



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ

Εθνικόν και Καποδιστριακόν
Πανεπιστήμιον Αθηνών

——— ΙΔΡΥΘΕΝ ΤΟ 1837 ———

Ιατρική Σχολή

ΠΜΣ «Σχεδιασμός και Διοίκηση Υπηρεσιών Υγείας»

Διπλωματική Εργασία

«Διερεύνηση του προβλήματος της Μικροβιακής Αντοχής
στην Ελλάδα»

“Investigation of the problem of Antimicrobial Resistance in
Greece”

Ονοματεπώνυμο φοιτητή: Γιάννης Σαβουλίδης

Επιβλέπων καθηγητής: Γιάννης Τούντας, Καθηγητής
Κοινωνικής και Προληπτικής Ιατρικής ΕΚΠΑ

Αθήνα 2018

Ευχαριστίες

Είναι στιγμές που είναι δύσκολο να αποτυπώσεις στον γραπτό λόγο τη συγκίνηση που νοιώθεις. Πέρασαν δύο χρόνια στο ΠΜΣ «Σχεδιασμός και Διοίκηση Υπηρεσιών Υγείας» και όλα ήταν καταπληκτικά με χαραγμένες αναμνήσεις που θα μείνουν ανεξίτηλες.

Πρώτον από όλους ευχαριστώ τον κ. Γιάννη Τούντα, Καθηγητή Κοινωνικής και Προληπτικής Ιατρικής και Διευθυντή του μεταπτυχιακού μας. Διάφορα μου έκαναν εξαιρετική εντύπωση στον κ. Τούντα αλλά το περισσότερο η ακεραιότητα του χαρακτήρα του που ήταν λαμπρός φάρος σε δύσκολες στιγμές μου που χωρίς την υποστήριξη και τη συμπαράσταση του θα μπορούσαν να αποβούν ανυπέρβλητες για μένα (υπενθυμίζω εδώ τον εκλαϊκευμένο ορισμό της ακεραιότητας: εννοώ αυτό που λέω και λέω αυτό που εννοώ).

Επίσης, ευχαριστώ την κα Καντζανού, Καθηγήτρια Επιδημιολογίας, για την πολύτιμη συμβολή της στην βελτίωση και τον πολλαπλασιασμό των γνώσεων μου. Η δε ανταπόκριση της όσον αφορούσε την εκπόνηση της διπλωματικής εργασίας μου υπήρξε καθοριστική για την ολοκλήρωση της και με εντυπωσίασε με την ευθυκρισία της.

Θέλω να ευχαριστήσω από τους καθηγητές τον κ. Πέτρο Μαραβελάκη, Καθηγητή Εφαρμογών Πληροφορικής και Στατιστικής στη Διοίκηση Επιχειρήσεων, και τον κ. Σωτήριο Καρκαλάκο, Καθηγητή Οικονομικής Επιστήμης, που αν και δε συνέβαλαν άμεσα στην εκπόνηση της διπλωματικής εργασίας μου, η διδασκαλία και η καθοδήγηση τους άλλαξαν ριζικά τη νοοτροπία μου.

Θα ήθελα να ευχαριστήσω και τους υπόλοιπους καθηγητές και εισηγητές που κατάφεραν να μεταλαμπαδεύσουν την αγάπη και τη γνώση τους για το Σχεδιασμό και τη Διοίκηση των Υπηρεσιών Υγείας.

Όσον αφορά τους συμφοιτητές μου η φιλομάθεια και η εργατικότητα τους, είτε με συζητήσεις ήπιων τόνων είτε με έντονους «διαξιφισμούς», αποτέλεσαν πηγές προβληματισμού, ανάλυσης και έμπνευσης.

Τελευταία αλλά όχι ύστατη θα ήθελα να ευχαριστήσω τη γραμματέα μας κα Ιωάννα Τούπου για την τέλεια και άψογη γραμματειακή υποστήριξη και εκπλήρωση όλων των γραφειοκρατικών αναγκών μας.

Τολμώ να πω ότι ήσασταν όλοι υπέροχοι και θα θυμάμαι πάντα τα ονόματά σας.

Με εκτίμηση,
Γιάννης Σαβουλίδης

Διερεύνηση του προβλήματος της μικροβιακής αντοχής στην Ελλάδα

Περίληψη

Γενικό Μέρος: Η μικροβιακή αντοχή αποτελεί ένα παγκόσμιο πρόβλημα που απασχολεί τις υπηρεσίες υγείας. Καθώς οι θεραπευτικές επιλογές φαίνονται να τελειώνουν, αφού η κερδοφορία από τη δημιουργία νέων αντιβιοτικών είναι περιορισμένη, η μικροβιακή αντοχή απασχολεί όλο και περισσότερο τις υπηρεσίες υγείας τόσο σε πολιτικό όσο και σε διοικητικό και κλινικό επίπεδο. Η υψηλή αντοχή στα αντιβιοτικά αυξάνει τον κίνδυνο της θνησιμότητας, τη διάρκεια και το κόστος νοσηλείας και υποβαθμίζει το σύστημα υγείας. Η επιλεκτική πίεση οδηγείται από την αντοχή στα αντιβιοτικά και τη διασπορά ενδονοσοκομειακά. Στην κοινότητα παρατηρούνται κυρίως ανθεκτικά στελέχη Χρυσίζοντα Σταφυλόκοκκου ανθεκτικού στη μεθικιλίνη (MRSA) που επηρεάζει και τα νοσοκομεία, ενώ ενδονοσοκομειακά συναντώνται συχνότερα πολυανθεκτικά Gram αρνητικά βακτήρια. Σημαντικό ρόλο παίζει η αλόγιστη χρήση των αντιβιοτικών στη γεωργία, την κτηνοτροφία και την ιχθυοκαλλιέργεια, καθώς και η χρήση απορρυπαντικών και αντισηπτικών στο πόσιμο νερό, γεγονότα που κάνουν απαραίτητη την προσέγγιση της Ενιαίας Υγείας. Στην Ελλάδα το πρόβλημα έχει λάβει σημαντικότερες διαστάσεις, κυρίως λόγω της αλόγιστης χρήσης των αντιβιοτικών και της ανεπάρκειας του αριθμού των νοσηλευτών, έτσι ώστε να αποτελεί την αριθμό ένα προτεραιότητα του ΠΟΥ για την Ελλάδα. Στην Ελλάδα απαντάται έλλειψη πολιτικής βούλησης για την εύρεση λύσης του προβλήματος και υπάρχει έλλειψη συντονισμού τόσο κεντρικά (ΥΥΚΑ/ΚΕΕΛΠΝΟ) όσο και περιφερειακά (νοσοκομεία) παρά την επαρκή νομοθεσία που, βέβαια, δεν εφαρμόζεται κατά το δοκούν,. Σχεδιάστηκε για να εφαρμοστεί από το 2008 έως και το 2012 το Εθνικό Σχέδιο Δράσης για την Αντιμετώπιση της Μικροβιακής Αντοχής στα Αντιβιοτικά και των Λοιμώξεων σε Χώρους Παροχής Υπηρεσιών Υγείας που παρά την πληρότητα του στο μέγιστο βαθμό δεν εφαρμόζεται. Υπάρχει ακόμα το Εθνικό Σχέδιο Δράσης «Προκρούστης» και η επιτήρηση κεντρικά της μικροβιακής αντοχής στα νοσοκομεία γίνεται μέσω του λογισμικού WHONET.

Ειδικό Μέρος: Ποιοτική Έρευνα «Διερεύνηση του προβλήματος της μικροβιακής αντοχής στην Ελλάδα»

Σκοπός: Σκοπός της εργασίας ήταν να διερευνηθεί ποιοτικά το πρόβλημα της μικροβιακής αντοχής σε επίπεδο ειδικών, νοσοκομείων (επιτροπές νοσοκομειακών λοιμώξεων – διοικήσεις) αλλά και η συνεργασία των νοσοκομείων με κεντρικούς αρμόδιους φορείς (ΥΥΚΑ/ΚΕΕΛΠΝΟ).

Δείγμα – Μεθοδολογία : Χρησιμοποιήθηκαν 3 διαφορετικά ερωτηματολόγια που απεστάλησαν σε έξι ειδικούς επί του προβλήματος της μικροβιακής αντοχής στην Ελλάδα και στα δεκατρία νοσοκομεία του ΕΔΝΥΠΥ, στις διοικητικές υπηρεσίες και τις επιτροπές νοσοκομειακών λοιμώξεων. Από τους έξι ειδικούς απάντησαν οι τέσσερις, από τις δεκατρείς διοικητικές υπηρεσίες οι επτά και από τις δεκατρείς επιτροπές νοσοκομειακών λοιμώξεων οι έξι.

Αποτελέσματα: Παρατηρείται ότι η αναγνώριση της σημασίας του προβλήματος είναι υποβαθμισμένη και ότι υπάρχει έλλειψη πολιτικής βούλησης και συντονισμού κυρίως μεταξύ των υπηρεσιών του συστήματος υγείας.

Συμπέρασμα: Η κύρια διαφορά της αντιμετώπισης του προβλήματος στην Ελλάδα από τις αναπτυγμένα κράτη του εξωτερικού έγκειται στο συντονισμό.

Λέξεις – κλειδιά: μικροβιακή αντοχή, αντοχή στα αντιβιοτικά, εθνικό σχέδιο δράσης

Investigation of the problem of microbial resistance in Greece

Abstract

General Part: Microbial resistance is a worldwide problem that troubles health care services. As therapeutic options seem to end, since the economic benefit from the creation of new antibiotics is limited, microbial resistance troubles even more the health care services at a political as well as an administrative and clinical level. High antibiotic resistance increases the risk of mortality, the duration and cost of hospitalization and undermines the health system. Selective pressure is guided by antibiotic resistance and intranosocomial dissemination. Resistant strains at methicillin of *Staphylococcus Aureus* (MRSA) are observed in the community that influence hospitals too, while multiresistant Gram negative bacteria can be found in hospitals. The unwise use of antibiotics plays an important role in agriculture, husbandry and fish farming, as well as the use of detergents and antiseptics in tap water, facts that make essential the One Health approach.

The problem has reached most important dimensions in Greece, mostly because of the unwise use of antibiotics and the understaffing of nurses, so as to be the number one priority of WHO for Greece. There is lack of political will in Greece for the finding of solution to the problem and there is lack of coordination both centrally (Ministry of Health, KEELPNO) and regionally (hospitals) even though there is adequate legislature, but it is not applied as it should. The National Action Plan for the Dealing of Microbial Resistance to Antibiotics and Infections in Health Service Places was planned to be applied from 2008 to 2012 and, despite its completeness, it is not applied. There is the National Action Plan “Procrustes” too and the central surveillance of microbial resistance in hospitals is done by the software WHONET.

Special Part: Qualitative Research “Investigation of the problem of microbial resistance in Greece”

Aim: The aim of the survey was to investigate qualitatively the problem of microbial resistance at the expert, hospital (nosocomial infection committee –management) levels and the cooperation of hospitals with the central stakeholders in charge (Ministry of Health, KEELPNO).

Materials – Methodology: 3 different questionnaires were used that were sent to 6 experts on the problem of microbial resistance in Greece and to the 13 hospitals of EDNYPY, to administrative services and the nosocomial infections committees. 4 experts answered the questionnaire out of the 6, 7 administrative services out of the 13 and 6 nosocomial infections committees out of the 13.

Results: The recognition of the importance of the problem in Greece is undermined and that there is lack of political will and coordination, especially between the Health System Stakeholders.

Conclusion: The main difference in the dealing of the problem in Greece from the developed countries is in the coordination of the stakeholders.

Key words: microbial resistance, antibiotic resistance, national action plan

Διερεύνηση του προβλήματος της μικροβιακής αντοχής στην Ελλάδα Γενικό Μέρος

1. Γενικά για τη Μικροβιακή Αντοχή (σελ. 7)
2. Ομάδες αντιβιοτικών (σελ. 7)
3. Μηχανισμοί δράσης αντιβιοτικών (σελ. 8)
4. Μηχανισμοί δράσης στα αντιβιοτικά (σελ. 9)
5. Επιδημιολογία Μικροβιακής Αντοχής (σελ. 9)
 - 5.1 Διεθνή δεδομένα μικροβιακής αντοχής (σελ. 9)
6. Η μικροβιακή αντοχή στην Ελλάδα (σελ. 16)
 - 6.1 Νοσοκομειακές λοιμώξεις (σελ. 19)
 - 6.2 Αιτίες (σελ. 22)
 - 6.3 Επίπτωση (σελ. 23)
 - 6.4 Προκλήσεις ανίχνευσης (σελ. 23)
7. Η γνώση και οι πεποιθήσεις του κοινού για τη μικροβιακή αντοχή (σελ. 25)
 - 7.1 Ποσοτικά δεδομένα (σελ. 25)
 - 7.2 Ποιοτικά δεδομένα (σελ. 25)
8. Ενιαία Υγεία (σελ. 25)
 - 8.1 Περιβαλλοντικοί παράγοντες (σελ. 26)
 - 8.2 Η αντιμικροβιακή αντοχή και το πρόβλημα με το νερό, τις εγκαταστάσεις υγιεινής και την υγιεινή (σελ. 26)
 - 8.2.1 Οριζόντια μεταφορά γονιδίου (σελ. 30)
 - 8.2.2 Μεταφερόμενη με το έδαφος αντοχή (σελ. 32)
 - 8.2.3 Κτηνοτροφία και διαχείριση αποβλήτων (σελ. 33)
 - 8.2.4 Συνδέσεις πόσιμο ύδατος και λυμάτων (εγκαταστάσεις υγιεινής) (σελ. 33)
 - 8.2.5 Ασφάλεια τροφίμων (σελ. 34)
 - 8.3 Αντοχή στα αντιβιοτικά σε αστικά υδάτινα περιβάλλοντα (σελ. 35)
 - 8.3.1 Αστική μεταχείριση λυμάτων (σελ. 35)
 - 8.3.2 Σημαντικά περιβαλλοντικές δεξαμενές ρύπων αντοχής αντιβιοτικών (σελ. 36)
 - 8.3.3 Πόσιμο νερό (σελ. 36)
 - 8.3.4 Άλλες δεξαμενές αντοχής στα αντιβιοτικά σχετιζόμενες με τον αστικό κύκλο νερού (σελ. 37)
 - 8.4 Απολύμανση ύδατος (σελ. 37)
9. Παγκόσμιο Σχέδιο Δράσης για την Αντιμικροβιακή αντοχή (σελ. 38)
 - 9.1 Παγκόσμιο Πλαίσιο για την Ανάπτυξη και Επιτήρηση για την Καταπολέμηση της Αντιμικροβιακής αντοχής (σελ. 39)
10. Μέτρα σε επίπεδο Ευρωπαϊκής Ένωσης (σελ. 39)
11. Μέτρα σε επίπεδο κράτους (σελ. 45)

- 11.1 Πώς αντιμετωπίζει το Ελληνικό Σύστημα Υγείας την ΜΑ (σελ. 45)
- 11.2 Υφιστάμενες δραστηριότητες (σελ. 46)
 - 11.2.1 Η επιστημονική επιτροπή Νοσοκομειακών λοιμώξεων (σελ. 46)
 - 11.2.2 Τα Δίκτυα Επιτήρησης (σελ. 47)
 - 11.2.3 Η δραστηριότητα των Επιστημονικών Εταιριών (σελ. 47)
- 11.3 Υφιστάμενη Νομοθεσία (σελ. 47)
 - 11.3.1 «Νόμοι, Υπουργικές Αποφάσεις και Εγκύκλιοι για την Αντιμετώπιση των Νοσοκομειακών Λοιμώξεων και της Μικροβιακής αντοχής» (σελ. 47)
 - 11.3.2 Κτηνιατρική Νομοθεσία για τη Διάθεση Κτηνιατρικών Φαρμάκων και Χρήση Αντιβιοτικών και άλλων Κτηνιατρικών Φαρμάκων (σελ. 48)
- 11.4 Στρατηγικός Σχεδιασμός (σελ. 49)
 - 11.4.1 Όραμα (σελ. 49)
 - 11.4.2 Αποστολή (σελ. 49)
 - 11.4.3 Αναγκαίες Προϋποθέσεις Επίτευξης (σελ. 49)
 - 11.4.4 Σκοπός και Στόχοι (σελ. 49)
 - 11.4.5 Αναμενόμενα Αποτελέσματα από την Εφαρμογή του Εθνικού Σχεδίου Δράσης (σελ. 50)
- 11.5 «Άξονες και Δράσεις του Εθνικού Σχεδίου Δράσης» (σελ. 52)
 - 11.5.1 1ος Άξονας: Έρευνα - Τεκμηρίωση (σελ. 52)
 - 11.5.2 2ος Άξονας: Ενημέρωση - Εκπαίδευση (σελ. 58)
 - 11.5.3 3ος Άξονας: Πολιτικές και Μέτρα (σελ. 61)
- 11.6 Διαδικασία Υλοποίησης (σελ. 63)
 - 11.6.1 Συντονισμός του Εθνικού Σχεδίου Δράσης (σελ. 63)
 - 11.6.2 Πολιτική Εποπτεία και Συντονισμός (σελ. 64)
 - 11.6.3 Σύστημα Ελέγχου και Αξιολόγησης (σελ. 64)
- 11.7 Κοστολόγηση και Χρηματοδότηση (σελ. 65)
- 12. WHONET Ελλάδα (σελ. 66)
- 13. Σχέδιο Προκρούστης (σελ. 66)
- 14. Συζήτηση (σελ. 67)
 - 14.1 Θεραπευτικές προκλήσεις (σελ. 67)
 - 14.2 Μελλοντικές προκλήσεις (σελ. 69)
 - 14.3 Συζήτηση για τη γνώμη του κοινού για την ΑΜΑ (σελ. 69)
 - 14.4 Συζήτηση για την παγκόσμια κατάσταση (σελ. 71)
 - 14.5 Συζήτηση για την κατάσταση στην Ελλάδα (σελ. 71)

Ειδικό Μέρος (σελ. 73)

Ποιοτική έρευνα για τη διερεύνηση του προβλήματος της μικροβιακής αντοχής στην Ελλάδα (σελ. 73)

1. Σκοπός (σελ. 73)

2. Δείγμα (σελ. 73)

3. Μεθοδολογία (σελ. 73)

4.Αποτελέσματα (σελ. 74)

4.1 Αποτελέσματα από τις απαντήσεις των ειδικών (σελ.74)

4.2 Αποτελέσματα από τις απαντήσεις των Επιτροπών Νοσοκομειακών Λοιμώξεων (ΕΝΛ) (σελ. 75)

4.3 Αποτελέσματα από τις απαντήσεις των διοικήσεων των νοσοκομείων (σελ . 77)

4.4Συνολικά αποτελέσματα της ποιοτικής έρευνας «Διερεύνηση του προβλήματος της μικροβιακής αντοχής στην Ελλάδα» (σελ. 78)

5. Συζήτηση – Συμπεράσματα (σελ. 78)

Βιβλιογραφικές Αναφορές (σελ. 80)

Διερεύνηση του προβλήματος της μικροβιακής αντοχής στην Ελλάδα

Γενικό Μέρος

1. Γενικά για τη Μικροβιακή Αντοχή

Η μικροβιακή αντοχή είναι ένα παγκόσμιο φαινόμενο. Η χρήση αντιβιοτικών μείωσε ριζικά τη νοσηρότητα και θνησιμότητα των λοιμωδών νοσημάτων. Η χρήση αντιβιοτικών καθοδηγεί την αντοχή. Η υψηλή αντοχή στα αντιβιοτικά αυξάνει τον κίνδυνο της θνησιμότητας, τη διάρκεια και το κόστος νοσηλείας και υποβαθμίζει το σύστημα υγείας. Έχουν εμφανιστεί παθογόνα σε όλα τα διαθέσιμα αντιβιοτικά (Miyakis et al., 2011). Παρόλα αυτά η μικροβιακή αντοχή είναι αναστρέψιμη. Η αντοχή των συμβιωτικών βακτηρίων απόμων που θεραπεύονται με αντιβιοτικά μειώνεται εκθετικά μέχρι και 1 χρόνο μετά το τέλος της αντιβιοτικής αγωγής (McCullough et al., 2016).

Θα πρέπει να παρατεθούν μερικοί ορισμοί για να κατανοήσουμε καλύτερα το πρόβλημα στη συνέχεια:

«Η λοίμωξη είναι συνέπεια της εισβολής του παθογόνου αιτίου-μικροβίου στον ξενιστή-πάσχοντα, που αντιδρώντας στην εισβολή, αμυνόμενος, εμφανίζει τη νόσο» (Σφηκάκης and Γιαμαρέλλου, 1999).

«Αντιβακτηριδιακή χημειοθεραπεία ονομάζεται η θεραπεία που κατευθύνεται εναντίον του αιτίου λοιμώξεων με αντιμικροβιακούς παράγοντες ή αντιβακτηριακά χημειοθεραπευτικά. Τα φάρμακα αυτά εμφανίζουν την αρχή της «εκλεκτικής τοξικότητας», δρουν σε μικρές συγκεντρώσεις εναντίον των μικροοργανισμών, χωρίς να βλάπτουν το μακροοργανισμό. Η σημαντικότερη ομάδα των αντιλοιμωδών παραγόντων είναι τα αντιβιοτικά. Οι φυσικές αυτές ουσίες παράγονται από μύκητες ή βακτηρίδια (στρεπτομύκητες)» (Kayser et al., 1995).

«Μερικά βακτηρίδια διαθέτουν εγγενή αντοχή σε ορισμένες τάξεις αντιβακτηριδιακών παραγόντων (π.χ. τα υποχρεωτικώς αναερόβια βακτηρίδια στις αμινογλυκοσίδες και τα gram-αρνητικά βακτηρίδια στη βανκομυκίνη). Επιπλέον τα μικρόβια που συνήθως είναι ευαίσθητα σε αντιβακτηριδιακούς παράγοντες μπορούν να αναπτύξουν αντοχή. Η επίκτητη αντοχή είναι ένας από τους κυριότερους περιορισμούς της αποτελεσματικής αντιβακτηριδιακής χημειοθεραπείας. Η αντοχή μπορεί να αναπτυχθεί με μετάλλαξη υπάρχοντων γονιδίων ή με απόκτηση νέων γονιδίων. Τα νέα γονίδια που είναι υπεύθυνα για την αντοχή μεταδίδονται συνήθως από κύτταρο σε κύτταρο υπό μορφή κινητών γενετικών στοιχείων, όπως είναι τα πλασμίδια, τα τρανσποζόνια και οι βακτηριδιοφάγοι. Τα ανθεκτικά βακτηρίδια ευδοκιμούν σε περιοχές μεγάλης χρήσης αντιβιοτικών, όπου βρίσκονται σε ειδική πλεονεκτική θέση έναντι των ευαίσθητων βακτηριδίων» (Kasper and Harrison, 2005).

2. Ομάδες Αντιβιοτικών

«Υπάρχουν πολλές ομάδες αντιβιοτικών. Κάθε ομάδα αντιβιοτικών δρα με συγκεκριμένο τρόπο σε συγκεκριμένο στόχο μέσα στο μικροβιακό κύτταρο. Επίσης κάθε ομάδα αντιβιοτικών ή καλύτερα κάθε αντιβιοτικό διαθέτει συγκεκριμένη φαρμακοκινητική, που περιγράφει τα τμήματα του ανθρώπινου σώματος στα οποία

εισέρχεται και τις συγκεντρώσεις που πετυχαίνει σε αυτά. Επίσης κάθε ομάδα αντιβιοτικών ή καλύτερα κάθε αντιβιοτικό έχει συγκεκριμένο φάσμα, δηλαδή καταστρέφει συγκεκριμένες ομάδες μικροοργανισμών»(Κωνσταντοπούλου and Γελαστοπούλου, 2016). Οι ομάδες των αντιβιοτικών φαίνονται στον πίνακα 2.1.

Πίνακας 2.1

Κυριότερες ομάδες αντιβιοτικών

ΟΜΑΔΕΣ ΑΝΤΙΒΙΟΤΙΚΩΝ	
<u>β-λακτάμες</u>	<u>Αμινογλυκοσίδες</u>
Πενικιλλίνες	Γενταμικίνη
Κεφαλοσπορίνες	Τομπραμικίνη
“Παλιότερες”	Αμικασίνη
Αντισταφυλοκοκκικές	Νετελμικίνη
Αντιψευδομοναδικές	Στρεπτομικίνη
<u>Μακρολίδες</u>	<u>Κινολόνες</u>
Παλιότερες	Παλιότερες
Νεώτερες	Νεώτερες (φθοριο-)
Κετολίδες	Νορφλοξασίνη
Κιπροφλοξασίνη	
<u>Άλλες Ομάδες</u>	<u>Γλυκοπεπτίδια</u>
Τριμεθοπρίμη	Βανκομικίνη
Τετρακυκλίνες	Τείχοπλανίνη
Χλωραμφαινικόλη	

Από το ευρισκόμενο άρθρο στις βιβλιογραφικές αναφορές (Βατόπουλος, 2004)

3. Μηχανισμοί Δράσης Αντιβιοτικών

Προκειμένου ο αντιμικροβιακός παράγοντας να εμποδίσει την ανάπτυξη του μικροοργανισμού θα πρέπει να αλληλοεπιδράσει με κάποια ζωτικής σημασίας δομή του βακτηριακού κυττάρου ή να σταματήσει την διεξαγωγή κάποιας μεταβολικής οδού. Διακρίνονται 4 μηχανισμοί μέσω των οποίων τα αντιβιοτικά φάρμακα επιτυγχάνουν αυτές τις λειτουργίες οι οποίοι φαίνονται στον πίνακα 3.1.»(Κωνσταντοπούλου and Γελαστοπούλου, 2016)

Πίνακας 3.1

Μηχανισμοί δράσης αντιβιοτικών

ΟΜΑΔΕΣ ΑΝΤΙΒΙΟΤΙΚΩΝ	
Μηχανισμός	Ομάδα Αντιβιοτικών
Αναστολή σύνθεσης κυτταρικού τοιχώματος	Β-λακταμικά Γλυκοπεπτίδια
Αναστολή πρωτεϊνοσύνθεσης	Αμινογλυκοσίδες Μακρολίδες, Τετρακυκλίνες, Χλωραμφαινικόλη
Αντιμεταβολίτες	Σουλφοναμίδες, Τριμεθοπρίμη
Αναστολείς DNA γυράσης - τοποϊσομεράσης	Κινολόνες

Από το ευρισκόμενο άρθρο στις βιβλιογραφικές αναφορές (Βατόπουλος, 2004)

4. Μηχανισμοί Αντοχής στα Αντιβιοτικά

«Η αντοχή των μικροβίων στα αντιβιοτικά επέρχεται κατόπιν μεταβολής της δομής του DNA του κυττάρου. Η μεταβολή αυτή καλείται μεταλλαγή (μετάλλαξη). Η μεταβολή του γενετικού υλικού μπορεί να γίνει με αλλαγή της δομής του χρωμοσωματικού DNA ή με την απόκτηση εξωχρωμοσωματικού DNA. Η απόκτηση εξωχρωμοσωματικού DNA είναι αποτέλεσμα ανταλλαγής γενετικού υλικού.

Από βιοχημική άποψη, η αντοχή μπορεί να εκφράζεται με αλλαγή του βιολογικού στόχου δράσεως των αντιβιοτικών, με παραγωγή ενζύμων που υδρολύουν, τροποποιούν ή παγιδεύουν τα αντιβιοτικά και τέλος με ελαττωμένη διαπερατότητα» (Κωνσταντοπούλου and Γελαστοπούλου, 2016). Οι μηχανισμοί αντοχής στα αντιβιοτικά φαίνονται στον πίνακα 4.1

5. Επιδημιολογία Μικροβιακής Αντοχής

5.1 Διεθνή δεδομένα μικροβιακής αντοχής

Η μειούμενη αποτελεσματικότητα των αντιβιοτικών στη θεραπεία κοινών λοιμώξεων έχει επιταχυνθεί τα τελευταία χρόνια, και με την άφιξη μη θεραπεύσιμων στελεχών Εντεροβακτηριακών ανθεκτικών στην καρβαπενέμη, είμαστε στην αυγή της μετα-αντιβιοτικής εποχής. Σε χώρες υψηλού εισοδήματος, συνεχιζόμενα υψηλά

Πίνακας 4.1

Μικροβιακή αντοχή

Μηχανισμοί	
Διαπερατότητα και ενεργός αποβολή	Πορίνες Γενική Ειδική
Καταστροφή αντιβιοτικού	Ένζυμα (παραδείγματα) Β-λακταμάσες Τροποποιούντα τις αμινογλυκοσίδες
Αλλαγή στον στόχο	Γύραση

Από το ευρισκόμενο άρθρο στις βιβλιογραφικές αναφορές (Βατόπουλος, 2004)

ποσοστά χρήσης αντιβιοτικών στα νοσοκομεία, την κοινότητα και τη γεωργία έχουν συνεισφέρει στην επιλεκτική πίεση που έχει υποστηρίξει ανθεκτικά στελέχη, εξαναγκάζοντας μια στροφή σε πιο ακριβά και πιο ευρέως φάσματος αντιβιοτικά. Σε χώρες χαμηλού και μεσαίου εισοδήματος (LMICs), η χρήση των αντιβιοτικών αυξάνεται με τα αυξανόμενα εισοδήματα, τα υψηλά ποσοστά νοσηλείων και τον υψηλό επιπολασμό των νοσοκομειακών λοιμώξεων.

Η αντοχή αναδύεται ως συνέπεια μεταλλάξεων σε μικρόβια και επιλεκτικής πίεσης από τη χρήση αντιβιοτικών που παρέχει ανταγωνιστικό πλεονέκτημα στα μεταλλαγμένα στελέχη. Υποβέλτιστες δόσεις αντιβιοτικών βοηθούν την κλιμακωτή επιλογή της αντοχής. Τα γονίδια αντοχής μεταφέρονται με χρωμοσωματικά, και αυξανόμενα, με μεταδόσιμα εξωσωματικά στοιχεία. Οι επακόλουθοι ανθεκτικοί κλώνοι – πχ ανθεκτικός στη μεθικιλίνη χρυσίζων σταφυλόκοκκος (MRSA) USA 300, *Escherichia coli* ST131 και *Klebsiella* ST258) διαχέονται γρήγορα παγκόσμια. Αυτή η διασπορά ευοδώνεται μετάδοση γονιδίων μεταξύ ειδών, φτωχές εγκαταστάσεις υγιεινής και υγιεινή στις κοινότητες και τα νοσοκομεία και την αυξανόμενη συχνότητα παγκόσμιων ταξιδιών, εμπορίου και μετάδοσης ασθενειών.

Ακόμα και πριν την εισαγωγή της πενικιλίνης, είχαν ανιχνευτεί ανθεκτικά στελέχη βακτηρίων. Η επιλεκτική πίεση εξαιτίας της χρήσης εκατομμυρίων τόνων αντιβιοτικών κατά τα τελευταία 75 χρόνια από την εισαγωγή των αντιβιοτικών έχει κάνει σχεδόν όλα τα παθογόνα βακτήρια ανθεκτικά στα κοινά χρησιμοποιούμενα αντιβιοτικά για τη θεραπεία τους. Η γρήγορη εξέλιξη της βακτηριακής αντοχής είναι σαφής στην περίπτωση των β-λακταμασών. Έχουν αναγνωριστεί περίπου 1000 σχετιζόμενες με αντοχή β-λακταμάσες που απενεργοποιούν αυτά τα αντιβιοτικά, μία αύξηση δέκα φορές από πριν το 1990.

Η αντοχή έχει διασπαρθεί παγκόσμια. Ανθεκτική στα αντιβιοτικά γονόρροια αναδύθηκε στο Βιετνάμ το 1967, μετά διασπάρθηκε στις Φιλιππίνες και τελικά στις ΗΠΑ. Ένζυμα NDM, αναφερθέντα πρώτα το 2008, βρίσκονται τώρα παγκόσμια. Η κατανομή των γονιδίων αντοχής, όπως ευρέως φάσματος β-λακταμάση από παραγωγά Εντεροβακτηριοειδή (ESBL), NDM-1 και καρβαπενεμάση της *Klebsiella pneumoniae* (KPC), υποδεικνύει την ευκολία με την οποία η αντοχή μπορεί να διασπαρθεί. Ευρήματα μιας μελέτης που έγινε στο Νέο Δελχί έδειξε παραγωγή NDM-1 βακτήρια (συμπεριλαμβανομένων τη *Shigella boydii* και το *Vibrio cholera*) σε δύο (4%) από 50 δείγματα πόσιμου νερού και 51 (30%) από 171 δείγματα διαρροών υποδηλώνοντας την πιθανότητα της απόκτησης αντοχής εκτός ιδρυμάτων φροντίδας υγείας.

Οι κινολόνες είναι συνθετικά φάρμακα και έτσι δε βρίσκονται στη φύση, μολαταύτα 30 χρόνια μετά την ευρεία εισαγωγή τους η αντοχή είναι επιδημική. Πιο ειδικά, μελέτες ολόκληρου γονιδιώματος υποδηλώνουν ότι η αντοχή στις κινολόνες ήταν κρίσιμος παράγοντας στην εξέλιξη του νοσοκομειακού MRSA. Τέτοια παραδείγματα καθοδηγούμενης εξέλιξης από αντιβιοτικά μπορούν να εξηγήσουν τωρινές επιδημίες ανθεκτικών λοιμώξεων σχετιζόμενων με τη φροντίδα υγείας.

Σε περιβάλλοντα φροντίδας υγείας η διασπορά ενός ανθεκτικού κλώνου μπορεί να είναι γρήγορη και να έχει βαριές επιπτώσεις σε ευαίσθητους ξενιστές. Η αντοχή στις καρβαπενέμες μεταξύ των Εντεροβακτηριακών έχει αυξηθεί απότομα κατά την τελευταία δεκαετία. Το 2012, 4–6% των νοσοκομείων οξέων περιστατικών στις ΗΠΑ ανέφεραν τουλάχιστον μία σχετιζόμενη με φροντίδα υγείας λοίμωξη προκαλούμενη από ανθεκτικά στις καρβαπενέμες εντεροβακτήρια. Η αναλογία Εντεροβακτηριακών που ήταν ανθεκτικά στις καρβαπενέμες αυξήθηκε από 0% το 2001 σε 1-4% το 2010, με την περισσότερη από την αύξηση καταγεγραμμένη στα είδη *Klebsiellae*.

Οι σχετιζόμενες λοιμώξεις με τη φροντίδα υγείας είναι επίσης αυξανόμενα αναγνωρισμένες στις LMICs. Ευρήματα μιας πρόσφατης ανασκόπησης έδειξαν ότι ο ενωμένος επιπολασμός των σχετιζόμενων με τη φροντίδα υγείας λοιμώξεων σε περιβάλλοντα περιορισμένων πόρων (15,5 ανά 100 ασθενείς) ήταν διπλάσιος του μέσου επιπολασμού στην Ευρώπη (7,1 ανά 100 ασθενείς). Η επίπτωση των λοιμώξεων που αποκτήθηκαν σε ΜΕΘ στις αναπτυσσόμενες χώρες (ενωμένη πυκνότητα 47,9 ανά 100 ασθενοημέρες) ήταν τρεις φορές το ποσοστό στις ΗΠΑ (13,6 ανά 100 ασθενοημέρες). Οι σχετιζόμενες με τη φροντίδα υγείας στις ΜΕΘ νεογνών σε κάποιες χώρες 15,2-62,0 λοιμώξεις ανά 1000 ασθενοημέρες) είναι μέχρι και εννιά φορές πιο κοινές από ότι στις ΗΠΑ 6,9 λοιμώξεις ανά 1000 ασθενοημέρες). Και η ανάγκη για αντιβιοτικά και το βάρος της αντοχής μοιάζουν να αυξάνουν με το ποσοστό των σχετιζόμενων με τη φροντίδα υγείας λοιμώξεων στις LMICs.

Αυτές οι τάσεις είναι σταθερές παγκόσμια. Νοσοκομειακά δεδομένα από αναπτυσσόμενες χώρες υποδηλώνουν ότι η αντοχή του συστηνόμενου σχήματος από τον ΠΟΥ για την αμπικιλίνη και τη γενταμικίνη σε παθογόνα που προκαλούν νεογνικές λοιμώξεις (στις πρώτες 28 ημέρες της ζωής) είναι συχνή: 71% απομονωθέντων ειδών Κλεμπσιέλλας και 50% Κολοβακτηριδίου είναι ανθεκτικά στη γενταμικίνη. Η αντοχή είναι επίσης πρόβλημα στις πρώιμες, υποτιθέμενα μητρικά αποκτημένες, νεογνικές λοιμώξεις που αναφέρονται από νοσοκομειακές σειρές στις αναπτυσσόμενες χώρες. 60-70% του Κολοβακτηριδίου και κοντά 100% των απομονωθέντων ειδών Κλεμπσιέλλας είναι ανθεκτικά στην αμπικιλίνη και 40-60% είναι ανθεκτικά στη γενταμικίνη. Υψηλά ποσοστά παραγωγής ESBL του Κολοβακτηριδίου έχουν περιορίσει τη χρήση δεύτερης γραμμής αγωγής με ευρέως φάσματος κεφαλοσπορίνες. Πολλά νεογνά σε νοσοκομεία στη νότια Ασία θεραπεύονται τώρα με καρβαπενέμες ως πρώτης γραμμής θεραπεία για σήψη ή υποτιθέμενη σήψη. Η πιο ανησυχητική είναι η ανάδυση πανανθεκτικών μη θεραπεύσιμων ανθεκτικών στην καρβαπενέμη Εντεροβακτηριακών και ειδών *Acinetobacter* λοιμώξεων σχετιζόμενων με υψηλή θνησιμότητα σε νεογνικούς σταθμούς.

Στο Πακιστάν η ανάδυση πανανθεκτικών βακτηριακών απομονωθέντων ειδών όπως *Acinetobacter* και ανθεκτικών στην καρβαπενέμη εντεροβακτηρίων ως αιτίων σχετιζόμενης σήψης με τη φροντίδα υγείας στα νοσοκομεία κάνει αυτές τις λοιμώξεις μη θεραπεύσιμες. 50-60% αποκτημένων από την κοινότητα παθογόνων όπως το Κολοβακτηρίδιο σχετιζόμενο με ουρολοιμώξεις έχουν γίνει ανθεκτικές σε κοινά αντιβιοτικά από του στόματος (πχ αμοξυκιλίνη, κεφιξίμη και σιπροφλοξασίνη) περιπλέκοντας την εξωνοσοκομειακή διαχείριση.

Μεταξύ Ιουλίου 2010 και Αυγούστου 2011, 72% από 1924 απομονωθείσες Κλεμψιέλλες της Πνευμονίας από σημεία φρουρούς στην Νότια Αφρική είχαν υποδηλωτικά αντιβιογράμματα παραγωγής ESBL. Επιδεινώνοντας αυτό το πρόβλημα υπάρχει η ανάδυση διαφόρων μηχανισμών αντοχής καρβαπενεμάσης. NDM-1 ανιχνεύτηκε πρώτα στη Νότια Αφρική στο Σεπτέμβριο του 2011 και από 70 ανθεκτικά στην καρβαπενέμη απομονωθέντα εντεροβακτήρια από ιδιωτικά και δημόσια νοσοκομεία που λήφθηκαν από το Εργαστήριο Αναφοράς Αντιμικροβιακής Αντοχής μεταξύ Μαΐου και Ιουλίου 2013, 19 βρέθηκαν θετικά για NDM-1.

Στην Ινδία, απομονωθέν Κολοβακτηρίδιο από καλλιέργειες ούρων εγκύων γυναικών στα πρώτα τους τρίμηνα στην κοινότητα (n=1815) έδειξαν ύψιστη συνολική αντοχή στην αμικιλίνη, ναλαδιξικό οξύ και κοτριμοξαζόλη, 75%, 73% και 59% αντίστοιχα, μεταξύ 2004 και 2007. 30% έδειξε αντοχή σε ενέσιμα αντιβιοτικά όπως οι αμινογλυκοσίδες (αντιπροσωπευμένες από τη γενταμυκίνη). Σε μια μελέτη σηψαιμιών η αναλογία Κολοβακτηριδίου που παράγει ESBLs αυξήθηκε από 40% το 2002 σε 61% το 2009 και η αναλογία Κλεμψιέλλας της Πνευμονίας με αντοχή στην καρβαπενέμη αυξήθηκε από 2,4% σε 52%.

Αυξανόμενα ποσοστά αντοχής στην κολιστίνη και την πολυμυξίνη B σε Gram αρνητικούς οργανισμούς αναφέρονται από χώρες από όλη την υφήλιο, συμπεριλαμβανομένων της Νότιας Κορέας, Ιταλίας, Ελλάδας και Σαουδικής Αραβίας. Επιπρόσθετα, υπάρχει κάποια τεκμηρίωση διασταυρούμενης αντοχής στην κολιστίνη και αντιμικροβιακών πεπτιδίων του ξενιστή που είναι κομμάτι της ανοσολογικής απάντησης του σώματος.

Ο νοσοκομειακά αποκτημένος MRSA αυξάνεται παγκόσμια. Σε χώρες υψηλού εισοδήματος, αντιμετωπίζεται με ένα συνδυασμό νέων αντιβιοτικών και καλύτερου ελέγχου νοσοκομειακών λοιμώξεων, αλλά τα κοινοτικά στελέχη του MRSA συνεχίζουν να πολλαπλασιάζονται. Σε LMICs όπως η Νότια Αφρική, 52% από 1147 βιώσιμους απομονωθέντες Χρυσίζοντες Σταφυλόκοκκους από νοσοκομειακούς βακτηριαμικούς ασθενείς MEΘ ήταν MRSA. Οι Gram θετικές λοιμώξεις είναι λιγότερο συχνές στην Ινδία, αλλά υψηλά ποσοστά μεμονωμένων κλινικών MRSA σε διάφορες μελέτες στην Ινδία έχουν τεκμηριωθεί ως 54,8% (εύρος 32-80%). Στο Πακιστάν, τα ποσοστά MRSA ήταν αρκετά σταθερά από τη μέση του 2000 σε περίπου 50%. Μολαταύτα, οι αποκτημένοι από την κοινότητα MRSA αναφέρονται αυξανόμενα και τα ποσοστά κυμαίνονται από 5-10%.

Παρόλο που είναι φτωχά ποσοτικοποιημένο, το παγκόσμιο βάρος της αντοχής είναι πιθανά συγκεντρωμένο σε τρεις κύριες κατηγορίες: μακρύτερη διάρκεια ασθένειας και υψηλότερα ποσοστά θνησιμότητας σε ασθενείς με ανθεκτικές λοιμώξεις και αδυναμία να γίνουν διαδικασίες που βασίζονται σε αποτελεσματικά αντιβιοτικά για να προληφθεί η ασθένεια.

Υπολογίζεται ότι 25000 άνθρωποι πεθαίνουν κάθε χρόνο στην Ευρώπη από ανθεκτικά στα αντιβιοτικά βακτήρια. Στις ΗΠΑ το 2005, υπολογίστηκε ότι 94000 λοιμώξεις από εισβολείς MRSA απαίτησαν νοσηλεία και σχετίστηκαν με 19000 θανάτους. Μία πρόσφατη αναφορά από τα Κέντρα για τον Έλεγχο της Ασθένειας και την Πρόληψη της των ΗΠΑ συντηρητικά υπολόγισε ότι τουλάχιστον 2 εκατομμύρια ασθένειες και 23000 θάνατοι το χρόνο στις ΗΠΑ προκλήθηκαν από την αντοχή στα αντιβιοτικά. Αυτοί οι υπολογισμοί είναι χρήσιμοι για να υποδηλώσουν κλίμακα, αλλά ανακρίβεις γιατί οι ανθεκτικές λοιμώξεις είναι πιο συχνές σε άτομα σε μακράς διάρκειας αντιβιοτική αγωγή, νοσηλεία και υποκείμενη αρρώστια. Λίγοι αξιόπιστοι υπολογισμοί είναι διαθέσιμοι για τις LMICs αλλά το υψηλότερο βάρος των λοιμώξεων και η περιορισμένη πρόσβαση σε νέα αντιβιοτικά υποδηλώνουν υψηλότερο βάρος από ό,τι στις χώρες υψηλού εισοδήματος.

Ευρήματα μιας μελέτης ασθενών με λοιμώξεις του αίματος και πνευμονία σε 537 ΜΕΘ σε δέκα χώρες έδειξαν ότι ο σχετιζόμενος κίνδυνος θανάτου (ποσοστό κινδύνου) με αντιμικροβιακή αντοχή (επιπρόσθετα αυτού της λοίμωξης) ήταν 1,2 (1,1-1,4) για την πνευμονία και 1,2 (0,9-1,5) για λοιμώξεις του αίματος προκληθείσες από ανθεκτικά βακτήρια στην κεφαζιδίμη (*A. Baumannii* ή *Pseudomonas Aeruginosa*), τρίτης γενιάς κεφαλοσπορίνες (Κολοβακτηρίδιο) και οξακιλλίνη (Χρυσίζοντα Σταφυλόκοκκος). Ο αποδοτέος κίνδυνος θνησιμότητας ήταν ύψιστος για τον Χρυσίζοντα Σταφυλόκοκκο και στην πνευμονία και στις λοιμώξεις του αίματος. Μολαταύτα, η αντιμικροβιακή αντοχή δεν αύξησε σημαντικά τη διάρκεια παραμονής. Η Αεριογόνος Ψευδομονάδα προκάλεσε ύψιστο βάρος σχετιζόμενων λοιμώξεων με τη φροντίδα υγείας εξαιτίας του υψηλού επιπολασμού της και της παθογένειας και των ευαίσθητων και των ανθεκτικών στα φάρμακα στελεχών της.

Μοντέλα πολλαπλών καταστάσεων που χρησιμοποιήθηκαν για να απευθυνθούν στη χρονική δυναμική της εισαγωγής, λοίμωξης, εξόδου και θανάτου έχουν βρει ότι, συγκρινόμενο με ασθενείς χωρίς βακτηριαιμία από Χρυσίζοντα Σταφυλόκοκκο, ο κίνδυνος θανάτου ήταν 5-6 φορές μεγαλύτερος με MRSA (95% CI 1,70-4,88) και 1-7 φορές μεγαλύτερος με MSSA (95% CI 0,84-3,47). Μία μακροχρόνια συνεχιζόμενη μελέτη 2000 ασθενών με λοιμώξεις του αίματος από Χρυσίζοντα Σταφυλόκοκκο ή Κολοβακτηρίδιο βρήκε 80-150% αύξηση στη σχετιζόμενη θνησιμότητα με αντοχή σε 30 ημέρες μετά τη λοίμωξη. Στις 90 ημέρες, ο MRSA είχε δύο φορές τον αποδοτέο κίνδυνο θανάτου σχετικά με το MSSA.

Σε LMICs, όπου η ικανότητα να πληρώσουν για φάρμακα δεύτερης γραμμής είναι περιορισμένη, χειρότερα αποτελέσματα υγείας, ειδικά στα νεογνά, είναι πιο συχνά. Ακόμα και με αποτελεσματικά αντιβιοτικά, οι λοιμώξεις είναι η κύρια αιτία νεογνικών θανάτων, που με τη σειρά τους ευθύνονται για το περισσότερο από το παγκόσμιο βάρος της παιδικής θνησιμότητας. Περισσότερα από τα μισά νεογνά με σήψη ESB� μπορούν να πεθάνουν (έναντι ενός τετάρτου νεογνών με μη ESB� λοιμώξεις) και τα μισά από τα νεογνά με MRSA πεθαίνουν (έναντι 21% των νεογνών με MSSA). Με αυτά τα ποσοστά θνησιμότητας, αδρά 106.514 νεογνικοί θάνατοι αποδίδονται σε Gram αρνητικούς οργανισμούς και τον Χρυσίζοντα Σταφυλόκοκκο και 58.319 αποδίδονται σε αντοχή ESB� και MRSA μόνο στην Ινδία.

