Η κατάχρηση αντιβιοτικών και η ανάπτυξη μικροβιακής αντοχής

Γεώργιος Ελεονίτσαλης¹, Ιωάννα Βεκίλη²

1. Νοσηλεύτης, MSc, PhD, MEd, Γενικό Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης «Παπαγεωργίου»

2. Νοσηλεύτρια, MSc, MBA(c), MEd, Γενικό Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης «Γεώργιος Γεννηματάς»

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Εισαγωγή: Η αύξηση της κατάχρησης των αντιβιοτικών στην Ελλάδα συνιστά μείζον πρόβλημα τα τελευταία χρόνια. Η παρούσα μελέτη εστιάζει στην αναγκαιότητα μείωσης της χρήσης των αντιβιοτικών μέσω της δράσης των εμπλεκόμενων φορέων.

Σκοπός της παρούσας εργασίας ήταν να διερευνήσει τη χρήση των αντιβιοτικών και την ανάπτυξη μικροβιακής αντίστασης, ενώ ταυτόχρονα να εντοπίσει μέτρα περιορισμού του φαινομένου μέσω της τήρησης διαφόρων πρωτοκόλλων από τους επαγγελματίες υγείας.

Μεθοδολογία: Πραγματοποιήθηκε συστηματική ανασκόπηση της βιβλιογραφίας στην ηλεκτρονική βάση δεδομένων Pubmed και στη μηχανή αναζήτησης Google Scholar. Κριτήρια ένταξης των άρθρων ήταν η αγγλική γλώσσα, ο ερευνητικός σχεδιασμός τους και η χρονολογία διεξαγωγής της μελέτης (2007-2017). Εντοπίστηκαν 542 αναφορές και τελικά το δείγμα της παρούσας μελέτης αποτέλεσαν 36 πρωτογενείς ερευνητικές μελέτες οι οποίες κάλυπταν τα παραπάνω κριτήρια.

Αποτελέσματα: Η θνησιμότητα σε ασθενείς με ανθεκτικά λοιμογόνα φορτία είναι διπλάσια σε σχέση με ασθενείς που επιμολύνονται από μικροοργανισμούς μη ανθεκτικούς στην αντιβίωση. Η παρατεταμένη νοσηλεία αυξάνει τον κίνδυνο δημιουργίας ανθεκτικών στελεχών. Η εφαρμογή της εμπειρικής θεραπείας συχνά κρίνεται αναποτελεσματική σε αποικισμένους ασθενείς με ανθεκτικά στελέχη.

Συμπεράσματα: Η ανάπτυξη μικροβιακής ανθεκτικότητας φαίνεται να αποτελεί μια διαρκή απειλή για τη δημόσια υγεία, οδηγώντας σε αύξηση της νοσηρότητας και της θνησιμότητας. Ο σχεδιασμός και η εφαρμογή βέλτιστων πρακτικών για την αντιμετώπιση του προβλήματος κρίνονται αναγκαία. Η συνεχής αναζήτηση νέων λύσεων σε συνδυασμό με την εφαρμογή επικοινωνιακής στρατηγικής απέναντι σε όλους τους εμπλεκόμενους φορείς θα συντελέσει στην ορθολογική χρήση των αντιβιοτικών και κατά επέκταση στην προάσπιση της δημόσιας υγείας.

Λέξεις κλειδιά: Κατάχρηση αντιβιοτικών, μικροβιακή αντίσταση, νοσοκομειακές λοιμώξεις, οικονομικές συνέπειες, πρόληψη, πρωτόκολλα αντιμετώπισης.

Υπεύθυνος αλληλογραφίας:
Γεώργιος Ελεονίτσαλης,
e-mail: ikon3369@yahoo.com

Ημερομηνία υποβολής: 13.9.2018
Ημερομηνία δημοσίευσης: Ιούλιος 2019

Αναφορά του άρθρου ως: Ελεονίτσαλης Γ. & Βεκίλη Ι. (2019). Η κατάχρηση αντιβιοτικών και η ανάπτυξη μικροβιακής αντοχής. Ελληνικό Περιοδικό Νοσηλευτικής Επιστήμης 12(3): 31-43, DOI: <https://doi.org/10.24283/hjns.2019.3.4>

ΒΑΣΙΚΑ ΣΗΜΕΙΑ:

- Ανάπτυξη μικροβιακής αντοχής σοβαρό πρόβλημα δημόσιας υγείας
- Αυξητική τάση της κατανάλωσης των αντιβιοτικών στην Ελλάδα
- Ανάγκη αναγνώρισης και διαχείρισης της αλόγιστης χρήσης των αντιβιοτικών από τους εμπλεκόμενους φορείς μέσω του σχεδιασμού στρατηγικών αντιμετώπισης (Πρωτόκολλα, κατευθυντήριες οδηγίες).

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Σύμφωνα με τα παγκόσμια δημογραφικά στοιχεία, η παράταση του προσδόκιμου επιβίωσης σε συνδυασμό με τη γήρανση του πληθυσμού και την αύξηση της νοσηρότητας, δημιουργούν ένα πλαίσιο αυξανόμενων αναγκών για περαιτέρω φαρμακευτική κάλυψη με αποτέλεσμα την αντίστοιχη αύξηση της υγειονομικής δαπάνης. Τα τελευταία χρόνια η παραπάνω αυξητική τάση που παρουσιάζει η αλόγιστη χρήση των φαρμακευτικών σκευασμάτων, και κυρίως των αντιβιοτικών, έχει φέρει σημαντικές εξελίξεις στην παγκόσμια αγορά φαρμάκου ενώ φαίνεται να προβληματίζει ολοένα και περισσότερο την επιστημονική κοινότητα και τις πολιτικές ηγεσίες τόσο σε εθνική όσο και σε παγκόσμια κλίμακα.

Σε μελέτη του Ventola (2015), αναφέρεται ότι κολλοσιαιές φαρμακευτικές εταιρίες (οι 15 από τις 18 στο σύνολο τους) έχουν αναστείλει τα ερευνητικά τους προγράμματα σε σχέση με την εξέλιξη και την παραγωγή νέων αντιβιοτικών σκευασμάτων. Ενδεικτικά, σύμφωνα με τον Piddock (2012), τα ποσά που δαπανώνται στην έρευνα νέων αντιβιοτικών είναι αμελητέα συγκριτικά με άλλες κατηγορίες φαρμάκων. Πιο συγκεκριμένα, σύμφωνα με το γραφείο οικονομικών Υγείας στο Λονδίνο, τα ποσά που δαπανώνται στην έρευνα νέων αντιβιοτικών κοστολογούνται στα 50 εκατομμύρια δολάρια, σε σχέση με την δαπάνη του 1 δις δολάρια, σε φάρμακα που αφορούν τη θεραπεία νευρομυϊκών διαταραχών. Το γεγονός ότι τα αντιβιοτικά χρησιμοποιούνται για ορισμένο χρονικό διάστημα και μάλιστα σε πολλές περιπτώσεις επιτυγχάνεται η ίαση, που σημαίνει ότι ο ασθενής δεν θα λάβει εκ νέου επιπλέον αγωγή, δεν τα καθιστά ελκυστικά στις φαρμακευτικές εταιρίες, ώστε να επενδύσουν στην περαιτέρω εξέλιξη τους. Συνεπώς, τα αντιβιοτικά σχήματα τείνουν να ανακυκλώνονται συνεχώς, να χρησιμοποιούνται συνδυαστικά για μεγάλα χρονικά διαστήματα με αποτέλεσμα να εμφανίζονται συνεχώς νέα ανθεκτικά στελέχη με όλο και πιο επιθετικά λοιμογόνα φορτία μη ανταποκρινόμενα στην αντιβίωση.

Τα παραπάνω ίσως να έχουν σχέση με την ανάπτυξη μικροβιακής αντοχής, μια απειλητικής για την υγεία κατάσταση, κατά την οποία οι μικροοργανισμοί δύνανται να αντιστέκονται στα θεραπευτικά σχήματα των αντιβιώσεων με αποτέλεσμα να αναπτύσσεται η ανθεκτικότητα σε αυτά. Σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας, η

μικροβιακή αντοχή μπορεί να επηρεάσει δυσμενώς τη δημόσια υγεία σε οποιαδήποτε χώρα χωρίς να κάνει διάκριση στο φύλο και την ηλικία (WHO 2017). Το αποτέλεσμα της λανθασμένης χρήσης των αντιβιοτικών στο πλαίσιο της εμπειρικής αντιμετώπισης, η κακή υγιεινή, η αυξημένη νοσηρότητα σε συνδυασμό με τις ελλείψεις μεθόδους επιτήρησης-ελέγχου της κατανάλωσης των αντιβιοτικών, δημιουργούν σήμερα ένα πεδίο προβληματισμών για την ανάγκη αλλαγής της φαρμακευτικής πολιτικής σε παγκόσμιο επίπεδο γενικότερα, και στις χώρες του ΟΟΣΑ ειδικότερα (OECD 2017).

