



ΔΙΑΦΟΡΕΣ ΣΤΗΝ ΕΠΙΠΤΩΣΗ ΛΟΙΜΩΞΕΩΝ ΑΠΟ ΠΟΛΥΑΝΘΕΚΤΙΚΑ ΜΙΚΡΟΒΙΑ (MDR) ΣΕ ΔΙΑΣΩΛΗΝΟΜΕΝΟΥΣ ΒΑΡΕΩΣ ΠΑΣΧΟΝΤΕΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ARDS ΠΟΥ ΠΑΣΧΟΥΝ ΑΠΟ COVID 19 ΣΕ ΣΧΕΣΗ ΜΕ ΑΥΤΟΥΣ ΠΟΥ ΕΙΝΑΙ ΑΡΝΗΤΙΚΟΙ ΓΙΑ COVID 19.

DIFFERENCES IN THE IMPACT OF INFECTIONS BY MULTI-DRUG-RESISTANT (MDR) MICROORGANISMS IN INTUBATED SEVERELY ILL ARDS PATIENTS SUFFERING FROM COVID-19 VERSUS THOSE WHO ARE NEGATIVE FOR COVID-19.

Σωτηρία Ριζοπούλου

με τριμελή επιτροπή την:

- Επιβλέπων/Επιβλέπουσα: Αρέθα Διαμάντω, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Πανεπιστημίου Πατρών, Κλινική Αναισθησιολογίας & Εντατικής Θεραπείας (adaretha@yahoo.gr)
- Ζιντζαράς Ηλίας
- Δοξάνη Χρυσούλα

Πρόγραμμα Μεταπτυχιακών Σπουδών 2022-2023

ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ ΒΙΟΪΑΤΡΙΚΗΣ ΕΡΕΥΝΑΣ, ΒΙΟΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΚΑΙ ΚΛΙΝΙΚΗ

ΒΙΟΠΛΗΡΟΦΟΡΙΚΗ

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΛΑΡΙΣΣΑΣ – ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ

ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ

- ARDS , Acute respiratory distress syndrome
- BSIs, Blood Stream Infections
- COPD, Chronic obstructive pulmonary disease
- CPE, Carbapenemase-Producing Enterobacteriaceae
- CRP, C- Reactive Protein
- HAIs, Healthcare-associated infections
- HOSPITAL-LOS, hospital length of stay
- ICD, Implantable Cardioverter Defibrillator
- ICU-LOS, Intensive Care Unit Length of Stay
- LDH, Lactate Dehydrogenase
- LPS, Lipopolysaccharides
- MDR, Multi-Drug Resistant
- MRSA, Methicillin Resistant Staphylococcus Aureus
- SIRS - Systematic Inflammatory Response Syndrome
- SLE, Systemic Lupus Erythematosus
- SOFA score, Sequential Organ Failure Assessment score
- PDR, Pandrug Resistant
- WBC, White Blood Cells
- XDR, Extensively Drug Resistant

A. ΠΕΡΙΛΗΨΗ

ΕΙΣΑΓΩΓΗ: Η σήψη είναι μια επείγουσα ιατρική κατάσταση και αποτελεί μία από τις σημαντικότερες αιτίες νοσηρότητας και θανάτου παγκοσμίως. Είναι υπεύθυνη για περισσότερες από 31.5 εκατομμύρια νοσήσεις και 5 εκατομμύρια θανάτους ετησίως. Ο μεγάλος αριθμός των θανάτων από σήψη συνεχίζει να αποτελεί μείζον πρόβλημα σε νοσηλευόμενους σε Μονάδες Εντατικής Θεραπείας. Η αντοχή των gram (-) βακτηρίων σε πολλαπλά αντιβιοτικά αποτελεί σοβαρό παγκόσμιο πρόβλημα. Ο ρόλος του ίου COVID-19 όμως δεν είναι ξεκάθαρος και ίσως να αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κίνδυνου για μείωση της ανοσολογικής απάντησης σε ασθενείς βαρέως πάσχοντες και αύξηση της νοσηρότητας τους. Εάν οι βαρέως πάσχοντες ασθενείς με τον ιό COVID-19 έχουν υψηλότερο κίνδυνο ανάπτυξης πολυανθεκτικών λοιμώξεων είναι ένα αμφιλεγόμενο ζήτημα.

ΣΤΟΧΟΙ : Ο κύριος σκοπός της μελέτης είναι να διαπιστωθεί αν οι βαρέως πάσχοντες ασθενείς της ΜΕΘ με λοίμωξη από COVID-19 εμφανίζουν περισσότερες λοιμώξεις από πολυανθεκτικούς Gram (-) μικροοργανισμούς σε σχέση με τους βαρέως πάσχοντες ασθενείς της ΜΕΘ χωρίς COVID-19. Επιπλέον διερευνήθηκε αν υπήρχαν διαφορές στη βαρύτητα της νόσου μεταξύ των δυο ομάδων (SOFA score) καθώς και διαφορές στην θνητότητα και στα δημογραφικά χαρακτηριστικά.

ΜΕΘΟΔΟΙ: Πρόκειται για μια αναδρομική μελέτη κοορτής η οποία πραγματοποιήθηκε στη ΜΕΘ του ΠΓΝΠ μεταξύ Ιανουαρίου 2022 και Αυγούστου 2023. Η συλλογή δεδομένων έγινε από το πληροφοριακό σύστημα του Π.Γ.Ν.Π και τη βάση δεδομένων της ΜΕΘ (Medilab και Criticus αντίστοιχα) και εντάχθηκαν στην μελέτη 78 ασθενείς οι οποίοι κατανεμήθηκαν σε 2 ομάδες (COVID, non-COVID).

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: Οι λοιμώξεις από πολυανθεκτικούς Gram αρνητικούς μικροοργανισμούς δεν διαφέρουν στατιστικά σημαντικά μεταξύ των δυο ομάδων ασθενών (COVID, non-COVID). Οι ασθενείς με COVID είχαν υψηλότερα score σήψης (SOFA score) και φτωχότερη επιβίωση.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ: Οι λοιμώξεις από gram (-) μικροοργανισμούς δεν διαφέρουν στατιστικά σημαντικά μεταξύ των ασθενών που πάσχουν από COVID-19 σε σχέση με τους non COVID, αλλά οι ασθενείς με COVID-19 είχαν υψηλότερα score σήψης και φτωχότερη επιβίωση. Για να διαπιστωθεί με μεγαλύτερη ασφάλεια η συμβολή του COVID στην ανάπτυξη λοιμώξεων από gram(-) μικρόβια χρειάζονται περισσότερες, προοπτικές μελέτες με μεγαλύτερο αριθμό ασθενών.

A. ABSTRACT

Introduction: Sepsis is a critical medical condition and is one of the leading causes of morbidity and mortality worldwide. It is responsible for more than 31.5 million cases and 5 million deaths annually. The high number of sepsis-related deaths continues to be a major problem in patients in Intensive Care Units. The resistance of gram-negative bacteria to multiple antibiotics is a serious global issue. However, the role of the COVID-19 virus is not clear and may be an independent risk factor for a decreased immune response in critically ill patients and an increase in their morbidity. Whether critically ill patients with COVID-19 are at a higher risk of developing multidrug-resistant infections is a controversial issue.

Objectives: The main aim of this study is to determine whether critically ill patients in the Intensive Care Unit with COVID-19 infection develop more infections from multidrug-resistant Gram (-) microorganisms compared to critically ill patients in the ICU without COVID-19. Furthermore, differences in disease severity between the two groups (SOFA score), as well as differences in mortality and demographic characteristics, were investigated.

Methods: This is a retrospective cohort study conducted in the ICU of University of Patras between January 2022 and August 2023. Data collection was performed from the information system and the database of the ICU (Medilab and Criticus, respectively), and 78 patients were included in the study, divided into 2 groups (COVID, non-COVID).

Results: Infections from multidrug-resistant Gram (-) microorganisms did not differ statistically significantly between the two groups of patients (COVID, non-COVID). Patients with COVID had higher sepsis scores (SOFA score) and poorer survival.

Conclusions: Infections from Gram (-) microorganisms do not differ statistically significantly between patients with COVID-19 and those without COVID-19, but patients with COVID-19 have higher sepsis scores and poorer survival. To more securely establish the contribution of COVID-19 to the development of Gram (-) microorganism infections, more prospective studies with a larger number of patients are needed.

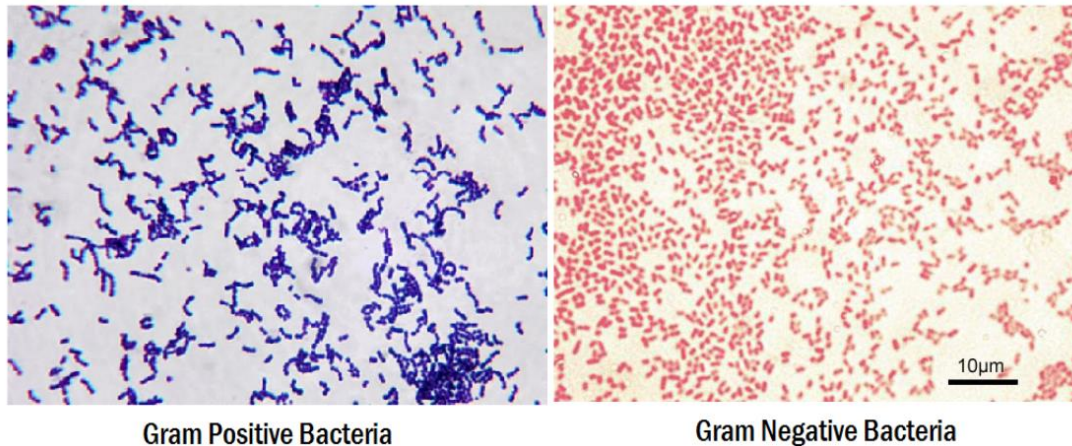
B. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

B.1 ΧΡΟΣΗ GRAM

Ο Δανός Μικροβιολόγος Χανς Κρίστιαν Γκράμ ανακάλυψε τη μέθοδο Gram το 1884, η οποία αποτελεί ένα σημαντικό εργαλείο στον χώρο της μικροβιολογίας και της κατανόησης της δομής των βακτηρίων. Στην αρχική παρατήρησή του, περιέγραψε τα εξής:

Αφού εφάρμοσε κρυσταλλικό ιώδες σε δείγμα βακτηρίων, ακολούθησε την έκπλυση με αλκοόλη. Κάποια βακτήρια διατήρησαν το μωβ χρώμα που προέρχεται από τη σαφρανίνη και ονομάστηκαν "Gram θετικά." Άλλα βακτήρια αποχρωματίστηκαν και αποκτούσαν έντονο κόκκινο-ροζ χρώμα μετά τη χρώση με σαφρανίνη και ονομάστηκαν "Gram αρνητικά."