Επιπρόσθετα στα κόστη των ανθρώπινων ζωών, υπάρχουν υψηλά οικονομικά κόστη για τη φροντίδα υγείας και αυτοί οι πόροι θα μπορούσαν να αξιοποιηθούν αλλού. Οι ανθεκτικές λοιμώξεις είναι πιο ακριβές για να θεραπευτούν και οι μολυσμένοι ασθενείς με ανθεκτικά στελέχη βακτηρίων είναι πιο πιθανό να απαιτήσουν μακρύτερη νοσηλεία και αντιμετωπίζουν υψηλότερα θεραπευτικά κόστη από τους ασθενείς που είναι μολυσμένοι με ευαίσθητα στα φάρμακα στελέχη. Σύμφωνα με έναν υπολογισμό, μεταξύ 1997 και 1998, οι αυξήσεις στην αντοχή των φαρμάκων αύξησαν το κόστος των ωτικών λοιμώξεων περίπου 20% (\$216 εκατομμύρια ΗΠΑ). Η μειωμένη ευαισθησία του Στρεπτόκοκκου της πνευμονίας στην πενικιλίνη σε πολλά μέρη του κόσμου έχει ως αποτέλεσμα την ανάγκη για περισσότερο ακριβά αντιβιοτικά συμπεριλαμβανομένων των φθοριοκινολονών, κεφαλοσπορινών από του στόματος και μακρολιδών, οδηγώντας ψηλά το κόστος της θεραπείας. Η *in vitro* αντοχή του Στρεπτόκοκκου της πνευμονίας στις β-λακτάμες, μακρολίδες και άλλα αντιβιοτικά έχει αυξηθεί παγκόσμια ως αποτέλεσμα της παγκόσμιας διασποράς λίγων πανδημικών κλώνων. Έχει ταυτοποιηθεί αντοχή του Επιδερμικού Σταφυλοκόκκου στη λινεζολίδα που εξαιτίας του ST22 του προσδίδει πλεονέκτημα στην επιλεκτική πίεση από λινεζολίδα (Karavasilis et al., 2015). Μολαταύτα, οι περισσότεροι από αδρά 826.000 θανάτους από πνευμοκοκκική ασθένεια σε παιδιά μικρότερα των 5 ετών πιθανά είναι αποτέλεσμα της φτωχής πρόσβασης σε αντιβιοτικά παρά της αντοχής στα φάρμακα. Παρόλο που η λινεζολίδα παραμένει δραστική εναντίον των ειδών του

Σταφυλόκοκκου, η ανοχή έχει αναδυθεί και κινείται ανοδικά. Έχει αναφερθεί επίσης ανοχή στη λινεζολίδη στο *Enterococcus faecium* και *Enterococcus faecalis*.

Μια τρίτη συνέπεια της ανοχής σχετίζεται με την ανικανότητα να γίνουν άλλες παρεμβάσεις όπως εγχείρηση, μεταμόσχευση και χημειοθεραπεία. Οι ερευνητές μιας πρόσφατης μελέτης υπολόγισαν ότι, χωρίς αποτελεσματικά αντιβιοτικά, 30-40% των ασθενών που έχουν ολική αντικατάσταση ισχίου θα είχαν μετεγχειρητική λοίμωξη, με ποσοστό θνησιμότητας περιστατικών περίπου 30%. Αυτό το βάρος, παρόλο που είναι φτωχά ποσοτικοποιημένο, επηρεάζει όλες τις χώρες και είναι πιθανό ότι είναι η κύρια οδός με την οποία η ανοχή οδηγεί ψηλά τα κόστη φροντίδας υγείας.

Η χρήση αντιβιοτικών είναι η κύρια καθοδηγήτρια της επιλεκτικής πίεσης που συνεισφέρει στην ανοχή και επειδή οι καταναλωτές δεν καταλαβαίνουν αυτό το πρόβλημα, τα φάρμακα είναι μεταξύ των πιο συχνών αγορών του κόσμου. Τα περισσότερα αντιβιοτικά χρησιμοποιούνται χωρίς να είναι ανάγκη, στην εμπορικά καθοδηγούμενη γεωργία και από αβέβαιους γιατρούς για μια διάγνωση ή θεράποντες αυτοπεριοριζόμενες κατά κύριο λόγο βακτηριακές ή ιογενείς λοιμώξεις. Σε χώρες υψηλού εισοδήματος, οι ασθενείς με ανθεκτικές λοιμώξεις μπορούν να στραφούν σε πιο ακριβά, νεότερης γενιάς αντιβιοτικά, αλλά σε αναπτυσσόμενες χώρες, όπου οι λοιμώξεις είναι συχνές και το βάρος υψηλό, οι ασθενείς μπορεί να είναι ανίκανοι να αποκτήσουν ή να έχουν την οικονομική ευχέρεια για θεραπείες δεύτερης γραμμής.

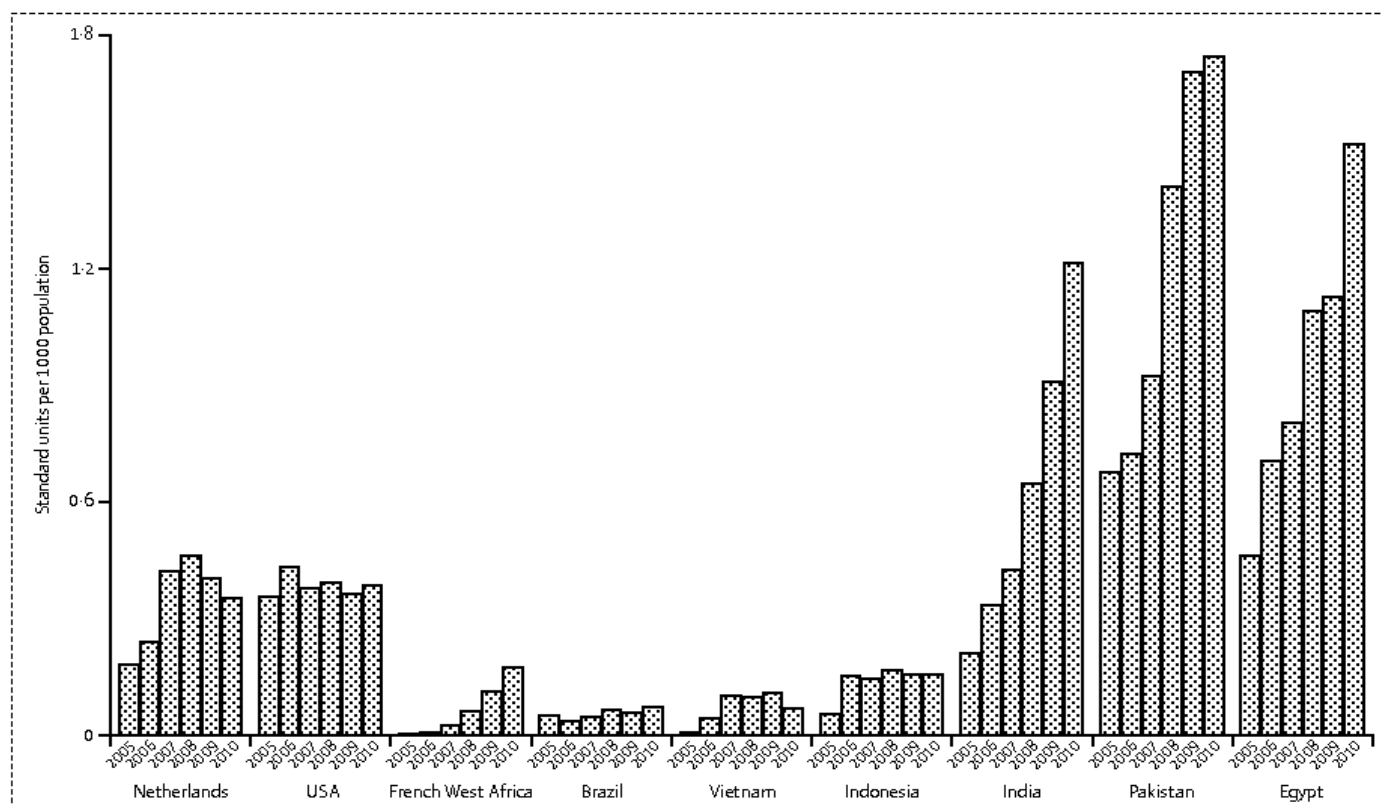
Έχουν σημειωθεί μεγάλες διαφορές στη συχνότητα των ανθεκτικών λοιμώξεων, και στις Ευρωπαϊκές χώρες και μεταξύ περιοχών των ΗΠΑ. Ποικιλίες στην κατανάλωση αντιβιοτικών, και μεταξύ και εντός χωρών, θα μπορούσαν να εξηγήσουν τις διαφορές. Η κατανάλωση των αντιβιοτικών σε χώρες που αναφέρουν δεδομένα στο Ευρωπαϊκό Δίκτυο Επιτήρησης Κατανάλωσης Αντιμικροβιακών (ESAC-Net) το 2010 ποίκιλε από 11,1 (Εσθονία) σε 39,4 (Ελλάδα) ορισμένες ημερήσιες δόσεις ανά 1000 κατοίκους ανά ημέρα. Η κατανάλωση καρβαπενεμών αυξήθηκε σε 15 από 19 χώρες που αναφέρουν δεδομένα στο ESAC-Net μεταξύ 2007 και 2010. Μολαταύτα, Πολιτείες στις νοτιοανατολικές ΗΠΑ συνέχισαν να καταναλώνουν περισσότερο από τα διπλάσιο ποσό αντιβιοτικών ανά άτομο από ότι έκαναν εκείνες Ειρηνικά βορειοδυτικά και στη Νέα Αγγλία.

Παγκόσμια, η κατανάλωση αντιβιοτικών βρίσκεται σε αύξηση (Σχεδιάγραμμα 1). Παρόλο που οι καρβαπενέμες είναι ακριβές, οι πωλήσεις στην Αίγυπτο, την Ινδία και το Πακιστάν έχουν αυξηθεί με διαθεσιμότητα χωρίς συνταγή.

Η χρήση αντιβιοτικών χωρίς συνταγή είναι συχνή σε πολλές LMICs, όπου η διασφάλιση ότι οι άνθρωποι που χρειάζονται αληθώς αντιβιοτικά έχουν πρόσβαση ενώ η αποθάρρυνση της μη αναγκαίας χρήσης αποτελεί πρόκληση. Η μη συνταγογραφημένη χρήση ευθύνεται για 19-100% της χρήσης αντιβιοτικών εκτός βόρειας Ευρώπης και Βόρειας Αμερικής. Ακόμα και όταν οι συνταγές χρειάζονται για να αποκτηθούν αντιβιοτικά, οι γιατροί μπορεί να μην παρακολουθούν επαρκώς την κατάλληλη χρήση.

Στην Ιαπωνία και τις ΗΠΑ, οι ασθενείς καθοδηγούν τις προσδοκίες για τη συνταγογράφηση αντιβιοτικών. Στην Κίνα, τα νοσοκομεία που στηρίζονται στις φαρμακευτικές πωλήσεις για εισόδημα έχουν κίνητρο για να υπερσυνταγογραφούν. Μία μελέτη υπολόγισε ότι ένα τέταρτο του εισοδήματος σε δύο νοσοκομεία προήλθε από πωλήσεις αντιβιοτικών. Στην Ινδία, οι γιατροί λαμβάνουν αποζημίωση ως ρουτίνα από πωλητές φαρμάκων με αντάλλαγμα την καθοδήγηση των ασθενών στα φαρμακεία τους. Οι πωλήσεις αντιβιοτικών αυξάνονται με την ασφαλιστική κατάσταση των ασθενών γιατί οι ασθενείς με ασφάλιση είναι πιθανό να είναι λιγότερο ευαίσθητοι στην τιμή. Η συνταγογράφηση αντιβιοτικών μπορεί να επηρεαστεί επίσης από τον ανταγωνισμό μεταξύ παρόχων φροντίδας υγείας. Στην Ταϊβάν, αύξηση μιας σταθερής

Σχεδιάγραμμα 5.1



Τάσεις στις πωλήσεις λιανικής αντιβιοτικών καρβαπενεμών για Gram-αρνητικά βακτήρια. Βασισμένο σε αποκτηθέντα δεδομένα από τη βάση δεδομένων INS Health's MIDAS. Από το ευρισκόμενο άρθρο στις βιβλιογραφικές αναφορές (Laxminarayan et al., 2013)

απόκλισης στον ανταγωνισμό αυξάνει τη συνταγογράφηση αντιβιοτικών μέχρι και 2-4%. Ο ανταγωνισμός από ατιμώρητους παρόχους επιδεινώνει την ανταγωνιστική

πίεση σε νόμιμους ιατρικούς επαγγελματίες. Υπάρχει λίγη τεκμηρίωση ότι εκπαιδευμένοι πάροχοι δίνουν πιο κατάλληλη αγωγή από ό,τι ανεκπαίδευτοι υπάλληλοι φαρμακείων, ίσως γιατί οι φαρμακοποιοί συχνά μιμούνται μοτίβα συνταγογράφησης άλλων τοπικών παρόχων και ακούσια αντιγράφουν και επιθυμητές και ανεπιθυμητές πρακτικές. Μία μελέτη από την Ταϊλάνδη βρήκε ότι η εγγύτητα ενός φαρμακείου σε ένα νοσοκομείο βελτίωσε την καταλληλότητα των πωληθέντων αντιβιοτικών.

Πολλοί καθοδηγητές της κατανάλωσης αντιβιοτικών βασίζονται στην ανθρώπινη ιατρική, αλλά η χρήση αντιβιοτικών στην κτηνιατρική και την προώθηση της αύξησης και την πρόληψη της ασθένειας στη γεωργία, υδατοκαλλιέργεια και κηπουρική είναι επίσης ένας μείζων συντελεστικός παράγοντας. Παρόλο που ακριβείς υπολογισμοί είναι σπάνιοι, από τους αδρά υπολογιζόμενους 100.000-200.000 τόνους παρασκευαζόμενων αντιβιοτικών κάθε χρόνο, τα περισσότερα οδηγούνται στους τομείς της γεωργίας, κηπουρικής και κτηνιατρικής. Το εύρημα χαμηλών επιπέδων αντοχής στις πολικές αρκούδες στο απομονωμένο Αρκτικό αρχιπέλαγος Svalbard υποστηρίζει την υπόθεση ότι η οικολογική αντοχή κοντά σε ανθρώπινους οικισμούς είναι ανθρωπογενούς προέλευσης. Παρόλο που υποπτευόταν η μεταφορά πλασμιδίων αντοχής στα αντιβιοτικά από θεραπευμένα ζώα σε ανθρώπους από μακρόν, ευρήματα από πρόσφατες μελέτες που χρησιμοποιούν σειριοποίηση ολόκληρου του

γονιδιώματος έχουν επιβεβαιώσει τη μεταφορά από ζώα σε ανθρώπους γονιδίων αντοχής(Laxminarayan et al., 2013).

Ένα παγκόσμιο σύστημα για την επιτήρηση της χρήσης αντιβιοτικών και αντοχής και το βάρος της για την υγεία και την οικονομία είναι αναγκαίο επείγοντως. Η επιτήρηση θα πρέπει να συμπεριλαμβάνει περιβαλλοντική δειγματοληψία επιπρόσθετα στην εξέταση των κλινικών απομονωθέντων στελεχών. Η πρόσβαση και χρήση σε αποτελεσματικά αντιβιοτικά είναι επιτακτική ανάγκη(Hoffman et al., 2015).

6. Η Μικροβιακή Αντοχή στην Ελλάδα

Ο σκοπός της συγκεκριμένης συστηματικής ανασκόπησης ήταν να βρεθούν άρθρα που να διερευνούν το πρόβλημα της μικροβιακής αντοχής στην Ελλάδα. Η αναζήτηση των μελετών έγινε στις 29/11/2018 στο PubMed μέσω του προγράμματος EndNote με όρους αναζήτησης: Mesh Major Topic: antibiotic resistance, Entered between dates: 2000-2018, Mesh Term: Greece. Η αναζήτηση απέδωσε 212 άρθρα. Από τους τίτλους δε συμπεριλήφθηκαν 165 ενώ έμειναν 47. Από τις περιλήψεις αυτών επιλέχθηκαν 10 από τα οποία δε συμπεριλήφθηκαν 2 αφού ελέγχθηκε το κείμενο τους. Τελικά συμπεριλήφθηκαν 8. Τα κριτήρια απόρριψης είναι τα εξής: η αντοχή στα αντιβιοτικά στα ζώα, άρθρα από μεμονωμένα νοσοκομεία, άρθρα σχετικά με ασθενείς με συνοσηρότητες (πχ HIV), μεμονωμένες επιδημίες, άρθρα σε μεμονωμένες περιοχές της Ελλάδας, άρθρα που δεν είχαν κλινικό ενδιαφέρον παρά μόνο εργαστηριακό, άρθρα μεμονωμένων ενδιαφερόντων περιστατικών (case reports) και όσα άρθρα είχαν δημοσιευτεί μεν από το 2000 και μετά αλλά οι έρευνες είχαν αρχίσει πριν.

Αναφορά	Έτος	Δείγμα υπό μελέτη	Σχεδιασμός της μελέτης	Μέτρηση εκβάσεων	Συμπεράσματα
Kourlaba et al	2015	Περισσότερα από 7 εκατομμύρια αντιβιοτικών συνταγογραφήθηκαν κατά τη διάρκεια της περιόδου της μελέτης, με ετήσιο ρυθμό αντιβιοτικών 1100 / 1000 άτομα. Τα ποσοστά συνταγογράφησης ήταν υψηλότερα μεταξύ των παιδιών ηλικίας 10 ετών.	Συγχρονική μελέτη	Οι στόχοι ήταν μια εθνικά αντιπροσωπευτική ανάλυση των συνταγογραφούμενων αντιβιοτικών στα παιδιατρικά εξωτερικά ιατρεία και εκτίμηση του κόστους των αντιβιοτικών στην Ελλάδα συνολικά και ανά κατηγορία αντιβιοτικού. Βάση δεδομένων IMS Health Xponent.	Φαίνεται από τη μελέτη ότι γίνεται μεγάλη συνταγογράφηση αντιβιοτικών και αυτό μπορεί να οφείλεται στην πίεση των γονιών και στην ανεπαρκή γνώση σχετικά με την κατάλληλη χρήση των αντιβιοτικών.
Koupetori et al	2014	754 ασθενείς μελετήθηκαν. 378 από το 2006-2009 και 376 από το 2010-2013. Μείζονες διαφορές	Προοπτική μελέτη	Ο στόχος ήταν να μελετηθεί η επιδημιολογία της σήψης στην Ελλάδα σε δύο μεγάλες περιόδους.	Η επιδημιολογία της σήψης στην Ελλάδα διαφέρει στις κλινικές και στις ΜΕΘ. Η αποκλιμάκωση στις

		καταγράφηκαν μεταξύ περιόδων στις κλινικές. Εμπεριείχαν αύξηση: της σοβαρότητας της σήψης, της επίπτωσης των υποκείμενων νόσων, της επίπτωσης των πολυμικροβιακών λοιμώξεων, την ανάδυση της Κλεμψιέλλας της Πνευμονίας ως παθογόνο και τη θνητότητα. Σχετιζόμενοι παράγοντες ανεξάρτητα με το BSI από παθογόνα MDR ήταν η χρόνια αιμοκάθαρση, λήψη αντιβιοτικών τους τελευταίους 3 μήνες και παραμονή σε εγκαταστάσεις μακροχρόνιας φροντίδας. Η αποκλιμάκωση των BSIs από πλήρως ευαίσθητα Gram αρνητικά δεν επηρέασε το τελικό αποτέλεσμα. Δε βρέθηκαν παρόμοιες επιδημιολογικές διαφορές στις ΜΕΘ. Τα MDR Gram αρνητικά κυριάρχησαν και στις δύο περιόδους.			κλινικές είναι μια ασφαλής στρατηγική.
Kontopidou et al	2014	Μελετήθηκαν CR-KP λοιμώξεις που συνέβησαν σε μια περίοδο 10 μηνών (Σεπτέμβρης 2009-Ιούνιος 2010) σε εισηγμένους ασθενείς σε 19 ΜΕΘ σε όλη την Ελλάδα.	Προοπτική μελέτη	Ο σκοπός της μελέτης ήταν να μελετηθεί το κλινικό αποτέλεσμα στους ασθενείς με CR-KP λοιμώξεις σχετικά με την αντιμικροβιακή αγωγή.	Οι CR-KP λοιμώξεις σχετίζονται με σημαντικό ποσοστό κλινικής αποτυχίας. Η κολιστίνη παραμένει ένας αξιόλογος αντιμικροβιακός παράγοντας για τη θεραπεία αυτών των

		Αναφέρθηκαν 127 CR-KP λοιμώξεις συνολικά.			λοιμώξεων, ενώ η αύξηση της αντοχής στα τελευταία διαθέσιμα αντιβιοτικά περιορίζει περισσότερο τις θεραπευτικές επιλογές.
Miyakis et al	2011				
Gogou et al	2011	Η μελέτη συμπεριέλαβε 94 τυχαία επιλεγμένα κλινικά απομονωθέντα <i>A. baumannii</i> από το 2000 ως το 2009 από οκτώ τριτοβάθμια Ελληνικά νοσοκομεία.	Προοπτική μελέτη	Ο σκοπός της μελέτης ήταν να αναλυθεί η εξέλιξη και γενετική σχετικότητα των κλωνικών γραμμών στην Ελλάδα σε μια περίοδο 10 ετών	Η ανάδυση MDR <i>A. Baumannii</i> στην Ελλάδα σχετιζόταν με CC1 και CC2, που είναι διασπαρμένα παγκόσμια, συχνά εγκολπώνοντας το blaOXA-58 γονίδιο. Καινοτόμα 3LST αλληλία και STs ανιχνεύτηκαν επίσης, υπογραμμίζοντας μια εξελικτική απόκλιση στην Ελλάδα.
Liakopoulos et al	2011	Συνολικά 1.228 Χρυσίζοντες Σταφυλόκοκκοι [621 MRSA και 607 MSSA] και 1.004 Επιδερμικοί Σταφυλόκοκκοι [720 MRSE και 284 MSSE] αντιπροσωπεύοντας περίπου το 80% των αρνητικών για κοαγκουλάση σταφυλόκοκκων, εξετάστηκαν για την ευαισθησία τους στις αμινογλυκοσίδες. Οι σταφυλόκοκκοι απομονώθηκαν από κλινικά σημαντικά δείγματα (αίμα, πύον, πλευριτικό υγρό, κτλ.).	Προοπτική μελέτη	Ο σκοπός της μελέτης ήταν να παρέχει πληροφορίες όσον αφορά την επίπτωση των τροποποιητικών ενζύμων των αμινογλυκοσιδών (AME) σχετικά με το ποσοστό της αντοχής στις αμινογλυκοσίδες μεταξύ απομονωθέντων σταφυλόκοκκων συλλεγμένων από πέντε διαφορετικά Ελληνικά νοσοκομεία κατά τη διάρκεια του 2009, ώστε να οριστεί μια βάση για να παρακολουθηθεί μια πιθανή μελλοντική αύξηση.	Φαίνεται από τη μελέτη συγκριτικά με παλαιότερα δεδομένα ότι υπάρχει μείωση της αντοχής στη γενταμικίνη και την τομπραμικίνη (6,3% και 12,9% αντίστοιχα) ακολουθούμενη από μια σημαντική αύξηση αντοχής στην καναμικίνη και την αμικασίνη (48,2% και για τους δύο παράγοντες έναντι 29,2% το 2000), μερικώς εξαιτίας της κυριαρχίας του ST80 MRSA στην Ελλάδα. Επιπρόσθετα, σε αντίθεση με άλλες μελέτες, το <i>aph(3')-IIIa</i> είχε τη μεγαλύτερη συχνότητα από τα AME γονίδια στα στελέχη της μελέτης.
Vasilaki et al	2008	Συνολικά 113 μη επαναλαμβανόμενα κλινικά απομονωθέντα	Προοπτική μελέτη	Ο σκοπός της μελέτης ήταν να ερευνηθεί η παρουσία και διασπορά των	Συμπερασματικά, τα γονίδια <i>qnr</i> φαίνεται ότι είναι συχνά σε κλινικά απομονωθέντα

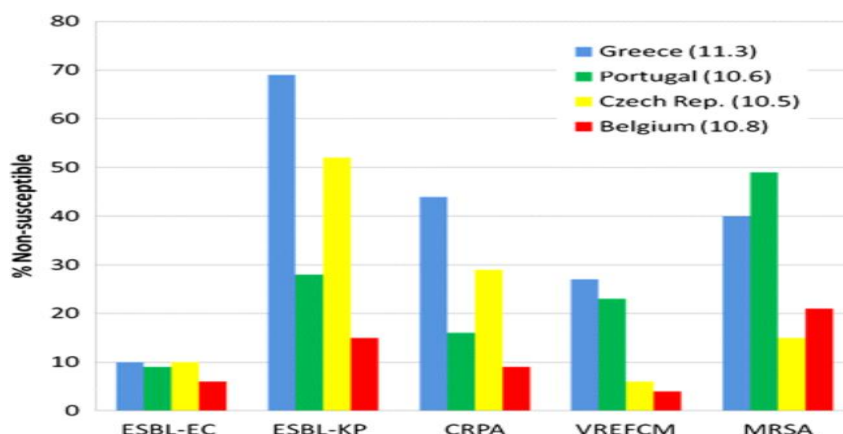
		Κολοβακτηρίδια ανθεκτικά στην σιπροφλοξασίνη λήφθηκαν τυχαία από εργαστηριακές συλλογές στη βόρεια και κεντρική Ελλάδα μεταξύ 2006 και 2007 και αναλύθηκαν για γονίδια qnr.		γονιδίων qnr μεταξύ απομονωθέντων Κολοβακτηριδίων ανθεκτικών στην σιπροφλοξασίνη από διαφορετικά νοσοκομεία της Ελλάδας, μιας περιοχής με σχετικά υψηλή συχνότητα αντοχής στις κινολόνες, όπου τα γονίδια qnr δεν είχαν αναφερθεί πριν.	Κολοβακτηρίδια ανθεκτικά στην σιπροφλοξασίνη και μπορεί να συνεισφέρουν στα ανησυχητικά ποσοστά αντοχής στις κινολόνες στην Ελλάδα.
Poulakoy et al	2007	Απομονώθηκαν 780 Πνευμονιόκοκκοι από το ρινοφάρυγγα παιδιών < 6 ετών σε κέντρα ημερήσιας φροντίδας και 89 κλινικά απομονωθέντες Πνευμονιόκοκκοι από ενήλικες.	Προοπτική μελέτη	Ο σκοπός της μελέτης ήταν να αξιολογηθεί η αντιμικροβιακή ευαισθησία και ο οροεπιπολασμός του Στρεπτόκοκκου της Πνευμονίας σε απομονωθέντες Πνευμονιοκόκκους από παιδιατρικούς φορείς και κλινικά απομονωθέντες από πνευμονιοκοκκική ασθένεια ενηλίκων στην Ελλάδα από το 2004 έως το 2006.	Οι ACIs (ενηλίκων) επιδεικνύουν πιο ανθεκτικό προφίλ συγκρινόμενοι με τους PCIs (παιδιών), αντιπροσωπεύοντας ένα εκπληκτικό νέο στοιχείο της πνευμονιοκοκκικής επιδημιολογίας σε τοπικά και διεθνή επίπεδα.

Η Ελλάδα βρίσκεται σε μία από τις υψηλότερες θέσεις όσον αφορά την κατανάλωση αντιβιοτικών στην Ευρώπη (Plachouras et al., 2014, Miyakis et al., 2011). Ενδεικτικά αναφέρεται ότι την περίοδο 2010-2013 συνταγογραφήθηκαν περισσότερα από 7 εκατομμύρια αντιβιοτικά σε παιδιά εξωνοσοκομειακά με μέση αναλογία 1100 αντιβιοτικά/ 1000 παιδιά (Kourlaba et al., 2015).

6.1 Νοσοκομειακές λοιμώξεις

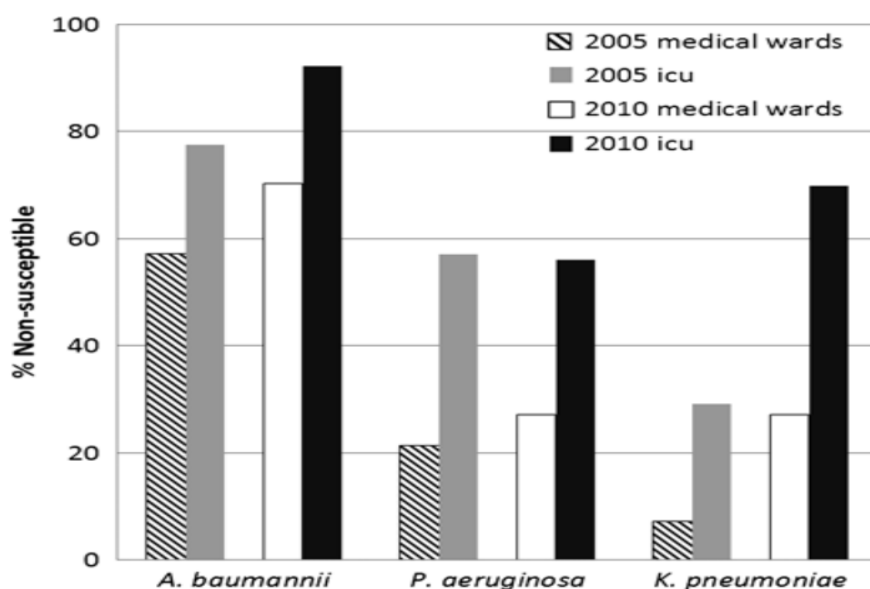
Η αντοχή στις β-λακτάμες είναι συχνή μεταξύ των Εντεροβακτηριακών στην Ελλάδα. Ο επιπολασμός της αντοχής στην κεφτριαξόνη μεταξύ των σηψαιμιών από Κλεμπσιέλα της Πνευμονίας στις ελληνικές ΜΕΘ το 2010 έφτασε το 96,7%. Όσον αφορά τις λοιμώξεις του αίματος βρέθηκε ότι η αποκλιμάκωση των αντιβιοτικών δεν άλλαξε το αποτέλεσμα της αγωγής. Δε βρέθηκαν σημαντικές διαφορές μεταξύ των

Σχεδιάγραμμα 6.1



Από το ευρισκόμενο άρθρο στις βιβλιογραφικές αναφορές (Miyakis et al., 2011)

Σχεδιάγραμμα 6.3



Από το ευρισκόμενο άρθρο στις βιβλιογραφικές αναφορές (Miyakis et al., 2011)

ΜΕΘ και των άλλων κλινικών (Koupetori et al., 2014). Επίσης βρέθηκε σε μια άλλη μελέτη ότι έχει αυξηθεί το ποσοστό ανθεκτικών Κλεμπσιέλλων της Πνευμονίας στην καρβαπενέμη (Kontopidou et al., 2014). Ο επιπολασμός μεταξύ στελεχών *Enterobacter* και *Proteus Mirabilis* ήταν 46,7% και 42,4% αντίστοιχα. Συχνά απαντώμενοι παράγοντες οργανισμοί ESBL στην Ελλάδα ανήκουν στην τάξη A, λειτουργική ομάδα 2be, συμπεριλαμβάνοντας SHB-5 (ειδικά συχνό μεταξύ στελεχών Κλεμπσιέλας της Πνευμονίας) και CTX-M (με αυξανόμενο επιπολασμό μεταξύ κοινοτικών στελεχών Κολοβακτηριδίου). Πλασμιδιακή μεταφορά και/ή κλωνική εξάπλωση επιδημικών στελεχών φορέων υπολογίζονται για τη γρήγορη διασπορά των ESBLs μεταξύ των Εντεροβακτηριδιακών. Οι φορείς ESBL είναι συχνά ανθεκτικοί και σε άλλες τάξεις αντιβιοτικών. Τα πλασμίδια συμμεταφέρουν γονίδια αντοχής στις αμινογλυκοσίδες, ενώ μέχρι και 60% στην Ελλάδα μπορεί να είναι επίσης ανθεκτικά στις κινολόνες. Οι AmpC β λακταμάσες κωδικοποιούνται χρωμοσωματικά στα Εντεροβακτηριοειδή. Η αποκαταστολή τους μετά από έκθεση σε β-λακτάμες επιφέρει μη αναστρέψιμη αντοχή

τάξης, εκτός από την κεφιπίμη και τις καρβαπενέμες. Προκαλεί ανησυχία ότι η πλασμιδιακή μεταφορά του AmpC έχει ως αποτέλεσμα τη διασπορά του μεταξύ στελεχών Κολοβακτηριδίων, Κλεμπσιελών της Πνευμονίας και Πρωτέων.

Η αντίσταση στις καρβαπενέμες μεταξύ των Εντεροβακτηριδιακών είναι ένα μείζων θέμα δημόσιας υγείας στην Ελλάδα. Κολοβακτηρίδια και Κλεμπσιέλες της Πνευμονίας που παράγουν μεταλλο-β-λακταμάσες τύπου VIM (MBLs) είναι ενδημικά στα νοσοκομεία από την αρχή του 2000. Έχουν περιγραφεί πολλές επιδημίες από παράγουσα VIM Κλεμπσιέλα της Πνευμονίας, και με έναρξη στην κοινότητα και σποραδικές απομονώσεις μεταφερόντων MBLs τύπου VIM Εντεροβακτηριακών. Πρόσφατα, έχουν γίνει επιπολάζοντα ένζυμα τύπου KPC, ικανά να διασπείρονται πολύ γρήγορα. Έχουν συμβεί επίσης επιδημίες από στελέχη που συμπαραγάγουν KPC και VIM. Προκαλεί ενδιαφέρον ότι παρόλο που η OXA-48 καρβαπενεμάση είναι διασπαρμένη σε γειτονικές χώρες δεν έχει ανιχνευθεί στην Ελλάδα.

Η αντίσταση στην ιμιπενέμη μεταξύ κλινικά απομονωμένων στελεχών Κλεμπσιέλας της Πνευμονίας το 2010 έφτασε το 69,8% στις ελληνικές ΜΕΘ και το 27,2% στις κλινικές αντίστοιχα. Αυτά τα ποσοστά έχουν υπερδιπλασιαστεί μέσα σε 5 χρόνια. Η αντίσταση στην καρβαπενέμη είναι χαμηλότερη ανάμεσα στα άλλα εντεροβακτηριοειδή. Παράγοντα καρβαπενεμάση στελέχη υδρολύουν αποτελεσματικά όλες τις β-λακτάμες, εκτός από το ότι τα MBLs δεν υδρολύουν την αζτρεονάμη. Παρόμοια με τα παράγοντα ESBL αυτά τα στελέχη είναι συνανθεκτικά συχνά στις αμινογλυκοσίδες και τις κινολόνες.

Πανανθεκτικά στελέχη *A. baumannii* και *P. Aeruginosa* υπάρχουν στα ελληνικά νοσοκομεία. Τα στελέχη *A. baumannii* στις ελληνικές ΜΕΘ είναι τυπικά (>90%) ανθεκτικά στην σιπροφλοξασίνη, την κεφεπίμη και την αμικασίνη (80%). Η ανάδυση MDR *A. baumannii* στην Ελλάδα είχε συσχετιστεί με CC1 και CC2 που διασπάρθηκαν παγκοσμίως, έχοντας συχνά το blaOXA-58 γονίδιο. Καινοτόμα 3LST αλληλία και STs ανιχνεύθηκαν επίσης, υπογραμμίζοντας μια εξελικτική απόκλιση στην Ελλάδα (Gogou et al., 2011). Η αεριογόνος ψευδομονάδα ήταν η αρχική δεξαμενή για γονίδια bla_{VIM} και αυτές οι επιδημίες προηγήθηκαν των Εντεροβακτηριοειδών. Άλλες καρβαπενεμάσες που εσωκλείονται στο *A. baumannii* περιλαμβάνουν ένζυμα τύπου OXA (τάξης D) και τύπου VIM. Η αντοχή στην καρβαπενέμη μεταξύ κλινικά απομονωθέντων στελεχών *A. baumannii* στα ελληνικά νοσοκομεία υπερβαίνει το 70% (το 90% στις ΜΕΘ). Για την αεριογόνο Ψευδομονάδα τα ποσοστά αντοχής υπερβαίνουν το 25% και το 55% αντίστοιχα.

Η αντοχή στη μεθικιλίνη μεταξύ του Χρυσίζοντα Σταφυλόκοκκου στην Ελλάδα είναι μεταξύ των υψηλότερων στην Ευρώπη. Περισσότερες από 50% των λοιμώξεων από ανθεκτικό στην μεθικιλίνη χρυσίζοντα σταφυλόκοκκο (MRSA) σχετίζονται με την κοινότητα, κυρίως με τον Ευρωπαϊκό κυρίαρχο Panton-Valentine λευκοσιδίνη (PVL) θετικό κλώνο (ST80-IV). Ο σπάνιος κλώνος ST377-V έχει αναδυθεί σε διάφορες περιοχές. Τα κυρίαρχα απομονωμένα στελέχη MRSA που σχετίζονται με την κοινότητα είναι ανθεκτικά επίσης στο φουσιδικό οξύ, την τετρακυκλίνη και συχνά στην σιπροφλοξασίνη. Οι ιδιαιτερότητες του θέματος MRSA στην Ελλάδα συμπεριλαμβάνουν υψηλό ποσοστό σχετιζόμενου με την κοινότητα MRSA και ασυνήθιστα συχνή φορεία της PVL τοξίνης μεταξύ απομονωθέντων στελεχών σχετιζόμενων με τη φροντίδα υγείας. Σύμφωνα με την εμπειρία των (Miyakis et al., 2011) η επίπτωση της ενδονοσοκομειακής λοίμωξης από MRSA είναι σχετικά χαμηλή στις περισσότερες ελληνικές ΜΕΘ. Σημειωτέον ότι τα ποσοστά του MRSA στην Ελλάδα παρουσιάζουν πτωτική συνολική τάση (από 48% το 2007 στο <40% το 2010) κυρίως εξαιτίας μειώσεων στις ΜΕΘ (63,4% έναντι 48,1%), παρά στις κλινικές (από 39% στο 38,1%). Περιέργως αυτό συνέβηκε χωρίς ένα εθνικό σχέδιο που έχει στοχεύσει το MRSA. Παρόμοια με άλλες χώρες έχουν αναδυθεί ευαίσθητα

στην οξακιλλίνη απομονωθέντα στελέχη MRSA στην Ελλάδα. Όσον αφορά τις δερματικές λοιμώξεις από Χρυσίζοντα Σταφυλόκοκκο (μολυσματικό κηρίο κτλ) έχει βρεθεί σημαντική αντοχή στη μουπιροσίνη αλλά λείπουν μελέτες για την εκρίζωση του από τους φορείς (Legakis et al., 2001).

Παρόλο που τα ποσοστά του ανθεκτικού στη βανκομυκίνη *Enterococcus faecium* στην Ελλάδα μειώνονται (37% το 2005, 26,9% το 2009) παραμένουν μόνο πίσω από την Ιρλανδία και ίσως το Λουξεμβούργο στην Ευρώπη. Δεδομένα από το GSSAR παρουσιάζουν μεγάλη ποικιλοότητα μεταξύ των ποσοστών VRE ανάμεσα στα νοσοκομεία. Ανθεκτικά στελέχη VRE στη λινεζολίδα έχουν αναδυθεί. Η αμπικιλλίνη παραμένει δραστική εναντίον όλων σχεδόν των στελεχών *E. faecalis* στην Ελλάδα. Η αντοχή μεταξύ των *E. faecium* φτάνει το 90%. Η αντοχή στις αμινογλυκοσίδες υψηλού επιπέδου ξεπερνάει το 60%. Τέτοια ποσοστά αποκλείουν συχνά την χρήση συνδυαστικών σχημάτων για επιθετικές λοιμώξεις. Σχετικά με τις αμινογλυκοσίδες επισημαίνεται κι άλλος ένας κίνδυνος: αυτός της αντοχής του Χρυσίζοντα Σταφυλόκοκκου στις αμινογλυκοσίδες, που αποτελεί πρόβλημα κυρίως στην ορθοπαιδική αλλά και άλλες ιατρικές ειδικότητες (Liakopoulos et al., 2011).

Τα ποσοστά αντοχής του Πνευμονιόκοκκου στην Ελλάδα σημαίνουν συναγερμό. Έχουν βρεθεί στελέχη που δεν είναι ευαίσθητα σε ελάχιστη ανασταλτική συγκέντρωση πενικιλίνης [MIC]>0,06 mg/L στο 35% των παιδιών φορέων. 14,4% ήταν υψηλά ανθεκτικά (MIC>2mg/L). Τα ποσοστά ήταν υψηλότερα μεταξύ κλινικά απομονωθέντων στελεχών από ενήλικους (48,3% και 25,8% αντίστοιχα). Λιγότερα δεδομένα με τα νέα (αναθεωρημένα προς τα άνω) Clinical Laboratory Standards Institute (CLSI) σημεία καμπής υποδηλώνουν ακόμα υψηλά ποσοστά αντοχής, τα οποία μοιάζουν μολισταύτα μειωμένα μετά την ευρεία εφαρμογή του επταδύναμου εμβολιασμού. Η αντοχή στις μακρολίδες μεταξύ των πνευμονιόκοκκων έχει αυξηθεί από 7,4% σε 53,7% μέσα σε 20 χρόνια. Σε αντίθεση με τις περισσότερες Ευρωπαϊκές χώρες η αντοχή στην Ελλάδα είναι *mef* (εκροής) μεσολαβούμενη (M φαινότυπος), παρόμοια με τη Βόρεια Αμερική, και σχετίζεται συνήθως με χαμηλότερου επιπέδου αντοχή (MIC≤32mg/L) συγκριτικά με τον *erm* (MLS) φαινότυπο. Παρόλα αυτά φαίνεται ότι οι Πνευμονιόκοκκοι είναι πιο ανθεκτικοί στους ενήλικες από ότι είναι στους παιδιατρικούς ασθενείς (Poulakou et al., 2007).

6.2 Αιτίες

Οι παράγοντες κινδύνου της αντοχής είναι κοινοί για τους MROs: παρατεταμένες ή πολυάριθμες νοσηλείες και μεταφορές μεταξύ νοσοκομείων, παραμονή σε ΜΕΘ, ηλικία, συνοσηρότητες, ανοσοκαταστολή, παρουσία προσθετικών συσκευών (πχ παραμένοντες καθετήρες και κεντρικές γραμμές) και προηγούμενη χορήγηση αντιβιοτικών (πολλαπλά σχήματα και/ή παρατεταμένη χρήση). Οι λήπτες μεταμοσχευμένων οργάνων και οι αιμοδιαλυόμενοι ασθενείς ή οι χημειοθεραπευόμενοι είναι ιδιαίτερα ευάλωτοι στην απόκτηση MROs. Η χρήση αντιβιοτικών έχει αναγνωριστεί ως ο ισχυρότερος παράγοντας κινδύνου για αποίκηση. Σημαντικά, αυτό μπορεί να συμπεριλαμβάνει παράγοντες διαφορετικών κατηγοριών από το αντιβιοτικό στο οποίο αναδύθηκε αντοχή (πχ ανθεκτικά *Εντεροβακτηριοειδή* στην καρβαπενέμη [προηγούμενη χρήση β-λακταμών και/ή κινολονών] ή αεριογόνου ψευδομονάδας [κολιστίνη] και VRE [αντι-αναεροβικοί παράγοντες ή κινολόνες]).

Οι αιτίες για την αυξημένη αντιμικροβιακή αντοχή είναι πολυποίκιλοι. Η Ελλάδα έχει τα υψηλότερα ποσοστά κατανάλωσης αντιβιοτικών στην Ευρώπη, και συνολικά και στους εξωνοσοκομειακούς ασθενείς. Η κινητικότητα του πληθυσμού (πχ μετανάστευση και τουρισμός εξαιτίας της γεωγραφικής θέσης της χώρας) μπορεί να εισαγάγει ανθεκτικούς οργανισμούς. Οι υποδομές και οι πόροι για τον έλεγχο των λοιμώξεων είναι ανεπαρκείς (πχ απουσία ηλεκτρονικών συστημάτων συναγερμού,

έλλειψη νοσηλευτών και υποστελεχωμένα νοσοκομεία όσον αφορά τους λοιμωξιολόγους και τους εξειδικευμένους νοσηλευτές στη λοιμωξιολογία). Αυτό, μαζί με τη μειωμένη επίγνωση για την ανίχνευση, αυξάνει την πιθανότητα ενδοноσοκομειακής διασποράς των MROs.

6.3 Επίπτωση

Η αντοχή στα αντιβιοτικά συνεισφέρει στη θνησιμότητα εξαιτίας αθεράπευτων παθογόνων ή αναποτελεσματικών αρχικών εμπειρικών αντιβιοτικών σχημάτων. Τα τελευταία είναι ιδιαίτερα σημαντικά για ασθενείς σε κρίσιμη κατάσταση. Η θνησιμότητα από λοιμώξεις από MROs στην Ελλάδα είναι υψηλή. Έχουν αναφερθεί χαρακτηριστικά ποσοστά της τάξης του 18,8%-37,5%. Περιορισμένα προοπτικά δεδομένα συμφωνούν ότι η θνησιμότητα είναι σημαντικά υψηλότερη μεταξύ ασθενών μολυσμένων με ανθεκτικούς οργανισμούς στην καρβαπενέμη (παρά ευαίσθητους) (42,9% έναντι 15,8%). Ακριβείς εκτιμήσεις είναι δύσκολες, γιατί οι ξενιστές των MROs συνήθως έχουν υψηλό κίνδυνο θνησιμότητας όλων των αιτιών (δηλ. σχεδόν το 50% μεταξύ αυτών σε κίνδυνο για συστηματικές λοιμώξεις από *A. baumannii*).

Η αντοχή επηρεάζει σοβαρά τη συνταγογράφηση αντιβιοτικών και το αντίστροφο. Οι γιατροί χρησιμοποιούν αντιβιοτικά ευρέως φάσματος που μπορούν δυνητικά να προκαλέσουν ανεπιθύμητες ενέργειες και μπορούν να δοθούν μόνο ενδοφλέβια. Ο φαύλος κύκλος της περαιτέρω αντοχής (από την πίεση επιλογής) διαιωνίζεται και οι αποτελεσματικές επιλογές τελειώνουν: η αντοχή στη τιγκεκυκλίνη και την κολιστίνη αυξάνεται στην Ελλάδα. Πολύ ενοχλητική είναι η αυξανόμενη αντοχή ανάμεσα σε κοινοτικά στελέχη. Κατά τη διάρκεια του 2010 το 10,1% των απομονωθέντων κολοβακτηριδίων από καλλιέργειες ούρων εξωνοσοκομειακών ασθενών ήταν ανθεκτικά στην σιπροφλοξασίνη, διπλασιασμένα από το 2005 (5%). Η διασπορά της αντοχής στην κοινότητα μπορεί να συμβιβάσει την επιτυχή επιλογή εμπειρικών θεραπευτικών σχημάτων. Ανησυχητικό είναι ότι βρέθηκε σε Κολοβακτηρίδια στην Ελλάδα το γονίδιο αντοχής *qnrS1* που υπήρχε σε σαλμονέλλες, κυρίως στην Ευρώπη (Vasilaki et al., 2008).