Παρόλο το γεγονός ότι το εγχώριο υγειονομικό κόστος φαίνεται να έχει μία τάση μείωσης, δεν ισχύει το ίδιο αντίστοιχα για το ποσοστό χρήσης αντιβιοτικών στην Ελλάδα, καθώς παραμένει στις πρώτες θέσεις της ευρωπαϊκής λίστας (O'Neill 2016). Η υπέρμετρη χρήση αντιβιοτικών φαρμάκων έχει συντελέσει στην αύξηση της μικροβιακής αντοχής, με αποτέλεσμα να αποτελεί παγκόσμια απειλή για τη δημόσια υγεία (WHO 2017).

Ο σκοπός της παρούσας ανασκόπησης ήταν η μελέτη άρθρων με αντικείμενο έρευνας την αλόγιστη κατανάλωση αντιβιοτικών και την ανάπτυξη μικροβιακής αντίστασης. Παράλληλα, διερευνάται η αναζήτηση μέτρων περιορισμού της κατάχρησης των αντιβιοτικών μέσω της τήρησης διαφόρων πρωτοκόλλων από τους επαγγελματίες υγείας.

ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ

Διενεργήθηκε βιβλιογραφική αναζήτηση στην ηλεκτρονική βάση δεδομένων Pubmed και μέσω της μηχανής αναζήτησης Google Scholar για το χρονικό διάστημα 2007-2017, με τις ακόλουθες λέξεις κλειδιά: "antibiotics overuse", "hospital acquired infection (HAI)", "antimicrobial resistance", "economic consequences", "prevention", "guidelines" σε διάφορους συνδυασμούς. Ως κριτήρια ένταξης των μελετών στην παρούσα συστηματική ανασκόπηση θεωρήθηκαν τα εξής: να είναι πρωτογενή άρθρα στην αγγλική γλώσσα, να έχουν επικεντρωθεί στην κατάχρηση των αντιβιοτικών, στην ανάπτυξη μικροβιακής αντίστασης και στη νοσηλευτική διαχείριση των ασθενών με λοιμογόνα φορτία. Τα κριτήρια αποκλεισμού άρθρων ήταν η μη αναφορά των αποτελεσμάτων αποκλειστικά στην κατάχρηση των αντιβιοτικών, η μη αναφορά σε μέτρα περιορισμού της αλόγιστης χρή-

σης, η μη αναφορά σε παρεμβατικά πρωτόκολλα, ο ερευνητικός σχεδιασμός, οι μελέτες δημοσιευμένες σε περιοδικά υπό τη μορφή μεταπτυχιακών και διδακτορικών διατριβών και μελέτες που παρουσιάστηκαν σε συνέδρια. Από το σύνολο των 542 άρθρων αποκλείστηκαν 506 και περιλήφθηκαν 36 πρωτογενείς ερευνητικές μελέτες βάσει των παραπάνω κριτηρίων εισαγωγής-αποκλεισμού. Τα βήματα που ακολουθήθηκαν για την επιλογή των άρθρων απεικονίζονται στο διάγραμμα ροής (Σχήμα 1).

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Κατανάλωση των αντιβιοτικών

Όπως υποστηρίζεται από το Ευρωπαϊκό Κέντρο Πρόληψης και Ελέγχου Νοσημάτων (European Centre for Disease Prevention and Control, ECDC), το φαινόμενο της αυξημένης ανθεκτικότητας των μικροβίων στα αντιβιοτικά απασχολεί εξίσου τις χώρες της Ευρωζώνης, παίρνοντας όμως το προβάδισμα η νότια και η νοτιοανατολική Ευρώπη (ECDC 2016).

Σε παγκόσμια κλίμακα αναφέρεται ότι η κατανάλωση των αντιβιοτικών αναμένεται να αυξηθεί κατά 67%. Στην Ευρώπη καταγράφονται περίπου 25000 θάνατοι ετησίως, απόρροια της υψηλής μικροβιακής αντοχής, ενώ στις Ηνωμένες Πολιτείες της Αμερικής περίπου δύο εκατομμύρια άνθρωποι ετησίως νοσούν από πολυανθεκτικά μικρόβια και 23000 ασθενείς καταλήγουν. Σύμφωνα με το ECDC (2012), ένας στους 18 ασθενείς την ημέρα φαίνεται να αποικίζεται με τουλάχιστον ένα ενδονοσοκομειακό δυνητικά παθογόνο μικρόβιο, γεγονός που αντιστοιχεί σε 3,2 εκατομμύρια ασθενείς το χρόνο. Αν δεν ληφθούν τα απαραίτητα μέτρα αντιμετώπισης, οι αριθμοί των θανάτων παγκοσμίως τείνουν να αυξηθούν ανησυχητικά έως και 10 εκατομμύρια μέχρι το 2050 (OECD Antimicrobial Resistance 2016, OECD Health at a Glance 2016, ECDC 2016, Special Eurobarometer 2016).

Ακολούθως, τα επίσημα στοιχεία της Ευρωπαϊκής Επιτροπής αναφέρουν, ότι το ένα τρίτο των Ευρωπαίων φέρεται να έχει καταναλώσει αντιβιοτικά φάρμακα το τελευταίο έτος. Επιπλέον, σε πολλές ευρωπαϊκές χώρες, όπως Ρουμανία, Λετονία, Δανία και Ολλανδία, από το 2013 και έπειτα φαίνεται να σημειώνεται μία τάση μείωσης της κατανάλωσης των αντιβιοτικών. Στον αντίποδα της αύξησης του ποσοστού κατανάλωσης συμπεριλαμβάνονται η Ισπανία, η Ιταλία και η Ελλάδα (Antimicrobial Resistance 2017).

Όσον αφορά στην Ελλάδα, σύμφωνα με μελέτη του ECDC, για το 2016 συγκριτικά με το 2013, φαίνεται να κατακτά τις πρώτες θέσεις στην κατανάλωση των αντιβιοτικών. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα την αύξηση της ανθεκτικότητας σε μικρόβια όπως στην κλεμψιέλλα, όπου φαίνεται να ξεπερνά το 50%, και στον εντερόκοκκο με διακυμάνσεις της ανθεκτικότητας του κατά 25-50%. Αυτά τα πολυανθεκτικά μικρόβια δύναται να προκαλέσουν

δυνητικά απειλητικές καταστάσεις για την δημόσια υγεία (ECDC 2016).

Μετά τα τελευταία στοιχεία της αλόγιστης χρήσης των αντιβιοτικών, εγείρεται η ανάγκη προάσπισης της δημόσιας υγείας στις χώρες του ΟΟΣΑ και ειδικότερα στην Ελλάδα μέσα από δράσεις, σχεδιασμούς και αλλαγές της πολιτικής χρήσης-αγοράς των φαρμάκων.

Παρά το γεγονός ότι η Ελλάδα ακολουθεί χαμηλή τιμολογιακή πολιτική στην αγορά των φαρμάκων, μέσω της διάθεσης των γενόσημων φαρμάκων, ο ρυθμός κατανάλωσης των αντιβιοτικών διαρκώς αυξάνεται τα τελευταία 10 χρόνια, όπως αναφέρει το ECDC (2016). Συνεπώς, η ανάπτυξη αντοχής των μικροβίων στα αντιβιοτικά, απόρροια της αλόγιστης χρήσης αυτών, αποτελεί ένα μείζον πολυπαραγοντικό πρόβλημα για τη δημόσια υγεία. Η εφαρμογή βέλτιστων πρακτικών, όσον αφορά στον περιορισμό της κατάχρησης των αντιβιοτικών, καθίσταται αναγκαία μέσω της ανασκόπησης και της καταγραφής του οφέλους που προκύπτει για τη δημόσια υγεία (Κωσταντοπούλου 2016).

Ανθεκτικότητα αντιβιοτικών και δημιουργία ανθεκτικών στελεχών

Οι αναφορές του Cohen et al (1970), επισημαίνουν το γεγονός ότι η θνησιμότητα σε ασθενείς που αποικίζονται από ανθεκτικό λοιμογόνο μικρόβιο, με υψηλή αντίσταση στα αντιμικροβιακά φάρμακα, είναι διπλάσια σε σχέση με τους ασθενείς που επιμολύνονται από μικροοργανισμούς μη ανθεκτικούς. Η παραπάνω διαπίστωση έχει πολλές προεκτάσεις, ενώ εξαρτάται από πολλούς παράγοντες όπως η ηλικία, οι συνυπάρχουσες παθήσεις και η βαρύτητα της επικείμενης νόσου. Ωστόσο, από τότε έως και σήμερα ακολούθησε ένα πλήθος μελετών που είτε επιβεβαιώνουν είτε ενισχύουν ή ακόμη και εξειδικεύουν την παραπάνω διαπίστωση.