Αυτή η τεχνική της Gram χρώσης αποτελεί θεμέλιο λίθο της μικροβιολογίας και χρησιμοποιείται ευρέως για να διαχωριστούν βακτήρια σε δύο κύριες κατηγορίες με βάση τη δομή τους, καθώς οι δύο αυτές ομάδες έχουν διαφορετικά κυτταρικά τοιχώματα που αντιδρούν διαφορετικά στη μέθοδο του Gram[1].

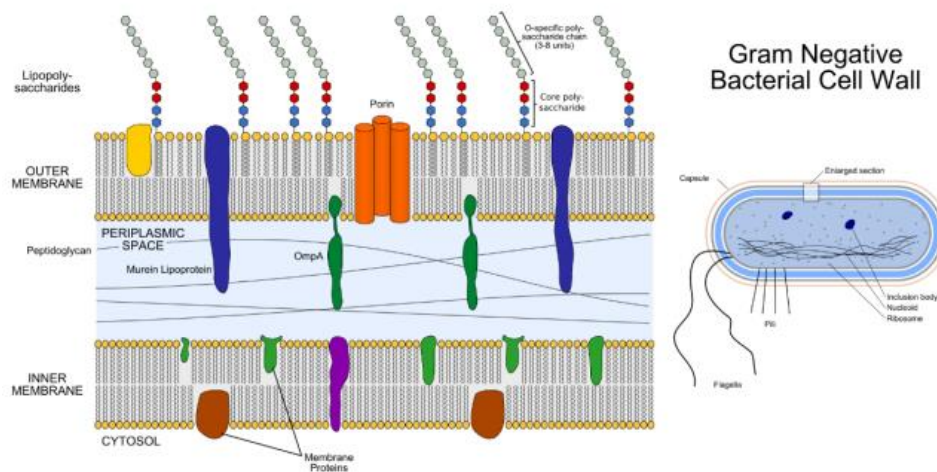


ΕΙΚΟΝΑ 1 : Gram Positive and Gram Negative Bacteria (image courtesy of LaboratoryInfo.com)

B.2 ΔΟΜΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΑ GRAM ΑΡΝΗΤΙΚΩΝ ΒΑΚΤΗΡΙΔΙΩΝ

Τα Gram (-) βακτήρια διακρίνονται από την εξωτερική μεμβράνη τους, που είναι μια λιπιδική διπλοστιβάδα, με ιδιαίτερα σύνθετο δομικό υπόστρωμα. Αυτή η διπλοστιβάδα αποτελείται από φωσφολιπίδια στο εσωτερικό μέρος και γλυκολιπίδια στο εξωτερικό της (εικόνα 2).

Τα γλυκολιπίδια, κυρίως οι λιποπολυσακχαρίτες (LPS), παίζουν σημαντικό ρόλο στην αναγνώριση των βακτηρίων από το ανοσοποιητικό σύστημα και την ενεργοποίηση της φλεγμονώδους αντίδρασης [2]. Επίσης, τα γλυκολιπίδια είναι υπεύθυνα για την ενδοτοξιναιμία (τοξικά συστατικά που απελευθερώνονται από τα βακτήρια και μπορούν να προκαλέσουν φλεγμονές) σε περιπτώσεις σηψαιμίας από Gram (-) βακτήρια. Οι LPS είναι σε θέση να ενεργοποιήσουν το αμυντικό σύστημα του ξενιστή μέσω αλληλεπίδρασης με τον υποδοχέα Toll-like Receptor 4, ενεργοποιώντας έτσι προφλεγμονώδεις μηχανισμούς. Μεγάλη ποσότητα ενεργοποιημένων LPS προκαλεί ακατάλληλη και υπερβολική ενεργοποίηση του ανοσοποιητικού συστήματος, πυροδοτώντας μια υπερβολική φλεγμονώδη απόκριση και επακόλουθη εκτεταμένη βλάβη οργάνων, παρέχοντας τη βάση της υπερ-φλεγμονώδους αντίδρασης και βλάβης της σήψης [3].



ΕΙΚΟΝΑ 2: Η εξωτερική μεμβράνη των Gram αρνητικών βακτηρίων (Wikipedia)

Στην εξωτερική μεμβράνη των Gram (-) βακτηρίων, υπάρχουν επίσης διάφορες πρωτεΐνες που διακρίνονται σε δύο κατηγορίες:

1. **Λιποπρωτεΐνες:** Αυτές οι πρωτεΐνες είναι εμπλεκόμενες στην στήριξη και την σταθεροποίηση της εξωτερικής μεμβράνης. Βοηθούν στη συντήρηση της δομικής ακεραιότητας του βακτηρίου.
2. **Πρωτεΐνες β-Barrel:** Αυτές οι πρωτεΐνες διαμορφώνουν κυλίνδρους στη μεμβράνη και επιτρέπουν τη διέλευση μικρών μορίων από τον εξωτερικό προς το εσωτερικό του βακτηρίου. Αυτή η δομή είναι σημαντική για την επικοινωνία του βακτηρίου με το εξωτερικό περιβάλλον και για τη διακίνηση διαφόρων μορίων [4].

B.3 ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΑΝΤΙΜΙΚΡΟΒΙΑΚΗΣ ΑΝΤΟΧΗΣ

Η αντιμικροβιακή αντοχή των βακτηρίων είναι πράγματι μια σοβαρή απειλή για τη δημόσια υγεία και αποτελεί ένα παγκόσμιο πρόβλημα. Η αντοχή σε πολλαπλούς αντιμικροβιακούς παράγοντες, γνωστή και ως πολυανθεκτικότητα, καθιστά τα βακτήρια ανθεκτικά σε πολλά διαφορετικά είδη αντιβιοτικών, με αποτέλεσμα να μειώνεται σημαντικά η δυνατότητά μας να αντιμετωπίσουμε αποτελεσματικά τις λοιμώξεις. Η Ευρώπη δεν αποτελεί εξαίρεση σε αυτό το πρόβλημα. Οι αναφορές από τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (WHO) και το Ευρωπαϊκό Κέντρο για τον Έλεγχο και την Πρόληψη των Λοιμώξεων (ECDC) καταδεικνύουν ότι η πολυανθεκτικότητα είναι ευρέως διαδεδομένη στην περιοχή [5].

Klebsiella pneumoniae

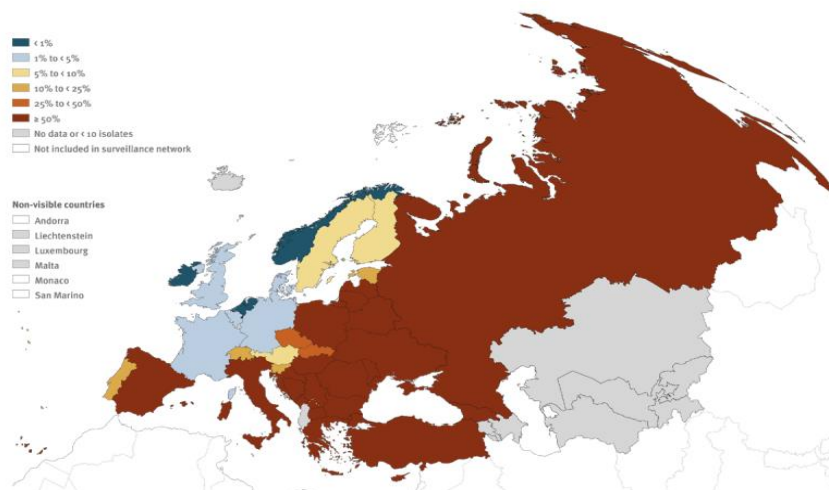
Η *Klebsiella pn.* προκαλεί συχνά μικροβιαμίες, λοιμώξεις του ουροποιητικού και της αναπνευστικής οδού και μεταδίδεται εύκολα μεταξύ των ασθενών, οδηγώντας σε σοβαρές νοσοκομειακές λοιμώξεις. Η αντοχή του μικροβίου στην κεφαλοσπορίνη τρίτης γενιάς έχει είναι ιδιαίτερα διαδεδομένη στην Ευρώπη. Το 2020, παρατηρήθηκαν ποσοστά αντοχής κάτω του 10% σε έξι (15%) από τις 41 χώρες/περιοχές που αναφέρουν δεδομένα για αυτό το μικροοργανισμό (Αυστρία, Δανία, Φινλανδία, Ισλανδία, Σουηδία και Ελβετία), ενώ σε 18 χώρες (44%), ειδικά στη νότια και ανατολική Ευρώπη ανέφεραν ποσοστά αντοχής 50% ή και παραπάνω. Τα ποσοστά αντοχής στις καρβαπενέμες είναι επίσης πολύ ανησυχητικά και δείχνουν την εξάπλωση της πολυανθεκτικότητας του μικροβίου, ιδίως σε ορισμένες χώρες της Ευρώπης. Σημαντικά ποσοστά αντοχής, πάνω από 25- 50%, αναφέρονται σε ορισμένες χώρες όπως η Λευκορωσία, η Γεωργία, η Ελλάδα, η Δημοκρατία της Μολδαβίας, η Ρωσία και η Ουκρανία [Εικόνα 3].



ΕΙΚΟΝΑ 3. *K. pneumoniae*: Ποσοστά αντοχής στις καρβαπενέμες. (By WHO Regional Office for Europe/European Centre for Disease Prevention and Control. Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2022 – 2020 data.)

Acinetobacter spp.

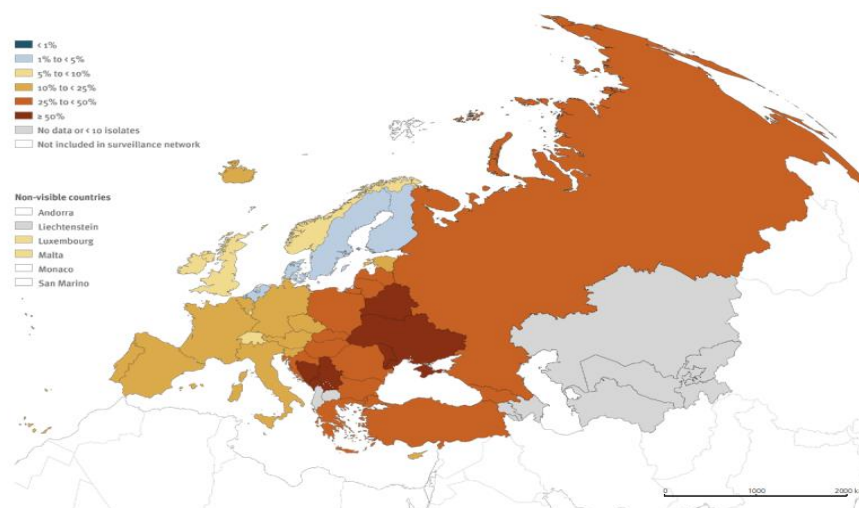
Το *Acinetobacter* spp. προκαλεί νοσοκομειακές λοιμώξεις, όπως πνευμονία (που συνδέεται με τη χρήση αναπνευστήρα), μικροβιαίμιες (που συνδέονται με τη χρήση κεντρικής φλεβικής γραμμής) και λοιμώξεις τραύματος μετά από χειρουργική επέμβαση. Το *Acinetobacter* spp. παραμένει στο περιβάλλον και είναι δύσκολο να εξαλειφθεί μόλις εγκαθισταται. Τα ποσοστά αντοχής στις καρβαπενέμες για το *Acinetobacter* spp. ποικίλλουν ευρέως. Στην Ευρώπη το 2020, ο επιπολασμός του ήταν λιγότερο από 1% σε τρεις (8%) από τις 38 χώρες/περιοχές που ανέφεραν δεδομένα για αυτό το μικρόβιο (Ιρλανδία, Ολλανδία και Νορβηγία) ενώ τα ποσοστά είναι άνω του 50% σε 21 (55%) χώρες/περιοχές, κυρίως στην νότια και ανατολική Ευρώπη [Εικόνα 4].



