

# Η μικροβιακή αντοχή στα αντιβιοτικά. Ένα σημαντικό άγνωστο πρόβλημα της δημόσιας υγείας

Αλκιβιάδης Βατόπουλος

*Καθηγητής Μικροβιολογίας,  
Εθνική Σχολή Δημόσιας Υγείας*



α προσπαθήσω με απλά λόγια να εξηγήσω ορισμένες δύσκολες επιστημονικές έννοιες. Γνωρίζω ότι είναι δύσκολο να συμβιβαστεί η απλότητα με την επιστημονική ορθότητα. Το θετικό όμως είναι ότι όταν απευθύνεσαι στο ευρύ κοινό είναι σίγουρο ότι αυτό έρχεται στην ομιλία, διότι πραγματικά ενδιαφέρεται για το αντικείμενο της διάλεξης, ενώ οι ειδικοί μπορεί να έρχονται από συνήθεια.

Το θέμα μου είναι: «Η μικροβιακή αντοχή στα αντιβιοτικά. Ένα σημαντικό άγνωστο πρόβλημα της δημόσιας υγείας». Το θεωρώ άγνωστο, διότι, παρόλο που θεωρείται ένα από τα πλέον σημαντικά προβλήματα της δημόσιας υγείας, δεν έχει λάβει την αντίστοιχη δημοσιότητα. Ίσως διότι δεν φαίνεται τόσο εντυπωσιακό όπως το SARS ή το AIDS, ίσως διότι είναι αρκετά πολύπλοκο για να γίνει κατανοητό.

Ας δώσουμε κάποιους ορισμούς για να μπει το θέμα σε μια σωστή βάση. Καταρχήν τα αντιβιοτικά είναι ουσίες που καταστρέφουν το μικρόβιο χωρίς να βλάπτουν τον ξενιστή, τον άνθρωπο. Τα αντιβιοτικά είναι είτε φυσικές ουσίες, παράγονται δηλαδή στη φύση συνήθως από μικροοργανισμούς ή είναι συνθετικές ουσίες, που έχουν παρασκευαστεί στο εργαστήριο. Για να θεωρηθεί ένα αντιβιοτικό κλινικά δραστικό και συνεπώς χρήσιμο στην ιατρική, θα πρέπει η καταστροφή ή καλύτερα η αναστολή ανάπτυξης του μικροοργανισμού να επιτυγχάνεται σε συγκεντρώσεις του αντιβιοτικού αντίστοιχες με τις συγκεντρώσεις που πετυχαίνουμε στον ανθρώπινο οργανισμό.

Υπάρχουν πολλές ομάδες αντιβιοτικών (Πίν. 1). Κάθε ομάδα αντιβιοτικών δρά με συγκεκριμένο τρόπο σε συγκεκριμένο στόχο μέσα στο μικροβιακό κύτταρο (Πίν. 2). Επίσης κάθε ομάδα αντιβιοτικών ή καλύτερα κάθε αντιβιοτικό διαθέτει συγκεκριμένη φαρμακοκινητική, που περιγράφει τα τμήματα του

### ΠΙΝΑΚΑΣ 1

*Κυριότερες ομάδες αντιβιοτικών*

#### ΟΜΑΔΕΣ ΑΝΤΙΒΙΟΤΙΚΩΝ

##### β-λακτάμες

Πενικιλίνες  
Κεφαλοσπορίνες  
“Παλιότερες”  
Αντισταφυλοκοκκικές  
Αντιψευδομοναδικές

