



# **ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΠΕΛΟΠΟΝΝΗΣΟΥ**

**ΤΜΗΜΑ ΚΟΙΝΩΝΙΚΗΣ & ΕΚΠΑΙΔΕΥΤΙΚΗΣ ΠΟΛΙΤΙΚΗΣ**

**ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ (Π.Μ.Σ.)**

**ΚΑΤΕΥΘΥΝΣΗ «ΟΙΚΟΝΟΜΙΑ, ΔΙΟΙΚΗΣΗ ΚΑΙ ΠΟΛΙΤΙΚΗ ΥΓΕΙΑΣ»**

**ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ  
ΤΗΣ ΜΑΡΙΑΣ – ΕΛΕΝΗΣ ΤΑΚΟΥΡ**

**ΓΝΩΣΕΙΣ ΚΑΙ ΣΤΑΣΕΙΣ ΤΩΝ ΙΑΤΡΩΝ ΤΗΣ ΠΡΩΤΟΒΑΘΜΙΑΣ  
ΠΕΡΙΘΑΛΨΗΣ ΤΜΗΜΑΤΟΣ ΤΟΥ ΝΟΜΟΥ ΑΡΓΟΛΙΔΑΣ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ  
ΧΟΡΗΓΗΣΗ ΑΝΤΙΒΙΟΤΙΚΩΝ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ, ΤΗ ΜΙΚΡΟΒΙΑΚΗ ΑΝΤΟΧΗ  
ΚΑΙ ΤΗ ΦΑΡΜΑΚΟΕΠΑΓΡΥΠΝΗΣΗ**

**ΕΠΙΒΛΕΠΟΥΣΑ ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ  
ΜΑΡΙΑ ΚΟΝΤΟΥΛΗ – ΓΕΙΤΟΝΑ**

**ΜΑΪΟΣ 2020**

## **ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ**

- 1. Γείτονα – Κοντούλη Μαρία**, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια, Τμήμα Κοινωνικής και Εκπαιδευτικής Πολιτικής Πανεπιστημίου Πελοποννήσου (Επιβλέπουσα – Πρόεδρος Τριμελούς Επιτροπής)
- 2. Λατσού Δήμητρα**, Επιστημονικός Συνεργάτης, Τμήμα Κοινωνικής και Εκπαιδευτικής Πολιτικής Πανεπιστημίου Πελοποννήσου (Μέλος Τριμελούς Επιτροπής)
- 3. Τόσκα Αικατερίνη**, Επιστημονικός Συνεργάτης, Τμήμα Κοινωνικής και Εκπαιδευτικής Πολιτικής Πανεπιστημίου Πελοποννήσου (Μέλος Τριμελούς Επιτροπής)

## ***Ευχαριστίες***

*Εν πρώτοις, θα ήθελα να ευχαριστήσω από καρδιάς την Επιβλέπουσα Καθηγήτρια κ. Μαίρη Γείτονα για την ανοχή, την υπομονή και την έμπρακτη συνδρομή της στην ολοκλήρωση αυτής της εργασίας. Ομοίως θα πρέπει να εκφράσω την ευγνωμοσύνη μου και στις κ. Λατσού και κ. Τόσκα χωρίς την καθοδήγηση και τις καίριες παρατηρήσεις των οποίων η ερευνητική μου περιοδολόγηση θα ήταν ατέρμονη.*

*Αισθάνομαι τη βαθιά υποχρέωση να αναφερθώ και στους υπόλοιπους καθηγητές της κατεύθυνσης «Οικονομία, Διοίκηση και Πολιτική Υγείας» του Προγράμματος Μεταπτυχιακών Σπουδών (ΠΜΣ) του Τμήματος Κοινωνικής και Εκπαιδευτικής Πολιτικής του Πανεπιστημίου Πελοποννήσου για το ακαδημαϊκό έτος 2018-2019, από τη διδασκαλία, τις εισηγήσεις, τις διαλέξεις και τη γραφή των οποίων είχα τη σπάνια τύχη να εμπλουτίσω τις γνώσεις μου σχετικά με την οργάνωση και λειτουργία του νευραλγικού τομέα της Δημόσιας Υγείας.*

*Δεν μπορώ να παραλείψω την ειδική αναφορά στους συναδέλφους μου στη Νοσηλευτική Μονάδα Ναυπλίου του Γενικού Νοσοκομείου Αργολίδας που με στήριξαν ένθερμα σε αυτήν τη φοιτητική μου προσπάθεια και εκδήλωσαν την αλληλεγγύη τους καθ' όλη τη διάρκεια των σπουδών μου.*

*Το έσχατο ευχαριστώ πάντα αφιερώνεται στην οικογένειά μου.*

*Μαριλένα Τακούρ*

*Κόρινθος, Μάιος 2020*

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Παρά το γεγονός ότι οι αρχές ορθής και συνετής χρήσης των αντιμικροβιακών παραγόντων έχουν τεθεί εδώ και πολλές δεκαετίες ενώ έχει υπολογισθεί ότι σχεδόν το 50% των αντιβιοτικών που χορηγούνται τόσο στο νοσοκομειακό τομέα όσο και στην κοινότητα έχουν αμφίβολη ωφέλεια ή είναι ακατάλληλα, ωστόσο εξακολουθούν να καταγράφονται στα πιο συχνά συνταγογραφούμενα φάρμακα. Η υπέρμετρη και αυθαίρετη κατανάλωση αντιβιοτικών φαρμάκων αποτελεί πρόβλημα που τίθεται στο επίκεντρο των εθνικών πολιτικών υγείας παγκοσμίως λόγω των κρίσιμων συνεπειών που συνεπάγεται με σπουδαιότερη την ανάπτυξη μικροβιακής αντοχής πολυανθεκτικών παθογόνων. Περαιτέρω, δεν θα πρέπει να παροράται ότι συχνά η χρήση αντιμικροβιακών συνοδεύεται και από ανεπιθύμητες ενέργειες που θέτουν σε κίνδυνο την υγεία του ασθενή συνακόλουθα επιτάσσεται η διαρκής φαρμακοεπαγρύπνηση από τους επαγγελματίες υγείας.

**ΣΚΟΠΟΣ:** Σκοπός της παρούσας εργασίας είναι η καταγραφή των γνώσεων και στάσεων των ιατρών που εργάζονται στις δομές πρωτοβάθμιας περίθαλψης Ναυπλίου και Κρανιδίου Νομού Αργολίδας, σχετικά με τη συνταγογράφηση αντιβιοτικών, τη μικροβιακή αντοχή και τη φαρμακοεπαγρύπνηση.

**ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ:** Για τη μέτρηση των στάσεων και των γνώσεων διεξήχθη έρευνα σε τοπικό επίπεδο από Ιούνιο έως Οκτώβριο έτους 2019. Ο πληθυσμός αναφοράς ήταν εργαζόμενοι ιατροί ειδικοτήτων γενικού ιατρού, παθολόγου, ορθοπαιδικού και παιδίατρο σε δομές πρωτοβάθμιας περίθαλψης τμήματος του Νομού Αργολίδας και συγκεκριμένα σε: ΤοΜΥ Ναυπλίου, Κέντρο Υγείας Ναυπλίου στο οποίο υπάγονται τα Περιφερειακά Ιατρεία Αγίου Ανδριανού και Δρεπάνου και Κέντρο Υγείας Κρανιδίου στο οποίο ανήκουν διοικητικά το Πολυδύναμο Περιφερειακό Ιατρείο Σπετσών και τα Περιφερειακά Ιατρεία Διδύμων και Ερμιόνης. Βάσει των διαθέσιμων στοιχείων σχετικά με το προσωπικό των υπό μελέτη δομών, κατά την περίοδο διεξαγωγής της έρευνας, διαμοιράσθηκαν συνολικά 26 ερωτηματολόγια από τα οποία συλλέχθηκαν 24 (RR= 92%). Το δομημένο ερωτηματολόγιο, εκτός των κοινωνικο-δημογραφικών χαρακτηριστικών των συμμετεχόντων, περιελάμβανε ερωτήσεις για τις γνώσεις και στάσεις των ιατρών σχετικά με: α) τη χορήγηση - συνταγογράφηση αντιβιοτικών, β) τη μικροβιακή αντοχή και γ) τη φαρμακοεπαγρύπνηση. Οι στατιστικές αναλύσεις που χρησιμοποιήθηκαν για

τη διεξαγωγή των αποτελεσμάτων ήταν: περιγραφική και συγκριτική στατιστική και ανάλυση συσχέτισης των κοινωνικοδημογραφικών χαρακτηριστικών των συμμετεχόντων με τις απαντήσεις τους.

**ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ:** Το 41,6 % των ιατρών δήλωσε ότι αισθάνεται συχνά διαγνωστική αβεβαιότητα που οδηγεί στη χορήγηση αντιβιοτικών. Τα κυριότερα μέτρα μείωσης της διαγνωστικής αβεβαιότητας σύμφωνα με τους ερωτώμενους είναι τα διαθέσιμα rapid test για τη διάγνωση του στρεπτόκοκκου Α (66,7%) και τα test ταυτοποίησης για λοιμώξεις ουροποιητικού (54,2%). Η πλειοψηφία των ιατρών κατέδειξε τη διαγνωστική αβεβαιότητα ως κύρια αιτία καταχρηστικής συνταγογράφησης αντιβιοτικών (75%) ενώ ακολουθούν, σε ποσοστό 29,2% αντίστοιχα, ο φόρτος εργασίας και η ικανοποίηση ασθενών – γονέων. Υψηλό ποσοστό του δείγματος (37,5%) δήλωσε ότι η απαίτηση των ασθενών – γονέων, η οποία σύμφωνα με το ένα τρίτο του δείγματος έχει αυξηθεί, επιδρά συχνά στην ιατρική απόφαση για συνταγογράφηση αντιβιοτικών. Οι συμμετέχοντες ιεράρχησαν ως πιο σημαντική ανεπιθύμητη ενέργεια της κατάχρησης των αντιβιοτικών τη μικροβιακή αντοχή (66,7%), η οποία ωστόσο γίνεται αντιληπτή από το σύνολο του δείγματος ως εθνικό πρόβλημα παρά ως πρόβλημα της καθημερινής κλινικής πρακτικής. Το 100 % των ερωτώμενων ανέφερε ως πολύ σημαντικές / σημαντικές αιτίες της μικροβιακής αντοχής την «καταχρηστική συνταγογράφηση» και τη «χρήση αντιβιοτικών ευρέος φάσματος», σε ποσοστό 91,6% τη «χορήγηση αντιβιοτικών από τους φαρμακοποιούς χωρίς συνταγογράφηση» ενώ ως πολύ σημαντική ταξινομήθηκε σε ποσοστό 83,4% η «αυθαίρετη χρήση αντιβιοτικών από ασθενείς», δηλαδή η αυτοθεραπεία. Το 45,8% των ιατρών θεωρεί ότι η συνταγογράφηση αντιβιοτικών θα μπορούσε να μειωθεί σε ποσοστό 11-20% χωρίς αλλαγή στην έκβαση της ασθένειας ενώ το 33,3% πιστεύει ότι αυτό θα συνέβαινε με περαιτέρω μείωση κατά 21-50%. Το 50% των συμμετεχόντων ανέφερε ότι γίνεται πράγματι καταχρηστική συνταγογράφηση αντιβιοτικών σε ποσοστό 11-20% ενώ το ένα τρίτο των ερωτηθέντων (33,3%) δήλωσε ότι ποσοστό 21-50% των συνταγογραφούμενων αντιβιοτικών είναι μη αναγκαίο ή καταχρηστικό. Η πλειοψηφία των ιατρών δήλωσε ως πολύ σημαντικό μέτρο μείωσης της καταχρηστικής συνταγογράφησης την «ύπαρξη και τήρηση εθνικών / διεθνών οδηγιών και πρωτοκόλλων» (83,3%), μέτρο το οποίο αναδείχθηκε και το πιο σημαντικό / σημαντικό στο σύνολο των ερωτώμενων (100%). Σε ότι αφορά στο κόστος της καταχρηστικής συνταγογράφησης αντιβιοτικών, η πλειοψηφία των ιατρών (70,8%) εκτίμησε ότι είναι υψηλό παραταύτα οι ιατροί θεωρούν σε ποσοστό 54,2% ότι η χρήση των αντιβιοτικών

κατά τα τελευταία χρόνια αυξήθηκε. Το 50% των ιατρών δήλωσε ότι προτείνει επώνυμο γενόσημο ενώ το 37,5% των ερωτηθέντων προτείνει πρωτότυπο αντιβιοτικό φάρμακο. Σε ότι αφορά στην φαρμακοεπαγρύπνηση, το 83,3% των ιατρών ανέφερε ότι σπάνια συναντά ανεπιθύμητες ενέργειες μετά τη χορήγηση αντιβιοτικού σε ασθενή. Το 83,3% των ιατρών δήλωσε τη διάρροια ως συχνότερη ανεπιθύμητη ενέργεια μετά χορήγηση αντιβιοτικών με αμέσως επόμενη το εξάνθημα σε ποσοστό 54,2%. Το 70,8% των ιατρών αναφέρει το συνδυασμό αμοξικιλίνης / κλαβουλανικού οξέως ως τη χημική ένωση που προκαλεί συχνότερα ανεπιθύμητες ενέργειες. Ποσοστό 91,7% των ιατρών δηλώνει σπάνια / ποτέ τις ανεπιθύμητες ενέργειες των αντιβιοτικών, που αποδόθηκε από ποσοστό 66,7% σε φόρτο εργασίας ενώ από το ένα τρίτο του δείγματος λόγω μη εκδήλωσης σοβαρών συμπτωμάτων. Σε περίπτωση δήλωσης, το 58,3% των ιατρών δηλώνει τις ανεπιθύμητες ενέργειες των αντιβιοτικών μέσω της κίτρινης κάρτας του ΕΟΦ ενώ 62,5% του δείγματος γνωρίζει ότι όλοι οι επαγγελματίες υγείας έχουν υποχρέωση τήρησης του συγκεκριμένου πρωτοκόλλου φαρμακοεπαγρύπνησης.

Επιπρόσθετα, δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές μεταξύ των πρακτικών συνταγογράφησης των συμμετεχόντων σε συνάρτηση με διάφορους κοινωνικο – δημογραφικούς παράγοντες. Εξάιρεση αποτελεί ο παράγοντας Θέση ο οποίος βρέθηκε να συσχετίζεται στατιστικά σημαντικά με τις απαντήσεις των συμμετεχόντων για το ποσοστό που πιστεύουν ότι θα μπορούσαν να μειώσουν τη συνταγογράφηση των αντιβιοτικών χωρίς να αλλάξουν την έκβαση της ασθένειας. Συγκεκριμένα, η πλειοψηφία των Επικουρικών ιατρών πιστεύουν ότι μπορούν να τη μειώσουν σε ποσοστό <10% ενώ η πλειοψηφία των Επιμελητών πιστεύουν ότι μπορούν να τη μειώσουν σε ποσοστό 11%-20%. Επιπλέον, ο παράγοντας Θέση βρέθηκε να συσχετίζεται στατιστικά σημαντικά με τις απαντήσεις των συμμετεχόντων σχετικά με το εάν έχουν ενημερωθεί για την υποχρέωση δήλωσης των ανεπιθύμητων ενεργειών των φαρμάκων. Η πλειοψηφία των Επικουρικών ιατρών και των Επιμελητών δήλωσαν ότι είναι ενημερωμένοι ενώ οι Αγροτικοί ιατροί, σε ποσοστό 100%, δήλωσαν ότι δεν έχουν ενημερωθεί.

Διαφορές με βάση το φύλο των συμμετεχόντων παρατηρήθηκαν ως προς τη χορήγηση των διαφόρων εμπορικών τύπων φαρμάκων, όπου το ποσοστό των γυναικών που χορηγούν γενόσημα είναι μηδενικό ενώ σχεδόν οι μισές συμμετέχουσες προτιμούν τα πρωτότυπα φάρμακα έναντι χαμηλότερου ποσοστού των ανδρών (30,8%).

**ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ:** Η διαγνωστική αβεβαιότητα αποτελεί βασικό παράγοντα μη σωστής χορήγησης αντιβιοτικών στην κοινότητα που αναδεικνύει την

ανάγκη υιοθέτησης κατάλληλων διαγνωστικών εργαλείων και θεραπευτικών πρωτοκόλλων στις δομές πρωτοβάθμιας περίθαλψης. Οι επαγγελματίες υγείας υποβαθμίζουν τη μικροβιακή αντοχή ως πρόβλημα της καθημερινής τους πρακτικής ωστόσο αναγνωρίζουν την καταχρηστική συνταγογράφηση ως την κυριότερη αιτία αυτής και τάσσονται υπέρ των εκπαιδευτικών προγραμμάτων για την αλλαγή συνταγογραφικής νοοτροπίας. Περαιτέρω, λαμβάνοντας υπόψη την έκταση της αυτοθεραπείας και της ελεύθερης διάθεσης φαρμάκων από τους φαρμακοποιούς, επιτάσσεται η υιοθέτηση παρεμβάσεων που θα προσανατολίζονται σε όλες τις πληθυσμιακές ομάδες (ασθενείς – γονείς, εμπλεκόμενους στη διακίνηση αντιμικροβιακών, επαγγελματίες υγείας) με στόχο τον περιορισμό της αλόγιστης κατανάλωσης αντιμικροβιακών στην κοινότητα.

**Λέξεις κλειδιά:** πολυανθεκτικά βακτήρια, αντιμικροβιακοί παράγοντες, υπερσυνταγογράφηση, καταχρηστική κατανάλωση αντιβιοτικών, μικροβιακή αντοχή, ανεπιθύμητες ενέργειες, φαρμακοεπαγρύπνηση

# ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

## ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

### ΚΕΦΑΛΑΙΟ Α΄ ΑΝΤΙΜΙΚΡΟΒΙΑΚΑ ΦΑΡΜΑΚΑ

1.	ΕΝΝΟΙΟΛΟΓΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ .....	4
1.1	ΟΡΙΣΜΟΣ ΑΝΤΙΜΙΚΡΟΒΙΑΚΩΝ ΦΑΡΜΑΚΩΝ .....	4
1.2	ΙΣΤΟΡΙΚΗ ΑΝΑΔΡΟΜΗ .....	5
2.	ΟΙ ΑΝΤΙΜΙΚΡΟΒΙΑΚΕΣ ΔΡΑΣΤΙΚΕΣ ΟΥΣΙΕΣ.....	6
2.1	ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΔΡΑΣΗΣ ΑΝΤΙΜΙΚΡΟΒΙΑΚΩΝ ΟΥΣΙΩΝ .....	6
2.2	ΔΙΑΚΡΙΣΕΙΣ ΑΝΤΙΜΙΚΡΟΒΙΑΚΩΝ ΟΥΣΙΩΝ .....	8
2.2.1	Βάσει του τρόπου αντιμικροβιακής δράσης .....	8
2.2.2	Βάσει του φάσματος αντιμικροβιακής δράσης.....	9
2.2.3	Βάσει της χημικής δομής.....	10
	1 <sup>η</sup> ΟΜΑΔΑ: Β-ΛΑΚΤΑΜΕΣ .....	10
	2 <sup>η</sup> ΟΜΑΔΑ: ΚΙΝΟΛΟΝΕΣ.....	13
	3 <sup>η</sup> ΟΜΑΔΑ: ΜΑΚΡΟΛΙΔΕΣ - ΛΙΝΚΟΖΑΜΙΔΕΣ.....	14
	4 <sup>η</sup> ΟΜΑΔΑ: ΤΕΤΡΑΚΥΚΛΙΝΕΣ .....	16
	5 <sup>η</sup> ΟΜΑΔΑ: ΓΛΥΚΟΠΕΠΤΙΔΙΑ .....	18
	6 <sup>η</sup> ΟΜΑΔΑ: ΑΜΙΝΟΓΛΥΚΟΣΙΔΕΣ .....	18
	7 <sup>η</sup> ΟΜΑΔΑ: ΚΥΚΛΙΚΑ ΛΙΠΟΠΕΠΤΙΔΙΑ .....	20
	8 <sup>η</sup> ΟΜΑΔΑ: ΑΝΤΑΓΩΝΙΣΤΕΣ ΦΥΛΛΙΚΟΥ ΟΞΕΩΣ .....	21
	9 <sup>η</sup> ΟΜΑΔΑ: ΟΞΑΖΟΛΙΔΙΝΟΝΕΣ .....	22
	10 <sup>η</sup> ΟΜΑΔΑ: ΝΙΤΡΟΪΜΙΔΑΖΟΛΗ.....	23

### ΚΕΦΑΛΑΙΟ Β΄ Η ΚΑΤΑΧΡΗΣΤΙΚΗ ΣΥΝΤΑΓΟΓΡΑΦΗΣΗ ΑΝΤΙΒΙΟΤΙΚΩΝ

1.	Η ΚΑΤΑΧΡΗΣΤΙΚΗ ΚΑΤΑΝΑΛΩΣΗ ΑΝΤΙΒΙΟΤΙΚΩΝ .....	24
1.1	ΕΝΝΟΙΟΛΟΓΙΚΟ ΠΕΔΙΟ ΚΑΤΑΧΡΗΣΤΙΚΗΣ ΧΡΗΣΗΣ ΦΑΡΜΑΚΩΝ... ..	24
1.2	ΑΙΤΙΕΣ ΚΑΤΑΧΡΗΣΤΙΚΗΣ ΚΑΤΑΝΑΛΩΣΗΣ ΑΝΤΙΒΙΟΤΙΚΩΝ .....	25
1.2.1	Η μη ορθή χρήση αντιβιοτικών από επαγγελματίες υγείας και ασθενείς .....	25
1.2.2	Αντιπροσωπευτικές περιπτώσεις καταχρηστικής κατανάλωσης αντιβιοτικών.....	27
1.3	ΕΠΙΠΤΩΣΕΙΣ ΚΑΤΑΧΡΗΣΤΙΚΗΣ ΣΥΝΤΑΓΟΓΡΑΦΗΣΗΣ ΑΝΤΙΒΙΟΤΙΚΩΝ .....	28



2.	ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΚΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΚΑΤΑΝΑΛΩΣΗΣ ΑΝΤΙΒΙΟΤΙΚΩΝ .....	28
2.1	ΠΗΓΕΣ ΑΝΤΛΗΣΗΣ ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΚΩΝ ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ.....	28
2.1.1	Εισαγωγή.....	28
2.1.2	Το Δίκτυο ESAC – NET .....	29
2.2	Η ΚΑΤΑΝΑΛΩΣΗ ΑΝΤΙΒΙΟΤΙΚΩΝ ΣΤΗΝ ΕΥΡΩΠΗ: ΕΤΟΣ ΑΝΑΦΟΡΑΣ 2018 .....	31
2.3	Η ΚΑΤΑΝΑΛΩΣΗ ΑΝΤΙΒΙΟΤΙΚΩΝ ΣΤΗΝ ΕΛΛΑΔΑ: ΕΤΟΣ ΑΝΑΦΟΡΑΣ 2018 .....	37
3.	ΣΥΝΟΨΗ ΚΕΦΑΛΑΙΟΥ .....	41
	<b>ΚΕΦΑΛΑΙΟ Β´ Η ΜΙΚΡΟΒΙΑΚΗ ΑΝΤΟΧΗ</b>	
1.	ΕΝΝΟΙΟΛΟΓΙΚΟ ΠΕΔΙΟ ΜΙΚΡΟΒΙΑΚΗΣ ΑΝΤΟΧΗΣ.....	44
1.1	ΟΡΙΣΜΟΣ ΜΙΚΡΟΒΙΑΚΗΣ ΑΝΤΟΧΗΣ.....	44
1.2	ΙΣΤΟΡΙΚΗ ΕΞΕΛΙΞΗ ΜΙΚΡΟΒΙΑΚΗΣ ΑΝΤΟΧΗΣ.....	44
1.3	ΟΙ ΚΥΡΙΟΤΕΡΟΙ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΜΙΚΡΟΒΙΑΚΗΣ ΑΝΤΟΧΗΣ.....	45
1.4	ΚΥΡΙΟΤΕΡΟΙ ΠΑΘΟΓΟΝΟΙ ΠΟΥ ΕΧΟΥΝ ΑΝΑΠΤΥΞΕΙ ΜΙΚΡΟΒΙΑΚΗ ΑΝΤΟΧΗ .....	47
1.4.1	ESCHERICHIA COLI .....	47
1.4.2	KLEBSIELLA PNEUMONIAE.....	48
1.4.3	PSEUDOMONAS AERUGINOSA .....	49
1.4.4	ACINETOBACTER SPECIES .....	49
1.4.5	STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE.....	50
1.4.6	STAPHYLOCOCCUS AUREUS.....	51
1.4.7	ENTEROCOCCI (FAECALIS & FAECIUM).....	51
2.	ΑΙΤΙΕΣ ΑΝΑΠΤΥΞΗΣ ΜΙΚΡΟΒΙΑΚΗΣ ΑΝΤΟΧΗΣ .....	52
2.1	ΚΑΤΑΧΡΗΣΤΙΚΗ ΚΑΤΑΝΑΛΩΣΗ ΑΝΤΙΒΙΟΤΙΚΩΝ ΚΑΙ ΜΙΚΡΟΒΙΑΚΗ ΑΝΤΟΧΗ .....	52
2.2	ΔΙΑΣΠΟΡΑ ΠΟΛΥΑΝΘΕΚΤΙΚΩΝ ΒΑΚΤΗΡΙΩΝ ΣΕ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΑΚΟΥΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ .....	53
2.3	ΧΡΗΣΗ ΑΝΤΙΜΙΚΡΟΒΙΑΚΩΝ ΤΕΛΕΥΤΑΙΑΣ ΓΕΝΙΑΣ .....	54
3.	ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΚΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΜΙΚΡΟΒΙΑΚΗΣ ΑΝΤΟΧΗΣ.....	55
3.1	Η ΜΙΚΡΟΒΙΑΚΗ ΑΝΤΟΧΗ ΣΤΗΝ ΕΥΡΩΠΗ.....	55
3.1.1	Εισαγωγή.....	55
3.1.2	Το Δίκτυο EARS – NET .....	56
3.1.2.1	Λειτουργία – Συντονισμός Δικτύου με άλλα Συστήματα Επιτήρησης.....	56
3.1.2.2	Σύλλογή & Επεξεργασία Δεδομένων EARS – Net.....	58

3.1.3	<b>Επιδημιολογικά Δεδομένα Χωρών ΕΕ / ΕΟΠ: ΕΤΟΣ ΑΝΑΦΟΡΑΣ</b>	
2018	.....	59
3.1.3.1	<b>ESCHERICHIA COLI</b> .....	60
3.1.3.2	<b>KLEBSIELLA PNEUMONIAE</b> .....	65
3.1.3.3	<b>PSEUDOMONAS AERUGINOSA</b> .....	68
3.1.3.4	<b>ACINETOBACTER SPECIES</b> .....	70
3.1.3.5	<b>STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE</b> .....	72
3.1.3.6	<b>STAPHYLOCOCCUS AUREUS</b> .....	73
3.1.3.7	<b>ENTEROCOCCI (FAECALIS &amp; FAECIUM)</b> .....	75
3.2	<b>Η ΜΙΚΡΟΒΙΑΚΗ ΑΝΤΟΧΗ ΣΤΗΝ ΕΛΛΑΔΑ</b> .....	80
3.2.1	<b>Εισαγωγή</b> .....	80
3.2.2	<b>Εθνικός Φορέας Επιτήρησης Κατανάλωσης Αντιβιοτικών &amp; Ανάπτυξης AMR</b> .....	80
3.2.3	<b>Ελληνικό Σύστημα Επιτήρησης AMR</b> .....	83
3.2.4	<b>Εθνικά Επιδημιολογικά Δεδομένα AMR: ΕΤΟΣ ΑΝΑΦΟΡΑΣ 2018</b> .....	84
3.2.4.1	<b>Εθνικά Δεδομένα AMR της Klebsiella Pneumoniae</b> .....	85
3.2.4.2	<b>Εθνικά Δεδομένα AMR σημαντικότερων νοσοκομειακών παθογόνων</b> .....	87
4.	<b>ΣΥΝΟΨΗ ΚΕΦΑΛΑΙΟΥ – ΣΥΝΕΠΕΙΕΣ AMR</b> .....	90
4.1	<b>ΣΥΝΕΠΕΙΕΣ AMR ΓΙΑ ΤΟΝ ΑΣΘΕΝΗ</b> .....	90
4.2	<b>ΣΥΝΕΠΕΙΕΣ AMR ΓΙΑ ΤΗ ΔΗΜΟΣΙΑ ΥΓΕΙΑ</b> .....	91
4.2.1	<b>Κοινωνικός και Ανθρωπιστικός Αντίκτυπος AMR</b> .....	91
4.2.2	<b>Οικονομική Επίπτωση AMR στα ΣΥΣΤΗΜΑΤΑ ΥΓΕΙΑΣ</b> .....	92
	<b>ΚΕΦΑΛΑΙΟ Δ΄ Η ΦΑΡΜΑΚΟΕΠΑΓΡΥΠΝΗΣΗ</b>	
1.	<b>ΕΝΝΟΙΟΛΟΓΙΚΟ ΠΕΔΙΟ ΦΑΡΜΑΚΟΕΠΑΓΡΥΠΝΗΣΗΣ</b> .....	95
1.1	<b>ΟΡΙΣΜΟΣ ΦΑΡΜΑΚΟΕΠΑΓΡΥΠΝΗΣΗΣ</b> .....	95
1.2	<b>ΟΡΙΣΜΟΣ ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΗΣ ΕΝΕΡΓΕΙΑΣ ΦΑΡΜΑΚΟΥ</b> .....	95
2.	<b>ΣΗΜΑΣΙΑ ΦΑΡΜΑΚΟΕΠΑΓΡΥΠΝΗΣΗΣ</b> .....	96
3.	<b>ΕΜΠΛΕΚΟΜΕΝΟΙ ΦΟΡΕΙΣ / ΡΥΘΜΙΣΤΙΚΟ ΠΛΑΙΣΙΟ ΦΑΡΜΑΚΟΕΠΑΓΡΥΠΝΗΣΗΣ</b> .....	97
3.1	<b>Η ΦΑΡΜΑΚΟΕΠΑΓΡΥΠΝΗΣΗ ΣΕ ΔΙΕΘΝΕΣ ΕΠΙΠΕΔΟ</b> .....	97
3.2	<b>Η ΦΑΡΜΑΚΟΕΠΑΓΡΥΠΝΗΣΗ ΣΕ ΕΝΩΣΙΑΚΟ ΕΠΙΠΕΔΟ</b> .....	98
3.3	<b>Η ΦΑΡΜΑΚΟΕΠΑΓΡΥΠΝΗΣΗ ΣΕ ΕΘΝΙΚΟ ΕΠΙΠΕΔΟ</b> .....	101
4.	<b>ΧΑΜΗΛΗ ΣΥΜΜΟΡΦΩΣΗ ΕΠΑΓΓΕΛΜΑΤΙΩΝ ΥΓΕΙΑΣ ΜΕ ΤΗΝ ΥΠΟΧΡΕΩΣΗ ΑΝΑΦΟΡΑΣ ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΩΝ ΕΝΕΡΓΕΙΩΝ</b> .....	103

## ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1.	ΣΚΟΠΟΣ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ ΕΡΕΥΝΑΣ.....	106
1.1	ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΕΡΕΥΝΑΣ.....	106
1.2	ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΕΣ ΥΠΟΘΕΣΕΙΣ.....	106
1.3	ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ ΕΡΕΥΝΑΣ.....	107
1.3.1	Πρώτο Στάδιο.....	107
1.3.1.1	Σχεδιασμός της Έρευνας - Βιβλιογραφική Επισκόπηση.....	107
1.3.1.1	Δομή Ερωτηματολογίου Έρευνας.....	108
1.3.2	Δεύτερο Στάδιο.....	109
1.3.3	Τρίτο Στάδιο.....	110
2.	ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΕΡΕΥΝΑΣ.....	111
2.1	ΚΟΙΝΩΝΙΚΟ – ΔΗΜΟΓΡΑΦΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΙΑΤΡΩΝ.....	111
2.2	ΓΝΩΣΕΙΣ ΚΑΙ ΣΤΑΣΕΙΣ ΙΑΤΡΩΝ ΣΕ ΣΧΕΣΗ ΜΕ ΤΗ ΜΙΚΡΟΒΙΑΚΗ ΑΝΤΟΧΗ.....	115
2.2.1	Κύριες αιτίες μικροβιακής αντοχής.....	115
2.2.2	Μέτρα μείωσης της καταχρηστικής συνταγογράφησης αντιβιοτικών.....	117
2.2.3	Ιεράρχηση σημαντικότητας ανεπιθύμητων ενεργειών από την κατάχρηση αντιβιοτικών.....	118
2.3	ΓΝΩΣΕΙΣ ΚΑΙ ΣΤΑΣΕΙΣ ΙΑΤΡΩΝ ΣΕ ΣΧΕΣΗ ΜΕ ΤΗ ΧΟΡΗΓΗΣΗ ΑΝΤΙΒΙΟΤΙΚΩΝ.....	120
2.3.1	Πρακτικές συνταγογράφησης αντιβιοτικών.....	120
2.3.2	Διαγνωστική αβεβαιότητα.....	121
2.3.3	Γνώσεις και στάσεις των ιατρών σχετικά με τη χρήση αντιβιοτικών.....	123
2.4	ΓΝΩΣΕΙΣ ΚΑΙ ΣΤΑΣΕΙΣ ΙΑΤΡΩΝ ΣΕ ΣΧΕΣΗ ΜΕ ΤΗ ΦΑΡΜΑΚΟΕΠΑΓΡΥΠΝΗΣΗ.....	127
2.5	ΣΥΓΚΡΙΣΗ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΩΝ ΜΕ ΚΟΙΝΩΝΙΚΟ – ΔΗΜΟΓΡΑΦΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΔΕΙΓΜΑΤΟΣ.....	132
2.5.1	Παράγοντας Κέντρο Υγείας.....	132
2.5.2	Παράγοντας Φύλο.....	133
2.5.3	Παράγοντας Ηλικία.....	134
2.5.4	Παράγοντας Θέση.....	135
2.5.5	Παράγοντας Έτη Προϋπηρεσίας.....	137
2.5.6	Παράγοντας Μονάδα Υγείας.....	138

3.	ΣΥΖΗΤΗΣΗ .....	140
4.	ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΤΗΣ ΕΡΕΥΝΑΣ.....	144
5.	ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ - ΠΡΟΤΑΣΕΙΣ.....	145
5.1	ΕΠΙ ΤΗΣ ΚΑΤΑΧΡΗΣΤΙΚΗΣ ΣΥΝΤΑΓΟΓΡΑΦΗΣΗΣ.....	145
5.1.1	Μέτρα εξορθολογισμού χρήσης αντιμικροβιακών.....	145
5.1.2	Ρυθμιστικές παρεμβάσεις στη διάθεση αντιμικροβιακών.....	147
5.2	ΕΠΙ ΤΗΣ ΜΙΚΡΟΒΙΑΚΗΣ ΑΝΤΟΧΗΣ .....	149
5.2.1	Δράσεις κατά της AMR .....	149
5.2.2	Εφαρμογή ASP' S.....	153
5.2.3	Διεξαγωγή Ερευνών / Συλλογή, Επεξεργασία, Διακίνηση και Επικαιροποίηση Επιδημιολογικών Δεδομένων .....	153
5.3	ΕΠΙ ΤΗΣ ΦΑΡΜΑΚΟΕΠΑΓΡΥΠΙΝΗΣΗΣ.....	155
5.4	ΕΡΕΥΝΑ & ΑΝΑΠΤΥΞΗ (R & D) .....	155
5.4.1	Εφαρμογή μεθόδων ταχείας διάγνωσης στην κλινική πρακτική.... .....	155
5.4.2	Ανακάλυψη νέων αντιμικροβιακών δραστικών ουσιών.....	156
	<b>ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ - ΑΡΘΡΟΓΡΑΦΙΑ .....</b>	<b>159</b>
	<b>ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι. ΕΡΩΤΗΜΑΤΟΛΟΓΙΟ ΕΡΕΥΝΑΣ.....</b>	<b>177</b>
	<b>ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ: Έκθεση για την Αντιμικροβιακή Αντοχή (Report on the Antimicrobial resistance), Special Eurobarometer 478 – Wave EB90.1 – Kantar Public Βρυξέλλες, Έκδοση Νοέμβριος 2018 .....</b>	<b>185</b>

## ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ ΠΙΝΑΚΩΝ

Πίνακας 1	Β΄ Λακτάμες.....	10
Πίνακας 2	Κινολόνες.....	13
Πίνακας 3	Μακρολίδες - Λινκοζαμίδες.....	15
Πίνακας 4	Τετρακυκλίνες.....	16
Πίνακας 5	Γλυκοπεπτίδια.....	18
Πίνακας 6	Αμινογλυκοσίδες.....	19
Πίνακας 7	Κυκλικά Λιποπεπτίδια .....	20
Πίνακας 8	Ανταγωνιστές φυλλικού οξέως.....	21
Πίνακας 9	Συνολική Κατανάλωση (σε κοινότητα και νοσοκομειακό τομέα) αντιβακτηριακών για συστηματική χρήση (ATC group J01) στις χώρες της ΕΕ / ΕΟΠ, έτη αναφοράς 2009-2018 (εκφράζεται ως DDD / 1000 κατοίκους ημερησίως) .....	33
Πίνακας 10	Κατανάλωση ανά ομάδα αντιμικροβιακών ATC group J01, χωριστά για την κοινότητα και τι νοσοκομειακό τομέα, έτος 2018 (εκφράζεται ως DDD/1000 κατοίκους ημερησίως).....	40

Πίνακας 11 Μέση μηνιαία επίπτωση αποικισμού και λοιμώξεων ανά παθογόνο για τη χρονική περίοδο 2015-2018.....	88
Πίνακας 12 Δημογραφικά χαρακτηριστικά του δείγματος (N=24).....	111
Πίνακας 13 Κύριες αιτίες της μικροβιακής αντοχής.....	115
Πίνακας 14 Μέτρα μείωσης καταχρηστικής συνταγογράφησης .....	117
Πίνακας 15 Τελικά σκορ σημαντικότητας των ανεπιθύμητων ενεργειών της κατάχρησης αντιβιοτικών (1 = η πιο σημαντική και 5 = η λιγότερο σημαντική).....	119
Πίνακας 16 Πρακτικές συνταγογράφησης αντιβιοτικών.....	121
Πίνακας 17 Αναφερόμενη συχνότητα διαγνωστικής αβεβαιότητας .....	121
Πίνακας 18 Νοσήματα / συμπτώματα που προκαλούν διαγνωστική αβεβαιότητα .....	122
Πίνακας 19 Προτεινόμενα μέτρα μείωσης διαγνωστικής αβεβαιότητας .....	122
Πίνακας 20 Στάσεις ιατρών σχετικά με τα ποσοστά καταχρηστικής συνταγογράφησης .....	123
Πίνακας 21 Αιτίες καταχρηστικής συνταγογράφησης στην κλινική πρακτική.....	124
Πίνακας 22 Οικονομικό κόστος της καταχρηστικής συνταγογράφησης.....	125
Πίνακας 23 Διακύμανση χρήσης αντιβιοτικών.....	125
Πίνακας 24 Διακύμανση απαίτησης ασθενών – γονέων για χορήγηση αντιβιοτικών ...	125
Πίνακας 25 Συχνότητα επίδρασης γονέων – ασθενών στην ιατρική απόφαση συνταγογράφησης αντιβιοτικών .....	126
Πίνακας 26 Προτεινόμενος εμπορικός τύπος αντιβιοτικής δραστικής ουσίας .....	126
Πίνακας 27 Συχνότητα εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών μετά χορήγηση αντιβιοτικών στην κλινική πρακτική.....	127
Πίνακας 28 Συχνότερες ανεπιθύμητες ενέργειες μετά χορήγηση αντιβιοτικών .....	127
Πίνακας 29 Αντιβιοτικές δραστικές ουσίες με τις συχνότερες ανεπιθύμητες ενέργειες	128
Πίνακας 30 Συχνότητα δήλωσης / γνωστοποίησης ανεπιθύμητων ενεργειών φαρμάκων .....	129
Πίνακας 31 Μέθοδοι δήλωσης / γνωστοποίησης ανεπιθύμητων ενεργειών.....	129
Πίνακας 32 Αιτίες μη δήλωσης / γνωστοποίησης ανεπιθύμητων ενεργειών .....	130
Πίνακας 33 Γνώση υποχρέωσης δήλωσης ανεπιθύμητων ενεργειών .....	131
Πίνακας 34 Σύγκριση των απαντήσεων ανά Κέντρο Υγείας.....	133
Πίνακας 35 Σύγκριση των απαντήσεων με βάση το Φύλο .....	134
Πίνακας 36 Σύγκριση των απαντήσεων με βάση την Ηλικία.....	135
Πίνακας 37 Σύγκριση των απαντήσεων με κριτήριο τη Θέση.....	136
Πίνακας 38 Σύγκριση των απαντήσεων με βάση τα Έτη Προϋπηρεσίας .....	138
Πίνακας 39 Σύγκριση των απαντήσεων με βάση τη Μονάδα Υγείας.....	139

## ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η ανακάλυψη των αντιβιοτικών σήμανε την ίαση θανατηφόρων βακτηριακών λοιμώξεων και συνέδραμε στη δραστική βελτίωση της ανθρώπινης υγείας και στην αύξηση του μέσου προσδόκιμου ζωής. Ωστόσο, σε μικρό χρονικό διάστημα, παρατηρήθηκε η ανάπτυξη πολλαπλών μηχανισμών μικροβιακής αντοχής η οποία συνδέθηκε πρωτίστως με την καταχρηστική κατανάλωση αντιμικροβιακών τόσο στο νοσοκομειακό τομέα όσο και στην κοινότητα. Η ταχεία ανάδυση ανθεκτικών βακτηρίων προκαλεί αύξηση της νοσηρότητας και της θνησιμότητας με σημαντικό ανθρωπιστικό, κοινωνικο-πολιτικό και οικονομικό αντίκτυπο για τη δημόσια υγεία.

Η κρισιμότητα της αντιμετώπισης του προβλήματος της καταχρηστικής / αλόγιστης χρήσης αντιβιοτικών, η αιτιώδης της συνάρτηση με τη μικροβιακή αντοχή και η πολυπαραγοντική τους επιτήρηση με εργαλείο τη φαρμακοεπαγρύπνηση βρίσκονται στο επίκεντρο των εθνικών και υπερεθνικών θεσμών που διαμορφώνουν ή επηρεάζουν τις Δημόσιες Πολιτικές Υγείας. Προκειμένου οι σχεδιαζόμενες παρεμβάσεις να αποκτήσουν αξιόπιστα ποιοτικά χαρακτηριστικά με τήρηση του τριπτύχου αποτελεσματικότητας – αποδοτικότητας – οικονομικότητας, διενεργούνται επιδημιολογικές έρευνες μεγάλης κλίμακας για την εξαγωγή πολύτιμων στατιστικών πληροφοριών σχετικά με τις γνώσεις και τις στάσεις διαφόρων πληθυσμιακών ομάδων αναφοράς.

Σε αυτό το πλαίσιο εντάσσεται και η διενέργεια της παρούσας μελέτης, σκοπός της οποίας είναι η καταγραφή των γνώσεων και στάσεων των ιατρών που εργάζονται σε δομές της πρωτοβάθμιας περίθαλψης Ναυπλίου και Κρανιδίου του Νομού Αργολίδας σχετικά με τη συνταγογράφηση αντιβιοτικών, τη μικροβιακή αντοχή και τη φαρμακοεπαγρύπνηση.

Η εργασία χωρίζεται σε ΓΕΝΙΚΟ και ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ.

Το ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ απαρτίζεται από τέσσερα Κεφάλαια: στο Α΄ Κεφάλαιο δίδονται εισαγωγικές πληροφορίες για το εννοιολογικό πεδίο των αντιμικροβιακών φαρμάκων, τις υφιστάμενες κατηγορίες δραστικών ουσιών και τους μηχανισμούς δράσης τους κατά των μικροοργανισμών. Στο Β΄ Κεφάλαιο αναπτύσσεται η προβληματική της καταχρηστικής συνταγογράφησης αντιμικροβιακών και παρατίθενται τα πλέον πρόσφατα επιδημιολογικά δεδομένα σε ευρωπαϊκό και εθνικό

επίπεδο που κατατάσσουν την Ελλάδα πρώτη μεταξύ των χωρών της ΕΕ / ΕΟΠ σε κατανάλωση αντιβιοτικών στην κοινότητα. Το Γ΄ Κεφάλαιο επιχειρεί την ανάδειξη της εμφάνισης μικροβιακής αντοχής ως μιας από τις μεγαλύτερες σύγχρονες προκλήσεις παγκοσμίως για τη Δημόσια Υγεία και παρατίθενται τα πλέον πρόσφατα επιδημιολογικά δεδομένα σε ευρωπαϊκό και εθνικό επίπεδο που κατατάσσουν την Ελλάδα ανάμεσα στις χώρες της ΕΕ / ΕΟΠ με το υψηλότερο ποσοστό πολυανθεκτικών βακτηριακών λοιμώξεων που ενδημούν στο νοσοκομειακό περιβάλλον (healthcare associated infections – HAI). Τέλος στο Δ΄ Κεφάλαιο γίνεται ειδική αναφορά στη φαρμακοεπαγρύπνηση και τη σημασία συμμόρφωσης των εμπλεκομένων στη διαρκή παρακολούθηση και αναφορά εκδηλούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών που συνδέονται με τη χρήση των αντιμικροβιακών φαρμάκων.

Στο ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ παρουσιάζεται η πρωτογενής έρευνα σχετικά με τις γνώσεις και στάσεις των συμμετεχόντων ιατρών για τα ως άνω ζητήματα που αποτελούν τον κεντρικό πυρήνα της εργασίας. Αποτελείται από τέσσερα τμήματα: στο πρώτο τμήμα αναλύεται ο σκοπός και η μεθοδολογία έρευνας και τίθενται οι ερευνητικές υποθέσεις. Αναπτύσσεται το μεθοδολογικό πλαίσιο, η δομή του ερωτηματολογίου που χρησιμοποιήθηκε και η στατιστική επεξεργασία των δεδομένων βάσει των οποίων εξήχθησαν τα αποτελέσματα της μελέτης. Στο δεύτερο τμήμα παρατίθενται τα αποτελέσματα των απαντήσεων του δείγματος καθώς και η σύγκριση των κοινωνικο-δημογραφικών χαρακτηριστικών των συμμετεχόντων με τις στάσεις και τις συνταγογραφικές πρακτικές τους. Στο τρίτο τμήμα συζητώνται τα εξαγόμενα ευρήματα ενώ το τέταρτο τμήμα αναφέρεται στους περιορισμούς της μελέτης.

Εν κατακλείδει, συνοψίζονται τα συνολικά συμπεράσματα της μελέτης και προτείνονται δράσεις επί των κεντρικών προβληματικών ήτοι για την υιοθέτηση ορθής συνταγογράφησης και συνετής κατανάλωσης αντιμικροβιακών στην κοινότητα, την αντιμετώπιση της μικροβιακής αντοχής, μέτρα βελτίωσης των διαδικασιών φαρμακοεπαγρύπνησης καθώς και διαρθρωτικές παρεμβάσεις που πρέπει να υιοθετηθούν σε διεθνή κλίμακα.

# **ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ**



# ΚΕΦΑΛΑΙΟ Α΄ ΑΝΤΙΜΙΚΡΟΒΙΑΚΑ ΦΑΡΜΑΚΑ

## 1. ΕΝΝΟΙΟΛΟΓΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ

### 1.1 ΟΡΙΣΜΟΣ ΑΝΤΙΜΙΚΡΟΒΙΑΚΩΝ ΦΑΡΜΑΚΩΝ

Ως «φάρμακο» ορίζεται από τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας κάθε ουσία ή μείγμα ουσιών που παράγεται, προσφέρεται προς πώληση ή διατίθεται προς χρήση για τη διάγνωση, θεραπεία, μετριασμό ή την πρόληψη νόσου, μη φυσιολογικής κατάστασης ή των συμπτωμάτων τους καθώς και για την αποκατάσταση, τη διόρθωση ή τη μεταβολή οργανικών λειτουργιών στα έμβια όντα.

Η λέξη «αντιβιοτικό» συντίθεται από τις ελληνικές λέξεις «αντί» (κατά) και «βίος» και αναφέρεται σε φυσικά παράγωγα διαφόρων μικροοργανισμών τα οποία έχουν τη δυνατότητα να καταστρέφουν ή να αναστέλλουν την ανάπτυξη / πολλαπλασιασμό άλλων μικροοργανισμών (βακτηρίων, μυκήτων, πρωτοζώων), κοινώς στρέφονται κατά άλλων ζωντανών οργανισμών, με επιλεκτική όμως τοξικότητα, δηλαδή χωρίς να βλάπτουν τα κύτταρα του ξενιστή. Για πρώτη φορά η λέξη χρησιμοποιήθηκε κατά τον 19<sup>ο</sup> αιώνα από τους ερευνητές (Pasteur και Joubert) για την περιγραφή του μη συμβιωτικού φαινομένου που παρατηρείται in vitro μεταξύ μικροοργανισμών.

Σχεδόν ταυτολογικά, γίνεται χρήση και του όρου «αντιβακτηριακά» επειδή ακριβώς οι εν λόγω δραστικοί παράγοντες στρέφονται κατά λοιμώξεων που προκαλούνται από βακτήρια. Τα βακτήρια είναι μικροσκοπικοί, μονοκύτταροι (σπάνια πολυκύτταροι), προκαρυωτικοί οργανισμοί που αποικίζουν σε κάθε είδους βιότοπο και σε πολύ μεγάλους αριθμούς. Έχουν απλή κυτταρική δομή, με κυτταρόπλασμα που περιέχει χρωμοσωμικό DNA, mRNA, ριβοσώματα, μεταβολίτες, κυτταροπλασματική μεμβράνη, κυτταρικό τοίχωμα και εξωτερικές δομές (π.χ. κάψα, βλεφαρίδες κλπ). Πολλά βακτήρια περιέχουν επίσης μικρά και αυτόνομα κυκλικά μόρια, τα πλασμίδια, τα οποία προσδίδουν το πλεονέκτημα της αντίστασης έναντι της δράσης ενός ή περισσότερων αντιβιοτικών, όπως θα αναπτυχθεί εκτενέστερα κατωτέρω στο Γ΄ Κεφάλαιο. Ανάλογα με τη δομή του κυτταρικού τοιχώματος, τα βακτήρια

κατατάσσονται σε Gram θετικά και Gram αρνητικά<sup>1</sup> (Greenwood et al 2010, Murray et al 2016).

Με την παραγωγή ημισυνθετικών παραγώγων, δηλαδή χημικών τροποποιήσεων των φυσικών και συνθετικών παραγώγων, ο όρος «αντιβιοτικά» έχει σήμερα αντικατασταθεί από τον πληρέστερο όρο «αντιμικροβιακά» (Von Nussbaum F. et al. 2006).

## 1.2 ΙΣΤΟΡΙΚΗ ΑΝΑΔΡΟΜΗ

Ήδη από την αρχαιότητα, στους μεγάλους πολιτισμούς των Κινέζων, των Αιγυπτίων και των Αρχαίων Ελλήνων απαντάται η χρήση μυκήτων και φυτών για τη θεραπεία των μολύνσεων, χωρίς όμως να έχουν εισέτι απομονωθεί οι θεραπευτικές αντιβιοτικές ουσίες (Forrest 1982, Lindblad 2008).

Η σύγχρονη έρευνα για τα αντιβιοτικά εκκίνησε το 1909 με την ανακάλυψη από το Γερμανό Paul Ehrlich της σαλβαρσάνης για τη θεραπεία της σύφιλης. Το 1928 ανακαλύφθηκε η πενικιλίνη, προϊόν του μύκητα *Penicillium*, από το Σκωτσέζο Sir Alexander Fleming, χωρίς όμως ο ίδιος να καταφέρει να την απομονώσει. Η πενικιλίνη απομονώθηκε, μια δεκαετία αργότερα, από τους Ernst Chain και Howard Florey και για το λόγο αυτό απονεμήθηκε και στους τρεις το Νόμπελ Ιατρικής το έτος 1945 (Maurois 1959). Η παραγωγή του φαρμάκου ξεκίνησε μαζικά λίγο πριν την έναρξη του Β΄ Παγκοσμίου Πολέμου και χρησιμοποιήθηκε εκτεταμένα για τη θεραπεία πολλών λοιμώξεων που προκαλούσαν οι σταφυλόκοκκοι και οι στρεπτόκοκκοι (Hodgkin 1949).

Κατά την ίδια χρονική περίοδο, εν έτει 1935, ανακαλύφθηκε από το Γερμανό ιατρό Gerhard Domagk η δράση της προντοζιλής (Prontosil) δηλαδή συνθετικής ουσίας με αντιβακτηριακές ιδιότητες η οποία είναι αδρανής *in vitro* αλλά *in vivo* μεταβολίζεται στο δραστικό παράγωγο σουλφαναμιδή. Η εν λόγω δραστική ουσία, η οποία οδήγησε στην παραγωγή πολλών σουλφοναμιδών, αποδείχθηκε αποτελεσματική κατά των Gram (+) βακτηρίων και χρησιμοποιήθηκε για την αντιμετώπιση της πνευμονίας και άλλων παθήσεων. Για αυτή του την ανακάλυψη ο Domagk βραβεύτηκε με το Νόμπελ Ιατρικής το έτος 1939 (Bosch & Rosich 2008).

---

<sup>1</sup> Η οικογένεια των Enterobacteriaceae είναι η μεγαλύτερη ομάδα Gram αρνητικών βακτηρίων στην οποία συμπεριλαμβάνεται η *Klebsiella pneumoniae*, ένα βακτήριο ιδιαίτερης ιατρικής σημασίας όπως αναπτύσσεται κατωτέρω.

Το 1944 εντοπίστηκε από τον Αμερικανό βιοχημικό και μικροβιολόγο Selman Waksman ο μύκητας *Streptomyces griseus* που οδήγησε στην ανακάλυψη της στρεπτομυκίνης και του χάρισε το Νόμπελ Ιατρικής το 1952. Ο ίδιος εισήγαγε το 1942 και τον όρο «antibiotic» τον οποίο αποδίδει σε κάθε ουσία που παράγεται αποκλειστικά από έναν μικροοργανισμό και η οποία είναι ανταγωνιστική στην ανάπτυξη άλλου μικροοργανισμού σε υψηλή αραίωση (Waksman et al 1942, Gould 2016).

Το 1947 απομονώθηκε ο ακτινομύκητας *Actinomyces venezuelae* ο οποίος παράγαγε χλωρομυκετίνη. Η εν λόγω δραστική ουσία αποτέλεσε τη βάση για την παραγωγή του πρώτου συνθετικού αντιμικροβιακού, της χλωραμφαινικόλης. Αμέσως μετά, το έτος 1948, απομονώθηκε από τον ακτινομύκητα *Streptomyces aureofaciens* η χλωροτετρακυκλίνη η οποία ονομάστηκε και *auromycin* (χρυσομυκίνη) λόγω του χρυσίζοντος χρώματος της μυκητιστακής καλλιέργειας και σήμανε την έναρξη της παραγωγής των τετρακυκλινών. Το 1958 με χημικές παρεμβάσεις στο 6-αμινοπενικιλανικό οξύ παρήχθησαν οι πρώτες ημισυνθετικές πενικιλίνες ενώ με την ανακάλυψη του μύκητα *Cephalosporium* το 1960 και την παραγωγή του 7-αμινοκεφαλοσπορανικού οξέως άρχισε η σύνθεση των κεφαλοσπορινών.

Τα αντιμικροβιακά φάρμακα αποτελούν πράγματι μια από τις πιο σπουδαίες ανακαλύψεις στην ιατροφαρμακευτική ιστορία εφόσον συνέβαλαν στη δραστική μείωση της νοσηρότητας και θνησιμότητας που προκαλούνται από τις βακτηριακές νόσους. Η θεμελιακή συνδρομή τους στη βελτίωση της ανθρώπινης υγείας αποδεικνύεται από το γεγονός ότι κατά τη χρονική περίοδο μεταξύ 1945 και 1972 το μέσο προσδόκιμο ζωής του ανθρώπου αυξήθηκε κατά οκτώ χρόνια.

## **2. ΟΙ ΑΝΤΙΜΙΚΡΟΒΙΑΚΕΣ ΔΡΑΣΤΙΚΕΣ ΟΥΣΙΕΣ**

### **2.1 ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΔΡΑΣΗΣ ΑΝΤΙΜΙΚΡΟΒΙΑΚΩΝ ΟΥΣΙΩΝ**

Ως προελέχθη, βασική ιδιότητα των αντιμικροβιακών φαρμάκων είναι η εκλεκτική δράση τους επί των μικροβίων χωρίς να παραβιάζουν τη λειτουργία των κυττάρων του μεγαλοοργανισμού. Τα αντιβιοτικά αναστέλλουν την ανάπτυξη ή καταστρέφουν διάφορα παθογόνα μικρόβια, κυρίως προκαρυωτικούς (βακτήρια) και λιγότερο ευκαρυωτικούς μικροοργανισμούς, όπως μύκητες, πρωτόζωα και έλμινθες.

Προκειμένου ο αντιμικροβιακός παράγοντας να εμποδίσει την ανάπτυξη του μικροοργανισμού θα πρέπει να αλληλεπιδράσει με κάποια ζωτικής σημασίας δομή του βακτηριακού κυττάρου ή να σταματήσει την διεξαγωγή κάποιας μεταβολικής οδού.

Διακρίνονται οι κατωτέρω χαρακτηριστικοί μηχανισμοί μέσω των οποίων τα αντιβιοτικά φάρμακα επιτυγχάνουν αυτές τις λειτουργίες:

- Αναστολή της λειτουργίας της κυτταρικής μεμβράνης των βακτηρίων: Η μεμβράνη των βακτηρίων διασπάται εύκολα υπό την επίδραση ειδικών παραγόντων. Η διαταραχή της και / ή η αύξηση της διαπερατότητάς της μέσω της αποσταθεροποίησης του λιποπολυσακχαρίτη (LPS) οδηγεί σε διαρροή του κυτταροπλασματικού περιεχομένου (διαφυγή μακρομορίων και ιόντων), με αποτέλεσμα το θάνατο του κυττάρου. Μέσω του συγκεκριμένου μηχανισμού δρουν οι πολυμυξίνες Β και Ε (Velkov et al 2013).
- Αναστολή της πρωτεϊνοσύνθεσης: Η βιοσύνθεση των πρωτεϊνών πραγματοποιείται στο βακτηριακό ριβόσωμα που αποτελείται από δύο υπομονάδες ριβονουκλεοπρωτεΐνης, τις υπομονάδες 30S και 50S. Κάποιες αντιμικροβιακές ουσίες έχουν την ικανότητα διάκρισης των προκαρυωτικών (βακτηριακών) και ευκαρυωτικών ριβοσωμάτων και πρόσδεσης σε ειδικούς υποδοχείς στα ριβοσώματα των προκαρυωτών (βακτηρίων), παρεμποδίζοντας τη διαδικασία πρωτεϊνοσύνθεσης με αποτέλεσμα να παράγονται μη-λειτουργικές πρωτεΐνες. Αντιβιοτικά που δρουν με το μηχανισμό αυτό είναι κυρίως οι αμινογλυκοσίδες και οι τετρακυκλίνες που δρουν ως αναστολείς της υπομονάδας 30S, οι μακρολίδες, οι λινκοσαμίδες και η χλωραμφαινικόλη που δρα ως αναστολέας της υπομονάδας 50S, οι οξαζολινιδόλες κλπ (Karoor et al 2017).
- Αναστολή της σύνθεσης νουκλεϊκών οξέων: Οι μεταβολικές οδοί σύνθεσης των νουκλεϊκών οξέων είναι πολύ σημαντικές για την επιβίωση των βακτηρίων. Αντιβιοτικά όπως οι κινολόνες και η μετρονιδαζόλη αναστέλλουν τη σύνθεση των νουκλεϊκών οξέων. Τα συγκεκριμένα αντιβιοτικά επιδρούν σε ένζυμα που είναι απαραίτητα για το διαχωρισμό της διπλής έλικας του DNA. Άλλα αντιβιοτικά περιορίζουν τη σύνθεση του RNA με το να επεμβαίνουν στη λειτουργικότητα της DNA- εξαρτώμενης RNA πολυμεράσης. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα την αναστολή της υπερελίκωσης του DNA και κατ' επέκταση της σύνθεσης του DNA (Ebimieowei & Ibemologi 2016).

- Αναστολή της σύνθεσης του κυτταρικού τοιχώματος: Σε αντίθεση με τα ζωικά κύτταρα, τα βακτηριακά κύτταρα περιβάλλονται από κυτταρικό τοίχωμα. Βλάβες στο κυτταρικό τοίχωμα οδηγούν σε λύση του κυττάρου και θάνατο. Μέσω αυτού του μηχανισμού δρουν οι β- λακτάμες (λ.χ. κεφαλοσπορίνες) οι οποίες εμποδίζουν τη σύνθεση του κυτταρικού τοιχώματος των βακτηρίων, αποτρέποντας τη διασταυρούμενη σύνδεση των αλυσίδων της πεπτιδογλυκάνης. Η πεπτιδογλυκάνη αποτελεί ένα μοναδικό συστατικό του κυτταρικού τοιχώματος των βακτηρίων, που δεν απαντάται στους ευκαρυώτες (π.χ. ζωικά κύτταρα). Η διάσπαση του στρώματος πεπτιδογλυκάνης έχει ως επακόλουθο την κυτταρόλυση του βακτηρίου (Karoor et al 2017).
- Αναστολή των σταδίων μεταβολισμού του φυλλικού οξέος: Ειδική αναφορά θα πρέπει να γίνει στην ικανότητα των αντιβιοτικών να δρουν ως αντιμεταβολίτες αναστέλλοντας ανταγωνιστικά την ενζυμική δραστηριότητα. Εκπρόσωποί τους είναι οι σουλφοναμίδες, η τριμεθοπρίμη και η κοτριμοξαζόλη που αναστέλλουν τα στάδια μεταβολισμού του φυλλικού οξέος ενώ ο συνδυασμός δράσης τους σε διαφορετικά στάδια στην ίδια βιοσυνθετική οδό οδηγεί σε μειωμένο ρυθμό μετάλλαξης των βακτηρίων προκειμένου να αναπτύξουν μικροβιακή αντοχή (Karoor et al 2017).

## 2.2 ΔΙΑΚΡΙΣΕΙΣ ΑΝΤΙΜΙΚΡΟΒΙΑΚΩΝ ΟΥΣΙΩΝ

Υπάρχουν πολλές ομάδες αντιμικροβιακών που δρουν με διαφορετικό τρόπο σε συγκεκριμένο στόχο μέσα στο μικροβιακό κύτταρο. Η αποτελεσματικότητά τους διαφοροποιείται ανάλογα με την εστία της λοίμωξης, τη φαρμακοκινητική που διαθέτουν, δηλαδή την ικανότητα να φτάσουν στην περιοχή της μόλυνσης και τις συγκεντρώσεις που πετυχαίνουν σε αυτήν, την ανοσιακή κατάσταση και το ιστορικό του ασθενούς (Pankey & Sabath 2004). Οι αντιμικροβιακοί παράγοντες ταξινομούνται:

### 2.2.1 Βάσει του τρόπου αντιμικροβιακής δράσης

Ανάλογα με τον τρόπο δράσης τους τα αντιμικροβιακά διακρίνονται σε:

**Μικροβιοκτόνα** τα οποία προκαλούν ταχεία θανάτωση των βακτηριακών πληθυσμών αναστέλλοντας την ικανότητά τους να μετατρέψουν τη γλυκόζη σε ενέργεια ή τη λειτουργία της εσωτερικής τους κυτταρικής μεμβράνης ή του κυτταρικού

τους τοιχώματος, παρεμβαίνοντας στα βακτηριακά ένζυμα ή επιδρώντας στο γενετικό τους υλικό (στην ικανότητά τους να δημιουργήσουν DNA). Διαχωρίζονται σε βακτηριοκτόνα ή μυκητοκτόνα, ανάλογα με τα είδη των μικροοργανισμών που δρουν (β – λακτάμες, λιποπεπίδια, γλυκοπεπίδια, αμινογλυκοσίδες, κινολόνες, πολυμυξίνες κ.ά).

**Μικροβιοστατικά** τα οποία προκαλούν βραδύτερη ελάττωση των βακτηριακών πληθυσμών π.χ. αναστέλλοντας τη βακτηριακή τους πρωτεϊνική σύνθεση, παρεμβαίνοντας στην αναπαραγωγή του DNA ή στον κυτταρικό τους μεταβολισμό. Διαχωρίζονται σε βακτηριοστατικά ή μυκητοστατικά, ανάλογα με τα είδη των μικροοργανισμών που δρουν (σουλφοναμίδες, τετρακυκλίνες, μακρολίδια, χλωραμφαινικόλη, ερυθρομυκίνη κ.ά).

Ωστόσο, ορισμένα βακτηριοστατικά, σε υψηλές συγκεντρώσεις και ανάλογα με το μικρόβιο, μπορούν να ασκούν βακτηριοκτόνο δράση. Για παράδειγμα, έχει παρατηρηθεί ότι η χλωραμφαινικόλη μπορεί να είναι βακτηριοκτόνος έναντι μερικών βακτηρίων (πνευμονιόκοκκος, αιμόφιλος της γρίπης, μηνιγγιτιδόκοκκος) και βακτηριοστατική έναντι άλλων (χρυσίζων σταφυλόκοκκος, εντεροβακτηριοειδή). Δεν είναι, λοιπόν, απολύτως εφικτός ο στεγανός διαχωρισμός μεταξύ μικροβιοκτόνων και μικροβιοστατικών αντιβιοτικών (Λεγάκης et al 2008, Reiner 1982, Kohanski et al 2010, Walsh & Wencewicz 2016).

### 2.2.2 Βάσει του φάσματος αντιμικροβιακής δράσης

Κάθε αντιμικροβιακή δραστική ουσία έχει συγκεκριμένο φάσμα, δηλαδή καταστρέφει συγκεκριμένες ομάδες μικροοργανισμών, λ.χ. η πενικιλίνη αναστέλλει τον στρεπτόκοκκο όχι όμως το E. coli ενώ η αμπικιλίνη κάνει ακριβώς το αντίθετο.

**Ευρέος φάσματος** ονομάζονται οι αντιβιοτικές ουσίες (τετρακυκλίνες, χλωραμφαινικόλη, ημισυνθετικές πεινικιλίνες, κεφαλοσπορίνες, σουλφοναμίδες, αμινογλυκοσίδες) που δρουν σε Gram (+) θετικά και Gram (-) αρνητικά βακτήρια.

**Στενού φάσματος** ονομάζονται οι αντιβιοτικές ουσίες που δρουν σε περιορισμένο είδος μικροβίων. Π.χ. η πενικιλίνη και η λινκομυκίνη δρουν μόνο κατά Gram θετικών βακτηρίων ενώ αντιθέτως δραστικές ουσίες όπως η αζτρεονάμη, η πολυμυξίνη, η μεκιλλινάμη, το ναλιδιξικό οξύ δρουν μόνο κατά Gram αρνητικών βακτηρίων.

### 2.2.3 Βάσει της χημικής δομής

Πρόκειται για την πιο κρίσιμη ταξινόμηση, η οποία βασίζεται στη χημική δομή των δραστικών ουσιών. Τα αντιβιοτικά ομαδοποιούνται βάσει του κοινού προτύπου αποτελεσματικότητας, τοξικότητας και πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών (Berkow & Beers 1999, Calderon & Sabundayo 2007). Οι κυριότερες ομάδες αντιμικροβιακών είναι οι ακόλουθες:

#### 1<sup>Η</sup> ΟΜΑΔΑ: Β-ΛΑΚΤΑΜΕΣ

Η κατηγορία αυτή περιλαμβάνει ουσίες που περιέχουν στο μόριό τους τον πυρήνα της β – λακτάμης και αναστέλλουν τη βιοσύνθεση του κυτταρικού τοιχώματος των βακτηρίων. Οι κυριότερες αντιμικροβιακές ουσίες αυτής της κατηγορίας είναι οι πενικιλίνες, οι κεφαλοσπορίνες, οι καρβαπενέμες και οι αναστολείς β-λακταμασών. Λοιπά αντιβιοτικά που φέρουν στο μόριό τους β – λακταμικό δακτύλιο είναι οι μονοβακτάμες π.χ. η αζτρεονάμη που έχει δραστηριότητα έναντι των περισσότερων κατά Gram αρνητικών βακτηρίων συμπεριλαμβανομένης της *K.pneumoniae*, οι οξακεφέμες (π.χ. λαταμοξέφη) που είναι ευρέως φάσματος κλπ.

Αποτελούν τη σημαντικότερη κατηγορία λαμβανομένου υπόψη του γεγονότος ότι άνω του 50 % των αντιβιοτικών που παράγονται και διακινούνται παγκοσμίως, δηλαδή οι πενικιλίνες και οι κεφαλοσπορίνες, ανήκουν στη συγκεκριμένη ομάδα (Λεγάκης et al 2008, Hellinger & Brewer 1999).

**Πίνακας 1 Β΄ Λακτάμες**

<b>B – ΛΑΚΤΑΜΕΣ</b>	
<b>ΓΕΝΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΚΑΙ ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ</b>	<b>ΚΑΤΗΓΟΡΙΕΣ</b>
<b>ΠΕΝΙΚΙΛΙΝΕΣ (penicillin, PCN, pen)</b>	
Αποτελούν την παλαιότερη ομάδα αντιβιοτικών και έχουν κοινή χημική δομή με τις κεφαλοσπορίνες.	Έχουν ταχεία βακτηριογόνο δράση και χωρίζονται σε τέσσερις κατηγορίες: Α. ΦΥΣΙΚΕΣ:

<p>Έχουν μεγάλη θεραπευτική αξία και ιστορική σημασία για τη θεραπεία νόσων που ευθύνονται για τη θνησιμότητα μεγάλου μέρους του πληθυσμού όπως η σύφιλη, η γονόρροια και πλήθος άλλων μολυσματικών ασθενειών που προκαλούνταν από σταφυλόκοκκους και στρεπτόκοκκους.</p> <p>Ανεπιθύμητες ενέργειες: Έχουν μειωμένη τοξικότητα. Η πιο συχνή ανεπιθύμητη ενέργεια της πενικιλίνης είναι η διάρροια, η ναυτία, ο εμετός και οι στομαχικές διαταραχές που αποτελούν επίσης συνήθεις παρενέργειες. Σε σπάνιες περιπτώσεις οι πενικιλίνες μπορεί να προκαλέσουν άμεσες ή καθυστερημένες αλλεργικές αντιδράσεις και συγκεκριμένα δερματικά εξανθήματα, πυρετό και αναφυλακτικό σοκ.</p>	<p>I. πενικιλίνη G: για τη θεραπεία λοιμώξεων από Gram(+) και Gram(-) κόκκους, Gram(+) βακίλους και σπειροχαιτές. Στις συνήθεις συγκεντρώσεις δεν είναι δραστικές έναντι των κατά Gram αρνητικών βακτηριδίων με εξαίρεση τον αιμόφιλο και τη ναισέρια.</p> <p>II. πενικιλίνη V: έχει όμοιο φάσμα με τη G και χρησιμοποιείται στη θεραπεία στοματικών λοιμώξεων.</p> <p>B. ΑΝΤΙΣΤΑΦΥΛΟΚΟΚΚΙΚΕΣ (μεθικιλίνη, οξακιλίνη): χρησιμοποιούνται στη θεραπεία λοιμώξεων από σταφυλόκοκκους που παράγουν πενικιλινάση. Λιγότερο δραστικές έναντι των κατά Gram θετικών βακτηριδίων και εντελώς αδρανείς κατά Gram αρνητικών, ωστόσο είναι πολύτιμες γιατί δεν υδρολύονται από το βακτηριακό ένζυμο που καθιστά ανενεργές τις περισσότερες φυσικές πενικιλίνες.</p> <p>Γ. ΑΜΙΝΟΠΕΝΙΚΙΛΛΙΝΕΣ (εκτεταμένου φάσματος): Σε αυτή την κατηγορία ανήκει η αμπικιλίνη, η αμοξικιλίνη η οποία έχει όμοιο φάσμα με την πενικιλίνη G, αλλά είναι πιο αποτελεσματικές εναντίον Gram (-) βακτηρίων, στη θεραπεία λοιμώξεων αναπνευστικού.</p> <p>Δ. ΑΝΤΙΨΕΥΔΟΜΟΝΑΔΙΚΕΣ: Σε αυτή την κατηγορία των πενικιλινών ανήκουν η καρβενικιλίνη, η τικαρκιλίνη και η πιπερακιλίνη. Είναι αποτελεσματικές για τη θεραπεία λοιμώξεων κυρίως από ψευδομονάδα. Σήμερα, είναι διαθέσιμοι μόνο συνδυασμοί τους με αναστολείς β-λακταμασών.</p>
---	--

### ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ Β – ΛΑΚΤΑΜΑΣΩΝ

<p>Η ανάγκη να αντιμετωπιστεί η δράση των β-λακταμασών οδήγησε στην αναζήτηση φυσικών και ημισυνθετικών ουσιών ικανών να εξουδετερώνουν τη δράση τους. Οι ουσίες αυτές αποκαλούνται αναστολείς των β-λακταμασών που δεν διαθέτουν σημαντική αντιμικροβιακή δράση ωστόσο σε συνδυασμό με τις ημισυνθετικές πενικιλίνες ευρέος φάσματος, που είναι υδρολυτικά ευαίσθητες στη δράση των β-λακταμασών, μπορούν και δρούν αποτελεσματικά έναντι μικροβιακών στελεχών που παράγουν β-λακταμάσες, με τη δημιουργία ενός συμπλόκου που προκαλεί την αδρανοποίηση των τελευταίων (Bush &amp; Bradford 2016).</p> <p>Ανεπιθύμητες ενέργειες: περιλαμβάνουν το χολοστατικό ίκτερο και την οξεία ηπατίτιδα.</p>	<p>Στην κατηγορία αυτή ανήκει το κλαβουλανικό οξύ, η σουλβακτάμη και η ταζομπακτάμη.</p> <p>Κλινικά χρησιμοποιούνται σήμερα οι παρακάτω συνδυασμοί πενικιλινών με αναστολείς β-λακταμασών που παρουσιάζουν κοινές φαρμακοκινητικές ιδιότητες:</p> <p>Αμοξικιλίνη &amp; Κλαβουλανικό οξύ: πρόκειται για το σημαντικότερο συνδυασμό που τυγχάνει ευρύτατης κλινικής εφαρμογής λόγω των κοινών φαρμακοκινητικών ιδιοτήτων του. Άλλοι συνδυασμοί που εφαρμόζονται είναι αμπικιλίνη &amp; σουλβακτάμη, τικαρκιλίνη &amp; κλαβουλανικό οξύ, πιπερακιλίνη &amp; ταζομπακτάμη.</p>
---	--



## ΚΕΦΑΛΟΣΠΟΡΙΝΕΣ

Συγγενεύουν δομικά και λειτουργικά με τις πενικιλίνες. Είναι ημισυνθετικοί αντιμικροβιακοί παράγοντες, παράγωγα της φυσικής κεφαλοσπορίνης C, με ζύμωση του μύκητα *Cephalosporium acremonium* και χρησιμοποιούνται στη θεραπεία της πνευμονίας, της φαρυγγίτιδας από στρεπτόκοκκο, σε σταφυλοκοκκικές λοιμώξεις, (αμυγδαλίτιδα, βρογχίτιδα, μέση ωτίτιδα), σε ποικίλους τύπους δερματικών λοιμώξεων, σε γονόρροια, σε λοιμώξεις του ουροποιητικού, ενώ αποτελούν τη συνηθέστερη επιλογή στη χειρουργική προφύλαξη (Gustafferro & Steckelberg 1991, Campagna et al 2012).

Ανεπιθύμητες ενέργειες: Οι κεφαλοσπορίνες γενικώς είναι χαμηλής τοξικότητας. Κατά προσέγγιση το 5-10% των ασθενών με αλλεργική υπερευαισθησία στις πενικιλίνες θα έχουν επίσης διασταυρούμενη αντιδραστικότητα στις κεφαλοσπορίνες (cross-reactivity). Συνεπώς, αντενδείκνυνται σε άτομα με ιστορικό αλλεργικών αντιδράσεων (κνίδωση, αναφυλαξία, διάμεση νεφρίτιδα κλπ.) στις πενικιλίνες. Προκαλούν ελάχιστες ανεπιθύμητες ενέργειες. Οι συνηθέστερες περιλαμβάνουν: διάρροια, ναυτία, ήπιες στομαχικές διαταραχές ή κράμπες.

Ταξινομούνται σύμφωνα με τη χρονολογική σειρά ανακάλυψής τους και το αντιβακτηριακό φάσμα δράσης σε 1<sup>ης</sup>, 2<sup>ης</sup>, 3<sup>ης</sup> και 4<sup>ης</sup> γενιάς. Πιο συγκεκριμένα:

I. Κεφαλοσπορίνες πρώτης γενιάς: συμπεριφέρονται ως υποκατάστατα της πενικιλίνης G που καθίσταται ανενεργή στη σταφυλοκοκκική πενικιλινάση. Είναι περιορισμένου φάσματος και εφαρμογής.

II. Κεφαλοσπορίνες δεύτερης γενιάς: παρουσιάζουν μεγαλύτερη δραστικότητα εναντίων των Gram(-) μικροοργανισμών από της πρώτης γενιάς ενώ η δράση τους εναντίων των Gram(+) μικροοργανισμών είναι ασθενέστερη. Οι πλέον συχνά χορηγούμενες παρεντερικά είναι η κεφουροξίμη (κυκλοφορεί και σε per os μορφή), η κεφαμανδόλη η οποία είναι δραστικότερη έναντι των σταφυλοκόκκων και η κεφοξιτίνη η οποία είναι δραστική και έναντι των αναερόβιων βακτηρίων.

III. Κεφαλοσπορίνες τρίτης γενιάς: έχουν ακόμα πιο διευρυμένο φάσμα δράσης έναντι των Gram(-) βακτηρίων. Έχουν αποκτήσει σημαντικό ρόλο στη θεραπεία των λοιμωδών νόσων και αποτελούν σήμερα φάρμακα εκλογής για τη θεραπεία της μηνιγγίτιδας από μηνιγγιτιδόκοκκο (κεφτριαξόνη). Οι πλέον συχνά χορηγούμενες είναι η κεφτριαξόνη, η κεφοταξίμη και η κεφαζιντίμη. Η τελευταία χρησιμοποιείται κυρίως για λοιμώξεις από ψευδομονάδα.

IV. Κεφαλοσπορίνες τέταρτης γενιάς: έχουν εξαιρετικές αντιμικροβιακές ιδιότητες και ευρύτερο αντιμικροβιακό φάσμα συγκρινόμενες με τις παλαιότερες κεφαλοσπορίνες. Είναι δραστικές για λοιμώξεις τόσο από Gram θετικά όσο και από Gram αρνητικά βακτήρια και έναντι της ψευδομονάδας. Στην κατηγορία αυτή ανήκει η κεφεπίμη.

## ΚΑΡΒΑΠΕΝΕΣ

Αποτελούν συνθετικά β-λακταμικά αντιμικροβιακά και είναι παράγωγα της θειαναμυκίνης (Papp-Wallace et al 2011).

Οι κυριότεροι εκπρόσωποί τους είναι η ιμепенέμη/σιλαστατίνη, η μεροπενέμη καθώς και τα νεότερα παράγωγα ερταπενέμη και ντοριπενέμη με ευρύτατο φάσμα δράσης έναντι κυρίως Gram (-) πολυανθεκτικών ευκαιριακών παθογόνων (λοιμώξεις από ψευδομονάδα και ακινετοβακτηρίδιο) καθώς και Gram (-) μικροοργανισμών που παράγουν εκτεταμένου φάσματος β-λακταμάσες (ESBLs).

	Οι καρβαπένες αποτελούν πρώτης γραμμής εμπειρική θεραπεία σε καταστάσεις σηψαιμίας, εμπύρετης ουδετεροπενίας, παιδιατρικής μηνιγγίτιδας και μετεγχειρητικής περιτονίτιδας. Επιπλέον, παρουσιάζουν εξαιρετική αποτελεσματικότητα σε σοβαρές λοιμώξεις του κατώτερου αναπνευστικού συστήματος όπως σε περιπτώσεις όψιμης νοσοκομειακής πνευμονίας ή οξέων επιπλοκών χρόνιας αποφρακτικής πνευμονοπάθειας.
--	---

## 2<sup>Η</sup> ΟΜΑΔΑ: ΚΙΝΟΛΟΝΕΣ

Οι κινολόνες είναι συνθετικά αντιβιοτικά με βακτηριοκτόνο δράση. Οι κινολόνες παρεμβαίνουν στη σύνθεση του DNA αναστέλλοντας την τοποϊσομεράση IV και την γυράση II (DNA γυράση), ένζυμα που εμπλέκονται στον αναδιπλασιασμό του DNA (Ebimieowei & Ibemologi 2016, Oliphant & Green, 2002).