Οι λοιμώξεις από MROs επιπλέκουν τις εισαγωγές, αυξάνοντας το χρόνο νοσηλείας και το κόστος. Η σχετιζόμενη νοσηρότητα έχει ανεπιθύμητες οικονομικές επιπτώσεις στα άτομα και τις κοινωνίες. Για να επιτευχθεί μέγιστος περιορισμός, η ενδημικότητα των MROs απαιτεί αυστηρά μέτρα ελέγχου λοιμώξεων. Οι επιπτώσεις στο ιατρικό σύστημα μπορούν να συμβούν, όπως προσωρινό κλείσιμο των ΜΕΘ, χειρουργείων και μονάδων αιμοδιάλυσης ή από λειτουργία κάτω από συνθήκες ενδημικής αντοχής. Το αποτέλεσμα τέτοιων καταστάσεων στην απόδοση των Ελληνικών νοσοκομείων παραμένει άγνωστο. Σημαντικά, η αντιμικροβιακή αντοχή δε γνωρίζει σύνορα: ενδεικτικά περιστατικά πρόσφατα αναφερθεισών επιδημιών KPC από άλλες Ευρωπαϊκές χώρες έχουν συνδεθεί με την Ελλάδα.

6.4 Προκλήσεις ανίχνευσης

Η διασπορά των MROs που έχουν ποικίλους μηχανισμούς αντοχής εμποδίζει την ακριβή διάγνωση σε εργαστηριακά περιβάλλοντα ρουτίνας. Ένα σημαντικό θέμα είναι η μεταβλητή απόδοση των εξετάσεων ανίχνευσης ESBL (ενσωματωμένα σε αυτοματοποιημένα συστήματα) συγκρινόμενη με αποδιδόμενες χειροκίνητες συμβατικές φαινοτυπικές μεθόδους. Η ευαισθησία των τελευταίων μπορεί να μειωθεί επίσης από την συνύπαρξη ενός ενζύμου τύπου AmpC ή υδρολυτικού καρβαπενέμης (φτωχά υποστρώματα για το κλαβουλανικό, χρησιμοποιούμενα σε εξέταση ανίχνευσης ESBL συνδυασμένου δίσκου). Τροποποιήσεις (χρησιμοποιώντας βορονικό οξύ) μπορούν να αυξήσουν την ανίχνευση ESBL μεταξύ παραγόντων KPC ή AmpC. Το

CLSI συνέστηνε προηγουμένως να αναφέρονται οι παράγοντες ESBL ως μη ευαίσθητοι σε όλες τις πενικιλίνες, κεφαλοσπορίνες και την αζτρεονάμη ανεξάρτητα από δοθείσες ατομικές MIC από αυτοματοποιημένες μεθόδους. Χαμηλότερα σημεία καμπής κεφαλοσπορινών, πρόσφατα εκδομένα από το CLSI, στοχεύουν να εξαλείψουν την ανάγκη να διενεργούνται επιβεβαιωτικές εξετάσεις ESBL. Αυτές οι αλλαγές θα μπορούσαν να έχουν ως αποτέλεσμα επίσης να ταξινομηθούν περισσότερα στελέχη ως μη ευαίσθητα στην Ελλάδα.

Η ανίχνευση καρβαπενεμάσης είναι ιδιαίτερα προκλητική. Οι γενοτυπικές μέθοδοι επιβεβαιώνουν την παρουσία τους, μολαταύτα η χρήση περιορίζεται σε περιβάλλοντα αναφοράς ή έρευνας. Παράγοντα καρβαπενεμάση (είτε KPC είτε MBL) Εντεροβακτηριοειδή μπορεί να έχουν MIC μέσα στο εύρος ευαισθησίας. Τα νέα προτεινόμενα κριτήρια από το CLSI και το EUCAST μπορούν να βελτιστοποιήσουν τη διαλογή. Επιπρόσθετα, για όλες τις καρβαπενέμες, η απόδοση των αυτοματοποιημένων συστημάτων μπορεί να υπόκειται στο αποτέλεσμα επιμόλυνσης. Μέχρι να εφαρμοστούν νέα σημεία καμπής για τις καρβαπενέμες, το CLSI προτείνει την εξέταση τριφυλίου (τροποποιημένη Hodge) για τη φαινοτυπική ανίχνευση. Τα μειονεκτήματα περιλαμβάνουν τη χαμηλή ειδικότητα, δυσκολίες μετάφρασης και αδυναμία διαφοροποίησης ανάμεσα στα KPC και MBL. Οι εξετάσεις για την ανίχνευση KPC ή MBL βασίζονται σε αναστολή από βορονικό οξύ ή EDTA αντίστοιχα σε ποικίλες εκδοχές. Καμιά ειδική εξέταση δεν έχει συστηθεί από το EUCAST ή το CLSI. Ένας απλός αλγόριθμος ικανός να ανιχνεύσει τα KPC, MBL και την συμπαγωγή τους (βασισμένος στο συνδυασμό δίσκων μεροπενέμης, φενυλοβορονικού οξέος και EDTA) έχει αναπτυχθεί και επικυρωθεί πρόσφατα έναντι γενετικών εξετάσεων χρυσών προδιαγραφών στην Ελλάδα.

Θέματα ανίχνευσης υπάρχουν επίσης με το MRSA. Θετικά PVL στελέχη με αντοχή στην οξακιλλίνη χαμηλού επιπέδου (MIC 0,5-4mg/L) μπορούν να δυσταξινομηθούν ως ευαίσθητα, εκτός αν το PBP2a ανιχνευτεί φαινοτυπικά. Η επαγόμενη από τη θεραπεία αντοχή στην κλινδαμυκίνη (erm φαινότυποι του ανθεκτικών στην ερυθρομυκίνη σχετιζόμενων με την κοινότητα MRSA στελεχών) μπορεί να μην αναγνωριστεί, εκτός αν διενεργηθεί η εξέταση D ζώνης. Ασύμφωνες ευαισθησίες μεταξύ τετρακυκλίνης(ανθεκτικό) και δοξυκυκλίνης(ευαίσθητο) μπορούν να οδηγήσουν συχνά σε θεραπευτική αποτυχία της τελευταίας, μετά από επαγωγή εκροής.

Μείζονες μηχανισμοί αντοχής (δηλ. καρβαπενεμάση και ESBL) συχνά συνυπάρχουν σε περιοχές υψηλού επιπολασμού. Γνώση των βασικών προφίλ ευαισθησίας που προσδίδονται από το κάθε ένζυμο είναι σημαντική (πχ αντοχή στην αζτρεονάμη από φορείς MBL υποδηλώνει παρουσία επιπρόσθετου ESBL ή πλασμιδικού AmpC). Η επίγνωση των μοτίβων αντοχής που κυριαρχούν σε τοπικό ή νοσοκομειακό επίπεδο είναι απαραίτητη. Αυτή είναι μια δυναμική διαδικασία με στοιχεία που αλλάζουν συνέχεια: παραδείγματα είναι οι αλλαγές στον τύπο καρβαπενεμάσης που κυριαρχεί στα ελληνικά νοσοκομεία κατά τη διάρκεια συνεχιζόμενων επιδημιών ή η μείωση του επιπολασμού MRSA και VRE. Η αντοχή υψηλού επιπέδου στις αμινογλυκοσίδες μεταξύ των εντεροκόκκων δεν είναι ανταλλάξιμη. Παρόλο που υψηλού επιπέδου αντοχή στη στρεπτομυκίνη είναι πιο συχνή στην Ελλάδα, στελέχη υψηλώς ανθεκτικά στη γενταμυκίνη μπορεί να μην είναι έτσι στη στρεπτομυκίνη, που μπορεί τότε να χρησιμοποιηθεί συνεργιστικά σε επιθετικές λοιμώξεις(Miyakis et al., 2011).

7. Η γνώση και οι πεποιθήσεις του κοινού για τη μικροβιακή αντοχή

Μετά από τη γνώμη των ειδικών για την κατάσταση στην Ελλάδα είναι ενδιαφέρον να παρατεθεί μια αναφορά στην κοινή γνώμη όσον αφορά τη μικροβιακή αντοχή. Η συστηματική ανασκόπηση πάνω στην οποία στηρίζεται αυτό το τμήμα προσπάθησε να συνθέσει ποσοτικά και ποιοτικά δεδομένα για αυτό το θέμα.

7.1 Ποσοτικά δεδομένα

Από τις 8 μελέτες που μέτρησαν την επίγνωση της αντοχής στα αντιβιοτικά, μια διαμέσος 70% των συμμετεχόντων είχαν ακούσει τον όρο αντοχή στα αντιβιοτικά. Οι περισσότεροι θεωρούσαν την αντοχή ως κάποια αλλαγή εξαιτίας των αντιβιοτικών στο άτομο που κάνει το αντιβιοτικό αναποτελεσματικό (διάμεσος 88% σε δύο μελέτες). Μία διάμεσος 68% των συμμετεχόντων, στις επτά μελέτες που ρωτούσαν για αυτό, πίστευαν ότι τα βακτήρια γινόντουσαν δυσκολότερα να αντιμετωπιστούν με τα αντιβιοτικά και μία διάμεσος 53% των συμμετεχόντων σε τέσσερις μελέτες πίστευαν ότι η αντοχή στα αντιβιοτικά ήταν πρόβλημα για τη χώρα τους. Οι περισσότεροι πίστευαν ότι η αντοχή στα αντιβιοτικά υπήρχε εξαιτίας της υπερβολικής (διάμεσος 70% σε 11 μελέτες) ή της μη αναγκαίας (διάμεσος 74% σε 8 μελέτες) χρήσης αντιβιοτικών και στη μη ολοκλήρωση μιας αντιβιοτικής αγωγής (διάμεσος 62% σε 8 μελέτες). Λιγότεροι από τους μισούς (διάμεσος 45% σε επτά μελέτες) πίστευαν ότι η αντοχή θα μπορούσε να προκληθεί από τη χρήση οποιουδήποτε αντιβιοτικού.

Από τις λίγες (επτά) μελέτες που ρωτούσαν σχετικά με στρατηγικές για να ελαχιστοποιηθεί η αντοχή, μια διάμεσος 74% των συμμετεχόντων σε τέσσερις μελέτες ονομάτισαν τη μείωση της χρήσης αντιβιοτικών και 84% σε μία μελέτη ονομάτισε τη συζήτηση της αντοχής στα αντιβιοτικά με τον κλινικό γιατρό. Μολαταύτα, μόνο μια διάμεσος 36% των συμμετεχόντων σε τρεις μελέτες είπαν ότι είχαν συζητήσει την αντοχή με τον κλινικό γιατρό τους.

Η ετερογένεια σε κάθε κατηγορία δε θα μπορούσε να εξηγηθεί από το έτος δημοσίευσης, την ήπειρο που έλαβε χώρα η μελέτη ή τον τύπο των ερωτηθέντων (McCullough et al., 2016).

7.2 Ποιοτικά δεδομένα

Ευρήματα από 13 ποιοτικές και μελέτες μεικτών μεθόδων γενικά υποστήριξαν τα ποσοτικά ευρήματα. Οι συμμετέχοντες επέδειξαν χαμηλή επίγνωση μικροβιακής αντοχής και σταθερά αντιλαμβάνονταν την αντοχή στα αντιβιοτικά ως μια αλλαγή στο ανθρώπινο σώμα παρά στα βακτηρίδια.

Πίστευαν ότι οι άλλοι ήταν σε μεγάλο βαθμό υπεύθυνοι για την ανάπτυξη της μικροβιακής αντοχής, αντιλαμβάνονταν ότι είχαν χαμηλό προσωπικό κίνδυνο από την αντοχή, σκεφτόντουσαν ότι ο κίνδυνος τους αυξανόταν αν νοσηλευόντουσαν ή χρησιμοποιούσαν αντιβιοτικά για παρατεταμένα χρονικά διαστήματα, και πίστευαν ότι αιτίες αντοχής ήταν η χρήση και κατάχρηση αντιβιοτικών και η μη ολοκλήρωση μιας αντιβιοτικής αγωγής. Μολαταύτα πίστευαν ότι η ελαχιστοποίηση της μικροβιακής αντοχής ήταν εκτός του ελέγχου τους και οι στρατηγικές θα έπρεπε να στοχεύσουν τους κλινικούς γιατρούς ή τη χρήση των αντιβιοτικών των άλλων.

8. Ενιαία Υγεία

Η Ενιαία Υγεία ορίζεται ως οποιαδήποτε προστιθέμενη αξία σε όρους υγείας των ανθρώπων και των ζώων, οικονομικών αποταμιεύσεων ή περιβαλλοντικών υπηρεσιών που επιτυγχάνεται μέσω της συνεργασίας της ανθρώπινης ιατρικής και

κτηνιατρικής όταν συγκρίνεται με τους δύο κλάδους να εργάζονται χωριστά. Αυτή η αρχή εφαρμόζεται επίσης στην ανάμιξη άλλων κλάδων από τις θετικές επιστήμες και τις κλασσικές σπουδές (Zinsstag et al., 2017, WHO, 2017b, European Commission, 2017).

8.1 Περιβαλλοντικοί παράγοντες

Παρόλο που η πλειονότητα των σχετιζόμενων θανάτων με τη μικροβιακή αντοχή συμβαίνουν στα νοσοκομεία και τις υπόλοιπες μονάδες υγείας, οι ανθεκτικές λοιμώξεις στα αντιβιοτικά μπορεί να συμβούν οπουδήποτε και είναι πιο συχνές στη γενική κοινότητα. Η σύγχρονη τεκμηρίωση υποδηλώνει ότι η ευρεία εξάρτηση σε αντιβιοτικά και πολύπλοκες διαδράσεις μεταξύ της ανθρώπινης υγείας, της κτηνοτροφίας και της κτηνιατρικής έχουν συνεισφέρει στην εξάπλωση και διασπορά ανθεκτικών οργανισμών.

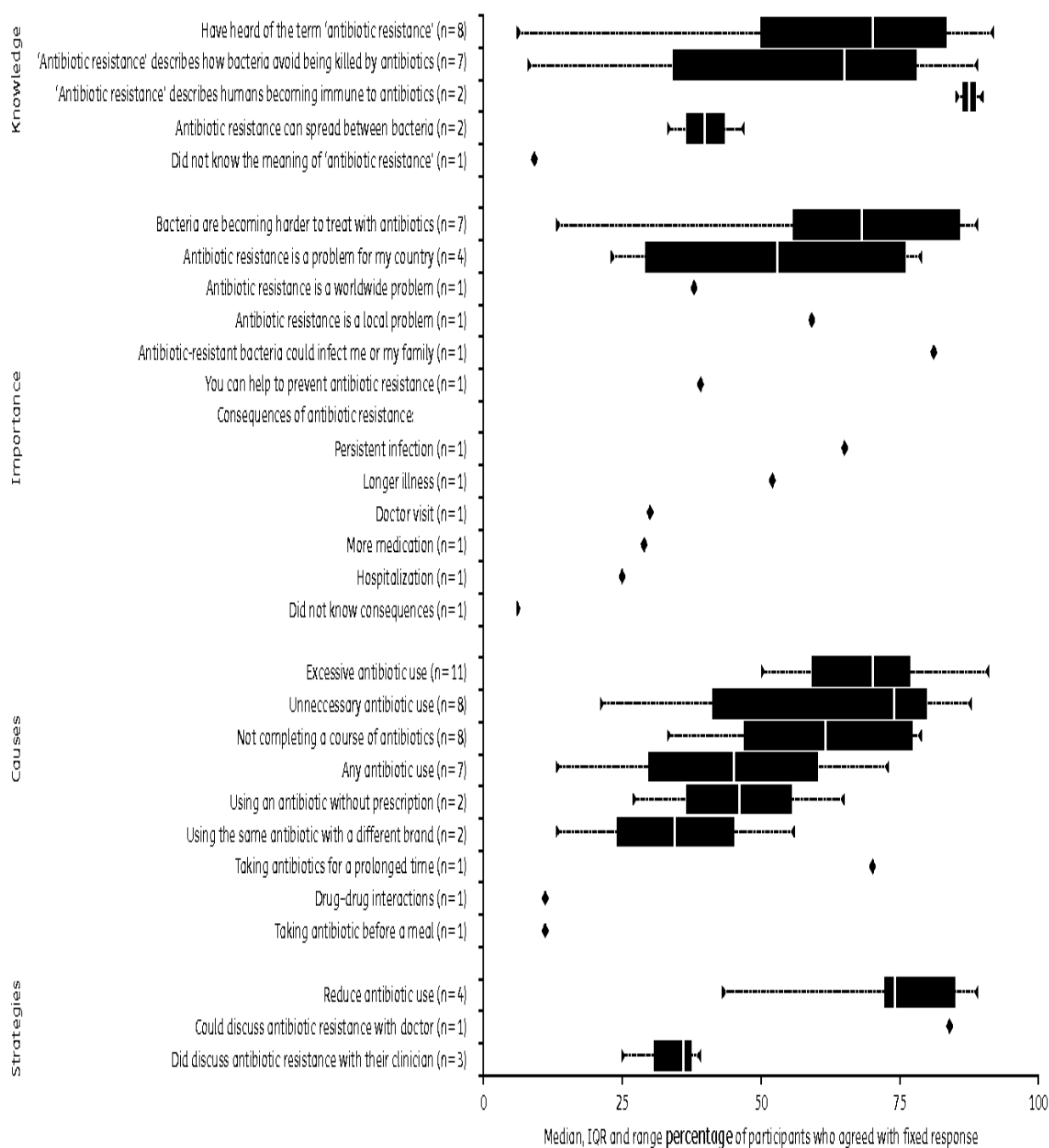
8.2 Η αντιμικροβιακή αντοχή και το πρόβλημα με το νερό, τις εγκαταστάσεις υγιεινής και την υγιεινή

Η ανάπτυξη αντοχής στα αντιβιοτικά μπορεί να συμβεί φυσικά (ενδογενώς) βασισμένη σε αυθόρμητες γονιδιακές μεταλλάξεις απουσία επιλεκτικής πίεσης από αντιβιοτικά. Τα βακτήρια αναπτύσσουν αντοχή στα αντιβιοτικά (επίκτητη) όταν τουλάχιστον ένα βακτήριο μέσα σε μια ετερογενή αποικία βακτηρίων μεταφέρει το γενετικό καθοριστικό που είναι ικανό να εκφράσει αντοχή στο αντιβιοτικό. Τα γενετικά καθοριστικά κατηγοριοποιούν τον τύπο και την ένταση της αντοχής που εκφράζεται τελικά από το βακτηριδιακό κύτταρο. Ανεξάρτητα από τον τρόπο που ένα γονίδιο μεταφέρεται σε ένα βακτήριο, η αντοχή αναπτύσσεται ως αποτέλεσμα της αποτελεσματικής έκφρασης του γονιδίου που μπορεί να εξαπλωθεί και διασπαρθεί σε άλλα βακτήρια, καθιστώντας τα ικανά να παράγουν από βιολογικό αποτέλεσμα που καταστέλλει τη δραστηριότητα του αντιβιοτικού.

Πιστεύεται ότι οι απαρχές των γονιδίων της μικροβιακής αντοχής βρίσκονται στα περιβαλλοντικά βακτήρια που παράγουν και απελευθερώνουν αντιβακτηριδιακές ουσίες. Αυτό το κάνουν για να επηρεάσουν μικροβιακούς πληθυσμούς με τους οποίους ανταγωνίζονται για θρεπτικά συστατικά. Αυτό συνάδει με την ανακάλυψη ενός ευρέος φάσματος γονιδίων αντιβιοτικής αντοχής (πχ για το στοιχείο αντοχής στη βανκομυκίνη VanA) σε Βεριγγιανά ηπειρωτικά ιζήματα 30.000 ετών, παρέχοντας συμπερασματική τεκμηρίωση του φυσικά γινομένου φαινομένου που προηγείται της μοντέρνας επιλεκτικής πίεσης της κλινικής χρήσης αντιβιοτικών. Μολαταύτα πιστεύεται ότι αυτή η φυσικά γινόμενη αντοχή μπορεί να παίζει επίσης ρόλο στην ανάπτυξη της επίκτητης αντοχής και ότι και οι δύο τύποι αντοχής μπορούν να διαδοθούν οριζόντια ή κάθετα. Είναι τώρα σχετικά καλά κατανοητό στο μοριακό επίπεδο ότι το ίδιο γονίδιο μπορεί να αναγνωριστεί σε πολύ άσχετα παθογόνα στους ανθρώπους, κλινικά περιβάλλοντα, καθώς και μεταξύ βακτηρίων που αναπτύσσονται σε αγροτικό συγκείμενο, ζώα παραγωγής κρέατος και ζώα συντρόφους, υποδηλώνοντας ότι η αντιμικροβιακή αντοχή (AMA) αναπτύσσεται και είναι ανεξάρτητη συγκεκριμένου. Η αντοχή παρόλα αυτά μπορεί να επιταχυνθεί από την επιλεκτική πίεση εξαιτίας της συχνής και ευρείας χρήσης αντιβιοτικών. Πιστεύεται ότι η ενδογενής αντοχή είναι σχετικά λιγότερο συχνή από την αποκτηθείσα αντοχή υπό πίεση. Κάποιοι φερόμενοι μηχανισμοί αντοχής από βακτήρια μπορούν να μεταφερθούν σε ανθρώπους. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα αρχικά μια κατάσταση σιωπηλού φορέα που μπορεί αργότερα να πυροδοτήσει φαινομενικά άσχετες λοιμώξεις και αυξημένη βαρύτητα ασθένειας, έχοντας ως αποτέλεσμα φτωχότερα αποτελέσματα για τους ασθενείς.

Η φτωχή υγιεινή και η έλλειψη συμμόρφωσης με τα μέτρα πρόληψης και ελέγχου των λοιμώξεων έχουν συνεισφέρει στην εξάπλωση και διασπορά ανθεκτικών βακτηριακών στελεχών. Η αντοχή στα αντιβιοτικά όπως ο ανθεκτικός στις σουλφοναμίδες Πυογόνος Στρεπτόκοκκος στη δεκαετία του 1930 και ο ανθεκτικός στην πενικιλίνη Χρυσίζων Σταφυλόκοκκος στη δεκαετία του 1940 παρατηρήθηκαν

Σχεδιάγραμμα 7.2.



Σύνθεση των ποσοτικών δεδομένων για τη γνώση και τις πεποιθήσεις του κοινού για την αντιμικροβιακή αντοχή. Από το ευρισκόμενο άρθρο στις βιβλιογραφικές αναφορές (McCullough et al., 2016)

Σχεδιάγραμμα 7.2.2

Knowledge of antibiotic resistance (K)

ID	Theme	n
K1	Low awareness of antibiotic resistance	10
K2	Inaccurate understanding of antibiotic resistance	10

Importance of antibiotic resistance (I)

ID	Theme	n
I1	Antibiotic resistance is a personal problem rather than a community problem	2
I2	Beliefs about consequences of antibiotic resistance, e.g. - Treatment failure and more treatment - Severe infection, hospitalization and death	6
I3	Others are responsible for the development of antibiotic resistance	3
I4	Low perceived personal risk from antibiotic resistance	2

Causes of resistance (C)

ID	Theme	n
C1	Antibiotic use and overuse	10
C2	Not completing antibiotic course	6
C3	Poor hospital infection control	1
C4	Antibiotic resistance is a hospital problem	1
C5	Did not know causes of resistance	1
C6	Antibiotic use in livestock	1
C7	Government spending cuts leading to pressure on hospitals	1

Strategies to minimize resistance (S)

ID	Theme	n
S1	Strategies should be aimed at clinicians, not consumers, e.g. - Improved hospital hygiene - Reduced GP prescribing - Education of doctors - Antibiotic prescribing audits - Clinicians providing better explanations about health and illness	4
S2	Strategies to change other consumers' antibiotic use: - Public health campaigns - Improved adherence to antibiotic regimens - Avoiding self-medication	5
S3	Development of new antibiotics and laws about antibiotic use	3

Περίληψη της ποιοτικής σύνθεσης της γνώσης και των πεποιθήσεων για την αντιμικροβιακή αντοχή. ID=αναγνωριστικός κωδικός θέματος, n=αριθμός μελετών που ερευνούν κάθε θέμα. Η γκρι σκίαση υποδεικνύει ότι το θέμα ήταν παρόν και στα ποσοτικά και τα ποιοτικά δεδομένα, GP, γενικός ιατρός. Από το ευρισκόμενο άρθρο στις βιβλιογραφικές αναφορές (McCullough et al., 2016)

πρώτα στα νοσοκομεία όπου τα περισσότερα φάρμακα συνταγογραφούνταν. Το Μυκοβακτηρίδιο της Φυματίωσης ανέπτυξε αντοχή στη στρεπτομυκίνη σύντομα μετά την ανακάλυψη αυτού του αντιβιοτικού. Η πολλαπλή αντοχή στα αντιβιοτικά αναδύθηκε λίγα χρόνια μετά στη δεκαετία του 1950 έως και την αρχή της δεκαετίας του 1960 μεταξύ διαφόρων γαστρεντερικών/μεταφερόμενων με τα τρόφιμα παθογόνων συμπεριλαμβάνοντας το Κολοβακτηρίδιο, τη Σιγκέλλα και τη Σαλμονέλλα. Η πολλαπλή αντοχή στα αντιβιοτικά έχει συνεχίσει να διασπείρεται μεταξύ κοινών παθογόνων με τον Αιμόφιλο της Γρίπης να αναπτύσσει αντοχή στην αμπικιλίνη, τη χλωραμφαινικόλη και την τετρακυκλίνη, και παρατηρήθηκε μια αυξημένη αντοχή στην αμπικιλίνη με τον ανθεκτικό στην αμπικιλίνη Γονόκκοκο να αναδύεται κυρίως σε αναπτυσσόμενες χώρες στη δεκαετία του 1970. Σύγχρονα όλες οι περιοχές του ΠΟΥ αναφέρουν πολύ υψηλά ποσοστά αντοχής μεταξύ κοινών βακτηρίων (πχ Κολοβακτηρίδιο, Κλεμπσιέλλα της Πνευμονίας και Χρυσίζοντα Σταφυλόκοκκο) που είναι υπεύθυνα για κοινές λοιμώξεις όπως ουρολοιμώξεις, λοιμώξεις τραυμάτων, σηψαιμίες και πνευμονίες που μπορούν να αποκτηθούν και σε περιβάλλοντα φροντίδας υγείας και σε αυτά της κοινότητας.

Η αντιμικροβιακή αντοχή έχει κλιμακωθεί σε μείζον θέμα δημόσιας υγείας με μερικά παθογόνα να είναι ανθεκτικά σε πολλαπλά αντιβιοτικά. Η αναφορά επιτήρησης του ΠΟΥ επισήμανε την απουσία πληροφοριών για τα παθογόνα μείζονος σημασίας για τη δημόσια υγεία, περιορισμένη επιτήρηση και ένδεια προδιαγραφών για μία αρμονική και συντονισμένη προσέγγιση για να απευθυνθεί το θέμα. Κάποιο από το μεγαλύτερο βάρος αντιμικροβιακά ανθεκτικών παθογόνων έχει αναφερθεί στην Ασιατική περιοχή. Αυτό συμπεριλαμβάνει ευρεία κατανομή ανθεκτικών στελεχών Κολοβακτηριδίου και ανθεκτικού στη βανκομυκίνη Χρυσίζοντα Σταφυλόκοκκου και πολυανθεκτικά στελέχη φυματίωσης και τυφοειδούς πυρετού. Κάποιες από τις χώρες με ύψιστα υπολογισμένα περιστατικά πολυανθεκτικής φυματίωσης εντοπίζονται στην Ασία, συμπεριλαμβάνοντας περισσότερα από τα μισά από τα εννέα εκατομμύρια άτομα που ανέπτυξαν φυματίωση το 2013. Ενώ η περιοχή της Νοτιοανατολικής Ασίας φαίνεται να είναι καθ' οδόν για να πετύχει τους αναπτυξιακούς σκοπούς της χιλιετίας για μειώσεις στο βάρος ασθένειας της φυματίωσης (επίπτωση, επιπολασμό και θνησιμότητα), πρόσφατοι υπολογισμοί υποδηλώνουν ότι μια σημαντική αναλογία νέων περιστατικών και προηγούμενων θεραπευμένων περιστατικών μολύνονται από MDR-TB. Ανθεκτική σε επιπρόσθετα φάρμακα φυματίωση ή XDR-TB (δηλ. MDR-TB συν αντοχή σε τουλάχιστον μία φθοριοκινολόνη και ενέσιμο δεύτερης γραμμής) έχει αναφερθεί τουλάχιστον σε 100 χώρες παγκόσμια από το 2013. Η αντοχή στα αντιβιοτικά δεν περιορίζεται μόνο στα βακτήρια. Υπάρχει αυξανόμενη τεκμηρίωση ανάπτυξης αντοχής ανάμεσα σε εντερικά πρωτόζωα από κλινικά δείγματα στην Αυστραλία.

Παρά την ευρεία και αυξανόμενη εξέλιξη της AMA, περιορισμένη εστίαση έχει τοποθετηθεί στο ρόλο των περιβαλλοντικών παραγόντων στη μετάδοση της αντοχής. Μολαταύτα υπάρχουν βιολογικά εύλογες ενδείξεις ότι το μολυσμένο ωμό νερό, τα απόνερα και άλλοι περιβαλλοντικοί καθοριστές μπορεί να παίζουν σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξη και διασπορά της AMA. Είναι ασαφές το μέγεθος στο οποίο οι χώρες διεξάγουν αξιολογήσεις κινδύνου για να αναγνωρίσουν κινδύνους και σκοπούς διαχείρισης που μπορούν να καθοδηγήσουν την ανάπτυξη επιλογών περιβαλλοντικής διαχείρισης με σαφείς δείκτες αποτελεσματικότητας. Παρόλα αυτά η αξιολόγηση των περιβαλλοντικών κινδύνων δεν είναι σαφής, καθώς φυσικά απαντώμενα γονίδια αντοχής μπορεί να είναι παρόντα στο περιβάλλον. Υπάρχει ανάγκη να κατανοηθούν οι περιβαλλοντικοί παράγοντες που συνεισφέρουν στην ανάπτυξη ανθεκτικών παθογόνων για να αναγνωριστούν οι όποιες τροποποιήσιμες αλληλεπιδράσεις για να μειωθεί ή να προληφθεί η περεταίρω διασπορά της αντοχής παντού στο περιβάλλον.

Η παγκόσμια αναφορά του ΠΟΥ υποδήλωσε ότι μεγαλύτερη έμφαση θα πρέπει να τοποθετηθεί σε παρεμβάσεις δημόσιας υγείας, όπως τα μέτρα ενδυνάμωσης της υγιεινής και πρόληψης και ελέγχου των λοιμώξεων, η βελτίωση των εγκαταστάσεων υγιεινής και η πρόσβαση σε καθαρό νερό.

8.2.1 Οριζόντια μεταφορά γονιδίου

Η οριζόντια μεταφορά γονιδίου (ΟΜΓ) είναι ένας από τους παράγοντες κλειδιά που σχετίζονται με την περιβαλλοντική μετάδοση της ΑΜΑ.

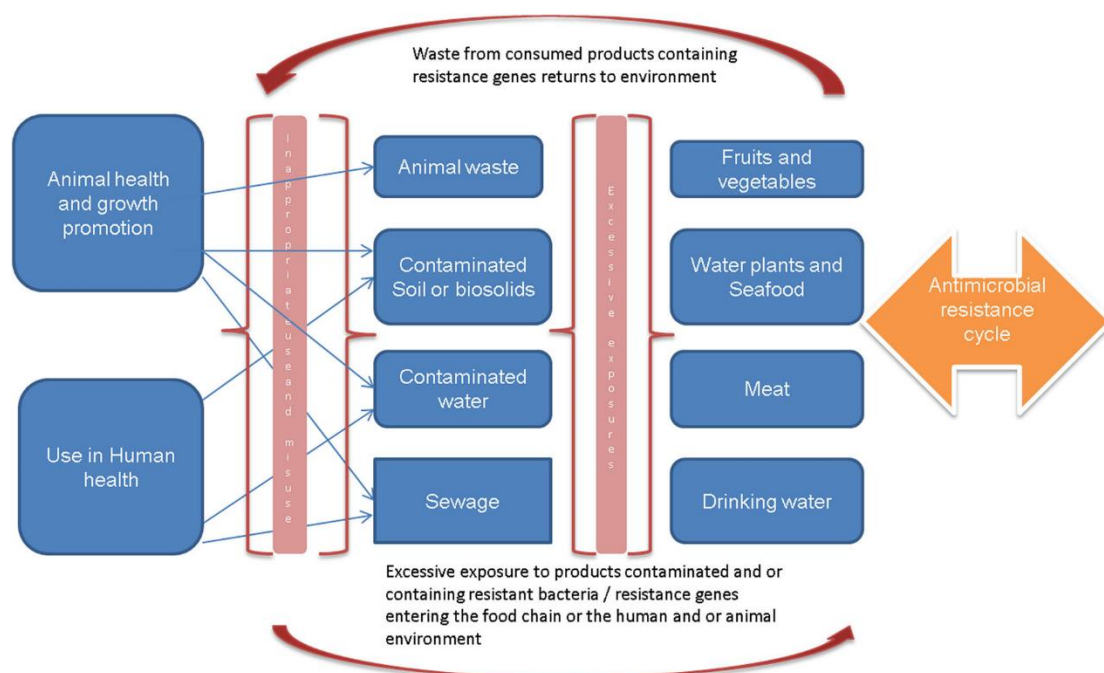
Η απόκτηση ξένων γονιδίων η κινητών γενετικών στοιχείων από οργανισμούς ή μεταξύ ειδών αναφέρεται ως οριζόντια μεταφορά γονιδίων (ΟΜΓ). Η ΟΜΓ εξαρτάται κρίσιμα από εσωτερικούς και περιβαλλοντικούς παράγοντες και για αυτό θεωρείται ότι είναι μια μη τυχαία διαδικασία καινοτομίας γονιδιώματος. Οι διαδικασίες ΟΜΓ εμπλέκουν διάφορα διαδοχικά βήματα συμπεριλαμβάνοντας τη λήψη ξένου DNA, το γενετικό ανασυνδυασμό του και κανονιστική ενσωμάτωση του και εγκαθίδρυση του στον πληθυσμό ξενιστή ή στην ανταλλακτική κοινότητα. Η ανταλλακτική κοινότητα ορίζεται ως «μια συλλογή οργανισμών που μπορούν να μοιραστούν γονίδια με ΟΜΓ, αλλά δε χρειάζεται να είναι σε φυσική εγγύτητα».

Η σημασία της ΟΜΓ αναγνωρίστηκε αρχικά όταν βρέθηκαν βακτήρια που είχαν αποκτήσει «μολυσματική κληρονομικότητα» πολλαπλών αντιβιοτικών αντοχών. Πολλές μελέτες έχουν περιγράψει τα γονίδια αντοχής στα αντιβιοτικά ως μέρος αυτομεταφερόμενων πλασμιδίων ή μεταφερόμενων στοιχείων, με τεκμηρίωση γενετικής μεταφοράς που συμβαίνει μεταξύ σχετικών και άσχετων βακτηρίων. Έχει υποτεθεί ότι κάποιοι οργανισμοί παράγουν και απελευθερώνουν αντιβιοτικά στο περιβάλλον τους για να επηρεάσουν και ελέγξουν ανταγωνιστικά βακτήρια. Αυτό συμβαίνει όταν κάποια από τα φυσικά απαντώμενα γονίδια αντοχής στα αντιβιοτικά συλλαμβάνονται από ένα κινητό γενετικό στοιχείο όπως ένα ιντεγκρόνιο, τρανσποσόνιο, φάγο, πλασμίδιο ή χρωμοσωμικό νησίδιο που παίζει τότε ένα ρόλο κλειδί στην εισαγωγή των γονιδίων φυσικής αντοχής σε κλινικά σχετικά βακτηριακά είδη από περιβαλλοντικές πηγές (πχ νερό, λύματα, αέρας). Έχει υποδηλωθεί ότι περίπου 20% ενός τυπικού βακτηριακού γονιδιώματος μπορεί να αποκτηθεί από άλλα είδη.

Ενώ έχουν υπάρξει εναλλασσόμενες απόψεις σχετικά με τη σημασία της ΟΜΓ με την πάροδο του χρόνου, πρόσφατες εξελίξεις στην ολική αποκωδικοποίηση της γονιδιωματικής αλληλουχίας των βακτηρίων έχει αυξήσει περαιτέρω την κατανόηση μας ότι η ΟΜΓ είναι ένας σημαντικός παράγοντας στη βακτηριακή εξέλιξη. Διάφοροι παράγοντες όπως το μέγεθος του γονιδιώματος, η σύσταση του γονιδιώματος, η ανοχή στο οξυγόνο, η χρησιμοποίηση άνθρακα και η ενοποίηση των γενετικών μονάδων είναι κοινά στοιχεία των ανταλλακτικών βακτηριακών κοινοτήτων, όπου τα γονίδια ανταλλάσσονται άνετα μεταξύ των ειδών. Μολαταύτα υπάρχει επαρκής τεκμηρίωση για να υποδηλώσει ότι τα γονίδια που κωδικοποιούν την αντοχή έχουν αναγνωριστεί σε πολλά διαφορετικά συγγεμένα, ακόμα και σε ανέγγιχτα οικολογικά περιβάλλοντα και σε ένα μοναδικό ξενιστή. Η ενοποίηση των γενετικών μονάδων υποστηρίζει τη διασπορά τους μέσω της ΟΜΓ. Υποδηλώνεται ότι η ΟΜΓ επιταχύνει σημαντικά το ρυθμό της γονιδιωματικής καινοτομίας η οποία παρέχει λειτουργικές ενότητες παρά τη δημιουργία νέων γονιδίων με μεταλλάξεις. Υπάρχει αυξανόμενη τεκμηρίωση που υποδηλώνει ότι η ΟΜΓ είναι μια προϊούσα διαδικασία που παίζει σημαντικό ρόλο στην οικολογική προσαρμογή των προκαρυωτικών κυττάρων σε πραγματικό χρόνο διαμέσου της σχηματοποίησης των βακτηριακών γονιδιωμάτων, προωθώντας εντός των ειδών την μεταβλητότητα και διανέμοντας λειτουργικές γενετικές ενότητες μέσα

σε ανταλλακτικές κοινότητες. Ο συνδυασμός βακτηριακών χαρακτηριστικών, όπως η επιλεκτική πίεση της χρήσης αντιμικροβιακών, και κοινωνικών και τεχνικών αλλαγών

Σχεδιάγραμμα 8.2.1.1



Fletcher

Πολύπλοκες αλληλεπιδράσεις μεταξύ σχετιζόμενων με το περιβάλλον και την υγεία παραγόντων που συνεισφέρουν στη διασπορά της αντιμικροβιακής αντοχής. Το σχήμα συνοψίζει πώς διάφοροι, συχνά διασυνδεδεμένοι παράγοντες συνεισφέρουν στην που ευδοκούν τη διάδοση ανθεκτικών οργανισμών συνεισφέρει στην αυξανόμενη μεταφορά γονιδίων αντοχής στα αντιβιοτικά από το φυσικό περιβάλλον τους σε ανόθευτα και κλινικά περιβάλλοντα. Όπως προαναφέρθηκε η ΑΜΑ μπορεί να αυξηθεί στο περιβάλλον και η ΟΜΓ μπορεί να συμβεί στο περιβάλλον ανεξάρτητα η μία από την άλλη. επιμόλυνση τους περιβάλλοντος, με τη μεταφορά γονιδίων αντιβιοτικής αντοχής και ανθεκτικά στα αντιβιοτικά βακτήρια να πηγαίνουν και προς τις δύο κατευθύνσεις, διαιωνίζοντας τον κύκλο της αντιμικροβιακής αντοχής. Από το ευρισκόμενο άρθρο στις βιβλιογραφικές αναφορές (Fletcher, 2015)

Η απόκτηση γονιδίων αντοχής από τις βακτηριακές κοινότητες μπορεί να ή να μη συμβεί ως απάντηση στην επιλεκτική πίεση. Η παρουσία των αντιβιοτικών στο περιβάλλον ασκεί πίεση που επάγει απάντηση stress από τη βακτηριακή κοινότητα προωθώντας την ΟΜΓ που επάγει τον επιμερισμό των γονιδίων αντοχής ως βακτηριακή απάντηση προσαρμογής. Για παράδειγμα, το νοσοκομειακό περιβάλλον παρέχει άφθονες ευκαιρίες για την ανάμειξη βακτηρίων διαφόρων γενών και των κινητών γενετικών στοιχείων, παρέχοντας ευκαιρία για γεγονότα ανταλλαγής γονιδίων που αρχίζουν το σχηματισμό πολύπλοκων πολυανθεκτικών στα φάρμακα τόπων. Υπάρχει τεκμηρίωση ότι οι γενετικοί καθοριστές που προσδιορίζουν την αντοχή σε διαφορετικά αντιμικροβιακά φάρμακα διασπείρονται σε ισχυρά επιλεκτικά περιβάλλοντα. Η επιβεβλημένη επιλεκτική πίεση από τα αντιβιοτικά είναι ιδιαίτερα τεκμηριωμένη ανάμεσα σε παθογόνα βακτήρια σε κλινικά περιβάλλοντα, την κοινότητα και κατά μήκος της εμπορικής αλυσίδας τροφίμων. Προκαλεί ενδιαφέρον ότι ενώ η επιλεκτική πίεση συμβαίνει από περιβαλλοντικά επίμονα αντιβιοτικά, η

παρουσία ενδογενών γονιδίων αντοχής στο περιβάλλον (πχ παρόντα γονίδια στην κοπριά, τα απόβλητα και τα νοσοκομειακά σκουπίδια) συνεισφέρει σημαντικά στην περιβαλλοντική ρύπανση με γονίδια αντοχής.

8.2.2 Μεταφερόμενη με το έδαφος αντοχή

Το έδαφος εξυπηρετεί ως η πρωτεύουσα βάση θρεπτικών συστατικών και περιβάλλον για φυτά και οργανισμούς και παίζει ζωτικό ρόλο ως γιγαντιαίος βιοαντιδραστήρας για την αποσύνθεση ρυπογόνων και ευόδωση της μεταμόρφωσης θρεπτικών στοιχείων.

Υπάρχει ανεπαρκής τεκμηρίωση για την ανθρώπινη έκθεση στη μεταφερόμενη από το έδαφος αντοχή. Μολαταύτα αυτό θα μπορούσε να είναι σοβαρά υποτιμημένο. Αναφορές έχουν δείξει ότι γονίδια αντιβιοτικής αντοχής και οι ίδιες γενετικές πλατφόρμες (πλασμίδια, ιντεγκρόνια) που είναι σύγχρονα παρόντα στα ανθρώπινα παθογόνα, έχουν ανιχνευθεί σε παρθένα περιβάλλοντα και σε ανθρώπινους και ζωικούς πληθυσμούς που δεν έχουν έρθει ποτέ σε επαφή με αντιβιοτικά. Αυτό υποδηλώνει ότι γονίδια αντιβιοτικής αντοχής που έχουν ενσωματωθεί σε επιτυχή στοιχεία διάδοσης γονιδίων θα μπορούσαν να επιμείνουν και να διασπαρθούν στο περιβάλλον ακόμα και απουσία αντιβιοτικών. Το έδαφος δέχεται μεγάλη μερίδα απεκκρινόμενων αντιβιοτικών μέσω της εφαρμογής κοπριάς και απόβλητων λάσπης ως λιπασμάτων. Το έδαφος αναπόφευκτα γίνεται θερμό σημείο για αντιβιοτικά για να επηρεάσουν εγχώρια μικρόβια. Επιπρόσθετα, η γενετική ανταλλαγή ενθαρρύνεται από την υψηλότερη πυκνότητα μικροβίων στο εδαφικό περιβάλλον, συνεισφέροντας στην ανάπτυξη μικροβιακής αντοχής παρουσία αντιβιοτικών. Βακτηριακά ανθεκτικά γονίδια προσαρμοσμένα στο έδαφος ή άλλους βιότοπους μπορούν να μεταφερθούν οριζόντια, έχοντας ως αποτέλεσμα ανεξάρτητη διάδοση περαιτέρω μέσα στο περιβάλλον. Για παράδειγμα, έδαφος που περιέχει γονίδια αντοχής και γενετικές πλατφόρμες ή ανθεκτικά βακτήρια μπορεί να παρουσιαστεί σε κλινικά περιβάλλοντα, και ακόμα και μετά την απολύμανση, παθογόνοι οργανισμοί που διαμένουν σε οργανικό έδαφος και κατάλοιπα αποχετεύσεων μπορούν να αναπηδήσουν αν οι πρωτεύουσες πηγές αποικισμού δεν απομακρυνθούν επίμονα.

Η εφαρμογή ζωικών αποβλήτων (βιοστερεά) σε γεωργικά εδάφη (ως μαλακτικό εδάφους) είναι συνήθης πρακτική στις ΗΠΑ, την Ευρώπη και την Αυστραλία και αυτό δρα ως σημείο εισόδου και αντιβιοτικών και γενετικών καθοριστών αντοχής στο περιβάλλον. Τα εντερικά βακτήρια μπορούν να παραμένουν επιμένοντα στο περιβάλλον για εβδομάδες με μήνες, ανάλογα με το είδος και τη θερμοκρασία. Μολαταύτα ανεξάρτητα από την κυτταρική βιωσιμότητα κάποια γενετικά στοιχεία μπορούν να επιμείνουν στο περιβάλλον. Μελέτες έχουν επιδείξει ότι η απορρόφηση αντιβιοτικών κατάλοιπων σε τρόφιμες σοδειές αυξημένες σε έδαφος που έχει εφαρμοστεί κοπριά, με την αυξανόμενη ανίχνευση των αντιβιοτικών κατάλοιπων σε αυξημένες συγκεντρώσεις αντιβιοτικών στο έδαφος που έχει εφαρμοστεί η κοπριά. Σαφείς προδιαγραφές και διαδικασίες εφαρμογής για την αύξηση των τροφίμων σοδειών σε έδαφος που έχει εφαρμοστεί κοπριά θα πρέπει να παρασχεθούν για να καθοδηγηθεί αυτή η πρακτική.

8.2.3 Κτηνοτροφία και διαχείριση αποβλήτων

Εξαιτίας της φτώχης προσρόφησης των αντιβιοτικών στο έντερο των ζώων, σημαντικά ποσά αντιβιοτικών κατάλοιπων απεκκρίνονται στα κόπρανα και τα ούρα. Αφού τα ζωικά απόβλητα δεν υποβάλλονται συνήθως στο επίπεδο της δευτερεύουσας επεξεργασίας που υποβάλλονται τα ανθρώπινα απόβλητα, υψηλότερη συγκέντρωση αντιβιοτικών από τα ζωικά απόβλητα εισέρχεται στο περιβάλλον. Ένα παράδειγμα

είναι το ενσωματωμένο σύστημα καλλιέργειας γεωργίας-υδατοκαλλιέργειας γνωστό ως βλάστηση, υδατοκαλλιέργεια και κλουβί (VAC) το οποίο χρησιμοποιείται ευρέως στην Ασία.

