



**ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ  
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ**

**ΤΟΜΕΑΣ: ΚΛΙΝΙΚΟΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΟΣ**

**ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ ΜΙΚΡΟΒΙΟΛΟΓΙΑΣ Π.Γ.Ν. ΑΤΤΙΚΩΝ  
ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ: ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΣΠΥΡΙΔΩΝ Α. ΠΟΥΡΝΑΡΑΣ**

**ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ**

**ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΤΗΣ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑΣ ΜΕΤΡΩΝ ΕΛΕΓΧΟΥ ΚΑΙ  
ΠΡΟΛΗΨΗΣ ΛΟΙΜΩΞΕΩΝ ΑΠΟ ΑΝΘΕΚΤΙΚΑ ΣΤΙΣ ΚΑΡΒΑΠΕΝΕΜΕΣ  
Gram-ΑΡΝΗΤΙΚΑ ΒΑΚΤΗΡΙΔΙΑ ΣΕ ΤΡΙΤΟΒΑΘΜΙΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ**

**ΕΛΙΣΑΒΕΤ ΚΟΥΣΟΥΛΗ**

**ΠΕ, MSc, ΠΡΟΪΣΤΑΜΕΝΗ ΤΜΗΜΑΤΟΣ & ΝΟΣΗΛΕΥΤΡΙΑ ΕΠΙΤΗΡΗΣΗΣ ΛΟΙΜΩΞΕΩΝ**

**ΑΘΗΝΑ, 2023**



**ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ**  
**ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ**

**ΤΟΜΕΑΣ: ΚΛΙΝΙΚΟΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΟΣ**

**ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ ΜΙΚΡΟΒΙΟΛΟΓΙΑΣ Π.Γ.Ν. ΑΤΤΙΚΩΝ**  
**ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ: ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΣΠΥΡΙΔΩΝ Α. ΠΟΥΡΝΑΡΑΣ**

**ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ**

**ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΤΗΣ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑΣ ΜΕΤΡΩΝ ΕΛΕΓΧΟΥ ΚΑΙ**  
**ΠΡΟΛΗΨΗΣ ΛΟΙΜΩΞΕΩΝ ΑΠΟ ΑΝΘΕΚΤΙΚΑ ΣΤΙΣ ΚΑΡΒΑΠΕΝΕΜΕΣ**  
**Gram-ΑΡΝΗΤΙΚΑ ΒΑΚΤΗΡΙΔΙΑ ΣΕ ΤΡΙΤΟΒΑΘΜΙΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ**

**ΕΛΙΣΑΒΕΤ ΚΟΥΣΟΥΛΗ**

**ΠΕ, MSc, ΠΡΟΪΣΤΑΜΕΝΗ ΤΜΗΜΑΤΟΣ & ΝΟΣΗΛΕΥΤΡΙΑ ΕΠΙΤΗΡΗΣΗΣ ΛΟΙΜΩΞΕΩΝ**

**ΑΘΗΝΑ, 2023**

Ημερομηνία αίτησης:	23/01/15
Ημερομηνία ορισμού τριμελούς συμβουλευτικής επιτροπής:	05/05/15
Ημερομηνία ορισμού θέματος:	09/03/16
Ημερομηνία κατάθεσης της διδακτορικής διατριβής:	02/02/23

**Μέλη τριμελούς συμβουλευτικής επιτροπής:**


1. Σπυρίδων Πουρνάρας (επιβλέπων) Καθηγητής
2. Αθανάσιος Τσακρής Καθηγητής
3. Γεωργία Βρυώνη Καθηγήτρια

**Μέλη επταμελούς εξεταστικής επιτροπής:**

1. Σπυρίδων Πουρνάρας (επιβλέπων) Καθηγητής
2. Αθανάσιος Τσακρής Καθηγητής
3. Γεωργία Βρυώνη Καθηγήτρια
4. Σωτήριος Τσιόδρας Καθηγητής
5. Μιχαήλ Σαμάρκος Καθηγητής
6. Γαρυφαλλιά Πουλάκου Αναπληρώτρια Καθηγήτρια
7. Δάφνη Καϊτελίδου Καθηγήτρια

**Ημερομηνία έγκρισης από την επταμελή εξεταστική επιτροπή: 16/05/23**  
**Βαθμός: Άριστα**

## ΙΠΠΟΚΡΑΤΙΚΟΣ ΟΡΚΟΣ ΚΕΙΜΕΝΟ



ΟΜΝΥΜΙ ΑΠΟΛΛΩΝΑ ΙΗΤΡΟΝ ΚΑΙ ΑΣΚΛΗΠΙΟΝ ΚΑΙ ΥΓΙΕΙΑΝ ΚΑΙ ΠΑΝΑΚΕΙΑΝ ΚΑΙ ΘΕΟΥΣ ΠΑΝΤΑΣ ΤΕ ΚΑΙ ΠΑΣΑΣ ΙΣΤΟΡΑΣ ΠΟΙΟΥΜΕΝΟΣ, ΕΠΙΤΕΛΕΑ ΠΟΙΗΣΕΙΝ ΚΑΤΑ ΔΥΝΑΜΙΝ ΚΑΙ ΚΡΙΣΙΝ ΕΜΗΝ ΟΡΚΟΝ ΤΟΝΔΕ ΚΑΙ ΣΥΓΓΡΑΦΗΝ ΤΗΝΔΕ ΗΓΗΣΕΣΘΑΙ ΜΕΝ ΤΟΝ ΔΙΔΑΣΑΝΤΑ ΜΕ ΤΗΝ ΤΕΧΝΗΝ ΤΑΥΤΗΝ ΙΣΤΑ ΓΕΝΕΤΗΣΙΝ ΕΜΟΙΣΙ, ΚΑΙ ΒΙΟΥ ΚΟΙΝΩΣΕΣΘΑΙ ΚΑΙ ΧΡΕΩΝ ΧΡΗΣΙΖΟΝΤΙ ΜΕΤΑΔΟΣΙΝ ΠΟΙΗΣΕΣΘΑΙ ΚΑΙ ΓΕΝΟΣ ΤΟ ΕΣΤΙ ΑΥΤΟΥ ΑΔΕΛΦΕΩΣΙ ΣΙΣΟΝ ΕΠΙΚΡΙΝΕΕΙΝ ΑΡΡΕΣΙ ΚΑΙ ΔΙΔΑΣΕΙΝ ΤΗΝ ΤΕΧΝΗΝ ΤΑΥΤΗΝ ΤΗΝ ΧΡΗΣΙΩΣΙ ΜΑΝΘΑΝΕΙΝ, ΑΝΕΥ ΜΙΣΘΟΥ ΚΑΙ ΣΥΓΓΡΑΦΗΣ ΠΑΡΑΓΓΕΛΙΗΣ ΤΕ ΚΑΙ ΑΚΡΟΗΣΙΟΣ ΚΑΙ ΤΗΣ ΛΟΙΠΗΣ ΑΠΑΣΗΣ ΜΑΘΗΣΙΣ ΜΕΤΑΔΟΣΙΝ ΠΟΙΗΣΕΣΘΑΙ ΥΙΟΙΣΙ ΤΕ ΕΜΟΙΣΙ ΚΑΙ ΤΟΙΣΙ ΤΟΥ ΕΜΕ ΔΙΔΑΣΑΝΤΟΣ ΚΑΙ ΜΑΘΗΤΑΙΣΙ ΣΥΓΓΕΓΡΑΜΜΕΝΟΙΣΙ ΤΕ ΚΑΙ ΟΡΚΙΣΜΕΝΟΙΣΙ ΝΟΜΩ ΙΗΤΡΙΚΩ, ΑΛΛΩ ΔΕ ΟΥΔΕΝΙ. ΔΙΑΤΗΡΗΣΙΣ ΤΕ ΧΡΗΣΙΟΜΑΙ ΕΠ' ΩΦΕΛΕΙΗ ΚΑΜΝΟΝΤΩΝ ΚΑΤΑ ΔΥΝΑΜΙΝ ΚΑΙ ΚΡΙΣΙΝ ΕΜΗΝ, ΕΠΙ ΔΗΛΗΣΕΙ ΔΕ ΚΑΙ ΑΔΙΚΙΗ ΕΙΡΕΝΗ ΟΥ ΔΡΩΣ ΔΕ ΟΥΔΕ ΦΑΡΜΑΚΟΝ ΟΥΔΕΝΙ ΑΙΤΗΘΕΙΣ ΘΑΝΑΣΙΜΟΝ ΟΥΔΕ ΥΦΙΓΗΣΙΜΟΝ ΣΥΜΒΟΥΛΙΗΝ ΤΟΙΗΝΔΕ ΟΜΟΙΩΣ ΔΕ ΟΥΔΕ ΓΥΝΑΙΚΙ ΠΕΣΣΟΝ ΦΘΟΡΙΟΝ ΔΩΣΩ. ΑΓΝΩΣ ΔΕ ΚΑΙ ΟΣΙΩΣ ΔΙΑΤΗΡΗΣΙΣ ΒΙΟΝ ΟΥΣ ΕΜΟΝ ΚΑΙ ΤΕΧΝΗΝ ΤΗΝ ΕΜΗΝ, ΟΥ ΤΕΜΕΣ ΔΕ ΟΥΔΕ ΜΗΝ ΛΟΙΩΡΤΑΣ, ΕΚΧΩΡΗΣΩ ΔΕ ΕΡΓΑΤΗΣΙΝ ΑΝΔΡΑΣΙΝ ΠΡΗΣΙΩΣ ΤΗΣ ΔΕ ΕΞΟΦΙΛΙΑΣ ΔΕ ΟΚΟΣΑΣ ΑΝ ΕΣΙΩ, ΕΣΕΛΕΥΣΟΜΑΙ ΕΠ' ΩΦΕΛΕΙΗ ΚΑΜΝΟΝΤΩΝ, ΕΚΤΟΣ ΕΩΝ ΠΑΣΗΣ ΑΔΙΚΙΗΣ ΕΚΟΥΣΙΗΣ ΚΑΙ ΦΘΟΡΗΣ ΤΗΣ ΗΕ ΑΛΛΗΣ ΚΑΙ ΑΦΡΟΔΙΣΙΩΝ ΕΡΓΩΝ ΕΠ' ΤΕ ΓΥΝΑΙΚΕΙΩΝ ΣΩΜΑΤΩΝ ΚΑΙ ΑΝΔΡΕΙΩΝ, ΕΛΕΥΘΕΡΩΝ ΤΕ ΚΑΙ ΔΟΥΛΩΝ. Α Δ' ΑΝ ΒΗΘΕΡΑΠΕΙΗ Η ΙΔΩ Η ΑΚΟΥΣΩ, Η ΚΑΙ ΑΝΕΥ ΘΕΡΑΠΕΙΗΣ ΚΑΤΕ ΒΙΟΝ ΑΝΘΡΩΠΩΝ, Α ΜΗ ΧΡΗ ΠΟΤΕ ΕΚΚΛΑΛΕΣΘΑΙ ΜΕΣΟ, ΣΙΓΗΣΟΜΑΙ, ΑΡΡΗΤΑ ΗΓΕΥΜΕΝΟΣ ΕΙΝΑΙ ΤΑ ΤΟΙΑΥΤΑ. ΟΡΚΟΝ ΜΕΝ ΟΥΝ ΜΟΙ ΤΟΝΔΕ ΕΠΙΤΕΛΕΑ ΠΟΙΕΟΝΤΙ ΚΑΙ ΜΗ ΣΥΓΧΕΟΝΤΑ ΕΙΝ' ΕΠΑΥΡΑΣΘΑΙ ΚΑΙ ΒΙΟΥ ΚΑΙ ΤΕΧΝΗΣ, ΔΟΣΕΑΖΟΜΕΝΩ ΠΑΡΑ ΤΡΙΩΝ ΑΝΕΡΕΤΟΙΣ ΕΣ ΤΟΝ ΑΙΕΙ ΧΡΟΝΟΝ ΠΑΡΑΒΑΙΝΟΝΤΙ ΔΕ ΚΑΙ ΕΒΙΟΡΚΕΟΝΤΙ, ΤΑΝΑΝΤΙΑ ΤΟΥΤΕΩΝ.

## ΣΥΝΤΟΜΟ ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ

### ΠΡΟΣΩΠΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

**ΕΠΩΝΥΜΟ** ΚΟΥΣΟΥΛΗ  
**ΟΝΟΜΑ** ΕΛΙΣΑΒΕΤ

**ΥΠΗΡΕΣΙΑΚΗ ΚΑΤΑΣΤΑΣΗ:** Δημόσιος Υπάλληλος

ΗΜ. ΔΙΟΡΙΣΜΟΥ :01/05/2002

ΚΛΑΔΟΣ :ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΟΣ

ΚΑΤΗΓΟΡΙΑ :ΠΕ

### ΕΠΑΓΓΕΛΜΑΤΙΚΗ ΕΜΠΕΙΡΙΑ

2001-2002 : ΙΑΤΡΙΚΟ ΚΕΝΤΡΟ ΑΘΗΝΩΝ

2002-σήμερα : ΤΖΑΝΕΙΟ ΠΕΡΙΦΕΡΕΙΑΚΟ ΓΕΝΙΚΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ ΠΕΙΡΑΙΑ

2002 - 2011 : Νοσηλεύτρια σε κλινικά τμήματα

2011 – σήμερα : Νοσηλεύτρια Επιτήρησης Λοιμώξεων (ΝΕΛ)

από 30/11/20 : Προϊσταμένη της Μονάδας Βραχείας Νοσηλείας με  
παράλληλα καθήκοντα ως ΝΕΛ

### ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗ – ΚΑΤΑΡΤΙΣΗ

#### ΤΙΤΛΟΙ ΣΠΟΥΔΩΝ:

1996-2001 : ΤΕΙ ΠΑΤΡΩΝ. ΣΧΟΛΗ ΣΕΥΠ: «ΤΜΗΜΑ ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΗΣ»

Τίτλος σπουδών: ΝΟΣΗΛΕΥΤΡΙΑ ΤΕ. ΒΑΘΜΟΣ: 7,2.

2007-2010 : ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ. ΤΜΗΜΑ  
ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΗΣ.

Τίτλος σπουδών: ΝΟΣΗΛΕΥΤΡΙΑ ΠΕ. ΒΑΘΜΟΣ: 8,25.

#### ΞΕΝΕΣ ΓΛΩΣΣΕΣ: Αγγλικά

Τίτλος σπουδών: English language proficiency degree (Michigan)

**Η/Υ:** 1. Κάτοχος Πιστοποιητικού Σπουδών Προγραμματιστή Εφαρμογών,  
Πολυμέσων και Internet (12/09/2000).

2. Κάτοχος Πιστοποιητικού αντίστοιχου ECDL από το Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, τμήμα Νοσηλευτικής, 2010
3. ΠΙΣΤΟΠΟΙΗΤΙΚΟ ΕΠΙΜΟΡΦΩΣΗΣ στο Εκπαιδευτικό Πρόγραμμα Επιμόρφωσης & Δια Βίου Μάθησης με τίτλο: «Εισαγωγή στην Στατιστική Ανάλυση Δεδομένων (SPSS)», από το Κέντρο Επιμόρφωσης & Δια Βίου Μάθησης του ΕΑΠ, 2022

## **ΕΙΔΙΚΟΤΗΤΑ**

2006-2007 : ΓΝΠ ΤΖΑΝΕΙΟ

Τίτλος ειδικότητας: Χειρουργική Νοσηλευτική. ΒΑΘΜΟΣ: 7,7.

**ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ:** ΕΑΠ. ΣΧΟΛΗ ΚΟΙΝΩΝΙΚΩΝ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ. **ΔΙΟΙΚΗΣΗ ΜΟΝΑΔΩΝ ΥΓΕΙΑΣ.** ΒΑΘΜΟΣ: 8,12 (2/05/18)

## **ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗ ΔΡΑΣΤΗΡΙΟΤΗΤΑ**

### 1. ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ

Δημοσιεύσεις σε Ξενόγλωσσα Περιοδικά: 4

Δημοσιεύσεις σε Ελληνικά Περιοδικά: 4

### 2. ΑΝΑΚΟΙΝΩΣΕΙΣ ΣΕ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΑ ΣΥΝΕΔΡΙΑ

A. Διεθνή Συνέδρια: 11

B. Ελληνικά Συνέδρια: 32

### 3. ΣΥΜΜΕΤΟΧΗ ΣΕ ΠΑΝΕΥΡΩΠΑΪΚΗΣ ΕΜΒΕΛΕΙΑΣ ΜΕΛΕΤΕΣ

- Συμμετοχή στις 3 Εθνικής Εμβέλειας Μελέτες επιπολασμού των Νοσοκομειακών Λοιμώξεων και της Χρήσης Αντιβιοτικών (PPS) – 2012, 2016, 2022.
- Συμμετοχή σε έρευνα του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας (ΠΟΥ) “WHO 2019 Global Survey on Infection Prevention and Control and Hand Hygiene”

## **ΒΡΑΒΕΙΑ**

1<sup>ο</sup> Βραβείο καλύτερης ελεύθερης ανακοίνωσης στο 4<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Ελέγχου Λοιμώξεων, 2011

## **ΕΚΠΑΙΔΕΥΤΙΚΟ ΕΡΓΟ**

### A. Ως εκπαιδευτρια

- Εκπαίδευση φοιτητών 6<sup>ου</sup> εξαμήνου του τμήματος Νοσηλευτικής ΕΚΠΑ, 2011-2017 (Σύνολο: 192 Διδακτικές ώρες).

- 60 Διδακτικές ώρες στην Παθολογική Νοσηλευτική Ειδικότητα στο «Τζάνειο» Νοσοκομείο κατά τα έτη 2012 – 2014.
- Ομιλήτρια σε Εκπαιδευτικές εκδηλώσεις της Επιτροπής Νοσοκομειακών Λοιμώξεων ΓΝΠ «ΤΖΑΝΕΙΟ»: 10
- Εκπαιδευτικό μάθημα της επιτροπής διαρκούς εκπαίδευσης του Επιστημονικού Συμβουλίου του ΓΝΠ «Τζάνειο»: 1
- Εκπαιδευτική εισήγηση στο Πρακτικό Φροντιστήριο της ΕΜΕ, 5-12-2013, 24/01/2014
- Εκπαιδευτική εισήγηση στο 1ο Μετεκπαιδευτικό Σεμινάριο στη Μικροβιολογία & τον Έλεγχο των Νοσοκομειακών Λοιμώξεων. (ΕΜΕ, Cambridge University Hospitals), 1-2 Νοεμβρίου 2014.
- Συμμετοχή σε ΚΛΙΝΙΚΟ ΦΡΟΝΤΙΣΤΗΡΙΟ στο 7ο Πανελλήνιο Συνέδριο Ελληνικής Εταιρείας Ελέγχου Λοιμώξεων, 6-7 Νοεμβρίου 2014
- Εκπαιδευτική εισήγηση στο 1<sup>ο</sup>, 2<sup>ο</sup> και 3<sup>ο</sup> Σεμινάριο εξειδίκευσης στον έλεγχο των λοιμώξεων της ΕΕΕΛ (2016, 2017, 2018)
- Συμμετοχή ως Διδάσκουσα στο Μεταπτυχιακό Πρόγραμμα Σπουδών της Ιατρικής Σχολής του ΕΚΠΑ «Μοριακή Ιατρική Βιοπαθολογία», 13/02/17, 26/02/19, 23/02/21
- Συμμετοχή στο 4<sup>ο</sup> Σεμινάριο Εξειδίκευσης στον Έλεγχο των Λοιμώξεων, ως εκπαιδύτρια, 1-5 Απριλίου 2019
- Επαναλαμβανόμενα Εκπαιδευτικά μαθήματα στο Ιατρονοσηλευτικό και λοιπό προσωπικό του ΓΝΠ «Τζάνειο» (2011 – σήμερα) με θέματα που αφορούν τον έλεγχο και την πρόληψη των Νοσοκομειακών Λοιμώξεων και τη διαχείριση της COVID-19 λοίμωξης

#### **Συμμετοχή σε δράσεις ενημέρωσης του κοινού (ραδιόφωνο)**

Συμμετοχή στο ραδιοφωνικό Κανάλι 1 του Πειραιά με θέμα την «Υγιεινή των Χεριών», Μάιος 2019

#### **Β. Ως εκπαιδευόμενη**

Παρακολούθηση ΣΕΜΙΝΑΡΙΩΝ – ΚΛΙΝΙΚΩΝ ΦΡΟΝΤΗΣΤΗΡΙΩΝ – WEBINARS: 20

Παρακολούθηση ΗΜΕΡΙΔΩΝ – ΣΥΝΕΔΡΙΩΝ: 46

Παρακολούθηση διαδικτυακών εκπαιδευτικών μαθημάτων: WHO Webber Training

Teleclass for Infection Prevention and Control: 98

Παρακολούθηση WHO COVID COURSES: 8

#### **ΣΥΜΕΤΟΧΗ ΣΕ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΕΣ ΕΤΑΙΡΕΙΕΣ**

- Ελληνική Εταιρεία Ελέγχου Λοιμώξεων (ΕΕΕΛ)

#### **ΣΥΜΜΕΤΟΧΗ ΣΕ ΟΜΑΔΕΣ - ΕΠΙΤΡΟΠΕΣ**

- Συμμετοχή σε επιτροπές σύνταξης προδιαγραφών – αξιολόγησης διαγωνισμών – προμήθειας υγειονομικών υλικών.
- Συμμετοχή στις Ομάδες Σύνταξης Εσωτερικών Κανονισμών:
  1. Εσωτερικός Κανονισμός Διαχείρισης Αποβλήτων του ΓΝ Πειραιά Τζανείου (Πρώτη Θεώρηση απ' την Αρμόδια ΥΠΕ: ΕΤΥ/391/9/01/2014)
  2. Εσωτερικός Κανονισμός Πρόληψης και Ελέγχου Λοιμώξεων του ΓΝ Πειραιά Τζανείου (Έγκριση απ' την αρμόδια ΥΠΕ: ΕΤΥ/24279/31/05/17).
  3. Συμμετοχή στη Σύνταξη του Επιχειρησιακού Σχεδίου COVID-19 του ΓΝΠ ΤΖΑΝΕΙΟ
- Ομάδα Συντονισμού COVID-19 ΓΝΠ ΤΖΑΝΕΙΟ
- Ομάδα για την εκτίμηση του βαθμού ετοιμότητας νοσοκομειακών μονάδων για COVID-19 (Απόφαση ΔΠΑΠ 30964, 2<sup>ης</sup> ΥΠΕ 27/05/20)
- Εξειδικευμένη Ομάδα Ελέγχου Λοιμώξεων (ΕΟΕΛ) της 2<sup>ης</sup> ΥΠΕ Πειραιώς και Αιγαίου, (Απόφαση Δ 232/8.09.2020 2<sup>ης</sup> ΥΠΕ)



## Ευχαριστίες

Η παρούσα διδακτορική διατριβή εκπονήθηκε στο Γ.Ν. Πειραιά «Τζάνειο», κατά το χρονικό διάστημα 2015-2020.

Αρχικά, θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά τον επιβλέποντα Καθηγητή κ. Σπυρίδων Πουρνάρα, τόσο για την εμπιστοσύνη που επέδειξε αναθέτοντάς μου την παρούσα διδακτορική διατριβή όσο και για τον πολύτιμο χρόνο που απλόχερα διέθεσε καθ' όλη τη διάρκεια εκπόνησης της. Με την καίρια επιστημονική του καθοδήγηση, τις πολύτιμες συμβουλές του και τις εύστοχες παρατηρήσεις του συνέβαλε καθοριστικά στην ολοκλήρωση του παρόντος πονήματος.

Επίσης θα ήθελα να ευχαριστήσω και τα μέλη της Τριμελούς Επιτροπής, τον Καθηγητή κ. Αθανάσιο Τσακρή και την Καθηγήτρια κα Γεωργία Βρυώνη για την συμπαράσταση και ενθάρρυνση που μου παρείχαν.

Ιδιαίτερες ευχαριστίες θα ήθελα να εκφράσω στην Δρ. Ολυμπία Ζαρκωτού, Διευθύντρια του Μικροβιολογικού Εργαστηρίου και σημερινή Πρόεδρο της Επιτροπής Νοσοκομειακών Λοιμώξεων (ΕΝΛ) του Γ.Ν. Πειραιά «Τζάνειο», η οποία ως εμπνευστής του θέματος αποτέλεσε το έναυσμα για την έναρξη της παρούσας διατριβής. Την ευχαριστώ θερμά για τον αστείρευτο χρόνο που διέθεσε, την μεταλαμπάδευση επιστημονικής γνώσης, μεθοδικότητας, επιμονής και υπομονής και για την άψογη συνεργασία μας. Ξεκινώντας σχεδόν ταυτόχρονα και με τον ίδιο ζήλο το δύσκολο έργο του ελέγχου και της πρόληψης των Νοσοκομειακών Λοιμώξεων στο Γ.Ν. Πειραιά «Τζάνειο» στάθηκε και στέκεται δίπλα μου ως αστείρευτη δασκάλα - μέντορας, ουσιαστική φίλη και πολύτιμη συνεργάτης σε επαγγελματικό, επιστημονικό και προσωπικό επίπεδο.

Οφείλω επίσης να ευχαριστήσω την συνταξιοδοτηθείσα Διευθύντρια του Μικροβιολογικού Εργαστηρίου του Γ.Ν. Πειραιά «Τζάνειο» Δρ Κ. Θέμελη-Διγαλάκη για την υποστήριξη, τη συνεχή ενθάρρυνση, την εμπιστοσύνη που μου παρείχε και την άριστη συνεργασία στην ΕΝΛ του Νοσοκομείου. Επιπλέον, ευχαριστώ και όλο το προσωπικό του Μικροβιολογικού Εργαστηρίου για την πολύτιμη συνεργασία καθώς και τους λοιμωξιολόγους του Γ.Ν. Πειραιά «Τζάνειο» Δρ Γ. Χρύσο και τους συνταξιοδοτηθέντες Δρ. Δ. Βουτσινά, και Σ. Δριμή.

Τέλος θα ήθελα να ευχαριστήσω τους άμεσους συνεργάτες μου, Νοσηλευτές – Νοσηλεύτριες Επιτήρησης Λοιμώξεων, κ. Κωνσταντίνα Πολυμέρη, κ. Δήμητρα Ναλμπάντη, κ. Άννα Ρούσσου και κ. Μπουλέντ Σαμπάν για την ουσιαστική συμβολή και υποστήριξή τους που με βοήθησαν να ξεπεράσω τις δυσκολίες που παρουσιάστηκαν σε όλη αυτή την πορεία.

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Σκοπός της παρούσας μελέτης για διδακτορική διατριβή ήταν η αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας μιας δέσμης μέτρων ελέγχου και πρόληψης λοιμώξεων στην επίπτωση των βακτηριαμιών από ανθεκτικά στις καρβαπενέμες Gram-αρνητικά (Carbapenem-Resistant Gram Negatives, CRGN) βακτηρίδια σε Τριτοβάθμιο Νοσοκομείο. Επίσης, διερευνήθηκε η επίδραση των βακτηριαμιών αυτών στη διάρκεια νοσηλείας, το κόστος και τη θνητότητα των ασθενών της ΜΕΘ.

Αρχικά μελετήθηκαν για χρονικό διάστημα έξι (6) ετών, από το 2010 έως το 2015, όλα τα επεισόδια βακτηριαμιών από τα CRGN παθογόνα: *Klebsiella pneumoniae* (Carbapenem-Resistant *Klebsiella pneumoniae*, CRKP), *Acinetobacter baumannii* (Carbapenem-Resistant *Acinetobacter baumannii*, CRAB) και *Pseudomonas aeruginosa* (Carbapenem-Resistant *Pseudomonas aeruginosa*, CRPA). Καταγράφηκε η επίπτωση για το σύνολο των ασθενών και χωριστά η επίπτωση για τους νοσηλευόμενους στη Μονάδα Εντατικής Θεραπείας (ΜΕΘ).

Από τον Ιανουάριο του 2012 εφαρμόστηκε μια δέσμη μέτρων ελέγχου και πρόληψης λοιμώξεων από την επιτροπή Νοσοκομειακών Λοιμώξεων (ΕΝΛ) του συγκεκριμένου Νοσοκομείου. Αξιολογήθηκε η επίδραση της δέσμης στην επίπτωση των βακτηριαμιών από CRGN μεταξύ των περιόδων πριν από την παρέμβαση (2010–2011) και μετά την παρέμβαση (2012–2013), με τη χρήση του μοντέλου διακεκομμένης χρονοσειράς. Επίσης, διερευνήθηκε η επίδραση παραγόντων που φαίνεται να εξασθένησαν βαθμιαία την αποτελεσματικότητα των παρεμβάσεων.

Κατά τη διάρκεια της μελέτης, καταγράφηκαν συνολικά 351 ασθενείς με 538 επεισόδια βακτηριαμίας. Η πλειονότητά των επεισοδίων (83.6%) σημειώθηκε σε ασθενείς της ΜΕΘ. Η ετήσια επίπτωση κατά την περίοδο 2010–2015 για το σύνολο των νοσηλευόμενων ασθενών ήταν 0.91, 1.04, 0.87, 0.78, 1.05, 1.26 και για τους ασθενείς της ΜΕΘ ήταν 21.03, 19.63, 17.32, 14.45, 22.85, 25.02 ανά 1000 ασθενοημέρες, αντίστοιχα. Η βασική ανάλυση περιορίστηκε στη ΜΕΘ, λόγω της καταγραφής της πλειονότητας των επεισοδίων. Η οριακά στατιστικά σημαντική μείωση της επίπτωσης ( $p=0.05$ ), η οποία και καταγράφηκε άμεσα μετά την έναρξη των παρεμβάσεων, υποδηλώνει μια άμεση βραχυπρόθεσμη αποτελεσματικότητα της δέσμης μέτρων που εφαρμόστηκε.

Από το 2014, ενώ συνεχίστηκε η εφαρμογή των παρεμβάσεων, παρατηρήθηκε σταδιακή αύξηση της επίπτωσης. Γι' αυτό το λόγο, αξιολογήθηκαν με τη χρήση του συντελεστή συσχέτισης Pearson και με τη χρήση γραμμικού μοντέλου μικτών επιδράσεων διάφοροι παράγοντες που πιθανώς συνέβαλαν στη μεταβολή αυτή για τη χρονική περίοδο 2012–2015, η οποία θεωρήθηκε ως περίοδος παρέμβασης/παρακολούθησης. Οι πιο σημαντικοί παράγοντες που φαίνεται να ευθύνονται για την αύξηση της επίπτωσης στη ΜΕΘ είναι η μειωμένη συμμόρφωση με την υγιεινή των χεριών ( $p < 0.0001$ ) και η μειωμένη συμμετοχή του προσωπικού σε εκπαιδευτικά μαθήματα ( $p = 0.003$ ).

Στη συνέχεια, μελετήθηκε η αποτελεσματικότητα της ενίσχυσης των μέτρων ελέγχου με την προσθήκη μίας επιπλέον νοσηλεύτριας ελέγχου λοιμώξεων και με την έναρξη προγράμματος ορθολογικής χρήσης αντιβιοτικών από τον Ιανουάριο του 2016. Συγκεκριμένα, η ετήσια επίπτωση βακτηριαιμιών ανά 1000 ασθενοημέρες για το σύνολο των ασθενών μειώθηκε από 1.05, 1.26 σε 0.93, 0.66 ( $p = 0.0007$ ) και για τους ασθενείς της ΜΕΘ μειώθηκε από 22.85, 25.02 σε 19.59, 11.77 ( $p = 0.0003$ ) μεταξύ των ετών 2014, 2015 και 2016, 2017 αντίστοιχα.

Διερευνήθηκε επίσης η επίδραση των βακτηριαιμιών από CRGN παθογόνα στη διάρκεια νοσηλείας, το κόστος και τη θνητότητα των ασθενών της ΜΕΘ για διάστημα τριών ετών (2015-2017) με τη χρήση μιας αναδρομικής μελέτης ασθενών - μαρτύρων. Όλοι οι ασθενείς που νοσηλεύτηκαν για  $\geq 3$  ημέρες στη ΜΕΘ συμπεριλήφθηκαν στη μελέτη. Συνολικά εξετάστηκαν 419 νοσηλευόμενοι (142 ασθενείς/277 μάρτυρες). Η ολική θνητότητα ήταν 49,3% έναντι 25,6%, η μέση διάρκεια νοσηλείας ήταν 30,0 έναντι 12,0 ημερών και το συνολικό κόστος ήταν 20.359,1€ έναντι 8.509,3€, αντίστοιχα, για τους ασθενείς με/χωρίς βακτηριαιμία από CRGN παθογόνα. Μελετώντας τα βασικά δημογραφικά στοιχεία, τη σοβαρότητα της υποκείμενης νόσου και το είδος των περιστατικών (παθολογικά ή χειρουργικά), οι βακτηριαιμιές από CRGN παθογόνα παρέμειναν ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για τη θνητότητα (OR 2.93;  $p < 0.001$ ). Επιπλέον, οι βακτηριαιμιές αυτές είχαν ως αποτέλεσμα σημαντική παράταση του χρόνου νοσηλείας και επιπλέον συνολικό κόστος ανά ασθενή ( $p < 0.001$ ). Τα ανθεκτικά στις καρβαπενέμες Gram-αρνητικά παθογόνα ενδημούν στα νοσοκομεία της χώρας μας. Στο τριτοβάθμιο γενικό νοσοκομείο όπου διενεργήθηκε η παρούσα μελέτη απομονώνονται περίπου 1.000 στελέχη CRKP, CRAB και CRPA ανά έτος από

καλλιέργειες κλινικών δειγμάτων και δειγμάτων ενεργητικής επιτήρησης φορείας, προκαλώντας σοβαρές λοιμώξεις, ιδιαίτερα στη ΜΕΘ. Στην παρούσα μελέτη αναδείχτηκε η αποτελεσματικότητα μιας δέσμης μέτρων ελέγχου και πρόληψης λοιμώξεων καθώς και η αρνητική επίδραση του περιορισμού ανθρώπινων και υλικών πόρων στην εφαρμογή της. Επιπλέον επισημάνθηκε η αρνητική επίδραση των λοιμώξεων από CRGN παθογόνα στο νοσοκομειακό κόστος, τη θνητότητα και τη διάρκεια νοσηλείας.

Η εφαρμογή πολύπλευρων προγραμμάτων ελέγχου και πρόληψης των λοιμώξεων, λαμβάνοντας υπόψη τη σχέση κόστους-αποτελεσματικότητας των παρεμβάσεων, είναι ζωτικής σημασίας για τον έλεγχο της εξάπλωσης των λοιμώξεων από CRGN παθογόνα. Ωστόσο, για τη διασφάλιση της μακροπρόθεσμης βιωσιμότητας, απαιτείται οικονομική στήριξη ώστε να διασφαλίζεται η επάρκεια ανθρώπινων και υλικών πόρων και ορθή κατανομή των πόρων. Σε ενδημικά περιβάλλοντα, όπως η Ελλάδα, απαιτούνται πολυεπίπεδες στρατηγικές και ισχυρές εθνικές δράσεις για την αναχαίτηση της εξάπλωσης των CRGN παθογόνων.

## ABSTRACT

The aim of the study was the evaluation of an infection control (IC) bundle on the incidence of bloodstream infections (BSIs) caused by carbapenem resistant Gram-negative bacteria (CRGN), in a tertiary care hospital. The impact of these BSIs on hospital costs, mortality and length of stay (LOS) was also estimated for Intensive Care Unit (ICU) patients.

Between January 2010 and December 2015, all BSIs episodes caused by Carbapenem-Resistant *Klebsiella pneumoniae* (CRKP), Carbapenem-Resistant *Acinetobacter baumannii* (CRAB), and Carbapenem-Resistant *Pseudomonas aeruginosa* (CRPA) were recorded. The incidence for all patients and separately for patients hospitalized in the ICU was recorded.

An IC bundle was implemented in January 2012 by the Infection Control Committee of the Hospital. The impact of the interventions on BSIs rates between the pre-intervention (2010–2011) and intervention (2012–2013) periods, using an interrupted time-series model was evaluated. The effect of several factors that appear to have gradually weakened the effectiveness of the interventions was also estimated.

During the study period, 351 patients with BSIs were recorded, with a total of 538 episodes; the majority (83.6%) occurred in the ICU. The BSIs incidence rate per year during 2010–2015 for all hospitalized patients was 0.91, 1.04, 0.87, 0.78, 1.05, 1.26 and for ICU patients was 21.03, 19.63, 17.32, 14.45, 22.85, 25.02 per 1000 patient-days, respectively. The main analysis was restricted to the ICU, due to the majority of BSIs. The marginally statistically significant reduction in the incidence ( $p=0.05$ ), which was noted immediately after the start of the interventions, indicates an immediate short-term effectiveness of the interventions.

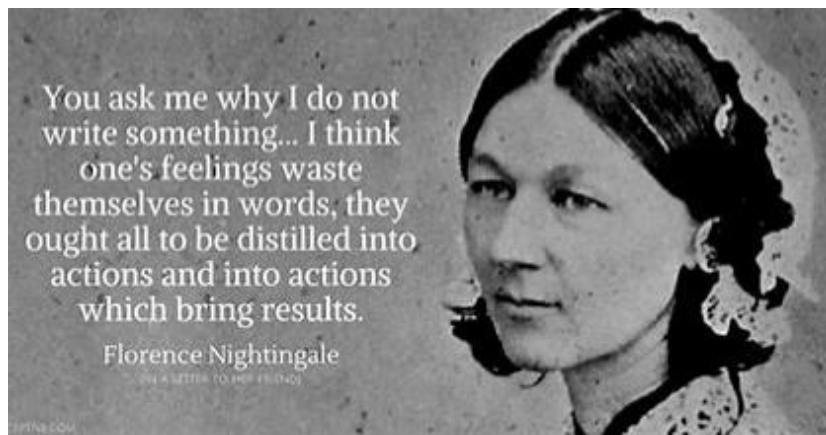
From 2014, while interventions were still applied, BSIs incidence was gradually increased. For this reason, several factors possibly contributing to this increase for the years 2012–2015, which was considered as the intervention/follow-up period, were evaluated using a Pearson correlation and a linear mixed effects model. The reduced compliance rate with hand hygiene ( $p<0.0001$ ) and the reduced participation in educational courses ( $p=0.003$ ) can be considered as the most important and influential factors for the observed increase in ICU BSIs incidence.

Subsequently, the effectiveness of strengthening the IC program by an additional IC nurse and implementation of an antibiotic stewardship (AMS) program from January 2016 was evaluated. The annual incidence of CRGN BSIs per 1000 patient-days for all patients decreased from 1.05, 1.26 to 0.93, 0.66 ( $p=0.0007$ ) and for ICU patients decreased from 22.85, 25.02 to 19.59, 11.77 ( $p = 0.0003$ ) between 2014, 2015 and 2016, 2017 respectively.

The impact of CRGN BSIs on length of stay, costs and mortality of ICU patients over three years (2015-2017) was also investigated by a retrospective case-control study. All patients hospitalized for  $\geq 3$  days in the ICU were included in the study. A total of 419 patients (142 cases/277 controls) were analyzed. The overall mortality was 49.3% vs 25.6%, the median LOS was 30.0 vs. 12.0 days and the total cost was 20, 359.1€ vs. 8,509.3€, respectively, for patients with/without CRGN BSIs. After adjusting for baseline demographics, underlying disease severity and patients' specialties (medical or surgical patients), CRGN BSIs remained an independent risk factor for mortality (odds ratio 2.9;  $p < 0.001$ ). Additionally, CRGN BSIs seem to result in significantly prolonged LOS and extra costs per infected patient ( $p < 0.001$ ).

Carbapenem-resistant Gram-negative bacteria are endemic in Greek hospitals. In the tertiary general hospital where the present study was conducted, approximately 1,000 strains of CRKP, CRAB and CRPA are isolated per year from cultures of clinical specimens and active surveillance cultures, causing serious infections, particularly in the ICU. The present study highlighted the effectiveness of an IC bundle as well as the negative impact of human and material resources shortages. In addition, the burden of CRGN BSIs on hospital costs, mortality and LOS for ICU patients is underlined.

The consistent implementation of a multifaceted IC program, also considering the cost-efficacy of interventions, is crucial to control the expansion of CRGN infections. However, financial support for workforce and material sufficiency is required to ensure long-term sustainability, particularly regarding resource allocation. In endemic settings, such as Greece, multimodal strategies and strong national actions are required to avert CRGN expansion levels.



**Florence Nightingale**  
**British Nurse and Humanitarian**  
**1820-1910**



## ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

### ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Εισαγωγή.....	5
1. Νοσοκομειακές Λοιμώξεις .....	6
1.1 Ορισμός .....	6
1.2 Ταξινόμηση.....	7
1.3 Συστήματα επιτήρησης ΝΛ .....	8
1.4 Παράγοντες κινδύνου .....	9
1.5 Επιπτώσεις ΝΛ.....	11
1.6 Επιδημιολογικά δεδομένα .....	13
2. Λοιμώξεις από CRGN.....	14
2.1 Επιδημιολογία CRGN παθογόνων.....	14
2.2 Εθνικό Σχέδιο Δράσης «ΠΡΟΚΡΟΥΣΤΗΣ» .....	18
2.3 Μηχανισμοί Μετάδοσης CRGN στο νοσοκομειακό περιβάλλον .....	20
2.4 Κλινική και οικονομική επιβάρυνση CRGN.....	21
3. Μικροβιακή αντοχή (AMR).....	23
3.1 Επιπτώσεις AMR.....	25
4. Χρήση αντιμικροβιακών παραγόντων .....	26
4.1 Κατανάλωση αντιβιοτικών στην Ελλάδα .....	29
4.2 Θεραπευτικές επιλογές λοιμώξεων από CRGN .....	31
5. Μέτρα ελέγχου και πρόληψης νοσοκομειακών λοιμώξεων .....	33
5.1 Δέσμες μέτρων.....	34
5.2 Υγιεινή των Χεριών.....	35
5.2.1 Υγιεινή των χεριών – Γιατί, Πώς, Πότε .....	36
5.2.2 Συμμόρφωση ΕΥ .....	39
5.2.3 Χρήση γαντιών.....	41
5.2.4 Η Πολυεπίπεδη στρατηγική προαγωγής της ΥΧ του ΠΟΥ.....	42
5.3 Προφυλάξεις επαφής.....	46
5.4 Διαχωρισμός νοσηλευτικού προσωπικού .....	47
5.5 Έλεγχος αποικισμού .....	48
5.6 Διαδικασίες καθαριότητας – απολύμανσης .....	49
5.7 Ορθολογική χρήση αντιβιοτικών .....	50

5.8	Εκπαίδευση .....	52
6.	Η επίδραση της Πανδημίας COVID-9 στην εφαρμογή μέτρων IPC.....	53

## **ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ**

<b>ΣΚΟΠΟΣ</b> .....	57
---------------------	----

<b>ΥΛΙΚΟ</b> .....	58
--------------------	----

1.	Νοσοκομείο .....	58
2.	Δεδομένα Ασθενών.....	59
3.	Βακτηριαμίες από CRGN.....	59
4.	Δείκτης McCabe .....	60

<b>ΜΕΘΟΔΟΙ</b> .....	62
----------------------	----

1.	Επίπτωση βακτηριαμίων .....	62
2.	Εργαστηριακή διερεύνηση .....	62
3.	Δέσμη μέτρων ελέγχου και πρόληψης ΝΛ .....	62
3.1	Πρώθηση και παρακολούθηση συμμόρφωσης με την ΥΧ.....	63
3.2	Ενεργητική επιτήρηση των φορέων .....	65
3.3	Πρώθηση των προφυλάξεων επαφής.....	66
3.4	Εφαρμογή συστήματος σήμανσης .....	68
3.5	Διενέργεια εκπαιδευτικών μαθημάτων .....	68
4.	Σύσταση Ομάδας Ελέγχου και Πρόληψης Λοιμώξεων (IPC team).....	69
5.	Ενίσχυση των μέτρων ελέγχου .....	70
6.	Συλλογή δεδομένων ασθενών και κόστους .....	72
7.	Μελέτη ασθενών – μαρτύρων.....	73
8.	Στατιστική ανάλυση .....	73

<b>ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ</b> .....	76
---------------------------	----

1.	1ο στάδιο μελέτης .....	76
1.1	Δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά ασθενών.....	76
1.2	Τύποι καρβαπενεμασών .....	76
1.3	Ετήσια εφαρμογή παρεμβάσεων IPC.....	77
1.4	Επίπτωση .....	78
1.5	Πιθανοί παράγοντες που σχετίζονται με την επίπτωση .....	80

1.6	Αποτελέσματα ενίσχυσης των μέτρων ελέγχου .....	82
2.	2ο στάδιο μελέτης .....	84
2.1	Βασικά Χαρακτηριστικά ασθενών με – χωρίς CRGN BSIs .....	84
2.2	Θνητότητα, Διάρκεια Νοσηλείας και Κόστος.....	86
2.2.1	Παράγοντες κινδύνου για τη θνητότητα.....	87
2.2.2	Παράγοντες που επηρεάζουν τη διάρκεια νοσηλείας.....	87
2.2.3	Παράγοντες που επηρεάζουν το κόστος νοσηλείας.....	88
<b>ΣΥΖΗΤΗΣΗ .....</b>		<b>89</b>
<b>ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ .....</b>		<b>104</b>
<b>ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ.....</b>		<b>150</b>



## Εισαγωγή

Η παρουσία νοσοκομειακών λοιμώξεων (ΝΛ) αποτελεί σημαντική επιβάρυνση για τις δομές παροχής υπηρεσιών υγείας ενώ η διαρκώς παρατηρούμενη αυξητική τάση της μικροβιακής αντοχής (antimicrobial resistance - AMR), σε παγκόσμιο επίπεδο, αυξάνει ακόμα περισσότερο τον κίνδυνο ανάπτυξης σοβαρών ΝΛ (ECDC, 2022a). Η πολυαντοχή και οι ΝΛ δεν περιορίζονται μόνο σε τμήματα υψηλού κινδύνου, όπως οι Μονάδες Εντατικής Θεραπείας (ΜΕΘ), αλλά και σε κοινούς θαλάμους παθολογικών και χειρουργικών κλινικών τμημάτων, σε δομές χρόνιων πασχόντων ή σε κέντρα φυσικής αποκατάστασης (Ricchizzi E *et al*, 2018; Tacconelli E *et al*, 2014; Marci D *et al*, 2014).

Ειδικότερα, οι ΝΛ που προκαλούνται από ανθεκτικά στις καρβαπενέμες Gram-αρνητικά παθογόνα (carbapenem-resistant Gram-negative bacteria, CRGN) έχουν εγείρει την κινητοποίηση τόσο των φορέων χάραξης πολιτικής όσο και της διεθνούς επιστημονικής κοινότητας, οδηγώντας σε αύξηση της νοσηρότητας και της θνητότητας, παράταση του χρόνου νοσηλείας και σημαντική οικονομική επιβάρυνση των συστημάτων υγείας (WHO, 2017a; Tacconelli E *et al*, 2014; Mitharwal SM *et al*, 2016; Cerceo E *et al*, 2016). Οι επιπτώσεις αυτές, δημιουργούν ακόμα πιο επιτακτική την ανάγκη για λεπτομερή αξιολόγηση της επιβάρυνσης καθώς και για συστηματική εφαρμογή στοχευμένων πολύπλευρων παρεμβάσεων ελέγχου και πρόληψης λοιμώξεων (WHO, 2017a; Tacconelli E *et al*, 2014; ECDC, 2014; Wilson AP *et al*, 2016). Τα προγράμματα ελέγχου και πρόληψης ΝΛ (Infection Prevention and Control – IPC) έχει αποδειχτεί ότι μπορούν να περιορίσουν τις λοιμώξεις από CRGN παθογόνα. Ωστόσο για την εφαρμογή τους απαιτείται η απαραίτητη οικονομική στήριξη και η εξασφάλιση των απαιτούμενων υλικών και ανθρώπινων πόρων (Mutters NT *et al*, 2016; Zingg W *et al*, 2015; Rodríguez-Baño J *et al*, 2015). Η Πανδημία COVID-19 ανέδειξε ακόμα περισσότερο τις αδυναμίες των εθνικών συστημάτων υγείας όσον αφορά τη διαχείριση των διαθέσιμων πόρων (Stevens MP *et al*, 2020; WHO, 2022).

Παρά την αναγνώριση της AMR ως απειλή για τη δημόσια υγεία, τη διαθεσιμότητα επιστημονικά τεκμηριωμένων κατευθυντήριων οδηγιών για την ορθολογική χρήση των αντιβιοτικών, την επάρκεια των μικροβιολογικών εργαστηρίων στην έγκαιρη και έγκυρη διάγνωση και τα εφαρμοζόμενα μέτρα ελέγχου λοιμώξεων, είναι σαφές ότι οι

δράσεις δημόσιας υγείας για την αντιμετώπιση της κατάστασης παραμένου ανεπαρκείς (ECDC, 2022c).

## **1. Νοσοκομειακές Λοιμώξεις**

Από το «ωφέλειν ή μη βλάπτειν» του Ιπποκράτη, 25 αιώνες πριν, και μέχρι σήμερα, η ανάγκη διαφύλαξης της ασφαλούς φροντίδας των ασθενών αποτελεί πρωταρχικό στόχο όλων των υγειονομικών συστημάτων. Οι χώρες της Ευρώπης όλο και περισσότερο προσανατολίζονται στην κατάρτιση προγραμμάτων και πολιτικών για την ασφαλή φροντίδα των ασθενών με ιδιαίτερη προτεραιότητα τον έλεγχο και την πρόληψη των ΝΛ καθώς και τον περιορισμό της μικροβιακής αντοχής. Συγκριτικά με τις υπόλοιπες χώρες της Ευρώπης, η χώρα μας φαίνεται ότι υστερεί στην υλοποίηση τέτοιου είδους προγραμμάτων (Sunol R *et al*, 2014; European Parliament, 2015).

Οι ΝΛ συγκαταλέγονται στις ανεπιθύμητες ενέργειες (adverse events) της παρεχόμενης φροντίδας υγείας ενώ δεν θεωρούνται αναπόφευκτο επακόλουθο της νοσηλείας (Rutberg H *et al*, 2014). Χαρακτηριστικά αναφέρεται το Αυστραλιανό σύστημα υγείας, το οποίο από το 2012 θέτει ως πρωταρχικό στόχο την ασφάλεια στην παρεχόμενη φροντίδα υγείας με ιδιαίτερη έμφαση στην ασφαλή χορήγηση φαρμακευτικής αγωγής και στην πρόληψη των ΝΛ, στο πλαίσιο της ποιοτικής φροντίδας υγείας (Australian Commission on Safety and Quality in Health Care, 2019). Πληθώρα μελετών αποδεικνύει ότι οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες σε νοσηλευόμενους ασθενείς είναι οι παρενέργειες των φαρμάκων, οι χειρουργικές επιπλοκές και οι ΝΛ (Parameswaran NN *et al*, 2016; Garrouste-Orgeas M *et al*, 2012). Σύμφωνα με το ισχύων θεσμικό πλαίσιο στην Ελλάδα, ΦΕΚ 388/18/02/2014: «*Μέτρα, όροι και διαδικασίες για την πρόληψη και τον έλεγχο των λοιμώξεων που συνδέονται με τη νοσηλεία των ασθενών στους Χώρους Παροχής Υγείας*», η αποτελεσματικότητα και αποδοτικότητα των Διοικήσεων όσον αφορά στον περιορισμό των ΝΛ βασίζεται στην παρακολούθηση της διαχρονικής εξέλιξης των δεικτών ελέγχου λοιμώξεων που ορίζονται στο συγκεκριμένο ΦΕΚ.

### **1.1 Ορισμός**

Ως Νοσοκομειακή ορίζεται η λοίμωξη που εμφανίζεται κατά τη διάρκεια της νοσηλείας, εκδηλώνεται σε τουλάχιστον 48 ώρες μετά από την εισαγωγή του

ασθενούς σε χώρους παροχής υπηρεσιών υγείας και δεν βρίσκεται στο στάδιο επώασης πριν από την εισαγωγή. Νοσοκομειακή θεωρείται και η λοίμωξη που εκδηλώνεται έως και τρεις ημέρες μετά την έξοδο από το νοσοκομείο ή έως 30 ημέρες μετά από χειρουργική επέμβαση ενώ σε περίπτωση τοποθέτησης ξένου σώματος οι χειρουργικές λοιμώξεις εκδηλώνονται έως και ένα έτος μετά την επέμβαση. Η αναγνώριση και η ταξινόμηση των ΝΛ βασίζεται σε κλινικά συμπτώματα και εργαστηριακά ευρήματα. Οι ΝΛ μπορεί να προκληθούν από ενδογενείς ή εξωγενείς πηγές. Ενδογενής πηγή θεωρείται η μικροβιακή χλωρίδα του ίδιου του ασθενούς από σημεία όπως το δέρμα, η μύτη, το στόμα, ο γαστρεντερικός σωλήνας που αποικίζονται από μικροοργανισμούς. Εξωγενείς πηγές αποτελούν οι Επαγγελματίες Υγείας (ΕΥ) (κυρίως τα χέρια τους), ο νοσοκομειακός εξοπλισμός και το άψυχο περιβάλλον (CDC/NHSN, 2013).

## **1.2 Ταξινόμηση**

Σύμφωνα με τα κριτήρια του ECDC, η ταξινόμηση των λοιμώξεων περιλαμβάνει 15 ευρείες κατηγορίες ανάλογα με την εντόπισή τους (πνευμονίες, χειρουργικού πεδίου, ουρολοιμώξεις, βακτηριαίμιες, κεντρικού νευρικού συστήματος, λοιμώξεις οστών και αρθρώσεων, κλπ.) και στη συνέχεια σε 57 ειδικότερες υποκατηγορίες. Τα κριτήρια αυτά παρουσιάζονται στον Πίνακα 1, ξεκινώντας με τις συχνότερες λοιμώξεις σε νοσοκομειακούς ασθενείς (χειρουργικού πεδίου, πνευμονίες, ουρολοιμώξεις και σηψαιμίες) και συνεχίζοντας με τις υπόλοιπες ευρείες κατηγορίες (π.χ. λοιμώξεις οστών και αρθρώσεων, κεντρικού νευρικού συστήματος κ.α.) και τις υποκατηγορίες τους (ECDC, 2016a).

**Πίνακας 1. Κατάλογος Τύπων – Εντοπίσεων Νοσοκομειακών Λοιμώξεων**

<b>SSI</b>	<b>Λοίμωξη Χειρουργικού Πεδίου</b>	<b>EENT</b>	<b>Λοίμωξη Οφθαλμού, Ωτός, Ρινός, Λαιμού ή Στόματος</b>
<b>SSI-S</b>	Επιπολής λοίμωξη της χειρουργικής τομής	<b>EENT-CONJ</b>	Επιπεφυκίτιδα
<b>SSI-D</b>	Εν τω βάθει λοίμωξη της χειρουργικής τομής	<b>EENT-EYE</b>	Λοίμωξη Οφθαλμού, όχι επιπεφυκίτιδα
<b>SSI-O</b>	Λοίμωξη Οργάνου / Χώρου	<b>EENT-EAR</b>	Λοίμωξη Ωτός, Μαστοειδούς απόφυσης
<b>PN</b>	<b>Πνευμονία</b>	<b>EENT-SIVU</b>	Παραρινοκολπίτιδα
<b>PN1</b>	Κλινικά κριτήρια + Θετική ποσοτική καλλιέργεια ελάχιστα επιμολυσμένου δείγματος από το κατώτερο αναπνευστικό	<b>EENT-ORAL</b>	Λοίμωξη Στοματικής Κοιλότητας (στόμα γλώσσα, ούλα)
<b>PN2</b>	Κλινικά κριτήρια + Θετική ποσοτική καλλιέργεια από πιθανώς επιμολυσμένο δείγμα από κατώτερο αναπνευστικό	<b>EENT-UR</b>	Λοίμωξη ανώτερου αναπνευστικού, φαρυγγίτιδα, λαρυγγίτιδα, επιγλωτίτιδα
<b>PN3</b>	Κλινικά κριτήρια + Μικροβιολογική διάγνωση με εναλλακτικές μικροβιολογικές μεθόδους	<b>GI</b>	<b>Λοίμωξη Γαστρεντερικού Συστήματος</b>
<b>PN4</b>	Κλινικά κριτήρια + Θετική καλλιέργεια πτυέλων ή μη-ποσοτική καλλιέργεια δείγματος από κατώτερο αναπνευστικό	<b>GI-CDI</b>	Λοίμωξη από <i>Clostridium difficile</i>
<b>PN5</b>	Κλινικά σημεία / συμπτώματα πνευμονίας, χωρίς θετική μικροβιολογική επιβεβαίωση	<b>GI-GE</b>	Γαστρεντερίτιδα (όχι λοίμωξη από <i>C. difficile</i> )
<b>UTI</b>	<b>Λοίμωξη Ουροποιητικού Συστήματος*</b>	<b>GI-GIT</b>	Λοίμωξη στο Γαστρεντερικό Σωλήνα (οισοφάγος, στομάχι, λεπτό, παχύ έντερο ή ορθό) [όχι –GE ή CDI]
<b>UTI-A</b>	Συμπτωματική ουρολοίμωξη, μικροβιολογικά επιβεβαιωμένη	<b>GI-HEP</b>	Ηπατίτιδα
<b>UTI-B</b>	Συμπτωματική ουρολοίμωξη, χωρίς μικροβιολογική επιβεβαίωση	<b>GI-IAB</b>	Ενδοκοιλιακή λοίμωξη, μη διευκρινισμένη αλλού
* Η ασυμπτωματική βακτηριουρία (UTI-C) δεν καταγράφεται		<b>LRI</b>	<b>Λοίμωξη Κατώτερου Αναπνευστικού (όχι πνευμονία)</b>
<b>BSI</b>	<b>Αιματογενής Λοίμωξη (Σηψαιμία), εργαστηριακά επιβεβαιωμένη</b>	<b>LRI-BRON</b>	Βρογχίτιδα, τραχειοβρογχίτιδα, βρογχιολίτιδα, τραχειίτιδα, χωρίς ένδειξη πνευμονίας
<b>Πρόελευση / Εστία της BSI:</b>		<b>LRI-LUNG</b>	Άλλες λοιμώξεις του κατώτερου αναπνευστικού
<b>C-CVC</b>	Κλινικά Σχετιζόμενη με Κεντρικό Αγγειακό Καθετήρα (δύλωση ως <b>CR13-CVC</b> αν πληρούνται τα αντίστοιχα μικροβιολογικά κριτήρια)	<b>REPR</b>	<b>Λοίμωξη Αναπαραγωγικού Συστήματος</b>
<b>C-PVC</b>	Κλινικά Σχετιζόμενη με Περιφερικό Αγγειακό Καθετήρα (δύλωση ως <b>CR13-PVC</b> αν πληρούνται τα αντίστοιχα μικροβιολογικά κριτήρια)	<b>REPR-EMET</b>	Ενδομητρίτιδα
<b>S-PUL</b>	Δευτεροπαθής μετά από Λοίμωξη του Αναπνευστικού Συστήματος	<b>REPR-EPIS</b>	Λοίμωξη περινεοτομής
<b>S-UTI</b>	Δευτεροπαθής μετά από Ουρολοίμωξη	<b>REPR-VCUF</b>	Λοίμωξη Κολπικού Κολοβάματος μετά από υστερεκτομή
<b>S-SSI</b>	Δευτεροπαθής μετά από Λοίμωξη Χειρουργικού Πεδίου	<b>REPR-OREP</b>	Άλλη λοίμωξη του ανδρικού ή γυναικείου αναπαραγωγικού συστήματος
<b>S-DIG</b>	Δευτεροπαθής μετά από Λοίμωξη του Γαστρεντερικού	<b>SST</b>	<b>Λοίμωξη Δέρματος / Μαλακών Μορίων</b>
<b>S-SST</b>	Δευτεροπαθής μετά από Λοίμωξη Δέρματος / Μαλακών Μορίων	<b>SST-SKIN</b>	Λοίμωξη Δέρματος
<b>S-OTH</b>	Δευτεροπαθής μετά από Άλλη Λοίμωξη	<b>SST-ST</b>	Λοίμωξη Μαλακών Μορίων (νεκρωτική περπιτονίτιδα, λοιμώδης γάγγραινα, νεκρωτική κυτταρίτιδα, μυοσίτιδα, λεμφαδενίτιδα, λεμφαγγειίτιδα)
<b>UO</b>	Σηψαιμία άγνωστης προέλευσης (επιβεβαιωμένα)	<b>SST-DECU</b>	Λοίμωξη Έλκους Κατάκλισης, επιπολής ή εν τω βάθει
<b>UNK</b>	Άγνωστη προέλευση / έλλειψη πληροφοριών	<b>SST-BURN</b>	Λοίμωξη επί Εγκαύματος
<b>CR1-CVC</b>	<b>Λοίμωξη Συνδεόμενη με Κεντρικό Αγγειακό Καθετήρα</b>	<b>SST-BRST</b>	Απόστημα μαστού ή Μαστίτιδα
<b>CR11-CVC</b>	Τοπική λοίμωξη συνδεόμενη με ΚΑΚ, χωρίς θετική καλλιέργεια αίματος	<b>BJ</b>	<b>Λοίμωξη Οστού ή Άρθρωσης</b>
<b>CR12-CVC</b>	Γενικευμένη λοίμωξη - σηψαιμία συνδεόμενη με ΚΑΚ, χωρίς θετική καλλιέργεια αίματος	<b>BJ-BONE</b>	Οστεομυελίτιδα
<b>CR13-CVC</b>	Μικροβιολογικά επιβεβαιωμένη σηψαιμία συνδεόμενη με ΚΑΚ	<b>BJ-JNT</b>	Λοίμωξη Άρθρωσης ή Θύλακα
<b>CR1-PVC</b>	<b>Λοίμωξη Συνδεόμενη με Περιφερικό Αγγειακό Καθετήρα</b>	<b>BJ-DISC</b>	Σπονδυλοδισκίτιδα
<b>CR11-PVC</b>	Τοπική λοίμωξη συνδεόμενη με ΠΑΚ, χωρίς θετική καλλιέργεια αίματος	<b>SYS</b>	<b>Συστηματική Λοίμωξη</b>
<b>CR12-PVC</b>	Γενικευμένη λοίμωξη - σηψαιμία συνδεόμενη με ΠΑΚ, χωρίς θετική καλλιέργεια αίματος	<b>SYS-DI</b>	Διάσπαρτη Λοίμωξη
<b>CR13-PVC</b>	Μικροβιολογικά επιβεβαιωμένη σηψαιμία συνδεόμενη με ΠΑΚ	<b>SYS-CSEP</b>	Μη εντοπισμένη σοβαρή λοίμωξη υπό θεραπεία σε ενήλικες και παιδιά
<b>CVS</b>	<b>Λοίμωξη Καρδιαγγειακού Συστήματος</b>	<b>NEO</b>	<b>Λοίμωξη σε Νεογνό</b>
<b>CVS-VASC</b>	Λοίμωξη αρτηριών ή φλεβών	<b>NEO-CSEP</b>	Σηψαιμία Κλινικά Επιβεβαιωμένη
<b>CVS-ENDO</b>	Ενδοκαρδίτιδα	<b>NEO-LCBI</b>	Σηψαιμία Εργαστηριακά Επιβεβαιωμένη, όχι CoNS#
<b>CVS-CARD</b>	Μυοκαρδίτιδα ή Περικαρδίτιδα	<b>NEO-CNSB</b>	Σηψαιμία Εργαστηριακά Επιβεβαιωμένη, με CoNS#
<b>CVS-MED</b>	Μεσοθωρακίτιδα	<b>NEO-PNEU</b>	Πνευμονία
<b>CNS</b>	<b>Λοίμωξη Κεντρικού Νευρικού Συστήματος</b>	<b>NEO-NEC</b>	Νεκρωτική Εντεροκολίτιδα
<b>CNS-IC</b>	Ενδοκρανική λοίμωξη	# CoNS = <i>Coagulase Negative Staphylococci</i>	
<b>CNS-MEN</b>	Μηνιγγίτιδα ή Κοιλίτιδα	ΚΑΚ = Κεντρικός Αγγειακός Καθετήρας	
<b>CNS-SA</b>	Νωτιαίο απόστημα χωρίς μηνιγγίτιδα	ΠΑΚ = Περιφερικός Αγγειακός Καθετήρας	

### 1.3 Συστήματα επιτήρησης ΝΛ

Η επιτήρηση των ΝΛ αφορά τη συστηματική και συνεχή συλλογή, ανάλυση και ερμηνεία των δεδομένων που αφορούν την εμφάνιση και διασπορά των ΝΛ, με στόχο τη διάχυση της πληροφορίας στα ενδιαφερόμενα μέρη, για τη λήψη κατάλληλων



μέτρων ελέγχου και πρόληψης των ΝΛ και τη βελτίωση της ασφάλειας των ασθενών (Monegro AF *et al*, 2022).

