίδα του ερωτηματολογίου αναφερόταν ο σκοπός του ερωτηματολογίου και η διατήρηση της εχεμύθειας των προσωπικών δεδομένων των συμμετεχόντων προς ενημέρωσή τους. Το ερωτηματολόγιο διαμοιράστηκε σε ιατρούς των Κέντρων Υγείας των περιοχών Ακράτας, Χαλανδρίτσας, Ερυμάνθειας, Κλειτορίας και Κάτω Αχαγιάς. Η διαδικασία των ερωτηματολογίων

διεξήχθη από τον Ιούλιο 2019 έως τέλη Νοεμβρίου 2019. Η συμπλήρωση του ερωτηματολογίου πραγματοποιήθηκε κατά τον ελεύθερο τους χρόνο γεγονός που σημαίνει και αποδοχή της συμμετοχής, ενώ διήρκησε περίπου 5-10 λεπτά για να συμπληρωθεί. Ο συνολικός αριθμός των απασχολουμένων ιατρών στις ως άνω αναφερόμενες περιοχές ήταν 70 στους οποίους και διαμοιράστηκε το ερωτηματολόγιο. Από τους 70 ιατρούς δέχθηκαν να συμμετάσχουν στην έρευνα 67 ιατροί. Οι τρεις ιατροί που αρνήθηκαν να συμπληρώσουν το ερωτηματολόγιο δήλωσαν ιδιαίτερα μεγάλο φόρτο εργασίας. Από τα 67 ερωτηματολόγια εξαιρέθηκαν της στατιστικής ανάλυσης 4 ερωτηματολόγια λόγω μη πλήρους συμπλήρωσης των δημογραφικών και λοιπών στοιχείων. Εν τέλει, ο τελικός αριθμός των πλήρως συμπληρωμένων ερωτηματολογίων ήταν 63.

Αποτελέσματα: Στην έρευνα συμμετείχαν 70 ιατροί εκ των οποίων η διαφοροποίηση του φύλου δεν παρουσιάζει κάποια ιδιαίτερη στατιστική διαφορά ποσοστιαία καθώς το σύνολο των ερωτώμενων διαμοιράζεται μεταξύ των δύο φύλων κατά το ήμισυ. Οι κύριες ηλικιακές ομάδες που συμπλήρωσαν το ερωτηματολόγιο ήταν οι ομάδες <35 ετών, 36-45 ετών, 46-55 ετών, και >56 ετών με ποσοστά 14,29%, 26,98%, 41,27%, και 6,35% αντίστοιχα. Η πλειοψηφία των ιατρών απάντησαν ότι θεωρούν ότι η μικροβιακή αντοχή αποτελεί σημαντικό πρόβλημα για την Ελλάδα με ποσοστό 93,22%. Η επόμενη ερώτηση αφορούσε την επιλογή των κύριων αιτιών μικροβιακής αντοχής με επιλογή διαβαθμισμένης απάντησης ανά κατηγορία. Για την καλύτερη αποτύπωση των αποτελεσμάτων παρατίθενται τα Γραφήματα ανά επιλογή του ερωτώμενου. Ήτοι σε ότι αφορά την καταχρηστική συνταγογράφηση η πλειοψηφία των ερωτώμενων τη θεωρεί ως πολύ σημαντική αιτία με ποσοστό 69,35%. Αντίθετα σε ότι αφορά τη χρήση αντιβιοτικών ευρέως φάσματος η πλειοψηφία των ερωτώμενων απάντησε ότι τη θεωρεί σημαντική με ποσοστό 42,37% έναντι 35,59% της επιλογής πολύ σημαντική. Μέτρια χαρακτηρίζει τη κυριότητα της αιτίας της μικροβιακής αντοχής το 37,5% με ισόποσο ποσοστό για την επιλογή σημαντικό σε ότι αφορά τη μεγάλη διάρκεια αντιμικροβιακής θεραπείας. Παρά τα αναγραφόμενα στον WHO σχετικά με την ασφάλεια και υγιεινή στο χώρο εργασίας και την καταπολέμηση της μετάδοσης λοιμώξεων, οι ερωτώμενοι ιατροί θεωρούν μετρίως κύρια αιτία την υγιεινή των χεριών, με ποσοστό 36,84%. Το αυτό ισχύει και για τη μη έγκαιρη αφαίρεση ιατρικών συσκευών καθετήρων με ποσοστό

53,33% της επιλογής μέτρια. Από ότι φαίνεται από τις απαντήσεις των ιατρών, η επιρροή των φαρμακευτικών αντιπροσώπων δεν αποτελεί την κύρια αιτία μικροβιακής αντοχής με την επιλογή μέτρια να κατέχει το 47,54%. Ως περισσότερο κύρια αιτία οι ιατροί αναφέρουν με ποσοστό 79,37% την αυτοθεραπεία, όπως και τη χορήγηση αντιβιοτικών από τους φαρμακοποιούς χωρίς συνταγογράφηση με ποσοστό 74,60%. Η επιλογή εκπαίδευση στη συνταγογράφηση και ύπαρξη και τήρηση εθνικών-διεθνών οδηγιών και πρωτοκόλλων χαρακτηρίζεται ως πολύ σημαντική παράμετρος με ποσοστό 54,10% και 78,69% αντίστοιχα. Η πιο σημαντική ανεπιθύμητη ενέργεια της κατάχρησης των αντιβιοτικών κρίνεται η μικροβιακή αντοχή. Στη δεύτερη θέση κατατάσσεται η καταστροφή των χρήσιμων βακτηριδίων και εξασθένιση της ανοσίας ενώ η λιγότερο σημαντική κρίνεται η γενική συμπτωματολογία. Αξίζει να αναφερθεί ότι η πλειοψηφία των ιατρών είχε σχεδόν την ίδια άποψη για την περισσότερο σημαντική και λιγότερο σημαντική ανεπιθύμητη ενέργεια. Στην αντιβιοτική συνταγογράφηση για οξεία μέση ωτίτιδα για παιδιά η πλειοψηφία των ιατρών απάντησε ότι σπάνια προβαίνει σε συνταγογράφηση αντιβιοτικών με ποσοστό 47,62%. Εντύπωση προκαλεί ότι το 36,68% των ιατρών συνταγογραφεί αντιβιοτικά σε παιδιά για οξεία μέση ωτίτιδα. Η επόμενη ερώτηση αφορούσε τη νόσο που προκαλεί στον ιατρό τη μεγαλύτερη διαγνωστική αβεβαιότητα με πιθανή χορήγηση αντιβιοτικού. Η επιλογή των ερωτηθέντων ιατρών ήταν η λοίμωξη του αναπνευστικού με ποσοστό 33,33%. Ακολουθεί η βρογχίτιδα με ποσοστό 20,63% και η ουρολοίμωξη με ποσοστό 19,05%. Η διαγνωστική αβεβαιότητα και η ικανοποίηση των ασθενών κρίνονται ως οι κύριες αιτίες καταχρηστικής συνταγογράφησης. Η συντριπτική πλειοψηφία απάντησε ότι σπάνια παρατηρεί κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια μετά τη χορήγηση ενός αντιβιοτικού με ποσοστό 87,10%.

Συμπεράσματα: Η μη κατάλληλη χρήση αντιβιοτικών και η ανθεκτικότητα των μικροβίων αποτελούν σημαντικές προκλήσεις για τη δημόσια υγεία. Οι επεμβατικές στρατηγικές απαιτούν εξακρίβωση των αντιλήψεων των κύριων ενδιαφερομένων φορέων και την τεκμηρίωση των προκλήσεων για την αλλαγή των πρακτικών. Παρουσιάζονται ενδεικτικές μελέτες σχετικά με τη γνώση και τη στάση των ιατρών αφορούσα τη λήψη και χορήγηση αντιβιοτικών παραγόντων, παγκοσμίως, εντάσσοντας και αναπτυσσόμενες χώρες αλλά και αναπτυσσόμενες. Η εκπαίδευση και η ευαισθητοποίηση μεταξύ των

ατόμων που εμπλέκονται σε αντιμικροβιακή χρήση είναι ζωτικής σημασίας για τη συγκράτηση της μικροβιακής αντοχής.

Λέξεις κλειδιά: αντιβιοτικά, συνταγογράφηση, έρευνα πεδίου ιατρών

Abstract

Introduction: The position of pharmaceuticals in the context of Public Health has been established since antiquity and is now part of the development of new technologies in the field of health. The resistance developed by the various microbial agents due to the high use of antibiotic preparations is an important public health problem that can affect not only present but future generations but also the financial situation of any healthcare. Resistance to antibiotics is rising to dangerously high levels in all parts of the world. New mechanisms of resistance are emerging and spreading worldwide, threatening one's capacity for common infectious diseases. An increasing list of infections - such as pneumonia, tuberculosis, gonorrhoea, and foodborne illnesses - are becoming increasingly difficult and sometimes weak as antibiotics become less effective. When antibiotics can be purchased for human or animal use without a prescription, the appearance and spread of resistance worsens. Likewise, in countries without standard treatment guidelines, antibiotics are often overused by doctors and veterinarians and overused by the public.

Purpose: The purpose of the present study is therefore to investigate the knowledge and attitudes of physicians about antibiotic abuse that can lead to the development of tolerance to microbial agents.

Methodology: The study was designed under the supervision and administration of a weighted questionnaire by Ms. Geitona. To avoid any ethical issues that might arise, the first page of the questionnaire stated the purpose of the questionnaire and the confidentiality of the participants' personal data for information. The questionnaire was distributed to doctors in the Health Centers of Akrata, Chalandritsa, Erymanthia, Klitoria and Kato Achaia. The questionnaires were processed from July 2019 to the end of November 2019. The questionnaire was completed in their spare time, which means that it was acceptable to participate, and it took approximately 5-10 minutes to complete. The total number of physicians employed in the above-mentioned areas was 70 and the questionnaire was distributed. Of the 70 doctors, 67 agreed to participate in the study. The three physicians who declined to fill in the questionnaire reported a particularly high workload. Of the 67 questionnaires, 4 were excluded from the statistical analysis due to

incomplete completion of demographic and other data. In the end, the total number of completed questionnaires was 63.

Results: The study involved 70 physicians, of whom gender differentiation was not statistically significant in percentage terms as the total number of respondents was split between the two sexes. The main age groups that completed the questionnaire were the groups <35 years, 36-45 years, 46-55 years, and > 56 years with rates of 14.29%, 26.98%, 41.27%, and 6.35 % respectively. The majority of doctors responded that they believe that antimicrobial resistance is a significant problem for Greece with 93.22%. The next question concerned the selection of the main causes of antimicrobial resistance with a choice of classification by category. Graphs by respondent's choice are listed for better results. The majority of respondents consider 69.35% to be the most important reason for abusive prescription. In contrast to the use of broad spectrum antibiotics, the majority of respondents said that they considered it to be important with 42.37% versus 35.59% of the choice very important. Moderate characterizes the cause of the antimicrobial resistance at 37.5% with an equal proportion of selection significant in terms of long duration of antimicrobial therapy. Despite WHO reports on safety and hygiene in the workplace and the fight against the transmission of infections, physicians surveyed consider hand hygiene to be the main cause, with 36.84%. The same is true for the untimely removal of medical catheter devices with 53.33% of the choice moderate. From the doctors' answers, the influence of pharmaceutical agents is not the main cause of antimicrobial resistance, with the choice being moderately 47.54%. Physicians cited 79.37% of self-medication as the main cause, as well as 74.60% of non-prescription antibiotics. Optional training in prescribing and the existence and adherence to national-international guidelines and protocols is characterized as a very important parameter with 54.10% and 78.69% respectively. The most important side effect of antibiotic abuse is considered to be antimicrobial resistance. In the second place is the destruction of useful bacteria and weakening of immunity, while the least important is the general symptomatology. It is noteworthy that the majority of physicians had almost the same opinion about the more important and less important side effects. In the antibiotic prescription for acute otitis media for children, the majority of physicians responded that they rarely prescribe antibiotics with 47.62%. The impression is that 36.68% of doctors

prescribe antibiotics in children for acute otitis media. The next question concerned the disease that causes the physician the greatest diagnostic uncertainty with possible antibiotic administration. The physicians' choice was respiratory infection with 33.33%. It is followed by bronchitis with 20.63% and urinary tract infection with 19.05%. Patients' diagnostic uncertainty and satisfaction are considered to be the main causes of abuse prescription. The overwhelming majority responded that they rarely noticed any side effects after receiving an antibiotic of 87.10%.

Conclusions: Improper use of antibiotics and resistance to microbes are important public health challenges. Invasive strategies require identifying key stakeholder perceptions and documenting the challenges of changing practices. Indicative studies are presented on the knowledge and attitudes of physicians regarding the reception and administration of antibiotics worldwide, including both developed and developing countries. Education and awareness among those involved in antimicrobial use is vital to maintaining antimicrobial resistance.

Keywords: antibiotics, prescription, doctors field research

Εισαγωγή

Ως φάρμακο ορίζεται κάθε ουσία ή συνδυασμός διαφόρων ουσιών, που μπορούν να χορηγηθούν στον άνθρωπο ή τα ζώα και που η κύρια στοχοθεσία τους αποτελεί η θεραπεία ή η πρόληψη ασθενειών, η ιατρική διάγνωση, η αποκατάσταση ή η τροποποίηση των φυσιολογικών λειτουργιών του οργανισμού. Η ποσότητα της ουσίας του φαρμακευτικού σκευάσματος μπορεί να κατηγοριοποιηθεί ανάλογα με το αποτέλεσμα και διαχωρίζεται στην απόκριση του βιολογικού συστήματος, το θεραπευτικό αποτέλεσμα, το τοξικό αποτέλεσμα και ακόμα και το θανατηφόρο αποτέλεσμα. Ως ουσία νοείται η ανθρώπινη, ζωική, φυτική ή χημική ουσία ή μείγμα ουσιών που χρησιμοποιούνται για την παρασκευή κάποιου φαρμακευτικού σκευάσματος. (Κουτσελίνη, 2004)

Σύμφωνα με τη Γείτονα (2019) «Τα φαρμακευτικά προϊόντα άλλοτε είναι ετερογενή και άλλοτε συμπληρωματικά ή υποκατάστατα μεταξύ τους, ανάλογα με τη δραστική ουσία που περιέχουν και την αναλογία αυτής στη συσκευασία που παρέχεται στον ασθενή. Η ετερογενής φυσιολογία του φαρμάκου είναι αυτή που δυσχεραίνει τη σύγκριση της αξίας και των τιμών μεταξύ δύο ή περισσότερων φαρμακευτικών προϊόντων.»

Τα αντιβιοτικά έχουν διαδραματίσει σημαντικό ρόλο από τον 20ό αιώνα στη μείωση της νοσηρότητας και της θνησιμότητας, που συνδέονται με τις κοινές μολυσματικές ασθένειες και έχουν, επομένως, σημαντικές επιπτώσεις στην υγειονομική περίθαλψη και στη μακροζωία των ανθρώπων. Η πρώτη αναφορά σε ότι αφορά τη χρήση αντιβιοτικών ουσιών τοποθετείται στην αρχαία Κίνα, πριν από 2500 χρόνια. (Lindblad WJ, 2008) Στη νεότερη ιστορία, η πρώτη έρευνα αναφέρεται στη Γερμανία το 1909 από τον Paul Ehrlich, με την ανακάλυψη ενός στενού-φάσματος συνθετικού αντιβιοτικού, της σαλβαρσάνης, αποδίδοντας για πρώτη φορά θεραπεία έναντι της σύφιλης (Limbird LE 2004, Calderon CB 2007). Τα αντιβιοτικά και άλλοι αντιμικροβιακοί παράγοντες αποτελούν ανεκτίμητους τρόπους θεραπείας, ιδίως σε χώρες με περιορισμένες οικονομικές πηγές, στις οποίες κυριαρχούν οι βακτηριακές λοιμώξεις, τόσο στους ενήλικες όσο και στις παιδικές ασθένειες, συμβάλλοντας στην αειφορική χρήση

αντιβιοτικών, τα οποία θεωρούνται τα σημαντικότερα φάρμακα επιλογής στο θεραπευτικό οπλοστάσιο. (WHO, 2014, WHO, 2012, Jamison et al, 2006)

Απόρροια της αυξανόμενης χρήσης των αντιβιοτικών αποτελεί και η μικροβιακή ανοχή, που έχει αναγνωριστεί και από τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας ως ιδιαίτερα πλέον σημαντική πρόκληση στην ιατρική πρακτική. Συγκεκριμένα στο Εθνικό Σχέδιο Δράσης αναγράφεται «Η μικροβιακή ανοχή διασπείρεται μέσα από την τροφική αλυσίδα σε άνθρωπο, ζωικό βασίλειο και περιβάλλον σε όλη την παγκόσμια κοινότητα. Ήδη διανύουμε την περίοδο της Παν-Αντοχής και του τέλους των αντιβιοτικών. Σύμφωνα με την ευρωπαϊκή και διεθνή επιτήρηση η διασπορά των πλέον ανθεκτικών μικροοργανισμών στα αντιβιοτικά επιτείνεται ενώ η χρήση των αντιβιοτικών σε όλους τους τομείς αυξάνεται συνεχώς». Ως εκ τούτου, η πολιτική δράσης για περιορισμό της κατανάλωσης αντιβιοτικών είναι σημαντική και θα πρέπει να ενταχθεί στο πλαίσιο εθνικής στρατηγικής. (Υπουργείο Υγείας, 2019)

Οι κίνδυνοι και τα οφέλη από τη συνταγογράφηση αντιβιοτικών αξίζει να συζητηθούν εκτενέστερα. Το συγκεκριμένο φαινόμενο της συνταγογράφησης αντιβιοτικών αποτελεί συχνά μια περίπτωση πρόσβασης έναντι υπέρβασης. Η κατάχρηση αντιβιοτικών λόγω κακής πρόσβασης μπορεί να παρατείνει την ασθένεια, να αυξήσει τις πιθανότητες μετάδοσης της λοίμωξης και τις επιπλοκές από τη λοίμωξη που δεν έχει υποστεί αγωγή, αυξάνοντας έτσι το κόστος μέσω της νοσηλείας και των μισθών που χάθηκαν από μη εμφάνιση στην εργασία. Η χορήγηση αντιβιοτικών μπορεί στην πραγματικότητα να σώσει ζωές, ειδικά σε περιπτώσεις βαριάς βακτηριακής λοίμωξης. Αντίθετα, όπως εκφράστηκε από τους ιατρούς σε διάφορες μελέτες, τα αντιβιοτικά δόθηκαν συχνά κατόπιν ζήτησης των ασθενών, για συμπτωματική ανακούφιση και συχνά για ήπιες μη βακτηριακές καταστάσεις. Αυτή η κατάχρηση αντιβιοτικών ενδέχεται να εξαντλήσει την κρατική χορήγηση για τον προϋπολογισμό φαρμάκων και μπορεί να οδηγήσει σε μη απόκριση της αντιβιοτικής θεραπείας για ασθενείς με σοβαρές λοιμώξεις, που χρειάζονται πραγματικά αντιβιοτικά. Η διάθεση καλύτερων εργαστηριακών εγκαταστάσεων μπορεί να βελτιώσει τη διάγνωση και να παράγει δεδομένα σχετικά με τα πρότυπα αντίστασης της κοινότητας που είναι απαραίτητα για τις εμπειρικές συνταγοποιήσεις αντιβιοτικών. Ωστόσο, το κόστος που αφορούν τους ασθενείς μπορεί να

αυξηθεί. Η μη κατάλληλη χρήση αντιβιοτικών μπορεί να έχει και άλλες συνέπειες. Τα αντιβιοτικά καταστρέφουν τα φυσιολογικά βακτήρια στο έντερο (χλωρίδα) επιτρέποντας έτσι την επιβίωση των παθογόνων βακτηρίων που μπορεί να είναι ανθεκτικά σε πολλά αντιβιοτικά. Αυτό μπορεί να έχει σοβαρές συνέπειες, και ως εκ τούτου τα αντιβιοτικά να καθίστανται με την πάροδο του χρόνου αναποτελεσματικά για σοβαρές λοιμώξεις. Τα ανθεκτικά βακτήρια μπορεί επίσης να εξαπλωθούν μέσω ανθυγιεινών συνηθειών και συνθηκών σε άλλα υποκείμενα στην περιοχή και στην κοινότητα. Εκτός από τον ατομικό κίνδυνο, η υψηλή χρήση αντιβιοτικών μπορεί να οδηγήσει σε αύξηση της ανθεκτικότητας στα αντιβιοτικά στην κοινότητα. (Tello et al, 2012)

Γενικό μέρος

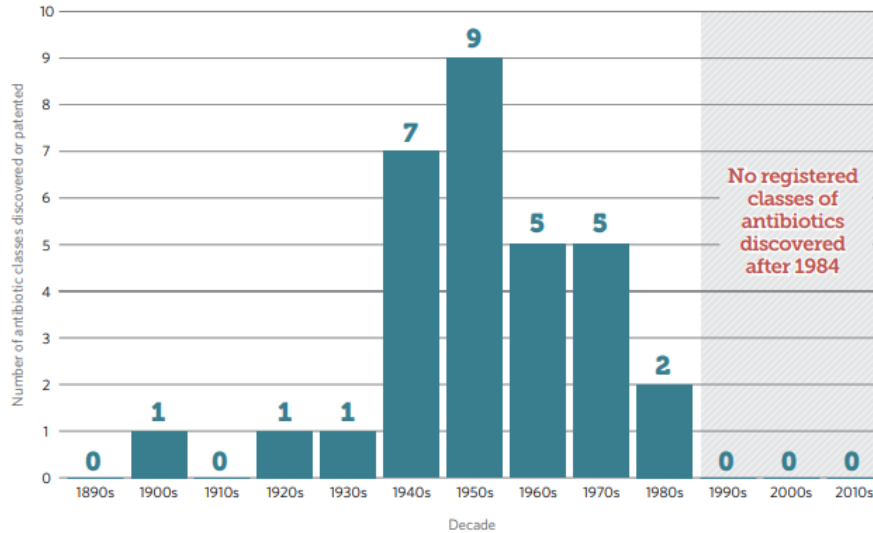
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1. ΑΝΤΙΜΙΚΡΟΒΙΑΚΑ ΦΑΡΜΑΚΑ

Αντιμικροβιακά

Η θέση των φαρμακευτικών σκευασμάτων στο πλαίσιο της Δημόσιας Υγείας έχει καθοριστεί από την αρχαιότητα και αποτελεί και σήμερα μέρος της ανάπτυξης των νέων τεχνολογιών στον τομέα της υγείας. Ως εκ τούτου ως φάρμακο ορίζεται κάθε ουσία που προορίζεται για διαγνωστικό, θεραπευτικό, προληπτικό σκοπό, αλλά και να μετριάσει τα συμπτώματα ασθενειών σε ανθρώπους ή ζώα. Απαιτείται έγκριση κυκλοφορίας από τους αρμόδιους φορείς και κατά τη διανομή του πρέπει να ενυπάρχει σχετικό φύλλο οδηγιών χρήσης και συστατικών του. Το φάρμακο αποτελεί, επίσης, ένα αναγκαίο κοινωνικό αγαθό, που στο πλαίσιο ενός κοινωνικού κράτους δικαίου προάγει την υγεία και την ευημερία των πολιτών. (Σιδηροπούλου Μ, 2011)

Η ανακάλυψη και η επακόλουθη κλινική εισαγωγή των αντιβιοτικών είναι ένας από τους σημαντικότερους παράγοντες αλλαγής σε ότι αφορά την θεραπεία στην ιστορία της ιατρικής (Gaynes, 2017). Τα αντιβιοτικά φάρμακα θεωρείται ότι λειτούργησαν σωτήρια για εκατομμύρια ζώες ανθρώπων που έπασχαν από μολύνσεις και που θα ήταν μάλλον μοιραίες και αργότερα επέτρεψαν την εισαγωγή χειρουργικών επεμβάσεων, τη μεταμόσχευση οργάνων, τη φροντίδα πρόωρων βρεφών και τη χημειοθεραπεία από τον καρκίνο (Shallcross et al, 2015). Παρόλα αυτά, η θεραπεία των βακτηριακών λοιμώξεων γίνεται ολοένα και πιο σύνθετη λόγω της εμφάνισης ανθεκτικότητας σε πολλαπλά φάρμακα (MDR) σε αυτά τα παθογόνα (Laxminarayan et al, 2013). Οι άμεσες συνέπειες της αντίστασης στα αντιβιοτικά περιλαμβάνουν τις καθυστερήσεις στην έναρξη της κατάλληλης (αποτελεσματικής) αντιμικροβιακής θεραπείας, την ανάγκη χρήσης παλαιότερων, πιο τοξικών αντιβιοτικών (π.χ. κολιστίνης) με μειονεκτικό προφίλ παρενεργειών, μεγαλύτερες διαμονές στο νοσοκομείο και αυξανόμενη επιβάρυνση για την υποδομή υγειονομικής περίθαλψης, συνολικά, μείωση της ποιότητας ζωής (QoL) και αύξηση του ποσοστού θνησιμότητας των ασθενών (Cassini et al, 2019; Gajdács, M.; Urbán, E, 2019).

Ως ένα μοντέλο παραγωγικότητας και καινοτομίας, οι ερευνητικές προσπάθειες για την ανακάλυψη νέων αντιβιοτικών έχουν σταματήσει. Στην περίοδο μετά τον Β' Παγκόσμιο Πόλεμο μετά την ανακάλυψη της πενικιλίνης και της συνεργασίας από τον Αλέξανδρο Φλέμινγκ με φορείς της βιομηχανίας και της εκάστοτε κυβέρνησης για να παράγουν το αντιβιοτικό φάρμακο σε βιομηχανική κλίμακα, ανακαλύφθηκαν και αναπτύχθηκαν νέα αντιβιοτικά με ρυθμούς ταχύτατους. Οι προσπάθειες αυτές οδήγησαν σε δραματικές εξελίξεις για την ανθρώπινη υγεία, καθώς τα αντιβιοτικά χρησιμοποιήθηκαν για να αντιμετωπίσουν ένα όλο και πιο ευρύ φάσμα λοιμώξεων, επιτρέποντας παράλληλα την εξέλιξη της πολύπλοκης ιατρικής περίθαλψης που θεωρείται δεδομένη, όπως η αντικατάσταση ισχίου, η ιατρική εντατικής θεραπείας, και θεραπεία του καρκίνου. Η ανακάλυψη φαρμάκων, η διαδικασία εύρεσης ή σχεδίασης ουσιών που θα μπορούσαν κάποια μέρα να οδηγήσουν σε νέες θεραπείες, στηρίζουν την ανάπτυξη φαρμάκων, τη διαδικασία αυστηρής δοκιμής ενός θεραπευτικού υποψήφιου σε ότι αφορά την ασφάλεια του ασθενούς και την αποτελεσματικότητα προκειμένου να εισέλθει ένα νέο φάρμακο στην αγορά. Η «χρυσή εποχή» της ανακάλυψης αντιβιοτικών κορυφώθηκε στη δεκαετία του 1950, εντάσσοντας τις κλάσεις φαρμάκων διάσωσης, όπως η ερυθρομυκίνη, η βανκομυκίνη και η μετρονιδαζόλη. Κατά τη διάρκεια αυτής της περιόδου, η φαρμακευτική βιομηχανία ήταν η κινητήρια δύναμη της καινοτομίας, καθώς σχεδόν κάθε μεγάλη εταιρεία διατηρούσε ένα ενεργό πρόγραμμα έρευνας και ανάπτυξης (E & A) για τα αντιβιοτικά. Νέες ανακαλύψεις μειώθηκαν δραματικά από τη δεκαετία του 1980 και μετά. Ως αποτέλεσμα, η ανάπτυξη των αντιβιοτικών μειώθηκε, με τις νέες εγκρίσεις για τα φάρμακα αυτά να προσεγγίζουν από 29 κατά τη δεκαετία του '80 σε μόλις 9 κατά την πρώτη δεκαετία του 2000. Όλα τα αντιβιοτικά που εγκρίνονται για χρήση σε ασθενείς σήμερα προέρχονται από περιορισμένο αριθμό τύπων ή κατηγοριών αντιβιοτικών που ανακαλύφθηκαν στα μέσα της δεκαετίας του 1980 (Εικόνα 1). Αυτό ισχύει ακόμη περισσότερο από τη μείωση των εγκρίσεων φαρμάκων, επειδή η αντίσταση σε ένα αντιβιοτικό συχνά οδηγεί σε αντίσταση σε πολλαπλά αντιβιοτικά εντός της ίδιας κατηγορίας. Ενώ τα φάρμακα μπορούν να κατηγοριοποιηθούν ή να ταξινομηθούν με διάφορους τρόπους, οι κατηγορίες αντιβιοτικών βασίζονται σε ομοιότητες στη χημική δομή. (The Pew Charitable Trusts, 2016)



Εικόνα 1: Χρονολογική αποτύπωση έρευνας αντιβιοτικών Lynn L. Silver, (2011)

Για να επισημανθεί η σοβαρότητα του ζητήματος, έχουν δημοσιευθεί αρκετές διεθνείς δηλώσεις για να καλέσουν κυβερνήσεις σε όλο τον κόσμο να αναλάβουν δράση σχετικά με την αντοχή στις αντιμικροβιακές αντιδράσεις (WHO, 2014). Από τη δεκαετία του '80, οι φαρμακευτικές εταιρείες σιγά-σιγά απομακρύνθηκαν από τη μικροβιακή έρευνα και τη φαρμακευτική θεραπεία χρόνιων μη μεταδοτικών ασθενειών (Darrow, Kesselheim, 2014; Gajdács, 2019). Επιπλέον, οι εταιρείες φαρμάκων παραλείπουν να συμβαδίσουν με τις εξελίξεις στα παγκόσμια επίπεδα αντίστασης. Η ανάπτυξη μη ευαισθησίας στα νέα αντιβιοτικά είναι αναπόφευκτη, μειώνοντας την περίοδο κλινικής χρησιμότητας αυτών των φαρμάκων (Projan, 2003).

Τα αντιμικροβιακά φάρμακα είναι φυσικές, ημισυνθετικές ή συνθετικές ουσίες με τις οποίες επιδιώκεται η εξουδετέρωση νόσου, αναστέλλοντας τον πολλαπλασιασμό μικροοργανισμών ή και καταστρέφοντάς τους.

Η έλευση των αντιμικροβιακών παραγόντων κατά τη διάρκεια του 20ου αιώνα επέφερε επανάσταση στην ιατρική με τον έλεγχο της εξάπλωσης των μολυσματικών ασθενειών. Ωστόσο, πολύ σύντομα μετά την έναρξη της σύγχρονης αντιμικροβιακής εποχής, εμφανίστηκαν τα σημάδια της ανερχόμενης μικροβιακής αντοχής σε ορισμένες από αυτές τις ενώσεις, μετατρέποντας την χρυσή εποχή των αντιμικροβιακών ουσιών σε μια

μεγάλη κρίση για την υγεία. Τα αντιβιοτικά έχουν χρησιμοποιηθεί πολύ καιρό σε όλη την ανθρώπινη ιστορία ως αρχαία λαϊκή ιατρική, με μερικά από τα πρώτα ίχνη τετρακυκλίνης που βρέθηκαν σε σκελετούς του Sudanese Nubia (A.D. 350–500) (Bassett EJ, Keith MS, Armelagos GJ, et al., 1980). Για όσο διάστημα υπήρχαν αντιβιοτικά, συνυπήρχαν μηχανισμοί αντίστασης. Οι αντιμικροβιακοί παράγοντες και οι μηχανισμοί ανθεκτικότητας είναι άφθονοι σε όλες τις μικροβιακές κοινότητες, οι οποίες πιθανότατα εξελίχθηκαν ως σημαντικές εξελικτικές και ρυθμιστικές λειτουργίες (Leisner JJ, Jørgensen NOG, Middelboe M., 2016).

Η τάση για χορήγηση υψηλών δόσεων αντιβιοτικών ευρέος φάσματος ως απάντηση σε λοίμωξη, σε συνδυασμό με την ευρεία χρήση των αντιβιοτικών στα εμπορικά συστήματα παραγωγής ζώων, οδήγησε στη δημιουργία και διάδοση των ARG. Για παράδειγμα, οι γενετικές μεταλλάξεις μπορούν να προκληθούν από τον ανταγωνισμό μεταξύ των ειδών, από την εξωγενή αντιβιοτική πίεση και την ανοσολογική αναγνώριση και απόκριση. Επιπλέον, τα ARG μπορούν να αποκτηθούν με γενετικό ανασυνδυασμό μέσω οριζόντιας γονιδιακής μεταφοράς (HGT), σύζευξης, μεταγωγής φάγων ή μετασχηματισμού (Modi SR, Collins JJ, Relman DA, 2014). Η σύζευξη περιγράφει το γενετικό υλικό που μεταφέρεται από κύτταρο σε κύτταρο και συνήθως διευκολύνεται από πλασμίδια που φέρουν συχνά λειτουργικά γονίδια καθώς και τους δικούς τους μηχανισμούς αναδιπλασιασμού. Η μεταγωγή είναι το αποτέλεσμα της απόκτησης γενετικού υλικού από έναν ιό είτε επειδή ο ιός κωδικοποιεί το γονίδιο είτε όταν τα σφάλματα προκαλούν στον ιό μη ιογενές DNA. Τέλος, ο μετασχηματισμός είναι η ικανότητα ενός οργανισμού να λαμβάνει εξωγενές DNA από το περιβάλλον και να το ενσωματώνει στο δικό του γονιδίωμα. Αυτές οι μέθοδοι μετάδοσης γενετικού υλικού από έναν οργανισμό σε άλλο είναι δύσκολο να ανιχνευθούν έξω από προσεκτικά ελεγχόμενα εργαστηριακά πειράματα, καθιστώντας την εκτίμηση του επιπολασμού τους στη φύση εξαιρετικά αδύναμη. Πολλά ARG, συμπεριλαμβανομένων των β-λακταμασών, μπορούν να βρεθούν σε πλασμίδια που μεταφέρονται από μέλη των Enterobacteriaceae, αλλά οι άλλες μορφές του HGT είναι πιο δύσκολο να ανιχνευθούν.

Μετά την ανακάλυψη και την ευρεία χρήση πενικιλίνης, ανιχνεύθηκε ανθεκτικός *Staphylococcus* στην πενικιλίνη με τη μεσολάβηση πλασμιδίου και αναλήφθηκαν

μελέτες για την αντιμετώπιση του αυξανόμενου προβλήματος της αντοχής στην πενικιλίνη. Η μεθυσιλίνη, μια εναλλακτική μορφή πενικιλίνης, εισήχθη και μετά από λίγο καιρό διαπιστώθηκε ανθεκτικός στη μεθικιλίνη *Staphylococcus aureus* (MRSA) (Müller et al, 2013). Σήμερα, το MRSA είναι ανθεκτικό σε μια ολόκληρη κατηγορία αντιβιοτικών και, όπως και άλλα μικροβιακά παθογόνα που αποκτούν πολλαπλά χαρακτηριστικά αντίστασης με την πάροδο του χρόνου, και έχει αναπτύξει παραλλαγές ανθεκτικές σε πολλαπλά φάρμακα (Chang et al, 2003). Αυτά τα υπερ-ανθεκτικά στελέχη συσχετίζονται συχνά με αυξημένες λοιμογόνες ιδιότητες και χαρακτηριστικά μετάδοσης αυξάνοντας έτσι τη νοσηρότητα και τη θνησιμότητα καθώς η αποτελεσματικότητα των αντιμικροβιακών παραγόντων ως θεραπευτικά μέσα έναντι αυτών των στελεχών μειώνεται λόγω της αυξημένης αντοχής.

Κατηγοριοποίηση αντιβιοτικών

Τα φάρμακα μπορούν να διαχωριστούν σε διάφορες κατηγορίες όπως: αγγειοδιασταλτικά, αναλγητικά, ανοσοτοξίνες, αντιαρρυθμικά, αντιβιοτικά, αντισταμινικά, αντικαταθλιπτικά, χημειοθεραπευτικά, αντιπηκτικά, αντιφλεγμονώδη, βρογχοδιασταλτικά, ηρεμιστικά. Επίσης διαχωρίζονται σε συνταγογραφούμενα και μη συνταγογραφούμενα φάρμακα. Μη συνταγογραφούμενα φάρμακα ορίζονται τα φάρμακα που θεωρούνται κατάλληλα για χρήση από το ευρύ κοινό χωρίς την απαίτηση ιατρικής συνταγής και χωρίζονται σε έξι θεραπευτικές κατηγορίες: φάρμακα που αφορούν ελαφριές παθήσεις του ανωτέρου αναπνευστικού, αναλγητικά, φάρμακα για το γαστρεντερικό σύστημα, βιταμίνες, φάρμακα για τη φροντίδα του δέρματος και φάρμακα για τη φροντίδα των ματιών. (Acosta R, 2005)

Από το 2000, έχουν διατεθεί στο εμπόριο μόνο πέντε νέες κατηγορίες αντιβιοτικών: οξαζολιδινόνες, λιποπεπίδια, πλευρομουτιλίνες, τιακουμινίνες και διαρυλοκινολίνες (oxazolidinones, lipopeptides, pleuromutilins, tiacumicins and diarylquinolines). (Butler, et al, 2013) Μια νέα κλάση αντιβιοτικού είναι δομικά μοναδική και δεν είναι μια παράδοση μιας προηγούμενης τάξης, και έτσι δεν είναι αποδεκτή από τους υφιστάμενους μηχανισμούς αντίστασης. (Silver, 2011) Δυστυχώς, καμία από αυτές τις πέντε νέες τάξεις δεν στοχεύει κατά Gram αρνητικά βακτήρια, τα οποία είναι συχνά θανατηφόρα και είναι γνωστό ότι προσαρμόζονται πιο εύκολα σε αντιβακτηριακά φάρμακα. (Butler, et al, 2013)

Το φαινόμενο της αντιβιοσίας, όπου η ζωή αποτρέπει τη ζωή, που παρατηρήθηκε από τους Goubert και Pasteur το 1877, οδήγησε στη χρήση αντιβιοτικών στη θεραπεία. Στην πραγματικότητα, εκείνη την στιγμή διαπιστώθηκε ότι ορισμένοι μικροοργανισμοί ήταν ευαίσθητοι στη δράση προϊόντων που παράγονται από άλλους μικροοργανισμούς. Δυστυχώς, πολλά από αυτά τα προϊόντα ήταν τοξικά για τα κύτταρα ζώων και μόνο το 1943 εισήχθη στην κλινική το πρώτο αντιβιοτικό που απομονώθηκε και μελετήθηκε από τον Sir Alexander Fleming – η πενικιλίνη G. Η πενικιλίνη ανακαλύφθηκε το 1929 όταν ο Fleming αναζητούσε πιθανές αντιβακτηριακές ενώσεις. Σημείωσε ότι μια αποικία

του μύκητα *Penicillium notatum* είχε μεγαλώσει σε μια πλάκα που περιείχε το βακτήριο *Staphylococcus aureus* και γύρω από τον μύκητα παρατήρησε μια ζώνη όπου τα βακτήρια δεν αναπτύσσονταν. Η δραστική ουσία, που ο Fleming ονόμασε πενικιλίνη, αλλά δεν μπορούσε να απομονωθεί από τον ίδιο. Αρκετά χρόνια αργότερα, το 1939, ο Ernst Chain και ο Howard Florey ανέπτυξαν έναν τρόπο απομόνωσης της πενικιλίνης και την χρησιμοποίησαν για τη θεραπεία βακτηριακών λοιμώξεων κατά τη διάρκεια του Δευτέρου Παγκοσμίου Πολέμου. Το νέο φάρμακο τέθηκε σε χρήση στην κλινική το 1946 και είχε τεράστιο αντίκτυπο στη δημόσια υγεία. Η ανακάλυψη και η ανάπτυξή της επανήλθαν στην σύγχρονη ιατρική και άνοιξαν το δρόμο για την ανάπτυξη πολλών ακόμη αντιβιοτικών φυσικής προέλευσης. (Bobbarala, Varaprasad. 2012)

Η αντιμικροβιακή δραστηριότητα νοείται ως η ικανότητα ορισμένων παραγόντων να εξαλείφουν μικροοργανισμούς (με στόχο διάφορους μεταβολικούς ή δομικούς στόχους, όπως διαταραχή σύνθεσης νουκλεϊκών οξέων ή αναστολή σύνθεσης πεπτιδογλυκάνης) ή αναστέλλοντας την ανάπτυξή τους. Πριν από την εισαγωγή των αντιβιοτικών τη δεκαετία του 1940, οι λοιμώξεις ήταν σπάνιες, αλλά αυξήθηκαν ταχέως σε ότι αφορά τη συχνότητα καθώς αυξάνεται η χρήση αντιβιοτικών. Στην πραγματικότητα, τα περισσότερα αντιβιοτικά που χρησιμοποιήθηκαν για πρώτη φορά στη δεκαετία του 1940 και του 1950 δεν χρησιμοποιούνται πλέον κλινικά, διότι σήμερα η αντίσταση των μολυσματικών όντων σε αυτά τα αντιβιοτικά είναι πολύ κοινή. Με την πάροδο του χρόνου έχουν αναπτυχθεί νέα αντιβιοτικά και με την εισαγωγή του καθενός, τα νέα ανθεκτικά στα φάρμακα βακτήρια εμφανίστηκαν γρήγορα. (Bobbarala, Varaprasad. 2012)

Παρόλο που ο αριθμός των αντιβιοτικών που κυκλοφορούν σήμερα και η σημερινή κατάσταση του αντιμικροβιακού αγωγού προσφέρει ελπίδα (λόγω ερευνητικών προγραμμάτων που χρηματοδοτούνται από την εκάστοτε κυβέρνηση και των εταιρικών σχέσεων δημόσιου και ιδιωτικού τομέα, δημιουργώντας κίνητρα για φαρμακευτικές εταιρείες), υπάρχουν αρκετά παθογόνα όπου η παροχή κατάλληλης θεραπείας εξακολουθεί να αποτελεί μείζον πρόβλημα (Infectious Diseases Society of America, 2010). Με βάση τα επίπεδα ανθεκτικότητας και την κλινική τους σημασία, τα λεγόμενα παθογόνα "ESKAPE" (πίνακας 1) λαμβάνουν την μέγιστη προσοχή όταν πρόκειται για

την ανάπτυξη νέων αντιμικροβιακών παραγόντων (Rice, 2009). Αυτό τονίστηκε περαιτέρω, αφού ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας κήρυξε αυτούς τους μικροοργανισμούς ως παθογόνα προτεραιότητας για τις φαρμακευτικές εταιρείες (WHO, 2017).

Παθογόνα

Enterococcus faecium

Staphylococcus aureus

(Stenotrophomonas maltophilia)

Klebsiella pneumoniae

(Clostridioides difficile)

Acinetobacter spp

Pseudomonas aeruginosa

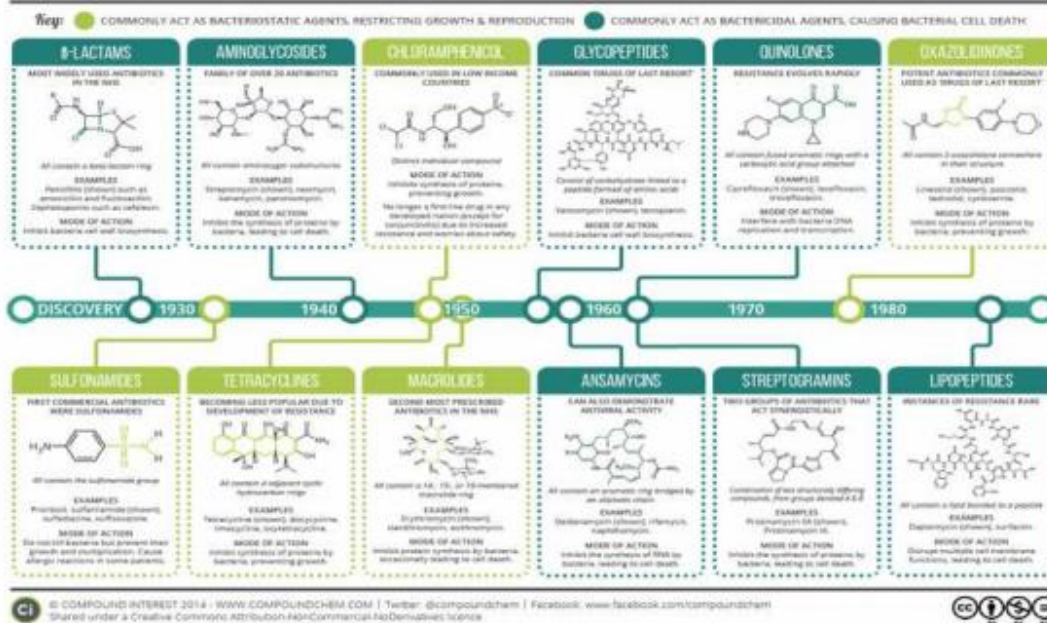
Enterobacter spp.

(members of Enterobacterales)

Πίνακας 1: Πρόσφατη λίστα των παθογόνων που εντάσσονται στην κατηγοριοποίηση του «ESKAPE» (Rice, 2009)

Τα γνωστά παθογόνα «ESKAPE» (Enterococcus faecium, Staphylococcus aureus, Klebsiella pneumoniae, Acinetobacter baumannii, Pseudomonas aeruginosa και Enterobacter) είναι gram-αρνητικά και προκαλούν την πλειοψηφία των νοσοκομειακών λοιμώξεων. (Boucher, HW. et al., 2009)

DIFFERENT CLASSES OF ANTIBIOTICS - AN OVERVIEW



Εικόνα 2: Διαφορετικές κατηγορίες αντιβιοτικών

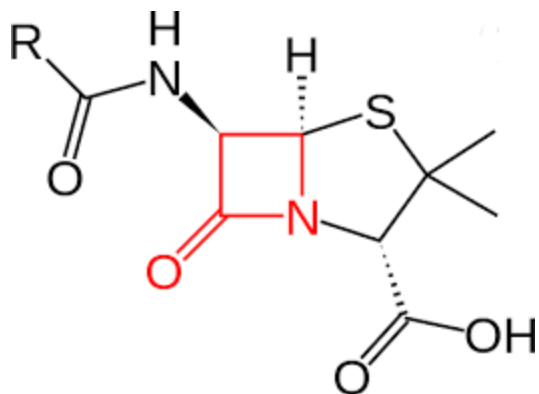
Ο όρος αντιβιοτικό δημιουργήθηκε από τη λέξη «αντιβίωση» που σημαίνει κυριολεκτικά «ενάντια στη ζωή». Στο παρελθόν, τα αντιβιοτικά θεωρούνταν οργανικές ενώσεις που παράγονται από έναν μικροοργανισμό και είναι τοξικές για άλλους μικροοργανισμούς (Russell, 2004). Ως αποτέλεσμα αυτής της έννοιας, ένα αντιβιοτικό αρχικά ορίστηκε ευρέως ως ουσία που παράγεται από έναν μικροοργανισμό (Denyer et al., 2004) ή οργανισμό βιολογικής προέλευσης (Schlegel, 2003) που σε χαμηλές συγκεντρώσεις μπορούν να εμποδίσουν την ανάπτυξη ή να είναι θανατηφόροι σε άλλους μικροοργανισμούς (Russell, 2004). Ωστόσο, ο ορισμός αυτός τροποποιήθηκε στη σύγχρονη εποχή, ώστε να συμπεριληφθούν και τα αντιμικροβιακά που παράγονται εν μέρει ή εξ ολοκλήρου με συνθετικά μέσα. Ενώ ορισμένα αντιβιοτικά είναι σε θέση να σκοτώσουν εντελώς άλλα βακτήρια, μερικά είναι μόνο σε θέση να εμποδίσουν την ανάπτυξή τους. Εκείνα που σκοτώνουν τα βακτηρίδια ονομάζονται βακτηριοκτόνα ενώ εκείνα που αναστέλλουν τη βακτηριακή ανάπτυξη ονομάζονται βακτηριοστατικοί παράγοντες (Walsh, 2003). Αν και το αντιβιοτικό γενικά αναφέρεται σε αντιβακτηριακές αντιβιοτικές ενώσεις, διαφοροποιούνται ως αντιβακτηριακά, αντιμυκητιακά και αντιϊικά

για να αντικατοπτρίζουν την ομάδα των μικροοργανισμών που ανταγωνίζονται (Brooks et al., 2004, Russell, 2004).

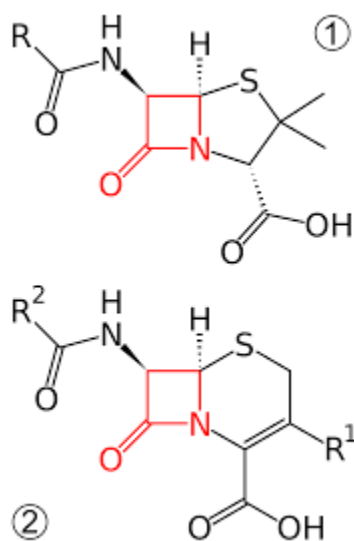
Υπάρχουν διάφοροι τρόποι ταξινόμησης των αντιβιοτικών, αλλά τα πιο κοινά συστήματα ταξινόμησης βασίζονται στις μοριακές τους δομές, τον τρόπο δράσης και το φάσμα δραστηριότητάς τους (Calderon and Sabundayo, 2007). Άλλοι περιλαμβάνουν την οδό χορήγησης (ενέσιμη, από του στόματος και τοπική). Τα αντιβιοτικά στην ίδια δομική κατηγορία θα παρουσιάζουν γενικά παρόμοια πρότυπα αποτελεσματικότητας, τοξικότητας και παρενέργειες αλλεργικού δυναμικού. Μερικές κοινές κατηγορίες αντιβιοτικών που βασίζονται σε χημικές ή μοριακές δομές περιλαμβάνουν β-λακτάμες, μακρολίδια, τετρακυκλίνες, κινολόνες, αμινογλυκοσίδες, σουλφοναμίδες, γλυκοπεπτιδία και οξαζολιδινόνες (Van Hoek et al., 2011, Frank and Tacconelli, 2012, Adzitey, 2015).

B-λακτάμες - Beta-lactams

Μέλη αυτής της κατηγορίας αντιβιοτικών περιέχουν ένα δακτύλιο 3-άνθρακα και 1-αζώτου που είναι ιδιαίτερα αντιδραστικό (Εικόνες 3 και 4). Παρεμβαίνουν σε πρωτεΐνες απαραίτητες για τη σύνθεση βακτηριακού κυτταρικού τοιχώματος και κατά τη διαδικασία αυτή είτε σκοτώνουν είτε αναστέλλουν την ανάπτυξή τους. Πιο συγκεκριμένα, ορισμένα βακτηριακά ένζυμα που ονομάζονται πρωτεΐνη που δεσμεύεται με πενικιλίνη (PBP) είναι υπεύθυνα για διασταυρούμενη σύνδεση πεπτιδικών μονάδων κατά τη διάρκεια της σύνθεσης της πεπτιδογλυκάνης. Τα μέλη των αντιβιοτικών βήτα-λακτάμης είναι ικανά να δεσμευτούν σε αυτά τα ένζυμα PBP και κατά τη διαδικασία αυτή παρεμβαίνουν στη σύνθεση πεπτιδογλυκάνης που οδηγεί σε λύση και κυτταρικό θάνατο (Heesemann, 1993). Οι σημαντικότεροι εκπρόσωποι της κατηγορίας βήτα-λακτάμης περιλαμβάνουν πενικιλίνες, κεφαλοσπορίνες, μονοβακτάμες και καρβαπενέμες.