##### Αμινογλυκοσίδες

Γενταμικίνη  
Τομπραμικίνη  
Αμικασίνη  
Νετελμικίνη  
Στρεπτομικίνη

##### Μακρολίδες

Παλιότερες  
Νεώτερες  
Κετολίδες  
Κιπροφλοξασίνη

##### Κινολόνες

Παλιότερες  
Νεώτερες (φθοριο-)  
Νορφλοξασίνη

##### Άλλες Ομάδες

Τριμεθοπρίμη  
Τετρακυκλίνες  
Χλωραμφαινικόλη

##### Γλυκοπεπτιδία

Βανκομικίνη  
Τείχοπλανίνη

ανθρώπινου σώματος στα οποία εισέρχεται και τις συγκεντρώσεις που πετυχαίνει σε αυτά. Επίσης κάθε ομάδα αντιβιοτικών ή καλύτερα κάθε αντιβιοτικό έχει συγκεκριμένο φάσμα, δηλαδή καταστρέφει συγκεκριμένες ομάδες μικροοργανισμών. Έτσι η πενικιλίνη αναστέλλει τον στρεπτόκοκκο όχι όμως το *E coli*, ενώ η αμπικιλλίνη αναστέλλει το *E coli* όχι όμως την ψευδομονάδα.

## ΠΙΝΑΚΑΣ 2

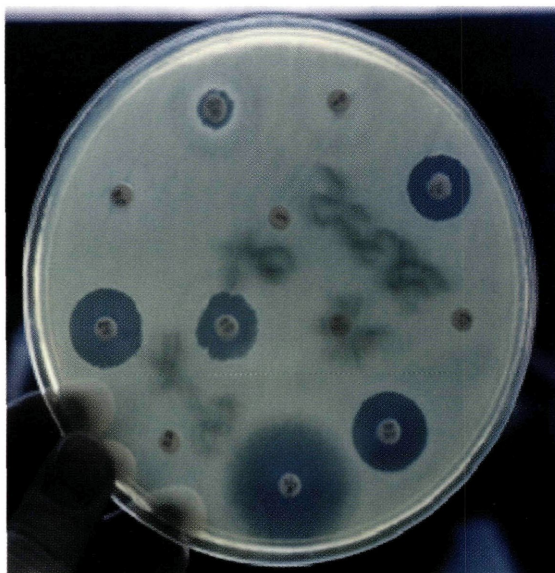
### Μηχανισμοί δράσης αντιβιοτικών

| Μηχανισμός                              | Ομάδα Αντιβιοτικών   |
|---|--|
| Αναστολή σύνθεσης κυτταρικού τοιχώματος | B-λακταμικά<br>Γλυκοπεπίδια                                      |
| Αναστολή πρωτεϊνοσύνθεσης               | Αμινογλυκοσίδες<br>Μακρολίδες, Τετρακυκλίνες,<br>Χλωραμφαινικόλη |
| Αντιμεταβολίτες                         | Σουλφοναμίδες, Τριμεθοπρίμη                                      |
| Αναστολείς DNA γυράσης - τοποϊσομεράσης | Κινολόνες  |

Η δραστικότητα των αντιβιοτικών κατά του μικροβίου που απομονώθηκε από κάποιον ασθενή ελέγχεται με μια εργαστηριακή, μικροβιολογική, τεχνική, το αντιβιογράμμα (σχήμα 1). Σε κάθε μικροοργανισμό ελέγχουμε προφανώς μόνο τα αντιβιοτικά που περιλαμβάνονται στο φάσμα του.

Μικροβιακή αντοχή καλείται η κατάσταση όπου ο μικροοργανισμός εμφανίζεται ανθεκτικός σε κάποιο ή κάποια αντιβιοτικά του φάσματός του.

Η κατάσταση αυτή οφείλεται σε αλλαγές στο γενετικό υλικό του μικροοργανισμού που είναι είτε μεταλλαγές σε κάποιο ή κάποια γονίδια ή, συνθέστερα, σε εμπλουτισμό με το νέο(α) γονίδιο(α) (πίν. 3) μέσω της «μόλυνσης» του μικροοργανισμού με πλασμίδια (σχήμα 2), μεταθετά στοιχεία (σχήμα 3), ινεργόνια (σχήμα 4), φάγους (σχήμα 5) και άλλων.