Τα τελευταία 50 έτη έχει αναπτυχθεί πληθώρα συστημάτων επιτήρησης από διεθνείς και εθνικούς φορείς, με γνωστότερα το Εθνικό Δίκτυο Ασφάλειας Υγείας (NHSN) του Κέντρου Ελέγχου και Πρόληψης Νοσημάτων της Αμερικής (CDC) και το HelicsWin.Net, ένα λογισμικό που αναπτύχθηκε για την εισαγωγή των δεδομένων επιτήρησης ΝΛ από το Ευρωπαϊκό Κέντρο Ελέγχου και Πρόληψης Νοσημάτων (ECDC) (Djuric O *et al*, 2018; Monegro AF *et al*, 2022).

Σε Ευρωπαϊκό επίπεδο έχουν ολοκληρωθεί δύο μελέτες σημειακού επιπολασμού ΝΛ και Χρήσης Αντιβιοτικών, το 2011-2012 και το 2016-2017, στα οποία συμμετείχε και η χώρα μας.

#### **1.4 Παράγοντες κινδύνου**

Οι κυριότεροι παράγοντες που καθιστούν τους ασθενείς περισσότερο επιρρεπείς στην ανάπτυξη ΝΛ είναι η νοσηλεία σε ΜΕΘ, η μειωμένη ανοσολογική απόκριση, η χρήση παρεμβατικών συσκευών, η μακροχρόνια χρήση αντιμικροβιακών παραγόντων και η προηγηθείσα χειρουργική επέμβαση. Οι ασθενείς των ΜΕΘ συνήθως είναι βαρέως πάσχοντες ασθενείς σε ανοσοκαταστολή, με παρατεταμένη διάρκεια νοσηλείας και πολλές παρεμβατικές συσκευές, παράγοντες που αυξάνουν την ευαισθησία τους για ανάπτυξη ΝΛ (Haque M *et al*, 2018). Οι λοιμώξεις που σχετίζονται με τη χρήση παρεμβατικών συσκευών περιλαμβάνουν τις βακτηριακές που συνδέονται με Κεντρικό Φλεβικό Καθετήρα (ΚΦΚ) (Central line-associated bloodstream infections - CLABSI), τις ουρολοιμώξεις που σχετίζονται με χρήση ουροκαθετήρα (Catheter-associated Urinary Tract Infections - CAUTI) και τις πνευμονίες που σχετίζεται με τον αναπνευστήρα (Ventilator associated pneumonia - VAP) (Haque M *et al*, 2018; CDC, 2014).

Η μακροχρόνια παραμονή των ασθενών σε χώρους παροχής υπηρεσιών υγείας αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης ΝΛ από πολυανθεκτικά παθογόνα (Ventola CL, 2015). Οι ασθενείς που φέρουν παρεμβατικές συσκευές και οι ασθενείς που λαμβάνουν για μεγάλα χρονικά διαστήματα ορισμένα αντιβιοτικά φαίνεται να κινδυνεύουν περισσότερο από ΝΛ που προκαλούνται από ανθεκτικά στις καρβαπενέμες

εντεροβακτηριακά παθογόνα (Carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* - CRE) (CDC, 2019a). Η αυξημένη χορήγηση αντιβιοτικών σε νοσηλευόμενους ασθενείς αυξάνει τις πιθανότητες αποικισμού τους από CRGN παθογόνα και κατ' επέκταση την εμφάνιση ΝΛ από αυτά τα παθογόνα. Οι συχνότεροι αντιμικροβιακοί παράγοντες που ενοχοποιούνται για τέτοιου είδους λοιμώξεις είναι οι κινολόνες και οι καρβαπενέμες (O'Fallon E *et al*, 2010; van Buul LW *et al*, 2012; Alp E *et al*, 2015).

Σχετική μελέτη των Sahbudak BZ *et al* (2018) που αφορά παιδιατρικούς ασθενείς, εκτιμά την μακροχρόνια παραμονή στο νοσοκομείο και την προηγηθείσα χορήγηση καρβαπενεμών ως τους πιο σημαντικούς παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση ΝΛ από CRGN. Αντίστοιχη μελέτη των Zarkotou O *et al* (2011) που διενεργήθηκε σε ελληνική ΜΕΘ, αναφέρει ότι η μη κατάλληλη θεραπευτική αγωγή, η σοβαρότητα της υποκείμενης νόσου και η μεγαλύτερη ηλικία συγκαταλέγονται στους σημαντικότερους παράγοντες κινδύνου θνητότητας για νοσηλευόμενους ασθενείς με βακτηριαιμία από ανθεκτική στις καρβαπενέμες *Klebsiella pneumoniae* (CRKP) ενώ υπογραμμίζεται ότι η μη ενδεδειγμένη αντιμικροβιακή αγωγή αποτελεί τον μοναδικό τροποποιησιμο παράγοντα.

Επιπλέον, σημαντικούς παράγοντες κινδύνου λοίμωξης/αποικισμού από πολυανθεκτικά παθογόνα πέραν της μακροχρόνιας παρουσίας παρεμβατικών συσκευών, αποτελούν οι πολλαπλές πύλες εισόδου όπως, τα ανοιχτά τραύματα και τα έλκη κατάκλισης (Mody L *et al*, 2007; McKinnell JA *et al*, 2016; Dumyati G *et al*, 2017).

Τέλος, η μεγαλύτερη ηλικία, οι συννοσηρότητες, αλλά και τα ανεπαρκή μέτρα πρόληψης στις υγειονομικές δομές (π.χ. χαμηλή κατανάλωση αλκοολούχων σκευασμάτων, μικρή αναλογία θαλάμων απομόνωσης και υποστελέχωση των ομάδων ελέγχου και πρόληψης λοιμώξεων) καθώς και η μη συμμόρφωση του υγειονομικού προσωπικού στα μέτρα ελέγχου και πρόληψης, έχουν ως αποτέλεσμα τον αυξημένο κίνδυνο λοίμωξης/αποικισμού από CRGN (Dumyati G *et al*, 2017; Wen S *et al*, 2018; Friedman ND *et al*, 2017 Jarlier V *et al*, 2019; Swaminathan M *et al*, 2013).

Πρόσφατη μετα-ανάλυση που προσδιορίζει τους παράγοντες κινδύνου συγκρίνοντας τους ασθενείς με ΝΛ από CRKP με δύο ομάδες ελέγχου: ασθενείς με ΝΛ από ευαίσθητη στις καρβαπενέμες *Klebsiella pneumoniae* και ασθενείς χωρίς ΝΛ από *Klebsiella pneumoniae*, αναφέρει ως κοινούς παράγοντες κινδύνου τη νοσηλεία σε ΜΕΘ, τη

χρήση ΚΦΚ, τη χρήση αναπνευστήρα, την τραχειοστομία, τη χρήση ουροκαθετήρα, την προηγηθείσα χρήση αντιμικροβιακών παραγόντων, την έκθεση σε καρβαπενέμες και αμινογλυκοσίδες (Zhu WM *et al*, 2020).

### 1.5 Επιπτώσεις ΝΛ

Σημαντικές επιπτώσεις του αυξημένου αριθμού ΝΛ σε ενδημικές περιοχές, σύμφωνα με εκτιμήσεις του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας (ΠΟΥ), είναι η παράταση της διάρκειας νοσηλείας, η αυξημένη χορήγηση αντιμικροβιακών παραγόντων, η αυξημένη θνητότητα, η μακροχρόνια αναπηρία καθώς και η πρόκληση πολύπλευρων διαταραχών σε κοινωνικοοικονομικό επίπεδο (WHO, 2011). Οι ΝΛ επιπλέον έχουν ιδιαίτερο αντίκτυπο σε βαρέως πάσχοντες ασθενείς με περίπου 0,5 εκατομμύρια επεισόδια ΝΛ να διαγιγνώσκονται κάθε χρόνο μόνο στις ΜΕΘ (Nuvials X *et al*, 2015; Johnson NB *et al*, 2014).

Στις χώρες της Ευρώπης εκτιμάται ότι ένας στους είκοσι νοσηλευόμενους ασθενείς εμφανίζει ΝΛ με επακόλουθο 16 εκατομμύρια επιπρόσθετες ημέρες νοσηλείας, 37.000 θανάτους καθώς και σημαντική οικονομική επιβάρυνση της τάξεως των 7 δισεκατομμυρίων € περίπου ετησίως (Voidazan S *et al*, 2020).

Το κόστος των ΝΛ υπολογίζεται συνήθως έμμεσα από το μέσο κόστος των ημερών νοσηλείας σε διαφορετικές ειδικότητες και τον αριθμό των επιπλέον ημερών νοσηλείας (ECDC, 2013a; Suetens C *et al*, 2018; Rahmqvist M *et al*, 2016; Cairns S *et al*, 2018; Cai Y *et al*, 2017). Επιπλέον, οι οικονομικές επιπτώσεις υπολογίζονται σε επίπεδο ασθενών αλλά και στο σύνολο του πληθυσμού, συμπεριλαμβανομένων των προσωπικών δαπανών των ασθενών και του κόστους που προκύπτει από την απώλεια παραγωγικότητας λόγω νοσηρότητας και θνητότητας, οι οποίες όμως μπορούν σε μεγάλο βαθμό να αποφευχθούν. Αν και τα στοιχεία που σχετίζονται με την οικονομική επιβάρυνση των ΝΛ είναι περιορισμένα, τα διαθέσιμα δεδομένα από τις ΗΠΑ και την Ευρώπη εκτιμούν ότι το αποδιδόμενο κόστος ανέρχεται σε αρκετά δισεκατομμύρια (Storr J *et al*, 2017). Συγκεκριμένα, στις ΗΠΑ το πρόσθετο κόστος των νοσοκομειακών λοιμώξεων το οποίο κυμαίνεται από 1000\$ έως 12.000\$, κατά μέσο όρο ανά επεισόδιο ανάλογα με τη χώρα, έχει ως αποτέλεσμα σημαντική οικονομική επιβάρυνση στα

συστήματα υγείας και άμεσα έξοδα για τους ασθενείς και τις οικογένειες τους (Forrester JD *et al*, 2022).

Υπολογίζοντας την οικονομική επιβάρυνση των ΝΛ, θα πρέπει να λαμβάνονται επίσης υπόψη και οι επιπλέον ιδιωτικές δαπάνες, το κόστος ευκαιρίας καθώς και το κοινωνικό κόστος που προκύπτει από την απώλεια παραγωγικότητας.

Η παράταση της διάρκειας νοσηλείας, ως αποτέλεσμα μιας ΝΛ, οδηγεί σε αυξημένες απαιτήσεις υλικών και ανθρώπινων πόρων (π.χ. αναλώσιμα υλικά, εργατοώρες ιατρονοσηλευτικού προσωπικού) καθώς και αυξημένες απαιτήσεις ιατροτεχνολογικού εξοπλισμού και υποδομών για την εξασφάλιση της κατάλληλης φροντίδας. Επίσης η παρουσία ΝΛ αυξάνει τις ενδεχόμενες ιδιωτικές δαπάνες των ασθενών και των φροντιστών τους. Το κόστος ευκαιρίας δημιουργείται όταν ένας ασθενής με ΝΛ παραμένει πέραν των προβλεπόμενων ημερών νοσηλείας στο νοσοκομείο καλύπτοντας μια κλίνη που θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί για την εναλλαγή περισσότερων ασθενών. Επίσης, οι ασθενείς που έχουν υποστεί ΝΛ, μετά το εξιτήριο από το νοσοκομείο, συνήθως κάνουν συχνότερη χρήση άλλων υπηρεσιών υγείας, όπως πρωτοβάθμιας και κοινοτικής φροντίδας. Τέλος, σημαντικό είναι και το κοινωνικό κόστος που προκύπτει από τις απώλειες παραγωγικότητας τόσο των ίδιων των ασθενών όσο και των φροντιστών τους, δεδομένης της καθυστέρησης επιστροφής τους στις συνήθεις καθημερινές δραστηριότητές τους (Plowman R *et al*, 2001; Douglas Sc, 2009).

Σύμφωνα με εκτιμήσεις του οικονομολόγου Douglas Scott (2009) στις ΗΠΑ, το άμεσο νοσοκομειακό κόστος ανά έτος για τις ΝΛ κυμαίνεται μεταξύ \$28,4 - \$45 δισεκατομμύρια ενώ οι Klevens RM *et al* (2007) αναφέρουν ότι ο ετήσιος αριθμός ασθενών με ΝΛ ανέρχεται σε 1,7 εκατομμύρια με αποτέλεσμα 100.000 θανάτους. Σχετική εθνική μελέτη στο Βέλγιο εκτιμά ότι το επιπρόσθετο κόστος εξ αιτίας των ΝΛ για τη δημόσια υγεία ανέρχεται σε €290 εκατομμύρια κάθε έτος, με 125.000 ασθενείς να εμφανίζουν ΝΛ, 3.500 αποδιδόμενους θανάτους και παρατεταμένη διάρκεια νοσηλείας 800.000 ημέρες (Vrijens F *et al*, 2012). Όσον αφορά τον κίνδυνο θνητότητας, σύμφωνα με πρόσφατη εθνική μελέτη που διενεργήθηκε σε ελληνικά νοσοκομεία, φαίνεται να αυξάνεται κατά 80% στις 90 ημέρες για τους ασθενείς με ΝΛ συγκριτικά με ασθενείς χωρίς ΝΛ (Kritsotakis EI *et al*, 2017). Ειδικότερα, όσον αφορά στις

νοσοκομειακές βακτηριαιμίες, σχετική μελέτη αναφέρει ότι στις αναπτυσσόμενες χώρες οδηγούν σε σημαντική αύξηση της διάρκειας νοσηλείας, της θνητότητας και του κόστους ενώ δεν προκύπτει σημαντική διαφορά της οικονομικής επιβάρυνσης μεταξύ των αναπτυσσόμενων και των ανεπτυγμένων χωρών (Kothari A *et al*, 2009).

### **1.6 Επιδημιολογικά δεδομένα**

Οι ΝΛ είναι ένα από τα πιο κοινά ανεπιθύμητα συμβάντα στην παροχή φροντίδας τόσο σε ενδημικά όσο και σε επιδημικά περιβάλλοντα. Ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας (ΠΟΥ) ανέφερε ότι, κατά μέσο όρο, το 7% των ασθενών των ανεπτυγμένων και το 10% των ασθενών των αναπτυσσόμενων χωρών εμφανίζουν τουλάχιστον μία ΝΛ ανά πάσα στιγμή ενώ η θνητότητα εκτιμάται στο 10% (WHO, 2011; Allegranzi B *et al*, 2011; Raja Danasekaran GM and Annadurai K, 2014).

Στις ΗΠΑ, τα ανθεκτικά στα αντιβιοτικά παθογόνα και οι μύκητες προκαλούν ετησίως τουλάχιστον 2.868.700 λοιμώξεις και 35.900 θανάτους (CDC, 2019a). Στην Αυστραλία, υπολογίζονται 200.000 ΝΛ ετησίως, εκ των οποίων το 50% μπορεί να προληφθεί (Edwards VR, 2016; Fernando SA *et al*, 2017). Στην Ευρώπη 3,8 εκατομμύρια ασθενείς αποκτούν κάθε χρόνο ΝΛ σε νοσοκομεία οξέων περιστατικών (acute care hospitals – ACH) (Suetens C *et al*, 2018).

Ο επιπολασμός των ΝΛ σε χώρους παροχής υπηρεσιών υγείας έχει καταγραφεί σε σχετικές μελέτες από διεθνείς, εθνικούς και τοπικούς οργανισμούς (ECDC, 2013a; Suetens C *et al*, 2018). Η χώρα μας περιλαμβάνεται μεταξύ των Ευρωπαϊκών χωρών με τα υψηλότερα ποσοστά επιπολασμού ΝΛ καθώς και τα υψηλότερα ποσοστά μικροβιακής αντοχής, ιδιαίτερα όσον αφορά στην αντοχή των CRGN βακτηριδίων (Suetens C *et al*, 2018; Kritsotakis EI *et al*, 2017; ECDC, 2022a).

Σύμφωνα με την τελευταία μελέτη επιπολασμού ΝΛ και χρήσης αντιβιοτικών που πραγματοποιήθηκε το 2016 σε Ευρωπαϊκά νοσοκομεία, ο μέσος επιπολασμός των ασθενών με τουλάχιστον μία νοσοκομειακή λοίμωξη καταγράφηκε στο 6,5% στο σύνολο των Ευρωπαϊκών νοσοκομείων ενώ στην Ελλάδα ανέρχεται στο 10% (Suetens C *et al*, 2018). Στην αντίστοιχη μελέτη του 2012, ο επιπολασμός ήταν 5,7% για το σύνολο και 9,1% για την Ελλάδα, αντίστοιχα (ECDC, 2013a). Ειδικότερα, για τους

ασθενείς που νοσηλεύονται σε ΜΕΘ, σύμφωνα με διεθνή μελέτη επιπολασμού, το ποσοστό ΝΛ φαίνεται να αγγίζει το 51% (Vincent JL *et al*, 2009).

## **2. Λοιμώξεις από CRGN**

Το κυρίαρχο πρόβλημα για τα Gram-αρνητικά παθογόνα είναι η παραγωγή καρβαπενεμασών από στελέχη Εντεροβακτηριακών (κυρίως *Klebsiella pneumoniae* – (KP)), *Acinetobacter baumannii* (AB) και *Pseudomonas aeruginosa* (PA) (Suetens C *et al*, 2018; WHO, 2022). Η αυξανόμενη ποικιλία των καρβαπενεμασών, οι σύνθετοι φαινότυποι αντοχής και οι ενδείξεις ότι τα στελέχη που παράγουν καρβαπενεμάσες μπορούν να διαδοθούν γρήγορα και να φτάσουν σε υψηλά ποσοστά επιπολασμού, έχουν επικυρώσει το ρόλο των καρβαπενεμασών ως καθοριστικών παραγόντων αντοχής και κλινικής επιβάρυνσης (Walsh TR, 2010; Cornaglia G and Rossolini GM, 2010).

Σύμφωνα με σχετική ταξινόμηση που πραγματοποιήθηκε από το CDC όσον αφορά το επίπεδο απειλής των ανθεκτικών βακτηριακών λοιμώξεων, οι λοιμώξεις που προκαλούνται από ανθεκτικά στις καρβαπενέμες στελέχη *Klebsiella pneumoniae* (CRKP) και *Acinetobacter baumannii* (CRAB) κατατάσσονται στις «επείγουσες απειλές» και τα ανθεκτικά στις καρβαπενέμες στελέχη *Pseudomonas aeruginosa* (CRPA) κατατάσσονται στις «σοβαρές απειλές». Η ταξινόμηση αυτή πραγματοποιήθηκε λαμβάνοντας υπόψη επτά συγκεκριμένους παράγοντες αξιολόγησης: τη συχνότητα εμφάνισης, τις κλινικές και οικονομικές επιπτώσεις, τη μεταδοτικότητα, τη δεκαετή αξιολόγηση της επίπτωσης, τη διαθεσιμότητα αντιμικροβιακών παραγόντων για την αντιμετώπισή τους, καθώς και τις δυσκολίες στην εφαρμογή των κατάλληλων μέτρων πρόληψης. Επιπλέον τονίζεται ότι για τις «επείγουσες» και «σοβαρές» απειλές απαιτούνται εντατικότερες παρεμβάσεις παρακολούθησης και μέτρων ελέγχου και πρόληψης ενώ για αυτές που ταξινομούνται ως «ανησυχητικές» απαιτούνται λιγότερες δραστηριότητες (CDC, 2019a).

### **2.1 Επιδημιολογία CRGN παθογόνων**

Στις χώρες της Ευρωπαϊκής Ένωσης (ΕΕ) και του Ευρωπαϊκού Οικονομικού Χώρου (ΕΟΧ) καταγράφονται κάθε χρόνο περισσότερες από 670.000 λοιμώξεις από ανθεκτικά

παθογόνα και περίπου 33.000 άνθρωποι πεθαίνουν ως άμεση συνέπεια αυτών των λοιμώξεων (Cassini A *et al*, 2019). Στις μεσογειακές χώρες, συμπεριλαμβανομένης τις Ελλάδας, έχει καταγραφεί υψηλή επικράτηση των CRGN βακτηριακών στελεχών (Albiger B *et al*, 2015; Cantón R *et al*, 2012).

Το Ευρωπαϊκό Δίκτυο Επιτήρησης της μικροβιακής αντοχής (ECDC EARS-Net) καταγράφει μια αυξητική τάση της αντοχής των στελεχών *Klebsiella pneumoniae* στις καρβαπενέμες από 6,8 το 2015 έως 11,7% το 2021, όσον αφορά τον Ευρωπαϊκό μέσο όρο. Η χώρα μας σημειώνει τα υψηλότερα ποσοστά, με την αντοχή να φτάνει το 66,3% το 2020 και το 73,7 το 2021.

Όσον αφορά την αντοχή στις καρβαπενέμες των στελεχών *Acinetobacter baumannii*, παρατηρείται μια σταθερά αυξητική τάση του ευρωπαϊκού μέσου όρου από το 2015 έως το 2019 με σχετική μείωση το 2018 στο 31,9% συγκριτικά με το 33,2% του 2017 και εκ νέου αύξηση το 2019 στο 32,6 και 39,9% το 2021, με την Ελλάδα να βρίσκεται σταθερά μεταξύ των χωρών με τα υψηλότερα ποσοστά καταγράφοντας 94,6% το 2020, και 96,9 το 2021 (ECDC, 2020; ECDC, 2022a). Σύμφωνα με αποτελέσματα σχετικής έρευνας της EuSCAPE (Glasner C *et al*, 2013), η αντοχή στις καρβαπενέμες στελεχών AB φαίνεται να διαδίδεται ευρύτερα συγκριτικά με τα εντεροβακτηριακά, όπως η ΚΡ.

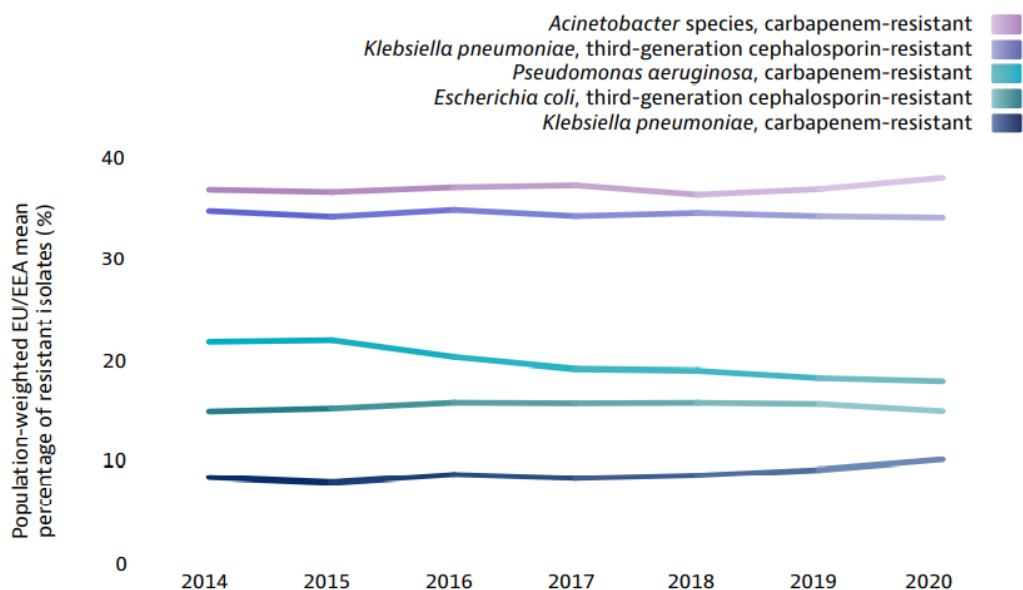
Σχετικά με τα στελέχη *Pseudomonas aeruginosa* η αντοχή στις καρβαπενέμες βρίσκεται σε χαμηλότερα επίπεδα συγκριτικά με τα προαναφερθέντα Gram-αρνητικά παθογόνα ενώ σημειώθηκε μια πτωτική τάση στο μέσο όρο των ευρωπαϊκών χωρών από 19,3% το 2015 σε 16,5% το 2019, και εν νέου αύξηση σε 18,1 % το 2021. Η Ελλάδα, παρότι καταγράφει σημαντική μείωση τα τελευταία έτη, παραμένει ανάμεσα τις ευρωπαϊκές χώρες με τα υψηλότερα επίπεδα αντοχής με ποσοστά 48,9% το 2019, 35,7 το 2020 και 33,3 το 2021 (ECDC, 2020; ECDC, 2022a)

Σχετική πολυκεντρική μελέτη 20 ετών (1998 – 2017) στην Κίνα αναφέρει αυξητική τάση των βακτηριαμιών από CRKP και εκθετική αύξηση των βακτηριαμιών από CRAB (Zhang Z *et al*, 2022).

Μια πρόσφατη ανάλυση με βάση τα δεδομένα του EARS-Net κατέδειξε ότι οι χώρες που αναφέρουν υψηλά ποσοστά βακτηριαμιών από PA και AB ήταν αυτές στις οποίες τα ποσοστά μικροβιακής αντοχής των Gram-αρνητικών παθογόνων ήταν τα υψηλότερα (Jarlier V *et al*, 2019).

Γενικότερα, στις χώρες της ΕΕ/ΕΟΧ, φαίνεται ότι η μικροβιακή αντοχή παραμένει υψηλή και παρουσιάζει μόνο αργές αλλαγές ή παραμένει σταθερή σε παθογόνα που είναι συνήθως υπεύθυνα για ΝΛ και ιδιαίτερα βακτηριαίμιες που σχετίζονται με την υγειονομική περίθαλψη (Εικόνα 1) (OECD 2022).

**Εικόνα 1. Μέσο ποσοστό πληθυσμού με απομόνωση ανθεκτικών Gram-αρνητικών βακτηριακών στελεχών (κυρίως βακτηριαίμιες) σε 29 χώρες της ΕΕ/ΕΟΧ, 2014-2020**

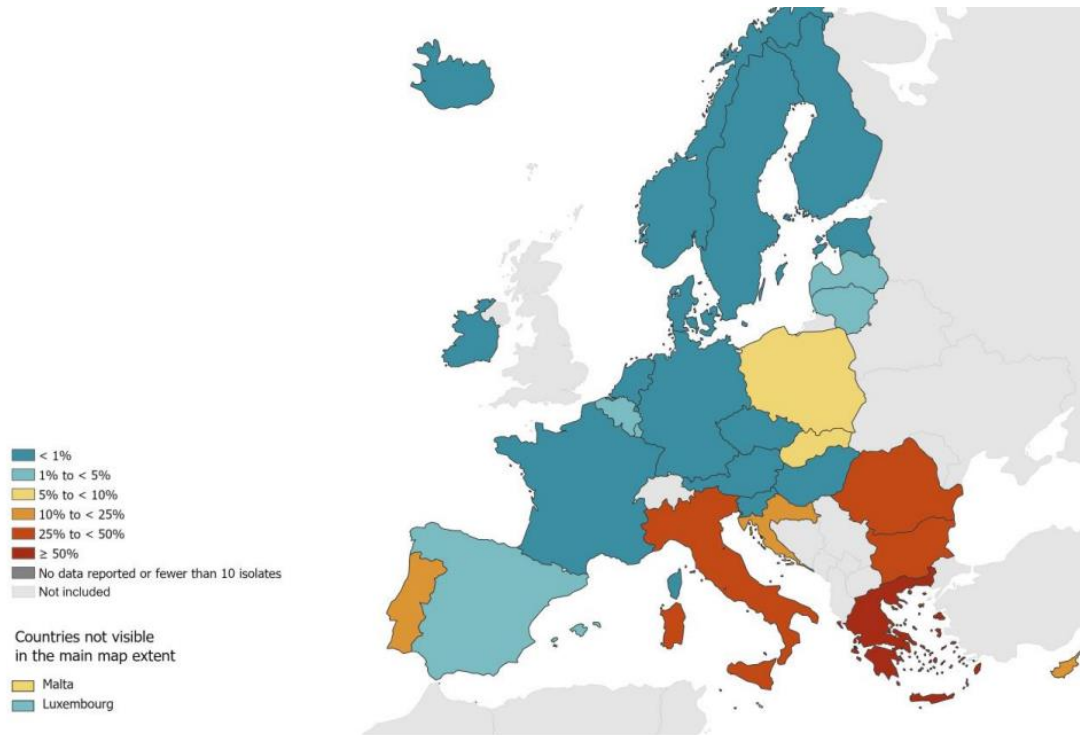


Πηγή: Antimicrobial Resistance in the EU/EEA: A One Health Response (OECD, 2022)

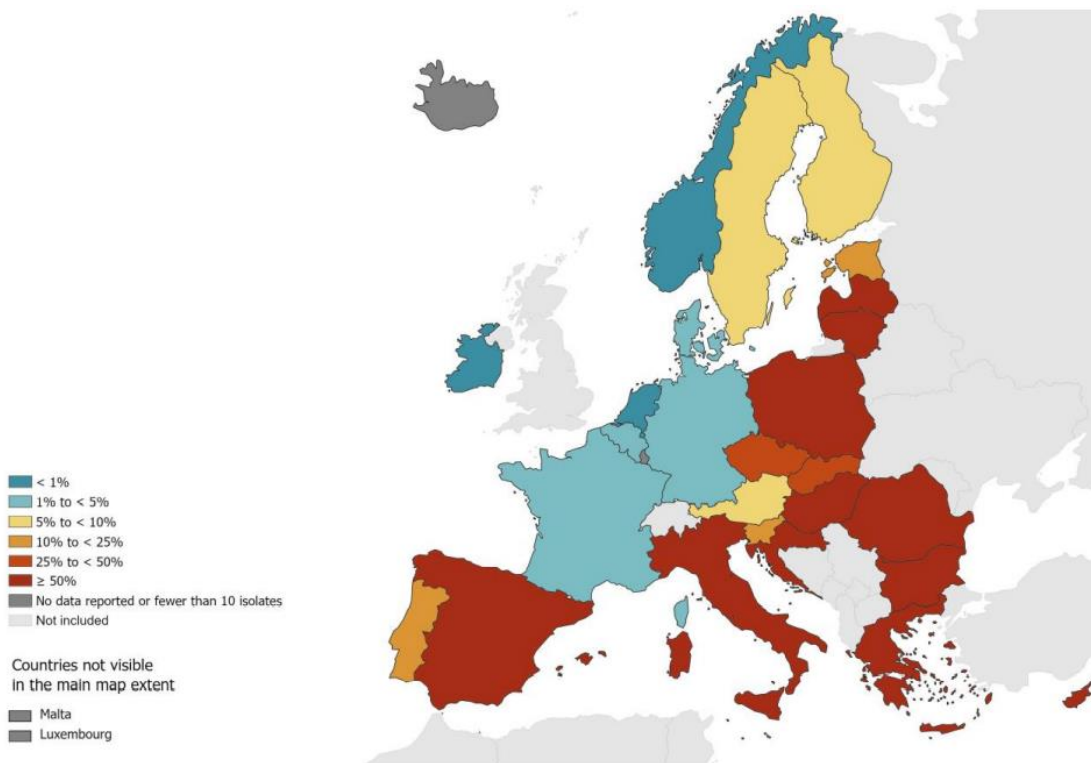
Στις παρακάτω εικόνες παρουσιάζονται, από δεδομένα της επιδημιολογικής επιτήρησης του ECDC – EARS-net του 2020, τα ποσοστά αντοχής στις καρβαπεμέμες των τριών Gram-αρνητικών παθογόνων: KP, AB και PA (Εικόνες 2,3,4)



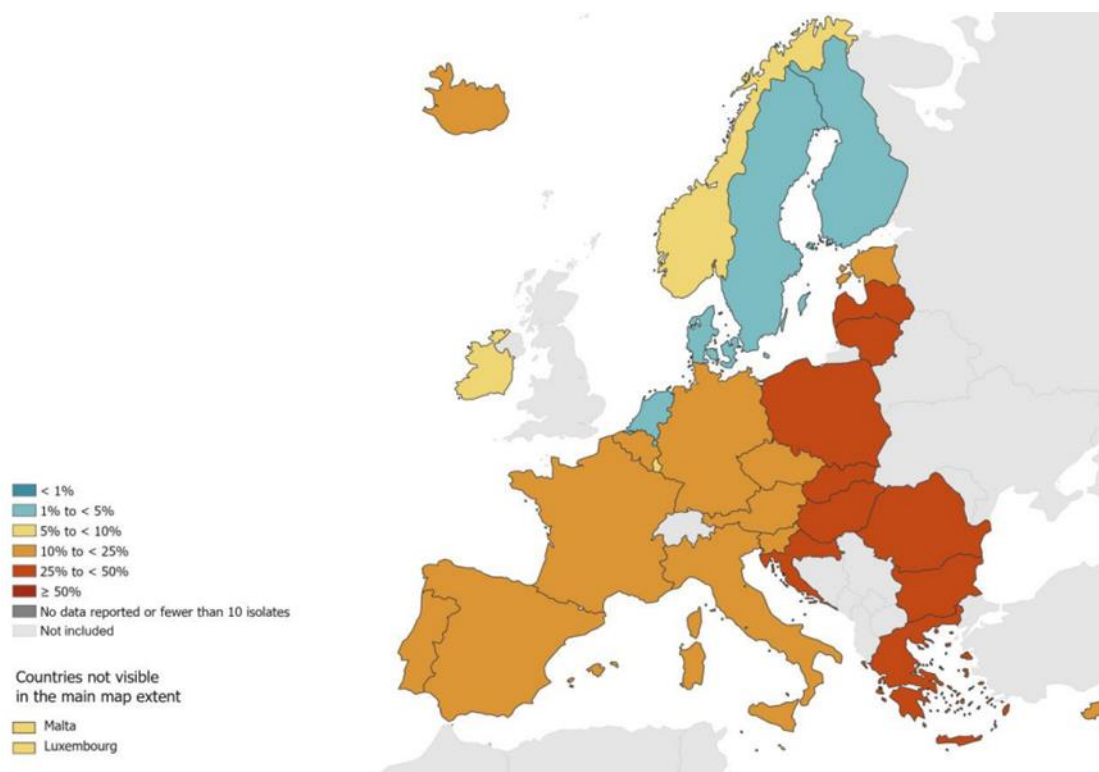
**Εικόνα 2. Klebsiella pneumoniae. Percentage of invasive isolates resistant to carbapenems (imipenem/meropenem), by country, EU/EEA, 2020**



**Εικόνα 3. Acinetobacter species. Percentage of invasive isolates with resistance to carbapenems (imipenem/meropenem), by country, EU/EEA, 2020**



**Εικόνα 4. Pseudomonas aeruginosa. Percentage of invasive isolates with resistance to carbapenems (imipenem/meropenem), by country, EU/EEA, 2020**



Πηγή: European Centre for Disease Prevention and Control. Antimicrobial resistance in the EU/EEA (EARS-Net) - Annual Epidemiological Report 2020 (ECDC, 2022a).

## 2.2 Εθνικό Σχέδιο Δράσης «ΠΡΟΚΡΟΥΣΤΗΣ»

Στην Ελλάδα, το Κέντρο Ελέγχου και Πρόληψης Νοσημάτων (ΚΕΕΛΠΝΟ) – μετέπειτα Εθνικός Οργανισμός Δημόσιας Υγείας (ΕΟΔΥ), αναγνωρίζοντας την ανάγκη λήψης μέτρων για τον περιορισμό της διασποράς των CRGN παθογόνων, εφάρμοσε από τον Οκτώβριο του 2010 το Εθνικό Σχέδιο Δράσης «ΠΡΟΚΡΟΥΣΤΗΣ», όπως αναλυτικά περιγράφεται στην επίσημη διαδικτυακή σελίδα του Οργανισμού (<https://eody.gov.gr/>) ως εξής:

Α΄ Περίοδος: Οκτώβριος 2010 – Οκτώβριος 2012

Συστηματική επιτήρηση τεσσάρων λοιμώξεων: Βακτηριαιμίες, Πνευμονίες, Ουρολοιμώξεις, Λοιμώξεις Χειρουργικού Πεδίου, από τα ανθεκτικά στις καρβαπενέμες Gram-αρνητικά παθογόνα: *Acinetobacter spp*, *Pseudomonas spp*,

*Klebsiella spp* και έκβαση της συγκεκριμένης λοίμωξης 28 ημέρες μετά την πρώτη θετική καλλιέργεια.

Β' Περίοδος: Νοέμβριος 2012 – Ιούλιος 2014

Επιτήρηση μόνο των βακτηριαμιών από ανθεκτικά στις καρβαπενέμες Gram αρνητικά παθογόνα: *Acinetobacter spp*, *Pseudomonas spp*, *Klebsiella spp* και επιτήρηση συμμόρφωσης στις προφυλάξεις επαφής και κυρίως τον φυσικό διαχωρισμό των ασθενών στα κλινικά τμήματα εκτός ΜΕΘ.

Γ' Περίοδος: Ιούλιος 2014 -

Σε συνέχεια της Υπουργικής Απόφασης Υ1.Γ.Π.114971 «Μέτρα, όροι και διαδικασίες για την πρόληψη και τον έλεγχο των λοιμώξεων που συνδέονται με τη νοσηλεία των ασθενών στους Χώρους Παροχής Υγείας» (ΦΕΚ 388 -18/2/2014) οι δύο δείκτες που ήδη επιτηρούνται εντάσσονται πλέον στην υποχρεωτική επιτήρηση.

Οι δείκτες αυτοί είναι:

- Η επίπτωση των βακτηριαμιών από πολυανθεκτικά παθογόνα ανά 1000 ημέρες νοσηλείας και
- Η συμμόρφωση στην εφαρμογή των προφυλάξεων επαφής

Στόχος της συστηματικής αυτής επιτήρησης σε εθνικό επίπεδο ήταν η καταγραφή των ΝΛ από CRKP, CRAB και CRPA, και η συστηματική παρακολούθηση εφαρμογής των κατάλληλων μέτρων ελέγχου και πρόληψης λοιμώξεων (Maltezos HC *et al*, 2014).

Ταυτόχρονα, συστάθηκαν ειδικές ομάδες επαγγελματιών υγείας με σκοπό τη διενέργεια περιοδικών επισκέψεων στους χώρους παροχής υπηρεσιών υγείας ώστε να επιτηρούνται τα εφαρμοζόμενα μέτρα ελέγχου και πρόληψης των υπό επιτήρηση λοιμώξεων. Σύμφωνα με τις πρώτες εκτιμήσεις από το Εθνικό Σχέδιο Δράσης «Προκρούστης» φάνηκε ότι το 2013 περιορίστηκε σχετικά η ανοδική πορεία εμφάνισης βακτηριαμιών, ενώ το 2014 καταγράφηκε για πρώτη φορά μείωση (Kontoridou F, 2016).

Από το 2014, σύμφωνα με το νέο θεσμικό πλαίσιο (ΦΕΚ 388 -18/2/2014), η πρόληψη των ΝΛ αποτελεί κριτήριο αξιολόγησης της αποτελεσματικότητας και αποδοτικότητας των διοικήσεων των νοσοκομείων. Με την ανωτέρω Υπουργική Απόφαση θεσπίζεται η κατάρτιση και υλοποίηση σχετικών προγραμμάτων και ετησίων σχεδίων δράσης με στόχο τον περιορισμό της μικροβιακής αντοχής και των ΝΛ με επικέντρωση στα CRGN παθογόνα, την εφαρμογή των μέτρων πρόληψης στην καθημερινή κλινική πρακτική,

την προώθηση ορθολογικής χρήσης των αντιβιοτικών, την ενδυνάμωση των θεσμικών οργάνων και την συστηματική καταγραφή και διαχρονική αξιολόγηση συγκεκριμένων δεικτών ελέγχου λοιμώξεων.

### **2.3 Μηχανισμοί Μετάδοσης CRGN στο νοσοκομειακό περιβάλλον**

Η διασπορά των CRGN στους χώρους παροχής υπηρεσιών υγείας και ειδικότερα των CRAB, CRPA και των CRE, με συχνότερο εκπρόσωπο την CRKP, αποτελεί μεγάλη πρόκληση και σημαντική απειλή σε εθνικό και διεθνές επίπεδο (WHO, 2017a).

Η ΚΡ βρίσκεται κυρίως στον ανθρώπινο γαστρεντερικό σωλήνα, στο δέρμα και στην αναπνευστική οδό και φαίνεται ιδιαίτερα ικανή να εξαπλώνεται ευρέως εντός των δομών παροχής υπηρεσιών υγείας, προκαλώντας νοσοκομειακές επιδημίες. Ο αποικισμός του γαστρεντερικού σωλήνα αποτελεί σημαντικό παράγοντα κινδύνου για την ανάπτυξη ΝΛ. Η οριζόντια μετάδοση από τον έναν ασθενή στον άλλον, κυρίως μέσω των χεριών του υγειονομικού προσωπικού, ενοχοποιείται ως ο σημαντικότερος παράγοντας μετάδοσης (Tacconelli E *et al*, 2014; Nordmann P and Poirel L, 2014; Glasner C *et al*, 2013; ECDC, 2016b). Ερευνητικές μελέτες αναφέρουν τη διασπορά μέσω των χεριών των ΕΥ από ασθενείς αποικισμένους με ΚΡ ή από νοσοκομειακές επιφάνειες και εξοπλισμό σε άλλους ασθενείς, σε επιδημικά και ενδημικά περιβάλλοντα. Οι ΝΛ που προκαλούνται από ΚΡ περιλαμβάνουν κυρίως λοιμώξεις του ουροποιητικού συστήματος, λοιμώξεις του κατώτερου αναπνευστικού συστήματος, ενδοκοιλιακές λοιμώξεις και βακτηραιμιές (Tacconelli E *et al*, 2014; Dashti AA *et al*, 2010; Harris AD *et al*, 2007; Bagattini M *et al*, 2006; Iregbu KC *et al*, 2007).

Η ΡΑ είναι σχεδόν πάντα παρούσα σε όλα τα υδρόβια περιβάλλοντα στη φύση και κυρίως σχετίζεται με συνθήκες υγρασίας του περιβάλλοντος. Εντοπίζεται, για παράδειγμα, σε χορηγούμενα διαλύματα, σε νεροχύτες, στο αποχετευτικό σύστημα, σε αναπνευστικές συσκευές κ.λπ. Έχει ενδογενή αντοχή σε πολλούς αντιμικροβιακούς παράγοντες και είναι δύσκολο να ελεγχθεί σε δομές υγειονομικής περίθαλψης. Επιπλέον χαρακτηρίζεται ως ένα ευκαιριακό παθογόνο και μια κύρια αιτία λοίμωξης σε νοσηλευόμενους ασθενείς, κυρίως με μειωμένη ανοσολογική απόκριση, ενώ είναι ιδιαίτερα επικίνδυνη για ασθενείς με χρόνια αναπνευστική νόσο. Συνήθως προκαλεί πνευμονίες σχετιζόμενες με τον αναπνευστήρα, λοιμώξεις του κυκλοφορικού συστήματος και λοιμώξεις του ουροποιητικού συστήματος. Οι αποικισμένοι με ΡΑ

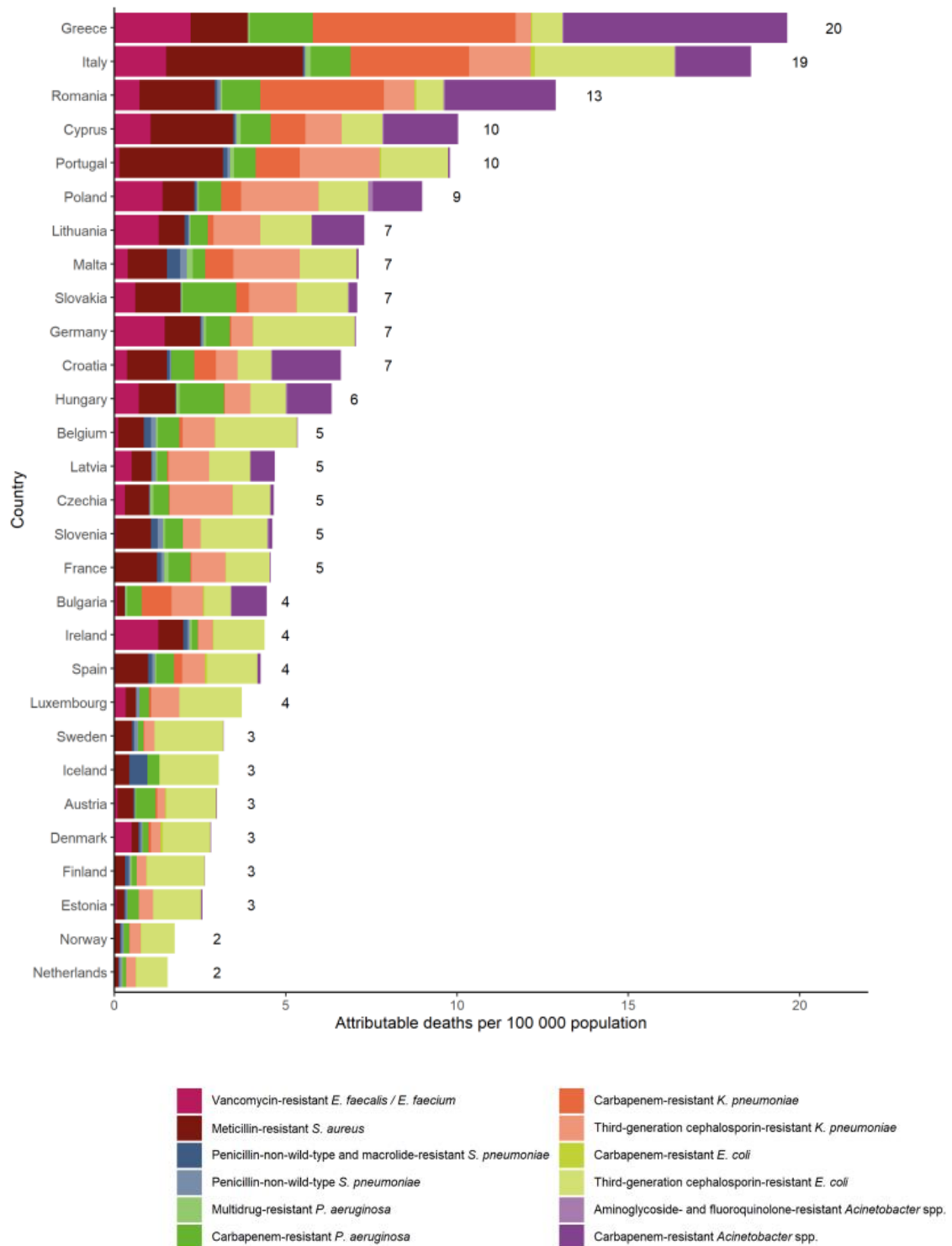
ασθενείς συχνά αποτελούν τη δεξαμενή της διασποράς και τα χέρια του προσωπικού το μέσο μετάδοσης μετά από επιμόλυνση από τους αποικισμένους ασθενείς ή από περιβαλλοντικές πηγές (Tacconelli E *et al*, 2014; Voor In 't Holt AF *et al*, 2018; Gbaguidi-Haore H *et al*, 2018; Rogues AM *et al*, 2007).

Το AB χαρακτηρίζεται από τη μεγάλης διάρκειας παραμονή του σε επιφάνειες (νοσοκομειακό περιβάλλον και ιατρικό εξοπλισμό) αλλά και στο δέρμα των ασθενών (Tacconelli E *et al*, 2014; Rózańska A *et al*, 2018; Eijkelkamp BA *et al*, 2014; Mpitsiori Z, 2013; ECDC, 2016c). Προκαλεί κυρίως λοιμώξεις που σχετίζονται με παρεμβατικές συσκευές, όπως πνευμονία (σχετιζόμενη με χρήση αναπνευστήρα), βακτηριαίμια (σχετιζόμενη με χρήση ΚΦΚ) και λοιμώξεις μετεγχειρητικών τραυμάτων. Αυτές οι λοιμώξεις τείνουν να εμφανίζονται σε ασθενείς που νοσηλεύονται σε ΜΕΘ (CDC, 2019a; WHO, 2022). Το κλειδί στη μετάδοση είναι η περιβαλλοντική μόλυνση με τους αποικισμένους ασθενείς να αποτελούν την κύρια δεξαμενή και τα χέρια του προσωπικού υγείας το μέσο μετάδοσης μεταξύ των ασθενών ή μεταξύ μολυσμένων επιφανειών και ασθενών (Abbo A *et al*, 2005; Peleg AY *et al*, 2008; Rodriguez-Bano J *et al*, 2009).

#### **2.4 Κλινική και οικονομική επιβάρυνση CRGN**

Για την αντιμετώπιση των ΝΛ που οφείλονται σε πολυανθεκτικά παθογόνα απαιτείται εντατικότερη και περισσότερο δαπανηρή φροντίδα υγείας προκαλώντας σημαντική οικονομική επιβάρυνση στα συστήματα υγείας. Επίσης οι ασθενείς που αναπτύσσουν ανθεκτικές λοιμώξεις εμφανίζουν μεγαλύτερα ποσοστά επανεισαγωγών και νοσοκομειακής θνητότητας (Cantón R *et al*, 2021; OECD, 2016) ενώ παράλληλα αυξάνονται τα ποσοστά λειτουργικής εξάρτησης αυτών των ασθενών (Fisch J *et al*, 2012). Σχετική έκθεση του ECDC παρουσιάζει τη χώρα μας στην πρώτη θέση όσον αφορά τους αποδιδόμενους στην AMR θανάτους με την πλειονότητα αυτών να οφείλονται σε CRAB και CRKP (Εικόνα 4) (ECDC, 2022c).

**Εικόνα 4. Εκτίμηση της επιβάρυνσης των λοιμώξεων από ανθεκτικά βακτήρια ως αποδιδόμενοι θάνατοι ανά 100 000 πληθυσμού ανά χώρα,\* ΕΕ/ΕΟΧ, 2020**



\*For Sweden, data reported to EARS-Net for 2016-2020 could not be checked for possible duplicate cases reported from the same patient.

Πηγή: European Centre for Disease Prevention and Control. Assessing the health burden of infections with antibiotic-resistant bacteria in the EU/EEA, 2016-2020 (ECDC, 2022c).

Μελέτη που πραγματοποιήθηκε σε 68 νοσοκομεία της Κίνας αναφέρει ότι η παράταση της διάρκειας νοσηλείας που οφείλεται σε ΝΛ από CRPA (26,5 ημέρες) είναι μεγαλύτερη από άλλες λοιμώξεις από πολυανθεκτικά παθογόνα (Jia H *et al*, 2019).

Πέραν του αυξημένου κόστους που προκαλεί η παράταση της διάρκειας νοσηλείας, δεν πρέπει να παραβλέπεται και το κόστος των πρόσθετων απαιτούμενων διαδικασιών καθώς και η φαρμακευτική δαπάνη (Umscheid CA *et al*, 2011; Raschka S *et al*, 2013; Trybou J *et al*, 2013).

Στις ΗΠΑ η συνολική οικονομική επιβάρυνση των λοιμώξεων αυτών ετησίως εκτιμάται σε \$20 δισεκατομμύρια για την υγειονομική περίθαλψη και σε \$35 δισεκατομμύρια για απώλειες παραγωγικότητας. Αντίστοιχα, η ιατρική δαπάνη ανά ασθενή κυμαίνεται σε \$ 18.588 - \$ 29.069 (Michael CA *et al*, 2014; Ventola CL, 2015). Σύμφωνα με μελέτη που διενεργήθηκε σε νοσοκομεία της Σιγκαπούρης το κόστος των ΝΛ που οφείλονται σε πολυανθεκτικούς Gram αρνητικούς μικροοργανισμούς καταγράφεται ιδιαίτερα αυξημένο (Ng E *et al*, 2012).

Πρόσφατη συστηματική ανασκόπηση αναφέρει ότι οι ασθενείς με λοιμώξεις από τα επονομαζόμενα «ESKAPE» πολυανθεκτικά παθογόνα, μεταξύ των οποίων και τα CRGN, συνδέονται σημαντικά με μεγαλύτερη οικονομική επιβάρυνση συγκριτικά με τα ευαίσθητα ή με ασθενείς χωρίς λοίμωξη ή αποικισμό (Zhen X *et al*, 2019).

Υπάρχει μεγάλη διαφορά στο επιπρόσθετο κόστος μεταξύ των ίδιων ομάδων σύγκρισης στις διάφορες χώρες, ή ακόμη και σε διαφορετικές μελέτες στην ίδια χώρα, η οποία μπορεί να οφείλεται στα διαφορετικά συστήματα υγειονομικής περίθαλψης και στις διαφορετικές πολιτικές και πεποιθήσεις σχετικά με την αντιμικροβιακή θεραπεία. Οι διαφορές στο σχεδιασμό των μελετών μπορούν επίσης να συμβάλλουν σε αποκλίνοντα αποτελέσματα (Zhen X *et al*, 2019).

### **3. Μικροβιακή αντοχή (AMR)**

Η μικροβιακή αντοχή εμφανίζεται, συνήθως μέσω γενετικών αλλαγών, όταν οι μικροοργανισμοί αναπτύσσουν ανθεκτικότητα έναντι των αντιμικροβιακών παραγόντων, καθιστώντας τη θεραπεία λιγότερο αποτελεσματική ή εντελώς αναποτελεσματική, με αποτέλεσμα την παραμονή της λοίμωξης στον ξενιστή και την αύξηση του κινδύνου διασποράς (OECD, 2017b). Η αύξηση της AMR προκαλείται από ένα συνδυασμό παραγόντων: ανάπτυξη αντοχής μετά από έκθεση στα αντιβιοτικά,

εξάπλωση και διασπορά των ανθεκτικών μικροβίων και διασπορά των μηχανισμών αντοχής τους. Η AMR επιταχύνεται εξαιτίας της αλόγιστης χρήσης αντιβιοτικών στην ιατρική και την κτηνιατρική, και τη μετάδοση ανθεκτικών βακτηρίων από τα ζώα στους ανθρώπους κυρίως μέσω της τροφικής αλυσίδας. Γι' αυτό τα αντιβιοτικά θα πρέπει να χρησιμοποιούνται μόνο όταν είναι απαραίτητο και μόνο για την κατάλληλη χρονική διάρκεια στην ιατρική, την κτηνιατρική και τη γεωργία. (CDC, 2019a; Carlet J *et al*, 2012). Για να αντιμετωπιστεί η AMR θα πρέπει να ληφθούν υπόψη και οι περιβαλλοντικές πτυχές.

Ο ΠΟΥ, στο πλαίσιο της αναγκαιότητας για συντονισμένη δράση και λαμβάνοντας υπόψη τις σοβαρές επιπτώσεις στην παγκόσμια οικονομία και την αυξανόμενη απειλή για τη δημόσια υγείας οργάνωσε από το 2001 μια παγκόσμια εκστρατεία θέτοντας στρατηγικούς στόχους για την εξάλειψη της AMR. Στη συνέχεια, το 2015, εγκρίθηκε το Παγκόσμιο Σχέδιο Δράσης για την καταπολέμηση της AMR, σε στενή συνεργασία με τον Παγκόσμιο Οργανισμό για την Υγεία των Ζώων (World Organization for Animal Health – OIE) και τον Παγκόσμιο Οργανισμό Τροφίμων και Γεωργίας (Food and Agriculture Organization - FAO) (WHO, 2015; WHO, 2017b). Επιπλέον, το 2017 εγκρίθηκε το Ευρωπαϊκό Σχέδιο Δράσης *One Health Action Plan against AMR* (EFSA/ECDC, 2021), με την επακόλουθη δέσμευση των κρατών - μελών να αναπτύξουν Εθνικά Σχέδια Δράσης. Ωστόσο η δέσμευση αρκετών χωρών παραμένει χαλαρή ενώ οι στρατηγικές σχετικά με την πρόληψη και τον έλεγχο των λοιμώξεων, την ορθολογική χρήση των αντιμικροβιακών παραγόντων και την επιτήρηση εξακολουθούν να διαθέτουν ανεπαρκείς πόρους (WHO, 2022).

Τα επίπεδα μικροβιακής αντοχής στις χώρες της Ευρώπης παρουσιάζουν μεγάλες διακυμάνσεις που σχετίζονται με τα είδη των βακτηριακών στελεχών, την αντιμικροβιακή ομάδα και τη γεωγραφική θέση. Γενικά, στη βόρεια Ευρώπη καταγράφονται πιο χαμηλά ποσοστά συγκριτικά με τη νότια και ανατολική Ευρώπη. Οι διαφοροποιήσεις αυτές ενδεχομένως να οφείλονται σε διαφορές στην κατανάλωση αντιβιοτικών, στα μέτρα IPC αλλά και στις διαφορετικές διαγνωστικές μεθόδους και πρότυπα που χρησιμοποιούνται από τις δομές παροχής υπηρεσιών υγείας, ενώ ρόλο ενδέχεται να παίζουν και οι κλιματολογικές συνθήκες. Ιδιαίτερα ανησυχητικά σε αρκετές χώρες είναι τα υψηλά ποσοστά αντοχής στις καρβαπενέμες των ΚΡ, ΑΒ και ΡΑ (ECDC, 2020; WHO, 2022).



Οι σημαντικές αυτές αποκλίσεις μεταξύ των Ευρωπαϊκών χωρών οδηγούν σε αντίστοιχες διαφορές στην επίπτωση των ΝΛ από πολυανθεκτικούς μικροοργανισμούς (ECDC, 2020).

### **3.1 Επιπτώσεις AMR**

Η AMR αποτελεί σημαντική απειλή τόσο για την υγεία των ανθρώπων όσο και για τις οικονομίες. Τα αυξημένα ποσοστά μικροβιακής αντοχής εξαιτίας της αλόγιστης χρήσης αντιβιοτικών έχουν ως αποτέλεσμα την αυξημένη νοσηρότητα και κατ' επέκταση την αυξημένη χρήση υπηρεσιών υγείας. Ταυτόχρονα η απουσία διαθέσιμων αποτελεσματικών αντιβιοτικών οδηγεί τους θεράποντες στη χρήση περισσότερων αντιβιοτικών στα πλαίσια των συνδυαστικών θεραπευτικών προσεγγίσεων και με αυτόν τον τρόπο συντηρείται και συνεχίζεται ο φαύλος κύκλος της αντοχής. Παράλληλα, αυξάνεται και η μέση διάρκεια νοσηλείας, η θνητότητα και το κόστος για τις υπηρεσίες υγείας (Schechner V *et al*, 2013; Schultz L *et al*, 2014; OECD, 2018].

Η ακριβής εκτίμηση των οικονομικών επιπτώσεων της AMR μπορεί να αποτελέσει σημαντικό εργαλείο των φορέων χάραξης πολιτικής και των επαγγελματιών υγείας ώστε να τεθούν οι κατάλληλες προτεραιότητες με πρώτο απαραίτητο βήμα τον προσδιορισμό της επίδρασης της AMR στην κλινική έκβαση. Ωστόσο, η ελλιπής αξιολόγηση των παραγόντων κινδύνου της AMR μπορεί να οδηγήσει σε υποεκτίμηση ή υπερεκτίμηση της αποδιδόμενης σε αυτήν θνητότητας – νοσηρότητας αλλά και του κόστους (De Kracker MEA *et al*, 2011).

Αναφέρεται ότι η AMR επιβαρύνει τα συστήματα υγειονομικής περίθαλψης των χωρών της ΕΕ/ΕΟΧ κατά 1,1 δισεκατομμύρια € ετησίως (OECD, 2019). Αντίστοιχα, στο σύστημα υγείας των ΗΠΑ το κόστος των ανθεκτικών στα αντιβιοτικά λοιμώξεων φτάνει από 21 έως 34 δισεκατομμύρια δολάρια ετησίως με περισσότερες από οκτώ εκατομμύρια επιπλέον ημέρες νοσηλείας (Filice GA *et al*, 2010).

