

ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ

ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ

«ΛΟΙΜΩΞΙΟΛΟΓΙΑ»

ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ: ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ Ε. Ι. ΓΙΑΜΑΡΕΛΛΟΣ-ΜΠΟΥΡΜΠΟΥΛΗΣ

ΝΙΚΟΛΑΟΣ – ΝΕΚΤΑΡΙΟΣ ΚΑΡΑΜΑΝΩΛΗΣ

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

ΔΙΕΡΕΥΝΗΣΗ ΠΙΘΑΝΗΣ ΕΠΙΠΤΩΣΗΣ ΤΗΣ ΜΕΙΩΣΗΣ ΤΗΣ
ΑΝΤΙΜΙΚΡΟΒΙΑΚΗΣ ΕΠΙΤΗΡΗΣΗΣ ΣΤΗΝ ΑΠΟΜΟΝΩΣΗ
ΠΟΛΥΑΝΘΕΚΤΙΚΩΝ ΜΙΚΡΟΒΙΩΝ ΣΕ ΕΝΑ
ΤΡΙΤΟΒΑΘΜΙΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ ΠΡΟ ΚΑΙ ΜΕΤΑ
ΠΑΝΔΗΜΙΑΣ: ΑΝΑΔΡΟΜΙΚΗ ΜΕΛΕΤΗ

ΑΘΗΝΑ 2024

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Εισαγωγή

Η εξάπλωση παθογόνων μικροοργανισμών ανθεκτικών στα αντιμικροβιακά αποτελεί μείζον ζήτημα για την δημόσια υγεία παγκοσμίως. Η αντιμικροβιακή επιτήρηση (Antimicrobial Stewardship - AMS) είναι ένα συντονισμένο σύνολο παρεμβάσεων σχεδιασμένων να βελτιστοποιήσουν την χρήση αντιμικροβιακών φαρμάκων μειώνοντας την μικροβιακή αντοχή και τις συνέπειες της αλόγιστης χρήσης αντιβιοτικών. Η πανδημία COVID-19 είχε σημαντικό αντίκτυπο στα συστήματα υγειονομικής περίθαλψης παγκοσμίως, διαταράσσοντας τις συνήθεις πρακτικές υγειονομικής περίθαλψης, συμπεριλαμβανομένων των προγραμμάτων AMS.

Υλικό και αποτελέσματα

Στην παρούσα εργασία αξιολογήθηκε η επίπτωση πολυανθεκτικών στελεχών συγκεκριμένων βακτηρίων στο Νοσοκομείο Ιπποκράτειο, ένα τριτοβάθμιο νοσοκομείο της Αθήνας κατά τα έτη 2019 και 2022, η κατανάλωση προωθημένων αντιβιοτικών κατά τα δύο αυτά έτη και η πιθανή μεταξύ τους συσχέτιση.

Κατά το 2022 καταγράψαμε στατιστικά σημαντική αύξηση του ποσοστού αντοχής των στελεχών *Klebsiella* που απομονώθηκαν στο σύνολο των βιολογικών υλικών και σε αιμοκαλλιέργειες στην κολιμυκίνη, μεροπενέμη, τιγκεκυκλίνη και φωσφομυκίνη. Αυξήθηκε στατιστικά σημαντικά το ποσοστό αντοχής του *Enterococcus faecium* που απομονώθηκε στο σύνολο των υλικών στην βανκομυκίνη και το ποσοστό αντοχής της *Pseudomonas* στην μεροπενέμη.

Η κατανάλωση έξι προωθημένων αντιβιοτικών εκφρασμένη σε DDDs ανά 100 ασθενοημέρες κατά το 2022 αυξήθηκε στατιστικά σημαντικά στο σύνολο του νοσοκομείου συγκριτικά με το 2019. Αναφορικά με τους επιμέρους τομείς, η κατανάλωση βανκομυκίνης και δαπτομυκίνης στην Μονάδα Εντατικής Θεραπείας μειώθηκε, η κατανάλωση όλων των αντιβιοτικών πλην της τιγκεκυκλίνης στον Χειρουργικό Τομέα αυξήθηκε και στον Παθολογικό Τομέα, αυξήθηκε η κατανάλωση όλων των αντιβιοτικών πλην της βανκομυκίνης.

Διαπιστώσαμε ισχυρή θετική συσχέτιση ανάμεσα στην κατανάλωση μεροπενέμης και την απομόνωση ανθεκτικών στελεχών *Acinetobacter*, *Klebsiella* και *Pseudomonas* στο σύνολο των βιολογικών υλικών (ρ : 0.74, 0.86, 0.82, αντίστοιχα p -values: 0,002, $<10^{-3}$, $<10^{-3}$) και ανθεκτικών στελεχών *Klebsiella* σε αιμοκαλλιέργειες (ρ : 0.79, $p <10^{-3}$). Διαπιστώθηκε τέλος ισχυρή θετική συσχέτιση ανάμεσα στην κατανάλωση κολιστίνης και την απομόνωση ανθεκτικών *Klebsiella* στελεχών τόσο στο σύνολο των βιολογικών υλικών (ρ : 0.78, $p = 0,002$) όσο και στο αίμα (ρ : 0.71, $p = 0,004$).

Συμπεράσματα

Στο νοσοκομείο Ιπποκράτειο, η κατανάλωση των περισσότερων προωθημένων αντιβιοτικών αυξήθηκε κατά την περίοδο μετά την πανδημία και συνοδεύτηκε από αύξηση του ποσοστού πολυανθεκτικών βακτηρίων που απομονώθηκαν. Στην περίπτωση των *εντεροβακτηριακών* διαπιστώθηκε ισχυρή θετική συσχέτιση ανάμεσα στην κατανάλωση μεροπενέμης και κολιστίνης και την ανάπτυξη ανθεκτικών στελεχών στα εν λόγω φάρμακα. Ο περιορισμός των δράσεων αντιμικροβιακής επιτήρησης κατά τη διάρκεια της πανδημίας επέφερε δυσμενείς επιπτώσεις αναφορικά με τα πρότυπα μικροβιακής αντοχής και κατανάλωσης αντιβιοτικών στο νοσοκομείο μας. Η επανέναρξη και συνεχής ενίσχυση των δράσεων αυτών είναι ζωτικής σημασίας στον αγώνα εναντίον των πολυανθεκτικών μικροοργανισμών.

ABSTRACT

Introduction

The spread of antimicrobial-resistant pathogens is a major public health issue worldwide. Antimicrobial Stewardship (AMS) refers to a coordinated set of interventions designed to optimize antimicrobial use by reducing antimicrobial resistance and the consequences of inappropriate antibiotic use. The COVID-19 pandemic has had a significant impact on healthcare systems across the globe, disrupting routine healthcare practices, including AMS programs.

Methods and results

In this study, we evaluate the incidence of multidrug-resistant strains of specific bacteria in Hippocratio hospital, a tertiary hospital in Athens, Greece, for the years 2019 and 2022, the consumption of extended-spectrum antibiotics during these two years as well as the possible correlation between the two.

In 2022, a statistically significant increase in the resistance rate of *Klebsiella* strains isolated from all biological materials and blood cultures to colimycin, meropenem, tigecycline and fosfomycin was recorded. The increase of the resistance rate of *Enterococcus faecium* isolated in all materials to vancomycin and the resistance rate of *Pseudomonas* to meropenem was statistically significant.

This study found a statistically significant increase in the consumption of six broad-spectrum antibiotics expressed in DDDs per 100 patient days in 2022 throughout the hospital as compared to 2019. Regarding individual sectors, the consumption of vancomycin and daptomycin in the Intensive Care Unit decreased, the consumption of all antibiotics except tigecycline in the Surgical Sector increased and in the Medicine Sector, the consumption of all antibiotics except vancomycin increased.

We observed a strong positive correlation between meropenem consumption and isolation of resistant *Acinetobacter*, *Klebsiella* and *Pseudomonas* strains from all biological materials (p : 0.74, 0.86, 0.82, respective p -values: 0,002, $<10^{-3}$, $<10^{-3}$)

and resistant *Klebsiella* strains from blood cultures (ρ : 0.79, $p < 10^{-3}$). Finally, a positive correlation was found between colimycin consumption and isolation of resistant *Klebsiella* strains from both total biological materials (ρ : 0.78, $p = 0,002$) and blood cultures (ρ : 0.71, $p = 0,004$).

Conclusions

In Hippocratio hospital, the consumption of the majority of broad-spectrum antibiotics increased during the period after the onset of the pandemic, accompanied by a rise in the percentage of multidrug-resistant bacteria isolates. In the case of *Enterobacteriaceae*, a strong positive correlation was found between the consumption of meropenem and colimycin and the development of strains resistant to these drugs. The restriction of antimicrobial surveillance activities during the pandemic has had adverse effects on antimicrobial resistance patterns and antibiotic consumption in our hospital. Thus, the resumption and continuous enforcement of such activities is crucial in the fight against multi-resistant microorganisms.

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Ολοκληρώνοντας την διπλωματική αυτή εργασία, θα ήθελα να ευχαριστήσω την επιβλέπουσα Αναπληρώτρια Καθηγήτρια κυρία Σαμπατάκου για την βοήθεια και την καθοδήγησή της, καθώς και τα υπόλοιπα μέλη της τριμελούς επιτροπής, Καθηγητή κύριο Σαμάρκο και Αναπληρώτρια Καθηγήτρια κυρία Ψυχογιού.

Ευχαριστώ θερμά την κυρία Ξανθάκη, Διευθύντρια του Μικροβιολογικού Τμήματος και την κυρία Παπανδρέου, Διευθύντρια του Φαρμακείου του ΓΝΑ «Ιπποκράτειο» για την συμβολή τους στην συλλογή των δεδομένων, καθώς και τον κύριο Σταμουλόπουλο για την συμβολή του στην στατιστική επεξεργασία αυτών.

Θα ήθελα επίσης να ευχαριστήσω τον Καθηγητή κύριο Ευάγγελο Γιαμαρέλλο-Μπουρμπούλη, ο οποίος μέσω της σύστασης του Προγράμματος Μεταπτυχιακών Σπουδών «Λοιμωξιολογία» μου έδωσε την δυνατότητα να εκπαιδευτώ πάνω στο αντικείμενο των Λοιμώξεων.

Θα ήθελα τέλος να ευχαριστήσω την οικογένεια, τους φίλους και την σύντροφό μου για την υποστήριξη και την υπομονή τους.

Περιεχόμενα

ΠΕΡΙΛΗΨΗ	2
ABSTRACT	4
A. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	8
1.1 Μικροβιακή αντοχή στα βακτήρια	8
1.2. Αντιμικροβιακή επιτήρηση	13
1.3. Αντιμικροβιακή επιτήρηση και η πανδημία του SARS-Cov-2.....	21
B. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	38
2.1.1 Εισαγωγή	38
2.1.2 Σκοπός της μελέτης.....	39
2.2 Υλικό και Μέθοδοι.....	39
2.3 Αποτελέσματα	42
2.3.1 Πολυανθεκτικά βακτήρια που απομονώθηκαν στο σύνολο των βιολογικών υλικών για τα έτη 2019 και 2022 και ποσοστά αντοχής στα αντιμικροβιακά φάρμακα ενδιαφέροντος.	42
2.3.2 Κατανάλωση προωθημένων αντιμικροβιακών φαρμάκων στο σύνολο του νοσοκομείου και ανά τομέα για τα έτη 2019 και 2022.....	56
2.3.3 Συσχέτιση κατανάλωσης προωθημένων αντιμικροβιακών φαρμάκων με επίπτωση πολυανθεκτικών βακτηρίων	68
2.4 Συζήτηση.....	71
2.5 Συμπεράσματα	76
Βιβλιογραφία	78
Παράρτημα	86

A. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1.1 Μικροβιακή αντοχή στα βακτήρια

1.1.1 Ορισμοί

Μικροβιακή αντοχή καλείται η εγγενής ή επίκτητη ικανότητα των βακτηρίων να παρακάμπτουν τους μηχανισμούς με τους οποίους τα αντιβιοτικά δρουν εναντίον τους. Οι λοιμώξεις που προκαλούνται από ανθεκτικά παθογόνα είναι συνήθως δυσκολότερο να αντιμετωπιστούν, υποτροπιάζουν συχνότερα και ευθύνονται για υψηλά ποσοστά θνητότητας και θνησιμότητας¹.

Σύμφωνα με δεδομένα του CDC (Center for Disease Control and Prevention), τουλάχιστον 2.8 εκατομμύρια άτομα στις ΗΠΑ νοσούν ετησίως από μικρόβια ανθεκτικά στα αντιβιοτικά και εξ αυτών πεθαίνουν τουλάχιστον 35000 άνθρωποι. Συγχρόνως, οι λοιμώξεις από πολυανθεκτικούς μικροοργανισμούς όπως *Acinetobacter baumannii* και MRSA οδηγούν σε πολυήμερες νοσηλείες, αυξάνοντας το κόστος νοσηλείας και το φόρτο εργασίας των υγειονομικών².

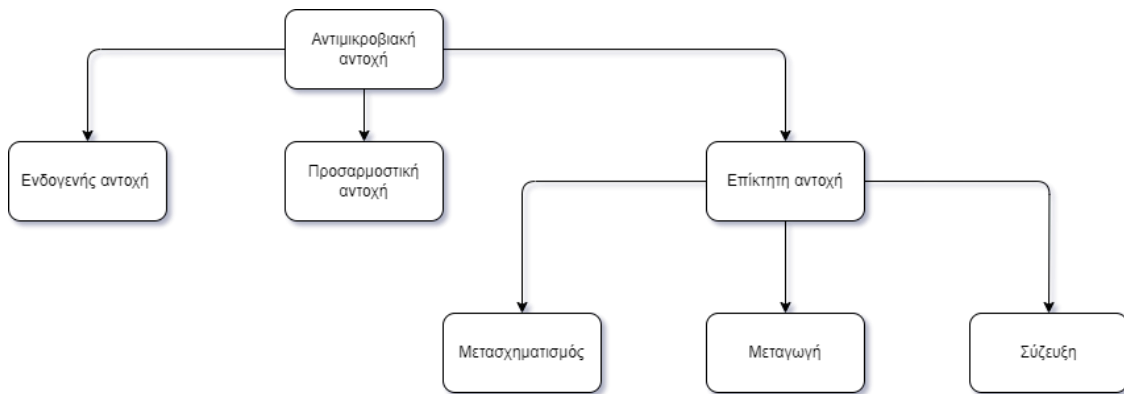
Η ανάπτυξη μηχανισμών αντοχής σχετίζεται κυρίως με την διαδεδομένη χρήση αντιβιοτικών σε διάφορους τομείς, όπως η γεωργία, η κτηνοτροφία και ο τομέας της ανθρώπινης υγείας³. Η διατομεακή αυτή χρήση των αντιμικροβιακών φαρμάκων καθιστά επιτακτική μία πολυπαραγοντική διασυνδεδετική προσέγγισή τους. Στα πλαίσια αυτά θεσπίστηκε από τον CDC το 2009 το “One Health”, μια συνεργατική, πολυτομεακή και διεπιστημονική προσέγγιση που λειτουργεί σε τοπικό, περιφερειακό, εθνικό και παγκόσμιο επίπεδο με στόχο την επίτευξη βέλτιστων αποτελεσμάτων για την υγεία, αναγνωρίζοντας τη διασύνδεση μεταξύ των ανθρώπων, των ζώων, των φυτών και του κοινού τους περιβάλλοντος⁴.

Παρακάτω παρατίθενται τα είδη της μικροβιακής αντοχής και οι σημαντικότεροι μηχανισμοί με τους οποίους αυτή αποκτάται.

- **Ενδογενής αντοχή:** οφείλεται σε εγγενή χαρακτηριστικά των βακτηρίων όπως π.χ. η αντοχή στα γλυκοπεπτιδία όλων των Gram αρνητικών βακτηρίων, των οποίων ο κυτταρικός φάκελος διαθέτει μία μη διαπερατή σε αυτά εξωτερική μεμβράνη.

- **Επίκτητη αντοχή:** αποκτάται από ένα μέχρι πρότινος ευαίσθητο βακτήριο είτε λόγω μίας νέας μετάλλαξης στο γενετικό του υλικό είτε λόγω απόκτησης νέου γενετικού υλικού από κάποια εξωγενή πηγή – οριζόντια μεταφορά γονιδίων. Η οριζόντια μεταφορά γονιδίων πραγματοποιείται με τους παρακάτω τρόπους:
 1. Μετασχηματισμός: Τα βακτήρια αποκτούν ξένο γενετικό υλικό (γυμνό DNA) από το περιβάλλον τους. Ο μετασχηματισμός δεν εξαρτάται από την παρουσία ενός κυττάρου δότη, αλλά από την επίμονη παρουσία γενετικού υλικού στο περιβάλλον του βακτηρίου.
 2. Μεταγωγή: Ένα βακτήριο - δότης μεταφέρει γενετικό υλικό σε ένα βακτήριο - δέκτη μέσω ενός *βακτηριοφάγου*.
 3. Σύζευξη: Δύο βακτήρια έρχονται σε επαφή μεταξύ τους και ανταλλάσσουν γενετικό υλικό μέσω ενός *πλασμιδίου*. Εντός του πλασμιδίου δύναται να περιλαμβάνονται πολλαπλά γονίδια αντοχής, επιτρέποντας έτσι την μεταφορά αντοχής σε πολλά αντιβιοτικά συγχρόνως.
- **Προσαρμοστική αντοχή:** προκαλείται λόγω έκθεσης του βακτηρίου σε διαφορετικούς περιβαλλοντικούς παράγοντες π.χ. pH, θρεπτικά συστατικά, μη ανασταλτικές συγκεντρώσεις αντιβιοτικών⁵. Πρόκειται για παροδική αντοχή που προκαλείται λόγω τροποποίησης της γονιδιακής έκφρασης ως απάντηση σε ερεθίσματα του περιβάλλοντος. Η αντοχή αυτή υποστρέφει, έστω μερικώς σύμφωνα με ορισμένους ερευνητές, με την εξάλειψη του αρχικού ερεθίσματος. Έχουν προταθεί μηχανισμοί επιγενετικών αλλαγών μέσω μεθυλίωσης του DNA που επηρεάζουν την έκφραση πορινών και αντλιών εκροής ως τρόποι απόκτησης προσαρμοστικής αντοχής. Τέλος, στην προσαρμοστική αντοχή έχει αποδοθεί το φαινόμενο αναντιστοιχίας ανάμεσα στην *in vivo* και *in vitro* δράση ορισμένων αντιβιοτικών^{6,7}.

Σχήμα 1. Είδη μικροβιακής αντοχής



Οι *μηχανισμοί* με τους οποίους τα βακτήρια τελικά ανθίστανται στα αντιβιοτικά είναι οι εξής:

- Καταστροφή του αντιβιοτικού.
- Ενζυματική τροποποίηση του αντιβιοτικού.
- Τροποποίηση των ενζύμων που ενεργοποιούν το αντιβιοτικό.
- Τροποποίηση του στόχου δράσης του αντιβιοτικού: αντικατάσταση (target replacement), παράκαμψη (target bypass), μετάλλαξη ενζύμου πάνω στο οποίο δρα το αντιβιοτικό, προστασία του στόχου δράσης και υπερπαραγωγή του στόχου δράσης – κορεσμό του αντιβιοτικού.
- Μείωση της συγκέντρωσης του αντιβιοτικού: μειωμένη είσοδος στο κύτταρο μέσω πορινών ή αυξημένη εκροή του αντιβιοτικού μέσω αντλιών εκροής.
- Προσαρμοστικές αλλαγές που αφορούν στο σύνολο του βακτηριακού κυττάρου¹.

Χαρακτηριστικά παραδείγματα μηχανισμών αντοχής που εμπίπτουν στις παραπάνω κατηγορίες αποτελούν οι β-λακταμάσες και η καρβαπενεμάσες ως μέσο καταστροφής του β-λακταμικού δακτυλίου των β-λακταμικών αντιβιοτικών, τα τροποποιητικά ένζυμα των αμινογλυκοσιδών (aminoglycoside modulating enzymes), η παραγωγή μεταλλαγμένων PBPs (Penicillin-Binding Proteins) από στρεπτοκόκκους και η απόκτηση αντοχής στην δαπτομυκίνη από

σταφυλοκόκκους μέσω τροποποίησης της ομοιόστασης του κυττάρου και του κυτταρικού τοιχώματος στο σύνολό του⁸.

Ένα φαινόμενο, το οποίο συμβάλει τέλος στην ανάπτυξη πολυανθεκτικών βακτηρίων είναι αυτό της επίστασης. *Επίσταση* καλείται η αλληλεπίδραση ανάμεσα στις διάφορες γονιδιακές μεταλλάξεις που διαθέτει ένα βακτήριο. Αυτή τελικά καθορίζει τον φαινότυπο του κυττάρου, αλλά και το κατά πόσο οι μεταλλάξεις αυτές είναι εξελικτικά ωφέλιμες. Έχει φανεί ότι το εξελικτικό κόστος των μεταλλάξεων αυτών, ακόμα και σε ένα περιβάλλον ελεύθερο αντιβιοτικών, είναι χαμηλότερο από το αναμενόμενο, ενώ ακόμα και η έκθεση σε χαμηλές συγκεντρώσεις αντιβιοτικών είναι δυνατόν να οδηγήσει σε μικρής έκτασης μεταλλάξεις που πολλαπλασιαστικά θα οδηγήσουν σε σημαντικές αντοχές. Τα παραπάνω είναι σαφές ότι διευκολύνουν την ανάπτυξη ανθεκτικών βακτηρίων⁹.

Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζουν όχι μόνο οι μηχανισμοί με τους οποίους τα βακτήρια αποκτούν αντοχή στα αντιβιοτικά, αλλά και οι τρόποι με τους οποίους η αντοχή αυτή διατηρείται στον χρόνο. Παρ' όλο που είναι γνωστό πως η αύξηση της κατανάλωσης των αντιβιοτικών σχετίζεται με αύξηση των ανθεκτικών βακτηριακών πληθυσμών, η επίδραση της διακοπής της χρήσης αντιβιώσεων δεν είναι πάντοτε τόσο σαφής και ωφέλιμη όσο η λογική υπαγορεύει. Σε μελέτες που πραγματοποιήθηκαν στην Σουηδία και το Ηνωμένο Βασίλειο το 2009 και το 2001 αντίστοιχα, η μείωση της χρήσης τριμεθοπρίμης-σουλφομεθοξαζόλης δεν συνοδεύτηκε από αντίστοιχη μείωση των ανθεκτικών πληθυσμών βακτηρίων^{10,11}.

Η απόκτηση νέων γονιδίων από τα βακτήρια, όπως αδρά αναφέρθηκε νωρίτερα, θεωρητικά ενέχει ένα κόστος για το ίδιο το κύτταρο, είτε με την μορφή των αυξημένων ενεργειακών δαπανών για τον πολλαπλασιασμό ενός πλασμιδίου είτε μέσω χρωμοσωμικών μεταλλάξεων που περιλαμβάνουν γονίδια απαραίτητα για την επιβίωση του βακτηρίου. Αναμένει λοιπόν κανείς πως σε ένα περιβάλλον ελεύθερο αντιβιοτικών, τα παραπάνω χαρακτηριστικά των ανθεκτικών βακτηρίων θα τα τοποθετούσαν σε μειονεκτική θέση συγκριτικά με τα αντίστοιχα ευαίσθητα στελέχη. Παρ' όλα αυτά, οι ανθεκτικοί πληθυσμοί τείνουν να σταθεροποιούνται και να διατηρούνται για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα από όσο αναμένεται εξαιτίας των παρακάτω μηχανισμών:

- Αντισταθμιστικές μεταλλάξεις σε διαφορετικούς γενετικούς τόπους που αποκαθιστούν την αρμοστικότητα του βακτηρίου, οι οποίες έχει παρατηρηθεί ότι είναι συχνότερες σε ανθεκτικά βακτήρια.
- Επίκτητη αντοχή που παραδόξως σχετίζεται με απουσία κόστους για το ίδιο το κύτταρο ή είναι ακόμα και ωφέλιμη.
- Ταυτόχρονη παρουσία γονιδίων που προσφέρουν αντοχή σε διαφορετικά αντιβιοτικά, πράγμα που παρατηρείται συχνά στην περίπτωση των πλασμιδίων. Έτσι, η διακοπή χρήσης ενός αντιβιοτικού δεν οδηγεί στην αναμενόμενη μείωση αντοχής, αφού η χρήση των στενά συνδεδεμένων αντιβιοτικών συνεχίζεται.
- Συστήματα σταθεροποίησης πλασμιδίων π.χ. σύστημα που κατά τον πολλαπλασιασμό και διαχωρισμό του βακτηριακού γενετικού υλικού εξολοθρεύει τα βακτήρια που δεν διαθέτουν το αντίστοιχο πλασμίδιο¹².

1.1.2 Περιορισμός της χρήσης αντιβιοτικών ως μέσο μείωσης της αντιμικροβιακής αγωγής

Παρά τις παραπάνω παρατηρήσεις που αφορούν στην τάση ανθεκτικών πληθυσμών βακτηρίων να διατηρούνται, η μείωση της χρήσης αντιβιοτικών και της επιλεκτικής πίεσης που αυτή επιφέρει, δύναται να οδηγήσει σε κάποιο περιορισμό της μικροβιακής αντοχής. Αυτό υποστηρίζεται από διάφορες μελέτες και η παλαιότερη εξ αυτών εντοπίζεται στο 1970. Οι ερευνητές που προέρχονταν από Νευροχειρουργική Μονάδα Εντατικής Θεραπείας, παρατήρησαν αναχαίτιση μιας επιδημίας από πολυανθεκτικά στελέχη *Klebsiella pneumoniae* μετά την διακοπή χορήγησης προφυλακτικής και θεραπευτικής αγωγής σε ασθενείς της μονάδας. Μάλιστα, η διακοπή χορήγησης αντιβιοτικών ήταν αποδοτικότερη από την χορήγηση υψηλών δόσεων κολιστίνης ή την μεταφορά των ασθενών σε διαφορετικό χώρο¹³. Άλλο ένα αντίστοιχο παράδειγμα, αποτελεί αυτό μίας κλινικής στο Cleveland των ΗΠΑ, όπου επιτεύχθηκε ο περιορισμός των ESBL *Klebsiella* στελεχών με την αντικατάσταση της χρήσης κεφαλοσπορινών με πιπερακιλλίνη/ταζομπακτάμη¹⁴.

Στην περίπτωση των Gram θετικών βακτηρίων υπάρχουν αντίστοιχα παραδείγματα συσχέτισης της χρήσης αντιβιοτικών με ανάπτυξη αντιμικροβιακής αγωγής. Συγκεκριμένα, η χρήση της σιπροφλοξασίνης ως το πρώτο per os αντιβιοτικό με δραστικότητα έναντι του MRSA, οδήγησε σε αυξημένα ποσοστά αντοχής στις ΗΠΑ σε χρονικό διάστημα μικρότερο των δύο ετών¹⁵. Δεν έχει ωστόσο αποδειχθεί περιορισμός στον αποικισμό των ασθενών από MRSA στελέχη με τον περιορισμό της χρήσης φθοριοκινολόνης, ενώ στην περίπτωση του βακτηρίου αυτού, περισσότερο αποδοτικά έχουν αποδειχθεί τα μέτρα περιορισμού διασποράς των λοιμώξεων όπως π.χ. η σχολαστική αντισηψία^{16,17}.

Με βάση λοιπόν τα παραπάνω συμπεραίνει κανείς ότι οι μηχανισμοί με τους οποίους τα βακτήρια αποκτούν μικροβιακή αντοχή είναι πολυπληθείς. Πολυπληθείς είναι δυστυχώς και οι τρόποι με τους οποίους αυτά ανθίστανται στην όποια προσπάθεια εξάλειψης της αντοχής αυτής. Δεδομένου του μικρού αριθμού νέων αντιβιοτικών που βρίσκονται υπό ανάπτυξη και του ακόμα μικρότερου αριθμού νέων κατηγοριών αντιβιοτικών, το ερευνητικό ενδιαφέρον στρέφεται σε στρατηγικές αντιμικροβιακής επιτήρησης ή επιμελητείας. Ιδιαίτερη έμφαση δίνεται στην έγκαιρη διάγνωση των λοιμώξεων, τις τακτικές συνταγογράφησης και χρήσης αντιμικροβιακών και την πρόληψη των νοσοκομειακών και μη λοιμώξεων¹⁸.

1.2. Αντιμικροβιακή επιτήρηση

1.2.1 Ορισμοί

Με τον όρο «αντιμικροβιακή επιτήρηση» (Antimicrobial stewardship) ή «αντιμικροβιακή επιμελητεία» αναφερόμαστε σε συντονισμένες προσπάθειες με σκοπό την επιλογή του κατάλληλου αντιβιοτικού, στην σωστή δοσολογία, την αποκλιμάκωση σε αντιβιοτικό σκεύασμα στενότερου φάσματος, την χορήγησή του από το στόμας όποτε αυτό είναι εφικτό, καθώς και την ελάχιστη αλλά αποτελεσματική διάρκεια θεραπείας. Συγχρόνως, η αντιμικροβιακή επιτήρηση περιλαμβάνει τις διάφορες μεθόδους ανίχνευσης παθογόνων και των ευαισθησιών αυτών σε αντιβιοτικά με σκοπό την στοχευμένη θεραπεία. Όλα τα

παραπάνω στόχο έχουν την αποτελεσματική θεραπεία, την μείωση της διάρκειας αυτής, την ελάττωση των ανεπιθύμητων ενεργειών και την μείωση του κόστους νοσηλείας. Η εφαρμογή πρωτοκόλλων αντιμικροβιακής επιτήρησης οδηγεί επίσης στην ελάττωση των πολυανθεκτικών βακτηρίων κι επιτρέπει στα υπό χρήση αντιβιοτικά να παραμένουν αποτελεσματικά¹⁸.

Ο όρος χρησιμοποιήθηκε για πρώτη φορά στα τέλη της δεκαετίας του 90'. Τα αντιμικροβιακά αποτελούν τα μοναδικά φάρμακα, τα οποία συνοδεύει ο όρος «επιτήρηση». Η χρήση τους επιφέρει συνέπειες όχι μόνο στον ασθενή που τα λαμβάνει, αλλά και στην κοινωνία συνολικά, επομένως και οφείλει να επιτηρείται. Έτσι, πλέον χρησιμοποιείται για να περιγράψει στρατηγικές που εφαρμόζονται όχι μόνο εντός νοσοκομείου, αλλά και στην κοινότητα ή και σε κτηνιατρικούς πληθυσμούς. Ένας εναλλακτικός ορισμός της «αντιμικροβιακής επιτήρησης», σύμφωνα με τους Dyar et al. θα μπορούσε να είναι ο εξής: Ένα σύνολο από δράσεις οι οποίες προωθούν την υπεύθυνη χρήση των αντιβιοτικών. Η υπευθυνότητα στην χρήση των αντιβιοτικών εξασφαλίζει την αειφόρο πρόσβαση σε αποτελεσματική αντιβιοτική θεραπεία σε όσους την χρειάζονται¹⁹.

Η αντιμικροβιακή επιτήρηση παρουσιάζει κοινά χαρακτηριστικά με πρακτικές στην δημόσια υγεία, οι οποίες στόχο έχουν την διατήρηση της αποτελεσματικότητας των αντιβιοτικών. Σε αυτές ανήκουν οι εμβολιασμοί, τα μέτρα υγιεινής και απολύμανσης και η καλή κλινική πρακτική (good clinical practice). Όλοι οι παραπάνω όροι συχνά χρησιμοποιούνται ως ισοδύναμοι¹⁹.

1.2.2 Η αρχική επιλογή του κατάλληλου αντιβιοτικού

Ένα πρωτόκολλο αντιμικροβιακής επιτήρησης ξεκινάει από την πρώτη επαφή του ασθενή με το νοσοκομείο. Η χρήση ευρέως φάσματος αντιβιοτικών φαρμάκων ήδη από το Τμήμα Επειγόντων Περιστατικών μπορεί να αποβεί σωτήρια για έναν ασθενή, η επιλογή ωστόσο του αρχικού σκευάσματος πρέπει να διαφέρει ανάλογα με τα χαρακτηριστικά του κάθε ασθενούς. Σύμφωνα με τους Sahra et al. ιδιαίτερη αξία έχει ο εντοπισμός ασθενών με παράγοντες κινδύνου για λοιμώξεις από *Pseudomonas* και MRSA, δύο παθογόνα σχετιζόμενα με αυξημένη νοσηλεία και ενδονοσοκομειακή θνητότητα και θνησιμότητα. Χαρακτηριστικά σχετιζόμενα

με λοίμωξη από MRSA αποτελούν η παρατεταμένη παραμονή σε νοσοκομείο, μονάδα εντατικής θεραπείας ή μονάδα φροντίδας ηλικιωμένων, γνωστός προηγούμενος αποικισμός από MRSA, η αιμοκάθαρση, η ανοσοκαταστολή, η υποβολή σε επεμβατικές πράξεις και η παρουσία μόνιμων κεντρικών καθετήρων. Αντίστοιχα, κίνδυνο να εκδηλώσουν λοίμωξη από *Pseudomonas* διατρέχουν οι ασθενείς με πρόσφατη έκθεση σε αντιβιοτικά ευρέου φάσματος, οι κλινικοστατισμένοι ασθενείς, όσοι πάσχουν από σακχαρώδη διαβήτη, καθώς και οι ασθενείς με κεντρικούς φλεβικούς καθετήρες και παραμονή σε μονάδα εντατικής θεραπείας ή χειρουργική κλινική¹⁹.

Πέραν του αντιμικροβιακού φάσματος του εκάστοτε φαρμάκου, σημαντικός είναι και ο μηχανισμός δράσης με χαρακτηριστικό παράδειγμα αυτό της δαπτομυκίνης, η οποία αν και δραστική έναντι του MRSA είναι ακατάλληλη για χρήση σε λοιμώξεις αναπνευστικού αφού αδρανοποιείται από τον επιφανειοδραστικό παράγοντα των κυψελίδων (organ-specific inhibition)^{20,21}.

Διάφορες άλλες πρακτικές, όπως η παρατεταμένη χορήγηση β-λακταμικών αντιβιοτικών σε βαρέως πάσχοντες σηπτικούς ασθενείς και η χορήγηση αμινογλυκοσίδης άπαξ ημερησίως αποτελούν επίσης στρατηγικές της αντιμικροβιακής υποστήριξης και στηρίζονται σε δεδομένα μελετών^{22,23}.