Είναι αναγκαίο να προληφθεί ή να περιοριστεί η μεταφορά γονιδίων αντιβιοτικής αντοχής από περιβάλλοντα καλλιέργειας στους ανθρώπους και άλλα περιβάλλοντα, μέσω νερού και παροχής τροφίμων. Βασισμένοι στον προαναφερθέντα κίνδυνο για το περιβάλλον και τους ανθρώπους, περιβαλλοντική παρακολούθηση και επιβολή κανονισμών δημόσιας υγείας για διαχείριση και διάθεση αποβλήτων και κοπριάς θα πρέπει να αναθεωρηθούν και επιβληθούν όπου είναι εφικτό από αξιωματούχους κτηνιάτρους και της δημόσιας υγείας. Όπου εξασκούνται ή θεωρούνται μικτή καλλιέργεια ή εφαρμογή ζωικής κοπριάς θα πρέπει να αναπτύσσονται και παρακολουθούνται σαφείς προδιαγραφές και κατευθυντήριες οδηγίες βασισμένες σε επιστημονική τεκμηρίωση. Συλλογικές προσπάθειες μεταξύ κοινωνιών καλλιέργειας και κυβερνήσεων μπορούν να παρέχουν ευκαιρίες για τον επιμερισμό εμπειριών άριστης πρακτικής και αποκτημένων μαθημάτων. Οι χώρες θα μπορούσαν να εκμεταλλευτούν τις διαθέσιμες υπάρχουσες εγκαταστάσεις μέσω προσπαθειών παγκόσμιας επιτήρησης. Ένα παράδειγμα είναι η Συμβουλευτική Ομάδα του ΠΟΥ για την Ενσωματωμένη Επιτήρηση της Αντιμικροβιακής Αντίστασης (WHO-AGISAR) που έχει εγκαθιδρυθεί για να υποστηρίξει διεθνείς προσπάθειες για να ελαχιστοποιηθούν οι επιπτώσεις στη δημόσια υγεία της AMA που σχετίζεται με τη χρήση αντιμικροβιακών παραγόντων σε όλα τα παραγωγά τροφίμων ζώα. Συλλογικές προσπάθειες έχουν αρχίσει μεταξύ του WHO-AGISAR και του FAO για να εφαρμοστεί επιτήρηση στις αλυσίδες αξίας των πτηνών, των μοσχαριών, των χοίρων και των υδατοκαλλιεργειών στην Ασία και την Αφρική όσον αφορά τα ενσωματωμένα μεταφερόμενα με τρόφιμα παθογόνα και την AMA. Ο στόχος αυτών των διεθνών συλλογικών προσπαθειών είναι να ενδυναμώσουν τις εθνικές δυνατότητες για επιτήρηση της AMA και να γεμίσουν μερικά από τα κενά δεδομένων και πληροφοριών για να ενημερώσουν την ανάπτυξη κατάλληλων εθνικών πολιτικών για διάφορες βιομηχανίες συμπεριλαμβανομένων της καλής κτηνοτροφίας, υγείας και υγιεινής.

8.2.4 Συνδέσεις πόσιμου ύδατος και λυμάτων (εγκαταστάσεις υγιεινής)

Το νερό παίζει ένα σημαντικό ρόλο στη διάδοση πολλών λοιμογόνων και μη λοιμογόνων οργανισμών στους ανθρώπους. Ανθεκτικοί στα αντιβιοτικά οργανισμοί μπορούν να διαχυθούν μέσω πόσιμου ύδατος παραγόμενου από επιφανειακές πηγές νερού που παρέχουν τη δίοδο μέσω της οποίας γονίδια αντοχής παρουσιάζονται σε φυσικά βακτηριακά οικοσυστήματα. Μη παθογόνα βακτήρια σε αυτό το περιβάλλον μπορούν να δράσουν ως δεξαμενή γονιδίων και πλατφορμών αντοχής. Με την προοδευτική άθροιση αντιμικροβιακών παραγόντων, απορρυπαντικών, αντισηπτικών και κατάλοιπων από βιομηχανική ρύπανση, όπως βαρέων μετάλλων παρουσιασμένων στο περιβάλλον, η εξέλιξη και διασπορά τέτοιων ανθεκτικών οργανισμών στο υδάτινο περιβάλλον διευκολύνεται.

Η γρήγορη βιομηχανική ανάπτυξη και οικονομική αύξηση έχουν μακράν ξεπεράσει την επένδυση σε δημόσιες υποδομές σε διάφορες αναπτυσσόμενες χώρες στην περιοχή Ασίας-Ειρηνικού. Ανεπαρκείς υποδομές έχουν ως αποτέλεσμα θέματα εγκαταστάσεων υγιεινής, συμπεριλαμβάνοντας ρύπους όπως τα αντιβιοτικά στα λύματα. Όπως σημειώθηκε πριν, τα αντιβιοτικά μπορούν εύκολα να απελευθερωθούν στο περιβάλλον από πολυάριθμες πηγές, έχοντας σαν αποτέλεσμα την απόκτηση γονιδίων αντίστασης από βακτηριακές κοινότητες ως απάντηση στην επιλεκτική πίεση.

Υπάρχει τεκμηρίωση που υποδηλώνει ότι η συμβατική διαδικασία μεταχείρισης λυμάτων είναι ανεπαρκής όσον αφορά την απομάκρυνση ανθεκτικών

βακτηρίων από τα δημόσια λύματα. Διάφορες μελέτες έχουν αξιολογήσει την αποτελεσματικότητα της μεταχείρισης λυμάτων στην απομάκρυνση ανθεκτικών στα αντιβιοτικά βακτηρίων και καθοριστών αντοχής. Μολαταύτα υπάρχει τεκμηρίωση που υποδηλώνει ότι η αποδοτικότητα της απομάκρυνσης εξαρτάται από τις φυσικοχημικές ιδιότητες των αντιβιοτικών και τις λειτουργικές συνθήκες της διαδικασίας μεταχείρισης. Μια μελέτη έχει αναφέρει μη σημαντική μείωση στα γονίδια αντιβιοτικής αντοχής (ARG) και τα ανθεκτικά στα αντιβιοτικά βακτήρια (ARB) μέσω των αντισηπτικών διαδικασιών χλωρίωσης και UV ακτινοβολίας, χωρίς σημαντική διαφορά στη λογαριθμική συγκεντρώση γονιδίων αντιβιοτικής αντοχής σε προ- και μετα-απολυμασμένα εκροώντα μεταξύ διαδικασιών απολύμανσης UV και χλωρίωσης.

Μεταχειρισμένα απόβλητα σε εγκατάσταση Βιολογικού Αντιδραστήρα Μembrάνης (MBR) αποδείχθηκαν πιο αποτελεσματικά στην απομάκρυνση υψηλότερων συγκεντρώσεων ARG και ARB συγκρινόμενα με συμβατικά εργοστάσια μεταχείρισης. Και η χλωρίωση και η UV διαδικασίες απολύμανσης αποδείχθηκαν αναποτελεσματικές στη σημαντική μείωση των ARG και ARB ($p > 0,05$) από λύματα. Προχωρημένες μέθοδοι μεταχείρισης βιοστερεών βρέθηκαν να είναι πιο αποτελεσματικές στη μείωση των λογαριθμικών συγκεντρώσεων των ARG (εκτός *tetW*) και ARB όταν συγκρίθηκαν με συμβατικές μεθόδους αφυδάτωσης και βαρυντικής πύκνωσης.

Βασισμένοι στον προαναφερθέντα κίνδυνο για το περιβάλλον και τους ανθρώπους θα πρέπει να αναθεωρηθούν και επιβληθούν όπου είναι εφικτό κανονισμοί για περιβαλλοντική παρακολούθηση και επιβολή τους στη δημόσια υγεία για τη μεταχείριση και απομάκρυνση απόβλητων και κοπριάς. Σαφείς προδιαγραφές θα πρέπει να αναπτυχθούν για να καθοριστούν όρια για ARG και ARB σε εκροώντα ωμού νερού και λυμάτων.

8.2.5 Ασφάλεια τροφίμων

Τα οφέλη και οι κίνδυνοι της χρήσης αντιβιοτικών στα ζώα παραγωγής τροφίμων παραμένουν ένα πολύπλοκο θέμα και είναι μια μείζων πρόκληση και φαίνεται δίκοπο μαχαίρι.

Ενώ η ανθρώπινη χρήση αντιμικροβιακών είναι υπεύθυνη για το περισσότερο του προβλήματος της αντοχής στους ανθρώπους, υπάρχει αυξανόμενη ανησυχία ότι η χρήση αντιβιοτικών σε ζώα παραγωγά τροφίμων, ιδιαίτερα η μακροχρόνια χρήση αντιβιοτικών ως προφύλαξη ή για προώθηση της αύξησης, συνεισφέρει σημαντικά στην ανάπτυξη ανθεκτικών βακτηρίων στους ανθρώπους. Οι σημαντικοί κίνδυνοι για την ανθρώπινη υγεία συμβαίνουν καθώς ανθεκτικά βακτήρια μπορούν να διασπαρθούν από ζώα σε ανθρώπους διαμέσου της τροφικής αλυσίδας. Μπορούν επίσης να μεταφέρουν τα γονίδια τους αντοχής στα αντιβιοτικά σε ανθρώπινα παθογόνα βακτήρια, οδηγώντας σε αποτυχία της αντιβιοτικής αγωγής σε κάποιες, δυνητικά απειλητικές για τη ζωή, ανθρώπινες καταστάσεις. Η αντοχή στα αντιμικροβιακά φάρμακα μεταξύ βακτηρίων που μεταφέρονται με τα τρόφιμα αυξάνει τη βαρύτητα της ασθένειας και έχει ως αποτέλεσμα φτωχότερα αποτελέσματα για τους ασθενείς. Κάποιοι μπορεί να επιχειρηματολογήσουν ότι ο κίνδυνος και το ρίσκο από χαμηλές χρησιμοποιούμενες δοσολογίες για προώθηση της ζωικής αύξησης είναι σχετικά μικρό. Μολαταύτα, μπορεί να υπάρχουν μειονεκτήματα για την ανθρώπινη και ζωική υγεία που παραμένουν να αναγνωριστούν. Η βακτηριακή αντοχή μπορεί να αναπτυχθεί σε ζώα τροφίμων έχοντας ως αποτέλεσμα την επιμόλυνση των προερχόμενων τροφίμων από ζώα. Η συχνότητα με την οποία τα ανθεκτικά βακτήρια αποικίζουν το ανθρώπινο έντερο και μεταφέρονται τα γονίδια αντοχής παραμένει να καθοριστεί. Ενώ η μοντέρνα παραγωγή τροφίμων έχει δώσει έμφαση στη μείωση της χρήσης αντιβιοτικών για τη γεωργία, την κτηνοτροφία και ιχθυοκαλλιέργεια, αυτό είναι πιθανό να είναι

λιγότερο ελεγχόμενο σε μικρότερης κλίμακας παραδοσιακή παραγωγή, ειδικά σε χώρες όπου η νομοθεσία λείπει και τα μέτρα ελέγχου δεν επιβάλλονται.

Επιπρόσθετα υπάρχει επίσης αυξανόμενη ανησυχία σχετικά με τη διάδοση σε ανθρώπινους πληθυσμούς πολυανθεκτικού Χρυσίζοντα Σταφυλόκοκκου (MRSA) σχετιζόμενου με υψηλής πυκνότητας παραγωγή χοιρινού. Η ανθρώπινη διασταυρούμενη λοίμωξη με ζωνοτική σαλμονέλωση είναι συχνή, υποδηλώνοντας ότι ανθεκτικά βακτήρια από ζώα περνάνε συχνά στους ανθρώπους. Τα άτομα μπορεί επίσης να εκτεθούν σε ανθεκτικά βακτήρια μέσω ωμών ή υπομαγειρεμένων επιμολυσμένων λαχανικών με έδαφος.

Πάρα την αναδυόμενη τεκμηρίωση για τη συνεισφορά της ζωικής παραγωγής τροφίμων και της τροφικής αλυσίδας στην ανάπτυξη της AMA, μια ευρεία έλλειψη συνεργασίας και περιορισμένη εφαρμογή εναρμονισμένων παγκόσμιων προδιαγραφών έχει εμποδίσει τις προσπάθειες επιτήρησης. Περιορισμένη πρόσβαση σε δεδομένα γύρω από την αντοχή στα μεταφερόμενα με τα τρόφιμα βακτήρια και η σχέση της με τη ζωική και την ανθρώπινη υγεία παραμένει μια μείζων πρόκληση.

Σύμφωνα με τον ΠΟΥ (2014) η ενσωματωμένη επιτήρηση ασθενείας θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί για να ερευνηθούν περαιτέρω οι συνδέσεις μεταξύ της AMA σε παραγωγά ζώα τροφίμων και την τροφική αλυσίδα. Αυτό θα μπορούσε να συμπεριλαμβάνει μία κεντρική αποθήκη δεδομένων που θα επέτρεπε την αντιπαραβολή και επιμερισμό πληροφοριών μεταξύ των τομέων (Fletcher, 2015).

8.3 Αντοχή στα αντιβιοτικά σε αστικά υδάτινα περιβάλλοντα

Ο αστικός υδάτινος κύκλος αποτελείται από δύο κύρια στάδια, την αφαίρεση επιφανειακού ή εδαφικού νερού για σκοπούς πόσιμου νερού και τη συλλογή, μεταφορά και μεταχείριση λυμάτων με την τελική απελευθέρωση τους στο περιβάλλον. Αυτή η διμερής δομή του αστικού υδάτινου κύκλου υποστηρίζει τον υποθετικό ορισμό δυνητικών μονοπατιών διάδοσης της αντοχής στα αντιβιοτικά από το περιβάλλον στους ανθρώπους και από τους ανθρώπους στο περιβάλλον. Επιπρόσθετα ο αστικός υδάτινος κύκλος δημιουργεί πολλαπλές καταστάσεις στις οποίες οι μικροβιακές κοινότητες μπορούν να υποστούν σημαντικές αναδιατάξεις, συμπεριλαμβανομένων της εξάλειψης ή της ευόδωσης της αντοχής στα αντιβιοτικά.

8.3.1 Αστική μεταχείριση λυμάτων

Τα αστικά εργοστάσια μεταχείρισης λυμάτων δέχονται συνέχεια άφθονα απεκκρίματα ARB & ARG ανθρώπινης και ζωικής προέλευσης, κατάλοιπα αντιβιοτικών και άλλους ρύπους όπως μέταλλα, φαρμακευτικά προϊόντα και παραβένες. Αυτές οι ουσίες, κυρίως ανθρωπογενούς προέλευσης, αναμιγνύονται με περιβαλλοντικά μικρόβια και υποβάλλονται, κατά τη διάρκεια της μεταχείρισης λυμάτων, σε πολλαπλές χημικές και βιολογικές μεταμορφώσεις, ακόμη άγνωστες στο μεγαλύτερο βαθμό. Γενικά, οι διαδικασίες βιολογικής μεταχείρισης λυμάτων, χρησιμοποιούμενες ευρέως σε εργοστάσια μεταχείρισης λυμάτων, προσφέρουν ιδανικές συνθήκες για τον πολλαπλασιασμό των βακτηρίων. Οι υψηλές ευρισκόμενες βακτηριακές πυκνότητες στη λάσπη ή στα βιοφίλτρα και η μεγάλη επιφάνεια πάνω στην οποία τα βακτήρια προσροφούν και σχηματίζουν δομές βιοφίλμ, συνδυαζόμενες με την αφθονία θρεπτικών συστατικών και την παρουσία διαφορετικών τύπων επιλεκτικής πίεσης, υποτίθεται ότι επηρεάζουν τη δυναμική του μικροβιώματος των λυμάτων, όχι μόνο σε ότι αφορά τα μέλη της μικροβιακής κοινότητας αλλά και τη γενετική δεξαμενή στην οποία ειδικά γενετικά στοιχεία μπορούν να παρουσιάσουν αυξημένη αρμοστικότητα. Η αυξημένη αρμοστικότητα μπορεί να οφείλεται στο

γεγονός ότι προσδίδει πλεονέκτημα στον ξενιστή και/ή γιατί σχετίζεται με ευδοκώμενα κρούσματα ΟΜΓ. Από αυτήν την άποψη είναι σημαντικό να αναφέρουμε τα καλά τεκμηριωμένα κρούσματα κατάλοιπων αντιβιοτικών στα λύματα, διατηρώντας την υπόθεση ότι κατά τη διάρκεια της μεταχείρισης λυμάτων η παρουσία δραστικών αντιβιοτικών μορίων μπορεί να επιβάλλει επιλεκτική πίεση στα ARB. Έχουν αναφερθεί θετικές συσχετίσεις ανάμεσα στη συγκέντρωση των αντιβιοτικών και αναδιατάξεις των μικροβιακών κοινοτήτων ή καθοριστών αντοχής. Αυτές οι τεκμηριώσεις υποστηρίζονται επίσης από την επίδειξη του επιλεκτικού δυναμικού των υποανασταλτικών συγκεντρώσεων αντιβιοτικών. Η μοίρα της αντοχής στα αντιβιοτικά κατά τη μεταχείριση των λυμάτων και στο περιβάλλον μπορεί να εξαρτάται στα γονίδια αντοχής και το γενετικό περιβάλλον, τον ξενιστή του γονιδίου και την ανεκτικότητα του παραλαμβάνοντος περιβάλλοντος.

8.3.2 Σημαντικά περιβαλλοντικές δεξαμενές ρύπων αντοχής αντιβιοτικών

Συζητείται ότι οι εκροές των νοσοκομείων μπορεί να αντιπροσωπεύουν μία σημαντική περιβαλλοντική δεξαμενή αντοχής στα αντιβιοτικά. Ο ρόλος των νοσοκομειακών εκροών ως κρίσιμων δεξαμενών αντοχής στα αντιβιοτικά επιδείχτηκε σε διάφορες μελέτες που σύγκριναν νοσοκομειακά με δημοτικά λύματα. Οι νοσοκομειακές εκροές μπορεί να περιέχουν υψηλότερες συγκεντρώσεις κατάλοιπων αντιβιοτικών, μεταλλοειδών και μετάλλων όπως αρσενικό ή υδράργυρο και σημαντικά υψηλότερη αφθονία ARB και ARG από τις δημοτικές εκροές. Παρόλα αυτά αφού οι νοσοκομειακές εκροές μπορούν να κατηγοριοποιηθούν ως οικιακές εκροές, δεν υπάρχει νομική σύσταση για προμεταχείριση που να στοχεύει στη μείωση των μικροβιακών φορτίων πριν την απέκκριση τους στους δημοτικούς συλλέκτες. Αυτό το νομικό κενό μπορεί να αποδοθεί στο γεγονός ότι οι νοσοκομειακές απεκκρίσεις αντιπροσωπεύουν λιγότερο από το 5% των δημοτικών εκροών, οδηγώντας στην αραίωση των κατάλοιπων. Παρόλα αυτά αυτό μπορεί να είναι εσφαλμένο επιχείρημα αφού ARB και ARG, αντίθετα από άλλους περιβαλλοντικούς ρύπους, μπορούν να πολλαπλασιάζονται και διασπείρονται σε διαφορετικές βιοθέσεις και ξενιστές. Έτσι οι νοσοκομειακές εκροές μπορούν να αντιπροσωπεύουν μια προνομιακή πύλη εισόδου στο περιβάλλον γονιδίων ιδιαίτερα διαδεδομένων σε κλινικά περιβάλλοντα.

Έχει επιδειχτεί ότι η μεγαλύτερη αναλογία κατανάλωσης αντιμικροβιακών από ανθρώπους παρατηρείται στην κοινότητα και όχι στα νοσοκομεία. Επιπλέον η ανάρρωση και αντιβιοτική αγωγή γίνονται αυξανόμενα κατ' οίκον και χρησιμοποιούνται αντιβιοτικά σε ζώα συντρόφους και παραγωγή τροφίμων.

8.3.3 Πόσιμο νερό

Ένας από τους λόγους που είναι σημαντικό να εξεταστούν τα κρούσματα αντοχής στα αντιβιοτικά κατά μήκος του αστικού κύκλου νερού είναι οι κίνδυνοι ότι τα ARB και ARG παρουσιάζονται στο «βρώμικο» κομμάτι του κύκλου που μπορεί να φτάσει στον καταναλωτή ύδατος. Αυτή είναι μια τίμια ανησυχία δεδομένης της πανταχού παρουσίας κάποιων βακτηριακών ομάδων, που εξαιτίας της οικολογίας και φυσιολογίας τους μπορούν να κατοικούν στα λύματα, το επιφανειακό ή πόσιμο νερό και συχνά μπορούν να ενσωματώνονται στο ανθρώπινο μικροβίωμα. Αυτά τα επιχειρήματα τοποθετούν το πόσιμο νερό μεταξύ των δυνητικών πηγών διάδοσης της αντοχής στα αντιβιοτικά στους ανθρώπους. Επειδή η πρόσβαση σε ασφαλές πόσιμο νερό είναι ανθρώπινο δικαίωμα, οι Σκοποί Ανάπτυξης της Χιλιετίας συμπεριέλαβαν την πρόσβαση σε βελτιωμένες πηγές πόσιμου ύδατος που από το 2010 είναι προσβάσιμο στο 90% του παγκόσμιου πληθυσμού. Δυστυχώς η ίδια βελτίωση δεν

ήταν επεκτάσιμη στις εγκαταστάσεις υγιεινής και έτσι οι κίνδυνοι επιμόλυνσης πόσιμου νερού μπορούν να είναι, τουλάχιστον σε ορισμένες περιοχές του κόσμου, αυξημένες. Το πόσιμο νερό μπορεί είτε να αφαιρεθεί από μικροβιολογικά ασφαλείς υδάτινους πόρους ή απολυμασμένο πριν τη χρήση του, στοχεύοντας στη μείωση των παθογόνων σε επίπεδα υπό του επικίνδυνου ορίου. Έτσι αναμένεται ότι στο πόσιμο νερό και η ποικιλία των βακτηριακών ειδών και τα πιθανά κρούσματα αντοχής στα αντιβιοτικά θα έχουν διαφορετικά χαρακτηριστικά από αυτά που μπορούν να βρεθούν στα λύματα. Η απολύμανση του νερού είναι γνωστό ότι προκαλεί μία δραματική συμφόρηση στη βακτηριακή ποικιλία και πανταχού παρόντα βακτήρια σε υδάτινα περιβάλλοντα μπορεί να μειωθούν σε επίπεδα υπό του ορίου ανίχνευσης με μεθόδους εξαρτημένες από την καλλιέργεια. Μολαταύτα άλλες ομάδες που αποτελούνται από βακτήρια με αναγνωρισμένη πανταχού παρουσία και πλαστικότητα γονιδιώματος επιδείχθηκαν από την επίκτητη ικανότητα να αποσυνθέτουν ξενοβιοτικά ή να αντιστέκονται σε κάποια αντιβιοτικά που βρίσκονται συχνά στο νερό της βρύσης. Γενικά είναι δύσκολο να επιδειχθεί η προέλευση των ευρισκόμενων βακτηρίων στο νερό βρύσης, για παράδειγμα αν η ύπαρξη τους εκεί είναι αποτέλεσμα επιβίωσης από τη διαδικασία απολύμανσης ή αν μπορούν να εισέλθουν στο σύστημα από το δίκτυο διανομής. Παρόλο που εξαρτώμενες από την καλλιέργεια μέθοδοι δεν υποδηλώνουν ότι το πόσιμο νερό είναι ένας σημαντικός βιότοπος για βακτήρια με επίκτητη αντοχή στα αντιβιοτικά, η ενδογενής αντοχή στα αντιβιοτικά ανευρίσκεται συχνά στο νερό βρύσης. Δεν είναι πολλά γνωστά για το ρόλο της ενδογενούς αντοχής στην εξέλιξη της επίκτητης αντοχής, παρόλα αυτά δεν υπάρχουν τεκμηριώσεις ότι αυτά τα ARB δεν μπορούν να υποστούν επιλεκτική πίεση και ότι δεν παίζουν ρόλο στη διάχυση της αντοχής στα αντιβιοτικά. Επιπρόσθετα κάποιοι καλά γνωστοί επίκτητοι καθοριστές αντοχής στα αντιβιοτικά, συχνά σχετιζόμενοι με κινητά γενετικά στοιχεία, έχουν αναφερθεί στο πόσιμο νερό χρησιμοποιώντας μεθόδους ανεξάρτητες της καλλιέργειας. Οι σχετιζόμενοι κίνδυνοι με την ενδογενή ή την επίκτητη αντοχή στα αντιβιοτικά και τη διάδοση της στους ανθρώπους δεν είναι γνωστοί. Μολαταύτα αυτό αποτελεί θέμα που φαίνεται ότι αξίζει επιπρόσθετη έρευνα.

8.3.4 Άλλες δεξαμενές αντοχής στα αντιβιοτικά σχετιζόμενες με τον αστικό κύκλο νερού

Σημαντικά μονοπάτια διάχυσης της αντοχής στα αντιβιοτικά σχετιζόμενες με τον αστικό κύκλο νερού είναι η επαναχρησιμοποίηση λυμάτων, κυρίως για αρδευτικούς σκοπούς, η χρήση δημοτικής λάσπης από λύματα για γεωργική λίπανση εδάφους και η χρήση νερού στη ζωική παραγωγή, ιδιαίτερα στην ιχθυοκαλλιέργεια. Σε όλες αυτές τις καταστάσεις δημιουργούνται ευκαιρίες για ARB και ARG για να διαπεράσουν το όριο ανάμεσα σε περιβάλλον και ανθρώπους ή ζώα με δυνητικούς κινδύνους επιμόλυνσης του εδαφικού, επιφανειακού και υπόγειου ύδατος ή της ανθρώπινης τροφικής αλυσίδας. Η χρήση διαφορετικών αντιβιοτικών για τη ζωική παραγωγή από ότι στην ιατρική ίσως εξηγεί την παρατήρηση διακριτών συσχετίσεων ανάμεσα στη σύσταση της βακτηριακής κοινότητας και ανθεκτικών βακτηριακών πληθυσμών και τη συγκέντρωση στα λύματα διαφόρων αντιβιοτικών. Επιπρόσθετα οι εκροές των εγκαταστάσεων ζωικής παραγωγής εμπεριέχουν πανταχού παρόντα βακτήρια που μπορούν να ανευρεθούν επίσης στο ανθρώπινο μικροβίωμα. Οι συνέπειες της χρήσης μεταχειρισμένων λυμάτων για αρδευτικούς σκοπούς είναι ακόμα ασαφείς (Manaiia et al., 2016).

8.4 Απολύμανση ύδατος

Τα υποπροϊόντα απολύμανσης είναι επιμολύνσεις ύδατος που σχηματίζονται κατά τη διάρκεια των διαδικασιών μεταχείρισης απολύμανσης του νερού και είναι παρόντα σχεδόν σε όλες τις πηγές νερού αποτελώντας ευρείες εκθέσεις για τους ανθρώπινους και τους άλλους οργανισμούς. Σχετικά αυξανόμενες συγκεντρώσεις ARB και ARG σε απολυμασμένο πόσιμο νερό συγκρινόμενο με ωμές πηγές νερού δημιούργησε αρχικά ερωτήσεις σχετικά με το αν τα υποπροϊόντα απολύμανσης συνεισέφεραν στην αύξηση της αντοχής στα αντιβιοτικά. Θεωρείτο προηγουμένως ότι πολύ χαμηλές συγκεντρώσεις αντιβιοτικών τυπικά παρούσες στα συστήματα ύδρευσης δε θα ήταν ικανά να καλλιεργήσουν επιλεκτικά ανθεκτικά βακτήρια στα αντιβιοτικά. Επιλογή αντιβιοτικής αντίστασης από έναν αριθμό μεταλλαξιογόνων υποπροϊόντων απολύμανσης έχει αναφερθεί πρόσφατα, προφανώς σχετιζόμενη με αναγνωρισμένες μεταλλάξεις σε συγκεκριμένα γονίδια που υπεισέρχονται είτε σε μονοπάτια αντοχής συγκεκριμένου αντιβιοτικού ή πολλών φαρμάκων. Ο ρόλος των ευρέως παρόντων υποπροϊόντων απολύμανσης σε σχετικά χαμηλές συγκεντρώσεις στην επιλογή και εμπλουτισμό της αντοχής στα αντιβιοτικά είναι μεγάλου ενδιαφέροντος και σημασίας και ο υποκείμενος μηχανισμός είναι στο μεγαλύτερο βαθμό άγνωστος. Τρία από τα πιο διαδεδομένα υποπροϊόντα απολύμανσης είναι το τριχλωροακετικό οξύ (TCA), ο χλωρίτης και το ιωδοακετικό οξύ (IAA), που ανιχνεύονται συχνά στο πόσιμο νερό, στις πισίνες και στο αναγεννημένο νερό. Έχει βρεθεί ότι αυτά τα υποπροϊόντα αυξάνουν την βακτηριακή αντοχή στα αντιβιοτικά και σε MIC και σε υπόMIC. Παρατίθενται τα σχετικά σχεδιαγράμματα(Li et al., 2016).

9. Παγκόσμιο Σχέδιο Δράσης για την Αντιμικροβιακή αντοχή

Το Παγκόσμιο Σχέδιο Δράσης για την Αντιμικροβιακή Αντοχή αποτελείται από 5 επιδιώξεις:

- 1) Βελτίωση της επίγνωσης και κατανόησης της αντιμικροβιακής αντοχής μέσω της αποτελεσματικής επικοινωνίας, εκπαίδευσης και άσκησης.
- 2) Ενδυνάμωση της γνώσης και της βάσης τεκμηρίωσης μέσω της επιτήρησης και της έρευνας. Πάντως υπάρχει έλλειψη συντονισμένων επιδημιολογικών δεδομένων και βάσεων δεδομένων όσον αφορά τη μικροβιακή αντοχή παγκόσμια(Hoffman et al., 2015).
- 3) Μείωση της επίπτωσης των λοιμώξεων μέσω αποτελεσματικών εγκαταστάσεων υγιεινής, υγιεινής και μέτρων πρόληψης των λοιμώξεων.
- 4) Βελτιστοποίηση της χρήσης αντιμικροβιακών φαρμάκων στην ανθρώπινη και ζωική υγεία.
- 5) Ανάπτυξη οικονομικής κατάστασης για βιώσιμη επένδυση που λαμβάνει υπόψιν τις ανάγκες όλων των χωρών και αύξηση της επένδυσης σε νέα φάρμακα, διαγνωστικά εργαλεία, εμβόλια και άλλες παρεμβάσεις(WHO, 2016).

Από τις παγκόσμιες υπηρεσίες υγείας απουσιάζει ένας εξειδικευμένος οργανισμός για την μικροβιακή αντοχή και την αντοχή στα αντιβιοτικά που να εποπτεύει και να συντονίζει τις δράσεις επιμέρους οργανισμών όπως ο ΠΟΥ, η UNICEF κ.α(Hoffman et al., 2015).

9.1 Παγκόσμιο Πλαίσιο για την Ανάπτυξη και Επιτήρηση για την Καταπολέμηση της Αντιμικροβιακής αντοχής

Το Παγκόσμιο Πλαίσιο στοχεύει να δημιουργήσει ένα περιβάλλον ευνοϊκό για την ανάπτυξη νέων αντιμικροβιακών προϊόντων, τη διατήρηση και διασφάλιση της προσιτής πρόσβασης σε αυτά. Αυτό το πλαίσιο κατά αυτόν τον τρόπο απευθύνεται ευθέως στις επιδιώξεις 4 και 5 του Παγκόσμιου Σχεδίου Δράσης. Αποτελείται από 3 επιδιώξεις:

Έρευνα και Ανάπτυξη (R&D): υποστήριξη της ανάπτυξης νέων προσιτών αντιμικροβιακών φαρμάκων, διαγνωστικών εργαλείων, εμβολίων και άλλων παρεμβάσεων για την ανίχνευση, πρόληψη και έλεγχο της αντιμικροβιακής αντοχής. Υπάρχει ήδη έρευνα στην αντιμετώπιση των λοιμώξεων από πολυανθεκτικά και πανανθεκτικά μικρόβια όπως είναι η χρήση ανοσοσφαιρίνης IgM μαζί με την αντιβιοτική αγωγή (Giamarellos-Bourboulis et al., 2016), η απενεργοποίηση των μικροβιακών γονιδίων αντοχής (Wong and Kuo, 2016) και η παρασκευή νέων αντιβιοτικών (Bettiol and Harbarth, 2015).

- 1) Πρόσβαση: προώθηση προσιτής πρόσβασης σε υπάρχοντα και νέα αντιμικροβιακά φάρμακα, εμβόλια και διαγνωστικά εργαλεία εγγυημένης ποιότητας.
- 2) Επιτήρηση: διατήρηση αντιμικροβιακών φαρμάκων παίρνοντας μέτρα για να προωθηθεί ο έλεγχος τους, η κατάλληλη διανομή τους καθώς και η κατάλληλη χρήση τους (WHO, 2017a).

10. Μέτρα σε επίπεδο Ευρωπαϊκής Ένωσης

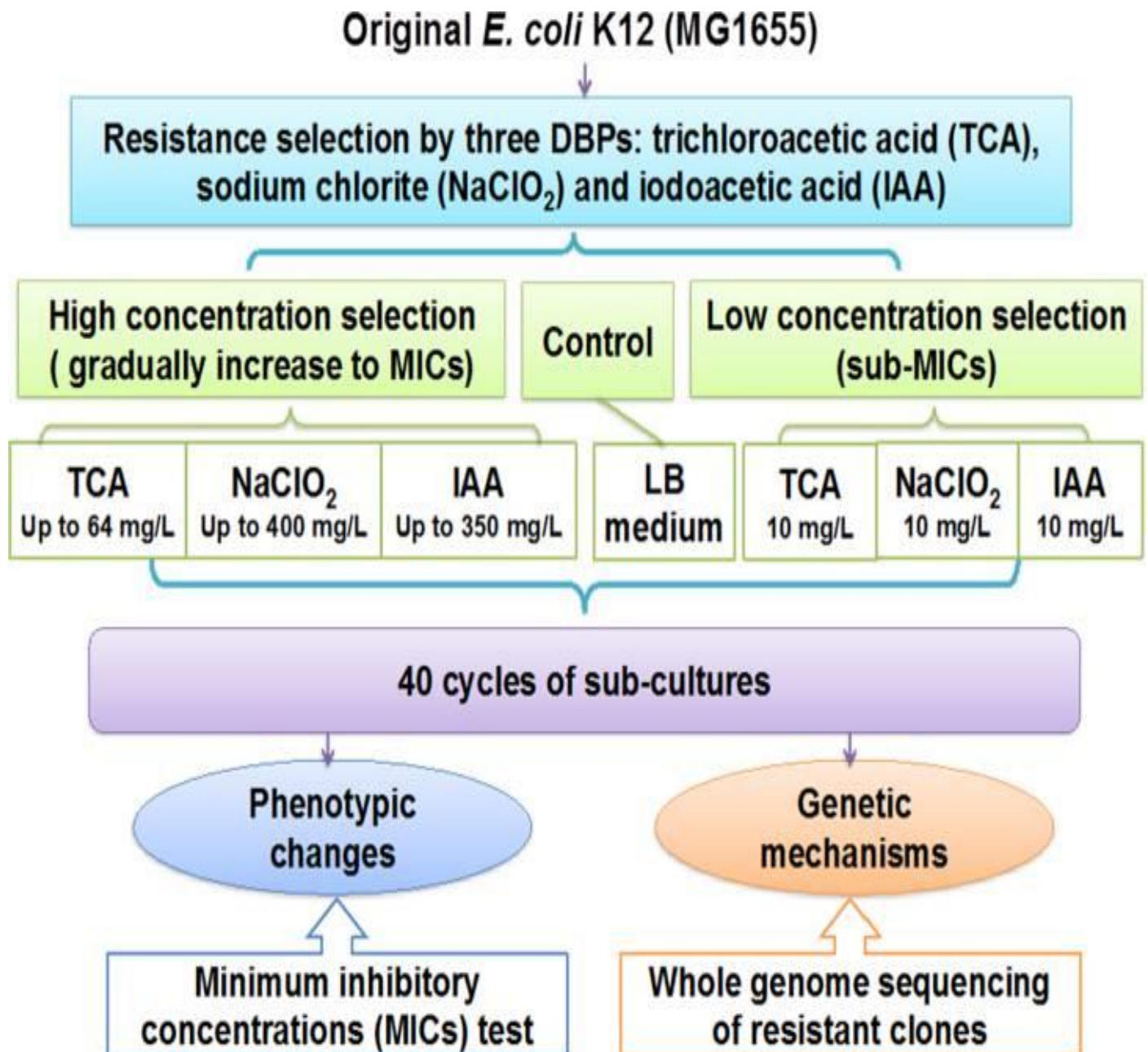
Οι επιδιώξεις κλειδιά του νέου σχεδίου της Ευρωπαϊκής Ένωσης οικοδομούνται σε 3 κύριους πυλώνες:

1. Να κάνει την ΕΕ μια περιοχή άριστης πρακτικής: όπως επισήμανε η αξιολόγηση του σχεδίου δράσης του 2011, αυτό θα απαιτήσει καλύτερη τεκμηρίωση, καλύτερο συντονισμό και επιτήρηση και καλύτερα μέτρα ελέγχου. Η δράση της ΕΕ θα εστιάσει σε περιοχές κλειδιά και θα βοηθήσει τα Κράτη Μέλη να καθιερώσουν, εφαρμόσουν και παρακολουθήσουν τα δικά τους εθνικά σχέδια δράσης Ενιαίας Υγείας για την AMA που συμφώνησαν να αναπτύξουν στην Παγκόσμια Συνέλευση Υγείας του 2015.
2. Να προωθήσει την έρευνα, την ανάπτυξη και την καινοτομία κλείνοντας σύγχρονα κενά γνώσης, παρέχοντας καινοτόμες λύσεις και εργαλεία για να προληφθούν και θεραπευτούν οι λοιμώξεις και να βελτιωθεί η διάγνωση για να ελεγχθεί η εξάπλωση της AMA.
3. Να εντείνει τις προσπάθειες της ΕΕ παγκοσμίως για να σχηματιστεί η παγκόσμια ημερήσια διάταξη για την AMA και οι σχετικοί κίνδυνοι σε έναν αυξανόμενο διασυνδεδεμένο κόσμο.

Το νέο σχέδιο εμπεριέχει συμπαγείς δράσεις με προστιθέμενη αξία της ΕΕ που η Επιτροπή θα αναπτύξει και ενδυναμώσει κατάλληλα στα ερχόμενα χρόνια.

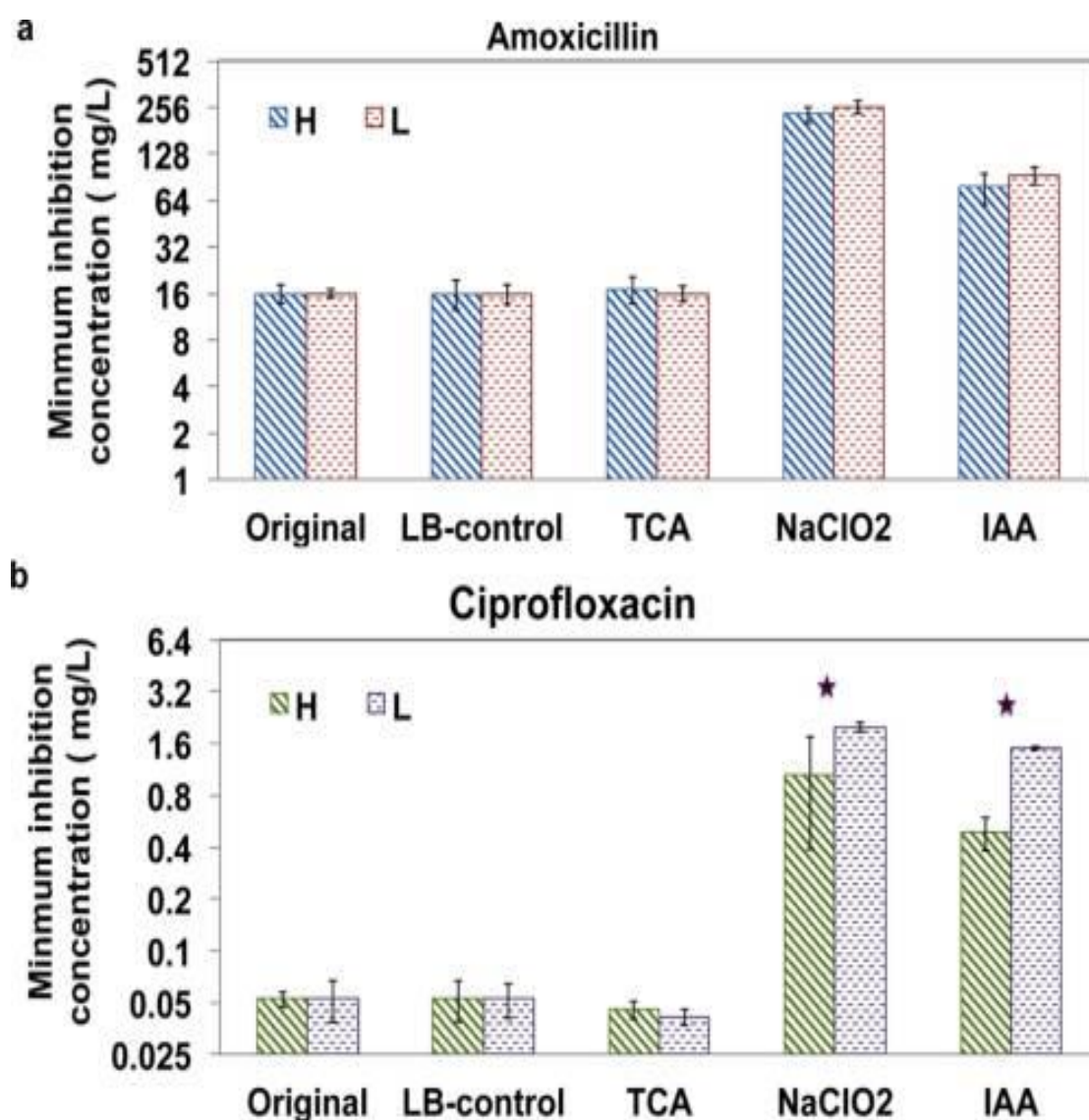
Όλες αυτές οι δράσεις είναι σημαντικές, αυτόνομες, αλλά είναι επίσης αλληλεξαρτημένες και χρειάζεται να εφαρμοστούν παράλληλα για να επιτευχθεί το καλύτερο αποτέλεσμα (European Commission, 2017, WHO and Regional Office for Europe, 2011).

Σχεδιάγραμμα 8.4.1



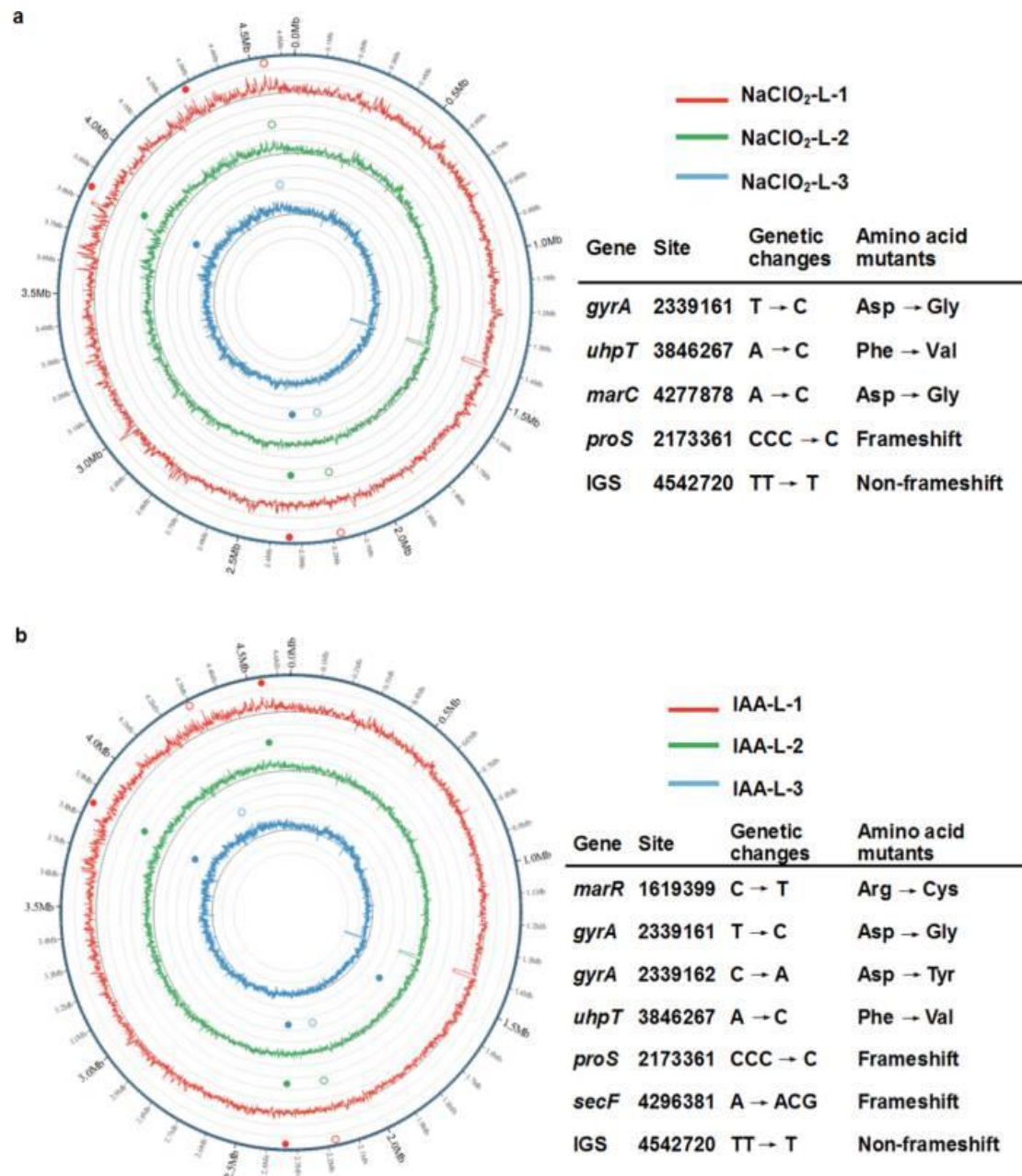
Επιλογή αντοχής στα αντιβιοτικά από τα υποπροϊόντα απολύμανσης ύδατος (DBPs). Διάγραμμα ροής της επιλογής αντιβιοτικής αντοχής με την έκθεση σε τρία κοινά DBPs ύδατος, ευρέως παρόντων στο πόσιμο νερό και άλλες πηγές νερού, και σε υψηλές (σταδιακή αύξηση στην MIC) και χαμηλές υπόMIC συγκεντρώσεις και ο επακόλουθος φαινοτυπικός και γονιδιωματικός χαρακτηρισμός αντοχής. Από το ευρισκόμενο στις βιβλιογραφικές αναφορές άρθρο (Li et al., 2016).