Σε πρόσφατη συστηματική ανάλυση, όπου υπολογίστηκαν ο αριθμός θανάτων και τα έτη ζωής σε συνθήκες αναπηρίας (DALYs) που αποδίδονται και σχετίζονται με την AMR σε 204 χώρες και περιοχές, φαίνεται ότι το 2019 ο εκτιμώμενος αριθμός θανάτων που σχετίζονται με την AMR ήταν 4,95 εκατομμύρια, συμπεριλαμβανομένων 1,27 εκατομμυρίων θανάτων που αποδίδονται στην AMR και αντικατοπτρίζουν την επιβάρυνση από τη μικροβιακή αντοχή ως κύρια αιτία θανάτου παγκοσμίως, με

υψηλό αντίκτυπο σε περιβάλλοντα χαμηλών πόρων (Antimicrobial Resistance Collaborators, 2022). Σύμφωνα με εκτιμήσεις του οικονομολόγου Jim O’Neill, εάν δε ληφθούν οι απαραίτητες δράσεις, 10.000.000 άνθρωποι θα πεθάνουν εξαιτίας της μικροβιακής αντοχής έως το 2050, με το κόστος για τα υγειονομικά συστήματα να ξεπερνά τα 100 τρις δολάρια (O’Neill J, 2014).

Αντίστοιχη δημοσίευση του ΟΟΣΑ (OECD), με τίτλο «Stemming the Superbug Tide: Just a Few Dollars More», αναφέρει χαρακτηριστικά ότι χωρίς άμεση και αποτελεσματική δράση, περίπου 2,4 εκατομμύρια άνθρωποι θα μπορούσαν να πεθάνουν στην Ευρώπη, τη Βόρεια Αμερική και την Αυστραλία από το 2015 έως το 2050 λόγω της AMR ενώ η AMR θα κόστιζε περίπου 3,5 δισεκατομμύρια δολάρια ετησίως στις υπηρεσίες υγειονομικής περίθαλψης των 33 χωρών που περιλαμβάνονται στη συγκεκριμένη ανάλυση. Αντίθετα, μόνο μερικά δολάρια ανά άτομο κάθε χρόνο θα ήταν αρκετά για να ανακόψουν αυτή την πορεία. Συγκεκριμένα, η επένδυση 2 δολαρίων κατά κεφαλήν ετησίως, μέσω ενός ολοκληρωμένου πακέτου που θα περιλαμβάνει μέτρα δημόσιας υγείας, θα αποτρέψει περίπου 47.000 θανάτους ετησίως ενώ θα εξοφληθεί μέσα σε μόλις ένα χρόνο καταλήγοντας σε εξοικονόμηση 4,8 δισεκατομμυρίων δολαρίων ετησίως στις χώρες του ΟΟΣΑ [OECD, 2018).

#### **4. Χρήση αντιμικροβιακών παραγόντων**

Η ανακάλυψη της πενικιλίνης το 1928 σηματοδότησε τη μετάβαση από την «προ-αντιβιοτικών» εποχή σε μια νέα εποχή που άλλαξε καθοριστικά την ιατρική του περασμένου αιώνα. Ωστόσο με την μετέπειτα ευρεία χρήση αντιμικροβιακών παραγόντων, οι μικροοργανισμοί άρχισαν να αναπτύσσουν αντοχή σε πολλαπλά αντιβιοτικά περιορίζοντας τις θεραπευτικές επιλογές (Ventola CL, 2015; Riley MM, 2019).

Η ευρεία χρήση και κατάχρηση των αντιμικροβιακών παραγόντων αποτελεί τον κυριότερο παράγοντα που ενοχοποιείται για τα υψηλά ποσοστά αντοχής. Γι’ αυτό το λόγο, απαραίτητη προϋπόθεση στην επιδημιολογική διερεύνηση αποτελεί η παροχή συγκρίσιμων και αξιόπιστων δεδομένων σχετικά με τη χρήση των αντιβιοτικών σε εθνικό επίπεδο. Η συνήθης μονάδα μέτρησης της κατανάλωσης αντιβιοτικών, η οποία χρησιμοποιείται διεθνώς, είναι ο δείκτης Καθορισμένης Ημερήσιας Δόσης (Defined Daily Doses, DDDs) βάση του οποίου εξάγονται συγκρίσιμα αποτελέσματα ανάμεσα

σε διάφορες υγειονομικές μονάδες καθώς και ανάμεσα σε διαφορετικές χώρες (ECDC, 2022b; Magill SS *et al*, 2014).

Μετρήσιμες ποσότητες αντιβιοτικών έχουν ανευρεθεί στο νερό και το έδαφος, που προέρχονται από μολυσμένα απόβλητα και απεκκρίματα (Heuer H *et al*, 2011; Larsson DG *et al*, 2007). Παρότι η μεγαλύτερη κατανάλωση αντιμικροβιακών παραγόντων καταγράφεται στην κοινότητα, ο κινητήριος μοχλός για την ανάπτυξη ανθεκτικών στελεχών που οδηγούν σε ΝΛ είναι η χρήση τους σε χώρους παροχής υπηρεσιών υγείας (ECDC, 2022b; Versporten A *et al*, 2018). Αναφέρεται ότι ένα ποσοστό 25%-50% της νοσοκομειακής κατανάλωσης αντιβιοτικών θεωρείται μη απαραίτητη ή ακατάλληλη (Willemsen I *et al*, 2007; Fridkin S *et al*, 2014; Spivak ES *et al*, 2016; Vora NM *et al*, 2015) ενώ σε δομές μακροχρόνιας φροντίδας υγείας, αναφέρεται ότι έως και το 75% της συνταγογράφησης αντιμικροβιακών φαρμάκων είναι ακατάλληλες (Eze N *et al*, 2022). Αντίστοιχα, η αναποτελεσματική ή ακατάλληλη θεραπεία σε χώρες με υψηλά ποσοστά μικροβιακής αντοχής έχει ως αποτέλεσμα την αντίστοιχη αύξηση της θνητότητας (Cassini A *et al*, 2016).

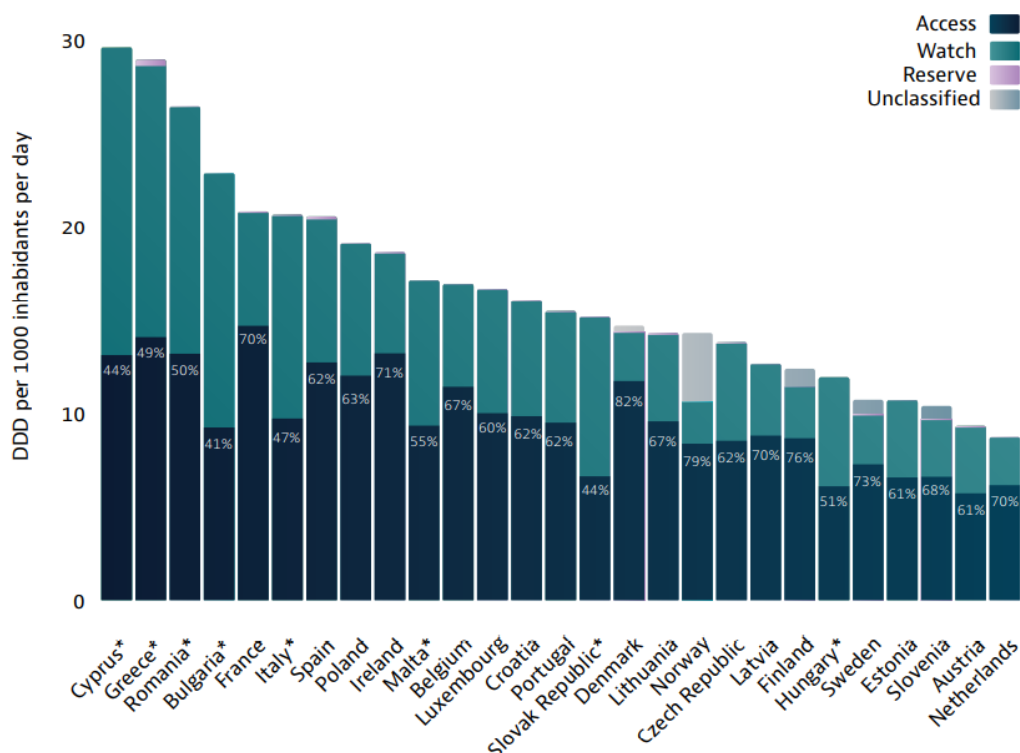
Ενώ η χρήση αντιμικροβιακών παραγόντων ασκεί οικολογική πίεση στους μικροοργανισμούς και συμβάλλει στην εμφάνιση της AMR, οι κακές πρακτικές πρόληψης και ελέγχου των λοιμώξεων προάγουν την περαιτέρω εξάπλωση των ανθεκτικών μικροοργανισμών. Τα αποτελέσματα από την μελέτη σημειακού επιπολασμού νοσοκομειακών λοιμώξεων και χρήσης αντιβιοτικών του ECDC, σε ευρωπαϊκά νοσοκομεία, έδειξαν θετική συσχέτιση μεταξύ της χρήσης αντιβιοτικών και της μικροβιακής αντοχής σε νοσηλευόμενους ασθενείς. Αντίθετα, οι δραστηριότητες επιστασίας - επιμελητείας των αντιβιοτικών και οι διαθέσιμοι πόροι για την εφαρμογή προγραμμάτων IPC συσχετίστηκαν αρνητικά με την AMR (OECD/ECDC, 2019).

Η έλλειψη αποτελεσματικών αντιμικροβιακών παραγόντων περιορίζει τις θεραπευτικές επιλογές για την αντιμετώπιση των ΝΛ από πολυανθεκτικά παθογόνα και δυσχεραίνει την αντιμετώπιση δευτερογενών λοιμώξεων, ιδιαίτερα σε πιο ευάλωτες για ανάπτυξη δευτερογενών λοιμώξεων ομάδες ασθενών, όπως οι μεταμοσχευμένοι, οι υποβληθέντες σε χημειοθεραπεία ή αιμοκάθαρση και οι προσφάτως χειρουργημένοι ασθενείς (CDC, 2019a).

Ο ΠΟΥ ανέπτυξε ένα σύστημα ταξινόμησης των αντιμικροβιακών παραγόντων το 2017, με επικαιροποίηση το 2021, ως εργαλείο για την αξιολόγηση και παρακολούθηση της

χρήσης των αντιβιοτικών με στόχο να υποστηρίξει τις προσπάθειες επιστασίας των αντιβιοτικών, τονίζοντας τη σημασία της κατάλληλης χρήσης (WHO, 2021). Η ταξινόμηση ονομάστηκε AWaRe και περιλαμβάνει τρεις κατηγορίες: Access, Watch, Reserve (Πρόσβαση, Παρακολούθηση, Εφεδρεία). Τα αντιβιοτικά «πρόσβασης» αφορούν κυρίως θεραπείες πρώτης και δεύτερης γραμμής που δρουν αποτελεσματικά, ενώ ελαχιστοποιούν την πιθανότητα ανάπτυξης αντοχής. Τα αντιβιοτικά «Παρακολούθησης» έχουν μεγαλύτερες πιθανότητες ανάπτυξης αντοχής και θα πρέπει να δίνεται προτεραιότητα στην ορθή παρακολούθηση της χρήσης τους. Τα αντιβιοτικά «Εφεδρείας» περιλαμβάνουν αντιβιοτικά τελευταίας γραμμής και θα πρέπει να διαφυλάσσονται για τη θεραπεία επιβεβαιωμένων ή ύποπτων λοιμώξεων που οφείλονται σε πολυανθεκτικά παθογόνα. Στόχος του ΠΟΥ για τα έτη 2019-2023 είναι τουλάχιστον το 60% της συνολικής κατανάλωσης αντιβιοτικών να είναι αντιβιοτικά της ομάδας «Πρόσβασης». Μεταξύ των 28 χωρών της ΕΕ/ΕΟΧ, που ανέφεραν την κατανάλωση τόσο στην κοινότητα όσο και στα νοσοκομεία το 2021, το μέσο ποσοστό των αντιβιοτικών της ομάδας «Πρόσβασης» ήταν 60,7%, ενώ η Ελλάδα βρίσκεται στη δεύτερη θέση με τη μεγαλύτερη κατανάλωση των ομάδων «Πρόσβασης» και «Παρακολούθησης» (Εικόνα 5) (ECDC, 2022b).

**Εικόνα 5. Συνολική κατανάλωση αντιβιοτικών σε ανθρώπους σύμφωνα με την ταξινόμηση «Πρόσβαση, Παρακολούθηση, Εφεδρεία», 2020**



Πηγή: European Centre for Disease Prevention and Control. Antimicrobial consumption in the EU/EEA (ESAC-Net) - Annual Epidemiological Report 2021 (ECDC, 2022b)

Τις τελευταίες δύο δεκαετίες, έχουν γίνει σημαντικές προσπάθειες στις χώρες της ΕΕ/ΕΟΧ για τη βελτιστοποίηση της κατανάλωσης και της χρήσης αντιμικροβιακών παραγόντων ως μέσο αντιμετώπισης της αυξανόμενης AMR (European Commission, 2017a). Ταυτόχρονα, οι σημαντικά φθίνουσες τάσεις στη μέση ανθρώπινη κατανάλωση αντιβιοτικών για συστηματική χρήση στην κοινότητα και τα νοσοκομεία είναι ενθαρρυντικές (ECDC, 2022b).

#### **4.1 Κατανάλωση αντιβιοτικών στην Ελλάδα**

Η χώρα μας την τελευταία δεκαετία περιλαμβάνεται ανάμεσα στις ευρωπαϊκές χώρες με τη μεγαλύτερα ποσοστά κατανάλωσης αντιβιοτικών τόσο στην κοινότητα όσο και στα νοσοκομεία. Δεδομένα του ESAC-Net (European Surveillance of Antimicrobial Consumption Network) καταγράφουν μια αυξητική τάση της Ελλάδας από το έτος 2012 έως το 2016 στην κατανάλωση αντιβιοτικών για συστηματική χρήση στα

νοσοκομεία φτάνοντας το 2016 σε 2,15 DDDs /1000 κατοίκους ανά ημέρα, με αντίστοιχο Ευρωπαϊκό μέσο όρο 1,69. Από το 2017 παρατηρείται μείωση και από το 2019 πάλι αύξηση (Εικόνα 6).

**Εικόνα 6. Κατανάλωση αντιμικροβιακών παραγόντων για συστηματική χρήση στον νοσοκομειακό τομέα (ομάδα ATC J01), ΕΕ/ΕΟΧ και UK, 2012–2021 (DDDs ανά 1000 κατοίκους ανά ημέρα)**

Country	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	Time series 2012–2021	Trend	Compound annual growth rate (CAGR)
Greece	1.66	1.79	1.87	1.91	2.15	2.07	1.66	1.68	1.74	1.77		-	0.7%
<b>EU/EEA*</b>	<b>1.65</b>	<b>1.66</b>	<b>1.65</b>	<b>1.69</b>	<b>1.69</b>	<b>1.65</b>	<b>1.61</b>	<b>1.57</b>	<b>1.46</b>	<b>1.41</b>		↓	-1.7%

Πηγή: (ECDC, 2022b), προσαρμοσμένο

Όσον αφορά στα αντιμικροβιακά «ευρέως φάσματος», κατά την περίοδο 2012–2021, παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές αυξητικές τάσεις στο σύνολο των χωρών της ΕΕ/ΕΟΧ, ενώ η Ελλάδα περιλαμβάνεται στις τρεις χώρες με τα υψηλότερα ποσοστά (μετά τη Βουλγαρία και τη Ρουμανία), φτάνοντας στο 59,8 DDDs /1000 κατοίκους ανά ημέρα, το 2021 (Εικόνα 7) (ECDC, 2022b).

**Εικόνα 7. Ποσοστό (%) γλυκοπεπτιδίων, κεφαλοσπορινών τρίτης και τέταρτης γενιάς, μονοβακτάμες, καρβαπενέμες, φθοροκινολόνες, πολυμυξίνες, πιπερακιλλίνη-ταζομπακτάμη, λινεζολίδη, τεντιζολίδη και δαπτομυκίνη από τη συνολική νοσοκομειακή κατανάλωση (DDD ανά 1000 κατοίκους ανά ημέρα) για συστηματική χρήση, στην ΕΕ/ΕΟΧ και UK, 2012–2021**

Country	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	Time series 2012–2021	Trend	Compound annual growth rate (CAGR)
Greece	39.5	35.9	35.7	38.6	35.8	36.9	49.1	50.8	50.8	59.8		↑	4.7%
<b>EU/EEA*</b>	<b>34.9</b>	<b>35.9</b>	<b>36.1</b>	<b>35.2</b>	<b>34.7</b>	<b>35.7</b>	<b>37.2</b>	<b>35.6</b>	<b>37.1</b>	<b>40.3</b>		↑	1.6%

Πηγή: (ECDC, 2022b), προσαρμοσμένο

Στην 1<sup>η</sup> και 2<sup>η</sup> μελέτη σημειακού επιπολασμού ΝΛ και χρήσης αντιβιοτικών που διενεργήθηκε σε ευρωπαϊκά νοσοκομεία το 2012 και το 2016-17 αντίστοιχα, η Ελλάδα

κατέχει την πρώτη σε κατανάλωση αντιβιοτικών θέση, με ποσοστό 54.7% το 2012 και 55,6 το 2016, ενώ ο Ευρωπαϊκός μέσος όρος κατανάλωσης ανέρχεται σε 35% και 30.5% αντίστοιχα (ECDC, 2013a; Plachouras D *et al*, 2018).

#### **4.2 Θεραπευτικές επιλογές λοιμώξεων από CRGN**

Από την χρυσή εποχή της ανακάλυψης της πενικιλίνης και άλλων «θαυματουργών» αντιβιοτικών που κατάφεραν να σώσουν εκατομμύρια ασθενών με βακτηριακές λοιμώξεις, φαίνεται σήμερα να περνάμε στην «μετά τα αντιβιοτικά» εποχή. Η αύξηση των ανθεκτικών στελεχών σε συνδυασμό με την περιορισμένη παραγωγή και διάθεση νέων αντιβιοτικών στην αγορά, οδηγεί σε εξαιρετικά περιορισμένες επιλογές και τελικά σε θεραπευτικό αδιέξοδο (European Commission, 2017b; Carlet J *et al*, 2011; Piddock LJ, 2012; Hughes JM, 2011).

Πληθώρα ερευνητικών μελετών συνδέει τις ΝΛ που προκαλούνται από CRE με υψηλά ποσοστά ολικής θνητότητας που, μεταξύ άλλων, οφείλονται και στις περιορισμένες θεραπευτικές επιλογές (Borer A *et al*, 2009; Patel G *et al*, 2008; Ben-David D *et al*, 2012; Schwaber MJ *et al*, 2008). Τα CRGN παθογόνα αποκτούν πρωταρχική θέση στη λίστα προτεραιότητας του ΠΟΥ για την έρευνα και την ανάπτυξη νέων αντιβιοτικών με την οικονομική επιβάρυνση της υγειονομικής περίθαλψης, τη συνολική θνητότητα, την αυξανόμενη αντοχή στα αντιβιοτικά και τη διαθεσιμότητα αποτελεσματικής θεραπείας να αποτελούν τα πιο σημαντικά κριτήρια αξιολόγησης (Tacconelli E *et al*, 2018).

Η παραγωγή καρβαπενεμασών σε στελέχη KP, AB και PA αποτελεί το σημαντικότερο πρόβλημα αντοχής για τα Gram αρνητικά παθογόνα, τα οποία εμφανίζουν συχνά αντοχή σχεδόν σε όλα τα διαθέσιμα αντιβιοτικά (Carlet J *et al*, 2012). Σύμφωνα με σχετική μελέτη των Alvarez-Uria G *et al* (2018), προβλέπεται ότι μέχρι το 2030 οι καρβαπενέμες και οι κεφαλοσπορίνες τρίτης γενιάς δεν θα είναι πλέον αποτελεσματικές για τις περισσότερες ΝΛ που οφείλονται σε στελέχη KP και *E. coli* στην πλειονότητα των χωρών παγκοσμίως.

Για την θεραπευτική αντιμετώπιση ΝΛ από CRGN παθογόνα χρησιμοποιείται συχνά συνδυαστική φαρμακευτική αγωγή ή αναβιώνουν παλαιά αντιβιοτικά, όπως οι πολυμυξίνες (colistin), κυρίως για τη θεραπεία λοιμώξεων από CRE (Li J *et al*, 2006;

Landman D *et al*, 2008; Rossolini GM and Mantegnoli E, 2008; Karaiskos I and Giamarellou H 2014; Nation RL *et al*, 2015).

Ωστόσο, η αυξητική τάση της αντοχής στην κολιστίνη, που παρατηρείται σε στελέχη KP και AB, οδηγεί σε ακόμα μεγαλύτερο περιορισμό τις θεραπευτικές επιλογές (Ah YM *et al*, 2014; Sader HS *et al*, 2014; Cai Y *et al*, 2012). Η αντοχή στην κολιστίνη είναι εμφανέστερη στη νότιο Ευρώπη και ειδικότερα σε Ελλάδα και Ιταλία (Agodi A *et al*, 2014; Monaco M *et al*, 2014; Zarkotou O *et al*, 2010).

Η κεφταζιδίμη-αβιμπακτάμη αποτελεί μια πολλά υποσχόμενη θεραπευτική επιλογή καθώς μόνη της ή σε συνδυασμό με κολιμυκίνη ή αμινογλυκοσίδη φαίνεται αποτελεσματική για την αντιμετώπιση λοιμώξεων από εντεροβακτηριακά που παράγουν καρβαπενεμάσες τύπου KPC και OXA-48. Αντίστοιχα, αποτελεσματικός φαίνεται ο συνδυασμός με αζτρεονάμη για καρβαπενεμάσες τύπου VIM/NDM. (Karaiskos I *et al*, 2019; Karaiskos I *et al*, 2021; Tumbarello M *et al*, 2021). Συγκριτικά με συνδυαστικά θεραπευτικά σχήματα με βάση την κολιστίνη, η κεφταζιδίμη-αβιβακτάμη έχει αποδειχθεί ότι είναι λιγότερο τοξική και ότι μειώνει τη νοσηρότητα και τη θνητότητα που σχετίζονται με ΝΛ (van Duin D *et al*, 2018). Αντίστοιχα, η κεφτολοζάνη-ταζομπακτάμη θα μπορούσε να θεωρηθεί ως η ιδανική επιλογή για τη θεραπεία της CRPA (Karaiskos I *et al*, 2019).

Δεδομένης της ποικιλίας των μηχανισμών αντοχής και του συνδυασμού αυτών που οδηγούν σε υψηλού επιπέδου αντοχή, απαιτείται η κατανόηση των μηχανισμών αντοχής σε συνδυασμό με δεδομένα για νεότερους αντιμικροβιακούς παράγοντες έναντι των CRGN βακτηρίων ώστε να προσδιοριστεί η καταλληλότερη θεραπεία (Mo Y *et al*, 2019; Koulenti D *et al*, 2019; Goodman KE *et al*, 2016).

Η ανάπτυξη νέων αντιβιοτικών είναι σημαντική αλλά δεν λύνει το πρόβλημα της αντοχής. Η επένδυση στην έρευνα και την εισαγωγή νέων αντιβιοτικών βελτιώνει τις πιθανότητες καταπολέμησης των ανθεκτικών λοιμώξεων, αλλά δεν τις εξαλείφει καθώς τα βακτήρια μεταλλάσσονται συνεχώς και αναπτύσσουν νέους τρόπους για να αντισταθούν στα αντιβιοτικά. Μόλις χρησιμοποιηθεί ένα νέο αντιβιοτικό, αρχίζει η αντίστροφη μέτρηση για το πόσο καιρό θα είναι αποτελεσματικό (CDC, 2019a). Πρόσφατες μελέτες καταλήγουν στο ότι δεν υπάρχει επαρκής τεκμηρίωση για τη θεραπεία οποιασδήποτε λοίμωξης από CRGN που να οδηγεί σε μια σταθερή σύσταση για ένα συγκεκριμένο αντιβιοτικό έναντι ενός άλλου ή για μονοθεραπεία έναντι της



συνδυαστικής θεραπείας. Η επιλογή της αντιμικροβιακής αγωγής θα πρέπει να βασίζεται στον έλεγχο ευαισθησίας και να εξισορροπεί ανάμεσα στο αναμενόμενο ποσοστό κλινικής επιτυχίας, τον κίνδυνο ανάπτυξης αντοχής και τον κίνδυνο σοβαρών παρενεργειών (Nørgaard SM *et al*, 2019; Paul M *et al*, 2022).

Η πρόληψη των λοιμώξεων αποτελεί τον πρωταρχικό στόχο και η διακοπή της διασποράς είναι ο μόνος τρόπος για την προστασία των ασθενών από αυτές τις ανθεκτικές λοιμώξεις (CDC, 2019a).

## **5. Μέτρα ελέγχου και πρόληψης νοσοκομειακών λοιμώξεων**

Οι στοχευμένες στρατηγικές IPC φαίνεται ότι μπορούν να περιορίσουν την περεταίρω εξάπλωση των ΝΛ και της AMR κι έχουν καθοριστικό ρόλο στον τομέα της ασφάλειας των ασθενών και της ποιότητας στην παρεχόμενη φροντίδα υγείας, καθώς συσχετίζονται σε παγκόσμιο επίπεδο με κάθε ΕΥ, με κάθε ασθενή και με κάθε αλληλεπίδραση με την υγειονομική περίθαλψη (Khan A *et al*, 2017; WHO, 2016). Για την επιτυχή εφαρμογή τους απαιτούνται συντονισμένες προσπάθειες σε εθνικό επίπεδο καθώς και στενή διεθνής συνεργασία. Το ευρωπαϊκό σχέδιο δράσης για την υγεία κατά της AMR του 2017 υποστηρίζει την ΕΕ και τα κράτη μέλη της με την παροχή καινοτόμων, αποτελεσματικών και βιώσιμων λύσεων για την AMR (European Commission, 2017a; D’Atri F *et al*, 2019). Στο πλαίσιο στήριξης των χωρών της ΕΕ το ECDC δημοσίευσε σχετικές κατευθυντήριες οδηγίες με τα μέτρα IPC έναντι των CRE σε χώρους υγειονομικής περίθαλψης που μπορούν να υιοθετηθούν ή να προσαρμοστούν στις τοπικές ανάγκες, ανάλογα με τη διαθεσιμότητα των οικονομικών και διαρθρωτικών πόρων (Magiorakos AP *et al*, 2017).

Για την εφαρμογή τέτοιων στρατηγικών απαιτείται ο σχεδιασμός αποτελεσματικών συστημάτων επιτήρησης σε εθνικό και διεθνές επίπεδο, εντατική προσπάθεια από όλους τους εμπλεκόμενους ΕΥ αλλά και ισχυρή πολιτική βούληση (Khan A *et al*, 2017). Πληθώρα ερευνητικών μελετών επιβεβαιώνει ότι τα προγράμματα IPC έχουν ήδη σημειώσει επιτυχίες, μειώνοντας σημαντικά τον αριθμό των ανθεκτικών ΝΛ. Παρόλα αυτά, χωρίς συνεχείς παρεμβάσεις και επαγρύπνηση, αυτή η μείωση θα είναι μόνο προσωρινή (CDC, 2019b; Price L *et al*, 2018; Tartari E *et al*, 2021).

Ο ΠΟΥ συστήνει για τα εθνικά προγράμματα υγείας την εξασφάλιση συγκεκριμένου οικονομικού προϋπολογισμού για τη στήριξη των δομών υγείας, όπου ενδημούν

πολυανθεκτικά Gram-αρνητικά παθογόνα, με την ταυτόχρονη παροχή των απαιτούμενων υλικών και ανθρώπινων πόρων για την επαρκή στελέχωση και εκπαίδευση και την ορθή εφαρμογή διαδικασιών IPC (WHO, 2009a).

Για την καταπολέμηση της AMR απαιτούνται από τους κυβερνόντες περαιτέρω επενδύσεις σε παρεμβάσεις για τη δημόσια υγεία, οι οποίες θα έχουν σημαντικό θετικό αντίκτυπο τόσο στην υγεία του πληθυσμού όσο και στις μελλοντικές δαπάνες για την υγειονομική περίθαλψη στις χώρες της ΕΕ/ΕΟΧ. Έχει υπολογιστεί ότι ένα μικτό πακέτο παρεμβάσεων που περιλαμβάνει προγράμματα επιστασίας των αντιβιοτικών, ενίσχυση των υγειονομικών πρωτοκόλλων, εκστρατείες από τα μέσα μαζικής ενημέρωσης και χρήση ταχέων διαγνωστικών δοκιμών έχει τη δυνατότητα να αποτρέψει περίπου 27.000 θανάτους ετησίως στην ΕΕ/ΕΟΧ. Ένα τέτοιο πακέτο δημόσιας υγείας εκτός του ότι θα έσωζε ανθρώπινες ζωές, θα μπορούσε να εξοικονομήσει μέσα σε μόλις ένα χρόνο περίπου 1,4 δισεκατομμύρια ευρώ στην ΕΕ/ΕΟΧ (OECD/ECDC, 2019).

### **5.1 Δέσμες μέτρων**

Οι δέσμες μέτρων αποτελούν μια ομάδα τεκμηριωμένων επιστημονικά παρεμβάσεων, οι οποίες εφαρμόζονται ταυτόχρονα ώστε να επιτευχθεί το επιθυμητό αποτέλεσμα και ουσιαστικά γεφυρώνουν το χάσμα μεταξύ κατευθυντήριων οδηγιών και κλινικής πρακτικής (Resar R *et al*, 2012). Δεν πρόκειται για νέα μέτρα αλλά για διαφορετικό τρόπο εφαρμογής ήδη γνωστών μέτρων ενώ για την επιτυχία της εφαρμογής τους, ιδιαίτερα σημαντική θεωρείται η αλλαγή συμπεριφοράς των ΕΥ (Resar R *et al*, 2012; Aboelela SW *et al*, 2007; Tomczyk S *et al*, 2019).

Απαραίτητη επίσης είναι η ύπαρξη εξειδικευμένης ομάδας, υπεύθυνης για την επεξεργασία, την εφαρμογή και την παρακολούθηση των συγκεκριμένων μέτρων μιας δέσμης (Tacconelli E *et al*, 2014; ECDC, 2013b). Πληθώρα σχετικών κατευθυντήριων οδηγιών έχει δημοσιευτεί τα τελευταία χρόνια από επίσημους διεθνείς και εθνικούς φορείς (Tacconelli E *et al*, 2014; WHO, 2017a; CDC, 2012; Royal College of Physician's/HSE, 2012), ενώ τέτοιου είδους προγράμματα έχει αποδειχτεί ότι είναι οικονομικά αποτελεσματικά (Dick AW *et al*, 2015).

Τα κύρια συστατικά μιας επιτυχημένης δέσμης μέτρων δεν είναι σαφώς καθορισμένα, ωστόσο η προαγωγή της υγιεινής των χεριών και οι προφυλάξεις επαφής αποτελούν

ισχυρές συστάσεις τόσο σε επιδημικές όσο και σε ενδημικές καταστάσεις (Otter JA *et al*, 2015; Tacconelli E *et al*, 2014; ECDC, 2014; Wilson AP *et al*, 2016; Munoz-Price LS and Quinn JP, 2013). Επιπλέον, η ενεργητική επιτήρηση των φορέων επιτρέπει την έγκαιρη ανίχνευση των αποικισμένων από CRGN ασθενών, κυρίως από CRKP, οι οποίοι αντιπροσωπεύουν μια σημαντική δεξαμενή διασποράς και είναι πιθανότερο να αναπτύξουν λοιμώξεις από αυτό το παθογόνο (Amit S *et al*, 2015). Επιπρόσθετα, οι δέσμες μέτρων συστήνεται να περιλαμβάνουν παρεμβάσεις που αφορούν την πολιτική απομόνωσης/συν-νοσηλείας ασθενών με λοίμωξη ή αποικισμό από CRGN, την ορθολογική χρήση των αντιβιοτικών, τις διαδικασίες καθαριότητας – απολύμανσης (περιβαλλοντικός έλεγχος) και την συνεχιζόμενη εκπαίδευση όλου του εμπλεκόμενου προσωπικού των δομών υγείας (Tacconelli E *et al*, 2014; WHO, 2017a; CDC, 2009b; CDC, 2012).

Πολλά επιτυχημένα παραδείγματα αναφέρονται στη βιβλιογραφία όσον αφορά στον περιορισμό της διασποράς ΝΛ από CRGN παθογόνα και στον έλεγχο επιδημιών στα νοσοκομεία αλλά και σε δομές χρονίων πασχόντων, με τη χρήση μιας στοχευμένης δέσμης μέτρων (Tomczyk S *et al*, 2019; Wong VWY *et al*, 2022; Crivaro V *et al*, 2009; Viale P *et al*, 2015; Friedman ND *et al*, 2017; Poulou A *et al*, 2012; Enfield KB *et al*, 2014). Σε εθνικό επίπεδο ιδιαίτερα χαρακτηριστικό είναι το παράδειγμα του Ισραήλ που στοχευμένα μέτρα ελέγχου ΝΛ οδήγησαν σε σημαντική μείωση της διασποράς CRE παθογόνων σε νοσηλευόμενους ασθενείς (Ben-David D *et al*, 2014; Schwaber MJ and Carmeli Y, 2014).

Στη συνέχεια αναφέρονται τα σημαντικότερα συστατικά μιας δέσμης μέτρων IPC.

## **5.2 Υγιεινή των Χεριών**

Το σημαντικότερο μέτρο πρόληψης των ΝΛ παραμένει η ορθή εφαρμογή της Υγιεινής των Χεριών (ΥΧ) ενώ σχετικές μελέτες, που αποδεικνύουν τη σπουδαιότητα του ρόλου της, χρονολογούνται από το 1960 (Tacconelli E *et al*, 2014; WHO, 2009c; Doronina O *et al*, 2017; Kousouli E *et al*, 2016; Anttila VJ, 2014; Ellingson K *et al*, 2014). Αναφέρεται ότι μια τόσο απλή διαδικασία, που διαρκεί μόλις μερικά δευτερόλεπτα, βοηθά στην πρόληψη των ΝΛ και σώζει ζωές, μειώνει τη νοσηρότητα και ελαχιστοποιεί το κόστος υγειονομικής περίθαλψης (Voss A *et al*, 1997; Widmer AF *et al*, 2007). Σχετική συστηματική ανασκόπηση αποδεικνύει ότι η ορθή πρακτική υγιεινής των χεριών

μπορεί να οδηγήσει σε μείωση των ΝΛ ή / και του αποικισμού από πολυανθεκτικά παθογόνα (WHO, 2014).

Ο ΠΟΥ υποστηρίζει ότι η αποτελεσματική εφαρμογή της ΥΧ, είναι η μόνη σημαντική πρακτική για την πρόληψη και τον έλεγχο των λοιμώξεων (Pittet D *et al*, 2006). Το 2005 ο ΠΟΥ οργάνωσε την έναρξη μιας παγκόσμιας εκστρατείας για την προώθηση της ΥΧ (WHO, SAVE LIVES: Clean Your Hands. <http://www.who.int/gpsc/5may>). Η συμμετοχή το 2020 ανέρχεται σε 23.564 δομές υγείας από 184 χώρες ενώ από τη χώρα μας συμμετείχαν 34 νοσοκομεία.

### **5.2.1 Υγιεινή των χεριών – Γιατί, Πώς, Πότε**

#### *Υγιεινή των χεριών – Γιατί;*

Η ΥΧ αποτελεί το πιο απλό και το πιο σημαντικό μέτρο πρόληψης για τη διασπορά παθογόνων μικροοργανισμών και χαρακτηρίζεται «ο θεμέλιος λίθος» όλων των προγραμμάτων ελέγχου και πρόληψης των ΝΛ (WHO, 2009c; APIC, 2015; Tacconelli E *et al*, 2014).

Πρωτοπόρος της ΥΧ είναι ο Ignaz Semmelweis, Ούγγρος μαιευτήρας, ο οποίος πρότεινε για πρώτη φορά το 1840 σε νοσοκομείο της Βιέννης το πλύσιμο των χεριών με διάλυμα χλωρίνης, με αποτέλεσμα τη σημαντική μείωση της συχνότητας του επιλόχειου πυρετού καθώς και της αντίστοιχης θνητότητας. Ωστόσο, πέρασαν πολλές δεκαετίες μέχρι την ευρεία αποδοχή και την εισαγωγή των ευρημάτων του Ignaz Semmelweis στην κλινική πράξη. Παρότι οι θεωρίες του Semmelweis απορρίφθηκαν αρχικά από τη πλειονότητα των συναδέλφων του παραμένει ο πρώτος ο οποίος περιέγραψε μια νοσοκομειακή λοίμωξη και παρείχε μια παρέμβαση για να αποτρέψει την εξάπλωσή της μέσω της υγιεινής των χεριών (Sydnor ERM and Perl TM, 2011).

Ακολούθησαν πολλές προσπάθειες για την ανάπτυξη προγραμμάτων της ΥΧ τόσο σε τοπικό όσο και σε διεθνές επίπεδο ενώ ταυτόχρονα έχει εκδοθεί πληθώρα σχετικών κατευθυντήριων οδηγιών (WHO, 2009c; APIC, 2015).

Ο Price το 1938 διαχώρισε τη μικροβιακή χλωρίδα των χεριών σε δύο υποκατηγορίες: τη μόνιμη και την παροδική. Η μόνιμη μικροβιακή χλωρίδα, με κυριότερο εκπρόσωπο της τον *S. epidermidis*, αποτελεί ένα σημαντικό μηχανισμό προστασίας του ανθρώπινου οργανισμού, δεδομένου ότι παρέχει αντίσταση στον αποικισμό των

χεριών μας από άλλους παθογόνους μικροοργανισμούς. Η μόνιμη χλωρίδα δεν απομακρύνεται πλήρως με κανένα τρόπο αντισηψίας των χεριών (πλύσιμο με νερό και σαπούνι ή χρήση αλκοολούχου αντισηπτικού) ενώ σπάνια ενοχοποιείται για την πρόκληση νοσοκομειακών λοιμώξεων. Αντίστοιχα, η παροδική χλωρίδα συνίσταται από μικροοργανισμούς, οι οποίοι πρόσφατα επιμόλυναν το δέρμα των χεριών με άμεση ή έμμεση επαφή. Η παροδική χλωρίδα απομακρύνεται εύκολα με τη χρήση μηχανικών μέσων και είναι αυτή που ευθύνεται για την διασπορά παθογόνων μικροβίων και την πρόκληση ΝΛ.

Ο μηχανισμός της διασποράς μέσω των χεριών ξεκινάει με την παρουσία μικροοργανισμών στο δέρμα ή στο περιβάλλον του ασθενή. Στη συνέχεια τα μικρόβια αυτά μεταφέρονται στα χέρια των επαγγελματιών υγείας, ακολουθεί η απουσία εφαρμογής ή η μη ορθή εφαρμογή της ΥΧ και τελικά η διασταυρούμενη μετάδοση παθογόνων από τον ένα ασθενή στον άλλον (WHO, 2009c).

Τα τελευταία χρόνια έχουν πραγματοποιηθεί υψηλής ποιότητας μελέτες που καταδεικνύουν τη σπουδαιότητα της ΥΧ στην πρόληψη των λοιμώξεων (Ellingson K *et al*, 2014). Ορόσημο αποτελεί η μελέτη των Pittet D *et al*, (2000), η οποία αποδεικνύει ότι η βελτίωση της συμμόρφωσης με την ΥΧ συσχετίζεται με τη μείωση της επίπτωσης των νοσοκομειακών λοιμώξεων.

Όσον αφορά στην πρόληψη διασποράς πολυανθεκτικών παθογόνων (MDRO), σχετική συστηματική ανασκόπηση (1980-2013), αποδεικνύει ότι πρακτικές βελτίωσης της ΥΧ μπορεί να οδηγήσουν σε μείωση των λοιμώξεων ή του αποικισμού από MDRO σε χώρους παροχής υπηρεσιών υγείας (WHO, 2014).

#### *Υγιεινή των χεριών – Πώς;*

Δύο είναι οι τρόποι με τους οποίους εφαρμόζεται η ΥΧ στην καθημερινή κλινική πρακτική: η χρήση αλκοολούχου αντισηπτικού και το πλύσιμο των χεριών με νερό και σαπούνι. Η χρήση αλκοολούχου αντισηπτικού (handrub - HR) ενδείκνυται σε περίπτωση που τα χέρια δεν είναι εμφανώς λερωμένα και αποτελεί τον πιο γρήγορο κι εύχρηστο τρόπο εφαρμογής της ΥΧ στο σημείο φροντίδας του ασθενή. Το πλύσιμο με νερό και σαπούνι (handwash - HW) ενδείκνυται σε περίπτωση που τα χέρια είναι εμφανώς λερωμένα καθώς και μετά από την επαφή με *Clostridium difficile* (CD). Αναφέρεται ότι για την απομάκρυνση των σπόρων του CD δεν επαρκεί η χρήση

αλκοολούχου αντισηπτικού αλλά απαιτείται η μηχανική τριβή την οποία εξασφαλίζει το πλύσιμο με νερό και σαπούνι (WHO, 2009c).

Και στις δύο παραπάνω τεχνικές απαραίτητη είναι η διασφάλιση του σωστού χρόνου και της σωστής τεχνικής ώστε να καλύπτονται όλες οι επιφάνειες των χεριών. Ο σωστός χρόνος για την εφαρμογή της ΥΧ με αλκοολούχο αντισηπτικό είναι 20–30 sec. και για το πλύσιμο με νερό και σαπούνι 40–60 sec. Τα σημεία που συχνότερα διαφεύγουν από την ορθή εφαρμογή της ΥΧ είναι τα νύχια, ο αντίχειρας, οι καρποί και τα μεσοδακτύλια διαστήματα.

Σημαντικό είναι κατά την εφαρμογή της ΥΧ να αφαιρούνται ρολόγια, δαχτυλίδια, κοσμήματα, να αποφεύγονται τα βαμμένα ή τεχνητά νύχια και τα νύχια να είναι κομμένα κοντά (<0.5cm). Όταν υπάρχει λύση συνεχείας δέρματος, προτείνεται η κάλυψη του σημείου με μια απορροφητική γάζα (WHO, 2009c; Loveday HP *et al*, 2014; PIDAC-IPC, 2014).

Σχετικά με το στέγνωμα ο πιο κατάλληλος τρόπος είναι να χρησιμοποιείται χειροπετσέτα μιας χρήσης. Το στέγνωμα με συστήματα αέρα φαίνεται να βοηθά στην ταχύτερη διασπορά μικροοργανισμών εξαιτίας του αεροζόλ που δημιουργεί (WHO, 2009c; Huang C *et al*, 2012; Best EI *et al*, 2014).

Οι ιατρικές ποδιές με τα μακριά μανίκια φαίνεται να συμμετέχουν στη διασπορά παθογόνων μικροβίων και τείνουν να καταργηθούν ή έχουν καταργηθεί σε μερικές χώρες της Ευρώπης (Bearman G *et al*, 2014).

*Υγιεινή των χεριών – Πότε;*

Σύμφωνα με τον ΠΟΥ τα 5 βήματα (στιγμές) της εφαρμογής της ΥΧ προσδιορίζονται ως εξής:

- Πριν από την επαφή με τον ασθενή
- Πριν από κάθε καθαρό ή άσηπτο χειρισμό
- Μετά από έκθεση σε βιολογικά υγρά του ασθενή
- Μετά από την επαφή με τον ασθενή
- Μετά από την επαφή με το άμεσο άψυχο περιβάλλον του ασθενούς

Τα δύο «πριν» βήματα εφαρμόζονται με σκοπό την προστασία του ασθενή από τα παθογόνα μικρόβια που βρίσκονται στα χέρια των ΕΥ. Αντίστοιχα, τα τρία «μετά» βήματα εφαρμόζονται με σκοπό την προστασία των ΕΥ και του άψυχου περιβάλλοντος από τα παθογόνα που υπάρχουν στον ασθενή (WHO, 2009c). Οι κατευθυντήριες

οδηγίες των «5 βημάτων της υγιεινής των χεριών» από τον ΠΟΥ αποτελούν ένα σημαντικό εργαλείο για τη βελτίωση της συμμόρφωσης. Ωστόσο, η εφαρμογή τους απαιτεί την ταυτόχρονη δέσμευση και ανάληψη δράσεων από όλους τους εμπλεκόμενους φορείς (WHO, 2009c).

Ιδιαίτερα σημαντικός είναι ο διαχωρισμός της «ζώνης του ασθενούς» από τη «ζώνη των ΕΥ». Έχει αποδειχτεί ότι οι ίδιοι μικροοργανισμοί που βρίσκονται στον ασθενή, βρίσκονται και στο κοντινό άψυχο περιβάλλον του (κομοδίνο, κρεβάτι, κλπ.) (Lerner A *et al*, 2013).

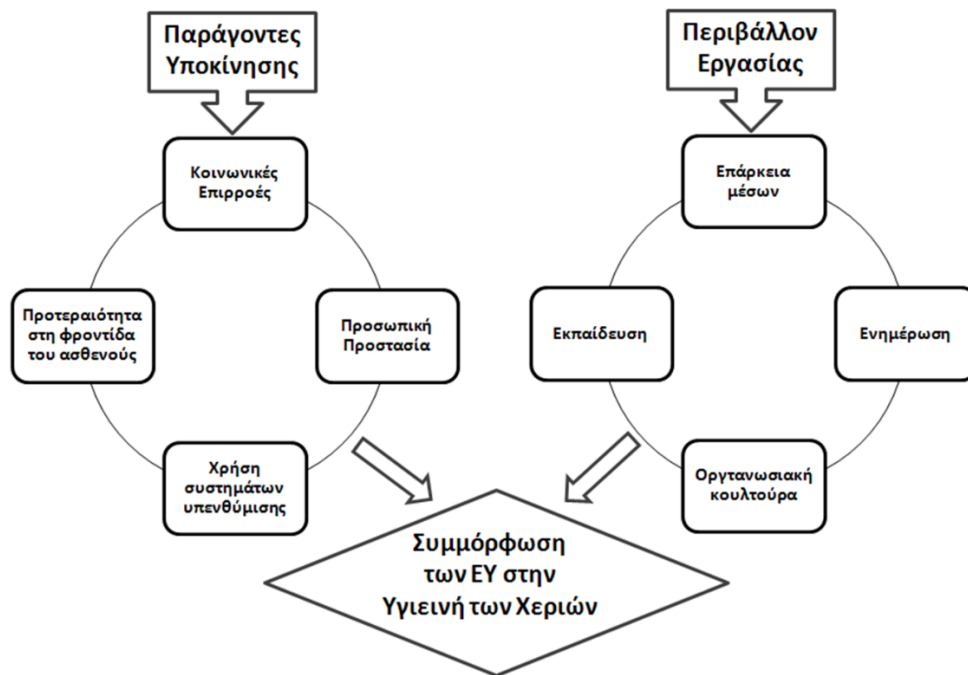
### 5.2.2 Συμμόρφωση ΕΥ

Η σπουδαιότητα της εφαρμογής της ΥΧ είναι αδιαμφισβήτητη και οι τρόποι εφαρμογής γνωστοί σε όλους τους εργαζόμενους σε χώρους παροχής υπηρεσιών υγείας. Ωστόσο διαπιστώνεται ένα μεγάλο χάσμα από τη γνώση μέχρι την πράξη.

Σχετική συστηματική ανασκόπηση των Erasmus V *et al*, (2010), καταγράφει τη συνολική διάμεση συμμόρφωση στην ΥΧ ιδιαίτερα χαμηλή, μόλις στο 40%. Ειδικότερα, παρατηρείται χαμηλότερη συμμόρφωση σε ΜΕΘ (30% - 40%) συγκριτικά με τα άλλα κλινικά τμήματα (50% - 60%), χαμηλότερη στα βήματα «πριν» (21%) συγκριτικά με τα βήματα «μετά» (47%) και χαμηλότερη στο ιατρικό προσωπικό (32%) συγκριτικά με το νοσηλευτικό προσωπικό (48%).

Οι παράγοντες από τους οποίους επηρεάζεται η συμμόρφωση διαχωρίζονται σε δύο κατηγορίες: τους παράγοντες υποκίνησης (προσωπικές πεποιθήσεις, κοινωνικές επιρροές, κ.λπ.) και παράγοντες που σχετίζονται με το περιβάλλον εργασίας (εκπαίδευση, ενημέρωση, επάρκεια μέσων, οργανωσιακή κουλτούρα) (Smiddy MP *et al*, 2015) (Εικόνα 8).

**Εικόνα 8: Παράγοντες που επηρεάζουν τη συμμόρφωση με την Υγιεινή των Χεριών.**



Πηγή: (Smiddy MP et al, 2015), προσαρμοσμένο

Σύμφωνα με σχετική αυτοαξιολόγηση των ΕΥ, οι σημαντικότεροι παράγοντες χαμηλής συμμόρφωσης περιλαμβάνουν την ξηρότητα και τον ερεθισμό του δέρματος, την έλλειψη των κατάλληλων μέσων (π.χ. χειροπετσέτες, σαπούνι κλπ.), την ανεπάρκεια χρόνου, την προτεραιότητα στην άμεση φροντίδα των ασθενών, την έλλειψη ή την ανεπάρκεια νιπτήρων, την πεποίθηση ότι η ΥΧ παρεμβαίνει στη σχέση ασθενών - ΕΥ, την πεποίθηση ότι η χρήση των γαντιών εξαλείφει την αναγκαιότητα εφαρμογής της ΥΧ, την έλλειψη εκπαίδευσης, γνώσης, εμπειρίας, την έλλειψη ενθάρρυνσης, ανταμοιβής, κινήτρων, την έλλειψη κατευθυντήριων οδηγιών, την έλλειψη «role models» από παλαιότερους και ιεραρχικά ανωτέρους συναδέλφους, ο σκεπτικισμός για την σημαντικότητα της ΥΧ, την ελλιπή επιστημονική πληροφόρηση, τη διαφωνία με τις συστάσεις.

Επιπρόσθετα, η μειωμένη συμμόρφωση φαίνεται ότι επηρεάζεται ιδιαίτερα από τις ελλείψεις υγειονομικού προσωπικού και από την υψηλά ποσοστά των αναλογιών ασθενών/νοσηλευτών (WHO, 2009c; Felembam O *et al*, 2012).

Παρόλα αυτά, ο σημαντικότερος παράγοντας χαμηλής συμμόρφωσης παραμένει η δυσκολία των ΕΥ στην αλλαγή συμπεριφοράς. Χρειάζεται ειδικές γνώσεις και τεχνικές και ιδιαίτερη προσέγγιση προκειμένου να τροποποιηθούν εγκατεστημένες



συμπεριφορές χρόνων. Η επιστημονική κοινότητα έχει απασχοληθεί ιδιαίτερα με τους τρόπους επίτευξης της αλλαγής συμπεριφοράς για την ΥΧ και σχετικές μελέτες αναφέρουν ότι δεν επαρκούν οι κλασικές μέθοδοι, όπως η εκπαίδευση, η παρακολούθηση, η ευαισθητοποίηση αλλά απαιτείται ο συνδυασμός καινοτόμων εναλλακτικών δραστηριοτήτων που προσανατολίζονται στις προθέσεις και τη στάση των ΕΥ καθώς και στην κοινωνική επιρροή. Επομένως, τα προγράμματα που στοχεύουν στην προαγωγή της ΥΧ θα πρέπει να βασίζονται σε συγκεκριμένα συμπεριφορικά πρότυπα (Huis A *et al*, 2012; von Lengerke T *et al*, 2015). Μια πληρέστερη κατανόηση των συμπεριφορών που περιορίζουν την ΥΧ μπορεί να οδηγήσει σε πιο αποτελεσματικές παρεμβάσεις για τη βελτίωση της συμμόρφωσης (Acquarulo BA *et al*, 2019).

Χαρακτηριστικό παράδειγμα αποτελεί το Εθνικό Πρόγραμμα (National Hand Hygiene Initiative - NHHI) της Αυστραλίας το οποίο είναι ένα τυποποιημένο πρόγραμμα αλλαγής κουλτούρας που βασίζεται στην προσέγγιση των 5 βημάτων της ΥΧ του ΠΟΥ για τη βελτίωση της συμμόρφωσης των ΕΥ και τη μείωση του κινδύνου εμφάνισης ΝΛ. Το NHHI έχει συσχετιστεί με σημαντική διαρκή βελτίωση στη συμμόρφωση με την υγιεινή των χεριών και μείωση της συχνότητας εμφάνισης ΝΛ. Τα βασικά χαρακτηριστικά περιλαμβάνουν τον σταθερό κεντρικό συντονισμό μιας τυποποιημένης προσέγγισης και την ενσωμάτωση στα πρότυπα διαπίστευσης των νοσοκομείων (Grayson ML *et al*, 2018).

### **5.2.3 Χρήση γαντιών**

Η λανθασμένη χρήση των γαντιών και η λανθασμένη πεποίθηση ότι η χρήση των γαντιών αντικαθιστά την εφαρμογή της ΥΧ φαίνεται να έχει άμεση συσχέτιση με τη μη ορθή εφαρμογή της ΥΧ. Σχετικές μελέτες αναφέρουν ότι η ακατάλληλη χρήση γαντιών αποτελεί σημαντικό παράγοντα κινδύνου για τη χαμηλή συμμόρφωση ενώ η μη ορθή χρήση αποτελεί σημαντικό παράγοντα κινδύνου για τη διασπορά παθογόνων. Επίσης, αναφέρεται ότι ένα από τα πιο συχνά λάθη των ΕΥ είναι ότι αγνοούν την εφαρμογή της ΥΧ πριν ή και μετά από τη χρήση γαντιών (Ghorbani A *et al*, 2016, Fuller C *et al*, 2011; Loveday HP *et al*, 2014; Katherason SG *et al*, 2010; Picheansanthian W and Chotibanq J, 2015; Eveillard M *et al*, 2012). Αντίστοιχη μελέτη αναφέρει ότι η χρήση γαντιών αποτελεί εμπόδιο στην εφαρμογή της ΥΧ ενώ η χρήση τους αντί της ΥΧ είναι

πιο συχνή στο νοσηλευτικό προσωπικό. Οι σημαντικότεροι παράγοντες αυτής της πρακτικής ήταν η αίσθηση προσωπικής ασφάλειας, η προηγηθείσα ιατρική εκπαίδευση, ο φόρτος εργασίας, η απόσταση από τους νεροχύτες και η συχνή χρήση κινητών τηλεφώνων (Acquarulo BA *et al*, 2019).

Η κατάχρηση των γαντιών θα πρέπει να αποφεύγεται. Η χρήση γαντιών δεν αντικαθιστά σε καμία περίπτωση την ΥΧ. Αντίθετα, θα πρέπει να χρησιμοποιούνται μόνο στις περιπτώσεις που απαιτείται και δε θα πρέπει να αγγίζονται με αυτά οι καθαρές επιφάνειες, όπως πόμολα, πληκτρολόγια, τηλεφωνικές συσκευές, κ.λπ. Μετά την αφαίρεση των χρησιμοποιούμενων γαντιών και πριν την τοποθέτηση νέων απαραίτητη είναι η εφαρμογή της ΥΧ. Επισημαίνεται ότι κάτω από τα γάντια αναπτύσσεται ένα περιβάλλον ιδανικό για την ανάπτυξη των μικροοργανισμών (ιδιαίτερα όταν τα γάντια φοριούνται σε χέρια που δεν έχει προηγηθεί η ΥΧ).

Χαρακτηριστική μελέτη κατά την οποία στις προφυλάξεις επαφής περιορίστηκε η υποχρεωτική χρήση γαντιών καταγράφει αύξηση της συμμόρφωσης από 52% σε 85% (Cusini A *et al*, 2015). Αντίστοιχη μελέτη αποδεικνύει τη μεγαλύτερη συμμόρφωση των ΕΥ που δε φόραγαν γάντια (50.0%) από τους συναδέλφους τους που φόραγαν (41.4%) (Fuller C *et al*, 2011).

#### **5.2.4 Η Πολυεπίπεδη στρατηγική προαγωγής της υγιεινής των χεριών του ΠΟΥ**

Ο ΠΟΥ, στην προσπάθεια προαγωγής της ΥΧ και αύξησης της συμμόρφωσης εξέδωσε το 2009 σχετικό οδηγό με συγκεκριμένη στρατηγική η οποία βασίζεται σε πέντε συνιστώσες (WHO, 2009b):

##### *Επάρκεια των απαραίτητων μέσων*

Αναφέρεται ότι παγκοσμίως το 35% από τις δομές παροχής υπηρεσιών υγείας δεν έχουν τα απαιτούμενα μέσα για την εφαρμογή της ΥΧ (τρεχούμενο νερό και σαπούνι). Η επάρκεια και η εύκολη πρόσβαση των απαραίτητων μέσων, όπως αλκοολούχα διαλύματα, υγρό σαπούνι, νιπτήρες, χειροπετσέτες θα πρέπει να διατίθενται στο σημείο φροντίδας του ασθενή.

Σχετικά με τα αλκοολούχα αντισηπτικά, θα πρέπει να εξασφαλίζονται τα ιδιαίτερα χαρακτηριστικά και η κατάλληλη αντιμικροβιακή δραστηριότητα σύμφωνα με επικαιροποιημένες προδιαγραφές για να είναι όσο το δυνατό πιο αποτελεσματικά και πιο φιλικά προς το χρήστη (APIC, 2015; WHO, 2009b; Zingg W *et al*, 2015).

## *Εκπαίδευση*

Η εκπαίδευση είναι ιδιαίτερα σημαντική και θα πρέπει να εφαρμόζεται όχι μόνο για τους ΕΥ αλλά και για τους ίδιους τους ασθενείς και τους φροντιστές (συνοδούς) και γενικά για οποιονδήποτε έρχεται σε άμεση επαφή με τον ασθενή ή /και το περιβάλλον του. Όσον αφορά τους ΕΥ, η διοργάνωση εκπαιδευτικών προγραμμάτων θα πρέπει να εφαρμόζεται υποχρεωτικά σε κάθε εργαζόμενο πριν την ανάληψη των καθηκόντων του σε χώρους παροχής υπηρεσιών υγείας και να είναι συνεχιζόμενη και προσαρμοσμένη στις τρέχουσες κάθε φορά ανάγκες των εκπαιδευομένων. (APIC, 2015; WHO, 2009b). Κάποιες προσπάθειες εφαρμογής νέων μεθόδων παρακολούθησης και καταγραφής της συμμόρφωσης αλλά και ανατροφοδότησης των επαγγελματιών μέσω εκπαιδευτικών προγραμμάτων φαίνεται να ενισχύουν τη συμμόρφωση (Marra AR and Edmond MB, 2014; Boudjema S *et al*, 2014; Monistrol O *et al*, 2012).

Επιπλέον, το μοντέλο «Εκπαίδευσης των Εκπαιδευτών» (TTT, Train-the-Trainers) αποδεικνύεται αποτελεσματικό στην ενίσχυση των γνώσεων των συμμετεχόντων, στην ανταλλαγή εμπειριών και στη δικτύωση. Οι επαγγελματίες του IPC μπορούν να χρησιμοποιήσουν αυτήν τη μέθοδο εκπαίδευσης για να διαδώσουν περαιτέρω τη γνώση σε άλλους εργαζόμενους στον τομέα της υγείας (Tartari E *et al*, 2019).

## *Αξιολόγηση και Ανατροφοδότηση*

Τα προγράμματα προαγωγής της ΥΧ αξιολογούνται σε δύο στάδια: πριν από την εφαρμογή κάποιου προγράμματος, ώστε να εκτιμηθεί η τρέχουσα κατάσταση και αμέσως μετά από την εφαρμογή για να εκτιμηθεί η αποτελεσματικότητα. Απαραίτητη θεωρείται η ανατροφοδότηση μέσω της κοινοποίησης των αποτελεσμάτων στους ΕΥ. Στόχος της ανατροφοδότησης θα πρέπει να είναι η ευαισθητοποίηση και κινητοποίησή τους και να μην είναι «τιμωρητική» (APIC, 2015; WHO, 2009b).

Η χρήση των μεθόδων παρακολούθησης της συμμόρφωσης αποτελεί σημαντικό εργαλείο της αξιολόγησης για να εκτιμηθεί η τρέχουσα συμμόρφωση με τις ορθές πρακτικές εφαρμογής της ΥΧ και στη συνέχεια να αναπτυχθούν αποτελεσματικά προγράμματα. Οι μέθοδοι παρακολούθησης που συστήνονται κι εφαρμόζονται διεθνώς είναι τρεις: η άμεση παρατήρηση, η επιτήρηση της κατανάλωσης αλκοολούχων αντισηπτικών και τα ηλεκτρονικά συστήματα παρακολούθησης.

Ο «χρυσός κανόνας» των μεθόδων είναι η άμεση παρατήρηση. Η συγκεκριμένη μέθοδος συνδυάζει τη σωστή δράση (χρήση αλκοολούχου ή πλύσιμο με νερό και σαπούνι) με τη σωστή ένδειξη (τα 5 βήματα της ΥΧ) και επιτρέπει τη σύγκριση μεταξύ ΕΥ διαφορετικών ομάδων (νοσηλευτών, ιατρών κ.λπ.). Ωστόσο η μέθοδος της άμεσης παρατήρησης έχει και μειονεκτήματα, δεδομένου ότι είναι πολύπλοκη, ιδιαίτερα απαιτητική και αρκετά χρονοβόρα μέθοδος κι επιπλέον απαιτεί τη συμμετοχή κατάλληλα εκπαιδευμένων παρατηρητών καθώς σχετίζονται με μεροληψία (Jeanes A *et al*, 2019; APIC, 2015; Tejada JC and Bearman G, 2015; Ellingson K *et al*, 2014). Επίσης, υπόκειται στο φαινόμενο Hawthorne, το οποίο αναφέρεται στην τάση των ανθρώπων να συμπεριφέρονται διαφορετικά όταν γνωρίζουν ότι παρατηρούνται. Το φαινόμενο Hawthorne θεωρείται ευρέως ότι αυξάνει τα ποσοστά συμμόρφωσης με την υγιεινή των χεριών των ΕΥ όταν υπάρχουν παρατηρητές (Werzen A *et al*, 2019; Hagel S *et al*, 2015; Srigley JA *et al*, 2014).

Η πιο απλή, μη χρονοβόρα και με δυνατότητα ανατροφοδότησης μέθοδος είναι η επιτήρηση της κατανάλωσης αλκοολούχων αντισηπτικών, η οποία και χρησιμοποιείται συχνά από αρκετές χώρες της Ευρώπης για την επιτήρηση της συχνότητας εφαρμογής της ΥΧ. Παρόλα αυτά στην Ελλάδα δεν φαίνεται να είναι αξιόπιστη η συγκεκριμένη μέθοδος. Συγκεκριμένα, σχετικές μετρήσεις κατατάσσουν τη χώρα μας ανάμεσα σε εκείνες με την μεγαλύτερη κατανάλωση αλκοολούχων αντισηπτικών χωρίς αυτό όμως να συνδέεται και με μεγαλύτερη συμμόρφωση (ECDC, 2013a; Boyce JM, 2011).

