

---

**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ  
ΠΕΙΡΑΙΩΣ**



**ΤΜΗΜΑ ΟΙΚΟΝΟΜΙΚΗΣ  
ΕΠΙΣΤΗΜΗΣ**

---

**ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ  
«ΟΙΚΟΝΟΜΙΚΑ και ΔΙΟΙΚΗΣΗ της ΥΓΕΙΑΣ»**

**ΜΙΚΡΟΒΙΑΚΗ ΑΝΤΟΧΗ: ΑΝΑΛΥΣΗ ΤΩΝ ΚΛΙΝΙΚΩΝ  
ΚΑΙ ΟΙΚΟΝΟΜΙΚΩΝ ΕΠΙΠΤΩΣΕΩΝ ΤΗΣ  
ΚΑΤΑΝΑΛΩΣΗΣ ΑΝΤΙΒΙΟΤΙΚΩΝ ΣΤΗΝ ΕΥΡΩΠΗ**

**Κοκκινάκη Ιωάννα**

Διπλωματική Εργασία υποβληθείσα στο Τμήμα Οικονομικής Επιστήμης  
του Πανεπιστημίου Πειραιώς για την απόκτηση  
Μεταπτυχιακού Διπλώματος Ειδίκευσης στα Οικονομικά και Διοίκηση της Υγείας.

Πειραιάς, 2022



---

**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ  
ΠΕΙΡΑΙΩΣ**



**ΤΜΗΜΑ ΟΙΚΟΝΟΜΙΚΗΣ  
ΕΠΙΣΤΗΜΗΣ**

---

**ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ  
«ΟΙΚΟΝΟΜΙΚΑ και ΔΙΟΙΚΗΣΗ της ΥΓΕΙΑΣ»**

**ΜΙΚΡΟΒΙΑΚΗ ΑΝΤΟΧΗ: ΑΝΑΛΥΣΗ ΤΩΝ ΚΛΙΝΙΚΩΝ  
ΚΑΙ ΟΙΚΟΝΟΜΙΚΩΝ ΕΠΙΠΤΩΣΕΩΝ ΤΗΣ  
ΚΑΤΑΝΑΛΩΣΗΣ ΑΝΤΙΒΙΟΤΙΚΩΝ ΣΤΗΝ ΕΥΡΩΠΗ**

**Κοκκινάκη Ιωάννα, Α.Μ.: ΟΔΥ/1921**

Επιβλέπων: Ράικου Μαρία / Αναπληρώτρια Καθηγήτρια / Πανεπιστήμιο Πειραιώς

Διπλωματική Εργασία υποβληθείσα στο Τμήμα Οικονομικής Επιστήμης  
του Πανεπιστημίου Πειραιώς για την απόκτηση  
Μεταπτυχιακού Διπλώματος Ειδίκευσης στα Οικονομικά και Διοίκηση της Υγείας.

Πειραιάς, 2022



---

**UNIVERSITY of PIRAEUS**



**DEPARTMENT of  
ECONOMICS**

---

**M.Sc. in Health Economics and Management**

**ANTIMICROBIAL RESISTANCE (AMR): AN ANALYSIS  
OF THE CLINICAL AND ECONOMIC IMPACT OF  
ANTIBIOTIC CONSUMPTION IN EUROPE**

**Kokkinaki Ioanna**

Master Thesis submitted to the Department of Economics  
of the University of Piraeus in partial fulfillment of the requirements  
for the degree of M.Sc. in Health Economics and Management

Piraeus, Greece, 2022



## **ΒΕΒΑΙΩΣΗ ΕΚΠΟΝΗΣΗΣ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ**

«Δηλώνω υπεύθυνα ότι το έργο που εκπονήθηκε και παρουσιάζεται στην υποβαλλόμενη διπλωματική εργασία, έχει γραφτεί από εμένα αποκλειστικά στο σύνολό της. Δεν έχει υποβληθεί ούτε έχει εγκριθεί στο πλαίσιο κάποιου άλλου μεταπτυχιακού προγράμματος ή προπτυχιακού τίτλου σπουδών, ούτε είναι εργασία ή τμήμα εργασίας ακαδημαϊκού ή επαγγελματικού χαρακτήρα.

Δηλώνω επίσης ότι αναφέρονται καταλλήλως στο σύνολό τους οι πηγές στις οποίες ανέτρεξα για την εκπόνηση της συγκεκριμένης εργασίας. Παράβαση της ανωτέρω ακαδημαϊκής μου ευθύνης αποτελεί ουσιώδη λόγο για την ανάκληση του πτυχίου μου.»





*Στους γονείς μου, που με  
στηρίζουν πάντα.*



## Ευχαριστίες

Στην καθηγήτριά μου κ. Μαρία Ράικου, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Πανεπιστημίου Πειραιά για την καθοδήγηση και την βοήθεια της στην συγγραφή της παρούσας εργασίας

Στην Νάντια Μπουμπουχαιοπούλου & την Μυρτώ Μπαρμπούνη για την υποστήριξή τους στην μετάβαση της επαγγελματικής μου πορείας



# Μικροβιακή Αντοχή: Ανάλυση των Κλινικών και Οικονομικών Επιπτώσεων της Κατανάλωσης Αντιβιοτικών στην Ευρώπη

**Σημαντικοί Όροι:** Αντιβιοτικά, παθογόνοι μικροοργανισμοί, λοιμώξεις, gram-negative bacteria, νοσοκομειακές λοιμώξεις, συνταγογράφηση αντιβιοτικών, Κατανάλωση αντιβιοτικών στην κοινότητα, ενδονοσοκομειακή χρήση αντιβιοτικών, μικροβιακή Αντοχή, κόστος μικροβιακής αντοχής, οικονομική Αξιολόγηση

## Περίληψη

Τα τελευταία χρόνια, ο πλανήτης μας αντιμετωπίζει μια σιωπηλή, αλλά ακμάζουσα απειλή που σκοτώνει περίπου 700.000 ανθρώπους κάθε χρόνο παγκοσμίως. Αιτία αποτελεί η ανεξέλεγκτη αύξηση των «υπέρ-μικροβίων», δηλαδή των παθογόνων που αναπτύσσουν ανθεκτικότητα στα αντιβιοτικά (41). Κάθε χρόνο στην Ευρώπη, 33.000 άνθρωποι πεθαίνουν εξαιτίας κάποιας λοίμωξης που οφείλεται σε βακτήρια ανθεκτικά στα αντιβιοτικά, αριθμός που θα μπορούσε να συγκριθεί με τον συνολικό αριθμό των επιβατών 100 αεροπλάνων μεσαίου μεγέθους - κατά προσέγγιση (!) (11,19).

Παράλληλα, στην Ευρώπη η μικροβιακή αντοχή έχει τεράστια επιβάρυνση στα συστήματα υγειονομικής περίθαλψης και στην κοινωνία, με το ετήσιο κόστος των δαπανών υγειονομικής περίθαλψης και των απωλειών παραγωγικότητας να εκτιμάται σε περίπου 1,5 δισεκατομμύρια ευρώ (11,19). Η AMR συνιστά, λοιπόν, ένα παγκόσμιο ζήτημα που μας επηρεάζει όλους, καθώς δυνητικά όλοι κινδυνεύουμε ενώ παράλληλα η ολοένα και αυξανόμενη ανθεκτικότητα που αναπτύσσουν ορισμένα μικρόβια θα μπορούσε να οδηγήσει την ιατρική επιστήμη ακόμα και σε εποχές πριν την ανακάλυψη την πενικιλίνης όταν οι απλές λοιμώξεις οδηγούσαν σε θάνατο (41).

Στη παρούσα διπλωματική εργασία γίνεται μια απόπειρα καταγραφής των κλινικών και οικονομικών επιπτώσεων της AMR σε χώρες τη Ευρώπης.

**Μέθοδος:** Αναλύθηκαν στοιχεία κατανάλωσης και αντίστασης (σε ευρωπαϊκές χώρες) για 4 παθογόνους μικροοργανισμούς και αναπτύχθηκε ένα μοντέλο που προσδιορίζει τον

βαθμό συσχέτισης μεταξύ κατανάλωσης αντιβιοτικών και συνεπακόλουθης αντίστασης των παθογόνων· τα αποτελέσματα της συσχέτισης αξιοποιήθηκαν για να υπολογιστεί το κόστος που προκαλούν οι λοιμώξεις ανά παθογόνο και το μέγεθος του κόστους που αποδίδεται στην κατανάλωση αντιβιοτικών.

**Αποτελέσματα:** Προέκυψαν θετικοί δείκτες συσχέτισης (correlation coefficients) μεταξύ της μέσης κατανάλωσης αντιβιοτικών και της αντίστοιχης μέσης αντίστασης των παθογόνων και συγκεκριμένα οι δείκτες συσχέτισης είναι: E.coli 0,5712, k. Pneumonia 0,5097, acinetobacter 0,4905 και p. aeruginosa 0,5128 ενώ το κόστος που οφείλεται στην κατανάλωση αντιβιοτικών για τα παραπάνω παθογόνα στην Ευρώπη προσεγγίζει τα 365 εκατομμύρια.

**Συμπεράσματα:** Η κατανάλωση αντιβιοτικών είναι ένας από τους σημαντικότερους παράγοντες που επηρεάζουν και ενισχύουν τη μικροβιακή αντοχή και όπως είναι σαφές κοστίζει στα κρατικά συστήματα. Η ανάλυση της παρούσας διπλωματικής – με τους περιορισμούς που έχει – αποτελεί μια απόδειξη της ολοένα και αυξανόμενης απειλής της AMR για τις χώρες της Ευρώπης.

# **Antimicrobial Resistance (AMR): An Analysis of the Clinical and Economic Impact of Antibiotic Consumption in Europe**

**Keywords:** Antibiotics, pathogenic microorganisms, infections, gram-negative bacteria, Hospital acquired infections (HAIs), antibiotic consumption in the community, antibiotic consumption in-hospital sector, antimicrobial Resistance, cost of antimicrobial resistance, cost evaluation

## **Abstract**

In recent years, our planet has been facing a silent but thriving threat that kills around 700,000 people every year worldwide. The reason is the uncontrolled increase of superbugs, i.e. pathogens that develop resistance to antibiotics (41). Every year in Europe, 33,000 people die from an infection caused by antibiotic-resistant bacteria, a number that could be compared to the total number of passengers in 100 medium-sized airplanes - roughly (!) (11,19).

In Europe, antimicrobial resistance has a huge burden on healthcare systems and society, with annual costs in healthcare costs and productivity losses estimated at around €1.5 billion (11,19). AMR is therefore a global issue that affects us all, as potentially we are all at risk, while the ever-increasing resistance developed by some microbes could lead medical science even to times before the discovery of penicillin when simple infections led to death (41).

At the same time, the economic effects of AMR are also important, since according to studies, if no immediate actions are taken, the cost on a global production scale can reach 100 trillion dollars, according to even optimistic forecasts (25)..

In this study, an attempt is made to analyze the clinical and economic impacts of AMR in Europe.

**Methods:** Consumption and resistance data (in Europe) for 4 pathogens were analyzed and a model was developed to determine the correlation coefficient between antibiotic consumption and subsequent pathogen resistance; the results of the association were used

to estimate the cost of infections by pathogen and the magnitude of the cost attributed to consumption of antibiotics.

**Results:** Positive correlation coefficients emerged between the average consumption of antibiotics and the corresponding average resistance of pathogens, specifically correlation coefficient rates were: E. coli 0.5712, k. Pneumonia 0.5097, acinetobacter 0.4905 and p. aeruginosa 0.5128 while the cost due to the consumption of antibiotics for the above pathogens in Europe approaches 365 million.

**Conclusions:** The human consumption of antibiotics is one of the most important factors enhancing antimicrobial resistance and has significant cost for the governments. The analysis of the present study – with its limitations – is a testament to the ever-increasing threat of AMR to the countries of Europe.



## Περιεχόμενα

Περίληψη .....	xiii
Abstract .....	xv
Κατάλογος Πινάκων.....	xix
Κατάλογος Διαγραμμάτων.....	xxi
<b>A' ΜΕΡΟΣ: ΘΕΩΡΗΤΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ.....</b>	<b>1</b>
<b>ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1 .....</b>	<b>1</b>
<b>ΑΝΤΙΒΙΟΤΙΚΑ .....</b>	<b>1</b>
1.1 Εισαγωγή.....	1
1.2 Αντιβιοτικά – Ιστορική Εξέλιξη .....	1
1.3 Μηχανισμός Δράσης Αντιβιοτικών.....	2
1.4 Κατηγορίες Αντιβιοτικών.....	4
1.5 Κατηγοριοποίηση AWaRe .....	8
<b>ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2 .....</b>	<b>13</b>
<b>ΜΙΚΡΟΒΙΑΚΗ ΑΝΤΟΧΗ.....</b>	<b>13</b>
2.1 Τι είναι η Μικροβιακή Αντοχή .....	13
2.2 Αντίκτυπος AMR .....	14
2.2.1 Υγειονομική Επιβάρυνση – Ευρώπη .....	16
2.2.2 Υγειονομική Επιβάρυνση – Παγκόσμια Δεδομένα .....	22
2.3 Οικονομική Επιβάρυνση.....	25
2.4 Η κατάσταση στην Ελλάδα .....	30
<b>B' ΜΕΡΟΣ: ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ.....</b>	<b>43</b>
<b>ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3 .....</b>	<b>43</b>
<b>ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΗ ΜΕΛΕΤΗ .....</b>	<b>43</b>
3.1 Εισαγωγή.....	43
3.2 Σκοπός εμπειρικής μελέτης .....	43
3.3 Παρουσίαση Μελέτης - Πρότυπο (Shrestha et al., 2018).....	44
3.3.1 Μεθοδολογία & Αποτελέσματα Μελέτης (Shrestha et al., 2018).....	45
3.4 Παρουσίαση, Σκοπός & Μέθοδος παρούσας μελέτης.....	49
3.4.1 Δεδομένα & Μέθοδος ανάλυσης.....	50
<b>III. Ανάλυση και αποτελέσματα .....</b>	<b>53</b>
3.4.2 Υπολογισμός Κόστους – Αποτελέσματα συσχέτισης κατανάλωσης-κόστους.....	54
3.4.3 Παραδοχές & Υποθέσεις.....	61
3.4.4 Συζήτηση.....	62

<b>ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4</b> .....	63
<b>ΠΟΛΙΤΙΚΕΣ ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΥ &amp; ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ</b> .....	63
<b>4.1 Πολιτικές Περιορισμού AMR</b> .....	63
<b>4.1.1 ΖΗΤΗΣΗ</b> .....	65
<b>4.1.2 ΠΡΟΣΦΟΡΑ</b> .....	70
<b>4.2 Συμπεράσματα</b> .....	72
<b>ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ</b> .....	73

## **Κατάλογος Πινάκων**

<b>1.1 Anatomical Therapeutical Chemical (ATC) Classification.....</b>	<b>4</b>
<b>1.2 Ομάδα ATC: J Φάρμακα κατά των λοιμώξεων για συστηματική χορήγηση/Anti-infectives for systematic use.....</b>	<b>5</b>
<b>1.3 ATC J01 - Αντιβιοτικά για συστηματική χορήγηση/Antibacterials for systematic use.....</b>	<b>6</b>
<b>2.1 Πολυανθεκτικά βακτήρια, που εντοπίζονται και τι προκαλούν.....</b>	<b>39</b>
<b>3.2 Συνδυασμοί παθογόνων – αντιβιοτικών της μελέτης (Shrestha et al., 2018).....</b>	<b>44</b>
<b>3.3 Συντελεστής συσχέτισης Pearson που δείχνει τους δείκτες συσχέτισης μεταξύ της μέσης κατανάλωσης αντιβιοτικών (2008-14) και της αντίστοιχης μέσης αντίστασης των παθογόνων (2008–15) στους συνδυασμούς που εξετάστηκαν.....</b>	<b>47</b>
<b>3.4 Άμεσο κόστος για τους παρόχους υγειονομικής περίθαλψης λόγω της ανθρώπινης κατανάλωσης αντιβιοτικών για κάθε ανθεκτική λοίμωξη.....</b>	<b>48</b>
<b>3.5 Έμμεσο κόστος για τους παρόχους υγειονομικής περίθαλψης λόγω της ανθρώπινης κατανάλωσης αντιβιοτικών για κάθε ανθεκτική λοίμωξη.....</b>	<b>48</b>
<b>3.6 Συνδυασμοί παθογόνων που προκαλούν λοιμώξεις και αντιβιοτικών που λειτουργούν ως πρώτη γραμμή θεραπείας τους και στα οποία τα παθογόνα αναπτύσσουν αντοχή.....</b>	<b>49</b>
<b>3.7 Συνδυασμοί παθογόνων – αντιβιοτικών που εξετάστηκαν στην παρούσα μελέτη.....</b>	<b>50</b>
<b>3.8 Συντελεστής συσχέτισης που δείχνει τους δείκτες συσχέτισης μεταξύ της μέσης κατανάλωσης αντιβιοτικών (2010-2019) και της αντίστοιχης μέσης αντίστασης των παθογόνων (2010-2019) στους συνδυασμούς που εξετάστηκαν.....</b>	<b>54</b>
<b>3.9 Περιπτώσεις λοιμώξεων που προκαλούνται από τα εξεταζόμενα παθογόνα λόγω της αντοχής τους σε συγκεκριμένα αντιβιοτικά.....</b>	<b>55</b>



## Κατάλογος Διαγραμμάτων

2.1 Μέγεθος νέων κλάσεων αντιβιοτικών που ανακαλύφθηκαν ή κατοχυρώθηκαν με δίπλωμα ευρεσιτεχνίας ανά δεκαετία.....	14
2.2 Δράσεις των οργάνων της ΕΕ για την διαχείριση του ζητήματος της Μικροβιακής Αντοχής.....	15
2.3 Υγειονομική Επιβάρυνση (αποδιδόμενη σε όρους DALYs, ως κοινή μονάδα μέτρησης) λόγω λοιμώξεων από βακτήρια εξαιτίας της AMR (το 2015) σε σύγκριση με άλλα μεταδοτικά νοσήματα (2009-2013), σε ΕΕ/ΕΟΧ.....	16
2.4 Εκτιμήσεις επιβάρυνσης από λοιμώξεις με βακτήρια ανθεκτικά σε αντιβιοτικά σε όρους DALYs ανά 100.000 πληθυσμού, στην ΕΕ & ΕΟΧ για το έτος 2015.....	18
2.5 Κατανάλωση αντιβιοτικών (κατηγορία J01) στην εξωνοσοκομειακή φροντίδα, Ευρώπη, 2020.....	20
2.6 Κατανάλωση αντιβιοτικών (κατηγορία J01) στην νοσοκομειακή φροντίδα, Ευρώπη, 2020.....	21
2.7 Αριθμός θανάτων παγκοσμίως που αποδίδονται και σχετίζονται με μικροβιακή αντοχή 2019.....	24
2.8 Κόστος και ελλείψεις στη παγκόσμια οικονομική παραγωγή εξαιτίας της AMR, βάσει δυο σεναρίων αντικτύπου.....	26
2.9 Το οικονομικό κόστος του AMR μπορεί να είναι τόσο σοβαρό όσο η χρηματοπιστωτική κρίση 2008-2009.....	28
2.10 Επιπλέον Δαπάνες υγείας βάσει σεναρίων αντικτύπου AMR.....	29
2.11 Κατανάλωση αντιβιοτικών (κατηγορία J01) στην εξω-νοσοκομειακή και νοσοκομειακή φροντίδα, Ευρώπη, 2020.....	30
2.12 Παρουσίαση των τρόπων μετάδοσης ανθεκτικών βακτηρίων μεταξύ ζώων, ανθρώπων και περιβάλλοντος.....	37
2.13 Σχέση μεταξύ των παραγόντων αύξησης της AMR και του περιβάλλοντος....	38
2.14 Οι πέντε χώρες με το μεγαλύτερο μερίδιο κατανάλωσης αντιμικροβιακών ουσιών κατά την παραγωγή τροφίμων-ζωικών παραγώγων.....	40

**2.15 Στατιστικά στοιχεία πωλήσεων (2016) κτηνιατρικών αντιμικροβιακών παραγόντων για ζώα παραγωγής τροφίμων στα κράτη μέλη της ΕΕ (τα στοιχεία εκφράζονται σε mg αντιβιοτικών πωλούμενων ανά Μονάδες Διόρθωσης Πληθυσμού/ΜΔΠ).....42**

# **Α' ΜΕΡΟΣ: ΘΕΩΡΗΤΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ**

## **ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1**

### **ΑΝΤΙΒΙΟΤΙΚΑ**

#### **1.1 Εισαγωγή**

Η ανθεκτικότητα των παθογόνων μικροοργανισμών στα αντιβιοτικά είναι μια φυσική διαδικασία που έχει παρατηρηθεί από τότε που ανακαλύφθηκαν τα πρώτα αντιβιοτικά. Πράγματι, η ύπαρξη ορισμένων γονιδίων που προσδίδουν αντοχή στα φάρμακα εντοπίστηκε σε στελέχη βακτηρίων προ της ύπαρξης των αντιβιοτικών κατά εκατομμύρια χρόνια. Ωστόσο, τα τελευταία χρόνια η υπερβολική και πολλές φορές άσκοπη χρήση αντιβιοτικών έχει αυξήσει τον ρυθμό ανάπτυξης και εξάπλωσης της μικροβιακής αντοχής καθιστώντας το ζήτημα της μικροβιακής αντοχής (AMR) ως πρώτης τάξεως απειλή για την παγκόσμια υγεία καθώς τα υπάρχοντα φάρμακα δεν μπορούν να καταστείλουν τα ανθεκτικά παθογόνα ενώ παράλληλα η Έρευνα και Ανάπτυξη για νέα αντιβιοτικά βαίνει μειούμενη κάθε χρόνο. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα να αντιμετωπίζουμε έναν αυξανόμενο εχθρό με ένα -σε μεγάλο βαθμό- εξαντλημένο οπλοστάσιο (19,25).

Για να ερευνήσουμε το πρόβλημα της μικροβιακής αντοχής θα πρέπει πρώτα να κατανοήσουμε την λειτουργία των αντιβιοτικών, να ορίσουμε την δράση τους αλλά και τις συνθήκες που επιτρέπουν την δημιουργία και οδηγούν στην ανάπτυξη της μικροβιακής αντοχής. Τέλος, η αναγνώριση των συνεπειών της μικροβιακής αντοχής μπορεί να συμβάλει στην εξεύρεση εφικτών λύσεων για την συγκράτηση του προβλήματος.

#### **1.2 Αντιβιοτικά – Ιστορική Εξέλιξη**

Τα αντιμικροβιακά φάρμακα είναι φάρμακα που είναι δραστικά έναντι μιας σειράς λοιμώξεων, όπως αυτές που προκαλούνται από βακτήρια (αντιβιοτικά), ιούς (αντικατά), μύκητες (αντιμυκητιακά) και παράσιτα (συμπεριλαμβανομένων των φαρμάκων για την αντιμετώπιση της ελονοσίας) (25).

Ειδικότερα, πρόκειται για ουσίες – είτε φυσικές, παράγονται στη φύση ελευθέρα είτε συνθετικές, παράγονται σε συνθήκες εργαστηριακών πειραμάτων - που

καταστρέφουν το μικρόβιο χωρίς να βλάπτουν τον ξενιστή, άνθρωπο. Τα αντιβιοτικά διαχωρίζονται σε ομάδες, ανάλογα με τον τρόπο δράσης τους ενώ εύλογα είναι αποτελεσματικά έναντι ορισμένων μικροοργανισμών ανάλογα με την σύνθεση τους, κάθε αντιβιοτικό δηλαδή έχει συγκεκριμένο φάσμα δράσης.

Το 1928 ο Alexander Fleming παρατήρησε ότι σε μια εργαστηριακή πλάκα όπου είχε τοποθετήσει μια αποικία βακτηρίων προς εξέταση εμφανίστηκε μια απρόσμενη αντίδραση από ένα μύκητα, *penicillium notatum*, ο οποίος τελικώς επηρέαζε αρνητικά την καλλιέργεια. Μια δεκαετία αργότερα, ο Βρετανός βιοχημικός Ernst Chain, ο Αυστραλός παθολόγος Howard Florey και άλλοι απομόνωσαν το υπεύθυνο συστατικό της παραπάνω αντίδρασης, την πενικιλίνη, και έδειξαν ότι ήταν εξαιρετικά αποτελεσματική έναντι πολλών σοβαρών βακτηριακών λοιμώξεων. Προς τα τέλη της δεκαετίας του 1950, οι επιστήμονες πειραματίστηκαν με την προσθήκη διαφόρων χημικών ουσιών στον πυρήνα του μορίου της πενικιλίνης για να δημιουργήσουν και άλλες συνθετικές μορφές της ουσίας. Μια σειρά από πενικιλίνες έγινε έτσι διαθέσιμη για τη θεραπεία ασθενειών που προκαλούνται από διαφορετικούς τύπους βακτηρίων, συμπεριλαμβανομένων των σταφυλόκοκκων, των στρεπτόκοκκων, των πνευμονόκοκκων και άλλων. Την ίδια περίοδο ερευνητές ανακάλυψαν και την κεφαλοσπορίνη, που προσομοιάζει με την πενικιλίνη αλλά παράγεται από τον μύκητα *Cephalosporium acremonium*. Το 1945 ο Alexander Fleming, ο Howard Florey και ο Ernst Chain, μοιράστηκαν το βραβείο Νόμπελ για την ανακάλυψή τους η οποία έμελλε να σώσει τον πλανήτη από σημαντικές λοιμώξεις.

Την επόμενη δεκαετία, οι επιστήμονες ανακάλυψαν μια ακόμα κατηγορία αντιβιοτικών γνωστή ως κινολόνες. Οι κινολόνες διακόπτουν την αντιγραφή του DNA - ένα κρίσιμο βήμα στη βακτηριακή αναπαραγωγή- και έχουν αποδειχθεί χρήσιμες στη θεραπεία λοιμώξεων του ουροποιητικού συστήματος και διαφόρων άλλων λοιμώξεων που αφορούν στοιχεία όπως τα οστά και τα λευκά αιμοσφαίρια. (38)

### **1.3 Μηχανισμός Δράσης Αντιβιοτικών**

Η αρχή που διέπει την απόφαση για την χορήγηση των αντιβιοτικών είναι να διασφαλίζεται ότι ο ασθενής λαμβάνει το αντιβιοτικό εκείνο στο οποίο είναι ευαίσθητο το βακτήριο-στόχος, σε τέτοια συγκέντρωση ώστε να είναι αποτελεσματικό αλλά και να μην προκαλεί παρενέργειες και παράλληλα το αντιβιοτικό αυτό να λαμβάνεται από τον



ασθενή για το απαραίτητο χρονικό διάστημα ώστε να διασφαλίζεται ότι η μόλυνση θα εξαλειφθεί πλήρως. Τα αντιβιοτικά ποικίλλουν ως προς το εύρος δράσης τους, μερικά είναι πολύ συγκεκριμένα και χορηγούνται μόνο σε ορισμένες περιστάσεις ενώ άλλα, όπως οι τετρακυκλίνες, δρουν ενάντια σε ένα ευρύ φάσμα διαφορετικών βακτηρίων. Τα τελευταία είναι ιδιαίτερα χρήσιμα για την καταπολέμηση πολύπλοκων λοιμώξεων και για τη θεραπεία λοιμώξεων σε επείγουσες συνθήκες, όταν δηλαδή δεν υπάρχει χρόνος για τη διεξαγωγή δοκιμών ευαισθησίας ώστε να διευκρινιστεί η αποτελεσματικότητα κάθε διαφορετικού αντιβιοτικού έναντι της λοίμωξης. Ενώ ορισμένα αντιβιοτικά, όπως οι ημισυνθετικές πενικιλίνες και οι κινολόνες, μπορούν να λαμβάνονται από το στόμα, άλλα πρέπει να χορηγούνται με ενδομυϊκή ή ενδοφλέβια ένεση.

Τα αντιβιοτικά δρουν μέσω ποικίλων μηχανισμών για την αντιμετώπιση ενός παθογόνου. Ένας μεγάλος αριθμός αντιβιοτικών λειτουργεί αναστέλλοντας τη σύνθεση του βακτηριακού κυτταρικού τοιχώματος. Αυτοί οι παράγοντες αναφέρονται γενικά ως αντιβιοτικά β-λακτάμης. Τα αντιβιοτικά που αναστέλλουν τη σύνθεση του κυτταρικού τοιχώματος έχουν ειδική επίδραση σε κάποια από τις φάσεις διαμόρφωσης του κυτταρικού τοιχώματος. Το αποτέλεσμα είναι να επιτυγχάνεται μια αλλοίωση στο κυτταρικό τοίχωμα και στο σχήμα του οργανισμού και τελικά η εξολόθρευση του βακτηρίου.

Άλλα αντιβιοτικά, όπως οι αμινογλυκοσίδες, η χλωραμφαινικόλη, η ερυθρομυκίνη και η κλινδαμυκίνη, αναστέλλουν την μεταβολική πρωτεϊνοσύνθεση στα βακτήρια. Η βασική διαδικασία με την οποία τα βακτήρια και τα ζωικά κύτταρα συνθέτουν πρωτεΐνες είναι παρόμοια, αλλά οι πρωτεΐνες που εμπλέκονται είναι διαφορετικές. Αυτά τα αντιβιοτικά που είναι επιλεκτικά τοξικά χρησιμοποιούν αυτές τις διαφορές για να συνδεθούν ή να αναστείλουν τη λειτουργία των πρωτεϊνών του βακτηρίου, εμποδίζοντας έτσι τη σύνθεση νέων πρωτεϊνών και νέων βακτηριακών κυττάρων. (38)

## 1.4 Κατηγορίες Αντιβιοτικών

Για την κατηγοριοποίηση όλων των φαρμακευτικών ουσιών ακολουθείται το σύστημα του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας/World Health Organization (Π.Ο.Υ./W.H.O.) με την ονομασία Anatomical Therapeutical Chemical (ATC) Classification, σύμφωνα με το οποίο οι δραστικές ουσίες χωρίζονται σε ξεχωριστές ομάδες ανάλογα με το όργανο ή το σύστημα στο οποίο δρουν και είναι αποτελεσματικές καθώς και ανάλογα με τις θεραπευτικές, φαρμακολογικές και χημικές τους ιδιότητες. Το σύστημα αυτό δημοσιεύθηκε αρχικά το 1976 και είναι πλέον το ευρέως χρησιμοποιούμενο σύστημα ταξινόμησης φαρμακευτικών ουσιών. (40)

Η κατηγοριοποίηση των φαρμακευτικών ουσιών γίνεται σε πέντε επίπεδα, ξεκινώντας από τις δεκατέσσερις (14) βασικές ανατομικές ή φαρμακολογικές ομάδες (πρώτο επίπεδο ταξινόμησης – Πίνακας 1) και συνεχίζοντας με την περαιτέρω και ειδικότερη ταξινόμηση.