Σχεδιάγραμμα 8.4.2



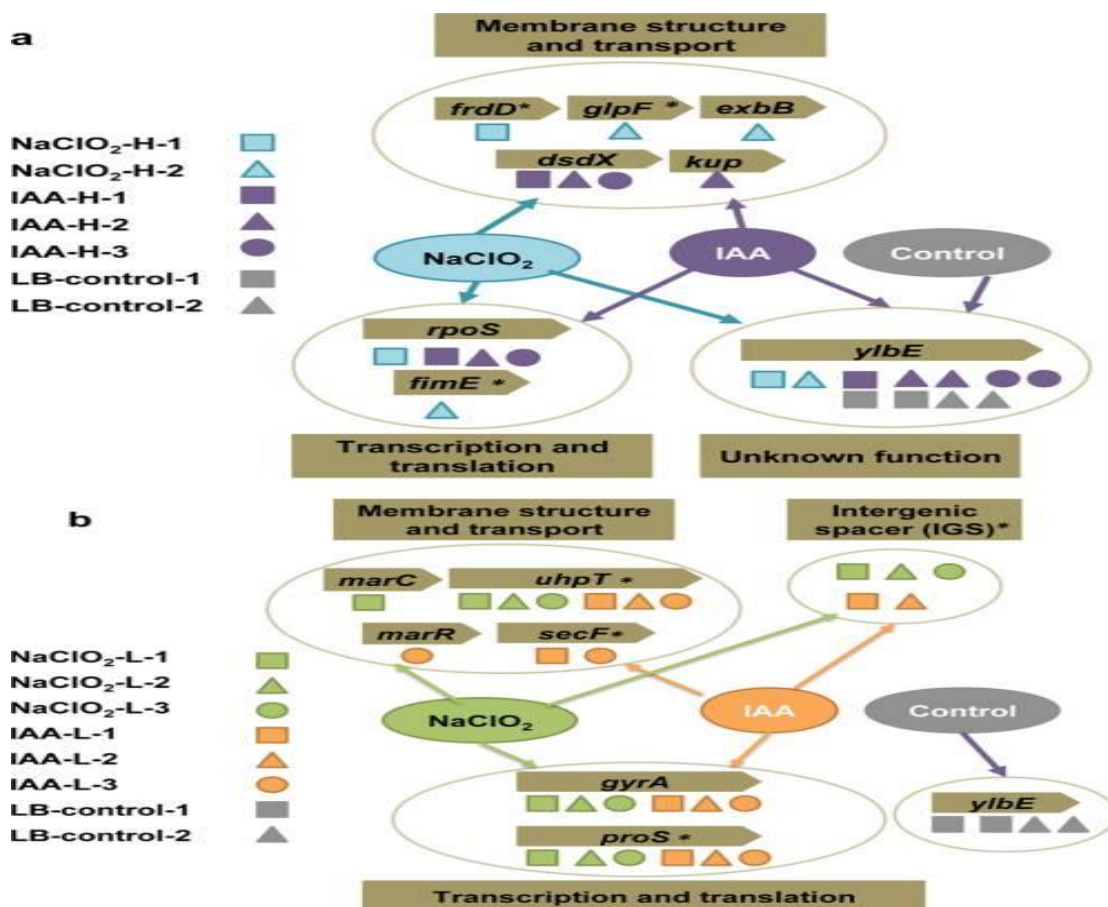
Σύγκριση των ελάχιστων ανασταλτικών συγκεντρώσεων (MICs) της αμοξυκιλλίνης (a) και της σιπροφλοξασίνης (b) μεταξύ των πρωτότυπων *E. coli* K12 (MG1655) διαλεγμένων στελεχών από μέσο LB (LB-control) και τρία διαφορετικά DBPs (TCA, NaClO₂ και IAA). H: ανθεκτικά επιλεγμένα στελέχη σε υψηλές συγκεντρώσεις έκθεσης σε DBP που σταδιακά αυξήθηκαν σε επίπεδα MIC, L: ανθεκτικά επιλεγμένα στελέχη σε χαμηλές συγκεντρώσεις έκθεσης σε DBP (sub-MIC, 10 mg/ml). Τα επιδεικνυόμενα αποτελέσματα είναι σε ένα μέσο εις τριπλούν με ράβδο λάθους που υποδεικνύει τη σταθερά απόκλιση. Οι αστερίσκοι υποδεικνύουν στατιστικά σημαντικές ($p < 0,05$) αυξήσεις των MICs σε στελέχη ανθεκτικά στη σιπροφλοξασίνη επιλεγμένα σε χαμηλές συγκεντρώσεις έκθεσης σε DBPs συγκρινόμενα με αυτά που εξελίχθηκαν υπό υψηλές συγκεντρώσεις DBPs. Από το ευρισκόμενο στις βιβλιογραφικές αναφορές άρθρο (Li et al., 2016).

Σχεδιάγραμμα 8.4.3



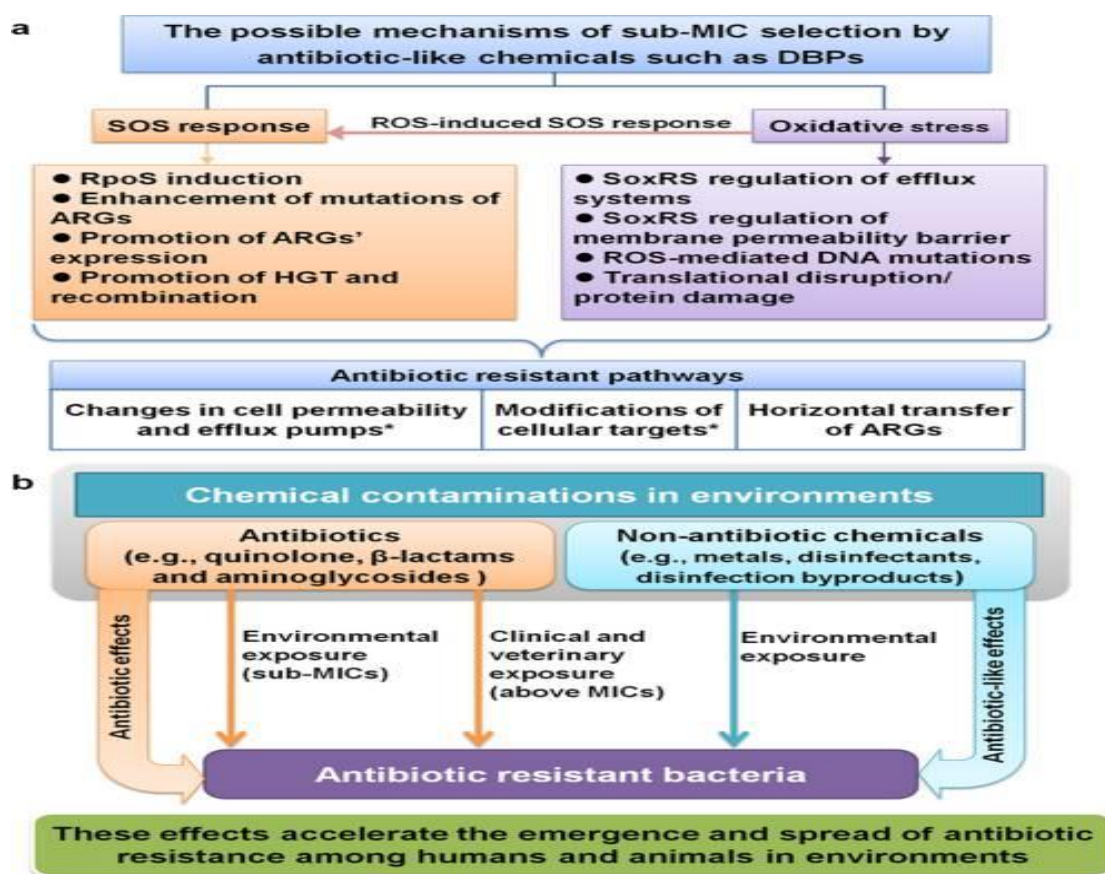
Αναγνωρισμένες γενετικές αλλαγές σε επιλεγμένα ανθεκτικά στελέχη υπό έκθεση σε χαμηλές (υπό-MIC) συγκεντρώσεις. Η ολική γονιδιωματική ανάλυση διεξήχθη σε 6 ατομικούς ανθεκτικούς κλώνους, συμπεριλαμβανομένων 3 στελεχών που εξελίχθηκαν υπό έκθεση σε NaClO₂ (10 mg/L) (a) και 3 στελεχών που εξελίχθηκαν υπό έκθεση σε IAA (10 mg/L) (b). Η κάλυψη αλληλουχίας για κάθε απομονωμένο στέλεχος επισημαίνεται, σύμφωνα με χρώμα, σε συγκεντρικές διαδρομές. Κάθε γενετική αλλαγή, αναπαραστηθείσα με χρωματισμένους κύκλους σύμφωνα με το απομονωμένο στέλεχος, σημειώνεται στην κατάλληλη γονιδιωματική θέση. Από το ευρισκόμενο στις βιβλιογραφικές αναφορές άρθρο (Li et al., 2016).

Σχεδιάγραμμα 8.4.4



Σύγκριση αναγνωρισμένων γενετικών αλλαγών σε DBP-επιλεγμένα ανθεκτικά στα αντιβιοτικά στελέχη υπό είτε υψηλές είτε χαμηλές συγκεντρώσεις έκθεσης. Τρεις ατομικοί ανθεκτικοί κλώνοι από κάθε κατάσταση επιλογής επιδεικνύονται από τρία διαφορετικά σύμβολα και είναι κωδικοποιημένοι με σύμβολα για να διαφοροποιηθούν τα NaClO₂, IAA και LB-επιλεγμένα στελέχη. (a) Αναγνωρισμένες γενετικές αλλαγές σε ανθεκτικά σε αντιβιοτικά στελέχη εξελίχθηκαν υπό έκθεση σε υψηλές DBPs συγκεντρώσεις έως επίπεδα MIC κατηγοριοποιήθηκαν σε τρεις κύριες λειτουργικές ομάδες για (i) δομή μεμβράνης και μεταφορά (ii) μεταγραφή και μετάφραση και (iii) άγνωστες λειτουργίες. (b) Αναγνωρισμένες γενετικές αλλαγές σε ανθεκτικά στα αντιβιοτικά στελέχη εξελιγμένα υπό συνεχή έκθεση σε χαμηλές DBPs συγκεντρώσεις (υπό-MIC, 10 mg/L) κατηγοριοποιήθηκαν σε τρεις κύριες λειτουργικές ομάδες για : (i) δομή μεμβράνης και μεταφορά (ii) μεταγλώττιση και μετάφραση, (iii) διαγονιδιακό αποστατήρα (IGS) και (iv) άγνωστες λειτουργίες. Δύο τυχαία επιλεγμένοι κλώνοι LBελέγχου έχουν τέσσερις αυθόρμητες μεταλλάξεις στο *ylbE* γονίδιο με ασαφή λειτουργία. Αναγνωρισμένες μεταλλάξεις σε αυτήν την μελέτη που δεν έχουν αναφερθεί ότι παίζουν ρόλο στην αντιβιοτική αντοχή στην αμοξυκιλλίνη ή την σιπροφλοξασίνη σημειώθηκαν με *. Από το ευρισκόμενο στις βιβλιογραφικές αναφορές άρθρο (Li et al., 2016).

Σχεδιάγραμμα 8.4.5



Υποτιθέμενοι μηχανισμοί υπό-MIC επιλογής αντοχής και συνεισφοράς ομοιαζόντων με αντιβιοτικά περιβαλλοντικών χημικών στην ανάδυση και διασπορά της αντιμικροβιακής αντοχής. (a) Πιθανοί μηχανισμοί επιλεκτικής αντιμικροβιακής αντοχής υπό υποανασταλτικές δόσεις από ομοιάζοντα με αντιβιοτικά χημικά όπως υποπροϊόντα απολύμανσης. Προηγούμενες μελέτες πάνω στα αντιβιοτικά (πχ κινολόνες, β-λακτάμες και αμινογλυκοσίδες) επιλογή αντοχής σε υποελάχιστα ανασταλτικά επίπεδα συγκέντρωσης (υπό-MIC) υποσημείωσαν συμμετοχή κυτταρικής SOS ρύθμισης και οξειδωτικών μονοπατιών απαντήσεως στο stress τα οποία συνεπώς επηρέασαν τους ρυθμούς μεταλλάξεων, την ΟΜΓ ή τον ανασυνδυασμό των γονιδίων που εμπλέκονται σε ποικίλα μονοπάτια αντιβιοτικής αντοχής (5). Οι αστερίσκοι υπέδειξαν τα αναγνωρισμένα σχετικά μονοπάτια αντιβιοτικής αντοχής στα DBP-επιλεγμένα ανθεκτικά στελέχη που αναφέρθηκαν από αυτή τη μελέτη. (b) Η υπόθεση των συνεισφορών των ομοιαζόντων με αντιβιοτικά χημικών στην ανάδυση και διασπορά της αντοχής στα αντιβιοτικά σε παγκόσμιες κλίμακες. Επιπρόσθετα στα αντιβιοτικά, μεγαλύτεροι αριθμοί και μεγαλύτερη ποικιλία ευρέως παρόντων ομοιαζόντων με αντιβιοτικά περιβαλλοντικών ρύπων, όπως μέταλλα ή DBPs, ατομικά ή ως μείγματα, μπορούν δυνητικά να επιλέξουν και εμπλουτίσουν την εκ νέου αντοχή στα αντιβιοτικά. Από το ευρισκόμενο στις βιβλιογραφικές αναφορές άρθρο (Li et al., 2016).

11. Μέτρα σε επίπεδο Ελληνικού Κράτους

11.1 Πώς αντιμετωπίζει το Ελληνικό Σύστημα Υγείας την ΜΑ

Έχει τεκμηριωθεί επιδημιολογικά ότι η ΜΑ αποτελεί σημαντικότατο κλινικό πρόβλημα στην Ελλάδα. Η αντιμετώπιση της αποτελεί την νούμερο 1 προτεραιότητα του ΠΟΥ για την Ελλάδα. Αυτό οφείλεται εκτός άλλων και στο γεγονός ότι διασπείρονται απειλές από τα διεθνή ταξίδια με τη μεταφορά πολυανθεκτικών και πανανθεκτικών μικροβίων (Nitsch-Osuch, 2017, van der Bij and Pitout, 2012), σε αναφορές που έχουν γίνει εις βάρος της Ελλάδας όπως αυτή στο BMJ (Saripanidis, 2017) και στο μεταναστευτικό πρόβλημα που αν και με την ευρεθείσα βιβλιογραφία δεν έχει μελετηθεί στην Ελλάδα, έχει μελετηθεί στην Ιορδανία και συνυπάρχει (Abbara et al., 2017). Μολαταύτα η ανταπόκριση του συστήματος υγείας είναι αποσπασματική καθώς οι δράσεις είναι μεμονωμένες σε επίπεδο φορέων ή ατόμων χωρίς συντονισμό. Υπάρχουν οι ευκαιρίες που είναι το πρόγραμμα του WHO για τη μικροβιακή αντοχή και η βούληση του να εναρμονιστεί το ελληνικό πρόγραμμα που προϋπήρχε με το δικό του, η δυνατότητα να διδαχτεί από τις επιτυχίες ή τις αποτυχίες άλλων χωρών, όπως η Κύπρος, το ΗΒ, η ΕΕ, οι USA και η Αυστραλία (Donker et al., 2017, Deak et al., 2016, Kelly et al., 2016, Jones et al., 2014, Hawkey et al., 2013, Kessel and Sharland, 2013, Papaevangelou et al., 2012). Μολαταύτα υπάρχει έλλειψη σχεδιασμού και οργάνωσης των υπηρεσιών υγείας στην Ελλάδα γενικότερα, και εν μέρει μπορεί αντίστοιχα η απουσία σωστής διαχείρισης της ΑΜΑ να οφείλεται σε αυτό, αλλά υπάρχουν και ιδιομορφίες του προβλήματος που αναστέλλουν τη θέση του ως προτεραιότητα:

Πολιτική βούληση: το θέμα είναι γνωστό στους γιατρούς οι οποίοι όμως, με εξαίρεση τους λοιμωξιολόγους, τους κλινικούς μικροβιολόγους και κάποιους γιατρούς ΜΕΘ, βλέπουν τις λοιμώξεις από πολυανθεκτικά μικρόβια ως αναμενόμενες και ως ένα αδύνατο να λυθεί φαινόμενο, εξαιτίας κυρίως ελλειπών εκπαίδευσης και αντανakλαστικών στην επιδημιολογία. Τείνουν να εστιάζουν σε μεμονωμένα περιστατικά τους όσον αφορά τη διάγνωση και θεραπεία της λοίμωξης αδιαφορώντας για την επιδημιολογία της και κατά συνέπεια για τη δημόσια υγεία, και κυρίως για την πρόληψη της επανεμφάνισης της λοίμωξης, της διασποράς της και της δημιουργίας ανθεκτικών στελεχών μικροβίων.

Το πολιτικό και διοικητικό σύστημα του τόπου αντιμετωπίζει τη ΜΑ ως φαινόμενο μικρής προτεραιότητας γιατί δεν υπάρχει επαρκής κάλυψη του θέματος στα ΜΜΕ και έτσι ο ελληνικός λαός είναι ανενήμερος σε αυτό το μείζον θέμα έτσι ώστε να μην υπάρχει πολιτική πίεση, που στη χώρα μας είναι κυρίως το πολιτικό κόστος. Επισημαίνεται ότι στις χώρες της Βόρειας Ευρώπης η ΑΜΑ απασχολεί συχνά την κοινή γνώμη.

Ο συνδυασμός των ανωτέρω συντείνει στην έλλειψη πολιτικής βούλησης τόσο σε επίπεδο διοίκησης των ιατρικών μονάδων όσο και σε επίπεδο πολιτικής εξουσίας, κυβέρνησης και αντιπολίτευσης.

Επιστημονική έρευνα: υπάρχει επιστημονικό ενδιαφέρον για την ΑΜΑ όπως προαναφέρθηκε και υπάρχουν πολλές ελληνικές ερευνητικές λοιμωξιολογικές και μικροβιολογικές ομάδες που δημοσιεύουν μελέτες σε επιστημονικά περιοδικά διεθνούς κύρους. Και πάλι όμως οι προσπάθειες είναι αποσπασματικές, σε επίπεδο μεμονωμένων ομάδων χωρίς κανένα συντονισμό. Επιπρόσθετα δεν απαντούν σε ερωτήματα που θα μπορούσαν να εξυπηρετήσουν το σχεδιασμό της Δημόσιας Υγείας καθώς ερευνούν ή απαντούν σε καθαρά κλινικά θέματα. Είναι σαφές ότι υπάρχουν ελλείψεις στην ελληνική αρθρογραφία καθώς αυτή τείνει να εστιάζει σε συγκεκριμένα θέματα και να παραλείπει εντελώς άλλα, πχ οι δημοσιεύσεις για την επιδημία από

Klebsiella pneumoniae που παράγει μεταλλοένζυμα τύπου VIM αλλά απουσιάζουν μελέτες για την κλινική σημασία αυτών των ενζύμων και τη μοριακή επιδημιολογία τους. Επίσης αναφέρεται ότι παρόλο που υπάρχει η τεχνογνωσία και η τεχνολογία όσον αφορά τη μοριακή μικροβιολογία, ο στόχος της κατανόησης του τρόπου διασποράς των μικροοργανισμών στα ελληνικά νοσοκομεία δεν είναι ενταγμένη λειτουργία στη διαχείριση ελέγχου των λοιμώξεων και δεν υπάρχει κανένα Κέντρο Αναφοράς (Τυποποίησης) για την τυποποίηση των μικροβιακών κλινικών στελεχών και τη διασπορά τους.

11.2 Υφιστάμενες δραστηριότητες

11.2.1 Η επιστημονική επιτροπή Νοσοκομειακών λοιμώξεων

Υπάρχει περισσότερα από 20 χρόνια και τα τελευταία 8 λειτουργεί ως Επιστημονική Επιτροπή του ΚΕ.ΕΛ.Π.ΝΟ. Έχει παράγει όλο το νομικό και διοικητικό υπόβαθρο για την αντιμετώπιση και διαχείριση της AMA και των νοσοκομειακών λοιμώξεων. Από αυτήν έχουν θεσπιστεί:

- οι Επιτροπές Νοσοκομειακών Λοιμώξεων που πρέπει να λειτουργούν σε κάθε νοσοκομείο καθώς και τη διαχείριση ανθρώπινου δυναμικού τους.

- η Νοσηλεύτρια Ελέγχου Λοιμώξεων σε κάθε νοσοκομείο και η περιγραφή της δουλειάς της.

- τα Κ.Υ.Ε.Ν.Λ. (Κέντρα Υποστήριξης Επιτροπών Νοσοκομειακών λοιμώξεων) που υποστηρίζουν τα νοσοκομεία της δικαιοδοσίας τους.

- τους κανονισμούς για την κατάλληλη χρήση των αντιβιοτικών, κυρίως με αυτά που βρίσκονται σε περιορισμό (προωθημένα) και χρειάζεται ειδικό έγγραφο για τη συνταγογράφηση τους.

- σειρά οδηγιών καλής πρακτικής όσον αφορά την υγιεινή των νοσοκομείων και την πρόληψη των λοιμώξεων για τις οποίες έχουν ενημερωθεί τα νοσοκομεία με ειδικά έγγραφα. Έχουν αποσταλεί:

- «κατευθυντήριες οδηγίες για την υγιεινή των χεριών και τη χρήση γαντιών στο νοσοκομείο»

- «κατευθυντήριες οδηγίες για την πρόληψη νοσοκομειακών λοιμώξεων που σχετίζονται με κατασκευαστικές εργασίες στο νοσοκομείο»

- «κατευθυντήριες οδηγίες για τη διαχείριση νοσοκομειακού ιματισμού»

- «κατευθυντήριες οδηγίες προφύλαξης προσωπικού κατά το χειρισμό νεκρών σωμάτων με μολυσματικά νοσήματα»

- «κατευθυντήριες οδηγίες για την προφύλαξη προσωπικού από λοιμώδη νοσήματα σε χώρους παροχής υπηρεσιών υγείας»

- «Κατευθυντήριες οδηγίες για τη διάγνωση και την εμπειρική θεραπεία των λοιμώξεων» που έχει δοθεί σε όλους τους κλινικούς γιατρούς.

Μολαταύτα τα πρακτικά αποτελέσματα αυτών των ενεργειών είναι πενιχρά, πχ Επιτροπές Νοσοκομειακών Λοιμώξεων έχουν συσταθεί και λειτουργούν σε λίγα νοσοκομεία, σε άλλα έχουν συσταθεί αλλά δε λειτουργούν, ενώ σε άλλα δεν υπάρχουν καν. Η Νοσηλεύτρια Ελέγχου Λοιμώξεων δεν υπάρχει καν στα περισσότερα νοσοκομεία. Όπου υπάρχουν αυτοί οι θεσμοί, δεν λαμβάνονται συνήθως υπόψιν οι γνωμοδοτήσεις τους από τις διευθύνσεις και τις διοικήσεις. Επίσης, η ορθολογική χρήση των προωθημένων αντιβιοτικών δεν υφίσταται ενώ η συμπλήρωση της λίστας τους είναι μάλλον τυπική παρά ουσιαστική.

Είναι πιθανό ότι η Επιστημονική επιτροπή έκανε λάθη και παραλείψεις στις προτεραιότητες, τις επιλογές και αποφάσεις και γενικά στη διαχείριση και οργάνωση της. Παρόλα αυτά η απουσία ενδιαφέροντος και πολιτικής βούλησης είναι τα κύρια αίτια για αυτή την ασυμφωνία αποφάσεων και εφαρμογής τους.

Τον τελευταίο χρόνο μετά από επίσκεψη κλιμακίου του ECDC και πρόταση του δημιουργήθηκε η Διατομεακή Επιτροπή για την Αντιμετώπιση της Μικροβιακής Αντοχής, οι οποία αποτελείται από αντιπροσώπους διαφόρων φορέων, με στόχο το συντονισμό των δράσεων και τη δημιουργία Εθνικού σχεδίου δράσης.

11.2.2 Τα Δίκτυα Επιτήρησης

Εκτός από το «Ελληνικό Δίκτυο Μελέτης της Μικροβιακής Αντοχής» λειτουργεί από το ΚΕΕΛΠΝΟ το «Σύστημα Έγκαιρης Ειδοποίησης για Νέους Μηχανισμούς Αντοχής» το οποίο διαχειρίζεται από το Εργαστήριο Μικροβιολογίας της ΕΣΔΥ και στηρίζεται στην ενεργητική ενημέρωση για δυνητική παρουσία καινούριων φαινοτύπων αντοχής (βάσει ανανεώσιμου πίνακα ανά χρόνο) και μελέτη των αντίστοιχων μικροοργανισμών. Είναι εθελοντικό και στηρίζεται στην οξυδέρκεια και το ενδιαφέρον των νοσοκομειακών μικροβιολόγων. Συμπληρώνει το «Δίκτυο Μελέτης της Μικροβιακής Αντοχής»(WHONET).

11.2.3 Η δραστηριότητα των Επιστημονικών Εταιριών

Υπάρχουν στη χώρα μας επιστημονικές εταιρίες με πολύ μεγάλη προσπάθεια στη συνεχή εκπαίδευση, στην έρευνα και τη διαμόρφωση οδηγιών και πρακτικών. Αυτές είναι οι εξής:

- Η «Ελληνική Εταιρία Ελέγχου Λοιμώξεων»
- Η «Ελληνική Εταιρία Κλινικής Μικροβιολογίας»
- Η «Ελληνική Εταιρία Χημειοθεραπείας»
- Η «Ελληνική Εταιρία Λοιμώξεων»
- Η «Ελληνική Μικροβιολογική Εταιρία»
- Η «Ελληνική Εταιρία Χειρουργικών Λοιμώξεων»
- Η «Ελληνική Εταιρία Παιδιατρικών Λοιμώξεων»
- Η «Ελληνική Εταιρία Ιατρικής Μυκητολογίας»

11.3 Υφιστάμενη Νομοθεσία

11.3.1 «Νόμοι, Υπουργικές Αποφάσεις και Εγκύκλιοι για την Αντιμετώπιση των Νοσοκομειακών Λοιμώξεων και της Μικροβιακής αντοχής»

«Νόμος 1579/1985 άρθρο 14:

Σύσταση της Κεντρικής Επιτροπής Ελέγχου Ενδοноσοκομειακών Λοιμώξεων στο Υπουργείο.

Καθορισμός του έργου της.

Σύσταση σε κάθε Νοσοκομείο Επιτροπής Ενδοноσοκομειακών Λοιμώξεων.

Νόμος 2519/1997 (ΦΕΚ 165 Α' 21-8-1997):

Μεταφορά της Κεντρικής Επιτροπής στο Κ.Ε.Σ.Υ..

Υπουργική Απόφαση Υ1/οικ. 5028/2001 (Φ.Ε.Κ. 831 Β' 29-06-2001):

Μεταφορά της Κεντρικής Επιτροπής στο Κ.Ε.Ε.Λ., με την ονομασία Επιστημονική Επιτροπή Νοσοκομειακών Λοιμώξεων (ΕΠ.Ε.Ν.Λ.).

Υπουργική Απόφαση Υ1/οικ 4234/2001 (ΦΕΚ 733 Β' 12-7-2001):

«Συγκρότηση Επιτροπών Νοσοκομειακών Λοιμώξεων στα Νοσοκομεία (Σύνθεση - Θητεία - Πρόεδρος - Αντιπρόεδρος - Νοσηλεύτρια Λοιμώξεων - Έργο - Αρμοδιότητες - Εσωτερικός Κανονισμός Λειτουργίας - Θεσμοθέτηση της Νοσηλεύτριας Επιτήρησης Λοιμώξεων (Ν.Ε.Λ.) - Προσόντα - Αρμοδιότητες».

Υπουργική Απόφαση ΓΠ/οικ 117039/2002 (ΦΕΚ 1520 Β' 4-12-2002):

«Τροποποίηση και συμπλήρωση Υπουργικών Αποφάσεων που αφορούν στα Κέντρα Υποστήριξης Επιτροπών Νοσοκομειακών Λοιμώξεων (Κ.Υ.Ε.Ν.Λ.)». Σκοπός - Αρμοδιότητες - Τρόπος Λειτουργίας - Κατανομή.

Υπουργική Απόφαση Υ1/Γπαν 50943/23-4-2007:

«Ορθολογική χρήση αντιβιοτικών»»

Η νομοθεσία αυτή που οφείλεται στη δράση της Επιστημονικής επιτροπής νοσοκομειακών λοιμώξεων θεωρητικά περιλαμβάνει πολλά κρίσιμα ζητήματα αλλά δεν εφαρμόζεται και δεν μπορεί να παραβλεφθεί και πάλι η έλλειψη πολιτικής βούλησης.

11.3.2 Κτηνιατρική Νομοθεσία για τη Διάθεση Κτηνιατρικών Φαρμάκων και Χρήση Αντιβιοτικών και άλλων Κτηνιατρικών Φαρμάκων

Το θέμα της υπερκατανάλωσης των αντιμικροβιακών στην Κτηνιατρική έχει σχέση με τις εξής ιδιαιτερότητες στην αρμόζουσα νομοθεσία:

Α. «Κτηνιατρική συνταγογραφία»: παρόλο που απαγορεύεται η πώληση κτηνιατρικών φαρμάκων χωρίς συνταγή κτηνιάτρου δεν εφαρμόζεται.

Β. «Άδεια πώλησης κτηνιατρικών φαρμάκων»: είναι νομοθετημένη –σε αντίθεση με την υπόλοιπη ΕΕ- η πώληση και διακίνηση κτηνιατρικών φαρμάκων και σε άλλους επιστήμονες ακόμα και με μη συναφές αντικείμενο, ακόμα και ιδιοκτήτες pet shop κα.

Γ. «Έλεγχος της εφαρμογής της κείμενης νομοθεσίας για την πώληση φαρμάκων (και η οποία αποτελεί εναρμόνιση με την αντίστοιχη κοινοτική), σχετικά με τη διακίνηση των κτηνιατρικών φαρμάκων. Ειδικότερα:

- Έως το 1997, ο νόμος 220 του 1973 και Π.Δ. 353 του 1974 καθορίζει ότι άδεια εμπορίας κτηνιατρικών φαρμάκων μπορούν να κατέχουν πτυχιούχοι κτηνίατροι, αλλά και γεωπόνοι, χημικοί, ιχθυολόγοι, δασολόγοι κ.λπ.

- Το 1997, ο νόμος, σε εναρμόνιση του κανονισμού 344, καθορίζει για πρώτη φορά σύμφωνα με ευρωπαϊκά πρότυπα τον Εγκεκριμένο Κτηνίατρο. Παραμένει ανενεργός. Αυτή η πρόταση χρειάζεται διευκρίνιση.

- Η Υπουργική Απόφαση 310584/98 ερμηνεύει τον 2538 και επιβάλλει την τήρηση αρχείων στους ιδιοκτήτες καταστημάτων εμπορίας κτηνιατρικών φαρμάκων.

- Νέα νομοθεσία ψηφίζεται το 2003 και υποχρεώνει τη σήμανση των ζώων και την τήρηση:

- Μητρώου φαρμακευτικής αγωγής της Μονάδας.

- Μητρώου Εκμετάλλευσης της Μονάδας [με παράλληλη σήμανση του κάθε ζώου (ενώτια)].

Στόχος αυτού του νόμου είναι βασικά η εξασφάλιση της ιχνηλασιμότητας στα προϊόντα της κτηνοτροφίας.

Συγκεκριμένα, ο Εγκεκριμένος Κτηνίατρος θα πρέπει κάθε φορά που επισκέπτεται τη μονάδα να ελέγχει και να καταγράφει:

- στο Μητρώο Φαρμακευτικής Αγωγής της Μονάδας τις κτηνιατρικές συνταγές, σε ποιο/ ποια ζώα (αριθμός ενωτίου) χορηγήθηκε η συγκεκριμένη αγωγή, την αιτία και το χρονικό διάστημα.

- στο Μητρώο Εκμετάλλευσης, όπου περιλαμβάνονται τα στοιχεία του ιδιοκτήτη, ο κωδικός εκτροφής και οι κωδικοί του κάθε ζώου.

Κάθε ζώο που σφάζεται φέρει έναν αριθμό ο οποίος αναφέρει τη χώρα προέλευσης (L για την Ελλάδα), το νομό, την εκτροφή, το είδος του ζώου (βοοειδή, αίγες, πρόβατα, χοίροι) και ο αριθμός του ζώου στην εκτροφή».

11.4 Στρατηγικός Σχεδιασμός

11.4.1 Όραμα

Η αναζήτηση λύσεων στα εγγενή προβλήματα της αντιμετώπισης της AMA, η διαχείριση και οργάνωση όλων των εμπλεκόμενων φορέων, η θέση ορθολογικών προτεραιοτήτων και εκτέλεση δράσεων, για την ελάττωση των συνεπειών της ακατάλληλης χρήσης των αντιβιοτικών ατομικά και δημόσια.

11.4.2 Αποστολή

Ο σχεδιασμός, η θεσμοθέτηση και η οργάνωση μιας πολυσύνθετης και ολοκληρωμένης πολιτικής για την πρόληψη και αντιμετώπιση των συνεπειών της AMA, καθώς και η εκτέλεση των αναγκαίων παρεμβάσεων, πολιτικών και νομοθετικών ρυθμίσεων, βάσει τεκμηριωμένων και στοχευμένων προγραμμάτων, μέσω ενός οριζόντιου, εξειδικευμένου, αποτελεσματικού και αποδοτικού υγειονομικού και κοινωνικού συστήματος δράσεων και επικοινωνίας.

11.4.3 Αναγκαίες Προϋποθέσεις Επίτευξης

- Η ενεργητική σύμπραξη όλων των φορέων, τόσο του Υπουργείου Υγείας και Κοινωνικής Αλληλεγγύης, όσο και των άλλων υπουργείων (Αγροτικής Ανάπτυξης και Τροφίμων κ.λπ.).

- Η αναζήτηση λύσεων στα λειτουργικά προβλήματα των νοσοκομείων, με κυριότερα τα εξής:

- Της εύρεσης και πρόσληψης νοσηλευτών.
- Της ενδυνάμωσης των μικροβιολογικών τμημάτων σε υποδομές και υπαλλήλους.
- Της ανάπτυξης θέσεων λοιμωξιολόγων σε όλα τα νοσοκομεία.

- Τέλος, άμεσα επείγοντα μέτρα που είναι απαραίτητα να ληφθούν στην έναρξη εκτέλεσης του σχεδίου είναι τα εξής:

- Απαγόρευση χορήγησης αντιβιοτικών από τα φαρμακεία χωρίς φυλασσόμενη συνταγή (εφαρμογή μηχανισμού ελέγχου).
- Σύστημα κυρώσεων στα νοσοκομεία για την παράβαση των υπουργικών αποφάσεων για την κατάλληλη χρήση των αντιβιοτικών και καταπολέμηση των λοιμώξεων.
- Προσωρινή απόσυρση κατηγοριών αντιβιοτικών για ένα ικανό χρονικό διάστημα στα νοσοκομεία όπου αναδύεται AMA πάνω από τα επιτρεπτά όρια.
- Άμεση εκτέλεση στα νοσοκομεία των οδηγιών για πρόληψη εξάπλωσης λοιμώξεων (δημιουργία χώρων απομόνωσης ασθενών με πολυανθεκτικά στελέχη).
- Έλεγχος της αλόγιστης χρήσης αντιβιοτικών στην κτηνοτροφία και στη γεωργία.

11.4.4 Σκοπός και Στόχοι

Σκοπός του παρόντος Εθνικού Σχεδίου Δράσης αποτελεί η μείωση της AMA έως το 2012 κατά 50%, καθώς και η συστηματική και διαχρονική προσπάθεια να πλησιάσει επίπεδο ανάλογο των Κρατών Μελών της υπόλοιπης ΕΕ.

Επιμέρους στόχοι για την επιτυχία του σκοπού αυτού είναι οι εξής:

- Η ολοκλήρωση του συστήματος παρακολούθησης και ελέγχου της μικροβιακής αντοχής και ειδικότερα η εγκατάσταση δικτύου τυποποίησης και επιτήρησης της εξάπλωσης των μικροοργανισμών.

- Η ανάπτυξη και εφαρμογή συστήματος παρακολούθησης και ελέγχου των νοσοκομειακών λοιμώξεων στα ελληνικά νοσοκομεία.
- Η εκτέλεση των πολιτικών κατάλληλης χρήσης των αντιβιοτικών τόσο στην ιατρική, όσο και εκτός ιατρικής (παράμετρος της οποίας είναι και η παρακολούθηση της κατανάλωσης αντιβιοτικών).
- Η εκτέλεση των πολιτικών πρόληψης και θεραπείας των λοιμώξεων και της εξάπλωσης των μικροοργανισμών και ειδικότερα ο τερματισμός της μετάδοσης από την κτηνοτροφία - γεωργία.
- Η ενθάρρυνση και ενδυνάμωση της έρευνας, που είναι αναγκαία για τη διερεύνηση των ζητημάτων που αφορούν στη μοριακή επιδημιολογία, στην κλινική αντιμετώπιση, στις οικονομικές και κοινωνικές προεκτάσεις της ΑΜΑ.
- Η σαφής και πλήρης πληροφόρηση, εκπαίδευση και κατάρτιση των επαγγελματιών υγείας καθώς και η ενημέρωση του γενικού πληθυσμού.

11.4.5 Αναμενόμενα Αποτελέσματα από την Εφαρμογή του Εθνικού Σχεδίου Δράσης

Η εμφάνιση, με αυξανόμενη επίπτωση, λοιμώξεων που οφείλονται σε ανθεκτικούς μικροοργανισμούς σε μία ή περισσότερες κατηγορίες αντιβιοτικών αποτελεί ένα σημαντικό κλινικό πρόβλημα, αλλά και πρόβλημα Δημόσιας Υγείας στις περισσότερες περιοχές του κόσμου.

Οι λοιμώξεις αυτές συχνά αφορούν περιστατικά που νοσηλεύονται σε νοσοκομεία (νοσοκομειακές λοιμώξεις ή λοιμώξεις σε χώρους παροχής υπηρεσιών υγείας) και συνήθως αποτελούν επιπλοκή νοσηλευτικής πράξης (καθετηριασμός, κα), χειρουργικής επέμβασης ή και θεραπευτικής αγωγής (π.χ. χορήγηση χημειοθεραπείας). Ειδική ομάδα είναι οι λοιμώξεις που παρουσιάζονται σε περιστατικά που νοσηλεύονται σε Μονάδες Εντατικής Θεραπείας (Μ.Ε.Θ.): τις λοιμώξεις αυτές τις προκαλούν συχνά πολυανθεκτικά ή και πανανθεκτικά βακτήρια, συνεπώς είναι ιδιαίτερα δυσίατες, όντας μια πολύ συχνή αιτία θνησιμότητας του ασθενή στη Μ.Ε.Θ.

Επισημαίνεται πάντως ότι λοιμώξεις από μικροοργανισμούς που εμφανίζουν αντοχή στα αντιβιοτικά παρουσιάζονται πλέον και εκτός νοσοκομείων, με τυπικά παραδείγματα:

- «Τα ανθεκτικά *E coli* που προκαλούν ουρολοιμώξεις».
- «Τους ανθεκτικούς στις μακρολίδες πνευμονιόκοκκο και στρεπτόκοκκους».
- «Τον MRSA της κοινότητας».

Υπάρχουν προφανείς άμεσες και έμμεσες συνέπειες της μικροβιακής αντοχής στα αντιβιοτικά στις υπηρεσίες υγείας.

Οι λοιμώξεις από μικρόβια που εμφανίζουν αντοχή στα συνήθη αντιβιοτικά κάνουν αναγκαία τη θεραπευτική αγωγή με αντιβιοτικά που είναι συχνότατα ακριβότερα, με συνέπεια την άμεση αύξηση του κόστους νοσηλείας. Επιπρόσθετα, η φαρμακοκινητική αυτών των αντιβιοτικών δεν είναι πάντα ιδανική, ή είναι τοξικότερα, άρα έχουν μικρότερη θεραπευτική αξία με συχνότερη την προοπτική αποτυχίας της φαρμακευτικής αγωγής.

Επιπρόσθετα, δεν παράγονται πια νέες ομάδες αντιβιοτικών. Η χαμηλή αποδοτικότητα της επένδυσης σε νέα αντιβιοτικά έχει αποτρέψει την φαρμακοβιομηχανία από την έρευνα σε σχετικούς τομείς. Αφού η χορήγηση αντιβιοτικών γίνεται εμπειρικά αρχικά, η παρουσία ανθεκτικών μικροβίων σε αντιβιοτικά που παραδοσιακά χορηγούνται εμπειρικά, θα έχει συνήθως ως αποτέλεσμα τη θεραπευτική αποτυχία.

Εξάλλου, η εκπόνηση σχημάτων εμπειρικής χημειοθεραπείας γίνεται συνήθως δύσκολη από την παρουσία μικροοργανισμών που εμφανίζουν αντοχή και έχει ως

αποτέλεσμα ένα φαύλο κύκλο χρήσης στα εμπειρικά σχήματα όλο και πιο προωθημένων αντιβιοτικών.

Η δυσκολία των λοιμώξεων από μικρόβια που εμφανίζουν αντοχή και οι θεραπευτικές αποτυχίες ανεβάζουν τη μέση διάρκεια νοσηλείας και συνεπώς τον επιπολασμό αυτών των λοιμώξεων με συνέπεια την αύξηση των ευκαιριών εξάπλωσης των μικροοργανισμών από περιστατικό σε περιστατικό και έτσι την παραγωγή φαύλου κύκλου αύξησης του αριθμού των λοιμώξεων γενικότερα και αυτών που οφείλονται σε μικροοργανισμούς που παρουσιάζουν αντοχή ειδικότερα.

Η αύξηση των λοιμώξεων και ο αυξημένος αριθμός θανάτων αυξάνει περαιτέρω τις ανάγκες του συστήματος υγείας σε προσωπικό (κυρίως νοσηλευτές, αλλά και γιατρούς και μάλιστα εξειδικευμένους επιδημιολόγους, μικροβιολόγους και λοιμωξιολόγους), σε χώρους (αυξημένος αριθμός περιστατικών και αυξημένες ανάγκες για απομόνωση κ.λπ.) και σε παρακλινικές εξετάσεις (μικροβιολογίας, απεικόνισης κ.λπ.) στο ήδη υπερχρεωμένο σύστημα περίθαλψης.

Επίσης, η αύξηση των λοιμώξεων και οι αυξημένοι θάνατοι συντελούν στην ελάττωση της εμπιστοσύνης των ασθενών προς το σύστημα περίθαλψης. Οι επιπτώσεις είναι επακόλουθες καταγγελίες, υποχρέωση καταβολής αποζημιώσεων, αλλά και η γενικότερη άσχημη προβολή του συστήματος υγείας στα ΜΜΕ και στο κοινωνικό σύνολο.

Τα επιδημιολογικά δεδομένα στην Ελλάδα εμφανίζουν επιπολασμό πολυανθεκτικών στελεχών της τάξεως του 30 - 60%, ώστε να επιβάλλεται η αντιμετώπισή τους. Σημειώνεται ακόμα ότι το κόστος αγωγής είναι κατά μέσο όρο πενταπλάσιο από το κόστος μιας απλής λοίμωξης, ενώ βάσει υπολογισμών ειδικών στο χώρο περίπου το 10% των περιστατικών στα νοσοκομεία προσβάλλονται από ενδονοσοκομειακές λοιμώξεις.

Με βάση τα προαναφερθέντα στοιχεία, εκτιμάται ότι από τους 2.036.052 συνολικά ασθενείς που πήραν εξιτήριο από τα ελληνικά νοσοκομεία (στοιχεία Ε.Σ.Υ.Ε. 2004) τα 203.605 περιστατικά έχουν επιπλακεί από κάποια ενδονοσοκομειακή λοίμωξη και συνεπώς έχουν παρατείνει τη νοσοκομειακή τους παραμονή (εκτιμάται ότι ο χρόνος συνολικής νοσηλείας σε αυτή την κατάσταση είναι διπλάσιος από το σύνηθες). Επιπλέον, βασιζόμενοι σε εκτίμηση δεδομένων από 9 μεγάλα νοσοκομεία ανά την χώρα (δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για όλη την επικράτεια) ο μέσος όρος νοσηλείας ασθενών στα νοσοκομεία της χώρας υπολογίζεται περίπου μεταξύ 4 και 5 ημερών. Καθώς το συχνότερο ημερήσιο κόστος νοσηλείας υπολογίζεται ότι προσεγγίζει τα 240 Ευρώ, το σύνηθες ετήσιο συνολικό κόστος νοσηλείας υπολογίζεται ότι προσεγγίζει περίπου μεταξύ των 1.954.609.920 Ευρώ και των 2.545.065.000 Ευρώ.

Με βάση την αποδοχή του γεγονότος ότι σε περίπτωση που συμβεί λοίμωξη σε ενδονοσοκομειακά περιστατικά ο μέσος χρόνος νοσηλείας διπλασιάζεται, εκτιμάται ότι το 10% των ασθενών που προσβάλλονται από τέτοια λοίμωξη νοσηλεύονται, περισσότερες από 4 - 5 ημέρες, για 4 - 5 ημέρες επιπλέον κατά μέσο όρο. Καθώς επίσης υπολογίζεται ότι το κόστος περίθαλψης περιστατικών από ενδονοσοκομειακές λοιμώξεις είναι τουλάχιστον πενταπλάσιο από το σύνηθες (τουλάχιστον 1.200 Ευρώ ημερήσιο κόστος νοσηλείας), υπολογίζεται ότι το συνολικό επιπλέον κόστος νοσηλείας ασθενών που τους προσβάλλουν ενδονοσοκομειακές λοιμώξεις προσεγγίζει ανάμεσα στα 977.304.960 Ευρώ και τα 1.221.631.200 Ευρώ. Στο προαναφερθέν κόστος δε συνεκτιμάται το κόστος της φαρμακευτικής αγωγής και των παράπλευρων συνεπειών, όπως καταγγελίες και καταβολές αποζημιώσεων.

Επιπρόσθετα των προαναφερθέντων, η θνησιμότητα και η παρατεταμένη διάρκεια νοσηλείας, άρα η απουσία από την εργασία, των ασθενών, παράγει τεράστιες και περιττές οικονομικές απώλειες για τη χώρα μας, οι οποίες αν και υπολογίζεται ότι προσεγγίζουν υψηλά επίπεδα κόστους, λόγω ανεπαρκών δεδομένων και

βιβλιογραφικής τεκμηρίωσης, δεν μπορούν αυτή τη στιγμή να μετρηθούν ακριβώς σε χρηματικές μονάδες.

Με την εκτέλεση του παρόντος Εθνικού Σχεδίου Δράσης προβλέπεται ελάττωση των περιστατικών ενδοноσοκομειακών λοιμώξεων κατά 50%, δηλαδή μία συνολική ελάττωση των ασθενών που εξέρχονται έχοντας παρατείνει το χρόνο νοσηλείας τους σε νοσοκομεία λόγω προσβολής από ενδοноσοκομειακές λοιμώξεις από 10% σε 5% του συνόλου, που θα ωφελήσει οικονομικά το κράτος στην τάξη των 488.652.480 Ευρώ - 610.815.600 Ευρώ.

Η ελάττωση των ασθενών που προσβλήθηκαν από ενδοноσοκομειακές λοιμώξεις κατά 50% προβλέπεται να ωφελήσει πολλαπλά οικονομικά και κοινωνικά το κράτος και την κοινωνία. Πιο ειδικά το κόστος φαρμάκων, η διαθεσιμότητα προσωπικού και υποδομών των νοσοκομείων για την εξυπηρέτηση άλλων ασθενών, η ελάττωση των μηνύσεων και των καταβολών αποζημιώσεων, θα συμβάλλουν στην ελάττωση του κόστους για το κράτος. Επιπρόσθετα, η ελάττωση της απώλειας ανθρώπινων πόρων από την αγορά εργασίας (λόγω της ελάττωσης του αριθμού ασθενών που παρατείνουν την παραμονή τους στα νοσοκομεία) όπως επίσης και η ελάττωση της θνησιμότητας που συμβαίνει παράλληλα με την ελάττωση των περιστατικών, έχουν ως αποτελέσματα πολλαπλάσια οφέλη στην παραγωγικότητα και στο Α.Ε.Π.