Την τρίτη και τελευταία μέθοδο αποτελούν τα ηλεκτρονικά συστήματα παρακολούθησης τα οποία μπορούν να χρησιμοποιηθούν με διάφορους τρόπους: α) ηλεκτρονικές συσκευές ενσωματωμένες στις συσκευασίες των αλκοολούχων αντισηπτικών οι οποίες καταμετρούν τη συχνότητα χρήσης, β) αισθητήρες με ασύρματη ή ενσύρματη τεχνολογία οι οποίες τοποθετούνται στον ΕΥ ή στον περιβάλλοντα χώρο και υπενθυμίζουν σε πραγματικό χρόνο την ανάγκη εφαρμογής της ΥΧ και γ) τοποθέτηση καμερών και καταγραφή μέσω συστημάτων «video» της εφαρμογής ή μη της ΥΧ (Boyce JM, 2011; Srigley JA *et al*, 2015; Filho MA *et al*, 2014).

Πρόσφατη μελέτη εκτιμά ότι η εισαγωγή ηλεκτρονικών συστημάτων παρακολούθησης της ΥΧ και ανατροφοδότησης θα μπορούσε να μειώσει το συνολικό ετήσιο κόστος νοσηλείας που αποδίδεται στις ΝΛ κατά 3% έως και 23%, και ταυτόχρονα να οδηγήσει

σε  $\geq 15\%$  μείωση τη συχνότητας εμφάνισης ΝΛ (Guest JF *et al*, 2019). Αντίστοιχη μελέτη αναφέρει ότι η χρήση συστημάτων «video» σε πραγματικό χρόνο βελτίωσε σημαντικά την ποιότητα και την ποσότητα της εφαρμογής ΥΧ με πλύσιμο (Lacey G *et al*, 2020). Η μέθοδος των ηλεκτρονικών συστημάτων παρακολούθησης της ΥΧ ενισχύθηκε ιδιαίτερα κατά τη διάρκεια της πανδημίας COVID-19, λόγω των δυσκολιών στην εφαρμογή της μεθόδου της άμεσης παρατήρησης δεδομένης της ανάγκης διασφάλισης κοινωνικής απόστασης και της περιορισμένης πρόσβασης σε ορισμένους θαλάμους (Cawthorne K-R and Cooke RPD, 2020). Επιπλέον, η ανατροφοδότηση φαίνεται να παρέχει σημαντική βελτίωση στην εφαρμογή της ΥΧ με πλύσιμο (Armellino D *et al*, 2012, Kwok YLA *et al*, 2016) ενώ οι συνεχιζόμενες διαδικασίες πληροφόρησης με παρουσίαση των δεδομένων, εκπαίδευσης, παρατήρησης και ανατροφοδότησης μπορούν να επιτύχουν αύξηση της συμμόρφωσης με την ΥΧ (Hoffmann M *et al*, 2019; Stangerup M *et al*, 2021).

#### *Reminders - Συστήματα υπενθύμισης*

Τα επικεντρωμένα μηνύματα υπενθύμισης που στοχεύουν στην προτροπή αλλά και στην υπενθύμιση των ήδη γνωστών στους ΕΥ πρακτικών για την ορθή εφαρμογή της ΥΧ φαίνεται να έχουν ιδιαίτερα σημαντικό ρόλο. Αυτό επιτυγχάνεται μέσω πλαστικοποιημένων εντύπων και αφισών αναρτημένων σε χώρους εργασίας, screen-savers στους Η/Υ των ΕΥ, ταπετσαρίες κ.λπ. Επισημαίνεται ότι τα συστήματα υπενθύμισης είναι σημαντικό να ανανεώνονται και να αλλάζουν ανά τακτά χρονικά διαστήματα ώστε να διατηρούν την αποτελεσματικότητά τους καθώς έχει αποδειχτεί ότι η παραμονή των συστημάτων υπενθύμισης για μεγάλα χρονικά διαστήματα έχει ως αποτέλεσμα μετά από καιρό να γίνονται «αόρατα» στους ΕΥ (WHO, 2009b).

#### *Κλίμα ασφάλειας (Institutional safety climate)*

Απαραίτητη προϋπόθεση για την προώθηση των προγραμμάτων βελτίωσης της συμμόρφωσης με την ΥΧ είναι η δέσμευση και στήριξη από τη Διοίκηση. Οι Διοικήσεις των χώρων παροχής υπηρεσιών υγείας φέρουν την ευθύνη για την ανάπτυξη και υλοποίηση τέτοιων προγραμμάτων με συγκεκριμένο και σαφώς κοστολογημένο «επιχειρησιακό σχέδιο» στο οποίο θα αναφέρεται το αναμενόμενο όφελος (σχέση κόστους – αποτελεσματικότητας) και θα επικεντρώνεται στη βελτίωση της ποιότητας. Επίσης, οι Διοικούντες οφείλουν να εφευρίσκουν και να δίνουν τα κατάλληλα κίνητρα

στους επαγγελματίες υγείας με στόχο τη βελτιστοποίηση της αποδοτικότητάς τους (WHO, 2009b; APIC, 2015; Luangasanatip N *et al*, 2015).

Πολλαπλές ερευνητικές μελέτες δείχνουν ότι η αλλαγή πολιτικής και η υιοθέτηση νέων πολυπαραγοντικών, πολυτροπικών, πολυεπιστημονικών στρατηγικών προσφέρουν τη μεγαλύτερη δυνατή επιτυχία όσον αφορά στη βελτίωση της υγιεινής των χεριών και τη μείωση των ΝΛ (Gould DJ *et al*, 2017; McLaws ML, 2015; Rosenthal VD *et al*, 2005). Επιπλέον για την επιτυχή υιοθέτηση και προώθηση των στρατηγικών απαιτείται προσαρμογή στους διαθέσιμους πόρους και στα κοινωνικοπολιτισμικά πλαίσια (Lotfinejad N *et al*, 2021).

Στην Ελλάδα, κατά τη διάρκεια της 2<sup>ης</sup> εθνικής εμβέλειας μελέτης σημειακού επιπολασμού ΝΛ και χρήσης αντιβιοτικών, αξιολογήθηκαν για πρώτη φορά οι κύριοι δείκτες δομών και διαδικασιών IPC με ιδιαίτερη έμφαση στην υγιεινή των χεριών, συμπληρώνοντας το Πλαίσιο Αυτοαξιολόγησης της Υγιεινής Χεριών του ΠΟΥ (Hand Hygiene Self-assessment Framework - HHSAF) και παρέχοντας δείκτες IPC σε επίπεδο νοσοκομείου (με συμμετοχή 70 συνολικά Νοσοκομείων). Λίγα ήταν τα νοσοκομεία που εφάρμοζαν πλήρη πολυεπίπεδα προγράμματα IPC. Η παρουσία ενός επιπλέον Νοσηλεύτη-τριας Επιτήρησης Λοιμώξεων (NEL) συσχετίστηκε ανεξάρτητα με αύξηση 53% στη διάμεση βαθμολογία του HHSAF για την εκπαίδευση και 38% στη βαθμολογία για το κλίμα ασφάλειας. Η μελέτη καταλήγει στο ότι τα νοσοκομεία βρίσκονται κατά μέσο όρο σε ενδιάμεσο επίπεδο στις πρακτικές ΥΧ ενώ η διασφάλιση επαρκούς στελέχωσης με NEL και η συστηματική εφαρμογή πολυεπίπεδων προγραμμάτων IPC μπορεί να οδηγήσει σε ουσιαστικές βελτιώσεις (Kritsotakis EI *et al*, 2018).

### **5.3 Προφυλάξεις επαφής**

Οι προφυλάξεις επαφής (Contact Precautions - CP) αποτελούν βασικό συστατικό των διεθνών κατευθυντήριων οδηγιών για την πρόληψη της μετάδοσης ΝΛ από πολυανθεκτικά παθογόνα. Περιλαμβάνουν την απομόνωση ή συν-νοσηλεία των ασθενών με λοίμωξη ή αποικισμό με απόσταση  $\geq 1$  μέτρου μεταξύ των κλινών σε περίπτωση συν-νοσηλείας, την εφαρμογή Μέσων Ατομικής Προστασίας (ΜΑΠ), τον περιορισμό των μετακινήσεων ασθενών με λοίμωξη / αποικισμό και τη χρήση αποκλειστικού νοσοκομειακού εξοπλισμού. Λαμβάνοντας υπόψη ότι τα αποτελέσματα αποικισμού δεν είναι άμεσα διαθέσιμα κι ότι ο χρόνος εξαρτάται από

την εργαστηριακή μέθοδο που χρησιμοποιείται, οι CP συστήνονται κι ως προληπτικό μέτρο σε περιπτώσεις ασθενών με παράγοντες κινδύνου μέχρι να επιβεβαιωθεί εργαστηριακά ο αποικισμός από MDRO (Medioli F *et al*, 2022; Tacconelli E *et al*, 2014; Magiorakos AP *et al*, 2017). Ο έλεγχος εφαρμογής των CP είναι εξίσου σημαντικός με την εισαγωγή τους (WHO, 2017a; Tacconelli E *et al*, 2014; CDC, 2009; CDC, 2012).

Επιπλέον, η σήμανση των αποικισμένων ασθενών και η χρήση ειδικών ενημερωτικών εντύπων κατά τη διάρκεια μεταφοράς τους εντός ή εκτός νοσοκομείου φαίνεται να κατέχει σημαντικό ρόλο. Η αποτελεσματική επικοινωνία ανάμεσα σε όλους τους εμπλεκόμενους κατά τη διάρκεια της νοσοκομειακής και εξωνοσοκομειακής φροντίδας των ασθενών αυτών διασφαλίζει τη συνεχή συμμόρφωση στα μέτρα IPC καθ' όλη τη διάρκεια παραμονής τους σε διαφορετικές δομές υπηρεσιών υγείας (Magiorakos AP *et al*, 2017; Ambretti S *et al*, 2019; Ong MS *et al*, 2013).

Ωστόσο, η συν-νοσηλεία δεν μπορεί να εφαρμοστεί σε όλες τις δομές υγείας καθώς απαιτεί ανθρώπινους πόρους και κατάλληλη χωροταξική υποδομή. Σε αυτές τις περιπτώσεις θα πρέπει να ενισχύονται τα υπόλοιπα μέτρα, όπως η συμμόρφωση με την ΥΧ, η επιμελητεία των αντιβιοτικών και η επιτήρηση των επαφών των ασθενών με λοίμωξη/αποικισμό (Hilliquin D *et al*, 2020; Vock I and Tschudin-Sutter S, 2019).

#### **5.4 Διαχωρισμός νοσηλευτικού προσωπικού**

Ιδιαίτερα σημαντικό ρόλο κατέχει ο διαχωρισμός του νοσηλευτικού προσωπικού (nursing cohorting) που αναλαμβάνει τη φροντίδα των ασθενών με λοίμωξη/αποικισμό από MDRO. Σχετική μελέτη καταδεικνύει ότι η εφαρμογή αυστηρού διαχωρισμού νοσηλευτών σε συνδυασμό με την ορθή εφαρμογή της ΥΧ είναι αποτελεσματική μέθοδος για τη μείωση της μετάδοσης ΝΛ (Beggs CB *et al*, 2006). Ωστόσο, αυτό μπορεί να εφαρμοστεί μόνο εάν υπάρχει επαρκής αριθμός διαθέσιμου προσωπικού ώστε να μην έχει αρνητικό αντίκτυπο στη φροντίδα των μη αποικισμένων ασθενών (Tacconelli E *et al*, 2014; Sydnor ERM and Perl TM, 2011). Σχετική μελέτη αναφέρει ότι η αδυναμία διαχωρισμού των ασθενών με λοίμωξη/αποικισμό από MDRO οφειλόταν στην έλλειψη προσωπικού και σε ανεπαρκή αριθμό μονόκλιων θαλάμων, παρά σε σκεπτικισμό απέναντι στις κατευθυντήριες οδηγίες ή έλλειψη οδηγιών (Gysin DV *et al*, 2018).

## 5.5 Έλεγχος αποικισμού

Ο αποικισμός από CRGN συσχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης ΝΛ, αύξηση της διάρκειας παραμονής στο νοσοκομείο και αυξημένη θνητότητα (Vasilakoroulou A *et al*, 2020; Martin RM *et al*, 2016; Gorrie CL *et al*, 2017). Η έγκαιρη και έγκυρη ανίχνευση των αποικισμένων ασθενών είναι αυτή που συμβάλει ουσιαστικά στην αποτελεσματικότητα των προφυλάξεων επαφής.

Ο έλεγχος αποικισμού για τα CRE διενεργείται με τη λήψη ορθικού επιχρίσματος για να ανιχνευθεί τυχόν αποικισμός του γαστρεντερικού σωλήνα. Ο έλεγχος ορθικής φορέας - αποικισμού συστήνεται να πραγματοποιείται σε όλους τους νοσηλευόμενους ασθενείς των ΜΕΘ στην εισαγωγή τους και ακολούθως να διενεργείται τακτικός επανέλεγχος. Επίσης θα πρέπει να διενεργείται και σε ασθενείς εκτός ΜΕΘ (νοσηλευόμενους σε κλινικά τμήματα) με συγκεκριμένους παράγοντες κινδύνου όπως: πρόσφατη προηγηθείσα νοσηλεία σε δομές παροχής υπηρεσιών υγείας, οίκους ευγηρίας, κέντρα αποκατάστασης κλπ., προηγούμενος γνωστός αποικισμός, επαφή με αποικισμένους ή με λοίμωξη ασθενείς, αιμοκαθαιρόμενοι ή υπό χημειοθεραπεία ασθενείς ή /και πρόσφατο ταξίδι σε χώρες ή δομές που καταγράφουν υψηλά ποσοστά επιπολασμού πολυανθεκτικών παθογόνων. Άλλα κριτήρια εξαρτώνται από την τοπική επιδημιολογία και μπορεί να περιλαμβάνουν την άφιξη από χώρους υψηλής επίπτωσης και την είσοδο σε κλινικές - θαλάμους υψηλού κινδύνου. Δεδομένου ότι οι αποικισμένοι ασθενείς αποτελούν τη μεγαλύτερη δεξαμενή της νοσοκομειακής διασποράς, η ενεργητική επιτήρηση των φορέων (active surveillance cultures - ASC) είναι ιδιαίτερα σημαντική. Με τον έλεγχο ορθικής φορέας αναγνωρίζονται ασθενείς που ενδεχομένως δεν θα είχαν εντοπισθεί ή θα ανιχνεύονταν πολύ αργότερα από καλλιέργειες τυχαίων κλινικών δειγμάτων (Magiorakos AP *et al*, 2017; Fernando SA *et al*, 2017; Gupta N *et al*, 2011; Kochar S *et al*, 2009; Zaky A *et al*, 2015; Ben-David D *et al*, 2014; Akova M *et al*, 2012; Lübbert C *et al*, 2015).

Σχετική μελέτη αναφέρει ότι ένας στους τέσσερις αποικισμένους ασθενείς θα αναπτύξει στην πορεία ΝΛ ενώ ο χρόνος μεταξύ της διάγνωσης της λοίμωξης και της έναρξης της κατάλληλης αντιμικροβιακής θεραπείας αυξάνεται από μία ημέρα για ασθενείς που είχαν προηγουμένως ελεγχθεί θετικοί σε τέσσερις ημέρες για ασθενείς με προηγούμενο αρνητικό αποικισμό ή χωρίς έλεγχο αποικισμού. Αυτό τονίζει τη



σημασία της συστηματικής ενεργητικής επιτήρησης των φορέων στις ΜΕΘ, καθώς και του προσυμπτωματικού ελέγχου για ασθενείς με παράγοντες κινδύνου σε άλλα τμήματα (Abramowicz L *et al*, 2020).

### **5.6 Διαδικασίες καθαριότητας – απολύμανσης περιβάλλοντος και εξοπλισμού**

Η αποτελεσματική καθαριότητα - απολύμανση των άψυχων επιφανειών του περιβάλλοντος χώρου αποτελεί σημαντικό μέρος των μέτρων πρόληψης και ελέγχου λοιμώξεων παρότι δεν υπάρχει σχετική πλούσια βιβλιογραφία όσον αφορά την επίδραση του περιβαλλοντικού ελέγχου στη μείωση της μετάδοσης παθογόνων μικροοργανισμών. Σύμφωνα με πρόσφατη σχετική συστηματική ανασκόπηση, φαίνεται ότι οι παρεμβάσεις περιβαλλοντικής υγιεινής συσχετίζονται με μείωση των ΝΛ, ωστόσο απαιτούνται περισσότερες μελέτες υψηλής ποιότητας (Peters A *et al*, 2022). Ο δειγματοληπτικός έλεγχος καλλιέργειών από επιφάνειες του περιβάλλοντος χώρου παραμένει αμφιλεγόμενος ως μέτρο εξασφάλισης της αποτελεσματικότερης καθαριότητας καθώς οι παραδοσιακές μέθοδοι περιβαλλοντικής δειγματοληψίας έχουν χαμηλή ευαισθησία και απαιτούν σημαντική διάθεση ανθρώπινου δυναμικού, και συνεργασία με τα μικροβιολογικά εργαστήρια. Παρόλα αυτά προτείνεται σε περιπτώσεις επιδημιολογικών ερευνών ή σε διερεύνηση επιδημιών (WHO, 2017a; Mediolli F *et al*, 2022; Tacconelli E *et al*, 2014; Guidelines CDC/HICPAC, 2003; Dancer SJ, 2011; Abreu AC *et al*, 2013; Betteridge T *et al*, 2013).

Ιδιαίτερα σημαντική φαίνεται να είναι η συχνή καθαριότητα του περιβάλλοντος χώρου ασθενών με λοίμωξη/αποικισμό από CRGN αλλά και η χρήση βελτιωμένων μεθόδων για τον τερματικό καθαρισμό των θαλάμων αυτών, που συμβάλουν στη μείωση της μετάδοσης που μπορεί να προκύψει μετά την επαφή με το άμεσο άψυχο περιβάλλον των ασθενών (Chen LF *et al*, 2019; Lerner A *et al*, 2013). Σύμφωνα με σχετικές ερευνητικές μελέτες ο κίνδυνος μετάδοσης παθογόνων μικροοργανισμών όπως MRSA, VRE, PA, AB καθώς και *C. difficile* φαίνεται να αυξάνεται σε περίπτωση που ένας νέος ασθενής εισαχθεί σε θάλαμο στον οποίο πριν νοσηλευόταν άλλος ασθενής με γνωστή λοίμωξη / αποικισμό από τα συγκεκριμένα αυτά παθογόνα (Kirkgöz E and Zer Y, 2014; Dancer SJ, 2014; Chemaly RF, 2014; Dancer SJ, 2016; Mitchell BG *et al*, 2015).

Επίσης σημαντική είναι η επιμελής καθαριότητα - απολύμανση του κοινά χρησιμοποιούμενου εξοπλισμού, συμπεριλαμβανομένων οθονών, μόνιτορ, πιεσόμετρων, θερμόμετρων κλπ. (Pinto AN *et al*, 2011).

Παρότι δεν υπάρχει χρυσός κανόνας για την αποδεκτή απολύμανση, ο φυσικός καθαρισμός με μηχανική τριβή και η προσοχή στη λεπτομερή κάλυψη των συχνά αγγιζόμενων επιφανειών παραμένουν οι πιο σημαντικές μεταβλητές (Gavalda L *et al*, 2016). Τέτοια μέτρα απαιτούν εκπαίδευση και ορθή διαχείριση του προσωπικού καθαριότητας για την εφαρμογή βέλτιστων πρακτικών (Fernando SA *et al*, 2017; Peters A *et al*, 2018).

Τα τελευταία χρόνια και ιδιαίτερα κατά τη διάρκεια της Πανδημίας COVID-19 διαδόθηκαν ευρέως οι νέες αυτοματοποιημένες τεχνολογίες «No Touch Techniques», συμπεριλαμβανομένων συσκευών υπεριώδους ακτινοβολίας (UV) και υπεροξειδίου του υδρογόνου (HPV), με στόχο τη μείωση της εξάρτησης από τη φυσική παρουσία καθαριστών (Passaretti CL *et al*, 2013; Weber DJ *et al*, 2016). Ωστόσο, και τα δύο αυτά συστήματα έχουν αυξημένο κόστος αγοράς, απαιτούν εκπαιδευμένο προσωπικό και είναι συμπληρωματικά με τον παραδοσιακό τρόπο του φυσικού καθαρισμού. Επιπλέον, για την εφαρμογή τους απαιτείται η απουσία ασθενών και προσωπικού από τον συγκεκριμένο χώρο. Παρότι ο ρόλος τους απαιτεί περαιτέρω αξιολόγηση, επί του παρόντος, φαίνονται πιο χρήσιμες κατά τη διάρκεια τερματικού καθαρισμού, κυρίως σε θαλάμους που νοσηλεύονται ασθενείς με MDROs (Fernando SA *et al*, 2017).

### **5.7 Ορθολογική χρήση αντιβιοτικών**

Σημαντική θέση στα μέτρα IPC κατέχει επιπλέον και η ορθολογική χρήση των αντιβιοτικών, με την εφαρμογή ειδικού προγράμματος επιστασίας – επιμελητείας της χρήσης των αντιβιοτικών, γνωστό ως *antibiotic stewardship (AMS)* program, το οποίο συμπεριλαμβάνεται σε όλες τις κατευθυντήριες οδηγίες IPC (Paul M *et al*, 2022).

Πληθώρα ερευνητικών μελετών αποδεικνύει ότι η μακροχρόνια προηγηθείσα κατανάλωση αντιμικροβιακών παραγόντων αποτελεί σημαντικό παράγοντα κινδύνου που μπορεί να οδηγήσει σε λοίμωξη ή αποικισμό από MDROs. Επιτυχημένα προγράμματα AMS φαίνεται να έχουν ως αποτέλεσμα τη βελτίωση της κατάλληλης συνταγογράφησης και ακολούθως τη μείωση των ποσοστών μικροβιακής αντοχής, της νοσηρότητας και του κόστους υγειονομικής περίθαλψης με απώτερο στόχο τη

βελτίωση της κλινικής έκβασης (Giacobbe DR *et al*, 2019; Adhikari S *et al*, 2018; Davey P *et al*, 2017; Thabit AK *et al*, 2015; Barlam TF *et al*, 2016; Chrysou K *et al*, 2018; Panditrao A *et al*, 2021). Ωστόσο, σχετική συστηματική ανασκόπηση αναφέρει ότι δεν υπάρχουν αρκετές ενδείξεις ότι τα προγράμματα AMS είναι αποτελεσματικά στη μείωση της αντοχής στα αντιβιοτικά σε νοσοκομειακά περιβάλλοντα (Bertollo LG *et al*, 2018).

Οι ασφαλιστικοί οργανισμοί Medicaid και Medicare στις ΗΠΑ θέτουν ως προαπαιτούμενο στα νοσοκομεία την εφαρμογή προγραμμάτων AMS (Karadia SN *et al*, 2018). Ωστόσο, η αποτελεσματική εφαρμογή τέτοιων προγραμμάτων απαιτεί την ανάπτυξη ενός κλίματος συνεργασίας, τη συνεχή επικοινωνία με τους θεράποντες αλλά και τη διοικητική στήριξη και δέσμευση με την παροχή των απαραίτητων πόρων σύμφωνα πάντα με τη δυναμικότητα και τις ανάγκες της εκάστοτε δομής υπηρεσιών υγείας (Yamada K *et al*, 2019; Pulcini C *et al*, 2017; ECDC, 2017; Villegas MV and Lyon S, 2018; Ripabelli G *et al*, 2019).

Δεδομένα από τη μελέτη επιπολασμού ΝΛ και χρήσης αντιβιοτικών το 2016-17 σε νοσοκομεία της Ευρώπης αναφέρουν ότι υπήρχε μεγάλη διακύμανση μεταξύ των συμμετεχόντων χωρών ως προς τους διαθέσιμους ανθρώπινους πόρους για την εφαρμογή προγραμμάτων AMS καθώς και τις εφαρμοζόμενες στρατηγικές διαχείρισης αντιμικροβιακών παραγόντων ενώ τα περισσότερα νοσοκομεία εξακολουθούσαν να μην έχουν ή να έχουν περιορισμένο εξειδικευμένο προσωπικό για την επιμέλεια των αντιβιοτικών (Plachouras D *et al*, 2018). Σημαντική είναι η ύπαρξη τέτοιων προγραμμάτων και στην κοινότητα και στην πρωτοβάθμια περίθαλψη σε άμεση διασύνδεση και επικοινωνία με τα νοσοκομειακά προγράμματα (Mölstad S *et al*, 2017). Επιπλέον, η εκπαίδευση τόσο για το κοινό όσο και για τους ΕΥ είναι απαραίτητη προϋπόθεση για την επίτευξη ισχυρών και με διάρκεια προγραμμάτων AMS (Pulcini C *et al*, 2019).

Τα βασικά συστατικά των προγραμμάτων AMS, σύμφωνα με το CDC, είναι: η Δέσμευση της ηγεσίας των νοσοκομείων για την εξασφάλιση των απαραίτητων ανθρώπινων και υλικών πόρων, η Υπευθυνότητα, με τον ορισμό ενός συγκεκριμένου ιατρού ως υπεύθυνου για τη διαχείριση του προγράμματος και ενός φαρμακοποιού ως συνυπεύθυνου, η Δράση - εφαρμογή των παρεμβάσεων, η Παρακολούθηση των αποτελεσμάτων των παρεμβάσεων, όπως λοιμώξεις από *C. difficile* και ποσοστά

μικροβιακής αντοχής, η Αναφορά, με την τακτική κοινοποίηση των δεδομένων στους ΕΥ και τη διοίκηση του νοσοκομείου και η Εκπαίδευση όλων των ΕΥ αλλά και των ασθενών σχετικά με τις ανεπιθύμητες ενέργειες των αντιμικροβιακών παραγόντων (CDC, 2019b). Τέλος, για την επιτυχή εφαρμογή προγραμμάτων AMS δεν πρέπει να παραβλέπεται και η ουσιαστική και αποτελεσματική μικροβιολογική υποστήριξη (Frattari A *et al*, 2019). Η έγκαιρη και έγκυρη διάγνωση μέσω ενός κατάλληλου συστήματος διαγνωστικών δοκιμών επιτρέπει και την έγκαιρη αντιμικροβιακή θεραπεία (Nørgaard SM *et al*, 2019).

## 5.8 Εκπαίδευση

Η εκπαίδευση αποτελεί το θεμέλιο λίθο των προγραμμάτων IPC με καθοριστικό ρόλο στην αποτελεσματική εφαρμογή όλων των υπόλοιπων μέτρων. Οι ομάδες των εκπαιδευόμενων δεν πρέπει να περιορίζονται μόνο στο ιατρονοσηλευτικό προσωπικό και στους λοιπούς ΕΥ αλλά και σε οποιονδήποτε έρχεται σε άμεση ή έμμεση επαφή με τους ασθενείς και το περιβάλλον τους (π.χ τραπεζοκόμοι, καθαριστές, βοηθοί θαλάμου, τραυματιοφορείς κ.λπ.), καθώς και στους συνοδούς - συγγενείς αλλά και στους ίδιους τους ασθενείς. Τα εκπαιδευτικά μαθήματα συστήνεται να διενεργούνται είτε ανά μικρές ομάδες προσωπικού της ίδιας ειδικότητας είτε στο σύνολο όλων των επαγγελματιών (Tacconelli E *et al*, 2014; WHO, 2009b).

Χαρακτηριστικά, το RCN (UK Royal College of Nursing) υποστηρίζει ότι όλοι οι ΕΥ πρέπει να λαμβάνουν υποχρεωτική εκπαίδευση για τον έλεγχο των λοιμώξεων ως προαπαιτούμενο πριν την έναρξη εργασίας αλλά και σε συνεχή ετήσια βάση. Είναι ιδιαίτερα σημαντική η συνεχής επικαιροποίηση των γνώσεων και των δεξιοτήτων (Royal College of Nursing, 2005).

Εκπαιδευτικά προγράμματα που βασίζονται σε τεκμηριωμένες πρακτικές IPC σε συνδυασμό με ειδικές στρατηγικές που στοχεύουν στην αλλαγή συμπεριφοράς είναι ιδιαίτερα αποτελεσματικά, καθώς μπορεί να οδηγήσουν σε βελτίωση της συμμόρφωσης των ΕΥ στα μέτρα IPC και μείωση της διασποράς των παθογόνων μικροοργανισμών (Tacconelli E *et al*, 2014; WHO, 2009b). Κάποιες μελέτες τονίζουν πως η αλλαγή συμπεριφοράς σχετικά με την ΥΧ μπορεί να επιτευχθεί μέσω εκπαιδευτικών παρεμβάσεων (Wisniewski MF *et al*, 2007; Pittet D *et al*, 2006; Widmer

AF *et al*, 2007). Επίσης, οι εκπαιδευτικές παρεμβάσεις θα πρέπει να διενεργούνται με πολύπλευρες μεθόδους και να αντικατοπτρίζουν τη φιλοσοφία, τις αρχές και τις κοινωνικές πεποιθήσεις σχετικά με τους κανόνες υγιεινής και τις λοιμώξεις (Vaillant L *et al*, 2019; Jackson C *et al*, 2014).

Σημαντικό ρόλο στην εκπαίδευση κατέχουν συγκεκριμένα άτομα που ενεργούν ως «πρωταθλητές της αλλαγής», “change champions” τα οποία μπορούν να συμβάλλουν στη μεταβολή των εγκατεστημένων συμπεριφορών και στην εφαρμογή των βέλτιστων πρακτικών για την εξασφάλιση της ασφαλούς φροντίδας των ασθενών (Sax H *et al*, 2007; Jackson C *et al*, 2014; Williams L *et al*, 2016; Edwards R *et al*, 2012).

## **6. Η επίδραση της Πανδημίας COVID-9 στην εφαρμογή μέτρων IPC**

Η πανδημία COVID-19 έχει τεράστιο αντίκτυπο στα συστήματα υγειονομικής περίθαλψης παγκοσμίως. Μεταξύ των αρνητικών επιπτώσεων της Πανδημίας, παρατηρείται παράπλευρη απώλεια στην εφαρμογή των παραδοσιακών καθιερωμένων στρατηγικών IPC από εθνικούς και τοπικούς φορείς, λόγω της αποκλειστικής σχεδόν κατεύθυνσης των ανθρώπινων και υλικών πόρων στην υποστήριξη των προγραμμάτων διαχείρισης της τρέχουσας Πανδημίας. Οι πιθανές επιπτώσεις της μετατόπισης των παραδοσιακών διαδικασιών IPC για την εστίαση στην αντιμετώπιση της λοίμωξης COVID-19 είναι πολυάριθμες. Ωστόσο, ο πλήρης αντίκτυπος στα παραδοσιακά μέτρα IPC δεν έχει ακόμα προσδιοριστεί (Stevens MP *et al*, 2020; WHO, 2022; Koh D, 2020; Kampmeier S *et al*, 2020).

Ερευνητικές μελέτες, κατά το πρώτο έτος κυρίως της Πανδημίας, επισημαίνουν ένα θετικό έμμεσο αντίκτυπο των παρεμβάσεων, που υιοθετήθηκαν αρχικά για να περιορίσουν τη μετάδοση του SARS-CoV-2, στην πρόληψη και τον έλεγχο των ΝΛ (En L *et al*, 2020; Cole J and Barnard E, 2020). Ειδικότερα, αναφέρεται ότι η COVID-19 λοίμωξη αρχικά συνέβαλε στην αύξηση της ευαισθητοποίησης και της συμμόρφωσης των επαγγελματιών υγείας με την ΥΧ, (Moore LD *et al*, 2021; Williams V *et al*, 2021; Sandbøl SG *et al*, 2022; Cole J and Barnard E, 2020) με την ορθή χρήση του εξοπλισμού ατομικής προστασίας, καθώς και με τις διαδικασίες καθαριότητας - απολύμανσης του εξοπλισμού, με τελικό αποτέλεσμα τη μείωση των ΝΛ από MDROs (Cole J and Barnard E, 2020). Ωστόσο, στη συνέχεια, παρατηρήθηκε σημαντική μείωση της συμμόρφωσης

με την ΥΧ (Moore LD *et al*, 2021; Williams V *et al*, 2021; Sandbøl SG *et al*, 2022; Huang F *et al*, 2021) και παράλληλα αύξηση στη συχνότητα εμφάνισης ΝΛ, ιδιαίτερα των σχετιζόμενων με παρεμβατικές συσκευές, συμπεριλαμβανομένων των ΝΛ από CRGN παθογόνα (Segala FV *et al*, 2021; Baccolini V *et al*, 2021; Weiner-Lastinger LM *et al*, 2022; Patel PR *et al*, 2021; Zhu NJ *et al*, 2022). Ως πιθανοί παράγοντες που συνέβαλαν στη μείωση της συμμόρφωσης με την ΥΧ αναφέρονται η αύξηση του φόρτου εργασίας, οι ανησυχίες σχετικά με περιορισμένες προμήθειες προϊόντων για την εφαρμογή της ΥΧ, η χρήση γαντιών αντί της ΥΧ (Sadule-Rios N and Aguilera G, 2017; Acquarulo BA *et al*, 2019) και λιγότερο συχνά, η μείωση διαδικασιών άμεσης παρατήρησης και χρήσης συστημάτων υπενθύμισης από τις ομάδες IPC (Stevens MP *et al*, 2020; Moore LD *et al*, 2021).

Επιπλέον, οι επαγγελματίες υγείας, δεδομένου του προσωπικού φόβου μόλυνσης από τον ιό SARS-CoV-2 (Koh D, 2020), εφάρμοζαν τα μέτρα για να προστατευθούν οι ίδιοι πρωτίστως, μειώνοντας τη συμμόρφωση με τις απαιτούμενες προφυλάξεις και αυξάνοντας τον κίνδυνο διασταυρούμενης μετάδοσης (Cawcutt KA *et al*, 2020; McMullen K *et al*, 2020; Huang F *et al*, 2021). Ο φόβος της μετάδοσης οδήγησε επίσης σε αύξηση της χρήσης γαντιών πριν από την επαφή με τον ασθενή (Ragusa R *et al*, 2021).

Επίσης, καταγράφηκαν σημαντικές ελλείψεις σε εξοπλισμό ατομικής προστασίας απαραίτητο για έναν επιτυχημένο πρόγραμμα IPC (Rowan NJ and Lafey JG, 2020; WHO, 2019; Baccolini V *et al*, 2019). Αυτές οι σημαντικές ελλείψεις στην εφοδιαστική αλυσίδα είχαν ως αποτέλεσμα το CDC να συνιστά στα νοσοκομεία να σταματήσουν να χρησιμοποιούν εξοπλισμό ατομικής προστασίας για ενδημικά πολυανθεκτικά παθογόνα (Stevens MP *et al*, 2020). Αυτοί οι παράγοντες, σε συνδυασμό με την ανάγκη για ταχεία αύξηση της χωρητικότητας των ΜΕΘ, την αναδιοργάνωση των θαλάμων και την έλλειψη θαλάμων απομόνωσης (Ragusa R *et al*, 2021), τη μειωμένη αναλογία υγειονομικού προσωπικού ανά ασθενή, τη μεγαλύτερη διάρκεια νοσηλείας και την πολυπλοκότητα της κατάστασης των ασθενών καθώς και τον συνεχώς αυξανόμενο αριθμό ασθενών, μπορεί να έχουν συμβάλει σε αυξημένο κίνδυνο διασταυρούμενης μετάδοσης ΝΛ μεταξύ των ασθενών (McMullen K *et al*, 2020; Zhang H *et al*, 2020; Perez S *et al*, 2020; Balsler J *et al*, 2021; Rodríguez-Baño J *et al*, 2021; Baker MA *et al*, 2022; Fakhri MG *et al*, 2021).

Αναφέρεται επίσης η αρνητική επίδραση της Πανδημίας στην επιτήρηση και διαχείριση της μικροβιακής αντοχής, καθώς ο έλεγχος ρουτίνας και παρακολούθησης των MDRO στελεχών σχεδόν αντικαταστάθηκε από τον έλεγχο για ανίχνευση του ιού SARS-CoV-2, με αποτέλεσμα την αδυναμία έγκαιρης ανίχνευσης (Tomczyk S *et al*, 2021; Rawson TM *et al*, 2020; Stevens MP *et al*, 2020). Επιπλέον η αυξημένη και μη ορθή χρήση αντιβιοτικών σε συνδυασμό με τη μείωση διαθέσιμων πόρων στα μικροβιολογικά εργαστήρια, ιδιαίτερα στην αρχή της Πανδημίας, μπορεί να διευκόλυνε την έξαρση της μικροβιακής αντοχής (McMullen K *et al*, 2020; Rodríguez-Baño J *et al*, 2021; Segala FV *et al*, 2021).

Στη χώρα μας καταγράφηκαν αυξημένα ποσοστά βακτηριαιμιών από πολυανθεκτικά στελέχη AB και *E. faecium* κατά τη διάρκεια της Πανδημίας, σταθερά υψηλά επίπεδα αντοχής στην καρβαπενέμη σε απομονώσεις AB και KP και αυξημένη αντοχή στην κολιστίνη σε στελέχη KP (Polemis M *et al*, 2021).

Σημαντικές είναι και οι επιπτώσεις στην εφαρμογή των προγραμμάτων AMS των οποίων οι προσπάθειες αναστάληκαν. Η απότομα αυξημένη εισροή βαρέως πασχόντων ασθενών μπορεί επίσης να οδήγησε σε ακατάλληλη χρήση αντιβιοτικών με επακόλουθη ανάπτυξη αντοχής στα αντιβιοτικά και αυξημένη εμφάνιση λοιμώξεων από *C. difficile* (Stevens MP *et al*, 2020). Τα αυξημένα επίπεδα επαγγελματικής εξουθένωσης των ΕΥ που προκάλεσε η Πανδημία COVID-19, αποτελούν άλλον ένα δυνητικό συντελεστή της μειωμένης συμμόρφωσης με τα μέτρα IPC (Williams V *et al*, 2021; Kurzthaler I *et al*, 2021).

Η Πανδημία COVID-19 αποτελεί ένα ισχυρό κίνητρο για την αναγκαιότητα πιο συντονισμένων δράσεων και συνεργασίας σε εθνικό επίπεδο ώστε να αντιμετωπιστούν μελλοντικές απειλές για την υγεία (WHO, 2022).





## ΣΚΟΠΟΣ

Σκοπός της παρούσας μελέτης για διδακτορική διατριβή ήταν α) να αξιολογηθεί η αποτελεσματικότητα μιας συγκεκριμένης δέσμης μέτρων ελέγχου και πρόληψης νοσοκομειακών λοιμώξεων στην επίπτωση των βακτηριαμιών από τα υποχρεωτικώς επιτηρούμενα στη χώρα μας CRGN παθογόνα σε Τριτοβάθμιο Νοσοκομείο και β) να διερευνηθεί η επίδραση των ανωτέρω βακτηριαμιών στη διάρκεια νοσηλείας, στο νοσοκομειακό κόστος και στη νοσοκομειακή θνητότητα των ασθενών της ΜΕΘ.

Μελετήθηκαν αναδρομικά και προοπτικά για χρονικό διάστημα 6 ετών (2010 – 2015) όλα τα επεισόδια βακτηριαμιών από τα CRGN παθογόνα: *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii* και *Pseudomonas aeruginosa*. Καταγράφηκε η μηνιαία επίπτωση για το σύνολο των ασθενών του Νοσοκομείου και ξεχωριστά η μηνιαία επίπτωση στη ΜΕΘ.

Η Επιτροπή Νοσοκομειακών Λοιμώξεων του Νοσοκομείου, τον Ιανουάριο του 2012 εισήγαγε την εφαρμογή μιας στοχευμένης δέσμης μέτρων ελέγχου και πρόληψης λοιμώξεων αποτελούμενης από 5 συστατικά. Αξιολογήθηκε η επίδραση της δέσμης στην επίπτωση των βακτηριαμιών από CRGN μεταξύ των περιόδων πριν από την παρέμβαση (2010–2011) και μετά την παρέμβαση (2012–2013). Από το 2014, κι ενώ συνεχιζόταν η εφαρμογή της δέσμης, παρουσιάστηκαν ελλείψεις ανθρώπινων και υλικών πόρων και ταυτόχρονα παρατηρήθηκε σταδιακή αύξηση της επίπτωσης. Γι' αυτό το λόγο, διερευνήθηκε η επίδραση πιθανών παραγόντων που φαίνεται να εξασθένησαν βαθμιαία την αποτελεσματικότητα των παρεμβάσεων κατά την περίοδο παρέμβασης/ παρακολούθησης (2012-2015).

Στη συνέχεια, για τα έτη 2016-2017, διερευνήθηκε η αποτελεσματικότητα της ενίσχυσης των μέτρων ελέγχου και πρόληψης λοιμώξεων με την προσθήκη μίας επιπλέον νοσηλεύτριας ελέγχου λοιμώξεων και την έναρξη της εφαρμογής προγράμματος επιμελητείας των αντιβιοτικών από τον Ιανουάριο του 2016.

Επιπλέον, μελετήθηκε για χρονικό διάστημα 3 ετών (2015-2017) η επίδραση των βακτηριαμιών από CRGN παθογόνα στη διάρκεια νοσηλείας και στη θνητότητα των ασθενών της ΜΕΘ, καθώς και στο ιατρικό, φαρμακευτικό και λειτουργικό κόστος.

## ΥΛΙΚΟ

### 1. Νοσοκομείο

Η μελέτη πραγματοποιήθηκε στο τριτοβάθμιο δημόσιο Γενικό Νοσοκομείο της Αττικής Γ.Ν.Π. «ΤΖΑΝΕΙΟ» δυναμικότητας 426 κλινών. Το Γ.Ν.Π. «ΤΖΑΝΕΙΟ» ανήκει στα Νοσοκομεία της 2<sup>ης</sup> ΥΠΕ Πειραιώς και Αιγαίου και εφημερεύει ανά τέσσερις ημέρες. Η χρονική διάρκεια της μελέτης εκτείνεται από τον Ιανουάριο του 2010 έως το Δεκέμβριο του 2015 (1<sup>ο</sup> στάδιο μελέτης) και από τον Ιανουάριο του 2016 έως τον Δεκέμβριο του 2017 (2<sup>ο</sup> στάδιο μελέτης).

Το Νοσοκομείο διαθέτει 18 κλινικές – τμήματα (Παθολογικού και Χειρουργικού τομέα) και 2 ΜΕΘ: Αναπνευστική – Γενική ΜΕΘ και Καρδιολογική – Εμφραγμάτων, 12 και 10 κλινών αντιστοίχως κατά τα έτη της μελέτης. Η χωροταξική δομή της ΜΕΘ δεν επέτρεπε τον γεωγραφικό διαχωρισμό ασθενών, πλην δύο μονώσεων οι οποίες χρησιμοποιούνται επί το πλείστον ως αντίστροφη απομόνωση. Κατά τη διάρκεια του 1<sup>ου</sup> σταδίου της μελέτης, η αναλογία νοσηλευτών/κλινών στη ΜΕΘ κυμάνθηκε από 2,2 έως 2,6, ενώ στο νοσοκομείο υπηρετούσε μόνο μία Νοσηλεύτρια Επιτήρησης Λοιμώξεων (ΝΕΛ). Από τον Ιανουάριο του 2016 προστέθηκε και 2<sup>η</sup> ΝΕΛ.

Αναλυτικά η νοσηλευτική κίνηση – δυναμικότητα κλινών για το σύνολο του Νοσοκομείου και για τη ΜΕΘ κατά τη διάρκεια της μελέτης (2010-2017) παρουσιάζονται στους Πίνακες 1 και 2.

**Πίνακας 1. Ετήσια κίνηση ΓΝΠ «Τζάνειο», κατά τα έτη 2010-2017, στο σύνολο του Νοσοκομείου**

Έτος	Εισαγωγές	Σύνολο Ημερών Νοσηλείας	ΜΔΝ
2010	19.645	95.380	3,92
2011	20.292	90.659	4,10
2012	19.636	83.037	3,91
2013	19.716	82.778	3,89
2014	20.804	87.168	4,19
2015	18.816	83.546	4,13
2016	19.172	80.449	3,93
2017	19.739	79.046	3,76

**Πίνακας 2. Ετήσια κίνηση ΓΝΠ «Τζάνειο», κατά τα έτη 2010-2017, στη ΜΕΘ**

Έτος	Εισαγωγές	Σύνολο Ημερών Νοσηλείας	ΜΔΝ
2010	173	3.519	16,37
2011	185	3.922	24,06
2012	167	3.628	20,61
2013	179	3.744	19,10
2014	204	3.808	16,20
2015	189	3.852	17,92
2016	173	3.624	18,3
2017	170	3.697	17,95

## **2. Δεδομένα Ασθενών**

Στο 1<sup>ο</sup> στάδιο της μελέτης συμπεριλήφθηκαν και μελετήθηκαν αναδρομικά (για τα έτη 2010-2011) και προοπτικά (για τα έτη 2012-2015) όλοι οι νοσηλεύόμενοι ασθενείς με κλινικά επιβεβαιωμένη νοσοκομειακή βακτηριαμιά (BSIs) από CRGN. Συλλέχθηκαν και αναλύθηκαν τα εξής στοιχεία:

1. Δημογραφικά στοιχεία (ηλικία, φύλο)
2. Κλινική και διάρκεια νοσηλείας
3. Δείκτης Σοβαρότητας Υποκείμενης νόσου (McCabe) (για τους ασθενείς της ΜΕΘ)

Στο 2<sup>ο</sup> στάδιο της μελέτης συμπεριλήφθηκαν και μελετήθηκαν όλοι οι ασθενείς που νοσηλεύτηκαν για  $\geq 3$  ημέρες στη ΜΕΘ του Νοσοκομείου κατά τη διάρκεια 3 ετών (2015-2017). Συγκεντρώθηκαν και αναλύθηκαν τα εξής στοιχεία:

1. Δημογραφικά στοιχεία (ηλικία, φύλο)
2. Είδος περιστατικών (παθολογικά – χειρουργικά)
3. Διάρκεια νοσηλείας
4. Δείκτης Σοβαρότητας Υποκείμενης νόσου (McCabe)
5. Έκβαση - Θάνατος
6. Υγειονομικό και φαρμακευτικό κόστος

## **3. Βακτηριαμίες από CRGN**

Πραγματοποιήθηκε καταγραφή όλων των επεισοδίων νοσοκομειακής βακτηριαμιάς (μικροβιολογικά τεκμηριωμένης με θετική καλλιέργεια αίματος και συμβατή κλινική εικόνα) που προκλήθηκε από CRKP, CRAB και CRPA, τα οποία αντιπροσωπεύουν τα

συχνότερα παθογόνα των CRGN του νοσοκομείου και αποτελούν υποχρεωτικά επιτηρούμενο δείκτη ελέγχου και πρόληψης νοσοκομειακών λοιμώξεων στη χώρα μας. Ως νοσοκομειακή θεωρήθηκε η βακτηριαμία που καταγράφηκε μετά τη 2η ημερολογιακή ημέρα νοσηλείας (ως 1η ημέρα νοσηλείας θεωρείται η ημέρα εισαγωγής στο νοσοκομείο), σύμφωνα με τους διεθνείς ορισμούς. Επαναλαμβανόμενα επεισόδια BSIs καταγράφηκαν στον ίδιο ασθενή μόνο εάν οφείλονταν σε διαφορετικό παθογόνο ή αν είχαν περάσει > 14 ημέρες μεταξύ των δύο θετικών καλλιέργειών αίματος (CDC, 2016). Τα εργαστηριακά ευρήματα των καλλιέργειών αίματος συλλέχθηκαν από το Μικροβιολογικό Εργαστήριο του Νοσοκομείου και από το αρχείο της Επιτροπής Νοσοκομειακών Λοιμώξεων (ΕΝΛ) του Νοσοκομείου.

#### **4. Δείκτης McCabe**

Ο δείκτης McCabe χρησιμοποιείται ευρέως στη βιβλιογραφία και καταγράφεται και στις μελέτες σημειακού επιπολασμού ΝΛ και χρήσης αντιβιοτικών του ECDC (ECDC, 2016a). Ο δείκτης σοβαρότητας της υποκείμενης νόσου McCabe εκτιμά το προσδόκιμο επιβίωσης των ασθενών ταξινομώντας τους σε 3 κατηγορίες ανάλογα με τις συννοσηρότητες που τυχόν εμφανίζουν προκειμένου να αναλυθούν τα δεδομένα σχετικά με την επιρρέπεια των υπό μελέτη ασθενών στην εμφάνιση ΝΛ. Ο δείκτης αφορά στην πριν από τη λοίμωξη κατάσταση των ασθενών και αξιολογείται ανεξάρτητα από τη ΝΛ. Η ταξινόμηση του δείκτη McCabe περιλαμβάνει τρεις κατηγορίες: Rapidly Fatal (RF) - ταχεία θανατηφόρος, Ultimately Fatal (UF) - τελικά θανατηφόρος, Non-Fatal (NF) - μη θανατηφόρος, όπως αναλυτικά περιγράφεται στον Πίνακα 3.

**Πίνακας 3. Ταξινόμηση Σοβαρότητας Υποκείμενης Νόσου (McCabe)**

<b>Ταξινόμηση</b>	<b>Υποκείμενη Κατάσταση</b>	<b>Ενδεικτικά Παραδείγματα</b>
<b>Ταχεία Θανατηφόρος</b>	Κεραυνοβόλος. Αναμένεται θάνατος σε λιγότερο από 1 έτος.	<i>Μηνιγγίτιδα, Σηψαιμία και σηπτικό σοκ, Βαριά κρανιοεγκεφαλική κάκωση, Αιματολογική κακοήθεια τελικού σταδίου (μη-συμβατή με μεταμόσχευση μυελού ή σε υποτροπή όπως π.χ. οξεία λευχαιμία σε βλαστική μετατροπή), Καρδιακή ανεπάρκεια (EF&lt;25%), Ηπατική ανεπάρκεια τελικού σταδίου (μη- συμβατή με μεταμόσχευση, με ανθεκτικό ασκίτη, εγκεφαλοπάθεια ή κίρσους), Ανεπάρκεια πολλαπλών οργάνων στη ΜΕΘ, Πνευμονική νόσος με πνευμονική καρδιά, ή άλλη ραγδαία εξελισσόμενη νόσος.</i>
<b>Τελικά Θανατηφόρος</b>	Ανίατη. Θάνατος αναμένεται μεταξύ 1 έως 5 ετών, παρά τη βέλτιστη θεραπεία.	<i>Μεταστατικός καρκίνος, Μη-ελεγχόμενο λέμφωμα, Χρόνια Νεφρική Ανεπάρκεια χωρίς μεταμόσχευση, Χρόνια Λευχαιμία, μυέλωμα, λέμφωμα, Μεταστατικός καρκίνος, Τελικού σταδίου νεφρική ανεπάρκεια (χωρίς μεταμόσχευση), Νόσος του κινητικού νευρώνα, Πολλαπλή σκλήρυνση ανθεκτική στη θεραπεία, Alzheimer – άνοια, Διαβήτης που απαιτεί ακρωτηριασμό.</i>
<b>Μη-θανατηφόρος</b>	Χρόνια ή οξεία αναστρέψιμη. Προσδόκιμο επιβίωσης τουλάχιστον 5 έτη.	<i>Σακχαρώδης διαβήτης, μη-νεοπλασματική χρόνια νόσος του γαστρεντερικού ή του ουροποιογεννητικού, κλπ</i>

Πηγή: Μελέτη επιπολασμού των νοσοκομειακών λοιμώξεων και της χρήσης αντιβιοτικών στα Ελληνικά Νοσοκομεία. Εγχειρίδιο Μεθοδολογίας & Κατευθυντήριων Οδηγιών Εργασίας για τη Συλλογή Δεδομένων. Έκδοση Εγχειριδίου 2η, Οκτώβριος 2016 (προσαρμοσμένη από το πρωτότυπο πρωτόκολλο ECDC, v.5.3). Επιμέλεια 2ης έκδοσης εγχειριδίου, 2016: Κριτσωτάκης Ι. Ευάγγελος

## ΜΕΘΟΔΟΙ

### 1. Επίπτωση βακτηριαιμιών

Η επίπτωση των βακτηριαιμιών υπολογίστηκε για το σύνολο των νοσηλευόμενων ασθενών και χωριστά για τους ασθενείς της ΜΕΘ ως ο αριθμός των παρατηρούμενων επεισοδίων εργαστηριακά και κλινικά επιβεβαιωμένης βακτηριαιμίας ανά 1.000 ασθενο-ημέρες. Καταγράφηκε η μηνιαία και η ετήσια επίπτωση καθ' όλη της διάρκειας της μελέτης.

### 2. Εργαστηριακή διερεύνηση

Η ταυτοποίηση των μικροβίων έγινε με το αυτόματο σύστημα Vitek 2 Compact (bioMerieux, Marcy l' Etoile, France) και ο έλεγχος της ευαισθησίας με το Vitek 2 και/ή Etest (bioMerieux). Τα στελέχη CRKP ελέγχθηκαν για την παρουσία μηχανισμών αντοχής στις καρβαπενέμες με φαινοτυπικές δοκιμασίες (δοκιμασίες συνδυασμού δίσκων μεροπενέμης με/χωρίς αναστολείς καρβαπενεμασών: βορονικό οξύ ή/και EDTA) (Tsakris *A et al*, 2010). Στα στελέχη CRKP, CRAB και επιλεκτικά σε στελέχη CRPA, πραγματοποιήθηκε μοριακή ανίχνευση των γονιδίων των καρβαπενεμασών.

### 3. Δέσμη μέτρων ελέγχου και πρόληψης ΝΛ

Κατά τη διάρκεια της πρώτης περιόδου (2010-2011) εφαρμόζονταν ήδη κάποια μέτρα ελέγχου και πρόληψης λοιμώξεων (IPC), όπως η ενεργητική επιτήρηση των φορέων (ASC) και οι γραπτές οδηγίες για την προώθηση της υγιεινής των χεριών και των προφυλάξεων επαφής, αλλά όχι ως μέρος μιας δέσμης μέτρων. Επιπλέον, δεν υπήρχαν συγκεκριμένοι θάλαμοι για απομόνωση ή συν-νοσηλεία των ασθενών με λοίμωξη/αποικισμό από CRGN ενώ η παρακολούθηση της συμμόρφωσης με την υγιεινή των χεριών και τα εκπαιδευτικά μαθήματα των εργαζομένων δεν πραγματοποιούνταν τακτικά.

Τον Ιανουάριο του 2012 τέθηκε σε εφαρμογή από την Επιτροπή Νοσοκομειακών Λοιμώξεων (ΕΝΛ) του Νοσοκομείου μια δέσμη μέτρων ελέγχου και πρόληψης λοιμώξεων, η οποία περιλάμβανε τα εξής πέντε (5) συστατικά: i) προώθηση και παρακολούθηση της συμμόρφωσης με την ΥΧ, ii) ενεργητική επιτήρηση των φορέων,

iii) προώθηση των προφυλάξεων επαφής, iv) εφαρμογή συστήματος σήμανσης και v) διενέργεια εκπαιδευτικών μαθημάτων.

### **3.1 Προώθηση και παρακολούθηση συμμόρφωσης με την ΥΧ**

Η προώθηση της ορθής εφαρμογής της ΥΧ πραγματοποιήθηκε με τους ακόλουθους τρόπους:

- επαναλαμβανόμενες γραπτές οδηγίες από την ΕΝΛ
- ανάρτηση συστημάτων υπενθύμισης (αφισών) σε καίρια σημεία (Εικόνα 1)
- ευαισθητοποίηση των Προϊστάμενων και Διευθυντών των τμημάτων
- εύρεση συνδέσμων στα κλινικά τμήματα μετά από σχετική πρόσκληση δήλωσης ενδιαφέροντος από την ΕΝΛ, για την αμεσότερη διάδοση των ορθών πρακτικών της εφαρμογής της ΥΧ
- συνεχιζόμενα εκπαιδευτικά μαθήματα με χρήση οπτικοακουστικού υλικού
- διανομή ερωτηματολογίου στους ΕΥ σχετικά με τη χρήση αλκοολούχου αντισηπτικού στη διάρκεια των 5 βημάτων της Υγιεινής των χεριών καθώς και με τη χρήση γαντιών καθώς και διανομή τυποποιημένου ερωτηματολογίου (από τον ΠΟΥ) αξιολόγησης των γνώσεων στην ΥΧ.
- αξιολόγηση των αποτελεσμάτων από την Ομάδα Εργασίας και Επέμβασης (ΟΕΕ) της ΕΝΛ και σχεδιασμό νέων δράσεων
- ανατροφοδότηση των ΕΥ με κοινοποίηση των αποτελεσμάτων και συγκριτική αξιολόγηση μεταξύ διαφορετικών τμημάτων (π.χ ΜΕΘ, Παθολογικά, Χειρουργικά τμήματα) και κατηγοριών ΕΥ (π.χ. Ιατροί, Νοσηλευτές, άλλοι επαγγελματίες υγείας).

Η παρακολούθηση της συμμόρφωσης πραγματοποιήθηκε με τη μέθοδο της άμεσης παρατήρησης από τη ΝΕΛ και τους συνδέσμους με τη χρήση της φόρμας παρατήρησης των 5 βημάτων του ΠΟΥ, μεταφρασμένη (Εικόνα 2). Ταυτόχρονα δημιουργήθηκε ένα υπολογιστικό εργαλείο, σε αρχείο Microsoft Excel, για τον υπολογισμό της συμμόρφωσης ανά κατηγορία ΕΥ και ανά βήμα (Εικόνα 3). Οι περισσότερες ευκαιρίες εφαρμογής της ΥΧ καταγράφηκαν στη ΜΕΘ, ενώ πραγματοποιήθηκε σύγκριση των αποτελεσμάτων πριν και μετά τη διενέργεια σχετικών εκπαιδευτικών μαθημάτων.

Εικόνα 1. Συστήματα Υπενθύμισης (Reminders)

### Ο ΣΩΣΤΟΣ ΤΡΟΠΟΣ ΕΦΑΡΜΟΓΗΣ ΑΛΚΟΟΛΟΥΧΟΥ ΑΝΤΙΣΗΠΤΙΚΟΥ

**ΥΠΕΙΝΗ ΤΩΝ ΧΕΡΙΩΝ ΚΑΙ ΧΡΗΣΗ ΓΑΝΤΙΩΝ = ΚΑΘΑΡΑ ΧΕΡΙΑ**

**ΧΡΗΣΗ ΓΑΝΤΙΩΝ ΧΩΡΙΣ ΝΑ ΠΡΟΗΓΗΘΕΙ ΥΠΕΙΝΗ ΤΩΝ ΧΕΡΙΩΝ = ΔΙΑΣΠΟΡΑ ΜΙΚΡΟΒΙΩΝ**

ΑΠΑΓΟΡΕΥΑΙ ΤΟ ΒΑΨΙΜΟ ΤΩΝ ΝΥΧΙΩΝ ΚΑΙ ΤΑ ΚΟΣΜΗΜΑΤΑ

### Ο ΣΩΣΤΟΣ ΤΡΟΠΟΣ ΠΛΥΣΙΜΑΤΟΣ ΤΩΝ ΧΕΡΙΩΝ

**ΥΠΕΙΝΗ ΤΩΝ ΧΕΡΙΩΝ ΚΑΙ ΧΡΗΣΗ ΓΑΝΤΙΩΝ = ΚΑΘΑΡΑ ΧΕΡΙΑ**

**ΧΡΗΣΗ ΓΑΝΤΙΩΝ ΧΩΡΙΣ ΝΑ ΠΡΟΗΓΗΘΕΙ ΥΠΕΙΝΗ ΤΩΝ ΧΕΡΙΩΝ = ΔΙΑΣΠΟΡΑ ΜΙΚΡΟΒΙΩΝ**

ΑΠΑΓΟΡΕΥΑΙ ΤΟ ΒΑΨΙΜΟ ΤΩΝ ΝΥΧΙΩΝ ΚΑΙ ΤΑ ΚΟΣΜΗΜΑΤΑ

### ΠΡΟΛΗΨΗ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΑΚΩΝ ΛΟΙΜΩΞΕΩΝ

**80% των Νοσοκομειακών Λοιμώξεων μεταφέρονται με επαφή**

**Το ΠΡΟΒΛΗΜΑ είναι στα χέρια μας**  
**Η ΛΥΣΗ είναι στα χέρια μας**

### ΤΑ 5 ΒΗΜΑΤΑ ΤΗΣ ΥΠΕΙΝΗΣ ΤΩΝ ΧΕΡΙΩΝ

**Χρησιμοποίησε αλκοολούχο διάλυμα ή πλύνε τα χέρια σου πριν ακουμπήσεις τον ασθενή!!!**

ΕΠΙΤΡΟΠΗ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΑΚΩΝ ΛΟΙΜΩΞΕΩΝ ΓΝΠ ΤΖΑΝΕΙΟ

### Μέτρα για την πρόληψη διασποράς μικροβίων

Οδηγίες για επισκέπτες, συγγενείς και επαγγελματίες

Επιβάλλει στο νοσοκομείο περάσματα στήριξης ανιχνευτικά, τα οποία μετρούν το επίπεδο των χεριών, για την προαγωγή της αδειας και της βέλους, παρακολουθώντας τα πρώτα τα ακόλουθα μέτρα:

- Να δοθεί αντισηπτικό διάλυμα στα χέρια σας, το οποίο βρίσκεται σε κάθε αίθουσα. **ΔΗΜΕΙΞΕ ΤΩΡΑ!** ΑΠΕΞΕΤΕ τον ασθενή σας αλλά και **ΔΗΜΕΙΞΕ ΜΕΤΑ ΑΠΟ ΚΑΘΕ ΕΠΑΦΗ** μαζί του.
- Όταν χρησιμοποιείτε αίθουσα, να τα περιβάλλοντα καθαρίζετε πριν και να τα πετάτε αμέσως μετά την επαφή με τον ασθενή, χωρίς να αγγίζετε επιφάνειες και αντικείμενα όπως πόμολο, διακόπτες, τηλέφωνο κ.λπ.
- Αποφεύγετε την επαφή με τους **αν-νοσηλεύμενους** και την επαφή **εντερικών**, καθώς έτσι διασπείρετε στη διασπορά μικροβίων.
- **ΜΗΝ** χρησιμοποιείτε τις **πυλότητες των ασθενών**. Εάν βοηθήσετε τον ασθενή σας στη χρήση της τουαλέτας μη ξεχάσετε τόσο ο ασθενής όσο κι εσείς να πλένεται τα χέρια σας.

