



ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ

ΣΤΗΝ ΙΑΤΡΙΚΗ ΧΗΜΕΙΑ

2022-2025

Μεταπτυχιακή Διπλωματική Εργασία

ΤΙΤΛΟΣ

**ΚΑΤΑΝΑΛΩΣΗ ΑΝΤΙΜΙΚΡΟΒΙΑΚΩΝ ΚΑΙ ΜΙΚΡΟΒΙΑΚΗ ΑΝΤΟΧΗ ΚΑΤΑ ΤΗΝ
ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΤΗΣ ΠΑΝΔΗΜΙΑΣ COVID-19
ΣΤΟ Γ.Ν.ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ «Γ. ΧΑΤΖΗΚΩΣΤΑ»**

Φοιτήτρια: Νίκη Παυλάκη AM 320

Επιβλέπουσα καθηγήτρια

Μέλη Εξεταστικής Επιτροπής συμπεριλαμβανομένου και του Εισηγητή

ΕΠΙΒΛΕΠΟΥΣΑ ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ : ΧΡΙΣΤΑΚΗ ΕΙΡΗΝΗ, Ph.D
2ο ΜΕΛΟΣ: ΓΚΑΡΤΖΟΝΙΚΑ ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΑ, MSc., Ph.D
3ο ΜΕΛΟΣ : ΤΣΙΜΙΧΟΔΗΜΟΣ ΒΑΣΙΛΕΙΟΣ, MSc., Ph.D

Ιωάννινα, Δεκέμβριος 2025



**PROGRAMME OF
POSTGRADUATE COURSE IN MEDICAL CHEMISTRY
2022-2025**

**Master dissertation
TITLE**

**ANTIMICROBIAL CONSUMPTION AND ANTIMICROBIAL RESISTANCE
DURING THE COVID-19 PANDEMIC AT THE GENERAL HOSPITAL OF
IOANNINA “G. HATZIKOSTA”**

NIKI PAVLAKI

A.M: 320

Supervisor: Christaki Eirini, Professor

Master dissertation submitted to the Department of medicinal chemistry of the
University of Ioannina

COMMITTEE OF EXAMINERS

Supervisor: ΧΡΙΣΤΑΚΗ ΕΙΡΗΝΗ, Assistant Professor of Internal Medicine and
Infectious Diseases

Member 2: ΓΚΑΡΤΖΟΝΙΚΑ ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΑ, Associate Professor of Microbiology

Member 3: ΤΣΙΜΙΧΟΔΗΜΟΣ ΒΑΣΙΛΕΙΟΣ, Professor of Internal medicine

Ioannina, December 2025

Ευχαριστίες

Με την ολοκλήρωση της μεταπτυχιακής διπλωματικής μου εργασίας, θα ήθελα να εκφράσω τις θερμές μου ευχαριστίες σε όλους όσους συνέβαλλαν στην εκπόνησή της.

Ευχαριστώ θερμά την επιβλέπουσα καθηγήτρια μου, κυρία Χριστάκη Ειρήνη, για την εμπιστοσύνη που μου έδειξε εξ' αρχής, αναθέτοντάς μου το συγκεκριμένο θέμα, την επιστημονική της καθοδήγηση, τις υποδείξεις της, τη συμπαράστασή της, τη συνεχή της υποστήριξη και το αμείωτο ενδιαφέρον που έδειξε σε όλη τη διάρκεια της προσπάθειάς μου.

Επίσης, ευχαριστώ τους Ιατρούς, κυρία Γκαρτζονίκα Κωνσταντίνα και κύριο Τσιμιχόδημο Βασίλειο, για τις εποικοδομητικές τους υποδείξεις και την πολύτιμη συμβολή τους στην ολοκλήρωση αυτής της εργασίας, ως μέλη της τριμελούς επιτροπής.

Τέλος, θα ήθελα να εκφράσω την ευγνωμοσύνη μου στην οικογένειά μου για όλη τη συμπαράσταση και την κατανόησή τους.

Περιεχόμενα

Περίληψη	5
Abstract.....	6
ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	7
Εισαγωγή.....	7
1. Ορισμοί.....	7
2. Επιδημιολογία Μικροβιακής Αντοχής	9
2.1. Διεθνή δεδομένα.....	9
2.2. Ευρωπαϊκά δεδομένα	13
3.2 Πανδημία COVID-19 και οι επιπτώσεις της στη μικροβιακή αντοχή	24
3.3 One Health προσέγγιση και Μικροβιακή Αντοχή.....	27
ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	28
Σκοπός της Μελέτης.....	28
Μεθοδολογία και Υλικό.....	28
Αποτελέσματα.....	32
Βασικά συμπεράσματα.....	43
Παράγοντες που μπορεί να συνέβαλαν στην αύξηση	45
Σύγκριση με διεθνή και ευρωπαϊκά δεδομένα	46
Τρόποι αντιμετώπισης.....	47
Βιβλιογραφία	48

Περίληψη

Η παρούσα μελέτη αποσκοπεί στην καταγραφή και σύγκριση της κατανάλωσης αντιμικροβιακών και της αντοχής των πολυανθεκτικών παθογόνων στο Γενικό Νοσοκομείο Ιωαννίνων «Γ. Χατζηκώστα» κατά την περίοδο Ιανουάριος 2018 – Δεκέμβριος 2023, με έμφαση στις διακυμάνσεις πριν, κατά τη διάρκεια και μετά την πανδημία COVID-19. Η κατανάλωση αντιμικροβιακών αξιολογήθηκε με τη μεθοδολογία των ημερήσιων καθορισμένων δόσεων (Defined Daily Doses DDDs), ενώ τα δεδομένα αντοχής συλλέχθηκαν από θετικές αιμοκαλλιέργειες νοσηλευόμενων ασθενών. Η ανάλυση περιέλαβε τους μικροοργανισμούς: *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, εντεροβακτηριακά που παράγουν ευρέως φάσματος β-λακταμάσες (ESBL), MRSA και VRE.

Διαπιστώθηκε στατιστικά σημαντική αύξηση της κατανάλωσης αντιμικροβιακών κατά την πανδημική περίοδο. Ωστόσο, δεν κατέστη δυνατή η εξαγωγή ασφαλών συμπερασμάτων σχετικά με τις τάσεις της μικροβιακής αντοχής, λόγω μεταβλητότητας και περιορισμών στα διαθέσιμα δεδομένα.

Συμπερασματικά, τα ευρήματα υπογραμμίζουν την ανάγκη εφαρμογής και ενίσχυσης προγραμμάτων ορθολογικής χρήσης αντιμικροβιακών (antimicrobial stewardship) και την ενδυνάμωση της επιτήρησης της μικροβιακής αντοχής σε Τοπικό και διεθνές επίπεδο.

Λέξεις-κλειδιά: COVID-19, μικροβιακή αντοχή, DDD, πολυανθεκτικά παθογόνα, κατανάλωση αντιμικροβιακών.

Abstract

This study aimed to record and compare trends in antimicrobial consumption and multidrug-resistant (MDR) pathogens at the General Hospital of Ioannina “G. Hatzikosta” over a six-year period (January 2018 – December 2023), focusing on differences before, during, and after the COVID-19 pandemic. Antimicrobial use was assessed using the Defined Daily Doses (DDDs) methodology, while antimicrobial resistance data were obtained from the results of blood cultures of hospitalized patients. The analysis included *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, ESBL-producing Enterobacterales, MRSA, and VRE.

A significant increase in antimicrobial consumption was observed during the pandemic period. However, no definitive conclusions could be drawn regarding changes in antimicrobial resistance due to variability and limitations in available data.

In conclusion, the findings highlight the urgent need for the implementation and strengthening of antimicrobial stewardship programs and for enhanced surveillance of antimicrobial resistance at both local and international levels.

Keywords: COVID-19, antimicrobial resistance, DDD, multidrug-resistant pathogens, antibiotic consumption

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Εισαγωγή

Η μικροβιακή αντοχή, η ικανότητα, δηλαδή, ενός παθογόνου μικροοργανισμού να επιβιώνει ή να πολλαπλασιάζεται παρά την παρουσία αντιμικροβιακών παραγόντων που κανονικά θα το εξουδετέρωναν αποτελεί σήμερα μία από τις μεγαλύτερες απειλές για τη δημόσια υγεία παγκοσμίως [1]. Οι λοιμώξεις εντός των δομών υγείας είναι σημαντική αιτία αυξημένης νοσηρότητας, διάρκειας νοσηλείας και χρήσης αντιμικροβιακών [2].

Η πανδημία COVID-19 τόσο στην κοινότητα όσο και στα νοσοκομεία, φαίνεται να έχει επιδεινώσει το πρόβλημα αυτό [3].

1.Ορισμοί

Η μικροβιακή αντοχή διαβαθμίζεται βάσει του μεγέθους και της έκτασης της και οι μικροοργανισμοί που την αναπτύσσουν ταξινομούνται, σύμφωνα με τους ορισμούς του ECDC και του CDC [4,5] σε

MDR (Multi Drug Resistant): ορίζονται οι μικροοργανισμοί με αντοχή σε τουλάχιστον μία δραστική ουσία από ≥ 3 διαφορετικές κατηγορίες αντιμικροβιακών [4].

XDR (Extensively Drug Resistant): ορίζονται οι μικροοργανισμοί οι ανθεκτικοί σε όλες εκτός από 1 ή 2 κατηγορίες αντιμικροβιακών [4].

PDR (Pan Drug Resistant): παθογόνα τα οποία είναι ανθεκτικά σε όλες τις γνωστές και διαθέσιμες κατηγορίες αντιμικροβιακών [4].

Για την αντιμετώπιση των ανωτέρω βακτηρίων κρίθηκε απαραίτητη από τον ΠΟΥ η ταξινόμηση των αντιμικροβιακών παραγόντων σε κατηγορίες την Access την Watch και την Reserve ώστε να ενισχυθεί η ορθολογική χρήση τους [6].

Η ομάδα Access περιλαμβάνει αντιμικροβιακά φάρμακα πρώτης γραμμής, τα οποία είναι αποτελεσματικά έναντι κοινών λοιμώξεων και έχουν χαμηλό δυναμικό ανάπτυξης αντοχής (π.χ. αμοξικιλίνη, αμπικιλίνη, νιτροφουραντοΐνη). Στόχος

είναι να καλύπτουν τουλάχιστον το 60–65% της συνολικής κατανάλωσης αντιμικροβιακών, σύμφωνα με τον WHO και το ECDC [6,7].

Η ομάδα Reserve περιλαμβάνει αντιμικροβιακά «ύστατης επιλογής», που προορίζονται για τη θεραπεία λοιμώξεων από πολυανθεκτικά παθογόνα, όταν άλλες επιλογές έχουν αποτύχει. (π.χ. κολιστίνη, λινεζολίδη, τιγκεκυκλίνη, φωσφομυκίνη iv) [6,8] Η αυξημένη χρήση των Reserve αποτελεί ανησυχητικό δείκτη επιδείνωσης της μικροβιακής αντοχής.

Το εργαλείο που χρησιμοποιείται για την κατανάλωση αντιμικροβιακών είναι η ημερήσια Καθορισμένη Δόση ανά 100 ασθενοημέρες (DDDs : Daily Defined Dose/100 ασθενοημέρες) [9] που ορίζεται ως η ημερήσια δόση συντήρησης ενός αντιμικροβιακού για ενήλικα 70 Kg, γιατί επιτρέπει συγκρισιμότητα των δεδομένων επιτήρησης σε εθνικό και διεθνές επίπεδο [9]. Η DDD για κάθε φάρμακο εκφράζει τη μέση ημερήσια δόση συντήρησης σε γραμμάρια που χορηγείται βάση επίσημων ενδείξεων του φαρμάκου σε έναν ενήλικα σωματικού βάρους 70 κιλών [9].

Η Ημερήσια Καθορισμένη Δόση φαρμάκου δεν εκφράζει πάντα την ενδεικνυόμενη δόση ή την ημερήσια δόση που συνταγογραφείται στην καθ' ημέρα πρακτική [9,10]. Επιπλέον η DDD είναι ανεξάρτητη από την προσαρμογή δοσολογίας στα ιδιαίτερα χαρακτηριστικά των ασθενών καθώς και σε άλλες φαρμακολογικές παραμέτρους.

Η DDD υπολογίζεται διαιρώντας το συνολικό αριθμό γραμμαρίων του φαρμάκου που χορηγήθηκαν προς τον αριθμό των γραμμαρίων μιας μέσης δόσης του φαρμάκου. Η μέση ημερήσια δόση του φαρμάκου καθορίζεται από τον ΠΟΥ.

Ο δείκτης που αποτυπώνει την κατανάλωση αντιμικροβιακών στα νοσοκομεία με την καταγραφή για ένα συγκεκριμένο χρονικό διάστημα είναι τα DDDs, δηλαδή η DDD ανά 100 ασθενοημέρες σύμφωνα με τις συστάσεις του ΠΟΥ για την μέτρηση της κατανάλωσης αντιμικροβιακών στα νοσοκομεία.

Αριθμητής : η DDD για κάθε αντιμικροβιακό

Παρανομαστής: Σύνολο ημερών νοσηλείας για το χρονικό διάστημα καταγραφής ήτοι έξι μήνες για τα ελληνικά νοσοκομεία.

ΣΥΝΟΛΙΚΗ ΧΟΡΗΓΟΥΜΕΝΗ ΠΟΣΟΤΗΤΑ ΑΝΤΙΜΙΚΡΟΒΙΑΚΟΥ(grams)

DDD= _____

ΜΕΣΗ ΗΜΕΡΗΣΙΑ ΔΟΣΗ ΦΑΡΜΑΚΟΥ(grams)

DDD

DDDs = _____ x 100/ανά εξάμηνο

Σύνολο ημερών νοσηλείας το εξάμηνο καταγραφής

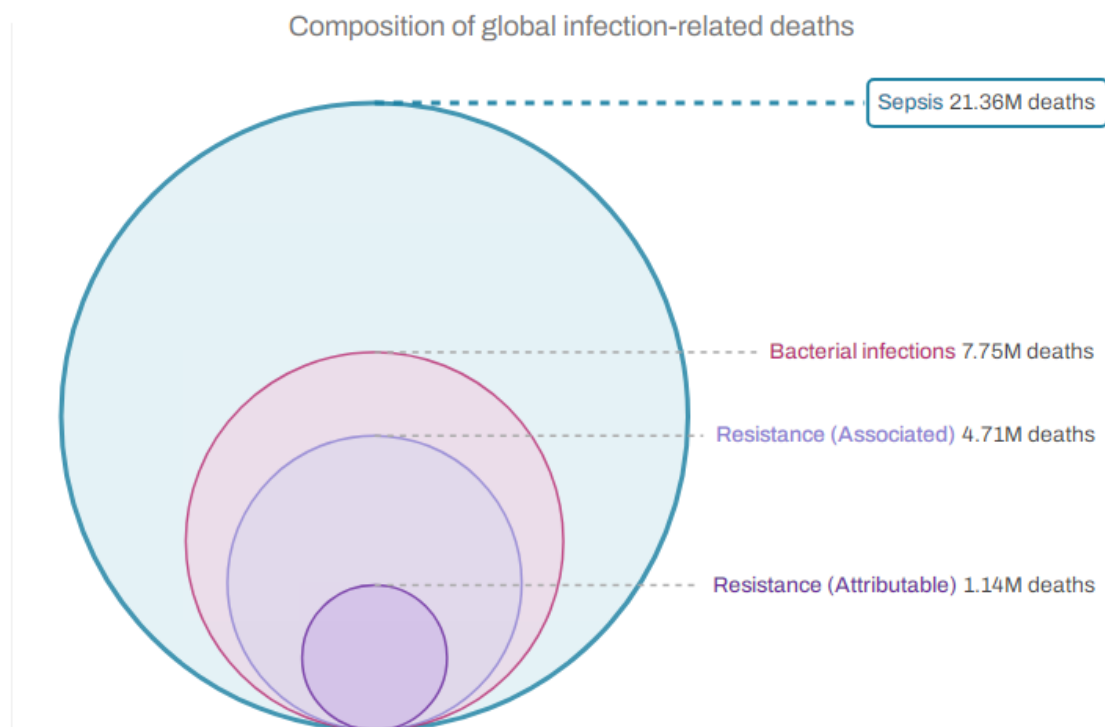
2. Επιδημιολογία Μικροβιακής Αντοχής

2.1. Διεθνή δεδομένα

Το Σεπτέμβριο του 2022 δημοσιεύτηκε στο επιστημονικό περιοδικό Lancet η μελέτη των Murray et al., η οποία περιελάμβανε δεδομένα μικροβιακής αντοχής από 204 χώρες για το διάστημα 1990-2021. Χρησιμοποιήθηκαν δεδομένα πολλαπλών αιτιών θανάτου, δεδομένα εξιτηρίου, μικροβιολογικά δεδομένα, βιβλιογραφικές μελέτες, προφίλ αντοχής μεμονωμένων φαρμάκων, φαρμακευτικές πωλήσεις, έρευνες χρήσης αντιμικροβιακών, επιτήρηση θνησιμότητας, δεδομένα σύνδεσης, δεδομένα αξιώσεων ασφάλισης εξωτερικών και εσωτερικών ασθενών και προηγούμενα δημοσιευμένα δεδομένα. Επίσης, χρησιμοποίησαν στατιστική μοντελοποίηση για να παράγουν εκτιμήσεις της επιβάρυνσης από τη μικροβιακή αντοχή για όλες τις τοποθεσίες, συμπεριλαμβανομένων εκείνων χωρίς δεδομένα [11].

Σε αυτή τη μελέτη καταδεικνύεται η παγκόσμια κρίση [11] και γίνεται προσπάθεια πρόγνωσης του προβλήματος μέχρι το 2050. Συγκεκριμένα καταγράφηκε αυξημένη θνητότητα από σήψη σε ηλικίες άνω των 50 τη διετία 2020-2021 σε σχέση με τα προηγούμενα χρόνια [11]. Το 2021, 21,36 εκατομμύρια άνθρωποι πέθαναν παγκοσμίως για τους οποίους η σήψη ήταν άμεση αιτία θανάτου ή ήταν στην αλυσίδα των γεγονότων που οδήγησαν στον θάνατό τους (ενδιάμεση αιτία) σύμφωνα και με τον IHME (Ινστιτούτο μετρήσεων και εκτιμήσεων για θέματα

υγείας) από αυτούς τους θανάτους υπολογίστηκε ότι 4,95 εκατομμύρια θάνατοι σχετίστηκαν με μικροβιακή αντοχή στα αντιμικροβιακά (AMR), συμπεριλαμβανομένων 1,27 εκατομμύρια που αποδόθηκαν άμεσα σε βακτηριακή AMR (εικόνα 1) [11].