**Πίνακας 1.1**

### **Anatomical Therapeutical Chemical (ATC) Classification**

<b>Ομάδα ATC</b>	<b>Ονομασία</b>
A	Πεπτική οδός και μεταβολισμός/Alimentary tract and metabolism
B	Αίμα και αιμοποιητικά όργανα/Blood and blood forming organs
C	Καρδιαγγειακό σύστημα/Cardiovascular system
D	Δερματολογικά φάρμακα/Dermatologicals
G	Ουροποιογεννητικό σύστημα και ορμόνες του φύλου/Genito urinary system and sex hormones
H	Ορμονικά σκευάσματα, εξαιρουμένων των γεννητικών ορμονών/Systemic hormonal preparations, excl. sex hormones and insulins
J	Φάρμακα κατά των λοιμώξεων για συστηματική χορήγηση/Anti-infectives for systematic use
L	Αντινεοπλασματικοί και ανοσοτροποποιητικοί παράγοντες/Antineoplastic and immunomodulating agents

M	Φάρμακα αρθροπαθειών και μυοσκελετικών παθήσεων/Musculo-skeletal system
N	Νευρικό σύστημα/Nervous system
P	Αντιπαραστικά φάρμακα, εντομοκτόνα και εντομοαπωθητικά/Antiparasitic products, insecticides and repellents
R	Αναπνευστικό σύστημα/Respiratory system
S	Αισθητήρια όργανα/Sensory system
V	Διάφορα άλλα φάρμακα/Various

Πηγή: [www.whooc.no](http://www.whooc.no)

Στη βασική κατηγοριοποίηση της ομάδας τους τα Φάρμακα κατά των λοιμώξεων για συστηματική χορήγηση – ATC J περιλαμβάνουν τις εξής υπό-κατηγορίες:

### Πίνακας 1.2

#### Ομάδα ATC: J Φάρμακα κατά των λοιμώξεων για συστηματική χορήγηση/Anti-infectives for systematic use

Ομάδα ATC	Ονομασία
J01	Αντιβιοτικά για συστηματική χορήγηση/Antibacterials for systematic use
J02	Αντιμυκητιασικά για συστηματική χορήγηση/Antimycotics for systematic use
J04	Αντιμυκοβακτηριδιακά/Antimycobacterials
J05	Αντι-ικά συστηματικής χορήγησης/Antivirals for systematic use
J06	Άνοσοι οροί και ανοσοσφαιρίνες/Immune sera and immunoglobulins
J07	Εμβόλια/Vaccines

Πηγή: [www.whooc.no](http://www.whooc.no)

Στις επιμέρους, λοιπόν, υπό-ομάδες της κατηγορίας ATC J - Φάρμακα κατά των λοιμώξεων για συστηματική χρήση, η πιο συνήθης στην ιατρική πρακτική κατηγορία είναι αυτή των αντιβιοτικών για συστηματική χορήγηση - ATC J01, γεγονός μάλιστα που έχει οδηγήσει τα περισσότερα από τα αντιβιοτικά της κατηγορίας αυτής να εμφανίζουν

σημαντικά ποσοστά ανθεκτικότητας έναντι των παθογόνων που θα έπρεπε να αντιμετωπίζουν. Όπως φαίνεται και στο πίνακα 4, η κατηγορία ATC J01 διακρίνεται περαιτέρω σε 10 υπό-ομάδες ανάλογα με την δράση και την σύστασή τους.

### Πίνακας 1.3

#### ATC J01 - Αντιβιοτικά για συστηματική χορήγηση/Antibacterials for systematic use

Ομάδα ATC	Ονομασία
J01A	Τετρακυκλίνες/Tetracyclines
J01B	Αμφενικόλες/Amphenicols
J01C	β-λακτάμες, πενικιλίνες/Beta-Lactam antibacterials, penicillins
J01D	Άλλα αντιβακτηριακά β-Λακτάμης/Other Beta-Lactam Antibacterials
J01E	Σουλφοναμίδες και Τριμεθοπρίμη/Sulfonamides and trimethoprim
J01F	Μακρολίδια, λινκοζαμίδες και στρεπτογραμίνες/Macrolides, Lincosamides and Streptogramins
J01G	Αντιβακτηριακές αμινογλυκοσίδες/Aminoglycoside Antibacterials
J01M	Κινολόνες/Quinolone Antibacterials
J01R	Συνδυασμοί αντιβακτηριακών/Combinations of Antibacterials
J01X	Άλλα αντιμικροβιακά/Other antibacterials

Πηγή: [www.whocc.no](http://www.whocc.no)

Η υποκατηγορία J01A περιλαμβάνει τετρακυκλίνες, απλές ή σε συνδυασμό με άλλα αντιλοιμώδη. Οι τετρακυκλίνες είναι αντιμικροβιακά ευρέως φάσματος και έχουν χρησιμοποιηθεί ενάντια πληθώρας μικροοργανισμών συμπεριλαμβανομένων των θετικών Gram<sup>++</sup> και αρνητικών Gram<sup>-</sup> βακτηρίων, χορηγούνται ενδεικτικά για την αντιμετώπιση παθήσεων όπως χλαμυδιακές λοιμώξεις, χρόνια ιγμορίτιδα/βρογχίτιδα και ακμή ενώ δρουν παρεμποδίζοντας την πρωτεϊνική σύνθεση των μικροβίων. Η υποκατηγορία J01B περιλαμβάνει κυρίως συστηματικά παρασκευάσματα με χλωραμφαινικόλη, απλά ή σε συνδυασμό με άλλα αντί-λοιμώδη, εκτός από τους συνδυασμούς με τετρακυκλίνες. Η χλωραμφαινικόλη χρησιμοποιείται επίσης κατά θετικών Gram<sup>++</sup> και αρνητικών Gram<sup>-</sup> βακτηρίων και των χλαμυδίων και χορηγείται

κατά βάση σε δερματολογικές, οφθαλμολογικές και ωτικές λοιμώξεις. Η J01C ομάδα περιλαμβάνει αντιβακτηριακά β-λακτάμες - πενικιλίνες, που αναστέλλουν τη σύνθεση του βακτηριακού κυτταρικού τοιχώματος και είναι ευρέως γνωστά καθώς χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία διαφόρων στρεπτοκοκκικών και σταφυλοκοκκικών λοιμώξεων, καθώς και λοιμώξεων του αίματος, του αναπνευστικού και του ουροποιητικού συστήματος (στο φάσμα τους περιλαμβάνονται: *Escherichia coli*, *salmonella* sp, *campylobacter* sp, *enterococcus* sp κα).

Η κατηγορία J01D περιλαμβάνει όλες τις κεφαλοσπορίνες, δηλαδή τις κεφαλοσπορίνες πρώτης γενιάς (J01DB), τις κεφαλοσπορίνες δεύτερης γενιάς (J01DC), τις κεφαλοσπορίνες τρίτης γενιάς (J01DD), και τις κεφαλοσπορίνες τέταρτης γενιάς (J01DE) καθώς και τις μονοβακτάμες (J01DF), τις καρβαπενέμες (J01DH) και άλλες κεφαλοσπορίνες (J01DI). Στο φάσμα αποτελεσματικότητας των κεφαλοσπορινών γενικώς ανήκουν οι Gram<sup>++</sup> και Gram<sup>-</sup> κόκκοι και τα Gram<sup>-</sup> βακτήρια ενώ χαρακτηρίζονται ως αντιβιοτικά εκλογής και χρησιμοποιούνται σε εξωνοσοκομειακές λοιμώξεις στις περιπτώσεις που το παθογόνο αίτιο δεν μπορεί να απομονωθεί και επομένως να οριστεί με ακρίβεια (κεφαλοσπορίνες πρώτης γενιάς, πχ λοιμώξεις ουροποιητικού-κολοβακτηρίδιο, κλεμπσιέλλα ή σε οξεία βρογχίτιδα, οξεία ωτίτιδα) καθώς και σε ενδονοσοκομειακές λοιμώξεις από μικρόβια με ευαισθησία μόνο σε αυτές ή με ανθεκτικότητα στις κεφαλοσπορίνες πρώτης γενιάς (κεφαλοσπορίνες δεύτερης, τρίτης και τέταρτης γενιάς). Στη κατηγορία J01E ανήκουν τα Σουλφοναμίδια και η Τριμεθοπρίμη και συνδυασμοί αυτών (σουλφαμεθοξαζόλη και σουλφαμετρόλη με τριμεθοπρίμη) που χορηγούνται σε πνευμονία, ουρολοίμωξη, οξεία βρογχίτιδα ή ωτίτιδα. Η ομάδα J01F συμπεριλαμβάνει τα μακρολίδια στο αντιμικροβιακό φάσμα των οποίων ανήκουν ενδεικτικά στρεπτόκοκκοι, σταφυλόκοκκοι και στοματοφαρυγγικές λοιμώξεις ενώ επιπλέον η ομάδα J01F περιλαμβάνει τις λινζαμίδες οι οποίες επίσης είναι αποτελεσματικές κατά στρεπτόκοκκων και σταφυλόκοκκων αλλά και κατά αερόβιων και αναερόβιων μικροβίων και τέλος η ομάδα ολοκληρώνεται με τις στρεπτογραμίνες οι οποίες δεν κυκλοφορούν στην Ελλάδα.

Οι αντιβακτηριακές αμινογλυκοσίδες (ATC-J01G) διακρίνονται σε στρεπτομυκίνες (J01GA) και άλλες αμινογλυκοσίδες (J01GB) και παρουσιάζουν ένα ευρύ φάσμα αποτελεσματικότητας ενώ λειτουργούν αναστέλλοντας την πρωτεϊνική σύνθεση της ριβοσωματικής λειτουργίας του βακτηρίου. Η φυματίωση είναι μια από τις ασθένειες κατά της οποίας χορηγείται στρεπτομυκίνη. Ωστόσο, τα τελευταία χρόνια τα

βακτήρια για τα οποία χορηγούνται οι αμινογλυκοσίδες φαίνεται να αναπτύσσουν αντοχή στη δράση των αντιμικροβιακών ουσιών της συγκεκριμένης ομάδας γεγονός που έχει αναστρέψει την αντιμετώπιση των νοσοκομειακών λοιμώξεων της Ελλάδος. Συγκεκριμένα έχουν καταγραφεί περιπτώσεις ανάπτυξης μικροβιακής αντοχής για τα παρακάτω παθογόνα: *K. pneumoniae*, *S. marcescens*, *E. cloacae*, είδη *Acinetobacter*, *P. Aeruginosa* έναντι των αμινογλυκοσιδών. Επίσης, σημαντική κατηγορία αντιμικροβιακών φαρμάκων είναι οι Κινολόνες (J01M) οι οποίες και διακρίνονται σε κινολόνες πρώτης γενεάς, η χρήση των οποίων έχει πλέον περιοριστεί σχεδόν πλήρως και οι κινολόνες δεύτερης γενεάς οι οποίες και χορηγούνται κατά κανόνα σε νοσοκομειακές συνθήκες. Οι συνήθεις ενδείξεις τους περιλαμβάνουν σεξουαλικά μεταδιδόμενα νοσήματα, ουρολογικές, χειρουργικές και γυναικολογικές λοιμώξεις και λοιμώξεις του αναπνευστικού συστήματος.

Τέλος, οι δυο τελευταίες υπό-κατηγορίες των αντιβιοτικών περιλαμβάνει όλες εκείνες τις περιπτώσεις που δεν μπορούν να κατανεμηθούν σε μια από τις παραπάνω αναφερόμενες ομάδες. Σκοπός των δυο αυτών κατηγοριών είναι η όσο το δυνατό πληρέστερη καταγραφή των αντιβιοτικών που χορηγούνται ανά τον κόσμο για την αποτύπωση όλων των θεραπευτικών συνδυασμών, την παρακολούθηση της χρήσης των φαρμάκων και την χαρτογράφηση των πιθανών μοτίβων αντοχής που προκύπτουν ανά περίπτωση. Ενδεικτικά μερικές από τις υπό-κατηγορίες της κατηγορίας ATC J01R – Συνδυασμός αντιβακτηριακών είναι: πενικιλίνες σε συνδυασμό με άλλα αντιβακτηριακά (J01RA01), σουλφοναμίδες σε συνδυασμό με άλλα αντιβακτηριακά - εκτός της τριμεθοπρίμης (J01RA02), Κεφουροξίμη και μετρονιδαζόλη (J01RA03), Σπιραμυκίνη και μετρονιδαζόλη (J01RA04), σιπροφλοξασίνη και μετρονιδαζόλη (J01RA10), νορφλοξασίνη και τινιδαζόλη (J01RA13) κα ενώ στη κατηγορία J01X – Άλλα αντιβιοτικά εντοπίζονται τα γλυκοπεπτίδια (J01XA), οι πολυμυξίνες (J01XB), τα στεροειδικά (J01XC), τα ιμιδαζόλια (J01XD), τα παράγωγα νιτροφουρανίου (J01XE) και άλλα αντιμικροβιακά (J01XX). (40,45)

### **1.5 Κατηγοριοποίηση AWaRe**

Μια ακόμα, διαφορετική και ειδικότερη κατηγοριοποίηση των αντιβιοτικών έχει γίνει από τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας στην προσπάθεια για έλεγχο της συνεχώς αυξανόμενης μικροβιακής αντοχής. Πιο συγκεκριμένα το 2017 ειδική ομάδα που συγκροτήθηκε στον Οργανισμό προχώρησε σε επισταμένη έρευνα είκοσι ενός

μεταδοτικών ασθενειών και κατέληξε στις κατάλληλες φαρμακευτικές επιλογές πρώτης και δεύτερης επιλογής για καθεμία περίπτωση, κατατάσσοντας τα αντιβιοτικά σε τρεις κατηγορίες. Με τον τρόπο αυτό τριάντα επτά αντιβιοτικά που θεωρούνται απαραίτητα για την αντιμετώπιση σοβαρών μολύνσεων ταξινομήθηκαν σε τρεις ευρύτερες ομάδες με βάση την πιθανότητα εμφάνισης μικροβιακής αντοχής των εκάστοτε παθογόνων σε αυτά.

Έτσι, τα αντιβιοτικά που εμφανίζουν ιδανική θεραπευτική αξία και παράλληλα ελαχιστοποιούν την πιθανότητα ανάπτυξης αντοχής ανήκουν στη κατηγορία Access και πρέπει να προτιμώνται σαν θεραπευτικές λύσεις. Ο Π.Ο.Υ. μάλιστα συνέστησε τα αντιβιοτικά στην ομάδα Access να είναι ανά πάσα στιγμή διαθέσιμα ως θεραπείες για πολλούς τύπους κοινών λοιμώξεων (όπως για παράδειγμα, το amoxicillin για την θεραπεία της πνευμονίας), να είναι προσιτά οικονομικά και με διασφαλισμένη ποιότητα. Στη δεύτερη ομάδα Watch κατατάχθηκαν τα αντιβιοτικά που θα πρέπει να χρησιμοποιούνται σε ορισμένες επιλεκτικές περιπτώσεις καθώς είναι επιρρεπή στην εμφάνιση αντοχής και επομένως όταν χορηγούνται θα πρέπει να συνοδεύονται από αυστηρό πρωτόκολλο ελέγχου και παρακολούθησης για τυχόν εμφάνιση αντίστασης των παθογόνων ενώ τέλος στην τρίτη ομάδα Reserve βρίσκουμε τα αντιβιοτικά που θα πρέπει να αποτελούν την τελευταία επιλογή θεραπείας και να δίνονται μόνο σε περιπτώσεις που τίθεται κίνδυνος για την ζωή του ασθενή λόγω κάποιας πολυσύνθετης μολυσματικής ασθένειας και αφού έχουν εξαντληθεί οι διαθέσιμες εναλλακτικές λύσεις. Για κάθε αντιβιοτικό στο Σύστημα Ταξινόμησης Access, Watch, Reserve (AWaRe), ο Π.Ο.Υ. συνέστησε τη χρήση του είτε ως πρώτης είτε ως δεύτερης επιλογής θεραπεία για πολλές κοινές ή/και σοβαρές λοιμώξεις ώστε να διασφαλιστεί ότι επιλέγεται το σωστό κάθε φορά αντιβιοτικό για κάθε μόλυνση (4,38,39).

Το 2019 σε αυτά τα 37 αντιβιοτικά προστέθηκαν ακόμη 180 αντιβιοτικά που χρησιμοποιούνται ευρέως παγκοσμίως και έτσι δημιουργήθηκε μια βάση δεδομένων για τα αντιβιοτικά σύμφωνα με τους κανόνες ταξινόμησης AWaRe (36).

Είναι σημαντικό να διευκρινιστεί ότι ο στόχος δεν είναι να αποφευχθεί πλήρως η χρήση των αντιβιοτικών στις ομάδες Watch και Reserve, αλλά να περιοριστεί η χρήση τους σε συγκεκριμένες καταστάσεις. Με τη μη υπερβολική χρήση αυτών των αντιβιοτικών σε καταστάσεις για τις οποίες έχουμε άλλες επιλογές (από την ομάδα Access), τα διατηρούμε αποτελεσματικά για καταστάσεις που πραγματικά είναι απαραίτητα. Επιπλέον επισημαίνεται ότι η ταξινόμηση στις τρεις κατηγορίες έγινε βάσει

της μικροβιακής αντοχής που εμφανίζουν τα παθογόνα και κατ' επέκταση σύμφωνα με την ανάγκη παρακολούθησης και περιορισμού της χρήσης ορισμένων αντιβιοτικών. Από άποψη κλινικής αποτελεσματικότητας, λοιπόν, τα αντιβιοτικά στη κατηγορία Access σε καμία περίπτωση δεν υστερούν από αυτά της ομάδας Reverse.

Κάθε ομάδα (Access, Watch & Reserve) περιλαμβάνει αντιβιοτικά πρώτης και δεύτερης επιλογής. Η διάκριση αυτή έγινε με βάση την αποτελεσματικότητά τους και την πιθανή αντοχή που θα εμφανίσουν τα παθογόνα λόγω της χρήσης τους. Τα αντιβιοτικά πρώτης επιλογής, λοιπόν, είναι τα βέλτιστα στο μέτρο αποτελεσματικότητας και πιθανής πρόκλησης μικροβιακής αντοχής, ωστόσο ορισμένες φορές τα αντιβιοτικά δεύτερης επιλογής είναι απαραίτητα και τότε θα πρέπει να χορηγούνται υπό συγκεκριμένες συνθήκες καθώς συνήθως πρόκειται για αντιβιοτικά ευρέως φάσματος με υψηλότερο κίνδυνο πρόκλησης μικροβιακής αντοχής. Η βάση δεδομένων αντιβιοτικών του συστήματος AWaRe αποτελεί ουσιαστικά ένα εργαλείο που ο Π.Ο.Υ. παρέχει στα κράτη ώστε να διαμορφώσουν τα θεραπευτικά τους πρωτόκολλα σε συνάρτηση με τους δείκτες της ολοένα και αυξανόμενης μικροβιακής αντοχής ώστε να βελτιωθεί η κατάσταση. Για τον λόγο αυτό, Π.Ο.Υ. έχει θέσει ως στόχο τα αντιβιοτικά από την κατηγορία Access να αποτελούν το 60% της εθνικής κατανάλωσης αντιβιοτικών κάθε χώρας μέχρι το 2023, ποσοστό που μπορεί να επιτευχθεί αν δοθεί προτεραιότητα στα αντιβιοτικά της συγκεκριμένης κατηγορίας στα εθνικά προγράμματα συνταγογράφησης (36,39,41).

Αναγνωρίζοντας τον καταλυτικό ρόλο των ομάδων AWaRe για τη διαχείριση και την βελτίωση των προγραμμάτων αντιμετώπισης της AMR, η κατηγοριοποίηση AWaRe υιοθετήθηκε γρήγορα από πολλά κράτη μέλη του Π.Ο.Υ. και έλαβε επίσημη έγκριση από τους υπουργούς Υγείας των χωρών της Επιτροπής G20 το 2018 (35).

Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει πρόσφατη μελέτη που δημοσιεύτηκε το 2021 – Adekoya et al., (2021). Comparison of antibiotics included in national essential medicines lists of 138 countries using the WHO Access, Watch, Reserve (AWaRe) classification: a cross-sectional study. *The Lancet Infectious Diseases*. – όπου έγινε συστηματική ανασκόπηση των Εθνικών Καταλόγων Βασικών Φαρμάκων (National Essential Medicines List (NEML)) 138 χωρών σε σύγκριση με τον Πρότυπο Κατάλογο Βασικών Φαρμάκων του Π.Ο.Υ. (2019 WHO Model List of Essential Medicines) και κατεγράφησαν τα ποσοστά εναρμόνισης των Εθνικών Καταλόγων με το συνιστώμενο από τον Π.Ο.Υ. πλαίσιο δράσης σύμφωνα με το σύστημα κατηγοριοποίησης



αντιβιοτικών AWaRe. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της μελέτης υπάρχουν θετικά δείγματα, καθώς οι περισσότερες χώρες έχουν στους Εθνικούς καταλόγους τους αντιβιοτικές θεραπείες για σοβαρές λοιμώξεις, ωστόσο το ποσοστό συμμόρφωσης είναι αντιστρόφως ανάλογο των εισοδηματικών δυνατοτήτων των χωρών καθώς χώρες χαμηλού εισοδήματος περιλαμβάνουν λιγότερα αντιβιοτικά (πρώτης ή/και δεύτερης επιλογής) στους Καταλόγους τους. Ειδικότερα, όσον αφορά την συμμόρφωση με την ομαδοποίηση AWaRe οι περισσότερες χώρες πράγματι καταγράφουν αρκετά από τα αντιβιοτικά της κατηγορίας Access, τα οποία συνιστώνται από τον Π.Ο.Υ. ωστόσο αρκετά υψηλά είναι και τα ποσοστά των αντιβιοτικών από την ομάδα Watch· για τα αντιβιοτικά αυτά οι χώρες που τα χρησιμοποιούν (κυρίως χώρες υψηλού εισοδήματος) θα πρέπει να αναπτύξουν προγράμματα ελέγχου της χρήσης τους ώστε να αποφευχθεί αύξηση των ποσοστών αντίστασης των παθογόνων. Τέλος, όσον αφορά τα αντιβιοτικά της ομάδας Reserve, αυτά είχαν τα χαμηλότερα ποσοστά εμφάνισης στους Εθνικούς καταλόγους γεγονός που θα πρέπει να προβληματίσει τις υγειονομικές αρχές καθώς η χορήγηση αντιβιοτικών της ομάδας Reserve με βάση ένα πλαίσιο ελέγχου και διαχείρισης μπορεί να συμβάλει στην αντιμετώπιση πολυανθεκτικών βακτηριακών λοιμώξεων και επομένως η λελογισμένη χρήση των αντιβιοτικών αυτών είναι – σε ορισμένες περιπτώσεις – απαραίτητη και θα πρέπει να προστεθούν ευρύτερα στους Εθνικούς Καταλόγους Φαρμάκων.

Από τα παραπάνω στοιχεία προκύπτει σαφώς η σοβαρότητα του ζητήματος της μικροβιακής αντοχής, και ο ΠΟΥ ευελπιστεί ότι η κατηγοριοποίηση βάσει AWaRe (Access, Watch & Reserve Antibiotics) θα αποτελέσει ένα εργαλείο για την ορθή και ασφαλή χρήση των αντιβιοτικών στο μέλλον.



## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2

### ΜΙΚΡΟΒΙΑΚΗ ΑΝΤΟΧΗ

#### 2.1 Τι είναι η Μικροβιακή Αντοχή

Το 1945 ο Αλεξάντερ Φλέμινγκ, ο οποίος κέρδισε το βραβείο Νόμπελ εκείνη τη χρονιά για την ανακάλυψή της πενικιλίνης σε συνέντευξη του, προειδοποιούσε ότι η κακή χρήση του φαρμάκου θα μπορούσε να γίνει αφορμή για δημιουργία ανθεκτικότητας στη κοινότητα των βακτηρίων και επομένως από λύση να αρχίσει να αποτελεί πρόβλημα για την δημόσια υγεία (27).

Δυστυχώς, η πρόβλεψη αυτή του Φλέμινγκ επιβεβαιώθηκε με αποτέλεσμα δέκα χρόνια μετά την ευρεία χρήση της πενικιλίνης στη ιατρική πρακτική να εμφανιστούν τα πρώτα δείγματα ανθεκτικότητας στους παθογόνους μικροοργανισμούς.

Η μικροβιακή αντοχή/ανθεκτικότητα (Anti-Microbial Resistance – AMR) εμφανίζεται όταν οι μικροοργανισμοί που προκαλούν μόλυνση (π.χ. βακτήρια) επιβιώνουν από την έκθεση σε ένα φάρμακο που κανονικά θα τους σκότωνε ή θα σταματούσε την ανάπτυξή τους. Αυτό επιτρέπει σε εκείνα τα στελέχη που είναι ικανά να επιβιώσουν από την έκθεση σε ένα συγκεκριμένο φάρμακο να αναπτυχθούν και να εξαπλωθούν, λόγω έλλειψης ανταγωνισμού από άλλα στελέχη. Αυτό οδήγησε στην εμφάνιση «υπερμικροβίων/superbugs» όπως ο ανθεκτικός στη μεθικιλίνη *Staphylococcus aureus* (MRSA) και η εξαιρετικά ανθεκτική στα φάρμακα φυματίωση, βακτήρια που είναι δύσκολο ή αδύνατο να αντιμετωπιστούν με υπάρχοντα φάρμακα (25).

Η αντοχή των παθογόνων μικροοργανισμών στα αντιβιοτικά εμφανίζεται πλέον παντού στον κόσμο, θέτοντας σε κίνδυνο τη θεραπεία μολυσματικών ασθενειών και υπονομεύοντας πολλές άλλες προόδους στην υγεία και την ιατρική. Γεγονός είναι ότι η αντίσταση στα αντιβιοτικά εμφανίζεται μεν φυσικά, η κακή όμως χρήση αντιβιοτικών σε ανθρώπους και σε ζώα επιταχύνει τη διαδικασία και έχει οδηγήσει σε δραματικές προβλέψεις για τα επόμενα χρόνια τόσο σε ανθρωπιστικό όσο και σε οικονομικό επίπεδο.

Η AMR αποτελεί λοιπόν μια ταχέως εξελισσόμενη απειλή για την ανθρωπότητα καθώς όχι μόνο παρεμποδίζει την θεραπεία μολυσματικών ασθενειών αλλά παράλληλα περιορίζει την αποτελεσματικότητα ορισμένων χειρουργικών επεμβάσεων αλλά και χημειοθεραπειών. Στο πέρασμα των χρόνων βέβαια η μικροβιακή αντοχή έχει επιμέρους

ελεγχθεί μέσω της ανακάλυψης νέων αντιβιοτικών, όμως τα τελευταία τριάντα χρόνια η καινοτομία στο τομέα της έρευνας και ανάπτυξης (Research & Development – R&D) στο χώρο των αντιβιοτικών έχει περιοριστεί σημαντικά με χαρακτηριστικό στοιχείο τη μη καταχώρηση καμία νέας κλάσης αντιβιοτικών από τα μέσα της δεκαετίας του 1980 (Διάγραμμα 2.1)! (3)

### Διάγραμμα 2.1

**Μέγεθος νέων κλάσεων αντιβιοτικών που ανακαλύφθηκαν ή κατοχυρώθηκαν με δίπλωμα ευρεσιτεχνίας ανά δεκαετία.**



**Πηγή: Ειδική έκθεση Ευρωπαϊκό Ελεγκτικό Συνέδριο (ΕΕΣ), 2019. Αντιμετώπιση της μικροβιακής αντοχής: πρόοδος στο τομέα των ζώων, η απειλή όμως για την υγεία εξακολουθεί να αποτελεί πρόκληση για την ΕΕ.**

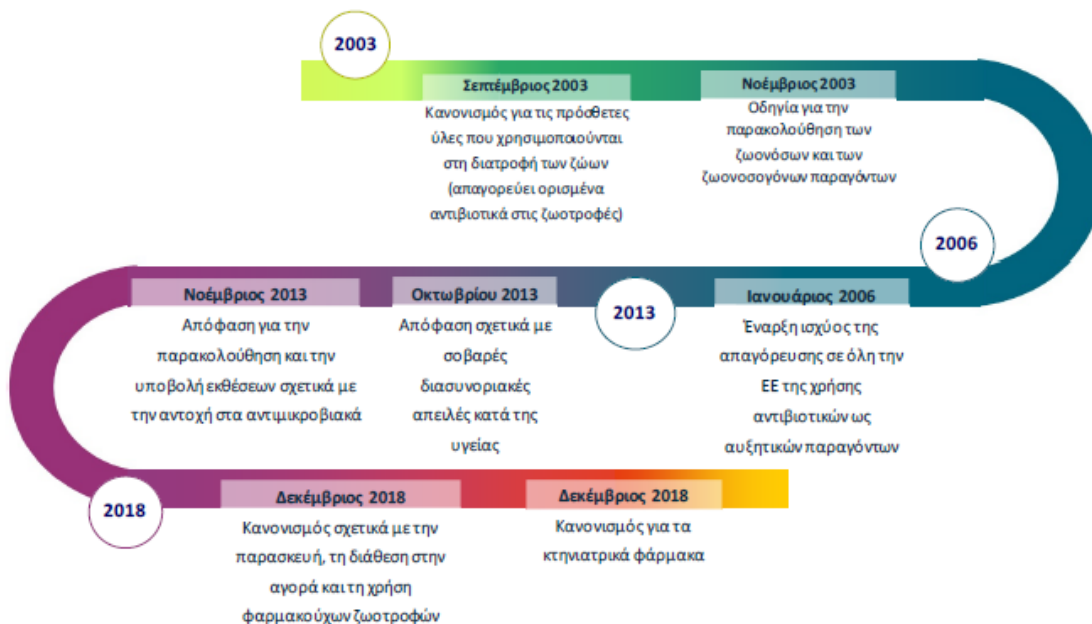
### 2.2 Αντίκτυπος AMR

Η αξία αλλά και το μέγεθος της απειλής της AMR προκύπτει και από το γεγονός ότι ιστορικά ήδη το 1998 ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας εξέδωσε τον πρώτο Οδηγό για την αντιμετώπιση της μικροβιακής αντοχής: «Fifty-first World Health Assembly (WHA) (1998). Emerging and other communicable diseases: Antimicrobial resistance. Report by the Director-General». Από τότε μέχρι και σήμερα το ζήτημα της μικροβιακής αντοχής έχει αποτελέσει θέμα στις συνεδριάσεις των αρχηγών Κρατών του Group of Seven G7 (Καναδάς, Γαλλία, Γερμανία, Ιταλία, Ιαπωνία, Ηνωμένο Βασίλειο και Ηνωμένες Πολιτείες), έχει αναγκάσει το Ηνωμένο Βασίλειο να ιδρύσει ειδική επιτροπή και να δημοσιεύσει σχετική μελέτη για την σοβαρότητα του ζητήματος με συγκεκριμένες

προτεινόμενες λύσεις για την διαχείριση της AMR, (25) ενώ ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας απαιτήσε όλα τα Κράτη Μέλη να αναπτύξουν «Εθνικά Σχέδια Δράσης» για το ζήτημα της μικροβιακής αντοχής έως το 2017, στόχος ο οποίος βέβαια δεν επετεύχθη πλήρως από το σύνολο των χωρών καθώς μέχρι το Μάιο του 2017 οι 79 από τις 154 χώρες είχαν υιοθετήσει ένα σχετικό σχέδιο δράσης. Την ίδια χρονιά λοιπόν οι ηγέτες του Group of Twenty G20 (Αργεντινή, Αυστραλία, Βραζιλία, Γαλλία, Γερμανία, Ηνωμένες Πολιτείες Αμερικής, Ηνωμένο Βασίλειο, Ιαπωνία, Ιταλία, Ινδία, Ινδονησία, Καναδάς, Κίνα, Μεξικό, Νότια Αφρική, Νότια Κορέα, τη Ρωσία, τη Σαουδική Αραβία, την Τουρκία, και την Ευρωπαϊκή Ένωση (ΕΕ)) συμφώνησαν στην αναγκαιότητα λήψης μέτρων για την AMR στα οποία περιλαμβάνεται και η καθιέρωση μιας κοινής πολιτικής συνεργασίας για την ενίσχυση και την χρηματοδότηση της Έρευνας και Ανάπτυξης για την κυκλοφορία νέων αντιβιοτικών.

## Διάγραμμα 2.2

### Δράσεις των οργάνων της ΕΕ για την διαχείριση του ζητήματος της Μικροβιακής Αντοχής



**Πηγή:** Ειδική έκθεση Ευρωπαϊκό Ελεγκτικό Συνέδριο (ΕΕΣ), 2019: Αντιμετώπιση της μικροβιακής αντοχής: πρόοδος στο τομέα των ζώων, η απειλή όμως για την υγεία εξακολουθεί να αποτελεί πρόκληση για την ΕΕ.