ΕΠΙΤΡΟΠΗ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΑΚΩΝ ΛΟΙΜΩΞΕΩΝ ΓΝΠ ΤΖΑΝΕΙΟ\* ΙΑΝΟΥΑΡΙΟΣ 2021

Εικόνα 2. Φόρμα παρατήρησης της συμμόρφωσης στην ΥΧ

ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ  
ΥΠΟΥΡΓΕΙΟ ΥΓΕΙΑΣ & ΚΟΙΝ. ΑΛΛΗΛΕΓΓΥΗΣ  
2<sup>η</sup> Υ.Π.Ε. ΠΕΙΡΑΙΩΣ ΚΑΙ ΑΙΓΑΙΟΥ  
ΓΕΝΙΚΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ ΠΕΙΡΑΙΑ  
«ΤΖΑΝΕΙΟ»

### ΦΟΡΜΑ ΠΑΡΑΤΗΡΗΣΗΣ ΣΥΜΜΟΡΦΩΣΗΣ ΣΤΗΝ ΥΠΕΙΝΗ ΤΩΝ ΧΕΡΙΩΝ

ΤΜΗΜΑ:

ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ:

ΠΑΡΑΤΗΡΗΤΗΣ:

Ε.Υ.		Ε.Υ.		Ε.Υ.		Ε.Υ.		
ΕΥΚ.	ΕΝΔΕΙΞΗ	ΔΡΑΣΗ	ΕΥΚ.	ΕΝΔΕΙΞΗ	ΔΡΑΣΗ	ΕΥΚ.	ΕΝΔΕΙΞΗ	
1	<input type="checkbox"/> πριν-ασθ. <input type="checkbox"/> πριν-ασηπτ. <input type="checkbox"/> μετ-σωμ.υγρά <input type="checkbox"/> μετ-ασθ. <input type="checkbox"/> μετ-περ.	<input type="checkbox"/> Χ.Α. <input type="checkbox"/> ΠΛ. <input type="checkbox"/> Ο ΚΑΜΙΑ ΔΡΑΣΗ <input type="radio"/> γάντια	1	<input type="checkbox"/> πριν-ασθ. <input type="checkbox"/> πριν-ασηπτ. <input type="checkbox"/> μετ-σωμ.υγρά <input type="checkbox"/> μετ-ασθ. <input type="checkbox"/> μετ-περ.	<input type="checkbox"/> Χ.Α. <input type="checkbox"/> ΠΛ. <input type="checkbox"/> Ο ΚΑΜΙΑ ΔΡΑΣΗ <input type="radio"/> γάντια	1	<input type="checkbox"/> πριν-ασθ. <input type="checkbox"/> πριν-ασηπτ. <input type="checkbox"/> μετ-σωμ.υγρά <input type="checkbox"/> μετ-ασθ. <input type="checkbox"/> μετ-περ.	<input type="checkbox"/> Χ.Α. <input type="checkbox"/> ΠΛ. <input type="checkbox"/> Ο ΚΑΜΙΑ ΔΡΑΣΗ <input type="radio"/> γάντια
2	<input type="checkbox"/> πριν-ασθ. <input type="checkbox"/> πριν-ασηπτ. <input type="checkbox"/> μετ-σωμ.υγρά <input type="checkbox"/> μετ-ασθ. <input type="checkbox"/> μετ-περ.	<input type="checkbox"/> Χ.Α. <input type="checkbox"/> ΠΛ. <input type="checkbox"/> Ο ΚΑΜΙΑ ΔΡΑΣΗ <input type="radio"/> γάντια	2	<input type="checkbox"/> πριν-ασθ. <input type="checkbox"/> πριν-ασηπτ. <input type="checkbox"/> μετ-σωμ.υγρά <input type="checkbox"/> μετ-ασθ. <input type="checkbox"/> μετ-περ.	<input type="checkbox"/> Χ.Α. <input type="checkbox"/> ΠΛ. <input type="checkbox"/> Ο ΚΑΜΙΑ ΔΡΑΣΗ <input type="radio"/> γάντια	2	<input type="checkbox"/> πριν-ασθ. <input type="checkbox"/> πριν-ασηπτ. <input type="checkbox"/> μετ-σωμ.υγρά <input type="checkbox"/> μετ-ασθ. <input type="checkbox"/> μετ-περ.	<input type="checkbox"/> Χ.Α. <input type="checkbox"/> ΠΛ. <input type="checkbox"/> Ο ΚΑΜΙΑ ΔΡΑΣΗ <input type="radio"/> γάντια
3	<input type="checkbox"/> πριν-ασθ. <input type="checkbox"/> πριν-ασηπτ. <input type="checkbox"/> μετ-σωμ.υγρά <input type="checkbox"/> μετ-ασθ. <input type="checkbox"/> μετ-περ.	<input type="checkbox"/> Χ.Α. <input type="checkbox"/> ΠΛ. <input type="checkbox"/> Ο ΚΑΜΙΑ ΔΡΑΣΗ <input type="radio"/> γάντια	3	<input type="checkbox"/> πριν-ασθ. <input type="checkbox"/> πριν-ασηπτ. <input type="checkbox"/> μετ-σωμ.υγρά <input type="checkbox"/> μετ-ασθ. <input type="checkbox"/> μετ-περ.	<input type="checkbox"/> Χ.Α. <input type="checkbox"/> ΠΛ. <input type="checkbox"/> Ο ΚΑΜΙΑ ΔΡΑΣΗ <input type="radio"/> γάντια	3	<input type="checkbox"/> πριν-ασθ. <input type="checkbox"/> πριν-ασηπτ. <input type="checkbox"/> μετ-σωμ.υγρά <input type="checkbox"/> μετ-ασθ. <input type="checkbox"/> μετ-περ.	<input type="checkbox"/> Χ.Α. <input type="checkbox"/> ΠΛ. <input type="checkbox"/> Ο ΚΑΜΙΑ ΔΡΑΣΗ <input type="radio"/> γάντια



**Εικόνα 3. Υπολογιστικό Εργαλείο Μέτρησης της Συμμόρφωσης**

Μέτρηση Βασικής Συμμόρφωσης																		
ICU						MED						SUR						
ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ: Περίοδος 6/09 - 5/10/2018																		
Επαγγ. Κατηγορ: N			Επαγγ. Κατηγορ: D			Επαγγ. Κατηγορ: N			Επαγγ. Κατηγορ: D			Επαγγ. Κατηγορ: N			Επαγγ. Κατηγορ: D			
Session No	Opp (n)	HW (n)	HR (n)	Opp (n)	HW (n)	HR (n)	Opp (n)	HW (n)	HR (n)	Opp (n)	HW (n)	HR (n)	Opp (n)	HW (n)	HR (n)	Opp (n)	HW (n)	
1	16	5	0	16	2	0	16	3	0	16	3	0	16	2	0	16	1	
2	16	5	0	2	0	0	16	4	0	16	3	2	16	4	0	16	3	
3	16	6	0	16	10	0	16	4	0	16	2	1	16	4	0	16	2	
SUM	96	34	6	82	26	10	64	16	4	64	12	6	64	18	3	64	8	
Μέτρηση	Act (n) = 40			Act (n) = 36			Act (n) = 20			Act (n) = 18			Act (n) = 21			Act (n) = 18		
	Opp (n) = 96			Opp (n) = 82			Opp (n) = 64			Opp (n) = 64			Opp (n) = 64			Opp (n) = 64		
Συμμόρφωση	N: 41,67			D: 43,9024			N: 31,25			D: 28,13			N: 32,81			D: 28,13		
ΣΥΝΟΛΟ/ΤΜΗΜΑ	ICU 178 76 42,70			MED 128			38 29,69			SUR 128 39 30,47								
	Opp (n) = Act (n) = Συμμόρφωση																	
Σύνολο	N 224 81 36,16																	
	D 210 72 34,29																	
TOTAL	434 153 35,25																	

Μέτρηση συμμόρφωσης (σχετιζόμενη με την ένδειξη)																		
Τμήμα: ICU																		
Πριν την επαφή με τον ασθενή			Πριν καθαρό - άσηπτο χειρ.			Μετά σωματικά υγρά			Μετά την επαφή με τον ασθενή			Μετά από άψυχο περιβάλλον						
Indic (n)	HW (n)	HR (n)	Indic (n)	HW (n)	HR (n)	Indic (n)	HW (n)	HR (n)	Indic (n)	HW (n)	HR (n)	Indic (n)	HW (n)	HR (n)				
9	1	0	3	0	0	0	0	0	13	6	0	7	0	0				
4	0	0	4	1	0	2	0	0	8	4	0	0	0	0				
9	4	0	5	2	0	4	3	0	12	6	0	2	1	1				
9	2	0	5	1	1	1	0	0	16	5	3	1	0	0				
56	9	7	27	7	6	18	14	0	65	29	3	12	1	1				
Δράση (n) =	16	28,57	Δράση (n)	13	48,15	Δράση (n)	14	77,7778	Δράση (n)	32	49,23	Δράση (n)	1	8,33				
Ένδειξη 1 (n) =	56		Ένδειξη 2	27		Ένδειξη 3	18		Ένδειξη 4	65		Ένδειξη	12					
TOTAL ICU	ICU BEFORE			ICU AFTER			TOTAL			BEFORE			AFTER					
Opp (n)	178			83			Opp (n)			434			247			187		
Act (n)	76			29			Act (n)			153			56			97		
Compl.	42,70			34,94			Compl.			35,25			22,67			51,87		

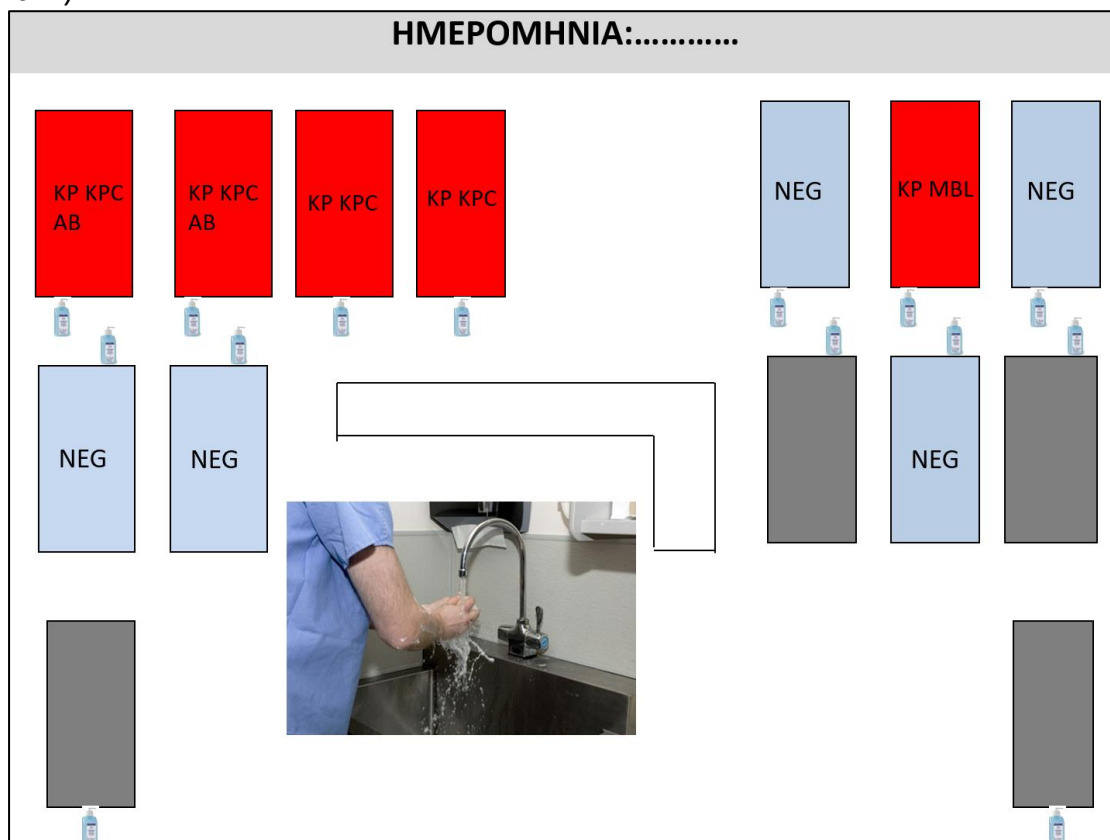
### 3.2 Ενεργητική επιτήρηση των φορέων

Η ενεργητική επιτήρηση των φορέων πραγματοποιήθηκε με λήψη ορθικού επιχρίσματος (Pournaras S *et al*, 2013) σε:

- όλους τους ασθενείς κατά την εισαγωγή τους στη ΜΕΘ και εν συνεχεία τακτικός επανέλεγχος ανά 4-5 ημέρες κατά τη διάρκεια της νοσηλείας, μέχρι την ανίχνευση θετικού αποτελέσματος
- όλους τους ασθενείς με παράγοντες κινδύνου για αποικισμό με CRGN κατά την εισαγωγή στο νοσοκομείο, όπως ασθενείς με πολλαπλές νοσηλείες, πρόσφατη νοσηλεία σε ΜΕΘ ή σε δομές χρονίων πασχόντων κλπ.
- όλους τους συν-νοσηλευόμενους (επαφές) των γνωστών αποικισμένων ασθενών
- όλους τους ασθενείς στους οποίους ανιχνεύθηκαν CRGN βακτηρίδια σε οποιοδήποτε άλλο κλινικό δείγμα (π.χ. βρογχικές εκκρίσεις, ούρα κλπ.)

Ειδικά για τους ασθενείς της ΜΕΘ τηρήθηκε ηλεκτρονικό αρχείο (Microsoft Excel) καταγραφής, παρακολούθησης και ανάλυσης των δεδομένων της ενεργητικής επιτήρησης καθώς και εβδομαδιαίο πλάνο (κάτοψη των κλινών) όπου σημειώνονταν εβδομαδιαίως τα αποτελέσματα και κοινοποιούνταν στους ΕΥ της ΜΕΘ (Εικόνα 4).

**Εικόνα 4. Εβδομαδιαίο πλάνο αποικισμού ασθενών ΜΕΘ (παράδειγμα από Ιούλιο 2012)**









### 3.3 Προώθηση των προφυλάξεων επαφής

Η προώθηση των προφυλάξεων επαφής πραγματοποιήθηκε σε συνδυασμό με την παρακολούθηση της συμμόρφωσης. Η πολιτική της απομόνωσης ή συν-νοσηλείας εφαρμόστηκε κυρίως σε νοσηλευόμενους σε κλινικά τμήματα καθώς η χωροταξική δομή της ΜΕΘ δεν επιτρέπει αυτή τη δυνατότητα. Συγκεκριμένα διατέθηκαν τρεις 2κλινοί θάλαμοι για συν-νοσηλεία των ασθενών αυτών. Λόγω του περιορισμένου αριθμού θαλάμων συν-νοσηλείας, δόθηκε προτεραιότητα σε ασθενείς με λοίμωξη/αποικισμό από CRKP, καθώς η CRKP παρουσίαζε τη μεγαλύτερη μεταδοτικότητα, σύμφωνα με τα δεδομένα της συγκεκριμένης χρονικής περιόδου, (ECDC, 2011), και τη μεγαλύτερη επίπτωση στο συγκεκριμένο νοσοκομείο. Σε περίπτωση μη επάρκειας των ανωτέρω θαλάμων συν-νοσηλείας καθώς και στη ΜΕΘ εφαρμόστηκε η πολιτική του γεωγραφικού διαχωρισμού όπου αυτό ήταν εφικτό. Για παράδειγμα προτάθηκε η χρήση των θαλάμων με τις λιγότερες κλίνες (όπου υπήρχαν, κυρίως 3κλινοί) η χρήση παραβάν ή/και μιας κλίνης μεταξύ των ασθενών με λοίμωξη/αποικισμό από CRGN και των μη αποικισμένων ασθενών.

Ταυτόχρονα δόθηκαν από την ΕΝΛ γραπτές και αναρτημένες οδηγίες για τις προφυλάξεις επαφής, την ορθή χρήση των Μέσων Ατομικής Προστασίας (ΜΑΠ) και την ορθή εφαρμογή της ΥΧ (Εικόνα 5). Επιπλέον δόθηκαν συστάσεις για περιορισμό των μετακινήσεων των ασθενών αυτών στις απολύτως απαραίτητες και ενημέρωση του τμήματος υποδοχής, περιορισμό του επισκεπτηρίου και ενημέρωση και εκπαίδευση των συνοδών για την εφαρμογή των απαραίτητων μέτρων. Επιπλέον, έμφαση δόθηκε στην αυστηρή εφαρμογή και επιτήρηση της καθαριότητας - απολύμανσης των συγκεκριμένων θαλάμων και του εξοπλισμού πολλαπλών χρήσεων.

**Εικόνα 5. Προφυλάξεις Επαφής (Contact Precautions)**

<b>Προφυλάξεις Επαφής (Contact Precautions)</b>	
<b>ΕΠΙΣΚΕΠΤΕΣ: Να αναφέρονται στο Σταθμό Νοσηλείας πριν εισέλθουν στο δωμάτιο</b>	
	<b>ΘΑΛΑΜΟΣ ΑΣΘΕΝΗ</b>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Ιδιαίτερο δωμάτιο νοσηλείας</li> </ul>
	<b>ΧΡΗΣΗ ΓΑΝΤΙΩΝ</b>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Φοράτε γάντια πριν μπειτε στο δωμάτιο</li> <li>▪ Αφαιρείτε τα γάντια πριν βγείτε από το δωμάτιο</li> </ul>
	<b>ΥΓΙΕΙΝΗ ΧΕΡΙΩΝ</b>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Πριν και μετά την επαφή (φροντίδα) με τον ασθενή</li> <li>▪ Πριν και μετά τη χρήση γαντιών</li> <li>▪ Αντισηψία χεριών με αλκοολούχο διάλυμα, όταν τα χέρια δεν είναι εμφανώς λερωμένα</li> </ul>
	<b>ΧΡΗΣΗ ΜΠΛΟΥΖΑΣ</b>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Για την προστασία του δέρματος και των ενδυμάτων κατά τη διάρκεια νοσηλείας ή παρεμβατικής πράξης, όπου υπάρχει κίνδυνος εκτίναξης βιολογικών υγρών ή διαλυμάτων</li> </ul>
	<b>ΜΕΤΑΦΟΡΑ ΑΣΘΕΝΟΥΣ</b>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Περιορίζετε τις μετακινήσεις του ασθενούς στις απολύτως αναγκαίες</li> <li>▪ Κατά τη μεταφορά, φοράτε <b>μάσκα στον ασθενή</b></li> <li>▪ Ενημερώνετε το προσωπικό του Τμήματος Υποδοχής του ασθενούς</li> </ul>
	<b>ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΑΚΟΣ ΕΞΟΠΛΙΣΜΟΣ</b>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Χρησιμοποιείτε συσκευές αποκλειστικής χρήσης (π.χ. πιεσόμετρο, θερμόμετρο κ.λ.π)</li> <li>▪ Καθαρίζετε &amp; απολυμαίνετε τις συσκευές και τα υλικά κοινής χρήσης</li> </ul>

### 3.4 Εφαρμογή συστήματος σήμανσης

Άμεσα μετά την ανίχνευση GRGN παθογόνων από το Μικροβιολογικό Εργαστήριο, ενημερώνεται η ΝΕΛ και ακολούθως το ιατρονοσηλευτικό προσωπικό του εκάστοτε τμήματος και εφαρμόζεται το σύστημα «σήμανσης» για κάθε ασθενή με απομόνωση CRGN σε οποιοδήποτε κλινικό δείγμα ή δείγμα ελέγχου αποικισμού. Η σήμανση εφαρμόζεται με τους εξής τρόπους:

- Τοποθέτηση ενημερωτικού εντύπου στο νοσηλευτικό φάκελο του ασθενή (Εικόνα 6)
- Διακριτική σχηματική σήμανση στους Πίνακες με τα ονόματα των ασθενών στη στάση νοσηλευτών των κλινικών τμημάτων
- Τοποθέτηση πράσινου κύκλου διαμέτρου περίπου 10 εκ στην κονσόλα της κλίνης των ασθενών της ΜΕΘ (Εικόνα 6)
- Πλαστικοποιημένο έντυπο των κατάλληλων προφυλάξεων στις πόρτες των θαλάμων συν-νοσηλείας (Εικόνα 6)

**Εικόνα 6. Σύστημα σήμανσης ασθενών με λοίμωξη/αποικισμό από πολυανθεκτικά παθογόνα**

<b>ΕΝΤΥΠΟ ΑΣΘΕΝΟΥΣ ΜΕ ΛΟΙΜΩΞΗ/ΑΠΟΙΚΙΣΜΟ ΑΠΟ ΠΟΛΥΑΝΘΕΚΤΙΚΑ ΠΑΘΟΓΟΝΑ</b> ΝΕΛ: ΜΙΚΡΟΒΙΟΛΟΓΙΚΟ ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ:			<b>ΜΕΤΡΑ ΠΡΟΦΥΛΑΞΗΣ</b> <b>ΓΙΑ ΑΣΘΕΝΗ ΣΕ ΚΛΙΝΗ ΜΕ ΠΡΑΣΙΝΗ ΣΗΜΑΝΣΗ</b>		
ΟΝΟΜ/ΜΟ: _____ ΚΛΙΝΙΚΗ: _____ ΘΑΛΑΜΟΣ: _____ <b>ΑΥΣΤΗΡΗ ΤΗΡΗΣΗ ΤΗΣ ΥΓΙΕΙΝΗΣ ΤΩΝ ΧΕΡΙΩΝ</b> 	ΘΑΛΑΜΟΣ: 605 <span style="color: green;">●</span>		ΑΝΤΙΣΗΠΤΙΚΟ <input checked="" type="checkbox"/>		
ΗΜ/ΝΙΑ ΕΙΣΑΓΩΓΗΣ - ΕΞΟΔΟΥ ΗΜ/ΝΙΑ ΛΗΨΗΣ ΔΕΙΓΜΑΤΟΣ	ΥΛΙΚΟ	ΠΑΘΟΓΟΝΟ	ΓΑΝΤΙΑ <input checked="" type="checkbox"/>		
			ΜΠΛΟΥΖΑ ΜΙΑΣ ΧΡΗΣΗΣ <input checked="" type="checkbox"/>		
			ΚΛΕΙΣΤΗ ΠΟΡΤΑ <input checked="" type="checkbox"/>		
ΕΠΙΤΡΟΠΗ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΑΚΩΝ ΛΟΙΜΩΞΕΩΝ, ΓΝΠ "ΤΖΑΝΕΙΟ"			<b>ΑΜΕΣΩΣ ΜΕΤΑ ΤΗΝ ΕΠΑΦΗ ΜΕ ΤΟΝ ΑΣΘΕΝΗ ΠΕΤΑΜΕ ΤΑ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΣΙΜΕΝΑ ΓΑΝΤΙΑ-ΡΟΜΠΙΕΣ</b> ΕΠΙΤΡΟΠΗ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΑΚΩΝ ΛΟΙΜΩΞΕΩΝ ΓΝΠ ΤΖΑΝΕΙΟ ΙΑΝΟΥΑΡΙΟΣ 2013		

### 3.5 Διενέργεια εκπαιδευτικών μαθημάτων

Πραγματοποιήθηκαν προγραμματισμένα εκπαιδευτικά μαθήματα με χρήση οπτικοακουστικού υλικού σε όλους τους επαγγελματίες υγείας (ιατρούς, νοσηλευτές, καθαριστές, παραϊατρικό προσωπικό, φοιτητές). Τα εκπαιδευτικά μαθήματα

πραγματοποιήθηκαν ανά ομάδα επαγγελματιών και χωριστά σε κάθε τμήμα και περιελάμβαναν τη διαχείριση ασθενών με λοίμωξη/ αποικισμό από CRGN, τις προφυλάξεις (βασικές και επαφής), την ορθή εφαρμογή της ΥΧ και των ΜΑΠ, τις διαδικασίες καθαριότητας – απολύμανσης εξοπλισμού και επιφανειών.

Επιπλέον, κατά τη διάρκεια των μαθημάτων κοινοποιούνταν στους επαγγελματίες υγείας τα αποτελέσματα των δεικτών επιτήρησης σχετικά με την επίπτωση των βακτηριαμιών από CRGN και τη συμμόρφωση στην ΥΧ και πραγματοποιούνταν συγκριτική αξιολόγηση.

Τα μαθήματα ήταν διαδραστικά, προσανατολισμένα σε τεχνικές αλλαγής συμπεριφοράς ενώ ακολουθούσε εποικοδομητική συζήτηση με τους ΕΥ με στόχο την εύρεση από κοινού λύσεων σε τρέχοντα ή χρόνια προβλήματα σχετικά με τον έλεγχο και την πρόληψη των ΝΛ.

Η αποτελεσματικότητα της ανωτέρω δέσμης μέτρων αξιολογήθηκε ως προς την επίδραση της στην επίπτωση των βακτηριαμιών από CRGN παθογόνα μεταξύ δύο περιόδων: της πρώτης περιόδου, πριν την εφαρμογή των παρεμβάσεων (pre-intervention period: Ιανουάριος 2010 - Δεκέμβριος 2011) και της δεύτερης περιόδου, της εφαρμογής των παρεμβάσεων (intervention period: Ιανουάριος 2012 - Δεκέμβριος 2013).

#### **4. Σύσταση Ομάδας Ελέγχου και Πρόληψης Λοιμώξεων (IPC team)**

Από τον Ιανουάριο του 2012, συγκροτήθηκε ομάδα δράσης ελέγχου και πρόληψης λοιμώξεων, αποτελούμενη από μία ΝΕΛ, μία κλινικό Μικροβιολόγο (CM) και έναν Λοιμωξιολόγο. Η ομάδα δράσης ήταν υπεύθυνη τόσο για τον έλεγχο εφαρμογής της δέσμης μέτρων όσο και για το σχεδιασμό και διενέργεια του εκπαιδευτικού προγράμματος. Επιπλέον διενεργούσε περιοδικές επισκέψεις στα κλινικά τμήματα με στόχο την προώθηση των ορθών πρακτικών IPC και σχεδίασε μια ηλεκτρονική βάση δεδομένων (Microsoft Excel) για την καταγραφή και παρακολούθηση των CRGN ανά ασθενή και κλινικό τμήμα με στόχο την επιδημιολογική επιτήρηση αλλά και τον περιορισμό της διασποράς. Τονίζεται ότι τα μέλη της ομάδας δράσης, πλην της νοσηλεύτριας επιτήρησης λοιμώξεων, δεν ήταν πλήρους κι αποκλειστικής απασχόλησης στις δραστηριότητες IPC.

## 5. Ενίσχυση των μέτρων ελέγχου

Από τον Ιανουάριο του 2016 η ΕΝΛ ενίσχυσε τα μέτρα IPC με την προσθήκη μίας επιπλέον ΝΕΛ και την έναρξη προγράμματος ορθολογικής χρήσης αντιβιοτικών (antibiotic stewardship -AMS- program).

Η 2<sup>η</sup> πλήρους κι αποκλειστικής απασχόλησης ΝΕΛ συνέβαλε ουσιαστικά στην ενίσχυση των πολλαπλών αρμοδιοτήτων των ΝΕΛ με σημαντικότερα τα εξής:

- Ολοκλήρωση σύνταξης Εσωτερικού Κανονισμού Πρόληψης και Ελέγχου Νοσοκομειακών Λοιμώξεων
- Συλλογή, καταγραφή, τήρηση ηλεκτρονικού αρχείου, ανάλυση δεδομένων για όλα τα κλινικά δείγματα και δείγματα αποικισμού από MDROs και κοινοποίηση αποτελεσμάτων.
- Στατιστική ανάλυση της επίπτωσης MDROs (ΜΕΘ και κλινικά τμήματα)
- Παρακολούθηση και καταγραφή της συμμόρφωσης των ΕΥ στην ΥΧ - ανάλυση αποτελεσμάτων - ανατροφοδότηση
- Δειγματοληπτικός έλεγχος με λήψεις καλλιεργειών από διάφορες επιφάνειες και νοσοκομειακό εξοπλισμό του Νοσοκομείου
- Επίβλεψη της εφαρμογής των διαδικασιών καθαριότητας, απολύμανσης, αποστείρωσης και αντισηψίας.

Το πρόγραμμα ορθολογικής χρήσης αντιβιοτικών περιλάμβανε τα εξής::

- Επιτήρηση της εφαρμογής των κατευθυντήριων οδηγιών για τη θεραπευτική αντιμετώπιση των λοιμώξεων
- Επιτήρηση των δελτίων της συνταγογράφησης των υπό περιορισμό αντιβιοτικών (pre-authorization)
- Επιτήρηση των δελτίων χειρουργικής χημειοπροφύλαξης
- Αξιολόγηση της μηνιαίας κατανάλωσης αντιβιοτικών σε συνδυασμό με τα επίπεδα της μικροβιακής αντοχής και της εφαρμογής των μέτρων ελέγχου των νοσοκομειακών λοιμώξεων
- Επισκέψεις στα κλινικά τμήματα για έλεγχο και αναθεώρηση της αντιμικροβιακής αγωγής (prospective audit and feedback)

Για την εφαρμογή του προγράμματος, η Ομάδας Επιτήρησης της Κατανάλωσης και της Ορθής Χρήσης Αντιβιοτικών (ΟΕΚΟΧΑ) του νοσοκομείο διευρύνθηκε με τη συμμετοχή 2

Μικροβιολόγων και των 2 ΝΕΛ (παρότι δεν προβλέπεται στο σχετικό ΦΕΚ, 388/18/02/14). Ακολούθως διαχωρίστηκαν δύο Ομάδες Δράσης για την αποτελεσματικότερη εφαρμογή του προγράμματος αποτελούμενες η καθεμία από Φαρμακοποιό, Λοιμωξιολόγο, Μικροβιολόγο και ΝΕΛ. Στόχος ήταν οι συχνές συμβουλευτικές επισκέψεις στα κλινικά τμήματα, η διενέργεια εκπαιδευτικών μαθημάτων, η συζήτηση της αντιμικροβιακής αγωγής με τους θεράποντες ιατρούς και η από κοινού απόφαση συνέχισης ή διακοπής. Επιπλέον, το 2017 εκδόθηκε σχετικό εγχειρίδιο με τίτλο «Πρόγραμμα Ορθολογικής Χρήσης των Αντιβιοτικών στο Νοσοκομείο» το οποίο και διανεμήθηκε εντός και εκτός Νοσοκομείου (Εικόνα 8).

**Εικόνα 8. Εγχειρίδιο Προγράμματος για την Ορθολογική Χρήση των Αντιβιοτικών**



## 6. Συλλογή δεδομένων ασθενών και κόστους

Η συλλογή των δεδομένων των ασθενών πραγματοποιήθηκε από δεδομένα του αρχείου της ΕΝΛ, από τους Ιατρικούς και νοσηλευτικούς φακέλους και σε συνεργασία με το ιατρονοσηλευτικό προσωπικό. Όλα τα δεδομένα των ασθενών καταγράφηκαν ανώνυμα και κωδικοποιημένα. Τα δεδομένα που αφορούν το φαρμακευτικό, υγειονομικό και λειτουργικό κόστος συλλέχθηκαν από το τμήμα πληροφορικής και του λογιστήριου των ασθενών.

Στο υγειονομικό κόστος περιλαμβάνονται όλα τα υγειονομικά υλικά που χρησιμοποιήθηκαν ανά ασθενή κατά τη διάρκεια νοσηλείας, όπως αναπνευστικές συσκευές, συσκευές ωριαίας μέτρησης ούρων, ΚΦΚ, σωλήνες τραχειοστομίας, μορφομετατροπέας πιέσεων (Transducer) μιας χρήσης, κ.λπ.). Το κόστος υπολογίστηκε χρησιμοποιώντας την «bottom-up» μεθοδολογία κοστολόγησης που θεωρείται πιο κατατοπιστική όσον αφορά το είδος, την ποσότητα και το μοναδιαίο κόστος και επιτρέπει την εκτίμηση του κόστους μεμονωμένων ασθενών (Drummond MF et al, 2015). Στο φαρμακευτικό κόστος περιλαμβάνονται όλα τα φαρμακευτικά σκευάσματα που χορηγήθηκαν ανά ασθενή. Το κόστος διαιρέθηκε και μελετήθηκε ανά ημέρα νοσηλείας δεδομένων των σημαντικών αποκλίσεων στη διάρκεια νοσηλείας μεταξύ των ασθενών, ώστε να εξασφαλιστούν συγκρίσιμα αποτελέσματα.

Το λειτουργικό κόστος υπολογίστηκε από το ημερήσιο κόστος νοσηλείας σε ΜΕΘ, όπως προσδιορίζεται από την ισχύουσα τη δεδομένη χρονική περίοδο εθνική νομοθεσία (700€ για τις τρεις πρώτες ημέρες, 500€ από 4η-15η ημέρα, 350€ από 16η ημέρα, ΦΕΚ 3054/18-11-2012). Στο κόστος αυτό συμπεριλαμβάνονται οι δαπάνες προσωπικού, οι απεικονιστικές και εργαστηριακές εξετάσεις, τα χρησιμοποιούμενα προϊόντα καθαριότητας – απολύμανσης και τα ΜΑΠ.

Η Ειδικότητα αντιστοιχεί στο είδος των περιστατικών όπως προκύπτει από την κύρια διάγνωση - αιτία κατά την εισαγωγή τους στη ΜΕΘ και διακρίνεται σε Χειρουργική (για παράδειγμα, μετεγχειρητική εντατική παρακολούθηση, κρανιοεγκεφαλική κάκωση, πολυτραυματίες κλπ.) και Παθολογική (για παράδειγμα, οξεία αναπνευστική ανεπάρκεια, αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, κλπ.).



## **7. Μελέτη ασθενών – μαρτύρων**

Οι Μελέτες ασθενών-μαρτύρων αφορούν επιδημιολογικές μελέτες παρατήρησης όπου ο πληθυσμός που εμφανίζει τη νόσο ή την κατάσταση η οποία μελετάται ορίζεται ως «ασθενείς – cases» και συγκρίνεται με πληθυσμό που δεν εμφανίζει τη νόσο ή την κατάσταση η οποία μελετάται και ορίζεται ως «μάρτυρες - controls). Στόχος αυτών των μελετών είναι να προσδιοριστεί εάν υπάρχουν παράγοντες που σχετίζονται με την υπό μελέτη νόσο ή κατάσταση (Mann CJ, 2003).

Στο δεύτερο στάδιο της παρούσας μελέτης, η σύγκριση πραγματοποιήθηκε μεταξύ ασθενών της ΜΕΘ με βακτηριαμία από CRGN (ασθενείς – cases) και χωρίς βακτηριαμία από CRGN (μάρτυρες - controls). Κατά τη διάρκεια της μελέτης (2015-2017), ο αριθμός των ασθενών της ΜΕΘ με βακτηριαμία από Gram θετικά παθογόνα ή από ευαίσθητα στις καρβαπενέμες Gram-αρνητικά ήταν εξαιρετικά περιορισμένος (μόνο 10 ασθενείς οι οποίοι και εξαιρέθηκαν της ανάλυσης). Η ανάλυση περιλαμβάνει μόνο το πρώτο επεισόδιο βακτηριαμίας από ένα εκ των τριών CRGN παθογόνων (CRKP, CRAB ή CRPA) που εντοπίστηκε ανά ασθενή. Η έκβαση των ασθενών αξιολογήθηκε μέχρι την ημερομηνία του εξιτηρίου τους από το νοσοκομείο ή την ημερομηνία θανάτου.

## **8. Στατιστική ανάλυση**

Στο 1<sup>ο</sup> στάδιο της μελέτης, η διερεύνηση της επίδρασης των παρεμβάσεων στην επίπτωση των βακτηριαμιών από ανθεκτικά στις καρβαπενέμες Gram-αρνητικά παθογόνα στη ΜΕΘ πραγματοποιήθηκε με τη χρήση του μοντέλου διακεκομμένης χρονοσειράς. Το μοντέλο παλίνδρομης τμηματοποιημένης χρονοσειράς περιλαμβάνει μία σταθερά βάσης - a baseline intercept (το επίπεδο πριν από την παρέμβαση) ( $\beta_0$ ), μία τάση βάσης - a baseline trend (κλίση πριν την παρέμβαση) ( $\beta_1$ ), μια μεταβολή επιπέδου μετά την έναρξη της παρέμβασης (το άμεσο αποτέλεσμα της παρέμβασης) ( $\beta_2$ ) και μια μεταβολή τάσης μετά την έναρξη της παρέμβασης (την μεταβολή της παρέμβασης στην κλίση) ( $\beta_3$ ). Μία επιπλέον προσαρμογή λαμβάνοντας υπ' όψη τη σειριακή αυτοσυσχέτιση πρώτης-τάξης (serial first-order autocorrelation) χρησιμοποιήθηκε επιπλέον στο μοντέλο (AR1). Θέματα εποχικότητας των δεδομένων ελέγχθηκαν και δεν χρειάστηκε προσαρμογή για την εποχικότητα.

Επιπλέον, με τη χρήση ενός γραμμικού μοντέλου μικτών επιδράσεων μελετήθηκε η επίδραση διαφόρων πιθανών παραγόντων στην παρατηρούμενη αύξηση της επίπτωσης βακτηριαμιών στη ΜΕΘ κατά την περίοδο παρέμβασης και παρακολούθησης (01/2012-12/2015).

Με τη χρήση του συντελεστή συσχέτισης Pearson πραγματοποιήθηκε μια προκαταρκτική ανάλυση της συσχέτισης της επίπτωσης των βακτηριαμιών στη ΜΕΘ με όλους τους πιθανούς παράγοντες, προκειμένου να αποφασιστεί ποιοι παράγοντες θα πρέπει να εξεταστούν αρχικά στο μοντέλο. Ο αριθμός των εκπαιδευτικών μαθημάτων θεωρήθηκε συμπληρωματικός του αριθμού του προσωπικού που τα παρακολουθεί και δεν εισήχθη στην ανάλυση. Ο αριθμός των αιμοκαλλιιεργειών εξαιρέθηκε επίσης από την ανάλυση καθώς οι αιμοκαλλιιεργειες συλλέγονται μόνο σε περίπτωση πιθανών βακτηριαμιών. Το μοντέλο περιλάμβανε όλες τις πιθανές σταθερές και τυχαίες επιδράσεις για τους υπόλοιπους εξεταζόμενους παράγοντες, λαμβάνοντας υπόψη τη χρονική ακολουθία. Οι παράγοντες εξαιρέθηκαν από το μοντέλο χρησιμοποιώντας τη μέθοδο backward, με κριτήριο εξαίρεσης το 5%. Για όλες τις δοκιμές, το επίπεδο σημαντικότητας ορίστηκε στο 5%.

Οι παραπάνω αναλύσεις πραγματοποιήθηκαν και για το σύνολο του νοσοκομείου. Ωστόσο, τα αποτελέσματα δεν οδήγησαν σε στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα.

Η στατιστική ανάλυση πραγματοποιήθηκε με χρήση του στατιστικού λογισμικού SPSS, έκδοση 22.0 (IBM SPSS Statistics 22)

Στο 2<sup>ο</sup> στάδιο της μελέτης, διερευνήθηκαν οι διαφορές στο ιατρικό και φαρμακευτικό κόστος, στη διάρκεια νοσηλείας και στη νοσοκομειακή θνητότητα με τη χρήση μιας αναδρομικής μελέτης ασθενών - μαρτύρων. Χρησιμοποιήθηκε ο μη παραμετρικός έλεγχος Mann-Whitney για 2 ανεξάρτητα δείγματα (Mann-Whitney test for two Independent Samples). για τον εντοπισμό πιθανών διαφοροποιήσεων στο κόστος και τη διάρκεια νοσηλείας. Προκειμένου να εξεταστούν πιθανές διαφοροποιήσεις στα ποσοστά θνητότητας, χρησιμοποιήθηκε ο Έλεγχος Ανεξαρτησίας  $\chi^2$  (Chi-Square Test for independence). Με τη χρήση Πολυμεταβλητών μοντέλων παλινδρόμησης (Multivariable regression models) μελετήθηκε εάν οι βακτηριαμιές από CRGN παθογόνα σχετίζονται σημαντικά με τη νοσοκομειακή θνητότητα (λογιστική παλινδρόμηση), την παράταση της διάρκειας νοσηλείας και το κόστος (γραμμική παλινδρόμηση), μετά από προσαρμογή με άλλους πιθανούς παράγοντες κινδύνου.

Όλες οι συνεχείς μεταβλητές (LOS και κόστος) λογαριθμήθηκαν (χρησιμοποιώντας τον φυσικό λογάριθμο) για να προσαρμοστούν στη μη-κανονικότητα. Για όλες τις δοκιμές, το επίπεδο σημαντικότητας ορίστηκε στο 5%. Η στατιστική ανάλυση πραγματοποιήθηκε χρησιμοποιώντας το στατιστικό λογισμικό SPSS, έκδοση 23.0 (IBM SPSS Statistics 23).

## ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

### 1. 1ο στάδιο μελέτης

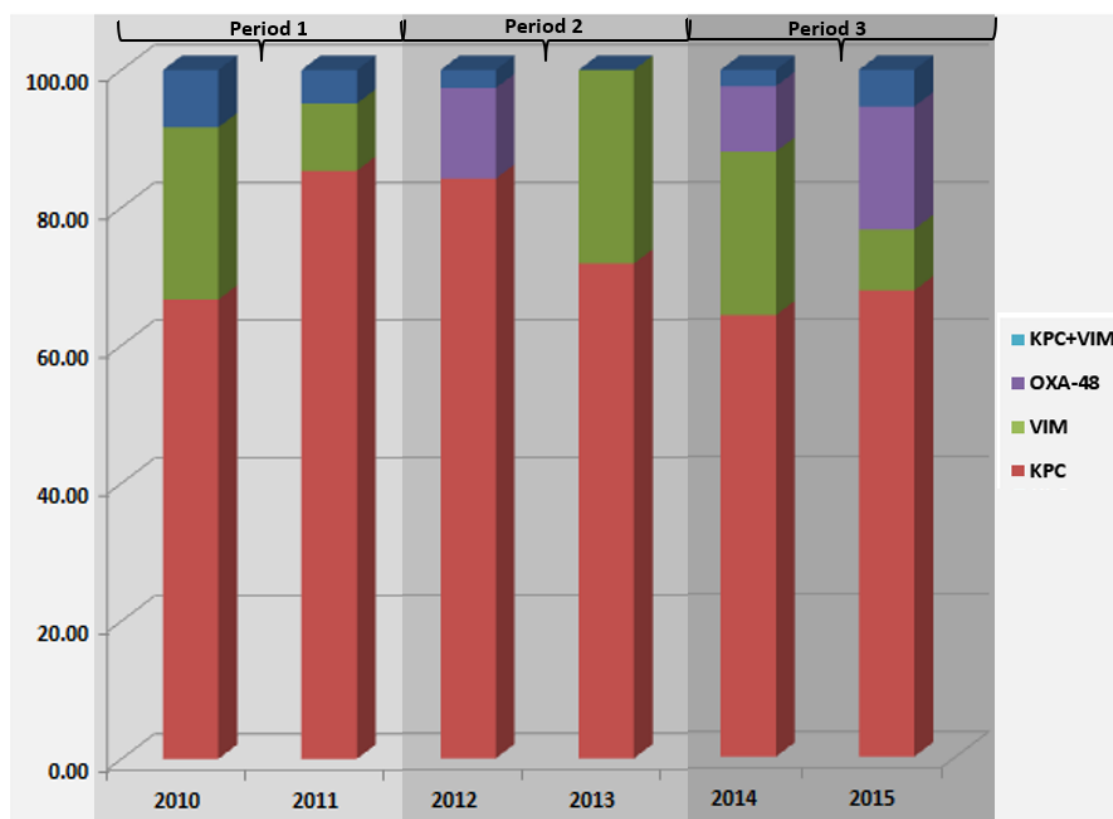
#### 1.1 Δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά ασθενών

Κατά τη διάρκεια της μελέτης καταγράφηκαν 351 ασθενείς με BSIs από CRKP, CRAB και CRPA. Η μέση ηλικία των ασθενών ήταν τα 60 έτη ( $\pm 17,90$ ) ενώ ποσοστό 61,8% ήταν άνδρες. Η πλειοψηφία των ασθενών (76,9%) νοσηλεύτηκε στη ΜΕΘ, ενώ το 16,5% αυτών νοσηλεύονταν σε κλινικές του Παθολογικού Τομέα και το 6,5% σε κλινικές του Χειρουργικού Τομέα. Συνολικά καταγράφηκαν 538 επεισόδια BSIs, 67-119 επεισόδια ετησίως, εκ των οποίων το 83,6% καταγράφηκε σε ασθενείς της ΜΕΘ.

#### 1.2 Τύποι καρβαπενεμασών

Όλα τα στελέχη CRAB παρήγαγαν την OXA-23 καρβαπενεμάση, ενώ τα στελέχη CRPA εξέφραζαν ποικίλους μηχανισμούς αντοχής. Τα στελέχη CRKP παρουσίασαν ποικιλομορφία ως προς τους τύπους των παραγόμενων καρβαπενεμασών με επικράτηση των καρβαπενεμασών τύπου KPC ιδιαίτερα το 2011 (85.4%) και 2012 (84.2%) Τα στελέχη που παρήγαγαν καρβαπενεμάσες τύπου VIM παρουσίασαν αύξηση το 2013 και 2014 (28.1% και 23.8%, αντίστοιχα), ενώ τα στελέχη που παρήγαγαν καρβαπενεμάσες τύπου KPC+VIM μειώθηκαν σταδιακά από το 8,33% το 2015 έως και το 2013 όπου δεν εμφανίστηκαν καθόλου και επανεμφανίστηκαν το 2014-2015 (2,38% και 5,36% αντίστοιχα). Επίσης το 2014-2015 καταγράφηκαν 3 τύποι καρβαπενεμασών (KPC, VIM, OXA-48). (Γράφημα 1)

**Γράφημα 1. Τύποι καρβαπενεμασών των στελεχών *K. Pneumoniae***



### 1.3 Ετήσια εφαρμογή παρεμβάσεων IPC

Κατά τη διάρκεια 2010-2011 εφαρμόζονταν κάποιες παρεμβάσεις, όχι όμως ως συστατικά μιας δέσμης μέτρων. Οι παρεμβάσεις περιλαμβάνουν την ενεργητική επιτήρηση των φορέων (ASC), κυρίως στη ΜΕΘ, την καταγραφή συμμόρφωσης στην ΥΧ (με περιορισμένο αριθμό ευκαιριών) και περιστασιακά εκπαιδευτικά μαθήματα. Από το 2012 ξεκίνησε η συστηματική εφαρμογή της δέσμης μέτρων με στοχευμένες παρεμβάσεις, οι οποίες από το 2014 άρχισαν να αποδυναμώνονται. Αναλυτικά η εξέλιξη των παρεμβάσεων κατά τη διάρκεια της μελέτης παρουσιάζονται στον Πίνακα 4.

**Πίνακας 4. Ετήσια εξέλιξη των παρεμβάσεων της δέσμης μέτρων και της συμμόρφωσης που επηρέασαν την επίπτωση BSIs από CRGN**

	Σύνολο του Νοσοκομείου						ΜΕΘ					
	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2010	2011	2012	2013	2014	2015
Παρατηρούμενες ευκαιρίες ΥΧ (n)	1010	1110	2300	2200	1500	1350	700	800	1500	1600	1000	900
Συμμόρφωση στην ΥΧ (%)	28,0	28,6	47,8	52,2	33,4	26,8	30,0	29,8	50,2	53,3	32,6	30,4
Έλεγχος ορθικής φορείας (n)	400	420	500	517	554	528	310	326	325	340	355	340
Ασθενείς σε απομόνωση/συννοσηλεία (%)	0	0	73,7	75,9	50,8	50,6	-	-	-	-	-	-
Σύστημα σήμανσης εκπαιδευτικά μαθήματα (n)	OXI	OXI	NAI	NAI	NAI	NAI	OXI	OXI	NAI	NAI	NAI	NAI
Συμμετέχοντες στα εκπαιδευτικά μαθήματα (%)	2	2	20	18	6	5	0	0	6	7	3	3
	4,8	5,2	54,3	52,8	25,3	19,7	-	-	90,2	96,3	52,8	48,4

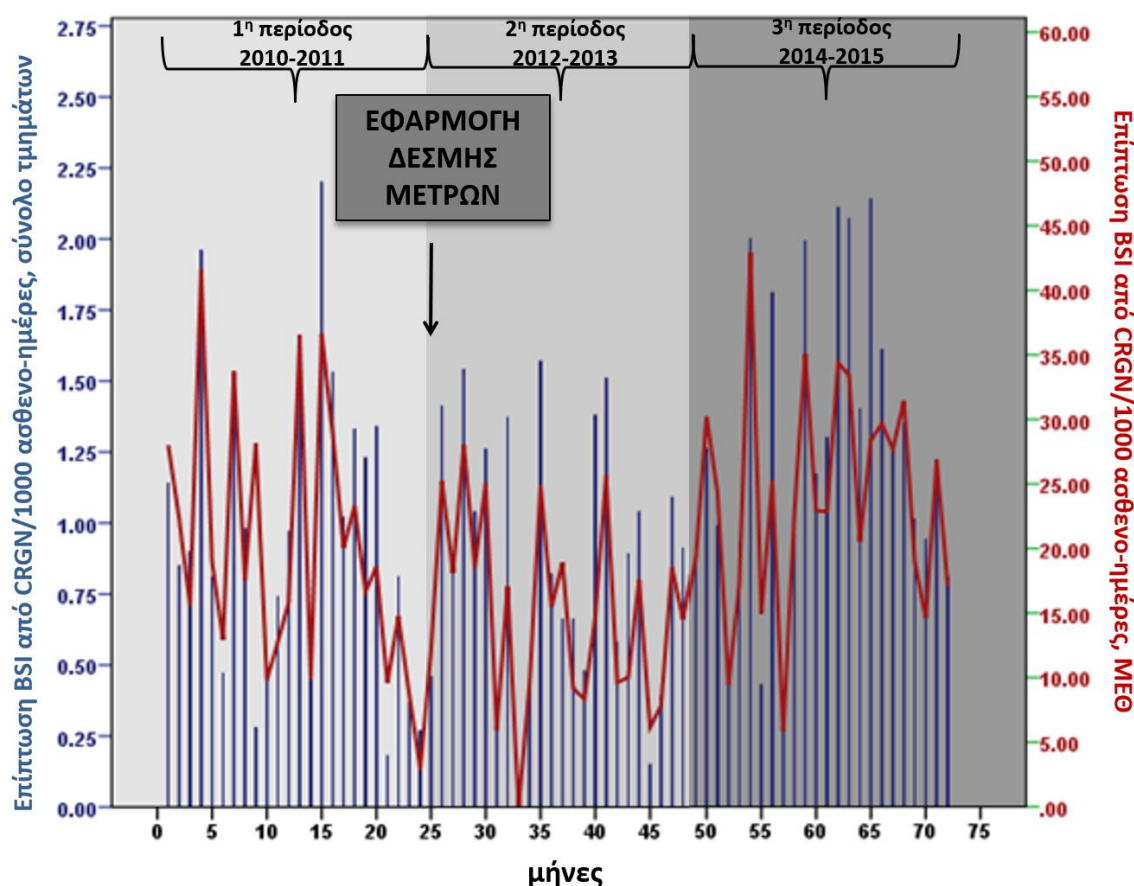
ΥΧ: Υγιεινή των Χεριών

#### 1.4 Επίπτωση

Η ετήσια επίπτωση για την περίοδο 2010-2015 ήταν 0,91 / 1,04 / 0,87 / 0,78 / 1,05 / 1,26 για το σύνολο των νοσηλευόμενων ασθενών και 21,03 / 19,63 / 17,32 / 14,45 / 22,85 / 25,02 ανά 1.000 ασθενο-ημέρες για τους νοσηλευόμενους ασθενείς στη ΜΕΘ (Γράφημα 2). Τα δεδομένα παρουσιάζονται για το σύνολο των νοσηλευόμενων ασθενών, αλλά η κύρια ανάλυση περιορίστηκε στη ΜΕΘ, όπου και καταγράφηκε η πλειονότητα των BSIs.

Τα αποτελέσματα της στατιστικής ανάλυσης της διακοπτόμενης χρονοσειράς για τη συχνότητα εμφάνισης BSIs στη ΜΕΘ παρουσιάζονται στον Πίνακα 5. Δεν διαπιστώθηκε σημαντική τάση για την πρώτη, πριν από την παρέμβαση, περίοδο (2010-2011), ούτε σημαντική μεταβολή της τάσης κατά την περίοδο παρέμβασης. Ωστόσο, η μεταβολή του επιπέδου άμεσα μετά την έναρξη της παρέμβασης φαίνεται να είναι οριακά σημαντική ( $p = 0.054$ ), το οποίο ενδεχομένως συνεπάγεται μια μικρή άμεση επίδραση των παρεμβάσεων της δέσμης μέτρων που οδήγησε σε βραχυπρόθεσμη μείωση της επίπτωσης των BSIs από CRGN.

**Γράφημα 2. Συνολική επίπτωση βακτηριακών (BSIs) από CRGN βακτηρίδια ανά 1000 ασθενο-ημέρες**



**Πίνακας 5. Τμηματοποιημένο μοντέλο χρονοσειράς ARIMA - Segmented time-series ARIMA model (full and most parsimonious) για την επίπτωση BSIs στη ΜΕΘ**

	Εκτίμηση συντελεστή (Estimate coefficient)	Τυπικό Σφάλμα	t-Statistic	$p$
<b>a. Πλήρες μοντέλο - Full model</b>				
Σταθερά βάσης - Baseline intercept ( $\beta_0$ )	22,030	3,063	7,193	<0,0001
AR1	-0,203	0,150	-1,353	0,183
Τάση βάσης - Baseline trend ( $\beta_1$ )	-0,199	0,215	-0,924	0,361
Μεταβολή επιπέδου μετά την έναρξη της παρέμβασης - Level change after start of intervention ( $\beta_2$ )	1,693	8,511	0,199	0,843
Μεταβολή τάσης μετά την έναρξη της παρέμβασης - Trend change after start of intervention (η μεταβολή της παρέμβασης στην κλίση - the intervention change in slope) ( $\beta_3$ )	-0,032	0,301	-0,107	0,915
<b>b. Πιο φειδωλό μοντέλο - Most parsimonious model</b>				
Σταθερά βάσης - Baseline intercept ( $\beta_0$ )	19,548	1,513	12,919	<0,0001

AR1	-0,164	0,147	-1,118	0,270
Μεταβολή επιπέδου μετά την έναρξη της παρέμβασης - Level change after start of intervention ( $\beta_2$ )	-4,253	2,146	-1,982	<b>0,054</b>

### 1.5 Πιθανοί παράγοντες που σχετίζονται με την επίπτωση

Από τους εξετασθέντες παράγοντες που ενδεχομένως επηρέασαν την επίπτωση των βακτηριαμιών κατά την χρονική περίοδο της μελέτης 2010-2015 (Πίνακας 6), δεν προκύπτουν σημαντικές αλλαγές ανά έτος στα δεδομένα της νοσηλευτικής κίνησης των ασθενών, όπως ο αριθμός εισαγωγών, ο αριθμός των χειρουργικών επεμβάσεων και η μέση διάρκεια νοσηλείας. Επίσης δεν προκύπτουν σημαντικές αλλαγές όσον αφορά τη σοβαρότητα της υποκείμενης νόσου των ασθενών της ΜΕΘ, σύμφωνα με τον δείκτη McCabe. Ο δείκτης McCabe καταγράφηκε για τους ασθενείς της ΜΕΘ οι οποίοι αποτελούσαν την πλειονότητα του δείγματος (83,6%).

Ωστόσο, κατά την περίοδο παρέμβασης/παρακολούθησης, οι ελλείψεις – περιορισμοί σε ανθρώπινο δυναμικό είχαν ως αποτέλεσμα τη μειωμένη αναλογία νοσηλευτών / κλινών και τη δυσλειτουργία της ομάδας δράσης. Επιπλέον, καταγράφηκε αυξημένος αριθμός γραπτών αναφορών από τα κλινικά τμήματα σχετικά με ελλείψεις ή καθυστερήσεις προμήθειας βασικών για τον έλεγχο των λοιμώξεων υγειονομικών και αναλώσιμων υλικών, όπως ΜΑΠ (γάντια, ρόμπες, μάσκες), γάζες, απολυμαντικά σκευάσματα κλ.π, καθώς και προμήθειας ακατάλληλων υλικών, ειδικά το 2014-2015. Ο αυξημένος αριθμός αιμοκαλλιιεργειών που παρατηρήθηκε κατά τα έτη 2014-2015 αντικατοπτρίζει τον αυξημένο αριθμό ασθενών με υποψία βακτηριαμίας, καθώς η πολιτική λήψης αιμοκαλλιιεργειών επί παρουσία κλινικής εικόνας λοίμωξης δεν άλλαξε κατά τη διάρκεια της μελέτης.



## Πίνακας 6. Πιθανοί παράγοντες και δεδομένα νοσηλευτικής κίνησης που συμβάλλουν στην επίπτωση των βακτηριαμιών (BSIs) από CRGN

	Σύνολο του Νοσοκομείου						ΜΕΘ					
	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2010	2011	2012	2013	2014	2015
Επίπτωση BSI/1000 ασθενο-ημέρες	0,91	1,04	0,87	0,78	1,05	1,26	21,03	19,63	17,32	14,45	22,85	25,02
Εισαγωγές (n)	19,645	20,292	19,638	19,719	19,126	18,820	173	185	167	179	204	189
ΜΔΝ	3,92	4,10	3,91	3,89	4,19	4,13	16,37	24,06	20,61	19,10	16,20	17,92
Χειρουργικές επεμβάσεις (n)	8282	8789	8542	8446	8197	8073	-	-	-	-	-	-
Δείκτης McCabe (%)*	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NF/45,1 UF/35,8 RF/19,1	NF/45,8 UF/34,9 RF/19,3	NF/41,7 UF/34,8 RF/23,5	NF/41,9 UF/35,9 RF/22,2	NF/43,3 UF/33,8 RF/22,9	NF/43,2 UF/33,4 RF/23,4
Αιμοκαλλιέργειες (n)	2297	2275	2243	2266	2463	2520	211	226	208	201	241	281
Αναφορές για ελλείψεις υλικών (n)	0	0	0	7	8	10	0	0	0	3	5	5
Μέλη Ομάδας Δράσης IPC (n)	1	1	2	3	1	1	1	1	2	3	1	1
Αναλογία νοσηλευτών/κλινιών**	-	-	-	-	-	-	2,6	2,5	2,4	2,3	2,2	2,2

ΜΔΝ: Μέση Διάρκεια νοσηλείας, NA: not available - μη διαθέσιμο, NF: non-fatal - μη-θανατηφόρος, UF: ultimate fatal - τελικά θανατηφόρος (1-5 έτη), RF: rapid fatal - ταχεία θανατηφόρος (< 1 year)

\*Ο δείκτης McCabe αξιολογήθηκε στην εισαγωγή των ασθενών

\*\*Δεδομένης της ποικιλίας του αριθμού κλινών και ασθενών καθώς και των υπηρεσιών των διαφόρων τμημάτων του παθολογικού και χειρουργικού τομέα, είναι αδύνατο να υπολογιστεί μια κοινή αναλογία νοσηλευτών/κλινιών που να αντιπροσωπεύει όλα τα τμήματα

Οι παράγοντες που σχετίστηκαν σημαντικά με την επίπτωση BSIs από CRGN στη ΜΕΘ παρουσιάζονται στον Πίνακα 7. Παρατηρήθηκε αρνητική συσχέτιση μεταξύ της επίπτωσης και i) του ποσοστού των ΕΥ που συμμετείχαν στα εκπαιδευτικά μαθήματα, ii) της αναλογίας νοσηλευτών ανά κλίνη και iii) του ποσοστού συμμόρφωσης με την ΥΧ. Επιπλέον, παρατηρήθηκε θετική συσχέτιση μεταξύ της επίπτωσης και των γραπτών αναφορών σχετικά με ελλείψεις υγειονομικού υλικού.

## Πίνακας 7. Συσχέτιση Pearson (r) μεταξύ της επίπτωσης βακτηριαμιών (BSIs) από CRGN και όλων των εξεταζόμενων παραγόντων στη ΜΕΘ

Εξεταζόμενοι Παράγοντες	Συσχέτιση r Pearson	P
Εκπαιδευτικά μαθήματα* (n)	-0,658	<0.0001
Συμμετέχοντες στα εκπαιδευτικά μαθήματα (%)	-0,657	<0.0001
Αναφορές για ελλείψεις υλικών (n)	0,527	<0.0001
Αναλογία νοσηλευτών/κλινιών	-0,544	<0.0001
Ορθική φορεία (n)	-0,091	0,540
Συμμόρφωση στην ΥΧ (%)	-0,884	<0.0001
Εισαγωγές (n)	0,023	0,877
ΜΔΝ	0,071	0,633
Αιμοκαλλιέργειες (n)	0,896	<0.0001
Δείκτης McCabe μη θανατηφόρος (NF)	-0,029	0,845
Δείκτης McCabe τελικά θανατηφόρος (UF)	-0,138	0,348
Δείκτης McCabe ταχεία θανατηφόρος (RF)	0,215	0,142

ΥΧ: Υγιεινή των Χεριών, ΜΔΝ: μέση διάρκεια νοσηλείας

\*Συμπληρωματικό

Τα αποτελέσματα του μεικτού μοντέλου (mixed effects model) που χρησιμοποιήθηκε για την περίοδο παρέμβασης/παρακολούθησης (2012-2015) παρουσιάζονται στον Πίνακα 8. Όπως προκύπτει από τα αποτελέσματα, το ποσοστό συμμόρφωσης στην ΥΧ και το ποσοστό των ΕΥ που συμμετείχαν στα εκπαιδευτικά μαθήματα φαίνεται να είναι οι σημαντικότεροι παράγοντες για την παρατηρούμενη αύξηση της επίπτωσης βακτηριαμιών από CRGN στη ΜΕΘ.