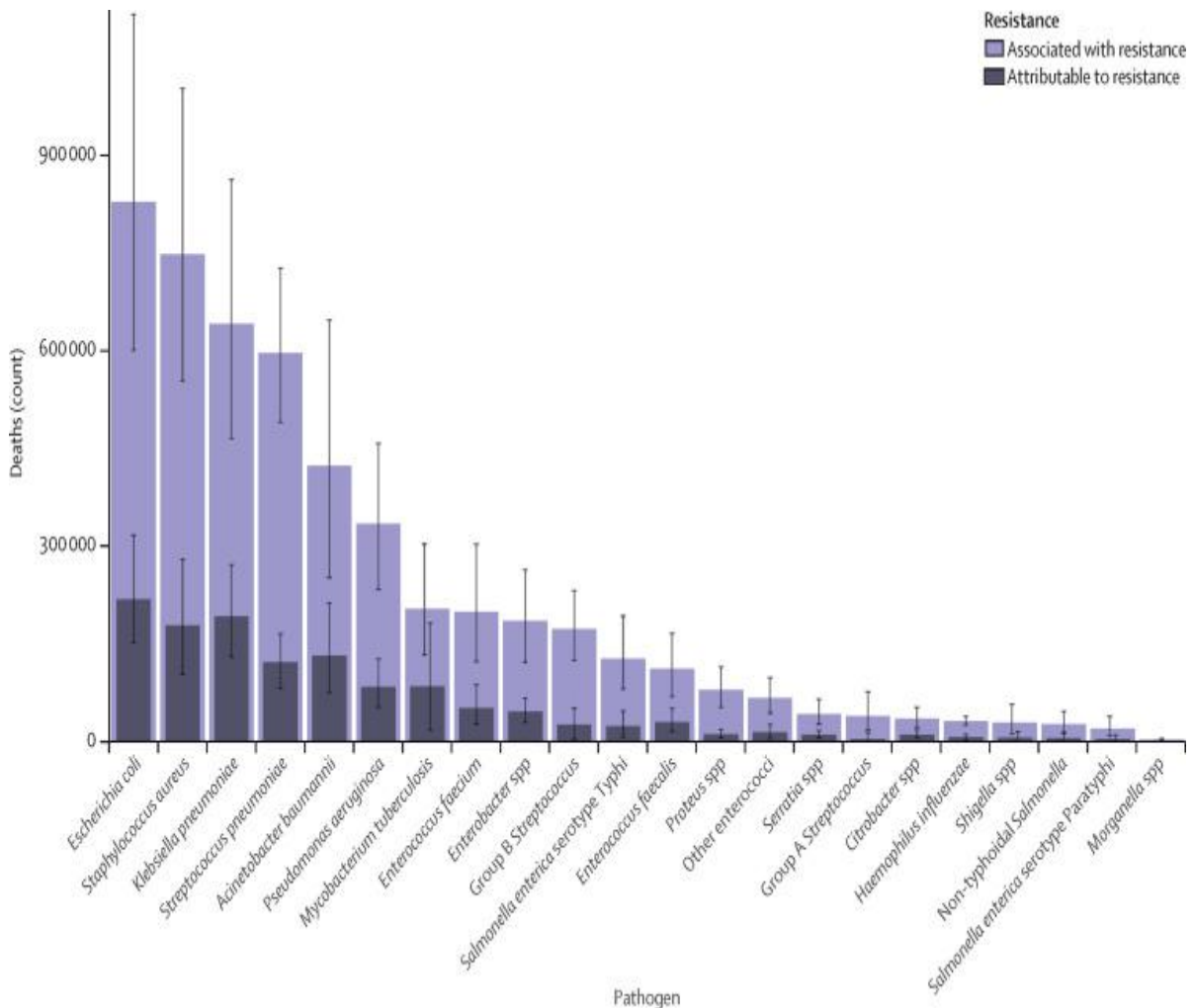


ΕΙΚΟΝΑ 1. Παγκόσμια εκτίμηση των θανάτων που οφείλονται σε Μικροβιακή Αντοχή [12].

Το 2021 21,36 εκ. άνθρωποι πέθαναν παγκοσμίως από σήψη ως γεγονός στην αλυσίδα των γεγονότων που τους οδήγησαν στο θάνατο ή ως άμεση αιτία θανάτου.

Η μεγαλύτερη επιβάρυνση από ανθεκτικά παθογόνα καταγράφεται σε χώρες με χαμηλό και μέσο εισόδημα, ιδιαίτερα στην υποσαχάρια Αφρική και τη Νότια Ασία [11]. Τα συχνότερα παθογόνα με AMR ήταν: *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Acinetobacter baumannii*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*,

Enterococcus faecium, *Enterococcus faecalis*. Οι 6 κυριότεροι παθογόνοι μικροοργανισμοί αντιπροσωπεύουν τη συντριπτική πλειοψηφία των θανάτων σχετιζόμενων με AMR παγκοσμίως, με το *E. coli* και τον *S. aureus* να υπερτερούν [11].



Εικόνα 2: Κυριότεροι μικροοργανισμοί που σχετίζονται με θανάτους από μικροβιακή αντοχή , 2019 [11].

Οι πιο ανησυχητικές κατηγορίες παθογόνων περιγράφονται από τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (WHO) στον κατάλογο των «Pathogens Priority List» (παθογόνων σε λίστα προτεραιότητας και περιλαμβάνουν κυρίως Gram-αρνητικά βακτήρια με αντοχή σε πολλαπλά αντιμικροβιακά (MDR/XDR/PDR).

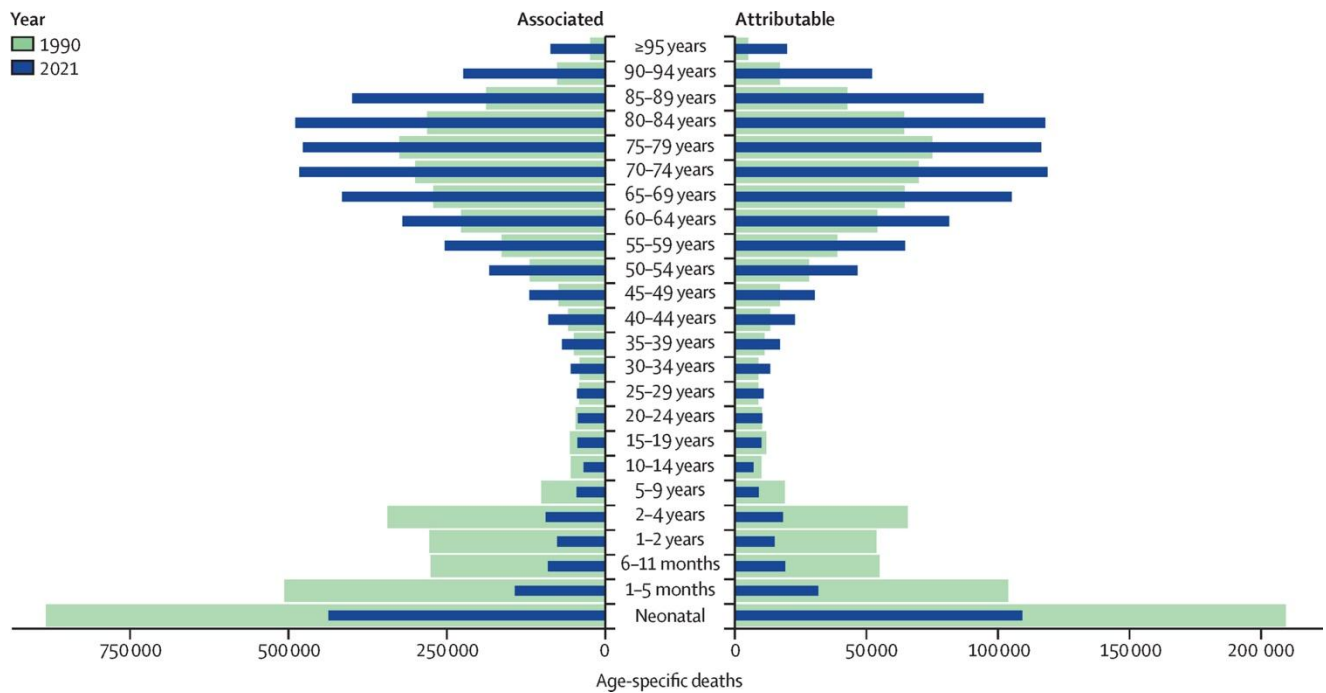
Οι κύριες λοιμώξεις που σχετίζονται με θνησιμότητα περιελάμβαναν βακτηριαιμίες, πνευμονίες και λοιμώξεις ουροποιητικού.

Οι κυριότερες μορφές αντοχής που παρατηρούνται διεθνώς είναι:

- Αντοχή gram-αρνητικών μικροοργανισμών στις καρβαπενέμες
- Παραγωγή εκτεταμένου φάσματος β-λακταμασών (ESBL) από gram-αρνητικούς μικροοργανισμούς
- Αντοχή σταφυλοκόκκων στη μεθικιλίνη
- Αντοχή στην κολυμυκίνη (mcr-1 gene) gram-αρνητικών μικροοργανισμών

Οι τάσεις στη θνησιμότητα από AMR τα τελευταία 31 χρόνια (1990-2021) διέφεραν σημαντικά ανάλογα με την ηλικία και την τοποθεσία. Ο αριθμός θανάτων από σήψη σχετιζόμενη με AMR, ανά ηλικιακή ομάδα 0-14, 15-49, 50-69 και >70 ετών, απεικονίζεται στο διάγραμμα 3. Η θνησιμότητα λόγω AMR αυξήθηκε >80% στους ≥70 ετών, ενώ μειώθηκε >50% στα παιδιά <5 ετών. Η εικόνα 3 εμφανίζει τη συγκριτική ηλικιακή κατανομή των θανάτων από σήψη για τα έτη 1990 και 2021.

Σύμφωνα με το μαθηματικό μοντέλο των ερευνητών η ισχυρή αύξηση του αριθμού των θανάτων λόγω AMR κατά 69,6% από το 2022 έως το 2050 θα μπορέσει να αποφευχθεί με το σενάριο της καλύτερης φροντίδας, σε όλες τις ηλικιακές ομάδες, [11,12]. Επίσης 92 εκατομμύρια θάνατοι θα μπορούσαν να αποφευχθούν σωρευτικά μεταξύ 2025 και 2050, μέσω της καλύτερης διαχείρισης των σοβαρών λοιμώξεων και της πρόσβασης στα αντιμικροβιακά [12], ενώ σύμφωνα με το σενάριο ανάπτυξη νέων φαρμάκων κατά των Gram(-) βακτηρίων 11,1 εκατομμύρια θάνατοι θα μπορούσαν να αποφευχθούν [12].



Εικόνα 3: Θάνατοι που αποδίδονται και σχετίζονται με τη μικροβιακή αντοχή, ανά λεπτομερή ηλικιακή ομάδα, για το διάστημα 1990 έως και 2021. Associated (αριστερά): περιπτώσεις σήψης που συνδέονται με τον θάνατο. Attributable (δεξιά): περιπτώσεις όπου η σήψη θεωρείται η αιτία του θανάτου (2024) [12].

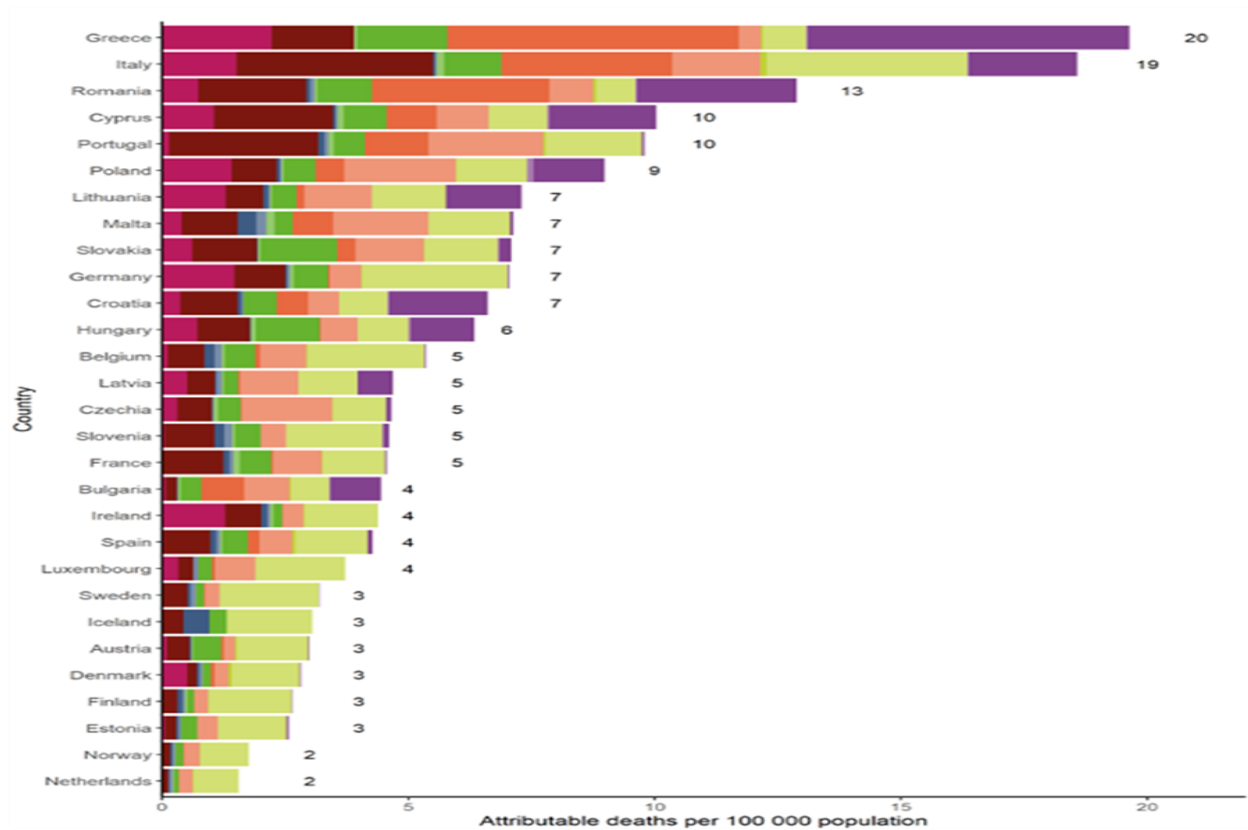
Η παγκόσμια τάση είναι ανησυχητική, και χωρίς συντονισμένες παρεμβάσεις, η μικροβιακή αντοχή εκτιμάται ότι θα προκαλεί περισσότερους θανάτους από τον καρκίνο έως το 2050, με εκτιμώμενες 10 εκατομμύρια απώλειες ζώων ετησίως.

2.2. Ευρωπαϊκά δεδομένα

Σύμφωνα με το ECDC (EARS-Net 2023) η Ευρώπη ακολουθεί το πρότυπο της αντοχής των διεθνών δεδομένων και καταγράφει εξίσου απειλητικά για τη δημόσια υγεία ποσοστά μικροβιακής αντοχής [13].

Το 2022, η *Klebsiella pneumoniae* με αντοχή στις καρβαπενέμες ξεπέρασε το 30% σε ορισμένες χώρες της ΝΑ Ευρώπης ενώ συνεχίζει να παρουσιάζει ανησυχητική άνοδο [13]. Το *Acinetobacter baumannii* παρουσιάζει αντοχή >50% στις καρβαπενέμες σε Ελλάδα, Ιταλία, Ρουμανία [13]. Τα ποσοστά *S.aureus* ανθεκτικός στην μεθικιλίνη (MRSA) παρουσιάζουν πτωτική τάση στην ΕΕ, αλλά παραμένουν >25% σε αρκετές χώρες [13,14]. Αυτά τα παραδείγματα υπογραμμίζουν τη σημασία της προληπτικής πολιτικής και της συστηματικής επιτήρησης.

Αντίστοιχα τα ποσοστά θνητότητας λόγω μικροβιακής αντοχής ανά χώρα της ευρωπαϊκής ένωσης και ανά 100.000 πληθυσμού, για το έτος, αποτυπώνονται στην Εικόνα 4.



Εικόνα 4: Οι αποδιδόμενοι στη μικροβιακή αντοχή θάνατοι ανά 100.000 πληθυσμού στην ΕΕ. Estimations of the burden of infections with antibiotic-resistant bacteria presented as attributable deaths per 100 000 population by country, EU/EEA, 2020 [13].

Οι ευρωπαϊκές χώρες καταγράφουν μεγάλες διακυμάνσεις στα ποσοστά αντοχής, σύμφωνα με τα στοιχεία του Ευρωπαϊκού Κέντρου Πρόληψης κι Ελέγχου Νοσημάτων (European Centre for Disease Prevention and Control - ECDC). Οι διαφορές αυτές αντανακλούν ποικιλομορφία στην κατανάλωση αντιμικροβιακών, στις πρακτικές ελέγχου λοιμώξεων, και στο επίπεδο εφαρμογής εθνικών στρατηγικών για την AMR [16]. Οι χώρες με χαμηλή επιβάρυνση, όπως η Νορβηγία και η Ολλανδία, έχουν επενδύσει σε μακροχρόνια προγράμματα ορθής χρήσης αντιμικροβιακών και υψηλή συμμόρφωση με τα μέτρα υγιεινής [16].

Δεδομένα από τις πιο πρόσφατες ετήσιες εκθέσεις και αναφορές του ECDC/ESAC-Net και EARS-Net για την περίοδο 2019–2023, που καλύπτουν κατανάλωση αντιμικροβιακών και μικροβιακή αντοχή στις χώρες της Ευρώπης καταδεικνύουν ότι το 2023 η ευρωπαϊκή μέση συνολική κατανάλωση αντιβακτηριακών (ATC J01) ήταν 20,0 DDD ανά 1 000 κατοίκους/ημέρα, αυξημένη κατά 1 % συγκριτικά με τη βασική γραμμή του 2019. Η κατανάλωση αντιμικροβιακών της κατηγορίας Reserve στις ευρωπαϊκές χώρες παραμένει σταθερά υψηλή, ενώ η συμμόρφωση προς τον στόχο 60% Access φαρμάκων παραμένει χαμηλή [16]. Οι χώρες με τη μεγαλύτερη κατανάλωση αντιμικροβιακών σε DDD/1 000 κατοίκους ήταν: Ρουμανία (25,7), Βουλγαρία (24,4) και Ελλάδα (23,5), με μέσο όρο ΕΕΑ 16,4 DDD/1 000.

2.3 Εθνικά Επιδημιολογικά Δεδομένα (Ελλάδα)

Το 2019, σύμφωνα με το IHME, στην Ελλάδα καταγράφηκαν περίπου 2.000 θάνατοι αποδιδόμενοι σε μικροβιακή αντοχή και 7.800 σχετιζόμενοι με αυτή [11]. Η ετήσια έκθεση του ECDC (2022–2023) κατατάσσει την Ελλάδα ως τη χώρα με τα υψηλότερα ποσοστά θανάτων λόγω λοιμώξεων από ανθεκτικά παθογόνα ανά 100.000 πληθυσμού [13,18]. Επιπλέον, το ECDC αναφέρει εξαιρετικά υψηλές αντοχές σε *A. baumannii*, *K. pneumoniae*, και MRSA στη χώρα μας, σε σύγκριση με τη Βόρεια Ευρώπη (Νορβηγία, Ολλανδία) [13]. Η Ελλάδα έχει εφαρμόσει τα τελευταία έτη το σύστημα ΠΡΟΚΡΟΥΣΤΗΣ για την επιτήρηση της μικροβιακής αντοχής και των λοιμώξεων από πολυανθεκτικά παθογόνα και έχει θεσμοθετήσει τη λειτουργία των Επιτροπών Νοσοκομειακών Λοιμώξεων, των Ομάδων Επιτήρησης Κατανάλωσης και Ορθολογικής Χρήσης Αντιμικροβιακών - ΟΕΚΟΧΑ [19].

Ο ΕΟΔΥ αποστέλλει κάθε χρόνο δεδομένα κατανάλωσης αντιμικροβιακών στο δίκτυο ESAC του ECDC. Τα δεδομένα συλλέγονται με τη συνεργασία του Εθνικού Οργανισμού Φαρμάκων – ΕΟΦ και αντιστοιχούν στις πωλήσεις συγκεκριμένων ομάδων αντιμικροβιακών. Για το έτος 2021 απέστειλαν δεδομένα συνολικά 29 κράτη. Η κατανάλωση αντιμικροβιακών εκφράζεται ως ο αριθμός DDDs (Defined Daily Doses) ανά 1000 κατοίκους ανά ημέρα.