**Πίνακας 2 Κινολόνες**

ΚΙΝΟΛΟΝΕΣ	
ΓΕΝΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΚΑΙ ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ	ΚΑΤΗΓΟΡΙΕΣ
<p>Είναι γενικά δραστικές εναντίον των περισσότερων Gram (-) παθογόνων μικροοργανισμών <i>Campylobacter</i> spp, <i>Haemophilus influenzae</i>, Εντεροβακτηριακά (<i>Escherichia coli</i>, <i>Klebsiella</i> spp, <i>Enterobacter</i> spp, <i>Salmonella</i> spp, <i>Sighella</i> spp, <i>Acinetobacter</i> spp , <i>Pseudomonas</i> spp , <i>Yersinia</i> spp, <i>Moraxella catarrhalis</i>) και Gram (+) μικροοργανισμών (ιδιαίτερα στους ευαίσθητους στη μεθικιλίνη σταφυλοκόκκους – MSSA). Είναι αποτελεσματικές για τη θεραπεία της βλεννόρροιας (<i>Neisseria gonorrhoeae</i>) αλλά όχι της σύφιλης (<i>Treponema pallidum</i>) και ακόμη έναντι των χλαμυδίων και των μυκοπλασμάτων.</p> <p>Ανεπιθύμητες ενέργειες: ήπιες, όπως εμφάνιση εξανθήματος, γαστρεντερικές διαταραχές κλπ. Σπανιότερα τοξικότητα ΚΝΣ</p>	<p>Οι κινολόνες ταξινομούνται σύμφωνα με τη χρονολογική σειρά ανακάλυψής τους και το αντιβακτηριακό φάσμα δράσης σε 1<sup>ης</sup>, 2<sup>ης</sup>, 3<sup>ης</sup> και 4<sup>ης</sup> γενιάς. Πιο συγκεκριμένα:</p> <p><u>I. Κινολόνες πρώτης γενιάς:</u> περιλαμβάνουν τις λιγότερο χρησιμοποιούμενες κινολόνες δηλαδή την κινολοξασίνη και το ναλιδιξικό οξύ. Η χρήση αυτών των φαρμάκων έχει περιοριστεί στη θεραπεία λοιμώξεων του ουροποιητικού συστήματος.</p> <p><u>II. Κινολόνες δεύτερης γενιάς:</u> περιλαμβάνουν κυρίως τις σιπροφλοξασίνη, νορφλοξασίνη, οφλοξακίνη που δρουν έναντι των Gram αρνητικών βακτηρίων</p> <p><u>III. Κινολόνες τρίτης γενιάς:</u> Οι κινολόνες τρίτης γενιάς περιλαμβάνουν τις λεβοφλοξασίνη, γκατιφλοξασίνη, μοξιφλοξασίνη και σπαρφλοξακίνη. Η μοξιφλοξασίνη έχει</p>

<p>με αϋπνία, κεφαλαλγία, σύγχυση, ζάλη ή σπασμούς, συμπτώματα που εντείνονται με την ταυτόχρονη χορήγηση θεοφυλλίνης, αντιφλεγμονωδών μη στεροειδών.</p>	<p>αποτελεσματική δράση και κατά κάποιων ειδών αναεροβίων σε αντίθεση με τις λοιπές κινολόνες.</p> <p><u>IV. Κινολόνες τέταρτης γενιάς:</u> Η τροβαφλοξασίνη ταξινομείται ως τέταρτης γενιάς</p>
<p><b>ΦΛΟΥΟΡΟΚΙΝΟΛΟΝΕΣ</b></p>	
<p>Νεότερης κατηγορίας συνθετικές κινολόνες που αναστέλλουν την ικανότητα των βακτηρίων να δημιουργούν DNA. Ευρέος φάσματος βακτηριοκτόνα που δεν έχουν κοινή χημική δομή με τις πενικιλίνες ή τις κεφαλοσπορίνες.</p> <p>Χορηγούνται για τη θεραπεία λοιμώξεων ουροποιητικού, δερματικών και αναπνευστικών λοιμώξεων όπως αμυγδαλίτιδα, βρογχίτιδα και πνευμονία (Hooper &amp; Wolfson 1989).</p> <p>Ανεπιθύμητες ενέργειες: Είναι καλά ανεκτές. Οι πιο συχνές παρενέργειες περιλαμβάνουν τη ναυτία, τον εμετό, τη διάρροια και το κοιλιακό άλγος. Στις σοβαρότερες περιλαμβάνονται διαταραχές ΚΝΣ όπως σύγχυση, κεφαλαλγία, σπασμοί. Φωτοτοξικότητα έχει παρατηρηθεί μετά χορήγηση λομεφλοξασίνης και σπαρφλοξασίνης.</p>	<p>Στις φλουοροκινολόνες περιλαμβάνονται:</p> <p>Η σιπροφλοξασίνη, η λεβοφλοξασίνη, η λομεφλοξασίνη, η νορφλοξασίνη, η σπαρφλοξασίνη, η κλιναφλοξασίνη, η γατιφλοξασίνη, η οφλοξασίνη, η τροβαφλοξασίνη.</p>

### 3<sup>η</sup> ΟΜΑΔΑ: ΜΑΚΡΟΛΙΔΕΣ - ΛΙΝΚΟΖΑΜΙΔΕΣ

Πρόκειται για διακριτές ταξινομήσεις αντιμικροβιακών με κοινή δράση αναστολής της πρωτεϊνοσύνθεσης των βακτηρίων.

Οι μακρολίδες έχουν μακροκυκλική δομή λακτόνης. Ανήκουν στα βακτηριοστατικά φάρμακα με ευρύ αντιμικροβιακό φάσμα αναστέλλοντας την πρωτεϊνοσύνθεση των βακτηρίων εφόσον συνδέονται με τα βακτηριακά ριβοσώματα εμποδίζοντας τη μεταφορά ή και τη μετάθεση των πεπτιδίων. Όπως και οι πενικιλίνες, εκδηλώνουν μεγαλύτερη δράση στη φάση έντονου πολλαπλασιασμού των μικροβιακών κυττάρων, όταν δηλαδή υπάρχει έντονη πρωτεϊνοσύνθεση (Kucers & Bennett 1987).

Οι λινκοζαμίδες ομοίως αναστέλλουν την πρωτεϊνοσύνθεση παρεμβαίνοντας στη μεταφορά των πεπτιδίων.

Πίνακας 3 Μακρολίδες - Λινκοζαμίδες

<b>ΜΑΚΡΟΛΙΔΕΣ</b>	
<b>ΓΕΝΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΚΑΙ ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ</b>	<b>ΚΑΤΗΓΟΡΙΕΣ</b>
<p>Οι εν λόγω δραστικές ουσίες έχουν υψηλό επίπεδο διείσδυσης στους πνεύμονες για το λόγο αυτό χρησιμοποιούνται στη θεραπεία των αναπνευστικών λοιμώξεων (φαρυγγίτιδα, ιγμορίτιδα και βρογχίτιδα), σε γαστρεντερικές και δερματικές λοιμώξεις.</p> <p>Ανεπιθύμητες ενέργειες: περιλαμβάνουν ναυτία, έμετο και διάρροια ενώ σπάνια μπορεί να υπάρξει προσωρινή απώλεια ακοής. Η χορηγούμενη από του στόματος ερυθρομυκίνη μπορεί να είναι πολύ ερεθιστική για το στομάχι ενώ σε ενέσιμη μορφή μπορεί να προκαλέσει σοβαρής μορφής φλεβίτιδα. Η αζιθρομυκίνη σπανίως έχει συνδεθεί με αλλεργικές αντιδράσεις συμπεριλαμβανομένων του αγγειοδέρματος, της αναφυλαξίας και των δερματολογικών αντιδράσεων. Οι μακρολίδες πρέπει να χορηγούνται με ειδική αιτιολόγηση σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία.</p>	<p>Στην κατηγορία των μακρολιδών ανήκουν:</p> <p>Ερυθρομυκίνη: ευρεία χρήση ως φάρμακο εκλογής αλλά και ως εναλλακτική λύση σε ασθενείς με αλλεργία στα β – λακταμικά αντιβιοτικά (π.χ. πενικιλίνη) για λοιμώξεις που οφείλονται σε Gram (+) βακτήρια εφόσον είναι αποτελεσματική κατά των ίδιων μικροοργανισμών που αντιμετωπίζει η πενικιλίνη (ιδίως αναπνευστικές λοιμώξεις από <i>Streptococcus pneumoniae</i>).</p> <p>Κλαριθρομυκίνη: Η κλαριθρομυκίνη έχει παρόμοιο αντιμικροβιακό φάσμα με την ερυθρομυκίνη και επιπλέον είναι δραστική εναντίον του <i>Haemophilus influenzae</i>.</p> <p>Αζιθρομυκίνη: Η αζιθρομυκίνη, αν και είναι λιγότερο δραστική από την ερυθρομυκίνη εναντίον στρεπτόκοκκων και σταφυλόκοκκων, είναι πολύ πιο αποτελεσματική για λοιμώξεις του αναπνευστικού που οφείλονται σε <i>Haemophilus influenzae</i> και <i>Moraxella catarrhalis</i>.</p> <p>Στην κατηγορία των μακρολιδών περιλαμβάνονται επίσης η διριθρομυκίνη, η ροξιθρομυκίνη και η τρολεανδομυκίνη (φυσικά παράγωγα όπως η σπειραμυκίνη, η ολεαντομυκίνη, η γιοσαμυκίνη κλπ αλλά και ημισυνθετικά παράγωγα όπως η τρολεαντομυκίνη που είναι ημισυνθετικός εστέρας της ολεαντομυκίνης). Οι κετολίδες, με εκπρόσωπο την τελιθρομυκίνη, προέρχονται από την κλαριθρομυκίνη μετά από αλλαγές στη χημική δομή του μορίου της.</p>

## ΛΙΝΚΟΖΑΜΙΔΕΣ

<p>Έχουν ευρύ αντιμικροβιακό φάσμα κατά Gram θετικών αερόβιων (MSSA, CA- MRSA, Strept. Spp) και αναερόβιων (<i>Clostridium perfringens</i>, <i>Clostridium tetani</i>) βακτηρίων καθώς και κατά Gram αρνητικών αερόβιων (<i>Capnocytophaga canimorsus</i>) και αναερόβιων (<i>Bacteroides fragilis</i>) βακτηρίων.</p> <p>Συνδυάζονται με μετρονιδαζόλη κατά του <i>B. Fragilis</i> και με ημισυνθετικές πενικικλίνες ή με αμινογλυκοσίδες επί μεικτών λοιμώξεων.</p> <p>Ανεπιθύμητες ενέργειες: γαστρεντερικές διαταραχές, ψευδομεμβρανώδης κολίτις, ηπατοτοξικότητα</p>	<p>Κύριος εκπρόσωπος είναι η κλινδαμυκίνη η οποία έχει ίδιο μηχανισμό δράσης με την ερυθρομυκίνη. Χορηγείται σε σταφυλοκοκκικές και στρεπτοκοκκικές λοιμώξεις από αναερόβια βακτήρια (π.χ. <i>Bacteroides fragilis</i>) και ασχέτως in vitro ευαισθησίας σε μυνέκρωση από <i>Streptococcus pyogenes</i>, <i>Clostridium perfringens</i> διότι αναστέλλει την παραγωγή των πρωτεϊνικών τοξινών τους.</p> <p>Επίσης ως τοπική θεραπεία για ακμή από <i>Propionibacterium acnes</i>.</p> <p>Στις λινκοζαμίδες εντάσσεται και η λινκομυκίνη.</p>
---	--

### 4<sup>Η</sup> ΟΜΑΔΑ: ΤΕΤΡΑΚΥΚΛΙΝΕΣ

Οι τετρακυκλίνες έχουν χημική δομή με τέσσερις δακτυλίους. Είναι ευρέος φάσματος βακτηριοστατικοί παράγοντες και δρουν αναστέλλοντας τη βακτηριακή πρωτεϊνοσύνθεση πολλών μικροοργανισμών συμπεριλαμβανομένων των ρικετσιών και των αμοιβαδικών παρασίτων, για το λόγο αυτό αποτελούν φάρμακα εκλογής για πληθώρα λοιμώξεων (Smilack et al 1991, Chiu et al 2017).

**Πίνακας 4 Τετρακυκλίνες**

<b>ΤΕΤΡΑΚΥΚΛΙΝΕΣ</b>	
<b>ΓΕΝΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΚΑΙ ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ</b>	<b>ΚΑΤΗΓΟΡΙΕΣ</b>
<p>Θεωρούνται ως τα πρώτα αντιβιοτικά ευρέος φάσματος αν και σήμερα η χρήση τους είναι περιορισμένη για λοιμώξεις από συνήθη βακτήρια λόγω ανάπτυξης μικροβιακής αντοχής. Οι</p>	<p>Οι κυριότεροι εκπρόσωποι των τετρακυκλινών είναι οι: τετρακυκλίνη, δοξυκυκλίνη, μινοκυκλίνη, και οξυτετρακυκλίνη.</p>

τετρακυκλίνες χρησιμοποιούνται ευρέως και στην κτηνιατρική, σε ορισμένες μάλιστα χώρες χρησιμοποιούνται ως πρόσθετα διατροφής / αυξητικοί παράγοντες στα ορνιθοτροφεία και χοιροτροφεία. Στα Κράτη – Μέλη της ΕΕ τέτοια χρήση έχει απαγορευτεί ήδη από το έτος 2006.

Χρησιμοποιούνται στη θεραπεία των λοιμώξεων του αναπνευστικού, σε ιγμορίτιδα, λοιμώξεις μέσου ωτός, δερματικές λοιμώξεις, λοιμώξεις του γαστρεντερικού όπως επίσης στη θεραπεία της γονόρροιας, στον πυρετό των βραχωδών όρων (Rocky Mountain spotted fever), στη νόσο του Lyme και στον τύφο. Η πιο συχνή χρήση αφορά στη θεραπεία μέτριας και σοβαρής ακμής και σε ροδόχρου.

Ανεπιθύμητες ενέργειες: οι συγκεκριμένες ουσίες γίνονται σταδιακά τοξικές ενώ η χρήση τους μετά την ημερομηνία λήξης μπορεί να οδηγήσει σε νεφρική βλάβη. Οι συνηθέστερες παρενέργειες περιλαμβάνουν κράμπες ή καύσο στομάχου, διάρροια, στοματικό άλγος. Επίσης δερματική φωτοευαισθησία με κίνδυνο εγκαύματος από UV ακτίνες ηλίου. Σπανιότερα, σοβαρή κεφαλαλγία, προβλήματα όρασης ως απόρροια δευτερογενούς ενδοκρανιακής υπέρτασης, αντιαναβολική δράση.

Δεν ενδείκνυται η χορήγησή τους σε παιδιά κάτω των 8 ετών, ιδίως κατά την περίοδο οδοντικής ανάπτυξης.

Οι γλυκυκυκλίνες είναι μια νέα γενιά ημισυνθετικών τετρακυκλινών που προέρχονται από τροποποίηση του μορίου της μινोकυκλίνης. Αναστέλλουν τη μετάφραση βακτηριδιακών πρωτεϊνών συνδεδεμένη με τη 30S υπομονάδα των ριβοσωμάτων και εμποδίζοντας την είσοδο του tRNA στο ριβόσωμα. Συνδέονται με τα ριβοσώματα 5 φορές ισχυρότερα από τις κοινές τετρακυκλίνες.

Σε αυτές ανήκει η τιγκεκυκλίνη με βακτηριοστατική δραστηριότητα τόσο έναντι αρνητικών κατά Gram όσο και θετικών κατά Gram βακτηρίων. Οι ενδείξεις χορήγησης είναι οι ακόλουθες: Επιπλεγμένες λοιμώξεις του δέρματος και των μαλακών μορίων από *E.coli*, *Enterococcus faecalis* (non-VRE), *Staphylococcus aureus* (MSSA και MRSA), *Streptococcus sp*, *Bacteroides fragilis*. Επιπλεγμένες ενδοκοιλιακές λοιμώξεις από Gram (-) βακτηρίδια, *Enterococcus faecalis* (non-VRE), *Staphylococcus aureus* (MSSA), *Streptococcus sp*, *Bacteroides sp*, *Clostridium perfringens*, *Peptostreptococcus sp*. Παρότι πρόκειται περί ευρέως φάσματος αντιβιοτικού με δραστηριότητα και έναντι των αναεροβίων κάτι που δε συμβαίνει με τις συμβατικές τετρακυκλίνες, η τιγκεκυκλίνη θα πρέπει να χορηγείται με ιδιαίτερη προσοχή ως μονοθεραπεία σε περιπτώσεις αποδεδειγμένης ή υποπτευόμενης εντερικής διατρήσεως. Επίσης δεν καλύπτει την *Pseudomonas aeruginosa* και τα συγγενή στελέχη.

Θεωρείται θεραπεία τελευταίας εκλογής για τις λοιμώξεις από *K.pneumoniae* που είναι ανθεκτικές σε καρβαπενέμες (Carbapenem-Resistant *K.pneumoniae* - CRKP), αλλά έχουν αναφερθεί στελέχη της *K.pneumoniae* ανθεκτικά και στη συγκεκριμένη ουσία.

**5<sup>Η</sup> ΟΜΑΔΑ: ΓΛΥΚΟΠΕΠΤΙΔΙΑ**

Τα γλυκοπεπτίδια παράγονται από ακτινομύκητες και αποτελούνται από μεγάλα κυκλικά μόρια με αμινοξέα ενωμένα με σάκχαρα. Ανήκουν στα βακτηριοκτόνα αντιβιοτικά και δρουν αναστέλλοντας τη βιοσύνθεση του πεπτιδογλυκανίου του κυτταρικού τοιχώματος των βακτηρίων.

**Πίνακας 5 Γλυκοπεπτίδια**

<b>ΓΛΥΚΟΠΕΠΤΙΔΙΑ</b>	
<b>ΓΕΝΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΚΑΙ ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ</b>	<b>ΚΑΤΗΓΟΡΙΕΣ</b>
Ανεπιθύμητες ενέργειες: ωτοτοξικότητα, ναυτία, έμετος, πυρετός, νεφροτοξικότητα (πολύ περισσότερο έκδηλη στη βανκομυκίνη), θρομβοφλεβίτιδα στο σημείο της ενδοφλέβιας χορήγησης, στην περίπτωση της βανκομυκίνης σύνδρομο του κόκκινου ανθρώπου (red man 's syndrome) με γενικευμένο ερύθημα σε όλο το σώμα.	Βασικοί εκπρόσωποι είναι η βανκομυκίνη και η τεϊκοπλανίνη. Η χρήση τους περιορίζεται στη θεραπεία σοβαρών λοιμώξεων από Gram (+) μικροοργανισμούς ( <i>Staphylococcus aureus</i> , κοαγκουλάση αρνητικοί σταφυλόκοκκοι, εντερόκοκκοι) ανθεκτικούς στις β-λακτάμες ή σε άτομα που εμφανίζουν σοβαρή αλλεργία στις λακτάμες.

**6<sup>Η</sup> ΟΜΑΔΑ: ΑΜΙΝΟΓΛΥΚΟΣΙΔΕΣ**

Οι αμινογλυκοσίδες παράγονται από διάφορα είδη στρεπτομυκήτων και περιέχουν αμινοσάκχαρα που συνδέονται μεταξύ τους με γλυκοσιτικό δεσμό. Αποτελούν βακτηριοκτόνα αντιβιοτικά, τα οποία δρουν εμποδίζοντας το σχηματισμό πρωτεΐνης των βακτηρίων. Δρουν κατά αεροβίων βακτηρίων και ορισμένα έχουν αντιφυματική δράση (Edson & Terrell 1999, Krause et al 2016).

Πίνακας 6 Αμινογλυκοσίδες

<b>ΑΜΙΝΟΓΛΥΚΟΣΙΔΕΣ</b>	
<b>ΓΕΝΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΚΑΙ ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ</b>	<b>ΚΑΤΗΓΟΡΙΕΣ</b>
<p>Οι αμινογλυκοσίδες είναι δραστικές έναντι των περισσότερων Gram (-) αεροβίων όπως <i>Pseudomonas</i> spp, εντεροβακτηριακά &amp; <i>Yersinia</i> spp και Gram (+) όπως <i>Staphylococcus aureus</i>. Χρησιμοποιούνται σε περιπτώσεις συστηματικών λοιμώξεων συνήθως σε συνδυασμό με άλλα αντιβιοτικά (αντιψευδομοναδικές πενιλλίνες, κεφαλοσπορίνες, κινολόνες).</p> <p>Λόγω της ταχείας εξάντλησής τους στο στόμαχο δε μπορούν να χορηγηθούν από του στόματος αλλά μόνο ως ενέσιμα.</p> <p>Ανεπιθύμητες ενέργειες: αλλεργικές αντιδράσεις, ναυτία, έμετοι, αύξηση ηπατικών ενζύμων. Στις πιο σοβαρές και μη αναστρέψιμες εντάσσονται η ωτοτοξικότητα και η νεφροτοξικότητα (Ο' Sullivan et al 2017).</p>	<p>Μέχρι σήμερα, έχουν συντεθεί πάνω από 25 αμινογλυκοζιτικές ενώσεις.</p> <p>Στην κατηγορία αυτή ανήκουν: Αμικασίνη, Γενταμικίνη, Καναμυκίνη, Νεομυκίνη, Νετιλμικίνη, Σισομικίνη, Στρεπτομυκίνη και Τομπραμυκίνη.</p> <p>Η στρεπτομυκίνη είναι το πρώτο αντιβιοτικό που ανακαλύφθηκε τυχαία κατά τον έλεγχο μικροοργανισμών του εδάφους και η πρώτη αμινογλυκοσίδα.</p> <p>Ωστόσο, η αύξηση της ανθεκτικότητας των μικροοργανισμών σε αυτήν την κατηγορία φαρμάκων οδήγησε στην ανάπτυξη νέων αμινογλυκοσίδων, όπως η αρβεκασίνη και η πλαζομικίνη οι οποίες σχεδιάστηκαν για να ξεπεράσουν τους κοινούς μηχανισμούς βακτηριακής αντίστασης στις αμινογλυκοσίδες.</p>
<b>ΚΙΝΟΠΡΙΣΤΙΝΗ / ΔΑΛΦΟΠΡΙΣΤΙΝΗ (Quinopristin/ dalfopristin: Synercid)</b>	
<p>Πρόκειται για χημική σύνθεση η οποία συντίθεται από σταθερό συνδυασμό σε αναλογία 30/70 των 2 εν λόγω ημισυνθετικών παραγώγων της πριστιναμυκίνης, μιας φυσικής στρεπτογραμίνης που δρα στην 50S υπομονάδα των ριβοσωμάτων στη δεύτερη φάση (φάση επιμήκυνσης) της πρωτεϊνοσύνθεσης. Στην προκειμένη περίπτωση η σύνδεση της δαλφοπριστίνης οδηγεί σε δομικές αλλαγές του ριβοσώματος τέτοιες που καθιστούν πιο ισχυρή την πρόσδεση της κινόπριστίνης. Με αυτόν τον τρόπο η σύνθεση δύο βακτηριοστατικών αντιβιοτικών τρέπει τον εν λόγω συνδυασμό σε βακτηριοκτόνο για στρεπτοκόκκους και σταφυλοκόκκους συμπεριλαμβανομένων στελεχών που είναι ανθεκτικά σε άλλες κατηγορίες αντιβιοτικών.</p> <p>Χορηγείται μόνο μέσω κεντρικής γραμμής διότι προκαλεί</p>	<p>Ενδείκνυται σε: <i>E. faecium</i>-αλλά όχι <i>E. Faecalis</i>, <i>Clostridium perfringens</i>, <i>Peptostreptococcus</i> sp, άτυπα παθογόνα του αναπνευστικού (<i>Mycoplasma pneumoniae</i>, <i>Legionella pneumophila</i>), Gram(-) αναερόβια. Χορηγείται σε λοιμώξεις από VR-<i>Enterococcus faecium</i> (ουρολοιμώξεις, βακτηριαμία σχετιζόμενη με IV καθετήρες, λοιμώξεις των οστών και των αρθρώσεων), έχει χρησιμοποιηθεί ενδοκοιλιακά σε μηνιγγίτιδα οφειλόμενη στην επιμόλυνση συσκευών παροχέτευσης του ΕΝΥ και ενδοπεριτοναϊκά σε περιτονίτιδα σχετιζόμενη με κάθαρση. Επίσης, σε λοιμώξεις δέρματος και μαλακών μορίων από MSSA και <i>Streptococcus pyogenes</i>, σε λοιμώξεις από MRSA που δεν ανταποκρίνονται σε άλλα αντιβιοτικά ή υφίστανται προβλήματα ανοχής (δέρμα, μαλακά μόρια, οστά/αρθρώσεις, αναπνευστικό), σε ενδονοσοκομειακή</p>



<p>συχνά θρομβοφλεβίτιδα.</p> <p>Στις ανεπιθύμητες ενέργειες αναφέρεται ότι ποσοστό 5-10% των ασθενών θα εμφανίσουν μυαλγίες συνήθως με αύξηση CRP και/ή αρθραλγίες. Επίσης νεφρική και ηπατική ανεπάρκεια.</p>	<p>πνευμονία από Staphylococcus sp.</p>
---	---

## 7<sup>Η</sup> ΟΜΑΔΑ: ΚΥΚΛΙΚΑ ΛΙΠΟΠΕΠΤΙΔΙΑ

**Πίνακας 7      Κυκλικά Λιποπεπτίδια**

<b>ΚΥΚΛΙΚΑ ΛΙΠΟΠΕΠΤΙΔΙΑ</b>	
<b>ΓΕΝΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΚΑΙ ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ</b>	<b>ΚΑΤΗΓΟΡΙΕΣ</b>
<b>ΠΟΛΥΜΥΞΙΝΕΣ</b>	
<p>Η αντιβιοτική ιδιότητα των πολυμυξινών αναγνωρίστηκε για πρώτη φορά τη δεκαετία του '40. Πρόκειται για κυκλικά πεπτιδικά αντιβιοτικά προερχόμενα από διάφορα είδη <i>Paimibacillus</i> (<i>Bacillus</i>) <i>polymyxa</i>. Είναι μία από τις τελευταίες ομάδες των αντιμικροβιακών φαρμάκων για την αντιμετώπιση των ανθεκτικών στα αντιβιοτικά Gram-αρνητικών βακτηρίων και ιδιαίτερα των πολυανθεκτικών στελεχών <i>K.pneumoniae</i> (Landman et al 2008, Rossi et al 2017). Δε χορηγούνται σε <i>Proteus</i> spp, <i>Providencia</i> spp., <i>Serratia</i> spp., <i>Neisseria</i>., <i>B. ceracia</i>, <i>Moraxella</i> spp., <i>Brucella</i> spp.</p> <p>Ανεπιθύμητες ενέργειες: μετά χορήγηση κολιστίνης μπορεί να εμφανισθεί ήπια νευροτοξικότητα, σπανιότερα αύξηση της ουρίας και νεφροτοξικότητα σε άτομα με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια.</p>	<p>Οι πολυμυξίνες Α έως Ε αποτελούν κυκλικά πολυπεπτίδια αποτελούμενα από 5-10 αμινοξέα.</p> <p>Στην κλινική πράξη χρησιμοποιούνται η πολυμυξίνη Β και η κολιστίνη που αποτελεί μείγμα των Β και Ε, οι οποίες δρουν σαν κατιονικά απορρυπαντικά διασπώντας τις κυτταρικές μεμβράνες των βακτηρίων.</p> <p>Η χρήση της κολιστίνης (ενδοφλεβίως ή υπό μορφή εισπνοών) αποτελεί συχνά τη μοναδική θεραπεία εκλογής για την αντιμετώπιση πολυανθεκτικών μικροοργανισμών, ιδιαίτερα των MDR (Multi-Drug Resistant) στελεχών που παράγουν καρβαπενεμάσες όπως <i>Acinetobacter</i> spp, <i>pseudomonas</i> spp.</p> <p>Ωστόσο, τα τελευταία χρόνια αυξάνονται οι αναφορές μικροβιακής αντοχής και κατά της συγκεκριμένης κατηγορίας δραστικών ουσιών.</p>

### ΔΑΠΤΟΜΥΚΙΝΗ

Κυκλικό λιποπεπτίδιο με μοναδικό μηχανισμό δράσης: συνδέεται με την κυτταρική μεμβράνη των βακτηρίων και επάγει αποπόλωση αυτής μέσω εξόδου ιόντων K<sup>+</sup> με αποτέλεσμα την αποδιοργάνωση των νουκλεϊκών οξέων και της πρωτεϊνοσύνθεσης και το μικροβιακό θάνατο.

Χορηγείται μόνο παρεντερικά.

Ανεπιθύμητες ενέργειες: αναστρέψιμη μυοπάθεια. Ο ασθενής χρήζει παρακολούθησης για εμφάνιση μυαλγιών ή μυϊκής αδυναμίας. Έλεγχος CPK σε εβδομαδιαία βάση.

Πρόκειται για αντιβιοτικό ευρέος φάσματος έναντι των Gram (+) βακτηριδίων και χωρίς διασταυρούμενη αντίσταση με άλλες τάξεις αντιβιοτικών. Κατά συνέπεια είναι αντιβιοτικό που χορηγείται σε λοιμώξεις από MRSA/VRSA, VRE και ανθεκτικούς πνευμονιοκόκκους.

### 8<sup>Η</sup> ΟΜΑΔΑ: ΑΝΤΑΓΩΝΙΣΤΕΣ ΦΥΛΛΙΚΟΥ ΟΞΕΩΣ

Πρόκειται για αντιμεταβολίτες που δρουν ανταγωνιστικά αναστέλλοντας τα στάδια μεταβολισμού του φυλλικού οξέως. Τον εν λόγω μηχανισμό δράσης αναπτύσσουν: α) οι σουλφοναμίδες, β) η τριμεθοπρίμη και γ) η κοτριμοξαζόλη.

#### Πίνακας 8 Ανταγωνιστές φυλλικού οξέως

<b>ΑΝΤΑΓΩΝΙΣΤΕΣ ΦΥΛΛΙΚΟΥ ΟΞΕΩΣ</b>		
<b>ΣΟΥΛΦΟΝΑΜΙΔΕΣ</b>	<b>ΤΡΙΜΕΘΟΠΡΙΜΗ</b>	<b>ΚΟΤΡΙΜΟΞΑΖΟΛΗ</b>
<p>Βακτηριοστατικά που αναστέλλουν τη μετατροπή του RABA σε διυδροφυλλικό οξύ.</p> <p>Ταξινομούνται σε α) βραχείας και μέσης δράσης (σουλφασοξαζόλη, σουλφαμεθαζόλη) και β) μακράς δράσης (σουλφαδιμεθοξίνη, σουλφαμεταπυραζίνη, σουλφαδοξίνη), με χρόνο ημίσειας ζωής από 35 έως 120 ώρες.</p> <p>Χορηγούνται σε Gram θετικά και Gram αρνητικά βακτήρια, όπως ακτινομύκητες,</p>	<p>Αναστέλλει το ένζυμο διυδροφυλλική αναγωγή (DHFR) που καταλύει τη μετατροπή του διυδροφυλλικού σε τετραϋδροφυλλικό οξύ.</p> <p>Είναι δραστική κατά πολλών Gram θετικών βακτηρίων όπως σταφυλόκοκκοι και στρεπτόκοκκοι, καθώς και έναντι των περισσότερων Gram αρνητικών βακτηρίων όπως εντεροβακτήρια, Haemophilus influenza, Vibrio cholerae, Brucella και Neisseria.</p>	<p>Αποτελεί σύνθεση της τριμεθοπρίμης με τη σουλφαμεθοξαζόλη.</p> <p>Χορηγείται σε πνευμονία από pneumocystis carinii, λοιμώξεις αναπνευστικού (H. Influenza, Str. Pneumoniae), λοιμώξεις ουροποιητικού, σιγγέλωση, μη τυφοειδής σαλμονέλλωση.</p> <p>Ανεπιθύμητες ενέργειες: γαστρεντερικές διαταραχές, σε άτομα με ανοσοεπάρκεια εξανθήματα, πολύμορφο ερύθημα, σύνδρομο Stevens – Johnson. Απαιτείται παρακολούθηση της ηπατικής και νεφρικής λειτουργίας του ασθενούς.</p>

<p>χλαμύδια, τοξόπλάσμα gondii, τράχωμα κ.α.</p> <p>Σε ουρολοιμώξεις και συστηματικές λοιμώξεις μαζί με τριμεθοπρίμη, σε τοξοπλάσωση, ελονοσία μαζί με πυριμεθαμίνη.</p> <p>Συνηθίζεται η χορήγησή τους σε ασθενείς με HIV για την αντιμετώπιση ευκαιριακών λοιμώξεων.</p> <p>Χορήγηση per os και τοπικά σε οφθαλμικές λοιμώξεις, ερπητοειδή δερματίτιδα και εγκαύματα. Οι δυσσαπορρόφητες χορηγούνται σε ελκώδη κολίτιδα και Νόσο Crohn.</p> <p>Ανεπιθύμητες ενέργειες: πυρετός, κνησμός, γενικευμένο κηλιδοβλατιδώδες εξάνθημα. Έχουν αναφερθεί σύνδρομο Stevens – Johnson, τοξική επιδερμική νεκρόλυση, ακοκκιοκυτταραιμία και ινώδης κυψελίτιδα.</p>	<p>Ενδογενή ανοτοχή στην τριμεθοπρίμη εμφανίζουν τα βακτηριακά είδη ωχρά σπειροχαίτη, Mycobacterium tuberculosis, Mycoplasma, Pseudomonas και τα αναερόβια βακτήρια.</p> <p>Μόνη ή συνηθέστερα σε συνδυασμό με σουλφοναμίδες χρησιμοποιείται σε ουρολοιμώξεις, βακτηριακή προστατίτιδα, ορχίτιδα και επιδιδυμίτιδα.</p>	
--	---	--

## 9<sup>Η</sup> ΟΜΑΔΑ: ΟΞΑΖΟΛΙΔΙΝΟΝΕΣ

Πρόκειται για συνθετικές αντιμικροβιακές ουσίες που συνδέονται με την 50S υπομονάδα του ριβοσώματος εμποδίζοντας το σχηματισμό του 70S συμπλέγματος και αναστέλλοντας τη βακτηριακή πρωτεϊνοσύνθεση στα αρχικά της στάδια. Σε αυτήν την ομάδα ανήκει η λινεζολίδη, με δράση βακτηριοστατική για τα περισσότερα Gram θετικά βακτήρια και βακτηριοκτόνα για κάποια, όπως ο πνευμονιόκοκκος και ο β – αιμολυτικός στρεπτόκοκκος. Στο αντιμικροβιακό της φάσμα εντάσσονται οι Streptococcus spp., Bacteroides fragilis, Clostridium perfringens, enterococcus spp., staphylococcus spp (MRSA/MSSA). Χορηγείται για λοιμώξεις δέρματος / μαλακών μοριών, νοσοκομειακή πνευμονία από MRSA, πνευμονία της κοινότητας, λοιμώξεις από VRE (Vancomycin Resistant Enterococcus), τόσο per os όσο και σε ενέσιμη μορφή.

Στις ανεπιθύμητες ενέργειες αναφέρονται κεφαλαλγία, διάρροια, μονιλίαση (στοματική και κολπική), έμετος, αύξηση ηπατικών ενζύμων, ουρίας, μυελοκαταστολή, περιφερική και οπτική νευρίτιδα.

**10<sup>Η</sup> ΟΜΑΔΑ: ΝΙΤΡΟΪΜΙΔΑΖΟΛΗ**

Χωριστή αναφορά πρέπει να γίνει στη μετρονιδαζόλη η οποία ανήκει στην ομάδα των νιτροϊμιδαζολών. Πρόκειται για προφάρμακο που ενεργοποιείται ενδοκυτταρίως, συνδέεται με το DNA, διαταράσσει την ελικοειδή δομή του και αναστέλλει τη βακτηριακή σύνθεση νουκλεϊκών οξέων με αποτέλεσμα το θάνατο των βακτηριακών κυττάρων. Δρα κατά αναερόβιων μικροβίων, πρωτοζώων, ελικοβακτηριδίου του πυλωρού. Χορηγείται σε ενδοκοιλιακές λοιμώξεις (σε συνδυασμό με αμινογλυκοσίδες ή κεφαλοσπορίνες β΄ γενιάς), λοιμώξεις γεννητικού συστήματος, αναπνευστικού (εμπύημα, απόστημα).

Στις ανεπιθύμητες ενέργειες αναφέρονται γαστρεντερικές διαταραχές, κεφαλαλγία, λήθαργος, κνησμός, ίλιγγος αναστρέψιμη παγκρεατίτιδα, αναστρέψιμη λευκοπενία, νευροτοξικότητα.

**ΕΝ ΣΥΝΟΨΕΙ**, από την ανακάλυψη της πενικιλίνης το 1929 έως την παραγωγή δραστικών παραγώγων τελευταίας γενιάς έχει μεσολαβήσει σχεδόν ένας αιώνας που ανέδειξε το τεράστιο όφελος που συνεπάγονται οι αντιμικροβιακοί παράγοντες για την ανθρώπινη υγεία. Ταυτόχρονα όμως αναδείχθηκαν και οι περιορισμοί της αντιμικροβιακής θεραπείας που αφενός συνδέονται με την καταχρηστική χρήση των εν λόγω δραστικών ουσιών σε όλους τους τομείς (ανθρώπους, ζώα, τρόφιμα, περιβάλλον) αφετέρου επιτάσσουν τη διαρκή φαρμακοεπαγρύπνηση για τη στάθμιση των κινδύνων που απορρέουν από την τοξικότητά τους. Στα αμέσως επόμενα κεφάλαια αναπτύσσονται ακριβώς οι κρίσιμες και αλληλένδετες προβληματικές της συσχέτισης της καταχρηστικής κατανάλωσης αντιβιοτικών με τη μικροβιακή αντοχή που έχουν αναπτύξει επιλεγμένα βακτηριακά στελέχη καθώς και της επιβεβλημένης ανάγκης για επιτήρηση της εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών, ήτοι για εξακολουθούμενη φαρμακοεπαγρύπνηση.

# ΚΕΦΑΛΑΙΟ Β'

## Η ΚΑΤΑΧΡΗΣΤΙΚΗ ΣΥΝΤΑΓΟΓΡΑΦΗΣΗ ΑΝΤΙΒΙΟΤΙΚΩΝ

### 1. Η ΚΑΤΑΧΡΗΣΤΙΚΗ ΚΑΤΑΝΑΛΩΣΗ ΑΝΤΙΒΙΟΤΙΚΩΝ

#### 1.1 ΕΝΝΟΙΟΛΟΓΙΚΟ ΠΕΔΙΟ ΚΑΤΑΧΡΗΣΤΙΚΗΣ ΧΡΗΣΗΣ ΦΑΡΜΑΚΩΝ

Η ορθολογική χρήση των φαρμάκων, σύμφωνα με τον ΠΟΥ, προϋποθέτει την επιλογή των πλέον κατάλληλων παρασκευασμάτων, σε δοσολογία και διάρκεια προσαρμοσμένες στο βέλτιστο σχήμα σύμφωνα με τις κλινικές ανάγκες των ασθενών, με το μικρότερο δημοσιονομικό κόστος. Πρακτικά αυτό σημαίνει ότι ο ασθενής πρέπει να λάβει μόνο το φάρμακο που συνταγογράφησε ο θεράπων το οποίο είναι απολύτως αναγκαίο για την αντιμετώπιση της πάθησής του ενώ προηγουμένως ο ίδιος έχει λάβει πλήρη πληροφόρηση για το ενδεδειγμένο της φαρμακευτικής αγωγής και επιπλέον τελεί σε πλήρη γνώση για τις πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες από τη χορήγησή της (Βιζιριανάκης 2016).

Εξ αντιδιαστολής, η αλόγιστη ή μη σωστή χρήση φαρμάκων καταλαμβάνει στο εννοιολογικό της πεδίο τις πλέον χαρακτηριστικές περιπτώσεις:

- χορήγησης φαρμάκων που δεν ενδείκνυνται στη συγκεκριμένη ιατρική περίπτωση,
- χορήγησης φαρμάκων που δεν πληρούν τις προϋποθέσεις ποιότητας και ασφάλειας (λ.χ. επιλογή δραστικών ουσιών υψηλής τοξικότητας με χαμηλότερο όφελος για τον ασθενή),
- χορήγησης λανθασμένου σχήματος (δοσολογία, διάρκεια, συνδυασμός δραστικών ουσιών),
- υπέρ-συνταγογράφησης / υπό-συνταγογράφησης.

Ο όρος «μη ορθή χρήση» αναφέρεται σε α) μη σωστή συνταγογράφηση, β) λήψη φαρμάκων χωρίς ιατρική συνταγογράφηση (αυτοθεραπεία), γ) μη τήρηση του κατάλληλου σχήματος φαρμακευτικής αγωγής (μη κατάλληλη δραστική ουσία, μη κατάλληλη διάρκεια, δοσολογία). Εδώ εμπίπτει και η «κακή χρήση», δηλαδή η μη ολοκλήρωση της θεραπείας (διακοπή όταν βελτιωθεί η κλινική εικόνα ή τα συμπτώματα), η μη τήρηση του

ωραρίου λήψης του σχήματος, η παράλειψη δόσεων με αποτέλεσμα την αποτυχία της θεραπείας και την επάνοδο της νόσου.

## 1.2 ΑΙΤΙΕΣ ΚΑΤΑΧΡΗΣΤΙΚΗΣ ΚΑΤΑΝΑΛΩΣΗΣ ΑΝΤΙΒΙΟΤΙΚΩΝ

### 1.2.1 Η μη ορθή χρήση αντιβιοτικών από επαγγελματίες υγείας και ασθενείς

Η υπερσυνταγογράφηση και η συνακόλουθη υπερκατανάλωση φαρμάκων αποτελεί παθογένεια που είναι απόρροια της εμπορευματοποίησης του αγαθού της υγείας. Το φαρμακευτικό σκεύασμα ως εμπορεύσιμο αγαθό διέπεται από τους κανόνες της ελεύθερης αγοράς στην οποία κυριαρχεί ο ανταγωνισμός, το marketing, η κατευθυνόμενη συνταγογράφηση, η δημιουργία πλασματικών αναγκών, οι προωθητικές ενέργειες για την κατανάλωση κοστοβόρων φαρμάκων που απευθύνεται σε νόσους οι οποίες θα μπορούσαν να θεραπευθούν με ηπιότερα μέσα (Edgar et al 2009).

Υφίστανται όμως και διάφοροι κοινωνικο – οικονομικοί και συμπεριφορικοί παράγοντες που διαμορφώνουν τις τάσεις της χρήσης φαρμακευτικών σκευασμάτων εν γένει και αντιμικροβιακών παραγόντων ειδικότερα από τις κύριες πληθυσμιακές ομάδες αναφοράς, δηλαδή τους επαγγελματίες υγείας και τους καταναλωτές – ασθενείς.

**A.** Σε ότι αφορά στους **επαγγελματίες υγείας**, εδώ εντάσσονται:

- η απουσία προγραμμάτων διαρκούς εκπαίδευσης και κατάρτισης των ιατρών, νοσηλευτών, φαρμακοποιών σχετικά με την κλινική πρακτική συνταγογράφησης και χορήγησης αντιμικροβιακών με αποτέλεσμα την επίταση των γνωσιακών στρεβλώσεων και ελλειμμάτων,
- ο φόρτος εργασίας των συνταγογραφούντων, η έλλειψη διαγνωστικών εργαλείων σωστής εκτίμησης της νόσου που άγουν σε διαγνωστική αβεβαιότητα και ο φόβος ιατρικού σφάλματος που συνεπάγεται τη νομική (ποινική, αστική) ευθύνη των θεραπόντων,
- η άσκηση πίεσης από κοινωνικούς, οικονομικούς και πολιτιστικούς εξωτερικούς παράγοντες όπως το περιβάλλον των ασθενών – γονέων,
- η απουσία πρωτοκόλλων επιτήρησης της εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών και παρακολούθησης της ορθής λήψης και περάτωσης της θεραπείας με αποτέλεσμα τη μη τήρηση διαδικασίας στάθμισης κινδύνου – οφέλους κατά τη χορήγηση δραστικών ουσιών,
- η έλλειψη αυστηρού κρατικού ελέγχου επί των πρακτικών συνταγογράφησης

και η απουσία περιορισμών / επιβολής κυρώσεων για την ανέλεγκτη διάθεση των αντιμικροβιακών ακόμα και χωρίς συνταγή,

- ο μη έλεγχος της επαρκούς αιτιολόγησης της συνταγογράφησης αντιβιοτικών και η μη παροχή υπηρεσιών εξειδικευμένης φαρμακευτικής φροντίδας από τους φαρμακοποιούς οι οποίοι συνήθως διαθέτουν ελεύθερα και αδιακρίτως αντιβιοτικά στους καταναλωτές χωρίς να επικοινωνούν στους τελευταίους κρίσιμα δεδομένα τόσο για τις ανεπιθύμητες ενέργειες όσο για την ανάπτυξη μικροβιακής αντοχής που συνεπάγεται η αλόγιστη χρήση τους,
- η μη διάχυση επικαιροποιημένων πληροφοριών και κατευθυντήριων οδηγιών σχετικά με τις συνταγογραφούμενες αντιμικροβιακές δραστικές ουσίες για την εφαρμογή τους στην κλινική πρακτική.

**B.** Σε ότι αφορά στους **ασθενείς**, εδώ εμπίπτουν:

- η κατανάλωση αντιβιοτικών χωρίς προηγούμενη ιατρική σύσταση, δηλαδή η πρακτική αυτο – διάγνωσης και αυτο – θεραπείας, η χρήση αντιβιοτικών που έχουν περισσέψει από προηγούμενες θεραπείες καθώς και η αποθήκευση αυτών για μεταγενέστερη χρήση. Το εν λόγω φαινόμενο – το οποίο αποτυπώνεται και στα υψηλά ποσοστά κατανάλωσης αντιβιοτικών που καταγράφονται στην κοινότητα, κατατάσσοντας την Ελλάδα πρώτη ανάμεσα στα κράτη μέλη της Ευρωπαϊκής Ένωσης / Ευρωπαϊκής Οικονομικής Περιοχής (στο εξής ΕΕ / ΕΟΠ) – διευκολύνεται από την ελεύθερη πρόσβαση των καταναλωτών σε αντιβιοτικά παρ' ότι νομοθετικά προβλέπεται η χορήγησή τους μόνο με ιατρική συνταγή<sup>2</sup>. Η αυτοθεραπεία είναι μάλιστα ευρέως διαδεδομένη πολύ περισσότερο κατά τη διάρκεια της οικονομικής κρίσης που οι καταναλωτές επιχειρούν τη μη επιβάρυνση του ατομικού / οικογενειακού τους εισοδήματος με το οικονομικό κόστος των ιατρικών επισκέψεων αλλά και λόγω της διαδικτυακά διακινούμενης ιατροφαρμακευτικής πληροφορίας καθώς και της αποκτηθείσης εμπειρίας του ασθενούς σχετικά με την αντιμετώπιση της επανεμφάνισης συμπτωμάτων για τις οποίες έχει λάβει συγκεκριμένη φαρμακευτική αγωγή στο παρελθόν. Σύμφωνα με διεξαχθείσες μελέτες, οι

<sup>2</sup> Εκτιμάται ότι πάνω από το 50% των αντιβιοτικών παγκοσμίως πωλείται ιδιωτικώς από τα φαρμακεία, από το διαδίκτυο ή πλανόδιους πωλητές χωρίς συνταγογράφηση, ενώ το 50% των αντιβιοτικών χρησιμοποιούνται μόλις για μια ημέρα ή λιγότερο (μονοδόση), ένα παράδειγμα το οποίο αντανάκλα το μέγεθος του προβλήματος.

ασθενείς χρησιμοποιούν συνηθέστερα αντιβιοτικά για συμπτώματα όπως πονόλαιμος ή βρογχίτιδα, πυρετός, ουρολοιμώξεις, οδοντικά προβλήματα, ιγμορίτιδες (Gras et al 2020, Poss – Doering et al 2020, Fekadu et al 2020, Torres et al 2019, Safrany et Monnet 2012, Grigoryan et al 2008),

- η μη τήρηση των οδηγιών χρήσης αντιβιοτικών (ωράριο, δοσολογία) και η μη ολοκλήρωση της θεραπείας η οποία διακόπτεται μόλις υποχωρήσουν τα πρώτα συμπτώματα,
- Η άγνοια των ασθενών σχετικά με τις δυνατότητες αυτο – ίασης μέσω της ενεργοποίησης του ανοσοποιητικού συστήματος του οργανισμού που καθιστά άσκοπη και περιττή τη χρήση αντιβιοτικών σε πολλές δυνητικά αυτοπεριοριζόμενες νοσηρές καταστάσεις αλλά και η πλήρης απουσία ενημέρωσης για τις δυσμενείς συνέπειες που συνεπάγεται η καταχρηστική κατανάλωση αντιβιοτικών (π.χ. ανεπιθύμητες ενέργειες, αλληλεπιδράσεις με άλλες ουσίες, ανάπτυξη μικροβιακής αντοχής).

### 1.2.2 Αντιπροσωπευτικές περιπτώσεις καταχρηστικής κατανάλωσης αντιβιοτικών

Οι πιο αντιπροσωπευτικές περιπτώσεις εσφαλμένης χρήσης αντιβιοτικών (με ή χωρίς συνταγογράφηση) αφορούν σε:

- λοιμώξεις του ανώτερου αναπνευστικού. Η χορήγηση αντιμικροβιακής αγωγής στη συγκεκριμένη περίπτωση ανέρχεται στο 60% της συνολικής χρήσης αντιβιοτικών στη γενική ιατρική πρακτική,
- διαρροϊκά σύνδρομα που συνηθέστερα έχουν ιογενή αιτιολογία ή υποχωρούν χωρίς τη λήψη φαρμάκων συνεπώς η θεραπεία με αντιβιοτικά είναι απολύτως ακατάλληλη,
- εν γένει ιογενείς λοιμώξεις, εποχικές γρίπες, κοινά κρυολογήματα που χωρίς τη χρήση διαγνωστικών εργαλείων και συνακόλουθα ως απόρροια της διαγνωστικής αβεβαιότητας συγχέονται με βακτηριακές λοιμώξεις,
- συμπτώματα όπως βήχας, πονόλαιμος, πυρετός, για τα οποία υπάρχει η στρεβλωτική αντίληψη ότι, ανεξαρτήτως κλινικής αιτιολογίας, θεραπεύονται με τη χρήση αντιβιοτικών τα οποία εν προκειμένω εσφαλμένως υποκαθιστούν τη χρήση των απλών αναλγητικών και αντιπυρετικών,
- περιπτώσεις που εφαρμόζεται η χορήγηση αντιβιοτικών στο πλαίσιο τηρούμενου πρωτοκόλλου προφύλαξης ανεξαρτήτως της ύπαρξης κλινικών



ευρημάτων, λ.χ. προ οδοντιατρικών εργασιών, για την πρόληψη μετεγχειρητικών λοιμώξεων κλπ.

(ΚΕΕΛΠΝΟ 2016, Parakosta et al 2014, Plachouras et al 2010, Panagakou et al 2009).

### **1.3 ΕΠΙΠΤΩΣΕΙΣ ΚΑΤΑΧΡΗΣΤΙΚΗΣ ΣΥΝΤΑΓΟΓΡΑΦΗΣΗΣ ΑΝΤΙΒΙΟΤΙΚΩΝ**

Μερικές από τις σοβαρότερες συνέπειες της αλόγιστης συνταγογράφησης αντιβιοτικών είναι οι ακόλουθες:

- I.** Αυξημένος κίνδυνος ανεπιθύμητων ενεργειών, θνητότητας, και νοσηρότητας. Εδώ εντάσσεται και η πολυφαρμακία, δηλαδή η ταυτόχρονη υπερβολική χρήση συνδυαστικών ουσιών για τη θεραπεία μιας πάθησης που αυξάνει τον κίνδυνο παρενεργειών εξ αιτίας της αλληλεπίδρασης που μπορεί να έχουν τα φάρμακα μεταξύ τους. Ο επιπολασμός της πολυφαρμακίας αυξάνεται με την ηλικία προκαλώντας πληθώρα προβλημάτων δεδομένης της αλλοιωμένη φαρμακοκινητικής και φαρμακοδυναμικής στις μεγάλες ηλικίες ομού μετά της αύξησης του αριθμού των συνοδών νοσημάτων (Hovstadius et al 2010, Akazawa et al 2010, Μαρσέλος 2009, Σπαντιδέας 2008, Goulding 2004, Turnheim et al 2003).
- II.** Απώλεια οικονομικών πόρων, μειωμένη διαθεσιμότητα των βασικών φαρμάκων και αύξηση του δημοσιονομικού κόστους / των δαπανών υγείας.
- III.** Ανάπτυξη μικροβιακής αντοχής και ανάδυση πολυανθεκτικών παθογόνων οργανισμών όπως αναλυτικότερα αναπτύσσεται κατωτέρω στο Γ' Κεφάλαιο της παρούσας.

## **2. ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΚΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΚΑΤΑΝΑΛΩΣΗΣ ΑΝΤΙΒΙΟΤΙΚΩΝ**

### **2.1 ΠΗΓΕΣ ΑΝΤΛΗΣΗΣ ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΚΩΝ ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ**

#### **2.1.1 Εισαγωγή**

Αποτελεσματικές παρεμβάσεις για την ορθολογική χρήση των αντιβιοτικών δε μπορούν να σχεδιασθούν σε εθνικό, ευρωπαϊκό και διεθνές επίπεδο χωρίς την αξιοποίηση ποσοτικών και ποιοτικών φαρμακοεπιδημιολογικών δεδομένων, τα οποία: α)

αποτυπώνουν ποσοτικά το μέγεθος της κατανάλωσης και ποιοτικά τις δραστικές ουσίες που καταναλώνονται συχνότερα, β) εντοπίζουν τα είδη / κατηγορίες των ασθενειών και συμπτωμάτων που συνδέονται συχνότερα με την υπερ – συνταγογράφηση / υπερκατανάλωση αντιβιοτικών ακόμα και χωρίς συνταγογράφηση, γ) παρέχουν συγκριτικά στοιχεία για τις συνταγογραφικές συνήθειες σε διάφορους τομείς υγειονομικής περίθαλψης, σε διαφορετικά κράτη, σε διαφορετικές χρονικές περιόδους κλπ., η αξιοποίηση των οποίων μπορεί να οδηγήσει σε πολύτιμα συμπεράσματα.

Εξάλλου, όπως θα αναδειχθεί και στο αμέσως επόμενο Κεφάλαιο της παρούσας, η παροχή αξιόπιστων και συγκρίσιμων δεδομένων για την κατανάλωση αντιβιοτικών αποτελεί προϋπόθεση για την κατανόηση της επιδημιολογίας της ανθεκτικότητας που εμφανίζουν οι μικροοργανισμοί στα αντιβιοτικά, δεδομένου ότι η ίδια η χρήση αντιβιοτικών αποτελεί έναν από τους κύριους παράγοντες μικροβιακής αντοχής (Adriaessens et al 2011).

### 2.1.2 Το Δίκτυο ESAC – NET

Τα επιδημιολογικά στοιχεία για την κατανάλωση αντιμικροβιακών στα κράτη – μέλη της ΕΕ / ΕΟΠ που παρουσιάζονται κατωτέρω, αντλήθηκαν μέσω της ηλεκτρονικής πλατφόρμας (ESAC-Net) του Ευρωπαϊκού Δικτύου Επιτήρησης της Κατανάλωσης Αντιμικροβιακών (European Surveillance of Antimicrobial Consumption), το οποίο χρηματοδοτείται και υποστηρίζεται από το Ευρωπαϊκό Κέντρο Πρόληψης και Ελέγχου Νοσημάτων (στο εξής ECDC). Στο συγκεκριμένο Πρόγραμμα συμμετέχουν 34 χώρες, μεταξύ των οποίων τα 28 κράτη – μέλη της Ευρωπαϊκής Ένωσης και 2 της Ευρωπαϊκής Οικονομικής Περιοχής (Ισλανδία και Νορβηγία), οι οποίες μέσω ετήσιων εκθέσεων και αναφορών τροφοδοτούν το συγκεκριμένο Δίκτυο με εθνικά δεδομένα για την κατανάλωση φαρμάκων σε δύο τομείς, στην κοινότητα (τομέα πρωτοβάθμιας περίθαλψης)<sup>3</sup> και στο νοσοκομειακό τομέα.

Η συγκεκριμένη βάση δεδομένων αξιοποιείται για την ανάπτυξη των δεικτών υγείας της χρήσης αντιμικροβιακών παραγόντων και για την τεκμηρίωση κατευθυντήριων γραμμών που στοχεύουν στη μείωση της μικροβιακής αντοχής, ανατροφοδοτώντας τις χώρες που συμμετέχουν με πορίσματα ερευνών και εκπαιδευτικά εργαλεία και

<sup>3</sup> Σημειωτέον ότι οι συγκρίσεις μεταξύ των δεδομένων διαφόρων χωρών σχετικά με την κατανάλωση αντιβιοτικών στην κοινότητα θα πρέπει να γίνονται με προσοχή διότι οι πρακτικές υποβολής εκθέσεων μπορεί να διαφέρουν από κράτος σε κράτος.

επικαιροποιώντας τα Προγράμματα Διαχείρισης της Μικροβιακής Αντοχής (ESPs). Οι αναφορές παρέχονται μέσω του Ευρωπαϊκού Συστήματος Επιτήρησης (the European Surveillance System - TESSy).

Η στατιστική επεξεργασία των δεδομένων παρουσιάζεται ομαδοποιημένη σε τρεις γενικές κατηγορίες κατανάλωσης φαρμάκων: τα αντιβακτηριακά, τα αντιυικά και τα αντιμυκητιασικά. Η τάξη που ενδιαφέρει εν προκειμένω είναι η τάξη «J» στο ATC η οποία συμπεριλαμβάνει τα γενικά φάρμακα έναντι λοιμώξεων για συστηματική χρήση και η τάξη «J01» που αφορά ειδικότερα στα αντιμικροβιακά φάρμακα για συστηματική χρήση.

Στατιστικά δεδομένα παρουσιάζονται και ανά υπο-ομάδα δραστικών ουσιών ακόμα και ανά δραστική ουσία<sup>4</sup>.

Για τη συλλογή δεδομένων και την κατηγοριοποίηση των αντιμικροβιακών σε ομάδες χρησιμοποιείται το Σύστημα Ταξινόμησης των Ανατομικών Θεραπευτικών Χημικών [Anatomical Therapeutic Chemical \(ATC\) classification system](#), ενώ στο Δίκτυο παρουσιάζονται δεδομένα μέχρι το τέταρτο επίπεδο της συγκεκριμένης ταξινόμησης<sup>5</sup>.

Η κατανάλωση αντιμικροβιακών εκφράζεται σε αριθμό Καθορισμένων Ημερήσιων Δόσεων (Defined Daily Dose - DDD) ανά 1000 κατοίκους ημερησίως. Επισημαίνεται ότι κατά το έτος 2019 έγιναν πολύ σημαντικές αλλαγές στις DDD για κάποια αντιβιοτικά, συνακόλουθα τα δεδομένα που εμφανίζονται στη διαδραστική βάση δεδομένων διαφέρουν από τα δεδομένα που αναφέρονται στις ετήσιες επιδημιολογικές έρευνες μιας και ο τελικός Δείκτης ATC/DDD εφαρμόστηκε στα δεδομένα κατανάλωσης όλων των προηγούμενων ετών, τα οποία ενημέρωσε και τροποποίησε<sup>6</sup>.

<sup>4</sup> Περισσότερες λεπτομέρειες σχετικά με τις μεθόδους, τη συλλογή, επικύρωση και παρουσίαση των ευρωπαϊκών δεδομένων κατανάλωσης αντιβιοτικών διατίθενται από τις υποσελίδες του ESAC-Net στην επίσημη ιστοσελίδα του ECDC και περιγράφονται επίσης στις ετήσιες και ενδιάμεσες εκθέσεις επιτήρησης.

<sup>5</sup> Στο συμπόσιο του Όσλο το 1969 με θέμα «Η Κατανάλωση των Αντιβιοτικών» καθιέρώθηκε η ομάδα Drug Utilization Research Group ή DURG (ομάδα για τη μελέτη της χρήσης των φαρμάκων), η οποία σε συνεργασία με το Νορβηγικό Medical Depot (NMD) και το Κέντρο Συνεργασίας για τη Μεθοδολογία Φαρμακευτικής Στατιστικής του ΠΟΥ ανέπτυξε ένα διεθνώς αποδεκτό σύστημα ταξινόμησης φαρμακευτικών ουσιών που είναι γνωστό σήμερα ως Σύστημα Ταξινόμησης ATC.

Στο συγκεκριμένο Σύστημα Ταξινόμησης οι ενεργές ουσίες ταξινομούνται σε ιεραρχία πέντε διαφορετικών επιπέδων. Το σύστημα έχει 14 κύριες ανατομικές / φαρμακολογικές ομάδες πρώτου επιπέδου. Κάθε κύρια ATC ομάδα διαιρείται σε δεύτερο επίπεδο είτε φαρμακολογικών είτε θεραπευτικών ομάδων. Το τρίτο και το τέταρτο επίπεδα αποτελούνται από χημικές, φαρμακολογικές ή θεραπευτικές υπό – ομάδες και το 5<sup>ο</sup> επίπεδο είναι η δραστική ουσία. Το δεύτερο, τρίτο και τέταρτο επίπεδα συχνά αναφέρονται ως παραπομπή σε φαρμακολογικές υπο ομάδες όταν αυτό θεωρείται πιο ενδεικτικό από τις θεραπευτικές ή χημικές υπο ομάδες. [https://www.whocc.no/atc/structure\\_and\\_principles/](https://www.whocc.no/atc/structure_and_principles/), WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology 2019.

<sup>6</sup> Πρόκειται για μια διεθνώς αποδεκτή μονάδα μέτρησης της κατανάλωσης αντιβιοτικών. Ο δείκτης «καθορισμένες ημερήσιες δόσεις (Defined Daily Dose -DDD) ανά 1000 κατοίκους ημερησίως»

Σύμφωνα λοιπόν με τη δημοσιευθείσα Ετήσια Επιδημιολογική Έκθεση του ECDC έτους 2018 «**Antimicrobial consumption in the EU/EEA. Annual epidemiological report for 2018, Surveillance Report**»:

## 2.2 Η ΚΑΤΑΝΑΛΩΣΗ ΑΝΤΙΒΙΟΤΙΚΩΝ ΣΤΗΝ ΕΥΡΩΠΗ: ΕΤΟΣ ΑΝΑΦΟΡΑΣ 2018

28 χώρες τροφοδότησαν το Δίκτυο ESAC – Net με δεδομένα κατανάλωσης αντιμικροβιακών για το 2018. Εξ αυτών, οι 24 χώρες παρείχαν δεδομένα για αμφοτέρους τους τομείς δηλαδή για την κατανάλωση τόσο στο νοσοκομειακό τομέα όσο και στην κοινότητα, τρεις χώρες ανέφεραν δεδομένα μόνο για την κατανάλωση στην κοινότητα, ενώ μια χώρα παρουσίασε συνολικά δεδομένα κατανάλωσης χωρίς να διακρίνει ανάμεσα στους δύο τομείς.

Αναλυτικότερα, σύμφωνα με τα κατωτέρω στοιχεία, τα οποία αναρτώνται στην ηλεκτρονική βάση δεδομένων <https://www.ecdc.europa.eu/en/antimicrobial-consumption/database>:

---

χρησιμοποιείται για την αναφορά της κατανάλωσης αντιβιοτικών στην κοινότητα και στον νοσοκομειακό τομέα.

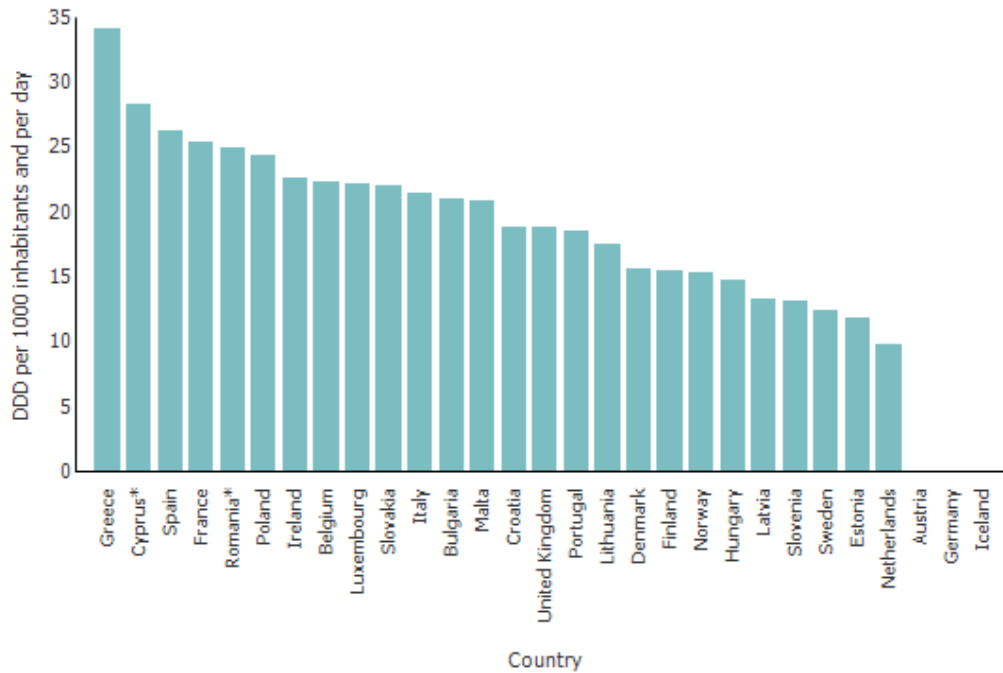
Η αντίστοιχη μέση κατανάλωση, σταθμισμένη βάσει του πληθυσμού, υπολογίζεται με την προσθήκη των προϊόντων κατανάλωσης κάθε χώρας σε DDD ανά 1000 κατοίκους ημερησίως, πολλαπλασιαζόμενα με τον πληθυσμό της χώρας βάσει των πληθυσμιακών δεδομένων που αντλούνται από την Eurostat, και στη συνέχεια διαιρώντας το ποσό αυτό με το συνολικό πληθυσμό της ΕΕ/ΕΟΠ.

Η μεθοδολογία ATC / DDD διευκολύνει την παρουσίαση και τη σύγκριση στατιστικών κατανάλωσης φαρμάκων σε διεθνή, εθνικά και περιφερειακά επίπεδα, παρά τις διαφορές στην ονοματολογία των φαρμάκων, τα μεγέθη συσκευασίας, την τιμολόγηση και τις συνήθεις δοσολογίες.

Για την κατανάλωση αντιβιοτικών στην κοινότητα, έχει αναφερθεί ως προτιμότερος και ο δείκτης «πακέτα ανά 1000 κατοίκους ημερησίως» (DDP) για ένα υποσύνολο χωρών που έχουν πολιτική να διανέμουν ολόκληρα πακέτα ανά αντιβιοτική συνταγή στα φαρμακεία της κοινότητας και παρέχει στοιχεία για τον αριθμό των συσκευασιών που καταναλώθηκαν σύμφωνα με τον δείκτη ATC28 (ημερήσια δόση ανατομικοθεραπευτικοχημικού φαρμάκου). Αυτός ο δείκτης εξετάζει μόνο τα αντιβιοτικά που χορηγούνται από το στόμα, τα οποία αντιπροσωπεύουν και τα περισσότερα αντιβιοτικά για συστηματική χρήση που καταναλώνονται από την κοινότητα και δε λαμβάνει υπόψη τις πληροφορίες σχετικά με τη δοσολογία. Μερικές μελέτες έχουν δείξει ότι ο δείκτης «πακέτα ανά 1.000 κατοίκους ημερησίως» μπορεί να αποτελέσει πολύτιμο πρόσθετο δείκτη για την αξιολόγηση των τάσεων της κατανάλωσης αντιβιοτικών στην ΕΕ στις περιπτώσεις που δεν υπάρχουν στοιχεία επιτήρησης σχετικά με τις συνταγές αντιβιοτικών, όπως συμβαίνει στην περίπτωση του ESAC-Net.

**Γράφημα 1 Κατανάλωση Αντιβιοτικών για συστηματική χρήση (ATC group J01) στην κοινότητα και το νοσοκομειακό τομέα στην Ευρώπη, έτος αναφοράς 2018**

**Consumption of Antibacterials for systemic use (ATC group J01) in the community and hospital sector in Europe, reporting year 2018**



Πηγή: ECDC

**Πίνακας 9 Συνολική Κατανάλωση (σε κοινότητα και νοσοκομειακό τομέα) αντιβιοτικών για συστηματική χρήση (ATC group J01) στις χώρες της ΕΕ / ΕΟΠ, έτη αναφοράς 2009-2018 (εκφράζεται ως DDD / 1000 κατοίκους ημερησίως)**

**Table 1. Total consumption (community and hospital sector) of antibacterials for systemic use (ATC group J01) in EU/EEA countries, 2009–2018 (expressed as DDD per 1 000 inhabitants per day)**

Country	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	Trends in antimicrobial consumption, 2009–2018	CAGR Compound annual growth rate (%)	Trend
Austria	13.6*	13.1*	12.7*	12.2*	14.2*	12.1*	12.1*	11.4*	11.9*	10.4*		-2.9%	↓
Belgium	23.9	24.9	25.4	25.6	24.2	24.0	24.4	24.2	22.8	22.3		-0.8%	↓
Bulgaria	17.3	17.2	18.3	17.4	18.6	20.0	20.1	19.2	20.5	21.0		2.1%	↑
Croatia	20.7	18.8	18.2	20.0	19.2	19.4	19.7	18.7	18.6	18.8		-1.1%	
Cyprus	29.2	26.3	26.9	25.1	23.9	22.2	26.6	28.4	28.9			-0.1%	
Czech Republic	16.6*	16.0*	16.5*	15.7*	16.9*	17.1*	17.4*					0.7%	
Denmark	16.7	17.5	18.3	17.4	17.5	17.1	17.5	17.0	16.2	15.6		-0.7%	
Estonia	11.2	11.4	12.4	12.2	12.0	11.9	12.1	12.0	11.6	11.8		0.6%	
Finland	19.6	19.7	21.5	20.6	19.6	19.1	18.1	17.4	15.7	15.5		-2.6%	↓
France	26.2	25.0	25.1	25.7	25.9	24.9	25.6	25.6	24.7	25.3		-0.4%	
Germany	13.8*	13.4*	13.1*	13.7*	14.5*	13.4*	13.1*	12.8*	12.3*	11.9*		-1.6%	↓
Greece	37.6	35.6	33.4	29.9	29.8	31.0	33.2	33.1	34.2	34.0		-1.1%	
Hungary	15.0	14.8	14.9	14.1	14.5	15.2	15.8	14.4	14.6	14.8		-0.1%	
Iceland	17.2*	19.8	19.8	19.7	19.4	17.1*	17.6*	18.2*	18.8*	20.4*		4.6%	↑
Ireland	19.0	19.0	20.8	21.0	21.6	21.0	23.0	22.0	20.9	22.7		2.0%	↑
Italy	23.7*	24.9	25.1	24.6	25.2	24.5	24.5	24.0	20.9	21.4		-1.9%	↓
Latvia	11.5	12.6	12.9	12.9	13.3	12.6	13.1	12.9	13.9	13.3		1.6%	↑
Lithuania	16.2	14.4	15.5	15.3	17.1	15.1	15.8	15.6	15.7	17.5		0.9%	
Luxembourg	25.7	25.1	25.2	25.0	25.0	23.2	23.5	22.9	22.6	22.2		-1.6%	↓
Malta	19.8	19.9	21.6	20.8	22.2	22.4	21.2	20.9	22.6	20.9		0.6%	
Netherlands	10.1*	10.9	11.0	10.9	10.5	10.3	10.4	10.1	9.8	9.7		-0.4%	↓
Norway	16.3	16.8	17.5	17.9	17.2	16.9	16.8	16.2	15.7	15.3		-0.7%	
Poland	20.1*	18.0*	18.2*	19.9*	20.5*	21.2	24.1	22.0	25.4	24.4		3.6%	
Portugal	20.4	19.9	20.6	20.1	17.6	18.0	18.8	19.0	17.8	18.6		-1.0%	↓
Romania	12.1		26.5	25.9	26.8	26.6	28.0	24.4	24.5	25.0		-0.8%	
Slovakia	23.0		21.4*	19.7	23.2	21.2	24.2	23.6	20.0	22.0		0.5%	
Slovenia	13.5	13.4	13.4	13.2	13.3	13.1	13.3	12.1	12.2	13.2		-0.3%	↓
Spain	15.7†	16.2†	16.6†	15.7†	16.2†	17.1†	17.5†	27.5	26.8	26.0		N/A	
Sweden	15.1	15.2	15.4	15.3	14.2	14.0	13.5	13.2	12.8	12.4		-2.1%	↓
United Kingdom	15.2*	16.5*	16.5*	17.7*	20.4	20.8	20.1	19.7	19.3	18.8		-1.6%	↓
<b>EU/EEA</b>	<b>20.6</b>	<b>19.7</b>	<b>20.9</b>	<b>21.0</b>	<b>21.5</b>	<b>21.1</b>	<b>21.5</b>	<b>20.7</b>	<b>20.2</b>	<b>20.1</b>		<b>-0.3%</b>	

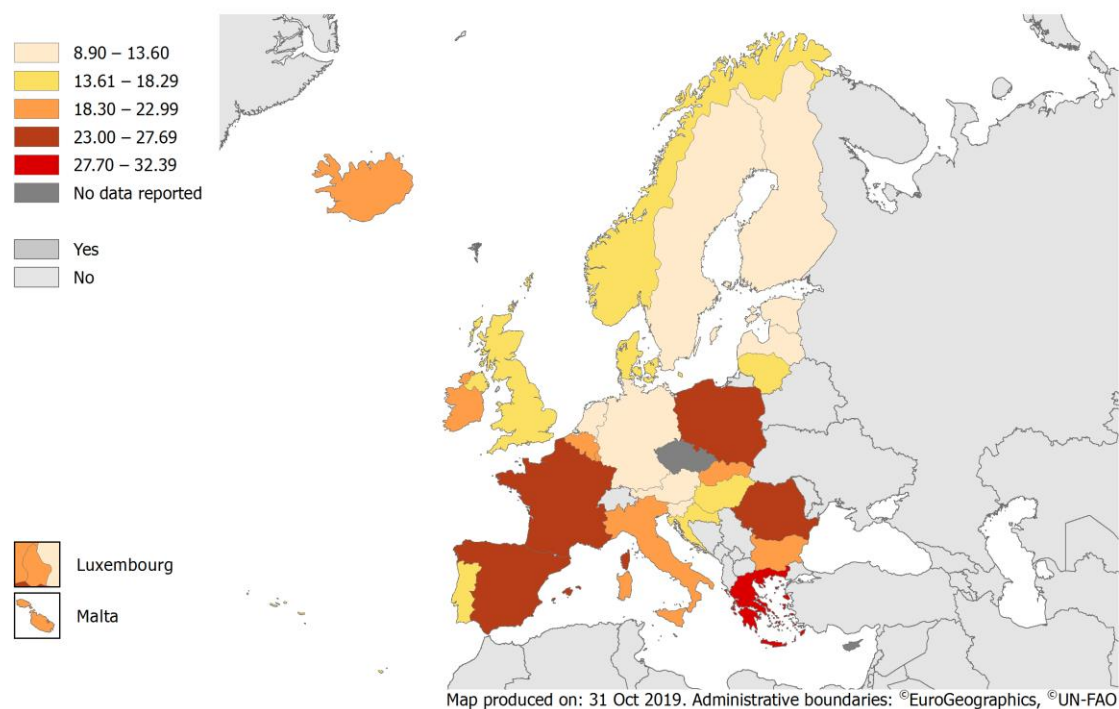
Πηγή: ECDC

Από την αξιολόγηση / σύγκριση των ως άνω συγκεντρωτικών εθνικών δεδομένων εξάγεται το συμπέρασμα ότι κατά το έτος 2018 η μέση συνολική κατανάλωση (στην κοινότητα και το νοσοκομειακό τομέα) των αντιβιοτικών για συστηματική χρήση (ATC ομάδα J01) στις χώρες της ΕΕ / ΕΟΠ ήταν 20.1 DDD ανά 1000 κατοίκους, με εύρος διακύμανσης μεταξύ των χωρών από 9.7 DDD στην Ολλανδία έως 34.0 DDD ανά 1.000 κατοίκους στην Ελλάδα, η οποία κατατάσσεται συντριπτικά πρώτη σε κατανάλωση. Ακολουθούν η Ισπανία (26 DDD / 1.000), η Γαλλία (25,3 DDD / 1.000 κατοίκους) και η Ρουμανία (25 DDD / 1.000 κατοίκους).

Κατά τη χρονική περίοδο 2009-2018 δεν παρατηρείται κάποια στατιστικά σημαντική μεταβολή. Ωστόσο, είναι στατιστικά σημαντικές οι τάσεις μείωσης κατανάλωσης που παρατηρήθηκαν σε 11 χώρες και οι αυξητικές τάσεις κατανάλωσης που παρατηρήθηκαν σε 4 χώρες. Ο μέσος όρος κατανάλωσης αντιβιοτικών για συστηματική χρήση σε αμφοτέρους τους τομείς (στην κοινότητα και στο νοσοκομειακό τομέα) ήταν 2.2 DDDs ανά 1.000 κατοίκους ημερησίως (με εύρος διακύμανσης χωρών: 0.51-6.87).

Η γεωγραφική κατανομή της κατανάλωσης αντιβακτηριακών στην Ευρώπη για το έτος 2018 φαίνεται γλαφυρά στον κατωτέρω Χάρτη που παρήχθη στις 31 Οκτωβρίου 2019. Η Ελλάδα είναι η μόνη χώρα που χρωματίζεται με κόκκινο χώρα, ως η χώρα με την υψηλότερη κατανάλωση (εύρος διακύμανσης 27.70 – 32.39 DDDs).

**Χάρτης 1** Γεωγραφική κατανομή της συνολικής κατανάλωσης (σε κοινότητα και νοσοκομειακό τομέα) αντιβακτηριακών για συστηματική χρήση (ATC group J01) στις χώρες της ΕΕ / ΕΟΠ, 31 Οκτωβρίου 2019

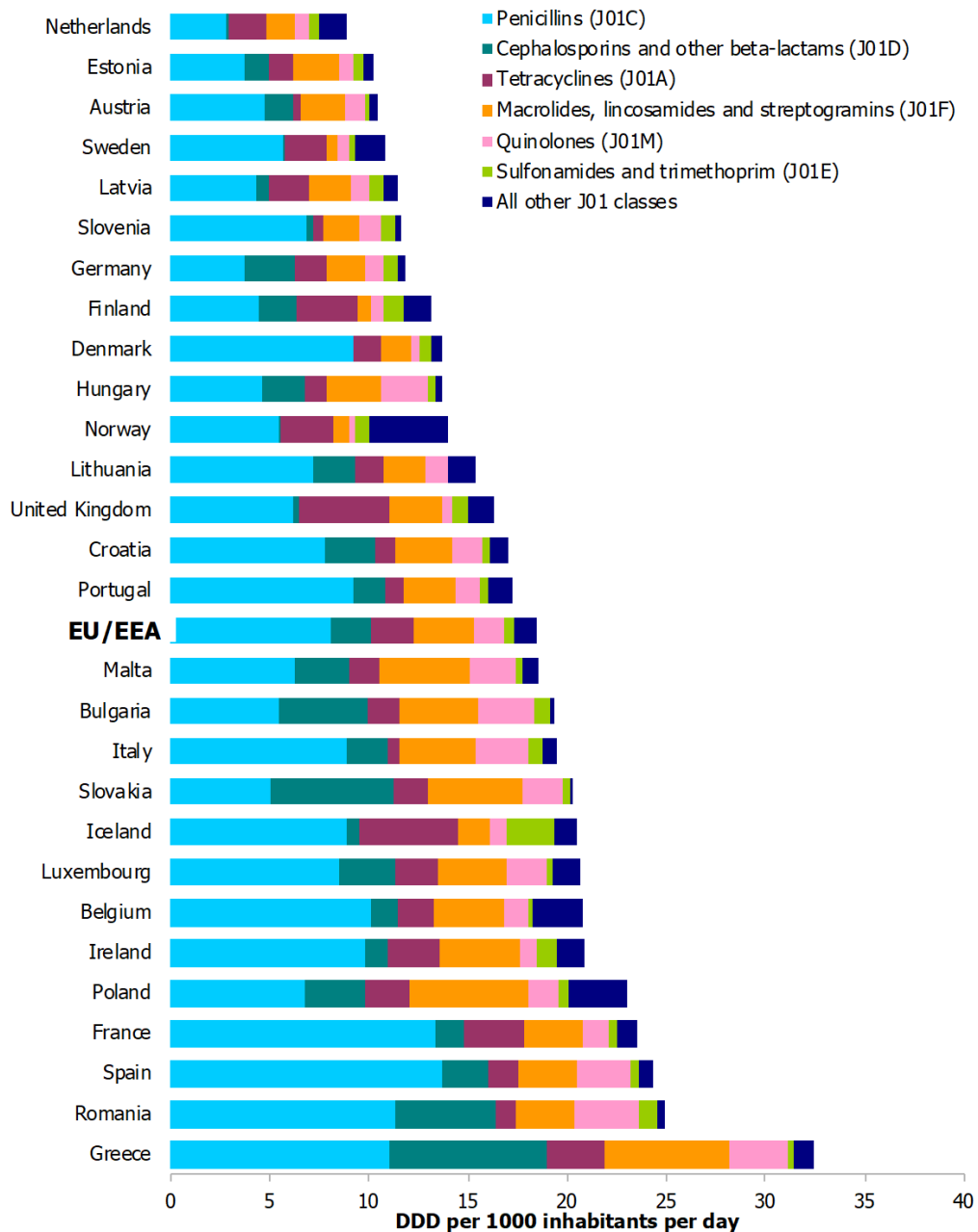


Πηγή: ECDC

Σχετικά με τις συνηθέστερα χρησιμοποιούμενες ομάδες αντιμικροβιακών δραστικών ουσιών που καταναλώθηκαν στις χώρες της ΕΕ / ΕΟΠ το έτος 2018, ταξινομημένες σύμφωνα με το ATC Σύστημα, δηλαδή: α) Πενικιλίνες (J01C), β) Κεφαλοσπορίνες και άλλες Βήτα λακτάμες (J01D), γ) Τετρακυκλίνες (J01A), δ)

Μακρολίδες, λινκοζαμίδες και στρεπτογραμμίνες (J01F), ε) Κινολόνες (J01M), στ) Σουλφοναμίδες και τριμεθοπρίμη (J01E) και ζ) Όλες οι υπόλοιπες J01 τάξεις, παρατίθενται τα δύο κατωτέρω Ραβδογράμματα χωριστά για την κοινότητα και το νοσοκομειακό τομέα:

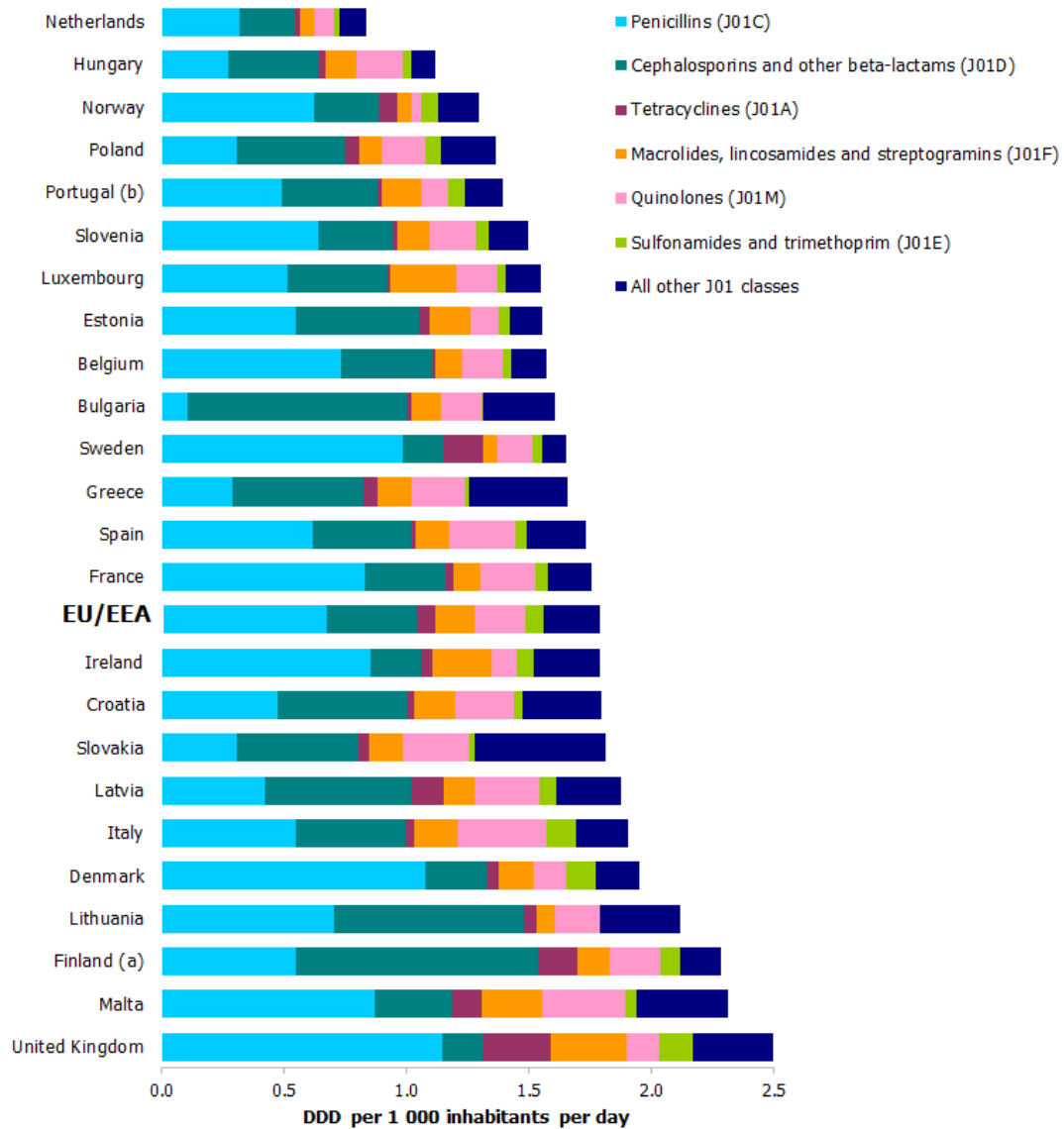
**Γράφημα 2 Κατανάλωση αντιβιοτικών για συστηματική χρήση (ATC group J01) ανά χώρα και ATC ομάδα επιπέδου 3 στην κοινότητα στις χώρες της ΕΕ / ΕΟΠ το έτος 2018 (εκφράζεται ως DDD ανά 1000 κατοίκους ημερησίως)**



Πηγή: ECDC



**Γράφημα 3 Κατανάλωση αντιβακτηριακών για συστηματική χρήση (ATC group J01) στο νοσοκομειακό τομέα, ανά χώρα και ATC ομάδα στις χώρες της ΕΕ / ΕΟΠ το έτος 2018 (εκφράζεται ως DDD ανά 1000 κατοίκους ημερησίως)**



Πηγή: ECDC

### 2.3 Η ΚΑΤΑΝΑΛΩΣΗ ΑΝΤΙΒΙΟΤΙΚΩΝ ΣΤΗΝ ΕΛΛΑΔΑ: ΕΤΟΣ ΑΝΑΦΟΡΑΣ 2018

Η Ελλάδα προβαίνει σε μέτρηση της κατανάλωσης αντιβιοτικών μέσω της βάσης δεδομένων που διαθέτει ο Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων για την επιτήρηση της επάρκειας φαρμάκων στην αγορά, με συλλογή και επεξεργασία των δεδομένων πωλήσεων των φαρμακευτικών εταιρειών και φαρμακαποθηκών.