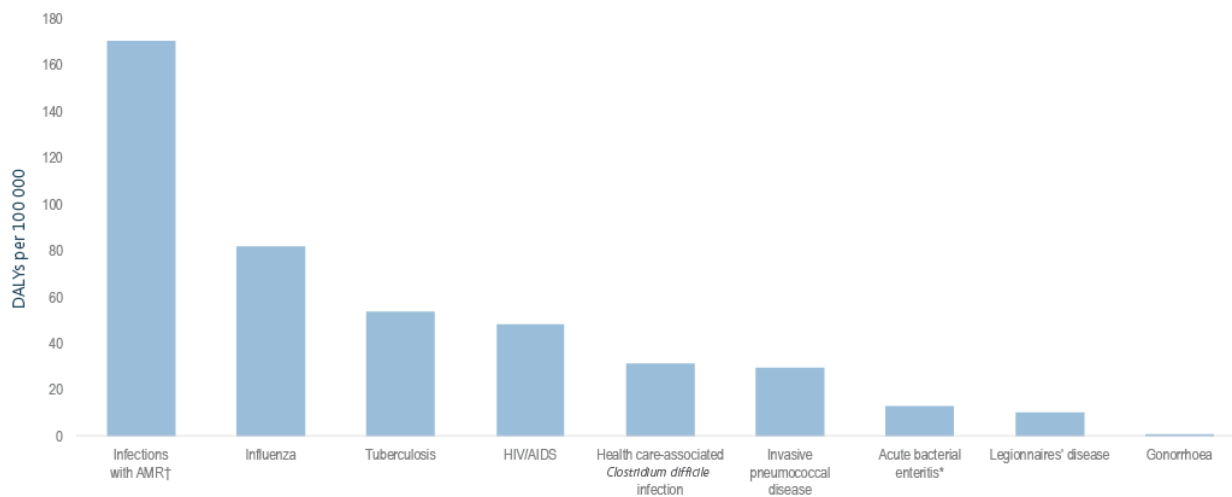
Η κινητοποίηση σε διεθνές και ευρωπαϊκό επίπεδο καθώς και τα στατιστικά στοιχεία των τελευταίων ετών αποδεικνύουν ότι το πρόβλημα της μικροβιακής αντοχής έχει πλέον λάβει σημαντικές και απειλητικές διαστάσεις ενώ οι συνέπειες σε κλινικό και οικονομικό επίπεδο είναι ενδεικτικές της κατάστασης.

### 2.2.1 Υγειονομική Επιβάρυνση – Ευρώπη

Για να αντιληφθούμε καλύτερα το μέγεθος της υγειονομικής επιβάρυνσης, αρκεί να αναλογιστούμε ότι οι λοιμώξεις εξαιτίας της AMR επιφέρουν κλινικά αποτελέσματα (DALYs ανά 100.000 πληθυσμού) συγκρίσιμης κλίμακας με αυτά που προκαλούν συνολικά η γρίπη, η φυματίωση και ο ιός του HIV/AIDS! (Διάγραμμα 2.3)

#### Διάγραμμα 2.3

**Υγειονομική Επιβάρυνση (αποδιδόμενη σε όρους DALYs, ως κοινή μονάδα μέτρησης) λόγω λοιμώξεων από βακτήρια εξαιτίας της AMR (το 2015) σε σύγκριση με άλλα μεταδοτικά νοσήματα (2009-2013), σε ΕΕ/ΕΟΧ**



Πηγή: (OECD, 2019), προσαρμοσμένο από (Cassini et al., 2018) και (Cassini et al., 2019)

*\*DALYs: Disability Adjusted Life Years. Τα DALYs είναι μια μονάδα μέτρησης της υγειονομικής επιβάρυνσης που αποφέρει μια ασθένεια και ορίζεται ως το άθροισμα των*

ετών ζωής που χάθηκαν λόγω επιβαρυσμένης υγείας, αναπηρίας ή πρόωρου θανάτου.

<https://www.who.int/data/gho/indicator-metadata-registry/imr-details/4643>

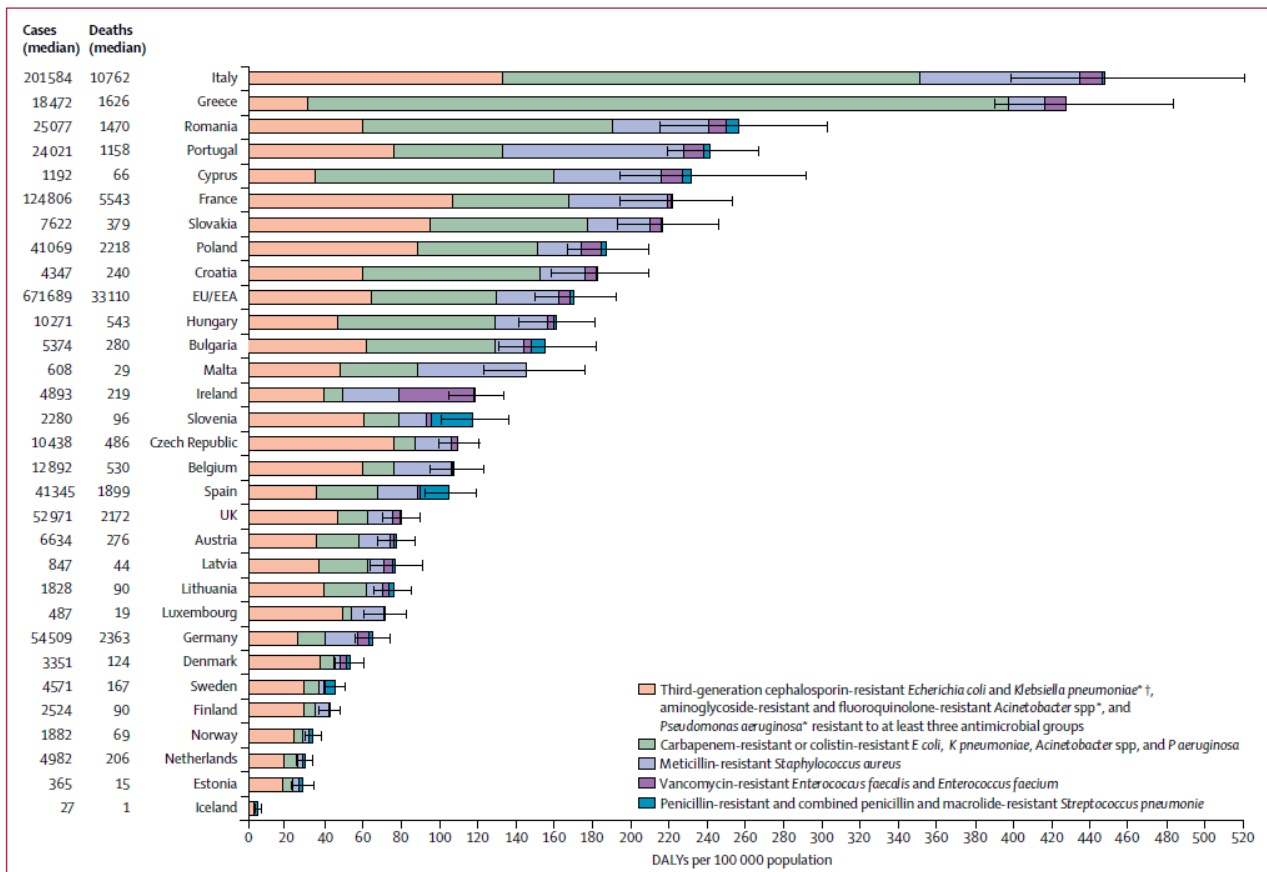
Καθώς, λοιπόν, περισσότερα παθογόνα αναπτύσσουν μηχανισμούς ανοχής σε πολλαπλά αντιβιοτικά, ολοένα και δυσκολεύει η αντιμετώπισή τους ενώ σε ορισμένες περιπτώσεις δεν υπάρχουν διαθέσιμες ενεργές θεραπείες. Σε πρόσφατη έκθεση του Οργανισμού Οικονομικής Συνεργασίας και Ανάπτυξης (ΟΟΣΑ) σημειώνεται ότι εάν δεν ληφθούν αποτελεσματικά μέτρα, η μικροβιακή ανοχή έναντι των αντιβιοτικών δεύτερης γραμμής – τα οποία αποτελούν την εναλλακτική «γραμμή άμυνας» στη θεραπεία πολλών λοιμώξεων - θα είναι 72% υψηλότερη το 2030 σε σύγκριση με το 2005 στην Ευρωπαϊκή Ένωση και τον Ευρωπαϊκό Οικονομικό Χώρο. Την ίδια περίοδο, η ανθεκτικότητα σε θεραπείες τελευταίας γραμμής θα υπερδιπλασιαστεί. Αυτονόητο είναι ότι όσο αυξάνεται η μικροβιακή ανοχή τόσο ανήμπορη καθίσταται η κλινική πρακτική να αντιμετωπίσει σοβαρές λοιμώξεις (19).

Χαρακτηριστικό επίσης είναι ότι σε μια από τις πρόσφατες αναλύσεις για το ζήτημα της μικροβιακής ανοχής με δεδομένα από τον Ευρωπαϊκό Χώρο όπου αποτυπώνονται τα αποτελέσματα της επιβάρυνσης της υγείας εξαιτίας λοιμώξεων με βακτήρια ανθεκτικά στα αντιβιοτικά εκφρασμένα, για πρώτη φορά, σε όρους προσαρμοσμένων για την ζωή ετών αναπηρίας (Disability Adjusted Life Years, DALYs) η εκτιμώμενη επιβάρυνση των λοιμώξεων από ανθεκτικά στα αντιβιοτικά βακτήρια είναι σημαντική σε σύγκριση με αυτή των άλλων μολυσματικών ασθενειών και έχει σχεδόν διπλασιαστεί από το 2007. Πιο συγκεκριμένα, σύμφωνα με την μελέτη (7) από τα δεδομένα του Ευρωπαϊκού Δικτύου Επιτήρησης Μικροβιακής Ανοχής (EARS-Net) που συλλέχθηκαν μεταξύ 1<sup>ης</sup> Ιανουαρίου 2015 και 31<sup>ης</sup> Δεκεμβρίου 2015, κατεγράφησαν 671.689 περιπτώσεις λοιμώξεων με επιλεγμένα ανθεκτικά στα αντιβιοτικά βακτήρια. Αυτές οι λοιμώξεις αντιπροσωπεύουν σε κλινικό επίπεδο 33.110 θανάτους και 874.541 DALYs, ως κλινικά αποτελέσματα που αποδίδονται στη δράση της μικροβιακής ανοχής. Οι εκτιμήσεις αυτές σε μέτρο κλινικής επίπτωσης αντιστοιχούσαν σε 131 λοιμώξεις ανά 100.000 πληθυσμού, 6,44 θανάτους ανά 100.000 πληθυσμού και 170 DALYs ανά 100.000 πληθυσμού. Ειδικότερα, περισσότερες από τις μισές περιπτώσεις DALYs ανά 100.000 πληθυσμού (67,9%) προκαλούνται από τέσσερα ανθεκτικά στα αντιβιοτικά βακτήρια τα οποία είναι το *Escherichia Coli*, ο ανθεκτικός στη μεθικιλίνη *Staphylococcus aureus* (MRSA), το *Pseudomonas aeruginosa* και το *Klebsiella pneumoniae*. Από την μελέτη προέκυψε ακόμα μια σημαντική παράμετρος, καθώς αναδείχθηκε ότι από τη συνολική επιβάρυνση

(αποδιδόμενη σε όρους προσαρμοσμένων για την ζωή ετών αναπηρίας - Disability Adjusted Life Years, DALYs) τα βρέφη (ηλικίας <1 έτους) και οι ενήλικες άνω των 65 ετών είναι οι ομάδες του πληθυσμού που παρουσιάζουν την μεγαλύτερη επιβάρυνση ενώ σε επίπεδο χωρών θλιβερά είναι τα «πρωτία» της Ελλάδος που είναι μαζί με την Ρουμανία και την Ιταλία οι χώρες με τους υψηλότερους δείκτες επιβάρυνσης (Διάγραμμα 2.4).

#### Διάγραμμα 2.4

**Εκτιμήσεις επιβάρυνσης από λοιμώξεις με βακτήρια ανθεκτικά σε αντιβιοτικά σε όρους DALYs ανά 100.000 πληθυσμού, στην ΕΕ & ΕΟΧ για το έτος 2015.**



Πηγή: Cassini et al., 2019

Στο ίδιο χρονικό διάστημα, δηλαδή από το 2007 έως το 2015 ο αριθμός των θανάτων που αποδίδονται σε λοιμώξεις από τον παθογόνο μικροοργανισμό *K. pneumoniae* ανθεκτικό στις καρβαπενέμες –μια ομάδα αντιβιοτικών τελευταίας γραμμής, reserve group– εξαπλάσιαστηκε. Αυτή είναι μια ανησυχητική τάση καθώς αυτά τα βακτήρια μπορούν να εξαπλωθούν εύκολα σε χώρους υγειονομικής περίθαλψης εάν δεν υπάρχουν



επαρκή μέτρα πρόληψης και ελέγχου των λοιμώξεων. Επίσης, ο αριθμός των θανάτων που αποδίδονται σε λοιμώξεις από E. coli βακτήριο αυξήθηκε κατά τέσσερις φορές (19). Η επιβάρυνση βέβαια που επιφέρει η AMR έχει διακυμάνσεις ανάμεσα στις χώρες λόγω των διαφορών στις συνθήκες ζωής, στο επίπεδο υγειονομικής φροντίδας, στη ποιότητα υγιεινής, στα ποσοστά συνταγογράφησης αντιβιοτικών και για τον λόγο αυτό απαιτούνται στοχευμένα και προσαρμοσμένα ανά περίπτωση μέτρα διαχείρισης του ζητήματος. Συνολικά ωστόσο, κάθε χρόνο έχουμε 670.000 μολύνσεις που συνδέονται με την μικροβιακή αντοχή και 33.000 θανάτους που αποδίδονται σε αυτή στις χώρες της Ευρωπαϊκής Ένωσης και του Ευρωπαϊκού Οικονομικού Χώρου (19).

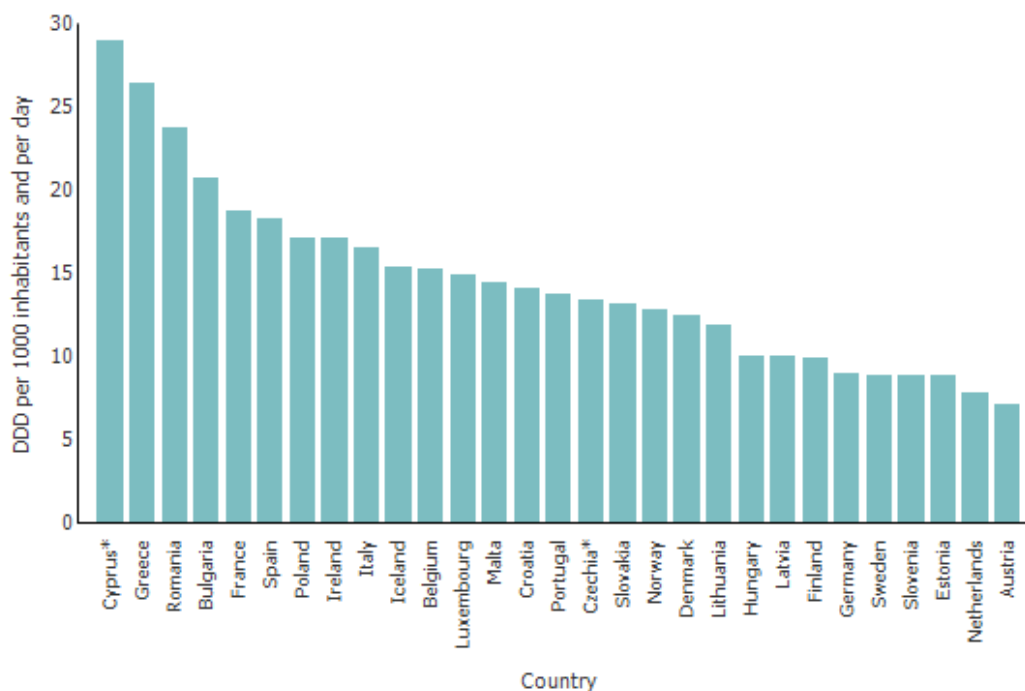
Τα στοιχεία από την ετήσια έκθεση του Ευρωπαϊκού Κέντρου Πρόληψης και Ελέγχου Νόσων (European Centre for Diseases Prevention and Control – ECDC) για το έτος 2020 είναι εξίσου διαφωτιστικά.

Η σταθμισμένη στον πληθυσμό ΕΕ/ΕΟΧ μέση κατανάλωση των αντιβιοτικών για συστηματική χορήγηση (ATC J01) στην κοινότητα (δηλαδή εκτός νοσοκομείων) ήταν 18,0 DDD (Defined Daily Doses) ανά 1.000 κατοίκους την ημέρα, κυμαινόμενη από 7,1 στην Αυστρία έως 28,9 στην Κύπρο & **28,1 στην Ελλάδα**. Παράλληλα, την ίδια χρονιά η σταθμισμένη στον πληθυσμό ΕΕ/ΕΟΧ μέση κατανάλωση της ίδιας κατηγορίας αντιβιοτικών (ATC J01) στον νοσοκομειακό τομέα ήταν 1,8 DDD ανά 1.000 κατοίκους ανά ημέρα, κυμαινόμενη από 0,76 στην Ολλανδία έως 2,21 στην Λιθουανία.

## Διάγραμμα 2.5

Κατανάλωση αντιβιοτικών (κατηγορία J01) στην εξωνοσοκομειακή φροντίδα, Ευρώπη, 2020.

Consumption of Antibacterials for systemic use (ATC group J01) in the community (primary care sector) in Europe, reporting year 2020



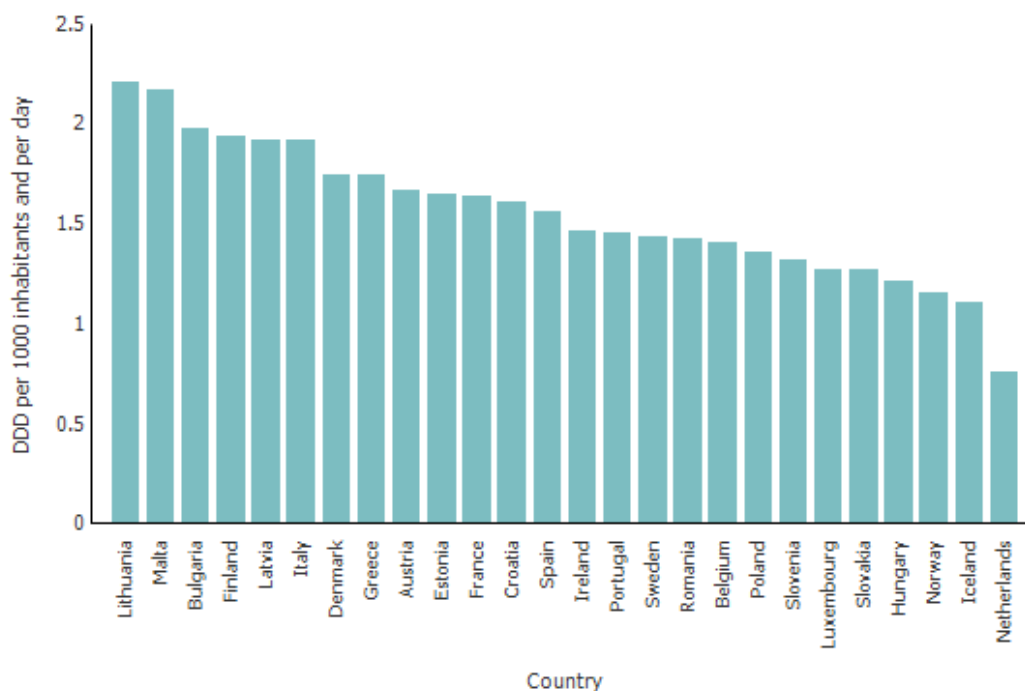
\*Country provided only total care data

Πηγή: European Centre for Disease Prevention and Control. Rates by country. 2020 11/09/2022]; Available from: <https://www.ecdc.europa.eu/en/antimicrobial-consumption/database/rates-country>

## Διάγραμμα 2.6:

### Κατανάλωση αντιβιοτικών (κατηγορία J01) στην νοσοκομειακή φροντίδα, Ευρώπη, 2020

Consumption of Antibacterials for systemic use (ATC group J01) in the hospital sector in Europe, reporting year 2020



Πηγή: European Centre for Disease Prevention and Control. Rates by country. 2020 11/09/2022]; Available from: <https://www.ecdc.europa.eu/en/antimicrobial-consumption/database/rates-country>

\*\* Ο δείκτης «καθορισμένες ημερήσιες δόσεις (Defined Daily Doses) ανά 1.000 κατοίκους ανά ημέρα» χρησιμοποιείται για την αναφορά της κατανάλωσης αντιβιοτικών στην κοινότητα και στο νοσοκομειακό τομέα. Παρέχει μια εκτίμηση του ποσοστού του πληθυσμού που λαμβάνει καθημερινή θεραπεία με αντιμικροβιακά φάρμακα. Ο ίδιος δείκτης χρησιμοποιείται και από την Ευρωπαϊκή Αρχή για την Ασφάλεια των Τροφίμων (EFSA) και τον Ευρωπαϊκό Οργανισμό Φαρμάκων (EMA) για να περιγράψει τη συνολική κατανάλωση αντιμικροβιακών ουσιών στον άνθρωπο, και για τον κοινοτικό και το νοσοκομειακό τομέα (Antimicrobial consumption in the EU/EEA, Annual Epidemiological Report for 2019).

Τέλος, σημειώνεται ότι η θεραπεία λοιμώξεων που οφείλονται σε ανθεκτικά στα αντιβιοτικά παθογόνα συχνά βασίζεται στα αντιβιοτικά ευρέως φάσματος, τα οποία όμως μπορεί να είναι λιγότερο ασφαλή και λιγότερο αποτελεσματικά από τα αντίστοιχα στενού φάσματος, αφού χρησιμοποιούνται όταν υπάρχει υποψία βακτηριακής λοίμωξης αλλά η ειδικότερη αιτία (συγκεκριμένο βακτήριο) είναι άγνωστη επομένως – σε αντίθεση με τα αντιβιοτικά στενού φάσματος – δεν έχουν απολύτως στοχευμένη δράση. Η σοβαρότητα, λοιπόν, τέτοιων λοιμώξεων είναι υψηλότερη, υπάρχει σημαντικός κίνδυνος επιπλοκών και μεγαλύτερη πιθανότητα να χρειαστούν οι ασθενείς παραμονή στο νοσοκομείο, χειρουργική επέμβαση ή/και χρόνο στην εντατική ή σε απομόνωση. (9)

### 2.2.2 Υγειονομική Επιβάρυνση – Παγκόσμια Δεδομένα

Η πιο πρόσφατη μελέτη – με δεδομένα του έτους 2019 - σχετικά με την επιβάρυνση της μικροβιακής αντοχής παγκοσμίως που δημοσιεύτηκε το 2022 (17) είναι απόλυτα ενδεικτική της κατάστασης και της ανάγκης για άμεση κινητοποίηση.

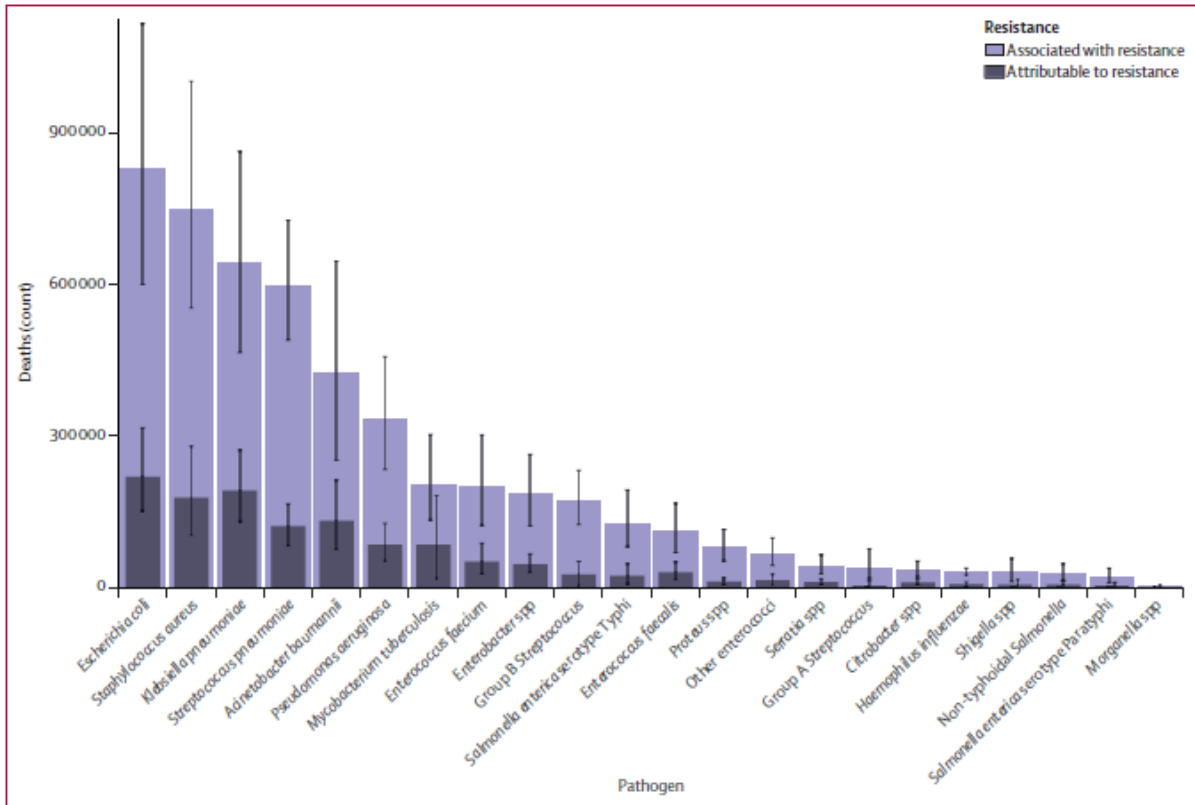
Συγκεκριμένα, στη μελέτη έγινε η πρώτη απόπειρα υπολογισμού των κλινικών επιπτώσεων της AMR με στοιχεία από 204 χώρες/περιοχές παγκοσμίως για 23 παθογόνους μικροοργανισμούς αλλά και 88 παθογόνους σε συνδυασμό με τα φάρμακα που χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπισή τους και στα οποία έχουν αναπτύξει πλέον ανθεκτικότητα τα συγκεκριμένα παθογόνα. Η κλινική επιβάρυνση αποδόθηκε σε όρους θανάτων και συγκεκριμένα υπολογίστηκαν οι θάνατοι που άμεσα αποδίδονται στη μικροβιακή αντοχή («**deaths attributable to AMR**») καθώς και οι θάνατοι που συνδέονται με την μικροβιακή αντοχή («**deaths associated with AMR**»). Από τα στοιχεία της μελέτης (χώρες/περιοχές και παθογόνα) υπολογίστηκε ότι το 2019 είχαμε 4,95 εκατομμύρια θανάτους που σχετίζονται – αιτιολογικά- με την AMR («**deaths associated with AMR**»), από τους οποίους 1,27 εκατομμύρια αποδίδονται άμεσα στη μικροβιακή αντοχή («**deaths attributable to AMR**»). Επομένως και για να γίνει αντιληπτό το μέγεθος του κλινικού φορτίου της AMR, αρκεί να σημειώσουμε ότι αν όλες οι λοιμώξεις με ανθεκτικότητα σε αντιμικροβιακές ουσίες μπορούσαν να αντικατασταθούν από απουσία λοίμωξης – δηλαδή είχαν αποφευχθεί – τότε θα είχαν σωθεί 4,95 εκατομμύρια ζωές ενώ, αντιστοίχως, αν όλες οι λοιμώξεις με ανθεκτικότητα σε αντιμικροβιακές ουσίες είχαν αντικατασταθεί από λοιμώξεις στις οποίες τα φάρμακα είναι αποτελεσματικά, τότε θα είχαν αποφευχθεί 1,27 εκατομμύρια θάνατοι. Σε σύγκριση με όλες τις αιτίες θανάτου παγκοσμίως για το έτος 2019 από την μελέτη «Global Burden

of Diseases, Injuries, and Risk Factors Study (GBD) 2019», η AMR ήταν η τρίτη κύρια αιτία θανάτου, με μέτρο σύγκρισης το αντίθετο αποτέλεσμα, δηλαδή την μη μόλυνση των ασθενών· μόνο η ισχαιμική καρδιοπάθεια και το εγκεφαλικό προκάλεσαν περισσότερους θανάτους εκείνη τη χρονιά.

Περαιτέρω σημαντικά αποτελέσματα της μελέτης είναι η «κατάταξη» των παθογόνων ανάλογα με την συνδρομή τους στην ενίσχυση της AMR. Συγκεκριμένα, έξι παθογόνοι μικροοργανισμοί είναι υπεύθυνοι για τον μεγαλύτερο αριθμό από τους θανάτους που σχετίζονται ή αποδίδονται στην AMR. Πρόκειται για τους (αναφέρονται κατά την σειρά προκαλούμενων θανάτων): *E coli*, *Staphylococcus aureus*, *K pneumoniae*, *S pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, and *Pseudomonas aeruginosa* οι οποίοι και προκάλεσαν τους 929.000 θανάτους από του 1,27 εκατομμύρια που αποδίδονται άμεσα στη μικροβιακή αντοχή το 2019 και ευρύτερα, τους 3,57 εκατομμύρια από τους 4,95 εκατομμύρια θανάτους που σχετίζονται με την AMR. Στο διάγραμμα 2.7 όπως αυτό δημοσιοποιήθηκε στη μελέτη (17) φαίνονται τα σχετικά στοιχεία.

## Διάγραμμα 2.7

### Αριθμός θανάτων παγκοσμίως που αποδίδονται και σχετίζονται με μικροβιακή αντοχή 2019



Πηγή: Murray et al., 2022

Επιπλέον, οι λοιμώξεις που κυριάρχησαν ως αιτίες για τους θανάτους που αποδίδονται και συνδέονται με την AMR το 2019 ήταν οι: λοιμώξεις του κατώτερου αναπνευστικού και του θώρακα, λοιμώξεις κυκλοφορία του αίματος και ενδοκοιλιακές λοιμώξεις, καθώς αποτέλεσαν σχεδόν το 80% των θανάτων που αποδίδονται στην AMR.

(17)

### 2.3 Οικονομική Επιβάρυνση

Όπως είναι φυσικό ένα τόσο σοβαρό υγειονομικό ζήτημα δεν μπορεί παρά να έχει και σημαντικές οικονομικές διαστάσεις, και πράγματι υπολογίζεται ότι οι δαπάνες υγειονομικής περίθαλψης και οι αντίστοιχες απώλειες σε παραγωγικό δυναμικό που συνδέονται με την AMR αγγίζουν το 1,5 δισεκατομμύριο σύμφωνα με την Ευρωπαϊκή Επιτροπή (12,19).

Η σοβαρότητα του ζητήματος της μικροβιακής αντοχής οδήγησε την κυβέρνηση του Ηνωμένου Βασιλείου στην απόφαση να ορίσει μια ανεξάρτητη επιτροπή για να εξετάσει το ζήτημα και τις διαστάσεις καθώς και να καταθέσει προτάσεις για τον περιορισμό του προβλήματος. Πρόεδρος της Επιτροπής ήταν ο Jim O' Neill (Οικονομολόγος) και ένα από τα θέματα που τέθηκαν στην αναφορά της επιτροπής ήταν οι ανησυχητικές προβλέψεις απωλειών πρωτίστως σε ανθρώπινο δυναμικό αλλά και σε οικονομικό επίπεδο λόγω της αυξανόμενης επίδρασης της AMR. Πιο συγκεκριμένα, εκτιμήθηκε ότι εάν δεν ληφθούν μέτρα, οι θάνατοι από AMR θα μπορούσαν να φτάσουν σε 10 εκατομμύρια ζώες κάθε χρόνο έως το 2050 ενώ παράλληλα το κόστος για την παγκόσμια οικονομική παραγωγή μπορεί να αγγίξει τα 100 τρισεκατομμύρια δολάρια.

