



**ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ & ΤΜΗΜΑ ΜΑΘΗΜΑΤΙΚΩΝ
ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ
ΣΠΟΥΔΩΝ ΒΙΟΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ**

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

ΧΑΡΑ Α. ΣΙΜΟΡΕΛΗ

**Μελέτη επίπτωσης και επιπολασμού βακτηριαμιών στην
μονάδα COVID-19 του Λαϊκού Νοσοκομείου.**

**Σύγκριση με τις μη-COVID κλινικές, πριν και κατά την περίοδο της
παραλλαγής Όμικρον**

Η παρούσα διπλωματική εργασία εκπονήθηκε στο πλαίσιο των σπουδών για την απόκτηση του Μεταπτυχιακού Διπλώματος Ειδίκευσης στη

ΒΙΟΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ

που απονέμει η Ιατρική Σχολή και το Τμήμα Μαθηματικών του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών.

Εγκρίθηκε την από την τριμελή εξεταστική επιτροπή:

1. Νικόλαος Σύψας (επιβλέπων)

Παθολόγος - Λοιμωξιολόγος,

Καθηγητής Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ

.....

2. Νικόλαος Πανταζής

Επ. Καθηγητής, Ιατρική Σχολή ΕΚΠΑ

.....

2. Κωνσταντίνα Δημακοπούλου

Διδάκτωρ, Ιατρική Σχολή ΕΚΠΑ

.....

Ευχαριστίες

Στο πλαίσιο της ολοκλήρωσης της παρούσας διπλωματικής εργασίας, αισθάνομαι την ανάγκη να εκφράσω την ειλικρινή μου ευγνωμοσύνη προς όσους συνέβαλαν με τον τρόπο τους στην υλοποίησή της.

Αρχικά, θα ήθελα να ευχαριστήσω τον Παθολόγο-Λοιμωξιολόγο και Καθηγητή της Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ κ. Νικόλαο Σύβα, ο οποίος ανέλαβε την επίβλεψη της διπλωματικής μου και μου εμπιστεύθηκε τα δεδομένα του νοσοκομείου.

Στη συνέχεια, θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά τον Επίκουρο Καθηγητή Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ κ. Νικόλαο Πανταζή, ο οποίος μου έδωσε την ευκαιρία να συνεργαστώ μαζί του και υπήρξε πάντα παρών σε ό,τι και αν χρειαζόταν. Η ολόπλευρη καθοδήγηση και στήριξη του στα θέματα της ορθής στατιστικής ανάλυσης έπαιξε καταλυτικό ρόλο στο συνολικό αποτέλεσμα της παρούσας έρευνας και οι συμβουλές του όχι μόνο βελτίωσαν την ποιότητα της παρούσας εργασίας, αλλά μου έδωσαν πολύτιμες γνώσεις που θα με συνοδεύουν σε όλη τη μελλοντική μου πορεία.

Επίσης, θα ήθελα να ευχαριστήσω την κα. Κωνσταντίνα Δημακοπούλου, Διδάκτωρ Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ, για την πολύτιμη συμμετοχή της στην τριμελή επιτροπή.

Τέλος, οφείλω να ευχαριστήσω θερμά τον Παθολόγο-Λοιμωξιολόγο στο «Λαϊκό» Νοσοκομείο, κ. Δημήτρη Μπασούλη. Η προθυμία του να μοιραστεί τις ιατρικές του γνώσεις και η παραχώρηση δεδομένων για την διεξαγωγή της έρευνας, αποτέλεσαν καθοριστικούς παράγοντες για την παραγωγή ενός άρτιου ερευνητικού αποτελέσματος.

Περιεχόμενα

Ευχαριστίες	3
Συντομογραφίες.....	6
1. Εισαγωγή	7
1.1 Γενικές πληροφορίες για τις νοσοκομειακές λοιμώξεις	7
1.2 Λοιμώξεις του αίματος (βακτηριαμιές)	8
1.3 Μικροβιακή αντοχή και πού οφείλεται.....	8
1.4 Επίπτωση και Επιπολασμός βακτηριαμιών πριν την πανδημία COVID-19 στα Ελληνικά νοσοκομεία.....	9
1.4.1 Επίπτωση	9
1.4.2 Επιπολασμός.....	12
1.5 Παράγοντες κινδύνου για ανάπτυξη βακτηριαμίας.....	12
1.6 Θνητότητα και διάρκεια νοσηλείας ασθενών με βακτηριαμία.....	13
1.7 Βακτηριαμιές και COVID-19.....	14
1.8 Σκοπός της παρούσας εργασίας	17
2. Υλικό και μέθοδοι	19
2.1 Συλλογή και πηγή δεδομένων.....	19
2.1.1 Δεδομένα μονάδας COVID	19
2.1.2 Δεδομένα των υπόλοιπων μονάδων του νοσοκομείου	21
2.2 Περιγραφή δείγματος	22
2.2.1 Δείγμα μονάδας COVID	22
2.2.2 Δείγμα των υπόλοιπων μονάδων του νοσοκομείου	22
2.3 Στατιστικές μέθοδοι.....	22
2.3.1 Υπολογισμός δεικτών	22
2.3.2 Υπολογισμός δεικτών πολυανθεκτικών στελεχών	24
2.3.3 Μοντέλα παλινδρόμησης.....	25
2.3.3 Ανάλυση επιβίωσης.....	33
3. Στατιστική ανάλυση.....	42
3.1 Σύγκριση δεικτών μεταξύ των κλινικών.....	42
3.1.1 Έλεγχος της διαφοράς στην επίπτωση και στον επιπολασμό των βακτηριαμιών μεταξύ της κλινικής COVID σε σχέση με το υπόλοιπο νοσοκομείο.....	42
3.1.2 Σύγκριση επίπτωσης και επιπολασμού πολυανθεκτικών στελεχών πριν και κατά την περίοδο της παραλλαγής Όμικρον στην κλινική COVID-19.....	45
3.1.3 Έλεγχος της διαφοράς στη θνητότητα από βακτηριαμία μεταξύ των ασθενών της κλινικής COVID.....	46

3.2	Παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη βακτηριαμίας	46
3.3	Συσχέτιση της ύπαρξης βακτηριαμίας και ενδονοσοκομειακής βακτηριαμίας με αυξημένη παραμονή εντός του νοσοκομείου	48
4.	Αποτελέσματα	49
4.1	Περιγραφικά	49
4.2	Επίπτωση βακτηριαμιών	53
4.2.1	<i>Κλινική COVID</i>	53
4.2.2	<i>Υπόλοιπες κλινικές του νοσοκομείου</i>	53
4.2.3	<i>Σύγκριση επιπτώσεων μεταξύ των κλινικών</i>	56
4.3	Επιπολασμός βακτηριαμιών	59
4.3.1	<i>Επιπολασμός ανά κλινική</i>	59
4.3.2	<i>Σύγκριση επιπολασμών μεταξύ των κλινικών</i>	61
4.4	Επίπτωση και επιπολασμός βακτηριαμιών από πολυανθεκτικά παθογόνα στην κλινική COVID.....	64
4.4.1	<i>Επίπτωση</i>	64
4.4.2	<i>Επιπολασμός</i>	67
4.5	Παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη βακτηριαμίας	68
4.5.1	<i>Aalen-Johansen CIF για κύριες μεταβλητές</i>	68
4.5.2	<i>Πολυπαραγοντικό μοντέλο</i>	71
4.6	Θνητότητα βακτηριαμιών στην κλινική COVID (In Hospital Mortality)	76
4.7	Διάρκεια νοσηλείας των ατόμων με βακτηριαμία στην κλινική COVID	81
4.7.1	<i>Διάμεση διάρκεια νοσηλείας</i>	81
4.7.2	<i>Ανάλυση ανταγωνιστικών κινδύνων για τη διάρκεια νοσηλείας ατόμων με βακτηριαμία.</i>	82
4.7.3	<i>Ανάλυση ανταγωνιστικών κινδύνων για τη διάρκεια νοσηλείας ατόμων με ενδονοσοκομειακή βακτηριαμία</i>	85
5.	Συζήτηση – Συμπεράσματα	87
5.1	Σχολιασμός περιγραφικών αποτελεσμάτων	88
5.2	Σχολιασμός επίπτωσης	88
5.3	Σχολιασμός επιπολασμού	90
5.4	Σχολιασμός παραγόντων κινδύνου για την ανάπτυξη βακτηριαμίας	91
5.5	Σχολιασμός θνητότητας	92
5.6	Σχολιασμός διάρκειας νοσηλείας	92
	Περίληψη	95
	Abstract	97

GDPR και εργαστηριακές αναλύσεις	99
BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....	100

Συντομογραφίες

BSI: BloodStream Infections

CCI: Charlson Comorbidity Index

CIF: Cumulative Incidence Function

CRE: Carbapenem-Resistant Enterobacterales

DALYs: Disability-Adjusted Life Years

DTT: Dithiothreitol

EARS-Net: European Antimicrobial Resistance Surveillance Network

ECDC: European Center for Disease prevention and Control

ESBL : Extended-Spectrum Beta-Lactamases

HAI: Healthcare Associated Infections

LOS: Length Of Stay

MDRO: Multi Drug Resistant Organism

MRSA: Methicillin-Resistant Staphylococcus Aureus

PDR: Pan Drug Resistant

VRE: Vancomycin-Resistant Enterococcus

ΕΟΔΥ: Εθνικός Οργανισμός Δημόσιας Υγείας

ΜΕΘ: Μονάδα Εντατικής Θεραπείας

1. Εισαγωγή

1.1 Γενικές πληροφορίες για τις νοσοκομειακές λοιμώξεις

Οι νοσοκομειακές λοιμώξεις/Healthcare Associated Infections (HAI), αποτελούν σοβαρό πρόβλημα δημόσιας υγείας που θέτει σε κίνδυνο την ασφάλεια των ασθενών, προκαλώντας σημαντική αύξηση των δεικτών νοσηρότητας και θνησιμότητας, καθώς και της διάρκειας και του κόστους νοσηλείας. Σύμφωνα με τον ECDC στην ΕΕ εκτιμάται ότι κάθε χρόνο περίπου 4,1 εκατομμύρια ασθενείς αποκτούν τουλάχιστον μία λοίμωξη σχετιζόμενη με την υγειονομική περίθαλψη κατά τη διάρκεια της νοσηλείας τους στο νοσοκομείο ([ECDC 2022-23](#)). Παρόμοιο πρόβλημα αντιμετωπίζουν και τα ελληνικά νοσοκομεία, τα οποία κυρίως κατά την τελευταία δεκαετία, έρχονται αντιμέτωπα με τα ολοένα αυξανόμενα επίπεδα της μικροβιακής αντοχής και την εμφάνιση νοσοκομειακών λοιμώξεων.

Ως νοσοκομειακή ορίζεται η λοίμωξη που εμφανίζεται κατά τη διάρκεια της νοσηλείας, εκδηλώνεται τουλάχιστον 48 ώρες μετά την εισαγωγή του ασθενούς σε χώρους παροχής υπηρεσιών υγείας και δεν βρίσκεται σε στάδιο επώασης πριν από την εισαγωγή. Επιπλέον, νοσοκομειακή λοίμωξη θεωρείται και αυτή που εκδηλώνεται έως τρεις ημέρες μετά την έξοδο από το νοσοκομείο ή έως 30 ημέρες μετά από χειρουργική επέμβαση. Η αναγνώριση και η ταξινόμηση των νοσοκομειακών λοιμώξεων βασίζεται σε κλινικά συμπτώματα και εργαστηριακά ευρήματα. ([EOΔΥ 2023](#) , [ECDC 2022-23](#))

Η σύγχρονη ιατρονοσηλευτική φροντίδα συχνά απαιτεί τη χρήση παρεμβατικών τεχνικών για την αντιμετώπιση των βαρέως πασχόντων ασθενών, γεγονός που αυξάνει τον κίνδυνο λοιμώξεων, όπως η μικροβιαμία από κεντρικούς αγγειακούς καθετήρες, η ουρολοίμωξη από τη χρήση ουροκαθετήρα και η πνευμονία από τη χρήση αναπνευστήρα. Οι πιο συνηθισμένες νοσοκομειακές λοιμώξεις περιλαμβάνουν λοιμώξεις του ουροποιητικού συστήματος, του ανώτερου και κατώτερου αναπνευστικού συστήματος, του χειρουργικού πεδίου, του αίματος (βακτηραιμίες), του δέρματος και των μαλακών μορίων. ([EOΔΥ 2023](#) , [ECDC 2022-23](#))

1.2 Λοιμώξεις του αίματος (βακτηραιμίες)

Οι βακτηραιμίες/ BloodStream Infections (BSI), είναι μολυσματικές ασθένειες, που ορίζονται από την παρουσία βιώσιμων βακτηρίων ή μικροοργανισμών στην κυκλοφορία του αίματος, οι οποίες προκαλούν φλεγμονώδη αντίδραση που χαρακτηρίζεται από τη μεταβολή κλινικών και εργαστηριακών παραμέτρων. Η ύπαρξη ή όχι βακτηραιμίας σε έναν ασθενή, αποδεικνύεται με μια απλή καλλιέργεια αίματος ([Viscoli, 2016](#)).

Κατά κανόνα οι βακτηραιμίες μπορούν να κατηγοριοποιηθούν σε τρεις κύριες ομάδες ανάλογα με το αν υπάρχουν σε:

- I. Ανοσολογικά φυσιολογικούς ασθενείς με άθικτες άμυνες
- II. Ασθενείς με φυσιολογική κατάσταση που επηρεάζει την άμυνα του οργανισμού, όπως νεογέννητα και ηλικιωμένοι
- III. Ασθενείς που πάσχουν από παθολογικές καταστάσεις που προδιαθέτουν σε λοιμώξεις

Τα βακτήρια μπορεί να εισέλθουν στην κυκλοφορία του αίματος ως σοβαρή επιπλοκή λοιμώξεων (όπως η πνευμονία ή η μηνιγγίτιδα), κατά τη διάρκεια χειρουργικών επεμβάσεων ή λόγω καθετήρων και άλλων ξένων σωμάτων που εισέρχονται στις αρτηρίες ή τις φλέβες (συμπεριλαμβανομένης της ενδοφλέβιας χρήσης ναρκωτικών) ([Viscoli, 2016](#)). Οι βακτηραιμίες σχετίζονται με σοβαρές συνέπειες για τον οργανισμό και μπορεί να προκαλέσουν ακόμα και σήψη ή σηπτικό σοκ, τα οποία εμφανίζουν υψηλά ποσοστά θνητότητας.

1.3 Μικροβιακή αντοχή και πού οφείλεται

Η μικροβιακή αντοχή αναφέρεται στην ικανότητα των μικροοργανισμών να επιβιώνουν και να πολλαπλασιάζονται παρά την παρουσία αντιμικροβιακών ουσιών, με αποτέλεσμα να είναι λιγότερο ή καθόλου ευαίσθητοι σε αυτές. Πρόκειται για μια από τις δέκα πιο σοβαρές απειλές ([WHO, 2023](#)) για τη δημόσια υγεία παγκοσμίως και συνδέεται άμεσα με τις νοσοκομειακές λοιμώξεις, καθώς για την αντιμετώπισή τους χρησιμοποιούνται συνήθως αντιβιοτικά ευρέως φάσματος. Τα ανθεκτικά μικρόβια που προκύπτουν δεν καταστρέφονται από τα αντιβιοτικά, επιτρέποντάς τους να επιβιώνουν, να πολλαπλασιάζονται ανεμπόδιστα και να μεταφέρουν την αντοχή στις επόμενες γενιές μικροβίων. Ως αποτέλεσμα, επικρατούν και αναπτύσσονται στις χλωρίδες ανθρώπων και ζώων ([EOAY](#)). Η ανάπτυξη της αντοχής των οργανισμών αποτελεί ένα

φυσικό βιολογικό φαινόμενο και ανθεκτικά βακτήρια εντοπίζονται παντού στο περιβάλλον. Παρόλα αυτά, η υπερβολική και ανεξέλεγκτη χρήση αντιμικροβιακών ουσιών, όπως τα αντιβιοτικά, διευκολύνει τον πολλαπλασιασμό των ανθεκτικών μικροοργανισμών και, κατά συνέπεια, επιταχύνει την ανάπτυξη της μικροβιακής αντοχής. Ενδιαφέρον προκαλεί το γεγονός ότι το πρότυπο των παθογόνων που προκαλούν βακτηριαμίες έχει αλλάξει με την πάροδο των χρόνων. Ιδιαίτερα τις τελευταίες δεκαετίες η σημαντικότερη αλλαγή στην κατηγοριοποίηση των βακτηριαμιών, είναι ότι δεν γίνεται τόσο με βάση το είδος των παθογόνων, αλλά με βάση την αντοχή τους στα αντιβιοτικά ([Viscoli, 2016](#)). Δύο βασικοί μηχανισμοί των μικροβίων που έχουν θέσει στο περιθώριο την αποτελεσματικότητα των αντιβιοτικών είναι:

- i. Η παραγωγή εκτεταμένου φάσματος β-λακταμασών/Extended-Spectrum Beta-Lactamases (ESBL), που είναι ένζυμα τα οποία προσδίδουν αντοχή στα περισσότερα αντιβιοτικά που περιέχουν β-λακταμάση, όπως για παράδειγμα η πενικιλίνη και η κεφαλοσπορίνη.
- ii. Η παραγωγή καρβαπενεμασών, που και αυτές ανήκουν στην κατηγορία των β-λακταμασών, και ευθύνονται για την εξάπλωση των πολύ-ανθεκτικών/Multi-Drug Resistant Organism (MDRO) ή παν-ανθεκτικών/Pan-Drug Resistant (PDR) οργανισμών ([Viscoli, 2016](#)).

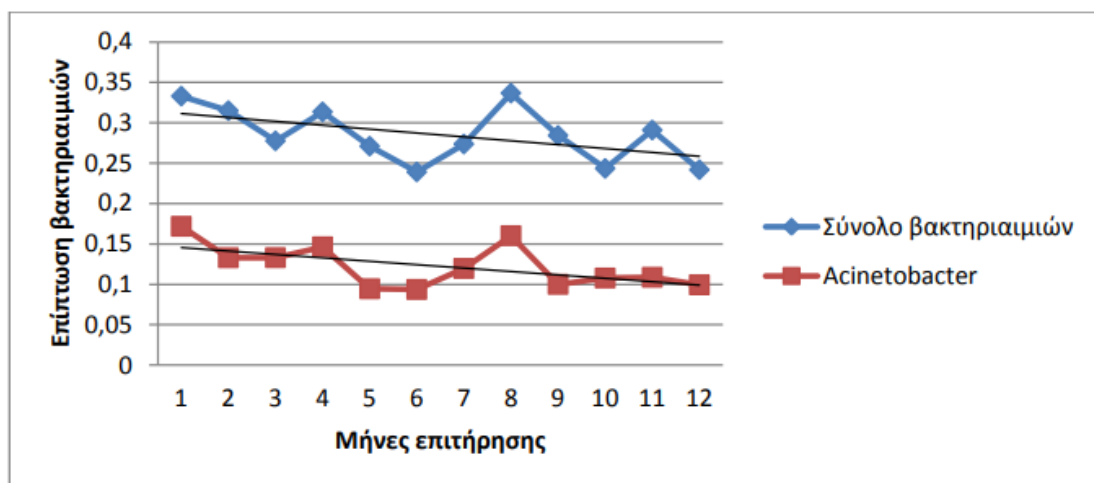
Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της επιτήρησης μικροβιακής αντοχής που δημοσίευσε ο ΕΟΔΥ τον Αύγουστο του 2023, τα ποσοστά μικροβιακής αντοχής στην Ελλάδα εμφανίζουν αύξηση σε σύγκριση με τα έτη πριν από την πανδημία COVID-19. Επιπλέον, καταγράφεται ένα από τα υψηλότερα ποσοστά μικροβιακής αντοχής στην Ευρώπη για συγκεκριμένα μικροβιακά στελέχη ([ΕΟΔΥ 2023](#)).

1.4 Επίπτωση και Επιπολασμός βακτηριαμιών πριν την πανδημία COVID-19 στα Ελληνικά νοσοκομεία

1.4.1 Επίπτωση

Τα τελευταία χρόνια στην Ελλάδα, και συγκεκριμένα από το 2010, είναι σε εφαρμογή το σχέδιο δράσης «Προκρούστης» με στόχο της επιτήρησης και τον έλεγχο της διασποράς πολυανθεκτικών παθογόνων στα νοσοκομεία ([Αποτελέσματα δεικτών υποχρεωτικής επιτήρησης, ΕΟΔΥ 2019](#)).

Από το 2014 και μετά παρατηρήθηκαν τα αποτελέσματα αυτής της δράσης, καθώς σε Πανελλαδικό επίπεδο η μέση μηνιαία επίπτωση είχε πτωτική τάση χρόνο με τον χρόνο. Είναι χαρακτηριστικό ότι μόνο για το 2017 υπήρξε μείωση στη μέση μηνιαία επίπτωση βακτηριαμιών από πολυανθεκτικά παθογόνα κατά περίπου 5%. ([Εικόνα1](#))



Εικόνα 1: Τάση μέσης μηνιαίας επίπτωσης βακτηριαμιών από πολυανθεκτικά παθογόνα στο σύνολο των νοσοκομείων για το 2017

Οι χαμηλότερες επιπτώσεις παρατηρήθηκαν στα νοσοκομεία ≤ 200 κλινών. Η επίπτωση των βακτηριαμιών για τα νοσοκομεία > 200 κλινών εμφανίζεται τουλάχιστον διπλάσια, ενώ η διαφορά ανάμεσα στα νοσοκομεία 201 – 500 κλινών και > 500 κλινών ήταν μικρότερη. ([Εικόνα 2](#))

Παρατηρείται βέβαια ότι όσο μεγαλύτερος ο αριθμός των κλινών τόσο μεγαλύτερη είναι και η επίπτωση των βακτηριαμιών. Το «Γ.Ν.Α Λαϊκό» που μελετάται στην παρούσα διπλωματική εργασία ανήκει στην κατηγορία των νοσοκομείων με > 500 κλίνες και άρα παρουσίαζε οξύμμενο πρόβλημα και πριν την πανδημία COVID-19.

Χρονικό διάστημα επιτήρησης	Κατάταξη δημόσιων και ιδιωτικών νοσοκομείων ανά αριθμό κλινών		
	<200 (70 νοσοκομεία)	201-500 (52 νοσοκομεία)	>501 (18 νοσοκομεία)
Έτος 2017	0,153	0,380	0,496

Εικόνα 2: Μέση μηνιαία επίπτωση βακτηριαιμιών από τους πολυανθεκτικούς μικροοργανισμούς που επιτηρούνται στο σύνολο των νοσοκομείων ανά αριθμό κλινών

Σύμφωνα με τα τελευταία διαθέσιμα δεδομένα, όσον αφορά τα αποτελέσματα επιτήρησης της μικροβιακής αντοχής στα νοσοκομεία της χώρας, δηλαδή για τα έτη 2019-2020, με μια πρώτη εικόνα φαίνεται ότι η πανδημία επέδρασε όντως αρνητικά στην καταπολέμηση των λοιμώξεων από πολυανθεκτικά παθογόνα. Όπως παρουσιάζεται και στην [Εικόνα 3](#) η επίπτωση αυξάνεται ήδη από το πρώτο εξάμηνο του 2020, παρόλο που οι εισαγωγές στα νοσοκομεία της χώρας ήταν ακόμα σε μειωμένο ρυθμό και είχαν πτωτική τάση μέχρι και τον Μάιο του 2020 ([ΕΟΔΥ 2023](#)). Για το δεύτερο εξάμηνο του ίδιου έτους η διαφορά με την προ-COVID εποχή είναι πλέον εμφανής.

	Μέση μηνιαία επίπτωση όλων των νοσοκομείων	Μέση μηνιαία επίπτωση όλων των νοσοκομείων με >500 κλίνες	Μέση μηνιαία επίπτωση όλων των νοσοκομείων με 201 έως 500 κλίνες
2ο Εξάμηνο 2019	0,302	0,582	0,414
1ο Εξάμηνο 2020	0,317	0,628	0,473
2ο Εξάμηνο 2020	0,427	0,655	0,673

Εικόνα 3: Μέση μηνιαία επίπτωση βακτηριαιμιών από πολυανθεκτικά παθογόνα σε χώρους παροχής υπηρεσιών υγείας, σχέδιο «Προκρούστης» 2019 – 2020

1.4.2 Επιπολασμός

Στη 2^η μελέτη σημειακού επιπολασμού νοσοκομειακών λοιμώξεων που πραγματοποιήθηκε το Νοέμβριο 2016 (διενεργείται περίπου κάθε 4 χρόνια), στο σύνολο των νοσοκομείων που συμμετείχαν βρέθηκε ότι συνολικά 8,8% ([Εικόνα 4](#)) των ασθενών παρουσίαζαν τουλάχιστον μια ενεργή νοσοκομειακή λοίμωξη κατά την ημέρα της καταγραφής, ενώ το ποσοστό αυτό ήταν σημαντικά μεγαλύτερο στα τριτοβάθμια νοσοκομεία (11,3%). Τον υψηλότερο επιπολασμό παρουσίασαν οι ΜΕΘ (32,2%) και τα παθολογικά τμήματα (10,2%) ([Αποτελέσματα δεικτών υποχρεωτικής επιτήρησης, ΕΟΔΥ 2019](#)).

Στα αποτελέσματα από την 3^η μελέτη σημειακού επιπολασμού το 2022 βρέθηκε ότι το 12,1% ασθενών παρουσίαζαν τουλάχιστον μια ενεργή νοσοκομειακή λοίμωξη. Για τους ασθενείς των ΜΕΘ, το 45,7% του συνόλου παρουσίαζε τουλάχιστον μια λοίμωξη, ενώ ο επιπολασμός των παθολογικών κλινικών ανέρχονταν σε 13,5%. Σύμφωνα με την πιο πρόσφατη έρευνα σημειακού επιπολασμού του ECDC (European Center for Disease prevention and Control) στην Ευρωπαϊκή Ένωση, η Ελλάδα κατέχει τον υψηλότερο επιπολασμό νοσοκομειακών λοιμώξεων μεταξύ των ευρωπαϊκών χωρών.

	2011-12	2016-17	2022-23
Ευρωπαϊκός μέσος επιπολασμός λοιμώξεων	6,0%	5,9%	-
Εθνικός επιπολασμός λοιμώξεων	9,0%	10,0%	12,1%
Νοσηλευόμενοι με ≥1 λοίμωξη	746	938	1.175
Σύνολο νοσηλευόμενων	8.247	9.401	9.707

Εικόνα 4: Διαχρονικά δεδομένα μελετών επιπολασμού λοιμώξεων που σχετίζονται με χώρους παροχής υπηρεσιών υγείας.

1.5 Παράγοντες κινδύνου για ανάπτυξη βακτηριαμίας

Οι παθογόνοι μικροοργανισμοί που επιμολύνουν τους ασθενείς και προκαλούν λοιμώξεις, στην ουσία ζουν στο περιβάλλον του νοσοκομείου και μπορούν να μεταφερθούν μεταξύ των ασθενών μέσω του υγειονομικού προσωπικού. Ακόμη, πολλοί από αυτούς τους οργανισμούς μπορούν να επιβιώσουν πάνω στις επιφάνειες για ώρες ή και μέρες. Έτσι ένας βασικός παράγοντας κινδύνου για την ανάπτυξη βακτηριαμίας είναι η μη τήρηση των αντισηπτικών

τεχνικών και της υγιεινής των χεριών. Με αυτό τον τρόπο τα παθογόνα μπορούν να περάσουν στην κυκλοφορία του αίματος μέσω Κεντρικής Φλεβικής Γραμμής ή ουροκαθετήρα. Επίσης από την βιβλιογραφία ([Karchmer Adolf 2000](#), [Giannitsioti et al. 2022](#)) η ανάπτυξη βακτηριαμίας φαίνεται να σχετίζεται με την παρατεταμένη νοσηλεία, με την ύπαρξη σοβαρών συννοσηροτήτων και κατ' επέκταση με αυξημένο δείκτη Charlson/ Charlson Comorbidity Index (CCI). Τέλος, με την ανάπτυξη λοίμωξης έχουν συσχετιστεί και οι συσκευές οξυγόνου που χρησιμοποιήθηκαν αρκετά κατά την περίοδο της πανδημίας ειδικά στις κλινικές COVID.

1.6 Θνητότητα και διάρκεια νοσηλείας ασθενών με βακτηριαμία

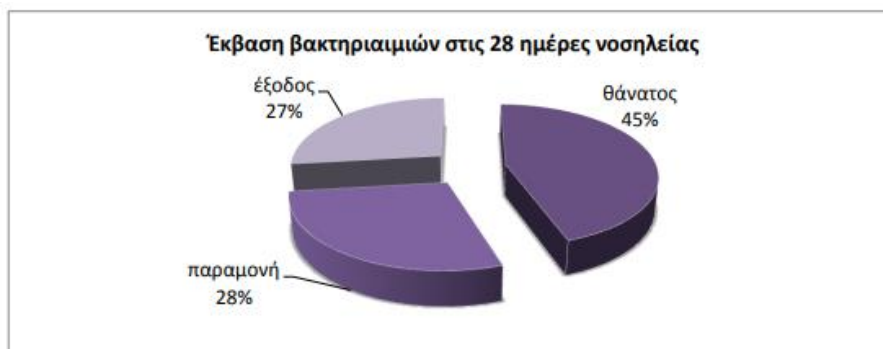
Θνητότητα : Όπως αναφέρθηκε και προηγουμένως οι νοσοκομειακές λοιμώξεις στην Ελλάδα σχετίζονται με υψηλή επίπτωση και επιπολασμό. Κατά βάση προέρχονται από παθογόνα του νοσοκομειακού περιβάλλοντος και ως εκ τούτου έχουν υψηλά ποσοστά ανθεκτικότητας στα αντιβιοτικά, οπότε είναι φυσικό να παρουσιάζουν και μεγάλα ποσοστά θνητότητας. Συγκεκριμένα λοιπόν η Ελλάδα κατέχει το μεγαλύτερο ποσοστό θνητότητας από ανθεκτικά παθογόνα, τα οποία προκαλούν 20 θανάτους ανά 100.000 πληθυσμού. Επίσης, έχει υπολογιστεί ότι το 2020 στην Ελλάδα χάθηκαν 585 έτη πλήρους υγιούς ζωής/ Disability-Adjusted Life Years (DALYs) εξαιτίας της μικροβιακής αντοχής ανά 100.000 πληθυσμού και ότι το 2015 αποδόθηκαν σε λοιμώξεις από ανθεκτικά βακτήρια κατά μέσο όρο 1.626 θάνατοι ([WHO 2022](#)).

Σε έρευνα από νοσοκομείο της Βόρειας Ελλάδας που δημοσιεύθηκε το 2023 αναφέρεται ότι η συνολική θνητότητα από βακτηριαμίες στο σύνολο της κοορτής έφτασε το 50,3%, ενώ η πλειοψηφία ήταν ασθενείς από τις Μονάδες Εντατικής Θεραπείας ([Tsachouridou et al. 2023](#)).

Επιπλέον, στα αποτελέσματα των δεικτών επιτήρησης για το 2017 που εξέδωσε ο ΕΟΔΥ, με τη συμμετοχή πολλών νοσοκομείων από όλη τη χώρα, αναφέρεται ότι η θνητότητα των ασθενών με βακτηριαμία στις 28 ημέρες από την διάγνωση της λοίμωξης ήταν 45%. Τέλος, σε παγκόσμια έρευνα που δημοσιεύθηκε το 2019 για τη συσχέτιση της θνητότητας ανάλογα με το είδος του παθογόνου, τα *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Streptococcus pneumoniae*, *Klebsiella pneumoniae* και *Pseudomonas aeruginosa* σχετίστηκαν με το 31% των συνολικών θανάτων από λοιμώξεις ([GBD 2019 Antimicrobial Resistance Collaborators](#)).

Οι εκτιμήσεις για τη θνητότητα λόγω της μικροβιακής αντοχής, με βάση τις προβλέψεις ενός μοντέλου για τις χώρες του ΟΟΣΑ, είναι ότι μέχρι το 2050 ενδέχεται να πεθάνουν 2,4

εκατομμύρια άνθρωποι, με τα υψηλότερα ποσοστά να εμφανίζονται σε Ιταλία και Ελλάδα, με βάση τα σημερινά δεδομένα.



Εικόνα 5: Έκβαση βακτηριαιμιών στις 28 ημέρες νοσηλείας από τη διάγνωση των λοιμώξεων για το 2017

Διάρκεια Νοσηλείας: Βιβλιογραφικά η ύπαρξη βακτηριαιμίας έχει συσχετιστεί με μεγαλύτερης διάρκειας νοσηλείες, σε σχέση με τα άτομα που δεν έχουν αναπτύξει κάποιου είδους βακτηριαιμία. Σε μελέτη του ECDC το 2023 αναφέρεται ότι μεταξύ των νοσοκομείων της Ευρωπαϊκής Ένωσης που συμμετείχαν, η μέση διάρκεια νοσηλείας/ Length Of Stay (LOS) ήταν 8,1 ημέρες (μέση τιμή των μέσων τιμών των νοσοκομείων). Η μέση διάρκεια νοσηλείας ανά χώρα κυμαίνονταν από 3,6 ημέρες στην Φινλανδία έως 8 ημέρες στην Ιταλία. Η Ελλάδα, όσον αφορά τη διάρκεια νοσηλείας, βρίσκεται πιο κοντά στην Ιταλία. Στην ίδια μελέτη επίσης αναφέρεται ότι πανευρωπαϊκά στις βακτηριαιμίες αποδίδονται περίπου 16 εκατομμύρια παραπάνω ημέρες νοσηλείας για το 2022. ([ECDC 2022-23](#)) Σε αντίστοιχη μελέτη από την Κίνα αναφέρεται ότι οι επιπλέον ημέρες νοσηλείας που αποδίδονται στις ενδονοσοκομειακές λοιμώξεις κυμαίνονται από 16,86 έως 25,06 ημέρες, ενώ σε άλλη έρευνα η μέση διάρκεια νοσηλείας των ατόμων με βακτηριαιμία ήταν 16 ημέρες, έναντι 5,4 ημερών για τα άτομα χωρίς βακτηριαιμία ([Zhang et al. 2020](#) , [Omar M Al-Rawajfah et al. 2012](#)).

1.7 Βακτηριαιμίες και COVID-19

Η πανδημία COVID-19 είχε σημαντικό αντίκτυπο στα συστήματα υγειονομικής περίθαλψης, επιβαρύνοντας τους πόρους, το προσωπικό και τις λειτουργίες των νοσοκομείων. Κατά την

διάρκεια της πανδημίας, οι γιατροί που συμμετείχαν στις επιτροπές λοιμώξεων των νοσοκομείων επιφορτίστηκαν με την αντιμετώπιση των πασχόντων από COVID-19 λοίμωξη με αποτέλεσμα τα προγράμματα ελέγχου λοιμώξεων και επιτήρησης αντιβιοτικών να μην λειτουργήσουν σωστά ή να σταματήσουν να λειτουργούν εντελώς σε αρκετές περιπτώσεις ([Advani S. et al. 2023](#)). Ενδεικτικά, κατά την περίοδο των πρώτων δύο ετών της πανδημίας, οι μικροβιαμίες από *Acinetobacter* spp. αυξήθηκαν κατά 57% σε πανευρωπαϊκά δεδομένα που συλλέγησαν μέσω του European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net) ([Kinross P. et al. 2022](#)). Από τη διεθνή βιβλιογραφία είναι γνωστό ότι η ίδια η COVID-19 λοίμωξη επιφέρει ενός βαθμού ανοσοκαταστολή στον ξενιστή, αυξάνοντας τις πιθανότητες για βακτηριακές λοιμώξεις, ωστόσο δεν είναι σαφές αν η επιδημιολογία των βακτηριαμιών στις κλινικές COVID-19, διαφέρει σε σχέση με τις μη-COVID, καθώς το μεγαλύτερο μέρος της βιβλιογραφίας έχει επικεντρωθεί στους ασθενείς με COVID-19 λοίμωξη. Επίσης, από την βιβλιογραφία είναι γνωστό ότι η επίπτωση βακτηριαμιών στους ασθενείς με COVID είναι μάλλον μικρή, παρότι η κατανάλωση αντιμικροβιακών στα τμήματα αυτά ήταν μεγάλη, όμως η ύπαρξη βακτηριαμίας φαίνεται να σχετίζεται με πολύ μεγαλύτερη θνητότητα.