Προσπαθώντας, η επιστημονική κοινότητα, να μετριάσει το φαινόμενο της ανθεκτικότητας των μικροβιακών στελεχών, φαίνεται να αναπτύσσονται διαρκώς νέοι προβληματισμοί που δύσκολα μπορούν να προβλεφθούν. Αντίστοιχες μελέτες παρουσιάζονται στον Πίνακα 1. Πιο συγκεκριμένα, αναφέρονται οι συγγραφείς, το πολυανθεκτικό λοιμογόνο αίτιο, η εμπειρική είτε στοχευμένη αντιμετώπιση του πολυανθεκτικού μικροβιακού φορτίου, ενώ παράλληλα αναφέρεται το αποτέλεσμα αυτής της ενέργειας ως αξιολόγηση της 1ης αντιμετώπισης στον πίνακα. Ομοίως αναλύονται οι παρεμβάσεις που έγιναν ως προς το ανθεκτικό στέλεχος και τέλος τα αποτελέσματα αυτών των παρεμβάσεων αναφέρονται στον πίνακα ως προβληματισμοί που προέκυψαν.

Αναλυτικότερα, οι Melzer et al (2007), οι Lautenbach et al (2011) και οι Rottier et al (2012), στην προσπάθειά τους να αντιμετωπίσουν εμπειρικά με κεφτριαξόνη, μια ανθεκτική σε ευρέως φάσματος β-λακταμάση (ιδιαίτερα

ανθεκτικά ένζυμα στα αντιμικροβιακά φάρμακα), την βακτηριαμία με *Escherichia coli*, διαπίστωσαν ότι η προτεινόμενη θεραπεία με κεφτριαξόνη ήταν ανεπαρκής με αποτέλεσμα την καθυστέρηση της στοχευμένης θεραπείας (αξιολόγηση της 1ης αντιμετώπισης). Οι παρεμβάσεις, στις οποίες προέβησαν οι παραπάνω ερευνητές για να αντιμετωπίσουν τη λοίμωξη, ήταν η τροποποίηση των οδηγιών και η θεραπεία με καρβαπενέμ. Οι προβληματισμοί που προέκυψαν από την ολοκλήρωση των παρεμβάσεων στο πλαίσιο της αντιμετώπισης-θεραπείας, ήταν οι αυξημένες ανάγκες φαρμακευτικής κάλυψης με αντιβιοτικά ευρέως φάσματος στο σύνολο των ασθενών της μονάδας, λόγω της διασποράς (αναποτελεσματική αρχική αντιμετώπιση με κεφτριαξόνη), η αύξηση των αναγκών νοσηλευτικής επιμέλειας, η παράταση της νοσηλείας και η συνολική αύξηση του υγειονομικού κόστους.

Τα ερωτήματα που εγείρονται από τις παρεμβάσεις των παραπάνω ερευνητών, θα μπορούσαν ενδεχομένως να είχαν αποφευχθεί αν δεν υπήρχε καθυστερημένη έναρξη της ενδεδειγμένης θεραπευτικής αγωγής. Το πρόβλημα γίνεται ιδιαίτερα εμφανές σε λοιμογόνα φορτία με υψηλή ανθεκτικότητα σε αντιμικροβιακά φάρμακα, όπως στη μελέτη των Falagas et al (2015). Η αντιμετώπιση του *Acinetobacter Baumannii*, ανθεκτικό στην κολλιστίνη, αποτελεί πρόκληση για τους περισσότερους λοιμωξιολόγους (Gonzalez et al 2015). Η εκρίζωση κρίνεται ιδιαίτερα ανεπιτυχής αφού οι λοιπές θεραπευτικές επιλογές είναι, σύμφωνα με τους Falagas et al (2015), αφενός περιορισμένες και αφετέρου λιγότερο αποτελεσματικές. Οι παραπάνω ερευνητές, προκειμένου να αντιμετωπίσουν το λοιμογόνο φορτίο, επικεντρώθηκαν σε συνδυασμό αντιβιοτικών σχημάτων, με δεδομένο ότι ένα μόνο σχήμα είναι εξαιρετικά αναποτελεσματικό. Οι προβληματισμοί που ανέκυψαν από τις παραπάνω παρεμβάσεις, ενισχύονται και σε άλλες μελέτες όπως αυτές των Gulen et al (2015), Friedman et al (2016) και Protic et al (2016). Πιο συγκεκριμένα, τονίζεται ο αυξημένος κίνδυνος τοξικότητας (συνδυασμοί αντιμικροβιακών σχημάτων), η αύξηση θνησιμότητας, η αύξηση αναγκών νοσηλευτικής επιμέλειας, το αυξημένο κόστος νοσηλείας, ο παρατεταμένος χρόνος νοσηλείας και η αναποτελεσματική θεραπεία. Σε παρόμοια συμπεράσματα καταλήγουν και οι λοιπές μελέτες που παρουσιάζονται στον πίνακα 1.

Αντιμετώπιση της κατάχρησης των αντιβιοτικών και περιορισμός της διασποράς του λοιμογόνου φορτίου εντός των νοσηλευτικών ιδρυμάτων.

Με δεδομένο την υψηλή μικροβιακή αντίσταση, την αδυναμία εκρίζωσης ανθεκτικών στελεχών, την αυξημένη θνησιμότητα αλλά και την ιδιαίτερα μεγάλη αύξηση του οικονομικού κόστους περίθαλψης και νοσηλείας, η επιστημονική κοινότητα τα τελευταία χρόνια επικεντρώθηκε στην αποτελεσματική αντιμετώπιση του παραπάνω

φαινομένου. Στο πλαίσιο της διαχείρισης της υπάρχουσας κατάστασης, σχεδιάστηκαν σχετικές μελέτες, κατευθυντήριες οδηγίες και πρωτόκολλα με στόχο τον περιορισμό εμφάνισης της.

Σε πολλές μελέτες, διερευνάται η χρήση της προκαλσιτονίνης (Procalcitonin PCT), ως προγνωστικός βιοδείκτης σχετικά με τις βακτηριακές ή μη φλεγμονές. Η κεντρική ιδέα των παραπάνω ερευνών ήταν η αξιολόγηση του συγκεκριμένου βιοδείκτη, μέσω ενός αλγόριθμου λήψης αποφάσεων, ως κριτήριο για την ανάγκη κάλυψης ή όχι του αντίστοιχου ασθενή με το θεραπευτικό σχήμα (αντιβίωση), με απώτερο σκοπό τη μείωση της κατάχρησης των αντιβιοτικών. Το αποτέλεσμα των εν λόγω ερευνών έδειξε ότι πράγματι σε κάποιες μελέτες το τεστ της προκαλσιτονίνης είχε υψηλή συσχέτιση με τη μείωση του κόστους, ωστόσο η γενίκευση του συγκεκριμένου αλγόριθμου λήψης αποφάσεων χρήζει περαιτέρω διερεύνησης για την εξαγωγή ασφαλών συμπερασμάτων, αφού οι παραπάνω μελέτες περιορίζονται σε συγκεκριμένες πληθυσμιακές ομάδες ασθενών, όπως ασθενείς με χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια (Maas et al 2017). Σε συστηματική ανασκόπηση των Westwood et al (2015), γίνεται αναφορά σχετικά με το όφελος της προκαλσιτονίνης ως προγνωστικού δείκτη για την έναρξη ή όχι ενός αντιβιοτικού σχήματος σε βαρέως πάσχοντες ασθενείς της ΜΕΘ. Σε αυτήν την έρευνα επισημαίνεται ότι δεν είναι ξεκάθαρο το όφελος που μπορεί να επιφέρει ο συγκεκριμένος προγνωστικός δείκτης, όσον αφορά την έναρξη ή όχι των αντιβιοτικών, αλλά και την κατάχρηση-αλόγιστη χρήση τους (Westwood et al 2015). Στον αντίποδα, μελέτες όπως αυτές των Kusters et al (2015), επισημαίνουν αντίστοιχα ακριβώς το αντίθετο. Πιο συγκεκριμένα, αμφισβητείται η αποτελεσματικότητα του συγκεκριμένου αλγόριθμου, κυρίως σε βαρέως πάσχοντες ασθενείς της ΜΕΘ (σηπτικούς ασθενείς υπό μηχανικό αερισμό με υψηλά APACHE scores), αλλά και τα οικονομικά οφέλη που μπορεί να προκύψουν από τη χρήση του βιοδείκτη.