Εικόνα 3: Χημική δομή ενός δακτυλίου βήτα-λακτάμης



Εικόνα 4. Χημική δομή της δομής βήτα-λακτάμης. Δομή πυρήνα πενικιλίνης (άνω) και κεφαλοσπορίνης (κάτω)

Πενικιλίνες - Penicillins

Το πρώτο αντιβιοτικό, η πενικιλίνη, το οποίο ανακαλύφθηκε για πρώτη φορά και αναφέρθηκε το 1929 από τον Αλέξανδρο Φλέμινγκ, βρέθηκε αργότερα ανάμεσα σε πολλές άλλες αντιβιοτικές ενώσεις που ονομάζονται πενικιλίνες. (McGeer κ.ά., 2001). Οι πενικιλίνες εμπλέκονται σε μια κατηγορία ποικίλων ομάδων ενώσεων, οι περισσότερες από τις οποίες καταλήγουν στο επίθημα -cillin. Είναι ενώσεις βήτα-λακτάμης που περιέχουν έναν πυρήνα δακτυλίου 6-κινopenικιλανικού οξέος (λακτάμη συνθειαζολιδίνη) και άλλες πλευρικές αλυσίδες δακτυλίου (Zahner and Maas, 1972). Τα μέλη της κατηγορίας Penicillin περιλαμβάνουν την πενικιλίνη G, την πενικιλίνη V, την οξακιλλίνη (δικλοξακιλλίνη), τη μεσιλίνη, τη ναφιλίνη, την αμπικιλίνη, την αμοξικιλίνη, την καρβενικιλίνη, την πιπερακιλλίνη, τη μεζλοκιλλίνη και την τικαρκιλλίνη (Boundless, 2016).

Η πενικιλίνη G ήταν η πρώτη που παρήχθη μεταξύ αυτής της ομάδας αντιβιοτικών και στην πραγματικότητα όλων των αντιβιοτικών. Επιπλέον, παρόλο που η Penicillin G ανακαλύφθηκε αρχικά και απομονώθηκε από τον μύκητα *P. notatum* από τον Alexander Flemming, η στενή σχετική *Penicillium chrysogenum* είναι η προτιμώμενη επιλογή της πηγής. Επίσης, η παραγωγή των αντιβιοτικών μέσω βιοχημικής μικροβιακής ζύμωσης είναι πιο αποδοτική σε σχέση με τη σύνθεση από πρώτες ύλες (Talaro και Chess, 2008).

Καθίσταται λοιπόν σαφές ότι η ανακάλυψη αυτού του φαρμάκου προκάλεσε την εισαγωγή αντιβιοτικών στο σύστημα παροχής υγειονομικής περίθαλψης. Δυστυχώς, ωστόσο, η Penicillin G έχει ένα στενό φάσμα. Μόνο θετικά κατά Gram βακτήρια (στρεπτόκοκκοι) και μερικά αρνητικά κατά Gram βακτήρια, όπως ο παράγοντας που προκαλεί *Treponema pallidum* για τη σύφιλη, και οι μηνιγγιτιδόκοκοι είναι ευαίσθητοι σε αυτήν (Talaro and Chess, 2008).

Όπως συμβαίνει με κάθε σύστημα βιολογικών αλληλεπιδράσεων όπου τα ζωντανά συστήματα επιδιώκουν να προστατευθούν από την επίθεση, ορισμένα βακτήρια είναι ικανά να αντισταθμίσουν τη δραστηριότητα των αντιβιοτικών κωδικοποιώντας τα ένζυμα. Ενόψει αυτού, ορισμένα αντιβιοτικά όπως η αμπικιλίνη, η καρβενικιλίνη και η αμοξικιλίνη έχουν αναπτυχθεί ημι-συνθετικά με διαφορετικές πλευρικές αλυσίδες. Αυτές οι πλευρικές αλυσίδες προσδίδουν στα αντιβιοτικά την δυνατότητα να αποφεύγουν την ικανότητα αποικοδόμησης ορισμένων ενζύμων που παράγονται από

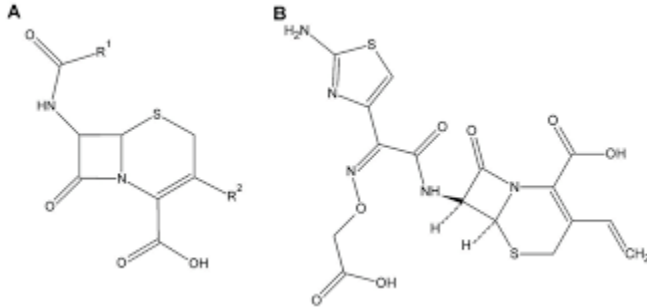
ορισμένα βακτηριακά στελέχη καθώς και να διευκολύνει την κίνηση αντιβιοτικών κατά μήκος της εξωτερικής μεμβράνης τέτοιων βακτηριακών κυτταρικών τοιχωμάτων. Αυτή η δυνατότητα διπλής καμπύλης αυξάνει το φάσμα δραστηριότητάς των κατά Gram-αρνητικών βακτηριδίων. Συγκεκριμένα, ορισμένες πενικιλίνες όπως η Augmentin παράγονται σε συνδυασμό με μη αντιβιοτική ένωση που είναι ικανή να αναστέλλει τη δράση του βακτηριακού ενζύμου πενικιλινάσης. Η Augmentin είναι στην πραγματικότητα ένα φάρμακο που περιλαμβάνει αμοξικιλίνη (αντιβιοτικό) και κλαβουλανικό οξύ σε μια μη αντιβιοτική ένωση. Το κλαβουλανικό οξύ είναι ικανό να αναστέλλει το ένζυμο βήτα-λακταμάσης, παρατείνοντας έτσι την αντιβακτηριακή δράση του συστατικού αμοξικιλίνης του Augmentin, ακόμη και μεταξύ βακτηρίων που παράγουν πενικιλινάση (Poirel et al., 2005).

Κεφαλοσπορίνη - Cephalosporin

Τα μέλη αυτής της ομάδας αντιβιοτικών είναι παρόμοια με την πενικιλίνη στη δομή και τον τρόπο δράσης τους. Αποτελούν μέρος των συνηθέστερα συνταγογραφούμενων και χορηγούμενων αντιβιοτικών. Συγκεκριμένα, αντιπροσωπεύουν το ένα τρίτο όλων των αντιβιοτικών που συνταγογραφούνται και χορηγούνται από το Εθνικό Σχέδιο Υγείας στο Ηνωμένο Βασίλειο και από πολλά άλλα κράτη (Talaro και Chess, 2008). Το πρώτο γνωστό μέλος αυτής της ομάδας αντιβιοτικών απομονώθηκε για πρώτη φορά από τον Guiseppe Brotzu το 1945 από τον μύκητα *Cephalosporium acremonium*. Παρόλο που το φάρμακο απομονώθηκε για πρώτη φορά από τον Guiseppe Brotzu, ήταν ο Edward Abraham ο οποίος πήρε τα εύσημα για να το κατοχυρώσει με δίπλωμα ευρεσιτεχνίας ότι ήταν σε θέση να εκχυλίσει την ένωση. Οι κεφαλοσπορίνες περιέχουν πυρήνα 7-αμινοκεφαλοσπορανικού οξέος και πλευρικές αλυσίδες που περιέχουν δακτυλίους 3,6-διυδρο-2H-1,3-θειαζανίου (Εικόνα 5).

Οι κεφαλοσπορίνες χρησιμοποιούνται στη θεραπεία βακτηριακών λοιμώξεων και ασθενειών που οφείλονται σε παραγόμενες πενικιλινάσες, σταφυλόκοκκους και στρεπτόκοκκους ευαίσθητους στη μεθειλίνη, *Proteus mirabilis*, μερικά *Escherichia coli*,

Klebsiella πνευμονία, *Haemophilus influenza*, *Enterobacter aerogenes* και κάποια *Neisseria* (Pegler and Healy, 2007). Υποδιαιρούνται σε γενιές (1ος-5ος) σύμφωνα με τον οργανισμό-στόχο τους, αλλά οι μεταγενέστερες εκδόσεις αυξάνονται όλο και περισσότερο αποτελεσματικά κατά Gram-αρνητικών παθογόνων. Οι κεφαλοσπορίνες έχουν μια ποικιλία πλευρικών αλυσίδων που τους επιτρέπουν να προσκολλώνται σε διαφορετικές πρωτεΐνες δέσμησης πενικιλίνης (PBPs), να παρακάμπτουν το φράγμα αίματος, να αντιστέκονται στην διάσπαση από βακτηριακά στελέχη που παράγουν πενικιλινάση και να ιονίζουν για να διευκολύνουν την είσοδο σε Gram-αρνητικά βακτηριακά κύτταρα (Abraham, 1987)

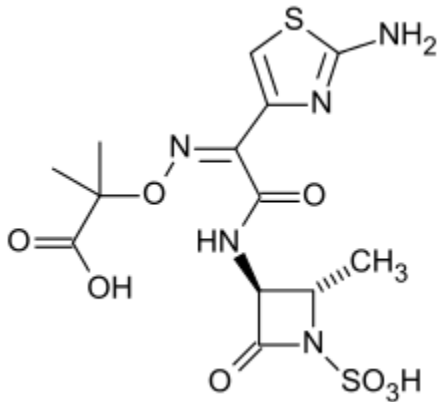


Εικόνα 5. Δομή των κεφαλοσπορινών

Μονοβακτάμες - Monobactams

Η ανακάλυψη αυτής της κατηγορίας αντιβιοτικών αναφέρθηκε για πρώτη φορά από τους Skyes και τους συναδέλφους του. Το αντιβιοτικό ελήφθη από το βακτήριο *Chromobacterium violaceum*. Είναι μέρος των ενώσεων βητα-λακτάμης αλλά σε αντίθεση με τις περισσότερες άλλες β-λακτάμες, ο δακτύλιος β-λακτάμης των μονοβακτάμων είναι μόνοι τους και δεν συντήκεται με άλλο δακτύλιο (Εικόνα 6) (Bonner and Sykes, 1984, Sykes and Bonner, 1985). Το aztreonam είναι το μόνο εμπορικά διαθέσιμο αντιβιοτικό μονοβακτάμης, με περιορισμένο φάσμα δραστηριότητας. Το aztreonam δρα μόνο έναντι αερόβιων Gram-αρνητικών βακτηριδίων

όπως *Neisseria* και *Pseudomonas*, που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της πνευμονίας, της σηψαιμίας και των λοιμώξεων του ουροποιητικού συστήματος που προκαλούνται από αυτές τις ομάδες βακτηρίων. Τα μονοβακτάμες δεν είναι αποτελεσματικά κατά Gram θετικών βακτηρίων ή αναερόβιων. Χρησιμοποιούνται ως ενέσιμα και εισπνεόμενα (Sykes et al., 1981).



Εικόνα 6. Δομή μονοβακτάμης

Καρβαπενέμες - Carbapenems

Αυτή η κατηγορία αντιβιοτικών, που παρουσιάζεται στην Εικόνα 7, ανακαλύφθηκε το 1976. Πριν από αυτό το διάστημα στα τέλη του 1960 η αποτελεσματικότητα της πενικιλίνης απειλήθηκε πολύ λόγω της εμφάνισης β-λακταμάσης στα βακτήρια. Οι βακτηριακές βήτα-λακταμάσες παρείχαν αντίσταση στα βακτηρίδια έναντι της πενικιλίνης (Papp-Wallace et al., 2011). Αυτό το σενάριο οδήγησε τους επιστήμονες να ξεκινήσουν μια μαζική αναζήτηση αναστολέων β-λακταμάσης. Οι προσπάθειές τους απέδωσαν το 1976, όταν παρατηρήθηκε ότι τα ολιβανικά οξέα, που παράγονται από ένα Gram-θετικό βακτήριο *Streptomyces clavuligerus*, αναστέλλουν την β-λακταμάση (Brown et al, 1976 · Butterworth et al, 1979).

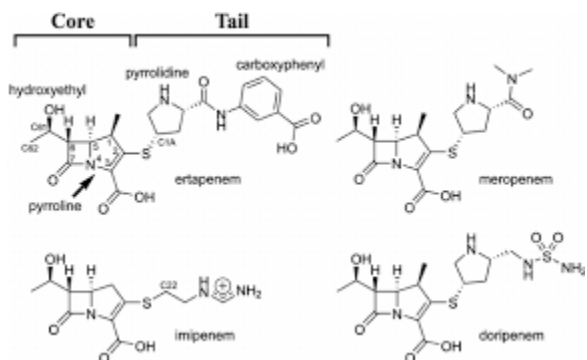
Δυστυχώς, αυτά τα οξέα ήταν χημικά ασταθή και δεν μπορούσαν να διεισδύσουν εύκολα στο βακτηριακό κύτταρο. Αυτές οι οπισθοδρομήσεις επιβράδυναν περαιτέρω εργασίες επί των ολιβανικών οξέων (Reading and Farmer, 1984), αλλά προς μεγάλο ενδιαφέρον της τότε επιστημονικής κοινότητας, λίγο αργότερα, ανακαλύφθηκαν δύο ανώτεροι αναστολείς β-λακταμάσης. Αυτά ήταν το κλαβουλανικό οξύ που ελήφθη επίσης από το *S. clavuligerus* (Brown et al., 1976) και η θειεναμυκίνη που απομονώθηκε από το *Streptomyces cattleya* (Kropp et al., 1976). Η θειεναμυκίνη θεωρείται ότι είναι το πρώτο «carbapenem» και χρησιμεύει ως πρότυπο για κάθε άλλο carbapenem (Parr-Wallace et al., 2011).

Έχει επίσης αναγνωριστεί ένας καλός αριθμός άλλων καρβαπενεμών (Cassidy et al, 1981, Kobayashi et al, 1982). Οι καρβαπενέμες καταλαμβάνουν μια πολύ σημαντική θέση στην καταπολέμηση των βακτηριακών λοιμώξεων. Αυτό οφείλεται στο γεγονός ότι είναι σε θέση να αντισταθούν στην υδρολυτική δράση του ενζύμου βήτα-λακταμάσης. Μεταξύ των αρκετών εκατοντάδων γνωστών β-λακταμών, τα καρβαπενέμη διαθέτουν το ευρύτερο φάσμα δραστηριότητας και μεγαλύτερη ισχύ έναντι Gram-θετικών και Gram-αρνητικών βακτηριδίων. Ως αποτέλεσμα, συχνά ονομάζονται «αντιβιοτικά της έσχατης ανάγκης» και χορηγούνται όταν οι ασθενείς με μολύνσεις γίνονται σοβαρά άρρωστοι ή υπάρχουν υπόνοιες ότι διαθέτουν ανθεκτικά βακτήρια (Torres et al., 2007). Παραδείγματα καρβαπενέμης είναι:

- i. Imipenem - ένα ευρύ φάσμα αποτελεσματικό έναντι αερόβιων και αναερόβιων παθογόνων, συνήθως λαμβάνεται από το στόμα και ενεργεί σε χαμηλές συγκεντρώσεις, με ελάχιστες παρενέργειες αλλεργίας.
- ii. Μεροπενέμη - ένα ευρύ φάσμα αποτελεσματικό έναντι των μη ζυμωτικών Gram-αρνητικών βακίλλων, ιδιαίτερα έναντι των επίκτητων λοιμώξεων.
- iii. Ertapenem - ένα ευρύ φάσμα με περιορισμένη δραστηριότητα έναντι μη ζυμωτικών Gram-αρνητικών βακίλλων (Brink et al., 2004).

Δυστυχώς, έχει αναφερθεί εμφάνιση βακτηριακών παθογόνων που είναι ανθεκτικές σε αυτή την κατηγορία των αντιβιοτικών. Το πιο ανησυχητικό είναι το γεγονός ότι η βακτηριακή αντοχή στις καρβαπενέμες αυξάνεται παγκοσμίως (Livermore et al., 2011,

Patel και Bonomo, 2011) και γρήγορα αναφέρεται σχετική διεθνής ανησυχία (Parr-Wallace et al., 2011).



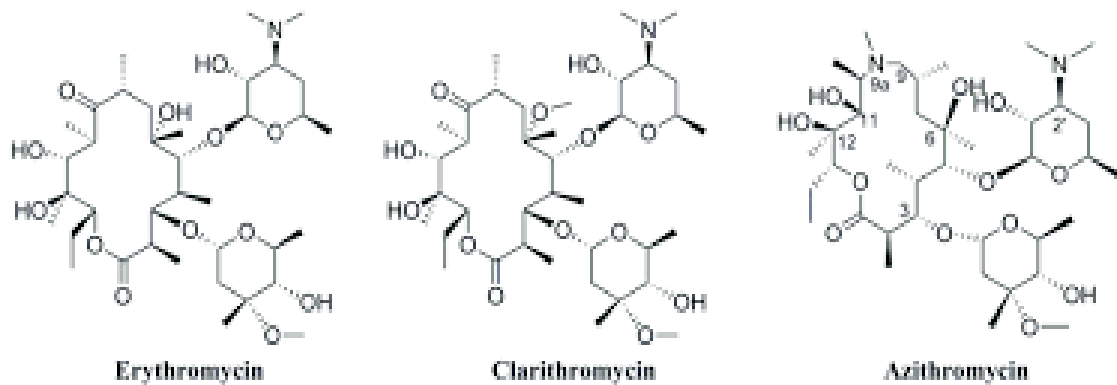
Εικόνα 7. Δομή της καρβαπενέμης

Μακρολίδες - Macrolides

Το πρώτο αντιβιοτικό που ανήκει σε αυτή την κατηγορία ανακαλύφθηκε και απομονώθηκε για πρώτη φορά το 1952 από τον J.M. McGuire ως μεταβολικό προϊόν ενός μύκητα *Saccharopolyspora erythraea* που κατοικεί στο έδαφος. Αυτός ο μύκητας ήταν παλαιότερα γνωστός ως *Streptomyces erythraeus* που ανήκει στο γένος *Saccharopolyspora* βακτηρίων ακτινομύκητων (Moore, 2015). Τα μακρολίδια χαρακτηρίζονται από δακτυλίους μακροκυκλικής λακτόζης 14-, 15- ή 16-μελη με ασυνήθιστα δεοξυσάκχαρα L-cladinose και D-δεσοζαμίνη συνδεδεμένα (Εικόνα 8). Έχουν ευρύτερο φάσμα αντιβιοτικής δράσης από τις πενικιλίνες και συχνά χορηγούνται σε ασθενείς που είναι αλλεργικοί στην πενικιλίνη (Moore, 2015).

Οι μακρολίδες είτε σκοτώνουν είτε αναστέλλουν τους μικροοργανισμούς με αποτελεσματική αναστολή της σύνθεσης των βακτηριακών πρωτεϊνών. Το πραγματοποιούν με τη δέσμευση σε βακτηριακό ριβόσωμα και κατά τη διαδικασία εμποδίζουν την προσθήκη αμινοξέος σε πολυπεπτιδικές αλυσίδες κατά τη διάρκεια της πρωτεϊνικής σύνθεσης. Τα μακρολίδια τείνουν να συσσωρεύονται στο σώμα επειδή το

ήπαρ μπορεί να το προωθήσει στη χολή. Έχουν επίσης την ικανότητα να προκαλούν φλεγμονή. Ως αποτέλεσμα, οι κλινικοί ιατροί συστήνουν συνήθως τη χορήγηση χαμηλών δόσεων. Παρόλο που τα μακρολίδια είναι γενικά ευρέος φάσματος, ορισμένα βακτηριακά είδη όπως το *Streptococcus pneumoniae* έχουν αντίσταση έναντι των αντιβιοτικών. Παράδειγμα μελών περιλαμβάνει η Ερυθρομυκίνη, η Αζιθρομυκίνη και η Κλαριθρομυκίνη (Hamilton-Miller, 1973).



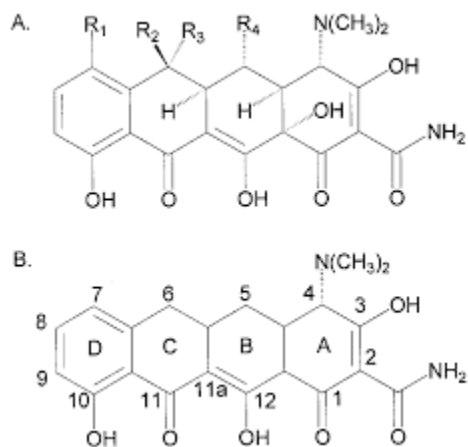
Εικόνα 8. Δομή του μακρολιδίου

Τετρακυκλίνες - Tetracyclines

Η τετρακυκλίνη ανακαλύφθηκε το 1945 από ένα βακτηρίδιο εδάφους του γένους *Streptomyces* από τον Benjamin Duggar (Sanchez et al., 2004). Το πρώτο μέλος αυτής της κατηγορίας ήταν η χλωροτετρακυκλίνη (Aureomycin). Τα μέλη αυτής της κατηγορίας έχουν τέσσερις (4) δακτυλίους υδρογονανθράκων (Εικόνα 9) και είναι γνωστοί με το όνομα τους με την κατάληξη "-κυκλίνη". Ιστορικά, τα μέλη αυτής της κατηγορίας αντιβιοτικών ομαδοποιούνται σε διάφορες γενιές βάσει της μεθόδου σύνθεσης. Αυτά που λαμβάνονται από τη βιοσύνθεση λέγεται ότι είναι η πρώτη γενεά. Τα μέλη περιλαμβάνουν την τετρακυκλίνη, την χλωροτεκυκλίνη, την οξυτετρακυκλίνη και τη ντεμεκλοκυκλίνη. Μέλη όπως Doxycycline, Lymecycline, Mecllo cycline, Methacycline, Minocycline και Rolitetetracycline θεωρούνται Δεύτερη γενεά επειδή είναι

παράγωγα ημι-σύνθεσης. Αυτά που λαμβάνονται από την ολική σύνθεση όπως η Tigecycline θεωρούνται τρίτη γενεά (Fuoco, 2012). Ο στόχος της αντιμικροβιακής δράσης στα βακτήρια είναι το ριβόσωμα. Διασπών την προσθήκη αμινοξέων σε πολυπεπτιδικές αλυσίδες κατά τη διάρκεια της πρωτεϊνικής σύνθεσης σε αυτό το βακτηριακό οργανίδιο (Medical News Today, 2015).

Συνιστάται στους ασθενείς να λαμβάνουν τετρακυκλίνες τουλάχιστον δύο ώρες πριν ή μετά τα γεύματα για καλύτερη απορρόφηση. Όλες οι τετρακυκλίνες συνιστώνται σε ασθενείς ηλικίας άνω των οκτώ (8) ετών, επειδή τα φάρμακα έχουν αποδειχθεί ότι προκαλούν αποχρωματισμό των δοντιών σε ασθενείς κάτω από αυτήν την ηλικία, μπορούν να χρησιμοποιηθούν για τη θεραπεία της ελονοσίας, της ελεφάντιασης, των αμοιβαϊκών παρασίτων και της ρικιτισμού (Sanchez et al., 2004). Στο παρελθόν, τα αντιβιοτικά που ανήκουν σε αυτή την κατηγορία ήταν μη επαρκή για πολλούς κλινικούς ιατρούς λόγω του ευρέος φάσματος των αντιμικροβιακών τους, αλλά αυτό δεν συμβαίνει πλέον, επειδή πολλά βακτηρίδια είναι πλέον σε θέση να αντισταθούν σε αυτά (Chopra και Roberts, 2001)



Εικόνα 9. Δομή της τετρακυκλίνης

Quinolones

Αυτή η κατηγορία αντιβιοτικών ανακαλύφθηκε για πρώτη φορά ως ναλιδιζικό οξύ από τους επιστήμονες που εμπλέκονται στην αναζήτηση ανθελονοσιακών φαρμάκων. Το ναλιζικό οξύ ανακαλύφθηκε ως προϊόν έκλυσης κατά την ανάπτυξη της κίνινης στις αρχές της δεκαετίας του εξήντα. Είναι σε θέση να παρεμβαίνουν στην αναπαραγωγή του DNA και στη μεταγραφή σε βακτήρια. Δύο κύριες ομάδες ενώσεων έχουν αναπτυχθεί από το βασικό μόριο: κινολόνες και ναφθυριδόνες που περιλαμβάνουν κινόξασίνη, νορφλοξακίνη, οφλοξακίνη, σιπροξακίνη, τεμαφλοξασίνη, σπαρφλοξασίνη, ναλιδιζικό οξύ, ενοξακίνη κλπ. (Domagala, 1994).

Η δομή τους αποτελείται γενικά από δύο δακτυλίους αλλά οι πρόσφατες γενιές κινολονών διαθέτουν μια προστιθέμενη δομή δακτυλίου η οποία τους επιτρέπει να επεκτείνουν το φάσμα της αντιμικροβιακής τους δραστηριότητας σε ορισμένα βακτήρια, ιδιαίτερα τα αναερόβια βακτήρια που μέχρι τώρα ήταν ανθεκτικά στην κινολόνη. Από την ανακάλυψή του στις αρχές της δεκαετίας του 1960, έγιναν αρκετές τροποποιήσεις στη μητρική του δομή και αυτό οδήγησε στην ανάπτυξη και σύνθεση πολλών παραγώγων με δοκιμασμένη ισχύ αντιβιοτικού. Η ονοματολογία των μελών αυτής της κατηγορίας αντιβιοτικών είναι πολύπλοκη (Domagala, 1994), αλλά τα μέλη είναι συχνά γνωστά με την κατάληξη-οξακίνη, όπως η φλοξακίνη, η σιπροφλοξασίνη και η λεβοφλοξασίνη. Οι τροποποιήσεις στη βασική δομή των κινολονών έχουν αναφερθεί ότι έχουν βελτιώσει τη βιοδιαθεσιμότητα τους και έχουν αυξήσει τόσο το φάσμα δραστηριότητας όσο και την ισχύ τους, ενισχύοντας την απόδοσή τους και την αποτελεσματικότητά τους στη θεραπεία διαφόρων μορφών ασθενειών όπως ουρολοίμωξη, συστηματική και αναπνευστική οδός. Παρά τα αξιοσημείωτα αυτά επιτεύγματα, εξακολουθούν να υπάρχουν ανησυχίες σχετικά με την ασφάλεια με ορισμένα μέλη αυτής της κατηγορίας αντιβιοτικών, η οποία οδήγησε στην απόσυρση από την αγορά της γκράπαφλοξασίνης, της σπαρφλοξακίνης, της τεμαφλοξακίνης, της τροβαφλοξακίνης κλπ., που ανήκουν στην κλάση των κινολονών (Domagala, 1994) . Παρόλο που σημειώνεται μεγάλη πρόοδος όσον αφορά τις *in vitro* μελέτες και τη

φαρμακοδυναμική, η γνώση της δυναμικής της τοξικότητας σε ορισμένες από αυτές τις κατηγορίες αντιβιοτικών είναι ακόμη ασαφής.

Αμινογλυκοσίδες

Το πρώτο φάρμακο που ανακαλύφθηκε μεταξύ των μελών αυτής της κατηγορίας αντιβιοτικών ήταν η στρεπτομυκίνη, η οποία απομονώθηκε για πρώτη φορά το 1943 (Mahajan και Balachandran, 2012). Η στρεπτομυκίνη έχει χρησιμοποιηθεί σε μεγάλο βαθμό ενάντια στο *Mycobacterium tuberculosis*, τον αιτιώδη παράγοντα της φυματίωσης του ανθρώπου. Οι αμινογλυκοσίδες είναι ενώσεις συνήθως 3-αμινο-σακχάρων που συνδέονται με γλυκοσιδικούς δεσμούς. Λαμβάνεται από το έδαφος *Actinomycetes*. Οι αμινογλυκοσίδες έχουν ένα ευρύ φάσμα αντιβακτηριακής δράσης. Είναι σε θέση να αναστέλλουν την πρωτεϊνική σύνθεση σε βακτήρια με σύνδεση με μία από τις ριβοσωμικές υπομονάδες (Peterson, 2008) και είναι αποτελεσματικές έναντι των αερόβιων Gram αρνητικών ράβδων και ορισμένων θετικών κατά Gram βακτηρίων. Ο παλαιότερος γνωστός αμινογλυκοσίδης, όπως προηγήθηκε, είναι η Στρεπτομυκίνη, η οποία έχει χρησιμοποιηθεί ξεχωριστά για την αντιμετώπιση της παρωτίτιδας, της καλαμοσφαίριας και της φυματίωσης (Talaro και Chess, 2008).

Παρά την αποτελεσματικότητά του έναντι ευρείας σειράς λοιμώξεων, η στρεπτομυκίνη βρέθηκε να είναι πολύ τοξική. Αυτό το ατυχές χαρακτηριστικό του φαρμάκου καθιστούσε αναγκαία την αναζήτηση νέων μελών αμινογλυκοσιδών που θα ήταν ακόμα αποτελεσματικά ενάντια στα βακτηρίδια αλλά λιγότερο τοξικά για τον άνθρωπο. Η έρευνα ήταν καρποφόρα με τις ανακαλύψεις αντιβιοτικών όπως η γενταμυκίνη, η νεομυκίνη, η τομπραμυκίνη και η αμικακίνη. Η γενταμυκίνη είναι λιγότερο τοξική και χρησιμοποιείται ευρέως για λοιμώξεις που προκαλούνται από ράβδους αρνητικούς κατά Gram (*Escherichia*, *Pseudomonas*, *Shigella* και *Salmonella*). Η τομπραμυκίνη, ειδικότερα, χρησιμοποιείται στη θεραπεία λοιμώξεων από ψευδομονάδες σε ασθενείς με κυστική ίνωση (Gilbert, 2000).

Σουλφοναμίδες- Sulphonamides

Τα σουλφοναμίδια είναι η πρώτη ομάδα αντιβιοτικών που χρησιμοποιούνται στη θεραπευτική ιατρική και εξακολουθούν να διαδραματίζουν πολύ σημαντικό ρόλο στην ιατρική και την κτηνιατρική πρακτική (Eysen et al., 1971). Τα σουλφοναμίδια αναστέλλουν τόσο Gram θετικά όσο και Gram αρνητικά βακτήρια όπως *Nocardia*, *E. Coli*, *Klebsiella*, *Salmonella*, *Shigella* και *Enterobacter*, *Chlamydia trachomatis* και ορισμένα Protozoa και χρησιμοποιούνται ευρέως στη θεραπεία διαφόρων λοιμώξεων περιλαμβανομένης της αμυγδαλίτιδας, της σηψαιμίας, της μηνιγγιτιδοκοκκικής μηνιγγίτιδας, της βακτηριακής δυσεντερίας και μερικές λοιμώξεις της ουροδόχου οδού (Eysen et al., 1971).

Μελέτες έχουν δείξει ότι οι σουλφοναμίδες είναι επίσης σε θέση να εμποδίσουν τους καρκινικούς κυτταρικούς παράγοντες (Stawinski et al., 2013, Xu et al., 2014). Το αρχικό αντιβακτηριακό σουλφοναμίδιο είναι συνθετικοί αντιμικροβιακοί παράγοντες που περιέχουν τη σουλφοναμιδική ομάδα (Εικόνα 9) (Henry, 1943). Τα σουλφοναμίδια θεωρούνται γενικά βακτηριοστατικά και όχι βακτηριοκτόνα. Εντούτοις, ο Henry (1943) στο πρώτο έργο του συμπέρανε ότι τα σουλφοναμίδια μπορεί να γίνουν βακτηριοκτόνα δράση εάν η συγκέντρωσή τους είναι αρκετά υψηλή ή εάν η παρουσία οποιασδήποτε συγκέντρωσης σουλφοναμιδίου συνοδεύεται από άλλες περιβαλλοντικές συνθήκες δυσμενείς για τα βακτηρίδια. Τέτοιες δυσμενείς συνθήκες περιλαμβάνουν μη επαρκείς συνθήκες υγιεινής, δυσμενείς θερμοκρασίες, αντισώματα, τοξικό πρωτεολυτικό προϊόν κλπ. Παρόλο που οι σουλφοναμίδες κρίνονται καλές και αποτελεσματικές στη θεραπεία διαφόρων ασθενειών και λοιμώξεων, συνιστώνται και χορηγούνται με προσοχή λόγω της τοξικότητας και των παρενεργειών τους, μερικές από τις οποίες περιλαμβάνουν διαταραχές της ουροφόρου οδού, αιμολυτική αναιμία, πορφυρία και αντιδράσεις υπερευαισθησίας (Slatore and Tilles, 2004, Choquet-Kastylevsky et al., 2002).

Γλυκοπεπτίδια Glycopeptides

Τα αντιβιοτικά των γλυκοπεπτιδίων γενικά συντομεύθηκαν καθώς τα GPA αρχικά ελήφθησαν ως φυσικά προϊόντα, αλλά τα τελευταία 20 χρόνια παρατηρήθηκε η εμφάνιση ημισυνθετικών παραγώγων με βελτιωμένη δραστηριότητα και φαρμακοκινητικές ιδιότητες (Kahne et al., 2005, Van Bambeke et al., 2004, Van Bambeke , 2004). Φυσικά, τα γλυκοπεπτίδια κατασκευάζονται από ένα κυκλικό πεπτίδιο 7 αμινοξέων, στο οποίο δεσμεύονται 2 σάκχαρα, εξ ου και τα γλυκοπεπτίδια (Kang and Park, 2015). Η δέσμευση του αντιβιοτικού προς τον στόχο του συμβαίνει μέσω του σχηματισμού 5 δεσμών υδρογόνου με τον πεπτιδικό σκελετό του φαρμάκου.

Το *Staphylococcus aureus* έχει αναγνωριστεί από καιρό ως σημαντικό παθογόνο σε πολλές ασθένειες, για παράδειγμα το σύνδρομο τοξικού σοκ, αγγειίτιδα και σπειραματονεφρίτιδα. Το βακτήριο απαντάται συχνά στη μύτη και στην άνω αναπνευστική οδό, μέρη που διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στην επιδημιολογία και την παθογένεση της λοίμωξης. Η θεραπεία της μόλυνσης έχει καταστεί προβληματική λόγω του αυξανόμενου αριθμού ανθεκτικών στη μεθικιλίνη στελεχών (MRSA). Η διαφορά μεταξύ του MRSA και των ευαίσθητων σε μεθικιλίνη στελεχών είναι ότι το MRSA είναι ανθεκτικό στα σταθερά βλακτάμασης αντιβιοτικά β-λακτάμης. Συχνά αυτό σχετίζεται επίσης με αντίσταση σε πολλά άλλα αντιβιοτικά, γεγονός που περιορίζει τις θεραπευτικές επιλογές. Ο επιπολασμός του MRSA έχει επίσης αυξηθεί παγκοσμίως και οι νέοι θεραπευτικοί παράγοντες, η βελτιστοποίηση των μέτρων ελέγχου των λοιμώξεων και η εισαγωγή νέων ιατρικών συσκευών με μειωμένο κίνδυνο μόλυνσης (Kluytmans et al., 1997).

Η *Klebsiella pneumoniae* θεωρείται το πιο κοινό αιτιολογικό παθογόνο για λοιμώξεις που προκαλούνται από ανθεκτικά στα αντιβιοτικά βακτηρίδια. Ο ρυθμός αντίστασης στις καρβαπενέμες έχει αυξηθεί σε περισσότερο από 25% στην Ευρωπαϊκή Ένωση το 2009. Ο ρινοφάρυγγας και η γαστρεντερική οδός συνήθως αποικίζονται από το βακτήριο και είναι γνωστό ότι προκαλεί βακτηριακή πνευμονία που έχει αποκτηθεί από την κοινότητα, εμφανίζεται ιδιαίτερα σε χρόνιους αλκοολικούς και παρουσιάζει χαρακτηριστικές ακτινογραφικές ανωμαλίες λόγω σοβαρής πναιωτικής μόλυνσης που έχει υψηλό ποσοστό θνησιμότητας εάν δεν έχει υποστεί αγωγή. Είναι ένα ευκαιριακό παθογόνο που

πιθανότατα θα προσβάλει ανοσοκατεσταλμένους ασθενείς που νοσηλεύονται και υποφέρουν από σοβαρές υποκείμενες παθήσεις όπως σακχαρώδη διαβήτη και χρόνιες πνευμονικές αποφρακτικές ασθένειες. Οι τρεις πιο συνήθεις συνθήκες που προκλήθηκαν από την *Klebsiella* spp. είναι λοιμώξεις του ουροποιητικού συστήματος, σηψαιμία και λοιμώξεις τραύματος. Η σηψαιμία είναι ιδιαίτερα προβληματική σε πρόωρα βρέφη και ασθενείς σε μονάδες εντατικής θεραπείας (Podschun & Ullmann, 1998).

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2. ΣΥΝΤΑΓΟΓΡΑΦΗΣΗ ΑΝΤΙΒΙΟΤΙΚΩΝ ΚΑΙ ΚΑΤΑΧΡΗΣΤΙΚΗ ΣΥΝΤΑΓΟΓΡΑΦΗΣΗ

Εννοιολογική προσέγγιση- Ορισμοί

Για χιλιάδες χρόνια οι άνθρωποι παραδόθηκαν αβοήθητοι σε διάφορες μορφές λοιμώξεων, οι οποίες έφταναν συχνά σε επιδημικές διαστάσεις και έχουν κοστίσει τη ζωή εκατομμυρίων ανθρώπων. Αυτή είναι ακριβώς η εποχή που η ανθρωπότητα έχει σκεφτεί τις μολυσματικές ασθένειες και το ζήτημα των αιτιών τους. Ωστόσο, λόγω της έλλειψης γνώσεων, η αναζήτηση στρατηγικών για την καταπολέμηση, τη θεραπεία και την πρόληψη της μετάδοσης μεταδοτικών ασθενειών απέτυχε για μεγάλο χρονικό διάστημα. Μόνο μέχρι την ανακάλυψη των θεραπευτικών αποτελεσμάτων των ουσιών που παράγουν αντιβιοτικά, τις πρώτες μικροσκοπικές παρατηρήσεις των μικροοργανισμών κατά τον δέκατο έβδομο αιώνα, την αντίφαση της θεωρίας της αβιογένεσης και τη διάλυση της ερώτησης «Ποια είναι η φύση των μολυσματικών ασθενειών;» μπορεί να ειπωθεί ότι έχουν τεθεί τα πρώτα ορόσημα στην ιστορία της έρευνας για τα αντιβιοτικά. Στη συνέχεια, οι νέες ανακαλύψεις επιταχύνθηκαν ταχέως: τα βακτήρια μπορούσαν να απομονωθούν και να καλλιεργηθούν και αναγνωρίστηκαν ως πιθανοί παράγοντες ασθενειών καθώς και ως παραγωγοί βιοενεργών μεταβολιτών. Την ίδια στιγμή αναπτύχθηκαν τα πρώτα συνθετικά αντιβιοτικά και λίγο αργότερα, χιλιάδες συνθετικές ουσίες καθώς και εκατομμύρια βακτηρίων και μυκήτων υποβλήθηκαν σε διαλογή για βιοδραστικότητα σε πολλά μικροβιακά εργαστήρια φαρμακευτικών εταιρειών. Νέες κατηγορίες αντιβιοτικών με διαφορετικούς στόχους ανακαλύφθηκαν. Με την αρχή του εικοστού αιώνα, πολλές από τις ασθένειες που έφθασαν τις επιδημικές αναλογίες εκείνη την εποχή - π.χ. η χολέρα, η σύφιλη, η πανώλη, η φυματίωση ή ο τυφοειδής πυρετός, για παράδειγμα, θα μπορούσαν να καταπολεμηθούν με νέα ανιχνεύσιμα αντιβιοτικά. Θα πρέπει να θεωρηθεί ότι πριν από εκατό χρόνια η κυκλοφορία νέων αντιβιοτικών στην αγορά ήταν σημαντικά ταχύτερη και λιγότερο περίπλοκη από σήμερα (όπου χρειάζονται κατά μέσο όρο 10-12 χρόνια μεταξύ της ανακάλυψης ενός νέου αντιβιοτικού μέχρι την προσφορά στην φαρμακευτική αγορά).

Μετά την πρώτη ευφορία, συνειδητοποιήθηκε γρήγορα ότι τα βακτήρια είναι ικανά να αναπτύξουν, να αποκτήσουν και να διαδώσουν πολυάριθμους μηχανισμούς αντίστασης. Κάθε φορά που ένα νέο αντιβιοτικό έφτασε στην αγορά δεν χρειάστηκε πολύς χρόνος μέχρι οι επιστήμονες να παρατηρήσουν τα πρώτα ανθεκτικά μικρόβια. (Mohr K.I. 2016)

Από την κυκλοφορία του πρώτου αντιβιοτικού παρατηρείται διένεξη μεταξύ των επιστημόνων που ανακαλύπτουν φυσικά ή αναπτύσσουν ημισυνθετικά και συνθετικά βιοδραστικά μόρια και βακτήρια, τα οποία έχουν αναπτύξει μηχανισμούς αντίστασης. Η κατάσταση στην προ-αντιβιοτική εποχή καθώς και στην πρώιμη αντιβιοτική εποχή θα περιγραφεί έως ότου η Χρυσή Εποχή των Αντιβιοτικών. (Mohr K.I. 2016)

Η χρήση αντιβιοτικών συμβάλλει στην αύξηση της ανθεκτικότητας στα αντιβιοτικά λόγω της επιλογής και της έκφρασης γονιδίων ανθεκτικότητας σε πληθυσμούς βακτηρίων. Η κατάχρηση αντιβιοτικών μπορεί να οδηγήσει σε αντοχή στα αντιβιοτικά σε μεμονωμένους ασθενείς. Η ανθεκτικότητα στα αντιβιοτικά έχει συσχετιστεί με αυξημένη διάρκεια παραμονής στο νοσοκομείο, θνησιμότητα και κόστος υγειονομικής περίθαλψης. Οι θεράποντες και τα μέλη της οικογένειας θεωρούν συχνά ότι τα αντιβιοτικά αποτελούν ελάχιστη απαίτηση θεραπείας για ασθενείς με τελική ασθένεια και χορηγούνται συχνά μέχρι το θάνατο σε αυτούς τους ασθενείς εν είδη παρηγορητικής θεραπείας. (Kwak YG, Moon C, Kim ES, Kim B-N 2016)

Η αντιμικροβιακή αντίσταση είναι η αντοχή ενός μικροοργανισμού σε ένα αντιμικροβιακό φάρμακο που ήταν αρχικά αποτελεσματικό για τη θεραπεία λοιμώξεων που προκαλούνται από αυτό. Η έκθεση του WHO για το 2014 σχετικά με την παγκόσμια επιτήρηση της αντιμικροβιακής αντοχής αποκάλυψε ότι η αντίσταση στα αντιβιοτικά δεν αποτελεί πλέον πρόβλημα για το μέλλον. Αυτό συμβαίνει τώρα, σε όλο τον κόσμο, και έχει θέσει σε μεγάλο κίνδυνο την ικανότητα να θεραπεύει τις κοινές λοιμώξεις στην κοινότητα και τα νοσοκομεία. Χωρίς επείγουσα και συντονισμένη δράση, ο κόσμος κατευθύνεται προς μια εποχή μετά την αντιβιοτική, στην οποία οι κοινές λοιμώξεις και μικροί τραυματισμοί, που έχουν θεραπευτεί εδώ και δεκαετίες, μπορούν να σκοτώσουν και πάλι τμήμα του πληθυσμού. Η συμβολή της οδοντιατρικής στο πρόβλημα της ανθεκτικότητας στα αντιβιοτικά θα μπορούσε να είναι σημαντική, επειδή οι οδοντίατροι

συνταγογραφούν περίπου το 10% όλων των κοινών αντιβιοτικών. (Al-Johani K, Reddy S G, Al Mushayt A S, El-Housseiny A., 2017)

Λόγω της γενικότερης αύξησης των δαπανών για την υγειονομική περίθαλψη, η έλλειψη ομοιομορφίας στη συνταγογράφηση φαρμάκων και η εμφάνιση αντοχής στα αντιβιοτικά, η παρακολούθηση και ο έλεγχος της χρήσης αντιβιοτικών αποτελούν αυξανόμενη ανησυχία και δικαιολογούνται αυστηρές πολιτικές κατά των αντιβιοτικών. Πριν από την εφαρμογή τέτοιων πολιτικών, απαιτείται λεπτομερής γνώση σχετικά με τις πρακτικές συνταγογράφησης των αντιβιοτικών. Παρόλο που έχουν δημοσιευθεί πολλές οδηγίες για την ορθολογική χρήση των αντιβιοτικών, οι συστάσεις συχνά συγκρούονται. (Al-Johani K, Reddy S G, Al Mushayt A S, El-Housseiny A., 2017)

Σήμερα, η κατάλληλη συνταγογράφηση αντιβιοτικών αποτελεί πρόκληση στα περισσότερα συστήματα υγειονομικής περίθαλψης. Η ανεπαρκής συνταγογράφηση επιταχύνει τη διαδικασία ανάπτυξης αντιβιοτικών και έχει σοβαρές συνέπειες για την παγκόσμια υγειονομική περίθαλψη. Επί του παρόντος, η ανθεκτικότητα στα αντιβιοτικά είναι μία από τις μεγαλύτερες απειλές για την παγκόσμια υγεία και έχει ως αποτέλεσμα λιγότερο αποτελεσματικές θεραπείες για έναν αυξανόμενο αριθμό λοιμώξεων, μεγαλύτερες διαμονές στο νοσοκομείο, υψηλότερο ιατρικό κόστος και αυξημένη θνησιμότητα. Αν και η ακατάλληλη χρήση αντιβιοτικών αυξήθηκε σε ολόκληρη την Ευρώπη μεταξύ του 1997 και του 2009, δεν υπήρξε σημαντική αύξηση από το 2011 έως το 2015. Με το 7-10% όλων των αντιβιοτικών που χρησιμοποιούνται στην εξωτερική περίθαλψη, η οδοντιατρική αντιπροσωπεύει ένα σχετικά υψηλό ποσό αυτών των συνταγογραφήσεων. Οι παρεμβάσεις που σχετίζονται περισσότερο με τη μείωση του αριθμού των συνταγογραφήσεων για αντιβιοτικά περιλαμβάνουν τη θέσπιση εσωτερικών κατευθυντήριων γραμμών και εκπαιδευτικών ανατροφοδοτήσεων σχετικά με προηγούμενες πράξεις συνταγογράφησης αντιβιοτικών. Ο συνδυασμός του ελέγχου, της εκπαίδευσης, της τοπικής συναίνεσης και της διάδοσης των κατευθυντήριων γραμμών έδειξε λιγότερο έντονα αλλά ακόμη υψηλά επίπεδα μειώσεων. Αυτές οι πολύπλοκες παρεμβάσεις διευθετήθηκαν στην πρωτοβάθμια περίθαλψη και περιλάμβαναν μεγαλύτερο αριθμό ασθενών σύμφωνα με μελέτες. (Löffler C, Böhmer F 2017)

Αιτίες της καταχρηστικής συνταγογράφησης

Διάφοροι παράγοντες έχουν βρεθεί ότι επηρεάζουν (προβλέπουν) τη συνταγογράφηση αντιβιοτικών. Αυτά περιλαμβάνουν τα χαρακτηριστικά των ασθενών, όπως η χαμηλή κοινωνικοοικονομική κατάσταση, η ηλικία του ασθενούς και η συννοσηρότητα. Παράγοντες για τους ιατρούς αποτελούν τα εκπαιδευτικά προσόντα, η εμπειρία του ιατρού, η πηγή ενημέρωσης της γνώσης, και η πρακτική ρύθμιση. Άλλοι σημαντικοί παράγοντες που εντοπίστηκαν από τους ιατρούς που επηρέασαν τη συνταγογράφηση αντιβιοτικών είναι: η διαγνωστική αβεβαιότητα, η αντιληπτή ζήτηση και η προσδοκία από τους ασθενείς, η πρακτική βιωσιμότητα, η επιρροή από ιατρικούς εκπροσώπους και η ανεπαρκής γνώση. Σε μια μελέτη που διεξήχθη στη Νιγηρία, η διαθεσιμότητα φαρμακευτικών ουσιών, η κοινωνικοοικονομική κατάσταση του ασθενούς και η κατάρτιση του ιατρού προσδιορίστηκαν ως σημαντικοί παράγοντες που επηρεάζουν τις αποφάσεις συνταγογράφησης. Είναι απαραίτητο να κατανοήσουν οι ιατροί που συνταγογραφούν ότι η εκάστοτε συμπεριφορά μπορεί να αναπτύξει παρεμβάσεις που θα βελτιώσουν αποτελεσματικά τη χρήση αντιβιοτικών. Περίπου το 80% της χρήσης αντιβιοτικών εμφανίζεται στην κοινότητα, με το μεγαλύτερο μέρος να αναφέρεται στη χορήγηση είτε εκ των παρόχων πρωτοβάθμιας φροντίδας υγείας είτε από αυτο-φαρμακευτική αγωγή. Οι εγκαταστάσεις πρωτοβάθμιας φροντίδας υγείας είναι αφιερωμένες στη βελτίωση της κατάστασης της υγείας της κοινότητας και λειτουργούν ως η πρώτη γραμμή επαφής με την κοινότητα, για αποδεκτή, ποιοτική και προσιτή φροντίδα. Τα κοινοτικά προγράμματα ενίσχυσης του συστήματος υγείας που βελτιώνουν τη συμπεριφορά αναζήτησεως της υγείας και μετασχηματίζουν υπηρεσίες υγειονομικής περίθαλψης, όπως το πρόγραμμα χρηματοδότησης με βάση τις επιδόσεις, είναι πιο εμφανείς στο επίπεδο της πρωτοβάθμιας φροντίδας υγείας. (Chem ED, Anong DN, Akoachere J-2018)

Κατά συνέπεια, αυτή η πλειοψηφία του πληθυσμού στις κοινότητες μιας αναπτυσσόμενης χώρας αλλά και αναπτυγμένης θα επανέλθει στις εγκαταστάσεις πρωτοβάθμιας υγειονομικής περίθαλψης για άμεση φροντίδα λαμβάνοντας υπόψη την

προσβασιμότητα και την οικονομική προσιτότητα των παρεχόμενων υπηρεσιών. Επίσης, ο περιορισμένος αριθμός βοηθημάτων δευτεροβάθμιας περίθαλψης και το υψηλό κόστος της υγειονομικής περίθαλψης (που συνήθως πληρώνεται από τον ίδιο τον ασθενή) απομακρύνει αυτόματα την επιλογή της εγκατάστασης στην πρωτοβάθμια περίθαλψη. Έτσι, η πλειοψηφία της συνταγογράφησης αντιβιοτικών λαμβάνει χώρα στο πλαίσιο της πρωτοβάθμιας φροντίδας υγείας. Η πρωτοβάθμια φροντίδα αποτελεί μείζονα παράγοντα αντίστασης στα αντιβιοτικά. Μελέτες έχουν δώσει ισχυρές ενδείξεις συσχέτισης μεταξύ της χορήγησης αντιβιοτικών στην πρωτοβάθμια περίθαλψη και της μικροβιακής αντοχής. Για την καταπολέμηση της ανθεκτικότητας στα αντιβιοτικά πρέπει να εφαρμοστούν παρεμβάσεις για την μη κατάλληλη χρήση αντιβιοτικών και οι παρεμβάσεις να είναι πιο αποτελεσματικές εάν είναι πολύπλευρες και περιλαμβάνουν βελτιωμένη επικοινωνία μεταξύ παρόχων υγειονομικής περίθαλψης και ασθενών. Για να υλοποιηθούν επιτυχώς αυτές οι παρεμβάσεις, απαιτούνται δεδομένα σχετικά με τη συνταγογράφηση αντιβιοτικών και τους συναφείς παράγοντες. (Chem ED, Anong DN, Akoachere J-2018)

Οι επιδημιολογικές μελέτες έχουν δείξει μια άμεση σχέση μεταξύ της κατανάλωσης αντιβιοτικών και της εμφάνισης και διάδοσης ανθεκτικών στελεχών βακτηριδίων. Στα βακτήρια, τα γονίδια μπορούν να κληρονομηθούν από συγγενείς ή να αποκτηθούν από μη συσχετισμένα σε κινητά γενετικά στοιχεία όπως πλασμίδια. Αυτή η οριζόντια γονιδιακή μεταφορά (HGT) μπορεί να επιτρέψει τη μεταβίβαση της αντοχής στα αντιβιοτικά μεταξύ διαφορετικών ειδών βακτηρίων. Η αντίσταση μπορεί επίσης να συμβεί αυθόρμητα μέσω μετάλλαξης. Τα αντιβιοτικά απομακρύνουν τους ανταγωνιστές που είναι ευαίσθητοι στα φάρμακα, αφήνοντας πίσω τους ανθεκτικά βακτήρια για να αναπαραχθούν ως αποτέλεσμα της φυσικής επιλογής. Παρά τις προειδοποιήσεις σχετικά με την υπερβολική χρήση, τα αντιβιοτικά είναι υπερβολικά συνταγογραφούμενα παγκοσμίως. (Ventola, 2015)