Σε πρόσφατα δημοσιευμένη πολυκεντρική μελέτη από την Ιαπωνία, καταγράφηκαν μόλις 33 επεισόδια βακτηριαμίας σε σύνολο 1.989 ασθενών με λοίμωξη COVID-19, ποσοστό μικρότερο του 2%. ([Nakagawara K. et al. 2023](#)) Παρόλα αυτά η παρουσία βακτηριαμίας συσχετίστηκε με 15 φορές μεγαλύτερη θνητότητα. Στα αποτελέσματα από μια μελέτη στην Τουρκία παρουσιάστηκε ότι ο επιπολασμός των βακτηριαμιών μεταξύ των βαρέως πασχόντων από COVID-19 λοίμωξη ήταν 18,5% με βασικούς παράγοντες κινδύνου την νοσηλεία σε ΜΕΘ (OR 4,28 [1,28 – 14,3], $p < 0,01$) και την παρουσία κεντρικής φλεβικής γραμμής (OR 8,17 [2,46 – 27,1], $p < 0,01$) ([Kubra Erbay et al. 2022](#)). Σε άλλη μελέτη περιγράφεται 1,2% μεγαλύτερος επιπολασμός βακτηριαμιών στους ασθενείς με COVID σε σχέση με τους μη-COVID ($p < 0,001$), όπου σχεδόν όλες οι βακτηριαμίες ήταν ενδονοσοκομειακές.

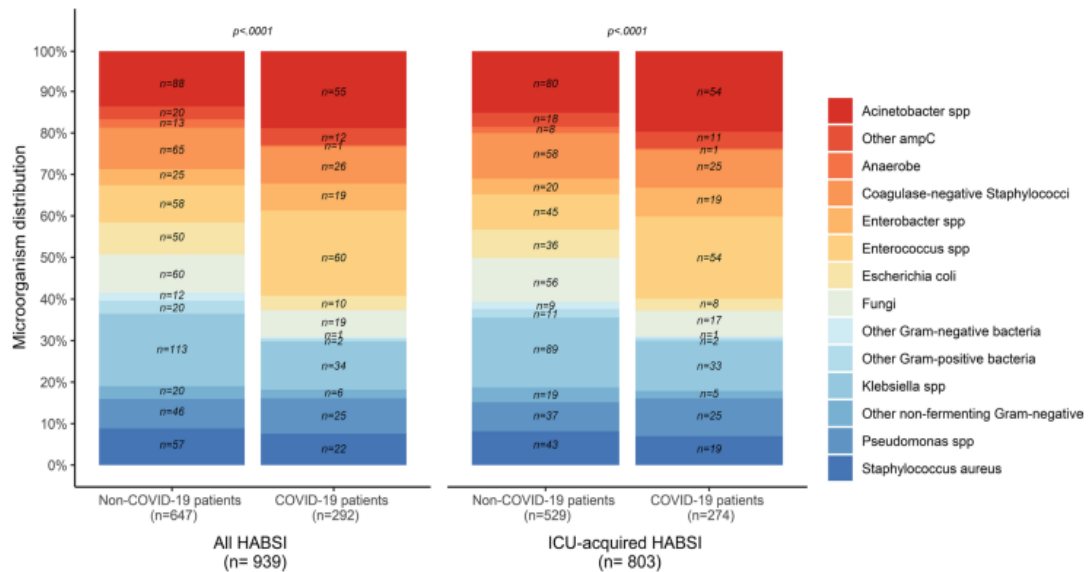
Table 1
Characteristics of bacteremias in COVID-positive and COVID-negative patients.

SARS-CoV-2 result	Median age	Sex (%)	Etiology (%)	Microbiological source	Community- and hospital-acquired	Outcome	Petitioner
Positive	64.5	86% males 14% females	<i>S. epidermidis</i> (38.7%) <i>E. faecalis</i> (11.4%) <i>S. aureus</i> (11.4%) <i>P. aeruginosa</i> (9.1%) <i>C. albicans</i> (9.1%)	Catheter (45.5%) Unknown (27.3%) Respiratory (15.9%) Urinary (4.5%)	HA (95.5%) CA (4.5%)	Discharge (63.6%) Death (36.4%)	ICU (70.5%) Internal Medicine (15.9%) Hematology (6.8%)
Negative	65.9	67% males 33% females	<i>E. coli</i> (29.4%) <i>E. faecium</i> (10%) <i>K. pneumonia</i> (9.4%) <i>S. aureus</i> (8.8%) <i>S. epidermidis</i> (7%) <i>P. aeruginosa</i> (5.8%) <i>E. faecalis</i> (4.1%) <i>C. albicans</i> (3.5%)	Unknown (59.4%) Urinary (19.4%) Catheter (9.4%) Abdominal (2.9%)	CA (62.3%) HA (30.5%) HCAIs (7%)	Discharge (75.8%) Death (24.2%)	Emergency Department (adults) (45.3%) Surgery Ward (11.2%) ICU (7.6%)

CA, community-acquired; HA, hospital-acquired; HCAIs, Health care-associated infection.

Εικόνα 6: Χαρακτηριστικά των βακτηριαιμιών μεταξύ COVID και μη-COVID ασθενών (Saray Mormeneo Bayo et al. 2021)

Σύμφωνα με την μελέτη των [Buetti et al.](#) η οποία βασίστηκε σε δεδομένα από την διεθνή πολυκεντρική μελέτη EUROACT II, οι ερευνητές προσπάθησαν να διακρίνουν τις διαφορές που διέπουν τις μικροβιαμίες σε ασθενείς με και χωρίς COVID-19 λοίμωξη, στις ΜΕΘ των νοσοκομείων. Από τα αποτελέσματα της μελέτης φάνηκε ότι οι ασθενείς με COVID-19 έχουν συχνότερα βακτηριαιμίες (25,4% έναντι 17,2%, $p = 0,006$) με πρωτοπαθή πηγή το αναπνευστικό (40,1% έναντι 26%, $p < 0,001$) σε σύγκριση με τους ασθενείς χωρίς COVID-19 λοίμωξη. Επίσης η θνητότητα σε ασθενείς με COVID και βακτηριαιμία ήταν διπλάσια σε σχέση με τη θνητότητα ασθενών χωρίς COVID (HR 1,91 ,95% CI [1,49 - 2,45]).



Εικόνα 7: Κατανομή των μικροοργανισμών μεταξύ των ασθενών με και χωρίς COVID-19, σε όλες τις βακτηριαμίες και στις βακτηριαμίες που προκλήθηκαν στη ΜΕΘ (Buetti et al. 2022).

Ελληνικά δεδομένα έχουν δημοσιευτεί από το Τζάνειο Νοσοκομείο, όπου η επίπτωση των μικροβιαμιών στην κλινική COVID-19 ήταν μεγαλύτερη σε σχέση με τις παθολογικές κλινικές (2,015 έναντι 1,742 ανά 100 εισαγωγές ασθενών) (Giannitsioti et al. 2022). Η παρουσία μικροβιαμίας αύξησε την θνητότητα κατά 19 φορές. Τέλος, σε μελέτη από την βόρεια Ελλάδα το 2021 παρουσιάστηκαν υψηλά ποσοστά αντοχών στα παθογόνα που απομονώθηκαν, ενώ το 10,47% των ασθενών με COVID ανέπτυξε βακτηριαμία με τη συντριπτική πλειοψηφία να αφορά νοσοκομειακές βακτηριαμίες και τη θνητότητα να φτάνει στο 84,42% (Protonotariou E. et al.2022).

1.8 Σκοπός της παρούσας εργασίας

Κατά τη διάρκεια της πανδημίας οι γιατροί που συμμετείχαν στις επιτροπές λοιμώξεων των νοσοκομείων επιφορτίστηκαν με τη διαχείριση και φροντίδα των πασχόντων από COVID με αποτέλεσμα τα προγράμματα ελέγχου λοιμώξεων σε πολλές περιπτώσεις να υπολειπώνονται. Ως εκ τούτου τα δεδομένα από αυτή την περίοδο έπρεπε να μελετηθούν αναδρομικά για την εξαγωγή συμπερασμάτων. Το χαρακτηριστικό της περιόδου της πανδημίας του COVID-19 είναι τα αυξημένα μέτρα προστασίας (γάντια, μάσκα, αντισηψία) που υιοθετήθηκαν από τον γενικό πληθυσμό, ενώ ιδιαίτερα στο νοσοκομειακό περιβάλλον τα μέτρα ήταν ακόμη πιο

αυξημένα. Δεδομένου λοιπόν ότι οι παθογόνοι οργανισμοί, εντός του νοσοκομείου, μεταφέρονται κυρίως μέσω του νοσηλευτικού προσωπικού από ασθενή σε ασθενή, αναμένεται την περίοδο της πανδημίας που τα μέτρα είναι αυξημένα να έχουμε μείωση των λοιμώξεων, ιδιαίτερα στην κλινική COVID-19, σε σύγκριση με τις υπόλοιπες κλινικές του νοσοκομείου.

Σκοπός της παρούσας εργασίας είναι, πρώτον, η διερεύνηση για την ύπαρξη διαφοράς στην επίπτωση και τον επιπολασμό των μικροβιαμιών μεταξύ της κλινικής COVID σε σύγκριση με το υπόλοιπο νοσοκομείο. Επίσης, θα αναλυθεί η επίπτωση και ο επιπολασμός βακτηριαμιών που προκλήθηκαν από στελέχη ανθεκτικά στα αντιμικροβιακά, καθώς και η διερεύνηση των παραγόντων κινδύνου για την ανάπτυξη βακτηριαμίας εντός της κλινικής COVID. Τέλος θα γίνει σύγκριση της θνητότητας και διάρκειας νοσηλείας των ασθενών με βακτηριαμία, έναντι αυτών χωρίς, στην κλινική COVID. Για όλα τα παραπάνω, θα γίνει σύγκριση των αποτελεσμάτων ως προς τις περιόδους πριν την παραλλαγή Όμικρον σε σχέση με την περίοδο που επικράτησε η παραλλαγή Όμικρον. Η μελέτη αυτή στοχεύει να καλύψει ένα σημαντικό κενό στη βιβλιογραφία, καθώς είναι απαραίτητο για το νοσοκομείο να κατανοήσει την επίπτωση των λοιμώξεων σε ένα τμήμα όπου τα μέτρα ατομικής προστασίας ήταν συστηματικά σε καθημερινή χρήση. Επιπλέον, είναι ζωτικής σημασίας για τη δημόσια υγεία να προσδιοριστεί σε ποιον βαθμό οι βακτηριαμίες επηρέασαν τις κλινικές εκβάσεις των νοσηλευόμενων ασθενών. Από τα συμπεράσματα που θα εξαχθούν, αναμένεται να προκύψουν χρήσιμα συμπεράσματα για την πρόληψη λοιμώξεων στο νοσοκομείο. Τα ευρήματα αυτά θα μπορούσαν να οδηγήσουν σε βελτιώσεις στις πρακτικές ελέγχου λοιμώξεων και να συμβάλουν στη μείωση της νοσοκομειακής μετάδοσης παθογόνων μικροοργανισμών.

2. Υλικό και μέθοδοι

2.1 Συλλογή και πηγή δεδομένων

Η συλλογή όλων των δεδομένων πραγματοποιήθηκε στο Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών «Λαϊκό». Λαμβάνοντας υπόψη το γεγονός ότι τα δεδομένα που συλλέχθηκαν για την κλινική COVID, σε σχέση με τα δεδομένα που συλλέχθηκαν για το υπόλοιπο νοσοκομείο παρουσιάζουν ανομοιομορφία ως προς τις μεταβλητές, θα παρουσιαστούν ξεχωριστά.

2.1.1 Δεδομένα μονάδας COVID

Τα κλινικά δεδομένα για την μονάδα COVID συλλέχθηκαν αναδρομικά για το διάστημα από 01/10/2020 μέχρι 31/12/2022 και περιλαμβάνουν όλους τους ασθενείς που νοσηλεύτηκαν στην μονάδα κατά το συγκεκριμένο διάστημα. Στη συνέχεια, πραγματοποιήθηκε αναδρομική διασταύρωση των ασθενών αυτών με τα στοιχεία των μικροβιολογικών εργαστηρίων, ώστε να αναγνωριστούν οι ασθενείς που ανέπτυξαν βακτηριαμία, να καταγραφούν τα στελέχη των μικροβίων με τα οποία μολύνθηκαν, καθώς επίσης και το είδος της ανθεκτικότητας που ενδεχομένως να είχε το κάθε στέλεχος. Επιπλέον καταγράφηκαν οι συννοσηρότητες των ατόμων καθώς και αποτελέσματα αιματολογικών εξετάσεων. Στα δεδομένα περιλαμβάνονται όλες οι περιπτώσεις βακτηριαμίας για κάθε ασθενή, ακόμη και αν υπήρχαν πολλαπλά περιστατικά. Το μοναδικό κριτήριο αποκλεισμού, ήταν η ύπαρξη ελλιπών στοιχείων κατά την ανασκόπηση των ιατρικών φακέλων. Στο σημείο αυτό να σημειωθεί ότι, κατά την ανασκόπηση των ιατρικών φακέλων, μόνο 11 ασθενείς αποκλείστηκαν καθώς με τα διαθέσιμα δεδομένα δεν μπορούσαν να συνεισφέρουν καθόλου στην μελέτη. Στον παρακάτω πίνακα παρουσιάζονται οι μεταβλητές που χρησιμοποιήθηκαν στην παρούσα εργασία, καθώς και αντίστοιχες μονάδες μέτρησης για την κάθε μεταβλητή.

Πίνακας 1: Κύριες μεταβλητές που αξιοποιήθηκαν στους ασθενείς της μονάδας COVID

Μεταβλητές	Τιμή μεταβλητής
Μοναδικός κωδικός ασθενούς	Αριθμός
Ημερομηνία αιμοληψίας	Ημερομηνία
Μοναδικός κωδικός παθογόνου	Αριθμός
Τύπος παθογόνου	Κείμενο
Φύλο	<ul style="list-style-type: none"> • 0 (Γυναίκα) • 1 (Άντρας)
Ηλικία	Αριθμός
Βαρύτητα COVID*	<ul style="list-style-type: none"> • Ασυμπτωματικός (0) • Ήπια (1) • Μέτρια (2) • Σοβαρή (3) • Κρίσιμη (4)
Ημερομηνία εισαγωγής	Ημερομηνία
Αποτέλεσμα	<ul style="list-style-type: none"> • 0 (Εξιτήριο) • 1 (Θάνατος)
Ημέρες από την εισαγωγή μέχρι το εξιτήριο ή τον θάνατο	Αριθμός
Ημέρες από την έναρξη συμπτωμάτων μέχρι το εξιτήριο ή τον θάνατο	Αριθμός
Ημερομηνία εξιτηρίου ή θανάτου	Ημερομηνία
Δείκτης Charlson (Charlson Score)**	<ul style="list-style-type: none"> • 0 (Χαμηλός) • 1 (Υψηλός)
Ασθενείς με νευρολογικές παθήσεις	<ul style="list-style-type: none"> • 0 (Όχι) • 1 (Ναι)

Ανοσοκατεσταλμένοι	<ul style="list-style-type: none"> • 0 (Όχι) • 1 (Ναι)
Καρκινοπαθείς	<ul style="list-style-type: none"> • 0 (Όχι) • 1 (Ναι)
Ύπαρξη ενδονοσοκομειακής βακτηριαμίας	<ul style="list-style-type: none"> • 0 (Όχι) • 1 (Ναι)
Δείκτης CRP(mg/L)	Αριθμός
Ύπαρξη βακτηριαμίας	<ul style="list-style-type: none"> • 0 (Όχι) • 1 (Ναι)
<p>* Δημιουργήθηκε μια νέα μεταβλητή για τα άτομα με χαμηλή βαρύτητα Covid (Covid Staging = 0,1,2,3) και για τα άτομα με υψηλή βαρύτητα Covid (Covid Staging = 4), για καλύτερα συγκρίσιμα αποτελέσματα.</p> <p>** Ο δείκτης Charlson είναι δείκτης συννοσηροτήτων με τιμές από 0 έως 37, ενώ στο δικό μας δείγμα παίρνει τιμές από 0 έως 11. Δημιουργήθηκε μια νέα μεταβλητή για τα άτομα με χαμηλό δείκτη (Charlson score = 0,1,2) και για τα άτομα με υψηλό δείκτη (Charlson score = 3-11), για καλύτερα συγκρίσιμα αποτελέσματα.</p>	

2.1.2 Δεδομένα των υπόλοιπων μονάδων του νοσοκομείου

Τα δεδομένα για τις υπόλοιπες μονάδες του νοσοκομείου συλλέχθηκαν αναδρομικά από 01/10/2020 μέχρι 31/12/2022, μέσω διασταύρωσης με τα στοιχεία των μικροβιολογικών εργαστηρίων. Περιλαμβάνουν όλους τους ασθενείς που νοσηλεύτηκαν στις υπόλοιπες κλινικές του νοσοκομείου και ανέπτυξαν βακτηριαμία. Ακόμα καταγράφηκε, η κλινική στην οποία βρίσκονταν ο ασθενής και δεν υπήρξε κάποιος αποκλεισμός ασθενούς από τα δεδομένα.

Πίνακας 2: Κύριες μεταβλητές που αξιοποιήθηκαν στους ασθενείς των υπόλοιπων κλινικών

Μεταβλητές	Τιμή μεταβλητής
Ημερομηνία αιμοληψίας	Ημερομηνία
Μοναδικός κωδικός παθολόγου	Αριθμός

Κλινική ασθενούς	Κείμενο
Τύπος παθογόνου	Κείμενο

2.2 Περιγραφή δείγματος

2.2.1 Δείγμα μονάδας COVID

Το σύνολο των ατόμων που νοσηλεύθηκαν στην μονάδα COVID κατά την περίοδο 01/10/2020-31/12/2022 ήταν 2.602 άτομα. Στο σύνολό τους, καταγράφηκαν 126 βακτηριαμίες σε 104 άτομα, εκ των οποίων 74 βακτηριαμίες σε 66 ασθενείς την περίοδο πριν την παραλλαγή Όμικρον και 52 βακτηριαμίες σε 38 ασθενείς κατά την περίοδο της παραλλαγής Όμικρον.

2.2.2 Δείγμα των υπόλοιπων μονάδων του νοσοκομείου

Το σύνολο των ατόμων που νοσηλεύθηκαν στις υπόλοιπες μονάδες του νοσοκομείου κατά την περίοδο 01/10/2020-31/12/2022 ήταν 68.930 άτομα. Στο σύνολό τους, καταγράφηκαν 3.123 βακτηριαμίες σε 2.237 άτομα, εκ των οποίων 1.704 βακτηριαμίες σε 1.230 ασθενείς την περίοδο πριν την παραλλαγή Όμικρον και 1.643 βακτηριαμίες σε 1.110 ασθενείς την περίοδο της παραλλαγής Όμικρον.

2.3 Στατιστικές μέθοδοι

2.3.1 Υπολογισμός δεικτών

2.3.1.1 Επίπτωση βακτηριαμιών (*incidence*)

Οι Δείκτες Επίπτωσης (*incidence*) μας δείχνουν τη συχνότητα επέλευσης ενός γεγονότος σε χρονική περίοδο ορισμένης διάρκειας και συνήθως χρησιμοποιούνται για την περιγραφή της έναρξης ή διάγνωσης μιας νόσου. Στην επιδημιολογία, η επίπτωση εκφράζει την πιθανότητα ένα άτομο που ανήκει στον πληθυσμό αναφοράς, να εμφανίσει το χαρακτηριστικό που μελετάμε μέσα στη μονάδα του χρόνου. Αν αναφερόμαστε σε νόσο, είναι η έκφραση του κινδύνου (σε ατομικό επίπεδο) να αποκτηθεί το νόσημα. Στη συγκεκριμένη περίπτωση ο

δείκτης αυτός αναδεικνύει, μέσα στο χρόνο, την τάση (αυξητική ή πτωτική) της επίπτωσης εμφάνισης βακτηριαμιών από τα παθογόνα που επιτηρούνται στα νοσοκομεία.

Με βάση τα στοιχεία του [ΕΟΔΥ](#) η επίπτωση των βακτηριαμιών υπολογίζεται ως εξής:

$$\text{Επίπτωση βακτηριαμιών} = \frac{\text{Νέα επεισόδια βακτηριαμίας απο παθογόνα}}{\text{Σύνολο ασθενο – ημερών νοσηλείας}} \times 1000$$

Άρα πρόκειται για τον πλήθος βακτηριαμιών από παθογόνα που επιτηρούνται ανά χίλιες ασθενο-ημέρες νοσηλείας. Στην παρούσα διπλωματική, υπολογίστηκε η επίπτωση βακτηριαμιών στην κλινική COVID και στις δύο περιόδους και στη συνέχεια έγινε σύγκρισή της με τις αντίστοιχες επιπτώσεις στο υπόλοιπο νοσοκομείο.

2.3.1.2 Επιπολασμός βακτηριαμιών (prevalence)

Οι Δείκτες Επιπολασμού (prevalence) μάς δείχνουν τη συχνότητα μιας κατάστασης σε μια ορισμένη χρονική στιγμή. Η κατάσταση αυτή μπορεί να είναι ένα νόσημα, ένα παθολογικό χαρακτηριστικό κλπ. Ο επιπολασμός αποτελεί μία φωτογραφική απεικόνιση της κατάστασης στον πληθυσμό που μελετάμε. Δηλαδή μας δείχνει, για μια δεδομένη χρονική στιγμή, ποίο ποσοστό τον ατόμων έχει το νόσημα που μελετάμε, αλλά δεν μας δείχνει την χρονική στιγμή που νόσησαν, καθώς ο αριθμητής αποτελείται από όλα τα κρούσματα (παλιά και νέα). Η φωτογραφική απεικόνιση μπορεί να αφορά μια χρονική στιγμή, μια περίοδο ή μια περιοχή. Ο επιπολασμός των βακτηριαμιών σύμφωνα με τον [ΕΟΔΥ](#) εκφράζεται ως το κλάσμα του απόλυτου αριθμού ασθενών με βακτηριαμία προς το σύνολο των νοσηλευμένων για κάποιο χρονικό διάστημα.

Στην παρούσα διπλωματική υπολογίστηκε ο επιπολασμός των βακτηριαμιών στην κλινική COVID και στις δύο περιόδους και στη συνέχεια έγινε σύγκρισή του με τους αντίστοιχους επιπολασμούς στο υπόλοιπο νοσοκομείο.

Ο επιπολασμός υπολογίστηκε ως εξής:

$$\text{Επιπολασμός βακτηριαμιών} = \frac{\text{Άτομα με βακτηριαμία σε κάποια χρονική στιγμή}}{\text{Σύνολο νοσηλευομένων την ίδια στιγμή}} \times 100$$

Άρα πρόκειται για το πλήθος γεγονότων βακτηριαμίας ανά εκατό άτομα σε κίνδυνο.

2.3.1.3 Θνητότητα βακτηριαμίας (case fatality ratio)

Η θνητότητα (case fatality ratio) μας δείχνει πόσοι από τους ασθενείς που διαγνώστηκαν με μια νόσο πέθαναν κατά τη διάρκεια της μελέτης, εκφράζεται συνήθως ως ποσοστό και είναι δείκτης της επικινδυνότητας της νόσου. Η αξιοπιστία της εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από το πόσο ακριβείς είμαστε στην εκτίμηση του αριθμού των πασχόντων, αλλά και φυσικά στην ακριβή αποτύπωση της αιτίας θανάτου. Η θνητότητα από βακτηριαμία ορίζεται ως η αναλογία των θανάτων από βακτηριαμία σε σχέση με τον συνολικό αριθμό των ασθενών που ανέπτυξαν βακτηριαμία, σε κάποιο χρονικό διάστημα. Η θνητότητα υπολογίστηκε μόνο για την μονάδα COVID, καθώς τα αντίστοιχα δεδομένα για τις μονάδες του υπόλοιπου νοσοκομείου δεν παρέχονταν. Η θνητότητα υπολογίστηκε ως εξής:

$$\text{Θνητότητα βακτηριαμιών} = \frac{\text{Άτομα με βακτηριαμία που πέθαναν}}{\text{Άτομα με βακτηριαμία}} \times 100$$

2.3.2 Υπολογισμός δεικτών πολυανθεκτικών στελεχών

2.3.2.1 Επίπτωση πολυανθεκτικών μικροβίων

Η επίπτωση των πολυανθεκτικών στελεχών (MDRO's) υπολογίστηκε ως εξής:

$$\text{Επίπτωση MDRO's} = \frac{\text{Νέα επεισόδια βακτηριαμίας απο MDRO's}}{\text{Σύνολο ασθενο – ημερών νοσηλείας}} \times 1000$$

Να σημειωθεί ότι ο παρονομαστής είναι ο ίδιος με την επίπτωση των βακτηριαμιών συνολικά, το μόνο που αλλάζει είναι ο αριθμητής.

2.3.2.2 Επιπολασμός πολυανθεκτικών μικροβίων

Ο επιπολασμός των πολυανθεκτικών στελεχών υπολογίστηκε ως εξής:

$$\text{Επιπολασμός MDRO's} = \frac{\text{Άτομα με MDRO's σε κάποια χρονική στιγμή}}{\text{Σύνολο νοσηλευομένων την ίδια στιγμή}} \times 100$$

2.3.3 Μοντέλα παλινδρόμησης

2.3.3.1 Κατανομή Poisson

Η κατανομή Poisson είναι μια από τις γνωστές διακριτές κατανομές και εκφράζει την πιθανότητα να συμβεί ένα σπάνιο γεγονός σε ένα συγκεκριμένο χρονικό διάστημα, εφόσον αυτό πραγματοποιείται με γνωστό ρυθμό. Η κατανομή Poisson αποτελεί προσέγγιση της Διωνυμικής κατανομής όταν $N \rightarrow \infty$ και $\rho \rightarrow 0$ αλλά το $\lambda = N \cdot \rho$ παραμένει σταθερό. Η συνάρτηση μάζας πιθανότητας έχει τη μορφή:

$$f(y; \lambda) = p(Y = y) = e^{-\lambda} \cdot \frac{\lambda^y}{y!}, y = 0, 1, 2 \dots \quad (1)$$

Όπου $E(Y) = \lambda$ και $Var(Y) = \lambda$ με $\lambda > 0$.

2.3.3.2 Poisson Generalized Linear Models (GLM)

Τα μοντέλα Poisson είναι κατάλληλα για μεταβλητές που παίρνουν μη αρνητικές ακέραιες τιμές και έχουν πολύ λοξές κατανομές, καθώς και για ρυθμούς γεγονότων.

Ένα γενικευμένο γραμμικό μοντέλο (GLM) αποτελείται από ανεξάρτητες τυχαίες μεταβλητές Y_1, Y_2, \dots, Y_n των οποίων η μέση τιμή συνδέεται με έναν γραμμικό συνδυασμό των εξαρτημένων μεταβλητών μέσω μιας συνάρτησης «σύνδεσης» (link function).

Συγκεκριμένα στην περίπτωση της Poisson, επειδή το λ είναι πάντα θετικό, η συνάρτηση $g(\cdot)$ είναι τέτοια ώστε ο γραμμικός προγνωστικός παράγοντας (linear predictor) $\eta = b_0 + b_1 \cdot X_1 + \dots + b_p \cdot X_p$, ο οποίος μπορεί να πάρει οποιαδήποτε πραγματική τιμή, να αντιστοιχίζεται στους θετικούς πραγματικούς αριθμούς.

Η canonical link function λοιπόν είναι ο λογάριθμος και άρα έχουμε την εξής συνάρτηση:

$$\log[E(Y)] = b_0 + \sum_{i=1}^p b_i \cdot X_i \quad (2)$$

όπου X_i να είναι οι εξαρτημένες μεταβλητές και τα b_0, b_1, \dots, b_p υπολογίζονται με τη μέθοδο της εκτιμήτριας μέγιστης πιθανοφάνειας.

Coefficients: Το b_0 υποδηλώνει την εκτίμηση του $\log[E(Y)]$ όταν όλες οι επεξηγηματικές μεταβλητές βρίσκονται στο επίπεδο αναφοράς (δηλαδή είτε είναι μηδέν για τις συνεχείς μεταβλητές, είτε είναι στο επίπεδο μηδέν για τις κατηγορικές και τις δυαδικές), ενώ οι συντελεστές b_1, \dots, b_p υποδηλώνουν την μεταβολή του $\log[E(Y)]$ για κάθε μία μονάδα αύξησης της αντίστοιχης επεξηγηματικής μεταβλητής X_i , δεδομένου ότι οι υπόλοιπες μεταβλητές παραμένουν σταθερές. Για να εκφράσουμε την μεταβολή της $E(Y)$ για κάθε μία μονάδα αύξησης της αντίστοιχης επεξηγηματικής μεταβλητής X_i , θα πρέπει να απολογαριθμίσουμε και άρα να χρησιμοποιήσουμε την e^{b_i} .

Overdispersion: Από τον ορισμό της κατανομής Poisson έχουμε ότι η μέση τιμή της κατανομής είναι ίση με την διασπορά της. Αν η τιμή της διασποράς είναι μεγαλύτερη από την μέση τιμή, τότε το γεγονός αυτό ονομάζεται υπερδιασπορά (overdispersion). Ένας τρόπος για να καταλάβουμε αν το μοντέλο έχει αυτή την ιδιαιτερότητα είναι να διαιρέσουμε την απόκλιση των καταλοίπων με τους βαθμούς ελευθερίας του μοντέλου. Αν το αποτέλεσμα αυτής της διαίρεσης είναι μεγαλύτερο της μονάδας τότε μπορεί να υποδεικνύει την ύπαρξη υπερδιασποράς.

Σε αυτή την περίπτωση έχουμε δύο τρόπους για να το αντιμετωπίσουμε. Είτε χρησιμοποιώντας μοντέλα Quasi-Poisson, είτε μοντέλα Αρνητικής Διωνυμικής κατανομής η οποία χρησιμοποιείται επίσης τέτοιου είδους δεδομένα και αντίθετα με την Poisson έχει μια επιπλέον παράμετρο, λόγω της οποίας η διασπορά μπορεί να είναι μεγαλύτερη της μέσης τιμής ([Agresti A. 2007](#)).

Η Αρνητική Διωνυμική κατανομή είναι μια διακριτή κατανομή πιθανοτήτων που μοντελοποιεί το πλήθος των αποτυχιών σε μια ακολουθία δοκιμών Bernoulli, πριν από την εμφάνιση ενός συγκεκριμένου πλήθους επιτυχιών. Μπορεί να θεωρηθεί ως γενίκευση της παλινδρόμησης Poisson, δεδομένου ότι έχει την ίδια δομή στη μέση τιμή και διαθέτει μια επιπλέον παράμετρο για τη διασπορά.

Η συνάρτηση πιθανότητας της κατανομής είναι της μορφής :

$$f(k; r, \rho) = P(Y = k) = \binom{k+r-1}{k} \cdot (1-\rho)^k \cdot \rho^r \quad (3)$$

Όπου r είναι το πλήθος των επιτυχιών, k το πλήθος των αποτυχιών και ρ η πιθανότητα επιτυχίας σε κάθε δοκιμή.

Η αρνητική διωνυμική έχει:

$$E(Y) = \mu = \frac{r(1-\rho)}{\rho}, \quad Var(Y) = \mu + D\mu^2 = \frac{r(1-\rho)}{\rho^2}$$

Η παράμετρος D , που είναι θετική, ονομάζεται «παράμετρος διασποράς» (dispersion parameter). Η Αρνητική Διωνυμική κατανομή προκύπτει ως ένας τύπος μείγματος κατανομών Poisson, με αποτέλεσμα όταν υπάρχει μεγαλύτερη ετερογένεια στη μέση τιμή της Poisson αυτό να αντικατοπτρίζει μεγαλύτερες τιμές του D . Όταν $D \rightarrow 0$ τότε $Var(Y) \rightarrow \mu$ και η αρνητική διωνυμική κατανομή συγκλίνει στην κατανομή Poisson. Να σημειωθεί ότι αν η υπό συνθήκη κατανομή της μεταβλητής αποτελέσματος έχει υπερδιασπορά, τα διαστήματα εμπιστοσύνης για την Αρνητική Διωνυμική είναι πιθανό να είναι ευρύτερα σε σύγκριση με εκείνα από ένα μοντέλο παλινδρόμησης Poisson. ([McCullagh and Nelder 1989](#), [Agresti A. 2007](#)).

Offset: Όταν τα γεγονότα συμβαίνουν στο χρόνο, στο χώρο ή σε κάποιο άλλο δείκτη μεγέθους, τα μοντέλα μπορούν να εστιάζουν στο ρυθμό με τον οποίο συμβαίνουν τα γεγονότα. Όταν μια μεταβλητή Y που μετράει το πλήθος των γεγονότων στον χρόνο t τότε ο ρυθμός είναι

$Z = Y / t$ και η μέση τιμή αυτού είναι μ / t .

Το μοντέλο για τον εκτιμώμενο ρυθμό έχει τη μορφή:

$$\log[E(z)] = b_0 + \sum_{i=1}^{\rho} b_i \cdot x_i \Leftrightarrow \log \mu - \log t = b_0 + \sum_{i=1}^{\rho} b_i \cdot x_i \Leftrightarrow \quad (4)$$

$$\mu = t \cdot \exp \left\{ b_0 + \sum_{i=1}^{\rho} b_i \cdot x_i \right\}$$

Άρα η μέση τιμή είναι ανάλογη του χρόνου, με σταθερά αναλογικότητας που εξαρτάται από την τιμή της επεξηγηματικής μεταβλητής.

2.3.3.3 Γενικευμένα γραμμικά μοντέλα για δυαδικά (binary) δεδομένα

Πολλές κατηγορικές μεταβλητές έχουν μόνο δύο κατηγορίες. Συμβολίζουμε μια δυαδική μεταβλητή απόκρισης με Y και τα δύο πιθανά αποτελέσματα με 1 ("επιτυχία") και 0 ("αποτυχία"). Η κατανομή της Y καθορίζεται από τις πιθανότητες $P(Y = 1) = \rho$ της επιτυχίας και $P(Y = 0) = (1 - \rho)$ της αποτυχίας. Ο μέσος όρος της είναι $E(Y) = \rho$ ή αλλιώς η πιθανότητα επιτυχίας ([McCullagh and Nelder 1989](#)).