Τα δεδομένα κατανάλωσης αντιμικροβιακών συλλέχθηκαν χρησιμοποιώντας την ταξινόμηση ATC (Anatomical Therapeutic Chemical). Τα δεδομένα κατανάλωσης από τον ΕΟΦ, μετατράπηκαν από τον ΕΟΔΥ σε DDDs. Ένα DDD αντιπροσωπεύει την υποθετική μέση χορηγούμενη δόση ανά ημέρα για ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται για την κύρια ένδειξή του σε ενήλικα. Τα δεδομένα αφορούν τέσσερις μεγάλες κατηγορίες αντιμικροβιακών:

- ATC group J01
- ATC groups J02 & D01B
- ATC group J04
- ATC group J05

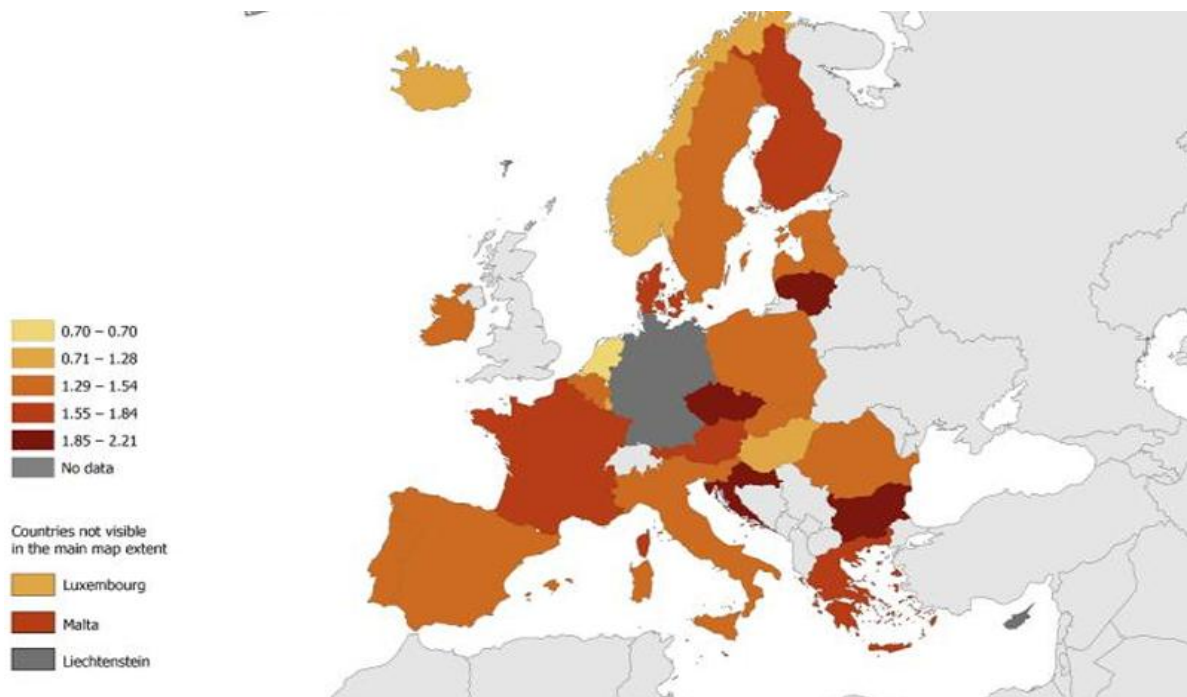
Οι δείκτες που χρησιμοποιούνται είναι:

- DDDs ανά ημέρα και ανά 1000 κατοίκους
- Συνολική κατανάλωση σε κοινότητα και νοσοκομεία για την κατηγορία ATC J01 E2.

Αποτελέσματα για το έτος 2021 η συνολική μέση τιμή κατανάλωσης αντιμικροβιακών (κοινότητα και νοσοκομεία αθροιστικά – ATC J01), για τα κράτη που απέστειλαν δεδομένα, ήταν 16,4 DDD ανά 1000/κάτοικοι/ημέρα (εύρος 8,3 – 25,7). Η σχετική κατανάλωση για την Ελλάδα ήταν 23,5 DDD ανά 1000/κάτοικοι/ημέρα. Αναλύοντάς την κατανάλωση της τελευταίας δεκαετίας (2012 – 2021) παρατηρείται στατιστικώς σημαντική συνολική μείωση για την Ευρώπη καθώς και για 13 κράτη. Η Ελλάδα καταγράφει σημαντική μείωση τα τελευταία χρόνια αλλά εξακολουθεί να έχει μεγαλύτερη κατανάλωση αντιμικροβιακών σε σχέση με τη μέση τιμή. Για το έτος 2021 η συνολική μέση τιμή κατανάλωσης αντιμικροβιακών (κοινότητα και νοσοκομεία αθροιστικά – ATC J05), για τα κράτη που απέστειλαν δεδομένα, ήταν 2,72 DDD ανά 1000/κάτοικοι/ημέρα (εύρος 0,28 – 6,25).

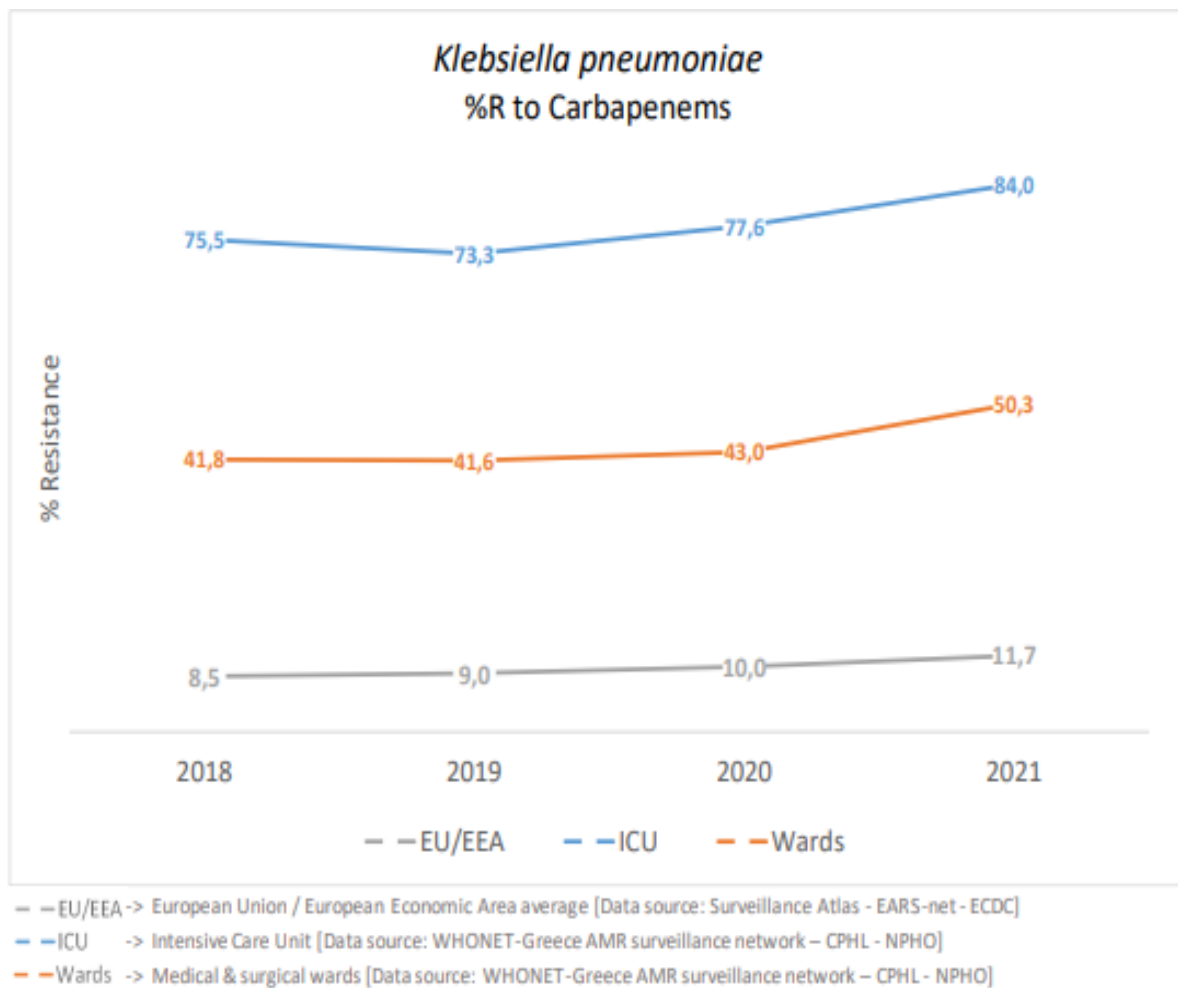
Country	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	Time series, 2012–2021	Trend	Compound annual growth rate (CAGR)
Austria								11.6	8.8	8.8		N/A	N/A
Belgium	25.6	24.2	24.0	24.4	24.2	22.8	22.3	21.4	16.7	17.4		↓	-4.2%
Bulgaria	17.4	18.6	20.0	20.1	19.2	20.5	21.1	20.7	22.7	24.4		↑	3.8%
Croatia	20.0	19.2	19.4	19.7	18.7	18.6	18.8	18.8	15.7	18.2		↓	-1.1%
Cyprus	25.1	23.9	22.2	26.6	28.4	28.9	28.0	30.1	28.9	25.0		-	0.0%
Czechia								16.9	13.4	13.7		N/A	N/A
Denmark	17.4	17.5	17.1	17.5	17.0	16.2	15.6	15.3	14.3	14.4		↓	-2.1%
Estonia	12.2	12.0	11.9	12.1	12.0	11.6	11.8	11.8	10.5	10.1		↓	-2.1%
Finland	20.6	19.6	19.1	18.1	17.4	15.7	15.4	14.7	11.9	11.3		↓	-6.5%
France	25.7	25.9	24.9	25.6	25.6	24.7	25.3	25.1	20.3	21.5		↓	-2.0%
Germany												N/A	N/A
Greece	29.9	29.8	31.0	33.2	33.1	34.2	34.1	34.1	28.1	23.5		-	-2.6%
Hungary	14.1	14.5	15.2	15.8	14.4	14.6	14.8	14.4	11.2	11.9		-	-1.8%
Iceland	19.7	19.4				20.7	20.4	19.3	16.5	16.8		N/A	N/A
Ireland	21.0	21.6	21.0	23.0	22.0	20.9	22.4	22.8	18.6	17.8		-	-1.8%
Italy	24.6	25.2	24.5	24.5	24.0	20.9	21.4	21.7	18.4	17.5		↓	-3.7%
Latvia	12.9	13.3	12.6	13.1	12.9	13.9	13.4	13.9	11.9	11.6		-	-1.2%
Lithuania	15.3	17.1	15.1	15.8	16.6	16.6	16.3	16.1	14.1	13.7		-	-1.3%
Luxembourg	25.0	25.0	23.2	23.5	22.9	22.6	22.1	21.1	16.1	15.9		N/A	N/A
Malta	20.8	22.2	22.4	21.2	20.9	22.6	20.2	20.7	16.6	15.8		↓	-3.0%
Netherlands	10.9	10.5	10.3	10.4	10.1	9.8	9.7	9.5	8.5	8.3		↓	-3.0%
Norway	17.9	17.2	16.9	16.8	16.2	15.7	15.3	14.9	13.9	14.0		↓	-2.7%
Poland			21.2	24.1	22.0	25.4	24.4	23.6	18.5	20.2		-	-0.7%
Portugal	20.1	17.6	18.0	18.8	19.0	18.3	19.1	19.3	15.2	15.3		-	-3.0%
Romania	25.9	26.8	26.6	28.0	24.4	24.5	25.1	25.8	25.2	25.7		-	-0.1%
Slovakia	19.7	23.2	21.2	24.2	23.6	20.0	22.0	19.3	14.4	16.0		↓	-2.3%
Slovenia	13.2	13.3	13.1	13.3	13.0	13.1	13.2	13.0	10.2	10.2		↓	-2.8%
Spain	15.7†	16.2†	17.1†	17.5†	27.5	26.8	26.3	24.9	19.8	20.0		N/A	N/A
Sweden	15.3	14.2	14.0	13.5	13.2	12.8	12.4	11.8	10.4	10.1		↓	-4.5%
EU/EEA*	21.2	21.6	21.2	21.7	20.9	20.4	20.3	19.8	16.4	16.4		↓	-2.8%
<i>United Kingdom</i>		20.5	20.8	20.2	19.7	19.4	18.8	18.2				N/A	N/A
<i>Crude EU/EEA**</i>	22.3	22.0	21.7	22.3	22.2	21.7	21.7	21.1	17.8	18.1		N/A	N/A

ΕΙΚΟΝΑ 5: Συνολική μέση τιμή κατανάλωσης αντιμικροβιακών (κοινότητα και νοσοκομεία αθροιστικά – ATC J01) [15].



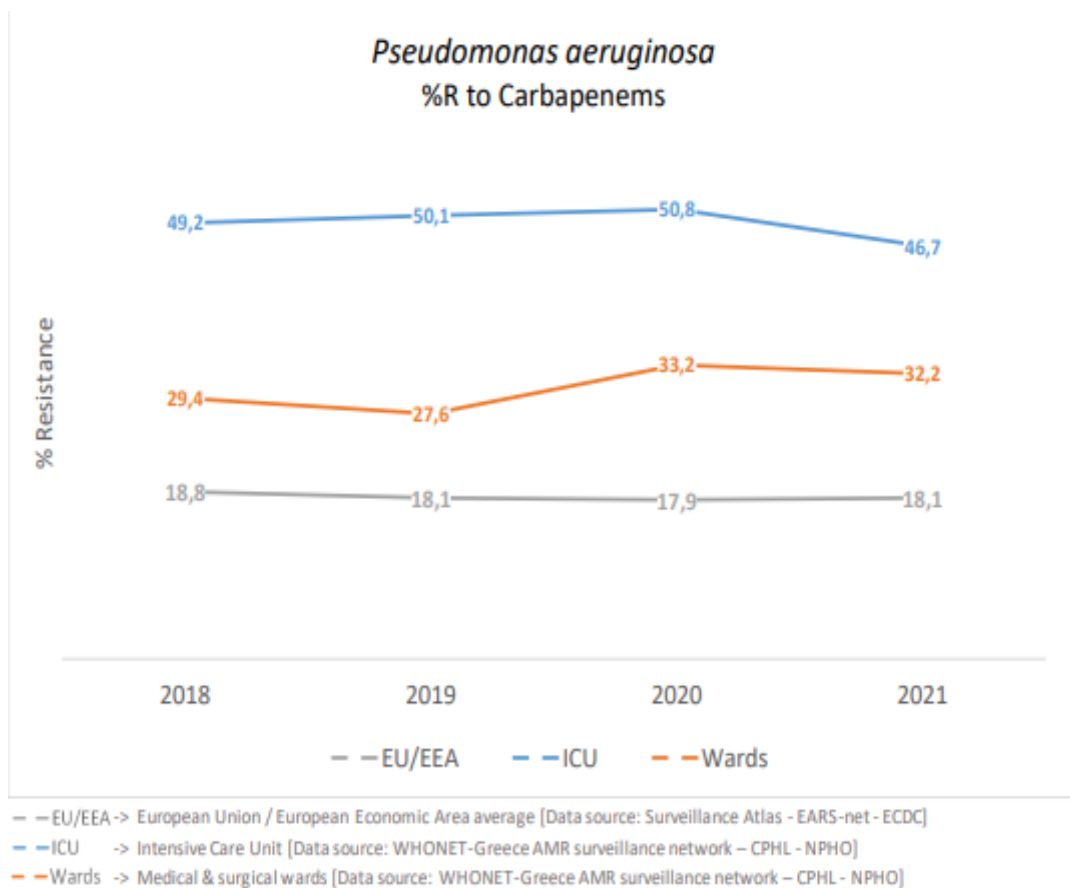
Εικόνα 6: Κατανάλωση αντιμικροβιακών σε νοσοκομεία στην Ευρώπη, ECDC 2023 [40].

Στην πλειοψηφία των περιπτώσεων ο κατεγγραμμένος επιπολασμός ανθεκτικών στελεχών είναι σημαντικά υψηλότερος από τον μέσο όρο της Ευρώπης, όπως αυτός υπολογίζεται μέσα από το δίκτυο επιτήρησης EARS-net. Τα ποσοστά αντοχής είναι στην πλειοψηφία των περιπτώσεων υψηλότερα στους βακτηριακούς υποπληθυσμούς που απομονώνονται από ασθενείς που νοσηλεύονται σε μονάδα εντατικής θεραπείας (ΜΕΘ) σε σύγκριση με τους αντίστοιχους υποπληθυσμούς από νοσηλευόμενους σε κλινικές.



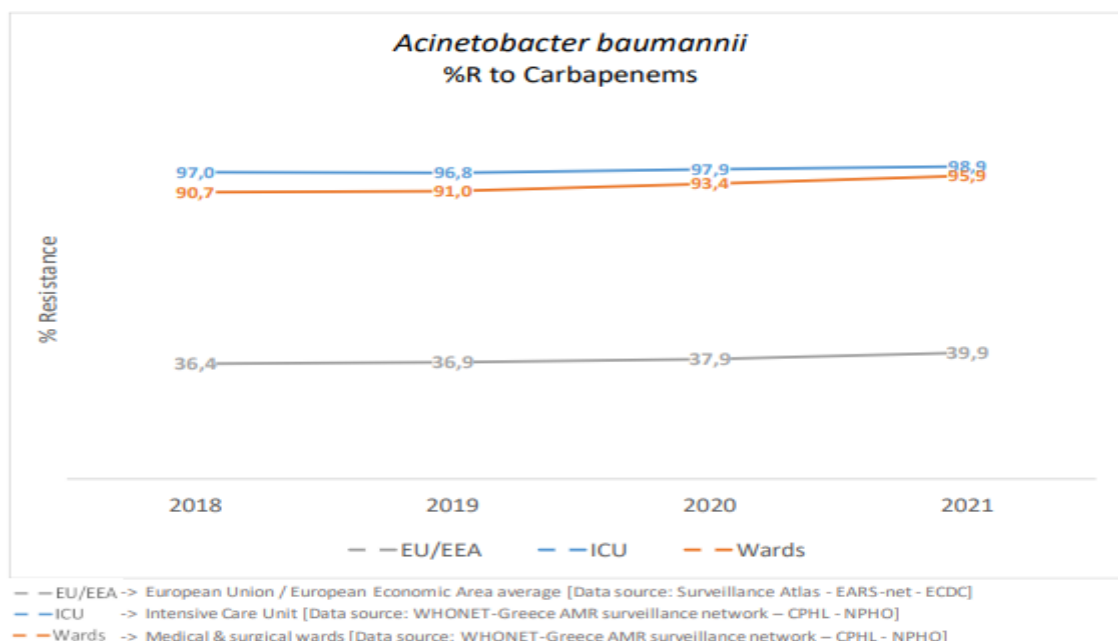
Εικόνα 7: Ποσοστά αντοχής στελεχών *Klebsiella pneumoniae* σε καρβαπενέμες (2018-2021), ΕΟΔΥ [27].

Τα ποσοστά αντοχής των στελεχών *Pseudomonas aeruginosa* παρουσιάζουν στην πλειοψηφία των περιπτώσεων μια ελαφρώς αυξητική τάση στις κλινικές, ενώ στις ΜΕΘ τα επίπεδα είναι σταθερά.



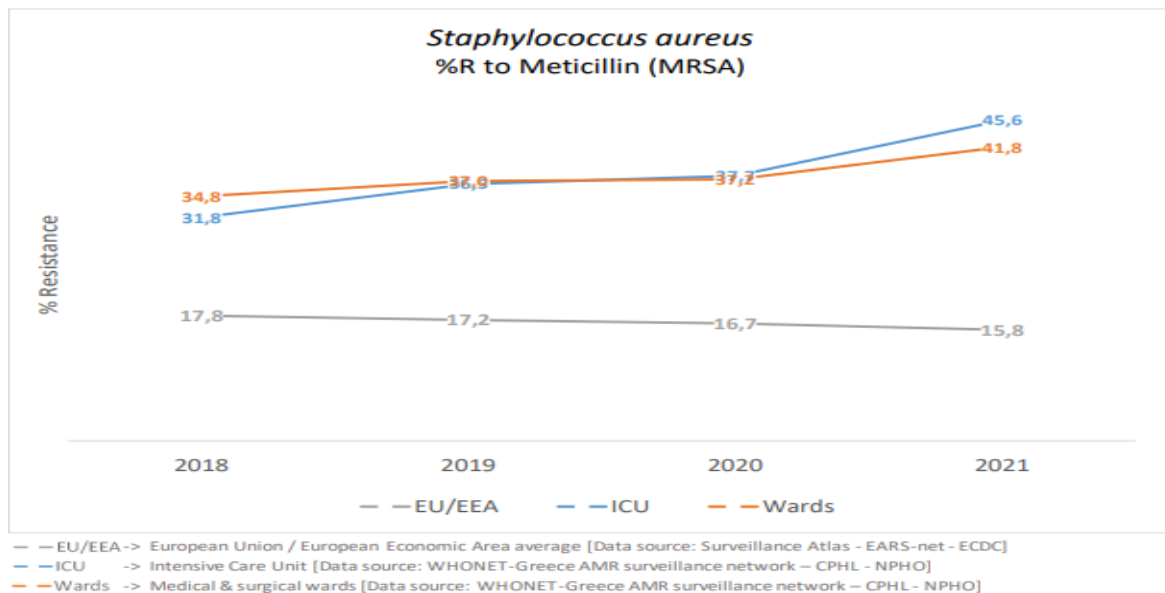
Εικόνα 8: Ποσοστά αντοχής στελεχών *Pseudomonas aeruginosa* σε καρβεπενέμες (2018-2021), ΕΟΔΥ [27].