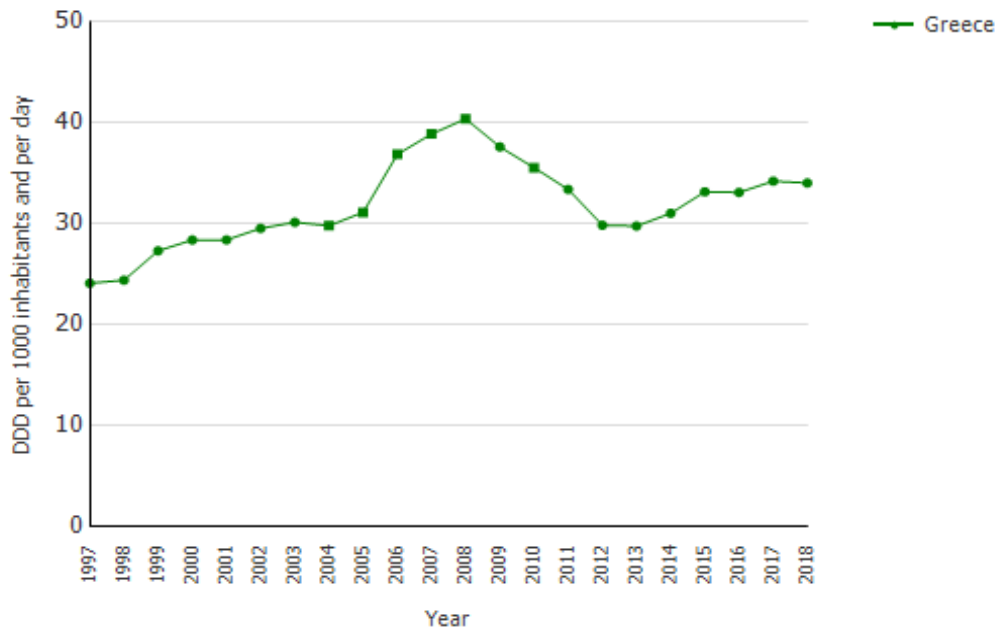
Ειδικά για το νοσοκομειακό τομέα, ο δείκτης της κατανάλωσης των αντιβιοτικών για πρώτη φορά ξεκίνησε να επιτηρείται το έτος 2015 με τη σταδιακή συμμετοχή όλων των νοσοκομείων της χώρας. Τα δεδομένα παρέχονται από τα φαρμακεία των νοσοκομείων που συμμετέχουν στην επιτήρηση και αποδίδονται εξαμηνιαίως στο γραφείο Νοσοκομειακών Λοιμώξεων και Μικροβιακής Αντοχής του ΕΟΔΥ το οποίο με τη σειρά του τροφοδοτεί το Δίκτυο ESAC – Net με τα εθνικά δεδομένα κατανάλωσης αντιμικροβιακών.

Από τα δημοσιοποιηθέντα επιδημιολογικά στοιχεία, προκύπτει ότι η Ελλάδα παραμένει σταθερά πρώτη μεταξύ των ευρωπαϊκών κρατών σε κατανάλωση αντιμικροβιακών. Όπως προελέχθη, για το έτος 2018, υπολογίσθηκε ότι αντιστοιχούν 34,0 ημερήσιες καθορισμένες δόσεις (DDD) ανά 1.000 κατοίκους έναντι 20,1 DDD/1.000 κατοίκους που είναι ο μέσος όρος κατανάλωσης στις χώρες της ΕΕ / ΕΟΠ.

Για τη χρονική περίοδο από 1997 έως 2018, η διακύμανση της κατανάλωσης αντιμικροβιακών σε εθνικό επίπεδο αποτυπώνεται στο παρακάτω διάγραμμα:

**Γράφημα 4** Τάση κατανάλωσης αντιμικροβιακών στην ATC ομάδα J01 (αντιβακτηριακά για συστηματική χρήση) στην κοινότητα και το νοσοκομειακό τομέα στην Ελλάδα από το 1997 έως το 2018.

**Trend of the consumption of antimicrobials in ATC group J01 (antibacterials for systemic use) in the community and hospital sector in Greece from 1997 to 2018**



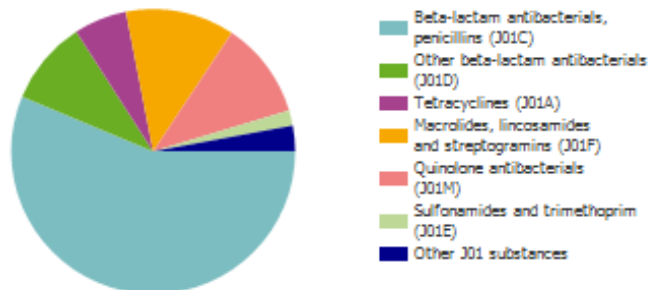
Πηγή: ECDC

Παρατηρούμε την αυξητική τάση κατανάλωσης αντιμικροβιακών για τη χρονική περίοδο από 2000 έως 2008 οπότε και σημειώθηκε η μέγιστη μέση κατανάλωση με αντιστοιχία 45,2 DDD/1.000 κατοίκους ημερησίως, σε εθνικό επίπεδο. Ακολουθεί καθοδική τάση κατανάλωσης έως το 2013 ενώ από το έτος 2014 έως το 2018 σημειώνεται και πάλι συνεχής αυξητική τάση.

Σχετικά με τις συνηθέστερα χρησιμοποιούμενες ομάδες αντιμικροβιακών δραστικών ουσιών που καταναλώθηκαν στην Ελλάδα το έτος 2018, ταξινομημένες σύμφωνα με το ATC Σύστημα, δηλαδή: α) Βήτα Λακτάμες, Πενικιλίνες (J01C), β) Άλλες Βήτα λακτάμες (J01D), γ) Τετρακυκλίνες (J01A), δ) Μακρολίδες, λινκοζαμίδες και στρεπτογραμμίνες (J01F), ε) Κινολόνες (J01M), στ) Σουλφοναμίδες και τριμεθοπρίμη (J01E) και ζ) Όλες οι υπόλοιπες J01 τάξεις, παρατίθενται τα δύο κατωτέρω κυκλικά Γραφήματα χωριστά για την κοινότητα και το νοσοκομειακό τομέα:

### Γράφημα 5 Κατανομή της κατανάλωσης στην κοινότητα (τομέας πρωτοβάθμιας περίθαλψης) της ATC ομάδας J01

Distribution of the consumption in the community (primary care sector) of ATC group J01

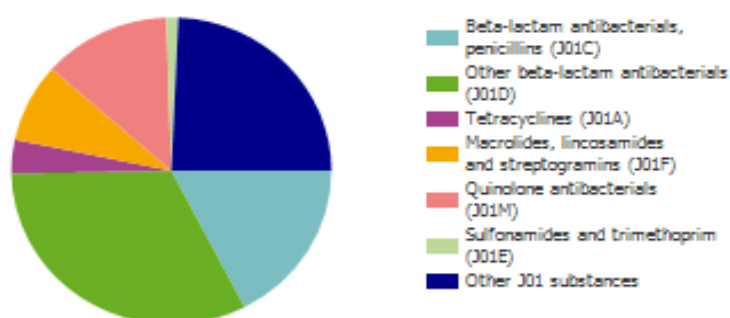


Πηγή: ECDC

Εκ του ως άνω γραφήματος εξάγεται το συμπέρασμα ότι πρώτες σε κατανάλωση αντιμικροβιακές ουσίες στην κοινότητα είναι οι Β – λακτάμες ενώ οι πενικιλίνες αποτελούν την υποομάδα με το μεγαλύτερο ποσοστό χρήσης στον τομέα πρωτοβάθμιας περίθαλψης στην Ελλάδα.

### Γράφημα 6 Κατανομή της κατανάλωσης στο νοσοκομειακό τομέα της ATC ομάδας J01

Distribution of the consumption in the hospital sector of ATC group J01



Πηγή: ECDC

Εκ του ως άνω γραφήματος εξάγεται το συμπέρασμα ότι πρώτες σε κατανάλωση αντιμικροβιακές ουσίες στο νοσοκομειακό τομέα είναι οι Β – λακτάμες και ακολουθούν οι λοιπές (J01) αντιβακτηριακές δραστικές ουσίες. Σημειωτέον ότι ειδικά στο νοσοκομειακό

τομέα, χορηγούνται σε ποσοστό 48,4% αντιμικροβιακές δραστικές ουσίες τελευταίας γενιάς (κολιστίνη, τιγκεκυκλίνη, λινεζολίδη, δαπτομυκίνη) ενώ υψηλή είναι και η κατανάλωση προωθημένων αντιβιοτικών (π.χ. καρβαπένες, γλυκοπεπτίδια) για την αντιμετώπιση λοιμώξεων από πολυανθεκτικά βακτήρια που ενδημούν στις εγκαταστάσεις των ελληνικών νοσηλευτικών ιδρυμάτων (healthcare sector related infections). Σε κλειστά τμήματα όπως π.χ. ΜΕΘ και χειρουργεία είναι μεγαλύτερη η κατανάλωση των εν λόγω ομάδων δραστικών ουσιών λόγω ακριβώς της επιδημιολογικής κατάστασης του νοσοκομειακού περιβάλλοντος.

Τα αναλυτικά δεδομένα κατανάλωσης αντιβακτηριακών για συστηματική χρήση (ATC ομάδα J01) στην Ελλάδα, στην κοινότητα και το νοσοκομειακό τομέα, τα οποία εκφράζονται σε DDD ανά 1000 κατοίκους ημερησίως για το έτος 2018, παρατίθενται στον παρακάτω Πίνακα:

**Πίνακας 10 Κατανάλωση ανά ομάδα αντιμικροβιακών ATC group J01, χωριστά για την κοινότητα και το νοσοκομειακό τομέα, έτος 2018 (εκφράζεται ως DDD/1000 κατοίκους ημερησίως)**

ATC group J01	Community (primary care sector)	Hospital sector
Beta-lactam antibacterials, penicillins (J01C)	11.06	0.29
Other beta-lactam antibacterials (J01D)	7.86	0.54
Tetracyclines (J01A)	2.93	0.06
Macrolides, lincosamides and streptogramins (J01F)	6.35	0.14
Quinolone antibacterials (J01M)	2.93	0.21
Sulfonamides and trimethoprim (J01E)	0.30	0.02
Other J01 substances	0.95	0.40
<b>Total</b>	<b>32.39</b>	<b>1.66</b>

Πηγή: ECDC

Εκ του ως άνω Πίνακα εξάγεται το συμπέρασμα ότι σε εθνικό επίπεδο, πρώτες σε κατανάλωση αντιβακτηριακές ουσίες στο νοσοκομειακό τομέα αναδεικνύονται οι Β – λακτάμες και στην κοινότητα η υποομάδα των πενικιλινών. Στην κοινότητα, δηλαδή στον τομέα πρωτοβάθμιας περίθαλψης εντοπίζεται εξάλλου και η υπερκατανάλωση φαρμάκων

στην Ελλάδα, με 32.39 DDD ανά 1000 κατοίκους έναντι 18.4 DDD που είναι ο μέσος όρος των χωρών της ΕΕ / ΕΟΠ.

Εν αντιθέσει, στον ελληνικό νοσοκομειακό τομέα παρατηρούνται βελτιωτικές τάσεις ως προς την ορθή χρήση αντιμικροβιακών με 1.66 DDD ανά 1000 κατοίκους το έτος 2018 όταν μάλιστα το έτος 2009 η μέση κατανάλωση είχε μετρηθεί σε 3.02 DDD ανά 1000 κατοίκους. Μάλιστα, η Ελλάδα καταγράφει πλέον χαμηλότερη κατανάλωση από τη μέση αντίστοιχη στο νοσοκομειακό τομέα των χωρών της ΕΕ / ΕΟΠ που για το έτος 2018 ανέρχεται σε 1.79 DDD ανά 1000 κατοίκους. Πρώτη χώρα σε κατανάλωση στο συγκεκριμένο τομέα κατατάσσεται το Ηνωμένο Βασίλειο με 2.47 DDD / 1000 κατοίκους.

### **3. ΣΥΝΟΨΗ ΚΕΦΑΛΑΙΟΥ**

Η μείωση της μη αναγκαίας και μη κατάλληλης χρήσης των αντιμικροβιακών φαρμάκων αποτελεί προτεραιότητα στις πολιτικές δημόσιας υγείας. Ενδεικτικό της σπουδαιότητας του εν λόγω ζητήματος είναι ότι το Ευρωπαϊκό Κέντρο Ελέγχου και Πρόληψης Νοσημάτων (ECDC) έχει ήδη από το έτος 2008 καθιερώσει ετησίως την 18<sup>η</sup> Νοεμβρίου ως Ευρωπαϊκή Ημέρα Ευαισθητοποίησης για την Ορθολογική Χρήση των Αντιβιοτικών (European Awareness Antibiotic Day -EAAD). Επιπρόσθετα, ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας, περί τα τέλη του 2015 καθιέρωσε την πρώτη «Παγκόσμια Εβδομάδα Ευαισθητοποίησης για την Ορθολογική Χρήση των Αντιβιοτικών».

Όπως αναφέρθηκε και εισαγωγικά, η συστηματική επιδημιολογική καταγραφή των δεδομένων κατανάλωσης και η διενέργεια ερευνών μεγάλης κλίμακας για την εξεύρεση των αιτιολογικών παραγόντων που επηρεάζουν δυσμενώς τους ποιοτικούς δείκτες χρήσης αντιμικροβιακών από όλους τους εμπλεκόμενους είναι κεντρικής σημασίας για το σχεδιασμό αποτελεσματικών παρεμβάσεων σε επάλληλα επίπεδα, που εκκινούν από το επίπεδο της κοινότητας και εκτείνονται έως την εφαρμογή σχεδίων δράσης παγκοσμίου βεληνεκού (Mazińska et al 2017).

Η Ελλάδα κατατάσσεται πρώτη ανάμεσα στις χώρες της ΕΕ/ΕΟΠ στην κατανάλωση αντιβιοτικών με δυσμενείς συνέπειες όχι μόνο για την υγεία των ασθενών αλλά και τη δημόσια υγεία εν γένει, λαμβανομένης υπόψη της δημοσιονομικής επιβάρυνσης που συνεπάγεται η αυξημένη φαρμακευτική δαπάνη ειδικά και η δαπάνη

ιατροφαρμακευτικής περίθαλψης λόγω αύξησης της νοσηρότητας μεσοπρόθεσμα και μακροπρόθεσμα.

Ενθαρρυντικό είναι το γεγονός ότι στο νοσοκομειακό τομέα παρατηρούνται μειωτικές τάσεις κατανάλωσης αντιβιοτικών, σε εθνικό επίπεδο, οι οποίες αποδεικνύουν ότι έχουν αρχίσει και αποδίδουν οι συντονισμένες δράσεις των πολιτικών δημόσιας υγείας (κατευθυντήριες οδηγίες, εκπαιδευτικά προγράμματα, σύσταση επιτροπών επιτήρησης μικροβιακής αντοχής από ειδικούς λοιμωξιολόγους / νοσηλευτικό ίδρυμα κλπ.) που έχουν επικεντρωθεί στο συγκεκριμένο τομέα (Baehren et al 2010).

Εν αντιθέσει, στην κοινότητα εντοπίζεται το μεγαλύτερο ποσοστό κατανάλωσης αντιβιοτικών και δη με αυξητικές τάσεις, αναδεικνύοντας ως επιτακτική την ανάγκη στόχευσης του συγκεκριμένου τομέα με αποτελεσματικές παρεμβάσεις που θα απευθύνονται στους επαγγελματίες υγείας (ιατρούς – νοσηλευτές – φαρμακοποιούς), στους λοιπούς εμπλεκόμενους στη διακίνηση των φαρμάκων (π.χ. φαρμακευτικούς αντιπροσώπους) αλλά και στους ίδιους τους καταναλωτές - ασθενείς.

Παράγοντας που θα πρέπει να ληφθεί υπόψη είναι ότι ειδικά για την κατανάλωση αντιβιοτικών χωρίς ιατρική συνταγή (αυτοθεραπεία) ναί μεν έχουμε ποσοτική / αριθμητική επιμέτρηση μέσω των δεδομένων πώλησης φαρμάκων από φαρμακαποθήκες / φαρμακεία, ωστόσο δεν είναι δυνατή η εξαγωγή ποιοτικών δεδομένων που αφορούν στις συχνότερα χρησιμοποιούμενες δραστικές ουσίες ή συνδυασμούς δραστικών ουσιών, στις νόσους / συμπτώματα υπό αντιμικροβιακή αυτοθεραπεία κλπ. (Versporten et al 2018, Stanic et al 2018, Coenen et al 2007)<sup>7</sup>. Σύμφωνα με τρεις επίσημες πανελλαδικές δημοσκοπήσεις διαπιστώθηκαν αυξητικές τάσεις στην κατανάλωση αντιμικροβιακών στην κοινότητα, που ανήλθε σε 25% το 2007, σε 47% το 2009 και 57% το 2010 για την αντιμετώπιση λοιμώξεων του αναπνευστικού με κυριότερα συμπτώματα πονόλαιμο, συνάχι, βήχα και

---

<sup>7</sup> Η ποιότητα των δεδομένων κατανάλωσης αντιμικροβιακών εξαρτάται από τον τύπο των δεδομένων που είναι διαθέσιμα για κάθε τομέα. Για το Δίκτυο ESAC-Net, οι χώρες παρέχουν δεδομένα πωλήσεων και / ή αποζημίωσης και κάθε πηγή έχει τα πλεονεκτήματα και τους περιορισμούς της. Ο μεγαλύτερος περιορισμός των δεδομένων αποζημίωσης είναι ότι τα αντιμικροβιακά που διατίθενται χωρίς συνταγή καθώς και τα συνταγογραφούμενα αντιβιοτικά που δεν αποζημιώνονται δεν περιλαμβάνονται στα δεδομένα. Για το λόγο αυτό, στην ετήσια Έκθεση επισημαίνονται οι χώρες που αναφέρουν δεδομένα αποζημίωσης και είναι γνωστό ότι έχουν σημαντικό ποσοστό αντιμικροβιακών τα οποία διατίθενται χωρίς συνταγή. Περαιτέρω, ο τύπος (πηγή) δεδομένων σε κάποιες χώρες μπορεί να μεταβληθεί από το ένα έτος στο επόμενο, επηρεάζοντας ενδεχομένως τα αποτελέσματα των προτύπων και τάσεων κατανάλωσης μικροβιακών (Van Boeckel et al 2014, Safrany & Monnet 2012).

χαμηλό πυρετό, δηλαδή για κοινές ιογενείς λοιμώξεις για τις οποίες η χρήση αντιβιοτικών δεν έχει κανένα όφελος ή για ήπια συμπτώματα ευχερώς αυτοπεριοριζόμενα χωρίς φαρμακευτική αγωγή. Είναι όμως ακόμα πιο ενδιαφέρον ότι το 10% των συμμετεχόντων δήλωσε ότι αγόρασε αντιβιοτικά από το φαρμακείο χωρίς συνταγή ιατρού. Επίσης, σύμφωνα με μελέτη του 2010 με στόχο την αντοχή του πνευμονιόκοκκου στα αντιβιοτικά και τις πρακτικές κατανάλωσης σε παιδιά προσχολικής ηλικίας, η χρήση αντιβιοτικών σε αυτές τις ηλικιακές ομάδες παρέμενε πολύ υψηλή σε σχέση με τον αριθμό και το είδος των λοιμώξεων που εμφανίζει κάθε παιδί (ΚΕΕΛΠΝΟ 2016).

Αναφορικά με τους συνταγογραφούντες στην κοινότητα, καθίσταται προφανές ότι οι εφαρμοζόμενες πολιτικές (π.χ. το μέτρο της ηλεκτρονικής συνταγογράφησης) δεν έχουν αποδώσει τα αναμενόμενα αποτελέσματα όσον αφορά στον περιορισμό των χορηγούμενων αντιβιοτικών. Κατ' επέκταση, κρίνεται επιβεβλημένη η διερεύνηση των γνώσεων, των στάσεων και των λοιπών αιτιολογικών (εξωτερικών) παραγόντων που επηρεάζουν τη συνταγογραφική συμπεριφορά των ιατρών του πρωτοβάθμιου τομέα για την κατάστρωση και υλοποίηση αποτελεσματικών δράσεων στοχευμένων στη συγκεκριμένη πληθυσμιακή ομάδα αναφοράς, αναγνωρίζοντας τον κρίσιμο ρόλο τους για την επίτευξη της ορθολογικής χρήσης αντιβιοτικών αλλά και τις διαχρονικές και επίμονες παθογένειες του συγκεκριμένου κλάδου (π.χ. διαγνωστική αβεβαιότητα, φόρτος εργασίας, επίδραση οικογενειακού περιβάλλοντος ασθενή) που συναντώνται όχι μόνο στην Ελλάδα αλλά και σε ευρωπαϊκό και διεθνές επίπεδο (Borg 2014).

Εν συνόψει, προσφάτως, παρατηρείται η έντονη κινητοποίηση των ιθυνόντων που διαμορφώνουν τις Πολιτικές Δημόσιας Υγείας σχετικά με την προώθηση της συνετής χρήσης αντιμικροβιακών σε παγκόσμια κλίμακα (ECDC 2018). Αυτό οφείλεται κυρίως στο γεγονός ότι η μη ορθολογική κατανάλωση αντιβιοτικών έχει εντοπισθεί ως ένας από τους κύριους αιτιολογικούς παράγοντες της μαζικής ανάπτυξης μικροβιακής αντοχής των βακτηρίων που καθιστούν ανενεργές τις περισσότερες κατηγορίες / ομάδες των χορηγούμενων δραστικών ουσιών. Το γεγονός αυτό, σε συνδυασμό με τη μη ανακάλυψη νέων αντιμικροβιακών κατά τις τελευταίες δεκαετίες, έχει ως αποτέλεσμα τη δραματική συρρίκνωση των θεραπευτικών επιλογών για την αντιμετώπιση βακτηριακών λοιμώξεων από ταχύτατα αναπτυσσόμενους και ευρέως μεταδιδόμενους πολυανθεκτικούς μικροοργανισμούς οι οποίοι στην πλειονότητα των ιατρικών περιπτώσεων αποβαίνουν θανάσιμοι. Το επόμενο κεφάλαιο αφιερώνεται στη συγκεκριμένη προβληματική.



## ΚΕΦΑΛΑΙΟ Γ' Η ΜΙΚΡΟΒΙΑΚΗ ΑΝΤΟΧΗ

### 1. ΕΝΝΟΙΟΛΟΓΙΚΟ ΠΕΛΙΟ ΜΙΚΡΟΒΙΑΚΗΣ ΑΝΤΟΧΗΣ

#### 1.1 ΟΡΙΣΜΟΣ ΜΙΚΡΟΒΙΑΚΗΣ ΑΝΤΟΧΗΣ

Με τον όρο «μικροβιακή αντοχή» εννοούμε την αντίσταση ενός μικροοργανισμού έναντι ενός ή περισσοτέρων αντιβιοτικών δηλαδή την ικανότητα του μικροοργανισμού να εξουδετερώνει, με διάφορους μηχανισμούς, τη δράση του αντιβιοτικού εναντίον του. Η μικροβιακή αντοχή εμφανίζεται είτε ως εγγενής ή ιδιοσυστατική σε συγκεκριμένες δραστικές ουσίες ή συνδυασμούς αντιμικροβιακών είτε ως επίκτητη που προκαλείται από μεταβολές στα βακτηριακά γένη ή απόκτηση γονιδίων εξωγενούς αντίστασης που μεταφέρεται από κινητά γενετικά στοιχεία τα οποία μπορούν να διασπαρούν οριζοντίως μεταξύ των βακτηρίων.

#### 1.2 ΙΣΤΟΡΙΚΗ ΕΞΕΛΙΞΗ ΜΙΚΡΟΒΙΑΚΗΣ ΑΝΤΟΧΗΣ

Ο Ehrlich ήταν ο πρώτος, εν έτει 1914, που παρατήρησε την ικανότητα των μικροοργανισμών να αντιστέκονται στη δράση των αντιμικροβιακών ουσιών, την οποία και ονόμασε «Arzneifestigkeit» δηλαδή «οχύρωση απέναντι στα φάρμακα».

Με τη χρήση της πενικιλίνης σε μαζική κλίμακα, ήδη από το έτος 1941 ανιχνεύθηκαν στελέχη *Staphylococcus aureus* που ανέπτυξαν ανθεκτικότητα (MRSA) όταν οι Abraham και Chain απομόνωσαν ένα ένζυμο ικανό να την ιδρολύει και ακολούθως να την καθιστά ανενεργή. Εξάλλου, ο ίδιος ο Fleming το 1945<sup>8</sup> επεσήμανε ότι η χορήγηση της πενικιλίνης σε χαμηλότερη δοσολογία της ενδεδειγμένης οδηγούσε στην ανάπτυξη ανθεκτικών βακτηριακών στελεχών και προέβλεψε τη σημαντική μείωση της δραστικότητας των αντιμικροβιακών κατά τις επόμενες δεκαετίες. Πράγματι, μέσα σε λίγα μόλις έτη, τα νοσοκομειακά βακτηριακά στελέχη εμφάνισαν ανθεκτικότητα και στη

<sup>8</sup> Ο Sir Alexander Fleming έκανε την εξής παρατήρηση σε συνέντευξή του το 1945: «*In such cases, the thoughtless person playing with penicillin is morally responsible for the death of the man who finally succumbs to infection with the penicillin resistant organism. I hope this evil can be averted*» (New York Times, 1945).

μεθικιλίνη δηλαδή σε πενικιλίνες δεύτερης γενιάς σε ποσοστό 38% ενώ σήμερα το ποσοστό ανέρχεται σε περίπου 80% (Barrett et al 1968).

Το φαινόμενο επαναλήφθηκε με τη χρήση της στρεπτομυκίνης, της χλωραμφενικόλης και της τετρακυκλίνης. Η μη ίαση ασθενών που είχαν προσβληθεί από γονόρροια συνδέθηκε με την ανάπτυξη της αντοχής σε σουλφοναμίδες ενώ το 1953, κατά την επιδημία σιγκέλλωσης στην Ιαπωνία, απομονώθηκε ένα στέλεχος της *Shigella dysenteriae*, το οποίο εμφάνιζε παράλληλη αντοχή στη χλωραμφενικόλη, τη τετρακυκλίνη, τη στρεπτομυκίνη και τις σουλφοναμίδες. Το 1969 απομονώθηκε ο πρώτος ανθεκτικός στην πενικιλίνη πνευμονιόκοκκος.

Σήμερα, βακτηριακή ανθεκτικότητα έχει παρατηρηθεί έναντι όλων των ομάδων αντιμικροβιακών δηλαδή όλα τα είδη βακτηρίων έχουν αναπτύξει μηχανισμούς αντίστασης σε μία ή περισσότερες δραστικές ουσίες, ομάδες δραστικών ουσιών ή συνδυασμούς δραστικών ουσιών, με αποτέλεσμα να είναι περισσότερο από ορατός ο κίνδυνος εκμηδένισης των θεραπευτικών επιλογών για την αντιμετώπιση συγκεκριμένων βακτηριακών λοιμώξεων.

Ωστόσο, μέχρι τη δεκαετία του 90' δεν είχε γίνει αντιληπτή η έκταση του προβλήματος. Μόλις τα τελευταία χρόνια, η παγκόσμια επιστημονική κοινότητα βρίσκεται σε διαρκή επαγρύπνηση έχοντας πλέον κατανοήσει ότι λόγω της αυξανόμενης εμφάνισης μικροβιακής αντοχής που καθιστά ανενεργές τις περισσότερες κατηγορίες αντιμικροβιακών σε συνδυασμό με την έλλειψη παραγωγής νέων φαρμακευτικών σκευασμάτων βρισκόμαστε μπροστά στον ορατό κίνδυνο της λοιμωξιολογικής παλινδρόμησης στη προ – αντιμικροβιακή χρονική περίοδο με ολέθριες επιδημιολογικές συνέπειες, όπως θα καταδειχθεί αμέσως κατωτέρω.

### 1.3 ΟΙ ΚΥΡΙΟΤΕΡΟΙ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΜΙΚΡΟΒΙΑΚΗΣ ΑΝΤΟΧΗΣ

Τα διάφορα βακτηριακά είδη έχουν αναπτύξει τους εξής χαρακτηριστικούς μηχανισμούς μικροβιακής αντοχής σε βιοχημικό επίπεδο:

**A.** Μετατροπή η παράκαμψη του στόχου δράσης ώστε το αντιβιοτικό να μην μπορεί να συζευχθεί με το βακτηριακό κύτταρο και έτσι να χάνεται η δραστικότητά του. Εδώ αναφέρονται οι μεταλλαγές της γυράσης/τοποϊσομεράσης οι οποίες καθιστούν τον μικροοργανισμό ανθεκτικό στις κινολόνες, οι μεταλλαγές στο ριβόσωμα οι οποίες καθιστούν τον μικροοργανισμό ανθεκτικό στις μακρολίδες, οι μεταβολές στη δομή της πενικιλιοδεσμευτικής πρωτεΐνης (PBP) στα βακτήρια με αποτέλεσμα η πενικιλίνη να μη

μπορεί πλέον να δεσμεύεται με αυτή την πρωτεΐνη (Nikaido 2009).

**B.** Παραγωγή ενζύμων / ενζυμική αδρανοποίηση του αντιβιοτικού. Σε αυτήν την περίπτωση, παρατηρείται εμπλουτισμός του βακτηρίου με ένζυμα (β – λακταμάσες, τροποποιητικά αμινογλυκοσιδών) τα οποία μεταφέρονται στο μικροβιακό κύτταρο με πλασμίδια, τρασποζόνια και άλλους μηχανισμούς οριζόντιας μεταφοράς γενετικού υλικού και διασπών το αντιβιοτικό. Ενδεικτικά, το βακτηριακό στέλεχος *K.pneumoniae* παράγει β-λακταμάσες εκτεταμένου φάσματος (extended spectrum β-lactamases - ESBLs), που καταστρέφουν τον αμιδικό δεσμό του δακτυλίου των β- λακταμών αναπτύσσοντας αντοχή σε ευρύ φάσμα της συγκεκριμένης ομάδας αντιμικροβιακών δραστικών ουσιών (Ebimieowei & Ibemologi 2016, Munita & Arias 2016).

**Γ.** Διαταραχές διαπερατότητας του μικροβιακού τοιχώματος / κυτταρικής μεμβράνης με απώλεια των πορινών, δηλαδή των πρωτεϊνών της εξωτερικής μεμβράνης (Outer Membrane Proteins, OMPs) των Gram αρνητικών βακτηρίων που εμπλέκονται στη μεταφορά, την πρόσληψη ή την εκροή των χημικών ενώσεων μεταξύ των οποίων και των αντιβιοτικών<sup>9</sup>, με αποτέλεσμα χαμηλότερα επίπεδα αντιβιοτικού (κεφαλοσπορίνες, καρβαπένες, φθοριοκινολόνες, χλωραμφενικόλη) να φτάνουν στο στόχο (Pagès et al 2008).

**Δ.** Αύξηση της απέκκρισης της δραστικής ουσίας μέσω αντλιών εκροής. δηλαδή μεμβρανικών πρωτεϊνών (τα γονίδια που τις κωδικοποιούν εντοπίζονται σε χρωμοσώματα ή σε πλασμίδια) που απομακρύνουν το αντιβιοτικό από το κύτταρο και πετυχαίνουν χαμηλότερη συγκέντρωσή του στο στόχο. Οι περισσότερες αντλίες εκροής είναι σε θέση να αντλούν ένα ευρύ φάσμα αντιβιοτικών π.χ. μακρολίδες, τετρακυκλίνες και φθοριοκινολόνες και έτσι να καθιστούν ανθεκτικούς τους οργανισμούς σε πολλά είδη αντιβιοτικών. Συχνά, οι μη ειδικές αντλίες εκροής συνδέονται με την βακτηριακή πολυαντοχή. Σχετικά πρόσφατα, εμφανίστηκε ένα νέο σύστημα εκροής τύπου RND (το KexD) που συμβάλλει στην επίκτητη αντοχή του βακτηριακού στελέχους *K.pneumoniae* (Kapoor et al 2017, Ogawa et al 2012, Nikaido 2009).

Οι εν λόγω μηχανισμοί αποτελούν τη φυσική βιολογική απόκριση των μικροοργανισμών σε επιλεκτική πίεση που προκαλείται από το περιβάλλον που διαβιούν (καιρικές συνθήκες, τρόφιμα, οξυγόνο, νερό, αντιμικροβιακά) δηλαδή πρόκειται για φυσιολογικό εξελικτικό φαινόμενο προσαρμοστικότητας και επιβίωσής τους. Μάλιστα οι

<sup>9</sup> Τα αντιβιοτικά μπορούν να μεταφερθούν μέσα σε ένα κύτταρο με διάχυση μέσω διαύλων πορίνης, με διάχυση μέσω της διπλοστοιβάδας και με αυτοπρόσληψη.

μεταλλαγές των μικροοργανισμών είναι μόνιμες και μεταβιβάζονται και στις επόμενες γενιές.

Η αναπτυχθείσα μικροβιακή ανθεκτικότητα επεκτείνεται και έναντι των λοιπών κατηγοριών αντιμικροβιακών που διαθέτουν τον ίδιο μηχανισμό δράσης. Το φαινόμενο αυτό αποκαλείται διασταυρούμενη αντίσταση. Τέτοια αντίσταση παρατηρείται π.χ. μεταξύ των αντιβιοτικών της ομάδας των τετρακυκλινών ή των μακρολιδίων. Αντίστοιχα, πολυανθεκτικά βακτήρια (MDR) ή superbugs ονομάζονται τα βακτήρια που αναπτύσσουν πολλαπλούς μηχανισμούς αντίστασης και συνεπώς γίνονται ανθεκτικά έναντι πολλών αντιμικροβιακών παραγόντων, εξέλιξη που συνδέεται με τη διασπορά των γονιδίων αντοχής από μικροοργανισμό σε μικροοργανισμό. Τα ανθεκτικά στελέχη με την επικράτηση και τον πολλαπλασιασμό τους μπορούν να μεταδοθούν σε άλλον ξενιστή (έμβιο ον) και να διασπαρούν ανεξέλεγκτα στο περιβάλλον, περιορίζοντας σημαντικά τις διαθέσιμες επιλογές καταπολέμησής τους (Βατόπουλος 2010).

#### **1.4 ΚΥΡΙΟΤΕΡΟΙ ΠΑΘΟΓΟΝΟΙ ΠΟΥ ΕΧΟΥΝ ΑΝΑΠΤΥΞΕΙ ΜΙΚΡΟΒΙΑΚΗ ΑΝΤΟΧΗ**

Βάσει του πρωτοκόλλου του Ευρωπαϊκού Κέντρου Επιτήρησης της Μικροβιακής Αντοχής (European Antimicrobial Resistance Surveillance Network - EARS-Net) έχουν τεθεί υπό επιτήρηση οκτώ βακτηριακά είδη τα οποία έχει διαπιστωθεί ότι έχουν αναπτύξει σημαντική μικροβιακή αντοχή έναντι μιας ή συνδυαστικά περισσότερων ομάδων αντιμικροβιακών στις χώρες της ΕΕ / ΕΟΠ, τα οποία είναι τα κατωτέρω:

##### **1.4.1 ESCHERICHIA COLI**

Το βακτηριακό είδος *Escherichia coli* είναι μέρος των φυσιολογικών μικροοργανισμών του εντέρου αλλά επίσης αποτελεί κοινή αιτία σοβαρών λοιμώξεων στην ΕΕ / ΕΟΠ, όπως βακτηριαιμιών και λοιμώξεων του ουροποιητικού. Επιπλέον, συνδέεται με ενδοκοιλιακές λοιμώξεις και προκαλεί νεογνική μηνιγγίτιδα. Εμπλέκεται σε λοιμώξεις τόσο στην κοινότητα όσο και στο νοσοκομειακό τομέα.

Η μικροβιακή αντοχή του *E. coli* αποκτάται είτε μέσω μεταλλαγών όπως διαπιστώνεται συχνά έναντι των φλουοροκινολόνων ή με απόκτηση κινητών γενετικών στοιχείων που ενσωματώνουν κωδικοποιημένους μηχανισμούς αντίστασης, όπως η

παραγωγή βήτα λακταμασών εκτεταμένου φάσματος (extended spectrum beta-lactamases - ESBLs) και καρβαπενεμασών. Τα ESBLs είναι ένζυμα που παρέχουν ανθεκτικότητα στις περισσότερες βήτα – λακτάμες περιλαμβανομένων των κεφαλοσπορίνων τρίτης γενιάς και συχνά συναντώνται σε συνδυασμό με άλλους μηχανισμούς αντοχής προκαλώντας πολυανθεκτικότητα του βακτηριακού στελέχους. Οι καρβαπενέμες συνήθως αντιστέκονται στην επίδραση των ESBLs και ενδεχομένως παραμένουν ως μια από τις λίγες θεραπευτικές επιλογές σοβαρών λοιμώξεων. Η αντοχή σε καρβαπενέμες που μπορεί να αναπτυχθεί με την παραγωγή καρβαπενεμασών αποτελεί αυξανόμενη απειλή διότι στην πραγματικότητα επιτυγχάνει μικροβιακή αντίσταση σε όλες τις κατηγορίες των βήτα λακταμών. Τα γονίδια των καρβαπενεμασών συχνά εγκαθίστανται σε πλασμίδια που μπορούν να ανταλλάσσονται μεταξύ Εντεροβακτηρίων όπως το στέλεχος *E. Coli* και άλλα Gram αρνητικά βακτήρια (ECDC 2019).

#### 1.4.2 KLEBSIELLA PNEUMONIAE

Το βακτηριακό είδος *Klebsiella pneumoniae* αποικίζει κυρίως στον ανθρώπινο γαστρεντερικό σωλήνα, στο δέρμα και στην αναπνευστική οδό. Η πλειονότητα των λοιμώξεων από *K. pneumoniae* συνδέονται με τον υγειονομικό τομέα και μπορούν να διασπαρούν γρήγορα μεταξύ ασθενών λόγω μη τήρησης κανόνων υγιεινής των χεριών του προσωπικού οδηγώντας σε νοσοκομειακές εξάρσεις. Οι λοιμώξεις από *K. pneumoniae* προσβάλλουν το ουροποιητικό, το κατώτερο αναπνευστικό αλλά εμφανίζονται και ως βακτηριαιμίες.

Όπως και το στέλεχος *E. coli*, η *K. pneumoniae* μπορεί να αναπτύξει αντοχή σε πολλαπλούς αντιμικροβιακούς παράγοντες συχνά μέσω πλασμιδίων. Εν αντιθέσει με το *E. coli*, η *K. pneumoniae* έχει χρωμοσωμιακά κωδικοποιημένη Β – λακταμάση Α τάξης και συνεπώς είναι εξόχως ανθεκτική στις αμινοπενικιλίνες. Οι καρβαπενέμες συχνά αντιστέκονται στην επίδραση των ESBLs και ενδεχομένως παραμένουν ως μια από τις λίγες θεραπευτικές επιλογές για σοβαρές λοιμώξεις *K. pneumoniae*. Αυξανόμενη απειλή για την αντίσταση στις καρβαπενέμες ανακύπτει από μια κατηγορία καρβαπενεμασών που μπορεί στην πραγματικότητα να αναπτύξει αντίσταση σε όλα τα διαθέσιμα αντιβιοτικά της κατηγορίας των βήτα λακταμών. Τα γονίδια των καρβαπενεμασών συχνά εγκαθίστανται σε πλασμίδια που μπορούν να ανταλλάξουν μεταξύ εντεροβακτηρίων, περιλαμβανομένης της *K. pneumoniae* και άλλων Gram αρνητικών βακτηρίων (ECDC 2019).

### 1.4.3 PSEUDOMONAS AERUGINOSA

Το στέλεχος *Pseudomonas aeruginosa* είναι ένα Gram αρνητικό βακτήριο μη ζύμωσης το οποίο ενδημεί σε υδάτινα περιβάλλοντα στη φύση. Πρόκειται για καιροσκοπικό παθογόνο και μια από τις μεγαλύτερες αιτίες λοιμώξεων σε νοσοκομειακούς ασθενείς με τοπικές ή συστηματικές βλάβες της άμυνας του ανοσοποιητικού. Συχνά προκαλεί νοσοκομειακή πνευμονία (περιλαμβανομένης της πνευμονίας λόγω χρήσης αναπνευστήρα), βακτηραιμίες και λοιμώξεις του ουροποιητικού.

Η *P. aeruginosa* επιδεικνύει έξοχη αντοχή στην πλειονότητα των αντιμικροβιακών παραγόντων λόγω της επιλεκτικής της ικανότητας να αποτρέπει τη διείσδυση στο εξωτερικό κυτταρικό της τοίχωμα ή να εξωθεί τα αντιμικροβιακά εάν εισέρχονται στο κύτταρο. Οι ομάδες αντιμικροβιακών που παραμένουν ενεργές περιλαμβάνουν μερικές φλουοροκινολόνες (π.χ. ciprofloxacin και levofloxacin), αμινογλυκοσίδες (π.χ. gentamicin, tobramycin και amikacin), κάποιες βήτα - λακτάμες (π.χ. piperacillin-tazobactam, ceftazidime, cefepime, ceftolozane-tazobactam, ceftazidime-avibactam, imipenem, meropenem, doripenem) και πολυμυξίνες. Αντοχή της *P. aeruginosa* σε αυτούς τους παράγοντες μπορεί να αποκτηθεί μέσω ενός ή περισσότερων μηχανισμών αντίστασης (ECDC 2019).

### 1.4.4 ACINETOBACTER SPECIES

Το γένος *Acinetobacter* απαρτίζεται από ένα μεγάλο αριθμό ειδών που μπορούν να διααιρεθούν σε δύο συμπλέγματα : το σύμπλεγμα *Acinetobacter baumannii* – η ομάδα περιλαμβάνει τα περισσότερα νοσογόνα είδη (*A. baumannii*, *A. pittii* and *A. nosocomialis*) – και τη λιγότερο παθογόνα ομάδα *Acinetobacter non-baumannii* . Ο σωστός εντοπισμός των απομονώσεων *Acinetobacter* σε επίπεδο είδους είναι δύσκολος παρ' ότι είναι πιθανός με τη χρήση γενοτυπικών μεθόδων.

Τα είδη που ανήκουν στην ομάδα *Acinetobacter baumannii* είναι καιροσκοπικοί παθογόνοι που αρχικά συνδέονται με νοσοκομειακές λοιμώξεις περιλαμβανομένης της πνευμονίας που συνδέεται με τη χρήση αναπνευστήρα, βακτηραιμίες που συνδέονται με την τοποθέτηση κεντρικής γραμμής, λοιμώξεις του ουροποιητικού και τραυμάτων. Παράγοντες κινδύνου για λοίμωξη θεωρούνται η μεγαλύτερη ηλικία, η παρουσία σοβαρής υποκείμενης νόσου, η εξασθένηση του ανοσοποιητικού, εκτεταμένα τραύματα ή

εγκαύματα, επεμβατικές διαδικασίες, παρουσία καθετήρων, μηχανική υποστήριξη αναπνοής, παρατεταμένες νοσηλείες και η προηγούμενη χορήγηση αντιβιοτικών.

Τα είδη *Acinetobacter species*, ειδικά αυτά που ανήκουν στο σύμπλεγμα *A. baumannii*, είναι εξόχως ανθεκτικά στους περισσότερους αντιμικροβιακούς παράγοντες λόγω της επιλεκτικής τους ικανότητας να αποτρέπουν τη διείσδυση στην εξωτερική μεμβράνη τους. Οι ομάδες αντιμικροβιακών που παραμένουν ενεργές περιλαμβάνουν κάποιες φλουοροκινολόνες (π.χ. ciprofloxacin και levofloxacin), αμινογλυκοσίδες (π.χ. gentamicin, tobramycin και amikacin), καρβαπενέμες (imipenem and meropenem), πολυμυξίνες (κολιστίνη και πολυμυξίνη Β) και ενδεχομένως, σουλβακτάμη και τιγκεκυκλίνη. Αποκτώμενη αντίσταση είναι συνέπεια μεταβολών στο χρωμόσωμα και απόκτησης πλασμιδίων μεταφοράς γονιδίων αντοχής (ECDC 2019).

#### 1.4.5 STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE

Το στέλεχος *Streptococcus pneumoniae* είναι συνήθης αιτία λοιμώξεων ιδίως στα μικρά παιδιά, τους ηλικιωμένους και τους ασθενείς με εξασθένηση του ανοσοποιητικού συστήματος. Το κλινικό εύρος των λοιμώξεων κυμαίνεται από τον άνω αεραγωγό και τη λοίμωξη μέσου ωτός έως την πνευμονία, τη βακτηραιμία και τη μηνιγγίτιδα.

Ο μηχανισμός αντίστασης στις πενικιλίνες αναπτύσσεται με μεταβολές στη δομή της πενικιλοδεσμευτικής πρωτεΐνης (PBP) που μπορεί να οδηγήσει σε μειωμένη δέσμευση βενζυλολοπενικιλίνης και ενός ευρέος φάσματος άλλων βήτα – λακταμών. Οι μεταβολές στη PBP οφείλονται στον ομόλογο επανασυνδυασμό DNA με σειρά γονιδίων PBP που προέρχονται από συμβιωτικούς στρεπτόκοκκους. Η απόκτηση ενός μωσαϊκού PBP καταλήγει σε διαφορετικούς βαθμούς ανάπτυξης αντοχής. Σε απουσία μηνιγγίτιδας, λοιμώξεις με *S. Pneumoniae* ευαίσθητες σε αυξημένη έκθεση σε βενζυλοπενικιλίνη συχνά θεραπεύονται επιτυχώς με υψηλότερες δόσεις του συγκεκριμένου αντιμικροβιακού παράγοντα.

Η ανάπτυξη αντοχής σε μακρολίδες αποκτάται είτε μέσω μηχανισμού μεταλλαγής ριβοσώματος στην ερυθρομυκίνη είτε μέσω αντλίων εκροής των μακρολίδων (ECDC 2019).

#### 1.4.6 STAPHYLOCOCCUS AUREUS

*Staphylococcus aureus* είναι ένα Gram θετικό βακτήριο που συχνά αποικίζει στο δέρμα των υγιών ανθρώπων. Ωστόσο είναι και καιροσκοπικός μικροοργανισμός που εμπλέκεται σε λοιμώξεις τόσο στο νοσοκομειακό τομέα όσο και στην κοινότητα. Πέραν του γεγονότος ότι προκαλεί συνήθη αιτία λοιμώξεων του δέρματος, των μαλακών μορίων και των οστών, αποτελεί μια από τις κύριες αιτίες βακτηριαιμιών στην Ευρώπη.

Αναπτύσσει αντίσταση στη μεθικιλίνη και κάποιες άλλες βήτα – λακτάμες μέσω έκφρασης εξωγενούς *mecA* ή σπανιότερα του γονιδίου *mecC*. Τα συγκεκριμένα γονίδια κωδικοποιούν τη πενικιλλοδεσμευτική πρωτεΐνη PBP2 (PBP2a) με χαμηλή δέσμευση των βήτα – λακταμών που μπορεί να υποκαταστήσει τη λειτουργία των άλλων πενικιλλοδεσμευτικών πρωτεϊνών, αποτρέποντας τη διάτρηση του κυτταρικού τοιχώματος από τις βήτα – λακτάμες (ECDC 2019).

#### 1.4.7 ENTEROCOCCI (FAECALIS & FAECIUM)

Οι Εντερόκοκκοι ανήκουν στους φυσιολογικούς μικροοργανισμούς του ανθρώπινου γαστρεντερικού σωλήνα. Θεωρούνται συμβιωτικοί αλλά μπορούν να προκαλέσουν επεμβατικές νόσους όταν διακοπεί η συμβιωτική σχέση με το ξενιστή. Προκαλούν διάφορες λοιμώξεις περιλαμβανομένων των λοιμώξεων ουροποιητικού, βακτηριαιμίες και ενδοκαρδίτιδα, συνδέονται με την περιτονίτιδα και ενδοκοιλιακές φλεγμονές. Η συντριπτική πλειοψηφία των κλινικών εντεροκοκκικών λοιμώξεων στους ανθρώπους προκαλούνται από τα στελέχη *E. faecalis* και *E. faecium*.

Οι Εντερόκοκκοι είναι εξόχως ανθεκτικοί σε πολλά αντιμικροβιακά περιλαμβανομένων των κεφαλοσπορίνων, των σουλφαμίδων και των χαμηλών συγκεντρώσεων αμινογλυκοσίδων. Από τη φύση τους, έχουν χαμηλή ευαισθησία σε πολλές βήτα – λακτάμες ως συνέπεια της μειωμένης δέσμευσης που προκαλείται από τις πενικιλλοδεσμευτικές πρωτεΐνες. Ωστόσο, υπάρχει συνήθως συνέργεια μεταξύ των αμινογλυκοσίδων και των πενικιλίνων ή των γλυκοπεπτιδίων κατά των Εντερόκοκκων χωρίς να έχει αναπτυχθεί υψηλή αντοχή έναντι των γλυκοπεπτιδίων. Κάποιοι Εντερόκοκκοι έχουν αποκτήσει γονίδια μεταφοράς υψηλής αντοχής σε αμινογλυκοσίδες, προκαλώντας την απώλεια της συνεργατικής δράσης μεταξύ των Βήτα – λακταμών και των αμινογλυκοσίδων.



Η αντοχή σε γλυκοπεπτίδια κλινικής συσχέτισης περισσότερο αναπτύσσεται μέσω δύο φαινοτύπων: VanA, με αντοχή σε υψηλής συγκέντρωσης βανκομυκίνη και κυμαινόμενου επιπέδου σε τεικοπλανίνη και VanB, με κυμαινόμενο επίπεδο αντοχής, στις περισσότερες περιπτώσεις μόνο σε βανκομυκίνη (ECDC 2019).

## **2. ΑΙΤΙΕΣ ΑΝΑΠΤΥΞΗΣ ΜΙΚΡΟΒΙΑΚΗΣ ΑΝΤΟΧΗΣ**

### **2.1 ΚΑΤΑΧΡΗΣΤΙΚΗ ΚΑΤΑΝΑΛΩΣΗ ΑΝΤΙΒΙΟΤΙΚΩΝ ΚΑΙ ΜΙΚΡΟΒΙΑΚΗ ΑΝΤΟΧΗ**

Η χρήση αντιμικροβιακών φαρμάκων και η ανάπτυξη μικροβιακής αντοχής έχουν σχέση αιτίου – αιτιατού, κοινώς η αντίσταση που επιδεικνύουν οι μικροοργανισμοί στις δραστικές ουσίες που τους επιτίθενται αποτελεί επακόλουθη έκβαση της προσπάθειας προσαρμοστικότητας και επιβίωσης των εμβίων. Η σχέση αυτή όμως είναι και ευθέως ανάλογη, δηλαδή όσο περισσότερο γίνεται χρήση αντιμικροβιακών τόσο περισσότερο ανακύπτει η ανάδυση και διασπορά επιλεγμένων ανθεκτικών βακτηρίων (Goosens et al 2005, Mera et al 2006).

Πολύ περισσότερο, η καταχρηστική κατανάλωση αντιμικροβιακών, για την οποία έγινε εκτενής αναφορά στο προηγούμενο κεφάλαιο της παρούσας, ασκεί επιλεκτική πίεση στα βακτήρια ώστε να αποκτήσουν γονίδια αντοχής. Πρόκειται για πράγματι πολύπλοκη σχέση: όχι μόνο η αυξημένη κατανάλωση αλλά και η ανεπαρκής δοσολογία ή η φτωχή συμμόρφωση στη θεραπεία που διακόπτεται με την υποχώρηση των συμπτωμάτων μπορούν να παίζουν εξίσου σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξη μικροβιακής ανθεκτικότητας. Ομοίως, η «προληπτική» χορήγηση αντιβιοτικών που συνηθίζεται στην κλινική πρακτική, ο μη προηγούμενος διαγνωστικός εντοπισμός του βακτηρίου που έχει προκαλέσει τη λοίμωξη και η άστοχη χρήση αντιβιοτικών ευρέος φάσματος, μη ενδεδειγμένων ή λιγότερο δραστικών αντιμικροβιακών καθώς και η αυτοθεραπεία για νόσους ή συμπτώματα που δεν θεραπεύονται με αντιμικροβιακά ή είναι δυνατός ο αυτοπεριορισμός τους χωρίς τη χρήση αντιβιοτικών, αυξάνουν τα ποσοστά μικροβιακής αντοχής.

Οι συγκεκριμένες πρακτικές οδηγούν στην ανάπτυξη και διασπορά υπερανθεκτικών στελεχών που έχουν ως αποτέλεσμα τη δραστική απομείωση της αποτελεσματικότητας ολόκληρων ομάδων αντιβιοτικών και την αυτόματη κατάταξή τους ως δραστικών ουσιών «παλαιότερης γενιάς». Ανακύπτει με αυτόν τον τρόπο ως επιτακτική

η ανάγκη ανακάλυψης νέων αντιμικροβιακών, η οποία εξ ορισμού είναι ιδιαίτερα δυσχερής (Bell et al 2014).

## **2.2 ΔΙΑΣΠΟΡΑ ΠΟΛΥΑΝΘΕΚΤΙΚΩΝ ΒΑΚΤΗΡΙΩΝ ΣΕ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΑΚΟΥΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ**

Στο νοσοκομειακό περιβάλλον, ιδίως σε κλειστά τμήματα (ΜΕΘ, Χειρουργεία), αποικίζουν και διασπείρονται πολυανθεκτικά βακτήρια τα οποία είναι υπεύθυνα για την αυξημένη νοσηρότητα και θνησιμότητα των νοσηλευόμενων ασθενών από τις λεγόμενες «ενδονοσοκομειακές λοιμώξεις» (healthcare related infections), στις οποίες ενδεικτικά εμπίπτουν οι ουρολοιμώξεις, οι μικροβιαίμιες και οι μετεγχειρητικές λοιμώξεις.

Κυριότερες αιτίες της έξαρσης και διασποράς βακτηριακών λοιμώξεων που συνδέονται με τις δομές ιατροφαρμακευτικής περίθαλψης είναι:

**I.** Η απουσία διαγνωστικών εργαλείων (test / αιμοκαλλιέργειες χρώση Gram, προσδιορισμός αντιγόνου ή μικροβιακού γενετικού υλικού) που συντείνει στο μη έγκαιρο εντοπισμό της εμφάνισης βακτηριακής λοίμωξης και της διάγνωσης του είδους και της ταυτότητας του μικροβιακού παράγοντα που την προκάλεσε καθώς και στην αστοχία εύρεσης του σημείου εισβολής του βακτηρίου και του οργάνου – στόχου.

**II.** Η έλλειψη κλινικών πρωτοκόλλων ορθολογικής χρήσης αντιβιοτικών, τα οποία χορηγούνται ανεξαρτήτως κλινικών συμπτωμάτων τόσο προληπτικά όσο και μετεγχειρητικά ενώ δεν πραγματοποιείται αναδιάρθρωση της φαρμακευτικής αγωγής όταν λ.χ. δεν παρατηρείται θεραπευτική ανταπόκριση, με τη διενέργεια αντιβιογράμματος, δηλαδή την εφαρμογή μικροβιολογικής τεχνικής ελέγχου της δραστηριότητας των αντιβιοτικών και δη μόνο αυτών στο φάσμα των οποίων περιλαμβάνεται το συγκεκριμένο μικρόβιο που απομονώθηκε από τον ασθενή.

**III.** Η μη τήρηση της υποχρέωσης φυσικού διαχωρισμού των ασθενών που έχουν προσβληθεί από πολυανθεκτικά παθογόνα, τόσο στα κλινικά τμήματα όσο και στις ΜΕΘ και της απομόνωσης των χρονίως πασχόντων με μακροπρόθεσμες ή τακτά επαναλαμβανόμενες νοσηλείες από τους υπόλοιπους ασθενείς.

**IV.** Η μη εφαρμογή τακτής απολύμανσης και καθαριότητας των νοσοκομειακών χώρων, η μη αποστείρωση των εργαλείων και σκευών και η μη τήρηση κανόνων υγιεινής κυρίως των χεριών προ της επαφής με τον ασθενή από το ιατρονοσηλευτικό προσωπικό που έχει αποδειχθεί ότι αποτελεί κρίσιμο παράγοντα διασποράς των νοσοκομειακών

λοιμώξεων (λ.χ. κατά την τοποθέτηση καθετήρων) και δη σε ποσοστό 30% - 40% (WHO 2017).

**V.** Η έλλειψη δημοσίευσης κατευθυντηρίων οδηγιών ελέγχου και επιτήρησης της διασποράς πολυανθεκτικών παθογόνων στο νοσοκομειακό περιβάλλον και η μη συμμετοχή της διοίκησης των νοσηλευτικών ιδρυμάτων στην πρόληψη και τον έλεγχο των λοιμώξεων (Infection Prevention & Control – IPC).

**VI.** Η απουσία προγραμμάτων εκπαίδευσης και κατάρτισης του προσωπικού των νοσοκομείων σχετικά με την ορθή διαχείριση και επιτήρηση της μικροβιακής αντοχής, η μη σύσταση ομάδων εργασίας / Επιτροπών Επιτήρησης Νοσοκομειακών Λοιμώξεων από ειδικευμένο σε λοιμώξεις προσωπικό για τη λήψη, εφαρμογή και αξιολόγηση μέτρων αντιμετώπισης των πολυανθεκτικών μικροβίων (ONMED 2017, ΚΕΕΛΠΙΝΟ 2015).

### **2.3 ΧΡΗΣΗ ΑΝΤΙΜΙΚΡΟΒΙΑΚΩΝ ΤΕΛΕΥΤΑΙΑΣ ΓΕΝΙΑΣ**

Σημαντικός παράγοντας για την ανάπτυξη πολυανθεκτικών βακτηρίων είναι η εκτεταμένη χρήση αφενός αντιβιοτικών ευρέος φάσματος ως θεραπεία αρχικής εκλογής αφετέρου η χρήση αντιβιοτικών τελευταίας γενιάς ως θεραπεία τελευταίας εκλογής.

Ενδεικτικά για τη θεραπεία λοιμώξεων από Gram αρνητικά βακτήρια χρησιμοποιούνται καρβαπενέμες. Παραταύτα, η χρήση καρβαπενεμών αποτελεί παράγοντα κινδύνου για επακόλουθη λοίμωξη με εντεροβακτήρια τα οποία ως προελέχθη εμφανίζουν ανθεκτικότητα στις συγκεκριμένες δραστικές ουσίες, καταλείποντας ως τελευταία και μοναδική θεραπευτική επιλογή τη χρήση πολυμυξινών (Magiorakos et al 2017).

Το 2017, σε κοινή Έκθεση του Ευρωπαϊκού Κέντρου Πρόληψης και Ελέγχου Νοσημάτων (ECDC), της Ευρωπαϊκής Αρχής για την Ασφάλεια των Τροφίμων (EFSA) και του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων (EMA) αναδείχθηκε η ισχυρή συσχέτιση μεταξύ της κατανάλωσης καρβαπενεμών και του ποσοστού απομονωμένων στελεχών *Klebsiella pneumoniae* ανθεκτικών σε καρβαπενέμες στις χώρες της ΕΕ/ΕΟΠ. Σήμερα η *K.pneumoniae* είναι παγκοσμίως η κύρια αιτία των λοιμώξεων που προκαλούνται από βακτήρια ανθεκτικά στις καρβαπενέμες μέσω παραγωγής καρβαπενεμασών. Και σε αυτήν την περίπτωση μοναδική θεραπευτική επιλογή παραμένει η χορήγηση τιγκεκυκλίνης ή κολιστίνης, στις οποίες όμως αρχίζει επίσης να παρατηρείται αυξανόμενη μικροβιακή αντοχή λόγω ακριβώς της ευθέως αναλογικής σχέσης της τελευταίας με την αύξηση της χρήσης των εν λόγω δραστικών ουσιών.

Κατ' αποτέλεσμα, καταλείπονται μηδενικές θεραπευτικές επιλογές για τις συγκεκριμένες λοιμώξεις από μέλη *Enterobacteriaceae* που παράγουν καρβαπενεμάσες (CRE), ιδιαίτερα της ανθεκτικής στην καρβαπενέμη *K.pneumoniae* (CRKP), που σε ιδιαίτερα υψηλό ποσοστό αποβαίνουν θανάσιμες και για το λόγο αυτό έχουν θέσει σε συναγερμό την παγκόσμια κοινότητα. Περαιτέρω, το γεγονός ότι η επιδημιολογική κατάσταση της CRKP επιδεινώθηκε τα τελευταία χρόνια στην περιοχή της Μεσογείου αποδεικνύει ότι οι προσπάθειες που έχουν καταβληθεί για τον έλεγχο της διασποράς των συγκεκριμένων λοιμώξεων δεν έχουν αποδώσει. Σημειωτέον ότι η διάδοση των εν λόγω παθογόνων κυρίως στις μεσογειακές χώρες έχει σχέση με διάφορους επιδημιολογικούς παράγοντες όπως η αυξημένη διεθνής μετακίνηση ασθενών στη συγκεκριμένη περιοχή (Navon-Venezia et al 2017, Karamatakis et al 2016, Girmenia et al 2016).

Όπως θα καταδειχθεί αμέσως κατωτέρω, η Ελλάδα είναι η χώρα με την μεγαλύτερη συχνότητα εμφάνισης καρβαπενεμασών σε στελέχη *K.pneumoniae* ανάμεσα στις χώρες της ΕΕ / ΕΟΠ και ακολουθεί η Ιταλία, η Ρουμανία και η Κύπρος, γεγονός που έχει σημάνει τα τελευταία χρόνια «λοιμωξιολογικό συναγερμό» σε εθνικό επίπεδο.

### **3. ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΚΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΜΙΚΡΟΒΙΑΚΗΣ ΑΝΤΟΧΗΣ**

#### **3.1 Η ΜΙΚΡΟΒΙΑΚΗ ΑΝΤΟΧΗ ΣΤΗΝ ΕΥΡΩΠΗ**

##### **3.1.1 Εισαγωγή**

Για την αποτελεσματική αντιμετώπιση της μικροβιακής αντοχής απαιτούνται ολοκληρωμένες πολιτικές δημόσιας υγείας στις οποίες συγκαταλέγονται πρωτίστως οι στρατηγικές συνετής χρήσης των αντιμικροβιακών και η εφαρμογή δραστικών μέτρων ελέγχου διασποράς των λοιμώξεων. Οι εν λόγω πολιτικές απαιτούν επιστημονική τεκμηρίωση την οποία υποβοηθά η επιτήρηση των επιδημιολογικών δεδομένων καθ' ότι μεταξύ των διαφόρων κρατών διαφέρουν τα πρότυπα και οι τάσεις κατανάλωσης αντιμικροβιακών, αντιστοίχως δε διαφέρουν και τα πρότυπα και οι τάσεις ανάπτυξης μικροβιακής αντοχής.

Για την κατανόηση της επιδημιολογίας της ανάπτυξης μικροβιακής αντοχής, έχουν καθιδρυθεί παράλληλα συστήματα επιτήρησης σε διεθνές, ευρωπαϊκό και εθνικό επίπεδο τα οποία διέπονται από διαλειτουργικότητα για την ανατροφοδότηση και ανταλλαγή

δεδομένων με σκοπό την πανοπτική παρακολούθηση της χρήσης αντιμικροβιακών παραγόντων σε ανθρώπους, ζώα, τρόφιμα ζωικής προέλευσης, της εμφάνισης μικροβιακής αντοχής σε βακτήρια που απομονώνονται από ανθρώπους, ζώα, τρόφιμα ζωικής προέλευσης καθώς και τη μελέτη και συσχέτιση της κατανάλωσης αντιβιοτικών με την ανάπτυξη μικροβιακής ανθεκτικότητας, τη περιβαλλοντική τους επίδραση, τον προσδιορισμό νέων ερευνητικών πεδίων και την επικαιροποίηση των υφιστάμενων, κυρίως όμως για την εξαγωγή αξιόπιστων επιστημονικών πορισμάτων που λαμβάνονται υπόψη κατά το σχεδιασμό και την υλοποίηση πολυεπίπεδων παρεμβάσεων.

### **3.1.2 Το Δίκτυο EARS – NET**

#### ***3.1.2.1 Λειτουργία – Συντονισμός Δικτύου με άλλα Συστήματα Επιτήρησης***

Το Ευρωπαϊκό Κέντρο Επιτήρησης της Μικροβιακής Αντοχής (European Antimicrobial Resistance Surveillance Network – στο εξής EARS-Net) είναι το κύριο σύστημα επιτήρησης της Ευρωπαϊκής Ένωσης για τη μικροβιακή αντοχή των βακτηρίων που προκαλούν σοβαρές λοιμώξεις. Σκοπός του EARS-Net είναι η συλλογή, ανάλυση και αναφορά δεδομένων σχετικά με τη μικροβιακή αντοχή (στο εξής AMR) μέσω ενός δικτύου εθνικών συστημάτων επιτήρησης των Κρατών Μελών της ΕΕ / ΕΟΠ και όπως καθορίζεται στο πρωτόκολλο του EARS-Net στόχος είναι να καταστεί δυνατή η δράση κατά της AMR.

Το EARS-Net αποτελεί τη συνέχεια του Ευρωπαϊκού Συστήματος Επιτήρησης της Μικροβιακής Αντοχής (European Antimicrobial Resistance Surveillance System - EARSS), το οποίο συντονιζόταν από το Εθνικό Ινστιτούτο για τη Δημόσια Υγεία και το Περιβάλλον της Δανίας (Dutch National Institute for Public Health and the Environment - RIVM). Το EARSS ιδρύθηκε το 1998 και δημιούργησε επιτυχώς ένα διεθνές δίκτυο επιτήρησης της AMR αποδεικνύοντας παράλληλα την πολυτιμότητα αξιοποίησης διεθνών δεδομένων για την αξιόπιστη ενημέρωση των εμπλεκόμενων φορέων και ως εργαλείο χάραξης των πολιτικών υγείας, σε παγκόσμια κλίμακα. Την 1<sup>η</sup> Ιανουαρίου 2010 η διαχείριση του EARSS μεταβιβάστηκε από το RIVM στο ECDC και το δίκτυο μετονομάστηκε σε EARS-Net.

Τα 28 Κράτη Μέλη της Ευρωπαϊκής Ένωσης και δύο χώρες της Ευρωπαϊκής Οικονομικής Περιοχής (Ισλανδία και Νορβηγία) συμμετέχουν στο EARS-Net. Η συντριπτική πλειοψηφία των συμμετεχόντων κρατών αναφέρει δεδομένα σε τακτική βάση σχετικά με όλα τα βακτήρια και όλες τις ομάδες αντιμικροβιακών φαρμάκων που έχουν

τεθεί υπό επιτήρηση. Ο αριθμός των συμμετεχόντων μικροβιολογικών εργαστηρίων αυξάνεται διαρκώς, αναδεικνύοντας την ισχυροποίηση των εθνικών συστημάτων επιτήρησης της AMR εντός της ΕΕ / ΕΟΠ. Περαιτέρω, η ευρεία και συνεχιζόμενη εφαρμογή των Οδηγιών της Ευρωπαϊκής Επιτροπής σχετικά την υποβολή των αντιμικροβιακών σε Δοκιμές Ευαισθησίας (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing - EUCAST) και η υψηλή αναλογία των εργαστηρίων που συμμετέχουν στην ετήσια άσκηση εξωτερικής αξιολόγησης ποιότητας (external quality assessment (EQA) exercise) συνεισφέρουν στη βελτίωση της ποιότητας των δεδομένων που τροφοδοτούν το Δίκτυο και στην αύξηση της ικανότητας των χωρών της ΕΕ / ΕΟΠ να αναφέρουν συγκρίσιμα δεδομένα σχετικά με την AMR.

Σε ευρωπαϊκό επίπεδο, οι δραστηριότητες του EARS-Net συντονίζονται σε στενή συνεργασία με άλλα δύο μεγάλα συστήματα επιτήρησης του ECDC: το Ευρωπαϊκό Δίκτυο Επιτήρησης της Κατανάλωσης Αντιμικροβιακών (European Surveillance of Antimicrobial Consumption Network - ESAC-Net) και το Δίκτυο Επιτήρησης των Λοιμώξεων που συνδέονται με την Υγειονομική Περίθαλψη (Healthcare-associated Infections Surveillance Network - HAI-Net). Επιπλέον, το EARS-Net συνεργάζεται με την Ευρωπαϊκή Ένωση Κλινικής Μικροβιολογίας και Λοιμώξεων (European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases - ESCMID) και κυρίως με το EUCAST που υποστηρίζεται από τον ECDC και την ESCMID.

Σε διεθνές επίπεδο, μέσα από τη στενή συνεργασία και κάνοντας χρήση συμβατής μεθοδολογίας, το Δίκτυο Επιτήρησης της Μικροβιακής Αντοχής της Κεντρικής Ασίας και Ευρώπης (Central Asian and European Surveillance of Antimicrobial Resistance - CAESAR), το οποίο συντονίζεται από το Περιφερειακό Γραφείο του ΠΟΥ στην Ευρώπη (WHO Europe), συμπληρώνει το EARS-Net στις χώρες εκτός ΕΕ / ΕΟΠ για την απόκτηση πανοπτικής αντίληψης σχετικά με την κατάσταση AMR στον ευρωπαϊκό χώρο σε εναρμόνιση με το Ευρωπαϊκό Στρατηγικό Σχέδιο Δράσης του Π.Ο.Υ. για την αντοχή σε αντιβιοτικά (WHO 2011). Επιπλέον, μέσω της WHO Europe, το ECDC τροφοδοτεί με δεδομένα από το EARS-Net το Παγκόσμιο Σύστημα Επιτήρησης της Μικροβιακής Αντοχής του ΠΟΥ (WHO Global Antimicrobial Resistance Surveillance System - GLASS) για την υποστήριξη του Παγκοσμίου Σχεδίου Δράσης του Π.Ο.Υ. σχετικά με τη Μικροβιακή Αντοχή (WHO 2018).

### 3.1.2.2 Συλλογή & Επεξεργασία Δεδομένων EARS – Net

Στο Δίκτυο EARS – Net συλλέγονται μόνο δεδομένα από επεμβατικές απομονώσεις (αίματος και εγκεφαλονωτιαίου υγρού). Αυτός ο περιορισμός στοχεύει να εξαλείψει την επίδραση των διαφορετικών πλαισίων δειγματοληψίας που εφαρμόζουν οι συμμετέχουσες χώρες και που θα μπορούσαν να αλλοιώσουν την ανάλυση δεδομένων εάν γίνονταν δεκτές απομονώσεις από άλλα ανατομικά μέρη. Τα τηρούμενα πλαίσια των βακτηριακών ειδών / συνδυασμών αντιμικροβιακών παραγόντων υπό επιτήρηση καθορίζονται στο πρωτόκολλο αναφοράς του EARS-Net. Αποτελέσματα από τη διενέργεια Δοκιμών Ευαισθησίας (AST) ρουτίνας συλλέγονται από τα κλινικά εργαστήρια μέσω των αντιπροσώπων των εθνικών δικτύων σε κάθε συμμετέχουσα χώρα. Τα εθνικά δεδομένα φορτώνονται απευθείας στο Σύστημα Επιτήρησης (European Surveillance System (TESSy) του ECDC σε ετήσια βάση. Σημειωτέον ότι τα στοιχεία που παρουσιάζονται από το EARS-Net μπορεί να διαφέρουν ελαφρώς από τα εθνικά στοιχεία που παρουσιάζει η κάθε χώρα καθ' ότι μπορεί να υπάρχει απόκλιση στις αλγοριθμικές αναλύσεις και στην πληθυσμιακή κάλυψη που αφορούν τα δεδομένα.

Το ποσοστό AMR αντιστοιχεί στο μέσο ποσοστό με πληθυσμιακή στάθμιση στην ΕΕ/ΕΟΠ (EE/EEA population-weighted mean percentage) το οποίο καθορίζεται πολλαπλασιάζοντας το ποσοστό μικροβιακής αντοχής κάθε χώρας με την αντίστοιχη πληθυσμιακή στάθμιση και αθροίζοντας τα αποτελέσματα. Για το έτος 2018, οι σταθμίσεις επαναπροσαρμόστηκαν όταν δεν υπήρχαν διαθέσιμα ποσοστά μικροβιακής αντοχής για μια ή περισσότερες χώρες. Τα ετήσια πληθυσμιακά δεδομένα ανακτήθηκαν από τη διαδικτυακή βάση δεδομένων της Eurostat (Eurostat 2019).

Τα αποτελέσματα βασίζονται στα στοιχεία μικροβιακής αντοχής (στο εξής AMR) που αναφέρθηκαν στο EARS-Net από τα 30 Κράτη της ΕΕ και της Ευρωπαϊκής Οικονομικής Περιοχής (ΕΟΠ) το 2019 (τα δεδομένα αφορούν το έτος 2018) και την ανάλυση τάσεων των δεδομένων που αναφέρθηκαν από τις συμμετέχουσες χώρες για την περίοδο 2015-2018. Πριν από τον Αύγουστο έτους 2019, όλες οι χώρες τροφοδότησαν το Δίκτυο με δεδομένα AMR για το έτος 2018. Οι συμμετέχουσες χώρες παρείχαν δεδομένα και για τα οκτώ βακτηριακά είδη που έχουν τεθεί υπό επιτήρηση με την εξαίρεση της Ελλάδας που δεν παρείχε δεδομένα για το στέλεχος *Streptococcus pneumoniae*.

Σύμφωνα λοιπόν με τη δημοσιευθείσα Ετήσια Επιδημιολογική Έκθεση έτους 2018 του ECDC «**Surveillance of antimicrobial resistance in Europe 2018**»:

### 3.1.3 Επιδημιολογικά Δεδομένα Χωρών ΕΕ / ΕΟΠ: ΕΤΟΣ ΑΝΑΦΟΡΑΣ 2018

Όπως και κατά τα προηγούμενα έτη, η κατάσταση της AMR στην Ευρώπη εμφανίζει μεγάλες διακυμάνσεις ανάλογα με το βακτηριακό είδος, την ομάδα αντιμικροβιακών και τη γεωγραφική περιοχή. Για αρκετά βακτηριακά είδη – συνδυασμούς αντιμικροβιακών, υπάρχει γεωγραφική διάσταση από βορρά προς νότο και από δύση προς ανατολή. Γενικότερα, στις χώρες του βορρά παρατηρούνται χαμηλότερα ποσοστά αντοχής εν αντιθέσει με τις νότιες και ανατολικές ευρωπαϊκές χώρες οι οποίες αναφέρουν υψηλότερα ποσοστά AMR.

Το έτος 2018, περισσότερες από τις μισές απομονώσεις *Escherichia coli* που αναφέρθηκαν στο EARS-Net και περισσότερες από το ένα τρίτο των απομονώσεων *Klebsiella pneumoniae* βρέθηκαν ανθεκτικές σε μια τουλάχιστον ομάδα αντιμικροβιακών που υπόκειται σε τακτική επιτήρηση και συχνά καταγράφηκε συνδυασμένη αντοχή σε περισσότερες αντιμικροβιακές ομάδες. Τα ποσοστά αντοχής ήταν γενικότερα υψηλότερα στις απομονώσεις *K. pneumoniae* εν συγκρίσει με το βακτηριακό στέλεχος *E. coli*. Παρ' ότι η αντοχή στις καρβαπένες του *E. coli* παρέμεινε σπάνια, αρκετές χώρες ανέφεραν ποσοστά αντοχής στις καρβαπενέμες άνω του 10% για την *K. pneumoniae*. Η αντοχή στις καρβαπένες ήταν επίσης συνήθης στα βακτηριακά είδη *Pseudomonas aeruginosa* και *Acinetobacter*, και μάλιστα σε υψηλότερα ποσοστά εν συγκρίσει με το στέλεχος *K. pneumoniae*. Και για τα τέσσερα Gram αρνητικά βακτήρια, οι χώρες που ανέφεραν τα υψηλότερα ποσοστά αντοχής βρίσκονταν μεταξύ των χωρών που ανέφεραν επίσης τα υψηλότερα ποσοστά αντοχής σε άλλες ομάδες αντιμικροβιακών. Για τα περισσότερα Gram αρνητικά βακτηριακά είδη – συνδυασμούς αντιμικροβιακών οι μεταβολές των ποσοστών αντοχής μεταξύ 2015 και 2018 ήταν ελάχιστες και η αντοχή παρέμεινε στα προηγουμένως καταγεγραμμένα υψηλά επίπεδα.

Για το βακτηριακό είδος *Streptococcus pneumoniae*, τα ποσοστά αντοχής παρέμειναν σταθερά, αλλά με μεγάλες διακυμάνσεις μεταξύ των συμμετεχόντων κρατών. Για το είδος *Staphylococcus aureus*, η μείωση του ποσοστού των ανθεκτικών σε μεθικιλίνη (meticillin-resistant, δηλαδή MRSA) απομονώσεων που καταγράφηκε τα προηγούμενα χρόνια εξακολούθησε και για το έτος 2018. Παραταύτα, η MRSA παραμένει ένας σημαντικός παθογόνος παράγοντας στην ΕΕ / ΕΟΠ καθ' ότι τα επίπεδα παρέμειναν υψηλά σε αρκετές χώρες και η συνδυασμένη αντοχή σε άλλες ομάδες αντιμικροβιακών ήταν συνήθης.