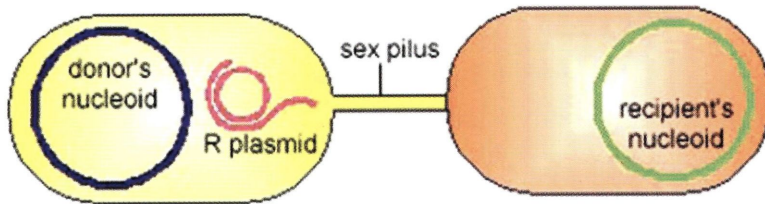
Σχήμα 1: Το αντιβιογράμμα

### ΠΙΝΑΚΑΣ 3

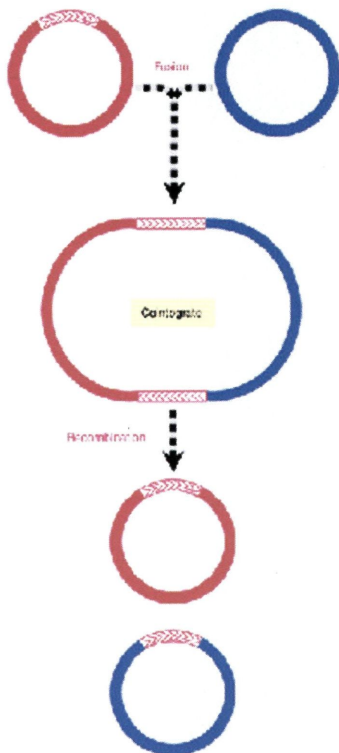
*Είδη πρόσθετου γενετικού υλικού στο βακτηριακό κύτταρο*

#### ΟΜΑΔΕΣ ΑΝΤΙΒΙΟΤΙΚΩΝ

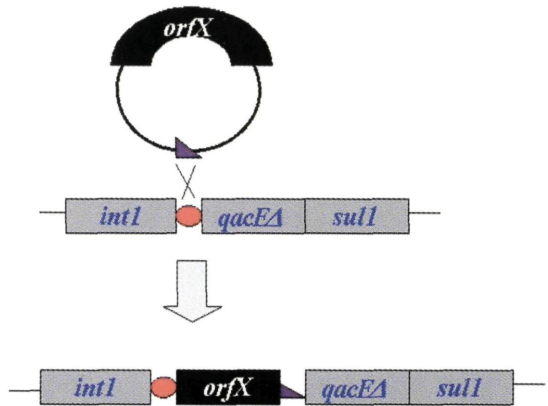
| Είδος Γενετικού Υλικού      | Περιγραφή   |
|-----------------------------|---|
| Πλασμίδιο (σχήμα 1)         | Κυκλικό τμήμα DNA, μέσα στο μικροβιακό κύτταρο. Υπάρχει αυτόνομα από το «χρωμόσωμα» του μικρο-οργανισμού και έχει τη δυνατότητα να μεταφέρεται από κύτταρο σε κύτταρο |
| Μεταθετό Στοιχείο (σχήμα 2) | Τμήμα μορίου DNA (χρωμοσώματος ή πλασμιδίου) που έχει την ικανότητα να μετακινείται από μόριο σε μόριο  |
| Ιντεγρόνιο (σχήμα 3)        | Τμήμα μεταθετού στοιχείου στο οποίο μπορούν και ενσωματώνονται γονίδια  |
| Φάγος (σχήμα 4)             | Ιός που μολύνει βακτηριακά κύτταρα  |



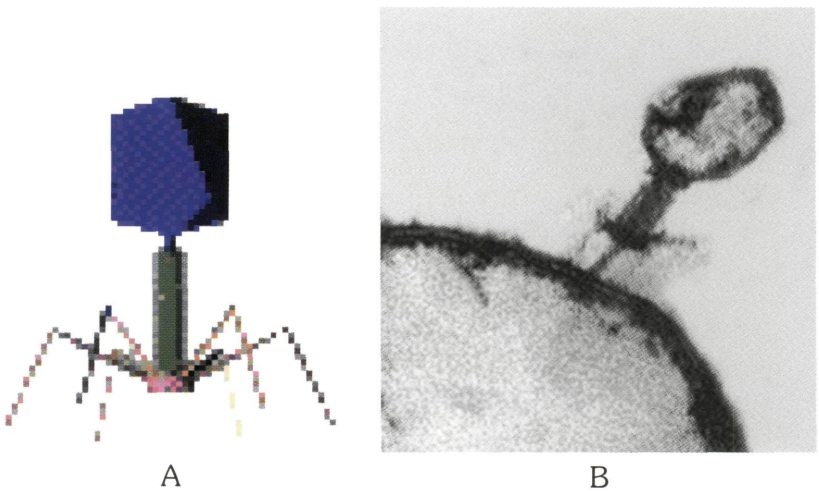
Σχήμα 2: Μεταφορά πλασμιδίων μεταξύ μικροοργανισμών (σύζευξη)