Στις ΗΠΑ, ο πλήρης αριθμός των αντιβιοτικών που συνταγογραφούνται υποδεικνύει ότι πρέπει να γίνει πολλή δουλειά για να μειωθεί η χρήση αυτών των φαρμάκων. Μια ανάλυση της βάσης δεδομένων IMS Health Midas, η οποία υπολογίζει την κατανάλωση αντιβιοτικών βάσει του όγκου των αντιβιοτικών που πωλούνται στα φαρμακεία λιανικής και των νοσοκομείων, έδειξε ότι το 2010, 22.0 τυποποιημένες μονάδες (μία μονάδα που

ισοδυναμεί με μία δόση, δηλαδή ένα χάπι, κάψουλα ή αμπούλα) των αντιβιοτικών συνταγογραφήθηκαν ανά άτομο στις ΗΠΑ. Σε ορισμένα κράτη, ο αριθμός των καθορισμένων κύκλων θεραπείας με αντιβιοτικά ετησίως υπερβαίνει τον πληθυσμό, με περισσότερες από μία θεραπευτικές αγωγές ανά άτομο ανά έτος. Σε πολλές άλλες χώρες, τα αντιβιοτικά δεν ρυθμίζονται και διατίθενται χωρίς ιατρική συνταγή. Αυτή η έλλειψη ρύθμισης έχει ως αποτέλεσμα τα αντιβιοτικά να είναι εύκολα προσβάσιμα, άφθονα και οικονομικά, γεγονός που προάγει την υπερβολική χρήση. Η δυνατότητα αγοράς τέτοιων προϊόντων στο διαδίκτυο έχει επίσης καταστήσει προσβάσιμες σε χώρες όπου τα αντιβιοτικά ρυθμίζονται. Εσφαλμένα συνταγογραφούμενα αντιβιοτικά συμβάλλουν επίσης στην προώθηση ανθεκτικών βακτηρίων. Μελέτες έχουν δείξει ότι η ένδειξη της θεραπείας, η επιλογή του παράγοντα ή η διάρκεια της αντιβιοτικής θεραπείας είναι λανθασμένες σε ποσοστό 30% έως 50% των περιπτώσεων. (Ventola, 2015)

Μία μελέτη των Η.Π.Α. αναφέρθηκε ότι ένα παθογόνο ορίστηκε μόνο σε 7,6% των 17.435 ασθενών που νοσηλεύονταν με πνευμονία (CAP). Συγκριτικά, οι ερευνητές του Ινστιτούτου Karolinska στη Σουηδία ήταν σε θέση να προσδιορίσουν το πιθανό παθογόνο στο 89% των ασθενών με CAP με τη χρήση μοριακών διαγνωστικών τεχνικών (αλυσιδωτή αντίδραση πολυμεράσης (PCR) και ημιποσοτική PCR). Επιπλέον, το 30% έως 60% των αντιβιοτικών που έχουν συνταγογραφηθεί σε μονάδες εντατικής θεραπείας (ΜΕΘ) έχει βρεθεί ότι είναι περιττό, ακατάλληλο ή μη βέλτιστο. (Ventola, 2015)

Τα εσφαλμένα συνταγογραφούμενα αντιβιοτικά έχουν αμφίβολο θεραπευτικό όφελος και εκθέτουν τους ασθενείς σε πιθανές επιπλοκές της αντιβιοτικής θεραπείας. Οι υπο-παρεμποδιστικές και υποθεραπευτικές συγκεντρώσεις αντιβιοτικών μπορούν να προάγουν την ανάπτυξη αντοχής στα αντιβιοτικά υποστηρίζοντας γενετικές μεταβολές, όπως αλλαγές στην έκφραση γονιδίων, HGT και μεταλλαξιογένεση. Οι μεταβολές στην έκφραση γονιδίων που προκαλείται από αντιβιοτικά μπορούν να αυξήσουν τη μολυσματικότητα, ενώ η αυξημένη μεταλλαξιογένεση και η HGT προάγουν την αντοχή στα αντιβιοτικά και την εξάπλωση. Τα χαμηλά επίπεδα αντιβιοτικών έχουν αποδειχθεί ότι συμβάλλουν στη διαφοροποίηση των στελεχών σε οργανισμούς όπως το *Pseudomonas aeruginosa*. Υπο-παρεμποδιστικές συγκεντρώσεις πιπερακιλλίνης και / ή

ταζομπακτάμης έχουν επίσης αποδειχθεί ότι προκαλούν ευρείες πρωτεϊνωματικές αλλοιώσεις στο *Bacteroides fragilis*. (Ventola, 2015)

Η γεωπονική χρήση των αντιβιοτικών επηρεάζει επίσης το περιβαλλοντικό μικροβιοκτόνο. Μέχρι το 90% των αντιβιοτικών που χορηγούνται στα ζώα απεκκρίνονται στα ούρα και τα κόπρανα και στη συνέχεια διασκορπίζονται ευρέως μέσω λιπασμάτων, υπόγειων υδάτων και επιφανειακών απορροών. Επιπλέον, οι τετρακυκλίνες και η στρεπτομυκίνη ψεκάζονται σε οπωροφόρα δένδρα ώστε να δρουν ως παρασιτοκτόνα στη δυτική και νότια περιοχή των ΗΠΑ. Ενώ η εφαρμογή αυτή αντιπροσωπεύει ένα πολύ μικρότερο ποσοστό της συνολικής χρήσης αντιβιοτικών, η προκύπτουσα γεωγραφική εξάπλωση μπορεί να είναι σημαντική. Αυτή η πρακτική συμβάλλει επίσης στην έκθεση μικροοργανισμών στο περιβάλλον σε παράγοντες αναστολής της ανάπτυξης, αλλάζοντας την περιβαλλοντική οικολογία αυξάνοντας την αναλογία ανθεκτικών έναντι ευαίσθητων μικροοργανισμών. (Ventola, 2015)

Επιπτώσεις της κατάχρησης των αντιβιοτικών

Η αντίσταση στα αντιβιοτικά αποτελεί μια αυξανόμενη παγκόσμια απειλή για την υγεία που προκαλεί μεγάλη ανησυχία, όπου η αυξημένη κατανάλωση αντιβιοτικών προκαλεί αντίσταση. Κατά συνέπεια, τα αντιβιοτικά καθίστανται λιγότερο αποτελεσματικά ή ακόμα και αναποτελεσματικά, με αποτέλεσμα την επιτάχυνση της έκτακτης ανάγκης για την υγειονομική ασφάλεια, η οποία ξεπερνά ταχέως τις διαθέσιμες επιλογές θεραπείας. Η επιτήρηση της αντιμικροβιακής αντοχής παρακολουθεί τις αλλαγές στους μικροοργανισμούς και επιτρέπει την έγκαιρη ανίχνευση ανθεκτικών στελεχών που έχουν σημασία για τη δημόσια υγεία, ενώ η επιτήρηση της κατανάλωσης αντιβιοτικών επιτρέπει τον ποσοτικό προσδιορισμό της πίεσης επιλογής στους μικροβιακούς πληθυσμούς και χρησιμεύει ως μέτρο έκβασης των προγραμμάτων χορήγησης αντιβιοτικών. Σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (ΠΟΥ), η σύνδεση των ευρημάτων της εποπτείας με τα πρότυπα κατανάλωσης αντιβιοτικών αποδείχθηκε ζωτικός παράγοντας που οδήγησε στην πολιτική δέσμευση για επιτυχημένες εκστρατείες περιορισμού της αντίστασης. Σε αυτό το πλαίσιο, τα νοσοκομεία αντιπροσωπεύουν «καυτά σημεία» για επιλεκτική πίεση στους μικροοργανισμούς, όπου η έλλειψη ελέγχου της αντιμικροβιακής χρήσης θα οδηγήσει αναπόφευκτα σε υπερβολική χρήση, φτωχές εκβάσεις και υψηλότερα κόστη υγειονομικής περίθαλψης. Πολλές πρωτοβουλίες τα τελευταία χρόνια έχουν ενθαρρύνει τα νοσοκομεία να διεξάγουν επιτήρηση της κατανάλωσης αντιμικροβιακών ουσιών προκειμένου να εντοπίσουν πιθανή υπερβολική χρήση και κατάχρηση. Στην πραγματικότητα, στις χώρες υψηλού εισοδήματος, τα δίκτυα όπως η ευρωπαϊκή βάση δεδομένων για το δίκτυο επιτήρησης για τα αντιβιοτικά (που διατηρείται από το Ευρωπαϊκό Κέντρο Ελέγχου των Νόσων για τις χώρες της Ευρωπαϊκής Ένωσης) και ο χάρτης αντίστασης στις Ηνωμένες Πολιτείες της Αμερικής έχουν καταστήσει δυνατή την καλύτερη κατανόηση της χρήσης αντιβιοτικών. Ωστόσο, εξακολουθούν να υπάρχουν κενά σε δεδομένα σε όλο τον κόσμο, ειδικά σε περιορισμένες ρυθμίσεις πόρων. Λίγες δημοσιευμένες περιγραφές ή συγκρίσεις κατανάλωσης αντιβιοτικών είναι διαθέσιμες ιδιαίτερα στην περιοχή της Μεσογείου, που

χαρακτηρίζεται ως περιοχή υπερ-ενδημικότητας για πολυανθεκτικά νοσοκομειακά παθογόνα. (Iskandar, et al, 2016)

Σύμφωνα με την κλινική Mayo, η υπερβολική χρήση αντιβιοτικών και η υπέρμετρη συνταγογράφηση στην περίθαλψη εξωτερικών ασθενών μπορεί να αποδοθεί σε κλινικούς ιατρούς που συνταγογραφούν αντιβιοτικά προτού τα αποτελέσματα των δοκιμών επιβεβαιώσουν τη βακτηριακή λοίμωξη, την πίεση των ασθενών να λάβουν συνταγή αντιβιοτικών από τον πάροχο, τους ασθενείς που έχουν πάρει αντιβιοτικά που έχουν αγοράσει online ή σε άλλη χώρα μετά από αυτοδιαγνωστική βακτηριακή ασθένεια και ασθενείς που έλαβαν αντιβιοτικά από προηγούμενη συνταγή. (Mayo Clinic, 2014)

Οι παρεμβάσεις διαχείρισης για την πρόληψη της υπέρβασης των αντιβιοτικών σε εξωτερικούς ασθενείς μπορεί να περιλαμβάνουν την εκπαίδευση των ασθενών και των κλινικών ιατρούς, τη διάγνωση του σημείου φροντίδας για τον προσδιορισμό της αιτίας της ασθένειας, την ανάπτυξη διαδικασιών, πρωτοκόλλων και κατευθυντήριων γραμμών με στόχο τη μείωση της ακατάλληλης χρήσης αντιβιοτικών και την αναθεώρηση των συνταγών από εκπαιδευμένο φαρμακοποιό ή ιατρό με κατάλληλη ανατροφοδότηση στον πάροχο συνταγογράφησης. (Mayo Clinic, 2014)

Η υπέρμετρη συνταγογράφηση των αντιβιοτικών συσχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο ανεπιθύμητων ενεργειών, πιο συχνή επανενεργοποίηση και αυξημένη φαρμακευτική αντιμετώπιση των αυτοπεριοριζόμενων καταστάσεων. Η υπερβολική συνταγογράφηση αντιβιοτικών είναι ένα ιδιαίτερο πρόβλημα στην πρωτοβάθμια περίθαλψη, όπου οι ιοί προκαλούν τις περισσότερες μολύνσεις. Περίπου το 90% όλων των συνταγών αντιβιοτικών εκδίδονται από γενικούς ιατρούς και οι μολύνσεις του αναπνευστικού συστήματος αποτελούν τον κύριο λόγο για τη συνταγογράφηση. Οι πολύπλευρες παρεμβάσεις για τη μείωση της κατάχρησης των αντιβιοτικών διαπιστώθηκε ότι είναι αποτελεσματικές και καλύτερες από τις μεμονωμένες πρωτοβουλίες. Οι παρεμβάσεις θα πρέπει να περιλαμβάνουν την επιβολή της πολιτικής απαγόρευσης της πώλησης αντιβιοτικών εκτός πώλησης, τη χρήση προγραμμάτων αντιβιοτικής παρακολούθησης, την ενεργό συμμετοχή κλινικών για τους ελέγχους, τη χρήση έγκυρων δοκιμών έγκαιρης προσοχής, την προώθηση καθυστερημένες στρατηγικές για τη συνταγογράφηση αντιβιοτικών, ενίσχυση των δεξιοτήτων επικοινωνίας με τους ασθενείς με τη βοήθεια

ενημερωτικών φυλλαδίων και εκτέλεση πιο ρεαλιστικών μελετών στην πρωτοβάθμια φροντίδα με αποτελέσματα που παρουσιάζουν ενδιαφέρον για τους κλινικούς γιατρούς, όπως επιπλοκές και κλινικές εκβάσεις. (Llor and Bjerrum, 2014)

Μία από τις κύριες κινητήριες δυνάμεις πίσω από την ανάπτυξη της ανθεκτικότητας στα αντιβακτηριακά φάρμακα είναι η κακή χρήση και η κατάχρηση αυτών των φαρμάκων, τόσο στην ιατρική όσο και στον αγροτικό τομέα (Gaynes, 2017). Έτσι, έχει δοθεί ιδιαίτερη προσοχή σε προγράμματα και παρεμβάσεις που αποσκοπούν στη βελτιστοποίηση της χρήσης αντιμικροβιακών φαρμάκων (όπως η εφαρμογή πολιτικών και κατευθυντήριων γραμμών, οι εκθέσεις για την χρήση των φαρμάκων, επιτόπιες έρευνες επιπολασμού, σε εθνικό και υπερεθνικό επίπεδο), οι οποίες ονομάζονται συλλογικά «αντιμικροβιακή διαχείριση» και έχουν λάβει σημαντική προσοχή (Ha et al, 2017).

Χορήγηση αντιβιοτικών σε παιδιατρικούς ασθενείς

Τα αντιβιοτικά συγκαταλέγονται μεταξύ των φαρμάκων που συνήθως χορηγούνται στα παιδιά σε νοσοκομειακά περιβάλλοντα (Gerber et al, 2010; Spyridis et al, 2016). Έχει αναφερθεί ότι το μέσο ποσοστό των παιδιών σε νοσοκομειακά ιδρύματα που λαμβάνουν τουλάχιστον ένα αντιβιοτικό κυμαίνεται μεταξύ 33% και 78% (Rutledge-Taylor et al, 2012). Επιπλέον, τα αντιβιοτικά συνταγογραφούνται κατά τη διάρκεια των επισκέψεων σε ποσοστό περίπου 20% στην παιδιατρική (Hersh et al, 2011). Δυστυχώς, ένας μεγάλος αριθμός αυτών των αντιβιοτικών συνταγογραφήσεων μπορεί να κρίνεται περιττός ή ακατάλληλος. Συχνά, τα αντιβιοτικά χορηγούνται σε παιδιά που πάσχουν από ιογενείς λοιμώξεις ή από μη μολυσματικές ασθένειες (Esposito et al, 2001).

Σε άλλες περιπτώσεις, τα αντιβιοτικά ευρέως φάσματος δίνονται σε παιδιά που πάσχουν από λοιμώξεις για τα οποία ενδείκνυται και συνιστώνται φάρμακα στενού φάσματος (McCaig et al, 2003). Τέλος, πολλά παιδιά λαμβάνουν συνταγές αντιβιοτικών που υποδεικνύουν λανθασμένη συνολική ημερήσια δοσολογία ή κλασμάτωση ή για χρονικό διάστημα σημαντικά μεγαλύτερο από αυτό που απαιτείται (Graham et al, 2006).

Η κατάχρηση και μη ορθή χρήση των αντιβιοτικών έχουν πολλές αρνητικές συνέπειες. Η συχνότητα εμφάνισης ανεπιθύμητων συμβάντων σχετιζόμενων με το φάρμακο είναι σημαντικά αυξημένη σε περιπτώσεις ακατάλληλης χρήσης αντιβιοτικών (Maragakis et al, 2008). Επιπλέον, η εμφάνιση βακτηριακών παθογόνων ανθεκτικών σε πολλαπλά φάρμακα είναι ιδιαίτερα ευνοημένη σε τέτοιες περιπτώσεις, οδηγώντας σε μεγαλύτερες διαμονές στο νοσοκομείο, αυξημένη θνησιμότητα ασθενών και αυξημένα κόστη υγειονομικής περίθαλψης ακόμα και σε μακροπρόθεσμες απώλειες και προβλήματα από την παιδική ακόμα ηλικία. Άλλα σημαντικά προβλήματα που σχετίζονται με την κατάχρηση και μη ορθή χρήση αντιβιοτικών αντιπροσωπεύονται από την αυξανόμενη συχνότητα εμφάνισης της λοίμωξης από *Clostridium difficile* και από τις αρνητικές επιπτώσεις στη μικροβιοτική. Η ακατάλληλη δοσολογία μπορεί επίσης να σχετίζεται με κινδύνους υποεπεξεργασίας. (Kociulek et al, 2016)

Πρόσθετες δυνατότητες συμπλήρωσης των βασικών στρατηγικών ή βελτίωσης των μεθόδων συνταγογράφησης με αντιβιοτικά περιλαμβάνουν την εκπαίδευση των παρόχων, κατευθυντήριες γραμμές, θεραπεία εξορθολογισμού / κλιμάκωσης, ενδοφλέβια-από του στόματος μετατροπή, βελτιστοποίηση της δόσης και χρήση αντιμικροβιακών παραγγελιών. Τα εκπαιδευτικά προγράμματα είναι ιδιαίτερα σημαντικά. Θα πρέπει να παρέχουν επαρκείς πληροφορίες σχετικά με τους κανόνες για την ταυτοποίηση των ασθενών για τους οποίους είναι απαραίτητα αντιβιοτικά, τον βέλτιστο χρόνο χορήγησης του φαρμάκου και το πλέον ενδεδειγμένο σχήμα αντιβιοτικών με τον καθορισμό της κλιμάκωσης ή της διακοπής. (Society for Healthcare Epidemiology of America, 2012)

Οι Goldman et al. μελέτησαν αναδρομικά αντιβιοτικές συνταγές που έγιναν πάνω από 5 χρόνια σε παιδιατρικό νοσοκομείο στις Ηνωμένες Πολιτείες και διαπίστωσαν ότι οι λοιμώξεις πνευμονίας και οι ωτορυνολαρυγγολογικές λοιμώξεις που αποκτήθηκαν στην κοινότητα ήταν οι διαγνώσεις με την υψηλότερη προβλεπτική πιθανότητα να δικαιολογούν μια σύσταση προγράμματος αντιβιοτικής αντοχής, ενώ η διάγνωση πυρετού είχε τη μικρότερη πιθανότητα. Αν και οι μεμονωμένες στρατηγικές μπορούν να είναι αποτελεσματικές, τα καλύτερα αποτελέσματα με την υψηλότερη μείωση στην κατάχρηση αντιβιοτικών συνήθως λαμβάνονται όταν χρησιμοποιούνται συνδυασμένες μέθοδοι αντί για στρατηγικές μίας στρατηγικής. (Goldman et al, 2015)

Μελέτες σχετικές με τη συνταγογράφηση αντιβιοτικών σε παιδιατρικούς ασθενείς

Η ανάγκη επίσημων προγραμμάτων αντιβιοτικής αντοχής στην παιδιατρική αναγνωρίστηκε επίσημα μόλις πρόσφατα, λαμβάνοντας υπόψη την ευρεία χρήση των αντιβιοτικών στα παιδιά και τα διαφορετικά πρότυπα αντιμικροβιακής αντοχής που παρουσιάζουν αυτά τα άτομα σε σύγκριση με τους ενήλικες και τους ηλικιωμένους ασθενείς. (Newland JG, Hersh, 2010)

Στις Ηνωμένες Πολιτείες, η Εταιρεία Λοιμωδών Νοσημάτων της Αμερικής (IDSA) δημοσίευσε κατευθυντήριες οδηγίες για την ανάπτυξη ενός θεσμικού προγράμματος για την ενίσχυση της αντιβιοτικής αντοχής και προσδιορίστηκε η παιδιατρική ως τομέας προτεραιότητας για περαιτέρω έρευνα σχετικά με την αποτελεσματικότητα των δραστηριοτήτων των αντιβιοτικής αντοχής (Dellit et al, 2007). Αργότερα, η Παιδιατρική Εταιρεία Μολυσματικών Ασθενειών το 2010 και η Αμερικανική Ακαδημία Παιδιατρικής το 2012 υπογράμμισαν τη σημασία της αντιβιοτικής αντοχής στην παιδιατρική. Οι εν λόγω οργανισμοί προωθούν την έρευνα, αναπτύσσουν εκπαιδευτικά προγράμματα και συνιστούν την εφαρμογή προγραμμάτων αντιβιοτικής αντοχής σε οργανώσεις υγειονομικής περίθαλψης που παρέχουν στους νοσηλευτές και τους εξωτερικούς ασθενείς παιδιατρική περίθαλψη. (Society for Healthcare Epidemiology of America, 2012)

Μετά από αυτές τις συστάσεις, ο αριθμός των νοσοκομείων στους οποίους έχουν αναπτυχθεί και δοκιμαστεί τα προγράμματα αντιβιοτικής αντοχής αυξήθηκε σημαντικά. Σε μια μελέτη που διεξήχθη πρόσφατα στις Ηνωμένες Πολιτείες διαπιστώθηκε ότι 31 από τα 42 νοσοκομεία που περιέθαλπαν παιδιά και είναι μέλη της Ομοσπονδίας Παιδικών Νοσοκομείων είχαν ένα επίσημο πρόγραμμα αντιβιοτικής αντοχής ή βρίσκονταν στη διαδικασία εφαρμογής ενός προγράμματος (Pickering et al, 2015). Επιπλέον, έχουν γίνει κάποιες απόπειρες εισαγωγής αντιβιοτικής αντοχής σε συμβουλευτική ρύθμιση.

Τα ζητήματα της κατάλληλης δοσολογίας και χρονισμού της χορήγησης αντιβιοτικών μπορούν να επιλυθούν με περιορισμό της συνταγής για εμπειρική θεραπεία σε 48-72 ώρες για να επιτραπεί μια επαναξιολόγηση της συνταγογραφούμενης θεραπείας και μια απόφαση για το κατά πόσον η θεραπεία θα πρέπει να συνεχιστεί. . Ωστόσο, κατά το σχεδιασμό των προγραμμάτων αντιβιοτικής αντοχής, πρέπει να δοθεί ιδιαίτερη προσοχή στα φάρμακα για τα οποία έχει διαπιστωθεί ότι είναι προγνωστικά για τη λήψη συστάσεων για παιδιατρικές ασθένειες. Στη μελέτη τους, οι Goldman et al. ανέφεραν ότι οι κεφαλοσπορίνες τρίτης γενιάς και η κλινδαμυκίνη ήταν οι αντιμικροβιακοί παράγοντες με την υψηλότερη προβλεπτική πιθανότητα να δικαιολογούν σύσταση προγράμματος αντιβιοτικής αντοχής, ενώ η linezolid είχε τη μικρότερη πιθανότητα. Επιπλέον, σε παιδιά που λαμβάνουν αντιβιοτικά που συχνά συνδέονται με σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες, η παρακολούθηση των επιπέδων των φαρμάκων μπορεί να αποτελέσει ευκαιρία για την εξασφάλιση επαρκούς θεραπείας (Goldman et al, 2015)

Οι Agwu et al. αξιολόγησαν ένα πρόγραμμα περιορισμού του αντιμικροβιακού περιορισμού που βασίζεται στον Παγκόσμιο Ιστό σε νοσοκομειακό νοσοκομείο παιδιών τριτοβάθμιας φροντίδας με 175 κρεβάτια (Agwu et al, 2008). Το πρόγραμμα χορήγησε αυτοματοποιημένη υποστήριξη κλινικών αποφάσεων, διευκόλυνε την έγκριση και ενίσχυσε την επικοινωνία σε πραγματικό χρόνο μεταξύ συνταγογράφων, φαρμακοποιών και παιδιατρικών ασθενών με λοιμώδη νοσήματα. Μετά την εφαρμογή του προγράμματος, μειώθηκε κατά 370.069 δολάρια το προβλεπόμενο ετήσιο κόστος που σχετίζεται με περιορισμένη αντιμικροβιακή χρήση και μείωση κατά 11,6% του αριθμού χορηγημένων δόσεων. Η ικανοποίηση των χρηστών αυξήθηκε από 22-68% και από 13-69% μεταξύ των συνταγογράφων και των φαρμακοποιών, αντίστοιχα. Υπήρξαν μειώσεις κατά 21% και 32% στον αριθμό των συνταγογραφούμενων αναφορών για χαμένες και καθυστερημένες δόσεις, αντίστοιχα, και υπήρξε μείωση κατά 37% του αριθμού των αναφορών φαρμάκων για καθυστερημένες εγκρίσεις. (Agwu et al, 2008)

Οι Metjian et al. πραγματοποίησαν μια ενδελεχή παρατήρηση μελέτη στην οποία συλλέχθηκαν δεδομένα σχετικά με τα αιτήματα του κλινικού για τα στοχευμένα αντιβιοτικά και τις παρεμβάσεις ενός προγράμματος αντιβιοτικής αντοχής. Κατά τη διάρκεια της περιόδου των τεσσάρων μηνών, υποβλήθηκαν κλήσεις στο πρόγραμμα

αντιβιοτικής αντοχής για 652 ασθενείς. Το σαράντα πέντε τοις εκατό αυτών των κλήσεων απαιτούσε παρέμβαση του προγράμματος αντιβιοτικής αντοχής. Αυτές οι παρεμβάσεις περιλαμβάνουν τη στόχευση των γνωστών ή ύποπτων παθογόνων παραγόντων (20%), τη διαβούλευση (43%), τη βελτιστοποίηση της αντιμικροβιακής θεραπείας (33%) και τη διακοπή της αντιμικροβιακής θεραπείας (4%). Τρεις από τους 84 (3,5%) ασθενείς που συνιστούσαν να λάβουν εναλλακτική θεραπεία ανέπτυξαν μια λοίμωξη που δεν καλύπτεται από τις συστάσεις της αντιβιοτικής αντοχής ή το αντιμικροβιακό που είχε αρχικά ζητήσει ο κλινικός ιατρός. (Metjian et al, 2008)

Οι Di Pentima et al. ανέφεραν τα αποτελέσματα ενός προγράμματος αντιβιοτικής αντοχής που πραγματοποιήθηκε σε παιδιατρικό νοσοκομείο στο Τενεσί, ΗΠΑ. Μια αυτοματοποιημένη αναφορά των συνταγογραφούμενων αντιμικροβιακών φαρμάκων, των δόσεων, των δημογραφικών δεδομένων των ασθενών και των δεδομένων μικροβιολογίας δημιουργήθηκε και εξετάστηκε από έναν φαρμακοποιό μολυσματικής ασθένειας και από έναν ιατρό παιδιατρικής μολυσματικής νόσου. Η αντιμικροβιακή χρήση, εκφρασμένη ως ο αριθμός των δόσεων που χορηγούνται ανά 1.000 ημέρες ασθενών, μετρήθηκε 3 έτη πριν και 3 έτη μετά την εφαρμογή του προγράμματος. Η συνολική χρήση αντιμικροβιακών φαρμάκων έφτασε στο ανώτατο όριο των 3,089 δόσεων που χορηγήθηκαν ανά 1.000 ασθενείς ημερησίως την τελευταία περίοδο πριν από την εφαρμογή του προγράμματος και μειώθηκαν σε 1.904 δόσεις που χορηγήθηκαν ανά 1.000 ασθενείς ημερησίως κατά την τελευταία περίοδο μετά την παρέμβαση. Η στοχευόμενη-αντιμικροβιακή χρήση μειώθηκε από 1.250 σε 988 δόσεις χορηγούμενες ανά 1.000 ασθενείς-ημέρες ανά έτος. Η μη επικεντρωμένη-αντιμικροβιακή χρήση μειώθηκε από 1,839 σε 916 δόσεις χορηγούμενες ανά 1.000 ασθενείς-ημέρες ετησίως. Οι ρυθμοί αντιμικροβιακής αντοχής σε ευρέος φάσματος αντιμικροβιακά μεταξύ των πιο κοινών Gram αρνητικών βακιλίων παρέμειναν χαμηλοί και σταθεροί με την πάροδο του χρόνου. (Di Pentima et al, 2011)

Πιο πρόσφατα, οι Gerber et al. διεξήγαγαν μια εξωτερική κλινική παρέμβαση με κλινική που περιελάμβανε 162 κλινικούς ιατρούς και συνίστατο σε 1-h επί τόπου εκπαίδευση για κλινικούς ιατρούς, ακολουθούμενη από ένα χρόνο εξατομικευμένων τριμηνιαίων ελέγχων και ανατροφοδότησης για συνταγές για οξεία λοιμώξεις του αναπνευστικού

συστήματος ή συνήθη πρακτική. Οι συνταγές αντιβιοτικού ευρέος φάσματος μειώθηκαν από 26,8% σε 14,3% μεταξύ των πρακτικών παρέμβασης και από 28,4% σε 22,6% στις ρυθμίσεις ελέγχου ($p = 0,01$). Οι συνταγές εκτός κατευθυντηρίων γραμμών για παιδιά με πνευμονία μειώθηκαν από 15,7% σε 4,2% μεταξύ των πρακτικών παρέμβασης σε σύγκριση με μείωση από 17,1% σε 16,3% στις πρακτικές ελέγχου ($p < 0,001$). Ωστόσο, δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές στην οξεία ρινοκολπίτιδα. Οι μη κατευθυντήριες οδηγίες για αυτή την κατάσταση μειώθηκαν από 38,9% σε 18,8% στις πρακτικές παρέμβασης και από 40,0% σε 33,9% στις εγκαταστάσεις ελέγχου ($p = 0,12$). Οι συνταγές εκτός κατευθυντηρίων γραμμών ήταν ασυνήθιστες στην αρχή της μελέτης και δεν τροποποιήθηκαν πολύ για τη στρεπτοκοκκική φαρυγγίτιδα (παρέμβαση από 4,4% έως 3,4%, έλεγχος από 5,6% έως 3,5%, $p = 0,82$) και για ιογενείς λοιμώξεις (από 7,9% έως 7,7% · έλεγχος, από 6,4% έως 4,5% · $p = 0,93$). (Gerber et al, 2013)

Μεταξύ των ενηλίκων ασθενών, η επιτυχής εφαρμογή των στρατηγικών της αντιβιοτικής αντοχής είχε σημαντικό αντίκτυπο στη μείωση της στοχοθετημένης και μη στοχευμένης αντιμικροβιακής χρήσης, στη βελτίωση της ποιότητας της περίθαλψης των νοσηλευόμενων ασθενών και στην πρόληψη της εμφάνισης αντοχής. Παρόμοια αποτελέσματα έχουν επίσης αναφερθεί σε παιδιατρικούς ασθενείς, αν και υπήρξε σημαντικά λιγότερο εκτεταμένη εφαρμογή των προγραμμάτων αντιβιοτικής μεταξύ των παιδιών. Ωστόσο, δεν επιλύονται όλα τα προβλήματα που σχετίζονται με την εφαρμογή προγραμμάτων αντιβιοτικής σε παιδιατρικά περιβάλλοντα. Τα σημαντικότερα εναπομένοντα προβλήματα περιλαμβάνουν την εκπαίδευση των παιδιών, δημιουργώντας μια διεπιστημονική διεπαγγελματική ομάδα αντιβιοτικής αντοχής ικανή να προετοιμάσει κατευθυντήριες γραμμές, να παρακολουθεί τις συνταγογραφίες αντιβιοτικών και να καθορίζει διορθωτικά μέτρα και τη διαθεσιμότητα διοικητικών συναίνεσεων με επαρκή οικονομική υποστήριξη. Επιπλέον, το πρόβλημα της βελτιστοποίησης της διάρκειας των προγραμμάτων αντιβιοτικής αντοχής παραμένει άλυτο. Δεν είναι σαφές κατά πόσον τέτοια προγράμματα πρέπει να διατηρούνται συνεχώς ή μπορούν να εφαρμοστούν, έως ότου επιτευχθεί ο εξορθολογισμός της χρήσης αντιβιοτικών και να αρχίσουν εκ νέου, όταν απαιτούνται σημαντικές διαφορές στη χρήση αντιβιοτικών. Ορισμένες αναφορές, συμπεριλαμβανομένης της πρόσφατης εμπειρίας των Gerber et al. σε μια κοινότητα, δείχνουν ότι η διακοπή του προγράμματος αντιβιοτικής αντοχής είναι επικίνδυνη επειδή

χωρίς παρακολούθηση, η χρήση αντιβιοτικών τείνει να επανέλθει στα αρχικά επίπεδα. Απαιτούνται περαιτέρω μελέτες για την επίλυση των προαναφερθέντων προβλημάτων. Ωστόσο, λαμβάνοντας υπόψη ότι ο εξορθολογισμός της κατάχρησης και της κατάχρησης αντιβιοτικών είναι η βάση για τη μείωση της εμφάνισης βακτηριακής αντίστασης, πρέπει να καταβληθούν όλες οι προσπάθειες για την ανάπτυξη πολυεπιστημονικών προγραμμάτων παιδιατρικής αντιβιοτικής αντοχής. (Gerber et al, 2013)

Η θέση του ΠΟΥ σχετικά με τη σωστή χρήση των αντιβιοτικών και τον περιορισμό της αντιμικροβιακής αντοχής

Η αντιμικροβιακή παρακολούθηση περιλαμβάνει αποφάσεις όπως η επιλογή της δόσης και της διάρκειας των καταλληλότερων αντιμικροβιακών φαρμάκων για τον ασθενή με περιορισμένες ή καθόλου παρενέργειες, εξασφαλίζοντας ελάχιστο αντίκτυπο στα τοπικά επίπεδα αντοχής, διασφαλίζοντας τη διαθεσιμότητα και την αποτελεσματικότητά τους στο μέλλον (Dyar et al, 2017). Επιπλέον, η εφαρμογή τεχνικών ταχείας διάγνωσης στα κλινικά εργαστήρια μικροβιολογίας (διαγνωστική διαχείριση) για την ενίσχυση της επιλογής της φαρμακευτικής θεραπείας είναι μια άλλη αναδυόμενη πτυχή της αντιμικροβιακής διαχείρισης (Morgan et al, 2017). Αυτό τονίζεται επίσης στην επιστημονική έρευνα. Ενώ το 2008 υπήρχαν μόνο $n = 45$ άρθρα για το θέμα αυτό, το 2018 παρατηρήθηκε αύξηση σχεδόν είκοσι φορές ($n = 804$). Για να επιτευχθούν αλλαγές στην κλινική πρακτική, η κατάλληλη στάση των επαγγελματιών του τομέα της υγείας και η συνεχής επαγγελματική τους ανάπτυξη είναι ύψιστης σημασίας (Dyar et al, 2018).

Η παγκόσμια έκθεση για την παρακολούθηση του 2014, η παγκόσμια έκθεση σχετικά με την παρακολούθηση 2014, καταδεικνύει σαφώς ότι η αντίσταση στα κοινά βακτηρίδια έχει φτάσει σε ανησυχητικά επίπεδα σε πολλά μέρη του κόσμου και ότι σε ορισμένες περιπτώσεις λίγες, εάν υπάρχουν, διαθέσιμες επιλογές θεραπείας παραμένουν αποτελεσματικές για την κοινή λοιμώξεις. Ένα άλλο σημαντικό εύρημα της έκθεσης είναι ότι η επιτήρηση της αντιβακτηριακής αντίστασης δεν είναι ούτε συντονισμένη ούτε εναρμονισμένη και υπάρχουν πολλά κενά στην πληροφόρηση σχετικά με τα βακτηρίδια που προκαλούν σοβαρή ανησυχία για τη δημόσια υγεία. (Al-Johani K, Reddy S G, Al Mushayt A S, El-Housseiny A., 2017)

Η ενίσχυση της επιτήρησης της παγκόσμιας αντιμικροβιακής αντοχής είναι κρίσιμη, καθώς αποτελεί τη βάση για τη διαμόρφωση παγκόσμιων στρατηγικών, την παρακολούθηση της αποτελεσματικότητας των παρεμβάσεων δημόσιας υγείας και την

ανίχνευση νέων τάσεων και απειλών (Al-Johani K, Reddy S G, Al Mushayt A S, El-Housseiny A., 2017)

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3. ΜΙΚΡΟΒΙΑΚΗ ΑΝΤΟΧΗ

Ορισμοί - εννοιολογική προσέγγιση

Η αντιμικροβιακή αντοχή (AMR) είναι μια παγκόσμια ανησυχία για την υγεία αυξανόμενου μεγέθους (CDC; 2013). Ενώ οι κλινικές ρυθμίσεις έχουν παραδοσιακά αποτελέσει το επίκεντρο της εμφάνισης της αντιμικροβιακής αντοχής, τα μη κλινικά περιβάλλοντα αναγνωρίζονται όλο και περισσότερο ως ένας σημαντικός παράγοντας στη διάδοση των γονιδίων αντιμικροβιακής αντοχής (ARG). Γνωρίζουμε τώρα ότι οι ανθρωπογενείς, και περιβαλλοντικοί μικροοργανισμοί συμβάλλουν στο σύνολο της δεξαμενής των ARG που σχηματίζουν συλλογικά το αντιβιοτικό αντίσταση (Wright, 2007).

Η πίεση επιλογής που προήλθε από τη χρήση και την κατάχρηση αντιμικροβιακών ουσιών στην συνταγογραφούμενη ιατρική και στην πρόληψη, τον έλεγχο, τη θεραπεία και τη βελτίωση των ρυθμών ανάπτυξης σε ζώα παραγωγής τροφίμων συνέβαλε σημαντικά στο φαινόμενο αυτό. Αυτό έχει επιδεινωθεί από τη μετάδοση ανθεκτικών μικροβίων από άνθρωπο σε άνθρωπο και από περιβαλλοντικές πηγές, όλα επηρεάζοντας την εξάπλωση της AMR. Οι μικροοργανισμοί που κατοικούν στο ανθρώπινο σώμα, το ανθρώπινο μικροβιοκτόνο και η ευαισθησία του στην εξάπλωση της AMR, έχουν ιδιαίτερη σημασία για την ανθρώπινη υγεία. Αυτή η αυξημένη ευπάθεια δεν είναι μόνο μια θανατηφόρα απειλή για τον άνθρωπο, αλλά αποτελεί επίσης ένα κινητό αντίσταση ικανό να επεκτείνει την AMR μεταξύ των ανθρώπινων πληθυσμών παγκοσμίως. Καθώς εμφανίζονται και εξαπλώνονται σε παγκόσμιο επίπεδο νέοι μηχανισμοί αντίστασης, αυτό θα εξακολουθήσει να επιδεινώνεται.

Οι αντιμικροβιακοί παράγοντες έχουν χρησιμοποιηθεί εδώ και δεκαετίες για τη θεραπεία μολυσματικών ασθενειών, οι οποίες έχουν μειώσει με επιτυχία την ασθένεια και το θάνατο από μολυσματικά μικροβιακά είδη. Έχει γίνει ευρέως γνωστό ότι μικροοργανισμοί, συμπεριλαμβανομένων των βακτηριδίων, των μυκήτων, των παρασίτων και των ιών, είναι ικανά να αναπτύξουν αντίσταση που καθιστά τους

παράγοντες αυτούς λιγότερο αποτελεσματικούς (Mediavilla et al, 2016). Σύμφωνα με τα Κέντρα Ελέγχου και Πρόληψης Νοσημάτων (CDC), μόνο στις Ηνωμένες Πολιτείες, εκτιμάται ότι 2 εκατομμύρια άνθρωποι μολύνονται με ανθεκτικά στα αντιβιοτικά βακτηρίδια, με αποτέλεσμα τουλάχιστον 23.000 θανάτους κάθε χρόνο ως άμεσο αποτέλεσμα αυτών των μολύνσεων ανθεκτικών σε αντιβιοτικά (CDC; 2013).

Μικροβιακή αντοχή

Ένα κατάλληλο αντιβιοτικό μπορεί στη συνέχεια να επιλεγεί συνδυάζοντας το αντιβιοτικό φάσματος με τα πιθανά παθογόνα. Τα φάσματα δραστηριότητας των συνήθως χρησιμοποιούμενων αντιβιοτικών φαίνονται παρακάτω. (Wasserman et al. 2015)

	Gram positive cocci					
	Clusters		Pairs/chains			
	MSSA	MRSA	<i>S. pneumoniae</i> Most other streptococci	<i>E. faecalis</i>	<i>E. faecium</i>	VRE
Amoxicillin/ampicillin	-	-	+	+	-	-
Cloxacillin	+	-	+/-	-	-	-
Clindamycin	+	+/-	+	-	-	-
Ceftriaxone	+	-	+	-	-	-
Co-amoxiclav	+	-	+	/	-	-
Vancomycin	/	+	/	/	+	-
Ertapenem	/	-	/	-	-	-
Moxifloxacin	/	+/-	+	/	+/-	-
Linezolid	/	/	/	/	/	+
Daptomycin	/	/	/	/	/	/

	Gram negative						
	Bacilli						Cocci
	<i>E. coli</i> <i>Klebsiella</i> spp.	Enterobacter spp.	ESBL	CRE	Salmonella spp.	Pseudomonas spp.	<i>Neisseria</i> <i>meningitidis</i>
Amoxicillin/ampicillin	-	-	-	-	/	-	+/-
Penicillin	-	-	-	-	/	-	+/-
Cotrimoxazole*	+/-	+/-	+/-	-	+/-	-	-
Ceftriaxone	+	-	-	-	+	-	+
Co-amoxiclav	+	-	-	-	/	-	/
Ciprofloxacin	+	+	+/-	+/-	+	+	/
Aminoglycosides	+	+	+/-	+/-	-	+	-
Cefepime	/	+	-	-	/	+	/
Piptazobactam	/	+/-	-	-	/	+	/
Ertapenem	/	+	+	-	/	-	/
Imipenem	/	/	/	+/-	/	+	/
Meropenem	/	/	/	+/-	/	+	/

*Associated with much higher rates of toxicity than other antibiotics. Avoid using if a suitable alternative with a similarly narrow spectrum of activity is available

■ usually susceptible: recommended first line therapy while awaiting antibiogram
■ frequent resistance or poor clinical efficacy: do not use
■ +/- variable susceptibility: only use with antibiogram result
■ usually susceptible but not first choice: do not use unless there is a compelling reason (e.g. allergy, toxicity or resistance to first line drug or better outcomes for a particular site of infection)

Εικόνα 10: Φάσματα δραστηριότητας των αντιβιοτικών (Wasserman et al. 2015)

Είναι σαφές ότι υπάρχουν εκατομμύρια ενώσεων χαμηλού μοριακού βάρους σε φυσικά περιβάλλοντα και ότι σε αρκετά υψηλές συγκεντρώσεις μερικές από αυτές θα μπορούσαν

να εμφανίσουν αντιβιοτικό αποτέλεσμα. Ωστόσο, είναι απίθανο οι ενώσεις αυτές να φθάσουν ποτέ σε ανασταλτικές συγκεντρώσεις στη φύση και υπάρχει μια αυξανόμενη συνειδητοποίηση ότι ο πρωταρχικός τους ρόλος δεν είναι αναγκαστικά σε διασταυρούμενο είδος πολέμου, αλλά μπορεί να βρίσκεται σε μεγάλο βαθμό στην επικοινωνία κυττάρου-κυττάρου (Linares et al., 2006). Αυτή η αλλαγή στην άποψη άρχισε με την ανακάλυψη της βακτηριακής ανίχνευσης απαρτίας, ενός συστήματος που επιτρέπει την επικοινωνία μεταξύ κυττάρων του ίδιου ή διαφορετικού είδους μέσω σηματοδοτικών μορίων που ονομάζονται αυτο-επαγωγείς. Η αίσθηση της απαρτίας εντοπίζεται σε διάφορους οργανισμούς και η κλίμακα και η έκταση των σηματοδοτικών συστημάτων γενικά οδήγησε στην αποκάλυψη ότι ο μικροβιακός κόσμος βρίσκεται σε κατάσταση σταθερής και σύνθετης επικοινωνίας (Stevens et al., 2012). Κατά συνέπεια, πολλά από τα μικρά μόρια που παράγονται από τα βακτήρια μπορεί να εμπλέκονται σε πρόσθετες μορφές επικοινωνίας μεταξύ των κυττάρων. Οι ενώσεις που γνωρίζουμε ως "αντιβιοτικά" είναι ένα μικρό υποσύνολο αυτού του κόσμου των μικρών μορίων.

Οι συγκεντρώσεις αναστολής της ανάπτυξης των αντιβιοτικών που χρησιμοποιούνται στην κλινική πρακτική είναι απίθανο να επιτευχθούν ποτέ μέσω φυσικής σύνθεσης και συνεπώς τα αντιβιοτικά πιθανώς έχουν σημαντικές επιδράσεις σε υπο-ανασταλτικές συγκεντρώσεις, χωρίς να επηρεάζουν τα ποσοστά ανάπτυξης βακτηρίων. Έχει τώραδειχθεί ότι οι υπο-ανασταλτικές συγκεντρώσεις διαφόρων κατηγοριών αντιβιοτικών έχουν επιπτώσεις στη μεταγραφή γονιδίων. Η επάνω ρύθμιση και η ρύθμιση των διαφορετικών γονιδίων έχει αποδειχθεί, με κάποιες εκτιμήσεις υποδηλώνοντας ότι μπορεί να επηρεαστεί μέχρι και 5% των γονιδιακών προαγωγών (Linares et al., 2006). Ορισμένες κατηγορίες αντιβιοτικών ρυθμίζουν την έκφραση συγκεκριμένων γονιδίων (Tsui et al., 2004). Οι τύποι των λειτουργιών που επηρεάζονται είναι ποικίλες, συμπεριλαμβανομένων των γονιδίων για τη σύνθεση των πρωτεϊνών, του μεταβολισμού των υδατανθράκων, των μεταφορικών / δεσμευτικών πρωτεϊνών και των γονιδίων που μέχρι τώρα δεν έχουν γνωστή λειτουργία (Lin et al., 2005).

Υπάρχει μια αυξανόμενη συνειδητοποίηση ότι η ανακάλυψη, η κλινική χρήση και η εξέλιξη των αντιβιοτικών πρέπει να εξεταστούν υπό το πρίσμα των ρόλων τους σε φυσικά περιβάλλοντα (Davies et al., 2006)

Βιολογική Βάση της Αντοχής

Η αντίσταση των βακτηρίων στα αντιβιοτικά μπορεί να είναι φυσική (εγγενής) ή επίκτητη. Η φυσική αντίσταση επιτυγχάνεται με την αυθόρμητη γονιδιακή μετάλλαξη. Η απόκτηση αντίστασης λαμβάνει χώρα μετά την επαφή των βακτηριδίων με ένα αντιβιοτικό ως αποτέλεσμα της προσαρμογής ενός είδους σε δυσμενείς περιβαλλοντικές συνθήκες. Σε έναν τέτοιο πληθυσμό, ένα αντιβιοτικό ως εκλεκτικός παράγοντας, δρα σε ευαίσθητα άτομα, ενώ τα ανθεκτικά επιβιώνουν και γίνονται κυρίαρχα. Τα βακτηρίδια αποκτούν ανθεκτικότητα στα αντιβιοτικά λόγω τριών λόγων, συγκεκριμένα:

- (i) τροποποίηση της ενεργού θέσης του στόχου με αποτέλεσμα τη μείωση της αποτελεσματικότητας της δέσμευσης του φαρμάκου,
- (ii) άμεση καταστροφή ή τροποποίηση του αντιβιοτικού από ένζυμα που παράγονται από τον οργανισμό ή,
- (iii) εκροή αντιβιοτικού από το κύτταρο (Sheldon, 2005).

Η εξέλιξη της αντιβακτηριδιακής αντοχής στους παθογόνους και τους συναισθηματικούς μικροοργανισμούς του ανθρώπου είναι το αποτέλεσμα της αλληλεπίδρασης μεταξύ της έκθεσης σε αντιβιοτικά και της μετάδοσης της αντίστασης μέσα και μεταξύ των ατόμων. Είναι ιδιαίτερα ενδιαφέρον το φαινόμενο της οριζόντιας γονιδιακής μεταφοράς. Το υλικό εξωχρωμοσωμικού DNA, τα αποκαλούμενα πλασμίδια, συχνά φέρει γονίδια αντοχής και μπορεί να μεταφέρει πληροφορίες μέσα και μεταξύ των ατόμων του ίδιου ή συναφών βακτηριακών ειδών, εξάγοντας έτσι την αντίσταση. Ο μετασχηματισμός, η μεταγωγή και η σύζευξη αντιπροσωπεύουν τους οριζόντιους μηχανισμούς μεταφοράς γονιδίων αντίστασης μεταξύ των βακτηριδίων. (Bobbarala, Varaprasad. (2012).

