



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
ΠΡΩΤΟΒΑΘΜΙΑ ΦΡΟΝΤΙΔΑ ΥΓΕΙΑΣ



ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

Μικροβιακή αντοχή σε ΜΕΘ επαρχιακού νοσοκομείου: Σύγκριση με τα αντίστοιχα δεδομένα του δικτύου WHONET

Σύνταξη εργασίας: Κατσούλη Αικατερίνη

Ιατρός Βιοπαθολόγος

Επιβλέπων καθηγητής : Ζακυνθινός Επαμεινώνδας

ΛΑΡΙΣΑ

ΙΟΥΝΙΟΣ 2014

**Antimicrobial resistance in a provincial hospital ICU: Comparison with
whoNET data**

Ευχαριστίες

Θα ήθελα να εκφράσω ευχαριστίες σε όλους εκείνους που με την πολύτιμη βοήθειά τους συνέβαλλαν στην ολοκλήρωση της διπλωματικής μου εργασίας. Αρχικά για την άριστη συνεργασία με τον επιβλέποντα καθηγητή κ. Ζακυνθινό Επαμεινώνδα, για τις υποδείξεις του και την ηθική του υποστήριξη. Θα ήθελα επίσης να ευχαριστήσω τους γονείς μου και ιδιαίτερα τη μητέρα μου για τη βοήθεια που μου πρόσφερε, φροντίζοντας τα παιδιά μου, τη συνεχή συμπαράστασή της, και την προτροπή της να συνεχίσω τις σπουδές και τους στόχους μου. Καθώς και τους τρεις γιούς μου, για την υπομονή τους για τις ώρες που έλειπα από κοντά τους και το σημαντικότερο: τα κίνητρα, την έμπνευση και την θέληση να βελτιώνομαι, που μου προσφέρει, χωρίς να το γνωρίζουν, η παρουσία τους στη ζωή μου. Επίσης ευχαριστώ από καρδιάς το σύζυγό μου για την κατανόηση που έδειξε.

Θερμά θέλω ακόμα να ευχαριστήσω και όλους τους συναδέλφους μου, η βοήθεια των οποίων υπήρξε καθοριστική για τη συγκεκριμένη εργασία.

Πίνακας περιεχομένων

| | |
|--|----|
| Ευχαριστίες..... | 3 |
| ΠΕΡΙΛΗΨΗ..... | 5 |
| ABSTRACT..... | 6 |
| ΕΙΣΑΓΩΓΗ..... | 7 |
| 1. Το πρόβλημα της μικροβιακής αντοχής | 8 |
| 1.1 Αντιμικροβιακά και αντιβιοτικά. | 8 |
| 1.2. Μικροβιακή Αντοχή | 8 |
| 2. Επιτήρηση και επιπολασμός λοιμώξεων | 14 |
| 3. Το πρόβλημα της μικροβιακής αντοχής στη ΜΕΘ | 19 |
| 3.1 Ο αποικισμός με πολυανθεκτικά στελέχη..... | 19 |
| 3.2 Επίπτωση ανθεκτικών παθογόνων μικροβίων στη μονάδα εντατικής θεραπείας | 21 |
| 4. Μεθοδολογία..... | 29 |
| 5. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ | 31 |
| 6. ΣΥΖΗΤΗΣΗ | 46 |
| ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ | 50 |

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Εισαγωγή : Η ανάπτυξη αντοχής στα αντιμικροβιακά συνιστά μείζον πρόβλημα δημόσιας υγείας. Το πρόβλημα είναι ιδιαίτερα έντονο στις Μονάδες Εντατικής Θεραπείας (ΜΕΘ).

Σκοπός : Ήταν να μελετηθεί η μικροβιακή αντοχή στη ΜΕΘ του Γενικού Νοσοκομείου Τρικάλων (ΓΝΤ) σε σύγκριση με τα αντίστοιχα διαθέσιμα στοιχεία του εθνικού δικτύου whonet για το χρονικό διάστημα 2007-2011.

Μέθοδος : Συλλέχθηκαν δεδομένα που αφορούσαν τη μικροβιακή αντοχή των 2009-2011 για όλες τις ελληνικές ΜΕΘ από το εθνικό δίκτυο αναφοράς whonet και συγκρίθηκαν με τα αντίστοιχα διαθέσιμα της ΜΕΘ του ΓΝΤ. Επαρκή συγκρίσιμα στοιχεία βρέθηκαν για τα έτη 2007, 2009-2011 και για τα gram αρνητικά μικρόβια. Χρησιμοποιήθηκαν μη παραμετρικές μέθοδοι ανάλυσης.

Αποτελέσματα: Διαφορές στη μικροβιακή αντοχή διαπιστώθηκαν στην περίπτωση του *Acinetobacter baumannii* και της *E.coli*, με το πρώτο να εμφανίζει μειωμένη αντοχή στο ΓΝΤ συγκριτικά με τα εθνικά στοιχεία, ενώ το δεύτερο αυξημένη. Οι διαφορές ήταν στατιστικά σημαντικές στην περίπτωση των κεφαλοσπορινών τρίτης γενιάς, της ιμιπενέμης, της πιπερακιλλίνης/ταζομπακτάμης και της κεφοξιτίνης. Ιδιαίτερα υψηλά ποσοστά αντοχής εμφανίζονται απέναντι στις κινολόνες, ενώ υψηλά ποσοστά αντοχής σε όλα τα αντιβιοτικά εμφανίζει η *Klebsiella*. Μέτρια είναι η αντοχή της ψευδομονάδας, με την επισήμανση ότι τα ποσοστά πλησιάζουν το 50% για την αντιψευδομοναδική κεφαζιδίμη και φθάνουν μέχρι και 60% για την ιμιπενέμη. Στην περίπτωση του *Acinetobacter* και της *Klebsiella* τα ποσοστά αντοχής μειώνονται από το 2009 και μετά.

Συμπέρασμα: Το ποσοστό αντοχής απέναντι στα κυριότερα παθογόνα είναι πολύ υψηλό, αν και υπάρχουν ενθαρρυντικές ενδείξεις τιθάσευσης του φαινομένου σε τοπικό τουλάχιστον επίπεδο για κάποια παθογόνα και κάποιες κατηγορίες αντιβιοτικών. Σημαντικές διαφορές ενδέχεται να υπάρχουν μεταξύ διαφορετικών νοσηλευτικών ιδρυμάτων. Χρειάζεται διαρκής επαγρύπνηση και συνεχής καταγραφή της μικροβιακής αντοχής, τόσο σε τοπικό όσο και εθνικό επίπεδο.

ABSTRACT

Introduction : The development of antimicrobial resistance is a major public health problem. The problem is particularly evident in the intensive care unit (ICU).

Purpose: It was to study the antimicrobial resistance in the ICU of the General Hospital of Trikala (GHT) compared with the corresponding data available on the national network “whonet” for the timeperiod 2007-2011.

Material and Method: Antimicrobial resistance data (years 2009-2011) for all Greek ICU were collected from the “whonet” national reference database and compared with those available in the ICU of GHT. Sufficient comparable data were found for the years 2007, 2009 to 2011 and for gram negative bacteria only. Non-parametric methods were used to analyze data.

Results: Differences in antimicrobial resistance were observed in the case of *Acinetobacter baumannii* and *E.coli*, the first showing reduced resistance in GHT compared with national data, while the second showed an increased resistance. The differences were statistically significant in the case of the third-generation cephalosporins, imipenem, piperacillin/tazobactam and ceftazidime. Particularly high rates of resistance are reported against quinolones. *Klebsiella* showed high rates of resistance to all antibiotics. *Pseudomonas* exhibited moderate resistance, noting that rates approach 50% for the antipseudomonal ceftazidime and reach 60% for imipenem. In the case of *acinetobacter* and *Klebsiella* resistance rates have been reduced since 2009.

Conclusion : The rate of resistance against the main pathogens is very high, although there are encouraging signs of restraining the phenomenon at least at local level and for some pathogens and some classes of antibiotics. Significant differences may exist between different hospitals in the same country. Constant surveillance and continuous recording of antimicrobial resistance, both locally and nationally are necessary.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η ανακάλυψη στα μέσα του περασμένου αιώνα ότι ουσίες που παράγονται από μικρόβια (μύκητες ή βακτήρια) μπορούν να φονεύσουν άλλα μικρόβια και με τον τρόπο αυτό να χρησιμοποιηθούν θεραπευτικά για την ίαση διαφόρων λοιμώξεων, έφερε επανάσταση στα τότε ιατρικά δεδομένα. Τα λοιμώδη νοσήματα βρίσκονταν στην κορυφή της θνησιμότητας για κάθε ηλικιακή ομάδα. Η εμφάνιση των λεγόμενων αντιβιοτικών (ονομάστηκαν έτσι λόγω της ιδιότητας τους να καταστρέφουν τα μικρόβια) έκανε τη μεγάλη ανατροπή στην ιστορία της θεραπευτικής και εκατομμύρια ζωές έχουν σωθεί με τη χορήγηση αντιβιοτικών για την αντιμετώπιση σοβαρών λοιμώξεων. Ωστόσο, αν κάποτε η πρώτη πενικιλίνη ήταν παντοδύναμη, σήμερα, οι μεταγενέστεροι φαρμακευτικοί συγγενείς της, απότοκοι πολυετούς και πολυδάπανης ιατρικής έρευνας μοιάζουν ανίσχυροι απέναντι σε λοιμώξεις που κάποτε καταπολεμούνταν πολύ εύκολα. Πολύτιμες ουσίες φθίνουν διαρκώς σε αποτελεσματικότητα λόγω της επίτασης του φαινομένου της Μικροβιακής Αντοχής στα αντιβιοτικά. Το φαινόμενο είναι ιδιαίτερα έντονο σε περιβάλλοντα όπου υπάρχει εξελικτική πίεση στα μικρόβια, όπως είναι οι μονάδες εντατικής θεραπείας. Οι θεραπευτικές πρακτικές, η πολιτική χρήσης των αντιβιοτικών, ο χρόνος νοσηλείας και άλλοι παράγοντες επηρεάζουν την ανάπτυξη μικροβιακής αντοχής στις ΜΕΘ. Η γνώση της μικροβιακής χλωρίδας αποικισμού της ΜΕΘ βοηθά στην καλύτερη διαχείριση των λοιμώξεων και στην επιλογή του κατάλληλου αντιβιοτικού. Σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν να μελετηθεί η μικροβιακή χλωρίδα ασθενών της ΜΕΘ ενός επαρχιακού νοσοκομείου συγκριτικά με τα διαθέσιμα εθνικά δεδομένα, όπως αυτά καταγράφονται στο δίκτυο παρακολούθησης whonet.

1. Το πρόβλημα της μικροβιακής αντοχής

1.1 Αντιμικροβιακά και αντιβιοτικά.

Τα αντιβιοτικά είναι φυσικά παράγωγα μικροοργανισμών που δρουν εναντίον άλλων μικροοργανισμών (αντι-βιοτικά). Τα αντιβιοτικά συνήθως παράγονται από μύκητες ή άλλους μικροοργανισμούς και σκοτώνουν ή αναστέλλουν την ανάπτυξη των βακτηρίων (μικροβίων). Σήμερα ο όρος έχει αντικατασταθεί από τον περισσότερο περιεκτικό αντιμικροβιακά, γιατί εκτός από τα φυσικά παράγωγα, περιλαμβάνει τα ημισυνθετικά (χημικές τροποποιήσεις των φυσικών), καθώς και τα συνθετικά παράγωγα. Τα αντιβιοτικά είναι ουσίες που καταστρέφουν το μικρόβιο χωρίς να βλάπτουν τον ξενιστή, τον άνθρωπο. Προκειμένου να θεωρηθεί ένα αντιβιοτικό κλινικά δραστικό και συνεπώς χρήσιμο στην ιατρική, θα πρέπει η καταστροφή ή καλύτερα η αναστολή ανάπτυξης του μικροοργανισμού να επιτυγχάνεται σε συγκεντρώσεις του αντιβιοτικού αντίστοιχες με τις συγκεντρώσεις που πετυχαίνουμε στον ανθρώπινο οργανισμό^{1,2}.

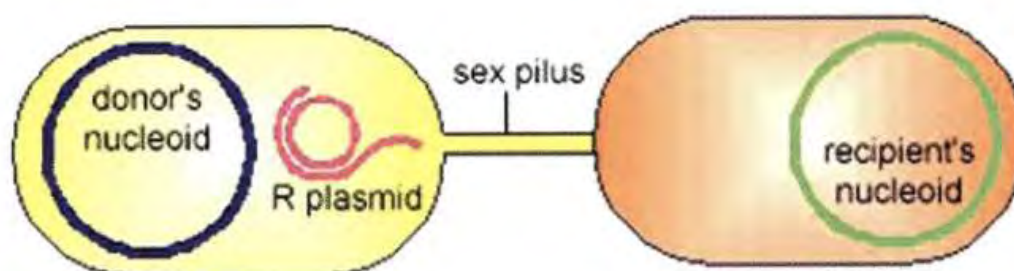
1.2. Μικροβιακή Αντοχή

Ως Μικροβιακή Αντοχή στα αντιβιοτικά ορίζεται η ικανότητα ενός μικροβίου να επιβιώνει ή/και να πολλαπλασιάζεται παρουσία των αντιβιοτικών. Τότε λέγεται ότι το μικρόβιο εμφανίζεται ανθεκτικό σε κάποιο ή κάποια αντιβιοτικά του φάσματος του. Η κατάσταση αυτή αποδίδεται σε μεταβολές στο γενετικό υλικό του μικροοργανισμού². Αυτές αφορούν είτε μεταλλαγές σε κάποιο ή κάποια γονίδια, ή συνηθέστερα, σε εμπλουτισμό με το νέο(α) γονίδιο(α) μέσω της «μόλυνσης» του μικροοργανισμού με πλασμίδια, μεταθετά στοιχεία, ιντεργόνια, φάγους και άλλων. Η μικροβιακή αντοχή δε συνιστά κάποιο φυσικό παράδοξο, αλλά αποτελεί ένα φυσιολογικό βιολογικό φαινόμενο το οποίο υπακούει στους νόμους της φυσικής επιλογής. Σύμφωνα με τη φυσική επιλογή, οι περιβαλλοντικές συνθήκες ευνοούν την επιβίωση οργανισμών που προσαρμόζονται καλύτερα σε αυτές. Συνεπώς, μικρόβια που για τυχαίο λόγο εμφανίζουν γονιδιακό δυναμικό τέτοιο που τους επιτρέπει να εμφανίζουν αντοχή στην επίθεση ενός αντιβιοτικού, επιβιώνουν και πολλαπλασιάζονται. Αυτό σημαίνει ότι οι μικροοργανισμοί που παρουσιάζουν αντοχή σε κάποιον αντιμικροβιακό παράγοντα, επιλέγονται και επικρατούν στον πληθυσμό των μικροοργανισμών, όταν αυτός ο πληθυσμός εκτεθεί στον παράγοντα

αυτό. Επειδή στον κόσμο των μικροοργανισμών ο πολλαπλασιασμός είναι ταχύτερος, δε χρειάζεται να περάσουν χρόνια για τη δημιουργία οργανισμών με νέες ιδιότητες, αλλά αυτό συμβαίνει καθημερινά μπροστά στα μάτια των κλινικών ιατρών²⁻⁵.

Πίνακας 1. Μηχανισμοί μικροβιακής αντοχής

| Είδος γενετικού υλικού | Περιγραφή |
|---|--|
| Πλασμίδιο (σχήμα 1) | Κυκλικό τμήμα DNA μέσα στο μικροβιακό κύτταρο. Υπάρχει αυτόνομα από το «χρωμόσωμα» του μικροοργανισμού και έχει τη δυνατότητα να μεταφέρεται από κύτταρο σε κύτταρο. |
| Μεταθετό στοιχείο | Τμήμα μορίου DNA (χρωματοσώματος ή πλασμιδίου) που έχει την ικανότητα να μετακινείται από μόριο σε μόριο. |
| Ιντεργόνιο | Τμήμα μεταθετού στοιχείου στο οποίο μπορούν και ενσωματώνουν γονίδια. |
| Φάγος | Ιός που μολύνει βακτηριακά κύτταρα. |
| Πηγή : helios-eie.ekt.gr/EIE/bitstream/10442/524/1/M01.036.07.pdf | |



Σχήμα 1. Μεταφορά πλασμιδίων μεταξύ μικροοργανισμών (σύζευξη)

Κάποια μικρόβια εμφανίζουν εγγενή ή ιδιοσυστατική αντοχή σε συγκεκριμένα αντιβιοτικά ή ομάδες αντιβιοτικών, ενώ η αντοχή που αναπτύσσεται μετά από αλλαγές στο γονιδιακό υλικό των μικροβίων, καλείται επίκτητη. Γονιδιακοί παράγοντες που καθορίζουν μικροβιακή αντοχή μπορεί να μεταδίδονται μεταξύ μικροβίων. Κατά την έκθεση ενός μικροβιακού πληθυσμού σε αντιβιοτικά, μέσω διαδικασίας φυσικής επιλογής, επικρατούν στον πληθυσμό αυτό τα ανθεκτικά στελέχη. Τα στελέχη αυτά μπορούν έπειτα να μεταδοθούν σε άλλο ξενιστή (άνθρωπο ή ζώο) ή/και να διασπαρθούν στο φυσικό περιβάλλον²⁻⁵. Επομένως, ενώ η μικροβιακή αντοχή είναι φυσιολογικό βιολογικό φαινόμενο, η διασπορά και η

επίτασή της ευνοείται από την κατάχρηση των αντιβιοτικών και τα ανεπαρκή μέτρα υγιεινής. Η εμφάνιση μικροβιακής αντοχής προκαλεί μια σειρά από δυσμενή επακόλουθα, κυριότερα από τα οποία είναι τα εξής :

α) Ελαττώνονται οι δυνητικές επιλογές του γιατρού για θεραπεία καθώς περιορίζονται τα διαθέσιμα δραστικά αντιβιοτικά στη συγκεκριμένη λοίμωξη. Ο ιατρός υποχρεώνεται να επιλέξει αντιβιοτικό που θα είναι ακριβό, πιθανόν περισσότερο τοξικό και ενδεχομένως με μέτρια φαρμακοκινητική για τη συγκεκριμένη λοίμωξη.