1.2.3 Ο ρόλος της Λοιμωξιολογικής ομάδας

Η ύπαρξη Λοιμωξιολογικής Ομάδας (Infectious Disease Team) εντός νοσοκομείου, η οποία θα επιτρέπει την χρήση συγκεκριμένων αντιμικροβιακών σκευασμάτων δύναται να εμποδίσει ανεπιθύμητα συμβάματα, όπως παρενέργειες από χορήγηση φαρμάκων με μη ορθολογικό τρόπο ή ελλείψεις σε αντιβιοτικά. Η ίδια ομάδα θα παρέχει επίσης την έγκρισή της για την χρήση του σωστού αντιβιοτικού, στην κατάλληλη δόση και την μικρότερη αποτελεσματική διάρκεια, καθώς και την εναλλαγή της ενδοφλεβίου σε per os αγωγή. Όλα τα παραπάνω αποτελούν άλλωστε βασικούς πυλώνες της αντιμικροβιακής επιτήρησης. Ειδικότερα, η επιλογή per os σκευασμάτων οδηγεί σε λιγότερες λοιμώξεις σχετιζόμενες με φλεβικούς καθετήρες, είναι καλύτερα ανεκτή από τον ασθενή και περιορίζει την διάρκεια της νοσηλείας και κατ' επέκταση το κόστος και την πιθανότητα ενδονοσοκομειακών λοιμώξεων²⁴. Η σωστή επιλογή αντιβιοτικού είναι μείζονος σημασίας επίσης σε περιπτώσεις λοιμώξεων από ανθεκτικά

παθογόνα βακτήρια, όπως *E. faecium* και *Klebsiella pneumoniae*, προκειμένου να αποφευχθούν οι ανεπιθύμητες ενέργειες και να επιτευχθεί το βέλτιστο θεραπευτικό αποτέλεσμα¹⁶.

Η αρχική επιλογή ενός συνδυασμού αντιβιοτικών οφείλει να περιλαμβάνει ουσίες με συνεργική δράση και κάλυψη π.χ. συνδυασμός μίας αμινογλυκοσίδης κι ενός β-λακταμικού αντιβιοτικού στην περίπτωση της πνευμονοφρίτιδος ή συνδυασμό κεφαλοσπορίνης και μακρολίδης σε μία πνευμονία της κοινότητας. Ταυτόχρονα, ο κλινικός ιατρός πρέπει να στοχεύει στην αποκλιμάκωση της αγωγής (de-escalation) βάσει αποτελεσμάτων καλλιέργειών (back-end approach) προκειμένου να αποφευχθούν ανεπιθύμητες εκδηλώσεις και δημιουργία αντοχής σε συγκεκριμένα αντιβιοτικά. Στην αντίπερα όχθη, αντιβιοτικά με αυξημένα ποσοστά αντοχής θα πρέπει να αποφεύγονται εξ αρχής (front-end approach)²⁵.

Οι στρατηγικές με τις οποίες η Λοιμωξιολογική Ομάδα δύναται να επηρεάσει την αρχική επιλογή ενός αντιβιοτικού μπορεί να είναι είτε άμεσες, όπως η εφαρμογή ενδεδειγμένου ελέγχου ή η συζήτηση με τους θεράποντες ιατρούς είτε έμμεσες π.χ. η παράθεση συνοπτικού αντιβιογράμματος σε περιπτώσεις βακτηρίων με πολλαπλές ευαισθησίες.

Παράδειγμα από την διεθνή βιβλιογραφία όπου οι δράσεις μιας Λοιμωξιολογικής Ομάδας οδήγησαν σε περιορισμό της χρήσης αντιβιοτικών, αποτελεί το Νοσοκομείο της Βοστώνης όπου υποδεκαπλασιάστηκαν οι ποσότητες αμπικιλίνης και χλωραμφενικόλης που χρησιμοποιήθηκαν μετά από ένταξη των σκευασμάτων αυτών σε μία περιοριστική λίστα²⁶. Αποδοτική επίσης ήταν η στρατηγική του αντιμικροβιακού κύκλου δοκιμής (antimicrobial cycling) στον περιορισμό εμφάνισης λοιμώξεων από πολυανθεκτικά βακτήρια και *C. difficile* σύμφωνα με μεταανάλυση των Baur et al. Η παραπάνω στρατηγική αφορά σε εναλλαγή στον άξονα του χρόνου των αντιβιοτικών που χρησιμοποιούνται εντός ενός νοσοκομείου ή μονάδας, με σκοπό να αποφευχθεί η παρατεταμένη χρήση μίας συγκεκριμένης κατηγορίας και η ανάπτυξη αντοχής σε αυτή²⁷. Χρησιμοποιήθηκε με επιτυχία σε αιματολογική μονάδα, όπου για την εμπειρική αντιμετώπιση του ουδετεροπενικού πυρετού αξιοποιήθηκαν εναλλάξ κεφιπίμη, μεροπενέμη, πιπερακιλλίνη/ταζομπακτάμη και σιπροφλοξασίνη, στρατηγική που οδήγησε σε μείωση της επίπτωσης *E. coli* στελεχών που παράγουν ESBL²⁸.

1.2.3 Η τροποποίηση της αρχικής επιλογής

Η επιλογή ενός αντιβιοτικού και ενός συγκεκριμένου δοσολογικού σχήματος αποτελεί όπως καταλαβαίνει κανείς μονάχα την αρχή όχι μόνο της θεραπείας, αλλά και των παρεμβάσεων αντιμικροβιακής επιτήρησης. Στενή παρακολούθηση του ασθενούς με καταγραφή ζωτικών σημείων, εργαστηριακών δεδομένων όπως οι δείκτες φλεγμονής και οι καλλιέργειες αίματος και λοιπών βιολογικών υλικών, αλλά και συγκεκριμένων εργαστηριακών τιμών όπως η CPK σε όσους ασθενείς λαμβάνουν δαπτομυκίνη, οφείλουν να οδηγούν και να τροποποιούν την χορηγούμενη θεραπευτική αγωγή. Λοιπές παρεμβάσεις που δύνανται να τροποποιήσουν την θεραπεία που ένας ασθενής λαμβάνει περιλαμβάνουν την μέτρηση επιπέδων φαρμάκων στον ορό όποτε αυτό είναι εφικτό π.χ. βανκομυκίνη και γενταμικίνη, και την λήψη αντιφυματικών φαρμάκων με την φυσική παρουσία του θεράποντος ιατρού (Direct observed therapy)²⁹.

Ιδιαίτερη αναφορά αξίζει να γίνει σε ορισμένες καταστάσεις που συνδέονται με την αλόγιστη χρήση αντιβιοτικών, οι οποίες καθιστούν την ύπαρξη πρωτοκόλλων αντιμικροβιακής επιτήρησης απαραίτητη. Αυτές επιγραμματικά είναι:

- Η **λοίμωξη από Clostridioides difficile**, για την εκδήλωση της οποία σημαντικότερος παράγοντας κινδύνου αποτελεί η προηγούμενη χρήση αντιβιοτικών. Η προχωρημένη ηλικία, η παραμονή σε οίκους ευγηρείας, η ανοσοκαταστολή και η παρουσία συννοσηροτήτων εκτός από επιπλέον παράγοντες κινδύνου, αποτελούν και τα βασικά χαρακτηριστικά των ασθενών ενός νοσοκομείου. Για την αποφυγή της εν λόγω λοίμωξης και των συνεπειών αυτής απαραίτητη είναι η αποφυγή της αλόγιστης χρήσης αντιβιοτικών, η λήψη κατάλληλων μέτρων υγιεινής, αλλά και η επαγρύπνηση του κλινικού ιατρού προκειμένου να γίνει ο απαραίτητος διαγνωστικός έλεγχος σε όλους τους ασθενείς που παρουσιάζουν διαρροϊκές κενώσεις εντός της νοσηλείας³⁰.
- **Ανεπιθύμητες ενέργειες**, οι οποίες θα μπορούσαν να αποφευχθούν με την επιλογή διαφορετικού αντιμικροβιακού σκευάσματος. Χαρακτηριστικά παραδείγματα από την καθημερινή πράξη αποτελούν η χρήση αμινογλυκοσίδων σε ασθενείς με προϋπάρχουσα νεφρική βλάβη, η χρήση κινολονών σε υπερήλικες που δύνανται να οδηγήσει σε τενοντοπάθειες,

αλλά και η χορήγηση αντιβιοτικών που παρατείνουν το QT διάστημα σε ασθενείς με υποκείμενη καρδιοπάθεια ή όσους λαμβάνουν ήδη αρρυθμογόνα φάρμακα³¹.

- **Δημιουργία μικροβιακής αντοχής**, ιδίως σε περιπτώσεις όπου η χρήση αντιβιοτικών σκευασμάτων δεν ενδείκνυται, όπως στην περίπτωση της ασυμπτωματικής βακτηριουρίας, της παρουσίας πυοσφαιρίων στην γενική ούρων ασθενών με μόνιμο ουροκαθετήρα και χρόνιο λεμφοίδημα ή έλκη κάτω άκρων που μπορεί να μιμούνται της εκδηλώσης μιας κυτταρίτιδας²⁴.

1.2.4 Συμπληρωματικές δράσεις της Λοιμωξιολογικής Ομάδας

Η Λοιμωξιολογική Ομάδα, πέραν του να κατευθύνει και να επιτηρεί τις επιλογές στα αντιβιοτικά που χρησιμοποιούνται δύναται να πραγματοποιήσει επιπλέον ενέργειες με στόχο την αντιμικροβιακή επιτήρηση.

Σε αυτές τις ενέργειες ανήκουν η εκπαίδευση του προσωπικού του νοσοκομείου πάνω σε ιδιαίτερα θέματα, όπως οι αντοχές και οι ευαισθησίες των νοσοκομειακών παθογόνων, η διαχείριση λοιμώξεων από πολυανθεκτικά μικρόβια και οι κατευθυντήριες οδηγίες σχετικά με την συνταγογράφηση αντιβιοτικών. Παράδειγμα επιτυχούς αντίστοιχης στρατηγικής, αποτελεί το πρόγραμμα διαχείρισης αντιβιοτικών που εφαρμόστηκε το 1996 στο νοσοκομείο Latter Day Saints Hospital της Utah μέσω του οποίου εδόθησαν οδηγίες στο προσωπικό του νοσοκομείου πάνω στην χορήγηση, την συνταγογράφηση και τις σωστές δοσολογίες των αντιβιοτικών. Το αποτέλεσμα ήταν να περιοριστεί η προφυλακτική χρήση αντιβιοτικών, το ποσοστό των ανεπιθύμητων ενεργειών και να διατηρηθούν τα ποσοστά ευαισθησίας σημαντικών βακτηρίων³².

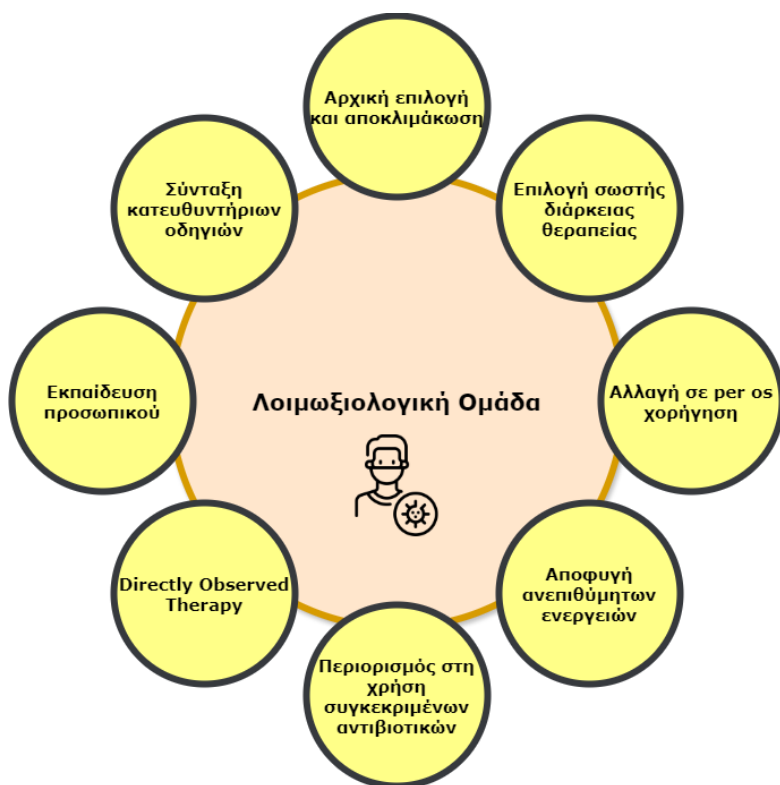
Επιπλέον, μελέτη που πραγματοποιήθηκε σε τριτοβάθμιο νοσοκομείο της Ισπανίας ανέδειξε την αποτελεσματικότητα μιας στρατηγικής εκπαίδευσης κλινικών ιατρών από ομάδες αντιμικροβιακής επιτήρησης και σύνταξης κατευθυντήριων οδηγιών. Οι παρεμβάσεις αυτές οδήγησαν σε ένα διάστημα 5 ετών σε περιορισμό των λοιμώξεων από νοσοκομειακά στελέχη *Candida* και πολυανθεκτικά Gram αρνητικά βακτήρια³³.

Ταυτόχρονα, σημαντικές κρίνονται και οι συμπληρωματικές δράσεις που προάγουν την πρόληψη των λοιμώξεων, όπως ο σωστός τρόπος προσωπικής υγιεινής και μέτρων λήψης προφύλαξης, καθώς και δράσεις που οδηγούν στην αποφυγή ανεπιθύμητων συμβαμάτων, όπως η καταγραφή σοβαρών και μη αλλεργικών αντιδράσεων και παρενεργειών. Τέλος, η καταγραφή αναλυτικών αντιβιογραμμάτων και η διενέργεια δοκιμασιών αντοχής οδηγεί τόσο στην γρηγορότερη αποκλιμάκωση της χορηγούμενης αγωγής όσο και στην τροποποίησή της εφόσον δεν είναι η ενδεδειγμένη.

Η αποτελεσματικότητα των στρατηγικών αντιμικροβιακής επιτήρησης στην μείωση της νοσοκομειακής θνητότητας και της διάρκειας νοσηλείας καταγράφεται σε μετα-ανάλυση των Schuts et al. που δημοσιεύτηκε το 2016 στο *Lancet*. Η πλειοψηφία των μελετών που συμπεριλήφθησαν στην μετα-ανάλυση αυτή καταδεικνύουν την αποτελεσματικότητα της στρατηγικής συνταγογράφησης αντιβιοτικών βασισμένης σε τοπικές κατευθυντήριες οδηγίες στην μείωση της θνητότητας και της διάρκειας νοσηλείας. Εξίσου αποδοτική φαίνεται και η τακτική της αποκλιμάκωσης βάσει αντιβιογράμματος. Αναφορικά με τις στρατηγικές της προσαρμογής των δόσεων των αντιβιοτικών βάσει νεφρικής λειτουργίας και θεραπευτικών επιπέδων, τα αποτελέσματα ήταν μη στατιστικά σημαντικά. Αποδοτική ήταν τέλος η τακτική των λοιμωξιολογικών εκτιμήσεων παρά τη κλίνη (bedside consultation) και η χρήση λίστας με περιορισμούς σε συγκεκριμένα αντιβιοτικά³⁴.

Όλα τα παραπάνω προϋποθέτουν φυσικά μία Λοιμωξιολογική Ομάδα να αποτελείται από μία ποικιλία ειδικοτήτων, συμπεριλαμβανομένου του ιατρού – λοιμωξιολόγου, νοσηλεύτη, μικροβιολόγου και φαρμακοποιού³⁵.

Σχήμα 2. Δράσεις της Λοιμωξιολογικής Ομάδας



Συνοψίζοντας, η αντιμικροβιακή επιτήρηση καλείται να καλύψει ένα σημαντικό κενό στον αγώνα του κλινικού ιατρού έναντι των μικροβιακών λοιμώξεων. Το κενό αυτό οριοθετείται αφενός από τον ραγδαίο ρυθμό ανάπτυξης παθογόνων ανθεκτικών στα μέχρι πρότινος χρησιμοποιούμενα αντιβιοτικά και αφετέρου από την πολύ αργή ανάπτυξη νέων κατηγοριών αντιβιοτικών. Προϋπόθεση για την εφαρμογή πρωτοκόλλων αντιμικροβιακής επιτήρησης εντός του χώρου του νοσοκομείου αποτελεί η ύπαρξη μίας Λοιμωξιολογικής Ομάδας, η οποία θα συντονίζει τις διαγνωστικές και θεραπευτικές ενέργειες του προσωπικού του νοσοκομείου. Ωστόσο, η αντιμικροβιακή επιτήρηση δύναται και οφείλει να περιλαμβάνει ενέργειες που εκτείνονται από τον ιατρό που συνταγογραφεί ένα αντιβιοτικό και τον ασθενή που το λαμβάνει έως και την διοίκηση του νοσοκομείου, φαρμακευτικές εταιρείες και την εκάστοτε κυβέρνηση³⁵.

1.3. Αντιμικροβιακή επιτήρηση και η πανδημία του SARS-Cov-2

1.3.1 Η αρχή της πανδημίας

Στις 11 Φεβρουαρίου του 2020, ενώ στην Κίνα ήδη 42708 άνθρωποι είχαν προσβληθεί από τον SARS-Cov-2, 1017 είχαν χάσει την ζωή τους και κρούσματα είχαν επιβεβαιωθεί σε 24 επιπλέον χώρες, ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας ανακοίνωσε την έναρξη της περιόδου πανδημίας του κορονοϊού. Στην ανακοίνωση αυτή ιδιαίτερη σημασία δόθηκε στην αξία των μέτρων προφύλαξης, την συνεργασία πλήθους επιστημόνων σε όλο τον κόσμο και τις προσπάθειες με σκοπό την ανάπτυξη εμβολίων αλλά και αναχαίτισης της απειλής του ιού³⁶.

1.3.2 Βακτηριακές επιλοιμώξεις και συλλοιμώξεις σε ασθενείς με COVID-19

Ιδιαίτερα κατά τους πρώτους μήνες της πανδημίας, δεδομένης της μη ύπαρξης θεραπευτικών μέσων εναντίον του ιού, επικρατούσε αβεβαιότητα σχετικά με το εάν ενδείκνυται ή όχι η χρήση αντιβιοτικών, για την αντιμετώπιση βακτηριακών συλλοιμώξεων ή επιλοιμώξεων.

Η αρχική τάση των ιατρών να χορηγούν αντιμικροβιακή αγωγή σε ασθενείς με COVID-19 βασίστηκε κυρίως στην βιβλιογραφία, η οποία περιγράφει την συχνή βακτηριακή συλλοίμωξη ή επιλοιίμωξη σε ασθενείς με γρίπη³⁷. Παρ' όλα αυτά η συνύπαρξη του SARS-Cov-2 με κάποιον άλλο μικροβιακό παράγοντα δεν φαίνεται να είναι συνήθης και παρακάτω παρατίθενται δημοσιευμένα στοιχεία που το υποστηρίζουν.

Αναδρομική μελέτη που πραγματοποιήθηκε κατά τους πρώτους μήνες της πανδημίας και περιλαμβάνει δύο δευτεροβάθμια νοσοκομεία του Λονδίνου ανέδειξε χαμηλό ποσοστό βακτηριακών και μυκητιασικών συλλοιμώξεων σε ασθενείς με COVID-19. Ειδικότερα σε ποσοστό μόλις 3.2% - 6.1% απομονώθηκε παθογόνο βακτήριο σε οποιοδήποτε υλικό και σε 21.4% απομονώθηκε *Candida* – επρόκειτο ωστόσο για δείγμα πτυέλων. Παρατηρήθηκε υψηλό ποσοστό επιμολύνσεων στις καλλιέργειες που ελήφθησαν, γεγονός που αποδόθηκε στην μη εξοικείωση του προσωπικού με το προστατευτικό εξοπλισμό. Σε δύο μόλις εκ των 60 θετικών καλλιεργειών αίματος θεωρήθηκε ως εστία της λοίμωξης το αναπνευστικό σύστημα και οι υπόλοιπες αποδόθηκαν σε προσθετικές συσκευές

ή επιμόλυνση. Πρόταση των ερευνητών ήταν η αξιολόγηση της χορηγούμενης αντιμικροβιακής αγωγής μετά από 48 και 72 ώρες³⁷.

Σε αναδρομική μελέτη 989 ασθενών με COVID-19 σε νοσοκομείο της Βαρκελώνης, μικροβιακός παράγοντας ανευρέθηκε σε 72 συνολικά ασθενείς (7.3%). Τριανταένα (31) ασθενείς παρουσίασαν βακτηριακές συλλοιμώσεις με προέλευση από την κοινότητα, με προεξάρχοντα παθογόνα τον πνευμονιόκοκκο και τον ευαίσθητο στην μεθυκιλλίνη *S. aureus*. Μικροβιακές επιλοιμώσεις παρουσίασαν 43 ασθενείς, σε 38 εκ των οποίων απομονώθηκαν βακτήρια. Πάνω από τις μισές επιλοιμώσεις αφορούσαν σε ασθενείς που νοσηλεύτηκαν στην ΜΕΘ, γεγονός που θα τονιστεί και σε επόμενες μελέτες που παρατίθενται. Η παρουσία ωστόσο πολυανθεκτικών βακτηρίων δεν ήταν ιδιαίτερα συχνή (7/25), γεγονός που αποδόθηκε στην χλωρίδα του ίδιου του νοσοκομείου και τα μέτρα προφύλαξης που ελήφθησαν. Σε 7 τέλος από τους 989 ασθενείς απομονώθηκε μύκητας (*Candida* και *Aspergillus*). Η παρουσία μικροβιακής επιλοίμωσης κατά την παραμονή στο νοσοκομείο συνδέθηκε στατιστικά σημαντικά με μακρύτερη νοσηλεία και δυσμενέστερη έκβαση, ενώ ακόμα και οι ασθενείς με συλλοίμωση από την κοινότητα φαίνεται να οδηγήθηκαν συχνότερα σε νοσηλεία στην ΜΕΘ³⁸.

Με τα παραπάνω φαίνεται να συμφωνεί μελέτη που πραγματοποιήθηκε σε ασθενείς που νοσηλεύτηκαν σε τριτοβάθμιο νοσοκομείο της Ινδίας, όπου παρατηρήθηκε μικρό ποσοστό (15%) βακτηριακών δευτεροπαθών λοιμώξεων. Οι λοιμώσεις αυτές επίσης συσχετίστηκαν με υψηλότερο ποσοστό θνητότητας και παρατηρήθηκαν κατά μέσο όρο σε γηραιότερους ασθενείς. Σημαντικό είναι το γεγονός ότι στην πλειοψηφία τους (60%) επρόκειτο για πολυανθεκτικά βακτήρια. Ειδικότερα σε δείγματα πτυέλων από 31 ασθενείς, τα οποία εξετάστηκαν με μοριακές τεχνικές, το ποσοστό των γονιδίων αντοχής NDM, OXA-48 και CTX-M ανέρχονται σε 71%, 61% και 61% αντίστοιχα³⁹.

Μελέτη κοορτής που πραγματοποιήθηκε στη Michigan και περιλάμβανε 1705 ασθενείς από 38 νοσοκομεία, εξέτασε το ποσοστό των νοσηλευόμενων με COVID-19, οι οποίοι έλαβαν εμπειρική αντιμικροβιακή αγωγή, καθώς και το ποσοστό αυτών με επιβεβαιωμένες βακτηριακές συλλοιμώσεις. Κατά μέσο όρο το 56.6% των ασθενών έλαβε αντιμικροβιακή αγωγή έναντι παθογόνων της κοινότητας, ενώ τα ποσοστά κυμαίνονταν από 27% έως 84% αναλόγως του

νοσοκομείου. Η μονοθεραπεία με αζιθρομυκίνη δεν συμπεριλήφθηκε στα ποσοστά αυτά, μιας κι εκείνη την εποχή η χρήση της ενθαρυνόταν από διάφορες κατευθυντήριες οδηγίες. Το ποσοστό ωστόσο των ασθενών με βακτηριακές συλλοιμώξεις, δηλαδή επιβεβαιωμένες λοιμώξεις κατά τις τρεις πρώτες ημέρες νοσηλείας, ήταν χαμηλό – μόλις στο 3.5% των ασθενών. Αντιβιώσεις χρησιμοποιήθηκαν συχνότερα σε ασθενείς με βαρύτερη νόσο, μεγαλύτερη ηλικία και μικρότερο δείκτη μάζας σώματος, σε περιπτώσεις καθυστέρησης αποτελέσματος του μοριακού ελέγχου για SARS-CoV-2, καθώς και σε νοσοκομεία κερδοσκοπικού χαρακτήρα. Η μεγάλη απόκλιση ανάμεσα στα ποσοστά χρήσης αντιβιοτικών ανάμεσα στα διάφορα νοσοκομεία καταδεικνύει την αναγκαιότητα ύπαρξης διεθνών κατευθυντήριων οδηγιών και δραστηριοτήτων αντιμικροβιακής επιτήρησης, γεγονός απαραίτητο διαχρονικά κι όχι μόνο κατά τους πρώτους μήνες της πανδημίας όταν και διενεργήθηκε η παραπάνω έρευνα⁴⁰. Η χρήση των αντιβιοτικών σε ασθενείς με COVID-19 θα αναλυθεί περαιτέρω σε επόμενη ενότητα.

Σε μελέτη που πραγματοποιήθηκε στην Αίγυπτο και περιλάμβανε 260 νοσηλευόμενους ασθενείς σε ΜΕΘ, μόλις 28 ασθενείς (10.7%) παρουσίασαν βακτηριακές ή μυκητιασικές συλλοιμώξεις⁴¹.

Ο Lansbury και οι συνεργάτες του σε ανασκόπηση που περιλαμβάνει 2834 νοσηλευόμενους με COVID-19 παρατήρησαν εξίσου χαμηλά ή ακόμα χαμηλότερα ποσοστά βακτηριακών συλλοιμώξεων από αυτά που ήδη αναφέρθηκαν (7% και 14% σε νοσηλευόμενους σε κλινική και ΜΕΘ αντίστοιχα)⁴².

Διαφορετικά από τις παραπάνω ήταν τα αποτελέσματα μίας από τις πρώτες μελέτες που ασχολήθηκαν με την επίπτωση των βακτηριακών επιλοιμώξεων σε ασθενείς με COVID-19 σε περιβάλλον νοσοκομείου. Διαφορετικός ήταν ωστόσο και ο πληθυσμός της μελέτης, μιας και αυτή πραγματοποιήθηκε εξ' ολοκλήρου σε Μονάδα Εντατικής Θεραπείας του Ιράν και αφορούσε μικρό αριθμό ασθενών. Συμπεριλήφθηκαν 19 ασθενείς, από τους οποίους ελήφθησαν δείγματα από το κατώτερο αναπνευστικό και καλλιιεργήθηκαν. Απομονώθηκαν παθογόνα μικρόβια στο 100% των ασθενών, σε 17 εξ αυτών *Acinetobacter baumannii* – στην πλειοψηφία των περιπτώσεων ανθεκτικό στην κολιστίνη – και σε 2 *Staphylococcus aureus*. Όλοι οι ασθενείς κατέληξαν, με εξαίρεση έναν ασθενή.

Επρόκειτο ωστόσο για ασθενείς, οι οποίοι στο σύνολο τους είχαν ήδη λάβει αντιβιοτικά, ενώ τα δείγματα ελήφθησαν τουλάχιστον 9 ημέρες μετά την εισαγωγή των ασθενών στην ΜΕΘ. Επίσης, δεν ήταν δυνατή η σύγκριση των αποτελεσμάτων σε πληθυσμό ελέγχου, ο οποίος νοσηλευόταν στην ΜΕΘ χωρίς COVID. Έτσι, τα υψηλά ποσοστά συλλοίμωξης από πολυανθεκτικά βακτήρια και θνητότητας που παρατηρήθηκαν στους ασθενείς της μελέτης αυτής είναι δύσκολο να γενικευτούν σε ασθενείς με λοίμωξη από SARS-CoV-2⁴³.

Σε πολλές από τις παραπάνω μελέτες συσχετίστηκε η παρουσία βακτηριακής επιλοίμωξης και βαρύτητας της κλινικής εικόνας³⁹. Αντίστοιχα δεδομένα προέκυψαν και από τον Feng και τους συνεργάτες του, οι οποίοι μελέτησαν τα χαρακτηριστικά 476 ασθενών που νοσηλεύτηκαν σε 3 διαφορετικές πόλεις της Κίνας κατά τους 4 πρώτους μήνες της πανδημίας και τους κατέταξαν σε 3 ομάδες βαρύτητας. Οι βακτηριακές επιλοιμώξεις ήταν σημαντικά υψηλότερες στους ασθενείς που βρίσκονταν σε κρίσιμη κατάσταση συγκριτικά με αυτούς σε σοβαρή και μέτρια (34.5% vs 8.3% vs 3.9%). Το 67% των ασθενών των δύο πρώτων ομάδων είχαν ήδη λάβει αντιμικροβιακή θεραπεία⁴⁴.

Σε μελέτη των Liu και Wen που αφορούσε 1123 με COVID-19 που νοσηλεύτηκαν σε Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο της Wuhan, επιβεβαιώνεται τόσο η βαρύτερη πρόγνωση των ασθενών με βακτηριακές δευτερογενείς λοιμώξεις όσο και η μη αποτελεσματικότητα της χρήσης αντιβιοτικών. Πραγματοποιήθηκε σύγκριση ανάμεσα σε 473 ασθενείς με COVID-19 και υποψία βακτηριακής λοίμωξης – βάσει κλινικής, εργαστηριακής και απεικονιστικής εικόνας – και 650 ασθενείς χωρίς αντίστοιχη υποψία. Η πρώτη ομάδα παρουσίασε σημαντικά μεγαλύτερο ποσοστό θανάτων (20.5% έναντι 2.2%) και βλάβες οργάνων (40.2% έναντι 11.2%). Συσχετίστηκε επίσης η χορήγηση αντιβιοτικών με αυξημένη θνητότητα, προφανώς λόγω της χρήσης τους σε βαρέως πάσχοντες ασθενείς. Ωστόσο, το γεγονός ότι χορηγήθηκαν περιττά αντιβιοτικά δε χωράει αμφιβολία, μιας και το ποσοστό των ασθενών που έλαβε ήταν 70.5%. Ειδικότερα, η χορήγηση προωθημένων αντιβιοτικών όπως η μεροπενέμη σε ασθενείς χωρίς στοιχεία που συνηγορούσαν υπέρ βακτηριακής λοίμωξης συσχετίστηκε με μεγαλύτερα ποσοστά ενδονοσοκομειακών θανάτων και οργανικής βλάβης⁴⁵.

Ο Patel A και οι συνεργάτες του συσχέτισαν την επιλοίμωξη από MDR Gram αρνητικά βακτήρια με την κρίσιμη νόσο που έχρηζε υποστήριξης με ECMO, θεραπεία νεφρικής υποκατάστασης και χρήση ευρέως φάσματος αντιβιοσίων. Σε μία σειρά μάλιστα 71 ασθενών με COVID-19 και λοίμωξη από MDR βακτήρια, το 97% των ασθενών είχε λάβει αντιβιοτικά ευρέως φάσματος⁴⁶.

Σε αναδρομική μελέτη που πραγματοποιήθηκε σε πανεπιστημιακό νοσοκομείο στο Νέο Δελχί της Ινδίας από τους Saini et al. και αφορούσε νοσηλευόμενους ασθενείς με COVID-19 σε μονάδα εντατικής θεραπείας, παρατηρήθηκε πως ελήφθησαν περισσότερες αιμοκαλλιέργειες συγκριτικά με τα προηγούμενα έτη (στο 63.6% vs 5.68% των ασθενών), ωστόσο αυτές ήταν θετικές σε μικρότερο ποσοστό (7.53% vs 15.45%)⁴⁷.

Με βάση τα παραπάνω, μπορεί κανείς να εξάγει τα ακόλουθα συμπεράσματα: Οι βακτηριακές λοιμώξεις σε ασθενείς με COVID-19 ήταν λιγότερο συχνές από το αναμενόμενο. Συχνότερες ήταν φυσικά σε ασθενείς οι οποίοι νοσηλεύτηκαν σε Μονάδες Εντατικής Θεραπείας και έλαβαν αντιβιοτικά ευρέως φάσματος. Οι μικροβιακές συλλοιμώξεις παρατηρήθηκαν σε βαρύτερα πάσχοντες ασθενείς και συσχετίστηκαν με δυσμενέστερη πρόγνωση.

1.3.3 Χρήση αντιμικροβιακών κατά την διάρκεια της πανδημίας

Ήδη από την αρχή της πανδημίας οι ασθενείς με λοίμωξη COVID έλαβαν αντιβιοτικά. Βασικός στόχος της αγωγής αυτής όπως τονίστηκε και παραπάνω ήταν οι δευτερογενείς βακτηριακές λοιμώξεις. Αξία έχει βέβαια μία αναφορά στην αζιθρομυκίνη, η οποία χρησιμοποιήθηκε αρχικά λόγω των πιθανών αντιικών και αντιφλεγμονωδών ιδιοτήτων της και συμπεριλήφθηκε σε εθνικές κατευθυντήριες οδηγίες. Πλήθος ωστόσο μελετών δεν κατάφερε να αναδείξει στατιστικά σημαντική μείωση της θνητότητας και του χρόνου νόσησης ή νοσηλείας ή έστω ταχύτερη κλινική βελτίωση σε νοσηλευόμενους ασθενείς. Τα αποτελέσματα σε μη νοσηλευόμενους ήταν εξίσου αποθαρρυντικά⁴⁸.

Η υπόθεση πως η COVID-19 θα οδηγήσει σε περιττή χρήση αντιβιοτικών με τις όποιες συνέπειες αυτό ενέχει για περαιτέρω μικροβιακή αντοχή, είναι απόλυτα

κατανοητή. Η κατανάλωση αντιμικροβιακών φαρμάκων, η οποία απασχόλησε τους ερευνητές από την αρχή του 2020, φάνηκε να είναι υψηλότερη στην Wuhan της Κίνας κατά τους πρώτους μήνες της πανδημίας με ποσοστά συνταγογράφησης αντιβιοτικών σε νοσηλευόμενους ασθενείς έως και 90%, παρά το χαμηλό ποσοστό βακτηριακών λοιμώξεων που αναλύθηκε στην προηγούμενη ενότητα. Μελέτες που ακολούθησαν, ανέδειξαν τον βαθμό κατανάλωσης αντιβιοτικών σε διαφορετικές γεωγραφικές περιοχές. Αυτός επηρεάστηκε φυσικά από τις εκάστοτε κατευθυντήριες οδηγίες⁴⁹.

Οι Bauer και Ruzniak σε αναδρομική μελέτη που περιλάμβανε όλους τους νοσηλευόμενους ασθενείς σε 271 νοσοκομεία των ΗΠΑ συνέκριναν την κατανάλωση αντιβιοτικών εντός νοσοκομείου προ και κατά τη διάρκεια της πανδημίας (Ιούλιος 2019 – Φεβρουάριος 2020 και Μάρτιος 2020 – Οκτώβριος 2021 αντίστοιχα). Παρατήρησαν ότι στην περίοδο της πανδημίας η χρήση αντιμικροβιακών ήταν σημαντικά υψηλότερη (36.7% έναντι 35%, $p < 0.001$), ενώ αντιβιοτικά χορηγήθηκαν συχνότερα σε COVID θετικούς ασθενείς (57.8% έναντι 40.1%, $p < 0.001$). Μάλιστα, η συνέχιση της χορήγησης αντιβιοτικών σε ασθενείς με αρνητικές καλλιέργειες ήταν υψηλότερη σε ασθενείς θετικούς για COVID συγκριτικά με αρνητικούς και υψηλότερη και στις δύο ομάδες συγκριτικά με την προ COVID περίοδο (41.1%, 21% και 17.6% τα αντίστοιχα ποσοστά, $p < 0.001$)⁵⁰.