ΕΙΚΟΝΑ 4: Ποσοστά αντοχής στις καρβαπενέμες για τα *Acinetobacter* spp (By WHO Regional Office for Europe/European Centre for Disease Prevention and Control. Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2022 – 2020 data.)

Pseudomonas aeruginosa

Η *Pseudomonas* αποτελεί μια συχνή αιτία νοσοκομειακών λοιμώξεων, ιδιαίτερα σε ανοσοκατεσταλμένους ασθενείς. Είναι εγγενώς ανθεκτική σε πολλούς αντιμικροβιακούς παράγοντες και είναι δύσκολο να ελεγχθεί σε περιβάλλοντα υγειονομικής περίθαλψης. Παρατηρούνται μεγάλες διαφορές στα ποσοστά αντοχής στις καρβαπενέμες για το συγκεκριμένο μικρόβιο. Το 2020, ποσοστά αντοχής κάτω του 5% παρατηρήθηκαν σε τέσσερις (10%) από τις 41 χώρες/περιοχές που ανέφεραν δεδομένα για αυτό το μικροοργανισμό (Δανία, Φινλανδία, Ολλανδία και Σουηδία), ενώ έξι (15%) χώρες ανέφεραν ποσοστά ίσα ή άνω του 50% (Λευκορωσία, Βοσνία και Ερζεγοβίνη, Μαυροβούνιο, Δημοκρατία της Μολδαβίας, Σερβία και Ουκρανία) [Εικόνα 5].



ΕΙΚΟΝΑ 5 : Ποσοστά αντοχής στις καρβαπενέμες για το *P. aeruginosa* (By WHO Regional Office for Europe/European Centre for Disease Prevention and Control. Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2022 – 2020 data.)

B.4 ΟΡΙΣΜΟΙ MDR, XDR, PDR ΚΑΙ ΜΙΚΡΟΒΙΑΚΗ ΑΝΤΟΧΗ

Το έτος 2011 με την πρωτοβουλία του ECDC και του CDC καθορίστηκε μία επιτροπή για τον καθορισμό διεθνούς ορολογίας με σκοπό να ομαδοποιήσει τα πρότυπα αντοχής των υπεύθυνων βακτηρίων για τις ενδοноσοκομειακές λοιμώξεις, και πιο συγκεκριμένα των μικροβίων *Staphylococcus aureus*, *Enterobacteriales*, *Enterococcus spp.*, *Acinetobacter spp* και *Pseudomonas aeruginosa* [6].

- Ως MDR ορίζονται τα βακτήρια που παρουσιάζουν ανθεκτικότητα σε ένα τουλάχιστον αντιμικροβιακό παράγοντα, σε 3 ή παραπάνω κατηγορίες αντιμικροβιακών.
- Ως XDR ορίζονται τα βακτήρια που παρουσιάζουν ανθεκτικότητα σε ένα τουλάχιστον αντιμικροβιακό παράγοντα, σε όλες εκτός από 2 ή λιγότερες κατηγορίες αντιμικροβιακών.
- Ως PDR ορίζονται τα βακτήρια που είναι ανθεκτικά σε όλους τους αντιμικροβιολογικούς παράγοντες και σε όλες τις κατηγορίες αντιμικροβιακών φαρμάκων.
- Ως μικροβιακή αντοχή ονομάζεται η ανθεκτικότητα που οι μικροοργανισμοί εμφανίζουν σε διάφορους αντιμικροβιακούς παράγοντες, με συνέπεια να παρουσιάζουν λιγότερη ή/και καθόλου ευαισθησία σε αυτούς. Η μικροβιακή αντοχή παρατηρείται σαν φαινόμενο, όχι μόνο σε κλινικό (in vivo) αλλά και σε εργαστηριακό επίπεδο (in vitro). Η μικροβιακή αντοχή ταξινομείται σε ενδογενή, σε προσαρμοστική και σε επίκτητη.

B.5 ΣΗΨΗ ΚΑΙ SOFA SCORE

Το 1991 δημιουργήθηκαν οι πρώτοι ορισμοί για τη σήψη, οι οποίοι βασίζονταν στην τότε αποδεκτή θεωρία ότι η σήψη είναι αποτέλεσμα της υπέρμετρης συστηματικής φλεγμονώδους απάντησης (SIRS - Systematic Inflammatory Response Syndrome) του ξενιστή έναντι μιας υποκείμενης λοίμωξης. Η συστηματική φλεγμονώδης απάντηση (SIRS) χαρακτηρίζονταν από την παρουσία 2 ή περισσότερων από τα παρακάτω κριτήρια:

- Θερμοκρασία σώματος $> 38^{\circ}\text{C}$ ή $< 36^{\circ}\text{C}$
- Καρδιακοί παλμοί $> 90/\text{min}$
- Αναπνοές $> 20/\text{min}$ ή $\text{pCO}_2 < 32 \text{ mmHg}$
- Λευκά αιμοσφαίρια $> 12.000/\text{mm}^3$ ή $< 4.000/\text{mm}^3$ ή άωρες μορφές $> 10\%$ στο περιφερικό αίμα

Ως σοβαρή σήψη ονομάστηκε η σήψη που συνοδεύεται από οργανική δυσλειτουργία, η οποία θα μπορούσε να εξελιχθεί σε σηπτικό σοκ. Το σηπτικό σοκ ορίστηκε ως υπόταση προκαλούμενη από σήψη που παραμένει ακόμη και μετά την επαρκή αναπλήρωση με υγρά.[7]

Τον Ιανουάριο του 2014, η Αμερικανική και η Ευρωπαϊκή Εταιρεία Εντατικής Θεραπείας, μαζί με την Εταιρεία Επείγουσας Ιατρικής, συγκροτούν εκ νέου μία ομάδα μελέτης που αποτελείται από 19 μέλη με σκοπό την αναθεώρηση και ανανέωση των προηγούμενων ορισμών σχετικά με τη σήψη, βασιζόμενη κυρίως στις πρόσφατες εξελίξεις στην κατανόηση της παθοφυσιολογίας της σήψης. Αυτές οι προσπάθειες οδήγησαν στην αναδιατύπωση της έννοιας της σήψης από την τρίτη διεθνή ομοφωνία ορισμών για τη σήψη και το σηπτικό σοκ[8]. Σύμφωνα με αυτόν τον νέο ορισμό, η σήψη ορίζεται ως μία δυνητικά απειλητική για τη ζωή οργανική δυσλειτουργία προκαλούμενη από μία δυσανάλογη απόκριση του ξενιστή στη λοίμωξη. Είναι σημαντικό να αξιολογείται πρώιμα η σοβαρότητα αυτής της οργανικής δυσλειτουργίας στην κλινική πράξη, και για αυτόν τον λόγο χρησιμοποιούνται διάφορα συστήματα αξιολόγησης, με το πιο συνηθισμένο να είναι το SOFA score[9]. Ως αρχικό σκορ του SOFA θεωρείται το 0 εάν ο ασθενής δεν έχει καμία γνωστή προϋπάρχουσα οργανική δυσλειτουργία. Η αύξηση του SOFA score κατά 2 ή περισσότερους πόντους σχετίζεται με νοσοκομειακή θνητότητα που υπερβαίνει το 10%. Η θνητότητα αυτή είναι υψηλότερη από αυτήν που σχετίζεται με τον εμφράγμα του μυοκαρδίου STEMI που ανέρχεται στο 8.1%[10]. Επιπλέον, ανάλογα με το αρχικό επίπεδο κινδύνου των ασθενών, το SOFA score ≥ 2 σχετίζεται με 2-25 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο θνητότητας σε σχέση με τους ασθενείς με SOFA score < 2 [11].

System	Score				
	0	1	2	3	4
Respiration					
PaO ₂ /FIO ₂ , mmHg (kPa)	≥ 400 (53.3)	< 400 (53.3)	< 300 (40)	< 200 (26.7) with respiratory support	< 100 (13.3) with respiratory support
Coagulation					
Platelets, $\times 10^3 \mu\text{L}^{-1}$	≥ 150	< 150	< 100	< 50	< 20
Liver					
Bilirubin, mg dL ⁻¹ ($\mu\text{mol L}^{-1}$)	< 1.2 (20)	1.2–1.9 (20–32)	2.0–5.9 (33–101)	6.0–11.9 (102–204)	> 12.0 (204)
Cardiovascular					
MAP ≥ 70 mmHg	MAP ≥ 70 mmHg	MAP < 70 mmHg	Dopamine < 5 or dobutamine (any dose) ^a	Dopamine 5.1–15 or epinephrine ≤ 0.1 or norepinephrine $\leq 0.1^a$	Dopamine > 15 or epinephrine > 0.1 or norepinephrine $> 0.1^a$
Central Nervous System (CNS)					
Glasgow Coma Scale score ^b	15	13–14	10–12	6–9	< 6
Renal					
Creatinine, mg dL ⁻¹ ($\mu\text{mol L}^{-1}$)	< 1.2 (110)	1.2–1.9 (110–170)	2.0–3.4 (171–299)	3.5–4.9 (300–440)	> 5.0 (440)
Urine output, mL per day				< 500	< 200

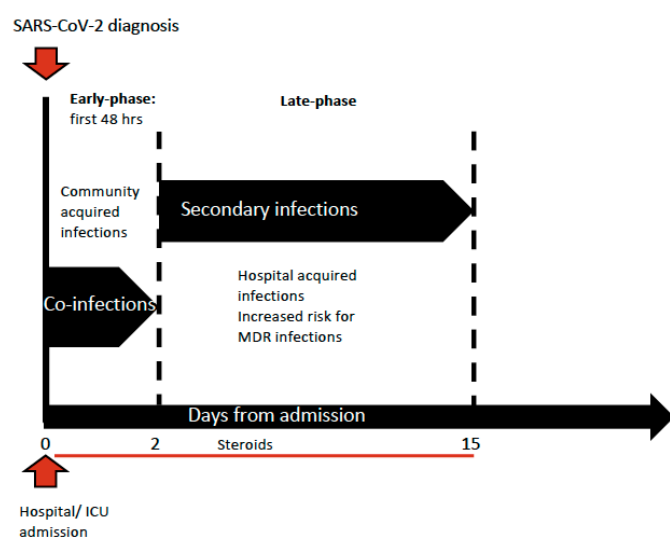
FIO₂: fraction of inspired oxygen; MAP: mean arterial pressure; PaO₂: partial pressure of oxygen.