11.5 «Άξονες και Δράσεις του Εθνικού Σχεδίου Δράσης»

«1^{ος} Άξονας: Έρευνα – Τεκμηρίωση

- Δράση 1: Έρευνα.
- Δράση 2: Ανάλυση και Υιοθέτηση Δεικτών Παρακολούθησης της Μικροβιακής Αντοχής και των Νοσοκομειακών Λοιμώξεων.
- Δράση 3: Καταγραφή της Κατανάλωσης Αντιβιοτικών.
- Δράση 4: Επιτήρηση της Μικροβιακής Αντοχής.
- Δράση 5: Επιτήρηση Νοσοκομειακών Λοιμώξεων.
- Δράση 6: Καταγραφή Μικροβιακής Αντοχής και Χρήσης Αντιβιοτικών στην Κτηνοτροφία, στη Γεωργία και στα Τρόφιμα.

2^{ος} Άξονας: Ενημέρωση - Εκπαίδευση

- Δράση 1: Πρόληψη της Διασποράς (Infection Control).
- Δράση 2: Ενημέρωση – Ευαισθητοποίηση Εμπλεκόμενων Φορέων.

3^{ος} Άξονας: Πολιτικές και Μέτρα

- Δράση 1: Πολιτική Χρήσης Αντιβιοτικών στον Άνθρωπο.
- Δράση 2: Διοικητικά Μέτρα – Συντονισμός Φορέων.

11.5.1 1ος Άξονας: Έρευνα - Τεκμηρίωση

Δράση 1: Έρευνα

Περιγραφή

Προώθηση της εφαρμοσμένης έρευνας, ώστε να εξασφαλιστεί η απαραίτητη γνώση για την αποτελεσματική αντιμετώπιση της ΑΜΑ και την ορθολογική ανάπτυξη και εφαρμογή του Εθνικού Σχεδίου Δράσης.

Στόχοι

- Η συλλογή και τήρηση στοιχείων που αφορούν στην κατά αιτία θνησιμότητα και νοσηρότητα από ΑΜΑ.
- Η παροχή αξιόπιστων και έγκυρων δεδομένων για τη χάραξη ορθολογικής εθνικής πολιτικής για την αντιμετώπιση της μικροβιακής αντοχής, σε συναρμόδιους φορείς.

- Ο καθορισμός πληθυσμιακών ομάδων που βρίσκονται σε μεγαλύτερο κίνδυνο.

- Η τροφοδότηση της πληροφοριακής - γεωγραφικής βάσης του Υγειονομικού Χάρτη με τα απαραίτητα δεδομένα και δείκτες.

Ενέργειες Υλοποίησης

- Δημιουργία συμβουλίου έρευνας για τη μικροβιακή αντοχή, από εκπροσώπους των ερευνητικών ομάδων που δραστηριοποιούνται στο αντικείμενο, με στόχο την ιεράρχηση και το συντονισμό των ερευνητικών προσπαθειών.

- Συντονισμός με το Κεντρικό Συμβούλιο Υγείας, τη Γενική Γραμματεία Έρευνας και Τεχνολογίας και τους άλλους φορείς που χρηματοδοτούν την έρευνα.

- Συντονισμός με το Ίδρυμα Κρατικών Υποτροφιών για τη χορήγηση ερευνητικών και εκπαιδευτικών υποτροφιών.

Τα βασικά επιστημονικά αντικείμενα για τα οποία απαιτείται συνεχής ερευνητική προσπάθεια είναι:

- Ανάπτυξη της (μοριακής) μεθοδολογίας για την:

- Τυποποίηση των μικροοργανισμών που επιπολάζουν στη χώρα μας.

- Μελέτη της μοριακής βάσης της αντοχής.

- Εργαστηριακή διάγνωση των (νέων) μηχανισμών αντοχής.

- Μελέτες αξιολόγησης μέτρων πρόληψης της διασποράς (Infection control).

- Ανάπτυξη και αξιολόγηση θεραπευτικών στρατηγικών αντιμετώπισης των λοιμώξεων που επιπολάζουν στην Ελλάδα.

- Οργάνωση κλινικών δοκιμών σε θέματα, όπως: παράγοντες κινδύνου λοίμωξης από πολυανθεκτικά μικρόβια, αλγόριθμοι θεραπείας, φαρμακοδυναμική, πολιτική χρήσης αντιβιοτικών κ.ά.

Φορείς Υλοποίησης

Συντονισμός: Διατομεακή Επιτροπή για την Αντιμετώπιση της Μικροβιακής Αντοχής.

Συμμετέχοντες: Επιστημονικές εταιρίες, εκπρόσωποι ερευνητικών ομάδων, Γενική Γραμματεία Έρευνας και Τεχνολογίας, Ίδρυμα Κρατικών Υποτροφιών.

Χρονοδιάγραμμα

2008 - 2009: Συγκρότηση συμβουλίου έρευνας.

2009 - 2012: Εκπόνηση ερευνητικών προγραμμάτων.

Δράση 2: Ανάλυση και Υιοθέτηση Δεικτών Παρακολούθησης της Μικροβιακής Αντοχής και των Νοσοκομειακών Λοιμώξεων

Περιγραφή

Η μικροβιακή αντοχή στα αντιβιοτικά είναι ένα εξαιρετικά πολύπλοκο φαινόμενο, που αφορά σε πολλά είδη μικροοργανισμών, με πολυποικίλους μηχανισμούς αντοχής που προκαλούν πολλά είδη λοιμώξεων σε πολλούς διαφορετικούς χώρους εντός και εκτός νοσοκομείων. Συνεπώς, η παρακολούθηση τόσο της επιδημιολογίας της αντοχής στα αντιβιοτικά, όσο και της πορείας των μέτρων που λαμβάνονται για την περιστολή της, απαιτούν την υιοθέτηση και χρησιμοποίηση περισσότερων του ενός ενδιάμεσων και τελικών δεικτών. Οι δείκτες αυτοί θα είναι δείκτες επίπτωσης που θα αφορούν στο μέγεθος του προβλήματος ή δείκτες επιπολασμού που θα αφορούν σε αναλογίες. Γενικοί δείκτες ή ειδικοί δείκτες που θα αφορούν σε συγκεκριμένα προβλήματα.

Κριτήρια για την επιλογή των δεικτών αυτών είναι:

- Η εγκυρότητα/ χρησιμότητά τους.

- Η αντιπροσωπευτικότητά τους.

- Η πρακτικότητα/ δυνατότητα συλλογής και παρακολούθησής τους.

Ειδικότερα, θα υιοθετηθούν δείκτες που θα αφορούν σε:

Μικροοργανισμούς - στόχους, όπως π.χ. ο MRSA ή η πολυανθεκτική *Klebsiella pneumoniae*.

Δείκτες Επιπολασμού, όπως ως παράδειγμα αναφέρονται:

Το ποσοστό των κλινικών στελεχών *P. aeruginosa* που ανευρίσκονται ανθεκτικές στις καρβαπενέμες ή και σε κάποιο ή κάποια άλλα αντιβιοτικά.

Το ποσοστό των κλινικών στελεχών *Klebsiella pneumoniae* που ανευρίσκονται ανθεκτικές στις καρβαπενέμες ή και σε κάποιο ή κάποια άλλα αντιβιοτικά σε ασθενείς σε Μ.Ε.Θ.

Δείκτες Επίπτωσης όπως ως παράδειγμα αναφέρονται:

Ο αριθμός των λοιμώξεων από πολυανθεκτικό *Acinetobacter* ανά 1.000 ημέρες νοσηλείας.

Ο αριθμός των λοιμώξεων από MRSA ανά 1.000 εγχειρήσεις.

Λοιμώξεις, όπως λοιμώξεις στη Μ.Ε.Θ., λοιμώξεις χειρουργικού τραύματος κ.λπ.

Δείκτες Επιπολασμού, που θα προέρχονται από καταγραφές επιπολασμού.

Δείκτες Επίπτωσης, όπως ως παράδειγμα αναφέρονται:

Αριθμός πνευμονιών ανά 1.000 ημέρες στον αναπνευστήρα.

Αριθμός ουρολοιμώξεων ανά 1.000 ημέρες καθετηριασμού της κύστης.

Αριθμός λοιμώξεων ανά 10.000 ημέρες νοσηλείας (Γενικός Δείκτης).

Πρακτικές - στόχους, όπως η υγιεινή των χειρών.

Δείκτες κατανάλωσης αντιβιοτικών.

Παραμέτρους, όπως η θνητότητα των λοιμώξεων, ο μέσος χρόνος νοσηλείας, το κόστος, κ.λπ.

Ενέργειες Υλοποίησης

- Η απόφαση για την υιοθέτηση των κατάλληλων δεικτών θα γίνει με την οργάνωση Σεμιναρίων Εργασίας στην αρχή του προγράμματος.

- Στο Σεμινάριο Εργασίας θα μετέχουν όλες οι σχετικές επιστημονικές εταιρίες, οι επιστημονικές ομάδες που δραστηριοποιούνται στον τομέα της αντοχής και των λοιμώξεων, το ΚΕ.ΕΛ.Π.ΝΟ. (Γραφείο Νοσοκομειακών Λοιμώξεων), η Γενική Διεύθυνση Υγείας, το Υπουργείο Υγείας και Κοινωνικής Αλληλεγγύης, καθώς και Επιδημιολόγοι από τους αντίστοιχους τομείς των Α.Ε.Ι. που έχουν ενδιαφέρον στο θέμα.

Δράση 3: Καταγραφή της Κατανάλωσης Αντιβιοτικών

Περιγραφή

Συλλογή των δεδομένων κατανάλωσης αντιβιοτικών στην κοινότητα και στα νοσοκομεία, σύμφωνα με τις οδηγίες της βάσης δεδομένων του Εθνικού Οργανισμού Φαρμάκων. Επέκταση της συλλογής δεδομένων με τα αντιμυκητικά, αντιφυματικά και αντιικά φάρμακα.

Στόχοι

- Σχεδιασμός και ανάπτυξη ολοκληρωμένου συστήματος καταγραφής δεδομένων κατανάλωσης αντιβιοτικών στο γενικό πληθυσμό και στα νοσοκομεία της χώρας.

- Διασφάλιση αξιοπιστίας, πληρότητας και εγκυρότητας των δεδομένων.

- Ορθολογική χρήση δεδομένων, για άσκηση πολιτικής στην καταπολέμηση της αλόγιστης χρήσης αντιβιοτικών.

Ενέργειες Υλοποίησης

- Συνεργασία με τον Εθνικό Οργανισμό Φαρμάκων για βελτίωση της συλλογής δεδομένων με δυνατότητα κατανομής ανά γεωγραφική περιοχή.

- Ανάπτυξη συστήματος συλλογής δεδομένων στα δημόσια και ιδιωτικά θεραπευτήρια της χώρας, ανά τρίμηνο.

- Ανάπτυξη του συστήματος αξιολόγησης της εγκυρότητας των δεδομένων με αφαίρεση των παράλληλων εξαγωγών.

- Αξιολόγηση της νοσοκομειακής κατανάλωσης με συλλογή των δεδομένων κατανάλωσης αντιβιοτικών στα νοσοκομεία από τα νοσοκομειακά φαρμακεία σε τριμηνιαία βάση.

- Καταγραφή της χειρουργικής χημειοπροφύλαξης στα νοσοκομεία κατά τους μήνες Μάρτιο, Ιούνιο και Νοέμβριο κάθε έτους, και αντίστοιχη επεξεργασία από το Γραφείο Νοσοκομειακών Λοιμώξεων του Κέντρου Ελέγχου και Πρόληψης Νοσημάτων.

- Δημιουργία μηχανισμού αξιολόγησης των δεδομένων και αποστολής των συμπερασμάτων και παρατηρήσεων, στους τοπικούς φορείς και στα νοσοκομεία (feedback).

- Ανάπτυξη πληροφοριακής βάσης για την άμεση καταχώρηση των δεδομένων. Φορείς Υλοποίησης

Συντονισμός: Γραφείο Νοσοκομειακών Λοιμώξεων (ΚΕ.ΕΛ.Π.ΝΟ.), σε συνεργασία με την Επιστημονική Επιτροπή Νοσοκομειακών Λοιμώξεων (ΚΕ.ΕΛ.Π.ΝΟ.).

Γενικός Επιστημονικός Φορέας: Ελληνική Εταιρία Χημειοθεραπείας, Ελληνική Εταιρία Λοιμώξεων.

Συμμετέχοντες: Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων, νοσοκομειακά φαρμακεία, Πανελλήνιος Φαρμακευτικός Σύλλογος.

Χρονοδιάγραμμα

2008 - 2009: Ανάπτυξη μεθοδολογίας και σχεδιασμού συστήματος συλλογής δεδομένων.

Δράση 4: Επιτήρηση της Μικροβιακής Αντοχής

Περιγραφή

Επέκταση του Ελληνικού Δικτύου Μελέτης της Μικροβιακής Αντοχής (WHONET), ώστε να συμπεριλάβει και τα περιφερειακά νοσοκομεία της χώρας, με τη συμμετοχή τουλάχιστον ενός νοσοκομείου, (κατά προτίμηση του μεγαλύτερου) ανά νομό.

Στόχοι

- Συστηματική καταγραφή και επιτήρηση των κρουσμάτων ΑΜΑ.
- Αναβάθμιση της ποιότητας των εργαστηριακών ελέγχων.
- Λειτουργική και ηλεκτρονική διασύνδεση των εμπλεκόμενων υπηρεσιών.
- Συντήρηση τραπεζών πολυανθεκτικών στελεχών, καθώς και (ηλεκτρονικής) βάσης δεδομένων μικροβιακών κλώνων.

Ενέργειες Υλοποίησης

- Αναβάθμιση των μικροβιολογικών εργαστηρίων, όπου αυτό κριθεί αναγκαίο σε προσωπικό, χώρους, υλικοτεχνική υποδομή.

- Έναρξη διαδικασιών διαπίστευσης (accreditation) με άμεση και υποχρεωτική εφαρμογή εξωτερικού και εσωτερικού ποιοτικού ελέγχου.

- Εναρμόνιση των εργαστηριακών μεθόδων των μικροβιολογικών εργαστηρίων (τήρηση βιβλίου μεθόδων).

- Μηχανοργάνωση και σύνδεση των νοσοκομείων και των εργαστηρίων στο διαδίκτυο, ώστε να είναι δυνατή η ανταλλαγή δεδομένων και πληροφοριών σε πραγματικό χρόνο.

- Επέκταση του δικτύου και στην επιτήρηση των μυκήτων.

- Διασύνδεση του δικτύου με αντιπροσωπευτικά (γεωγραφικά) ιδιωτικά διαγνωστικά κέντρα για την καταγραφή της αντοχής σε εξωνοσοκομειακό επίπεδο (κοινότητα). Σαν δείκτες καταγραφής της αντοχής στην κοινότητα θα

χρησιμοποιηθούν το E.coli και οι Streptococcus pyogenes και pneumoniae και ο CA-MRSA.

- Περαιτέρω ανάπτυξη του μηχανισμού της ανατροφοδότησης των νοσοκομείων με τα συμπεράσματα της επιτήρησης.

- Δημιουργία Κέντρων Αναφοράς (τυποποίησης) και διασύνδεσή τους σε δίκτυο με το σύστημα επιτήρησης της αντοχής και το σύστημα άμεσης ενημέρωσης, με στόχο την παρακολούθηση του τρόπου διασποράς των διαφόρων μικροβιακών κλώνων στα νοσοκομεία, αλλά και στην κοινότητα, τη διευκρίνιση επιδημικών επεισοδίων, καθώς και την ταυτοποίηση νέων μηχανισμών αντοχής και τη μελέτη του τρόπου εξέλιξης των διαφόρων κλώνων πολυανθεκτικών μικροοργανισμών.

Ειδικότερα, και με βάση τα τρέχοντα επιδημιολογικά δεδομένα, προτείνεται η δημιουργία Κέντρων Αναφοράς για:

- σταφυλοκόκκους.
- εντεροκόκκους.
- πνευμονιοκόκκους και στρεπτοκόκκους.
- εντεροβακτηριακά.
- αζυμωτικά Gram αρνητικά βακτηρίδια.
- μυκοβακτηρίδια.
- αναερόβια.
- μύκητες.

Τονίζεται ότι τα κέντρα αναφοράς είναι επιπρόσθετα των όσων λειτουργούν ήδη για τα γενικότερα ζητήματα Δημόσιας Υγείας, όπως του μηνιγγιτιδοκόκκου, του γονόκοκκου, της λεγιωνέλας, της σαλμονέλας - σιγκέλας κ.λπ.

- Διασύνδεση των Κέντρων Αναφοράς με το Κεντρικό και τα Περιφερειακά Εργαστήρια Δημόσιας Υγείας.

- Επισημοποίηση και επέκταση του συστήματος άμεσης ενημέρωσης για την εμφάνιση νέων μηχανισμών αντοχής, καθώς και επιδημιών από πολυανθεκτικά μικρόβια και διασύνδεσή του με το δίκτυο WHONET και το δίκτυο Κέντρων Αναφοράς.

- Επέκτασή του στην πρωτοβάθμια περίθαλψη (διαγνωστικά κέντρα) για την ειδική επιτήρηση επιδημιολογικά και κλινικά σημαντικών αντοχών, όπως οι ESBP στην κοινότητα και ο CA-MRSA.

Φορείς Υλοποίησης

Γενικός Επιστημονικός Φορέας: Ελληνική Μικροβιολογική Εταιρία, Ελληνική Εταιρία Κλινικής Μικροβιολογίας, Ελληνική Εταιρία Λοιμώξεων, Ελληνική Εταιρία Ελέγχου Λοιμώξεων, Ελληνική Εταιρία Χημειοθεραπείας. Ελληνικό Δίκτυο Μελέτης της Μικροβιακής Αντοχής (WHONET)

Συντονισμός: Εργαστήριο Μικροβιολογίας Ε.Σ.Δ.Υ., σε συνεργασία με το Γραφείο Νοσοκομειακών Λοιμώξεων ΚΕ.ΕΛ.Π.ΝΟ. και την Επιστημονική Επιτροπή Νοσοκομειακών Λοιμώξεων (ΚΕ.ΕΛ.Π.ΝΟ.).

Συμμετοχή: μικροβιολογικά εργαστήρια μονάδων παροχής υγείας, ιδιωτικά διαγνωστικά κέντρα, Ε.Κ.ΕΠ.Υ.

Σύστημα Έγκαιρης Ειδοποίησης

Συντονισμός: Εργαστήριο Μικροβιολογίας Ε.Σ.Δ.Υ., σε συνεργασία με το Γραφείο Νοσοκομειακών Λοιμώξεων ΚΕ.ΕΛ.Π.ΝΟ. και την Επιστημονική Επιτροπή Νοσοκομειακών Λοιμώξεων (ΚΕ.ΕΛ.Π.ΝΟ.).

Συμμετοχή: μικροβιολογικά εργαστήρια μονάδων παροχής υγείας, ιδιωτικά διαγνωστικά κέντρα, Ε.Κ.ΕΠ.Υ.

Χρονοδιάγραμμα

2008 - 2009: Σχεδιασμός συστημάτων συλλογής δεδομένων.

2009: Ενεργοποίηση συστημάτων συλλογής.

Δράση 5: Επιτήρηση Νοσοκομειακών Λοιμώξεων

Περιγραφή

Σχεδιασμός, ανάπτυξη και υλοποίηση συστήματος έγκαιρης καταγραφής και επιτήρησης των νοσοκομειακών λοιμώξεων.

Στόχοι

- Συνεχής και συστηματική καταγραφή των ενδονοσοκομειακών λοιμώξεων.
- Ανταλλαγή δεδομένων με αντίστοιχα ευρωπαϊκά δίκτυα.

Ενέργειες Υλοποίησης

- Καθιέρωση συστήματος μελετών επιπολασμού.
- Διενέργεια μελετών επιπολασμού νοσοκομειακών λοιμώξεων σε εθνική κλίμακα. Οι μελέτες αυτές θα γίνονται ανά 6μηνο για 3 χρόνια και από τα συμπεράσματα που θα εξαχθούν θα καθορισθεί το πλαίσιο καταγραφής και αναφοράς νοσοκομειακών λοιμώξεων στο μέλλον.

• Διασύνδεση με διάφορες ευρωπαϊκές πρωτοβουλίες στο αντικείμενο (HELIX, IPSE κ.ά.).

- Καθιέρωση συστήματος συνεχούς καταγραφής:

- Των νοσοκομειακών λοιμώξεων στις Μ.Ε.Θ. όλης της χώρας (κυρίως της πνευμονίας της σχετιζόμενης με τον αναπνευστήρα και των βακτηριαμιών). Προτείνεται η καταγραφή με το σύστημα επιτήρησης ανά μονάδα (unit based surveillance).
- Των βακτηριαμιών από τα μικροβιολογικά εργαστήρια των νοσοκομείων και τις νοσηλεύτριες νοσοκομειακών λοιμώξεων. Ανάπτυξη δεικτών επίπτωσης (αρ. βακτηριαμιών ανά 100.000 εισαγωγές).
- Των λοιμώξεων εγχειρητικού πεδίου.

Φορείς Υλοποίησης

Γενικός Επιστημονικός Φορέας: Ελληνική Εταιρία Λοιμώξεων, Ελληνική Εταιρία Ελέγχου Λοιμώξεων, Ελληνική Εταιρία Χημειοθεραπείας, Παιδιατρική Εταιρία Λοιμώξεων, Εταιρία Χειρουργικών Λοιμώξεων, Ελληνική Μικροβιολογική Εταιρία, Ελληνική Εταιρία Κλινικής Μικροβιολογίας, Ελληνική Εταιρία Ιατρικής Μυκητολογίας.

Συντονισμός: Γραφείο Νοσοκομειακών Λοιμώξεων ΚΕ.ΕΛ.Π.ΝΟ., σε συνεργασία με την Επιστημονική Επιτροπή Νοσοκομειακών Λοιμώξεων (ΚΕ.ΕΛ.Π.ΝΟ.).

Συμμετέχοντες: Επιτροπές Νοσοκομειακών Λοιμώξεων, Εθνικό Κέντρο Επιχειρήσεων Υγείας (Ε.Κ.ΕΠ.Υ.).

Χρονοδιάγραμμα

2008 - 2009: Σχεδιασμός συστήματος συλλογής δεδομένων.

2009: Ενεργοποίηση συστήματος συλλογής.

Δράση 6: Καταγραφή Μικροβιακής Αντοχής και Χρήσης Αντιβιοτικών στην Κτηνοτροφία, στη Γεωργία και στα Τρόφιμα

Περιγραφή

Σχεδιασμός, ανάπτυξη και υλοποίηση συστήματος καταγραφής της μικροβιακής αντοχής και της χρήσης των αντιβιοτικών στην κτηνοτροφία, στη γεωργία και στα τρόφιμα.

Στόχοι

- Συστηματική καταγραφή της αντοχής των μικροβίων στην κτηνοτροφία, στη γεωργία και σε άλλα εκτός ιατρικής πεδία.
- Συλλογή έγκυρων, αξιόπιστων δεδομένων για την κατανάλωση αντιβιοτικών στην κτηνιατρική και σε άλλες μη ανθρώπινες πηγές.

Ενέργειες Υλοποίησης

Επιτήρηση

- Δημιουργία δικτύου καταγραφής της αντοχής των μικροβίων στην κτηνοτροφία, στη γεωργία και στα άλλα εκτός ιατρικής πεδία.
- Καταγραφή της υποδομής (εκτροφές κ.λπ.).
- Καταγραφή του τρόπου διακίνησης των προϊόντων (εκτροφές - σφαγεία – επεξεργασία πώληση).
- Καταγραφή του τρόπου διακίνησης αντιβιοτικών.
- Δημιουργία υποδομής για μοριακή τυποποίηση και παρακολούθηση της διασποράς των ανθεκτικών μικροοργανισμών και των μηχανισμών αντοχής.

Έλεγχος της χρήσης αντιβιοτικών

- Καταγραφή της κατανάλωσης αντιβιοτικών στην κτηνιατρική και άλλες μη ανθρώπινες πηγές.
- Έλεγχος της εφαρμογής της ευρωπαϊκής οδηγίας για τη μη χρήση αντιμικροβιακών ουσιών ως αυξητικού παράγοντα στην κτηνιατρική και άλλες μη ανθρώπινες χρήσεις.
- Δημιουργία μηχανισμού ελέγχου της χρήσης των αντιβιοτικών στα ζώα, π.χ. βιβλιάριο υγείας (υπάρχει νομοθετικό πλαίσιο, αλλά δε χρησιμοποιείται).

Φορείς Υλοποίησης

Συντονισμός: Εργαστήριο Μικροβιολογίας, Κτηνιατρική Σχολή Α.Π.Θ.

Συμμετέχοντες: Κτηνιατρικές Σχολές, Τομέας Κτηνιατρικής, Εθνική Σχολή Δημόσιας Υγείας, Υπουργείο Αγροτικής Ανάπτυξης και Τροφίμων, κτηνιατρικά εργαστήρια, Ινστιτούτο Κτηνιατρικών Ερευνών Θεσσαλονίκης (Ι.Κ.Ε.Θ.), Εθνικό Ίδρυμα Αγροτικής Έρευνας (ΕΘ.Ι.Α.Ε.), Κέντρο Ελέγχου και Πρόληψης Νοσημάτων (ΚΕ.ΕΛ.Π.ΝΟ.).

Χρονοδιάγραμμα

2008 - 2009: Σχεδιασμός συστήματος συλλογής δεδομένων.

2009: Έναρξη του συστήματος συλλογής.

11.5.2 2ος Άξονας: Ενημέρωση - Εκπαίδευση

Δράση 1: Πρόληψη της Διασποράς

(Infection Control)

Περιγραφή

Ενημέρωση και ευαισθητοποίηση των επαγγελματιών υγείας, ασθενών και συνοδών τους στις πρακτικές και συμπεριφορές πρόληψης της διασποράς των ενδοноσοκομειακών λοιμώξεων.

Στόχοι

- Παροχή έγκυρης και αξιόπιστης ενημέρωσης για τους τρόπους και τα μέσα πρόληψης διασποράς των λοιμώξεων.

- Περιορισμός της διασποράς των ενδοноσοκομειακών λοιμώξεων.

Ενέργειες Υλοποίησης

- Ενεργοποίηση των «Κατευθυντηρίων Οδηγιών για την Υγιεινή στους χώρους Παροχής Υγείας και την Πρόληψη των Λοιμώξεων». Διαδικασίες ελέγχου και παρακολούθησης της εφαρμογής τους.

- Αναπροσαρμογή των κατευθυντηρίων οδηγιών ανά 2 χρόνια με βάση τις παρατηρήσεις και τα σύγχρονα επιδημιολογικά δεδομένα.

- Ανάπτυξη και προσαρμογή των οδηγιών για «Απομόνωση Ασθενών με Λοίμωξη, Είδη Απομόνωσης, Εφαρμογές» στην ελληνική πραγματικότητα.

- Οδηγίες για cohorting.

- Διασύνδεση της λειτουργίας των μέτρων υγιεινής και πρόληψης των λοιμώξεων στα νοσοκομεία με βάση τα δεδομένα από τη μοριακή διερεύνηση του τρόπου διασποράς.

- Ανασκόπηση των νοσηλευτικών πρακτικών και προσαρμογή τους στα δημόσια και ιδιωτικά νοσηλευτικά ιδρύματα.
- Έκδοση γραπτών οδηγιών προς τους επαγγελματίες υγείας.
- Εφαρμογή προγράμματος για την αποτελεσματική υγιεινή των χεριών με τη χρήση αλκοολικού διαλύματος αντισηπτικού για το ιατρονοσηλευτικό προσωπικό.
- Τοποθέτηση των dispenser σε κάθε κρεβάτι.
- Ενημέρωση επισκεπτών.
- Διενέργεια (κυλιόμενων) σεμιναρίων για ενημέρωση στις κατευθυντήριες οδηγίες για τους κανόνες υγιεινής στα νοσοκομεία.
- Προσαρμογή των παραπάνω ανά νοσοκομείο. Ειδικότερα:
 - Συντονισμός της Επιτροπής Νοσοκομειακών Λοιμώξεων με τη νοσηλευτική υπηρεσία, για ανασκόπηση των νοσηλευτικών πρακτικών.
 - Συντονισμός της Επιτροπής Νοσοκομειακών Λοιμώξεων με την Τεχνική Υπηρεσία για προσδιορισμό και επίλυση των τεχνικών προβλημάτων.

Φορείς Υλοποίησης

Γενικός Επιστημονικός Φορέας: Ελληνική Εταιρία Χημειοθεραπείας, Ελληνική Εταιρία Λοιμώξεων, Παιδιατρική Εταιρία Λοιμώξεων, Εταιρία Χειρουργικών Λοιμώξεων, Ελληνική Μικροβιολογική Εταιρία, Ελληνική Εταιρία Ελέγχου Λοιμώξεων, Ελληνική Εταιρία Κλινικής Μικροβιολογίας, Ελληνική Εταιρία Ιατρικής Μυκητολογίας.

Συντονισμός: Γραφείο Νοσοκομειακών Λοιμώξεων ΚΕ.ΕΛ.Π.ΝΟ. σε συνεργασία με την Επιστημονική Επιτροπή Νοσοκομειακών Λοιμώξεων (ΚΕ.ΕΛ.Π.ΝΟ.) και το Εργαστήριο Μικροβιολογίας Ε.Σ.Δ.Υ. (στον τομέα της παρακολούθησης της διασποράς των πολυανθεκτικών στελεχών).

Συμμετέχοντες: Επιτροπές Νοσοκομειακών Λοιμώξεων, Κέντρα Αναφοράς, Κ.Ε.Δ.Υ., Π.Ε.Δ.Υ., Μικροβιολογικά Εργαστήρια Μονάδων Παροχής Υγείας, Εθνικό Κέντρο Επιχειρήσεων Υγείας, Πανελλήνιος Ιατρικός Σύλλογος.

Χρονοδιάγραμμα

2009 - 2010: Οργανωτικές παρεμβάσεις.

2009 - 2010: Ενέργειες δημοσιότητας και έκδοσης υλικού

Δράση 2: Ενημέρωση – Ευαισθητοποίηση Εμπλεκόμενων Φορέων

Περιγραφή

Ενέργειες δημοσιότητας και εκπαίδευσης όλων των εμπλεκόμενων φορέων για τη συστηματική ενημέρωση και ευαισθητοποίηση σε θέματα μικροβιακής αντοχής και πρόληψης ενδοноσοκομειακών λοιμώξεων.

Στόχοι

- Παροχή έγκυρης και αξιόπιστης ενημέρωσης για τους τρόπους και τα μέσα πρόληψης διασποράς των λοιμώξεων.
- Περιορισμός της διασποράς των ενδοноσοκομειακών λοιμώξεων.

Ενέργειες Υλοποίησης

Υγειονομικό Προσωπικό

- Αναθεώρηση των Προγραμμάτων Ιατρικών Σχολών, Σχολής Νοσηλευτικής, Σχολών Νοσηλευτικής Τ.Ε.Ι., Κτηνιατρικών Σχολών, Φαρμακευτικών Σχολών και ένταξη μαθημάτων χρήσης αντιβιοτικών και πρόληψης λοιμώξεων
- «Συνεχής εκπαίδευση του ιατρονοσηλευτικού προσωπικού για την υγιεινή των χεριών. Διαδικασίες ελέγχου της συμμόρφωσης.
- Καθιέρωση Εβδομάδας Υγιεινής των χεριών στα νοσοκομεία σε ετήσια βάση.
- Έκδοση οδηγού για την εμπειρική χορήγηση αντιβιοτικών στην κοινότητα για τους ιατρούς της Πρωτοβάθμιας Εκπαίδευσης (ως συνέχεια των ήδη κυκλοφορούντων

«Κατευθυντήριων Οδηγιών για τη Διάγνωση και την Εμπειρική Θεραπεία των Λοιμώξεων» για τα νοσοκομεία).

- Ενημέρωση σε 2ετή βάση των «Κατευθυντήριων Οδηγιών για τη Διάγνωση και την Εμπειρική Θεραπεία των Λοιμώξεων».

- Οργάνωση ετήσιων μετεκπαιδευτικών προγραμμάτων για τη χρήση των αντιβιοτικών σε όλα τα νοσοκομεία, ανά κλινική ειδικότητα.

- Διενέργεια (κυλιομένων) σεμιναρίων ορθολογικής χρήσης αντιβιοτικών για τους κλινικούς ιατρούς όλων των ειδικοτήτων.

- Διενέργεια μετεκπαιδευτικών σεμιναρίων για τους κλινικούς μικροβιολόγους, με στόχο την ενημέρωση, την εναρμόνιση πρακτικών και την ποιοτική αναβάθμιση της λειτουργίας των μικροβιολογικών εργαστηρίων των νοσηλευτικών μονάδων της χώρας.

- Διαμόρφωση προγράμματος εκπαιδευτικών αδειών σε ιατρούς λοιμωξιολόγους και κλινικούς μικροβιολόγους περιφερικών νοσοκομείων για ενημέρωση σε κεντρικά νοσοκομεία της χώρας.

- Χρήση των ιστοσελίδων των επιστημονικών εταιριών, του ΚΕ.ΕΛ.Π.ΝΟ., και του δικτύου WHONET για έγκαιρη ανταλλαγή εκπαιδευτικού υλικού.

- Εκπαίδευση στη χρήση του διαδικτύου.

- Εκδηλώσεις «συζήτησης με τον ειδικό», με ιατρούς της πρωτοβάθμιας περίθαλψης σε συνεργασία με τοπικούς ιατρικούς συλλόγους.» Θα πρέπει να ενισχυθεί ο ρόλος του γιατρού και η εμπιστοσύνη σε αυτόν, κυρίως στην ΠΦΥ (Barnes et al., 2012, Armitage et al., 2008) αλλά και στο νοσοκομείο. Χρειάζεται να έχει ελευθερία κινήσεων και να μην επηρεάζεται από τις πιέσεις τις αγοράς όσον αφορά τη λανθασμένη συνταγογράφηση αντιβιοτικών. Ακόμα θα πρέπει να αναδειχθούν οι ρόλοι των υπόλοιπων μελών της ομάδας υγείας όπως νοσηλευτές (Bodenheimer and Bauer, 2016), φαρμακοποιοί (Gregorio et al., 2014), κοινωνικοί λειτουργοί (Ferrante et al., 2010) κ.α. ώστε συντονισμένα και με πληροφόρηση των πελατών να μην μπορούν να δοθούν αντιβιοτικά για μη ενδεδειγμένους σκοπούς.

- «Πρόγραμμα τακτικών επισκέψεων από ειδικούς στα νοσοκομεία της περιφέρειας (σε συνεργασία με τις περιφέρειες) για την εφαρμογή των δράσεων του επιχειρησιακού σχεδίου.

Άλλες Επαγγελματικές Ομάδες

- Εκπαιδευτικές εκδηλώσεις για την ενημέρωση και ευαισθητοποίηση των νοσοκομειακών φαρμακοποιών, αλλά και των φαρμακοποιών στην κοινότητα (φαρμακεία).

- Εκπαιδευτικές εκδηλώσεις για την ενημέρωση και ευαισθητοποίηση των κτηνιάτρων».

Γενικός Πληθυσμός

- Δημιουργία συστήματος ενημέρωσης των ασθενών για τα μέτρα που πρέπει να λαμβάνονται στα νοσοκομεία, με αφίσες και άλλο ενημερωτικό έντυπο υλικό και με συστηματικές οδηγίες ενημέρωσης κατά την εισαγωγή τους στο νοσοκομείο.

- Δημιουργία συστήματος τακτικής ενημέρωσης των γονέων στα σχολεία.

- Σεμινάρια/ συναντήσεις με ειδικούς στα σχολεία.

- Διανομή έντυπου εκλαϊκευμένου υλικού μέσω των Μ.Μ.Ε.

- Ευαισθητοποίηση του κοινού για το πρόβλημα της αντοχής και τη σύνδεσή του με τη μη αναγκαία λήψη αντιβιοτικών, με καμπάνια η οποία θα περιλαμβάνει αφίσες, καταχωρίσεις στον Τύπο, τηλεοπτικά spots και συμμετοχές ειδικών.» Μία τέτοια προσπάθεια είχε γίνει το 2009 στην Κόρινθο (Plachouras et al., 2014). Ακόμη υπάρχει το επιτυχημένο παράδειγμα της Γαλλίας με την εκστρατεία «Τα αντιβιοτικά δεν είναι αυτοματικά» που συμπεριέλαβε την ενημέρωση του κοινού, των γιατρών

αλλά και τη ρύθμιση της θεραπευτικής σχέσης (Heron, 2015, Humphreys, 2011, Huttner and Harbarth, 2009, Sabuncu et al., 2009).

- «Δημιουργία public website για τα αντιβιοτικά και την αντοχή.
- Ετήσια οργάνωση της «Ευρωπαϊκής Ημέρας για τα Αντιβιοτικά» η οποία έχει ήδη θεσμοθετηθεί από το ECDC.

Φορείς Υλοποίησης

Γενικός Επιστημονικός Φορέας: Ελληνική Εταιρία Χημειοθεραπείας, Ελληνική Εταιρία Λοιμώξεων, Παιδιατρική Εταιρία Λοιμώξεων, Εταιρία Χειρουργικών Λοιμώξεων, Ελληνική Μικροβιολογική Εταιρία, Εταιρία Γενικών Ιατρών, Σ.Φ.Ε.Ε., Π.Ι.Σ.

Συντονισμός: Γραφείο Νοσοκομειακών Λοιμώξεων ΚΕ.ΕΛ.Π.ΝΟ.

Συμμετέχοντες: Τομέας Δημόσιας Υγείας Εθνικής Σχολής Δημόσιας Υγείας, Διεύθυνση Αγωγής Υγείας, Υπουργείο Υγείας και Κοινωνικής Αλληλεγγύης, Ιατρικές - Φαρμακευτικές - Κτηνιατρικές Σχολές, νομίατροι, γενικοί ιατροί, Σχολές Νοσηλευτικής Α.Ε.Ι./ Τ.Ε.Ι., Μέσα Μαζικής Ενημέρωσης.

Χρονοδιάγραμμα

2008 - 2009: Σχεδιασμός εκπαιδευτικών και ενημερωτικών προγραμμάτων.

2009 - 2012: Ενέργειες εκπαίδευσης και δημοσιότητας.

11.5.3 3ος Άξονας: Πολιτικές και Μέτρα

Δράση 1: Πολιτική Χρήσης Αντιβιοτικών στον Άνθρωπο

Περιγραφή

Τα αντιβιοτικά κηρύσσονται φάρμακα που η χρήση τους έχει και κοινωνική και περιβαλλοντική δράση και παρενέργεια.

Στόχοι

- Η προαγωγή της κοινωνικής συμμετοχής και η ενεργοποίηση της Κοινωνίας των Πολιτών και του συνόλου της επιστημονικής κοινότητας στον περιορισμό της αλόγιστης χρήσης αντιβιοτικών.

- Η αξιοποίηση της δυναμικής, της γνώσης και των δυνατοτήτων όλων των εμπλεκόμενων φορέων.

- Η ενίσχυση των δικτύων και κοινωνικών πρωτοβουλιών.

- Η κινητοποίηση περισσότερων μέσων και πόρων στις δράσεις για τον περιορισμό της μικροβιακής αντοχής.

Ενέργειες Υλοποίησης

- Ανακήρυξη των αντιβιοτικών ως φαρμάκων, των οποίων η κατανάλωση έχει και κοινοτική/περιβαλλοντική συνιστώσα.

- Κριτική αξιολόγηση της πορείας του μέτρου της συνταγογράφησης των προωθημένων αντιβιοτικών.

- Επαναδραστηριοποίηση και επαναδιαμόρφωση της απόφασης για τα προωθημένα αντιβιοτικά (περιοριστική πολιτική) με ενημέρωση των διοικήσεων και των επιτροπών νοσοκομειακών λοιμώξεων των νοσοκομείων.

- Οργάνωση συναντήσεων εργασίας με τις διοικήσεις των νοσοκομείων.

- Αποστολή στο ΚΕ.ΕΛ.Π.ΝΟ. των εντύπων συνταγογράφησης των υπό περιορισμό αντιβιοτικών που αντιστοιχούν στους μήνες Μάρτιο, Ιούνιο και Νοέμβριο κάθε έτους, και επεξεργασία με βάση το ήδη υπάρχον ηλεκτρονικό πρόγραμμα από το Γραφείο Νοσοκομειακών Λοιμώξεων. Ανάπτυξη του σχετικού λογισμικού.

- Αποστολή των συμπερασμάτων και παρατηρήσεων στους τοπικούς φορείς των νοσοκομείων (feedback).

- Διαμόρφωση και εφαρμογή των πρωτόκολλων προφυλακτικής χορήγησης αντιβιοτικών στη Χειρουργική.

- Ανάπτυξη μεθοδολογίας διαμόρφωσης πρωτοκόλλων εμπειρικής χημειοθεραπείας που να βασίζονται στα συγκεκριμένα επιδημιολογικά δεδομένα κάθε νοσοκομείου και κλινικής. Έλεγχος και εφαρμογή της νομοθεσίας για τη χορήγηση αντιβιοτικών μόνο μετά από συνταγογράφηση (έλεγχος OTC) σε συνεργασία με τον Ε.Ο.Φ. και το Υπουργείο Υγείας και Κοινωνικής Αλληλεγγύης.

- Διατήρηση των ήδη θεσμοθετημένων περιοριστικών πολιτικών στην κοινότητα (π.χ. στη χρήση των κινολονών από τον Ε.Ο.Φ.).

Φορείς Υλοποίησης

Γενικός Επιστημονικός Φορέας: Ελληνική Εταιρία Χημειοθεραπείας, Ελληνική Εταιρία Λοιμώξεων, Παιδιατρική Εταιρία Λοιμώξεων, Εταιρία Χειρουργικών Λοιμώξεων, Ελληνική Μικροβιολογική Εταιρία, Πανελλήνιος Φαρμακευτικός Σύλλογος, Εταιρία Ιατρών Πρωτοβάθμιας Περίθαλψης, Ελληνική Εταιρία Ιατρικής Μυκητολογίας, Πανελλήνιος Ιατρικός Σύλλογος.

Συντονισμός: Γραφείο Νοσοκομειακών Λοιμώξεων ΚΕ.ΕΛ.Π.ΝΟ. σε συνεργασία με την Επιστημονική Επιτροπή Νοσοκομειακών Λοιμώξεων (ΚΕ.ΕΛ.Π.ΝΟ.).

Συμμετέχοντες: Ε.Ο.Φ., Ελληνική Εταιρία Χημειοθεραπείας, Ελληνική Εταιρία Λοιμώξεων, Παιδιατρική Εταιρία Λοιμώξεων, Εταιρία Χειρουργικών Λοιμώξεων, Πανελλήνιος Φαρμακευτικός Σύλλογος, Εταιρία Ιατρών Πρωτοβάθμιας Περίθαλψης.

Χρονοδιάγραμμα

2008 - 2010: Αξιολόγηση της συνταγογράφησης.

2009 - 2010: Πρωτόκολλα προφυλακτικής χρήσης των αντιβιοτικών.

2008 - 2010: Συνεργασίες - δημοσιότητα.

Δράση 2: Διοικητικά Μέτρα - Συντονισμός Φορέων

Περιγραφή

Προώθηση ευρείας διατομεακής συνεργασίας και συντονισμού στις δράσεις περιορισμού της αλόγιστης χρήσης αντιβιοτικών και στην καταπολέμηση της μικροβιακής αντοχής.

Στόχοι

- Η ανάπτυξη συγκεκριμένου θεσμικού πλαισίου και διαδικασιών για την προώθηση των δράσεων του Σχεδίου και της συνεργασίας, όπου αυτό απαιτείται.

- Η συμμετοχή όλων των συναρμόδιων φορέων και υπηρεσιών στην υλοποίηση των προτεινόμενων δράσεων για την επιτυχή υλοποίηση του Εθνικού Σχεδίου Δράσης.

- Η κινητοποίηση περισσότερων μέσων και πόρων.

- Η εξασφάλιση της επικουρικότητας και συμπληρωματικότητας των δράσεων του Εθνικού Σχεδίου Δράσης και η μεγιστοποίηση της αποτελεσματικότητάς τους.

Ενέργειες Υλοποίησης

- Επικαιροποίηση και εφαρμογή της νομοθεσίας για την κατάργηση της OTC χορήγησης αντιβιοτικών από τα φαρμακεία. Δημιουργία ελεγκτικού μηχανισμού.

- Έναρξη διαδικασιών πιστοποίησης των φορέων παροχής υγείας στην ικανότητά τους να προλαμβάνουν τις λοιμώξεις.

- Ένταξη της πορείας των τάσεων της μικροβιακής αντοχής και των νοσοκομειακών λοιμώξεων στα κριτήρια ποιότητας της λειτουργίας του νοσοκομείου. Βαθμολόγηση των διοικήσεων των νοσοκομείων ανάλογα με την πορεία των δεικτών αυτών.

- Επιβράβευση του ιατρικού και νοσηλευτικού προσωπικού σε ενδεχόμενη ελάττωση των δεικτών.

- Επικαιροποίηση και εφαρμογή των κανονισμών Ελέγχου της Ιατρικής Λειτουργίας (Medical audit) στα ελληνικά νοσοκομεία. Ένταξη της συνταγογράφησης αντιβιοτικών σε αυτά.

- Δημιουργία θέσεων λοιμωξιολόγων στα νοσοκομεία.
 - Υποστήριξη των μικροβιολογικών εργαστηρίων.
- Δημιουργία των προϋποθέσεων, ώστε να είναι δυνατή η διαπίστευση των εργαστηρίων στο Εθνικό Σύστημα Διαπίστευσης (Ε.ΣΥ.Δ.).
- Διασφάλιση ποιότητας.
 - Πλήρωση κενών θέσεων προσωπικού.
 - Διασφάλιση υποδομής - χώρων.
 - Βελτίωση της αναλογίας νοσηλευτικού προσωπικού προς νοσηλευόμενους.
 - Προσλήψεις νοσηλευτικού προσωπικού.
 - Ενεργοποίηση της εξειδίκευσης της κλινικής μικροβιολογίας και της λοιμωξιολογίας.
 - Επικαιροποίηση του νομοθετικού πλαισίου:
 - Για τη λειτουργία των Επιτροπών Νοσοκομειακών Λοιμώξεων (παρακολούθηση της λειτουργίας τους, αλλά και της εφαρμογής των προτάσεών τους από τη διοίκηση των νοσοκομείων).
 - Για τη λειτουργία των Κ.Υ.Ε.Ν.Α. (Κέντρα Υποστήριξης Επιτροπών Νοσοκομειακών Λοιμώξεων).
 - Για την ουσιαστική στελέχωση των νοσοκομείων με Νοσηλεύτριες Νοσοκομειακών Λοιμώξεων (Ν.Ε.Λ.). Επίλυση θεμάτων που αφορούν στη διοικητική τους εξέλιξη.
 - Στήριξη του έργου της Διατομεακής Επιτροπής για την Αντιμετώπιση της Μικροβιακής Αντοχής, που λειτουργεί στο πλαίσιο του ΚΕ.ΕΛ.Π.ΝΟ.
 - Πρόβλεψη για τη νομοθετική κατοχύρωση των αποφάσεών της.
 - Δημιουργία νομοθετικού πλαισίου για τα Κέντρα Αναφοράς. Υποστήριξη της λειτουργίας τους.
 - Εκπαίδευση των φοιτητών ιατρικής για την εφαρμογή των κανόνων υγιεινής και τη σωστή εμπειρική επιλογή αντιβιοτικού.
 - Αλλαγές στο πρόγραμμα σπουδών.
 - Δημιουργία ελεγκτικού μηχανισμού ελέγχου των αντιγράφων φαρμάκων.
 - Υποχρεωτικές μελέτες βιοϊσοδυναμίας για την κυκλοφορία τους.
 - Δημιουργία ταμείου για τη χρηματοδότηση των δράσεων του επιχειρησιακού σχεδίου συμπεριλαμβανομένου του πεδίου της έρευνας.
 - Συντονισμός με Γ.Γ.Ε.Τ. και λοιπούς φορείς χρηματοδότησης.
 - Συντονισμός των φορέων του Υπουργείου Υγείας και Κοινωνικής Αλληλεγγύης με τους ανάλογους φορείς του Υπουργείου Αγροτικής Ανάπτυξης και Τροφίμων (δημιουργία ίσως συντονιστικής επιτροπής).
 - Δημιουργία νομοθετικού πλαισίου για τη συλλογή δεδομένων και γενικά για τη συνεργασία φορέων.