Για να επιβιώσουν τα αποτελέσματα των αντιβιοτικών, τα μικρόβια βρίσκουν συνεχώς νέες αμυντικές στρατηγικές, που ονομάζονται "μηχανισμοί αντίστασης". Το DNA καθορίζει στο μικρόβιο πώς να παράγει συγκεκριμένες πρωτεΐνες, οι οποίες καθορίζουν τους μηχανισμούς αντίστασης των μικροβίων. Αυτοί οι μηχανισμοί μπορούν να αλλάξουν με την πάροδο του χρόνου και να οδηγήσουν σε πιο ανθεκτικές λοιμώξεις. Ανασταλτικά, ανθεκτικά στα αντιβιοτικά μικρόβια μπορούν να μοιράζονται τα γονίδια

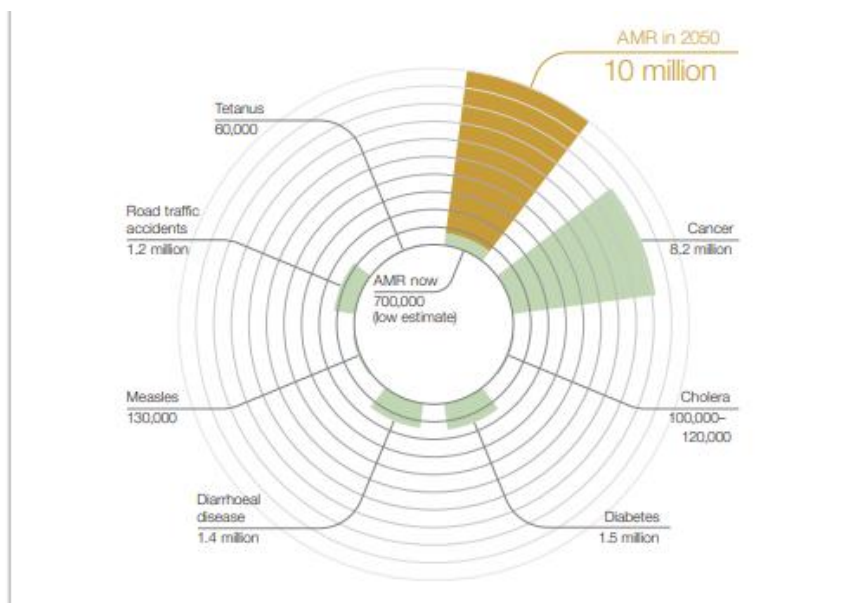
ανθεκτικότητας με άλλα μικρόβια που δεν έχουν εκτεθεί σε αντιβιοτικά. Τα βακτήρια και οι μύκητες μπορούν να μεταφέρουν γονίδια για πολλούς τύπους αντίστασης. Όταν τα βακτηρίδια που έχουν ήδη σκληρό στρώμα έχουν τον σωστό συνδυασμό γονιδίων ανθεκτικότητας, μπορούν να καταστήσουν όλα τα αντιβιοτικά αναποτελεσματικά, έχοντας ως αποτέλεσμα μη θεραπευτικές λοιμώξεις. (CDC, 2019)

Για παράδειγμα, από την εποχή της αντιβιοτικής εποχής, η κατηγορία των αντιβιοτικών βήτα (β) -λακτάμης ήταν εξαιρετικά σημαντική για τη σύγχρονη ιατρική. Αυτά περιλαμβάνουν το πρωτόγνωρο και στενό φάσμα από πενικιλίνες, κεφαλοσπορίνες ολοένα και ευρύτερου φάσματος και τα πλέον πρόσφατα εισαγόμενα και ευρύτερα φάσματα καρβαπενεμίων. Τα αντιβιοτικά βήτα-λακτάμης σκοτώνουν τα βακτήρια δεσμεύοντας τις πρωτεΐνες για να σταματήσουν το μικρόβιο από τη δημιουργία ενός κυτταρικού τοιχώματος ή να εμποδίσουν το σωστό σχηματισμό του κυτταρικού τοιχώματος. Το κυτταρικό τοίχωμα είναι απαραίτητο για να επιβιώσει το μικρόβιο γιατί προσφέρει προστασία και δίνει στο κύτταρο τη δομή του. Τα εντεροβακτηρίδια είναι μια μεγάλη οικογένεια μικροβίων που αποτελούν κοινή αιτία λοιμώξεων στα νοσοκομεία και στην κοινότητα. Ορισμένα *Enterobacteriaceae* μπορούν να παράγουν ένζυμα που ονομάζονται βήτα-γαλακταμάσες εκτεταμένου φάσματος (ESBL), τα οποία διασπών και καταστρέφουν τα αντιβιοτικά β-λακτάμης. Τα καρβαπενέμη είναι ένα από τα λίγα εναπομείναντα αντιβιοτικά που μπορούν να θεραπεύσουν βακτήρια που παράγουν ESBL, αλλά τα ένζυμα ανθεκτικότητας αυξάνονται και καταστρέφουν τα αντιβιοτικά. Ορισμένα *Enterobacteriaceae* μπορούν να παράγουν ένα ένζυμο που ονομάζεται καρβαπενεμάση το οποίο καθιστά αναποτελεσματικές τις καρβαπενέμες, τις πενικιλίνες και τις κεφαλοσπορίνες. Για το λόγο αυτό, τα CRE έχουν ονομαστεί "βακτήρια εφιάλτης" - υπάρχουν λίγα εναλλακτικά αντιβιοτικά, αν υπάρχουν, για να θεραπεύσουν τις λοιμώξεις που προκαλούν αυτά τα μικρόβια. Πολλά βακτηρίδια από την οικογένεια *Enterobacteriaceae*, συμπεριλαμβανομένων των *Klebsiella pneumoniae* (*K. pneumoniae*) και *Escherichia coli*, μπορούν να παράγουν καρβαπενεμάση και να γίνουν CRE. (CDC, 2019)

Το μέγεθος του προβλήματος

Τα αντιβιοτικά είναι απαραίτητα για τη σύγχρονη ιατρική περίθαλψη. χρησιμοποιούνται συνήθως ως προφύλαξη σε εκλεκτικές χειρουργικές επεμβάσεις, καθώς και σε μέτρα επιβίωσης σε ασθενείς με κρίσιμη νόσο. Ωστόσο, η αντιμικροβιακή αντοχή αποτελεί μια συνεχή απειλή για τα αντιβιοτικά στο συνεχώς μεταβαλλόμενο τοπίο των μολυσματικών ασθενειών. Οι μικροοργανισμοί που στοχεύουν τα αντιμικροβιακά φάρμακα εξελίσσονται και φυσικά επιλέγουν για ανοσία σε αυτά τα ιατρικά όπλα. Η διαδικασία αυτή επιταχύνεται από την ευρεία και συχνά ακατάλληλη χρήση αντιβιοτικών σε ανθρώπινο και κτηνιατρικό περιβάλλον. (Renwick et al, 2016)

Υπάρχει σαφής ζήτηση για νέες γενιές αντιβιοτικών για να αντικαταστήσουν τις ολοένα και πιο αναποτελεσματικές, ωστόσο ο αγωγός ανάπτυξης είναι τεταμένος.



Εικόνα 11: Θνησιμότητα λόγω της αντιμικροβιακής αντίστασης σε σύγκριση με άλλες αιτίες θανάτου (Renwick et al, 2016)

Μια έκθεση βιοεπιστημών από την Marks & Clerk διαπίστωσε ότι ο συνολικός αριθμός αιτήσεων διπλωμάτων ευρεσιτεχνίας παγκοσμίως που σχετίζονται με την έρευνα για τα αντιβιοτικά έχει μειωθεί σημαντικά. (Marks and clerk., 2015) Το 2007, κατατέθηκαν συνολικά 8.565 διπλώματα ευρεσιτεχνίας αντιβιοτικών σε ολόκληρο τον πλανήτη και το 2012 ο αριθμός αυτός έπεσε στα 5.586, δηλαδή μειώθηκε κατά 34,8%. Αντίθετα, ο αριθμός των ουσιών με δίπλωμα ευρεσιτεχνίας στον τομέα των αντιβιοτικών που κατατέθηκαν κατά την ίδια περίοδο παρέμεινε αρκετά σταθερός.

Η ανθεκτικότητα στα αντιβιοτικά - η ικανότητα των μικροβίων να νικήσουν τα φάρμακα που έχουν σχεδιαστεί για να τα σκοτώσουν - είναι μία από τις μεγαλύτερες προκλήσεις της παγκόσμιας δημόσιας υγείας της εποχής μας. Τα αντιβιοτικά είναι ένα από τα ισχυρότερα εργαλεία για την καταπολέμηση απειλητικών για τη ζωή λοιμώξεων. Η ανακάλυψή τους έχει μεταμορφώσει την υγεία των ανθρώπων και των ζώων. Η απειλή της αντοχής στα αντιβιοτικά υπονομεύει την πρόοδο στην υγειονομική περίθαλψη, την παραγωγή τροφίμων και το προσδόκιμο ζωής. Η αντιμετώπιση αυτής της απειλής απαιτεί την πρόληψη των λοιμώξεων, επιβραδύνοντας την ανάπτυξη της αντίστασης με καλύτερη χρήση αντιβιοτικών και σταματώντας την εξάπλωση της αντίστασης όταν αναπτύσσεται. (CDC, 2019)

Η αντιμικροβιακή αντοχή ως παγκόσμιο πρόβλημα

Τα νέα δεδομένα του CDC δείχνουν ότι ενώ το βάρος των απειλών από αντιβιοτικά στις Ηνωμένες Πολιτείες ήταν μεγαλύτερο από ό, τι αρχικά κατανοήθηκε, οι θάνατοι μειώνονται σε σύγκριση με την έκθεση του 2013. Αυτό υποδηλώνει ότι οι αμερικανικές προσπάθειες πρόληψης λοιμώξεων, η διακοπή της εξάπλωσης των βακτηρίων και των μυκήτων και η βελτίωση της χρήσης αντιβιοτικών στους ανθρώπους, τα ζώα και το περιβάλλον - λειτουργούν, ιδίως στα νοσοκομεία. Ο εμβολιασμός, όπου είναι δυνατόν, έχει επίσης αποδειχθεί ότι είναι ένα αποτελεσματικό εργαλείο για την πρόληψη λοιμώξεων, συμπεριλαμβανομένων εκείνων που μπορεί να είναι ανθεκτικές, στην κοινότητα. Ωστόσο, ο αριθμός των ατόμων που αντιμετωπίζουν αντίσταση στα αντιβιοτικά στις Ηνωμένες Πολιτείες εξακολουθεί να είναι πολύ υψηλός. (CDC, 2019)

Περισσότερο από 2,8 εκατομμύρια ανθεκτικές στα αντιβιοτικά λοιμώξεις συμβαίνουν στις Ηνωμένες Πολιτείες κάθε χρόνο και πάνω από 35.000 άνθρωποι πεθαίνουν ως αποτέλεσμα. Επιπλέον, σχεδόν 223.900 άτομα στις Ηνωμένες Πολιτείες χρειάζονται νοσοκομειακή περίθαλψη για το *C. difficile* και τουλάχιστον 12.800 άνθρωποι έχασαν τη ζωή τους το 2017. Το 2013, το CDC δημοσίευσε την πρώτη έκθεση για τις απειλές AR για τα πιο ανησυχητικά ανθεκτικά στα αντιβιοτικά μικρόβια στις Ηνωμένες Πολιτείες. Όπως στην έκθεση του 2013, η έκθεση του 2019 δεν περιλαμβάνει ιούς (π.χ. HIV, γρίπη) ή παράσιτα. (CDC, 2019)

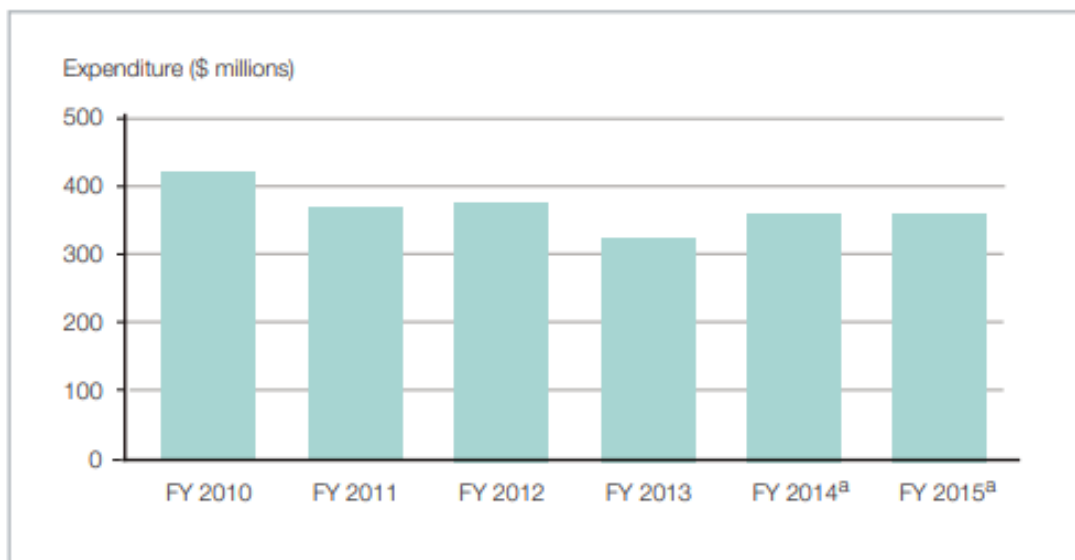
Η έκθεση του 2019 υπογραμμίζει επίσης ορισμένα κενά που επιβραδύνουν την πρόοδο σε σχέση με την απειλή αντίστασης στα αντιβιοτικά, τις επιθετικές ενέργειες της CDC για την καταπολέμηση της αντίστασης και μια λίστα παρακολούθησης με τρεις απειλές, όπου το πλήρες φορτίο είναι άγνωστο και οι πραγματικές επιπτώσεις πρέπει να κατανοηθούν καλύτερα στις Ηνωμένες Πολιτείες. Σε ολόκληρη την έκθεση, από τα δεδομένα προκύπτουν διάφορα θέματα:

- Οι εξειδικευμένες προσπάθειες πρόληψης και ελέγχου της μόλυνσης έχουν βοηθήσει στη μείωση του αριθμού των μολύνσεων και των θανάτων που προκαλούνται από

ανθεκτικά στα αντιβιοτικά μικρόβια στις Ηνωμένες Πολιτείες. Ακόμα, ο αριθμός των ατόμων που έχουν μολυνθεί και που πεθαίνουν είναι πολύ υψηλός.

- Το CDC χρησιμοποίησε ισχυρότερες μεθόδους και πηγές δεδομένων για τον υπολογισμό διαφόρων εκτιμήσεων, ειδικά για τα μικρόβια που σχετίζονται με την υγειονομική περίθαλψη. Χρησιμοποιώντας ηλεκτρονικά δεδομένα για την υγεία, το CDC παρήγαγε ορισμένες εκτιμήσεις παθογόνων παραγόντων από περισσότερα από 700 γεωγραφικά διαφορετικά αμερικανικά νοσοκομεία οξείας περίθαλψης και χρησιμοποίησε αυτά τα δεδομένα για να καθορίσει τις εθνικές εκτιμήσεις. Αυτό επιτρέπει στο CDC να ελέγχει τα δεδομένα του 2013 για να επαναπροσδιορίσει το πραγματικό βάρος της αντίστασης για κάποια μικρόβια. Αυτή είναι η πρώτη φορά που η CDC αξιοποίησε αυτά τα δεδομένα για να εκτιμήσει το εθνικό βάρος της αντοχής στα αντιβιοτικά.
- Το CDC ανησυχεί για την αύξηση των ανθεκτικών λοιμώξεων στην κοινότητα. Για παράδειγμα, οι λοιμώξεις που σχετίζονται με γονόρροια ανθεκτική στα φάρμακα και τα Enterobacteriaceae που παράγουν βητα-λακταμάση (ESBL) με εκτεταμένο φάσμα έχουν αυξηθεί από το 2000. Η αύξηση των λοιμώξεων στην κοινότητα θέτει σε κίνδυνο περισσότερα άτομα και καθιστά δυσκολότερο τον εντοπισμό και τη συγκράτηση - και απειλεί την πρόοδο που έχει σημειωθεί για την προστασία των ασθενών στην υγειονομική περίθαλψη. Οι στρατηγικές ταχείας ανίχνευσης και πρόληψης έχουν βοηθήσει στην προστασία των ανθρώπων από δύο μικρόβια που σχετίζονται με την κοινότητα (δηλ. Φυματίωση ανθεκτική στα φάρμακα, ανθεκτικό στα φάρμακα Streptococcus pneumoniae), αλλά απαιτείται μεγαλύτερη εστίαση και παρεμβάσεις.
- Η εμφάνιση και η εξάπλωση νέων μορφών αντίστασης εξακολουθεί να προκαλεί ανησυχίες για τους ειδικούς του CDC, ιδιαίτερα την αντοχή που διαμοιράζεται μεταξύ των μικροβίων μέσω γενετικών κινητών στοιχείων (τα ανθεκτικά στα αντιβιοτικά μικρόβια μπορούν να μοιραστούν τα γονίδια ανθεκτικότητας με άλλα μικρόβια και να τα καταστήσουν ακατάλληλα). Για παράδειγμα, τα Enterobacteriaceae που παράγουν ESBL - τα οποία αναπτύσσονται στην κοινότητα - μπορούν να μεταφέρουν αντίσταση στην οικογένεια Enterobacteriaceae, η οποία περιλαμβάνει μικρόβια που μπορούν να προκαλέσουν κοινές λοιμώξεις όπως

λοιμώξεις του ουροποιητικού συστήματος. Η αυξημένη πρόληψη των λοιμώξεων στο εσωτερικό και στο εξωτερικό θα βοηθήσει στην επιβράδυνση αυτών των νέων απειλών. (CDC, 2019)



^a FY 2014 and FY 2015 are estimated by Outterson et al.

Εικόνα 12: Έρευνα της ΝΙΗ σχετικά με τη χρηματοδότηση της έρευνας της αντιμικροβιακής αντοχής στις Ηνωμένες Πολιτείες. (Renwick et al, 2016)

Το Παγκόσμιο Σχέδιο Δράσης για την Αντιμικροβιακή Αντοχή εγκρίθηκε στην 68η Παγκόσμια Συνέλευση για την Υγεία τον Μάιο του 2015. (WHO, 2015α) Είναι μια παγκόσμια έκκληση για δράση μεταξύ όλων των κρατών μελών, της Γραμματείας των Ηνωμένων Εθνών (ΟΗΕ), του WHO, των διεθνών οργανισμών και άλλων συναφών εταιρών. Ο πρωταρχικός στόχος είναι η «θεραπεία και πρόληψη λοιμωδών νοσημάτων με αποτελεσματικά και ασφαλή φάρμακα». Εστιάζει στη χρήση μιας προσέγγισης για την υγεία και στην προώθηση της πρόσβασης στα φάρμακα για όσους έχουν ανάγκη σε όλες τις χώρες όλων των επιπέδων εισοδήματος. Για να επιτευχθεί αυτός ο ευρύτερος στόχος, ένας από τους στρατηγικούς του στόχους είναι να πραγματοποιηθεί μια

οικονομική υπόθεση για βιώσιμες επενδύσεις σε νέα αντιβιοτικά, διαγνωστικές εξετάσεις, εμβόλια και άλλες παρεμβάσεις. (WHOβ, 2015)

Το Παγκόσμιο Σχέδιο Δράσης ζήτησε τη δημιουργία μιας νέας εταιρικής σχέσης, η οποία αποκαλείται Παγκόσμια Διευκόλυνση E & A για τα Αντιβιοτικά, για την προώθηση της ανάπτυξης και της διατήρησης των αντιβιοτικών. Η πρωτοβουλία του WHO και η πρωτοβουλία για τα Φάρμακα για τις παραμελημένες νόσους (DNDi) εργάζονται σε συνεργασία σε αυτήν την εταιρική σχέση για την ανάπτυξη νέων αντιβιοτικών, καθώς και για την προώθηση της υπεύθυνης χρήσης τους και την εξασφάλιση ισότιμης πρόσβασης. Αυτό το μοντέλο εταιρικής σχέσης βασίζεται στην προηγούμενη εμπειρία και θα επικεντρωθεί ειδικά στις ανάγκες της παγκόσμιας δημόσιας υγείας. Με αυτόν τον τρόπο, θα ενθαρρύνει τη στενή συνεργασία με τον δημόσιο και τον ιδιωτικό τομέα, συμπεριλαμβανομένων κυβερνητικών υπηρεσιών, ΜΚΟ, φαρμακευτικών εταιρειών και ακαδημαϊκών κύκλων. Απαιτούνται τρία εκατομμύρια ευρώ για την αρχική φάση έναρξης των δύο ετών. (WHOβ, 2015)

Το Εθνικό Ινστιτούτο Αλλεργιών και Μολυσματικών Νόσων (NiaID) διεξάγει και υποστηρίζει βασική και εφαρμοσμένη έρευνα για την καλύτερη κατανόηση, θεραπεία και πρόληψη λοιμώδους, ανοσολογικής και αλλεργικής νόσου. το NiaID είναι το κύριο κυβερνητικό οργανισμό στο πλαίσιο των Εθνικών Ινστιτούτων Υγείας των Η.Π.Α. (NIH) που χρηματοδοτεί την έρευνα και ανάπτυξη. Το 2015, το NiaID είχε προϋπολογισμό περίπου 4,4 δισεκατομμυρίων δολαρίων. (National institute for allergy and infectious Diseases 2015) Η Διεύθυνση Μικροβιολογίας και Μολυσματικών Ασθενειών είναι το τμήμα στο NiaID που είναι υπεύθυνο για την παροχή ευκαιριών χρηματοδότησης και πόρων για ερευνητές που υποστηρίζουν τη βασική έρευνα, την προκλινική ανάπτυξη και την κλινική αξιολόγηση των αντιβιοτικών. Σε άρθρο του Υπουργείου Υγείας του 2015, οι Outterson et al. ανέφεραν ότι η ετήσια χρηματοδότηση από το NiH για την έρευνα σχετικά με την αντιμικροβιακή αντοχή έχει σταθεροποιηθεί από το 2010 σε περίπου 350 εκατομμύρια δολάρια. Το 2013, η NiaID χορήγησε επιχορήγηση ύψους 62 εκατομμυρίων δολαρίων για 6,5 χρόνια για την ίδρυση της ομάδας αντιβακτηριακής αντίστασης.

Το αμερικανικό FDA είναι μια ομοσπονδιακή υπηρεσία του Υπουργείου Υγείας και Ανθρωπίνων Υπηρεσιών των ΗΠΑ. Συνεργάζεται με τους εταίρους για την αντιμετώπιση

του προβλήματος της αντοχής στα αντιβιοτικά. Σκοπός του είναι να εξασφαλίσει την ανάπτυξη νέων στρατηγικών, συμπεριλαμβανομένων νέων αντιβιοτικών και διαγνωστικών συσκευών. Το FDA συνεργάζεται με εξωτερικούς συνεργάτες για την προώθηση κλινικών δοκιμών. Ο οργανισμός είναι υπεύθυνος για την έγκριση των αντιβιοτικών στην αγορά στις ΗΠΑ και χρησιμοποιεί ορισμένα ρυθμιστικά εργαλεία για να στηρίξει την ανάπτυξή τους. Μερικοί από αυτούς τους μοχλούς είναι διαθέσιμοι μέσω της εφαρμογής της πράξης GaiN, η οποία επικυρώθηκε το 2012 ως μέρος της Πράξης για την Ασφάλεια και την Καινοτομία στη Διαχείριση Τροφίμων και Φαρμάκων. (transatlantic taskforce on antimicrobial resistance, 2014) Η πράξη GaiN επιτρέπει την αναγνώριση των χαρακτηρισμένων προϊόντων ειδικής ονομασίας για λοιμώδη νοσήματα (QiDP) σε μοναδικά μόρια. Αυτοί οι προσδιορισμοί QiDP επιτρέπουν την αναθεώρηση των μορίων προτεραιότητας καθώς και την ονομασία fasttrack, επιτρέποντας την έγκαιρη διαβούλευση μεταξύ των χορηγών FDA και των αντιβιοτικών. Μπορούν επίσης να επιτρέψουν επιπλέον πέντε χρόνια αποκλειστικότητας στην αγορά.

Το FDA έχει επίσης δημιουργήσει μια πολυεπιστημονική αντιβακτηριακή ομάδα εργασίας για να δώσει προτεραιότητα στην ανάπτυξη αντιβιοτικών. αυτή είναι μια προσέγγιση συνεργασίας που περιλαμβάνει ερευνητές στο πλαίσιο της FDA καθώς και ομάδες ενδιαφερομένων που ασχολούνται με την ανάπτυξη αντιβιοτικών. (center for Drug evaluation and research, 2014) Στο πλαίσιο της ομάδας εργασίας επικεντρώνεται η προσοχή στη βελτίωση της αποτελεσματικότητας των κλινικών δοκιμών για την ενίσχυση της αντιβιοτικής ανάπτυξης. Μια άλλη προτεινόμενη πρωτοβουλία είναι ένα πρόγραμμα περιορισμένου πληθυσμού αντιβακτηριακών φαρμάκων (IPaD) στο πλαίσιο του κτηνιατρικού νόμου του 21ου αιώνα. (Pew charitable trusts. LPAD, 2015)

Αυτό θα παρείχε στη FDA ένα νέο μονοπάτι έγκρισης για την εξομάλυνση της διαδικασίας ανάπτυξης αντιβιοτικών για να επιτρέψει την πρόσβαση στα αντιβιοτικά σε ασθενείς με σοβαρές βακτηριακές λοιμώξεις που δεν διαθέτουν τις κατάλληλες θεραπευτικές επιλογές. Αυτά τα αντιβιοτικά θα μελετήθηκαν σε μικρότερους κλινικούς πληθυσμούς και θα καθιστούσαν την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα για έναν περιορισμένο πληθυσμό (δηλ. όχι γενικευμένο στον πληθυσμό ασθενών στο σύνολό του). (Woodcock, 2014)

Αυτές οι πρωτοβουλίες που περιγράφονται δρουν ως κίνητρα έλξης, και συγκεκριμένα με ρυθμιστικές στρατηγικές, για την επιτάχυνση της ανάπτυξης νέων αντιβιοτικών. Με τη χορήγηση των ονομασιών QiDP σε μοναδικά μόρια, η πράξη GaiN ενθαρρύνει την ευθυγράμμιση μεταξύ των ρυθμιστικών οργανισμών και της βιομηχανίας και βελτιώνει την ελκυστικότητα της ανάπτυξης αντιβιοτικών στην αγορά. Αυτό στοχεύει στα τελευταία στάδια της αλυσίδας αξίας των αντιβιοτικών (έγκριση αγοράς και εμπορευματοποίηση). (Chorzelski, S. et al., 2015)

Τα πιο πρόσφατα δεδομένα από τις ευρωπαϊκές εκθέσεις για την παρακολούθηση των αντιβιοτικών διαπίστωσαν ότι τα ποσοστά ανθεκτικότητας στα αντιβιοτικά των *Escherichia coli* και / ή της *Klebsiella pneumoniae* ποικίλλουν σημαντικά μεταξύ των χωρών. Οι τιμές των ανθεκτικών *E. Coli* ποικίλουν 18 φορές μεταξύ Σουηδίας (1,0%) και Ελλάδας (18,2%) και για το *K. Pneumoniae* οι διαφορές ήταν ακόμη πιο έντονες, κυμαινόμενες από 0,7% στη Σουηδία έως 64,1% στην Ελλάδα (Ευρωπαϊκό Κέντρο Νόσου Πρόληψη και Έλεγχος, 2011).

Ωστόσο, η ανθεκτικότητα στα αντιβιοτικά των *E. Coli* και *Klebsiella spp.* είναι υψηλότερη στην Ασία ($\geq 60\%$), με ποσοστά 10-30% στη Νότια Ευρώπη και 5-10% στη Βόρεια Ευρώπη, την Αυστραλασία και τη Βόρεια Αμερική (Livermore, 2012).

Τα ευρωπαϊκά στοιχεία από το 2011 καταδεικνύουν μια ανησυχητική αύξηση της αντίστασης αυτών των οργανισμών, ενώ περίπου το ένα τρίτο των ευρωπαϊκών χωρών παρουσιάζουν αύξηση της συνδυασμένης αντίστασης σε κεφαλοσπορίνες τρίτης γενιάς, φθοροκινολόνες και αμινογλυκοσίδες κατά τα προηγούμενα 4 χρόνια (Ευρωπαϊκό Κέντρο Πρόληψης και Ελέγχου Νόσων , 2011).

Ορισμένοι από αυτούς τους τύπους αντιβιοτικών θεωρούνται από την ΠΟΥ ως «εξαιρετικά σημαντικές αντιμικροβιακές ουσίες» στην ιατρική (WHO, 2009) και αυτά τα αντιβιοτικά ευρέως φάσματος θα πρέπει να αποφεύγονται όταν τα αντιβιοτικά μικρού φάσματος παραμένουν αποτελεσματικά, καθώς αυξάνουν επίσης τον κίνδυνο της μόλυνσης από *Clostridium difficile*, MRSA και ανθεκτικές λοιμώξεις του ουροποιητικού συστήματος (Public Health England, 2013).

Το πρόβλημα της αντίστασης όχι μόνο αφορά την κοινότητα, αλλά και το άτομο. Μια πρόσφατη ανασκόπηση που περιγράφει ασθενείς με λοιμώξεις του βακτηριακού ουροποιητικού συστήματος και της αναπνευστικής οδού που έλαβαν αντιβιοτικά ανέφερε ότι η ατομική αντίσταση μπορεί να παραμείνει μέχρι και 12 μήνες μετά τη θεραπεία, δημιουργώντας έτσι καταστάσεις με την ανάγκη να απαιτούνται αντιβιοτικά δεύτερης γραμμής (Costelloe et al. 2010).

Η μόλυνση με ανθεκτικά στα αντιβιοτικά βακτήρια μπορεί να προκαλέσει σοβαρές ασθένειες, αυξημένα ποσοστά θνησιμότητας και αυξημένο κίνδυνο επιπλοκών και εισαγωγής στο νοσοκομείο (Kollef, 2008; Paul et al. 2010; Λίβερμορ, 2012). Σύμφωνα με το Ευρωπαϊκό Κέντρο Πρόληψης και Ελέγχου Νόσων, 25.000 άνθρωποι στην Ευρώπη πεθαίνουν κάθε χρόνο ως άμεσο αποτέλεσμα της ανθεκτικής λοίμωξης (Ευρωπαϊκό Κέντρο Πρόληψης και Ελέγχου Νόσων, 2011).

Η ανθεκτικότητα στα αντιβιοτικά οδηγεί σε αυξημένο κόστος υγειονομικής περίθαλψης. Εκτιμάται ότι οι επιπλοκές που συνδέονται με την αντοχή στα αντιβιοτικά κοστίζουν 9 δισεκατομμύρια ευρώ ετησίως στην Ευρώπη (Oxford and Kozlov, 2013). Μια πρόσφατη ανασκόπηση έδειξε ότι το πρόσθετο κόστος αντίστασης θα μπορούσε να είναι £ 20,000 ανά επεισόδιο ασθενούς στο νοσοκομείο (Smith and Coast, 2013).

Στο πλαίσιο λίγων καινοτόμων ή νέων αντιβιοτικών στον αγωγό ανάπτυξης φαρμάκων, η Παγκόσμια Οργάνωση Υγείας (WHO) περιγράφει το μέλλον ενός μετά-αντιβιοτικού κόσμου και προειδοποιεί ότι όχι μόνο αυτό θα εξαλείψει την πρόοδο της υγειονομικής περίθαλψης που πραγματοποιήθηκε τα τελευταία 100 χρόνια, στα περισσότερα μέρη του ανεπτυγμένου και του αναπτυσσόμενου κόσμου, αλλά μπορεί επίσης να οδηγήσει σε απλές μολύνσεις που θα καταστούν ανεξέλεγκτες και δυνητικά θανατηφόρες (Παγκόσμια Οργάνωση Υγείας, 2012a, 2012b).

Ο επικεφαλής ιατρικός διευθυντής του Ηνωμένου Βασιλείου επεσήμανε την ανάγκη για τους κλινικούς ιατρούς να διατηρήσουν την αποτελεσματικότητα των αντιβιοτικών δίνοντας σαφείς οδηγίες βάσει της τεκμηρίωσης σχετικά με την ορθή χρήση τους (Υπουργείο Υγείας, 2012) και δήλωσε ότι χάνουμε τη μάχη κατά των μολυσματικών ασθενειών και τα αντιβιοτικά μπορεί να μην είναι πλέον αποτελεσματικά μακροπρόθεσμα (Davies et al. 2013).

Τα περισσότερα αντιβιοτικά που χρησιμοποιούνται στην ιατρική συνταγογραφούνται από γενικούς ιατρούς (GP). Στην πραγματικότητα, η πρωτοβάθμια φροντίδα αντιπροσωπεύει το 80-90% όλων των αντιβιοτικών συνταγών στην Ευρώπη και τα περισσότερα αντιβιοτικά συνταγογραφούνται για λοιμώξεις του αναπνευστικού συστήματος (Ευρωπαϊκό Κέντρο Πρόληψης και Ελέγχου Νόσων, 2014).

Η χρήση αντιβιοτικών είναι επίσης πολύ σημαντική σε άλλους τομείς. για παράδειγμα, περίπου το 80% των αντιβιοτικών στις Ηνωμένες Πολιτείες καταναλώνεται στη γεωργία, τη γεωργία και την υδατοκαλλιέργεια (Hollis and Ahmed, 2013). Τα δεδομένα δείχνουν μια άμεση συσχέτιση μεταξύ της χρήσης αντιβιοτικών και της αντίστασης. Οι χώρες με υψηλότερη κατανάλωση αντιβιοτικών παρουσιάζουν υψηλότερα ποσοστά αντοχής (Goossens et al. 2005; Riedel et al. 2007).

Η συνταγογράφηση αντιβιοτικών διαφέρει σημαντικά από τη μία χώρα στην άλλη, αν και δεν υπάρχουν ενδείξεις διαφορών όσον αφορά τον επιπολασμό των μολυσματικών ασθενειών. Κατά μέσο όρο, ο ευρωπαϊκός ρυθμός κατανάλωσης αντιβιοτικών ορίζεται ως 18,3 ημερήσιες δόσεις / 1000 κάτοικοι ημερησίως (DID) το 2010, με το υψηλότερο ποσοστό στην Ελλάδα με 39,4 DID και το χαμηλότερο σε δύο χώρες της Βαλτικής με 11,1 DID ή 11,2 DID της Ολλανδίας (Ευρωπαϊκό Κέντρο Πρόληψης και Ελέγχου Νόσων, 2010). Μια πρόσφατη μελέτη έδειξε ότι η κατανάλωση αντιβιοτικών είναι ακόμη μεγαλύτερη στις νέες νότιες και ανατολικοευρωπαϊκές χώρες, με χρήση αντιβιοτικών 42,3 DID στην Τουρκία (Versporten et al. 2014).

Στην Ευρώπη, οι λοιμώξεις του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος αντιπροσωπεύουν το 57% των χρησιμοποιούμενων αντιβιοτικών, με 30% ακόμη για τις λοιμώξεις του κατώτερου αναπνευστικού συστήματος. αντίθετα, η επόμενη πιο συχνή κατάσταση είναι οι λοιμώξεις του ουροποιητικού συστήματος στο 7% (van der Velden et al. 2013).

Επιπλέον, οι λοιμώξεις του αναπνευστικού συστήματος είναι το πλέον συχνά αντιμετωπισμένο οξύ πρόβλημα στην πρωτοβάθμια φροντίδα (Francis et al. 2009), με τις περισσότερες να προκαλούνται από έναν ιό, στον οποίο τα αντιβιοτικά έχουν αποδειχθεί ότι έχουν περιορισμένη επίδραση στα συμπτώματα. Σε μια πρόσφατη ελεγχόμενη κλινική δοκιμή με εικονικό φάρμακο, με δεδομένα από το πρόγραμμα GRACE (<http://www.grace-irti.org>) σε 12 ευρωπαϊκές χώρες, συμπεριλαμβανομένων

περισσότερων από 3000 ενηλίκων με οξύ βήχα (≤ 28 ημέρες) και χωρίς υποψία πνευμονίας με βάση κλινικούς λόγους, το ποσοστό των ασθενών με νέα ή επιδεινούμενα συμπτώματα παρατηρήθηκε ελαφρά λιγότερο συχνά μεταξύ των ατόμων που έλαβαν αμοξικιλίνη 3 g ημερησίως σε σύγκριση με τους μάρτυρες (16% έναντι 19%, αριθμός που απαιτείται για τη θεραπεία = 30), αλλά ο επιπολασμός της ναυτίας, η διάρροια ή το εξάνθημα εμφανίστηκαν συχνότερα στην πρώτη (αριθμός που απαιτείται για βλάβη = 23) (Little et al. 2013α)

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4. ΦΑΡΜΑΚΟΕΠΑΓΡΥΠΝΗΣΗ

Η σημασία της Φαρμακοεπαγρύπνησης

Η σωστή χρήση των φαρμάκων είναι βασικής σημασίας και πολλές φορές διαμορφώνει το προφίλ ενός ασθενούς σχετικά με την ορθή χρήση των φαρμακευτικών ουσιών. Ο εθισμός είναι από το λατινικό ρήμα *addicere*, που σημαίνει «να δεσμεύσει ένα άτομο σε ένα πράγμα ή άλλο». Συχνά χρησιμοποιείται εναλλακτικά με τον όρο εξάρτηση, που υποδηλώνει ένα σύμπλεγμα ασθένειας που χαρακτηρίζεται από επαναλαμβανόμενη, ψυχαναγκαστική, ενίοτε ανεξέλεγκτη συμπεριφορά που επιμένει. Για πολλούς ανθρώπους ο εθισμός γίνεται χρόνιος, με περίοδο υποτροπής αλλά και αποχής. (Abadinsky H, 2010)

Από την αρχαιότητα γίνεται μνεία σχετικά με τις δράσεις των φαρμάκων. Συγκεκριμένα οι πρώτες αναφορές βρίσκονται στα ομηρικά έπη. Ο Όμηρος στην Ιλιάδα αναφέρει τον Ασκληπιό ως πολεμιστή- βασιλιά με βαθιά γνώση της ιατρικής. Με διάφορα βότανα, έμπλαστρα και χειρουργικές επεμβάσεις θέραιπε πολλούς αρρώστους. Περίφημα γι' αυτό το λόγο ήταν και τα λεγόμενα Ασκληπιεία, που αποτελούσαν χώρους λατρείας αλλά και θεραπείας μέσω της εγκοίμησης. Οι Αρχαίοι Έλληνες, Αιγύπτιοι αλλά και άλλοι πολιτισμοί αρχικά χρησιμοποιούσαν μέρη των φυτών, ρίζες φύλλα, άνθη, καρπούς, αλλά και ζωικά υποπροϊόντα, όπως μέρη του σώματος του ζώου, εκκρίσεις, και ορυκτά για θεραπευτικούς σκοπούς. Η χρήση τους μπορούσε να πραγματοποιηθεί είτε άνευ επεξεργασίας είτε με απλές μεθόδους επεξεργασίας όπως ξήρανση ή βράσιμο. (Σιδηροπούλου Μ, 2011)

Οι ευρωπαϊκοί φορείς χάραξης εθνικής πολιτικής συμφωνούν σε μεγάλο βαθμό στους βασικούς στόχους τους, που τα συστήματα υγειονομικής περίθαλψης θα πρέπει να επιδιώκουν. Ο κατάλογος είναι εντυπωσιακά απλός: καθολική πρόσβαση για όλους τους πολίτες, αποτελεσματική φροντίδα για καλύτερα αποτελέσματα στην υγεία,

αποτελεσματική χρήση των πόρων, υψηλή ποιότητα υπηρεσιών και ανταπόκριση στις ανησυχίες του ασθενούς. Είναι μια φόρμουλα που αντηχεί σε όλο το πολιτικό φάσμα και που, μερικές φορές διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στις πιο πρόσφατες ευρωπαϊκές εθνικές προεκλογικές εκστρατείες. (Mossialos E & Mrazek M, 2004)

Ο θεράπων ιατρός κατά τη χορήγηση ενός φαρμάκου θα πρέπει να είναι σίγουρος ότι ο ασθενής που λαμβάνει το φάρμακο είναι ο ασθενής, για τον οποίο έχει διαταχθεί το φάρμακο. Τα ονόματα των φαρμάκων μπορεί να προκαλέσουν σύγχυση, ειδικά όταν ηχούν παρόμοια ή οι ορθογραφίες είναι παρόμοιες. Το άτομο που χορηγεί το φάρμακο θα πρέπει να συγκρίνει τη φαρμακευτική αγωγή και την ετικέτα του δοχείου. (Acosta R, 2005)

Ορισμός ανεπιθύμητης ενέργειας

Η ανεπιθύμητη ενέργεια μπορεί να διαχωριστεί σε τρεις κατηγορίες.

A. Ύποπτη ανεπιθύμητη ενέργεια φαρμάκου: αναφορά που υποδηλώνει πως ένα άτομο έχει λάβει το φαρμακευτικό φάρμακο ενός Κατόχου Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) και υπάρχει μία πιθανή αιτιότητα ανάμεσα στο συμβάν (ή τη συγκεκριμένη περίπτωση) και το φάρμακο. (ΣΦΕΕ, 2012)

B. έγκυρη ανεπιθύμητη ενέργεια φαρμάκου: αναφορά ύποπτης ανεπιθύμητης ενέργειας, η οποία προέρχεται από έναν επαγγελματία υγείας που μπορεί να προσδιοριστεί (αναφέρων), έναν ασθενή που μπορεί να προσδιοριστεί και ένα φάρμακο που μπορεί επίσης να προσδιοριστεί. Μια ανεπιθύμητη ενέργεια δεν θεωρείται έγκυρη εάν δεν είναι διαθέσιμα ένα ή περισσότερα από τα παραπάνω στοιχεία. (ΣΦΕΕ, 2012)

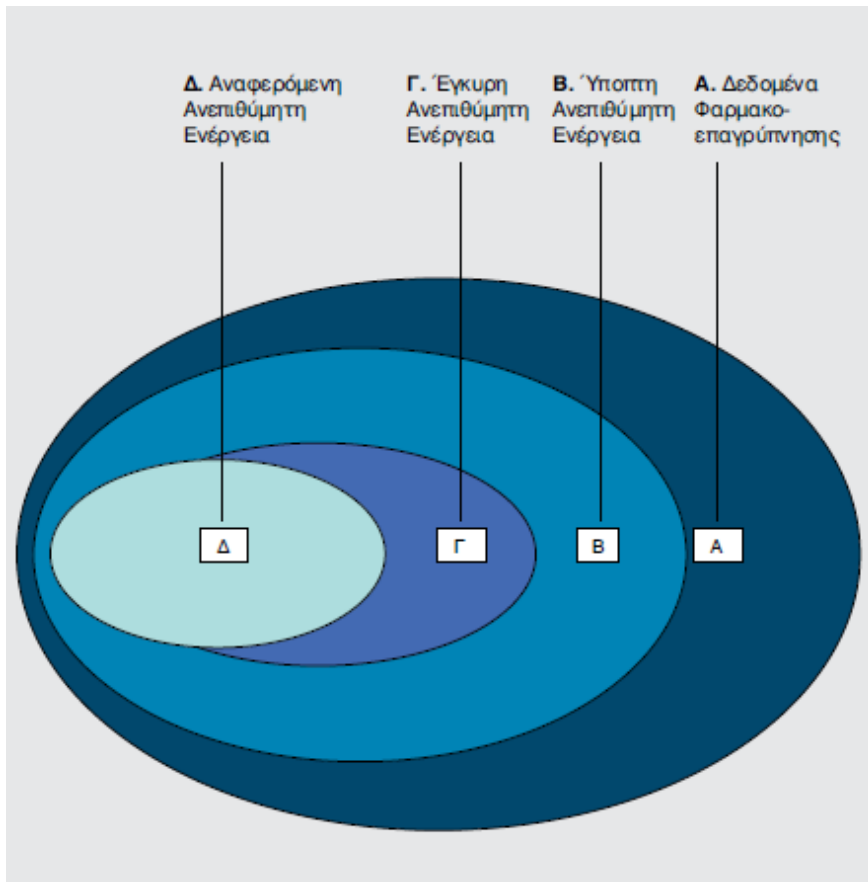
Γ. Αναφερόμενη ανεπιθύμητη ενέργεια φαρμάκου: αναφορά, η οποία περιέχει όλα τα απαιτούμενα στοιχεία της ύποπτης ανεπιθύμητης ενέργειας, αλλά και ικανοποιεί τις θεσμοθετημένες απαιτήσεις για αναφορά στον ΕΟΦ και τις αρμόδιες αρχές (π.χ. σοβαρή ανεπιθύμητη ενέργεια). (ΣΦΕΕ, 2012)

Μέθοδοι αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών

Σύμφωνα με τον ΣφΕΕ «Ως δεδομένα φαρμακοεπαγρύπνησης ορίζονται οι πληροφορίες που παρατίθενται κατωτέρω, οι οποίες έχουν περιέλθει σε γνώση των Κατόχων Άδειας Κυκλοφορίας και περιγράφουν ότι ένα άτομο έχει:

- Ένα μη επιθυμητό ιατρικό συμβάν
- Έχει λάβει μη αποτελεσματική θεραπεία
- Έχει λάβει ή εκτεθεί τυχαία σε φάρμακο κατά τη διάρκεια εγκυμοσύνης
- Έχει εκτεθεί ενδεχομένως σε μετάδοση μολυσματικού παράγοντα μέσω ενός φαρμακευτικού προϊόντος
- Έχει λάβει υπερβολική δόση
- Έχει εμφανίσει αλληλεπίδραση φαρμάκων
- Έχει κάνει κατάχρηση ή λανθασμένη χρήση ή μη εγκεκριμένη (εκτός ένδειξης) χρήση φαρμακευτικού προϊόντος
- Έχει προβεί σε τυχαία κατά λάθος λήψη φαρμάκου
- Έχει υποβληθεί σε λανθασμένη φαρμακευτική αγωγή (ιατρικό σφάλμα)

Όλα τα ανωτέρω ενδεχομένως αποτελούν ανεπιθύμητα συμβάντα ή ανεπιθύμητες ενέργειες.» (ΣΦΕΕ, 2012)



Εικόνα 13: Διάγραμμα Venn που απεικονίζει τα σύνολα των δεδομένων φαρμακοεπαγρύπνησης που έχουν σχέση με τα Ανεπιθύμητα Συμβάντα (ΑΣ). (ΣΦΕΕ, 2012)

Μελέτες

Με την ανακάλυψη της πενικιλίνης το 1929 και μετέπειτα εργασίες που οδήγησαν στην μετέπειτα βιομηχανική παραγωγή αυτής της ένωσης, μπορούμε να πούμε ότι η «Χρυσή Εποχή των αντιβιοτικών» ξεκίνησε. (Newman, 2019) Η κακή χρήση των αντιβιοτικών από το ιατρικό επάγγελμα είναι παγκόσμια ανησυχία. Η εξέταση των γνώσεων των γιατρών σχετικά με τα αντιμικροβιακά θα είναι σημαντική για την ανάπτυξη στρατηγικών για τη βελτίωση της χρήσης αντιβιοτικών. Η εκτεταμένη ακατάλληλη χρήση αντιβιοτικών θεωρείται ως μία από τις σημαντικές αιτίες της ανάπτυξης μικροβιακής αντοχής στα αντιβιοτικά. Αυτά τα γεγονότα έχουν ωθήσει πολλούς ιθύνοντες να ζητήσουν βελτιώσεις στον τρόπο με τον οποίο οι ιατροί «συνταγογραφούν αντιμικροβιακά φάρμακα στους ασθενείς. Η έκταση των γνώσεων των ιατρών σχετικά με τη χρήση αντιβιοτικών έχει αναγνωριστεί ως ένας βασικός παράγοντας που επηρεάζει την ατομική συμπεριφορά συνταγογράφησης. Ως εκ τούτου, είναι σημαντικό να κατανοείται καλύτερα το εύρος των γνώσεων που έχουν οι ιατροί σχετικά με τη χρήση αντιβιοτικών. (Yu Bai et al, 2016)

Σε επίπεδο στρατηγικού σχεδιασμού και πολιτικών δράσεων προτείνεται η διαμόρφωση ενός Εθνικού Σχεδίου Δράσης για την αντιμετώπιση της μικροβιακής αντοχής με μετρήσιμους στόχους και το χρονικό πλαίσιο υλοποίησης, η ενίσχυση των υγειονομικών ιδρυμάτων προκειμένου να προγραμματίσουν προληπτικές δράσεις και έλεγχο λοιμώξεων καθώς και επιτήρησης της κατανάλωσης και της ορθής χρήσης των αντιβιοτικών και η προώθηση δράσεων στην κοινότητα για τη βελτίωση της συνταγογράφησης και της χρήσης των αντιβιοτικών. Μέσω θεσμικού πλαισίου μπορεί να καταστεί εφικτό, καθώς το εκάστοτε θεσμικό πλαίσιο θα δίνει το δικαίωμα συνταγογράφησης των αντιβιοτικών μόνο σε ιατρούς και θα πρέπει να τεθεί και σχετικός έλεγχος σε ότι αφορά τους φαρμακοποιούς και τη χορήγηση εξ αυτών αντιβιοτικών σκευασμάτων. (Υπουργείο Υγείας, 2019)

Η εκπαίδευση και η ευαισθητοποίηση μεταξύ των ατόμων που εμπλέκονται σε αντιμικροβιακή χρήση είναι ζωτικής σημασίας για τη συγκράτηση της μικροβιακής αντοχής. Χωρίς την αναγνώριση ή την κατανόηση του αυξανόμενου προβλήματος της αντιμικροβιακής αντοχής, υπάρχει μικρή ελπίδα για δράση. Στην περιοχή του Δυτικού

Ειρηνικού, μια ανάλυση κατάστασης χώρας το 2014 διαπίστωσε ότι η δημόσια ευαισθητοποίηση απουσίαζε ή ήταν πολύ χαμηλή στο 93% των κρατών μελών. Όλα τα εμπλεκόμενα μέρη, συμπεριλαμβανομένων των υπευθύνων για τη χάραξη πολιτικής, των ρυθμιστικών αρχών, της φαρμακευτικής βιομηχανίας, των συνταγογράφων, των φαρμακοποιών και του ευρέος κοινού πρέπει να ενημερώνονται για το θέμα της αντιμικροβιακής αντοχής και να κατανοούν πώς οι ενέργειές τους μπορούν να βοηθήσουν στην αποτροπή της εξάπλωσής τους. (WHO, 2016)

Ορισμένες συστάσεις έγιναν σε όλες τις μελέτες για τη μείωση της ακατάλληλης χρήσης αντιβιοτικών. Οι συστάσεις αφορούσαν την εφαρμογή ρυθμιστικών μέτρων που περιορίζουν την πρόσβαση σε φάρμακα που χορηγούνται μόνο με ιατρική συνταγή σε χώρες όπου τα αντιβιοτικά είναι διαθέσιμα χωρίς ιατρική συνταγή. τον έλεγχο του ιατρού με υπερβολική συνταγογράφηση μέσω κατάλληλων παρεμβάσεων, όπως η παροχή συμβουλών σε αυτούς να συνταγογραφήσουν τον ακριβή αριθμό δισκίων ή καψουλών για μια συγκεκριμένη περίοδο θεραπείας. την εκπαίδευση των επαγγελματιών του τομέα της υγείας, ιδίως των φαρμακοποιών, προκειμένου να ενισχυθεί ο ρόλος τους στην παροχή συμβουλών στους ασθενείς σχετικά με τη σωστή χρήση των συνταγογραφούμενων αντιβιοτικών και την απαγόρευση χορήγησης αντιβιοτικών χωρίς συνταγή · βελτίωση της επικοινωνίας σχετικά με την καταλληλότητα των αντιβιοτικών μεταξύ των επαγγελματιών του τομέα της υγείας και των ασθενών · αναπτύσσοντας ένα συνεχές εθνικό σύστημα κατανάλωσης αντιβιοτικών και επιτήρησης αντίστασης · επικαιροποιώντας την πολιτική για τα αντιβιοτικά και τον οδηγό για τη θεραπεία με αντιβιοτικά. τη σύσταση εθνικής θεραπευτικής συμβουλευτικής επιτροπής για τα αντιβιοτικά. και την καθιέρωση σειράς εθνικών κατευθυντήριων γραμμών θεραπείας που βασίζονται σε αποδεικτικά στοιχεία. (Alhomoud, Faten et al., 2017)

Μια άλλη σύσταση, που εξετάστηκε σε πολλές μελέτες, ήταν η βελτίωση της χρήσης εκστρατειών μαζικών μέσων ενημέρωσης με στόχο την αποτελεσματική στοχοθέτηση των δημόσιων εκπαιδευτικών προγραμμάτων. Οι εκστρατείες αυτές θα πρέπει όχι μόνο να διαδίδουν πληροφορίες σχετικά με την ορθή χρήση των αντιβιοτικών και τους πιθανούς κινδύνους που σχετίζονται με την ακατάλληλη χρήση τους, να χρησιμοποιήσει θεωρίες συμπεριφοράς και πειθούς και να επαναληφθεί για να στοχεύσει τροποποιήσεις

στις στάσεις του κινδύνου για την υγεία. Κάθε εκστρατεία θα πρέπει να ακολουθείται από αξιολόγηση της αποτελεσματικότητάς του. Περαιτέρω έρευνα που διερευνά γνώσεις, συμπεριφορές και πρακτικές για τη χρήση αντιβιοτικών μεταξύ ομογενών θα βοηθήσει στην υιοθέτηση και εφαρμογή μελλοντικών επιτυχημένες πολιτικές για την προώθηση της ορθολογικής χρήσης αντιβιοτικών στο κοινό στις χώρες της Μέσης Ανατολής. Απαιτούνται επείγοντως προοπτικές μελέτες για τον προσδιορισμό του επιπέδου της μικροβιακής αντοχής και της αποτυχίας της θεραπείας μεταξύ των αυτοβλεπόμενων χρηστών αντιβιοτικών. (Alhomoud, Faten et al., 2017)

Σε άρθρο της Καθημερινής η Γείτονα επισημαίνει ότι «Σε διεθνές επίπεδο παρατηρείται έντονη κινητικότητα στα θέματα πολιτικής και οικονομίας του φαρμάκου, με παρεμβάσεις οργανωτικού, διοικητικού, ρυθμιστικού και διαχειριστικού χαρακτήρα. Κοινή συνιστώσα όλης της προσπάθειας είναι η εισαγωγή της κοινωνικοοικονομικής αξιολόγησης, που συνδέει την ποιότητα με το κόστος». (Φούρα, 2001)

Σύμφωνα με τη μελέτη των Toska & Geitona (2015) η Ελλάδα είναι μεταξύ των χωρών με τα υψηλότερα ποσοστά αντιμικροβιακής αντοχής (AMR) και ταυτόχρονης κατανάλωσης αντιβιοτικών. Τα αποτελέσματα σχετικού ερωτηματολογίου έδειξαν ότι το 87% των συμμετεχόντων η μη συνετή συνταγογράφηση αποτελεί σημαντική αιτία της AMR. Η διαγνωστική αβεβαιότητα αναφέρεται σε 55,5% ως η κύρια αιτία της μη συνετής συνταγογράφησης αντιβιοτικών και το 94% πρότεινε τη χρήση πρωτοκόλλων και κατευθυντήριων οδηγιών ως το κύριο μέτρο για τον έλεγχο της υπέρβασης των συνταγογραφήσεων. Η γονική ζήτηση για αντιβιοτικά στα νοσοκομεία αυξήθηκε σύμφωνα με το 51,8% των ερωτηθέντων. Υπήρξε ισχυρή συσχέτιση μεταξύ των κοινωνικοδημογραφικών χαρακτηριστικών και της αντοχής στα αντιβιοτικά, καθώς και της μη συνετής συνταγογράφησης.