^aCatecholamine doses are given as $\mu\text{g kg}^{-1} \text{min}^{-1}$ for at least 1 h.

^bGlasgow Coma Scale scores range from 3 to 15; higher score indicates better neurological function.

B.6 ΔΕΥΤΕΡΟΓΕΝΕΙΣ ΛΟΙΜΩΞΕΙΣ ΣΤΟΥΣ COVID-19 ΑΣΘΕΝΕΙΣ

Εάν οι βαρέως πάσχοντες ασθενείς που έχουν προσβληθεί από τον ιό COVID-19 έχουν υψηλότερο κίνδυνο ανάπτυξης βακτηριακών λοιμώξεων είναι ακόμα αμφιλεγόμενο. Η κύρια ανησυχία σχετίζεται με το χρόνο ανάπτυξης της λοίμωξης, είτε νωρίς κατά την εισαγωγή με λοίμωξη από SARS-CoV-2 ή αργότερα κατά τη διάρκεια της παραμονής στη ΜΕΘ, γεγονός που αποτελεί παράγοντα κινδύνου για την ανάπτυξη νοσοκομειακών λοιμώξεων [Εικόνα 6]. Η συνύπαρξη ιογενών και βακτηριακών λοιμώξεων κατά την εισαγωγή σχετίζεται με μεγαλύτερη σοβαρότητα της νόσου και αυξημένο κίνδυνο θανάτου [12]. Οι περισσότερες από αυτές τις λοιμώξεις προκλήθηκαν από παθογόνα που αποκτήθηκαν από την κοινότητα όπως ο *Streptococcus pneumoniae* και ο *Haemophilus influenzae*.

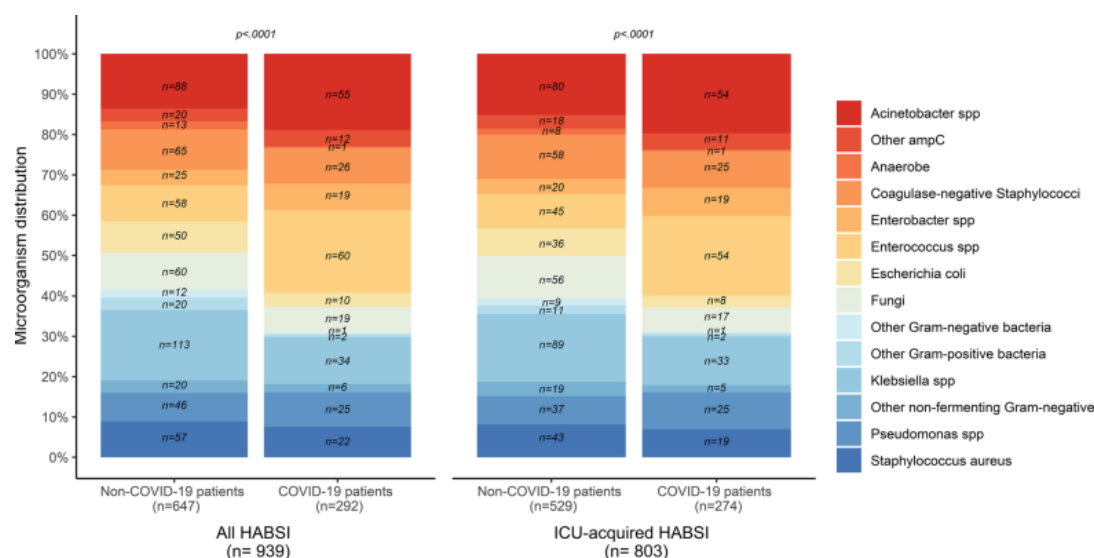


ΕΙΚΟΝΑ 6: Timing of infections' development during ICU stay.

Αν και αρκετές μελέτες ανέφεραν δεδομένα για υπερλοιμώξεις σε ασθενείς με COVID-19, ορισμένες από αυτές δεν έκαναν διάκριση μεταξύ πρώιμων και όψιμων λοιμώξεων, κάτι που δεν είναι μόνο συγχυτικός παράγοντας, αλλά και πολύ σημαντικός παράγοντας για την μείωση της ανεξέλεγκτης χορήγησης εμπειρικής αντιβιοτικής αγωγής υπέρ μιας πιο συνετής χρήσης των αντιβιοτικών.

Ωστόσο, πολλοί ασθενείς που νόσησαν από το COVID-19 ανέπτυξαν νοσοκομειακές λοιμώξεις κατά τη διάρκεια της παραμονής τους στη ΜΕΘ, αυξάνοντας περαιτέρω τη σοβαρότητα της πολυοργανικής ανεπαρκείας ενώ, ειδικά στις περιπτώσεις που οι λοιμώξεις οδήγησαν σε σηπτικό σοκ, παρατηρήθηκε διπλασιασμός των ποσοστών θνησιμότητας [13]. Ο COVID-19 συσχετίζεται με σημαντική και παρατεταμένη λεμφοπενία και ανοσοκαταστολή. Μια σημαντική μείωση των λεμφοκυττάρων και αύξηση του αριθμού των ουδετερόφιλων έχει περιγραφεί, ιδιαίτερα στις πιο σοβαρές περιπτώσεις [14,15]. Η συνολική συχνότητα των βακτηριακών λοιμώξεων σε ασθενείς που εισήχθησαν στο νοσοκομείο με διάγνωση λοίμωξης από COVID-19 ήταν περίπου 6,9% (95%CI 4,3–9,5%), ενώ η επίπτωση έφτανε το 8,1% (95% CI 2,3–13,8%) σε βαρέως πάσχοντες ασθενείς σε

μηχανικό αερισμό και οι οποίοι έφεραν κεντρική φλεβική γραμμή για επεμβατική παρακολούθηση και φαρμακολογική υποστήριξη [14,15]. Επιπλέον, ένας αυξανόμενος αριθμός μελετών αναφέρει μια πιθανή συσχέτιση μεταξύ μυκητιασικών λοιμώξεων και λοιμώξεων από SARS-CoV-2. Οι ασθενείς με ARDS έχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης διηθητικής ασεργίλλωσης, ακόμη και με απουσία υποκείμενων ανοσοκατασταλτικών νοσημάτων ή άλλων ανοσοκατασταλτικών παραγόντων [16,17]. Μεγάλη μελέτη παρατήρησης, έδειξε ότι η επιδημιολογία του HABSΙ σε βαρέως πάσχοντες ασθενείς διαφέρει μεταξύ των ασθενών με COVID-19 και των ασθενών χωρίς COVID-19 [Εικόνα 7]. Τα εντεροκοκκικά HABSΙ ήταν περισσότερα συχνά σε ασθενείς με COVID-19[18].



ΕΙΚΟΝΑ 7: Distribution of microorganisms between COVID-19 and non-COVID-19 patients in all HABSΙ and in ICU-acquired HABSΙ. HA-BSΙ hospital-acquired bloodstream infection, ICU intensive care unit, spp. species

Οι περισσότερες από τις δημοσιευμένες μελέτες σε ασθενείς με COVID-19 με δευτερογενείς λοιμώξεις ήταν αναδρομικές και ανέφεραν μονοκεντρικά δεδομένα σε μικρό αριθμό ασθενών [19], αλλά η επίπτωση και ο χρόνος ανάπτυξης των δευτερογενών λοιμώξεων ήταν σχεδόν ομοιογενείς (Εικόνα 8). Οι Karulli A. et al. ανέφεραν ότι σε 16 από τους 32 ασθενείς αναπτύχθηκε μια λοίμωξη MDR με τα διαδομένα στελέχη της CPE και το υψηλότερο ποσοστό θνησιμότητας 72%. Αν και το μέγεθος του δείγματος ήταν μικρό, θα μπορούσαν να γίνουν κάποιες σκέψεις σχετικά με το υψηλό κίνδυνο ανάπτυξης MDR λοίμωξης [20]. Ομοίως, οι Patel A. et al. ανέφερε εξάπλωση των δευτερογενών λοιμώξεων MDR που προκαλούνται από Gram (-) βακτήρια. Ολόκληρο το δείγμα των ασθενών που περιγράφηκε είχε λοίμωξη από MDR και η πλειονότητα των λοιμώξεων που αναφέρθηκαν προκλήθηκαν από CPE (46%). Επιπλέον, σχεδόν ολόκληρος ο πληθυσμός που μελετήθηκε ήταν σε εμπειρική αντιβιοτική θεραπεία κατά την εισαγωγή (97%), Επιπλέον στη μελέτη της Karulli το 35% των COVID-19 ασθενών έλαβαν στεροειδή [21]. Οι Βαίου A. et al. ανέφεραν ένα ποσοστό 33% δευτερογενών λοιμώξεων από MDR με περίπου το 10% των μικροοργανισμών που απομονώθηκαν να είναι ανθεκτικοί στις καρβαπενέμες (*Klebsiella pneumoniae* και *Pseudomonas aeruginosa*). Στην τελευταία, διαφορετικά από τις δύο προηγούμενες μελέτες, οι ασθενείς ήταν νεότεροι και ελάχιστοι από αυτούς έλαβαν στεροειδή (4,7%). Ο μόνος παράγοντας κινδύνου που σχετιζόταν ανεξάρτητα με

δευτερογενείς λοιμώξεις από MDR ήταν ο επεμβατικός μηχανικός αερισμός (OR 1,062, 95% CI 1.012–1.114) [22].

Table 1. Summary of the main studies reported data on MDR secondary infections in COVID-19 critically ill patients.