Μια εξέλιξη που προκαλεί ιδιαίτερη ανησυχία ήταν η αύξηση του ποσοστού αντοχής του *Enterococcus faecium* στη βανκομυκίνη από 10.5% το 2015 σε 17.3% το 2018. Οι αντίστοιχες αυξητικές τάσεις υπογραμμίζουν την ανάγκη για πιο στενή παρακολούθηση και καλύτερη κατανόηση της επιδημιολογίας, της κλωνικής ποικιλίας και των παραγόντων κινδύνου που συνδέονται με τη συγκεκριμένη λοίμωξη. Εν αντιθέσει με τα υπόλοιπα βακτηριακά είδη που βρίσκονται υπό επιτήρηση, δεν μπορεί να εξαχθεί κάποιο ασφαλές συμπέρασμα για τη γεωγραφική κατανομή του *E. faecium*, καθ' ότι υψηλά ποσοστά αντοχής αναφέρονται από χώρες τόσο της βόρειας όσο και της νότιας και ανατολικής Ευρώπης.

Τα υψηλά επίπεδα AMR αρκετών σημαντικών βακτηριακών ειδών σε συνδυασμούς αντιμικροβιακών που αναφέρθηκαν στο EARS-Net το 2018 δείχνουν ότι η AMR παραμένει μια σημαντική πρόκληση στην ΕΕ / ΕΟΠ. Παρά την πολιτική προτεραιοποίηση της AMR ως απειλής για τη δημόσια υγεία και της δημοσιοποίησης οδηγιών που στηρίζονται σε επιστημονικά δεδομένα σχετικά με την πρόληψη και τον έλεγχο των λοιμώξεων και τη διαχείριση της μικροβιακής αντοχής, είναι προφανές ότι οι δράσεις που έχουν ληφθεί για την αντιμετώπιση της κατάστασης παραμένουν ανεπαρκείς.

Ακολουθεί ανάλυση ανά επιτηρούμενο βακτηριακό στέλεχος:

### 3.1.3.1 *ESCHERICHIA COLI*

Σε επίπεδο ΕΕ / ΕΟΠ περισσότερες από τις μισές (58.3%) των απομονώσεων *E. coli* που αναφέρθηκαν στο EARS-Net για το έτος 2018 ήταν ανθεκτικές τουλάχιστον σε μια από τις ομάδες αντιμικροβιακών που έχουν τεθεί υπό επιτήρηση (δηλαδή, αμινοπενικιλίνες, φλουοροκινολόνες, κεφαλοσπορίνες τρίτης γενιάς, αμινογλυκοσίδες και καρβαπενέμες). Το 2018, το υψηλότερο μέσο ποσοστό AMR με πληθυσμιακή στάθμιση στην ΕΕ / ΕΟΠ αναφέρθηκε για τις αμινοπενικιλίνες (57.4%), ακολούθησαν οι φλουοροκινολόνες (25.3%), οι κεφαλοσπορίνες τρίτης γενιάς (15.1%) και οι αμινογλυκοσίδες (11.1%). Η αντοχή του στελέχους *E. coli* στις καρβαπενέμες παρέμεινε σπάνια.

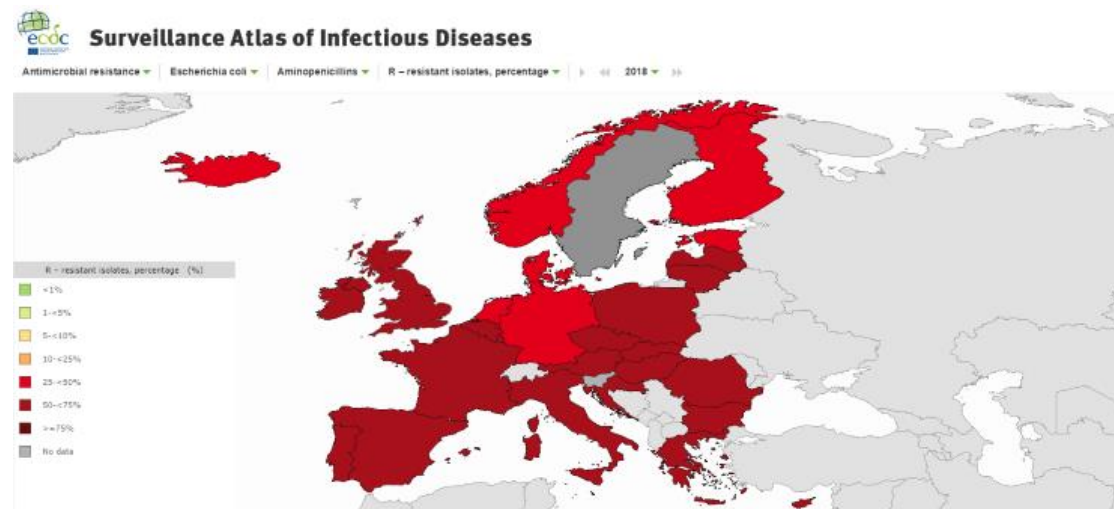
Μεταξύ του 2015 και του 2018 καταγράφηκαν μικρές αλλά σημαντικές τάσεις μείωσης των ποσοστών αντίστασης στις αμινοπενικιλίνες, τις αμινογλυκοσίδες και τις καρβαπενέμες ενώ κατά την ίδια περίοδο παρατηρήθηκαν σημαντικές αυξητικές τάσεις της αντίστασης στις φλουοροκινολόνες και τις κεφαλοσπορίνες τρίτης γενιάς.

Η αντοχή σε πολλαπλές ομάδες αντιμικροβιακών ήταν συνήθης. Μεταξύ των φαινοτύπων αντοχής, η αντοχή στις αμινοπενικιλίνες, τόσο ξεχωριστά όσο και σε συνδυασμό με άλλες ομάδες αντιμικροβιακών, ήταν η πιο συχνή σε επίπεδο ΕΕ/ΕΟΠ. Το 2018, το ποσοστό συνδυασμένης αντοχής στις φλουοροκινολόνες, τις κεφαλοσπορίνες τρίτης γενιάς και τις αμινογλυκοσίδες ήταν 6,2% χωρίς σημαντικές μεταβολές για την περίοδο 2015-2018.

Με την εξαίρεση της αντοχής σε καρβαπενέμες, παρατηρήθηκαν μεγάλες διακυμάνσεις μεταξύ των χωρών για όλες τις ομάδες αντιμικροβιακών που έχουν τεθεί υπό επιτήρηση, με γενικά υψηλότερα ποσοστά αντοχής στις χώρες της νότιας και ανατολικής Ευρώπης εν συγκρίσει με τις βόρειες χώρες.

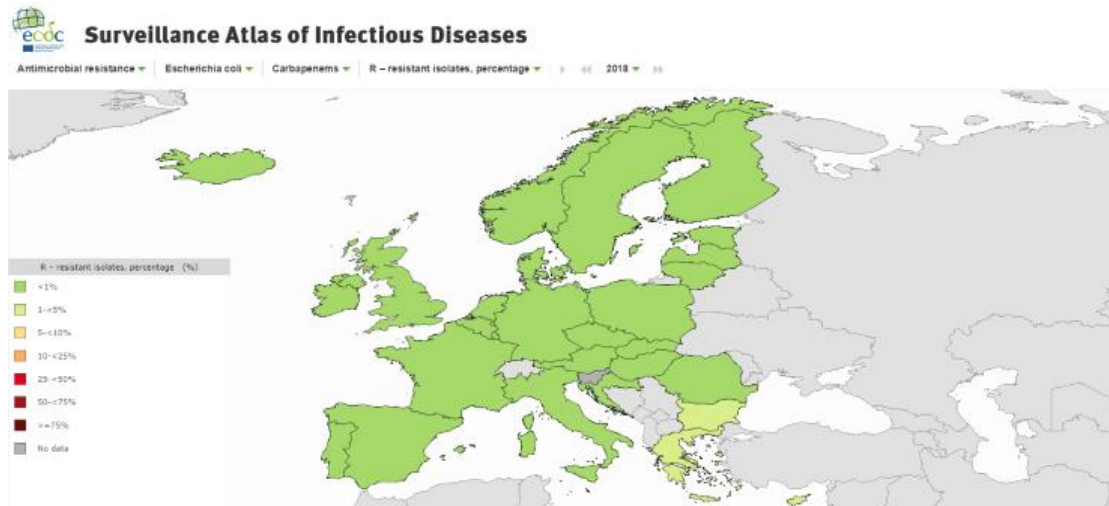
Στους κατωτέρω Χάρτες φαίνεται η γεωγραφική κατανομή των ανθεκτικών απομονώσεων *E. Coli* σε: α) αμινοπενικιλίνες, β) καρβαπενέμες και γ) συνδυασμένης αντοχής σε κεφαλοσπορίνες τρίτης γενιάς, φλουοροκινολόνες και αμινογλυκοσίδες, στις χώρες της ΕΕ / ΕΟΠ για το έτος 2018:

**Χάρτης 2** *Escherichia coli*. Ποσοστό (%) απομονώσεων με αντοχή στις αμινοπενικιλίνες, ανά χώρα, χώρες της ΕΕ / ΕΟΠ, 2018



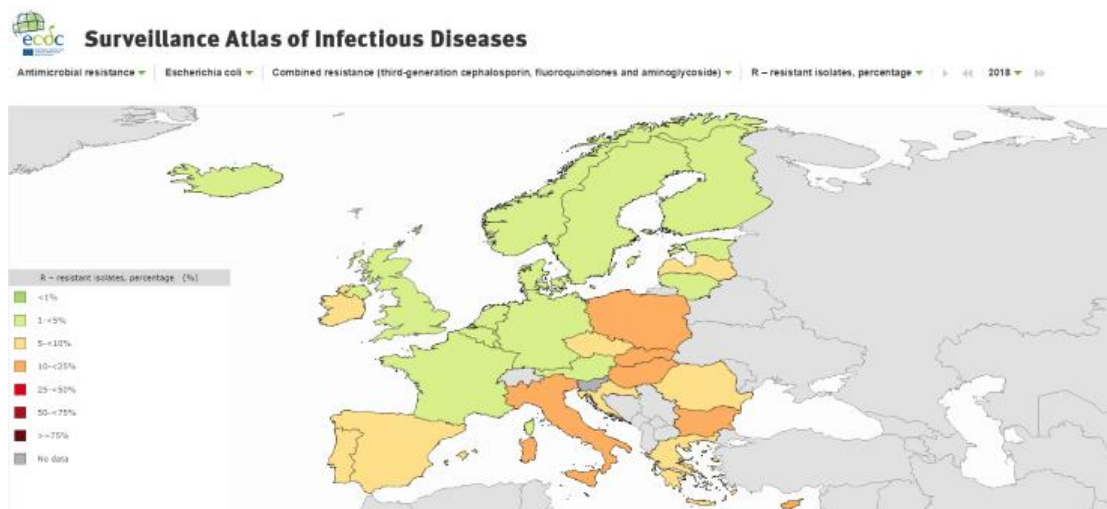
Πηγή: ECDC Surveillance Atlas

**Χάρτης 3** *Escherichia coli*. Ποσοστό (%) απομονώσεων με αντοχή στις καρβαπενέμες, ανά χώρα, χώρες της ΕΕ / ΕΟΠ, 2018



Πηγή: ECDC Surveillance Atlas

**Χάρτης 4** *Escherichia coli*. Ποσοστό (%) απομονώσεων με συνδυασμένη αντοχή σε κεφαλοσπορίνες τρίτης γενιάς, φλουοροκινολόνες και αμινογλυκοσίδες, ανά χώρα, χώρες της ΕΕ / ΕΟΠ, 2018



Πηγή: ECDC Surveillance Atlas

## Συζήτηση και Συμπέρασμα

Η πρόσφατη έκθεση του OECD για την επιβάρυνση της υγείας από την AMR βάσει των δεδομένων του EARS- Net έτους 2015 έδειξε ότι οι λοιμώξεις που προκαλούνται από το στελέχος *E. coli* αναλογικά συνεισέφεραν περισσότερο στην επιβάρυνση από τη μικροβιακή αντοχή στην ΕΕ / ΕΟΠ τόσο ως αριθμός περιπτώσεων όσο και ως αριθμός συσχετιζόμενων θανάτων (OECD & ECDC 2019). Με ελάχιστη ή καθόλου μείωση των ποσοστών AMR που αναφέρονται στο EARS- Net από το 2015 έως το 2018 είναι προφανές ότι η μικροβιακή αντίσταση του στελέχους *E. coli* παραμένει ένα ιδιαίτερα κρίσιμο ζήτημα και ότι θα πρέπει να ενισχυθούν οι προσπάθειες για τη μείωση της επιβάρυνσης που συνεπάγονται οι λοιμώξεις από το συγκεκριμένο βακτηριακό είδος για τη δημόσια υγεία. Σύμφωνα με την εν λόγω Έκθεση εκτιμάται ότι περισσότερες από τις μισές λοιμώξεις από ανθεκτικό *E. coli* εμφανίστηκαν στην κοινότητα, συνεπώς οι παρεμβάσεις δεν θα έπρεπε να επικεντρώνονται μόνο στο νοσοκομειακό περιβάλλον αλλά θα πρέπει επίσης να στοχεύουν στον τομέα πρωτοβάθμιας περίθαλψης.

Η χρήση αντιμικροβιακών ευρέος φάσματος είναι γνωστός παράγοντας κινδύνου για την αποικιοποίηση και τη διασπορά των εντεροβακτηρίων, περιλαμβανομένου του *E. coli*. Έχουν καταγραφεί συσχετισμοί μεταξύ των εθνικών δεδομένων για τα ποσοστά αντοχής του *E. coli* που καταγράφονται στο EARS-Net και των εθνικών δεδομένων σχετικά με την κατανάλωση αντιμικροβιακών τόσο στο νοσοκομειακό τομέα όσο και στην κοινότητα (ECDC/EFSA/EMA 2018). Τα τελευταία δεδομένα από το ESAC-Net δείχνουν μεγάλες διακυμάνσεις μεταξύ των χωρών στη χρήση αντιμικροβιακών ευρέος φάσματος καταδεικνύοντας την ανάγκη προσανατολισμού στη διαχείριση και τη μείωση της κατανάλωσης των αντιμικροβιακών (ECDC 2017, 2019). Σε πρόσφατη έρευνα, οι περισσότερες χώρες της ΕΕ / ΕΟΠ ανέφεραν ότι έχουν εκκινήσει να εργάζονται προς το καθορισμό αντικειμενικών σκοπών και στόχων για τη μείωση της χρήσης αντιβιοτικών στον άνθρωπο, συχνά σε συνδυασμό με την ανάπτυξη Εθνικού Σχεδίου Δράσης για τη Μικροβιακή Αντοχή. Ωστόσο ελάχιστες χώρες δημοσίευσαν στόχους για το 2017 και εξ αυτών μόλις η μειοψηφία κατέγραψε τις ειδικές χρηματοδοτικές πηγές για την υλοποίηση των συγκεκριμένων σχεδίων δράσης (D' Atri et al 2019).

Παρ' ότι οι ανθεκτικές απομονώσεις σε καρβαπενέμες αναφέρθηκαν σπάνια στο EARS-Net, η συνεχιζόμενη και στενή παρακολούθηση της αντοχής αυτού του τύπου παραμένει θεμελιώδης. Αποτελέσματα από το Ευρωπαϊκό Δίκτυο Επιτήρησης των Γονιδίων Αντιμικροβιακής Αντοχής (European Antimicrobial Resistance Genes

Surveillance Network - EURGen-Net) και τον προκάτοχό του European Survey of Carbapenemase-Producing Enterobacteriaceae (EuSCAPE) δείχνουν ότι η γενική κατάσταση σχετικά με τα Εντεροβακτήρια που εμφανίζονται ανθεκτικά στις καρβαπενέμες (CPE), συμπεριλαμβανομένου του *E. Coli*, επιδεινώθηκε σε πολλές χώρες της ΕΕ / ΕΟΠ μεταξύ 2010 και 2018 (Brolund et al 2019). Επιπλέον, αποτελέσματα από το Δίκτυο CAESAR του ΠΟΥ για τις ευρωπαϊκές χώρες εκτός ΕΕ / ΕΟΠ καταγράφουν την εμφάνιση αντίστασης του *E. Coli* στις καρβαπενέμες σε αρκετές χώρες που συνορεύουν με τα συμμετέχοντα στο EARS -Net κράτη.

Ενδεχόμενη αύξηση των λοιμώξεων από *E. Coli* που εμφανίζει αντοχή στις καρβαπενέμες θα είχε πολύ σοβαρές συνέπειες για την επιβάρυνση της υγείας στην ΕΕ / ΕΟΠ καθώς το συγκεκριμένο βακτηριακό είδος παραμένει η πιο συνήθης αιτία βακτηριαιμιών ενώ τα εντεροβακτήρια διασπείρονται εύκολα τόσο στις δομές υγειονομικής περίθαλψης όσο και στην κοινότητα.

Οι λοιμώξεις από εντεροβακτήρια συνδέονται με υψηλά ποσοστά θνησιμότητας πρωτίστως λόγω των καθυστερήσεων στην εφαρμογή αποτελεσματικής θεραπείας και της περιορισμένης διαθεσιμότητας θεραπευτικών επιλογών. Για την ανάδειξη της ανάγκης ενισχυμένης επιτήρησης του συγκεκριμένου βακτηριακού είδους και τη συμπλήρωση των φαινοτυπικών δεδομένων που διατίθενται από το EARS-Net, ενσωματώθηκε στο EURGen-Net ένα project επιτήρησης των εντεροβακτηρίων που εμφανίζουν αντοχή σε καρβαπενέμες και την κολιστίνη (carbapenem and/or colistin-resistant Enterobacteriaceae - CCRE) για τη χρονική περίοδο από 2018 έως 2020. Τα αποτελέσματα του εγχειρήματος θα παρέχουν πληροφορίες για την παραγωγή και την κατανομή των καρβαπενεμάσων και θα συνεισφέρουν στην καλύτερη κατανόηση της διασποράς των CRE στην Ευρώπη καθώς και των παραγόντων κινδύνου που συνδέονται με τις λοιμώξεις από εντεροβακτήρια.

Καθώς υψηλά επίπεδα αντοχής έχουν καταγραφεί σε απομονώσεις *E. Coli* από ζώα παραγωγής τροφίμων, περιλαμβανομένης της σπάνιας εμφάνισης απομονώσεων με παραγωγή καρβαπενεμασών, η ανάγκη να διασφαλιστεί η διατομεακή συνεργασία μεταξύ των τομέων κτηνιατρικής και παραγωγής τροφίμων είναι απαραίτητη (EFSA & ECDC 2019). Το συγκεκριμένο ζήτημα αναδεικνύεται και στην προσέγγιση 'One Health' της Ευρωπαϊκής Επιτροπής που αφορά στη μικροβιακή αντοχή στελεχών που προσβάλλουν τόσο τους ανθρώπους όσο και τα ζώα. Το ECDC συνεργάζεται στενά με την Ευρωπαϊκή Αρχή για την Ασφάλεια των Τροφίμων (European Food Safety Authority - EFSA) και τον Ευρωπαϊκό Οργανισμό Φαρμάκων (European Medicines Agency - EMA) για την

καλύτερη κατανόηση της αλληλοσύνδεσης μεταξύ της χρήσης αντιμικροβιακών και της μικροβιακής αντοχής σε ανθρώπους και ζώα εντός της Ευρώπης.

### 3.1.3.2 *KLEBSIELLA PNEUMONIAE*

Σε επίπεδο ΕΕ / ΕΟΠ, περισσότερες από το ένα τρίτο (37.2%) των απομονώσεων *K. pneumoniae* που αναφέρθηκαν στο EARS-Net για το 2018 ήταν ανθεκτικές σε τουλάχιστον μια επιτηρούμενη ομάδα αντιμικροβιακών (φλουοροκινολόνες, κεφαλοσπορίνες τρίτης γενιάς, αμινογλυκοσίδες και καρβαπενέμες). Το 2018, το υψηλότερο ποσοστό αντοχής στην ΕΕ / ΕΟΠ καταγράφηκε έναντι των κεφαλοσπορίνων τρίτης γενιάς (31.7%) ενώ ακολουθούν οι φλουοροκινολόνες (31.6%), οι αμινογλυκοσίδες (22.7%) και οι καρβαπενέμες (7.5%).

Μεταξύ 2015 και 2018, υπήρξαν σημαντικά αυξητικές τάσεις στα ποσοστά της αντίστασης σε φλουοροκινολόνες και καρβαπενέμες. Η αντίστοιχη τάση αντίστασης σε αμινογλυκοσίδες μειώθηκε σημαντικά για την ίδια περίοδο.

Η αντοχή μόνο σε μια ομάδα αντιμικροβιακών αναφέρθηκε ως λιγότερο συνήθης σε σύγκριση με την αντοχή σε δύο ή περισσότερες ομάδες αντιμικροβιακών, με πιο συνήθη φαινότυπο αντοχής τη συνδυαστική αντοχή σε φλουοροκινολόνες, κεφαλοσπορίνες τρίτης γενιάς και αμινογλυκοσίδες που για το έτος 2018 ανήλθε σε ποσοστό 19.6% και δεν μεταβλήθηκε σημαντικά μεταξύ 2015 και 2018.

Καταγράφηκαν μεγάλες διακυμάνσεις μεταξύ των χωρών για όλες τις ομάδες αντιμικροβιακών που έχουν τεθεί υπό επιτήρηση, με γενικότερα υψηλότερα ποσοστά μικροβιακής αντοχής στις χώρες της νότιας και ανατολικής Ευρώπης εν συγκρίσει με τις βόρειες χώρες. Οι χώρες που ανέφεραν τα υψηλότερα ποσοστά αντίστασης της *K. pneumoniae* στις καρβαπενέμες ήταν επίσης μεταξύ εκείνων των χωρών που ανέφεραν τα μεγαλύτερα ποσοστά αντοχής και στις υπόλοιπες ομάδες αντιμικροβιακών.

Στους κατωτέρω Χάρτες φαίνεται η γεωγραφική κατανομή των ανθεκτικών απομονώσεων *K. pneumoniae* σε: α) καρβαπενέμες και β) συνδυασμένης αντοχής σε κεφαλοσπορίνες τρίτης γενιάς, φλουοροκινολόνες και αμινογλυκοσίδες, στις χώρες της ΕΕ / ΕΟΠ για το έτος 2018:



## Συζήτηση και συμπέρασμα

Η κατάσταση της AMR που εμφανίζει το στέλεχος *K. pneumoniae* στην ΕΕ / ΕΟΠ παραμένει προβληματική. Παρ' ότι η αύξηση του ποσοστού αντοχής στις καρβαπενέμες μεταξύ 2015 και 2018 ήταν πιο ήπια εν συγκρίσει με των προηγούμενων τεσσάρων ετών (ECDC 2014), τα αποτελέσματα υπογραμμίζουν την ανάγκη για εξακολουθούμενη στενή παρακολούθηση και καταβολή μεγαλύτερων προσπαθειών για την αναχαίτιση αυτής της αύξησης. Η αντοχή σε καρβαπενέμες σχεδόν πάντα συνδυάζεται με αντοχή σε διάφορες άλλες κύριες ομάδες αντιμικροβιακών που περιορίζει σοβαρά τις θεραπευτικές επιλογές έναντι των λοιμώξεων που προκαλούνται από τα συγκεκριμένα βακτηριακά στελέχη.

Τα υψηλότερα ποσοστά αντοχής στις καρβαπενέμες γενικά αναφέρθηκαν από τις νότιες και νοτιοανατολικές ευρωπαϊκές χώρες, κατανομή που επίσης αποτυπώνεται και σε άλλα ευρωπαϊκά συστήματα επιτήρησης όπως επεσήμανε η Έκθεση του ECDC για τις λοιμώξεις που σχετίζονται με τον υγειονομικό τομέα και τη χρήση αντιμικροβιακών σε νοσοκομειακές μονάδες εντατικής θεραπείας στην Ευρώπη. Τα δεδομένα του EURGen-Net και τα αποτελέσματα της Έκθεσης του ECDC σχετικά με την επιβάρυνση της υγείας από την AMR, επίσης δείχνουν ότι η κατάσταση στις χώρες της ΕΕ / ΕΟΠ έχει επιδεινωθεί τα τελευταία χρόνια. Η έκθεση του ECDC εκτιμάει ότι ο αριθμός των θανάτων που οφείλονται σε λοιμώξεις από στελέχη *K. pneumoniae* ανθεκτικά σε καρβαπενέμες εξαπλασιάστηκαν μεταξύ του 2007 και του 2015. Ακόμα και σε χώρες με χαμηλότερα ποσοστά μικροβιακής αντοχής, η επίδραση της AMR στην εθνική επιβάρυνση είναι σημαντική λόγω του υψηλού ποσοστού θνησιμότητας που συνδέεται με τις συγκεκριμένες λοιμώξεις.

Η αντίσταση στις καρβαπενέμες είναι αποτέλεσμα διαφόρων μηχανισμών. Μεταξύ αυτών, ο μηχανισμός που φαίνεται να παρουσιάζει αυξημένη συχνότητα είναι η παραγωγή ενζύμων καρβαπενεμασών. Η παρουσία και διασπορά εντεροβακτηρίων που παράγουν καρβαπενεμάσες δεν μπορεί εν γένει να καταγραφεί και εκτιμηθεί μέσω των διαθέσιμων δεδομένων του EARS-Net, καθ' ότι μερικές καρβαπενεμάσες δεν εμφανίζουν φαινόμενο πλήρους αντίστασης στις καρβαπενέμες. Ένα παράδειγμα είναι τα ένζυμα OXA – 48 καρβαπενεμάσες που παρουσιάζουν ιδιαίτερο πρόβλημα εργαστηριακής ανίχνευσης λόγω της χαμηλής τους υδρολυτικής ικανότητας των καρβαπενεμών (ECDC 2018).

Πολυάριθμες εκθέσεις σχετικά με τη μετάδοση και τη διασυννοριακή διασπορά της CRE δείχνουν τις πιθανότητες μεταδοτικότητας στα υγειονομικά συστήματα της ΕΕ / ΕΟΠ. Τα τελευταία χρόνια πολλές χώρες της ΕΕ / ΕΟΠ έχουν αναπτύξει και εφαρμόσει



συστάσεις και οδηγίες σχετικά με τα πολυανθεκτικά εντεροβακτήρια και / ή CRE, αναδεικνύοντας μια τάση για υιοθέτηση λύσεων σε εθνικό επίπεδο για την αντιμετώπιση της συγκεκριμένης απειλής δημόσιας υγείας (ECDC 2019, Dumpis et al 2017). Το 2017, ο ECDC δημοσίευσε έναν οδηγό σχετικά με τους τρόπους πρόληψης της εισόδου και διάδοσης CRE στις δομές υγειονομικής περίθαλψης. Ο οδηγός καταγράφει καλύτερες πρακτικές με επιστημονική τεκμηρίωση για την πρόληψη των CRE, περιλαμβανομένων μέτρων παρέμβασης που μπορούν να υιοθετηθούν ή να προσαρμοσθούν στις τοπικές ανάγκες αναλόγως της διαθεσιμότητας οικονομικών και υλικοτεχνικών πόρων (ECDC 2018).

Η κολιστίνη χρησιμοποιείται πρόσφατα για τη θεραπεία λοιμώξεων από εντεροβακτήρια αλλά και σε αυτήν την περίπτωση ενδέχεται να αναπτυχθεί αντοχή κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Η πρόσφατη ανακάλυψη μεταφερόμενων μέσω πλασμιδίων γονιδίων αντοχής στην κολιστίνη αυξάνει ακόμα περισσότερο τον κίνδυνο διάδοσης της αντοχής σε κολιστίνη (ECDC 2016, EUCAST 2016).

Ένας νέος συνδυασμός αντιβιοτικού – ενζυμικού παράγοντα, το ceftazi-dime-anibactam, προσφάτως κυκλοφόρησε ως θεραπευτική επιλογή για ασθενείς που προσβάλλονται από πολυανθεκτικά Gram αρνητικά βακτήρια, περιλαμβανομένων των CRE που προκαλούνται από συγκεκριμένους αλλά όχι όλους τους τύπους καρβαπενεμασών. Ωστόσο, λίγο μετά την κυκλοφορία του, ραγδαία εμφανιζόμενη αντοχή καταγράφηκε εντός και εκτός της ΕΕ / ΕΟΠ τόσο σε κλινικό περιβάλλον όσο και σε ασθενείς κατά τη διάρκεια θεραπείας.

Ο ΠΟΥ επισημαίνει ότι είναι ζωτικής σημασίας η έρευνα και ανάπτυξη νέων αντιβιοτικών με στόχευση την αντίσταση των εντεροβακτηρίων σε κεφαλοσπορίνες τρίτης γενιάς και καρβαπενέμες, περιλαμβανομένων των ειδών *K. pneumoniae* και *E. Coli* (ECDC 2018, WHO 2017).

### 3.1.3.3 PSEUDOMONAS AERUGINOSA

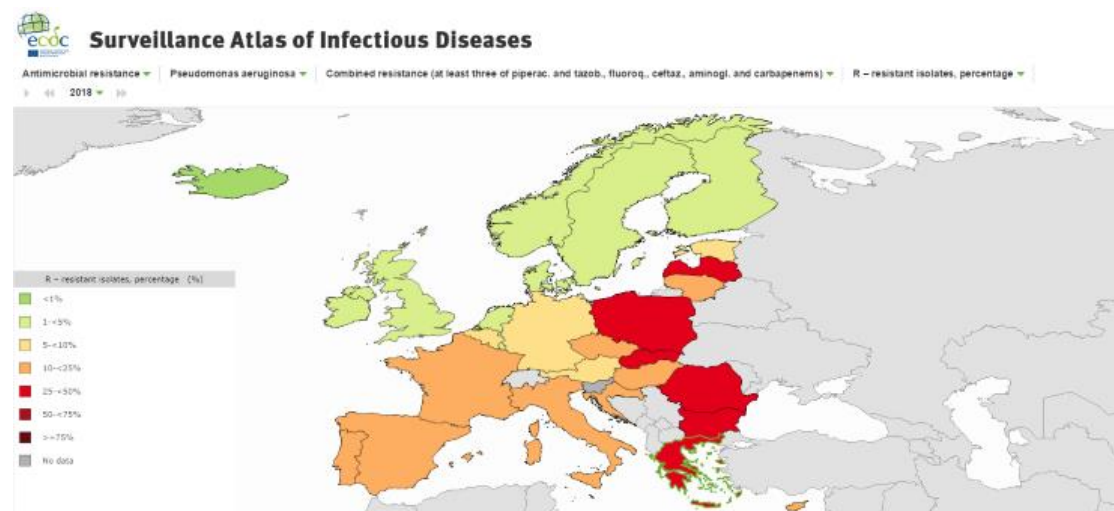
Στην ΕΕ / ΕΟΠ, 32.1% των απομονώσεων *P. aeruginosa* που αναφέρθηκαν στο EARS-Net για το 2018 παρουσίασαν αντοχή σε τουλάχιστον μια από τις επιτηρούμενες ομάδες αντιμικροβιακών (piperacillin ± tazobactam, φλουοροκινολόνες, ceftazidime, αμινογλυκοσίδες και καρβαπενέμες). Το υψηλότερο ποσοστό αντίστασης καταγράφηκε για τις φλουοροκινολόνες (19.7%), ακολουθεί ο συνδυασμός piperacillin ± tazobactam

(18.3%), οι καρβαπενέμες (17.2%), η κεφταζιμίδη (14.1%) και οι αμινογλυκοσίδες. Μεταξύ 2015 και 2018, σημειώθηκαν σημαντικές τάσεις μείωσης στα ποσοστά αντίστασης στο συνδυασμό πιπερακιλίνη / tazobactam, τη κεφταζιμίδη, τις αμινογλυκοσίδες και τις καρβαπενέμες.

Η αντοχή σε δύο ή περισσότερες ομάδες αντιμικροβιακών ήταν συνήθης και καταγράφεται σε ποσοστό 19.2% όλων των απομονώσεων που ελέγχθηκαν. Το ποσοστό συνδυασμένης αντοχής εντός της ΕΕ / ΕΟΠ που ορίζεται ως αντοχή έναντι τουλάχιστον τριών από τις ομάδες αντιμικροβιακών που έχουν τεθεί υπό επιτήρηση, μειώθηκε σημαντικά μεταξύ 2015 και 2018. Μεγάλες διακυμάνσεις μεταξύ των χωρών παρατηρήθηκαν για όλες τις ομάδες αντιμικροβιακών, με γενικότερα υψηλότερα ποσοστά αντοχής να αναφέρονται από τις νότιες και ανατολικές ευρωπαϊκές χώρες έναντι των χωρών της βόρειας Ευρώπης.

Στον κατωτέρω Χάρτη φαίνεται η γεωγραφική κατανομή των ανθεκτικών απομονώσεων *Pseudomonas aeruginosa* συνδυασμένης αντοχής σε τουλάχιστον τρεις ομάδες αντιβιοτικών, στις χώρες της ΕΕ / ΕΟΠ για το έτος 2018:

**Χάρτης 7** *Pseudomonas aeruginosa*. Ποσοστό (%) απομονώσεων με συνδυασμένη αντοχή σε τουλάχιστον τρεις ομάδες αντιβιοτικών, ανά χώρα, χώρες της ΕΕ / ΕΟΠ, 2018



Πηγή: ECDC Surveillance Atlas

## Συζήτηση και συμπέρασμα

Και το 2018, όπως και τα προηγούμενα χρόνια, η αντοχή στις καρβαπενέμες συχνά σε συνδυασμό με την αντοχή και έναντι άλλων σημαντικών ομάδων αντιμικροβιακών ήταν συνήθης για το στέλεχος *P. aeruginosa* σε αρκετές χώρες της ΕΕ / ΕΟΠ. Οι επιπλοκές για τη δημόσια υγεία που συνεπάγονται οι λοιμώξεις από ανθεκτικά στελέχη *P. aeruginosa* δεν θα πρέπει να παραγνωρίζονται, λαμβάνοντας υπόψη ότι το συγκεκριμένο βακτήριο παραμένει μια από τις κύριες αιτίες νοσοκομειακών λοιμώξεων στην Ευρώπη. Το στέλεχος *P. aeruginosa* είναι εξόχως ανθεκτικό σε πολλούς αντιμικροβιακούς παράγοντες και είναι πολύ δύσκολος ο έλεγχος διασποράς του στα νοσοκομεία και τις εγκαταστάσεις του υγειονομικού τομέα.

Οι βακτηριαμίες από τα βακτηριακά είδη *P. aeruginosa* και *Acinetobacter* αναφέρονται σε πολύ μεγαλύτερη αναλογία από κάποιες χώρες της ΕΕ / ΕΟΠ σε σχέση με άλλες. Πρόσφατη ανάλυση που βασίστηκε σε δεδομένα του EARS-Net επεσήμανε ότι οι χώρες που αναφέρουν υψηλότερα ποσοστά βακτηριαμιών από *P. aeruginosa* και *Acinetobacter* μεταξύ όλων των αναφερόμενων βακτηριαμιών είναι επίσης εκείνες στις οποίες το ποσοστό απομονώσεων Gram αρνητικών βακτηρίων που εμφάνισαν αντοχή ήταν γενικά το υψηλότερο. Το συγκεκριμένο εύρημα ενδεχομένως αποδίδεται επιμερισμένα σε παράγοντες κινδύνου όπως η κατανάλωση αντιμικροβιακών ευρέος φάσματος και η μη τήρηση των επιβεβλημένων μέτρων πρόληψης και ελέγχου των λοιμώξεων στο νοσοκομειακό τομέα (πχ. χαμηλότερη κατανάλωση αλκοολούχου αντισηπτικού χεριών, χαμηλότερα ποσοστά μονόκλινων δωματίων και ελλείψεις προσωπικού για την επάνδρωση ομάδων επιτήρησης) σε αυτές τις χώρες (ECDC 2018, Jarlier et al 2019).

### 3.1.3.4 ACINETOBACTER SPECIES

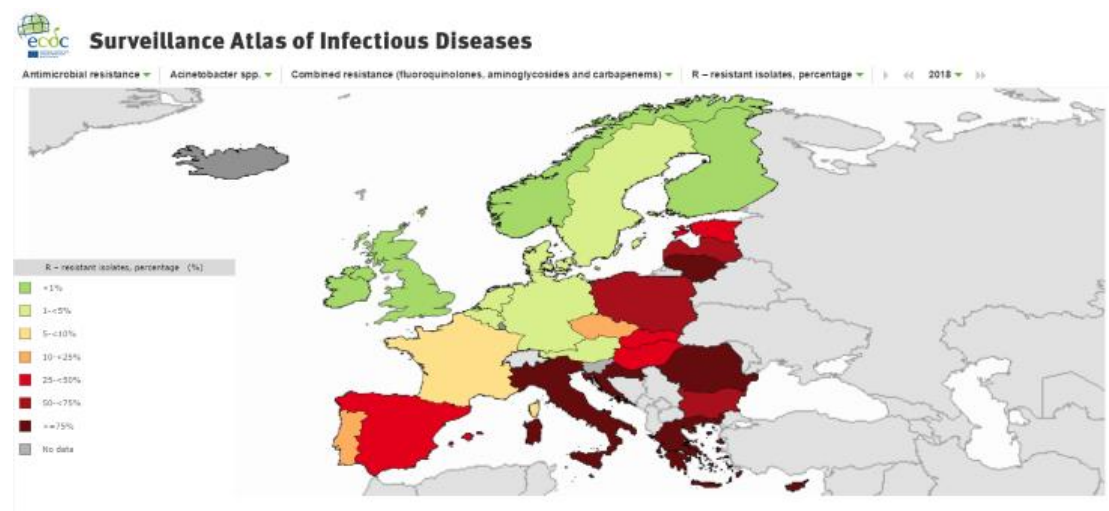
Περισσότερες από τις μισές απομονώσεις *Acinetobacter* (56.4%) που αναφέρθηκαν στο EARS-Net από τις χώρες της ΕΕ / ΕΟΠ, για το έτος 2018, ήταν ανθεκτικές σε τουλάχιστον μια επιτηρούμενη ομάδα αντιμικροβιακών (π.χ. φλουοροκινολόνες, αμινογλυκοσίδες και καρβαπενέμες). Το υψηλότερο ποσοστό αντοχής καταγράφηκε για τις φλουοροκινολόνες (36.2%), ακολούθησαν οι αμινογλυκοσίδες (31.9%) και οι καρβαπενέμες (31.9%).

Η αντοχή σε μια ή περισσότερες ομάδες αντιμικροβιακών ήταν πολύ λιγότερο συνήθης έναντι της συνδυαστικής αντοχής και στις τρεις ομάδες αντιμικροβιακών υπό

επιτήρηση. Το 2018, το ποσοστό συνδυασμένης αντοχής σε φλουοροκινολόνες, αμινογλυκοσίδες και καρβαπενέμες ήταν 28.8%. Σημειώθηκαν μεγάλες διακυμάνσεις μεταξύ των χωρών για όλες τις ομάδες αντιμικροβιακών με γενικότερα υψηλότερα ποσοστά αντοχής να αναφέρονται από τις χώρες της νότιας και ανατολικής Ευρώπης σε σχέση με τις βόρειες χώρες.

Στον κατωτέρω Χάρτη φαίνεται η γεωγραφική κατανομή των ανθεκτικών απομονώσεων *Acinetobacter* spp συνδυασμένης αντοχής σε φλουοροκινολόνες, αμινογλυκοσίδες και καρβαπενέμες, στις χώρες της ΕΕ / ΕΟΠ για το έτος 2018:

**Χάρτης 8** *Acinetobacter* spp. Ποσοστό (%) απομονώσεων με συνδυασμένη αντοχή σε φλουοροκινολόνες, αμινογλυκοσίδες και καρβαπενέμες, ανά χώρα, χώρες της ΕΕ / ΕΟΠ, 2018



Πηγή: ECDC Surveillance Atlas

### Συζήτηση και συμπέρασμα

Από όλους τους μικροοργανισμούς που έχουν τεθεί υπό επιτήρηση από το EARS-Net, το είδος *Acinetobacter* είναι εκείνο το οποίο παρουσιάζει τις μεγαλύτερες διακυμάνσεις ποσοστών AMR μεταξύ των συμμετεχόντων κρατών. Το 2018, το ποσοστό αντοχής σε τουλάχιστον μια από τις ομάδες αντιμικροβιακών υπό επιτήρηση (φλουοροκινολόνες, αμινογλυκοσίδες ή καρβαπενέμες) κυμάνθηκε μεταξύ 0% και 96.1%, ανάλογα με τη χώρα αναφοράς. Τα υψηλά ποσοστά αντοχής που ανέφεραν οι χώρες της Βαλτικής και της νότιας και νοτιοανατολικής Ευρώπης εγείρουν μεγάλη ανησυχία καθώς ο πλέον συχνός φαινότυπος αντοχής που αναφέρθηκε ήταν η συνδυασμένη αντοχή και στις τρεις ομάδες αντιμικροβιακών, περιορίζοντας τις θεραπευτικές επιλογές για τους ασθενείς

που προσβάλλονται από τα συγκεκριμένα βακτήρια, η πλειονότητα των οποίων ανήκει σε ευπαθείς ομάδες.

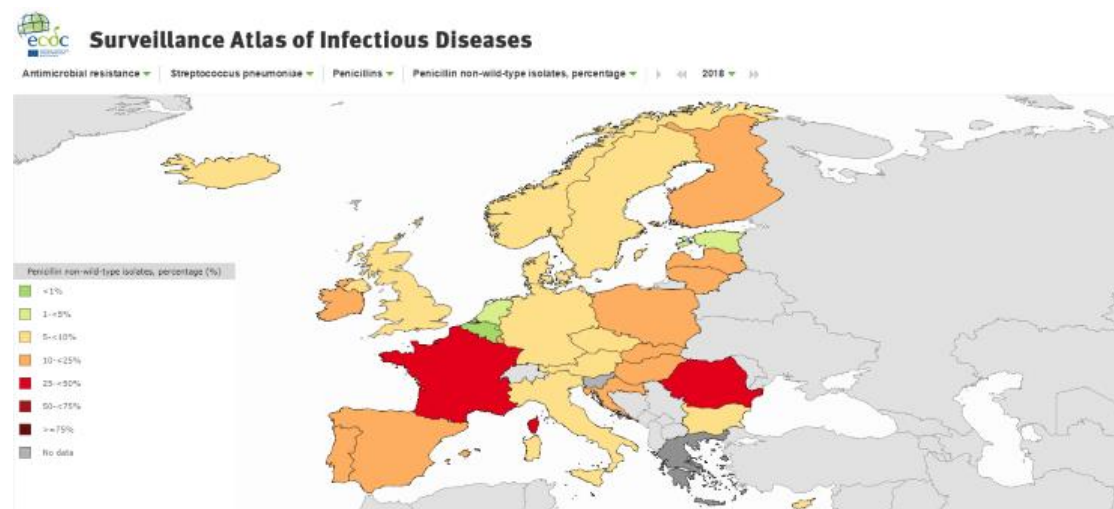
Η παρουσία του πολυανθεκτικού είδους *Acinetobacter* στο νοσοκομειακό περιβάλλον είναι προβληματική: το βακτήριο μπορεί να παραμείνει στο περιβάλλον για μεγάλες χρονικές περιόδους και είναι πολύ δύσκολο να εξολοθρευθεί όταν έχει αποικίσει. Το έγγραφο του ECDC για την αξιολόγηση του κινδύνου από το είδος *Acinetobacter baumannii* στο τομέα υγειονομικής περίθαλψης υπογραμμίζει την ανάγκη για ενίσχυση των προσπαθειών αντιμετώπισης της συγκεκριμένης απειλής για τους ασθενείς και τα υγειονομικά συστήματα των χωρών της ΕΕ / ΕΟΠ.

### 3.1.3.5 *STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE*

Το 2018, τα εθνικά ποσοστά για τις non wild type απομονώσεις με αντοχή στις πενικιλίνες κυμάνθηκαν μεταξύ 0.1% και 40.0% και για τις ανθεκτικές σε μακρολίδες απομονώσεις μεταξύ 2.5% και 32.3%. Η συνδυασμένη αντοχή και στις δύο ομάδες αντιμικροβιακών (πενικιλίνες και μακρολίδες) ήταν λιγότερο συνήθης με τις περισσότερες χώρες να αναφέρουν αυτό το φαινότυπο σε ποσοστό μικρότερο από 10% των απομονώσεων που ελέγχθηκαν.

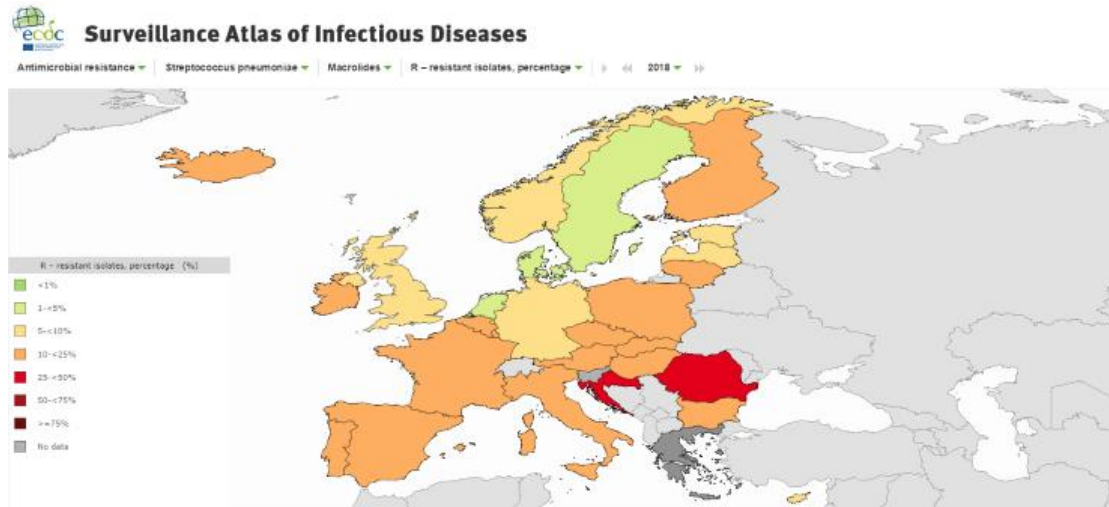
Στους κατωτέρω Χάρτες φαίνεται η γεωγραφική κατανομή των ανθεκτικών απομονώσεων *Streptococcus Pneumoniae* σε: α) πενικιλίνες και β) μακρολίδες, στις χώρες της ΕΕ / ΕΟΠ για το έτος 2018:

#### Χάρτης 9 *Streptococcus pneumoniae*. Ποσοστό (%) non wild type απομονώσεων με αντοχή σε πενικιλίνες, ανά χώρα, χώρες της ΕΕ / ΕΟΠ, 2018



Πηγή: ECDC Surveillance Atlas

## Χάρτης 10 *Streptococcus pneumoniae*. Ποσοστό (%) απομονώσεων με αντοχή σε μακρολίδες, ανά χώρα, χώρες της ΕΕ / ΕΟΠ, 2018



Πηγή: ECDC Surveillance Atlas

### Συζήτηση και συμπέρασμα

Σύμφωνα με τα δεδομένα του EARS-Net, η αντοχή του στελέχους *S. pneumoniae* φαίνεται σταθερή στην ΕΕ / ΕΟΠ με λίγες χώρες να αναφέρουν τάσεις μείωσης ή αύξησης κατά την περίοδο 2015-2018. Όπως και τα προηγούμενα χρόνια, σημειώθηκαν μεγάλες διακυμάνσεις μεταξύ των χωρών.

Οι περισσότερες χώρες της ΕΕ / ΕΟΠ έχουν εφαρμόσει τακτική ανοσοποίησης για τα παιδιά με εμβόλια που περιέχουν αντιγόνα για την ανάπτυξη αντισωμάτων κατά πολλών στελεχών πνευμονιόκοκκου (PCVs). Σε κάποιες χώρες, υποβάλλονται σε εμβολιασμό και οι ομάδες υψηλού κινδύνου όπως οι ηλικιωμένοι και οι ανοσοκατεσταλμένοι. Η αυξημένη ανοσοποίηση και η καλύτερη κάλυψη οροτύπων των διαθέσιμων εμβολίων θα επιδράσει ενδεχομένως στην επιδημιολογία του είδους *S. pneumoniae* στην ΕΕ / ΕΟΠ τόσο με όρους μεταβολών της ηλικιακής κατηγορίας εμφάνισης λοιμώξεων όσο και στην πιθανή αντικατάσταση οροτύπων (ECDC 2019, 2018).

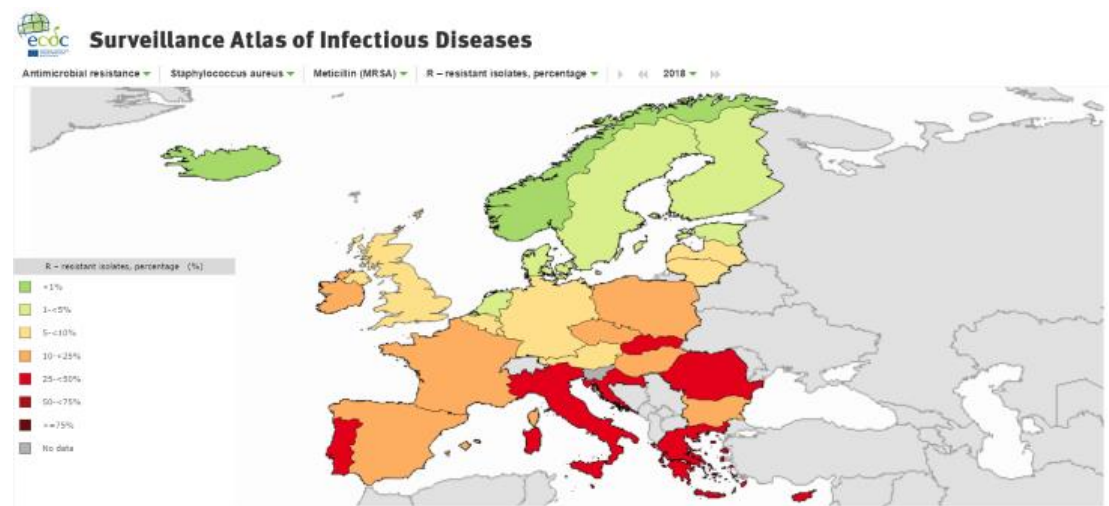
#### 3.1.3.6 STAPHYLOCOCCUS AUREUS

Το ποσοστό αντοχής του *Staphylococcus aureus* στη μεθικιλίνη (MRSA) ανήλθε σε 16.4% για το 2018 και είναι αποτέλεσμα της τάσης σημαντικής μείωσης μεταξύ 2015

και 2018. Το 2018 σημειώθηκαν μεγάλες διαφορές στα εθνικά ποσοστά MRSA των συμμετεχόντων κρατών με διακύμανση από 0% έως 43.0%. Σχεδόν το ένα τρίτο των χωρών ανέφεραν σημαντικές τάσεις μείωσης των ποσοστών αντοχής κατά την περίοδο 2015-2018, στις οποίες περιλαμβάνονται τόσο χώρες με υψηλά ποσοστά όσο και χώρες με χαμηλά ποσοστά αναφερόμενης αντοχής. Συνήθης ήταν η αναφορά συνδυασμένης αντίστασης με άλλες ομάδες αντιμικροβιακών, με πιο κοινό συνδυασμό αντοχής αυτόν έναντι της μεθικιλίνης μαζί με τις φλουοροκινολόνες.

Στον κατωτέρω Χάρτη φαίνεται η γεωγραφική κατανομή των ανθεκτικών απομονώσεων *Staphylococcus aureus* σε μεθικιλίνη (MRSA), στις χώρες της ΕΕ / ΕΟΠ για το έτος 2018:

**Χάρτης 11** *Staphylococcus aureus*. Ποσοστό (%) απομονώσεων MRSA, ανά χώρα, χώρες της ΕΕ / ΕΟΠ, 2018



Πηγή: ECDC Surveillance Atlas

### Συζήτηση και συμπέρασμα

Όπως σημειώθηκε και σε προηγούμενες Εκθέσεις, τα ποσοστά MRSA σταθεροποιούνται ή μειώνονται στις περισσότερες χώρες της ΕΕ / ΕΟΠ. Πολλές χώρες έχουν υιοθετήσει και εφαρμόσει εθνικές συστάσεις και οδηγίες για την αποτροπή της εξάπλωσης της MRSA, με επίκεντρο τόσο τη βελτίωση πρόληψης και ελέγχου των λοιμώξεων όσο και τη συνετή χρήση των αντιμικροβιακών.

Παρά την ως άνω θετική εξέλιξη, η MRSA παραμένει ένας σημαντικός παθογόνος στην Ευρώπη. Ο *S. aureus* αποτελεί μια από τις πιο κοινές αιτίες σοβαρών βακτηριακών

λοιμώξεων που προκαλεί μεγάλη επιβάρυνση λόγω της αυξημένης θνησιμότητας. Παρ' ότι τα ποσοστά AMR, βάσει των δεδομένων αναφοράς του EARS- Net, βαίνουν μειούμενα εδώ και πολλά έτη, η έκθεση του OECD για την επιβάρυνση της υγείας από τη μικροβιακή αντοχή αναφέρει αύξηση των περιστατικών MRSA μεταξύ 2007 και 2015. Αυτές οι ανακολουθίες στα δεδομένα καταδεικνύουν την ανάγκη για περαιτέρω έρευνα της διασποράς του *S. Aureus* στην ΕΕ / ΕΟΠ προκειμένου να εκτιμηθεί ακριβέστερα η τρέχουσα επιδημιολογική κατάσταση.

Για τη μείωση της εξάπλωσης της MRSA στην Ευρώπη, παραμένει ουσιώδους σημασίας η υιοθέτηση εμπειριστατωμένων στρατηγικών σε όλους τους υγειονομικούς τομείς. Η παρακολούθηση της MRSA στα ζώα και τα τρόφιμα είναι επί του παρόντος προαιρετική και εκτελείται μόνο σε έναν περιορισμένο αριθμό χωρών. Ωστόσο, η εν λόγω παρακολούθηση δείχνει μια διαρκώς εξελισσόμενη κατάσταση που περιλαμβάνει τον εντοπισμό MRSA που συνδέεται με οικόσιτα ή εκτρεφόμενα ζώα (livestock-associated MRSA - LA-MRSA), MRSA που συνδέεται με τον υγειονομικό τομέα και την κοινότητα, με ζώα συντροφιάς και / ή εκτρεφόμενα. Λίαν προσφάτως, η LA-MRSA άρχισε να τυγχάνει μεγαλύτερης προσοχής γιατί προκαλεί ζωονοσογόνο κίνδυνο ιδιαίτερα για εκείνους που εργάζονται σε στενή επαφή με ζώα. Σε Έκθεση του ECDC καταγράφηκε ο αυξανόμενος εντοπισμός και η γεωγραφική διασπορά της LA-MRSA σε ανθρώπους στην ΕΕ / ΕΟΠ μεταξύ 2007 και 2013 και δόθηκε έμφαση στη σημασία ένταξης της LA-MRSA από άποψη κτηνιατρικής και δημόσιας υγείας ως ειδικού ζητήματος της ευρωπαϊκής προσέγγισης 'One Health' (Kinross et al 2013).

### 3.1.3.7 ENTEROCOCCI (*FAECALIS* & *FAECIUM*)

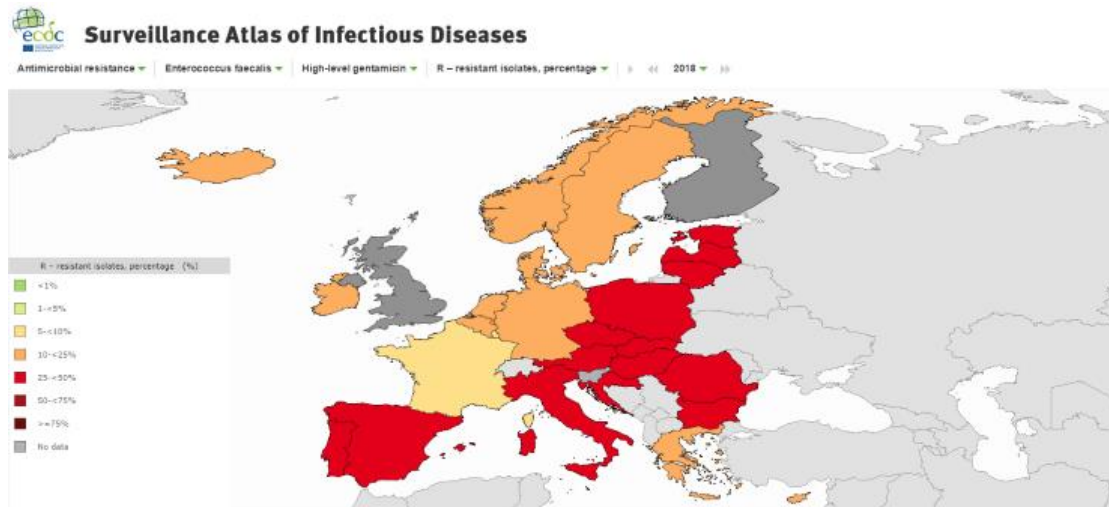
#### ***Enterococcus faecalis*: AMR σε υψηλό επίπεδο γενταμικίνης**

Το 2018, η αντοχή του *E. faecalis* σε υψηλό επίπεδο γενταμικίνης ήταν 27.1%, με διακύμανση των εθνικών ποσοστών από 6.7% έως 41.6%. Η τάση στην ΕΕ / ΕΟΠ μειώθηκε σημαντικά μεταξύ 2015 και 2018 με σημαντικές εθνικές τάσεις μείωσης να αναφέρονται σχεδόν από το ένα τέταρτο των χωρών.

Η γεωγραφική κατανομή των απομονώσεων *Enterococcus faecalis* με αντοχή σε υψηλό επίπεδο γενταμικίνης στις χώρες της ΕΕ / ΕΟΠ, για το έτος 2018, φαίνεται στον κατωτέρω Χάρτη:



**Χάρτης 12** *Enterococcus faecalis*. Ποσοστό (%) απομονώσεων σε υψηλό επίπεδο γενταμικίνης, ανά χώρα, χώρες της ΕΕ / ΕΟΠ, 2018

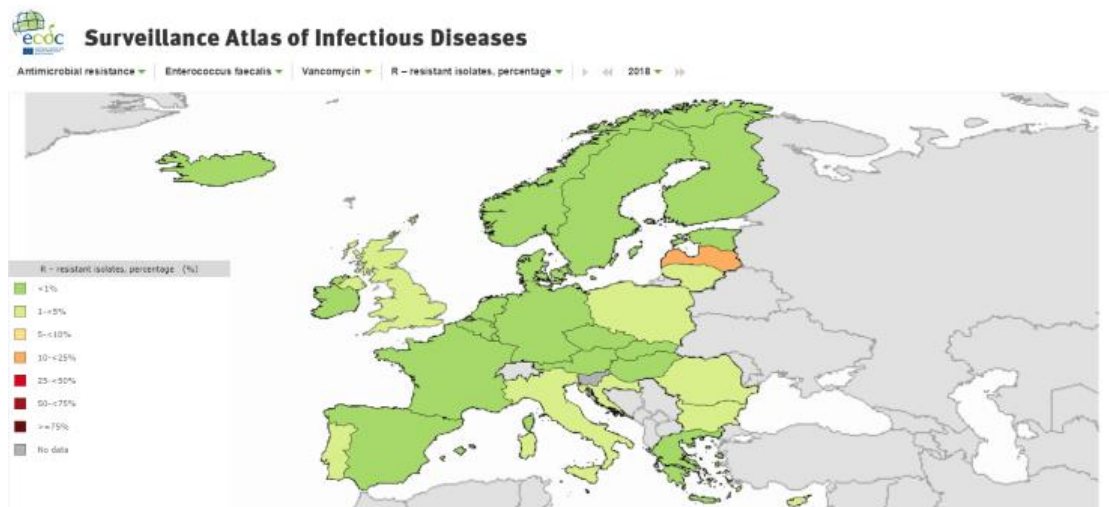


Πηγή: ECDC Surveillance Atlas

***Enterococcus faecalis*: AMR σε βανκομυκίνη**

Αντίστοιχα, η αντοχή του *E. faecalis* σε βανκομυκίνη παρέμεινε χαμηλή στις περισσότερες χώρες. Η γεωγραφική κατανομή των απομονώσεων *Enterococcus faecalis* με αντοχή σε βανκομυκίνη στις χώρες της ΕΕ / ΕΟΠ, για το έτος 2018, φαίνεται στον κατωτέρω Χάρτη:

**Χάρτης 13** *Enterococcus faecalis*. Ποσοστό (%) απομονώσεων σε βανκομυκίνη, ανά χώρα, χώρες της ΕΕ / ΕΟΠ, 2018

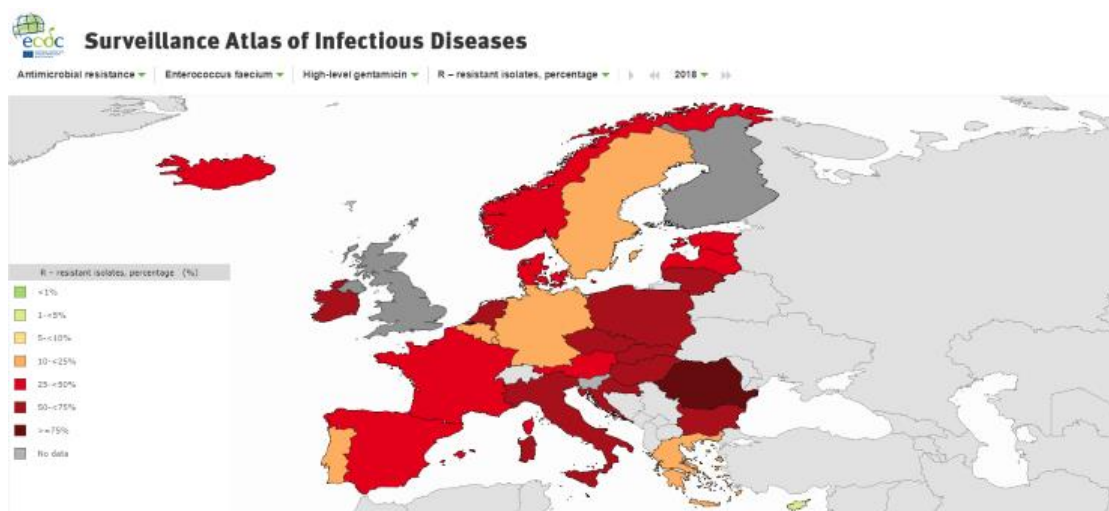


Πηγή: ECDC Surveillance Atlas

### *Enterococcus faecium*: AMR σε υψηλό επίπεδο γενταμυκίνης

Με λίγες εξαιρέσεις, τα εθνικά ποσοστά αντοχής του *E. faecium* σε υψηλό επίπεδο γενταμυκίνης ήταν υψηλότερα από εκείνα του *E. faecalis*. Η γεωγραφική κατανομή των απομονώσεων *Enterococcus faecium* με αντοχή σε υψηλό επίπεδο γενταμυκίνης στις χώρες της ΕΕ / ΕΟΠ, για το έτος 2018, φαίνεται στον κατωτέρω Χάρτη:

#### Χάρτης 14 *Enterococcus faecium*. Ποσοστό (%) απομονώσεων σε υψηλό επίπεδο γενταμυκίνης, ανά χώρα, χώρες της ΕΕ / ΕΟΠ, 2018



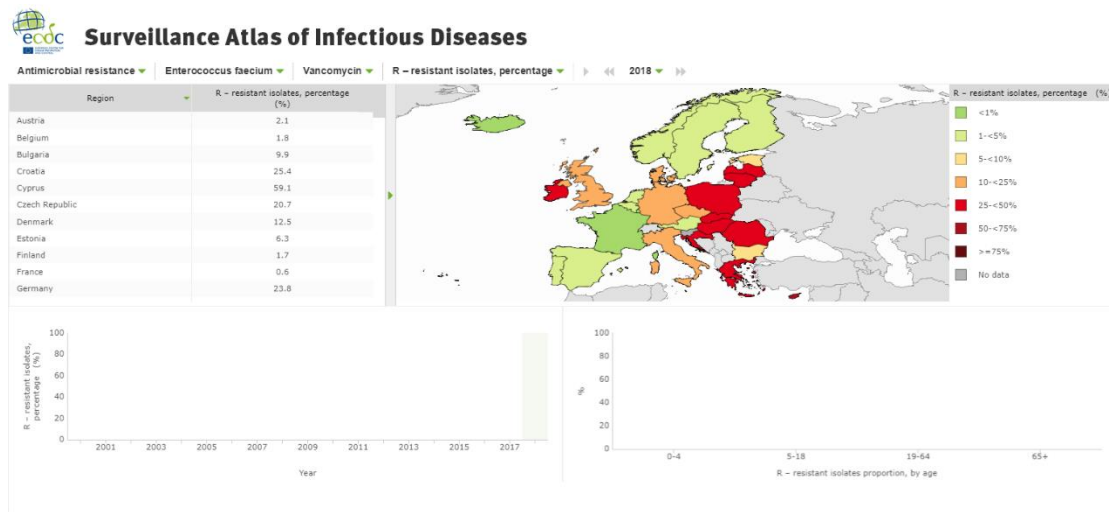
Πηγή: ECDC Surveillance Atlas

### *Enterococcus faecium*: AMR σε βανκομυκίνη

Το 2018, το μέσο ποσοστό αντοχής του *E. faecium* σε βανκομυκίνη ήταν 17.3% που αντιπροσωπεύει μια σημαντική αύξηση από το 2015 όταν το μέσο ποσοστό ήταν 10.5%. Τα εθνικά ποσοστά κυμάνθηκαν από 0.0% σε 59.1%. Μόνο 12 από τις 30 συμμετέχουσες χώρες ανέφεραν ποσοστά αντοχής κάτω του 5%. Αρκετές από τις χώρες που ανέφεραν συγκριτικά υψηλά ποσοστά αντοχής στη βανκομυκίνη επίσης ανέφεραν σημαντικά αυξητικές τάσεις για τα τελευταία τέσσερα έτη. Για αρκετές χώρες, η αύξηση κατά την τετραετή χρονική περίοδο ήταν σημαντική.

Η γεωγραφική κατανομή των απομονώσεων *Enterococcus faecium* με αντοχή σε βανκομυκίνη στις χώρες της ΕΕ / ΕΟΠ, για το έτος 2018, φαίνεται στον κατωτέρω Χάρτη:

## Χάρτης 15 *Enterococcus faecium*. Ποσοστό (%) απομονώσεων σε βανκομυκίνη, ανά χώρα, χώρες της ΕΕ / ΕΟΠ, 2018



Πηγή: ECDC Surveillance Atlas

### Συζήτηση και συμπέρασμα

Η ραγδαία και εξακολουθούμενη αύξηση του ποσοστού AMR του *E. faecium* σε βανκομυκίνη στην ΕΕ / ΕΟΠ προκαλεί μεγάλη ανησυχία. Η Έκθεση του OECD για την επιβάρυνση της υγείας από τη μικροβιακή αντοχή εκτιμάει ότι ο αριθμός των λοιμώξεων και θανάτων που αποδίδονται σε εντερόκοκκους ανθεκτικούς σε βανκομυκίνη (VRE) σχεδόν διπλασιάστηκε μεταξύ 2007 και 2015 και οι περαιτέρω αυξητικές τάσεις στα ποσοστά αντοχής που αναφέρονται από το 2015 έως σήμερα επιτείνουν την εν λόγω επιβάρυνση. Οι σημαντικά αυξητικές τάσεις που παρατηρούνται σε επίπεδο ΕΕ / ΕΟΠ και σε πολλές μεμονωμένες χώρες υπογραμμίζουν την επείγουσα ανάγκη στενής παρακολούθησης για την καλύτερη κατανόηση της επιδημιολογίας, της κλωνικής ποικιλίας και των παραγόντων κινδύνου που συνδέονται με λοιμώξεις αυτού του είδους. Εν αντιθέσει με πολλούς άλλους συνδυασμούς βακτηρίων – ομάδων αντιμικροβιακών που έχουν τεθεί υπό επιτήρηση από το EARS-Net, καμία διακριτή γεωγραφική κατανομή δεν διαπιστώνεται για το ανθεκτικό σε βανκομυκίνη *E. faecium*, καθ' ότι υψηλά επίπεδα αντοχής αναφέρθηκαν από χώρες τόσο της νότιας και ανατολικής όσο και της βόρειας Ευρώπης.

Οι εντερόκοκκοι εμφανίζουν έξοχη αντοχή σε διάφορες τάξεις αντιμικροβιακών και κάθε επιπλέον αποκτηθείσα ανθεκτικότητα περιορίζει σημαντικά τον αριθμό των θεραπευτικών επιλογών. Ο ΠΟΥ συγκαταλέγει το ανθεκτικό σε βανκομυκίνη *E. faecium*

ως παθογόνο με υψηλή προτεραιότητα στον παγκόσμιο κατάλογο προτεραιοποίησης βακτηρίων ανθεκτικών σε αντιβιοτικά, δίδοντας έμφαση στον περιορισμό των διαθέσιμων και αποτελεσματικών θεραπευτικών επιλογών (WHO 2017). Οι εντερόκοκκοι που αναπτύσσουν υψηλό επίπεδο AMR παραμένουν μια σημαντική αιτία πρόκλησης λοιμώξεων που συνδέονται με τον υγειονομικό τομέα στην Ευρώπη διότι πέραν του γεγονότος των περιορισμένων θεραπευτικών επιλογών, διασπείρονται ιδιαίτερα εύκολα στο νοσοκομειακό περιβάλλον.

## 3.2 Η ΜΙΚΡΟΒΙΑΚΗ ΑΝΤΟΧΗ ΣΤΗΝ ΕΛΛΑΔΑ

### 3.2.1 Εισαγωγή

Η Ελλάδα κατατάσσεται στις πρώτες θέσεις μεταξύ των χωρών της ΕΕ / ΕΟΠ στην ανάπτυξη AMR, με κύρια αίτια: α) την καταχρηστική κατανάλωση αντιβιοτικών, β) τις ανεπαρκείς διαδικασίες πρόληψης και ελέγχου των λοιμώξεων που οφείλονται στην ελλιπή επάνδρωση των δομών πρωτοβάθμιας και νοσοκομειακής περίθαλψης με ειδικευμένο προσωπικό (ιατροί – λοιμωξιολόγοι, νοσηλευτικό προσωπικό ειδικευμένο στη λοιμωξιολογική επιτήρηση) και γ) τη μη τήρηση μέτρων προφύλαξης από το υγειονομικό προσωπικό (ιατροί, νοσηλευτές, καθαριστές) όπως απολύμανση, αποστείρωση υγειονομικού εξοπλισμού και τήρηση κανόνων υγιεινής, λ.χ. πλύσιμο χεριών πριν από την επαφή με ασθενή (Miyakis et al 2011)<sup>10</sup>.

### 3.2.2 Εθνικός Φορέας Επιτήρησης Κατανάλωσης Αντιβιοτικών & Ανάπτυξης AMR

Όπως προσφάτως, με το Ν. 4600/2019, καταργήθηκε το Ελληνικό Κέντρο Ελέγχου και Πρόληψης Νοσημάτων (ΚΕΕΛΠΝΟ) το οποίο διαδέχθηκε, υπό την ιδιότητα του καθολικού διαδόχου, ο Εθνικός Οργανισμός Δημόσιας Υγείας (ΕΟΔΥ), Νομικό Πρόσωπο Ιδιωτικού Δικαίου (ΝΠΙΔ) που ιδρύθηκε με το Ν. 4633/2019 και υπάγεται στην εποπτεία του Υπουργείου Υγείας.

Σύμφωνα με τις πληροφορίες που αναρτώνται στον επίσημο διαδικτυακό ιστότοπο του ΕΟΔΥ ([www.eody.gov.gr](http://www.eody.gov.gr)), ο Οργανισμός συνιστά το επιχειρησιακό κέντρο σχεδιασμού και υλοποίησης δράσεων προστασίας της δημόσιας υγείας με προληπτικό, λειτουργικό και παρεμβατικό χαρακτήρα, με ετοιμότητα απόκρισης σε έκτακτους κινδύνους υγείας, συντονίζοντας τις λειτουργίες του με τις εκάστοτε ανάγκες της χώρας και των διεθνών οργανισμών με τους οποίους συνεργάζεται. Μεταξύ των μέσων για την επίτευξη των σκοπών του ΕΟΔΥ εμπίπτουν:

---

<sup>10</sup> Από τα αποτελέσματα των ερευνών που διεξήχθησαν στο πλαίσιο της εφαρμογής της κοινής ευρωπαϊκής δράσης για τη μικροβιακή αντοχή (EUJAMRAI), αναδείχθηκαν σημαντικοί περιορισμοί στην εφαρμογή των προγραμμάτων ελέγχου λοιμώξεων στα ελληνικά νοσοκομεία, όπως η κουλτούρα του οργανισμού, η έλλειψη εξειδικευμένου προσωπικού και η ανεπαρκής εκπαίδευση σε όλες τις βαθμίδες της ιεραρχίας.

α) η παροχή έγκυρων επιδημιολογικών δεδομένων και πληροφοριών με σκοπό την υποστήριξη της λήψης επιστημονικά τεκμηριωμένων αποφάσεων από τα αρμόδια όργανα σε εθνικό, ευρωπαϊκό και διεθνές επίπεδο στο πλαίσιο των υποχρεώσεων που απορρέουν από τη νομοθεσία της Ευρωπαϊκής Ένωσης σχετικά με τις σοβαρές διασυνοριακές απειλές και το Διεθνή Υγειονομικό Κανονισμό, και

β) η συστηματική ανάπτυξη διεθνών συνεργασιών, μέσω της ενεργού συμμετοχής και εκπροσώπησης σε όργανα, επιτροπές, ομάδες εργασίας και εν γένει συναντήσεις θεσμών και οργανισμών της Ευρωπαϊκής Ένωσης, ιδίως η παρακολούθηση των εργασιών της Ευρωπαϊκής Επιτροπής και του Ευρωπαϊκού Κέντρου Πρόληψης και Ελέγχου των Νοσημάτων, με σκοπό το συντονισμό των δράσεων για τη διασφάλιση της υγείας των πολιτών και την κοινή απόκριση σε σοβαρές διασυνοριακές υγειονομικές απειλές στο πλαίσιο της ισχύουσας νομοθεσίας της Ευρωπαϊκής Ένωσης, καθώς και σε διεθνείς οργανισμούς ή όργανα επιτήρησης σχετικά με την εφαρμογή των διεθνών υγειονομικών κανονισμών.

Εντός της οργανωτικής δομής του εν λόγω Οργανισμού λειτουργεί το **Γραφείο Μικροβιακής Αντοχής**, στις **ΑΡΜΟΔΙΟΤΗΤΕΣ** του οποίου περιλαμβάνονται:

**A. Η επιτήρηση ασθενών με λοίμωξη / αποικισμό από ανθεκτικά βακτήρια που περιλαμβάνει:**

- Επιτήρηση λοιμώξεων
- Διερεύνηση συρροής κρουσμάτων και επιδημιών
- Επιτήρηση παθογόνων μικροοργανισμών με ιδιαίτερο επιδημιολογικό ενδιαφέρον για τη δημόσια υγεία

**B. Δράσεις παρέμβασης για τον έλεγχο και περιορισμό της διασποράς των ανθεκτικών βακτηρίων, στις οποίες περιλαμβάνονται:**

- Έκδοση κατευθυντήριων οδηγιών για επαγγελματίες υγείας
- Εκπαίδευση επαγγελματιών υγείας στην εφαρμογή των μέτρων πρόληψης και ελέγχου
- Επιτήρηση της συμμόρφωσης στα μέτρα ελέγχου και πρόληψης
- Άμεση αντιμετώπιση συρροών κρουσμάτων-επιδημιών
- Συνεχή επικοινωνία με τα νοσοκομεία για θέματα μικροβιακής αντοχής, διαχείρισης ασθενών με λοίμωξη/αποικισμό από ανθεκτικά βακτήρια

**Γ. Η επιτήρηση της κατανάλωσης των αντιβιοτικών καθώς και της προώθησης της ορθολογικής χρήσης των αντιβιοτικών στην κοινότητα και στα νοσοκομεία**

Στις ΔΡΑΣΕΙΣ του Γραφείου Μικροβιακής Αντοχής εμπίπτει ειδικότερα η **επιτήρηση ασθενών με λοίμωξη / αποικισμό από ανθεκτικά βακτήρια:**

### ***I.I Επιτήρηση λοιμώξεων από πολυανθεκτικά Gram αρνητικά παθογόνα***

Το Γραφείο, στο πλαίσιο της εφαρμογής του Σχεδίου Δράσης «Προκρούστης» για τον έλεγχο της διασποράς των πολυανθεκτικών Gram αρνητικών μικροοργανισμών σε χώρους παροχής υπηρεσιών υγείας, επιτηρεί τις βακτηριαμιές, από τα τρία σημαντικότερα παθογόνα που αποτελούν τα κύρια αίτια των νοσοκομειακών λοιμώξεων (*Acinetobacter*, *Klebsiella*, *Pseudomonas*).

Με την Υπουργική Απόφαση υπ' αριθ. Υ1.Γ.Π.114971, ΦΕΚ 388/18-2-2014, η επιτήρηση των βακτηριαμιών από πολυανθεκτικά παθογόνα έγινε υποχρεωτική, ενώ εντάχθηκαν στην επιτήρηση και οι βακτηριαμιές από ανθεκτικά στην Μεθικιλίνη στελέχη *S.aureus* (MRSA) καθώς και από ανθεκτικά στα γλυκοπεπτιδία στελέχη *Enterococcus* spp (VRE)<sup>11</sup>.

### ***I.II Επιδημιολογική επιτήρηση ασθενών με λοίμωξη / αποικισμό από στελέχη εντεροβακτηριακών που παράγουν NDM***

Τα εντεροβακτηριακά που παράγουν NDM είναι παθογόνα που διαθέτουν ένα νεοεμφανιζόμενο στη χώρα μας μηχανισμό αντοχής, ο οποίος τα καθιστά εξαιρετικά ανθεκτικά σε όλα σχεδόν τα διαθέσιμα αντιβιοτικά. Η πρώτη ανίχνυσή τους στα ελληνικά νοσοκομεία έγινε το έτος 2013 και έκτοτε αυξάνονται συνεχώς οι αναφορές νοσοκομείων με ασθενείς που φέρουν το συγκεκριμένο παθογόνο. Το Γραφείο Μικροβιακής Αντοχής επιτηρεί τους

<sup>11</sup>Το 2014, βάσει του νέου θεσμικού πλαισίου για την πρόληψη των νοσοκομειακών λοιμώξεων και της μικροβιακής αντοχής σε χώρους παροχής υπηρεσιών υγείας, η επιτήρηση στο πλαίσιο του Σχεδίου Δράσης «Προκρούστης» ενισχύεται και γίνεται υποχρεωτική για όλα τα δημόσια, στρατιωτικά και ιδιωτικά νοσοκομεία της χώρας. Το 2015 ξεκινάει επίσημα η υποχρεωτική επιτήρηση των δεικτών που σχετίζονται με τη διασπορά των πολυανθεκτικών μικροοργανισμών στα ελληνικά νοσοκομεία.

#### **Βασικοί στόχοι της υποχρεωτικής επιτήρησης των δεικτών είναι:**

1. Η αποτύπωση και εκτίμηση της εφαρμογής της εθνικής στρατηγικής για την αντιμετώπιση της μικροβιακής αντοχής στα ελληνικά νοσοκομεία.
2. Η δημιουργία πλαισίου εργασίας και στοχοθεσίας με βάση τα σημαντικότερα επιδημιολογικά δεδομένα που σχετίζονται με εφαρμοζόμενες πρακτικές σε κάθε νοσοκομείο. Γι' αυτό το λόγο, έχει δοθεί στα νοσοκομεία αναλυτικά η μεθοδολογία υπολογισμού των δεικτών με στόχο να ενισχυθεί η επιτήρηση σε επίπεδο νοσοκομείου, ώστε να είναι σε θέση οι Επιτροπές Νοσοκομειακών Λοιμώξεων να χρησιμοποιούν τα δεδομένα που συλλέγουν έγκαιρα για τον εντοπισμό και την αντιμετώπιση των συρροών αλλά και για την αξιολόγηση των δράσεων που εφαρμόζουν.

νοσηλεύομενους ασθενείς με λοίμωξη ή αποικισμό από στελέχη που παράγουν NDM, με σκοπό τον έλεγχο και περιορισμό της διασποράς των συγκεκριμένων παθογόνων.

### ***I.III Επιτήρηση της κατανάλωσης αντιβιοτικών στα νοσοκομεία και στην κοινότητα***

Το Γραφείο Μικροβιακής Αντοχής εκπροσωπεί τον Οργανισμό στο Δίκτυο ESAC-NET και τροφοδοτεί το σύστημα (Tessy/ESAC) με τα εθνικά δεδομένα κατανάλωσης αντιβιοτικών στην κοινότητα και το νοσοκομειακό τομέα.

### **3.2.3 Ελληνικό Σύστημα Επιτήρησης AMR**

Στο πλαίσιο της επιστημονικής συνεργασίας μεταξύ της Εθνικής Σχολής Δημόσιας Υγείας και του Εθνικού Οργανισμού Δημόσιας Υγείας (ΕΟΔΥ), έχει αναπτυχθεί το Ελληνικό Σύστημα Επιτήρησης της Αντιμικροβιακής Αντοχής (Greek System for the Surveillance of Antimicrobial Resistance) το οποίο είναι το εθνικό δίκτυο για τη διαρκή παρακολούθηση της βακτηριακής αντοχής έναντι των αντιβιοτικών στα ελληνικά νοσοκομεία. Το Δίκτυο λειτουργεί μέσω της εγκατάστασης διαδικασίας ελέγχου ποιότητας και της υιοθέτησης ηλεκτρονικού κώδικα και επεξεργασίας δεδομένων σε όλα τα νοσοκομεία με τη χρήση του λογισμικού WHONET. Το εν λόγω λογισμικό αρχικά αναπτύχθηκε από το Κέντρο Συνεργασίας για την Επιτήρηση της Μικροβιακής Αντοχής (WHO Collaborating Centre for Surveillance of Antibiotic Resistance) του ΠΟΥ στη Βοστώνη, ΗΠΑ και η ανάπτυξή του συνεχίστηκε στο Τμήμα Επιτήρησης και Ελέγχου Αναδυόμενων και άλλων Μεταδοτικών Ασθενειών (Division of Emerging and other Communicable Diseases Surveillance and Control, WHO (WHO/EMC) του ΠΟΥ στη Γενεύη, Ελβετία.