Πρόσθετα, σε μελέτη των Geitona et al (2015) αναφέρεται ότι τα αποτελέσματα της μελέτης θα μπορούσαν να βοηθήσουν τους υπεύθυνους για τη λήψη αποφάσεων σχετικά με τον τρόπο διαχείρισης των ιατρικών πρακτικών των ιατρών προκειμένου να μειωθούν τα υψηλά ποσοστά κατανάλωσης αντιβιοτικών που αντιμετωπίζει η Ελλάδα. Συγκεκριμένα η μελέτη διεξήχθη σε δημόσια νοσοκομεία που παρέχουν δευτεροβάθμια και τριτοβάθμια παιδιατρική φροντίδα από τον Ιανουάριο έως τον Ιούλιο του 2012.

Συνολικά, 275 ιατροί απάντησαν στο ερωτηματολόγιο (ποσοστό ανταπόκρισης 61%). Η πλειοψηφία των ιατρών ανέφερε ότι συνταγογραφούσε εμπειρικά αντιβιοτικά σε πιθανές μολύνσεις από στρεπτόκοκκο ομάδας A (56,9%) και εφάρμοσε την προσέγγιση "προσεκτική αναμονή" στην οξεία μέση ωτίτιδα (65,5%). Επιπλέον, δεν αισθάνονταν διαγνωστική αβεβαιότητα (74%) και δεν επηρεάστηκαν από τη γονική ζήτηση (81%). Τέλος, όταν συνταγογραφούσαν, δεν έλαβαν υπόψη το κόστος των φαρμάκων (64,4%). Το φύλο, η εμπειρία των ιατρών και ο τύπος του νοσοκομείου (εξειδικευμένο ή γενικό νοσοκομείο) εντοπίστηκαν ως παράγοντες πρόγνωσης των πρακτικών συνταγογράφησης.

Στο Vellore της Νότιας Ινδίας πραγματοποιήθηκε ποιοτική μελέτη με τη χρήση συζητήσεων ομάδας εστίας μεταξύ ιατρών, φαρμακοποιών και του ευρύ κοινού. Δημιουργήθηκαν οκτώ ομάδες με έξι ως οκτώ συμμετέχοντες η κάθε μία. Τα θέματα που εξετάστηκαν ήταν: η κατανόηση των λοιμώξεων, των αντιβιοτικών και της αντίστασης, των πρακτικών και της πίεσης που προκαλούν τη χρήση αντιβιοτικών, και οι στρατηγικές για κατάλληλη χρήση. Τα δεδομένα μεταγράφηκαν, αναλύθηκαν, επαληθεύτηκαν και συντάχθηκε μια σύνοψη με χαρακτηριστικά και τιμές. Διαπιστώθηκε ότι το κοινό είχε ελάχιστη επίγνωση της αντίστασης, των αντιβιοτικών και των λοιμώξεων. Ήθελαν συμπτωματική ανακούφιση. Οι ιατροί ανέφεραν συσχέτιση σε ότι αφορά τη συνταγογράφηση αντιβιοτικών και τις προσδοκίες των ασθενών για ταχεία ανάρρωση. Τα κίνητρα της φαρμακευτικής βιομηχανίας και ο ανταγωνισμός μεταξύ παρόχων υπηρεσιών υγείας ήταν οι κύριες δεοντολογικές προκλήσεις. Οι προτεινόμενες στρατηγικές παρέμβασης από τους συμμετέχοντες περιελάμβαναν τη δημιουργία ευαισθητοποίησης του κοινού, την καλύτερη επικοινωνία μεταξύ παρόχων υγειονομικής περίθαλψης, τη βελτίωση της διαγνωστικής υποστήριξης, την αυστηρή εφαρμογή κατευθυντήριων γραμμών, τη συνεχή εκπαίδευση και την ενίσχυση των κανονισμών. (Chandy et al, 2013)

Πρόσθετα, στόχος της μελέτης των Yu Bai et al, ήταν η διερεύνηση των γνώσεων των κινέζων γιατρών σχετικά με τα αντιβιοτικά και η αποκάλυψη των παραγόντων που σχετίζονται με το επίπεδο γνώσης τους. Μια διατομεακή έρευνα διεξήχθη στο Shanxi στην κεντρική Κίνα. Συνολικά, 761 γιατροί ερευνήθηκαν χρησιμοποιώντας ένα δομημένο αυτοδεσμοποιημένο ερωτηματολόγιο. Χρησιμοποιήθηκε ένα γενικευμένο

μοντέλο γραμμικής παλινδρόμησης για τον εντοπισμό των παραγόντων που σχετίζονται με τις γνώσεις των ιατρών σχετικά με τα αντιβιοτικά. Με βάση το άριστο 10 της βαθμολογίας, η μέση βαθμολογία για τις γνώσεις των ιατρών σχετικά με τα αντιβιοτικά ήταν 6,29 (SD = 1,79). Η γενικευμένη ανάλυση γραμμικής παλινδρόμησης έδειξε ότι οι ιατροί που είτε εργάζονταν στο τμήμα εσωτερικής ιατρικής, οι οποίοι ήταν κύριοι ιατροί είτε είχαν λάβει συνεχή εκπαίδευση σε αντιβιοτικά, είχαν καλύτερη γνώση των αντιβιοτικών. Σε σύγκριση με τους ιατρούς που εργάζονται σε τριτοβάθμια νοσοκομεία, οι ιατροί που εργάζονται σε δευτεροβάθμια νοσοκομεία ή στις εγκαταστάσεις πρωτοβάθμιας υγειονομικής περίθαλψης είχαν φτωχότερες γνώσεις σχετικά με τα αντιβιοτικά. Οι Κινέζοι ιατροί έχουν άριστη γνώση σχετικά με τα αντιμικροβιακά κατέληξε η έρευνα. Η συνεχής εκπαίδευση είναι αποτελεσματική για την ενίσχυση της γνώσης των ιατρών, αλλά το αποτέλεσμα παραμένει να βελτιωθεί περαιτέρω. Οι περισσότεροι στοχοθετημένες παρεμβάσεις και εκπαιδευτικά προγράμματα θα πρέπει να βελτιώσουν τη γνώση σχετικά με τα αντιμικροβιακά φάρμακα, ιδίως για τους ιατρούς που εργάζονται σε ιδρύματα πρωτοβάθμιας περίθαλψης. (Yu Bai et al, 2016)

Στο The Lancet, ο Paul Little και οι συνάδελφοί του δημοσίευσαν ευρήματα από την τυχαίοποιημένη δοκιμή τους, δείχνοντας ότι η εκπαίδευση στο Διαδίκτυο μπορεί να οδηγήσει σε σημαντικές μειώσεις στην αντιβιοτική συνταγογράφηση για λοιμώξεις του αναπνευστικού συστήματος. Τα αποτελέσματά τους είναι σημαντικά για τους εργαζόμενους στον τομέα της υγειονομικής περίθαλψης στη Μέση Ανατολή, όπου τα αντιβιοτικά συνήθως χρησιμοποιούνται υπερβολικά, συνήθως για προφυλλική θεραπεία όταν δεν αναφέρονται. Η υπερβολική χρήση αντιβιοτικών έχει κλινική και οικονομική σημασία. Τα ευρήματα από μια μελέτη για τις χειρουργικές επεμβάσεις σε ένα τουρκικό νοσοκομείο έδειξαν ότι η περιεγχειρητική αντιβιοτική προφύλαξη δόθηκε σε περισσότερο από το 90% των 625 διαδικασιών που έγιναν. σε 78 (13%) των διαδικασιών τα αντιβιοτικά υποδείχθηκαν αλλά δεν χρησιμοποιήθηκαν, σε 44 (7%) των διαδικασιών χρησιμοποιήθηκαν αλλά δεν υποδείχθηκαν. Η κατάχρηση αντιβιοτικών επεκτάθηκε και στην μετεγχειρητική περίοδο. Σε μια πανεθνική μελέτη που έγινε το 2010 στο Κουβέιτ, 135 (50%) από 270 ασθενείς με λοιμώξεις του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος έλαβαν αντιβιοτικές ουσίες - αυτή η χρήση αντιβιοτικών ενδείκνυε μόνο σε οκτώ ασθενείς. Τα ευρήματα από μια μελέτη που πραγματοποιήθηκε σε έξι νοσοκομεία

διδασκαλίας στο Shiraz του Ιράν έδειξαν επίσης ότι τα αντιβιοτικά χρησιμοποιούνται ακατάλληλα: 993 (99%) από τους 1000 ασθενείς έλαβαν τουλάχιστον ένα αντιβιοτικό. Τα αντιβιοτικά χορηγήθηκαν σε 85 (98%) από 87 ασθενείς για τους οποίους αυτή η θεραπεία δεν υποδείχθηκε, κοστίζοντας κατά μέσο όρο US \$ 100 ανά χειρουργική επέμβαση. Σε πολλές χώρες της Μέσης Ανατολής, τα αντιβιοτικά μπορούν εύκολα να ληφθούν πέρα από τον πάγκο. Τα ευρήματα από μια μελέτη που πραγματοποιήθηκε το 2010 στο Ριάντ της Σαουδικής Αραβίας έδειξαν ότι τα αντιβιοτικά μπορούν εύκολα να ληφθούν χωρίς συνταγή σε 244 (78%) από 327 φαρμακεία. Σε μια έρευνα 405 κοινοτικών φαρμακοποιών στην Ιορδανία, 381 (94%) υποψιάζονται ότι το προσωπικό τους διέθεσε φάρμακα χωρίς συνταγή, κυρίως αντιβιοτικά, βήχα ή κρύα παρασκευάσματα και βενζοδιαζεπίνες. (Habibzadeh, 2013)

Η ακατάλληλη χρήση αντιβιοτικών συνέβαλε στην ανάπτυξη μικροβιακής αντοχής στην περιοχή. Η παράλογη χρήση των αντιβιοτικών δεν περιορίζεται στους ανθρώπους. Τα αντιβιοτικά αναφέρθηκαν υπερβολικά στην κτηνιατρική, την κτηνοτροφία και την αλιεία, γεγονός που προκαλεί την εμφάνιση ανθεκτικών μικροβιακών στελεχών και την εξάπλωσή τους στους ανθρώπους μέσω της τροφικής αλυσίδας. Τα ευρήματα από μια μελέτη 2010 σχετικά με υπολείμματα τετρακυκλίνης σε τρόφιμα ζωικής προέλευσης στο Κουβέιτ έδειξαν ότι το επίπεδο των υπολειμμάτων αντιβιοτικών ήταν υψηλότερο από το μέγιστο επιτρεπόμενο όριο στο 5% των πουλερικών και στο 18% των δειγμάτων γάλακτος που εξετάστηκαν (συνολικά 1517 δείγματα εξετάστηκαν). Τον Απρίλιο του 2012, η Υπηρεσία Τροφίμων και Φαρμάκων των ΗΠΑ εξέδωσε ένα ελπιδοφόρο εθελοντικό σχέδιο για τον περιορισμό της χρήσης αντιβιοτικών στη γεωργία και με τη σειρά του περιορίζει την ποσότητα αντιβιοτικών που καταναλώνουν οι άνθρωποι. Το προσωπικό της υγειονομικής περίθαλψης και οι φαρμακοποιοί στην περιοχή έχουν τη μεγάλη ευθύνη να ενημερώνουν τους ανθρώπους για τους κινδύνους ακατάλληλης χρήσης αντιβιοτικών. Τα μέσα μπορούν να επηρεάσουν σημαντικά την προώθηση αυτής της κίνησης. (Habibzadeh, 2013)

Το πρόβλημα της κατάχρησης αντιβιοτικών έχει πολλές πτυχές και συνεπώς χρειάζεται μια πολύπλευρη προσέγγιση. Ένας πληθυσμός που πρέπει να στοχεύει είναι άνθρωποι που χρησιμοποιούν αντιβιοτικά χωρίς συνταγή. Πολλοί άνθρωποι στην περιοχή

πιστεύουν ότι τα αντιβιοτικά πρέπει να συνταγογραφούνται σε οποιοδήποτε άτομο με πυρετό. Μερικές φορές, παρά την πολύ καθοδήγηση και συμβουλές των εργαζομένων στον τομέα της υγειονομικής περίθαλψης, οι γονείς άρρωστων παιδιών επιλέγουν να μην επιβαρύνονται με το πρόσθετο κόστος ή την αναστάτωση των εργαστηριακών εξετάσεων, διότι η λανθασμένη πεποίθηση ότι δυο αντιβιοτικά δισκία μπορούν να ανακουφίσουν οποιαδήποτε ασθένεια είναι ευρέως διαδεδομένη. Ένας άλλος πληθυσμός που στοχεύει είναι οι γιατροί, μερικοί από τους οποίους είναι ευτυχείς να προβαίνουν σε αντιβιοτικά όπως ζητούν οι ασθενείς τους. Για όλη αυτή την πολυπλοκότητα, φαίνεται ότι δεν υπάρχει κάποια μέθοδος που να μπορεί να συνιστάται για τον έλεγχο της κατάστασης. Χρησιμοποιώντας μια πολύπλευρη προσέγγιση, ωστόσο, θα μπορούσε να είναι επιτυχής. Η βασισμένη στο Διαδίκτυο εκπαίδευση των ιατρών και των ασθενών, όπως φαίνεται στη μελέτη του Little και των συναδέλφων, είναι μια επιτυχημένη προσέγγιση. Ωστόσο, απαιτείται αυστηρή επιβολή και τήρηση των υφιστάμενων κανονισμών, ιδίως στα φαρμακεία, όπου ο μεγαλύτερος έλεγχος είναι πρωταρχικός. (Habibzadeh, 2013)

Ειδικό μέρος

Στόχος της έρευνας

Τα κύρια ερωτήματα που προκύπτουν κατά τη διερεύνηση της βιβλιογραφίας και την διερεύνηση της έρευνας γνώσεων, συνηθειών και πρακτικών αφορούν:

- Την αποτύπωση της γνώσης της ιατρικής κοινότητας ώστε να κατανοήσουν θέματα που σχετίζονται με τη σωστή χορήγηση αντιβιοτικών
- Την αποτύπωση των στάσεων και συνηθειών τους σχετικά με την ορθή χρήση αντιβιοτικών
- Τη διαμόρφωση δημογραφικών στοιχείων και κατ' επέκταση τη στοχοθεσία για τη μείωση της λήψης αντιβιοτικών παραγόντων

Στόχος της παρούσας εργασίας είναι ως εκ τούτου η διερεύνηση της γνώσης και της στάσης των ιατρών σχετικά με την κατάχρηση των αντιβιοτικών που μπορεί να οδηγήσει σε ανάπτυξη ανοχής των μικροβιακών παραγόντων.

Μεθοδολογία

Το ερευνητικό μέρος της παρούσας μελέτης πραγματοποιήθηκε με τη χρήση ερωτηματολογίου στο πλαίσιο έρευνας πεδίου και γι' αυτό το λόγο επιλέχθηκε η ποσοτική μέθοδος για την εξέταση και διερεύνηση της στάσης των ιατρών συγκεκριμένων περιοχών. Η μελέτη σχεδιάστηκε υπό την επίβλεψη και χορήγηση σταθμισμένου ερωτηματολογίου από την καθηγήτρια κυρία Γείτονα. Για την αποφυγή τυχόν ηθικών θεμάτων που θα μπορούσαν να προκύψουν, στην πρώτη σελίδα του ερωτηματολογίου αναφερόταν ο σκοπός του ερωτηματολογίου και η διατήρηση της εχεμύθειας των προσωπικών δεδομένων των συμμετεχόντων προς ενημέρωσή τους. Το ερωτηματολόγιο διαμοιράστηκε σε ιατρούς των Κέντρων Υγείας των περιοχών Ακράτας, Χαλανδρίτσας, Ερυμάνθειας, Κλειτορίας και Κάτω Αχαγιάς.

Η μελέτη ακολουθεί ένα περιγραφικό τύπο έρευνας που περιλαμβάνει ένα απλό σχέδιο επισκόπησης (survey design) και ένα σχέδιο σύγκρισης (comparative design) των αποτελεσμάτων με βασικό κριτήριο το φύλο και την ηλικία των συμμετεχόντων ιατρών.

Μέγεθος δείγματος

Η μελέτη πραγματοποιήθηκε με τη συλλογή ερωτηματολογίων κλειστού τύπου και απευθύνεται σε ιατρούς ηλικίας 18 έως 65 ετών, ανεξαρτήτου φύλου, ενασχόντες το επάγγελμα στα Κέντρα Υγείας των περιοχών Ακράτα, Χαλανδρίτσα, Ερυμάνθεια, Κλειτορία και Κάτω Αχαγιά. Η διαδικασία των ερωτηματολογίων διεξήχθη από τον Ιούλιο 2019 έως τέλος Νοεμβρίου 2019. Η συμπλήρωση του ερωτηματολογίου πραγματοποιήθηκε κατά τον ελεύθερό τους χρόνο γεγονός που σημαίνει και αποδοχή της συμμετοχής, ενώ διήρκησε περίπου 5-10 λεπτά για να συμπληρωθεί. Ο συνολικός αριθμός των απασχολουμένων ιατρών στις ως άνω αναφερόμενες περιοχές ήταν 70 στους οποίους και διαμοιράστηκε το ερωτηματολόγιο. Από τους 70 ιατρούς δέχθηκαν να συμμετάσχουν στην έρευνα 67 ιατροί. Οι τρεις ιατροί που αρνήθηκαν να συμπληρώσουν το ερωτηματολόγιο δήλωσαν ιδιαίτερα μεγάλο φόρτο εργασίας. Από τα 67 ερωτηματολόγια εξαιρέθηκαν της στατιστικής ανάλυσης 4 ερωτηματολόγια λόγω μη πλήρους συμπλήρωσης των δημογραφικών και λοιπών στοιχείων.

Εν τέλει, ο τελικός αριθμός των πλήρως συμπληρωμένων ερωτηματολογίων ήταν 63.

Ερευνητικά εργαλεία

Για τη διαδικασία μέτρησης κατασκευάστηκε ένα αυτό-συμπληρούμενο ερωτηματολόγιο που αποτελείται από τέσσερα διακριτά μέρη με κλειστού τύπου ερωτήσεις. Το ερωτηματολόγιο κατασκευάστηκε και ακολουθήθηκε η πιλοτική του διανομή από την καθηγήτρια κυρία Γείτονα Μαίρη, η οποία είναι και η επιβλέπουσα καθηγήτρια της παρούσης μελέτης.

Μέσω του κλειστού τύπου ερωτηματολογίου ο ερωτώμενος «αναγκάζεται» να απαντήσει σε συγκεκριμένες επιλογές απάντησης και ως εκ τούτου η στατιστική ανάλυση μπορεί να πραγματοποιηθεί ταχύτερα ειδικότερα σε ερωτηματολόγια όπως το συγκεκριμένο με πληθώρα ερωτήσεων και μεταβλητών. Η πλειοψηφία των ερωτήσεων ήταν ερωτήσεις πολλαπλών επιλογών, είτε με δυνατότητα επιλογής μόνο μίας απάντησης από μία σειρά πολλαπλών επιλογών είτε με δυνατότητα επιλογής πολλαπλών απαντήσεων από μία σειρά πολλαπλών επιλογών.

Το πρώτο μέρος του ερωτηματολογίου περιλαμβάνει επτά ερωτήσεις δημογραφικών χαρακτηριστικών, όπως το φύλο, η ηλικία, η ειδικότητα, το μορφωτικό επίπεδο και τα έτη προϋπηρεσίας.

Το δεύτερο μέρος αποτελείται από τέσσερις ερωτήσεις που διερευνούν τη στάση των ερωτώμενων σχετικά με τη μικροβιακή αντοχή. Βασική ερώτηση στην παρούσα ενότητα αποτελεί η διερεύνηση των κύριων αιτιών μικροβιακής αντοχής κατά τη γνώμη των συμμετεχόντων.

Το τρίτο μέρος αποτελείται από ερωτήσεις για τη χορήγηση αντιβιοτικών και τη στάση των μελετώμενων ιατρών σχετικά με την τακτική συνταγογράφησης αντιβιοτικών.

Το τέταρτο και τελευταίο μέρος του ερωτηματολογίου αφορά στην φαρμακοεπαγρύπνηση και την αντίληψη των ιατρών σχετικά με τις ανεπιθύμητες ενέργειες μετά από τη χορήγηση ενός αντιβιοτικού και της υποχρέωσης ή μη επίσημης δήλωσης των ανεπιθύμητων ενεργειών στα φάρμακα μέσω της κίτρινης κάρτας του ΕΟΦ.

Στατιστική ανάλυση

Η περιγραφική και η επαγωγική στατιστική χρησιμοποιήθηκαν για την ανάλυση των δεδομένων και ακολουθήθηκε το εντελώς τυχαίο πειραματικό σχέδιο. Μετά από τη συλλογή των ερωτηματολογίων και τη καταχώρηση αυτών συστηματικά στο πρόγραμμα λογιστικών φύλλων. Επίσης πραγματοποιήθηκε και σύγκριση των απαντήσεων σε ότι αφορά τον παράγοντα του φύλου και ηλικίας για να εξακριβωθεί η διαφορετικότητα ή η ομοιότητα μεταξύ των απαντήσεων των δύο φύλων και των διαφορετικών ηλικιών. Τέλος, τα αποτελέσματα αποδόθηκαν και διαγραμματικά σε ποσοστιαία κλίμακα. Συγκεκριμένα πραγματοποιήθηκε έλεγχος ανεξαρτησίας (chi square) για τη διερεύνηση της διαφοροποίησης των απαντήσεων ανάμεσα στα δημογραφικά και των ερωτήσεων του κυρίως μέρους του ερωτηματολογίου.

Το επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας α για τις στατιστικές δοκιμασίες ορίστηκε σε ίσο με 0,05, τιμές πιθανότητας σφάλματος τύπου α (Pvalue) μικρότερες του 0,05 θεωρήθηκαν στατιστικά σημαντικές.

Για τη στατιστική ανάλυση των δεδομένων της έρευνας χρησιμοποιήθηκε το Στατιστικό Πακέτο Ανάλυσης Κοινωνικών Επιστημών (Statistical Package for Social Sciences, SPSS) version 22.

Αποτελέσματα

Περιγραφική στατιστική:

Στόχος της Περιγραφικής Στατιστικής είναι η ανάπτυξη μεθόδων για τη συνοπτική και την αποτελεσματική παρουσίαση των δεδομένων. Στην έρευνα συμμετείχαν 70 ιατροί εκ των οποίων η διαφοροποίηση του φύλου δεν παρουσιάζει κάποια ιδιαίτερη στατιστική διαφορά ποσοστιαία καθώς το σύνολο των ερωτώμενων διαμοιράζεται μεταξύ των δύο φύλων κατά το ήμισυ. Τα εν λόγω αποτελέσματα διαφαίνονται στον Πίνακα 2. Όπου εντοπίζεται μη εκατοστιαίο σύνολο απαντήσεων ευθύνεται η μη απόκριση των ερωτώμενων, ήτοι missing values.

Συγκεκριμένα σε ότι αφορά τα ποσοστά ανταπόκρισης διαμορφώθηκαν ως εξής:

- Κέντρο Υγείας Κάτω Αχαΐας: σε 20 ιατρούς απάντησαν 18, ποσοστό απόκρισης: 90%
- Κέντρο Υγείας Χαλανδρίτσας: σε 11 ιατρούς απάντησαν όλοι, ποσοστό απόκρισης: 100%
- Κέντρο Υγείας Ερυμάνθειας: σε 12 ιατρούς απάντησαν 8, ποσοστό απόκρισης: 66.66%
- Κέντρο Υγείας Ακράτας: σε 23 ιατρούς απάντησαν 22, ποσοστό απόκρισης: 95.65%
- Κέντρο Υγείας Κλειτορίας: σε 4 ιατρούς απάντησαν όλοι, ποσοστό απόκρισης: 100%

Πίνακας 2. Συγκεντρωτικά αποτελέσματα δημογραφικών.

		N	%
Φύλο	Ανδρας	30	47,6
	Γυναίκα	32	50,8
Ηλικία	<35	9	14,3
	36-45	17	27
	46-55	26	41,3
	>56	4	6,3
Ειδικότητα	Παθολόγος	3	4,8
	Γενικός Ιατρός	56	88,9
	Παιδίατρος	4	6,3
Θέση	Διευθυντής	16	25,4
	Επιμελητής Α'/Β'	35	55,6
	Επικουρικός	2	3,2
	Ειδικευόμενος	8	12,7

Κατ. Μτχ	Μεταπτυχιακό	11	17,5
	Διδακτορικό	5	7,9
Έτη προϋπηρεσίας	1-10	24	38,1
	11-20	23	36,5
	21-30	6	9,5
	31+	2	3,2
Τύπος μονάδας υγείας	Κέντρο υγείας	34	54
	Περιφερικό αγροτικό - ιατρείο	14	22,2
	ΤΟ.Μ.Υ.	8	12,7

Οι κύριες ηλικιακές ομάδες που συμπλήρωσαν το ερωτηματολόγιο ήταν οι ομάδες <35 ετών, 36-45 ετών, 46-55 ετών, και >56 ετών με ποσοστά 14,29%, 26,98%, 41,27%, και 6,35% αντίστοιχα. Σημαντικό είναι και το ποσοστό των ιατρών που δεν απάντησαν στη συγκεκριμένη ερώτηση που ανέρχεται σε 11.11%.

Σε ότι αφορά την ειδικότητα των ερωτώμενων η πλειοψηφία ήταν γενικοί ιατροί, με ποσοστό 88,89%. Οι άλλες δύο επιλογές παρουσιάζουν μη στατιστικά σημαντικά ποσοστά.

Στη συνέχεια του ερωτηματολογίου και συγκεκριμένα στην ενότητα των δημογραφικών στοιχείων, ο ερωτώμενος κλήθηκε να απαντήσει σχετικά με θέση εργασίας του, όπου η σχετική πλειοψηφία απάντησε ως επιμελητής Α ή Β. Ιδιαίτερα αυξημένο είναι και το ποσοστό των ερωτώμενων που απάντησαν ότι κατείχαν διευθυντική θέση, ήτοι 25,40%.

Σε ότι αφορά το μορφωτικό επίπεδο των ερωτώμενων η πλειοψηφία δεν απάντησε στη συγκεκριμένη ερώτηση, με ποσοστό 74,60%

Οι δύο επόμενες ερωτήσεις της ενότητας των δημογραφικών στοιχείων αφορούσαν τον χρόνο εμπειρίας και τον τύπο μονάδας υγείας στο οποίο υπηρετεί ο ερωτώμενος κατά τη στιγμή της συμπλήρωσης του ερωτηματολογίου. Σε συνάφεια με την ερώτηση που αφορούσε την ηλικία των ερωτώμενων, η πλειοψηφία απάντησε ότι κατά τη στιγμή συμπλήρωσης του ερωτηματολογίου είχε 1-10 και 11-20 έτη επαγγελματικής εμπειρίας με ποσοστό 38,10% και 36,51%. Τέλος σε ότι αφορά τον τύπο της υγειονομικής μονάδας, ήτοι κέντρο υγείας, περιφερειακό αγροτικό ιατρείο ή ΤΟΜΥ, η συντριπτική πλειοψηφία των υπό μελέτη ιατρών απάντησαν ότι εργάζονταν σε κέντρο υγείας με ποσοστό 53,97%.

Στο δεύτερο μέρος του ερωτηματολογίου, οι ιατροί που συμμετείχαν στην μελέτη κλήθηκαν αν απαντήσουν σε περιορισμένες ερωτήσεις που αφορούσαν τη μικροβιακή αντοχή και τη στάση τους σε ότι αφορά το συγκεκριμένο θέμα. Συγκεκριμένα η πλειοψηφία των ιατρών απάντησαν ότι θεωρούν ότι η μικροβιακή αντοχή αποτελεί σημαντικό πρόβλημα για την Ελλάδα με ποσοστό 93,22%. Με ποσοστό 6,78% απάντησαν οι ιατροί αρνητικά.

Πίνακας 3: Σχετικά με τη στάση των ιατρών για το αν η μικροβιακή αντοχή αποτελεί σημαντικό πρόβλημα για τη χώρα

		N	%
Θεωρείτε ότι η μικροβιακή αντοχή αποτελεί σημαντικό πρόβλημα στη Χώρα	Ναι	55	87,3
	Όχι	4	6,3
	ΔΞ/ΔΑ	0	0

Η επόμενη ερώτηση αφορούσε την επιλογή των κύριων αιτιών μικροβιακής αντοχής με επιλογή διαβαθμισμένης απάντησης ανά κατηγορία. Ήτοι σε ότι αφορά την καταχρηστική συνταγογράφηση η πλειοψηφία των ερωτώμενων τη θεωρεί ως πολύ σημαντική αιτία με ποσοστό 69,35%. Αντίθετα σε ότι αφορά τη χρήση αντιβιοτικών ευρέως φάσματος η πλειοψηφία των ερωτώμενων απάντησε ότι τη θεωρεί σημαντική με ποσοστό 42,37% έναντι 35,59% της επιλογής πολύ σημαντική. Μέτρια χαρακτηρίζει τη κυριότητα της αιτίας της μικροβιακής αντοχής το 37,5% με ισόποσο ποσοστό για την επιλογή σημαντικό σε ότι αφορά τη μεγάλη διάρκεια αντιμικροβιακής θεραπείας. Παρά τα αναγραφόμενα στον WHO σχετικά με την ασφάλεια και υγιεινή στο χώρο εργασίας και την καταπολέμηση της μετάδοσης λοιμώξεων, οι ερωτώμενοι ιατροί θεωρούν μετρίως κύρια αιτία την υγιεινή των χεριών, με ποσοστό 36,84%. Το αυτό ισχύει και για τη μη έγκαιρη αφαίρεση ιατρικών συσκευών καθετήρων με ποσοστό 53,33% της επιλογής μέτρια. Από ότι φαίνεται από τις απαντήσεις των ιατρών, η επιρροή των φαρμακευτικών αντιπροσώπων δεν αποτελεί την κύρια αιτία μικροβιακής αντοχής με την επιλογή μέτρια να κατέχει το 47,54%. Ως περισσότερο κύρια αιτία οι ιατροί αναφέρουν

με ποσοστό 79,37% την αυτοθεραπεία, όπως και τη χορήγηση αντιβιοτικών από τους φαρμακοποιούς χωρίς συνταγογράφηση με ποσοστό 74,60%.

Πίνακας 4: Κύριες αιτίες μικροβιακής αντοχής

		N	%
Καταχρηστική συνταγογράφηση	Πολύ σημαντική	43	68,3
	Σημαντική	16	25,4
	Μέτρια	3	4,8
	Καθόλου	0	0
	ΔΞ/ΔΑ	0	0
Χρήση αντιβιοτικών ευρέως φάσματος	Πολύ σημαντική	21	33,3
	Σημαντική	25	39,7
	Μέτρια	13	20,6
	Καθόλου	0	0
	ΔΞ/ΔΑ	0	0
Μεγάλη διάρκεια αντιμικροβιακής θεραπείας	Πολύ σημαντική	10	15,9
	Σημαντική	21	33,3
	Μέτρια	21	33,3
	Καθόλου	4	6,3
	ΔΞ/ΔΑ	0	0
Κακή υγιεινή των χεριών	Πολύ σημαντική	12	19
	Σημαντική	18	28,6
	Μέτρια	21	33,3
	Καθόλου	6	9,5
	ΔΞ/ΔΑ	0	0
Μη έγκαιρη αφαίρεση ιατρικών συσκευών καθετήρων	Πολύ σημαντική	9	14,3
	Σημαντική	19	30,2
	Μέτρια	32	50,8
	Καθόλου	0	0
	ΔΞ/ΔΑ	0	0
Επιρροή των φαρμακευτικών αντιπροσώπων	Πολύ σημαντική	4	6,3
	Σημαντική	13	20,6
	Μέτρια	29	46
	Καθόλου	15	23,8
	ΔΞ/ΔΑ	0	0
Αυθαίρετη χρήση αντιβιοτικών από ασθενείς (Αυτοθεραπεία)	Πολύ σημαντική	50	79,4
	Σημαντική	8	12,7
	Μέτρια	5	7,9
	Καθόλου	0	0
	ΔΞ/ΔΑ	0	0
Χορήγηση αντιβιοτικών από	Πολύ σημαντική	47	74,6
	Σημαντική	14	22,2

τους Φαρμακοποιούς χωρίς συνταγογράφηση	Μέτρια	1	1,6
	Καθόλου	1	1,6
	ΔΞ/ΔΑ	0	0

Οι επόμενες ερωτήσεις το βαθμό σημαντικότητας συμβολής της αλόγιστης συνταγογράφησης αντιβιοτικών. Η επιλογή εκπαίδευση στη συνταγογράφηση και ύπαρξη και τήρηση εθνικών-διεθνών οδηγιών και πρωτοκόλλων χαρακτηρίζεται ως πολύ σημαντική παράμετρος με ποσοστό 52,4% και 76,2% αντίστοιχα. καθόσον η ηλεκτρονική συνταγογράφηση αποτελεί μία πραγματικότητα για τους ιατρούς για σχετικά επαρκές διάστημα, δε θεωρείται από τους ερωτώμενους ως πολύ σημαντική παράμετρος αλλά ως σημαντική με ποσοστό 46%. Παράλληλα η ύπαρξη μηχανογραφημένης υποστήριξης με ενσωματωμένες οδηγίες συνταγογράφησης θεωρούνται σημαντική παράμετρος με ποσοστό 50,8%. Μετρίως σημαντική κρίνεται η επέκταση του μέτρου αιτιολογημένης συνταγής σε όλες τις κατηγορίες αντιβιοτικών με ποσοστό 34,9%. Τέλος σημαντική παράμετρος με ποσοστό 52,4% θεωρείται από τους ερωτώμενους ιατρούς ο τακτικός έλεγχος και παρακολούθηση της συνταγογράφησης στις κλινικές.

Πίνακας 5: Μέτρα που μπορούν να συμβάλλουν στη μείωση της αλόγιστης συνταγογράφησης αντιβιοτικών

		N	%
Εκπαίδευση στη συνταγογράφηση	Πολύ σημαντική	33	52,4
	Σημαντική	22	34,9
	Μέτρια	6	9,5
	Καθόλου	0	0
	ΔΞ/ΔΑ	0	0
Ύπαρξη και τήρηση εθνικών/διεθνών οδηγιών και πρωτοκόλλων	Πολύ σημαντική	48	76,2
	Σημαντική	11	17,5
	Μέτρια	2	3,2
	Καθόλου	0	0
	ΔΞ/ΔΑ	0	0
Ηλεκτρονική συνταγογράφηση	Πολύ σημαντική	12	19
	Σημαντική	29	46
	Μέτρια	17	27
	Καθόλου	4	6,3
	ΔΞ/ΔΑ	0	0

Υπαρξη μηχανογραφημενης υποστηριξης ενσωματωμενες οδηγιες συνταγογραφησης με	Πολύ σημαντική	15	23,8
	Σημαντική	32	50,8
	Μέτρια	10	15,9
	Καθόλου	2	3,2
	ΔΞ/ΔΑ	0	0
Επέκταση του μέτρου αιτιολογημένης συνταγής σε όλες τις κατηγορίες αντιβιοτικών	Πολύ σημαντική	18	28,6
	Σημαντική	13	20,6
	Μέτρια	22	34,9
	Καθόλου	7	11,1
	ΔΞ/ΔΑ	2	3,2
Τακτικό έλεγχο και παρακολούθηση της συνταγογράφησης στις κλινικές	Πολύ σημαντική	14	22,2
	Σημαντική	33	52,4
	Μέτρια	7	11,1
	Καθόλου	5	7,9
	ΔΞ/ΔΑ	0	0

Η πιο σημαντική ανεπιθύμητη ενέργεια της κατάχρησης των αντιβιοτικών κρίνεται η μικροβιακή αντοχή. Στη δεύτερη θέση κατατάσσεται η καταστροφή των χρήσιμων βακτηριδίων και εξασθένηση της ανοσίας ενώ η λιγότερο σημαντική κρίνεται η γενική συμπτωματολογία. Αξίζει να αναφερθεί ότι η πλειοψηφία των ιατρών είχε σχεδόν την ίδια άποψη για την περισσότερο σημαντική και λιγότερο σημαντική ανεπιθύμητη ενέργεια.

Πίνακας 6: Η πιο σημαντική ανεπιθύμητη ενέργεια της κατάχρησης αντιβιοτικών

		N	%
Μικροβιακή αντοχή	Η πιο σημαντική	58	92,1
	Αρκετά σημαντική	3	4,8
	Μέτρια	0	0
	Λίγο σημαντική	1	1,6
	Η λιγότερη σημαντική	1	1,6
Καταστροφή των χρήσιμων βακτηριδίων και εξασθένηση της ανοσίας	Η πιο σημαντική	7	11,1
	Αρκετά σημαντική	49	77,8
	Μέτρια	4	6,3
	Λίγο σημαντική	1	1,6
	Η λιγότερη σημαντική	2	3,2

Εκδηλώσεις όπως διάρροια, εμετός κτλ.	Η πιο σημαντική	0	0
	Αρκετά σημαντική	2	3,2
	Μέτρια	30	47,6
	Λίγο σημαντική	30	47,6
	Η λιγότερη σημαντική	1	1,6
Αλλεργικές αντιδράσεις	Η πιο σημαντική	6	9,5
	Αρκετά σημαντική	4	6,3
	Μέτρια	29	46
	Λίγο σημαντική	18	28,6
	Η λιγότερη σημαντική	6	9,5
Γενικά συμπτώματα (κεφαλαλγία...)	Η πιο σημαντική	1	1,6
	Αρκετά σημαντική	0	0
	Μέτρια	4	6,3
	Λίγο σημαντική	8	12,7
	Η λιγότερη σημαντική	49	77,8

Το τρίτο μέρος του ερωτηματολογίου αφορούσε στη χορήγηση αντιβιοτικών. Συγκεκριμένα στην ερώτηση σχετικά με τη συχνότητα εμπειρικής θεραπείας χωρίς καλλιέργεια για πιθανή στεπτοκοκκική λοίμωξη από στρεπτόκοκκο της Ομάδας Α σε εμπύρετη κατάσταση και εξιδρωματική φαρυγγίτιδα το 55,6% απάντησε συχνά.

Αντίθετα σε ότι αφορά τη χορήγηση αντιβιοτικών για την πρόληψη δευτερογενούς βακτηριακής λοίμωξης σε ασθενείς με ιογενή λοίμωξη του αναπνευστικού οι ερωτώμενοι ιατροί απάντησαν σπάνια με ποσοστό 63,5%. Στην αντιβιοτική συνταγογράφηση για οξεία μέση ωτίτιδα για παιδιά η πλειοψηφία των ιατρών απάντησε ότι σπάνια προβαίνει σε συνταγογράφηση αντιβιοτικών με ποσοστό 47,6%. Εντύπωση προκαλεί ότι το 39,7% των ιατρών συνταγογραφεί αντιβιοτικά σε παιδιά για οξεία μέση ωτίτιδα. Σε ποσοστό 60,3% οι ιατροί σπάνια αισθάνονται διαγνωστική αβεβαιότητα η οποία να οδηγεί σε χορήγηση αντιβιοτικών.

Η επόμενη ερώτηση αφορούσε τη νόσο που προκαλεί στον ιατρό τη μεγαλύτερη διαγνωστική αβεβαιότητα με πιθανή χορήγηση αντιβιοτικού. Η επιλογή των ερωτηθέντων ιατρών ήταν η λοίμωξη του αναπνευστικού με ποσοστό 33,33%. Ακολουθεί η βρογχίτιδα με ποσοστό 20,6% και η ουρολοίμωξη με ποσοστό 19%.

Πίνακας 7: χορήγηση αντιβιοτικών

		N	%
Πόσο συχνά δίνετε εμπειρική θεραπεία χωρίς καλλιέργεια για πιθανή στρεπτοκοκκική λοίμωξη από στρεπτόκοκκο Ομάδας Α, όταν υπάρχει πυρετός και εξιδρωματική φαρυγγίτιδα	Πολύ συχνά	23	36,5
	Συχνά	35	55,6
	Σπάνια	4	6,3
	Ποτέ	0	0
	ΔΞ/ΔΑ	0	0
Πόσο συχνά χορηγείτε αντιβιοτικά ώστε να προληφθεί η δευτερογενής βακτηριακή λοίμωξη ασθενείς με ιογενή λοίμωξη του αναπνευστικού, χωρίς άλλα προβλήματα υγείας	Πολύ συχνά	1	1,6
	Συχνά	12	19
	Σπάνια	40	63,5
	Ποτέ	10	15,9
	ΔΞ/ΔΑ	0	0
Πόσο συχνά εφαρμόζετε την τακτική της προσεκτικής αναμονής σε οξεία μέση ωτίτιδα σε παιδιά	Πολύ συχνά	3	4,8
	Συχνά	25	39,7
	Σπάνια	30	47,6
	Ποτέ	3	4,8
	ΔΞ/ΔΑ	2	3,2
Πόσο συχνά αισθάνεστε διαγνωστική αβεβαιότητα η οποία σας οδηγεί στη χορήγηση αντιβιοτικών	Πολύ συχνά	1	1,6
	Συχνά	16	25,4
	Σπάνια	38	60,3
	Ποτέ	6	9,5
	ΔΞ/ΔΑ	2	3,2
Ποιο από τα παρακάτω σας προκαλεί μεγαλύτερη διαγνωστική αβεβαιότητα ώστε να κάνει πιο πιθανή τη χορήγηση αντιβιοτικού	Βρογχίτιδα	13	20,6
	Ουρολοίμωξη	12	19
	Λοίμωξη αναπνευστικού	21	33,3
	Διαρροϊκό σύνδρομο	5	7,9
	Κανένα	12	19
	Άλλο	0	0

Πρόσθετα η πλειοψηφία των ιατρών θεωρεί ότι οι ειδικές οδηγίες και πρωτόκολλα θα μπορούσαν να μειώσουν τη διαγνωστική θεραπεία σε μεγαλύτερο ποσοστό από τις διαθέσιμες διαγνωστικές δοκιμασίες.

Πίνακας 8: Μέτρα που θα μπορούσαν να μειώσουν τη διαγνωστική αβεβαιότητα

		N	%
Διαθέσιμα rapid test για διάγνωση στρεπτόκοκκου A	Ναι	41	65,1
	Όχι	21	33,3
Test ταυτοποίησης για λοιμώξεις ουροποιητικού	Ναι	25	39,7
	Όχι	37	58,7
Ειδικές οδηγίες και πρωτόκολλα	Ναι	44	69,8
	Όχι	18	28,6
ΔΞ/ΔΑ	Ναι	2	3,2
	Όχι	60	95,2
Άλλο	Ναι	0	0
	Όχι	62	98,4

Στην επόμενη ερώτηση οι ιατροί κλήθηκαν να απαντήσουν σχετικά με το ποσοστό μείωσης συνταγογράφησης αντιβιοτικών χωρίς να αλλάξει η έκβαση της ασθένειας. Το ποσοστό των ιατρών διαμοιράζεται με 34,9% στις επιλογές 11-20% και 21-50%. Με παρόμοιο τρόπο κυμάνθηκε και η απάντηση στην ερώτηση σχετικά με το ποσοστό των συνταγογραφούμενων αντιβιοτικών στη δομή που εργάζονται σε περίπτωση που η χορήγησή τους είναι μη αναγκαία ή καταχρηστική. Συγκεκριμένα το 27% των ιατρών επέλεξε το ποσοστό 11-20% με δεύτερη επιλογή το ποσοστό 21-50% με 25,4%.

Πίνακας 9: ποσοστό μείωσης συνταγογράφησης αντιβιοτικών χωρίς να αλλάξει η έκβαση της ασθένειας

		N	%
Σε τι ποσοστό πιστεύετε ότι θα μπορούσατε να μειώσετε τη συνταγογράφηση των αντιβιοτικών χωρίς να αλλάξετε την έκβαση της ασθένειας	< 10%	10	15,9
	11%-20%	22	34,9
	21-50%	22	34,9
	>50%	1	1,6
	ΔΞ/ΔΑ	4	6,3
Τι ποσοστό από τα συνταγογραφούμενα αντιβιοτικά	< 10%	12	19
	11%-20%	17	27

στη Δομή σας, θεωρείτε ότι η χορήγησή τους είναι μη αναγκαία ή καταχρηστική	21-50%	16	25,4
	>50%	5	7,9
	ΔΞ/ΔΑ	10	15,9

Η διαγνωστική αβεβαιότητα και η ικανοποίηση των ασθενών κρίνονται ως οι κύριες αιτίες καταχρηστικής συνταγογράφησης όπως φαίνεται και στον Πίνακα 10.

Πίνακας 10: Ποιες κατά τη γνώμη σας θεωρείτε ότι είναι οι αιτίες της καταχρηστικής συνταγογράφησης

		N	%
Φόρτος εργασίας	Ναι	15	23,8
	Όχι	48	76,2
Μη ύπαρξη ελέγχου συνταγογράφησης	Ναι	9	14,3
	Όχι	54	85,7
Διαγνωστική αβεβαιότητα	Ναι	48	76,2
	Όχι	15	23,8
Κατευθυνόμενη συνταγογράφηση	Ναι	14	22,2
	Όχι	49	77,8
Ικανοποίηση ασθενών-γονέων	Ναι	38	60,3
	Όχι	25	39,7
ΔΞ/ΔΑ	Ναι	0	0
	Όχι	63	100
Άλλο	Ναι	1	1,6
	Όχι	62	98,4

Η πλειοψηφία των ιατρών θεωρεί το οικονομικό κόστος της καταχρηστικής συνταγογράφησης υψηλό με ποσοστό 57,1% ενώ το υπόλοιπο ποσοστό τη θεωρεί μέτρια. Με ποσοστό 49,2% των ιατρών, οι ιατροί πιστεύουν ότι τα τελευταία χρόνια η χρήση των αντιβιοτικών έχει αυξηθεί. Το 36,5% πιστεύει ότι παρέμεινε η ίδια ενώ μόλις το 11,11% πιστεύει ότι μειώθηκε. Σε ότι αφορά τη χορήγηση αντιβιοτικών, οι ιατροί πιστεύουν ότι η απαίτηση των ασθενών-γονέων προς χορήγηση αντιβιοτικών παρέμεινε η ίδια με ποσοστό 50,8%, ενώ το 39,7% πιστεύει ότι αυξήθηκε. Σε συνέχεια της ως άνω

ερώτησης, οι ιατροί απάντησαν ότι σπάνια επηρεάζονται κατά τη λήψη απόφασης σχετικά με τη χορήγηση αντιβιοτικών με ποσοστό 47,62%.

Πίνακας 11: Αιτίες καταχρηστικής συνταγογράφησης

		N	%
Πιστεύετε ότι το οικονομικό κόστος της καταχρηστικής συνταγογράφησης είναι	Υψηλό	36	57,1
	Μέτριο	27	42,9
	Χαμηλό	0	0
	ΔΞ/ΔΑ	0	0
Κατά την εμπειρία σας έχετε παρατηρήσει ότι τα τελευταία χρόνια η χρήση αντιβιοτικών	Αυξήθηκε	31	49,2
	Παρέμεινε ίδια	23	36,5
	Μειώθηκε	7	11,1
	ΔΞ/ΔΑ	2	3,2
Έχετε διαπιστώσει ότι τα τελευταία χρόνια η απαίτηση των ασθενών-γονέων για χορήγηση αντιβιοτικών	Αυξήθηκε	25	39,7
	Παρέμεινε ίδια	32	50,8
	Μειώθηκε	5	7,9
	ΔΞ/ΔΑ	1	1,6

Πίνακας 12: Επηρεασμός στην απόφαση για συνταγογράφηση

		N	%
Πόσο συχνά οι απαιτήσεις των ασθενών γονέων επηρεάζουν την απόφασή σας για συνταγογράφηση αντιβιοτικών	Πολύ συχνά	0	0
	Συχνά	16	25,4
	Σπάνια	30	47,6
	Ποτέ	17	27
	ΔΞ/ΔΑ	0	0
Όταν πρόκειται να χορηγήσετε αντιβιοτικό, προτείνετε συνήθως	Πρωτότυπο	22	34,9
	Επώνυμο Γενόσημο	31	49,2
	Γενόσημο	4	6,3

Φαίνεται από την ερώτηση ότι οι ιατροί έχουν αποδεκτεί επαρκώς την γενοδομιακή πολιτική και επιλέγουν επώνυμο γενόσημο για τη συνταγογράφηση αντιβιοτικού με ποσοστό 49,2%.

Το τέταρτο μέρος του ερωτηματολογίου αφορούσε τις παρατηρούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μετά τη χορήγηση ενός αντιβιοτικού. Η συντριπτική πλειοψηφία απάντησε ότι σπάνια παρατηρεί κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια μετά τη χορήγηση ενός αντιβιοτικού με ποσοστό 85,7%. Στις περισσότερες κοινές ανεπιθύμητες ενέργειες εμφανίζονται κατά τους ερωτηθέντες ιατρούς η διάρροια και η κρίση εξανθήματος, όπως φαίνεται και στα γραφήματα κατωτέρω συνδυαστικά.

Πίνακας 13: ανεπιθύμητες ενέργειες μετά τη χορήγηση ενός αντιβιοτικού

		N	%
Πόσο συχνά συναντάτε ανεπιθύμητες ενέργειες μετά τη χορήγηση ενός αντιβιοτικού	Πολύ συχνά	0	0
	Συχνά	8	12,7
	Σπάνια	54	85,7
	Ποτέ	0	0
	ΔΞ/ΔΑ	0	0
Ποιες είναι οι συχνότερες ανεπιθύμητες ενέργειες που συναντάτε μετά από τη χορήγηση αντιβιοτικών			
Ναυτία	Ναι	8	12,7
	Όχι	55	87,3
Έμετος	Ναι	4	6,3
	Όχι	59	93,7
Διάρροια	Ναι	57	90,5
	Όχι	6	9,5
Κοιλιακό άλγος	Ναι	9	14,3
	Όχι	4	85,7
Εξάνθημα	Ναι	33	52,4
	Όχι	30	47,6
ΔΞ/ΔΑ	Ναι	1	1,6
	Όχι	62	98,4
Αλλεργική αντίδραση	Ναι	24	38,1
	Όχι	39	61,9
Άλλο	Ναι	2	3,2
	Όχι	61	96,8

Σε ότι αφορά τη δήλωση ανεπιθύμητων ενεργειών το 57,01% των ιατρών δηλώνει σπάνια το γεγονός. Εντύπωση προκαλεί το 22,2% που αναφέρει ότι ποτέ δε δηλώνει τις ανεπιθύμητες ενέργειες. Η ως άνω απάντηση αντικατοπτρίζεται και ανάλογα με την επιλογή μέσω για παράδειγμα της κίτρινης κάρτας του ΕΟΦ, τηλεφωνικά στον ΕΟΦ,

στην εταιρεία μέσω φαρμακευτικού αντιπροσώπου ή τηλεφωνικά στην εταιρεία , όπως φαίνεται και στα διαγράμματα κάτωθεν. Ο κύριος λόγος μη δήλωσης των ανεπιθύμητων ενεργειών αποτελεί η μη σοβαρότητα των ενεργειών και στη συνέχεια ο φόρτος εργασίας Τέλος η σχετική πλειοψηφία των ερωτηθέντων ιατρών θεωρεί ότι την υποχρέωση επίσημης δήλωσης των ανεπιθύμητων ενεργειών στα φάρμακα μέσω της κίτρινης κάρτα του ΕΟΦ την έχουν όλοι οι επαγγελματίες υγείας με ποσοστό 58,7% και ακολουθεί η επιλογή μόνο οι ιατροί με ποσοστό 27%.