β) Αυξάνεται η θνητότητα. Πολλές νοσοκομειακές λοιμώξεις προκαλούνται από μικρόβια ανθεκτικά σε όλα τα γνωστά αντιβιοτικά, και υποστηρίζεται ότι επιστρέφουμε στην προ των αντιβιοτικών περίοδο.

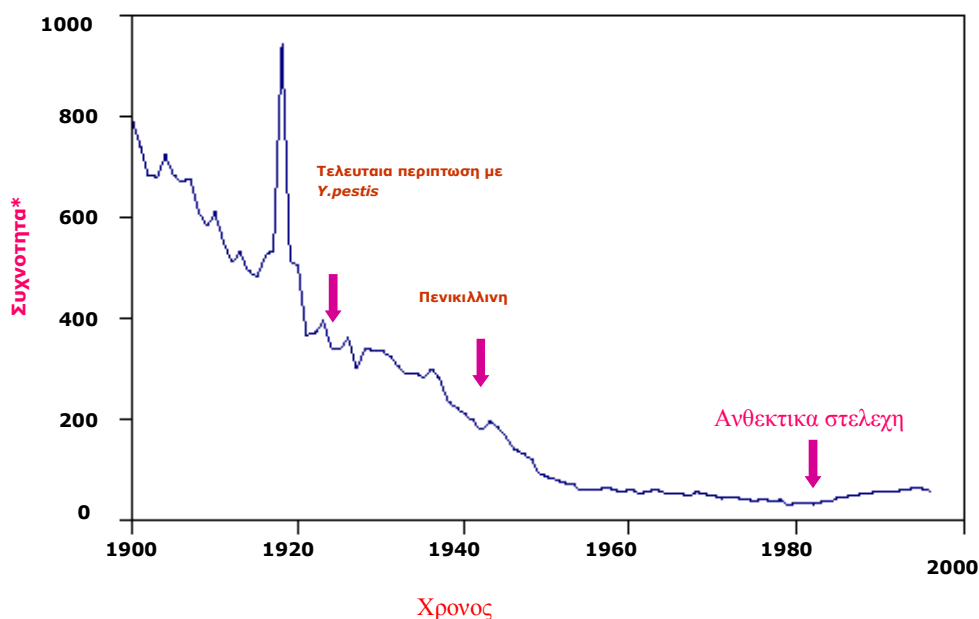
γ) Οι δύσκολα αντιμετωπίσιμες λοιμώξεις οδηγούν αναγκαστικά σε περισσότερες μέρες παραμονής στο νοσοκομείο λόγω ενδοφλέβιων θεραπειών, παράγοντες που δημιουργούν φαύλο κύκλο στη μικροβιακή αντοχή.

δ) Προκύπτουν νομικά και άμεσα οικονομικά ζητήματα. Η εμφάνιση αντοχής σε ένα νοσοκομείο θεωρείται δείκτης κακής ποιότητας υπηρεσιών υγείας και πολλοί ασθενείς διεκδικούν αποζημιώσεις²⁻⁵.

Ιδιαίτερα εκτεθειμένα είναι τα άτομα που νοσηλεύονται σε χώρους παροχής υπηρεσιών υγείας, όπου η ύπαρξη τέτοιων μικροβίων είναι ιδιαίτερα συχνή, ιδίως στις Μονάδες Εντατικής Θεραπείας⁶.

Στο παρακάτω σχήμα φαίνεται η διαδρομή στην καταπολέμηση των λοιμώξεων από τις αρχές του 20^{ου} αι. μέχρι σήμερα, όπως αποτυπώνεται στη συχνότητα των θανάτων από αυτές. Από το 1980 και μετά καταγράφεται αύξηση.

Συχνότητα θανάτων από λοιμώδη νοσήματα



* Ανα 100000

Σχήμα 2. Συχνότητα θανάτων από λοιμώδη νοσήματα στον 20ο αι. (πηγή :
<http://webcache.googleusercontent.com/search?q=cache:5JMLJhPhxesJ:multimedia.biol.uoa.gr/2009/metaptixiaka/toxicology/Antibiotics%2520mechanisms%2520of%2520action%2520%26%2520resistance%25202.ppt+&cd=2&hl=el&ct=clnk&gl=gr>)
Στην παρακάτω εικόνα φαίνονται οι κυριότεροι σταθμοί στην ανακάλυψη αντιβιοτικών από το 1920 έως το 2000.



Εικόνα 1. Η ανάπτυξη των αντιβιοτικών κατά τον 20ο αι. (πηγή : <http://webcache.googleusercontent.com/search?q=cache:5JMLJhPhxesJ:multimedia.biol.uoa.gr/2009/metaptixiaka/toxicology/Antibiotics%2520mechanisms%2520of%2520action%2520%26%2520resistance%25202.ppt+&cd=2&hl=el&ct=clnk&gl=gr>)

Η υπέρμετρη και μη ενδεδειγμένη χρήση αντιβιοτικών που παρατηρείται στις μέρες μας, έχει ως συνέπεια κυρίως την ταχύτατη ανάπτυξη αντοχής σε αυτά, τον κίνδυνο να πέσουν σε ολοκληρωτική αχρηστία, μιας και καθίστανται ολοένα και πιο αναποτελεσματικά στη θεραπεία των λοιμώξεων. Μάλιστα ο ρυθμός ανάπτυξης μικροβιακής αντοχής υπερβαίνει το ρυθμό ανακάλυψης νέων αντιβιοτικών. Η ανακάλυψη νέων αντιβιοτικών και εν γένει χημειοθεραπευτικών ουσιών (για να περιλάβουμε και τις συνθετικές μικροβιοκτόνες ουσίες) περιορίζεται εξ αντικειμένου λόγω του υψηλού κόστους και των τεχνικών δυσχερειών που υπάρχουν κατά τη διαδικασία αυτή. Επίσης η προτροπή για περιορισμό της χρήσης αντιβιοτικών θεωρείται ως αντικίνητρο «επένδυσης»². Η αντιμετώπιση των νοσοκομειακών λοιμώξεων που προκαλούνται από ανθεκτικά στα αντιβιοτικά μικρόβια αποτελεί ένα σημαντικό πρόβλημα παγκοσμίως και συνιστά προτεραιότητα της επιστημονικής κοινότητας και της πολιτικής ηγεσίας των προηγμένων χωρών για την αντιμετώπισή τους. Διεθνώς παρατηρείται αυξημένη κινητοποίηση και επαγρύπνηση για το θέμα της μικροβιακής αντοχής καθώς επιχειρούνται διορθωτικές κινήσεις προς την

κατεύθυνση της λελογισμένης χρήσης των αντιβιοτικών. Στα πλαίσια αυτό έχουν αναπτυχτεί δίκτυα επιτήρησης της μικροβιακής αντοχής κατά τόπους και διεθνώς που ενημερώνονται σε τακτική βάση και μπορούν να βοηθήσουν τους κλινικούς ιατρούς στη λήψη αποφάσεων και τους κρατούντες στην υιοθέτηση των κατάλληλων πολιτικών υγείας^{7,8}.

2. Επιτήρηση και επιπολασμός λοιμώξεων

Η ολοένα αυξανόμενη συχνότητα απομόνωσης ανθεκτικών στα αντιβιοτικά μικροοργανισμών από ενδονοσοκομειακές λοιμώξεις, αλλά και από λοιμώξεις στην κοινότητα αποτελεί σημαντικό πρόβλημα δημόσιας υγείας, αφού ελαττώνει τις θεραπευτικές επιλογές, αυξάνει τις επιπλοκές, τη θνητότητα και το χρόνο νοσηλείας. Η αύξηση του χρόνου νοσηλείας με τη σειρά της συνεισφέρει στην αύξηση της πίεσης επιλογής των μικροβίων και την ταλαιπωρία του ασθενούς (ψυχική & σωματική) με ό,τι αυτό συνεπάγεται για το σύστημα υγείας και την κοινωνία σε επίπεδο σπατάλης οικονομικών και ανθρώπινων πόρων. Απαιτούνται συνεπώς ολοκληρωμένες πολιτικές αντιμετώπισης του φαινομένου, άρα δυναμικές πολιτικές δημόσιας υγείας. Σε αυτές συγκαταλέγονται η επιτήρηση των επιδημιολογικών δεδομένων, η εκπόνηση στρατηγικών φαρμακευτικής αγωγής και η εφαρμογή μέτρων ελέγχου διασποράς λοιμώξεων. Με το σκεπτικό αυτό λειτουργούν τα διεθνή και τοπικά δίκτυα παρακολούθησης της μικροβιακής αντοχής. Στο πνεύμα αυτό λειτουργεί και το Δίκτυο Επιτήρησης Κατανάλωσης Αντιβιοτικών στην Ευρώπη-European Surveillance of Antimicrobial Consumption, ESAC-Net⁸. Το Ευρωπαϊκό Δίκτυο Επιτήρησης της Μικροβιακής Αντοχής (European Antimicrobial Resistance Surveillance Network, EARS-Net) είναι ένα δίκτυο συλλογής και επεξεργασίας δεδομένων μικροβιακής αντοχής στελεχών μικροβίων από χώρες της Ευρώπης. Συντονίζεται από το Ευρωπαϊκό Κέντρο Πρόληψης και Ελέγχου Νοσημάτων (ECDC), το οποίο και δημοσιεύει σχετική ετήσια έκθεση. Σε δημοσίευση αποτελεσμάτων, στην οποία αναλύθηκαν δεδομένα που αφορούσαν την κατανάλωση αντιβιοτικών από 35 Ευρωπαϊκές χώρες για το 2009, βρέθηκε ότι η μέση κατανάλωση αντιβιοτικών από εξωτερικούς ασθενείς στο σύνολο των χωρών που συμμετείχαν, ήταν 19 DID (DID = Defined Daily Doses ανά 1.000 κατοίκους ανά ημέρα). Η μεγαλύτερη κατανάλωση καταγράφηκε στην Ελλάδα με 38.64 DID και η δεύτερη υψηλότερη κατανάλωση στην Κύπρο με 34.45 DID. Παρατηρείται αύξηση γενικά της κατανάλωσης αντιβιοτικών στην Ευρώπη ήδη από το 2005. Η κατανάλωση αντιβιοτικών από νοσοκομειακούς ασθενείς κυμάνθηκε από 1.26 DID μέχρι 3.33 DID στις διάφορες Ευρωπαϊκές χώρες, με υψηλότερη κατανάλωση στην Ελλάδα⁹.

Στην προσπάθεια να ελεγχθούν οι λοιμώξεις που σχετίζονται με τη μικροβιακή αντοχή έχουν διενεργηθεί πιλοτικές μελέτες επιπολασμού λοιμώξεων

που σχετίζονται με την παροχή υπηρεσιών υγείας και χρήσης αντιμικροβιακών φαρμάκων. Μια τέτοια μελέτη διεξήχθη το 2010 από το Ευρωπαϊκό Κέντρο Πρόληψης και Ελέγχου Νοσημάτων (ECDC). Συμμετείχαν 23 Ευρωπαϊκές χώρες. Ο επιπολασμός αυτών των λοιμώξεων σε σύνολο 19.888 νοσοκομειακών ασθενών ήταν 7,1%, ενώ στις μονάδες εντατικής θεραπείας ήταν 28.1%. Κατά σειρά συχνότητας οι τύποι λοίμωξης ήταν πνευμονία 25,7%, λοίμωξη χειρουργικής τομής 19%, ουρολοίμωξη 17% και βακτηριαμία 14%. Το 35% των ασθενών ήταν υπό αντιβιοτική αγωγή για διάφορες ενδείξεις, ποσοστό που έφτανε το 61,4% στις μονάδες εντατικής θεραπείας. Συστήνεται η συνεχής καταγραφή επίπτωσης λοιμώξεων στις μονάδες εντατικής θεραπείας και λοιμώξεων χειρουργικής τομής σε νοσοκομειακούς ασθενείς η οποία και πραγματοποιείται στα πλαίσια σχετικής πρωτοβουλίας του ECDC σε διάφορες Ευρωπαϊκές χώρες.

Σε αρμονία με το ευρωπαϊκό δίκτυο, έχει αναπτυχθεί αντίστοιχο σύστημα καταγραφής και στην Ελλάδα. Πρόκειται για το εθνικό δίκτυο μελέτης της μικροβιακής αντοχής (WhoNET Greece), το οποίο αποτελεί ένα δίκτυο συνεχούς επιτήρησης και ανάλυσης της μικροβιακής αντοχής στα ελληνικά νοσοκομεία. Το δίκτυο λειτουργεί ήδη από το 1995 και συντονίζεται από το τμήμα μικροβιακής αντοχής του κεντρικού εργαστηρίου δημόσιας υγείας (ΚΕΔΥ), το οποίο λειτουργεί στην Βάρη στο πλαίσιο της σύμπραξης της Εθνικής Σχολής Δημόσιας Υγείας (ΕΣΔΥ) και του Κέντρου Ελέγχου & Πρόληψης Νοσημάτων (ΚΕΕΛΠΝΟ). Στο δίκτυο μετέχουν περίπου 50 νοσοκομεία-μέλη, ενώ τα δεδομένα του χρησιμοποιούνται και από το αντίστοιχο ευρωπαϊκό σύστημα του ECDC (EARSS-NET). Τα αποτελέσματα των καλλιιεργειών και των αντιβιογραμμάτων που γίνονται καθημερινά στο μικροβιολογικό εργαστήριο κάθε νοσοκομείου θεωρείται ότι αποτελούν αντιπροσωπευτικό δείγμα των επιπέδων αντοχής μέσα στο νοσοκομείο, οπότε η ανάλυσή τους μπορεί να δώσει πολύτιμα στοιχεία για την επιδημιολογία της αντοχής στην χώρα μας. Τα δεδομένα που συλλέγονται αφορούν στην συχνότητα των απομονωμένων μικροβίων στο νοσοκομείο, στα ποσοστά αντοχής αυτών στα διάφορα αντιβιοτικά, στο φαινότυπο αντοχής αυτών στα αντιβιοτικά και στη συχνότητα εμφάνισης συνδυασμένης αντοχής στους χρησιμοποιούμενους συνδυασμούς αντιβιοτικών. Η ποιότητα των δεδομένων που παρέχει κάθε νοσοκομείο ελέγχεται μέσω της συστηματικής συμμετοχής του μικροβιολογικού εργαστηρίου σε εξωτερικό ποιοτικό έλεγχο, η οποία οργανώνεται και αξιολογείται από το Ευρωπαϊκό Κέντρο Πρόληψης και Ελέγχου Νοσημάτων (ECDC). Η

αξιοποίηση των δεδομένων τόσο σε επίπεδο νοσοκομείου, όσο και σε εθνικό επίπεδο γίνεται κατά κύριο λόγο με τη χρήση του λογισμικού WhoNet, ενός ελεύθερα διαθέσιμου λογισμικού που δημιουργήθηκε και εξελίχθηκε στο συνεργαζόμενο κέντρο μελέτης της μικροβιακής αντοχής του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας, στο πανεπιστήμιο Harvard της Βοστώνης των ΗΠΑ. Τα δεδομένα του ελληνικού δικτύου μελέτης της μικροβιακής αντοχής είναι διαθέσιμα με τη μορφή πινάκων και γραφημάτων στην ιστοσελίδα του προγράμματος (<http://www.mednet.gr/whonet>). Τα αποτελέσματα των αναλύσεων μέχρι σήμερα κρούουν τον κώδωνα του κινδύνου και το ενδιαφέρον εστιάζεται στα τρία βασικότερα πολυανθεκτικά Gram αρνητικά νοσοκομειακά παθογόνα (*Klebsiella* spp, *Acinetobacter* spp, *Pseudomonas* spp) που χαρακτηρίζονται από υψηλά ποσοστά αντοχής έναντι των καρβαπενεμών, αλλά και άλλων κατηγοριών αντιβιοτικών πλην των β-λακταμικών και για τα οποία υπάρχει η μεγαλύτερη πληρότητα καταγραφών. Στα στελέχη *K. pneumoniae*, η αντοχή στις καρβαπενέμες συνδυάζεται με παράλληλη αντοχή σε αμινογλυκοσίδες (πλην ίσως της γενταμικίνης), σε κινολόνες και κοτριμοξαζόλη. Στα στελέχη *P. aeruginosa* η αντοχή στις καρβαπενέμες συνδυάζεται επίσης με υψηλά ποσοστά αντοχής σε αμινογλυκοσίδες και κινολόνες. Τέλος, σε στελέχη *A.baumannii* ανθεκτικά στις καρβαπενέμες, παρατηρούνται πολύ υψηλά ποσοστά αντοχής σε κινολόνες κοτριμοξαζόλη και αρκετά υψηλά σε αμινογλυκοσίδες (εξαιρέση η τομπραμυκίνη). Ενδεικτικά παρουσιάζονται στον ακόλουθο πίνακα¹¹.