Σχήμα 3: Μεταφορά μεταθετού στοιχείου από DNA σε DNA



Σχήμα 4: Ενσωμάτωση γονιδίου σε ιντεγρόνιο



A

B

Σχήμα 5: Α. Σχηματική παράσταση φάγου  
 Β. Ηλεκτρονική μικροφωτογραφία φάγου σε επαφή με βακτήριο

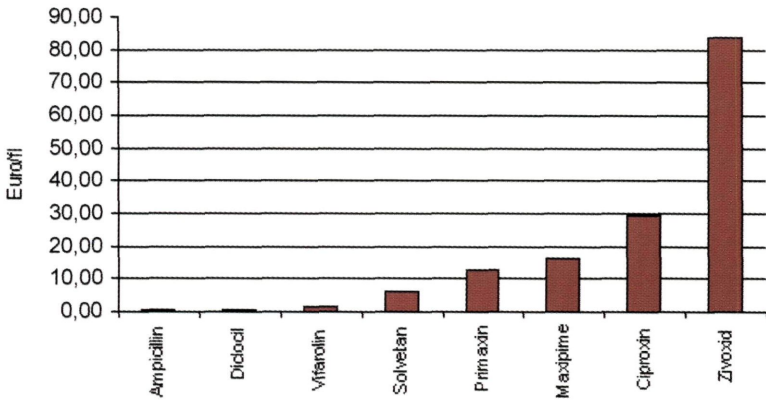
Τα μεταλλαγμένα ή νέα γονίδια κωδικογραφούν για άλλοτε διαφορετικούς μηχανισμούς (πίν. 4).

**ΠΙΝΑΚΑΣ 4**  
*Μικροβιακή αντοχή*

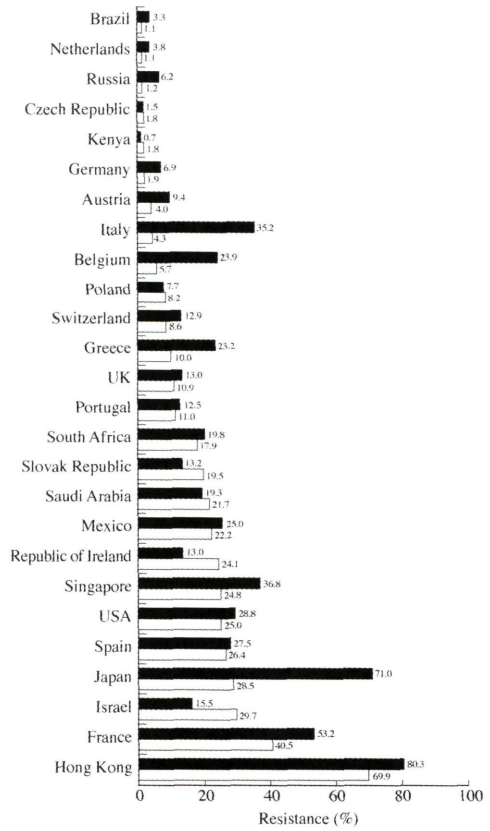
| <b>Μηχανισμοί</b>                 |  |
|-----------------------------------|--|
| Διαπερατότητα και ενεργός αποβολή | Πορίνες<br>Γενική<br>Ειδική  |
| Καταστροφή αντιβιοτικού           | Ένζυμα (παραδείγματα)<br>Β-λακταμάσες<br>Τροποποιούντα τις αμινογλυκοσίδες |
| Αλλαγή στον στόχο               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