Πίνακας 14: Δήλωση ανεπιθύμητων ενεργειών

		N	%
Δηλώνετε τις ανεπιθύμητες ενέργειες στα φάρμακα	Πολύ Συχνά	2	3,2
	Συχνά	9	14,3
	Σπάνια	36	57,1
	Ποτέ	14	22,2
	ΔΞ/ΔΑ	0	0
Αν έχετε δηλώσει έστω και μια φορά επίσημα τις ανεπιθύμητες ενέργειες, με ποιο τρόπο το έχετε κάνει			
Μέσω της κίτρινης κάρτας του ΕΟΦ	Ναι	18	28,6
	Όχι	38	60,3
Τηλεφωνικά στον ΕΟΦ	Ναι	3	4,8
	Όχι	53	84,1
Στην Εταιρία μέσω φαρμακευτικού αντιπροσώπου	Ναι	21	33,3
	Όχι	35	55,6
Τηλεφωνικά στην Φαρμακευτική Εταιρία	Ναι	1	1,6
	Όχι	55	87,3
Πουθενά	Ναι	14	22,2
	Όχι	42	66,7
ΔΞ/ΔΑ	Ναι	3	4,8
	Όχι	53	84,1
Άλλο	Ναι	2	3,2
	Όχι	54	85,7
Αν δεν έχετε δηλώσει ποτέ τις ανεπιθύμητες ενέργειες, για ποιον ή για ποιους από τους παρακάτω λόγους δεν έχετε προβεί σε δήλωσή τους			
Φόρτος εργασίας	Ναι	11	17,5
	Όχι	32	50,8
Λόγω μη σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών	Ναι	24	38,1
	Όχι	19	30,2
Λόγω έλλειψης	Ναι	2	3,2

κινήτρων	Όχι	41	65,1
Δεν έχω ενημερωθεί σχετικά με την αναγκαιότητα δήλωσής τους	Ναι	10	15,9
	Όχι	33	52,4
ΔΞ/ΔΑ	Ναι	2	3,2
	Όχι	41	65,1
Άλλο	Ναι	0	0
	Όχι	43	68,3
Ποιοι επαγγελματίες υγείας πιστεύετε ότι έχουν την υποχρέωση επίσημης δήλωσης των ανεπιθύμητων ενεργειών στα φάρμακα μέσω της κίτρινης κάρτας του ΕΟΦ	Μόνο οι γιατροί	17	27
	Γιατροί και φαρμακοποιοί	8	12,7
	Όλοι οι επαγγελματίες υγείας	37	58,7
	ΔΞ/ΔΑ	1	1,6

Επαγωγική στατιστική

Έλεγχοι ανεξαρτησίας χ^2

Στη συνέχεια διερευνήθηκε η ύπαρξη στατιστικά σημαντικής συνάφειας μεταξύ δημογραφικών και άλλων προσωπικών μεταβλητών σε σχέση με διάφορες παραμέτρους που ελέγχουν την αξιολόγηση των διαφόρων παραγόντων σε σχέση με τα αντιβιοτικά. Μέσω της διενέργειας χ^2 εκτιμάται η συσχέτιση δύο ποιοτικών μεταβλητών που ορίζεται μέσα από την εντολή Crosstabs.

Έλεγχοι ανεξαρτησίας σε σχέση με το φύλο

Στην ενότητα αυτή διερευνάται η ύπαρξη στατιστικά σημαντικής συνάφειας μεταξύ του φύλου και διαφόρων παραμέτρων που ελέγχουν τις αντιλήψεις των ιατρών. Τα αποτελέσματα των στατιστικά σημαντικών ελέγχων ανεξαρτησίας παρουσιάζονται στον πίνακα 15.

Πίνακας 15. Αποτελέσματα ανεξαρτησίας σε σχέση με το φύλο

Μεταβλητή	χ^2	β.ε.	p-value
Επιρροή των φαρμακευτικών αντιπροσώπων	9,654	3	0,022
Αυθαίρετη χρήση αντιβιοτικών από ασθενείς (Αυτοθεραπεία)	7,243	2	0,027
Ύπαρξη και τήρηση εθνικών/διεθνών οδηγιών και πρωτοκόλλων	10,406	2	0,005
Ηλεκτρονική συνταγογράφηση	16,486	3	0,001
Ύπαρξη μηχανογραφημένης	11,001	3	0,012

υποστήριξης με ενσωματωμένες οδηγίες συνταγογράφησης			
Φόρτος εργασίας	4,931	1	0,026
Ναυτία	4,737	1	0,030
Φόρτος εργασίας	6,435	1	0,011

Προέκυψε στατιστικά σημαντική συνάφεια μεταξύ του φύλου και των παραγόντων που παρουσιάζονται στον Πίνακα 15 σε επίπεδο σημαντικότητας 5%. Σύμφωνα με τον πίνακα διπλής εισόδου (πίνακας για τη συγκέντρωση και παρουσίαση δεδομένων που αφορούν δύο μεταβλητές) φαίνεται ότι το φύλο επηρεάζει αρκετές μεταβλητές που σχετίζονται με τις επιλογές λόγω φόρτου εργασίας.

Crosstab

			Επιρροή των φαρμακευτικών αντιπροσώπων				Total
			Πολύ σημαντικό	Σημαντικό	Μέτρια	Καθόλου	
Φύλο	Άντρας	Count	1	3	13	12	29
		Expected Count	1,9	5,8	14,0	7,3	29,0
		% within Φύλο	3,4%	10,3%	44,8%	41,4%	100,0%
		% within Επιρροή των φαρμακευτικών αντιπροσώπων	25,0%	25,0%	44,8%	80,0%	48,3%
		% of Total	1,7%	5,0%	21,7%	20,0%	48,3%
		Residual	-,9	-2,8	-1,0	4,8	
Γυναίκα	Count	3	9	16	3	31	
	Expected Count	2,1	6,2	15,0	7,8	31,0	
	% within Φύλο	9,7%	29,0%	51,6%	9,7%	100,0%	

	% within Επιρροή των φαρμακευτικών αντιπροσώπων	75,0%	75,0%	55,2%	20,0%	51,7%
	% of Total	5,0%	15,0%	26,7%	5,0%	51,7%
	Residual	,9	2,8	1,0	-4,8	
Total	Count	4	12	29	15	60
	Expected Count	4,0	12,0	29,0	15,0	60,0
	% within Φύλο	6,7%	20,0%	48,3%	25,0%	100,0%
	% within Επιρροή των φαρμακευτικών αντιπροσώπων	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%
	% of Total	6,7%	20,0%	48,3%	25,0%	100,0%

Crosstab

			Αυθαίρετη χρήση αντιβιοτικών από ασθενείς (Αυτοθεραπεία)			Total
			Πολύ σημαντικό	Σημαντικό	Μέτρια	
Φύλο	Άντρας	Count	28	1	1	30
		Expected Count	23,7	3,9	2,4	30,0
		% within Φύλο	93,3%	3,3%	3,3%	100,0%
	% within Αυθαίρετη χρήση αντιβιοτικών από ασθενείς (Αυτοθεραπεία)	Count	57,1%	12,5%	20,0%	48,4%
		Expected Count	45,2%	1,6%	1,6%	48,4%
		Residual	4,3	-2,9	-1,4	
Γυναίκα	Count	21	7	4	32	
	Expected Count	25,3	4,1	2,6	32,0	
	% within Φύλο	65,6%	21,9%	12,5%	100,0%	

	% within Αυθαίρετη χρήση αντιβιοτικών από ασθενείς (Αυτοθεραπεία)	42,9%	87,5%	80,0%	51,6%
	% of Total	33,9%	11,3%	6,5%	51,6%
	Residual	-4,3	2,9	1,4	
Total	Count	49	8	5	62
	Expected Count	49,0	8,0	5,0	62,0
	% within Φύλο	79,0%	12,9%	8,1%	100,0%
	% within Αυθαίρετη χρήση αντιβιοτικών από ασθενείς (Αυτοθεραπεία)	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%
	% of Total	79,0%	12,9%	8,1%	100,0%

Crosstab

			Ύπαρξη και τήρηση εθνικών/διεθνών οδηγιών και πρωτοκόλλων			Total
			Πολύ σημαντικό	Σημαντικό	Μέτρια	
Φύλο	Άντρας	Count	20	10	0	30
		Expected Count	23,5	5,5	1,0	30,0
		% within Φύλο	66,7%	33,3%	,0%	100,0%
		% within Ύπαρξη και τήρηση εθνικών/διεθνών οδηγιών και πρωτοκόλλων	42,6%	90,9%	,0%	50,0%
		% of Total	33,3%	16,7%	,0%	50,0%
		Residual	-3,5	4,5	-1,0	
Γυναίκα	Count	27	1	2	30	
	Expected Count	23,5	5,5	1,0	30,0	
	% within Φύλο	90,0%	3,3%	6,7%	100,0%	

	% within Ύπαρξη και τήρηση εθνικών/διεθνών οδηγιών και πρωτοκόλλων	57,4%	9,1%	100,0%	50,0%
	% of Total	45,0%	1,7%	3,3%	50,0%
	Residual	3,5	-4,5	1,0	
Total	Count	47	11	2	60
	Expected Count	47,0	11,0	2,0	60,0
	% within Φύλο	78,3%	18,3%	3,3%	100,0%
	% within Ύπαρξη και τήρηση εθνικών/διεθνών οδηγιών και πρωτοκόλλων	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%
	% of Total	78,3%	18,3%	3,3%	100,0%

Crosstab

			Ηλεκτρονική συνταγογράφηση				Total
			Πολύ σημαντικό	Σημαντικό	Μέτρια	Καθόλου	
Φύλο	Άντρας	Count	1	13	14	1	29
		Expected Count	5,7	13,3	8,1	1,9	29,0
		% within Φύλο	3,4%	44,8%	48,3%	3,4%	100,0%
		% within Ηλεκτρονική συνταγογράφηση	8,3%	46,4%	82,4%	25,0%	47,5%
		% of Total	1,6%	21,3%	23,0%	1,6%	47,5%
		Residual	-4,7	-3	5,9	-9	
Γυναίκα		Count	11	15	3	3	32
		Expected Count	6,3	14,7	8,9	2,1	32,0
		% within Φύλο	34,4%	46,9%	9,4%	9,4%	100,0%
		% within Ηλεκτρονική συνταγογράφηση	91,7%	53,6%	17,6%	75,0%	52,5%
		% of Total					
		Residual					

	% of Total	18,0%	24,6%	4,9%	4,9%	52,5%
	Residual	4,7	,3	-5,9	,9	
Total	Count	12	28	17	4	61
	Expected Count	12,0	28,0	17,0	4,0	61,0
	% within Φύλο	19,7%	45,9%	27,9%	6,6%	100,0%
	% within Ηλεκτρονική συνταγογράφηση	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%
	% of Total	19,7%	45,9%	27,9%	6,6%	100,0%

Crosstab

	Ύπαρξη μηχανογραφημένης υποστήριξης με ενσωματωμένες οδηγίες συνταγογράφησης				Total
	Πολύ σημαντικό	Σημαντικό	Μέτρια	Καθόλου	
Φύλο Άντρας Count	3	17	8	0	28
Expected Count	7,1	15,2	4,7	,9	28,0
% within Φύλο	10,7%	60,7%	28,6%	,0%	100,0%
% within Ύπαρξη μηχανογραφημένης υποστήριξης με ενσωματωμένες οδηγίες συνταγογράφησης	20,0%	53,1%	80,0%	,0%	47,5%
% of Total	5,1%	28,8%	13,6%	,0%	47,5%
Residual	-4,1	1,8	3,3	-,9	
Γυναίκα Count	12	15	2	2	31
Expected Count	7,9	16,8	5,3	1,1	31,0
% within Φύλο	38,7%	48,4%	6,5%	6,5%	100,0%
% within Ύπαρξη μηχανογραφημένης υποστήριξης με ενσωματωμένες οδηγίες συνταγογράφησης	80,0%	46,9%	20,0%	100,0%	52,5%

	% of Total	20,3%	25,4%	3,4%	3,4%	52,5%
	Residual	4,1	-1,8	-3,3	,9	
Total	Count	15	32	10	2	59
	Expected Count	15,0	32,0	10,0	2,0	59,0
	% within Φύλο	25,4%	54,2%	16,9%	3,4%	100,0%
	% within Ύπαρξη μηχανογραφημένης υποστήριξης με ενσωματωμένες οδηγίες συνταγογράφησης	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%
	% of Total	25,4%	54,2%	16,9%	3,4%	100,0%

Crosstab

		Φόρτος εργασίας		Total
		Ναι	Όχι	
Φύλο Άντρας	Count	11	19	30
	Expected Count	7,3	22,7	30,0
	% within Φύλο	36,7%	63,3%	100,0%
	% within Φόρτος εργασίας	73,3%	40,4%	48,4%
	% of Total	17,7%	30,6%	48,4%
	Residual	3,7	-3,7	
Γυναίκα	Count	4	28	32
	Expected Count	7,7	24,3	32,0
	% within Φύλο	12,5%	87,5%	100,0%
	% within Φόρτος εργασίας	26,7%	59,6%	51,6%
	% of Total	6,5%	45,2%	51,6%
	Residual	-3,7	3,7	
Total	Count	15	47	62
	Expected Count	15,0	47,0	62,0
	% within Φύλο	24,2%	75,8%	100,0%
	% within Φόρτος εργασίας	100,0%	100,0%	100,0%
	% of Total	24,2%	75,8%	100,0%

Crosstab

		Ναυτία		Total
		Ναι	Όχι	
Φύλο Άντρας	Count	1	29	30
	Expected Count	3,9	26,1	30,0
	% within Φύλο	3,3%	96,7%	100,0%
	% within Ναυτία	12,5%	53,7%	48,4%
	% of Total	1,6%	46,8%	48,4%
	Residual	-2,9	2,9	
Γυναίκα	Count	7	25	32
	Expected Count	4,1	27,9	32,0
	% within Φύλο	21,9%	78,1%	100,0%
	% within Ναυτία	87,5%	46,3%	51,6%
	% of Total	11,3%	40,3%	51,6%
	Residual	2,9	-2,9	
Total	Count	8	54	62
	Expected Count	8,0	54,0	62,0
	% within Φύλο	12,9%	87,1%	100,0%
	% within Ναυτία	100,0%	100,0%	100,0%
	% of Total	12,9%	87,1%	100,0%

Crosstab

			Φόρτος εργασίας		Total
			Ναι	Όχι	
Φύλο	Άντρας	Count	9	12	21

	Expected Count	5,4	15,6	21,0
	% within Φύλο	42,9%	57,1%	100,0%
	% within Φόρτος εργασίας	81,8%	37,5%	48,8%
	% of Total	20,9%	27,9%	48,8%
	Residual	3,6	-3,6	
Γυναίκα	Count	2	20	22
	Expected Count	5,6	16,4	22,0
	% within Φύλο	9,1%	90,9%	100,0%
	% within Φόρτος εργασίας	18,2%	62,5%	51,2%
	% of Total	4,7%	46,5%	51,2%
	Residual	-3,6	3,6	
Total	Count	11	32	43
	Expected Count	11,0	32,0	43,0
	% within Φύλο	25,6%	74,4%	100,0%
	% within Φόρτος εργασίας	100,0%	100,0%	100,0%
	% of Total	25,6%	74,4%	100,0%

Έλεγχοι ανεξαρτησίας σε σχέση με την ηλικία

Στη συνέχεια διερευνήθηκε η ύπαρξη στατιστικά σημαντικής συνάφειας μεταξύ της ηλικίας και διαφόρων παραμέτρων που ελέγχουν την αντίληψη των ιατρών σχετικά με τα αντιβιοτικά. Τα αποτελέσματα των στατιστικά σημαντικών ελέγχων ανεξαρτησίας παρουσιάζονται στον πίνακα 16.

Πίνακας 16. Αποτελέσματα ανεξαρτησίας σε σχέση με την ηλικία

Μεταβλητή	χ^2	β.ε.	p-value
Χρήση αντιβιοτικών ευρέως φάσματος	25,393	6	0,000
Αυθαίρετη χρήση αντιβιοτικών από ασθενείς (Αυτοθεραπεία)	14,709	6	0,023
Επέκταση του μέτρου αιτιολογημένης συνταγής σε όλες τις κατηγορίες αντιβιοτικών	22,400	12	0,033
Καταστροφή των χρήσιμων βακτηριδίων και εξασθένηση της ανοσίας	25,782	9	0,002
Αλλεργικές αντιδράσεις	27,138	12	0,007
εφαρμογή τακτικής της προσεκτικής αναμονής σε οξεία μέση ωτίτιδα σε παιδιά	28,590	12	0,005
αίσθηση διαγνωστικής αβεβαιότητας η οποία οδηγεί στη χορήγηση αντιβιοτικών	21,467	12	0,044
ποσοστό συνταγογραφούμενων αντιβιοτικών ως καταχραστικό	31,516	12	0,002

Ικανοποίηση ασθενών-γονέων	9,217	3	0,027
παρατήρηση χρήσης αντιβιοτικών	16,954	9	0,049
Ναυτία	9,509	3	0,023
Διάρροια	11,266	3	0,010
Μέσω της κίτρινης κάρτας του ΕΟΦ	8,440	3	0,038
Τηλεφωνικά στην Φαρμακευτική Εταιρία	11,735	3	0,008

Σύμφωνα με τον πίνακα διπλής εισόδου (πίνακας για τη συγκέντρωση και παρουσίαση δεδομένων που αφορούν δύο μεταβλητές) φαίνεται ότι η ηλικία επηρεάζει αρκετές μεταβλητές που σχετίζονται με τις επιλογές λόγω αβεβαιότητας.

Crosstab

		Χρήση αντιβιοτικών ευρέως φάσματος			Total
		Πολύ σημαντικό	Σημαντικό	Μέτρια	
Ηλικία <35	Count	0	3	6	9
	Expected Count	3,1	3,7	2,2	9,0
	% within Ηλικία	,0%	33,3%	66,7%	100,0%
	% within Χρήση αντιβιοτικών ευρέως φάσματος	,0%	13,6%	46,2%	17,0%
	% of Total	,0%	5,7%	11,3%	17,0%
	Residual	-3,1	-,7	3,8	
36-45	Count	6	8	3	17
	Expected Count	5,8	7,1	4,2	17,0
	% within Ηλικία	35,3%	47,1%	17,6%	100,0%
	% within Χρήση αντιβιοτικών ευρέως φάσματος	33,3%	36,4%	23,1%	32,1%
	% of Total	11,3%	15,1%	5,7%	32,1%
	Residual	,2	,9	-1,2	
46-	Count	12	11	1	24

55	Expected Count	8,2	10,0	5,9	24,0
	% within Ηλικία	50,0%	45,8%	4,2%	100,0%
	% within Χρήση αντιβιοτικών ευρέως φάσματος	66,7%	50,0%	7,7%	45,3%
	% of Total	22,6%	20,8%	1,9%	45,3%
	Residual	3,8	1,0	-4,9	
>56	Count	0	0	3	3
	Expected Count	1,0	1,2	,7	3,0
	% within Ηλικία	,0%	,0%	100,0%	100,0%
	% within Χρήση αντιβιοτικών ευρέως φάσματος	,0%	,0%	23,1%	5,7%
	% of Total	,0%	,0%	5,7%	5,7%
	Residual	-1,0	-1,2	2,3	
Total	Count	18	22	13	53
	Expected Count	18,0	22,0	13,0	53,0
	% within Ηλικία	34,0%	41,5%	24,5%	100,0%
	% within Χρήση αντιβιοτικών ευρέως φάσματος	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%
	% of Total	34,0%	41,5%	24,5%	100,0%

Crosstab

		Αυθαίρετη χρήση αντιβιοτικών από ασθενείς (Αυτοθεραπεία)			Total
		Πολύ σημαντικό	Σημαντικό	Μέτρια	
Ηλικία <35	Count	7	2	0	9
	Expected Count	7,2	1,1	,6	9,0
	% within Ηλικία	77,8%	22,2%	,0%	100,0%
	% within Αυθαίρετη χρήση αντιβιοτικών από ασθενείς (Αυτοθεραπεία)	15,6%	28,6%	,0%	16,1%
	% of Total	12,5%	3,6%	,0%	16,1%

	Residual	-2	,9	-6	
36-	Count	14	3	0	17
45	Expected Count	13,7	2,1	1,2	17,0
	% within Ηλικία	82,4%	17,6%	,0%	100,0%
	% within Αυθαίρετη χρήση αντιβιοτικών από ασθενείς (Αυτοθεραπεία)	31,1%	42,9%	,0%	30,4%
	% of Total	25,0%	5,4%	,0%	30,4%
	Residual	,3	,9	-1,2	
46-	Count	22	2	2	26
55	Expected Count	20,9	3,3	1,9	26,0
	% within Ηλικία	84,6%	7,7%	7,7%	100,0%
	% within Αυθαίρετη χρήση αντιβιοτικών από ασθενείς (Αυτοθεραπεία)	48,9%	28,6%	50,0%	46,4%
	% of Total	39,3%	3,6%	3,6%	46,4%
	Residual	1,1	-1,3	,1	
>56	Count	2	0	2	4
	Expected Count	3,2	,5	,3	4,0
	% within Ηλικία	50,0%	,0%	50,0%	100,0%
	% within Αυθαίρετη χρήση αντιβιοτικών από ασθενείς (Αυτοθεραπεία)	4,4%	,0%	50,0%	7,1%
	% of Total	3,6%	,0%	3,6%	7,1%
	Residual	-1,2	-,5	1,7	
Total	Count	45	7	4	56
	Expected Count	45,0	7,0	4,0	56,0
	% within Ηλικία	80,4%	12,5%	7,1%	100,0%
	% within Αυθαίρετη χρήση αντιβιοτικών από ασθενείς (Αυτοθεραπεία)	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%
	% of Total	80,4%	12,5%	7,1%	100,0%

Crosstab

		Επέκταση του μέτρου αιτιολογημένης συνταγής σε όλες τις κατηγορίες αντιβιοτικών					Total
		Πολύ σημαντικό	Σημαντικό	Μέτρια	Καθόλου	ΔΞ/ΔΑ	
Ηλικία <35	Count	2	0	3	4	0	9
	Expected Count	2,1	2,0	3,6	1,0	,3	9,0
	% within Ηλικία	22,2%	,0%	33,3%	44,4%	,0%	100,0%
	% within Επέκταση του μέτρου αιτιολογημένης συνταγής σε όλες τις κατηγορίες αντιβιοτικών	15,4%	,0%	13,6%	66,7%	,0%	16,4%
	% of Total	3,6%	,0%	5,5%	7,3%	,0%	16,4%
	Residual	-,1	-2,0	-,6	3,0	-,3	
36-45	Count	2	6	7	2	0	17
	Expected Count	4,0	3,7	6,8	1,9	,6	17,0
	% within Ηλικία	11,8%	35,3%	41,2%	11,8%	,0%	100,0%
	% within Επέκταση του μέτρου αιτιολογημένης συνταγής σε όλες τις κατηγορίες αντιβιοτικών	15,4%	50,0%	31,8%	33,3%	,0%	30,9%
	% of Total	3,6%	10,9%	12,7%	3,6%	,0%	30,9%
	Residual	-2,0	2,3	,2	,1	-,6	
46-55	Count	7	6	11	0	2	26
	Expected Count	6,1	5,7	10,4	2,8	,9	26,0
	% within Ηλικία	26,9%	23,1%	42,3%	,0%	7,7%	100,0%

	% within Επέκταση του μέτρου αιτιολογημένης συνταγής σε όλες τις κατηγορίες αντιβιοτικών	53,8%	50,0%	50,0%	,0%	100,0%	47,3%
	% of Total	12,7%	10,9%	20,0%	,0%	3,6%	47,3%
	Residual	,9	,3	,6	-2,8	1,1	
>56	Count	2	0	1	0	0	3
	Expected Count	,7	,7	1,2	,3	,1	3,0
	% within Ηλικία	66,7%	,0%	33,3%	,0%	,0%	100,0%
	% within Επέκταση του μέτρου αιτιολογημένης συνταγής σε όλες τις κατηγορίες αντιβιοτικών	15,4%	,0%	4,5%	,0%	,0%	5,5%
	% of Total	3,6%	,0%	1,8%	,0%	,0%	5,5%
	Residual	1,3	-,7	-,2	-,3	-,1	
Total	Count	13	12	22	6	2	55
	Expected Count	13,0	12,0	22,0	6,0	2,0	55,0
	% within Ηλικία	23,6%	21,8%	40,0%	10,9%	3,6%	100,0%
	% within Επέκταση του μέτρου αιτιολογημένης συνταγής σε όλες τις κατηγορίες αντιβιοτικών	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%
	% of Total	23,6%	21,8%	40,0%	10,9%	3,6%	100,0%

Crosstab

	Καταστροφή των χρήσιμων βακτηριδίων και εξασθένηση της ανοσίας	Total
--	--	-------

		Η πιο σημαντική	Αρκετά σημαντική	Μέτρια	Η λιγότερη σημαντική	
Ηλικία <35	Count	0	8	0	1	9
	Expected Count	1,0	7,1	,6	,3	9,0
	% within Ηλικία	,0%	88,9%	,0%	11,1%	100,0%
	% within Καταστροφή των χρησιμων βακτηριδίων και εξασθένηση της ανοσίας	,0%	18,2%	,0%	50,0%	16,1%
	% of Total	,0%	14,3%	,0%	1,8%	16,1%
	Residual	-1,0	,9	-,6	,7	
36-45	Count	3	13	1	0	17
	Expected Count	1,8	13,4	1,2	,6	17,0
	% within Ηλικία	17,6%	76,5%	5,9%	,0%	100,0%
	% within Καταστροφή των χρησιμων βακτηριδίων και εξασθένηση της ανοσίας	50,0%	29,5%	25,0%	,0%	30,4%
	% of Total	5,4%	23,2%	1,8%	,0%	30,4%
	Residual	1,2	-,4	-,2	-,6	
46-55	Count	1	23	1	1	26
	Expected Count	2,8	20,4	1,9	,9	26,0
	% within Ηλικία	3,8%	88,5%	3,8%	3,8%	100,0%
	% within Καταστροφή των χρησιμων βακτηριδίων και εξασθένηση της ανοσίας	16,7%	52,3%	25,0%	50,0%	46,4%
	% of Total	1,8%	41,1%	1,8%	1,8%	46,4%
	Residual	-1,8	2,6	-,9	,1	
>56	Count	2	0	2	0	4

	Expected Count	,4	3,1	,3	,1	4,0
	% within Ηλικία	50,0%	,0%	50,0%	,0%	100,0%
	% within Καταστροφή των χρήσιμων βακτηριδίων και εξασθένηση της ανοσίας	33,3%	,0%	50,0%	,0%	7,1%
	% of Total	3,6%	,0%	3,6%	,0%	7,1%
	Residual	1,6	-3,1	1,7	-,1	
Total	Count	6	44	4	2	56
	Expected Count	6,0	44,0	4,0	2,0	56,0
	% within Ηλικία	10,7%	78,6%	7,1%	3,6%	100,0%
	% within Καταστροφή των χρήσιμων βακτηριδίων και εξασθένηση της ανοσίας	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%
	% of Total	10,7%	78,6%	7,1%	3,6%	100,0%

Crosstab

	Αλλεργικές αντιδράσεις					Total
	Η πιο σημαντική	Αρκετά σημαντική	Μέτρια	Λίγο σημαντική	Η λιγότερη σημαντική	
Ηλικία <35 Count	1	0	3	4	1	9
Expected Count	,8	,6	4,3	2,6	,6	9,0
% within Ηλικία	11,1%	,0%	33,3%	44,4%	11,1%	100,0%
% within Αλλεργικές αντιδράσεις	20,0%	,0%	11,1%	25,0%	25,0%	16,1%
% of Total	1,8%	,0%	5,4%	7,1%	1,8%	16,1%
Residual	,2	-,6	-1,3	1,4	,4	

36-45	Count	0	0	11	5	1	17
	Expected Count	1,5	1,2	8,2	4,9	1,2	17,0
	% within Ηλικία	,0%	,0%	64,7%	29,4%	5,9%	100,0%
	% within Αλλεργικές αντιδράσεις	,0%	,0%	40,7%	31,3%	25,0%	30,4%
	% of Total	,0%	,0%	19,6%	8,9%	1,8%	30,4%
	Residual	-1,5	-1,2	2,8	,1	-,2	
46-55	Count	2	2	13	7	2	26
	Expected Count	2,3	1,9	12,5	7,4	1,9	26,0
	% within Ηλικία	7,7%	7,7%	50,0%	26,9%	7,7%	100,0%
	% within Αλλεργικές αντιδράσεις	40,0%	50,0%	48,1%	43,8%	50,0%	46,4%
	% of Total	3,6%	3,6%	23,2%	12,5%	3,6%	46,4%
	Residual	-,3	,1	,5	-,4	,1	
>56	Count	2	2	0	0	0	4
	Expected Count	,4	,3	1,9	1,1	,3	4,0
	% within Ηλικία	50,0%	50,0%	,0%	,0%	,0%	100,0%
	% within Αλλεργικές αντιδράσεις	40,0%	50,0%	,0%	,0%	,0%	7,1%
	% of Total	3,6%	3,6%	,0%	,0%	,0%	7,1%
	Residual	1,6	1,7	-1,9	-1,1	-,3	
Total	Count	5	4	27	16	4	56
	Expected Count	5,0	4,0	27,0	16,0	4,0	56,0
	% within Ηλικία	8,9%	7,1%	48,2%	28,6%	7,1%	100,0%
	% within Αλλεργικές αντιδράσεις	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%
	% of Total	8,9%	7,1%	48,2%	28,6%	7,1%	100,0%

Crosstab

		εφαρμογή τακτικής της προσεκτικής αναμονής σε οξεία μέση ωτίτιδα σε παιδιά					Total
		Πολύ σπάνια	Συχνά	Σπάνια	Ποτέ	ΔΞ/ΔΑ	
Ηλικία <35	Count	0	4	3	1	1	9
	Expected Count	,3	3,4	4,7	,5	,2	9,0
	% within Ηλικία	,0%	44,4%	33,3%	11,1%	11,1%	100,0%
	% within εφαρμογή τακτικής της προσεκτικής αναμονής σε οξεία μέση ωτίτιδα σε παιδιά	,0%	19,0%	10,3%	33,3%	100,0%	16,1%
	% of Total	,0%	7,1%	5,4%	1,8%	1,8%	16,1%
	Residual	-,3	,6	-1,7	,5	,8	
36-45	Count	1	9	7	0	0	17
	Expected Count	,6	6,4	8,8	,9	,3	17,0
	% within Ηλικία	5,9%	52,9%	41,2%	,0%	,0%	100,0%
	% within εφαρμογή τακτικής της προσεκτικής αναμονής σε οξεία μέση ωτίτιδα σε παιδιά	50,0%	42,9%	24,1%	,0%	,0%	30,4%
	% of Total	1,8%	16,1%	12,5%	,0%	,0%	30,4%
	Residual	,4	2,6	-1,8	-,9	-,3	
46-55	Count	1	8	17	0	0	26
	Expected Count	,9	9,8	13,5	1,4	,5	26,0
	% within Ηλικία	3,8%	30,8%	65,4%	,0%	,0%	100,0%

	% within εφαρμογή τακτικής της προσεκτικής αναμονής σε οξεία μέση ωτίτιδα σε παιδιά	50,0%	38,1%	58,6%	,0%	,0%	46,4%
	% of Total	1,8%	14,3%	30,4%	,0%	,0%	46,4%
	Residual	,1	-1,8	3,5	-1,4	-,5	
>56	Count	0	0	2	2	0	4
	Expected Count	,1	1,5	2,1	,2	,1	4,0
	% within Ηλικία	,0%	,0%	50,0%	50,0%	,0%	100,0%
	% within εφαρμογή τακτικής της προσεκτικής αναμονής σε οξεία μέση ωτίτιδα σε παιδιά	,0%	,0%	6,9%	66,7%	,0%	7,1%
	% of Total	,0%	,0%	3,6%	3,6%	,0%	7,1%
	Residual	-,1	-1,5	,0	1,8	,0	
Total	Count	2	21	29	3	1	56
	Expected Count	2,0	21,0	29,0	3,0	1,0	56,0
	% within Ηλικία	3,6%	37,5%	51,8%	5,4%	1,8%	100,0%
	% within εφαρμογή τακτικής της προσεκτικής αναμονής σε οξεία μέση ωτίτιδα σε παιδιά	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%
	% of Total	3,6%	37,5%	51,8%	5,4%	1,8%	100,0%

Crosstab

		αίσθηση διαγνωστικής αβεβαιότητας αβεβαιότητα η οποία οδηγεί στη χορήγηση αντιβιοτικών					Total
		Πολύ σπάνια	Συχνά	Σπάνια	Ποτέ	ΔΞ/ΔΑ	
Ηλικία <35	Count	0	5	4	0	0	9
	Expected Count	,2	2,4	5,6	,6	,2	9,0
	% within Ηλικία	,0%	55,6%	44,4%	,0%	,0%	100,0%
	% within αίσθηση	,0%	33,3%	11,4%	,0%	,0%	16,1%
	διαγνωστικής αβεβαιότητας αβεβαιότητα η οποία οδηγεί στη χορήγηση αντιβιοτικών						
	% of Total	,0%	8,9%	7,1%	,0%	,0%	16,1%
	Residual	-,2	2,6	-1,6	-,6	-,2	
36-45	Count	0	4	12	1	0	17
	Expected Count	,3	4,6	10,6	1,2	,3	17,0
	% within Ηλικία	,0%	23,5%	70,6%	5,9%	,0%	100,0%
	% within αίσθηση	,0%	26,7%	34,3%	25,0%	,0%	30,4%
	διαγνωστικής αβεβαιότητας αβεβαιότητα η οποία οδηγεί στη χορήγηση αντιβιοτικών						
	% of Total	,0%	7,1%	21,4%	1,8%	,0%	30,4%
Residual	-,3	-,6	1,4	-,2	-,3		
46-55	Count	0	6	17	2	1	26
	Expected Count	,5	7,0	16,3	1,9	,5	26,0
	% within Ηλικία	,0%	23,1%	65,4%	7,7%	3,8%	100,0%

	% within αίσθηση διαγνωστικής αβεβαιότητας αβεβαιότητα η οποία οδηγεί στη χορήγηση αντιβιοτικών	,0%	40,0%	48,6%	50,0%	100,0%	46,4%
	% of Total	,0%	10,7%	30,4%	3,6%	1,8%	46,4%
	Residual	-,5	-1,0	,8	,1	,5	
>56	Count	1	0	2	1	0	4
	Expected Count	,1	1,1	2,5	,3	,1	4,0
	% within Ηλικία	25,0%	,0%	50,0%	25,0%	,0%	100,0%
	% within αίσθηση διαγνωστικής αβεβαιότητας αβεβαιότητα η οποία οδηγεί στη χορήγηση αντιβιοτικών	100,0%	,0%	5,7%	25,0%	,0%	7,1%
	% of Total	1,8%	,0%	3,6%	1,8%	,0%	7,1%
	Residual	,9	-1,1	-,5	,7	,0	
Total	Count	1	15	35	4	1	56
	Expected Count	1,0	15,0	35,0	4,0	1,0	56,0
	% within Ηλικία	1,8%	26,8%	62,5%	7,1%	1,8%	100,0%
	% within αίσθηση διαγνωστικής αβεβαιότητας αβεβαιότητα η οποία οδηγεί στη χορήγηση αντιβιοτικών	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%
	% of Total	1,8%	26,8%	62,5%	7,1%	1,8%	100,0%

Crosstab

	ποσοστό συνταγογραφούμενων αντιβιοτικών ως καταχραστικό					Total
	<10%	11%- 20%	21%- 50%	>50%	ΔΞ/ΔΑ	
Ηλικία <35 Count	2	2	5	0	0	9
Expected Count	1,7	2,7	2,3	,8	1,5	9,0
% within Ηλικία	22,2%	22,2%	55,6%	,0%	,0%	100,0%
% within ποσοστό συνταγογραφούμενων αντιβιοτικών ως καταχραστικό	20,0%	12,5%	35,7%	,0%	,0%	16,7%
% of Total	3,7%	3,7%	9,3%	,0%	,0%	16,7%
Residual	,3	-,7	2,7	-,8	-,15	
36- Count	3	4	4	2	3	16
45 Expected Count	3,0	4,7	4,1	1,5	2,7	16,0
% within Ηλικία	18,8%	25,0%	25,0%	12,5%	18,8%	100,0%
% within ποσοστό συνταγογραφούμενων αντιβιοτικών ως καταχραστικό	30,0%	25,0%	28,6%	40,0%	33,3%	29,6%
% of Total	5,6%	7,4%	7,4%	3,7%	5,6%	29,6%
Residual	,0	-,7	-,1	,5	,3	
46- Count	5	10	5	0	5	25
55 Expected Count	4,6	7,4	6,5	2,3	4,2	25,0
% within Ηλικία	20,0%	40,0%	20,0%	,0%	20,0%	100,0%
% within ποσοστό συνταγογραφούμενων αντιβιοτικών ως καταχραστικό	50,0%	62,5%	35,7%	,0%	55,6%	46,3%
% of Total	9,3%	18,5%	9,3%	,0%	9,3%	46,3%
Residual	,4	2,6	-,15	-,23	,8	
>56 Count	0	0	0	3	1	4
Expected Count	,7	1,2	1,0	,4	,7	4,0
% within Ηλικία	,0%	,0%	,0%	75,0%	25,0%	100,0%

	% within ποσοστό συνταγογραφούμενων αντιβιοτικών ως καταχραστικό	,0%	,0%	,0%	60,0%	11,1%	7,4%
	% of Total	,0%	,0%	,0%	5,6%	1,9%	7,4%
	Residual	-,7	-1,2	-1,0	2,6	,3	
Total	Count	10	16	14	5	9	54
	Expected Count	10,0	16,0	14,0	5,0	9,0	54,0
	% within Ηλικία	18,5%	29,6%	25,9%	9,3%	16,7%	100,0%
	% within ποσοστό συνταγογραφούμενων αντιβιοτικών ως καταχραστικό	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%
	% of Total	18,5%	29,6%	25,9%	9,3%	16,7%	100,0%

		Ικανοποίηση ασθενών- γονέων		Total
		Ναι	Όχι	
Ηλικία <35	Count	9	0	9
	Expected Count	5,8	3,2	9,0
	% within Ηλικία	100,0%	,0%	100,0%
	% within Ικανοποίηση ασθενών-γονέων	25,0%	,0%	16,1%
	% of Total	16,1%	,0%	16,1%
	Residual	3,2	-3,2	
36-45	Count	12	5	17
	Expected Count	10,9	6,1	17,0
	% within Ηλικία	70,6%	29,4%	100,0%
	% within Ικανοποίηση ασθενών-γονέων	33,3%	25,0%	30,4%
	% of Total	21,4%	8,9%	30,4%
	Residual	1,1	-1,1	
46-55	Count	14	12	26

	Expected Count	16,7	9,3	26,0
	% within Ηλικία	53,8%	46,2%	100,0%
	% within Ικανοποίηση ασθενών-γονέων	38,9%	60,0%	46,4%
	% of Total	25,0%	21,4%	46,4%
	Residual	-2,7	2,7	
>56	Count	1	3	4
	Expected Count	2,6	1,4	4,0
	% within Ηλικία	25,0%	75,0%	100,0%
	% within Ικανοποίηση ασθενών-γονέων	2,8%	15,0%	7,1%
	% of Total	1,8%	5,4%	7,1%
	Residual	-1,6	1,6	
Total	Count	36	20	56
	Expected Count	36,0	20,0	56,0
	% within Ηλικία	64,3%	35,7%	100,0%
	% within Ικανοποίηση ασθενών-γονέων	100,0%	100,0%	100,0%
	% of Total	64,3%	35,7%	100,0%

Crosstab

		παρατήρηση χρήσης αντιβιοτικών				Total
		Αυξήθηκε	Παρέμεινε ίδια	Μειώθηκε	ΔΞ/ΔΑ	
Ηλικία <35	Count	5	3	1	0	9
	Expected Count	4,5	3,4	1,0	,2	9,0
	% within Ηλικία	55,6%	33,3%	11,1%	,0%	100,0%
	% within παρατήρηση χρήσης αντιβιοτικών	17,9%	14,3%	16,7%	,0%	16,1%
	% of Total	8,9%	5,4%	1,8%	,0%	16,1%
	Residual	,5	-,4	,0	-,2	
36-45	Count	8	8	1	0	17
	Expected Count	8,5	6,4	1,8	,3	17,0
	% within Ηλικία	47,1%	47,1%	5,9%	,0%	100,0%
	% within παρατήρηση χρήσης αντιβιοτικών	28,6%	38,1%	16,7%	,0%	30,4%

	% of Total	14,3%	14,3%	1,8%	,0%	30,4%
	Residual	-,5	1,6	-,8	-,3	
46-55	Count	12	10	4	0	26
	Expected Count	13,0	9,8	2,8	,5	26,0
	% within Ηλικία	46,2%	38,5%	15,4%	,0%	100,0%
	% within παρατήρηση χρήσης αντιβιοτικών	42,9%	47,6%	66,7%	,0%	46,4%
	% of Total	21,4%	17,9%	7,1%	,0%	46,4%
	Residual	-1,0	,3	1,2	-,5	
>56	Count	3	0	0	1	4
	Expected Count	2,0	1,5	,4	,1	4,0
	% within Ηλικία	75,0%	,0%	,0%	25,0%	100,0%
	% within παρατήρηση χρήσης αντιβιοτικών	10,7%	,0%	,0%	100,0%	7,1%
	% of Total	5,4%	,0%	,0%	1,8%	7,1%
	Residual	1,0	-1,5	-,4	,9	
Total	Count	28	21	6	1	56
	Expected Count	28,0	21,0	6,0	1,0	56,0
	% within Ηλικία	50,0%	37,5%	10,7%	1,8%	100,0%
	% within παρατήρηση χρήσης αντιβιοτικών	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%
	% of Total	50,0%	37,5%	10,7%	1,8%	100,0%

Crosstab

		Ναυτία		Total
		Ναι	Όχι	
Ηλικία <35	Count	2	7	9
	Expected Count	1,1	7,9	9,0

	% within Ηλικία	22,2%	77,8%	100,0%
	% within Ναυτία	28,6%	14,3%	16,1%
	% of Total	3,6%	12,5%	16,1%
	Residual	,9	-,9	
36-45	Count	5	12	17
	Expected Count	2,1	14,9	17,0
	% within Ηλικία	29,4%	70,6%	100,0%
	% within Ναυτία	71,4%	24,5%	30,4%
	% of Total	8,9%	21,4%	30,4%
	Residual	2,9	-2,9	
46-55	Count	0	26	26
	Expected Count	3,3	22,8	26,0
	% within Ηλικία	,0%	100,0%	100,0%
	% within Ναυτία	,0%	53,1%	46,4%
	% of Total	,0%	46,4%	46,4%
	Residual	-3,3	3,3	
>56	Count	0	4	4
	Expected Count	,5	3,5	4,0
	% within Ηλικία	,0%	100,0%	100,0%
	% within Ναυτία	,0%	8,2%	7,1%
	% of Total	,0%	7,1%	7,1%
	Residual	-,5	,5	
Total	Count	7	49	56
	Expected Count	7,0	49,0	56,0
	% within Ηλικία	12,5%	87,5%	100,0%
	% within Ναυτία	100,0%	100,0%	100,0%
	% of Total	12,5%	87,5%	100,0%

Crosstab

		Διάρροια		Total
		Ναι	Όχι	
Ηλικία <35	Count	9	0	9
	Expected Count	8,0	1,0	9,0
	% within Ηλικία	100,0%	,0%	100,0%
	% within Διάρροια	18,0%	,0%	16,1%
	% of Total	16,1%	,0%	16,1%
	Residual	1,0	-1,0	
36-45	Count	12	5	17
	Expected Count	15,2	1,8	17,0
	% within Ηλικία	70,6%	29,4%	100,0%
	% within Διάρροια	24,0%	83,3%	30,4%
	% of Total	21,4%	8,9%	30,4%
	Residual	-3,2	3,2	
46-55	Count	26	0	26
	Expected Count	23,2	2,8	26,0
	% within Ηλικία	100,0%	,0%	100,0%
	% within Διάρροια	52,0%	,0%	46,4%
	% of Total	46,4%	,0%	46,4%
	Residual	2,8	-2,8	
>56	Count	3	1	4
	Expected Count	3,6	,4	4,0
	% within Ηλικία	75,0%	25,0%	100,0%
	% within Διάρροια	6,0%	16,7%	7,1%
	% of Total	5,4%	1,8%	7,1%
	Residual	-,6	,6	
Total	Count	50	6	56
	Expected Count	50,0	6,0	56,0
	% within Ηλικία	89,3%	10,7%	100,0%
	% within Διάρροια	100,0%	100,0%	100,0%

Crosstab

		Διάρροια		Total
		Ναι	Όχι	
Ηλικία <35	Count	9	0	9
	Expected Count	8,0	1,0	9,0
	% within Ηλικία	100,0%	,0%	100,0%
	% within Διάρροια	18,0%	,0%	16,1%
	% of Total	16,1%	,0%	16,1%
	Residual	1,0	-1,0	
36-45	Count	12	5	17
	Expected Count	15,2	1,8	17,0
	% within Ηλικία	70,6%	29,4%	100,0%
	% within Διάρροια	24,0%	83,3%	30,4%
	% of Total	21,4%	8,9%	30,4%
	Residual	-3,2	3,2	
46-55	Count	26	0	26
	Expected Count	23,2	2,8	26,0
	% within Ηλικία	100,0%	,0%	100,0%
	% within Διάρροια	52,0%	,0%	46,4%
	% of Total	46,4%	,0%	46,4%
	Residual	2,8	-2,8	
>56	Count	3	1	4
	Expected Count	3,6	,4	4,0
	% within Ηλικία	75,0%	25,0%	100,0%
	% within Διάρροια	6,0%	16,7%	7,1%
	% of Total	5,4%	1,8%	7,1%
	Residual	-,6	,6	
Total	Count	50	6	56
	Expected Count	50,0	6,0	56,0
	% within Ηλικία	89,3%	10,7%	100,0%
	% within Διάρροια	100,0%	100,0%	100,0%
	% of Total	89,3%	10,7%	100,0%

Crosstab

		Μέσω της κίτρινης κάρτας του ΕΟΦ		Total
		Ναι	Όχι	
Ηλικία <35	Count	0	9	9
	Expected Count	2,7	6,3	9,0
	% within Ηλικία	,0%	100,0%	100,0%
	% within Μέσω της κίτρινης κάρτας του ΕΟΦ	,0%	25,7%	18,0%
	% of Total	,0%	18,0%	18,0%
	Residual	-2,7	2,7	
36-45	Count	4	9	13
	Expected Count	3,9	9,1	13,0
	% within Ηλικία	30,8%	69,2%	100,0%
	% within Μέσω της κίτρινης κάρτας του ΕΟΦ	26,7%	25,7%	26,0%
	% of Total	8,0%	18,0%	26,0%
	Residual	,1	,0	
46-55	Count	11	13	24
	Expected Count	7,2	16,8	24,0
	% within Ηλικία	45,8%	54,2%	100,0%
	% within Μέσω της κίτρινης κάρτας του ΕΟΦ	73,3%	37,1%	48,0%
	% of Total	22,0%	26,0%	48,0%
	Residual	3,8	-3,8	
>56	Count	0	4	4
	Expected Count	1,2	2,8	4,0
	% within Ηλικία	,0%	100,0%	100,0%
	% within Μέσω της κίτρινης κάρτας του ΕΟΦ	,0%	11,4%	8,0%
	% of Total	,0%	8,0%	8,0%
	Residual	-1,2	1,2	

Total	Count	15	35	50
	Expected Count	15,0	35,0	50,0
	% within Ηλικία	30,0%	70,0%	100,0%
	% within Μέσω της κίτρινης κάρτας του ΕΟΦ	100,0%	100,0%	100,0%
	% of Total	30,0%	70,0%	100,0%

Crosstab

		Τηλεφωνικά στην Φαρμακευτική Εταιρία		Total
		Ναι	Όχι	
Ηλικία <35	Count	0	9	9
	Expected Count	,2	8,8	9,0
	% within Ηλικία	,0%	100,0%	100,0%
	% within Τηλεφωνικά στην Φαρμακευτική Εταιρία	,0%	18,4%	18,0%
	% of Total	,0%	18,0%	18,0%
	Residual	-,2	,2	
36- 45	Count	0	13	13
	Expected Count	,3	12,7	13,0
	% within Ηλικία	,0%	100,0%	100,0%
	% within Τηλεφωνικά στην Φαρμακευτική Εταιρία	,0%	26,5%	26,0%
	% of Total	,0%	26,0%	26,0%
	Residual	-,3	,3	
46- 55	Count	0	24	24
	Expected Count	,5	23,5	24,0
	% within Ηλικία	,0%	100,0%	100,0%
	% within Τηλεφωνικά στην Φαρμακευτική Εταιρία	,0%	49,0%	48,0%
	% of Total	,0%	48,0%	48,0%
	Residual	-,5	,5	

	% of Total	,0%	48,0%	48,0%
	Residual	-,5	,5	
>56	Count	1	3	4
	Expected Count	,1	3,9	4,0
	% within Ηλικία	25,0%	75,0%	100,0%
	% within Τηλεφωνικά στην Φαρμακευτική Εταιρία	100,0%	6,1%	8,0%
	% of Total	2,0%	6,0%	8,0%
	Residual	,9	-,9	
Total	Count	1	49	50
	Expected Count	1,0	49,0	50,0
	% within Ηλικία	2,0%	98,0%	100,0%
	% within Τηλεφωνικά στην Φαρμακευτική Εταιρία	100,0%	100,0%	100,0%
	% of Total	2,0%	98,0%	100,0%

Έλεγχοι ανεξαρτησίας σε σχέση με την θέση του ιατρού

Στη συνέχεια διερευνήθηκε η ύπαρξη στατιστικά σημαντικής συνάφειας μεταξύ της θέσης και διαφόρων παραμέτρων που ελέγχουν την αντίληψη των ιατρών σχετικά με τα αντιβιοτικά. Τα αποτελέσματα των στατιστικά σημαντικών ελέγχων ανεξαρτησίας παρουσιάζονται στον πίνακα 17.

Πίνακας 17. Αποτελέσματα ανεξαρτησίας σε σχέση με την θέση

	χ^2	β.ε.	p-value
Εκπαίδευση στη συνταγογράφηση	13,212	6	0,040
Ύπαρξη και τήρηση εθνικών/διεθνών οδηγιών και πρωτοκόλλων	13,853	6	0,031
Ύπαρξη μηχανογραφημένης υποστήριξης με ενσωματωμένες οδηγίες συνταγογράφησης	20,979	9	0,013
Μικροβιακή αντοχή	24,309	9	0,004
Φόρτος εργασίας	8,170	3	0,043
Ικανοποίηση ασθενών-γονέων	9,991	3	0,019
απαίτηση των ασθενών- γονέων για χορήγηση αντιβιοτικών	18,711	6	0,005
Μέσω της κίτρινης κάρτας του ΕΟΦ	12,277	3	0,006

Σύμφωνα με τον πίνακα διπλής εισόδου (πίνακας για τη συγκέντρωση και παρουσίαση δεδομένων που αφορούν δύο μεταβλητές) φαίνεται ότι η θέση επηρεάζει αρκετές μεταβλητές που σχετίζονται με τις επιλογές λόγω αβεβαιότητας.