Καθότι η κατάχρηση των αντιβιοτικών φαίνεται να συνδέεται με τη διασπορά των ανθεκτικών λοιμογόνων φορτίων, το νοσηλευτικό προσωπικό θα μπορούσε να έχει καθοριστικό ρόλο στον περιορισμό του φαινομένου μέσω της τήρησης πρωτοκόλλων. Αντίστοιχες μελέτες παρουσιάζονται στον Πίνακα 2. Πιο συγκεκριμένα, αναφέρονται οι πηγές, τα πρωτόκολλα, των οποίων η τήρηση στις νοσηλευτικές παρεμβάσεις με τη χρήση των κατάλληλων μέσων, μπορούν να οδηγήσουν στην πραγμάτωση των αναμενόμενων στόχων, σχετικών με την αντιμετώπιση της διασποράς ανθεκτικών στελεχών. Αναλυτικότερα, όπως υποστηρίζεται σε μελέτες, η εφαρμογή πρωτοκόλλων πρόληψης οριζόντιας μετάδοσης και άσηπτης τεχνικής μπορεί να συμβάλλει καθοριστικά στον περιορισμό εμφάνισης ενδονοσοκομειακών λοιμώξεων, και κατά επέκταση στην ανάπτυξη ανθεκτικών στελεχών.

Ενδεικτικά αναφέρονται στον πίνακα 2 ορισμένες από τις νοσηλευτικές πράξεις (επιμέλεια τραυμάτων, ελκών, περιποίηση περιφερικών και κεντρικών καθετήρων), στις οποίες κρίνεται αναγκαία η συμμόρφωση στα παραπάνω νοσηλευτικά πρωτόκολλα. Τα εν λόγω πρωτόκολλα εφαρμόζονται σε όλα τα στάδια της νοσηλείας και έχουν ως κοινό παρονομαστή την ελαχιστοποίηση του κινδύνου επιμόλυνσης και διασποράς. Η τήρηση των πρωτοκόλλων στις παραπάνω νοσηλευτικές διεργασίες προϋποθέτει την εφαρμογή των σχετικών βασικών μέτρων (υγιεινή χεριών και διατήρηση άσηπτου περιβάλλοντος) και τη χρήση του ανάλογου προστατευτικού εξοπλισμού (γάντια, μάσκα κτλ). Επιπρόσθετα, η εκπαίδευση των επαγγελματιών υγείας και η επιτήρηση της συμμόρφωσης αυτών στα πρωτόκολλα, θα μπορούσε να συνεισφέρει θετικά στην επίτευξη του αναμενόμενου στόχου, τη μείωση δηλαδή της διασποράς των μικροβίων.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η ανασκόπηση της βιβλιογραφίας έδειξε ότι η λανθασμένη χρήση των αντιβιοτικών έχει ως αποτέλεσμα τη μείωση της δραστηριότητας τους έναντι των λοιμώξεων (βακτηριακών) και κατ' επέκταση την αύξηση της συχνότητας των λοιμώξεων και της νοσηρότητας, αντίστοιχα. Καθότι η αντοχή των μικροβίων στα αντιβιοτικά δεν αφορά μόνο τους νοσούντες (ενδοноσοκομειακά) αλλά και την κοινότητα, κρίνεται αναγκαία η ορθολογική χρήση των αντιβιοτικών, η οποία με τη σειρά της μπορεί να επιφέρει τόσο βραχυπρόθεσμα όσο και μακροπρόθεσμα οφέλη. Ο άμεσος επωφελούμενος φαίνεται να είναι ο ίδιος ο άνθρωπος, είτε ως υγιής είτε ως ασθενής (ΚΕΕΛΠΝΟ 2011, Νικολακοπούλου 2012, Κωσαντοπούλου 2016). Όπως προκύπτει από την ανασκόπηση, η συνεργατική επίδραση των εμπλεκόμενων φορέων δύναται να αποδώσει επιθυμητά αποτελέσματα σχετικά με τη διαχείριση του φαινομένου της αλόγιστης χρήσης των αντιβιοτικών, το οποίο συνιστά μία απειλή για την παγκόσμια υγεία.

α) Φορείς που συνεργούν στη μείωση της άσκοπης χρήσης των αντιβιοτικών

Σύμφωνα με τα στοιχεία που παραθέτει η Ευρωπαϊκή Επιτροπή Eurobarometer (2016), η κατάσταση της Ελλάδας στις πρώτες θέσεις σχετίζεται με το χαμηλό επίπεδο εκπαίδευσης γύρω από την κατάχρηση των αντιβιοτικών. Επομένως, η κοινότητα (νοσούντες και μη), μέσω της σωστής εκπαίδευσης για την τήρηση κανόνων υγιεινής, μέσω της αλλαγής αντιλήψεων και στάσεων απέναντι στην ορθολογική χρήση των φαρμάκων, αλλά και στην αγορά αντιβιοτικών μόνο κατόπιν σύστασης ειδικού, θα μπορούσε να συμμετάσχει ενεργά στην αντιμετώπιση του προβλήματος (WHO 2017).

Οι επαγγελματίες υγείας, κυρίως το ιατρικό προσωπικό, διαδραματίζουν καθοριστικό ρόλο μέσω της υπερ-

συνταγογράφησης ή ακόμη και της μη ενδεδειγμένης συνταγογράφησης ή μη αποτελεσματικής συνταγογράφησης (Ventola 2015). Σύμφωνα με το Κέντρο Ελέγχου και Πρόληψης Νοσημάτων (CDCP 2013), το 30-50% των περιπτώσεων όπου ουσιαστικά ελέγχθηκε η συνταγογραφούμενη αγωγή, διαπιστώθηκε ανεπάρκεια τόσο στην ένδειξη και επιλογή της κατάλληλης θεραπείας, όσο και στη διάρκεια της φαρμακευτικής αγωγής. Όσον αφορά τις Μονάδες Εντατικής Θεραπείας, ενδεικτικά, οι Luyt et al (2014), αναφέρουν ότι το 30-60% των συνταγογραφούμενων αντιβιοτικών έχουν βρεθεί ότι είναι περιττά, ακατάλληλα ή υποβέλτιστα. Στην Ελλάδα, ανάλογες μελέτες με αντίστοιχο αντικείμενο έρευνας δεν υπάρχουν. Από τα παραπάνω είναι εμφανές, ότι αφενός το ιατρικό προσωπικό ασκεί «αμυντική ιατρική» σε συνάρτηση με το έλλειμμα γνώσεων που προκύπτει, και αφετέρου ίσως να υποκύπτει στις πιέσεις των ασθενών για άμεση φαρμακευτική κάλυψη. Επομένως, οι επαγγελματίες υγείας μέσω της ελεγχόμενης συνταγογράφησης αντιβιοτικών, ακολουθώντας τις κατευθυντήριες οδηγίες, μπορούν να πάρουν λειτουργικές αποφάσεις (Miyakis et al 2011, Βατόπουλος 2016, Raspail et al 2017, Γιαννούχος 2017).

Στους εμπλεκόμενους επαγγελματίες υγείας συμπεριλαμβάνεται εξίσου και το νοσηλευτικό προσωπικό, καθώς μπορεί να συμμετέχει ενεργά στη μείωση του όγκου κατανάλωσης των αντιβιοτικών. Η πρόληψη μετάδοσης των ενδοноσοκομειακών λοιμώξεων μέσω της τήρησης κανόνων αντισηψίας και εφαρμογής πρωτοκόλλων επιτήρησης λοιμώξεων και η εκπαίδευση των ασθενών σχετικά με τους κίνδυνους που ελλοχεύει η αλόγιστη χρήση αντιβιοτικών, προσδιορίζουν την σημαντικότητα των επαγγελματιών υγείας (WHO 2017).

Ακόμη ένας φορέας που φαίνεται να επηρεάζει άμεσα την υπάρχουσα φαρμακευτική πολιτική είναι οι φαρμακοβιομηχανίες (Γιαννούχος 2017), αφού διακυβεύονται μεγάλα οικονομικά συμφέροντα (Δημοπούλου 2007). Καθώς ο περιορισμός της κατανάλωσης αντιβιοτικών είναι άρρηκτα συνδεδεμένος με τη δράση των φαρμακοβιομηχανιών, η παραγωγή νέων δραστικότερων φαρμάκων, η ευρεσιτεχνία νέων αντιβιοτικών και εμβολίων καθίσταται αναγκαία για την προστασία της δημόσιας υγείας. Στο ίδιο πεδίο δράσης ο ΕΟΦ μπορεί συμμετέχει εξίσου ενεργά.

Άλλοι φορείς που συνεργούν στη μείωση της άσκοπης χρήσης των αντιβιοτικών είναι το ΚΕΕΛΠΝΟ, δρώντας μέσω της εφαρμογής προγραμμάτων εκπαίδευσης του κοινού, των ασθενών, των επαγγελματιών υγείας και μέσω συστάσεων ελέγχου και επιτήρησης λοιμώξεων σε όλους τους οργανισμούς σε όλη την επικράτεια.