Πίνακας 2. Επίπεδα αντοχής στις καρβαπενέμες στελεχών *K. pneumoniae*, *P.aeruginosa* και *A. baumannii* ανά τύπο κλινικής

| | MED | | | SUR | | | ICU | | |
|--------------------------------|-----|-----|-------|-----|----|-------|-----|-----|-------|
| | No | R | %R | No | R | %R | No | R | %R |
| <i>Klebsiella pneumoniae</i> | 396 | 165 | 41,67 | 120 | 63 | 52,50 | 401 | 303 | 75,56 |
| <i>Pseudomonas aeruginosa</i> | 228 | 77 | 33,77 | 63 | 19 | 30,16 | 295 | 157 | 53,22 |
| <i>Acinetobacter baumannii</i> | 107 | 69 | 64,49 | 96 | 75 | 78,13 | 367 | 289 | 78,75 |
| | | | | | | | | | |

Πηγή : <http://www2.keelpno.gr/blog/?p=1040>

Med = Παθολογικές κλινικές, SUR = Χειρουργικές κλινικές, ICU = Μονάδες εντατικής θεραπείας, No = Αριθμός στελεχών, R = Αριθμός ανθεκτικών στελεχών, %R = Ποσοστό αντοχής

Αναφορικά με τα gram θετικά μικρόβια και σύμφωνα με τα πιο πρόσφατα διαθέσιμα στοιχεία του EARS-Net (2010)¹, η Ιβηρική χερσόνησος, η Ιταλία, η Κύπρος, η Ελλάδα, η Ρουμανία, η Ουγγαρία και η Σλοβενία ανήκουν στις χώρες της Ευρώπης με επιπολασμό MRSA μεταξύ 25% και 50%. Αντίστοιχα δεδομένα για την Ελλάδα παρέχονται από το δίκτυο WHONET της Εθνικής Σχολής Δημόσιας Υγείας. Ιδιαίτερη μνεία αξίζει να γίνει για τη βανκομυκίνη, ένα αντιβιοτικό στο οποίο ο σταφυλόκοκκος εμφανίζει-ακόμη-εξαιρετική ευαισθησία. Η λεπτομερής επίπτωση της αντοχής των στελεχών *Staphylococcus aureus* σε διάφορα αντιβιοτικά στην Ελλάδα αναφέρεται στον πίνακα 3¹². Αν και, όπως φαίνεται σε αυτόν τον πίνακα, η αντοχή στη βανκομυκίνη εμφανίζεται μηδενική, υπάρχουν ερωτηματικά λόγω της αύξησης των MIC (MIC creeping). Τα όρια ευαισθησίας (breakpoints) για την βανκομυκίνη έχουν καθοριστεί στα 2 µg/ml, ενώ μεταξύ 4-8 µg/ml κατατάσσονται τα στελέχη VISA με ενδιάμεση αντοχή στη βανκομυκίνη, ενώ MIC ≥16 µg/ml καθορίζει τη γνήσια αντοχή στη βανκομυκίνη (στελέχη VRSA). Παρόλο που στο διεθνή χώρο μόνον 11 στελέχη VRSA έχουν απομονωθεί, ενώ τα λεγόμενα στελέχη hVISA (ετεροάντοχα) με ετερότυπο αντοχή και πεπαχυσμένο τοίχωμα των στελεχών *S. aureus* ώστε να παγιδεύεται η βανκομυκίνη και να μειώνεται η δραστηριότητά της, φαίνεται ότι κυμαίνονται μεταξύ 8-15%. Ωστόσο, τα στελέχη hVISA περιλαμβάνονται μέσα στον πληθυσμό των ευαίσθητων στελεχών (MIC ≤2 µg/ml) με αποτέλεσμα να μην απομονώνονται στην καθ' ημέρα εργαστηριακή πράξη, ενώ ο κλινικός ιατρός προβαίνει στη θεραπευτική χορήγηση βανκομυκίνης η οποία θα αποτύχει. Οι hVISA λοιμώξεις αποτελούν πια κλινική πραγματικότητα, και αν υπάρχει hVISA μικροβιαμία η αποτυχία με βανκομυκίνη θεωρείται πολύ πιθανή, ενώ η βακτηριαμία διαρκεί περισσότερες από 7 ημέρες και η θνητότητα είναι υψηλότερη (63% έναντι 12%). Τα παραπάνω είναι ενδεικτικά των πολλών προβλημάτων που προκύπτουν κατά τη χορήγηση αντιβιοτικών, στα οποία οι μικροοργανισμοί δίνονται ως ευαίσθητοι, ενώ στην πραγματικότητα δεν είναι. Συνεπώς, υπάρχει σοβαρή πιθανότητα τα δεδομένα από τις βάσεις καταγραφής να υποεκτιμούν το πρόβλημα της μικροβιακής αντοχής, καθώς πρέπει να ληφθούν υπόψη και προβλήματα στα συστήματα παρακολούθησης και καταγραφής. Πολλά δεδομένα δεν είναι διαθέσιμα και κάποιιοι φορείς δεν παρέχουν ολοκληρωμένα στοιχεία.

¹ Στοιχεία υπάρχουν και για επόμενα έτη, όμως δεν αφορούν το σύνολο των μικροβίων, ούτε όλα τα αντιβιοτικά ή τουλάχιστον δεν είναι ηλεκτρονικά διαθέσιμα

Πίνακας 3. Ποσοστά αντοχής στελεχών *Staphylococcus aureus* σε διάφορα αντιβιοτικά (αιμοκαλλιέργειες)

| Αιμοκαλλιέργειες: Ποσοστά αντοχής στελεχών <i>Staphylococcus aureus</i> σε διάφορα αντιβιοτικά Ιούλιος – Δεκέμβριος 2010 | |
|--|--------|
| Πενικιλίνη G | 88,91% |
| Μεθικιλίνη | 33-44% |
| Τετρακυκλίνη | 27,38% |
| Τριμεθοπρίμη/ Σουλφαμεθαζόλη | 49,63% |
| Γενταμικίνη | 11,22% |
| Σιπροφλοξασίνη | 20,48% |
| Βανκομικίνη | 0% |
| Λινεζολίδη | 0% |
| Πηγή : Εθνική επιτροπή Αντιβιογράμματος και Ορίων Ευαισθησίας στα Αντιβιοτικά | |

Τα ανθεκτικά στη μεθικιλίνη στελέχη σταφυλόκοκκου παραμένουν σοβαρό πρόβλημα για τις ενδονοσοκομειακές λοιμώξεις σε ολόκληρο τον κόσμο, επειδή υπάρχει πολλαπλή αντοχή και διαθέτουν την ικανότητα να διασπείρονται πολύ γρήγορα μέσα σε νοσηλευτικά ιδρύματα προκαλώντας υψηλή νοσηρότητα και θνητότητα. Τα στελέχη αυτά έχουν την τάση να συγκεντρώνουν επιπλέον στοιχεία γενετικού υλικού (γονίδια αντοχής) που δεν προέρχονται μόνον από στελέχη του ίδιου γένους και που προσδίδουν αντοχή σε αντιβιοτικά. Οι επιδημίες είναι συνήθεις σε Μονάδες Εντατικής Θεραπείας ενηλίκων και νεογνών, σε Μονάδες Μεταμόσχευσης και Χειρουργικές Μονάδες¹².

3. Το πρόβλημα της μικροβιακής αντοχής στη ΜΕΘ

3.1 Ο αποικισμός με πολυανθεκτικά στελέχη

Ο αποικισμός των ασθενών με πολυανθεκτικά στα αντιβιοτικά μικρόβια (multi-drug resistant, MDR) σχετίζεται με την παθογένεση σοβαρών λοιμώξεων στη μονάδα εντατικής θεραπείας (ΜΕΘ), αν και οι σχετικοί μηχανισμοί δεν έχουν διευκρινιστεί πλήρως. Η φυσιολογική μικροβιακή χλωρίδα λειτουργεί ως φυσιολογικός προστατευτικός ανταγωνιστικός μηχανισμός έναντι των παθογόνων μικροβίων, αλλά και ως δυνητικά επικίνδυνη λοιμογόνος εστία, που θα πρέπει να αποτελεί στόχο παρέμβασης και εφαρμογής μέτρων ελέγχου των λοιμώξεων. Ως γενική αρχή, ο βακτηριακός αποικισμός θεωρείται το πρώτο βήμα στην παθογένεση των νοσοκομειακών λοιμώξεων. Ωστόσο, αποφασιστικό ρόλο παίζουν η βαρύτητα της υποκείμενης νόσου και η εξασθένηση των μηχανισμών άμυνας του ασθενούς, δυο παράγοντες που δρουν συνεργικά στην πρόκληση των λοιμώξεων. Οι βαρέως πάσχοντες ασθενείς της ΜΕΘ διατρέχουν υψηλότερο κίνδυνο. Άλλωστε, ο αποικισμός αντανάκλα τη δυναμική της ανάπτυξης αντοχής της φυσιολογικής χλωρίδας, στο πλαίσιο του νοσοκομειακού περιβάλλοντος. Στο περιβάλλον αυτό επικρατούν συνθήκες που ευνοούν την ανάπτυξη και επιλογή μικροβιακών στελεχών, όπως είναι η χρήση και η υπέρχρηση αντιβιοτικών, οι διάφορες θεραπευτικές παρεμβάσεις, οι πρακτικές και η εφαρμογή των μέτρων επιτήρησης και ελέγχου των λοιμώξεων στη ΜΕΘ. Η γνώση της μικροβιακής χλωρίδας που αποικίζει τους ασθενείς βοηθά στην επιλογή της εμπειρικής αντιβιοτικής θεραπείας για την αντιμετώπιση των νοσοκομειακών λοιμώξεων. Οι ανατομικές θέσεις του ανθρώπινου σώματος, όπου ο αποικισμός και η διασπορά μικροβίων αποτελούν τις παθογενετικές οδούς σοβαρών λοιμώξεων στη ΜΕΘ αποτελούν το βρογχικό δέντρο, ο στοματοφάρυγγας και το πεπτικό σύστημα¹⁴.

Στα νοσοκομεία, οι μονάδες εντατικής θεραπείας (ΜΕΘ) θεωρούνται τα τμήματα με το μεγαλύτερο πρόβλημα μικροβιακής αντοχής επειδή υπάρχει ένας συνδυασμός αιτιολογικών παραγόντων που συχνά είναι δύσκολο να αξιολογηθούν ή και να προβλεφθούν. Στη ΜΕΘ παρατηρείται αύξηση της επίπτωσης των πολυανθεκτικών (multi-drug resistant, MDR: ταυτόχρονη αντοχή στην αμικασίνη-αμινογλυκοσίδη, σιπροφλοξασίνη και κεφταζιδίμη) μικροοργανισμών και σχετίζεται με την εισαγωγή MDR στελεχών από τη μεταφορά νοσηλευόμενων ασθενών ή τη μεταφορά ασθενών με φορεία MDR από την κοινότητα στη ΜΕΘ. Συμβαίνει αποικισμός των επαγγελματιών του χώρου υγείας, επαγωγή αντοχής μετά από

μεταλλάξεις ή γενετική μεταφορά, διασπορά MDR μικροβίων λόγω αποτυχίας των πρακτικών ελέγχου λοιμώξεων και επιλεκτική εμφάνιση ανθεκτικών στελεχών από τη φυσιολογική χλωρίδα που προϋπάρχει, κυρίως λόγω της αυξημένης χορήγησης αντιβιοτικών¹⁵. Η διασπορά μικροβίων ευνοείται περαιτέρω από το συνωστισμό βαρέως πασχόντων ασθενών και τη χρήση επεμβατικού εξοπλισμού^{16,17}. Το αυξημένο μικροβιακό φορτίο αυξάνει την πιθανότητα ανάπτυξης ανθεκτικών στελεχών. Ένα νοσοκομείο που έχει περιορισμένες νοσοκομειακές λοιμώξεις, αναμένεται να έχει λιγότερη κυκλοφορία μικροβίων, άρα μικρότερες πιθανότητες διασποράς τους και ενεργοποίησης των μηχανισμών αντοχής.

Ο βακτηριακός αποικισμός με ανθεκτικά μικρόβια αποτελεί το πρώτο βήμα στην παθογένεση των σοβαρών νοσοκομειακών λοιμώξεων στη ΜΕΘ¹⁸. Έχει μάλιστα υπολογιστεί και ο κίνδυνος ανάπτυξης νοσοκομειακής λοίμωξης για συγκεκριμένα παθογόνα και ανέρχεται σε 11–38% προκειμένου για αποικισμό με MRSA (methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*), 25% σε αποικισμό με VRE (vancomycin-resistant *Enterococcus*), 25% σε αποικισμό με ESBL(+) gram αρνητικούς βακίλους και έως 38% σε αποικισμό με είδη *Candida*¹⁹. Ο αποικισμός με *Acinetobacter baumannii* σε μία ή περισσότερες θέσεις (δέρμα, στοματοφάρυγγας, γαστρεντερικό σύστημα) βρέθηκε να προηγείται της κλινικής λοίμωξης σε ποσοστό 17–26%²⁰. Εκτός από ανατομικούς φυσιολογικούς λόγους που σχετίζονται με τον αποικισμό (ικανότητα προσκόλλησης στον ξενιστή), βασικός μηχανισμός προαγωγής του νοσοκομειακού αποικισμού με ανθεκτικά στελέχη είναι η χορήγηση αντιβιοτικών^{16,17}. Τα αντιβιοτικά προκαλούν εκλεκτική εξελικτική πίεση στη φυσιολογική μικροβιακή χλωρίδα του ασθενούς και την οδηγούν προς την κατεύθυνση του αποικισμού με δυνητικά παθογόνα μικρόβια, με αποτέλεσμα να προκαλείται ο λεγόμενος ενδογενής αποικισμός^{16,21}. Ο εξωγενής αποικισμός από την άλλη μεριά προκαλείται από διασταυρούμενη μετάδοση ή οριζόντια μεταφορά παθογόνων μικροβίων από άλλους νοσηλεύομενους ασθενείς, τις επιφάνειες του περιβάλλοντος του νοσοκομείου και τον ιατρικό εξοπλισμό. Η εκλεκτική πίεση αποικισμού εξαρτάται όχι μόνο από το μικροβιακό φορτίο (ποσότητα μικροοργανισμών), αλλά και από το είδος των αντιβιοτικών που χορηγούνται²². Ο βακτηριακός αποικισμός συσχετίζεται ισχυρά με τη διάρκεια προηγούμενης παραμονής στο νοσοκομείο και είναι ιδιαίτερα συχνός στους ασθενείς της ΜΕΘ²³. Αυτό οφείλεται σε μια σειρά από λόγους που περιλαμβάνουν την έκπτωση των αμυντικών μηχανισμών του ασθενούς, την παρουσία ενδοφλέβιων καθετήρων και

άλλων επεμβατικών συσκευών, τη διενέργεια επεμβατικών πράξεων καθώς και τη χορήγηση μακροχρόνιων και επαναλαμβανόμενων σχημάτων αντιβιοτικών¹⁶.