Μελέτη επιπολασμού (Point Prevalence Study) που πραγματοποιήθηκε στην Σκωτία και αφορούσε νοσοκομεία αναφοράς για τον κορονοϊό την περίοδο του Απριλίου 2020 έως και τον Μάιο του 2020 είχε περισσότερο ενθαρρυντικά αποτελέσματα. Το ποσοστό των νοσηλευόμενων που ελάμβαναν αντιβιοτικά έφτανε το 45%, υψηλότερο συγκριτικά με αντίστοιχες μελέτες του 2016 (35.7%) και του 2011 (33.2%), στο βαθμό φυσικά που μπορεί να γίνει σύγκριση μεταξύ τόσο ανομοιογενών πληθυσμών. Το ποσοστό ειδικότερα στους νοσηλευόμενους με επιβεβαιωμένη COVID λοίμωξη ήταν μικρότερο, συγκεκριμένα 38.3%, ενώ οι σημαντικότεροι παράγοντες για λήψη αντιβιοτικών ήταν η υψηλή CRP ($>100\text{mg/L}$) και το ιστορικό αναπνευστικών παθήσεων πλην του βρογχικού άσθματος. Αποτρεπτικός παράγοντας για την λήψη αντιβίωσης ήταν η διάγνωση της COVID-19 σε ήδη νοσηλευόμενο ασθενή (nosocomial COVID-19), το ιστορικό σακχαρώδη διαβήτη και η παραμονή του ασθενούς σε μονάδα φροντίδας ηλικιωμένων, στρατηγική επιλογή ενδεχομένως στα πλαίσια

αντιμικροβιακής επιτήρησης. Κύρια όπως αναμένεται εστίας λοίμωξης για την οποία εμπειρικά χορηγούνταν αντιβιοτικά κατά την εισαγωγή, ήταν το αναπνευστικό. Τέλος, η επιλογή της κατηγορίας αντιβιοτικών που χρησιμοποιήθηκαν φαίνεται να εξαρτήθηκε από τον χώρο νοσηλείας των ασθενών και τις διεθνείς κατευθυντήριες οδηγίες. Έτσι, ασθενείς σε κοινούς θαλάμους έλαβαν κατά κύριο λόγο αντιβιοτικά στενού φάσματος, όπως η αμοξικιλίνη και η δοξκυκλίνη, ενώ οι νοσηλευόμενοι στην ΜΕΘ έλαβαν προωθημένα αντιβιοτικά όπως η μεροπενέμη, αλλά και αντιμυκητιασικά σε ποσοστό 10%, τα οποία χορηγούνταν κυρίως αργότερα κατά τη διάρκεια της νοσηλείας με στόχο νοσοκομειακά παθογόνα. Τα παραπάνω δεδομένα και το χαμηλό σχετικά ποσοστό συνταγογραφούμενων αντιβιοτικών και δη προωθημένων σκευασμάτων εκτός ΜΕΘ, καταδεικνύουν μία ώριμη στάση εκ μέρους του Εθνικού Συστήματος Υγείας της Σκωτίας και των τοπικών επιτροπών αντιμικροβιακής επιτήρησης⁵¹.

Τα ελάχιστα δεδομένα που διαθέτουμε από την Ισπανία κατά τους πρώτους μήνες της πανδημίας φαίνεται να διαφέρουν από τα παραπάνω και να συνάδουν με τον αρχικό φόβο του ιατρικού κόσμου ότι με την έλευση της πανδημίας το μείζον ζήτημα της μικροβιακής αντοχής θα περάσει σε δεύτερη μοίρα. Έτσι, σε ανάλυση του ο Gonzalez-Zorn διαπίστωσε εντυπωσιακές αυξήσεις στην κατανάλωση αντιβιοτικών μεταξύ Μαρτίου του 2020 και των πρώτων μηνών του ίδιου έτους. Οι αυξήσεις αυτές δυστυχώς δεν περιορίστηκαν στην αζιθρομυκίνη και σε αντιβιοτικά στενότερου φάσματος όπως η αμοξικιλίνη, αλλά και σε αντιβιοτικά τελευταίας γραμμής όπως η κεφταρολίνη (αύξηση κατά 183%), κεφαλοζάνη/ταζομπακτάμη (αύξηση κατά 103%) και η κολιστίνη (αύξηση κατά 145%) μεταξύ άλλων⁵².

1.3.4 Επιπτώσεις της χρήσης αντιμικροβιακών κατά την διάρκεια της πανδημίας στα ποσοστά μικροβιακής αντοχής

Η κατανάλωση αντιβιοτικών κατά την περίοδο της πανδημίας συγκριτικά με το παρελθόν και οι συνέπειες αυτής έχουν απασχολήσει τους ερευνητές⁵³.

Αναδρομική μελέτη που πραγματοποιήθηκε σε Πανεπιστημιακό νοσοκομείο της Βαλιθόρης κατά τους μήνες Ιανουάριο έως και Ιούνιο του 2020 ανέδειξε στατιστικά σημαντικότερη χρήση αντιβιοτικών, εκφρασμένη σε ημέρες θεραπείας ανά 1000 ασθενο-ημέρες, συγκριτικά με την αντίστοιχη περίοδο του 2019 – ιδίως την περίοδο μετά τον Μάρτιο του 2020 όταν και ξεκίνησε η νοσηλεία ασθενών με COVID. Κατά την περίοδο αυτή η συνολική χρήση αντιβιοτικών αυξήθηκε κατά 13%, ενώ αναφορικά με τα αντιβιοτικά έναντι λοιμώξεων του αναπνευστικού, η αύξηση ήταν σε ποσοστό 21%. Σε αυτό ίσως η συνέβαλε η αρχική καθυστέρηση των αποτελεσμάτων των μοριακών ελέγχων έναντι του κορονοϊού με αποτέλεσμα την αδυναμία διαφορικής διάγνωσης ανάμεσα σε COVID λοίμωξη και βακτηριακή πνευμονία. Αναφορικά με την επίπτωση πολυανθεκτικών βακτηρίων, η μελέτη αυτή δεν ανέδειξε ιδιαίτερες διαφορές συγκριτικά με το αντίστοιχο εξάμηνο του 2019. Παρ' όλα αυτά, η επίπτωσή τους ήταν υψηλότερη στους πάσχοντες από COVID-19, πράγμα για το οποίο ευθύνεται ενδεχομένως η μακρύτερη παραμονή τους στο νοσοκομείο, η βαρύτητα της νόσησης αλλά και η αυξημένη χρήση αντιβιοτικών⁵⁴.

Μελέτη ωστόσο που πραγματοποιήθηκε στο Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο της Murcia στην Ισπανία ανέδειξε μεγαλύτερο ποσοστό φορέας πολυανθεκτικών βακτηρίων σε νοσηλευόμενους στην ΜΕΘ λόγω COVID-19, συγκριτικά με τους πάσχοντες από άλλα νοσήματα (20.8% vs 1.2%). Αυτό πρωτίστως αποδόθηκε στην παρατεταμένη παραμονή στην ΜΕΘ (14 ημέρες vs 2 ημέρες κατά μ.ό.), την συχνότερη χρήση επεμβατικού μηχανικού αερισμού (80% των ασθενών με COVID-19 εντός των πρώτων 48 ωρών) και την λήψη αντιβιοτικών (84% των ασθενών έλαβε αζιθρομυκίνη) στον πληθυσμό αυτό. Δευτερευόντως, ενοχοποιήθηκε η αδυναμία απομόνωσης των ασθενών με πολυανθεκτικά μικρόβια στα πλαίσια κορεσμού των διαθέσιμων κλινών ΜΕΘ και η απασχόληση του υπεύθυνου για την αντιμικροβιακή επιτήρηση προσωπικού με ασθενείς με COVID-19⁵⁵.

Αντίστοιχα με τα παραπάνω ήταν και τα δεδομένα από μελέτη στην Ιταλία σχετικά με την επίπτωση πολυανθεκτικών βακτηρίων που απομονώθηκαν από ασθενείς με SARS-CoV-2, οι οποίοι νοσηλεύονταν σε Μονάδα Εντατικής Θεραπείας. Στην μελέτη παρατήρησης διάρκειας 4 μηνών συμπεριλήφθηκαν 89 ασθενείς, εκ των οποίων το 76.4% παρουσίασε τουλάχιστον 1 επεισόδιο επιλοίμωξης και το 24.7%

δύο ή περισσότερα. Αυτά αφορούσαν κυρίως σε VAP και μικροβιαίμιες, ενώ το υπεύθυνο παθογόνο ήταν πολυανθεκτικό (MDR) στην πλειοψηφία των περιπτώσεων. Από τους 173 διαφορετικούς μικροοργανισμούς που απομονώθηκαν, οι 73 θεωρήθηκαν αποικισμοί. Παρατηρήθηκε υπεροχή των Gram αρνητικών βακτηρίων έναντι των θετικών και των μυκήτων (ποσοστά 60.7%, 34.1% και 5.2% αντίστοιχα) με συνηθέστερα απομονωθέντα παθογόνα τα *E. coli*, *A. baumannii*, *K. pneumoniae*, *S. aureus*, *E. faecalis*, *Aspergillus* και *Candida*. Τα ποσοστά MDR βακτηρίων ήταν υψηλότερα στην περίπτωση των Gram αρνητικών (55.2% έναντι 37.2% στα Gram θετικά). Όπως αναμένεται, MDR βακτήρια απομονώθηκαν αργότερα κατά την νοσηλεία συγκριτικά με ευαίσθητα και η επίπτωσή τους ήταν υψηλότερη σε ασθενείς που είχαν προηγουμένως λάβει αντιβιοτικά. Ειδικότερα, υψηλά ποσοστά αντοχής στις καρβαπενέμες παρατηρήθηκαν σε στελέχη *Pseudomonas* και *Acinetobacter*. Οι ερευνητές αποδίδουν το υψηλό ποσοστό των MDR βακτηρίων κυρίως στην προηγηθείσα λήψη αντιβιοτικών κατά την διάρκεια της νοσηλείας τους⁵⁶.

Η μελέτη των Bauer και Ruzniak που αναφέρθηκε στην προηγούμενη ενότητα, πέραν από ποσοστά στην χρήση αντιβιοτικών κατέγραψε και ποσοστά απομόνωσης πολυανθεκτικών βακτηρίων σε νοσηλευόμενους προ και κατά τη διάρκεια της πανδημίας. Οι ερευνητές σημείωσαν συνολικά οριακά χαμηλότερα ποσοστά απομόνωσης ανθεκτικών βακτηρίων κατά την δεύτερη περίοδο συγκριτικά με πριν (34.7 ανά 1000 εισαγωγές έναντι 35.5 ανά 1000 εισαγωγές). Ωστόσο, τα ποσοστά μικροβιακής αντοχής ήταν σημαντικά υψηλότερα στους νοσηλευόμενους με SARS-CoV-2 συγκριτικά με τα προ πανδημίας δεδομένα (49.2 έναντι 35.5 ανά 1000 εισαγωγές) και αφορούσε κυρίως νοσοκομειακές δευτερογενείς βακτηριακές λοιμώξεις (21.8 έναντι 7.74 ανά 1000 εισαγωγές, $p < 0.01$). Τα παραπάνω συσχετίζονται ξανά από τους ερευνητές με το γεγονός ότι οι θετικοί για SARS-CoV-2 ασθενείς ήταν πιθανότερο να λάβουν αντιβιοτικά, όπως αναφέρθηκε προηγουμένως⁵⁰.

Ένα χαρακτηριστικό παράδειγμα του τρόπου με τον οποίο η πανδημία μπόρεσε να οδηγήσει σε αύξηση των στελεχών πολυανθεκτικών βακτηρίων, αποτελεί ένα νοσοκομείο στο New Jersey των ΗΠΑ. Στο νοσοκομείο αυτό, κατά το διάστημα του Φεβρουαρίου 2020 έως και τον Ιούλιο του ίδιου έτους, παρατηρήθηκε μία οξεία αύξηση των καταγεγραμμένων λοιμώξεων ή αποικισμών από *Acinetobacter*

baumannii ανθεκτικό στις καρβαπενέμες (CRAB). Επρόκειτο συγκεκριμένα για 34 ασθενείς, οι μισοί εκ των οποίων ήταν θετικοί για SARS-Cov-2. Επιπλέον, το 74% των ασθενών ήταν διασωληνωμένοι, ενώ η πλειοψηφία των περιστατικών παρατηρήθηκε κατά τον Απρίλιο και τον Μάιο, ταυτόχρονα δηλαδή με το peak των νοσηλευόμενων λόγω COVID-19. Εδώ αξίζει να σημειωθεί πως η χρήση αντιβιοτικών δεν ήταν ο μοναδικός παράγοντας που φαίνεται να οδήγησε στην απομόνωση ανθεκτικών στελεχών. Κατά το διάστημα αυτό της έξαρσης τέτοιων κρουσμάτων, τακτικές πλήρως αντίθετες με το σκεπτικό της αντιμικροβιακής επιτήρησης, όπως αυτές που έχουν αναφερθεί σε προηγούμενη ενότητα, εφαρμόστηκαν. Ειδικότερα, η χρονική διάρκεια χρήσης εξοπλισμού όπως κυκλώματα αναπνευστήρων και συσκευών αναρρόφησης επεκτάθηκε, ποδιές μίας χρήσης έπαψαν να χρησιμοποιούνται κατά την νοσηλεία ασθενών αποικισμένων από MRSA και *Enterococcus* και μάσκες FFP3 χρησιμοποιήθηκαν με φειδώ. Ιδιαίτερα σημαντική ήταν η διακοπή της λειτουργίας ομάδας ελέγχου και πρόληψης των λοιμώξεων και η γενικότερη μείωση του διαθέσιμου νοσηλευτικού και ιατρικού προσωπικού. Τον Ιούνιο του ίδιου έτους, ταυτόχρονα με την μείωση των εισαγωγών ασθενών με COVID-19, αλλά και την κινητοποίηση της ομάδας πρόληψης λοιμώξεων του νοσοκομείου και των φορέων δημόσιας υγείας, παρατηρήθηκε ελάττωση των περιστατικών CRAB, τα οποία σταδιακά επανήλθαν στα προ πανδημίας επίπεδα⁵⁷.

Στην μελέτη των Saini et al., η οποία αναφέρθηκε στην προηγούμενη ενότητα, απομονώθηκαν Gram αρνητικά βακτήρια λιγότερο ευαίσθητα σε αμινογλυκοσίδες, κινολόνες και καρβαπενέμες συγκριτικά με την εποχή προ πανδημίας, με τις μεγαλύτερες αντοχές να απαντώνται στα στελέχη *E.coli* και *Acinetobacter*. Αύξηση παρουσίασαν επίσης και τα στελέχη MRSA με αυξημένες αντοχές σε αντιβιοτικά που συνταγογραφούνται στην κοινότητα, όπως κλινδαμυκίνη, μακρολίδες και κινολόνες. Συχνότερα απομονώθηκαν κοαγκουλάση αρνητικοί σταφυλόκοκκοι, γεγονός που μπορεί φυσικά να οφείλεται σε επιμόλυνση. Παρ' όλα αυτά, στο περιβάλλον ΜΕΘ, όπου οι ασθενείς φέρουν πλήθος προσθετικών συσκευών (κεντρικοί φλεβικοί και αρτηριακοί καθετήρες, ουροκαθετήρες κ.ά.) κι έχουν ήδη λάβει ανοσοκατασταλτική αγωγή, τα απομονωθέντα αυτά στελέχη δύναται να αφορούν σε αληθή παθογόνα. Όλα τα παραπάνω αποδόθηκαν από τους ερευνητές στην ανεξέλεγκτη χορήγηση

αντιβιοτικών ευρέως φάσματος σε νοσηλευόμενους σε ΜΕΘ, τις δυσκολίες αλλά και την απροθυμία των επαγγελματιών υγείας να περιθάλψουν τους ασθενείς με COVID - ιδίως την πρώτη περίοδο της πανδημίας όπου κυριαρχούσε ο φόβος και απουσίαζαν τα εμβόλια -, αλλά και την υπέρμετρη χορήγηση κορτικοστεροειδών και αντιβιοτικών από εξωνοσοκομειακούς ιατρούς. Παρ' όλα αυτά, αφενός η δυσκολία στην διαφορική διάγνωση ανάμεσα στην βακτηριακή και την ιογενή σήψη και αφετέρου η γνωστή από την βιβλιογραφία δυσμενέστερη έκβαση των ασθενών με βακτηριακές επιλοιμώξεις, όπως σημειώθηκε στην προηγούμενη ενότητα, δικαιολογούν σε ένα βαθμό την χορήγηση ευρέως φάσματος αγωγής⁴⁷.

Οι πιθανές μακροχρόνιες επιπτώσεις της πανδημίας στις λοιμώξεις από πολυανθεκτικά βακτήρια και την αντοχή στα αντιβιοτικά αποτέλεσαν επίσης πεδίο ερευνητικού ενδιαφέροντος. Αφενός, όπως ήδη αναφέρθηκε, η ανεξέλεγκτη χρήση αντιβιοτικών απέναντι σε μία άγνωστη μέχρι τότε πάθηση ενέχει τον κίνδυνο δημιουργίας αντοχών. Αφετέρου, η μειωμένη προσέλευση των πολιτών στους χώρους παροχής υπηρεσιών υγείας κατά τους πρώτους τουλάχιστον μήνες της πανδημίας, ενδέχεται να περιορίσει την έκθεσή τους σε αντιμικροβιακούς παράγοντες.

Η σχέση αντιβιοτικών – πανδημίας εξελίσσεται σε πολλαπλά επίπεδα όσον αφορά στον χώρο του νοσοκομείου και οι μακροχρόνιες επιπτώσεις της χρήσης τους είναι δύσκολο να αξιολογηθούν. Έχει γίνει ήδη αναφορά στην ανεπιτυχή χρήση αντιβιοτικών κατά του SARS-Cov-2 και την πληθώρα αντιβιοτικών που συνταγογραφήθηκαν σε ασθενείς εντός και εκτός νοσοκομείου που πάσχουν από COVID-19, χωρίς ωστόσο η βιβλιογραφία να αναδεικνύει υψηλό ποσοστό βακτηριακών συλλοιμώξεων ή επιλοιμώξεων. Σε αυτό φυσικά ρόλο έπαιξαν η απουσία κλινικής εμπειρίας, διαγνωστικών δοκιμασιών και κατευθυντήριων οδηγιών σχετικά με την αντιμετώπιση της νόσου. Αισιόδοξο ωστόσο, αναφορικά με την κατανάλωση αντιβιοτικών τουλάχιστον, είναι το γεγονός ότι με την διακοπή της λειτουργίας εξωτερικών ιατρείων και την μη διενέργεια elective χειρουργείων, μέρος πληθυσμού δεν εκτέθηκε σε αντιβιοτικά – χωρίς ωστόσο αυτό να σημαίνει ότι η έκθεση δεν αναμένεται στο μέλλον όπως θα τονιστεί παρακάτω. Σχετικά τέλος με τις δραστηριότητες επιτήρησης κατανάλωσης αντιβιοτικών, αυτές σίγουρα πέρασαν σε δεύτερη μοίρα, ενώ δεν φαίνεται να δόθηκε και η πρέπουσα προσοχή στην απομόνωση ασθενών με πολυανθεκτικά παθογόνα⁵⁸.

Ερευνητές από το Πανεπιστήμιο της Γενεύης στην Ελβετία, διακρίνοντας τις δυσκολίες στην απόφαση χρήσης αντιβιοτικών σε ασθενείς με COVID-19, προτείνουν την χρήση αντιβιοτικών σε ασθενείς με βαριά κλινική εικόνα και την χρήση βιοδεικτών και της αξονικής τομογραφίας θώρακος επικουρικά. Συσταίνουν επίσης αυτά να διακόπτονται εντός 5 ημερών, επί κλινικής βελτίωσης ή επί αξονικής η οποία δεν παραπέμπει σε βακτηριακή συλλοίμωξη. Τονίζουν επίσης την ανάγκη διενέργειας εργαστηριακού ελέγχου προ της έναρξης αυτών (π.χ. αντιγόνο για λεγιονέλλα και πνευμονιόκοκκο στα ούρα), καθώς και την σημασία αξιολόγησης άλλων πιθανότερων αιτιών αναπνευστικής επιδείνωσης πέραν της βακτηριακής επιλοίμωξης (π.χ. καρδιακή ανεπάρκεια, πνευμονική εμβολή ή υπερφλεγμονώδες σύνδρομο στα πλαίσια της ίδιας της COVID-19)⁵⁹.

Σε επίπεδο κοινωνίας, ενώ η κοινωνική απομόνωση και ο περιορισμός των επισκέψεων στα ιατρεία δύναται όπως τονίστηκε να περιορίσει την έκθεση στα αντιβιοτικά, σίγουρα όμως περιορίστηκαν και οι δράσεις προώθησης της αντιμικροβιακής επιτήρησης καθώς και η πρόσβαση του πληθυσμού σε αντιβιοτικά. Στην αντίπερα όχθη, η κοινωνική απομόνωση και τα ατομικά μέτρα προστασίας και υγιεινής ενδέχεται να περιορίσαν την ανάγκη αυτή για πρόσβαση σε αντιβιώσεις⁵⁹.

Πολλοί κίνδυνοι τέλος ελοχεύουν στην προσωρινή διακοπή διάφορων ιατρικών δραστηριοτήτων λόγω της πανδημίας. Η αναβολή τακτικών χειρουργείων, αν και εφήμερα θα μειώσει την κατανάλωση αντιβιοτικών, δύναται να οδηγήσει σε πρόοδο της υποκείμενης νόσου και να επιβαρύνει μελλοντικά το σύστημα υγείας με πλήθος αρρώστων. Προγράμματα εμβολιασμού του πληθυσμού, αλλά και αντιμετώπισης λοιμώξεων όπως η φυματίωση και η ηπατίτιδα C, η ομαλή εξέλιξη των οποίων παρακωλύεται λόγω της πανδημίας, ενδέχεται να γεννήσει έναν αριθμό νέων, σοβαρά πασχόντων ασθενών. Στην αντιμετώπιση των παραπάνω προβλημάτων σημαντικό ρόλο αναμένεται να παίξουν νέες πρακτικές που εδραιώνονται λόγω της πανδημίας, όπως η τηλεϊατρική και η τεχνητή νοημοσύνη⁵⁹.

1.3.5 COVID-19 και μικροβιακή αντοχή: στοιχεία από την Ελλάδα

Η πανδημία, όπως αναμενόμενο ήταν, επηρέασε σε μεγάλο βαθμό την χώρα μας, το σύστημα υγείας γενικότερα και τους ασθενείς που νοσηλεύτηκαν στα ελληνικά νοσοκομεία κατά την περίοδο αυτή ειδικότερα. Ο μεγάλος αριθμός ασθενών που νοσηλεύτηκαν, η μείωση των προγραμματισμένων εισαγωγών και η αύξηση του ποσοστού ασθενών που επειγόντως προσήλθαν σε νοσοκομείο με συμπτώματα βαριάς COVID-19 αναμενόμενα άλλαξε την καθημερινότητα στα ελληνικά νοσοκομεία.

Μελέτη παρατήρησης που πραγματοποιήθηκε από τους Polemis et al. ασχολήθηκε με τα ποσοστά μικροβιακής αντοχής που παρατηρήθηκαν σε ασθενείς προ και κατά τη διάρκεια της πανδημίας. Οι ερευνητές κατέγραψαν σε ένα διάστημα περίπου 3 ετών τον τρόπο με τον οποίο μεταβλήθηκαν τα ποσοστά αντοχής σε συγκεκριμένα βακτήρια, τα οποία απομονώθηκαν από τα βιολογικά δείγματα ασθενών που νοσηλεύτηκαν σε 9 τριτοβάθμια νοσοκομεία - κέντρα αναφοράς για νοσηλεύομενους με SARS-CoV-2 της χώρας μας. Έγινε διαστρωμάτωση των απομονωθέντων μικροβίων ανάλογα με την προέλευση τους από κοινούς θαλάμους ή από μονάδα εντατικής θεραπείας, το βιολογικό υλικό όπου απομονώθηκαν – αίμα ή άλλο βιολογικό υλικό – και σύγκριση με τα ποσοστά αντοχής προ πανδημίας. Οι ερευνητές ασχολήθηκαν όχι μόνο με τα ποσοστά αντοχής των βακτηρίων, αλλά και με την τάση τους να αυξάνονται ή να μειώνονται σε διαστήματα προ και κατά τη διάρκεια της πανδημίας. Παρακάτω παρατίθενται τα βασικά, στατιστικά σημαντικά ευρήματα για καθένα από τα βακτήρια αυτά. Αναφορά γίνεται τόσο σε συγκεκριμένα ποσοστά αντοχής όσο και σε σχετικές μεταβολές, αναλόγως με το πού εστίασαν οι συντελεστές της μελέτης ανά περίπτωση.

- *Acinetobacter baumannii*

Η αντοχή του *Acinetobacter baumannii* στις καρβαπενέμες, ανεξαρτήτως βιολογικού υλικού ή χώρου νοσηλείας, παρέμεινε σταθερή σε υψηλά επίπεδα >90%.

Σε περιβάλλον εντατικής θεραπείας, τα βακτήρια που απομονώθηκαν σε αιμοκαλλιέργειες παρουσίασαν αυξημένη αντοχή στην αμικασίνη κατά την περίοδο της πανδημίας (από 89.6% σε 100%), ενώ παρατηρήθηκε μία τάση μείωσης της αντοχής στην κολιστίνη και την τιγκεκυκλίνη. Ταυτόχρονα, στα δείγματα που προήλθαν από το αναπνευστικό, η κολιστίνη παρουσίασε την ίδια τάση μείωσης ενώ η αντοχή στην τιγκεκυκλίνη, η οποία έως τότε βρισκόταν σε πτωτική τάση φάνηκε να σταθεροποιείται.

Σε περιβάλλον κλινικής, τα ποσοστά αντοχής στην κολιστίνη παρουσίασαν επίσης πτωτική τάση, ενώ η αντοχή στην τιγκεκυκλίνη αυξήθηκε (από 34.3% σε 43.8%, $p < 0.01$).

- *Klebsiella pneumoniae*

Σταθερά υψηλά παρέμειναν τα ποσοστά αντοχής της *Klebsiella* από αιμοκαλλιέργειες στις καρβαπενέμες στις Μονάδες Εντατικής Θεραπείας προ και κατά τη διάρκεια της πανδημίας (87.8% και 88.6% αντίστοιχα). Η αντοχή στην τιγκεκυκλίνη φάνηκε να σταθεροποιείται, σε υψηλά δυστυχώς επίπεδα (>80%) – σημειώνεται ωστόσο ότι η αυξητική τάση είχε ήδη ξεκινήσει πριν την πανδημία του SARS-CoV-2. Αναφορικά με την κολιστίνη, σημαντική αύξηση παρουσίασαν τα ποσοστά αντοχής κατά το δεύτερο τρίμηνο του 2020 (σχετική αύξηση κατά 16.9%), το οποίο χρονικά συμπίπτει με την περίοδο όπου οι Μονάδες Εντατικής Θεραπείας αντιμετώπισαν την πρώτη μεγάλη ροή εισαγωγών λόγω COVID-19. Όσον αφορά τα δείγματα αναπνευστικού, πτωτική τάση παρουσίασε η αντοχή στην τιγκεκυκλίνη συγκριτικά με προ πανδημίας, παρέμεινε δε σε υψηλά επίπεδα (72.4% από 90.5%, $p = 0.026$), ενώ τα ποσοστά αντοχής στις καρβαπενέμες αυξήθηκαν (σχετική αύξηση κατά >20% σε μεροπενέμη και ιμιπενέμη).

Στις κλινικές, αύξηση παρουσίασαν τα ποσοστά αντοχής στα βακτήρια που απομονώθηκαν σε καλλιέργειες αίματος, τόσο στην περίπτωση κολιστίνης (σχετική αύξηση κατά 13.2%) και της ιμιπενέμης (κατά 13.3%).

- *Pseudomonas aeruginosa*

Τα ποσοστά αντοχής της *Pseudomonas* που απομονώθηκε σε αιμοκαλλιέργειες δεν παρουσίασαν αξιόλογες μεταβολές ανεξαρτήτως περιόδου και προέλευσης νοσηλευόμενων ασθενών. Αναφορικά με τα δείγματα από το αναπνευστικό, τα

οποία αφορούν κατά βάση νοσηλευόμενους στην ΜΕΘ, την αυξητική τάση των ανθεκτικών στελεχών στις καρβαπενέμες προ πανδημίας διαδέχθηκε μία πτωτική τάση κατά τη διάρκεια αυτής (από 62.9% σε 37.2% στην περίπτωση της μεροπενέμης).

- *Enterococcus faecium*

Τα δεδομένα για το μικρόβιο αυτό προέρχονται από αιμοκαλλιέργειες ασθενών νοσηλευόμενων εκτός ΜΕΘ και δείχνουν μία αύξηση στα ποσοστά αντοχής τόσο στην περίπτωση της βανκομυκίνης (από 35.4% σε 47.2%) όσο και στην περίπτωση της τεϊκοπλανίνης (από 29.2% σε 38.9%, $p < 0.01$).

- *Staphylococcus aureus*

Σε αυτήν επίσης την περίπτωση παρατίθενται δεδομένα για αιμοκαλλιέργειες από νοσηλευόμενους σε απλές κλίνες ασθενείς. Η αρχική τάση μείωσης της αντοχής στην οξακιλλίνη προ πανδημίας αντικαταστάθηκε από μία αυξητική τάση κατά την διάρκεια αυτής (από 34.3% σε 44.8%, $p < 0.001$).

Τα δεδομένα αυτής της μελέτης, τα οποία αφορούν αποκλειστικά τον ελληνικό χώρο και καταδεικνύουν κατά κύριο λόγο μία αύξηση των ποσοστών αντοχής σε πολυανθεκτικά βακτήρια που σημειώθηκαν κατά τη διάρκεια της του πρώτου 1,5 έτους της πανδημίας, αποτέλεσαν την αφορμή για την μελέτη που περιγράφεται στο ειδικό τμήμα της διπλωματικής εργασίας αυτής⁶⁰.

Στην επόμενη ενότητα που λειτουργεί ως επίλογος του γενικού μέρους της εργασίας παρατίθενται δεδομένα που αφορούν την αντιμικροβιακή επιτήρηση κατά τη διάρκεια της πανδημίας.

1.3.6 Δυσκολίες και στρατηγικές αντιμικροβιακής επιτήρησης κατά την διάρκεια της πανδημίας

Τα πλεονεκτήματα των στρατηγικών αντιμικροβιακής επιτήρησης, όπως η μείωση της κατανάλωσης των αντιβιοτικών, της διάρκειας νοσηλείας αλλά και των περιστατικών λοίμωξης από *C. Difficile*, έχουν αναλυτικά παρατεθεί σε προηγούμενη ενότητα. Δεδομένα ωστόσο από την προηγούμενη πανδημία του H1N1 καταδεινύουν την αξία των προγραμμάτων αυτών στην σύνταξη

κατευθυντήριων οδηγιών και διαχείριση ύποπτων και επιβεβαιωμένων περιστατικών⁶¹.

Αναφορικά με την πανδημία του COVID-19, κατά τους πρώτους τουλάχιστον μήνες, οι δράσεις αλλά και τα μέλη των διάφορων Λοιμωξιολογικών ομάδων επιτήρησης αξιοποιήθηκαν σε ελάχιστο έως καθόλου βαθμό, παρ' όλο που ορισμένα χαρακτηριστικά τους θα τις καθιστούσαν ιδανικές για τον σκοπό αυτό. Μερικά από τα χαρακτηριστικά αυτά είναι τα εξής: Πρώτα απ' όλα, οι Λοιμωξιολογικές Ομάδες είναι πλέον απαραίτητο στοιχείο κάθε νοσοκομείου, συνεπώς αποτελούν μία δεξαμενή πολλών ατόμων διαθέσιμων σε συνθήκες πανδημίας. Μάλιστα, τα άτομα αυτά είναι εξοικειωμένα με τις λοιμώξεις και διαθέτουν γνώσεις σχετικές με την διαχείριση λοιμώξεων από νέα αναδυόμενα παθογόνα. Δύνανται επίσης να συνεισφέρουν στο κομμάτι της συνταγογράφησης και της διαχείρισης των αντιμικροβιακών φαρμάκων, υποστηρίζοντας έτσι τους συναδέλφους που βρίσκονται στην πρώτη γραμμή της μάχης κατά του κορονοϊού. Ταυτόχρονα, οι επικοινωνιακές δεξιότητες, αλλά και οι σχέσεις που έχουν καλλιεργηθεί με τα υπόλοιπα τμήματα του νοσοκομείου (μικροβιολογικό εργαστήριο, λοιπές κλινικές τις οποίες επιτηρούν κ.ά.) σίγουρα μπορούν να αξιοποιηθούν για την μετάδοση πληροφοριών σχετικών με την πανδημία⁶².

Κατά την διάρκεια της πανδημίας και μετά λοιπον το πέρας των πρώτων αναγνωριστικών μηνών, οι Λοιμωξιολογικές Ομάδες όντως προσέφεραν με διάφορες δράσεις. Αυτές συμπεριέλαβαν την διαχείριση υλικών, όπως τα μέσα ατομικής προστασίας, την ενθάρρυνση λήψης συχνών καλλιεργείων αίματος και άλλων υλικών προς περιορισμό χρήσης αντιβιοτικών και την τροποποίηση των αντιμικροβιακών σχημάτων ούτως ώστε αυτά να συνδέονται με την ελάχιστη έκθεση του νοσηλευτικού προσωπικού σε μεταδοτικούς ασθενείς. Επιπλέον, σε συγκεκριμένα νοσοκομεία ανά την υφήλιο, επιτροπές αντιμικροβιακής επιτήρησης διαχειρίστηκαν ηλεκτρονικές βάσεις δεδομένων, δημιούργησαν προγράμματα «συναγερμού», τα οποία εντόπισαν ασθενείς με COVID με αστοχίες στην θεραπευτική αγωγή τους και συνέταξαν κατευθυντήριες οδηγίες για την διαχείριση των ασθενών. Συγχρόνως, τα μέλη των επιτροπών συμμετείχαν ενεργά στην διαχείριση και χορήγηση των εμβολίων κατά του κορονοϊού, ενώ ιδιαίτερο ρόλο έπαιξαν οι φαρμακοποιοί της εκάστοτε επιτροπής⁶².