Η μικροβιακή αντοχή αποτελεί ένα σημαντικό πρόβλημα δημόσιας υγείας για πολλούς λόγους:

1. Ελαττώνει τις επιλογές του γιατρού για θεραπεία περιορίζοντας τις ομάδες των δραστικών αντιβιοτικών στη συγκεκριμένη λοίμωξη. Έτσι ο γιατρός είναι αναγκασμένος να επιλέξει αντιβιοτικό που θα είναι ακριβό (σχήμα 6), ίσως περισσότερο τοξικό και ενδεχομένως με μέτρια φαρμακοκινητική για τη συγκεκριμένη λοίμωξη.
2. Αυξάνει τη θνητότητα. Ήδη πολλές νοσοκομειακές λοιμώξεις προκαλούνται από μικρόβια ανθεκτικά σε όλα τα γνωστά αντιβιοτικά, και πολλοί ερευνητές υποστηρίζουν ότι επιστρέφουμε στην προ των αντιβιοτικών περίοδο.
3. Αυξάνει τον ανθρώπινο πόνο, οι λοιμώξεις γίνονται δυσίατες, ο ασθενής αναγκαστικά παραμένει περισσότερες μέρες στο νοσοκομείο απ' όσες θα έμενε ή αναγκάζεται να μπει στο νοσοκομείο, διότι είναι απαραίτητη η ενδοφλέβια θεραπεία.
4. Δημιουργούνται νομικά ζητήματα. Ήδη στις ΗΠΑ η εμφάνιση αντοχής σε ένα νοσοκομείο θεωρείται δείκτης κακής ποιότητας υπηρεσιών περίθαλψης και πολλοί ασθενείς καταφεύγουν σε αγωγές για αποζημίωση.



Σχήμα 6: Συγκριτικές τιμές διαφόρων αντιβιοτικών (ανά l ενέσιμο)

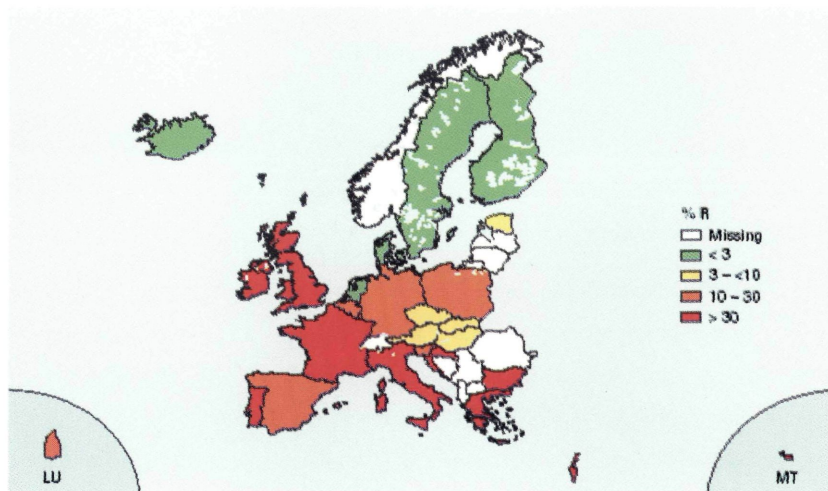


Σχήμα 7: Ποσοστά αντοχής του πνευμονόκοκκου στην πενικιλίνη (λευκές μπάρες) και ερυθρομικίνη (μαύρες μπάρες) ανά χώρα.