Τέλος, οι κρατικές υπηρεσίες φαίνεται να είναι οι καθ' ύλην αρμόδιες για τη λήψη αποφάσεων και το σχεδιασμό δράσεων για την αντιμετώπιση του προβλήματος. Μέσω του ελέγχου που δύναται να ασκήσει το κράτος, τόσο στην τιμολογιακή πολιτική των φαρμάκων, στις φαρμακοβιο-

μηχανίες όσο και στους προμηθευτές, μπορεί να συμβάλλει ενεργά στον περιορισμό του φαινομένου. Εξίσου ως σημαντικής αξίας, εκτιμάται η δράση του Υπουργείου Υγείας σε συνεργασία με τον ΕΟΠΥΥ, μέσω της διενέργειας του ηλεκτρονικού ελέγχου της συνταγογράφησης (Δημοπούλου 2007, Γιαννούχος 2017).

β) Προβληματισμοί που ανακύπτουν από αντιπαραθετικές μελέτες

Αναφορές στη διεθνή βιβλιογραφία παραπέμπουν σε πιθανή υπερεκτίμηση κλινικών ερευνών, όσον αφορά σε μελέτες που επικεντρώνονται στην ανθεκτικότητα των λοιμογόνων φορτίων. Αυτές οι αναφορές εστιάζουν κυρίως σε μεθοδολογικές ασάφειες, όπως είναι το συστηματικό σφάλμα/μεροληψία (bias) και ο ερευνητικός σχεδιασμός. Το αποτέλεσμα αυτών των λανθασμένων μεθοδολογικών επιλογών είναι, ότι επηρεάζεται αφενός το αποτέλεσμα της αντίστοιχης έρευνας και αφετέρου είναι πολύ πιθανό η αντίστοιχη ερευνητική ομάδα να οδηγείται σε λανθασμένα συμπεράσματα (Friedman et al 2015).

Είναι ευρέως γνωστό, ότι η παρατεταμένη νοσηλεία σε νοσηλευτικά ιδρύματα αυξάνει τον κίνδυνο δημιουργίας ανθεκτικών στελεχών (Howard et al 2001, Cosgrove et al 2003, Blot et al 2007, Maragakis et al 2008). Το γεγονός ότι σε πολλές κλινικές μελέτες δεν υπολογίζεται ο χρόνος παραμονής των ασθενών πριν την έναρξη της λοίμωξης, οδηγεί σε υπερεκτίμηση της νοσηρότητας της λοιμογόνου δράσης του ανθεκτικού στελέχους. Επιπρόσθετα, οι βαρέως πάσχοντες ασθενείς, όντας αποικισμένοι με πολυανθεκτικά μικρόβια, συνήθως έχουν συνυπάρχουσες παθολογίες, οι οποίες είναι πιθανόν να διαμορφώνουν τόσο τα αποτελέσματα όσο και τα συμπεράσματα σχετικά με την ανθεκτικότητα, αλλά και τη θνησιμότητα, που είναι η φυσική εξέλιξη της υψηλής μικροβιακής αντίστασης (de Kraker et al 2011). Οι Neidel et al (2012), επισημαίνουν σε αναφορές τους το πρόβλημα της ετερογένειας μιας πληθυσμιακής ομάδας βαρέως πασχόντων ασθενών σε Μονάδες Εντατικής Θεραπείας, με αποτέλεσμα τον κίνδυνο εξαγωγής επισφαλών αποτελεσμάτων. Στο πλαίσιο των συνυπαρχουσών παθολογιών, παράλληλα με την υποκείμενη νόσο, οι Thom et al. (2008), αναφέρουν ότι η αδυναμία αντιμετώπισης της υποκείμενης παθολογίας σε βαρέως πάσχοντες ασθενείς επηρεάζει αρνητικά την αποτελεσματικότητα της ενδεδειγμένης θεραπείας με αυξημένα ποσοστά θνησιμότητας.

Η εφαρμογή της εμπειρικής θεραπείας σε αποικισμένους ασθενείς με ανθεκτικά στελέχη, συχνά κρίνεται αναποτελεσματική, αφού η πιθανότητα να συμπίπτει η εμπειρική αντιμετώπιση με την ενδεδειγμένη είναι εξαιρετικά χαμηλή. Οι Rottier et al (2012) υποστηρίζουν ότι η μη ενδεδειγμένη αντιβιοτική κάλυψη μπορεί να επιφέρει αντίθετα κλινικά αποτελέσματα. Πιο συγκεκριμένα, μπορεί να οδηγήσει σε υπερεκτίμηση της νοσηρότητας του συγκεκριμένου λοιμογόνου παράγοντα, αλλά και σε μια λανθασμένη αποτύπωση της μικροβιακής συμπεριφοράς, όσον αφορά το μηχανισμό δράσης του, με αποτέλεσμα τα συμπεράσματα να κρίνονται ως επισφαλή.

Πρόσφατες μελέτες, όπως αυτές του Bayersmann et al (2008) και του De Angelis et al (2010), επικεντρώνονται στο φυσικό χρόνο που χρειάζεται το λοιμογόνο φορτίο να ολοκληρώσει τον κύκλο του (έξαρση – ύφεση). Το γεγονός ότι αυτός ο κύκλος (της έξαρσης και της ύφεσης της λοίμωξης), σε πολλές έρευνες δεν λαμβάνεται υπόψη ως μια χρονικά εξαρτημένη μεταβλητή, μπορεί σύμφωνα με τους παραπάνω ερευνητές να οδηγήσει σε μια πιθανή λανθασμένη εκτίμηση της νοσηρότητας του προς μελέτη ανθεκτικού στελέχους. Λόγω των αυξημένων ιατρονοσηλευτικών αναγκών, οι μέρες νοσηλείας (Length of stay, LOS) φαίνεται να αποτελούν έναν δείκτη εκτίμησης της νοσηρότητας του μικροβιακού φορτίου.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Από τα παραπάνω είναι προφανές ότι η ανάπτυξη μικροβιακής ανθεκτικότητας αποτελεί μια διαρκή απειλή για τη δημόσια υγεία οδηγώντας σε αύξηση της νοσηρότητας και της θνησιμότητας. Η διεπιστημονική συνεργασία των επαγγελματιών υγείας, ο σχεδιασμός αλλά και η εφαρμογή βέλτιστων πρακτικών που αφορούν την πρόληψη αλλά και την αντιμετώπιση του προβλήματος κρίνεται αναγκαία. Η συνεχής αναζήτηση νέων λύσεων σε συνδυασμό με την εφαρμογή επικοινωνιακής στρατηγικής απέναντι σε όλους τους εμπλεκόμενους φορείς θα συντελέσει στην ορθολογική χρήση των αντιβιοτικών και κατά επέκταση στην προάσπιση της δημόσιας υγείας.