3.2 Επίπτωση ανθεκτικών παθογόνων μικροβίων στη μονάδα εντατικής θεραπείας

Οι λοιμώξεις είναι συχνή επιπλοκή στη ΜΕΘ και οι βαρέως πάσχοντες ασθενείς έχουν έως και 10 φορές περισσότερες πιθανότητες να αναπτύξουν νοσοκομειακή λοίμωξη συγκριτικά με τους ασθενείς που νοσηλεύονται στις γενικές κλινικές των νοσοκομείων, οι οποίοι παρουσιάζουν αντίστοιχο ποσοστό 5–15%²⁴. Υπολογίζεται ότι οι ενδονοσοκομειακές λοιμώξεις στις ΜΕΘ προκαλούνται από ανθεκτικά στα αντιβιοτικά μικροβιακά στελέχη σε ποσοστό >60%²⁵. Τα μικρόβια που ενοχοποιούνται κυρίως για την πρόκληση απειλητικών για τη ζωή λοιμώξεων στις ΜΕΘ είναι κυρίως τα πολυανθεκτικά gram αρνητικά βακτηρίδια²⁶. Σύμφωνα με αναφορά του IDSA (Infectious Diseases Society of America) το 2009, πέντε gram αρνητικά παθογόνα –*Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli* και *Enterobacter spp* παρουσιάζουν ιδιαίτερα λοιμογόνους μηχανισμούς αντοχής στα αντιβιοτικά και δημιουργούν πρόβλημα και ανησυχία για τη δημόσια υγεία, ενώ συνδέονται με υψηλή θνητότητα²⁷. Στοιχεία των ετών 1986–2003 καταδεικνύουν ότι τα gram αρνητικά παθογόνα ανευρίσκονται ως αιτιολογικοί παράγοντες σε ποσοστό 65–80% όλων των περιπτώσεων πνευμονίας, στο 40–60% όλων των επίκτητων μετεγχειρητικών λοιμώξεων, στο 70% των επίκτητων ουρολοιμώξεων και στο 25–30% των επίκτητων βακτηριαιμιών στη ΜΕΘ²⁸. Παράλληλα, διαπιστώνεται ανησυχητική αύξηση της μικροβιακής αντοχής. Στις ετήσιες αναφορές της ευρωπαϊκής βάσης δεδομένων του EARS-Net στις ευρωπαϊκές ΜΕΘ⁸, εμφανίζεται ευρεία διακύμανση ανά γεωγραφική περιοχή στην κατανάλωση αντιβιοτικών, στην μικροβιακή αντοχή και στα μέτρα ελέγχου λοιμώξεων²⁹. Ανάμεσα σε εκείνα τα νοσοκομειακά gram αρνητικά παθογόνα που παρουσιάζουν αντοχή στα αντιβιοτικά, η ανθεκτική στα αντιβιοτικά *Klebsiella pneumoniae* αποτελεί μείζον πρόβλημα στην Ευρώπη⁸. Πολλές ευρωπαϊκές χώρες έχουν αναφέρει υψηλά ποσοστά και αυξημένη τάση για αντίσταση στις 3ης γενεάς κεφαλοσπορίνες, τις φθοριοκινολόνες και τις αμινογλυκοσίδες. Με εξαίρεση την Ελλάδα, που εμφανίζει και το υψηλότερο ποσοστό μικροβιακής αντοχής της *Klebsiella pneumoniae* (στις ΜΕΘ αναφέρεται αντοχή στις καρβαπενέμες >50%), ποσοστά αντοχής στις καρβαπενέμες >1% έχουν αναφερθεί μόνο στο Βέλγιο, την

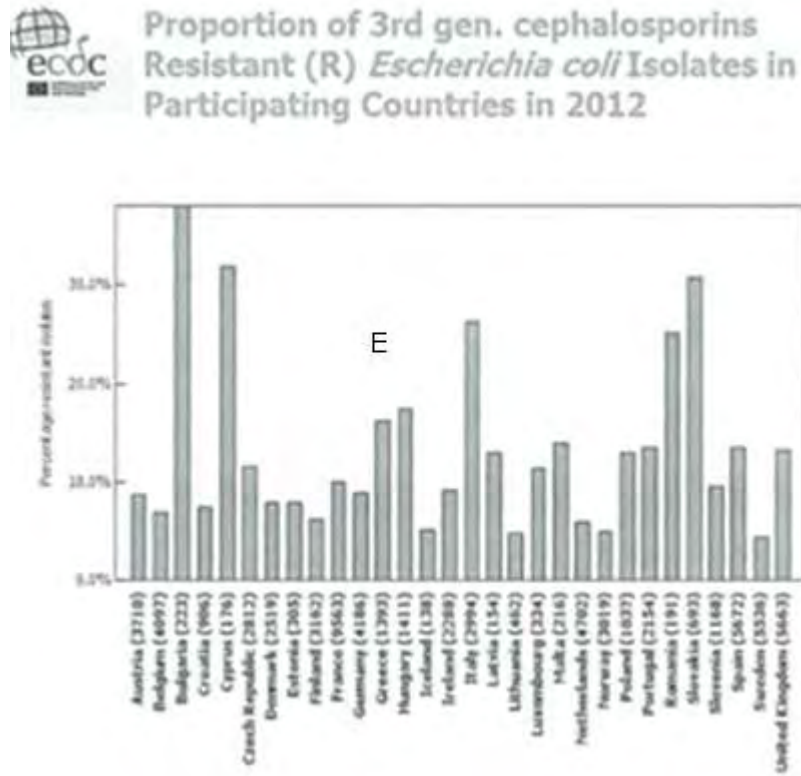
Ιταλία, το Ισραήλ και την Κύπρο^{8,30-32}. Όσον αφορά στην *Pseudomonas aeruginosa*, υψηλά ποσοστά αντοχής στα αντιβιοτικά έχουν αναφερθεί σε πολλές χώρες στην Ευρώπη και ιδιαίτερα στις βαλκανικές χώρες. Το 2009, η Ελλάδα παρουσίαζε το υψηλότερο ποσοστό πολυανθεκτικής *Pseudomonas aeruginosa* (40%), αν και διαπιστώθηκε μειούμενη τάση το χρονικό διάστημα 2006–2009⁸. Η συνδυασμένη αντίσταση είναι επίσης συχνή, με το 16% των στελεχών να είναι ανθεκτικά σε τουλάχιστον τρεις τάξεις αντιβιοτικών (πολυαντοχή), ενώ και στο 5% των στελεχών εμφανίζεται αντοχή σε όλες τις τάξεις αντιβιοτικών που χρησιμοποιήθηκαν για την παρατήρηση. Τα στοιχεία αυτά παραμένουν και στις μέρες μας (δεδομένα 2013), με τα πολυανθεκτικά στελέχη *Klebsiella pneumoniae* να φθάνουν το 15%. Αναφορικά με την *Escherichia coli*, διαπιστώνεται σημαντική αύξηση της αντοχής στα αντιμικροβιακά φάρμακα. Το 100% σχεδόν των στελεχών που είναι ανθεκτικά στις 3ης γενιάς κεφαλοσπορίνες στα νοσοκομεία της Ευρώπης παράγουν ευρέος φάσματος β-λακταμάσες (extended spectrum β-lactamases, ESBLs). Η αντίσταση στις 3ης γενιάς κεφαλοσπορίνες στην ESBLs(+) *Escherichia coli* σχετίζεται με αντίσταση στις αμινογλυκοσίδες στο 50% και σε αντίσταση στις κινολόνες στο 75%.⁸ Το φαινόμενο της πολυανθεκτικότητας δεν αφήνει στο απυρόβλητο και τις βορειοευρωπαϊκές χώρες, στις οποίες επίσης διαπιστώνονται αυξανόμενα ποσοστά πολυανθεκτικών στελεχών (αντοχή σε κινολόνες, αμινογλυκοσίδες, 3ης γενιάς κεφαλοσπορίνες) και στις οποίες χώρες, όπως Νορβηγία και Δανία, παραδοσιακά ακολουθείται συνετή στάση στη χορήγηση αντιβιοτικών⁸. Πρόσφατα, έχει περιγραφεί μια νέα μεταλλο-β-λακταμάση, η NDM (New Delhi metallo-β-lactamase) και το γονίδιο της blaNDM-1 καρβαπενεμάσης έχει πλέον αναγνωριστεί σε πολλά διαφορετικά βακτήρια του είδους των εντερο-βακτηριοειδών³³. Σε κάποιες χώρες, όπως στο Ηνωμένο Βασίλειο, η NDM φαίνεται να είναι η επικρατούσα καρβαπενεμάση στα Enterobacteriaceae, παρόλο που καταγράφονται διαρκώς αυξανόμενα μικροβιακά στελέχη τα οποία παράγουν KPC, VIM και OXA-48 καρβαπενεμάσες.³³ Οι ασθενείς με λοίμωξη από στελέχη που παράγουν το ένζυμο NDM-1 έχουν ιστορικό νοσηλείας σε νοσοκομεία της Ινδίας, η οποία παρουσιάζει υψηλό ποσοστό NDM-1 στελεχών *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli* και άλλων εντεροβακτηριοειδών³⁰. Αναφορικά με το *Acinetobacter baumannii*, στο EARS-Net δεν δίνονται επιδημιολογικά στοιχεία. Ωστόσο, δε θα πρέπει να παραβλέπεται η σημασία του στην παθογένεση των νοσοκομειακών λοιμώξεων³⁴. Άλλωστε, στα συστήματα καταγραφής παγκοσμίως και στην Ελλάδα διαπιστώνονται ελλείμματα

στις καταγραφές που σχετίζονται είτε με την πρωτογενή παροχή των δεδομένων, είτε με τεχνικά ζητήματα. Όσον αφορά τις ΜΕΘ στην Ελλάδα, η αντίσταση στις καρβαπενέμες για το *Acinetobacter baumannii* παρουσιάζει διαρκή αύξηση, που κυμαίνεται σε 0–97%, κατά τα έτη 1996–2013^{8,32}. Η αντίσταση στην κολιστίνη για το *Acinetobacter baumannii* στην Ελλάδα από τις διαπιστώσεις του ευρωπαϊκού σκέλους της μελέτης SENTRY είναι 3%³⁵.

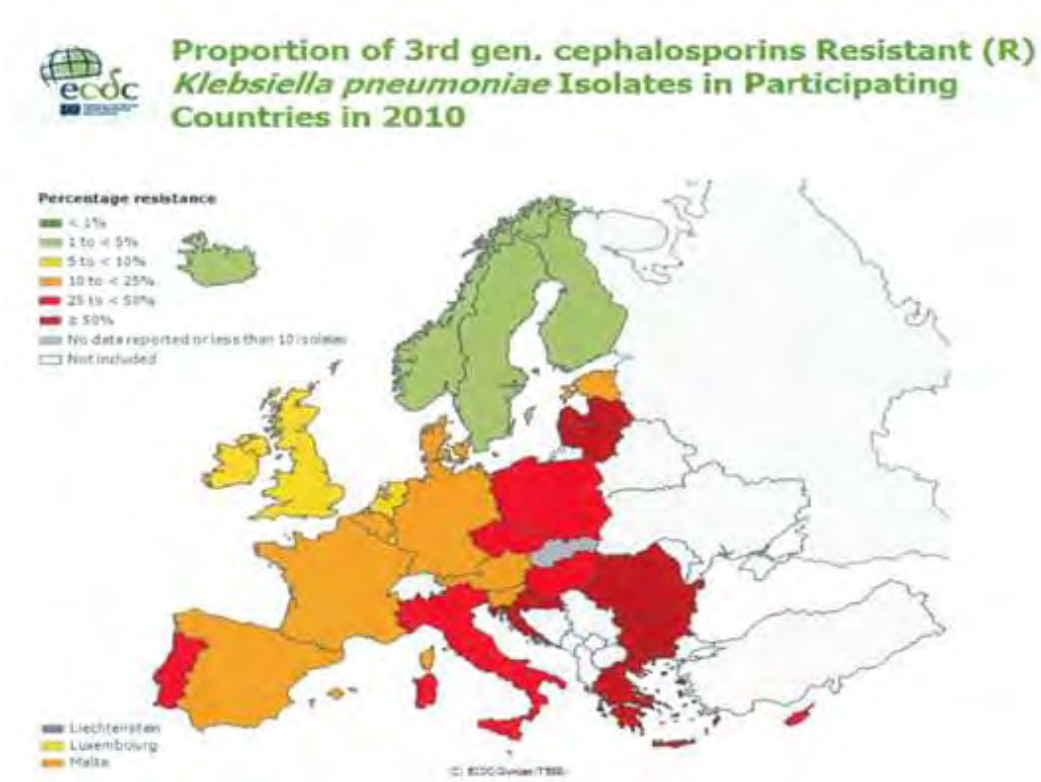
Ο αποικισμός με MDR βακτήρια στις ΜΕΘ εξαρτάται από μεταβλητές που σχετίζονται με την ίδια τη ΜΕΘ (αναλογία νοσηλευτών -ασθενών, συμμόρφωση με την υγιεινή των χεριών) και μεταβλητές που σχετίζονται με τον ίδιο τον ασθενή (η σοβαρότητα της ασθένειας, το ιστορικό νοσηλείων, οι επεμβατικές διαδικασίες, η χρήση αντιβιοτικών)³⁶⁻⁴¹. Η εξελικτική πίεση που δημιουργείται από τους φορείς (ή τους αποικισμένους ασθενείς) έχει αναφερθεί ως ένας παράγοντας που συμβάλλει στον αποικισμό με MDR βακτήρια, ανθεκτικός στη μεθικιλίνη *Staphylococcus aureus* (MRSA) και ανθεκτικών στη βανκομυκίνη *Enterococcus spp* (VRE).^{42,43} Η απόκτηση πολυανθεκτικών *A. baumannii* στους ασθενείς της ΜΕΘ συσχετίζεται ισχυρά με την πίεση αποικισμού. Τα υψηλά επίπεδα της πίεσης του αποικισμού και πάνω από δύο φορείς την εβδομάδα είναι ανεξάρτητοι παράγοντες κινδύνου για την απόκτηση του μικροβίου. Σε πρόσφατη ελληνική μελέτη βρέθηκε ότι παράγοντες που σχετίζονται με τον ασθενή, όπως η μόλυνση κατά την εισαγωγή του και η μακρά διάρκεια νοσηλείας πριν από τη ΜΕΘ, μπορούν να βοηθήσουν στον εντοπισμό των εισαγόμενων φορέων *A. baumannii*. Παθολογικοί ασθενείς με εκτεταμένη χορήγηση αντιβιοτικών και σε μακρά διάρκεια μηχανικού αερισμού στη ΜΕΘ έχει διαπιστωθεί ότι ήταν οι πλέον επιρρεπείς στην απόκτηση *A. baumannii*.

Στα γραφήματα που ακολουθούν παρουσιάζονται οι ανθεκτικότητες των μικροβίων στα αντιβιοτικά στις διάφορες ευρωπαϊκές χώρες, σύμφωνα με τα πιο πρόσφατα δεδομένα που είναι διαθέσιμα online (αφορούν έτη 2010-2012).

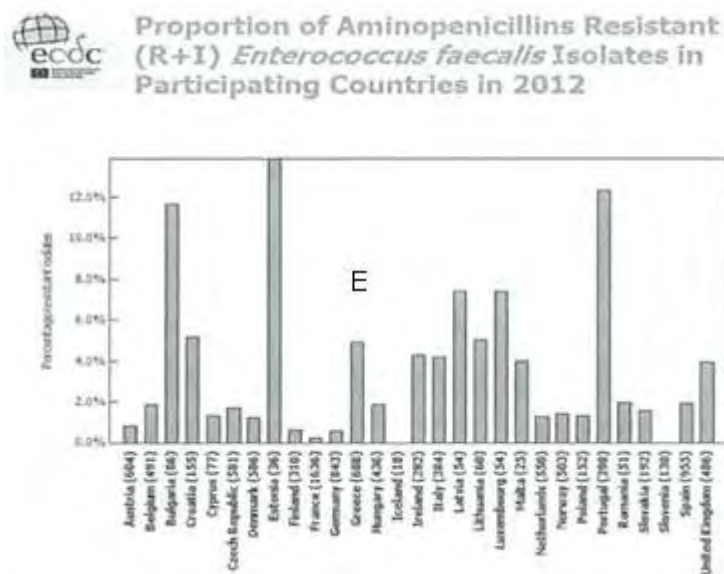
Γράφημα 1. Ανθεκτικότητα στελεχών E.Coli σε κεφαλοσπορίνες 3^{ης} γενιάς



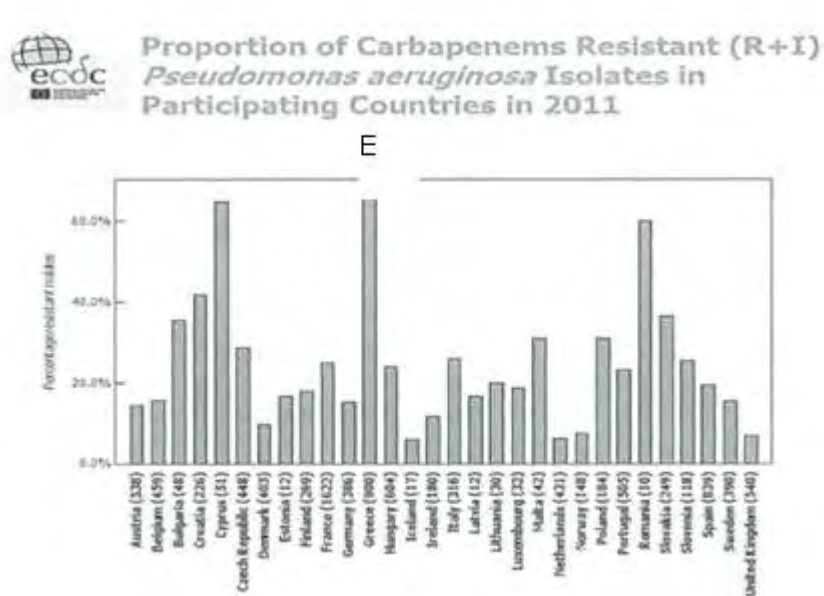
Γράφημα 2. Ανθεκτικότητα στελεχών *Klebsiella pneumoniae* σε κεφαλοσπορίνες 3^{ης} γενιάς