Το δίκτυο WHONET τροφοδοτείται με επιδημιολογικά δεδομένα από τα διασυνδεδεμένα νοσοκομεία σχετικά με τα συχνότερα απομονούμενα μικρόβια και τα ποσοστά αντοχής αυτών στις διάφορες ομάδες αντιμικροβιακών, σε εξαμηνιαία βάση. Μετά την επεξεργασία τους, τα δεδομένα καταμετρώνται με το σύστημα ATC / DDD και προωθούνται μέσω των πρωτοκόλλων αναφοράς στο Ευρωπαϊκό Σύστημα Επιτήρησης του ECDC (EARS-Net) ως άνω<sup>12</sup>. Γίνεται μνεία ότι στο Δίκτυο EARS-Net οι εθνικοί φορείς που συμμετέχουν,

<sup>12</sup> Ο δείκτης εκφράζεται ως επίπτωση δηλαδή νέα επεισόδια βακτηριακών/1000 ημέρες νοσηλείας. Τα νοσοκομεία παραλαμβάνουν δεδομένα συγκριτικά με τον εθνικό μέσο όρο (μέση μηνιαία επίπτωση νοσοκομείων) και με τη μέση μηνιαία επίπτωση των νοσοκομείων με παρόμοιο αριθμό κλινών.



πλέον του WHONET, είναι το Ινστιτούτο Pasteur, η Εθνική Σχολή Δημόσια Υγείας και η Ιατρική Σχολή του ΕΚΠΑ.

Σημειωτέον ότι καταγεγραμμένα επιδημιολογικά στοιχεία τηρούνται μόνο για την εμφάνιση μικροβιακής αντοχής στο νοσοκομειακό τομέα, απουσιάζουν δε πλήρως στοιχεία μέτρησης του φαινομένου στην κοινότητα. Επιτηρούνται οι βακτηριαμίες που προκαλούνται από τα ακόλουθα πέντε πολυανθεκτικά παθογόνα:

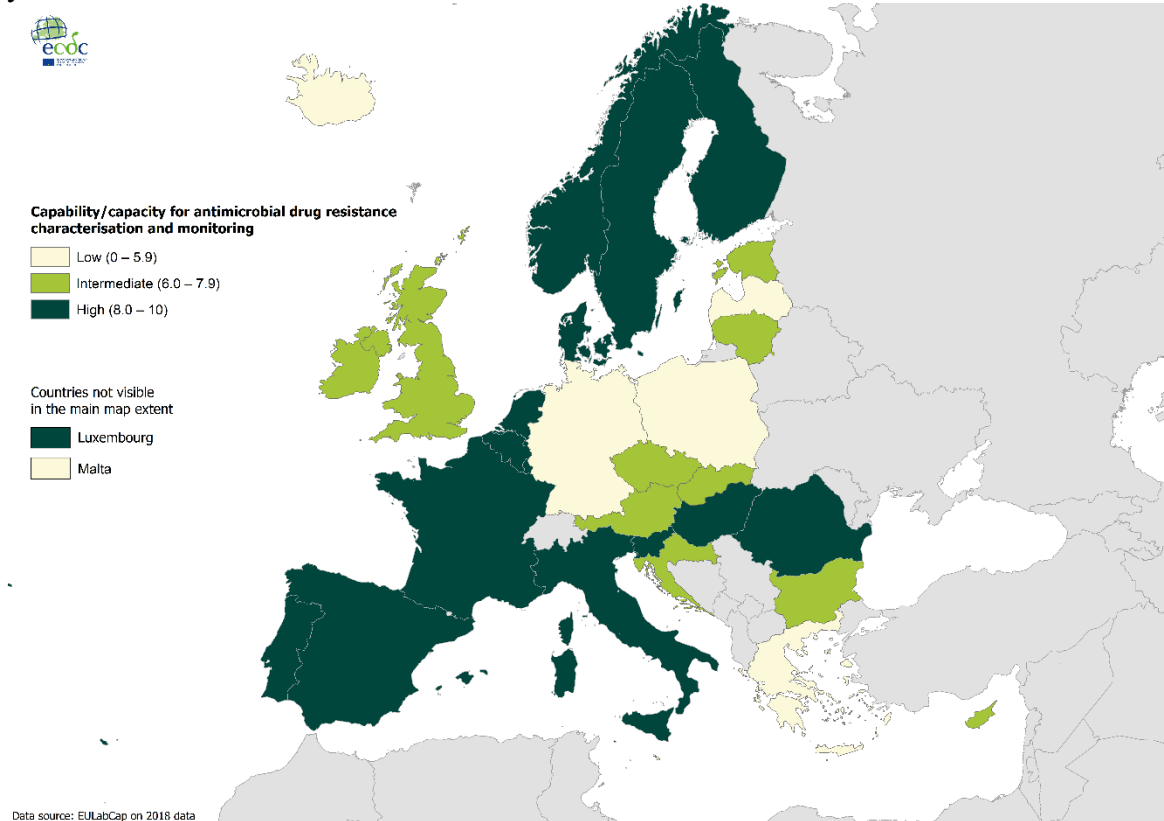
1. ανθεκτικά στις καρβαπενέμες στελέχη *Acinetobacter* - CRAC
2. ανθεκτικά στις καρβαπενέμες στελέχη *Klebsiella Pneumoniae* - CRKP
3. ανθεκτικά στις καρβαπενέμες στελέχη *Pseudomonas* - CRPS
4. ανθεκτικά στη μεθικιλίνη στελέχη *S.aureus* - MRSA
5. ανθεκτικά στα γλυκοπεπτίδια στελέχη *Enterococcus* – VRE.

#### **3.2.4 Εθνικά Επιδημιολογικά Δεδομένα AMR: ΕΤΟΣ ΑΝΑΦΟΡΑΣ 2018**

Αντιπαραβάλλοντας τα ελληνικά δεδομένα με τα δεδομένα των υπολοίπων κρατών της ΕΕ / ΕΟΠ, μέσα από τους χάρτες που δημοσιεύει το EARS-Net, γίνεται εύκολα αντιληπτό ότι η Ελλάδα κατατάσσεται μεταξύ των χωρών με το μεγαλύτερο επιπολασμό ανθεκτικών στα αντιβιοτικά στελεχών σχεδόν σε όλα τα υπό επιτήρηση μικροβιακά είδη ενώ η ικανότητά της χαρακτηρισμού και επιτήρησης της μικροβιακής αντοχής καταγράφεται, όπως φαίνεται στον παρακάτω Χάρτη, ως χαμηλή (διακύμανση 0-5.9).

Χάρτης 16  
έτος 2018

## Ικανότητα χαρακτηρισμού και διαχείρισης της AMR από τις χώρες της ΕΕ / ΕΟΠ,



Πηγή: ECDC

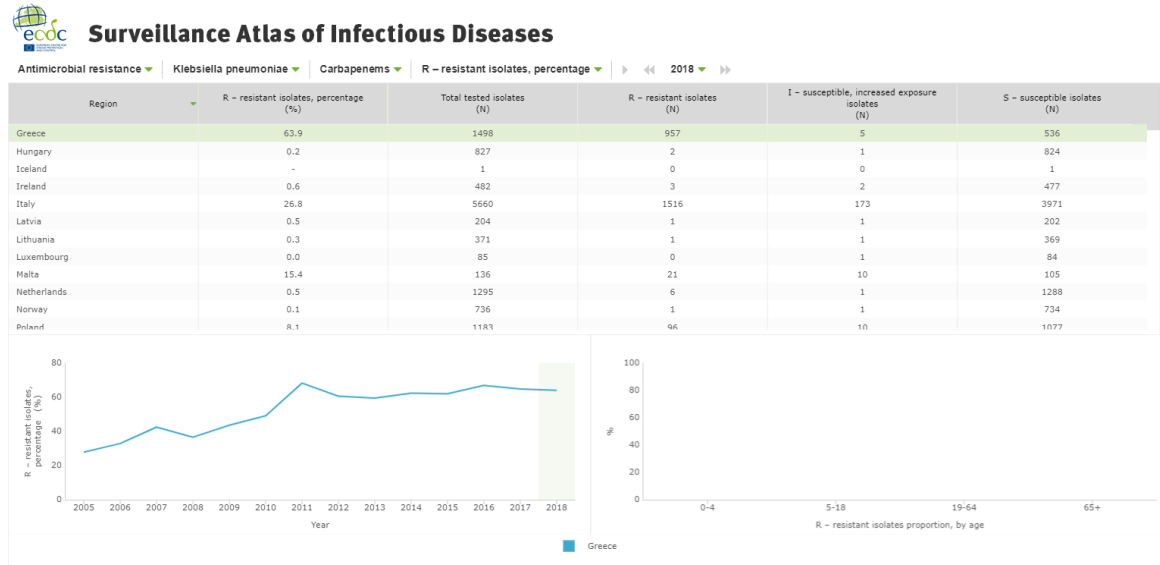
Σύμφωνα με την Έκθεση Δεδομένων Δεικτών χρονικής περιόδου 2015-2017, που αφορά στην Επιτήρηση Δεικτών για την Πρόληψη και τον Έλεγχο των Λοιμώξεων που σχετίζονται με Χώρους Παροχής Υγείας και της Μικροβιακής Αντοχής στα Ελληνικά Νοσοκομεία, δημοσιευθείσα από το Γραφείο Νοσοκομειακών Λοιμώξεων και Μικροβιακής Αντοχής, η χώρα μας εξακολουθεί να διαθέτει από τα υψηλότερα επίπεδα μικροβιακής αντοχής στην Ευρώπη. Αυτό αφορά κυρίως τα Gram αρνητικά βακτήρια (*Acinetobacter*, *Klebsiella*, *Pseudomonas*), τα οποία είναι και τα συχνότερα και σημαντικότερα αίτια νοσοκομειακών λοιμώξεων στα ελληνικά νοσοκομεία (ΕΟΔΥ, Απρίλιος 2019). Αναλυτικότερα:

#### 3.2.4.1 Εθνικά Δεδομένα AMR της *Klebsiella Pneumoniae*

Η Ελλάδα κατατάσσεται πρώτη μεταξύ των χωρών της ΕΕ / ΕΟΠ όσον αφορά ειδικά στα ποσοστά αντίστασης της *K. Pneumoniae* στις καρβαπενέμες με θεαματικά υψηλότερο ποσοστό απομόνωσης ανθεκτικών στελεχών 63,9% για το έτος 2018 ενώ από το έτος 2011 και

μετά, το ποσοστό AMR σε εθνικό επίπεδο παραμένει σταθερά υψηλό χωρίς διακυμάνσεις, όπως φαίνεται στο κατωτέρω Γράφημα.

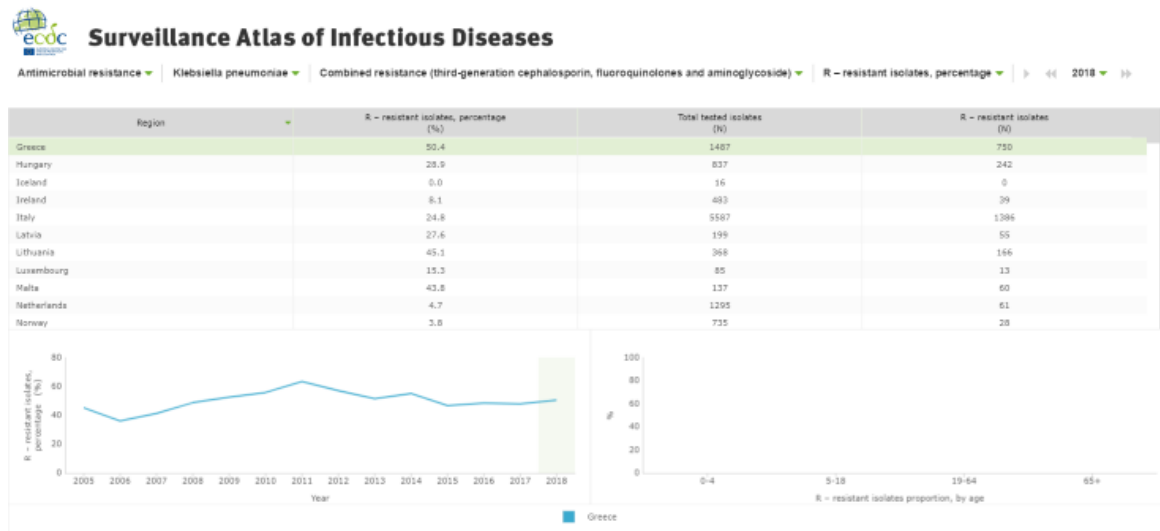
### Γράφημα 7 Ελλάδα, απομονώσεις *Klebsiella pneumoniae* ανθεκτικές σε καρβαπενέμες, έτος 2018



Πηγή: ECDC Surveillance Atlas

Περαιτέρω, η Ελλάδα κατατάσσεται πρώτη μεταξύ των χωρών της ΕΕ / ΕΟΠ και στη συνδυαστική αντοχή που έχει αναπτύξει το στέλεχος *K. pneumoniae* στις τρεις υπό επιτήρηση ομάδες αντιμικροβιακών (κεφαλοσπορίνες τρίτης γενιάς, φλουοροκινολόνες, αμινογλυκοσίδες) με θεαματικά υψηλότερο ποσοστό απομόνωσης ανθεκτικών στελεχών 50,4 % για το έτος 2018. Από το 2011 σημειώθηκε ελαφρά μειωτική τάση ωστόσο από το έτος 2017 παρατηρείται εκ νέου αυξητική τάση η οποία εξακολουθεί και κατά το έτος 2018, όπως φαίνεται στο κατωτέρω Γράφημα.

## Γράφημα 8 Ελλάδα, απομονώσεις *Klebsiella pneumoniae* με συνδυασμένη αντοχή σε κεφαλοσπορίνες τρίτης γενιάς, φλουοροκινολόνες, αμινογλυκοσίδες, έτος 2018



Πηγή: ECDC Surveillance Atlas

Από την έναρξη εφαρμογής του Σχεδίου Δράσης «Προκρούστης» το έτος 2011 έως σήμερα, έχουν εξαχθεί δύο κρίσιμα συμπεράσματα:

1. Η διασπορά των συγκεκριμένων μικροοργανισμών αφορά σε όλες τις Υγειονομικές Περιφέρειες καθώς και τα κλινικά τμήματα των νοσοκομείων εκτός Μονάδων Εντατικής Θεραπείας.
2. Η θνητότητα των ασθενών στις 28 ημέρες από την έναρξη της λοίμωξης (crude mortality-αδρή θνητότητα) ήταν πολύ υψηλή (38%). Από τα 2850 επεισόδια βακτηριαμιών που καταγράφηκε η έκβασή τους το 2017, στα 1276 επεισόδια, δηλαδή σε ποσοστό 45%, η έκβαση στις 28 ημέρες νοσηλείας από τη διάγνωση της λοίμωξης ήταν θάνατος.

### 3.2.4.2 Εθνικά Δεδομένα AMR σημαντικότερων νοσοκομειακών παθογόνων

Από τα παθογόνα που απομονώνονται από τις βακτηριαμίες υπερτερούν σε απόλυτο αριθμό τα στελέχη *Acinetobacter* και *Klebsiella Pneumoniae* και ακολουθούν οι υπόλοιποι μικροοργανισμοί με σημαντικά χαμηλότερο ποσοστό.

Εν συνόλω, είναι ενθαρρυντικό το γεγονός ότι κατά τα τρία τελευταία έτη εμφανίζεται πτωτική τάση της επίπτωσης των βακτηριαμιών από τα πολυανθεκτικά παθογόνα που επιτηρούνται. Τόσο κατά το έτος 2016 όσο και κατά το 2017 η τάση της μέσης μηνιαίας επίπτωσης των βακτηριαμιών για το σύνολο των νοσοκομείων της χώρας εμφάνισε μείωση,

γεγονός που σχετίζεται κυρίως με τη μείωση της επίπτωσης των βακτηριαμιών από *Acinetobacter* ιδίως στις ΜΕΘ, καθώς και από τη συνολική μείωση της επίπτωσης των βακτηριαμιών στις ΜΕΘ, η οποία πάντως είναι >80% των απομονωθέντων στελεχών τόσο στα κλινικά τμήματα όσο και στις ΜΕΘ. Η ανθεκτική στις καρβαπενέμες *Klebsiella Pneumoniae* (αποικισμοί και λοιμώξεις) για τα έτη 2016-2018 παραμένει σε υψηλά επίπεδα τόσο στις ΜΕΘ (ποσοστό 80%) όσο και στα κλινικά τμήματα εκτός ΜΕΘ (ποσοστό 50%).

Επίσης, από την έναρξη της επιτήρησης σταθερή παραμένει η αντοχή των στελεχών *Klebsiella Pneumoniae* και *Acinetobacter* στην κολιμυκίνη, η οποία καταγράφεται σε υψηλά επίπεδα (ιδιαίτερα για την *K. Pneumoniae*).

Στον παρακάτω Πίνακα παρατίθεται η μέση μηνιαία επίπτωση αποικισμού και λοιμώξεων ανά επιτηρούμενο βακτηριακό είδος για την τριετή χρονική περίοδο 2016-2018.

**Πίνακας 11 Μέση μηνιαία επίπτωση αποικισμού και λοιμώξεων ανά παθογόνο για τη χρονική περίοδο 2015-2018**

ΕΤΟΣ	ΜΕΣΗ ΜΗΝΙΑΙΑ ΕΠΙΠΤΩΣΗ ΑΝΑ ΠΑΘΟΓΟΝΟ				
	<i>Acinetobacter</i>	<i>K. Pneumoniae</i>	<i>Pseudomonas</i>	MRSA	VRE
2016	0,479	0,502	0,297	0,164	0,080
2017	0,561	0,493	0,317	0,141	0,082
2018	0,460	0,469	0,284	0,154	0,082

Πηγή: ΕΟΔΥ, WHONET

Εν συνόψει, τα κυρίαρχα βακτηριακά είδη που προκαλούν νοσοκομειακές λοιμώξεις στην Ελλάδα είναι: *Klebsiella* spp 17%, *Acinetobacter* spp 16% και *P. aeruginosa* 13%, που συνολικά είναι υπεύθυνα για τις μισές περίπου νοσοκομειακές λοιμώξεις στην Ελλάδα. Σε αντίθεση με τον ευρωπαϊκό μέσο όρο, τα βακτηριακά είδη *Escherichia coli* και *Staphylococcus aureus* αποτελούν σπανιότερα αίτια λοιμώξεων στα ελληνικά νοσοκομεία. Επιπλέον, τα ποσοστά αντοχής των Gram αρνητικών βακτηρίων σε καρβαπενέμες παραμένουν σε υψηλά εθνικά επίπεδα και δη σημαντικά υψηλότερα από τον ευρωπαϊκό μέσο όρο. Συγκεκριμένα, η αντοχή των *Klebsiella* spp, *Acinetobacter* spp και *P.aeruginosa* στις καρβαπενέμες ανέρχεται σε ποσοστό 67%, 91% και 50% αντίστοιχα ενώ κατά μέσο όρο τα αντιπαραβαλλόμενα ποσοστά στην Ευρώπη για το έτος 2016 ήταν 19%, 78% και 32% αντίστοιχα. Η αντοχή του στελέχους *S. aureus* στη μεθικιλίνη (58%) και των Εντεροκόκκων στη βανκομυκίνη (25.4%)

παραμένουν επίσης σε υψηλότερα επίπεδα σε σχέση με τον ευρωπαϊκό μέσο όρο (31% και 11.4% αντίστοιχα).

Σχετικά με το είδος των βακτηριαμιών που επιτηρούνται, υπερισχύουν οι πρωτοπαθείς και οι βακτηριαμίες που συνδέονται με τους ενδοαγγειακούς καθετήρες. Ο μεγαλύτερος αριθμός βακτηριαμιών καταγράφεται στις Μονάδες Εντατικής Θεραπείας και ακολουθεί ο παθολογικός και οι χειρουργικός τομέας. Οι χαμηλότερες επιπτώσεις παρατηρούνται στα νοσοκομεία <200 κλινών. Η επίπτωση των βακτηριαμιών για τα νοσοκομεία >200 κλινών εμφανίζεται τουλάχιστον διπλάσια ενώ η διαφορά ανάμεσα στα νοσοκομεία 201-500 κλινών και >500 κλίνες είναι μικρότερη (ΕΟΔΥ, Απρίλιος 2019).

## 4. ΣΥΝΟΨΗ ΚΕΦΑΛΑΙΟΥ – ΣΥΝΕΠΕΙΕΣ AMR

Τα βακτήρια μπορούν να ενεργοποιήσουν μηχανισμούς πολλαπλής αντίστασης και συνεπώς να αποκτήσουν αντοχή σε διάφορους αντιμικροβιακούς παράγοντες, φαινόμενο ιδιαίτερα προβληματικό καθ' ότι μπορεί να περιορίσει σημαντικά τις διαθέσιμες θεραπευτικές επιλογές κατά των λοιμώξεων. Οι σπουδαιότεροι παράγοντες πίσω από την εμφάνιση και τη διασπορά της AMR είναι η καταχρηστική κατανάλωση αντιμικροβιακών και οι φτωχές πρακτικές πρόληψης και ελέγχου των λοιμώξεων που ενθαρρύνουν τη μετάδοση ανθεκτικών σε αντιμικροβιακά μικροοργανισμών μεταξύ των ανθρώπων, μεταξύ των ζώων, μεταξύ των ανθρώπων, των ζώων και του περιβάλλοντος.

### 4.1 ΣΥΝΕΠΕΙΕΣ AMR ΓΙΑ ΤΟΝ ΑΣΘΕΝΗ

Η λοίμωξη από βακτηριακό στέλεχος το οποίο δεν ανταποκρίνεται σε αντιμικροβιακή θεραπεία συνεπάγεται για τον ασθενή αυξημένη νοσηρότητα λόγω της μακράς διάρκειας της θεραπευτικής αγωγής / παρατεταμένης νοσηλείας, την περαιτέρω επιβάρυνση και / ή την ατελή αποκατάσταση της υγείας του και σε σοβαρότερες περιπτώσεις το θάνατο. Πέραν όμως των αμιγώς παθολογικών συνεπειών, η παρατεταμένη νοσηρότητα προκαλεί τη ψυχική εξουθένωση του ασθενούς, τη διαταραχή των διαπροσωπικών του σχέσεων και την ταλαιπωρία του οικογενειακού και κοινωνικού του περιβάλλοντος.

Ως επακόλουθο της προκαλούμενης ανασφάλειας των ασθενών από τις θεραπευτικές αστοχίες επέρχεται ο κλονισμός της εμπιστοσύνης τους υπό την ιδιότητα των καταναλωτών στο πρόσωπο των θεραπόντων στους οποίους επιρρίπτεται η παροχή ιατρικών υπηρεσιών χαμηλής ποιότητας, επιτείνεται η μη ικανοποίηση από τις δομές ιατροφαρμακευτικής περίθαλψης και ανατροφοδοτείται η δυσαρέσκεια που απορρέει από τη δυσλειτουργία του συστήματος υγείας εν γένει.

Περαιτέρω, οι ασθενείς βιώνουν και μεγάλη αποθετική και θετική οικονομική ζημία λόγω της επιβάρυνσής τους με την αυξανόμενη συμμετοχή στη δαπάνη ιατροφαρμακευτικής περίθαλψης αλλά και από την απώλεια της εργασιακής παραγωγικότητας που έχει ως αποτέλεσμα τη μείωση του εισοδήματος.

## 4.2 ΣΥΝΕΠΕΙΕΣ AMR ΓΙΑ ΤΗ ΔΗΜΟΣΙΑ ΥΓΕΙΑ

Οι δυσμενείς συνέπειες της εμφάνισης μικροβιακής ανθεκτικότητας έναντι των αντιβιοτικών δεν περιορίζονται στην υγεία του ασθενή, ούτε ασφαλώς εντοπίζονται μόνο στην κοινότητα και το νοσοκομειακό τομέα, αλλά συγκροτούν μια από τις πλέον κρίσιμες σύγχρονες απειλές δημόσιας υγείας με κλιμακούμενη ένταση και έκταση και με κοινωνικό – οικονομικό και ανθρωπιστικό αντίκτυπο σε παγκόσμια κλίμακα (Huttner et al 2013, Holmberg et al 1987).

### 4.2.1 Κοινωνικός και Ανθρωπιστικός Αντίκτυπος AMR

Η AMR θεωρείται μια από τις μεγαλύτερες απειλές για τη δημόσια υγεία σήμερα τόσο παγκοσμίως όσο και εντός της ΕΕ / ΕΟΠ (European Commission 2017, WHO 2015). Η μικροβιακή αντοχή έχει σταθερά αυξητική τάση κατά τη δεκαετία 2005 - 2015 και πλέον περίπου μια στις πέντε λοιμώξεις στην Ευρώπη οφείλεται σε ανθεκτικά βακτήρια. Μάλιστα, σε κάποιες χώρες όπως η Ελλάδα και η Ρουμανία το ποσοστό των πολυανθεκτικών λοιμώξεων ανέρχεται σε περίπου 40% του συνόλου των λοιμώξεων. Οι πρόσφατες εκτιμήσεις που στηρίζονται στα δεδομένα τα οποία εξάγονται από το EARS-Net δείχνουν ότι κάθε χρόνο περισσότερες από 670.000 λοιμώξεις εμφανίζονται εξαιτίας βακτηρίων ανθεκτικών σε αντιβιοτικά και ότι περίπου 33.000 άνθρωποι πεθαίνουν ως ευθεία συνέπεια των συγκεκριμένων τύπων λοιμώξεων στην ΕΕ / ΕΟΠ (Cassini et al 2019, Paget et al 2017).

Ακολούθως, κατά τις εκτιμήσεις του OECD, από τους 2.4 εκατομμύρια ανθρώπους που ενδέχεται να πεθάνουν στην Ευρώπη, τη Βόρεια Αμερική και την Αυστραλία τη χρονική περίοδο 2015-2050 εξαιτίας της AMR, η νότια Ευρώπη θα επηρεαστεί ιδιαίτερα. Η Ιταλία, η Ελλάδα και η Πορτογαλία προβλέπεται ότι είναι πρώτες στον κατάλογο των χωρών με τα υψηλότερα ποσοστά θνησιμότητας ενώ οι ΗΠΑ, η Ιταλία και η Γαλλία θα έχουν τα υψηλότερα ποσοστά θανάτων σε απόλυτο αριθμό με μόνο τις ΗΠΑ να καταγράφουν σχεδόν 30.000 θανάτους από AMR ετησίως.

Σε ότι αφορά στα δομικά χαρακτηριστικά της AMR, η αντοχή σε θεραπείες όπως κεφαλοσπορίνες τρίτης γενιάς και φλουοροκινολόνες αναμένεται να αυξηθεί στις περισσότερες χώρες. Σε κάποιες χώρες ήδη εμφανίζεται αντοχή σε θεραπείες τελευταίας γραμμής όπως οι πολυμυξίνες με ενδεχομένως καταστροφικές συνέπειες. Η αύξηση της αντοχής μικροοργανισμών που είναι δύσκολο να καταπολεμηθούν όπως οι Εντερόκοκκοι



και η *Pseudomonas aeruginosa* εγείρει επίσης μεγάλη ανησυχία διότι τα ανωτέρω καταδεικνύουν ότι *de facto* εξαντλείται το οπλοστάσιο των αντιβιοτικών. Το αυτό επιρρωνούν οι προβλέψεις του OECD, σύμφωνα με τις οποίες η μικροβιακή αντοχή σε αντιμικροβιακά δεύτερης και τρίτης γενιάς αναμένεται να είναι κατά 70% υψηλότερη το 2030 εν συγκρίσει με το 2005. Μάλιστα οι αναλογίες προβλέπεται ότι θα αυξηθούν πιο απότομα στις χώρες της ΕΕ / ΕΟΠ σε σχέση με τις υπόλοιπες χώρες του ΟΟΣΑ και της G 20 και δη ότι θα αναδιπλασιαστούν.

Η επιβάρυνση της δημόσιας υγείας λόγω των λοιμώξεων από πολυανθεκτικά βακτήρια στον πληθυσμό της ΕΕ / ΕΟΠ είναι συγκρίσιμη με εκείνη της γρίπης, της φυματίωσης και του HIV/AIDS σε συνδυασμό. Το 75% της επιβάρυνσης προκαλείται από ενδονοσοκομειακές λοιμώξεις ενώ περίπου 40% της επιβάρυνσης προκαλείται από λοιμώξεις βακτηρίων ανθεκτικών σε αντιβιοτικά τελευταίας γραμμής όπως οι καρβαπενέμες και η κολιστίνη. Πρόκειται για ανησυχητική αύξηση εν συγκρίσει με το 2007 διότι, όπως πολλάκις προελέχθη, οι εν λόγω δραστικές ουσίες είναι οι τελευταίες διαθέσιμες θεραπευτικές επιλογές και συνακόλουθα είναι εξαιρετικά δύσκολο ή σε αρκετές περιπτώσεις αδύνατο να θεραπευτούν οι ασθενείς που προσβάλλονται από τα συγκεκριμένα βακτήρια.

Ιδιαίτερη προσοχή θα πρέπει να δοθεί στο γεγονός ότι από όλα τα βακτηριακά είδη που έχουν τεθεί υπό επιτήρηση, οι λοιμώξεις *E. Coli* με αντοχή στις κεφαλοσπορίνες τρίτης γενιάς ευθύνονται για την υψηλότερη επιβάρυνση της δημόσιας υγείας και περισσότερες από τις λοιμώξεις του συγκεκριμένου είδους εμφανίζονται στην κοινότητα (δηλαδή εκτός νοσοκομείων). Αυτό σημαίνει ότι η αντιμικροβιακή διαχείριση δεν θα πρέπει να περιορίζεται στο νοσοκομειακό τομέα αλλά θα πρέπει να εφαρμόζονται μέτρα ελέγχου και πρόληψης των λοιμώξεων στην κοινότητα ενώ οι παρεμβάσεις δημόσιας υγείας θα πρέπει να προσανατολίζονται τόσο στους συνταγογραφούντες στην πρωτοβάθμια περίθαλψη όσο και στο ευρύ καταναλωτικό κοινό, κοινώς όλες οι πληθυσμιακές ομάδες θα πρέπει να χαρακτηρίζονται ως ομάδες αναφοράς.

#### **4.2.2 Οικονομική Επίπτωση AMR στα ΣΥΣΤΗΜΑΤΑ ΥΓΕΙΑΣ**

Η μικροβιακή αντοχή προκαλεί σημαντική επιβάρυνση στα συστήματα υγειονομικής περίθαλψης και κατ' επέκταση στους εθνικούς προϋπολογισμούς των κρατών.

Η καθαρή οικονομική συνέπεια της μικροβιακής αντοχής μπορεί να υπολογιστεί ως το αποδιδόμενο κόστος θεραπείας μιας λοίμωξης εξαιτίας ενός ανθεκτικού παθογόνου ("κόστος θεραπείας") μείον το κόστος πρόληψης τέτοιων λοιμώξεων ("κόστος πρόληψης"), ωστόσο στην πραγματικότητα η ανάλυση του κόστους πρέπει να περιλαμβάνει τον υπολογισμό όλων των πόρων που σπαταλώνται ακριβώς λόγω της νόσου (πχ. κόστος διαγνωστικών εξετάσεων, κόστος καταναλισκόμενων φαρμάκων κλπ.) ή απαιτούνται για την εφαρμογή παρεμβάσεων για την αντιμετώπισή της. Υπό αυτό το πρίσμα, στην πραγματικότητα οι οικονομικές συνέπειες της μικροβιακής αντοχής μετρώνται με τη λήψη υπόψη ποικίλων κρίσιμων παραγόντων που εκφεύγουν της καθαρής μαθηματικής εξίσωσης (Souliotis & Kygiouroulos 2003).

Στο παρελθόν, μελέτες με αντικείμενο την οικονομική επίπτωση της αντοχής δεν περιελάμβαναν μέτρηση των περισσότερων από τις ανωτέρω μεταβλητές, αλλά επικεντρώνονταν συνήθως στις νοσοκομειακές χρεώσεις και στη διάρκεια νοσηλείας, δηλαδή σε ευχερώς μετρήσιμους δείκτες. Πλέον, οι σύγχρονες μελέτες περιλαμβάνουν και άλλες μεταβλητές σχετικές με τις οικονομικές επιπτώσεις της AMR, όπως εκτιμήσεις κόστους της αυξημένης νοσοκομειακής ή άλλης διαμονής, των πρόσθετων διαγνωστικών τεστ που διενεργούνται σε ασθενείς που προσβάλλονται από πολυανθεκτικούς οργανισμούς κλπ. (Mo Y 2019, Founou et al 2017, Cosgrove 2003, McGowan 2001). Ελάχιστες μελέτες έχουν δημοσιευθεί σχετικά με την επίπτωση της μικροβιακής αντοχής σε εξωνοσοκομειακό περιβάλλον, δηλαδή στον τομέα της πρωτοβάθμιας περίθαλψης, παρόλο που στην κοινότητα εντοπίζεται η υπερσυνταγογράφηση και η υπερκατανάλωση αντιμικροβιακών εν γένει ενώ υφίστανται κοινοί πολυανθεκτικοί παθογόνοι που ενδημούν και διασπείρονται εξίσου και στους δύο τομείς (Eandi et al 2000, Eandi & Zara 1998).

Σύμφωνα με την κοινή Έκθεση του OECD και του ECDC (OECD & ECDC 2019), η AMR έχει αρνητικό αντίκτυπο στον προϋπολογισμό των συστημάτων υγειονομικής περίθαλψης των κρατών της ΕΕ / ΕΟΠ. Το εκτιμώμενο κόστος ανέρχεται περίπου σε 1.5 δισεκατομμύρια Ευρώ ετησίως για υγειονομική δαπάνη και απώλεια παραγωγικότητας, με τις παρατεταμένες νοσηλείες λόγω βραδύτερης αποκατάστασης της υγείας και τον υψηλότερο κίνδυνο εμφάνισης επιπλοκών σε ασθενείς που έχουν προσβληθεί από πολυανθεκτικές λοιμώξεις να αποτελούν παράγοντες - κλειδιά για την αύξηση της δημόσιας δαπάνης υγείας.

Εάν δεν αναληφθεί άμεσα δράση και η AMR ανέλθει στα προβλεπόμενα επίπεδα, η ετήσια δαπάνη θα αντιστοιχεί κατά μέσο όρο σε περίπου 1.8 Ευρώ κατά κεφαλήν ετησίως στα ευρωπαϊκά κράτη, με επιβάρυνση περίπου 4.1-4.8 Ευρώ κατά κεφαλήν ετησίως στις

χώρες της Ιταλίας, της Μάλτας, του Λουξεμβούργου και της Ελλάδας. Όπως εκτιμάται, έως το 2050 η AMR θα έχει ως συνέπεια την επιβάρυνση του νοσοκομειακού τομέα των χωρών της ΕΕ / ΕΟΠ με επιπλέον ημέρες νοσηλείας άνω των 569 εκατομμυρίων (Morgan & Astolfi 2013).

Εν κατακλείδει, η ολοένα αυξανόμενη συχνότητα απομόνωσης ανθεκτικών στα αντιμικροβιακά μικροοργανισμών από ενδοноσοκομειακές λοιμώξεις αλλά και από λοιμώξεις στην κοινότητα συνεπάγεται ιδιαίτερα μεγάλη επιβάρυνση για το σύστημα υγείας και την κοινωνία, σε επίπεδο ανάλωσης οικονομικών και ανθρώπινων πόρων. Για το λόγο αυτό παρατηρείται διεθνώς αυξημένη επαγρύπνηση εφόσον η μη έγκαιρη ανάσχεση της AMR μας κατευθύνει προς μια «μετα-αντιβιοτική εποχή - post antibiotic era» (Cohen 1992) ή ακριβέστερα αναδράμουμε στην προ – αντιβιοτική εποχή όπου κοινές λοιμώξεις μπορεί να ξαναγίνουν θανατηφόρες.

Ειδική αναφορά θα πρέπει να γίνει στις ανεπιθύμητες ενέργειες που προκαλούνται από την τοξικότητα των αντιμικροβιακών και στις βλαπτικές συνέπειες για την προστατευτική μικρο – χλωρίδα του οργανισμού. Σε περιπτώσεις μάλιστα πολυανθεκτικών βακτηρίων για τα οποία δεν υπάρχει αποτελεσματική θεραπεία, η εναλλαγή δραστικών ουσιών σημαίνει την αντιστροφή του λόγου κινδύνου / οφέλους της χορηγούμενης ουσίας για τον ασθενή, λαμβανομένης υπόψη της υψηλής τοξικότητας έναντι της χαμηλής αποτελεσματικότητας της συγκεκριμένης φαρμακευτικής αγωγής. Το αμέσως επόμενο κεφάλαιο πραγματεύεται την κρίσιμη σημασία της φαρμακοεπαγρύπνησης για τη διαφύλαξη του δικαιώματος πρόσβασης των ασθενών σε αντιμικροβιακά υψηλής ποιότητας και ασφάλειας.

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ Δ' Η ΦΑΡΜΑΚΟΕΠΑΓΡΥΠΝΗΣΗ

### 1. ΕΝΝΟΙΟΛΟΓΙΚΟ ΠΕΔΙΟ ΦΑΡΜΑΚΟΕΠΑΓΡΥΠΝΗΣΗΣ

#### 1.1 ΟΡΙΣΜΟΣ ΦΑΡΜΑΚΟΕΠΑΓΡΥΠΝΗΣΗΣ

Σύμφωνα με τον ορισμό του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας, φαρμακοεπαγρύπνηση είναι η επιστήμη και οι δραστηριότητες με αντικείμενο την ανίχνευση, την αξιολόγηση, την κατανόηση και την αποτροπή ανεπιθύμητων ενεργειών και άλλων προβλημάτων που απορρέουν από τη χρήση φαρμακευτικών ουσιών (Meyboom et al 1997).

#### 1.2 ΟΡΙΣΜΟΣ ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΗΣ ΕΝΕΡΓΕΙΑΣ ΦΑΡΜΑΚΟΥ

Στους ορισμούς που περιλαμβάνει η Οδηγία 2001/83/ΕΚ του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου και του Συμβουλίου της 6ης Νοεμβρίου 2001 *«περί κοινοτικού κώδικος για τα φάρμακα που προορίζονται για ανθρώπινη χρήση»*, ως παρενέργεια ορίζεται *«μία επιβλαβής και ανεπιθύμητη απόκριση που εμφανίζεται σε δόσεις χρησιμοποιούμενες κανονικά στον άνθρωπο για λόγους προφύλαξης, διάγνωσης ή θεραπείας ασθένειας ή για την αποκατάσταση, διόρθωση ή τροποποίηση φυσιολογικής λειτουργίας»*. Κατά τις ειδικότερες διαβαθμίσεις της ως άνω Οδηγίας ως σοβαρή χαρακτηρίζεται *«η παρενέργεια που επιφέρει θάνατο, θέτει σε κίνδυνο τη ζωή του ασθενούς, απαιτεί νοσοκομειακή νοσηλεία ή παράταση νοσοκομειακής νοσηλείας, οδηγεί σε διαρκή ή σημαντική αναπηρία ή ανικανότητα, ή εκφράζεται με συγγενή ανωμαλία /διαμαρτία διαπλάσεως»* ενώ ως απροσδόκητη *«η παρενέργεια της οποίας η φύση, η σοβαρότητα ή το αποτέλεσμα δεν ανταποκρίνεται στη συνοπτική περιγραφή των χαρακτηριστικών του προϊόντος»*.

Σημειωτέον ότι στο εννοιολογικό πεδίο της «ανεπιθύμητης ενέργειας» θα πρέπει να ενταχθούν οι επιβλαβείς και ανεπιθύμητες αποκρίσεις που προκύπτουν όχι μόνο κατόπιν εγκεκριμένης χρήσης αλλά και χρήσης κατά παράβαση των όρων της άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος όπως επίσης και κατόπιν χορήγησης εσφαλμένης φαρμακευτικής αγωγής (Edwards & Aronson 2000).

## 2. ΣΗΜΑΣΙΑ ΦΑΡΜΑΚΟΕΠΑΓΡΥΠΝΗΣΗΣ

Η φαρμακοεπαγρύπνηση άπτεται της διαρκούς επιτήρησης των εμφανιζομένων ανεπιθύμητων ενεργειών και εν γένει των προτύπων ασφαλείας των φαρμακευτικών προϊόντων η οποία εκκινεί κατά το (πειραματικό) στάδιο των κλινικών δοκιμών, συνεχίζει κατά τη λήψη άδειας κυκλοφορίας και πρώτης διάθεσης στο κοινό και εκτείνεται καθ' όλη τη διάρκεια της κυκλοφορίας τους. Με αυτόν τον τρόπο κατοχυρώνεται το δικαίωμα πρόσβασης των ασθενών σε ασφαλή και αποτελεσματικά φάρμακα. Εξάλλου η διαφύλαξη και προαγωγή της δημόσιας υγείας επιτάσσει την αξιοποίηση των δεδομένων που αφορούν στις ανεπιθύμητες ενέργειες των δραστικών ουσιών προκειμένου να λαμβάνονται μέτρα για την ασφαλή χρήση τους αλλά και για τη διατήρηση της σχέσης υπέρτερου οφέλους έναντι του κινδύνου που συνεπάγεται η κατανάλωσή τους.

Η φαρμακοεπαγρύπνηση αναδεικνύεται ως νευραλγικός τομέας της δημόσιας υγείας επιχειρώντας κατ' αρχήν να αναπληρώσει τους περιορισμούς που ανακύπτουν κατά το στάδιο των κλινικών δοκιμών και αφορούν στη διασφάλιση της ποιότητας των νεοεισερχόμενων στην αγορά φαρμακευτικών προϊόντων (Stricker & Psaty 2004). Δεν πρέπει να παροράται ότι οι κλινικές έρευνες, εξαιτίας της μη αντιπροσωπευτικότητας του δείγματος (περιορισμένες και ανισοκαταναμεμημένες πληθυσμιακές ομάδες) στο οποίο γίνεται πειραματική χορήγηση των δραστικών ουσιών, συχνά δεν καταγράφουν το πλήρες φάσμα των εκδηλούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών, με αποτέλεσμα αρκετές εξ αυτών να επισημαίνονται / γίνονται αντιληπτές εν πρώτοις κατά τη μαζική κυκλοφορία και χρήση του φαρμάκου σε μεγάλη κλίμακα.

Το συγκεκριμένο έλλειμμα έρχεται να καλύψει η διαδικασία διαρκούς επιτήρησης του επιπέδου ασφάλειας των φαρμακευτικών προϊόντων, υλοποιούμενη μέσω της αναφοράς / δημοσιοποίησης / καταγραφής ανεπιθύμητων ενεργειών σε μεγαλύτερη κλίμακα η οποία παρέχει υποθέσεις και ενδείξεις πιθανών κινδύνων των φαρμάκων. Παράλληλα, επιτυγχάνεται ο εμπλουτισμός των επιδημιολογικών δεδομένων και η ακριβέστερη ταξινόμηση κάθε κατηγορίας ή ομάδας δραστικών ουσιών, διαδικασία με ιδιαίτερο όφελος για την αναβάθμιση της φαρμακευτικής γνώσης και το στοχευμένο προσανατολισμό των φαρμακευτικών ερευνών. Το σπουδαιότερο, η φαρμακοεπαγρύπνηση συμβάλλει στην υπεύθυνη συνταγογράφηση μέσω της στάθμισης ζημίας - οφέλους των συνταγογραφούμενων φαρμάκων και στην εμπεριστατωμένη ενημέρωση των πολιτών έναντι των κινδύνων που συνεπάγεται η μη ορθή χρήση φαρμακευτικών ουσιών.

Ιδιαίτερη αναφορά πρέπει να γίνει στην αυστηροποίηση της διαρκούς

παρακολούθησης των ανεπιθύμητων ενεργειών από τη χορήγηση φαρμακευτικών σκευασμάτων σε παιδιά, τα οποία αποτελούν πιο ευαίσθητη πληθυσμιακή ομάδα σε σύγκριση με εκείνη των ενηλίκων. Πρόσθετο επιχείρημα για την εντονότερη φαρμακοεπιτήρηση αποτελεί η απουσία δείγματος παιδιατρικών ασθενών κατά τις κλινικές δοκιμές παρ' ότι πολλά φαρμακευτικά σκευάσματα που διατίθενται για ενηλίκους χορηγούνται κατ' αναλογίαν και σε παιδιά. Σε αυτές τις περιπτώσεις, λοιπόν, οι πρώτες καταγραφές παρενεργειών από τη χορήγηση φαρμάκων σε ανηλίκους ασθενείς πραγματοποιούνται μετά την κυκλοφορία και διάθεση των προϊόντων. Κατ' επέκταση, όλες οι εμφανιζόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες, ακόμα και οι πιο απομακρυσμένες, σπάνιες ή ασυνήθεις που εμφανίζονται σε ανηλίκους ασθενείς θα πρέπει να αναφέρονται, να καταχωρούνται, να επεξεργάζονται και να αξιολογούνται διότι ενδεχομένως σημαίνουν αυξημένη νοσηρότητα και θνησιμότητα στη συγκεκριμένη πληθυσμιακή ομάδα (Geitona et al 2015, Hawcutt et al 2012, Jonville-Béra et al 2002).

### **3. ΕΜΠΛΕΚΟΜΕΝΟΙ ΦΟΡΕΙΣ / ΡΥΘΜΙΣΤΙΚΟ ΠΛΑΙΣΙΟ ΦΑΡΜΑΚΟΕΠΑΓΡΥΠΝΗΣΗΣ**

Η φαρμακοεπαγρύπνηση εισήχθη ως έννοια τη δεκαετία του 1960 και προοδευτικά ενσωματώθηκε στους κανονισμούς λειτουργίας των Εθνικών Οργανισμών Φαρμάκων και της φαρμακοβιομηχανίας εν γένει. Το αυξημένο ενδιαφέρον της πανεπιστημιακής κοινότητας, των ερευνητικών φορέων, των επαγγελματιών υγείας σε συνδυασμό με την πρόσβαση των ασθενών – καταναλωτών σε πληροφορημένη ενημέρωση είχαν ως αποτέλεσμα την ανάδειξη της επιτήρησης των προτύπων ασφαλείας των φαρμακευτικών προϊόντων σε αυτοτελή, κρίσιμο, τομέα των πολιτικών δημόσιας υγείας ο οποίος διέπεται από επάλληλες ρυθμίσεις σε διεθνές, ευρωπαϊκό και εθνικό επίπεδο.

#### **3.1 Η ΦΑΡΜΑΚΟΕΠΑΓΡΥΠΝΗΣΗ ΣΕ ΔΙΕΘΝΕΣ ΕΠΙΠΕΔΟ**

Κεντρικό ρόλο διαδραματίζει ο ΠΟΥ, στο Τμήμα Βασικών Φαρμάκων και Φαρμακευτικής Πολιτικής (Department of Essential Drugs and Medicines Policy) του οποίου λειτουργεί Ομάδα Εργασίας για τη Διασφάλιση της Ποιότητας και της Ασφάλειας των Φαρμάκων (The WHO Quality Assurance and Safety: Medicines Team). Το ως άνω Τμήμα έχει ως βασικό σκοπό την ανάκτηση της προσβασιμότητας σε βασικά φάρμακα

από όλες εκείνες τις πληθυσμιακές ομάδες για τις οποίες τα στοιχειώδη φάρμακα είναι μη διαθέσιμα, ακριβά, μη ασφαλή ή ακατάλληλα προς χρήση. Σε αυτό το πλαίσιο, ο ΠΟΥ παρέχει καθοδήγηση για το σχεδιασμό και την υλοποίηση κρατικών πολιτικών που εξασφαλίζουν στους πολίτες: α) ισότητα στην πρόσβαση σε βασικά φάρμακα, β) επαρκή ποσότητα και ασφάλεια και γ) ορθή χρήση των φαρμάκων (WHO 2000).

Το 1971 ιδρύθηκε από τον ΠΟΥ το Κέντρο Παρακολούθησης της Ουψάλα (Uppsala Monitoring Centre - UMC) που τηρεί διεθνή τράπεζα δεδομένων σε συνεργασία με περισσότερα από 90 Κράτη. Η βάση δεδομένων του ως άνω Κέντρου ενημερώνεται μέσω της γνωστοποίησης ανεπιθύμητων ενεργειών των φαρμάκων από τα Εθνικά Κέντρα Αναφορών των συνεργαζόμενων κρατών, οι δε καταχωρήσεις υπολογίζονται σε περίπου 250.000 / έτος. Αξίζει να αναφερθεί ότι, το 1997, με πρωτοβουλία του ως άνω Κέντρου, έλαβε χώρα στο ERICE της Σικελίας διεθνές συνέδριο με συμμετοχή φορέων από 34 χώρες που κατέληξε στη Διακήρυξη του ERICE για την αποτελεσματική επικοινωνία στη φαρμακοεπαγρύπνηση.

Περαιτέρω, το 1982 ιδρύθηκε η Διεθνής Εταιρεία Φαρμακοεπιδημιολογίας (International Society of Pharmacoepidemiology - ISPE) και το 1992 η Διεθνής Εταιρεία Φαρμακοεπαγρύπνησης (International Society of Pharmacovigilance - ISOP).

### 3.2 Η ΦΑΡΜΑΚΟΕΠΑΓΡΥΠΝΗΣΗ ΣΕ ΕΝΩΣΙΑΚΟ ΕΠΙΠΕΔΟ

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων διασυνδέεται μέσω διαλειτουργικού πληροφορικού συστήματος τόσο με τα Εθνικά Συστήματα Φαρμακοεπαγρύπνησης των Κρατών – Μελών της ΕΕ όσο και με το αντίστοιχο Σύστημα του ΠΟΥ, συνεργάζεται δε και με άλλους φορείς που δραστηριοποιούνται στον εν λόγω τομέα. Ο εν λόγω Οργανισμός συστήθηκε με τον Κανονισμό (ΕΚ) υπ' αριθ. 726 /2004 του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου και του Συμβουλίου της 31ης Μαρτίου 2004 *«για τη θέσπιση κοινοτικών διαδικασιών χορήγησης άδειας και εποπτείας όσον αφορά τα φάρμακα που προορίζονται για ανθρώπινη και για κτηνιατρική χρήση και για τη σύσταση Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων»*. Ως αναφέρεται στο προοίμιο του Κανονισμού, προτεραιοποιήθηκε η ανάγκη *«να ληφθούν μέτρα εποπτείας των φαρμάκων στα οποία χορηγείται άδεια από την Κοινότητα και, ιδίως, εντατικής εποπτείας των ανεπιθύμητων παρενεργειών των φαρμάκων αυτών στο πλαίσιο κοινοτικών δραστηριοτήτων κοινοτικής φαρμακοεπαγρύπνησης, ώστε να εξασφαλίζεται η ταχεία απόσυρση από την αγορά οποιουδήποτε φαρμάκου παρουσιάζει αρνητική σχέση κινδύνου-οφέλους υπό κανονικές συνθήκες χρήσεως»* (σκέψη 29). Η ρύθμιση και επιτήρηση

της φαρμακευτικής αγοράς σε επίπεδο Ένωσης από έναν Ευρωπαϊκό Οργανισμό προκρίθηκε για το λόγο ότι «προκειμένου να είναι περισσότερο αποτελεσματική η εποπτεία της αγοράς, ο Οργανισμός θα πρέπει να είναι υπεύθυνος για το συντονισμό των δραστηριοτήτων των κρατών μελών στον τομέα της φαρμακοεπαγρύπνησης. Είναι ανάγκη να εισαχθούν διάφορες διατάξεις για αυστηρές και αποτελεσματικές διαδικασίες φαρμακοεπαγρύπνησης, να παρέχεται η δυνατότητα στην αρμόδια αρχή να λαμβάνει προσωρινά έκτακτα μέτρα, συμπεριλαμβανομένης της εισαγωγής τροποποιήσεων στην άδεια κυκλοφορίας, και, τέλος, να εξασφαλίζεται η δυνατότητα επαναξιολόγησης της σχέσης κινδύνου-οφέλους ενός φαρμάκου ανά πάσα στιγμή» (σκέψη 30)<sup>13</sup>.

<sup>13</sup> Σύμφωνα με το Άρθρο 22 του Κανονισμού: «Ο Οργανισμός, σε στενή συνεργασία με τα εθνικά συστήματα φαρμακοεπαγρύπνησης που έχουν θεσπιστεί σύμφωνα με το άρθρο 102 της οδηγίας 2001/83/EK, λαμβάνει κάθε σχετική πληροφορία που αφορά τις εικαζόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες φαρμάκων στα οποία έχει χορηγηθεί άδεια από την Κοινότητα σύμφωνα με τον παρόντα κανονισμό. Η επιτροπή φαρμάκων για ανθρώπινη χρήση γνωμοδοτεί, όπου ενδείκνυται, για τα αναγκαία μέτρα, σύμφωνα με το άρθρο 5 του παρόντος κανονισμού. Αυτές οι γνώμες καθίστανται προσπελάσιμες από το κοινό [...]. Ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας του φαρμάκου και οι αρμόδιες αρχές των κρατών μελών διασφαλίζουν ότι κάθε πληροφορία για εικαζόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες φαρμάκων στα οποία έχει χορηγηθεί άδεια σύμφωνα με τον παρόντα κανονισμό περιέρχεται σε γνώση του Οργανισμού σύμφωνα με τον παρόντα κανονισμό. Οι ασθενείς ενηθαρύνονται να γνωστοποιούν οποιαδήποτε ανεπιθύμητη ενέργεια στους επαγγελματίες του τομέα της υγείας».

Σύμφωνα με το Άρθρο 23: «Ο κάτοχος άδειας κυκλοφορίας φαρμάκου για ανθρώπινη χρήση χορηγηθείσας, κατά τον παρόντα κανονισμό, πρέπει να έχει μονίμως και συνεχώς στη διάθεσή του ένα κατάλληλα ειδικευμένο πρόσωπο, υπεύθυνο για θέματα φαρμακοεπαγρύπνησης.

Αυτό το ειδικευμένο πρόσωπο πρέπει να είναι εγκατεστημένο στην Κοινότητα και είναι υπεύθυνο για τα παρακάτω:

α) τη δημιουργία και τη διαχείριση συστήματος που να διασφαλίζει ότι κάθε πληροφορία για τις εικαζόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες που γνωστοποιούνται στο προσωπικό της επιχείρησης και στους ιατρικούς αντιπροσώπους συλλέγεται, αξιολογείται και αντιπαραβάλλεται ώστε να είναι προσβάσιμη από ένα και μόνο σημείο σε όλη την Κοινότητα [...], γ) τη διασφάλιση ότι κάθε αίτημα αρμόδιων αρχών για παροχή πρόσθετων πληροφοριών αναγκαίων για την αξιολόγηση της σχέσης κινδύνου-οφέλους που παρουσιάζει ένα φάρμακο λαμβάνει πλήρη και ταχεία απάντηση, συμπεριλαμβανομένης της παροχής πληροφοριών ως προς τον όγκο πωλήσεων ή τη συχνότητα συνταγογράφησης του συγκεκριμένου φαρμάκου, δ) την παροχή στις αρμόδιες αρχές κάθε άλλης πληροφορίας χρήσιμης προς αξιολόγηση της σχέσης κινδύνου-οφέλους που παρουσιάζει ένα φάρμακο, ιδίως πληροφοριών για τις μελέτες σχετικά με την ασφάλεια μετά τη χορήγηση της άδειας κυκλοφορίας».

ενώ σύμφωνα με το Άρθρο 24: «Ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας του φαρμάκου για ανθρώπινη χρήση εξασφαλίζει ότι κάθε εικαζόμενη σοβαρή ανεπιθύμητη ενέργεια φαρμάκου στο οποίο έχει χορηγηθεί άδεια σύμφωνα με τον παρόντα κανονισμό, η οποία σημειώνεται εντός της Κοινότητας και του γνωστοποιείται από έναν επαγγελματία του τομέα της υγείας, καταγράφεται και δηλώνεται ταχέως στα κράτη μέλη εντός του εδάφους των οποίων συνέβη, και οπωσδήποτε εντός 15 ημερών το αργότερο από τη λήψη της πληροφορίας» [...] 3. Ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας φαρμάκου για ανθρώπινη χρήση τηρεί λεπτομερή αρχεία για κάθε εικαζόμενη ανεπιθύμητη ενέργεια που σημειώνεται εντός ή εκτός της Κοινότητας, που του γνωστοποιείται από επαγγελματία του τομέα της υγείας.

Εάν δεν έχουν καθοριστεί άλλες απαιτήσεις ως προϋπόθεση για τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας από την Κοινότητα, τα αρχεία αυτά υποβάλλονται στον Οργανισμό και στα κράτη μέλη, υπό μορφή περιοδικής επικαιροποιημένης εκθέσεως σχετικά με την ασφάλεια, αμέσως μόλις ζητηθούν ή τουλάχιστον κάθε έξι μήνες μετά την άδεια έως την διάθεση στην αγορά. Οι περιοδικές επικαιροποιημένες εκθέσεις σχετικά με την ασφάλεια υποβάλλονται επίσης αμέσως μόλις ζητηθούν ή τουλάχιστον κάθε έξι μήνες κατά τα δύο πρώτα έτη μετά την πρώτη κυκλοφορία στην κοινοτική αγορά και μία φορά το χρόνο στα δύο επόμενα έτη. Στη συνέχεια, οι εκθέσεις υποβάλλονται ανά τριετία ή αμέσως μόλις ζητηθούν.

Οι εκθέσεις αυτές συνοδεύονται από επιστημονική αξιολόγηση, ιδίως της σχέσης κινδύνου-οφέλους του φαρμάκου [...].

5. Ο κάτοχος άδειας κυκλοφορίας δεν επιτρέπεται να κοινοποιεί στο ευρύ κοινό πληροφορίες για θέματα φαρμακοεπαγρύπνησης όσον αφορά το φάρμακο για το οποίο έχει λάβει άδεια χωρίς να ειδοποιεί προηγουμένως ή ταυτοχρόνως τον Οργανισμό. Εν πάση περιπτώσει, ο κάτοχος άδειας κυκλοφορίας μεριμνά ώστε οι πληροφορίες αυτές να παρουσιάζονται αντικειμενικά και να μην είναι παραπλανητικές.

Τα κράτη μέλη λαμβάνουν τα απαιτούμενα μέτρα ώστε ο κάτοχος άδειας κυκλοφορίας, που αθετεί τις υποχρεώσεις αυτές, να υπόκειται σε ουσιαστικές, ανάλογες και αποτρεπτικές κυρώσεις».

Σύμφωνα με το Άρθρο 25: «Κάθε κράτος μέλος εξασφαλίζει ότι κάθε εικαζόμενη σοβαρή ανεπιθύμητη ενέργεια φαρμάκου για ανθρώπινη χρήση στο οποίο έχει χορηγηθεί άδεια σύμφωνα με τον παρόντα κανονισμό, η



Υπάρχει πλούσια νομοπαραγωγή σε ενωσιακό επίπεδο δια της έκδοσης πληθώρας Συστάσεων, Αποφάσεων και Οδηγιών<sup>14</sup> που αφορούν: α) στα πρότυπα της παρασκευής και τις προϋποθέσεις άδειας κυκλοφορίας των φαρμακευτικών σκευασμάτων που προορίζονται για τον άνθρωπο και τα ζώα, β) στις προϋποθέσεις διακίνησης αυτών εντός της Ευρωπαϊκής Ένωσης και γ) στη φαρμακοεπαγρύπνιση η οποία υπόκειται σε ειδικό ρυθμιστικό καθεστώς με τη θέσπιση συγκεκριμένων μηχανισμών (διαδικασίες – προθεσμίες) τήρησης των υποχρεώσεων καταγραφής, αναφοράς και ανταλλαγής δεδομένων σχετικά με τις ανεπιθύμητες ενέργειες των φαρμακευτικών προϊόντων από τους κατασκευαστές, τους αδειούχους κυκλοφορίας, τους επαγγελματίες υγείας, λοιπούς εμπλεκόμενους φορείς αλλά και τα ίδια τα Κράτη – Μέλη τα οποία επιπροσθέτως επιφορτίζονται με τον έλεγχο τήρησης των εν λόγω υποχρεώσεων στο έδαφός τους και με κυρωτικές αρμοδιότητες έναντι των παραβατών.

---

οποία σημειώνεται στο έδαφός του και του επισημαίνεται, καταγράφεται και γνωστοποιείται ταχέως στον Οργανισμό και στον κάτοχο της άδειας κυκλοφορίας του φαρμάκου εντός 15 ημερών από τη λήψη της πληροφορίας.

Ο Οργανισμός διαβιβάζει τις πληροφορίες στα εθνικά συστήματα φαρμακοεπαγρύπνισης που δημιουργήθηκαν σύμφωνα με το άρθρο 102 της οδηγίας 2001/83/ΕΚ».

Σύμφωνα με το **Άρθρο 27**: «Ο Οργανισμός συνεργάζεται με την Παγκόσμια Οργάνωση Υγείας σε θέματα διεθνούς φαρμακοεπαγρύπνισης και λαμβάνει τα αναγκαία μέτρα προκειμένου να της υποβάλλει, ταχέως, δέουσες και επαρκείς πληροφορίες για τα ληφθέντα μέτρα στην Κοινότητα τα οποία ενδέχεται να έχουν επίπτωση στην προστασία της δημόσιας υγείας σε τρίτες χώρες, αποστέλλει δε σχετικό αντίγραφο στην Επιτροπή και στα κράτη μέλη».

**Όμοιες ρυθμίσεις προβλέπονται και για τα κτηνιατρικά φάρμακα σε αρθ. 47 επ. Κανονισμού.**

Σύμφωνα με το **Άρθρο 50**: «Κάθε κράτος μέλος εξασφαλίζει ότι κάθε εικαζόμενη σοβαρή ανεπιθύμητη ενέργεια, και κάθε ανεπιθύμητη ενέργεια στον άνθρωπο, κτηνιατρικού φαρμάκου στο οποίο έχει χορηγηθεί άδεια σύμφωνα με τον παρόντα κανονισμό, η οποία σημειώνεται στο έδαφός του και περιέρχεται σε γνώση του, καταγράφεται και γνωστοποιείται ταχέως, στον Οργανισμό και στον κάτοχο της άδειας κυκλοφορίας του κτηνιατρικού φαρμάκου εντός δεκαπέντε ημερών από τη λήψη της πληροφορίας. Ο Οργανισμός διαβιβάζει τις πληροφορίες στα εθνικά συστήματα φαρμακοεπαγρύπνισης που δημιουργήθηκαν σύμφωνα με το άρθρο 73 της οδηγίας 2001/82/ΕΚ».

Σύμφωνα με το **Άρθρο 51**: «[...] Ο Οργανισμός, ύστερα από διαβούλευση με τα κράτη μέλη και την Επιτροπή, δημιουργεί δίκτυο πληροφορικής για την ταχεία διαβίβαση στοιχείων μεταξύ των αρμόδιων κοινοτικών αρχών σε περίπτωση επιφυλακής λόγω πλημμελούς παρασκευής, σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών και άλλων στοιχείων φαρμακοεπαγρύπνισης σχετικά με κτηνιατρικά φάρμακα που κυκλοφορούν στην Κοινότητα, σύμφωνα με το άρθρο 5 της οδηγίας 2001/82/ΕΚ. Επί 5 έτη μετά την πρώτη διάθεση στην αγορά της Κοινότητας, ο Οργανισμός μπορεί να ζητήσει από τον κάτοχο της άδειας κυκλοφορίας να μεριμνήσει για τη συλλογή ειδικών δεδομένων φαρμακοεπαγρύπνισης από στοχοθετημένες ομάδες ζώων. Ο Οργανισμός αιτιολογεί αυτή την ενέργειά του. Ο κάτοχος της άδειας αντιπαραβάλλει και εκτιμά τα συλλεγόμενα δεδομένα και τα υποβάλλει στον Οργανισμό προς αξιολόγηση».

Σύμφωνα με το **Άρθρο 52**: «Ο Οργανισμός συνεργάζεται με τους διεθνείς οργανισμούς που ενδιαφέρονται για την κτηνιατρική φαρμακοεπαγρύπνιση» ενώ τέλος,

σύμφωνα με το **Άρθρο 53**: «Ο Οργανισμός και οι αρμόδιες αρχές των κρατών μελών συνεργάζονται για τη διαρκή ανάπτυξη συστημάτων φαρμακοεπαγρύπνισης ικανών να επιτύχουν υψηλά επίπεδα προστασίας της δημόσιας υγείας για όλα τα φάρμακα, ασχέτως της μεθόδου χορήγησης αδείας, συμπεριλαμβανομένης της χρήσης συνεργατικών προσεγγίσεων, για τη μεγιστοποίηση της χρήσης των πόρων που διατίθενται [...]».

<sup>14</sup> Βλ. ενδεικτικά Οδηγία 2001/83/ΕΚ και Οδηγία 2004/27/ΕΚ του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου και του Συμβουλίου της 31ης Μαρτίου 2004 για την τροποποίηση της οδηγίας 2001/83/ΕΚ «περί κοινοτικού κώδικος για τα φάρμακα που προορίζονται για ανθρώπινη χρήση», στο προοίμιο της οποίας μεταξύ άλλων ορίζεται ότι «Η φαρμακοεπαγρύπνιση και, γενικότερα, η επιτήρηση της αγοράς και οι επιβλητέες κυρώσεις επί παραβάσει των προβλεπόμενων διατάξεων θα πρέπει να ενισχυθούν. Στον τομέα της φαρμακοεπαγρύπνισης θα πρέπει να ληφθούν υπόψη και να αξιοποιηθούν οι δυνατότητες που προσφέρονται από τις νέες τεχνολογίες της πληροφορίας για τη βελτίωση των ανταλλαγών μεταξύ κρατών μελών» (σκέψη 20).

Ως προελέχθη, στα Κράτη - Μέλη λειτουργούν Εθνικά Κέντρα Φαρμακοεπαγρύπνησης (National Pharmacovigilance Centers) τα οποία διασυνδέονται με διαλειτουργικά πληροφορικά συστήματα για την ενημέρωση και ανταλλαγή δεδομένων αναφερομένων ανεπιθύμητων ενεργειών των φαρμάκων. Μάλιστα, αυξανόμενος αριθμός αυτών συμμετέχει απευθείας στο UMC του ΠΟΥ.

### 3.3 Η ΦΑΡΜΑΚΟΕΠΑΓΡΥΠΝΗΣΗ ΣΕ ΕΘΝΙΚΟ ΕΠΙΠΕΔΟ

Ήδη από το έτος 1977, σύμφωνα με το Κεφάλαιο Γ' υπό τον τίτλο «Φαρμακευτικά, Διαιτητικά και Φαρμακευτικά Καλλυντικά Προϊόντα» της Υ.Α. υπ' αριθ. Α6Α 7115 της 20 Αυγ./23 Σεπτ. 1977 (ΦΕΚ Β' 913), μεταξύ των «στοιχείων τα οποία πρέπει να αναγράφονται στην εξωτερική συσκευασία, στον περιέκτη και στις οδηγίες χρήσεως των φαρμακευτικών, φαρμακευτικών διαιτητικών και καλλυντικών προϊόντων» περιλήφθησαν και «[...] 2. Οι ενδείξεις που προκύπτουν από τα αποτελέσματα των φαρμακολογικών και κλινικών μελετών της συνθέσεως του προϊόντος. Οι αντενδείξεις, οι παρενέργειες και οι προφυλάξεις που προβλέπονται από τα αποτελέσματα τοξικολογικών και κλινικών μελετών της συνθέσεως ή και από την εμπειρία εκ της χρησιμοποίησεως του προϊόντος, μετά την κυκλοφορία του στην αγορά, ως και οι ενέργειες ή οι ανεπιθύμητες ενέργειες που προκύπτουν εκ της αλληλεπιδράσεως με άλλα ιδιοσκευάσματα [...]».

Με το Ν. 1316/1983 ιδρύθηκε ο Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων (ΕΟΦ) ενώ με το Άρθρο 8 εδ. δ' του ίδιου Νόμου ορίσθηκε η λειτουργία μεταξύ άλλων της Επιτροπής Φαρμακοεπαγρύπνησης (Ε.ΦΑΡ.), με διακριτά τμήματα για φάρμακα ανθρώπινης και κτηνιατρικής χρήσης αντίστοιχα και με επιμέρους αρμοδιότητες τη συλλογή, επεξεργασία, αξιολόγηση και καταχώριση όλων των στοιχείων και πληροφοριών που αφορούν αντενδείξεις, ανεπιθύμητες ενέργειες, προφυλάξεις και αλληλεπιδράσεις φαρμακευτικών ουσιών ή συνδυασμού αυτών. Τα στοιχεία αυτά συγκεντρώνει από οποιαδήποτε έγκυρη και αρμόδια πηγή, ελληνική ή ξένη και εισηγείται στο Δ.Σ. του ΕΟΦ τα γενικά και ειδικά μέτρα που πρέπει να παίρνονται κάθε φορά για την προστασία της δημόσιας υγείας. Με την Υ.Α. Δ1α/31570/1992 (ΦΕΚ Β' 526) «Σύνθεση λειτουργία κ.λπ. της Επιτροπής Ελληνικής Φαρμακοποιίας (Ε.Ε.Φ) και της Επιτροπής Φαρμακοεπαγρύπνησης (ΕΦΑΡ) και διορισμός μελών τούτων» καταρτίσθηκε ο εσωτερικός κανονισμός της ως άνω Επιτροπής για φάρμακα προορισμένα για χρήση στον άνθρωπο ενώ με την Υ.Α. 330452/1993 (ΦΕΚ Β' 306) ορίσθηκαν αντίστοιχα οι σκοποί και οι αρμοδιότητες της Επιτροπής Φαρμακοεπαγρύπνησης για κτηνιατρικά φάρμακα.

Με το ΠΔ 142/1989 «Οργανισμός Εθνικού Οργανισμού Φαρμάκων» οργανώθηκε αυτοτελές Τμήμα Ανεπιθύμητων Ενεργειών υπαγόμενο στη Διεύθυνση Φαρμακευτικών Μελετών και Έρευνας του Άρθρου 5 του ως άνω Νόμου.<sup>15</sup>

Περαιτέρω, σύμφωνα με το Άρθρο 47 του Ν. 2519/1997 «*Ανάπτυξη και εκσυγχρονισμός του Εθνικού Συστήματος Υγείας, οργάνωση των υγειονομικών υπηρεσιών, ρυθμίσεις για το φάρμακο και άλλες διατάξεις*» το οποίο τροποποίησε το Άρθρο 8 του Ν. 1316/1983 προσθέτοντας την υποπερίπτωση δ στην περίπτωση Δ του τρίτου εδαφίου της παρ. 2: "*δ. Κάθε νοσηλεύτης, γιατρός ή άλλος υπεύθυνος νοσηλευτηρίου υποχρεούται να ενημερώνει εγγράφως και με το ταχύτερο μέσο του Ε.Ο.Φ. για κάθε περιστατικό σοβαρής ή απροσδόκητης ανεπιθύμητης ενέργειας ή βλάβης της υγείας, το οποίο είναι πιθανόν να προκλήθηκε από τη χορήγηση φαρμακευτικού προϊόντος. Σοβαρή θεωρείται η παρενέργεια, όταν είναι θανατηφόρα ή απειλητική για τη ζωή ή προκαλεί αναπηρία ή υποχρεώνει σε εισαγωγή ή παρατείνει την παραμονή στο νοσοκομείο. Στους παραβάτες της διάταξης αυτής επιβάλλονται οι κυρώσεις της παραγράφου 5Α του άρθρου 19 του ν.δ/τος 96/1973, που προστέθηκε με την παράγραφο 4 του άρθρου 33 του ν.1316/1983 για παρακώλυση του έργου του Ε.Ο.Φ.*"

<sup>15</sup> Το συγκεκριμένο Τμήμα έχει τις κατωτέρω αρμοδιότητες:

«1. Συγκέντρωση στοιχείων, μελέτη, σχεδιασμός και εισήγηση εφαρμογής συστημάτων και διαδικασιών συλλογής πληροφοριών, που αφορούν ανεπιθύμητες ενέργειες και παρουσιάζονται μετά την κυκλοφορία των φαρμακευτικών προϊόντων.

2. Διατύπωση των προηγούμενων συστημάτων και διαδικασιών συλλογής πληροφοριών, στην περίπτωση που απαιτείται νομοθετική ρύθμιση, σε σχέδιο κειμένου που προορίζεται να υποστεί την τελική νομική επεξεργασία από την αρμόδια Υπηρεσία.

3. Μέριμνα για την εφαρμογή των προηγούμενων συστημάτων και διαδικασιών συλλογής πληροφοριών ανεπιθύμητων ενεργειών. Σχετική συνεργασία με Νοσοκομεία, Κέντρα Υγείας, Επιστημονικούς Συλλόγους, Γιατρούς καθώς επίσης και με Διεθνείς Οργανισμούς ή ανάλογους Οργανισμούς ξένων χωρών για την ανταλλαγή πληροφοριών.

4. Παρακολούθηση εφαρμογής των προηγούμενων συστημάτων και διαδικασιών. Εξαγωγή συμπερασμάτων και εισήγηση τροποποιήσεων.

5. Συγκέντρωση και επεξεργασία στοιχείων ανεπιθύμητων ενεργειών φαρμακευτικών προϊόντων που συλλέγονται με βάση τις προηγούμενες διαδικασίες. Παραπομπή των στοιχείων προς την Επιτροπή Ανεπιθύμητων Ενεργειών για τη λήψη σχετικών γνωμοδοτήσεων και μέριμνα για την αξιοποίηση των γνωμοδοτήσεων αυτών.

6. Ενημέρωση των αρμοδίων Υπηρεσιών του ΕΟΦ επί των στοιχείων ανεπιθύμητων ενεργειών και ειδικότερα της Διεύθυνσης Αξιολόγησης Προϊόντων για την συνεκτίμηση και άλλων παραγόντων προκειμένου να αποφασισθεί η αναστολή ή ανάκληση της κυκλοφορίας συγκεκριμένων φαρμακευτικών προϊόντων.

7. Συνεργασία με το Τμήμα Πληροφόρησης της Διεύθυνσης Πληροφόρησης και Δημοσίων Σχέσεων για την ενδεχόμενη δημοσίευση στοιχείων που αφορούν ανεπιθύμητες ενέργειες φαρμακευτικών προϊόντων.

8. Μέριμνα για την τήρηση Αρχείου Ανεπιθύμητων Ενεργειών Φαρμακευτικών Προϊόντων. Μέριμνα για την σχετική ενημέρωση του Μηχανογραφικού Πληροφοριακού Συστήματος των προϊόντων αρμοδιότητας ΕΟΦ.

9. Παροχή κάθε φύσης γραμματειακής υποστήριξης προς την Επιτροπή Ανεπιθύμητων Ενεργειών (τήρηση καταλόγου προτεραιότητας επεξεργασίας θεμάτων, τήρηση πρακτικών συνεδριάσεων, δακτυλογράφηση πρακτικών και κειμένων γνωμοδοτήσεων κ.λπ.)».

Στις αρμοδιότητες του ΕΟΦ εμπίπτει η συνεχής επιτήρηση της ασφάλειας και ποιότητας των διακινούμενων φαρμάκων μέσω του Προγράμματος Μετεγκριτικού Ελέγχου της Εσωτερικής Αγοράς ενώ ασκείται και έλεγχος νομιμότητας της κυκλοφορίας τους (ΕΟΦ –Φαρμακοεπαγρύπνηση 2017).

Ο τρόπος συλλογής πληροφοριών σχετικών με τις ανεπιθύμητες ενέργειες στα φάρμακα μετά την κυκλοφορία τους στο εμπόριο πραγματοποιείται με διάφορους τρόπους (π.χ. γνωστοποίηση αυτών από τους επαγγελματίες υγείας σε φαρμακευτικούς αντιπροσώπους, από τους ασθενείς σε φαρμακοποιούς κλπ.), ωστόσο η ενδεδειγμένη διαδικασία που διασφαλίζει την αξιόπιστη διάχυση της πληροφορίας στους διαχειριστές αυτής και την έγκαιρη αξιοποίησή της, τηρείται με την συμπλήρωση της κίτρινης κάρτας του ΕΟΦ. Βάσει των δεδομένων τεκμηρίωσης που εξάγονται από την εν λόγω κάρτα, επικαιροποιείται ανά τακτά διαστήματα ο κατάλογος συνταγογραφούμενων φαρμάκων του αρθ. 12 του Ν. 3816/2010, όπως έχει τροποποιηθεί και ισχύει. Η εν λόγω κάρτα χρησιμοποιείται τόσο από τους επαγγελματίες υγείας όσο και από τους ασθενείς (Inácio et al 2018, Margraff & Bertram 2014) ενώ υποστηρίζεται όχι μόνο η έντυπη αλλά και η ηλεκτρονική συμπλήρωσή της μέσα από τον επίσημο διαδικτυακό ιστότοπο του ΕΟΦ (βλ. <https://www.eof.gr/web/guest/yellowgeneral#message>).

Αν και τα τελευταία χρόνια υπήρξε σημαντική αύξηση των ποσοστών αναφοράς στον Εθνικό Οργανισμό Φαρμάκων (την περίοδο 2005-2009 τα ποσοστά αναφορών διπλασιάστηκαν από 1002 σε 2073), παρόλα αυτά ο αριθμός των αναφορών μέσω της κίτρινης κάρτας παραμένει σε χαμηλά επίπεδα. Το 2011 στο σύνολο των αναφορών, μόνο το 6% αφορούσε αναφορές μέσω της κίτρινης κάρτας (www.eof.gr).

#### **4. ΧΑΜΗΛΗ ΣΥΜΜΟΡΦΩΣΗ ΕΠΑΓΓΕΛΜΑΤΙΩΝ ΥΓΕΙΑΣ ΜΕ ΤΗΝ ΥΠΟΧΡΕΩΣΗ ΑΝΑΦΟΡΑΣ ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΩΝ ΕΝΕΡΓΕΙΩΝ**

Για την αποτελεσματική λειτουργία των ως άνω αναφερόμενων επάλληλων Συστημάτων Αναφοράς Ανεπιθύμητων Ενέργειών των Φαρμάκων, το σπουδαιότερο ρόλο διαδραματίζουν οι επαγγελματίες υγείας, οι οποίοι κατά κύριο λόγο διαχέουν τις εν λόγω πληροφορίες στις ως άνω Βάσεις Δεδομένων. Οι επαγγελματίες υγείας όλων των κλάδων, οι οποίοι προβαίνουν σε συνεχή παρατήρηση συμπτωμάτων και ενδείξεων και σε συνεχή αξιολόγηση της κλινικής κατάστασης των ασθενών που λαμβάνουν φαρμακευτική αγωγή,

καλούνται να συσχετίσουν τυχόν εμφανιζόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες με αντίστοιχες φαρμακευτικές ουσίες και να εντοπίσουν διαφορετικά είδη και κατηγορίες επιπλοκών, ακόμα και τις πιο απομακρυσμένες, ασυνήθεις ή σπάνιες (Bigi et al 2017, Pitts et al 2016, Hall et al 1995).

Όπως προαναφέρθηκε, η άμεση αναφορά των πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών από τη χρήση φαρμακευτικών ουσιών είναι καίριας σημασίας για την αναγνώριση και καταγραφή σπάνιων ή καθυστερημένων αντιδράσεων που δεν έχουν εντοπισθεί κατά τις κλινικές δοκιμές, δηλαδή προ της κυκλοφορίας του φαρμάκου σε ευρεία κυκλοφορία. Ομοίως, η δημοσιοποίηση / γνωστοποίηση αυτών είναι κρίσιμη καθ' όλη τη διάρκεια διάθεσης του φαρμάκου στην αγορά για το λόγο ότι ενδεχομένως εμφανισθούν ανεπιθύμητες ενέργειες που δεν καταγράφηκαν κατά το πειραματικό στάδιο προ της κυκλοφορίας του προϊόντος και / ή από αλληλεπίδραση με άλλες δραστικές ουσίες που δεν τέθηκαν υπό διερεύνηση προηγουμένως. Συνεπώς, η ενεργή συμμετοχή των επαγγελματιών υγείας στα Συστήματα Φαρμακοεπαγρύπνησης καθίσταται ιδιαίτερα κρίσιμη.

Παραταύτα, παρατηρείται παγκοσμίως χαμηλό ποσοστό ανταπόκρισης των εμπλεκομένων στην υποχρέωση αναφοράς που έχει ως αποτέλεσμα την έλλειψη ακριβούς στατιστικής καταγραφής των ανεπιθύμητων ενεργειών των δραστικών ουσιών και συνακόλουθα των ακριβών αιτιών που προκαλούν καθεκάστη εξ αυτών. Ελλείπει, συνεπώς, η παρατήρηση και κατανόηση επί μέρους παραγόντων όπως η δραστικότητα, η τοξικότητα, η δοσολογία, οι αλληλεπιδράσεις συνδυαστικά χορηγούμενων φαρμακευτικών σκευασμάτων, η διάρκεια της θεραπείας, η νόσος, το ιστορικό και η ιδιοσυστασία του οργανισμού του ασθενούς. Ομοίως, απόλλυται η ευκαιρία διαμοιρασμού και ανταλλαγής δεδομένων που εξάγονται από την κλινική πρακτική η οποία θα υποβοηθούσε την εκπόνηση κοινών πρωτοκόλλων διαχείρισης συναφών κλινικών περιπτώσεων.

Στις πλέον κοινές αιτίες μειωμένης ανταπόκρισης των επαγγελματιών υγείας που καταγράφονται παγκοσμίως, εντάσσονται ο φόρτος εργασίας και συναφώς η έλλειψη χρόνου, η αντίληψη ότι οι ανεπιθύμητες ενέργειες πρέπει να αναφέρονται μόνο όταν είναι σοβαρές και είναι βέβαιο ότι συνδέονται με τη χρήση συγκεκριμένης δραστικής ουσίας και ο φόβος ότι γεννάται νομική ευθύνη των θεραπόντων για την εμφάνιση παρενεργειών σε ασθενείς από τη χορήγηση φαρμακευτικών ουσιών που οι ίδιοι εισηγήθηκαν (Kaufman 2016, Herdeiro et al 2004, Figueiras et al 2001).