Οι επιπτώσεις της AMR στην ανθρώπινη υγεία θα είναι αυξημένη νοσηρότητα (ασθένεια) και θνησιμότητα. Αυτά προκαλούνται από το άμεσο και το έμμεσο κόστος της ασθένειας. Το άμεσο κόστος της ασθένειας είναι οι πόροι που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία ή την αντιμετώπιση της νόσου, συμπεριλαμβανομένου του κόστους νοσηλείας και της φαρμακευτικής αγωγής. Όταν τα παθογόνα είναι ανθεκτικά στα φάρμακα, μια θεραπεία θα είναι πάντα περισσότερο δαπανηρή και θα έχει χειρότερα αποτελέσματα για τους ασθενείς και την κοινότητα. Το έμμεσο κόστος της ασθένειας περιλαμβάνει το παρόν και μελλοντικό κόστος για την κοινωνία από τη νοσηρότητα, την αναπηρία και τους πρόωρους θανάτους, ιδίως την απώλεια της παραγωγής που προκαλείται από τη μειωμένη αποτελεσματική προσφορά εργασίας (λόγω χαμηλότερης παραγωγικότητας και θανάτων των εργαζομένων).

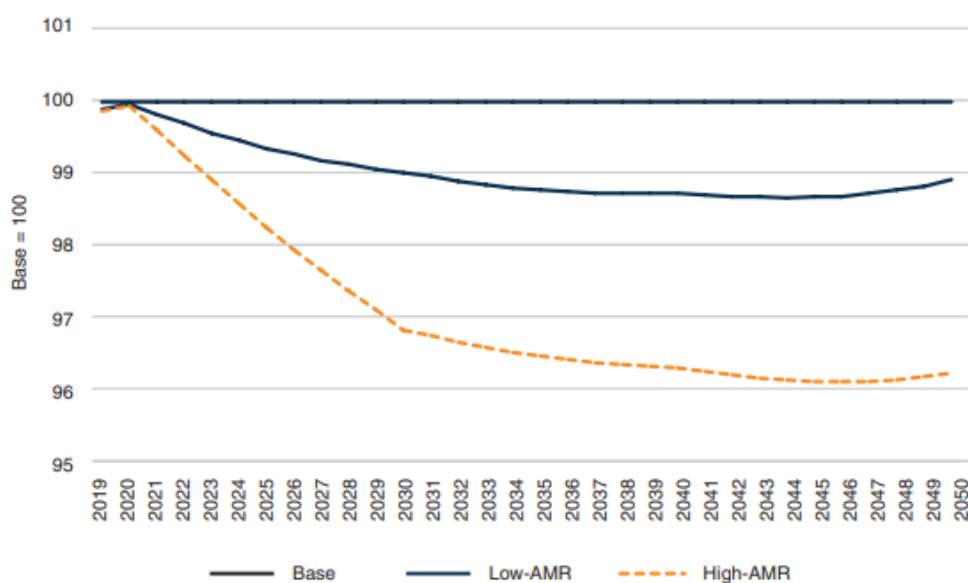
Έπειτα από ειδικότερη έρευνα και «μοντελοποίηση» που έκανε η Παγκόσμια Τράπεζα (34) προέκυψαν δυο σενάρια ανικτύπου της AMR, χαμηλής και υψηλής επιβάρυνσης και αναδείχθηκε το κόστος της αδράνειας σε πολλαπλούς τομείς της οικονομίας. Η προσομοίωση της Παγκόσμιας Τράπεζας για να αποτιμηθούν οι καταστροφικές επιπτώσεις του AMR στην παγκόσμια οικονομία είχε χρονικό ορίζοντα

από το 2017 έως το 2050 και έγινε υπό την (απευκταία) υπόθεση ότι δεν θα ληφθούν τα κατάλληλα μέτρα για τον περιορισμό της απειλής της AMR. Τα αποτελέσματα των προσομοιώσεων των επιπτώσεων της AMR μετρήθηκαν σε διάφορες οικονομικά και κοινωνικά επίπεδα (ΑΕΠ, υγειονομική επιβάρυνση, φτώχεια) με ορίζοντα χρόνου τα έτη 2017-2050 και αποτυπώθηκαν σε 2 σενάρια, το αισιόδοξο (low-AMR σενάριο) όπου συμπεριλήφθηκαν οι χαμηλοί δείκτες απωλειών και το απαισιόδοξο (high-AMR σενάριο) όπου συμπεριλήφθηκαν οι πιο δυσμενείς υπολογισμοί απωλειών.

Σχετικά με το παγκόσμιο Ακαθάριστο Εθνικό Προϊόν (ΑΕΠ), λοιπόν, (Διάγραμμα 2.8) στο αισιόδοξο «low-AMR» σενάριο, η παγκόσμια οικονομική παραγωγή προβλέπεται να είναι 1,0% χαμηλότερα έως το 2030 και 1,1 τοις εκατό χαμηλότερα έως το 2050 από ό,τι στο βασικό σενάριο (ως τέτοιο έχει ληφθεί η πρόβλεψη στην έκθεση της KPMG το 2014, Taylor et al. 2014. Review on Antimicrobial Resistance). Στο απαισιόδοξο σενάριο «high-AMR», η παγκόσμια οικονομική παραγωγή θα να είναι 3,2% χαμηλότερα το 2030 και στη συνέχεια αναμένεται να πέσει περαιτέρω ώστε το 2050, ο κόσμος να χάνει 3,8% του ΑΕΠ, σε σχέση με το βασικό σενάριο.

**Διάγραμμα 2.8**

**Κόστος και ελλείψεις στη παγκόσμια οικονομική παραγωγή εξαιτίας της AMR, βάσει δυο σεναρίων αντικτύπου**



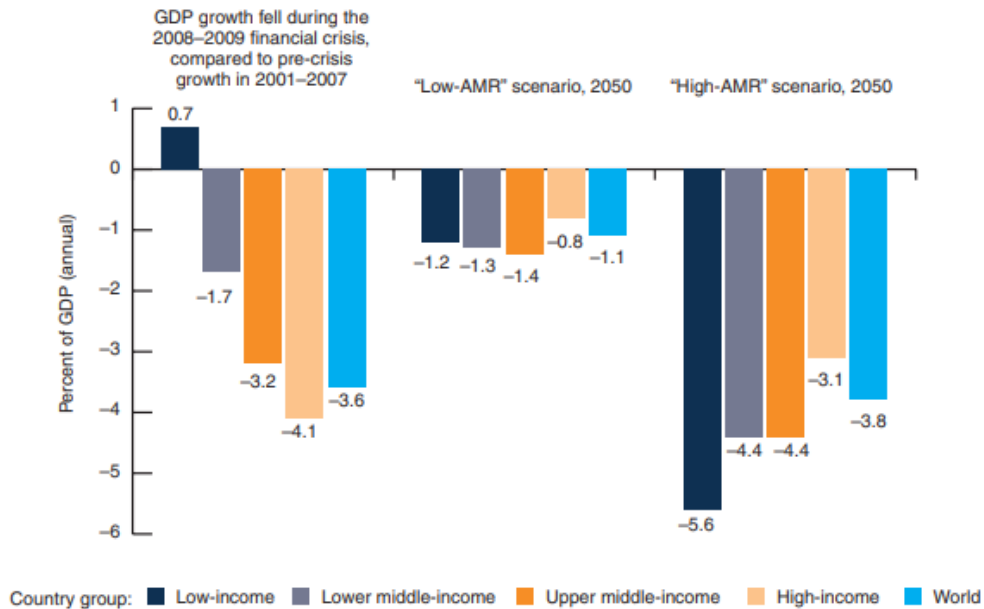


**Πηγή:** World Bank, 2017

Για να δοθεί μια σαφέστερη εικόνα της επίπτωσης και τους κόστους της AMR, η Παγκόσμια Τράπεζα προχώρησε σε μια σύγκριση του αντικτύπου της οικονομικής κρίσης του 2008-2009 σε σχέση με το αντίστοιχο αντίκτυπο των σεναρίων της επίπτωσης της AMR. Στο διάγραμμα 2.9 φαίνονται τα σχετικά αποτελέσματα. Η ετήσια οικονομική ζημιά από το AMR κατά τη διάρκεια μεγάλου μέρους της περιόδου προσομοίωσης θα μπορούσε να είναι της ίδιας τάξεως μεγέθους με τον αντίκτυπο κατά τη διάρκεια της μεγάλης παγκόσμιας χρηματοπιστωτικής κρίσης των ετών 2008-2009. Βέβαια, η επίπτωση – όπως αναφέραμε και στην υγειονομική επιβάρυνση – έτσει και στην οικονομία καθορίζεται σε μεγάλο βαθμό και από το μέγεθος και τη δυναμική της χώρας. Ο αρνητικός αντίκτυπος, λοιπόν, στις χώρες χαμηλού εισοδήματος είναι πιο έντονος από ότι στις χώρες υψηλού εισοδήματος (Διάγραμμα 2.9). Οι δύο βασικοί λόγοι για αυτή τη διαφορά είναι η υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης μολυσματικών ασθενειών και η μεγαλύτερη εξάρτηση από τα εισοδήματα εργασίας σε χώρες χαμηλού εισοδήματος παρά σε χώρες υψηλού εισοδήματος. Πιο ανησυχητικό ωστόσο είναι το γεγονός ότι η «οικονομική κρίση» της μικροβιακής αντοχής θα αντιμετωπιστεί πολύ δυσκολότερα από εκείνη του χρηματοπιστωτικού συστήματος και αυτό γιατί τα μέσα αναχαίτισης της μικροβιακής αντοχής (νέα αποτελεσματικά αντιβιοτικά και εμβόλια, νέες θεραπείες και εφαρμογή αυτών στην κλινική πρακτική) απαιτούν χρόνια έρευνας αλλά και μεγάλες επενδύσεις. Οι παρατεταμένες οικονομικές επιπτώσεις θα έκαναν την AMR πιο τρομακτική πρόκληση σε σχέση με την οικονομική κρίση, από την οποία η παγκόσμια οικονομία άρχισε να ανακάμπτει το 2010. Σε αντίθεση με τις κυκλικές οικονομικές πτώσεις, η AMR θα μπορούσε να οδηγήσει σε επίμονες ελλείψεις στην παγκόσμια παραγωγή σε όλη τη διάρκεια της ζωής των σημερινών παιδιών και των νέων ανθρώπων. Αυτές οι επιπτώσεις θα είναι μεγαλύτερες στις φτωχότερες χώρες.

## Διάγραμμα 2.9

Το οικονομικό κόστος του AMR μπορεί να είναι τόσο σοβαρό όσο η χρηματοπιστωτική κρίση 2008-2009

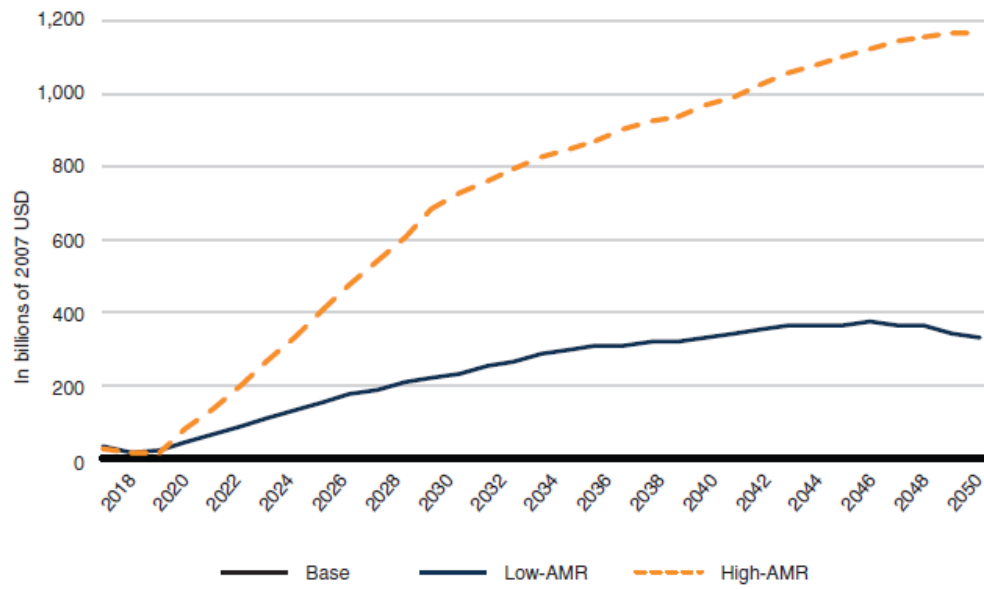


Πηγή: (World Bank, 2017)

Σε επίπεδο ένδειας, η AMR προβλέπεται να οδηγήσει σε έντονη αύξηση των συνθηκών ακραίας φτώχειας. Μέχρι το 2050, από τα επιπλέον 28,3 εκατ. ανθρώπων που θα ζουν σε συνθήκες ακραίας φτώχειας στο σενάριο της «high-AMR», η συντριπτική πλειοψηφία (26,2 εκατομμύρια) θα ζουν σε χώρες χαμηλού εισοδήματος ενώ την ίδια στιγμή η κτηνοτροφική παραγωγή σε χώρες χαμηλού εισοδήματος θα μειωνόταν περισσότερο, με πιθανή απώλεια 11% έως το 2050. Επίσης στο τομέα του εμπορίου ο όγκος των πραγματικών παγκόσμιων εξαγωγών μπορεί σύμφωνα με την προσομοίωση να μειωθεί κατά 1,1% στο σενάριο της «low-AMR» αλλά και κατά 3,8% στο απαισιόδοξο σενάριο της υψηλής επίπτωσης. Τέλος, όσον αφορά το υγειονομικό κόστος στο σενάριο «high-AMR», οι δαπάνες υγειονομικής περίθαλψης το 2050 θα ήταν έως και 25% υψηλότερες από το βασικό σενάριο για τις χώρες χαμηλού εισοδήματος, 15% υψηλότερες για τις χώρες μεσαίου εισοδήματος και 6% υψηλότερο για τις χώρες υψηλού εισοδήματος.

## Διάγραμμα 2.10

### Επιπλέον Δαπάνες υγείας βάσει σεναρίων αντικτύπου AMR



Πηγή: World Bank, 2017

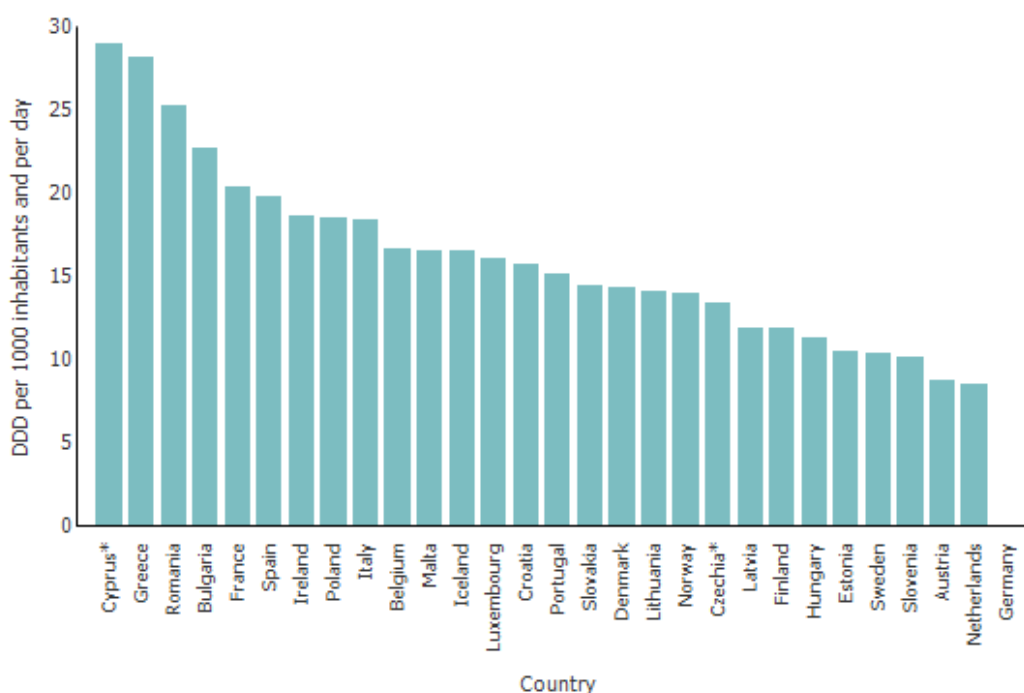
## 2.4 Η κατάσταση στην Ελλάδα

Η Ελλάδα συγκαταλέγεται στις ευρωπαϊκές χώρες με τα υψηλότερα ποσοστά κατανάλωσης αντιβιοτικών στην κοινότητα (δεύτερη στη κατάταξη σύμφωνα με τα στοιχεία του 2020), ενώ παράλληλα στη νοσοκομειακή φροντίδα κατατάσσεται στη μέση της λίστας σε σχέση με τις υπόλοιπες χώρες της Ευρώπης (Διάγραμμα 2.5 & 2.6). Συνολικά, στην Ευρώπη, η Ελλάδα έχει το δεύτερο υψηλότερο ποσοστό χρήσης αντιβιοτικών στην κοινότητα και τα νοσοκομεία με 28,1 \*DDD ανά 1000 κατοίκους ανά ημέρα (Διάγραμμα 2.11).

**Διάγραμμα 2.11**

**Κατανάλωση αντιβιοτικών (κατηγορία J01) στην εξω-νοσοκομειακή και νοσοκομειακή φροντίδα, Ευρώπη, 2020**

**Consumption of Antibacterials for systemic use (ATC group J01) in the community and hospital sector in Europe, reporting year 2020**



\* Country provided only total care data.

Πηγή: European Centre for Disease Prevention and Control. Rates by country. 2020 11/09/2022]; Available from: <https://www.ecdc.europa.eu/en/antimicrobial-consumption/database/rates-country>

Το σημαντικότερο πρόβλημα στην χώρα μας εντοπίζεται στη μέθοδο της «αυτό-θεραπείας» (self-medication) καθότι είναι δυστυχώς πολύ συχνή πρακτική η αγορά αντιβιοτικών από φαρμακεία χωρίς ιατρική συνταγή, ειδικότερα τα παλαιότερα χρόνια καθώς και η χρήση αντιβιοτικών που έχουν απομείνει στο σπίτι ή από φίλους & συγγενείς (14).

Πιο συγκεκριμένα, σύμφωνα με τα στοιχεία του Εθνικού Οργανισμού Φαρμάκων (ΕΟΦ) 1 στους 2 πολίτες λαμβάνει κάποιο αντιβιοτικό ενώ 10-20% των Ελλήνων αγοράζουν αντιβιοτικά από το φαρμακείο χωρίς ιατρική συνταγή. Επιπλέον, ένα σημαντικό ποσοστό (30%) των πολιτών αποθηκεύει αντιβιοτικά για μελλοντική χρήση και αυτό-θεραπεία ενώ θλιβερό είναι το ποσοστό των Ελλήνων που δεν γνωρίζουν ότι τα αντιβιοτικά δεν είναι αποτελεσματικά έναντι των ιών (80% !) (1).

Σε σχετικές δημοσιευμένες έρευνες που αφορούσαν την συνταγογράφηση και κατανάλωση αντιβιοτικών αποδεικνύεται γιατί η μικροβιακή αντοχή και το αυξημένο κόστος υγειονομικής περίθαλψης που αυτή προκαλεί θεωρείται σημαντικό πρόβλημα στην Ελλάδα. Η υπέρ-συνταγογράφηση αντιβιοτικών από Έλληνες γιατρούς είναι ένας βασικός παράγοντας υπερκατανάλωσης αντιβιοτικών (14,15). Πιο συγκεκριμένα και από τις δυο μελέτες που έγιναν προέκυψαν υψηλά ποσοστά συνταγογραφούμενων αντιβιοτικών φαρμάκων τα οποία είναι ιδιαίτερα αυξημένα στα αντιβιοτικά ευρέως φάσματος (89% των συνταγογραφούμενων αντιβιοτικών για τα έτη 2010-2013 είναι από την συγκεκριμένη ομάδα). Επιπλέον, σημαντικό στοιχείο είναι τόσο η άγνοια μεγάλου ποσοστού των ιατρών που συνταγογραφούν σχετικά με τα θεραπευτικά πρωτόκολλα αλλά και το ποσοστό των περιπτώσεων όπου δόθηκε αντιβιοτικό από τον θεράποντα ιατρό για οξείες λοιμώξεις του αναπνευστικού συστήματος στις οποίες τα αντιβιοτικά είτε ενδείκνυται σπάνια είτε καθόλου (το 1/3 των συνταγογραφούμενων αντιβιοτικών για την περίοδο 2010-13 αφορούσε τέτοιες περιπτώσεις). Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει η συμπεριφορά των γονιών στην φροντίδα των παιδιών τους σε σχέση με την χρήση αντιβιοτικών, καθώς σε αντίθεση με ότι κανείς θα ανέμενε φαίνεται ότι οι γονείς δεν προβαίνουν σε πράξεις αυτό-θεραπείας σε σχέση με τα παιδιά τους ενώ η μη συνταγογράφηση αντιβιοτικών από τον ιατρό τους δεν αποτελεί λόγο δυσαρέσκειας ή αμφισβήτησης προς το πρόσωπο του ιατρού από τους γονείς σύμφωνα με σχετική έρευνα (21). Από τα στοιχεία αυτά προκύπτει ότι μάλλον η υπέρ-συνταγογράφηση των παιδιάτρων και όχι η πίεση των γονιών, είναι ο κύριος λόγος για την αυξημένη κατανάλωση αντιβιοτικών στα παιδιά, επομένως οποιαδήποτε πολιτική για την μείωση

χρήσης των αντιβιοτικών – με καμπάνιες ενημέρωσης - θα πρέπει να στοχεύει όχι μόνο στην ενημέρωση και ευαισθητοποίηση των κηδεμόνων αλλά και των παιδιάτρων για τον περιορισμό της συνταγογράφησης αντιβιοτικών σε περιπτώσεις που δεν απαιτούνται από την κλινική εικόνα των ασθενών. (21,14,15,16).

Σε μελέτη άλλωστε που είχε γίνει το 2008 (23) για την διάθεση των αντιβιοτικών από τα φαρμακεία χωρίς ιατρική συνταγή, φάνηκε η ευκολία με την οποία παρέχονταν στους πολίτες τα αντιβιοτικά όχι μόνο χωρίς ιατρική συνταγή αλλά και χωρίς καμία ένδειξη προβληματισμού από την πλευρά των φαρμακοποιών. Στα πλαίσια της μελέτης έγιναν επισκέψεις σε 174 φαρμακεία της Αθήνας όπου ζητήθηκαν αντιβιοτικά χωρίς προσκόμιση ιατρικής συνταγής. Συγκεκριμένα, για τις ανάγκες της μελέτης αποφασίστηκε να χρησιμοποιηθούν σαν δείγμα το amoxicillin/clavulanate acid καθώς είναι ένα από τα πιο συχνά χρησιμοποιούμενα αντιβιοτικά στη χώρα και το ciprofloxacin λόγω των πρόσθετων περιορισμών στη χορήγηση κινολόνων στην Ελλάδα (διατίθενται με αιτιολογημένη ειδική συνταγή φυλασσόμενη επί διετία σύμφωνα με σχετική Εγκύκλιο του ΕΟΦ). Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της μελέτης, το 72% των φαρμακοποιών διέθεσαν στους πελάτες τα αντιβιοτικά όχι μόνο χωρίς ιατρική συνταγή αλλά και χωρίς να ζητήσουν κάποια αιτιολόγηση για την αγορά του αντιβιοτικού (23). Άλλωστε το ποσοστό διάθεσης αντιβιοτικών από τα φαρμακεία χωρίς ιατρική συνταγή είναι υψηλότερο στην Ελλάδα σε σχέση με τις περισσότερες ευρωπαϊκές χώρες (28). Προς την σωστή κατεύθυνση, λοιπόν, ήταν η απόφαση του Ελληνικού Κράτους να θεσπίσει με νόμο την απαγόρευση χορήγησης αντιβιοτικών από τα φαρμακεία χωρίς ιατρική συνταγή, διάταξη η οποία θεσπίστηκε το 2020 (άρθρο 18 Ν. 4675/2020).

Ανησυχητικές βέβαια είναι και οι οικονομικές συνέπειες της μη ελεγχόμενης χρήσης αντιβιοτικών καθώς οι συνολικές δαπάνες για τα αντιβιοτικά για το διάστημα 2010-2013 ήταν 184,6 εκατ. ευρώ, από τα οποία αυτομάτως θα μπορούσαν να είχε εξοικονομηθεί το 1/3 – δηλαδή κατά προσέγγιση 62 εκατομμύρια ευρώ - καθώς πρόκειται για τις περιπτώσεις κατά τις οποίες δόθηκαν αντιβιοτικά σε λοιμώξεις για τις οποίες η αντιβιοτική θεραπεία δεν απαιτείται. Μεγαλύτερη φαίνεται να είναι η κατανάλωση στους άνδρες άνω των 60 ετών ενώ από τους επαγγελματίες υγείας αυτοί που συνταγογραφούν συχνότερα αντιβιοτικά είναι πνευμονολόγοι και ωτορινολαρυγγολόγοι (15).

Όπως αναφέρθηκε παραπάνω, η Ελλάδα δυστυχώς κατέχει την πρωτιά σε κατανάλωση αντιβιοτικών στη κοινότητα (Διάγραμμα 2.5). Σύμφωνα με τα ειδικότερα στοιχεία του Ευρωπαϊκού Κέντρου Πρόληψης και Ελέγχου Νόσων (ECDC) τα οποία συλλέχθηκαν από τις χώρες-μέλη της ΕΕ/ΕΟΧ σύμφωνα με τα κριτήρια του Ευρωπαϊκού Συστήματος Επιτήρησης (TESSy), η χώρα μας κατέχει την πρώτη ή μια από τις πρώτες θέσεις στην κατανάλωση στην κοινότητα στις εξής κατηγορίες αντιβιοτικών: J01A – Τετρακυκλίνες, J01C - β-λακτάμες, πενικιλίνες, J01D - Άλλα αντιβακτηριακά β-Λακτάμης, J01F - Μακρολίδια, λινκοζαμίδες και στρεπτογραμίνες και J01M – Κινολόνες. Όσον αφορά την κατανάλωση στη νοσοκομειακή φροντίδα οι νοσοκομειακές λοιμώξεις, ιδιαίτερα στις μονάδες εντατικής θεραπείας, γίνονται όλο και πιο συχνές την τελευταία δεκαετία, με τις λοιμώξεις εξαιτίας gram-negative bacteria να παρουσιάζουν την υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης. Οι λοιμώξεις αυτές συνδέονται με υψηλή νοσηρότητα και θνησιμότητα, με σημαντικό άμεσο και έμμεσο κόστος που προκύπτει από εκτεταμένες νοσηλείες λόγω μη ανταπόκρισης στα αντιβιοτικά. Συγκεκριμένα, τα gram-negative bacteria επιβαρύνουν σημαντικά τα συστήματα υγειονομικής περίθαλψης και ειδικότερα τα νοσοκομεία, καθώς οι λοιμώξεις που προκαλούν έχουν μεγαλύτερες πιθανότητες να οδηγήσουν σε νοσηλείες σε μονάδες εντατικής θεραπείας και επομένως αυξάνουν το ρίσκο νοσηρότητας και θνησιμότητας των ασθενών (20). Το *pseudomonas aeruginosa*, το *Acinetobacter baumannii* και το *Klebsiella pneumoniae* είναι πιο διαδεδομένα gram-negative βακτήρια και δυστυχώς στην Ελλάδα παρουσιάζουν ανησυχητικά επίπεδα αντίστασης ιδιαίτερα στις μονάδες εντατικής θεραπείας σε σχέση με τα δεδομένα από τους απλούς θαλάμους νοσηλείας (8). Συγκεκριμένα, για το *p. aeruginosa* συνολικά – για τα έτη 2017-2018 – σημειώθηκε ποσοστό 49% αντίστασης του παθογόνου στα αντιβιοτικά ενώ για την ίδια περίοδο τα ποσοστά για το *acinetobacter* ήταν 93% (!) και για το *k. pneumoniae* 72,3%. Τα ποσοστά αυτά αντικατοπτρίζουν τα επίπεδα αντίστασης των παραπάνω παθογόνων σε διαφορετικά αντιβιοτικά για περιπτώσεις που νοσηλεύτηκαν σε μονάδες εντατικής θεραπείας και μόνο (8). Χαρακτηριστικό είναι μάλιστα ότι τα αντίστοιχα επίπεδα αντίστασης των παθογόνων σε απλούς θαλάμους νοσηλείας είναι χαμηλότερα, *p. aeruginosa* 26%-37%, *acinetobacter* 80% και *k. Pneumoniae* 20%-31%, γεγονός που μπορεί να οφείλεται σε διάφορους παράγοντες όπως όπως οι αυξημένης σοβαρότητας νόσοι που καταλήγουν στις ΜΕΘ, οι υποκείμενες καταστάσεις των ασθενών, όπως ανοσοκατασταλτικοί παράγοντες ή η μειωμένη ανταπόκριση των ασθενών-ξενιστών στα αντιβιοτικά, η έκθεση σε πολλαπλές επεμβατικές συσκευές και διαδικασίες και η αυξημένη επαφή του ασθενούς με το

υγειονομικό προσωπικό σε μικρούς χώρους πιθανόν να συμβάλλουν στον αυξημένο κίνδυνο μόλυνσης στις ΜΕΘ (8).

Μια ακόμα ενδιαφέρουσα μελέτη πραγματοποιήθηκε την περίοδο 2003-2005 και δημοσιεύθηκε το 2007 με θέμα τον πιθανό αντίκτυπο της καθιέρωσης μιας πολιτικής περιορισμού συγκεκριμένων αντιβιοτικών που χορηγούνται στις μονάδες εντατικής θεραπείας στην Ελλάδα (18). Σύμφωνα με τα τότε δεδομένα, τα οποία βέβαια δεν απέχουν από την σημερινή πραγματικότητα, τα ανησυχητικά υψηλά ποσοστά ανθεκτικότητας των παθογόνων *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* και *Klebsiella pneumoniae* στις κεφαλοσπορίνες τρίτης γενιάς (στη μελέτη αντιπροσωπεύονται από την κεφταζιδίμη) καθώς και στις φθοριοκινολόνες (στη μελέτη αντιπροσωπεύονται από την Σιπροφλοξασίνη) που καταγράφονται στις ΜΕΘ της χώρας, προκαλούν αυξημένη χρήση των καρβαπενέμων και κατ' επέκταση στην εμφάνιση ανθεκτικότητας των ίδιων παθογόνων και στις καρβαπενέμες. Στα πλαίσια λοιπόν της μελέτης έγινε μια αποτύπωση των αποτελεσμάτων μιας πιθανής αντικατάστασης των αντιβιοτικών στα οποία εμφανίζουν ανθεκτικότητα τα παθογόνα από άλλα αντιβιοτικά (όπως κεφεπίμη, αμινογλυκοσίδες και, σε περιπτώσεις σοβαρής σηψαιμίας, πιπερακιλλίνη/ταζομπακτάμη, καρβαπενέμες) για λοιμώξεις από μικρόβια που φέρουν ευρέως φάσματος β-λακταμάσες (extended-spectrum β-lactasame – ESBL) και που προκαλούν συνήθως λοιμώξεις του βακτήριο *P. aeruginosa* το οποίο και κυριαρχεί στις ΜΕΘ. Οι ασθενείς που συμμετείχαν στη μελέτη κατηγοριοποιήθηκαν σε δυο περιόδους αναφοράς, πριν και μετά την εφαρμογή του πρωτοκόλλου για τον περιορισμό των συγκεκριμένων αντιβιοτικών. Συνολικά, τα αποτελέσματα έδειξαν ότι μια πολιτική περιορισμού μπορεί να οδηγήσει πράγματι σε μειωμένη χρήση αντιβιοτικών γενικώς, αφού η περιορισμένη χρήση ενός αντιβιοτικού για το οποίο κάποιο παθογόνο έχει ήδη αναπτύξει αντοχή και/ή η αντικατάστασή του με άλλη ευαίσθητη ακόμα στο βακτήριο αντιβιοτική ουσία οδηγεί σε συνολική μείωση της κατανάλωσης αντιβιοτικών στα νοσοκομεία. Ειδικότερα, παρόλο που ο κύριος σκοπός αυτής της μελέτης ήταν η μείωση της κατανάλωσης της κεφταζιδίμης και των φθοριοκινολονών, οδήγησε επίσης σε σημαντική μείωση της συνολικής χρήσης αντιβιοτικών (55,4%) και είχε θετικό αντίκτυπο στη μείωση του κόστους περίθαλψης. Παράλληλα, η μείωση των αντιβιοτικών που χορηγήθηκαν δεν φάνηκε να προκαλεί δυσμενείς επιδράσεις στην υγεία των ασθενών αφού τα κλινικά δεδομένα των συμμετεχόντων-ασθενών κατά τη διάρκεια των δυο



περιόδων αναφοράς δεν εμφάνισαν στατιστικά σημαντικές διαφορές. Οι δύο ομάδες είχαν παρόμοια χαρακτηριστικά και συνολικά η θνησιμότητα παρέμεινε αναλλοίωτη.