Με βάση όλα τα παραπάνω, αναμενόμενα ίσως είναι τα αποτελέσματα μελέτης που περιλαμβάνει 51 επιτροπές αντιμικροβιακής επιτήρησης και καταδεικνύει πως το εργασιακό φόρτο των μελών αυξήθηκε κατά μέσο όρο κατά 82% και οι επιμέρους αρμοδιότητές τους κατά 5. Στην ίδια μελέτη, αλλά και σε αντίστοιχη που περιλάμβανε μέλη από 91 επιτροπές, ποσοστό γύρω στο 70% των συμμετεχόντων ανέφερε συμπτώματα εργασιακής εξουθένωσης (burnout), αλλά και αδυναμίας εκτέλεσης των βασικών καθηκόντων της επιτροπής επιτήρησης, όπως τις επισκέψεις σε κλινικές και τροποποίηση των αντιμικροβιακών σχημάτων. Παράλληλα με αυτά, κατά την διάρκεια της πανδημίας, παρατηρήθηκε μειωμένη συμμόρφωση των κλινικών ιατρών με τις αποφάσεις των επιτροπών, γεγονός στο οποίο πιθανότατα έπαιξαν ρόλο ο μεγάλος όγκος ασθενών και η επάνδρωση των νέων μονάδων που διαμορφώθηκαν με προσωπικό ανάγκης⁶³.

Συμπερασματικά, οι επιτροπές αντιμικροβιακής επιτήρησης έχουν διαδραματίσει σημαντικό ρόλο στην αντιμετώπιση της πανδημίας COVID-19, ενώ υπάρχουν κι άλλοι τομείς στους οποίους θα μπορούσαν να συνδράμουν. Συνέπεια της ενεργού συμμετοχής τους ωστόσο ήταν η εξουθένωση του προσωπικού και ο περιορισμός των κλασικών δραστηριοτήτων τους.

B. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

2.1.1 Εισαγωγή

Η εξάπλωση παθογόνων μικροοργανισμών ανθεκτικών στα αντιμικροβιακά αποτελεί μείζον ζήτημα για την δημόσια υγεία παγκοσμίως. Η μικροβιακή αντοχή (Antimicrobial Resistance - AMR) είναι μία παγκόσμια απειλή που δυσχεραίνει την θεραπεία των μολυσματικών ασθενειών, με αποτέλεσμα την αύξηση της νοσηρότητας, της θνησιμότητας και του κόστους υγειονομικής περίθαλψης⁶⁴. Η αλόγιστη και η λανθασμένη χρήση αντιμικροβιακών παραγόντων είναι οι κύριοι παράγοντες που επειδεινώνουν την AMR. Ωστόσο, η πανδημία COVID-19 έχει επηρεάσει σημαντικά τις προσπάθειες της αντιμικροβιακής επιτήρησης (AMS), ιδίως στους χώρους παροχής υπηρεσιών υγείας, διογκώνοντας το πρόβλημα της AMR⁶⁵.

Η πανδημία COVID-19 είχε σημαντικό αντίκτυπο στα συστήματα υγειονομικής περίθαλψης παγκοσμίως. Η παγκόσμια αύξηση των κρουσμάτων COVID-19 οδήγησε σε αυξημένη ζήτηση για υπηρεσίες υγειονομικής περίθαλψης και φαρμάκων, συμπεριλαμβανομένων των αντιμικροβιακών παραγόντων. Η προτεραιότητα που δόθηκε στους ασθενείς με COVID-19 και ο κορεσμός που προκλήθηκε στα συστήματα υγείας, οδήγησε στην καθυστερημένη διάγνωση και θεραπεία άλλων μολυσματικών ασθενειών. Επιπλέον, η πανδημία διατάραξε τις συνήθεις πρακτικές υγειονομικής περίθαλψης, συμπεριλαμβανομένων των προγραμμάτων AMS^{65,66}. Οδήγησε σε αλλαγές στον τρόπο με τον οποίο οι επαγγελματίες υγείας προσεγγίζουν τον έλεγχο των λοιμώξεων. Ενώ λοιπόν δόθηκε προσοχή στα μέτρα ελέγχου των λοιμώξεων, όπως η υγιεινή των χεριών και η χρήση ατομικού προστατευτικού εξοπλισμού, για την πρόληψη της εξάπλωσης του COVID-19, αυτή δεν συνοδεύτηκε από αντίστοιχη προσοχή στην διαχείριση των αντιμικροβιακών^{54,67}.

Η πανδημία COVID-19 είχε επίσης ως αποτέλεσμα την αύξηση της χρήσης αντιβιοτικών ευρέως φάσματος με στόχο την πρόληψη δευτερογενών βακτηριακών λοιμώξεων σε ασθενείς με COVID-19 εντός νοσοκομείου, παρά τα περιορισμένα βιβλιογραφικά δεδομένα που υποστηρίζουν την χρήση τους^{68,69}. Ταυτόχρονα, ο όγκος ασθενών που δέχτηκαν οι μονάδες εντατικής θεραπείας

κατά την διάρκεια της πανδημίας εξέθεσε ένα μέρος του πληθυσμού σε πολυανθεκτικά μικρόβια, καθιστώντας απαραίτητη την χρήση προωθημένων αντιβιοτικών και την αύξηση της AMR⁷⁰

2.1.2 Σκοπός της μελέτης

Στην παρούσα εργασία αξιολογήθηκε η επίπτωση πολυανθεκτικών στελεχών συγκεκριμένων βακτηρίων σε τριτοβάθμιο νοσοκομείο της Αθήνας κατά τα έτη 2019 και 2022, η κατανάλωση προωθημένων αντιβιοτικών κατά τα δύο αυτά έτη και η πιθανή μεταξύ τους συσχέτιση. Επιλέχθηκαν τα έτη 2019 και 2022, διότι κατά τα δύο ενδιάμεσα έτη (2020, 2021) η πανδημία COVID-19 εκδηλώθηκε με την σφοδρότερη μορφή της στην χώρα μας και οι ασθενείς με COVID-19 αποτέλεσαν την προτεραιότητα του συστήματος υγείας και του νοσοκομείου μας. Θεωρούμε ότι τα συγκριτικά δεδομένα από τα δύο αυτά έτη θα αναδείξουν τον βαθμό της μείωσης της αντιμικροβιακής επιτήρησης που συντελέστηκε κατά την πανδημία COVID-19 και τις πιθανές συνέπειες αυτής.

1. Ως **πρωτεύον καταληκτικό σημείο** ορίστηκε η αξιολόγηση της συσχέτισης της κατανάλωσης προωθημένων αντιβιοτικών (μεροπενέμη, κολιστίνη, τιγκεκυκλίνη, κεφταζιντίμη/αβιμπακτάμη, ενδοφλέβια φωσφομυκίνη, βανκομυκίνη, λινεζολίδη, δαπτομυκίνη, νταλμπαβανσίνη) κατά τα έτη 2019 και 2022 με την επίπτωση πολυανθεκτικών στελεχών βακτηρίων (*A. baumannii*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa*, *S. aureus*, *E. faecium*) κατά τα αντίστοιχα έτη.
2. **Δευτερευόντως**, έγινε αξιολόγηση του συνολικού αριθμού και της επίπτωσης πολυανθεκτικών στελεχών βακτηρίων που απομονώθηκαν σε βιολογικά υλικά και της χρήσης προωθημένων αντιμικροβιακών στους τομείς του νοσοκομείου κατά τα έτη 2019 και 2022.

2.2 Υλικό και Μέθοδοι

Η παρούσα μελέτη διεξήχθη στο Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών «Ιπποκράτειο». Η διεξαγωγή της μελέτης εγκρίθηκε από το Επιστημονικό Συμβούλιο του Νοσοκομείου (αρ. πρωτ. Α.Ε.Σ.39/09-05-2023).

Πρόκειται για αναδρομική μελέτη παρατήρησης. Ως πληθυσμός της μελέτης ορίστηκαν όλοι οι ασθενείς που νοσηλεύτηκαν στο νοσοκομείο μας κατά το 2019

και το 2022 και σε βιολογικά υλικά των οποίων απομονώθηκε κάποιο από τα προαναφερθέντα παθογόνα βακτήρια. Αποκλείστηκαν οι ασθενείς, οι οποίοι νοσηλεύτηκαν στο νοσοκομείο μας και στα βιολογικά υλικά των οποίων δεν απομονώθηκε κάποιο από τα προαναφερθέντα παθογόνα. Τα προσωπικά στοιχεία των συμμετεχόντων δεν ήταν γνωστά στους ερευνητές. Λόγω του μη παρεμβατικού χαρακτήρα της μελέτης δεν ζητήθηκε η έγγραφη συγκατάθεση των ασθενών.

Συλλέχθησαν αναδρομικά πληροφορίες σχετικά με τον συνολικό αριθμό των καλλιεργειών βιολογικών υλικών από τα οποία απομονώθηκαν τα προαναφερθέντα μικρόβια, τον αριθμό αυτών που αντιστοιχούν σε αιμοκαλλιέργειες, καθώς και το ποσοστό των μικροβίων τα οποία είναι ανθεκτικά σε συγκεκριμένα αντιμικροβιακά φάρμακα ενδιαφέροντος (μεροπενέμη, κολιστίνη, οξακιλλίνη, τιγκεκυκλίνη, φωσφομυκίνη και βανκομυκίνη) αναλόγως μικροβίου. Η συλλογή έγινε μέσω της πλατφόρμας WHONET, την οποία χρησιμοποιεί το Μικροβιολογικό Εργαστήριο του νοσοκομείου μας και τα όρια ευαισθησίας των μικροοργανισμών ερμηνεύτηκαν βάσει EUCAST.

Έγινε ταξινόμηση των βιολογικών υλικών και των αιμοκαλλιιεργειών ειδικότερα αναλόγως τον τομέα του νοσοκομείου μας από τον οποίο προήλθαν (Παθολογικός Τομέας, Χειρουργικός Τομέας, ΜΕΘ και Μονάδα COVID). Κάθε μικροβιακό στέλεχος που απομονώθηκε, καταμετρήθηκε μία μόνο φορά ανά ασθενή στον συνολικό αριθμό μικροβιακών στελεχών.

Ελήφθησαν πληροφορίες σχετικά με την κατανάλωση προωθημένων αντιβιοτικών (μεροπενέμη, κολιστίνη, τιγκεκυκλίνη, κεφταζιντίμη/αβιμπακτάμη, iv φωσφομυκίνη, βανκομυκίνη, λινεζολίδη, δαππομυκίνη, νταλμπαβανσίνη) κατά τα έτη 2019 και 2022 στο σύνολο του νοσοκομείου μας και ανά τομέα ξεχωριστά. Τα δεδομένα αυτά προήλθαν από το αρχείο του Φαρμακείου του νοσοκομείου μας και αντιστοιχούν στις ποσότητες από κάθε αντιβιοτικό την οποία ο εκάστοτε τομέας του νοσοκομείου προμηθεύτηκε από το Φαρμακείο για τα έτη αυτά. Έγινε μετατροπή της συνολικής ποσότητας αντιμικροβιακής ουσίας που καταναλώθηκε σε DDDs (Daily Defined Doses) χρησιμοποιώντας το εργαλείο Antibiotic Consumption calculator (ABC calc), το οποίο είναι διαθέσιμο στην ιστοσελίδα του Εθνικού Οργανισμού Δημόσιας Υγείας⁷¹. Το DDD που αντιστοιχεί σε κάθε

αντιμικροβιακό φάρμακο επαληθεύτηκε μέσω της ιστοσελίδας του WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology⁷².

Με το εργαλείο ABC Calc και χρησιμοποιώντας τα δεδομένα σχετικά με τις ασθνοημέρες κάθε κλινικής του νοσοκομείου ανά εξάμηνο για τα έτη 2019 και 2022, η κατανάλωση αντιμικροβιακών φαρμάκων εκφράστηκε σε DDDs ανά 100 ασθνοημέρες (DDD_s per 100 bed days), το οποίο προτείνεται από τον WHO ως μέτρο κατανάλωσης αντιβιοτικών σε νοσηλευόμενους⁷³.

Για κάθε αντιβιοτικό, απεικονίστηκε διαγραμματικά η εξέλιξη του ρυθμού επίπτωσης της κατανάλωσής του (incidence rate) στα εξάμηνα των ετών 2019 και 2022, τόσο συνολικά όσο και ανά τομέα. Τα 95% διαστήματα εμπιστοσύνης που παρουσιάζονται διαγραμματικά υπολογίστηκαν με βάση την προσεγγιστική κανονικότητα του ρυθμού επίπτωσης. Για την στατιστική σύγκριση των ρυθμών επίπτωσης της κατανάλωσης αντιβιοτικών μεταξύ των ετών 2019 και 2022, θεωρήθηκε ότι ο αριθμός των DDDs κάθε αντιβιοτικού σε κάθε περίοδο ακολουθεί την κατανομή Poisson. Οι συγκρίσεις αυτές πραγματοποιήθηκαν συνολικά και για κάθε τομέα ξεχωριστά.

Για την ποσοτικοποίηση της μικροβιακής αντοχής στο σύνολο των βιολογικών υλικών και σε αιμοκαλλιέργειες, υπολογίσαμε το ποσοστό αντοχής ενός μικροβίου σε ένα αντιβιοτικό ως το πηλίκο των ανθεκτικών στελεχών προς το σύνολο των στελεχών του μικροβίου αυτού που απομονώθηκαν για κάθε εξάμηνο των ετών 2019 και 2022, καθώς και συνολικά για κάθε έτος. Για κάθε αντιβιοτικό, απεικονίστηκε διαγραμματικά η εξέλιξη του ποσοστού αντοχής των μικροβίων στο αντιβιοτικό αυτό στα εξάμηνα των ετών 2019 και 2022, τόσο για το σύνολο του νοσοκομείου όσο και ανά τομέα. Τα 95% διαστήματα εμπιστοσύνης που παρουσιάζονται διαγραμματικά για τα ποσοστά έχουν υπολογιστεί με τη μέθοδο του Jeffreys⁷⁴. Στη συνέχεια, έγινε στατιστική σύγκριση των ποσοστών αντοχής ενός μικροβίου σε ένα αντιβιοτικό μεταξύ των ετών 2019 και 2022 με χρήση του Z-τεστ για αναλογίες από δύο ανεξάρτητα δείγματα. Οι συγκρίσεις αυτές πραγματοποιήθηκαν τόσο για το σύνολο του νοσοκομείου όσο και για κάθε τομέα ξεχωριστά.

Για την εξέταση της πιθανή συσχέτισης της κατανάλωσης ενός αντιβιοτικού και της αντοχής μικροβίων στο συγκεκριμένο αντιβιοτικό, έγινε υπολογισμός του

συντελεστή συσχέτισης ρ κατά Spearman μεταξύ του ρυθμού επίπτωσης της κατανάλωσης ενός αντιβιοτικού σε μια συγκεκριμένη χρονική περίοδο και του ποσοστού αντοχής ενός μικροβίου που στοχεύει το συγκεκριμένο αντιβιοτικό την ίδια χρονική περίοδο.

Το επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας ετέθη στο 5%. Όλοι οι έλεγχοι που πραγματοποιήθηκαν ήταν αμφίπλευροι. Η στατιστική ανάλυση πραγματοποιήθηκε στην R⁷⁵.

2.3 Αποτελέσματα

2.3.1 Πολυανθεκτικά βακτήρια που απομονώθηκαν στο σύνολο των βιολογικών υλικών για τα έτη 2019 και 2022 και ποσοστά αντοχής στα αντιμικροβιακά φάρμακα ενδιαφέροντος.

Παρακάτω παρατίθενται ο αριθμός των καλλιιεργειών βιολογικών υλικών από τα οποία απομονώθηκαν τα βακτήρια που εξετάζονται, κατανεμημένα ανά εξάμηνο στα έτη 2019 και 2022, καθώς και το ποσοστό των μικροβίων τα οποία είναι ανθεκτικά σε συγκεκριμένα αντιμικροβιακά φάρμακα ενδιαφέροντος.

Από τον Ιανουάριο έως και τον Ιούνιο του 2019 απομονώθηκε *Acinetobacter baumannii* σε 84 καλλιέργειες βιολογικών υλικών. Από τον Ιούλιο του 2019 έως και τον Δεκέμβριο του 2019 το ίδιο μικρόβιο απομονώθηκε σε 75 καλλιέργειες. Για το 2022 οι αριθμοί που αντιστοιχούν στα δύο εξάμηνα ήταν 132 και 105. Αντίστοιχα, το ποσοστό αντοχής του *Acinetobacter* στην κολιστίνη για τα προαναφερθέντα εξάμηνα του 2019 και του 2022: 57.8%, 74%, 71.9% και 77.1%. Τα αντίστοιχα ποσοστά αντοχής στην μεροπενέμη ήταν: 95.2%, 96%, 100% και 97.1%.

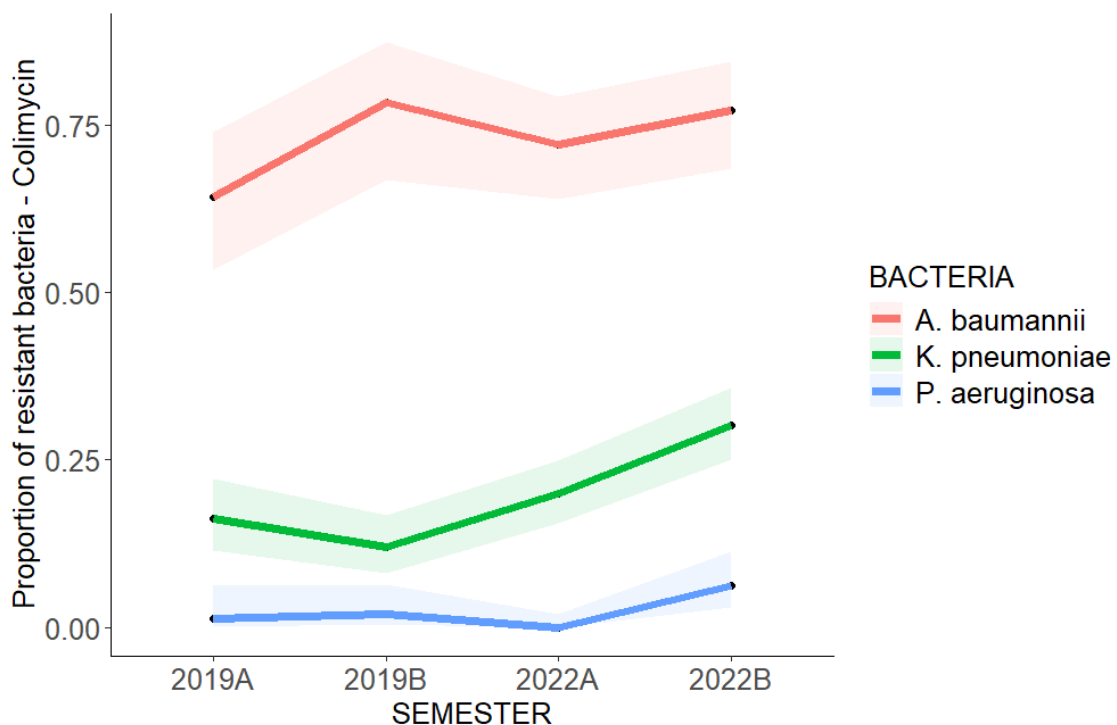
Αναφορικά με το βακτήριο *Klebsiella pneumoniae*, αυτό απομονώθηκε σε 219 καλλιέργειες βιολογικών υλικών κατά το πρώτο εξάμηνο του 2019 και σε 307 καλλιέργειες κατά το δεύτερο εξάμηνο του ίδιου έτους. Οι αντίστοιχοι αριθμοί για τα δύο εξάμηνα του 2022 ήταν 276 και 275. Τα ποσοστά αντοχής του στην κολιστίνη αντιστοιχούν σε: 13.8%, 10.5%, 19.9% και 29.8%. Τα ποσοστά αντοχής στην μεροπενέμη είναι: 44.5%, 32.7%, 66.3% και 62.5%, τα ποσοστά αντοχής στην τιγκεκυκλίνη είναι: 12.9%, 1.3%, 67.3% και 69% και τα ποσοστά αντοχής στην

φωσφομυκίνη: 51.5%, 32.9%, 51.4%, 61.8%. Τέλος, κατά το έτος 2022 καταγράφηκε η αντοχή στο αντιβιοτικό κεφταζιδίμη/ αβιμπακτάμη και τα ποσοστά αυτής για το πρώτο και δεύτερο εξάμηνο του έτους ήταν 27.1% και 22.9% αντίστοιχα.

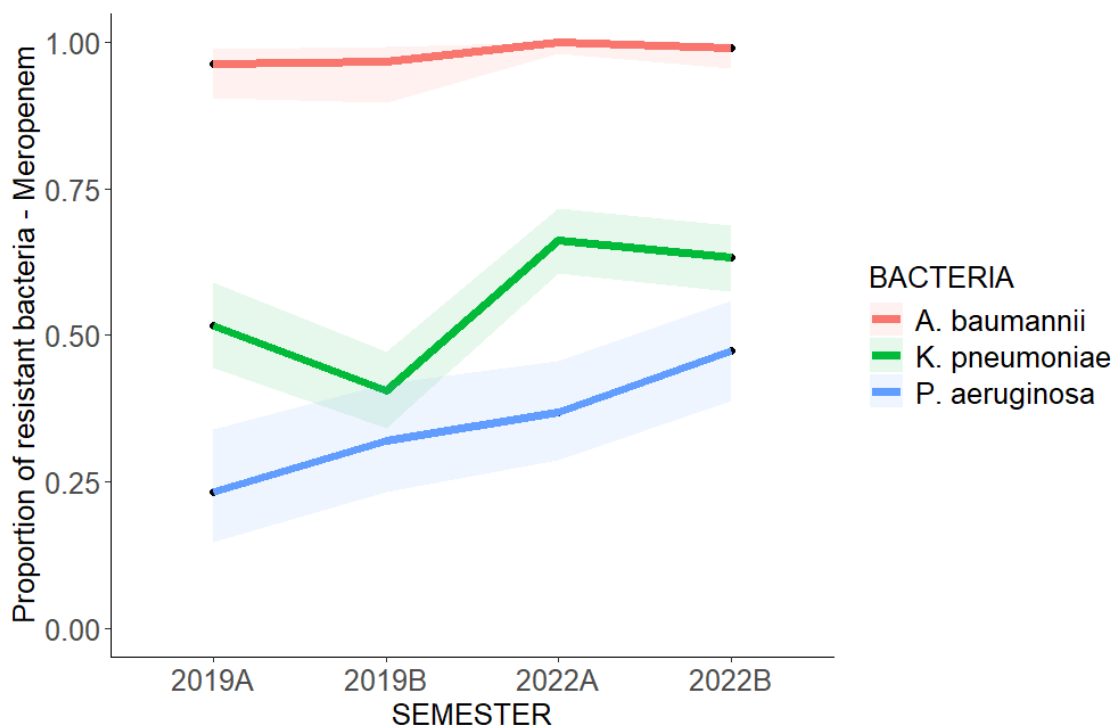
Το βακτήριο *Pseudomonas aeruginosa* απομονώθηκε σε 91 καλλιέργειες βιολογικών υλικών το πρώτο εξάμηνο του 2019 και σε 151 καλλιέργειες το δεύτερο εξάμηνο του ίδιου έτους. Για το 2022 οι αντίστοιχοι αριθμοί ήταν 122 και 129. Τα ποσοστά αντοχής στην κολιστίνη για τα παραπάνω τέσσερα εξάμηνα ήταν διαδοχικά: 1.1%, 0.7%, 0% και 3.8%. Τα αντίστοιχα ποσοστά αντοχής στην μεροπενέμη ήταν: 22.5%, 26.7%, 36.9% και 47.3%.

Στα σχήματα 4 έως 5 απεικονίζονται τα ποσοστά αντοχής στην κολιστίνη και την μεροπενέμη για τα παραπάνω Gram αρνητικά μικρόβια.

Σχήμα 4. Ποσοστά αντοχής στην κολιστίνη Gram αρνητικών πολυανθεκτικών βακτηρίων υπό εξέταση κατά τα έτη 2019 και 2022.

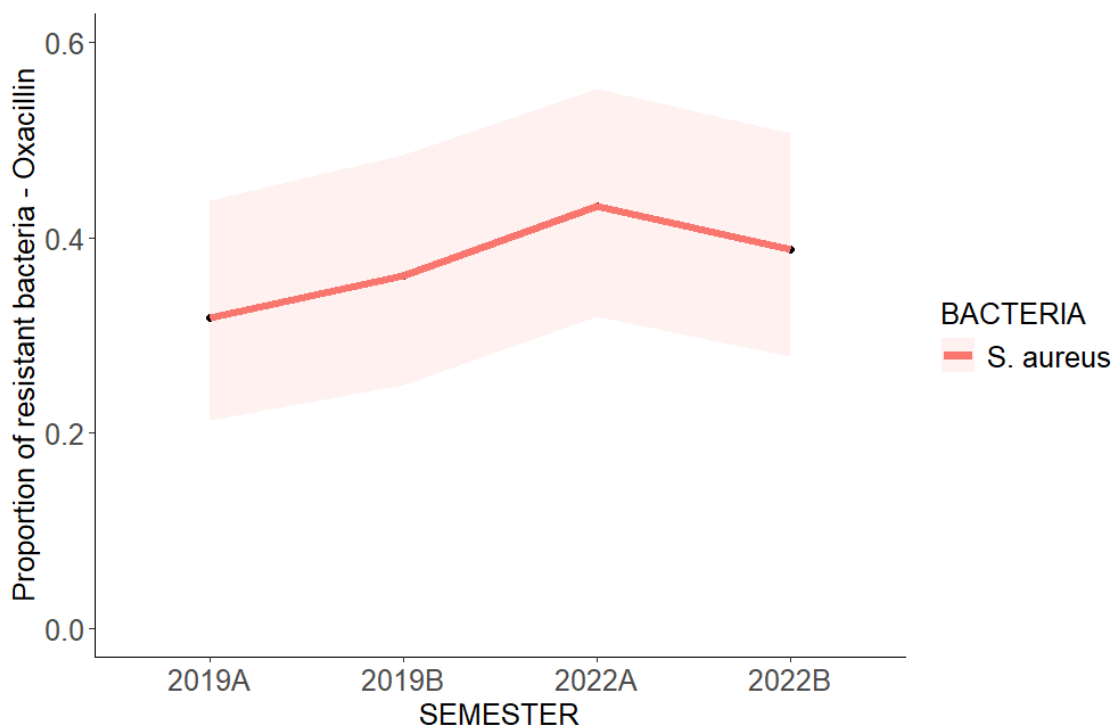


Σχήμα 5. Ποσοστά αντοχής στην μεροπενέμη Gram αρνητικών πολυανθεκτικών βακτηρίων υπό εξέταση κατά τα έτη 2019 και 2022.



Αναφορικά με το βακτήριο *Staphylococcus aureus*, αυτό απομονώθηκε σε 78 καλλιέργειες βιολογικών υλικών το πρώτο εξάμηνο του 2019, σε 83 καλλιέργειες το δεύτερο εξάμηνο του 2019, σε 67 καλλιέργειες το πρώτο εξάμηνο του 2022 και σε 67 καλλιέργειες το δεύτερο εξάμηνο του ίδιου έτους. Τα ποσοστά αντοχής στην οξακιλλίνη για τα προαναφερθέντα εξάμηνα ήταν: 36.8%, 33.7%, 46.3% και 38.8% (Σχήμα 6). Δεν απομονώθηκαν στελέχη ανθεκτικά στην βανκομυκίνη, την λινζολίδη ή την δαπτομυκίνη κατά τα δύο αυτά έτη.

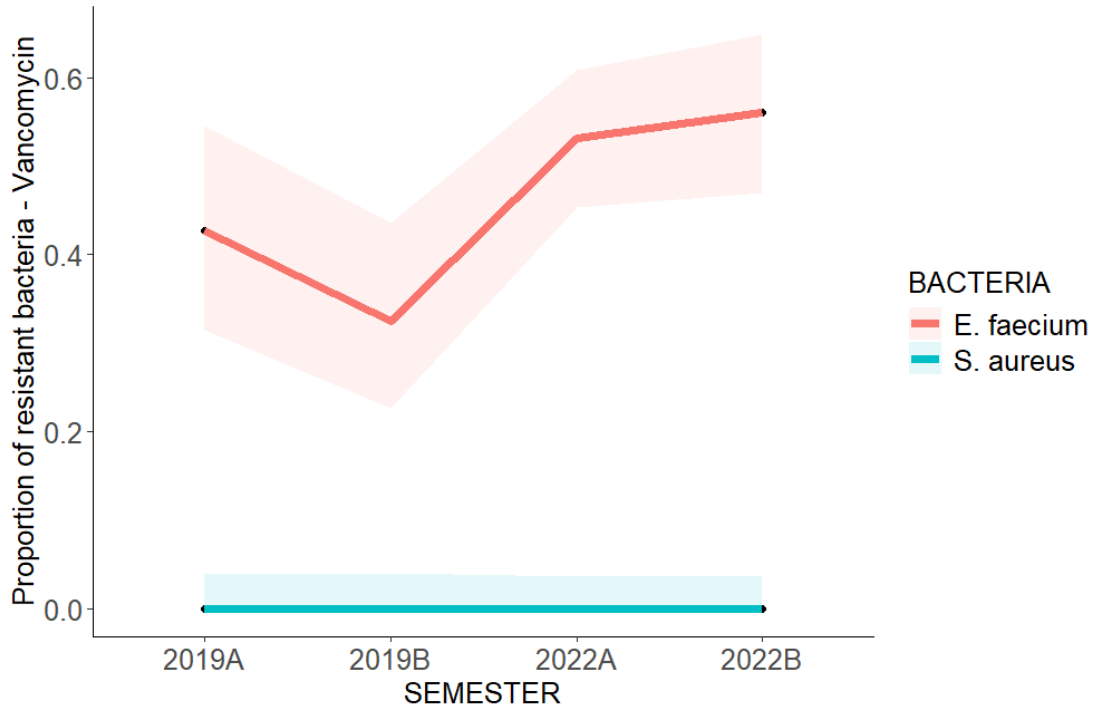
Σχήμα 6. Ποσοστά αντοχής στην οξακιλλίνη του *Staphylococcus aureus* κατά τα έτη 2019 και 2022.



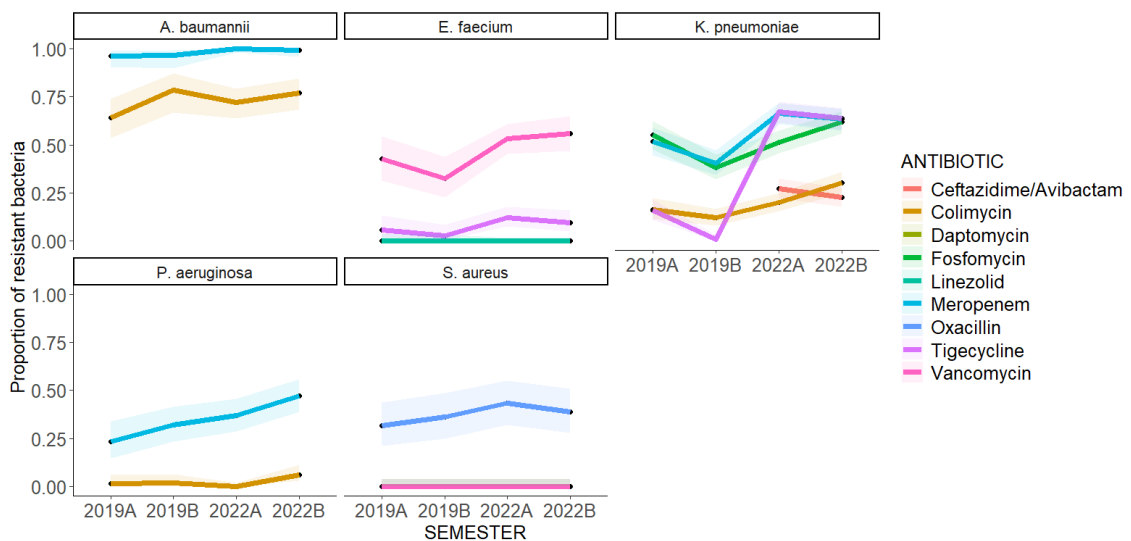
Κατά το πρώτο εξάμηνο του 2019 απομονώθηκε *Enterococcus faecium* σε 87 καλλιέργειες βιολογικών υλικών και κατά το δεύτερο εξάμηνο σε 94 καλλιέργειες. Για το 2022 οι αντίστοιχοι αριθμοί ήταν 158 και 116. Τα ποσοστά αντοχής του μικροβίου στην βανκομυκίνη ήταν αντίστοιχα: 41.9%, 28.7%, 53.1% και 56% (Σχήμα 7). Τα αντίστοιχα ποσοστά για την τιγκεκυκλίνη ήταν: 5.8%, 4.3%, 12% και 9.4%, ενώ δεν απομονώθηκαν ανθεκτικά στην λινεζολίδη στελέχη κατά τα δύο αυτά έτη.

Όλα τα παραπάνω δεδομένα συνοψίζονται στο Σχήμα 8, όπου καταγράφονται τα ποσοστά αντοχής στα αντιμικροβιακά φάρμακα ενδιαφέροντος για τα προαναφερθέντα πολυανθεκτικά μικρόβια.

Σχήμα 7. Ποσοστά αντοχής στην βανκομικίνη των Gram θετικών πολυανθεκτικών βακτηρίων ενδιαφέροντος κατά τα έτη 2019 και 2022. Δεν διαπιστώθηκαν στελέχη *Staph aureus* ανθεκτικά στην βανκομικίνη.



Σχήμα 8. Πολυανθεκτικά βακτήρια που απομονώθηκαν στο σύνολο των βιολογικών υλικών κατά τα τέσσερα εξάμηνα υπό εξέταση και ποσοστά αντοχής τους στα αντιβιοτικά ενδιαφέροντος.



Με βάση τα παραπάνω δεδομένα πραγματοποιήθηκε σύγκριση μεταξύ των ποσοστών ανθεκτικότητας των υπό εξέταση πολυανθεκτικών βακτηρίων για τα έτη 2019 και 2022. Τα αποτελέσματα συνοψίζονται στον παρακάτω Πίνακα 1.

Πίνακας 1. Στατιστική αξιολόγηση της διαφοράς του ποσοστού αντοχής κάθε μικροβίου προ (2019) και μετά (2022) Covid πανδημίας. Τα ποσοστά αφορούν σε μικρόβια τα οποία απομονώθηκαν στο σύνολο των βιολογικών υλικών του νοσοκομείου.