Study	Type of Study	Country of the Study	Sample Size	Age Median (IQR)	Empiric Antibiotic Therapy at Admission N (%)	Steroid N (%)	Any MDR Bacterial Infection N (%)	CPE Infections N (%)	Acinetobacter Baumannii Infections N (%)	Pseudomonas Aeruginosa Infections N (%)	MRSA N (%)	Enterococcus Species N (%)	ICU-LOS, Days Median (IQR)	ICU *In-hospital Mortality N (%)
Karulli A. et al. [32]	Retrospective, single-center	Italy	32	68 (55–75)	25 (78.1)	17 (53.1)	16 (50)	5 (32)	3 (19)	3 (19)	1 (6)	2 (13)	10.5 (5.7–17)	23 (71.8) *
Patel A. et al. [33]	Retrospective, single-center	Maryland, USA	71	N.A.	69 (97)	25 (35)	71 (100)	33 (46)	27 (38)	27 (38)	N.A.	N.A.	11 (7–20)	27 (38) *
Baiou A. et al. [34]	Retrospective, single-center	Qatar	234	49 (40–60)	NA	11 (4.7)	78 (33)	2 (2.5)	0	6 (7.7)	N.A.	N.A.	31 (20–48)	12 (15) *
Cultrera R. et al. [35]	Retrospective, single-center, case-control study	Italy	28	N.A.	N.A.	N.A.	9 (32)	4 (44)	17 (61)	3 (33)	5 (56)	24 (86)	N.A.	N.A.
Bogossian E. G. et al. [36]	Retrospective, single-center, case-control study	Belgium	72	61 (14)	56 (78)	7 (10)	24 (33)	3 (9)	0	4 (13)	0	3 (10)	11 (3–28)	22 (31) *
Nasir N. et al. [37]	Retrospective, single-center, case-control study	Pakistan	100	60 (52–70)	82 (82)	77 (77)	28 (56)	0	16 (32)	5 (10)	5 (10)	2 (4)	9 (6–14)	30 (30)
Giacobbe D.R. et al. [38]	Retrospective, single-center	Italy	78	66 (57–70)	75 (96)	24 (31)	N.A.	0	0	0	6 (13)	8 (18)	N.A.	20 (26) *
Bonazzetti C. et al. [39]	Retrospective, single-center	Italy	89	61 (53–69)	N.A.	N.A.	32 (36)	10 (8.5)	1 (0.8)	1 (0.8)	9 (7.6)	53 (45)	12 (8–18)	44 (49.4) *
Ripa M. et al. [40]	Retrospective, single-center	Italy	731	64 (55–76)	N.A.	483 (66.1)	21 (2.8)	2 (10)	9 (43)	5 (24)	1 (4.8)	4 (19)	N.A.	194 (26.5)
Grasselli G. et al. [8]	Retrospective, multicentric	Italy	774	62 (54–68)	534 (69)	207 (27)	272 (35)	72 (26)	19 (2.4)	34 (4.4)	83 (31)	29 (4)	14 (8–26)	234 (30) *
Giacobbe D.R. et al. [41]	Retrospective, multicentric	Italy	171	64 (57–71)	162 (95)	108 (63)	60 (35)	25 (15)	N.A.	27 (16)	8 (5)	N.A.	N.A.	78 (46) *
Li J. et al. [42]	Retrospective, single-center	Wuhan, China	102	66 (30–93)	99 (97.1)	NA	69(4.6)	32 (31)	50 (49)	7 (4.4)	3 (1.9)	6 (3.8)	N.A.	50 (49)

MDR, multi-drug resistant; CPE, Carbapenems Resistant Enterobacteriales; MRSA, Methicillin Resistant Staphylococcus Aureus; ICU-LOS, Intensive Care Unit Length of Stay; * ICU mortality.

ΕΙΚΟΝΑ 8: Summary of the main studies reported data on MDR secondary infections in COVID-19 critically ill patients.

Γ. ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

Η σήψη είναι πράγματι μια επείγουσα ιατρική κατάσταση και αποτελεί μία από τις σημαντικότερες αιτίες νοσημάτων και θανάτου σε παγκόσμιο επίπεδο. Είναι υπεύθυνη για περισσότερες από 31.5 εκατομμύρια νοσησεις και 5 εκατομμύρια θανάτους ετησίως. Ο μεγάλος αριθμός των θανάτων από σήψη συνεχίζει να αποτελεί μείζον πρόβλημα σε νοσηλευόμενους ασθενείς σε Μονάδες Εντατικής Θεραπείας (ΜΕΘ) [23,24].

Παράγοντες του ξενιστή που σχετίζονται με την ανοσολογική απάντηση στη σήψη αποτελούν το φύλλο, η ηλικία, γενετικοί παράγοντες, συννοσηρότητες, το είδος της λοίμωξης και η διάρκεια παραμονής στη ΜΕΘ. Αναμφισβήτητα οι ιδιαιτερότητες του κάθε ασθενούς παίζουν σημαντικό ρόλο στην εξέλιξη και έκβαση της σήψης. Ο ρόλος του ίου COVID-19 όμως δεν είναι ξεκάθαρος και ίσως να αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κίνδυνου για την μείωση της ανοσολογικής απάντησης στους βαρέως πάσχοντες ασθενείς. Η αντοχή των Gram (-) βακτηρίων σε πολλαπλά αντιβιοτικά (MDR/XDR) αποτελεί σοβαρό παγκόσμιο πρόβλημα. Τα βακτήρια που ανήκουν σε αυτήν την κατηγορία, όπως το *Acinetobacter baumannii*, η *Pseudomonas aeruginosa* και τα εντεροβακτηριοειδή (*Klebsiella*), έχουν αναπτύξει μηχανισμούς που τους επιτρέπουν να αντιστέκονται σε πολλά διαφορετικά είδη αντιβιοτικών.

Ο κύριος σκοπός της μελέτης είναι να διαπιστωθεί αν οι βαρέως πάσχοντες ασθενείς της ΜΕΘ που πάσχουν από λοίμωξη COVID-19 εμφανίζουν περισσότερες λοιμώξεις από πολυανθεκτικούς Gram (-) μικροοργανισμούς σε σχέση με τους βαρέως πάσχοντες ασθενείς χωρίς COVID-19 σε σχέση με τον χρόνο παραμονής στη ΜΕΘ για κάθε ασθενή.

Δευτερεύοντες στόχοι της μελέτης αποτελούν οι διαφορές στη βαρύτητα της νόσου μεταξύ των δυο ομάδων ασθενών (SOFA score) καθώς και οι διαφορές στην θνητότητα και στα δημογραφικά χαρακτηριστικά.

Δ. ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ

Πρόκειται για μια αναδρομική μελέτη κοορτής η οποία πραγματοποιήθηκε στη ΜΕΘ του ΠΓΝΠ μεταξύ Ιανουαρίου 2022 και Αυγούστου 2023. Η συλλογή δεδομένων έγινε από το πληροφοριακό σύστημα του Π.Γ.Ν.Π καθώς και από τη βάση δεδομένων της ΜΕΘ του ΠΓΝΠ (criticus). Στην μελέτη συμμετείχαν 79 ασθενείς, οι οποίοι κατανεμήθηκαν σε 2 ομάδες (COVID, non-COVID).

Τα κριτήρια ένταξης ήταν ασθενείς ηλικίας >18 ετών που νοσηλεύονταν στην ΜΕΘ κατά τη διάρκεια της μελέτης και από τους οποίους είχε ληφθεί τουλάχιστον μια καλλιέργεια αίματος κατά τη διάρκεια της νοσηλείας τους.

Τα κριτήρια αποκλεισμού ήταν ασθενείς στους οποίους έλλειπαν κλινικά ή μικροβιολογικά δεδομένα αλλά και ασθενείς από τους οποίους δεν λήφθηκαν ή/και χάθηκαν τα δείγματα καλλιιεργειών αίματος.

Τελικά, εντάχθηκαν στην μελέτη συνολικά 78 ασθενείς οι οποίοι κατανεμήθηκαν σε 2 ομάδες:

- Ασθενείς θετικοί για τον ιό Covid-19 (GROUP 1) – 42 ασθενείς
- Ασθενείς αρνητικοί για τον ιό Covid-19 (GROUP 2) – 36 ασθενείς

Καταγράφηκαν τα παρακάτω χαρακτηριστικά των ασθενών : η ηλικία, το φύλλο, ο τύπος της Gram (-) λοίμωξης (Klebsiella sp., Acinetobacter spp., Pseudomonada aeruginosa), οι συννοσηρότητες (συνολικός αριθμός και είδος), το SOFA score, ο χρόνος νοσηλείας στη ΜΕΘ και στο νοσοκομείο πριν την εισαγωγή στη ΜΕΘ και η έκβαση των ασθενών (θάνατος ή εξιτήριο από την ΜΕΘ).

Στη συνέχεια υπολογίστηκε ένας δείκτης ρυθμού λοιμώξεων των ασθενών κατά την παραμονή στη ΜΕΘ με αριθμητή τον αριθμό των λοιμώξεων και παρανομαστή τον χρόνο νοσηλείας στη ΜΕΘ και για τις ομάδες ασθενών.

ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ

Για τον έλεγχο της κανονικότητας των δεδομένων πραγματοποιήθηκαν οι δοκιμασίες Shapiro-Wilk and Kolmogorov-Smirnov με επίπεδο σημαντικότητάς το 0,05.

Οι κατηγορικές μεταβλητές παρουσιάζονται ως πίνακες συχνοτήτων και ως ποσοστά. Οι συνεχείς μεταβλητές με κανονική κατανομή εκφράζονται με μέση τιμή (mean) και με τυπική απόκλιση (SD) και όσες δεν ακολουθούν κανονική κατανομή εμφανίζονται ως διάμεσος τιμή (median) και ενδο-τεταρτημοριακό εύρος (IQR). Για τις κατηγορικές μεταβλητές πραγματοποιήθηκε η ανάλυση με τις δοκιμασίες Fisher's exact και chi-square. Οι συνεχείς μεταβλητές, που ακολουθούσαν κανονική κατανομή, ελέγχθηκαν με τη δοκιμασία Student's t-test ενώ όσες δεν εμφανίζουν κανονική κατανομή με την δοκιμασία Mann-Whitney U test. Το επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας ήταν $p < 0.05$.

Για την σύγκριση της επιβίωσης των δύο ομάδων χρησιμοποιήθηκαν οι καμπύλες Kaplan-Meier και η δοκιμασία LogRank. Για την ανάδειξη προβλεπτικών παραγόντων εμφάνισης πολυανθεκτικών λοιμώξεων από Gram (-) MDR/XDR μικροοργανισμούς, έγινε πολυπαραγοντική ανάλυση με την χρήση της λογιστικής παλινδρόμηση (Log regression) και με την μέθοδο αποκλεισμού μεταβλητών (backward stepwise elimination), και συμπεριελήφθησαν όλοι παράγοντες από την μονοπαραγοντική ανάλυση που παρουσίαζαν επίπεδο σημαντικότητας $p < 0.1$. Τα δεδομένα αναλύθηκαν μέσω του IBM SPSS Statistics software v.24 (IBM SPSS Statistics, Armonk, NY).

E. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Συμπέρασμα 1

Οι διαφορές μεταξύ των δύο ομάδων ασθενών (COVID vs non-COVID) παρουσιάζονται στον πίνακα 2.

Οι βαρέως πάσχοντες ασθενείς της ΜΕΘ που πάσχουν από COVID-19 δεν εμφανίζουν περισσότερες λοιμώξεις από MDR/XDR Gram (-) μικροοργανισμούς σε σχέση με τους ασθενείς χωρίς COVID-19 (πίνακας 2).