Τα επίπεδα αντοχής των απομονωθέντων στελεχών *Acinetobacter baumannii* από ασθενείς που νοσηλεύτηκαν σε ΜΕΘ και κλινικές των συμμετεχόντων νοσοκομείων κατά την περίοδο 2018-2021 είναι συστηματικά πάνω από 85%, με τα υψηλότερα νούμερα να καταγράφονται τα δύο τελευταία χρόνια (2020 & 2021).



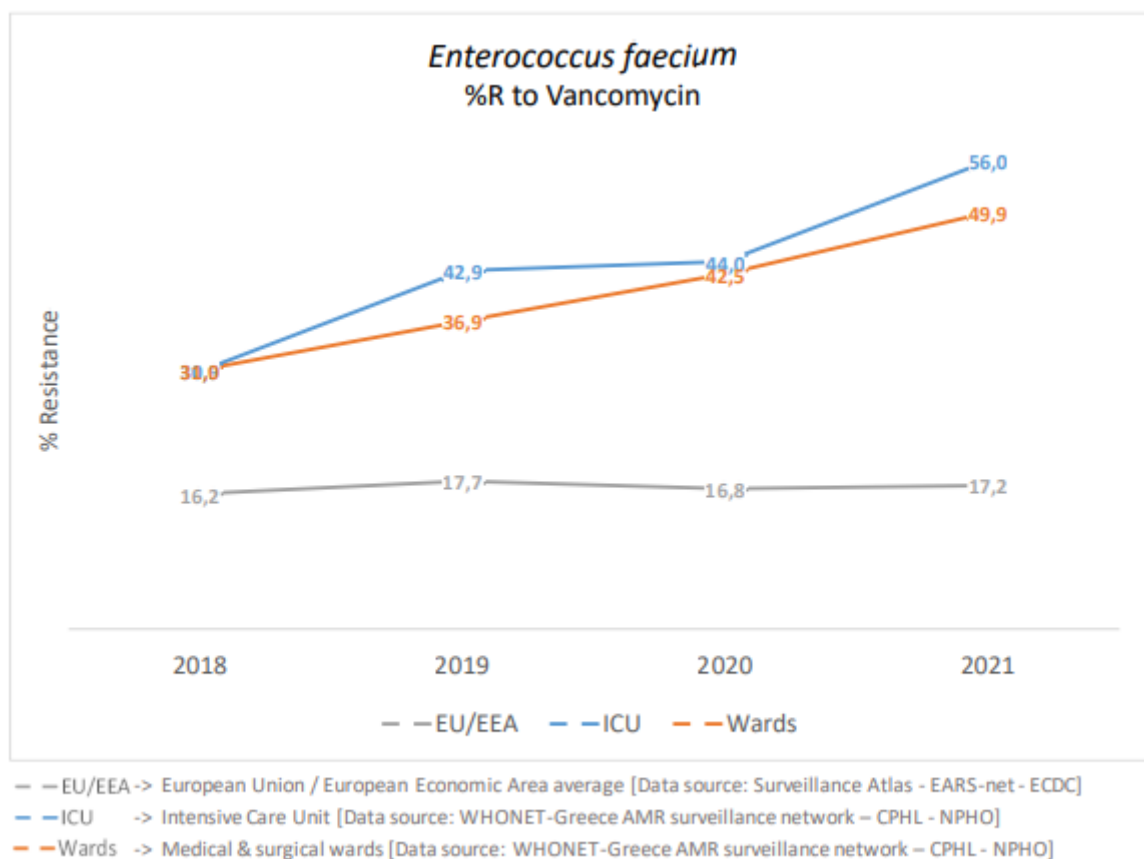
Εικόνα 9: Ποσοστά αντοχής στελεχών *Acinetobacter baumannii* σε καρβαπενέμες (2018-2021), ΕΟΔΥ [27].

Ο επιπολασμός του ανθεκτικού στη μεθικιλίνη σταφυλοκόκκου (MRSA) εμφανίζει αυξητική τάση μέσα στην τετραετία 2018-2021 τόσο στις κλινικές (από 34,8% το 2018 σε 41,8% το 2021) όσο και στις ΜΕΘ (από 31,8% το 2018 σε 45,6% το 2021). Ο αντίστοιχος ευρωπαϊκός μέσος όρος παρουσιάζεται πτωτικός (από 17,8% το 2018 στο 15,8% το 2021).



Εικόνα 10: Ποσοστά ανθεκτικού στη μεθικιλίνη σταφυλοκόκκου (MRSA) (2018-2021), ΕΟΔΥ [27].

Η τάση των επιπέδων αντοχής του *Enterococcus faecium* στη βανκομυκίνη είναι σταθερά αυξητική τόσο σε ΜΕΘ (από 20,9% το 2018 στο 56,0% το 2021) όσο και στις κλινικές (από 30,0% το 2018 στο 49,9% το 2021), με τον αντίστοιχο ευρωπαϊκό μέσο όρο να παρουσιάζεται σταθερός για το ίδιο χρονικό διάστημα (μέση τιμή τετραετίας 17,0%).



Εικόνα 11: Ποσοστά αντοχής στελεχών *Enterococcus faecium* στη βανκομυκίνη (2018- 2021), ΕΟΔΥ [27].

3.1 Πανδημία COVID-19 και Κατανάλωση αντιμικροβιακών

Η εμφάνιση του SARS CoV-2 στα τέλη του 2019 οδήγησε σε μια πρωτοφανή παγκόσμια υγειονομική κρίση, η οποία επηρέασε δραστικά τις πολιτικές δημόσιας υγείας, τα υγειονομικά συστήματα και τη διαχείριση λοιμώξεων [20]. Κατά τη διάρκεια της πανδημίας, παρατηρήθηκε ευρεία χρήση αντιμικροβιακών παραγόντων, τόσο στην κοινότητα όσο και στο νοσοκομείο, πολλές φορές χωρίς τεκμηριωμένη ένδειξη [21]. Παρά την αυστηρή εφαρμογή μέτρων ατομικής προστασίας (μάσκες, υγιεινή χεριών, αποστάσεις), η χρήση αντιμικροβιακών αυξήθηκε, επηρεαζόμενη από τον φόβο μικροβιακής λοίμωξης και την απουσία γρήγορων διαγνωστικών εργαλείων στην αρχική φάση της πανδημίας. Όπως σημειώνεται και σε διεθνείς μελέτες, μεγάλο ποσοστό των ασθενών έλαβε αντιμικροβιακά «προληπτικά», χωρίς τεκμηριωμένη ένδειξη. Η τάση αυτή ενίσχυσε περαιτέρω το πρόβλημα της μικροβιακής αντοχής, καθώς ευνόησε την επιλογή και

διασπορά ανθεκτικών στελεχών. Αν και ο SARS CoV-2 είναι ιός, μελέτες κατέδειξαν ότι το 70% των ασθενών με COVID-19 έλαβαν αντιμικροβιακά, ενώ μόνο το ~8,6% εμφάνιζε επιβεβαιωμένη βακτηριακή λοίμωξη [22,23]. Το φαινόμενο αυτό αποδόθηκε εν μέρει στην αβεβαιότητα για την πορεία της νόσου και στην ομοιότητα των συμπτωμάτων με βακτηριακές πνευμονίες, οδηγώντας συχνά σε εμπειρική χορήγηση αντιμικροβιακών [22].

Στην πρωτοβάθμια φροντίδα, παρατηρήθηκε επίσης σημαντική αύξηση στη συνταγογράφηση αντιμικροβιακών, κυρίως μακρολίδων και κινολονών, σε ασθενείς με ήπια συμπτώματα [25]. Για παράδειγμα, στο Ηνωμένο Βασίλειο καταγράφηκαν 122.000 επιπλέον συνταγές ανά εκατομμύριο λοιμώξεων του κατώτερου αναπνευστικού [26]. Η Ελλάδα κατέγραψε αντίστοιχη αύξηση, ιδίως στα νοσοκομεία, λόγω εμπειρικής χορήγησης σε νοσηλευόμενους με COVID-19 [27].

Η επιβάρυνση από την πανδημία επηρέασε και τις δομές επιτήρησης. Οι επιτροπές ΟΕΚΟΧΑ υπολειπώθηκαν σε αρκετά νοσοκομεία της Ελλάδας, ενώ η επιτήρηση των λοιμώξεων και η καταγραφή της κατανάλωσης αντιμικροβιακών υποχώρησαν, λόγω ανακατανομής πόρων και προσωπικού. Ταυτόχρονα, η μαζική μετατροπή κλινικών σε μονάδες COVID-19 και η εισαγωγή ασθενών με ήπια συμπτώματα βοήθησε πιθανά στη συχνότερη χορήγηση αντιμικροβιακών.

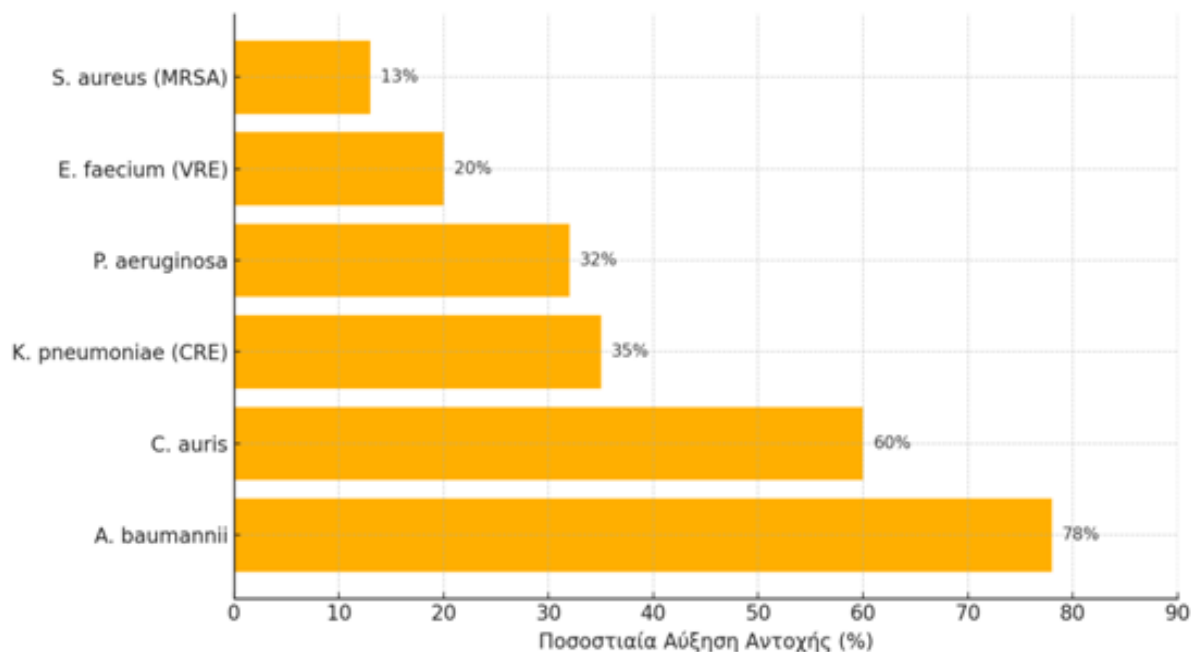
Η διεθνής εμπειρία αναδεικνύει την ανάγκη για διατήρηση ισχυρών μηχανισμών επιτήρησης και προληπτικής παρέμβασης, ακόμα και σε συνθήκες έκτακτης ανάγκης. Η πανδημία COVID-19 υπενθύμισε ότι η μικροβιακή αντοχή παραμένει «σιωπηλή πανδημία» και απαιτεί συνεχές ενδιαφέρον και επένδυση σε έρευνα, πολιτικές πρόληψης και εκπαίδευση επαγγελματιών υγείας.

3.2 Πανδημία COVID-19 και οι επιπτώσεις της στη μικροβιακή αντοχή

Κατά την περίοδο πανδημίας COVID-19 η ανάπτυξη μικροβιακών λοιμώξεων στους ασθενείς με COVID-19 συνδέεται με πολλαπλούς παράγοντες όπως η χρήση μηχανικού αερισμού, η ανοσοκαταστολή είτε λόγω της νόσου είτε λόγω φαρμακευτικής αγωγής, (όπως κορτικοστεροειδή), η μακροχρόνια παραμονή στο νοσοκομείο και η παρουσία ενδοφλέβιων καθετήρων ή άλλων επεμβατικών υλικών [28-29].

Αύξηση Μικροβιακής Αντοχής κατά την πανδημία COVID-19

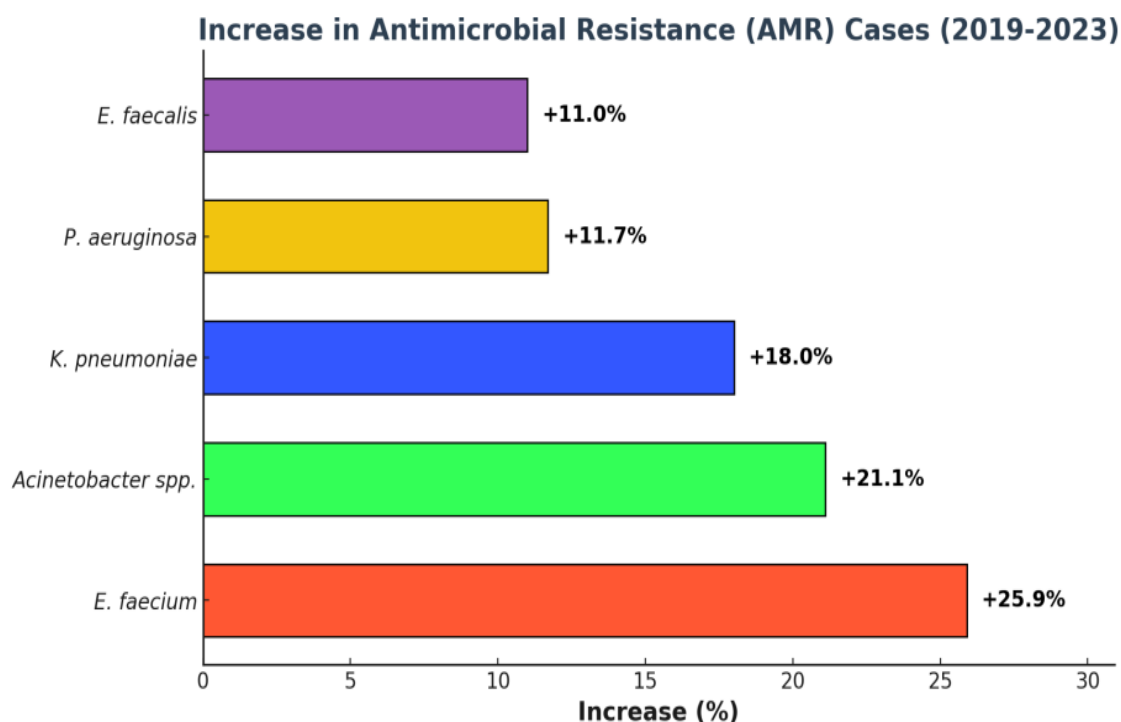
Πήγη: CDC 2022



Εικόνα 12: Μικροβιακή Αντοχή κατά την πανδημία COVID-19 (2022), [33].

Το ECDC κατέγραψε αύξηση κατά +57% στις βακτηριαιμίες από *Acinetobacter baumannii* στην ΕΕ μεταξύ των περιόδων 2018 – 2021 [62].

Σε μια επιδημιολογική μελέτη μικροβιακής αντοχής/ανθεκτικών μικροοργανισμών για την περίοδο από το 2019 έως το 2023, η μέση αύξηση στην αντοχή σε επίπεδο ΕΕ/ΕΟΧ έφτασε το +12% [30], με την Ελλάδα να ξεκινά ήδη από εξαιρετικά υψηλό επίπεδο (>65%). Ειδικά στην Ελλάδα, καταγράφηκε αύξηση αντοχής: *K. pneumoniae* στις καρβαπενέμες >50%, με αύξηση κατά +18% (2019–2023) και *A. baumannii* καρβαπενεμάση-ανθεκτικό: αύξηση κατά +21,1% στην πενταετία [30,31].



Εικόνα 13: Αύξηση μικροβιακής αντοχής στη κατανάλωση αντιμικροβιακών τα έτη 2019 έως 2023. ECDC [31].

Με βάση το ευρύτερο πλαίσιο που περιγράφηκε, καθίσταται σαφές ότι η μικροβιακή αντοχή και η κατανάλωση αντιμικροβιακών επηρεάστηκαν σημαντικά κατά την περίοδο της πανδημίας COVID-19, τόσο σε διεθνές όσο και σε εθνικό επίπεδο [32,33]. Ωστόσο, η επίδραση αυτών των παραμέτρων σε τοπικές υγειονομικές δομές, όπως τα περιφερειακά νοσοκομεία της χώρας, δεν έχει επαρκώς τεκμηριωθεί στη βιβλιογραφία [34].

Η παρούσα μελέτη αποσκοπεί να καλύψει αυτό το κενό, εξετάζοντας την κατανάλωση αντιμικροβιακών και την εξέλιξη της μικροβιακής αντοχής στο Γενικό Νοσοκομείο Ιωαννίνων «Γ. Χατζηκώστα», μέσα από την ανάλυση πραγματικών δεδομένων των ετών 2018–2023. Ακολουθεί η παρουσίαση των αποτελεσμάτων της μελέτης, διαρθρωμένων ανά περίοδο (προ πανδημία COVID-19, κατά τη διάρκεια και μετά την πανδημία από COVID-19 περίοδο) και ανά κλινικό επίπεδο (ΜΕΘ και λοιπές κλινικές).

3.3 One Health προσέγγιση και Μικροβιακή Αντοχή

Η μικροβιακή αντοχή (AMR) δεν αποτελεί μόνο πρόβλημα της ιατρικής, αλλά ένα πολυδιάστατο ζήτημα που επηρεάζει την ανθρώπινη υγεία, την κτηνιατρική και το περιβάλλον. Η έννοια «One Health» αναγνωρίζει την αλληλεξάρτηση αυτών των τριών πεδίων και προτείνει μια ολοκληρωμένη προσέγγιση για την αντιμετώπιση της AMR [35].

A. Άνθρωπος: Η αλόγιστη κατανάλωση αντιμικροβιακών στην ιατρική, τόσο στην κοινότητα όσο και στα νοσοκομεία, οδηγεί σε αυξημένα ποσοστά ανθεκτικών παθογόνων. Παραδείγματα περιλαμβάνουν την υπερσυνταγογράφηση για ιογενείς λοιμώξεις και την εμπειρική χρήση ευρέος φάσματος αντιμικροβιακών [36].

B. Ζώα: Η κατανάλωση αντιμικροβιακών στην κτηνοτροφία και την ιχθυοκαλλιέργεια για πρόληψη και προαγωγή ανάπτυξης συμβάλλει σημαντικά στη διασπορά ανθεκτικών στελεχών, τα οποία μπορούν να μεταδοθούν στον άνθρωπο μέσω της τροφικής αλυσίδας ή άμεσης επαφής [37].