	Ποσοστό αντοχής 2019 (%)	Ποσοστό αντοχής 2022 (%)	P
Colimycin			
<i>A. baumannii</i>	70.2	74.3	0.462
<i>K. pneumoniae</i>	13.9	25	<10 ⁻³
<i>P. aeruginosa</i>	1.8	3.2	0.558
Meropenem			
<i>A. baumannii</i>	96.5	99.6	0.054
<i>K. pneumoniae</i>	45.6	64.8	<10 ⁻³
<i>P. aeruginosa</i>	28.2	42.2	0.005
Tigecycline			
<i>E. faecium</i>	4.2	10.9	0.033
<i>K. pneumoniae</i>	7.6	65.3	<10 ⁻³
Vancomycin			
<i>E. faecium</i>	37.3	54.4	0.001
Fosfomycin			
<i>K. pneumoniae</i>	45.8	56.6	0.001
Oxacillin			
<i>S. aureus</i>	33.9	41	0.289

Αναφορικά με τα υπό εξέταση πολυανθεκτικά μικρόβια προκύπτουν τα εξής δεδομένα:

1. ***Acinetobacter baumannii***: Το 2019, το ποσοστό αντοχής του *Acinetobacter baumannii* στην κολιστίνη ήταν 70,2%, το οποίο αυξήθηκε σε 74,3% το 2022, με τιμή $p=0,462$, που υποδεικνύει μη στατιστικά σημαντική διαφορά. Παρόμοια, η αντοχή στην μεροπενέμη αυξήθηκε από

96,5% το 2019 σε 99,6% το 2022, με τιμή $p=0,054$, μια αύξηση που βρίσκεται κοντά στο όριο της στατιστικής σημαντικότητας.

2. ***Klebsiella pneumoniae***: Στην περίπτωση της *Klebsiella pneumoniae*, παρατηρήθηκαν σημαντικές αυξήσεις στην αντοχή στα περισσότερα από τα εξεταζόμενα αντιβιοτικά. Συγκεκριμένα, η ανθεκτικότητα στην κολιστίνη αυξήθηκε από 13,9% το 2019 σε 25% το 2022 ($p < 10^{-3}$). Η αντοχή στην μεροπενέμη αυξήθηκε επίσης από 45,6% το 2019 σε 64,8% το 2022 ($p < 10^{-3}$). Επιπλέον, η αντοχή στην τιγκεκυκλίνη παρουσίασε δραματική αύξηση από 7,6% το 2019 σε 65,3% το 2022 ($p < 10^{-3}$), ενώ η αντοχή στην φωσφομυκίνη αυξήθηκε από 45,8% σε 56,6% ($p=0,001$).
3. ***Pseudomonas aeruginosa***: Η αντοχή στην κολιστίνη αυξήθηκε από 1,8% το 2019 σε 3,2% το 2022, με τιμή $p=0,558$, που υποδεικνύει μη στατιστικά σημαντική διαφορά. Αναφορικά με την μεροπενέμη, η αντοχή αυξήθηκε από 28,2% το 2019 σε 42,2% το 2022, με τιμή $p=0,005$, υποδεικνύοντας μια στατιστικά σημαντική αύξηση.
4. ***Enterococcus faecium***: Παρατηρήθηκε αύξηση της αντοχής τόσο στην τιγκεκυκλίνη όσο και στην βανκομυκίνη. Συγκεκριμένα, η αντοχή στην τιγκεκυκλίνη αυξήθηκε από 4,2% το 2019 σε 10,9% το 2022, με τιμή $p=0,033$, ενώ η αντοχή στην βανκομυκίνη αυξήθηκε από 37,3% το 2019 σε 54,4% το 2022, με τιμή $p=0,001$, μια αύξηση στατιστικά σημαντική.
5. ***Staphylococcus aureus***: Στην περίπτωση του *Staphylococcus aureus*, η αντοχή στην οξακιλλίνη αυξήθηκε από 33,9% το 2019 σε 41% το 2022, με τιμή $p=0,289$, υποδεικνύοντας μια αύξηση που δεν είναι στατιστικά σημαντική.

2.3.2 Πολυανθεκτικά βακτήρια που απομονώθηκαν σε αιμοκαλλιέργειες για τα έτη 2019 και 2022 και ποσοστά αντοχής στα αντιμικροβιακά φάρμακα ενδιαφέροντος.

Αντίστοιχα με το σύνολο των βιολογικών υλικών, καταγράφηκε ο αριθμός των καλλιεργειών αίματος από τα οποία απομονώθηκαν τα βακτήρια που εξετάζονται κατανεμημένα ανά εξάμηνο στα έτη 2019 και 2022, καθώς και το ποσοστό των μικροβίων τα οποία είναι ανθεκτικά σε συγκεκριμένα αντιμικροβιακά φάρμακα

ενδιαφέροντος. Κάθε μικροβιακό στέλεχος που απομονώθηκε, όπως και στην περίπτωση του συνόλου των βιολογικών υλικών, καταμετρήθηκε μία μόνο φορά ανά ασθενή στον συνολικό αριθμό μικροβιακών στελεχών που καταγράφηκε.

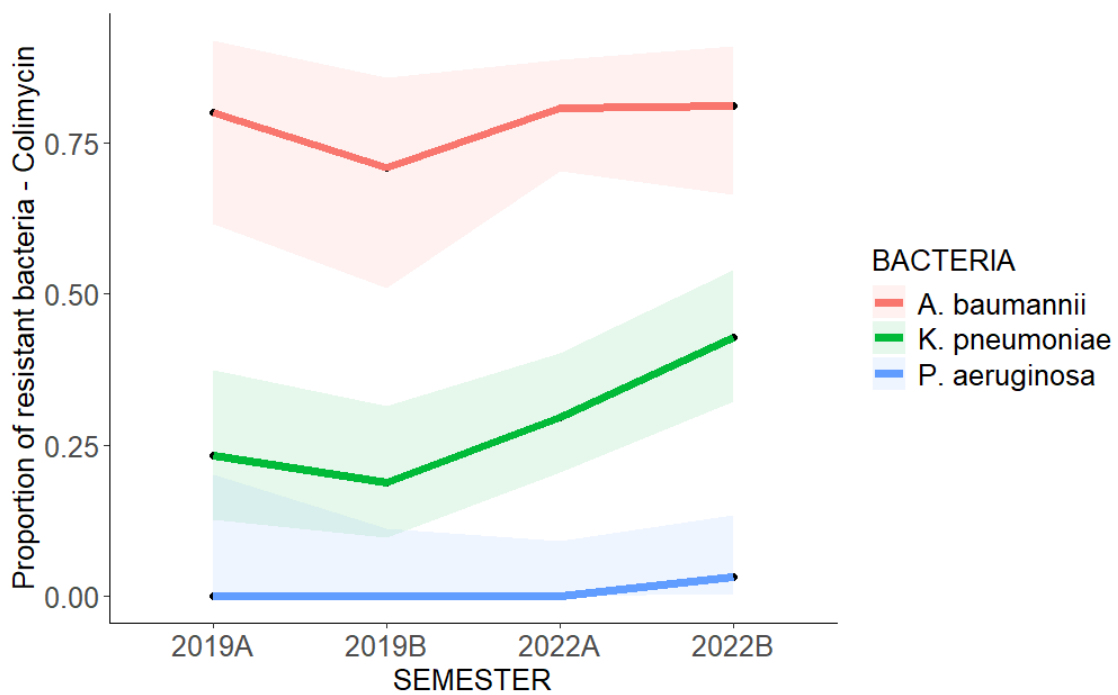
Για λόγους συντομίας τα παραπάνω δεδομένα παρουσιάζονται συνοπτικά στον Πίνακα 2 που ακολουθεί:

Πίνακας 2. Αριθμός καλλιεργειών αίματος στις οποίες απομονώθηκαν πολυανθεκτικά βακτήρια και ποσοστά αντοχής αυτών στα αντιβιοτικά ενδιαφέροντος της μελέτης, κατανεμημένα στα τέσσερα υπό μελέτη εξάμηνα. (Συντομογραφίες: N: αριθμός καλλιεργιών, R %: ποσοστό αντοχής)

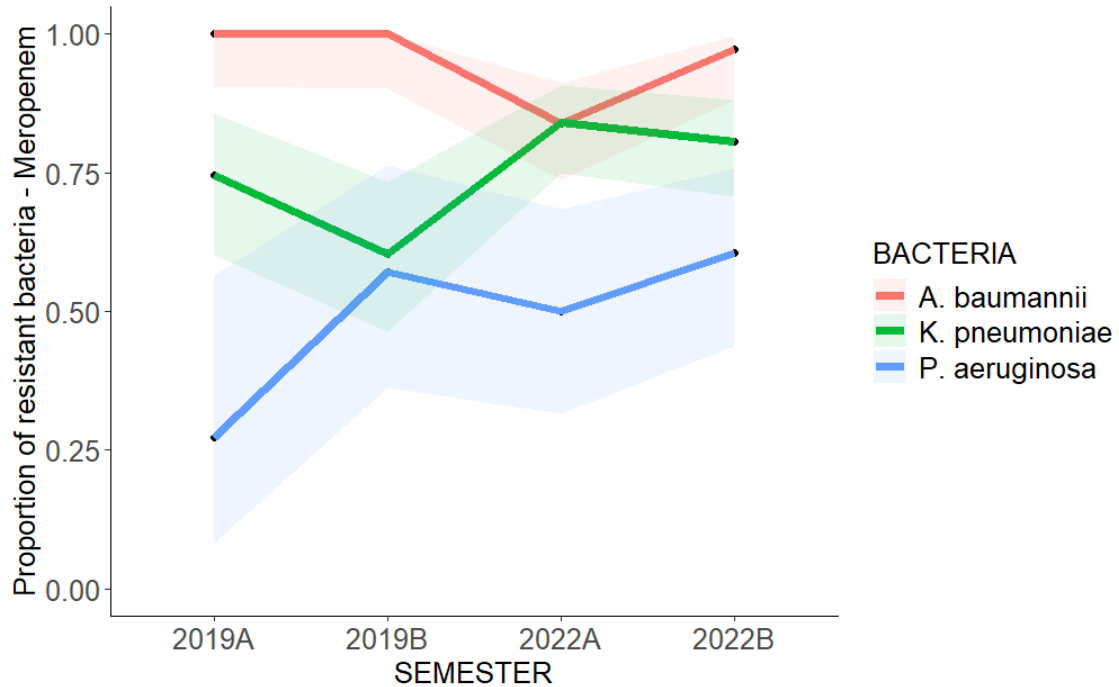
<i>Acinetobacter baumannii</i>	2019 A ΕΞΑΜΗΝΟ	2019 B ΕΞΑΜΗΝΟ	2022 A ΕΞΑΜΗΝΟ	2022 B ΕΞΑΜΗΝΟ
N	26	27	73	38
COLIMYCIN R %	69.2	70.4	75	81.6
MEROPENEM R %	96	100	100	97.4
<i>Klebsiella pneumoniae</i>				
N	49	63	90	95
COLIMYCIN R %	20.4	16.1	23.3	32.6
MEROPENEM R %	65.3	50.8	77.5	66.3
TIGECYCLINE R %	21.3	0	84.3	68.4
FOSFOMYCIN R %	52.8	36.2	61.4	58.9
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>				
N	14	34	28	39
COLIMYCIN R %	0	0	0	2.6
MEROPENEM R %	21.4	42.4	50	48.7
<i>Staphylococcus aureus</i>				
N	31	24	37	31
OXACILLIN R %	38.7	41.7	37.8	54.8
VANCOMYCIN R %	0	0	0	0
LINEZOLID R %	0	0	0	0
DAPTOMYCIN R %	0	0	0	0
<i>Enterococcus faecium</i>				
N	25	32	97	55
VANCOMYCIN R %	50	34	49.5	58.2
LINEZOLID R %	0	0	0	0
TIGECYCLINE R %	8	12.5	11.3	3.7

Στα σχήματα 9 έως 10 απεικονίζονται τα ποσοστά αντοχής στην κολιστίνη και την μεροπενέμη για τα Gram αρνητικά μικρόβια που απομονώθηκαν σε αιμοκαλλιέργειες κατά τα δύο αυτά έτη.

Σχήμα 9. Ποσοστά αντοχής στην κολιστίνη Gram αρνητικών πολυανθεκτικών βακτηρίων υπό εξέταση που απομονώθηκαν σε καλλιέργειες αίματος κατά τα έτη 2019 και 2022.

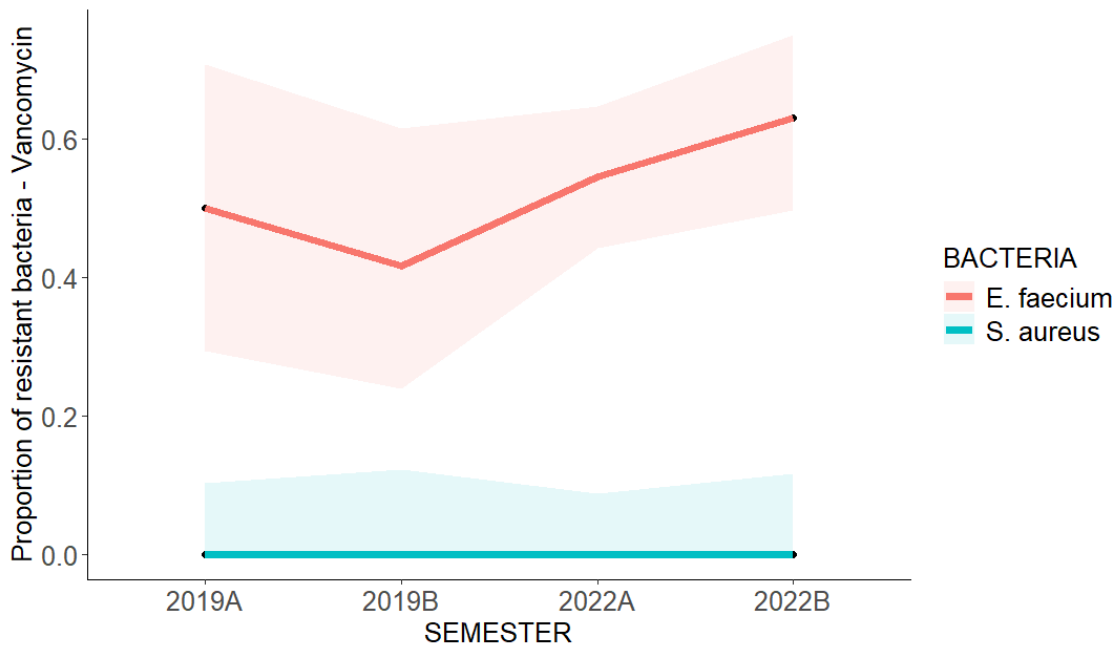


Σχήμα 10. Ποσοστά αντοχής στην μεροπενέμη Gram αρνητικών πολυανθεκτικών βακτηρίων υπό εξέταση που απομονώθηκαν σε καλλιέργειες αίματος κατά τα έτη 2019 και 2022.

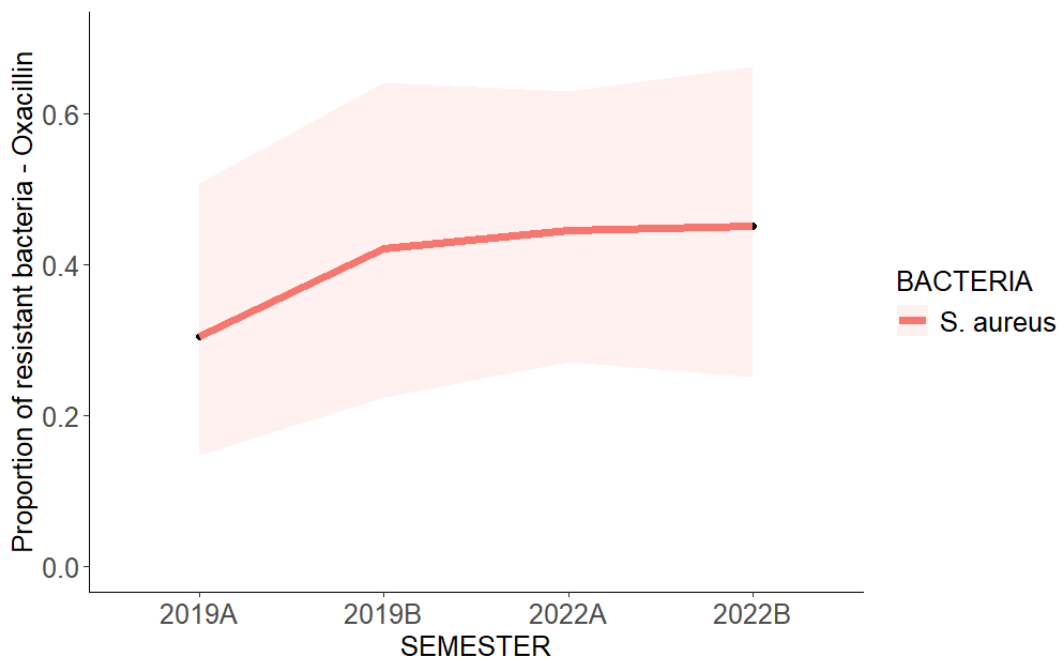


Η αντοχή των στελεχών *Staphylococcus aureus* και *Enterococcus faecium* που απομονώθηκαν σε αιμοκαλλιέργειες στην βανκομυκίνη απεικονίζονται στο Σχήμα 11. Στο Σχήμα 12 απεικονίζονται τα ποσοστά αντοχής του *Staphylococcus aureus* στην οξακιλλίνη.

Σχήμα 11. Ποσοστά αντοχής στην βανκομυκίνη των Gram θετικών πολυανθεκτικών βακτηρίων ενδιαφέροντος που απομονώθηκαν σε καλλιέργειες αίματος κατά τα έτη 2019 και 2022. Δεν διαπιστώθηκαν στελέχη *Staph aureus* ανθεκτικά στην βανκομυκίνη.

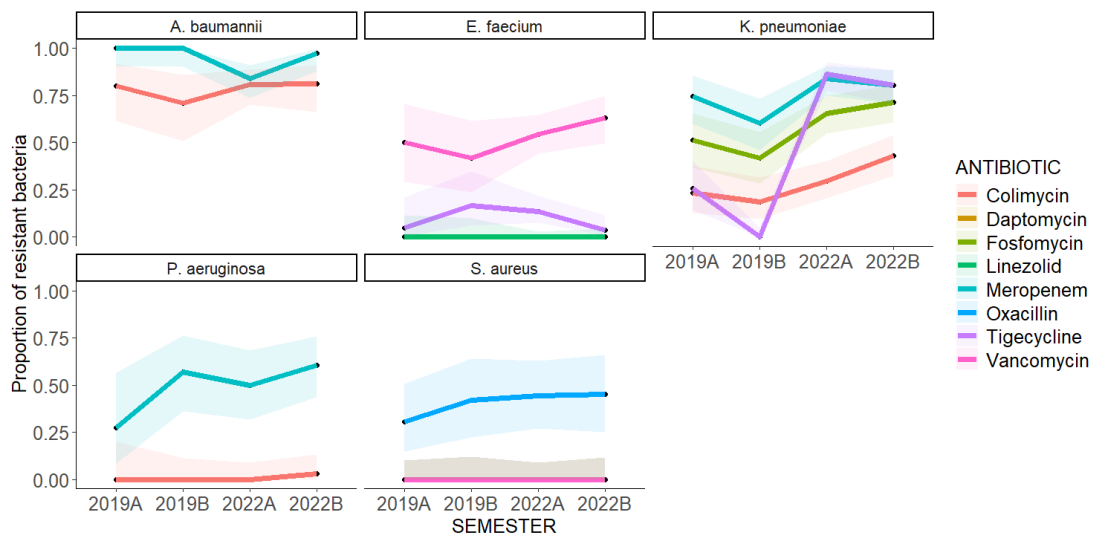


Σχήμα 12. Ποσοστά αντοχής στην οξακιλλίνη του *Staphylococcus aureus* σε καλλιέργειες αίματος κατά τα έτη 2019 και 2022.



Όλα τα παραπάνω δεδομένα συνοψίζονται στο Σχήμα 13 όπου καταγράφονται τα ποσοστά αντοχής στα αντιμικροβιακά φάρμακα ενδιαφέροντος για τα προαναφερθέντα πολυανθεκτικά μικρόβια που απομονώθηκαν σε καλλιέργειες αίματος.

Σχήμα 13. Πολυανθεκτικά βακτήρια που απομονώθηκαν σε καλλιέργειες αίματος κατά τα τέσσερα εξάμηνα υπό εξέταση και ποσοστά αντοχής τους στα αντιβιοτικά ενδιαφέροντος.



Αντίστοιχα με τα δεδομένα που αφορούν το σύνολο των βιολογικών υλικών, πραγματοποιήθηκε σύγκριση μεταξύ των ποσοστών αντοχής των υπό εξέταση πολυανθεκτικών βακτηρίων που απομονώθηκαν για τα έτη 2019 και 2022. Τα αποτελέσματα συνοψίζονται στον παρακάτω Πίνακα 3.

Πίνακας 3. Στατιστική αξιολόγηση της διαφοράς του ποσοστού ανθεκτικότητας κάθε μικροβίου προ (2019) και μετά (2022) Covid πανδημίας. Τα ποσοστά αφορούν σε μικρόβια τα οποία απομονώθηκαν σε αιμοκαλλιέργειες.

	Ποσοστό αντοχής 2019 (%)	Ποσοστό αντοχής 2022 (%)	P
Colimycin			
<i>A. baumannii</i>	75.5	81	0.574
<i>K. pneumoniae</i>	20.9	36.1	0.018
<i>P. aeruginosa</i>	0	1.7	0.999
Meropenem			
<i>A. baumannii</i>	100	99	0.999
<i>K. pneumoniae</i>	67	82.3	0.010
<i>P. aeruginosa</i>	46.9	55.9	0.544
Tigecycline			
<i>E. faecium</i>	11.4	9.9	0.997
<i>K. pneumoniae</i>	12.1	83.5	<10⁻³
Vancomycin			
<i>E. faecium</i>	45.5	57.7	0.208
Fosfomycin			
<i>K. pneumoniae</i>	46.2	68.4	<10⁻³
Oxacillin			
<i>S. aureus</i>	35.7	44.7	0.520

Αναφορικά με τα υπό εξέταση πολυανθεκτικά μικρόβια που απομονώθηκαν σε αιμοκαλλιέργειες προκύπτουν τα εξής δεδομένα:

- ***Acinetobacter baumannii*:** Το ποσοστό αντοχής του *Acinetobacter baumannii* στην κολιστίνη αυξήθηκε από 75,5% το 2019 σε 81% το 2022, με τιμή $p=0,574$, υποδεικνύοντας μη στατιστικά σημαντική διαφορά. Το ποσοστό αντοχής στην μεροπενέμη παρουσίασε μόλις υποσημαινόμενη μείωση από 100% το 2019 σε 99% το 2022, με τιμή $p=0,999$, υποδεικνύοντας μη στατιστικά σημαντική μείωση της αντοχής.
- ***Klebsiella pneumoniae*:** Το βακτήριο *Klebsiella pneumoniae* εμφάνισε σημαντική αύξηση της αντοχής στην κολιμικίνη από 20,9% το 2019 σε 36,1% το 2022, με τιμή $p=0,018$, μία στατιστικά σημαντική διαφορά. Παρόμοια, η αντοχή στην μεροπενέμη αυξήθηκε από 67% το 2019 σε 82,3% το 2022, με τιμή $p=0,01$. Στο τιγκεκυκλίνη, η αντοχή αυξήθηκε από 12,1% το 2019 σε 83,5% το 2022, με τιμή $p < 10^{-3}$, ενώ στην φωσφομυκίνη, η αντοχή αυξήθηκε από 46,2% σε 68,4% ($p < 10^{-3}$).

- ***Pseudomonas aeruginosa***: το ποσοστό αντοχής στην κολιστίνη αυξήθηκε ελαφρώς από 0% το 2019 σε 1,7% το 2022, με τιμή $p=0,999$, που υποδεικνύει μη στατιστικά σημαντική διαφορά. Ωστόσο, πρόκειται για την πρώτη φορά που απομονώνεται ανθεκτικό στην κολιστίνη στέλεχος *Pseudomonas* σε αιμοκαλλιέργεια. Στην μεροπενέμη, το ποσοστό αντοχής αυξήθηκε από 46,9% το 2019 σε 55,9% το 2022, με τιμή $p=0,544$, υποδεικνύοντας επίσης μη στατιστικά σημαντική διαφορά.
- ***Staphylococcus aureus***: Η αντοχή του *Staphylococcus aureus* στην οξακιλλίνη αυξήθηκε από 35,7% το 2019 σε 44,7% το 2022, με τιμή $p=0,520$, υποδεικνύοντας μη στατιστικά σημαντική διαφορά.
- ***Enterococcus faecium***: Το βακτήριο αυτό παρουσίασε μείωση της αντοχής στην τιγκεκυκλίνη από 11,4% το 2019 σε 9,9% το 2022, με τιμή $p=0,997$. Αντίθετα, η αντοχή στην βανκομυκίνη αυξήθηκε από 45,5% το 2019 σε 57,7% το 2022, με τιμή $p=0,208$. Και στις δύο περιπτώσεις, η διαφορά ήταν μη στατιστικά σημαντική.

Επιπλέον, καταγράφηκαν δεδομένα που αφορούν στα ποσοστά αντοχής πολυανθεκτικών βακτηρίων που απομονώθηκαν στους επιμέρους τομείς του νοσοκομείου (Παθολογικός, Χειρουργικός, Μονάδα Εντατικής Θεραπείας και Μονάδα COVID), τόσο στο σύνολο των βιολογικών υλικών όσο και σε καλλιέργειες αίματος. Τα δεδομένα αυτά, καθώς και η στατιστική αξιολόγηση της διαφοράς στην απομόνωση ανθεκτικών βακτηρίων ανά τομέα για τα έτη 2019 και 2022 επισυνάπτονται στο παράστημα της εν λόγω διπλωματικής εργασίας.

2.3.2 Κατανάλωση προωθημένων αντιμικροβιακών φαρμάκων στο σύνολο του νοσοκομείου και ανά τομέα για τα έτη 2019 και 2022

Παρακάτω παρατίθενται τα δεδομένα από την κατανάλωση εννέα προωθημένων αντιβιοτικών συνολικά και ανά τομέα του νοσοκομείου μας για τα έτη 2019 και 2022. Καταγράφηκαν τα DDDs ανά 100ασθενοήμερες για τα τέσσερα εξάμηνα της μελέτης ανά τομέα.

2.3.2.1 Παθολογικός Τομέας

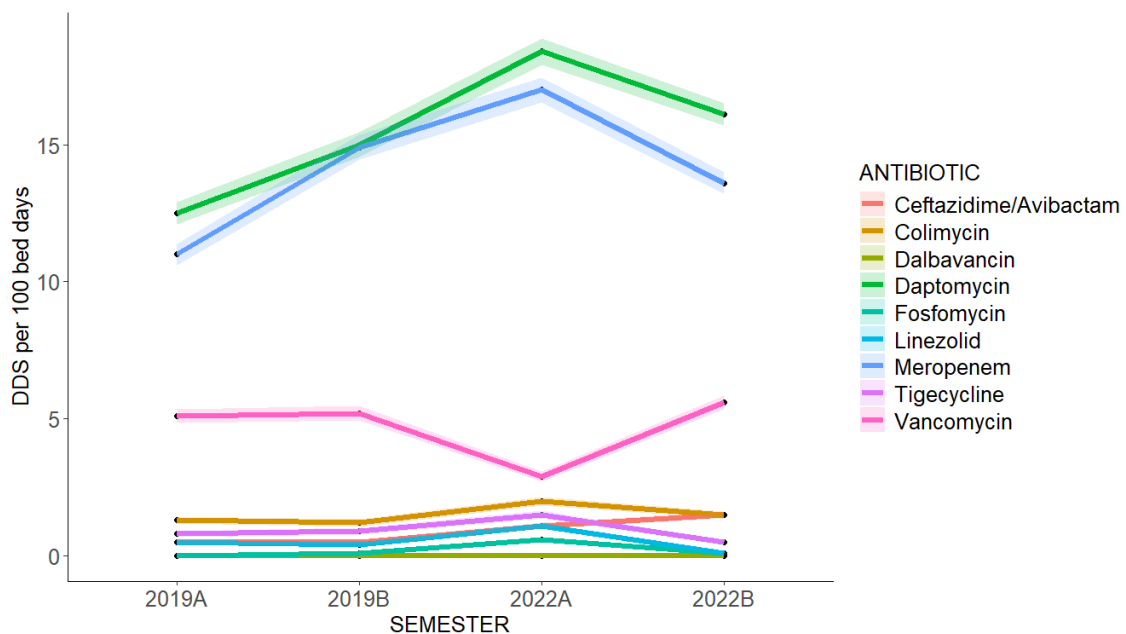
- **Μεροπενέμη:** Η κατανάλωση της μεροπενέμης αυξήθηκε από 11 DDDs ανά 100 ασθενοήμερες κατά το πρώτο εξάμηνο του 2019 σε 14.9 κατά το δεύτερο εξάμηνο του ίδιου έτους. Κατά το 2022 καταναλώθηκε συνολικά μεγαλύτερη ποσότητα μεροπενέμης, ειδικότερα 17 DDDs ανά 100ασθενοήμερες κατά το πρώτο εξάμηνο και 13.6 κατά το δεύτερο.
- **Κολιστίνη:** Καταναλώθηκαν 1.3 DDDs κολιστίνης ανά 100 ασθενοήμερες κατά το πρώτο εξάμηνο του 2019, ενώ για το δεύτερο εξάμηνο του ίδιου έτους ο αριθμός ήταν 1.2. Για τα δύο εξάμηνα του 2022 η κατανάλωση ήταν μεγαλύτερη, συγκεκριμένα 2 και 1.5 DDDs ανά 100ασθενοήμερες για το πρώτο και το δεύτερο εξάμηνο αντίστοιχα.
- **Τιγκεκυκλίνη:** Η κατανάλωση της τιγκεκυκλίνης παρέμεινε σχεδόν σταθερή κατά τα δύο εξάμηνα του 2019 και ήταν 0.8 DDDs ανά 100 ασθενοήμερες για το πρώτο εξάμηνο και 0.9 για το δεύτερο. Οι αντίστοιχοι αριθμοί για τα δύο εξάμηνα του 2022 ήταν 1.5 και 0.5.
- **Φωσφομυκίνη:** Η κατανάλωση φωσφομυκίνης στον Παθολογικό τομέα του νοσοκομείου ήταν μηδαμινή και δεν ήταν εφικτός ο υπολογισμός DDDs ανά 100 ασθενοήμερες κατά το πρώτο εξάμηνο του 2019. Κατά το δεύτερο εξάμηνο του 2019 η κατανάλωση ήταν 0.1 DDDs ανά 100 ασθενοήμερες, ενώ για τα δύο εξάμηνα του 2022 οι αντίστοιχοι αριθμοί ήταν 0.6 και 0.1.
- **Βανκομυκίνη:** Καταναλώθηκαν 5.1 DDDs βανκομυκίνης ανά 100 ασθενοήμερες κατά το πρώτο εξάμηνο του 2019 και 5.2 κατά το δεύτερο. Το 2022, οι αντίστοιχοι αριθμοί ήταν 2.9 και 5.6.
- **Δαπτομυκίνη:** Η κατανάλωση της δαπτομυκίνης για το πρώτο εξάμηνο του 2019 ήταν 12.5 DDDs ανά 100 ασθενοήμερες και 15 για το δεύτερο

εξάμηνο του ίδιου έτους. Το 2022 η κατανάλωση αυξήθηκε σε 18.4 DDDs ανά 100 ασθενοημέρες για το πρώτο εξάμηνο και 16.1 για το δεύτερο.

- **Λινεζολίδη:** Καταναλώθηκαν 0.5 DDDs λινεζολίδης ανά 100 ασθενοημέρες για το πρώτο εξάμηνο του 2019 και 0.4 για το δεύτερο. Το 2022 οι αντίστοιχοι αριθμοί ήταν 1.1 και 0.1.
- **Νταλμπαβανσίνη:** Η κατανάλωση νταλμπαβανσίνης τόσο για το 2019 όσο και το 2022 ήταν αμελητέα, σε βαθμό που δεν επιτρέπει τον υπολογισμό DDDs ανά 100 ασθενοημέρες.
- **Κεφαζιντίμη/ αβιμπακτάμη:** Η κατανάλωση της κεφαζιντίμης/ αβιμπακτάμης για το πρώτο εξάμηνο του 2019 ήταν 0.5 DDDs ανά 100 ασθενοημέρες. Το δεύτερο εξάμηνο του ίδιου έτους ήταν επίσης 0.5, ενώ για το 2022 οι αντίστοιχοι ήταν 1.1 και 1.5.

Τα παραπάνω δεδομένα συνοψίζονται στο Σχήμα 14.