# **ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ**

## 1. ΣΚΟΠΟΣ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ ΕΡΕΥΝΑΣ

### 1.1 ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΕΡΕΥΝΑΣ

Σκοπός της παρούσας μελέτης είναι η καταγραφή των γνώσεων και των στάσεων των ιατρών (γενικών ιατρών, παθολόγων, παιδιάτρων) των δομών της πρωτοβάθμιας περίθαλψης τμήματος του Νομού Αργολίδας σχετικά με τη χορήγηση αντιβιοτικών σε ασθενείς. Η μελέτη αποτελεί τμήμα της Έρευνας που διεξάγεται από το Τμήμα Κοινωνικής και Εκπαιδευτικής Πολιτικής του Πανεπιστημίου Πελοποννήσου, με Επιστημονική Υπεύθυνη την Καθηγήτρια κ. Μαίρη Γείτονα, σχετικά με τις γνώσεις και στάσεις των ιατρών της πρωτοβάθμιας περίθαλψης της Περιφέρειας Πελοποννήσου επί των ζητημάτων της καταχρηστικής συνταγογράφησης αντιμικροβιακών, της μικροβιακής αντοχής και της φαρμακοεπαγρύπνησης.

Η αξιολόγηση των ευρημάτων της εν λόγω Έρευνας εντάσσεται στις συντονισμένες προσπάθειες των τελευταίων ετών για το σχεδιασμό και την υλοποίηση παρεμβάσεων αποτελεσματικής αντιμετώπισης της υπερσυνταγογράφησης, της καταχρηστικής κατανάλωσης αντιμικροβιακών που συναρτάται με την ανάπτυξη μικροβιακής αντοχής και της αύξησης της νοσηρότητας λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών από τη χρήση αντιβιοτικών με αποτέλεσμα τον κίνδυνο λοιμωξιολογικής παλινδρόμησης και τη μεγάλη επιβάρυνση του Εθνικού Συστήματος Υγείας σε ανθρώπινους, υλικοτεχνικούς και οικονομικούς πόρους.

### 1.2 ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΕΣ ΥΠΟΘΕΣΕΙΣ

Οι ερευνητικές υποθέσεις είναι οι ακόλουθες:

1. Ποιές είναι οι στάσεις των ιατρών (γενικών ιατρών, παθολόγων, παιδιάτρων) που εργάζονται σε δομές της πρωτοβάθμιας περίθαλψης σχετικά με α) τη μικροβιακή αντοχή, β) τη συνταγογράφηση αντιβιοτικών και γ) τη φαρμακοεπαγρύπνηση;
2. Ποιές είναι οι γνώσεις των ιατρών (γενικών ιατρών, παθολόγων, παιδιάτρων) που εργάζονται σε δομές της πρωτοβάθμιας περίθαλψης σχετικά με α) τη μικροβιακή αντοχή, β) τη συνταγογράφηση αντιβιοτικών και γ) τη φαρμακοεπαγρύπνηση;
3. Ποιές είναι οι κλινικές πρακτικές των ιατρών σχετικά με α) τη χορήγηση αντιβιοτικών σε ασθενείς και β) την καταγραφή και αναφορά των ανεπιθύμητων ενεργειών αυτών;

### 1.3 ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ ΕΡΕΥΝΑΣ

Η παρούσα μελέτη έχει χαρακτήρα περιγραφικό - απογραφικό (μη πειραματικό), με στόχο την επισκόπηση και το συγχρονικό σχεδιασμό ο οποίος θεωρείται κατάλληλο εργαλείο για τη μέτρηση στάσεων του επιλεγέντος δείγματος<sup>16</sup>. Πρόκειται για Μελέτη Αποτύπωσης Γνώσεων – Συνηθειών – Πρακτικών (Kap Study: Knowledge, Attitudes and Practices) μέσω της οποίας περιγράφεται: α) η γνώση, β) οι στάσεις (αισθήματα, προκαταλήψεις) και γ) η κλινική πρακτική, δηλαδή ο τρόπος που εφαρμόζει το δείγμα τις γνώσεις και τις στάσεις του σχετικά με καίρια ζητήματα της δημόσιας υγείας, τα οποία είναι αλληλένδετα, δηλαδή την καταχρηστική χορήγηση αντιβιοτικών, τη μικροβιακή αντοχή και τη φαρμακοεπαγρύπνηση.

Η ερευνητική διαδικασία ξεκίνησε με την επιλογή και τον ορισμό του θέματος της έρευνας σε συνεργασία με την επιβλέπουσα Καθηγήτρια κ. Γείτονα και χωρίζεται σε τρία στάδια:

#### 1.3.1 Πρώτο Στάδιο

##### 1.3.1.1 Σχεδιασμός της Έρευνας - Βιβλιογραφική Επισκόπηση

Σε πρώτο στάδιο, αποτυπώθηκαν οι στόχοι της έρευνας βάσει των οποίων πραγματοποιήθηκε ο σχεδιασμός της.

Αρχικά, μελετήθηκε διεξοδικά η απαιτούμενη ελληνική και διεθνής βιβλιογραφία σχετικά με τη χορήγηση και συνταγογράφηση αντιβιοτικών, τη μικροβιακή αντοχή και τη φαρμακοεπαγρύπνηση.

Ως προελέχθη, πρόκειται για περιγραφική έρευνα που χρησιμοποιείται για τη σύγκριση, κατηγοριοποίηση και ανάλυση ενός δείγματος ατόμων ενώ παράγοντας που χρήζει αναφοράς είναι η αντιπροσωπευτικότητα του δείγματος.

Το γεωγραφικό πεδίο της έρευνας ορίστηκε από την Εξεταστική Επιτροπή και συνακόλουθα ως πληθυσμός της έρευνας προσδιορίστηκαν όλοι οι ιατροί (γενικοί ιατροί, παθολόγοι, παιδίατροι) που απασχολούνται στις δομές πρωτοβάθμιας περίθαλψης

<sup>16</sup> Η περιγραφική μελέτη ή η μελέτη συσχέτισης σχεδιάζεται με σκοπό την απόκτηση πληροφοριών από πληθυσμούς και αφορά στην επικράτηση (επιπολασμός), στην κατανομή και στη συσχέτιση μεταβλητών εντός αυτών των πληθυσμών (Polit & Hungler 1991). Ο τύπος αυτός ενδείκνυται για μελέτες στις οποίες ο ερευνητής συλλέγει δεδομένα με σκοπό τη διερεύνηση χαρακτηριστικών, γνώσεων, απόψεων, στάσεων και αξιών.



τμήματος του Νομού Αργολίδας και συγκεκριμένα σε: ΤοΜΥ Ναυπλίου, Κέντρο Υγείας Ναυπλίου στο οποίο υπάγονται τα Περιφερειακά Ιατρεία Αγίου Ανδριανού και Δρεπάνου και Κέντρο Υγείας Κρανιδίου στο οποίο ανήκουν διοικητικά το Πολυδύναμο Περιφερειακό Ιατρείο Σπετσών και τα Περιφερειακά Ιατρεία Διδύμων και Ερμιόνης. Πρόκειται για μικρό δείγμα 24 ιατρών με πλεονέκτημα της δειγματοληψίας τη μεγαλύτερη οικονομία και το λιγότερο χρόνο που δαπανήθηκε για τη συλλογή απαντήσεων. Ταυτόχρονα εξάγονται και πιο ποιοτικά δεδομένα καθώς είναι δυνατός ο έλεγχός τους ενώ μπορούν να αντληθούν πληροφορίες με πιο μεγάλη λεπτομέρεια.

### *1.3.1.2 Δομή Ερωτηματολογίου Έρευνας*

Βασικό χαρακτηριστικό της περιγραφικής έρευνας είναι η δειγματοληψία δεδομένων με τη χρήση ενός ερωτηματολογίου. Η σύνταξη του δομημένου ερωτηματολογίου της έρευνας βασίστηκε στις κατευθυντήριες οδηγίες του CDC (Get Smart Know When Antibiotics Work 2010) για την πρόληψη της μικροβιακής αντοχής και σε συναφείς μελέτες της διεθνούς βιβλιογραφίας, προσαρμοσμένη όμως στην ελληνική πραγματικότητα (λ.χ. χορήγηση στην Ελλάδα αντιβιοτικών από φαρμακοποιούς στους ασθενείς χωρίς ιατρική συνταγή), επιμελεία της Επιστημονικά Υπεύθυνης της διεξαγόμενης έρευνας στην Περιφέρεια Πελοποννήσου Καθηγήτριας κ. Γείτονα.

Συγκεκριμένα, το ερωτηματολόγιο (Παράρτημα Α) συνοδεύεται από εισαγωγικό σημείωμα το οποίο ενημέρωνε τους συμμετέχοντες για το σκοπό και τη διαδικασία της έρευνας. Το δομημένο ερωτηματολόγιο απαρτίζεται από δυο τμήματα: α) ερωτήσεις σχετικά με τα κοινωνικο-δημογραφικά χαρακτηριστικά του δείγματος και β) ερωτήσεις αξιολόγησης των γνώσεων, στάσεων και πρακτικών των ιατρών όσον αφορά στη συνταγογράφηση και χορήγηση αντιβιοτικών, τη μικροβιακή αντοχή και τη φαρμακοεπαγρύπνηση. Διαιρείται σε τέσσερα μέρη, με συνολικά 32 ερωτήσεις, ως κατωτέρω:

**I.** Στο Α΄ ΜΕΡΟΣ – ΔΗΜΟΓΡΑΦΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ (ερωτήσεις υπ' αριθ. 1 – 7) καταγράφονται μέσω ερωτήσεων κλειστού τύπου η ηλικία, το φύλο, η ειδικότητα, η θέση, τα επιπλέον προσόντα (μεταπτυχιακός – διδακτορικός τίτλος), τα έτη προϋπηρεσίας και ο τύπος Μονάδας Υγείας στον οποίο εργάζονται οι συμμετέχοντες.

**II.** Στο Β΄ ΜΕΡΟΣ – ΜΙΚΡΟΒΙΑΚΗ ΑΝΤΟΧΗ (ερωτήσεις υπ' αριθ. 8 – 11) αντλούνται πληροφορίες για τις γνώσεις και στάσεις των ερωτώμενων σχετικά με τη μικροβιακή αντοχή και την αλόγιστη / καταχρηστική συνταγογράφηση αντιβιοτικών, τα

αίτια και τις στρατηγικές αντιμετώπισης των παραπάνω προβλημάτων, σε εθνικό και τοπικό επίπεδο.

**III.** Στο Γ' ΜΕΡΟΣ – ΧΟΡΗΓΗΣΗ ANTIBIOTIKΩN (ερωτήσεις υπ' αριθ. 12 – 25) καταγράφονται οι στάσεις των ιατρών σχετικά με χορήγηση αντιβιοτικών στην καθημερινή κλινική πρακτική βασισμένες στην εμπειρία των συμμετεχόντων και αξιολογούνται οι πρακτικές συνταγογράφησης, η διαγνωστική αβεβαιότητα ως παράγοντας αύξησης των ποσοστών συνταγογράφησης καθώς και τα μέτρα που μπορούν να μειώσουν τα εν λόγω ποσοστά. Εξετάζονται επίσης οι στάσεις σχετικά με τα αίτια της καταχρηστικής συνταγογράφησης, το κόστος αυτής, η απαίτηση γονέων - ασθενών για χορήγηση αντιβιοτικών κλπ.

**IV.** Στο Δ' ΜΕΡΟΣ – ΦΑΡΜΑΚΟΕΠΑΓΡΥΠΝΗΣΗ (ερωτήσεις υπ' αριθ. 26 – 32) οι συμμετέχοντες καλούνται να αναφέρουν τις συχνότερες ανεπιθύμητες ενέργειες που συναντούν στην καθημερινή κλινική πρακτική καθώς και τη χημική ή εμπορική ονομασία των αντιβιοτικών που τις προκαλούν και αξιολογούνται οι γνώσεις και οι στάσεις όσον αφορά στην καταγραφή / αναφορά / δημοσιοποίηση / γνωστοποίηση των ανεπιθύμητων ενεργειών μετά τη χορήγηση αντιβιοτικών.

### **1.3.2 Δεύτερο Στάδιο**

Ακολούθησε η διεξαγωγή της έρευνας. Ειδικότερα, στις 10 Ιουνίου 2019, μετά την υπ' αριθ. πρωτ. 16397/10.05.2019 έγκριση συλλογής ερευνητικών δεδομένων από την 6<sup>η</sup> Υγειονομική Περιφέρεια (Υ.ΠΕ) Πελοποννήσου – Ιονίων Νήσων – Ηπείρου και Δυτικής Ελλάδας, η οποία είναι κατά τόπον αρμόδια για τις δομές πρωτοβάθμιας περίθαλψης του Νομού Αργολίδας, η ερευνήτρια προσήλθε αυτοπροσώπως στην ΤοΜΥ Ναυπλίου και στο Κέντρο Υγείας Ναυπλίου και επικοινωνήσε τηλεφωνικώς με το Κέντρο Υγείας Κρανιδίου προκειμένου να ενημερωθεί για τον ακριβή αριθμό των ιατρών ειδικοτήτων παθολόγου, γενικού ιατρού και παιδίατρου που εργάζονταν στις συγκεκριμένες δομές κατά τη χρονική περίοδο διεξαγωγής της μελέτης. Ο αριθμός των ιατρών ήταν συνολικά 26. Τα ερωτηματολόγια διαμοιράστηκαν αυτοπροσώπως, σε έντυπη μορφή, στους ιατρούς με έδρα το Ναύπλιο (ΤΟΜΥ, Κέντρο Υγείας και 2 Περιφερειακά Ιατρεία) ενώ στο Κέντρο Υγείας Κρανιδίου απεστάλησαν στην Προϊσταμένη της Νοσηλευτικής Υπηρεσίας μέσω ηλεκτρονικής αλληλογραφίας και δόθηκαν τηλεφωνικώς οι αντίστοιχες οδηγίες για την εκτύπωση και την ορθή συμπλήρωσή τους. Στη συνέχεια, οι ιατροί εφόσον μελέτησαν και συμπλήρωσαν τα ερωτηματολόγια χειρόγραφα, σημείωσαν τις παρατηρήσεις τους. Ο

απαιτούμενος χρόνος συμπλήρωσης ήταν περίπου δέκα λεπτά. Δεν παρατηρήθηκαν δυσκολίες στην κατανόηση των ερωτήσεων, στη συμπλήρωση και στον απαιτούμενο χρόνο.

Λόγω των καλοκαιριών αδειών των ιατρών, η συλλογή των ερωτηματολογίων πραγματοποιήθηκε στις 5 Σεπτεμβρίου 2019 από το Κέντρο Κρανιδίου ενώ τα υπόλοιπα ερωτηματολόγια συγκεντρώθηκαν στις 3 Οκτωβρίου 2019. Από τους 26 συνολικά ιατρούς που ενέπιπταν στο δείγμα της μελέτης, συλλέχθηκαν 24 ερωτηματολόγια ενώ 2 δεν ανταποκρίθηκαν δηλαδή το ποσοστό ανταπόκρισης ήταν 92%. Οι Polit και Hungler (1991), αναφέρουν ότι ένα ποσοστό ανταπόκρισης μεγαλύτερο του 60% είναι πιθανόν να επαρκεί για τους περισσότερους σκοπούς και ότι εάν το ποσοστό ανταπόκρισης είναι υψηλό, ο κίνδυνος σοβαρής μεροληψίας ανταπόκρισης μπορεί να είναι ασήμαντος. Με βάση αυτήν την αναφορά, το ποσοστό ανταπόκρισης στην παρούσα μελέτη θεωρείται ικανοποιητικό.

### 1.3.3 Τρίτο Στάδιο

Σε αυτό το στάδιο, πραγματοποιήθηκε η εξαγωγή των δεδομένων από τα έντυπα ερωτηματολόγια που συμπληρώθηκαν χειρόγραφα από τους συμμετέχοντες και η δημιουργία βάσης δεδομένων μέσω της εισαγωγής τους σε ηλεκτρονική μορφή excel. Κατά την εισαγωγή των στοιχείων, πραγματοποιήθηκε ταυτόχρονα ποιοτικός τους έλεγχος ο οποίος ήταν ευχερής λόγω του μικρού αριθμού των συμμετεχόντων. Εν συνεχεία διεξήχθη η ανάλυση των δεδομένων με τη χρήση του στατιστικού πακέτου επεξεργασίας δεδομένων S.P.S.S. v. 25 (Statistical Package for Social Sciences). Η ανάλυση πραγματοποιήθηκε με σκοπό να απαντηθούν τα ερευνητικά ερωτήματα που διατυπώθηκαν.

Πραγματοποιήθηκε περιγραφική και συγκριτική στατιστική, δηλαδή παρουσίαση περιγραφικών και συγκριτικών αποτελεσμάτων με ποσοστιαίες κατανομές που αφορούσαν τα κοινωνικο-δημογραφικά των επαγγελματιών υγείας και τις απαντήσεις αυτών σχετικά με τις γνώσεις και στάσεις τους όσον αφορά στη χορήγηση και συνταγογράφηση αντιβιοτικών, στη μικροβιακή αντοχή και στη φαρμακοεπαγρύπνηση. Τα κατηγορικά-ποιοτικά δεδομένα παρουσιάζονται με απόλυτες και σχετικές (%) συχνότητες καθώς και γραφικά με ραβδογράμματα, ενώ τα ποσοτικά δεδομένα παρουσιάζονται με μέσες τιμές, τυπικές αποκλίσεις, διάμεση τιμή και ενδοτεταρτημοριακό εύρος καθώς και γραφικά με ιστογράμματα. Η συσχέτιση των κοινωνικοδημογραφικών χαρακτηριστικών των

συμμετεχόντων με τις απαντήσεις τους ελέγχθηκε με το  $X^2$  έλεγχο ανεξαρτησίας και το κριτήριο Fisher's exact test όπου αυτό κρίθηκε απαραίτητο. Το επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας ορίστηκε το  $\alpha=5\%$ . Με την ολοκλήρωση της διαδικασίας επεξεργασίας, αξιολογήθηκαν τα αποτελέσματα και εξήχθησαν τελικά συμπεράσματα.

## 2. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΕΡΕΥΝΑΣ

### 2.1 ΚΟΙΝΩΝΙΚΟ – ΔΗΜΟΓΡΑΦΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΙΑΤΡΩΝ

Το δείγμα της παρούσας μελέτης αποτελείται από 24 ιατρούς, εκ των οποίων το 54,2% ήταν άντρες (Γράφημα 9). Ο μέσος όρος ηλικίας του δείγματος ήταν 43 ετών και τα έτη προϋπηρεσίας κατά μέσο όρο τα 8,3 (Γραφήματα 10, 11). Το 83,3% του δείγματος εργάζεται στο Κέντρο Υγείας Κρανιδίου και στα Περιφερειακά Ιατρεία που υπάγονται σε αυτό. Όσον αφορά στην ειδικότητα, το 75% ήταν γενικοί ιατροί και 2 από τους συμμετέχοντες ήταν παιδίατροι (8,3%). Οι συμμετέχοντες σε ποσοστό 79,2 % ήταν Επιμελητές, το 12,5% ήταν Επικουρικοί ιατροί ενώ δύο εκ των συμμετεχόντων έκαναν το αγροτικό τους. Το 29,2% είχε πραγματοποιήσει μεταπτυχιακές σπουδές, το 12,5% ήταν κάτοχοι διδακτορικού ενώ παραπάνω από τους μισούς (58,3%) δεν κατείχαν μεταπτυχιακό ή διδακτορικό τίτλο (Γράφημα 12).

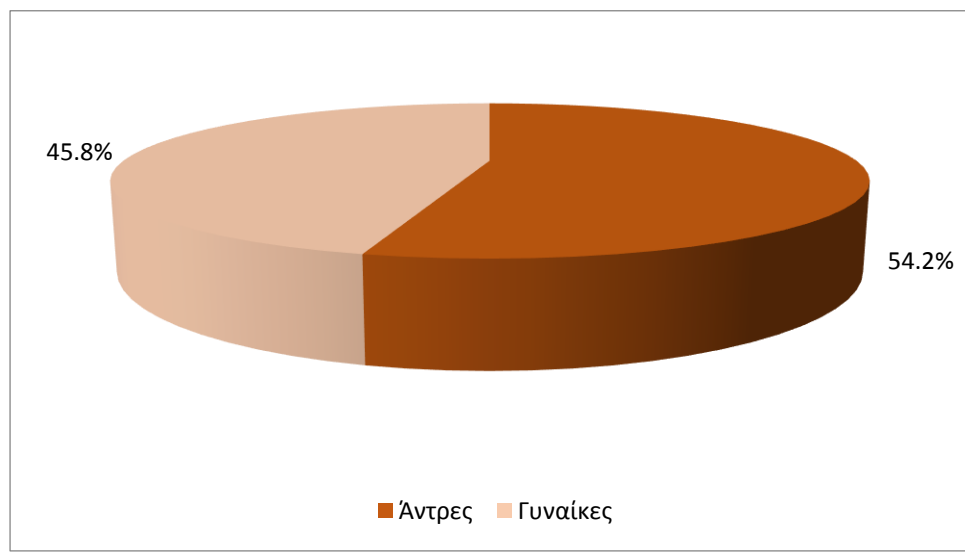
**Πίνακας 12 Δημογραφικά χαρακτηριστικά του δείγματος (N=24)**

	N(%)
<b>Φύλο</b>	
Άντρας	13(54,2%)
Γυναίκα	11(45,8%)
<b>Κέντρο Υγείας</b>	
Κρανιδίου	20(83,3%)
Ναυπλίου	4(16,7%)
<b>Ειδικότητα</b>	
Αγροτικός Ιατρός	1(4,2%)
Γενικός Ιατρός	18(75,0%)
Ορθοπαιδικός – Αγροτικός	1(4,2%)
Παθολόγος	2(8,3%)
Παιδίατρος	2(8,3%)
<b>Θέση</b>	

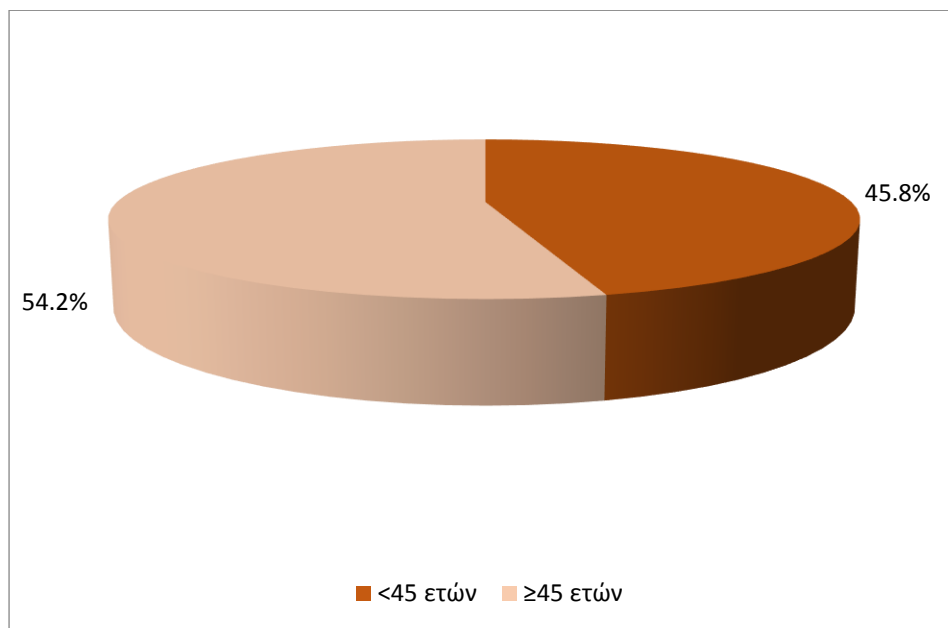
Επικουρικός	3(12,5%)
Επιμελητής Α / Β	19(79,2%)
Αγροτικός Ιατρός	2(8,3%)
<b>Μεταπτυχιακές Σπουδές</b>	
Διδακτορικό	3(12,5%)
Μεταπτυχιακό	7(29,2%)
Όχι	14(58,3%)
<b>Τύπος Μονάδας Υγείας</b>	
Κέντρο Υγείας	11(45,8%)
Περιφερικό Αγροτικό Ιατρείο	12(50,0%)
TOMY	1(4,2%)
<b>Ηλικία</b>	
<45 ετών	11(45,8%)
≥45 ετών	13(54,2%)
<b>Έτη προϋπηρεσίας</b>	
≤10 έτη	19(79,2%)
>10 έτη	5(20,8%)

	<b>Μέση τιμή (ΤΑ)</b>
<b>Ηλικία</b>	43,3(5,0)
<b>Έτη προϋπηρεσίας</b>	8,5(3,5)

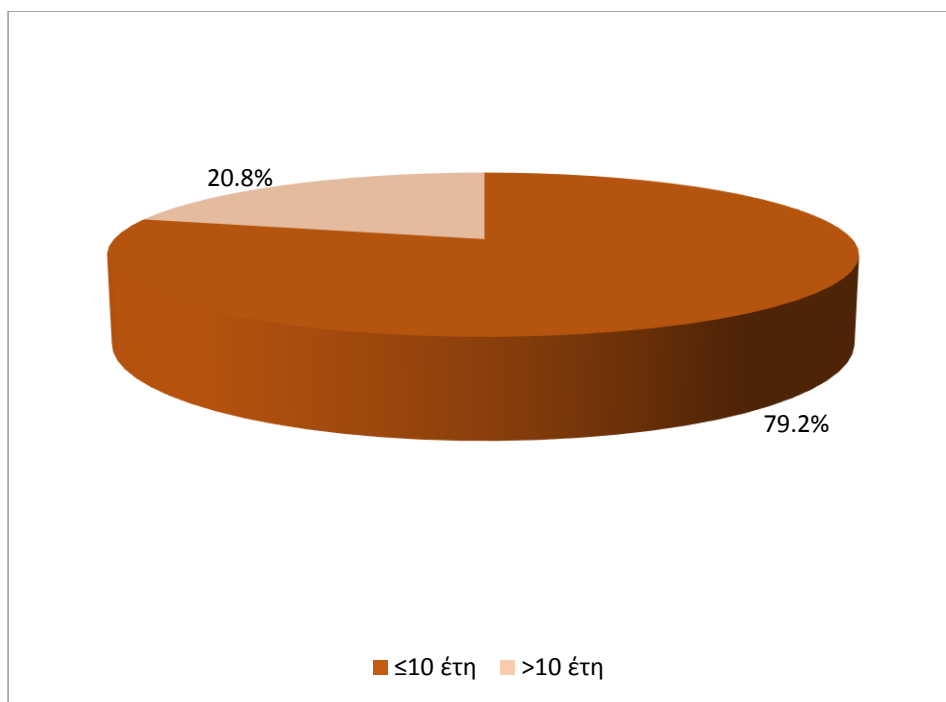
ΤΑ: Τυπική απόκλιση



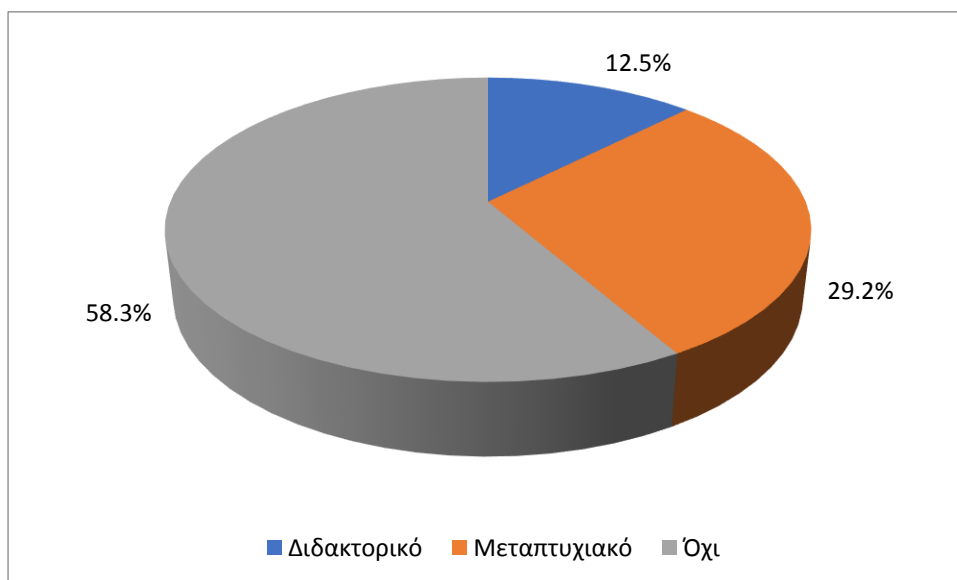
**Γράφημα 9: Κατανομή του φύλου των συμμετεχόντων**



**Γράφημα 10: Κατανομή της ηλικίας των συμμετεχόντων**



**Γράφημα 11: Κατανομή των ετών προϋπηρεσίας των συμμετεχόντων**



**Γράφημα 12: Κατανομή του τίτλου μεταπτυχιακών σπουδών των συμμετεχόντων**

## 2.2 ΓΝΩΣΕΙΣ ΚΑΙ ΣΤΑΣΕΙΣ ΙΑΤΡΩΝ ΣΕ ΣΧΕΣΗ ΜΕ ΤΗ ΜΙΚΡΟΒΙΑΚΗ ΑΝΤΟΧΗ

Στη συγκεκριμένη ενότητα, παρουσιάζονται ποσοστιαία οι απαντήσεις των συμμετεχόντων ιατρών που αποτυπώνουν τις γνώσεις και στάσεις τους σχετικά με τη μικροβιακή αντοχή, δηλαδή τις κύριες αιτίες της, τα προτεινόμενα μέτρα μείωσής της αλλά και τις κυριότερες συνέπειες λόγω της κατάχρησης αντιβιοτικών. Σημειωτέον ότι οι συμμετέχοντες θεωρούν σε ποσοστό 100% ότι η μικροβιακή αντοχή αποτελεί σημαντικό πρόβλημα σε εθνικό επίπεδο.

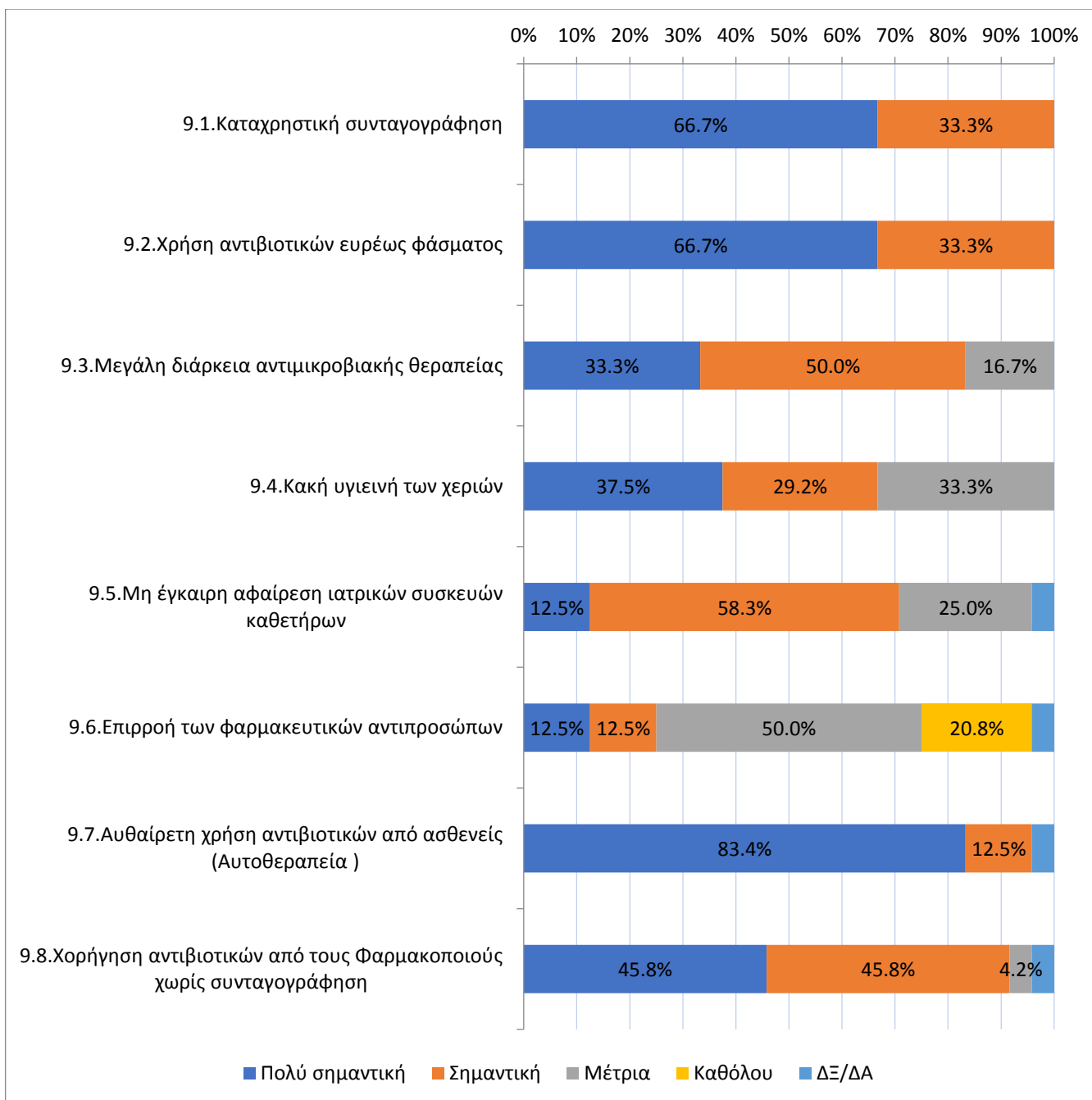
### 2.2.1 Κύριες αιτίες μικροβιακής αντοχής

Το 100 % των ερωτώμενων ανέφερε ως πολύ σημαντικές / σημαντικές αιτίες της μικροβιακής αντοχής την «καταχρηστική συνταγογράφηση» και τη «χρήση αντιβιοτικών ευρέος φάσματος», σε ποσοστό 91,6% τη «χορήγηση αντιβιοτικών από τους φαρμακοποιούς χωρίς συνταγογράφηση» ενώ ως πολύ σημαντική ταξινομήθηκε σε ποσοστό 83,4% η «αυθαίρετη χρήση αντιβιοτικών από ασθενείς», δηλαδή η αυτοθεραπεία. Ως σημαντικές επιπλέον αιτίες δηλώνονται η «μη έγκαιρη αφαίρεση ιατρικών συσκευών καθετήρων» (58.3%) και η «μεγάλη διάρκεια αντιμικροβιακής θεραπείας» (50%). Τα συγκεντρωτικά ποσοστιαία αποτελέσματα φαίνονται στον κατωτέρω Πίνακα 13 και απεικονίζονται στο κατωτέρω Γράφημα 13:

**Πίνακας 13 Κύριες αιτίες της μικροβιακής αντοχής**

Ποια από τα παρακάτω θεωρείτε ως κύριες αιτίες μικροβιακής αντοχής;	Πολύ				
	σημαντική N(%)	Σημαντική N(%)	Μέτρια N(%)	Καθόλου N(%)	ΔΞ/ΔΑ N(%)
Καταχρηστική συνταγογράφηση	16(66,7%)	8(33,3%)			
Χρήση αντιβιοτικών ευρέος φάσματος	16(66,7%)	8(33,3%)			
Μεγάλη διάρκεια αντιμικροβιακής θεραπείας	8(33,3%)	12(50,0%)	4(16,7%)		
Κακή υγιεινή των χεριών	9(37,5%)	7(29,2%)	8(33,3%)		
Μη έγκαιρη αφαίρεση ιατρικών συσκευών καθετήρων	3(12,5%)	14(58,3%)	6(25,0%)		1(4,2%)
Επιρροή των φαρμακευτικών αντιπροσώπων	3(12,5%)	3(12,5%)	12(50,0%)	5(20,8%)	1(4,2%)
Αυθαίρετη χρήση αντιβιοτικών από ασθενείς	20(83,4%)	3(12,5%)			1(4,2%)
Χορήγηση αντιβιοτικών από τους Φαρμακοποιούς χωρίς συνταγογράφηση	11(45,8%)	11(45,8%)	1(4,2%)		1(4,2%)





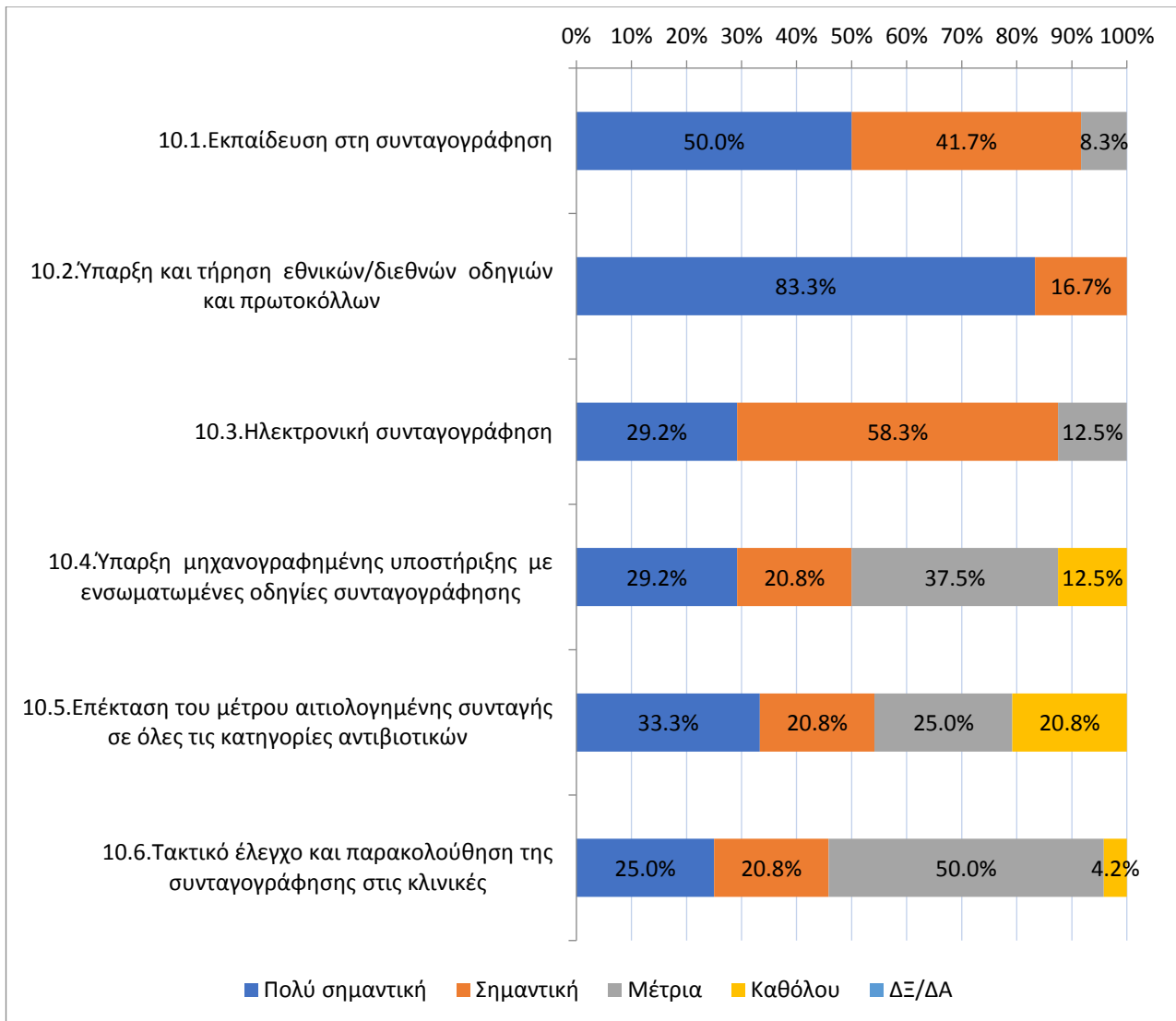
**Γράφημα 13:** Γραφική απεικόνιση των απαντήσεων για τις κύριες αιτίες της μικροβιακής αντοχής

## 2.2.2 Μέτρα μείωσης της καταχρηστικής συνταγογράφησης αντιβιοτικών

Η πλειοψηφία των ιατρών δήλωσε ως πολύ σημαντικό μέτρο μείωσης της καταχρηστικής συνταγογράφησης την «ύπαρξη και τήρηση εθνικών / διεθνών οδηγιών και πρωτοκόλλων» (83,3%), μέτρο το οποίο αναδείχθηκε και το πιο σημαντικό / σημαντικό στο σύνολο των ερωτώμενων (100%). Ως δεύτερο πολύ σημαντικό μέτρο αναφέρθηκε η «εκπαίδευση στη συνταγογράφηση» (50%). Σημαντικό μέτρο θεωρούν οι συμμετέχοντες την «ηλεκτρονική συνταγογράφηση» σε ποσοστό 58,3%. Επιπλέον, ένας συμμετέχων προσέθεσε στα μέτρα τη μη χορήγηση αντιβιοτικής αγωγής από φαρμακοποιούς / μη χορήγηση αντιβιοτικής αγωγής σε ασθενείς χωρίς προηγούμενη ιατρική εξέταση. Τα συγκεντρωτικά ποσοστιαία αποτελέσματα φαίνονται στον κατωτέρω Πίνακα 14 και απεικονίζονται στο κατωτέρω Γράφημα 14:

**Πίνακας 14 Μέτρα μείωσης καταχρηστικής συνταγογράφησης**

Ποια από τα παρακάτω μέτρα θεωρείτε ότι μπορούν να συμβάλλουν στη μείωση της αλόγιστης συνταγογράφησης αντιβιοτικών; Διαβαθμίστε τη σημαντικότητά τους	Πολύ σημαντικό N(%)	Σημαντικό N(%)	Μέτρια N(%)	Καθόλου N(%)	ΔΞ/ΔΑ N(%)
Εκπαίδευση στη συνταγογράφηση	12(50,0%)	10(41,7%)	2 (8,3%)		
Ύπαρξη και τήρηση εθνικών/διεθνών οδηγιών και πρωτοκόλλων	20(83,3%)	4(16,7%)			
Ηλεκτρονική συνταγογράφηση	7(29,2%)	14(58,3%)	3(12,5%)		
Ύπαρξη μηχανογραφημένης υποστήριξης με ενσωματωμένες οδηγίες συνταγογράφησης	7(29,2%)	5(20,8%)	9(37,5%)	3(12,5%)	
Επέκταση του μέτρου αιτιολογημένης συνταγής σε κατηγορίες αντιβιοτικών	8(33,3%)	5(20,8%)	6(25,0%)	5(20,8%)	
Τακτικό έλεγχο και παρακολούθηση της συνταγογράφησης στις κλινικές	6(25,0%)	5(20,8%)	12(50,0%)	1(4,2%)	



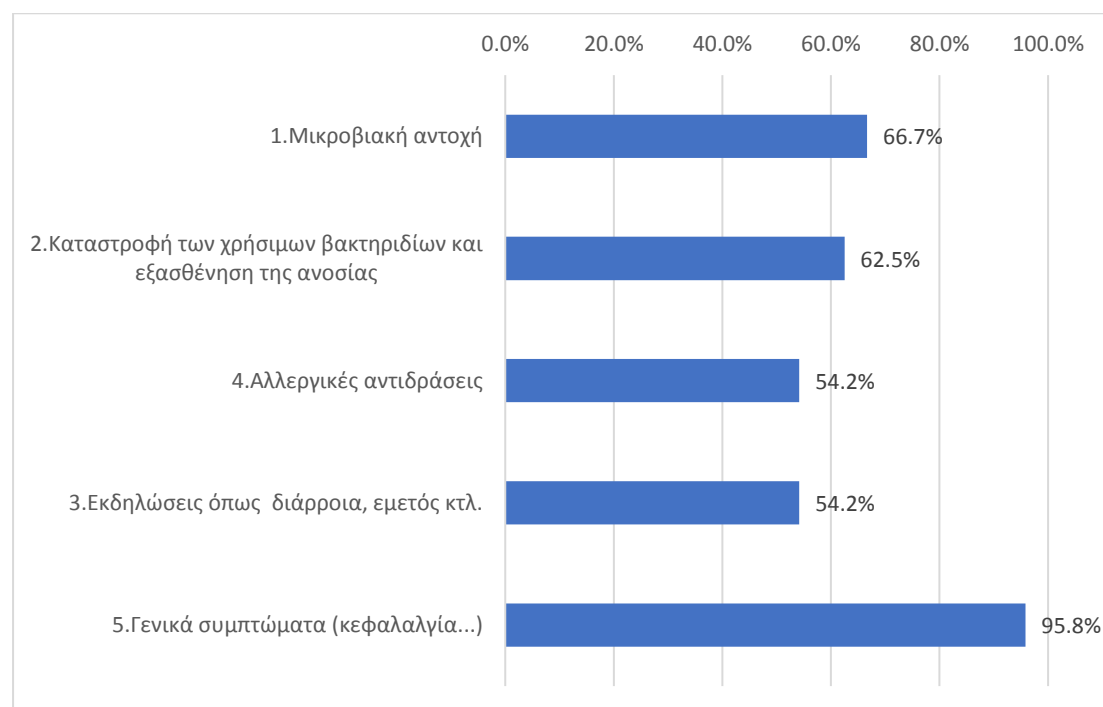
**Γράφημα 14:** Γραφική απεικόνιση των απαντήσεων για τα μέτρα που συμβάλλουν στη μείωση της αλόγιστης συνταγογράφησης των αντιβιοτικών

### 2.2.3 Ιεράρχηση σημαντικότητας ανεπιθύμητων ενεργειών από την κατάχρηση αντιβιοτικών

Οι συμμετέχοντες ιεράρχησαν ως πιο σημαντική ανεπιθύμητη ενέργεια της κατάχρησης των αντιβιοτικών τη μικροβιακή αντοχή (66,7%) ενώ δεύτερη σε σημαντικότητα κατατάσσεται η καταστροφή των χρήσιμων βακτηριδίων και η εξασθένηση της ανοσίας (62,5%), όπως απεικονίζεται στο Γράφημα 15. Στον κατωτέρω Πίνακα 15 καταχωρούνται οι διάμεσοι των σκορ κατάταξης που έδωσαν οι συμμετέχοντες. Ως λιγότερο σημαντικές ανεπιθύμητες ενέργειες οι ιατροί δήλωσαν τα γενικά συμπτώματα (διάμεσος 5) και τις διάφορες εκδηλώσεις όπως διάρροια, εμετός κλπ (διάμεσος 4).

**Πίνακας 15 Τελικά σκορ σημαντικότητας των ανεπιθύμητων ενεργειών της κατάχρησης αντιβιοτικών (1 = η πιο σημαντική και 5 = η λιγότερο σημαντική)**

	Διάμεσος (Ενδοτ.Εύρος)
Μικροβιακή αντοχή	1(1-2)
Καταστροφή των χρήσιμων βακτηριδίων και εξασθένηση της ανοσίας	2(2-2)
Αλλεργικές αντιδράσεις	3(3-4)
Εκδηλώσεις όπως διάρροια, εμετός κτλ	4(3-4)
Γενικά συμπτώματα (κεφαλαλγία...)	5(5-5)



**Γράφημα 15: Γραφική απεικόνιση της σημαντικότητας των ανεπιθύμητων ενεργειών της κατάχρησης αντιβιοτικών (1=η πιο σημαντική και 5 = η λιγότερο σημαντική)**

## **2.3 ΓΝΩΣΕΙΣ ΚΑΙ ΣΤΑΣΕΙΣ ΙΑΤΡΩΝ ΣΕ ΣΧΕΣΗ ΜΕ ΤΗ ΧΟΡΗΓΗΣΗ ΑΝΤΙΒΙΟΤΙΚΩΝ**

Στη συγκεκριμένη ενότητα παρουσιάζονται ποσοστιαία οι απαντήσεις των συμμετεχόντων ιατρών σχετικά με την καθημερινή κλινική πρακτική που τηρούν ως προς τη χορήγηση των αντιβιοτικών, τη διαγνωστική αβεβαιότητα και τα προτεινόμενα μέτρα μείωσης αυτής, τις στάσεις τους για τη μείωση της καταχρηστικής συνταγογράφησης και τα αίτια αυτής, τις γνώσεις και στάσεις τους σχετικά με το κόστος της υπερσυνταγογράφησης αντιβιοτικών, την έκταση της χρήσης τους, την απαίτηση ασθενών – γονέων για χορήγηση αντιβιοτικών και την επίδραση των τελευταίων στην ιατρική απόφαση, την πρόταση γενοσήμων ή πρωτοτύπων αντιβιοτικών κλπ.

### **2.3.1 Πρακτικές συνταγογράφησης αντιβιοτικών**

Το 70,8% των ιατρών ανέφερε ότι χορηγεί συχνά / πολύ συχνά εμπειρική θεραπεία για πιθανή στρεπτοκοκκική λοίμωξη από στρεπτόκοκκο Ομάδας Α όταν υπάρχει πυρετός και εξιδρωματική φαρυγγίτιδα ενώ το 12,5% του δείγματος δεν χορηγεί ποτέ σε τέτοια περίπτωση.

Το 41,7% δήλωσε ότι χορηγεί συχνά αντιβιοτικά ώστε να προληφθεί η δευτερογενής βακτηριακή λοίμωξη ασθενούς με ιογενή λοίμωξη του αναπνευστικού, χωρίς άλλα προβλήματα υγείας ενώ το 20,8% του δείγματος δεν χορηγεί ποτέ σε τέτοια περίπτωση.

Επίσης το 50% των ιατρών δήλωσε ότι εφαρμόζει συχνά την τακτική της προσεκτικής αναμονής σε οξεία μέση ωτίτιδα σε παιδιά (κατωτέρω Πίνακας 16).

**Πίνακας 16 Πρακτικές συνταγογράφησης αντιβιοτικών**

		N	%
<b>Πόσο συχνά δίνετε εμπειρική θεραπεία χωρίς καλλιέργεια για πιθανή στρεπτοκοκκική λοίμωξη από στρεπτόκοκκο Ομάδας Α, όταν υπάρχει πυρετός και εξιδρωματική φαρυγγίτιδα?</b>	Πολύ Συχνά	6	25
	Συχνά	11	45,8
	Σπάνια	4	16,7
	Ποτέ	3	12,5
	ΔΞ / ΔΑ	-	
<b>Πόσο συχνά χορηγείτε αντιβιοτικά ώστε να προληφθεί η δευτερογενής βακτηριακή λοίμωξη σε ασθενείς με ιογενή λοίμωξη του αναπνευστικού, χωρίς άλλα προβλήματα υγείας;</b>	Πολύ Συχνά	-	
	Συχνά	10	41,7
	Σπάνια	9	37,5
	Ποτέ	5	20,8
	ΔΞ/ΔΑ	-	
<b>Πόσο συχνά εφαρμόζετε την τακτική της προσεκτικής αναμονής σε οξεία μέση ωτίτιδα σε παιδιά?</b>	Πολύ Συχνά	-	
	Συχνά	12	50
	Σπάνια	8	33,3
	Ποτέ	3	12,5
	ΔΞ/ΔΑ	1	4,2

### 2.3.2 Διαγνωστική αβεβαιότητα

Το 41,6 % των ιατρών δήλωσε ότι αισθάνεται συχνά διαγνωστική αβεβαιότητα που οδηγεί στη χορήγηση αντιβιοτικών ενώ το 50% των ερωτώμενων σπάνια (κατωτέρω Πίνακας 17).

**Πίνακας 17 Αναφερόμενη συχνότητα διαγνωστικής αβεβαιότητας**

	N	%
Πολύ συχνά	1	4,2
Συχνά	10	41,6
Σπάνια	12	50
Ποτέ	1	4,2
ΔΞ/ΔΑ	-	

Το 50% των ιατρών δήλωσε τη λοίμωξη αναπνευστικού ως το νόσημα που προκαλεί τη μεγαλύτερη διαγνωστική αβεβαιότητα και ακολουθεί η ουρολοίμωξη με ποσοστό 29,2% (κατωτέρω Πίνακας 18, Γράφημα 16).

**Πίνακας 18 Νοσήματα / συμπτώματα που προκαλούν διαγνωστική αβεβαιότητα**

	N	%
Βρογχίτιδα	1	4,2
Ουρολοίμωξη	7	29,2
Λοίμωξη αναπνευστικού	12	50
Διαρροϊκό σύνδρομο	2	8,3
Κανένα	5	20,8

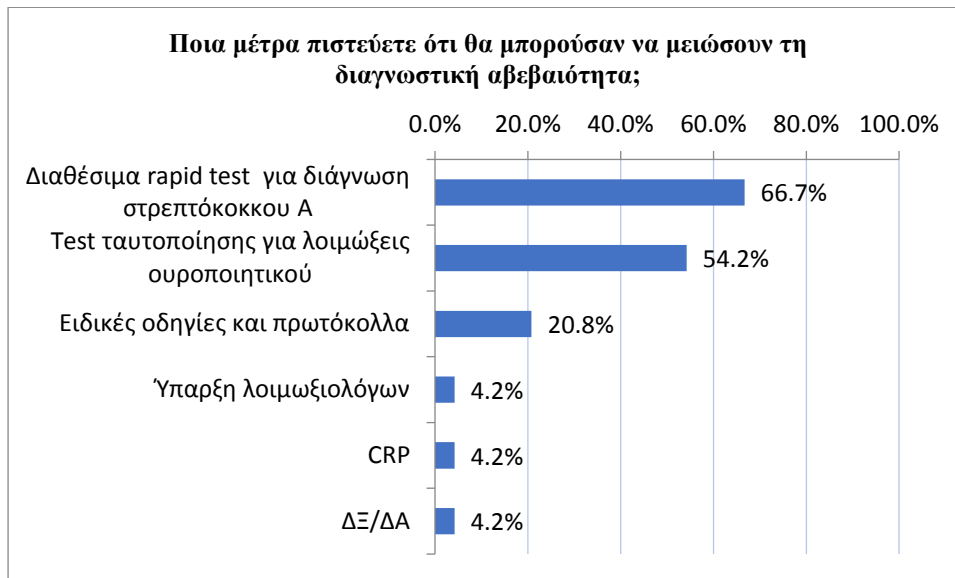
**Γράφημα 16 Γραφική απεικόνιση απαντήσεων επί των νοσημάτων / συμπτωμάτων που προκαλούν διαγνωστική αβεβαιότητα**

Τα κυριότερα μέτρα μείωσης της διαγνωστικής αβεβαιότητας σύμφωνα με τους ερωτώμενους είναι τα διαθέσιμα rapid test για τη διάγνωση του στρεπτόκοκκου Α (66,7%) και τα test ταυτοποίησης για λοιμώξεις ουροποιητικού (54,2%). Περαιτέρω, οι γιατροί προσέθεσαν και άλλους τρόπους όπως η μέτρηση CRP (αντιδρώσα πρωτεΐνη) και η ύπαρξη λοιμωξιολόγου στη δομή (κατωτέρω Πίνακας 19, Γράφημα 17).

**Πίνακας 19 Προτεινόμενα μέτρα μείωσης διαγνωστικής αβεβαιότητας**

	N	%
Διαθέσιμα rapid test για διάγνωση στρεπτόκοκκου Α	16	66,7
Test ταυτοποίησης για λοιμώξεις ουροποιητικού	13	54,2
Ειδικές οδηγίες και πρωτόκολλα	5	20,8
ΔΕ/ΔΑ	1	4,2

Άλλο / Μέτρηση CRP (Αντιδρώσα πρωτεΐνη)	1	4,2
Άλλο / Ύπαρξη λοιμωξιολόγου	1	4,2



**Γράφημα 17** Γραφική απεικόνιση απαντήσεων επί των προτεινόμενων μέτρων μείωσης διαγνωστικής αβεβαιότητας

### 2.3.3 Γνώσεις και στάσεις των ιατρών σχετικά με τη χρήση αντιβιοτικών

Το 45,8% των ιατρών θεωρεί ότι η συνταγογράφηση αντιβιοτικών θα μπορούσε να μειωθεί σε ποσοστό 11-20% χωρίς αλλαγή στην έκβαση της ασθένειας ενώ το 33,3% πιστεύει ότι αυτό θα συνέβαινε με περαιτέρω μείωση κατά 21-50%. Το 50% των συμμετεχόντων ανέφερε ότι γίνεται πράγματι καταχρηστική συνταγογράφηση αντιβιοτικών σε ποσοστό 11-20% ενώ το ένα τρίτο των ερωτηθέντων (33,3%) δήλωσε ότι ποσοστό 21-50% των συνταγογραφούμενων αντιβιοτικών είναι μη αναγκαίο ή καταχρηστικό (κατωτέρω Πίνακας 20).

**Πίνακας 20** Στάσεις ιατρών σχετικά με τα ποσοστά καταχρηστικής συνταγογράφησης

		N	%
Σε τι ποσοστό πιστεύετε ότι θα μπορούσατε να μειώσετε τη συνταγογράφηση των αντιβιοτικών χωρίς να αλλάξετε την έκβαση της ασθένειας;	<10%	3	12,5
	11-20%	11	45,8
	21-50%	8	33,3
	>50%	1	4,2
	ΔΞ / ΔΑ	1	4,2
Τι ποσοστό από τα συνταγογραφούμενα αντιβιοτικά στη Δομή σας, θεωρείτε ότι η χορήγησή τους είναι μη αναγκαία ή	<10%	-	-
	11-20%	12	50

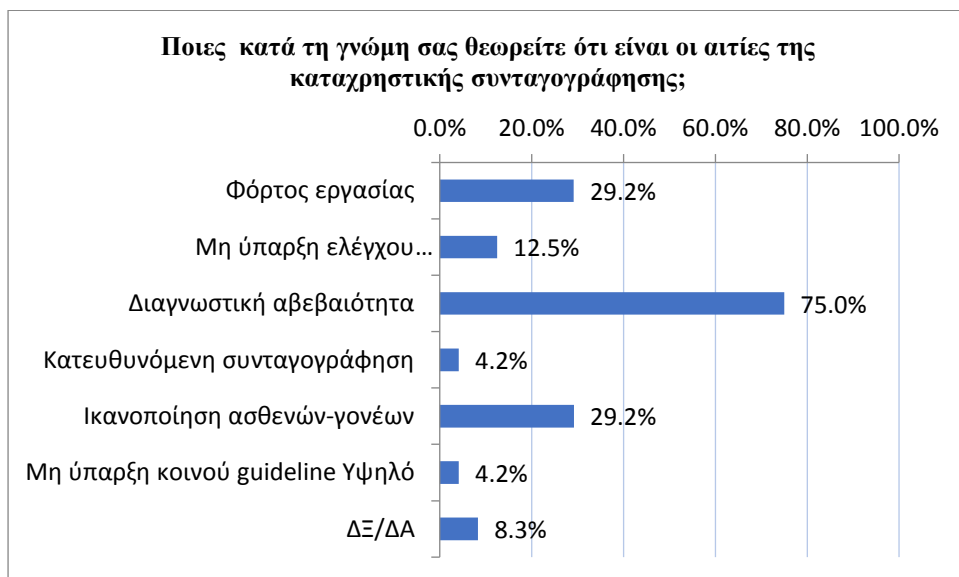


καταχρηστική;	21-50%	8	33,3
	>50%	3	12,5
	ΔΞ/ΔΑ	1	4,2

Η πλειοψηφία των ιατρών κατέδειξε τη διαγνωστική αβεβαιότητα ως κύρια αιτία καταχρηστικής συνταγογράφησης αντιβιοτικών (75%) ενώ ακολουθούν, σε ποσοστό 29.2% αντίστοιχα, ο φόρτος εργασίας και η ικανοποίηση ασθενών – γονέων (κατωτέρω Πίνακας 21, Γράφημα 18).

#### Πίνακας 21 Αιτίες καταχρηστικής συνταγογράφησης στην κλινική πρακτική

	N	%
Φόρτος εργασίας	7	29.2
Μη ύπαρξη ελέγχου συνταγογράφησης	3	12.5
Διαγνωστική αβεβαιότητα	18	75
Κατευθυνόμενη συνταγογράφηση	1	4,2
Ικανοποίηση ασθενών – γονέων	7	29.2
ΔΞ / ΔΑ	2	8.3
Άλλο / Μη ύπαρξη κοινού guideline	1	4,2



**Γράφημα 18** Γραφική απεικόνιση απαντήσεων επί των αιτιών καταχρηστικής συνταγογράφησης

Σε ότι αφορά στο κόστος της καταχρηστικής συνταγογράφησης αντιβιοτικών, η πλειοψηφία των ιατρών (70,8%) εκτίμησε ότι είναι υψηλό (κατωτέρω Πίνακας 22).

**Πίνακας 22 Οικονομικό κόστος της καταχρηστικής συνταγογράφησης**

	N	%
Υψηλό	17	70,8
Μέτριο	6	25
Χαμηλό	-	-
ΔΞ/ΔΑ	1	4,2

Οι ιατροί θεωρούν σε ποσοστό 54,2% ότι η χρήση των αντιβιοτικών κατά τα τελευταία χρόνια αυξήθηκε ενώ σε ποσοστό 37,5% ότι έχει παραμείνει σταθερή (κατωτέρω Πίνακας 23).

**Πίνακας 23 Διακύμανση χρήσης αντιβιοτικών**

		N	%
<b>Κατά την εμπειρία σας έχετε παρατηρήσει ότι τα τελευταία χρόνια η χρήση αντιβιοτικών:</b>	Αυξήθηκε	13	54,2
	Παρέμεινε ίδια	9	37,5
	Μειώθηκε	2	8,3
	ΔΞ/ΔΑ	-	-

Σχετικά με την απαίτηση ασθενών – γονέων για χορήγηση αντιβιοτικών, 54,2% των ιατρών θεωρεί ότι έχει παραμείνει η ίδια, ενώ το 1/3 των ερωτηθέντων πιστεύει ότι έχει αυξηθεί (κατωτέρω Πίνακας 24).

**Πίνακας 24 Διακύμανση απαίτησης ασθενών – γονέων για χορήγηση αντιβιοτικών**

		N	%
<b>Έχετε διαπιστώσει ότι τα τελευταία χρόνια η απαίτηση των ασθενών- γονέων για χορήγηση αντιβιοτικών</b>	Αυξήθηκε	8	33,3
	Παρέμεινε ίδια	13	54,2
	Μειώθηκε	3	12,5
	ΔΞ/ΔΑ	-	-

Το 41,7% των ιατρών δήλωσε ότι σπάνια επηρεάζεται από τις απαιτήσεις των ασθενών – γονέων ωστόσο υψηλό ποσοστό του δείγματος (37,5%) δήλωσε ότι οι απαιτήσεις των ασθενών – γονέων επιδρούν συχνά στην ιατρική απόφαση για συνταγογράφηση αντιβιοτικών (κατωτέρω Πίνακας 25).

**Πίνακας 25 Συχνότητα επίδρασης γονέων – ασθενών στην ιατρική απόφαση συνταγογράφησης αντιβιοτικών**

		N	%
<b>Πόσο συχνά οι απαιτήσεις των ασθενών - γονέων επηρεάζουν την απόφασή σας για συνταγογράφηση αντιβιοτικών;</b>	Πολύ Συχνά	3	12,5
	Συχνά	9	37,5
	Σπάνια	10	41,7
	Ποτέ	2	8,3
	ΔΕ / ΔΑ	-	

Το 50% των ιατρών δήλωσε ότι προτείνει επώνυμο γενόσημο ενώ το 37,5% των ερωτηθέντων προτείνει πρωτότυπο αντιβιοτικό φάρμακο<sup>17</sup> (κατωτέρω Πίνακας 26).

**Πίνακας 26 Προτεινόμενος εμπορικός τύπος αντιβιοτικής δραστηκής ουσίας**

<b>Όταν πρόκειται να χορηγήσετε αντιβιοτικό, προτείνετε συνήθως:</b>		N	%
	Πρωτότυπο	9	37,5
	Επώνυμο Γενόσημο	12	50
	Γενόσημο	3	12,5

<sup>17</sup> Στο σημείο αυτό είναι απαραίτητο να δοθούν οι ορισμοί τι είναι πρωτότυπο (brand name drug) και τι γενόσημο φάρμακο (generic drug). Πρωτότυπα φαρμακευτικά σκευάσματα είναι εκείνα τα σκευάσματα τα οποία συνιστούν θεραπευτική καινοτομία και για το λόγο αυτό προστατεύονται από δικαίωμα ευρεσιτεχνίας – πατέντα. Γενόσημα φαρμακευτικά σκευάσματα είναι τα σκευάσματα τα οποία έχουν κυκλοφορήσει ως βιοϊσοδύναμα αντίγραφα ενός – μη προστατευόμενου πλέον από πατέντα – πρωτοτύπου. Το γενόσημο φάρμακο είναι το ίδιο με το πρωτότυπο σε δοσολογία, ασφάλεια, ισχύ, τρόπο λήψης, ποιότητα, απόδοση και σκοπό χρήσης. Φάρμακα τα οποία έχουν αξιολογηθεί από τις αρμόδιες ειδικές επιτροπές ως «θεραπευτικά ισοδύναμα» αναμένεται να έχουν το ίδιο θεραπευτικό αποτέλεσμα και να μην παρουσιάζουν διαφοροποίηση όταν υποκαθιστούν πρωτότυπα προϊόντα. Στην Ελλάδα, σύμφωνα με τον Εθνικό Οργανισμό Φαρμάκων (ΕΟΦ), η αδειοδότηση των γενοσήμων γίνεται σύμφωνα με την ισχύουσα κοινοτική νομοθεσία και προβλέπει μεταξύ άλλων μελέτη βιοϊσοδυναμίας ή μελέτη εξαιρέσεως από την υποβολή μελέτης βιοϊσοδυναμίας ανάλογα με την περίπτωση του προς εξέταση γενοσήμου. Επώνυμα γενόσημα ή πρωτότυπα εκτός πατέντας φαρμακευτικά σκευάσματα είναι τα σκευάσματα τα οποία αν και κυκλοφόρησαν ως πρωτότυπα έχουν απωλέσει τη προστασία της πατέντας τους (IOBE 2013).

## 2.4 ΓΝΩΣΕΙΣ ΚΑΙ ΣΤΑΣΕΙΣ ΙΑΤΡΩΝ ΣΕ ΣΧΕΣΗ ΜΕ ΤΗ ΦΑΡΜΑΚΟΕΠΑΓΡΥΠΝΗΣΗ

Στη συγκεκριμένη ενότητα παρουσιάζονται ποσοστιαία οι γνώσεις των συμμετεχόντων ιατρών σχετικά με τις ανεπιθύμητες ενέργειες από τη χορήγηση αντιβιοτικών που αντιμετωπίζουν στην καθημερινή κλινική πρακτική, τις αντιβιοτικές δραστικές ουσίες που συνηθέστερα τις προκαλούν καθώς και τα ποσοστά της από μέρους τους τήρησης της διαδικασίας δήλωσης των εμφανιζομένων ανεπιθύμητων ενεργειών.

Το 83,3% των ιατρών ανέφερε ότι σπάνια συναντά ανεπιθύμητες ενέργειες μετά τη χορήγηση αντιβιοτικού σε ασθενή (κατωτέρω Πίνακας 27).

**Πίνακας 27 Συχνότητα ανεπιθύμητων ενεργειών μετά χορήγηση αντιβιοτικών στην κλινική πρακτική**

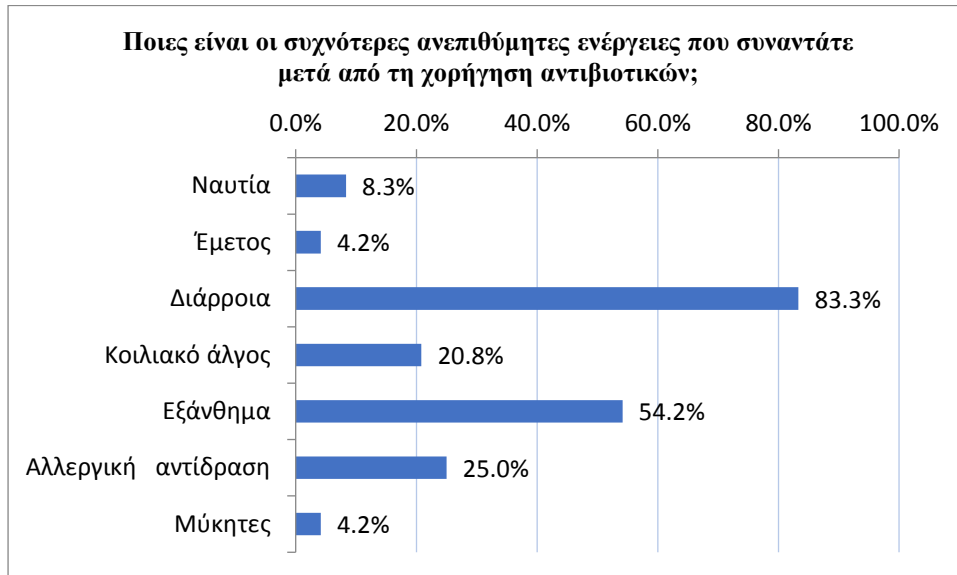
	N	%
Πολύ συχνά	-	-
Συχνά	4	16,7
Σπάνια	20	83,3
Ποτέ	-	-
ΔΞ/ΔΑ	-	-

Το 83,3% των ιατρών δήλωσε τη διάρροια ως συχνότερη ανεπιθύμητη ενέργεια μετά χορήγηση αντιβιοτικών με αμέσως επόμενη το εξάνθημα σε ποσοστό 54,2%. Επίσης στον κατάλογο ανεπιθύμητων ενεργειών προστέθηκαν οι μύκητες από έναν συμμετέχοντα (κατωτέρω Πίνακας 28, Γράφημα 19).

**Πίνακας 28 Συχνότερες ανεπιθύμητες ενέργειες μετά χορήγηση αντιβιοτικών**

	N	%
Ναυτία	2	8,3
Έμετος	1	4,2
Διάρροια	20	83,3
Κοιλιακό άλγος	5	20,8
Εξάνθημα	13	54,2
ΔΞ/ΔΑ	-	

Αλλεργική αντίδραση	6	25
Άλλο / Μύκητες	1	4,2



**Γράφημα 19** Γραφική απεικόνιση απαντήσεων επί των συχνότερων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά χορήγηση αντιβιοτικών

Στον παρακάτω Πίνακα 29 αναγράφονται οι δραστικές αντιβιοτικές ουσίες μετά τη χορήγηση των οποίων έχουν εμφανισθεί ανεπιθύμητες ενέργειες σε ασθενείς, σύμφωνα με τους ερωτηθέντες. Το 70,8% των ιατρών αναφέρει το συνδυασμό αμοξυκιλλίνης / κλαβουλανικού οξέως ως τη χημική ένωση που προκαλεί συχνότερα ανεπιθύμητες ενέργειες.

**Πίνακας 29** Αντιβιοτικές δραστικές ουσίες με τις συχνότερες ανεπιθύμητες ενέργειες

	N	%
Αμοξυκιλλίνη + Κλαβουλανικό οξύ (Augmentin)	17	70,8
Κεφαλοσπορίνες	4	16,7
Κεφουροξίμη (Zinadol)	1	4,2
Κινολόνες	1	4,2
Κλαριθρομυκίνη (Klaricid, Claripen)	2	8.3
Σιπροφλοξασίνη (Ciproxin)	3	12.5

Ποσοστό 91,7% των ιατρών δηλώνει σπάνια / ποτέ τις ανεπιθύμητες ενέργειες των αντιβιοτικών (κατωτέρω Πίνακας 30).

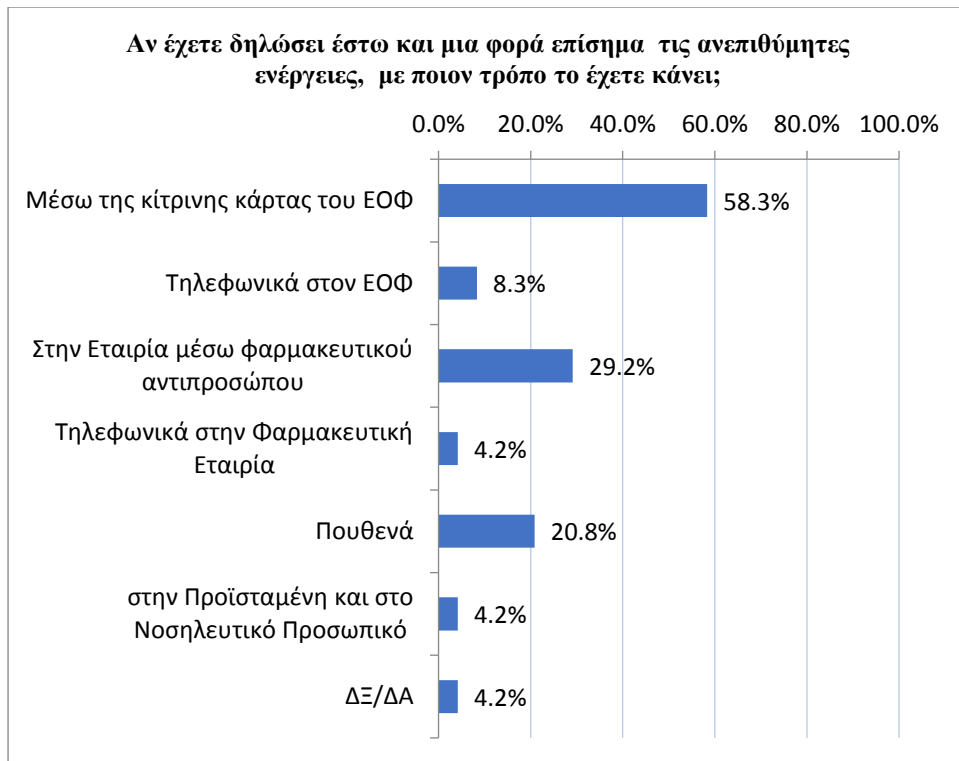
**Πίνακας 30 Συχνότητα δήλωσης / γνωστοποίησης ανεπιθύμητων ενεργειών φαρμάκων**

	N	%
Πολύ συχνά	-	-
Συχνά	1	4,2
Σπάνια	18	75
Ποτέ	4	16,7
ΔΞ/ΔΑ	1	4,2

Το 58,3% των ιατρών δηλώνει τις ανεπιθύμητες ενέργειες των αντιβιοτικών μέσω της κίτρινης κάρτας του ΕΟΦ και το 29,2% επικοινωνεί την Εταιρεία μέσω φαρμακευτικού αντιπροσώπου. Ποσοστό 20,8% των ιατρών δεν γνωστοποιεί τις ανεπιθύμητες ενέργειες ενώ ένας συμμετέχων ανέφερε ότι τις γνωστοποιεί στην Προϊσταμένη και το νοσηλευτικό προσωπικό της δομής (κατωτέρω Πίνακας 31, Γράφημα 20).

**Πίνακας 31 Μέθοδοι δήλωσης / γνωστοποίησης ανεπιθύμητων ενεργειών**

	N	%
Μέσω της κίτρινης κάρτας του ΕΟΦ	14	58,3
Τηλεφωνικά στον ΕΟΦ	2	8,3
Στην Εταιρεία μέσω φαρμακευτικού αντιπροσώπου	7	29,2
Τηλεφωνικά στη Φαρμακευτική Εταιρεία	1	4,2
Πουθενά	5	20,8
ΔΞ/ΔΑ	1	4,2
Άλλο / Στην Προϊσταμένη και το νοσηλευτικό προσωπικό	1	4,2

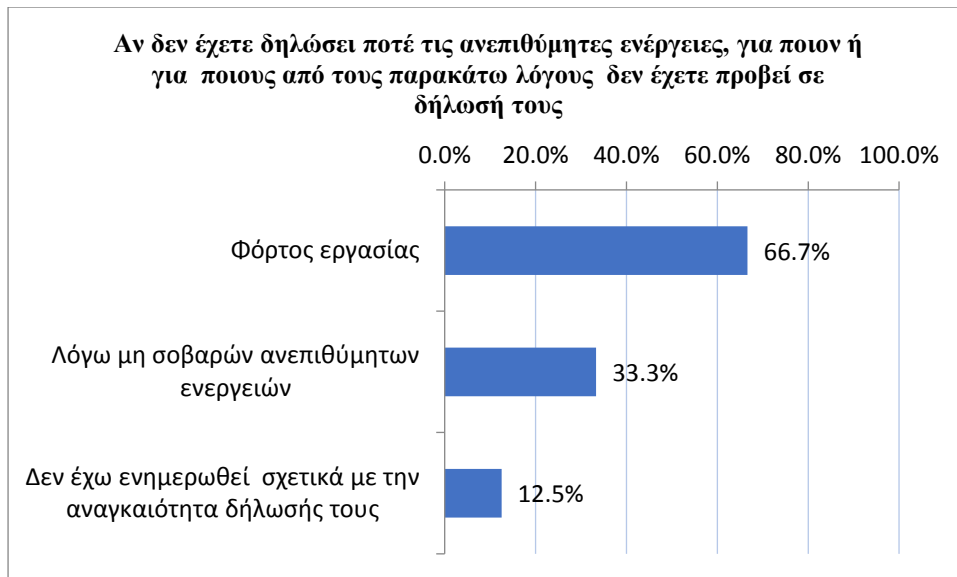


**Γράφημα 20** Γραφική απεικόνιση απαντήσεων επί των τρόπων δήλωσης ανεπιθύμητων ενεργειών

Το 66,7% των ερωτηθέντων απέδωσε στο φόρτο εργασίας τη μη δήλωση των ανεπιθύμητων ενεργειών των αντιβιοτικών ενώ το 1/3 των ιατρών δεν τις δηλώνει λόγω μη εκδήλωσης σοβαρών συμπτωμάτων (κατωτέρω Πίνακας 32, Γράφημα 21).

**Πίνακας 32** Αιτίες μη δήλωσης / γνωστοποίησης ανεπιθύμητων ενεργειών

	N	%
Φόρτος εργασίας	16	66,7
Λόγω μη σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών	8	33,3
Λόγω έλλειψης κινήτρων	-	-
Δεν έχω ενημερωθεί σχετικά με την αναγκαιότητα δήλωσής τους	3	12,5
ΔΞ / ΔΑ	-	-



**Γράφημα 21** Γραφική απεικόνιση απαντήσεων επί των αιτιών μη δήλωσης των ανεπιθύμητων ενεργειών

Το 62,5% των ιατρών γνωρίζει ότι όλοι οι επαγγελματίες υγείας έχουν υποχρέωση επίσημης δήλωσης των ανεπιθύμητων ενεργειών στα φάρμακα μέσω της κίτρινης κάρτας του ΕΟΦ (κατωτέρω Πίνακας 33).

**Πίνακας 33** Γνώση υποχρέωσης δήλωσης ανεπιθύμητων ενεργειών

		N	%
<b>Ποιοι επαγγελματίες υγείας πιστεύετε ότι έχουν την υποχρέωση επίσημης δήλωσης των ανεπιθύμητων ενεργειών στα φάρμακα μέσω της κίτρινης κάρτας του ΕΟΦ;</b>	Μόνο οι γιατροί	1	4,2
	Γιατροί και Φαρμακοποιοί	8	33,3
	Όλοι οι Επαγγελματίες Υγείας	15	62,5
	ΔΞ/ΔΑ	-	-



## 2.5 ΣΥΓΚΡΙΣΗ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΩΝ ΜΕ ΚΟΙΝΩΝΙΚΟ – ΔΗΜΟΓΡΑΦΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΔΕΙΓΜΑΤΟΣ

Στην παρακάτω ενότητα, παρουσιάζονται οι συγκρίσεις που αποδείχθηκαν στατιστικά σημαντικές μεταξύ των απαντήσεων του ερωτηματολογίου σε σχέση με τα κοινωνικο – δημογραφικά χαρακτηριστικά του δείγματος.

### 2.5.1 Παράγοντας Κέντρο Υγείας

Ο παράγοντας Κέντρο Υγείας δεν βρέθηκε να συσχετίζεται στατιστικώς σημαντικά με τις απαντήσεις των συμμετεχόντων. Όλα τα p-value είναι μεγαλύτερα του 0,05 οπότε και δεν υποδηλώνουν στατιστική σημαντικότητα (κατωτέρω Πίνακας 34).

Σε ότι αφορά στην επιρροή των φαρμακευτικών αντιπροσώπων ως αιτία ανάπτυξης μικροβιακής αντοχής, οι απαντήσεις των ιατρών που εργάζονται σε αμφότερα τα Κέντρα Υγείας Κρανιδίου και Ναυπλίου είναι ισοκατανεμημένες. Ποσοστό 70% και 75% του δείγματος που εργάζεται στα ως άνω Κέντρα Υγείας αντίστοιχα, δήλωσε ότι δεν επηρεάζεται καθόλου από τους φαρμακευτικούς αντιπροσώπους.

Ομοίως οι εργαζόμενοι ιατροί και των δύο Κέντρων Υγείας σε ποσοστό 50% εφαρμόζουν συχνά την τακτική της προσεκτικής αναμονής σε οξεία μέση ωτίτιδα σε παιδιά ενώ το υπόλοιπο 50% του δείγματος που εργάζεται στο Κέντρο Υγείας Ναυπλίου και 45% του δείγματος που εργάζεται στο Κέντρο Υγείας Κρανιδίου εφαρμόζει σπάνια /ποτέ προσεκτική αναμονή.

Η συντριπτική πλειοψηφία των εργαζομένων ιατρών των δύο Κέντρων Υγείας (94,7% και 100% αντίστοιχα) δεν θεωρούν την κατευθυνόμενη συνταγογράφηση ως αιτία καταχρηστικής συνταγογράφησης αντιβιοτικών ενώ όσον αφορά στη διακύμανση της απαίτησης των ασθενών – γονέων για χορήγηση αντιβιοτικών, 50% των εργαζομένων του Κέντρου Υγείας Κρανιδίου απαντούν ότι παρέμεινε ίδια ενώ 40% του δείγματος δήλωσε ότι αυξήθηκε έναντι 75% των εργαζομένων του Κέντρου Υγείας Ναυπλίου που απάντησαν ότι παρέμεινε ίδια. Στη συγκεκριμένη δομή κανείς δεν απάντησε ότι η απαίτηση ασθενών - γονέων αυξήθηκε.