Στη συνήθη παλινδρόμηση, το $\rho = E(Y)$ είναι μια γραμμική συνάρτηση του x . Για μια δυαδική απόκριση, ένα μοντέλο ανάλογο της απλής γραμμικής παλινδρόμησης θα ήταν:

$$\rho(x) = \alpha + \beta x$$

Το πρόβλημα με αυτό το μοντέλο, είναι ότι στη συγκεκριμένη περίπτωση, η $\rho(x)$ είναι μία πιθανότητα και άρα παίρνει τιμές στο διάστημα $(0,1)$, ενώ η γραμμική συνάρτηση $\alpha + \beta x$ παίρνει τιμές στους πραγματικούς αριθμούς. Χρειαζόμαστε λοιπόν μία link function που να μπορεί να εξισώσει τα παραπάνω. Οι πιο συνηθισμένες link function για τα δυαδικά δεδομένα είναι:

1. Η συνάρτηση logit ή logistic

$$\rho(x) = \log \left(\frac{\rho(x)}{1 - \rho(x)} \right)$$

2. Η συνάρτηση probit ή inverse normal

$$\rho(x) = \Phi^{-1}(\rho(x))$$

3. Η συνάρτηση log-log

$$\rho(x) = \log \{ -\log(1 - \rho(x)) \}$$

2.3.3.4 Μοντέλα λογιστικής παλινδρόμησης

Έστω Y_1, Y_2, \dots, Y_n ανεξάρτητες δυαδικές τυχαίες μεταβλητές και X_1, X_2, \dots, X_p οι εξαρτημένες μεταβλητές. Για μια δυαδική τυχαία μεταβλητή είπαμε παραπάνω ότι η $\rho(x)$ είναι η πιθανότητα επιτυχίας για την τιμή x . Αυτή η πιθανότητα είναι η παράμετρος για τη διωνυμική κατανομή. Η κανονική συνάρτησης «σύνδεσης» (canonical link function) για τη διωνυμική λογιστική παλινδρόμηση είναι η συνάρτηση *logit*, καθώς μπορεί να αντιστοιχίσει μια πιθανότητα (0,1) με ένα σημείο της γραμμής των πραγματικών αριθμών $(-\infty, +\infty)$. Το μοντέλο λογιστικής παλινδρόμησης έχει γραμμική μορφή για το $\text{logit}[\rho(x)]$, όπου:

$$\text{logit}[\rho(x)] = \log\left(\frac{\rho(x)}{1-\rho(x)}\right) = a + bx \quad (5)$$

$$\Leftrightarrow \rho(x) = \frac{\exp(a + bx)}{1 + \exp(a + bx)}$$

Coefficients: Το b_0 υποδηλώνει την εκτίμηση του $\log\left(\frac{\rho(x)}{1-\rho(x)}\right) = \log(\text{odds})$ όταν όλες οι επεξηγηματικές μεταβλητές βρίσκονται στο επίπεδο αναφοράς (δηλαδή είτε είναι μηδέν για τις συνεχείς μεταβλητές, είτε είναι στο επίπεδο μηδέν για τις κατηγορικές και τις δυαδικές), ενώ οι συντελεστές b_1, \dots, b_p υποδηλώνουν την μεταβολή του $\log\left(\frac{\rho(x)}{1-\rho(x)}\right) = \log(\text{odds})$ για κάθε μία μονάδα αύξησης της αντίστοιχης επεξηγηματικής μεταβλητής X_i , δεδομένου ότι οι υπόλοιπες μεταβλητές παραμένουν σταθερές. Άρα στη συγκεκριμένη περίπτωση η ποσότητα e^{b_i} εκφράζει την μεταβολή στα odds για κάθε μια μονάδα αύξησης της μεταβλητής X_i ή αλλιώς εκφράζει ένα odds-ratio ([McCullagh and Nelder 1989](#), [Agresti A. 2007](#)).

2.3.3.5 Τμηματικά πολυώνυμα ή Splines

Τα τμηματικά πολυώνυμα (splines), γενικά, είναι πολυώνυμα διαφορετικού βαθμού τα οποία ορίζονται σε διαστήματα της μορφής $[x_i, x_{i+1}]$ όπου $x_i < x_{i+1}$, για κάθε $i = 0, 1, \dots, n$.

Ορισμός 1: Έστω x_0, x_1, \dots, x_n ένα σύνολο διατεταγμένων σημείων στη μορφή:

$$x_0 < x_1 < \dots < x_n$$

Τότε μια συνάρτηση **spline**, έστω s , βαθμού m , με κόμβους στα σημεία x_0, x_1, \dots, x_n , είναι μια συνάρτηση που πληροί τις παρακάτω ιδιότητες :

i. Σε καθένα από τα διαστήματα

$$(-\infty, x_0), [x_0, x_1), \dots, [x_{n-1}, x_n), [x_n, +\infty)$$

η spline s είναι ένα πολυώνυμο βαθμού μικρότερου ή ίσου με το m .

ii. Η spline s και οι παράγωγοι της τάξης $1, 2, \dots, m - 1$ είναι συνεχείς συναρτήσεις στο \mathbb{R}

Ορισμός 2: Μια spline βαθμού n λέγεται φυσική (*natural*), όταν:

i. Είναι περιττού βαθμού, δηλαδή της μορφής $n = 2m - 1$, όταν $m = 1, 2, \dots$

ii. Στα άκρα διαστήματα

$$(-\infty, x_0) \text{ και } [x_n, +\infty)$$

η s είναι ένα πολυώνυμο βαθμού $\leq m - 1$

Μια κυβική spline αποτελείται από πολυώνυμα τρίτου βαθμού που διέρχονται από το σύνολο των κόμβων. Σύμφωνα με τον πρώτο ορισμό, οι δύο πρώτες παράγωγοι του πολυωνύμου πρέπει να είναι συνεχείς στα σημεία των κόμβων. Η διαφορά τους με τις φυσικές κυβικές splines, που χρησιμοποιήθηκαν στην παρούσα εργασία, είναι ότι στις φυσικές spline η δεύτερη παράγωγος στους ακραίους κόμβους θεωρείται μηδενική. Αυτό περιορίζει την καμπύλη να είναι γραμμική πέρα από τα άκρα, καθιστώντας την πιο σταθερή στα άκρα των δεδομένων ([Ακρίβης & Δουγαλής 1995](#)).

Η χρήση των spline στα γενικευμένα γραμμικά μοντέλα, που αναφέρθηκαν παραπάνω, επιτρέπει μεγαλύτερη ευελιξία στην διερεύνηση της σχέσης μεταξύ εξαρτημένης και ανεξάρτητων μεταβλητών, ιδιαίτερα όταν η σχέση αυτή δεν είναι αυστηρά γραμμική ([Hess KR. 1994](#)). Τα τμηματικά λοιπόν πολυώνυμα, προσαρμόζουν ξεχωριστές πολυωνυμικές συναρτήσεις σε κάθε τμήμα της μεταβλητής και έτσι έχουν τη δυνατότητα να αποτυπώνουν καλύτερα τις μεταβολές στα δεδομένα από κόμβο σε κόμβο. Επιπλέον μια spline δεν επηρεάζεται τόσο εύκολα από απότομες αυξήσεις στα δεδομένα, σε σύγκριση με ένα γραμμικό μοντέλο. Έτσι, ενώ ένα γραμμικό μοντέλο μπορεί να παρουσιάσει απότομες ασυνέχειες, μια spline θα προσαρμόσει μια πιο ομαλή καμπύλη στα σημεία των κόμβων .

Επιλογή Κόμβων:

Η επιλογή των κόμβων σε μια spline είναι ένα κρίσιμο βήμα για την επίτευξη μιας καλής ισορροπίας μεταξύ της αποτύπωσης της τάσης των δεδομένων και της αποφυγής της υπερβολικής προσαρμογής (overfitting).

1. Κόμβοι σε ίσες αποστάσεις: Πρόκειται για μια απλή μέθοδο όπου οι κόμβοι τοποθετούνται σε ομοιόμορφα διαστήματα σε όλο το πεδίο δεδομένων ([Schumaker L. 2007](#)).

2. Επιλογή κόμβων με βάση τα δεδομένα: Αυτή η προσέγγιση χρησιμοποιεί τα ίδια τα δεδομένα για να καθορίσει την τοποθέτηση κόμβων. Οι συνήθεις τεχνικές περιλαμβάνουν:

Μέγιστα /ελάχιστα της δεύτερης παραγώγου: Η τοποθέτηση κόμβων σε σημεία όπου η δεύτερη παράγωγος των δεδομένων αλλάζει πρόσημο (κορυφές και κοιλάδες).

Χρήση κριτηρίων : Χρησιμοποιούνται τεχνικές όπως το AIC ή το BIC και επιλέγεται η τοποθέτηση των κόμβων που ελαχιστοποιεί την τιμή του κριτηρίου.

3. Αυτόματη επιλογή κόμβων μέσω πακέτων λογισμικού ([Goepf V. et al.2018](#))

4. Χρήση του 25^{ου}, 50^{ου} και 75^{ου} εκατοστημορίου της μεταβλητής ([Harell Frank E., 2001 chapter 2.4.6](#))

2.3.3.6 Μέθοδοι καλής προσαρμογής (Goodness of fit) στα γενικευμένα γραμμικά μοντέλα

Για τα γενικευμένα γραμμικά μοντέλα, οι μέθοδοι καλής προσαρμογής, μπορούν να συνοψιστούν στο πόσο καλά ταιριάζει το μοντέλο στα πραγματικά δεδομένα. Οι πληροφορίες που λαμβάνουμε για αυτό γίνονται μέσω της σύγκρισης των παρατηρούμενων σε σχέση με τις εκτιμώμενες τιμές του μοντέλου. Ως εκ τούτου, στην ουσία ελέγχουμε την μορφή (κατανομή) των καταλοίπων, δηλαδή τη διαφορά της εκτιμώμενης από την παρατηρούμενη τιμή. Οι πιο γνωστές μέθοδοι καλής προσαρμογής είναι ο έλεγχος των Pearson ή των Deviance καταλοίπων. Στην παρούσα εργασία χρησιμοποιήθηκαν τα Deviance κατάλοιπα και παρουσιάζονται αναλυτικά ([McCullagh and Nelder 1989](#), [Agresti A. 2007](#)).

Deviance residuals: Η απόκλιση είναι ένα μέτρο της έλλειψης προσαρμογής ενός στατιστικού μοντέλου. Η απόκλιση υπολογίζεται ως εξής:

$$D = 2(l_{saturated}(\theta_1; y) - l_{model}(\theta_2; y)) \quad (6)$$

Όπου

- $l_{saturated}(\theta_1; y)$ να είναι η λογαριθμοπιθανοφάνεια του κορεσμένου μοντέλου
- $l_{model}(\theta_2; y)$ να είναι η λογαριθμοπιθανοφάνεια του μοντέλου που έχει επιλεγεί

Τα Deviance κατάλοιπα υπολογίζονται από την εξής μαθηματική σχέση:

$$d_i = \text{sign}(y_i - \hat{\mu}_i) \cdot \sqrt{2 \left(y_i \cdot \log \left(\frac{y_i}{\hat{\mu}_i} \right) - (y_i - \hat{\mu}_i) \right)} \quad (7)$$

Όπου

- y_i είναι η παρατηρούμενη τιμή για την i -οστή παρατήρηση
- $\hat{\mu}_i$ είναι η εκτιμώμενη τιμή για την i -οστή παρατήρηση

Σε καλά προσαρμοσμένα μοντέλα, τα Deviance κατάλοιπα θα πρέπει να ακολουθούν κατά προσέγγιση μια τυπική κανονική κατανομή. Οι αποκλίσεις από την κανονικότητα μπορεί να υποδηλώνουν προβλήματα με την προσαρμογή του μοντέλου. Σε πολλές περιπτώσεις χρησιμοποιούνται τα τυποποιημένα Deviance κατάλοιπα, που είναι «η τιμή του καταλοίπου διαιρούμενη με $\sqrt{1 - H}$ όπου H να είναι ο «hat matrix» ([Agresti A. 2007](#)).

Pearson residuals: Τα κατάλοιπα Pearson υπολογίζονται λαμβάνοντας τη διαφορά μεταξύ των παρατηρούμενων τιμών και των προβλεπόμενων τιμών από το μοντέλο, διαιρώντας με την τετραγωνική ρίζα της διασποράς, η οποία συχνά σχετίζεται με τη «συνάρτηση σύνδεσης» στα γενικευμένα γραμμικά μοντέλα. Μαθηματικά, το κατάλοιπο Pearson (r) για την i παρατήρηση δίνεται από τη σχέση:

$$r_i = \frac{y_i - \hat{\mu}_i}{\sqrt{V(\hat{\mu}_i)}} \quad (8)$$

Όπου

- y_i είναι η παρατηρούμενη τιμή για την i -οστή παρατήρηση
- $\hat{\mu}_i$ είναι η εκτιμώμενη τιμή για την i -οστή παρατήρηση
- $V(\hat{\mu}_i)$ είναι η εκτίμηση της διασποράς της μέσης απόκρισης για την i -οστή παρατήρηση

Ιδανικά, τα κατάλοιπα Pearson θα πρέπει να ακολουθούν μια τυπική κανονική κατανομή εάν το μοντέλο έχει καθοριστεί σωστά και ταιριάζει καλά στα δεδομένα. Τιμές μεγαλύτερες του 2 κατά απόλυτη τιμή χρήζουν περαιτέρω διερεύνησης ([Agresti A. 2007](#)).

2.3.3 Ανάλυση επιβίωσης

Με τον όρο ανάλυση επιβίωσης, εννοούμε την ανάλυση δεδομένων με τη μορφή χρόνου που ξεκινάει από μία καθορισμένη χρονική στιγμή μέχρι την εμφάνιση ενός ή περισσότερων γεγονότων ή ενός τελικού σημείου. Οι μέθοδοι της ανάλυσης επιβίωσης χρησιμεύουν πολύ σε περιπτώσεις όπου οι ασθενείς δεν εισέρχονται ταυτόχρονα στη μελέτη, αλλά σε διαφορετικές χρονικές στιγμές όσο διαρκεί η εκάστοτε έρευνα. Έτσι το κάθε άτομο «συνεισφέρει» στην μελέτη για όσο χρόνο έμεινε εντός αυτής. Τα δεδομένα επιβίωσης δεν επιδέχονται τις συνήθεις στατιστικές μεθόδους διότι πρώτον δεν είναι συμμετρικά κατανομημένα, άρα δεν μπορούμε να υποθέσουμε ότι ακολουθούν κανονική κατανομή και δεύτερον οι χρόνοι επιβίωσης είναι συχνά λογοκριμένοι ([David Collett, 1994](#)).

2.3.3.1 Λογοκρισία (*censoring*)

Ο χρόνος επιβίωσης ενός ατόμου λέγεται ότι είναι λογοκριμένος όταν το σημείο ενδιαφέροντος δεν έχει παρατηρηθεί στο εν λόγω άτομο. Αυτό μπορεί να συμβεί διότι η μελέτη μπορεί να τελειώσει και κάποια άτομα να μην έχουν αναπτύξει ακόμα το νόσημα που μελετάται ή να μην έχουν πεθάνει. Εναλλακτικά μπορεί κατά το τέλος της μελέτης κάποια άτομα να «χάθηκαν» στην πορεία, δηλαδή οι ερευνητές να μην έχουν δεδομένα για αυτό το άτομο από ένα σημείο και μετά είτε διότι ήθελε να φύγει από τη μελέτη, είτε διότι χειροτέρευσε η κατάσταση της υγείας του. Ένας χρόνος επιβίωσης μπορεί επίσης να θεωρηθεί λογοκριμένος όταν για παράδειγμα ο θάνατος δεν οφείλεται στο υπό εξέταση νόσημα ([David Collett, 1994](#)).

Τα είδη λογοκρισίας είναι τα εξής:

- *Δεξιά λογοκρισία* έχουμε όταν το άτομο συνεχίζει να ζει μετά το πέρας της έρευνας και άρα ο πραγματικός χρόνος επιβίωσης είναι μεγαλύτερος από τον λογοκριμένο
- *Αριστερή λογοκρισία* έχουμε όταν ο πραγματικός χρόνος επιβίωσης είναι μικρότερος από τον λογοκριμένο
- *Λογοκρισία σε διάστημα* έχουμε όταν ο πραγματικός χρόνος επιβίωσης βρίσκεται μέσα σε ένα γνωστό χρονικό διάστημα

2.3.3.2 Ανεξάρτητη λογοκρισία (*independent censoring*)

Για την ανάλυση λογοκριμένων δεδομένων είναι σημαντική η υπόθεση ότι ο πραγματικός χρόνος επιβίωσης ενός ατόμου είναι ανεξάρτητος του χρόνου λογοκρισίας. Ότι δηλαδή δεν υπάρχει κάποιος συγκεκριμένος μηχανισμός βάση του οποίου το άτομο έχει λογοκριθεί σε συγκεκριμένο χρόνο. Αυτού του είδους η λογοκρισία ονομάζεται *ανεξάρτητη ή μη πληροφοριακή λογοκρισία*. Ωστόσο, αυτή η υπόθεση δεν μπορεί να γίνει εάν, για παράδειγμα, ο χρόνος επιβίωσης ενός ατόμου λογοκριθεί λόγω διακοπής της θεραπείας ή λόγω επιδείνωσης της φυσικής του κατάστασης. Τότε αυτού του είδους η λογοκρισία ονομάζεται *εξαρτημένη ή πληροφοριακή λογοκρισία*.

2.3.3.3 Συνάρτηση επιβίωσης (*survival function*)

Ο χρόνος t της επιβίωσης ενός ατόμου μπορεί να θεωρηθεί ως μια τιμή της μεταβλητής T η οποία μπορεί να λάβει οποιαδήποτε μη αρνητική τιμή. Η τυχαία μεταβλητή T που σχετίζεται με τον χρόνο επιβίωσης έχει μια συνάρτηση πυκνότητας πιθανότητας $f(t)$ και η συνάρτηση κατανομής της δίνεται από τον τύπο

$$F(t) = P(T < t) = \int_0^t f(u) du \quad (9)$$

που αντιπροσωπεύει την πιθανότητα ο χρόνος επιβίωσης να είναι μικρότερος από μια τιμή t .

Η συνάρτηση επιβίωσης $S(t)$ δίνεται από τον τύπο

$$S(t) = P(T \geq t) = 1 - F(t) \quad (10)$$

και αντιπροσωπεύει την πιθανότητα ένα άτομο να επιβιώσει πέρα από μια χρονική στιγμή t .

2.3.3.4 Συνάρτηση κινδύνου (*hazard function*)

Η συνάρτηση κινδύνου εκφράζει την πιθανότητα να συμβεί ένα γεγονός την χρονική στιγμή t , δεδομένου ότι δεν έχει συμβεί μέχρι εκείνη τη στιγμή και δίνεται από τον τύπο :

$$h(t) = \lim_{\Delta t \rightarrow 0} \frac{p(t \leq T < t + \Delta t | T \geq t)}{\Delta t} \quad (11)$$

Η σχέση που συνδέει τη συνάρτηση κινδύνου με τη συνάρτηση επιβίωσης είναι:

$$h(t) = \frac{f(t)}{S(t)} \quad (12)$$

Από την παραπάνω σχέση βγαίνει και η αθροιστική συνάρτηση κινδύνου $H(t)$ που είναι :

$$H(t) = \int_0^t h(u) du = -\log S(t) \quad (13)$$

Η αθροιστική συνάρτηση κινδύνου είναι ο συνολικός κίνδυνος του να συμβεί ένα γεγονός μέχρι τη χρονική στιγμή t . Αν το γεγονός που μελετάμε είναι ο θάνατος τότε η $H(t)$ είναι ο κίνδυνος θανάτου μέχρι τη χρονική στιγμή t , δεδομένου ότι το άτομο δεν έχει πεθάνει μέχρι τη χρονική στιγμή t . Η αθροιστική συνάρτηση κινδύνου τη χρονική στιγμή t μπορεί επίσης να ερμηνευθεί και ως ο αναμενόμενος αριθμός γεγονότων που συμβαίνουν στο διάστημα από την αρχή του χρόνου μέχρι τη στιγμή t ([David Collett, 1994](#)).

2.3.3.5 Μοντέλο αναλογικών κινδύνων του Cox (*Cox proportional hazard model*)

Όταν επιθυμούμε να διερευνήσουμε τη σύγκριση των συναρτήσεων επιβίωσης ως προς περισσότερες από μία μεταβλητές (συμμεταβλητές), τότε οι μη παραμετρικές μέθοδοι της ανάλυσης επιβίωσης δεν είναι κατάλληλες για την ακριβή εκτίμηση. Προκειμένου λοιπόν να διερευνηθεί η σχέση μεταξύ της επιβίωσης των ασθενών και των επεξηγηματικών, όπως λέγονται, μεταβλητών είναι απαραίτητη η χρήση ενός μοντέλου παλινδρόμησης. Όταν πρόκειται για λογοκριμένα δεδομένα το πιο γνωστό είναι το μοντέλο αναλογικών κινδύνων του Cox.

Το μοντέλο αναλογικών κινδύνων που παρουσιάστηκε από τον Cox το 1972 μας δίνει τη δυνατότητα να μοντελοποιήσουμε τη συνάρτηση κινδύνου $h(t)$ ως εξής:

$$h_i(t) = h_0(t) \cdot \exp\{b_1 \cdot X_{1i} + \dots + b_p \cdot X_{pi}\} \quad (14)$$

όπου $b_1, b_2 \dots b_p$ είναι οι συντελεστές των μεταβλητών του μοντέλου και $X_{1i}, X_{2i}, \dots, X_{pi}$ το διάνυσμα των επεξηγηματικών μεταβλητών για το i άτομο ([Cox D. 1972](#)).

Το $h_0(t)$ ονομάζεται αναφορική συνάρτηση κινδύνου (baseline hazard function) και είναι ο κίνδυνος (hazard) σε χρόνο t , δεδομένου ότι όλες οι επεξηγηματικές μεταβλητές είναι ίσες με το μηδέν ή βρίσκονται στο επίπεδο αναφοράς. Το $h_0(t)$ μπορεί να πάρει οποιαδήποτε μορφή, για το λόγο αυτό το μοντέλο Cox θεωρείται ημι-παραμετρικό. Όταν θεωρούμε κάποια συγκεκριμένη κατανομή για το $h_0(t)$, τότε έχουμε την παραμετρική μορφή του μοντέλου αναλογικών κινδύνων ([Cox D. 1972](#)). Βασική προϋπόθεση του μοντέλου αποτελεί η αναλογικότητα των κινδύνων, δηλαδή σε οποιαδήποτε χρονική στιγμή ο λόγος των συναρτήσεων κινδύνου δύο ατόμων i, j πρέπει να είναι σταθερός και ίσος με μια τιμή φ :

$$HR(t) = \frac{h(t|X = x_i)}{h(t|X = x_j)} = e^{b \cdot (x_i - x_j)} = \varphi \quad (15)$$

2.3.3.6 Ανάλυση με ανταγωνιστικούς κινδύνους (competing risk analyses)

Στην ανάλυση επιβίωσης, ορισμένες φορές το γεγονός που αναλύεται μπορεί να μην είναι μοναδικό. Για παράδειγμα, αν το γεγονός που μας ενδιαφέρει είναι ο θάνατος από κάποια συγκεκριμένη αιτία δεν σημαίνει ότι όλοι οι ασθενείς θα πεθάνουν από αυτή την αιτία. Άρα όλες οι υπόλοιπες αιτίες θανάτου λειτουργούν ανταγωνιστικά προς την αιτία θανάτου που θέλουμε να μελετήσουμε. Η έννοια λοιπόν του ανταγωνιστικού κινδύνου αναφέρεται σε ένα γεγονός που είτε αποκλείει την εμφάνιση του γεγονότος που μας ενδιαφέρει, είτε μεταβάλλει την πιθανότητα εμφάνισής του. Στο πλαίσιο της ανάλυσης επιβίωσης, αυτά τα ανταγωνιστικά συμβάντα μπορεί να περιπλέξουν την ανάλυση και η μη ορθή συνεκτίμησή τους μπορεί να οδηγήσει σε μεροληπτικά αποτελέσματα. Επιπλέον οι παραδοσιακές μέθοδοι για την περιγραφή της διαδικασίας επιβίωσης, όπως η μέθοδος Kaplan Meier (KM), δεν έχουν σχεδιαστεί για να λαμβάνουν υπόψη τον ανταγωνιστικό χαρακτήρα πολλαπλών αιτιών για το ίδιο συμβάν, επομένως τείνουν να παράγουν ανακριβείς εκτιμήσεις κατά την ανάλυση της οριακής πιθανότητας για συμβάντα με συγκεκριμένη αιτία.

Για παράδειγμα στην παρούσα διπλωματική θέλουμε να διερευνήσουμε τους παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη βακτηριαμίας. Όμως το εξιτήριο ή ο θάνατος του ασθενούς αποτελούν ανταγωνιστικούς κινδύνους για την ανάπτυξη βακτηριαμίας. Αυτό διότι αν το

εξιτήριο ή ο θάνατος συμβούν πριν την ανάπτυξη βακτηριαμίας τότε αποκλείεται να παρατηρήσουμε το γεγονός που μας ενδιαφέρει. Η ανάλυση ανταγωνιστικών κινδύνων μπορεί να γίνει είτε με την χρήση *Cause-Specific hazard analyses* είτε με *Cumulative incidence analyses (Fine and Gray model)*.

Cause Specific hazard analyses:

Η Cause Specific ανάλυση στο πλαίσιο των ανταγωνιστικών κινδύνων περιλαμβάνει την εκτίμηση του κινδύνου για κάθε συγκεκριμένο γεγονός ενδιαφέροντος, αντιμετωπίζοντας όλα τα υπόλοιπα γεγονότα ως λογοκριμένα. Η συνάρτηση κινδύνου για αυτού του είδους την ανάλυση είναι της μορφής

$$h_j(t) = \lim_{\Delta t \rightarrow 0} \frac{P(t \leq T \leq t + \Delta t, C = j | T \geq t)}{\Delta t} \quad (16)$$

Ονομάζεται *Cause Specific συνάρτηση κινδύνου* και απεικονίζει τον στιγμιαίο ρυθμό του γεγονότος τύπου j στα άτομα που δεν έχουν βιώσει οποιοδήποτε είδους γεγονός μέχρι στιγμής.

Η συνάρτηση επιβίωσης $S_j(t)$ για το j γεγονός δεν είναι παρατηρήσιμο μέγεθος, αφού δεν μπορούμε να γνωρίζουμε την αιτία του γεγονότος που συμβαίνει μετά τον χρόνο t . Για αυτό τον λόγο χρησιμοποιούμε την *cause specific αθροιστική συνάρτηση γεγονότων* (cause-specific cumulative incidence function ή CIF) για ένα συγκεκριμένο γεγονός. Η CIF είναι η πιθανότητα το άτομο να επιβιώσει μέχρι τον χρόνο t και να πεθάνει από την αιτία j , παρουσία όλων των υπόλοιπων κινδύνων ([David Collett, 1994](#)). Δίνεται από την σχέση:

$$F_j(t) = P(T < t, C = j) = \int_0^t h_j(u) \cdot S(u) du \quad (17)$$

Το παραπάνω μπορεί να εκτιμηθεί από την σχέση:

$$\hat{F}_j(t) = \sum_{i:t_i \leq t} \frac{\delta_{ij}}{n_i} \cdot \hat{S}(t_i - 1) \quad (18)$$

Όπου

- $\hat{S}(t_i - 1)$ είναι ο εκτιμητής Kaplan-Meier της συνολικής συνάρτησης επιβίωσης τη χρονική στιγμή $t_i - 1$
- n_i είναι το πλήθος των ατόμων που παραμένουν ζωντανά και μη λογοκριμένα πριν τη στιγμή t_i
- δ_{ij} είναι ο δείκτης για το συγκεκριμένο συμβάν (είναι ίσο με 1 όταν αν το άτομο i πέθανε από την αιτία j , διαφορετικά είναι ίσο με 0)

Η σχέση (18) είναι γνωστή ως εκτιμητής Aalen-Johansen και χρησιμοποιείται αντί του εκτιμητή Kaplan Meier (KM) στην ανάλυση ανταγωνιστικών κινδύνων. Ο εκτιμητής Kaplan Meier δεν μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε τέτοιου είδους αναλύσεις καθώς προϋποθέτει τα ανταγωνιστικά γεγονότα να είναι ανεξάρτητα, ωστόσο δεν υπάρχει τρόπος να ελεγχθεί ρητά αν η υπόθεση αυτή ικανοποιείται για οποιοδήποτε σύνολο δεδομένων. Επιπλέον, στην περίπτωση ανταγωνιστικών κινδύνων, ο υπολογισμός της αθροιστικής επίπτωσης ως 1- KM οδηγεί σε υπερεκτίμηση της πιθανότητας αποτυχίας του γεγονότος που μας ενδιαφέρει ([Competing Risk Analysis | Columbia Public Health](#)).

Cumulative incidence analyses (Fine and Gray model):

Το μοντέλο παλινδρόμησης των Fine and Gray διαφέρει με την Cause Specific ανάλυση, καθώς αρχικά υπολογίζει διαφορετική συνάρτηση κινδύνου. Στο μοντέλο των Fine and Gray έχουμε την subdistribution συνάρτηση κινδύνου, όπου ο κίνδυνος για ένα συγκεκριμένο συμβάν είναι ο στιγμιαίος ρυθμός εμφάνισης της συγκεκριμένης αιτίας, δεδομένου ότι το άτομο δεν έχει βιώσει ακόμη «αποτυχία» από την συγκεκριμένη αιτία ([Geskus R. 2010](#)).

Η συνάρτηση κινδύνου υποκατανομής (subdistribution hazard function) των Fine and Gray για τον τύπο συμβάντος c μπορεί να εκφραστεί ως εξής ([Fine and Gray 1999](#)):

$$h_{c,CIF}(t) = \lim_{\Delta t \rightarrow 0} \frac{P(t < T_c \leq t + \Delta t | T_c > t \cup T_{c'} \leq t, c' \neq c)}{\Delta t} \quad (18)$$

Η παραπάνω συνάρτηση εκτιμά το ποσοστό κινδύνου για τον τύπο συμβάντος c τη χρονική στιγμή t με βάση το σύνολο κινδύνου που παραμένει τη χρονική στιγμή t μετά τη συνεκτίμηση όλων των προηγούμενων τύπων συμβάντων, το οποίο περιλαμβάνει ανταγωνιστικά συμβάντα.

Η διαφορά με την Cause Specific ανάλυση είναι ότι τα άτομα που αποτυγχάνουν από κάποια άλλη αιτία, πέρα από την υπό μελέτη, παραμένουν σε κίνδυνο για την υπό μελέτη αιτία. Θεωρούμε δηλαδή ότι δυνητικά μπορούν ακόμα να εμφανίσουν το υπό μελέτη συμβάν. Τέλος το μοντέλο Fine and Gray θεωρεί και αυτό ότι οι κίνδυνοι μεταξύ των ομάδων είναι αναλογικοί σε κάθε σημείο και ότι ο λόγος τους υπολογίζεται από τα δεδομένα. Η μέθοδος αυτή, παρόλο που δεν θα χρησιμοποιηθεί στην παρούσα εργασία, έπρεπε να αναφερθεί διότι είναι ευρέως γνωστή, αλλά δεν θα αναλυθεί περαιτέρω.

2.3.3.7 Επιλογή τελικού μοντέλου

Στην παρούσα διπλωματική για την επιλογή των ανεξάρτητων μεταβλητών που θα συμπεριληφθούν στο τελικό μοντέλο χρησιμοποιήθηκε ο αλγόριθμος του Collet ([David Collett, 1994](#)) καθώς και το κριτήριο AIC για την σύγκριση των εν δυνάμει κατάλληλων μοντέλων.

Ο αλγόριθμος του Collet:

Βήμα 1: Εκτίμηση των μονοπαραγοντικών μοντέλων για όλες τις ανεξάρτητες μεταβλητές. Στατιστικά σημαντικές θα θεωρηθούν όσες έχουν $p_1 \leq 0.15$.

Βήμα 2: Δημιουργία ενός πολυπαραγοντικού μοντέλου από τις στατιστικά σημαντικές μεταβλητές του προηγούμενου βήματος και εφαρμογή backward selection. Ως όριο για την αφαίρεση μιας μεταβλητής τίθεται $p_2 = 0.10$.

Βήμα 3: Χρήση forward selection για την τυχόν προσθήκη στο μοντέλο του δεύτερου βήματος των μεταβλητών που θεωρήθηκαν στατιστικά μη σημαντικές στο πρώτο βήμα. Ως όριο για την προσθήκη των μη στατιστικά σημαντικών μεταβλητών του πρώτου βήματος τίθεται $p_3 = 0.10$.

Βήμα 4: Χρήση stepwise regression μεταξύ του μηδενικού μοντέλου και του μοντέλου που προέκυψε από το προηγούμενο βήμα. Στο μοντέλο εισέρχονται όσες μεταβλητές έχουν $p_4 \leq 0.05$ και εξέρχονται όσες έχουν $p_5 \geq 0.10$ Επίσης διερευνάται η ύπαρξη αλληλεπιδράσεων με backward selection.

Τέλος για την επιλογή του καλύτερου μοντέλου χρησιμοποιήθηκαν το AIC κριτήριο, το BIC κριτήριο, καθώς και το κριτήριο του λόγου πιθανοφανειών (Ir-test) για εμφωλιασμένα (nested) μοντέλα.

Akaike Information Criterion (AIC):

Το κριτήριο AIC ([Atkinson A. 1980](#)) είναι μια μαθηματική μέθοδος που χρησιμοποιείται με σκοπό να αξιολογήσουμε πόσο καλά ταιριάζει ένα μοντέλο στα δεδομένα, αλλά και για τη σύγκριση των διάφορων πιθανών μοντέλων τα οποία δεν χρειάζεται απαραίτητα να είναι εμφωλιασμένα. Το κριτήριο δίνεται από τη σχέση:

$$AIC = -2 \log(\hat{L}) + 2k$$

Όπου k είναι το πλήθος των ανεξάρτητων μεταβλητών και \hat{L} η λογαριθμοπιθανοφάνεια του μοντέλου. Όταν συγκρίνουμε μοντέλα, όσο μικρότερη η τιμή του κριτηρίου, τόσο καλύτερο το μοντέλο.

Bayesian Information Criterion (BIC):

Μια εναλλακτική του AIC είναι το Bayesian Information Criterion ([Schwarz G. 1978](#)). Η βασική διαφορά μεταξύ των δύο κριτηρίων έγκειται στον όρο «ποινής» για την πολυπλοκότητα του μοντέλου, δηλαδή το BIC λαμβάνει υπόψη τόσο το πλήθος των ανεξάρτητων παραμέτρων όσο και το πλήθος των παρατηρήσεων στις οποίες εφαρμόζεται το μοντέλο. Το κριτήριο δίνεται από τη σχέση:

$$BIC = -2 \log(\hat{L}) + k \log d$$

Όπου k είναι το πλήθος των ανεξάρτητων μεταβλητών, \hat{L} η λογαριθμοπιθανοφάνεια του μοντέλου και d το πλήθος των μη λογοκριμένων παρατηρήσεων. Όσο μικρότερη η τιμή του κριτηρίου, τόσο καλύτερο το μοντέλο.

Likelihood ratio test (LR-test):

Το LR-test είναι ένα στατιστικό που χρησιμοποιείται για τη σύγκριση δύο εμφωλιασμένων (nested) μοντέλων. Έστω μοντέλα M_1 με p ανεξάρτητες μεταβλητές και M_2 με επιπλέον q ανεξάρτητες μεταβλητές. Επιπλέον \hat{L}_1 και \hat{L}_2 οι πιθανοφάνειες των δύο μοντέλων αντίστοιχα. Η υπόθεση που ελέγχεται είναι H_0 : Το απλούστερο μοντέλο είναι καλύτερο και H_1 : Το πιο σύνθετο μοντέλο είναι καλύτερο. Η σύγκριση των 2 μοντέλων γίνεται από την σχέση:

$$L = -2 \log \left(\frac{\hat{L}_1}{\hat{L}_2} \right) = -2(\log \hat{L}_1 - \log \hat{L}_2)$$

και $L \sim X_{q-p}^2$. Άρα αν η τιμή του L είναι μεγαλύτερη από την κρίσιμη τιμή της X_{q-p}^2 τότε η μηδενική υπόθεση απορρίπτεται ([David Collett, 1994](#)).