Σχήμα 14. Μεταβολή της κατανάλωσης προωθημένων αντιβιοτικών στον Παθολογικό Τομέα του Νοσοκομείου κατά τα έτη 2019 και 2022



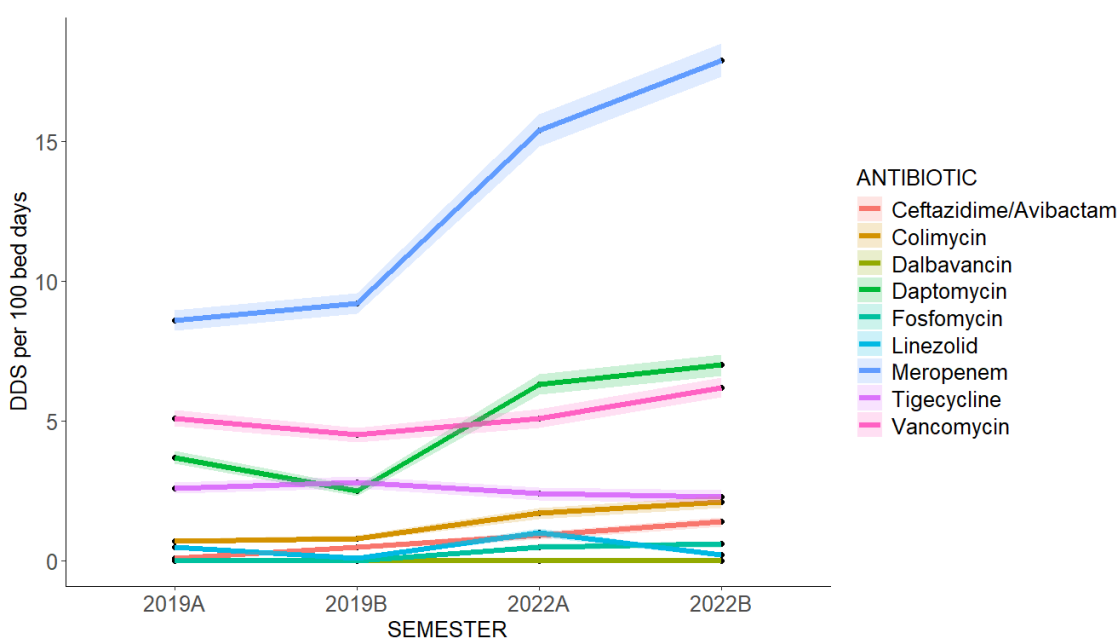
2.3.2.2 Χειρουργικός Τομέας

- **Μεροπενέμη:** Η κατανάλωση της μεροπενέμης αυξήθηκε από 8.6 DDDs ανά 100 ασθενοημέρες κατά το πρώτο εξάμηνο του 2019 σε 9.2 κατά το δεύτερο εξάμηνο του ίδιου έτους. Κατά το 2022 καταναλώθηκε συνολικά μεγαλύτερη ποσότητα μεροπενέμης, ειδικότερα 15.4 DDDs ανά 100ασθενοημέρες κατά το πρώτο εξάμηνο και 17.9 κατά το δεύτερο.
- **Κολιστίνη:** Καταναλώθηκαν 0.7 DDDs κολιστίνης ανά 100 ασθενοημέρες κατά το πρώτο εξάμηνο του 2019, ενώ για το δεύτερο εξάμηνο του ίδιου έτους ο αριθμός ήταν 0.9. Για τα δύο εξάμηνα του 2022 η κατανάλωση αυξήθηκε, συγκεκριμένα 1.7 και 2.1 DDDs ανά 100ασθενοημέρες για το πρώτο και το δεύτερο εξάμηνο αντίστοιχα.
- **Τιγκεκυκλίνη:** Η κατανάλωση της τιγκεκυκλίνης παρέμεινε σχεδόν σταθερή κατά τα δύο εξάμηνα του 2019 και ήταν 2.6 DDDs ανά 100 ασθενοημέρες για το πρώτο εξάμηνο και 2.8 για το δεύτερο. Οι αντίστοιχοι αριθμοί για τα δύο εξάμηνα του 2022 ήταν χαμηλότεροι και συγκεκριμένα 2.4 και 2.3.
- **Φωσφομυκίνη:** Η κατανάλωση φωσφομυκίνης στον Χειρουργικό τομέα του νοσοκομείου ήταν μηδενική για το 2019. Για τα δύο εξάμηνα του 2022 η κατανάλωση σε DDDs ανά 100 ασθενοημέρες ήταν 0.5 και 0.6 αντίστοιχα.
- **Βανκομυκίνη:** Καταναλώθηκαν 5.1 DDDs βανκομυκίνης ανά 100 ασθενοημέρες κατά το πρώτο εξάμηνο του 2019 και 4.5 κατά το δεύτερο. Το 2022, οι αντίστοιχοι αριθμοί ήταν 5.1 και 6.2.
- **Δαπτομυκίνη:** Η κατανάλωση της δαπτομυκίνης για το πρώτο εξάμηνο του 2019 ήταν 3.7 DDDs ανά 100 ασθενοημέρες και 2.5 για το δεύτερο εξάμηνο του ίδιου έτους. Το 2022 η κατανάλωση αυξήθηκε σε 6.3 DDDs ανά 100 ασθενοημέρες για το πρώτο εξάμηνο και 7 για το δεύτερο.
- **Λινεζολίδη:** Καταναλώθηκαν 0.5 DDDs λινεζολίδης ανά 100 ασθενοημέρες για το πρώτο εξάμηνο του 2019 και 0.1 για το δεύτερο. Το 2022 οι αντίστοιχοι αριθμοί ήταν 1 και 0.2.

- **Νταλμπαβανσίνη:** Η κατανάλωση νταλμπαβανσίνης τόσο για το 2019 όσο και το 2022 ήταν αμελητέα, σε βαθμό που δεν επιτρέπει τον υπολογισμό DDDs ανά 100 ασθενοημέρες.
- **Κεφταζιντίμη/ αβιμπακτάμη:** Η κατανάλωση της κεφταζιντίμης/αβιμπακτάμης για το πρώτο εξάμηνο του 2019 ήταν 0.1 DDDs ανά 100 ασθενοημέρες. Το δεύτερο εξάμηνο του ίδιου έτους ήταν 0.5, ενώ για το 2022 οι αντίστοιχοι ήταν 0.9 και 1.4.

Στο Σχήμα 15 παρουσιάζονται τα παραπάνω δεδομένα συνοπτικά.

Σχήμα 15. Μεταβολή της κατανάλωσης προωθημένων αντιβιοτικών στον Χειρουργικό Τομέα του Νοσοκομείου κατά τα έτη 2019 και 2022



2.3.2.3 Μονάδα Εντατικής Θεραπείας

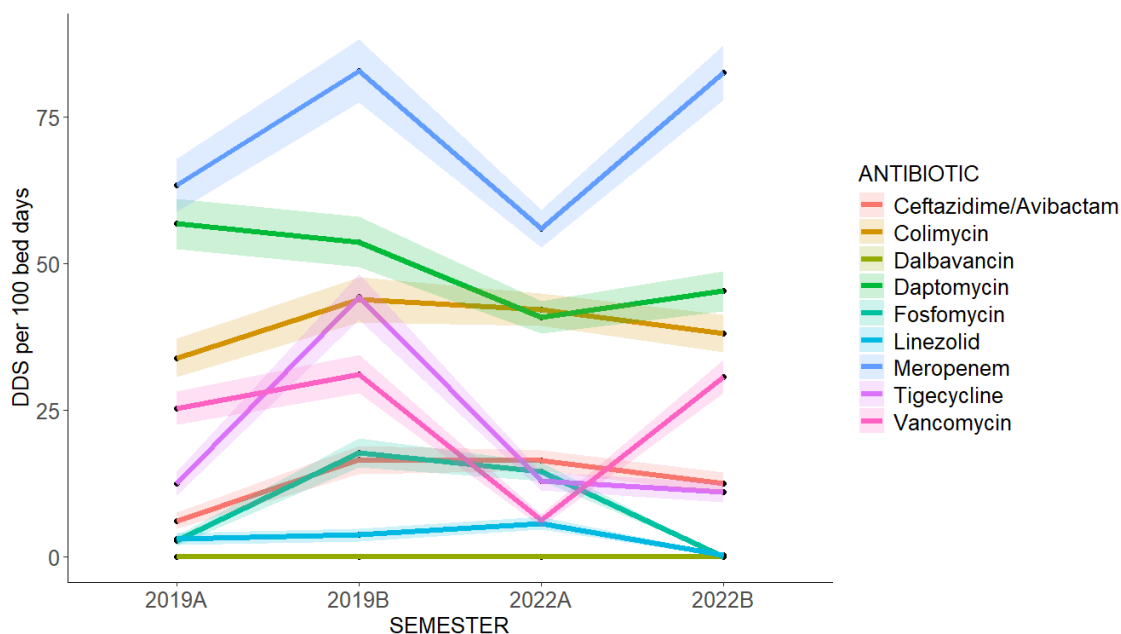
- **Μεροπενέμη:** Η κατανάλωση της μεροπενέμης αυξήθηκε από 63.4 DDDs ανά 100 ασθενοημέρες κατά το πρώτο εξάμηνο του 2019 σε 82.9 κατά το δεύτερο εξάμηνο του ίδιου έτους. Κατά το 2022 οι αντίστοιχοι αριθμοί ήταν 56 DDDs ανά 100ασθενοημέρες κατά το πρώτο εξάμηνο και 82.6 κατά το δεύτερο.
- **Κολιστίνη:** Καταναλώθηκαν 33.9 DDDs κολιστίνης ανά 100 ασθενοημέρες κατά το πρώτο εξάμηνο του 2019, ενώ για το δεύτερο εξάμηνο του ίδιου έτους ο αριθμός ήταν 43.9. Για το 2022 η κατανάλωση

ήταν 42.2 και 38.1 DDDs ανά 100ασθενοημέρες για το πρώτο και το δεύτερο εξάμηνο αντίστοιχα.

- **Τιγκεκυκλίνη:** Η κατανάλωση της τιγκεκυκλίνης παρέμεινε σταθερή κατά τα δύο εξάμηνα του 2019 και ήταν 44.4 DDDs ανά 100 ασθενοημέρες. Οι αντίστοιχοι αριθμοί για τα δύο εξάμηνα του 2022 ήταν χαμηλότεροι και συγκεκριμένα 12.9 και 11.
- **Φωσφομυκίνη:** Η κατανάλωση φωσφομυκίνης στην Μονάδα Εντατικής Θεραπείας του νοσοκομείου ήταν 2.7 DDDs ανά 100 ασθενοημέρες για το πρώτο εξάμηνο του 2019 και 17.8 για το δεύτερο. Για τα δύο εξάμηνα του 2022 η κατανάλωση σε DDDs ανά 100 ασθενοημέρες ήταν 14.5 και 0 αντίστοιχα.
- **Βανκομυκίνη:** Καταναλώθηκαν 25.3 DDDs βανκομυκίνης ανά 100 ασθενοημέρες κατά το πρώτο εξάμηνο του 2019 και 31.1 κατά το δεύτερο. Το 2022, οι αντίστοιχοι αριθμοί ήταν 6.2 και 30.7.
- **Δαπτομυκίνη:** Η κατανάλωση της δαπτομυκίνης για το πρώτο εξάμηνο του 2019 ήταν 56.8 DDDs ανά 100 ασθενοημέρες και 53.7 για το δεύτερο εξάμηνο του ίδιου έτους. Το 2022 η κατανάλωση ήταν 40.9 DDDs ανά 100 ασθενοημέρες για το πρώτο εξάμηνο και 45.3 για το δεύτερο.
- **Λινεζολίδη:** Καταναλώθηκαν 3.1 DDDs λινεζολίδης ανά 100 ασθενοημέρες για το πρώτο εξάμηνο του 2019 και 3.7 για το δεύτερο. Το 2022 οι αντίστοιχοι αριθμοί ήταν 5.7 και 0.2.
- **Νταλμπαβανσίνη:** Δεν καταναλώθηκε νταλμπαβανσίνη από νοσηλευόμενους της ΜΕΘ τόσο το 2019 όσο και το 2022.
- **Κεφταζιντίμη/ αβιμπακτάμη:** Η κατανάλωση της κεφταζιντίμης/ αβιμπακτάμης για το πρώτο εξάμηνο του 2019 ήταν 6.1 DDDs ανά 100 ασθενοημέρες. Το δεύτερο εξάμηνο του ίδιου έτους ήταν 16.5, ενώ για το 2022 οι αντίστοιχοι ήταν 16.4 και 12.5.

Στο Σχήμα 16 παρουσιάζονται τα παραπάνω δεδομένα συνοπτικά.

Σχήμα 16. Μεταβολή της κατανάλωσης προωθημένων αντιβιοτικών στην Μονάδα Εντατικής Θεραπείας του Νοσοκομείου κατά τα έτη 2019 και 2022.



2.3.2.4 Μονάδα COVID-19

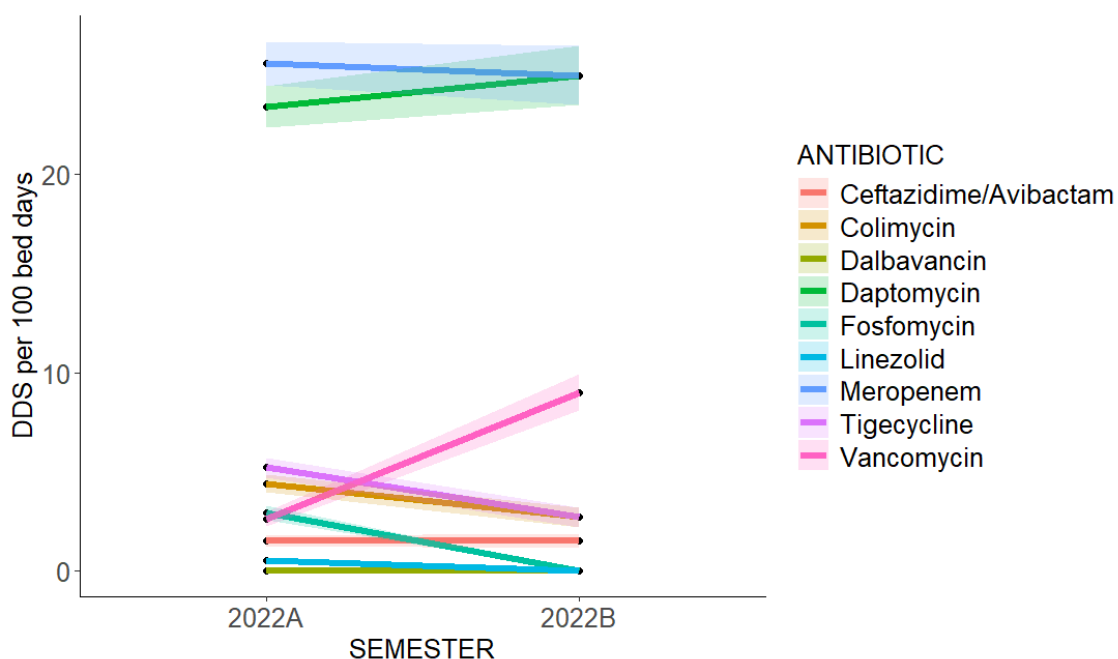
Η μονάδα COVID-19 του νοσοκομείου δημιουργήθηκε τον Οκτώβριο του 2020 προκειμένου να νοσηλεύσει ασθενείς θετικούς στον ιό SARS-CoV-2. Παρακάτω παρουσιάζονται δεδομένα για την κατανάλωση προωθημένων αντιβιοτικών στην μονάδα αυτή κατά το 2022. Οι νοσηλευόμενοι της Μονάδας COVID-19 πάσχουν ως επί το πλείστον από νοσήματα που ανήκουν στη σφαίρα της Εσωτερικής Παθολογίας. Ωστόσο, κατά το έτος αυτό νοσηλεύτηκαν και ασθενείς με χειρουργικά και άλλα προβλήματα.

- **Μεροπενέμη:** Η κατανάλωση της μεροπενέμης μειώθηκε από 25.6 DDDs ανά 100 ασθενοημέρες κατά το πρώτο εξάμηνο του 2022 σε 25 κατά το δεύτερο εξάμηνο του ίδιου έτους.
- **Κολιστίνη:** Καταναλώθηκαν 4.4 DDDs κολιστίνης ανά 100 ασθενοημέρες κατά το πρώτο εξάμηνο του 2022, ενώ για το δεύτερο εξάμηνο του ίδιου έτους ο αριθμός ήταν 2.7.
- **Τιγκεκυκλίνη:** Η κατανάλωση της τιγκεκυκλίνης κατά το πρώτο και το δεύτερο εξάμηνο του 2022 ήταν αντίστοιχα 5.2 και 2.7 DDDs ανά 100 ασθενοημέρες.

- **Φωσφομυκίνη:** Η κατανάλωση φωσφομυκίνης στην Μονάδα COVID-19 του νοσοκομείου ήταν 2.9 DDDs ανά 100 ασθενοημέρες για το πρώτο εξάμηνο του 2022 και 0 για το δεύτερο.
- **Βανκομυκίνη:** Καταναλώθηκαν 2.6 DDDs βανκομυκίνης ανά 100 ασθενοημέρες κατά το πρώτο εξάμηνο του 2022 και 9 κατά το δεύτερο.
- **Δαπτομυκίνη:** Η κατανάλωση της δαπτομυκίνης για το πρώτο εξάμηνο του 2022 ήταν 23.4 DDDs ανά 100 ασθενοημέρες και 25 για το δεύτερο εξάμηνο του ίδιου έτους.
- **Λινεζολίδη:** Καταναλώθηκαν 0.5 DDDs λινεζολίδης ανά 100 ασθενοημέρες για το πρώτο εξάμηνο του 2019 και 0 για το δεύτερο.
- **Νταλμπαβανσίνη:** Το 2022 δεν καταναλώθηκε νταλμπαβανσίνη από νοσηλευόμενους της Μονάδας COVID-19.
- **Κεφαζιντίμη/ αβιμπακτάμη:** Η κατανάλωση της κεφαζιντίμης/ αβιμπακτάμης τόσο για το πρώτο όσο και για το δεύτερο εξάμηνο του 2022 ήταν 1.5 DDDs ανά 100 ασθενοημέρες.

Τα παραπάνω δεδομένα συνοψίζονται στο Σχήμα 17.

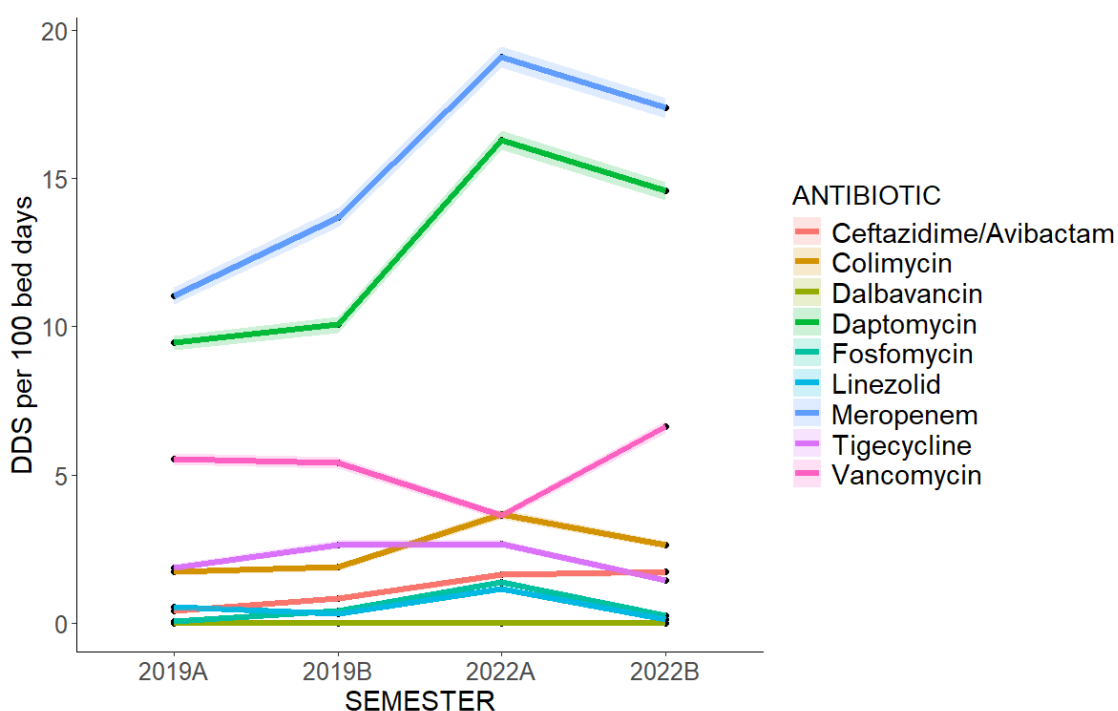
Σχήμα 17. Μεταβολή της κατανάλωσης προωθημένων αντιβιοτικών στην Μονάδα Εντατικής Θεραπείας του Νοσοκομείου κατά τα δύο εξάμηνα του 2022.



2.3.2.5 Συνολική κατανάλωση προωθημένων αντιβιοτικών και στατιστική αξιολόγηση της διαφοράς στην κατανάλωση κατά το 2019 και το 2022

Τα στοιχεία που προκύπτουν από την κατανάλωση προωθημένων αντιβιοτικών στο σύνολο του νοσοκομείου κατά τα το 2019 και το 2022 παρουσιάζονται συνοπτικά στο Σχήμα 18.

Σχήμα 18. Μεταβολή της κατανάλωσης προωθημένων αντιβιοτικών στο σύνολο του Νοσοκομείου κατά τα έτη 2019 και 2022.



Με βάση τα παραπάνω δεδομένα πραγματοποιήθηκε σύγκριση μεταξύ της κατανάλωσης προωθημένων αντιβιοτικών για το 2019 και το 2022 και αξιολογήθηκε στατιστικά η διαφορά στην κατανάλωση μεταξύ των δύο ετών. Τα αποτελέσματα συνοψίζονται στους Πίνακες 4-7, οι οποίοι διαδοχικά αφορούν το σύνολο του νοσοκομείου, τον Παθολογικό τομέα, τον Χειρουργικό Τομέα και την Μονάδα Εντατικής Θεραπείας.

Πίνακας 4. Στατιστική αξιολόγηση της διαφοράς της κατανάλωσης προωθημένων αντιβιοτικών προ (2019) και μετά (2022) Covid πανδημίας στο σύνολο του νοσοκομείου. Η κατανάλωση αντιβιοτικών εκφράστηκε σε DDDs ανά 100 ασθενοημέρες.

Αντιβιοτικό	DDDs ανά 100 ασθενοημέρες το 2019	DDDs ανά 100 ασθενοημέρες το 2022	p
CEFTA/AVI	0.63	1.68	<10 ⁻³
COLIMYCIN	1.81	3.14	<10 ⁻³
DAPTO	9.76	15.42	<10 ⁻³
FOSFO	0.24	0.80	<10 ⁻³
LINEZOLID	0.44	0.62	<10 ⁻³
MEROPENEM	12.34	18.22	<10 ⁻³
TIGECYCLINE	2.26	2.06	0.001
VANCO	5.48	5.16	<10 ⁻³

Στο σύνολο του νοσοκομείου σημειώθηκε στατιστικά σημαντική αύξηση στην κατανάλωση κεφταζινίμης/ αβιμπακτάμης, κολιστίνης, δαπτομυκίνης, φωσφομυκίνης, λινεζολίδης και μεροπενέμης το έτος 2022 συγκριτικά με το 2019. Συγκεκριμένα, η κατανάλωση της κεφταζινίμης/ αβιμπακτάμης αυξήθηκε κατά 166,6%, της κολιστίνης κατά 73,4%, της δαπτομυκίνης κατά 57,9%, της φωσφομυκίνης κατά 233,3% (η κατανάλωση φωσφομυκίνης ήταν ωστόσο χαμηλή και στα δύο έτη), της λινεζολίδης κατά 40.9% και της μεροπενέμης κατά 47,6%. Σε όλες τις παραπάνω περιπτώσεις, η τιμή του p ήταν <10⁻³. Η κατανάλωση της τιγκεκυκλίνης και της βανκομυκίνης μειώθηκαν σε στατιστικά σημαντικό επίπεδο με τιμή p 10⁻³ και <10⁻³ αντίστοιχα.

Πίνακας 5. Στατιστική αξιολόγηση της διαφοράς της κατανάλωσης προωθημένων αντιβιοτικών προ (2019) και μετά (2022) Covid πανδημίας στον Παθολογικό Τομέα. Η κατανάλωση αντιβιοτικών εκφράστηκε σε DDDs ανά 100 ασθενοημέρες.

Αντιβιοτικό	DDDs ανά 100 ασθενοημέρες το 2019	DDDs ανά 100 ασθενοημέρες το 2022	p
CEFTA/AVI	0.5	1.3	<10 ⁻³
COLIMYCIN	1.3	1.7	<10 ⁻³
DAPTO	13.7	17.1	<10 ⁻³
FOSFO	0.05	0.3	<10 ⁻³
LINEZOLID	0.5	0.6	0.006
MEROPENEM	12.9	15.2	<10 ⁻³
TIGECYCLINE	0.9	1	0.043
VANCO	5.2	4.4	<10 ⁻³

Στον Παθολογικό τομέα του νοσοκομείου διαπιστώθηκε στατιστικά σημαντική αύξηση στην κατανάλωση κεφαζιντίμης/ αβιμπακτάμης, κολιστίνης, δαπτομυκίνης, φωσφομυκίνης, λινεζολίδης, μεροπενέμης και τιγκεκυκλίνης. Η κατανάλωση κεφαζιντίμης/ αβιμπακτάμης αυξήθηκε κατά 160% ($p < 10^{-3}$), της κολιστίνης κατά 30,7% ($p < 10^{-3}$), της δαπτομυκίνης κατά 24,8% ($p < 10^{-3}$), της φωσφομυκίνης κατά 500% (η κατανάλωση ήταν και σε αυτή την περίπτωση χαμηλή, παρά την υψηλή ποσοστιαία αύξησή της) ($p < 10^{-3}$), της λινεζολίδης κατά 20% ($p = 0.006$), της μεροπενέμης κατά 17% ($p < 10^{-3}$) και της τιγκεκυκλίνης κατά 11,1% ($p = 0.043$). Αντιθέτως, η κατανάλωση της βανκομυκίνης μειώθηκε κατά 18,1% με τιμή $p < 10^{-3}$.

Πίνακας 6. Στατιστική αξιολόγηση της διαφοράς της κατανάλωσης προωθημένων αντιβιοτικών προ (2019) και μετά (2022) Covid πανδημίας στον Χειρουργικό Τομέα. Η κατανάλωση αντιβιοτικών εκφράστηκε σε DDDs ανά 100 ασθενοημέρες.

Αντιβιοτικό	DDDs ανά 100 ασθενοημέρες το 2019	DDDs ανά 100 ασθενοημέρες το 2022	p
CEFTA/AVI	0.3	1.2	<10 ⁻³
COLIMYCIN	0.7	1.9	<10 ⁻³
DAPTO	3.1	6.7	<10 ⁻³
FOSFO	0	0.6	<10 ⁻³
LINEZOLID	0.3	0.6	<10 ⁻³
MEROPENEM	8.9	16.7	<10 ⁻³
TIGECYCLINE	2.7	2.3	0.001
VANCO	4.8	5.7	<10 ⁻³

Στον χειρουργικό τομέα καταναλώθηκε το 2022 μεγαλύτερη ποσότητα κεφταζινίμης/ αβιμπακτάμης, κολιστίνης, δαπτομυκίνης, φωσφομυκίνης, λινεζολίδης, μεροπενέμης και βανκομυκίνης. Σε όλες τις περιπτώσεις η τιμή του p ήταν <10⁻³. Η κατανάλωση της κεφταζινίμης/ αβιμπακτάμης αυξήθηκε κατά 300%, της κολιστίνης κατά 171,4%, της δαπτομυκίνης κατά 116,1%, της λινεζολίδης κατά 100%, της μεροπενέμης κατά 87,6% και της βανκομυκίνης κατά 18,7%. Η κατανάλωση της τιγκεκυκλίνης μειώθηκε κατά 17,3% (p= 10⁻³).

Πίνακας 7. Στατιστική αξιολόγηση της διαφοράς της κατανάλωσης προωθημένων αντιβιοτικών προ (2019) και μετά (2022) Covid πανδημίας στην Μονάδα Εντατικής Θεραπείας. Η κατανάλωση αντιβιοτικών εκφράστηκε σε DDDs ανά 100 ασθενοημέρες.

Αντιβιοτικό	DDDs ανά 100 ασθενοημέρες το 2019	DDDs ανά 100 ασθενοημέρες το 2022	p
CEFTA/AVI	11.1	14.8	<10 ⁻³
COLIMYCIN	38.7	40.5	0.289
DAPTO	55.3	42.7	<10 ⁻³
FOSFO	9.9	8.5	0.09
LINEZOLID	3.4	3.5	0.885
MEROPENEM	72.8	67	0.01
TIGECYCLINE	27.8	12.1	<10 ⁻³
VANCO	28.1	16.3	<10 ⁻³

Στην Μονάδα Εντατικής Θεραπείας, κατά το 2022 στατιστικά σημαντική αύξηση διαπιστώθηκε μόνο στην κατανάλωση κεφταζινίμης/ αβιμπακτάμης, η οποία αυξήθηκε κατά 33,3% ($p < 10^{-3}$). Η κατανάλωση της κολιστίνης αυξήθηκε χωρίς ωστόσο αυτή η αύξηση να είναι στατιστικά σημαντική. Σημειώθηκε ελάττωση στην κατανάλωση δαπτομυκίνης κατά 29,5% ($p < 10^{-3}$), μεροπενέμης κατά 8,6% ($p = 0,01$), τιγκεκυκλίνης κατά 129,7% ($p < 10^{-3}$) και βανκομυκίνης κατά 72,3%. Τέλος, δεν παρουσιάστηκε στατιστικά σημαντικά μεταβολή στην κατανάλωση φωσφομυκίνης και λινεζολίδης.

2.3.3 Συσχέτιση κατανάλωσης προωθημένων αντιμικροβιακών φαρμάκων με επίπτωση πολυανθεκτικών βακτηρίων

Η αξιολόγηση της συσχέτισης κατανάλωσης των προωθημένων αντιμικροβιακών φαρμάκων ενδιαφέροντος κατά τα έτη 2019 και 2022 με την επίπτωση πολυανθεκτικών βακτηρίων κατά τα ίδια έτη πραγματοποιήθηκε ξεχωριστά στο σύνολο των βιολογικών υλικών και τις αιμοκαλλιέργειες.

Αναφορικά με το σύνολο των βιολογικών υλικών, η αύξηση της κατανάλωσης κολιστίνης το 2022 συγκριτικά με το 2019 (βλ. Πίνακας 4) παρουσιάζει ισχυρή θετική συσχέτιση με την αύξηση της απομόνωσης *Klebsiella pneumoniae* στελεχών ανθεκτικών στο εν λόγω αντιμικροβιακό στο σύνολο των βιολογικών υλικών (βλ. Πίνακας 1) (συντελεστής συσχέτισης ρ του Spearman: 0.78, $p = 0,002$).

Η αύξηση της κατανάλωσης μεροπενέμης το 2022 (βλ. Πίνακας 4) παρουσιάζει ισχυρή θετική συσχέτιση με την αύξηση απομόνωσης ανθεκτικών στην μεροπενέμη *Acinetobacter baumannii*, *Klebsiella pneumoniae* και *Pseudomonas aeruginosa* (βλ. Πίνακας 1) (αντίστοιχοι συντελεστές ρ : 0.74, 0.86, 0.82, αντίστοιχα p : 0,002, $<10^{-3}$, $<10^{-3}$).

Αναφορικά με τα λοιπά παθογόνα μικρόβια και αντιβιοτικά που μελετήθηκαν, δεν διαπιστώθηκε κάποια στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ κατανάλωσης αντιβιοτικών και απομόνωσης ανθεκτικών στελεχών στο σύνολο των βιολογικών υλικών.

Τα παραπάνω παρουσιάζονται σχηματικά στον Πίνακα 8.

Πίνακας 8. Συσχέτιση μεταβολής κατανάλωσης συγκεκριμένων αντιμικροβιακών φαρμάκων με μεταβολή στην απομόνωση ανθεκτικών στα εν λόγω αντιμικροβιακά φάρμακα βακτηρίων στο σύνολο των βιολογικών υλικών.

Αντιμικροβιακό φάρμακο	Βακτήριο	Συσχέτιση ρ	p-value
Colimycin			
	<i>A. baumannii</i>	0.24	0.409
	<i>K. pneumoniae</i>	0.78	0.002
	<i>P. aeruginosa</i>	-0.33	0.254
Meropenem			
	<i>A. baumannii</i>	0.74	0.002
	<i>K. pneumoniae</i>	0.86	<10⁻³
	<i>P. aeruginosa</i>	0.82	<10⁻³
Tigecycline			
	<i>K. pneumoniae</i>	0.16	0.594
	<i>E. faecium</i>	0.004	0.988
Vancomycin			
	<i>E. faecium</i>	0.32	0.258
Fosfomycin			
	<i>K. pneumoniae</i>	0.18	0.538
Ceftazidime/Avibactam			
	<i>K. pneumoniae</i>	0.37	0.373

Αναφορικά με τις καλλιέργειες αίματος, η αύξηση της κατανάλωσης κολιστίνης το 2022 συγκριτικά με το 2019 (βλ. Πίνακας 4) παρουσιάζει ισχυρή θετική συσχέτιση με την αύξηση της απομόνωσης *Klebsiella pneumoniae* στελεχών ανθεκτικών στο εν λόγω αντιμικροβιακό σε αιμοκαλλιέργειες (βλ. Πίνακας 3) (συντελεστής συσχέτισης ρ του Spearman: 0.71, $p = 0.004$).

Η αύξηση της κατανάλωσης μεροπενέμης το 2022 (βλ. Πίνακας 4) παρουσιάζει ισχυρή θετική συσχέτιση με την αύξηση απομόνωσης ανθεκτικών στην

μεροπενέμη στελεχών *Klebsiella pneumoniae* (βλ. Πίνακας 3) (συντελεστής συσχέτισης ρ του Spearman: 0.79, $p < 10^{-3}$).

Δεν διαπιστώθηκε κάποια άλλη στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ κατανάλωσης αντιβιοτικών και απομόνωσης ανθεκτικών στελεχών σε αιμοκαλλιέργειες πέραν από τις προαναφερθείσες.

Τα παραπάνω παρουσιάζονται στον Πίνακα 9

Πίνακας 9. Συσχέτιση μεταβολής κατανάλωσης συγκεκριμένων αντιμικροβιακών φαρμάκων με μεταβολή στην απομόνωση ανθεκτικών στα εν λόγω αντιμικροβιακά φάρμακα βακτηρίων στις αιμοκαλλιέργειες.

Αντιμικροβιακό φάρμακο	Βακτήριο	Συσχέτιση ρ	p-value
Colimycin			
	<i>A. baumannii</i>	0.48	0.086
	<i>K. pneumoniae</i>	0.71	0.004
	<i>P. aeruginosa</i>	-0.17	0.557
Meropenem			
	<i>A. baumannii</i>	0.03	0.922
	<i>K. pneumoniae</i>	0.79	<10⁻³
	<i>P. aeruginosa</i>	0.23	0.424
Tigecycline			
	<i>K. pneumoniae</i>	0.22	0.457
	<i>E. faecium</i>	0.45	0.109
Vancomycin			
	<i>E. faecium</i>	0.34	0.236
Fosfomicin			
	<i>K. pneumoniae</i>	0.12	0.684

2.4 Συζήτηση

2.4.1 Απομόνωση πολυανθεκτικών βακτηρίων

Η πανδημία COVID-19 εξαπλώθηκε γρήγορα και συγκλόνισε τα συστήματα υγειονομικής περίθαλψης παγκοσμίως. Ο εξαιρετικά μεγάλος αριθμός ασθενών που ξαφνικά κατέκλυσε τα νοσοκομεία και η πρωτόγνωρη πίεση που αυτά δέχτηκαν οδήγησε σε άνευ προηγουμένου αλλαγές στον τρόπο λειτουργίας τους. Ανάμεσα σε αυτές τις αλλαγές συγκαταλέγεται ο επιπρόσθετος φόρτος εργασίας για τους επαγγελματίες υγείας που ασχολούνται με τα λοιμώδη νοσήματα, ο οποίος ήταν καταλυτικός στον περιορισμό ή και την διακοπή των δράσεων αντιμικροβιακής επιτήρησης⁷⁶. Σκοπός της μελέτης αυτής ήταν να διερευνήσει εάν η μείωση της αντιμικροβιακής επιτήρησης που συντελέστηκε κατά την διάρκεια της πανδημίας COVID-19 σε ένα τριτοβάθμιο νοσοκομείο οδήγησε σε αύξηση της απομόνωσης πολυανθεκτικών βακτηρίων. Η αποτελεσματικότητα των δράσεων αντιμικροβιακής επιτήρησης συσχετίστηκε με την κατανάλωση προωθημένων αντιβιοτικών στους διάφορους τομείς του νοσοκομείου, αφού η προέγκριση και ο περιορισμός της κατανάλωσης αυτής αποτελούν θεμελιώδεις και αποτελεσματικές ενέργειες μίας Λοιμωξιολογικής Ομάδας^{77,78}. Ως έτη αναφοράς επιλέχθηκαν το 2019 και το 2022, με το πρώτο να αντιστοιχεί προφανώς στην περίοδο προ πανδημίας και το δεύτερο στην περίοδο μετά αυτής – ή ορθότερα σε μία περίοδο όπου τα συστήματα υγείας είχαν πλέον προσαρμοστεί στις αλλαγές που ο SARS-CoV-2 είχε επιφέρει⁷⁹.