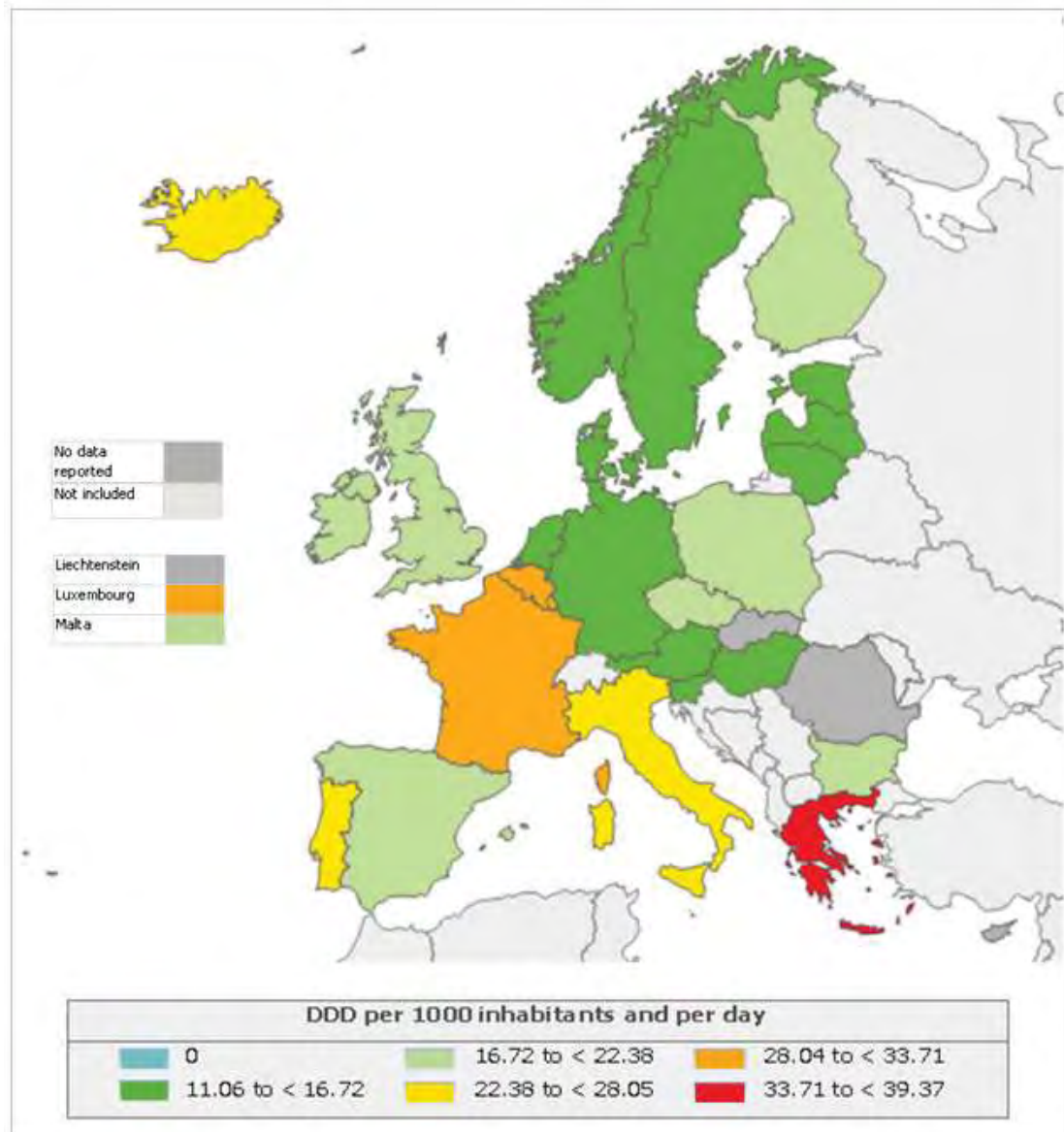
Γράφημα 3. Ανθεκτικά στελέχη *Enterococcus faecalis* σε αμινοπενικιλίνες



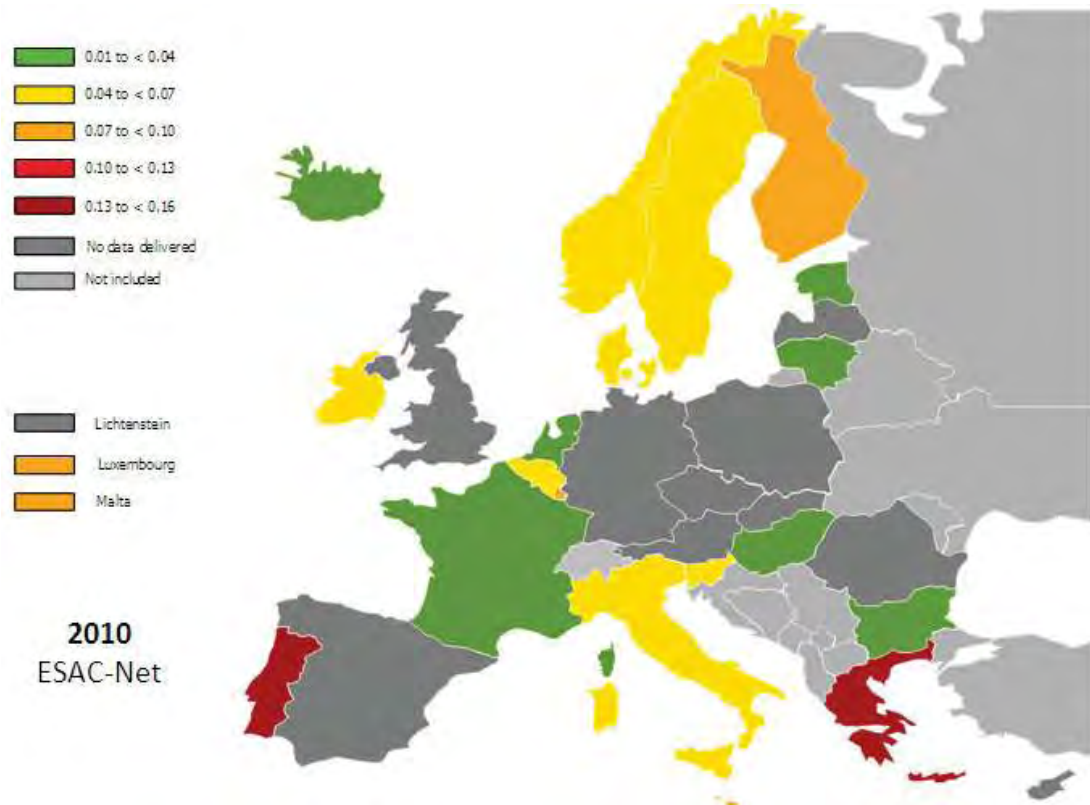
Γράφημα 4. Ανθεκτικά στελέχη *Pseudomonas aeruginosa* σε καρβαπενέμες



Γράφημα 5. Συστηματική χρήση αντιβιοτικών στην κοινότητα



Γράφημα 6. Συνολική (κοινότητα και νοσοκομεία) κατανάλωση σε καρβαπενέμες



4. Μεθοδολογία

Σκοπός

Ο κύριος σκοπός ήταν η συγκριτική παρουσίαση των δεδομένων της μικροβιακής αντοχής ανάμεσα στο Γενικό Νοσοκομείο Τρικάλων (ΓΝΤ) και στη βάση δεδομένων whonet.

Δείγμα

Συνολικά εξετάστηκαν 386 μικροβιακά στελέχη κατά τα έτη 2007, 2009-2011 που απομονώθηκαν από βιολογικά υλικά της ΜΕΘ του ΓΝΤ και τα δεδομένα 42657 στελέχη, όπως αυτά είναι αναρτημένα στο εθνικό δίκτυο παρακολούθησης μικροβιακής αντοχής whonet (από το σκέλος για τις ΜΕΘ της επικράτειας).

Διαδικασία

Τα αντιβιογράμματα που εκτελούνται στο ΓΝΤ καταγράφονται σε σχετικό βιβλίο 50 φύλλων. Δεν υπήρχε, μέχρι πρόσφατα καμία ηλεκτρονική καταγραφή των αποτελεσμάτων. Όλες οι καλλιέργειες για όλα τα τμήματα και όλους τους ασθενείς καταγράφονταν σε σχετικό μπλοκ (50 φύλλα ανά μπλοκ). Μια ηλεκτρονική καταγραφή άρχισε από τα μέσα του 2011 όταν αποκτήθηκε ένας νέος αναλυτής που παρείχε σχετική δυνατότητα. Το αρχείο είναι διαθέσιμο από το 2007. Τα προερχόμενα από αυτό τον αναλυτή δείγματα ήταν 110 περίπου. Δεν κατέστη δυνατό να εντοπιστεί το αρχείο του 2008. Συνεπώς εξετάστηκαν τα δεδομένα των ετών 2007, 2009-2011, συγκριτικά με τα αντίστοιχα στοιχεία του whonet, που ήταν μέχρι την ολοκλήρωση συλλογής των στοιχείων (β εξάμηνο 2013) διαθέσιμα στο διαδίκτυο, ώστε να είναι δυνατή η σύγκριση (β εξάμηνο του 2012). Η ΜΕΘ του ΓΝΤ λειτουργεί από τον Ιούνιο του 2006. Αν και η αρχική σκέψη ήταν να επικεντρωθεί η ερευνήτρια στις αιμοκαλλιέργειες, γρήγορα διαπιστώθηκε ότι ο αριθμός δειγμάτων ήταν εξαιρετικά μικρός. Έτσι, αποφασίστηκε να καταγραφούν όλα τα δείγματα που προέρχονταν από τη ΜΕΘ και όχι μόνο τις αιμοκαλλιέργειες. Από το whonet και την καταγραφή των αντιβιοτικών χρησιμοποιήθηκαν μόνο τα δεδομένα που προέρχονται

από τις ΜΕΘ. Επειδή για όλα τα είδη μικροβίων που συναντώνται στο ΓΝΤ δεν υπήρχε διαθέσιμη αναλυτική αναφορά στο whonet, χρησιμοποιήθηκαν μόνο τα στοιχεία αυτά από το whonet, που μπορούσαν να συγκριθούν με τα στοιχεία από το ΓΝΤ. Αρχικά για τα συνολικά συγκεντρωτικά δεδομένα των ετών 2007, 2009, 2010 ελήφθησαν τα στοιχεία ανά εξάμηνο που παρουσιάζονται στο whonet. Στη συνέχεια υπολογίστηκαν το άθροισμα και τα ποσοστά ανά μικρόβιο, ανά νοσοκομείο και ανά έτος. Από τα νοσοκομεία που παρέχουν δεδομένα στο whonet δεν τηρούν αυτό κάθε εξάμηνο. Έτσι, απομονώθηκαν νοσοκομεία που έχουν στείλει σε κάθε εξάμηνο στοιχεία, ώστε να μπορεί να υπάρχει ομοιογένεια μελετούμενου χρόνου. Στη συνέχεια και για την στατιστική ανάλυση αξιοποιήθηκαν τα κοινά κατονομαζόμενα μικρόβια whonet-ΓΝΤ καθώς και όσα διέθεταν ικανό αριθμό στελεχών στο ΓΝΤ. Τα υπόλοιπα αναφέρονται, αλλά δεν αναλύονται. Μελετήθηκε επίσης η χρονική εξέλιξη της μικροβιακής αντοχής κατά την περίοδο της μελέτης. Καταγράφηκε το είδος, ο αριθμός των μικροβίων, όσο και η συμπεριφορά τους απέναντι στα χρησιμοποιούμενα αντιβιοτικά, αφού στο ΓΝΤ απαντώνται μικρόβια που δεν περιγράφονται στο whonet, άλλα που περιγράφονται στο whonet δεν απαντούνται στο ΓΝΤ, ενώ το ίδιο ισχύει και για τα χρησιμοποιούμενα αντιβιοτικά.

Στατιστική ανάλυση

Χρησιμοποιήθηκε το στατιστικό πακέτο SPSS 17.0. Το επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας ορίστηκε σε $p=0,05$. Τα δεδομένα παρουσιάζονται σε μορφή πινάκων και γραφημάτων, με τη βοήθεια του προγράμματος Excel 2003. Οι ποσοστιαίες αναλογίες εξετάστηκαν με τη μέθοδο χ^2 για τη σύγκριση πραγματικής και θεωρητικής αναλογίας σε τετράπτυχο πίνακα, όπου ως θεωρητική (αναμενόμενη) αναλογία ελήφθη η αναλογία που αναφέρεται στο whonet. Χρησιμοποιήθηκε ο τύπος $\chi^2 = \sum (\Pi_i - \Theta_i)^2 / \Theta_i$, όπου Π η «πραγματική» αναλογία (ΓΝΤ) και Θ η αναμενόμενη «θεωρητική», από το whonet.

5.ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

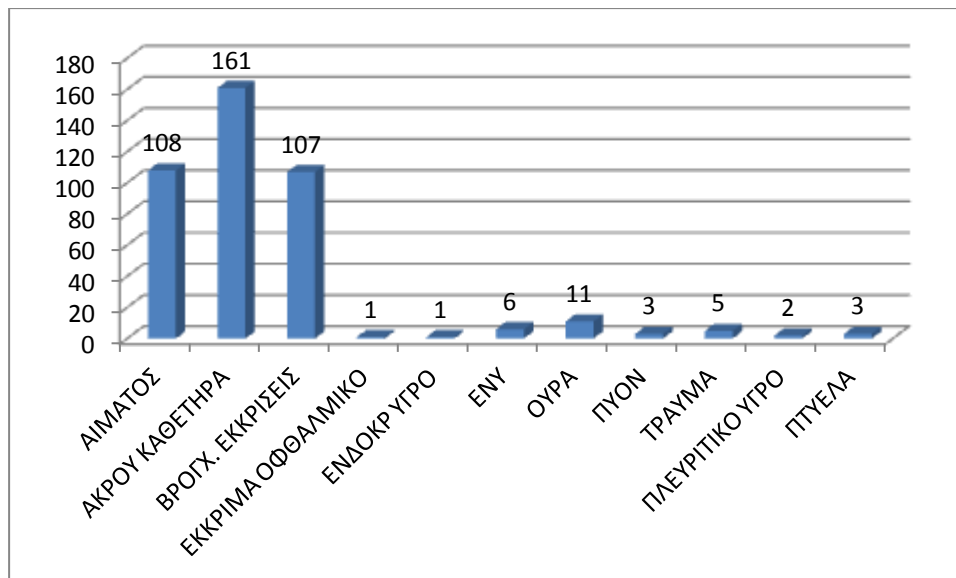
Το κύριο παθογόνο στο ΓΝΤ ήταν ο *St.epidermidis* (41%), ενώ το *Acinetobacter baumannii* (22%) στο σύνολο των ΜΕΘ της επικράτειας (whonet), κατά το χρονικό διάστημα της μελέτης. Το *Acinetobacter* ήταν το δεύτερο σε συχνότητα στο ΓΝΤ, ενώ ο *St.coagulase (-)* ήταν το δεύτερο συχνότερο στο whonet. Στο ΓΝΤ όλα τα μικρόβια αναφέρονται ξεχωριστά, ενώ στο whonet υπάρχει η ένδειξη «άλλα» που φθάνουν σε αριθμό τα 5346 στελέχη, όπως φαίνεται στον πίνακα 1. Ο *St.epidermidis* στο whonet περιλαμβάνεται στους *St.coagulase (-)* και δεν κατονομάζεται ξεχωριστά. Οι ακριβείς ποσοστιαίες αναλογίες παρουσιάζονται στα γραφήματα 2 και 3.

Πίνακας 1. Αριθμός στελεχών κατά τα έτη 2007, 2009-2011 στο WHONET και το ΓΝΤ .