**Πίνακας 8. Γραμμικό μοντέλο μικτών επιδράσεων (full and most parsimonious) για την επίδραση των εξεταζόμενων παραγόντων στην επίπτωση των βακτηριαμιών (BSIs) στη ΜΕΘ.**

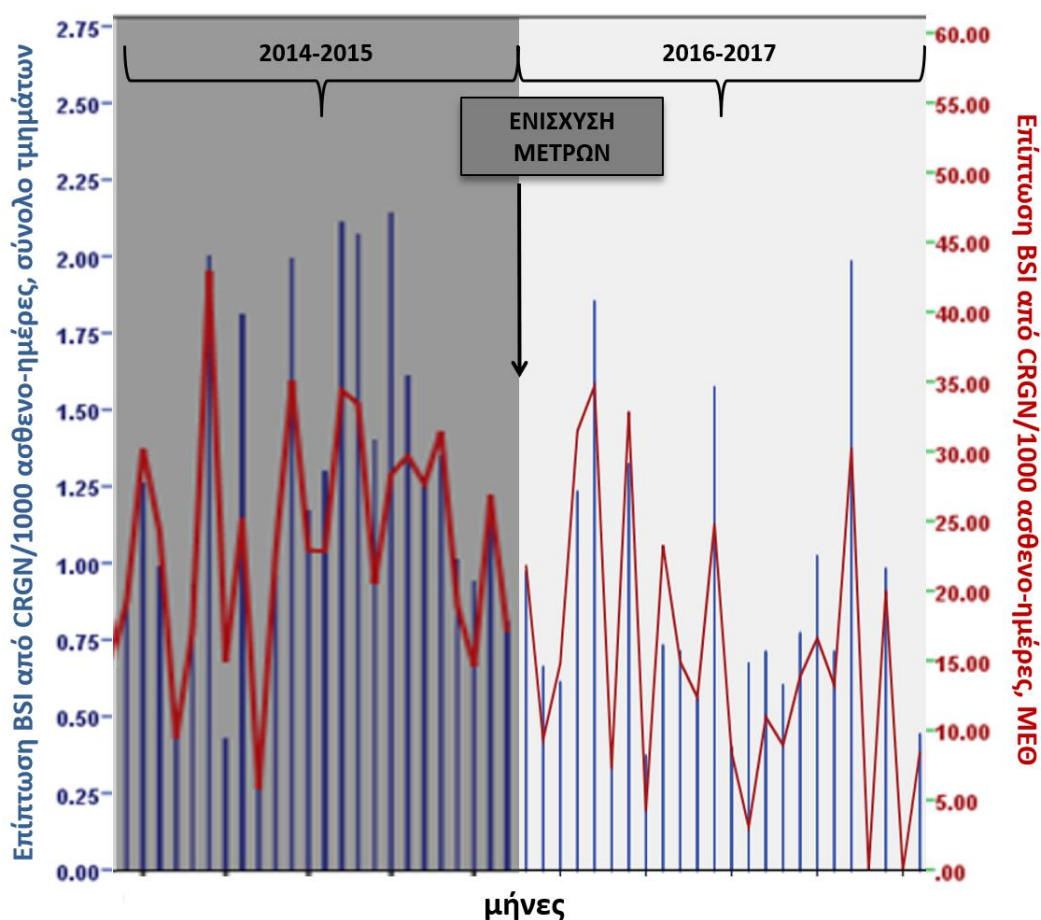
Σταθεροί Παράγοντες	Εκτίμηση συντελεστή (Estimate coefficient)	95% διάστημα εμπιστοσύνης (confidence interval)		p
		Κατώτατο όριο (Lower bound)	Ανώτατο όριο (Upper bound)	
<b>a. Πλήρες μοντέλο (Full model)</b>				
Σταθερά (Intercept)	27,690	-15,147	70,528	0,199
Αναφορές για ελλείψεις υλικών = 0	-0,698	-3,920	2,524	0,664
Αναφορές για ελλείψεις υλικών = 1	*	*	*	*
Προσωπικό που συμμετείχε σε εκπαιδευτικά μαθήματα (%)	-26,947	-44,599	-9,296	<b>0,004</b>
Αναλογία νοσηλευτών/κλινών	6,755	-13,301	26,811	0,501
Συμμόρφωση με την ΥΧ (%)	-51,405	-65,418	-37,391	<b>&lt;0.0001</b>
<b>b. Πιο φειδωλό μοντέλο (Most parsimonious model)</b>				
Σταθερά (Intercept)	42,110	38,161	46,058	<b>&lt;0.0001</b>
Προσωπικό που συμμετείχε σε εκπαιδευτικά μαθήματα (%)	-26,778	-44,112	-9,444	<b>0,003</b>
Συμμόρφωση με την ΥΧ (%)	-50,305	-60,569	-40,041	<b>&lt;0.0001</b>

ΥΧ: Υγιεινή των Χεριών

### 1.6 Αποτελέσματα ενίσχυσης των μέτρων ελέγχου

Η ενίσχυση της δέσμης μέτρων ελέγχου και πρόληψης ΝΛ με την προσθήκη μίας επιπλέον ΝΕΛ και την έναρξη προγράμματος ορθολογικής χρήσης αντιβιοτικών (antibiotic stewardship -AMS- program) από τον Ιανουάριο του 2016 φαίνεται να επίδρασε θετικά στη μείωση της επίπτωσης των βακτηριαμιών από CRGN. Η ετήσια επίπτωση βακτηριαμιών ανά 1000 ασθενοημέρες μειώθηκε από 1,05 / 1,26 τα έτη 2014 - 2015 σε 0,93 / 0,66 τα έτη 2016 - 2017 ( $p=0.0007$ ) για το σύνολο των ασθενών, και από 22,85 / 25,02 τα έτη 2014/2015 σε 19,59 / 11,77 τα έτη 2016 - 2017 ( $p = 0.0003$ ) αντίστοιχα, για τους ασθενείς της ΜΕΘ (Γράφημα 3).

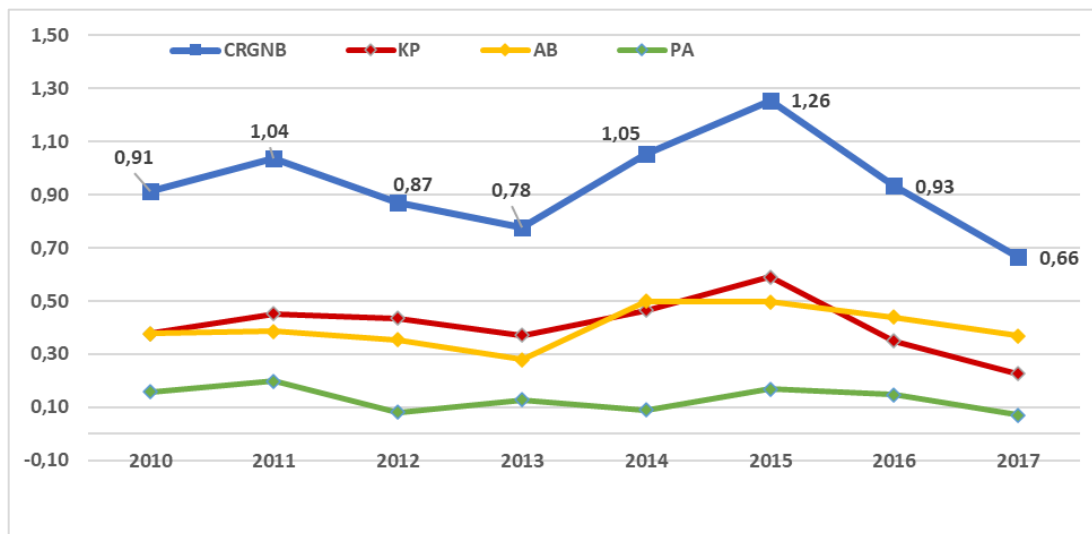
Γράφημα 3. Επίπτωση βακτηριαιμιών (BSIs) από CRGN (2014-2017)



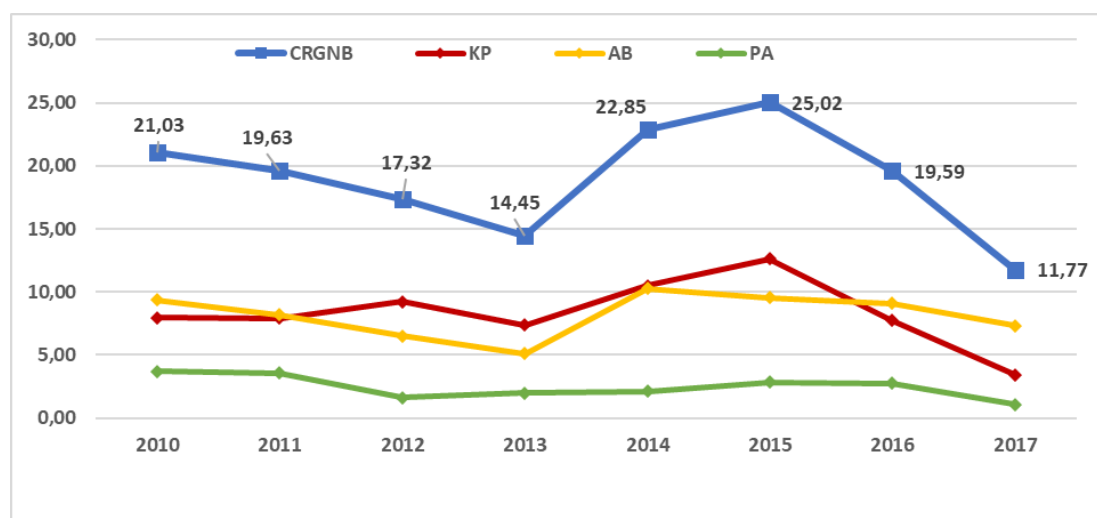
Η ετήσια επίπτωση καθ' όλη τη διάρκεια της μελέτης για το σύνολο των CRGN βακτηριδίων και για το καθ' ένα χωριστά (Carbapenem-Resistant *Klebsiella pneumoniae*, (CRKP), Carbapenem-Resistant *Acinetobacter baumannii*, (CRAB) και Carbapenem-Resistant *Pseudomonas aeruginosa*, (CRPA)) παρουσιάζεται στο Γράφημα 4 για το σύνολο των τμημάτων του νοσοκομείου και στο Γράφημα 5 για τη ΜΕΘ.

Οι BSIs από CRKP φαίνεται να υπερτερούν ή να παρουσιάζουν αντίστοιχη επίπτωση με τις BSIs από CRAB στη μεγαλύτερη διάρκεια της μελέτης, εκτός των ετών 2016-2017 όπου η πλειονότητα BSIs καταγράφεται από CRAB. Οι BSIs από CRPA παραμένουν σε χαμηλά επίπεδα σε όλη τη διάρκεια της μελέτης.

**Γράφημα 4. Ετήσια επίπτωση βακτηριαμιών (BSIs) από CRGN ανά 1000 ασθενο-ημέρες, στο σύνολο των τμημάτων**



**Γράφημα 5. Ετήσια επίπτωση βακτηριαμιών (BSIs) από CRGN ανά 1000 ασθενο-ημέρες, στη ΜΕΘ**



## 2. 2ο στάδιο μελέτης

### 2.1 Βασικά Χαρακτηριστικά ασθενών με – χωρίς CRGN BSIs

Η μελέτη περιλαμβάνει 419 ασθενείς εκ των οποίων το 67,5% ήταν άνδρες. Η διάμεση ηλικία είναι τα 60 έτη. Από το σύνολο των ασθενών, 142 ασθενείς εμφάνισαν BSIs από CRGN βακτηρίδια (33,9%), οι οποίοι και ταξινομήθηκαν ως ασθενείς-cases και 277 δεν

εμφάνισαν BSIs (66,1%) και ταξινομήθηκαν ως μάρτυρες-controls. Όλοι οι ασθενείς της ΜΕΘ είχαν Κεντρικό Φλεβικό Καθετήρα (ΚΦΚ), ουροκαθετήρα και βρίσκονταν σε παρατεταμένη μηχανική υποστήριξη της αναπνοής. Από τους 142 ασθενείς με BSIs από CRGN, το 26,1% προκλήθηκαν από CRKP, το 35,2% από CRAB, το 8,4% από CRPA, το 25,3% από CRKP+CRAB, το 0,7% από CRKP+CRAB+CRPA, το 1,4% από CRKP+CRPA και το 2,8% από CRAB+CRPA. Η μοριακή τυποποίηση για τον έλεγχο της γενετικής συγγένειας σε επιλεγμένα αντιπροσωπευτικά στελέχη έδειξε ότι τα στελέχη CRKP ανήκαν σε τουλάχιστον 4 ST τύπους, τα στελέχη CRAB ήταν κλωνικά, ενώ τα στελέχη CRPA ανήκαν σε διάφορους μη-σχετιζόμενους κλώνους.

Η μέση διάρκεια από την εισαγωγή στη ΜΕΘ μέχρι την εμφάνιση βακτηριαιμίας ήταν 14,0 ημέρες. Η μέση διάρκεια από την εμφάνιση βακτηριαιμίας έως την ημερομηνία θανάτου (για τους ασθενείς που τελικά απεβίωσαν) ήταν 15,4 ημέρες.

Ο μη παραμετρικό έλεγχος Mann-Whitney για 2 ανεξάρτητα δείγματα (Mann-Whitney test for two Independent Samples) έδειξε στατιστικά σημαντική διαφορά στη διάρκεια νοσηλείας (LOS) και στα κόστη μεταξύ των ασθενών με και χωρίς βακτηριαιμία από CRGN παθογόνα (cases/controls). Η μέση διάρκεια νοσηλείας ήταν μεγαλύτερη κατά 18 ημέρες ( $p < 0.001$ ) και το μέσο συνολικό κόστος υψηλότερο κατά 11.849,8 € ( $p < 0.001$ ) τους ασθενείς που εμφάνισαν βακτηριαιμία. Αναλυτικότερα, όσον αφορά στο κόστος, εμφανίζεται πάνω από διπλάσιο τόσο το υγειονομικό όσο και το φαρμακευτικό (15,09€ έναντι 7,53€ και 205,43€ έναντι 102,29€ αντίστοιχα), αλλά και το λειτουργικό κόστος (13.350€ έναντι 6.600€). Η θνητότητα ήταν επίσης σημαντικά υψηλότερη για τους ασθενείς με βακτηριαιμία (49.3% έναντι 25.6%,  $p < 0.001$ ) (Πίνακας 9).

**Πίνακας 9. Βασικά χαρακτηριστικά μεταξύ ασθενών με και χωρίς βακτηριαιμία (BSIs) από CRGN βακτηρίδια (n=419).**

	Ασθενείς με CRGN BSIs (n=142) <sup>a</sup>	Ασθενείς χωρίς CRGN BSIs (n=277) <sup>a</sup>	p <sup>b</sup>
<b>Ηλικία</b>	62.00 ± 21.00	58.00 ± 30.00	0.026
<b>Φύλο</b>			
Άνδρας	98 (69.01%)	185 (66.79%)	0.645
<b>Θάνατος</b>			
Ναι	70 (49.29%)	71 (25.63%)	<0.001
<b>Σοβαρότητα υποκείμενης νόσου</b> (McCabe classification)			
Ταχεία θανατηφόρος	24 (16.90%)	41 (14.80%)	0.030
Τελικά θανατηφόρος	52 (36.62%)	71 (25.63%)	
Μη θανατηφόρος	66 (46.48%)	165 (59.56%)	
<b>Ειδικότητες</b>			
Χειρουργική	75 (52.82%)	162 (58.48%)	0.268
Παθολογική	67 (47.18%)	115 (41.52%)	
<b>ΜΑΝ</b>	30,00 ± 30,00	12,00 ± 13,00	<0.001
<b>Νοσοκομειακά κόστη</b>			
Υγειονομικό κόστος/ημέρα	15,09 ± 29,50	7,53 ± 14,61	<0.001
Φαρμακευτικό κόστος/ημέρα	205,43 ± 213,78	102,29 ± 80,04	<0.001
Λειτουργικό κόστος	13.350,00 ± 10.500,00	6.600,00 ± 5.600,00	<0.001
Συνολικό κόστος	20.359,06 ± 16.339,74	8.509,30 ± 8.317,02	<0.001

<sup>a</sup> Μέση τιμή ± Σταθερή απόκλιση ή n (%).

<sup>b</sup> Ο Έλεγχος Ανεξαρτησίας  $\chi^2$  χρησιμοποιήθηκε για το φύλλο, το θάνατο, το δείκτη McCabe και τις Ειδικότητες. Ο μη παραμετρικός έλεγχος Mann-Whitney για 2 ανεξάρτητα δείγματα χρησιμοποιήθηκε για την ηλικία, τη διάρκεια νοσηλείας και τα νοσοκομειακά κόστη.

Σημειώνεται ότι όταν η ανάλυση εφαρμόστηκε χωριστά για κάθε ένα από τα τρία Gram αρνητικά παθογόνα, δεν παρατηρήθηκε σημαντική διαφοροποίηση στο κόστος, τη διάρκεια νοσηλείας και τα ποσοστά θνησιμότητας μεταξύ των βακτηριαιμιών των τριών υπό διερεύνηση παθογόνων.

## 2.2 Θνητότητα, Διάρκεια Νοσηλείας και Κόστος

Σύμφωνα με το μοντέλο λογιστικής παλινδρόμησης, ο σχετικός κίνδυνος νοσοκομειακής θνητότητας ήταν 2,9 φορές μεγαλύτερος για τους ασθενείς με BSIs ( $p < 0,001$ ), λαμβάνοντας υπόψη κι άλλους πιθανούς παράγοντες όπως την ηλικία, το φύλο, το δείκτη McCabe και τις ειδικότητες (το είδος των περιστατικών που προκύπτει από την κύρια αιτία - διάγνωση της εισαγωγής τους στη ΜΕΘ, Χειρουργική – Παθολογική).

Αντίστοιχα, από την ανάλυση γραμμικής παλινδρόμησης, παρατηρήθηκε σημαντική παράταση της διάρκειας νοσηλείας ( $p < 0,001$ ) και σημαντική αύξηση του υγειονομικού, φαρμακευτικού, λειτουργικού και συνολικού νοσοκομειακού κόστους ( $p < 0,001$ ) για τους ασθενείς με BSIs (Πίνακας 10).

**Πίνακας 10. Μοντέλα παλινδρόμησης για τη συσχέτιση μεταξύ θνητότητας, Μέσης Διάρκειας Νοσηλείας (ΜΔΝ) και συνολικού κόστους και άλλων εξεταζόμενων παραγόντων.**

Εξεταζόμενοι Παράγοντες	ΘΝΗΤΟΤΗΤΑ		ΜΔΝ		ΣΥΝΟΛΙΚΟ ΚΟΣΤΟΣ	
	OR (95% CI)	<i>p</i>	Coef. (95% CI)	<i>p</i>	Coef. (95% CI)	<i>P</i>
CRGN BSIs	2.93 (1.78, 4.82)	<0.001	0.77 (0.63, 0.92)	<0.001	0.84 (0.71, 0.97)	<0.001
Ηλικιακή Ομάδα (15-34)	*		*		*	
Ηλικιακή Ομάδα (35-54)	1.17 (0.48, 2.81)	0.729	-0.25 (-.48, -.01)	0.040	-.20 (-.41, 0.01)	0.058
Ηλικιακή Ομάδα (55-74)	1.17 (0.50, 2.74)	0.711	-0.24 (-.47, -.02)	0.036	-.23 (-.43, -.03)	0.023
Ηλικιακή Ομάδα (75+)	3.54 (1.42, 8.88)	0.007	-0.28 (-.54, -.02)	0.038	-.27 (-.50, -.04)	0.021
Φύλλο (Γυναίκα)	*	*	*		*	
Φύλλο (Ανδρας)	0.84 (0.50, 1.40)	0.494	0.11 (-.04, 0.26)	0.138	0.07 (-.06, 0.20)	0.303
McCabe (NF)	*	*	*		*	
McCabe (UF)	3.28 (1.90, 5.68)	<0.001	-0.06 (-.23, 0.10)	0.450	-.01 (-.16, 0.14)	0.886
McCabe (RF)	13.71 (6.86, 27.40)	<0.001	-0.29 (-.49, -.09)	0.005	-.15 (-.32, 0.03)	0.10
Ειδικότητα (Παθολογική)	*	*	*		*	
Ειδικότητα (Χειρουργική)	0.81 (0.49, 1.33)	0.407	0.17 (0.02, 0.31)	0.023	0.15 (0.03, 0.28)	0.016
Constant	0.12	<0.001	2.68 (2.42, 2.94)	<0.001	9.18 (8.95, 9.41)	<0.001

OR, odds ratio: λόγος του πηλίκου συμπληρωματικών πιθανοτήτων για τα λογιστικά μοντέλα, Coef, regression coefficient: συντελεστής παλινδρόμησης για τα γραμμικά μοντέλα, 95% CI, confidence interval: 95% διάστημα εμπιστοσύνης

### 2.2.1 Παράγοντες κινδύνου για τη θνητότητα

Εκτός από την εμφάνιση BSIs από CRGN, ο κίνδυνος θνητότητας φαίνεται να επηρεάζεται σημαντικά και από την ηλικιακή ομάδα και τον Δείκτη McCabe ενώ δεν φαίνεται να επηρεάζεται από το φύλο των ασθενών και την ειδικότητα των περιστατικών. Συγκεκριμένα, οι ασθενείς της ηλικιακής ομάδας 70+ έχουν 3,54 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο θνητότητας ( $p=0,007$ ). Επίσης, οι ασθενείς με Δείκτη McCabe UF (τελικά θανατηφόρο) έχουν 3,28 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο ( $p < 0,001$ ) και οι ασθενείς με Δείκτη McCabe RF (ταχεία θανατηφόρο) έχουν 13,71 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο ( $p < 0,001$ ) σε σύγκριση με τους ασθενείς με Δείκτη McCabe NF (μη θανατηφόρο).

### 2.2.2 Παράγοντες που επηρεάζουν τη διάρκεια νοσηλείας

Η διάρκεια νοσηλείας, πέραν της εμφάνισης CRGN BSIs φαίνεται ότι επηρεάζεται και από τον Δείκτη McCabe RF (ταχεία θανατηφόρο) ( $p=0,005$ ) με σημαντικά μικρότερη

διάρκεια ημερών νοσηλείας συγκριτικά σε σύγκριση με ασθενείς με McCabe NF (μη θανατηφόρο). Επιπλέον σημαντική παράταση ημερών νοσηλείας εμφανίζουν οι ασθενείς των χειρουργικών ειδικοτήτων σε σύγκριση με τους ασθενείς των παθολογικών ( $p=0,023$ )

### **2.2.3 Παράγοντες που επηρεάζουν το κόστος νοσηλείας**

Το συνολικό νοσοκομειακό κόστος (υγειονομικό, φαρμακευτικό, λειτουργικό) ανά ημέρα νοσηλείας φαίνεται να αυξάνεται σημαντικά, εκτός από τους ασθενείς με CRGN BSIs, και στους ασθενείς των χειρουργικών ειδικοτήτων ( $p=0,016$ ).



## ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η AMR θεωρείται μία από τις μεγαλύτερες απειλές για τη δημόσια υγεία παγκοσμίως με σοβαρές οικονομικές και κλινικές επιπτώσεις σε ατομικό, κοινωνικό και εθνικό επίπεδο (WHO, 2015; European Commission, 2017a). Ωστόσο, η πολυπλοκότητα των παθογόνων μικροοργανισμών σε συνδυασμό με τη συνεχώς μεταβαλλόμενη επιδημιολογία της αντοχής στις διάφορες υγειονομικές δομές περιορίζουν σημαντικά την δυνατότητα των αρμόδιων φορέων να εκτιμήσουν ορθά την αποτελεσματικότητα των προγραμμάτων πρόληψης ΝΛ (Septimus E *et al*, 2014; Yokoe DS *et al*, 2014). Σχετική μελέτη αναφέρει ότι μεταξύ των Ευρωπαϊκών χωρών παρατηρείται μεγάλη ετερογένεια όσον αφορά τόσο την εφαρμογή μέτρων IPC για τη μείωση της εξάπλωσης των Gram-αρνητικών πολυανθεκτικών παθογόνων όσο και τη συμμόρφωση με τα μέτρα αυτά (Tacconelli E *et al*, 2019). Οι στρατηγικές εφαρμογής παρεμβάσεων για τον έλεγχο και την πρόληψη των ΝΛ θα πρέπει να λαμβάνουν υπόψη τις πολιτισμικές, εκπαιδευτικές και κοινωνικοοικονομικές διαφορές καθώς και τις οικονομικές δυνατότητες της κάθε χώρας (Gysin DV *et al*, 2018; Tacconelli E *et al*, 2019; Cassini A *et al*, 2019).

Οι διαθέσιμες κατευθυντήριες οδηγίες δεν μπορούν πάντα να καλύψουν όλες τις διαφορετικές καταστάσεις που προκύπτουν κατά τη διάρκεια της φροντίδας υγείας. Ωστόσο, υπάρχουν πολλές τοπικές και ατομικές πρωτοβουλίες ανάπτυξης παρεμβάσεων που μπορούν να δώσουν λύσεις και να καλύψουν αυτό το κενό (Gesser-Edelsburg A *et al*, 2018; Tacconelli E *et al*, 2019).

Τα CRGN παθογόνα αποτελούν κυρίαρχα παθογόνα στα ελληνικά νοσοκομεία και ειδικότερα στις ΜΕΘ ενώ τα ποικίλα είδη καρβαπενεμασών που εντοπίζονται περιπλέκουν ακόμα περισσότερο τον περιορισμό τους (Kritsotakis *et al* 2017; ECDC, 2020). Στη χώρα μας, τα ιδιαίτερα αυξημένα ποσοστά μικροβιακής αντοχής και ΝΛ καθιστούν ακόμα πιο επιτακτική την ανάγκη υιοθέτησης και αυστηρής εφαρμογής πολύπλευρων προγραμμάτων πρόληψης με την εφαρμογή δεσμών μέτρων προσαρμοσμένων στις εξατομικευμένες ανάγκες κάθε υγειονομικού οργανισμού (Medioli F *et al*, 2022).

Στην παρούσα μελέτη, στα πλαίσια περιορισμού των ΝΛ από GRGN, εφαρμόστηκε μια δέσμη μέτρων τον Ιανουάριο του 2012, που φαίνεται να οδήγησε σε βραχυπρόθεσμη

οριακά σημαντική μείωση της επίπτωσης των BSIs ( $p = 0.054$ ). Αναφορικά με τις εθνικές τάσεις για τις CRGN BSIs, μια σταθερή αύξηση της μέσης επίπτωσης παρατηρήθηκε για κάθε έτος, ιδιαίτερα κατά την περίοδο 2012–2013 σε σύγκριση με το 2011, ενώ η πρώτη μείωση σημειώθηκε το 2014 (Kontopidou F, 2016). Τα δεδομένα αυτά έρχονται σε αντίθεση με τη μείωση της επίπτωσης των BSIs που παρατηρήθηκε στην παρούσα μελέτη κατά την περίοδο 2012–2013, επιβεβαιώνοντας την αποτελεσματικότητα των παρεμβάσεων IPC. Όσον αφορά σε θέματα εποχικότητας της εμφάνισης ΝΛ από CRGN στην παρούσα μελέτη, μετά από σχετικό έλεγχο, δεν προκύπτει σημαντική διαφορά. Αντίθετα, σχετική συστηματική ανασκόπηση των Kritsotakis EI and Groves-Kozhageldiyeva I (2020) αναφέρει ότι οι ΝΛ από CRAB εμφανίζουν παγκόσμια ένα εποχιακό μοτίβο με κορύφωση της συχνότητας εμφάνισης τους θερινούς μήνες και ύφεση τους χειμερινούς μήνες.

Πολλά επιτυχημένα παραδείγματα περιορισμού ΝΛ από CRGN με τη χρήση πολυεπίπεδων στρατηγικών και την εφαρμογή δέσμης μέτρων αναφέρονται στη βιβλιογραφία. Ωστόσο, η πλειονότητα των στρατηγικών αυτών αφορά κυρίως επιδημίες σε τοπικό επίπεδο κι όχι ενδημικές καταστάσεις (Li M *et al* 2019; Hussein K *et al*, 2017; Enfield KB *et al*, 2014; Viale P *et al*, 2015; Birgand G *et al*, 2016; Crivaro V *et al*, 2009; Meschiari M *et al*, 2021).

Τα κύρια συστατικά της δέσμης μέτρων που εφαρμόστηκε στη μελέτη ήταν η προώθηση και παρακολούθηση της συμμόρφωσης στην ΥΧ, η ενεργητική επιτήρηση των φορέων, η συν-νοσηλεία και προώθηση των προφυλάξεων επαφής, η εφαρμογή συστημάτων σήμανσης και η εκπαίδευση.

Η ΥΧ αποτελεί τον θεμέλιο λίθο όλων των προγραμμάτων IPC. Πληθώρα ερευνητικών μελετών αποδεικνύουν ότι η αυστηρή συμμόρφωση στην ΥΧ μπορεί να μειώσει σημαντικά τη διασπορά CRGN παθογόνων στο νοσοκομειακό περιβάλλον (Tacconelli *et al*, 2014; WHO, 2009c). Δεδομένου ότι η αξιολόγηση της ΥΧ και η ανατροφοδότηση φαίνεται να έχουν τα περισσότερα περιθώρια βελτίωσης (de Kraker MEA *et al*, 2022), στην παρούσα μελέτη δόθηκε ιδιαίτερη προτεραιότητα σε αυτά τα πεδία κατά τον σχεδιασμό και την εφαρμογή της δέσμης. Επιπλέον, η συμμετοχή των ίδιων των ασθενών και των επισκεπτών ως ενεργών συμμετεχόντων φαίνεται ότι μπορεί να παρακάμψει τα εμπόδια για την ορθή εφαρμογή της ΥΧ (Tacconelli E *et al*, 2019).

Οι Hussein K *et al* (2017), σε σχετική μελέτη που πραγματοποιήθηκε σε ενδημικό

περιβάλλον, αναφέρουν ότι η συν-νοσηλεία των ασθενών και ο έλεγχος ορθικής φορέας των επαφών και των ασθενών υψηλού κινδύνου δεν επαρκεί για τον έλεγχο της διασποράς των CRE. Απαιτείται αυξημένη συμμόρφωση με την ΥΧ, διαχωρισμός νοσηλευτικού προσωπικού και συστηματικός έλεγχος αποικισμού σε τμήματα υψηλού κινδύνου καθώς και περιορισμός χρήσης καρβαπενεμών.

Η εκπαίδευση κατατάσσεται ως η πιο σημαντική παρέμβαση για τη βελτίωση της συμμόρφωσης με τα μέτρα IPC στις χώρες της Βορειοδυτικής και Νότιας Ευρώπης (Tacconelli E *et al*, 2019) και αποτελεί βασική συνιστώσα των προγραμμάτων IPC σε ενδημικές και επιδημικές καταστάσεις (Tacconelli E *et al*, 2014; Zingg W *et al*, 2015; Wilson AP *et al*, 2016). Στους εκπαιδευόμενους θα πρέπει να περιλαμβάνεται όλο το εμπλεκόμενο προσωπικό στη φροντίδα υγείας των ασθενών (Tacconelli E *et al*, 2014). Στην παρούσα μελέτη προτεραιότητα στα εκπαιδευτικά μαθήματα δόθηκε στο ιατρονοσηλευτικό προσωπικό και το προσωπικό καθαριότητας λαμβάνοντας υπόψη ότι αυξημένος κίνδυνος διασποράς παθογόνων μικροοργανισμών σχετίζεται με την επαφή μεταξύ των ΕΥ και των ασθενών, το άμεσο άψυχο περιβάλλον τους και τον νοσοκομειακό εξοπλισμό (κυρίως αντικείμενα πολλαπλών χρήσεων) (Wolfensberger A *et al*, 2018). Σε σχετική έρευνα όπου οι ΕΥ κλήθηκαν να αναφέρουν τις τρεις κυριότερες προκλήσεις για την ελλιπή εφαρμογή των μέτρων IPC, το 60% των ερωτηθέντων ανέφερε την ελλιπή εκπαίδευση (Cadieux G *et al*, 2019).

Επιπλέον χρησιμοποιήθηκαν τεχνικές που στοχεύουν στην αλλαγή συμπεριφοράς (Tacconelli E *et al*, 2014; WHO, 2009b; Mah MW *et al* 2006] και ορίστηκαν άτομα που λειτούργησαν ως «πρωταθλητές – champions» (Sax H *et al*, 2007; Jackson C *et al*, 2014; Williams L *et al*, 2016; Edwards R *et al*, 2012; Riley MM, 2019) κι ως θετικά πρότυπα – υποκινητές για την εφαρμογή των βέλτιστων πρακτικών IPC (Gesser-Edelsburg A *et al*, 2018).

Ιδιαίτερα σημαντικό ρόλο στην παρούσα διατριβή φάνηκε να κατέχει η συμβολή της ομάδα δράσης IPC στην αποτελεσματική εφαρμογή της δέσμης μέτρων κατά την περίοδο 2012-2013, με τη μείωση των μελών της ομάδας που σημειώθηκε από το 2014 να οδηγεί σε αποδυνάμωση των εφαρμοζόμενων παρεμβάσεων. Συγκεκριμένα, η μείωση των εκπαιδευτικών μαθημάτων και των παρατηρούμενων ευκαιριών συμμόρφωσης στην ΥΧ κατά την περίοδο 2014-2015 ενδεχομένως να συνέβαλαν στη σημαντική μείωση της συμμόρφωσης με την ΥΧ.

Τα οφέλη της ύπαρξης εξειδικευμένου προσωπικού με πλήρη απασχόληση στον έλεγχο των λοιμώξεων έχουν αποδειχθεί και σε προηγούμενες μελέτες (Rodríguez-Baño J *et al*, 2015; Zingg W *et al*, 2015; Goto M *et al*, 2016). Σύμφωνα με σχετική ερευνητική μελέτη στη χώρα μας, ο μέσος όρος του προσωπικού που απασχολείται με δράσεις IPC στα ελληνικά νοσοκομεία ήταν 0,8 νοσηλευτές και 0,5 γιατροί ανά 250 κλίνες (Kritsotakis EI *et al*, 2018), παρότι το ισχύον θεσμικό πλαίσιο (ΦΕΚ 388/18/02/14) προβλέπει για τα Νοσοκομεία μέχρι 250 κλίνες την ύπαρξη τουλάχιστον ενός ΝΕΛ και για τα Νοσοκομεία με περισσότερες από 250 κλίνες τουλάχιστον δύο ΝΕΛ. Υπογραμμίζεται ότι στη χώρα μας οι ΝΕΛ αποτελούν τα μόνα πλήρους και αποκλειστικής απασχόλησης μέλη των Επιτροπών Νοσοκομειακών Λοιμώξεων (ΕΝΛ) κι έχουν καίριο ρόλο στην επιτήρηση, καταγραφή, αξιολόγηση των εφαρμοζόμενων παρεμβάσεων αλλά και στην εκπαίδευση. Αντίστοιχη μελέτη αναφέρει μείωση της επίπτωσης των CRE μετά από αύξηση της αναλογίας λοιμωξιολόγων σε 1,2/100 κλίνες και ΝΕΛ σε 1,5/100 κλίνες αντίστοιχα, καθώς και συστηματικό έλεγχο αποικισμού σε τμήματα υψηλού κινδύνου (Hussein K *et al*, 2017). Σε σχετική πανευρωπαϊκή μελέτη όπου διερευνήθηκαν οι λόγοι μειωμένης συμμόρφωσης καθώς και ο εντοπισμός περιοχών προς βελτίωση, η πλειοψηφία των ερωτηθέντων από την Ανατολική και Νότιο Ευρώπη, επέλεξαν την αύξηση του προσωπικού IPC ως τον πιο σημαντικό τομέα για βελτίωση. Αντίθετα, οι ερωτηθέντες του Βορειοδυτική Ευρώπη θεώρησαν πιο σημαντική την αύξηση του κλινικού προσωπικού (νοσηλευτών και γιατρών) (Tacconelli E *et al*, 2019).

Παρότι η εφαρμογή της δέσμης μέτρων της παρούσας μελέτης φαίνεται να οδήγησε σε μείωση της επίπτωσης των βακτηριαμιών κατά την περίοδο της παρέμβασης (2012-2013), σταδιακά παρατηρήθηκαν περιορισμοί σε ανθρώπινους και υλικούς πόρους και παράλληλα σημειώθηκε αύξηση της συχνότητας εμφάνισης των CRGN BSIs κατά την περίοδο παρέμβασης/παρακολούθησης (2014-2015). Αρκετοί ανεξάρτητοι παράγοντες συσχετίστηκαν σε βαθμό στατιστικά σημαντικό με την αναζωπύρωσή των CRGN BSIs. Μία σημαντική παράμετρος ήταν η θετική συσχέτιση μεταξύ της επίπτωσης CRGN BSIs στη ΜΕΘ και των αναφορών για ελλείψεις ή μη καταλληλότητα υγειονομικών υλικών, οι οποίες αυξήθηκαν κατά 61% το 2014-2015 σε σύγκριση με το 2012-2013. Οι ελλείψεις υγειονομικών υλικών έχει αποδειχθεί βιβλιογραφικά ότι συμβάλουν στη μειωμένη συμμόρφωση με τα μέτρα IPC και στην αύξηση του κινδύνου

εμφάνισης ΝΛ (Rachiotis G *et al*, 2014; Cimiotti JP *et al*, 2012). Κατά τη διάρκεια της οικονομικής κρίσης, τα νοσοκομεία αντιμετώπισαν περικοπές στους προϋπολογισμούς, με αποτέλεσμα σημαντικές ελλείψεις (OECD, 2015; Rachiotis G *et al*, 2014; Maresso A *et al*, 2015) ενώ η Ελλάδα γνώρισε τη μεγαλύτερη μείωση στον προϋπολογισμό για την υγειονομική περίθαλψη από οποιαδήποτε άλλη ευρωπαϊκή χώρα τα έτη 2008-2015 (Maresso A *et al*, 2015).

Οι πολιτικές λιτότητας έχουν συσχετιστεί με αρνητικά αποτελέσματα όσον αφορά τους δείκτες υγείας σε πολλές χώρες (van Gool K and Pearson MI, 2014; Simou E and Koutsogeorgou E, 2014), αν και υπάρχουν λίγα δεδομένα σχετικά με την επίδρασή τους στην εφαρμογή παρεμβάσεων για την πρόληψη των ΝΛ και στην επίπτωση των ΝΛ. Σχετική μελέτη αναφέρει ότι η αποδοτικότητα του συστήματος υγείας στην Ελλάδα επιδεινώθηκε σε συνδυασμό με τα μέτρα λιτότητας, με αποτέλεσμα την αύξηση της θνησιμότητας από διάφορες παθήσεις που χρήζουν ιατρικής παρέμβασης (Zilidis C *et al*, 2020). Φυσικό επακόλουθο της παγκόσμιας χρηματοπιστωτικής και οικονομικής κρίσης, ήταν ότι αντιστράφηκαν οι κατά κεφαλήν δαπάνες για την υγειονομική περίθαλψη στη χώρα μας, από 5,4% αύξηση για τα έτη 2003-2009 σε -5,0% μείωση για τα έτη 2009-2016 (Health at a Glance, 2017). Τα επόμενα χρόνια, μέχρι και το 2019, η μέση κατά κεφαλήν δαπάνη παρουσίασε και πάλι μικρή αύξηση, κατά μέσο όρο 2,7%, στις χώρες του ΟΟΣΑ. Ωστόσο σε κάποιες χώρες, μεταξύ των οποίων και η Ελλάδα, η μέση ετήσια αύξηση παρέμεινε κάτω του 1%. Τα ποσοστά αυτά αντιστράφηκαν και πάλι το 2020 με την έναρξη της πανδημίας του COVID 19 (OECD, 2021).

Παράλληλα με τις ελλείψεις, τα ελληνικά νοσοκομεία βίωσαν και σημαντικές μειώσεις σε νοσηλευτικό προσωπικό και προσωπικό καθαριότητας, γεγονός που μπορεί να οδήγησε σε συμβιβασμούς στις συνήθεις πρακτικές ελέγχου και πρόληψης των λοιμώξεων (Econoμου C *et al*, 2015) Στην παρούσα μελέτη, η αρνητική συσχέτιση μεταξύ της συχνότητας εμφάνισης BSIs στη ΜΕΘ και της αναλογίας νοσηλευτών/κλινών, του ποσοστού του προσωπικού που παρακολουθεί εκπαιδευτικά μαθήματα σχετικά με πρακτικές IPC και του ποσοστού συμμόρφωσης στην ΥΧ, αντανακλά τους περιορισμούς σε ανθρώπινο δυναμικό. Η αναλογία νοσηλευτών/κλινών κατά το 2014-2015 μειώθηκε σε 2,2 συγκριτικά με το 2,6 του 2010, ενώ η συνιστάμενη αναλογία για τις ΜΕΘ είναι 3-6 (Valentin A and Ferdinande P, 2011). Σημειώνεται ότι ο αριθμός νοσηλευτικού προσωπικού παρέμεινε χαμηλός καθ' όλη τη

διάρκεια της μελέτης ενώ στο νοσοκομείο υπηρετούσε μόνο μία NEΛ για τα έτη 2010-2015, αντανακλώντας τις γενικότερες ελλείψεις νοσηλευτών στην Ελλάδα (3,2/1000 άτομα πληθυσμού) συγκριτικά με το μέσο όρο των χωρών του ΟΟΣΑ (9/1000 άτομα πληθυσμού) (OECD, 2017a). Τα χαμηλά επίπεδα υγειονομικού προσωπικού και ο αυξημένος φόρτος εργασίας έχουν αναφερθεί ευρέως ως παράγοντες κινδύνου για τη διασπορά πολυανθεκτικών παθογόνων και την ανάπτυξη ΝΛ (Zingg W *et al*, 2015; Cimiotti JP *et al*, 2012). Μελέτες υποδεικνύουν ότι το μη μόνιμο προσωπικό και η αυξημένη αναλογία ασθενών/νοσηλευτών σχετίζεται με BSIs που συνδέονται με τη χρήση Κεντρικών Φλεβικών Καθετήρων (CLABSI) σε ΜΕΘ. Αντίθετα, η κατάλληλη αναλογία ασθενών/νοσηλευτών, ιδιαίτερα στις ΜΕΘ, είναι ζωτικής σημασίας για την πρόληψη των ΝΛ (Scheier T *et al*, 2021; Shang J *et al*, 2019; Al-Khawaja S *et al*, 2021). Η δέσμη μέτρων που εφαρμόστηκε στη μελέτη, ενισχύθηκε από τον Ιανουάριο του 2016 με μία επιπλέον NEΛ καθώς και την εφαρμογή συγκεκριμένου προγράμματος επιμελητείας των αντιβιοτικών (antimicrobial stewardship - AMS) (Chrysou K *et al*, 2018) με αποτέλεσμα σημαντική εκ νέου μείωση της επίπτωσης των BSIs από CRGN παθογόνα από 22,85 / 25,02 τα έτη 2014/2015 σε 19,59 / 11,77 τα έτη 2016 - 2017 ( $p = 0.0003$ ), για τους ασθενείς της ΜΕΘ και από 1,05 / 1,26 τα έτη 2014 - 2015 σε 0,93 / 0,66 τα έτη 2016 - 2017 ( $p=0.0007$ ) για το σύνολο των τμημάτων του νοσοκομείου. Αναφέρεται ότι μόνο στο 32% των Νοσοκομείων των Ευρωπαϊκών χωρών, η συμμετοχή σε εκπαιδευτικά προγράμματα AMS είναι υποχρεωτική κατά τη διάρκεια της μεταπτυχιακής εκπαίδευσης ειδικευόμενων κλινικής μικροβιολογίας και λοιμωξιολογίας. Επίσης, μόνο το 32% των χωρών έχει κατευθυντήριες οδηγίες και εθνικό σχέδιο δράσης για προγράμματα AMS, σε αντίθεση με το 61% για προγράμματα IPC. Η οργάνωση και η εκπαίδευση για AMS και IPC στην Ευρώπη είναι ετερογενής και οι εθνικές απαιτήσεις για δραστηριότητες συχνά λείπουν (Maraolo AE *et al*, 2019). Παρότι οι γνώσεις και οι αντιλήψεις σχετικά με τα αντιβιοτικά, τη χρήση τους και τη μικροβιακή αντοχή φαίνεται να είναι υψηλές μεταξύ των ΕΥ στις χώρες της ΕΕ/ΕΟΧ, υπάρχουν πολλοί τομείς που επιδέχονται βελτίωση κυρίως μέσω εκπαιδευτικών παρεμβάσεων (Ashiru-Oredope D *et al*, 2021).

Ο ΠΟΥ υποστηρίζει ότι τα εθνικά προγράμματα για την υγεία θα πρέπει να περιλαμβάνουν ένα συγκεκριμένο οικονομικό πλάνο για την υποστήριξη των νοσοκομείων όπου ενδημούν τα πολυανθεκτικά Gram αρνητικά παθογόνα, και να

παρέχονται οι κατάλληλοι πόροι για την εφαρμογή των προγραμμάτων ελέγχου και πρόληψης ΝΛ και για την επαρκή στελέχωση και εκπαίδευση. Επιπλέον, η εφαρμογή των μέτρων ελέγχου θα πρέπει να στηρίζεται από την εκάστοτε διοίκηση των νοσοκομείων. Η οργάνωση των προγραμμάτων αυτών θα πρέπει να καθορίζεται σε τοπικό και εθνικό επίπεδο από εξειδικευμένους επαγγελματίες και να τίθενται σαφείς στόχοι, λειτουργίες και καθορισμένο πεδίο αρμοδιοτήτων (WHO, 2009a).

Οι ΝΛ από πολυανθεκτικά παθογόνα (MDROs) έχουν σημαντικές οικονομικές και κλινικές επιπτώσεις. Σύμφωνα με τη δημοσίευση των Cassini A *et al* (2019), οι λοιμώξεις από CRGN αντιστοιχούσαν σε περίπου 8.636 αποδιδόμενους θανάτους ανά 100.000 κατοίκους σε χώρες της ΕΕ/ΕΟΧ το 2015 με τη μεγαλύτερη επιβάρυνση στην Ιταλία και την Ελλάδα. Οι λοιμώξεις αυτές δεν αποτελούν μόνο σημαντικό παράγοντα αύξησης της θνητότητας και νοσηρότητας αλλά επιφέρουν επιπλέον και σοβαρές οικονομικές δυσλειτουργίες στους νοσηλευόμενους ασθενείς και στα συστήμα υγειονομικής περίθαλψης (WHO, 2017a; Tacconelli E *et al*, 2014; Ng E *et al*, 2012; Sievert DM *et al*, 2013; Cantón R *et al*, 2021).

Στην παρούσα μελέτη αποδεικνύεται ότι οι CRGN BSIs αύξησαν σημαντικά το συνολικό νοσοκομειακό κόστος και τη διάρκεια νοσηλείας ενώ ο κίνδυνος νοσοκομειακής θνητότητας ήταν 2,9 φορές μεγαλύτερος για τους ασθενείς με CRGN BSIs συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου, επιβεβαιώνοντας προηγούμενα αποτελέσματα ανασκοπικών (Tansarli GS *et al*, 2013; Shorr AF, 2009) και ερευνητικών μελετών (Cai B, *et al*, 2017; Thaden JT *et al*, 2017; Mauldin PD *et al*, 2010; Lemos EV *et al*, 2014; The Brooklyn Antibiotic Resistance Task Force, 2002; Lee NY *et al*, 2007; Wilson SJ *et al*, 2004; Neidell MJ *et al*, 2012).

Συγκεκριμένα, σημειώθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές ανάμεσα σε ασθενείς με/χωρίς βακτηριαμία από CRGN παθογόνα, όσον αφορά το ποσοστό ολικής νοσοκομειακής θνητότητας (49,3% έναντι 25,6%), τη μέση διάρκεια νοσηλείας (30 έναντι 12 ημερών) και το συνολικό κόστος (20.359,06€ έναντι 8.509,30€). Λαμβάνοντας υπόψη τη σοβαρότητα της υποκείμενης νόσου των ασθενών και άλλους παράγοντες κινδύνου, τα ποσοστά θνητότητας, η διάρκεια νοσηλείας και το συνολικό κόστος ήταν σημαντικά υψηλότερα για τους ασθενείς με CRGN BSIs.

Σχετικές ερευνητικές μελέτες διαφοροποιούν το κόστος νοσηλείας ανάλογα με το είδος των ΝΛ (βακτηριαμίες, πνευμονίες, ουρολοιμώξεις, λοιμώξεις χειρουργικού

πεδίου (Mauldin PD *et al*, 2010; Schwaber MJ *et al*, 2006; Stone PW *et al*, 2002). Σύμφωνα με συστηματική ανασκόπηση των Stone PW *et al* (2002) οι βακτηριαμίες εμφανίζουν το υψηλότερο αποδιδόμενο κόστος ενώ οι ουρολοιμώξεις το χαμηλότερο. Αντίστοιχα, πληθώρα μελετών επιβεβαιώνει ότι οι BSIs από τα Gram-αρνητικά πολυανθεκτικά παθογόνα οδηγούν σε υψηλότερο κόστος και ότι το συνολικό κόστος και η διάρκεια νοσηλείας είναι συνήθως υψηλότερα στις ΜΕΘ συγκριτικά με τα νοσηλευτικά τμήματα (Shorr AF, 2009; Thaden JT *et al*, 2017; Giske CG *et al*, 2008; Stone PW *et al*, 2002). Στην παρούσα διατριβή μελετήθηκαν μόνο οι βακτηριαμίες καθώς αποτελούν τις συχνότερες ΝΛ των ασθενών της συγκεκριμένης ΜΕΘ.

Η πλειονότητα των σχετικών ερευνητικών μελετών συγκρίνει ασθενείς με λοιμώξεις από ανθεκτικά στις καρβαπενέμες στελέχη έναντι ευαίσθητων στις καρβαπενέμες στελαχών (Cai B *et al*, 2017; Neidell MJ *et al*, 2012; Evans HL *et al*, 2007). Στην παρούσα διατριβή δεν ήταν εφικτή αντίστοιχη σύγκριση λόγω του υψηλού ποσοστού αντοχής στις καρβαπενέμες των Gram-αρνητικών στελεχών στη χώρα μας (ECDC, 2020) και επομένως τον εξαιρετικά περιορισμένο αριθμό ομάδας ελέγχου με ΝΛ από ευαίσθητα στελέχη ώστε να προκύψουν συγκρίσιμα αποτελέσματα.

Συστηματική ανασκόπηση του Shorr AF (2009), καταγράφει τις αρνητικές επιπτώσεις των ΝΛ στην έκβαση των ασθενών, επισημαίνοντας ότι οι ΝΛ που προκαλούνται από πολυανθεκτικά παθογόνα, επιβαρύνουν ακόμα περισσότερο αυτές τις επιπτώσεις. Ειδικότερα, σχετικά με τις ΝΛ από CRGN νοσηλευόμενων σε ΜΕΘ ασθενών, αναφέρει σημαντική αύξηση της θνητότητας σε 11 από τις 21 μελέτες σε σύγκριση με ΝΛ από ευαίσθητα παθογόνα. Επιπλέον, αναφέρεται μεγαλύτερη διάρκεια νοσηλείας σε 10 από τις 13 μελέτες και μεγαλύτερο νοσοκομειακό κόστος και στις 8 μελέτες, οι οποίες διερεύνησαν τις συγκεκριμένες εκβάσεις. Αντίστοιχα είναι και τα ευρήματα της συστηματικής ανασκόπησης των Giske CG *et al* (2008) παρότι δεν αναφέρεται αποκλειστικά σε νοσηλευόμενους ασθενείς σε ΜΕΘ. Τα αποτελέσματα της παρούσας διατριβής φαίνεται να συμφωνούν με τα ανωτέρω ευρήματα.

Σχετική μελέτη που πραγματοποιήθηκε σε μονάδα μεταμόσχευσης της Ιταλίας έδειξε ότι η θνητότητα στο ένα έτος μετά τη μεταμόσχευση συμπαγούς οργάνου ήταν σημαντικά υψηλότερη σε ασθενείς με λοίμωξη από CRE ενώ μετά την εφαρμογή στοχευμένων παρεμβάσεων IPC σημειώθηκε σημαντική μείωση (Mularoni A *et al*, 2019). Σε διεθνή μελέτη επιπολασμού και έκβασης των ΝΛ σε ΜΕΘ (όπου το 62%



οφείλονταν σε Gram-αρνητικά παθογόνα), τα ποσοστά θνητότητας των ασθενών με ΝΛ ήταν περισσότερο από δύο φορές μεγαλύτερα συγκρινόμενα με τους ασθενείς χωρίς ΝΛ (25% έναντι 11%) (Vincent JL *et al*, 2009) παρόμοια με τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης (49.3% έναντι 25.6%). Δεδομένα από σχετική μελέτη σε Εθνικό επίπεδο στη χώρα μας αναφέρει ότι οι ΝΛ από πολυανθεκτικά παθογόνα είχαν σημαντική επίδραση στον κίνδυνο θνητότητας στις 90 ημέρες, ο οποίος αυξήθηκε κατά 90% - 110% για τους ασθενείς με ΝΛ από CRGN παθογόνα (Kritsotakis EI *et al*, 2017).

Η παράταση της διάρκειας νοσηλείας έχει αναφερθεί βιβλιογραφικά ότι είναι σημαντικά μεγαλύτερη για ασθενείς με ΝΛ από ανθεκτικά έναντι ευαίσθητων στα αντιβιοτικά παθογόνων στελεχών (Giske CG, *et al* 2008), με τις επιπρόσθετες ημέρες νοσηλείας να κυμαίνονται μεταξύ 5 - 13,4 (Roberts RR *et al*, 2009; Lee NY *et al*, 2007; Lautenbach E *et al*, 2009; Young LS *et al*, 2007; Lee SY *et al*, 2006). Στην παρούσα μελέτη η διάμεση επιπλέον διάρκεια νοσηλείας ήταν 18,0 ημέρες για τους ασθενείς με CRGN BSIs συγκριτικά με ασθενείς χωρίς BSIs. Δεδομένου ότι η πλειονότητα των ερευνητικών μελετών συγκρίνει ομάδες ασθενών με ΝΛ από ανθεκτικά έναντι ευαίσθητων στελεχών, η διάρκεια νοσηλείας υπολογίζεται από την ημερομηνία εμφάνισης της ΝΛ ενώ στην παρούσα διατριβή υπολογίστηκε από την ημερομηνία εισαγωγής στη ΜΕΘ. Δεδομένα από σχετική μελέτη σε Εθνικό επίπεδο στη χώρα μας καταγράφουν αύξηση της διάρκειας νοσηλείας κατά μέσο όρο 4,3 (95% CI 2,4–6,2) ημερών ενώ η παρατεταμένη διάρκεια νοσηλείας υπερέβη τις 20 ημέρες για τις ΝΛ που προκαλούνται από CRGN παθογόνα (Kritsotakis EI *et al*, 2017).

Έχει αναφερθεί ότι το μέσο κόστος είναι 1,6 - 4 φορές υψηλότερο για ασθενείς με BSIs από πολυανθεκτικά παθογόνα συγκριτικά με ασθενείς με BSIs από μη πολυανθεκτικά παθογόνα (Thaden JT *et al*, 2017) ή με ασθενείς χωρίς βακτηριαμία αντίστοιχα (Riu M *et al*, 2016). Στην παρούσα μελέτη το διάμεσο συνολικό κόστος νοσηλείας ήταν περισσότερο από διπλάσιο (20.359,1€, έναντι 8.509.3€).

Στην Ισπανία, το συνολικό οικονομικό κόστος των ΝΛ από CRGN υπολογίστηκε σε 472 εκατομμύρια € το 2017, με το 83% του συνολικού κόστους να προκαλείται από το άμεσο νοσοκομειακό κόστος (Cantón R *et al*, 2021). Αντίστοιχα, στο Ηνωμένο Βασίλειο, το συνολικό ετήσιο κόστος των ΝΛ εκτιμάται ότι είναι 774 εκατομμύρια £ με το άμεσο κόστος στα 503 εκατομμύρια £ ετησίως ενώ οι BSIs αποτελούν την πιο

δαπανηρή μορφή ΝΛ. Όσον αφορά στο κόστος ευκαιρίας, λαμβάνοντας υπόψη τη Μέση Διάρκεια Νοσηλείας του Εθνικού Συστήματος Υγείας (κατά μέσο όρο 3,4 ημέρες), υπολογίζεται ότι 1700 επιπλέον ασθενείς θα μπορούσαν να υποβληθούν σε θεραπεία ετησίως εάν αποτραπεί το 10% των ΝΛ (Manoukian S *et al*, 2021).

Σύμφωνα με πρόσφατη μελέτη επιπολασμού ΝΛ από CRGN σε δομές υγείας των ΗΠΑ, με επικρατέστερο παθογόνο το CRAB (82,3%), η νοσοκομειακή θνητότητα καταγράφηκε ιδιαίτερα μεγαλύτερη σε ασθενείς με BSIs από CRAB συγκριτικά με BSIs από ευαίσθητα στελέχη (Cai B *et al*, 2017). Αντίστοιχη μελέτη των Lemos EV *et al* (2014) κατέγραψε σημαντική αύξηση του κόστους νοσηλείας ασθενών ΜΕΘ με ΝΛ από CRAB ενώ δεν βρέθηκε σημαντική συσχέτιση της θνητότητας και της διάρκειας νοσηλείας. Όσον αφορά τις ΝΛ από ανθεκτικά στελέχη *Pseudomonas aeruginosa*, σχετικές μελέτες αποδεικνύουν αύξηση των ποσοστών της θνητότητας, της διάρκειας και του κόστους νοσηλείας (Gasink LB *et al*, 2006; Lautenbach E *et al*, 2006; Hirsch EB and Tam VH, 2010; Morales E *et al*, 2012; Riu M *et al*, 2016). Παρόμοια είναι και τα αποτελέσματα που περιγράφονται σε σχετικές μελέτες που διερευνούν τις επιπτώσεις των ΝΛ που οφείλονται σε ανθεκτικά στελέχη *Klebsiella pneumoniae* (Zarkotou O *et al*, 2010; Friedman ND *et al*, 2017). Στην παρούσα μελέτη, δεν παρατηρήθηκε σημαντική διαφοροποίηση στη θνητότητα, τη διάρκεια νοσηλείας και το κόστος, όταν πραγματοποιήθηκε χωριστή ανάλυση για κάθε ένα από τα τρία Gram αρνητικά παθογόνα.

Σημαντικό ρόλο κατέχει η διερεύνηση επιπρόσθετων παραγόντων, οι οποίοι ενδέχεται να αυξάνουν τον κίνδυνο εμφάνισης ΝΛ, όπως η ηλικία των ασθενών, οι συννοσηρότητες, το είδος και η βαρύτητα των περιστατικών. Εάν δε ληφθούν υπόψη αυτοί οι επιπρόσθετοι παράγοντες, ενδεχομένως να υπερεκτιμηθεί το συνολικό κόστος και η διάρκεια νοσηλείας (Lautenbach E *et al*, 2001). Στην παρούσα διδακτορική διατριβή συνεκτιμήθηκαν τα δημογραφικά στοιχεία (ηλικία, φύλο) ο δείκτης McCabe και το είδος των υπό διερεύνηση περιστατικών. Ο δείκτης McCabe «τελικά θανατηφόρος» που αφορά ασθενείς με μη αναστρέψιμα, χρόνια νοσήματα, είχε σημαντική επίδραση στην εμφάνιση βακτηριαιμιών. Αντίστοιχα ευρήματα παρουσιάζονται και σε προηγούμενες μελέτες (Zarkotou O *et al*, 2010; Lemos EV *et al*, 2014; Hirsch EB *et al*, 2010). Επιπλέον διαπιστώθηκε σημαντική διαφορά μεταξύ διαφορετικών ειδικοτήτων, με τους ασθενείς των χειρουργικών ειδικοτήτων να

καταγράφουν μεγαλύτερο συνολικό κόστος και διάρκεια νοσηλείας. Αντίστοιχα ήταν και τα αποτελέσματα προηγούμενης μελέτης σε νοσοκομείο της Γερμανίας (Arefian H *et al*, 2016).

Η διενέργεια πολυκεντρικών μελετών στα πλαίσια αξιολόγησης της παγκόσμιας επιβάρυνσης των ΝΛ καθίσταται σπάνια λόγω της πολύπλευρης προσπάθειας και των αυξημένων απαιτούμενων πόρων που απαιτούνται. Επιπλέον οι ερευνητές που έχουν προσπαθήσει να αξιολογήσουν την επίδραση των ΝΛ στη θνητότητα ή/και στην παράταση του χρόνου νοσηλείας (Vrijens F *et al*, 2012; Fabbro-Peray P *et al*, 2007; Kanerva M *et al*, 2009; Kritsotakis EI *et al*, 2017; Koch AM *et al*, 2015) αντιμετωπίζουν συνήθως σημαντικά μεθοδολογικά ζητήματα. Η ποσοτικοποίηση της επιβάρυνσης των ΝΛ που οφείλονται σε πολυανθεκτικά παθογόνα στον τομέα της υγείας φαίνεται να υπόκειται συχνά σε μεθοδολογικούς περιορισμούς (Gandra S *et al*, 2014). Συγκεκριμένα, οι ασθενείς που αναπτύσσουν ΝΛ είναι συνήθως μεγαλύτεροι ηλικιακά, πάσχουν από χρόνιες ασθένειες κι ως εκ τούτου καθίστανται περισσότερο επιρρεπείς στην ανάπτυξη ΝΛ (Kritsotakis EI *et al*, 2008). Επίσης, άλλοι παράγοντες όπως η σοβαρότητα της υποκείμενης νόσου και οι συννοσηρότητες, όπως προκύπτουν από συγκεκριμένους μετρήσιμους δείκτες, μπορεί να επηρεάσουν την παρατεταμένη διάρκεια νοσηλείας των ασθενών αυτών (Angelis G *et al*, 2010). Σε σχετική μελέτη των Thom KA *et al* (2008) συστήνεται η χρήση πολυπαραγοντικών στατιστικών μοντέλων, σε πολυκεντρικό επίπεδο και με μεγάλο δείγμα ασθενών ώστε να αντιμετωπισθούν οι μεθοδολογικοί περιορισμοί στην εκτίμηση της κλινικής έκβασης των ΝΛ.