Φορείς Υλοποίησης

Συντονισμός: Διατομεακή Επιτροπή για την Αντιμετώπιση της Μικροβιακής Αντοχής.

Συμμετέχοντες: Εκπρόσωποι αρμόδιων υπουργείων, Κεντρικό Συμβούλιο Υγείας, Πανελλήνιος Ιατρικός Σύλλογος.

Χρονοδιάγραμμα

2008 - 2010: Νομοθετικές - οργανωτικές και λειτουργικές ρυθμίσεις.

11.6 Διαδικασία Υλοποίησης

11.6.1 Συντονισμός του Εθνικού Σχεδίου Δράσης

Η ιεράρχηση προτεραιοτήτων, ο συντονισμός και η παρακολούθηση του Εθνικού Σχεδίου Δράσης θα ανατεθεί σε Εθνική Συντονιστική Επιτροπή, η οποία θα

περιλαμβάνει μέλη από όλους τους εμπλεκόμενους στην υλοποίηση του Σχεδίου φορείς, κυβερνητικούς και μη. Η θητεία της Επιτροπής Συντονισμού θα είναι όση και η διάρκεια του Σχεδίου Δράσης, χωρίς να υπόκειται σε πολιτικές μεταβολές.

11.6.2 Πολιτική Εποπτεία και Συντονισμός

Η Εθνική Συντονιστική Επιτροπή θα συνεργάζεται άμεσα με όλους τους εμπλεκόμενους φορείς, το Εθνικό Συμβούλιο Δημόσιας Υγείας και θα λογοδοτεί στο Γενικό Γραμματέα Δημόσιας Υγείας και στον Υπουργό Υγείας και Κοινωνικής Αλληλεγγύης για την πορεία υλοποίησης του Σχεδίου Δράσης.

11.6.3 Σύστημα Ελέγχου και Αξιολόγησης

Η υλοποίηση του Σχεδίου Δράσης θα συνοδεύεται από μία διαρκή διαδικασία ελέγχου και αξιολόγησης, με σκοπό τον επαναπροσδιορισμό των στόχων και τον επανασχεδιασμό των δράσεων, για την εξασφάλιση της αποτελεσματικότητας του Σχεδίου. Η διαδικασία ελέγχου και αξιολόγησης είναι συνδεδεμένη:

(α) Με τους Δείκτες Παρακολούθησης του Σχεδίου Δράσης και

(β) Με τη διαρκή διαδικασία δημόσιας λογοδοσίας για την πορεία του Σχεδίου Δράσης και των αποτελεσμάτων του.

Με σκοπό την αποτελεσματικότερη υλοποίηση των δράσεων του Εθνικού Σχεδίου Δράσης, η Επιτροπή θα αναπτύξει σύστημα τεκμηρίωσης και αξιολόγησης της προόδου της, με στόχο:

- Τη βελτίωση της γνωστικής υποδομής και της επιστημονικής βάσης του σχεδιασμού των δράσεων.
- Την τεκμηριωμένη αξιολόγηση των πλεονεκτημάτων και μειονεκτημάτων των διαφόρων μέτρων που αποσκοπούν στην πρόληψη της μικροβιακής αντοχής.
- Τον προσδιορισμό και την ανάπτυξη πρότυπων μεθόδων και καλών πρακτικών σε κάθε κατηγορία δράσεων και ενεργειών.
- Την οργάνωση της επιστημονικής τεκμηρίωσης και τη διάχυση της επιστημονικής γνώσης στην κοινωνία, στους φορείς και στις υπηρεσίες που σχετίζονται με την πρόληψη και αντιμετώπιση της μικροβιακής αντοχής.
- Την προαγωγή της ευρείας συνεργασίας και της επιστημονικής διασύνδεσης με την Ε.Ε., τον Π.Ο.Υ. και τους άλλους διεθνείς οργανισμούς που δραστηριοποιούνται σε αντίστοιχους τομείς, καθώς και την ανταλλαγή πληροφοριών για την ανάπτυξη έγκυρων μεθόδων και καλών πρακτικών.
- Τη δημιουργία εθνικής βάσης επιστημονικής τεκμηρίωσης για τη μικροβιακή αντοχή και την αλόγιστη χρήση αντιβιοτικών, ανοικτή στο γενικό πληθυσμό μέσω διαδικτύου.
- Την υποστήριξη της ερευνητικής και επιστημονικής δραστηριότητας για τον προσδιορισμό και την ανάπτυξη «καλών πρακτικών» στον τομέα της μικροβιακής αντοχής και της αλόγιστης χρήσης αντιβιοτικών.

Η Επιτροπή υποχρεούται να υποβάλει ετήσια έκθεση πεπραγμένων και αξιολόγησης πορείας και υλοποίησης δράσεων στην πολιτική ηγεσία του Υπουργείου Υγείας και Κοινωνικής Αλληλεγγύης και να δημοσιοποιεί τα αποτελέσματά της στο διαδίκτυο και στα Μ.Μ.Ε., με στόχο την αποτελεσματικότερη και έγκυρη ενημέρωση του πληθυσμού αναφορικά με την επίτευξη των στόχων του Εθνικού Σχεδίου Δράσης.

11.7 Κοστολόγηση και Χρηματοδότηση

Ο συνολικός προϋπολογισμός των δράσεων του Εθνικού Σχεδίου Δράσης για την Αντιμετώπιση της Μικροβιακής Αντοχής στα Αντιβιοτικά και των Λοιμώξεων σε Χώρους Παροχής Υγείας ανέρχεται σε 17.477.065 Ευρώ. Ειδικότερα ο προϋπολογισμός κάθε άξονα του Σχεδίου Δράσης παρουσιάζεται στον Πίνακα 1, ενώ στον Πίνακα 2 παρουσιάζεται η κατανομή του προϋπολογισμού του Εθνικού Σχεδίου Δράσης σε βάθος πενταετίας..

Πίνακας 11.7.1

Α/Α	ΑΞΟΝΕΙ	ΤΙΤΛΟΣ ΑΞΟΝΑ	ΣΥΝΟΛΙΚΟ ΚΟΣΤΟΣ ΣΕ €
1	ΑΞΟΝΑΣ I	Έρευνα - Τεκμηρίωση	4.887.065
2	ΑΞΟΝΑΣ II	Ενημέρωση - Εκπαίδευση	4.790.000
3	ΑΞΟΝΑΣ III	Πολιτικές και Μέτρα	7.800.000
ΓΕΝΙΚΟ ΣΥΝΟΛΟ:			17.477.065

Συνολικός προϋπολογισμός του Εθνικού Σχεδίου Δράσης ανά άξονα. Από το ευρισκόμενο στις βιβλιογραφικές αναφορές άρθρο (Υπουργείο Υγείας και Κοινωνικής Αλληλεγγύης, 2012)

Πίνακας 11.7.2

ΕΤΟΣ	ΠΟΣΟ ΣΕ €
2009	4.393.700
2010	4.817.140
2011	4.180.983
2012	4.085.242
ΣΥΝΟΛΟ	17.477.065

Προϋπολογισμός του Εθνικού Σχεδίου Δράσης για κάθε έτος εφαρμογής. Από το ευρισκόμενο στις βιβλιογραφικές αναφορές άρθρο (Υπουργείο Υγείας και Κοινωνικής Αλληλεγγύης, 2012)

Πίνακας 11.7.3

ΠΗΓΕΣ ΧΡΗΜΑΤΟΔΟΤΗΣΗΣ		
ΑΞΟΝΕΙ	ΤΙΜΕΣ ΣΕ €	
	Ε.Σ.Γ.Α.	ΚΡΑΤ. ΠΡΟΫΠ/ΙΣΜΟΙ
I. Έρευνα - Τεκμηρίωση	2.800.000	2.087.065
II. Ενημέρωση - Εκπαίδευση	4.710.000	80.000
III. Πολιτικές και Μέτρα	7.360.000	440.000
ΣΥΝΟΛΟ ΑΝΑ ΠΗΓΗ:	14.870.000	2.607.065
ΠΟΣΟΣΤΟ (%) ΑΝΑ ΠΗΓΗ:	85,08%	14,92%

Πηγές χρηματοδότησης του Εθνικού Σχεδίου Δράσης. Από το ευρισκόμενο στις βιβλιογραφικές αναφορές άρθρο (Υπουργείο Υγείας και Κοινωνικής Αλληλεγγύης, 2012)

Πίνακας 11.7.4

ΠΗΓΗ ΧΡΗΜΑΤΟΔΟΤΗΣΗΣ	2009	2010	2011	2012	ΣΥΝΟΛΟ
Ε.Σ.Π.Α.	3.762.500	4.172.500	3.522.500	3.412.500	14.870.000
ΚΡΑΤ.ΠΡΟΫΠ/ΣΜΟΣ	631.200	644.640	658.483	672.742	2.607.065
ΣΥΝΟΛΟ	4.393.700	4.817.140	4.180.983	4.085.242	17.477.065

Ετήσια κατανομή του εκτιμώμενου κόστους σε Ευρώ ανά πηγή χρηματοδότησης. Από το ευρισκόμενο στις βιβλιογραφικές αναφορές άρθρο (Υπουργείο Υγείας και Κοινωνικής Αλληλεγγύης, 2012)

Επίσης στον Πίνακα 11.7.3 παρουσιάζονται οι πηγές χρηματοδότησης των προβλεπόμενων δράσεων του Εθνικού Σχεδίου Δράσης για την Αντιμετώπιση της Μικροβιακής Αντοχής στα Αντιβιοτικά και των Λοιμώξεων σε Χώρους Παροχής Υγείας και στον Πίνακα 4 η ετήσια κατανομή του εκτιμώμενου κόστους ανά πηγή χρηματοδότησης.»

Το ελληνικό σύστημα για την επιτήρηση της μικροβιακής αντοχής είναι ένα εθνικό δίκτυο για τη συνεχή παρακολούθηση της βακτηριακής αντοχής στα αντιβιοτικά στα ελληνικά νοσοκομεία (Υπουργείο Υγείας και Κοινωνικής Αλληλεγγύης, 2012).

12.WHONET Ελλάδα

Η λειτουργία του WHONET βασίζεται στην υπόθεση ότι τα αποτελέσματα ρουτίνας των εξετάσεων ευαισθησίας στα αντιβιοτικά που διενεργούνται καθημερινά σε κάθε νοσοκομειακό κλινικό εργαστήριο θα πρέπει να θεωρούνται ως κύρια πηγή για την επιτήρηση της αντοχής στα αντιβιοτικά. Επιπλέον και αφού η ποιότητα και συμβατότητα αυτών των δεδομένων είναι κατ' αρχήν αβέβαια, η προσέγγιση είναι να γίνεται δουλειά παράλληλα στην πρόσβαση των δεδομένων και στην αξιολόγηση της ποιότητας τους.

Αυτό επιτυγχάνεται μέσω της εγκαθίδρυσης μιας διαδικασίας ποιότητας ελέγχου και της υιοθέτησης ενός ηλεκτρονικού κώδικα και μιας μορφής δεδομένων σε όλα τα νοσοκομεία μέσω της χρήσης του λογισμικού WHONET.

Η ανάλυση των πληροφοριών διευκολύνει:

1. Την κατανόηση των τάσεων της αντοχής.
2. Την ανίχνευση των επιδημιών.
3. Τη διαφοροποίηση των επιδημικών από τις ενδημικές λοιμώξεις.
4. Την ανάπτυξη εθνικής πολιτικής αντιβιοτικών.
5. Την ιεράρχηση των προτεραιοτήτων για περεταίρω μελέτη των γενετικών και μοριακών μηχανισμών που είναι υπεύθυνοι για την ανάπτυξη αντοχής.

Επιπλέον και αφού η απόκτηση των δεδομένων γίνεται αυτόματα, δεν απαιτείται επιπρόσθετος φόρτος εργασίας στο εργαστηριακό επίπεδο γενικά και έτσι το σύστημα μπορεί να λειτουργεί σε βάση ρουτίνας.

Όλα τα νοσοκομεία λαμβάνουν τα QC στελέχη που παρέχονται από το Ευρωπαϊκό Δίκτυο Επιτήρησης της Αντιμικροβιακής Αντοχής (EARS-Net)(KEELIINO et al., 2018).

13.Σχέδιο Προκρούστης

Το σχέδιο Προκρούστης χωρίζεται σε τρεις περιόδους έως σήμερα:

«Α' Περίοδος 10^{ος}/2010-10^{ος}/2012

Επιτήρηση τεσσάρων λοιμώξεων:

1. Βακτηριαίμιες
2. Πνευμονίες
3. Ουρολοιμώξεις
4. Λοιμώξεις Χειρουργικού Πεδίου

Από ανθεκτικά στις καρβαπενέμες Gram αρνητικά παθογόνα:

1. *Acinetobacter* spp
2. *Pseudomonas* spp
3. *Klebsiella* spp

Β' Περίοδος 11^{ος}/2012-7^{ος}/2014

Α. Επιτήρηση βακτηριαμιών από ανθεκτικά στις καρβαπενέμες Gram αρνητικά παθογόνα

1. *Acinetobacter* spp
2. *Pseudomonas* spp
3. *Klebsiella* spp

Β. Επιτήρηση συμμόρφωσης στις προφυλάξεις επαφής και κυρίως τον φυσικό διαχωρισμό των ασθενών στα κλινικά τμήματα εκτός ΜΕΘ.

Γ' Περίοδος 7^{ος}/2014

Στα πλαίσια της εφαρμογής του νόμου (Αρ. Νόμου 4208-άρθρο 21, ΦΕΚ 252-18/11/2013) και της Υπουργικής Απόφασης «Μέτρα, όροι και διαδικασίες για την πρόληψη και τον έλεγχο των λοιμώξεων που συνδέονται με τη νοσηλεία των ασθενών στους Χώρους Παροχής Υγείας» (ΦΕΚ 388-18/2/2014) οι δύο δείκτες που ήδη επιτηρούνται από τα νοσοκομεία στα πλαίσια του Σχεδίου Δράσης «Προκρούστης» εντάσσονται πλέον στην υποχρεωτική επιτήρηση (έναρξη επιτήρησης από τον Ιούλιο του 2014)

Οι δείκτες αυτοί είναι οι ακόλουθοι:

Α. Η επίπτωση των βακτηριαμιών από πολυανθεκτικά παθογόνα ανά 1000 ημέρες νοσηλείας.

Β. Η συμμόρφωση στην εφαρμογή των προφυλάξεων επαφής.

Δείκτες επιτήρησης

1. Δείκτης επίπτωσης βακτηριαμιών από πολυανθεκτικούς μικροοργανισμούς
2. Δείκτης συμμόρφωσης στις προφυλάξεις επαφής
3. Δείκτης επιτήρησης Μικροβιακής Αντοχής
4. Δείκτης Επιτήρησης Κατανάλωσης Αντιβιοτικών στο Νοσοκομείο
5. Σημειακός Επιπολασμός Νοσοκομειακών Λοιμώξεων και Χρήσης Αντιβιοτικών»(ΚΕΕΛΠΝΟ, 2014)

14. Συζήτηση

14.1 Θεραπευτικές προκλήσεις

Η σύγχρονη πρόκληση είναι να θεραπεύονται οι βακτηριδιακές ασθένειες με ελάχιστη οικολογική επίπτωση. Η ανάπτυξη ανθεκτικής χλωρίδας μπορεί να συμβεί με πολλούς τρόπους (πχ μη αναγκαία χρήση αντιβιοτικών, ανισορροπία προς ανεπαρκή κάλυψη ή υπερβολικό φάσμα, αναποτελεσματική δοσολογία και αλόγιστη παράταση αγωγής). Τα εμπειρικά θεραπευτικά σχήματα θα πρέπει να καθοδηγούνται από την τοπική επιδημιολογία αντοχής. Η αποκλιμάκωση της αγωγής (με αντιβιοτικά στενότερου φάσματος) μετά από τα αποτελέσματα της καλλιέργειας συστήνεται πάντα, αν η αποτελεσματικότητα υποστηρίζεται από την τεκμηρίωση: παραδείγματα είναι η χρήση υψηλής δόσης σουλμπακτάμης για τη θεραπεία της λοίμωξης από *A. Baumannii* (35% είναι ακόμα ευαίσθητα στην αμικικιλίνη-σουλμπακτάμη στις ελληνικές ΜΕΘ, χρήση αμικικιλίνης εναντίον *E.faecalis*, ο συνδυασμός ριφαμικίνης και φουσιδικού

οξέος για λοίμωξη από MRSA (παρόλο που τα ποσοστά αντοχής στο φουσιδικό οξύ στην Ελλάδα είναι υψηλά εξαιτίας ενός κυρίαρχου κλώνου) και τριμεθοπρίμη-σουλφομεθοξαζόλη ή κλινδαμυκίνη για τοπικές σχετιζόμενες με την κοινότητα λοιμώξεις από MRSA.

Η χρήση ορισμένων β-λακταμών (δηλ. πιπερακιλλίνης/ταζομπακτάμης, κεφιπίμης ή αζτρεονάμης) είναι αντιφατική όταν οργανισμοί (δηλ. παράγοντες CTX-M, AmpC- ή MBL αντίστοιχα) εξετάζονται ευαίσθητοι *in vitro*. Αυτή η πολιτική θεωρητικά εμπεριέχει λιγότερη επιλεκτική πίεση, πιθανώς αποφεύγοντας την αντοχή σε άλλες τάξεις αντιβιοτικών. Επιτυχή αποτελέσματα έχουν αναφερθεί χωρίς, μολαταύτα, επαρκή προοπτικά δεδομένα όσον αφορά το αποτέλεσμα ή το όφελος αντοχής. Μπορούν να χρησιμοποιηθούν για λιγότερο σοβαρές λοιμώξεις σε σημεία όπου οι β-λακτάμες πετυχαίνουν υψηλές συγκεντρώσεις (δηλ. ουρολοιμώξεις) αλλά όχι για απειλητική για τη ζωή σήψη.

Η θεραπεία των λοιμώξεων από παράγωγους καρβαπενεμάση οργανισμούς, ευαίσθητους με κριτήρια MIC, είναι προκλητική. Περιορισμένα προοπτικά δεδομένα συμπίπτουν ότι το αποτέλεσμα δεν είναι διαφορετικό από λοιμώξεις από μη παραγωγούς καρβαπενεμάση οργανισμούς. Λείπουν τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες μελέτες. Μολαταύτα, για απειλητικές για τη ζωή λοιμώξεις, η ασφαλής πρακτική φαίνεται να είναι ο συνδυασμός καρβαπενέμης με ένα δεύτερο δραστικό παράγοντα, όπως η κολιστίνη ή μια αμινογλυκοσίδη.

Περιορισμένα προοπτικά δεδομένα παρατήρησης για τη θεραπεία της ανθεκτικής στην καρβαπενέμη Κλεμψιέλλα της πνευμονίας στην Ελλάδα δείχνουν χαμηλότερη θνησιμότητα μεταξύ ασθενών θεραπευμένων με συνδυασμό δύο ευαίσθητων παραγόντων. Αυτοί μπορεί να περιλαμβάνουν μια αμινογλυκοσίδη, κολιστίνη, τιγκεκυκλίνη ή φωσφομυκίνη.

Η κολιστίνη έχει χρησιμοποιηθεί επιτυχώς σαν μονοθεραπεία αλλά θα πρέπει να προτιμάται σε συνδυαστικά σχήματα, για να αποφευχθεί η ανάδυση αντοχής. Δόσεις κολιστιμεθάτης 9 εκατομμύρια IU (720 mg) ημερησίως χρησιμοποιούνται για ανθεκτικούς οργανισμούς σε άλλα αντιβιοτικά. Η κολιστίνη φαίνεται να είναι ασφαλέστερη από ότι θεωρείτο προηγουμένως. Ο συνδυασμός της με τιγκεκυκλίνη είναι δραστικός εναντίον παραγωγών KPC Εντεροβακτηριακών *in vitro*. Μαζί με ενδοφλέβια, η κολιστίνη μπορεί να χρησιμοποιηθεί αεροσολισμένη για πνευμονία σχετιζόμενη με αναπνευστήρα και ενδοκοιλιακά για νοσοκομειακή μηνιγγίτιδα (δηλ. πολυανθεκτική *A. baumannii*), αντίστοιχα. Πρόσφατα φαρμακοκινητικά δεδομένα υποδηλώνουν ότι η χορήγηση δόσης εφόδου θα μπορούσε να βελτιστοποιήσει τη χρήση κολιστίνης.

Η τιγκεκυκλίνη προσφέρει μια θεραπευτική επιλογή για κατά τα άλλα ανθεκτικούς οργανισμούς. Η απέκκριση της από τα ούρα είναι ελάχιστη. Η δραστηριότητα είναι ασυνεπής εναντίον του *Acinetobacter* ή του *Proteus* και απούσα εναντίον της *Pseudomonas*. Προκαλεί ανησυχία ότι τα πιο πρόσφατα απομονωμένα στελέχη *Acinetobacter* στην Ελλάδα έχουν MIC $\geq 1 \mu\text{g/ml}$. Εξαιτίας βακτηριοστατικής δραστηριότητας η τιγκεκυκλίνη δεν είναι ελκυστική μονοθεραπεία για απειλητικές για τη ζωή λοιμώξεις. Το FDA πρόσφατα κυκλοφόρησε μια προειδοποίηση για υψηλά ποσοστά θανάτων με τιγκεκυκλίνη, ειδικά για πνευμονία σχετιζόμενη με αναπνευστήρα. Αναφορές θανάτων εξαιτίας επίμονης βακτηριαιμίας υπογραμμίζουν τις σχετικά χαμηλές συγκεντρώσεις που πετυχαίνονται στο πλάσμα. Υψηλότερες δόσεις (δηλ. 100 mg δύο φορές την ημέρα) χρησιμοποιούνται συχνά άτυπα και συντρέχουν κλινικές δοκιμές.

Η φωσφομυκίνη *pos* (1 δόση 3g) πετυχαίνει > 90% ποσοστά θεραπείας μη επιπλεγμένων ουρολοιμώξεων από παράγωγό ESBL κολοβακτηρίδιο. Η ελάχιστη τοξικότητα της, η ικανότητα να φτάνει γρήγορα υψηλά επίπεδα στον ορό και τους

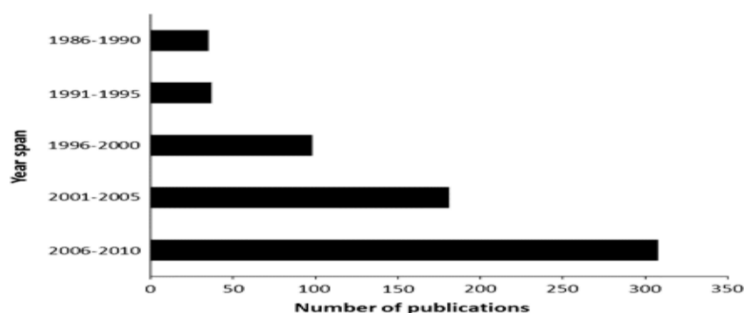
ιστούς και η δραστηριότητα *in vitro* εναντίον ανθεκτικών παθογόνων στις καρβαπενέμες, την κολιστίνη και/ή την τιγκεκυκλίνη προσφέρουν έναν ελκυστικό υποψήφιο για τη θεραπεία σοβαρών λοιμώξεων. Η εμπειρία αυξάνεται στην Ελλάδα με τη φθομοκυκλίνη που χρησιμοποιείται ενδοφλέβια σε δόσεις 3-4g κάθε 6-8 ώρες, πάντα σε συνδυασμό με ένα δεύτερο δραστικό αντιβιοτικό (η μονοθεραπεία οδηγεί γρήγορα σε αντοχή).

Δυστυχώς, η αποτελεσματικότητα των θεραπειών για παραγωγούς καρβαπενεμάσης υποστηρίζεται κυρίως από αναδρομικά ή δεδομένα παρατήρησης, μικρές ή υποβέλτιστα ελεγχόμενες μελέτες και προσωπική εμπειρία. Τέτοιες στρατηγικές πρέπει να χρησιμοποιούνται μόνο εν απουσία παραγόντων με αποδεδειγμένη δραστικότητα.

14.2 Μελλοντικές προκλήσεις

Το ερευνητικό ενδιαφέρον για την αντιμικροβιακή αντοχή στην Ελλάδα αντανακλάται στον αυξανόμενο αριθμό δημοσιεύσεων. Αντίθετα, περιορισμένα δεδομένα υπάρχουν για τον πραγματικό επιπολασμό από MROs, με σπάνιες αναφορές για νοσοκομειακές επιδημίες όπως το MRSA και το *C. Difficile*. Επιπρόσθετα, ελάχιστα δεδομένα από προοπτικές πολυκεντρικές μελέτες αποτελέσματος συγκρίνουν τα διαθέσιμα αντιβιοτικά σχήματα ή τα μέτρα ελέγχου λοιμώξεων. Η εκτέλεση αυτού του είδους έρευνας σε πολύπλοκους ασθενείς είναι δύσκολη. Η απουσία κοινής ορολογίας για τους ορισμούς και τη σταδιοποίηση της αντοχής μπορεί να προκαλέσει σύγχυση.

Σχεδιάγραμμα 14.2.1



Από το ευρισκόμενο άρθρο στις βιβλιογραφικές αναφορές (Miyakis et al., 2011)

14.3 Συζήτηση για τη γνώμη του κοινού για την AMA

Αυτή η συστηματική ανασκόπηση ποιοτικών και ποσοτικών μελετών επιδεικνύει ότι το κοινό έχει ατελή κατανόηση και ψευδαισθήσεις σχετικά με τη μικροβιακή αντοχή. Πολλοί συμμετέχοντες πίστευαν επίσης ότι: δεν συνεισφέρουν στην ανάπτυξη αντοχής και την καταλόγισαν στις πράξεις των άλλων, καθώς και ότι βρίσκονταν σε χαμηλό κίνδυνο από τη μικροβιακή αντοχή οι ίδιοι. Πιστεύουν ότι οι κύριες αιτίες αντοχής είναι η χρήση υπερβολικού αριθμού αντιβιοτικών και η μη ολοκλήρωση μιας αγωγής και ότι οι στρατηγικές για την ελαχιστοποίηση της αντοχής θα πρέπει να στοχεύσουν τους κλινικούς γιατρούς και τους άλλους ασθενείς σε μεγάλο βαθμό.

Σε παρόμοια συστηματική ανασκόπηση για τη γνώση και τις πεποιθήσεις των κλινικών γιατρών βρέθηκαν κάποιες σημαντικές ομοιότητες. Αυτές περιλαμβάνουν: τον καταλογισμό των κλινικών γιατρών της ευθύνης για τη μικροβιακή αντοχή σε άλλους, την κατάχρηση αντιβιοτικών και τη μη ολοκλήρωση της αγωγής ως αιτίες αντοχής και ότι οι προτεινόμενες στρατηγικές για να μειωθεί η αντοχή πρέπει να εστιάζουν στη συμπεριφορά των κλινικών γιατρών παρά σε αυτήν των ασθενών. Δεν

εκπλήσσει ότι το κοινό νοιώθει έτσι, δεδομένου ότι δεν πιστεύουν ότι η ευθύνη για την καταπολέμηση της μικροβιακής αντοχής είναι δική τους. Εμπιστεύονται τις αποφάσεις των κλινικών γιατρών για να συνταγογραφήσουν ή μη ένα αντιβιοτικό. Αντίθετα οι κλινικοί γιατροί συνεχίζουν να αντιλαμβάνονται ότι οι περισσότεροι ασθενείς προσδοκούν αντιβιοτικά. Αυτή αντιπροσωπεύει μια σημαντική διαφωνία ανάμεσα στις δύο σκοπιές. Το κοινό πίστευε ότι ήταν σε χαμηλό κίνδυνο από την αντοχή, παρόλο που η έρευνα δείχνει ότι οποιαδήποτε χρήση αντιβιοτικού μπορεί να οδηγήσει σε αντοχή σε ασθενείς ατομικά. Αυτό το εύρημα μπορεί να εξηγηθεί με δύο τρόπους. Πρώτον το κοινό τείνει να υποτιμά τις βλάβες των παρεμβάσεων υγείας. Δεύτερον, σύμφωνα με την κοινωνική γνωσιακή θεωρία, όσο μεγαλύτερος είναι ο αριθμός των ατόμων που συνεισφέρουν στην ανάπτυξη ενός προβλήματος και όσο πιο μακρινές είναι οι συνέπειες του, τόσο χαμηλότερος είναι ο αντιληπτός προσωπικός κίνδυνος από αυτό.

Η πεποίθηση ότι η κατάχρηση αντιβιοτικών και η μη ολοκλήρωση της αγωγής προκαλούν αντοχή είναι τμήματα τυπικών μηνυμάτων μεταδιδόμενων κατά τη διάρκεια εκστρατειών δημόσιας υγείας. Ενώ το προηγούμενο είναι αληθινό, η ανάγκη για ολοκλήρωση της αγωγής και η δυνητική συνέπεια της στην αντοχή αν δεν ολοκληρωθεί είναι ασαφείς. Καλύτερη τεκμηρίωση σχετικά με τις αιτίες της μικροβιακής αντοχής χρειάζεται για να διαλυθεί η αβεβαιότητα εδώ, ιδιαίτερα από μελέτες που αξιολογούν τη βέλτιστη διάρκεια των αντιβιοτικών αγωγών για διάφορες ενδείξεις και το αποτέλεσμα της μη ολοκλήρωσης μίας πλήρους αγωγής αντιβιοτικών στην αντοχή.

Κάποιες ευκαιρίες για παρεμβάσεις και απευθύνσεις δυσκατανοήσεων έχουν αναγνωριστεί από αυτήν την ανασκόπηση. Το κοινό κρατάει μια ανακριβή κατανόηση του τι είναι η μικροβιακή αντοχή και καμιά μελέτη δεν ερεύνησε αν το κοινό ξέρει ότι η μικροβιακή αντοχή είναι αναστρέψιμη. Σε επίπεδο πληθυσμού, οι εκστρατείες δημόσιας υγείας θα μπορούσαν να απευθυνθούν σε αυτές τις ψευδαισθήσεις: παρέχοντας ενημέρωση για τον τρόπο που τα βακτήρια αναπτύσσουν αντοχή, τονίζοντας ότι η ατομική χρήση αντιβιοτικών αυξάνει τον ατομικό κίνδυνο από την αντοχή και σημειώνοντας ότι η αντίσταση είναι αναστρέψιμη αν ελαχιστοποιηθεί η χρήση αντιβιοτικών. Σε ατομικό επίπεδο, οι κλινικοί γιατροί θα μπορούσαν να χρησιμοποιήσουν αποτελεσματικές στρατηγικές όπως η μοιρασμένη λήψη απόφασης (μια διαδικασία που οι ασθενείς λαμβάνουν ισορροπημένη, τεκμηριωμένη ενημέρωση για τα οφέλη και τις βλάβες της αγωγής) για να ευαισθητοποιηθεί οι ασθενείς στον πραγματικό κίνδυνο της μικροβιακής αντοχής μετά από χρήση αντιβιοτικών και να παρέχουν πληροφορίες για το πόσο γρήγορα αυτή η αντοχή θα μπορούσε να αναστραφεί. Οι σύγχρονες μελέτες δεν έχουν ρωτήσει ειδικά το κοινό σχετικά με το ποιες στρατηγικές θα χρησιμοποιούσαν για να ελαχιστοποιήσουν την αντοχή, αλλά μάλλον ρώτησαν πιο γενικά τι σκεφτόντουσαν ότι θα ήταν αποτελεσματικό. Χρειάζονται εισροές από όλους τους κοινωνικούς εταίρους όταν σχεδιάζονται νέες παρεμβάσεις για να ελαχιστοποιηθεί η αντοχή.

Το κοινό έχει ακούσει για τη μικροβιακή αντοχή, αλλά έχει ατελή κατανόηση και ψευδαισθήσεις για αυτήν και τις αιτίες της και δεν πιστεύει ότι συνεισφέρει στην ανάπτυξη της. Αυτά τα δεδομένα μπορούν να χρησιμοποιηθούν για να πληροφορήσουν το σχεδιασμό παρεμβάσεων που αναζητούν να αλλάξουν τις κοινές πεποιθήσεις σχετικά με τον τρόπο που μπορούν να συνεισφέρουν στην καταπολέμηση αυτού του παγκόσμιου θέματος.

14.4 Συζήτηση για την παγκόσμια κατάσταση

Είναι η γνώμη του γράφοντος ότι η Ελλάδα θα μπορούσε να προτείνει και να πρωτοστατήσει στη σύσταση ενός παγκόσμιου οργανισμού ειδικού στην καταπολέμηση της ΑΜΑ. Αυτό θα συνέβαλε στην καταπολέμηση των λοιμώξεων από ανθεκτικά (πολυανθεκτικά και πανανθεκτικά) βακτήρια αλλά και στη βελτίωση της φήμης της αφού διάφοροι χρησιμοποιούν το επίπεδο μικροβιακής αντοχής της χώρας για να τη δυσφημίζουν χρησιμοποιώντας σαν πρόσχημα τα διεθνή ταξίδια (Saripanidis, 2017). Αυτό έχει ως αποτέλεσμα το δισταγμό κάποιων ξένων να επισκεφτούν τη χώρα και έτσι προσβάλλεται ο τουρισμός της, και όχι μόνο ο ιατρικός, μια από τις πιο πλουτοπαραγωγικές ελληνικές επιχειρήσεις.

Το μεταναστευτικό πρόβλημα είναι επίκαιρο καθώς και τα διεθνή ταξίδια. Θα πρέπει να προληφθούν τα κρούσματα από το εξωτερικό και κυρίως από χώρες που ενδημούν λοιμώξεις από ανθεκτικά στα αντιβιοτικά μικρόβια. Ιδιαίτερη μέριμνα θα πρέπει να ληφθεί για τους μετανάστες που οι λοιμώξεις σε αυτούς είναι πρόβλημα παγκόσμια (Abbara et al., 2017) και να περνάνε όλοι από έλεγχο στους τόπους συγκέντρωσης με την είσοδο τους στην Ελλάδα έτσι ώστε να μην τις μεταδώσουν και στην υπόλοιπη χώρα.

14.5 Συζήτηση για την κατάσταση στην Ελλάδα

Θα πρέπει να υπάρχει διϋπουργική συνεργασία όσον αφορά την εκπαίδευση γιατρών και λοιπών επαγγελματιών υγείας, γεωργών, κτηνοτρόφων και όλων των εμπλεκόμενων επαγγελματιών ώστε από τα δημοτικά σχολεία ακόμα τα παιδιά, οι έφηβοι, οι ενήλικοι, οι νέοι επιστήμονες και όχι μόνο, να είναι ενημερωμένοι όσον αφορά τα αντιβιοτικά και τη χρήση τους καθώς και για τις συνέπειες της αλόγιστης χρήσης τους. Έχει τεκμηριωθεί πχ ότι ενώ πολλοί ασθενείς καταλαβαίνουν τις οδηγίες χρήσης των αντιβιοτικών από τους επαγγελματίες υγείας κάνουν κακή χρήση όπως διακοπή της θεραπείας με τη βελτίωση των συμπτωμάτων (Tzimis et al., 1997). Επιπρόσθετα θα χρειάζεται στροφή των φοιτητών ιατρικής προς τη γενική ιατρική παρέχοντας κίνητρα για αυτή την απόφαση, καθώς οι γενικοί γιατροί στην Ελλάδα είναι πάρα πολύ λίγοι. Είναι γνωστό ότι ο άνθρωπος είναι επικοινωνιακό ον. Η γνώμη του γράφοντος είναι ότι το σημαντικότερο ίσως κίνητρο είναι η επικοινωνία και η σχέση που προσφέρει η γενική ιατρική με τον ασθενή σε έναν γιατρό και σε αυτό το γεγονός θα πρέπει να στηριχτεί η ενθάρρυνση των φοιτητών να διαλέξουν αυτή την ειδικότητα. Περαιτέρω θα πρέπει να υπάρξουν κίνητρα εξέλιξης σταδιοδρομίας και ποιότητας ζωής καθώς και οικονομικά κίνητρα, αν και τα τελευταία δεν είναι τόσο σημαντικά όσο τα προηγούμενα.

Ένα σημείο που χρειάζεται προσοχή είναι το εξής: η υλοποίηση του υφιστάμενου θεσμικού πλαισίου και ειδικά της επιτροπής νοσοκομειακών λοιμώξεων και της ομάδας επιτήρησης κατανάλωσης και ορθολογικής χρήσης των αντιβιοτικών (ΚΕΕΛΠΝΟ, 2015) στις οποίες θα πρέπει οπωσδήποτε να υπάρχει τουλάχιστον ένας νοσηλευτής. Χρειάζεται όμως και ενίσχυση του θεσμικού πλαισίου όπως η ύπαρξη λοιμωξιολόγου σε όλα τα νοσοκομεία. Όμως αυτή η απόφαση κοστίζει πάρα πολύ και είναι πάρα πολύ δύσκολο να καλυφθούν όλα τα νοσοκομεία με λοιμωξιολόγους λόγω της συγκέντρωσης των γιατρών στα μεγάλα αστικά κέντρα και της έλλειψης κινήτρων για σταδιοδρομία στην επαρχία. Φαίνεται πιο εφικτό, τουλάχιστον ως μεταβατικό στάδιο, να παραδειγματιστεί η Ελλάδα από το προταθέν σχέδιο στο ΗΒ για την ανάδειξη του νοσοκομειακού φαρμακοποιού που πρέπει να εγκρίνει όλες τις συνταγές αντιβιοτικών και δε μπορεί να δοθεί αντιβιοτικό εν αγνοία του (Knox et al., 2003). Να σημειωθεί ότι σε όλα τα νοσοκομεία υπάρχει

φαρμακοποιός. Επίσης μπορεί να αναβαθμιστεί ο ρόλος και του φαρμακοποιού της κοινότητας έτσι ώστε να λειτουργεί σαν ηθμός στη χρήση αντιβιοτικών αλλά και να εκπαιδεύει το γενικό πληθυσμό χρησιμοποιώντας τις γνώσεις και το κύρος του. Θα πρέπει να απαγορευτεί η πώληση μη συνταγογραφημένων αντιβιοτικών, να επιβληθεί ειδική συνταγή για όλα τα αντιβιοτικά όπως ισχύει για τις κινολόνες με πρόστιμα σε περίπτωση που δεν εφαρμόσουν οι συγκεκριμένοι νόμοι. Θα πρέπει να υπάρξουν πρόστιμα επίσης σε γιατρούς και φαρμακοποιούς που κάνουν κακή χρήση αντιβιοτικών, με την προϋπόθεση ότι θα προσφερθεί αρχικά εκπαίδευση. Τέλος θα πρέπει να υπάρξουν βαριές ποινές σε γιατρούς, φαρμακοποιούς και φαρμακευτικές εταιρείες που ανταλλάσσουν χάρες στη χορήγηση αντιβιοτικών με δώρα (ηλεκτρονικές συσκευές, συμμετοχή σε συνέδρια, ταξίδια κ.α.) ή χρήματα.

Είναι η γνώμη του γράφοντος ότι θα πρέπει να βελτιωθεί η πρόσβασιμότητα στις υπηρεσίες υγείας καθολικά, κυρίως μέσω της αύξησης της χρηματοδότησης τους ως ποσοστό του ΑΕΠ. Ο σκοπός θα πρέπει να είναι η μείωση των ΟΟΡ χρημάτων που ξοδεύουν τα νοικοκυριά για την υγεία και των λιστών αναμονής έτσι ώστε να αυξηθεί η επισκεψιμότητα στους γιατρούς και να μην προβαίνουν οι πελάτες σε αυτοθεραπείες των ιογενών λοιμώξεων με τη βοήθεια των φαρμακοποιών, των νοσηλευτών ή γνωστών τους, δηλαδή στην κατάχρηση αντιβιοτικών χωρίς τη συμβουλή και συνταγή γιατρού.

Κρίνεται σκόπιμη η ενδυνάμωση του WHONET για την ουσιαστική καταπολέμηση της μικροβιακής αντοχής και της αντοχής στα αντιβιοτικά. Υπάρχουν πολλά κέντρα και αυτό οδηγεί σε αργοπορία. Χρειάζεται ένας κεντρικός συντονιστής/διαχειριστής. Τα κεφάλαια μπορούν να εξοικονομηθούν από τη μείωση του άμεσου κόστους όπως αυτού της χρήσης αντιβιοτικών, κυρίως, και της μέσης διάρκειας νοσηλείας και της νοσηρότητας από ανθεκτικές στα αντιβιοτικά μικροβιακές λοιμώξεις, αλλά και του έμμεσου, όπως των χαμένων ωρών/ημερών ή πράξεων εργασίας ανάλογα με τον τρόπο πληρωμής, της μείωσης της ποιότητας ζωής όπως αυτή υπολογίζεται με τα QALYs ή των αυξημένων χρόνων ανικανότητας όπως υπολογίζεται από τα DALYs για να υπάρχει συνεννόηση με τον ΠΟΥ, αλλά και του έμμεσου κόστους για το σύστημα υγείας όπως αυτό υπολογίζεται από τα κόστη και τις ώρες εκπαίδευσης των ομάδων των επαγγελματιών υγείας αλλά και της κοινότητας. Παρόλα αυτά θα έπρεπε να υπολογιστούν και τα κόστη ευκαιρίας γιατί υπάρχουν και άλλες ανάγκες, παρόλα αυτά φαίνεται δίκαιο ότι αν εξοικονομηθούν κεφάλαια από τις υπηρεσίες υγείας θα πρέπει να επενδυθούν μετέπειτα σε αυτές ξανά, με σκοπό τη βελτίωσή τους και την αύξηση της προστιθέμενης αξίας τους.

Συμπεραίνεται λοιπόν ότι υπάρχουν λύσεις για το πρόβλημα της μικροβιακής αντοχής. Το μεγάλο πρόβλημα στην Ελλάδα όπως πάντα είναι η έλλειψη πολιτικής βούλησης και αυτήν θα πρέπει να καταπολεμήσουμε και για την επίλυση του συγκεκριμένου προβλήματος.

Ειδικό Μέρος

Ποιοτική έρευνα για τη διερεύνηση του προβλήματος της μικροβιακής αντοχής στην Ελλάδα

1.Σκοπός

Σκοπός της εργασίας ήταν να διερευνηθεί ποιοτικά το πρόβλημα της μικροβιακής αντοχής σε επίπεδο ειδικών, νοσοκομείων (επιτροπές νοσοκομειακών λοιμώξεων – διοικητικές υπηρεσίες) αλλά και η συνεργασία των νοσοκομείων με κεντρικούς αρμόδιους φορείς (ΚΕΕΛΠΝΟ/ΥΥΚΑ).

2.Δείγμα

Για τους σκοπούς της εργασίας επιλέχτηκε δείγμα που αποτελείτο από ειδικούς και τις διοικητικές υπηρεσίες και τις επιτροπές νοσοκομειακών λοιμώξεων των νοσοκομείων του ΕΔΝΥΠΥ. Εστάλησαν ερωτηματολόγια σε έξι ειδικούς στο πρόβλημα της μικροβιακής αντοχής στην Ελλάδα από τους οποίους απάντησαν οι τέσσερις, δηλαδή οι κκ Α. Βατόπουλος, Καθηγητής Μικροβιολογίας & Διευθυντής του Τομέα Μικροβιολογίας, Εθνική Σχολή Δημόσιας Υγείας, Ε. Μαλτέζου, Παιδίατρος – Λοιμωξιολόγος, Υπεύθυνη του Τμήματος Παρεμβάσεων σε Χώρους Παροχής Υπηρεσιών Υγείας ΚΕΕΛΠΝΟ, Επισκέπτρια Καθηγήτρια, Πανεπιστήμιο της Κατάνιας, Κατάνια, Ιταλία, Επισκέπτρια Καθηγήτρια, Xian Daxing Hospital, Xian, Κίνα, Σ. Πουρνάρας, Καθηγητής και Διευθυντής Εργαστηρίου Κλινικής Μικροβιολογίας, Π.Γ.Ν. "Αττικό" και Ν. Σύψας, Νικόλαος Β. Σύψας, MD, FIDSA, Παθολόγος – Λοιμωξιολόγος, Καθηγητής Παθολογικής Φυσιολογίας – Λοιμωξιολογίας, Ιατρική Σχολή, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Υπεύθυνος Μονάδας Λοιμώξεων Κλινικής Παθολογικής Φυσιολογίας, Πρόεδρος Επιτροπής Νοσοκομειακών Λοιμώξεων, ΓΝΑ Λαϊκό. Από τις δεκατρείς διοικητικές υπηρεσίες απάντησαν οι εφτά και από τις δεκατρείς επιτροπές νοσοκομειακών λοιμώξεων απάντησαν οι έξι.