Crosstab

			Εκπαίδευση στη συνταγογράφηση			Total
			Πολύ σημαντικό	Σημαντικό	Μέτρια	
Θέση	Διευθυντής	Count	11	2	2	15
		% within Θέση	73,3%	13,3%	13,3%	100,0%

	% within Εκπαίδευση στη συνταγογράφηση	34,4%	9,5%	33,3%	25,4%
	% of Total	18,6%	3,4%	3,4%	25,4%
	Residual	2,9	-3,3	,5	
Επιμελητής A' / B	Count	19	11	4	34
	% within Θέση	55,9%	32,4%	11,8%	100,0%
	% within Εκπαίδευση στη συνταγογράφηση	59,4%	52,4%	66,7%	57,6%
	% of Total	32,2%	18,6%	6,8%	57,6%
	Residual	,6	-1,1	,5	
Επικουρικός	Count	1	1	0	2
	% within Θέση	50,0%	50,0%	,0%	100,0%
	% within Εκπαίδευση στη συνταγογράφηση	3,1%	4,8%	,0%	3,4%
	% of Total	1,7%	1,7%	,0%	3,4%
	Residual	,0	,3	-,2	
Ειδικευόμενος	Count	1	7	0	8
	% within Θέση	12,5%	87,5%	,0%	100,0%
	% within Εκπαίδευση στη συνταγογράφηση	3,1%	33,3%	,0%	13,6%
	% of Total	1,7%	11,9%	,0%	13,6%
	Residual	-3,3	4,2	-,8	
Total	Count	32	21	6	59
	% within Θέση	54,2%	35,6%	10,2%	100,0%
	% within Εκπαίδευση στη συνταγογράφηση	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%
	% of Total	54,2%	35,6%	10,2%	100,0%

Crosstab

			Ύπαρξη και τήρηση εθνικών/διεθνών οδηγίων και πρωτοκόλλων			Total
			Πολύ σημαντικό	Σημαντικό	Μέτρια	
Θέση Διευθυντής	Count	11	3	2	16	
	% within Θέση	68,8%	18,8%	12,5%	100,0%	
	% within Ύπαρξη και τήρηση εθνικών/διεθνών οδηγίων και πρωτοκόλλων	23,4%	30,0%	100,0%	27,1%	
	% of Total	18,6%	5,1%	3,4%	27,1%	
	Residual	-1,7	,3	1,5		
Επιμελητής Α' / Β	Count	30	3	0	33	
	% within Θέση	90,9%	9,1%	,0%	100,0%	
	% within Ύπαρξη και τήρηση εθνικών/διεθνών οδηγίων και πρωτοκόλλων	63,8%	30,0%	,0%	55,9%	
	% of Total	50,8%	5,1%	,0%	55,9%	
	Residual	3,7	-2,6	-1,1		
Επικουρικός	Count	2	0	0	2	
	% within Θέση	100,0%	,0%	,0%	100,0%	
	% within Ύπαρξη και τήρηση εθνικών/διεθνών οδηγίων και πρωτοκόλλων	4,3%	,0%	,0%	3,4%	
	% of Total	3,4%	,0%	,0%	3,4%	
	Residual	,4	-,3	,0		
Ειδικευόμενος	Count	4	4	0	8	
	% within Θέση	50,0%	50,0%	,0%	100,0%	

	% within Ύπαρξη και τήρηση εθνικών/διεθνών οδηγιών και πρωτοκόλλων	8,5%	40,0%	,0%	13,6%
	% of Total	6,8%	6,8%	,0%	13,6%
	Residual	-2,4	2,6	-,3	
Total	Count	47	10	2	59
	% within Θέση	79,7%	16,9%	3,4%	100,0%
	% within Ύπαρξη και τήρηση εθνικών/διεθνών οδηγιών και πρωτοκόλλων	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%
	% of Total	79,7%	16,9%	3,4%	100,0%

Crosstab

		Ύπαρξη μηχανογραφημένης υποστήριξης με ενσωματωμένες οδηγίες συνταγογράφησης				Total
		Πολύ σημαντικό	Σημαντικό	Μέτρια	Καθόλου	
Θέση Διευθυντής	Count	3	8	4	0	15
	% within Θέση	20,0%	53,3%	26,7%	,0%	100,0%
	% within Ύπαρξη μηχανογραφημένης υποστήριξης με ενσωματωμένες οδηγίες συνταγογράφησης	20,0%	26,7%	40,0%	,0%	26,3%

	% of Total	5,3%	14,0%	7,0%	,0%	26,3%
	Residual	-,9	,1	1,4	-,5	
Επιμελητής Α' / Β	Count	12	15	5	0	32
	% within Θέση	37,5%	46,9%	15,6%	,0%	100,0%
	% within Ύπαρξη μηχανογραφημένης υποστήριξης με ενσωματωμένες οδηγίες συνταγογράφησης	80,0%	50,0%	50,0%	,0%	56,1%
	% of Total	21,1%	26,3%	8,8%	,0%	56,1%
	Residual	3,6	-1,8	-,6	-1,1	
Επικουρικός	Count	0	1	1	0	2
	% within Θέση	,0%	50,0%	50,0%	,0%	100,0%
	% within Ύπαρξη μηχανογραφημένης υποστήριξης με ενσωματωμένες οδηγίες συνταγογράφησης	,0%	3,3%	10,0%	,0%	3,5%
	% of Total	,0%	1,8%	1,8%	,0%	3,5%
	Residual	-,5	,0	,6	,0	
Ειδικευόμενος	Count	0	6	0	2	8
	% within Θέση	,0%	75,0%	,0%	25,0%	100,0%
	% within Ύπαρξη μηχανογραφημένης υποστήριξης με ενσωματωμένες οδηγίες συνταγογράφησης	,0%	20,0%	,0%	100,0%	14,0%
	% of Total	,0%	10,5%	,0%	3,5%	14,0%
	Residual	-2,1	1,8	-1,4	1,7	
Total	Count	15	30	10	2	57
	% within Θέση	26,3%	52,6%	17,5%	3,5%	100,0%

% within Ύπαρξη μηχανογραφημένης υποστήριξης με ενσωματωμένες οδηγίες συνταγογράφησης	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%
% of Total	26,3%	52,6%	17,5%	3,5%	100,0%

Crosstab

		Μικροβιακή αντοχή				Total
		Η πιο σημαντική	Αρκετά σημαντική	Λίγο σημαντική	Η λιγότερη σημαντική	
Θέση Διευθυντής	Count	15	0	0	1	16
	% within Θέση	93,8%	,0%	,0%	6,3%	100,0%
	% within Μικροβιακή αντοχή	26,8%	,0%	,0%	100,0%	26,2%
	% of Total	24,6%	,0%	,0%	1,6%	26,2%
	Residual	,3	-,8	-,3	,7	
Επιμελητής Α' / Β	Count	34	0	1	0	35
	% within Θέση	97,1%	,0%	2,9%	,0%	100,0%
	% within Μικροβιακή αντοχή	60,7%	,0%	100,0%	,0%	57,4%
	% of Total	55,7%	,0%	1,6%	,0%	57,4%
	Residual	1,9	-1,7	,4	-,6	
Επικουρικός	Count	2	0	0	0	2
	% within Θέση	100,0%	,0%	,0%	,0%	100,0%
	% within Μικροβιακή αντοχή	3,6%	,0%	,0%	,0%	3,3%
	% of Total	3,3%	,0%	,0%	,0%	3,3%
	Residual	,2	,0	,0	,0	

Ειδικευόμενος	Count	5	3	0	0	8
	% within Θέση	62,5%	37,5%	,0%	,0%	100,0%
	% within Μικροβιακή αντοχή	8,9%	100,0%	,0%	,0%	13,1%
	% of Total	8,2%	4,9%	,0%	,0%	13,1%
	Residual	-2,3	2,6	-,1	-,1	
Total	Count	56	3	1	1	61
	% within Θέση	91,8%	4,9%	1,6%	1,6%	100,0%
	% within Μικροβιακή αντοχή	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%
	% of Total	91,8%	4,9%	1,6%	1,6%	100,0%

Crosstab

			Φόρτος εργασίας		Total
			Ναι	Όχι	
Θέση	Διευθυντής	Count	2	14	16
		% within Θέση	12,5%	87,5%	100,0%
		% within Φόρτος εργασίας	13,3%	30,4%	26,2%
		% of Total	3,3%	23,0%	26,2%
		Residual	-1,9	1,9	
Επιμελητής Α' / Β		Count	8	27	35
		% within Θέση	22,9%	77,1%	100,0%
		% within Φόρτος εργασίας	53,3%	58,7%	57,4%
		% of Total	13,1%	44,3%	57,4%
		Residual	-,6	,6	
Επικουρικός		Count	0	2	2
		% within Θέση	,0%	100,0%	100,0%

	% within Φόρτος εργασίας	,0%	4,3%	3,3%
	% of Total	,0%	3,3%	3,3%
	Residual	-,5	,5	
Eιδικευόμενος	Count	5	3	8
	% within Θέση	62,5%	37,5%	100,0%
	% within Φόρτος εργασίας	33,3%	6,5%	13,1%
	% of Total	8,2%	4,9%	13,1%
	Residual	3,0	-3,0	
Total	Count	15	46	61
	% within Θέση	24,6%	75,4%	100,0%
	% within Φόρτος εργασίας	100,0%	100,0%	100,0%
	% of Total	24,6%	75,4%	100,0%

Crosstab

			Ικανοποίηση ασθενών-γονέων		Total
			Ναι	Όχι	
Θέση	Διευθυντής	Count	7	9	16
		% within Θέση	43,8%	56,3%	100,0%
		% within Ικανοποίηση ασθενών-γονέων	19,4%	36,0%	26,2%
		% of Total	11,5%	14,8%	26,2%
		Residual	-2,4	2,4	
Επιμελητής Α' / Β		Count	21	14	35
		% within Θέση	60,0%	40,0%	100,0%
		% within Ικανοποίηση ασθενών-γονέων	58,3%	56,0%	57,4%
		% of Total	34,4%	23,0%	57,4%
		Residual	,3	-,3	

Επικουρικός	Count	0	2	2
	% within Θέση	,0%	100,0%	100,0%
	% within Ικανοποίηση ασθενών-γονέων	,0%	8,0%	3,3%
	% of Total	,0%	3,3%	3,3%
	Residual	-1,2	1,2	
Ειδικευόμενος	Count	8	0	8
	% within Θέση	100,0%	,0%	100,0%
	% within Ικανοποίηση ασθενών-γονέων	22,2%	,0%	13,1%
	% of Total	13,1%	,0%	13,1%
	Residual	3,3	-3,3	
Total	Count	36	25	61
	% within Θέση	59,0%	41,0%	100,0%
	% within Ικανοποίηση ασθενών-γονέων	100,0%	100,0%	100,0%
	% of Total	59,0%	41,0%	100,0%

Crosstab

		απαίτηση των ασθενών- γονέων για χορήγηση αντιβιοτικών			Total
		Αυξήθηκε	Παρέμεινε ίδια	Μειώθηκε	
Θέση Διευθυντής	Count	7	4	5	16
	% within Θέση	43,8%	25,0%	31,3%	100,0%
	% within απαίτηση των ασθενών- γονέων για χορήγηση αντιβιοτικών	28,0%	12,9%	100,0%	26,2%
	% of Total	11,5%	6,6%	8,2%	26,2%
	Residual	,4	-4,1	3,7	
Επιμελητής A' / B	Count	14	21	0	35
	% within Θέση	40,0%	60,0%	,0%	100,0%

	% within απαίτηση των ασθενών- γονέων για χορήγηση αντιβιοτικών	56,0%	67,7%	,0%	57,4%
	% of Total	23,0%	34,4%	,0%	57,4%
	Residual	-,3	3,2	-2,9	
Επικουρικός	Count	0	2	0	2
	% within Θέση	,0%	100,0%	,0%	100,0%
	% within απαίτηση των ασθενών- γονέων για χορήγηση αντιβιοτικών	,0%	6,5%	,0%	3,3%
	% of Total	,0%	3,3%	,0%	3,3%
	Residual	-,8	1,0	-,2	
Ειδικευόμενος	Count	4	4	0	8
	% within Θέση	50,0%	50,0%	,0%	100,0%
	% within απαίτηση των ασθενών- γονέων για χορήγηση αντιβιοτικών	16,0%	12,9%	,0%	13,1%
	% of Total	6,6%	6,6%	,0%	13,1%
	Residual	,7	,0	-,7	
Total	Count	25	31	5	61
	% within Θέση	41,0%	50,8%	8,2%	100,0%
	% within απαίτηση των ασθενών- γονέων για χορήγηση αντιβιοτικών	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%
	% of Total	41,0%	50,8%	8,2%	100,0%

Crosstab

			Μέσω της κίτρινης κάρτας του ΕΟΦ		Total
			Ναι	Όχι	
Θέση	Διευθυντής	Count	10	6	16

	% within Θέση	62,5%	37,5%	100,0%
	% within Μέσω της κίτρινης κάρτας του ΕΟΦ	58,8%	16,2%	29,6%
	% of Total	18,5%	11,1%	29,6%
	Residual	5,0	-5,0	
Επιμελητής Α' / Β	Count	7	21	28
	% within Θέση	25,0%	75,0%	100,0%
	% within Μέσω της κίτρινης κάρτας του ΕΟΦ	41,2%	56,8%	51,9%
	% of Total	13,0%	38,9%	51,9%
	Residual	-1,8	1,8	
Επικουρικός	Count	0	2	2
	% within Θέση	,0%	100,0%	100,0%
	% within Μέσω της κίτρινης κάρτας του ΕΟΦ	,0%	5,4%	3,7%
	% of Total	,0%	3,7%	3,7%
	Residual	-,6	,6	
Ειδικευόμενος	Count	0	8	8
	% within Θέση	,0%	100,0%	100,0%
	% within Μέσω της κίτρινης κάρτας του ΕΟΦ	,0%	21,6%	14,8%
	% of Total	,0%	14,8%	14,8%
	Residual	-2,5	2,5	
Total	Count	17	37	54
	% within Θέση	31,5%	68,5%	100,0%
	% within Μέσω της κίτρινης κάρτας του ΕΟΦ	100,0%	100,0%	100,0%
	% of Total	31,5%	68,5%	100,0%

Συμπεράσματα

Καθίσταται σαφές από τη βιβλιογραφική ανασκόπηση ότι η αντοχή που έχουν αναπτύξει οι διάφοροι μικροβιακοί παράγοντες λόγω της υψηλής χρήσης αντιβιοτικών σκευασμάτων αποτελεί ένα σημαντικό πρόβλημα δημόσιας υγείας, που μπορεί εν δυνάμει να επηρεάσει όχι μόνο τις παρούσες αλλά και τις μελλοντικές γενιές, αλλά και το οικονομικό status του εκάστοτε υγειονομικού συστήματος. Η αντίσταση στα αντιβιοτικά αυξάνεται σε επικίνδυνα υψηλά επίπεδα σε όλα τα μέρη του κόσμου. Νέοι μηχανισμοί αντίστασης αναδύονται και εξαπλώνονται παγκοσμίως, απειλώντας την ικανότητα του ατόμου σε κοινές μολυσματικές ασθένειες. Ένας αυξανόμενος κατάλογος λοιμώξεων - όπως η πνευμονία, η φυματίωση, η γονόρροια και οι ασθένειες των τροφίμων - γίνονται όλο και πιο δύσκολες και μερικές φορές αδύνατες, καθώς τα αντιβιοτικά γίνονται λιγότερο αποτελεσματικά. Όταν τα αντιβιοτικά μπορούν να αγοραστούν για ανθρώπινη ή ζωική χρήση χωρίς ιατρική συνταγή, η εμφάνιση και η εξάπλωση της αντίστασης επιδεινώνεται. Παρομοίως, σε χώρες χωρίς συνήθεις κατευθυντήριες γραμμές θεραπείας, τα αντιβιοτικά συχνά υπερβάλλονται από ιατρούς και κτηνιάτρους και χρησιμοποιούνται υπερβολικά από το κοινό.

Σε ότι αφορά την καταχρηστική συνταγογράφηση η πλειοψηφία των ερωτώμενων τη θεωρεί ως πολύ σημαντική αιτία με ποσοστό 69,35%. Το τοπίο φαρμακοεπαγρύπνησης έχει εισάγει κανόνες που αποσκοπούν στη βελτιστοποίηση και επιτάχυνση της ανίχνευσης της ασφάλειας των σημάτων και στην ενίσχυση του ισχύοντος συστήματος φαρμακοεπαγρύπνησης καθιστώντας το πιο ισχυρό και διαφανή για την καλύτερη ανίχνευση, αξιολόγηση, κατανόηση και πρόληψη των ανεπιθύμητων ενεργειών ή άλλων προβλημάτων σχετικών με τα φάρμακα. Οποιαδήποτε προσέγγιση φαρμακοεπαγρύπνησης στοχεύει στην ανίχνευση, την αξιολόγηση, την κατανόηση και την ελπίδα πρόληψης των ανεπιθύμητων ενεργειών ή άλλων προβλημάτων που σχετίζονται με το φάρμακο. Από αυτή την άποψη, υπάρχει αυξημένη προσοχή στα συνταγογραφούμενα φάρμακα και τα επίπεδα εθιστικής τους ευθύνης / δυναμικό εκτροπής. Αντίθετα σε ότι αφορά τη χρήση αντιβιοτικών ευρέως φάσματος η πλειοψηφία των ερωτώμενων απάντησε ότι τη θεωρεί σημαντική με ποσοστό 42,37% έναντι 35,59% της επιλογής πολύ σημαντική. Παρά τα αναγραφόμενα στον WHO σχετικά με την

ασφάλεια και υγιεινή στο χώρο εργασίας και την καταπολέμηση της μετάδοσης λοιμώξεων, οι ερωτώμενοι ιατροί θεωρούν μετρίως κύρια αιτία την υγιεινή των χεριών, με ποσοστό 36,84%. Μια στρατηγική θα πρέπει να στοχεύει στη γεφύρωση αυτού του κενού με μια έννοια για τη συστηματική μέτρηση των αποτελεσμάτων της υγείας των σημαντικών ρυθμιστικών παρεμβάσεων που σχετίζονται με τον ασθενή, μετατοπίζοντας το επίκεντρο της φαρμακοεπαγρύπνησης σε δραστηριότητες και ρυθμιστικά εργαλεία που κάνουν τη διαφορά στην καθημερινή υγειονομική περίθαλψη. Λαμβάνοντας υπόψη την εννοιολογική προσέγγιση, η εκάστοτε στρατηγική θα πρέπει να στηρίζεται σε καθέναν από τους τέσσερις βασικούς τομείς (δηλαδή στην αποτελεσματικότητα των δραστηριοτήτων ελαχιστοποίησης κινδύνου, στις διαδικασίες φαρμακοεπαγρύπνησης, στην εμπλοκή των ενδιαφερομένων μερών και στις μεθοδολογίες για την έρευνα επιπτώσεων). Η εκάστοτε στρατηγική θα πρέπει να επικεντρώνεται σε ένα συνδυασμό μέτρων επαγγελματικής γνώσης των ασθενών και των επαγγελματιών του τομέα της υγείας σχετικά με τους κινδύνους, τις μεταβολές στη συμπεριφορά και τη χρήση φαρμάκων όσον αφορά τη μείωση του κινδύνου και τις μεταβολές στη νοσηρότητα και τη θνησιμότητα μέσα από διαδικασίες φαρμακοεπαγρύπνησης.

Η πιο σημαντική ανεπιθύμητη ενέργεια της κατάχρησης των αντιβιοτικών κρίνεται η μικροβιακή αντοχή. Στη δεύτερη θέση κατατάσσεται η καταστροφή των χρήσιμων βακτηριδίων και εξασθένιση της ανοσίας ενώ η λιγότερο σημαντική κρίνεται η γενική συμπτωματολογία. Αξίζει να αναφερθεί ότι η πλειοψηφία των ιατρών είχε σχεδόν την ίδια άποψη για την περισσότερο σημαντική και λιγότερο σημαντική ανεπιθύμητη ενέργεια.

Η επιλογή εκπαίδευση στη συνταγογράφηση και ύπαρξη και τήρηση εθνικών-διεθνών οδηγιών και πρωτοκόλλων χαρακτηρίζεται ως πολύ σημαντική παράμετρος με ποσοστό 52,4% και 76,2% αντίστοιχα. Προκειμένου να επιτελέσουν αποτελεσματικά αυτές τις ευθύνες και να εξασφαλίσουν την ασφαλή χρήση των φαρμάκων, οι ιθύνοντες της υγειονομικής περίθαλψης (ιδίως στην ιατρική, φαρμακοβιομηχανία, οδοντιατρική και νοσηλευτική πρακτική) πρέπει να αποκτήσουν ένα ελάχιστο σύνολο ικανοτήτων φαρμακοεπαγρύπνησης. Αυτή η επιλογή των ερωτώμενων υπογραμμίζει την επείγουσα ανάγκη βελτίωσης και εκσυγχρονισμού της εκπαίδευσης φαρμακοεπαγρύπνησης για

τους επαγγελματίες υγείας. Ωστόσο, ο καλύτερος τρόπος για την παροχή αυτής της εκπαίδευσης πρέπει να καθοριστεί, αλλά το περιεχόμενο της εκπαίδευσης στον τομέα της φαρμακοεπαγρύπνησης πρέπει τουλάχιστον να είναι όσο το δυνατόν πιο πραγματικό. Προτείνεται η ενσωμάτωση σε διάφορα προγράμματα σπουδών στον τομέα της υγειονομικής περίθαλψης (ιατρική, φαρμακοβιομηχανία, οδοντιατρική και νοσηλευτική) και η επανάληψη καθ' όλη τη διάρκεια της ακαδημαϊκής κατάρτισης, αρχίζοντας όσο το δυνατόν νωρίτερα, στη φάση του πτυχίου. Προσφέροντας πραγματική κλινική εκπαίδευση φαρμακοεπαγρύπνησης, οι επαγγελματίες υγείας όχι μόνο μπορούν να αυξήσουν τις γνώσεις τους, την ευαισθητοποίηση και τις δεξιότητές τους, αλλά μπορούν επίσης να βοηθήσουν τους σημερινούς επαγγελματίες υγείας να ανταποκριθούν στις κλινικές υποχρεώσεις φαρμακοεπαγρύπνησης. Συνεπώς, η μελλοντική έρευνα θα πρέπει να επικεντρωθεί σε έγκυρες και αξιόπιστες μεθόδους για την αξιολόγηση των ικανοτήτων φαρμακοεπαγρύπνησης στην κλινική πρακτική.

Άνευ αμφιβολίας τα αντιβιοτικά θεωρούνται ότι αποτελούν μία από τις μεγαλύτερες και πολυτιμότερες ιατρικές – φαρμακευτικές επιτεύξεις που μπορούν να προάγουν τα βέλτιστα για τη ζωή του ανθρώπου. Η ρήση «μέτρον ἄριστον» του Κλεόβουλου φαίνεται να είναι πιο επίκαιρη από ποτέ.

Βιβλιογραφία

Ξενόγλωσση βιβλιογραφία

Abadinsky H, (2010) Drug use and abuse, Seventh edition Wadsworth Cengage Learning, ISBN 130978-0-495-80991-3

Abraham E. (1987). Cephalosporins. *Drugs*. 4(2):1-4.

Acosta R, (2005) Pharmacology for Health Professionals, Second edition, Lippincott Williams & Wilkins, ISBN 978-1-60831-575-8

Adzitey F. (2015). Antibiotic classes and antibiotic susceptibility of bacterial isolates from selected poultry; a mini review. *World Vet. J.* 5 (3):36-41.

Agwu AL, Lee CK, Jain SK, Murray KL, Topolski J, Miller RE, Townsend T, Lehmann CU. A world wide web-based antimicrobial stewardship program improves efficiency, communication, and user satisfaction and reduces cost in a tertiary care pediatric medical center. *Clin Infect Dis.* 2008;47:747–53.

Alhomoud, Faten et al., (2017) Self-medication and self-prescription with antibiotics in the Middle East—do they really happen? A systematic review of the prevalence, possible reasons, and outcomes, *International Journal of Infectious Diseases*, Volume 57, 3 - 12

Allen N. E. & Nicas T. I. (2003). Mechanism of action of oritavancin and related glycopeptide antibiotics. *FEMS Microbiol. Rev.* 26(5):511-532.

Al-Johani K, Reddy S G, Al Mushayt A S, El-Housseiny A. Pattern of prescription of antibiotics among dental practitioners in Jeddah, KSA: A cross-sectional survey. *Niger J Clin Pract* 2017;20:804-10

Antibiotic/Antimicrobial Resistance. CDC; 2013. Antibiotic Resistance Threats in the United States. <http://www.cdc.gov/drugresistance/threat-report-2013/>

Bassett EJ, Keith MS, Armelagos GJ, et al. Tetracycline-labeled human bone from ancient Sudanese Nubia (A.D. 350) *Science*. 1980;209:1532–1534.

Bobbarala, Varaprasad. (2012). *Antimicrobial Agents*. 10.5772/1867.

Bonner D. P. & Sykes R. B. (1984). Structure activity relationships among the monobactams. *J. Antimicrob. Chemother.* 14:313-327.

Boundless (2016). Antibiotic Classifications. Boundless microbiology

Boucher, HW. et al. Bad bugs, no drugs: no eSKaPe! an update from the infectious Diseases Society of america. *Clin Infect Dis* 48, 1–12 (2009).

Brink A. J., Feldman C., Grolman D. C., Muckart D., Pretorius J., Richards G. A., Senekal M. & Sieling W. (2004). Appropriate use of the carbapenems. *SAMJ.* 94(10):857-861.

Brooks G. F., Butel J. S. & Morse S. A. (2004). Jawetz, Melnick and Adelberg's Medical Microbiology, 23rd Edition. McGraw Hill Companies, Singapore.

Brown A. G., Butterworth D., Cole M., Hanscomb G., Hood J. D., Reading C. & Rolinson G. N. (1976). Naturally-occurring beta-lactamase inhibitors with antibacterial activity. *J. Antibiot. (Tokyo).* 29(6):668-669.

Butler, MS, Blaskovich, Ma and cooper, Ma. antibiotics in the clinical pipeline in 2013. *J Antibiot* 66, 571–591 (2013).

Butterworth D., Cole M., Hanscomb G. & Rolinson G. N. (1979). Olivanic acids, a family of beta-lactam antibiotics with beta-lactamase inhibitory properties produced by *Streptomyces* species. Detection, properties and fermentation studies. *J. Antibiot. (Tokyo).* 32:287-294.

CDC. Antibiotic Resistance Threats in the United States, 2019. Atlanta, GA: U.S. Department of Health and Human Services, CDC; 2019.

Calderon CB, Sabundayo BP. (2007) Antimicrobial Classifications: Drugs for Bugs. In. CRC Press

Cassidy P. J., Albers-Schonberg G., Goegelman R. T., Miller T., Arison B., Stapley E. O. & Birnbaum J. (1981). Epithienamycins. II. Isolation and structure assignment. *J. Antibiot. (Tokyo).* 34:637-648.

Cassini, A.; Högberg, D.L.; Plachouras, D.; Quattrocchi, A.; Hoxha, A.; Simonsen, G.N.; Colomb-Cotinat, M.; Kretzschmar, M.E.; Devleeschauwer, B.; Cecchini, M.; et al. Burden of the AMR Collaborative Group. Attributable deaths and disability-adjusted life-years caused by infections with antibiotic-resistant bacteria in the EU and the European Economic Area in 2015: A population-level modelling analysis. *Lancet Infect. Dis.* 2019, 19, 55–56.

Center for Drug evaluation and research. Development resources – Antibacterial Task Force: how CDER is establishing and promoting new approaches to antibacterial drug development (2014). available at www.fda.gov/Drugs/DevelopmentapprovalProcess/Developmentresources/ucm406769.htm

Chang S, Sievert DM, Hageman JC, et al. Infection with vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus* containing the vanA resistance gene. *N Engl J Med.* 2003;348:1342–1347.

Chandy et al, (2013) Antibiotic use and resistance: perceptions and ethical challenges among doctors, pharmacists and the public in Vellore, South India, *Indian Journal of Medical Ethics*, Vol 10, No 1

Chem ED, Anong DN, Akoachere J-FKT (2018) Prescribing patterns and associated factors of antibiotic prescription in primary health care facilities of Kumbo East and Kumbo West Health Districts, North West Cameroon. *PLoS ONE* 13(3): e0193353

Chopra I. & Roberts M. (2001). Tetracycline antibiotics: Mode of action, applications, molecular biology, and epidemiology of bacterial resistance. *Microbiol. Mol. Biol. Rev.* 65(2):232-260.

Choquet-Kastylevsky G., Vial T. & Descotes J. (2002). Allergic adverse reactions to sulfonamides. *Curr. Allergy Asthma Rep.* 2(1):16-25.

Chorzelski, S. et al. Breaking through the wall: enhancing research and development of antibiotics in science and industry. Global Union for antibiotic research & Development initiative (2015). available at [www.bmg.bund.de/fileadmin/](http://www.bmg.bund.de/fileadmin/dateien/Downloads/G/G7-) dateien/Downloads/G/G7-

Ges.Minister_2015/Qualita_etswettbewerb_ Gesundheitssystem_Whitepaper_2015-10-02_Kurz_engl_....pdf

Costelloe C., Metcalfe C., Lovering A., Mant D., Hay A. (2010) Effect of antibiotic prescribing in primary care on antimicrobial resistance in individual patients: Systematic review and meta-analysis. *BMJ* 340: c2096

Darrow, J.J.; Kesselheim, A.S. Drug development and FDA approval, 1938–2013. *N. Engl. J. Med.* 2014, 370, e39.

Davies S., Grant J., Catchpole M. (2013) *The drugs don't work. A Global Threat.* London: Penguin Specials

Davies, J., Spiegelman, G. B., and Yim, G. (2006). The world of subinhibitory antibiotic concentrations. *Curr. Opin. Microbiol.* 9, 445–453.

Denyer S. P., Hodges N. A. & German S. P. (2004). Introduction to pharmaceutical microbiology. In: Denyer SP, Hodges NA & German SP (eds.) *Hugo and Russell's Pharmaceutical Microbiology*. 7th Ed. Blackwell Science, UK. Pp. 3-8.

Department of Health (2012) Chief Medical Officer Annual Report 2011: Volume 2.

Di Pentima MC, Chan S, Hossain J. Benefits of a pediatric antimicrobial stewardship program at a children's hospital. *Pediatrics.* 2011;128:1062–70.

Domagala J. M. (1994). Structure-activity and structure-side-effect relationships for the quinolone antibacterials. *J. Antimicrob. Chemother.* 33:685-706.

Dyar, O.J.; Hills, H.; Seitz, L.T.; Perry, A.; Ashiru-Oredope, D. (2018) Assessing the Knowledge, Attitudes and Behaviors of Human and Animal Health Students towards Antibiotic Use and Resistance: A Pilot Cross-Sectional Study in the UK. *Antibiotics* (Basel).

Dyar, O.J.; Huttner, B.; Schouten, J.; Pulcini, C. (2017) What is antimicrobial stewardship? *Clin. Microbiol. Infect.* 2017, 23, 793–798.

Esposito S, Blasi F, Allegra L, Principi N, Mowgli Study Group. Use of antimicrobial agents for community-acquired lower respiratory tract infections in hospitalised children. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2001;20:647–50.

European Centre for Disease Prevention and Control (2014) Key messages for primary care prescribers. Available at: <http://ecdc.europa.eu/en/eaad/antibiotics/pages/messagesforprescribers.aspx>

European Commission (2010) Eurobarometer 338. Antimicrobial resistance. Survey carried out by TNS Opinion & Social at the request of the Directorate-General for Health and Consumers.

Eyssen H. J., Van den Bosch J. F., Janssen G. A. & Vanderhaeghe H. (1971). Specific inhibition of cholesterol absorption by sulfaguanidine. *Atherosclerosis*. 14 (2):181-192.

Frank U. & Tacconelli E. (2012). *The Daschner Guide to In-Hospital Antibiotic Therapy. European standards*. Available online at: <http://www.springer.com/978-3-642-18401-7>. 300p.

Francis N., Butler C., Hood K., Simpson S., Wood F., Nuttall J. (2009) Effect of using an interactive booklet about childhood respiratory tract infections in primary care consultations on reconsulting and antibiotic prescribing: A cluster-randomised controlled trial. *BMJ* 339: b2885

Fuoco D. (2012). Classification framework and chemical biology of tetracycline-structure-based drugs. *Antibiotics*. 1:1-13.

Gajdács, M. The concept of an ideal antibiotic: Implications for drug design. *Molecules* 2019, 24, 892.

Gajdács, M.; Urbán, E. Comparative Epidemiology and Resistance Trends of Proteae in Urinary Tract Infections of Inpatients and Outpatients: A 10-Year Retrospective Study. *Antibiotics* 2019, 8, 91.

Gaynes, R. The Discovery of Penicillin—New Insights after More Than 75 Years of Clinical Use. *Emerg. Infect. Dis*. 2017, 23, 849–853

Geitona Mary, Toska Aikaterini, Souliotis Kyriakos, Saridi Maria and Demetzos Costas, “Antibiotic Prescription Practices of Pediatricians and Pediatric Residents in Hospital Care in Greece”, *Current Drug Safety* (2015) 10: 221.

Gerber JS, Newland JG, Coffin SE, Hall M, Thurm C, Prasad PA, Feudtner C, Zaoutis TE. Variability in antibiotic use at children’s hospitals. *Pediatrics*. 2010;126:1067–73.

Gerber JS, Prasad PA, Fiks AG, Localio AR, Grundmeier RW, Bell LM, Wasserman RC, Keren R, Zaoutis TE. Effect of an outpatient antimicrobial stewardship intervention on broad-spectrum antibiotic prescribing by primary care pediatricians: a randomized trial. *JAMA*. 2013;309:2345–52.

Gilbert D. (2000). Aminoglycosides. In: Mandell G. L., Bennett J. E. & Dolin R, (eds.) *Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases*. 5th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone. Pp. 307-336.

Goossens H., Ferech M., Vander Stichele R., Elseviers M. and ESAC Project Group. (2005) Outpatient antibiotic use in Europe and association with resistance: A cross-national database study. *Lancet* 365: 579–587

Graham SM, Bell DJ, Nyirongo S, Hartkoorn R, Ward SA, Molyneux EM. Low levels of pyrazinamide and ethambutol in children with tuberculosis and impact of age, nutritional status, and human immunodeficiency virus infection. *Antimicrob Agents Chemother*. 2006;50:407–13.

Ha, D.R.; Haste, N.M.; Gluckstein, D.P. (2017) The Role of Antibiotic Stewardship in Promoting Appropriate Antibiotic Use. *Am. J. Lifestyle Med*.

Habibzadeh, (2013) Use and misuse of antibiotics in the Middle East, *The Lancet* http://download.thelancet.com/flatcontentassets/middle-east/Nov13_MiddleEastEd.pdf · November 2013

Hamilton-Miller J. M. (1973). Chemistry and biology of the polyene macrolide antibiotics. *Am. Soc. Microbiol*. 37(2):166-196.

Heesemann J. (1993). Mechanisms of resistance to beta-lactam antibiotics. *Infection*. 21(1):S4-9.

- Henry R. J. (1943). The mode of action of sulfonamides. *Bacteriol. Rev.* 7(4):175-262.
- Hersh AL, Shapiro DJ, Pavia AT, Shah SS. Antibiotic prescribing in ambulatory pediatrics in the United States. *Pediatrics.* 2011;128:1053–61.
- Hollis A., Ahmed Z. (2013) Preserving antibiotics, rationally. *N Engl J Med* 369: 2474–2476.
- Infectious Diseases Society of America. The 10 x '20 Initiative: Pursuing a global commitment to develop 10 new antibacterial drugs by 2020. *Clin. Infect. Dis.* 2010, 50, 1081–1083.
- Iskandar, Pierre A. Hanna, Pascale Salameh, Etwal B. Raad, Antibiotic consumption in non-teaching Lebanese hospitals: A cross-sectional study, *Journal of Infection and Public Health*, Volume 9, Issue 5, 2016,
- Jamison DT, Breman JG, Measham AR, Alleyne G, Claeson M, Evans DB, et al. (2006) *Disease Control Priorities in Developing Countries 2nd edition* Washington (DC): The International Bank for Reconstruction and Development / The World Bank. Co-published by Oxford University Press, New York.
- Kahne D., Leimkuhler C., Lu W. & Walsh C. (2005). Glycopeptide and lipoglycopeptide antibiotics. *Chem. Rev.* 105(2):425-448.
- Kang H-K. & Park Y. (2015). Glycopeptide antibiotics: Structure and mechanism of action. *J. Bacteriol. Virol.* 45(2):67-78.
- Kluytmans, J.; Van Belkum, A. & Verbrugh, H. (1997). Nasal carriage of *Staphylococcus aureus*: Epidemiology, underlying mechanisms, and associated risks. *Clinical Microbiology Reviews*, Vol. 10, pp. 505-520.
- Kobayashi F., Sainyo Y., Koshi T., Hattori Y., Nakayama M., Iwasaki A., Mori T. & Mitsunashi S. (1982). Antimicrobial and Beta-lactamase inhibitory activities of carpetimycins A and B, new carbapenem antibiotics. *Antimicrob. Agents Chemother.* 21:536-544.

Kociulek LK, Patel SJ, Zheng X, Todd KM, Shulman ST, Gerding DN. Clinical and microbiologic assessment of cases of pediatric community-associated *Clostridium difficile* infection reveals opportunities for improved testing decisions. *Pediatr Infect Dis J.* 2016;35:157–61.

Kollef M. (2008) Broad-spectrum antimicrobials and the treatment of serious bacterial infections: Getting it right up front. *Clin Infect Dis* 47: S3–S13.

Kropp H., Kahan J. S., Kahan F. M., Sandolf J., Darland G. & Birnbaum J. (1976). Abstract on 16th Interscientific conference on antimicrobial agents and chemotherapy. *Am. Soc. Microbiol. Abstract* 228.

Kwak YG, Moon C, Kim ES, Kim B-N (2016) Frequent Prescription of Antibiotics and High Burden of Antibiotic Resistance among Deceased Patients in General Medical Wards of Acute Care Hospitals in Korea. *PLoS ONE* 11(1): e0146852. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0146852>

Laxminarayan, R.; Duse, A.; Wattal, C.; Zaidi, A.K.M.; Wertheim, H.F.L.; Sumpradit, N.; Vlieghe, E.; Hara, G.L.; Gould, I.M.; Goossens, H.; et al. Antibiotic resistance—the need for global solutions. *Lancet Infect. Dis.* 2013, 13, 1057–1098

Leisner JJ, Jørgensen NOG, Middelboe M. Predation and selection for antibiotic resistance in natural environments. *Evol Appl.* 2016;9:427–434.

Limbird LE. (2004) The receptor concept: a continuing evolution. *Mol Interv* 2004;4: 326–36

Lin, J. T., Connelly, M. B., Amolo, C., Otani, S., and Yaver, D. S. (2005). Global transcriptional response of *Bacillus subtilis* to treatment with subinhibitory concentrations of antibiotics that inhibit protein synthesis. *Antimicrob. Agents Chemother.* 49, 1915–1926.

Linares, J. F., Gustafsson, I., Baquero, F., and Martinez, J. L. (2006). Antibiotics as intermicrobial signaling agents instead of weapons. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 103, 19484–19489.

Lindblad WJ. (2008) Considerations for Determining if a Natural Product Is an Effective Wound-Healing Agent. *International Journal of Lower Extremity Wounds* 2008;7:75–81

Little P., Gould C., Williamson I., Warner G., Gantley M., Kinmonth A. (1997) Reattendance and complications in a randomised trial of prescribing strategies for sore throat: the medicalising effect of prescribing antibiotics. *BMJ* 315: 350–352.

Livermore D. (2012) Current epidemiology and growing resistance of gram-negative pathogens. *Korean J Intern Med* 27: 128–142

Livermore D. M., Warner M., Mushtaq S., Doumith M., Zhang J. & Woodford N. (2011). What remains against carbapenem-resistant Enterobacteriaceae? Evaluation of chloramphenicol, ciprofloxacin, colistin, fosfomycin, minocycline, nitrofurantoin, temocillin and tigecycline. *Int. J. Antimicrob. Agents.* 37:415-419

Löffler C, Böhmer F (2017) The effect of interventions aiming to optimise the prescription of antibiotics in dental care—A systematic review. *PLoS ONE* 12(11): e0188061. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0188061>

Llor, C., & Bjerrum, L. (2014). Antimicrobial resistance: risk associated with antibiotic overuse and initiatives to reduce the problem. *Therapeutic advances in drug safety*, 5(6), 229–241. doi:10.1177/2042098614554919

Lynn L. Silver, “Challenges of Antibacterial Discovery,” *Clinical Microbiology Review* (2011)

Mahajan G. B. & Balachandran L. (2012). Antibacterial agents from actinomycetes - a review. *Front Biosci. (Elite Ed)*. 4:240-253.

McGeer A., Fleming C. A., Gree K. & Low D. E. (2001). Antimicrobial resistance in Ontario: Are we making progress? *Laboratory Proficiency Testing Program Newsletter*. 293:1-2.

McCaig LF, Besser RE, Hughes JM. Antimicrobial drug prescription in ambulatory care settings, United States, 1992–2000. *Emerg Infect Dis.* 2003;9:432–7.

Maragakis LL, Perencevich EN, Cosgrove SE. Clinical and economic burden of antimicrobial resistance. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2008;6:751–63.

Marks and clerk. From rare to routine: life sciences report 2015 on medicines for rare diseases, vaccines and antibiotics (2015). available at www.marks-clerk.com/Marksclerk/media/McMedialib/PDF's/reports/life-Sciences-report-2015-From-rare-to-routine.pdf

Mayo Clinic. Antibiotics: misuse puts you and others at risk. Dec 12, 2014

Mediavilla JR, Patrawalla A, Chen L, et al. Colistin- and Carbapenem-Resistant *Escherichia coli* Harboring *mcr-1* and *bla* NDM-5, Causing a Complicated Urinary Tract Infection in a Patient from the United States: TABLE 1. *MBio.* 2016;7:e01191–16.

Medical News Today (2015). Antibiotics: How do antibiotics work? MediLexicon International Ltd. Bexhill-on-sea UK.

Metjian TA, Prasad PA, Kogon A, Coffin SE, Zaoutis TE. Evaluation of an antimicrobial stewardship program at a pediatric teaching hospital. *Pediatr Infect Dis J.* 2008;27:106–11.

Modi SR, Collins JJ, Relman DA. Antibiotics and the gut microbiota. *J Clin Invest.* 2014;124:4212–4218.

Mohr K.I. (2016) History of Antibiotics Research. In: Stadler M., Dersch P. (eds) How to Overcome the Antibiotic Crisis. *Current Topics in Microbiology and Immunology*, vol 398. Springer, Cham

Moore D. (2015). Antibiotic Classification and Mechanism. <http://www.orthobullets.com/basic-science/9059/antibiotic-classification-and-mechanism>.

Morgan, D.J.; Malani, P.; Diekema, D.J. (2017) Diagnostic stewardship-leveraging the laboratory to improve antimicrobial use. *JAMA* 2017, 318, 607–608.

Mossialos E & Mrazek M, (2004) *Regulating pharmaceuticals in Europe: striving for efficiency, equity and quality*, Open University Press, ISBN 0335214657

Müller B, Borrell S, Rose G, Gagneux S. The heterogeneous evolution of multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis*. *Trends Genet.* 2013;29:160–169.

National institute for allergy and infectious Diseases. National Institute for Allergy and Infectious Diseases (NIAID) 2015 fiscal budget (2015). available at <https://www.niaid.nih.gov/about/Documents/Fy2015cJ.pdf>

Newland JG, Hersh AL. Purpose and design of antimicrobial stewardship programs in pediatrics. *Pediatr Infect Dis J.* 2010;29:862–3.

Newman, (2019) *Antibiotics from Natural Sources, Antibiotic Drug Resistance*, John Wiley & Sons, Inc.

Outterson, K., Powers, JH., Daniel, GW. and McClellan, MB. repairing the broken market for antibiotic innovation. *Health Aff (Millwood)* 34, 277–285 (2015).

Oxford J., Kozlov R. (2013) Antibiotic resistance—a call to arms for primary healthcare providers. *Int J Clin Pract Suppl* 180: 1–3

Papp-Wallace K., Endimiani A., Taracila M. & Bonomo R. (2011). Carbapenems: past, present, and future. *Antimicrob. Agents Chemother.* 55(11):4943-4960.

Patel G. & Bonomo R. A. (2011). Status report on carbapenemases: challenges and prospects. *Expert Rev. Anti. Infect. Ther.* 9:555-570.

Paul M., Shani V., Muchtar E., Kariv G., Robenshtok E., Leibovici L. (2010) Systematic review and meta-analysis of the efficacy of appropriate empiric antibiotic therapy for sepsis. *Antimicrob Agents Chemother* 54: 4851–4863

Pegler S. & Healy B. (2007). In patients allergic to penicillin, consider second and third generation cephalosporins for life threatening infections. *BMJ.* 335(7627): 991.

Peterson L. R. (2008). Currently available antimicrobial agents and their potential for use as monotherapy. *Clin Microbial. Infect.* 14(6):30-45.

Pew charitable trusts. LPAD: a regulatory pathway to develop antibiotics and fight drug-resistant infections (2015). available at www.pewtrusts.org/en/research-andanalysis/q-

[and-a/2015/06/lpad-a-regulatory-pathway-to-develop-antibiotics-andfight-drug-resistant-infections](#)

Podschun, R. & Ullmann, U. (1998). *Klebsiella* spp. as nosocomial pathogens: Epidemiology, taxonomy, typing methods, and pathogenicity factors. *Clinical Microbiology Reviews*, Vol. 11, pp. 589-603.

Poirel L., Brinas L., Verlinde A., Ide L. & Nordmann P. (2005). BEL-1, a novel clavulanic acid-inhibited extended-spectrum beta-lactamase, and the class 1 integron In120 in *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother.* 49(9):3743-3748.

Projan, S.J. Why is big Pharma getting out of antibacterial drug discovery? *Curr. Opin. Microbiol.* 2003, 6, 427–430.

Public Health England (2012) Management of Infection Guidance for Primary Care for Consultation and Local Adaptation. November 2012, revised February 2013P

Reading C. & Farmer T. (1984). The inhibition of periplasmic β -lactamase in *Escherichia coli* by clavulanic acid and other -lactamase inhibitors. McGraw-Hill, New York.

Renwick et al, (2016) Targeting innovation in antibiotic drug discovery and development, World Health organization

Rice, L.B. Federal funding for the study of antimicrobial resistance in nosocomial pathogens: No ESKAPE. *J. Infect. Dis.* 2009, 197, 1079–1081.

Riedel S., Beekmann S., Heilmann K., Richter S., Garcia-de-Lomas J., Ferech M., et al. (2007) Antimicrobial use in Europe and antimicrobial resistance in *Streptococcus pneumoniae*. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 26: 485–490

Russell A. D. (2004). Types of antibiotics and synthetic antimicrobial agents. In: Denyer S. P., Hodges N. A. & German S. P. (eds.) *Hugo and Russell's pharmaceutical microbiology*. 7th Ed. Blackwell Science, UK. Pp. 152-186.

Rutledge-Taylor K, Matlow A, Gravel D, Embree J, Le Saux N, Johnston L, Suh K, Embil J, Henderson E, John M, Roth V, Wong A, Shurgold J, Taylor G, Canadian Nosocomial Infection Surveillance Program. *Canadian Nosocomial Infection*

Surveillance Program: a point prevalence survey of health care-associated infections in Canadian pediatric inpatients. *Am J Infect Control*. 2012;40:491–6.

Sanchez A. R., Rogers R. S. & Sheridan P. J. (2004). Tetracycline and other tetracycline-derivative staining of the teeth and oral cavity. *Int. J. Dermatol*. 43(10):709-715.

Schlegel H. G. (2003). *General microbiology*. 7th Ed. Cambridge University Press, Cambridge.

Shallcross, L.J.; Howard, S.J.; Fowler, T.; Davies, S.C. Tackling the threat of antimicrobial resistance: From policy to sustainable action. *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B Biol. Sci*. 2015, 370, 20140082.

Sheldon, A.T. (2005). Antibiotic resistance: a survival strategy. *Clinical laboratory science: Journal of the American Society for Medical Technology*, Vol. 18, No. 3, (summer 2005), pp. 170-180, ISSN 0894-959X

Silver, Il. challenges of antibacterial Discovery. *Clinical Microbiology Reviews* 24, 71–109 (2011).

Smith R., Coast J. (2013) The true cost of antimicrobial resistance. *BMJ* 346: f1493.

Slatore C. G. & Tilles S. A. (2004). Sulfonamide hypersensitivity. *Immunol. Allergy Clin. North Am*. 24(3):477-490.

Society for Healthcare Epidemiology of America, Infectious Diseases Society of America, Pediatric Infectious Diseases Society. Policy statement on antimicrobial stewardship by the Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA), the Infectious Diseases Society of America (IDSA), and the Pediatric Infectious Diseases Society (PIDS). *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2012;33:322–7.

Spyridis N, Syridou G, Goossens H, Versporten A, Kopsidas J, Kourlaba G, Bielicki J, Drapier N, Zaoutis T, Tsolia M, Sharland M, ARPEC Project Group Members. Variation in paediatric hospital antibiotic guidelines in Europe. *Arch Dis Child*. 2016;101:72–6.

Stawinski J., Szafranski K., Vullo D. & Supuran C. T. (2013). Carbonic anhydrase inhibitors. Synthesis of heterocyclic 4-substituted pyridine-3-sulfonamide derivatives and

their inhibition of the human cytosolic isozymes I and II and transmembrane tumor-associated isozymes IX and XII. *Eur. J. Med. Chem.* 69:701-710.

Stevens, A. M., Schuster, M., and Rumbaugh, K. P. (2012). Working together for the common good: cell–cell communication in bacteria. *J. Bacteriol.* 194, 2131–2141.

Sykes R. B. & Bonner D. P. (1985). Discovery and development of the monobactams. *Clin. Infect. Dis.* 7(4):S579-S593.

Sykes R. B., Cimarusti C. M., Bonner D. P., Bush K., Floyd D. M., Georgopapadakou N. H., Koster W. H., Liu W. C., Parker W. L., Principe P. A., Rathnum M. L., Slusarchyk W. A., Trejo W. H. & Wells J. S. (1981). Monocyclic β -lactam antibiotics produced by bacteria. *Nature.* 291:489-491.

Talaro K. P. & Chess B. (2008). *Foundations in microbiology.* 8th Ed. McGraw Hill, New York.

Tello A, Austin B, Telfer TC. (2012) Selective pressure of antibiotic pollution on bacteria of importance to public health. *Environ Health Perspect.* 2012 Aug;120(8):1100-6.

The Pew Charitable Trusts, (2016) *A Scientific Roadmap for Antibiotic Discovery*

Torres J. A., Villegas M. V. & Quinn J. P. (2007). Current concepts in antibiotic-resistant gram-negative bacteria. *Expert Rev. Anti. Infect. Ther.* 5:833-843.

Toska A & Geitona M (2015) Antibiotic resistance and irrational prescribing in paediatric clinics in Greece, *British Journal of Nursing* 2015 24:1, 28-33

Transatlantic taskforce on antimicrobial resistance. Transatlantic Taskforce on Antimicrobial Resistance: progress report May 2014 (2014). available at www.cdc.gov/drugresistance/pdf/tatfar-progress_report_2014.pdf

Tsui, W. H. W., Yim, G., Wang, H. H., McClure, J. E., Surette, M. G., and Davies, J. (2004). Dual effects of MLS antibiotics: transcriptional modulation and interactions on the ribosome. *Chem. Biol.* 11, 1307–1316.

van Bambeke F. (2004). Glycopeptides in clinical development: pharmacological profile and clinical perspectives. *Curr. Opin. Pharmacol.* 4(5):471-478.

van Bambeke F., Van Laethem Y., Courvalin P. & Tulkens P. (2004). Glycopeptide antibiotics: From conventional molecules to new derivatives. *Drugs*. 64(9):913-936.

van der Velden A., Pijpers E., Kuyvenhoven M., Tonkin-Crine S., Little P., Verheij T. (2012) Effectiveness of physician-targeted interventions to improve antibiotic use for respiratory tract infections. *Br J Gen Pract* 62: e801–e807.

van Hoek A. H. A. M., Mevius D., Guerra B., Mullany P., Roberts A. P. & Aarts H. J. M. (2011). Acquired antibiotic resistance genes: An overview. *Front. Microbiol.* 2:203 doi: 10.3389/fmicb.2011.00203.

Ventola C. L. (2015). The antibiotic resistance crisis: part 1: causes and threats. *P & T : a peer-reviewed journal for formulary management*, 40(4), 277–283.

Versporten A., Bolokhovets G., Ghazaryan L., Abilova V., Pyshnik G., Spasojevic T., et al. (2014) Antibiotic use in eastern Europe: a cross-national database study in coordination with the WHO Regional Office for Europe. *Lancet Infect Dis*. PII: S1473-3099(14)70071-4.