Η διερεύνηση της οικονομικής επιβάρυνσης των ΝΛ που προκαλούνται από πολυανθεκτικά παθογόνα, παραμένει μια πρόκληση. Στη συντριπτική πλειοψηφία των ερευνητικών μελετών επιχειρείται μια μικροοικονομική προσέγγιση με επικέντρωση στο άμεσο νοσοκομειακό κόστος (De Kracker MEA *et al*, 2011; Douglas Sc, 2009; Graves N *et al*, 2010). Στόχος των σχετικών ερευνών είναι να αποδειχτεί ότι οι δομές υγείας μπορούν να αποκομίσουν σημαντικό οικονομικό όφελος με το να επενδύσουν σε στοχευμένα προγράμματα ελέγχου λοιμώξεων (Douglas Sc, 2009; Graves N *et al*, 2010).

Ωστόσο, σχετική μελέτη των Smith RD *et al* (2005) προσεγγίζει τις οικονομικές επιπτώσεις της μικροβιακής αντοχής σε ευρύτερο μακροοικονομικό και σε εθνικό επίπεδο, περιλαμβάνοντας δείκτες, όπως οι επιδράσεις στο ακαθάριστο εγχώριο

προϊόν (ΑΕΠ), η απώλεια παραγωγικότητας, οι επιπτώσεις στους ασφαλιστικούς φορείς, καθώς και οι κοινωνικές επιπτώσεις (για παράδειγμα, η επιβάρυνση των φροντιστών, η αύξηση της νοσηρότητας κ.λπ.) και γενικά οι επιπτώσεις στην οικονομική ανάπτυξη. Στη βιβλιογραφία αναφέρονται περιορισμένα εμπειρικά δεδομένα για τις μακροοικονομικές επιπτώσεις που ενδεχομένως επιφέρει η απώλεια παραγωγικότητας, το κόστος ευκαιρίας ή η απώλεια ζωής, παρότι η επίδρασή τους επηρεάζει όχι μόνο τους ίδιους τους ασθενείς αλλά και τους τρίτους πληρωτές και συνολικά τα κοινωνικά σύνολα. Ωστόσο, τέτοιου είδους επιπτώσεις πιθανώς να μην επηρεάζουν άμεσα τη διαχείριση και τη διαδικασία λήψη αποφάσεων των νοσοκομείων (Douglas Sc, 2009; The Brooklyn Antibiotic Resistance Task Force, 2002; Graves N *et al*, 2010). Απαιτούνται περαιτέρω προοπτικές μελέτες, από πολλαπλές νοσοκομειακές δομές σε περιφερειακό και εθνικό επίπεδο. Η διερεύνηση της απώλειας παραγωγικότητας και μισθοδοσίας που οφείλονται στη μικροβιακή αντοχή είναι σημαντική για την αξιολόγηση της συνολικής οικονομικής επιβάρυνσης. Επιπλέον, πρέπει να δοθεί μεγαλύτερη προσοχή στις οικονομικές επιπτώσεις των CRGN παθογόνων (Zhen X *et al*, 2019).

Η παρούσα μελέτη παρέχει σημαντικά αποτελέσματα για τις οικονομικές και κλινικές επιπτώσεις των CRGN BSIs στη Νότια Ευρώπη, όπου η επικράτηση της αντοχής στις καρβαπενέμες είναι ιδιαίτερα διαδεδομένη (ECDC, 2021), και κατά συνέπεια και περιλαμβάνεται μεγάλο δείγμα ασθενών. Επιπλέον, το άμεσο νοσοκομειακό κόστος συλλέχθηκε χωριστά για κάθε ασθενή της ΜΕΘ λαμβάνοντας υπόψη τα ιατρικά, τα φαρμακευτικά και τα λειτουργικά έξοδα, ώστε να είναι πιο αντιπροσωπευτικό της οικονομικής επιβάρυνσης. Οι αξιόπιστες εκτιμήσεις του κόστους της διαχείρισης των ΝΛ είναι σημαντικές για την αξιολόγηση της σχέσης κόστους-αποτελεσματικότητας των προγραμμάτων IPC (Manoukian S *et al*, 2021). Τα αποτελέσματα της παρούσας διδακτορικής διατριβής υπογραμμίζουν ότι οι CRGN BSIs έχουν σημαντικό αντίκτυπο στη θνητότητα, την παράταση της διάρκειας νοσηλείας και το νοσοκομειακό κόστος. Με αυτά τα αποτελέσματά παρέχονται χρήσιμες πληροφορίες που θα μπορούσαν μελλοντικά να αξιοποιηθούν ώστε να εκτιμηθεί το πιθανό κόστος - αποτελεσματικότητα συγκεκριμένων παρεμβατικών μέτρων πρόληψης ΝΛ από πολυανθεκτικά παθογόνα αλλά και να σχεδιαστούν οι κατάλληλες στρατηγικές για τον περιορισμό των λοιμώξεων αυτών σε τοπικό ή και σε εθνικό επίπεδο.

Λαμβάνοντας υπόψη την δυνατότητα πρόληψης πολλών ΝΛ (Umscheid CA *et al*, 2011; Schreiber PW *et al*, 2018), η εφαρμογή προγραμμάτων ελέγχου και πρόληψης ΝΛ βελτιώνουν την ποιότητα της νοσοκομειακής περίθαλψης και ταυτόχρονα περιορίζουν το νοσοκομειακό κόστος. Σε χώρες όπου ενδημούν τα πολυανθεκτικά παθογόνα, όπως Η Ελλάδα, απαιτούνται ισχυρές εθνικές δράσεις και πολυεπίπεδες στρατηγικές πρόληψης για την αποφυγή της επιπλέον επέκτασης διασποράς. Υπολογίζεται ότι ποσοστό 20% -30% των ΝΛ μπορούν να αποφευχθούν με την εφαρμογή αποτελεσματικών προγραμμάτων IPC και την επακόλουθη εξοικονόμηση συνολικού κόστους να ανέρχεται σε τουλάχιστον 2 εκατομμύρια€ ετησίως (Gastmeier P *et al*, 2010). Ως εκ τούτου, είναι σημαντικό οι στρατηγικές, οι πολιτικές και οι εκπαιδευτικές πρωτοβουλίες να συνεχίσουν να επικεντρώνονται στη διαχείριση και τον έλεγχο τέτοιων (κυρίως αναστρέψιμων) λοιμώξεων (Haque M *et al*, 2018).

Η επιτυχία τέτοιων στρατηγικών απαιτεί την αλλαγή της συλλογικής κουλτούρας, δίνοντας έμφαση τόσο στη διοικητική όσο και στην ατομική λογοδοσία και στη δέσμευση με τις τρέχουσες κατευθυντήριες οδηγίες που προωθούν τις βέλτιστες πρακτικές ελέγχου λοιμώξεων και την ορθολογική χρήση αντιμικροβιακών παραγόντων (Fernando SA *et al*, 2017; Riley MM, 2019).

Επιπλέον, απαιτούνται εναλλακτικά μοντέλα κοστολόγησης για την προώθηση της ποιότητας στην παρεχόμενη φροντίδα υγείας και ταυτόχρονα ενίσχυση της καινοτομίας και της αποτελεσματικότητας. Θα πρέπει να αναπτυχθούν ειδικοί προϋπολογισμοί σε περιφερειακό επίπεδο για την πρόληψη της μικροβιακής αντοχής και των ΝΛ, με βάση σαφή κριτήρια ποιότητας (Friedrich AW, 2019).

Δεδομένου ότι στην Ελλάδα καταγράφονται τα μεγαλύτερα ποσοστά μικροβιακής αντοχής στις καρβαπενέμες, μια ολοκληρωμένη αποτίμηση των οικονομικών και κλινικών συνεπειών σε εθνικό επίπεδο θα αποτελούσε σημαντικό εργαλείο για τον σχεδιασμό αποτελεσματικών παρεμβάσεων πρόληψης, ιδιαίτερα σχετικά με την κατανομή των διαθέσιμων πόρων από τους υπεύθυνους χάραξης πολιτικής (Otter JA *et al*, 2015; Zingg W *et al*, 2015; Stone PW, 2009).

Οι στρατηγικές IPC απαιτούν συντονισμό σε επίπεδο ΕΕ και ΕΟΧ και σε παγκόσμιο επίπεδο (Cassini A *et al*, 2019). Επιπλέον απαιτούν αυξημένους ανθρώπινους και υλικούς πόρους, ενέχουν δυσκολίες στην εφαρμογή και συνήθως είναι δαπανηρές. Ωστόσο, στα πλαίσια εξασφάλισης της αποτελεσματικότερης οικονομικά στρατηγικής,

για το κόστος των προγραμμάτων αυτών θα πρέπει ταυτόχρονα να διενεργείται συγκριτική αξιολόγηση του αναμενόμενου οφέλους. Για την αξιολόγηση αυτή απαιτείται η ακριβής συνολική εκτίμηση της επιβάρυνσης των ΝΛ στην οποία θα πρέπει να συμπεριληφθεί η ενδεχόμενη αύξηση της θνητότητας, η παράταση της διάρκειας νοσηλείας και το επιπλέον φαρμακευτικό και υγειονομικό κόστος (Graves N *et al*, 2007; Glance LG *et al*, 2011; Vrijens F *et al*, 2012; Birgand G *et al*, 2016).

Στις ευρωπαϊκές χώρες δεν διατίθεται ξεχωριστός προϋπολογισμός – χρηματοδότηση για τον έλεγχο και την πρόληψη των ΝΛ στα δημόσια νοσοκομεία και κατ' επέκταση δεν είναι εφικτή η πραγματοποίηση ολοκληρωμένων οικονομικών αναλύσεων σχετικά με το κόστος – αποτελεσματικότητα των μέτρων ελέγχου (Head MG *et al*, 2014). Στο πλαίσιο ελαχιστοποίησης των υφιστάμενων σημαντικών φραγμών για την εφαρμογή αποτελεσματικών μέτρων IPC είναι απαραίτητος ο σχεδιασμός ενός σαφέστερου και πληρέστερου μεταρρυθμιστικού σχεδίου στον τομέα της υγείας, ιδίως όσον αφορά την κατανομή των πόρων (Zingg W *et al*, 2015; Otter JA *et al*, 2015).

Συμπερασματικά, τα αποτελέσματά της παρούσας διατριβής αποδεικνύουν ότι η συνεπής εφαρμογή ενός πολυεπίπεδου προγράμματος ελέγχου και πρόληψης λοιμώξεων με τη χρήση δέσμης μέτρων μπορεί να μειώσει την επίπτωση βακτηριαμιών από CRGN σε ενδημικές συνθήκες. Οι δέσμες μέτρων θα πρέπει να εξατομικεύονται στις απαιτήσεις και τις υπάρχουσες συνθήκες καθώς και στις δυνατότητες του κάθε νοσηλευτικού ιδρύματος. Ωστόσο για την εξασφάλιση της μακροπρόθεσμης βιωσιμότητας των προγραμμάτων αυτών απαιτείται οικονομική στήριξη που να διασφαλίζει την επάρκεια σε ανθρώπινους και υλικούς πόρους (Birgand G *et al*, 2016; Zingg W *et al*, 2015; Rodríguez-Baño J *et al*, 2015; Mutters NT *et al*, 2016).

Η διαθεσιμότητα πόρων, η ηγεσία και η οργανωτική υποστήριξη είναι βασικά στοιχεία για την περαιτέρω βελτίωση της ποιότητας της παρεχόμενης φροντίδας παγκοσμίως και την παροχή πρόσβασης σε ασφαλή φροντίδα για όλους (de Kraker MEA *et al*, 2022).

Η πανδημία COVID-19 έδωσε την ευκαιρία να αναδειχτεί η σημασία της εφαρμογής συντονισμένων προγραμμάτων IPC και η σημασία της ύπαρξης εξειδικευμένου προσωπικού για την εφαρμογή τους στους χώρους παροχής υπηρεσιών υγείας. Ωστόσο, θα πρέπει να αναπτυχθούν στρατηγικές που να διασφαλίζουν τη

βιωσιμότητα και συνεχή εξέλιξη των προγραμμάτων αυτών ακόμα και σε συνθήκες οικονομικών και υγειονομικών κρίσεων.

## BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Abbo A, Navon-Venezia S, Hammer-Muntz O, Krichali T, Siegman- Igra Y, Carmeli Y. Multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*. *Emerg Infect Dis* 2005; 11: 22–29.
2. Aboelela SW, Stone PW, Larson EL. Effectiveness of bundled behavioural interventions to control healthcare-associated infections: a systematic review of the literature. *J Hosp Infect.* 2007 Jun;66(2):101-8.
3. Abramowicz L, Gerard M, Martiny D, Delforge M, De Wit S, Konopnicki D. Infections due to carbapenemase-producing bacteria, clinical burden, and impact of screening strategies on outcome. *Med Mal Infect.* 2020 Nov;50(8):658-664.
4. Abreu AC, Tavares RR, Borges A, Mergulhão F, Simões M. Current and emergent strategies for disinfection of hospital environments. *J Antimicrob Chemother* 2013; 68: 2718–32.
5. Acquarulo BA, Sullivan L, Gentile AL, Boyce JM, Martinello RA. Mixed-methods analysis of glove use as a barrier to hand hygiene. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2019; 40:103–105.
6. Adhikari S, Piza M, Taylor P, Deshpande K, Lam D, Konecny P. Sustained multimodal antimicrobial stewardship in an Australian tertiary intensive care unit from 2008-2015: an interrupted time-series analysis, *Int J Antimicrob Agents.* 2018 Apr;51(4):620-628.
7. Agodi A, Voulgari E, Barchitta M, Quattrocchi A, Bellocchi P, Poulou A, Santangelo C, Castiglione G, Giaquinta L, Romeo MA, Vrioni G, Tsakris A. Spread of a carbapenem- and colistin-resistant *Acinetobacter baumannii* ST2 clonal strain causing outbreaks in two Sicilian hospitals. *J Hosp Infect.* 2014 Apr;86(4):260-6.
8. Ah YM, Kim AJ, Lee JY. Colistin resistance in *Klebsiella pneumoniae*. *Int J Antimicrob Agents* 2014; 44:8–15.
9. Akova M, Daikos GL, Tzouvelekis L, Carmeli Y. Interventional strategies and current clinical experience with carbapenemase-producing Gram-negative bacteria. *Clin Microbiol Infect* 2012; 18: 439–448.



10. Al-Khawaja S, Saeed NK, Al-Khawaja S, Azzam N, Al-Biltagi M. Trends of central line-associated bloodstream infections in the intensive care unit in the Kingdom of Bahrain: Four years' experience. *World J Crit Care Med.* 2021 Sep 9;10(5):220-231.
11. Albiger B, Glasner C, Struelens M, Grundmann H, Monnet D; European Survey of Carbapenemase-Producing *Enterobacteriaceae* (EuSCAPE) working group (2015). Carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae* in Europe: assessment by national experts from 38 countries, May 2015. *Euro Surveill* 20(45).
12. Allegranzi B, Bagheri Nejad S, Combescure C, Graafmans W, Attar H, Donaldson L, Pittet D. Burden of endemic health-care-associated infection in developing countries: systematic review and meta-analysis. *Lancet.* 2011 Jan 15;377(9761):228-41.
13. Alp E, Altun D, Berk E, UluKilic A, Ulgey A, Coskun R, Kilic E. Emergence of gut colonization of carbapenem resistant Gram negatives in intensive care unit patients: a report from a middle-income country. *Antimicrobial Resistance and Infection Control* 2015; 4(Suppl 1):P135.
14. Alvarez-Uria G, Gandra S, Mandal S, Laxminarayan R. Global forecast of antimicrobial resistance of *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* in invasive isolates. *Int J Infect Dis.* 2018; Feb 2; 68:50-53.
15. Ambretti S, Bassetti M, Clerici P, Petrosillo N, Tumietto F, Viale P, Rossolini GM. Screening for carriage of carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* in settings of high endemicity: a position paper from an Italian working group on CRE infections. *Antimicrob Resist Infect Control.* 2019 Aug 13; 8:136.
16. Amit S, Mishali H, Kotlovsky T, Schwaber MJ, Carmeli Y. Bloodstream infections among carriers of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*: etiology, incidence and predictors. *Clin Microbiol Infect.* 2015; 21:30–34.
17. Angelis G, Murthy A, Beyersmann J, Harbarth S. Estimating the impact of healthcare-associated infections on length of stay and costs. *Clin Microbiol Infect.* 2010; Dec;16(12):1729-35.
18. Antimicrobial Resistance Collaborators. Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis. *Lancet.* 2022 Feb 12;399(10325):629-655.
19. Anttila VJ. Hand hygiene--part of patient safety from Semmelweis to the present. *Duodecim.* 2014; 130(17):1754-8.

20. Arefian H, Hagel S, Heublein S, Rissner F, Scherag A, Brunkhorst FM, Baldessarini RJ, Hartmann M. Extra length of stay and costs because of health care-associated infections at a German university hospital. *Am J Infect Control*. 2016 Feb;44(2):160-6.
21. Armellino D, Hussain E, Schilling ME, Senicola W, Eichorn A, Dlugacz Y, Farber BF. Using high-technology to enforce low-technology safety measures: the use of third-party remote video auditing and real-time feedback in healthcare. *Clin Infect Dis*. 2012 Jan 1;54(1):1-7.
22. Ashiru-Oredope D, Hopkins S, Vasandani S, Umoh E, Oloyede O, Nilsson A, Kinsman J, Elsert L, Monnet DL; #ECDCAntibioticSurvey Project Advisory Group. Healthcare workers' knowledge, attitudes and behaviours with respect to antibiotics, antibiotic use and antibiotic resistance across 30 EU/EEA countries in 2019. *Euro Surveill*. 2021 Mar;26(12):1900633.
23. Association for Professionals in Infection Control and Epidemiology (APIC). Guide to Hand Hygiene Programs for Infection Prevention. United States of America; 2015. [https://www.icpsne.org/APIC\\_handhygiene%202015.pdf](https://www.icpsne.org/APIC_handhygiene%202015.pdf).
24. Australian Commission on Safety and Quality in Health Care. The state of patient safety and quality in Australian hospitals 2019. Sydney; ACSQHC. 2019. <https://agedcare.royalcommission.gov.au/system/files/2020-06/CTH.0001.7100.0513.pdf>
25. Baccolini V, D'Egidio V, de Soccio P, Migliara G, Massimi A, Alessandri F, Tellan G, Marzuillo C, De Vito C, Ranieri MV, Villari P. Effectiveness over time of a multimodal intervention to improve compliance with standard hygiene precautions in an intensive care unit of a large teaching hospital. *Antimicrob Resist Infect Control*. 2019 May 31; 8:92.
26. Baccolini V, Migliara G, Isonne C, Dorelli B, Barone LC, Giannini D, Marotta D, Marte M, Mazzalai E, Alessandri F, Pugliese F, Ceccarelli G, De Vito C, Marzuillo C, De Giusti M, Villari P. The impact of the COVID-19 pandemic on healthcare-associated infections in intensive care unit patients: a retrospective cohort study. *Antimicrob Resist Infect Control*. 2021 Jun 4;10(1):87.
27. Bagattini M, Crivaro V, Di Popolo A, Gentile F, Scarcella A, Triassi M, Villari P, Zarrilli R. Molecular epidemiology of extended-spectrum beta-lactamase-producing

- Klebsiella pneumoniae* in a neonatal intensive care unit. J Antimicrob Chemother. 2006 May;57(5):979-82.
28. Baker MA, Sands KE, Huang SS, Kleinman K, Septimus EJ, Varma N, Blanchard J, Poland RE, Coady MH, Yokoe DS, Fraker S, Froman A, Moody J, Goldin L, Isaacs A, Kleja K, Korwek KM, Stelling J, Clark A, Platt R, Perlin JB; CDC Prevention Epicenters Program. The Impact of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) on Healthcare-Associated Infections. Clin Infect Dis. 2022 May 30;74(10):1748-1754.
  29. Balsler J, Ryu J, Hood M, Kaplan G, Perlin J, Siegel B. Care Systems COVID-19 Impact Assessment: Lessons Learned and Compelling Needs. NAM Perspect. 2021 Apr 7; 2021:10.31478/202104d.
  30. Barlam TF, Cosgrove SE, Abbo LM, MacDougall C, Schuetz AN, Septimus EJ, Srinivasan A, Dellit TH, Falck-Ytter YT, Fishman NO, Hamilton CW, Jenkins TC, Lipsett PA, Malani PN, May LS, Moran GJ, Neuhauser MM, Newland JG, Ohl CA, Samore MH, Seo SK, Trivedi KK. Implementing an Antibiotic Stewardship Program: Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America. Clin Infect Dis. 2016 May 15;62(10):e51-77.
  31. Bearman G, Bryant K, Leekha S, Mayer J, Munoz-Price LS, Murthy R, Palmore T, Rupp ME, White J. Healthcare personnel attire in non-operating-room settings. Infect Control Hosp Epidemiol. 2014 Feb;35(2):107-21.
  32. Beggs CB, Noakes CJ, Shepherd SJ, Kerr KG, Sleigh PA, Banfield K. The influence of nurse cohorting on hand hygiene effectiveness. Am J Infect Control. 2006 Dec;34(10):621-6.
  33. Ben-David D, Kordevani R, Keller N, Tal I, Marzel A, Gal-Mor O, Maor Y, Rahav G. Outcome of carbapenem resistant *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infections. Clin Microbiol Infect. 2012 Jan;18(1):54-60.
  34. Ben-David D, Masarwa S, Adler A, Mishali H, Carmeli Y, Schwaber MJ. A national intervention to prevent the spread of carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* in Israeli post-acute care hospitals. Infect Control Hosp Epidemiol. 2014 Jul;35(7):802-9.
  35. Bertollo LG, Lutkemeyer DS, Levin AS. Are antimicrobial stewardship programs effective strategies for preventing antibiotic resistance? A systematic review. Am J Infect Control. 2018 Jul;46(7):824-836.

36. Best EI, Parnell P, Wilcox MH. Microbiological comparison of hand-drying methods: the potential for contamination of the environment, user, and bystander. *J Hosp Infect* 2014; 88:199-206.
37. Betteridge T, Merlino J, Natoli J, Cheong EY, Gottlieb T, Stokes HW. Plasmids and bacterial strains mediating multidrug-resistant hospital-acquired infections are coresidents of the hospital environment. *Microb Drug Resist* 2013;19: 104–9.
38. Birgand G, Moore LS, Bourigault C, Vella V, Lepelletier D, Holmes AH, Lucet JC. Measures to eradicate multidrug-resistant organism outbreaks: How much does it cost? *Clin Microbiol Infect* 2016; Feb;22(2):162.e1-162.e9.
39. Borer A, Saidel-Odes L, Riesenberk K, Eskira S, Peled N, Nativ R, Schlaeffer F, Sherf M. Attributable mortality rate for carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* bacteremia. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2009 Oct;30(10):972-6.
40. Boudjema S, Dufour JC, Aladro AS, Desquerres I, Brouqui P. MediHandTrace: a tool for measuring and understanding hand hygiene adherence *Clin Microbiol Infect* 2014; 20: 22–28.
41. Boyce JM. Measuring healthcare worker hand hygiene activity: current practices and emerging technologies. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2011; 32:1016-28.
42. Cadieux G, Brown C, Sachdeva H. Public health investigation of infection prevention and control complaints in Ontario, 2015-2018. *Can Commun Dis Rep*. 2019 Nov 7;45(11):289-295.
43. Cai Y, Chai D, Wang R, Liang B, Bai N. Colistin resistance of *Acinetobacter baumannii*: clinical reports, mechanisms and antimicrobial strategies. *J Antimicrob Chemother* 2012; 67:1607–1615.
44. Cai Y, Venkatachalam I, Tee NW, Tan TY, Kurup A, Wong SY, Low CY, Wang Y, Lee W, Liew YX, Ang B, Lye DC, Chow A, Ling ML, Oh HM, Cuvin CA, Ooi ST, Pada SK, Lim CH, Tan JWC, Chew KL, Nguyen VH, Fisher DA, Goossens H, Kwa AL, Tambyah PA, Hsu LY, Marimuthu K. Prevalence of Healthcare-Associated Infections and Antimicrobial Use Among Adult Inpatients in Singapore Acute-Care Hospitals: Results From the First National Point Prevalence Survey. *Clin Infect Dis*. 2017 May 15;64(suppl\_2): S61-S67.
45. Cai B, Echols R, Magee G, Arjona Ferreira JC, Morgan G, Ariyasu M, Sawada T, Nagata TD. Prevalence of Carbapenem-Resistant Gram-Negative Infections in the

United States Predominated by *Acinetobacter baumannii* and *Pseudomonas aeruginosa*. *Open Forum Infect Dis*. 2017 Aug 16;4(3): ofx176.

46. Cairns S, Gibbons C, Milne A, King H, Llano M, MacDonald L, Malcolm W, Robertson C, Sneddon J, Weir J, Reilly J. Results from the third Scottish National Prevalence Survey: is a population health approach now needed to prevent healthcare-associated infections? *J Hosp Infect*. 2018 Jul;99(3):312-317.
47. Cantón R, Akóva M, Carmeli Y, Giske CG, Glupczynski Y, Gniadkowski M, Livermore DM, Miriagou V, Naas T, Rossolini GM, Samuelsen Ø, Seifert H, Woodford N, Nordmann P; European Network on Carbapenemases. Rapid evolution and spread of carbapenemases among *Enterobacteriaceae* in Europe. *Clin Microbiol Infect*. 2012 May;18(5):413-31.
48. Cantón R, Huarte R, Morata L, Trillo-Mata JL, Muñoz R, González J, Tort M, Badia X. Determining the burden of infectious diseases caused by carbapenem-resistant gram-negative bacteria in Spain. *Enferm Infecc Microbiol Clin (Engl Ed)*. 2021 Apr;39(4):179-183.
49. Carlet J, Collignon P, Goldmann D, Goossens H, Gyssens IC, Harbarth S, Jarlier V, Levy SB, N'Doye B, Pittet D, Richtmann R, Seto WH, van der Meer JW, Voss A. Society's failure to protect a precious resource: antibiotics. *Lancet*. 2011 Jul 23;378(9788):369-71.
50. Carlet J, Jarlier V, Harbarth S, Voss A, Goossens H, Pittet D. Ready for a world without antibiotics? The Pensières Antibiotic Resistance Call to Action. *Antimicrob Resist Infect Control*. 2012; 1: 11.
51. Cassini A, Plachouras D, Eckmanns T, Abu Sin M, Blank HP, Ducomble T, Haller S, Harder T, Klingeberg A, Sixtensson M, Velasco E, Weiß B, Kramarz P, Monnet DL, Kretzschmar ME, Suetens C. Burden of Six Healthcare-Associated Infections on European Population Health: Estimating Incidence-Based Disability-Adjusted Life Years through a Population Prevalence-Based Modelling Study. *PLoS Med*. 2016 Oct 18;13(10):e1002150.
52. Cassini A, Högberg LD, Plachouras D, Quattrocchi A, Hoxha A, Simonsen GS, Colomb-Cotinat M, Kretzschmar ME, Devleeschauwer B, Cecchini M, Ouakrim DA, Oliveira TC, Struelens MJ, Suetens C, Monnet DL; Burden of AMR Collaborative Group. Attributable deaths and disability-adjusted life-years caused by infections

- with antibiotic-resistant bacteria in the EU and the European Economic Area in 2015: a population-level modelling analysis. *Lancet Infect Dis*. 2019 Jan;19(1):56-66.
53. Cawcutt KA, Starlin R, Rupp ME. Fighting fear in healthcare workers during the COVID-19 pandemic. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2020; 41:1192–3.
  54. Cawthorne K-R, Cooke RPD. Healthcare workers' attitudes to how hand hygiene performance is currently monitored and assessed. *J Hosp Infect*. 2020; 105:705–709.
  55. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Guidance for control of infections with carbapenem-resistant or carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae* in acute care facilities. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2009; 58: 256–260.
  56. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Guidance for Control of Carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* (CRE). 2012; CRE Toolkit.
  57. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). CDC/NHSN Surveillance Definition of Healthcare-Associated Infection and Criteria for Specific Types of Infections in the Acute Care Setting. CDC; 2013
  58. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Types of Healthcare associated Infections; U.S. Department of Health & Human Services; 2014. <https://www.cdc.gov/hai/infectiontypes.html>.
  59. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Identifying Healthcare-associated Infections (HAI) for NHSN. CDC;2016
  60. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Antibiotic Resistance Threats in the United States, 2019. Atlanta, GA: U.S. Department of Health and Human Services, CDC; 2019a.
  61. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Core Elements of Hospital Antibiotic Stewardship Programs. Atlanta, GA: US Department of Health and Human Services, CDC; 2019b. <https://www.cdc.gov/antibiotic-use/core-elements/hospital.htm>
  62. Cerceo E, Deitelzweig SB, Sherman BM, Amin AN Multidrug-Resistant Gram-Negative Bacterial Infections in the Hospital Setting: Overview, Implications for

- Clinical Practice, and Emerging Treatment Options. *Microb Drug Resist.* 2016;22:412-431.
63. Chemaly RF. The role of the healthcare environment in the spread of multidrug-resistant organisms: update on current best practices for containment. *Ther Adv Infect Dis* 2014; 2:79–90.
  64. Chen LF, Knelson LP, Gergen MF, Better OM, Nicholson BP, Woods CW, Rutala WA, Weber DJ, Sexton DJ, Anderson DJ; CDC Prevention Epicenters Program. A prospective study of transmission of Multidrug-Resistant Organisms (MDROs) between environmental sites and hospitalized patients-the TransFER study. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2019 Jan;40(1):47-52.
  65. Chrysou K, Zarkotou O, Kalofolia S, Papagiannakopoulou P, Chrysos G, Themeli-Digalaki K, Tsakris A, Pournaras S. First-year results of an antibiotic stewardship program in a Greek tertiary care hospital. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2018 Feb;37(2):333-337.
  66. Cimiotti JP, Aiken LH, Sloane DM, Wu ES. Nurse staffing, burnout, and health care-associated infection. *Am J Infect Control.* 2012; 40:486–490.
  67. Cole J, Barnard E. The impact of the COVID-19 pandemic on healthcare acquired infections with multidrug resistant organisms. *Am J Infect Control.* 2020; 2020:5726.
  68. Cornaglia G, Rossolini GM. The emerging threat of acquired carbapenemases in Gram-negative bacteria. *Clin Microbiol Infect* 2010; 16: 99-101.
  69. Costelloe C, Metcalfe C, Lovering A, Mant D, Hay AD. Effect of antibiotic prescribing in primary care on antimicrobial resistance in individual patients: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2010; May 18;340:c2096.
  70. Crivaro V, Di Popolo A, Caprio A, Lambiase A, Di Resta M, Borriello T, Scarcella A, Triassi M, Zarrilli R. *Pseudomonas aeruginosa* in a neonatal intensive care unit: molecular epidemiology and infection control measures. *BMC Infect Dis.* 2009 May 22; 9:70.
  71. Cusini A, Nydegger D, Kaspar T, Schweiger A, Kuhn R, Marschall J. Improved hand hygiene compliance after eliminating mandatory glove use for patients on contact precautions-Is less more? *Am J Infect Control* 2015; 43:922-7.

72. D'Atri F, Arthur J, Blix HS, Hicks LA, Plachouras D, Monnet DL; European Survey on Transatlantic Task Force on Antimicrobial Resistance (TATFAR) action 1.2 group. Targets for the reduction of antibiotic use in humans in the Transatlantic Taskforce on Antimicrobial Resistance (TATFAR) partner countries. *Euro Surveill.* 2019 Jul;24(28):1800339.
73. Dancer SJ. Hospital cleaning in the 21st century. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2011; 30: 1473–1481.
74. Dancer SJ. Controlling Hospital-Acquired Infection: Focus on the Role of the Environment and New Technologies for Decontamination *Clin. Microbiol. Rev.* 2014; 27(4):665.
75. Dancer SJ. Dos and don'ts for hospital cleaning. *Curr Opin Infect Dis* 2016; 29:415–23.
76. Dashti AA, Jadaon MM, Gomaa HH, Noronha B, Udo EE. Transmission of a *Klebsiella pneumoniae* clone harbouring genes for CTX-M-15-like and SHV-112 enzymes in a neonatal intensive care unit of a Kuwaiti hospital. *J Med Microbiol* 2010; 59: 687–692.
77. Davey P, Marwick CA, Scott CL, Charani E, McNeil K, Brown E, Gould IM, Ramsay CR, Michie S. Interventions to improve antibiotic prescribing practices for hospital inpatients. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017 Feb 9;2(2):CD003543.
78. de Kraker MEA, Davey PG, Grundmann H, on behalf of the BURDEN group: Mortality and hospital stay associated with resistant *Staphylococcus aureus* and *Escherichia coli* bacteremia: estimating the burden of antibiotic resistance in Europe. *PLoS Med* 2011; Oct;8(10): e1001104.
79. de Kraker MEA, Tartari E, Tomczyk S, Twyman A, Francioli LC, Cassini A, Allegranzi B, Pittet D. Implementation of hand hygiene in health-care facilities: results from the WHO Hand Hygiene Self-Assessment Framework global survey 2019. *Lancet Infect Dis.* 2022 Jun;22(6):835-844.
80. Dick AW, Perencevich EN, Pogorzelska-Maziarz M, Zwanziger J, Larson EL, Stone PW. A decade of investment in infection prevention: a cost-effectiveness analysis. *Am J Infect Control.* 2015; Jan;43(1):4-9.
81. Djuric O, Markovic-Denic L, Jovanovic B, Bumbasirevic V. Agreement between CDC/NHSN surveillance definitions and ECDC criteria in diagnosis of healthcare-



associated infections in Serbian trauma patients. PLoS One. 2018 Oct 4;13(10):e0204893.

82. Doronina O, Jones D, Martello M, Biron A, Lavoie-Tremblay M. A Systematic Review on the Effectiveness of Interventions to Improve Hand Hygiene Compliance of Nurses in the Hospital Setting. *J Nurs Scholarsh*. 2017 Mar;49(2):143-152.
83. Douglas Sc. The Direct Medical costs of Healthcare-Associated Infections in U.S. hospitals and the Benefits of Prevention. CDC, March 2009. [https://www.cdc.gov/hai/pdfs/hai/scott\\_costpaper.pdf](https://www.cdc.gov/hai/pdfs/hai/scott_costpaper.pdf).
84. Drees M, Pineles L, Harris AD, Morgan DJ. Variation in Definitions and Isolation Procedures for Multidrug-Resistant Gram-Negative Bacteria: A Survey of the Society for Healthcare Epidemiology of America Research Network. *Infection Control and Hospital Epidemiology* 2014; 35 (4): 362.
85. Drummond MF, Sculpher MJ, Claxton K, Stoddart GL, Torrance GW. Methods for the economic evaluation of health care programmes. 4. Oxford: Oxford University Press; 2015
86. Dumyati G, Stone ND, Nace DA, Crnich CJ, Jump RL. Challenges and Strategies for Prevention of Multidrug-Resistant Organism Transmission in Nursing Homes. *Curr Infect Dis Rep*. 2017; Apr;19(4):18.
87. Economou C, Kaitelidou D, Kentikelenis A, Sissouras A, Maresso A. The impact of the crisis on the health system and health in Greece. In: Maresso A, Mladovsky P, Thomson S, Sagan A, Karanikolos M, Richardson E, Cylus J, Evetovits T, Jowett M, Figueras J, Kluge H, editors. Economic crisis, health systems and health in Europe: Country experience [Internet]. Copenhagen (Denmark): European Observatory on Health Systems and Policies; 2015.
88. Edwards R, Charani E, Sevdalis N, Alexandrou B, Sibley E, Mullett D, Loveday HP, Drumright LN, Holmes A. Optimisation of infection prevention and control in acute health care by use of behaviour change: a systematic review. *Lancet Infect Dis*. 2012 Apr;12(4):318-29.
89. Edwards VR. Preventing and managing healthcare-associated infections: linking collective leadership, good management, good data, expertise, and culture change. *J Hosp Infect* 2016; 94: 30–1.

90. Eijkelkamp BA, Stroehler UH, Hassan KA, Paulsen IT, Brown MH. Comparative analysis of surface-exposed virulence factors of *Acinetobacter baumannii*. *BMC Genomics*. 2014; Nov 25; 15:1020.
91. Ellingson K, Haas JP, Aiello AE, Kusek L, Maragakis LL, Olmsted RN, Perencevich E, Polgreen PM, Schweizer ML, Trexler P, VanAmringe M, Yokoe DS; Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA). Strategies to prevent healthcare-associated infections through hand hygiene. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2014 Aug;35(8):937-60.
92. En L, Wee I, Philip E, Yuan J, Mbbs T. Unintended consequences of infection prevention and control measures during COVID-19 pandemic. *Am J Infect Control*. 2020; S0196–6553:30963–9.
93. Enfield KB, Huq NN, Gosseling MF, Low DJ, Hazen KC, Toney DM, Slitt G, Zapata HJ, Cox HL, Lewis JD, Kundzins JR, Mathers AJ, Sifri CD. Control of simultaneous outbreaks of carbapenemase-producing *enterobacteriaceae* and extensively drug-resistant *Acinetobacter baumannii* infection in an intensive care unit using interventions promoted in the Centers for Disease Control and Prevention 2012 carbapenemase-resistant *Enterobacteriaceae* Toolkit. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2014 Jul;35(7):810-7.
94. Erasmus V, Brouwer W, van Beeck EF, Oenema A, Daha TJ, Richardus JH, Vos MC, Brug J. A qualitative exploration of reasons for poor hand hygiene among hospital workers: lack of positive role models and of convincing evidence that hand hygiene prevents cross-infection. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2009 May;30(5):415-9.
95. Erasmus V, Daha TJ, Brug H, Richardus JH, Berendt MD, Vos MC, van Beeck EF. Systematic review of studies on compliance with hand hygiene guidelines in hospital care. *Infect Contr Hosp Epidem*. 2010; 31: 283–94.
96. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Risk assessment on the spread of carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae* (CPE) through patient transfer between healthcare facilities, with special emphasis on cross-border transfer. Stockholm: 2011.
97. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Point prevalence survey of healthcare-associated infections and antimicrobial use in European acute care hospitals. Stockholm : ECDC ;2013a.

98. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Core competencies for infection control and hospital hygiene professionals in the European Union. Stockholm: ECDC; 2013b.
99. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) Systematic review of the effectiveness of infection control measures to prevent the transmission of carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae* through cross-border transfer of patients. Stockholm: ECDC; 2014.
100. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Point prevalence survey of healthcare associated infections and antimicrobial use in European acute care hospitals – protocol version 5.3. Stockholm: ECDC; 2016a.
101. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Rapid risk assessment: Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae. Stockholm: ECDC; 2016b.
102. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Rapid risk assessment. Carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* in healthcare settings – 8 December 2016. Stockholm: ECDC; 2016c.
103. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Proposals for EU guidelines on the prudent use of antimicrobials in humans. Stockholm: ECDC; 2017.
104. European Centre for Disease Prevention and Control. Antimicrobial resistance in the EU/EEA (EARS-Net) - Annual Epidemiological Report 2019. Stockholm: ECDC; 2020
105. European Centre for Disease Prevention and Control. Antimicrobial resistance in the EU/EEA (EARS-Net) - Annual Epidemiological Report 2020. Stockholm: ECDC; 2022a.
106. European Centre for Disease Prevention and Control. Antimicrobial consumption in the EU/EEA (ESAC-Net) - Annual Epidemiological Report 2021. Stockholm: ECDC; 2022b.
107. European Centre for Disease Prevention and Control. Assessing the health burden of infections with antibiotic-resistant bacteria in the EU/EEA, 2016-2020. Stockholm: ECDC; 2022c.
108. European Food Safety Authority, European Centre for Disease Prevention and Control. The European Union summary report on antimicrobial resistance in zoonotic and indicator bacteria from humans, animals and food in 2018/2019.

- EFSA Journal 2021;19(4):6490. <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/EU-summary-report-antimicrobial-resistance-zoonoses-2018-2019>.
109. European Parliament. 2015. Report on safer healthcare in Europe. A8-0142/2015
110. European Commission (EC). EU One Health Action Plan against AMR. Brussels: EC; 2017a.  
[https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/antimicrobial\\_resistance/docs/amr\\_2017\\_action-plan.pdf](https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/antimicrobial_resistance/docs/amr_2017_action-plan.pdf)
111. European Commission (EC). EU Guidelines for the prudent use of antimicrobials in human health, C/2017/4326. Commission notice. Brussels: European Commission; 2017b. [https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=CELEX:52017XC0701\(01\)](https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=CELEX:52017XC0701(01))
112. Evans HL, Lefrak SN, Lyman J, Smith RL, Chong TW, McElearney ST, Schulman AR, Hughes MG, Raymond DP, Pruett TL, Sawyer RG. Cost of Gram-negative resistance. *Crit Care Med*. 2007 Jan;35(1):89-95.
113. Eveillard M, Joly-Guillou ML, Brunel P. Correlation between glove use practices and compliance with hand hygiene in a multicenter study with elderly patients. *Am J Infect Control*. 2012; 40:387-8.
114. Eze N, Cecchini M, Oliveira Hashiguchi T. Antimicrobial resistance in long-term care facilities. *OECD Health Working Papers*, No. 136. Paris: OECD Publishing; 2022, <https://doi.org/10.1787/e450a835-en>.
115. Fabbro-Peray P, Sotto A, Defez C, Cazaban M, Molinari L, Pinède M, Mahamat A, Daures JP. Mortality attributable to nosocomial infection: a cohort of patients with and without nosocomial infection in a French university hospital. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2007 Mar;28(3):265-72.
116. Fakih MG, Bufalino A, Sturm L, Huang RH, Ottenbacher A, Saake K, Winegar A, Fogel R, Cacchione J. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic, central-line-associated bloodstream infection (CLABSI), and catheter-associated urinary tract infection (CAUTI): The urgent need to refocus on hardwiring prevention efforts. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2022 Jan;43(1):26-31. Epub 2021 Feb 19.
117. Felebam O, John WS, Shaban RZ. Hand hygiene practices of home visiting community nurses: perceptions, compliance, techniques, and contextual factors of

- practice using the World Health Organization's "five moments for hand hygiene". Home Healthc Nurse. 2012;30(3):152-160.
118. Fernando SA, Gray TJ, Gottlieb T. Healthcare-acquired infections: prevention strategies. Intern Med J. 2017 Dec;47(12):1341-1351.
  119. Filho MA, Marra AR, Magnus TP, Rodrigues RD, Prado M, de Souza Santini TR, da Silva Victor E, Ishibe EI, Pavão Dos Santos OF, Edmond MB. Comparison of human and electronic observation for the measurement of compliance with hand hygiene. Am J Infect Control. 2014 Nov;42(11):1188-92.
  120. Filice GA, Nyman JA, Lexau C. Excess costs and utilization associated with methicillin resistance for patients with *Staphylococcus aureus* infection. Infect Control Hosp Epidemiol. 2010; 31: 365-367.
  121. Fisch J, Lansing B, Wang L, Symons K, Cherian K, McNamara S, Mody L. New acquisition of antibiotic-resistant organisms in skilled nursing facilities. J Clin Microbiol. 2012 May;50(5):1698-703.
  122. Forrester JD, Maggio PM, Tennakoon L. Cost of health care-associated infections in the United States. J Patient Saf. 2022 Mar 1;18(2):e477-e479.
  123. Frattari A, Savini V, Polilli E, Di Marco G, Lucisano G, Corridoni S, Spina T, Costantini A, Nicolucci A, Fazii P, Viale P, Parruti G. Control of Gram-negative multi-drug resistant microorganisms in an Italian ICU: Rapid decline as a result of a multifaceted intervention, including conservative use of antibiotics. Int J Infect Dis. 2019 Jul; 84:153-162.
  124. Fridkin S, Baggs J, Fagan R, Magill S, Pollack LA, Malpiedi P, Slayton R, Khader K, Rubin MA, Jones M, Samore MH, Dumyati G, Dodds-Ashley E, Meek J, Yousey-Hindes K, Jernigan J, Shehab N, Herrera R, McDonald CL, Schneider A, Srinivasan A; Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Vital signs: improving antibiotic use among hospitalized patients. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2014 Mar 7;63(9):194-200.
  125. Friedman ND, Carmeli Y, Walton AL, Schwaber MJ. Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae: A Strategic Roadmap for Infection Control. Infect Control Hosp Epidemiol. 2017; May;38(5):580-594.
  126. Friedrich AW. Control of hospital acquired infections and antimicrobial resistance in Europe: the way to go. Wien Med Wochenschr. 2019 Feb;169(Suppl 1):25-30.

127. Fuller C, Savage J, Besser S, Hayward A, Cookson B, Cooper B, Stone S. "The dirty hand in the latex glove": a study of hand hygiene compliance when gloves are worn. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2011 Dec;32(12):1194-9.
128. Gandra S, Barter DM, Laxminarayan R. Economic burden of antibiotic resistance: how much do we really know? *Clin Microbiol Infect*. 2014 Oct;20(10):973-80.
129. Garrouste-Orgeas M, Philippart F, Bruel C, Max A, Lau N, Misset B. Overview of medical errors and adverse events. *Ann Intensive Care*. 2012;2(1):2.
130. Gasink LB, Fishman NO, Weiner MG, Nachamkin I, Bilker WB, Lautenbach E. Fluoroquinolone-resistant *Pseudomonas aeruginosa*: assessment of risk factors and clinical impact. *Am. J. Med*. 2006; 119:526e19–526e25.
131. Gastmeier P, Brunkhorst F, Schrappe M, Kern W, Geffers C. How many nosocomial infections are avoidable? *German Dtsch Med Wochenschr* 2010; 135:91-3.
132. Gavaldà L, Soriano AM, Cámara J, Gasull R, Arch O, Ferrer M, Shaw E, Granada RM, Dominguez MA, Pujol M. Control of endemic extensively drug-resistant *Acinetobacter baumannii* with a cohorting policy and cleaning procedures based on the 1 room, 1 wipe approach. *Am J Infect Control*. 2016 May 1;44(5):520-4.
133. Gbaguidi-Haore H, Varin A, Cholley P, Thouverez M, Hocquet D, Bertrand X. A Bundle of Measures to Control an Outbreak of *Pseudomonas aeruginosa* Associated With P-Trap Contamination. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2018 Feb; 39(2):164-169.
134. Gesser-Edelsburg A, Cohen R, Halavi AM, Zemach M, van Heerden PV, Svirid S, Benenson S, Trahtemberg U, Orenbuch-Harroch E, Lowenstein L, Shteinberg D, Salmon A, Moses A. Beyond the hospital infection control guidelines: a qualitative study using positive deviance to characterize gray areas and to achieve efficacy and clarity in the prevention of healthcare-associated infections. *Antimicrob Resist Infect Control*. 2018 Oct 24; 7:124.
135. Giacobbe DR, Salsano A, Del Puente F, Campanini F, Mariscalco G, Marchese A, Viscoli C, Santini F. Reduced Incidence of Carbapenem-Resistant *Klebsiella pneumoniae* Infections in Cardiac Surgery Patients after Implementation of an Antimicrobial Stewardship Project. *Antibiotics (Basel)*. 2019 Aug 28;8(3):132.

136. Giske CG, Monnet DL, Cars O, Carmeli Y. Clinical and economic impact of common multidrug resistant gram-negative bacilli. *Antimicrob Agents Chemother* 2008; 52:813e21.
137. Glance LG, Stone PW, Mukamel DB, Dick AW. Increases in Mortality, Length of Stay, and Cost Associated With Hospital-Acquired Infections in Trauma Patients. *Arch Surg*. 2011; 146(7):794–801.
138. Glasner C, Albiger B, Buist G, Tambić Andrasević A, Canton R, Carmeli Y, Friedrich AW, Giske CG, Glupczynski Y, Gniadkowski M, Livermore DM, Nordmann P, Poirel L, Rossolini GM, Seifert H, Vatopoulos A, Walsh T, Woodford N, Donker T, Monnet DL, Grundmann H; European Survey on Carbapenemase-Producing *Enterobacteriaceae* (EuSCAPE) Working Group. Carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae* in Europe: a survey among national experts from 39 countries, February 2013. *Euro Surveill*. 2013 Jul 11;18(28):20525.
139. Ghorbani A, Sadeghi L, Shahrokhi A, Mohammadpour A, Addo M, Khodadadi E. Hand hygiene compliance before and after wearing gloves among intensive care unit nurses in Iran. *Am J Infect Control* 2016; 44: e279–e281.
140. Goodman KE, Simner PJ, Tamma PD, Milstone AM. Infection control implications of heterogeneous resistance mechanisms in carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* (CRE). *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2016; 14(1):95–108.
141. Gorrie CL, Mirceta M, Wick RR, Edwards DJ, Thomson NR, Strugnell RA, Pratt NF, Garlick JS, Watson KM, Pilcher DV, McGloughlin SA, Spelman DW, Jenney AWJ, Holt KE. Gastrointestinal Carriage Is a Major Reservoir of *Klebsiella pneumoniae* Infection in Intensive Care Patients. *Clin Infect Dis*. 2017 Jul 15;65(2):208-215.
142. Goto M, O'Shea AMJ, Livorsi DJ, McDanel JS, Jones MM, Richardson KK, Beck BF, Alexander B, Evans ME, Roselle GA, Kralovic SM, Perencevich EN. The Effect of a Nationwide Infection Control Program Expansion on Hospital-Onset Gram-Negative Rod Bacteremia in 130 Veterans Health Administration Medical Centers: An Interrupted Time-Series Analysis. *Clin Infect Dis*. 2016 Sep 1;63(5):642-650.
143. Gould DJ, Moralejo D, Drey N, Chudleigh JH, Taljaard M. Interventions to improve hand hygiene compliance in patient care. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;9:CD005186.

144. Graves N, Weinhold D, Tong E, Birrell F, Doidge S, Ramritu P, Halton K, Lairson D, Whitby M. Effect of healthcare-acquired infection on length of hospital stay and cost. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2007 Mar;28(3):280-92.
145. Graves N, Harbarth S, Beyersmann J, Barnett A, Halton K, Cooper B. Estimating the cost of health care-associated infections: mind your p's and q's. *Clin Infect Dis* 2010; 50:1017-21.
146. Grayson ML, Stewardson AJ, Russo PL, Ryan KE, Olsen KL, Havers SM, Greig S, Cruickshank M; Hand Hygiene Australia and the National Hand Hygiene Initiative. Effects of the Australian National Hand Hygiene Initiative after 8 years on infection control practices, health-care worker education, and clinical outcomes: a longitudinal study. *Lancet Infect Dis*. 2018 Nov;18(11):1269-1277.
147. Guest JF, Keating T, Gould D, Wigglesworth N. Modelling the costs and consequences of reducing healthcare-associated infections by improving hand hygiene in an average hospital in England. *BMJ Open*. 2019 Oct 1;9(10):e029971.
148. Guidelines for Environmental Infection Control in Health-Care Facilities. Recommendations of CDC and the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee (HICPAC) June 6, 2003 / Vol. 52 / No. RR-10.
149. Guidelines for the Prevention and Control of Multi-drug resistant organisms (MDRO) excluding MRSA in the healthcare setting. Royal College of Physicians / HSE. Ireland; 2012.
150. Gupta N, Limbago BM, Patel JB, Kallen AJ. Carbapenem-Resistant *Enterobacteriaceae*: Epidemiology and Prevention. *Clin Infect Dis*. 2011; Jul 1;53(1):60-7.
151. Gysin DV, Cookson B, Saenz H, Dettenkofer M, Widmer AF; ESCMID Study Group for Nosocomial Infections (ESGNI). Variability in contact precautions to control the nosocomial spread of multi-drug resistant organisms in the endemic setting: a multinational cross-sectional survey. *Antimicrob Resist Infect Control*. 2018 Jul 9;7:81.
152. Hagel S, Reischke J, Kesselmeier M, Winning J, Gastmeier P, Brunkhorst FM, Scherag A, Pletz MW. Quantifying the Hawthorne Effect in Hand Hygiene Compliance Through Comparing Direct Observation With Automated Hand Hygiene Monitoring. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2015 Aug;36(8):957-62.



153. Haque M, Sartelli M, McKimm J, Abu Bakar M. Health care-associated infections - an overview. *Infect Drug Resisit*. 2018 Nov 15; 11:2321-2333.
154. Harris AD, Perencevich EN, Johnson JK, Paterson DL, Morris JG, Strauss SM, Johnson JA. Patient-to-patient transmission is important in extended-spectrum b-lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* acquisition. *Clin Infect Dis* 2007; 45: 1347– 1350.
155. Head MG, Fitchett JR, Holmes AH, Atun R. Funding healthcare-associated infection research: a systematic analysis of UK research investments, 1997-2010. *J Hosp Infect*. 2014 Jun;87(2):84-91.
156. Heuer H, Schmitt H, Smalla K. Antibiotic resistance gene spread due to manure application on agricultural fields. *Current Opinion in Microbiology*, 2011, 14(3):236-43.
157. Hilliquin D, Lomont A, Zahar JR. Cohorting for preventing the nosocomial spread of Carbapenemase-Producing *Enterobacterales*, in non-epidemic settings: is it mandatory? *J Hosp Infect*. 2020 Apr 18:S0195-6701(20)30197-3.
158. Hirsch EB, Tam VH. Impact of multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* infection on patient outcomes. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*. 2010 Aug;10(4):441-51.
159. Hoffmann M, Sendlhofer G, Pregartner G, Gombotz V, Tax C, Zierler R, Brunner G. Interventions to increase hand hygiene compliance in a tertiary university hospital over a period of 5 years: An iterative process of information, training and feedback. *J Clin Nurs*. 2019 Mar;28(5-6):912-919.
160. Huang C, Wenjun MA, Stack S. The Hygienic Efficacy of Different Hand-Drying Methods: A Review of the Evidence. *Mayo Clin Proc* 2012; 87:791–798.
161. Huang F, Armando M, Dufau S, Florea O, Brouqui P, Boudjema S. COVID-19 outbreak and healthcare worker behavioural change toward hand hygiene practices. *J Hosp Infect*. 2021 May; 111:27-34.
162. Hughes JM. Preserving the lifesaving power of antimicrobial agents. *JAMA* 2011; 305:1027-1028.
163. Huis A, van Achterberg T, de Bruin M, Grol R, Schoonhoven L, Hulscher M. A systematic review of hand hygiene improvement strategies: a behavioural approach. *Implement Sci* 2012; 7:92.

164. Hussein K, Rabino G, Eluk O, Warman S, Reisner S, Geffen Y, Halif L, Paul M. The association between infection control interventions and carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* incidence in an endemic hospital. *J Hosp Infect.* 2017 Nov;97(3):218-225.
165. Iregbu KC, Anwaal U. Extended spectrum b-lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* septicaemia outbreak in the neonatal intensive care unit of a tertiary hospital in Nigeria. *Afr J Med Med Sci* 2007; 36: 225–228.
166. Jackson C, Lowton K, Griffiths P. Infection prevention as “a show”: a qualitative study of nurses’ infection prevention behaviours. *Int J Nurs Stud.* 2014;51(3):400–408.
167. Jarlier V, Diaz Högberg L, Heuer OE, Campos J, Eckmanns T, Giske CG, Grundmann H, Johnson AP, Kahlmeter G, Monen J, Pantosti A, Rossolini GM, van de Sande-Bruinsma N, Vatopoulos A, Žabicka D, Žemličková H, Monnet DL, Simonsen GS; EARS-Net participants. Strong correlation between the rates of intrinsically antibiotic-resistant species and the rates of acquired resistance in Gram-negative species causing bacteraemia, EU/EEA, 2016. *Euro Surveill.* 2019 Aug;24(33):1800538.
168. Jeanes A, Coen PG, Gould DJ, Drey NS. Validity of hand hygiene compliance measurement by observation: a systematic review. *Am J Infect Control.* 2019; 47:313– 322.
169. Jia H, Li L, Li W, Hou T, Ma H, Yang Y, Wu A, Liu Y, Wen J, Yang H, Luo X, Xing Y, Zhang W, Wu Y, Ding L, Liu W, Lin L, Li Y, Chen M. Impact of Healthcare-Associated Infections on Length of Stay: A Study in 68 Hospitals in China. *Biomed Res Int.* 2019 Apr 18; 2019:2590563.
170. Johnson NB, Hayes LD, Brown K, Hoo EC, Ethier KA. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). CDC National Health Report: leading causes of morbidity and mortality and associated behavioral risk and protective factors-United States, 2005-2013. *MMWR Suppl.* 2014;63(4):3–27.
171. Kampmeier S, Tönnies H, Correa-Martinez CL, Mellmann A, Schwierzeck V. A nosocomial cluster of vancomycin resistant enterococci among COVID19 patients in an intensive care unit. *Antimicrob Resist Infect Control.* 2020; 9:1–6.

172. Kanerva M, Ollgren J, Virtanen MJ, Lyytikäinen O, Prevalence Survey Study Group. Estimating the annual burden of health care-associated infections in Finnish adult acute care hospitals. *Am J Infect Control*. 2009; 37(3):227–230.
173. Kapadia SN, Abramson EL, Carter EJ, Loo AS, Kaushal R, Calfee DP, Simon MS. The Expanding Role of Antimicrobial Stewardship Programs in Hospitals in the United States: Lessons Learned from a Multisite Qualitative Study. *Jt Comm J Qual Patient Saf*. 2018 Feb;44(2):68-74.
174. Karaiskos I, Giamarellou H. Multidrug-resistant and extensively drug-resistant Gram-negative pathogens: current and emerging therapeutic approaches. *Expert Opin Pharmacother* 2014; 15:1351–1370.
175. Karaiskos I, Lagou S, Pontikis K, Rapti V, Poulakou G. The "Old" and the "New" Antibiotics for MDR Gram-Negative Pathogens: For Whom, When, and How. *Front Public Health*. 2019 Jun 11; 7:151.
176. Karaiskos I, Daikos GL, Gkoufa A, Adamis G, Stefos A, Symbardi S, Chrysos G, Filiou E, Basoulis D, Mouloudi E, Galani L, Akinosoglou K, Arvaniti K, Masgala A, Petraki M, Papadimitriou E, Galani I, Poulakou G, Routsis C, Giamarellou H; Hellenic Ceftazidime/Avibactam Registry Study Group. Ceftazidime/avibactam in the era of carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae*: experience from a national registry study. *J Antimicrob Chemother*. 2021 Feb 11;76(3):775-783.
177. Katherason SG, Naing L, Jaalam K, Nik Mohamad NA, Bhojwani K, Harussani ND, Ismail A. Hand decontamination practices and the appropriate use of gloves in two adult intensive care units in Malaysia. *J Infect Dev Ctries*. 2010 Mar 8;4(2):118-23.
178. Khan A, Baig K, Riffat M. Nosocomial infections: Epidemiology, prevention, control and surveillance. *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine* 2017; 7. 478-482.
179. Kirkgöz E, Zer Y. Clonal comparison of Acinetobacter strains isolated from intensive care patients and the intensive care unit environment. *Turk J Med Sci*. 2014 ;44(4):643-8
180. Klevens RM, Edwards JR, Richards CL Jr, Horan TC, Gaynes RP, Pollock DA, Cardo DM. Estimating health care-associated infections and deaths in U.S. hospitals, 2002. *Public Health Reports* 2007; 122: 160–166

181. Koch AM, Nilsen RM, Eriksen HM, Cox RJ, Harthug S. Mortality related to hospital-associated infections in a tertiary hospital; repeated cross-sectional studies between 2004–2011. *Antimicrob Resist Infect Control* 2015; 4(1):57.
182. Kochar S, Sheard T, Sharma R, Hui A, Tolentino E, Allen G, Landman D, Bratu S, Augenbraun M, Quale J. Success of an infection control program to reduce the spread of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2009 May;30(5):447-52.
183. Koh D. Occupational risks for COVID-19 infection. *Occup Med*. 2020; 70:3–5.
184. Kontopidou F. *National strategies for the control of antimicrobial resistance: the Hellenic challenge*. *AMR Control* 2016; 19-22.
185. Kothari A, Sagar V, Ahluwalia V, Pillai BS, Madan M. Costs associated with hospital-acquired bacteraemia in an Indian hospital: a case-control study. *J Hosp Infect*. 2009 Feb;71(2):143-8.
186. Koulenti D, Song A, Ellingboe A, Abdul-Aziz MH, Harris P, Gavey E, Lipman J. Infections by multidrug-resistant Gram-negative Bacteria: What's new in our arsenal and what's in the pipeline? *Int J Antimicrob Agents*. 2019 Mar;53(3):211-224.
187. Kousouli E, Polymeri K, Zarkotou O, Themeli-Digalaki K. Hand Hygiene - Focus on surgical patient care. *Acta Microbiologica Hellenica* 2016; 61:191-203.
188. Kritsotakis EI, Dimitriadis I, Roumbelaki M, Vounou E, Kontou M, Papakyriakou P, Koliou-Mazeri M, Varthalitis I, Vrouchos G, Troulakis G, Gikas A. Case-mix adjustment approach to benchmarking prevalence rates of nosocomial infection in hospitals in Cyprus and Greece. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2008 Aug;29(8):685-92.
189. Kritsotakis EI, Kontopidou F, Astrinaki E, Roumbelaki M, Ioannidou E, Gikas A. Prevalence, incidence burden, and clinical impact of healthcare-associated infections and antimicrobial resistance: a national prevalent cohort study in acute care hospitals in Greece. *Infect Drug Resist*. 2017 Oct 10;10:317-328.
190. Kritsotakis EI, Astrinaki E, Messaritaki A, Gikas A. Implementation of multimodal infection control and hand hygiene strategies in acute-care hospitals in Greece: A cross-sectional benchmarking survey. *Am J Infect Control*. 2018 Oct;46(10):1097-1103.