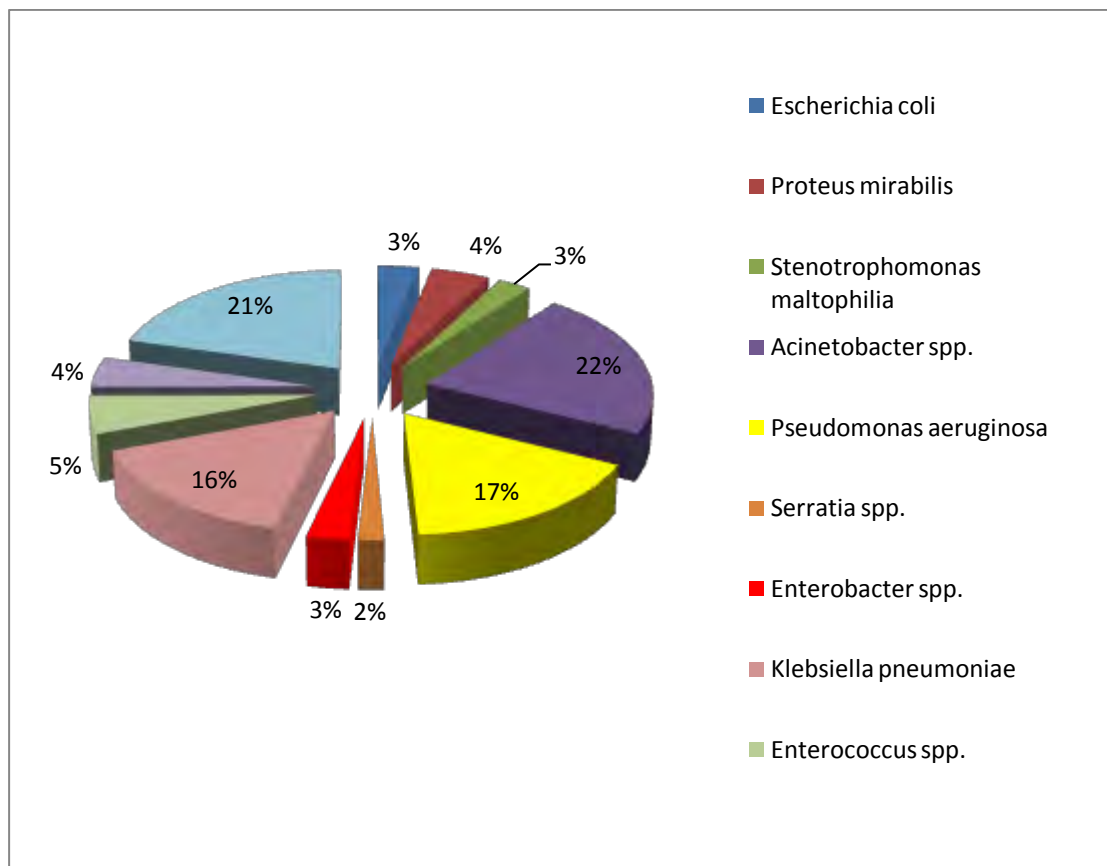
| | whonet | ΓΝΤ |
|--|---------------|------------|
| <i>Escherichia coli</i> | 1171 | 23 |
| <i>Proteus mirabilis</i> | 1685 | 3 |
| <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> | 954 | 52 |
| <i>Acinetobacter spp.</i> | 8018 | 66 |
| <i>Pseudomonas aeruginosa</i> | 6174 | 3 |
| <i>Indeola</i> | 0 | 2 |
| <i>Serratia spp.</i> | 621 | 0 |
| <i>Enterobacter spp.</i> | 1022 | 2 |
| <i>Klebsiella pneumoniae</i> | 5718 | 41 |
| <i>Enterococcus spp.</i> | 2044 | 6 |
| <i>Staphylococcus aureus</i> | 1626 | 14 |
| <i>Staphylococcus, coagulase neg</i> | 7538 | 14 |
| <i>St.epidermidis*</i> | 0 | 160 |
| Άλλα | 5346 | 0 |
| ΓΝΤ: Γενικό Νοσοκομείο Τρικάλων | | |
| *Στο whonet περιλαμβάνεται στους <i>Staphylococcus coagulase (-)</i> | | |

Αναφορικά με το υλικό απομόνωσης του μικροοργανισμού διαπιστώνεται ότι οι κυριότερες πηγές ήταν το αίμα, το άκρο των καθετήρων και οι βρογχικές εκκρίσεις.

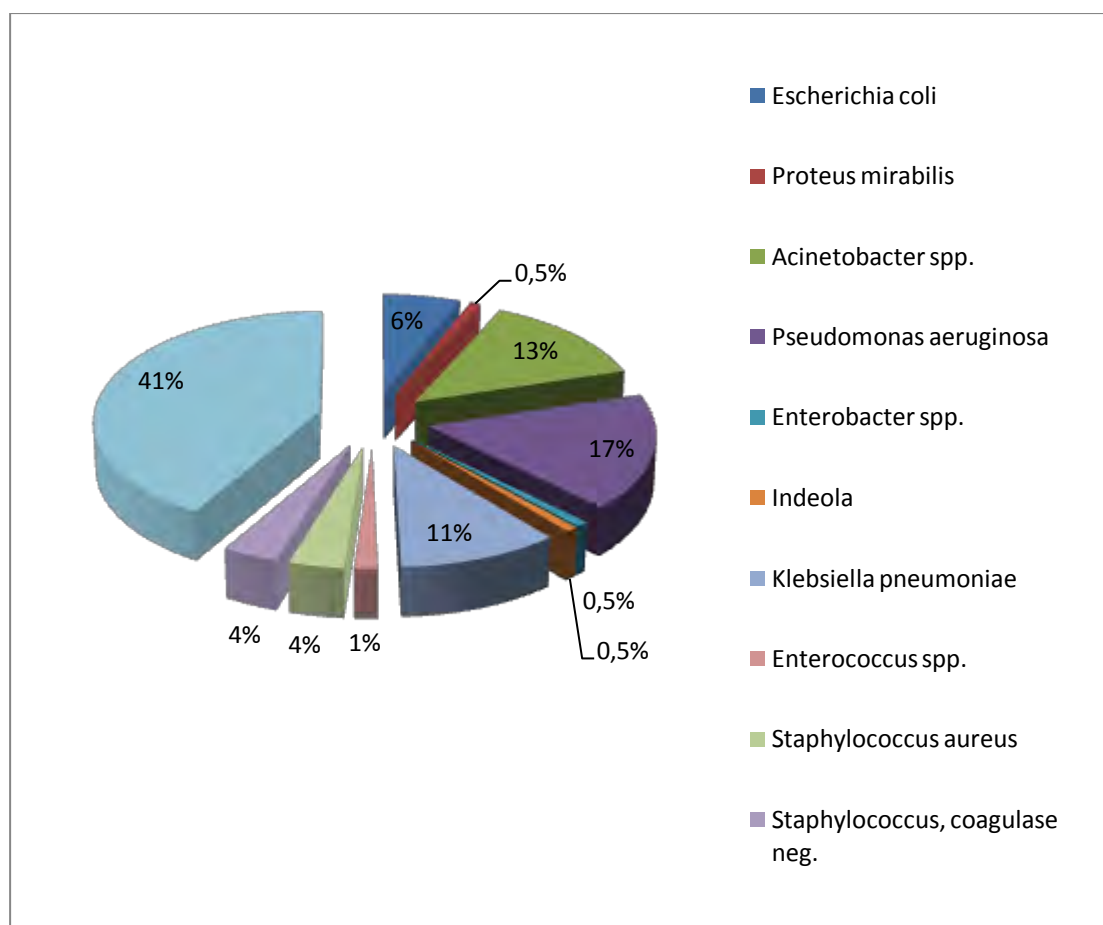
Γράφημα 1. Πηγές καλλιέργειας μικροβιακών στελεχών στο ΓΝΤ



Γράφημα 2. Ποσοστιαία αναλογία στελεχών στο WHONET (2007, 2009-2011) (επί αυτών που αναφέρονται ονομαστικά)

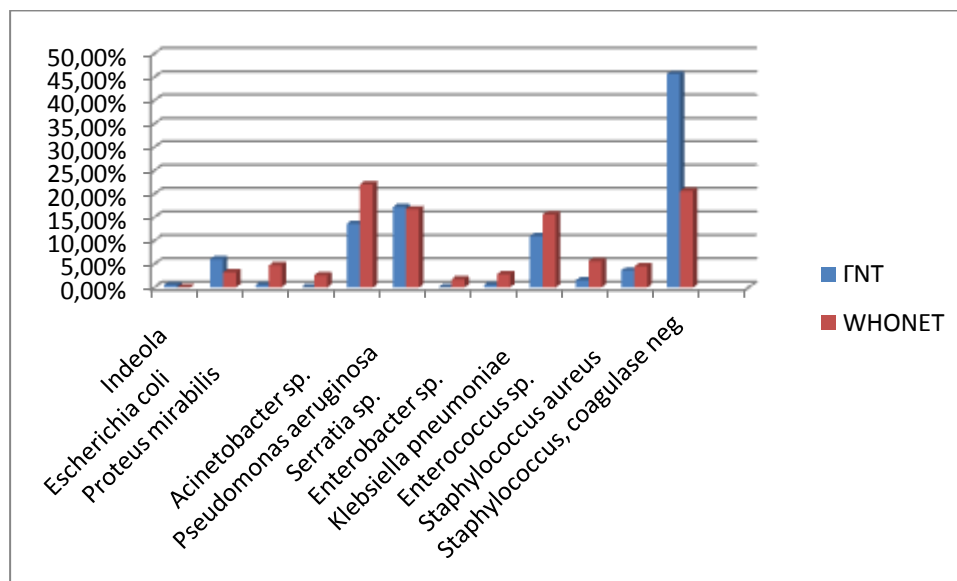


Γράφημα 3. Ποσοστιαία αναλογία στελεχών στο ΓΝΤ (2007, 2009-2011)

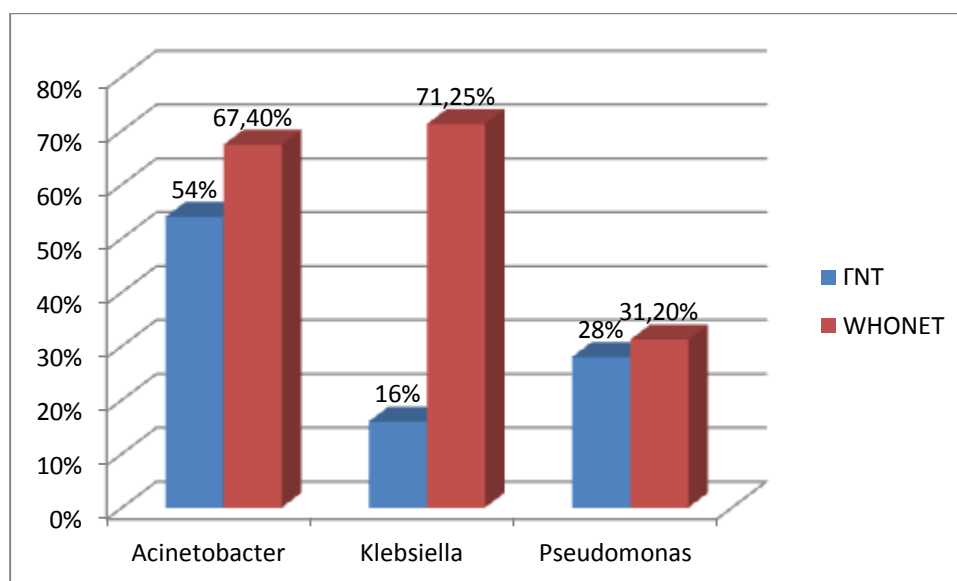


Κατά τη συγκριτική παρουσίαση της αναλογίας του είδους των μικροβίων το ΓΝΤ εμφανίζει υψηλότερα ποσοστά *St.coagulase (-)*, *E.Coli* και ελαφρώς υψηλότερα *Pseudomonas*, καθώς και κάποια στελέχη *Indeola*. Το τελευταίο δεν αναφέρεται ονομαστικά στο *whonet*, ενώ τα ποσοστά όλων των άλλων μικροβίων είναι υψηλότερα στο *whonet*. Όταν εξετάζεται η πολυανθεκτικότητα (ταυτόχρονη αντοχή σε σιπροφλοξασίνη, κεφταζιδίμη και αμινογλυκοσίδη-αμικασίνη), τα πολυανθεκτικά στελέχη *Klebsiella* φθάνουν το 71,25% στο ΓΝΤ, ενώ στο *whonet* είναι 16%, διαφορά στατιστικά σημαντική ($p < 0,001$).

Γράφημα 4. Συγκριτική παρουσίαση των ποσοστιαίων αναλογιών σε whonet και ΓNT



Γράφημα 5. Συγκριτική παρουσίαση των ποσοστιαίων αναλογιών συγκεκριμένων MDR μικροβίων σε whonet και ΓNT

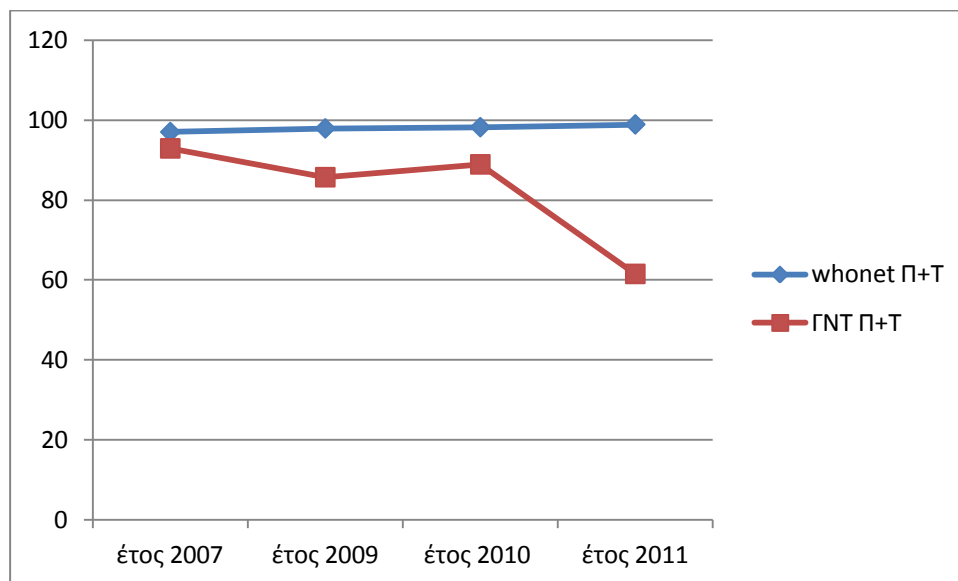


Στη συνέχεια παρουσιάζεται η μεταβολή της μικροβιακής αντοχής στη διάρκεια των ατών 2007, 2009-2011. Αναφορικά με το Acinetobacter, αυτό εμφανίζει καλύτερη συμπεριφορά από πλευράς αντοχής σε όλα αντιβιοτικά στο ΓNT (μειωμένη αντοχή, φθίνουσα πορεία) και υπολείπεται του whonet, με εξαίρεση την ιμιπενέμη, όπου τα αποτελέσματα είναι παρόμοια, εμφανίζοντας αυξητική τάση.

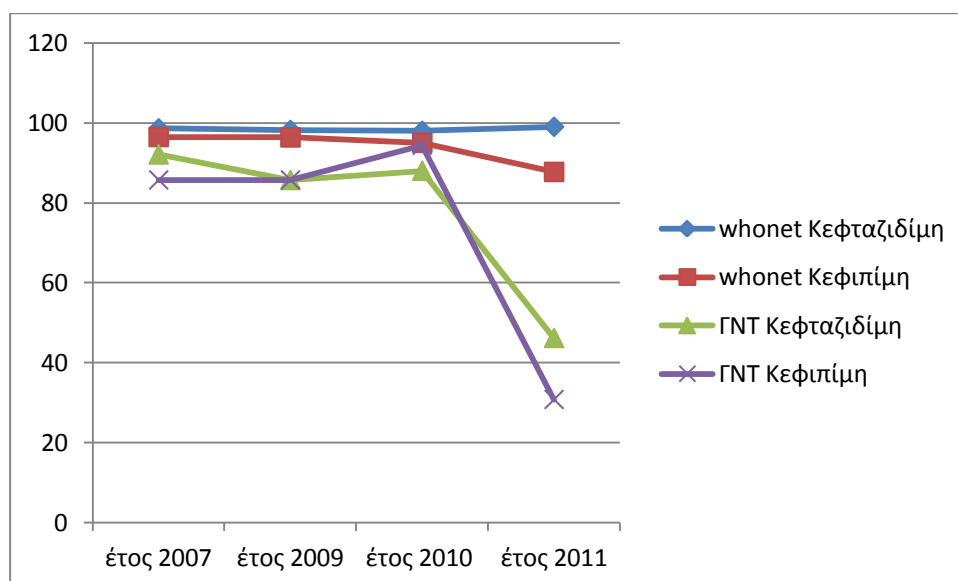
Στατιστικά σημαντικές διαφορές διαπιστώνονται στα αντιβιοτικά κεφαζιδίμη και κεφιπίμη (κεφαλοσπορίνες τρίτης γενιάς) και στην ιμιπενέμη, όσον αφορά τη μέση ανθεκτικότητα κατά τη διάρκεια των ετών της μελέτης (πίνακας 2).

Στην Klebsiella, οι διαφορές στη χρονική μεταβολή με το whonet είναι περισσότερο έκδηλες και αφορούν σε όλα τα αντιβιοτικά, ενώ όταν εξετάζεται η μέση ανθεκτικότητα δεν παρατηρούνται στατιστικά σημαντικές διαφορές. Στην Pseudomonas συμβαίνει ότι και στην Klebsiella, με εξαίρεση την ιμιπενέμη, όπου παρατηρείται επίταση της διαφοράς στην μικροβιακή αντοχή, με ευνοϊκότερο το προφίλ ανθεκτικότητας στο ΓΝΤ και με στατιστικά σημαντική διαφορά στη μέση ανθεκτικότητα. Στα υπόλοιπα αντιβιοτικά δεν παρατηρούνται στατιστικά σημαντικές διαφορές. Στην περίπτωση της E.Coli τα πράγματα εξελίσσονται αντίστροφα, με το ΓΝΤ να εμφανίζει υψηλότερη αντοχή σε όλα τα αντιβιοτικά πλην της κεφιπίμης, όπου η ανθεκτικότητα στο whonet ανέρχεται σε 49,2% έναντι 26,1%, με στατιστικά σημαντική διαφορά ($p < 0,05$) (για την ιμιπενέμη δε δίνονται στοιχεία στο whonet). Για τα υπόλοιπα παθογόνα είτε δε δίνονται επαρκή στοιχεία για όλες τις κατηγορίες αντιβιοτικών, είτε δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα για τα ίδια τα παθογόνα κατ'έτος, είτε ο αριθμός τους δεν επαρκεί για στατιστικές συγκρίσεις. Σημειώνεται ότι και στα υπάρχοντα παθογόνα σε κάποια έτη ο αριθμός των παθογόνων είναι πολύ μικρός (πχ 2στελέχη), οπότε τα ποσοστά που αναφέρονται στο ΓΝΤ αναφέρονται με κάποια επιφύλαξη. Στον πίνακα 3 παρουσιάζονται τα ποσοστά ανθεκτικότητας στα κυριότερα gram θετικά παθογόνα του ΓΝΤ. Τα υψηλότερα ποσοστά αντοχής παρουσιάζονται στη γενταμικίνη και στη σιπροφλοξασίνη, με το υψηλότερο ποσοστό να αφορά τη σιπροφλοξασίνη και τον St. epidermidis(54,4%).