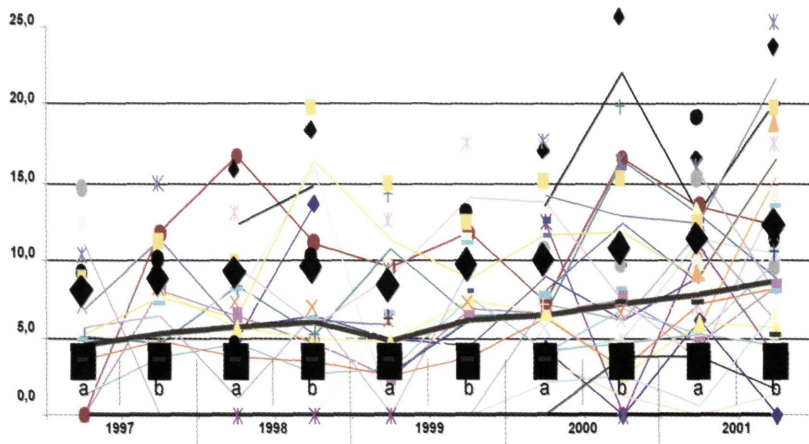
Χρειάζεται όμως να δούμε και ορισμένα επιδημιολογικά δεδομένα. Στο σχήμα 7 φαίνονται τα ποσοστά αντοχής στην πενικιλίνη και στην ερυθρομικίνη του πνευμονόκοκκου, ενός μικρόβιου που είναι το κατεξοχήν αίτιο μιας συχνής λοίμωξης εκτός νοσοκομείου, της μικροβιακής πνευμονίας. Η χώρα μας βρίσκεται κάπου στη μέση, όμως τα μεγάλα ποσοστά σε πολλά μέρη του κόσμου και η δεδομένη μεγάλη ευκολία μετακινήσεων μεταξύ διαφορετικών χωρών φανερώνουν ένα εν δυνάμει μεγάλο πρόβλημα δημόσιας υγείας και για την Ελλάδα.

Στο σχήμα 8 παρατηρούμε τον επιπολασμό ενός κατεξοχήν νοσοκομειακού μικροοργανισμού, του ανθεκτικού στη μεθικιλίνη σταφυλόκοκκου (MRSA). Το μικρόβιο αυτό μεταδίδεται κυρίως με τα χέρια και συνεπώς θεωρείται από πολλούς ως ένας δείκτης της επάρκειας της φροντίδας μέσα στα νοσοκομεία. Μ' αυτή την έννοια παρουσιάζει ενδιαφέρον η πολύ μεγάλη αύξηση που παρατηρείται τα τελευταία χρόνια στη Βρετανία, περίοδο όπου το σύστημα περίθαλψης της χώρας αυτής παρουσιάζει πολλά προβλήματα και ανεπάρκειες. Ίσως και στη χώρα μας, τα μεγάλα ποσοστά που παρατηρούνται θα έπρεπε να συσχετιστούν με τις γνωστές ελλείψεις σε νοσηλευτικό προσωπικό.



Σχήμα 8: Ποσοστά απομόνωσης MRSA σε διάφορες ευρωπαϊκές χώρες (EARSS 2001)

Οι κοινολόνες είναι μια σχετικά νέα ομάδα αντιβιοτικών, ο πιο γνωστός εκπρόσωπος της οποίας είναι η νορφλοξασίνη που χρησιμοποιείται ευρύτατα στη θεραπεία των ουρολοιμώξεων και συνεπώς η σταθερή αύξηση της αντοχής του *E coli* στο αντιβιοτικό αυτό που παρατηρείται στη χώρα μας είναι χαρακτηριστική (Σχήμα 9).



Σχήμα 9: Διαχρονικές τάσεις της αντοχής του *E coli* στη νορφλοξασίνη σε εξωτερικούς ασθενείς διαφόρων νοσοκομείων και συγκεντρωτικά (μαύρη γραμμή).

Στοιχεία για άλλα μικρόβια και αντιβιοτικά μπορεί κανείς να βρεί στην ιστοσελίδα του Προγράμματος Μελέτης της Μικροβιακής Αντοχής (WHONET) στη διεύθυνση [www.mednet.gr/whonet](http://www.mednet.gr/whonet).