191. Kritsotakis EI, Groves-Kozhageldiyeva A. A systematic review of the global seasonality of infections caused by *Acinetobacter* species in hospitalized patients. *Clin Microbiol Infect*. 2020 May;26(5):553-562.
192. Kurzthaler I, Kemmler G, Holzner B, Hofer A. Physician's Burnout and the COVID-19 Pandemic-A Nationwide Cross-Sectional Study in Austria. *Front Psychiatry*. 2021 Dec 7; 12:784131.
193. Kwok YLA, Juergens CP, McLaws ML. Automated hand hygiene auditing with and without an intervention. *Am J Infect Control*. 2016 Dec 1;44(12):1475-1480.
194. Lacey G, Zhou J, Li X, Craven C, Gush C. The impact of automatic video auditing with real-time feedback on the quality and quantity of handwash events in a hospital setting. *Am J Infect Control*. 2020 Feb;48(2):162-166.
195. Landman D, Georgescu C, Martin DA, Quale J. Polymyxins revisited. *Clin Microbiol Rev* 2008; 21:449–465.
196. Larsson DG, de Pedro C, Paxeus N. Effluent from drug manufactures contains extremely high levels of pharmaceuticals. *Journal of Hazardous Materials*, 2007, 148(3):751-5.
197. Lautenbach E, Weiner MG, Nachamkin I, Bilker WB, Sheridan A, Fishman NO. Imipenem resistance among *Pseudomonas aeruginosa* isolates: risk factors for infection and impact of resistance on clinical and economic outcomes. *Infect. Control Hosp. Epidemiol* 2006; 27:893–900.
198. Lautenbach E, Synnestvedt M, Weiner MG, Bilker WB, Vo L, Schein J, Kim M. Epidemiology and Impact of Imipenem Resistance in *Acinetobacter baumannii*. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2009; Dec;30(12):1186-92.
199. Lautenbach E, Patel JB, Bilker WB, Edelstein PH, Fishman NO. Extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*: risk factors for infection and impact of resistance on outcomes. *Clin. Infect. Dis*. 2001; 32:1162–1171.
200. Lee NY, Lee HC, Ko NY, Chang CM, Shih HI, Wu CJ, Ko WC. Clinical and economic impact of multidrug resistance in nosocomial *Acinetobacter baumannii* bacteremia. *Infect. Control Hosp. Epidemiol*. 2007; 28:713–719.
201. Lee SY, Kotapati S, Kuti JL, Nightingale CH, Nicolau DP. Impact of extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella* species on

- clinical outcomes and hospital costs: a matched cohort study. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2006; 27(11):1226–32.
202. Lemos EV, de la Hoz FP, Alvis N, Einarson TR, Quevedo E, Castañeda C, Leon Y, Amado C, Cañon O, Kawai K. Impact of carbapenem resistance on clinical and economic outcomes among patients with *Acinetobacter baumannii* infection in Colombia. *Clin Microbiol Infect.* 2014 Feb;20(2):174-80.
203. Lerner A, Adler A, Abu-Hanna J, Meitus I, Navon-Venezia S, Carmeli Y. Environmental contamination by carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae*. *J Clin Microbiol* 2013; 51:177-81.
204. Li J, Nation RL, Turnidge JD, Milne RW, Coulthard K, Rayner CR, Paterson DL. Colistin: the re-emerging antibiotic for multidrug-resistant Gram-negative bacterial infections. *Lancet Infect Dis* 2006; 6:589–601.
205. Li M, Wang X, Wang J, Tan R, Sun J, Li L, Huang J, Wu J, Gu Q, Zhao Y, Liu J, Qu H. Infection-prevention and control interventions to reduce colonisation and infection of intensive care unit-acquired carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*: a 4-year quasi-experimental before-and-after study. *Antimicrob Resist Infect Control.* 2019 Jan 10; 8:8.
206. Lotfinejad N, Peters A, Tartari E, Fankhauser-Rodriguez C, Pires D, Pittet D. Hand hygiene in health care: 20 years of ongoing advances and perspectives. *Lancet Infect Dis.* 2021 Aug;21(8):e209-e221.
207. Loveday HP, Wilson JA, Pratt RJ, Golsorkhi M, Tingle A, Bak A, Browne J, Prieto J, Wilcox M, UK Department of Health. epic3: national evidence-based guidelines for preventing healthcare-associated infections in NHS hospitals in England. *J Hosp Infect.* 2014 Jan;86 Suppl 1:S1-70.
208. Luangasanatip N, Hongsuwan M, Limmathurotsakul D, Lubell Y, Lee AS, Harbarth S, Day NP, Graves N, Cooper BS. Comparative efficacy of interventions to promote hand hygiene in hospital: systematic review and network meta-analysis. *BMJ.* 2015 Jul 28;351:h3728.
209. Lübbert C, Straube L, Stein C, Makarewicz O, Schubert S, Mössner J, Pletz MW, Rodloff AC. Colonization with extended-spectrum beta-lactamase-producing and carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae* in international travelers returning to Germany. *Int J Med Microbiol.* 2015 Jan;305(1):148-56.

210. Magill SS, Edwards JR, Beldavs ZG, Dumyati G, Janelle SJ, Kainer MA, Lynfield R, Nadle J, Neuhauser MM, Ray SM, Richards K, Rodriguez R, Thompson DL, Fridkin SK; Emerging Infections Program Healthcare-Associated Infections and Antimicrobial Use Prevalence Survey Team. Prevalence of antimicrobial use in US acute care hospitals, May-September 2011. *JAMA*. 2014 Oct 8;312(14):1438-46.
211. Magiorakos AP, Burns K, Rodríguez Baño J, Borg M, Daikos G, Dumpis U, Lucet JC, Moro ML, Tacconelli E, Simonsen GS, Szilágyi E, Voss A, Weber JT. Infection prevention and control measures and tools for the prevention of entry of carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* into healthcare settings: guidance from the European Centre for Disease Prevention and Control. *Antimicrob Resist Infect Control*. 2017 Nov 15; 6:113.
212. Mah MW, Deshpande S, Rothschild ML. Social marketing: a behavior change technology for infection control. *Am J Infect Control*. 2006 Sep;34(7):452-7.
213. Maltezou HC, Kontopidou F, Dedoukou X, Katerelos P, Gourgoulis GM, Tsonou P, Maragos A, Gargalianos P, Gikas A, Gogos C, Koumis I, Lelekis M, Maltezos E, Margariti G, Nikolaidis P, Pefanis A, Petrikkos G, Syrogiannopoulos G, Tsakris A, Vatopoulos A, Saroglou G, Kremastinou J, Daikos GL; Working Group for the National Action Plan to Combat Infections due to Carbapenem-Resistant, Gram-Negative Pathogens in Acute-Care Hospitals in Greece. Action Plan to combat infections due to carbapenem-resistant, Gram-negative pathogens in acute-care hospitals in Greece. *J Glob Antimicrob Resist*. 2014 Mar;2(1):11-16.
214. Mann CJ. Observational research methods. Research design II: cohort, cross sectional, and case-control studies. *Emerg Med J*. 2003; 20(1):54-60.
215. Manoukian S, Stewart S, Graves N, Mason H, Robertson C, Kennedy S, Pan J, Kavanagh K, Haahr L, Adil M, Dancer SJ, Cook B, Reilly J. Bed-days and costs associated with the inpatient burden of healthcare-associated infection in the UK. *J Hosp Infect*. 2021 Aug; 114:43-50.
216. Maraolo AE, Ong DSY, Cimen C, Howard P, Kofteridis DP, Schouten J, Mutters NT, Pulcini C; ESGAP-EUCIC-TAE Working Group on AMS/IPC mapping in Europe. Organization and training at national level of antimicrobial stewardship and infection control activities in Europe: an ESCMID cross-sectional survey. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2019 Nov;38(11):2061-2068.

217. Maresso A, Mladovsky P, Thomson S, Sagan A, Karanikolos M, Richardson E, Cylus J, Evetovits T, Jowett M, Figueras J, Kluge H, editors. Economic crisis, health systems and health in Europe: Country experience [Internet]. Copenhagen (Denmark): European Observatory on Health Systems and Policies; 2015.
218. Marci Drees, Lisa Pineles, Anthony D. Harris, Daniel J. Morgan. Variation in Definitions and Isolation Procedures for Multidrug-Resistant Gram-Negative Bacteria: A Survey of the Society for Healthcare Epidemiology of America Research Network. *Infection Control and Hospital Epidemiology*, 2014; 35 (4): 362.
219. Marra AR, Edmond MB. New technologies to monitor healthcare worker hand hygiene *Clin Microbiol Infect* 2014; 20: 29–33.
220. Martin RM, Cao J, Brisse S, Passet V, Wu W, Zhao L, Malani PN, Rao K, Bachman MA. Molecular Epidemiology of Colonizing and Infecting Isolates of *Klebsiella pneumoniae*. *mSphere*. 2016 Oct 19;1(5): e00261-16.
221. Mauldin PD, Salgado CD, Hansen IS, Durup DT, Bosso JA. Attributable hospital cost and length of stay associated with health care-associated infections caused by antibiotic-resistant Gram-negative bacteria. *Antimicrob Agents Chemother* 2010; 54:109 – 115.
222. McKinnell JA, Miller LG, Singh R, Kleinman K, Peterson EM, Evans KD, Dutciuc TD, Heim L, Gombosev A, Estevez M, Launer B, Tjoa T, Tam S, Bolaris MA, Huang SS. Prevalence of and Factors Associated With Multidrug Resistant Organism (MDRO) Colonization in 3 Nursing Homes. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2016 Dec;37(12):1485-1488.
223. McLaws ML. The relationship between hand hygiene and health care associated infection: it's complicated. *Infect Drug Resist*. 2015; 8:7–18.
224. McMullen KM, Smith BA, Rebmann T. Impact of SARS-CoV-2 on hospital acquired infection rates in the United States: Predictions and early results. *American journal of infection control*, 2020;48(11):1409-11.
225. Medioli F, Bacca E, Faltoni M, Burastero GJ, Volpi S, Menozzi M, Orlando G, Bedini A, Franceschini E, Mussini C, Meschiari M. Is It Possible to Eradicate Carbapenem-Resistant *Acinetobacter baumannii* (CRAB) from Endemic Hospitals? *Antibiotics* (Basel). 2022 Jul 28;11(8):1015.



226. Meschiari M, Lòpez-Lozano JM, Di Pilato V, Gimenez-Esparza C, Vecchi E, Bacca E, Orlando G, Franceschini E, Sarti M, Pecorari M, Grottola A, Venturelli C, Busani S, Serio L, Girardis M, Rossolini GM, Gyssens IC, Monnet DL, Mussini C. A five-component infection control bundle to permanently eliminate a carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* spreading in an intensive care unit. *Antimicrob Resist Infect Control*. 2021 Aug 19;10(1):123.
227. Michael CA, Dominey-Howes D, Labbate M. The antibiotic resistance crisis: causes, consequences, and management. *Front Public Health* 2014; Sep 16; 2:145.
228. Mitchell BG, Dancer SJ, Anderson M, Dehn E. Risk of organism acquisition from prior room occupants: a systematic review and meta-analysis. *J Hosp Infect* 2015; 91: 211–17.
229. Mitharwal SM, Yaddanapudi S, Bhardwaj N, Gautam V, Biswal M, Yaddanapudi L. Intensive care unit-acquired infections in a tertiary care hospital: An epidemiologic survey and influence on patient outcomes. *Am J Infect Control*. 2016 Jul 1;44(7): e113-7.
230. Mo Y, Lorenzo M, Farghaly S, Kaur K, Housman ST. What's new in the treatment of multidrug-resistant gram-negative infections? *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2019 Feb;93(2):171-181.
231. Mody L, Maheshwari S, Galecki A, Kauffman CA, Bradley SF. Indwelling device use and antibiotic resistance in nursing homes: identifying a high-risk group. *J Am Geriatr Soc*. 2007; 55:1921–6.
232. Mölsted S, Löfmark S, Carlin K, Erntell M, Aspevall O, Blad L, Hanberger H, Hedin K, Hellman J, Norman C, Skoog G, Stålsby-Lundborg C, Tegmark Wisell K, Åhrén C, Cars O. Lessons learnt during 20 years of the Swedish strategic programme against antibiotic resistance. *Bull World Health Organ*. 2017 Nov 1;95(11):764-773.
233. Monaco M, Giani T, Raffone M, Arena F, Garcia-Fernandez A, Pollini S; Network EuSCAPE-Italy, Grundmann H, Pantosti A, Rossolini GM. Colistin resistance superimposed to endemic carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*: a rapidly evolving problem in Italy, November 2013 to April 2014. *Euro Surveill*. 2014 Oct 23;19(42):20939.

234. Monegro AF, Muppidi V, Regunath H. Hospital Acquired Infections. 2022 Aug 22. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan–. PMID: 28722887.
235. Monistrol O, Calbo E, Riera M, Nicolás C, Font R, Freixas N, Garau J. Impact of a hand hygiene educational programme on hospital-acquired infections in medical wards. *Clin Microbiol Infect* 2012; 18: 1212–1218.
236. Moore LD, Robbins G, Quinn J, Arbogast JW. The impact of COVID-19 pandemic on hand hygiene performance in hospitals. *Am J Infect Control*. 2021 Jan;49(1):30-33.
237. Morales E, Cots F, Sala M, Comas M, Belvis F, Riu M, Salvadó M, Grau S, Horcajada JP, Montero MM, Castells X. Hospital costs of nosocomial multi-drug resistant *Pseudomonas aeruginosa* acquisition. *BMC Health Serv Res*. 2012 May 23; 12:122.
238. Mpitsiori Z. *Acinetobacter baumannii* in Intensive Care Units prevention –nursing watch over. *Interscientific Health Care*. 2013; Vol 5, Issue 2, 66-73.
239. Mularoni A, Martucci G, Douradinha B, Campanella O, Hazen B, Medaglia A, Arena G, Gruttadauria S, Tuzzolino F, Arcadipane A, Gioè S, Luca A, Conaldi PG, Grossi P, Gridelli B. Epidemiology and successful containment of a carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* outbreak in a Southern Italian Transplant Institute. *Transpl Infect Dis*. 2019 Aug ;21(4):e131119.
240. Munoz-Price LS, Quinn JP. Deconstructing the infection control bundles for the containment of carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae*. *Curr Opin Infect Dis*. 2013 Aug;26(4):378-87.
241. Mutters NT, Günther F, Frank U, Mischnik A. Costs and possible benefits of a two-tier infection control management strategy consisting of active screening for multidrug-resistant organisms and tailored control measures. *J Hosp Infect*. 2016 Jun;93(2):191-6.
242. Nation RL, Li J, Cars O, Couet W, Dudley MN, Kaye KS, Mouton JW, Paterson DL, Tam VH, Theuretzbacher U, Tsuji BT, Turnidge JD. Framework for optimisation of the clinical use of colistin and polymyxin B: the Prato polymyxin consensus. *Lancet Infect Dis*. 2015 Feb;15(2):225-34.
243. Neidell MJ, Cohen B, Furuya Y, Hill J, Jeon CY, Glied S, Larson EL. Costs of healthcare- and community-associated infections with antimicrobial-resistant versus antimicrobial-susceptible organisms. *Clin Infect Dis* 2012; 55:807– 815.

244. Ng E, Earnest A, Lye DC, Ling ML, Ding Y, Hsu LY. The Excess Financial Burden of Multidrug Resistance in Severe Gram-negative Infections in Singaporean Hospitals. *Ann Acad Med. Singapore* 2012; 41:189-93.
245. Nordmann P, Poirel L. The difficult-to-control spread of carbapenemase producers among *Enterobacteriaceae* worldwide. *Clin Microbiol Infect* 2014; 20(9):821-30.
246. Nørgaard SM, Jensen CS, Aalestrup J, Vandembroucke-Grauls CMJE, de Boer MGJ, Pedersen AB. Choice of therapeutic interventions and outcomes for the treatment of infections caused by multidrug-resistant gram-negative pathogens: a systematic review. *Antimicrob Resist Infect Control*. 2019 Nov 4;8:170.
247. Nuvials X, Palomar M, Alvarez-Lerma F, Olaechea P, Otero S, Uriona S, Catalán M, Gimeno R, Gracia MP, Seijas I. Healthcare associated infections. Patient characteristics and influence on the clinical outcome of patients admitted to ICU. Envin-Helics registry data. *Intensive Care Med Exp*. 2015;3(Suppl 1):A82.
248. O'Fallon E, Kandel R, Kandell R, Schreiber R, D'Agata EMC. Acquisition of multidrug-resistant gram-negative bacteria: incidence and risk factors within a long-term care population. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2010; 31:1148–53.
249. O'Neill J. Antimicrobial Resistance: Tackling a Crisis for the Health and Wealth of Nations. Review on Antimicrobial Resistance, 2014.
250. Ong MS, Magrabi F, Post J, Morris S, Westbrook J, Wobcke W, Calcroft R, Coiera E. Communication interventions to improve adherence to infection control precautions: a randomised crossover trial. *BMC Infect Dis*. 2013 Feb 6; 13:72.
251. Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD). Health at a Glance 2015: OECD Indicators, OECD Publishing, Paris
252. Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD). OECD Antimicrobial resistance Policy insights. OECD antimicrobial-resistance 2016.
253. Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD). Health at a Glance 2017a: OECD Indicators, OECD Publishing, Paris.
254. Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD). Final Note – Tackling Antimicrobial Resistance, Ensuring Sustainable R&D. Final note prepared by OECD, WHO, FAO and OIE, 29 June 2017b.
255. Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD). Stemming the Superbug Tide: Just a Few Dollars More; 2018.

256. Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD) and European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Antimicrobial Resistance. Tackling the burden in the European Union. Briefing note for EU/EEA countries. Paris: OECD 2019.
257. Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD). Health at a Glance 2021: OECD Indicators, OECD Publishing, Paris.
258. Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD). Antimicrobial Resistance in the EU/EEA: A One Health Response. Briefing note. OECD 2022.
259. Otter JA, Muters NT, Tacconelli E, Gikas A, Holmes AH. Controversies in guidelines for the control of multidrug-resistant Gram-negative bacteria in EU countries. *Clin Microbiol Infect* 2015; 21: 1057–1066.
260. Panditrao A, Shafiq N, Kumar-M P, Sekhon AK, Biswal M, Singh G, Kaur K, Ray P, Malhotra S, Gautam V, Gupta R, Gupta V, Yadav TD, Laroiya I, Kumar H, Salvania A. Impact of an antimicrobial stewardship and monitoring of infection control bundle in a surgical intensive care unit of a tertiary-care hospital in India. *J Glob Antimicrob Resist*. 2021 Mar; 24:260-265.
261. Parameswaran Nair N, Chalmers L, Peterson GM, Bereznicki BJ, Castelino RL, Bereznicki LR. Hospitalization in older patients due to adverse drug reactions –the need for a prediction tool. *Clin Interv Aging*. 2016; 11:497–505.
262. Passaretti CL, Otter JA, Reich NG, Myers J, Shepard J, Ross T, Carroll KC, Lipsett P, Perl TM. An evaluation of environmental decontamination with hydrogen peroxide vapor for reducing the risk of patient acquisition of multidrug-resistant organisms. *Clin Infect Dis*. 2013 Jan;56(1):27-35.
263. Patel G, Huprikar S, Factor SH, Jenkins SG, Calfee DP. Outcomes of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* infection and the impact of antimicrobial and adjunctive therapies. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2008; 29:1099–1106.
264. Patel PR, Weiner-Lastinger LM, Dudeck MA, Fike LV, Kuhar DT, Edwards JR, Pollock D, Benin A. Impact of COVID-19 pandemic on central-line-associated bloodstream infections during the early months of 2020, National Healthcare Safety Network. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2022 Jun;43(6):790-793.
265. Paul M, Carrara E, Retamar P, Tängdén T, Bitterman R, Bonomo RA, de Waele J, Daikos GL, Akova M, Harbarth S, Pulcini C, Garnacho-Montero J, Seme K,

- Tumbarello M, Lindemann PC, Gandra S, Yu Y, Bassetti M, Mouton JW, Tacconelli E, Rodríguez-Baño J. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) guidelines for the treatment of infections caused by multidrug-resistant Gram-negative bacilli (endorsed by European society of intensive care medicine). *Clin Microbiol Infect*. 2022 Apr;28(4):521-547.
266. Peleg AY, Seifert H, Paterson DL. *Acinetobacter baumannii*: emergence of a successful pathogen. *Clin Microbiol Rev* 2008; 21: 538–582.
267. Perez S, Innes GK, Walters MS, Mehr J, Arias J, Greeley R, Chew D. Increase in Hospital-Acquired Carbapenem-Resistant *Acinetobacter baumannii* Infection and Colonization in an Acute Care Hospital During a Surge in COVID-19 Admissions - New Jersey, February-July 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020 Dec 4;69(48):1827-1831.
268. Peters, A., Otter, J., Moldovan, A. Parneix, P., Voss, A., Pittet, D. Keeping hospitals clean and safe without breaking the bank; summary of the Healthcare Cleaning Forum 2018. *Antimicrob Resist Infect Control*. 2018; 7, 132.
269. Peters A, Schmid MN, Parneix P, Lebowitz D, de Kraker M, Sauser J, Zingg W, Pittet D. Impact of environmental hygiene interventions on healthcare-associated infections and patient colonization: a systematic review. *Antimicrob Resist Infect Control*. 2022 Feb 19;11(1):38.
270. Picheansanthian W, Chotibanq J. Glove utilization in the prevention of cross transmission: a systematic review. *JBHI Database System Rev Implement Rep* 2015; 13:188-230.
271. Piddock LJ. The crisis of no new antibiotics-what is the way forward? *Lancet Infect Dis* 2012 Mar; 12(3):249-53.
272. Pinto AN, Phan T, Sala G, Cheong EY, Siarakas S, Gottlieb T. Reusable venesection tourniquets: a potential source of hospital transmission of multiresistant organisms. *Med J Aust* 2011; 195: 276–9.
273. Pittet D, Hugonnet S, Harbarth S, Mourouga P, Sauvan V, Touveneau S, Perneger TV. Effectiveness of a hospital-wide programme to improve compliance with hand hygiene. *Infection Control Programme*. *Lancet*. 2000 Oct 14;356(9238):1307-12.
274. Pittet D, Allegranzi B, Sax H, Dharan S, Pessoa-Silva CL, Donaldson L, Boyce JM; WHO Global Patient Safety Challenge, World Alliance for Patient Safety. Evidence-

- based model for hand transmission during patient care and the role of improved practices. *Lancet Infect Dis.* 2006 Oct;6(10):641-52.
275. Plachouras D, Kärki T, Hansen S, Hopkins S, Lyytikäinen O, Moro ML, Reilly J, Zarb P, Zingg W, Kinross P, Weist K, Monnet DL, Suetens C; Point Prevalence Survey Study Group. Antimicrobial use in European acute care hospitals: results from the second point prevalence survey (PPS) of healthcare-associated infections and antimicrobial use, 2016 to 2017. *Euro Surveill.* 2018 Nov;23(46):1800393.
276. Plowman R, Graves N, Griffin MA, Roberts JA, Swan AV, Cookson B, Taylor L. The rate and cost of hospital-acquired infections occurring in patients admitted to selected specialties of a district general hospital in England and the national burden imposed. *Journal of Hospital Infection* 2001; 47: 198–209.
277. Polemis M, Mandilara G, Pappa O, Argyropoulou A, Perivolioti E, Koudoumnakis N, Pournaras S, Vasilakopoulou A, Vourli S, Katsifa H, Karampatakis T, Papavasiliou A, Petinaki E, Xitsas S, Skoura L, Protonotariou E, Mantzana P, Gartzonika K, Priavali E, Kallinteri A, Giannopoulou P, Charalampaki N, Memezas M, Calina Oana Z, Papadogianni M, Panopoulou M, Koutsidou A, Vatopoulos A, Tryfinopoulou K. 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):996.
278. Poulou A, Voulgari E, Vrioni G, Xidopoulos G, Pliagkos A, Chatzipantazi V, Markou F, Tsakris A. Imported *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing *K. pneumoniae* clones in a Greek hospital: impact of infection control measures for restraining their dissemination. *J Clin Microbiol.* 2012 Aug;50(8):2618-23.
279. Pournaras S, Zarkotou O, Poulou A, Kristo I, Vrioni G, Themeli-Digalaki K, Tsakris A. A combined disk test for direct differentiation of carbapenemase-producing enterobacteriaceae in surveillance rectal swabs. *J Clin Microbiol.* 2013 Sep;51(9):2986-90.
280. Price L, MacDonald J, Melone L, Howe T, Flowers P, Currie K, Curran E, Ness V, Waddell D, Manoukian S, McFarland A, Kilpatrick C, Storr J, Twyman A, Allegranzi B, Reilly J. Effectiveness of national and subnational infection prevention and control interventions in high-income and upper-middle-income countries: a systematic review. *Lancet Infect Dis.* 2018 May;18(5):e159-e171.

281. Provincial Infectious Diseases Advisory Committee (PIDAC-IPC). Best Practices for Hand Hygiene in all Health Care Settings, 4th edition. Public Health Ontario. 2014.
282. Pulcini C, Morel CM, Tacconelli E, Beovic B, de With K, Goossens H, Harbarth S, Holmes A, Howard P, Morris AM, Nathwani D, Sharland M, Schouten J, Thursky K, Laxminarayan R, Mendelson M. Human resources estimates and funding for antibiotic stewardship teams are urgently needed. *Clin Microbiol Infect*. 2017 Nov;23(11):785-787.
283. Pulcini C, Binda F, Lamkang AS, Trett A, Charani E, Goff DA, Harbarth S, Hinrichsen SL, Levy-Hara G, Mendelson M, Nathwani D, Gunturu R, Singh S, Srinivasan A, Thamlikitkul V, Thursky K, Vlieghe E, Wertheim H, Zeng M, Gandra S, Laxminarayan R. Developing core elements and checklist items for global hospital antimicrobial stewardship programmes: a consensus approach. *Clin Microbiol Infect*. 2019 Jan;25(1):20-25.
284. Rachiotis G, Kourousis C, Kamilaraki M, Symvoulakis EM, Dounias G, Hadjichristodoulou C. Medical supplies shortages and burnout among Greek health care workers during economic crisis: a pilot Study. *Int J Med Sci* 2014; 11:442-47.
285. Ragusa R, Marranzano M, Lombardo A, Quattrocchi R, Bellia MA, Lupo L. Has the COVID 19 Virus Changed Adherence to Hand Washing among Healthcare Workers? *Behav Sci (Basel)*. 2021 Apr 15;11(4):53.
286. Rahmqvist M, Samuelsson A, Bastami S, Rutberg H. Direct health care costs and length of hospital stay related to health care-acquired infections in adult patients based on point prevalence measurements. *Am J Infect Control*. 2016 May; 1;44(5):500-6.
287. Raja Danasekaran GM, Annadurai K. Prevention of health care associated infections: protecting patients, saving lives. *Int J Community Med Public Health* 2014; 1(1): 67-8.
288. Raschka S, Dempster L, Bryce E. Health economic evaluation of an infection prevention and control program: are quality and patient safety programs worth the investment? *Am J Infect Control*. 2013 Sep; 41(9):773-7.
289. Rawson TM, Ming D, Ahmad R, Moore LSP, Holmes AH. Antimicrobial use, drug-resistant infections and COVID-19. *Nat Rev Microbiol*. 2020 Aug;18(8):409-410.

290. Resar R, Griffin FA, Haraden C, Nolan TW. Using Care Bundles to Improve Health Care Quality. IHI Innovation Series white paper. Cambridge, Massachusetts: Institute for Healthcare Improvement; 2012.
291. Ricchizzi E, Latour K, Kärki T, Buttazzi R, Jans B, Moro ML, Nakitanda OA, Plachouras D, Monnet DL, Suetens C, Kinross P; HALT Study Group. Antimicrobial use in European long-term care facilities: results from the third point prevalence survey of healthcare-associated infections and antimicrobial use, 2016 to 2017. *Euro Surveill*. 2018 Nov;23(46):1800394.
292. Riley MM. The Rising Problem of Multidrug-Resistant Organisms in Intensive Care Units. *Crit Care Nurse*. 2019 Aug;39(4):48-55.
293. Ripabelli G, Salzo A, Mariano A, Sammarco ML, Tamburro M; Collaborative Group for HAIs Point Prevalence Surveys in Molise Region. Healthcare-associated infections point prevalence survey and antimicrobials use in acute care hospitals (PPS 2016-2017) and long-term care facilities (HALT-3): a comprehensive report of the first experience in Molise Region, Central Italy, and targeted intervention strategies. *J Infect Public Health*. 2019 Jul-Aug;12(4):509-515.
294. Riu M, Chiarello P, Terradas R, Sala M, Garcia-Alzorritz E, Castells X, Grau S, Cots F. Cost Attributable to Nosocomial Bacteremia. Analysis According to Microorganism and Antimicrobial Sensitivity in a University Hospital in Barcelona. *PLoS One*. 2016 Apr 7;11(4):e0153076.
295. Roberts RR, Hota B, Ahmad I, Scott RD 2nd, Foster SD, Abbasi F, Schabowski S, Kampe LM, Ciavarella GG, Supino M, Naples J, Cordell R, Levy SB, Weinstein RA. Hospital and societal costs of antimicrobial-resistant infections in a Chicago teaching hospital: implications for antibiotic stewardship. *Clin Infect Dis*. 2009 Oct 15;49(8):1175-84.
296. Rodríguez-Baño J, García L, Ramírez E, Martínez-Martínez L, Muniain MA, Fernández-Cuenca F, Beltrán M, Gálvez J, Rodríguez JM, Velasco C, Morillo C, Perez F, Endimiani A, Bonomo RA, Pascual A. Long-term control of hospital-wide, endemic multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* through a comprehensive "bundle" approach. *Am J Infect Control*. 2009 Nov;37(9):715-22.
297. Rodríguez-Baño J, del Toro MD, López-Méndez J, Mutters NT, Pascual A. Minimum requirements in infection control. *Clin Microbiol Infect*. 2015 Dec;21(12):1072-6.



298. Rodríguez-Baño J, Rossolini GM, Schultsz C, Tacconelli E, Murthy S, Ohmagari N, Holmes A, Bachmann T, Goossens H, Canton R, Roberts AP, Henriques-Normark B, Clancy CJ, Huttner B, Fagerstedt P, Lahiri S, Kaushic C, Hoffman SJ, Warren M, Zoubiane G, Essack S, Laxminarayan R, Plant L. Key considerations on the potential impacts of the COVID-19 pandemic on antimicrobial resistance research and surveillance. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2021 Oct 1;115(10):1122-1129.
299. Rogues AM, Boulestreau H, Lashéras A, Boyer A, Gruson D, Merle C, Castaing Y, Bébear CM, Gachie JP. Contribution of tap water to patient colonisation with *Pseudomonas aeruginosa* in a medical intensive care unit. *J Hosp Infect.* 2007 Sep;67(1):72-8.
300. Rosenthal VD, Guzman S, Safdar N. Reduction in nosocomial infection with improved hand hygiene in intensive care units of a tertiary care hospital in Argentina. *Am J Infect Control.* 2005;33(7):392–397.
301. Rossolini GM, Mantegnoli E. Antimicrobial resistance in Europe and its potential impact on empirical therapy. *Clin Microbiol Infect* 2008; 14 (Suppl. 6): 2–8.
302. Rowan NJ, Lafey JG. Challenges and solutions for addressing critical shortage of supply chain for personal and protective equipment arising from Coronavirus disease (COVID19) pandemic—case study from the Republic of Ireland. *Sci Total Environ.* 2020; 725:138532.
303. Royal College of Nursing. Good practice in infection prevention and control. Guidance for nursing staff; 2005.
304. Rózańska A, Chmielarczyk A, Romaniszyn D, Majka G, Bulanda M. Antimicrobial effect of copper alloys on *Acinetobacter* species isolated from infections and hospital environment. *Antimicrob Resist Infect Control.* 2018 Jan; 22; 7:10.
305. Rutberg H, Borgstedt Risberg M, Sjodahl R, Nordqvist P, Valter L, Nilsson L. Characterisations of adverse events detected in a university hospital: a 4-year study using the Global Trigger Tool method. *BMJ Open* 2014; May 28;4(5):e004879.
306. Sader HS, Farrell DJ, Flamm RK, Jones RN. Antimicrobial susceptibility of Gram-negative organisms isolated from patients hospitalized in intensive care units in United States and European hospitals (2009-2011). *Diagn Microbiol Infect Dis* 2014 Apr; 78(4):443–448.

307. Sadule-Rios N, Aguilera G. Nurses' perceptions of reasons for persistent low rates in hand hygiene compliance. *Intensive Crit Care Nurs.* 2017; 42:17–21.
308. Sahbudak Bal Z, Bekmezci N, Soylu M, Sen S, Avcu G, Aydemir S, Vardar F. The prospective evaluation of risk factors and clinical influence of carbapenem resistance in children with gram-negative bacteria infection. *Am J Infect Control.* 2018 Feb; 46(2):147-153.
309. Sandbøl SG, Glassou EN, Ellermann-Eriksen S, Haagerup A. Hand hygiene compliance among healthcare workers before and during the COVID-19 pandemic. *Am J Infect Control.* 2022 Jul;50(7):719-723.
310. Sax H, Allegranzi B, Unkay I, Larson E, Boyce J, Pittet D. 'My five moments for hand hygiene': a user-centred design approach to understand, train, monitor and report hand hygiene. *J Hosp Infect.* 2007;67(1):9–21.
311. Schechner V, Temkin E, Harbarth S, Carmeli Y, Schwaber MJ. Epidemiological Interpretation of Studies Examining the Effect of Antibiotic Usage on Resistance. *Clinical Microbiology Reviews.* 2013;26(2):289-307.
312. Schreiber PW, Prof HS, Wolfensberger A, Clack L, Kuster SP, Swiss Noso. The preventable proportion of healthcare-associated infections 2005e2016: Systematic review and meta-analysis. *Infection Control & Hospital Epidemiology* 2018; 39:1277e95.
313. Scheier T, Kuster SP, Dunic M, Falk C, Sax H, Schreiber PW. Does continuity in nursing staff matter? A pilot study on correlation of central line-associated bloodstream infections and employee turnover. *Antimicrob Resist Infect Control.* 2021 Jun 6;10(1):90.
314. Schultz L, Lowe TJ, Srinivasan A, Neilson D, Pugliese G. Economic impact of redundant antimicrobial therapy in US hospitals. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2014 Oct;35(10):1229-35.
315. Schwaber MJ, Navon-Venezia S, Kaye KS, Ben-Ami R, Schwartz D, Carmeli Y. Clinical and economic impact of bacteremia with extended-spectrum-beta-lactamase-producing *Enterobacteriaceae*. *Antimicrob. Agents Chemother* 2006; 50:1257–1262.
316. Schwaber MJ, Klarfeld-Lidji S, Navon-Venezia S, Schwartz D, Leavitt A, Carmeli Y. Predictors of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* acquisition among

- hospitalized adults and effect of acquisition on mortality. *Antimicrob Agents Chemother* 2008; 52:1028–1033.
317. Schwaber MJ, Carmeli Y. An ongoing national intervention to contain the spread of carbapenem-resistant *enterobacteriaceae*. *Clin Infect Dis*. 2014 Mar;58(5):697-703.
  318. Segala FV, Bavaro DF, Di Gennaro F, Salvati F, Marotta C, Saracino A, Murri R, Fantoni M. Impact of SARS-CoV-2 Epidemic on Antimicrobial Resistance: A Literature Review. *Viruses*. 2021 Oct 20;13(11):2110.
  319. Septimus E, Weinstein R a, Perl TM, Goldmann D a, Yokoe DS. Approaches for preventing healthcare associated infections: go long or go wide? *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2014 Jul; 35(7):797–801.
  320. Shang J, Needleman J, Liu J, Larson E, Stone PW. Nurse Staffing and Healthcare-Associated Infection, Unit-Level Analysis. *J Nurs Adm*. 2019 May;49(5):260-265.
  321. Shorr AF. Review of studies of impact on Gram-negative bacterial resistance on outcomes in the intensive care unit. *Crit Care Med*. 2009 Apr; 37(4):1463-9.
  322. Sievert DM, Ricks P, Edwards JR, Schneider A, Patel J, Srinivasan A, Kallen A, Limbago B, Fridkin S; National Healthcare Safety Network (NHSN) Team and Participating NHSN Facilities. Antimicrobial-resistant pathogens associated with healthcare-associated infections: summary of data reported to the National Healthcare Safety Network at the Centers for Disease Control and Prevention, 2009-2010. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2013 Jan;34(1):1-14.
  323. Simou E, Koutsogeorgou E. Effects of the economic crisis on health and healthcare in Greece in the literature from 2009 to 2013: a systematic review. *Health Policy*. 2014 Apr;115(2-3):111-9.
  324. Smiddy MP, O’Connell R, Creedon SA. Systematic qualitative literature review of health care workers’ compliance with hand hygiene guidelines. *Am J Infect Control* 2015; 43:269-74.
  325. Smith RD, Yago M, Millar M, Coast J. Assessing the macroeconomic impact of a healthcare problem: the application of computable general equilibrium analysis to antimicrobial resistance. *J Health Econ* 2005; 24:1055–1075.
  326. Spivak ES, Cosgrove SE, Srinivasan A. Measuring Appropriate Antimicrobial Use: Attempts at Opening the Black Box. *Clin Infect Dis*. 2016 Dec; 15;63(12):1639-1644.

327. Srigley JA, Furness CD, Baker GR, Gardam M. Quantification of the Hawthorne effect in hand hygiene compliance monitoring using an electronic monitoring system: a retrospective cohort study. *BMJ Qual Saf* 2014; 23:974-80.
328. Srigley JA, Gardam M, Fernie G, Lightfoot D, Lebovic G, Muller MP. Hand hygiene monitoring technology: a systematic review of efficacy. *J Hosp Infect* 2015; 89:51-60.
329. Stangerup M, Hansen MB, Hansen R, Sode LP, Hesselbo B, Kostadinov K, Olesen BS, Calum H. Hand hygiene compliance of healthcare workers before and during the COVID-19 pandemic: A long-term follow-up study. *Am J Infect Control*. 2021 Sep;49(9):1118-1122.
330. Stevens MP, Doll M, Pryor R, Godbout E, Cooper K, Bearman G. Impact of COVID-19 on traditional healthcare-associated infection prevention efforts. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2020; 41:946–947.
331. Stone PW, Larson E, Kawar LN. A systematic audit of economic evidence linking nosocomial infections and infection control interventions: 1990e2000. *Am. J. Infect. Control* 2002; 30:145e52.
332. Stone PW. Economic burden of healthcare-associated infections: an American perspective. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*. 2009 Oct; 9(5):417-22.
333. Storr J, Twyman A, Zingg W, Damani N, Kilpatrick C, Reilly J, Price L, Egger M, Grayson ML, Kelley E, Allegranzi B; WHO Guidelines Development Group. Core components for effective infection prevention and control programmes: new WHO evidence-based recommendations. *Antimicrob Resist Infect Control*. 2017 Jan 10; 6:6.
334. Suetens C, Latour K, Kärki T, Ricchizzi E, Kinross P, Moro ML, Jans B, Hopkins S, Hansen S, Lyytikäinen O, Reilly J, Deptula A, Zingg W, Plachouras D, Monnet DL. Healthcare-Associated Infections Prevalence Study Group. Prevalence of healthcare-associated infections estimated incidence and composite antimicrobial resistance index in acute care hospitals and long-term care facilities: results from two European point prevalence surveys, 2016 to 2017. *Euro Surveill*. 2018 Nov;23(46):1800516.
335. Sunol R, Wagner C, Arah OA, Shaw CD, Kristensen S, Thompson CA, Dersarkissian M, Bartels PD, Pfaff H, Secanell M, Mora N, Vlcek F, Kutaj-Wasikowska H, Kutryba

- B, Michel P, Groene O; DUQuE Project Consortium. Evidence-based organization and patient safety strategies in European hospitals. *Int J Qual Health Care*. 2014 Apr;26 Suppl 1(Suppl 1):47-55.
336. Swaminathan M, Sharma S, Poliansky Blash S, Patel G, Banach DB, Phillips M, LaBombardi V, Anderson KF, Kitchel B, Srinivasan A, Calfee DP. Prevalence and risk factors for acquisition of carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* in the setting of endemicity. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2013 Aug;34(8):809-17.
337. Sydnor ERM, Perl TM. Hospital Epidemiology and Infection Control in Acute-Care Settings. *Clin Microbiol Rev*. 2011;24(1):141–173.
338. Tacconelli E, Cataldo MA, Dancer SJ, De Angelis G, Falcone M, Frank U, Kahlmeter G, Pan A, Petrosillo N, Rodríguez-Baño J, Singh N, Venditti M, Yokoe DS, Cookson B; European Society of Clinical Microbiology. ESCMID guidelines for the management of the infection control measures to reduce transmission of multidrug-resistant Gram-negative bacteria in hospitalized patients. *Clin Microbiol Infect*. 2014 Jan;20 Suppl 1:1-55.
339. Tacconelli E, Carrara E, Savoldi A, Harbarth S, Mendelson M, Monnet DL, Pulcini C, Kahlmeter G, Kluytmans J, Carmeli Y, Ouellette M, Outterson K, Patel J, Cavalieri M, Cox EM, Houchens CR, Grayson ML, Hansen P, Singh N, Theuretzbacher U, Magrini N; WHO Pathogens Priority List Working Group. Discovery, research, and development of new antibiotics: the WHO priority list of antibiotic-resistant bacteria and tuberculosis. *Lancet Infect Dis*. 2018 Mar;18(3):318-327.
340. Tacconelli E, Buhl M, Humphreys H, Malek V, Presterl E, Rodriguez-Baño J, Vos MC, Zingg W, Muttters NT; EUCIC StopNegative group. Analysis of the challenges in implementing guidelines to prevent the spread of multidrug-resistant gram-negatives in Europe. *BMJ Open*. 2019 May 19;9(5):e027683.
341. Tansarli GS, Karageorgopoulos DE, Kapaskelis A, Falagas ME. Impact of antimicrobial multidrug resistance on inpatient care cost: an evaluation of the evidence. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2013; 11:321–331.
342. Tartari E, Fankhauser C, Masson-Roy S, Márquez-Villarreal H, Fernández Moreno I, Rodríguez Navas ML, Sarabia O, Bellissimo-Rodrigues F, Hernández-de Mezerville M, Lee YF, Aelami MH, Mehtar S, Agostinho A, Camilleri L, Allegranzi B, Pires D, Pittet D. Train-the-Trainers in hand hygiene: a standardized approach to guide

- education in infection prevention and control. *Antimicrob Resist Infect Control*. 2019 Dec 30;8(1):206.
343. Tartari E, Tomczyk S, Pires D, Zayed B, Coutinho Rehse AP, Kariyo P, Stempliuk V, Zingg W, Pittet D, Allegranzi B. Implementation of the infection prevention and control core components at the national level: a global situational analysis. *J Hosp Infect*. 2021 Feb; 108:94-103.
344. Tejada JC, Bearman G. Hand hygiene compliance monitoring: the state of the art. *Curr Infect Dis Rep* 2015; 17:470.
345. Thabit AK, Crandon JL, Nicolau DP. Antimicrobial resistance: impact on clinical and economic outcomes and the need for new antimicrobials. *Expert Opin Pharmacother*. 2015 Feb;16(2):159-77.
346. Thaden JT, Li Y, Ruffin F, Maskarinec SA, Hill-Rorie JM, Wanda LC, Reed SD, Fowler VG Jr. Increased Costs Associated with Bloodstream Infections Caused by Multidrug-Resistant Gram-Negative Bacteria Are Due Primarily to Patients with Hospital-Acquired Infections. *Antimicrob Agents Chemother*. 2017 Feb 23;61(3): e01709-16.
347. The Brooklyn Antibiotic Resistance Task Force. The cost of antibiotic resistance: effect of resistance among *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, and *Pseudomonas aeruginosa* on length of hospital stay. *Infect. Control Hosp. Epidemiol* 2002; 23:106–108.
348. Thom KA, Shardell MD, Osih RB, Schweizer ML, Furuno JP, Perencevich EN, McGregor JC, Harris AD. Controlling for severity of illness in outcome studies involving infectious diseases: impact of measurement at different time points. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2008 Nov;29(11):1048-53.
349. Tomczyk S, Zanichelli V, Grayson ML, Twyman A, Abbas M, Pires D, Allegranzi B, Harbarth S. Control of Carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae*, *Acinetobacter baumannii*, and *Pseudomonas aeruginosa* in Healthcare Facilities: A Systematic Review and Reanalysis of Quasi-experimental Studies. *Clin Infect Dis*. 2019 Feb 15;68(5):873-884.
350. Tomczyk S, Taylor A, Brown A, de Kraker MEA, El-Saed A, Alshamrani M, Hendriksen RS, Jacob M, Löfmark S, Perovic O, Shetty N, Sievert D, Smith R, Stelling J, Thakur S, Vietor AC, Eckmanns T; WHO AMR Surveillance and Quality Assessment

- Collaborating Centres Network. Impact of the COVID-19 pandemic on the surveillance, prevention and control of antimicrobial resistance: a global survey. *J Antimicrob Chemother.* 2021 Oct 11;76(11):3045-3058.
351. Trybou J, Spaepen E, Vermeulen B, Porrez L, Annemans L. Hospital-acquired infections in Belgian acute-care hospitals: financial burden of disease and potential cost savings. *Acta Clin Belg.* 2013 May-Jun; 68(3):199-205.
352. Tsakris A, Poulou A, Pournaras S, Voulgari E, Vrioni G, Themeli-Digalaki K, Petropoulou D, Sofianou D. A simple phenotypic method for the differentiation of metallo-beta-lactamases and class A KPC carbapenemases in *Enterobacteriaceae* clinical isolates. *J Antimicrob Chemother.* 2010 Aug;65(8):1664-71.
353. Tumbarello M, Raffaelli F, Giannella M, Mantengoli E, Mularoni A, Venditti M, De Rosa FG, Sarmati L, Bassetti M, Brindicci G, Rossi M, Luzzati R, Grossi PA, Corona A, Capone A, Falcone M, Mussini C, Treocarichi EM, Cascio A, Guffanti E, Russo A, De Pascale G, Tascini C, Gentile I, Losito AR, Bussini L, Corti G, Ceccarelli G, Corcione S, Compagno M, Giacobbe DR, Saracino A, Fantoni M, Antinori S, Peghin M, Bonfanti P, Oliva A, De Gasperi A, Tiseo G, Rovelli C, Meschiari M, Shbaklo N, Spanu T, Cauda R, Viale P. Ceftazidime-Avibactam Use for *Klebsiella pneumoniae* Carbapenemase-Producing *K. pneumoniae* Infections: A Retrospective Observational Multicenter Study. *Clin Infect Dis.* 2021 Nov 2;73(9):1664-1676.
354. Umscheid CA, Mitchell MD, Doshi JA, Agarwal R, Williams K, Brennan PJ. Estimating the proportion of healthcare-associated infections that are reasonably preventable and the related mortality and costs. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2011; 32(2):101–114.
355. Vaillant L, Birgand G, Esposito-Farese M, Astagneau P, Pulcini C, Robert J, Zahar JR, Sales-Wuillemin E, Tubach F, Lucet JC; PerceptR Study group. Awareness among French healthcare workers of the transmission of multidrug resistant organisms: a large cross-sectional survey. *Antimicrob Resist Infect Control.* 2019 Nov 12; 8:173.
356. Valentin A, Ferdinande P; ESICM Working Group on Quality Improvement. Recommendations on basic requirements for intensive care units: structural and organizational aspects. *Intensive Care Med.* 2011 Oct;37(10):1575-87.
357. van Buul LW, van der Steen JT, Veenhuizen RB, Achterberg WP, Schellevis FG, Essink RT, van Benthem BH, Natsch S, Hertogh CM. Antibiotic use and resistance in long

- term care facilities. *J Am Med Dir Assoc*. 2012 Jul;13(6): 568.e1-13.
358. van Duin D, Lok JJ, Earley M, Cober E, Richter SS, Perez F, Salata RA, Kalayjian RC, Watkins RR, Doi Y, Kaye KS, Fowler VG Jr, Paterson DL, Bonomo RA, Evans S; Antibacterial Resistance Leadership Group. Colistin Versus Ceftazidime-Avibactam in the Treatment of Infections Due to Carbapenem-Resistant *Enterobacteriaceae*. *Clin Infect Dis*. 2018 Jan 6;66(2):163-171.
359. van Gool, K. and Pearson M. Health, Austerity and Economic Crisis: Assessing the Short-term Impact in OECD countries, OECD Health Working Papers, No. 76, OECD Publishing; 2014. <http://dx.doi.org/10.1787/5jxx71lt1zg6-en>.
360. Vasilakopoulou A, Karakosta P, Vourli S, Tarpatzi A, Varda P, Kostoula M, Antoniadou A, Pournaras S. Gastrointestinal Carriage of Vancomycin-Resistant *Enterococci* and Carbapenem-Resistant Gram-Negative Bacteria in an Endemic Setting: Prevalence, Risk Factors, and Outcomes. *Front Public Health*. 2020 Mar 18; 8:55.
361. Ventola CL. The Antibiotic Resistance Crisis: Part 1: Causes and Threats. *Pharmacy and Therapeutics* 2015; 40(4):277-283.
362. Versporten A, Zarb P, Caniaux I, Gros MF, Drapier N, Miller M, Jarlier V, Nathwani D, Goossens H; Global-PPS network. Antimicrobial consumption and resistance in adult hospital inpatients in 53 countries: results of an internet-based global point prevalence survey. *Lancet Glob Health*. 2018 Jun;6(6): e619-e629.
363. Viale P, Tumietto F, Giannella M, Bartoletti M, Tedeschi S, Ambretti S, Cristini F, Gibertoni C, Venturi S, Cavalli M, De Palma A, Puggioli MC, Mosci D, Callea E, Masina R, Moro ML, Lewis RE. Impact of a hospital-wide multifaceted programme for reducing carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* infections in a large teaching hospital in northern Italy. *Clin Microbiol Infect*. 2015 Mar;21(3):242-7.
364. Villegas MV, Lyon S. Gram-negative infections: evolving treatments with expanding options. *Future Sci OA*. 2018 Sep 27;4(9): FSO339.
365. Vincent JL, Rello J, Marshall J, Silva E, Anzueto A, Martin CD, Moreno R, Lipman J, Gomersall C, Sakr Y, Reinhart K; EPIC II Group of Investigators. International study of the prevalence and outcomes of infection in intensive care units. *JAMA*. 2009 Dec 2;302(21):2323-9.



366. Vock I, Tschudin-Sutter S. Persisting intrahospital transmission of multidrug-resistant *Klebsiella pneumoniae* and challenges for infection control. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2019 Aug;40(8):904-909.
367. Voidazan S, Albu S, Toth R, Grigorescu B, Rachita A, Moldovan I. Healthcare Associated Infections-A New Pathology in Medical Practice? *Int J Environ Res Public Health*. 2020 Jan 25;17(3):760.
368. von Lengerke T, Lutze B, Graf K, Krauth C, Lange K, Schwadtke L, Stahmeyer J, Chaberny IF. Psychosocial determinants of self-reported hand hygiene behaviour: a survey comparing physicians and nurses in intensive care units. *J Hosp Infect*. 2015 Sep;91(1):59-67.
369. Voor In 't Holt AF, Severin JA, Hagens MBH, de Goeij I, Gommers D, Vos MC. VIM-positive *Pseudomonas aeruginosa* in a large tertiary care hospital: matched case-control studies and a network analysis. *Antimicrob Resist Infect Control*. 2018 Feb 27; 7:32.
370. Vora NM, Kubin CJ, Furuya EY. Appropriateness of gramnegative agent use at a tertiary care hospital in the setting of significant antimicrobial resistance. *Open Forum Infect Dis* 2015 Feb; 19;2(1): ofv009.
371. Voss A, Widmer AF. No time for handwashing!? Handwashing versus alcoholic rub: can we afford 100% compliance? *Infect Control Hosp Epidemiol*. 1997;18(3):205–208.
372. Vrijens F, Hulstaert F, Devriese S, van de Sande S. Hospital-acquired infections in Belgian acute-care hospitals: an estimation of their global impact on mortality, length of stay and healthcare costs. *Epidemiol Infect* 2012; 140(1):126–136.
373. Walsh TR. Emerging carbapenemases: a global perspective. *Int J Antimicrob Agents*. 2010; 36 Suppl 3: S8-14.
374. Weber DJ, Kanamori H, Rutala WA. 'No touch' technologies for environmental decontamination: focus on ultraviolet devices and hydrogen peroxide systems. *Curr Opin Infect Dis* 2016; 29: 424–31.
375. Weiner-Lastinger LM, Pattabiraman V, Konnor RY, Patel PR, Wong E, Xu SY, Smith B, Edwards JR, Dudeck MA. The impact of coronavirus disease 2019 (COVID-19) on healthcare-associated infections in 2020: A summary of data reported to the

- National Healthcare Safety Network - ADDENDUM. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2022 Jan;43(1):137.
376. Wen S, Feng D, Lu Z, Liu J, Peters BM, Tang H, Su D, Lin YP, Yang L, Xu Z, Shirtliff ME, Chen D. Microbial infection pattern, pathogenic features and resistance mechanism of carbapenem-resistant Gram-negative bacilli during long-term hospitalization. *Microb Pathog*. 2018 Apr; 117:356-360.
377. Werzen A, Thom KA, Robinson GL, Li S, Rock C, Herwaldt LA, Diekema DJ, Reisinger HS, Perencevich EN. Comparing brief, covert, directly observed hand hygiene compliance monitoring to standard methods: A multicenter cohort study. *Am J Infect Control*. 2019 Mar;47(3):346-348.
378. WHO Regional Office for Europe/European Centre for Disease Prevention and Control. Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2022 – 2020 data. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe; 2022.
379. Widmer AF, Conzelmann M, Tomic M, Frei R, Stranden AM. Introducing alcohol-based hand rub for hand hygiene: the critical need for training. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2007;28(1):50–54.
380. Willemsen I, Groenhuijzen A, Bogaers D, Stuurman A, van Keulen P, Kluytmans J. Appropriateness of antimicrobial therapy measured by repeated prevalence surveys. *Antimicrob Agents Chemother* 2007; 51:864–867.
381. Williams L, Rycroft-Malone J, Burton CR. Implementing best practice in infection prevention and control. A realist evaluation of the role of intermediaries. *Int J Nurs Stud*. 2016; 60:156–167.
382. Williams V, Kovacs-Litman A, Muller MP, Hota S, Powis JE, Ricciuto DR, Mertz D, Katz K, Castellani L, Kiss A, Linkenheld-Struk A, Leis JA. Impact of COVID-19 on hospital hand hygiene performance: a multicentre observational study using group electronic monitoring. *CMAJ-Open*. 2021 Dec 14;9(4): E1175-E1180.
383. Wilson AP, Livermore DM, Otter JA, Warren RE, Jenks P, Enoch DA, Newsholme W, Oppenheim B, Leanord A, McNulty C, Tanner G, Bennett S, Cann M, Bostock J, Collins E, Peckitt S, Ritchie L, Fry C, Hawkey P. Prevention and control of multi-drug-resistant Gram-negative bacteria: recommendations from a Joint Working Party. *J Hosp Infect*. 2016 Jan;92 Suppl 1: S1-44.

384. Wilson SJ, Knipe CJ, Zieger MJ, Gabehart KM, Goodman JE, Volk HM, Sood R. Direct costs of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* in the burn unit of a public teaching hospital. *Am. J. Infect. Control* 2004; 32:342–344.
385. Wisniewski MF, Kim S, Trick WE, Welbel SF, Weinstein RA. Chicago Antimicrobial Resistance Project. Effect of education on hand hygiene beliefs and practices: a 5-year program. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2007;28(1):88–91.
386. Wolfensberger A, Clack L, Kuster SP, Passerini S, Mody L, Chopra V, Mann J, Sax H. Transfer of pathogens to and from patients, healthcare providers, and medical devices during care activity-a systematic review and meta-analysis. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2018 Sep;39(9):1093-1107.
387. Wong VWY, Huang Y, Wei WI, Wong SYS, Kwok KO. Approaches to multidrug-resistant organism prevention and control in long-term care facilities for older people: a systematic review and meta-analysis. *Antimicrob Resist Infect Control.* 2022 Jan 15;11(1):7.
388. World Health Organization (WHO). Core components for infection prevention and control programs. Report of the Second Meeting Informal Network on Infection Prevention and Control in Health Care Geneva, Switzerland 26–27 June 2008, WHO 2009a.
389. World Health Organization (WHO). A Guide to the Implementation of the WHO Multimodal Hand Hygiene Improvement Strategy. WHO, 2009b.
390. World Health Organization (WHO). Guidelines on Hand Hygiene in Health Care. First Global Patient Safety Challenge Clean Care is Safer Care. Geneva: WHO; 2009c.
391. World Health Organization. Report on the endemic burden of healthcare-associated infection worldwide. Geneva; 2011.
392. World Health Organization (WHO). Evidence of hand hygiene to reduce transmission and infections by multidrug resistant organisms in health-care settings. Geneva: WHO; 2014.
393. World Health Organization (WHO). Global Action Plan on Antimicrobial Resistance. Geneva: WHO; 2015.
394. World Health Organization (WHO). Health care without avoidable infections. The critical role of infection prevention and control, WHO; 2016.

395. World Health Organization (WHO). Guidelines for the prevention and control of carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae*, *Acinetobacter baumannii* and *Pseudomonas aeruginosa* in health care facilities. Geneva: WHO; 2017a.
396. World Health Organization (WHO). Global antimicrobial resistance surveillance system (GLASS) report: early implementation 2016-2017. Geneva: WHO; 2017b.
397. World Health Organization (WHO). Minimum requirement for infection prevention and control programmes. Copenhagen WHO Regional Ofce Europe. 2019.
398. World Health Organization (WHO). WHO Access, Watch, Reserve (AWaRe) classification of antibiotics for evaluation and monitoring of use, 2021. Geneva: WHO; 2021 (WHO/MHP/HPS/EML/2021.04).
399. Yamada K, Imoto W, Yamairi K, Shibata W, Namikawa H, Yoshii N, Fujimoto H, Nakaie K, Okada Y, Fujita A, Kawaguchi H, Shinoda Y, Nakamura Y, Kaneko Y, Yoshida H, Kakeya H. The intervention by an antimicrobial stewardship team can improve clinical and microbiological outcomes of resistant gram-negative bacteria. *J Infect Chemother*. 2019 Dec;25(12):1001-1006.
400. Yokoe DS, Anderson DJ, Berenholtz SM, Calfee DP, Dubberke ER, Ellingson KD, Gerding DN, Haas JP, Kaye KS, Klompas M, Lo E, Marschall J, Mermel LA, Nicolle LE, Salgado CD, Bryant K, Classen D, Crist K, Deloney VM, Fishman NO, Foster N, Goldmann DA, Humphreys E, Jernigan JA, Padberg J, Perl TM, Podgorny K, Septimus EJ, VanAmringe M, Weaver T, Weinstein RA, Wise R, Maragakis LL. A compendium of strategies to prevent healthcare-associated infections in acute care hospitals: 2014 updates. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2014 Sep;35 Suppl 2: S21-31.
401. Young LS, Sabel AL, Price CS. Epidemiologic, clinical, and economic evaluation of an outbreak of clonal multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* infection in a surgical intensive care unit. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2007; 28:1247–1254.
402. Zaky A, Zeliadt SB, Treggiari MM. Patient-level interventions to prevent the acquisition of resistant gram-negative bacteria in critically ill patients: a systematic review. *Anaesth Intensive Care*. 2015 Jan;43(1):23-33.
403. Zarkotou O, Pournaras S, Voulgari E, Chrysos G, Prekates A, Voutsinas D, Themeli-Digalaki K, Tsakris A. Risk factors and outcomes associated with acquisition of colistin-resistant KPC-producing *Klebsiella pneumoniae*: a matched case-control study. *J Clin Microbiol*. 2010 Jun;48(6):2271-4.

404. Zarkotou O, Pournaras S, Tselioti P, Dragoumanos V, Pitiriga V, Ranellou K, Prekates A, Themeli-Digalaki K, Tsakris A. Predictors of mortality in patients with bloodstream infections caused by KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* and impact of appropriate antimicrobial treatment. *Clin Microbiol Infect*. 2011 Dec;17(12):1798-803.
405. Zhang H, Zhang Y, Wu J, Li Y, Zhou X, Li X, Chen H, Guo M, Chen S, Sun F, Mao R, Qiu C, Zhu Z, Ai J, Zhang W. Risks and features of secondary infections in severe and critical ill COVID-19 patients. *Emerg Microbes Infect*. 2020 Dec;9(1):1958-1964.
406. Zhang Z, Sun Z, Tian L. Antimicrobial Resistance Among Pathogens Causing Bloodstream Infections: A Multicenter Surveillance Report Over 20 Years (1998-2017). *Infect Drug Resist*. 2022 Jan 25; 15:249-260.
407. Zhen X, Lundborg CS, Sun X, Hu X, Dong H. Economic burden of antibiotic resistance in ESKAPE organisms: a systematic review. *Antimicrob Resist Infect Control*. 2019 Aug 13; 8:137.
408. Zhu WM, Yuan Z, Zhou HY. Risk factors for carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* infection relative to two types of control patients: a systematic review and meta-analysis. *Antimicrob Resist Infect Control*. 2020 Jan 31;9(1):23.
409. Zhu NJ, Rawson TM, Mookerjee S, Price JR, Davies F, Otter J, Aylin P, Hope R, Gilchrist M, Shersing Y, Holmes A. Changing Patterns of Bloodstream Infections in the Community and Acute Care Across 2 Coronavirus Disease 2019 Epidemic Waves: A Retrospective Analysis Using Data Linkage. *Clin Infect Dis*. 2022 Aug 24;75(1): e1082-e1091.
410. Zilidis C, Stuckler D, McKee M. Use of amenable mortality indicators to evaluate the impact of financial crisis on health system performance in Greece. *Eur J Public Health*. 2020 Oct 1;30(5):861-866.
411. Zingg W, Holmes A, Dettenkofer M, Goetting T, Secci F, Clack L, Allegranzi B, Magiorakos AP, Pittet D; systematic review and evidence-based guidance on organization of hospital infection control programmes (SIGHT) study group. Hospital organisation, management, and structure for prevention of health-care-associated infection: a systematic review and expert consensus. *Lancet Infect Dis*. 2015 Feb;15(2):212-24.

## ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΩΝ ΤΗΣ ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗΣ ΔΙΑΤΡΙΒΗΣ

### **1. Infection control interventions affected by resource shortages: impact on the incidence of bacteremias caused by carbapenem-resistant pathogens.**

Kousouli E, Zarkotou O, Politi L, Polimeri K, Vrioni G, Themeli-Digalaki K, Tsakris A, Pournaras S.

Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2018 Jan;37(1):43-50.

Βιβλιογραφικές αναφορές: 18

### **2. Impact of bloodstream infections caused by carbapenem-resistant Gram-negative pathogens on ICU costs, mortality and length of stay.**

Kousouli E, Zarkotou O, Polimeri K, Themeli-Digalaki K, Pournaras S.

Infect Prev Pract. 2019 Aug 23;1(2):100020.

Βιβλιογραφικές αναφορές: 10