Γ. Περιβάλλον: Τα απόβλητα από νοσοκομεία, φαρμακευτικές βιομηχανίες και γεωργικές δραστηριότητες καταλήγουν στο περιβάλλον, δημιουργώντας «δεξαμενές» ανθεκτικών γονιδίων σε υδάτινα και εδαφικά οικοσυστήματα [38].

Η One Health προσέγγιση απαιτεί:

- Ενίσχυση της επιτήρησης σε ανθρώπους, ζώα και περιβάλλον.
- Ορθολογική χρήση αντιμικροβιακών στην ιατρική και την κτηνοτροφία.
- Ανάπτυξη εναλλακτικών θεραπειών (π.χ. εμβόλια, βακτηριοφάγοι).
- Διεθνή συνεργασία για τη μείωση της διασποράς AMR.

Ο WHO, ο FAO και ο OIE (νυν WOAΗ) συνεργάζονται στενά για την εφαρμογή της One Health στρατηγικής, με στόχο την παγκόσμια μείωση της AMR [39].

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Σκοπός της Μελέτης

Η παρούσα μονοκεντρική, αναδρομική μελέτη αποσκοπεί στην αποτύπωση της μικροβιακής αντοχής (M.A.) και της κατανάλωσης αντιμικροβιακών στο Γενικό Νοσοκομείο Ιωαννίνων «Γ. Χατζηκώστα» κατά την περίοδο 1/1/2018 έως 31/12/2023, με έμφαση στην επίδραση της πανδημίας COVID-19. Η μελέτη επικεντρώνεται στα δεδομένα από τις αιμοκαλλιέργειες νοσηλευομένων ασθενών, τόσο εντός όσο και εκτός Μονάδας Εντατικής Θεραπείας (ΜΕΘ), και στην κατανάλωση αντιμικροβιακών της κατηγορίας «Reserve», όπως αυτή καταγράφεται σε DDDs (Defined Daily Doses) ανά 100 ημέρες νοσηλείας από το φαρμακείο του νοσοκομείου.

Η περίοδος μελέτης διακρίνεται σε τρεις φάσεις:

- **Προπανδημική περίοδος (BC):** Ιανουάριος 2018 – Ιούνιος 2020
- **Πανδημική περίοδος DC):** Ιούλιος 2020 – Δεκέμβριος 2022
- **Μεταπανδημική περίοδος (AC):** Ιανουάριος 2023 – Δεκέμβριος 2023

Η μελέτη αυτή συμβάλλει στην ενίσχυση της εθνικής επιτήρησης της μικροβιακής αντοχής, προσθέτοντας δεδομένα από ένα περιφερειακό νοσοκομείο της χώρας

Μεθοδολογία και Υλικό

Για την ανωτέρω εργασία χρησιμοποιήθηκε η μέθοδος της αναδρομικής συλλογής και καταγραφής στοιχείων. Με την έγκριση του Επιστημονικού Συμβουλίου του Γ. Ν. Ιωαννίνων «Γ. Χατζηκώστα», και της 6^η ΥΠΕ, συλλέχθηκαν δεδομένα από δείκτες α. Μικροβιακής Αντοχής και β. κατανάλωσης αντιμικροβιακών (DDDs) από αρχεία του Γραφείου Ενδονοσοκομειακών Λοιμώξεων και το φαρμακείο του

νοσοκομείου μας, καθώς και δεδομένα αιμοκαλλιιεργειών νοσηλευομένων εντός κι εκτός ΜΕΘ από τον Ιανουάριο του 2018 έως και τον Δεκέμβριο του 2023.

Ο έλεγχος αντιμικροβιακής ευαισθησίας πραγματοποιήθηκε στο μικροβιολογικό εργαστήριο του νοσοκομείου με αυτοματοποιημένα συστήματα δοκιμών αντιμικροβιακής ευαισθησίας (VITEC) ή/και την κατάλληλη μέθοδο για συγκεκριμένα αντιμικροβιακά, όπως η μέθοδος μικροαραιώσεων για τον προσδιορισμό MIC της κολιμυκίνης σε Gram-αρνητικά μικρόβια

Η καταγραφή περιλαμβάνει Στελέχη που έχουν απομονωθεί μόνο από αιμοκαλλιέργειες νοσηλευομένων ασθενών στο Γ.Ν.Ιωαννίων «Γ. Χατζηκώστα» σύμφωνα με τα ακόλουθα κριτήρια:

α) Η λήψη του βιολογικού δείγματος θα πρέπει να έχει γίνει μετά το πρώτο 48ωρο από την εισαγωγή του ασθενούς στο νοσοκομείο.

β) Τα δείγματα που λαμβάνονται στα ΤΕΠ ή στα τακτικά εξωτερικά ιατρεία δεν καταμετρούνται στην επιτήρηση,

γ) Διπλά δείγματα από τον ίδιο ασθενή απορρίφθηκαν: εξαίρεση αποτελούν οι περιπτώσεις που το μικρόβιο απομονώθηκε σε διάστημα >1 μήνα από το προηγούμενο καθώς και οι περιπτώσεις που υπήρξε διαφορετικό αντιβιογράμμα. Οι μικροοργανισμοί των οποίων επιτηρείται η αντοχή τους στα βασικότερα αντιβιοτικά που χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση λοιμώξεων από τα συγκεκριμένα παθογόνα είναι οι ακόλουθοι:

α. *Acinetobacter baumannii*,

β. *Klebsiella pneumoniae*,

γ. *Pseudomonas aeruginosa*,

δ. *Staphylococcus aureus* και

ε. *Enterococcus faecium*, *E. Faecalis*

Η ταξινόμηση των στελεχών έγινε σε MDR (Multi-Drug Resistant) και XDR (Extensively Drug Resistant) σύμφωνα με τα διαθέσιμα δεδομένα. Ο έλεγχος της αντοχής *S.aureus* (MRSA) έγινε όπως προτείνει η EUCAST με βάση το FOX screen test.

Υπολογισμός της εξάμηνης Επίπτωσης Βακτηραιμιών / 1000 ασθενείς - ημέρες

Μηνιαία Επίπτωση Ανθεκτικών Βακτηραιμιών=	Νέα επεισόδια Βακτηραιμίας	x1000
	Σύνολο ημερών νοσηλείας ανά 6μήνο	

GRAM(-)

Υπολογισμός της εξάμηνης Επίπτωσης Ανθεκτικών Βακτηριαιμιών από CR-Acb / 1000 ασθενείς - ημέρες

Μηνιαία Επίπτωση Ανθεκτικών Βακτηριαιμιών από CR-Acb =	Νέα επεισόδια Βακτηριαιμίας από CR-Acb παθογόνων που επιτηρούνται	x1000
	Σύνολο ημερών νοσηλείας ανά 6μήνο	

Υπολογισμός της εξάμηνης Επίπτωσης Ανθεκτικών Βακτηριαιμιών από CR-KIPn / 1000 ασθενείς - ημέρες

Μηνιαία Επίπτωση Ανθεκτικών Βακτηριαιμιών από CR-KIPn =	Νέα επεισόδια Βακτηριαιμίας από CR-KIPn παθογόνων που επιτηρούνται	x1000
	Σύνολο ημερών νοσηλείας ανά 6μήνο	

Υπολογισμός της εξάμηνης Επίπτωσης Ανθεκτικών Βακτηριαιμιών από CR-PsA / 1000 ασθενείς – ημέρες

Μηνιαία Επίπτωση Ανθεκτικών Βακτηριαιμιών από CR-PsA =	Νέα επεισόδια Βακτηριαιμίας από CR-PsA παθογόνων που επιτηρούνται	x1000
	Σύνολο ημερών νοσηλείας ανά 6μήνο	

Υπολογισμός της εξάμηνης Επίπτωσης Ανθεκτικών Βακτηριαιμιών από ESBL Enterobacteriaceae/ 1000 ασθενείς – ημέρες

Μηνιαία Επίπτωση Ανθεκτικών Βακτηριαιμιών από ESBL Ent. =	Νέα επεισόδια Βακτηριαιμίας από ESBL Enterobacteriaceae παθογόνων που επιτηρούνται	x1000
	Σύνολο ημερών νοσηλείας ανά 6μήνο	

GRAM(+)

Υπολογισμός της εξάμηνης Επίπτωσης Ανθεκτικών Βακτηριαιμιών από MRSA / 1000 ασθενείς - ημέρες

Μηνιαία Επίπτωση Ανθεκτικών Βακτηριαιμιών από MRSA =	Νέα επεισόδια Βακτηριαιμίας από MRSA παθογόνων που επιτηρούνται	x1000
---	--	--------------

Σύνολο ημερών νοσηλείας ανά 6μήνο

Υπολογισμός της εξάμηνης Επίπτωσης Ανθεκτικών Βακτηριαμιών από VRE / 1000 ασθενείς - ημέρες

Μηνιαία Επίπτωση Ανθεκτικών Βακτηριαμιών από VRE =	$\frac{\text{Νέα επεισόδια Βακτηριαμίας από VRE παθογόνων που επιτηρούνται}}{\text{Σύνολο ημερών νοσηλείας ανά 6μήνο}} \times 1000$
---	---

Τέλος δείκτης κατανάλωσης αντιμικροβιακών ορίστηκε το DDDs (Daily Defined Dose/ανά ασθενοημέρες).

ΚΑΤΑΝΑΛΩΣΗ ΑΝΤΙΜΙΚΡΟΒΙΑΚΩΝ

Υπολογισμός της κατανάλωσης των αντιμικροβιακών ανά εξάμηνο με τη Μέθοδο των DDDs (Daily Dose Defined) / 100 ασθενείς - ημέρες

DDD (Daily Dose Defined)=	$\frac{\text{DDD}}{\text{Σύνολο ημερών νοσηλείας το εξάμηνο καταγραφής}} \times 100$
--------------------------------------	--

ΜΗ ΠΡΟΩΘΗΜΕΝΑ αντιμικροβιακά άθροισμα: Κεφαλοσπορίνες, Πενικιλλίνες, Κινολόνες, Αμινογλυκοσίδες, Τετρακυκλίνες.

ΠΡΟΩΘΗΜΕΝΑ αντιμικροβιακά άθροισμα: Καρβαπενέμες, τιγκεκυκλίνη, κολιστίνη, νεότεροι αναστολείς, φωσφωμυκίνη.

Ακολούθησε στατιστική ανάλυση των δεδομένων με παραμετρικές και μη παραμετρικές μεθόδους Τα δεδομένα χωρίστηκαν εντός κι εκτός ΜΕΘ και σε 3 περιόδους (προ, κατά τη διάρκεια και μετά την πανδημική περίοδο covid-19) .

Με τη χρήση του κριτηρίου Kolmogorov-Smirnov ελέγχθηκαν οι κατανομές των ποσοτικών μεταβλητών ως προς την κανονικότητα της κατανομής τους. Οι μέσες τιμές (mean), οι τυπικές αποκλίσεις (Standard Deviation=SD) και οι διάμεσοι (median) και τα ενδοτεταρτημοριακά εύρη (interquartile range) χρησιμοποιήθηκαν για την περιγραφή των ποσοτικών μεταβλητών.

Για τη σύγκριση της κατανάλωσης αντιμικροβιακών και της μικροβιακής αντοχής μεταξύ των 3 περιόδων χρησιμοποιήθηκε το μη παραμετρικό κριτήριο Kruskal-Wallis. Για τον έλεγχο του σφάλματος τύπου I, λόγω των πολλαπλών συγκρίσεων χρησιμοποιήθηκε η διόρθωση κατά Bonferroni σύμφωνα με την οποία το επίπεδο σημαντικότητας είναι $0,05/k$ (k = αριθμός των συγκρίσεων).

Για τη συσχέτιση του χρόνου με την κατανάλωση αντιμικροβιακών και με την μικροβιακή αντοχή καθώς και για τη συσχέτιση μεταξύ κατανάλωσης αντιμικροβιακών και μικροβιακής αντοχής, χρησιμοποιήθηκε ο συντελεστής συσχέτισης του Spearman (ρ). Ο συντελεστής θεωρείται πολύ υψηλός όταν είναι άνω του 0,9, υψηλός όταν είναι 0,7-0,9, μέτριος όταν είναι 0,5-0,7, χαμηλός όταν είναι 0,3-0,5 και πολύ χαμηλός όταν είναι κάτω του 0,3 [44].

Τα επίπεδα σημαντικότητας είναι αμφίπλευρα και η στατιστική σημαντικότητα τέθηκε στο 0,05. Για την ανάλυση χρησιμοποιήθηκε το στατιστικό πρόγραμμα SPSS 27.0.

Τέλος δεδομένα αντλήθηκαν από βιβλιογραφικές βάσεις δεδομένων, όπως το Pubmed, το Google Scholar, από τις επίσημες ιστοσελίδες θεσμικών οργανισμών (ΕΟΔΥΥ,ΠΟΥ,ECDC,IHME) καθώς και από τις ιστοσελίδες της Ευρωπαϊκής Ένωσης (Ε.Ε) προκειμένου να δούμε τα αποτελέσματα μας συγκριτικά με τα δεδομένα από μεγαλύτερες δεξαμενές δεδομένων εθνικών και διεθνών.

Αποτελέσματα

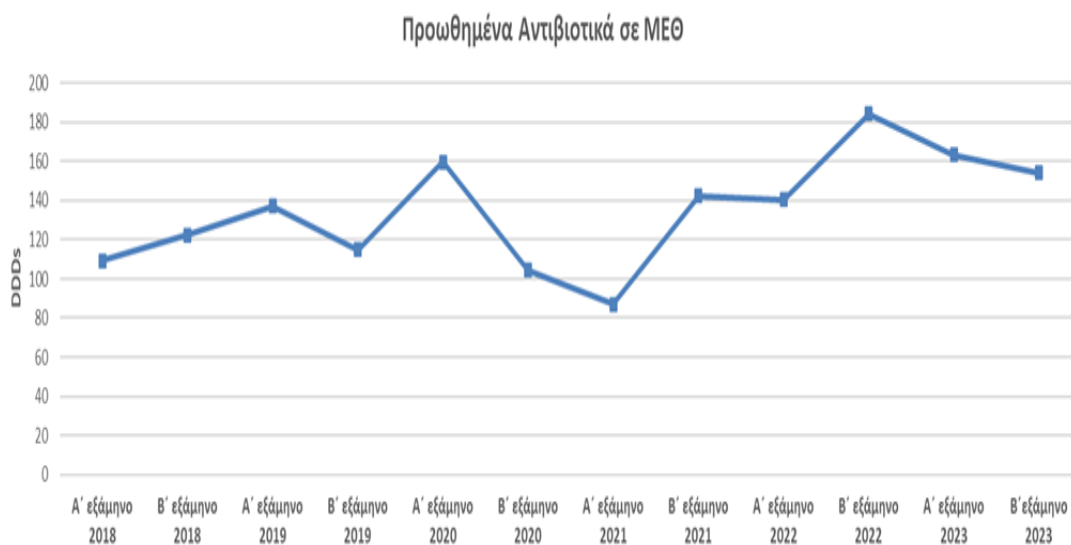
Καταγράφηκε η κατανάλωση αντιμικροβιακών και η μικροβιακή αντοχή σε 12 εξάμηνα από το 2018 μέχρι το 2023. Η καταγραφή έγινε τόσο στο σύνολο του νοσηλευτικού ιδρύματος όσο και χωριστά σε τμήματα και ΜΕΘ. Στον πίνακα 1. που ακολουθεί δίνονται οι συντελεστές συσχέτισης του Spearman (ρ) των αντιβιοτικών με το χρόνο καταγραφής, τόσο στο σύνολο του νοσηλευτικού ιδρύματος όσο και χωριστά σε τμήματα και ΜΕΘ. Η κατανάλωση αντιμικροβιακών

στο σύνολο του νοσηλευτικού ιδρύματος και στα τμήματα δεν βρέθηκε να μεταβάλλεται σημαντικά στο χρόνο. Ωστόσο, στη ΜΕΘ βρέθηκε ότι με την πάροδο του χρόνου αυξήθηκε σημαντικά η κατανάλωση των προωθημένων αντιμικροβιακών ($\rho=0,59$, $p=0,042$) και συγκεκριμένα της τιγκεκυκλίνης ($\rho=0,62$, $p=0,031$), ενώ μειώθηκε σημαντικά η κατανάλωση των μη προωθημένων αντιμικροβιακών ($\rho=-0,69$, $p=0,013$).

Πίνακας 1. Συντελεστής συσχέτισης Spearman (ρ) της κατανάλωσης των αντιμικροβιακών στα χρόνια καταγραφής, τόσο στο σύνολο του νοσηλευτικού ιδρύματος όσο και χωριστά σε τμήματα και ΜΕΘ.

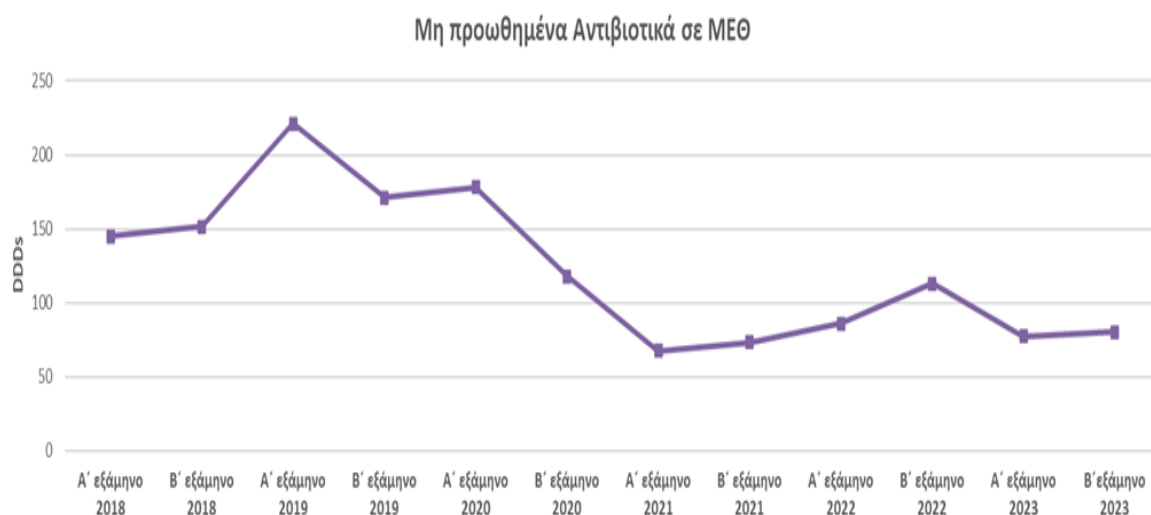
		Εξάμηνο		
		Σύνολο Νοσηλευτικού Ιδρύματος	Τμήματα Νοσηλευτικού Ιδρύματος	ΜΕΘ
Όλα τα αντιμικροβιακά	ρ	0,50	0,49	-0,38
	P	0,095	0,106	0,226
Προωθημένα αντιμικροβιακά: Καρβαπενέμες, τυγκεκυκλίνη, κολιστίνη, νεότεροι αναστολείς, φωσφωμυκίνη	ρ	0,31	0,27	0,59
	P	0,319	0,391	0,042
Μη Προωθημένα Αντιμικροβιακά: Άθροισμα Κεφαλοσπορίνες, Πενικιλίνες, Κινολόνες, Αμινογλυκοσίδες, Τετρακυκλίνες	ρ	0,46	0,45	-0,69
	P	0,131	0,145	0,013
Καρβαπενέμες	ρ	0,21	0,23	-0,24
	P	0,519	0,471	0,457
Τιγκεκυκλίνη	ρ	0,51	0,52	0,62
	P	0,094	0,085	0,031
Κολιστίνη	ρ	-0,01	-0,01	-0,46
	P	0,966	0,966	0,131

Η μεταβολή της κατανάλωσης προωθημένων αντιμικροβιακών στη ΜΕΘ στο χρόνο δίνεται στο ακόλουθο γράφημα 1.