Ποιο όμως είναι το αίτιο της ανάπτυξης της μικροβιακής αντοχής; Όλοι οι ερευνητές συμφωνούν ότι κυρίαρχο ρόλο παίζει η πίεση επιλογής των αντιβιοτικών που ασκείται και η οποία οδηγεί στην επιλογή των «ικανότερων» ατόμων δηλαδή των ανθεκτικών. Μάλιστα πολλοί ερευνητές θεωρούν ότι τα τελευταία χρόνια, από την εποχή της ανακάλυψης των αντιβιοτικών ως σήμερα, ζούμε το μεγαλύτερο φυσικό πείραμα για την επαλήθευση της δαρβίνειου θεωρίας. Οι γενικοί μηχανισμοί εξάπλωσης των λοιμωδών νοσημάτων, όπως η επαφή των

ασθενών μεταξύ τους, ο συνωσιτισμός κυρίως στα νοσοκομεία καθώς και άλλοι παράγοντες επιτείνουν προφανώς το πρόβλημα.

Μέχρι πριν από μερικά χρόνια η προσπάθεια αντιμετώπισης της μικροβιακής αντοχής επικεντρωνόταν στην ανάπτυξη νέων αντιβιοτικών με ικανότητα εξουδετέρωσης των μηχανισμών αντοχής. Οι διάφορες γενιές κεφαλοσπορινών δείχνουν ακριβώς αυτόν τον τρόπο αντιμετώπισης της μικροβιακής αντοχής. Τα τελευταία χρόνια πάντως ο τρόπος αυτός έχει φτάσει σε αδιέξοδο.

Νέες ομάδες αντιβιοτικών δεν έχουν ανακαλυφθεί, ενώ η σχετική έρευνα είναι πλέον εξαιρετικά δύσκολη και χρονοβόρα. Το κόστος είναι δυσβάσταχτο, ακόμα και για τις ισχυρότερες φαρμακοβιομηχανίες, οι περισσότερες των οποίων έχουν περιορίσει ή και καταργήσει τα σχετικά τμήματα έρευνας και ανάπτυξης.

Ενώ λοιπόν τα πρώτα αντιβιοτικά ήταν πολύ φτηνά, βρέθηκαν σχετικά εύκολα και αναπτύχθηκαν γρήγορα, οι «εύκολοι» τρόποι ανακάλυψης ή ανάπτυξης αντιβιοτικών έχουν εξαντληθεί και πλέον χρειάζεται επένδυση εκατομμυρίων εκατομμυρίων δολαρίων. Αντίστοιχα έχουν δυσκολέψει και τα κριτήρια που θέτουν οι οργανισμοί που δίνουν άδεια κυκλοφορίας των φαρμάκων γενικά και των αντιβιοτικών ειδικότερα, όπως ο αμερικάνικος FDA ή ο ευρωπαϊκός EMEA. Υπάρχει λοιπόν μια αντικειμενική δυσκολία στην παρασκευή νέου αντιβιοτικού. Κανείς πια δεν είναι διατεθειμένος να κάνει την επένδυση, ενώ αν γίνει δεν είναι καν βέβαιο ότι η προσπάθεια θα είναι επιτυχής. Αν δηλαδή οι πολύχρονες και πολυέξοδες προσπάθειες θα οδηγήσουν σε νέα αντιβιοτικά.

Άρα πλέον πρέπει να φύγουμε απ' αυτό το δόγμα. Και έχουμε δύο συμπληρωματικές προσεγγίσεις:

Την παράταση της ζωής των υπάρχοντων αντιβιοτικών, με πρόληψη της δημιουργίας, με εξάπλωση της αντοχής και με αλλαγή του τρόπου χρήσης των αντιβιοτικών.

Τη διακοπή της διασποράς των ανθεκτικών μικροοργανισμών στα νοσοκομεία αλλά και στην κοινωνία, εφαρμόζοντας πολιτικές πρόληψης των λοιμώξεων (infection control).

Η παράταση της ζωής των υπάρχοντων αντιβιοτικών θα στηριχθεί στην ορθολογική χρήση τους, ώστε να λειτουργεί όσο το δυνατόν λιγότερο η πίεση επιλογής αντοχής, αλλά και στην ορθολογική χρήση γενικά όλων των αντιβιοτικών. Αυτό σημαίνει:

Χορήγηση αντιβιοτικών μόνο σε τεκμηριωμένη λοίμωξη και όχι για παράδειγμα στο κοινό κρυολόγημα.