Στη μελέτη βέβαια σημειώνεται ότι μια πολιτική περιορισμού χωρίς περαιτέρω μέτρα πρόληψης, ενημέρωσης, υγιεινής και συνολικής διαχείρισης του προβλήματος δεν θα επιφέρει τα επιθυμητά αποτελέσματα αλλά βραχυπρόθεσμες λύσεις.

Τέλος, είναι σημαντικό να αναφέρουμε ότι σε όλα τα παραπάνω στοιχεία σχετικά με την AMR γενικώς αλλά και ειδικότερα για την Ελλάδα, θα πρέπει να συνυπολογιστεί και η επιβάρυνση που πιθανόν να επέφερε και η πανδημία COVID-19. Σίγουρα, απαιτείται χρόνος για να υπολογιστεί και αποτυπωθεί ο αντίκτυπος της COVID-19, ωστόσο ήδη στην βιβλιογραφία γίνεται αναφορά για εκτεταμένη χρήση αντιβιοτικών στην προσπάθεια αναχαίτισης του ιού (26), γεγονός που φαντάζει μάλλον λογικό δεδομένου ότι στην αρχή της πανδημίας πολλές φορές οι υγειονομικοί χρησιμοποίησαν εμπειρικές μεθόδους για την βελτίωση της υγείας των ασθενών. Σε σχετική μελέτη που έγινε στην Ελλάδα για την επίδραση της πανδημίας σε σχέση με την αναπτυσσόμενη απειλή της AMR, με δεδομένα από τα νοσοκομεία, φαίνεται πως πράγματι εντοπίζεται διαφορά στα επίπεδα αντίστασης που εμφάνισαν ορισμένα παθογόνα σε συγκεκριμένα αντιβιοτικά μετά την πανδημία. Τα ευρήματα βέβαια είναι πρώιμα και σίγουρα απαιτείται περαιτέρω διερεύνηση επί του ζητήματος (24).

## **2.5 Χρήση Αντιβιοτικών στην κτηνιατρική**

Το περιβάλλον αναγνωρίζεται όλο και περισσότερο για το ρόλο που μπορεί να διαδραματίζει στην παγκόσμια εξάπλωση της μικροβιακής αντοχής. Οι περιβαλλοντικοί ρυθμιστές παρακολουθούν και ελέγχουν πολλές από τις οδούς που είναι υπεύθυνες για την απελευθέρωση στο περιβάλλον χημικών ουσιών που προκαλούν ανθεκτικότητα (π.χ. αντιμικροβιακά, μέταλλα και βιοκτόνα). Η μη συνετή και η υπερβολική χρήση αντιβιοτικών στον τομέα της γεωργίας, της κτηνιατρικής και της ιατρικής συμβάλλουν στην παγκόσμια επιδημία της μικροβιακής αντοχής και αποτελούν έναν από τους παράγοντες εξάπλωσής της.

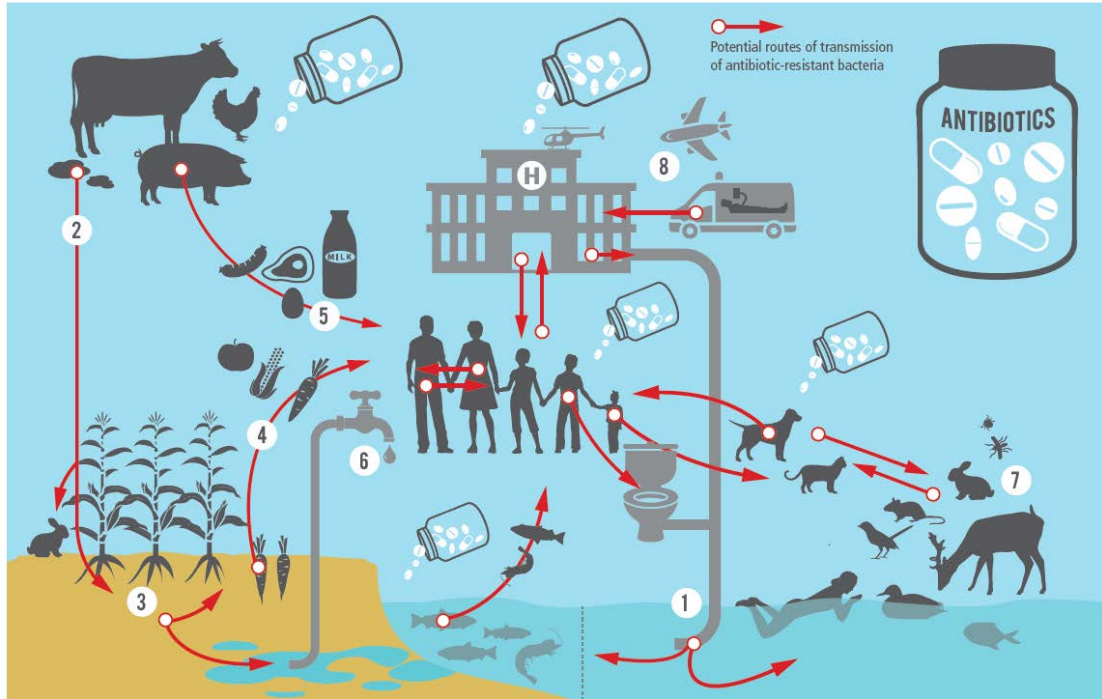
Στο Διάγραμμα 2.12 φαίνονται οι συνήθειες οδοί μέσω των οποίων τα ανθεκτικά βακτήρια μπορούν να εξαπλωθούν μεταξύ των ανθρώπων, των ζώων και στο περιβάλλον. Σε αυτές περιλαμβάνονται τα συστήματα αποχέτευσης νερού (1) και η χρήση ζωικής κοπριάς σε αγροτικές καλλιέργειες (2&3). Η πρόσληψη και η εξάπλωση ανθεκτικών βακτηρίων μπορεί να λάβει χώρα και μέσω της τροφικής αλυσίδας (4&5), του

συστήματος ύδρευσης (6), των ζώων της άγριας φύσης (7) αλλά και μέσω του τουρισμού και της μετανάστευσης. Σε επίπεδο υγειονομικής περίθαλψης, ανθεκτικά βακτήρια μπορούν να εξαπλωθούν με την επαφή μεταξύ ασθενών ή με το υγειονομικό προσωπικό ή μέσω μολυσμένων επιφανειών και ιατρικών συσκευών (8).

Στο Διάγραμμα 2.13 παρουσιάζεται ο κύκλος της μικροβιακής αντοχής όπως αυτή συνδέεται με το περιβάλλον. Σύμφωνα με την βιβλιογραφία τέσσερις είναι οι βασικοί παράγοντες εξάπλωσης της AMR: τα αντιβιοτικά, τα βιοκτόνα (απολυμαντικά και παρασιτοκτόνα), τα μέταλλα (οι μηχανισμοί αντίστασης μετάλλων και αντιβιοτικών έχουν ορισμένες δομικές και λειτουργικές ομοιότητες) και τα σύνθετα γονίδια που έχουν αποκτήσει αντοχή στα βακτήρια. Οι ανθεκτικοί μικροοργανισμοί και τα γονίδια αντίστασης τους εισέρχονται στο έδαφος, τον αέρα, το νερό μέσω διαφόρων οδών ή εστιών όπως τα νοσοκομειακά λύματα, τα γεωργικά απόβλητα ή οι εγκαταστάσεις επεξεργασίας λυμάτων. Η μετάδοση, λοιπόν, της AMR επηρεάζεται από πολλαπλούς παράγοντες πέρα από τις λοιμώξεις, όπως οι συνθήκες υγιεινής, η δυνατότητα πρόσβασης σε καθαρό νερό, τα ταξίδια και η μετανάστευση. (5,29)

## Διάγραμμα 2.12

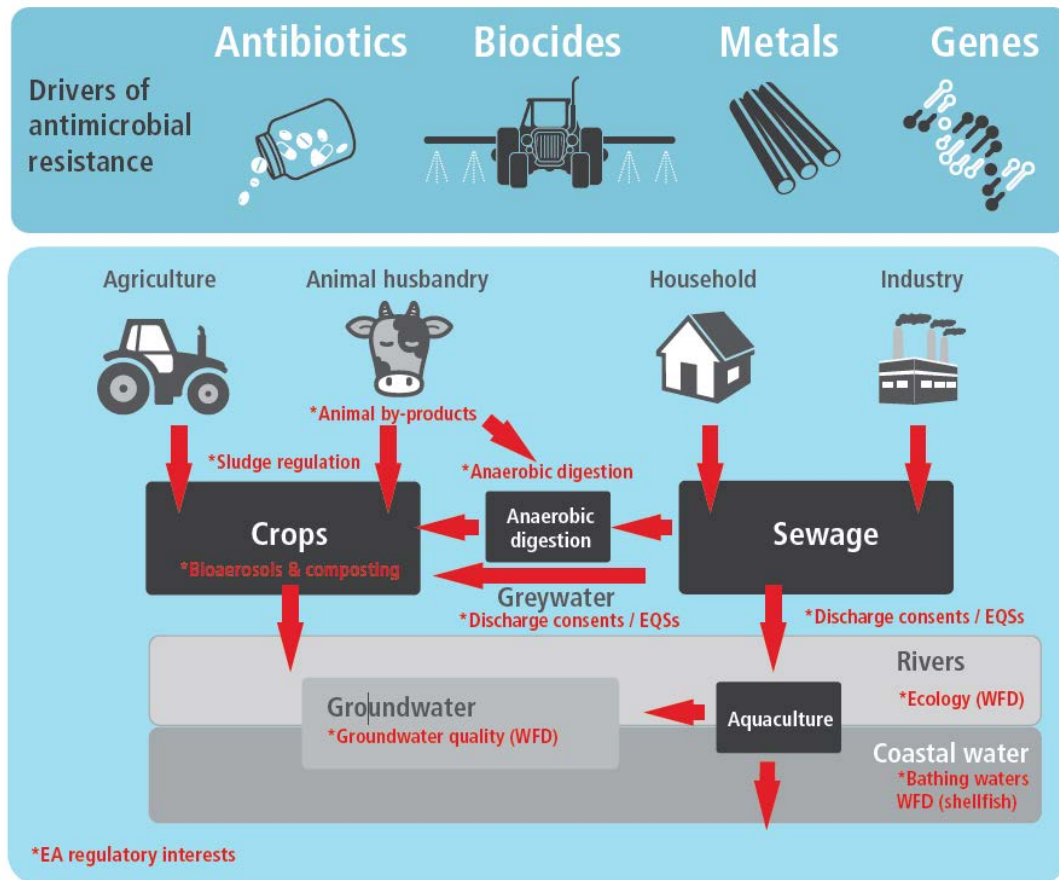
Παρουσίαση των τρόπων μετάδοσης ανθεκτικών βακτηρίων μεταξύ ζώων, ανθρώπων και περιβάλλοντος



Πηγή: Anderson, M. et al., 2019

## Διάγραμμα 2.13

Σχέση μεταξύ των παραγόντων αύξησης της AMR και του περιβάλλοντος



Πηγή: Anderson, M. et al., 2019

## Πίνακας 2.1

### Πολυανθεκτικά βακτήρια, που εντοπίζονται και τι προκαλούν

**Table 1**  
Major groups of problematic multidrug-resistant bacteria and their resistance genes from various environmental samples

Pathogen	Source of isolation	Antimicrobial resistance genes	Responsible for	Reference(s)
<i>Escherichia coli</i>	Household water, drinking water, poultry swabs, milk, vegetables, raw meat and chickens	<i>bla</i> <sub>CTX-M-9</sub> , <i>qnrS</i> , <i>bla</i> <sub>CTX</sub> , <i>bla</i> <sub>TEM</sub> , <i>bla</i> <sub>CTX-M</sub> + <i>bla</i> <sub>SHV</sub> , <i>bla</i> <sub>SHV</sub> , <i>bla</i> <sub>CTX-M</sub> + <i>bla</i> <sub>TEM</sub> , <i>bla</i> <sub>TEM</sub> + <i>bla</i> <sub>SHV</sub> , <i>bla</i> <sub>CTX-M</sub> + <i>bla</i> <sub>SHV</sub> + <i>bla</i> <sub>TEM</sub> , <i>bla</i> <sub>CMY-2</sub>	Urinary tract infections, diarrhoea, neonatal meningitis, septicaemia, abdominal pain, pneumonia, nosocomial bacteraemia	[46-49]
<i>Staphylococcus aureus</i>	Retail meat and broiler chickens	<i>mecA</i> , <i>tetK</i> , <i>blaZ</i>	Bovine mastitis, osteomyelitis, endocarditis, gastroenteritis, toxin syndromes, abscess formation	[50,51]
<i>Klebsiella pneumoniae</i> , <i>Klebsiella oxytoca</i>	Milk	<i>aadA22</i> , <i>arr-3</i> , <i>aac(3)-Ia</i> , <i>cmlA</i> , <i>bla</i> <sub>TEM</sub> , <i>ereA2</i> , <i>bla</i> <sub>SHV</sub> , <i>bla</i> <sub>OXA</sub> , <i>bla</i> <sub>CTX-M</sub>	Urinary tract infections, bovine mastitis, septic shock, pulmonary pneumonia, wound infections, nosocomial infections, hepatic and pancreatic disease, septicaemia, bacteraemia	[52,53]
<i>Enterococcus faecium</i>	Chicken faeces and water	<i>tetM</i> , <i>ermB</i> , <i>tetL</i>	Vancomycin-resistant enterococci (VRE) infections, neonatal meningitis nosocomial infections	[54]
<i>Salmonella</i> spp.	Retail pork, pigs, broiler chickens	<i>pse-1</i> , <i>tetA</i> , <i>tetB</i> , <i>ant(3'')-Ia</i>	Salmonellosis, bacteraemia	[55,56]
<i>Campylobacter</i> spp.	Chickens	NA	Post-infectious irritable bowel syndrome, campylobacteriosis	[57,58]
<i>Pseudomonas</i> spp.	Untreated and treated water	<i>bla</i> <sub>AmpC</sub> , <i>bla</i> <sub>OXA</sub> , <i>bla</i> <sub>IMP</sub> , <i>bla</i> <sub>TEM</sub> , <i>tetC</i> , <i>tetA</i> , <i>sul1</i>	Blood-borne infections, central nervous system infections, urinary tract infection, wound infections, endocarditis, nosocomial infections	[59,60]
<i>Vibrio</i> spp.	Urban water, shell fish	<i>dfrA15</i> , <i>bla</i> <sub>P1</sub>	Cholera, diarrhoea, profuse watery stools	[61,62]

NA, not available.

Πηγή: Samreen et al., 2021

Σύμφωνα με την βιβλιογραφία, τα 2/3 του συνόλου των αντιβιοτικών που παράγονται παγκοσμίως κάθε χρόνο (65.000 τόνοι από 100.000 τόνους) χρησιμοποιούνται στην κτηνοτροφία ενώ ίδιο είναι το ποσοστό και στα δεδομένα της Ευρώπης αποκλειστικά. (3,31).

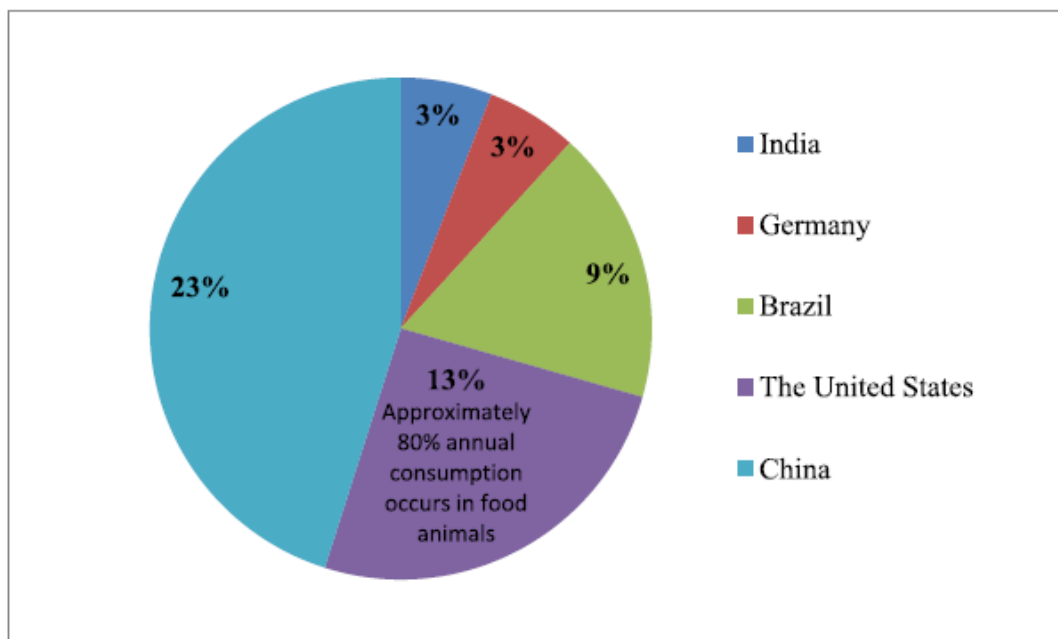
Η χρήση αντιβιοτικών, που είναι δομικά παρόμοια με αυτά που χρησιμοποιούνται για τον άνθρωπο, σε ζώα κατανάλωσης επιδεινώνει τα ανθεκτικά στα αντιβιοτικά βακτήρια και προκαλεί ανησυχία για τη δημόσια υγεία. Ανθεκτικά βακτήρια μπορούν να εισέλθουν στην ανθρώπινη τροφή από διαφορετικές ζωικές πηγές, καθώς όλα τα στάδια επεξεργασίας περιέχουν άφθονα ανθεκτικά βακτήρια και γονίδια αντίστασης, για παράδειγμα τα μέλη των Enterobacteriaceae εντοπίζονται συχνά στα ζώα και στο βρώσιμο κρέας. Σε αυτά συμπεριλαμβάνονται παθογόνα όπως τα *Escherichia* και *Klebsiella* spp. τα οποία προκαλούν συνήθως κλινικές λοιμώξεις του ουροποιητικού συστήματος και λοιμώξεις της κυκλοφορίας του αίματος σε ασθενείς. Στον πίνακα 2.1 φαίνονται τα σημαντικότερα ανθεκτικά βακτήρια καθώς και σε ποια μορφή εντοπίζονται στο περιβάλλον.

Η εξωφρενική χρήση αντιμικροβιακών ενώσεων ως αυξητικών παραγόντων σε πουλερικά ή ζώα είναι μια ακόμα σημαντική αιτία μετάδοσης ανθεκτικών βακτηρίων στον άνθρωπο μέσω ζωικών προϊόντων. Τα πιο κοινά ανθεκτικά παθογόνα αυτής της κατηγορίας είναι τα *Campylobacter* spp., *Salmonella* spp. και *Escherichia coli*. Δυστυχώς, τα κτηνιατρικά φάρμακα ενώ είχαν σκοπό να λειτουργήσουν ως αντίδοτο για τις λοιμώξεις σε ζώα εντούτοις χρησιμοποιούνται σε μεγάλο βαθμό σαν μέτρα προφύλαξης από ασθένειες ή ως μέσα αύξησης της παραγωγής. (29)

Ο Οργανισμός Οικονομικής Συνεργασίας και Ανάπτυξης (ΟΟΣΑ) έχει προβλέψει ότι η χρήση αντιμικροβιακών στα τροφικά ζώα θα αυξηθεί από 63.151 τόνους το 2010 σε 105.596 τόνους έως το 2030.

#### Διάγραμμα 2.14

**Οι πέντε χώρες με το μεγαλύτερο μερίδιο κατανάλωσης αντιμικροβιακών ουσιών κατά την παραγωγή τροφίμων-ζωικών παραγώγων**



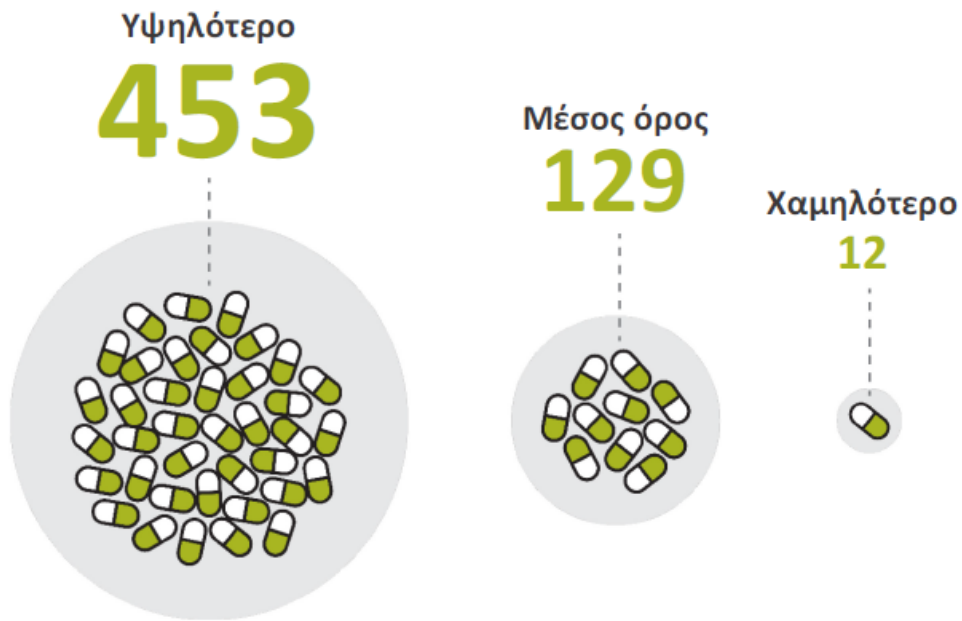
Πηγή: Samreen et al., 2021

Υπό το πρίσμα όλων αυτών των ανησυχητικών στοιχείων το 2006 θεσπίστηκε από την Ευρωπαϊκή Ένωση η απαγόρευση χρήσης αντιμικροβιακών ουσιών ως αυξητικών παραγόντων στα ζώα ενώ το 2018 εκδόθηκαν δυο σχετικοί κανονισμοί της ΕΕ ένας σχετικά με την παρασκευή, διάθεση, αγορά και χρήση φαρμακούχων ζωοτροφών και ένας για τα κτηνιατρικά φάρμακα. Απόρροια αυτών είναι η αισθητή

μείωση στις πωλήσεις των αντιβιοτικών στα ζώα στην Ευρώπη (20%) αλλά και παγκοσμίως καθώς το έτος 2018 ήταν το δεύτερο χαμηλότερο έτος με μείωση 21% στην κατανάλωση αντιμικροβιακών από το πρώτο έτος μετρήσεων (2009) και με μείωση 38% σε σύγκριση με το έτος αιχμής πωλήσεων και διανομής (2015). Ωστόσο, παρά τα ενθαρρυντικά αυτά τα στοιχεία, η κατανάλωση αντιμικροβιακών ουσιών είναι πολύ υψηλότερη στα ζώα παραγωγής τροφίμων από ότι στον άνθρωπο και μάλιστα παρουσιάζονται μεγάλες διαφορές μεταξύ των κρατών μελών της ΕΕ όσον αφορά τις πωλήσεις. Στο διάγραμμα 2.15 φανερώνεται η διαφορά στις πωλήσεις αντιμικροβιακών ουσιών στα ζώα στα κράτη μέλη της ΕΕ (3).

### Διάγραμμα 2.15

Στατιστικά στοιχεία πωλήσεων (2016) κτηνιατρικών αντιμικροβιακών παραγόντων για ζώα παραγωγής τροφίμων στα κράτη μέλη της ΕΕ (τα στοιχεία εκφράζονται σε mg αντιβιοτικών πουλούμενων ανά Μονάδες Διόρθωσης Πληθυσμού/ΜΔΠ)



Πηγή: 2019, Αντιμετώπιση της μικροβιακής αντοχής: πρόοδος στο τομέα των ζώων, η απειλή όμως για την υγεία εξακολουθεί να αποτελεί πρόκληση για την ΕΕ, ειδική έκθεση Ευρωπαϊκό Ελεγκτικό Συνέδριο (ΕΕΣ)



## **B' ΜΕΡΟΣ: ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ**

### **ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3**

#### **ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΗ ΜΕΛΕΤΗ**

##### **3.1 Εισαγωγή**

Για τις ανάγκες της παρούσας διπλωματικής εργασίας και για να αναδειχθεί η ανάγκη λήψης συντονισμένων μέτρων για τον περιορισμό της αλόγιστης χρήσης αντιβιοτικών, που αποτελεί έναν από τους παράγοντες εμφάνισης και αύξησης της μικροβιακής αντοχής των παθογόνων, πραγματοποιήθηκε και σχετική εμπειρική μελέτη για την αποτύπωση της συσχέτισης μεταξύ ανθρώπινης κατανάλωσης αντιβιοτικών και μικροβιακής αντοχής και του κόστους της AMR στην υγειονομική περίθαλψη.

##### **3.2 Σκοπός εμπειρικής μελέτης**

Όπως προκύπτει από την βιβλιογραφία η κατανάλωση αντιβιοτικών είναι ένας από τους βασικούς παράγοντες που συμβάλλουν στην ανάπτυξη της μικροβιακής αντοχής, επομένως είναι ιδιαίτερα σημαντικό, αφού παρουσιάσαμε την κατάσταση που επικρατεί στην Ευρώπη σε επίπεδα κατανάλωσης (διάγραμμα 2.5 & 2.6) να εκτιμήσουμε την επιβάρυνση που έχει για τα κράτη η αλόγιστη αυτή κατανάλωση αντιβιοτικών σε οικονομικούς όρους ώστε να κατανοήσουμε το μέγεθος του προβλήματος και τον αντίκτυπο στην υγειονομική περίθαλψη. Στην παρούσα εργασία, λοιπόν, θα παρουσιαστεί ο βαθμός συσχέτισης μεταξύ της κατανάλωσης αντιβιοτικών και την μικροβιακής αντοχής καθώς το μέγεθος της οικονομικής επιβάρυνσης που οφείλεται στην υπέρ-κατανάλωσης αντιβιοτικών με πραγματικά στοιχεία από τον Ευρωπαϊκό χώρο. Τα στοιχεία, που θα παρουσιαστούν παρακάτω αντλήθηκαν από δευτερογενείς πηγές και συγκεκριμένα από τον ιστότοπο του European Centre for Disease Control and Prevention (ECDC) όπου βρίσκεται αναρτημένος ο «χάρτης επιτήρησης μολυσματικών ασθενειών»/Surveillance Atlas of Infectious Diseases ([Surveillance Atlas of Infectious Diseases \(europa.eu\)](https://www.ecdc.europa.eu/en/antimicrobial-consumption/database/rates-country)) για τα δεδομένα αντίστασης και τον ιστότοπο του ECDC (<https://www.ecdc.europa.eu/en/antimicrobial-consumption/database/rates-country>) όπου βρίσκονται αναρτημένα τα στοιχεία κατανάλωσης ανά ομάδα αντιβιοτικών για τις

χώρες της ΕΕ. Η μεθοδολογία υπολογισμού και εκτίμησης της οικονομικής επίπτωσης βασίζεται σε ανάλογη μελέτη που δημοσιεύθηκε το 2018 και αποτέλεσε τον άξονα για την εκπόνηση της παρούσας εργασίας. Ακολουθεί η παρουσίαση της μελέτης του 2018, της μεθοδολογίας της παρούσας μελέτης καθώς και ο σχολιασμός των αποτελεσμάτων.

### 3.3 Παρουσίαση Μελέτης - Πρότυπο (Shrestha et al., 2018)

Η παρούσα μελέτη βασίζεται σε ανάλογη μελέτη που έχει δημοσιευθεί το 2018 με τίτλο «Enumerating the economic cost of antimicrobial resistance per antibiotic consumed to inform the evaluation of interventions affecting their use» (Shrestha et al., 2018) και αφορά την απόπειρα υπολογισμού του κόστους των αντιβιοτικών που καταναλώνονται σε πέντε διαφορετικές τάξεις αντιβιοτικών για την αντιμετώπιση παθογόνων που εμφανίζουν μικροβιακή αντίσταση. Συγκεκριμένα, στη μελέτη υπολογίστηκε το κόστος της AMR για πέντε παθογόνους μικροοργανισμούς με στοιχεία από τις Ηνωμένες Πολιτείες και την Ταϊλάνδη.

#### Πίνακας 3.1

**Οι συνδυασμοί παθογόνων-θεραπείας (αντιβιοτικών) που αξιολογήθηκαν ήταν:**

1. *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) με αντίσταση σε Oxacillin
2. *Escherichia coli* (*E. coli*) με αντίσταση σε 3rd generation cephalosporin
3. *Klebsiella pneumoniae* (*K. pneumoniae*) με αντίσταση σε 3rd generation cephalosporin
4. *Acinetobacter baumannii* με αντίσταση σε carbapenems
5. *Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*) με αντίσταση σε carbapenems

#### Πίνακας 3.2

**Συνδυασμοί παθογόνων – αντιβιοτικών της μελέτης (Shrestha et al., 2018)**

Organism (Resistance)	Drug classes implicated for propagating the respective resistance						
<i>S.aureus</i> (Oxacillin)	Quinolones	Cephalosporins		BSP <sup>a</sup>	NSP <sup>a</sup>		Macrolides
<i>E. coli</i> (3GC <sup>b</sup> )	Quinolones	Cephalosporins	Glycopeptides	BSP	Aminoglycoside		Macrolides
<i>K. pneumoniae</i> (3GC)	Quinolones	Cephalosporins	Glycopeptides	BSP	Aminoglycoside	Carbapenem	Macrolides
<i>A. baumannii</i> (Carbapenem)	Quinolones	Cephalosporins	Glycopeptides	BSP	Aminoglycoside	Carbapenem	
<i>P. aeruginosa</i> (Carbapenem)	Quinolones	Cephalosporins	Glycopeptides	BSP	Aminoglycoside	Carbapenem	

<sup>a</sup>BSP Broad Spectrum Penicillin, NSP Narrow spectrum penicillin, 3GC 3rd Generation Cephalosporin

Πηγή: Shrestha et al., 2018 Enumerating the economic cost of antimicrobial resistance per antibiotic consumed to inform the evaluation of interventions affecting their use

### **3.3.1 Μεθοδολογία & Αποτελέσματα Μελέτης (Shrestha et al., 2018)**

Από την μελέτη αφενός επιβεβαιώθηκε η θετική σχέση μεταξύ της κατανάλωσης αντιβιοτικών που θεωρητικά εμπλέκονται στην αύξηση της μικροβιακής αντοχής και της πραγματικής μέσης αντίστασης που παρουσιάζουν τα παθογόνα (Πίνακας 3.3) ενώ αφετέρου υπολογίστηκε το άμεσο και το έμμεσο κόστος για τους παρόχους υγειονομικής περίθαλψης λόγω της ανθρώπινης κατανάλωσης αντιβιοτικών για κάθε ανθεκτική λοίμωξη (Ηνωμένες Πολιτείες & Ταϊλάνδη) (πίνακας 3.4 & πίνακας 3.5).