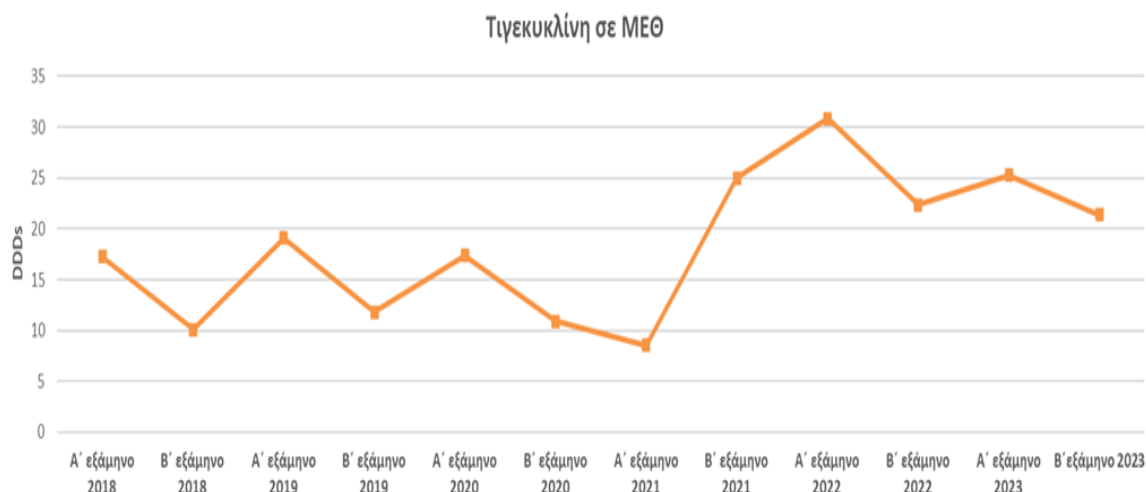
Γράφημα 1: Η μεταβολή της κατανάλωσης πρωθημένων αντιμικροβιακών στη ΜΕΘ στο χρόνο καταγραφής.

Η μεταβολή της κατανάλωσης μη πρωθημένων αντιμικροβιακών στη ΜΕΘ στο χρόνο δίνεται στο ακόλουθο γράφημα 2.



Γράφημα 2: Η μεταβολή της κατανάλωσης μη πρωθημένων αντιμικροβιακών στη ΜΕΘ στο χρόνο καταγραφής.

Η μεταβολή της κατανάλωσης τριεκυκλίνης στη ΜΕΘ στο χρόνο δίνεται στο ακόλουθο γράφημα 3.



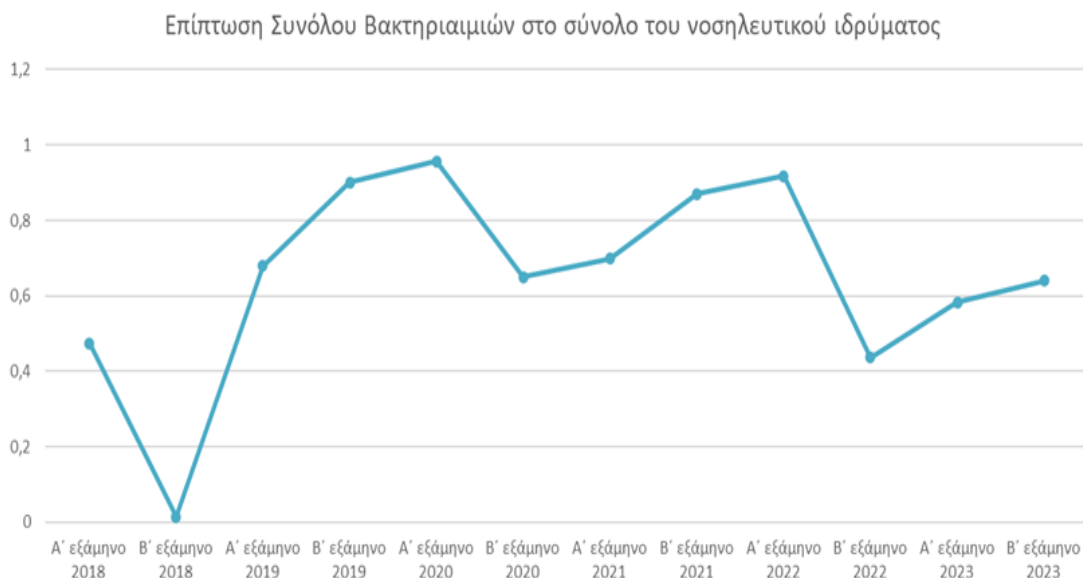
Γράφημα 3: Η μεταβολή της κατανάλωσης τιγεκυκλίνης στη ΜΕΘ στο χρόνο καταγραφής.

Στον πίνακα 2. που ακολουθεί δίνονται οι συντελεστές συσχέτισης του Spearman (ρ) της μικροβιακής αντοχής με το χρόνο καταγραφής, τόσο στο σύνολο του νοσηλευτικού ιδρύματος όσο και χωριστά σε τμήματα και ΜΕΘ. Στο σύνολο του νοσηλευτικού ιδρύματος, με την πάροδο του χρόνου αυξήθηκε σημαντικά η επίπτωση του συνόλου των βακτηριαιμιών ($\rho=0,71$, $p=0,009$), η επίπτωση των ανθεκτικών βακτηριαιμιών από CR-Acb ($\rho=0,60$, $p=0,039$) και η επίπτωση των ανθεκτικών βακτηριαιμιών από VRE ($\rho=0,74$, $p=0,006$). Στα τμήματα του νοσηλευτικού ιδρύματος, με την πάροδο του χρόνου αυξήθηκε σημαντικά η επίπτωση του συνόλου των βακτηριαιμιών ($\rho=0,64$, $p=0,026$), η επίπτωση των ανθεκτικών βακτηριαιμιών από CR-KIPn ($\rho=0,61$, $p=0,036$) και η επίπτωση των ανθεκτικών βακτηριαιμιών από VRE ($\rho=0,62$, $p=0,030$). Στις ΜΕΘ, οι επιπτώσεις δεν βρέθηκαν να μεταβάλλονται σημαντικά στο χρόνο ($p>0,05$).

Πίνακας 2. Συντελεστή συσχέτισης του Spearman (ρ) της μικροβιακής αντοχής με το χρόνο καταγραφής, τόσο στο σύνολο του νοσηλευτικού ιδρύματος όσο και χωριστά σε τμήματα και ΜΕΘ.

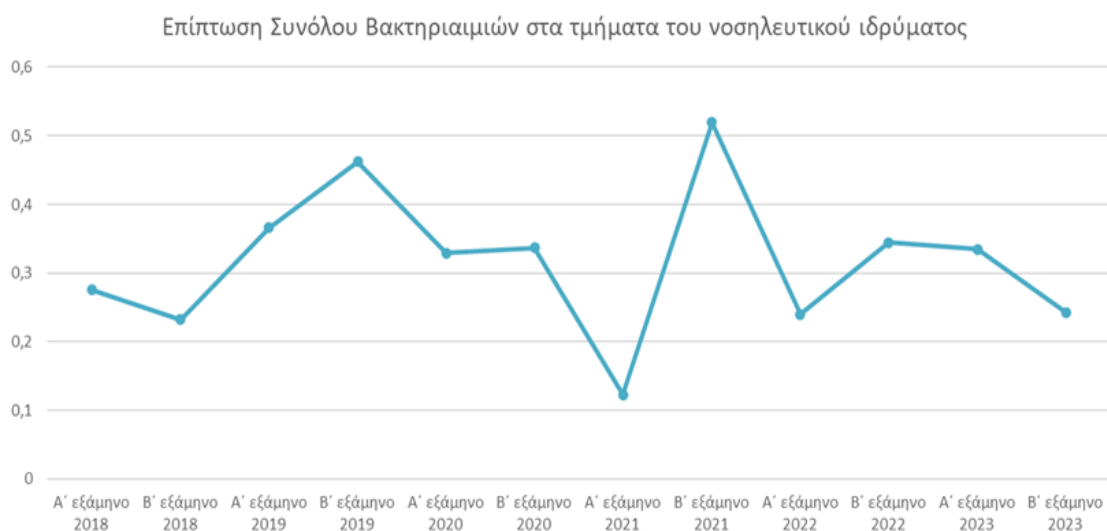
		Εξάμηνο		
		Σύνολο Νοσηλευτικού Ιδρύματος	Τμήματα Νοσηλευτικού Ιδρύματος	ΜΕΘ
Επίπτωση Συνόλου Βακτηριαιμιών	rho	0,71	0,64	0,44
	P	0,009	0,026	0,152
Επίπτωση Ανθεκτικών Βακτηριαιμιών από CR-Acb	rho	0,60	0,35	0,34
	P	0,039	0,265	0,286
Επίπτωση Ανθεκτικών Βακτηριαιμιών από CR-KIPn	rho	0,47	0,61	0,14
	P	0,124	0,036	0,664
Επίπτωση Ανθεκτικών Βακτηριαιμιών από CR-PsA	rho	0,47	0,18	0,17
	P	0,127	0,581	0,594
Επίπτωση Ανθεκτικών Βακτηριαιμιών από ESBL Enterobacteriaceae	rho	0,43	0,45	-0,06
	P	0,167	0,145	0,843
Επίπτωση Ανθεκτικών Βακτηριαιμιών από MRSA	rho	0,34	0,06	0,43
	P	0,280	0,852	0,165
Επίπτωση Ανθεκτικών Βακτηριαιμιών από VRE	rho	0,74	0,62	0,47
	P	0,006	0,030	0,124

Η χρονική μεταβολή της επίπτωσης του συνόλου βακτηριαιμιών στο σύνολο του νοσηλευτικού ιδρύματος δίνεται στο γράφημα 4. που ακολουθεί.



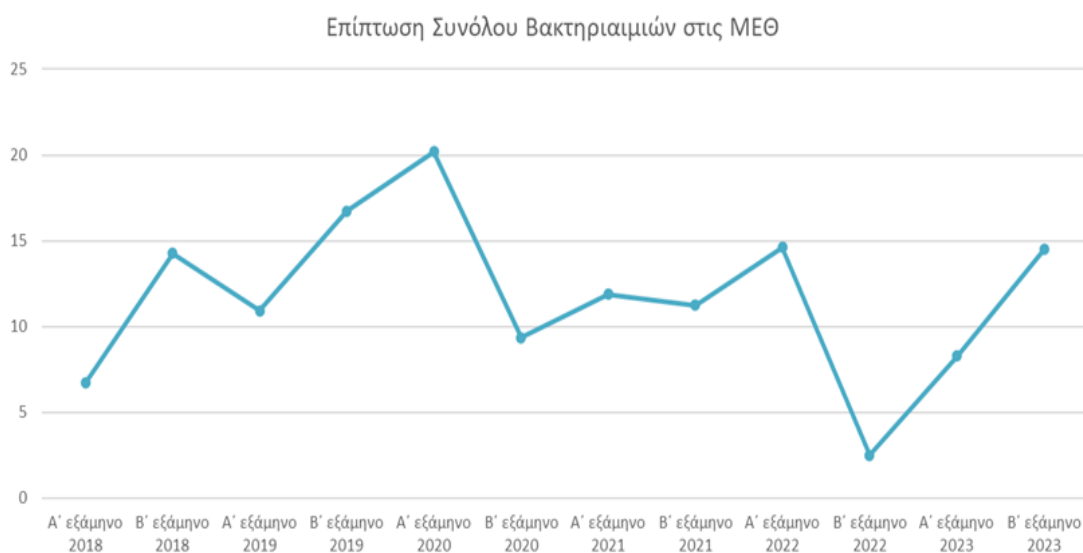
Γράφημα 4. Η χρονική μεταβολή της επίπτωσης του συνόλου βακτηριαιμιών στο σύνολο του νοσηλευτικού ιδρύματος στο χρόνο καταγραφής.

Η χρονική μεταβολή της επίπτωσης του συνόλου βακτηριαιμιών στα τμήματα του νοσηλευτικού ιδρύματος δίνεται στο γράφημα 5. που ακολουθεί.



Γράφημα 5. Η χρονική μεταβολή της επίπτωσης του συνόλου βακτηριαμιών στα τμήματα του νοσηλευτικού ιδρύματος στο χρόνο καταγραφής.

Η χρονική μεταβολή της επίπτωσης του συνόλου βακτηριαμιών στις ΜΕΘ δίνεται στο γράφημα 6. που ακολουθεί.



Γράφημα 6. Η χρονική μεταβολή της επίπτωσης του συνόλου βακτηριαμιών στις ΜΕΘ στο χρόνο καταγραφής.

Στον πίνακα 3. που ακολουθεί φαίνεται η κατανάλωση των αντιμικροβιακών ανά περίοδο καταγραφής (πριν, κατά τη διάρκεια και μετά τον COVID-19), τόσο στο

σύνολο του νοσηλευτικού ιδρύματος όσο και χωριστά σε τμήματα και ΜΕΘ. Στο σύνολο του νοσηλευτικού ιδρύματος, βρέθηκε σημαντική διαφορά ως προς το σύνολο της κατανάλωσης των αντιμικροβιακών ($p=0,039$). Συγκεκριμένα, μετά τη διόρθωση κατά Bonferroni βρέθηκε ότι η κατανάλωση πριν την πανδημία COVID-19 ήταν σημαντικά χαμηλότερη σε σύγκριση με την κατανάλωση κατά τη διάρκεια ($p=0,033$) της πανδημίας.

Στα τμήματα του νοσηλευτικού ιδρύματος, βρέθηκε σημαντική διαφορά ως προς το σύνολο της κατανάλωσης των αντιμικροβιακών ($p=0,031$) και ως προς την κατανάλωση των μη προωθημένων αντιμικροβιακών ($p=0,039$). Συγκεκριμένα, μετά τη διόρθωση κατά Bonferroni βρέθηκε ότι η κατανάλωση των αντιμικροβιακών συνολικά και των μη προωθημένων αντιμικροβιακών πριν την πανδημία COVID-19 ήταν σημαντικά χαμηλότερη σε σύγκριση με την κατανάλωση κατά τη διάρκεια ($p=0,026$ και $p=0,033$ αντίστοιχα).

Στις ΜΕΘ, βρέθηκε σημαντική διαφορά ως προς τα μη προωθημένα αντιμικροβιακά ($p=0,017$). Συγκεκριμένα, μετά τη διόρθωση κατά Bonferroni βρέθηκε ότι η κατανάλωση πριν τον COVID-19 ήταν σημαντικά χαμηλότερη σε σύγκριση με την κατανάλωση κατά τη διάρκεια της πανδημίας ($p=0,033$).

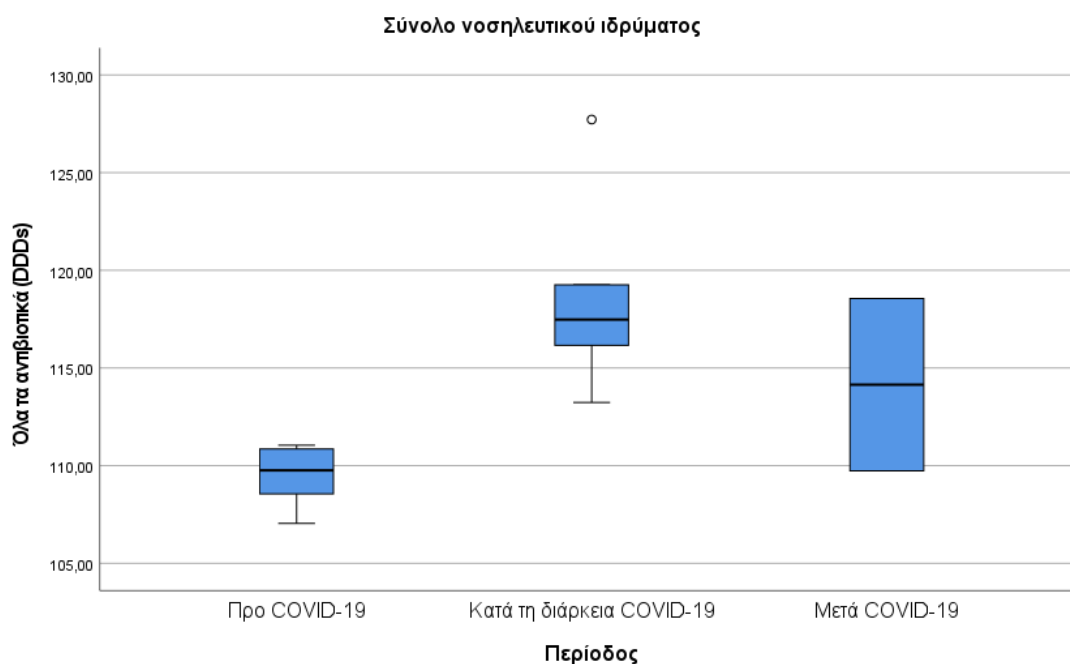
Πίνακας 3. Κατανάλωση αντιμικροβιακών ανά περίοδο καταγραφής (πριν, κατά τη διάρκεια και μετά την πανδημία COVID-19), τόσο στο σύνολο του νοσηλευτικού ιδρύματος όσο και χωριστά σε τμήματα και ΜΕΘ.