Καταγράψαμε αναδρομικά το σύνολο των καλλιεργειών βιολογικών υλικών και καλλιεργειών αίματος στα οποία απομονώθηκαν πέντε βακτήρια κατά τα έτη 2019 και 2022, τα οποία ανήκουν στα παθογόνα ESKAPE, μία κρίσιμη για την δημόσια υγεία ομάδα έξι βακτηρίων με πολλαπλές αντοχές σε αντιμικροβιακά⁸⁰. Καταγράψαμε επίσης το ποσοστό των ανθεκτικών βακτηρίων που απομονώθηκαν και αξιολογήσαμε στατιστικά την διαφορά των ποσοστών αντοχής μεταξύ 2019 και 2022, αθροίζοντας τα ανθεκτικά στελέχη που απομονώθηκαν στα δύο εξάμηνα κάθε έτους.

Αναφορικά με το *Acinetobacter baumannii*, τα ποσοστά αντοχής του στην μεροπενέμη διατηρήθηκαν ιδιαίτερα υψηλά ανεξαρτήτως βιολογικού υλικού στο οποίο αυτό απομονώθηκε. Η αύξηση στην αντοχή στην κολιστίνη που

καταγράφηκε τόσο στο σύνολο των βιολογικών υλικών όσο και στις αιμοκαλλιέργειες δεν ήταν στατιστικά σημαντική. Αυτό δεν προκαλεί ιδιαίτερη έκπληξη, μιας και η ανάπτυξη αντοχής του *Acinetobacter* στην κολιστίνη είναι γνωστή στην διεθνή βιβλιογραφία. Ωστόσο, το 74,3% ποσοστό αντοχής που καταγράφηκε κατά το δεύτερο εξάμηνο του 2022 (βλ. Πίνακας 1) ήταν ιδιαίτερα υψηλότερο συγκριτικά με αντίστοιχα σε άλλες μελέτες⁸¹.

Στην περίπτωση της *Klebsiella pneumoniae*, στατιστικά σημαντική αύξηση παρουσίασαν τα ποσοστά αντοχής στην μεροπενέμη, κολιστίνη, τιγκεκυκλίνη και φωσφομυκίνη στα στελέχη που απομονώθηκαν στο σύνολο των υλικών. Η ίδια τάση σημειώνεται και στα στελέχη που απομονώθηκαν στις καλλιέργειες αίματος. Μάλιστα, το ποσοστό αντοχής στην κολιστίνη για τα στελέχη *Klebsiella* που απομονώθηκαν σε αιμοκαλλιέργειες αυξήθηκε από 20.9% σε 36.1% το 2022 ($p = 0,018$). Η αύξηση αυτή που καταγράφηκε συνάδει με τα συμπεράσματα μετα-ανάλυσης, σύμφωνα με την οποία τα ποσοστά αντοχής της *Klebsiella* στην κολιστίνη αν και χαμηλά παγκοσμίως, φαίνεται να αυξάνονται από το 2020 και μετά. Δυστυχώς και σε αυτή την περίπτωση διαπιστώθηκαν συγκριτικά περισσότερα ανθεκτικά στελέχη στο νοσοκομείο μας μιας και στη εν λόγω μετα-ανάλυση το ποσοστό αντοχής στην κολιστίνη μετά το 2020 κυμαίνεται στο 12.9%⁸².

Οι αντοχές της *Pseudomonas aeruginosa* στην κολιστίνη και μεροπενέμη σταδιακά αυξήθηκαν επίσης το 2022 συγκριτικά με το 2019, παρέμειναν όμως σε χαμηλότερα επίπεδα από τα δύο προηγούμενα βακτήρια. Η αύξηση της αντοχής στην μεροπενέμη ήταν στατιστικά σημαντική ανεξαρτήτως υλικού που απομονώθηκε το μικρόβιο, ενώ το ποσοστό αντοχής για το 2019 (28,2%) συμπίπτει με αντίστοιχες εκτιμήσεις στην περιοχή των Ηνωμένων Πολιτειών⁸³.

Τα στελέχη *Staphylococcus aureus* που απομονώθηκαν στο σύνολο των υλικών και σε αιμοκαλλιέργειες, ήταν στο σύνολο τους ευαίσθητα σε λινεζολίδη, βανκομυκίνη και δαπτομυκίνη. Δεν αυξήθηκαν στατιστικά σημαντικά τα στελέχη ανθεκτικά στην μεθικιλίνη που απομονώθηκαν σε αιμοκαλλιέργειες και λοιπά υλικά, γεγονός που πιθανότατα σχετίζεται με την ιδιαίτερη προσοχή που δόθηκε στα μέτρα υγιεινής των χεριών κατά την διάρκεια της πανδημίας⁸⁴. Τα δεδομένα αυτά διαφέρουν από την μελέτη των Polemis et al., όπου διαπιστώθηκε μία

αύξηση του ποσοστού των MRSA μετά το 2019, αφορούν ωστόσο στον πρώτο 1,5 χρόνο από την έναρξη της πανδημίας⁶⁰.

Αναφορικά με τα στελέχη *Enterococcus faecium* που απομονώθηκαν το 2022, αυτά ήταν περισσότερο ανθεκτικά σε βανκομυκίνη και τιγκεκυκλίνη για το σύνολο των υλικών, χωρίς αυτό να διαπιστωθεί για τα μικρόβια που απομονώθηκαν σε αιμοκαλλιέργειες. Το ποσοστό στελεχών ανθεκτικών στην βανκομυκίνη για το 2022 (54,4% στο σύνολο των υλικών) ήταν κατά πολύ μεγαλύτερο συγκριτικά με άλλες Ευρωπαϊκές χώρες παρά την μεγάλη ετερογένεια που επικρατεί μεταξύ των χωρών, με ποσοστά <1% στην Ολλανδία και >20% στην Γερμανία⁸⁵.

2.4.2 Κατανάλωση προωθημένων αντιβιοτικών

Καταγράψαμε αναδρομικά την συνολική ποσότητα ορισμένων προωθημένων αντιβιοτικών φαρμάκων, τα οποία παραχωρήθηκαν από το φαρμακείο του νοσοκομείου στους εκάστοτε τομείς. Δεν υπήρχαν διαθέσιμα δεδομένα σχετικά με την ποσότητα από αυτά που κατανάλωσε ο κάθε τομέας, γι' αυτό το λόγο οι πόσοτητες που διέθεσε το φαρμακείο αποτελούν το καλύτερο διαθέσιμο μέτρο ποσοτικοποίησης της κατανάλωσης. Η μετατροπή των ποσοτήτων αυτών σε DDDs ανά 100 ασθενοημέρες κατέστησε δυνατή την σύγκριση, ανεξαρτήτως κλινικής και ασθενοημερών κατά τις οποίες τα αντιμικροβιακά φάρμακα χορηγήθηκαν.

Στο σύνολο του νοσοκομείου σημειώθηκε σημαντική αύξηση στην κατανάλωση σχεδόν όλων των προωθημένων αντιβιοτικών ενδιαφέροντος, συμπεριλαμβανομένης της κεφταζινίμης/ αβιμπακτάμης, η χορήγηση της οποίας υπόκειται σε αυστηρό έλεγχο και πραγματοποιείται με συγκεκριμένες ενδείξεις⁸⁶. Αύξηση καταγράφηκε επίσης στην κατανάλωση της φωσφομυκίνης, ενός παλαιότερου αντιμικροβιακού φαρμάκου που πλέον μελετάται ως θεραπεία διάσωσης (rescue therapy) σε λοιμώξεις από πολυανθεκτικά Gram αρνητικά βακτήρια⁸⁷. Η βανκομυκίνη, η οποία χρησιμοποιήθηκε λιγότερο το 2022 συγκριτικά με το 2019 φαίνεται να έδωσε την θέση της στα νεότερα αντιβιοτικά με κάλυψη έναντι των Gram θετικών βακτηρίων (λινεζολίδη, δαπτομυκίνη), πιθανότατα λόγω των σημαντικών ανεπιθύμητων ενεργειών και της ανάγκης για

μέτρηση θεραπευτικών επιπέδων στον ορό που περιπλέκουν την χορήγησή της⁸⁸.

Στους επιμέρους τομείς, η κατανάλωση αντιμικροβιακών ακολούθησε αντίστοιχο πρότυπο με το σύνολο του νοσοκομείου. Στον Παθολογικό τομέα διατηρήθηκε η τάση ελάττωσης στην χρήση βανκομυκίνης, καθώς και η αύξηση στην χρήση φαρμάκων έναντι των Gram αρνητικών βακτηρίων. Στον Χειρουργικό τομέα, παρατηρήθηκαν οι μεγαλύτερες σε ποσοστό αυξήσεις στην κατανάλωση αντιμικροβιακών φαρμάκων, με την κατανάλωση της κολιστίνης να αυξάνεται κατά 171.4%, της μεροπενέμης κατά 87.6% και της δαπτομυκίνης κατά 116%. Ταυτόχρονα, ο Χειρουργικός τομέας και παρά την αυξημένη χρήση της δαπτομυκίνης, κατανάλωσε περισσότερη βανκομυκίνη κατά το 2022. Στην περίπτωση της Μονάδας Εντατικής Θεραπείας, η αύξηση που διαπιστώθηκε στην κατανάλωση κεφαζιντίμης/ αβιμπακτάμης ήταν αναμενόμενη, δεδομένης της ευρύτερης πλέον διαθεσιμότητας του φαρμάκου αυτού. Η κατανάλωση κολιστίνης ήταν ιδιαίτερα υψηλή ήδη από το 2019 και δεν αυξήθηκε στατιστικά σημαντικά, ενώ δεν αξιοποιήθηκαν ιδιαίτερα οι λοιπές επιλογές έναντι των Gram αρνητικών βακτηρίων όπως η τιγκεκυκλίνη και η φωσφομυκίνη. Τέλος, η μείωση στην κατανάλωση φαρμάκων με δράση έναντι των Gram θετικών βακτηρίων (βανκομυκίνη, δαπτομυκίνη) εξηγείται πιθανότατα από το μικρό ποσοστό στελεχών Gram θετικών βακτηρίων που απομονώθηκαν στον τομέα αυτό.

Μελέτη που πραγματοποιήθηκε σε νοσοκομείο της Ιταλίας και συνέκρινε την κατανάλωση αντιβιοτικών φαρμάκων προ και μετά την έναρξη της πανδημίας κατέληξε σε ανάλογα συμπεράσματα. Καταγράφηκε αύξηση στην κατανάλωση όλων των κατηγοριών αντιβιοτικών στον Χειρουργικό τομέα, αυξημένη κατανάλωση κινολονών στον Παθολογικό Τομέα, καθώς και αύξηση στην κατανάλωση πιπερακιλλίνης/ ταζομπακτάμης και κινολονών στην Μονάδα Εντατικής Θεραπείας. Ενδιαφέρον είναι ωστόσο το γεγονός πως στις κλινικές του νοσοκομείου αυτού στις οποίες πραγματοποιούνταν δράσεις αντιμικροβιακής επιτήρησης για τουλάχιστον 30 μήνες πριν την έναρξη της πανδημίας, δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντικά αυξημένη κατανάλωση αντιβιοτικών. Αυτό καταδεικνύει την μακροπρόθεσμη αποτελεσματικότητα των προγραμμάτων αντιμικροβιακής επιτήρησης, ιδίως εάν αυτά περιλαμβάνουν ενεργητικές

παρεμβάσεις από τις Επιτροπές Λοιμώξεων αντί αποκλειστικά περιορισμών στην χρήση αντιβιοτικών⁷⁶.

Συστηματική μελέτη ανασκόπησης που δημοσιεύτηκε το 2022 συμπεριέλαβε οκτώ μελέτες από 3 διαφορετικές ηπείρους στις οποίες συγκρίθηκε η κατανάλωση αντιβιοτικών εντός νοσοκομείου προ πανδημίας και κατά το 2020. Σε πέντε από αυτές τις μελέτες σημειώθηκε αύξηση στην κατανάλωση αντιβιοτικών, η οποία συνδυάστηκε από διακοπή των δράσεων αντιμικροβιακής επιτήρησης εξαιτίας της πανδημίας⁸⁹. Εστιάζοντας μάλιστα στα προωθημένα αντιμικροβιακά φάρμακα, σε μελέτη που αφορά 66 νοσοκομεία της Ισπανίας καταγράφηκε στατιστικά σημαντική αύξηση στην κατανάλωση καρβαπενεμών και γλυκοπεπτιδίων το 2020 συγκριτικά με το 2019⁹⁰, ενώ μελέτη σε Μονάδα Εντατικής Θεραπείας τριτοβάθμιου νοσοκομείου του Ρίο ντε Τζανέιρο διαπίστωσε στατιστικά σημαντική αύξηση στην κατανάλωση αντιβιοτικών και κολιστίνης ειδικότερα ανάμεσα στα ίδια έτη⁹¹.

2.4.3 Κατανάλωση προωθημένων αντιμικροβιακών φαρμάκων και επίπτωση πολυανθεκτικών βακτηρίων

Συγκρίνοντας την κατανάλωση προωθημένων αντιμικροβιακών φαρμάκων με το ποσοστό πολυανθεκτικών βακτηρίων που απομονώθηκαν, διαπιστώσαμε θετική συσχέτιση ανάμεσα στην κατανάλωση μεροπενέμης και την απομόνωση ανθεκτικών σε αυτή στελεχών *Acinetobacter*, *Klebsiella* και *Pseudomonas* στο σύνολο των βιολογικών υλικών και ανθεκτικών στελεχών *Klebsiella* σε αιμοκαλλιέργειες. Η συσχέτιση ήταν ιδιαίτερα ισχυρή και κυμαινόταν από 0.71 έως και 0.86. Μελέτη που πραγματοποιήθηκε στην Κίνα και συμπεριέλαβε 153 τριτοβάθμια νοσοκομεία, διαπίστωσε επίσης θετική συσχέτιση ανάμεσα στην κατανάλωση καρβαπενεμών και την απομόνωση *Klebsiella* στελεχών ανθεκτικών στις καρβαπενέμες μέσω της προαγωγής παραγωγής καρβαπενεμασών. Αντίστοιχη θετική συσχέτιση διαπιστώθηκε επίσης για τα ανθεκτικά στις καρβαπενέμες στελέχη *Pseudomonas*, τα οποία αποκτούν αντοχή μέσω πλήθους μηχανισμών, όπως η υπερπαραγωγή AmpC ενζύμων, η παραγωγή καρβαπενεμασών και η υπερέκφραση αντλιών εκροής, αλλά και για τα ανθεκτικά *Acinetobacter baumannii*⁹². Αναδρομική μελέτη από την Ταυλάνδη διαπίστωσε σταδιακή μείωση της ευαισθησίας στελεχών *Acinetobacter baumannii* στις

καρβαπενέμες κατά τα έτη 2007 έως 2013, η οποία συσχετίστηκε με την αύξηση της κατανάλωσης ερταπενέμης κατά την περίοδο αυτή. Αντίστοιχη σχέση ανάμεσα στην κατανάλωση ιμιπενέμης και την απομόνωση ανθεκτικών στελεχών *Pseudomonas* δε διαπιστώθηκε⁹³.

Τέλος, η μελέτη μας ανέδειξε μία θετική συσχέτιση ανάμεσα στην κατανάλωση κολιστίνης και την απομόνωση ανθεκτικών *Klebsiella* στελεχών τόσο στο σύνολο των βιολογικών υλικών όσο και στο αίμα. Η αλόγιστη χρήση αντιμικροβιακών φαρμάκων έχει στο παρελθόν συσχετιστεί με την ανάπτυξη ανθεκτικών στην κολιστίνη μικροβιακών στελεχών. Έκθεση του Ευρωπαϊκού CDC το 2012 κατέδειξε την Νότια Ευρώπη ως τον χώρο με την μεγαλύτερη κατανάλωση αντιβιοτικών στην ήπειρο, γεγονός που συνάδει με τα αποτελέσματα μετα-ανάλυσης που διαπίστωσε ποσοστό ανθεκτικού στην κολιστίνη *Acinetobacter* έως και 23% στις χώρες της περιοχής αυτής⁹⁴. Αναδρομική μελέτη που πραγματοποιήθηκε σε τριτοβάθμιο νοσοκομείο της Μαλαισίας από το 2018 έως και το 2020 διαπίστωσε θετική συσχέτιση ανάμεσα στην κατανάλωση κολιστίνης και την απομόνωση πολυανθεκτικών *Acinetobacter*, στελεχών *Klebsiella* ESBL, αλλά και εντεροβακτηριακών που παράγουν καρβαπενεμάσες⁹⁵. Η μελέτη μας δεν ανέδειξε στατιστικά σημαντική συσχέτιση ανάμεσα στην κατανάλωση κολιστίνης και την ανάπτυξη ανθεκτικών *Acinetobacter baumannii*. Τα αποτελέσματά της ωστόσο έρχονται σε συμφωνία με αναδρομική μελέτη που διεξήχθη σε Μονάδα Εντατικής Θεραπείας μεγάλου τριτοβάθμιου νοσοκομείου της Σερβίας, όπου η κατανάλωση κολιστίνης συσχετίστηκε θετικά με την απομόνωση ανθεκτικών στο φάρμακο αυτό στελεχών *Klebsiella*⁹⁶.

2.5 Συμπεράσματα

Με την μελέτη αυτή παρουσιάσαμε μία εικόνα για την κατανάλωση προωθημένων αντιμικροβιακών φαρμάκων και την απομόνωση πολυανθεκτικών βακτηρίων σε ένα τριτοβάθμιο νοσοκομείο πριν και μετά την πανδημία COVID-19. Η κατανάλωση αντιβιοτικών αυξήθηκε κατά την περίοδο μετά την έναρξη της πανδημίας και συνοδεύτηκε από αύξηση του ποσοστού πολυανθεκτικών βακτηρίων που απομονώθηκαν. Στην περίπτωση των εντεροβακτηριακών διαπιστώθηκε μάλιστα ισχυρή θετική συσχέτιση ανάμεσα στην κατανάλωση μεροπενέμης και κολιστίνης και την ανάπτυξη ανθεκτικών στα εν λόγω φάρμακα

στελεχών, αντίστοιχη με αυτή που περιγράφεται στην διεθνή βιβλιογραφία. Τα αποτελέσματα αυτά αναδεικνύουν αφενώς τις δυσμενείς συνέπειες που επέφερε ο περιορισμός των δράσεων αντιμικροβιακής επιτήρησης κατά τη διάρκεια της πανδημίας και αφετέρου καθιστούν ζωτικής σημασίας την επανέναρξη και συνεχή ενίσχυση των δράσεων αυτών. Οι δραστηριότητες μιας Λοιμωξιολογικής Ομάδας οφείλουν να μην περιορίζονται στον αυστηρό έλεγχο της διάθεσης συγκεκριμένων αντιμικροβιακών φαρμάκων, αλλά να αποτελούν παρεμβάσεις που συμπεριλαμβάνουν το σύνολο του ιατρονοσηλευτικού προσωπικού του νοσοκομείου και το εκπαιδεύουν πάνω στην ορθολογική χρήση των αντιβιοτικών και τον περιορισμό της εξάπλωσης των λοιμώξεων.

Σημαντικό πλεονέκτημα της μελέτης αποτελεί η ποσοτικοποίηση της κατανάλωσης αντιμικροβιακών σε DDDs ανά 100 ασθενοημέρες που επέτρεψε την διενέργεια στατιστικών δοκιμασιών και συγκρίσεων, όπως και το γεγονός ότι συλλέχθηκαν δεδομένα για όλους τους επιμέρους τομείς του νοσοκομείου, συμπεριλαμβανομένης και της Μονάδας Εντατικής Θεραπείας. Μειονεκτήματα αποτελούν ο αναδρομικός χαρακτήρας της μελέτης, καθώς και η απουσία δεδομένων σχετικά με τα κλινικά χαρακτηριστικά των ασθενών της μελέτης και την έκβασή τους. Οφείλουμε επίσης να τονίσουμε ότι δεν ήταν δυνατό να διαχωρίσουμε ποιες από τις λοιμώξεις είχαν νοσοκομειακή προέλευση και ποιες προέρχονταν από την κοινότητα. Προτείνεται η διενέργεια προοπτικών μελετών στο μέλλον, οι οποίες θα επιβεβαιώσουν και αποσαφηνίσουν τα ευρήματα της παρούσας μελέτης.

Βιβλιογραφία

1. Christaki E, Marcou M, Tofarides A. Antimicrobial Resistance in Bacteria: Mechanisms, Evolution, and Persistence. *J Mol Evol.* 2020;88(1):26-40. doi:10.1007/s00239-019-09914-3
2. Kadri SS. Key Takeaways From the U.S. CDC's 2019 Antibiotic Resistance Threats Report for Frontline Providers. *Critical Care Medicine.* 2020;48(7):939-945. doi:10.1097/CCM.0000000000004371
3. for the World Healthcare-Associated Infections Resistance Forum participants, Harbarth S, Balkhy HH, et al. Antimicrobial resistance: one world, one fight! *Antimicrob Resist Infect Control.* 2015;4(1):49. doi:10.1186/s13756-015-0091-2
4. Atlas RM. One Health: Its Origins and Future. In: Mackenzie JS, Jeggo M, Daszak P, Richt JA, eds. *One Health: The Human-Animal-Environment Interfaces in Emerging Infectious Diseases.* Vol 365. Current Topics in Microbiology and Immunology. Springer Berlin Heidelberg; 2012:1-13. doi:10.1007/82_2012_223
5. Wistrand-Yuen E, Knopp M, Hjort K, Koskiniemi S, Berg OG, Andersson DI. Evolution of high-level resistance during low-level antibiotic exposure. *Nat Commun.* 2018;9(1):1599. doi:10.1038/s41467-018-04059-1
6. Lee JH. Perspectives towards antibiotic resistance: from molecules to population. *J Microbiol.* 2019;57(3):181-184. doi:10.1007/s12275-019-0718-8
7. Salimiyan Rizi K, Ghazvini K, Noghondar MK. Adaptive Antibiotic Resistance: Overview and Perspectives. *J Infect Dis Ther.* 2018;06(03). doi:10.4172/2332-0877.1000363
8. Queenan AM, Bush K. Carbapenemases: the Versatile β -Lactamases. *Clin Microbiol Rev.* 2007;20(3):440-458. doi:10.1128/CMR.00001-07
9. Levin-Reisman I, Brauner A, Ronin I, Balaban NQ. Epistasis between antibiotic tolerance, persistence, and resistance mutations. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2019;116(29):14734-14739. doi:10.1073/pnas.1906169116
10. Sundqvist M, Geli P, Andersson DI, et al. Little evidence for reversibility of trimethoprim resistance after a drastic reduction in trimethoprim use. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy.* 2010;65(2):350-360. doi:10.1093/jac/dkp387
11. Enne VI, Livermore DM, Stephens P, Hall LM. Persistence of sulphonamide resistance in *Escherichia coli* in the UK despite national prescribing restriction. *The Lancet.* 2001;357(9265):1325-1328. doi:10.1016/S0140-6736(00)04519-0
12. Carroll AC, Wong A. Plasmid persistence: costs, benefits, and the plasmid paradox. *Can J Microbiol.* 2018;64(5):293-304. doi:10.1139/cjm-2017-0609
13. Price DJE, Sleight JD. *Klebsiella meningitis*--report of nine cases. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry.* 1972;35(6):903-908. doi:10.1136/jnnp.35.6.903

14. Rice LB, Eckstein EC, DeVente J, Shlaes DM. Ceftazidime-Resistant *Klebsiella pneumoniae* Isolates Recovered at the Cleveland Department of Veterans Affairs Medical Center. *Clinical Infectious Diseases*. 1996;23(1):118-124. doi:10.1093/clinids/23.1.118
15. Mulligan ME, Ruane PJ, Johnston L, et al. Ciprofloxacin for eradication of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* colonization. *Am J Med*. 1987;82(4A):215-219.
16. Blumberg HM, Rimland D, Carroll DJ, Terry P, Wachsmuth K. Rapid Development of Ciprofloxacin Resistance in Methicillin-Susceptible and -Resistant *Staphylococcus aureus*.
17. Michel MF, Priem CC. Control at hospital level of infections by methicillin-resistant staphylococci in children. *J Hyg*. 1971;69(3):453-460. doi:10.1017/S0022172400021707
18. Sahra S, Jahangir A, De Chavez V. Antimicrobial Stewardship: A Review for Internal Medicine Physicians. *Cureus*. Published online April 9, 2021. doi:10.7759/cureus.14385
19. Dyar OJ, Huttner B, Schouten J, Pulcini C. What is antimicrobial stewardship? *Clinical Microbiology and Infection*. 2017;23(11):793-798. doi:10.1016/j.cmi.2017.08.026
20. Silverman JA, Mortin LI, VanPraagh ADG, Li T, Alder J. Inhibition of Daptomycin by Pulmonary Surfactant: In Vitro Modeling and Clinical Impact. *J INFECT DIS*. 2005;191(12):2149-2152. doi:10.1086/430352
21. Bayer AS, Schneider T, Sahl H. Mechanisms of daptomycin resistance in *Staphylococcus aureus* : role of the cell membrane and cell wall. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2013;1277(1):139-158. doi:10.1111/j.1749-6632.2012.06819.x
22. Stankowicz MS, Ibrahim J, Brown DL. Once-daily aminoglycoside dosing: An update on current literature. *American Journal of Health-System Pharmacy*. 2015;72(16):1357-1364. doi:10.2146/ajhp140564
23. Abdul-Aziz MH, Fortunato F, Roberts JA. Prolonged infusion of beta-lactam antibiotics for Gram-negative infections: rationale and evidence base. *Current Opinion in Infectious Diseases*. 2020;33(6):501-510. doi:10.1097/QCO.0000000000000681
24. Sampathkumar P. Reducing catheter-associated urinary tract infections in the ICU. *Current Opinion in Critical Care*. 2017;23(5):372-377. doi:10.1097/MCC.0000000000000441
25. Paterson DL. The Role of Antimicrobial Management Programs in Optimizing Antibiotic Prescribing within Hospitals. *Clinical Infectious Diseases*. 2006;42(Supplement_2):S90-S95. doi:10.1086/499407
26. Pulia M, Redwood R, May L. Antimicrobial Stewardship in the Emergency Department. *Emergency Medicine Clinics of North America*. 2018;36(4):853-872. doi:10.1016/j.emc.2018.06.012
27. Baur D, Gladstone BP, Burkert F, et al. Effect of antibiotic stewardship on the incidence of infection and colonisation with antibiotic-resistant bacteria and *Clostridium difficile* infection: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Infectious Diseases*. 2017;17(9):990-1001. doi:10.1016/S1473-3099(17)30325-0

28. Chong Y, Shimoda S, Yakushiji H, et al. Antibiotic Rotation for Febrile Neutropenic Patients with Hematological Malignancies: Clinical Significance of Antibiotic Heterogeneity. Sued O, ed. *PLoS ONE*. 2013;8(1):e54190. doi:10.1371/journal.pone.0054190
29. Karumbi J, Garner P. Directly observed therapy for treating tuberculosis. Cochrane Infectious Diseases Group, ed. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2015;2015(5). doi:10.1002/14651858.CD003343.pub4
30. Burke KE, Lamont JT. *Clostridium difficile* Infection: A Worldwide Disease. *Gut Liver*. 2014;8(1):1-6. doi:10.5009/gnl.2014.8.1.1
31. Teng C, Walter EA, Gaspar DKS, Obodozie-Ofoegbu OO, Frei CR. Torsades de pointes and QT prolongation Associations with Antibiotics: A Pharmacovigilance Study of the FDA Adverse Event Reporting System. *Int J Med Sci*. 2019;16(7):1018-1022. doi:10.7150/ijms.34141
32. Burke JP. Maximizing Appropriate Antibiotic Prophylaxis for Surgical Patients: An Update from LDS Hospital, Salt Lake City. *CLIN INFECT DIS*. 2001;33(s2):S78-S83. doi:10.1086/321861
33. Molina J, Peñalva G, Gil-Navarro MV, et al. Long-Term Impact of an Educational Antimicrobial Stewardship Program on Hospital-Acquired Candidemia and Multidrug-Resistant Bloodstream Infections: A Quasi-Experimental Study of Interrupted Time-Series Analysis. *Clinical Infectious Diseases*. 2017;65(12):1992-1999. doi:10.1093/cid/cix692
34. Schuts EC, Hulscher MEJL, Mouton JW, et al. Current evidence on hospital antimicrobial stewardship objectives: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Infectious Diseases*. 2016;16(7):847-856. doi:10.1016/S1473-3099(16)00065-7
35. Pulcini C. Antibiotic stewardship: update and perspectives. *Clinical Microbiology and Infection*. 2017;23(11):791-792. doi:10.1016/j.cmi.2017.08.020
36. Cucinotta D, Vanelli M. WHO Declares COVID-19 a Pandemic. *Acta Bio Medica Atenei Parmensis*. 2020;91(1):157-160. doi:10.23750/abm.v91i1.9397
37. Hughes S, Troise O, Donaldson H, Mughal N, Moore LSP. Bacterial and fungal coinfection among hospitalized patients with COVID-19: a retrospective cohort study in a UK secondary-care setting. *Clinical Microbiology and Infection*. 2020;26(10):1395-1399. doi:10.1016/j.cmi.2020.06.025
38. Garcia-Vidal C, Sanjuan G, Moreno-García E, et al. Incidence of co-infections and superinfections in hospitalized patients with COVID-19: a retrospective cohort study. *Clinical Microbiology and Infection*. 2021;27(1):83-88. doi:10.1016/j.cmi.2020.07.041
39. Khurana S, Singh P, Sharad N, et al. Profile of co-infections & secondary infections in COVID-19 patients at a dedicated COVID-19 facility of a tertiary care Indian hospital: Implication on antimicrobial resistance. *Indian Journal of Medical Microbiology*. 2021;39(2):147-153. doi:10.1016/j.ijmmb.2020.10.014
40. Vaughn VM, Gandhi TN, Petty LA, et al. Empiric Antibacterial Therapy and Community-onset Bacterial Coinfection in Patients Hospitalized With Coronavirus

- Disease 2019 (COVID-19): A Multi-hospital Cohort Study. *Clinical Infectious Diseases*. 2021;72(10):e533-e541. doi:10.1093/cid/ciaa1239
41. Omran D, Al Soda M, Bahbah E, et al. Predictors of severity and development of critical illness of Egyptian COVID-19 patients: A multicenter study. Zirik A, ed. *PLoS ONE*. 2021;16(9):e0256203. doi:10.1371/journal.pone.0256203
 42. Lansbury L, Lim B, Baskaran V, Lim WS. Co-infections in people with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Infection*. 2020;81(2):266-275. doi:10.1016/j.jinf.2020.05.046
 43. Sharifipour E, Shams S, Esmkhani M, et al. Evaluation of bacterial co-infections of the respiratory tract in COVID-19 patients admitted to ICU. *BMC Infect Dis*. 2020;20(1):646. doi:10.1186/s12879-020-05374-z
 44. Feng Y, Ling Y, Bai T, et al. COVID-19 with Different Severities: A Multicenter Study of Clinical Features. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020;201(11):1380-1388. doi:10.1164/rccm.202002-0445OC
 45. Liu C, Wen Y, Wan W, Lei J, Jiang X. Clinical characteristics and antibiotics treatment in suspected bacterial infection patients with COVID-19. *International Immunopharmacology*. 2021;90:107157. doi:10.1016/j.intimp.2020.107157
 46. Patel A, Emerick M, Cabunoc MK, et al. Rapid Spread and Control of Multidrug-Resistant Gram-Negative Bacteria in COVID-19 Patient Care Units. *Emerg Infect Dis*. 2021;27(4):1234-1237. doi:10.3201/eid2704.204036
 47. Saini V, Jain C, Singh NP, et al. Paradigm Shift in Antimicrobial Resistance Pattern of Bacterial Isolates during the COVID-19 Pandemic. *Antibiotics*. 2021;10(8):954. doi:10.3390/antibiotics10080954
 48. Popp M, Stegemann M, Riemer M, et al. Antibiotics for the treatment of COVID-19. Cochrane Haematology Group, ed. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2021;2022(7). doi:10.1002/14651858.CD015025
 49. Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *The Lancet*. 2020;395(10229):1054-1062. doi:10.1016/S0140-6736(20)30566-3
 50. Bauer KA, Puzniak LA, Yu KC, et al. A Multicenter Comparison of Prevalence and Predictors of Antimicrobial Resistance in Hospitalized Patients Before and During the Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Pandemic. *Open Forum Infectious Diseases*. 2022;9(11):ofac537. doi:10.1093/ofid/ofac537
 51. Seaton RA, Gibbons CL, Cooper L, et al. Survey of antibiotic and antifungal prescribing in patients with suspected and confirmed COVID-19 in Scottish hospitals. *Journal of Infection*. 2020;81(6):952-960. doi:10.1016/j.jinf.2020.09.024
 52. Gonzalez-Zorn B. Antibiotic use in the COVID-19 crisis in Spain. *Clinical Microbiology and Infection*. 2021;27(4):646-647. doi:10.1016/j.cmi.2020.09.055
 53. Aurilio C, Sansone P, Paladini A, et al. Multidrug Resistance Prevalence in COVID Area. *Life*. 2021;11(7):601. doi:10.3390/life11070601