Πίνακας 34 Σύγκριση των απαντήσεων ανά Κέντρο Υγείας

	Κέντρο Υγείας		p-value
	Κρασιδίου	Ναυπλίου	
	N(%)	N(%)	
<b>Επιρροή των φαρμακευτικών αντιπροσώπων ως αιτία ανάπτυξης μικροβιακής αντοχής</b>			0,102
Πολύ σημαντική	3(15,0%)	0(0,0%)	
Σημαντική	3(15,0%)	0(0,0%)	
Μέτρια	0(0,0%)	0(0,0%)	
Καθόλου	14(70,0%)	3(75,0%)	
ΔΞ/ΔΑ	0(0,0%)	1(25,0%)	
<b>Πόσο συχνά εφαρμόζετε την τακτική της προσεκτικής αναμονής σε οξεία μέση ωτίτιδα σε παιδιά?</b>			0,825
Πολύ συχνά	0(0,0%)	0(0,0%)	
Συχνά	10(50,0%)	2(50,0%)	
Σπάνια	7(35,0%)	1(25,0%)	
Ποτέ	2(10,0%)	1(25,0%)	
ΔΞ/ΔΑ	1(5,0%)	0(0,0%)	
<b>Κατευθυνόμενη συνταγογράφηση ως αιτία καταχρηστικής συνταγογράφησης</b>			0,639
Όχι	18(94,7%)	4(100,0%)	
Ναι	1(5,3%)	0(0,0%)	
<b>Έχετε διαπιστώσει ότι τα τελευταία χρόνια η απαίτηση των ασθενών- γονέων για χορήγηση αντιβιοτικών:</b>			0,275
Αυξήθηκε	8(40,0%)	0(0,0%)	
Μειώθηκε	2(10,0%)	1(25,0%)	
Παρέμεινε Ίδια	10(50,0%)	3(75,0%)	

### 2.5.2 Παράγοντας Φύλο

Ο παράγοντας Φύλο δεν βρέθηκε να συσχετίζεται στατιστικώς σημαντικά με τις απαντήσεις των συμμετεχόντων. Όλα τα p-value είναι μεγαλύτερα του 0,05 οπότε και δεν υποδηλώνουν στατιστική σημαντικότητα (κατωτέρω Πίνακας 35).

Η συντριπτική πλειοψηφία των εργαζομένων και των δύο φύλων (άνδρες σε ποσοστό 84,6% και γυναίκες σε ποσοστό 90,9%) απάντησαν ότι η μη ύπαρξη ελέγχου συνταγογράφησης δεν αποτελεί αιτία της καταχρηστικής συνταγογράφησης.

Σημαντικές διαφορές με βάση το φύλο των συμμετεχόντων παρατηρούνται ως προς τη χορήγηση γενοσήμων όπου οι άνδρες χορηγούν γενόσημα σε ποσοστό 23,1% ενώ το αντίστοιχο ποσοστό των γυναικών είναι μηδενικό. Επώνυμο γενόσημο χορηγεί το 46,2% των ανδρών και το 54,5% των γυναικών, ενώ η χορήγηση πρωτότυπου φαρμάκου προτιμάται από το 45,5% των γυναικών έναντι ποσοστού 30,8% των ανδρών.

Πίνακας 35 Σύγκριση των απαντήσεων με βάση το Φύλο

	Φύλο		p-value
	Αντρας	Γυναίκα	
	N(%)	N(%)	
<b>Μη ύπαρξη ελέγχου συνταγογράφησης ως αιτία καταχρηστικής συνταγογράφησης</b>			0,642
Όχι	11(84,6%)	10(90,9%)	
Ναι	2(15,4%)	1(9,1%)	
<b>Όταν πρόκειται να χορηγήσετε αντιβιοτικό, προτείνετε συνήθως :</b>			0,227
Γενόσημο	3(23,1%)	0(0,0%)	
Επώνυμο Γενόσημο	6(46,2%)	6(54,5%)	
Πρωτότυπο	4(30,8%)	5(45,5%)	

### 2.5.3 Παράγοντας Ηλικία

Ο παράγοντας Ηλικία δεν βρέθηκε να συσχετίζεται στατιστικώς σημαντικά με τις απαντήσεις των συμμετεχόντων. Όλα τα p-value είναι μεγαλύτερα του 0,05 οπότε και δεν υποδηλώνουν στατιστική σημαντικότητα (κατωτέρω Πίνακας 36).

Σε ότι αφορά στη μη έγκαιρη αφαίρεση ιατρικών συσκευών καθετήρων, το 18,2% των εργαζομένων <45 ετών τη θεωρεί πολύ σημαντική αιτία μικροβιακής αντοχής ενώ σημαντική τη θεωρεί το 45,5% της ίδιας ηλικίας έναντι των εργαζομένων ηλικίας  $\geq 45$  ετών που σε ποσοστό μόλις 7,7% τη θεωρούν πολύ σημαντική αιτία και σε ποσοστό 69,2% σημαντική.

Οι εργαζομένοι ηλικίας <45 ετών δίδουν πολύ συχνά σε ποσοστό 18,2% εμπειρική αντιμικροβιακή θεραπεία χωρίς καλλιέργεια για πιθανή στρεπτοκοκκική λοίμωξη από στρεπτόκοκκο Ομάδας Α όταν υπάρχει πυρετός και εξιδρωματική φαρυγγίτιδα έναντι ποσοστού 30,8% των εργαζομένων  $\geq 45$  ετών.

Δεν παρατηρούνται σημαντικές διακυμάνσεις με κριτήριο την ηλικία του δείγματος σχετικά με την εφαρμογή τακτικής προσεκτικής αναμονής σε οξεία μέση ωτίτιδα σε παιδιά.

Ποσοστό 63,6% των συμμετεχόντων ηλικίας <45 ετών παρατήρησε ότι η χρήση αντιβιοτικών τα τελευταία χρόνια αυξήθηκε ενώ στους συμμετέχοντες ηλικίας  $\geq 45$  ετών ισοκατανεμημένα ποσοστά 46,2% απάντησαν ότι η χρήση αντιβιοτικών αυξήθηκε και παρέμεινε ίδια αντίστοιχα.

Πίνακας 36 Σύγκριση των απαντήσεων με βάση την Ηλικία

	Ηλικία		p-value
	<45 ετών	≥45 ετών	
	N(%)	N(%)	
<b>Μη έγκαιρη αφαίρεση ιατρικών συσκευών καθετήρων ως αιτία ανάπτυξης μικροβιακής αντοχής</b>			0,508
Πολύ σημαντική	2(18,2%)	1(7,7%)	
Σημαντική	5(45,5%)	9(69,2%)	
Μέτρια	3(27,3%)	3(23,1%)	
Καθόλου	0(0,0%)	0(0,0%)	
ΔΞ/ΔΑ	1(9,1%)	0(0,0%)	
<b>Πόσο συχνά δίνετε εμπειρική θεραπεία χωρίς καλλιέργεια για πιθανή στρεπτοκοκκική λοίμωξη από στρεπτόκοκκο Ομάδας Α, όταν υπάρχει πυρετός και εξιδρωματική φαρυγγίτιδα;</b>			0,818
Πολύ συχνά	2(18,2%)	4(30,8%)	
Συχνά	6(54,5%)	5(38,5%)	
Σπάνια	2(18,2%)	2(15,4%)	
Ποτέ	1(9,1%)	2(15,4%)	
ΔΞ/ΔΑ	0(0,0%)	0(0,0%)	
<b>Πόσο συχνά εφαρμόζετε την τακτική της προσεκτικής αναμονής σε οξεία μέση ωτίτιδα σε παιδιά?</b>			0,680
Πολύ συχνά	0(0,0%)	0(0,0%)	
Συχνά	5(45,5%)	7(53,8%)	
Σπάνια	4(36,4%)	4(30,8%)	
Ποτέ	1(9,1%)	2(15,4%)	
ΔΞ/ΔΑ	1(9,1%)	0(0,0%)	
<b>Κατά την εμπειρία σας έχετε παρατηρήσει ότι τα τελευταία χρόνια η χρήση αντιβιοτικών:</b>			0,632
Αυξήθηκε	7(63,6%)	6(46,2%)	
Μειώθηκε	1(9,1%)	1(7,7%)	
Παρέμεινε Ίδια	3(27,3%)	6(46,2%)	

#### 2.5.4 Παράγοντας Θέση

Ο παράγοντας Θέση βρέθηκε να συσχετίζεται στατιστικώς σημαντικά με τις απαντήσεις των συμμετεχόντων για το ποσοστό που πιστεύουν ότι θα μπορούσαν να μειώσουν τη συνταγογράφηση των αντιβιοτικών χωρίς να αλλάξουν την έκβαση της ασθένειας (κατωτέρω Πίνακας 37,  $p=0.004$ ). Η πλειοψηφία των Επικουρικών ιατρών (66,7%) πιστεύουν ότι μπορούν να τη μειώσουν σε ποσοστό <10% ενώ η πλειοψηφία των Επιμελητών (57,9%) πιστεύουν ότι μπορούν να τη μειώσουν σε ποσοστό 11%-20%.

Επιπλέον, ο παράγοντας Θέση βρέθηκε να συσχετίζεται στατιστικώς σημαντικά με τις απαντήσεις των συμμετεχόντων σχετικά με το εάν έχουν ενημερωθεί για την υποχρέωση δήλωσης των ανεπιθύμητων ενεργειών των φαρμάκων (κατωτέρω Πίνακας 36,  $p=0.001$ ). Η πλειοψηφία των Επικουρικών ιατρών (66,7%) και των Επιμελητών (94,7%) δήλωσαν ότι είναι ενημερωμένοι ενώ οι Αγροτικοί ιατροί (100%) δήλωσαν ότι δεν έχουν ενημερωθεί.

Οι Επικουρικοί ιατροί δήλωσαν σε ισοκατανεμημένα ποσοστά (33,3%) ότι η επιρροή των φαρμακευτικών αντιπροσώπων αποτελεί πολύ σημαντική / σημαντική και καθόλου σημαντική αιτία μικροβιακής αντοχής, οι Επιμελητές δεν θεωρούν την επιρροή καθόλου σημαντική σε ποσοστό 78,9% ενώ οι Αγροτικοί ιατροί σε ισοκατανεμημένα ποσοστά (50%) τη θεωρούν αντίστοιχα πολύ σημαντική και καθόλου σημαντική αιτία μικροβιακής αντοχής.

Οι Επικουρικοί ιατροί δήλωσαν σε ισοκατανεμημένα ποσοστά (33,3%) ότι η ύπαρξη μηχανογραφημένης υποστήριξης με ενσωματωμένες οδηγίες συνταγογράφησης έχει πολύ σημαντική / σημαντική και καθόλου σημαντική συμβολή στη μείωση της αλόγιστης συνταγογράφησης των αντιβιοτικών ενώ οι Αγροτικοί ιατροί σε ισοκατανεμημένα ποσοστά (50%) τη διαβαθμίζουν ως μεγάλης και μέτριας σημασίας.

Τα 2/3 των Επικουρικών ιατρών τηρούν συχνά τακτική προσεκτικής αναμονής σε οξεία μέση ωτίτιδα σε παιδιά ενώ το 1/3 αυτών σπάνια. Συχνά τηρεί την τακτική προσεκτικής αναμονής και το 52,6% των Επιμελητών ενώ το 100% των Αγροτικών ιατρών τηρεί προσεκτική αναμονή σπάνια.

Το 100% των συμμετεχόντων Επικουρικών ιατρών και των Επιμελητών πιστεύουν ότι η κατευθυνόμενη συνταγογράφηση δεν αποτελεί αιτία καταχρηστικής συνταγογράφησης εν αντιθέσει με το 50% των Αγροτικών ιατρών που πιστεύουν το αντίθετο.

**Πίνακας 37 Σύγκριση των απαντήσεων με κριτήριο τη Θέση**

	Θέση			p-value
	Επικουρικό ς N(%)	Επιμελητή ς N(%)	Αγροτικό ς N(%)	
<b>Επιρροή των φαρμακευτικών αντιπροσώπων ως αιτία μικροβιακής αντοχής</b>				0,360
Πολύ σημαντική	1(33,3%)	1(5,3%)	1(50,0%)	
Σημαντική	1(33,3%)	2(10,5%)	0(0,0%)	
Μέτρια	0(0,0%)	0(0,0%)	0(0,0%)	
Καθόλου	1(33,3%)	15(78,9%)	1(50,0%)	

ΔΞ/ΔΑ	0(0,0%)	1(5,3%)	0(0,0%)	
<b>Ύπαρξη μηχανογραφημένης υποστήριξης με ενσωματωμένες οδηγίες συνταγογράφησης</b>				<b>0,720</b>
Πολύ σημαντική	1(33,3%)	5(26,3%)	1(50,0%)	
Σημαντική	1(33,3%)	4(21,1%)	0(0,0%)	
Μέτρια	0(0,0%)	8(42,1%)	1(50,0%)	
Καθόλου	1(33,3%)	2(10,5%)	0(0,0%)	
ΔΞ/ΔΑ	0(0,0%)	0(0,0%)	0(0,0%)	
<b>Πόσο συχνά εφαρμόζετε την τακτική της προσεκτικής αναμονής σε οξεία μέση ωτίτιδα σε παιδιά?</b>				<b>0,519</b>
Πολύ συχνά	0(0,0%)	0(0,0%)	0(0,0%)	
Συχνά	2(66,7%)	10(52,6%)	0(0,0%)	
Σπάνια	1(33,3%)	5(26,3%)	2(100,0%)	
Ποτέ	0(0,0%)	3(15,8%)	0(0,0%)	
ΔΞ/ΔΑ	0(0,0%)	1(5,3%)	0(0,0%)	
<b>Σε τι ποσοστό πιστεύετε ότι θα μπορούσατε να μειώσετε τη συνταγογράφηση των αντιβιοτικών χωρίς να αλλάξετε την έκβαση της ασθένειας;</b>				<b>0,004</b>
<10%	2(66,7%)	1(5,3%)	0(0,0%)	
11-20%	0(0,0%)	11(57,9%)	0(0,0%)	
21-50%	1(33,3%)	6(31,6%)	1(50,0%)	
>50%	0(0,0%)	0(0,0%)	1(50,0%)	
ΔΞ/ΔΑ	0(0,0%)	1(5,3%)	0(0,0%)	
<b>Κατευθυνόμενη συνταγογράφηση ως αιτία καταχρηστικής συνταγογράφησης</b>				<b>0,054</b>
Όχι	2(100,0%)	19(100,0%)	1(50,0%)	
Ναι	0(0,0%)	0(0,0%)	1(50,0%)	
<b>Δεν έχω ενημερωθεί σχετικά με την αναγκαιότητα δήλωσης ανεπιθύμητων ενεργειών</b>				<b>0,001</b>
Όχι	3(100,0%)	18(94,7%)	0(0,0%)	
Ναι	0(0,0%)	1(5,3%)	2(100,0%)	

### 2.5.5 Παράγοντας Έτη Προϋπηρεσίας

Ο παράγοντας Έτη Προϋπηρεσίας δεν βρέθηκε να συσχετίζεται στατιστικώς σημαντικά με τις απαντήσεις των συμμετεχόντων. Όλα τα p-value είναι μεγαλύτερα του 0,05 οπότε και δεν υποδηλώνουν στατιστική σημαντικότητα (κατωτέρω Πίνακας 38).

Οι εργαζόμενοι με  $\leq 10$  έτη προϋπηρεσίας δήλωσαν ως σημαντική αιτία ανάπτυξης μικροβιακής αντοχής τη μη έγκαιρη αφαίρεση ιατρικών συσκευών καθετήρων σε ποσοστό 52,6% έναντι ποσοστού 80% των εργαζομένων με  $> 10$  έτη προϋπηρεσίας.

Η συντριπτική πλειοψηφία των εργαζομένων (68,4% των εργαζομένων με  $\leq 10$  έτη

προϋπηρεσίας και 80% των εργαζομένων με >10 έτη προϋπηρεσίας) θεωρούν ως καθόλου σημαντική αιτία ανάπτυξης μικροβιακής αντοχής την επιρροή των φαρμακευτικών αντιπροσώπων.

**Πίνακας 38 Σύγκριση των απαντήσεων με βάση τα Έτη Προϋπηρεσίας**

	Έτη Προϋπηρεσίας		p-value
	≤10 έτη	>10 έτη	
	N(%)	N(%)	
<b>Μη έγκαιρη αφαίρεση ιατρικών συσκευών καθετήρων ως αιτία ανάπτυξης μικροβιακής αντοχής</b>			0,654
Πολύ σημαντική	3(15,8%)	0(0,0%)	
Σημαντική	10(52,6%)	4(80,0%)	
Μέτρια	5(26,3%)	1(20,0%)	
Καθόλου	0(0,0%)	0(0,0%)	
ΔΞ/ΔΑ	1(5,3%)	0(0,0%)	
<b>Επιρροή των φαρμακευτικών αντιπροσώπων ως αιτία ανάπτυξης μικροβιακής αντοχής</b>			0,703
Πολύ σημαντική	2(10,5%)	1(20,0%)	
Σημαντική	3(15,8%)	0(0,0%)	
Μέτρια	0(0,0%)	0(0,0%)	
Καθόλου	13(68,4%)	4(80,0%)	
ΔΞ/ΔΑ	1(5,3%)	0(0,0%)	

### 2.5.6 Παράγοντας Μονάδα Υγείας

Ο παράγοντας Μονάδα Υγείας δεν βρέθηκε να συσχετίζεται στατιστικώς σημαντικά με τις απαντήσεις των συμμετεχόντων. Όλα τα p-value είναι μεγαλύτερα του 0,05 οπότε και δεν υποδηλώνουν στατιστική σημαντικότητα (κατωτέρω Πίνακας 39).

Το 100% των εργαζομένων στην TOMY Ναυπλίου και το 41,7% των εργαζομένων σε Περιφερικό – Αγροτικό Ιατρείο δήλωσε ότι η κακή υγιεινή των χεριών είναι πολύ σημαντική αιτία ανάπτυξης μικροβιακής αντοχής. Σε ισοκατανεμημένα ποσοστά 36,4% οι εργαζόμενοι σε Κέντρο Υγείας θεωρούν την κακή υγιεινή σημαντική / μέτρια αιτία ανάπτυξης μικροβιακής αντοχής.

Σπάνια συναντάει ανεπιθύμητες ενέργειες μετά τη χορήγηση αντιβιοτικού φαρμάκου το 100% των εργαζομένων στην TOMY Ναυπλίου, το 83,3% των εργαζομένων σε Περιφερικό – Αγροτικό Ιατρείο και το 81,8% των εργαζομένων σε Κέντρο Υγείας.

Πίνακας 39 Σύγκριση των απαντήσεων με βάση τη Μονάδα Υγείας

	Μονάδα Υγείας			p-value
	Κέντρο Υγείας	Αγροτικό Ιατρείο	TOMY	
	N(%)	N(%)	N(%)	
<b>Κακή υγιεινή των χεριών ως αιτία ανάπτυξης μικροβιακής αντοχής</b>				0,676
Πολύ σημαντική	3(27,3%)	5(41,7%)	1(100,0%)	
Σημαντική	4(36,4%)	3(25,0%)	0(0,0%)	
Μέτρια	4(36,4%)	4(33,3%)	0(0,0%)	
Καθόλου	0(0,0%)	0(0,0%)	0(0,0%)	
ΔΞ/ΔΑ	0(0,0%)	0(0,0%)	0(0,0%)	
<b>Συχνότητα εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών μετά χορήγηση αντιβιοτικού</b>				0,897
Σπάνια	9(81,8%)	10(83,3%)	1(100,0%)	
Συχνά	2(18,2%)	2(16,7%)	0(0,0%)	



### 3. ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Από την παρούσα έρευνα προέκυψε ότι ένα σημαντικό ποσοστό των ιατρών χορηγούν συχνά εμπειρική αντιβιοτική θεραπεία για πιθανή στρεπτοκοκκική λοίμωξη από στρεπτόκοκκο Ομάδας Α όταν υπάρχει πυρετός και εξιδρωματική φαρυγγίτιδα και ένα μικρότερο ποσοστό χορηγεί συχνά αντιβιοτικά ώστε να προληφθεί η δευτερογενής βακτηριακή λοίμωξη ασθενούς με ιογενή λοίμωξη του αναπνευστικού. Επίσης το 50% του δείγματος τηρεί συχνά τακτική προσεκτικής αναμονής σε περίπτωση μέσης ωτίτιδας σε παιδιατρικούς ασθενείς.

Τα ευρήματα της μελέτης σχετικά με τις πρακτικές χορήγησης αντιβιοτικών συμφωνούν με τα αντίστοιχα ευρήματα της διεθνούς βιβλιογραφίας. Ενδεικτικά αναφέρεται η μελέτη των Stille et al (2008), στην οποία η πλειοψηφία των παιδιάτρων υιοθετούσε την τακτική της αναμονής για την ιατρική διαχείριση της μέσης ωτίτιδας (βλ. και Geitona et al 2015). Επίσης, τα αποτελέσματα της παρούσας συμπλέουν με τα πορίσματα της μελέτης των Paluck et al (2001) σχετικά με την εμπειρική χορήγηση αντιβιοτικών σε φαρυγγίτιδα αλλά και σε περίπτωση ιογενούς αναπνευστικής λοίμωξης προκειμένου να προληφθεί δευτερογενής βακτηριακή λοίμωξη.

Περαιτέρω, τα αποτελέσματα της μελέτης έδειξαν ότι πιο συχνά συνταγογραφούνται αντιβιοτικά για αναπνευστικές λοιμώξεις οι οποίες εξάλλου αποτελούν τα νοσήματα που προκαλούν τη μεγαλύτερη διαγνωστική αβεβαιότητα στους ιατρούς μαζί με τις λοιμώξεις του ουροποιητικού. Σχεδόν οι μισοί συμμετέχοντες δήλωσαν ότι αισθάνονται διαγνωστική αβεβαιότητα, η οποία αναδείχθηκε εξάλλου ως κύρια αιτία της καταχρηστικής συνταγογράφησης ακολουθούμενη από το φόρτο εργασίας και την ικανοποίηση ασθενών – γονέων. Για τη μείωσή της, η πλειοψηφία του δείγματος προέκρινε γρήγορα διαγνωστικά test, εύρημα το οποίο συμφωνεί με πορίσματα άλλων ερευνών (Moro et al 2009).

Στην ίδια διαπίστωση άγεται και η πρώτη πολυκρατική και πολυεπαγγελματική έρευνα σχετικά με τη γνώση, τις στάσεις και τις συμπεριφορές των επαγγελματιών υγείας αναφορικά με τα αντιβιοτικά, τη χρήση των αντιβιοτικών και τη μικροβιακή αντοχή μεταξύ 30 κρατών της Ευρωπαϊκής Ένωσης και της Ευρωπαϊκής Οικονομικής Περιοχής που διενεργήθηκε όλως προσφάτως από το ECDC (2019). Η συγκεκριμένη έρευνα, σε σχέση με τα κίνητρα συνταγογράφησης αντιβιοτικών, ανέδειξε το φόβο των επαγγελματιών υγείας για την επιδείνωση της υγείας του ασθενούς ή την εμφάνιση επιπλοκών ως κύριων λόγων πρόωρης έναρξης φαρμακευτικής αντιμικροβιακής αγωγής ακόμα και σε

περιπτώσεις που ο συνταγογραφών θα προτιμούσε να μην χορηγήσει αντιβιοτικά. Περαιτέρω ανάλυση των κινήτρων των συνταγογραφούντων δεν έδειξε διαφορά μεταξύ των απασχολούμενων στο νοσοκομειακό τομέα και στις δομές πρωτοβάθμιας περίθαλψης καταδεικνύοντας ότι το πρόβλημα είναι κοινό ανεξαρτήτως εργασιακού περιβάλλοντος.

Ως πολύ σημαντική αιτία μικροβιακής αντοχής αναγνωρίζεται η αυθαίρετη χρήση αντιβιοτικών από ασθενείς, δηλαδή η αυτοθεραπεία, σε συνδυασμό με τη χορήγηση αντιβιοτικών από τους φαρμακοποιούς χωρίς συνταγογράφηση. Προηγούμενες μελέτες έχουν καταδείξει την ευκολία με την οποία αγοράζονται αντιβιοτικά χωρίς ιατρική συνταγή στην Ελλάδα (Plachouras et al 2010).

Επιπλέον, άπαντες οι συμμετέχοντες συμφωνούν ότι κύριες αιτίες μικροβιακής αντοχής αποτελούν η καταχρηστική συνταγογράφηση και η χρήση αντιβιοτικών ευρέος φάσματος. Το επίπεδο γνώσης σχετικά με τις αιτίες της μικροβιακής αντοχής είναι αντίστοιχο με εκείνο της διεθνούς βιβλιογραφίας και τα ευρήματα προγενέστερων μελετών (Pulcini et al 2011).

Παραταύτα, οι συμμετέχοντες παραγνωρίζουν την κρίσιμη συμβολή άλλων παραγόντων όπως η κακή υγιεινή των χεριών. Η χαμηλότερη σπουδαιολόγηση της συμβολής της κακής υγιεινής των χεριών στην ανάπτυξη της μικροβιακής αντοχής συμφωνεί με ευρήματα άλλων μελετών και αντανάκλα την έλλειψη επίγνωσης ακόμα και σήμερα της αποτελεσματικότητας αυτής της απλής αλλά υποχρησιμοποιούμενης πρακτικής (Wester et al 2002).

Μεταξύ των μέτρων μείωσης της καταχρηστικής συνταγογράφησης προτάσσονται τα μέτρα εκπαιδευτικού χαρακτήρα όπως λ.χ. η ύπαρξη και τήρηση εθνικών / διεθνών οδηγιών και πρωτοκόλλων και η εκπαίδευση στη συνταγογράφηση και έπονται τα μέτρα περιοριστικού χαρακτήρα όπως λ.χ. ο έλεγχος της συνταγογράφησης και η αιτιολόγηση των συνταγών. Η προτίμηση των συμμετεχόντων σε εκπαιδευτικά μέτρα έναντι των περιοριστικών συμπλέει με πορίσματα άλλων ερευνών που αναδεικνύουν την πρόθεσή τους να διατηρήσουν την αυτόνομη διαμόρφωση ιατρικής απόφασης ως προς τη χορήγηση φαρμάκων (Moro et al 2009).

Σχετικά με τη διερεύνηση του ερωτήματος κατά πόσο το εξωτερικό περιβάλλον επηρεάζει τις συνταγογραφικές συνήθειες του δείγματος, εντοπίζεται ότι η απαίτηση ασθενών – γονέων για χορήγηση αντιβιοτικών παραμένει αμείωτη. Υψηλό ποσοστό των συμμετεχόντων δήλωσε ότι οι απαιτήσεις των ασθενών – γονέων επιδρούν συχνά στην ιατρική απόφαση για χορήγηση αντιβιοτικών, εύρημα το οποίο αποδεικνύει ότι πρόκειται πράγματι για παράγοντα που συνδέεται με την υπερσυνταγογράφηση αντιβιοτικών (Toska

& Geitona 2015, Panagakou et al 2009).

Σε ότι αφορά στη διακύμανση της χρήσης των αντιβιοτικών, η πλειοψηφία των ιατρών εκτίμησε ότι έχει αυξηθεί σε σχέση με το παρελθόν. Σημειώνεται δε ότι παρά το γεγονός ότι η πλειοψηφία του δείγματος έχει πλήρη γνώση του υψηλού οικονομικού κόστους που συνεπάγεται για το σύστημα υγείας η αλόγιστη κατανάλωση φαρμάκων παραταύτα η υπερσυνταγογράφηση παραμένει σε υψηλά επίπεδα. Αυτό ίσως εξηγείται και από την ομόφωνη άποψη των συμμετεχόντων ότι το πρόβλημα της μικροβιακής αντοχής είναι εθνικό πρόβλημα που ενδεχομένως αντανακλά την αντίληψη των επαγγελματιών υγείας ότι η επίλυσή του άπτεται της χάραξης ορθής πολιτικής υγείας, κοινώς θα πρέπει να επιλυθεί σε πολιτικό ή ανώτερο διοικητικό επίπεδο και δεν εισδύει σε επίπεδο καθημερινής κλινικής πρακτικής των ίδιων των εμπλεκομένων. Αυτό συνεπάγεται την απεμπόληση των ευθυνών των ίδιων των συνταγογραφούντων οι οποίοι καλούνται να μεταβάλουν νοοτροπία και να υιοθετήσουν στάση συνετής χορήγησης αντιμικροβιακών.

Στην ίδια διαπίστωση άγεται η ως άνω αναφερθείσα πρώτη πολυκρατική και πολυεπαγγελματική έρευνα που διενεργήθηκε όλως προσφάτως από το ECDC (2019). Στη συγκεκριμένη έρευνα, παρ' ότι το 89% των ερωτηθέντων γνώριζε ότι η συνταγογράφηση, διάθεση και χορήγηση αντιβιοτικών μπορεί να επηρεάσει την εμφάνιση και διάδοση ανθεκτικών βακτηρίων, μόνο το 50% των συμμετεχόντων πίστευαν ότι έχουν ρόλο κλειδί στον έλεγχο της μικροβιακής αντοχής. Η μελέτη έδειξε μεγάλη διακύμανση μεταξύ των χωρών στις ικανότητες, τις ευκαιρίες και την κινητοποίηση όπως επίσης και τις πρακτικές που εφαρμόζουν οι επαγγελματίες υγείας. Καθίσταται ευκρινές, για παράδειγμα, ότι μεταξύ των χωρών της ΕΕ / ΕΟΠ υπάρχει ανάγκη να εξακολουθήσουν δράσεις για τη διατήρηση και αύξηση της ενημέρωσης μεταξύ των επαγγελματιών υγείας σχετικά με τη συνετή χρήση αντιβιοτικών και τη μικροβιακή αντοχή αλλά είναι επίσης σημαντικό να σχεδιασθούν παρεμβάσεις που οδηγούν σε πραγματικές αλλαγές συμπεριφοράς.

Οι συχνότερα εμφανιζόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες του εξανθήματος και της διάρροιας και ο συνδυασμός αμοξυκιλλίνης / κλαβουλανικού οξέως ως της χημικής ένωσης που συνήθως προκαλεί ανεπιθύμητες ενέργειες αποτελούν ευρήματα που συμφωνούν και με άλλες μελέτες. Το μεγαλύτερο ποσοστό των ιατρών αναφέρει ότι σπάνια συναντά ανεπιθύμητες ενέργειες από τη χορήγηση αντιβιοτικών και η συντριπτική πλειοψηφία δεν τις δηλώνει σχεδόν ποτέ, με σημαντικές αιτίες αναφοράς το φόρτο εργασίας αλλά και την πεποίθηση ότι πρέπει να αναφέρονται μόνο σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες. Τα ευρήματα είναι αντίστοιχα με αυτά άλλων μελετών (Toska et al 2014). Εντούτοις, οι συμμετέχουν δήλωσαν ότι τηρούν τη διαδικασία δήλωσης ανεπιθύμητων

ενεργειών κυρίως μέσω της κίτρινης κάρτας του ΕΟΦ και η πλειοψηφία των ιατρών γνωρίζει ότι είναι υποχρέωση όλων των επαγγελματιών υγείας η τήρηση του εν λόγω πρωτοκόλλου φαρμακοεπαγρύπνησης.

Σημειωτέον ότι οι μισοί ερωτηθέντες προτείνουν επώνυμο γενόσημο ενώ υψηλό ποσοστό προτείνει πρωτότυπο αντιβιοτικό φάρμακο.

Επιπρόσθετα δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές μεταξύ των πρακτικών συνταγογράφησης των συμμετεχόντων σε συνάρτηση με διάφορους κοινωνικο – δημογραφικούς παράγοντες. Εξαίρεση αποτελεί ο παράγοντας Θέση ο οποίος βρέθηκε να συσχετίζεται στατιστικώς σημαντικά με τις απαντήσεις των συμμετεχόντων για το ποσοστό που πιστεύουν ότι θα μπορούσαν να μειώσουν τη συνταγογράφηση των αντιβιοτικών χωρίς να αλλάξουν την έκβαση της ασθένειας. Η πλειοψηφία των Επικουρικών ιατρών πιστεύουν ότι μπορούν να τη μειώσουν σε ποσοστό <10% ενώ η πλειοψηφία των Επιμελητών πιστεύουν ότι μπορούν να τη μειώσουν σε ποσοστό 11%-20%. Επιπλέον, ο παράγοντας Θέση βρέθηκε να συσχετίζεται στατιστικώς σημαντικά με τις απαντήσεις των συμμετεχόντων σχετικά με το εάν έχουν ενημερωθεί για την υποχρέωση δήλωσης των ανεπιθύμητων ενεργειών των φαρμάκων. Η πλειοψηφία των Επικουρικών ιατρών και των Επιμελητών δήλωσαν ότι είναι ενημερωμένοι ενώ οι Αγροτικοί ιατροί, σε ποσοστό 100%, δήλωσαν ότι δεν έχουν ενημερωθεί.

Διαφορές με βάση το φύλο των συμμετεχόντων παρατηρούνται ως προς τη χορήγηση των διαφόρων εμπορικών τύπων φαρμάκων, όπου το ποσοστό των γυναικών που χορηγούν γενόσημα είναι μηδενικό ενώ σχεδόν οι μισές συμμετέχουσες προτιμούν τα πρωτότυπα φάρμακα έναντι χαμηλότερου ποσοστού των ανδρών.

#### 4. ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΤΗΣ ΕΡΕΥΝΑΣ

Ως περιορισμοί της παρούσας έρευνας θα μπορούσαν να αναφερθούν οι σύμφυτοι με τα μειονεκτήματα των ΚΑΡ μελετών, δηλαδή:

- Α) η συμπεριφορά του δείγματος (ιατροί) δεν είναι στατική και μπορεί να μεταβληθεί για τον οποιοδήποτε λόγο, τρέποντας κατ' αποτέλεσμα τα συμπεράσματα σε απλώς επίκαιρα,
- Β) δεν μπορεί να προσδιορισθεί με ακρίβεια η σχέση αιτίας – αποτελέσματος, παρά μόνο περιγράφονται η ύπαρξη, η έκταση και η βαρύτητα των υπό διερεύνηση ζητημάτων της μικροβιακής αντοχής, της καταχρηστικής κατανάλωσης αντιβιοτικών και της φαρμακοεπαγρύπνησης,
- Γ) οι υποκειμενικές και μεροληπτικές απαντήσεις του δείγματος αποτελούν χαρακτηριστικό όλων των ερευνών που στηρίζονται σε ερωτηματολόγια.

Επίσης, παρ' ότι υπήρξε υψηλό επίπεδο ανταπόκρισης και αντιπροσωπευτικότητας των συμμετεχόντων, ο μικρός αριθμός του δείγματος (συνολικά 24 ιατροί) που εργάζονται σε δομές της πρωτοβάθμιας περίθαλψης τμήματος του Νομού Αργολίδας (Κ.Υ. Ναυπλίου, Κ.Υ. Κρανιδίου και 5 Περιφερειακά – Αγροτικά Ιατρεία) δεν μπορεί να άγει στην εξαγωγή γενικευμένων συμπερασμάτων. Η χρησιμότητα των εδώ αναφερόμενων ευρημάτων αξιολογείται αποκλειστικά ως τμήμα Έρευνας με μεγαλύτερη γεωγραφική αντιπροσώπευση, όπερ εν προκειμένω, δηλαδή ως τμήμα της διεξαγόμενης έρευνας από το Τμήμα Κοινωνικής και Εκπαιδευτικής Πολιτικής του Πανεπιστημίου Πελοποννήσου σχετικά με την καταγραφή των γνώσεων και στάσεων των ιατρών πρωτοβάθμιας περίθαλψης της Περιφέρειας Πελοποννήσου.

## 5. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ - ΠΡΟΤΑΣΕΙΣ

Γενικά, τα συμπεράσματα της έρευνας έδειξαν ότι η πλειοψηφία του δείγματος έχει πλήρη γνώση των επιπτώσεων της καταχρηστικής συνταγογράφησης των αντιβιοτικών και της σύνδεσής τους με το πρόβλημα της μικροβιακής αντοχής καθώς και της σημασίας δήλωσης των ανεπιθύμητων ενεργειών των φαρμάκων παρά το γεγονός ότι δεν ανταποκρίνεται σε μεγάλο βαθμό στο θέμα της φαρμακοεπαγρύπνησης. Η κατανόηση του μεγέθους που πολυπαραγοντικά ζητήματα όπως η υπερκατανάλωση, η κακή χρήση αντιμικροβιακών, ο φόρτος εργασίας, οι προσδοκίες των ασθενών, η ακρίβεια της διάγνωσης, η φαρμακευτική νομοθεσία, οικονομικοί, πολιτιστικοί και κοινωνικοί παράγοντες έχουν περιέλθει σε γνώση των επαγγελματιών υγείας που συνταγογραφούν αντιβιοτικά στη κοινότητα καθώς και οι στάσεις και οι συμπεριφορές τους αποτελούν κρίσιμους ενδείκτες για την ανάπτυξη αποτελεσματικών παρεμβάσεων, συντονισμένων και εναρμονισμένων σε εθνικό, ευρωπαϊκό και διεθνές επίπεδο. Αναλυτικότερα:

### 5.1 ΕΠΙ ΤΗΣ ΚΑΤΑΧΡΗΣΤΙΚΗΣ ΣΥΝΤΑΓΟΓΡΑΦΗΣΗΣ

#### 5.1.1 Μέτρα εξορθολογισμού χρήσης αντιμικροβιακών

Επιτάσσεται ο εξορθολογισμός της χρήσης αντιμικροβιακών, με την υιοθέτηση παρεμβάσεων προσαρμοσμένων στις εθνικές ιδιαιτερότητες κάθε συστήματος υγείας, υλοποιούμενων μέσω:

**I.I** της υιοθέτησης πρωτοκόλλων βελτίωσης των πρακτικών συνταγογράφησης μόνο όταν τα ιατρικά δεδομένα συνηγορούν στη χρήση αντιβιοτικών (στο κατάλληλο ασθενή, σε σωστό χρόνο, με τη σωστή δοσολογία και για την ενδεικνυόμενη διάρκεια της αντιμικροβιακής αγωγής). Απλές παρεμβάσεις προς τους συνταγογραφούντες, όπως ενδεικτικά γραπτές πληροφορίες που εξηγούν τη μη αναγκαιότητα των αντιβιοτικών για κοινές λοιμώξεις λ.χ. ανώτερου αναπνευστικού, έχει αποδειχθεί ότι μειώνουν τη συνταγογράφηση αντιβιοτικών,

**I.II** της υιοθέτησης τεχνικών ορθής επιλογής της κατάλληλης αντιβιοτικής δραστικής ουσίας, προ χορήγησης της οποίας θα πρέπει να διαπιστώνεται κλινικά ή εργαστηριακά η ύπαρξη μικροβιακής λοίμωξης<sup>18</sup>. Σε καταφατική περίπτωση, ο προσδιορισμός της

<sup>18</sup> Η ανεύρεση και ταυτοποίηση του μικροβίου είναι το πρώτο βήμα στην αντιμετώπιση της λοίμωξης. Η χρώση κατά Gram είναι ταχύτερη και απλούστερη μέθοδος και παρέχει πολλές φορές χρήσιμες και

φαρμακευτικής αγωγής θα πρέπει να βασίζεται στον αιτιοπαθογενετικό μικροβιακό παράγοντα, στον έλεγχο ευαισθησίας στα αντιβιοτικά, στη φαρμακοκινητική των αντιβιοτικών και στη γενική κατάσταση του μεγαλοοργανισμού, δηλαδή του ασθενή,

**I.III** της αναδιάρθρωσης των Προγραμμάτων Πανεπιστημιακών Σπουδών με τη συμπερίληψη της εκμάθησης της διαδικασίας χορήγησης αντιμικροβιακών φαρμάκων σε συνδυασμό με την κλινική μικροβιολογία, τη φυσιολογία των μικροβίων και την κλινική ιατρική, νοσηλευτική και φαρμακευτική. Ιδιαίτερα αποτελεσματικές αναδεικνύονται και εκπαιδευτικές και επιμορφωτικές παρεμβάσεις μέσω σεμιναρίων, μαθημάτων και εντύπου υλικού στους συνταγογραφούντες ιατρούς, τους φαρμακοποιούς, τους νοσηλευτές, τους λοιπούς επαγγελματίες υγείας και όλους τους εμπλεκόμενους στη διαδικασία χορήγησης / λήψης αντιβιοτικών φαρμάκων και στην επικαιροποίηση των δεδομένων που αφορούν στη χρήση αντιμικροβιακών τελευταίας γενιάς (Dabaghzadeh et al 2017, Gilligan et al 2014, Greer et al 2014),

**I.IV** του ελέγχου του εξωτερικού περιβάλλοντος προκειμένου οι συνταγογραφούντες να παραμένουν ανεπηρέαστοι από κοινωνικο – οικονομικούς και πολιτιστικούς παράγοντες όπως η άσκηση πίεσης από τους ασθενείς – γονείς και οι προωθητικές κινήσεις των φαρμακευτικών αντιπροσώπων / εταιρειών (Ostini et al 2009),

**I.V** της διοργάνωσης προγραμμάτων (καμπάνιες, προβολή οπτικοακουστικού υλικού μέσω MME και social media) ενημέρωσης και εκπαίδευσης του πληθυσμού, με σκοπό: α) την κατανόηση του ρόλου των αντιμικροβιακών φαρμάκων, β) την κατανόηση των δυνητικά ανεπιθύμητων ενεργειών που συνδέονται με τη χορήγησή τους και τις σωστές ενδείξεις χρήσης αυτών, γ) την αποτροπή λήψης αντιβιοτικής αγωγής χωρίς προηγούμενη ιατρική απόφαση (αυτοθεραπεία) και / ή χωρίς την κατάλληλη παροχή φαρμακευτικής φροντίδας.

---

καθοριστικές πληροφορίες για τον υπεύθυνο μικροοργανισμό. Πρέπει πάντα να εκτελείται σε παθολογικά υλικά, όπως το πύον, τα ούρα, τα υγρά παρακεντήσεων. Επίσης, εξετάζονται η στιβάδα των λευκών όπου φαίνονται τα φαγοκυτταρωμένα βακτήρια σε μικροβιαμμία, τα πτύελα σε βρογχίτιδα ή πνευμονία για αναζήτηση πυοσφαιρίων και μικροβίων, τα κόπρανα όπου φαίνονται οι Gram – θετικοί κόκκοι σε σταφυλοκοκκική εντεροκολίτιδα ή τα πυοσφαίρια σε σιγκέλλωση, σαλμονέλλωση, γαστρεντερίτιδα από καμπυλοβακτηρίδιο, ενώ δεν υπάρχουν πυοσφαίρια στα κόπρανα σε ιογενή γαστρεντερίτιδα, τοξική δηλητηρίαση, χολέρα.

Άλλες γρήγοροι μέθοδοι είναι ο προσδιορισμός αντιγόνων με ELISA ή η συγκόλληση με latex.

Η τελική και οριστική ταυτοποίηση του μικροβίου γίνεται με την καλλιέργεια, που πρέπει να προηγείται της έναρξης της αντιμικροβιακής θεραπείας. Όταν αρχίσει η αντιβίωση οι καλλιέργειες μπορεί να είναι στείρες, ακόμη και αν υπάρχουν ζώντα μικρόβια.

### 5.1.2 Ρυθμιστικές παρεμβάσεις στη διάθεση αντιμικροβιακών

Στην Ελλάδα, όπως και σε πολλά (κυρίως αναπτυσσόμενα) κράτη, οι αντιμικροβιακές δραστικές ουσίες διατίθενται απεριόριστα στην ελεύθερη αγορά και είναι ευχερώς προσβάσιμες στους καταναλωτές με αποτέλεσμα τη δυνατότητα χρήσης χωρίς προηγούμενη ιατρική συνταγή και συνακόλουθα την έκθεση σε αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης μικροβιακής ανθεκτικότητας και ανεπιθύμητων ενεργειών. Ο κίνδυνος επαυξάνεται από το παραεμπόριο επικίνδυνων και πλαστών φαρμακευτικών σκευασμάτων, που διακινούνται κυρίως διαδικτυακά, δεν πληρούν τα πρότυπα ασφαλείας ενώ διαφεύγουν του ελέγχου των εκάστοτε ελεγκτικών Οργανισμών Φαρμάκων.

Επιτάσσεται, λοιπόν, η αυστηροποίηση του θεσμικού πλαισίου που θέτει περιορισμούς στη διαφήμιση και προώθηση και η εντατικοποίηση των ελέγχων της διασυνοριακής διακίνησης αντιμικροβιακών δραστικών ουσιών (π.χ. μέσω διαδικτύου), με την ταυτόχρονη ενίσχυση των μηχανισμών επιβολής κυρώσεων για την καταστολή της παραβατικότητας (Mossialos et al 2004, Mintzes et al 2002, Ling et al 2002).

Σε εθνικό επίπεδο, απουσία οιοδήποτε κρατικού ελέγχου, ελλείπουν τα δεδομένα αξιολόγησης των επιπτώσεων που επιφέρει η καταχρηστική κατανάλωση στη δημόσια υγεία. Ως αντίμετρο στην ελεύθερη πρόσβαση του καταναλωτή σε αντιμικροβιακές ουσίες, υιοθετήθηκε η ηλεκτρονική συνταγογράφηση στο πλαίσιο εφαρμογής της εθνικής στρατηγικής για την ηλεκτρονική υγεία και του Ψηφιακού Θεματολογίου για την Ευρώπη ("Digital Agenda for Europe") (Greene et.al. 2010).

Πράγματι, με την ηλεκτρονική συνταγογράφηση ικανοποιήθηκε σε έναν βαθμό η άμεση εκτέλεση των συνταγών, η διαφάνεια της περίθαλψης, ο έλεγχος της δημόσιας φαρμακευτικής δαπάνης καθώς και η εξασφάλιση αξιόπιστων στατιστικών στοιχείων σχετικά με τη διακίνηση των φαρμακευτικών προϊόντων (ποσότητα, ποιότητα, συχνότητα, τομέας κατανάλωσης κλπ.). Περαιτέρω, η ενοποίηση των υγειονομικών κλάδων όλων των κοινωνικοασφαλιστικών ταμείων σε ένα ενιαίο Σύστημα Υγείας (ΕΟΠΥΥ) προσέφερε την πρόσβαση σε συγκεντρωμένη πληροφορία συνταγογραφικής φύσεως και τη δυνατότητα παρακολούθησης του κύκλου ζωής της (ηλεκτρονικές συναλλαγές, εκκαθαρίσεις, ιατρικές επισκέψεις, ηλεκτρονικές εκδόσεις παραπεμπτικών) (Μαρσέλος 2009).

Η συγκεκριμένη εκσυγχρονιστική προσπάθεια προσέφερε, επιπλέον, την επιστημονική υποστήριξη της κλινικής πρακτικής και τη δημιουργία ενός σταθερού συνταγογραφικού πλαισίου προς όφελος των συνταγογραφούντων οι οποίοι έχουν



ηλεκτρονική πρόσβαση στο ιστορικό του ασθενούς, στην εφαρμογή του συνταγολογίου, σε ενημέρωση σχετικά με τις αλληλεπιδράσεις των φαρμάκων και στη δυνατότητα ελέγχου του κόστους της χορηγούμενης δραστικής ουσίας, ομοίως δε οι φαρμακοποιοί δύνανται να ελέγξουν την αιτιολόγηση της συνταγής και να ενημερώσουν τους καταναλωτές για τις τυχόν εμφανιζόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες από τη λήψη φαρμάκων (Μπελτέ 2017).

Παρά ταύτα, η ηλεκτρονική συνταγογράφηση δεν κατάφερε έως σήμερα να αντιμετωπίσει το ζήτημα της υπέρμετρης κατανάλωσης αντιβιοτικών ιδίως στην κοινότητα, με την Ελλάδα να παραμένει πρώτη σε κατάταξη μεταξύ των κρατών – μελών της Ε.Ε. Αυτό πρωτίστως οφείλεται αφενός στην παγιωμένη συνταγογραφική νοοτροπία των θεραπόντων και αφετέρου στην ελεύθερη πρόσβαση των καταναλωτών σε αντιμικροβιακά χωρίς προηγούμενη ιατρική συνταγή.

Για το λόγο αυτό, πέραν της ηλεκτρονικής συνταγογράφησης που αποτέλεσε ένα πρώτο βήμα προς την ορθολογική διαχείριση της φαρμακευτικής αγωγής και της παράλληλης θέσπισης μέτρων μείωσης του όγκου πωλήσεων με θέση προϋποθέσεων όπως σύνταξη θεραπευτικών πρωτοκόλλων, τήρηση πλαφόν κλπ., μια επιλογή υπό εξέταση αποτελεί η αυστηροποίηση των προϋποθέσεων ελεύθερης διάθεσης φαρμάκων.

Εξ αντιδιαστολής, αντί της επιβολής περιορισμών, ενδεχομένως είναι πιο αποτελεσματικές παρεμβάσεις που στοχεύουν στη βελτίωση των κριτηρίων συνταγογράφησης και στην αναβάθμιση της φαρμακοθεραπευτικής φροντίδας από τους φαρμακοποιούς. Στο σημείο αυτό, θα πρέπει ενδεχομένως να αξιολογηθούν τα πορίσματα διεθνών μελετών και η εμπειρία άλλων χωρών σχετικά με την ενίσχυση του ρόλου των φαρμακοποιών από απλούς πωλητές φαρμάκων σε παρόχους εξατομικευμένων υπηρεσιών υγείας (Avery et al 2012). Με την πρόκριση της συγκεκριμένης λύσης, θα καταστεί δυνατή η αξιοποίηση των εξειδικευμένων γνώσεων που απολαύουν οι φαρμακοποιοί με πρόσθετο όφελος για τους ασθενείς οι οποίοι, κατόπιν λήψης ιστορικού και καταγραφής των συμπτωμάτων, θα ενημερώνονται ενδελεχώς για: α) το σκόπιμο ή μη λήψης αντιμικροβιακού φαρμάκου, σε καταφατική δε περίπτωση για την ορθή χρήση, σε σωστή δοσολογία και διάρκεια, β) τις πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου και τη διαδικασία αναφοράς αυτών, γ) τις ενδεχόμενες αλληλεπιδράσεις κατά την ταυτόχρονη λήψη άλλων φαρμάκων, δ) τον τρόπο προφύλαξης από τους δυνητικούς κινδύνους, ε) την προτροπή για παραπομπή σε ιατρό, όταν αυτό κρίνεται απαραίτητο. Με αυτήν την πρακτική, η οποία επίσης περιλαμβάνει την κατά στάδια παρακολούθηση του ασθενούς από το φαρμακοποιοί καθ' όλη τη διάρκεια της χορηγούμενης φαρμακευτικής αγωγής,

μεγιστοποιείται η πιθανότητα ομαλής αποκατάστασης της υγείας του ασθενούς χωρίς την προσφυγή σε περιττή ή κακή χρήση αντιμικροβιακών φαρμάκων.

Επιπροσθέτως, η συγκεκριμένη παρέμβαση έχει οφέλη και για καθεαυτή τη λειτουργία του Εθνικού Συστήματος Υγείας εφόσον έχει παρατηρηθεί μείωση των εισαγωγών στα νοσοκομεία λόγω τοξικότητας φαρμάκων (υπερδοσολογία, ανεπιθύμητες ενέργειες, αλληλεπιδράσεις φαρμάκων κλπ.) που προέρχονται από λάθη κατά τη συνταγογράφηση (πχ. περιστατικά γαστροτοξικότητας λόγω συνταγογράφησης αντιμικροβιακού φαρμάκου χωρίς την ταυτόχρονη χορήγηση κάποιου γαστροπροστατευτικού παράγοντα). Παράλληλα, εξοικονομούνται σημαντικοί δημόσιοι πόροι χωρίς μάλιστα να υποβαθμίζεται ο ρόλος των λοιπών επαγγελματιών υγείας ή το αντικείμενο των λοιπών υπηρεσιών υγειονομικής περίθαλψης<sup>19</sup>.

Σημειωτέον ότι μέτρα που αφορούν στην προώθηση των γενοσήμων θα πρέπει να βρεθούν στο επίκεντρο χάραξης της εθνικής φαρμακευτικής πολιτικής ώστε να διασφαλιστεί η βιωσιμότητα και να αυξηθεί η αποδοτικότητα του Συστήματος Υγείας, μέσω της μείωσης της φαρμακευτικής δαπάνης. Επιμορφωτικές ενέργειες που περιλαμβάνουν τη διανομή εκπαιδευτικού υλικού στους γιατρούς και την παρακολούθηση / ανάλυση συνταγογραφικών συνηθειών προκειμένου να ανευρεθούν τρόποι αναδιαμόρφωσής τους, πρωτόκολλα ενημέρωσης ασθενών ότι τα γενόσημα είναι εξίσου ασφαλή και δραστικά με τα πρωτότυπα καθώς και η παροχή κινήτρων τόσο στους συνταγογραφούντες όσο και στους φαρμακοποιούς μπορούν να συνδράμουν καθοριστικά στη μεταστροφή της καταναλωτικής πρακτικής προς περισσότερα γενόσημα (Daladaki et al 2018, Balasopoulos et al 2017, Carone et al 2012).

## **5.2 ΕΠΙ ΤΗΣ ΜΙΚΡΟΒΙΑΚΗΣ ΑΝΤΟΧΗΣ**

### **5.2.1 Δράσεις κατά της AMR**

Σε ενωσιακό επίπεδο, το 1998 η Ευρωπαϊκή Επιτροπή ίδρυσε, ως προελέχθη, το Σύστημα Επιτήρησης EARSS και το 2001 δημοσιεύθηκε η Στρατηγική της Κοινότητας κατά της AMR. Οι συστάσεις του Ευρωπαϊκού Συμβουλίου για τη συνετή χρήση αντιμικροβιακών τόσο στον άνθρωπο όσο και στα ζώα (πχ. από 2006 απαγόρευση χρήσης

<sup>19</sup> Σημειωτέον ότι ο Σύνδεσμος ΕΦΕΧ έχει θεσπίσει το «Μανιφέστο για την Αυτοφροντίδα» με στόχο την προώθηση της αυτοθεραπείας στη χώρα μας (2016).

αντιμικροβιακών ως αυξητικών παραγόντων σε ζώα) ακολούθησαν το έτος 2002. Το 2011, η Ευρωπαϊκή Επιτροπή εξέδωσε ένα Έγγραφο Επικοινωνίας πάνω στο Σχέδιο Δράσης κατά των αναδυόμενων απειλών από την AMR (COM (2011)748 final). Αυτό επικαιροποιήθηκε μέσω της υιοθέτησης, εν έτει 2017, του Ευρωπαϊκού Σχεδίου Δράσης «One Health» κατά της AMR λόγω της ευρείας συναίνεσης ότι η AMR επηρεάζει τους αλληλοεξαρτώμενους και αλληλένδετους τομείς υγείας των ανθρώπων, των ζώων και του περιβάλλοντος. Το εν λόγω Σχέδιο Δράσης στοχεύει να α) μετατρέψει την ΕΕ σε περιοχή βέλτιστης πρακτικής, β) προωθήσει την έρευνα, την ανάπτυξη και την καινοτομία και γ) διαμορφώσει την παγκόσμια ατζέντα. Η AMR συγκαταλέγεται στον κατάλογο των ειδικών ζητημάτων υγείας στην Απόφαση της Επιτροπής υπ' αριθ. 1082/2013/ΕΕ του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου και του Συμβουλίου της 22 Οκτωβρίου 2013 σχετικά με τις σοβαρές διασυννοριακές απειλές για την υγεία και τη Συμπληρωματική Απόφαση της Επιτροπής (ΕΕ) 2018/945 της 22 Ιουνίου 2018 για τις μεταδοτικές ασθένειες και τα συναφή ειδικά ζητήματα υγείας που πρέπει να ενταχθούν σε επιδημιολογική επιτήρηση.

Και σε παγκόσμιο επίπεδο, υπάρχει ισχυρή πολιτική κινητοποίηση σχετικά με τη μικροβιακή αντοχή. Η AMR ενσωματώθηκε στις ατζέντες των ομάδων κρατών G7 και G 20 και αποτελεί κεντρικό πυρήνα στην Ατζέντα Ασφαλείας για την Παγκόσμια Υγεία. Οι προσπάθειες κατέληξαν στη θέσπιση του Παγκοσμίου Σχεδίου Δράσης του ΠΟΥ το 2015 που υιοθέτησε την προσέγγιση «One Health» και εισηγήθηκε την ανάπτυξη Εθνικών Σχεδίων Δράσης (NAPs) έως το 2017.

Παραταύτα, όπως καταλήγει η Ομάδα Συντονισμού των Ηνωμένων Εθνών για την AMR (UN Interagency Coordination Group on Antimicrobial Resistance - IACG), η πρόοδος υπήρξε ασύμμετρη και η ικανότητα των κρατών να εφαρμόσουν τα εν λόγω Σχέδια συναντά εμπόδια λόγω της έλλειψης επαρκών ανθρώπινων και χρηματοδοτικών πόρων, της χαμηλής ικανότητας των εθνικών συστημάτων υγείας και των αδυναμιών στη διακυβέρνηση και το συντονισμό. Ελάχιστα κράτη της ΕΕ / ΕΟΠ έχουν εκπονήσει NAPs εκ των οποίων μόνο η μειοψηφία έχει καθορίσει συγκεκριμένες πηγές χρηματοδότησης για την εφαρμογή τους. Οι επενδύσεις στις δράσεις δημόσιας υγείας για την αντιμετώπιση της AMR παραμένουν ανεπαρκείς.

Σύμφωνα με την από Ιανουάριο 2016 έκθεση του ΠΟΥ, η αντιμετώπιση της ανθεκτικότητας των βακτηρίων στα αντιμικροβιακά θα πρέπει να στηριχθεί σε πέντε στρατηγικούς πυλώνες:

I. στην ορθολογική χρήση των αντιμικροβιακών για τη διατήρηση της αποτελεσματικότητας των υφιστάμενων αλλά και των αντιμικροβιακών επόμενης γενιάς,

- II. στην ορθολογική συνταγογράφηση,
- III. στην ανάπτυξη και έγκριση νέων αντιμικροβιακών,
- IV. στην ανάπτυξη νέων μοριακών τεχνικών για την ανίχνευση γονιδίων αντοχής, και
- V. στην οικονομική ενίσχυση και θέσπιση προγραμμάτων επιτήρησης της μικροβιακής αντοχής.

Προηγείται ασφαλώς ανέκαθεν η λήψη δραστικών μέτρων πρόληψης και ελέγχου των λοιμώξεων (O' Neill 2016).

Με το Παγκόσμιο Σχέδιο Δράσης κατά της AMR του ΠΟΥ εναρμονίζεται και ο OECD, ο οποίος προτείνει τρία κύρια πακέτα παρεμβάσεων ενσωματωμένα σε συμπαγείς στρατηγικές για τη μεγιστοποίηση του υγειονομικού και οικονομικού οφέλους:

- I. Το πρώτο πακέτο παρεμβάσεων, για τα νοσοκομεία, περιλαμβάνει την υγιεινή των χεριών, τα προγράμματα διαχείρισης αντιβιοτικών και τη βελτίωση της περιβαλλοντικής υγιεινής στα νοσηλευτικά ιδρύματα.
- II. Το δεύτερο πακέτο παρεμβάσεων, για την κοινότητα, περιλαμβάνει την καθυστέρηση στη συνταγογράφηση αντιβιοτικών, τις καμπάνιες μέσω των ΜΜΕ και τη χρήση διαγνωστικών rapid tests.
- III. Το τρίτο πακέτο είναι ένα μείγμα παρεμβάσεων που περιλαμβάνονται στα πρώτο και δεύτερο πακέτα.

Εκτιμάται ότι τα συγκεκριμένα πακέτα αποτελούν αποτελεσματικές και οικονομικά αποδοτικές παρεμβάσεις οι οποίες θα σώσουν χιλιάδες ζωές και θα άγουν στη μακροπρόθεσμη εξοικονόμηση δημοσίων δαπανών υγείας, η οποία υπερβαίνει κατά πολύ το κόστος εφαρμογής τους. Επί παραδείγματι, έχει υπολογισθεί ότι η προώθηση της συνετής χρήσης αντιβιοτικών και η βελτίωση της υγιεινής στο νοσοκομειακό τομέα κοστίζουν μόλις 0.15 Ευρώ έως 1.13 Ευρώ κατά κεφαλήν ετησίως με απόσβεση σε μόλις ένα έτος, καταλήγοντας στην εξοικονόμηση περίπου 1.4 δισεκατομμυρίων Ευρώ ανά έτος στις χώρες της ΕΕ / ΕΟΠ. Εν γένει, τα ως άνω τρία προτεινόμενα πακέτα υπολογίστηκε ότι θα μείωναν την επιβάρυνση που προκαλείται από την AMR στη δημόσια υγεία αντίστοιχα κατά 85%, 23% και 73% ενώ θα εξοικονομούσαν δημόσια δαπάνη αντίστοιχα 3.0, 0.7 και 2.0 Ευρώ κατά κεφαλήν ετησίως (OECD 2018).

Υπό αυτό το πρίσμα, οι παρεμβάσεις θα πρέπει να επικεντρωθούν:

- II.I** στη συμπερίληψη της μικροβιακής αντοχής ως παράγοντα που θα πρέπει να αιτιολογείται ειδικώς κατά την προώθηση, συνταγογράφηση, χορήγηση αντιμικροβιακών φαρμάκων σε ασθενείς (Pinder et al 2015),

**II.II** στην αποφυγή, όταν είναι εφικτό, χορήγησης αντιβιοτικών δραστικών ουσιών ευρέος φάσματος καθώς η στόχευση με αποτελεσματικό και ακριβή τρόπο της εξουδετέρωσης συγκεκριμένων μικροοργανισμών είναι λιγότερο πιθανό να δημιουργήσει αντοχή,

**II.III** στην επιτήρηση και τον έλεγχο τήρησης αυστηρών μέτρων καθαριότητας και απολύμανσης, αποστείρωσης υγειονομικού υλικού και κανόνων υγιεινής στις δομές νοσοκομειακής και εξωνοσοκομειακής περίθαλψης για την ελαχιστοποίηση εξάπλωσης των λοιμώξεων από ανθεκτικά βακτήρια<sup>20</sup>,

**II.IV** στην αλλαγή συμπεριφοράς της διοίκησης (top – down approach) για τη γεφύρωση του χάσματος μεταξύ κατευθυντηρίων οδηγιών και κλινικής πραγματικότητας και στη διάθεση πόρων για την εφαρμογή μέτρων πρόληψης και ελέγχου της διασποράς πολυανθεκτικών λοιμώξεων σε όλα τα επίπεδα (διοίκηση, ιατρονοσηλευτικό προσωπικό, προσωπικό καθαριότητας κλπ.) (Charani et al 2011),

**II.V** στη διοργάνωση ενημερωτικών εκστρατειών, διανομή εντύπων, φυλλαδίων, αναρτήσεων στα social media κλπ. για την ανάδειξη της σπουδαιότητας της τήρησης απλής καθημερινής ρουτίνας πρόληψης και προφύλαξης, όπως π.χ. η υγιεινή των χεριών, που θα απευθύνεται σε όλες τις πληθυσμιακές ομάδες αναφοράς.

---

<sup>20</sup> Η **Υγιεινή των χεριών** αποτελεί το βασικότερο και πρωταρχικό μέτρο πρόληψης των νοσοκομειακών λοιμώξεων και ταυτόχρονα δείκτη ποιότητας των παρεχόμενων υπηρεσιών υγείας. Επίσης αποτελεί και έναν από τους δείκτες υποχρεωτικής επιτήρησης στον οποίο πρέπει να συμμετέχουν τα νοσοκομεία αποστέλλοντας τα δεδομένα καταγραφής τους στον ΕΟΔΥ (ΚΕΕΛΠΝΟ 2007).

Ο ΕΟΔΥ τον 10ο /2018 απέστειλε πρόσκληση συμμετοχής σε όλα τα νοσοκομεία της Αττικής (1ης και 2ης ΔΥΠΕ), για την εφαρμογή πιλοτικού προγράμματος για την προώθηση της Υγιεινής των Χεριών στα ελληνικά νοσοκομεία, με επίκεντρο την αλλαγή κουλτούρας σχετικά με την εφαρμογή του σημαντικότερου μέτρου πρόληψης των νοσοκομειακών λοιμώξεων, το οποίο βασίζεται στους παρακάτω άξονες:

1. την ευαισθητοποίηση και ενημέρωση της Διοίκησης και των Υπεύθυνων των Κλινικών Τμημάτων των νοσοκομείων,
2. την ενίσχυση του Δικτύου για την εφαρμογή της Υγιεινής των Χεριών του ΕΟΔΥ στα ελληνικά νοσοκομεία,
3. την εφαρμογή αποτελεσματικών εκπαιδευτικών διαδικασιών ανάλογα με την κατηγορία επαγγελματιών υγείας αλλά και με το κλινικό τμήμα,
4. την ανάπτυξη εργαλείων προώθησης της εφαρμογής της υγιεινής των χεριών στο νοσοκομειακό περιβάλλον από το προσωπικό και τους επισκέπτες,
5. την επιτήρηση της συμμόρφωσης της Υγιεινής των Χεριών,
6. την αξιολόγηση των αποτελεσμάτων της επιτήρησης και στην ενημέρωση του προσωπικού,
7. την βελτίωση της συμμόρφωσης με την κυκλική εφαρμογή εκπαιδευτικών και παρεμβατικών δράσεων.

### 5.2.2 Εφαρμογή ASP' S

Προγράμματα Διαχείρισης Αντιβιοτικών (Antibiotic Stewardship Programs - ASP's) έχουν τεθεί σε προαιρετική εφαρμογή σε κάποιες χώρες και έχουν αναδειχθεί ως εξόχως αποδοτικά. Τα εν λόγω Προγράμματα υποστηρίζουν την τεκμηρίωση της κλινικής απόφασης σχετικά με τη χορήγηση της πλέον ενδεδειγμένης αντιμικροβιακής δραστικής ουσίας (ή συνδυασμού) που στοχεύει σε συγκεκριμένο βακτηριακό παράγοντα, σε σωστή δοσολογία και διάρκεια θεραπείας, μετά από στάθμιση κινδύνου / οφέλους για την υγεία του ασθενούς. Μάλιστα, οι θεράποντες καλούνται να μεταβάλουν ή να διακόψουν την αντιμικροβιακή αγωγή μετά από 48-72 ώρες λαμβάνοντας υπόψη την αποτελεσματικότητα της αγωγής, την εξέλιξη της νόσου και τα μικροβιολογικά ευρήματα.

Η υποστήριξη της κλινικής απόφασης παρέχεται μέσω της πρόσβασης σε ιατρικά δεδομένα που παρέχουν τα Ηλεκτρονικά Αρχεία Υγείας. Με τη χρήση των νέων τεχνολογιών (ειδικού software) και την αλγοριθμική επεξεργασία των επιδημιολογικών δεδομένων μπορεί να επιλεγεί η βέλτιστη αντιμικροβιακή αγωγή όταν παρατηρείται ότι ένα σχήμα συσχετίζεται με υψηλότερη μικροβιακή αντοχή και / ή συνηθέστερα εμφανιζόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες λόγω υψηλής ανθεκτικότητας του βακτηριακού παράγοντα στη συγκεκριμένη αγωγή ή υψηλής τοξικότητας της τελευταίας.

Εκτός του προφανούς οφέλους των εν λόγω Προγραμμάτων στην κλινική πρακτική, η υιοθέτησή τους σε μεγαλύτερη κλίμακα θα συνδράμει στην ενημέρωση και επικαιροποίηση των επιδημιολογικών δεδομένων που ανταλλάσσονται σε συμβατή μορφή και συνακόλουθα στην εξάλειψη των τεχνικών εμποδίων και των περιορισμών διακίνησης / ανταλλαγής πληροφοριών ανάμεσα στις διάφορες βάσεις δεδομένων. Η δε επέκταση της εφαρμογής των ASPs σε παγκόσμια κλίμακα θα επιτύχει εν τέλει τον αποτελεσματικό διασυννοριακό έλεγχο της διασποράς μεταδιδόμενων λοιμώξεων.

### 5.2.3 Διεξαγωγή Ερευνών / Συλλογή, Επεξεργασία, Διακίνηση και Επικαιροποίηση Επιδημιολογικών Δεδομένων

Παρά το γεγονός ότι κατά τις τελευταίες δεκαετίες έχει καταστεί πλήρως αντιληπτό ότι η μικροβιακή αντοχή αποτελεί κρίσιμο παράγοντα υποβάθμισης της συνδρομής των αντιμικροβιακών φαρμάκων στη μείωση νοσηρότητας και θνησιμότητας του παγκόσμιου πληθυσμού, εξακολουθούν να υφίστανται περιορισμοί στην κατανόηση των αιτιών, των παραγόντων και της πληθυσμιακής κατανομής της. Η ενθάρρυνση της διενέργειας καλά

σχεδιασμένων μελετών μεγάλης κλίμακας σε αντιπροσωπευτικές ομάδες του πληθυσμού (ομάδες υψηλού κινδύνου, επαγγελματίες υγείας κλπ.), όπως επί παραδείγματι η παρούσα μελέτη, υπογραμμίζει την ανάγκη για εξαγωγή επιδημιολογικών δεδομένων όχι μόνο ποσοτικών αλλά και ποιοτικών προκειμένου να επικαιροποιηθούν τα εργαλεία, οι διαδικασίες και οι μηχανισμοί προληπτικής και κατασταλτικής φύσεως που στοχεύουν στην αντιμετώπισή της.

Θα πρέπει, ωστόσο, να λαμβάνονται υπόψη οι περιορισμοί των μελετών, τα τεχνικά προσκόμματα, οι ανισότητες στις αναφορές και οι ασυνέπειες στην πληρότητα και την αξιοπιστία των ηλεκτρονικών συστημάτων υγείας ιδίως στα αναπτυσσόμενα Κράτη, που έχουν ως αποτέλεσμα την αλλοίωση της ποιότητας των ερευνητικών πορισμάτων και των επιδημιολογικών δεδομένων. Πράγματι, διαπιστώνεται μεγάλο χάσμα στα ευρήματα σχετικά με τις βακτηριακές λοιμώξεις στην κοινότητα ενώ η απουσία καταγραφής δεδομένων ή η αναφορά δεδομένων χαμηλής ποιότητας προέρχεται κυρίως από τις περιοχές της Αφρικής και της Ανατολικής Μεσογείου και τις λοιπές χώρες μεσαίου και χαμηλού εισοδήματος.

Καθίσταται λοιπόν κρίσιμη η ενίσχυση των υφιστάμενων προγραμμάτων επιτήρησης της AMR που διευκολύνουν τον εντοπισμό και την ταυτοποίηση πληθυσμιακών ομάδων υψηλού κινδύνου και καταγράφουν τη συχνότητα εμφάνισης και την κατηγορία της λοίμωξης για την τροφοδοσία με συμβατά και αξιόπιστα δεδομένα των διεθνών συστημάτων επιτήρησης όπως το EARS – Net, το ESAC – Net, το HAI-Net, το CAESAR, το AMCE, το ESVAC και το GLASS.

Χρειάζεται, περαιτέρω, η ολιστική επιτήρηση της εξελικτικής πορείας της μικροβιακής αντοχής σε ανθρώπους, ζώα, τρόφιμα και περιβάλλον για την εξαγωγή δεδομένων που θα βοηθήσουν στην αξιολόγηση των πολυπαραγοντικών αιτιών γέννησης των παθογόνων, ανάπτυξης της βακτηριακής ανθεκτικότητας στα έμβια όντα και του εντοπισμού δυνητικών πηγών μετάδοσης. Με αυτόν τον τρόπο, σε εναρμόνιση με την προσέγγιση «One Health», θα αποκτηθεί πιο συνεκτική αντίληψη των προγνωστικών της μικροβιακής αντοχής, ως πολυδιάστατου, διατομεακού ζητήματος. Η καθίδρυση ενός Κεντρικού Παρατηρητηρίου θα μπορούσε να αποτελέσει τη βάση επιδημιολογικών μελετών μεγάλης κλίμακας, σε εθνικό και υπερεθνικό επίπεδο (Schweitzer et al 2020, Núñez-Núñez et al 2018, Tacconelli et al 2016).

### 5.3 ΕΠΙ ΤΗΣ ΦΑΡΜΑΚΟΕΠΑΓΡΥΠΝΗΣΗΣ

Θα πρέπει να σχεδιασθούν οι κατάλληλες παρεμβάσεις προκειμένου να γίνει κατανοητή από όλους τους εμπλεκόμενους η σπουδαιότητα ανάληψης πρωτοβουλιών για την αυτόβουλη παρατήρηση, καταγραφή και αναφορά των εμφανιζόμενων ανεπιθύμητων ενεργειών των αντιμικροβιακών φαρμάκων προκειμένου να εμπλουτισθούν τα επιδημιολογικά δεδομένα που θα άγουν σε αναβάθμιση της ασφάλειας των χορηγούμενων δραστικών ουσιών. Σε αυτό το πλαίσιο, κρίνεται υποχρεωτική:

**III.I** η ενίσχυση του ρόλου του ΕΟΦ για την πραγματοποίηση δράσεων ειδικά προσανατολισμένων στη βελτίωση των ποσοστών αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών από άπαντες τους επαγγελματίες υγείας, με αντικείμενο α) τη συνεχή εκπαίδευση και ενημέρωση των εμπλεκόμενων για τη σπουδαιότητα αναφοράς<sup>21</sup>, και β) την παροχή κινήτρων για τη χρήση του ηλεκτρονικού συστήματος αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών των αντιβιοτικών φαρμάκων,

**III.II** η δημιουργία ενιαίου ΟΠΣ για τη συλλογή, επεξεργασία και διακίνηση επικαιροποιημένης πληροφορίας σχετικά με τις ανεπιθύμητες ενέργειες των αντιμικροβιακών στην οποία θα έχουν πρόσβαση όλοι οι εμπλεκόμενοι επαγγελματίες υγείας και φορείς (Πανεπιστήμια, Ερευνητικά Ινστιτούτα, Μικροβιολογικά Εργαστήρια, Φορείς Υγειονομικής Περίθαλψης, Υπουργείο Υγείας κλπ.),

**III.III** η εκπόνηση πρωτοκόλλων υποστήριξης των ασθενών σχετικά με τον τρόπο διαχείρισης των παθήσεών τους, την προστασία τους από τους δυνητικούς κινδύνους χρήσης αντιμικροβιακών και την επισήμανση της διαδικασίας γνωστοποίησης των ανεπιθύμητων ενεργειών που ενδέχεται να εμφανισθούν, για να διασφαλιστεί η δυνατότητα ενεργής συμμετοχής τους στα Συστήματα Υποβολής Αναφορών.

### 5.4 ΕΡΕΥΝΑ & ΑΝΑΠΤΥΞΗ (R & D)

#### 5.4.1 Εφαρμογή μεθόδων ταχείας διάγνωσης στην κλινική πρακτική

Η πλειονότητα των αντιμικροβιακών χορηγείται εξωνοσοκομειακά βάσει «εμπειρικής διάγνωσης» ή κατά την «επαγγελματική κρίση» ιατρών ή φαρμακοποιών,

<sup>21</sup> Για τη βελτίωση των ποσοστών αναφοράς μέσω της κίτρινης κάρτας από τους συμμετέχοντες σε εξ αποστάσεως εκπαίδευση σχετικά με τη φαρμακοεπαγρύπνιση βλ. μελέτη σε Bracchi et al 2005.



δηλαδή κατά το δοκούν, χωρίς την αξιοποίηση μικροβιολογικών ή άλλων ευρημάτων. Είναι επίσης γνωστό, ότι οι περισσότερες διαγνωστικές μέθοδοι για τη διαπίστωση του τύπου της λοίμωξης είναι χρονοβόρες (λ.χ. καλλιέργεια επί 36 ώρες).

Καθίσταται λοιπόν επιτακτική η υιοθέτηση και εφαρμογή εργαλείων ταχείας διάγνωσης του τύπου της λοίμωξης (βακτηριακής ή ιογενούς) και του είδους του βακτηριακού παράγοντα που θα συναρτά τη συνταγογράφηση με συγκεκριμένα κλινικά ευρήματα, θα μειώσει την περιττή χρήση αντιμικροβιακών και / ή θα κατευθύνει τη συνταγογράφηση προς αντιμικροβιακά στοχευμένου φάσματος με αποτέλεσμα τη διατήρηση της δραστηριότητάς τους και συνακόλουθα την επιβράδυνση της ανάπτυξης μικροβιακής αντοχής.

Κοινώς, θα πρέπει να προωθηθεί η καινοτομία για την τεκμηριωμένη υποστήριξη της κλινικής απόφασης (Health Technology Assessment - HTA) με αφομοίωση της ταχείας διάγνωσης σε όλα τα επίπεδα και τους τομείς υγειονομικής περίθαλψης, η οποία περαιτέρω θα άγει στην αποκλιμάκωση της αρχικής εμπειρικής διάγνωσης μέσω της εργαστηριακής τεκμηρίωσης της νόσου.

#### **5.4.2 Ανακάλυψη νέων αντιμικροβιακών δραστικών ουσιών**

Οι κίνδυνοι που ανακύπτουν από την αυξανόμενη εμφάνιση πολυανθεκτικών βακτηρίων παλαιότερα εξισορροπούσαν μέσω της ανακάλυψης νέων κατηγοριών αντιμικροβιακών. Ωστόσο, τα τελευταία 30 χρόνια δεν έχει υπάρξει καμία καινοτόμα ανακάλυψη σε αυτόν τον τομέα. Η φαρμακευτική ανάπτυξη περιορίστηκε κυρίως σε δομικές αλλαγές ήδη υφιστάμενων χημικών ενώσεων.

Στην πραγματικότητα, για τη δημιουργία νέων φαρμάκων απαιτούνται χρονοβόρες και κοστοβόρες έρευνες που στην πλειοψηφία τους αποτυγχάνουν και κατ' επέκταση είναι αποτρεπτικές. Σύμφωνα με τον EFPIA (European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations, 2012), για κάθε 10.000 ουσίες που συντίθενται στο εργαστήριο, κατά μέσο όρο μόνο μία με δύο θα περάσουν επιτυχώς όλες τις φάσεις αξιολόγησης και θα βγουν στην αγορά. Πρόκειται για πολλά υποσχόμενα μόρια που έφτασαν σε τελικό στάδιο κλινικών δοκιμών και τελικά για διάφορους λόγους απέτυχαν να βγουν στην αγορά. Επιπλέον, ο χρόνος που απαιτείται για ένα φάρμακο από τη σύνθεσή του στο εργαστήριο μέχρι να φθάσει με την τελική του μορφή στην αγορά είναι μεγάλος καθώς εκτιμάται ότι υπερβαίνει τη δεκαετία. Τέλος δεν πρέπει να παροράται το γεγονός ότι υπάρχουν και

περιπτώσεις φαρμάκων των οποίων ανακαλείται η άδεια κυκλοφορίας και αποσύρονται από την αγορά, μετά την εμπορική τους διάθεση.

Το κόστος έρευνας και ανάπτυξης για τη σύνθεση μιας φαρμακευτικής ουσίας είναι τεράστιο, ενδεικτικά για το έτος 2005 είχε υπολογισθεί σε € 1,059 εκατομμύρια (Di Masi & Grabowski 2007). Τα υψηλά ποσοστά αποτυχίας καθώς και ο συνεχώς αυξανόμενος αριθμός κλινικών δοκιμών που απαιτούνται για να πάρει ένα φάρμακο έγκριση από τις αρμόδιες ρυθμιστικές αρχές αποτελούν τους πιο βασικούς λόγους εκτίναξης του κόστους. Τα παραπάνω δημιουργούν εμπόδια εισόδου στην αγορά του φαρμάκου για πολλές εταιρίες, πλην των εταιρειών γενοσήμων και ασκούν ασφυκτική πίεση για μεγάλη κερδοφορία σε οποιοδήποτε επιτυχημένο μόριο. Κοινώς, για να μπορούν οι εταιρίες να ανταποκριθούν σε αυτά τα μεγέθη, χρειάζονται συνεχώς νέες επενδύσεις ώστε να παραχθούν νέα επιτυχημένα μόρια τα οποία θα πρέπει να είναι πολλαπλάσια κερδοφόρα για να καλύψουν το δικό τους κόστος έρευνας και ανάπτυξης αλλά και των υπολοίπων μορίων που εγκαταλείφθηκαν κατά το πειραματικό στάδιο. Σημειωτέον ότι το ιδιαίτερα υψηλό κόστος, στην περίπτωση των φαρμακοβιομηχανιών, χρηματοδοτείται ως επί το πλείστον από ίδια κεφάλαια.

Επιτάσσεται λοιπόν ο διαμοιρασμός των κινδύνων και του κόστους της φαρμακευτικής έρευνας ανάμεσα σε περισσότερους εμπλεκόμενους (κράτη, βιομηχανικοί εταίροι, ακαδημαϊκά ιδρύματα, ερευνητικοί φορείς κλπ.) και η παροχή κινήτρων, οικονομικών ενισχύσεων, επιδοτήσεων, επιχορηγήσεων και λοιπών χρηματοδοτικών εργαλείων σε καινοτόμες δράσεις για την ανάπτυξη και ενδεχόμενη διάθεση στην αγορά νέων αντιβιοτικών φαρμάκων αλλά και εμβολίων.

Η μικροβιακή αντοχή έχει πλέον αναπτυχθεί σε τόσο πολλούς παθογόνους παράγοντες που, το 2016, ο ΠΟΥ ανέπτυξε έναν Κατάλογο Προτεραιοποίησης των Παθογενών Παραγόντων (PPL) που είναι ανθεκτικοί στα αντιβιοτικά για να υποστηρίξει την έρευνα και ανάπτυξη νέων και αποτελεσματικών φαρμάκων και εμβολίων (WHO 2017). Τη συγκεκριμένη δράση ακολούθησαν συστάσεις με έμφαση στις απειλές που διατρέχει η ανθρωπότητα από έναν αριθμό υπο ερευνούμενων ανθεκτικών βακτηρίων τα οποία επειγόντως απαιτούν αναβαθμισμένη και επικεντρωμένη επένδυση σε έρευνα και ανάπτυξη. Ταυτόχρονα διακηρύσσεται ότι η αξία της ανοσοποίησης στην καταπολέμηση της AMR θα πρέπει να ενσωματωθεί στις αποφάσεις ανάπτυξης και χρήσης εμβολίων (Tacconelli et al 2018).