	Περίοδος						P Kruskal- Wallis test
	Προ COVID-19		Κατά τη διάρκεια COVID-19		Μετά COVID-19		
	Μέση τιμή (SD)	Διάμεσος (ενδ. εύρος)	Μέση τιμή (SD)	Διάμεσος (ενδ. εύρος)	Μέσ η τιμή (SD)	Διάμεσος (ενδ. εύρος)	
Σύνολο Νοσηλευτικού Ιδρύματος							
Όλα τα αντιμικροβιακά	109,46 (1,67)	109,76 (108,56 – 110,86)	118,77 (5,46)	117,48 (116,16 – 119,26)	114,15 (6,24)	114,15 (109,74 – 118,56)	0,039
Προωθημένα αντιμικροβιακά : Άθροισμα Καρβαπενέμες, τυγκεκυκλίνη, κολιστίνη, νεότεροι αναστολείς, φωσφωμυκίνη	8,03 (1,44)	7,29 (7,21 – 7,94)	10,32 (1,5)	10,71 (9,82 – 11,35)	8,19 (2,09)	8,19 (6,71 – 9,67)	0,061

Μη Πρωωθημένα Αντιμικροβιακά : Άθροισμα Κεφαλοσπορί- νες, Πενικιλίνες, Κινολόνες, Αμινογλυκοσί- δες, Τετρακυκλίνες	101,43 (2,88)	102,47 (101,4 – 103,11)	108,45 (5,91)	108,2 (105,74 – 108,55)	105,96 (4,15)	105,96 (103,03 – 108,89)	0,126
Καρβαπενέμες	3,7 (0,5)	3,38 (3,36 – 4,02)	4 (0,82)	4,34 (3,42 – 4,49)	3,6 (0,6)	3,6 (3,17 – 4,02)	0,532
Τιγκεκυκλίνη	0,55 (0,15)	0,6 (0,4 – 0,6)	1,02 (0,48)	1,07 (0,69 – 1,08)	0,67 (0,11)	0,67 (0,59 – 0,74)	0,195
Κολιστίνη	1,79 (0,38)	1,7 (1,65 – 1,79)	2,22 (0,55)	2,16 (2,08 – 2,7)	1,38 (0,74)	1,38 (0,86 – 1,91)	0,264
Τμήματα Νοσηλευτικού Ιδρύματος							
Όλα τα αντιμικροβιακά	95,19 (3,81)	96,63 (91,6 – 98,13)	107,23 (3,17)	107,05 (104,52 – 108,74)	101,38 (6,94)	101,38 (96,47 – 106,28)	0,031
Πρωωθημένα Αντιμικροβιακά Άθροισμα Καρβαπενέμες, τιγκεκυκλίνη, κολιστίνη, νεότεροι αναστολείς, φωσφωμυκίνη	6,95 (1,16)	6,42 (6,42 – 6,47)	9,56 (1,64)	10,48 (8,59 – 10,71)	7,28 (1,96)	7,28 (5,9 – 8,67)	0,090
Μη Πρωωθημένα Αντιμικροβιακά : Άθροισμα Κεφαλοσπορί- νες, Πενικιλίνες, Κινολόνες, Αμινογλυκοσί- δες, Τετρακυκλίνες	89,61 (3,99)	91,66 (90,21 – 91,75)	97,89 (3,3)	97,44 (96,92 – 97,87)	94,1 (4,98)	94,1 (90,57 – 97,62)	0,039
Καρβαπενέμες	3,26 (0,39)	3,01 (2,98 – 3,57)	3,6 (0,73)	4,01 (3,16 – 4,03)	3,19 (0,58)	3,19 (2,79 – 3,6)	0,467
Τιγκεκυκλίνη	0,49 (0,12)	0,53 (0,39 – 0,54)	0,92 (0,44)	0,95 (0,64 – 0,96)	0,59 (0,1)	0,59 (0,52 – 0,66)	0,131
Κολιστίνη	1,58 (0,31)	1,54 (1,46 – 1,59)	2,01 (0,54)	1,94 (1,86 – 2,5)	1,23 (0,67)	1,23 (0,76 – 1,71)	0,264
ΜΕΘ							
Όλα τα αντιμικροβιακά	302,06 (44,25)	285,9 (273,94 – 338,15)	222,48 (50,63)	217,44 (216,11 – 226,67)	237,71 (4,55)	237,71 (234,49 – 240,93)	0,055
Πρωωθημένα Αντιμικροβιακά : Άθροισμα Καρβαπενέμες, τιγκεκυκλίνη, κολιστίνη, νεότεροι αναστολείς, φωσφωμυκίνη	128,66 (20,37)	122,45 (114,71 – 137,13)	131,79 (37,73)	140,51 (104,42 – 142,51)	158,75 (6,6)	158,75 (154,08 – 163,41)	0,318
Μη	173,42	171,19	91,69	86,16 (73,59	78,97	78,97 (77,52	0,017

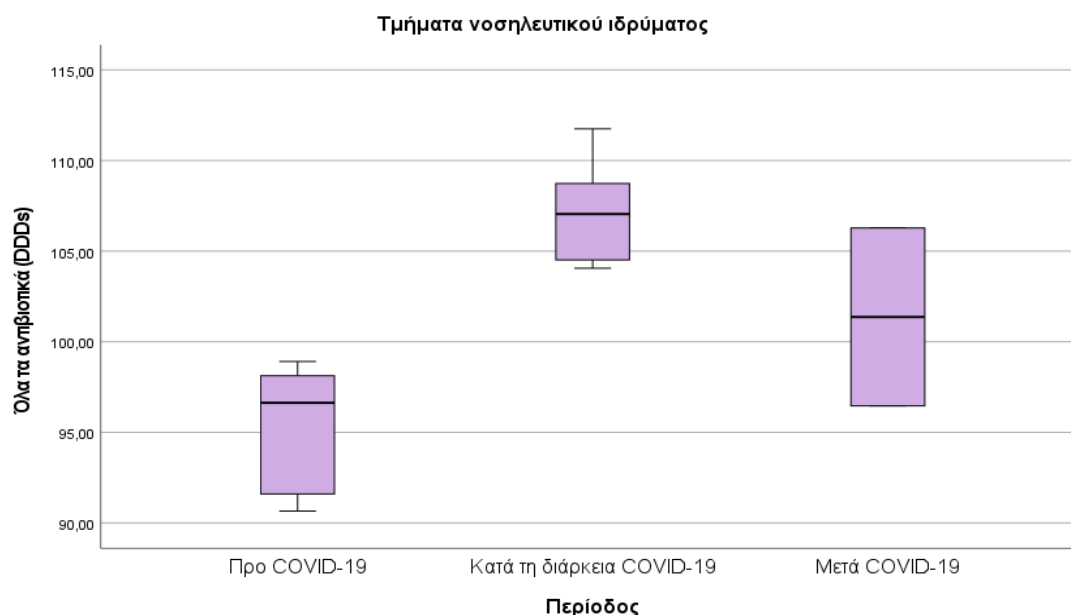
προωθημένα Αντιμικροβιακά :Άθροισμα Κεφαλοσπορί- νες, Πενικιλίνες, Κινολόνες, Αμινογλυκοσί- δες, Τετρακυκλίνες	(30,03)	(151,55 – 178,29)	(22,79)	– 112,96)	(2,05)	– 80,41)	
Καρβαπενέ-μες	30,24 (6,79)	28,17 (25,67 – 31,51)	21 (8,47)	19,61 (18,17 – 20,28)	24,18 (6,16)	24,18 (19,83 – 28,54)	0,183
Τιγκεκυκλίνη	15,15 (3,94)	17,29 (11,84 – 17,39)	19,54 (9,51)	22,38 (10,89 – 25,03)	23,36 (2,76)	23,36 (21,4 – 25,31)	0,274
Κολιστίνη	50,05 (5,55)	52,42 (47,24 – 54,4)	36,25 (5,42)	34,33 (34,16 – 41,08)	45,82 (21,23)	45,82 (30,81 – 60,82)	0,107

Η συνολική κατανάλωση αντιμικροβιακών ανά περίοδο για το σύνολο του νοσηλευτικού ιδρύματος δίνεται στο παρακάτω γράφημα 7.



Γράφημα 7. Η συνολική κατανάλωση αντιμικροβιακών (πριν, κατά τη διάρκεια και μετά την πανδημία COVID-19), για το σύνολο του νοσηλευτικού ιδρύματος.

Η συνολική κατανάλωση αντιμικροβιακών ανά περίοδο για τα τμήματα του νοσηλευτικού ιδρύματος δίνεται στο παρακάτω γράφημα 8.



Γράφημα 8. Η συνολική κατανάλωση αντιμικροβιακών για τα τμήματα (πριν, κατά τη διάρκεια και μετά την πανδημία COVID-19), του νοσηλευτικού ιδρύματος.

Στον πίνακα 4. που ακολουθεί δίνεται η μικροβιακή αντοχή ανά περίοδο καταγραφής (πριν, κατά τη διάρκεια και μετά την πανδημία από COVID-19), τόσο στο σύνολο του νοσηλευτικού ιδρύματος όσο και χωριστά σε τμήματα και ΜΕΘ, όπου δεν βρέθηκαν σημαντικές διαφορές ($p > 0,05$).

Πίνακας 4. Η μικροβιακή αντοχή ανά περίοδο καταγραφής (πριν, κατά τη διάρκεια και μετά την πανδημία COVID-19), τόσο στο σύνολο του νοσηλευτικού ιδρύματος όσο και χωριστά σε τμήματα και ΜΕΘ.

	Περίοδος						P Kruskal- Wallis test
	Προ COVID-19		Κατά τη διάρκεια COVID-19		Μετά COVID-19		
	Μέση τιμή (SD)	Διάμεσος (ενδ. εύρος)	Μέση τιμή (SD)	Διάμεσος (ενδ. εύρος)	Μέση τιμή (SD)	Διάμεσος (ενδ. εύρος)	
Σύνολο Νοσηλευτικού Ιδρύματος							
Επίπτωση Συνόλου Βακτηριαιμιών	5780,86 (8761,25)	278,99 (0,68 — 8638,42)	9378,85 (2022,69)	9292,35 (8674,7 — 10355,03)	15781,3 (8962,49)	15781,3 (9443,86 — 22118,74)	0,152
Επίπτωση Ανθεκτικών Βακτηριαιμιών από CR-Ach	1839,04 (3093,04)	0,32 (0,23 — 2056,77)	4013,85 (993,97)	3698,22 (3573,98 — 4337,35)	4689,25 (46,21)	4689,25 (4656,58 — 4721,93)	0,183

Επίπτωση Ανθεκτικών Βακτηριαμι -ών από CR-KIPn	1229,31 (1690,0 5)	0,26 (0,19 — 2855,1)	1283,68 (1061,61)	1109,47 (714,8 — 1821,49)	3115,28 (2179,73)	3115,28 (1573,98 — 4656,58)	0,434
Επίπτωση Ανθεκτικών Βακτηριαμι -ών από CR-PsA	367,79 (618,62)	0,06 (0 — 411,35)	313,21 (317,34)	364,3 (0 — 462,11)	844,4 (452,18)	844,4 (524,66 — 1164,14)	0,310
Επίπτωση Ανθεκτικών Βακτηριαμι -ών από ESBL Enterobacte riaceae	1021,1 (1857,7 4)	0,09 (0,03 — 822,71)	1459,68 (994,55)	1479,29 (714,8 — 1848,43)	1369,06 (289,8)	1369,06 (1164,14 — 1573,98)	0,382
Επίπτωση Ανθεκτικών Βακτηριαμι -ών από MRSA	532,36 (732,08)	0,06 (0,06 — 1234,06)	598,02 (533,09)	462,11 (369,82 — 728,6)	2910,36 (4115,87)	2910,36 (0 — 5820,72)	0,971
Επίπτωση Ανθεκτικών Βακτηριαμι -ών από VRE	735,58 (1237,2 4)	0,06 (0,03 — 822,71)	1226,75 (896,74)	924,21 (481,93 — 2144,39)	2852,95 (2550,72)	2852,95 (1049,32 — 4656,58)	0,186
Τμήματα Νοσηλευτικού Ιδρύματος							
Επίπτωση Συνόλου Βακτηριαμι ών	2944,14 (4922,1 2)	0,37 (0,28 — 3365,38)	4947,21 (3036,9)	4843,92 (2804,49 — 7731,96)	7563,16 (2415,99)	7563,16 (5854,8 — 9271,52)	0,274
Επίπτωση Ανθεκτικών Βακτηριαμι ών από CR- Acb	582,82 (1055,0 7)	0,1 (0,07 — 480,77)	1619,1 (1434)	801,28 (538,21 — 3092,78)	1170,96 (1655,99)	1170,96 (0 — 2341,92)	0,234
Επίπτωση Ανθεκτικών Βακτηριαμι ών από CR- KIPn	420,62 (703,13)	0,13 (0,1 — 480,77)	950,23 (685,46)	816,99 (400,64 — 1076,43)	1247,73 (108,57)	1247,73 (1170,96 — 1324,5)	0,227
Επίπτωση Ανθεκτικών Βακτηριαμι ών από CR- PsA	0,01 (0,03)	0 (0 — 0)	0 (0)	0 (0 — 0)	662,25 (936,57)	662,25 (0 — 1324,5)	0,252
Επίπτωση Ανθεκτικών Βακτηριαμι ών από ESBL Enterobacte riaceae	1165,57 (2110,1 8)	0,09 (0,03 — 961,54)	1541,06 (1126,22)	1201,92 (816,99 — 2061,86)	1540,47 (305,43)	1540,47 (1324,5 — 1756,44)	0,361
Επίπτωση Ανθεκτικών Βακτηριαμι ών από	768,31 (739,31)	961,54 (0,06 — 1257,86)	429,89 (709,15)	0 (0 — 515,46)	1324,5 (1873,13)	1324,5 (0 — 2649,01)	0,508

MRSA							
Επίπτωση Ανθεκτικών Βακτηριαμι ών από VRE	258,36 (372,55)	0 (0 – 480,77)	406,93 (707,55)	0 (0 – 400,64)	1617,24 (1459,13)	1617,24 (585,48 – 2649,01)	0,186
ΜΕΘ							
Επίπτωση Συνόλου Βακτηριαμι ών	165,25 (148,15)	211,7 (14,25 – 257,35)	328,14 (217,63)	267,78 (212,28 – 546,19)	260,52 (182,43)	260,52 (131,53 – 389,52)	0,365
Επίπτωση Ανθεκτικών Βακτηριαμι ών από CR- Acb	71,61 (69,46)	73,53 (7,68 – 105,85)	167,4 (86,04)	188,7 (146,06 – 234,18)	106,02 (33,68)	106,02 (82,2 – 129,84)	0,152
Επίπτωση Ανθεκτικών Βακτηριαμι ών από CR- KIPn	53,7 (53,94)	48,03 (3,84 – 84,68)	48,76 (56,03)	48,69 (0 – 58,54)	56,91 (57,23)	56,91 (16,44 – 97,38)	0,880
Επίπτωση Ανθεκτικών Βακτηριαμι ών από CR- PsA	13,28 (20,99)	0 (0 – 18,38)	23,41 (24,73)	24,34 (0 – 34,14)	8,22 (11,63)	8,22 (0 – 16,44)	0,618
Επίπτωση Ανθεκτικών Βακτηριαμι ών από ESBL Enterobacte riaceae	0,22 (0,49)	0 (0 – 0)	6 (13,01)	0 (0 – 0,74)	0 (0)	0 (0 – 0)	0,551
Επίπτωση Ανθεκτικών Βακτηριαμι ών από MRSA	3,68 (8,22)	0 (0 – 0)	19,51 (30,06)	0 (0 – 29,27)	48,69 (68,86)	48,69 (0 – 97,38)	0,493
Επίπτωση Ανθεκτικών Βακτηριαμι ών από VRE	22,76 (29,12)	18,38 (2,19 – 21,17)	49,7 (56,67)	29,13 (23,59 – 48,69)	40,68 (34,28)	40,68 (16,44 – 64,92)	0,562

Συμπεράσματα

Η αναδρομική μελέτη, η οποία ανέλυσε δεδομένα έξι ετών (2018–2023) στο Γενικό Νοσοκομείο Ιωαννίνων «Γ. Χατζηκώστα», οδήγησε στα ακόλουθα κεντρικά συμπεράσματα σχετικά με την κατανάλωση αντιμικροβιακών και την εξέλιξη της μικροβιακής αντοχής:

1. Αυξητική Τάση Κατανάλωσης «Πρωωθημένων» Αντιμικροβιακών στη ΜΕΘ

Ενώ η συνολική κατανάλωση αντιμικροβιακών στο σύνολο του νοσοκομείου δεν παρουσίασε σημαντική μεταβολή στο χρόνο, στη Μονάδα Εντατικής Θεραπείας (ΜΕΘ) καταγράφηκε στατιστικά σημαντική αλλαγή στο πρότυπο συνταγογράφησης. Συγκεκριμένα, παρατηρήθηκε σημαντική αύξηση στην κατανάλωση των «πρωωθημένων» (Reserved) αντιμικροβιακών, με χαρακτηριστικότερο παράδειγμα την τιγκεκυκλίνη, η χρήση της οποίας αυξήθηκε σημαντικά κατά την υπό μελέτη περίοδο. Αντιθέτως, η κατανάλωση των μη πρωωθημένων αντιμικροβιακών στη ΜΕΘ μειώθηκε.

2. Επίδραση της Πανδημίας COVID-19 στην Κατανάλωση Αντιμικροβιακών

Η πανδημία αποτέλεσε καθοριστικό παράγοντα στην αύξηση της χρήσης αντιμικροβιακών. Η κατανάλωση κατά την πανδημική περίοδο (Ιούλιος 2020 – Δεκέμβριος 2022) ήταν στατιστικά σημαντικά υψηλότερη σε σύγκριση με την προ-πανδημική περίοδο, τόσο στο σύνολο του νοσοκομείου όσο και επιμέρους στα τμήματα και στη ΜΕΘ. Το γεγονός αυτό συνάδει με τη διεθνή βιβλιογραφία που αποδίδει την αύξηση στην εμπειρική χορήγηση αντιμικροβιακών στους ασθενείς με COVID-19 και στην επιβάρυνση του συστήματος υγείας.

3. Ανησυχητική Αύξηση της Μικροβιακής Αντοχής Η μελέτη δεν κατέγραψε στατιστικά σημαντική αύξηση στην επίπτωση των βακτηριαιμιών στο πέραςμα του χρόνου. Ειδικότερα:

- **Acinetobacter baumannii:** δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική αύξηση των ανθεκτικών στις καρβαπενέμες στελεχών (CR-Acb) στο σύνολο του ιδρύματος. Η αντοχή του συγκεκριμένου παθογόνου παραμένει σε εξαιρετικά υψηλά επίπεδα και στην Ελλάδα και διεθνώς.
- **Εντερόκοκκοι (VRE):** Καταγράφηκε **μη στατιστικά σημαντική** αύξηση των ανθεκτικών στη βανκομυκίνη εντεροκόκκων (VRE) τόσο στο σύνολο του νοσοκομείου όσο και στα κλινικά τμήματα.
- **Klebsiella pneumoniae:** Στα τμήματα του νοσοκομείου (εκτός ΜΕΘ), δε διαπιστώθηκε σημαντική αύξηση των ανθεκτικών στις καρβαπενέμες στελεχών (CR-KIPn).

4. Περιορισμοί και Ανάγκη Επιτήρησης Παρότι υπήρξε η κλινική εντύπωση αύξησης και άλλων παθογόνων (όπως του MRSA στη ΜΕΘ), αυτό δεν επιβεβαιώθηκε στατιστικά στη συγκεκριμένη ανάλυση, πιθανόν λόγω του περιορισμένου δείγματος της μετα-πανδημικής περιόδου. Τα ευρήματα

υπογραμμίζουν ότι η μικροβιακή αντοχή αποτελεί μια «σιωπηλή πανδημία» που εξελίχθηκε παράλληλα με την πανδημία από COVID-19.

Συμπερασματικά, η μελέτη αναδεικνύει την ανάγκη για άμεση ενίσχυση των προγραμμάτων Επιτήρησης και Ορθολογικής Χρήσης Αντιμικροβιακών (Antimicrobial Stewardship), με έμφαση στον περιορισμό των προωθημένων αντιμικροβιακών στις ΜΕΘ και στον αυστηρό έλεγχο των ενδονοσοκομειακών λοιμώξεων από πολυανθεκτικά Gram (-) βακτήρια και VRE

Συζήτηση

Παράγοντες που μπορεί να συνέβαλαν στην αύξηση

Κατά τη διάρκεια της πανδημίας παρατηρήθηκε σημαντική αύξηση στη χρήση αντιμικροβιακών, ενώ παράλληλα ατόνησε η συμμόρφωση με τα μέτρα ελέγχου διασποράς και τα προγράμματα αντιμικροβιακής επιμελητείας, τα οποία χρήζουν επανενεργοποίησης. Λόγω της υπερβολικής πίεσης στα νοσοκομεία, οι κλινικοί ιατροί οδηγήθηκαν συχνά στην εφαρμογή εμπειρικών θεραπειών για το ενδεχόμενο βακτηριακών λοιμώξεων, χωρίς να συνεκτιμούν επαρκώς τις επιπτώσεις στη μικροβιακή αντοχή [45,46].

Ενδεικτικά, μεγάλο ποσοστό ασθενών που νοσηλεύτηκαν με COVID-19 έλαβε αντιμικροβιακή αγωγή (με κύριους εκπροσώπους την αζιθρομυκίνη και την κεφτριαξόνη), παρόλο που η βακτηριακή ή μυκητιασική συνλοίμωξη αφορούσε ποσοστό μικρότερο του 5% των νοσηλευόμενων ασθενών εκτός ΜΕΘ [3,47-52]. Στις περιπτώσεις που υπήρξε υποψία ή τεκμηρίωση επιλοίμωξης, χορηγήθηκαν αντιμικροβιακά ευρέως φάσματος, όπως β-λακταμικά, κεφαλοσπορίνες, κινολόνες (κυρίως μοξιφλοξασίνη) και καρβαπενέμες [53]. Ως αποτέλεσμα, όπως επιβεβαιώνεται από τη βιβλιογραφία, η νοσοκομειακή κατανάλωση αντιμικροβιακών αυξήθηκε κατά το πρώτο κύμα της πανδημίας συγκριτικά με την προηγούμενη περίοδο [54,55].