Πιο συγκεκριμένα, για τον υπολογισμό των παρακάτω αποτελεσμάτων εφαρμόστηκε η εξής μεθοδολογική τεχνική. Αρχικά, συγκεντρώθηκαν στοιχεία κατανάλωσης αντιβιοτικών (περίοδος 2008-2014) και αντίστασης παθογόνων (2008-2014) από 44 χώρες παγκοσμίως για τους εξεταζόμενους συνδυασμούς παθογόνων-αντιβιοτικών και από τα δεδομένα αυτά υπολογίστηκε ο παράγοντας «Resistance Modulating Factor» (RMf). Ο παράγοντας αυτός προσδιορίζει την αναλογική συνεισφορά της ανθρώπινης κατανάλωσης αντιβιοτικών προς το συνολικό κόστος της μικροβιακής αντοχής. Πρόκειται ουσιαστικά για τον συντελεστή συσχέτισης μεταξύ κατανάλωσης συγκεκριμένων αντιβιοτικών που θεωρητικά εμπλέκονται στην αύξηση της αντίστασης κάθε παθογόνου και της αντίστοιχης μέσης αντίστασης των παθογόνων αυτών στην πρώτη γραμμή θεραπείας τους. Για τον υπολογισμό της συσχέτισης, θεωρήθηκε ότι η κατανάλωση αντιβιοτικών μιας κλάσης συμβάλει εξίσου – στον ίδιο βαθμό - στην αντίσταση που αναπτύσσει το παθογόνο έναντι της πρώτης γραμμής θεραπείας του συνολικά. Δηλαδή, εν προκειμένω, για παράδειγμα για τον υπολογισμό του RMf για το παθογόνο E.Coli θεωρήθηκε ότι η κατανάλωση κάθε αντιβιοτικού από τα περιλαμβανόμενα στο πίνακα 3.2 (κινολόνες, κεφαλοσπορίνες, γλυκοπεπτίδια, ευρέως φάσματος πενικιλίνες, αμινογλυκοσίδες, καρβαπενέμες και μακρολίδια) συμβάλλουν εξίσου (στον ίδιο βαθμό, equally) στην ανάπτυξη αντίστασης του συγκεκριμένου παθογόνου στην πρώτη γραμμή θεραπείας του (πίνακας 3.1) δηλαδή για το E. Coli στις 3<sup>ης</sup> γενιάς κεφαλοσπορίνες. Αντίστοιχα, έγιναν οι υπολογισμοί για κάθε παθογόνο και προέκυψαν τα αποτελέσματα του πίνακα 3.3 με τα οποία επιβεβαιώθηκε μια θετική

σχέση μεταξύ της κατανάλωσης αντιβιοτικών που θεωρητικά εμπλέκονται στην ανάπτυξη αντίστασης των παθογόνων και στα ποσοστά μέσης αντίστασης των παθογόνων, με συντελεστές συσχέτισης που κυμαίνονται από 0,27 στο *E. coli* ( $p = 0,07$ ) έως 0,52 στο *P. Aerginosa* ( $p = 0,0006$ ).

Στην συνέχεια, για τον υπολογισμό του άμεσου και του έμμεσου κόστους της AMR έπρεπε να αξιολογηθούν συνδυαστικά δεδομένα λοιμώξεων και κόστους. Για την περίπτωση των Ηνωμένων Πολιτειών τα στοιχεία λοιμώξεων αντλήθηκαν από το Κέντρο Ελέγχου και Πρόληψης Νοσημάτων Centers for Disease Control and Prevention (CDC) ενώ τα δεδομένα κόστους από σχετική μελέτη που είχε πραγματοποιηθεί στην Αμερική το 2002. Αντίστοιχα για την Ταϊλάνδη τα σχετικά δεδομένα αντλήθηκαν από σχετικές μελέτες που έγιναν στην χώρα το 2012 και το 2016. Το οικονομικό κόστος της AMR ορίζεται ως το πρόσθετο κόστος («incremental cost») για τη θεραπεία ασθενών με ανθεκτικές λοιμώξεις σε σύγκριση με την θεραπεία ασθενών με ευαίσθητα παθογόνα (δηλαδή στελέχη βακτηρίων που δεν έχουν ακόμα αναπτύξει αντίσταση, επομένως τα αντιβιοτικά επιδρούν ακόμα σε αυτά), καθώς και οι έμμεσες απώλειες, με την μείωση της παραγωγικότητας λόγω της αυξημένης θνησιμότητας που μπορεί να αποδοθεί σε ανθεκτικές λοιμώξεις. Και ενώ για τον υπολογισμό του άμεσου κόστους τα δεδομένα λοιμώξεων βρίσκονται πρωτογενώς στην βιβλιογραφία αντιθέτως, ο υπολογισμός του έμμεσου κόστους προϋποθέτει περαιτέρω επεξεργασία των δεδομένων. Συγκεκριμένα στην εξεταζόμενη μελέτη οι συγγραφείς αξιοποιώντας τα στοιχεία θνησιμότητας (δηλαδή τον αριθμό θανάτων που αποδίδονται σε λοιμώξεις ανθεκτικές σε αντιβιοτικά) και εφαρμόζοντας την μεθοδολογική προσέγγιση του «ανθρώπινου κεφαλαίου» μετέτρεψαν τα δεδομένα θνησιμότητας σε απώλειες παραγωγικότητας, πολλαπλασιάζοντάς τα (τους θανάτους λόγω ανθεκτικών λοιμώξεων) επί δέκα χρόνια παραγωγικής ζωής που θεωρούνται ότι χάνονται για κάθε θάνατο- βασιζόμενοι σε μια μελέτη που διεξήχθη στην Ταϊλάνδη, η οποία μάλιστα αναφέρει ότι παρουσιάζει παρόμοια αποτελέσματα παρόμοια αποτελέσματα με χώρες υψηλού εισοδήματος, και επομένως η μεθοδολογία της (ένας θάνατος=δέκα χρόνια παραγωγικότητας) μπορούσε να εφαρμοστεί και για τις Ηνωμένες Πολιτείες.

Σημειώνεται ότι, οι συγγραφείς ορίζουν ότι για να πραγματοποιηθεί η μελέτη τους, θεωρούν ως βασική υποθετική παραδοχή ότι οι ανθεκτικές λοιμώξεις αντικαθιστούν (σε επίπεδο επιπρόσθετου φορτίου/κόστους) τον αντίκτυπο των ευαίσθητων και δεν επιβαρύνουν επιπλέον το φορτίο των λοιμώξεων από ευαίσθητα

παθογόνα, αν και στην πραγματικότητα το κόστος της AMR θα έπρεπε να αποτιμάται συνολικά (ως σύνολο τους κόστους περίθαλψης των ευαίσθητων και ανθεκτικών λοιμώξεων) καθότι ακόμα και οι λοιμώξεις από ευαίσθητα στα αντιβιοτικά παθογόνα, συμβάλλουν – σε κάποιο βαθμό – στην μικροβιακή αντοχή.

Αφού, λοιπόν, συγκεντρώθηκαν τα δεδομένα λοιμώξεων και κόστους υπολογίστηκε το άμεσο και έμμεσο κόστος για κάθε παθογόνο και έπειτα, με την αξιοποίηση του παράγοντα RMf υπολογίστηκε το μέγεθος τους κόστους που μπορεί να αποδοθεί στην κατανάλωση αντιβιοτικών. Στους πίνακες 3.4 & 3.5 παρουσιάζονται τα σχετικά αποτελέσματα, όπου παραδείγματος χάριν για το παθογόνο *S. aureus* προκύπτει ότι το συνολικό άμεσο κόστος αποτιμάται σε 29 εκατομμύρια (αριθμός λοιμώξεων επί κόστος θεραπείας) και περαιτέρω, τα 10,7 εξ' αυτών οφείλονται στην κατανάλωση αντιβιοτικών (συνολικό άμεσο κόστος επί RMf).

### Πίνακας 3.3

**Συντελεστής συσχέτισης Pearson που δείχνει τους δείκτες συσχέτισης μεταξύ της μέσης κατανάλωσης αντιβιοτικών (2008-14) και της αντίστοιχης μέσης αντίστασης των παθογόνων (2008–15) στους συνδυασμούς που εξετάστηκαν**

Organism / resistance	Correlation coefficient (95% CI, p-values)
<i>S. aureus</i> resistant to oxacillin	0.37 (0.08–0.61, $p = 0.016$ )
<i>E. coli</i> resistant to 3rd generation cephalosporin	0.27 (- 0.03–0.53, $p = 0.07$ )
<i>K. pneumoniae</i> resistant to 3rd generation cephalosporin	0.35 (0.06–0.59, $p = 0.019$ )
<i>A. baumannii</i> resistant to carbapenem	0.45 (0.15–0.68, $p = 0.005$ )
<i>P. aeruginosa</i> resistant to carbapenem	0.52 (0.25–0.72, $p = 0.0006$ )

Πηγή: Shrestha et al., 2018 Enumerating the economic cost of antimicrobial resistance per antibiotic consumed to inform the evaluation of interventions affecting their use

### Πίνακας 3.4

#### Άμεσο κόστος για τους παρόχους υγειονομικής περίθαλψης λόγω της ανθρώπινης κατανάλωσης αντιβιοτικών για κάθε ανθεκτική λοίμωξη

	Thailand					United States				
	<i>S. aureus</i>	<i>E. coli</i>	<i>K. pneumoniae</i>	<i>A. baumannii</i>	<i>P. aeruginosa</i>	<i>S. aureus</i>	<i>E. coli</i>	<i>K. pneumoniae</i>	<i>A. baumannii</i>	<i>P. aeruginosa</i>
Total infections	18,725	11,116	15,239	36,553	6118	80,461	10,400	24,900	7300	6700
Cost per infection	1551	956	956	1749	1601	1415	1415	1415	1415	1415
Direct cost (million US\$)	29.0	10.6	14.6	63.9	9.8	113.8	14.7	35.2	10.3	9.5
RMf	0.37	0.27	0.35	0.45	0.52	0.37	0.27	0.35	0.45	0.52
Direct cost due to human consumption (million US\$)	10.7	2.9	5.1	28.8	5.1	42.1	4.0	12.3	4.6	4.9

### Πίνακας 3.5

#### Έμμεσο κόστος για τους παρόχους υγειονομικής περίθαλψης λόγω της ανθρώπινης κατανάλωσης αντιβιοτικών για κάθε ανθεκτική λοίμωξη

	Thailand					United States				
	<i>S. aureus</i>	<i>E. coli</i>	<i>K. pneumoniae</i>	<i>A. baumannii</i>	<i>P. aeruginosa</i>	<i>S. aureus</i>	<i>E. coli</i>	<i>K. pneumoniae</i>	<i>A. baumannii</i>	<i>P. aeruginosa</i>
Excess deaths	2799	597	288	15,168	270	11,285	690	1620	500	440
GDP/capita (US\$) <sup>a</sup>	5907					57,466				
Indirect Cost (million US\$)	150.5	32.1	15.5	815.3	14.5	5901.4	360.8	847.2	261.5	230.1
RMf	0.37	0.27	0.35	0.45	0.52	0.37	0.27	0.35	0.45	0.52
Indirect cost due to human consumption (million US\$)	55.7	8.7	5.4	366.9	7.6	2183.5	97.4	296.5	117.7	119.7

Πηγή: Shrestha et al., 2018 Enumerating the economic cost of antimicrobial resistance per antibiotic consumed to inform the evaluation of interventions affecting their use

Με τα παραπάνω δεδομένα και με επιπλέον ανάλυση στην μελέτη αποτυπώθηκε και το κόστος ανά μονάδα αντιβιοτικού για κάθε παθογόνο.

Η μελέτη αυτή, δεδομένων των περιορισμών και των υποθέσεων (limitations & assumptions) που τη διακρίνουν παρέχει μια σαφή εικόνα για δυο σημαντικούς παράγοντες της μικροβιακής αντοχής, την κατανάλωση αντιβιοτικών και το αποτιμώμενο κόστος της AMR.

### 3.4 Παρουσίαση, Σκοπός & Μέθοδος παρούσας μελέτης

Με γνώμονα την παραπάνω μελέτη (Shrestha et al., 2018) και εφαρμόζοντας την μέθοδο και την ερευνητική αλληλουχία που παρουσιάστηκαν σε αυτή, προχωρήσαμε σε ανάλογους υπολογισμούς και συσχετισμούς, χρησιμοποιώντας δεδομένα κατανάλωσης και μικροβιακής αντοχής για τις χώρες της Ευρωπαϊκής Ένωσης, συμπεριλαμβανομένων των 2 χωρών του Ευρωπαϊκού Οικονομικού Χώρου (Ισλανδία, Νορβηγία) καθώς και του Ηνωμένου Βασιλείου για τα έτη 2010 έως 2019. Για τους σκοπούς της μελέτης εξετάστηκαν οι παρακάτω συνδυασμοί παθογόνων-αντιβιοτικών:

#### Πίνακας 3.6

**Συνδυασμοί παθογόνων που προκαλούν λοιμώξεις και αντιβιοτικών που λειτουργούν ως πρώτη γραμμή θεραπείας τους και στα οποία τα παθογόνα αναπτύσσουν αντοχή**

Παθογόνος μικροοργανισμός	1 <sup>η</sup> γραμμή θεραπείας
Escherichia coli (E. coli)	3 <sup>rd</sup> generation cephalosporin
Klebsiella pneumoniae (K. pneumonia)	3 <sup>rd</sup> generation cephalosporin
Acinetobacter baumannii	carbapenems
Pseudomonas aeruginosa (P. aeruginosa)	carbapenems

Οι συνδυασμοί αυτοί επιλέχθηκαν αφενός σε συνάρτηση με την μελέτη αναφοράς (30) και αφετέρου επειδή συγκεντρώνουν το μεγαλύτερο φορτίο υγειονομικής επιβάρυνσης για τις χώρες της Ευρώπης όπως προκύπτει από πρόσφατα δημοσιευμένη μελέτη (Cassini, 2019, διάγραμμα 2.4). Επιπλέον, τα παθογόνα αυτά ανήκουν στην ευρύτερη κατηγορία παθογόνων gram-negative bacteria (GNB) που θεωρούνται -όπως αναφέραμε και παραπάνω, από τα σημαντικότερα προβλήματα δημόσιας υγείας στον κόσμο λόγω της υψηλής αντοχής τους στα αντιβιοτικά ειδικά σε νοσοκομειακές λοιμώξεις ενώ δυστυχώς είναι και από τα πιο συχνά εμφανιζόμενα και στα δεδομένα αντίστασης των ελληνικών νοσοκομείων (8). Χαρακτηριστικό είναι μάλιστα ότι τα βακτήρια αυτά ευθύνονται για ένα μεγάλο ποσοστό των νοσοκομειακών λοιμώξεων της κατώτερης αναπνευστικής οδού δημιουργώντας τεράστιο πρόβλημα στους επαγγελματίες υγείας καθότι αν και γνωρίζουν την αιτία των λοιμώξεων (GNB) εντούτοις δεν μπορούν να τα υπερνικήσουν λόγω της σημαντικής αντίστασης κατά των αντιβιοτικών που έχουν

αναπτύξει (32). Η πρώτη γραμμή θεραπείας για κάθε παθογόνο (πίνακας 4.1) θεωρήθηκε και από πλευράς μας, αυτή που ορίζεται στη μελέτη Shrestha et al., 2018.

### 3.4.1 Δεδομένα & Μέθοδος ανάλυσης

Αρχικά, έπρεπε να συγκεντρώσουμε τα δεδομένα κατανάλωσης αντιβιοτικών και αντίστασης παθογόνων κατ' ακολουθία της μελέτης Shrestha et al., 2018.

#### I. Δεδομένα Αντίστασης

Για τα στοιχεία αντίστασης αξιοποιήσαμε τον ιστότοπο του European Centre for Disease Control and Prevention (ECDC) όπου βρίσκεται αναρτημένος ο «χάρτης επιτήρησης μολυσματικών ασθενειών»/Surveillance Atlas of Infectious Diseases ([Surveillance Atlas of Infectious Diseases \(europa.eu\)](https://ecdc.europa.eu/en/surveillance-atlas-of-infectious-diseases)). Συγκεκριμένα, στο site βρίσκονται συγκεντρωμένα στοιχεία για την ανθεκτικότητα των εξής παθογόνων: *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter spp.*, *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* από το έτος 2000 έως 2021. Τα δεδομένα παρουσιάζονται ετήσια για συνδυασμούς παθογόνων-αντιβιοτικών, δηλαδή για κάθε παθογόνο έχουν οριστεί τα αντιβιοτικά στα οποία παρουσιάζει κάποιο βαθμό αντίστασης και παρατίθενται τα εξής στοιχεία : αριθμός εξεταζόμενων δειγμάτων (total tested isolates), αριθμός ανθεκτικών δειγμάτων από τα εξεταζόμενα (resistant isolates), ποσοστό ανθεκτικών δειγμάτων στα εξεταζόμενα (resistant isolates, percentage), αριθμός «ευαίσθητων» (μη ανθεκτικών) δειγμάτων από το σύνολο (susceptible isolates). Για τους σκοπούς της παρούσας εργασίας αντλήθηκαν τα δεδομένα ποσοστιαίας αντίστασης (resistant isolates, percentage) του κάθε παθογόνου σε κάθε αντιβιοτικό για κάθε έτος από το 2010 έως το 2019 για 30 χώρες της Ευρώπης. Οι συνδυασμοί που αναλύθηκαν παρουσιάζονται στον Πίνακα 3.7.

**Πίνακας 3.7**

**Συνδυασμοί παθογόνων – αντιβιοτικών που εξετάστηκαν στην παρούσα μελέτη**

Escherichia Coli	<b>Third-generation cephalosporin - J01DD (cefotaxime/ceftriaxone/ceftazidime) resistance</b>
	Aminoglycosides
	aminopenicillins
	Carbapenem



	Fluoroquinolones
	Combined (3rd gen. cepha., fluoroquinolones, aminoglycosides)
Pseudomonas aeruginosa	<b>Carbapenem - J01DH</b>
	Piperacillin Tazobactem
	Fluoroquinolones
	Ceftazidime
	Aminoglycosides
	Combined (piperacillin-taz., fluoroquinolones, ceftazidime, aminoglycosides, carbapenem)
Klesbiella Pneumoniae	<b>Third-generation cephalosporin - J01DD (cefotaxime/ceftriaxone/ceftazidime) resistance</b>
	Carbapenem
	Aminoglycosides
	Fluoroquinolones
	Combined (3rd gen. ceph., fluoroquinolones, aminoglycosides)
Acinetobacter spp.	<b>Carbapenem - J01DH</b>
	Fluoroquinolones
	Aminoglycosides
	Combined (fluoroquinolones, carbapenems, aminoglycosides)

Για την καλύτερη κατανόηση των δεδομένων που χρησιμοποιήθηκαν παραθέτουμε τα δεδομένα αντίστασης (σε ποσοστιαίες μονάδες) που αφορούν το παθογόνο κ. pneumoniae όπως αποτυπώθηκαν μόνο για το Βέλγιο. Η ίδια μέθοδος εφαρμόστηκε και για την καταγραφή των υπόλοιπων 29 χωρών για τα δεδομένα του ίδιου παθογόνου αλλά και για όλους τους υπόλοιπους οργανισμούς. Ο τρόπος αυτός καταγραφής διευκόλυνε και την μετέπειτα ανάλυση των δεδομένων στο στατιστικό εργαλείο Stata.

#### Δεδομένα αντίστασης Klebsiella pneumoniae (Βέλγιο, 2010-2019)

Country	Year	Res_Cepha	Res_Carba	Res_Amino	Res_fluor	Res_combined
Belgium	2010	12.587412580	0.000000000	1.904761900	12.500000000	0.952380950
Belgium	2011	13.622754490	0.309597520	8.888888880	14.932126690	5.656565650
Belgium	2012	16.481481480	0.733944950	11.594202890	17.293233080	8.515815080
Belgium	2013	15.319865310	0.323624590	11.934156370	22.222222220	8.189655170
Belgium	2014	16.288659790	0.466200460	10.850439880	18.181818180	7.917888560

Belgium	2015	19.704433490	0.514138810	11.581920900	22.691292870	9.348441920
Belgium	2016	22.869955150	2.391629290	13.814756670	23.617339310	9.262166400
Belgium	2017	19.302615190	1.137800250	12.480252760	23.661270230	8.530805680
Belgium	2018	21.390374330	1.390374330	12.449799190	22.639484970	9.838274930
Belgium	2019	19.499341230	1.056803170	11.390728470	19.815059440	8.741721850

## II. Δεδομένα κατανάλωσης

Από τον ιστότοπο του ECDC (<https://www.ecdc.europa.eu/en/antimicrobial-consumption/database/rates-country>) όπου βρίσκονται αναρτημένα τα στοιχεία κατανάλωσης ανά ομάδα αντιβιοτικών για τις χώρες της ΕΕ αντλήθηκαν τα σχετικά στοιχεία κατανάλωσης για τα αντιβιοτικά που παρουσιάζονται στον παραπάνω πίνακα 4.2. Για την πληρέστερη εξέταση και αποτύπωση των αποτελεσμάτων, χρησιμοποιήθηκαν τα στοιχεία κατανάλωσης στην κοινότητα και την νοσοκομειακή πρακτική, συγκεντρωτικά (δείκτης: type of care = community and hospital sector).

Τα στοιχεία κατανάλωσης ορίζονται σε «καθορισμένες ημερήσιες δόσεις (Defined Daily Doses) ανά 1.000 κατοίκους ανά ημέρα». Οι δείκτης αυτός χρησιμοποιείται για την αναφορά της κατανάλωσης αντιβιοτικών στην κοινότητα και στο νοσοκομειακό τομέα. Παρέχει μια εκτίμηση του ποσοστού του πληθυσμού που λαμβάνει καθημερινή θεραπεία με αντιμικροβιακά φάρμακα. Ο ίδιος δείκτης χρησιμοποιείται και από την Ευρωπαϊκή Αρχή για την Ασφάλεια των Τροφίμων (EFSA) και τον Ευρωπαϊκό Οργανισμό Φαρμάκων (EMA) για να περιγράψει τη συνολική κατανάλωση αντιμικροβιακών ουσιών στον άνθρωπο, και για τον κοινοτικό και το νοσοκομειακό τομέα (Antimicrobial consumption in the EU/EEA, Annual Epidemiological Report for 2019). Παραθέτουμε τα στοιχεία κατανάλωσης αντιβιοτικών για το παθογόνο *k. pneumoniae* – όπως ίσχυαν τα έτη 2010-2019 για το Βέλγιο - για την καλύτερη κατανόηση των δεδομένων. Ο ίδιος τρόπος αποτύπωσης και ανάλυσης εφαρμόστηκε και για τα υπόλοιπα αντιβιοτικά αλλά και για τις υπόλοιπες 29 χώρες.

### Δεδομένα Κατανάλωσης αντιβιοτικών για *Klebsiella pneumoniae* (Βέλγιο, 2010-2019)

Country	Year	Cons_Cepha	Cons_Carba	Cons_Amino	Cons_fluor
Belgium	2010	0.09	0.045	0.054	2.93
Belgium	2011	0.10	0.053	0.051	2.97
Belgium	2012	0.10	0.051	0.048	3.00
Belgium	2013	0.10	0.050	0.050	2.86

Belgium	2014	0.09	0.053	0.042	2.76
Belgium	2015	0.10	0.053	0.040	2.78
Belgium	2016	0.10	0.051	0.037	2.60
Belgium	2017	0.10	0.049	0.035	2.36
Belgium	2018	0.10	0.049	0.033	1.33
Belgium	2019	0.10	0.048	0.033	0.73

### III. Ανάλυση και αποτελέσματα

Σύμφωνα με την παραδοχή και της μελέτης Shrestha et al., 2018 αλλά και της βιβλιογραφίας, η κατανάλωση αντιβιοτικών κάθε κλάσης δύναται να ενισχύσει την αντίσταση που αναπτύσσει το παθογόνο και σε άλλα αντιβιοτικά επομένως και στην προκειμένη ανάλυση, θεωρούμε ότι η κατανάλωση αντιβιοτικών μιας κλάσης συμβάλει εξίσου – στον ίδιο βαθμό - στην αντίσταση που αναπτύσσει το παθογόνο έναντι της πρώτης γραμμής θεραπείας του (13, 32) όπως παρουσιάζονται στον πίνακα 4.2. Η ανάλυση των δεδομένων έγινε σε επίπεδο μέσης τιμής κατανάλωσης και μέσης τιμής αντίστασης και συγκεκριμένα η συσχέτιση μεταξύ της κατανάλωσης των αντιβιοτικών που συμβάλλουν στην ανάπτυξη αντοχής των παθογόνων και το επίπεδο αντίστασης υπολογίστηκε χρησιμοποιώντας τον συντελεστή συσχετισμού Pearson για κάθε παθογόνο, λαμβάνοντας υπόψη τη συσχέτιση μεταξύ των μέσων ποσοστών αντίστασης από το 2010 έως το 2019 και τον μέσο όρο κατανάλωσης αντιβιοτικών μεταξύ 2010 και 2019 στις χώρες που εξετάστηκαν. Τελικά προέκυψε θετικοί δείκτες συσχέτισης μεταξύ της μέσης κατανάλωσης αντιβιοτικών και της αντίστοιχης μέσης αντίστασης των παθογόνων στους συνδυασμούς που εξετάστηκαν. Τα αποτελέσματα αποτυπώνονται στον παρακάτω πίνακα 4.3 και προδίδουν μια ιδιαίτερα θετική σχέση μεταξύ κατανάλωσης και αντίστασης -σχεδόν όλοι οι δείκτες συσχέτισης είναι κοντά ή και πάνω από το 0,5, υποδεικνύοντας σημαντικό βαθμό εξάρτησης μεταξύ κατανάλωσης και αντίστασης παθογόνου. Τα αποτελέσματα των παρακάτω συσχετίσεων ουσιαστικά προσιδιάζουν με τους παράγοντες RMf της μελέτης Shrestha et al., 2018 οι εδώ υπολογισμοί, όμως, έγιναν με δεδομένα Ευρωπαϊκών χωρών.

### Πίνακας 3.8

**Συντελεστής συσχέτισης που δείχνει τους δείκτες συσχέτισης μεταξύ της μέσης κατανάλωσης αντιβιοτικών (2010-2019) και της αντίστοιχης μέσης αντίστασης των παθογόνων (2010-2019) στους συνδυασμούς που εξετάστηκαν**

Παθογόνο με αντίσταση σε	Correlation coefficient (95% CI, p-values)
E. Coli resistant to 3 <sup>rd</sup> gen cephalosporins	0,5712 (0.266-0.772, p=0,0012)
K. pneumonia to 3 <sup>rd</sup> gen cephalosporins	0,5097 (0.183-0.735, p=0,0047)
Acinetobacter to carbapenems	0,4905 (0.490-0.158, p=0,0094)
P. aeruginosa to carbapenems	0,5128 (0.513-0.187, p=0,0045)

Από τα παραπάνω αποτελέσματα προκύπτει ότι και στην Ευρώπη, η κατανάλωση αντιβιοτικών είναι ένας παράγοντας με στατιστικά σημαντική συμβολή στην μικροβιακή αντοχή των παθογόνων καθότι όλοι οι δείκτες συσχέτισης βρήκαν θετικοί αλλά και στατιστικά σημαντικοί.

#### **3.4.2 Υπολογισμός Κόστους – Αποτελέσματα συσχέτισης κατανάλωσης-κόστους**

Στην συνέχεια και με σκοπό να αποτυπωθεί αντίστοιχα το κόστος για τους παρόχους υγειονομικής περίθαλψης λόγω της ανθρώπινης κατανάλωσης αντιβιοτικών για κάθε ανθεκτική λοίμωξη στον ευρωπαϊκό πληθυσμό ήταν απαραίτητο να συγκεντρώσουμε δεδομένα λοιμώξεων και κόστους ανά λοίμωξη για να συσχετίσουμε τα στοιχεία κατ' αναλογία με την μελέτη Shrestha et al., 2018.

##### **I. Δεδομένα Λοιμώξεων**

Ειδικότερα, από την μελέτη Cassini 2019 (7) όπου έγινε συστηματική έρευνα για την επίπτωση που έχουν οι λοιμώξεις που προκαλούν διάφορα βακτήρια στον πληθυσμό στον Ευρωπαϊκό χώρο αντλήσαμε τα δεδομένα για τον αριθμό των λοιμώξεων από τα βακτήρια που εξετάζουμε επί του παρόντος για κάθε χώρα της Ευρώπης. Ο στόχος της μελέτης του Cassini ήταν να εκτιμήσει το μέγεθος της επίπτωσης των λοιμώξεων που οφείλονται σε επιλεγμένα ανθεκτικά -στα αντιβιοτικά- βακτήρια ώστε τελικώς να υπολογίσει το μέγεθος της επιβάρυνσης της AMR σε κλινικό και οικονομικό επίπεδο. Στην μελέτη αποτυπώθηκαν οι περιπτώσεις λοιμώξεων εξαιτίας διάφορων βακτηρίων σε σχέση με την αντοχή τους σε κάποια αντιβιοτικά. Για τους σκοπούς της παρούσας διπλωματικής εργασίας χρησιμοποιήθηκαν τα στοιχεία από την μελέτη σε επίπεδο

διάμεσης τιμής (median). Στη μελέτη μάλιστα, οι λοιμώξεις από κάθε βακτήριο υπολογίστηκαν σε επίπεδο συσχέτισης αντιβιοτικού-παθογόνου με αντίσταση στο αντιβιοτικό. Η κύρια πηγή δεδομένων (της μελέτης του Cassini) για τις λοιμώξεις από AMR ήταν το Ευρωπαϊκό Δίκτυο Επιτήρησης Αντιμικροβιακής Αντίστασης (EARS-Net), για το έτος 2015. Από την μελέτη αυτή, λοιπόν, μπορέσαμε να αντλήσουμε τον αριθμό λοιμώξεων από τα εξεταζόμενα βακτήρια, όπως παρουσιάζονται στον Πίνακα 4.4 που αντιστοιχούν σε ένα έτος (2015) για τις χώρες της Ευρώπης.