3. Στατιστική ανάλυση

3.1 Σύγκριση δεικτών μεταξύ των κλινικών

3.1.1 Έλεγχος της διαφοράς στην επίπτωση και στον επιπολασμό των βακτηριαιμιών μεταξύ της κλινικής COVID σε σχέση με το υπόλοιπο νοσοκομείο

Για να μπορέσουμε να εξηγήσουμε την ενδεχόμενη ύπαρξη στατιστικά σημαντικής διαφοράς στην επίπτωση και στον επιπολασμό μεταξύ της κλινικής COVID σε σχέση με το υπόλοιπο νοσοκομείο χρησιμοποιήθηκαν GLM μοντέλα στα οποία η εξαρτημένη μεταβλητή ακολουθεί κατανομή Poisson για την επίπτωση και Binomial κατανομή για τον επιπολασμό. Για τα μοντέλα δημιουργήθηκαν τέσσερις μεταβλητές.

1. Για την επίπτωση:

Μοντέλο 1:

- Περίοδος (*Period*)
 - 1 (Όμικρον)
 - 0 (Πριν την Όμικρον)
- Κλινική (*Clinic*)
 - 1 (COVID)
 - 0 (non-COVID)
- Πλήθος κρουσμάτων (*bact. cases*)
- Πλήθος ασθενο-ημερών (*patient – days*)

$$\log(E[bact. cases]) = b_0 + b_1 \cdot Clinic + b_2 \cdot Period + b_3 \cdot Clinic \cdot Period \\ + \log(patient - days)$$

Μοντέλο 2:

- Περίοδος (*Period*)
 - 1:9 (τα αντίστοιχα τρίμηνα με έναρξη την 01/10/2020 και λήξη την 31/12/2022)

(η περίοδος εισήχθη στο μοντέλο ως συνεχής μεταβλητή (γραμμικά) και οι υπόλοιπες μεταβλητές παρέμειναν ίδιες)

$$\log(E[bact. cases]) = b_0 + b_1 \cdot Clinic + b_2 \cdot Period + b_3 \cdot Clinic \cdot Period + \log(patient - days)$$

Μοντέλο 3:

- Περίοδος (*Period*)
 - 1:9 (τα αντίστοιχα τρίμηνα με έναρξη την 01/10/2020 και λήξη την 31/12/2022)

(η περίοδος εισήχθη στο μοντέλο ως συνεχής μεταβλητή με restricted cubic spline (F_1, F_2, F_3, F_4) και κόμβους στο 3^ο, 5^ο και 7^ο τρίμηνο)

$$\log(E[bact. cases]) = b_0 + b_1 \cdot Clinic + b_2 F_1(x) + b_3 F_2(x) + b_4 F_3(x) + b_5 F_4(x) + b_6 \cdot Clinic \cdot F_1(x) + b_7 \cdot Clinic \cdot F_2(x) + b_8 \cdot Clinic \cdot F_3(x) + b_9 \cdot Clinic \cdot F_4(x) + \log(patient - days)$$

Στα μοντέλα χρησιμοποιήθηκε ως εξαρτημένη μεταβλητή το πλήθος κρουσμάτων βακτηριαμίας και ως ανεξάρτητες μεταβλητές η κλινική και η περίοδος. Ως offset χρησιμοποιήθηκε ο λογάριθμος των ασθενο-ημερών και ελέγχθηκε η ύπαρξη αλληλεπίδρασης μεταξύ κλινικής και περιόδου. Στο μοντέλο με τη restricted cubic spline, οι κόμβοι επιλέχθηκαν με βάση τα τεταρτημόρια της μεταβλητής, όπως αναφέρεται συνήθως στην βιβλιογραφία, έτσι ώστε να εξασφαλίζεται κατά προσέγγιση ίσος αριθμός συμβάντων σε κάθε διάστημα ([Harell Frank E., 2001 chapter 2.4.6](#))

Με βάση το κριτήριο AIC τελικά επιλέχθηκε το τρίτο μοντέλο, καθώς μείωνε την τιμή του κριτηρίου από 223 σε 158. Επίσης, υπολογίστηκαν τα Deviance κατάλοιπα τα οποία βρέθηκαν εντός του διαστήματος [-2,2].

2. Για τον επιπολασμό:

Μοντέλο 1:

- Περίοδος (*Period*)
 - 1 (Όμικρον)
 - 0 (Πριν την Όμικρον)
- Κλινική (*Clinic*)
 - 1 (COVID)
 - 0 (non-COVID)
- Πλήθος ατόμων που δεν ανέπτυξαν βακτηριαιμία
- Πλήθος ατόμων που ανέπτυξαν βακτηριαιμία

$$\log [\text{odds}(\text{Bacteremia})] = b_0 + b_1 \cdot \text{Clinic} + b_2 \cdot \text{Period} + b_3 \cdot \text{Clinic} \cdot \text{Period}$$

Μοντέλο 2:

- Περίοδος (*Period*)
 - 1:27 (οι αντίστοιχοι μήνες με έναρξη την 01/10/2020 και λήξη την 31/12/2022)

(η περίοδος εισήχθη στο μοντέλο ως συνεχής μεταβλητή (γραμμικά) και οι υπόλοιπες μεταβλητές παρέμειναν ίδιες)

$$\log [\text{odds}(\text{Bacteremia})] = b_0 + b_1 \cdot \text{Clinic} + b_2 \cdot \text{Period} + b_3 \cdot \text{Clinic} \cdot \text{Period}$$

Μοντέλο 3:

- Περίοδος (*Period*)

- 1:27 (οι αντίστοιχοι μήνες με έναρξη την 01/10/2020 και λήξη την 31/12/2022)

(η περίοδος εισήχθη στο μοντέλο ως συνεχής μεταβλητή με restricted cubic spline (F_1, F_2, F_3, F_4) και κόμβους στον 7^ο, 14^ο και 21^ο μήνα)

$$\log[\text{odds}(\text{Bacteremia})] = b_0 + b_1 \cdot \text{Clinic} + b_2 F_1(x) + b_3 F_2(x) + b_4 F_3(x) + b_5 F_4(x) + b_6 \cdot \text{Clinic} \cdot F_1(x) + b_7 \cdot \text{Clinic} \cdot F_2(x) + b_8 \cdot \text{Clinic} \cdot F_3(x) + b_9 \cdot \text{Clinic} \cdot F_4(x)$$

Για τον επιπολασμό χρησιμοποιήθηκε διωνυμικό μοντέλο λογιστικής παλινδρόμησης για ομαδοποιημένα δεδομένα (Binomial logistic regression), καθώς γνωρίζουμε το σύνολο των ατόμων που ανέπτυξαν βακτηριαμία αλλά και το σύνολο των ατόμων που δεν ανέπτυξαν. Ως link function χρησιμοποιήθηκε η λογαριθμική συνάρτηση, καθώς επίσης ελέγχθηκε και η ύπαρξη αλληλεπίδρασης μεταξύ κλινικής και περιόδου. Για την επιλογή των κόμβων ισχύει το ίδιο με την επίπτωση.

Με βάση το κριτήριο AIC τελικά επιλέχθηκε το τρίτο μοντέλο, καθώς μείωνε την τιμή του κριτηρίου από 411 σε 330. Επίσης, υπολογίστηκαν τα Deviance κατάλοιπα τα οποία βρέθηκαν εντός του διαστήματος [-2,2].

3.1.2 Σύγκριση επίπτωσης και επιπολασμού πολυανθεκτικών στελεχών πριν και κατά την περίοδο της παραλλαγής Όμικρον στην κλινική COVID-19

Για να ελεγχθεί η ύπαρξη στατιστικά σημαντικής διαφοράς στην επίπτωση και τον επιπολασμό των βακτηριαμιών από πολυανθεκτικά στελέχη, πριν και κατά την περίοδο της παραλλαγής Όμικρον στην κλινική COVID, χρησιμοποιήθηκαν εκ νέου μοντέλα Poisson και Binomial. Τα μοντέλα αυτά είχαν την ίδια δομή μεταβλητών όπως και προηγουμένως, με τη διαφορά ότι αυτή τη φορά δεν συμπεριλήφθηκε η μεταβλητή της κλινικής. Συγκεκριμένα, εξετάστηκαν ξανά τρία διαφορετικά μοντέλα για κάθε δείκτη.

Για την επίπτωση χρησιμοποιήθηκε ως ανεξάρτητη μεταβλητή το πλήθος βακτηριαμιών από πολυανθεκτικά στελέχη, με offset τον λογάριθμο του πλήθους ασθενo-ημερών, και ως εξαρτημένη μεταβλητή χρησιμοποιήθηκε η περίοδος. Με βάση το κριτήριο AIC τελικά

επιλέχθηκε το πρώτο μοντέλο, δηλαδή εκείνο που είχε ως δίτιμη μεταβλητή την περίοδο, καθώς η τιμή του κριτηρίου δεν μειωνόταν σημαντικά μεταξύ των τριών μοντέλων.

Για τον επιπολασμό χρησιμοποιήθηκε διωνυμικό μοντέλο λογιστικής παλινδρόμησης για ομαδοποιημένα δεδομένα (Binomial logistic regression). Ως εξαρτημένη μεταβλητή χρησιμοποιήθηκε η περίοδος και ως link function χρησιμοποιήθηκε η λογαριθμική συνάρτηση. Με βάση το κριτήριο AIC πάλι επιλέχθηκε το πρώτο μοντέλο, δηλαδή εκείνο που είχε ως δίτιμη μεταβλητή την περίοδο, καθώς η τιμή του κριτηρίου δεν μειωνόταν σημαντικά μεταξύ των τριών μοντέλων.

3.1.3 Έλεγχος της διαφοράς στη θνητότητα από βακτηριαμία μεταξύ των ασθενών της κλινικής COVID

Για τον έλεγχο της ύπαρξης στατιστικά σημαντικής διαφοράς στη θνητότητα από βακτηριαμία στην κλινική COVID χρησιμοποιήθηκε μοντέλο λογιστικής παλινδρόμησης με εξαρτημένη μεταβλητή το «αποτέλεσμα» (εξιτήριο ή θάνατος) και ανεξάρτητες μεταβλητές την ύπαρξη βακτηριαμίας, την περίοδο και την αλληλεπίδρασή τους.

Επίσης, ελέγχθηκε και ένα πολυπαραγοντικό μοντέλο λογιστικής παλινδρόμησης έτσι ώστε να γίνει στάθμιση και για άλλες μεταβλητές όπως η ηλικία, το φύλο, η βαρύτητα COVID, ο δείκτης Charlson κ.α.

3.2 Παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη βακτηριαμίας

Για την εξέταση των παραγόντων που συμβάλουν στην ανάπτυξη βακτηριαμίας χρησιμοποιήθηκε cause specific hazard ανάλυση με τη μέθοδο των ανταγωνιστικών κινδύνων. Ειδικότερα, οι ανταγωνιστικοί κίνδυνοι ορίστηκαν ως εξής:

1. Ο ασθενής δεν ανέπτυξε βακτηριαμία και βρίσκεται ακόμα εντός του νοσοκομείου μετά το πέρας της έρευνας (κλασσικό censoring) / Χρόνος : ημέρες από την ημ/νια εισαγωγής έως το τέλος της μελέτης 31/12/2022

Ανταγωνιστικοί κίνδυνοι:

1. Ο ασθενής ανέπτυξε βακτηριαμία εντός του νοσοκομείου / Χρόνος : ημέρες από την ημ/νια εισαγωγής έως την αιμοληψία
2. Ο ασθενής πήρε εξιτήριο χωρίς να αναπτύξει βακτηριαμία / Χρόνος : ημέρες από την ημ/νια εισαγωγής έως το εξιτήριο
3. Ο ασθενής πέθανε χωρίς να αναπτύξει βακτηριαμία / Χρόνος : ημέρες από την ημ/νια εισαγωγής έως τον θάνατο

Στη συνέχεια δημιουργήθηκαν οι χρόνοι για τους οποίους ο κάθε ασθενής βρισκόταν σε κίνδυνο για την ανάπτυξη βακτηριαμίας. Αρχικά, εκτιμήθηκαν οι *αθροιστικές συναρτήσεις γεγονότων CIF (Aalen-Johansen εκτιμητές)* για την πιθανότητα ανάπτυξης βακτηριαμίας ως προς διάφορες μεταβλητές στις 30 ημέρες από την εισαγωγή στο νοσοκομείο. Το μοντέλο Cox που χρησιμοποιήθηκε, έχει ως εξαρτημένη μεταβλητή το γεγονός ο ασθενής να ανέπτυξε βακτηριαμία εντός του νοσοκομείου και ως ανεξάρτητες μεταβλητές αυτές που προέκυψαν από τον αλγόριθμο του Collet και θα παρουσιαστούν αναλυτικά στο κεφάλαιο «Αποτελέσματα».

Επιπλέον, δημιουργήθηκαν εκτός από τις μεταβλητές που υπήρχαν στα αρχικά δεδομένα και οι εξής μεταβλητές:

- **Ανοσοκατεσταλμένοι:** Ασθενείς με κάποιο αυτοάνοσο νόσημα , λευχαιμία, μεταμοσχευμένοι, καρκινοπαθείς, ασθενείς με ηπατική ανεπάρκεια
- **Νευρολογικοί:** Ασθενείς με άνοια, Αλτσχάιμερ ή εγκεφαλικό
- **Περίοδος:** Οι ασθενείς χωρίστηκαν ανάλογα με την περίοδο (πριν την περίοδο της παραλλαγής Όμικρον ή κατά την περίοδο της παραλλαγής Όμικρον) που εισήχθησαν στο νοσοκομείο
- **Στάδιο COVID:** Οι ασθενείς χωρίστηκαν σε υψηλή και χαμηλή βαρύτητα COVID (χαμηλή βαρύτητα COVID = ασυμπτωματικός, ήπια, μέτρια, σοβαρή και υψηλή βαρύτητα COVID = κρίσιμη)

Ακόμη, χρησιμοποιήθηκαν τα κριτήρια AIC και BIC για τα μη-εμφωλισμένα μοντέλα και το Likelihood ratio test για τα εμφωλισμένα έτσι ώστε να καταλήξουμε στο τελικό μοντέλο. Κάνοντας έλεγχο αναλογικότητας των κινδύνων παρατηρήθηκε ότι μια μεταβλητή δεν φαίνεται να την τηρεί και επηρεάζει τη συνολική αναλογικότητα του μοντέλου. Ελέγχοντας Cox-Snell και Deviance κατάλοιπα τα γραφήματα παρουσίαζαν προβλήματα, οπότε ελέγχθηκε μήπως η παραπάνω μεταβλητή δεν σχετίζεται γραμμικά με τους χρόνους επιβίωσης.

Στη συνέχεια δημιουργήθηκε διάγραμμα των καταλοίπων του μοντέλου χωρίς αυτήν τη μεταβλητή και του μοντέλου με αυτήν ως εξαρτημένη, προσθέτοντας μια κυβική spline με 4 κόμβους. Από το διάγραμμα παρατηρούμε ότι ενώ στην αρχή η σχέση φαίνεται γραμμική, στη συνέχεια παρουσιάζει καμπύλη και συνεπώς δεν φαίνεται πιθανό η μεταβλητή να έχει γραμμική επίδραση στον λογάριθμο του Hazard Ratio. Χρησιμοποιώντας μετασχηματισμό με τετραγωνική ρίζα παρατηρούμε ότι η καμπυλότητα σχεδόν εξαλείφεται. Τέλος, προσθέτοντας τη μετασχηματισμένη μεταβλητή στα μοντέλα με αλληλεπιδράσεις και χωρίς, παρατηρούμε αφενός ότι οι αλληλεπιδράσεις δεν αποτελούν σημαντική προσθήκη στο μοντέλο και αφετέρου ότι βελτιώνεται το AIC του μοντέλου, άρα κρατάμε αυτή την εκδοχή.

3.3 Συσχέτιση της ύπαρξης βακτηριαμίας και ενδονοσοκομειακής βακτηριαμίας με αυξημένη παραμονή εντός του νοσοκομείου

Για τη διερεύνηση της συσχέτισης μεταξύ βακτηριαμίας και αυξημένης παραμονής στο νοσοκομείο χρησιμοποιήθηκε και πάλι η μέθοδος των ανταγωνιστικών κινδύνων. Ως ανταγωνιστικοί κίνδυνοι ορίστηκαν οι εξής:

1. Ο ασθενής βρίσκεται ακόμα εντός του νοσοκομείου και δεν έχει καταλήξει ούτε έχει πάρει εξιτήριο (κλασσικό censoring) / Χρόνος : ημέρες από την ημ/νια εισαγωγής έως το τέλος της μελέτης 31/12/2022

Ανταγωνιστικοί κίνδυνοι:

1. Ο ασθενής πήρε εξιτήριο / Χρόνος : ημέρες από την ημ/νια εισαγωγής έως το εξιτήριο
2. Ο ασθενής κατέληξε / Χρόνος : ημέρες από την ημ/νια εισαγωγής έως τον θάνατο

Στη συνέχεια δημιουργήθηκαν οι χρόνοι για την παραμονή του κάθε ασθενούς εντός του νοσοκομείου. Εκτιμήθηκαν οι *αθροιστικές συναρτήσεις γεγονότων CIF (Aalen-Johansen εκτιμητές)* για την πιθανότητα ο ασθενής να πάρει εξιτήριο στις 30 ημέρες από την εισαγωγή στο νοσοκομείο. Οι CIF υπολογίστηκαν και για τις δύο περιόδους που αναλύονται στην παρούσα διπλωματική. Για την ανάλυση χρησιμοποιήθηκαν δύο μοντέλα Cox. Το πρώτο μοντέλο έχει ως εξαρτημένη μεταβλητή το γεγονός ο ασθενής να πήρε εξιτήριο και ως ανεξάρτητες την ύπαρξη ή όχι βακτηριαμίας και την περίοδο, η αλληλεπίδραση ελέγχθηκε και

βρέθηκε στατιστικά μη σημαντική, οπότε δεν συμπεριλήφθηκε στο τελικό μοντέλο. Το δεύτερο μοντέλο έχει ως ανεξάρτητη μεταβλητή την ύπαρξη ή μη ενδονοσοκομειακής βακτηριαμίας.

4. Αποτελέσματα

4.1 Περιγραφικά

Τα παρακάτω περιγραφικά δεδομένα παρουσιάζονται αφενός συνολικά και αφετέρου χωρισμένα για τις δύο περιόδους της πανδημίας που μελετώνται στην παρούσα διπλωματική. Τα δεδομένα που παρουσιάζονται αφορούν αποκλειστικά τους ασθενείς που νοσηλεύτηκαν στην κλινική COVID, καθώς δεν υπήρχαν διαθέσιμα τα αντίστοιχα δεδομένα για τους ασθενείς των υπολοίπων τμημάτων του νοσοκομείου.

Συνοπτικά, να αναφερθεί ότι στο δείγμα μας τα άτομα ως προς το φύλο έχουν την ίδια κατανομή και στις δυο περιόδους. Συγκεκριμένα και στις δύο περιόδους έχουμε 43-44% του δείγματος να αποτελείται από γυναίκες. Η διάμεση ηλικία των ατόμων την περίοδο πριν την Όμικρον είναι τα 63 έτη, ενώ την περίοδο της Όμικρον είναι τα 75 έτη.

Παρατηρήθηκε ότι οι ασθενείς με υψηλό δείκτη Charlson ήταν 14% την περίοδο πριν την Όμικρον και 36% την περίοδο της Όμικρον, ενώ οι ασθενείς με νευρολογικές παθήσεις ήταν 9,1% και 36% αντίστοιχα στις 2 περιόδους. Ακόμη και η ομάδα των ανοσοκατεσταλμένων ασθενών έχει μεγαλύτερα ποσοστά την περίοδο της παραλλαγής Όμικρον. Επίσης, μπορούμε να παρατηρήσουμε ότι την περίοδο πριν την Όμικρον η πλειοψηφία του δείγματος είχε εισαχθεί στο νοσοκομείο σε σοβαρή (57%) ή κρίσιμη (25%) κατάσταση όσον αφορά την βαρύτητα του COVID. Στον αντίποδα, την περίοδο της Όμικρον η πλειοψηφία (60%) είχε εισαχθεί σε ελαφριά κατάσταση όσον αφορά την βαρύτητα του COVID. Άρα είναι εμφανές ότι στο δείγμα μας την περίοδο της παραλλαγής Όμικρον έχουμε συνολικότερα γηραιότερο πληθυσμό και με περισσότερες συννοσηρότητες.

Στον παρακάτω πίνακα παρουσιάζονται αναλυτικά τα περιγραφικά στοιχεία για τις μεταβλητές που χρησιμοποιήθηκαν.

Πίνακας 3: Περιγραφικά στοιχεία των μεταβλητών που χρησιμοποιήθηκαν στην κλινική COVID

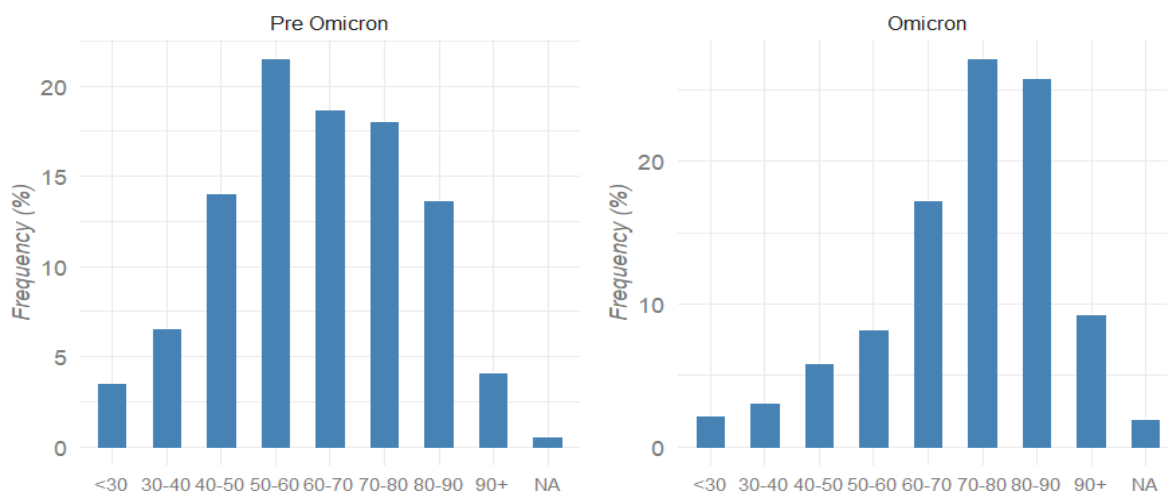
Variable	N	COVID-Pandemic Periods			⁴ p-value
		Overall, N = 2.602	Pre-Omicron, N = 1.739	Omicron, N = 863	
Gender	2.580				0,8
Female		1.114 / 2.580 (43%) ²	744 / 1.731 (43%)	370 / 849 (44%)	
Male		1.466 / 2.580 (57%)	987 / 1.731 (57%)	479 / 849 (56%)	
(Missing)	22		8	14	
Age ¹ (Years)	2.578	68,00 (54 , 80)	63,00 (51 , 76)	75,00 (64 , 84)	<0,001
(Missing)	24		8	16	
COVID Staging	2.520				
Asymptomatic		96 / 2.520 (3,8%)	67 / 1.685 (4,0%)	29 / 835 (3,5%)	<0,001
Mild		736 / 2.520 (29%)	232 / 1.685 (14%)	504 / 835 (60%)	
Moderate		164 / 2.520 (6,5%)	15 / 1.685 (0,9%)	149 / 835 (18%)	
Severe		1.039 / 2,520 (41%)	958 / 1.685 (57%)	81 / 835 (9,7%)	
Critical		485 / 2.520 (19%)	413 / 1.685 (25%)	72 / 835 (8,6%)	
(Missing)	82		54	28	

Variable	N	COVID-Pandemic Periods			⁴ p-value
		Overall, N = 2.602	Pre-Omicron, N = 1.739	Omicron, N = 863	
Admission to outcome (Days)	2.563	9,53 (9,35) ³	10,59 (9,67)	7,38 (8,27)	<0,001
(Missing)		39	24	15	
Charlson score	2,580				<0,001
Low (0-2)		2.023 / 2.580 (78%)	1.483 / 1.731 (86%)	540 / 849 (64%)	
High (3-11)		557 / 2.580 (22%)	248 / 1.731 (14%)	309 / 849 (36%)	
(Missing)		22	8	14	
Cancer patients	2.580	234 / 2.580 (9,1%)	139 / 1.731 (8,0%)	95 / 849 (11%)	0,011
(Missing)		22	8	14	
Immunosuppressed patients	2.580	363 / 2.580 (14%)	176 / 1.731 (10%)	187 / 849 (22%)	<0,001
(Missing)		22	8	14	
Neurological patients	2.580	344 / 2.580 (13%)	157 / 1.731 (9,1%)	187 / 849 (22%)	<0,001
(Missing)		22	8	14	
Inhospital bacteremias	123	62 / 123 (50%)	40 / 74 (54%)	22 / 49 (45%)	0,4
(Missing)		2.479	1.665	814	

Variable	N	Overall, N = 2.602	COVID-Pandemic Periods		⁴ p-value
			Pre-Omicron, N = 1.739	Omicron, N = 863	
CRP (mg/L)	2.544	68,80 (72 , 28)	68,74 (68 , 54)	68,94 (79 , 60)	>0,9
(Missing)		58	17	41	
Bacteremia cases	2.602	126 / 2.602 (4,8%)	74 / 1.739 (4,3%)	52 / 863 (6,0%)	0,060

¹median Age (IQR)
²n / N (%)
³Mean (SD)
⁴Pearson's Chi-squared test; Welch Two Sample t-test

Age groups by time period



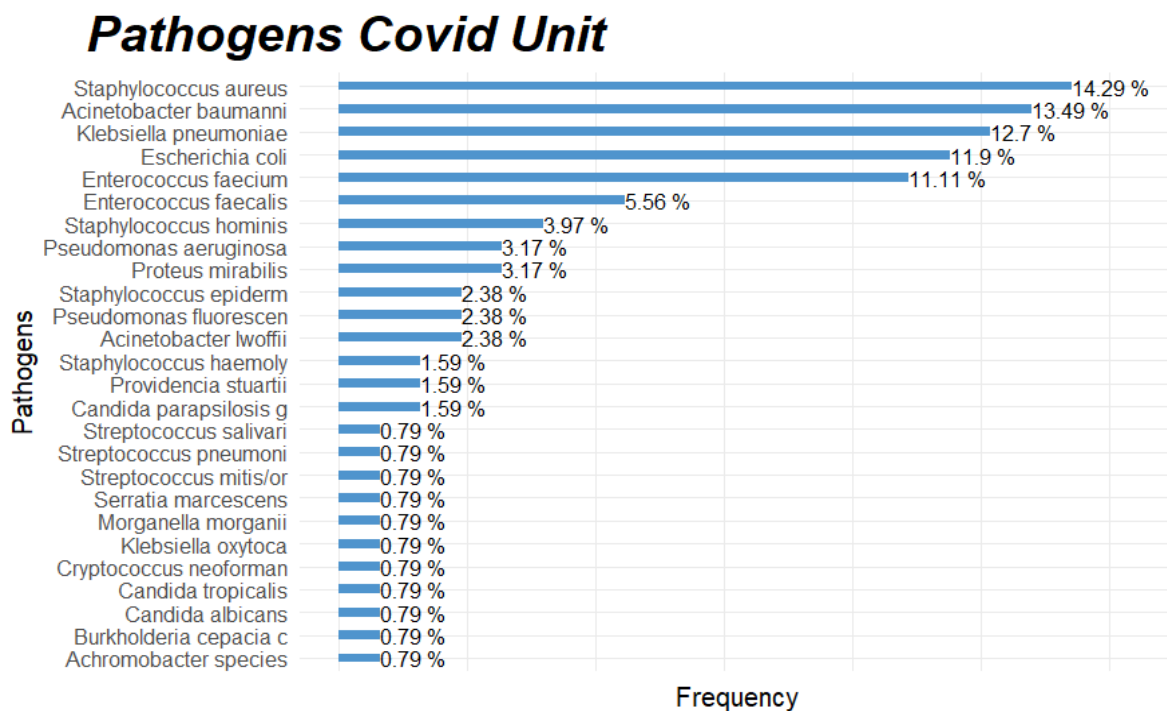
Γράφημα 1: Κατανομή ηλικιών των ασθενών για τις δύο περιόδους. (προ-Όμικρον, Όμικρον)

4.2 Επίπτωση βακτηριαιμιών

4.2.1 Κλινική COVID

Στην κλινική COVID παρατηρήθηκαν 126 κρούσματα βακτηριαιμίας σε 2.602 ασθενείς (περίπου 4,8%) σε σύνολο 23.570 ασθενο-ημερών. Ο ρυθμός Επίπτωσης στον πληθυσμό πριν την παραλλαγή Όμικρον ήταν 4,1 (CI: 3,23 - 5,16) γεγονότα ανά 1.000 ασθενο-ημέρες σε κίνδυνο, ενώ την περίοδο της παραλλαγής Όμικρον ήταν 9,36 (CI: 6,99 - 12,27).

Συνεπώς παρατηρήθηκε μεγάλη αύξηση στην κλινική την περίοδο της Όμικρον, με κυρίαρχα παθογόνα τα Staphylococcus Aureus, Acinetobacter Baumannii και Klebsiella Pneumoniae, όπως παρουσιάζονται και στο [Γράφημα 2](#). Επίσης υπολογίστηκε η επίπτωση ανά τρίμηνο από την αρχή μέχρι το τέλος της μελέτης και παρουσιάζεται στο [Γράφημα 3](#).



Γράφημα 2 : Συχνότητα και είδος παθογόνων που απομονώθηκαν στην κλινική COVID

4.2.2 Υπόλοιπες κλινικές του νοσοκομείου

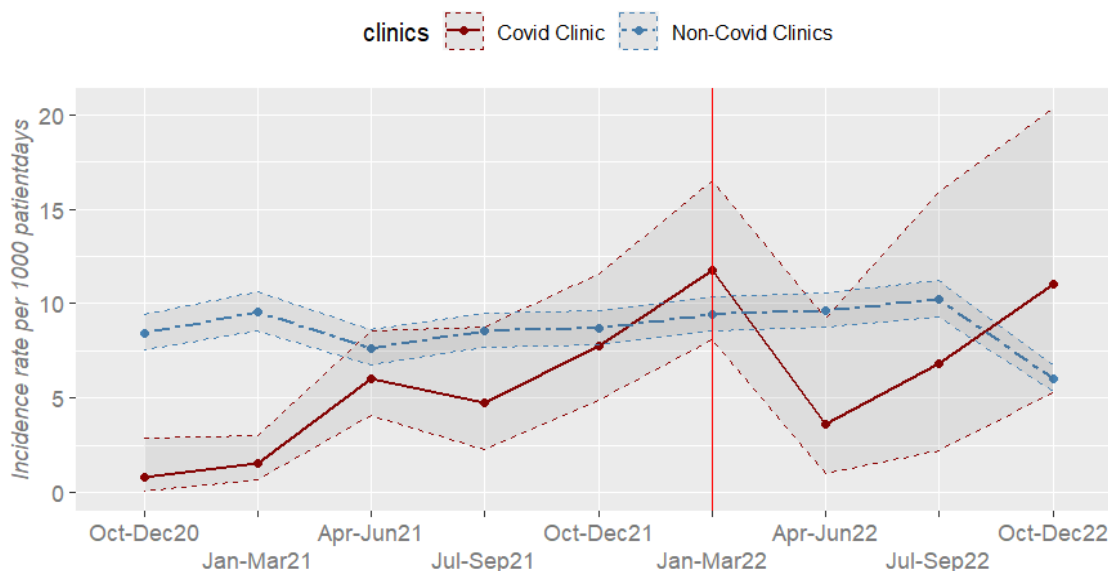
Στο υπόλοιπο νοσοκομείο παρατηρήθηκαν 3.123 κρούσματα βακτηριαιμίας σε 68.930 ασθενείς (περίπου 4,5%) σε σύνολο 366.770 ασθενο-ημερών.

Ο ρυθμός Επίπτωσης στον πληθυσμό πριν την περίοδο της παραλλαγής Όμικρον ήταν 8,58 (CI: 8,16 - 9,00) γεγονότα ανά 1.000 ασθενο-ημέρες σε κίνδυνο, ενώ την περίοδο της παραλλαγής Όμικρον ήταν 8,80 (CI: 8,37 - 9,24).

Από το [Γράφημα 3](#) είναι εμφανές, ότι η επίπτωση στις υπόλοιπες κλινικές του νοσοκομείου τα δύο χρόνια της μελέτης, βρίσκεται σταθερά στο διάστημα (7,5 – 10) χωρίς ιδιαίτερες αυξομειώσεις, ενώ στην κλινική COVID από τον Οκτώβρη του '20 μέχρι και τον Μάρτιο του '22 παρατηρείται σχεδόν συνεχόμενη αύξηση. Ακόμη, μπορούμε να παρατηρήσουμε ότι υπάρχει ένα επαναλαμβανόμενο μοτίβο αύξησης της επίπτωσης τα τρίμηνα Απρίλιος-Ιούνιος '21, Ιανουάριος-Μάρτιος '22 και Οκτώβρης-Δεκέμβρης '22. το οποίο όμως δεν σχετίζεται καθαρά με εποχικότητα καθώς η αύξηση ξεκινάει σε διαφορετικές περιόδους.

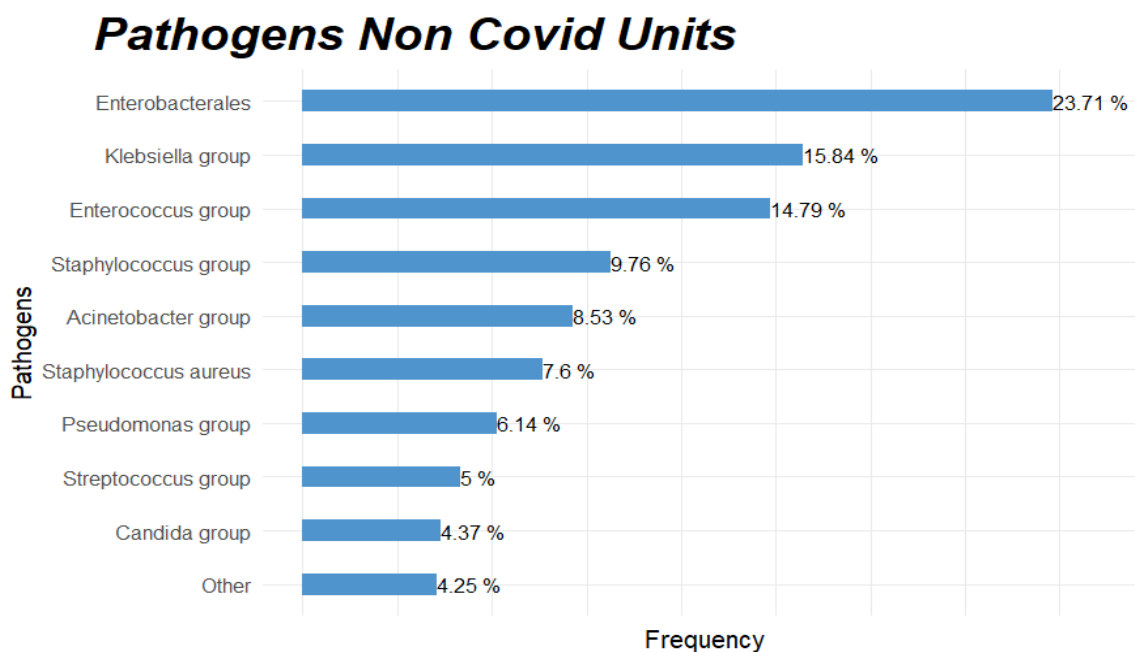
Σημειώνεται ότι στο παρακάτω διάγραμμα η κάθετη κόκκινη γραμμή υποδηλώνει τον διαχωρισμό των δύο περιόδων με την παραλλαγή Όμικρον να ξεκινά τον Ιανουάριο του '22 . Επιπλέον τα αρκετά στενά διαστήματα εμπιστοσύνης στην καμπύλη των κλινικών του υπόλοιπου νοσοκομείου προκύπτουν από το γεγονός ότι στο υπόλοιπο νοσοκομείο έχουμε αφενός πολύ μεγαλύτερο δείγμα και κατά συνέπεια πολύ περισσότερες ασθενο-ημέρες.