Συμβολή των συγγραφέων

Ο ΓΕ συνέβαλε στη συγγραφή του άρθρου, στο σχεδιασμό της μελέτης, στην ανάλυση δεδομένων, και στην ερμηνεία των αποτελεσμάτων, η ΙΒ συνέβαλε στη σύλληψη, συγγραφή και σχεδιασμό της μελέτης, συλλογή δεδομένων, ερμηνεία αποτελεσμάτων.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Banerjee T., Bhattacharjee A., Upadhyay S., Mishra S., Tiwari K., Anupurba S., Sen M.R., Basu S. & Kumar A. (2016). Long-term outbreak of *Klebsiella pneumoniae* & third generation cephalosporin use in a neonatal intensive care unit in north India. *Indian Journal of Medical Research* 144(4):622-629.
- Bartlett G., Gilbert N. & Spellberg B. (2013). Seven ways to preserve the miracle of antibiotics. *Clinical Infectious Diseases* 56(10):1445-1450.
- Beyersmann J., Wolkewitz M. & Schumacher M. (2008). The impact of time- dependent bias in proportional hazards modelling. *Statistical Medicine* 27:6439-6454.
- Blot S., Depuydt P., Vandewoude K. & De Bacquer D. (2007). Measuring the impact of multidrug resistance in nosocomial infection. *Current Opinion on Infectious Diseases* 20:391-396.
- Center for Disease Control (CDC) (2003). Guidelines for Environmental Infection Control in Health-Care Facilities. Recommendations of CDC and the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee (HICPAC). *MMWR* 52: RR10, 1-42.
- Center for Disease Control (CDC) (2006). Management of Multidrug-Resistant Organisms in Healthcare Settings. Accessed June 2018 <http://www.cdc.gov>.
- Centers for Disease Control and Prevention, Office of Infectious Disease Antibiotic resistance threats in the United States (2013). Available at: <http://www.cdc.gov/drugresistance/threat-report-2013>. Accessed June 2018.
- Claeys K., Zasowski E., Trinh T., Lagnf A., Davis S. & Rybak M. (2018). Antimicrobial Stewardship Opportunities in Critically Ill Patients with Gram-Negative Lower Respiratory Tract Infections: A Multicenter Cross-Sectional Analysis. *Infectious Disease Therapy* 7:135-146.
- Cosgrove S.E. & Carmeli Y. (2003). The impact of antimicrobial resistance on health and economic outcomes. *Clinical Infectious Diseases* 36: 1433-1437.
- De Angelis G., Murthy A., Beyersmann J. & Harbarth S. (2010). Estimating the impact of healthcare-associated infections on length of stay and costs. *Clinical Microbiological Infection* 16: 1729-1735.
- de Kraker M.E., Wolkewitz M., Davey P.G., Koller W., Berger J., Nagler J., Icket C., Kalenic S., Horvatic J., Seifert H., Kaasch A., Paniara O., Argyropoulou A., Bompola M., Smyth E., Skally M., Raglio A., Dumpis U., Melbarde Kelmere A., Borg M., Xuereb D., Ghita M.C., Noble M., Kolman J., Grabljevec S., Turner D., Lansbury L. & Grundmann H. (2011). Burden of antimicrobial resistance in European hospitals: excess mortality and length of hospital stay associated with bloodstream infections due to *Escherichia coli* resistant to third-generation cephalosporins. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 66:398-407.
- European Center for Disease Control (ECDC) (2016). Ανθεκτικά μικρόβια στην Ελλάδα λόγω κατάχρησης αντιβιοτικών. Eurobarometer Special 445, Antimicrobial Resistance.
- Falagas M.E., Kasiakou S.K. & Saravolatz L.D. (2005). Colistin: the revival of polymyxins for the management of multidrug-resistant Gram-negative bacterial infections. *Clinical Infectious Diseases* 40:1333-41.
- Founou R.C., Founou L.L. & Essack S.Y. (2017). Clinical and economic impact of antibiotic resistance in developing countries: A systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE* 12(12):e0189621.
- Friedman N.D., Temkin E. & Carmeli Y. (2016). The negative impact of antibiotic resistance. *Clinical Microbiology and Infection* 22(5):416-422.
- Girmeria C., Rossolini G., Piciocchi A., Bertaina A., Pisapia G. & Pastore D., (2015). Infections by carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in SCT recipients: a nationwide retrospective survey from Italy. *Bone Marrow Transplantation* 50:282-8.
- Gonzalez-Villoria A.M. & Valverde-Garduno V. (2016). Antibiotic-Resistant *Acinetobacter baumannii* Increasing Success Remains a Challenge as a Nosocomial Pathogen. *Journal of Pathogens e-pub* 7318075.
- Gulen T.A., Guner R., Celikbilek N., Keske S. & Tasyaran M. (2015). Clinical importance and cost of bacteremia caused by nosocomial multi drug resistant *acinetobacter baumannii*. *International Journal of Infectious Diseases* 38:32-35.
- Holmes N.E., Turnidge J.D., Munckhof W.J., Robinson J.O., Korman T.M. & O'Sullivan M. (2011). Antibiotic choice may not explain poorer outcomes in patients with *Staphylococcus aureus* bacteremia and high vancomycin minimum inhibitory concentrations. *Journal of Infectious Diseases* 204:340-7.
- Howard D., Cordell R., McGowan J.E., Packard R.M., Scott R.D. 2nd, Solomon S.L. for the workshop group (2001). Measuring the economic costs of antimicrobial resistance in hospital settings: summary of the Centers for Disease Control and Prevention—Emory workshop. *Clinical Infectious Diseases* 33:1573-1578.
- Ingram P. & Murdoch M.F. (2009). Aseptic non-touch technique in intravenous therapy. *Nursing Standard* 24(8):49-57.
- Johnson P.D.R., Ballard S.A., Grabsch E.A., Stinear T.P., Seemann T., Young H. (2010). A sustained hospital outbreak of vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* bacteremia due to emergence of vanB E. faecium sequence type 203. *Journal of Infectious Diseases* 202:1278-86.
- Jim O'Neill. (2016). Tackling Drug-Resistant Infections Globally - Final Report and Recommendations. Review of Antimicrobial Resistance, HM Government.
- Kontopidou F., Giamarellou H., Katerelos P., Maragos A., Kioumis I., Trikka-Graphakos E., Valakis C. & Maltezou H.C. (2014). Infections caused by carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* among patients in intensive care units in Greece: a multi-centre study on clinical outcome and therapeutic options. *Clinical Microbiology and Infection* 20(2):117-123.
- Kip M.M., Kusters R., IJzerman M.J. & Steuten L.M. (2015). A PCT algorithm for discontinuation of antibiotic therapy is a cost-effective way to reduce antibiotic exposure in adult intensive care patients with sepsis. *Journal of Medical Economy* 18(11):944-53.
- Lautenbach E., Baldus Patel J., Bilker W.B., Edelstein P.H. & Fishman N.O. (2001). Extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*: risk factors for infection and impact of resistance on outcomes. *Clinical Infectious Diseases* 32:1162-71.
- Lemos E.V., de la Hoz F.P., Alvis N., Einarson T.R., Quevedo E., Castaneda C., Leon Y., Amado C., Canon O. & Kawai K. (2014). Impact of carbapenem resistance on clinical and economic outcomes among patients with *Acinetobacter baumannii* infection in Colombia. *Clinical Microbiology Infections* 20:174-180.
- Luyt C.E., Bréchet N., Trouillet J.L. & Chastre J. (2014). Antibiotic stewardship in the intensive care unit. *Critical Care* 18(5):480.
- Maas van der M.E., Mantjes G. & Steuten L.M. (2017). Procalcitonin Biomarker Algorithm Reduces Antibiotic Prescriptions, Duration of Therapy, and Costs in Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Comparison in the Netherlands, Germany, and the United Kingdom. *OMICS* 21(4):232-243.
- Maragakis L.L., Perencevich E.N. & Cosgrove S.E. (2008). Clinical and economic burden of antimicrobial resistance. *Expert Review of Antimicrobial Infectious Therapy* 6:751-763.
- McKibben L., Horan T., Tokars J.I., Fowler G., Cardo D.M., Pearson M.L., Brennan P.J. for the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee (2005). Guidance on public reporting of healthcare-associated infections: recommendations of the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee. *American Journal of Infection Control* 33(4): 217-226.
- Melzer M. & Petersen I. (2007). Mortality following bacteraemic infection caused by extended spectrum β -lactamase (ESBL) producing *E. coli* compared to non-ESBL producing *E. coli*. *Journal of Infection*