### Πίνακας 3.9

#### Περιπτώσεις λοιμώξεων που προκαλούνται από τα εξεταζόμενα παθογόνα λόγω της αντοχής τους σε συγκεκριμένα αντιβιοτικά

Cases per year Carbapenem resistant Acinetobacter spp. (excluding those resistant to colistin)
Cases per year Third-generation cephalosporin resistant Escherichia coli (excluding those resistant to colistin and/or carbapenem)
Cases per year Third-generation cephalosporin resistant Klebsiella pneumoniae (excluding those resistant to colistin and/or carbapenem)
Cases per year Carbapenem resistant Pseudomonas aeruginosa (excluding those resistant to colistin)

Τα δεδομένα που χρησιμοποιήθηκαν από την μελέτη Cassini, 2019 και συγκεκριμένα από το Appendix της μελέτης αυτής ήταν της μορφής (παράδειγμα αριθμού λοιμώξεων, Ελλάδα):

Ελλάδα – Δεδομένων Λοιμώξεων	Περιπτώσεις λοιμώξεων (ετήσια) (median)
Carbapenem resistant Acinetobacter spp. (excluding those resistant to colistin)	4,215.18
Third-generation cephalosporin resistant Escherichia coli (excluding those resistant to colistin and/or carbapenem)	2,829.91

Third-generation cephalosporin resistant <i>Klebsiella pneumoniae</i> (excluding those resistant to colistin and/or carbapenem)	677.20
Carbapenem resistant <i>Pseudomonas aeruginosa</i> (excluding those resistant to colistin)	3,241.79

## II. Δεδομένα κόστους

Περαιτέρω για να υπολογιστεί το μέρος του συνολικού υγειονομικού κόστους που οφείλεται στη κατανάλωση αντιβιοτικών θα πρέπει να ορισθεί το κόστος κάθε λοίμωξης, όπως παρουσιάζεται στη μελέτη Shrestha για την Ταϊλάνδη και τις Ηνωμένες πολιτείες-ώστε αρχικά να υπολογιστεί το συνολικό άμεσο κόστος και στην συνέχεια να γίνει η αντίστοιχη ανάλυση με τους RmF παράγοντες για κάθε παθογόνο. Δυστυχώς, δεν κατέστη δυνατό να βρεθούν δεδομένα κόστους σε επίπεδο μοναδιαίας λοίμωξης για την Ευρώπη στην βιβλιογραφία. Ωστόσο για τους σκοπούς της παρούσας διπλωματικής, θεωρήσαμε ότι το επίπεδο κόστους της Αμερικής μπορεί να χρησιμοποιηθεί ώστε να αποτυπωθεί –έστω κατά προσέγγιση- σε οικονομικού όρους το μέγεθος της επιβάρυνσης των υγειονομικών συστημάτων λόγω της κατανάλωσης αντιβιοτικών. Το κόστος ανά λοίμωξη στην Αμερική ορίστηκε στη μελέτη Shrestha et al., 2018 σε 1415 δολάρια, τα οποία αντιστοιχούν σε 1458 ευρώ. Αυτό το κόστος ανά λοίμωξη χρησιμοποιήθηκε για τον υπολογισμό του άμεσου κόστους των λοιμώξεων από ανθεκτικά βακτήρια.

Τα αποτελέσματα είναι τα εξής:

ΕΛΛΑΔΑ				
	<i>E. coli</i>	<i>K. pneumoniae</i>	<i>P. aeruginosa</i>	<i>Acinetobacter</i>
Αριθμός λοιμώξεων (ετήσια)	2.828,91	677,20	3.241,79	4.215,18
Κόστος λοίμωξης	1458	1458	1458	1458
Συνολικό άμεσο κόστος	4.124.550,78€	987.357,60€	4.726.529,82€	6.145.732,44€
RmF	0,5712	0,5097	0,5128	0,4905
Άμεσο κόστος που οφείλεται στην κατανάλωση αντιβιοτικών	2.355.943,41€	503.256,17€	2.423.764,49€	3.014.481,76€
<b>ΣΥΝΟΛΟ (αμ. κόστος καταν. αντιβιοτ.): 8.297.445€</b>				

ΙΤΑΛΙΑ				
	E. coli	K. pneumoniae	P. aeruginosa	Acinetobacter
Αριθμός λοιμώξεων (ετήσια)	92.178,96	12.572,01	14.207,39	11.410,09
Κόστος λοίμωξης	1458	1458	1458	1458
Συνολικό άμεσο κόστος	134.396.923,68€	18.329.990,58€	20.714.374,62€	16.635.911,22€
RMf	0,5712	0,5097	0,5128	0,4905
Άμεσο κόστος που οφείλεται στην κατανάλωση αντιβιοτικών	76.767.522,81€	9.342.796,20€	10.622.331,31€	8.159.914,45€
<b>ΣΥΝΟΛΟ (αμ. κόστος καταν. αντιβιοτ.): 104.892.564€</b>				

ΓΑΛΛΙΑ				
	E. coli	K. pneumoniae	P. aeruginosa	Acinetobacter
Αριθμός λοιμώξεων (ετήσια)	55.957,55	16.487,78	15.234,18	444,16
Κόστος λοίμωξης	1458	1458	1458	1458
Συνολικό άμεσο κόστος	81.586.107,90€	24.039.183,24€	22.211.434,44€	647.585,28€
RMf	0,5712	0,5097	0,5128	0,4905
Άμεσο κόστος που οφείλεται στην κατανάλωση αντιβιοτικών	46.601.984,83€	12.252.771,70€	11.390.023,58€	317.640,58€
<b>ΣΥΝΟΛΟ (αμ. κόστος καταν. αντιβιοτ.): 70.562.420€</b>				

<b>ΙΣΠΑΝΙΑ</b>				
	E. coli	K. pneumoniae	P. aeruginosa	Acinetobacter
Αριθμός λοιμώξεων (ετήσια)	18.425,79	3.488,68	5.003,83	493,97
Κόστος λοίμωξης	1458	1458	1458	1458
Συνολικό άμεσο κόστος	26.864.801,82€	5.086.495,44€	7.295.584,14€	720.208,26€
RMf	0,5712	0,5097	0,5128	0,4905
Άμεσο κόστος που οφείλεται στην κατανάλωση αντιβιοτικών	15.345.174,80€	2.592.586,73€	3.741.175,55€	353.262,15€
<b>ΣΥΝΟΛΟ (αμ. κόστος καταν. αντιβιοτ.): 22.032.199€</b>				

<b>ΠΟΛΩΝΙΑ</b>				
	E. coli	K. pneumoniae	P. aeruginosa	Acinetobacter
Αριθμός λοιμώξεων (ετήσια)	10.248,90	11.678,08	5.177,74	3.427,95
Κόστος λοίμωξης	1458	1458	1458	1458
Συνολικό άμεσο κόστος	14.942.896,20€	17.026.640,64€	7.549.144,92€	4.997.951,10€
RMf	0,5712	0,5097	0,5128	0,4905
Άμεσο κόστος που οφείλεται στην κατανάλωση αντιβιοτικών	8.535.382,31€	8.678.478,73€	3.871.201,51€	2.451.495,01€
<b>ΣΥΝΟΛΟ (αμ. κόστος καταν. αντιβιοτ.): 23.536.557€</b>				



<b>ΡΟΥΜΑΝΙΑ</b>				
	E. coli	K. pneumoniae	P. aeruginosa	Acinetobacter
Αριθμός λοιμώξεων (Ετήσια)	4.815,42	3.242,05	3.279,14	3.182,06
Κόστος λοίμωξης	1458	1458	1458	1458
Συνολικό άμεσο κόστος	7.020.882,36€	4.726.908,90€	4.780.986,12€	4.639.443,48€
RMf	0,5712	0,5097	0,5128	0,4905
Άμεσο κόστος που οφείλεται στην κατανάλωση αντιβιοτικών	4.010.328,00€	2.409.305,47€	2.451.689,68€	2.275.647,03€
<b>ΣΥΝΟΛΟ (αμ. κόστος καταν. αντιβιοτ.): 11.146.970€</b>				

<b>ΠΟΡΤΟΓΑΛΙΑ</b>				
	E. coli	K. pneumoniae	P. aeruginosa	Acinetobacter
Αριθμός λοιμώξεων (ετήσια)	6.754,39	3.142,56	1.901,37	578,28
Κόστος λοίμωξης	1458	1458	1458	1458
Συνολικό άμεσο κόστος	9.847.900,62€	4.581.852,48€	2.772.197,46€	843.132,24€
RMf	0,5712	0,5097	0,5128	0,4905
Άμεσο κόστος που οφείλεται στην κατανάλωση αντιβιοτικών	5.625.120,83€	2.335.370,21€	1.421.582,86€	413.556,36€
<b>ΣΥΝΟΛΟ (αμ. κόστος καταν. αντιβιοτ.): 9.795.630€</b>				

<b>ΕΥΡΩΠΗ ΚΑΙ ΕΥΡΩΠΑΪΚΟΣ ΟΙΚΟΝΟΜΙΚΟΣ ΧΩΡΟΣ</b>				
	E. coli	K. pneumoniae	P. aeruginosa	Acinetobacter
Αριθμός λοιμώξεων (ετήσια)	297.415,97	68.588,12	61.892,13	27.342,65
Κόστος λοίμωξης	1458	1458	1458	1458
Συνολικό άμεσο κόστος	433.632.484,26€	100.001.478,96€	90.238.725,54€	39.865.583,70€
RMf	0,5712	0,5097	0,5128	0,4905
Άμεσο κόστος που οφείλεται στην κατανάλωση αντιβιοτικών	247.690.875,01€	50.970.753,83€	46.274.418,46€	19.554.068,80€
<b>ΣΥΝΟΛΟ (αμ. κόστος καταν. αντιβιοτ.): 364.490.611€</b>				

### III. Αποτελέσματα

Όπως και στην μελέτη Shrestha et al., 2018, αφού συγκεντρώθηκαν τα στοιχεία λοιμώξεων και τέθηκε το κόστος ανά λοίμωξη υπολογίστηκαν τελικά αφενός το άμεσο κόστος που προκαλούν οι λοιμώξεις από τα εξεταζόμενα παθογόνα σε ορισμένες χώρες της Ευρώπης και αφετέρου αξιοποιώντας τους παράγοντες RMf που υπολογίσαμε στο πρώτο στάδιο της μελέτης υπολογίσαμε το κόστος που μπορεί να αποδοθεί στην κατανάλωση αντιβιοτικών. Δηλαδή, με τα δεδομένα λοιμώξεων της Ελλάδας προκύπτει ότι το άμεσο κόστος των λοιμώξεων από E. Coli αποτιμάται σε 4.124.550,78 ευρώ και ειδικότερα τα 2.355.943,41 ευρώ εξ' αυτών οφείλονται στην κατανάλωση αντιβιοτικών. Αντίστοιχα, ερμηνεύονται τα αποτελέσματα για κάθε χώρα. Αναλόγως υψηλά είναι τα ποσοστά και για τα υπόλοιπα παθογόνα που εξετάστηκαν. Επιπλέον, και καθώς στην μελέτη Cassini 2019 υπήρχαν δεδομένα λοιμώξεων για το σύνολο των χωρών του Ευρωπαϊκού Οικονομικού Χώρου έγιναν και οι αντίστοιχοι υπολογισμοί όπου τα αποτελέσματα προδίδουν την σοβαρότητα της κατάστασης για την AMR. Συγκεκριμένα, υπολογίστηκε ότι το παθογόνο E. Coli κοστίζει στα Κράτη 433.632.484,26 ευρώ (!) και σχεδόν τα μισά εξ' αυτών 247.690.875,01 ευρώ αποδίδονται στην κατανάλωση αντιβιοτικών. Τα συνολικά αποτελέσματα οικονομικής επιβάρυνσης κάθε χώρας έχουν εξίσου σημασία, καθώς δίνουν το συνολικό μέγεθος του κόστους που οφείλεται στην κατανάλωση αντιβιοτικών (για αυτά τα παθογόνα, φυσικά) ανά χώρα. Έτσι, το συνολικό κόστος που αποδίδεται σε κατανάλωση αντιβιοτικών για τον ΕΟΧ είναι περίπου **365 εκατομμύρια**, για την Ελλάδα 8,3 εκατομμύρια και για την Ιταλία σχεδόν 105 εκατομμύρια.

Γενικά, οι χώρες με τα μεγαλύτερα επίπεδα κόστους είναι η Ιταλία και η Γαλλία αλλά και η Πολωνία.

Οι χώρες που παρουσιάζονται παραπάνω – Ελλάδα, Ιταλία, Γαλλία, Ισπανία, Πολωνία, Ρουμανία, Πορτογαλία – είναι αυτές που σύμφωνα και με πρόσφατη μελέτη (η οποία παρουσιάστηκε παραπάνω, ΚΕΦ. 2 διάγραμμα 2.4) όπου αποτυπώνονται τα αποτελέσματα της επιβάρυνσης της υγείας εξαιτίας λοιμώξεων με βακτήρια ανθεκτικά στα αντιβιοτικά εκφρασμένα, σε όρους προσαρμοσμένων για την ζωή ετών αναπηρίας (Disability Adjusted Life Years, DALYs) έχουν τα υψηλότερα επίπεδα επιβάρυνσης.

### **3.4.3 Παραδοχές & Υποθέσεις**

Τα αποτελέσματα που προέκυψαν από την παρούσα εργασία δίνουν σαφώς σημαντικά στοιχεία για την οικονομική επιβάρυνση της AMR, ωστόσο είναι απαραίτητο να αναφέρουμε συγκεντρωτικά τους περιορισμούς και τις υποθέσεις που τέθηκαν για την εκπόνηση της εργασίας.

Αρχικά, εύλογο είναι ότι καθώς η παρούσα εργασία πραγματοποιήθηκε σε μεγάλο βαθμό κατ' αντιστοιχία με την μελέτη των Shrestha et al., 2018 οι κύριες παραδοχές που έθεσαν οι συγγραφείς αυτής έχουν συμπεριληφθεί και στην παρούσα εργασία. Πράγματι, αναλύθηκαν οι ίδιοι παθογόνοι μικροοργανισμοί (οι οποίοι βέβαια προκαλούν και την μεγαλύτερη επιβάρυνση στα συστήματα υγείας σύμφωνα με την βιβλιογραφία) αλλά για διαφορετική χρονική περίοδο και για άλλες χώρες και συγκεκριμένα στην μελέτη Shrestha et al., 2018 αναλύθηκαν δεδομένα από 44 χώρες παγκοσμίως για το διάστημα 2008-2015 ενώ στην παρούσα εργασία αναλύθηκαν δεδομένα από τις 30 χώρες του ΕΟΧ για την περίοδο 2010-2019. Επιπλέον, καθώς τα δεδομένα αντίστασης και κατανάλωσης αντιβιοτικών αντλήθηκαν από διαφορετικές πηγές σε κάθε περίπτωση εύλογα οι παράγοντες R<sub>Mf</sub> διαφέρουν για κάθε παθογόνο στις δυο εργασίες. Ωστόσο, η μεθοδολογία και ο τρόπος υπολογισμού των επιμέρους αποτελεσμάτων (R<sub>Mf</sub>, άμεσο κόστος και άμεσο κόστος που οφείλεται στην κατανάλωση αντιβιοτικών) ακολουθήθηκαν και στην παρούσα εργασία. Η βασικότερη ωστόσο παραδοχή που πρέπει να σημειωθεί σχετίζεται με τα δεδομένα κόστους τα οποία χρησιμοποιήθηκαν επί του παρόντος. Όπως αναφέρθηκε και παραπάνω, δεν κατέστη δυνατό να βρεθούν στοιχεία κόστους ανά λοίμωξη από κάποια χώρα της Ευρώπης σε τέτοια μορφή ώστε να μπορούν να αξιοποιηθούν στην παρούσα εργασία και επομένως χρησιμοποιήθηκε η

μονάδα κόστους της Αμερικής από την μελέτη Shrestha et al., 2018. Το στοιχείο αυτό πιθανόν περιορίζει τον απόλυτα πραγματική αποτύπωση των αποτελεσμάτων.

#### 3.4.4 Συζήτηση

Από την παρούσα εργασία και παρά τους δεδομένους περιορισμούς και τις υποθέσεις που υπάρχουν λόγω της έλλειψης δεδομένων αποτυπώνεται σίγουρα η ανάγκη για πολιτικές περιορισμού της χρήσης αντιβιοτικών. Η ανθρώπινη κατανάλωση είναι δεδομένα ένας από τους παράγοντες που επηρεάζουν και ενισχύουν την μικροβιακή αντοχή και όπως είναι σαφές κοστίζει στα κρατικά συστήματα, γεγονός που αποδεικνύεται στους πίνακες αποτελεσμάτων υπολογισμού του κόστους των λοιμώξεων που προκαλούν τα βακτήρια σε σχέση με κατανάλωση αντιβιοτικών.

Οι παράγοντες Resistance Modulating Factor (RMf), που προσδιορίζουν την αναλογική συνεισφορά της ανθρώπινης κατανάλωσης αντιβιοτικών προς το συνολικό κόστος της μικροβιακής αντοχής για κάθε παθογόνο είναι ίσως το πιο σημαντικό εύρημα της παρούσας εργασίας καθώς αποδεικνύει την σημαντικά ισχυρή συσχέτιση μεταξύ κατανάλωσης αντιβιοτικών και αναπτυσσόμενης αντίστασης των παθογόνων. Εν ολίγοις, όσο αυξανόμενη βαίνει η κατανάλωση – ορισμένων- αντιβιοτικών τόσο θα ενισχύεται η αντίσταση των παθογόνων και κατ' επέκταση θα επιβαρύνονται τα συστήματα υγείας. Χαρακτηριστικό είναι ότι σε χώρες που γίνεται υπέρ-κατανάλωση αντιβιοτικών το κόστος είναι τεράστιο για τα κράτη (Ιταλία, Ισπανία, Ελλάδα) ειδικά αν αναλογιστούμε τα επιδημιολογικά δεδομένα ή ακόμα αν προσθέσουμε την επιβάρυνση των τελευταίων ετών λόγω της πανδημίας covid-19.

Η συνεχώς αυξανόμενη τάση της μικροβιακής αντοχής απαιτεί στοχευμένες αλλά και συνολικές λύσεις με ολιστική προσέγγιση και συνεργασία μεταξύ των κρατών μελών. Στο τελευταίο μέρος της παρούσας εργασίας θα παρουσιαστούν κάποιες προτεινόμενες λύσεις αλλά δεδομένης της σταθερά υψηλής κατανάλωσης αντιβιοτικών στην κοινότητα βασικός πυλώνας κάθε απόπειρας συγκράτησης τους προβλήματος οφείλει να είναι η ευαισθητοποίηση και η ενημέρωση του κοινού για την σωστή χρήση και τη μη σπατάλη των αντιβιοτικών.

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4

### ΠΟΛΙΤΙΚΕΣ ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΥ & ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

#### 4.1 Πολιτικές Περιορισμού AMR

Όπως προκύπτει από την βιβλιογραφική ανασκόπηση αλλά και την παρούσα ερευνητική εργασία είναι απαραίτητο να προχωρήσουν άμεσα οι διαδικασίες για την διαχείριση του προβλήματος της μικροβιακής αντοχής τόσο σε θεσμικό επίπεδο όσο και σε ατομικό.

Προς αυτή την κατεύθυνση πολλοί ερευνητές έχουν ήδη καταγράψει και δημοσιεύσει πιθανά προγράμματα και δράσεις για την διαχείριση του ζητήματος. Παρακάτω θα παρουσιαστούν κάποιες εναλλακτικές προτάσεις από την βιβλιογραφική ανασκόπηση που πραγματοποιήθηκε στα πλαίσια της παρούσας εργασίας, οι οποίες βέβαια δεν είναι εξαντλητικές του ζητήματος.

Ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας (Π.Ο.Υ.) έχει ήδη από το 2015 δημοσιεύσει σχετικές οδηγίες για την διαχείριση της μικροβιακής αντοχής (33) όπου υπογραμμίζεται η ανάγκη για μια αποτελεσματική συνολική προσέγγιση («One Health») που να περιλαμβάνει συντονισμό σε ποικίλους τομείς διεθνώς, συμπεριλαμβανομένης της ανθρώπινης και κτηνιατρικής ιατρικής, της γεωργίας, της χρηματοδότησης, του περιβάλλοντος και των σωστά ενημερωμένων καταναλωτών. Στο πλάνο του Π.Ο.Υ. τέθηκαν πέντε βασικοί στόχοι που ορίζουν το πλαίσιο δράσεων που θα πρέπει να ληφθούν από τους κρατικούς φορείς και τα διακρατικά όργανα (Ευρωπαϊκή Ένωση). Οι στόχοι είναι:

1. Καμπάνιες ενημέρωσης για ευαισθητοποίηση του κοινού σχετικά με την μικροβιακή αντοχή
2. Ενίσχυση της γνώσης επί του ζητήματος μέσω προγραμμάτων επιτήρησης και έρευνας
3. Μείωση των μολύνσεων
4. Ορθότερη χρήση των αντιμικροβιακών σε ανθρώπους και ζώα
5. Εξασφάλιση βιώσιμων επενδύσεων για την καταπολέμηση της μικροβιακής αντοχής.

Με βάση τους παραπάνω πυλώνες η Διεθνής Οργάνωση Τροφίμων και Γεωργίας, (Food and Agriculture Organization, FAO) - 2016 FAO Action Plan on Antimicrobial

Resistance-, ο Παγκόσμιος Οργανισμός για την Υγεία των Ζώων (World Organisation for Animal Health, OIE) -2016 OIE Strategy on Antimicrobial Resistance and the Prudent Use of Antimicrobials - αλλά και ο Οργανισμός Οικονομικής Συνεργασίας και Ανάπτυξης (ΟΟΣΑ) (Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD) – 2018 OECD Stemming the Superbug Tide Just A Few Dollars More - έχουν καταθέσει ειδικότερες προτάσεις για την διαχείριση του ζητήματος της μικροβιακής αντοχής.

Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει η προσέγγιση της επιτροπής «Review on Antimicrobial Resistance, 2016» του Ηνωμένου Βασιλείου με πρόεδρο τον Jim O’Neill (25), στην αναφορά της οποίας η μικροβιακή αντοχή προσεγγίζεται και σαν οικονομικής φύσης πρόβλημα και απαριθμούνται συγκεκριμένες «αποτυχίες» της αγοράς των αντιβιοτικών δηλαδή καταστάσεις όπου η προσφορά και η ζήτηση δεν συνυπάρχουν αποτελεσματικά και αποδοτικά και επομένως συμβάλλουν στη διαιώνιση του προβλήματος.

Συγκεκριμένα, η έκθεση της επιτροπής αναφέρει ότι στη περίπτωση της αγοράς των αντιβιοτικών εντοπίζονται οι συνθήκες επίδρασης λόγω εξωτερικών επιπτώσεων (externality), λόγω ατελούς πληροφόρησης του καταναλωτή (imperfect information) και λόγω της απροθυμίας πληρωμής δημόσιου αγαθού (unwillingness to pay for public goods).

Ως εξωτερικότητα/εξωτερική επίπτωση ορίζεται η συνέπεια (το κόστος ή το όφελος) που υφίσταται ένα τρίτο μέρος ως απόρροια μιας απόφασης επί της οποίας δεν έχει κανέναν έλεγχο· η κατανάλωση αντιβιοτικών ταιριάζει σε αυτή την συνθήκη: τα άτομα λαμβάνουν αντιβιοτικά και μπορεί να ωφεληθούν από την κατανάλωσή τους αλλά η αντίσταση στην οποία συμβάλλουν επηρεάζει όλη την κοινωνία. Η αρνητική εξωτερικότητα της χρήσης αντιβιοτικών δεν ρυθμίζεται αποτελεσματικά με δράσεις για την σωστή κατανάλωση αντιβιοτικών και αναπόφευκτά οδηγεί σε υπερκατανάλωση από ανθρώπους και ζώα. Το πρόβλημα της ατελούς πληροφόρησης εμφανίζεται όταν τα δυο μέρη της αγοράς (πάροχος-καταναλωτής) έχουν διαφορετικές πληροφορίες για το ίδιο θέμα και, άρα η ζήτηση επηρεάζεται από την προσφορά αφού ο καταναλωτής δεν είναι σε θέση να καθορίσει «ανεξάρτητα» την ζήτηση του λόγω ελλιπούς πληροφόρησης. Το ζήτημα βέβαια στα αντιβιοτικά είναι ακόμη εντονότερο, καθώς ο πάροχος που εν προκειμένω θα καθορίσει και την ζήτηση (δηλαδή ο ιατρός) αφενός μπορεί να μην

γνωρίζει (μη εφαρμογή testing) ότι ο ασθενής δεν έχει κάποια λοίμωξη αλλά έχει προσβληθεί από ιό έναντι των οποίων τα αντιβιοτικά δεν είναι αποτελεσματικά και αφετέρου μπορεί να μην γνωρίζει ότι η λοίμωξη του ασθενούς παρουσιάζει ανθεκτικότητα και επομένως μπορεί να συνταγογραφήσει αντιβιοτικά που δεν θα συμβάλλουν στην αντιμετώπιση της ασθένειας. Ευρύτερα, το πρόβλημα της πληροφόρησης έγκειται και στην αδυναμία πρόβλεψης της εξέλιξης της μικροβιακής αντοχής που εμφανίζεται στα παθογόνα. Στο πλαίσιο αυτό οι φαρμακευτικές εταιρείες είναι δύσκολο να προβλέψουν πόσοι άνθρωποι θα χρειαστούν ένα νέο αντιμικροβιακό φάρμακο στο μέλλον και επομένως αποφεύγουν επενδύσεις στο τομέα αυτό. Τέλος, τα δημόσια αγαθά είναι πράγματα που ωφελούν μια ευρεία ομάδα ανθρώπων, η οποία όμως δεν πληρώνει άμεσα για την παραγωγή τους. Έτσι, και στη περίπτωση των αντιβιοτικών μεγάλο μέρος της ιατρικής βιομηχανίας βασίζεται στην δράση των αντιβιοτικών έναντι των λοιμώξεων για να πουλήσουν τα προϊόντα τους. Η AMR ωστόσο επιφέρει κινδύνους και στις χειρουργικές επεμβάσεις, τις χημειοθεραπείες και άλλες παρεμβάσεις ή θεραπείες και μπορεί έτσι να μειώσει τον αριθμό των ανθρώπων που έχουν πρόσβαση σε αυτές τις ιατρικές μεθόδους. Αυτό θα επηρεάσει τις πωλήσεις των προϊόντων αυτών (όπως τεχνητά μέλη και φάρμακα χημειοθεραπείας), καθώς και τα αποτελέσματα υγείας για τους ασθενείς ευρύτερα και επομένως υπάρχει ανάγκη για τη φαρμακοβιομηχανία και την κοινωνία να διορθωθεί αυτή η ανακολουθία (υπερκατανάλωση αντιβιοτικών & μικροβιακή αντοχή ευρύτερα) που συμπαρασύρει αρνητικά και άλλες ιατρικές παρεμβάσεις.

Στην έκθεση της επιτροπής του Ηνωμένου Βασιλείου οι μέθοδοι αντιμετώπισης του φαινομένου της AMR διαχωρίστηκαν σε επίπεδο αγοράς/οικονομίας ανάλογα με το αν αφορούν την ζήτηση για αντιβιοτικά ή την προσφορά αυτών, πάντα σε εναρμόνιση με τις κατευθυντήριες οδηγίες του Π.Ο.Υ..

Ορμώμενοι από αυτόν τον διαχωρισμό οι ερευνητές της επιτροπής προτείνουν τις εξής παρεμβάσεις στο τομέα της ζήτησης και προσφοράς:

#### **4.1.1 ΖΗΤΗΣΗ**

##### **1. Μαζική παγκόσμια εκστρατεία ευαισθητοποίησης του κοινού για το ζήτημα**

Όπως και στο πλάνο του Π.Ο.Υ. αλλά και στις ανάλογες εκθέσεις που έχουν δημοσιευτεί από άλλα όργανα τονίζεται η αναγκαιότητα αλλά και η αξία της ενημέρωσης

του κοινού για το πρόβλημα της μικροβιακής αντοχής. Οι ασθενείς συχνά απαιτούν αντιβιοτικά και άλλα φάρμακα από τους γιατρούς τους ή τα αγοράζουν χωρίς ιατρική συνταγή, χωρίς να γνωρίζουν ούτε αν πραγματικά τα χρειάζονται αλλά ούτε και την ακριβή επίπτωση της περιττής χρήσης των αντιβιοτικών ουσιών. Μια εκστρατεία ενημέρωσης του κόσμου για την αξία των αντιβιοτικών και για την απειλή της μικροβιακής αντοχής θα μπορούσε να αποτρέψει τους πολίτες από το να ζητούν τη συνταγογράφηση τέτοιων ουσιών από τον γιατρό τους χωρίς ανάγκη ή από το να τα αγοράζουν χωρίς ιατρική συνταγή, καθώς και τους αγρότες από το να τα χρησιμοποιούν άσκοπα στη γεωργία. Μια μελέτη έδειξε ότι στο Βέλγιο, οι εκστρατείες για τη μείωση της χρήσης αντιβιοτικών κατά τη χειμερινή περίοδο της γρίπης, οδήγησε σε μείωση 36% στις ιατρικές συνταγές αντιβιοτικών. Έχει επίσης προταθεί στο μέλλον οι καμπάνιες ενημέρωσης να είναι περισσότερο προσαρμοσμένες με βάση τη συμπεριφορική επιστήμη ώστε να μεταδίδουν πιο αποτελεσματικά τα μηνύματα ενώ μεγάλο βάρος πρέπει να δοθεί και στην μετάδοση του μηνύματος για την ορθή χρήση των αντιβιοτικών ήδη από το σχολικό περιβάλλον με ημερίδες ενημέρωσης προς τους νεαρούς μαθητές. Σημαντικό βέβαια είναι πέρα από το κοινό να εκπαιδευτούν κατάλληλα και οι εργαζόμενοι στο τομέα της υγείας (ιατροί, νοσοκόμοι, φαρμακοποιοί, φοιτητές ιατρικών σχολών κα.) καθώς και οι επαγγελματίες από τον περιβαλλοντικό χώρο (αγρότες, κτηνίατροι κα) ώστε να εμπεδωθούν οι αρχές για την ορθή χρήση των αντιβιοτικών.

## **2. Βελτίωση συνθηκών υγιεινής για την αποφυγή εξάπλωσης μολυσματικών ασθενειών**

Είναι γεγονός ότι η εμφάνιση λοιμωδών ασθενειών εξαρτάται ιδιαίτερων και από τις συνθήκες υγιεινής και καθαριότητας που επικρατούν ανά τον κόσμο. Σε περιοχές λοιπόν όπου δεν τηρούνται ούτε τα στοιχειώδη μέτρα δημόσιας υγείας – όπως καθαρό νερό, καθαρό δίκτυο αποχέτευσης και υγιεινής, πρόληψη και επιτήρηση λοιμώξεων – το πρόβλημα εντείνεται. Προς επικύρωση αυτού, σε πρόσφατη μελέτη σχετικά με την επιβάρυνση της μικροβιακής αντοχής παγκοσμίως (Murray et al., 2022) η ανάλυση καταδεικνύει ότι τα περιστατικά θανάτων που αποδίδονται στην AMR (ανεξαρτήτως ηλικίας) είναι υψηλότερα σε χώρες χαμηλού και μεσαίου εισοδήματος (low middle income countries LMICs) – Αφρική και Νότια Ασία προΐστανται στους θανάτους, γεγονός που καθιστά την AMR όχι μόνο ένα σημαντικό πρόβλημα υγείας σε παγκόσμιο επίπεδο, αλλά ένα ιδιαίτερα σοβαρό πρόβλημα για ορισμένες από τις φτωχότερες χώρες του κόσμου. Πέραν βέβαια των βασικών συνθηκών υγιεινής που θα πρέπει να



εξασφαλίζονται ανεξαιρέτως για όλους τους πολίτες είναι σημαντικό να τηρούνται τα κατάλληλα πρωτόκολλα υγιεινής ιδιαίτερα μέσα στους χώρους παροχής υγειονομικής φροντίδας από τους εργαζόμενους ώστε να αποφεύγεται η μετάδοση βακτηρίων μεταξύ των ασθενών. Χαρακτηριστικό είναι ότι στις ανεπτυγμένες χώρες 7 στους 10 ασθενείς θα έρθει σε επαφή με κάποια λοίμωξη που «σχετίζεται με την υγειονομική περίθαλψη» (healthcare-associated infection) λόγω παρατεταμένης παραμονής στο νοσοκομείο, πολυάριθμων ασθενών σε κοινούς θαλάμους ή λόγω μετάδοσης από τους φροντιστές-νοσοκόμους οι οποίοι έχουν υπό την φροντίδα τους υψηλό αριθμό νοσηλεύομενων (25).