Comparing Incidence Rate



Γράφημα 3 : Σύγκριση της πραγματικής επίπτωσης μεταξύ COVID και μη- COVID κλινικών ανά τρίμηνο

Για τις κλινικές του υπόλοιπου νοσοκομείου κυρίαρχα παθογόνα είναι αυτά που ανήκουν στην ομάδα των εντεροβακτηριοειδών και της Klebsiella. Πιο συγκεκριμένα τα κυρίαρχα παθογόνα είναι τα Escherichia coli (16,8%) και Klebsiella pneumoniae (14,3%) .



Γράφημα 4 : Συχνότητα και είδος παθογόνων που απομονώθηκαν στις μη- COVID κλινικές του νοσοκομείου

Όταν πραγματοποιήθηκε διαχωρισμός των ασθενών, ανάλογα με την κλινική από την οποία προέρχονταν ([Πίνακας 4](#)), παρατηρήθηκε ότι η ομάδα των εντεροβακτηριοειδών προέρχονταν κυρίως από τα παθολογικά τμήματα του νοσοκομείου, ενώ στις ΜΕΘ κυριαρχούν τα στελέχη των ομάδων Acinetobacter και Pseudomonas, με αρκετά επίσης μεγάλο ποσοστό να καταλαμβάνουν τα στελέχη Candida. Τέλος, στις χειρουργικές κλίνες κυριαρχούν τα στελέχη των ομάδων Klebsiella και Enterococcus.

Πίνακας 4: Παθογόνα που απομονώθηκαν, ανά κλινική του νοσοκομείου

Variable	Enterobacterales, N = 792	Klebsiella Group, N = 529	Enterococcus Group, N = 494	Staphylococcus Group, N = 326	Acinetobacter Group, N = 285	Staphylococcus aureus, N = 254	Pseudomonas Group, N = 205	Streptococcus Group, N = 167	Candida Group, N = 146	Other, N = 142
Ward										
Medical Departments	630 / 789 (80%)	342 / 527 (65%)	354 / 492 (72%)	246 / 323 (76%)	168 / 283 (59%)	230 / 254 (91%)	114 / 205 (56%)	155 / 166 (93%)	80 / 144 (56%)	77 / 142 (54%)
Surgical	144 / 789 (18%)	103 / 527 (20%)	98 / 492 (20%)	54 / 323 (17%)	29 / 283 (10%)	21 / 254 (8.3%)	17 / 205 (8.3%)	11 / 166 (6.6%)	28 / 144 (19%)	15 / 142 (11%)
ICU	15 / 789 (1.9%)	82 / 527 (16%)	40 / 492 (8.1%)	23 / 323 (7.1%)	86 / 283 (30%)	3 / 254 (1.2%)	74 / 205 (36%)	0 / 166 (0%)	36 / 144 (25%)	50 / 142 (35%)
(Missing)	3	2	2	3	2	0	0	1	2	0

4.2.3 Σύγκριση επιπτώσεων μεταξύ των κλινικών

Το μοντέλο που αναλύθηκε στην ενότητα [3.1.1](#) παρουσιάζεται στον παρακάτω πίνακα

Characteristic	IRR ¹	95% CI ¹	p-value
ns(Period, knots = c(3, 5, 7))			<0,001
ns(Period, knots = c(3, 5, 7))1	0,86	0,73 - 1,02	0,088
ns(Period, knots = c(3, 5, 7))2	1,45	1,26 - 1,68	<0,001
ns(Period, knots = c(3, 5, 7))3	0,94	0,72 - 1,24	0,664
ns(Period, knots = c(3, 5, 7))4	0,75	0,65 - 0,86	<0,001
Clinic			
Non-COVID ²			
COVID	0,07	0,02 - 0,20	<0,001

Characteristic	IRR ¹	95% CI ¹	p-value
ns(Period, knots = c(3, 5, 7)) * Clinic			<0,001
ns(Period, knots = c(3, 5, 7))1 * Clinic	17,2	5,98 - 57,30	<0,001
ns(Period, knots = c(3, 5, 7))2 * Clinic	4,11	1,37 - 13,10	0,013
ns(Period, knots = c(3, 5, 7))3 * Clinic	105	10,1 - 1,717	<0,001
ns(Period, knots = c(3, 5, 7))4 * Clinic	5,36	2,38 - 11,20	<0,001

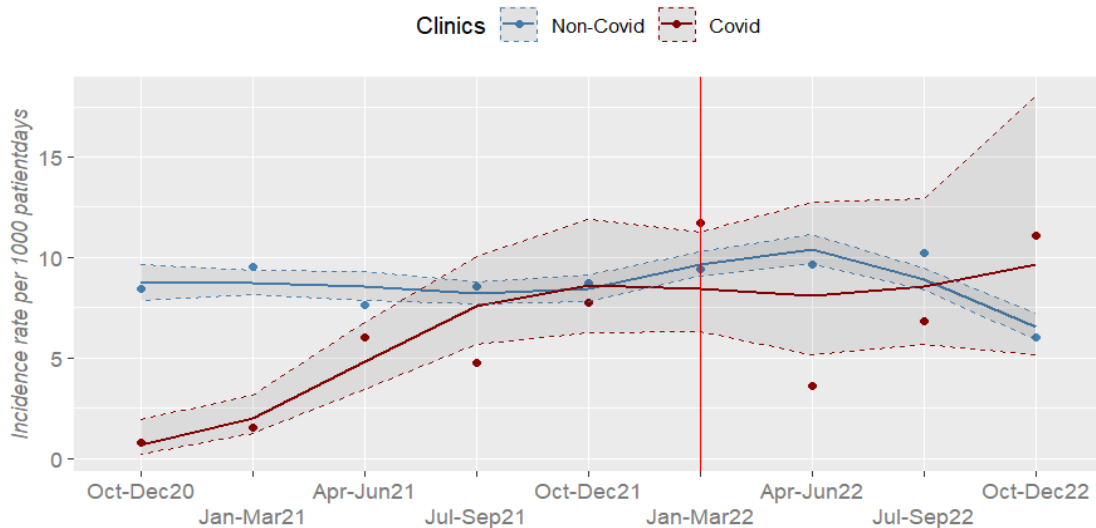
¹ IRR = Incidence Rate Ratio, CI = Confidence Interval
² reference group

Πίνακας 5: Poisson μοντέλο με restricted cubic spline για τη σύγκριση των επιπτώσεων μεταξύ COVID και μη- COVID κλινικών

Από το μοντέλο, με χρήση Wald test, βρέθηκε ότι τόσο στις COVID όσο και στις μη-COVID κλινικές υπάρχουν στατιστικά σημαντικές ($p < 0,001$) αλλαγές της επίπτωσης γενικά στην διάρκεια του χρόνου. Στις μη-COVID κλινικές όμως, η στατιστικά σημαντική διαφορά ενδέχεται να προκύπτει από το μεγάλο μέγεθος δείγματος και κατά συνέπεια τα στενά διαστήματα εμπιστοσύνης που είδαμε προηγουμένως. Επιπλέον, βρέθηκε ότι υπάρχουν στατιστικά σημαντικές ($p < 0,001$) διαφορές στην εξέλιξη της επίπτωσης στη διάρκεια του χρόνου, ανάμεσα σε COVID και μη-COVID κλινικές, καθώς το διάνυσμα των συντελεστών της αλληλεπίδρασης βρέθηκε στατιστικά σημαντικό. Με βάση λοιπόν τα παραπάνω, καθώς και τα συμπεράσματα από το [Γράφημα 5](#), παρατηρείται ότι η επίπτωση στην κλινική COVID παρουσιάζει συνολικά αυξητική τάση. Αντίθετα, στις υπόλοιπες κλινικές του νοσοκομείου, η καμπύλη της spline δεν εμφανίζει σημαντικές αυξομειώσεις. Συνεπώς, κατά την περίοδο της παραλλαγής Όμικρον, καταγράφεται αυξημένη επίπτωση στην κλινική COVID σε σύγκριση με την περίοδο πριν από την παραλλαγή Όμικρον, κάτι που δεν ισχύει για τις υπόλοιπες κλινικές του νοσοκομείου. Επίσης, από το γράφημα παρατηρούμε ότι τελικά οι προβλέψεις του μοντέλου δεν παρουσιάζουν τόσο απότομες αυξήσεις, σε σχέση με τα πραγματικά δεδομένα, όμως αντιλαμβάνονται σωστά την «τάση» των πραγματικών δεδομένων. Τέλος, τα διαστήματα

εμπιστοσύνης περιλαμβάνουν την πλειοψηφία των πραγματικών τιμών και άρα πρόκειται για ένα αρκετά ακριβές μοντέλο.

Predicted vs Actual Incidence Rate



Γράφημα 5 : Διάγραμμα σύγκρισης της πραγματικής επίπτωσης βακτηριαιμιών με την προβλεφθείσα από το μοντέλο, ανάμεσα στην κλινική COVID και στις μη-COVID κλινικές

Το μοντέλο με spline μπορεί να αναδείξει την τάση που υφίσταται με βάση τα δεδομένα μας, όμως δεν μπορεί να παρέχει αριθμητικά αποτελέσματα, καθώς οι συντελεστές του μοντέλου δεν είναι ερμηνεύσιμοι. Για τον λόγο αυτό, παρατίθενται επίσης τα αποτελέσματα του [Μοντέλου 1](#) έτσι ώστε να έχουμε και μια αριθμητική σύγκριση μεταξύ των περιόδων που μας ενδιαφέρει, χωρίς όμως να παραλείπεται ότι το μοντέλο με spline αποτελεί πιο ακριβή αποτύπωση της πραγματικότητας.

Από τον [Πίνακα 6](#) παρατηρούμε ότι ο ρυθμός επίπτωσης στην κλινική COVID την περίοδο της παραλλαγής Όμικρον είναι αυξημένος κατά περίπου 2,3 φορές ($p < 0,001$) σε σχέση με την περίοδο πριν την Όμικρον, ενώ στις υπόλοιπες κλινικές δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των περιόδων. Συνεπώς η επίδραση της περιόδου φαίνεται να έχει διαφορετικά αποτελέσματα στην επίπτωση μεταξύ των κλινικών, για αυτό και ο όρος της αλληλεπίδρασης είναι στατιστικά σημαντικός.

Τέλος, στην κλινική COVID έχουμε χαμηλότερο ρυθμό επίπτωσης σε σχέση με τις υπόλοιπες κλινικές κατά περίπου 50% ανεξαρτήτως περιόδου. Όπως προκύπτει και από το [Γράφημα 5](#) η επίπτωση στην κλινική COVID είναι κατά βάση κάτω από την επίπτωση του υπόλοιπου νοσοκομείου, αλλά από την εμφάνιση της παραλλαγής Όμικρον και μετά φαίνεται αυτή η διαφορά να μειώνεται αισθητά.

Πίνακας 6: Poisson γραμμικό μοντέλο

Characteristic	IRR ¹	95% CI ¹	p-value
Period			
Pre-Omicron ²			
Omicron	1,03	0,96 - 1,10	0,481
Clinic			
Non-COVID ²			
COVID	0,48	0,38 - 0,60	< 0,001
Period * Clinic	2,22	1,54 - 3,18	< 0,001

¹ IRR = Incidence Rate Ratio, CI = Confidence Interval
² reference group

4.3 Επιπολασμός βακτηριαμιών

4.3.1 Επιπολασμός ανά κλινική

Ο επιπολασμός των βακτηριαμιών στην κλινική COVID την περίοδο πριν την παραλλαγή Όμικρον ήταν 3,44 (CI: 2,12 – 5,26) γεγονότα ανά 100 άτομα σε κίνδυνο, ενώ την περίοδο της παραλλαγής Όμικρον ήταν 5,67 (CI: 2,86 – 9,92) γεγονότα ανά 100 άτομα σε κίνδυνο.

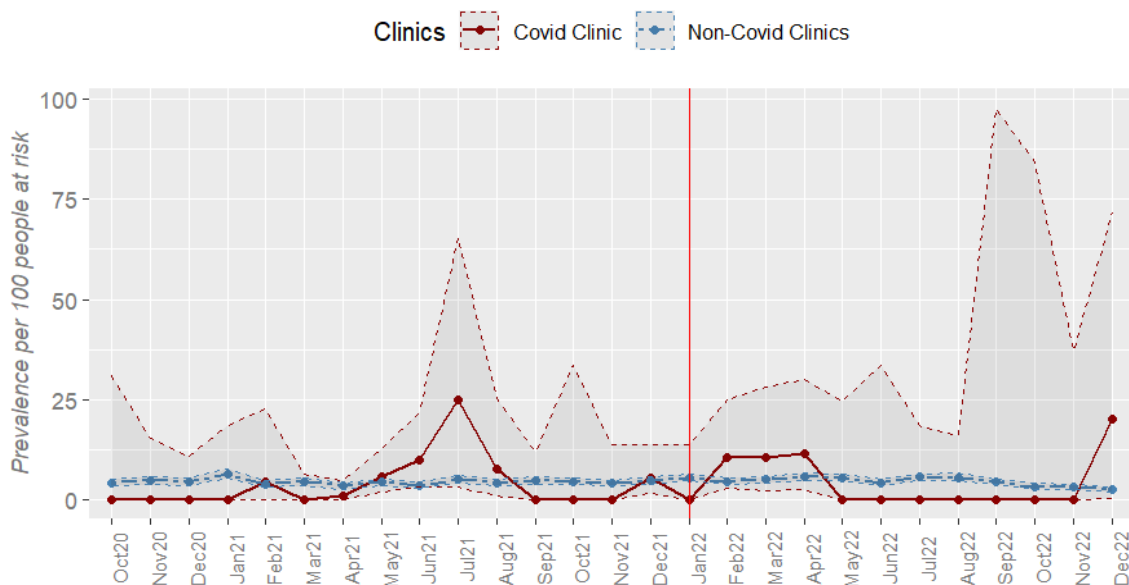
Για τις κλινικές του υπόλοιπου νοσοκομείου ο επιπολασμός την περίοδο πριν την παραλλαγή Όμικρον ήταν 4,46 (CI: 4,25 – 4,68) γεγονότα ανά 100 άτομα σε κίνδυνο, ενώ την περίοδο της παραλλαγής Όμικρον ήταν 4,6 (CI: 4,37 – 4,83). Εδώ, σε αντίθεση με την κλινική

COVID παρατηρήθηκε ότι ο επιπολασμός παρέμεινε σχεδόν σταθερός μεταξύ των δύο περιόδων.

Κατά τον υπολογισμό του επιπολασμού, αντιμετωπίσαμε τον περιορισμό ότι στις υπόλοιπες κλινικές του νοσοκομείου δεν υπήρχαν διαθέσιμες πληροφορίες για την ημερομηνία εισαγωγής και εξόδου των ασθενών. Ως εκ τούτου, έπρεπε να βασιστούμε στις συνολικές μηνιαίες εισαγωγές του νοσοκομείου και έτσι δεν καταφέραμε να υπολογίσουμε τον σημειακό επιπολασμό. Συνεπώς, μπορούμε να αναφερθούμε στον υπολογιζόμενο επιπολασμό ως τον μέσο μηνιαίο επιπολασμό (παρόλα αυτά, από εδώ και στο εξής θα αναφέρεται απλώς ως επιπολασμός για να αποφευχθεί οποιαδήποτε σύγχυση).

Από το [Γράφημα 6](#) έχουμε περίπου την ίδια εικόνα με την επίπτωση. Πιο συγκεκριμένα μπορούμε να παρατηρήσουμε ότι και ο επιπολασμός στις υπόλοιπες κλινικές του νοσοκομείου παραμένει σταθερός τα δύο χρόνια της μελέτης (3,5 – 5,5), ενώ για την κλινική COVID παρατηρούνται εξάρσεις του επιπολασμού περίπου τις ίδιες περιόδους με την άνοδο της επίπτωσης.

Comparing Actual Prevalence



Γράφημα 6 : Σύγκριση του πραγματικού επιπολασμού μεταξύ COVID και μη-COVID κλινικών ανά μήνα

4.3.2 Σύγκριση επιπολασμών μεταξύ των κλινικών

Το μοντέλο που αναλύθηκε στην ενότητα [3.1.1](#) παρουσιάζεται στον παρακάτω πίνακα

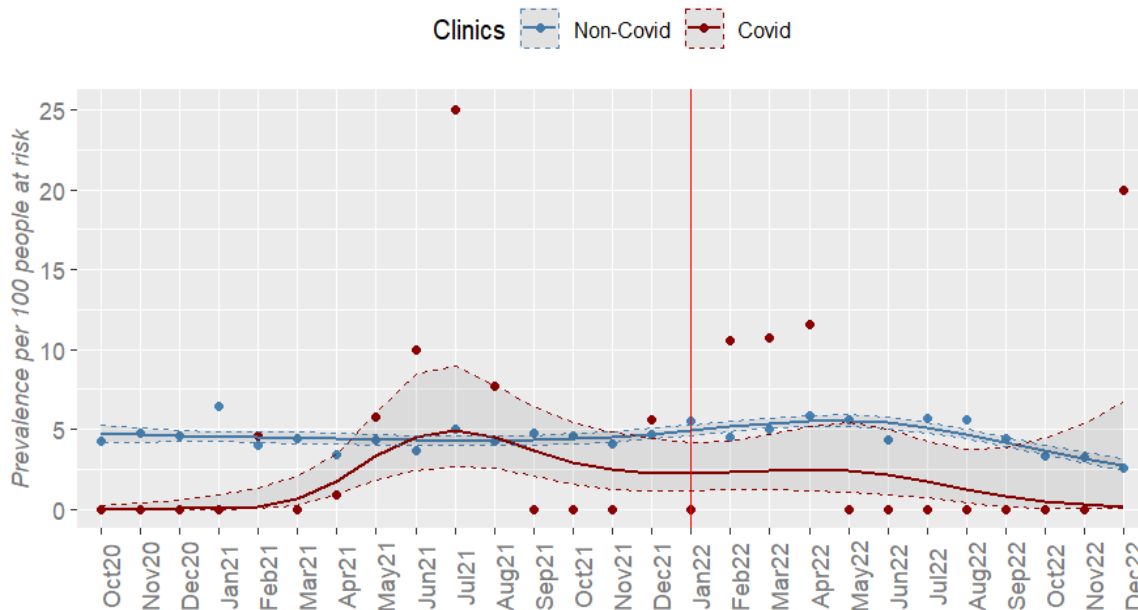
Πίνακας 7: Binomial μοντέλο με restricted cubic spline για τη σύγκριση των επιπολασμών μεταξύ COVID και μη-COVID κλινικών

Characteristic	OR ¹	95% CI ¹	p-value
ns(Period, knots = c(7, 14, 21))			<0,001
ns(Period, knots = c(7, 14, 21))1	0,86	0,71 - 1,03	0,099
ns(Period, knots = c(7, 14, 21))2	1,56	1,32 - 1,84	<0,001
ns(Period, knots = c(7, 14, 21))3	0,74	0,53 - 1,04	0,085
ns(Period, knots = c(7, 14, 21))4	0,60	0,50 - 0,71	<0,001
Clinic			
Non-COVID ²			
COVID	0,00	0,00 - 0,01	0,006
ns(Period, knots = c(7, 14, 21)) * Clinic			0,041
ns(Period, knots = c(7, 14, 21))1 * Clinic	12*10 ³	41,0 - 26*10 ³	0,006
ns(Period, knots = c(7, 14, 21))2 * Clinic	1,3*10 ²	5,69 - 1,5*10 ²	0,024
ns(Period, knots = c(7, 14, 21))3 * Clinic	416*10 ³	36,6*10 ³ - 623*10 ²	0,016
ns(Period, knots = c(7, 14, 21))4 * Clinic	1,86	0,01 - 64,1	0,764
¹ OR = Odds Ratio, CI = Confidence Interval			
² reference group			

Από το μοντέλο, με χρήση Wald test, βρέθηκε ότι τόσο στις COVID ($p = 0,052$) όσο και στις μη-COVID ($p < 0,001$) κλινικές υπάρχουν στατιστικά σημαντικές (ή οριακά μη-στατιστικά σημαντικές) αλλαγές του επιπολασμού γενικά στην διάρκεια του χρόνου. Στην κλινική COVID, βλέπουμε ότι υπάρχει οριακά στατιστικά σημαντική διαφορά, δεδομένου όμως του αρκετά μικρότερου δείγματος της κλινικής μπορούμε να δεχτούμε ότι υπάρχει όντως διαφορά στον χρόνο, ενώ στις μη-COVID κλινικές, η στατιστικά σημαντική διαφορά ενδέχεται να προκύπτει από το μεγάλο μέγεθος δείγματος και άρα μεγαλύτερη ευαισθησία του μοντέλου σε μικρές αλλαγές της κλίσης της καμπύλης. Επιπλέον, βρέθηκε ότι υπάρχουν στατιστικά σημαντικές ($p = 0,041$) διαφορές στην εξέλιξη του επιπολασμού στη διάρκεια του χρόνου, ανάμεσα σε COVID και μη-COVID κλινικές, καθώς το διάνυσμα των συντελεστών της αλληλεπίδρασης βρέθηκε στατιστικά σημαντικό .

Με βάση λοιπόν τα παραπάνω αλλά και τα συμπεράσματα από το [Γράφημα 7](#) φαίνεται ότι ο επιπολασμός στην κλινική COVID έχει σημαντικές διαφοροποιήσεις ανάμεσα στις περιόδους. Από το διάγραμμα παρατηρείται μια αυξητική τάση έως τον Ιούλιο του 2021, όπου καταγράφεται η μέγιστη τιμή. Στη συνέχεια, παρατηρείται μικρή αλλά σταθερή πτώση της καμπύλης. Αυτό είναι μεν αντικρουόμενο με τα αποτελέσματα της επίπτωσης καθώς εκείνη την περίοδο η επίπτωση είναι αυξημένη στην κλινική COVID, αλλά μπορεί να εξηγηθεί όπως θα δούμε παρακάτω με την επίσης αυξημένη θνητότητα εκείνη την περίοδο. Δηλαδή τα άτομα που εισέρχονταν εκείνη την περίοδο στην κλινική COVID πέθαιναν πολύ γρήγορα με αποτέλεσμα να μην προλαβαίνουν να καταμετρηθούν στον επιπολασμό. Για τις μη-COVID κλινικές, το διάγραμμα δεν δείχνει σημαντικές διαφορές μεταξύ των περιόδων, καθώς η γραμμή του επιπολασμού είναι σχεδόν ευθεία. Συνεπώς, η σημαντικότητα που παρατηρήθηκε φαίνεται να προκύπτει όντως από το μεγάλο μέγεθος του δείγματος και όχι από πραγματική διαφορά.

Predicted vs Actual Prevalence



Γράφημα 7 : Διάγραμμα σύγκρισης του πραγματικού επιπολασμού βακτηριαμών με τον προβλεφθέντα από το μοντέλο, ανάμεσα στην κλινική COVID και στις μη-COVID κλινικές

Το μοντέλο με spline μπορεί να αναδείξει την τάση που υφίσταται με βάση τα δεδομένα μας, όμως δεν μπορεί να παρέχει αριθμητικά αποτελέσματα, καθώς οι συντελεστές του μοντέλου δεν είναι ερμηνεύσιμοι. Για τον λόγο αυτό, παρατίθενται επίσης τα αποτελέσματα του [Μοντέλου 1](#) για να παρέχουν πιο απτά και κατανοητά αποτελέσματα.

Από το γραμμικό λοιπόν μοντέλο ([Πίνακας 8](#)) παρατηρούμε ότι την περίοδο της παραλλαγής Όμικρον στην κλινική COVID έχουμε αυξημένο επιπολασμό κατά 6% σε σχέση με την περίοδο πριν την παραλλαγή Όμικρον, ενώ στις μη-COVID κλινικές την περίοδο της Όμικρον φαίνεται να έχουμε μια αύξηση 3% τα οποία όμως δεν είναι στατιστικά σημαντικά ($p = 0,384$). Επίσης βλέπουμε ότι ανεξάρτητα της περιόδου στην κλινική COVID έχουμε χαμηλότερο επιπολασμό κατά περίπου 60% ($p < 0,001$).

Πίνακας 8: Binomial γραμμικό μοντέλο

Characteristic	OR¹	95% CI¹	p-value
Period			
Pre-Omicron ²			
Omicron	1,03	0,96 - 1,11	0,384
Clinic			
Non-COVID ²			
COVID	0,39	0,24 - 0,59	< 0,001
Period * Clinic	1,03	0,47 - 2,14	0,929
¹ OR = Odds Ratio, CI = Confidence Interval			
² reference group			

4.4 Επίπτωση και επιπολασμός βακτηριαμιών από πολυανθεκτικά παθογόνα στην κλινική COVID

4.4.1 Επίπτωση

Ο ρυθμός επίπτωσης πολυανθεκτικών παθογόνων στην κλινική COVID την περίοδο πριν την Όμικρον ήταν 1,22 (CI: 0,77 – 1,85) γεγονότα ανά 1000 ασθενο-ημέρες σε κίνδυνο, ενώ την περίοδο της Όμικρον ήταν 3,06 (CI: 1,78 – 4,90) γεγονότα και άρα εκ πρώτης όψης φαίνεται να υπάρχει μεγάλη αύξηση.

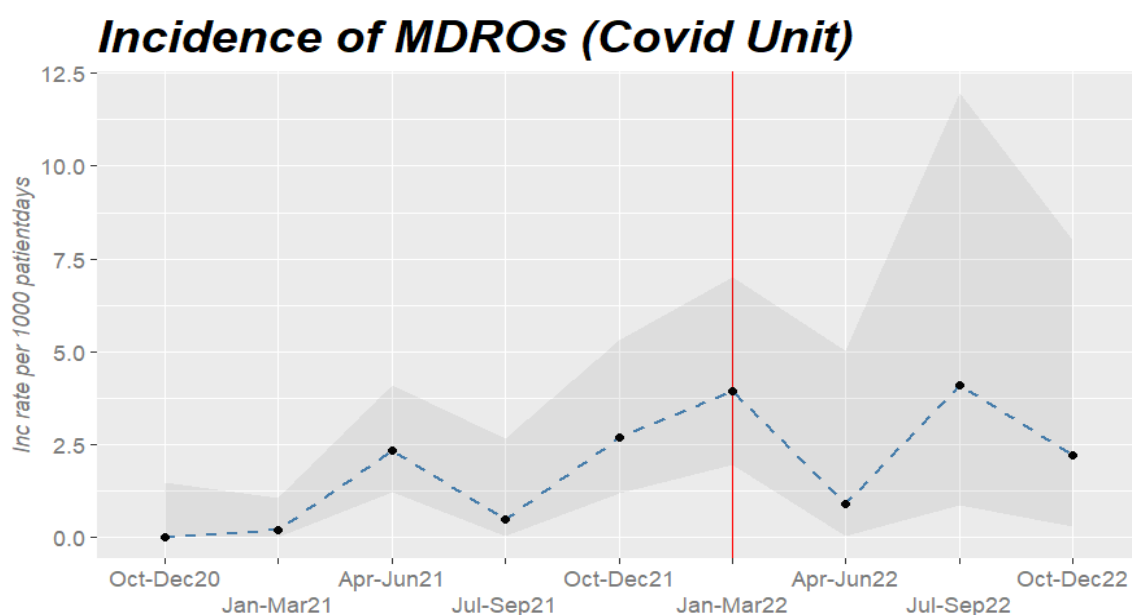
Από το μοντέλο που αναλύθηκε στην ενότητα [3.1.2](#) και παρουσιάζεται στον παρακάτω πίνακα

Πίνακας 9: Poisson μοντέλο για τη σύγκριση της επίπτωσης πολυανθεκτικών παθογόνων μεταξύ των περιόδων

Characteristic	IRR¹	95% CI¹	p-value
Period			
Pre-Omicron ²			
Omicron	2,505	1,312 - 4,701	0,004

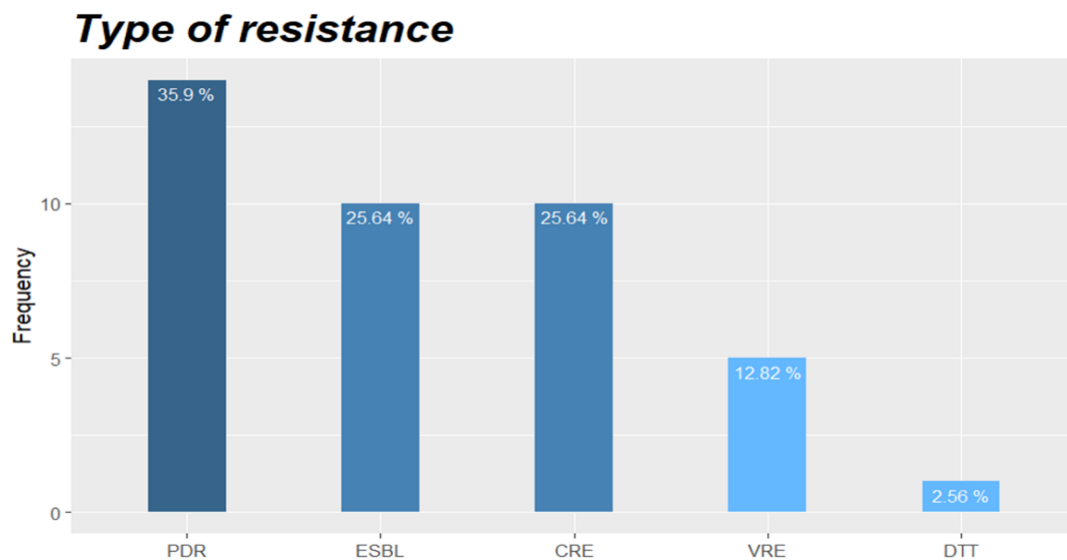
Characteristic	IRR ¹	95% CI ¹	p-value
¹ IRR = Incidence Rate Ratio, CI = Confidence Interval			
² reference group			

παρατηρείται ότι ο ρυθμός της επίπτωσης από πολυανθεκτικά παθογόνα είναι αυξημένος κατά 150% ($p = 0,004$) την περίοδο της παραλλαγής Όμικρον. Τέλος, από το [Γράφημα 8](#) φαίνεται ότι η καμπύλη της επίπτωσης των πολυανθεκτικών ακολουθεί την καμπύλη της συνολικής επίπτωσης που παρουσιάστηκε παραπάνω, άλλωστε το 31% των συνολικών μικροβιαμιών στην κλινική COVID προκλήθηκε από πολυανθεκτικά παθογόνα .



Γράφημα 8: Επίπτωση πολυανθεκτικών παθογόνων στην κλινική COVID, πριν και κατά την περίοδο της παραλλαγής όμικρον

Για τα παθογόνα που απομονώθηκαν αξίζει να σημειωθεί ότι το 38,9% των στελεχών *Staphylococcus aureus* ήταν MRSA και ότι από τα υπόλοιπα παθογόνα το 35,9% ήταν PDR. Τα παθογόνα που απομονώθηκαν παρουσιάζονται στον [Πίνακα 10](#).



Γράφημα 9: Είδη ανθεκτικότητας παθογόνων που απομονώθηκαν στην κλινική COVID

Variable	MDROs, N = 39
Pathogen species	
Acinetobacter	14 / 39 (36%)
Klebsiella sp.	12 / 39 (31%)
E. coli	5 / 39 (13%)
E. faecium	5 / 39 (13%)
Providencia sp.	1 / 39 (2,6%)
Ps. other	1 / 39 (2,6%)
Serratia sp.	1 / 39 (2,6%)

Πίνακας 10: Πλήθος και είδος πολυανθεκτικών παθογόνων που απομονώθηκαν στην κλινική COVID

4.4.2 Επιπολασμός

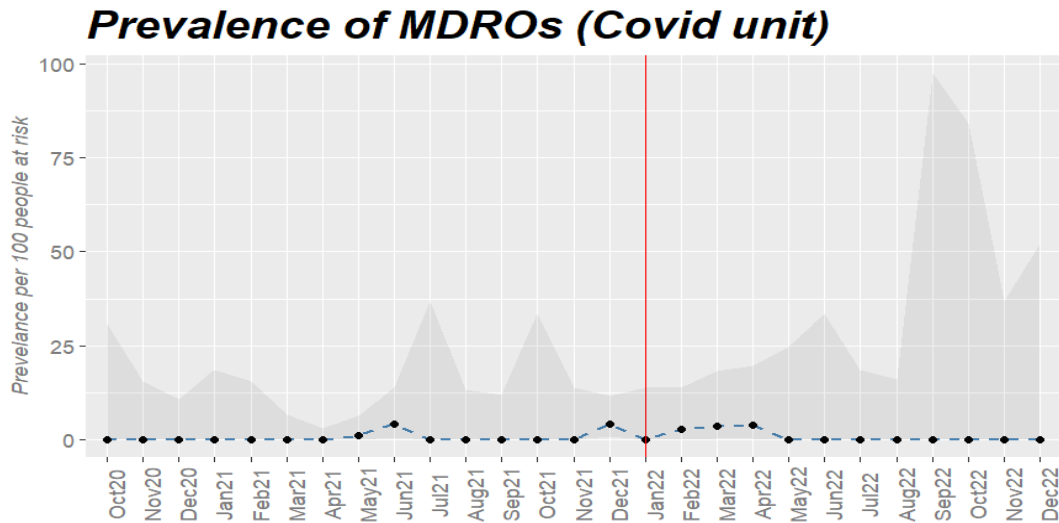
Ο επιπολασμός πολυανθεκτικών παθογόνων στην κλινική COVID την περίοδο πριν την Όμικρον ήταν 1,03 (CI: 0,38 – 2,23) γεγονότα ανά 100 ασθενείς σε κίνδυνο, ενώ την περίοδο της Όμικρον ήταν 1,54 (CI: 0,32 – 4,45) γεγονότα και άρα εκ πρώτης όψης φαίνεται να υπάρχει μεγάλη αύξηση.

Από το μοντέλο που αναλύθηκε στην ενότητα [3.1.2](#) και παρουσιάζεται στον παρακάτω πίνακα

Characteristic	OR ¹	95% CI ¹	p-value
Period			
Pre-Omicron ²			
Omicron	1,505	0,315 - 5,763	0,566

¹ OR = Odds Ratio, CI = Confidence Interval
² reference group

παρατηρείται ότι ο επιπολασμός από πολυανθεκτικά παθογόνα είναι αυξημένος κατά 50% την περίοδο της παραλλαγής Όμικρον, αλλά δεν πρόκειται για στατιστικά σημαντική αύξηση. Από το [Γράφημα 10](#) φαίνεται ομοιότητα στην καμπύλη του επιπολασμού των πολυανθεκτικών παθογόνων, σε σχέση με την καμπύλη του συνολικού επιπολασμού παθογόνων στην κλινική COVID, ενώ γενικά παρατηρούμε μεγάλα διαστήματα εμπιστοσύνης ιδιαίτερα προς το τέλος της μελέτης. Αυτό μπορεί να εξηγηθεί από το γεγονός ότι τους τελευταίους μήνες το πλήθος των ασθενών που προσβλήθηκε από κάποιο πολυανθεκτικό παθογόνο ήταν αρκετά μικρό με αποτέλεσμα να επηρεάζει το δείγμα μας.