- 55:254–9.
- Michalopoulos A.S., Tsiodras S., Rellos K., Mentzelopoulos S. & Falagas M.E. (2005). Colistin treatment in patients with ICU-acquired infections caused by multiresistant Gram-negative bacteria: the renaissance of an old antibiotic. *Clinical Microbiology Infection* 11:115–21.
- Miyakis S., Pefanis A. & Tsakris A. (2011). The Challenges of Antimicrobial Drug Resistance in Greece. *Clinical Infectious Diseases* 53(2):177–184.
- Neidell M.J., Cohen B., Furuya Y., Hill J., Jeon C.Y., Glied S. & Larson E.L. (2012). Costs of healthcare- and community-associated infections with antimicrobial-resistant versus antimicrobial-susceptible organisms. *Clinical Infectious Diseases* 55: 807–815.
- OECD: Health at a Glance: Europe 2016: State of Health in the EU, 2016
- Piddock L. (2012). The crisis of no new antibiotics—what is the way forward? *Lancet Infectious Diseases* 12(3):249–253.
- Pratt R.J., Pellowe C.M., Wilson J.A., Loveday H.P., Harper P.J., Jones S.R., McDougall C. & Wilcox M.H. (2007). epic2: National evidence-based guidelines for preventing healthcare-associated infections in NHS hospitals in England. *Journal of Hospital Infections* 65(1):S1–64.
- Preston R.M. (2005). Aseptic technique: evidence-based approach for patient safety. *British Journal of Nursing* 14(10):540–542.
- Protic D., Pejovic A., Andjelkovic D., Djukanovic N., Savic D., Piperac P., Markovic Denic L., Zdravkovic M. & Todorovic Z. (2016). Nosocomial Infections Caused by *Acinetobacter baumannii*: Are We Losing the Battle? *Surgical Infections* 17(2):236–242.
- Rottier W.C., Ammerlaan H.S.M. & Bonten M.J.M. (2012). Effects of confounders and intermediates on the association of bacteraemia caused by extended-spectrum β -lactamase-producing Enterobacteriaceae and patient outcome: a meta-analysis. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 67:1311–20.
- Stronach K. (2009). Aseptic non-touch technique. *Australian Nursing Journal* 16(11):51.
- Thom K.A., Shardell M.D., Osih R.B., Schweitzer M.L., Furuno J.P., Perencevich E.N., McGregor J.C. & Harris A.D. (2008). Controlling for severity of illness in outcome studies involving infectious diseases: impact of measurement at different time points. *Infection Control Hospital Epidemiology* 29:1048–1053.
- Ventola C. (2015). The Antibiotic Resistance Crisis Part 1: Causes and Threats. *Pharmacy and Therapeutics* 40(4):277–283.
- Wagenlehner F.M.E., van Oostrum E., Tenke P., Tandogdu Z., ek M., Grabe M., Wullit B., Pickard R., Naber K.G., Pilatz A., Weidner W., Bjerklund-Johansen T.E. for the GPIU Investigators. (2013). Infective complications after prostate biopsy: outcome of the Global Prevalence Study of Infections in Urology (GPIU) 2010 and 2011, a prospective multinational multicentre prostate biopsy study. *European Urology* 63:521–527.
- WHO Fact sheet Updated November 2017
- Westwood M., Ramaekers B., Whiting P., Tomini F., Joore M., Armstrong N., Ryder S., Stirk L., Severens J. & Kleijn J. (2015). Procalcitonin testing to guide antibiotic therapy for the treatment of sepsis in intensive care settings and for suspected bacterial infection in emergency department settings: a systematic review and cost-effectiveness analysis. *Health Technology Assessment* 19(96):1–236.
- Williamson D.A., Barrett L.K., Rogers B.A., Freeman J.T., Hadway P., Paterson D.L. (2013). Infectious complications following transrectal ultrasound-guided prostate biopsy: new challenges in the era of multidrug-resistant *Escherichia coli*. *Clinical Infectious Diseases* 57:267–74.
- Βατόπουλος Α. (2016) Η μικροβιακή αντοχή στα αντιβιοτικά. Ένα σημαντικό άγνωστο πρόβλημα της δημόσιας υγείας Εθνική Σχολή Δημόσιας Υγείας
- Γιαννούκος Θ. (2017). Συγκριτική ανάλυση της φαρμακευτικής δαπάνης στην Ελλάδα και στις χώρες της Ευρωζώνης την περίοδο 2005–2016.
- Δημοπούλου Ε., Λογοθέτη Σ. & Ρέβη Ε.Ε. (2007). Η φαρμακοβιομηχανία και ο ρόλος της στον τομέα της υγείας. ΤΕΙ Καλαμάτας, Καλαμάτα.
- Κέντρο Ελέγχου και Πρόληψης Νοσημάτων (ΚΕ.ΕΛ.Π.ΝΟ.): Ευρωπαϊκή Ημέρα Ορθολογικής Χρήσης Αντιβιοτικών 2011
- Κέντρο Ελέγχου και Πρόληψης Νοσημάτων (ΚΕ.ΕΛ.Π.ΝΟ.) 2009, Ποιος είναι ο σωστός τρόπος της εφαρμογής του αλκοολούχου αντισηπτικού, ΚΕ.ΕΛ.Π.ΝΟ., viewed 09 May 2018
- Κέντρο Ελέγχου και Πρόληψης Νοσημάτων (ΚΕ.ΕΛ.Π.ΝΟ.) 2009, Τα πέντε βήματα για την υγιεινή των χεριών, ΚΕ.ΕΛ.Π.ΝΟ., viewed 09 May 2018
- Κωσαντοπούλου Α. (2016). Συστηματική μελέτη και διερεύνηση της χρήσης και κατάχρησης των αντιβιοτικών σκευασμάτων στη δημόσια υγεία. Πανεπιστήμιο Πατρών, ΠΜΣ Ιατρική Χημεία. Πάτρα.
- Νικολακοπούλου Β. (2012). Η αγορά φαρμάκων στην Ελλάδα και η φαρμακευτική Δαπάνη. Πανεπιστήμιο Πειραιά, Τμήμα Οικονομικών Επιστημών. Πειραιάς

Σχήμα 1. Διάγραμμα ροής της διαδικασίας επιλογής των ασθενών

Πίνακας 1
Αναφορές σχετικά με την ανθεκτικότητα των μικροβίων σε αντιμικροβιακά φάρμακα και οι συνέπειες που προέκυψαν από την αντιμετώπιση τους

Συγγραφείς	Πολυανθεκτικό Λοιμογόνο αίτιο	Αξιολόγηση 1ης αντιμετώπισης (εμπειρική θεραπεία)	Παρεμβάσεις	Προβληματισμοί που προέκυψαν
Claeys et al. 2018	Πολυανθεκτικό <i>Acinetobacter baumannii</i>	Εμπειρική αντιμετώπιση ελλείπει αποτελεσμάτων των καλλιέργειών και έλεγχος ευαισθησίας (χρονοεξαρτώμενοι παράμετροι)	Τροποποίηση των κατευθυντήριων οδηγιών, αντιμετώπιση με συνδυασμό αντιμικροβιακών φαρμάκων	Αυξημένος κίνδυνος τοξικότητας Αυξημένη θνησιμότητα Αυξημένες ανάγκες νοσηλευτικής επιμέλειας Αυξημένο κόστος νοσηλείας Δημιουργία ανθεκτικών στελεχών
Protic et al. 2016	Πολυανθεκτική λοίμωξη αναπνευστικού (Πνευμονία) Εμπειρική αντιμετώπιση με Κεφαλοσπορίνες Μετρονιδαζόλη Καρβαπενέμες	Ανεπαρκής θεραπεία Καθυστέρηση ενδεδειγμένης/ στοχευμένης θεραπείας	Τροποποίηση κατευθυντήριων οδηγιών. Έναρξη ενδεδειγμένης θεραπείας με κολιστίνη και τιγκεκυκλίνη όπου η εμπειρική αντιμετώπιση τελικώς ήταν και η ενδεδειγμένη στο 20% και 12% των ασθενών στο σύνολο τους.	Αύξηση της θνησιμότητας Παρατεταμένη νοσηλεία Αύξηση αναγκών νοσηλευτικής επιμέλειας Αύξηση κόστους νοσηλείας Συνολική οικονομική επιβάρυνση
Banerjee et al. 2016	ESBL <i>Klebsiella pneumoniae</i> σε μονάδα εντατικής νοσηλείας εμπειρική αντιμετώπιση με κεφαλοσπορίνη 3ης γενιάς.	Ανεπαρκής θεραπεία Καθυστέρηση ενδεδειγμένης θεραπείας	Εφαρμογή μικροβιακού ελέγχου, αντιβιογράμμα γενετική αποτύπωση	Δημιουργία ανθεκτικών στελεχών ESBL
Girmentia et al. 2015	Εξάπλωση κλειψέλα σε ΜΕΘ ανθεκτική σε καρβαπενέμη	Έλλειψη αποτελεσματικής θεραπείας	Ανάγκη για πιθανή αναστολή λειτουργίας της ΜΕΘ. Επιτακτική η γενική απολύμανση της ΜΕΘ	Διαταραχή εύρυθμης λειτουργίας του νοσηλευτικού ιδρύματος. Περιορισμός των διαδικασιών.
Gulen et al. 2015	<i>Acinetobacter baumannii</i> ανθεκτικό σε κεφαλοσπορίνες, αμινογλυκοσίδες πολυμυξίνη Εμπειρική θεραπεία με κινολόνη μετρονιδαζόλη	Ανεπαρκής θεραπεία Καθυστέρηση ενδεδειγμένης θεραπείας	Τροποποίηση κατευθυντήριων οδηγιών Έναρξη στοχευμένης θεραπείας και αντιμετώπιση με κολιστίνη και τιγκεκυκλίνη	Αύξηση της θνησιμότητας Αύξηση της τοξικότητας Αύξηση ανάγκης νοσηλευτικής επιμέλειας Αυξημένο κόστος νοσηλείας
Kontopidou et al. 2014	Πολυανθεκτική κλειψέλα ανθεκτική σε καρβαπενέμη	Έλλειψη αποτελεσματικής θεραπείας Πολύ περιορισμένες θεραπευτικές επιλογές	Αντιμετώπιση με συνδυασμό αντιβιοτικών σχημάτων	Αναποτελεσματική θεραπεία Αύξηση τοξικότητας Αύξηση θνησιμότητας Αύξηση ανάγκης νοσηλευτικής επιμέλειας Παρατεταμένη νοσηλεία Αύξηση του κόστους νοσηλείας