Παρατηρούμε ότι οι δυο ομάδες ασθενών δεν διαφέρουν στατιστικά σημαντικά ως προς το φύλλο, την ηλικία και τις συννοσηρότητες. Εξαιρέση αποτελεί η παχυσαρκία, η οποία είναι σημαντικά υψηλότερη στους θετικούς για COVID-19 ασθενείς ($p=0,034$) και η ΧΑΠ, η οποία είναι σημαντικά συχνότερη στην ομάδα των non-COVID ασθενών ($p=0,028$).

Οι ασθενείς με COVID-19, αντίθετα από ότι υποστηρίζεται από αρκετές μελέτες στην βιβλιογραφία [25], δεν διαφέρουν στατιστικά σημαντικά σε επιλοιμώξεις από MDR/XDR στελέχη *Klebsiella pneumoniae* και *Acinetobacter spp* ενώ η μικροβιαμία από *Pseudomonada aeruginosa* είναι σημαντικά χαμηλότερη στους COVID-19 από τους non COVID ασθενείς ($p=0,007$).

Στατιστικά σημαντική διάφορα παρουσιάζουν επίσης οι δυο ομάδες ασθενών ως προς τον χρόνο παραμονής στο νοσοκομείο πριν την εισαγωγή τους στη ΜΕΘ, με τους θετικούς για COVID-19 ασθενείς να έχουν στατιστικά σημαντικά μακρύτερη νοσηλεία εκτός ΜΕΘ ($p=0,003$). Ο χρόνος νοσηλείας στη ΜΕΘ φαίνεται επίσης να είναι σημαντικά μικρότερος στους COVID-19 ασθενείς ($p=0,005$).

Επίσης ως προς την έκβαση οι ασθενείς με λοίμωξη COVID-19, έχουν στατιστικά σημαντικά υψηλότερα ποσοστά θανάτου σε σχέση με τους non-COVID ασθενείς ($p < 0,001$). Οι δυο ομάδες φαίνεται ότι διαφέρουν επίσης στατιστικά σημαντικά ως προς το SOFA score ($p < 0,001$), με μέση τιμή $9,64 \pm 2,39$ στους COVID-19 ασθενείς σε σύγκριση με $6,06 \pm 2,19$ στους non-COVID ασθενείς.

Πίνακας 1: Διαφορές μεταξύ των δύο ομάδων ασθενών (COVID vs Non-COVID)

	COVID-19 PATIENTS Group1	NON COVID-19 PATIENTS Group 2	p-value
	n=42	n=36	
Age (Mean \pmSD)	59,35 \pm 12,45	54,16 \pm 19,51	Ns
Gender			Ns
Male	31 (73,8%)	31 (86,1%)	
Female	11 (26,1%)	5 (13,9 %)	

Comorbidities			
Diabetes melitus	7 (16,6%)	5 (13,9%)	Ns
Hypertension	19 (45,2%)	9(25%)	Ns
Implantable cardioverter defibrillator (ICD)	3 (7,1%)	5 (13,9%)	Ns
Obesity	13 (31%)	4 (11,1%)	0,034
Heart Failure	3 (7,1%)	2 (5,6%)	Ns
Acute Kindey Injury	3 (7,1%)	6 (16,7%)	Ns
Chronic obstructive pulmonary disease (COPD)	1(2,4%)	6 (16,7%)	0,028
Cancer	3 (7,1%)	5 (13,9%)	Ns(0,057)
Liver Disease	3 (7,1%)	1 (2,8%)	Ns
Systemic Lupus Erythematosus (SLE)	3 (7,1%)	3 (8,3%)	Ns
SOFA Score (Mean ±SD)	9,64 ±2,39	6,06 ±2,19	<0,001
Infection rate	3,03±11,46	1,419±4,64	0,103
Microorganism			
Klebsiella pneumoniae	16 (38,1%)	12 (33,3%)	Ns
Acinetobacter spp	17 (40,5%)	15 (41,7%)	Ns
Pseudomonada aeruginosa	1 (4,2%)	8 (22,2%)	0,007
ICU LOS (days) (Median ±IQR)	10±18	25±58	0,005
HOSPITAL LOS before ICU admission (days) (Median ±IQR)	16±16	7±18,75	0,003
DEATH	32 (76,2 %)	14 (38,9 %)	<0,001

Συμπέρασμα 2

Δεδομένου ότι η ομάδα των θετικών με COVID-19 ασθενών είχαν στατιστικά σημαντικά μικρότερη παραμονή στη ΜΕΘ από τους non-COVID ασθενείς, αποφασίσαμε να εισάγουμε ένα δείκτη ρυθμού εμφάνισης MDR/XDR Gram (-) μικροβιακών λοιμώξεων στη ΜΕΘ, προκειμένου να ληφθεί υπόψη η χρονική διάρκεια της έκθεσης.

Δημιουργήσαμε το κλάσμα για κάθε ασθενή

$$\text{INFECTION RATE} = \frac{\text{ΑΡΙΘΜΟΣ GRAM(-) ΛΟΙΜΩΞΕΩΝ ΑΝΑ ΑΣΘΕΝΗ (Number of Infections)}}{\text{ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΝΟΣΗΛΕΙΑΣ ΣΤΗ ΜΕΘ (ICU LOS)}} * 100$$

Στη συνέχεια συγκρίναμε τις τιμές των δυο ομάδων COVID και non-COVID με την δοκιμασία Mann-Whitney U, γιατί οι τιμές δεν ακολουθούν κανονική κατανομή, για να δούμε αν υπάρχει στατιστικά σημαντική διάφορα ανάμεσα στο ρυθμό εμφάνισης Gram (-) λοιμώξεων στις δυο ομάδες ασθενών. Το αποτέλεσμα δείχνουν, ότι δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διάφορα ανάμεσα στις δυο ομάδες ($z=-1,631$, $p=0,103$, πίνακας 1).

Συμπέρασμα 3

Συγκρίναμε τις δυο ομάδες ασθενών (COVID vs non-COVID) ως προς το εργαστηριακό προφίλ των δεικτών φλεγμονής και κυτταρικής βλάβης (Πίνακας 2).

Οι δυο ομάδες δεν διαφέρουν στατιστικά σημαντικά ως προς τον αριθμό των λευκών αιμοσφαιρίων (WBCs), την CRP, και τα D-dimmers, όμως οι ασθενείς με λοίμωξη από COVID-19 εμφανίζουν στατιστικά σημαντικά υψηλότερες τιμές LDH σε σχέση με τους ασθενείς χωρίς COVID-19 ($p=0.005$).

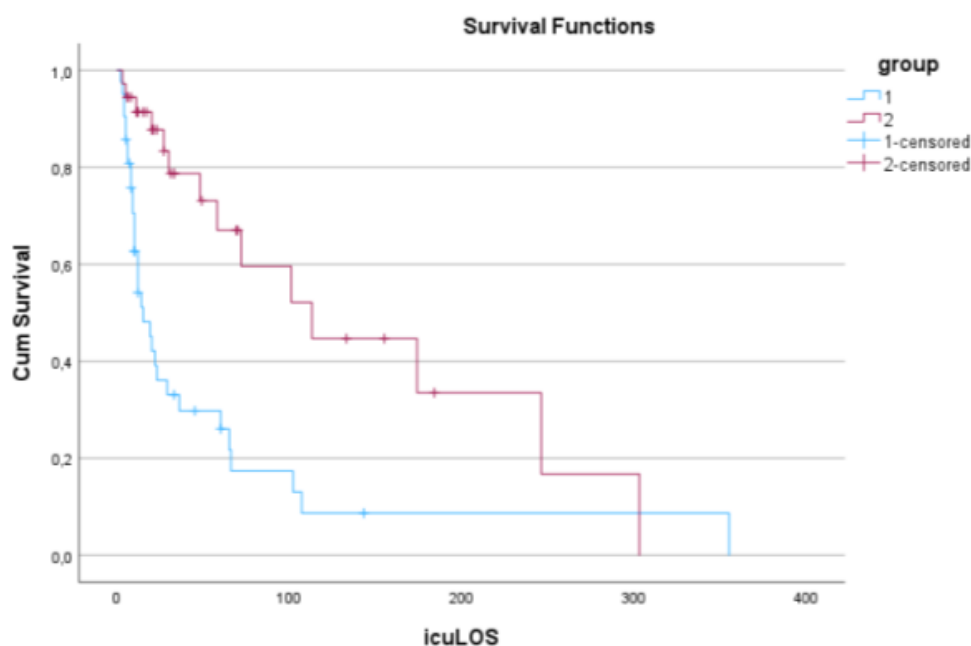
Πίνακας 2: Εργαστηριακό προφίλ δεικτών φλεγμονής και κυτταρικής βλάβης

	Covid-19 patients	Non-Covid patients	
WBC	23,35±23	19±17	Ns(0,064)
LDH	600±687	425±1840	0,005
CRP (mean±SD)	18,19±11,4	20±12,55	Ns
D-dimmers	4,39±7	5,5±7	Ns

Συμπέρασμα 4

Η σύγκριση της επιβίωσης των δυο ομάδων έγινε με καμπύλες επιβίωσης Kaplan-Mayer και LogRank test και φαίνεται ότι οι ασθενείς που πάσχουν από COVID-19 έχουν πιο φτωχή επιβίωση σε σχέση με τους ασθενείς που δεν έχουν λοίμωξη COVID-19 με log Rank test = 13,636 και $p < 0,001$ (εικόνα 9).

Εικόνα 9: Καμπύλη επιβίωση (Kaplan-Mayer). Διαφορές μεταξύ των δυο ομάδων ασθενών (COVID = Group 1 vs non COVID = Group 2)



Συμπέρασμα 5

Η λογιστική παλινδρόμηση με μονοπαραγοντική και πολυπαραγοντική ανάλυση έδειξε, ότι το ανδρικό φύλλο, η ηλικία, η διάρκεια παραμονής στη ΜΕΘ και η διάρκεια παραμονής στο νοσοκομείο πριν την εισαγωγή στη ΜΕΘ αποτελούν ανεξαρτήτους παράγοντες κινδύνου εμφάνισης λοιμώξεων από MDR/XDR gram(-) μικρόβια. Τα αποτελέσματα της μονοπαραγοντικής και της πολυπαραγοντικής ανάλυσης των παραγόντων που σχετίζονται με λοίμωξη από MDR/XDR gram (-) μικρόβια παρουσιάζονται στον πίνακα 3 .

Συγκεκριμένα οι άνδρες εμφανίζουν κατά 28,7% συχνότερα λοίμωξη (μικροβιαμία) από MDR/XDR Gram (-) μικροοργανισμό σε σχέση με τις γυναίκες.