54. Bork JT, Leekha S, Claeys K, et al. Change in hospital antibiotic use and acquisition of multidrug-resistant gram-negative organisms after the onset of coronavirus disease 2019. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2021;42(9):1115-1117. doi:10.1017/ice.2020.1360
55. Fernández P, Moreno L, Yagüe G, Andreu E, Jara R, Segovia M. Colonization by multidrug-resistant microorganisms in ICU patients during the COVID-19 pandemic. *Medicina Intensiva (English Edition)*. 2021;45(5):313-315. doi:10.1016/j.medine.2021.04.006
56. Temperoni C, Caiazzo L, Barchiesi F. High Prevalence of Antibiotic Resistance among Opportunistic Pathogens Isolated from Patients with COVID-19 under Mechanical Ventilation: Results of a Single-Center Study. *Antibiotics*. 2021;10(9):1080. doi:10.3390/antibiotics10091080
57. Perez S, Innes GK, Walters MS, et al. 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;69(48):1827-1831. doi:10.15585/mmwr.mm6948e1
58. Rawson TM, Ming D, Ahmad R, Moore LSP, Holmes AH. Antimicrobial use, drug-resistant infections and COVID-19. *Nat Rev Microbiol*. 2020;18(8):409-410. doi:10.1038/s41579-020-0395-y
59. Huttner BD, Catho G, Pano-Pardo JR, Pulcini C, Schouten J. COVID-19: don't neglect antimicrobial stewardship principles! *Clinical Microbiology and Infection*. 2020;26(7):808-810. doi:10.1016/j.cmi.2020.04.024
60. Polemis M, Mandilara G, Pappa O, et al. COVID-19 and Antimicrobial Resistance: Data from the Greek Electronic System for the Surveillance of Antimicrobial Resistance—WHONET-Greece (January 2018–March 2021). *Life*. 2021;11(10):996. doi:10.3390/life11100996
61. Nori P, Patel PK, Stevens MP. Pandemic stewardship: Reflecting on new roles and contributions of antimicrobial stewardship programs during the coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2022;43(8):1085-1086. doi:10.1017/ice.2021.172
62. Joerger TA, Bio LL, Puckett LM, Schwenk HT. Leveraging antimicrobial stewardship programs in response to the coronavirus disease 2019 (COVID-19) public health emergency. *ASHE*. 2022;2(1):e41. doi:10.1017/ash.2022.34
63. Vaughn VM, Dunn GE, Horowitz JK, McLaughlin ES, Gandhi TN. Duties, resources, and burnout of antibiotic stewards during the coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic. *ASHE*. 2021;1(1):e39. doi:10.1017/ash.2021.200
64. Fishman N. Antimicrobial Stewardship. *The American Journal of Medicine*. 2006;119(6):S53-S61. doi:10.1016/j.amjmed.2006.04.003
65. Murray AK. The Novel Coronavirus COVID-19 Outbreak: Global Implications for Antimicrobial Resistance. *Front Microbiol*. 2020;11:1020. doi:10.3389/fmicb.2020.01020

66. Clancy CJ, Buehrle DJ, Nguyen MH. PRO: The COVID-19 pandemic will result in increased antimicrobial resistance rates. *JAC-Antimicrobial Resistance*. 2020;2(3):dlaa049. doi:10.1093/jacamr/dlaa049
67. Israel S, Harpaz K, Radvogin E, et al. Dramatically improved hand hygiene performance rates at time of coronavirus pandemic. *Clinical Microbiology and Infection*. 2020;26(11):1566-1568. doi:10.1016/j.cmi.2020.06.002
68. Rawson TM, Moore LSP, Zhu N, et al. Bacterial and Fungal Coinfection in Individuals With Coronavirus: A Rapid Review To Support COVID-19 Antimicrobial Prescribing. *Clinical Infectious Diseases*. Published online May 2, 2020:ciaa530. doi:10.1093/cid/ciaa530
69. Musuuza JS, Watson L, Parmasad V, Putman-Buehler N, Christensen L, Safdar N. Prevalence and outcomes of co-infection and superinfection with SARS-CoV-2 and other pathogens: A systematic review and meta-analysis. Huber VC, ed. *PLoS ONE*. 2021;16(5):e0251170. doi:10.1371/journal.pone.0251170
70. European Centre for Disease Prevention and Control., World Health Organization. *Antimicrobial Resistance Surveillance in Europe 2022: 2020 Data*. Publications Office; 2022. Accessed August 11, 2024. <https://data.europa.eu/doi/10.2900/112339>
71. https://eody.gov.gr/wp-content/uploads/2019/01/proteinomeno_ypologistiko__ergaleio__ABC_Calc_3.1B2.xlsx.
72. https://atcddd.fhi.no/atc_ddd_index/.
73. Hutchinson JM, Patrick DM, Marra F, et al. Measurement of Antibiotic Consumption: A Practical Guide to the Use of the Anatomical Therapeutic Chemical Classification and Defined Daily Dose System Methodology in Canada. *Canadian Journal of Infectious Diseases and Medical Microbiology*. 2004;15(1):29-35. doi:10.1155/2004/389092
74. Lawrence D. Brown, T. Tony Cai, Anirban DasGupta. Interval Estimation for a Binomial Proportion. *Statistical Science*. 2001;16(2):101-133. doi:10.1214/ss/1009213286
75. R Core Team (2023). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. URL <https://www.R-project.org/>.
76. Macera M, Onorato L, Calò F, et al. The Impact of the SARS-Cov2 Pandemic on a Persuasive Educational Antimicrobial Stewardship Program in a University Hospital in Southern Italy: A Pre-Post Study. *Antibiotics*. 2021;10(11):1405. doi:10.3390/antibiotics10111405
77. Mohammadi M, Mirrahimi B, Mousavi S, Moradi M. Drug Use Evaluation of Three Widely Prescribed Antibiotics in a Teaching Hospital in East of Iran.
78. Jayalakshmi J, Priyadarshini MS. Restricting high-end antibiotics usage - challenge accepted! *J Family Med Prim Care*. 2019;8(10):3292-3296. doi:10.4103/jfmprc.jfmprc_626_19
79. Sarker R, Roknuzzaman ASM, Nazmunnahar, Shahriar M, Hossain MdJ, Islam MdR. The WHO has declared the end of pandemic phase of COVID-19: Way to come back in the normal life. *Health Science Reports*. 2023;6(9):e1544. doi:10.1002/hsr2.1544

80. Miller WR, Arias CA. ESKAPE pathogens: antimicrobial resistance, epidemiology, clinical impact and therapeutics. *Nature Reviews Microbiology*. Published online June 3, 2024. doi:10.1038/s41579-024-01054-w
81. Elham B, Fawzia A. Colistin resistance in *Acinetobacter baumannii* isolated from critically ill patients: clinical characteristics, antimicrobial susceptibility and outcome. *Afr H Sci*. 2019;19(3):2400-2406. doi:10.4314/ahs.v19i3.13
82. Uzairue LI, Rabaan AA, Adewumi FA, et al. Global Prevalence of Colistin Resistance in *Klebsiella pneumoniae* from Bloodstream Infection: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Pathogens*. 2022;11(10):1092. doi:10.3390/pathogens11101092
83. Tenover FC, Nicolau DP, Gill CM. Carbapenemase-producing *Pseudomonas aeruginosa* –an emerging challenge. *Emerging Microbes & Infections*. 2022;11(1):811-814. doi:10.1080/22221751.2022.2048972
84. Marimuthu K, Pittet D, Harbarth S. The effect of improved hand hygiene on nosocomial MRSA control. *Antimicrob Resist Infect Control*. 2014;3(1):34. doi:10.1186/2047-2994-3-34
85. Cimen C, Berends MS, Bathoorn E, et al. Vancomycin-resistant enterococci (VRE) in hospital settings across European borders: a scoping review comparing the epidemiology in the Netherlands and Germany. *Antimicrob Resist Infect Control*. 2023;12(1):78. doi:10.1186/s13756-023-01278-0
86. Shirley M. Ceftazidime-Avibactam: A Review in the Treatment of Serious Gram-Negative Bacterial Infections. *Drugs*. 2018;78(6):675-692. doi:10.1007/s40265-018-0902-x
87. Khalili H, Izadpanah M. Antibiotic regimens for treatment of infections due to multidrug-resistant Gram-negative pathogens: An evidence-based literature review. *J Res Pharm Pract*. 2015;4(3):105. doi:10.4103/2279-042X.162360
88. Martin JH, Norris R, Barras M, et al. Therapeutic Monitoring of Vancomycin in Adult Patients: A Consensus Review of the American Society of Health-System Pharmacists, the Infectious Diseases Society of America, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists.
89. Fukushige M, Ngo NH, Lukmanto D, Fukuda S, Ohneda O. Effect of the COVID-19 pandemic on antibiotic consumption: A systematic review comparing 2019 and 2020 data. *Front Public Health*. 2022;10:946077. doi:10.3389/fpubh.2022.946077
90. Grau S, Hernández S, Echeverría-Esnal D, et al. Antimicrobial Consumption among 66 Acute Care Hospitals in Catalonia: Impact of the COVID-19 Pandemic. *Antibiotics*. 2021;10(8):943. doi:10.3390/antibiotics10080943
91. Silva ARO, Salgado DR, Lopes LPN, Castanheira D, Emmerick ICM, Lima EC. Increased Use of Antibiotics in the Intensive Care Unit During Coronavirus Disease (COVID-19) Pandemic in a Brazilian Hospital. *Front Pharmacol*. 2021;12:778386. doi:10.3389/fphar.2021.778386
92. Yang P, Chen Y, Jiang S, Shen P, Lu X, Xiao Y. Association between antibiotic consumption and the rate of carbapenem-resistant Gram-negative bacteria from China

based on 153 tertiary hospitals data in 2014. *Antimicrob Resist Infect Control*. 2018;7(1):137. doi:10.1186/s13756-018-0430-1

93. Paiboonvong T, Tedtaisong P, Montakantikul P, Gorsanan S, Tantisiriwat W. Correlation between Carbapenem Consumption and Carbapenems Susceptibility Profiles of *Acinetobacter baumannii* and *Pseudomonas aeruginosa* in an Academic Medical Center in Thailand. *Antibiotics*. 2022;11(2):143. doi:10.3390/antibiotics11020143

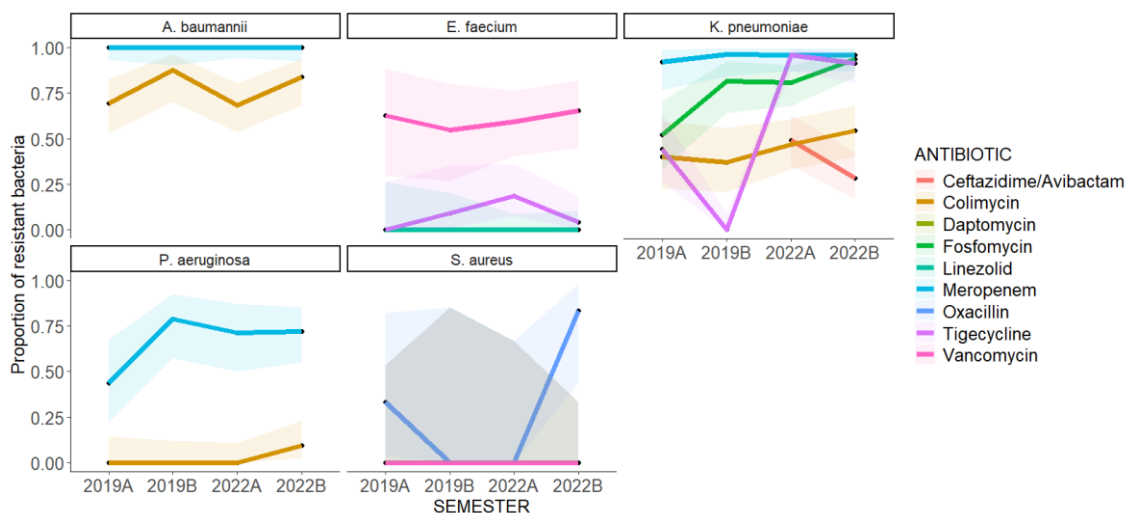
94. Lima WG, Brito JCM, Cardoso BG, et al. Rate of polymyxin resistance among *Acinetobacter baumannii* recovered from hospitalized patients: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2020;39(8):1427-1438. doi:10.1007/s10096-020-03876-x

95. Tan S, Khan R, Khalid K, Chong C, Bakhtiar A. Correlation between antibiotic consumption and the occurrence of multidrug-resistant organisms in a Malaysian tertiary hospital: a 3-year observational study. *Scientific Reports*. 2022;12:3106. doi:10.1038/s41598-022-07142-2

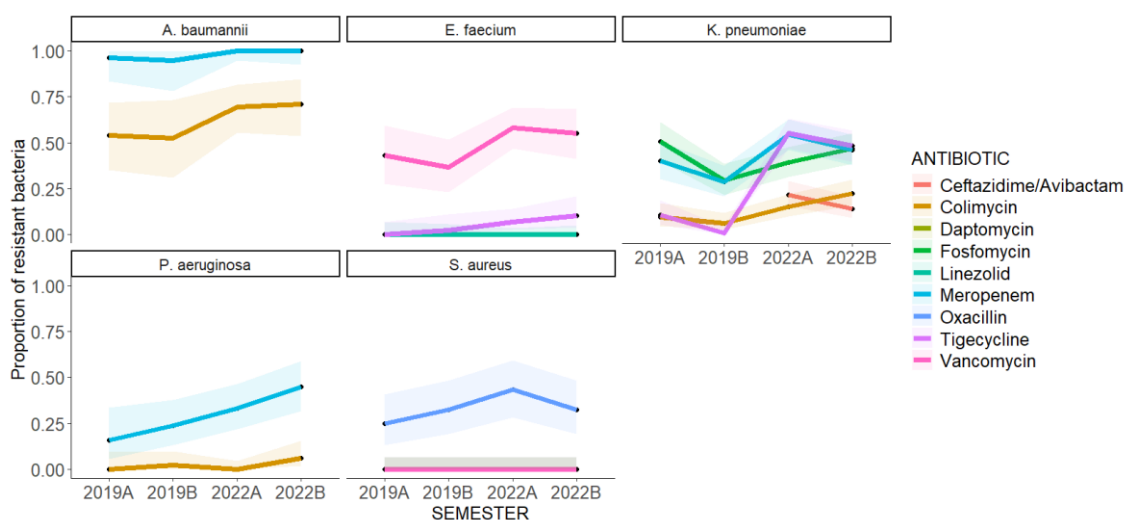
96. Popović R, Tomić Z, Tomas A, et al. Five-year surveillance and correlation of antibiotic consumption and resistance of Gram-negative bacteria at an intensive care unit in Serbia. *Journal of Chemotherapy*. 2020;32(6):294-303. doi:10.1080/1120009X.2020.1755588

Παράρτημα

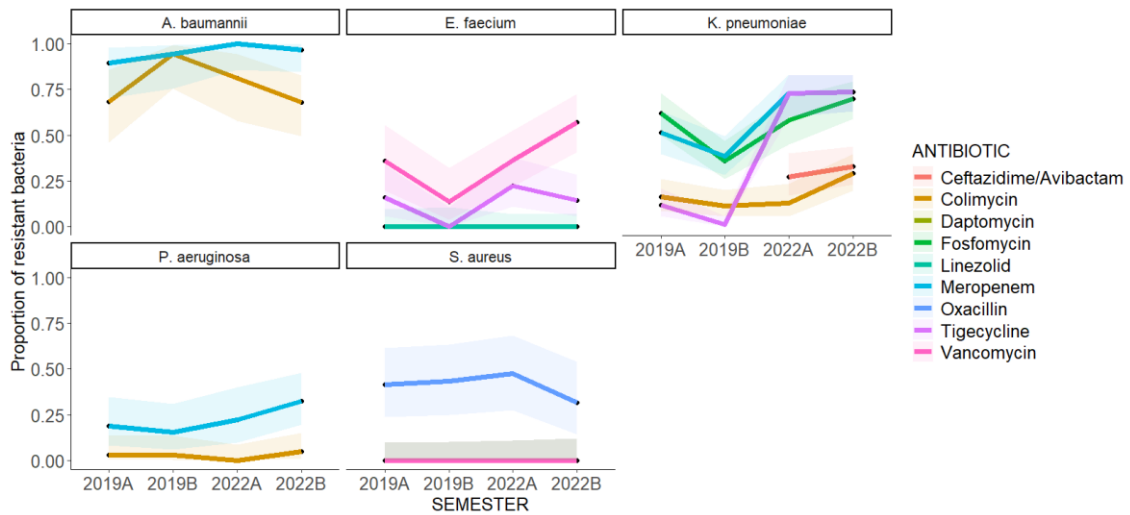
Σχήμα Π1. Πολυανθεκτικά βακτήρια που απομονώθηκαν στην Μονάδα Εντατικής Θεραπείας στο σύνολο των βιολογικών υλικών κατά τα τέσσερα εξάμηνα υπό εξέταση και ποσοστά αντοχής τους στα αντιβιοτικά ενδιαφέροντος.



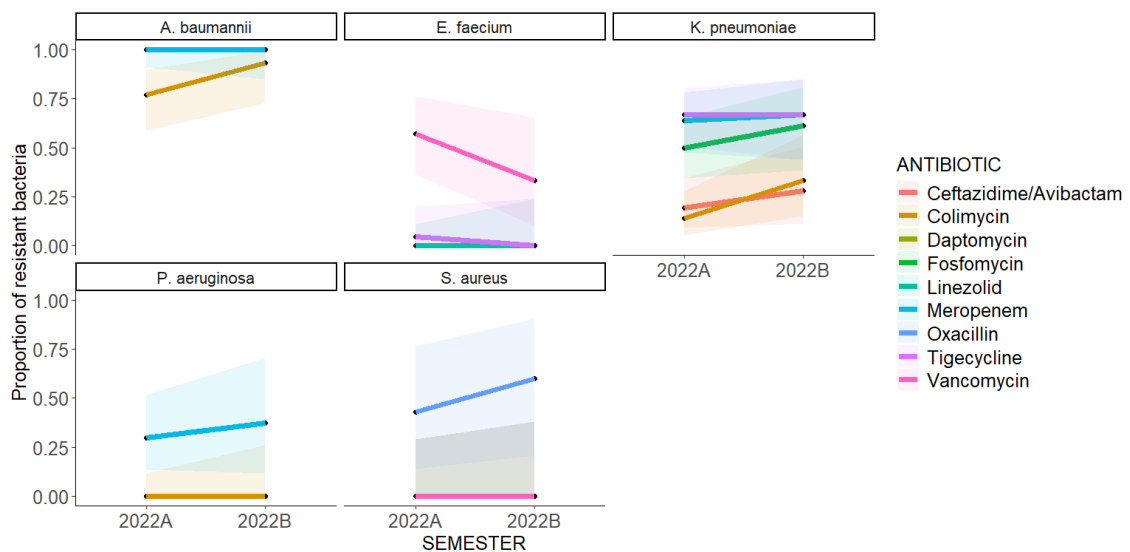
Σχήμα Π2. Πολυανθεκτικά βακτήρια που απομονώθηκαν στον Παθολογικό Τομέα στο σύνολο των βιολογικών υλικών κατά τα τέσσερα εξάμηνα υπό εξέταση και ποσοστά αντοχής τους στα αντιβιοτικά ενδιαφέροντος.



Σχήμα Π3. Πολυανθεκτικά βακτήρια που απομονώθηκαν στον Χειρουργικό Τομέα στο σύνολο των βιολογικών υλικών κατά τα τέσσερα εξάμηνα υπό εξέταση και ποσοστά αντοχής τους στα αντιβιοτικά ενδιαφέροντος.



Σχήμα Π4. Πολυανθεκτικά βακτήρια που απομονώθηκαν στην Κλινική COVID-19 στο σύνολο των βιολογικών υλικών κατά τα δύο εξάμηνα του 2022 και ποσοστά αντοχής τους στα αντιβιοτικά ενδιαφέροντος.



Πίνακας Π1. Στατιστική αξιολόγηση της διαφοράς του ποσοστού αντοχής κάθε μικροβίου προ (2019) και μετά (2022) Covid πανδημίας. Τα ποσοστά αφορούν σε μικρόβια τα οποία απομονώθηκαν στο σύνολο των βιολογικών υλικών στην Μονάδα Εντατικής Θεραπείας.

	Ποσοστό αντοχής 2019 (%)	Ποσοστό αντοχής 2022 (%)	P
Colimycin			
<i>A. baumannii</i>	76.7	74.7	0.946
<i>K. pneumoniae</i>	38.5	50.5	0.221
<i>P. aeruginosa</i>	0	5.7	0.405
Meropenem			
<i>K. pneumoniae</i>	94.2	95.7	0.999
<i>P. aeruginosa</i>	62.9	71.7	0.524
Tigecycline			
<i>E. faecium</i>	5.3	12	0.703
<i>K. pneumoniae</i>	21.2	93.5	<10 ⁻³
Vancomycin			
<i>E. faecium</i>	57.9	62	0.971
Fosfomycin			
<i>K. pneumoniae</i>	67.3	87.1	0.008
Oxacillin			
<i>S. aureus</i>	25	62.5	0.540

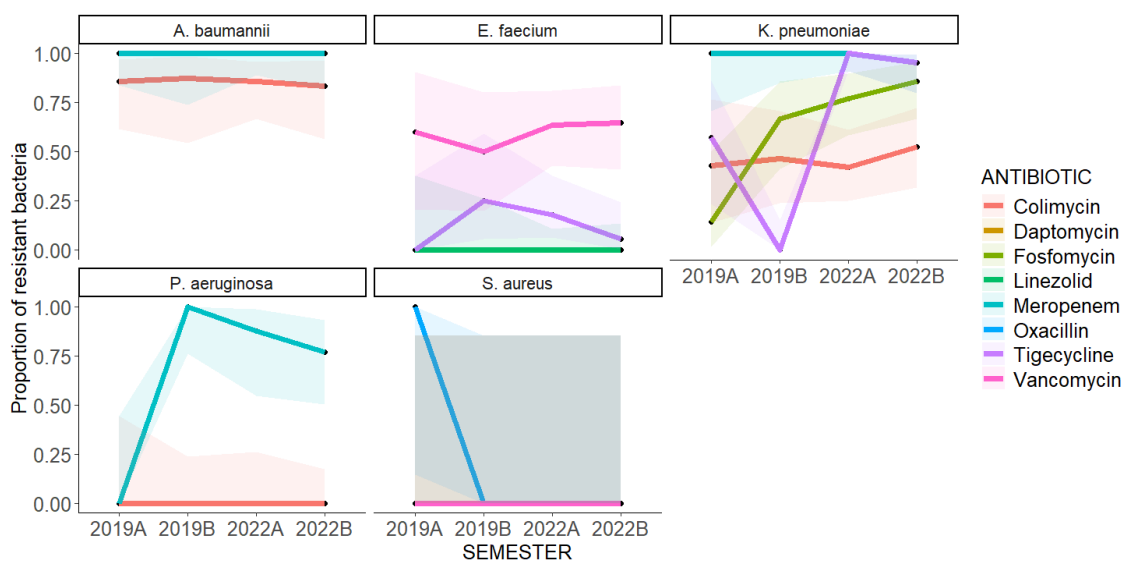
Πίνακας Π2. Στατιστική αξιολόγηση της διαφοράς του ποσοστού αντοχής κάθε μικροβίου προ (2019) και μετά (2022) Covid πανδημίας. Τα ποσοστά αφορούν σε μικρόβια τα οποία απομονώθηκαν στο σύνολο των βιολογικών υλικών στον Παθολογικό Τομέα.

	Ποσοστό αντοχής 2019 (%)	Ποσοστό αντοχής 2022 (%)	P
Colimycin			
<i>A. baumannii</i>	53.3	70.1	0.095
<i>K. pneumoniae</i>	7.6	18.7	0.001
<i>P. aeruginosa</i>	1.4	2.9	0.892
Meropenem			
<i>A. baumannii</i>	96	100	0.26
<i>K. pneumoniae</i>	33.5	50.2	<10 ⁻³
<i>P. aeruginosa</i>	21.1	38.8	0.021
Tigecycline			
<i>E. faecium</i>	1.3	8.1	0.085
<i>K. pneumoniae</i>	5.1	51.6	<10 ⁻³
Vancomycin			
<i>E. faecium</i>	39.5	56.9	0.025
Fosfomycin			
<i>K. pneumoniae</i>	38.6	42.9	0.404
Oxacillin			
<i>S. aureus</i>	28.8	37.8	0.321

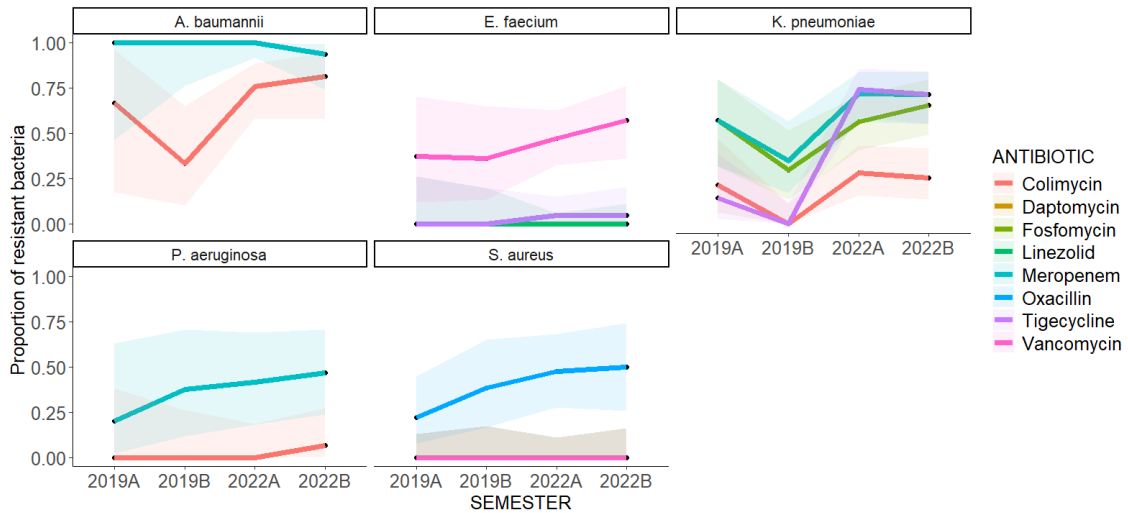
Πίνακας Π3. Στατιστική αξιολόγηση της διαφοράς του ποσοστού αντοχής κάθε μικροβίου προ (2019) και μετά (2022) Covid πανδημίας. Τα ποσοστά αφορούν σε μικρόβια τα οποία απομονώθηκαν στο σύνολο των βιολογικών υλικών στον Χειρουργικό Τομέα.

	Ποσοστό αντοχής 2019 (%)	Ποσοστό αντοχής 2022 (%)	P
Colimycin			
<i>A. baumannii</i>	80.6	72.7	0.579
<i>K. pneumoniae</i>	13.7	22.1	0.093
<i>P. aeruginosa</i>	3.1	3	0.999
Meropenem			
<i>A. baumannii</i>	91.7	97.7	0.470
<i>K. pneumoniae</i>	44.5	73.3	<10 ⁻³
<i>P. aeruginosa</i>	17.2	28.4	0.189
Tigecycline			
<i>E. faecium</i>	8.5	18.3	0.224
<i>K. pneumoniae</i>	6.2	73.3	<10 ⁻³
Vancomycin			
<i>E. faecium</i>	25.5	46.5	0.036
Fosfomycin			
<i>K. pneumoniae</i>	47.9	64.9	0.007
Oxacillin			
<i>S. aureus</i>	42.6	40	0.982

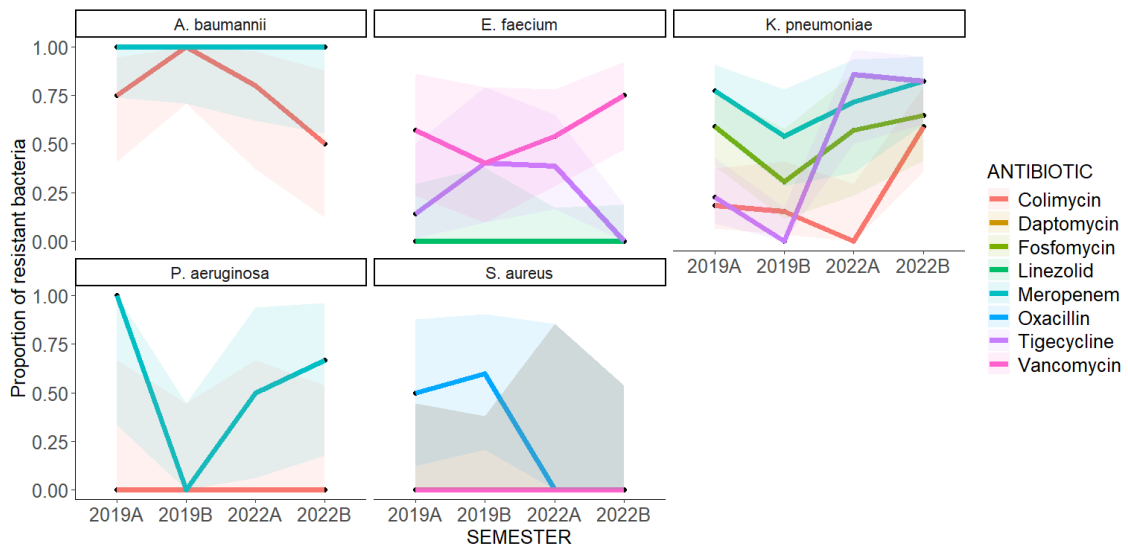
Σχήμα Π5. Πολυανθεκτικά βακτήρια που απομονώθηκαν στην Μονάδα Εντατικής Θεραπείας σε αιμοκαλλιέργειες κατά τα τέσσερα εξάμηνα υπό εξέταση και ποσοστά αντοχής τους στα αντιβιοτικά ενδιαφέροντος.



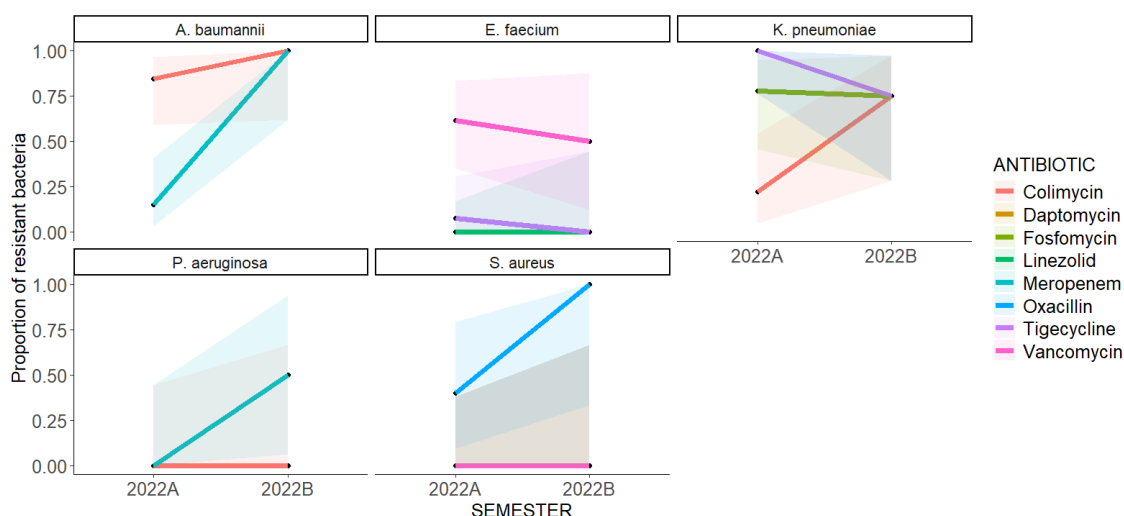
Σχήμα Π6. Πολυανθεκτικά βακτήρια που απομονώθηκαν στον Παθολογικό Τομέα σε αιμοκαλλιέργειες κατά τα τέσσερα εξάμηνα υπό εξέταση και ποσοστά αντοχής τους στα αντιβιοτικά ενδιαφέροντος.



Σχήμα Π7. Πολυανθεκτικά βακτήρια που απομονώθηκαν στον Χειρουργικό Τομέα σε αιμοκαλλιέργειες κατά τα τέσσερα εξάμηνα υπό εξέταση και ποσοστά αντοχής τους στα αντιβιοτικά ενδιαφέροντος.



Σχήμα Π8. Πολυανθεκτικά βακτήρια που απομονώθηκαν στην Κλινική COVID-19 σε αιμοκαλλιέργειες κατά τα δύο εξάμηνα του 2022 και ποσοστά αντοχής τους στα αντιβιοτικά ενδιαφέροντος.



Πίνακας Π4. Στατιστική αξιολόγηση της διαφοράς του ποσοστού αντοχής κάθε μικροβίου προ (2019) και μετά (2022) Covid πανδημίας. Τα ποσοστά αφορούν σε μικρόβια τα οποία απομονώθηκαν σε αιμοκαλλιέργειες στην Μονάδα Εντατικής Θεραπείας.

	Ποσοστό αντοχής 2019 (%)	Ποσοστό αντοχής 2022 (%)	P
Colimycin			
<i>A. baumannii</i>	86.4	84.8	0.999
<i>K. pneumoniae</i>	45.5	46.8	0.999
Meropenem			
<i>K. pneumoniae</i>	100	97.9	0.999
<i>P. aeruginosa</i>	69.2	81	0.714
Tigecycline			
<i>E. faecium</i>	15.4	12.8	0.999
<i>K. pneumoniae</i>	18.2	97.8	<10 ⁻³
Vancomycin			
<i>E. faecium</i>	53.8	64.1	0.742
Fosfomycin			
<i>K. pneumoniae</i>	50	80.9	0.019
Oxacillin			
<i>S. aureus</i>	50	0	0.999

Πίνακας Π5. Στατιστική αξιολόγηση της διαφοράς του ποσοστού αντοχής κάθε μικροβίου προ (2019) και μετά (2022) Covid πανδημίας. Τα ποσοστά αφορούν σε μικρόβια τα οποία απομονώθηκαν σε αιμοκαλλιέργειες στον Παθολογικό Τομέα.

	Ποσοστό αντοχής 2019 (%)	Ποσοστό αντοχής 2022 (%)	P
Colimycin			
<i>A. baumannii</i>	41.7	77.8	0.038
<i>K. pneumoniae</i>	8.8	27	0.058
<i>P. aeruginosa</i>	0	3.7	0.999
Meropenem			
<i>A. baumannii</i>	100	98	0.999
<i>K. pneumoniae</i>	44.1	71.6	0.013
<i>P. aeruginosa</i>	30.8	44.4	0.630
Tigecycline			
<i>E. faecium</i>	0	4.9	0.769
<i>K. pneumoniae</i>	5.9	73	<10 ⁻³
Vancomycin			
<i>E. faecium</i>	36.8	50.8	0.422
Fosfomycin			
<i>K. pneumoniae</i>	41.2	60.8	0.090
Oxacillin			
<i>S. aureus</i>	29	48.6	0.171

Πίνακας Π6. Στατιστική αξιολόγηση της διαφοράς του ποσοστού αντοχής κάθε μικροβίου προ (2019) και μετά (2022) Covid πανδημίας. Τα ποσοστά αφορούν σε μικρόβια τα οποία απομονώθηκαν σε αιμοκαλλιέργειες στον Χειρουργικό Τομέα.

	Ποσοστό αντοχής 2019 (%)	Ποσοστό αντοχής 2022 (%)	P
Colimycin			
<i>A. baumannii</i>	86.7	66.7	0.516
<i>K. pneumoniae</i>	17.1	41.7	0.075
Meropenem			
<i>K. pneumoniae</i>	68.6	79.2	0.547
<i>P. aeruginosa</i>	33.3	60	0.782
Tigecycline			
<i>E. faecium</i>	25	20	0.999
<i>K. pneumoniae</i>	14.3	83.3	<10 ⁻³
Vancomycin			
<i>E. faecium</i>	50	64	0.650
Fosfomycin			
<i>K. pneumoniae</i>	48.6	62.5	0.431
Oxacillin			
<i>S. aureus</i>	55.6	0	0.200