Αν χορηγηθεί αντιβίωση, αυτή πρέπει να είναι πλήρης και να μην διακόπεται πρόωρα. Οι μικρές δόσεις αντιβιοτικού επιλέγουν ευκολότερα αντοχή.

Η χορήγηση αντιβιοτικών προληπτικά ακολουθεί συγκεκριμένους αυστηρούς κανόνες.

Τι κάνει όμως τους ιατρούς να υπερσυνταγογραφούν;

► Η πίεση του ασθενή -η αντίληψη ότι ο καλός γιατρός γράφει φάρμακα.

► Η κακή ενημέρωση του γιατρού.

► Η αμυντική ιατρική, για παράδειγμα ο εισαγγελέας θα ρωτήσει γιατί δεν χορηγήθηκαν αντιβιοτικά.

► Οι πιέσεις των φαρμακοβιομηχανιών.

Στο σημείο αυτό πρέπει να τονιστεί ότι η μεγαλύτερη κατανάλωση αντιβιοτικών γίνεται εκτός ιατρικής. Γίνεται στην κτηνοτροφία, στις ιχθυοκαλλιέργειες και στη γεωργία. Τα ανθεκτικά μικρόβια μεταφέρονται εύκολα στον άνθρωπο είτε μέσα από την τροφική αλυσίδα, είτε μέσα από την άμεση επαφή με τα ζώα.

Η εκτός ιατρικής χρήση αντιβιοτικών επίσης πρέπει να τεθεί υπό επιτήρηση. Ήδη έχει απαγορευτεί η χρήση αντιβιοτικών ως τρόπος πάχυνσης, και έχει περιοριστεί η χρήση τους προληπτικά. Νομίζω μάλιστα ότι ρόλο εδώ μπορεί να παίζει και η πίεση της κοινής γνώμης για «καθαρά προϊόντα».

Πάντως πρέπει να γίνει κατανοητό ότι είναι μοιραίο τα μικρόβια να γίνονται ανθεκτικά. Το ζητούμενο είναι να γίνονται ανθεκτικά με πιο αργούς ρυθμούς από τις δικές μας ικανότητες να φτιάχνουμε νέα αντιβιοτικά ή να αναπτύσσουμε στρατηγικές αντιμετώπισης του προβλήματος.

Ο καλύτερος τρόπος για να περιοριστούν οι ανθεκτικές λοιμώξεις είναι ο περιορισμός των λοιμώξεων. Ένα νοσοκομείο που έχει λίγες νοσοκομειακές λοιμώξεις, προφανώς θα έχει λιγότερη κυκλοφορία μικροβίων, άρα μικρότερες πιθανότητες διασποράς όλων αυτών των μηχανισμών που ανέφερα προηγουμένως. Το ίδιο ισχύει και στην κοινωνία. Αυτή τη στιγμή γίνεται προσπάθεια τα εμβόλια για τον πνευμονόκοκκο που κυκλοφορούν να είναι αποτελεσματικά και στους κλώνους του πνευμονόκοκκου που είναι ανθεκτικότεροι, ώστε να μπορέσουμε με εμβόλιο πλέον να προλάβουμε τη διασπορά της αντοχής στον πνευμονόκοκκο.

Τελειώνοντας πιστεύω ότι έχει γίνει κατανοητό πως η χορήγηση αντιβιοτικών έχει και μια παράμετρο επίδρασης στο περιβάλλον, είναι όπως το παθητικό κάπνισμα. Όταν παίρνεις για παράδειγμα ψυχοφάρμακα με λανθασμένο τρόπο, βλάπτεις μόνο τον εαυτό σου. Όταν παίρνεις αντιυπερτασικά επηρεάζεται και πάλι μόνο ο εαυτός σου. Παίρνοντας αντιβιοτικά όμως επηρεάζεται και το περιβάλλον, γιατί παίρνοντας εσύ αντιβιοτικό, επιλέγεις ανθεκτικά μικρόβια πάνω σου και αυτά τα διασπείρεις στο περιβάλλον.