3.Μεθοδολογία

Η έρευνα διεξήχθη από 15/11/2018 έως 10/5/2019. Τα ερωτηματολόγια της ποιοτικής έρευνας που εστάλησαν ήταν τα εξής:

A. Ειδικούς:

1. Πόσο σημαντικό πρόβλημα θεωρείται ότι αποτελεί η μικροβιακή αντοχή στα ελληνικά δημόσια νοσοκομεία;
2. Τα τελευταία χρόνια παρουσιάζεται βελτίωση ή χειροτέρευση του προβλήματος;
3. Ποια βασικά μέτρα προτείνετε για τη μείωση του προβλήματος;
4. Πόσο ενημερωμένοι θεωρείτε ότι είναι οι διοικήσεις και οι εργαζόμενοι στα δημόσια νοσοκομεία για τη σοβαρότητα του προβλήματος και για τα αναγκαία μέτρα που πρέπει να λαμβάνονται;
5. Σε ποιο βαθμό θεωρείτε ότι τα δημόσια νοσοκομεία λαμβάνουν τα αναγκαία μέτρα;

B. Επιτροπές Νοσοκομειακών Λοιμώξεων:

1. Από πότε λειτουργεί η Επιτροπή Λοιμώξεων στα νοσοκομεία σας και από ποια επαγγέλματα στελεχώνεται;
2. Καταγράφεται η αντοχή και οι Νοσοκομειακές λοιμώξεις στο νοσοκομείο σας; Πόσο πλήρη θεωρείτε τα δεδομένα;
3. Πόσο συχνά συνεδριάζει η Επιτροπή κατά τη διάρκεια του χρόνου;
4. Ποιες βασικές ενέργειες έχει αναλάβει η Επιτροπή την τελευταία διετία;
5. Πόσο πολύ συνεργάζεται η Επιτροπή με τη Διοίκηση, την Ιατρική και τη Νοσηλευτική Υπηρεσία;
6. Πόσο ικανοποιημένοι είστε από τη λειτουργία της Επιτροπής;
7. Πόσο ικανοποιητική είναι η συνεργασία σας με το Υπουργείο/Περιφέρειες /ΚΕΕΛΠΝΟ για το θέμα;
8. Γνωρίζετε την ύπαρξη κάποιου (εθνικού) Σχεδίου (προγράμματος) Δράσης για την αντιμετώπιση του προβλήματος;

Γ. Διοικήσεις Νοσοκομείων:

1. Πόσο σοβαρό είναι το πρόβλημα της αντοχής των μικροβίων στο νοσοκομείο σας;
2. Καταγράφεται η αντοχή και οι Νοσοκομειακές λοιμώξεις στο νοσοκομείο σας;
3. Πόσο καλά είναι ενημερωμένοι για το πρόβλημα αυτό και για τους τρόπους αντιμετώπισης το ιατρικό και νοσηλευτικό προσωπικό;
4. Πόσο ικανοποιητική είναι η συνεργασία σας με την Επιτροπή Λοιμώξεων;
5. Πόσο ικανοποιητική είναι η συνεργασία σας με το Υπουργείο/Περιφέρειες /ΚΕΕΛΠΝΟ για το θέμα?
6. Πόσο αποτελεσματική είναι η λειτουργία της Επιτροπής Λοιμώξεων;
7. Ποια μέτρα έχετε λάβει ή σκοπεύετε να λάβετε για την αντιμετώπιση του προβλήματος;

4.Αποτελέσματα

4.1 Αποτελέσματα από τις απαντήσεις των ειδικών

Όσον αφορά τις απαντήσεις των ειδικών στην πρώτη ερώτηση «Πόσο σημαντικό πρόβλημα θεωρείται ότι αποτελεί η μικροβιακή αντοχή στα ελληνικά δημόσια νοσοκομεία;» δύο ειδικοί απάντησαν ότι είναι σημαντικότερο πρόβλημα των δημόσιων νοσοκομείων. δύο ειδικοί επισήμαναν το πρόβλημα της νοσηρότητας/θνησιμότητας και της δυσκολίας στην αντιμετώπιση των ανθεκτικών στα αντιβιοτικά λοιμώξεων. Επιστημάνθηκαν ακόμα το πρόβλημα της χρήσης ισχυρών αντιβιοτικών και η υψηλή θέση της Ελλάδας στο ποσοστό ανθεκτικών στα αντιβιοτικά λοιμώξεων.

Στη δεύτερη ερώτηση «Τα τελευταία χρόνια παρουσιάζεται βελτίωση ή χειροτέρευση του προβλήματος;» τρεις θεωρούν ότι υπάρχει στασιμότητα σε υψηλό πλαφόν με τον έναν από αυτούς να θεωρεί ότι υπάρχει βελτίωση σε

επίπεδο δράσεων, ενώ ένας θεωρεί ότι υπάρχει επιδείνωση όπως αποδεικνύεται από τα στοιχεία του WHONET.

Στην τρίτη ερώτηση «Ποια βασικά μέτρα προτείνετε για τη μείωση του προβλήματος;» τρεις ειδικοί πιστεύουν ότι πρέπει να μειωθεί η χορήγηση αντιβιοτικών ευρέως φάσματος, με τον ένα να συστήνει έλεγχο της συνταγογράφησης. Δύο ειδικοί επισημαίνουν ότι πρέπει να ελεγχθεί με προγράμματα η διασπορά των ανθεκτικών στα αντιβιοτικά λοιμώξεων με τον έναν από τους δύο να τονίζει την ανάγκη βελτίωσης των υποδομών ώστε να απομονώνονται οι ασθενείς με τέτοιες λοιμώξεις. Ένας ειδικός τονίζει τη σημασία της ενημέρωσης των εμπλεκόμενων μερών, συμπεριλαμβανομένων του κοινού και της πολιτικής ηγεσίας. Ένας ειδικός πιστεύει ότι χρειάζονται επιδημιολογικές μελέτες για την ανάδειξη του προβλήματος. Ένας ειδικός πιστεύει ότι πρέπει να γίνουν παρεμβάσεις για τη συμμόρφωση στην Υγιεινή χεριών μεταξύ των επαγγελματιών υγείας. Ένας ειδικός πιστεύει ότι χρειάζεται να αυξηθεί το νοσηλευτικό προσωπικό καθώς και το προσωπικό και ο εξοπλισμός των μικροβιολογικών εργαστηρίων για την άμεση διάγνωση των λοιμώξεων από πολυανθεκτικά μικρόβια σε επίπεδο λοιμώξεων αλλά και επίπεδο φορέας. Τέλος, ένας ειδικός επισημαίνει ότι υπάρχει το απαιτούμενο νομικό/διοικητικό πλαίσιο και χρειάζεται πολιτική βούληση για να θεωρηθεί η μικροβιακή αντοχή προτεραιότητα από τις διοικήσεις των δομών υγείας.

Στην τέταρτη ερώτηση «Πόσο ενημερωμένοι θεωρείτε ότι είναι οι διοικήσεις και οι εργαζόμενοι στα δημόσια νοσοκομεία για τη σοβαρότητα του προβλήματος και για τα αναγκαία μέτρα που πρέπει να λαμβάνονται;» δύο ειδικοί θεωρούν ότι υπάρχει κενό στην ενημέρωση των διοικήσεων και του προσωπικού, ένας θεωρεί ότι υπάρχει κενό μεταξύ θεωρίας και πράξης και ένας πιστεύει ότι τα νοσοκομεία είναι επαρκώς ενημερωμένα μέσω του σχεδίου δράσης «Προκρούστης». Ένας ειδικός πιστεύει ότι το βάρος δίνεται μονοσήμαντα στα ιατρικά μέτρα (αντοχή στα αντιβιοτικά) και όχι στα νοσηλευτικά (διασπορά). Τέλος ο ίδιος θεωρεί ότι τα νοσοκομεία αντιμετωπίζουν υπερβολικά τη δυσκολία αντιμετώπισης των λοιμώξεων και ότι τα δεδομένα, και λόγω του απορρήτου, δε χρησιμοποιούνται επαρκώς ώστε να υπάρχει μια ολοκληρωμένη εικόνα.

Στην πέμπτη ερώτηση «Σε ποιο βαθμό θεωρείτε ότι τα δημόσια νοσοκομεία λαμβάνουν τα αναγκαία μέτρα;» δύο ειδικοί πιστεύουν ότι τα νοσοκομεία δεν λαμβάνουν τα αναγκαία μέτρα, κυρίως λόγω μειωμένου ενδιαφέροντος καθώς και ότι δεν υπάρχει πολιτική βούληση για να εφαρμοστούν. Ένας ειδικός πιστεύει ότι λαμβάνονται μέτρα αλλά δεν είναι αρκετά. Δύο ειδικοί επισημαίνουν ότι δεν υπάρχει κεντρικός συντονισμός και τα μέτρα λαμβάνονται σποραδικά.

4.2 Αποτελέσματα από τις απαντήσεις των Επιτροπών Νοσοκομειακών Λοιμώξεων (ΕΝΛ)

Στην πρώτη ερώτηση «Από πότε λειτουργεί η Επιτροπή Λοιμώξεων στα νοσοκομεία σας και από ποια επαγγέλματα στελεχώνεται;» παρατηρείται ότι οι επιτροπές νοσοκομειακών λοιμώξεων των νοσοκομείων λειτουργούν από το 1984, 1986, 1987, 1988, 2014 ενώ μία επιτροπή δεν απάντησε στο πρώτο σκέλος της ερώτησης, δηλαδή οι τέσσερις συστάθηκαν τη δεκαετία του 1980. Η Επιτροπή Νοσοκομειακών Λοιμώξεων (ΕΝΛ) στα πέντε νοσοκομεία αποτελείται βάσει του ΦΕΚ 388/18-02-2014 από: Ιατρικό προσωπικό (Ειδικοί Παθολόγοι-Λοιμωξιολόγοι, Βιοπαθολόγοι, Εντατικολόγοι, Αιματολόγοι, Χειρουργοί, Νεφρολόγοι), Νοσηλευτικό προσωπικό (Διευθύντρια Νοσηλευτικής Υπηρεσίας και Νοσηλευτές με εξειδίκευση στις Νοσοκομειακές Λοιμώξεις), προσωπικό του φαρμακείου (Φαρμακοποιός), Διοικητικό προσωπικό (Διευθύντρια Διοικητικής Υπηρεσίας), προσωπικό τεχνικής

υπηρεσίας (Διευθυντής Τεχνικής Υπηρεσίας, Πολιτικός Μηχανικός) και τον Προϊστάμενο του γραφείου ποιότητας.

Στη δεύτερη ερώτηση «Καταγράφεται η αντοχή και οι Νοσοκομειακές λοιμώξεις στο νοσοκομείο σας; Πόσο πλήρη θεωρείτε τα δεδομένα;» έξι επιτροπές απάντησαν ότι καταγράφεται η αντοχή στα αντιβιοτικά και οι νοσοκομειακές λοιμώξεις και τα δεδομένα είναι πλήρη. Μία επιτροπή αποστέλλει τα δεδομένα μηνιαίως στο ΚΕΕΛΠΝΟ.

Στην τρίτη ερώτηση «Πόσο συχνά συνεδριάζει η Επιτροπή κατά τη διάρκεια του χρόνου;» τέσσερις επιτροπές συνεδριάζουν τακτικά κάθε τρίμηνο και έκτακτα όποτε χρειαστεί, μία συνεδριάζει τρεις με τέσσερις φορές το χρόνο και έκτακτα όποτε χρειαστεί και μία κάθε εξάμηνο και έκτακτα.

Στην τέταρτη ερώτηση «Ποιες βασικές ενέργειες έχει αναλάβει η Επιτροπή την τελευταία διετία;» όλες οι ερωτηθείσες επιτροπές εκπαιδεύουν το προσωπικό σε θέματα αντοχής και λοιμώξεων, τρεις έχουν συντάξει Εσωτερικό Κανονισμό όσον αφορά την αντοχή και τις λοιμώξεις, τρεις συμμετέχουν στο πρόγραμμα του ΚΕΕΛΠΝΟ για την Υγιεινή των Χεριών, τρεις συστήσαν ομάδα επιτήρησης και ορθής χρήσης των αντιβιοτικών (ΟΕΚΟΧΑ) και δύο εφαρμόζουν τον αντιγριπικό εμβολιασμό του προσωπικού, μία εφαρμόζει το ΕΚΠΕΝΛ μέσω δεικτών που επιτηρεί, μία συμμετέχει στην Ευρωπαϊκή μελέτη CCRE μαζί με το ΚΕΕΛΠΝΟ και το ECDC, μία συμμετείχε σε άσκηση ετοιμότητας για την αντιμετώπιση ασθενών μετά από έκθεση του σε χημικό παράγοντα υπό την εποπτεία του Εθνικού Κέντρου Επιχειρήσεων Υγείας - Ε.Κ.ΕΠ.Υ), μία επιτηρεί συστηματικά και ενεργητικά τον αποικισμό των ασθενών της ΜΕΘ από πολυανθεκτικούς μικροοργανισμούς, μία συμμετέχει στη Στοχοθεσία διαφόρων τμημάτων σχετικά με την πρόληψη και τον έλεγχο των νοσοκομειακών λοιμώξεων. Όλες παρεμβαίνουν σε θέματα λοιμώξεων των νοσοκομείων τους ενώ μία διενέργησε παρεμβάσεις στο χώρο του χειρουργείου για τον έλεγχο και την πρόληψη των λοιμώξεων της χειρουργικής θέσης και συμμετείχε στην εθνικής εμβέλειας μελέτη επιπολασμού των νοσοκομειακών λοιμώξεων και της χρήσης των αντιβιοτικών στα Ελληνικά νοσοκομεία σε συνεργασία με το πανεπιστήμιο Κρήτης, ΚΕΕΛΠΝΟ και ECDC.

Στην πέμπτη ερώτηση «Πόσο πολύ συνεργάζεται η Επιτροπή με τη Διοίκηση, την Ιατρική και τη Νοσηλευτική Υπηρεσία;» όλες οι επιτροπές δηλώνουν ικανοποιημένες από τη συνεργασία.

Στην έκτη ερώτηση «Πόσο ικανοποιημένοι είστε από τη λειτουργία της Επιτροπής;» τρεις επιτροπές είναι πάρα πολύ ικανοποιημένες, δύο είναι ικανοποιημένες και μία λειτουργεί εύρυθμα με εξαιρετική συνεργασία μεταξύ των μελών της, ενεργώντας πάντα βάσει των Ευρωπαϊκών και Διεθνών κατευθυντήριων οδηγιών, σε μια διαρκή προσπάθεια για την πρόληψη και τον έλεγχο των νοσοκομειακών λοιμώξεων. Τα αποτελέσματα της προσπάθειας της τελευταίας είναι μετρήσιμα μέσω των δεικτών ποιότητας παροχής υπηρεσιών υγείας.

Στην έβδομη ερώτηση «Πόσο ικανοποιητική είναι η συνεργασία σας με το Υπουργείο/Περιφέρειες/ΚΕΕΛΠΝΟ για το θέμα;» μία απαντά ότι υπάρχει στενή συνεργασία με το ΚΕΕΛΠΝΟ : Δήλωση υποχρεωτικώς δηλουμένων νοσημάτων, δήλωση σε μηνιαία βάση των τηρούμενων δεικτών στο Νοσοκομείο, όπως: μηνιαία επίπτωση βακτηριαιμιών από πολυανθεκτικά παθογόνα, σημειακός επιπολασμός, νοσοκομειακών λοιμώξεων και χρήση αντιβιοτικών, επιτήρηση της μικροβιακής αντοχής, κατανάλωση αντιβιοτικών κ.ο.κ., δύο απαντούν ότι υπάρχει άμεση συνεργασία, μία απαντάει ότι είναι

μέτρια ικανοποιητική, μία απαντάει όχι απόλυτα ικανοποιητική και ότι υπάρχουν προβλήματα που θα μπορούσαν να επιλυθούν αν αυτοί οι φορείς ήταν πιο κοντά στα νοσοκομεία, ενώ μία απαντάει ότι είναι ικανοποιητική.

Στην όγδοη ερώτηση «Γνωρίζετε την ύπαρξη κάποιου (εθνικού) Σχεδίου (προγράμματος) Δράσης για την αντιμετώπιση του προβλήματος;» τέσσερις επιτροπές ξέρουν το σχέδιο δράσεις «Προκρούστης», μία ανέφερε το πρόγραμμα «Υγιεινή των χεριών», μία το σχέδιο για τη λειτουργία της ΟΕΚΟΧΑ και μία ότι γνωρίζει κάποιο εθνικό σχέδιο δράσης.

4.3 Αποτελέσματα από τις απαντήσεις των διοικήσεων των νοσοκομείων

Οι διοικήσεις των νοσοκομείων στην πρώτη ερώτηση «Πόσο σοβαρό είναι το πρόβλημα της αντοχής των μικροβίων στο νοσοκομείο σας;» απάντησαν ως εξής: δύο τόνισαν τη λειτουργία της ΟΕΚΟΧΑ και των προσπαθειών της, τρεις απάντησαν ότι δεν είναι σοβαρό, μία απάντησε ότι είναι σοβαρό αλλά με τις προσπάθειες της επιτροπής νοσοκομειακών λοιμώξεων καταπολεμείται αποτελεσματικά και μια ανέφερε ότι όσον αφορά την αντοχή στην κοινότητα δεν είναι σοβαρό αλλά η μικροβιακή αντοχή στις νοσοκομειακές λοιμώξεις είναι σοβαρό πρόβλημα.

Στη δεύτερη ερώτηση «Καταγράφεται η αντοχή και οι Νοσοκομειακές λοιμώξεις στο νοσοκομείο σας;» όλες οι διοικήσεις απάντησαν ότι καταγράφονται οι νοσοκομειακές λοιμώξεις συστηματικά αλλά μόνο δύο νοσοκομεία αποστέλλουν τα δεδομένα στο ΚΕΕΛΠΝΟ.

Στην τρίτη ερώτηση «Πόσο καλά είναι ενημερωμένοι για το πρόβλημα αυτό και για τους τρόπους αντιμετώπισης το ιατρικό και νοσηλευτικό προσωπικό;» όλες οι διοικήσεις απαντούν ότι το ιατρικό και νοσηλευτικό προσωπικό είναι καλά ενημερωμένο και τρεις τονίζουν τη λειτουργία των επιτροπών νοσοκομειακών λοιμώξεων στην ενημέρωση και εκπαίδευση τους.

Στην τέταρτη ερώτηση «Πόσο ικανοποιητική είναι η συνεργασία σας με την Επιτροπή Λοιμώξεων;» όλες οι διοικήσεις θεωρούν ότι η συνεργασία είναι απόλυτα ικανοποιητική.

Στην πέμπτη ερώτηση «Πόσο ικανοποιητική είναι η συνεργασία σας με το Υπουργείο/Περιφέρειες /ΚΕΕΛΠΝΟ για το θέμα;» πέντε διοικήσεις αναφέρουν ότι η συνεργασία με αυτούς τους φορείς είναι ικανοποιητική ενώ δύο ότι είναι μέτρια.

Στην έκτη ερώτηση «Πόσο αποτελεσματική είναι η λειτουργία της Επιτροπής Λοιμώξεων;» έξι διοικήσεις πιστεύουν ότι η λειτουργία της επιτροπής νοσοκομειακών λοιμώξεων είναι ικανοποιητική ενώ μία ανέφερε ότι λόγω εσωτερικού προβλήματος που προέκυψε η επιτροπή βρίσκεται σε φάση αναδιοργάνωσης.

Στην έβδομη ερώτηση «Ποια μέτρα έχετε λάβει ή σκοπεύετε να λάβετε για την αντιμετώπιση του προβλήματος;» τέσσερις διοικήσεις αναφέρουν την εκπαίδευση του προσωπικού, τρεις διοικήσεις τον έλεγχο του αποικισμού των ασθενών και τη μόνωση αυτών που ανήκουν σε ομάδες υψηλού κινδύνου, μία την αύξηση της συμμόρφωσης του προσωπικού στην Υγιεινή των χεριών με στόχο 10% αύξηση ανά έτος, τον αντιγριπικό εμβολιασμό και την ψηφιακή παρακολούθηση των Δεικτών Επιτήρησης Νοσοκομειακών Λοιμώξεων και Μικροβιακής Αντοχής, δύο αναφέρουν τη σύσταση και εφαρμογή εσωτερικού κανονισμού, μία τη σύσταση υπό δημοσίευση εσωτερικού κανονισμού, μία τη λειτουργία της ΟΕΚΟΧΑ για τη χρήση των προωθημένων αντιβιοτικών, μία τη στήριξη της επιτροπής νοσοκομειακών λοιμώξεων και της διατμηματικής συνεργασίας στο νοσοκομείο, μια τη συμμετοχή του νοσοκομείου σε προγράμματα πρόληψης και αντιμετώπισης των λοιμώξεων και μία την εφαρμογή των οδηγιών του ΚΕΕΛΠΝΟ και του παγκόσμιου οργανισμού λοιμώξεων.

4.4 Συνολικά αποτελέσματα της ποιοτικής έρευνας «Διερεύνηση του προβλήματος της μικροβιακής αντοχής στην Ελλάδα»

Παρατηρείται όταν εξεταστούν οι απαντήσεις των τριών ομάδων ότι το πρόβλημα της μικροβιακής αντοχής είναι υποβαθμισμένο στα περισσότερα από τα νοσοκομεία που απάντησαν όπως επεσήμαναν οι ειδικοί και ειδικά το πρόβλημα της διασποράς που αναδεικνύει το ρόλο του νοσηλευτικού προσωπικού τόσο στην ΕΝΛ όσο και γενικά παρά τις μεμονωμένες προσπάθειες κάποιων νοσοκομείων. Αυτό ήταν αναμενόμενο λόγω της επικράτησης της νοσοκομειοκεντρικής ιατρικής και τον υπερσταθμισμένο ρόλο των ιατρικών μέτρων έναντι των άλλων.

Φαίνεται ότι υπάρχει διάσταση στις ενέργειες των νοσοκομείων συλλογικά αφού δεν υπάρχει κεντρικός συντονισμός και δε γνωρίζουν όλα τα νοσοκομεία τα εθνικά σχέδια δράσης και κυρίως το Εθνικό Σχέδιο Δράσης για την Αντιμετώπιση της Μικροβιακής Αντοχής στα Αντιβιοτικά και των Λοιμώξεων σε Χώρους Παροχής Υπηρεσιών Υγείας 2008 - 2012 του ΥΥΚΑ συνολικά, , το οποίο αναφέρεται εκτενώς στην παρούσα διπλωματική εργασία, παρά μόνο αναφέρουν επιμέρους στοιχεία του όπως η λειτουργία επιτροπής νοσοκομειακών λοιμώξεων. Ίσως αυτό οφείλεται στο γεγονός ότι η εφαρμογή του σχεδίου θα ολοκληρωνόταν το 2012. Επίσης προκαλεί εντύπωση η αποσπασματική αναφορά του εθνικού σχεδίου δράσης «Προκρούστης». Όπως επισημαίνουν και οι τρεις ομάδες δεν υπάρχει ολοκληρωμένη συνεργασία με το ΥΥΚΑ και το ΚΕΕΛΠΝΟ.

Ατομικά το κάθε νοσοκομείο και σε επίπεδο ΕΝΛ και διοίκησης προσπαθεί να ανταπεξέλθει στο πρόβλημα με ικανοποιητική συνεργασία των εμπλεκόμενων μερών. Παρόλα αυτά η διοίκηση ως επί το πλείστον φαίνεται να αγνοεί τη σημασία και το μέγεθος του προβλήματος.

5. Συζήτηση - Συμπεράσματα

Παρατηρείται όταν τα αποτελέσματα της ποιοτικής έρευνας «Διερεύνηση του προβλήματος της μικροβιακής αντοχής στην Ελλάδα» συγκριθούν με ανάλογα της διεθνούς βιβλιογραφίας ότι το πρόβλημα της μικροβιακής αντοχής είναι κοινό παγκόσμια, όπως ειδώθηκε στο γενικό μέρος της παρούσας εργασίας και φαίνεται στη συστηματική ανασκόπηση των Dilip Nathwani et al (Nathwani et al., 2019), όπως και στην παρούσα. Είναι φανερό ότι η κύρια ανάγκη που ώθησε τα κράτη στη δημιουργία προγραμμάτων επιτήρησης ήταν το οικονομικό κόστος των ανθεκτικών στα αντιβιοτικά λοιμώξεων. Παρόλα αυτά λείπουν μελέτες που αφορούν το κλινικό κομμάτι της δομής και της λειτουργίας τους όπως επισημαίνεται από την πενιχρές βιβλιογραφικές αναφορές σε αυτό το κομμάτι.

Η επιτήρηση της αντίστασης στα αντιβιοτικά και των νοσοκομειακών λοιμώξεων αποτελεί πρόβλημα για όλα τα κράτη, αναπτυσσόμενα και αναπτυσσόμενα. Δημιουργούνται προγράμματα επιτήρησης της αντίστασης στα αντιβιοτικά και των νοσοκομειακών λοιμώξεων που δίνουν έμφαση στο ιατρικό κομμάτι κυρίως, παραβλέποντας ως επί το πλείστον το νοσηλευτικό, δηλαδή τη διασπορά, παρόλο που σε κάποιες μελέτες διερευνάται μεμονωμένα η σημασία του νοσηλευτικού προσωπικού (Manning et al., 2016, Beltempo et al., 2017). Παρόλα αυτά στις περισσότερες μελέτες απαντάται κυρίως το θέμα

της ιατρικής αντιμετώπισης του προβλήματος, δηλαδή της αντίστασης στα αντιβιοτικά. Αυτό φαίνεται στις αρχές και την πρακτική της αντιμικροβιακής επιτήρησης (Cunha, 2018). Τα αποτελέσματα συμφωνούν με της παρούσας.

Παρατηρείται ότι ως επί το πλείστον η Ελλάδα δημιούργησε προγράμματα επιτήρησης τη δεκαετία του 1980 ως επί το πλείστον, χωρίς όμως κεντρικό συντονισμό και αξιόλογα αποτελέσματα. Επίσης το πρώτο εθνικό σχέδιο δράσης γράφτηκε περίπου τριάντα χρόνια μετά (ΥΥΚΑ). Αντίθετα σε αναπτυγμένες χώρες όπως οι ΗΠΑ (Nhan et al., 2019)(2) αυτά τα προγράμματα λειτουργούν εύρυθμα με κεντρικό συντονισμό και δημιουργήθηκαν ακολουθώντας τις σχετικές κατευθυντήριες οδηγίες που καθορίζουν και τη λειτουργία τους (Nhan et al., 2019, Rennert-May et al., 2019). Παρατηρείται ότι παρόμοιες κατευθυντήριες οδηγίες υπάρχουν και άλλες αναπτυγμένες χώρες όπως το ΗΒ και η Γερμανία (Rennert-May et al., 2019). Παρόλα αυτά στην Πενσυλβανία των ΗΠΑ παρατηρείται ποικιλομορφία στους τρόπους λειτουργίας των προγραμμάτων, γεγονός που είναι ενδεικτικό ότι ο κεντρικός συντονισμός δεν περιορίζει την αυτονομία των επιτηρητών της αντιβιοτικής αντοχής και των ελεγκτών των νοσοκομειακών λοιμώξεων (M'ikanatha N et al., 2019). Στην Ελλάδα σύμφωνα με τα αποτελέσματα της παρούσας έρευνας η γνώση των κεντρικών ενεργειών είναι αποσπασματική και η συνεργασία ως επί το πλείστον μέτρια.

Στην παρούσα εργασία όπως και στην διεθνή βιβλιογραφία επισημαίνεται η σημασία της συνεργασίας με τους κεντρικούς φορείς αλλά και μεταξύ των ενδο νοσοκομειακών τμημάτων (Nori; et al., 2018)(4). Παρόλα αυτά απουσιάζουν από τη διεθνή βιβλιογραφία δεδομένα για την ποιότητα αυτών των συνεργασιών και υπερτονίζεται η συνεργασία μεταξύ των μελών των επιτροπών των νοσοκομειακών λοιμώξεων.

Συμπερασματικά, η μικροβιακή αντοχή αποτελεί παγκόσμιο πρόβλημα που απασχολεί τις υπηρεσίες υγείας όλων των κρατών. Έχουν δημιουργηθεί προγράμματα επιτήρησης την αντοχής στα αντιβιοτικά και ελέγχου των νοσοκομειακών λοιμώξεων που στην Ελλάδα χρειάζεται να συντονιστούν με τους κεντρικούς φορείς ΥΥΚΑ/ΚΕΕΛΠΝΟ. Υπάρχει έλλειψη νοσηλευτών και η κόπωση τους ευνοεί τη διασπορά των νοσοκομειακών λοιμώξεων. Χρειάζεται αναβάθμιση του ρόλου του νοσηλευτή γενικά και ειδικά του νοσηλευτή νοσοκομειακών λοιμώξεων, καθώς και πρόσληψη νοσηλευτών. Συμπεραίνεται ακόμα ότι κυρίως σε επίπεδο εθνικού συντονισμού αλλά και σποραδικά σε επίπεδο νοσοκομείων ατομικά υπάρχει έλλειψη πολιτικής βούλησης να εφαρμοστεί το υπάρχον νομικό πλαίσιο, κάποιες φορές εξαιτίας έλλειψης ενημέρωσης, όπως επισημαίνουν και οι ειδικοί. Σε μεγάλο βαθμό οι στρατηγικές αντιμετώπισης του προβλήματος της μικροβιακής αντοχής οφείλονται σε μεμονωμένες πρωτοβουλίες οι οποίες, ορισμένες φορές, επικυρώνονται από κεντρικούς φορείς.

Τέλος προτείνεται η περεταίρω έρευνα τόσο των οικονομικών αποτελεσμάτων των προγραμμάτων επιτήρησης της μικροβιακής αντοχής αλλά κυρίως των κλινικών και επιδημιολογικών τους αποτελεσμάτων. Επιπρόσθετα η ποσοτική μελέτη με έρευνες με αποτελεσματικότητας και αποδοτικότητας της συνεργασίας τόσο των νοσοκομείων με τους κεντρικούς φορείς, όσο και των ενδο νοσοκομειακών τμημάτων.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΑΝΑΦΟΡΕΣ

- ABBARA, A., AL-HARBAT, N., KARAH, N., ABO-YAHYA, B., EL-AMIN, W., HATCHER, J. & GABBAR, O. 2017. Antimicrobial Drug Resistance among Refugees from Syria, Jordan. *Emerg Infect Dis*, 23, 885-886.
- ARMITAGE, M., SHAW, K. & DREW, P. 2008. Identifying and managing clinical responsibility. *Clin Med (Lond)*, 8, 144-8.
- BARNES, K. A., KROENING-ROCHE, J. C. & COMFORT, B. W. 2012. The developing vision of primary care. *N Engl J Med*, 367, 891-3.
- BELTEMPO, M., BLAIS, R., LACROIX, G., CABOT, M. & PIEDBOEUF, B. 2017. Association of Nursing Overtime, Nurse Staffing, and Unit Occupancy with Health Care-Associated Infections in the NICU. *Am J Perinatol*, 34, 996-1002.
- BETTIOL, E. & HARBARTH, S. 2015. Development of new antibiotics: taking off finally? *Swiss Med Wkly*, 145, w14167.
- BODENHEIMER, T. & BAUER, L. 2016. Rethinking the Primary Care Workforce - An Expanded Role for Nurses. *N Engl J Med*, 375, 1015-7.
- CUNHA, C. B. 2018. Antimicrobial Stewardship Programs: Principles and Practice. *Med Clin North Am*, 102, 797-803.
- DEAK, D., OUTTERSON, K., POWERS, J. H. & KESSELHEIM, A. S. 2016. Progress in the Fight Against Multidrug-Resistant Bacteria? A Review of U.S. Food and Drug Administration-Approved Antibiotics, 2010-2015. *Ann Intern Med*, 165, 363-72.
- DONKER, T., HENDERSON, K. L., HOPKINS, K. L., DODGSON, A. R., THOMAS, S., CROOK, D. W., PETO, T. E. A., JOHNSON, A. P., WOODFORD, N., WALKER, A. S. & ROBOTHAM, J. V. 2017. The relative importance of large problems far away versus small problems closer to home: insights into limiting the spread of antimicrobial resistance in England. *BMC Med*, 15, 86.
- EUROPEAN COMMISSION 2017. A European One Health Action Plan against Antimicrobial Resistance (AMR).
- FERRANTE, J. M., COHEN, D. J. & CROSSON, J. C. 2010. Translating the patient navigator approach to meet the needs of primary care. *J Am Board Fam Med*, 23, 736-44.
- FLETCHER, S. 2015. Understanding the contribution of environmental factors in the spread of antimicrobial resistance. *Environ Health Prev Med*, 20, 243-52.
- GIAMARELLOS-BOURBOULIS, E. J., TZIOLOS, N., ROUTSI, C., KATSENOS, C., TSANGARIS, I., PNEUMATIKOS, I., VLACHOGIANNIS, G., THEODOROU, V., PREKATES, A., ANTYPAN, E., KOULOURAS, V., KAPRAVELOS, N., GOGOS, C., ANTONIADOU, E., MANDRAGOS, K., ARMAGANIDIS, A. & HELLENIC SEPSIS STUDY, G. 2016. Improving outcomes of severe infections by multidrug-resistant pathogens with polyclonal IgM-enriched immunoglobulins. *Clin Microbiol Infect*, 22, 499-506.
- GOGOU, V., POURNARAS, S., GIANNOULI, M., VOULGARI, E., PIPERAKI, E. T., ZARRILLI, R. & TSAKRIS, A. 2011. Evolution of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* clonal lineages: a 10 year study in Greece (2000-09). *J Antimicrob Chemother*, 66, 2767-72.
- GREGORIO, J., CAVACO, A. & VELEZ LAPAO, L. 2014. A scenario-planning approach to human resources for health: the case of community pharmacists in Portugal. *Hum Resour Health*, 12, 58.
- HAWKEY, P. M., PATEL, B. C. & TREES, A. J. 2013. UK antimicrobial resistance strategy must be set in a wider context. *BMJ*, 346, f2999.
- HERON, M. 2015. [A communication campaign to improve how antibiotics are used]. *Soins*, 24-6.
- HOFFMAN, S. J., CALEO, G. M., DAULAIRE, N., ELBE, S., MATSOSO, P., MOSSIALOS, E., RIZVI, Z. & ROTTINGEN, J. A. 2015. Strategies for achieving global collective action on antimicrobial resistance. *Bull World Health Organ*, 93, 867-76.

- HUMPHREYS, G. 2011. Are antibiotics still "automatic" in France? *Bull World Health Organ*, 89, 8-9.
- HUTTNER, B. & HARBARTH, S. 2009. "Antibiotics are not automatic anymore"--the French national campaign to cut antibiotic overuse. *PLoS Med*, 6, e1000080.
- JONES, R. N., FLONTA, M., GURLER, N., CEPPARULO, M., MENDES, R. E. & CASTANHEIRA, M. 2014. Resistance surveillance program report for selected European nations (2011). *Diagn Microbiol Infect Dis*, 78, 429-36.
- KARAVASILIS, V., ZARKOTOU, O., PANOPOULOU, M., KACHRIMANIDOU, M., THEMELI-DIGALAKI, K., STYLIANAKIS, A., GENNIMATA, V., NTOKOU, E., STATHOPOULOS, C., TSAKRIS, A., POURNARAS, S. & GREEK STUDY GROUP ON STAPHYLOCOCCAL LINEZOLID, R. 2015. Wide dissemination of linezolid-resistant *Staphylococcus epidermidis* in Greece is associated with a linezolid-dependent ST22 clone. *J Antimicrob Chemother*, 70, 1625-9.
- KASPER, D. L. & HARRISON, T. R. 2005. *Harrison's principles of internal medicine*, New York, McGraw-Hill, Medical Pub. Division.
- KAYSER, F. H., BIENZ, K. A., ECKERT, J. & LINDEMANN, J. 1995. *Ιατρική Μικροβιολογία*.
- KELLY, R., ZOUBIANE, G., WALSH, D., WARD, R. & GOOSSENS, H. 2016. Public funding for research on antibacterial resistance in the JPIAMR countries, the European Commission, and related European Union agencies: a systematic observational analysis. *Lancet Infect Dis*, 16, 431-40.
- KESSEL, A. S. & SHARLAND, M. 2013. The new UK antimicrobial resistance strategy and action plan. *BMJ*, 346, f1601.
- KNOX, K., LAWSON, W., DEAN, B. & HOLMES, A. 2003. Multidisciplinary antimicrobial management and the role of the infectious diseases pharmacist - a UK perspective. *Journal of Hospital Infection*.
- KONTOPIDOU, F., GIAMARELLOU, H., KATERELOS, P., MARAGOS, A., KIOUMIS, I., TRIKKA-GRAPHAKOS, E., VALAKIS, C., MALTEZOU, H. C. & GROUP FOR THE STUDY OF, K. P. C. P. K. P. I. I. I. C. U. 2014. Infections caused by carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* among patients in intensive care units in Greece: a multi-centre study on clinical outcome and therapeutic options. *Clin Microbiol Infect*, 20, O117-23.
- KOUPETORI, M., RETSAS, T., ANTONAKOS, N., VLACHOGIANNIS, G., PERDIOS, I., NATHANAIL, C., MAKARITSIS, K., PAPADOPOULOS, A., SINAPIDIS, D., GIAMARELLOS-BOURBOULIS, E. J., PNEUMATIKOS, I., GOGOS, C., ARMAGANIDIS, A., PARAMYTHIOTOU, E. & HELLENIC SEPSIS STUDY, G. 2014. Bloodstream infections and sepsis in Greece: over-time change of epidemiology and impact of de-escalation on final outcome. *BMC Infect Dis*, 14, 272.
- KOURLABA, G., KOURKOUNI, E., SPYRIDIS, N., GERBER, J. S., KOPSIDAS, J., MOUGKOU, K., LOURIDA, A. & ZAOUTIS, T. E. 2015. Antibiotic prescribing and expenditures in outpatient paediatrics in Greece, 2010-13. *J Antimicrob Chemother*, 70, 2405-8.
- LAXMINARAYAN, R., DUSE, A., WATTAL, C., ZAIDI, A. K. M., WERTHEIM, H. F. L., SUMPRADIT, N., VLIEGHE, E., HARA, G. L., GOULD, I. M., GOOSSENS, H., GREKO, C., SO, A. D., BIGDELI, M., TOMSON, G., WOODHOUSE, W., OMBAKA, E., PERALTA, A. Q., QAMAR, F. N., MIR, F., KARIUKI, S., BHUTTA, Z. Q. A., COATES, A., BERGSTROM, R., WRIGHT, G. D., BROWN, E. D. & CARS, O. 2013. Antibiotic resistance—the need for global solutions. *Lancet Infect Dis* 2013.
- LEGAKIS, N. J., TZOUVELEKIS, L. S., MANIATIS, N. & AGEL, A. 2001. Mupirocin resistance in *Staphylococcus aureus* from Greek hospitals. *Int J Antimicrob Agents*, 18, 407-8.
- LI, D., ZENG, S., HE, M. & GU, A. Z. 2016. Water Disinfection Byproducts Induce Antibiotic Resistance-Role of Environmental Pollutants in Resistance Phenomena. *Environ Sci Technol*, 50, 3193-201.

- LIAKOPOULOS, A., FOKA, A., VOURLI, S., ZERVA, L., TSIAPARA, F., PROTONOTARIOU, E., DAILIANA, Z., ECONOMOU, M., PAPOUTSIDOU, E., KOUTSIA-CAROUZOU, C., ANASTASSIOU, E. D., DIZA, E., ZINTZARAS, E., SPILIOPOULOU, I. & PETINAKI, E. 2011. Aminoglycoside-resistant staphylococci in Greece: prevalence and resistance mechanisms. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 30, 701-5.
- M'IKANATHAN, M., BOKTOR, S. W., SEID, A., KUNSELMAN, A. R. & HAN, J. H. 2019. Implementation of antimicrobial stewardship and infection prevention and control practices in long-term care facilities-Pennsylvania, 2017. *Infect Control Hosp Epidemiol*, 1-4.
- MANAIA, C. M., MACEDO, G., FATTA-KASSINOS, D. & NUNES, O. C. 2016. Antibiotic resistance in urban aquatic environments: can it be controlled? *Appl Microbiol Biotechnol*, 100, 1543-57.
- MANNING, M. L., PFEIFFER, J. & LARSON, E. L. 2016. Combating antibiotic resistance: The role of nursing in antibiotic stewardship. *Am J Infect Control*, 44, 1454-1457.
- MCCULLOUGH, A. R., PAREKH, S., RATHBONE, J., DEL MAR, C. B. & HOFFMANN, T. C. 2016. A systematic review of the public's knowledge and beliefs about antibiotic resistance. *J Antimicrob Chemother*, 71, 27-33.
- MIYAKIS, S., PEFANIS, A. & TSAKRIS, A. 2011. The challenges of antimicrobial drug resistance in Greece. *Clin Infect Dis*, 53, 177-84.
- NATHWANI, D., VARGHESE, D., STEPHENS, J., ANSARI, W., MARTIN, S. & CHARBONNEAU, C. 2019. Value of hospital antimicrobial stewardship programs [ASPs]: a systematic review. *Antimicrob Resist Infect Control*, 8, 35.
- NHAN, D., LENTZ, E. J. M., STEINBERG, M., BELL, C. M. & MORRIS, A. M. 2019. Structure of Antimicrobial Stewardship Programs in Leading US Hospitals: Findings of a Nationwide Survey. *Open Forum Infect Dis*, 6, ofz104.
- NITSCH-OSUCH, A. 2017. [Travels and spreading of multi-resistant bacteria]. *Pol Merkur Lekarski*, 42, 219-222.
- NORI, P., GUO, Y. & OSTROWSKY, B. 2018. Creative Collaborations in Antimicrobial Stewardship: Using the Centers for Disease Control and Prevention's Core Elements as Your Guide. *Elsevier*, 102.
- PAPAEVANGELOU, V., ROUSOUNIDES, A., HADJIPANAGIS, A., KATSIOLIS, A., THEODORIDOU, M. & HADJICHRISTODOULOU, C. 2012. Decrease of antibiotic consumption in children with upper respiratory tract infections after implementation of an intervention program in Cyprus. *Antimicrob Agents Chemother*, 56, 1658-61.
- PLACHOURAS, D., ANTONIADOU, A., GIANNITSIOTI, E., GALANI, L., KATSAROLIS, I., KAVATHA, D., KOUKOS, G., PANAGOPOULOS, P., PAPADOPOULOS, A., POULAKOU, G., SAKKA, V., SOULI, M., SYBARDI, S., TSIODRAS, S., KANELAKOPOULOU, K. & GIAMARELLOU, H. 2014. Promoting prudent use of antibiotics: the experience from a multifaceted regional campaign in Greece. *BMC Public Health*, 14, 866.
- POULAKOU, G., KATSAROLIS, I., MATTHAIPOULOU, I., TSIODRAS, S., KANAVAKI, S., HATZAKI, D., ROILIDES, E., SOFIANOU, D., KAVALIOTIS, I., KANSOUZIDOU, A., KAFETZIS, D. A., PARASKAKIS, I., FOUSTOUKOU, M., DAIKOS, G. L., SYRIOPOULOU, V., PANGALIS, A., LEVEIDIOTOU, S., GIAMARELLOU, H. & HELLENIC STUDY GROUP FOR THE SUSCEPTIBILITY OF STREPTOCOCCUS, P. 2007. Nationwide surveillance of Streptococcus pneumoniae in Greece: patterns of resistance and serotype epidemiology. *Int J Antimicrob Agents*, 30, 87-92.
- RENNERT-MAY, E., CHEW, D. S., CONLY, J., GUIRGUIS, M., SLOBODAN, J., FRYTERS, S. & BRESEE, L. 2019. Clinical practice guidelines for creating an acute care hospital-based antimicrobial stewardship program: A systematic review. *Am J Infect Control*.
- SABUNCU, E., DAVID, J., BERNEDE-BAUDUIN, C., PEPIN, S., LEROY, M., BOELLE, P. Y., WATIER, L. & GUILLEMOT, D. 2009. Significant reduction of antibiotic use

- in the community after a nationwide campaign in France, 2002-2007. *PLoS Med*, 6, e1000084.
- SARIPANIDIS, S. 2017. Hospital infections exported from Greece. *BMJ*.
- TZIMIS, L., KATSANTONIS, N., LELEDAKI, A., VASILOMANOLAKIS, K. & KAFATOS, A. 1997. Antibiotics prescription for indigent patients in primary care. *J Clin Pharm Ther*, 22, 227-35.
- VAN DER BIJ, A. K. & PITOUT, J. D. 2012. The role of international travel in the worldwide spread of multiresistant Enterobacteriaceae. *J Antimicrob Chemother*, 67, 2090-100.
- VASILAKI, O., NTOKOU, E., IKONOMIDIS, A., SOFIANOU, D., FRANTZIDOU, F., ALEXIOU-DANIEL, S., MANIATIS, A. N. & POURNARAS, S. 2008. Emergence of the plasmid-mediated quinolone resistance gene qnrS1 in Escherichia coli isolates in Greece. *Antimicrob Agents Chemother*, 52, 2996-7.
- WHO 2016. Global action plan on antimicrobial resistance.
- WHO. 2017a. Global Framework for Development & Stewardship to Combat Antimicrobial Resistance.
- WHO. 2017b. *One Health* [Online]. Available: <http://www.who.int/features/qa/one-health/en/> [Accessed].
- WHO & REGIONAL OFFICE FOR EUROPE 2011. European strategic action plan on antibiotic resistance.
- WONG, T. Y. & KUO, J. 2016. A new drug design strategy: Killing drug resistant bacteria by deactivating their hypothetical genes. *J Environ Sci Health C Environ Carcinog Ecotoxicol Rev*, 34, 276-292.
- ZINSSTAG, J., CRUMP, L. & WINKLER, M. 2017. Biological threats from a 'One Health' perspective. *Rev Sci Tech*, 36, 671-680.
- BΑΤΟΠΟΥΛΟΣ, Α. 2004. Η μικροβιακή αντοχή στα αντιβιοτικά. "Ένα σημαντικό άγνωστο πρόβλημα της δημόσιας υγείας.
- ΚΕΕΛΠΝΟ. 2014. Σχέδιο "Προκρούστης" [Online]. Available: <http://www.keelpno.gr/el-gr/%CE%BD%CE%BF%CF%83%CE%AE%CE%BC%CE%B1%CF%84%CE%B1%CE%B8%CE%AD%CE%BC%CE%B1%CF%84%CE%B1%CF%85%CE%B3%CE%B5%CE%AF%CE%B1%CF%82/%CF%80%CE%BF%CE%BB%CF%85%CE%B1%CE%BD%CE%B8%CE%B5%CE%BA%CF%84%CE%B9%CE%BA%CE%AC%CF%80%CE%B1%CE%B8%CE%BF%CE%B3%CF%8C%CE%BD%CE%B1%CF%83%CF%84%CE%B1%CE%BD%CE%BF%CF%83%CE%BF%CE%BA%CE%BF%CE%BC%CE%B5%CE%AF%CE%B1/%CF%83%CF%87%CE%AD%CE%B4%CE%B9%CE%BF%CE%B4%CF%81%CE%AC%CF%83%CE%B7%CF%82/%CF%80%CF%81%CE%BF%CE%BA%CF%81%CE%BF%CF%8D%CF%83%CF%84%CE%B7%CF%82.aspx> [Accessed].
- ΚΕΕΛΠΝΟ 2015. Δεδομένα Μικροβιακής Αντοχής στα αντιβιοτικά στην Ευρώπη και στην Ελλάδα.
- ΚΕΕΛΠΝΟ, ΔΙΚΤΥΟ ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΩΝ ΔΗΜΟΣΙΑΣ ΥΓΕΙΑΣ & ΚΕΝΤΡΙΚΟ ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ ΔΗΜΟΣΙΑΣ ΥΓΕΙΑΣ. 2018. *WHONET Greece* [Online]. Available: <http://www.mednet.gr/whonet/> [Accessed].
- ΚΩΝΣΤΑΝΤΟΠΟΥΛΟΥ, Α. & ΓΕΛΑΣΤΟΠΟΥΛΟΥ, Ε. 2016. Συστηματική μελέτη και διερεύνηση της χρήσης και κατάχρησης των αντιβιοτικών σκευασμάτων στη δημόσια υγεία.
- ΣΦΗΚΑΚΗΣ, Π. & ΓΙΑΜΑΡΕΛΛΟΥ, Ε. 1999. *Λοιμώξεις και αντιμικροβιακή θεραπεία*.
- ΥΠΟΥΡΓΕΙΟ ΥΓΕΙΑΣ ΚΑΙ ΚΟΙΝΩΝΙΚΗΣ ΑΛΛΗΛΕΓΓΥΗΣ 2012. Εθνικό Σχέδιο Δράσης για την Αντιμετώπιση της Μικροβιακής Αντοχής στα Αντιβιοτικά και των Λοιμώξεων σε Χώρους Παροχής Υπηρεσιών Υγείας 2008 - 2012.