Γράφημα 10: Επιπολασμός πολυανθεκτικών παθογόνων στην κλινική COVID, πριν και κατά την περίοδο της παραλλαγής όμικρον

4.5 Παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη βακτηριαιμίας

Αρχικά, για να προσδιοριστούν οι παράγοντες κινδύνου, πέραν των πληροφοριών που παρατέθηκαν στην ενότητα [3.2](#), έπρεπε από τα δεδομένα μας να αφαιρεθούν οι εγγραφές που παρουσίαζαν δεύτερη ή τρίτη βακτηριαιμία του ίδιου ατόμου, καθώς ένα τέτοιο άτομο δεν ήταν πλέον σε κίνδυνο για ανάπτυξη βακτηριαιμίας.

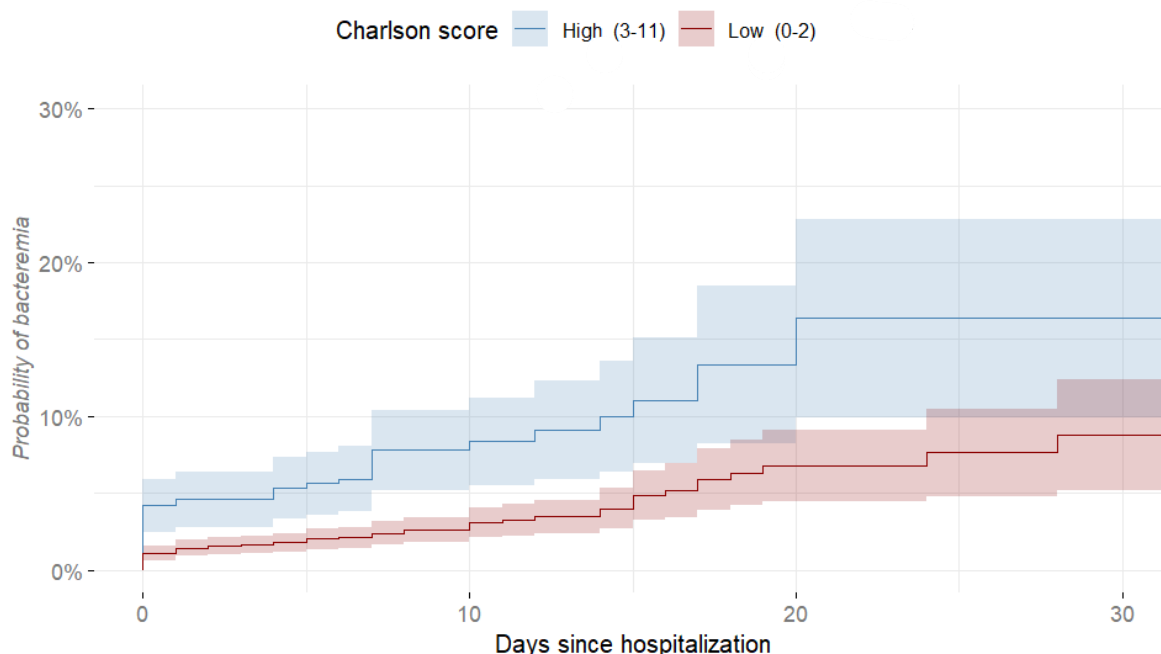
Για τις μεταβλητές που ελέγχθηκαν ως παράγοντες κινδύνου, προσδιορίστηκαν οι ελλείπουσες τιμές και βρέθηκε ότι η μεταβλητή για την «βαρύτητα COVID» καθώς και η «CRP πρωτεΐνη» περιείχαν αρκετές ελλείπουσες τιμές οι οποίες όμως στο τελικό μας μοντέλο αποτελούσαν περίπου το 4,5% του συνολικού δείγματος και άρα δεν υπήρχε λόγος να χρησιμοποιηθεί κάποια άλλη μέθοδος για τον προσδιορισμό τους.

4.5.1 Aalen-Johansen CIF για κύριες μεταβλητές

Οι εκτιμητές Aalen-Johansen μας δίνουν μια πρώτη εικόνα έτσι ώστε να κατανοήσουμε τη συσχέτιση της ανάπτυξης βακτηριαιμίας με ορισμένες μεταβλητές. Συγκεκριμένα, όπως μπορούμε να παρατηρήσουμε στο [Γράφημα 11](#), κατά τις 10 πρώτες ημέρες παραμονής στο νοσοκομείο τα άτομα με χαμηλό δείκτη Charlson έχουν περίπου 3% πιθανότητα για ανάπτυξη βακτηριαιμίας.

Αντίθετα, τα άτομα με υψηλό δείκτη Charlson έχουν περίπου 8% πιθανότητα για την ίδια χρονική περίοδο. Όταν η διάρκεια της νοσηλείας επεκταθεί στις 20 ημέρες, τα ποσοστά αυτά αυξάνονται σε 6,5% για τα άτομα με χαμηλό δείκτη Charlson και σε 15% για εκείνα με υψηλό δείκτη. Άρα φαίνεται να υπάρχει μια σαφής αναλογικότητα στον κίνδυνο ανάπτυξης βακτηριαιμίας για τους ασθενείς, με βάση τον δείκτη Charlson. Με άλλα λόγια, ναι μεν τα άτομα με υψηλό δείκτη Charlson έχουν μεγαλύτερη πιθανότητα για ανάπτυξη βακτηριαιμίας, αλλά η διαφορά στις πιθανότητες με τα άτομα χαμηλού δείκτη παραμένει σχεδόν σταθερή στη διάρκεια του χρόνου.

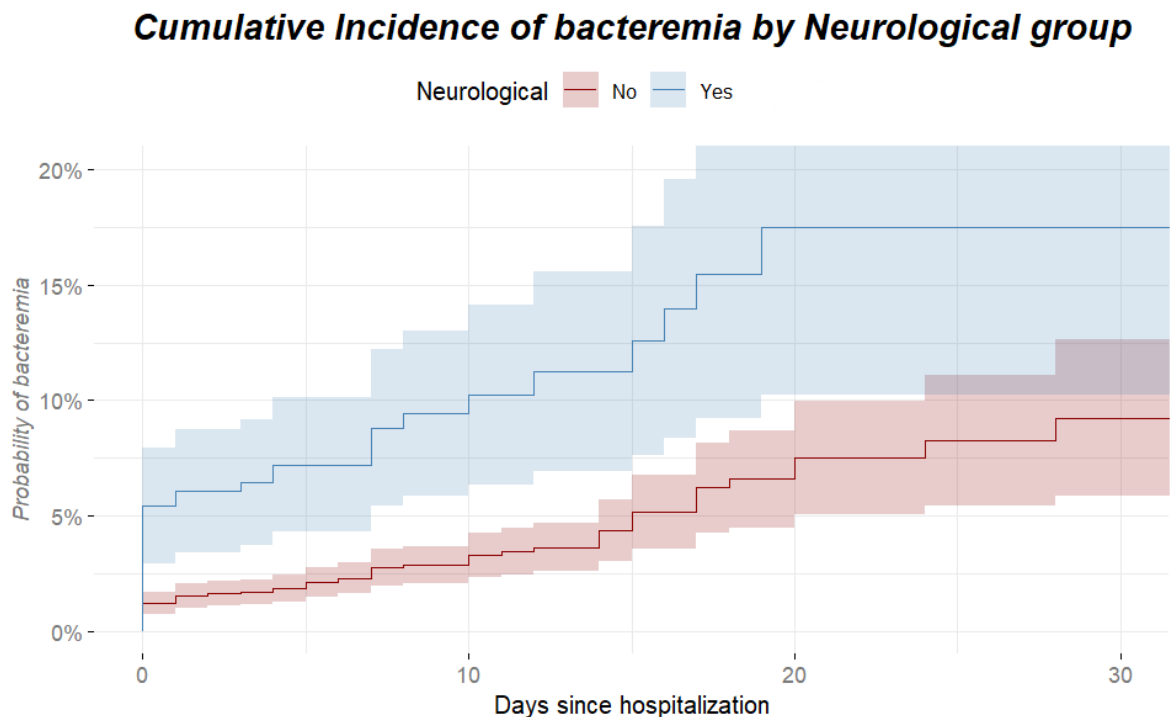
Cumulative Incidence of bacteremia by Charlson score



Γράφημα 11: Αθροιστική πιθανότητα ανάπτυξης βακτηριαιμίας, με βάση τον εκτιμητή Aalen-Johansen, σε σχέση με τον χρόνο από την εισαγωγή και τα επίπεδα του δείκτη συννοσηροτήτων Charlson

Δεδομένου ότι για την εξαγωγή του δείκτη Charlson λαμβάνονται υπόψη πολλές συννοσηρότητες ταυτόχρονα, θεωρήθηκε σκόπιμο να εξεταστούν οι ανοσοκατεσταλμένοι (ασθενείς με μεταμόσχευση, καρκινοπαθείς, ασθενείς με λευχαιμία κ.α) και τα άτομα με νευρολογικές παθήσεις (ασθενείς με άνοια, Αλτσχάιμερ, εγκεφαλικό) ξεχωριστά.

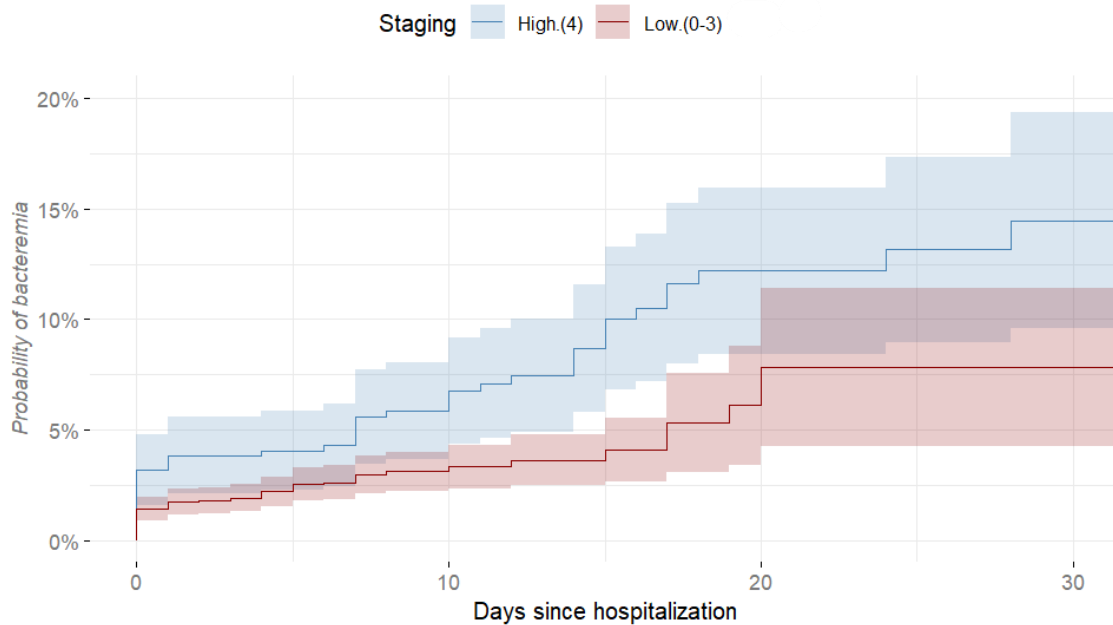
Στο [Γράφημα 12](#) το οποίο αφορά τα άτομα με νευρολογικές παθήσεις, παρατηρήθηκε ότι στις 10 ημέρες παραμονής στο νοσοκομείο τα άτομα αυτά είχαν περίπου 10% πιθανότητα για ανάπτυξη βακτηριαιμίας, σε σύγκριση με τα άτομα χωρίς τέτοιου είδους παθήσεις που είχαν 3% πιθανότητα. Στις 15 ημέρες παραμονής, τα ποσοστά αυτά αυξήθηκαν σε 12,5% και 5% αντίστοιχα.



Γράφημα 12: Αθροιστική πιθανότητα ανάπτυξης βακτηριαιμίας, με βάση τον εκτιμητή Aalen-Johansen, σε σχέση με τον χρόνο από την εισαγωγή και την ύπαρξη νευρολογικής πάθησης

Τέλος, οι ασθενείς που εισήχθησαν στο νοσοκομείο με υψηλή βαρύτητα COVID παρουσίαζαν πιθανότητα 6,5% να αναπτύξουν βακτηριαιμία εντός των πρώτων 10 ημερών παραμονής τους στο νοσοκομείο. Σε αντίθεση, οι ασθενείς με χαμηλή βαρύτητα COVID είχαν μειωμένη πιθανότητα, της τάξης του 3,1%, για την ανάπτυξη βακτηριαιμίας την ίδια χρονική περίοδο. Μετά την παρέλευση 20 ημερών νοσηλείας, τα ποσοστά αυτά παρουσίασαν αύξηση φθάνοντας στο 12% για τους ασθενείς με υψηλή βαρύτητα COVID και στο 7,5% για εκείνους με χαμηλή βαρύτητα.

Cumulative Incidence of bacteremia by Covid staging



Γράφημα 13: Αθροιστική πιθανότητα ανάπτυξης βακτηριαιμίας, με βάση τον εκτιμητή Aalen-Johansen, σε σχέση με τον χρόνο από την εισαγωγή και την βαρύτητα COVID (staging)

Από τα παραπάνω γραφήματα δεν φαίνεται να υπάρχει πρόβλημα με την αναλογικότητα, τουλάχιστον για αυτές τις μεταβλητές.

4.5.2 Πολυπαραγοντικό μοντέλο

Πριν προχωρήσουμε στη χρήση του αλγορίθμου Collett, είναι απαραίτητο να εξετάσουμε τα μονοπαραγοντικά μοντέλα για όλες τις μεταβλητές που πρόκειται να χρησιμοποιήσουμε

Πίνακας 11: Μονοπαραγοντικά μοντέλα για την ανάπτυξη βακτηριαιμίας

Variables	Estimate	SE	P-value	HR
Age (Years)	0,035	0,007	<0,001	1,036
Gender Female ¹ , Male	0,023	0,199	0,909	1,023
COVID Staging Low (0-3) ¹ , High (4)	0,639	0,210	0,003	1,895

Period Pre-Omicron ¹ , Omicron	0,560	0,206	0,008	1,750
Charlson score Low (0-2) ¹ , High (3-11)	0,208	0,039	<0,001	1,231
Comorbidities free No ¹ , Yes	-1,043	0,459	0,008	0,352
CRP (mg/L)	0,004	9,48* 10 ⁻⁴	<0,001	1,004
Immunosuppression No ¹ , Yes	0,692	0,205	0,001	1,997
Neurological patients No ¹ , Yes	1,080	0,213	<0,001	2,944
¹ reference group				

Από τα μονοπαραγοντικά μοντέλα προκύπτει ότι η βαρύτητα του COVID, η ανοσοκαταστολή και οι νευρολογικοί παράγοντες αυξάνουν κατά πολύ και μάλιστα στατιστικά σημαντικά τον κίνδυνο για ανάπτυξη βακτηριαμίας εντός του νοσοκομείου. Επίσης, τα άτομα χωρίς συννοσηρότητες παρουσιάζουν στατιστικά σημαντικά μειωμένη πιθανότητα για ανάπτυξη βακτηριαμίας, κάτι που είναι αναμενόμενο και θα έκανε εντύπωση αν δεν ήταν έτσι.

Τέλος, παρατηρούμε ότι η περίοδος είναι στατιστικά σημαντική με αυξημένο κίνδυνο για ανάπτυξη βακτηριαμίας την περίοδο της Όμικρον, όμως όπως φαίνεται στο πολυπαραγοντικό μοντέλο ([Πίνακας 14](#)) παρουσία των υπόλοιπων μεταβλητών δεν είναι σημαντική προσθήκη. Έτσι μπορούμε να υποθέσουμε ότι για την αύξηση της επίπτωσης την περίοδο της Όμικρον, που είδαμε προηγουμένως, οφείλονται κυρίως άλλοι παράγοντες και όχι η αλλαγή της παραλλαγής, όπως θα υποθέταμε αν βλέπαμε μόνο το διάγραμμα της επίπτωσης.

Ολοκληρώνοντας λοιπόν τον αλγόριθμο, έχουμε το παρακάτω πολυπαραγοντικό μοντέλο:

Πίνακας 12: Πολυπαραγοντικό μοντέλο για την ανάπτυξη βακτηριαιμίας

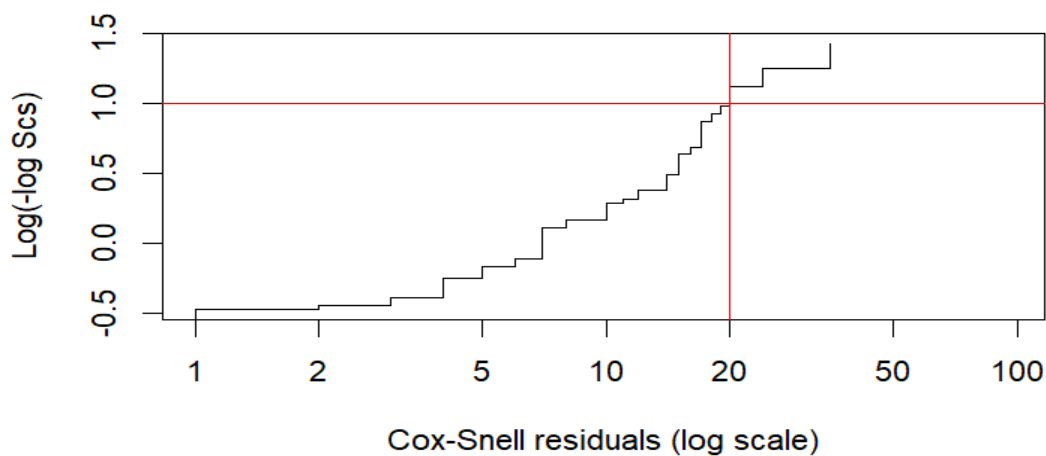
Variable	HR¹	95% CI¹	p-value
Age (Years)	1,023	1,006 - 1,039	0,006
Neurological patients			
No ²			
Yes	1,956	1,199 - 3,188	0,007
Immunosuppression			
No ²			
Yes	1,725	1,043 - 2,855	0,034
Charlson Score			
Low (0-2) ²			
High (3-11)	1,024	0,876 - 1,197	0,765
CRP (mg/L)	1,003	1,000 - 1,006	0,045
Staging			
Low (0-3) ²			
High (4)	2,185	1,180 - 4,047	0,013
Charlson Score * CRP	1,001	1,000 - 1,002	0,047
CRP * Staging	0,996	0,992 - 1,001	0,089
¹ HR = Hazard Ratio, CI = Confidence Interval			
² reference group			

Παρόλο που με βάση τα κριτήρια AIC και πιθανοφάνειας το μοντέλο με τις αλληλεπιδράσεις φάνηκε να είναι το καλύτερο, στη συνέχεια μετά από έλεγχο αναλογικότητας η μεταβλητή CRP φάνηκε να παραβιάζει την αναλογικότητα των κινδύνων ($p < 0,05$), χωρίς όμως να επηρεάζει συνολικά το μοντέλο.

Πίνακας 13: Έλεγχος αναλογικότητας των μεταβλητών

Variable	Chi-square	Df	p-value
Age	0,762	1	0,382
Neurological patients	1,205	1	0,272
Immunosuppression	1,655	1	0,198
Charlson Score	0,500	1	0,479
CRP	5,762	1	0,016
Staging	0,00071	1	0,993
Charlson Score*CRP	2,141	1	0,143
CRP*Staging	1,435	1	0,230
GLOBAL	0,106	8	0,224

Στο παρακάτω γράφημα, η λογαριθμική κλίμακα των καταλοίπων Cox-Snell θα έπρεπε να παρουσιάζεται ως μία ευθεία, όμως φαίνεται ότι αυτό δεν συμβαίνει.



Γράφημα 14: Cox-Snell κατάλοιπα για το μοντέλο

Συνεπώς, η CRP δεν φάνηκε να έχει γραμμική επίδραση στον λογάριθμο του HR, και ως εκ τούτου χρησιμοποιήθηκε ο μετασχηματισμός της τετραγωνικής της ρίζας, ο οποίος έδειξε καλύτερα αποτελέσματα. Τελικά, με την προσθήκη της τετραγωνικής ρίζας της CRP στο προηγούμενο μοντέλο, οι αλληλεπιδράσεις αποδείχθηκαν μη στατιστικά σημαντικές στο επίπεδο του 5%. Επιπλέον, το AIC του μοντέλου χωρίς αλληλεπιδράσεις βελτιώθηκε με τον

μετασχηματισμό, και ως εκ τούτου, επιλέχθηκε αυτό ως το τελικό μοντέλο. Επιπλέον, οι μεταβλητές Charlson και ηλικία κεντροποιήθηκαν, έτσι ώστε το επίπεδο αναφοράς να είναι το μέσο Charlson και η διάμεση ηλικία αντίστοιχα. Με αυτό τον τρόπο θα μπορούσαμε να έχουμε καλύτερη ερμηνεία των αποτελεσμάτων.

Από τα αποτελέσματα που παρουσιάζονται στον παρακάτω πίνακα ([Πίνακας 14](#)) διαπιστώνεται ότι η κατά δέκα χρόνια αύξηση της ηλικίας σχετίζεται με 25,5% ($p = 0,005$) αύξηση στον κίνδυνο για ανάπτυξη βακτηριαμίας για τα άτομα που είναι ζωντανά ή βρίσκονται ακόμα εντός του νοσοκομείου, όταν οι υπόλοιπες μεταβλητές είναι σταθερές.

Για κάθε μονάδα αύξησης του δείκτη Charlson, τα άτομα που είναι ζωντανά ή εξακολουθούν να νοσηλεύονται έχουν αυξημένο κίνδυνο κατά 13,3% ($p = 0,022$) για ανάπτυξη βακτηριαμίας, ενώ για κάθε αύξηση κατά $10 \text{ (mg/L)}^{1/2}$ της ρίζας CRP, ο κίνδυνος για ανάπτυξη βακτηριαμίας αυξάνεται κατά 2,29 ($p = 0,001$) φορές για τα άτομα που είναι ζωντανά ή παραμένουν εντός του νοσοκομείου.

Τα άτομα με νευρολογικές παθήσεις (όπως άνοια και εγκεφαλικό), που είναι ζωντανά ή εξακολουθούν να νοσηλεύονται, έχουν διπλάσιο κίνδυνο ($p = 0,006$) για ανάπτυξη βακτηριαμίας σε σχέση με τα άτομα χωρίς νευρολογικές παθήσεις.

Για την ομάδα των ανοσοκατεσταλμένων, παρατηρείται αυξημένος κίνδυνος κατά 64,5% για ανάπτυξη βακτηριαμίας σε σχέση με τα άτομα που δεν βρίσκονται σε αυτή την ομάδα και είναι οριακά σημαντική μεταβλητή στο επίπεδο του 5%. Τέλος, τα άτομα που βρίσκονται στην ομάδα με υψηλή βαρύτητα COVID έχουν 45% αυξημένο κίνδυνο για ανάπτυξη βακτηριαμίας, όμως η μεταβλητή αυτή δεν είναι στατιστικά σημαντική στο επίπεδο του 5%.

Πίνακας 14: Τελικό μοντέλο παραγόντων κινδύνου για ανάπτυξη βακτηριαιμίας

Characteristic	HR¹	95% CI¹	p-value
Age (Years)	1,023	1,007 - 1,040	0,005
Charlson Score (per unit)	1,133	1,018 - 1,262	0,022
Sq.root [CRP (mg/L)]	1,089	1,038 - 1,142	0,001
Neurological Patients			
No ²			
Yes	2,004	1,226 - 3,276	0,006
Immunosuppression			
No ²			
Yes	1,645	0,996 - 2,717	0,052
Staging			
Low (0-3) ²			
High (4)	1,451	0,950 - 2,217	0,085
¹ HR = Hazard Ratio, CI = Confidence Interval			
² reference group			

4.6 Θνητότητα βακτηριαιμιών στην κλινική COVID (In Hospital Mortality)

Πριν από την εμφάνιση της παραλλαγής Όμικρον, η θνητότητα των ατόμων με βακτηριαιμία στην κλινική COVID του νοσοκομείου ήταν 43%, ενώ για τα άτομα χωρίς βακτηριαιμία ανήλθε σε 15,3%. Κατά την περίοδο της παραλλαγής Όμικρον, η θνητότητα αυξήθηκε σε 50% για τα άτομα με βακτηριαιμία, ενώ για τα άτομα χωρίς βακτηριαιμία παρέμεινε σχετικά χαμηλή στο 14,6%.

Το μοντέλο που αναλύθηκε στην ενότητα [3.1.3](#) παρουσιάζεται στον παρακάτω πίνακα:

Πίνακας 15: GLM μοντέλο για τη σύγκριση της θνητότητας μεταξύ των περιόδων στην κλινική COVID

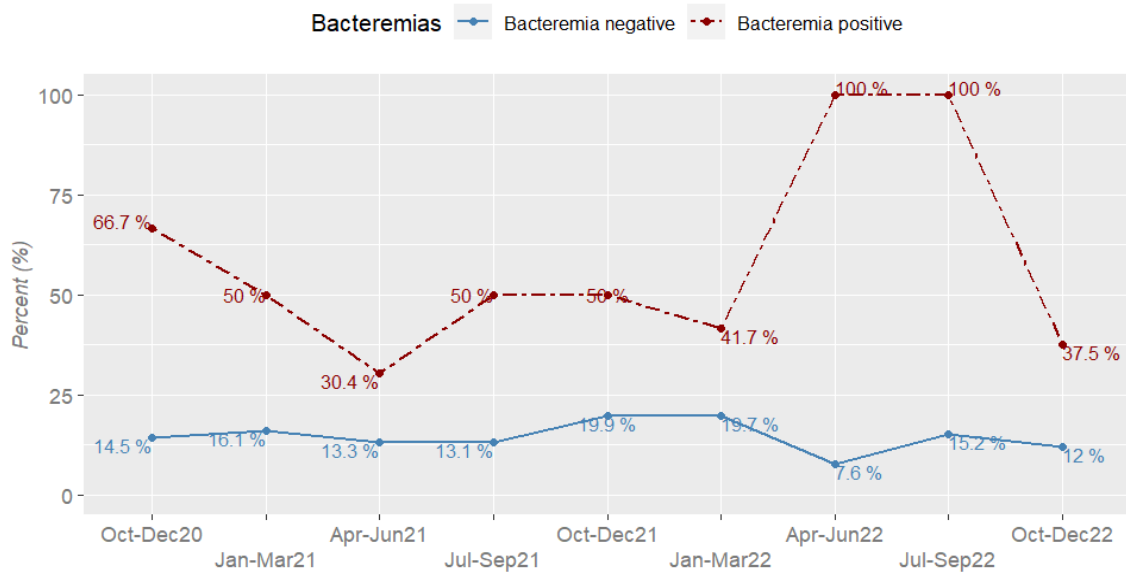
Characteristic	OR ¹	95% CI ¹	p-value
Bacteremia			
No ²			
Yes	4,47	2,67 - 7,41	<0,001
Period			
Pre-Omicron ²			
Omicron	0,91	0,71 - 1,15	0,4
Bacteremia * Period	1,37	0,59 - 3,18	0,5

¹ OR = Odds Ratio, CI = Confidence Interval
² reference group

Από το μοντέλο προκύπτει ότι τα άτομα με βακτηραιμία την περίοδο της παραλλαγής Όμικρον έχουν 6 φορές μεγαλύτερη πιθανότητα για θνητότητα σε σχέση με τα άτομα χωρίς βακτηραιμία, ενώ την περίοδο πριν την παραλλαγή Όμικρον τα άτομα με βακτηραιμία έχουν περίπου 4,5 φορές ($p < 0,001$) μεγαλύτερη πιθανότητα για θνητότητα σε σχέση με τα άτομα χωρίς βακτηραιμία, την ίδια περίοδο.

Στο διάγραμμα σύγκρισης της θνητότητας ανά τρίμηνο ([Γράφημα 15](#)) μεταξύ ατόμων με βακτηραιμία και εκείνων χωρίς, παρατηρούμε ότι κατά το εξάμηνο από Απρίλιο έως Σεπτέμβριο του 2022, τα άτομα με βακτηραιμία παρουσιάζουν ποσοστό θνητότητας 100%. Αυτό οφείλεται στο γεγονός ότι την παραπάνω περίοδο έχουμε πολύ μικρό αριθμό ατόμων με βακτηραιμία στο δείγμα, τα οποία όμως κατέληξαν όλα. Παρ' όλο που η καμπύλη των ατόμων με βακτηραιμία παραμένει σταθερά υψηλότερη από την καμπύλη των ατόμων χωρίς βακτηραιμία καθ' όλη τη διάρκεια των δύο ετών της μελέτης, αυτό είναι αναμενόμενο σε μεγάλο βαθμό, καθώς πριν από την πανδημία, η θνητότητα των ασθενών με βακτηραιμία ήταν περίπου 38% ([EOAY 2019](#)). Ωστόσο, παρατηρούμε ότι αυτός ο δείκτης αυξάνεται επίσης κατά την περίοδο της πανδημίας, χωρίς όμως να μπορούμε να αποδώσουμε εξ' ολοκλήρου την αύξηση αυτή στη λοίμωξη από βακτήρια, καθώς πρόκειται για ασθενείς με ήδη επιβαρυσμένη υγεία.

Comparing Mortality



Γράφημα 15: Διάγραμμα σύγκρισης θνητότητας ατόμων με βακτηριαιμία έναντι αυτών χωρίς, στην κλινική COVID

Δεδομένου λοιπόν ότι η θνητότητα των ατόμων μάλλον δεν οφείλεται εξ'ολοκλήρου στην μόλυνσή τους από κάποιο παθογόνο, στη συνέχεια ελέγχθηκε και ένα πολυπαραγοντικό μοντέλο έτσι ώστε να γίνει στάθμιση και για άλλες μεταβλητές.

Ελέγχθηκαν οι εξής μεταβλητές:

Πίνακας 16: Μονοπαραγοντικά μοντέλα για την θνητότητα

Variables	Estimate	SE	P-value	OR
Age (Years)	0,067	0,004	<0,001	1,070
Gender Female ¹ , Male	-0,041	0,108	0,704	0,960
COVID Staging Low (0-3) ¹ , High (4)	3,626	0,142	<0,001	37,553

Period Pre-Omicron ¹ , Omicron	-0,040	0,114	0,724	0,960
Charlson Score Low (0-2) ¹ , High (3-11)	0,287	0,026	<0,001	1,332
Cancer Patients No ¹ , Yes	0,779	0,157	<0,001	2,179
Immunosuppression No ¹ , Yes	0,141	0,149	0,342	1,152
Neurological patients No ¹ , Yes	1,275	0,129	<0,001	3,579
Primary bacteremia No ¹ , Yes	-0,493	0,366	0,179	0,611
Bacteremia No ¹ , Yes	1,588	0,205	<0,001	4,895
¹ reference group				

Από τα μονοπαραγοντικά μοντέλα προκύπτει ότι η ηλικία, η βαρύτητα του COVID, ο δείκτης Charlson, ο καρκίνος, οι νευρολογικοί παράγοντες και η ύπαρξη βακτηριαιμίας αυξάνουν στατιστικά σημαντικά τον κίνδυνο για θνητότητα. Και σε αυτή την ανάλυση χρησιμοποιήθηκαν το μέσο Charlson και η διάμεση ηλικία ως επίπεδα αναφοράς των αντίστοιχων μεταβλητών.

Ολοκληρώνοντας τον αλγόριθμο του Collett και ελέγχοντας για αλληλεπιδράσεις καταλήγουμε ([Πίνακας 17](#)) ότι η κατά δέκα χρόνια αύξηση της ηλικίας σχετίζεται με 2,3 ($p < 0,001$) φορές αυξημένη πιθανότητα θνητότητας και για κάθε μια μονάδα αύξησης του δείκτη Charlson η πιθανότητα θνητότητας αυξάνεται κατά 55,5% ($p < 0,001$).

Τα άτομα με νευρολογικές παθήσεις (όπως άνοια και εγκεφαλικό) έχουν 2,4 (95% CI : (1,4 – 4), $p = 0,001$) φορές μεγαλύτερη πιθανότητα θνητότητας σε σχέση με τα άτομα χωρίς νευρολογικές παθήσεις δεδομένου ότι βρίσκονται στον μέσο δείκτη Charlson. Η αύξηση κατά μια μονάδα του δείκτη Charlson στην ομάδα των ατόμων με νευρολογικές παθήσεις επιφέρει αύξηση της θνητότητας κατά 11,5% ($p = 0,001$).

Οι ασθενείς που εισήχθησαν στο νοσοκομείο με υψηλή βαρύτητα COVID φαίνεται να έχουν τη χειρότερη πρόγνωση σε σχέση με τα άτομα χαμηλής βαρύτητας, καθώς η θνητότητα αυξάνεται κατακόρυφα.

Επιπλέον, οι ασθενείς με υψηλή βαρύτητα COVID και βακτηριαιμία (Yes vs. No) έχουν 3,8 (95% CI : (1,8 – 8) , $p = 0,037$) φορές αυξημένη θνητότητα, ενώ οι ασθενείς με χαμηλή βαρύτητα COVID και βακτηριαιμία (Yes vs. No) έχουν περίπου 13 (95% CI : (2 – 71), $p = 0,004$) φορές αυξημένη θνητότητα.

Συνεπώς, η παρουσία βακτηριαιμίας επηρεάζει κυρίως τα άτομα με χαμηλή βαρύτητα COVID. Αυτό οφείλεται στο γεγονός ότι τα άτομα που εισέρχονταν στο νοσοκομείο με υψηλή βαρύτητα είναι συχνά ασθενείς με συννοσηρότητες και ήδη επιβαρυσμένη υγεία, με αποτέλεσμα να καταλήγουν πριν προλάβουν να αναπτύξουν βακτηριαιμία. Επίσης, μπορούμε να παρατηρήσουμε ότι η βαρύτητα του COVID ήταν στατιστικά μη σημαντικός παράγοντας στην ανάπτυξη βακτηριαιμίας ([Πίνακας 14](#)), ενώ στην θνητότητα αποτελεί σημαντικό παράγοντα που αυξάνει πολύ τη θνητότητα. Άρα, μπορούμε να υποθέσουμε ότι για τη θνητότητα των ατόμων που εισέρχονταν με υψηλή βαρύτητα, ευθυνόταν κατά βάση η COVID λοίμωξη.

Τέλος, αξίζει να σημειωθεί, ότι μετά την προσαρμογή που έγινε για τις υπόλοιπες μεταβλητές, τα άτομα με βακτηριαιμία φαίνεται να καταγράφουν σημαντικά αυξημένη πιθανότητα θνητότητας, σε σύγκριση με τα αποτελέσματα του [Πίνακα 15](#) καταλήγοντας ότι τελικά η «συμβολή» της ύπαρξης βακτηριαιμίας στην θνητότητα των ασθενών είχε υποεκτιμηθεί και ότι τελικά το πρόβλημα ήταν πολύ πιο σοβαρό.