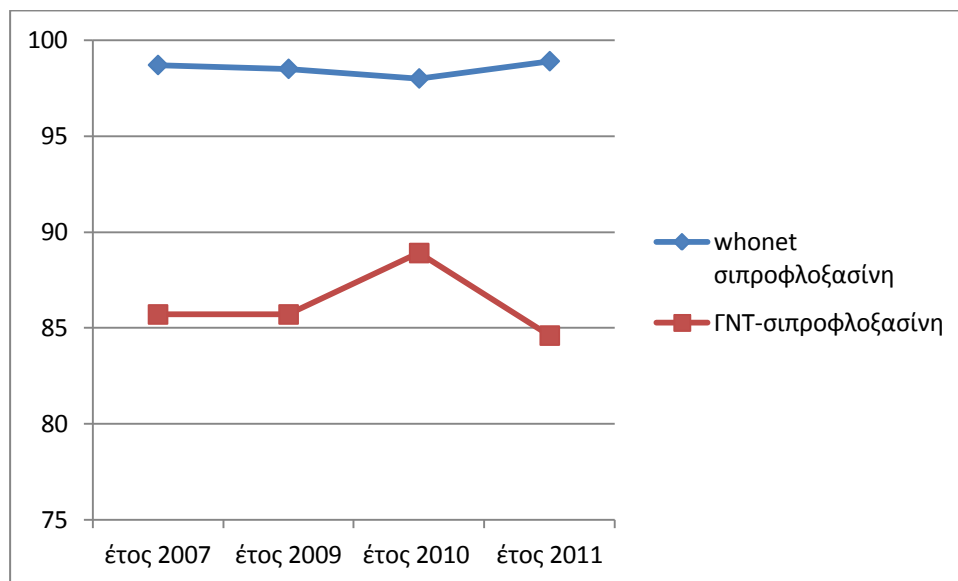
Γράφημα 6. Χρονική μεταβολή μικροβιακής αντοχής του acinetobacter σε Πιπερακιλλίνη/Ταζομπακτάμη



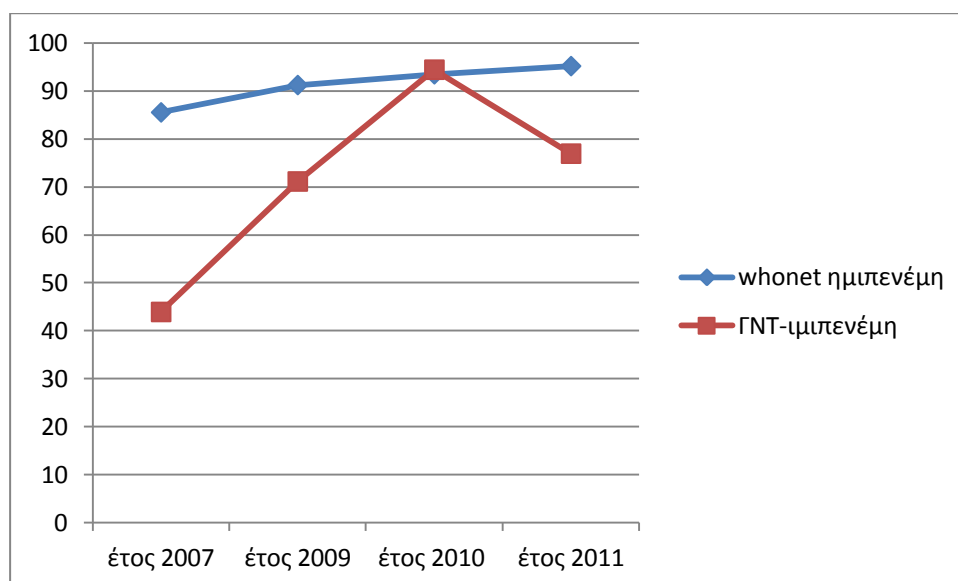
Γράφημα 7. Χρονική μεταβολή μικροβιακής αντοχής του acinetobacter σε κεφαλοσπορίνες 3^{ης} γενιάς



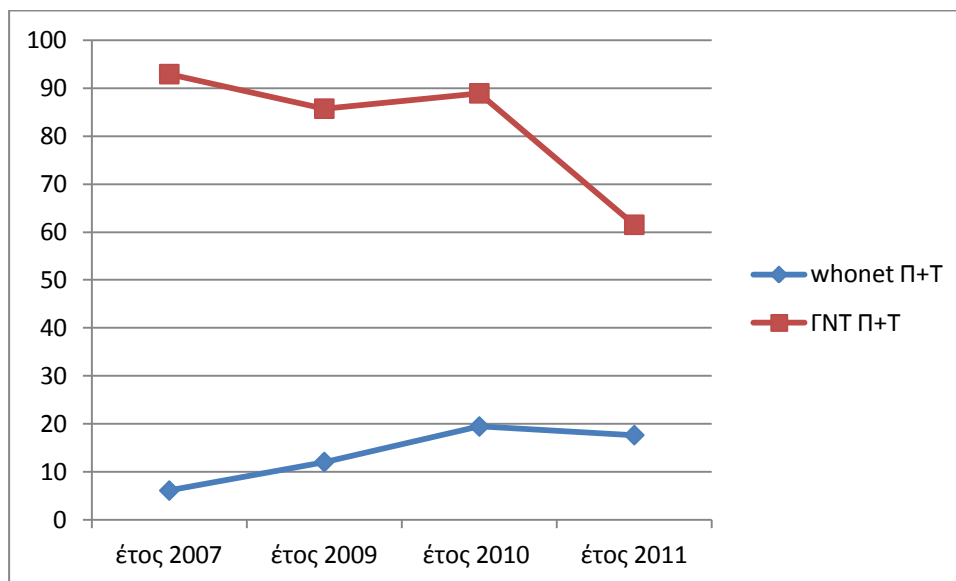
Γράφημα 8. Χρονική μεταβολή μικροβιακής αντοχής του acinetobacter σε σιπροφλοξασίνη



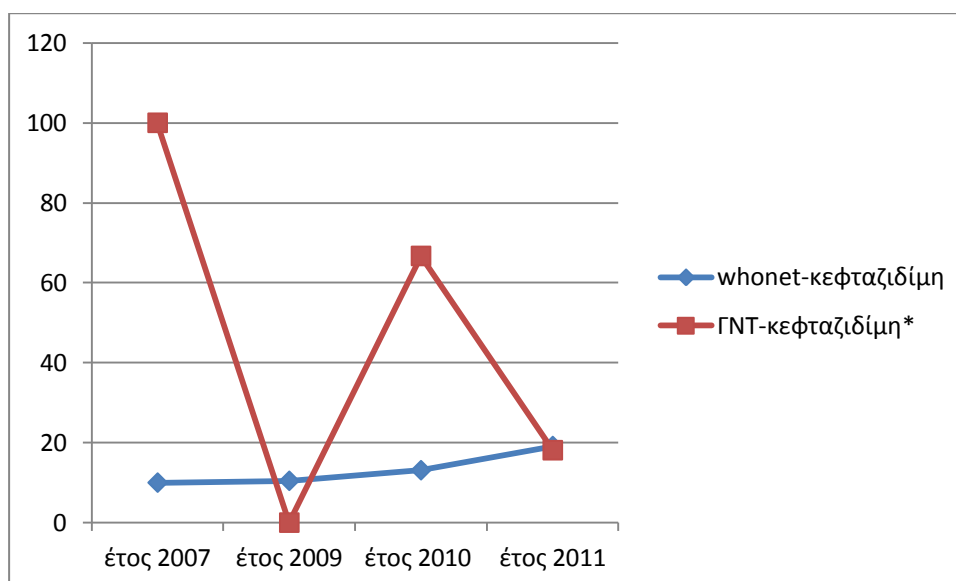
Γράφημα 9. Χρονική μεταβολή μικροβιακής αντοχής του acinetobacter σε ιμιπενέμη



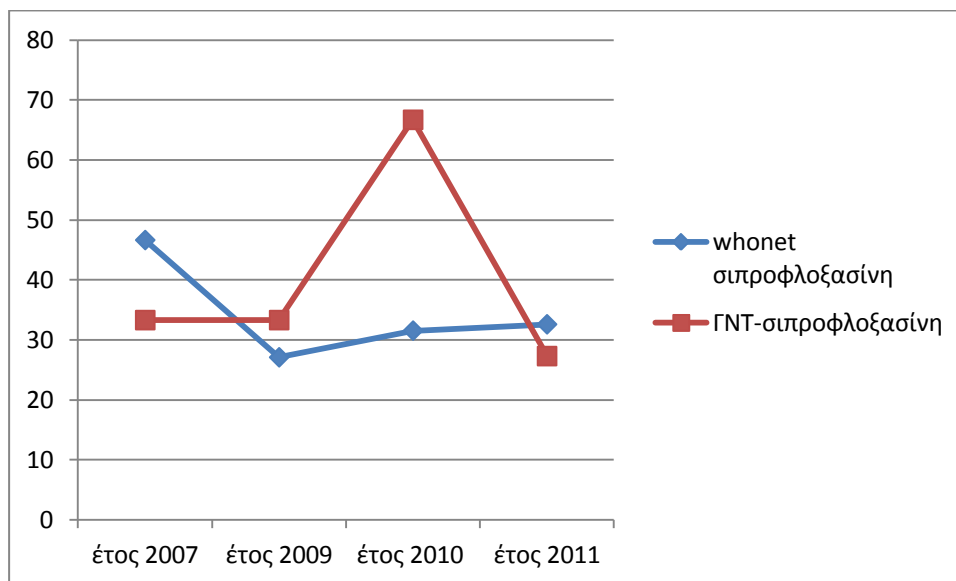
Γράφημα 10. Χρονική μεταβολή μικροβιακής αντοχής της E.Coli σε Πιπερακιλλίνη/Ταζομπακτάμη



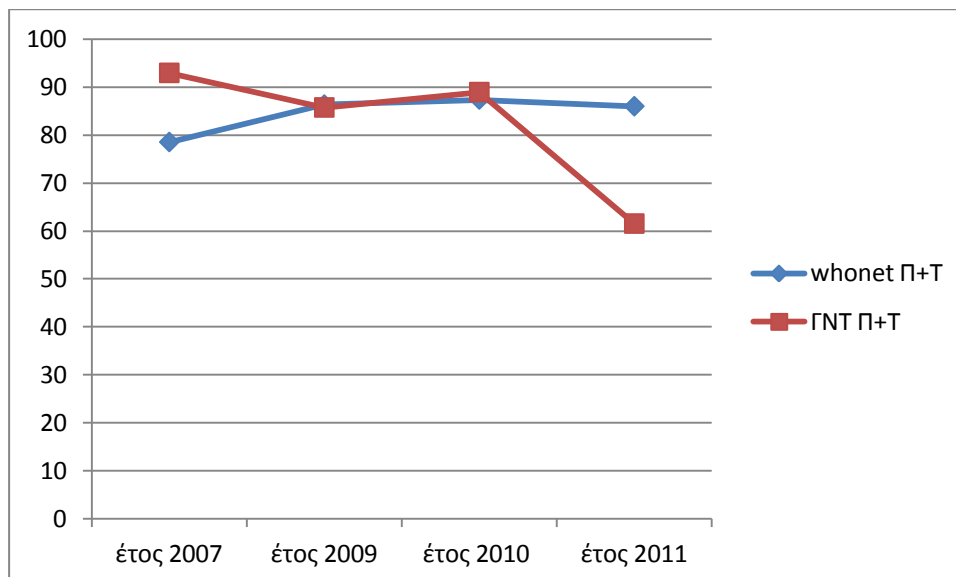
Γράφημα 11. Χρονική μεταβολή μικροβιακής αντοχής της E.Coli σε κεφαλοσπορίνες 3^{ης} γενιάς



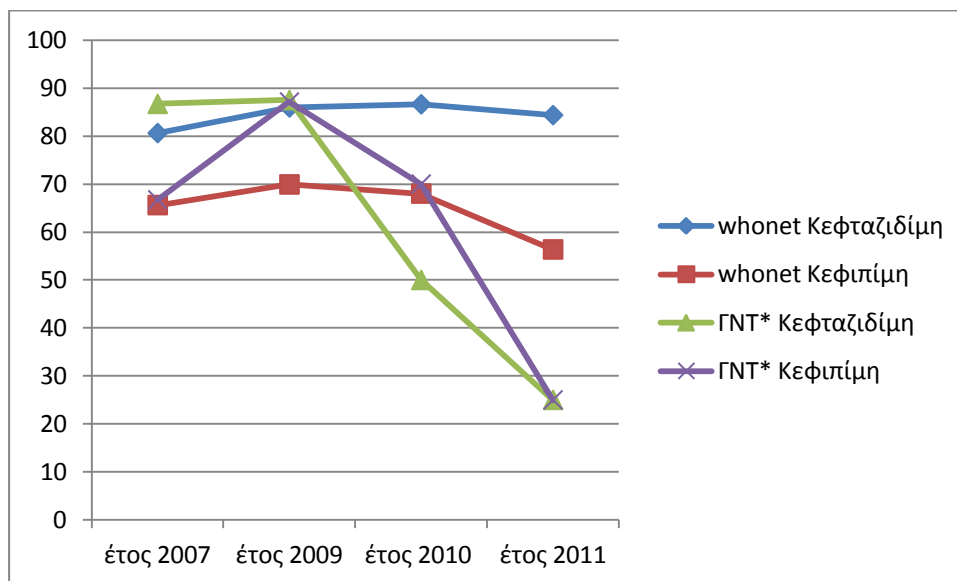
Γράφημα 12. Χρονική μεταβολή μικροβιακής αντοχής της E.Coli σε σιπροφλοξασίνη



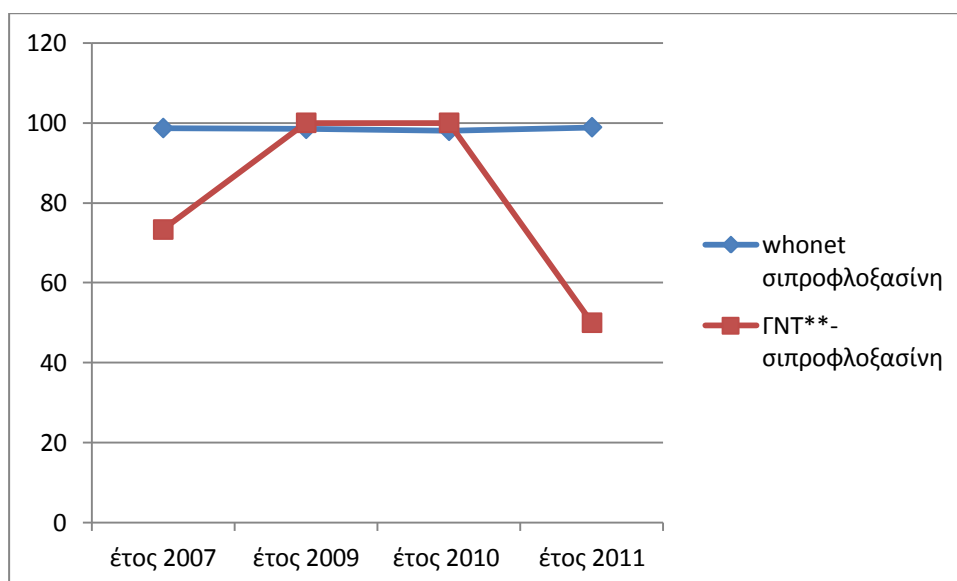
Γράφημα 13. Χρονική μεταβολή μικροβιακής αντοχής της Klebsiella σε Πιπερακιλλίνη/Ταζομπακτάμη