Επιπλέον, αύξηση της κατανάλωσης παρατηρήθηκε και πριν την εισαγωγή στο νοσοκομείο, είτε στο πλαίσιο αυτοθεραπείας κατ' οίκον είτε κατόπιν ιατρικής συμβουλής εξ αποστάσεως (χωρίς φυσική εξέταση) [47,56]. Οι πρακτικές αυτές, σε συνδυασμό με την πλημμελή τήρηση των μέτρων ατομικής προστασίας και υγιεινής εντός των νοσοκομείων, πιθανότατα συντέλεσαν στην έξαρση της

μικροβιακής αντοχής και των λοιμώξεων από πολυανθεκτικά στελέχη μετά την εμφάνιση της πανδημίας [47].

Χαρακτηριστικά, στη μελέτη των Temperoni et al. (2021), αναφέρεται ότι η χορήγηση εμπειρικών σχημάτων πριν από την εισαγωγή στη ΜΕΘ συσχετίστηκε με την ανάπτυξη υψηλών ποσοστών MDR μικροοργανισμών [47,49]. Αντιπροσωπευτικό παράδειγμα αποτελεί το *Acinetobacter baumannii*, ένα ευκαιριακό παθογόνο με ικανότητα μακροχρόνιας επιβίωσης στο νοσοκομειακό περιβάλλον. Οι παράγοντες που ευνόησαν την αυξημένη απομόνωσή του και τα υψηλά ποσοστά αντοχής (σε καρβαπενέμες, β-λακτάμες, αμινογλυκοσίδες, κολιστίνη) περιλαμβάνουν τη βαρύτητα της νόσου των ασθενών, την παρατεταμένη νοσηλεία και την εντατική κατανάλωση αντιμικροβιακών (κυρίως καρβαπενεμών) στις ΜΕΘ [58–60]. Αξίζει να αναφερθεί ότι η μικροβιακή αντοχή συνδέεται με υψηλή αποδιδόμενη θνητότητα, ειδικά για παθογόνα όπως το ανθεκτικό στις καρβαπενέμες *A. baumannii* (CRAB) [61].

Σύγκριση με διεθνή και ευρωπαϊκά δεδομένα

Η στατιστικά σημαντική αύξηση στην κατανάλωση αντιμικροβιακών που καταγράφηκε στο Γ.Ν. Ιωαννίνων «Γ. Χατζηκώστα» κατά τη διάρκεια της πανδημίας είναι συμβατή με τα εθνικά και διεθνή δεδομένα. Σύμφωνα με τις εκθέσεις του ECDC (2023) για τις χώρες της ΕΕ/ΕΟΧ, παρατηρήθηκε παρόμοια αυξητική τάση στη νοσοκομειακή κατανάλωση (εκφρασμένη σε DDDs ανά 1.000 ασθενονήμερες) σε βασικές κατηγορίες, όπως τα γλυκοπεπτίδια, οι κεφαλοσπορίνες 3ης και 4ης γενιάς, οι καρβαπενέμες, οι φθοριοκινολόνες και οι πολυμυξίνες.

Όσον αφορά τη μικροβιακή αντοχή, τα υψηλότερα ποσοστά στη μελέτη μας εντοπίστηκαν στο *Acinetobacter baumannii* και στην *Klebsiella pneumoniae* σε όλες τις περιόδους, εύρημα που συμφωνεί με τη διεθνή βιβλιογραφία. Ωστόσο, παρότι αρχικά υπήρχε η κλινική εντύπωση αύξησης των ανθεκτικών Gram(+) κόκκων (και κυρίως του MRSA) στη ΜΕΘ του νοσοκομείου μας, η στατιστική ανάλυση δεν ανέδειξε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των τριών εξεταζόμενων περιόδων.

Το αποτέλεσμα αυτό διαφοροποιείται εν μέρει από τα διεθνή δεδομένα, όπου καταγράφηκε σημαντική αύξηση (+57%) στις βακτηριαιμίες από ανθεκτικά στις καρβαπενέμες είδη *Acinetobacter* κατά την πανδημία (2020–2021) συγκριτικά με την προηγούμενη διετία [61]. Άλλες μελέτες αναφέρουν ακόμη υψηλότερες αυξήσεις, που φτάνουν έως και το 78% για το *A. baumannii* (2019–2020). Τέλος, σύμφωνα με τα συγκεντρωτικά δεδομένα του ECDC (2023), η αύξηση της αντοχής για το *A. baumannii* στις καρβαπενέμες σε ευρωπαϊκό επίπεδο ανήλθε στο 21,1% την πενταετία 2019–2023, διάστημα που συμπίπτει με την περίοδο της δικής μας καταγραφής [30,31].

Τρόποι αντιμετώπισης

Η συστηματική καταγραφή και ανάλυση δεδομένων αποτελεί ακρογωνιαίό λίθο για την ορθολογική κατανάλωση των αντιμικροβιακών και την ενίσχυση της επιτήρησης της μικροβιακής αντοχής. Παρά τους περιορισμούς της παρούσας μελέτης (μονοκεντρικός χαρακτήρας, περιορισμένο χρονικό εύρος), τα ευρήματα προσφέρουν μια σημαντική αποτύπωση της δυναμικής της μικροβιακής αντοχής στην κατανάλωση αντιμικροβιακών σε περιφερειακό επίπεδο. Για την προστασία της αποτελεσματικότητας των διαθέσιμων θεραπευτικών επιλογών, κρίνεται επιβεβλημένη η διεξαγωγή περαιτέρω πολυκεντρικών μελετών και η ενίσχυση των προγραμμάτων Ορθολογικής Χρήσης Αντιμικροβιακών (Antimicrobial Stewardship).

Δεδομένου ότι το πρόβλημα της μικροβιακής αντοχής θα συνεχίσει να υφίσταται και μετά το πέρας της τρέχουσας πανδημίας, απαιτείται διαρκής εγρήγορση και εκπαίδευση. Η ευαισθητοποίηση πρέπει να αφορά τόσο τους πολίτες, με έμφαση στη λήψη αγωγής μόνο κατόπιν ιατρικής οδηγίας και την αποφυγή πρακτικών όπως η αυτοθεραπεία ή η ημιτελής λήψη των δόσεων, όσο και το υγειονομικό προσωπικό, μέσω της προσεκτικής συνταγογράφησης και της αποφυγής χορήγησης αντιμικροβιακών σε ανεπίπλεκτες ιογενείς λοιμώξεις ή σε περιπτώσεις απλού αποικισμού.

Εξίσου κρίσιμη είναι η έγκαιρη και αξιόπιστη καταχώρηση δεδομένων στα εθνικά και διεθνή συστήματα επιτήρησης, όπως το WHONET, τα οποία αποτελούν πολύτιμα εργαλεία για τη χάραξη πολιτικών υγείας. Όπως εύστοχα επισήμανε ο Larry Kerr, η διασπορά των πολυανθεκτικών μικροβίων μοιάζει με «μικρές εστίες

πυρκαγιάς», οι οποίες, αν και λιγότερο ορατές σε σύγκριση με τη «μαζική πυρκαγιά» της πανδημίας COVID-19, συνιστούν έναν σιωπηλό αλλά εξαιρετικά επικίνδυνο κίνδυνο που θα συνεχίσει να απασχολεί την παγκόσμια κοινότητα τα επόμενα χρόνια [62].

Βιβλιογραφία

1. World Health Organization. Antimicrobial resistance: global report on surveillance 2014. Geneva: WHO; 2014.
2. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Healthcare-associated infections: point prevalence survey. Stockholm: ECDC; 2018.
3. Rawson TM, Moore LS, Zhu N, et al. Bacterial and fungal coinfection in individuals with coronavirus: a rapid review to support COVID-19 antimicrobial prescribing. *Clin Infect Dis*. 2020;71(9):2459–68.
4. Magiorakos AP, Srinivasan A, Carey RB, et al. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: definitions. *Clin Microbiol Infect*. 2012;18(3):268–81.
5. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Antibiotic resistance threats in the United States, 2019. Atlanta: US Department of Health and Human Services; 2019.
6. World Health Organization. The AWaRe classification database of antibiotics. Geneva: WHO; 2023.
7. World Health Organization. WHO model list of essential medicines. 23rd list. Geneva: WHO; 2023.
8. Tacconelli E, Carrara E, Savoldi A, et al. Discovery and development of new antibiotics: WHO priority list. *Lancet Infect Dis*. 2018;18(3):318–27.
9. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. Guidelines for ATC classification and DDD assignment 2023. Oslo: WHOCC; 2023.

10. Versporten A, Zarb P, Caniaux I, et al. The WHO global point prevalence survey (2015–2017). *Lancet Glob Health*. 2021;9(9):e1305–e13.
11. Murray CJ, Ikuta KS, Sharara F, et al. Global burden of bacterial AMR in 2019. *Lancet*. 2022;399(10325):629–55.
12. Global burden of bacterial antimicrobial resistance 1990–2021: a systematic analysis with forecasts to 2050. *Lancet*. 2024;404(10459):1199-1226.
13. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Antimicrobial resistance in the EU/EEA – Annual epidemiological report 2022. Stockholm: ECDC; 2023.
14. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Surveillance of AMR in Europe – Annual report 2020. Stockholm: ECDC; 2021.
15. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Antibiotic consumption in the EU/EEA. ESAC-Net surveillance data 2023. Stockholm: ECDC; 2023.
16. World Health Organization. Antimicrobial stewardship in Europe – 2023 update. Geneva: WHO; 2023.
17. Our World in Data. Mortality related to AMR. 2024.
18. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Attributable deaths due to AMR by country (2022).
19. ΕΟΔΥ. Σύστημα επιτήρησης «ΠΡΟΚΡΟΥΣΤΗΣ» και ΟΕΚΟΧΑ. Available from: <https://eody.gov.gr>
20. Rawson TM, Moore LSP, Castro-Sanchez E, et al. COVID-19 and antimicrobial resistance. *J Antimicrob Chemother*. 2020;75(7):1681–4.
21. Hsu J. How COVID-19 accelerates AMR. *BMJ*. 2020;369:m1983.
22. Langford BJ, So M, Raybardhan S, et al. Bacterial co-infection in COVID-19: a living systematic review. *Clin Microbiol Infect*. 2020;26(12):1622–9.
23. Getahun H, Smith I, Trivedi K, et al. Tackling antimicrobial resistance in the COVID-19 pandemic. *Bull World Health Organ*. 2020;98(7):442–A.
24. Knight GM, Glover RE, McQuaid CF, et al. Antimicrobial resistance and COVID-19: intersections and implications. *eLife*. 2021;10:e64139.

25. World Health Organization. Antimicrobial consumption during COVID-19: WHO global report 2022. Geneva: WHO; 2022.
26. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). COVID-19 rapid guideline: antibiotics for pneumonia. London: NICE; 2020.
27. ΕΟΔΥ Αποτελέσματα Επιτήρησης Μικροβιακής Αντοχής, Κατανάλωσης Αντιβιοτικών και Λοιμώξεων που Σχετίζονται με Φροντίδα Υγείας Αναφορά κατανάλωσης αντιμικροβιακών στην Ελλάδα, 2023.
28. Bengoechea JA, Bamford CGG. SARS-CoV-2, co-infections, and antimicrobial resistance. *EMBO Mol Med*. 2020;12(7):e12560.
29. Pelfrene E, Botgros R, Cavaleri M. Antimicrobial resistance in the era of COVID-19. *Clin Microbiol Infect*. 2021;27(1):36–7.
30. Kinross P, Saussier C, Azzini AM, et al. Increase in carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* infections. *Euro Surveill*. 2022;27(36):2200615.
31. ECDC. AMR surveillance data 2023.
32. World Health Organization. AMR and COVID-19 – interim global research report. Geneva: WHO; 2022.
33. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). COVID-19 and antimicrobial resistance. 2023.
34. Rangel K, Cabral F, Lechuga G, et al. Impact of COVID-19 on AMR in hospitals. *PLoS One*. 2022;17(11):e0277885.
35. Mackenzie JS, Jeggo M. The One Health approach—why is it so important? *Trop Med Infect Dis*. 2019;4(1):88.
36. Holmes AH, Moore LSP, Sundsfjord A, et al. Understanding the mechanisms and drivers of antimicrobial resistance. *Lancet*. 2016;387(10014):176–87.
37. Landers TF, Cohen B, Wittum TE, Larson EL. A review of antibiotic use in food animals: perspective, policy, and potential. *Public Health Rep*. 2012;127(1):4–22.
38. Larsson DGJ, Flach CF. Antibiotic resistance in the environment. *Nat Rev Microbiol*. 2022;20:257–69.
39. WHO, FAO, WOA. One Health Joint Plan of Action (2022–2026).
40. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Antimicrobial consumption in the EU/EEA (ESAC-Net) – Annual epidemiological report 2023. Stockholm: ECDC; 2024.

41. World Health Organization. Global Antimicrobial Resistance and Use Surveillance System (GLASS) report. Geneva: WHO; 2023.
42. Murray CJL, Ikuta KS, Sharara F, et al. Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis. *Lancet*. 2022;399(10325):629–55.
43. Murray CJL, et al. The burden of antimicrobial resistance at the global level, 2023 update (GRAM project). *Lancet*. 2024.
44. CIDRAP. ECDC reports highlight rising burden of AMR and antibiotic consumption trends in Europe. Minneapolis: University of Minnesota; 2024.
45. Mukaka M. Statistics corner: A guide to appropriate use of correlation coefficient in medical research. *Malawi Med J*. 2012;24(3):69–71.
46. Polemis M, Mandilara G, Pappa O, et al. COVID-19 and antimicrobial resistance: data from the Greek electronic system WHONET-Greece (2018–2021). *Life*. 2021;11(10):996.
47. Ghosh S, Bornman C, Zafer MM. Antimicrobial resistance threats in the emerging COVID-19 pandemic: where do we stand? *J Infect Public Health*. 2021;14(5):555–60.
48. Sulayyim HJ, Ismail R, Hamid AA, Ghafar NA. Antibiotic resistance during COVID-19: a systematic review. *Int J Environ Res Public Health*. 2022;19(19):12345.
49. Temperoni C, et al. High Prevalence of Antibiotic Resistance among Opportunistic Pathogens Isolated from Patients with COVID-19 under Mechanical Ventilation: Results of a Single-Center Study. *Antibiotics*. 2021;10(9):1080.
50. Rawson TM, Moore LSP, Zhu N, et al. Bacterial and fungal coinfection in individuals with coronavirus: a rapid review to support COVID-19 prescribing. *Clin Infect Dis*. 2020;71(9):2459–68.
51. Langford BJ, So M, Raybardhan S, et al. Antibiotic prescribing in patients with COVID-19: a rapid review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect*. 2021;27(4):520–31.
52. Kournoutou GG, Dinos G. Azithromycin through the lens of COVID-19 treatment. *Antibiotics*. 2022;11(8):1104.

53. Nestler MJ, Godbout E, Lee K, et al. Impact of COVID-19 on pneumonia-focused antibiotic use at an academic medical center. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2021;42(7):915–6.
54. Liu C, Wen Y, Wan W, et al. Clinical characteristics and antibiotic treatment in suspected bacterial infection patients with COVID-19. *Int Immunopharmacol*. 2021;90:107157.
55. Grau S, Echeverria-Esnal D, Gómez-Zorrilla S, et al. Evolution of antimicrobial consumption during the first wave of the COVID-19 pandemic. *Antibiotics*. 2021;10(2):132.
56. Meschiari M, Onorato L, Bacca E, et al. Long-term impact of the COVID-19 pandemic on in-hospital antibiotic consumption and resistance (2015–2021). *Antibiotics*. 2022;11(6):829.
57. Caruso P, Maiorino MI, Macera M, et al. Antibiotic resistance in diabetic foot infection: changes during the COVID-19 pandemic in a tertiary center. *Diabetes Res Clin Pract*. 2021;175:108797.
58. Lima WG, Brito JCM, da Cruz Nizer WS. VAP caused by carbapenem-resistant *A. baumannii* in COVID-19: two problems, one solution? *Med Hypotheses*. 2020;144:110139.
59. Li J, Wang J, Yang Y, et al. Etiology and antimicrobial resistance of secondary bacterial infections in hospitalized COVID-19 patients in Wuhan: a retrospective analysis. *Antimicrob Resist Infect Control*. 2020;9:153.
60. Kyriakidis I, Vasileiou E, Pana ZD, Tragiannidis A. *Acinetobacter baumannii* antibiotic resistance mechanisms. *Pathogens*. 2021;10(3):373.
61. Nutman A, Glick R, Temkin E, et al. Predictors of 14-day mortality following carbapenem-resistant *A. baumannii* bacteraemia. *Clin Microbiol Infect*. 2014;20(12):O1028–34.
62. Kinross P, et al. Euro Surveill. 2022;27:2200845



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ

ΥΠΟΥΡΓΕΙΟ ΥΓΕΙΑΣ

ΔΙΟΙΚΗΣΗ

6^η ΥΠΕΙΘΟΝΟΜΙΚΗΣ ΠΕΡΙΦΕΡΕΙΑΣ

ΠΕΛΟΠΟΝΝΗΣΟΥ – ΙΟΝΙΩΝ ΝΗΣΩΝ –

ΗΠΕΙΡΟΥ ΚΑΙ ΔΥΤΙΚΗΣ ΕΛΛΑΔΑΣ

ΤΜΗΜΑ ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗΣ

Πληροφορίες : Ωραιάνθη Παπαλέξη

Τηλέφωνο : 2613 -600618

e-mail : o.papalexi@dypede.gr

ΠΡΟΣ

κ. Παυλάκη Νίκη

Μεταπτυχιακή φοιτήτρια

του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Θέμα: Σχετικά με αίτημα χορήγησης Άδειας για τη συλλογή ερευνητικών δεδομένων

Σχετ: 1) Το από 04/07/2023 αίτημά σας.

- 2) Η υπ' αριθμ. Γ4β/Γ.Π.οικ.66159 (ΦΕΚ 761/Υ.Ο.Δ.Δ./19.09.2019) Υπουργική Απόφαση περί διορισμού Διοικητή στην 6η ΥΠΕ, όπως παρατάθηκε με το άρθρο δέκατο έβδομο του Ν.4812/2021 (ΦΕΚ 110/30.06.2021/τ.Α'), με το άρθρο 81 του Ν.4915/2022 (ΦΕΚ 63/24.03.2022 τ.Α') και εν συνέχεια με την υπ' αριθμ. Γ4β/Γ.Π. οικ.44311/28.07.2022 (ΦΕΚ 670/30.07.22/τ.Υ.Ο.Δ.Δ) Υπουργική Απόφαση.

Σε απάντηση του παραπάνω σχετικού αιτήματός σας και με την απαραίτητη προϋπόθεση να έχει προηγηθεί η θετική γνωμοδότηση του Επιστημονικού Συμβουλίου του Γ.Ν.ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ «Γ. Χατζηκώστα», εγκρίνουμε να συλλέξετε ερευνητικά δεδομένα στο αναφερόμενο νοσοκομείο, στο πλαίσιο της διπλωματικής σας εργασίας με τίτλο: «ΚΑΤΑΝΑΛΩΣΗ ΑΝΤΙΜΙΚΡΟΒΙΑΚΩΝ ΚΑΙ ΜΙΚΡΟΒΙΑΚΗ ΑΝΤΟΧΗ ΣΤΑ ΑΝΤΙΜΙΚΡΟΒΙΑΚΑ ΚΑΤΑ ΤΗ ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΤΗΣ ΠΑΝΔΗΜΙΑΣ COVID-19 ΣΤΟ Γ.Ν.ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ», με την υποχρέωση της τήρησης των αρχών προστασίας προσωπικών δεδομένων και των θεμελιωδών κανόνων ηθικής, επιστημονικής και ερευνητικής δεοντολογίας. Επίσης προτείνεται η εξ' αποστάσεως συλλογή των ερευνητικών δεδομένων και όπου αυτή δεν είναι εφικτή, να γίνεται διαζώσης, εφόσον έχουν ληφθεί όλα τα προβλεπόμενα μέτρα προστασίας.

Ο ΔΙΟΙΚΗΤΗΣ

ΚΟΙΝΟΠΟΙΗΣΗ:

Γ.Ν.ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ «Γ. Χατζηκώστα»

ΓΙΑΝΝΗΣ ΚΑΡΒΕΛΗΣ