Πίνακας 17: Τελικό πολυπαραγοντικό μοντέλο για τη θνητότητα στην κλινική COVID

Characteristic	OR ¹	95% CI ¹	p-value
Age (Years)	1,087	1,071 - 1,104	<0,001
Charlson score(per unit)	1,555	1,411 - 1,717	<0,001
Neurological patients			
No ²			
Yes	2,389	1,444 - 3,959	0,001

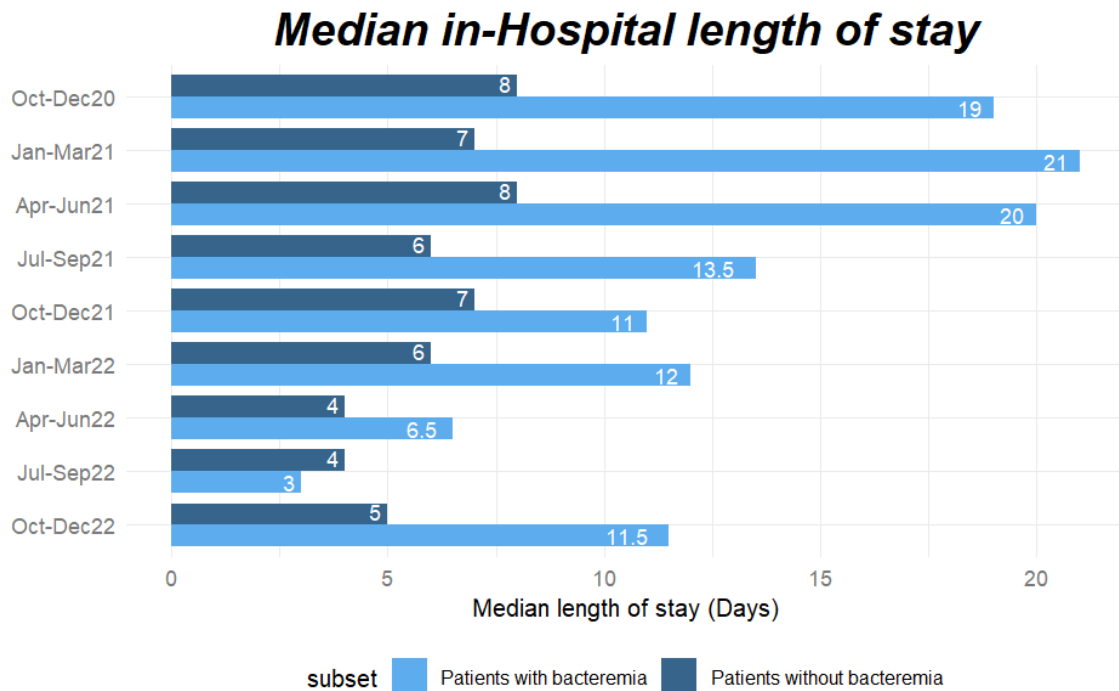
Characteristic	OR ¹	95% CI ¹	p-value
COVID staging			
Low ² (0-3)			
High (4)	94,08	62,26 - 146,3	<0,001
Bacteremia			
No ²			
Yes	12,97	2,176 - 70,91	0,004
Charlson * Neurological patients	0,717	0,586 - 0,870	0,001
Staging * Bacteremia	0,293	0,095 - 0,962	0,037
¹ OR = Odds Ratio, CI = Confidence Interval			
² reference group			

4.7 Διάρκεια νοσηλείας των ατόμων με βακτηριαιμία στην κλινική COVID

4.7.1 Διάμεση διάρκεια νοσηλείας

Δεδομένου ότι η διάρκεια νοσηλείας ακολουθεί ασύμμετρη κατανομή, υπολογίστηκε η διάμεση διάρκεια νοσηλείας αντί για της μέσης τιμής. Παρατηρήθηκε ότι τα άτομα με βακτηριαιμία πριν την παραλλαγή Όμικρον είχαν διάμεση διάρκεια νοσηλείας 16 ημερών, σε σύγκριση με 7 ημέρες για τα άτομα χωρίς βακτηριαιμία. Κατά την περίοδο της παραλλαγής Όμικρον, οι διάμεσες διάρκειες νοσηλείας ήταν 12 ημέρες για τα άτομα με βακτηριαιμία και 4 ημέρες για τα άτομα χωρίς βακτηριαιμία.

Στο [Γράφημα 16](#) παρατηρούμε ότι σχεδόν σε όλη τη διάρκεια της μελέτης τα άτομα με βακτηριαιμία, κυρίως πριν την περίοδο της παραλλαγής Όμικρον, έχουν τουλάχιστον διπλάσια διάρκεια νοσηλείας σε σχέση με τους υπόλοιπους ασθενείς.



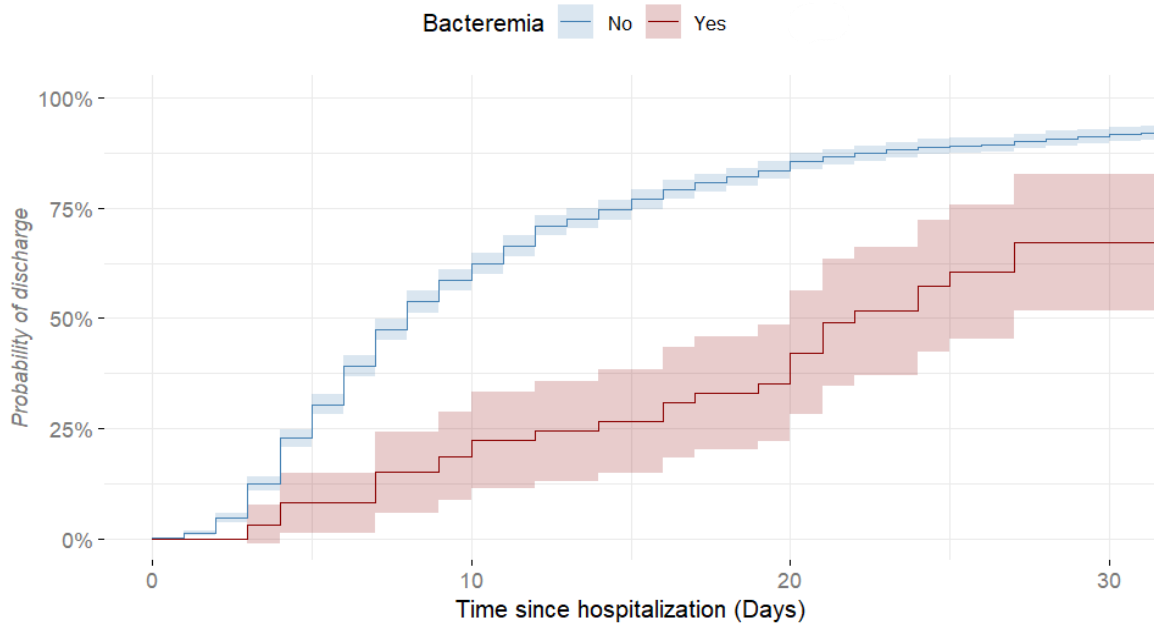
Γράφημα 16: Διάγραμμα διάμεσης διάρκειας νοσηλείας (σε ημέρες) ανά τρίμηνο, στην κλινική COVID

Σύμφωνα με το [Γράφημα 16](#), παρατηρήθηκε ότι κατά την περίοδο από Απρίλιο έως Σεπτέμβριο 2022, η διάρκεια νοσηλείας των ατόμων με βακτηριαιμία μειώθηκε σημαντικά σε σύγκριση με τους προηγούμενους μήνες, φτάνοντας ακόμη και σε επίπεδα χαμηλότερα από εκείνα των ατόμων χωρίς βακτηριαιμία, γεγονός που προκαλεί εντύπωση. Αυτό, σε συνδυασμό και με τα αποτελέσματα του [γραφήματος 15](#), όπου παρατηρείται η μεγαλύτερη θνητότητα κατά τους αντίστοιχους μήνες, μας οδήγησε στο συμπέρασμα της ενδεχόμενης ύπαρξης ανταγωνιστικών κινδύνων. Δηλαδή ο θάνατος δρούσε ανταγωνιστικά στο να πάρουν εξιτήριο οι ασθενείς.

4.7.2 Ανάλυση ανταγωνιστικών κινδύνων για τη διάρκεια νοσηλείας ατόμων με βακτηριαιμία

Οι εκτιμητές Aalen-Johansen μας δίνουν μια πρώτη εικόνα για τη συσχέτιση της ανάπτυξης βακτηριαιμίας με τη διάρκεια νοσηλείας ανάμεσα στις 2 περιόδους:

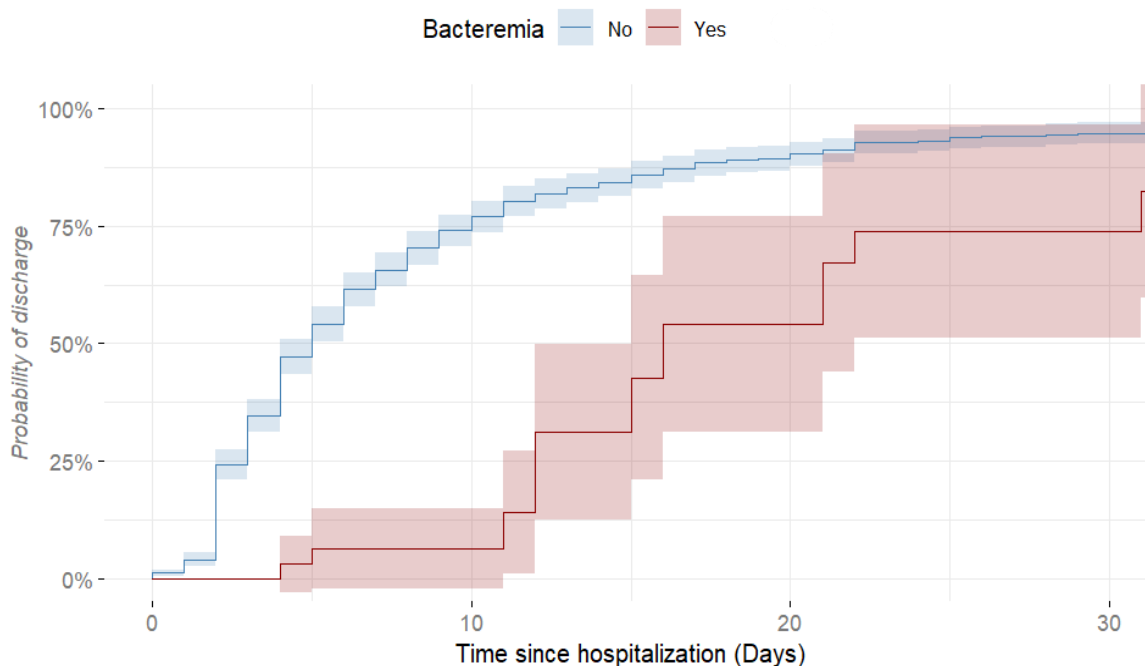
Cumulative Incidence for discharge (pre Omicron)



Γράφημα 17: Αθροιστική πιθανότητα για εξιτήριο από το νοσοκομείο, με βάση τον εκτιμητή Aalen-Johansen, σε σχέση με τον χρόνο από την εισαγωγή και την ύπαρξη βακτηριαιμίας (πριν την Όμικρον)

Στις 10 μέρες από την εισαγωγή στο νοσοκομείο, την περίοδο πριν την παραλλαγή Όμικρον ([Γράφημα 17](#)), τα άτομα χωρίς βακτηριαιμία έχουν περίπου 60% πιθανότητα για εξιτήριο, ενώ τα άτομα με βακτηριαιμία έχουν μόλις 20% (με τα αντίστοιχα διαστήματα εμπιστοσύνης). Την περίοδο της Όμικρον ([Γράφημα 18](#)) τα ποσοστά αυτά διαμορφώνονται σε 75% και 10% αντίστοιχα.

Cumulative Incidence for discharge (Omicron)



Γράφημα 18: Αθροιστική πιθανότητα για εξιτήριο από το νοσοκομείο, με βάση τον εκτιμητή Aalen-Johansen, σε σχέση με τον χρόνο από την εισαγωγή και την ύπαρξη βακτηριαιμίας (περίοδος Όμικρον)

Από το μοντέλο (ενότητα 3.3), προκύπτει ότι η ύπαρξη βακτηριαιμίας σχετίζεται με 66% μειωμένη πιθανότητα για εξιτήριο από το νοσοκομείο, ανεξάρτητα από τη χρονική περίοδο. Τα αποτελέσματα του μοντέλου φαίνονται λογικά σε σύγκριση και με τα παραπάνω γραφήματα, δεδομένου ότι οι καμπύλες στις δύο περιόδους δεν παρουσιάζουν σημαντικές διαφορές ως προς τη μορφή τους. Τα μεγάλα διαστήματα εμπιστοσύνης την περίοδο της παραλλαγής Όμικρον προκύπτουν από το γεγονός ότι τα δεδομένα μας για εκείνη την περίοδο είναι λιγότερα και επίσης έχουμε λιγότερα επεισόδια βακτηριαιμίας.

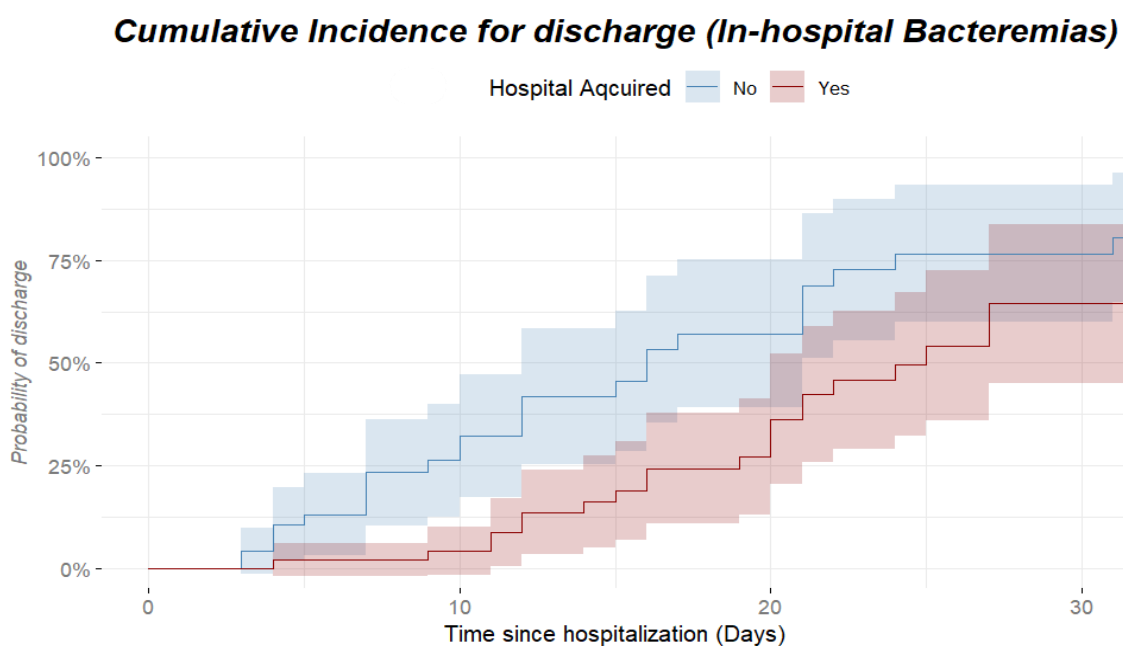
Πίνακας 18: Μοντέλο για τη συσχέτιση της ύπαρξης βακτηριαιμίας με την πιθανότητα να πάρουν οι ασθενείς εξιτήριο στην κλινική COVID

Characteristic	HR ¹	95% CI ¹	p-value
Bacteremia			
No ²			
Yes	0,339	0,259 - 0,445	<0,001

Characteristic	HR ¹	95% CI ¹	p-value
Period			
Pre-Omicron ²			
Omicron	1,545	1,405 - 1,699	<0,001
¹ HR = Hazard Ratio, CI = Confidence Interval			
² reference group			

4.7.3 Ανάλυση ανταγωνιστικών κινδύνων για τη διάρκεια νοσηλείας από μόνον με ενδονοσοκομειακή βακτηριαμία

Οι εκτιμητές Aalen-Johansen μας δίνουν μια πρώτη εικόνα για τη συσχέτιση της ανάπτυξης ενδονοσοκομειακής βακτηριαμίας με τη διάρκεια νοσηλείας συνολικά και για τις 2 περιόδους:



Γράφημα 19: Αθροιστική πιθανότητα για εξιτήριο από το νοσοκομείο, με βάση τον εκτιμητή Aalen-Johansen, σε σχέση με τον χρόνο από την εισαγωγή και την ύπαρξη ενδονοσοκομειακής βακτηριαμίας (περίοδος Όμικρον)

Άρα στις 10 μέρες από την εισαγωγή στο νοσοκομείο, μεταξύ των ατόμων με βακτηριαιμία, τα άτομα χωρίς ενδονοσοκομειακή βακτηριαιμία (δηλαδή με βακτηριαιμία κοινότητας) έχουν περίπου 30% πιθανότητα για εξιτήριο ενώ τα άτομα με ενδονοσοκομειακή βακτηριαιμία έχουν μόλις 4%. Από το γράφημα, γίνεται κατανοητό ότι στην ουσία μεταξύ των ατόμων που ανέπτυξαν βακτηριαιμία, όσα άτομα ανέπτυξαν ενδονοσοκομειακή βακτηριαιμία είχαν ακόμη μεγαλύτερη διάρκεια νοσηλείας, αφού ακόμη και στις 20 ημέρες από την εισαγωγή τους μόνο ένα 35% είχε πάρει εξιτήριο.

Με βάση λοιπόν το μοντέλο που αναλύθηκε στην ενότητα [3.3](#), παρατηρούμε ότι τα άτομα με ενδονοσοκομειακή βακτηριαιμία που δεν έχουν καταλήξει ή βρίσκονται ακόμη εντός του νοσοκομείου, έχουν συνολικά 54% ($p = 0,006$) μειωμένη πιθανότητα για εξιτήριο από το νοσοκομείο σε σχέση με τα άτομα χωρίς ενδονοσοκομειακή βακτηριαιμία.

Πίνακας 19: Μοντέλο για τη συσχέτιση της ύπαρξης ενδονοσοκομειακής βακτηριαιμίας με την πιθανότητα να πάρουν οι ασθενείς εξιτήριο

Characteristic	HR ¹	95% CI ¹	p-value
Hospital acquired bacteremia			
No ²			
Yes	0,462	0,267 - 0,798	0,006
¹ HR = Hazard Ratio, CI = Confidence Interval			
² reference group			

5. Συζήτηση – Συμπεράσματα

Οι νοσοκομειακές λοιμώξεις (HAI) συνιστούν ένα σοβαρό πρόβλημα δημόσιας υγείας, το οποίο θέτει σε κίνδυνο την ασφάλεια των ασθενών. Αυτού του είδους οι λοιμώξεις οδηγούν σε σημαντική αύξηση των δεικτών νοσηρότητας και θνησιμότητας, καθώς επίσης επεκτείνουν τη διάρκεια νοσηλείας των ασθενών. Επιπλέον, οι νοσοκομειακές λοιμώξεις επιβαρύνουν τα νοσοκομεία με πρόσθετο φόρτο εργασίας και προκαλούν αυξημένη ανάγκη για χρήση πολύτιμων πόρων υγειονομικής περίθαλψης, επηρεάζοντας αρνητικά τη συνολική ανταπόκριση του συστήματος υγείας στις εκάστοτε ανάγκες. Την περίοδο της πανδημίας, οι λοιμωξιολόγοι των νοσοκομείων και υπεύθυνοι για τα προγράμματα ελέγχου των λοιμώξεων επιφορτίστηκαν με την ευθύνη της ορθής νοσηλείας των ασθενών με COVID-19, με αποτέλεσμα τα προγράμματα ελέγχου να υπολειπόμενα σημαντικά. Η παρούσα διπλωματική εργασία επιχείρησε να κάνει μια αναδρομική μελέτη των δεδομένων από την περίοδο της πανδημίας στο «Γ.Ν.Α Λαϊκό», που αφορούσαν εργαστηριακούς και κλινικούς παράγοντες ατόμων με βακτηριαιμίες έναντι αυτών χωρίς. Η σύγκριση των διάφορων δεικτών, όπως η επίπτωση και ο επιπολασμός, αναλύθηκε στα άτομα της κλινικής COVID σε σύγκριση με τους ασθενείς του υπόλοιπου νοσοκομείου, για την περίοδο πριν την παραλλαγή Όμικρον έναντι της Όμικρον περιόδου. Μέχρι τώρα υπάρχουν αρκετές έρευνες που επικεντρώνουν στην μελέτη της επίπτωσης και του επιπολασμού των ασθενών με COVID, όμως λίγες κάνουν σύγκριση με τις υπόλοιπες κλινικές του εκάστοτε νοσοκομείου και ακόμα λιγότερες αναλύουν τα αποτελέσματα ανά περίοδο ανάλογα με την παραλλαγή που επικρατούσε.

Σκοπός της παρούσας διπλωματικής ήταν η αναδρομική καταγραφή κλινικών και εργαστηριακών δεδομένων ασθενών με COVID-19 λοίμωξη και βακτηριαιμία και σύγκριση τους με τους ασθενείς χωρίς βακτηριαιμία. Η σύγκριση της επίπτωσης και του επιπολασμού βακτηριαιμιών και αντοχής στα αντιμικροβιακά στην κλινική COVID, σε σχέση με το υπόλοιπο νοσοκομείο. Επίσης, σκοπός της εργασίας ήταν η ανάλυση των παραγόντων κινδύνου για ανάπτυξη βακτηριαιμίας, καθώς και η θνητότητα και η διάρκεια νοσηλείας των ασθενών αυτών. Όλα τα παραπάνω είχαμε ως σκοπό να αναλυθούν για την περίοδο πριν την παραλλαγή Όμικρον σε σύγκριση με την περίοδο της Όμικρον, καθώς οι δύο παραλλαγές είχαν σημαντικές διαφορές και ως προς την βαρύτητα της νόσου αλλά και ως προς τη μεταδοτικότητα, με αποτέλεσμα να υπάρχουν διαφορές και στον πληθυσμό που εισέρχονταν στο νοσοκομείο.

5.1 Σχολιασμός περιγραφικών αποτελεσμάτων

Την περίοδο πριν την παραλλαγή Όμικρον παρατηρήθηκε ότι η διάμεση ηλικία των ασθενών ήταν τα 63 έτη, οι ασθενείς με υψηλό δείκτη Charlson ήταν 14%, οι ασθενείς με νευρολογικές παθήσεις ήταν 9,1%, ενώ η πλειοψηφία του δείγματος είχε εισαχθεί στο νοσοκομείο σε σοβαρή (57%) ή κρίσιμη (25%) κατάσταση όσον αφορά την βαρύτητα του COVID. Στον αντίποδα, την περίοδο της Όμικρον, η διάμεση ηλικία των ασθενών ήταν τα 75 έτη. Παρατηρήθηκαν μεγαλύτερα ποσοστά ασθενών με υψηλό δείκτη Charlson (36%) και νευρολογικές παθήσεις (36%), ενώ η πλειοψηφία του δείγματος (60%) είχε εισαχθεί στο νοσοκομείο σε ελαφριά κατάσταση όσον αφορά την βαρύτητα του COVID.

Μπορούμε να παρατηρήσουμε ότι μεταξύ των δύο περιόδων η διάμεση ηλικία έχει μετατοπιστεί κατά μία δεκαετία περίπου την περίοδο της Όμικρον, κάτι το οποίο αποτελεί «μέρος του προβλήματος» που μελετάται. Έχει αποδειχθεί ότι η συχνότητα εμφάνισης σήψης στον άνθρωπο αυξάνεται με την ηλικία ([Kalin M. Et al.2000](#), [Flaaten H. 2004](#)) και έτσι οι ηλικιωμένοι ασθενείς διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο για βακτηριαμία και σήψη λόγω πολλαπλών παραγόντων, όπως οι συννοσηρότητες. ([Harbarth S. 2002](#)).

Τα αποτελέσματά μας ως προς την διάμεση ηλικία, συγκλίνουν με την μελέτη των [Mormeneo Bayo et al.](#), όπου η διάμεση ηλικία ήταν τα 65 έτη, αλλά και με την μελέτη των [Pantazis, Nikos, et al.](#), όπου η διάμεση ηλικία ήταν τα 61,3 έτη κατά την περίοδο πριν την Όμικρον και 73,4 έτη κατά την Όμικρον. Τα αποτελέσματά μας ως προς την διάμεση ηλικία, την περίοδο πριν την Όμικρον, διαφέρουν από τη μελέτη στο Τζάνειο των [Giannitsioti E. et al.](#), όπου η διάμεση ηλικία βρέθηκε να είναι τα 73 έτη.

5.2 Σχολιασμός επίπτωσης

Στην μελέτη συμμετείχαν συνολικά 2,602 ασθενείς της κλινικής COVID και 68,930 ασθενείς των υπόλοιπων κλινικών του νοσοκομείου. Τα κρούσματα βακτηριαμίας ανά κλινική ήταν 126 και 3,123 αντίστοιχα.

Ο ρυθμός επίπτωσης στην κλινική COVID πριν την παραλλαγή Όμικρον ήταν 4,1 (CI: 3,23 - 5,16) γεγονότα ανά 1000 ασθενο-ημέρες σε κίνδυνο έναντι 8,58 (CI: 8,16 - 9,00) γεγονότα στο υπόλοιπο νοσοκομείο, ενώ την περίοδο της παραλλαγής Όμικρον ήταν 9,36 (CI:6,99 - 12,27) και 8,80 (CI: 8,37 - 9,24) γεγονότα αντίστοιχα. Με βάση και τα αποτελέσματα του μοντέλου

επιβεβαιώνονται τα παραπάνω, καθώς αποδείχτηκε ότι όντως κατά την περίοδο της παραλλαγής Όμικρον, καταγράφεται αυξημένη επίπτωση στην κλινική COVID σε σύγκριση με την περίοδο πριν από την παραλλαγή Όμικρον, κάτι που δεν ισχύει για τις υπόλοιπες κλινικές του νοσοκομείου. Η σταθερότητα του ρυθμού επίπτωσης βακτηριαμίας στο υπόλοιπο νοσοκομείο, παρά την άφιξη της Όμικρον, υποδηλώνει ότι η επίδραση της παραλλαγής σε αυτό το κομμάτι του πληθυσμού ίσως ήταν μικρότερη σε σχέση με την κλινική COVID. Συνεπώς, όπως περιμέναμε, η επίπτωση στην κλινική COVID είναι όντως χαμηλότερη από το υπόλοιπο νοσοκομείο στο μεγαλύτερο διάστημα της μελέτης, αλλά αν επικεντρωθούμε μόνο στην κλινική COVID παρατηρείται σημαντική αύξηση την περίοδο της Όμικρον. Η επίπτωση από ανθεκτικά παθογόνα στην κλινική COVID ακολουθεί και αυτή την ίδια πορεία με τη συνολική επίπτωση και παρουσιάζεται σημαντικά αυξημένη (IRR: 2,505, 95% CI: 1,312 - 4,701) την περίοδο της παραλλαγής Όμικρον. Στο [Γράφημα 3](#) παρατηρήσαμε σημαντική αύξηση της επίπτωσης ανά περιόδους, η οποία όμως δεν βασίζονταν σε κάποια εποχικότητα. Αυτό όμως που ίσως θα μπορούσαμε να πούμε είναι ότι η αύξηση του ρυθμού επίπτωσης ταυτίζεται με περιόδους έξαρσης της πανδημίας και άρα με αυξημένη πίεση στο Δημόσιο σύστημα υγείας. Φαίνεται λοιπόν ότι ίσως ο φόρτος εισαγωγών, ιδιαίτερα κατά την περίοδο της παραλλαγής Όμικρον, η εξουθένωση του προσωπικού των κλινικών COVID δύο χρόνια μετά την έναρξη της πανδημίας, αλλά και η χαλάρωση των μέτρων προστασίας είχαν σημαντικό αντίκτυπο στην επίπτωση των βακτηριαμιών, γεγονός που επιβεβαιώνεται και από μελέτες ([Hui, Lucy, et al. 2023](#)).

Επιπλέον η κατανομή των παθογόνων ανά κλινική που αναλύθηκε παραπάνω ([Πίνακας 4](#)) δεν φαίνεται να παρουσιάζει κάποια ανομοιομορφία σε σχέση με ότι ίσχυε τα χρόνια πριν τον COVID, καθώς σε έρευνα του 2019 ([Τσόπελα Γ.Χ. et al. 2019](#)), που βασίστηκε σε δεδομένα από τρία μεγάλα νοσοκομεία της χώρας, η κατανομή των παθογόνων ανά κλινική ήταν περίπου η ίδια με την εικόνα που παρατηρούμε σήμερα.

Τα παραπάνω αποτελέσματα φαίνεται να συγκλίνουν ως ένα βαθμό με τα αποτελέσματα προηγούμενων μελετών, καθώς σε μελέτη από την Ιαπωνία ([Kensuke Nakagawara, et al. 2023](#)) βρέθηκε ότι οι ασθενείς με COVID είχαν μικρότερη επίπτωση βακτηριαμιών (περίπου 2%), γεγονός που συμβαδίζει με τα δικά μας αποτελέσματα. Αντίθετα, σε παρόμοια μελέτη από το Τζάνειο Νοσοκομείο ([Giannitsioti Eftymia, et al. 2022](#)), παρατηρήθηκε αυξημένη επίπτωση λοιμώξεων στην κλινική COVID σε σύγκριση με το υπόλοιπο νοσοκομείο (2,015 στις COVID κλινικές και 1,742 στις μη-COVID), κάτι που δεν επιβεβαιώνεται στη δική μας μελέτη. Τέλος,

σύμφωνα και με την μελέτη των [Buetti et al.](#) οι ασθενείς με COVID είχαν συχνότερα βακτηριαμίες (25.4% έναντι 17.2%, $p = 0.006$) σε σύγκριση με τους ασθενείς χωρίς COVID.

5.3 Σχολιασμός επιπολασμού

Για τον επιπολασμό είχαμε τον περιορισμό δεδομένων που έχει αναφερθεί και στην ενότητα των αποτελεσμάτων, οπότε στην ουσία δεν έχει υπολογιστεί «σημειακός» επιπολασμός, αλλά ένας μέσος μηνιαίος επιπολασμός.

Ο επιπολασμός στην κλινική COVID πριν την παραλλαγή Όμικρον ήταν 3,44 (CI: 2,12 - 5,26) γεγονότα ανά 100 άτομα σε κίνδυνο, έναντι 4,46 (CI: 4,25 - 4,68) γεγονότα στο υπόλοιπο νοσοκομείο, ενώ την περίοδο της παραλλαγής Όμικρον ήταν 5,67 (CI: 2,86 - 9,92) και 4,6 (CI: 4,37 - 4,83) γεγονότα αντίστοιχα. Από τα αποτελέσματα του μοντέλου με spline, καταλήγουμε ότι ο επιπολασμός έχει σημαντικές διαφορές ανάμεσα στις περιόδους για την κλινική COVID, ενώ η σημαντική διαφορά που εμφανίστηκε στις κλινικές του υπόλοιπου νοσοκομείου ενδέχεται να αποδίδεται στο μεγάλο μέγεθος δείγματος και άρα στην αυξημένη ευαισθησία του μοντέλου σε μικρές αλλαγές στην κλίση της καμπύλης. Ο επιπολασμός παρουσιάζεται μειωμένος την περίοδο της παραλλαγής Όμικρον στην κλινική COVID κάτι που μάλλον οφείλεται στην αυξημένη θνητότητα εκείνη την περίοδο στην συγκεκριμένη κλινική και ως εκ τούτου οι ασθενείς κατέληγαν, πριν προλάβουν να αναπτύξουν βακτηριαμία. Ο επιπολασμός από ανθεκτικά παθογόνα στην κλινική COVID ακολουθεί και αυτός την ίδια πορεία με τον επιπολασμό στο σύνολο των παθογόνων.

Τα αποτελέσματα της δικής μας μελέτης έρχονται σε αντιπαράθεση με τα αποτελέσματα των [Mormeneo Bayo et al.](#) όπου διαπιστώθηκε 1,2% υψηλότερος επιπολασμός βακτηριαμιών στην κλινική COVID, την περίοδο πριν την παραλλαγή Όμικρον, και σχεδόν όλες οι βακτηριαμίες ήταν ενδονοσοκομειακές, ενώ στη δική μας μελέτη δεν παρατηρήθηκε τέτοια διαφορά και οι ενδονοσοκομειακές λοιμώξεις αποτελούσαν περίπου το 50% του συνόλου των βακτηριαμιών.

Αντίθετα, τα αποτελέσματα μας συγκλίνουν με την μελέτη των [Sepulveda et al.](#) στην οποία βρέθηκαν τόσο χαμηλότερη επίπτωση όσο και χαμηλότερος επιπολασμός βακτηριαμιών στους ασθενείς με COVID-19 λοίμωξη.

5.4 Σχολιασμός παραγόντων κινδύνου για την ανάπτυξη βακτηριαμίας

Οι παράγοντες που φαίνεται να σχετίζονται με την ανάπτυξη βακτηριαμίας στην κλινική COVID ήταν η ηλικία ($HR = 1,023, p = 0,005$), ο δείκτης Charlson ($HR = 1,133, p = 0,022$), η CRP ($HR = 1,089, p = 0,001$), η ύπαρξη νευρολογικών παθήσεων ($HR = 2,004, p = 0,006$), η ύπαρξη ανοσοκαταστολής ($HR = 1,645, p = 0,052$) και η βαρύτητα COVID ($HR = 1,451, p = 0,085$). Το ενδιαφέρον σε αυτά παρουσιάζεται στο γεγονός ότι τα άτομα με νευρολογικές παθήσεις, που στην ουσία είναι άτομα τα οποία δεν μπορούν να αυτοεξυπηρετηθούν ακόμα και στα βασικά, πόσο μάλλον σε θέματα υγιεινής, φαίνεται να έχουν στατιστικά σημαντικά την μεγαλύτερη πιθανότητα για ανάπτυξη βακτηριαμίας από όλους τους υπόλοιπους ασθενείς, ακόμη και από τους ανοσοκατεσταλμένους. Το συγκεκριμένο εύρημα φαίνεται να απορρέει από την κατάσταση που επικρατούσε εκείνη την περίοδο στην κλινική COVID του νοσοκομείου. Συγκεκριμένα, οι ασθενείς περιορισμοί δεν επέτρεπαν την παρουσία συνοδών μαζί με τους ασθενείς, γεγονός που είχε σοβαρές επιπτώσεις στη φροντίδα των ατόμων με νευρολογικές παθήσεις. Οι ασθενείς αυτοί συχνά δεν λάμβαναν την αναγκαία υποστήριξη, καθώς το νοσηλευτικό προσωπικό βρισκόταν υπό συνθήκες υπερβολικού φόρτου εργασίας, καθιστώντας αδύνατη την παροχή εξατομικευμένης φροντίδας.

Οι παράγοντες κινδύνου που βρέθηκαν σημαντικοί στην δική μας μελέτη, δεν παρουσιάζουν μεγάλες διαφορές σε σχέση με προηγούμενες μελέτες, καθώς η ηλικία και ο δείκτης Charlson είχαν επίσης σχετιστεί με την ύπαρξη ενδονοσοκομειακών λοιμώξεων σε προηγούμενες έρευνες ([Karchmer Adolf W 2000.](#), [Giannitsioti E. et al. 2022](#)). Η διαφορά με τη δική μας μελέτη ήταν ότι ελέγχθηκαν ξεχωριστά συννοσηρότητες όπως η ανοσοκαταστολή, οι νευρολογικές παθήσεις και ο καρκίνος, οι οποίες να μην συνδιαμορφώνουν τον δείκτη Charlson ενός ατόμου, αλλά είχαν ενδιαφέρον να ελεγχθούν ξεχωριστά καθώς αποτελούν ομάδες υψηλού κινδύνου που ανήκουν αρκετοί ασθενείς. Ένα ενδιαφέρον εύρημα της παρούσας εργασίας είναι η σημαντικά χειρότερη πρόγνωση των ατόμων με νευρολογικές παθήσεις, τόσο στην ανάπτυξη βακτηριαμίας όσο και στη θνητότητα, το οποίο αξίζει να διερευνηθεί περαιτέρω σε μελλοντικές μελέτες.