### **3. Ενίσχυση της επιτήρησης και παρακολούθησης κατανάλωσης αντιβιοτικών με σκοπό την μείωση της περιττής χρήσης**

Η επιτήρηση είναι το θεμέλιο της διαχείρισης μολυσματικών ασθενειών, ωστόσο συχνά αγνοείται στον αγώνα για την διαχείριση της μικροβιακής αντοχής. Είναι απαραίτητο οι χώρες να δομήσουν συστήματα επιτήρησης και καταγραφής λοιμώξεων τα οποία θα λειτουργούν βάσει της προσέγγισης «One Health» ώστε να συλλέγονται στοιχεία κατανάλωσης και μολύνσεων για όλους τους τομείς που συμβάλλουν στην εξάπλωση δηλαδή σε επίπεδο ανθρώπων, ζώων και περιβάλλοντος. Τα εθνικά αυτά συστήματα θα πρέπει να αποτελέσουν ένα διακρατικό δίκτυο δεδομένων στο οποίο θα μπορούν να έχουν πρόσβαση επαγγελματίες από όλες τις χώρες ώστε να ορίζεται μια κοινή πολιτική δράσης και συνταγογράφησης και να διευκολύνονται οι παρεμβάσεις όταν απαιτούνται με σκοπό να προωθείται η διεθνής συνεργασία επί του θέματος. Μάλιστα, ορισμένες χώρες όπως η Δανία, η Νορβηγία, το Ηνωμένο Βασίλειο, η Σουηδία και ο Καναδάς, έχουν ήδη αρχίσει να δημοσιεύουν κοινή ετήσια έκθεση επιτήρησης σχετικά με την AMR, περιλαμβάνοντας στοιχεία της μικροβιακής αντοχής οργανισμών τόσο στην υγεία των ανθρώπων όσο και των ζώων, καθώς και πρόσφατα δεδομένα σχετικά με τη χρήση αντιμικροβιακών ευρύτερα. (Anderson, M. et al., 2019). Οι προσπάθειες αυτές πρέπει να επεκταθούν και σε άλλες χώρες ενώ παράλληλα οι ανεπτυγμένες χώρες θα πρέπει να προσφέρουν τη σχετική τεχνογνωσία στις χώρες χαμηλού και μεσαίου εισοδήματος όπου το πρόβλημα είναι σοβαρότερο αλλά τα μέσα δράσης περιορισμένα. Για να επιτευχθεί αυτό το διεθνές δίκτυο δεδομένων επιτήρησης της AMR απαιτείται η παροχή επαρκούς εξοπλισμού και τεχνικής εμπειρογνωμοσύνης, ενώ είναι απαραίτητη η τακτική εξωτερική αξιολόγηση της ποιότητας των συστημάτων και των εργαστηρίων συλλογής δειγμάτων.

Η συλλογή στοιχείων θα συμβάλλει και στη μείωση της κατανάλωσης αντιβιοτικών, η οποία είναι απαραίτητη συνθήκη για την βελτίωση της κατάστασης. Οι κυβερνήσεις υιοθετούν σταδιακά ένα ευρύ φάσμα πολιτικών προσέγγισης για τη μείωση της αναποτελεσματικής χρήσης αντιμικροβιακών ενώ μελέτη του ΟΟΣΑ το 2016 έδειξε ότι το 60% των κρατών μελών του οργανισμού έχουν ένα πλάνο δράσης για τον εξορθολογισμό της χρήσης αντιβιοτικών ενώ 37% είναι στη διαδικασία ανάπτυξης ενός. Οι στρατηγικές διαχείρισης στη κοινότητα και τα νοσοκομεία θα πρέπει να επικεντρώνονται στη χρήση κατευθυντήριων γραμμών και αλγορίθμων που βασίζονται σε στοιχεία και συστάσεις για αναθεώρηση των προτύπων συνταγογράφησης - όπως παραδείγματος χάριν ο περιορισμός της χρήσης αντιβιοτικών ευρέος φάσματος όπου είναι δυνατόν όταν επιλογές περιορισμένου φάσματος (narrow spectrum antibiotics) είναι διαθέσιμες και πιθανόν να είναι και αποτελεσματικές - ή η χρήση διαγνωστικών tests πριν την χορήγηση αντιβιοτικού. Όσον αφορά τα ζώα θα πρέπει επίσης να εφαρμοστούν εναλλακτικές θεραπείες (εμβολιασμός) και να συμμορφωθούν οι κτηνοτρόφοι περιορίζοντας την χρήση αντιβιοτικών ως αυξητικών παραγόντων και ειδικότερα των αντιβιοτικών εκείνων που χρησιμοποιούνται και από τους ανθρώπους ενώ βασική προσέγγιση για την αντιμετώπιση της AMR στο περιβάλλον είναι η παρακολούθηση και η ρύθμιση δραστηριοτήτων και προϊόντων (πχ απόβλητα, λιπάσματα, κοπριά) που σχετίζονται με την εξάπλωση και την ανάπτυξη των παθογόνων της AMR.

#### **4. Προώθηση νέων γρήγορων διαγνωστικών tests (rapid-tests) για τον περιορισμό της χρήσης αντιβιοτικών και αύξηση της εμβολιαστικής κάλυψης**

Η συντριπτική πλειοψηφία των αντιβιοτικών ουσιών συνταγογραφούνται από τους γιατρούς στην κοινότητα (δηλαδή για χρήση εκτός νοσοκομείου) χωρίς κάποιο διαγνωστικό εργαλείο ή συστήνονται από φαρμακοποιούς ή μέσω «αυτοθεραπείας» δηλαδή από ασθενείς που αγοράζουν αντιβιοτικά χωρίς συνταγή. Όταν οι γιατροί και άλλοι επαγγελματίες του κλάδου καλούνται να αποφασίσουν εάν θα συνταγογραφήσουν ένα αντιβιοτικό, συνήθως χρησιμοποιούν τη λεγόμενη «εμπειρική» διάγνωση: χρησιμοποιούν την πείρα, τη διαίσθησή τους και την επαγγελματική τους κρίση ώστε να «μαντέψουν» εάν υπάρχει λοίμωξη και τι είναι πιθανό να την προκάλεσε και συνεπώς ποια είναι η καταλληλότερη θεραπεία. Έτσι τεράστιες ποσότητες αντιβιοτικών, σπαταλούνται παγκοσμίως σε ασθενείς που δεν τα χρειάζονται, ενώ άλλοι που τα χρειάζονται συχνά δεν έχουν πρόσβαση σε αυτά. Θα πρέπει, λοιπόν, η συνταγογράφηση

αντιβιοτικών να γίνεται βάσει κλινικών δεδομένων του ασθενούς (testing) και δεδομένων ανοχής (επιτήρηση/surveillance) για την διαμόρφωση της κρίσης του γιατρού. Επομένως οι κυβερνήσεις και οι ρυθμιστικές αρχές συστημάτων υγείας θα πρέπει να εξετάσουν τρόπους για τη διευκόλυνση της υιοθέτησης και της χρήσης ταχέων διαγνωστικών tests στη πρωτοβάθμια και δευτεροβάθμια περίθαλψη. Θα πρέπει επίσης να δοθούν κίνητρα για επιχειρηματική καινοτομία και ανταγωνισμό στο τομέα της διάγνωσης.

Η πρόληψη λοιμώξεων μέσω εμβολιασμών είναι υψίστης σημασίας για τη μείωση της ανάγκης για αντιβιοτικά. Εμβόλια είναι διαθέσιμα μόνο για ένα από τα έξι κύρια παθογόνα (*S pneumoniae*), αν και υπάρχουν νέα προγράμματα εμβολίων σε εξέλιξη για το *S aureus*, *E coli* και άλλα. Ο εμβολιασμός αποτελεί σημαντική στρατηγική για την πρόληψη των πνευμονιοκοκκικών λοιμώξεων και η ανάπτυξη εμβολίου είναι ζωτικής σημασίας για παθογόνα που επί του παρόντος δεν έχουν εμβόλιο. Επιπλέον, άλλα εμβόλια όπως αυτό της γρίπης μπορούν επίσης να συμβάλλουν στη μείωση μετάδοσης ασθενειών και της εμφάνισης συμπτωμάτων τα οποία θα οδηγούσαν στην «εμπειρική» συνταγογράφηση αντιβιοτικών και κατ' επέκταση στην ενίσχυση της AMR (17).

#### **5. Αύξηση του αριθμού και μισθολογικά κίνητρα προς τους επαγγελματίες στο τομέα της υγείας**

Οι λοιμωξιολόγοι, οι μικροβιολόγοι και γενικότερα το επαγγελματικό προσωπικό που υποστηρίζει τους ιατρούς στο κλινικό περιβάλλον από νοσηλευτές έως φαρμακοποιούς, είναι οι ακρογωνιαίος λίθος για τη μείωση της περιττής χρήσης αντιμικροβιακών ουσιών ωστόσο παρατηρούνται σημαντικές ελλείψεις ανθρώπινου δυναμικού στις συγκεκριμένες ειδικότητες. Εκτός από αυτό το πρόβλημα της σχετικής έλλειψης ειδικών σε βασικά πεδία που σχετίζονται με την AMR, υπάρχουν πολύ βασικές ελλείψεις σε γιατρούς, νοσηλευτές, οδοντιάτρους και κτηνιάτρους σε πολλά μέρη του κόσμου – κάτι που από μόνο του επιδεινώνει το πρόβλημα. Ο Π.Ο.Υ. εκτιμά ότι το 44% των μελών του έχουν λιγότερους από έναν ιατρό ανά 1.000 πληθυσμό, ενώ ο ελάχιστος αριθμός ειδικευμένων επαγγελματιών υγείας συνιστάται από τον οργανισμό να είναι 2,3 ανά 1.000 κατοίκους.

Οι Κυβερνήσεις, οι ρυθμιστικές αρχές της υγειονομικής περίθαλψης και οι ιδιωτικοί φορείς θα πρέπει να επεκτείνουν τη χρηματοδότηση και να προσφέρουν ευκαιρίες σε εργαζομένους στον τομέα της υγείας οι οποίοι σχετίζονται με την AMR (γιατροί,

νοσηλευτές, κτηνίατροι, οδοντίατροι, μικροβιολόγοι και επιδημιολόγοι) και να τους προσφέρουν δίκαιη και σωστή ανταμοιβή για την δουλειά τους ενώ παράλληλα θα πρέπει να εκπαιδεύουν και τους παραπάνω αναφερόμενους αλλά και ιατρούς άλλων ειδικοτήτων με τα πιο πρόσφατα ενημερωμένα πρωτόκολλα θεραπείας και συνταγογράφησης ώστε να αποφεύγεται η περιττή χρήση αντιβιοτικών. Άλλωστε οι επαγγελματίες υγείας είναι απαραίτητοι στα νοσοκομεία όχι μόνο για την διαχείριση της AMR αλλά και για την παροχή καλύτερης ιατρικής περίθαλψης προς τους ασθενείς. Τέλος, το ανθρώπινο δυναμικό θα διευκολύνει την καταγραφή στοιχείων και την τήρηση αρχείων με σκοπό την επίτευξη του στόχου της δημιουργίας διακρατικού δικτύου δεδομένων για την AMR.

#### **4.1.2 ΠΡΟΣΦΟΡΑ**

##### **Έρευνα και Ανάπτυξη για νέα αντιβιοτικά**

Από την πλευρά της προσφορά στην αγορά αντιβιοτικών και καθώς η AMR αυξάνεται, υπάρχει ανάγκη για νέες κατηγορίες αντιβιοτικών για να αντικαταστήσουν αυτά που καθίστανται αναποτελεσματικά λόγω της ανθεκτικότητας των μικροβίων. Για παράδειγμα, ενώ υπάρχει άνοδος της αντοχής των μικροβίων απέναντι στις καρβαπενέμες, μια κατηγορία αντιβιοτικών που αποτελούν την τελευταία καλή γραμμή άμυνας των γιατρών έναντι μιας σειράς δυνητικά απειλητικών για τη ζωή λοιμώξεων όπως η πνευμονία και οι λοιμώξεις της κυκλοφορίας του αίματος, εντούτοις υπάρχουν μόνο τρεις ενώσεις υπό ανάπτυξη που έχουν τη δυνατότητα να δραστηριοποιηθούν ενάντια στη συντριπτική πλειοψηφία των ανθεκτικών στις καρβαπενέμες βακτηρίων.

Το πρόβλημα εντοπίζεται στη έλλειψη κινήτρων προς τις φαρμακευτικές εταιρείες για την χρηματοδότηση προγραμμάτων Έρευνας και Ανάπτυξης για νέα αντιβιοτικά η οποία βασίζεται στη αβεβαιότητα της κερδοφορίας που αυτά θα επιφέρουν. Πιο συγκεκριμένα, ένα νέο αντιβιοτικό που βρίσκεται στη περίοδο προστασίας της πατέντας θα πρέπει να ανταγωνιστεί άλλα γενόσημα φάρμακα που θα έχουν πλέον χαμηλότερη τιμή στην αγορά. Επιπλέον, οι υγειονομικές αρχές θα προσπαθήσουν να μετριάσουν και να περιορίσουν την χρήση των νέων αντιβιοτικών ώστε να παρατείνουν την διάρκεια ζωής τους προλαμβάνοντας την εμφάνιση ανθεκτικότητας σε αυτά. Αυτός ο συνδυασμός ρύθμισης της τιμής και του όγκου πωλήσεων κάνει τα αντιβιοτικά μη ελκυστική εμπορική προοπτική για τις φαρμακευτικές επιχειρήσεις. Καθώς όμως η αξία νέων αντιβιοτικών έγκειται πέρα από την κλινική τους αποτελεσματικότητα και στην

αναχαίτιση της μικροβιακής αντοχής θα πρέπει να οριστεί ένα νέο σύστημα αξιολόγησης των νέων αντιβιοτικών που να ανταμείβει τα νέα προϊόντα που καλύπτουν αποτελεσματικότερα τόσο τις τρέχουσες όσο και τις ανάγκες που θα προκύψουν στο μέλλον καθώς επιδεινώνεται η AMR. Στο ο πυρήνας αυτής της πρόκλησης αναγκαία είναι η «αποσύνδεση» της κερδοφορίας ενός αντιβιοτικού από τον όγκο πωλήσεων, μειώνοντας την αβεβαιότητα για τις επιχειρήσεις. Οι μέθοδοι αποζημίωσης και οι τεχνολογίες οικονομικής αποτίμησης (health assessment) πρέπει να αντικατοπτρίζουν την πλήρη αξία των νέων αντιμικροβιακών σε ασθενείς και πληθυσμό με σκοπό την προώθηση αντιμικροβιακής πολιτικής. Στοιχεία όπως η συνεχιζόμενη και επείγουσα ανεκπλήρωτη ανάγκη (πχ καρβαπενέμες), η τοξικότητα, η αποτελεσματικότητα, η ικανότητα για την αντιμετώπιση της ανθεκτικότητας, προσφέρουν μια πολλά υποσχόμενη βάση για μια τέτοια προσέγγιση και ιδέες για την εφαρμογή αυτού του συστήματος έχουν ξεκινήσει να αναδεικνύονται στη βιβλιογραφία (10, 46).

Προς την θετική κατεύθυνση, λοιπόν, θα μπορούσα να θεωρηθούν δυο διαφορετικά προγράμματα που θα τεθούν σε εφαρμογή στο Ηνωμένο Βασίλειο και την Αμερική. Ειδικότερα, στο Ηνωμένο Βασίλειο σε πρόσφατη αξιολόγηση δυο αντιβιοτικών φαρμάκων αποφασίστηκε να εφαρμοστεί μια νέα μορφή συμφωνίας μεταξύ του Εθνικού Οργανισμού Αξιολόγησης Υγείας - NICE (National Institute for Health and Care Excellence) και των εταιρειών που τα διανέμουν, στην λογική του «συνδρομητικού μοντέλου αποζημίωσης» (το πρόγραμμα ονομάστηκε «Netflix») (43). Συγκεκριμένα το συμβόλαιο που υπεγράφη ορίζει ότι η εταιρεία θα ανταμείβεται προκαταβολικά -και όχι με βάση τον όγκο πωλήσεων που πραγματοποίησε, αλλά με βάση τα οφέλη του αντιβιοτικού δηλαδή έπειτα από εκτίμηση του NICE για την αποτελεσματικότητα του φαρμάκου σε επίπεδο quality-adjusted life years (QALYs). Επιπλέον, η σύμβαση μεταξύ της εταιρείας και του κρατικού φορέα του Εθνικού Συστήματος Υγείας της Αγγλίας (National Health System) ορίζει επίσης ζητήματα σχετικά με την καλή διαχείριση των αντιβιοτικών, την παρακολούθηση για την αυξανόμενη αντίσταση (AMR) και τη διασφάλιση της παροχής του φαρμάκου. Σε ανάλογο κλίμα, στην Αμερική έχει κατατεθεί τροπολογία για την μεταρρύθμιση της αγοράς των αντιβιοτικών, ώστε να δοθούν κίνητρα για ανακάλυψη και εισαγωγή νέων αντιβιοτικών από τις εταιρείες (44). Σύμφωνα με τον νόμο αυτό (Pasteur Act) οι εταιρείες θα αμείβονται με συμβατικά συμφωνημένα ποσά ετησίως, για διάρκεια που κυμαίνεται από πέντε χρόνια έως τη διάρκεια ζωής του διπλώματος ευρεσιτεχνίας του φαρμάκου. Η επιλεξιμότητα και η αξία της αποζημίωσης

θα βασίζονται στην κλινική ανάγκη και την καινοτομία του φαρμάκου ενώ θα συνυπολογίζονται στοιχεία όπως η δυνατότητα αντιμετώπισης των πιο απειλητικών «υπερ-μικροβίων»/superbugs αλλά και η ανάπτυξη νέων μηχανισμών δράσης και η καινοτόμα δομή-λειτουργία του φαρμάκου που θα συμβάλλει αποτελεσματικά στην αντιμετώπιση σοβαρών λοιμώξεων χωρίς να ενισχύει την αντίσταση των παθογόνων.

Καθώς βέβαια η φαρμακευτική αγορά είναι παγκόσμια και το φαινόμενο της μικροβιακής αντοχής εξαπλώνεται ταχύτατα σε όλες τις χώρες του κόσμου είναι σαφές ότι η προσπάθεια ρύθμισης της αγοράς αντιβιοτικών θα πρέπει να γίνει σε υπερεθνικό επίπεδο με πολιτική βούληση αλλά και με παραμετροποίηση των μεθόδων ανάλογα με τις ανάγκες των κρατών που συμβάλλουν στη χρηματοδότηση και την δημιουργία πλαισίου διαχείρισης της AMR.

#### **4.2 Συμπεράσματα**

Ανακεφαλαιώνοντας, το πρόβλημα της μικροβιακής αντοχής (AMR) αποτελεί μια συνεχώς αναπτυσσόμενη απειλή για τον κόσμο που αφορά κάθε χώρα και κάθε πολίτη κάθε ηλικίας. Έχοντας βιώσει μάλιστα τα καταστροφικά αποτελέσματα μιας πανδημίας πρόσφατα και χωρίς ακόμα να μπορεί κανείς με βεβαιότητα να ορίσει πόσο αυτή επέδρασε στο ζήτημα της μικροβιακής αντοχής θεωρείται απαραίτητο να ληφθούν άμεσα μέτρα που θα αποτρέψουν περαιτέρω απώλειες σε ανθρωπιστικό, κοινωνικό και οικονομικό επίπεδο για τους λαούς. Η διακρατική συνεργασία θα πρέπει να είναι ακρογωνιαίος λίθος κάθε προσπάθειας επίλυσης του προβλήματος ενώ η ενημέρωση του κοινού θα συμβάλει σημαντικά στον περιορισμό της αλόγιστης και μη επωφελούς κατανάλωσης αντιβιοτικών. Οι αρνητικές εξωτερικές επιπτώσεις της AMR από τη χρήση αντιβιοτικών πρέπει να εσωτερικοποιηθούν ώστε να αποφευχθούν οι στρεβλώσεις της αγοράς ενώ και οι επαγγελματίες υγείας θα πρέπει να συνταγογραφούν αντιβιοτικά λελογισμένα, με εφαρμογή των πρωτοκόλλων και μετά από testing. Στην παρούσα διπλωματική εργασία έγινε μια προσπάθεια αποτύπωσης του ζητήματος σε θεωρητικό επίπεδο αλλά και σε επίπεδο οικονομικών επιπτώσεων με πραγματικά δεδομένα κατανάλωσης και αντίστασης. Τα αποτελέσματα αλλά και προβλέψεις των ειδικών είναι δυσοίωνα, απαιτώντας άμεση λήψη μέτρων από τους αρμόδιους φορείς.

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

### Ελληνική

1. Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων (ΕΟΦ) and Υπουργείο Υγείας (2020). Για την ορθή χρήση των αντιβιοτικών. [online] Available at: [https://www.eof.gr/c/document\\_library/get\\_file?uuid=69de99a3-2466-4271-a099-648a10d5bb05&groupId=12225](https://www.eof.gr/c/document_library/get_file?uuid=69de99a3-2466-4271-a099-648a10d5bb05&groupId=12225) [Accessed 15 Feb. 2022].
2. Gourgoulis, G.-M., Katerelos, P., Maragos, A., Gargalianos, P., Lazanas, M. and Maltezos, H.C. (2013). Antibiotic prescription and knowledge about antibiotic costs of physicians in primary health care centers in Greece. *American Journal of Infection Control*, 41(12), pp.1296–1297.
3. Ειδική έκθεση Ευρωπαϊκό Ελεγκτικό Συνέδριο (ΕΕΣ), 2019. Αντιμετώπιση της μικροβιακής αντοχής: πρόοδος στο τομέα των ζώων, η απειλή όμως για την υγεία εξακολουθεί να αποτελεί πρόκληση για την ΕΕ.

### Ξενόγλωσση

4. Adekoya, I., Maraj, D., Steiner, L., Yaphe, H., Moja, L., Magrini, N., Cooke, G., Loeb, M. and Persaud, N. (2021). Comparison of antibiotics included in national essential medicines lists of 138 countries using the WHO Access, Watch, Reserve (AWaRe) classification: a cross-sectional study. *The Lancet Infectious Diseases*, 21(10), pp.1429–1440.
5. Brief, P., Anderson, M., Clift, C., Schulze, K., Sagan, A., Driss, S., Ouakrim, A. and Mossialos, E. (2019). Averting the AMR crisis What are the avenues for policy action for countries in Europe?
6. Cassini, A., Colzani, E., Pini, A., Mangen, M.-J.J., Plass, D., McDonald, S.A., Maringhini, G., van Lier, A., Haagsma, J.A., Havelaar, A.H., Kramarz, P. and Kretzschmar, M.E. (2018). Impact of infectious diseases on population health using incidence-based disability-adjusted life years (DALYs): results from the Burden of Communicable Diseases in Europe study, European Union and European Economic Area countries, 2009 to 2013. *Eurosurveillance*, [online] 23(16). Available at: <https://www.eurosurveillance.org/content/10.2807/1560-7917.ES.2018.23.16.17-00454>.

7. Cassini, A., Högberg, L.D., Plachouras, D., Quattrocchi, A., Hoxha, A., Simonsen, G.S., Colomb-Cotinat, M., Kretzschmar, M.E., Devleeschauwer, B., Cecchini, M., Ouakrim, D.A., Oliveira, T.C., Struelens, M.J., Suetens, C., Monnet, D.L., Strauss, R., Mertens, K., Struyf, T., Catry, B. and Latour, K. (2019). Attributable deaths and disability-adjusted life-years caused by infections with antibiotic-resistant bacteria in the EU and the European Economic Area in 2015: a population-level modelling analysis. *The Lancet Infectious Diseases*, 19(1), pp.56–66.
8. Feretzakis G, Loupelis E, Sakagianni A, Skarmoutsou N, Michelidou S, Velentza A, et al. A 2-Year Single-Centre Audit on Antibiotic Resistance of *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* and *Klebsiella pneumoniae* Strains from an Intensive Care Unit and Other Wards in a General Public Hospital in Greece. *Antibiotics* (Basel). 2019 May 15;8(2).
9. Frieri M, Kumar K, Boutin A. Antibiotic resistance. *Journal of Infection and Public Health*. 2017 2017/07/01/;10(4):369-78
10. Gordon J, Darlington O, McEwan P, Lumley M, Taie A, Hicks M, et al. Estimating the Value of New Antimicrobials in the Context of Antimicrobial Resistance: Development and Application of a Dynamic Disease Transmission Model. *PharmacoEconomics*. 2020 2020/08/01;38(8):857-69.
11. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) (18AD). Rates by country. [online] European Centre for Disease Prevention and Control. Available at: <https://www.ecdc.europa.eu/en/antimicrobial-consumption/database/rates-country> [Accessed 9 Feb. 2022].
12. European Commission. A European One Health Action Plan against Antimicrobial Resistance (AMR). 2017.
13. Karakonstantis S, Kalemaki D. (2019). Antimicrobial overuse and misuse in the community in Greece and link to antimicrobial resistance using methicillin-resistant *S. aureus* as an example. *J Infect Public Health*. 2019 Jul-Aug;12(4):460-4
14. Kourlaba, G., Gkrania-Klotsas, E., Kourkouni, E., Mavrogeorgos, G. and Zaoutis, T.E. (2016). Antibiotic prescribing and expenditures in outpatient adults in Greece, 2010 to 2013: evidence from real-world practice. *Eurosurveillance*, 21(26).



15. Maltezou HC, Adamis G, Tsonou P, Moustaka E, Katerelos P, Gargalianos P. (2016) Consumption of antibiotics for community-acquired infections by adults in Greece: a cross-sectional study. *Am J Infect Control* 2016;44:1741–3.
16. Mitsi G, Jelastopulu E, Basiaris H, Skoutelis A, Gogos C. Patterns of antibiotic use among adults and parents in the community: a questionnaire-based survey in a Greek urban population. *Int J Antimicrob Agents* 2005;25:439–43.
17. Murray, C.J., Ikuta, K.S., Sharara, F., Swetschinski, L., Robles Aguilar, G., Gray, A., Han, C., Bisignano, C., Rao, P., Wool, E., Johnson, S.C., Browne, A.J., Chipeta, M.G., Fell, F., Hackett, S., Haines-Woodhouse, G., Kashef Hamadani, B.H., Kumaran, E.A.P., McManigal, B. and Agarwal, R. (2022). Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis. *The Lancet*, 399(10325), pp.629–655.
18. Ntagiopoulos, P.G., Paramythiotou, E., Antoniadou, A., Giamarellou, H. and Karabinis, A. (2007). Impact of an antibiotic restriction policy on the antibiotic resistance patterns of Gram-negative microorganisms in an Intensive Care Unit in Greece. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 30(4), pp.360–365.
19. OECD (2019), ECDC. *Antimicrobial Resistance Tackling the Burden in the European Union*.
20. Oliveira, J., & Reygaert, W. C. (2022). *Gram Negative Bacteria*. In StatPearls. StatPearls Publishing.
21. Panagakou SG, Spyridis N, Papaevangelou V, Theodoridou KM, Goutziana GP, Theodoridou MN, et al. (2011) Antibiotic use for upper respiratory tract infections in children: a cross-sectional survey of knowledge, attitudes, and practices (KAP) of parents in Greece. *BMC Pediatr* 2011;11:60-.
22. Plachouras D, Antoniadou A, Giannitsioti E, Galani L, Katsarolis I, Kavatha D, et al. (2014) Promoting prudent use of antibiotics: the experience from a multifaceted regional campaign in Greece. *BMC Public Health* 2014;14:866.
23. Plachouras D, Kavatha D, Antoniadou A, Giannitsioti E, Poulakou G, Kanelakopoulou K, et al (2010). Dispensing of antibiotics without prescription in Greece, 2008: another link in the antibiotic resistance chain. *Euro Surveill* 2010;15.
24. Polemis M, Mandilara G, Pappa O, Argyropoulou A, Perivolioti E, Koudounnakis N, et al. COVID-19 and Antimicrobial Resistance: Data from the

- Greek Electronic System for the Surveillance of Antimicrobial Resistance-WHONET-Greece (January 2018-March 2021). *Life (Basel)*. 2021 Sep 22;11(10)
25. Review On Antimicrobial Resistance and Welcome Trust (London, England (2016). Tackling drug-resistant infections globally: final report and recommendations. United Kingdom: Review on Antimicrobial Resistance, May.
  26. Rodríguez-Baño J, Rossolini GM, Schultsz C, Tacconelli E, Murthy S, Ohmagari N, et al. Key considerations on the potential impacts of the COVID-19 pandemic on antimicrobial resistance research and surveillance. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*. 2021;115:1122 - 9
  27. Rosenblatt-Farrell, N. (2009). The Landscape of Antibiotic Resistance. *Environmental Health Perspectives*, 117(6).
  28. Safrany N, Monnet DL. (2012) Antibiotics obtained without a prescription in Europe. *Lancet Infect Dis* 2012;12:182–3.
  29. Samreen, Ahmad, I., Malak, H.A. and Abulreesh, H.H. (2021). Environmental antimicrobial resistance and its drivers: A potential threat to public health. *Journal of Global Antimicrobial Resistance*.
  30. Shrestha, P., Cooper, B.S., Coast, J., Oppong, R., Do Thi Thuy, N., Phodha, T., Celhay, O., Guerin, P.J., Wertheim, H. and Lubell, Y. (2018). Enumerating the economic cost of antimicrobial resistance per antibiotic consumed to inform the evaluation of interventions affecting their use. *Antimicrobial Resistance & Infection Control*, 7(1).
  31. Singer, A.C., Shaw, H., Rhodes, V. and Hart, A. (2016). Review of Antimicrobial Resistance in the Environment and Its Relevance to Environmental Regulators. *Frontiers in Microbiology*, [online] 7. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5088501/>.
  32. Wenzler, E., Fraidenburg, D. R., Scardina, T., & Danziger, L. H. (2016). Inhaled Antibiotics for Gram-Negative Respiratory Infections. *Clinical microbiology reviews*, 29(3), 581–632. <https://doi.org/10.1128/CMR.00101-15>
  33. WHO (2015). Global Action Plan on Antimicrobial Resistance. *Microbe Magazine*, 10(9), pp.354–355.
  34. World Bank (2017). Drug-Resistant Infections: A Threat to Our Economic Future. [online] World Bank.
  35. [www.g20.utoronto.ca](http://www.g20.utoronto.ca). (2018). Declaration: G20 Meeting of Health Ministers.

## Διαδικτυακές Πηγές

36. aware.essentialmeds.org. (n.d.). WHO Antibiotics Portal. [online] Available at: <https://aware.essentialmeds.org/groups>.
37. European Medicines Agency. [online] European Medicines Agency. Available at: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/public-health-threats/antimicrobial-resistance> Accessed 25/2/2022
38. The Editors of Encyclopedia Britannica (2019). Antibiotic | chemical compound. In: Encyclopædia Britannica. [online] Available at: <https://www.britannica.com/science/antibiotic> .
39. WHO (2019). WHO releases the 2019 AWaRe Classification Antibiotics. [online] www.who.int. Available at: <https://www.who.int/news/item/01-10-2019-who-releases-the-2019-aware-classification-antibiotics> [Accessed 2 Mar. 2022].
40. WHO (n.d.). WHOCC - Structure and principles. [online] www.whocc.no. Available at: [https://www.whocc.no/atc/structure\\_and\\_principles/](https://www.whocc.no/atc/structure_and_principles/) .
41. WHO (World Health Organization) (2011). Home. [online] Adoptaware.org. Available at: <https://adoptaware.org/> .
42. www.amractionfund.com. (n.d.). Antimicrobial Resistance Research & Development - AMR Action Fund. [online] Available at: <https://www.amractionfund.com/?hsLang=en> [Accessed 25 Feb. 2022].
43. <https://www.nice.org.uk> [Accessed 03 Oct. 2022]
44. <https://www.congress.gov/bill> [Accessed 03 Oct. 2022]
45. <https://www.galinos.gr/> [Accessed 05 Feb. 2022]
46. <https://globalamrhub.org/> [Accessed 03 Oct. 2022]