Επίσης η πιθανότητα εμφάνισης μικροβιαμίας από MDR/XDR Gram (-) μικροοργανισμό για κάθε 1 χρόνο αύξησης της ηλικίας ($1,037-1 = 0,037$) φαίνεται να αυξάνεται κατά 3,7% (95% διάστημα εμπιστοσύνης, CI: 0.3-7%). Επιπλέον για κάθε 10 χρόνια αύξησης της ηλικίας ο λόγος πιθανοτήτων για λοίμωξη είναι $O.R.=(1,037)^{10} = 1,43$ με 95% διάστημα εμπιστοσύνης (CI) = $1,003^{10}=1,03$, $1,071^{10}=1,98$ ή 30-98%. Δηλαδή η πιθανότητα για εμφάνιση λοίμωξης κατά την νοσηλεία αυξάνεται κατά 43 % με την αύξηση της ηλικίας των ασθενών κατά 10 χρόνια.

Η πιθανότητα εμφάνισης μικροβιαμίας από MDR/XDR Gram (-) μικροοργανισμό για κάθε ημέρα επιπλέον παραμονής στη ΜΕΘ αυξάνεται κατά 1.6%, CI: 0.1-3.2%. Παρομοίως υπολογίζεται ότι για κάθε 10 μέρες αύξηση της παραμονής στη ΜΕΘ οι ασθενείς έχουν λόγο πιθανοτήτων $O.R. = 1,016^{10} = 1,17$, έχουν δηλαδή 17% αύξηση της πιθανότητας εμφάνισης λοίμωξης (CI:1-37%).

Η πιθανότητα εμφάνισης μικροβιαμίας από MDR/XDR Gram (-) μικροοργανισμό για κάθε ημέρα παραμονής στο νοσοκομείο πριν την εισαγωγή στη ΜΕΘ αυξάνεται κατά 4.6% (CI: 0.2-9.1%), ενώ για 10 ημέρες νοσηλείας πριν την εισαγωγή ο κίνδυνος αυξάνεται κατά 56% (CI: 2-138%).

Πίνακας 3: Μονο – και πολυπαραγοντική ανάλυση παραγόντων που σχετίζονται με λοίμωξη από MDR/XDR μικρόβια.

Independent Factors contributing to MDR or XDR infections						
Variable	ΜΟΝΟΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΟ ΜΟΝΤΕΛΟ			ΠΟΛΥΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΟ ΜΟΝΤΕΛΟ		
	O.R.	95% CL	p-value	O.R.	95% CL	p-value
Gender (Male/female)	0,286	0,093-0,88	0,025	0,287	0,79-1,05	0,0059
Age	1,032	1,003-1,063	0,033	1,037	1,003-1,071	0,033
Group (COVID vs non-COVID) – infection rate	1.32	0.42-3.45	0.26	1.22	0.43-3.68	0.31
Diabetes melitus	4,167	0,847-20,05	0,057	2,4	0,4-13,3	0,3
Hypertension	1,431	0,68-4,73	0,233	1,046	0,257 - 4,26	0,95
Implantable cardioverter defibrillator (ICD)	1,179	0,26-5,33	0,83	0,219	0,2- 1,69	0,146
Obesity	1,36	0,446-4,16	0,58	0,547	0,08-3,5	0,5
Heart Failure	1,047	0,165-6,649	0,962	0,58	0,03-13	0,73
Acute Kindey Injury	1,45	0,335 - 6,28	0,619	0,149	0,01-2,45	0,18
Chronic obstructive pulmonary disease (COPD)	0,92	0,192-4,425	0,918	0,46	0,04-4,9	0,518
Cancer	0,674	0,127-3,576	0,644	0,456	0,014-3,9	0,48
Comorbidities	1,02	0,4-2,6	0,96	0,67	0,23-0,765	0,46
ICU LOS(days)	1,015	1,001-1,028	0,034	1,016	1,001-1,032	0,039
Hospital LOS (days)	1,028	0,996-1,061	0,084	1,046	1,002-1,091	0,004

Συμπέρασμα 6

Τέλος η μονοπαραγοντική και πολυπαραγοντική ανάλυση των δεδομένων σχετικά με τους παράγοντες που επηρεάζουν την επιβίωση των ασθενών έδειξε ότι η λοίμωξη με COVID-19, η παχυσαρκία, το SOFA score, ο συνολικός αριθμός συννοσηροτήτων, ο απόλυτος αριθμός των λευκών αιμοσφαιρίων και η CRP αποτελούν ανεξάρτητους παράγοντες κίνδυνου για την αύξηση της θνητότητας των ασθενών. Τα αποτελέσματα της μονο- και πολυπαραγοντικής ανάλυσης ως προς την επιβίωση των ασθενών παρουσιάζονται στον πίνακα 5.

Πίνακας 5: Μονο – και πολυπαραγοντική ανάλυση παραγόντων που σχετίζονται με την επιβίωση των ασθενών.

Independent Factors contributing to patients survival						
Variable	ΜΟΝΟΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΟ ΜΟΝΤΕΛΟ			ΠΟΛΥΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΟ ΜΟΝΤΕΛΟ		
	O.R.	95% CL	p-value	O.R.	95% CL	p-value
Gender (Male/female)	1,362	0,446-4,16	0,58	1,24	0,25-6,02	0,7
Age	2,118	1,206-3,72	0,009	2,024	0,8-5,1	0,135
Group (COVID vs Non-COVID)	0,199	0,075-0,528	0,001	0,151	0,05-0,47	0,001
Diabetes Melitus	9,74	1,189-79,83	0,034	8,5	0,9-8,12	0,6
Hypertension	2,308	0,85-6,21	0,098	0,72	0,16-3,2	0,67
Implantable cardioverter defibrillator (ICD)	2,25	0,4-11,9	0,34	1,53	0,08-27,2	0,7
Obesity	4,229	1,103-16,2	0,036	0,004	0,0005-0,6	0,031
Heart Failure	1,047	0,165-6,65	0,96	0,44	0,26-7,5	0,57
Acute Kindey Injury	6,5	0,77-55,04	0,085	-	-	0,9
Chronic obstructive pulmonary disease (COPD)	1,829	0,33-10,07	0,48	2,43	0,22-22,5	0,46
Cancer	0,12	0,013-1,08	0,059	-	-	0,9
Systemic Lupus Erythematosus (SLE)	1,429	0,246-8,31	0,69	2,4	0,3-19,5	0,4
Number of Comorbidities	1,676	1,105-2,54	0,015	2,027	1,085-3,7	0,027
ICU LOS(days)	1,002	0,995-1,009	0,548	1,003	0,99-1,016	0,67
Hospital LOS(days)	1,024	0,994-1,055	0,124	1,032	0,98-1,078	0,148
MDRorXDR	1,875	0,746-4,71	0,181	0,3	0,2-2,65	0,378
Pseudomonada	0,85	0,21-3,46	0,825	6,49	0,58-72,6	0,129
Klebsiella	1,28	0,49-3,36	0,6	1,28	0,17-9,7	0,81
SOFA score	1,847	1,368-2,49	<0,001	2,84	1,26-6,4	0,012
WBC	1,088	1,037-1,141	<0,001	1,26	1,048-1,524	0,014

LDH	1,002	1,0027-1,003	0,021	1,004	1-1,008	0,06
CRP	1,085	1,033-1,14	0,001	1,249	1,048-1,524	0,015
D-dimmers	1,058	0,967-1,156	0,219	1,06	0,903-1,192	0,6

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Σύμφωνα με τη βιβλιογραφία ο ιός COVID-19 αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για ανάπτυξη ανοσοκαταστολής και κυτταρικής βλάβης που αυξάνει την ευαισθησία του ξενιστή σε λοιμώξεις. Σχετικά με την ανάπτυξη βακτηριακών λοιμώξεων σε ασθενείς με λοίμωξη COVID-19, μία από τις υποθέσεις είναι ότι η ιογενής λοίμωξη προκαλεί άμεση βλάβη των επιθηλιακών κυττάρων των κατώτερων αεραγωγών που σχετίζεται με εξασθενημένη κάθαρση της βλέννης η οποία διευκολύνει τη σύνδεση των βακτηρίων στις κυτταρικές επιφάνειες [25].

Τα αποτελέσματα της μελέτης μας δείχνουν ότι οι λοιμώξεις από MDR/XDR Gram (-) μικροοργανισμούς δεν διαφέρουν σημαντικά στους COVID από τους non-COVID ασθενείς. Θα πρέπει να ληφθεί υπόψη, ότι στο νοσοκομείο μας οι COVID ασθενείς παρέμειναν σε κλίνες εκτός ΜΕΘ για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα (16 ± 16) days σε σχέση με τους non COVID ασθενείς (7 ± 18 days). Επίσης, οι ασθενείς με COVID είχαν κατά μέσο ορό μικρότερη παραμονή στη ΜΕΘ (10 ± 18 days) σε σχέση με αυτούς χωρίς COVID (25 ± 58 days). Σύμφωνα με τη μελέτη μας η παραμονή στην ΜΕΘ αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για ανάπτυξη MDR/XDR gram (-) λοιμώξεων κι επομένως η μειωμένη παραμονή στη ΜΕΘ των ασθενών με COVID ίσως βοήθησε στη παρουσία λιγότερων λοιμώξεων από MDR/XDR μικρόβια.

Η θνητότητα των ασθενών με COVID-19 ήταν σημαντικά αυξημένη στη μελέτη μας (76,2%) σε σχέση με τους non-COVID ασθενείς (38,9 %), κι επιπλέον οι ασθενείς με COVID-19 παρουσίαζαν σημαντικά υψηλότερα score βαρύτητας νόσου (SOFA score) σε σχέση με τους non-COVID.

Μια υπόθεση θα ήταν ότι οι λοιμώξεις από gram (-) μικροοργανισμούς, ενώ δεν διαφέρουν στατιστικά σημαντικά στους COVID από τους non-COVID ασθενείς, επηρεάζουν και βλάπτουν σε μεγαλύτερο βαθμό τους ασθενείς με COVID-19 (υψηλότερα score σήψης παρά τον μικρότερο χρόνο έκθεσης στο περιβάλλον της ΜΕΘ και υψηλότερη θνητότητα)[26].

Από την βιβλιογραφία αναδεικνύεται η ευαισθησία των ασθενών με COVID-19 σε λοιμώξεις από άλλους ιούς, βακτήρια και μύκητες που δεν λήφθηκαν υπόψη στον σχεδιασμό της παρούσας μελέτης. Η μελέτη Eurobact II, μια προοπτική πολυκεντρική μελέτη κοόρτης για HABSΙ στη ΜΕΘ, έδειξε ότι η επιδημιολογία του HABSΙ διέφερε μεταξύ ασθενών με COVID-19 και ασθενών non-COVID-19 ενώ οι εντερόκοκκοι HABSΙ κυριαρχούσαν σε ασθενείς με COVID-19 [18].