5.5 Σχολιασμός θνητότητας

Για τη θνητότητα των ασθενών στην κλινική COVID, αρχικά παρατηρήθηκε ότι η θνητότητα των ατόμων με βακτηριαμία ήταν σταθερά υψηλότερη, σε σχέση με τα άτομα χωρίς βακτηριαμία, σε όλη τη διάρκεια της μελέτης. Οι παράγοντες που σχετίστηκαν σημαντικά με αυξημένη θνητότητα ήταν η ηλικία ($OR = 1,087, p < 0,001$), ο δείκτης Charlson ($OR = 1,555, p < 0,001$), η ύπαρξη νευρολογικών παθήσεων ($OR = 2,389, p = 0,001$), η βαρύτητα COVID ($OR = 94,08, p < 0,001$) και η ύπαρξη βακτηριαμίας ($OR = 12,97, p = 0,004$). Παρατηρήθηκε λοιπόν ότι και πάλι τα άτομα με νευρολογικές παθήσεις παρουσιάζουν κακή πρόγνωση, ενώ η κατά μια μονάδα αύξηση στον δείκτη Charlson σε αυτή την ομάδα ασθενών επιβαρύνει ακόμη περισσότερο την κατάσταση. Λόγω της αλληλεπίδρασης της βαρύτητας COVID με την ύπαρξη βακτηριαμίας, φάνηκε ότι τελικά η ύπαρξη βακτηριαμίας επηρέαζε κυρίως τα άτομα που εισήλθαν στο νοσοκομείο με χαμηλή βαρύτητα COVID, αφού οι ασθενείς με χαμηλή βαρύτητα COVID και βακτηριαμία έχουν περίπου 13 φορές αυξημένη θνητότητα. Αυτό πιθανώς οφείλεται στο γεγονός ότι τα άτομα με υψηλή βαρύτητα ήταν κατά βάση ασθενείς με συννοσηρότητες και ήδη βεβαρυμμένη υγεία, οι οποίοι κατέληγαν σύντομα πριν προλάβουν να αναπτύξουν βακτηριαμία.

Τα αποτελέσματα για την θνητότητα που παρουσιάζονται στην δική μας μελέτη έρχονται σε πλήρη συμφωνία με την πλειοψηφία προηγούμενων μελετών ([Kensuke Nakagawara, et al. 2023](#), [Giannitsioti Eftymia, et al. 2022](#), [Bonazzetti, Cecilia, et al. 2022](#)), όπου βρέθηκε ότι οι ασθενείς με COVID είχαν σημαντικά αυξημένη θνητότητα, χωρίς όμως να γίνεται διάκριση στην βαρύτητα του COVID η οποία φαίνεται να αλληλεπιδρά και να μεταβάλλει εν τέλει σημαντικά τα αποτελέσματα.

5.6 Σχολιασμός διάρκειας νοσηλείας

Η διάρκεια νοσηλείας των ατόμων με βακτηριαμία παρουσιάζεται αυξημένη στην μελέτη μας. Συγκεκριμένα η διάμεση διάρκεια νοσηλείας των ατόμων με βακτηριαμία πριν την παραλλαγή Όμικρον ήταν 16 ημέρες έναντι 7 ημερών για τα άτομα χωρίς βακτηριαμία, ενώ για την περίοδο της παραλλαγής Όμικρον ήταν 12 και 4 ημέρες αντίστοιχα. Επίσης, στις 10 ημέρες νοσηλείας, την περίοδο πριν την Όμικρον, τα άτομα χωρίς βακτηριαμία έχουν περίπου 60%

πιθανότητα για εξιτήριο, ενώ τα άτομα με βακτηριαμία έχουν μόλις 20%. Την περίοδο της Όμικρον τα ποσοστά αυτά διαμορφώνονται σε 75% και 10% αντίστοιχα.

Συνολικά η ύπαρξη βακτηριαμίας σχετίστηκε με 66% μειωμένη πιθανότητα εξιτηρίου από το νοσοκομείο, ανεξάρτητα από τη χρονική περίοδο, ενώ η ύπαρξη ενδονοσοκομειακής βακτηριαμίας σχετίστηκε με ακόμη πιο μειωμένη πιθανότητα εξόδου από το νοσοκομείο.

Τα παραπάνω αποτελέσματα και πάλι συγκλίνουν με αρκετές προηγούμενες μελέτες, όπως για παράδειγμα στη μελέτη των [Giannitsioti E. et al](#), που βρέθηκε ότι για την περίοδο πριν την παραλλαγή Όμικρον τα άτομα με βακτηριαμία είχαν διάμεση διάρκεια νοσηλείας 19,92 ημέρες έναντι 9,57 ημερών για τα άτομα χωρίς βακτηριαμία

Εν κατακλείδι, η επίπτωση βακτηριαμιών στην κλινική COVID είναι χαμηλότερη σε σχέση με το υπόλοιπο νοσοκομείο, ενώ εμφανίζει σημαντική αύξηση την περίοδο της παραλλαγής Όμικρον κάτι που δεν συμβαίνει στις υπόλοιπες κλινικές. Ο επιπολασμός των βακτηριαμιών στην κλινική COVID διαφέρει μεταξύ των περιόδων, όμως η μείωση του την περίοδο της Όμικρον μάλλον οφείλεται στην ταυτόχρονα αυξημένη θνητότητα εκείνη την περίοδο, ενώ στις υπόλοιπες κλινικές του νοσοκομείου παραμένει σταθερός. Οι αντίστοιχοι δείκτες για τα ανθεκτικά παθογόνα ακολουθούν το ίδιο μοτίβο. Για τους παράγοντες κινδύνου, σημαντική κρίνεται η αυξημένη πιθανότητα βακτηριαμίας για τα άτομα με νευρολογικές παθήσεις, αλλά και η αυξημένη θνητότητα αυτών των ατόμων. Συνολικά, η ύπαρξη βακτηριαμίας για τα άτομα με χαμηλή βαρύτητα COVID σχετίστηκε με 13 φορές αυξημένη θνητότητα, ενώ η διάρκεια νοσηλείας των ατόμων με βακτηριαμία ήταν σχεδόν διπλάσια από τα άτομα χωρίς βακτηριαμία. Επιπλέον, οι ασθενείς που εισήλθαν στο νοσοκομείο με υψηλή βαρύτητα COVID δεν είχαν σημαντικά αυξημένο κίνδυνο για ανάπτυξη βακτηριαμίας, αλλά οι ασθενείς με υψηλή βαρύτητα COVID χωρίς βακτηριαμία είχαν 94 φορές αυξημένη πιθανότητα θνητότητας, γεγονός που αναδεικνύει και την σοβαρότητα της λοίμωξης από COVID-19. Η αυξημένη λοιπόν επίπτωση βακτηριαμιών την διάρκεια της παραλλαγής Όμικρον ενδεχομένως οφείλεται στην συσσωρευμένη κόπωση του υγειονομικού προσωπικού, στην χαλάρωση των μέτρων προστασίας, αλλά κυρίως φαίνεται να οφείλεται στην αρκετά διαφορετική σύνθεση του πληθυσμού των ασθενών (γηραιότερος πληθυσμός με πιο πολλές συννοσηρότητες), καθώς η περίοδος δεν βρέθηκε στατιστικά σημαντική στο σχετικό πολυπαραγοντικό μοντέλο. Τα αποτελέσματα αυτά κρίνεται συνετό να ληφθούν υπόψη από την Επιτροπή Λοιμώξεων του νοσοκομείου, καθώς τα συμπεράσματα που προκύπτουν είναι χρήσιμα για την πρόληψη των

λοιμώξεων στο νοσοκομείο ιδιαίτερα όταν προέκυψαν από μία κλινική που εξ' ορισμού τα μέτρα ατομικής προστασίας ήταν σε καθημερινή χρήση και που βάση των αποτελεσμάτων της παρούσας έρευνας μέχρι και τον ένα χρόνο από την έναρξη της πανδημίας είχε πολύ μειωμένες λοιμώξεις. Είναι επίσης χρήσιμα για την δημόσια υγεία, καθώς μέσω της παρούσας εργασίας διευκρινίζεται ο βαθμός στον οποίον οι βακτηριαμίες επηρέασαν τις εκβάσεις των νοσηλευόμενων. Παρόλα αυτά, η παρούσα μελέτη έχει τον περιορισμό ότι πρόκειται για μια μονοκεντρική μελέτη και συνεπώς τα αποτελέσματα δεν θα μπορούσαν να γενικευτούν στο σύνολο της επικράτειας, επιπλέον τα δεδομένα μας για τις μη-COVID κλινικές ήταν πιο περιορισμένα με αποτέλεσμα να μην έχουμε τόσο ξεκάθαρη εικόνα όπως για την κλινική COVID. Παρόλα αυτά, η μελέτη παρέχει πολύτιμα δεδομένα που μπορούν να αποτελέσουν τη βάση για περαιτέρω έρευνα και βελτιώσεις στις πρακτικές πρόληψης και αντιμετώπισης των λοιμώξεων σε υγειονομικούς χώρους.

Περίληψη

Εισαγωγή: Η διεθνής βιβλιογραφία αναφέρει ότι η COVID-19 προκαλεί ενός βαθμού ανοσοκαταστολή, καθιστώντας τους ασθενείς επιρρεπείς σε βακτηριακές λοιμώξεις. Ωστόσο, δεν είναι ξεκάθαρο αν η επιδημιολογία των βακτηριαμιών στις κλινικές COVID-19 διαφέρει από εκείνη στις μη-COVID κλινικές. Σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν η σύγκριση της επίπτωσης και του επιπολασμού βακτηριαμιών ανάμεσα σε COVID και μη-COVID κλινικές του νοσοκομείου, πριν και κατά την περίοδο του κύματος της παραλλαγής Όμικρον, καθώς και ο προσδιορισμός των παραγόντων κινδύνου, της θνητότητας και της διάρκειας νοσηλείας των ασθενών στην κλινική COVID.

Μέθοδοι: Η μελέτη διεξήχθη αναδρομικά για το διάστημα από 01/10/2020 μέχρι 31/12/2022 περιλαμβάνοντας 2.602 ασθενείς της κλινικής COVID και 68.930 ασθενείς των υπόλοιπων κλινικών του νοσοκομείου, ενώ ακολούθησε αναδρομική διασταύρωση των ασθενών αυτών με τα στοιχεία των μικροβιολογικών εργαστηρίων για τον προσδιορισμό κλινικών παραγόντων. Για την σύγκριση της επίπτωσης και του επιπολασμού βακτηριαμιών μεταξύ των κλινικών χρησιμοποιήθηκαν μοντέλα GLM με χρήση natural cubic spline για τον χρόνο, ενώ για τις βακτηριαμίες από πολυανθεκτικά παθογόνα χρησιμοποιήθηκαν απλά μοντέλα GLM. Οι παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη βακτηριαμίας υπολογίστηκαν με μοντέλο ανταγωνιστικών κινδύνων και παρουσιάστηκαν οι εκτιμητές Aalen-Johansen για ορισμένες μεταβλητές. Για την θνητότητα των βακτηριαμιών υπολογίστηκε πολυπαραγοντικό GLM μοντέλο, ενώ η διάρκεια νοσηλείας των ασθενών με βακτηριαμία υπολογίστηκε και πάλι με μοντέλο ανταγωνιστικών κινδύνων.

Αποτελέσματα: Καταγράφηκαν 126 βακτηριαμίες σε 2.602 ασθενείς της μονάδας COVID-19 και 3.123 βακτηριαμίες σε 68.930 ασθενείς στις μη-COVID κλινικές. Η επίπτωση στην κλινική COVID ήταν χαμηλότερη από το υπόλοιπο νοσοκομείο, ενώ κατά την περίοδο της Όμικρον, καταγράφηκε αυξημένη επίπτωση ($p < 0,01$) στην κλινική COVID σε σύγκριση με την περίοδο πριν από την Όμικρον, κάτι που δεν ισχύει για τις υπόλοιπες κλινικές του νοσοκομείου. Η επίπτωση από ανθεκτικά παθογόνα στην κλινική COVID ήταν σημαντικά αυξημένη (IRR: 2,505, 95% CI: 1,312 - 4,701) την περίοδο της Όμικρον. Ο επιπολασμός είχε

σημαντικές διαφορές μεταξύ των περιόδων τόσο στην κλινική COVID ($p = 0,052$) όσο και στις μη-COVID κλινικές ($p < 0,01$), ενώ παρουσιάστηκε μειωμένος την περίοδο της Όμικρον στην COVID κλινική. Ο επιπολασμός από ανθεκτικά παθογόνα ήταν αυξημένος κατά 50% την περίοδο της Όμικρον, αλλά η αύξηση ήταν μη σημαντική ($p = 0,566$). Οι παράγοντες που φαίνεται να σχετίζονται με την ανάπτυξη βακτηριαμίας στην κλινική COVID ήταν η ηλικία ($HR = 1,023, p = 0,005$), ο δείκτης Charlson ($HR = 1,133, p = 0,022$), η CRP ($HR = 1,089, p = 0,001$), η ύπαρξη νευρολογικών παθήσεων ($HR = 2,004, p = 0,006$), η ύπαρξη ανοσοκαταστολής ($HR = 1,645, p = 0,052$) και η βαρύτητα COVID ($HR = 1,451, p = 0,085$) που δεν ήταν στατιστικά σημαντική. Για τη θνητότητα των ασθενών στην κλινική COVID παρατηρήθηκε ότι η θνητότητα των ατόμων με βακτηριαμία ήταν σταθερά υψηλότερη, σε σχέση με τα άτομα χωρίς βακτηριαμία, σε όλη τη διάρκεια της μελέτης. Οι παράγοντες που σχετίστηκαν σημαντικά με αυξημένη θνητότητα ήταν η ηλικία ($OR = 1,087, p < 0,001$), ο δείκτης Charlson ($OR = 1,555, p < 0,001$), η ύπαρξη νευρολογικών παθήσεων ($OR = 2,389, p = 0,001$), η βαρύτητα COVID ($OR = 94,08, p < 0,001$) και η ύπαρξη βακτηριαμίας ($OR = 12,97, p = 0,004$), ενώ βρέθηκε να υπάρχει αλληλεπίδραση του δείκτη Charlson με την ύπαρξη νευρολογικής πάθησης και της βαρύτητας του COVID με την ύπαρξη βακτηριαμίας. Τέλος η διάρκεια νοσηλείας των ασθενών με βακτηριαμία ήταν αυξημένη και σχετίστηκε με 62% ($p < 0,001$) μειωμένη πιθανότητα εξιτηρίου από το νοσοκομείο, ανεξάρτητα από την περίοδο, ενώ η ενδονοσοκομειακή βακτηριαμία σχετίστηκε με 54% ($p = 0,006$) μειωμένη πιθανότητα εξόδου από το νοσοκομείο.

Συμπεράσματα: Η επίπτωση των βακτηριαμιών στην κλινική COVID ήταν χαμηλότερη από το υπόλοιπο νοσοκομείο με ταυτόχρονα σημαντική αύξηση την περίοδο της παραλλαγής Όμικρον, σε αντίθεση με τον επιπολασμό που παρουσίαζε ανομοιομορφία. Τα άτομα με νευρολογικές παθήσεις είχαν την μεγαλύτερη πιθανότητα κινδύνου για ανάπτυξη βακτηριαμίας. Οι ασθενείς με βακτηριαμία και χαμηλή βαρύτητα COVID είχαν 13 φορές μεγαλύτερη πιθανότητα θνητότητας και εκτενέστερη διάρκεια νοσηλείας, ενώ οι ασθενείς που εισήλθαν με υψηλή βαρύτητα COVID χωρίς βακτηριαμία είχαν 94 φορές μεγαλύτερη θνητότητα.

Abstract

Background: International literature indicates that COVID-19 causes a degree of immunosuppression, making patients susceptible to bacterial infections. However, it is unclear whether the epidemiology of bacteremia in COVID-19 clinics differs from that in non-COVID clinics. The aim of this study was to compare the incidence rate and prevalence of bacteremia between COVID and non-COVID hospital clinics before and during the Omicron wave, as well as to identify risk factors, mortality rates, and length of hospital stay for patients in the COVID clinic.

Methods: The study was conducted retrospectively from 10/01/2020 to 12/31/2022, including 2,602 patients from the COVID clinic and 68,930 patients from other hospital clinics. A retrospective cross-check of these patients with microbiological laboratory data was performed to identify clinical factors. GLM models using natural cubic spline for time were used to compare the incidence and prevalence of bacteremia between clinics, while simple GLM models were used for bacteremia from multi-drug resistant pathogens. Risk factors for bacteremia development were calculated using a competing risks model and Aalen-Johansen estimators were presented for some variables. A multivariate GLM model was calculated for bacteremia mortality, and the length of hospital stay for patients with bacteremia was again calculated with a competing risks model.

Results: There were 126 bacteremias recorded in 2,602 patients in the COVID-19 unit and 3,123 bacteremias in 68,930 patients in the non-COVID clinics. The incidence in the COVID clinic was lower than the rest of the hospital, whereas during the Omicron period, an increased incidence ($p < 0.01$) was recorded in the COVID clinic compared to the pre-Omicron period, which was not the case in the rest of the hospital clinics. The incidence of resistant pathogens in the COVID clinic was significantly increased (IRR: 2.505, 95% CI: 1.312, 4.701) in the Omicron period. The prevalence had significant differences between periods in both the COVID ($p = 0.052$) and non-COVID clinics ($p < 0.01$), and was shown to be reduced in the Omicron period in the COVID clinic. The prevalence of resistant pathogens was increased by 50% in the

Omicron period, but the increase was non-significant ($p=0.566$). Factors associated with the development of bacteremia in the COVID clinic were age (HR=1.023, $p=0.005$), Charlson Index (HR=1.133, $p=0.022$), CRP (HR=1.089, $p=0.001$), presence of neurological diseases (HR=2.004, $p=0.006$), immunosuppression (HR=1.645, $p=0.052$), and COVID severity (HR=1.451, $p=0.085$), though COVID severity was not statistically significant. In the COVID clinic, patients with bacteremia consistently had higher mortality compared to those without bacteremia throughout the study. The factors significantly associated with increased mortality were age (OR=1.087, $p<0.001$), Charlson Index (OR=1.555, $p<0.001$), presence of neurological diseases (OR=2.389, $p=0.001$), COVID severity (OR=94.08, $p<0.001$), and presence of bacteremia (OR=12.97, $p=0.004$). There was an interaction between the Charlson Index and the presence of neurological disease, and between COVID severity and the presence of bacteremia. Finally, the length of hospital stay for patients with bacteremia was longer and associated with a 62% ($p<0.01$) reduced probability of discharge, regardless of the period, while nosocomial bacteremia was associated with a 54% ($p<0.01$) reduced probability of hospital discharge.

Conclusion: The incidence of bacteremia in the COVID clinic was lower than in the rest of the hospital, with a significant increase during the Omicron wave period, in contrast to the prevalence which showed variability. Individuals with neurological diseases had the highest risk of developing bacteremia. Patients with bacteremia and low severity COVID were 13 times more likely to die and a longer length of hospital stay, whereas patients admitted with high severity COVID without bacteremia had 94 times greater mortality.

GDPR και εργαστηριακές αναλύσεις

Η παρούσα μελέτη είναι σύμφωνη με την κείμενη νομοθεσία περί προστασίας προσωπικών δεδομένων. Τα στοιχεία που θα χρησιμοποιηθούν είναι ανωνυμοποιημένα και δεν χρειάζεται έγγραφη συγκατάθεση μετά από ενημέρωση δεδομένης της αναδρομικής φύσης της μελέτης και της διασφάλισης της ανωνυμίας των συμμετεχόντων.

Οι ερευνητές αναλαμβάνουν πλήρως την ευθύνη για:

1. Την προστασία των προσωπικών δεδομένων των ασθενών του ΓΝΑ «Λαϊκό» που θα ενταχθούν στο ερευνητικό πρωτόκολλο
2. Την πλήρη συμμόρφωση με τους νέους κανόνες του Γενικού Κανονισμού Προστασίας Προσωπικών Δεδομένων (GDPR).
3. Τη χρησιμοποίηση των δεδομένων αποκλειστικά για την μελέτη αυτή

Δεν προβλέπεται καμία αιμοληψία ή εργαστηριακή εξέταση για την μελέτη αυτή. Όλα τα στοιχεία προέρχονται από τους φακέλους των ασθενών και αφορούν σε εργαστηριακές μετρήσεις που ήδη έχουν πραγματοποιηθεί στα πλαίσια της νοσηλείας των ασθενών.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Advani, Sonali D, et al. “The Disproportionate Impact of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Pandemic on Healthcare-Associated Infections in Community Hospitals: Need for Expanding the Infectious Disease Workforce.” *Clinical Infectious Diseases*, vol. 76, no. 3, 23 Sept. 2022, pp. e34–e41, <https://doi.org/10.1093/cid/ciac684>.
2. Agresti, Alan. *An Introduction to Categorical Data Analysis*. Wiley, 2007
URL: mregression.files.wordpress.com/2012/08/agresti-introduction-to-categorical-data.pdf.
3. Ακρίβης, Γ., and Β. Δουγαλής . *Εισαγωγή στην Αριθμητική Ανάλυση*. 1995. 5th ed., Πανεπιστημιακές εκδόσεις Κρήτης, Sept. 2021.
4. AL-Rawajfah, Omar M., et al. “Length of Stay and Charges Associated with Health Care-Acquired Bloodstream Infections.” *American Journal of Infection Control*, vol. 40, no. 3, Apr. 2012, pp. 227–232, <https://doi.org/10.1016/j.ajic.2011.03.014>.
5. Ανδριόπουλος, Παναγιώτης. *Στατιστική μεθοδολογία στην Επιδημιολογία με χρήση υπολογιστικών προγραμμάτων*. *Repository.kallipos.gr*, 31 Aug. 2023
URL:repository.kallipos.gr/bitstream/11419/8625/6/229-ANDRIOPOULOS-Statistics-in-Epidemiology.pdf.
6. ATKINSON, A. C. “A Note on the Generalized Information Criterion for Choice of a Model.” *Biometrika*, vol. 67, no. 2, 1980, pp. 413–418, <https://doi.org/10.1093/biomet/67.2.413>. Accessed 10 May 2021.
7. Bonazzetti, Cecilia, et al. “Risk Factors Associated with Bacteremia in COVID-19 Patients Admitted to Intensive Care Unit: A Retrospective Multicenter Cohort Study.” *Infection*, 10 June 2022, <https://doi.org/10.1007/s15010-022-01853-4>. Accessed 23 Jan. 2023.
8. Buetti, Niccolò, et al. “Different Epidemiology of Bloodstream Infections in COVID-19 Compared to Non-COVID-19 Critically Ill Patients: A Descriptive Analysis of the Eurobact II Study.” *Critical Care*, vol. 26, no. 1, 18 Oct. 2022, <https://doi.org/10.1186/s13054-022-04166-y>.
9. Collett, David. *Modelling Survival Data in Medical Research*. 1994. 4th ed., CRC Press, 2023.
10. “Competing Risk Analysis | Columbia Public Health.”

- [Www.publichealth.columbia.edu](http://www.publichealth.columbia.edu),
URL:www.publichealth.columbia.edu/research/population-healthmethods/competing-risk-analysis.
11. Cox, D. R. “Regression Models and Life-Tables.” *Journal of the Royal Statistical Society: Series B (Methodological)*, Jan. 1972,
URL:[www.ressourcesactuarielles.net/EXT/ISFA/1226.nsf/c3f387ba64b12435c1256a16003fcc4b/5433575de8d1134dc125778e003c65f8/\\$FILE/Cox_1972.pdf](http://www.ressourcesactuarielles.net/EXT/ISFA/1226.nsf/c3f387ba64b12435c1256a16003fcc4b/5433575de8d1134dc125778e003c65f8/$FILE/Cox_1972.pdf).
 12. Διεύθυνση Επιδημιολογικής Επιτήρησης και Παρέμβασης για Λοιμώδη Νοσήματα Κεντρικό Εργαστήριο Δημόσιας Υγείας -ΚΕΔΥ . *Αποτελέσματα Επιτήρησης Μικροβιακής Αντοχής, Κατανάλωσης Αντιβιοτικών και Λοιμώξεων που Σχετίζονται με Φροντίδα Υγείας* . Aug. 2023,
URL:eody.gov.gr/wp-content/uploads/2023/08/AMR-HAI-REPORT-EODY-28-8-2023.pdf.
 13. ECDC. *Point Prevalence Survey of Healthcare-Associated Infections and Antimicrobial Use in European Acute Care Hospitals 2022-2023*. European Centre for Disease Prevention and Control, 2022,
URL: www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/healthcare-associated-point-prevalence-survey-acute-care-hospitals-2022-2023.pdf.
 14. ΕΟΔΥ, Γραφείο Νοσοκομειακών Λοιμώξεων και Μικροβιακής Αντοχής . *Αποτελέσματα δεικτών υποχρεωτικής επιτήρησης για την πρόληψη και τον έλεγχο των λοιμώξεων και της μικροβιακής αντοχής στα Ελληνικά νοσοκομεία για το 2015-2017*. July 2019
URL:eody.gov.gr/wp-content/uploads/2019/07/mikroviaki-antoxhi-ekthesi-dedomenon-deikton2015-2017-1.pdf.
 15. Επιτροπή Νοσοκομειακών Λοιμώξεων του Γ.Ν.Α. «Ο Ευαγγελισμός». *Οδηγίες για τη σύνταξη του εσωτερικού κανονισμού πρόληψης και ελέγχου λοιμώξεων σε χώρους παροχής υπηρεσιών υγείας*. 2015
URL: eody.gov.gr/wpcontent/uploads/2019/01/esoterikos_kanonismos_2015.doc.
 16. EVIPNet Europe . *Πρόληψη της μικροβιακής αντοχής και προώθηση της ορθολογικής χρήσης αντιμικροβιακών ουσιών στα νοσοκομεία στην Ελλάδα*. 2022,
URL:iris.who.int/bitstream/handle/10665/365355/WHO-EURO-2022-5837-45602-67085-grc.pdf?sequence=1.

17. Fine, Jason P., and Robert J. Gray. "A Proportional Hazards Model for the Subdistribution of a Competing Risk." *Journal of the American Statistical Association*, vol. 94, no. 446, 1999, pp. 496–509, www.jstor.org/stable/2670170, <https://doi.org/10.2307/2670170>. Accessed 20 Mar. 2022.
18. Flaatten, Hans. "Epidemiology of Sepsis in Norway in 1999." *Critical Care*, vol. 8, no. 4, 2004, p. R180, <https://doi.org/10.1186/cc2867>. Accessed 14 Mar. 2022.
19. GBD 2019 Antimicrobial Resistance Collaborators. "Global Mortality Associated with 33 Bacterial Pathogens in 2019: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study 2019." *Lancet (London, England)*, vol. 400, no. 10369, 18 Nov. 2022, pp. S0140-6736(22)021857, URL: pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36423648/, [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)02185-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)02185-7).
20. Geskus, Ronald B. "Cause-Specific Cumulative Incidence Estimation and the Fine and Gray Model under Both Left Truncation and Right Censoring." *Biometrics*, vol. 67, no. 1, 6 Apr. 2010, pp. 39–49, <https://doi.org/10.1111/j.1541-0420.2010.01420.x>. Accessed 20 Sept. 2022.
21. Giannitsioti, Efthymia, et al. "Bloodstream Infections in a COVID-19 Non-ICU Department: Microbial Epidemiology, Resistance Profiles and Comparative Analysis of Risk Factors and Patients' Outcome." *Microorganisms*, vol. 10, no. 7, 29 June 2022, p. 1314, pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35889033/, <https://doi.org/10.3390/microorganisms10071314>. Accessed 7 Nov. 2022.
22. Giorgi, Roch, et al. "A Relative Survival Regression Model Using B-Spline Functions to Model Non-Proportional Hazards." *Statistics in Medicine*, vol. 22, no. 17, 1 Jan. 2003, pp. 2767–2784, <https://doi.org/10.1002/sim.1484>. Accessed 9 Nov. 2023.
23. Goepf, Vivien, et al. "Spline Regression with Automatic Knot Selection." ArXiv (Cornell University), 1 Jan. 2018, url: arxiv.org/pdf/1808.01770, <https://doi.org/10.48550/arxiv.1808.01770>
24. Harbarth, Stephan. "Epidemiology and Prognostic Determinants of Bloodstream Infections in Surgical Intensive Care." *Archives of Surgery*, vol. 137, no. 12, 1 Dec. 2002, p. 1353, <https://doi.org/10.1001/archsurg.137.12.1353>. Accessed 2 Jan. 2023.
25. Harrell, Frank E. *Regression Modeling Strategies : With Applications to Linear Models, Logistic Regression, and Survival Analysis*. New York, Ny Springer, 2010, URL: https://warin.ca/ressources/books/2015_Book_RegressionModelingStrategies.pdf

26. Hess, Kenneth R. “Assessing Time-By-Covariate Interactions in Proportional Hazards Regression Models Using Cubic Spline Functions.” *Statistics in Medicine*, vol. 13, no. 10, 30 May 1994, pp. 1045–1062, <https://doi.org/10.1002/sim.4780131007>.
27. Hui, Lucy, et al. “Compassion Fatigue in Healthcare Providers during the COVID-19 Pandemic: A Scoping Review Protocol.” *BMJ Open*, vol. 13, no. 5, 1 May 2023, pp. e069843–e069843, <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2022-069843>.
28. Ιατρική Σχολή ΕΚΠΑ, Εργαστήριο Μικροβιολογίας Ιατρική Σχολή ΕΚΠΑ, and Διεύθυνση Επιδημιολογικής Επιτήρησης & Παρέμβασης ΕΟΔΥ. Οδηγίες για τη διάγνωση, την πρόληψη και τον έλεγχο της διασποράς στελεχών *Candida Auris* στο νοσοκομειακό περιβάλλον (2023). Mar. 2024,
URL: eody.gov.gr/wp-content/uploads/2024/03/Candida-auris-2023.pdf.
29. Kalin, Mats, et al. *Prospective Study of Prognostic Factors in Community-Acquired Bacteremic Pneumococcal Disease in 5 Countries*. Vol. 182, no. 3, 1 Sept. 2000, pp. 840–847, <https://doi.org/10.1086/315760>. Accessed 19 May 2023.
30. Karchmer, Adolf W. “Nosocomial Bloodstream Infections: Organisms, Risk Factors, and Implications.” *Clinical Infectious Diseases*, vol. 31, no. Supplement_4, 1 Sept. 2000, pp. S139–S143, <https://doi.org/10.1086/314078>.
31. Kensuke Nakagawara, et al. “Diagnostic Significance of Secondary Bacteremia in Patients with COVID-19.” *Journal of Infection and Chemotherapy*, vol. 29, no. 4, 1 Apr. 2023, pp. 422–426, <https://doi.org/10.1016/j.jiac.2023.01.006>. Accessed 24 June 2024.
32. Kinross, Pete, et al. “Large Increase in Bloodstream Infections with Carbapenem-Resistant *Acinetobacter* Species during the First 2 Years of the COVID-19 Pandemic, EU/EEA, 2020 and 2021.” *Eurosurveillance*, vol. 27, no. 46, 17 Nov. 2022, <https://doi.org/10.2807/1560-7917.es.2022.27.46.2200845>.
33. Kubra Erbay, et al. “Evaluation of Prevalance and Risk Factors for Bloodstream Infection in Severe Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Patients.” *Antimicrobial Stewardship & Healthcare Epidemiology*, vol. 2, no. 1, 1 Jan. 2022, <https://doi.org/10.1017/ash.2021.254>.
34. McCullagh, P., and J. A. Nelder. *Generalized Linear Models*. Boston, MA, Springer US, 1989,
URL: www.utstat.toronto.edu/~brunner/oldclass/2201s11/readings/glmbook.pdf.

35. “Μικροβιακή Αντοχή και Λοιμώξεις που συνδέονται με Χώρους Παροχής Υγείας .” *Εθνικός Οργανισμός Δημόσιας Υγείας*, 22 Sept. 2023,
URL: eody.gov.gr/mikroviaki-antochi-kai-loimoxeis-poy-syndeontai-me-choroys-parochis-ygeias/.
36. Mormeneo Bayo, Saray, et al. “Bacteremia during COVID-19 Pandemic in a Tertiary Hospital in Spain.” *Enfermedades Infecciosas Y Microbiologia Clinica (English Ed.)*, vol. 40, no. 4, Apr. 2022, pp. 183–186, <https://doi.org/10.1016/j.eimce.2021.01.007>. Accessed 9 Mar. 2023.
37. “Νοσοκομειακές Λοιμώξεις.” *Εθνικός Οργανισμός Δημόσιας Υγείας*,
URL: eody.gov.gr/disease/nosokomeiakkes-loimoxeis/. Accessed 17 Dec. 2022.
38. Pantazis, Nikos, et al. *Remdesivir: Effectiveness and Safety in Hospitalized Patients with COVID-19 (ReEs-COVID-19) Analysis of Data from Daily Practice*. 3 Aug. 2023, www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10459397/
<https://doi.org/10.3390/microorganisms11081998>. Accessed 4 Sept. 2023.
39. Protonotariou, Efthymia, et al. “Microbiological Characteristics of Bacteremias among COVID-19 Hospitalized Patients in a Tertiary Referral Hospital in Northern Greece during the Second Epidemic Wave.” *FEMS Microbes*, vol. 2, 2021, <https://doi.org/10.1093/femsmc/xtab021>. Accessed 24 July 2022.
40. Schumaker, Larry. *Spline Functions: Basic Theory*. Cambridge University Press, 16 Aug. 2007,
URL: pzs.dstu.dp.ua/DataMining/spline/bibl/Spline_Functions_Basic_Theory.pdf.
41. Schwaber, Mitchell J., et al. “Hospital-Acquired Bacterial Infections in Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Patients in Israel.” *Infection Control & Hospital Epidemiology*, 23 Dec. 2022, pp. 1–6, <https://doi.org/10.1017/ice.2022.267>. Accessed 9 Jan. 2023.
42. Schwarz, Gideon. “Estimating the Dimension of a Model.” *The Annals of Statistics*, vol. 6, no. 2, Mar. 1978, pp. 461–464, <https://doi.org/10.1214/aos/1176344136>.
43. Sepulveda, Jorge, et al. “Bacteremia and Blood Culture Utilization during COVID-19 Surge in New York City.” *Journal of Clinical Microbiology*, vol. 58, no. 8, 23 July 2020, <https://doi.org/10.1128/jcm.00875-20>.
44. Tsachouridou Olga, et al. “Mortality due to Multidrug-Resistant Gram-Negative Bacteremia in an Endemic Region: No Better than a Toss of a Coin.” *Microorganisms*,

vol. 11, no. 7, 30 June 2023, pp. 1711–1711,
<https://doi.org/10.3390/microorganisms11071711>.

45. Τσόπελα , Γ.Χ, et al. *Περιγραφή των παθογόνων στις μικροβιαιμίες που σχετίζονται με την κεντρική γραμμή σε 9 τμήματα ενηλίκων στην Ελλάδα*. *Www.cleoresearch.org*, Αθήνα, 12ο Πανελλήνιο Συνέδριο Ελληνικής Εταιρείας Ελέγχου Λοιμώξεων, Νοβ. 2019,
URL:www.cleoresearch.org/el/plublications/abstracts/352-perigrafi-ton-pathogonon-stis-mikroviaimies-pou-sxetizontai-me-tin-kentriki-grammi-se-9-tmimata-enilikon-stin-ellada.
46. Viscoli, Claudio. “Bloodstream Infections: The Peak of the Iceberg.” *Virulence*, vol. 7, no. 3, 23 Mar. 2016, www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4871637/,
<https://doi.org/10.1080/21505594.2016.1152440>.
47. WHO. “World AMR Awareness Week: Preventing Antimicrobial Resistance Together.” *Www.who.int*, 17 Nov. 2023
URL:<http://www.who.int/news/item/17-11-2023-world-amr-awareness-week--preventing-antimicrobial-resistance-together>
48. Zhang, Yuzheng, et al. “Estimating Length of Stay and Inpatient Charges Attributable to Hospital-Acquired Bloodstream Infections.” *Antimicrobial Resistance & Infection Control*, vol. 9, no. 1, 18 Aug. 2020, <https://doi.org/10.1186/s13756-020-00796-5>. Accessed 17 July 2021.