Yu Bai et al, (2016) Factors associated with doctors' knowledge on antibiotic use in China, *Scientific Reports* volume 6, Article number: 23429

Walsh C. (2003). *Antibiotics: actions, origins, resistance*. 1st Ed. ASM Press, Washington, DC. 345p.

Wasserman et al. (2015) A pocket guide to antibiotic prescribing for adults in South Africa, South African Antibiotic Stewardship Program.

Woodcock, J. 21st Century Cures: examining ways to combat antibiotic resistance and foster new drug development. US Food and Drug administration (2014). available at www.fda.gov/newsevents/testimony/ucm415387.htm

World Health Organization (2009) *Critically Important Antimicrobials for Human Medicine* [2nd Revision]. Available at: <http://www.who.int/foodsafety/foodbornedisease/CIA2ndrev2009.pdf>

World Health Organization (WHO). (2014) Antibiotic resistance: Global report on surveillance 2014. WHO report. Geneva, WHO. http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/112642/1/9789241564748_eng.pdf?ua=1.

World Health Organization (WHO). (2012) The evolving threat of antimicrobial resistance. Options for action. Geneva, WHO; 2012. http://whqlibdoc.who.int/publications/2012/9789241503181_eng.pdf.

World Health Organization. Global action plan on antimicrobial resistance: Draft resolution with amendments resulting from informal consultations (2015). Available at http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA68/a68_aconF1rev1-en.pdf?ua=1

World Health Organization/Drugs for Neglected Diseases initiative. Investing in the development of new antibiotics and their conservation: a proposal for a Global Antibiotic Research and Development Facility to promote research, responsible use, and access to new antibiotics (2015). available at www.who.int/phi/implementation/updt_global_antibiotic_r-d_facility.pdf

WHO (2016) National Action for Global Change on Antimicrobial Resistance

World Health Organization. (2017) Global Priority List of Antibiotic-Resistant Bacteria to Guide Research, Discovery, and Development of New Antibiotics; WHO: Geneva, Switzerland, 2017; pp. 1–7.

Wright GD. The antibiotic resistome: the nexus of chemical and genetic diversity. *Nat Rev Microbiol.* 2007;5:175–186.

Xu F., Xu H., Wang X., Zhang L., Wen Q., Zhang Y. & Xu W. (2014). Discovery of N-(3-(7H-purin-6-yl)thio)-4-hydroxynaphthalen-1-yl)-sulfonamide derivatives as novel protein kinase and angiogenesis inhibitors for the treatment of cancer: synthesis and biological evaluation. Part III. *Bioorg. Med. Chem.* 22(4):1487-1495.

Zahner H. & Maas W. (1972). *Biology of Antibiotics*. Springer-Verlag, New York.

Ελληνόγλωσση βιβλιογραφία

Γειτονα Μ. (2019) Αγορά Υπηρεσιών Υγείας, Σημειώσεις μαθήματος στο ΠΜΣ. Πανεπιστήμιο Πελοποννήσου.

Κουτσελίνη, (2004) Τοξικολογία, Εκδόσεις Παρισιάνος

Σιδηροπούλου Μ, (2011) Το φάρμακο ως κοινωνικό αγαθό, η θέση του και η συμβολή του στην προστασία της δημόσιας υγείας, ΙΘ, τεύχος 61.

ΣΦΕΕ, (2012) Οδηγός Καλών Πρακτικών στη Φαρμακοεπαγρύπνηση, Έκδοση ΣΦΕΕ

Υπουργείο Υγείας, (2019) Εθνικό Στρατηγικό Σχέδιο για τη Δημόσια Υγεία, 2019-2022

Φούρα, (2001) Άχρηστα φάρμακα στην αγορά, Καθημερινή

Παράρτημα

Παράρτημα 1^ο – Ερωτηματολόγιο έρευνας



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΠΕΛΟΠΟΝΝΗΣΟΥ
ΣΧΟΛΗ ΚΟΙΝΩΝΙΚΩΝ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ
ΤΜΗΜΑ ΚΟΙΝΩΝΙΚΗΣ & ΕΚΠΑΙΔΕΥΤΙΚΗΣ ΠΟΛΙΤΙΚΗΣ

ΕΡΩΤΗΜΑΤΟΛΟΓΙΟ ΕΡΕΥΝΑΣ

**«ΓΝΩΣΕΙΣ ΚΑΙ ΣΤΑΣΕΙΣ ΤΩΝ ΙΑΤΡΩΝ ΤΗΣ ΠΡΩΤΟΒΑΘΜΙΑΣ ΠΕΡΙΘΑΛΨΗΣ
ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΧΟΡΗΓΗΣΗ ΑΝΤΙΒΙΟΤΙΚΩΝ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ»**

ΚΟΡΙΝΘΟΣ, 2019



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΠΕΛΟΠΟΝΝΗΣΟΥ
ΣΧΟΛΗ ΚΟΙΝΩΝΙΚΩΝ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΤΜΗΜΑ
ΚΟΙΝΩΝΙΚΗΣ ΚΑΙ ΕΚΠΑΙΔΕΥΤΙΚΗΣ ΠΟΛΙΤΙΚΗΣ

**ΕΡΕΥΝΑ ΜΕ ΤΙΤΛΟ:
«ΓΝΩΣΕΙΣ ΚΑΙ ΣΤΑΣΕΙΣ ΤΩΝ ΙΑΤΡΩΝ ΤΗΣ ΠΡΩΤΟΒΑΘΜΙΑΣ ΠΕΡΙΘΑΛΨΗΣ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ
ΤΗ ΧΟΡΗΓΗΣΗ ΑΝΤΙΒΙΟΤΙΚΩΝ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ»**

Το Τμήμα Κοινωνικής και Εκπαιδευτικής Πολιτικής του Πανεπιστημίου Πελοποννήσου διεξάγει έρευνα σχετικά με την καταγραφή των γνώσεων και στάσεων των ιατρών της Περιφέρειας Πελοποννήσου, ως προς τη συνταγογράφηση αντιβιοτικών, τη μικροβιακή αντοχή και τη φαρμακοεπαγρύπνηση σε ασθενείς.

Στα πλαίσια αυτά, σας παρακαλούμε να συμπληρώσετε το ερωτηματολόγιο, γνωρίζοντας ότι είναι ανώνυμο και θα χρησιμοποιηθεί αποκλειστικά για την επίτευξη των στόχων της έρευνας.

Δεδομένου ότι η συμπλήρωση του ερωτηματολογίου είναι καθοριστικής σημασίας, σας ευχαριστούμε εκ των προτέρων για τη συνεργασία.

Με εκτίμηση,



Μαίρη Γείτονα,
Επιστημονική Υπεύθυνη Έρευνας,
Καθηγήτρια,
Πανεπιστήμιο Πελοποννήσου,
Τηλ. Επικοινωνίας: 27410 74991
geitona@uop.gr

A) ΔΗΜΟΓΡΑΦΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ

1. Φύλο	Άνδρας <input type="checkbox"/>	Γυναίκα <input type="checkbox"/>
2. Ηλικία		
3. Ειδικότητα	Παθολόγος <input type="checkbox"/>	Γενικός Ιατρός <input type="checkbox"/>
	Παιδίατρος <input type="checkbox"/>	Άλλο <input type="checkbox"/> <i>Παρακαλώ προσδιορίστε:</i>
4. Θέση	Διευθυντής <input type="checkbox"/>	Επιμελητής Α' / Β' <input type="checkbox"/>
	Επικουρικός <input type="checkbox"/>	Ειδικευόμενος <input type="checkbox"/>
5. Κάτοχος μεταπτυχιακών τίτλων	Μεταπτυχιακό <input type="checkbox"/>	Διδακτορικό <input type="checkbox"/>
6. Έτη προϋπηρεσίας:		
7. Τύπος Μονάδας Υγείας	Κέντρο υγείας <input type="checkbox"/>	Περιφερικό Αγροτικό- ιατρείο <input type="checkbox"/>
	TOMY <input type="checkbox"/>	
7 ^α . Άλλο (παρακαλώ προσδιορίστε)		

B) ΜΙΚΡΟΒΙΑΚΗ ΑΝΤΟΧΗ

8. Θεωρείτε ότι η μικροβιακή αντοχή αποτελεί σημαντικό πρόβλημα στη Χώρα ;					
Ναι <input type="checkbox"/>	Όχι <input type="checkbox"/>	ΔΞ/ΔΑ <input type="checkbox"/>			
9. Ποια από τα παρακάτω θεωρείτε ως κύριες αιτίες μικροβιακής αντοχής; <i>Διαβαθμίστε τη σημαντικότητά τους (πολλαπλές απαντήσεις).</i>					
	Πολύ σημαντική	Σημαντική	Μέτρια	Καθόλου	ΔΞ/ΔΑ
Καταχρηστική συνταγογράφηση					
Χρήση αντιβιοτικών ευρέως φάσματος					
Μεγάλη διάρκεια αντιμικροβιακής θεραπείας					
Κακή υγιεινή των χεριών					
Μη έγκαιρη αφαίρεση ιατρικών συσκευών καθετήρων					
Επιρροή των φαρμακευτικών αντιπροσώπων					
Αυθαίρετη χρήση αντιβιοτικών από ασθενείς (Αυτοθεραπεία)					
Χορήγηση αντιβιοτικών από τους					

Φαρμακοποιούς χωρίς συνταγογράφηση					
Άλλοι παράγοντες (αναφέρατε)					
10. Ποια από τα παρακάτω μέτρα θεωρείτε ότι μπορούν να συμβάλλουν στη μείωση της αλόγιστης συνταγογράφησης αντιβιοτικών; Διαβαθμίστε τη σημαντικότητά τους (Πολλαπλές απαντήσεις).					
	Πολύ σημαντικό	Σημαντικό	Μέτρια	Καθόλου	ΔΞ/ΔΑ
Εκπαίδευση στη συνταγογράφηση					
Ύπαρξη και τήρηση εθνικών/διεθνών οδηγιών και πρωτοκόλλων					
Ηλεκτρονική συνταγογράφηση					
Ύπαρξη μηχανογραφημένης υποστήριξης με ενσωματωμένες οδηγίες συνταγογράφησης					
Επέκταση του μέτρου αιτιολογημένης συνταγής σε όλες τις κατηγορίες αντιβιοτικών					
Τακτικό έλεγχο και παρακολούθηση της συνταγογράφησης στις κλινικές					
Άλλοι παράγοντες (αναφέρατε):					

11. Ποια θεωρείτε ως την πιο σημαντική ανεπιθύμητη ενέργεια της κατάχρησης αντιβιοτικών? Ιεραρχείστε τα παρακάτω ως προς τη σημαντικότητά τους (1 = η πιο σημαντική και 5 = η λιγότερο σημαντική)

_____ Μικροβιακή αντοχή

_____ Καταστροφή των χρήσιμων βακτηριδίων και εξασθένηση της ανοσίας

_____ Εκδηλώσεις όπως διάρροια, εμετός κτλ.

_____ Αλλεργικές αντιδράσεις

_____ Γενικά συμπτώματα (κεφαλαλγία...)

Γ) ΧΟΡΗΓΗΣΗ ΑΝΤΙΒΙΟΤΙΚΩΝ

12. Πόσο συχνά δίνετε εμπειρική θεραπεία χωρίς καλλιέργεια για πιθανή στρεπτοκοκκική λοίμωξη από στρεπτόκοκκο Ομάδας A, όταν υπάρχει πυρετός και εξιδρωματική φαρυγγίτιδα;

Πολύ συχνά Συχνά Σπάνια Ποτέ ΔΞ/ΔΑ

13. Πόσο συχνά χορηγείτε αντιβιοτικά ώστε να προληφθεί η δευτερογενής βακτηριακή λοίμωξη ασθενείς με ιογενή λοίμωξη του αναπνευστικού, χωρίς άλλα προβλήματα υγείας;

Πολύ συχνά Συχνά Σπάνια Ποτέ ΔΞ/ΔΑ

14. Πόσο συχνά εφαρμόζετε την τακτική της προσεκτικής αναμονής σε οξεία μέση ωτίτιδα σε παιδιά?

Πολύ συχνά Συχνά Σπάνια Ποτέ ΔΞ/ΔΑ

15. Πόσο συχνά αισθάνεστε διαγνωστική αβεβαιότητα η οποία σας οδηγεί στη χορήγηση αντιβιοτικών;

Πολύ συχνά Συχνά Σπάνια Ποτέ ΔΞ/ΔΑ

16. Ποιο από τα παρακάτω σας προκαλεί μεγαλύτερη διαγνωστική αβεβαιότητα ώστε να κάνει πιο πιθανή τη χορήγηση αντιβιοτικού;

Βρογχίτιδα Ουρολοίμωξη Λοίμωξη αναπνευστικού

Διαρροϊκό σύνδρομο Κανένα Άλλο (αναφέρατε)

17. Ποια μέτρα πιστεύετε ότι θα μπορούσαν να μειώσουν τη διαγνωστική αβεβαιότητα; (πολλαπλές απαντήσεις)

Διαθέσιμα rapid test για διάγνωση στρεπτόκοκκου A Test ταυτοποίησης για λοιμώξεις ουροποιητικού Ειδικές οδηγίες και πρωτόκολλα ΔΞ/ΔΑ

Άλλο (αναφέρατε) _____

18. Σε τι ποσοστό πιστεύετε ότι θα μπορούσατε να μειώσετε τη συνταγογράφηση των

Πολύ συχνά Συχνά Σπάνια Ποτέ ΔΞ/ΔΑ

27. Ποιες είναι οι συχνότερες ανεπιθύμητες ενέργειες που συναντάτε μετά από τη χορήγηση αντιβιοτικών;

Ναυτία Έμετος Διάρροια

Κοιλιακό άλγος Εξάνθημα ΔΞ/ΔΑ

Αλλεργική αντίδραση Αλλεργική αντίδραση Άλλο (αναφέρατε):

28. Σε ποια αντιβιοτικά έχετε παρατηρήσει αυτές τις ανεπιθύμητες ενέργειες; (αναφέρατε χημική ουσία ή εμπορική ονομασία)

.....
.....

29. Δηλώνετε τις ανεπιθύμητες ενέργειες στα φάρμακα;

Πολύ Συχνά Συχνά Σπάνια Ποτέ ΔΞ/ΔΑ

30. Αν έχετε δηλώσει έστω και μια φορά επίσημα τις ανεπιθύμητες ενέργειες, με ποιο τρόπο το έχετε κάνει; (πολλαπλές απαντήσεις)

Μέσω της κίτρινης κάρτας του ΕΟΦ Τηλεφωνικά στον ΕΟΦ Στην Εταιρία μέσω
φαρμακευτικού
αντιπροσώπου

Τηλεφωνικά στην
Φαρμακευτική Εταιρία Πουθενά ΔΞ/ΔΑ

Άλλο (αναφέρατε):

31. Αν δεν έχετε δηλώσει ποτέ τις ανεπιθύμητες ενέργειες, για ποιον ή για ποιους από τους παρακάτω λόγους δεν έχετε προβεί σε δήλωσή τους?

Φόρτος εργασίας Λόγω μη σοβαρών
ανεπιθύμητων ενεργειών Λόγω έλλειψης κινήτρων

Δεν έχω ενημερωθεί σχετικά με
την αναγκαιότητα δήλωσής
τους ΔΞ/ΔΑ Άλλο (αναφέρατε)

32. Ποιοι επαγγελματίες υγείας πιστεύετε ότι έχουν την υποχρέωση επίσημης δήλωσης των

ανεπιθύμητων ενεργειών στα φάρμακα μέσω της κίτρινης κάρτας του ΕΟΦ;

Μόνο οι γιατροί Γιατροί και φαρμακοποιοί Όλοι οι επαγγελματίες υγείας ΔΞ/ΔΑ

ΕΥΧΑΡΙΣΤΟΥΜΕ ΓΙΑ ΤΟ ΧΡΟΝΟ ΣΑΣ !!!

Παράρτημα 2°

Πίνακες συχνοτήτων ερωτηματολογίου

Frequency Table

		Φύλο			
		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	Αντρας	30	47,6	48,4	48,4
	Γυναίκα	32	50,8	51,6	100,0
	Total	62	98,4	100,0	
Missing	System	1	1,6		
	Total	63	100,0		

		Ηλικία			
		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	<35	9	14,3	16,1	16,1
	36-45	17	27,0	30,4	46,4
	46-55	26	41,3	46,4	92,9
	>56	4	6,3	7,1	100,0
	Total	56	88,9	100,0	
Missing	System	7	11,1		
	Total	63	100,0		

		ειδικότητα			
		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent

Valid	Παθολόγος	3	4,8	4,8	4,8
	Γενικός Ιατρός	56	88,9	88,9	93,7
	Παιδίατρος	4	6,3	6,3	100,0
	Total	63	100,0	100,0	

Θέση

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	Διευθυντής	16	25,4	26,2	26,2
	Επιμελητής Α' / Β	35	55,6	57,4	83,6
	Επικουρικός	2	3,2	3,3	86,9
	Ειδικευόμενος	8	12,7	13,1	100,0
	Total	61	96,8	100,0	
Missing	System	2	3,2		
	Total	63	100,0		

Κατ_μτχ

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	Μεταπτυχιακό	11	17,5	68,8	68,8
	Διδακτορικό	5	7,9	31,3	100,0
	Total	16	25,4	100,0	
Missing	System	47	74,6		
	Total	63	100,0		

έτη προϋπηρεσίας

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	1-10	24	38,1	43,6	43,6

	11-20	23	36,5	41,8	85,5
	21-30	6	9,5	10,9	96,4
	31+	2	3,2	3,6	100,0
	Total	55	87,3	100,0	
Missing	System	8	12,7		
	Total	63	100,0		

TMY

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	Κέντρο υγείας	34	54,0	60,7	60,7
	Περιφερικό Αγροτικό- ιατρείο	14	22,2	25,0	85,7
	TOMY	8	12,7	14,3	100,0
	Total	56	88,9	100,0	
Missing	System	7	11,1		
	Total	63	100,0		

Frequencies

[Statistics

		αν θεωρείτε πρόβλημα η μικροβιακή αντοχή	Καταχρηστική συνταγογράφηση	Χρήση αντιβιοτικών ευρέως φάσματος	Μεγάλη διάρκεια αντιμικροβιακής θεραπείας
N	Valid	59	62	59	56
	Missing	4	1	4	7
	Mean	1,07	1,35	1,86	2,34

Std. Error of Mean	,033	,073	,098	,115
Median	1,00	1,00	2,00	2,00
Mode	1	1	2	2 ^a
Std. Deviation	,254	,575	,753	,859
Minimum	1	1	1	1
Maximum	2	3	3	4
Sum	63	84	110	131

a. Multiple modes exist. The smallest value is shown

Statistics

		Κακή υγιεινή των χεριών	Μη έγκαιρη αφαίρεση ιατρικών συσκευών καθετήρων	Επιρροή των φαρμακευτικών αντιπροσώπων	Αυθαίρετη χρήση αντιβιοτικών από ασθενείς (Αυτοθεραπεία)
N	Valid	57	60	61	63
	Missing	6	3	2	0
	Mean	2,37	2,38	2,90	1,29
	Std. Error of Mean	,124	,095	,109	,076
	Median	2,00	3,00	3,00	1,00
	Mode	3	3	3	1
	Std. Deviation	,938	,739	,851	,607
	Minimum	1	1	1	1
	Maximum	4	3	4	3
	Sum	135	143	177	81

Statistics

		Χορήγηση αντιβιοτικών από τους Φαρμακοποιούς χωρίς συνταγογράφηση	Άλλοι παράγοντες	Εκπαίδευση στη συνταγογράφηση	Ύπαρξη και τήρηση εθνικών/διεθνών οδηγιών και πρωτοκόλλων
N	Valid	63	0	61	61

Missing	0	63	2	2
Mean	1,30		1,56	1,25
Std. Error of Mean	,074		,086	,065
Median	1,00		1,00	1,00
Mode	1		1	1
Std. Deviation	,586		,671	,505
Minimum	1		1	1
Maximum	4		3	3
Sum	82		95	76

Statistics

		Ύπαρξη μηχανογραφημέν ης υποστήριξης με ενσωματωμένες οδηγίες Ηλεκτρονική συνταγογράφηση	Επέκταση του μέτρου αιτιολογημένης συνταγής σε όλες τις κατηγορίες αντιβιοτικών	Τακτικό έλεγχο και παρακολούθηση της συνταγογράφηση ς στις κλινικές
N	Valid	62	59	62
	Missing	1	4	1
	Mean	2,21	1,98	2,39
	Std. Error of Mean	,106	,098	,142
	Median	2,00	2,00	2,50
	Mode	2	2	3
	Std. Deviation	,832	,754	1,121
	Minimum	1	1	1
	Maximum	4	4	5
	Sum	137	117	148

Statistics

		Μικροβιακή αντοχή	Καταστροφή των χρήσιμων βακτηριδίων και εξασθένηση της ανοσίας	Εκδηλώσεις όπως διάρροια, εμετός κτλ.
N	Valid	63	63	63
	Missing	0	0	0
	Mean	1,16	2,08	3,48
	Std. Error of Mean	,082	,091	,075
	Median	1,00	2,00	3,00
	Mode	1	2	3 ^a
	Std. Deviation	,653	,725	,592
	Minimum	1	1	2
	Maximum	5	5	5
	Sum	73	131	219

a. Multiple modes exist. The smallest value is shown

Statistics

		Αλλεργικές αντιδράσεις	Γενικά συμπτώματα (κεφαλαλγία...)
N	Valid	63	62
	Missing	0	1
	Mean	3,22	4,68
	Std. Error of Mean	,131	,094
	Median	3,00	5,00
	Mode	3	5
	Std. Deviation	1,039	,742
	Minimum	1	1
	Maximum	5	5
	Sum	203	290

Frequency Table

αν θεωρείτε πρόβλημα η μικροβιακή αντοχή

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	Ναι	55	87,3	93,2	93,2
	Όχι	4	6,3	6,8	100,0
	Total	59	93,7	100,0	
Missing	System	4	6,3		
	Total	63	100,0		

Καταχρηστική συνταγογράφηση

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	Πολύ σημαντικό	43	68,3	69,4	69,4
	Σημαντικό	16	25,4	25,8	95,2
	Μέτρια	3	4,8	4,8	100,0
	Total	62	98,4	100,0	
Missing	System	1	1,6		
	Total	63	100,0		

Χρήση αντιβιοτικών ευρέως φάσματος

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	Πολύ σημαντικό	21	33,3	35,6	35,6
	Σημαντικό	25	39,7	42,4	78,0
	Μέτρια	13	20,6	22,0	100,0
	Total	59	93,7	100,0	
Missing	System	4	6,3		

Χρήση αντιβιοτικών ευρέως φάσματος

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	Πολύ σημαντικό	21	33,3	35,6	35,6
	Σημαντικό	25	39,7	42,4	78,0
	Μέτρια	13	20,6	22,0	100,0
	Total	59	93,7	100,0	
Missing	System	4	6,3		
	Total	63	100,0		

Μεγάλη διάρκεια αντιμικροβιακής θεραπείας

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	Πολύ σημαντικό	10	15,9	17,9	17,9
	Σημαντικό	21	33,3	37,5	55,4
	Μέτρια	21	33,3	37,5	92,9
	Καθόλου	4	6,3	7,1	100,0
	Total	56	88,9	100,0	
Missing	System	7	11,1		
	Total	63	100,0		

Κακή υγιεινή των χεριών

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	Πολύ σημαντικό	12	19,0	21,1	21,1
	Σημαντικό	18	28,6	31,6	52,6
	Μέτρια	21	33,3	36,8	89,5
	Καθόλου	6	9,5	10,5	100,0
	Total	57	90,5	100,0	
Missing	System	6	9,5		

Κακή υγιεινή των χεριών

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	Πολύ σημαντικό	12	19,0	21,1	21,1
	Σημαντικό	18	28,6	31,6	52,6
	Μέτρια	21	33,3	36,8	89,5
	Καθόλου	6	9,5	10,5	100,0
	Total	57	90,5	100,0	
Missing	System	6	9,5		
	Total	63	100,0		

Μη έγκαιρη αφαίρεση ιατρικών συσκευών καθετήρων

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	Πολύ σημαντικό	9	14,3	15,0	15,0
	Σημαντικό	19	30,2	31,7	46,7
	Μέτρια	32	50,8	53,3	100,0
	Total	60	95,2	100,0	
Missing	System	3	4,8		
	Total	63	100,0		

Επιρροή των φαρμακευτικών αντιπροσώπων

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	Πολύ σημαντικό	4	6,3	6,6	6,6
	Σημαντικό	13	20,6	21,3	27,9
	Μέτρια	29	46,0	47,5	75,4
	Καθόλου	15	23,8	24,6	100,0
	Total	61	96,8	100,0	
Missing	System	2	3,2		

Επιρροή των φαρμακευτικών αντιπροσώπων

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	Πολύ σημαντικό	4	6,3	6,6	6,6
	Σημαντικό	13	20,6	21,3	27,9
	Μέτρια	29	46,0	47,5	75,4
	Καθόλου	15	23,8	24,6	100,0
	Total	61	96,8	100,0	
Missing	System	2	3,2		
	Total	63	100,0		

Αυθαίρετη χρήση αντιβιοτικών από ασθενείς (Αυτοθεραπεία)

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	Πολύ σημαντικό	50	79,4	79,4	79,4
	Σημαντικό	8	12,7	12,7	92,1
	Μέτρια	5	7,9	7,9	100,0
	Total	63	100,0	100,0	

Χορήγηση αντιβιοτικών από τους Φαρμακοποιούς χωρίς συνταγογράφηση

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	Πολύ σημαντικό	47	74,6	74,6	74,6
	Σημαντικό	14	22,2	22,2	96,8
	Μέτρια	1	1,6	1,6	98,4
	Καθόλου	1	1,6	1,6	100,0
	Total	63	100,0	100,0	

Άλλοι παράγοντες

	Frequency	Percent
Missing System	63	100,0

Εκπαίδευση στη συνταγογράφηση

	Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid Πολύ σημαντικό	33	52,4	54,1	54,1
Σημαντικό	22	34,9	36,1	90,2
Μέτρια	6	9,5	9,8	100,0
Total	61	96,8	100,0	
Missing System	2	3,2		
Total	63	100,0		

Ύπαρξη και τήρηση εθνικών/διεθνών οδηγιών και πρωτοκόλλων

	Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid Πολύ σημαντικό	48	76,2	78,7	78,7
Σημαντικό	11	17,5	18,0	96,7
Μέτρια	2	3,2	3,3	100,0
Total	61	96,8	100,0	
Missing System	2	3,2		
Total	63	100,0		

Ηλεκτρονική συνταγογράφηση

	Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid Πολύ σημαντικό	12	19,0	19,4	19,4
Σημαντικό	29	46,0	46,8	66,1
Μέτρια	17	27,0	27,4	93,5

	Καθόλου	4	6,3	6,5	100,0
	Total	62	98,4	100,0	
Missing	System	1	1,6		
	Total	63	100,0		

**Υπαρξη μηχανογραφημένης υποστήριξης με ενσωματωμένες οδηγίες
συνταγογράφησης**

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	Πολύ σημαντικό	15	23,8	25,4	25,4
	Σημαντικό	32	50,8	54,2	79,7
	Μέτρια	10	15,9	16,9	96,6
	Καθόλου	2	3,2	3,4	100,0
	Total	59	93,7	100,0	
Missing	System	4	6,3		
	Total	63	100,0		

Επέκταση του μέτρου αιτιολογημένης συνταγής σε όλες τις κατηγορίες αντιβιοτικών

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	Πολύ σημαντικό	18	28,6	29,0	29,0
	Σημαντικό	13	20,6	21,0	50,0
	Μέτρια	22	34,9	35,5	85,5
	Καθόλου	7	11,1	11,3	96,8
	ΔΞ/ΔΑ	2	3,2	3,2	100,0
	Total	62	98,4	100,0	
Missing	System	1	1,6		
	Total	63	100,0		

Τακτικό έλεγχο και παρακολούθηση της συνταγογράφησης στις κλινικές

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	Πολύ σημαντικό	14	22,2	23,7	23,7
	Σημαντικό	33	52,4	55,9	79,7
	Μέτρια	7	11,1	11,9	91,5
	Καθόλου	5	7,9	8,5	100,0
	Total	59	93,7	100,0	
Missing	System	4	6,3		
	Total	63	100,0		

Μικροβιακή ανοχή

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	Η πιο σημαντική	58	92,1	92,1	92,1
	Αρκετά σημαντική	3	4,8	4,8	96,8
	Λίγο σημαντική	1	1,6	1,6	98,4
	Η λιγότερη σημαντική	1	1,6	1,6	100,0
	Total	63	100,0	100,0	

Καταστροφή των χρήσιμων βακτηριδίων και εξασθένηση της ανοσίας

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	Η πιο σημαντική	7	11,1	11,1	11,1
	Αρκετά σημαντική	49	77,8	77,8	88,9
	Μέτρια	4	6,3	6,3	95,2
	Λίγο σημαντική	1	1,6	1,6	96,8
	Η λιγότερη σημαντική	2	3,2	3,2	100,0
	Total	63	100,0	100,0	

Εκδηλώσεις όπως διάρροια, εμετός κτλ.

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	Αρκετά σημαντική	2	3,2	3,2	3,2
	Μέτρια	30	47,6	47,6	50,8
	Λίγο σημαντική	30	47,6	47,6	98,4
	Η λιγότερη σημαντική	1	1,6	1,6	100,0
	Total	63	100,0	100,0	

Αλλεργικές αντιδράσεις

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	Η πιο σημαντική	6	9,5	9,5	9,5
	Αρκετά σημαντική	4	6,3	6,3	15,9
	Μέτρια	29	46,0	46,0	61,9
	Λίγο σημαντική	18	28,6	28,6	90,5
	Η λιγότερη σημαντική	6	9,5	9,5	100,0
	Total	63	100,0	100,0	

Γενικά συμπτώματα (κεφαλαλγία...)

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	Η πιο σημαντική	1	1,6	1,6	1,6
	Μέτρια	4	6,3	6,5	8,1
	Λίγο σημαντική	8	12,7	12,9	21,0
	Η λιγότερη σημαντική	49	77,8	79,0	100,0
	Total	62	98,4	100,0	
Missing	System	1	1,6		
	Total	63	100,0		

Statistics

		χορήγηση εμπειρικής θεραπείας χωρίς καλλιέργεια για πιθανή στρεπτοκοκκική λοίμωξη από στρεπτόκοκκο Ομάδας A, όταν υπάρχει πυρετός και εξιδρωματική φαρυγγίτιδα	χορήγηση αντιβιοτικών ώστε να προληφθεί η δευτερογενής βακτηριακή λοίμωξη ασθενείς με ιογενή λοίμωξη του αναπνευστικού	εφαρμογή τακτικής της προσεκτικής αναμονής σε οξεία μέση ωτίτιδα σε παιδιά	αίσθηση διαγνωστικής αβεβαιότητας αβεβαιότητα η οποία οδηγεί στη χορήγηση αντιβιοτικών
N	Valid	62	63	63	63
	Missing	1	0	0	0
	Mean	1,69	2,94	2,62	2,87
	Std. Error of Mean	,075	,081	,100	,092
	Median	2,00	3,00	3,00	3,00
	Mode	2	3	3	3
	Std. Deviation	,589	,644	,792	,729
	Minimum	1	1	1	1
	Maximum	3	4	5	5
	Sum	105	185	165	181

Statistics

		προκαλούν μεγαλύτερη διαγνωστική αβεβαιότητα που κάνει πιο πιθανή την χορήγηση αντιβιοτικών	Διαθέσιμα rapid test για διάγνωση στρεπτόκοκκου A	Test ταυτοποίησης για λοιμώξεις ουροποιητικού	Ειδικές οδηγίες και πρωτόκολλα
N	Valid	63	62	62	62
	Missing	0	1	1	1
	Mean	2,86	1,34	1,60	1,29
	Std. Error of Mean	,172	,061	,063	,058
	Median	3,00	1,00	2,00	1,00
	Mode	3	1	2	1
	Std. Deviation	1,366	,477	,495	,458
	Minimum	1	1	1	1
	Maximum	5	2	2	2
	Sum	180	83	99	80

Statistics

		ΔΞ/ΔΑ	Άλλο	μείωση συνταγογράφησης αντιβιοτικών χωρίς να αλλάξει την έκβαση της ασθένειας	ποσοστό συνταγογραφού μενων αντιβιοτικών ως καταχραστικό	Φόρτος εργασίας
N	Valid	62	62	59	60	63
	Missing	1	1	4	3	0
	Mean	1,97	2,00	2,44	2,73	1,76
	Std. Error of Mean	,023	,000	,133	,173	,054
	Median	2,00	2,00	2,00	3,00	2,00
	Mode	2	2	2 ^a	2	2
	Std. Deviation	,178	,000	1,022	1,339	,429
	Minimum	1	2	1	1	1
	Maximum	2	2	5	5	2

Sum	122	124	144	164	111
-----	-----	-----	-----	-----	-----

a. Multiple modes exist. The smallest value is shown

Statistics

		Μη ύπαρξη ελέγχου συνταγογράφηση ς	Διαγνωστική αβεβαιότητα	Κατευθυνόμενη συνταγογράφηση	Ικανοποίηση ασθενών-γονέων
N	Valid	63	63	63	63
	Missing	0	0	0	0
	Mean	1,86	1,24	1,78	1,40
	Std. Error of Mean	,044	,054	,053	,062
	Median	2,00	1,00	2,00	1,00
	Mode	2	1	2	1
	Std. Deviation	,353	,429	,419	,493
	Minimum	1	1	1	1
	Maximum	2	2	2	2
	Sum	117	78	112	88

Statistics

		ΔΞ/ΔΑ	Άλλο	οικονομικό κόστος της καταχρηστικής συνταγογράφηση ς	παρατήρηση χρήσης αντιβιοτικών	απαίτηση των ασθενών- γονέων για χορήγηση αντιβιοτικών
N	Valid	63	63	63	63	63
	Missing	0	0	0	0	0
	Mean	2,00	1,98	1,43	1,68	1,71
	Std. Error of Mean	,000	,016	,063	,101	,086
	Median	2,00	2,00	1,00	2,00	2,00
	Mode	2	2	1	1	2
	Std. Deviation	,000	,126	,499	,800	,682
	Minimum	2	1	1	1	1

Maximum	2	2	2	4	4
Sum	126	125	90	106	108

Statistics

		επηρεασμός λήψης απόφασης	επιλογή χορήγησης αντιβιοτικών
N	Valid	63	57
	Missing	0	6
	Mean	3,02	1,68
	Std. Error of Mean	,092	,080
	Median	3,00	2,00
	Mode	3	2
	Std. Deviation	,729	,602
	Minimum	2	1
	Maximum	4	3
	Sum	190	96

Frequency Table

χορήγηση εμπειρικής θεαραπείας χωρίς καλλιέργεια για πιθανή στρεπτοκοκκική λοίμωξη από στρεπτόκοκκο Ομάδας Α, όταν υπάρχει πυρετός και εξιδρωματική φαρυγγίτιδα

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	Πολύ σπάνια	23	36,5	37,1	37,1
	Συχνά	35	55,6	56,5	93,5
	Σπάνια	4	6,3	6,5	100,0
	Total	62	98,4	100,0	
Missing	System	1	1,6		

χορήγηση εμπειρικής θεαραπείας χωρίς καλλιέργεια για πιθανή στρεπτοκοκκική λοίμωξη από στρεπτόκοκκο Ομάδας Α, όταν υπάρχει πυρετός και εξιδρωματική φαρυγγίτιδα

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	Πολύ σπάνια	23	36,5	37,1	37,1
	Συχνά	35	55,6	56,5	93,5
	Σπάνια	4	6,3	6,5	100,0
	Total	62	98,4	100,0	
Missing	System	1	1,6		
	Total	63	100,0		

χορήγηση αντιβιοτικών ώστε να προληφθεί η δευτερογενής βακτηριακή λοίμωξη ασθενείς με ιογενή λοίμωξη του αναπνευστικού

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	Πολύ σπάνια	1	1,6	1,6	1,6
	Συχνά	12	19,0	19,0	20,6
	Σπάνια	40	63,5	63,5	84,1
	Ποτέ	10	15,9	15,9	100,0
	Total	63	100,0	100,0	

εφαρμογή τακτικής της προσεκτικής αναμονής σε οξεία μέση ωτίτιδα σε παιδιά

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	Πολύ σπάνια	3	4,8	4,8	4,8
	Συχνά	25	39,7	39,7	44,4
	Σπάνια	30	47,6	47,6	92,1
	Ποτέ	3	4,8	4,8	96,8
	ΔΞ/ΔΑ	2	3,2	3,2	100,0

εφαρμογή τακτικής της προσεκτικής αναμονής σε οξεία μέση ωτίτιδα σε παιδιά

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	Πολύ σπάνια	3	4,8	4,8	4,8
	Συχνά	25	39,7	39,7	44,4
	Σπάνια	30	47,6	47,6	92,1
	Ποτέ	3	4,8	4,8	96,8
	ΔΞ/ΔΑ	2	3,2	3,2	100,0
	Total	63	100,0	100,0	

αίσθηση διαγνωστικής αβεβαιότητας αβεβαιότητα η οποία οδηγεί στη χορήγηση αντιβιοτικών

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	Πολύ σπάνια	1	1,6	1,6	1,6
	Συχνά	16	25,4	25,4	27,0
	Σπάνια	38	60,3	60,3	87,3
	Ποτέ	6	9,5	9,5	96,8
	ΔΞ/ΔΑ	2	3,2	3,2	100,0
	Total	63	100,0	100,0	

προκαλούν μεγαλύτερη διαγνωστική αβεβαιότητα που κάνει πιο πιθανή την χορήγηση αντιβιοτικών

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	Βρογχίτιδα	13	20,6	20,6	20,6
	Ουρολοίμωξη	12	19,0	19,0	39,7
	Λοίμωξη αναπνευστικού	21	33,3	33,3	73,0
	Διαρροϊκό σύνδρομο	5	7,9	7,9	81,0
	Κανένα	12	19,0	19,0	100,0

προκαλούν μεγαλύτερη διαγνωστική αβεβαιότητα που κάνει πιο πιθανή την χορήγηση
αντιβιοτικών

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	Βρογχίτιδα	13	20,6	20,6	20,6
	Ουρολοίμωξη	12	19,0	19,0	39,7
	Λοίμωξη αναπνευστικού	21	33,3	33,3	73,0
	Διαρροϊκό σύνδρομο	5	7,9	7,9	81,0
	Κανένα	12	19,0	19,0	100,0
	Total	63	100,0	100,0	

Διαθέσιμα rapid test για διάγνωση στρεπτόκοκκου Α

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	Ναι	41	65,1	66,1	66,1
	Όχι	21	33,3	33,9	100,0
	Total	62	98,4	100,0	
Missing	System	1	1,6		
	Total	63	100,0		

Test ταυτοποίησης για λοιμώξεις ουροποιητικού

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	Ναι	25	39,7	40,3	40,3
	Όχι	37	58,7	59,7	100,0
	Total	62	98,4	100,0	
Missing	System	1	1,6		
	Total	63	100,0		

Ειδικές οδηγίες και πρωτόκολλα

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	Ναι	44	69,8	71,0	71,0
	Όχι	18	28,6	29,0	100,0
	Total	62	98,4	100,0	
Missing	System	1	1,6		
	Total	63	100,0		

ΔΞ/ΔΑ

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	Ναι	2	3,2	3,2	3,2
	Όχι	60	95,2	96,8	100,0
	Total	62	98,4	100,0	
Missing	System	1	1,6		
	Total	63	100,0		

Άλλο

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	Όχι	62	98,4	100,0	100,0
Missing	System	1	1,6		
	Total	63	100,0		

μείωση συνταγογράφησης αντιβιοτικών χωρίς να αλλάξει την έκβαση της ασθένειας

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	<10%	10	15,9	16,9	16,9

	11%-20%	22	34,9	37,3	54,2
	21%-50%	22	34,9	37,3	91,5
	>50%	1	1,6	1,7	93,2
	ΔΞ/ΔΑ	4	6,3	6,8	100,0
	Total	59	93,7	100,0	
Missing	System	4	6,3		
	Total	63	100,0		

ποσοστό συνταγογραφούμενων αντιβιοτικών ως καταχραστικό

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	<10%	12	19,0	20,0	20,0
	11%-20%	17	27,0	28,3	48,3
	21%-50%	16	25,4	26,7	75,0
	>50%	5	7,9	8,3	83,3
	ΔΞ/ΔΑ	10	15,9	16,7	100,0
	Total	60	95,2	100,0	
Missing	System	3	4,8		
	Total	63	100,0		

Φόρτος εργασίας

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	Ναι	15	23,8	23,8	23,8
	Όχι	48	76,2	76,2	100,0
	Total	63	100,0	100,0	

Μη ύπαρξη ελέγχου συνταγογράφησης

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	Ναι	9	14,3	14,3	14,3
	Όχι	54	85,7	85,7	100,0
	Total	63	100,0	100,0	

Διαγνωστική αβεβαιότητα

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	Ναι	48	76,2	76,2	76,2
	Όχι	15	23,8	23,8	100,0
	Total	63	100,0	100,0	

Κατευθυνόμενη συνταγογράφηση

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	Ναι	14	22,2	22,2	22,2
	Όχι	49	77,8	77,8	100,0
	Total	63	100,0	100,0	

Ικανοποίηση ασθενών-γονέων

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	Ναι	38	60,3	60,3	60,3
	Όχι	25	39,7	39,7	100,0
	Total	63	100,0	100,0	

ΔΞ/ΔΑ

	Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid Όχι	63	100,0	100,0	100,0

Άλλο

	Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid Ναι	1	1,6	1,6	1,6
Όχι	62	98,4	98,4	100,0
Total	63	100,0	100,0	

οικονομικό κόστος της καταχρηστικής συνταγογράφησης

	Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid Υψηλό	36	57,1	57,1	57,1
Μέτριο	27	42,9	42,9	100,0
Total	63	100,0	100,0	

παρατήρηση χρήσης αντιβιοτικών

	Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid Αυξήθηκε	31	49,2	49,2	49,2
Παρέμεινε ίδια	23	36,5	36,5	85,7
Μειώθηκε	7	11,1	11,1	96,8
ΔΞ/ΔΑ	2	3,2	3,2	100,0
Total	63	100,0	100,0	

απαίτηση των ασθενών- γονέων για χορήγηση αντιβιοτικών

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	Αυξήθηκε	25	39,7	39,7	39,7
	Παρέμεινε ίδια	32	50,8	50,8	90,5
	Μειώθηκε	5	7,9	7,9	98,4
	ΔΞ/ΔΑ	1	1,6	1,6	100,0
	Total	63	100,0	100,0	

επηρεασμός λήψης απόφασης

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	Συχνά	16	25,4	25,4	25,4
	Σπάνια	30	47,6	47,6	73,0
	Ποτέ	17	27,0	27,0	100,0
	Total	63	100,0	100,0	

επιλογή χορήγησης αντιβιοτικών

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	Πρωτότυπο	22	34,9	38,6	38,6
	Επώνυμο γενόσημο	31	49,2	54,4	93,0
	Γενόσημο	4	6,3	7,0	100,0
	Total	57	90,5	100,0	
Missing	System	6	9,5		
	Total	63	100,0		

Statistics

		ανεπιθύμητες ενέργειες μετά τη χορήγηση ενός αντιβιοτικού	Ναυτία	Έμετος	Διάρροια	Κοιλιακό άλγος
N	Valid	62	63	63	63	63
	Missing	1	0	0	0	0
	Mean	2,87	1,87	1,94	1,10	1,86
	Std. Error of Mean	,043	,042	,031	,037	,044
	Median	3,00	2,00	2,00	1,00	2,00
	Mode	3	2	2	1	2
	Std. Deviation	,338	,336	,246	,296	,353
	Minimum	2	1	1	1	1
	Maximum	3	2	2	2	2
	Sum	178	118	122	69	117

Statistics

		Εξάνθημα	ΔΞ/ΔΑ	Αλλεργική αντίδραση	Άλλο	Δήλωση ανεπιθύμητων ενεργειών
N	Valid	63	63	63	63	61
	Missing	0	0	0	0	2
	Mean	1,48	1,98	1,62	1,97	3,02
	Std. Error of Mean	,063	,016	,062	,022	,092
	Median	1,00	2,00	2,00	2,00	3,00
	Mode	1	2	2	2	3
	Std. Deviation	,503	,126	,490	,177	,719
	Minimum	1	1	1	1	1
	Maximum	2	2	2	2	4
	Sum	93	125	102	124	184

Statistics

		Μέσω της κίτρινης κάρτας του ΕΟΦ	Τηλεφωνικά στον ΕΟΦ	Στην Εταιρία μέσω φαρμακευτικού αντιπροσώπου	Τηλεφωνικά στην Φαρμακευτική Εταιρία
N	Valid	56	56	56	56
	Missing	7	7	7	7
	Mean	1,68	1,95	1,63	1,98
	Std. Error of Mean	,063	,030	,065	,018
	Median	2,00	2,00	2,00	2,00
	Mode	2	2	2	2
	Std. Deviation	,471	,227	,489	,134
	Minimum	1	1	1	1
	Maximum	2	2	2	2
	Sum	94	109	91	111

Statistics

		Πουθενά	ΔΞ/ΔΑ	Άλλο	Φόρτος εργασίας	Λόγω μη σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών
N	Valid	56	56	56	43	43
	Missing	7	7	7	20	20
	Mean	1,75	1,95	1,96	1,74	1,44
	Std. Error of Mean	,058	,030	,025	,067	,077
	Median	2,00	2,00	2,00	2,00	1,00
	Mode	2	2	2	2	1
	Std. Deviation	,437	,227	,187	,441	,502
	Minimum	1	1	1	1	1
	Maximum	2	2	2	2	2
	Sum	98	109	110	75	62

Statistics

		Λόγω έλλειψης κινήτρων	Δεν έχω ενημερωθεί σχετικά με την αναγκαιότητα δήλωσής τους	ΔΞ/ΔΑ	Άλλο	ποιοι έχουν την υποχρέωση επίσημης δήλωσης των ανεπιθύμητων ενεργειών στα φάρμακα μέσω της κίτρινης κάρτας του ΕΟΦ
N	Valid	43	43	43	43	63
	Missing	20	20	20	20	0
	Mean	1,95	1,77	1,95	2,00	2,35
	Std. Error of Mean	,032	,065	,032	,000	,113
	Median	2,00	2,00	2,00	2,00	3,00
	Mode	2	2	2	2	3
	Std. Deviation	,213	,427	,213	,000	,901
	Minimum	1	1	1	2	1
	Maximum	2	2	2	2	4
	Sum	84	76	84	86	148

Frequency Table

ανεπιθύμητες ενέργειες μετά τη χορήγηση ενός αντιβιοτικού

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	Συχνά	8	12,7	12,9	12,9
	Σπάνια	54	85,7	87,1	100,0
	Total	62	98,4	100,0	
Missing	System	1	1,6		
	Total	63	100,0		

Ναυτία

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	Ναι	8	12,7	12,7	12,7
	Όχι	55	87,3	87,3	100,0
	Total	63	100,0	100,0	

Έμετος

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	Ναι	4	6,3	6,3	6,3
	Όχι	59	93,7	93,7	100,0
	Total	63	100,0	100,0	

Διάρροια

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	Ναι	57	90,5	90,5	90,5
	Όχι	6	9,5	9,5	100,0
	Total	63	100,0	100,0	

Κοιλιακό άλγος

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	Ναι	9	14,3	14,3	14,3
	Όχι	54	85,7	85,7	100,0
	Total	63	100,0	100,0	

Εξάνθημα

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	Ναι	33	52,4	52,4	52,4
	Όχι	30	47,6	47,6	100,0
	Total	63	100,0	100,0	

ΔΞ/ΔΑ

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	Ναι	1	1,6	1,6	1,6
	Όχι	62	98,4	98,4	100,0
	Total	63	100,0	100,0	

Αλλεργική αντίδραση

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	Ναι	24	38,1	38,1	38,1
	Όχι	39	61,9	61,9	100,0
	Total	63	100,0	100,0	

Άλλο

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	Ναι	2	3,2	3,2	3,2
	Όχι	61	96,8	96,8	100,0
	Total	63	100,0	100,0	

Δήλωση ανεπιθύμητων ενεργειών

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	Πολύ συχνά	2	3,2	3,3	3,3
	Συχνά	9	14,3	14,8	18,0
	Σπάνια	36	57,1	59,0	77,0
	Ποτέ	14	22,2	23,0	100,0
	Total	61	96,8	100,0	
Missing	System	2	3,2		
	Total	63	100,0		

Μέσω της κίτρινης κάρτας του ΕΟΦ

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	Ναι	18	28,6	32,1	32,1
	Όχι	38	60,3	67,9	100,0
	Total	56	88,9	100,0	
Missing	System	7	11,1		
	Total	63	100,0		

Τηλεφωνικά στον ΕΟΦ

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	Ναι	3	4,8	5,4	5,4
	Όχι	53	84,1	94,6	100,0
	Total	56	88,9	100,0	
Missing	System	7	11,1		
	Total	63	100,0		

Στην Εταιρία μέσω φαρμακευτικού αντιπροσώπου

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	Ναι	21	33,3	37,5	37,5
	Όχι	35	55,6	62,5	100,0
	Total	56	88,9	100,0	
Missing	System	7	11,1		
	Total	63	100,0		

Τηλεφωνικά στην Φαρμακευτική Εταιρία

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	Ναι	1	1,6	1,8	1,8
	Όχι	55	87,3	98,2	100,0
	Total	56	88,9	100,0	
Missing	System	7	11,1		
	Total	63	100,0		

Πουθενά

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	Ναι	14	22,2	25,0	25,0
	Όχι	42	66,7	75,0	100,0
	Total	56	88,9	100,0	
Missing	System	7	11,1		
	Total	63	100,0		

ΔΞ/ΔΑ

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	Ναι	3	4,8	5,4	5,4
	Όχι	53	84,1	94,6	100,0
	Total	56	88,9	100,0	
Missing	System	7	11,1		
	Total	63	100,0		

Άλλο

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	Ναι	2	3,2	3,6	3,6
	Όχι	54	85,7	96,4	100,0
	Total	56	88,9	100,0	
Missing	System	7	11,1		
	Total	63	100,0		

Φόρτος εργασίας

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	Ναι	11	17,5	25,6	25,6
	Όχι	32	50,8	74,4	100,0
	Total	43	68,3	100,0	
Missing	System	20	31,7		
	Total	63	100,0		

Λόγω μη σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
--	--	-----------	---------	---------------	--------------------

Valid	Ναι	24	38,1	55,8	55,8
	Όχι	19	30,2	44,2	100,0
	Total	43	68,3	100,0	
Missing	System	20	31,7		
	Total	63	100,0		

Λόγω έλλειψης κινήτρων

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	Ναι	2	3,2	4,7	4,7
	Όχι	41	65,1	95,3	100,0
	Total	43	68,3	100,0	
Missing	System	20	31,7		
	Total	63	100,0		

Δεν έχω ενημερωθεί σχετικά με την αναγκαιότητα δήλωσής τους

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	Ναι	10	15,9	23,3	23,3
	Όχι	33	52,4	76,7	100,0
	Total	43	68,3	100,0	
Missing	System	20	31,7		
	Total	63	100,0		

ΔΞ/ΔΑ

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	Ναι	2	3,2	4,7	4,7
	Όχι	41	65,1	95,3	100,0

Total	43	68,3	100,0
Missing System	20	31,7	
Total	63	100,0	

Άλλο

	Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid Όχι	43	68,3	100,0	100,0
Missing System	20	31,7		
Total	63	100,0		

ποιοι έχουν την υποχρέωση επίσημης δήλωσης των ανεπιθύμητων ενεργειών στα φάρμακα μέσω της κίτρινης κάρτας του ΕΟΦ

	Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid Μόνο οι γιατροί	17	27,0	27,0	27,0
Γιατροί και φαρμακοποιοί	8	12,7	12,7	39,7
Όλοι οι επαγγελματίες υγείας	37	58,7	58,7	98,4
ΔΞ/ΔΑ	1	1,6	1,6	100,0
Total	63	100,0	100,0	