Η Έκθεση του ΠΟΥ μεταξύ άλλων περιέλαβε τις ακόλουθες συστάσεις: Οι στρατηγικές έρευνας και ανάπτυξης φαρμάκων θα πρέπει να επικεντρωθούν επειγόντως

σε νέα αντιβιοτικά κυρίως κατά του είδους *Mycobacterium tuberculosis* και των πολυανθεκτικών Gram αρνητικών βακτηρίων που προκαλούν παγκοσμίως οξείες κλινικές λοιμώξεις τόσο στο νοσοκομειακό τομέα όσο και στην κοινότητα. Οι στρατηγικές θα πρέπει να περιλαμβάνουν αντιβιοτικά κατά των πιο συνήθων βακτηρίων της κοινότητας όπως *Salmonella* spp., *Campylobacter* spp., *Helicobacter pylori*, *Neisseria gonorrhoeae* και Εντεροβακτηρίων ανθεκτικών στις κεφαλοσπορίνες τρίτης γενιάς. Η έρευνα και ανακάλυψη νέων αντιβιοτικών κατηγοριών με καινοτόμους στόχους και μηχανισμούς δράσης τίθεται ως επείγουσας προτεραιότητας. Οι στρατηγικές ανάπτυξης θα πρέπει να λαμβάνουν υπόψη την ανάγκη για νέα αντιβιοτικά για παιδιατρική χρήση και σε μορφές (π.χ. από στόματος) φιλικές στο χρήστη (Kostyanev et al 2016, Woolhouse et al 2016, ECDC 2015, Marsh et al 2014, Morgan & Astolfi 2013).

Θα πρέπει να ευρεθούν τα χρηματοδοτικά εργαλεία για βιώσιμη επένδυση που λαμβάνει υπόψη τις ανάγκες όλων των κρατών και αύξηση των επενδύσεων σε νέα φάρμακα, διαγνωστικά εργαλεία, εμβόλια και άλλες παρεμβάσεις. Εδώ εντάσσονται υποστηρικτικές ενέργειες όπως Market Entry Rewards (MERs), δηλαδή κίνητρα επιβράβευσης για νεοεισερχόμενες επιχειρήσεις στον κλάδο ή Αγορά Δικαιωμάτων Αντιβιοτικών (Options Market for Antibiotics - OMA). Πρόσφατες διακρατικές χρηματοδοτικές πρωτοβουλίες περιλαμβάνουν το Βιοφαρμακευτικό Επιταχυντή Combating Antibiotic Resistant Bacteria Biopharmaceutical Accelerator (CARB-X) και την Παγκόσμια Συνεργασία για την Έρευνα & Ανάπτυξη Αντιβιοτικών (Global Antibiotic Research & Development Partnership -GARDP).

Σε αυτό το πλαίσιο, επιτάσσεται η ανάπτυξη μιας ενιαίας φαρμακευτικής αγοράς μέσω της ενίσχυσης του ανταγωνισμού και του ερευνοκεντρικού χαρακτήρα (Sorenson & Kanavos 2011, Kanavos & Vandonos 2011). Οι κυβερνήσεις και οι σχετικοί παγκόσμιοι φορείς πρέπει να ξεκινήσουν ταχείες εργασίες ανάπτυξης, εφαρμογής και λειτουργίας των παγκόσμιων συστημάτων χρηματοπιστωτικής υποστήριξης της αντιβιοτικής και διαγνωστικής ανάπτυξης και χρήσης, μέσω μηχανισμών αύξησης εσόδων από νέες πηγές. Η ομάδα χωρών G 20 πρέπει να αναλάβει ηγετικό ρόλο σε συγκεκριμένες πτυχές της παγκόσμιας αντίδρασης στην AMR, ιδιαίτερα για την ανάπτυξη και εφαρμογή νέων μοντέλων παροχής κινήτρων για τη στήριξη της ανάπτυξης νέων αντιβιοτικών, διαγνωστικών εργαλείων και εμβολίων.

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

### I. ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ - ΑΡΘΡΟΓΡΑΦΙΑ

**Βατόπουλος Α.** (2010), «Η μικροβιακή αντοχή στα αντιβιοτικά. Ένα σημαντικό άγνωστο πρόβλημα της δημόσιας υγείας», Καθηγητής Μικροβιολογίας, Εθνική Σχολή Δημόσιας Υγείας

**Βιζιριανάκης Ι.** (2016), Κλινική φαρμακοκινητική: Βασικές αρχές της φαρμακευτικής αγωγής στην κλινική πράξη, Θεσσαλονίκη, Εκδόσεις Σταμούλης Αντ.

**Λεγάκης Ν. Ι., Χαλεβελάκης Γ.Ε., Περόγαμβρος Α.Η.** (2008), Αντιμικροβιακά Φάρμακα & Κλινική Προσέγγιση των Λοιμώξεων, Αθήνα, Εκδόσεις Π.Χ. Πασχαλίδης

**Μαρσέλος Μ.** (2009), Ιατρική φαρμακολογία. Ερωτήσεις και Απαντήσεις, Εκδόσεις Gutenberg

**Μπελτέ Ο.-Α.** (2017), Βοηθός Φαρμακείου. Πρακτική εφαρμογή στην ειδικότητα. Συνταγολογία & Νομοθεσία, Εκδόσεις Πατάκη

**Σπαντιδέας Α.** (2008), Φαρμακευτικός και θεραπευτικός οδηγός, Αθήνα, Εκδόσεις Παρισιάνου Μ.

### II. ΞΕΝΗ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ - ΑΡΘΡΟΓΡΑΦΙΑ

#### II.I ΞΕΝΗ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

**Berkow R., Beers M.H.** (1999), The Merck Manual of Diagnosis and Therapy. 17th ed., eds., Whitehouse Station, NJ: Merck Company

**Calderon C.B., Sabundayo B.P.** (2007), Antimicrobial Classifications: Drugs for Bugs. (1st Edn.). In Schwalbe R, Steele-Moore L, Goodwin AC. Antimicrobial Susceptibility Testing Protocols. CRC Press. Taylor & Frances group

**Greenwood, D. et al.** (2010), ΙΑΤΡΙΚΗ ΜΙΚΡΟΒΙΟΛΟΓΙΑ. 6. σ.λ., Επιμέλεια Αθανάσιος Τσάκρης, Τόμος 1, Κεφάλαιο 27, Ιατρικές Εκδόσεις Π. Χ. Πασχαλίδης

**Murray P.R., Rosenthal K.S., Pfaller M.A.** (2016), Medical Microbiology. Eighth Edition

**Kucers A., Bennett N.McK.** (1987), The Use of Antibiotics Hardcover, M. Bennett (Editor)

**Polit D.F., Hungler B.P.** (1991), Nursing Research Principles and Methods. 4<sup>th</sup> Edition. JB Lippincott Company. Philadelphia

**Reiner R.** (1982), Antibiotics: An introduction. Ed. Roche, Basle, Switzerland

**Walsh C. PhD, Wencewicz T., PhD** (2016), Antibiotics: Challenges, Mechanisms, Opportunities, ASR Press Washington DC, American Society for Microbiology, Kindle Edition

## II.II ΞΕΝΗ ΑΡΘΡΟΓΡΑΦΙΑ

**Adriaenssens N., Coenen S., Versporten A., Muller A., Vankerckhoven V., Goossens H.** (2011), European Surveillance of Antimicrobial Consumption (ESAC): quality appraisal of antibiotic use in Europe. J Antimicrob Chemother. Dec;66

**Akazawa M., Imai H., Igarashi A., Tsutani K.** (2010), Potentially inappropriate medication use in elderly Japanese patients., Am J Geriatr Pharmacother. Apr;8(2):146-60

**Avery A.J., Rodgers S., Cantrill J.A., Armstrong S., Cresswell K., Eden M., Elliott R.A., Howard R., Kendrick D., Morris C.J., Prescott R.J., Swanwick G., Franklin M., Putman K., Boyd M., Sheikh A.** (2012), A pharmacist-led information technology intervention for medication errors (PINCER): a multicentre, cluster randomised, controlled trial and cost-effectiveness analysis., Lancet. Apr 7;379(9823):1310-9

**Baehren D.F., Marco C.A., Droz D.E.** (2010), A Statewide Prescription Monitoring Program Affects Emergency Department Prescribing Behaviors. Annals of Emergency Medicine. 56(1):19-23

**Balasopoulos T., Charonis A., Athanasakis K., Kyriopoulos J., Pavi E.** (2017), Why do generic drugs fail to achieve an adequate market share in Greece? Empirical findings and policy suggestions. Health Policy, 121:265–272

**Barrett F.F., McGehee R.F. Jr, Finland M.** (1968), Methicillin-resistant Staphylococcus aureus at Boston City Hospital. Bacteriologic and epidemiologic observations., N Engl J Med. Aug 29;279(9):441-8

**Bell B.G., Schellevis F., Stobberingh E., Goossens H., Pringle M.** (2014), A systematic review and meta-analysis of the effects of antibiotic consumption on antibiotic resistance., BMC Infect Dis. Jan 9;14:13

**Bigi C., Bocci G.** (2017), The key role of clinical and community health nurses in pharmacovigilance. Eur J Clin Pharmacol. Nov;73(11):1379-1387

**Borg M.A.** (2014), Cultural determinants of infection control behaviour: understanding drivers and implementing effective change. *J Hosp Infect.* Mar;86(3):161-8

**Bosch F, Rosich L.** (2008), The contributions of Paul Ehrlich to pharmacology: a tribute on the occasion of the centenary of his Nobel Prize., *Pharmacology*;82(3):171-9

**Bracchi R.C., Houghton J., Woods F.J., Thomas S., Smail S.A., Routledge P.A.** (2005), A distance-learning programme in pharmacovigilance linked to educational credits is associated with improved reporting of suspected adverse drug reactions via the UK yellow card scheme.

*Br J Clin Pharmacol* Aug;60(2):221-3

**Brolund A., Lagerqvist N., Byfors S., Struelens M.J., Monnet D.L., Albiger B. et al** (2019), Worsening epidemiological situation of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae in Europe, assessment by national experts from 37 countries, July 2018. *Euro Surveill.* Feb;24(9)

**Bush K., Bradford P.A.** (2016),  $\beta$ -Lactams and  $\beta$ -Lactamase Inhibitors: An Overview., *Cold Spring Harb Perspect Med.* Aug 1;6(8)

**Campagna J.D., Bond M.C., Schabelman E., Hayes B.D.** (2012), The use of cephalosporins in penicillin-allergic patients: a literature review., *J Emerg Med.* May;42(5):612-20

**Carone G., Schwierz C., and Xavier A.** (2012), Cost containment policies in public pharmaceutical spending in the EU, Economic Paper 461, European Commission, Brussels

**Cassini A., Högberg L.D., Plachouras D., Quattrocchi A., Hoxha A., Simonsen G.S. et al** (2019), 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.* Jan;19(1):56-66

**Charani E., Edwards R., Sevdalis N., Alexandrou B., Sibley E., Mullett D. et al.** (2011), Behaviour change strategies to influence antimicrobial prescribing in acute care: a systematic review. *Clin Infect Dis*;53(7):651–662

**Chiu S.K., Huang L.Y., Chen H., Tsai Y.K., Liou C.H., Lin J.C., Siu L.K., Chang F.Y., Yeh K.M.** (2017), Roles of ramR and tet(A) Mutations in Conferring Tigecycline Resistance in Carbapenem-Resistant *Klebsiella pneumoniae* Clinical Isolates. *Antimicrob Agents Chemother* 61: 8

**Cohen M.L.** (1992), Epidemiology of drug resistance: implication for a post antimicrobial era, *Science* 257:1050-55

**Coenen S., Ferech M., Haaijer-Ruskamp F.M., Butler C.C., Vander Stichele R.H., Verheij T.J. et al** (2007), European Surveillance of Antimicrobial Consumption (ESAC): quality indicators for outpatient antibiotic use in Europe. *Qual Saf Health Care*. Dec;16(6):440-5

**Cosgrove S.E., Carmeli Y.** (2003), The impact of antimicrobial resistance on health and economic outcomes., *Clin Infect Dis*. Jun 1;36(11):1433-7

**Dabaghzadeh, Fatemeh; Zihayat, Bahare; Sarafzadeh, Farhad.** (2017), «Influence of pharmacy students on the attitudes of medical students following an interprofessional course», *Education for Health* (Abingdon, England); 30(2)

**Daladaki E., Karakolias S., Kastanioti C., Polyzos N.** (2018), Analysis of out-of-hospital pharmaceutical prescribing and Health Insurance System expenditure, *Archives of Hellenic Medicine* 2018, 35(6):791–801

**D’Atri F., Arthur J., Blix H.S., Hicks L.A., Plachouras D., Monnet D.L. et al** (2019), Targets for the reduction of antibiotic use in humans in the Transatlantic Taskforce on Antimicrobial Resistance (TATFAR) part-ner countries. *Euro Surveill*. Jul;24(28)

**DiMasi J.A., Grabowski H.G.**(2007), Should the patent system for new medicines be abolished?, *Clin Pharmacol Ther*. Nov;82(5):488-90

**Eandi M., Zara G.P.** (1998), Economic impact of resistance in the community., *Int J Clin Pract Suppl*. Jun;95:27-38

**Eandi M., Zara G.P., Della Pepa C.** (2000), Application of pharmacoeconomics to the use of antibiotics., *Clin Microbiol Infect*. 6 Suppl 3:90-2

**Ebimicowei E., Ibemologi A.** (2006), Antibiotics: Classification and mechanisms of action with emphasis on molecular perspectives, *International Journal of Applied Microbiology and Biotechnology Research* Vol. 4(6), pp. 90-101

**Edgar T., Boyd S.D., Palamé M.J.** (2009), Sustainability for behaviour change in the fight against antibiotic resistance: a social marketing framework., *J Antimicrob Chemother*. Feb;63(2):230-7

**Edson R.S., Terrell C.L.** (1999), The aminoglycosides., *Mayo Clin Proc*. May;74(5):519-28

**Edwards I.R., Aronson J.K.** (2000), Adverse drug reactions: definitions, diagnosis and management, *Lancet*, 7:356, 1255-59

**Fekadu G., Dugassa D., Negera G.Z., Woyessa T.B., Turi E., Tolossa T., Fetensa G., Assefa L., Getachew M., Shibiru T.** (2020), Self-Medication Practices and Associated Factors Among Health-Care Professionals in Selected Hospitals of Western Ethiopia., Patient Prefer Adherence. Feb 20;14:353-361

**Figueiras A., Tato F., Fontañás J., Takkouche B., Gestal-Otero J.J.** (2001), Physicians' attitudes towards voluntary reporting of adverse drug events., J Eval Clin Pract. Nov;7(4):347-54

**Forrest R. D.** (1982), Early history of wound treatment., *Journal of the Royal Society of Medicine*, 75(3), 198–205

**Founou R.C., Founou L.L., Essack S.Y.** (2017), Clinical and economic impact of antibiotic resistance in developing countries: A systematic review and meta-analysis., PLoS One. Dec 21;12(12)

**Geitona M., Toska A., Souliotis K., Saridi M., Demetzos C.** (2015), Antibiotic Prescription Practices of Pediatricians and Pediatric Residents in Hospital Care in Greece., *Curr Drug Saf.*;10(3):221-6.

**Gilligan, Conor; Outram, Sue; Levett-Jones, Tracy.** (2104), «Recommendations from recent graduates in medicine, nursing and pharmacy on improving interprofessional education in university programs: a qualitative study». *BMC Medical Education*; Mar. 18; 14:52

**Girmeria C., Serrao A., Canichella M.** (2016), Epidemiology of Carbapenem Resistant Klebsiella pneumoniae Infections in Mediterranean Countries., *Mediterr J Hematol Infect Dis*. Jul 1;8(1)

**Goosens H., Ferech M., Stichele R., Elseviers M.** (2005), ESAC project Group outpatient antibiotic use in Europe and association with resistance: a cross-national data base study., *Lancet*, 365:579-87

**Gould K.** (2016), Antibiotics: from prehistory to the present day., *J Antimicrob Chemother*. Mar;71(3):572-5

**Goulding M.R.** (2004), Inappropriate medication prescribing for elderly ambulatory care patients., *Arch Intern Med*. Feb 9;164(3):305-12

**Gras M., Champel V., Masmoudi K., Liabeuf S.** (2020), Self-medication practices and their characteristics among French university students, *Therapie*. Feb 25

**Greene J.A., Kesselheim A.S.** (2010), Pharmaceutical marketing and the new social media. *N Engl J Med*.363(22):2087-2089

**Greer, Annette; Clay, Maria; Blue, Amy; Evans, Clyde; Garr, David.** (2014), «The status of interprofessional education and interprofessional prevention education in academic health centers: a national



baseline study». *Academic Medicine: Journal of the Association of American Medical Colleges*; 89(5):799-805

**Grigoryan L., Burgerhof J.G., Degener J.E., Deschepper R., Lundborg C.S., Monnet D.L., Scicluna E.A., Birkin J., Haaijer-Ruskamp F.M.** (2008), Determinants of self-medication with antibiotics in Europe: the impact of beliefs, country wealth and the healthcare system.; *Self-Medication with Antibiotics and Resistance (SAR) Consortium., J Antimicrob Chemother.* 2008 May;61(5)

**Gustafarro C.A., Steckelberg J.M.** (1991), Cephalosporin antimicrobial agents and related compounds., *Mayo Clin Proc.* Oct;66(10):1064-73

**Hall M., McCormack P., Arthurs N., Feely J.** (1995), The spontaneous reporting of adverse drug reactions by nurses., *Br J Clin Pharmacol.* Aug;40(2):173-5.

**Hawcutt D.B., Mainie P., Riordan A., Smyth R.L., Pirmohamed M.** (2012), Reported paediatric adverse drug reactions in the UK 2000-2009., *Br J Clin Pharmacol.* Mar;73(3):437-46

**Hellinger W.C., Brewer N.S.** (1999), Carbapenems and monobactams: imipenem, meropenem, and aztreonam., *Mayo Clin Proc.* Apr;74(4):420-34

**Herdeiro M.T., Polonia J., Gestal-Otero J.J., Figueiras A.** (2004), Factors that influence spontaneous reporting of adverse drug reactions: a model centralized in the medical professional., *J Eval Clin Pract.* Nov;10(4):483-9

**Hodgkin D.C.** (1949), The X-ray analysis of the structure of penicillin., *Adv Sci.* Jul; 6 (22): 85-9

**Holmberg S.D., Solomon S.L., Blake P.A.** (1987), Health and economic impacts of antimicrobial resistance., *Rev Infect Dis.* Nov-Dec;9(6):1065-78

**Hooper D.C., Wolfson J.S.** (1989), Treatment of genitourinary tract infections with fluoroquinolones: clinical efficacy in genital infections and adverse effects., *Antimicrob Agents Chemother.* Oct;33(10):1662-7

**Hovstadius, B., Hovstadius, K., Åstrand, B.** (2010), Increasing polypharmacy-an individual based study of the Swedish population 2005–2008. *BMC ClinPharmacol*, 10:16

**Huttner A., Harbarth S., Carlet J., Cosgrove S., Goossens H., Holmes A., Jarlier V., Voss A., Pittet D.** (2013), Antimicrobial resistance: a global view from the 2013 World Healthcare-Associated Infections Forum., *Antimicrob Resist Infect Control.* Nov 18;2:31

- Inácio P., Cavaco A., Airaksinen M.** (2018), Current trends in pharmacovigilance: value and gaps of patient reporting., *Int J Clin Pharm.* Aug;40(4):754-757
- Jarlier V., Diaz Högberg L., Heuer O.E., Campos J., Eckmanns T., Giske C.G. et al** (2019), Strong correlation between the rates of intrinsically antibiotic resistant species and the rates of acquired resistance in Gram – negative species causing bacteraemia, EU/EEA 2016, *Euro Surveill* Aug; 24(33)
- Jonville-Béra A.P., Giraudeau B., Blanc P., Beau-Salinas F., Autret-Leca E.** (2002), Frequency of adverse drug reactions in children: a prospective study., *Br J Clin Pharmacol* Feb;53(2):207-10
- Kanavos P.G., Vantoros S.** (2011), Determinants of branded prescription medicine prices in OECD countries., *Health Econ Policy Law.* Jul;6(3):337-67
- Kapoor G., Saigal S., Elongavan A.** (2017), Action and resistance mechanisms of antibiotics: A guide for clinicians., *J Anaesthesiol Clin Pharmacol.* Jul-Sep;33(3):300-305
- Karampatakis T., Antachopoulos C., Iosifidis E., Tsakris A., Roilides E.** (2016), Molecular epidemiology of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in Greece., *Future Microbiol.* Jun;11:809-23
- Kaufman G.** (2016), Adverse drug reactions: classification, susceptibility and reporting., *Nurs Stand.* Aug 10;30(50):53-63
- Kinross P., Petersen A., Skov R., Van Hauwermeiren E., Pantosti A., Laurent F. et al** (2017), Livestock-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) among human MRSA isolates, European Union/European Economic Area countries, 2013. *Euro Surveill.* Nov;22(44)
- Kohanski M.A., Dwyer D.J., Collins J.J.** (2010), How antibiotics kill bacteria: from targets to networks, *Nat Rev Microbiol*, 8, pp. 423-435
- Kostyanev T., Bonten M.J., O'Brien S., Steel H., Ross S., Francois B. et al** (2016), The Innovative Medicines Initiative's New Drugs for Bad Bugs programme: European public-private partnerships for the development of new strategies to tackle antibiotic resistance. *J Antimicrob Chemother*;71(2):290-5
- Krause K.M., Serio A.W., Kane T.R., Connolly L.E.** (2016), Aminoglycosides: An Overview., *Cold Spring Harb Perspect Med.* Jun 1;6(6)
- Landman D., Georgescu C., Martin D.A., Quale J.** (2008), Polymyxins revisited., *Clin Microbiol Rev.* Jul;21(3):449-65

**Lindblad W.J.** (2008), Considerations for determining if a natural product is an effective wound-healing agent, *Int J Low Extrem Wounds*. Jun 7 (2): 75-81

**Ling D., Berndt E., Kyle M.** (2002), «Deregulating direct-to- to consumer marketing of prescription drugs: effects on prescription and over-the- counter product sales». *Journal of Law and Economics*; 45:691-723

**Magiorakos A.P., Burns K., Rodríguez Baño J., Borg M., Daikos G., Dumpis U. et al** (2017), Infection prevention and control measures and tools for the prevention of entry of carbapenem – resistant Enterobacteriaceae into healthcare settings: guidance from the European Centre for Disease Prevention and Control. *Antimicrob Resist Infect Control*, Nov: 6:113

**Marsh K., Lanitis T., Neasham D., Orfanos P., Caro J.** (2014), Assessing the value of healthcare interventions musing multi-criteria decision analysis: a review of the literature. *Pharmacoeconomics*. 2014;32(4):345-65

**Mazińska, B., Strużycka, I. and Hryniewicz W.** (2017), Surveys of Public Knowledge and Attitudes with Regard to Antibiotics in Poland: Did the European Antibiotic Awareness Day Campaigns Change Attitudes? *PLoS ONE*, 12(2)

**Margraff F., Bertram D.** (2014), Adverse drug reaction reporting by patients: an overview of fifty countries., *Drug Saf. Jun*;37(6):409-19

**Maurois A.** (1959), Penicillin and the "Fleming myth" on reading "The Life of Sir Alexander Fleming"., *SPINK WW. Minn Med*. Oct;42:1447-50

**McGowan J.E. Jr.** (2001), Economic impact of antimicrobial resistance. *Emerg Infect Dis*. Mar-Apr;7(2):286-92. Review. Erratum in: *Emerg Infect Dis* 2001 Jul-Aug;7(4):765

**Meyboom R.H., Egberts A.C., Edwards I.R., Hekster Y.A., de Koning F.H., Gribnau FW.** (1997), Principles of signal detection in pharmacovigilance., *Drug Saf. Jun*;16(6):355-65

**Mera R.M., Miller L.A., White A.** (2006), Antibacterial use and streptococcus pneumonia penicillin resistance: a temporal relationship model. *Microb Drug Resist*, 12: 158-63

**Mintzes B., Barer M., Kravitz R., Kazanjian A., Bassett K., Lexchin J., Evans R.G., Pan R. M., Stephen A.** (2002), «Influence of direct to consumer pharmaceutical advertising and patients' requests on prescribing decisions: two site cross sectional survey». *British Medical Journal*; 324: 278-279

**Miyakis S., Pefanis A., Tsakris A.** (2011), The challenges of antimicrobial drug resistance in Greece., *Clin Infect Dis*. Jul 15;53(2):177-84

**Mo Y., Low I., Tambyah S.K., Tambyah P.A.** (2019), The socio-economic impact of multidrug-resistant nosocomial infections: a qualitative study., *J Hosp Infect.* Aug;102(4):454-460

**Morgan D., Astolfi R.** (2013), “Health spending growth at zero: Which sectors are most affected?”, *OECD Health Working Papers*, No. 60, OECD Publishing, <http://dx.doi.org/10.1787/5jz5sq5qnwf5-en>, προσπελάστηκε στις 14/01/2020

**Mossialos E., Mrazek M., Walley T.** (2004), « Regulating pharmaceuticals in Europe: an overview» in Mossialos, Elias; Mrazek, Monic; Walley, Tom Maidenhead (UK) (ed). *Regulating pharmaceuticals in Europe: an overview in striving for efficiency, equity, and quality.* Open University Press; 23-60

**Munita J.M., Arias C.A.** (2016), Mechanisms of Antibiotic Resistance., *Microbiol Spectr.* Apr;4(2)

**Navon-Venezia S., Kondratyeva K., Carattoli A.** (2017), *Klebsiella pneumoniae*: a major worldwide source and shuttle for antibiotic resistance., *FEMS Microbiol Rev.* May 1;41(3):252-275

**Nikaido H.** (2009), Multidrug resistance in bacteria., *Annu Rev Biochem.* 2009;78:119-46

**Núñez-Núñez M., Navarro M.D., Palomo V., Rajendran N.B., Del Toro M.D., Voss A., Sharland M., Sifakis F., Tacconelli E., Rodríguez-Baño J.; EPI-Net, Combacte-Magnet and EUCIC Group for SUSPIRE.** (2018), The methodology of surveillance for antimicrobial resistance and healthcare-associated infections in Europe (SUSPIRE): a systematic review of publicly available information., *Clin Microbiol Infect.* Feb;24(2):105-109

**Ogawa W., Onishi M., Ni R., Tsuchiya T., Kuroda T.** (2012), Functional study of the novel multidrug efflux pump KexD from *Klebsiella pneumoniae*., *Gene.* May 1;498(2):177-82.

**Oliphant C.M., Green G.M.** (2002), Quinolones: a comprehensive review., *Am Fam Physician.* Feb 1;65(3):455-64

**O’Neill, J.** (2016), Tackling Drug-Resistant Infections Globally: Final Report and Recommendations. The Review on Antimicrobial Resistance, [https://AMR-review.org/sites/default/files/160525\\_Final%20paper\\_with%20cover.pdf](https://AMR-review.org/sites/default/files/160525_Final%20paper_with%20cover.pdf), προσπελάστηκε στις 14/02/2020

**Ostini R., Hegney D., Jackson C., Williamson M., Mackson J.M., Gurman K., Hall W., Tett S.** (2009), « Systematic review of interventions to improve prescribing». *Annals of Pharmacotherapy*; 43(3): 502-13

**O'Sullivan M.E., Perez A., Lin R., Sajjadi A., Ricci A.J., Cheng A.G.** (2017), Towards the Prevention of Aminoglycoside-Related Hearing Loss. *Front Cell Neurosci.* Oct 18;11:325

**Pagès J.M., James C.E., Winterhalter M.** (2008), The porin and the permeating antibiotic: a selective diffusion barrier in Gram-negative bacteria., *Nat Rev Microbiol.* 2008 Dec;6(12):893-903

**Paget J., Lescure D., Versporten A., Goossens H., Schellevis F. and van Dijk L.** (2017), Antimicrobial Resistance and Causes of Non-Prudent Use of Antibiotics in Human Medicine in the EU. European Commission, Brussels, σε [https://ec.europa.eu/health/amr/sites/amr/files/amr\\_arna\\_report\\_20170717\\_en.pdf](https://ec.europa.eu/health/amr/sites/amr/files/amr_arna_report_20170717_en.pdf), προσπελάστηκε στις 14/01/2020

**Panagakou S.G., Theodoridou M.M., Papaevangelou V., Papastergiou P., Syrogiannopoulos G.A., Goutziana G.P. et al** (2009), Development and assessment of a questionnaire for a descriptive cross-sectional study concerning parent's knowledge, attitudes and practices in antibiotic use in Greece. *BMC Infect Dis*, 9:52

**Pankey G.A., Sabath L.D.** (2004), Clinical relevance of bacteriostatic versus bactericidal mechanisms of action in the treatment of Gram-positive bacterial infections., *Clin Infect Dis.* Mar 15;38(6):864-70

**Papakosta M., Zavras D., Niakas D.,** (2014) Investigation factors of self – care orientations and self medication use in a Greek rural area, *Rural Remote Health.* 14:2349. Epub 2014 Apr 8

**Papp-Wallace K.M., Endimiani A., Taracila M.A., Bonomo R.A.** (2011), Carbapenems: past, present, and future., *Antimicrob Agents Chemother.* Nov;55(11):4943-60

**Pinder R., Sallis A., Berry D., Chadborn T.** (2015), Behaviour Change and Antibiotic Prescribing in Healthcare Settings: Literature Review and Behavioural Analysis. *Public Health England.* Available online: <https://www.gov.uk/government/publications/antibiotic-prescribing-and-behaviour-change-in-healthcaresettings>, accessed on January 14<sup>th</sup>, 2020

**Pitts P.J., Louet H.L., Moride Y., Conti R.M.** (2016), 21st century pharmacovigilance: efforts, roles, and responsibilities., *Lancet Oncol.* Nov;17(11):e486-e492

**Plachouras D., Kavatha D., Antoniadou A., Giannitsioti E., Poulakou G., Kanellakopoulou K., Giamarellou H.** (2010), Dispensing of antibiotics without prescription in Greece 2008: Another link in the antibiotic resistance chain., *Euro Surveillance* 15(17)

**Poss-Doering R., Kamradt M., Glassen K., Andres E., Kaufmann-Kolle P., Wensing M.** (2020), Promoting rational antibiotic prescribing for non-complicated infections: understanding social influence in primary care networks in Germany. *BMC Fam Pract.* Mar 14;21(1):51

**Rossi F., Girardello R., Cury A.P., Di Gioi T.S., Almeida J.N.Jr., Duarte A.J.** (2017), Emergence of colistin resistance in the largest university hospital complex of São Paulo, Brazil, over five years. *The Brazilian J Inf Dis* 21(1): 98-101

**Safrany N., Monnet D.L.** (2012), Antibiotics obtained without a prescription in Europe. *Lancet Infect Dis.* Mar;12(3):182-3

**Smilack J.D., Wilson W.R., Cockerill F.R. 3rd.** (1991), Tetracyclines, chloramphenicol, erythromycin, clindamycin, and metronidazole., *Mayo Clin Proc.* Dec;66(12):1270-80

**Souliotis K., Kyriopoulos J.** (2003), The hidden economy and health expenditures in Greece: measurement problems and policy issues. *Appl Health Econ Health Policy.* 2(3):129-34

**Sorenson C., Kanavos P.** (2011), Medical technology procurement in Europe: a cross-country comparison of current practice and policy., *Health Policy.* Apr;100(1):43-50

**Stanić B.M., Milanić R., Monnier A.A., Gyssens I.C., Adriaenssens N., Versporten A. et al** (2018), the DRIVE-AB WP1 group; Metrics for quantifying antibiotic use in the hospital setting: results from a systematic review and international multidisciplinary consensus procedure, *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, Volume 73, Issue suppl\_6, 1 June, Pages vi50–vi58

**Stricker B.H., Psaty B.M.** (2004), Detection, verification, and quantification of adverse drug reactions., *BMJ.* Jul 3;329(7456):44-7.

**Schweitzer V.A., van Werkhoven C.H., Rodríguez Baño J., Bielicki J., Harbarth S., Hulscher M., Huttner B., Islam J., Little P., Pulcini C., Savoldi A., Tacconelli E., Timsit J.F., van Smeden M., Wolkewitz M., Bonten M.J.M., Walker A.S., Llewelyn M.J.; Joint Programming Initiative on Antimicrobial Resistance (JPIAMR) Working Group on Design of Antimicrobial Stewardship Evaluations.** (2020), Optimizing design of research to evaluate antibiotic stewardship interventions: consensus recommendations of a multinational working group., *Clin Microbiol Infect* Jan;26(1):41-50

**Tacconelli E., Cataldo M.A., Paul M., Leibovici L., Kluytmans J., Schröder W., Foschi F., De Angelis G., De Waure C., Cadeddu C., Mutters N.T., Gastmeier P., Cookson B.** (2016), STROBE-AMS: recommendations to optimise reporting of epidemiological studies on antimicrobial resistance and informing improvement in antimicrobial stewardship., *BMJ Open.* Feb 19;6(2)

**Tacconelli E., Carrara E., Savoldi A., Harbarth S., Mendelson M., Monnet D.L., Pulcini C., Kahlmeter G., Kluytmans J., Carmeli Y., Ouellette M., Outtersson K., Patel J., Cavalieri M., Cox E.M., Houchens C.R., Grayson M.L., Hansen P., Singh N., Theuretzbacher U., Magrini N.** (2018), WHO Pathogens Priority List Working Group., *Lancet Infect Dis.* Mar;18(3):318-327

**Torres N.F., Chibi B., Middleton L.E., Solomon V.P., Mashamba-Thompson T.P.** (2019), Evidence of factors influencing self-medication with antibiotics in low and middle-income countries: a systematic scoping review., *Public Health*. Mar;168:92-101

**Toska A., Geitona M., Souliotis K., Saridi M., Demetzos C.** (2014), Adverse drug reaction reporting related to the administration of antibiotics in hospitalized pediatric patients in Greece, *Current drug safety* 9 (1), 49-55

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

**Turnheim K.** (2003), When drug therapy gets old: Pharmacokinetics and pharmacodynamics in the elderly. *ExpGerontol*, 38:843–854

**Van Boeckel T.P., Gandra S., Ashok A., Caudron Q., Grenfell B.T., Levin S.A., Laxminarayan R.** (2014), Global antibiotic consumption 2000 to 2010: an analysis of national pharmaceutical sales data. *The Lancet Infectious Diseases*. Aug 1;14(8):742-50

**Velkov T., Bergen P.J., Lora-Tamayo J., Landersdorfer C.B., Li J.** (2013), PK/PD models in antibacterial development., *Curr Opin Microbiol*. Oct;16(5):573-9

**Versporten A., Gyssens I.C., Pulcini C., Monnier A.A., Schouten J., Milanič R. et al** (2018), Metrics to assess the quantity of antibiotic use in the outpatient setting: a systematic review followed by an international multidisciplinary consensus procedure. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. Jun 1;73

**Von Nussbaum F., Brands M., Hinzen B., Weigand S., Häbich D.** (2006), Antibacterial natural products in medicinal chemistry – exodus or revival? *Angew Chem Int Ed Engl*, Aug 4;45(31):5072-129

**Waksman S.A., Woodruff H.B.** (1942), Selective Antibiotic Action of Various Substances of Microbial Origin., *J Bacteriol*. Sep;44(3):373-84

**Waksman S.A., Horning E.S., Spencer E.L.** (1942), The production of two antibacterial substances, Fumigacin and Glavacin, *Science*. Aug 28;96(2487):202-3

**Wolfson J.S., Hooper D.C.** (1989), Fluoroquinolone antimicrobial agents., *Clin Microbiol Rev*. Oct;2(4):378-424

**Woolhouse M., Waugh C., Perry M.R., Nair H.** (2016), Global disease burden due to antibiotic resistance – state of the evidence. *J Glob Health*;6(1)

### III. ΕΚΘΕΣΕΙΣ (REPORTS) – ΜΕΛΕΤΕΣ / ΕΡΕΥΝΕΣ (SURVEYS)

**ΙΟΒΕ**, Η αγορά φαρμάκου στην Ελλάδα», Ετήσια Έκθεση 2012, Παρατηρητήριο Οικονομικών της Υγείας, Φεβρουάριος 2013

**Κέντρο Ελέγχου και Πρόληψης Νοσημάτων (ΚΕΕΛΠΝΟ)** (2007), Κατευθυντήριες Οδηγίες για την Υγιεινή των Χεριών και τη Χρήση Γαντιών στο Νοσοκομείο, ΑΘΗΝΑ

**Κέντρο Ελέγχου και Πρόληψης Νοσημάτων (ΚΕΕΛΠΝΟ)** (2015), Οδηγίες για τον έλεγχο της διασποράς των πολυανθεκτικών παθογόνων σε χώρους παροχής υπηρεσιών υγείας Αθήνα, Γραφείο Μικροβιακής Αντοχής, Τμήμα Παρεμβάσεων σε χώρους παροχής Υπηρεσιών Υγείας, Ιανουάριος

**Κέντρο Ελέγχου και Πρόληψης Νοσημάτων (ΚΕΕΛΠΝΟ)** (2016), Επιτήρηση Κατανάλωσης Αντιβιοτικών στην Κοινότητα και στα Νοσοκομεία – Διεθνή και Ελληνικά Δεδομένα. Ενημερωτικό Δελτίο “Antibiotic resistance: A health crisis”, Ιανουάριος Αρ. 60

**Εθνικός Οργανισμός Δημόσιας Υγείας (ΕΟΔΥ)** Εθνικό Σύστημα Επιτήρησης για τη Μικροβιακή Αντοχή, Έκθεση Δεδομένων Δεικτών 2015-2017, Γραφείο Νοσοκομειακών Λοιμώξεων και Μικροβιακής Αντοχής, Απρίλιος 2019

**ΟΝΜΕΔ** (2017), Νοσοκομειακές Λοιμώξεις: Πλήγμα για τη Δημόσια Υγεία και τα Οικονομικά των Συστημάτων, σε

<https://www.onmed.gr/yegeia/story/360670/nosokomeiakēs-loimoxeis-pligma-gia-ti-dimosia-yegeia-taoikonomika-ton-systimatōn> προσπελάστηκε στις 15/12/2019

**European Centre for Disease Prevention and Control, European Food Safety Authority and European Medicines Agency** ECDC/EFSA/EMA (2017), Joint Scientific Opinion on a List of Outcome Indicators as Regards Surveillance of Antimicrobial Resistance and Antimicrobial Consumption in Humans and Food-Producing Animals. EFSA Journal, 15(10)

**European Centre for Disease Prevention and Control, European Food Safety Authority and European Medicines Agency** ECDC/EFSA/EMA second joint report on the integrated analysis of the consumption of antimicrobial agents and occurrence of antimicrobial resistance in bacteria from humans and food-producing animals – Joint Interagency Antimicrobial Consumption and Resistance Analysis (JIACRA) Report. Available from: [www.ecdc.europa.eu/publications-data/ecdc/efsa/ema-second-joint-report-integrated-analysis-consumption-antimicrobial](http://www.ecdc.europa.eu/publications-data/ecdc/efsa/ema-second-joint-report-integrated-analysis-consumption-antimicrobial), προσπελάστηκε στις 10/01/2020

**European Centre for Disease Prevention and Control**. Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2013. Annual Report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net).



Stockholm: ECDC; 2014. Available from: [www.ecdc.europa.eu/sites/portal/files/media/en/publications/Publications/antimicro-bial-resistance-surveillance-europe-2013.pdf](http://www.ecdc.europa.eu/sites/portal/files/media/en/publications/Publications/antimicro-bial-resistance-surveillance-europe-2013.pdf), προσπελάστηκε στις 11/01/2020

**European Centre for Disease Prevention and Control.** Technical report: Best practices in ranking emerging infectious disease threats. A literature review. Stockholm: ECDC; 2015.

**European Centre for Disease Prevention and Control.** Rapid risk assessment. Plasmid mediated resistance in Enterobacteriaceae, 15 June 2016. Available from: [www.ecdc.europa.eu/publications-data/rapid-risk-assessment-plasmid-mediated-colistin-resistance-enterobacteriaceae-15](http://www.ecdc.europa.eu/publications-data/rapid-risk-assessment-plasmid-mediated-colistin-resistance-enterobacteriaceae-15), προσπελάστηκε στις 11/01/2020

**European Centre for Disease Prevention and Control.** Rapid risk assessment. Carbapenem – resistant *Acinetobacter baumannii* in healthcare settings – 8 December 2016. Stockholm: ECDC; 2016. Available from: [www.ecdc.europa.eu/publications-data/rapidrisk-assessment-carbapenem-resistant-acinetobacter-baumannii-healthcare](http://www.ecdc.europa.eu/publications-data/rapidrisk-assessment-carbapenem-resistant-acinetobacter-baumannii-healthcare), προσπελάστηκε στις 11/01/2020

**European Centre for Disease Prevention and Control.** Proposals for EU guidelines on the prudent use of antimicrobials in humans. Stockholm: ECDC; 2018. Available from: [www.ecdc.europa.eu/sites/portal/files/media/en/publications/Publications/EU-guidelines-prudent-use-antimicrobials.pdf](http://www.ecdc.europa.eu/sites/portal/files/media/en/publications/Publications/EU-guidelines-prudent-use-antimicrobials.pdf) προσπελάστηκε στις 11/01/2020

**European Centre for Disease Prevention and Control.** Rapid risk assessment. Emergence of resistance to ceftazidime-avibactam in carbapenem-resistant Enterobacteriaceae – June 2018. Stockholm: ECDC; 2018. Available from: [www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/rapid-risk-assessment-emergence-resistance-ceftazidime-avibactam-carbapenem](http://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/rapid-risk-assessment-emergence-resistance-ceftazidime-avibactam-carbapenem), προσπελάστηκε στις 11/01/2020

**European Centre for Disease Prevention and Control.** ECDC study protocol for genomic-based surveillance of carbapenem-resistant and/or colistin-resistant Enterobacteriaceae at the EU level. Version 2.0. Stockholm: ECDC; 2018. Available from: [www.ecdc.europa.eu/publications-data/ecdc-study-protocol-genomic-based-surveillance-carbapenem-resistant-and-or](http://www.ecdc.europa.eu/publications-data/ecdc-study-protocol-genomic-based-surveillance-carbapenem-resistant-and-or), προσπελάστηκε στις 11/01/2020

**European Centre for Disease Prevention and Control.** Rapid risk assessment: Carbapenemase-producing (OXA-48) *Klebsiella pneumoniae* ST392 in travellers previously hospitalised in Gran Canaria, Spain – 10 July 2018. Stockholm: ECDC; 2018. Available from: [www.ecdc.europa.eu/publications-data/rapid-risk-assessment-carbap-enemase-producing-oxa-48-klebsiella-pneumoniae-st392](http://www.ecdc.europa.eu/publications-data/rapid-risk-assessment-carbap-enemase-producing-oxa-48-klebsiella-pneumoniae-st392), προσπελάστηκε στις 11/01/2020

**European Centre for Disease Prevention and Control.** Healthcare – associated infections: surgical site infections. In: ECDC. Annual epidemiological report for 2016. Stockholm: ECDC; 2018

**European Centre for Disease Prevention and Control.** Healthcare – associated infections: acquired in intensive care units. In: ECDC. Annual epidemiological report for 2016. Stockholm: ECDC; 2018

**European Centre for Disease Prevention and Control.** Invasive pneumococcal disease. In: Annual epidemiological report for 2016. Stockholm: ECDC; 2018

**European Centre for Disease Prevention and Control.** Invasive pneumococcal disease. In: Annual epidemiological report for 2017. Stockholm: ECDC; 2019

**European Centre for Disease Prevention and Control.** Antimicrobial consumption database (ESAC-Net) [internet]. Stockholm: ECDC; 2019. Available from: <https://ecdc.europa.eu/en/antimicrobial-consumption/surveillance-and-disease-data/database>, προσπελάστηκε στις 12/01/2020

**European Centre for Disease Prevention and Control.** Introduction to the Annual epidemiological report. Stockholm: ECDC; 2019. Available from: <https://ecdc.europa.eu/en/annual-epidemiological-reports/methods>, προσπελάστηκε στις 12/01/2020

**European Centre for Disease Prevention and Control.** Antimicrobial consumption. In: ECDC. Annual epidemiological report for 2018. Stockholm: ECDC; 2019

**European Centre for Disease Prevention and Control.** Vaccine scheduler [Internet]. Stockholm: ECDC; 2019

**European Centre for Disease Prevention and Control.** Surveillance systems overview for 2017 [internet, downloadable spreadsheet]. Stockholm: ECDC; 2019. Available from: <https://ecdc.europa.eu/en/publications-data/surveillance-systems-overview-2017>, προσπελάστηκε στις 12/01/2020

**European Centre for Disease Prevention and Control.** Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae, second update – 26 September 2019. ECDC: Stockholm; 2019 Available from: [www.ecdc.europa.eu/sites/portal/files/documents/carbapenem-resistant-enterobacteriaceae-risk-assessment-rev-2.pdf](http://www.ecdc.europa.eu/sites/portal/files/documents/carbapenem-resistant-enterobacteriaceae-risk-assessment-rev-2.pdf), προσπελάστηκε στις 11/01/2020

**European Centre for Disease Prevention and Control.** Rapid risk assessment: Regional outbreak of New Delhi metallo-beta-lactamase producing carbapenem-resistant Enterobacteriaceae, Italy, 2018–2019 - 4 June 2019. Stockholm: ECDC; 2019. Available from [www.ecdc.europa.eu/sites/portal/files/documents/04-Jun-2019-RRA\\_Carbapenems%20Enterobacteriaceae-Italy.pdf](http://www.ecdc.europa.eu/sites/portal/files/documents/04-Jun-2019-RRA_Carbapenems%20Enterobacteriaceae-Italy.pdf), προσπελάστηκε στις 11/01/2020

**European Centre for Disease Prevention and Control.** Directory of online resources for prevention and control of antimicrobial resistance (AMR) and healthcare-associated infections (HAI) [Internet]. Stockholm:

ECDC; 2018. Available from: [www.ecdc.europa.eu/publications-data/directory-online-resources-prevention-and-control-antimicrobial-resistance-amr](http://www.ecdc.europa.eu/publications-data/directory-online-resources-prevention-and-control-antimicrobial-resistance-amr), προσπελάστηκε στις 12/01/2020

**European Centre for Disease Prevention and Control.** Surveillance of antimicrobial resistance in Europe 2018. Stockholm: ECDC; 2019.

**European Commission.** A European One Health Action Plan against Antimicrobial Resistance (AMR). Brussels: EC; 2017. Available from: [https://ec.europa.eu/health/amr/sites/amr/files/amr\\_action\\_plan\\_2017\\_en.pdf](https://ec.europa.eu/health/amr/sites/amr/files/amr_action_plan_2017_en.pdf), προσπελάστηκε στις 09/01/2020

**European Commission.** A European One Health Action Plan against Antimicrobial resistance (AMR) EC; 2018. Available from: [https://ec.europa.eu/health/amr/sites/amr/files/amr\\_action\\_plan\\_2018\\_en.pdf](https://ec.europa.eu/health/amr/sites/amr/files/amr_action_plan_2018_en.pdf), προσπελάστηκε στις 09/01/2020

**European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing.** Recommendations for MIC determination of colistin (polymyxin E) as recommended by the joint CLSI-EUCAST Polymyxin Breakpoints Working Group. EUCAST; 2016. Available from [www.eucast.org](http://www.eucast.org), προσπελάστηκε στις 09/01/2020

**European Food Safety Authority (EFSA) and European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC),** 2019. The European Union summary report on antimicrobial resistance in zoonotic and indicator bacteria from humans, animals and food in 2017. EFSA Journal 2019;17(2):5598. Available from: <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2019.5598>, προσπελάστηκε στις 12/01/2020

**Eurostat** [internet]. Brussels: Eurostat; 2019. Available from: <http://ec.europa.eu/eurostat>

**Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD),** Health at a glance 2013, OECD Publishing

**Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD),** “Pharmaceutical sector» in Health at a Glance 2017: OECD Indicators. OECD Publishing, Paris, pp. 187-198, [http://dx.doi.org/10.1787/health\\_glance-2017-en](http://dx.doi.org/10.1787/health_glance-2017-en), Retrieved April 10, 2020

**Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD )** (2018), Stemming the Superbug Tide: Just a Few Dollars More. Available at [oe.cd/amr-2018](http://oe.cd/amr-2018), Retrieved April 10, 2020

**Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD) and European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC).** Antimicrobial Resistance. Tackling the burden in the European Union. Briefing note for EU/EEA countries. Paris: OECD 2019

**The Council of the European Union:** Council conclusions on the next steps towards making the EU a best practice region in combatting antimicrobial resistance. Official Journal of the European Union 2019/C 214/01;25 June 2019. Available from: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=OJ:C:2019:214:FULL&from=E>, προσπελάστηκε στις 14/01/2020

TNS (2016). Report – Antimicrobial Resistance, **Special Eurobarometer 445**. European Commission, EU. [https://ec.europa.eu/health/amr/sites/amr/files/eb445\\_amr\\_generalreport\\_en.pdf](https://ec.europa.eu/health/amr/sites/amr/files/eb445_amr_generalreport_en.pdf), προσπελάστηκε στις 14/01/2020

Report on the Antimicrobial resistance, **Special Eurobarometer 478** – Wave EB90.1 – Kantar Public Βρυξέλλες, Έκδοση Νοέμβριος 2018

**World Bank** (2017), Drug-Resistant Infections: A Threat to Our Economic Future. Washington. Available at: <http://documents.worldbank.org/curated/en/323311493396993758/final-report>, προσπελάστηκε στις 14/01/2020

**World Health Organization** medicines strategy: framework for action in essential drugs and medicines policy 2000-2003, σε [https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/66503/WHO\\_EDM\\_2000.1.pdf](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/66503/WHO_EDM_2000.1.pdf), προσπελάστηκε στις 14/01/2020

**World Health Organization.** European Strategic Action Plan on Antibiotic Resistance. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe; 2011 EUR/RC61/14. Available from: [www.euro.who.int/en/about-us/governance/regional-committee-for-europe/past-sessions/sixty-first-session/documentation/working-documents/wd14-european-strategic-action-plan-on-antibiotic-resistance](http://www.euro.who.int/en/about-us/governance/regional-committee-for-europe/past-sessions/sixty-first-session/documentation/working-documents/wd14-european-strategic-action-plan-on-antibiotic-resistance), προσπελάστηκε στις 14/01/2020

**World Health Organization.** Global Action Plan on Antimicrobial Resistance. Geneva: WHO; 2015. Available from: [https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/193736/9789241509763\\_eng.pdf?sequence=1](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/193736/9789241509763_eng.pdf?sequence=1), προσπελάστηκε στις 14/01/2020

**World Health Organization.** Global priority list of antibiotic-resistant bacteria to guide research, discovery, and development of new antibiotics. Geneva: WHO; 2017. Available from: [www.who.int/medicines/publications/WHO-PPL-Short\\_Summary\\_25Feb-ET\\_NM\\_WHO.pdf](http://www.who.int/medicines/publications/WHO-PPL-Short_Summary_25Feb-ET_NM_WHO.pdf), προσπελάστηκε στις 14/01/2020

**World Health Organization.** Prioritization of pathogens to guide discovery, research and development of new antibiotics for drug-resistant bacterial infections, including tuberculosis. Geneva: World Health Organization; 2017

**World Health Organization.** Central Asian and European Surveillance of Antimicrobial Resistance. Annual Report 2018. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe; 2018. Available from [www.euro.who.int/en/health-topics/disease-prevention/antimicrobial-resistance/publications/2018/central-asian-and-eastern-european-surveillance-of-antimicrobial-resistance-annual-report-2018-2018](http://www.euro.who.int/en/health-topics/disease-prevention/antimicrobial-resistance/publications/2018/central-asian-and-eastern-european-surveillance-of-antimicrobial-resistance-annual-report-2018-2018), προσπελάστηκε στις 14/01/2020

**World Health Organization.** Global antimicrobial resistance surveillance system (GLASS) report: early implementation 2017-2018. Geneva: WHO; 2018. Available from: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/279656/9789241515061-eng.pdf?ua=1>, προσπελάστηκε στις 14/01/2020

**World Health Organization.** WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. ATC Index with DDDs. Oslo, WHO 2019 Available from: [https://www.whocc.no/atc\\_ddd\\_index/](https://www.whocc.no/atc_ddd_index/), προσπελάστηκε στις 14/01/2020

#### IV. ΔΙΑΔΙΚΤΥΑΚΟΙ ΙΣΤΟΤΟΠΟΙ

<https://eody.gov.gr>

<https://www.eof.gr/web/guest/yellowgeneral#message>

**ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι. ΕΡΩΤΗΜΑΤΟΛΟΓΙΟ ΕΡΕΥΝΑΣ**



**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](mailto:geitona@uop.gr)

## Α) 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 <sup>α</sup> . Άλλο (παρακαλώ προσδιορίστε)		

## Β) 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 Α, 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 Α       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 αντιβιοτικών χωρίς να αλλάξετε την έκβαση της ασθένειας;**

< 10%       11%-20%       21-50%       >50%       ΔΞ/ΔΑ

**19. Τι ποσοστό από τα συνταγογραφούμενα αντιβιοτικά στη Δομή σας, θεωρείτε ότι η χορήγησή τους είναι μη αναγκαία ή καταχρηστική;**

< 10%       11%-20%       21%-50%       >50%       ΔΞ/ΔΑ

**20. Ποιες κατά τη γνώμη σας θεωρείτε ότι είναι οι αιτίες της καταχρηστικής συνταγογράφησης; (πολλαπλές απαντήσεις)**

Φόρτος εργασίας <input type="checkbox"/>	Μη ύπαρξη ελέγχου <input type="checkbox"/> συνταγογράφησης	Διαγνωστική αβεβαιότητα <input type="checkbox"/>		
Κατευθυνόμενη συνταγογράφηση <input type="checkbox"/>	Ικανοποίηση ασθενών- γονέων <input type="checkbox"/>	ΔΞ/ΔΑ <input type="checkbox"/>		
Άλλο (αναφέρατε)				
<b>21. Πιστεύετε ότι το οικονομικό κόστος της καταχρηστικής συνταγογράφησης είναι:</b>				
Υψηλό <input type="checkbox"/>	Μέτριο <input type="checkbox"/>	Χαμηλό <input type="checkbox"/>	ΔΞ/ΔΑ <input type="checkbox"/>	
<b>22. Κατά την εμπειρία σας έχετε παρατηρήσει ότι τα τελευταία χρόνια η χρήση αντιβιοτικών:</b>				
Αυξήθηκε <input type="checkbox"/>	Παρέμεινε ίδια <input type="checkbox"/>	Μειώθηκε <input type="checkbox"/>	ΔΞ/ΔΑ <input type="checkbox"/>	
<b>23. Έχετε διαπιστώσει ότι τα τελευταία χρόνια η απαίτηση των ασθενών- γονέων για χορήγηση αντιβιοτικών</b>				
Αυξήθηκε <input type="checkbox"/>	Παρέμεινε ίδια <input type="checkbox"/>	Μειώθηκε <input type="checkbox"/>	ΔΞ/ΔΑ <input type="checkbox"/>	
<b>24. Πόσο συχνά οι απαιτήσεις των ασθενών γονέων επηρεάζουν την απόφασή σας για συνταγογράφηση αντιβιοτικών;</b>				
Πολύ συχνά <input type="checkbox"/>	Συχνά <input type="checkbox"/>	Σπάνια <input type="checkbox"/>	Ποτέ <input type="checkbox"/>	ΔΞ/ΔΑ <input type="checkbox"/>
<b>25. Όταν πρόκειται να χορηγήσετε αντιβιοτικό, προτείνετε συνήθως :</b>				
Πρωτότυπο <input type="checkbox"/>	Επώνυμο Γενόσημο <input type="checkbox"/>	Γενόσημο <input type="checkbox"/>		

#### Δ) ΦΑΡΜΑΚΟΕΠΑΓΡΥΠΝΗΣΗ

<b>26. Πόσο συχνά συναντάτε ανεπιθύμητες ενέργειες μετά τη χορήγηση ενός αντιβιοτικού</b>				
Πολύ συχνά <input type="checkbox"/>	Συχνά <input type="checkbox"/>	Σπάνια <input type="checkbox"/>	Ποτέ <input type="checkbox"/>	ΔΞ/ΔΑ <input type="checkbox"/>
<b>27. Ποιες είναι οι συχνότερες ανεπιθύμητες ενέργειες που συναντάτε μετά από τη χορήγηση αντιβιοτικών;</b>				
Ναυτία <input type="checkbox"/>	Έμετος <input type="checkbox"/>	Διάρροια <input type="checkbox"/>		
Κοιλιακό άλγος <input type="checkbox"/>	Εξάνθημα <input type="checkbox"/>	ΔΞ/ΔΑ <input type="checkbox"/>		
Αλλεργική αντίδραση <input type="checkbox"/>	Αλλεργική αντίδραση <input type="checkbox"/>	Άλλο (αναφέρατε):		
<b>28. Σε ποια αντιβιοτικά έχετε παρατηρήσει αυτές τις ανεπιθύμητες ενέργειες; (αναφέρατε χημική ουσία ή εμπορική ονομασία)</b>				

.....  
 .....  
**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 !!!**



## **ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ: Έκθεση για την Αντιμικροβιακή Αντοχή (Report on the Antimicrobial resistance), Special Eurobarometer 478 – Wave EB90.1 – Kantar Public Βρυξέλλες, Έκδοση Νοέμβριος 2018**

Η Έρευνα ζητήθηκε από τη Γενική Διεύθυνση Υγείας και Ασφάλειας των Τροφίμων της Ευρωπαϊκής Επιτροπής και συντονίστηκε από τη Γενική Διεύθυνση Επικοινωνίας. Διεξήχθη από το Δίκτυο της Εταιρείας Ερευνών Kantar Public Brussels στα 28 Κράτη Μέλη της Ε.Ε. μεταξύ της 8<sup>ης</sup> και 26<sup>ης</sup> Σεπτεμβρίου 2018. Διενεργήθηκαν αυτοπρόσωπες συνεντεύξεις κατ' οίκον σε 27.474 συμμετέχοντες από διαφορετικές κοινωνικές και δημογραφικές ομάδες, στη μητρική τους γλώσσα.

### **ΕΙΣΑΓΩΓΗ**

Παρ' ότι η AMR είναι μια φυσική διαδικασία, σταδιακά μετατράπηκε σε πρόβλημα και απειλή κατά της δημόσιας υγείας στην Ευρώπη και σε άλλα μέρη στον κόσμο. Η AMR έχει άμεση επίδραση στην υγεία των ανθρώπων και των ζώων και καταλήγει σε σημαντική οικονομική επιβάρυνση εξαιτίας της υψηλότερης δαπάνης περίθαλψης και της μειωμένης παραγωγικότητας που προκαλείται από τη νοσηρότητα στον άνθρωπο. Εκτιμάται ότι η AMR συνδέεται με αριθμό θανάτων άνω των 25.000 ετησίως στην Ε.Ε. και κοστίζει περισσότερο από 1.5 δισεκατομμύρια Ευρώ καθ' έτος με όρους δαπανών υγείας και απωλειών παραγωγικότητας.

Η διαχείριση της AMR είναι προτεραιότητα για την Ευρωπαϊκή Επιτροπή, η οποία καθορίζει τις δράσεις που λαμβάνει κατά της αντιμικροβιακής αντοχής στο Ευρωπαϊκό Σχέδιο Δράσης One Health το οποίο υιοθετήθηκε το 2017 σε συνέχεια του προηγούμενου Σχεδίου Δράσης έτους 2011. Το Σχέδιο Δράσης περιλαμβάνει πάνω από 79 επί μέρους δράσεις σε 9 τομείς πολιτικής περιλαμβάνοντας εκείνους της υγείας ανθρώπων και ζώων, τη γεωργία, το περιβάλλον και την έρευνα. Στηρίζεται σε τρεις πυλώνες:

- Την ανάδειξη της Ε.Ε. ως περιοχής καλύτερης πρακτικής
- Την προώθηση της έρευνας, της ανάπτυξης και καινοτομίας
- Τη διαμόρφωση της παγκόσμιας ατζέντας

Τον Ιούνιο έτους 2017 η Επιτροπή υιοθέτησε τις πρώτες κατευθυντήριες οδηγίες σχετικά με τη συνετή χρήση αντιμικροβιακών στα φάρμακα για ανθρώπινη χρήση. Οι εν λόγω οδηγίες στοχεύουν στη μείωση της μη ενδεδειγμένης χρήσης και στην προώθηση της συνετής χρήσης των αντιμικροβιακών στον άνθρωπο και απευθύνονται στους υπεύθυνους ή σε αυτούς που παίζουν κάποιο ρόλο στη χρήση αντιμικροβιακών (π.χ. ιατροί, νοσηλεύτες, φαρμακοποιοί, διοικητές νοσοκομείων). Αντίστοιχες οδηγίες υπάρχουν για τη συνετή χρήση αντιμικροβιακών για κτηνιατρική χρήση.

Η συγκεκριμένη έρευνα επικεντρώνεται στα κάτωθι ερωτήματα:

- Εάν ο γενικός πληθυσμός έχει λάβει ενημέρωση σχετικά με τη μη αναγκαία χρήση αντιβιοτικών, την επίδραση που έχει η συγκεκριμένη πληροφορία στην καταναλωτική συμπεριφορά καθώς και την ύπαρξη ή μη ενδιαφέροντος του κοινού να μάθει περισσότερα για τα αντιβιοτικά μαζί με τις αντιλήψεις του για τις πιο αξιόπιστες πηγές άντλησης πληροφοριών για τη χρήση των αντιβιοτικών,
- Τις απόψεις της κοινής γνώμης σχετικά με το ζήτημα ποιές είναι οι πιο κατάλληλες πολιτικές αντιμετώπισης της AMR,
- Τις στάσεις των πολιτών απέναντι στη χρήση αντιβιοτικών σε άρρωστα ζώα και το ερώτημα εάν γνωρίζουν ότι υφίσταται απαγόρευση χρήσης αντιβιοτικών ως αυξητικού παράγοντα για την ανάπτυξη των ζώων σε κτηνοτροφικές μονάδες.

### ΑΠΑΝΤΗΣΕΙΣ ΣΥΜΜΕΤΕΧΟΝΤΩΝ – ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Από τις απαντήσεις των συμμετεχόντων προέκυψαν μεταξύ άλλων τα ακόλουθα συμπεράσματα:

**I.** Ένας στους τρεις Ευρωπαίους έλαβε αντιβιοτικά κατά το τελευταίο έτος, δηλαδή ποσοστό περίπου 32% των συμμετεχόντων δήλωσε ότι είχε πάρει αντιβιοτικά σε πόσιμη μορφή κατά τους τελευταίους 12 μήνες. Παρατηρήθηκε μια μικρή μείωση του ποσοστού (-2 ποσοστιαίες μονάδες) εν συγκρίσει με το ποσοστό που καταγράφηκε στην τελευταία έρευνα έτους 2016 (34%). Οι μεγαλύτερες μειώσεις καταγράφηκαν στη Ρουμανία (-10 ποσοστιαίες μονάδες), στο Λουξεμβούργο και στην Ελλάδα (σε αμφότερα τα κράτη – 7 ποσοστιαίες μονάδες).

**II.** Παρ' ότι η συντριπτική πλειοψηφία των συμμετεχόντων (93%) έλαβαν την τελευταία φαρμακευτική αγωγή με αντιβιοτικά από κάποιον επαγγελματία υγείας, είτε με ιατρική συνταγή (72%) ή ευθέως από τον κλινικό θεράποντα, περίπου 7% των αντιβιοτικών καταναλώθηκαν χωρίς συνταγή – το ίδιο ποσοστό με το καταγραφέν κατά το έτος 2016.

**III.** Οι συμμετέχοντες αναφέρουν τη βρογχίτιδα (16%), το πονόλαιμο (14%), τη γρίπη (12%), τη λοίμωξη ουροποιητικού (12%) και τον πυρετό (11%) ως λόγους κατανάλωσης αντιβιοτικών. Η αναλογία αντιβιοτικών που καταναλώθηκαν για κρυολόγημα ή γρίπη ήταν 20% το 2018 έναντι ποσοστού 27% το έτος 2016.

**IV.** Τα δύο τρίτα των συμμετεχόντων (67%) θα ήθελαν περισσότερες πληροφορίες σχετικά με τα αντιβιοτικά.

Κατωτέρω παρατίθενται οι Πίνακες με τα ποσοστά απαντήσεων / κράτος συμμετεχόντων, επί επιλεγμένων βασικών ερωτημάτων της έρευνας:

Ερώτηση QC3:

Για ποιο λόγο έλαβες αντιβιοτικά την τελευταία φορά?

QC3 What was the reason for last taking the antibiotics that you used?  
(MULTIPLE ANSWERS POSSIBLE)  
(%)

		Bronchitis (...)	Sore throat	Flu	Urinary tract infection	Fever	Skin or wound infection	Cold	Rhinopharyngitis (...)	Cough	Pneumonia (...)	Headache	Diarrhea	Other (SPONTANEOUS)	Do not wish to answer (SPONTANEOUS)	Don't know	Illness only	Symptom only	Illness and symptom
EU28		16	14	12	12	11	9	8	8	7	5	4	2	14	6	1	31	36	12
BE		15	15	19	16	12	17	14	12	12	8	11	6	8	0	2	30	37	22
BG		24	22	21	10	23	2	13	5	21	7	9	1	5	1	0	41	30	22
CZ		27	17	11	21	10	11	4	7	5	5	2	1	7	1	1	36	40	15
DK		5	9	8	12	5	13	2	15	3	15	1	2	21	2	1	37	35	4
DE		11	7	14	11	9	11	14	2	8	4	2	2	1	27	3	29	32	9
EE		11	9	7	6	3	2	12	7	8	6	6	1	33	4	0	32	23	8
IE		16	15	14	9	8	7	10	4	7	4	2	2	13	2	0	38	40	6
EL		12	12	16	10	23	7	17	13	10	7	3	1	15	2	0	32	25	26
ES		8	19	10	10	10	8	10	7	3	3	3	1	24	2	1	27	40	8
FR		18	8	12	14	5	9	3	10	3	3	5	3	21	3	2	33	32	9
HR		12	24	8	23	4	8	11	3	8	5	7	4	8	5	0	25	50	11
IT		26	22	14	14	20	6	2	10	9	3	2	3	5	3	1	32	41	19
CY		11	9	9	9	4	6	14	4	6	11	4	3	25	2	0	38	28	8
LV		12	17	9	6	4	4	25	6	8	3	5	0	26	2	1	37	24	12
LT		17	13	17	6	12	4	12	2	9	9	4	2	20	0	1	39	26	13
LU		11	8	12	9	6	12	5	8	4	5	5	3	28	3	3	28	31	8
HU		13	34	18	11	27	4	12	6	18	8	7	7	9	1	0	20	41	29
MT		7	22	14	8	13	10	10	2	12	4	6	2	19	1	1	26	47	6
NL		8	2	3	19	4	14	1	14	3	15	3	3	23	6	1	28	37	5
AT		22	10	15	17	8	12	10	9	6	11	3	4	10	5	0	40	29	16
PL		22	17	11	8	12	4	16	9	9	6	6	3	12	3	0	44	27	13
PT		8	11	12	10	7	10	8	9	4	5	4	0	27	0	1	30	35	6
RO		13	8	11	10	9	5	24	5	10	7	11	2	13	6	3	33	27	18
SI		9	17	7	10	11	15	9	4	7	9	4	2	20	0	1	29	41	8
SK		24	24	19	11	24	4	8	6	18	4	13	1	10	5	0	31	29	25
FI		12	4	8	11	3	21	1	16	2	7	0	1	20	2	2	37	36	4
SE		2	4	4	15	6	27	3	12	2	10	1	0	29	0	2	22	43	4
UK		10	14	8	8	4	16	6	4	7	6	4	0	18	10	3	23	39	7

Highest percentage per country      Lowest percentage per country  
Highest percentage per item      Lowest percentage per item

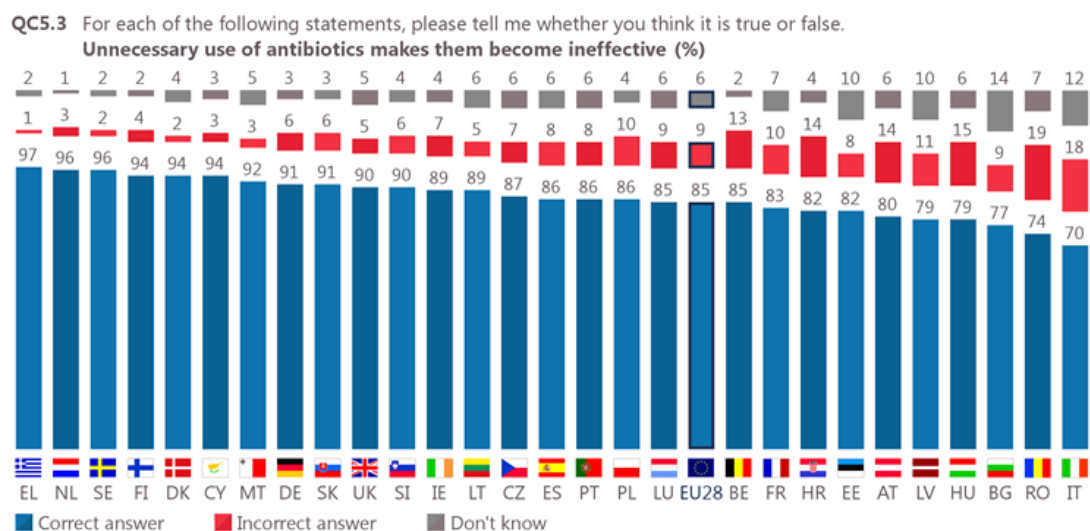
Οι συμμετέχοντες μπορούσαν να επιλέξουν μεταξύ των απαντήσεων: α) βρογχίτιδα, β) πονόλαιμος, γ) γρίπη, δ) λοίμωξη ουροποιητικού, ε) πυρετός, στ) πληγή ή δερματολογική λοίμωξη, ζ) κρυολόγημα, η) ρινοφαρυγγίτιδα, θ) βήχας, ι) πνευμονία, ια) πονοκέφαλος, ιβ) διάρροια, ιγ)



άλλο, ιδ) δεν επιθυμώ να απαντήσω, ιε) δεν ξέρω, ενώ ξεχωριστά συμπληρώνονταν τρεις επιλογές α) μόνο για ασθένεια, β) μόνο για συμπτώματα, γ) για ασθένεια και συμπτώματα.

Η θεραπεία της βρογχίτιδας ήταν η πιο κοινή αιτία χρήσης αντιμικροβιακών που δηλώθηκε από τους συμμετέχοντες σε 7 Κράτη και μια από τις συνηθέστερες αιτίες που δόθηκε σε άλλα 2 Κράτη. Η αντιμετώπιση του πυρετού ήταν η πιο συνήθης αιτία που δηλώθηκε στην Ελλάδα.

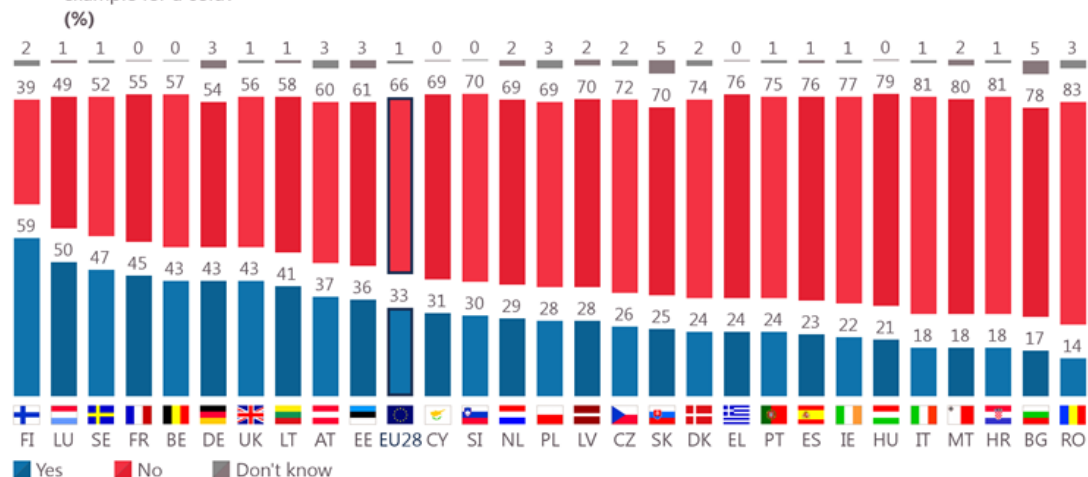
**Ερώτηση QC5.3: Για κάθε μια από τις ακόλουθες δηλώσεις, απάντησε εάν πιστεύεις ότι είναι σωστή ή λάθος: Η μη αναγκαία χρήση αντιβιοτικών τα τρέπει σε αναποτελεσματικά**



Στο σύνολο των συμμετεχόντων από όλα τα Κράτη Μέλη, τουλάχιστον οι επτά στους δέκα συμμετέχοντες εντόπισαν σωστά ότι η μη αναγκαία χρήση αντιβιοτικών οδηγεί στην αναποτελεσματικότητά τους. Πράγματι, σχεδόν όλοι οι συμμετέχοντες στην Ελλάδα (97%), στη Σουηδία και την Ολλανδία ( 96%) απάντησαν σωστά και τουλάχιστον εννέα στους δέκα συμμετέχοντες σε άλλα οκτώ Κράτη Μέλη. Οι συμμετέχοντες από τη Ρουμανία (74%) και την Ιταλία (70%) έδωσαν τις λιγότερες σωστές απαντήσεις.

**Ερώτηση QC7: Κατά τους τελευταίους 12 μήνες, θυμάσαι να λαμβάνεις την οποιαδήποτε ενημέρωση σχετικά με τη μη αναγκαία χρήση αντιβιοτικών, για παράδειγμα για ένα κρυολόγημα?**

**QC7** In the last 12 months, do you remember getting any information about not taking antibiotics unnecessarily, for example for a cold?



Στο σύνολο των συμμετεχόντων από όλα τα Κράτη Μέλη, παρατηρούνται πολύ χαμηλά ποσοστά πληροφόρησης του καταναλωτικού κοινού για τη μη αναγκαία χρήση των αντιβιοτικών. Μόνο σε δύο χώρες, δηλαδή τη Φινλανδία (59%) και το Λουξεμβούργο (50%) τουλάχιστον οι μισοί συμμετέχοντες είχαν λάβει ενημέρωση κατά το τελευταίο έτος, ενώ σε 12 κράτη (μεταξύ των οποίων και η Ελλάδα με ποσοστό 24%) ποσοστό χαμηλότερο από το ¼ των συμμετεχόντων δήλωσε ότι είχε λάβει κάποιου είδους ενημέρωση για το συγκεκριμένο ζήτημα.

**Ερώτηση QC11: Σε ποιό από τα παρακάτω ζητήματα, εάν υπάρχει κάποιο, θα ήθελες να λάβεις περισσότερες πληροφορίες?**

**QC11** On which topics, if any, would you like to receive more information?  
(MULTIPLE ANSWERS POSSIBLE)  
(%)






























		Medical conditions for which antibiotics are used	Resistance to antibiotics	Links between the health of humans, animals and the environment	How to use antibiotics	Prescription of antibiotics	Other (SPONTANEOUS)	None (SPONTANEOUS)	I don't want to receive more information on these issues (SPONTANEOUS)	Don't know
EU28		26	25	24	24	15	4	8	21	4
BE		28	26	29	21	18	8	1	12	1
BG		34	21	23	29	21	1	1	28	5
CZ		38	29	30	21	8	7	3	13	6
DK		24	37	38	15	9	5	3	26	3
DE		21	23	23	28	13	1	19	22	3
EE		31	16	20	16	10	4	8	26	7
IE		24	23	20	20	16	5	5	27	6
EL		48	46	34	47	25	1	2	16	1
ES		24	22	23	29	14	7	7	19	7
FR		26	23	30	17	12	3	6	19	3
HR		36	36	24	27	18	1	1	14	3
IT		30	29	21	33	24	2	5	16	4
CY		40	38	36	52	30	3	2	9	1
LV		38	13	16	20	9	4	7	18	3
LT		31	23	17	22	10	5	4	30	2
LU		31	32	33	16	14	6	6	14	3
HU		33	20	21	26	12	1	10	22	2
MT		34	27	29	37	22	5	7	27	4
NL		20	31	39	8	9	7	11	16	1
AT		31	32	35	32	22	3	7	16	1
PL		31	28	18	27	13	5	6	16	7
PT		27	19	16	18	11	2	7	29	10
RO		38	28	31	33	28	4	5	12	2
SI		25	22	20	13	12	4	7	32	1
SK		30	27	22	27	19	2	4	19	6
FI		21	17	33	9	13	4	5	24	2
SE		29	41	44	20	11	3	5	15	2
UK		18	17	16	10	9	8	10	38	3
		1st MOST FREQUENTLY MENTIONED ITEM								
		2nd MOST FREQUENTLY MENTIONED ITEM								
		3rd MOST FREQUENTLY MENTIONED ITEM								

Οι συμμετέχοντες μπορούσαν να επιλέξουν μεταξύ των απαντήσεων: α) ιατρικές περιπτώσεις στις οποίες χρησιμοποιούνται αντιβιοτικά, β) μικροβιακή αντοχή, γ) σύνδεσμοι μεταξύ της υγείας των ανθρώπων, των ζώων και του περιβάλλοντος, δ) πως πρέπει να χρησιμοποιούμε τα αντιβιοτικά, ε) συνταγογράφηση αντιβιοτικών, στ) άλλο ζήτημα, ζ) κανένα ζήτημα, η) δεν επιθυμώ να ενημερωθώ για κάποιο από αυτά τα ζητήματα, θ) δεν ξέρω.

Σε 14 Κράτη Μέλη οι συμμετέχοντες δήλωσαν ότι θα ήθελαν να λάβουν περισσότερες πληροφορίες για τις ιατρικές περιπτώσεις στις οποίες ενδείκνυται η χρήση αντιβιοτικών. Τα μεγαλύτερα ποσοστά σημειώνονται στην Ελλάδα (48%), ακολουθεί η Κύπρος (40%) και έπειτα η Τσεχία, η Λετονία και η Ρουμανία (38% σε κάθε ένα από τα τρία κράτη). Οι χώρες στις οποίες οι συμμετέχοντες εμφανίζουν το χαμηλότερο ποσοστό ενδιαφέροντος να λάβουν πληροφορίες για τις ιατρικές περιπτώσεις στις οποίες ενδείκνυται η χρήση αντιβιοτικών είναι η Γερμανία και η Φινλανδία (σε αμφότερες 21%) και ακολουθεί η Ολλανδία (20%). Τα υψηλότερα ποσοστά συμμετεχόντων που επιθυμούν να μάθουν περισσότερα για το πως να χρησιμοποιούν τα αντιβιοτικά καταγράφονται στην Κύπρο (52%), στην Ελλάδα (47%) στη Μάλτα (37%) και τα χαμηλότερα στην Ολλανδία (8%), στη Φινλανδία (9%) και στο Ηνωμένο Βασίλειο (10%).

Ερώτηση QC13: Σε ποιά επίπεδο πιστεύεις ότι είναι πιο αποτελεσματική η αντιμετώπιση της μικροβιακής αντοχής?

QC13 At what level do you believe it is most effective to tackle the resistance to antibiotics?  
(%)

		At individual level or within the family	At regional level	At national level	At EU level	At global level	Action at all levels is needed (SPONTANEOUS)	Don't know
EU28		19	7	19	9	27	11	8
BE		20	10	25	14	<b>26</b>	2	3
BG		13	5	22	9	11	<b>24</b>	16
CZ		22	5	19	10	<b>31</b>	3	10
DK		9	5	14	14	<b>43</b>	10	5
DE		14	7	11	10	<b>28</b>	20	10
EE		<b>23</b>	6	20	5	17	9	20
IE		<b>28</b>	9	<b>28</b>	10	16	5	4
EL		21	4	<b>29</b>	15	20	6	5
ES		14	4	15	10	<b>40</b>	8	9
FR		<b>30</b>	3	18	8	29	4	8
HR		<b>26</b>	9	19	9	21	12	4
IT		13	12	<b>23</b>	6	21	18	7
CY		<b>24</b>	2	16	15	20	11	12
LV		<b>31</b>	11	21	5	14	5	13
LT		20	7	<b>21</b>	14	<b>21</b>	6	11
LU		17	2	12	13	<b>42</b>	7	7
HU		<b>29</b>	9	25	4	11	9	13
MT		17	5	<b>26</b>	6	24	11	11
NL		15	6	17	18	<b>42</b>	<b>1</b>	1
AT		<b>11</b>	<b>11</b>	18	14	<b>26</b>	14	6
PL		18	14	<b>26</b>	8	10	12	12
PT		9	<b>6</b>	<b>30</b>	7	20	19	9
RO		24	11	<b>25</b>	7	14	11	8
SI		<b>41</b>	3	13	8	17	13	5
SK		13	11	<b>25</b>	<b>10</b>	17	16	8
FI		25	5	17	7	<b>37</b>	4	5
SE		9	3	17	12	<b>51</b>	6	2
UK		22	4	21	3	<b>32</b>	9	9

Highest percentage per country      Lowest percentage per country  
Highest percentage per item      Lowest percentage per item

Οι συμμετέχοντες μπορούσαν να επιλέξουν μεταξύ των απαντήσεων: α) σε ατομικό επίπεδο ή μέσα στην οικογένεια, β) σε περιφερειακό επίπεδο, γ) σε εθνικό επίπεδο, δ) σε ευρωπαϊκό επίπεδο, ε) σε παγκόσμιο επίπεδο, στ) χρειάζεται δράση σε όλα τα επίπεδα, ζ) δεν ξέρω.

Άνω του ενός τετάρτου των συμμετεχόντων από όλα τα Κράτη Μέλη πιστεύουν ότι η δράση σε παγκόσμιο επίπεδο είναι ο πλέον αποτελεσματικός τρόπος να αντιμετωπισθεί η μικροβιακή αντίσταση στα αντιβιοτικά ενώ περίπου το ένα πέμπτο των συμμετεχόντων πιστεύουν ότι είναι καλύτερη η ανάληψη δράσεων σε εθνικό ή ατομικό / οικογενειακό επίπεδο.

Σε επτά Κράτη οι συμμετέχοντες πιστεύουν ότι η δράση σε εθνικό επίπεδο καθώς και σε ατομικό / οικογενειακό είναι ο καλύτερος τρόπος για την αντιμετώπιση της μικροβιακής αντοχής. Τα υψηλότερα ποσοστά σημειώνονται στην Πορτογαλία (30%), την Ελλάδα (29%) και την Ιρλανδία (28%) και τα χαμηλότερα στη Γερμανία (11%) και το Λουξεμβούργο (12%).