Lemos et al.2014	Acinetobacter baumannii ανθεκτικό στη καρβαπενέμη	Ανεπαρκής θεραπεία/ Αναποτελεσματική πρώτη αντιμετώπιση Καθυστέρηση ενδεδειγμένης θεραπείας	Τροποποίηση κατευθυντήριων οδηγιών : αντιμετώπιση με κολιστίνη και τιγκεκυκλίνη	Αύξηση του κόστους ανάλογο με τον Acinetobacter baumannii ευαίσθητο στη καρβαπενέμη Παρατεταμένη νοσηλεία Αυξημένες ανάγκες νοσηλευτικής επιμέλειας
Williamson et al. 2013	Αποτυχία προληπτικής αγωγής αντιμετώπισης της μόλυνσης από E. coli με φθοριοκινολόνη μετά από βιοψία προστάτη	Πρόσθετες επιμολύνσεις	Τροποποίηση κατευθυντήριων οδηγιών με φασφομυκίνη καρβαπενέμη η αμικασίνη ως προφύλαξη πριν τη βιοψία προστάτη	Αυξημένες ανάγκες αντιβιοτικών ευρέως φάσματος για όλους τους ασθενείς. Αύξηση των νοσηλείων Αύξηση των αναγκών νοσηλευτικής επιμέλειας Οικονομική επιβάρυνση.
Wagelehner et al. 2013	Piperacillin/ tazobactam ως αντιμετώπιση Ουδετεροπενικής σηψαιμίας με λοιμογόνο αίτιο τον MSSA	Υπερβολικά ευρύ θεραπευτικό φάσμα	Εφαρμογή μικροβιακού ελέγχου με στόχο την αποκλιμάκωση σε Piperacillin/tazobactam	Αύξηση του κόστους αντίστοιχα με το κόστος αντιμετώπισης πολυανθεκτικών στελεχών (Multi drug resistance MDR).
Rottier et al. 2012 Lauterbach et al. 2011 Melzer et al. 2007	ESBL Escherichia coli bacteraemia. Εμπειρική αντιμετώπιση με κεφτριαξόνη	Ανεπαρκής θεραπεία/ καθυστέρηση στοχευμένης θεραπείας	Τροποποίηση κατευθυντήριων οδηγιών, θεραπεία με Καρβαπενέμη Εφαρμογή ταχείας διάγνωσης (αντιβιογράμμα)	Αυξημένες ανάγκες αντιβιοτικών ευρέως φάσματος για όλους τους ασθενείς. Αύξηση των αναγκών νοσηλευτικής επιμέλειας. Αύξηση των νοσηλείων οικονομικό κόστος
Johnson et al. 2012	Διασπορά εντερόκοκκου ανθεκτικό στη βανκομυκίνη σε ΜΕΘ	Πρόσθετες επιμολύνσεις	Απομόνωση των ασθενών, στοχοθετημένα μέτρα ελέγχου των λοιμώξεων για να αποτραπεί περαιτέρω αποικισμός και έλεγχος διασποράς	Αυξημένο κόστος, χρήση των νοσοκομειακών πόρων όπως κλίνες, θάλαμοι απομόνωσης, αναλώσιμο υλικό. Αρνητική στάση των ασθενών που σχετίζονται με την απομόνωση
Holms et al. 2011	Αντιμετώπιση του Methicillin-sensitive Staphylococcus aureus (MSSA) με Βανκομυκίνη	Μειωμένη αποτελεσματικότητα	Εφαρμογή μικροβιακού ελέγχου με στόχο τη μείωση της χρήσης Βανκομυκίνης	Αύξηση του κόστους αντίστοιχα με το κόστος αντιμετώπισης του MRSA.
Michalopoulos AS et al. 2005	Acinetobacter baumani ανθεκτικό στη καρβαπενέμη	Λιγότερο αποτελεσματικές οι λοιπές επιλογές Αύξημένος κίνδυνος τοξικότητας	Αντιμετώπιση με Πολυμυξίνες	Μειωμένη δραστηριότητα- αποτελεσματικότητα και αύξηση της τοξικότητας.
Falagas ME et al. 2005	Acinetobacter baumannii ανθεκτικό στη κολιστίνη	Περιορισμένες θεραπευτικές επιλογές με λοιπά σχήματα ή χωρίς άλλες επιλογές με λοιπά σχήματα αντιβίωσης	Αντιμετώπιση με συνδυασμό αντιβιοτικών σχημάτων, με δεδομένο ότι ένα μόνο σχήμα κρίνεται αναποτελεσματικό	Αναποτελεσματική θεραπεία. Αυξημένο κόστος νοσηλείας. Αυξημένος ο κίνδυνος τοξικότητας. Αύξηση των αναγκών νοσηλευτικής επιμέλειας

Πίνακας 2
Νοσηλευτικά πρωτόκολλα αντιμετώπισης της διασποράς των παθογόνων μικροοργανισμών

Συγγραφείς	Πρωτόκολλα	Νοσηλευτική διαδικασία	Μέσα εφαρμογής	Στόχοι/ Αναμενόμενα αποτελέσματα
ΚΕΕΛΠΝΟ 2009 CDC 2003 CDC 2006 McKibben et al. 2005	1. Πρόληψης οριζόντιας μετάδοσης	1. Βασική νοσηλευτική φροντίδα (προεγχειρητική- διεγχειρητική-μετεγχειρητική) 2. Ειδικές νοσηλευτικές διεργασίες (επιμέλεια βαρέως πάσχοντα όπως διενέργεια βροχοαναρρόφησης, περιποίηση ΚΦΚ)	1α. Ειδικά μέτρα-Βασικές προφυλάξεις 1β. Υγιεινή χεριών (χρήση προστατευτικού εξοπλισμού, γαντιών, μάσκας) 1γ. Διατήρηση άσηπτου περιβάλλοντος (επιφάνειες, κλίνη, υλικοτεχνικός εξοπλισμός) 1δ. Απομόνωση ασθενών αποικισμένων με ανθεκτικά στελέχη (cohorting) 2. Άλλα μέτρα 2α. Εκπαίδευση του προσωπικού 2β. Επιτήρηση εφαρμογής των πρωτοκόλλων (audit)	1. Ελαχιστοποίηση του κινδύνου επιμόλυνσης κατά την διενέργεια νοσηλευτικών πράξεων 2. Απομάκρυνση παθογόνων μικροοργανισμών από πιθανές εστίες λοίμωξης 3. Περιορισμός μετάδοσης λοιμώξεων 4. Περιορισμός λήψης αντιβιοτικών
Ingram et al. 2009 Stronach et al. 2009 Pratt et al. 2007 Preston et al. 2005	2. Άσηπτης Τεχνικής	3. Τοποθέτηση και περιποίηση ΠΦΚ 4. Προετοιμασία και χορήγηση νοσηλείας (iv, im, sc)		

Antibiotics overuse and development of antimicrobial resistance

George Elesnitsalis¹, Ioanna Vekili²

1. RN, MSc, PhD, Intensive Care Unit, Papageorgiou General Hospital of Thessaloniki, Greece

2. RN, MSc, MBA(c), Intensive Care Unit, G.Genimatas General Hospital of Thessaloniki, Greece

ABSTRACT

Introduction: The increase in the consumption of antibiotics is becoming a significant problem of recent years in Greece. This study focuses in the necessity of antimicrobial stewardship programs in order to reduce antibiotics misuse.

The purpose of this study was to investigate the excessive antibiotics use and the development of antimicrobial resistance, while spotting measures of antibiotic misuse reduction through the implementation of various protocols by health professionals.

Method: A systematic literature review of research articles was performed, using the electronic database Pubmed and search engine Google Scholar. The inclusion criteria were English language, the research methodology, the specific time that the study was conducted (2007-2017). Five hundred and forty-two articles were found and finally 36 research studies were included in the present systematic review covering all of the inclusion criteria.

Results: Mortality in patients with resistant infectious loads is twice as high as patients infected with non-resistant microorganisms. Prolonged hospitalization increases the risk of developing antibiotic resistance. Applying empirical therapy is often ineffective on colonized patients with multidrug resistant bacteria.

Conclusion: The development of antimicrobial resistance seems to be a constant threat for public health, leading to morbidity and mortality increase. Designing and implementing new and better practices is the most effective way for combating the problem. Continuous search for new solutions, combined with communication strategies between all stakeholders could contribute to a proper use of antibiotics, in order to promote and protect public health.

Key-words: antibiotics overuse, antimicrobial resistance, economic consequences, guidelines, hospital acquired infection (HAI), prevention

Corresponding author:
George Elesnitsalis,
e-mail: ikon3369@yahoo.com

Submission date: 13.9.2018
Publication date: July 2019

Citation as: Elesnitsalis G. & Vekili I. (2019). Antibiotics overuse and development of antimicrobial resistance. Hellenic Journal of Nursing Science 12(3): 31-43, DOI: <https://doi.org/10.24283/hjns.2019.3.4>