Η μελέτη μας έχει αρκετούς περιορισμούς. Καταρχάς, επειδή αποτελεί αναδρομική ανάλυση δεδομένων που συλλέχθηκαν κυρίως για κλινικούς λόγους σε μία από τις περιοχές

που πλήττονται περισσότερο από την πανδημία, δεν ήταν διαθέσιμα όλα τα δεδομένα για όλους τους ασθενείς. Δεύτερον, δεν υπήρξε μία προτεινόμενη προσέγγιση διαχείρισης που να εφαρμόστηκε κατά τη διάρκεια της μελέτης με τον ίδιο τρόπο σε όλους τους ασθενείς (COVID και non-COVID). Ειδικότερα, η στρατηγική χρήσης αντιβιοτικών δεν ήταν απολύτως ίδιες για όλους τους ασθενείς. Αντιθέτως η χρήση ανοσοκατασταλτικών φαρμάκων και κορτικοειδών ήταν παρόμοια για όλους τους ασθενείς με λοίμωξη από COVID-19. Τρίτον, επειδή συμπεριλάβαμε αποκλειστικά λοιμώξεις με μικροβιολογικά επιβεβαιωμένα αποτελέσματα (καλλιέργειες αίματος), ενδέχεται να υποτιμήσαμε την επίπτωση κάποιων μολύνσεων που χαρακτηρίζονται από καλλιεργήσιμα δείγματα χαμηλής απόδοσης (π.χ. καλλιέργειες που ελήφθησαν ενώ οι ασθενείς λάμβαναν αντιβιοτική αγωγή). Τέταρτον, η αιτία εισαγωγής στη ΜΕΘ σε ασθενείς της ομάδας των non-COVID πιθανόν να είχαν αυξημένο κίνδυνο λοιμώξεων, ειδικά λοιμώξεων του αναπνευστικού (πχ. πολυτραυματίες, ασθενείς με χρόνια νοσήματα του αναπνευστικού, ασθενείς με μειωμένο επίπεδο συνείδησης κτλ). Τέλος ο αριθμός των ασθενών που συμπεριλήφθηκαν στη μελέτη πιθανόν να είναι μικρός για την ανάδειξη διαφορών στην επίπτωση MDR/XDR μικροβιαίων.

Η μελέτη πραγματοποιήθηκε σε ένα ευρωπαϊκό κράτος με υψηλή επίπτωση μολύνσεων από ανθεκτικά στα αντιβιοτικά μικρόβια. Επομένως, δεν θα πρέπει να γενικευτούν τα αποτελέσματά της για τον παγκόσμιο πληθυσμό των ασθενών με COVID-19.

Συμπέρασμα

Η μελέτη μας έδειξε ότι οι λοιμώξεις από MDR/XDR Gram (-) μικροοργανισμούς δεν διαφέρουν σημαντικά στους COVID από τους non-COVID ασθενείς. Όμως η θνητότητα των ασθενών με COVID-19 ήταν σημαντικά αυξημένη σε σχέση με τους non-COVID ασθενείς κι επιπλέον οι ασθενείς με COVID-19 παρουσίαζαν σημαντικά υψηλότερα score βαρύτητας νόσου παρά τη μικρότερη διάρκεια παραμονής τους στη ΜΕΘ. Τα αποτελέσματα της μελέτης μας δεν θα πρέπει να γενικευτούν για το σύνολο των ασθενών με COVID-19. Για να διαπιστωθεί με μεγαλύτερη ασφάλεια η συμβολή του COVID-19 στην ανάπτυξη λοιμώξεων από gram (-) μικρόβια χρειάζονται περισσότερες, προοπτικές μελέτες με μεγαλύτερο αριθμό ασθενών.

ΣΤ. ΑΝΑΦΟΡΕΣ

1. Cowan SW, Schirmer T, Rummel G, et al. Crystal structures explain functional properties of two E. coli porins. *Nature* 1992; 358: 727–733.
2. Silhavy TJ, Kahne D, Walker S. The bacterial cell envelope. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2010 May;2(5):a000414. doi: 10.1101/cshperspect.a000414. Epub 2010 Apr 14. PMID: 20452953; PMCID: PMC2857177.
3. Virzì GM, Mattiotti M, de Cal M, Ronco C, Zanella M, De Rosa S. Endotoxin in Sepsis: Methods for LPS Detection and the Use of Omics Techniques. *Diagnostics (Basel).* 2022 Dec 27;13(1):79. doi: 10.3390/diagnostics13010079. PMID: 36611371; PMCID: PMC9818564.
4. Fairman JW, Noinaj N, Buchanan SK. The structural biology of β -barrel membrane proteins: a summary of recent reports. *Curr Opin Struct Biol.* 2011 Aug;21(4):523-31.

doi: 10.1016/j.sbi.2011.05.005. Epub 2011 Jun 28. PMID: 21719274; PMCID: PMC3164749.

5. WHO Regional Office for Europe. WHO Regional Office for Europe/European Centre for Disease Prevention and Control. Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2022 – 2020 data. Copenhagen, 2022.
6. Magiorakos AP, Srinivasan A, Carey RB, et al. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: An international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. *Clinical Microbiology and Infection* 2012; 18: 268–281.
7. Bone RC, Balk RA, Cerra FB, et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. *Chest* 1992; 101: 1644–1655
8. Singer M, Deutschman CS, Seymour C, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA* 2016; 315: 801–810.
9. Vincent JL, Moreno R, Takala J, et al. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med* 1996; 22: 707–710.
10. Shah RU, Henry TD, Rutten-Ramos S, et al. Increasing percutaneous coronary interventions for ST-segment elevation myocardial infarction in the United States: progress and opportunity. *JACC Cardiovasc Interv* 2015; 8: 139–146.
11. Seymour CW, Liu VX, Iwashyna TJ, et al. Assessment of Clinical Criteria for Sepsis: For the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA* 2016; 315: 762–774.
12. Martin-Loeches, I.; Sanchez-Corral, A.; Diaz, E.; Granada, R.M.; Zaragoza, R.; Villavicencio, C.; Albaya, A.; Cerda, E.; Catalan,R.M.; Luque, P.; et al. Community-acquired respiratory coinfection in critically ill patients with pandemic 2009 influenza A(H1N1) virus. *Chest* 2011, 139, 555–562.
13. Grasselli, G.; Scaravilli, V.; Mangioni, D.; Scudeller, L.; Alagna, L.; Bartoletti, M.; Bellani, G.; Biagioni, E.; Bonfanti, P.; Bottino, N.; et al. Hospital-Acquired Infections in Critically Ill Patients with COVID-19. *Chest* 2021, 160, 454–465.
14. Langford, B.J.; So, M.; Raybardhan, S.; Leung, V.; Westwood, D.; MacFadden, D.R.; Soucy, J.R.; Daneman, N. Bacterial coinfection and secondary infection in patients with COVID-19: A living rapid review and meta-analysis. *Clin. Microbiol. Infect.* 2020, 26, 1622–1629. [CrossRef]
15. 7. Lansbury, L.; Lim, B.; Baskaran, V.; Lim, W.S. Co-infections in people with COVID-19: A systematic review and metaanalysis. *J. Infect.* 2020, 81, 266–275.
16. Koehler, P.; Bassetti, M.; Kochanek, M.; Shimabukuro-Vornhagen, A.; Cornely, O.A. Intensive care management of influenza-associated pulmonary aspergillosis. *Clin. Microbiol. Infect.* 2019, 25, 1501–1509. [CrossRef] [PubMed]
17. Schauwvlieghe, A.; Rijnders, B.J.A.; Philips, N.; Verwijs, R.; Vanderbeke, L.; Van Tienen, C.; Lagrou, K.; Verweij, P.E.; Van de Veerdonk, F.L.; Gommers, D.; et al. Invasive aspergillosis in patients admitted to the intensive care unit with severe influenza: A retrospective cohort study. *Lancet Respir. Med.* 2018, 6, 782–792.

18. Buetti, N., Tabah, A., Liodice, A. *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. *Crit Care* **26**, 319 (2022). <https://doi.org/10.1186/s13054-022-04166-y>
19. : Pasero, D.; Cossu, A.P.; Terragni, P. Multi-Drug Resistance Bacterial Infections in Critically Ill Patients Admitted with COVID-19. *Microorganisms* 2021, *9*, 1773. <https://doi.org/10.3390/microorganisms9081773>
20. Karruli, A.; Boccia, F.; Gagliardi, M.; Patauner, F.; Ursi, M.P.; Sommese, P.; De Rosa, R.; Murino, P.; Ruocco, G.; Corcione, A.; et al. Multidrug-Resistant Infections and Outcome of Critically Ill Patients with Coronavirus Disease 2019: A Single Center Experience. *Microb. Drug Resist.* 2021.
21. Patel, A.; Emerick, M.; Cabunoc, M.K.; Williams, M.H.; Preas, M.A.; Schrank, G.; Rabinowitz, R.; Luethy, P.; Johnson, J.K.; Leekha, S. Rapid Spread and Control of Multidrug-Resistant Gram-Negative Bacteria in COVID-19 Patient Care Units. *Emerg. Infect. Dis.* 2021, *27*, 1234–1237.
22. Baiou, A.; Elbuzidi, A.A.; Bakdach, D.; Zaqout, A.; Alarbi, K.M.; Bintaher, A.A.; Ali, M.M.B.; Elarabi, A.M.; Ali, G.A.M.; Daghfal, J.; et al. Clinical characteristics and risk factors for the isolation of multi-drug-resistant Gram-negative bacteria from critically ill patients with COVID-19. *J. Hosp. Infect.* 2021
23. Markwart R, Saito H, Harder T, et al. Epidemiology and burden of sepsis acquired in hospitals and intensive care units: a systematic review and metaanalysis. *Intensive Care Med* 2020; *46*: 1536–1551.
24. Fleischmann C, Scherag A, Adhikari NKJ, et al. Assessment of Global Incidence and Mortality of Hospital-treated Sepsis. Current Estimates and Limitations. *Am J Respir Crit Care Med* 2016; *193*: 259–272.
25. Bongiovanni M, Barda B. *Pseudomonas aeruginosa* Bloodstream Infections in SARS-CoV-2 Infected Patients: A Systematic Review. *J Clin Med.* 2023 Mar 14; *12*(6):2252. doi: 10.3390/jcm12062252. PMID: 36983256; PMCID: PMC10056033.
26. Zhu, N., Wang, W., Liu, Z., Liang, C., Wang, W., Ye, F., Huang, B., Zhao, L., Wang, H., Zhou, W., Deng, Y., Mao, L., Su, C., Qiang, G., Jiang, T., Zhao, J., Wu, G., Song, J., & Tan, W. (2020). Morphogenesis and cytopathic effect of SARS-CoV-2 infection in human airway epithelial cells. *Nature communications*, *11*(1), 3910. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-17796-z>