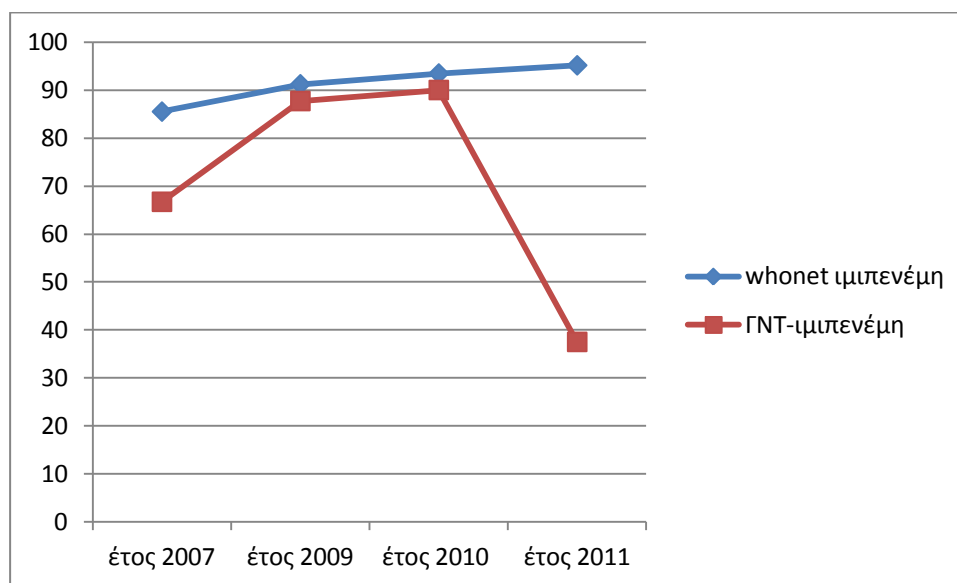
Γράφημα 14. Χρονική μεταβολή μικροβιακής αντοχής της *Klebsiella* σε κεφαλοσπορίνες 3^{ης} γενιάς



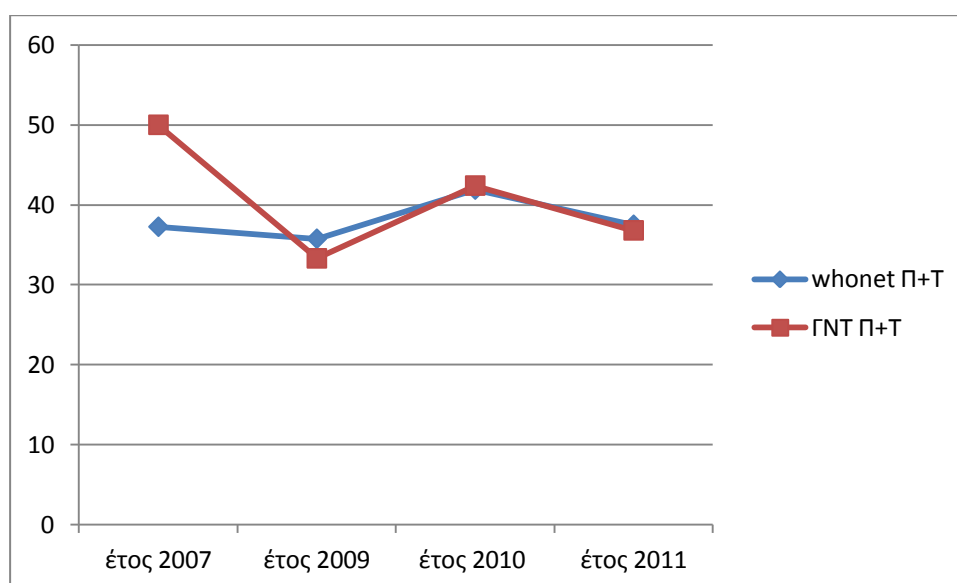
Γράφημα 15. Χρονική μεταβολή μικροβιακής αντοχής της *Klebsiella* σε σιπροφλοξασίνη



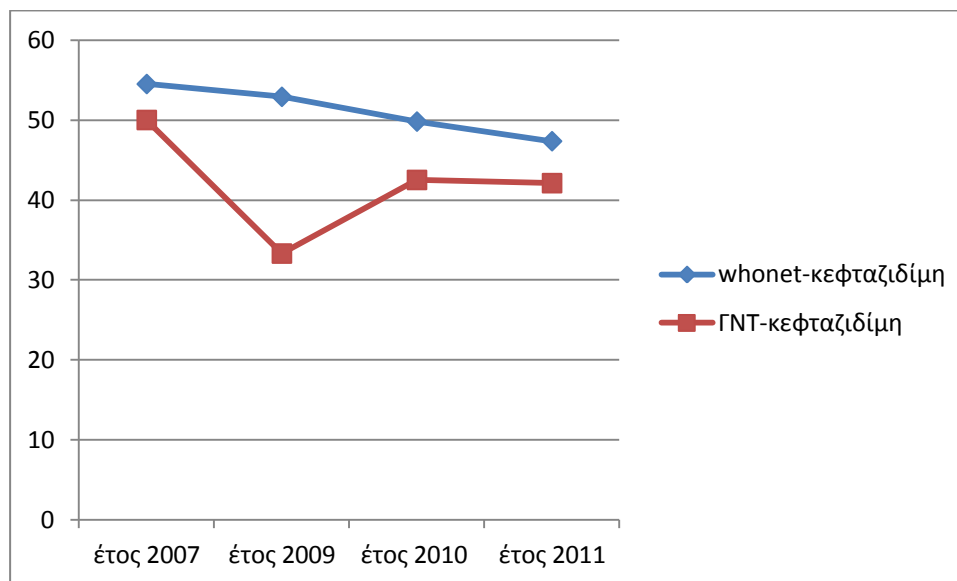
Γράφημα 16. Χρονική μεταβολή μικροβιακής αντοχής της *Klebsiella* σε ιμιπενέμη



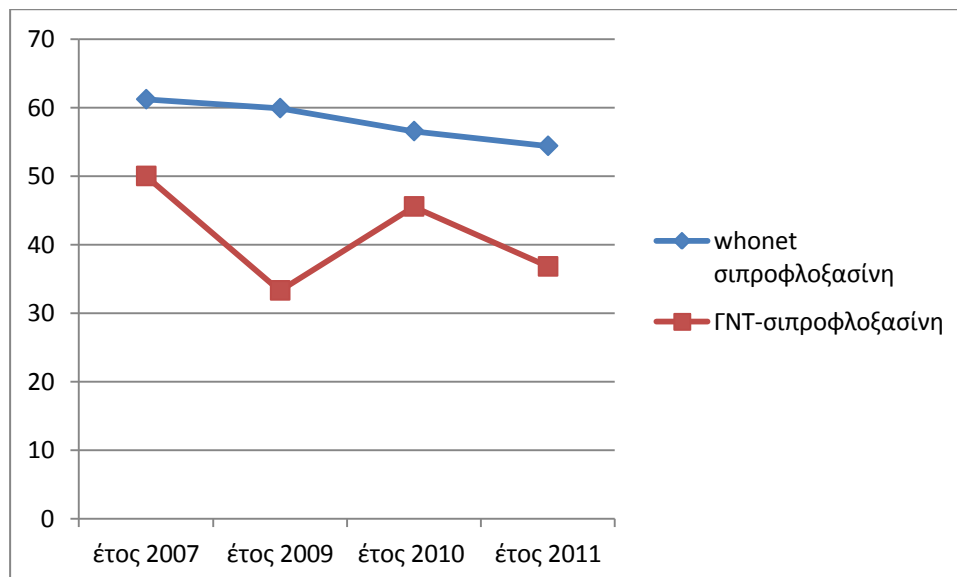
Γράφημα 17. Χρονική μεταβολή μικροβιακής αντοχής της *Pseudomonas aeruginosa* σε Πιπερακιλλίνη/Ταζομπακτάμη



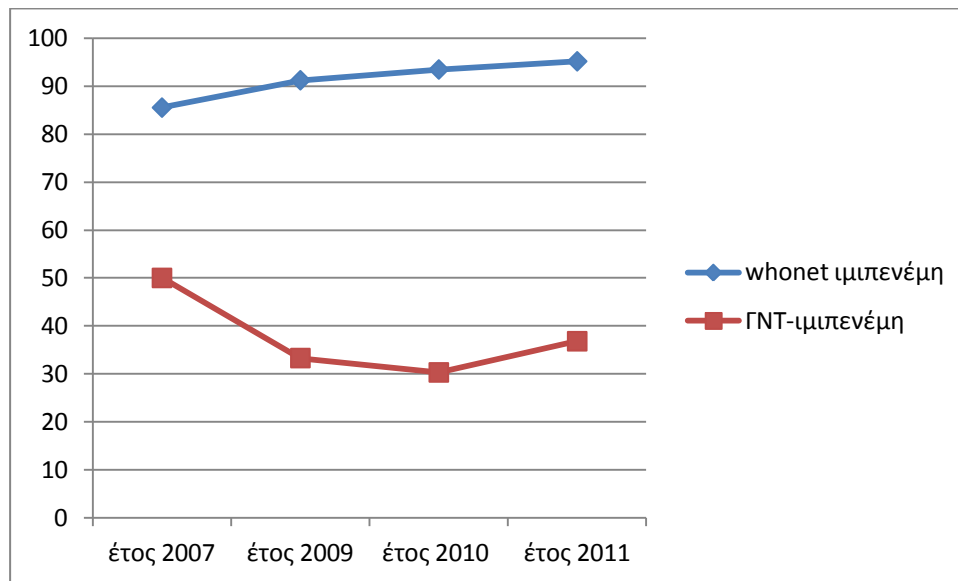
Γράφημα 18. Χρονική μεταβολή μικροβιακής αντοχής της *Pseudomonas aeruginosa* στην αντιψευδομοναδική κεφαλοσπορίνη κεφταζιδίμη



Γράφημα 19. Χρονική μεταβολή μικροβιακής αντοχής της *Pseudomonas aeruginosa* σε σιπροφλοξασίνη



Γράφημα 20. Χρονική μεταβολή μικροβιακής αντοχής της *Pseudomonas aeruginosa* σε ιμιπενέμη



Πίνακας 2. Διαφορές στη μικροβιακή αντοχή στα κυριότερα gram- παθογόνα

| | Πιπερακιλλίνη | | Κεφοξιτίνη | | Αμικασίνη | | Κεφαζιδίμη | | Κεφιπίνη | | Σιπροφλοξασίνη | | Ιμιπενέμη | |
|----------------------|--|--------------|-------------|-------------------|-----------|-------|-------------|--------------|-------------|------------------|----------------|-------|-------------|-------------------|
| | T | W | T | W | T | W | T | W | T | W | T | W | T | W |
| Acinetobacter | 82,7 | 98,0 | 78,8 | X | 86,5 | 81,8 | 78,8 | 98,4* | 75 | 93,8 * | 86,5 | 98,5 | 73,1 | 91,3* * |
| E.coli | 26,1 | 14,9* | 34,8 | 16,9* * | 21,7 | X | 34,8 | 20,1* | 26,1 | 49,2 * | 39,1 | 34,47 | 8,7 | X |
| Klebsiella | 87,8 | 84,5 | 82,9 | 80,1 | 53,7 | X | 73,1 | 84,5 | 63,4 | 64,9 | 80,5 | 82,7 | 70,7 | 69,3 |
| Pseudomonas | 39,4 | 38,1 | 90,9 | X | 37,9 | 48,42 | 40,9 | 51,1 | 34,8 | X | 40,9 | 58,0 | 33,3 | 60,7* * |
| X ² test, | *p<0,05, **p<0,001 T :ΓNT, W:whonet, με X τα μη διαθέσιμα στοιχεία | | | | | | | | | | | | | |

Πίνακας 3. Διαφορές στη μικροβιακή αντοχή στα κυριότερα gram + παθογόνα (ΓΝΤ)

| | Μεθικιλίνη | Αμικασίνη | Γενταμυκίνη | Σιπροφλοξασίνη | Βανκομυκίνη | Αμπικιλίνη Σουλμπακτάμη | Κεφταζιδίμη |
|-------------------------------|------------|-----------|-------------|----------------|-------------|----------------------------|-------------|
| St. epidermidis | 4,0 | 28,1 | 53,8 | 54,4 | 2,5 | 28,1 | 22,5 |
| St. aureus | X | 28,6 | 35,7 | 21,4 | 7,1 | 21,4 | 0,0 |
| St. Coag (-) | X | 35,7 | 42,9 | 50,0 | 0,0 | 7,1 | 14,3 |
| Με X τα μη διαθέσιμα στοιχεία | | | | | | | |

6.ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης δείχνουν ότι η μικροβιακή χλωρίδα στις ΜΕΘ ούτε ομοιόμορφη είναι, ούτε την ίδια μικροβιακή αντοχή παρουσιάζει μεταξύ των διαφόρων νοσοκομείων. Συγκεκριμένα παθογόνα είναι συχνότερα στο ΓΝΤ σε σχέση με τα δεδομένα της βάσης whonet, ενώ η αντοχή του ίδιου μικροβίου στα διάφορα αντιμικροβιακά φάρμακα μπορεί να διαφέρει σημαντικά. Δύο τέτοια παραδείγματα από την παρούσα μελέτη είναι η E.Coli, της οποίας η σχετική αναλογία είναι μεγαλύτερη στο ΓΝΤ, όπως και η ανθεκτικότητα της στα περισσότερα αντιβιοτικά, με εξαίρεση την κεφιπίμη και η *Klebsiella pneumoniae*, η οποία εμφανίζει μεν παρόμοια ανθεκτικότητα με εκείνη που αναφέρεται στο whonet σε όλα τα αντιβιοτικά, όμως τα πολυανθεκτικά της στελέχη είναι σημαντικά λιγότερα στο ΓΝΤ, όπως και η ποσοστιαία αναλογία της στο ίδιο νοσοκομείο. Επίσης, η αντοχή συν τω χρόνo στα διάφορα αντιβιοτικά μεταβάλλεται με διαφορετικό τρόπο. Στην περίπτωση του *Acinetobacter*, στο ΓΝΤ η πορεία της μικροβιακής αντοχής κατά το 2009-2011 είναι φθίνουσα στα διάφορα αντιμικροβιακά και υπολείπεται του whonet, με εξαίρεση την ιμιπενέμη, όπου τα αποτελέσματα είναι παρόμοια, εμφανίζοντας αυξητική τάση. Στην *Klebsiella*, οι διαφορές με το whonet είναι περισσότερο έκδηλες και αφορούν σε όλα τα αντιβιοτικά, ενώ στην *Pseudomonas* συμβαίνει ότι και στην *Klebsiella*, με εξαίρεση την ιμιπενέμη, όπου παρατηρείται επίταση της διαφοράς στην μικροβιακή αντοχή, με ευνοϊκότερο πάντα το προφίλ ανθεκτικότητας στο ΓΝΤ, με στατιστικά σημαντική διαφορά. Στην περίπτωση της E.Coli τα πράγματα εξελίσσονται αντίστροφα, με το ΓΝΤ να εμφανίζει υψηλότερη αντοχή σε όλα τα αντιβιοτικά (για την ιμιπενέμη δε δίνονται στοιχεία στο whonet).

Τα παραπάνω στοιχεία τονίζουν τη σημασία της χαρτογράφησης της μικροβιακής χλωρίδας ανά θεραπευτικό χώρο, καθώς σημαντικές κλινικές αποφάσεις μπορεί να εξαρτηθούν από τη μικροβιακή συμπεριφορά απέναντι στα αντιβιοτικά. Μια περιγραφή σε μια γενική βάση δεδομένων είναι σαφώς πολύτιμη και ενδεικτική των τάσεων στη δεδομένη χρονική στιγμή σε έναν ευρύτερο γεωγραφικό χώρο, δεν μπορεί όμως να προδικάσει τη συμπεριφορά ενός μικροβίου σε ένα νοσοκομείο ή πολύ περισσότερο σε ένα τμήμα του, ή ακόμα δε να προεξοφλήσει την έκβαση μιας λοίμωξης. Για τον λόγο αυτό χρειάζεται να λαμβάνονται πολλές παράμετροι υπόψη κατά τη χορήγηση των αντιβιοτικών, όπως και οι τοπικές συνθήκες (συνωστισμός ασθενών, πλήθος διαγνωστικών εξετάσεων κ.α). Πράγματι, τα δεδομένα της παρούσας μελέτης επιβεβαιώνουν την υπόθεση ότι όσο συχνότερα ανιχνεύεται ένα

παθογόνο μικρόβιο σε ένα νοσοκομείο, τόσο μεγαλύτερη αναμένεται η αντοχή του απέναντι στα αντιμικροβιακά, ενώ αναδεικνύουν και το πρόβλημα της αντοχής στις καρβαπενέμες. Πράγματι, όταν η κυκλοφορία ενός μικροβίου σε ένα νοσοκομείο είναι μεγάλη, η πιθανότητα ύπαρξης ανθεκτικών στελεχών αυξάνεται. Επίσης, η ενδονοσοκομειακή κατανάλωση αντιβιοτικών, παρά την ύπαρξη κατευθυντήριων οδηγιών μπορεί να διαφέρει από νοσοκομείο σε νοσοκομείο, με αντίστοιχη επίπτωση στις ανθεκτικότητες^{2,44,45}. Ως χαρακτηριστικό παράδειγμα αναφέρεται μελέτη στο Ισραήλ, όπου βρέθηκε ότι η συνολική κατανάλωση αντιβιοτικών εμφάνιζε σημαντική διακύμανση ανάμεσα στα νοσοκομεία της χώρας, ειδικά για την πιπερακιλλίνη/ταζομπακτάμη, τις κινολόνες, τις καρβαπενέμες και τις μακρολίδες. Το φαινόμενο ήταν ακόμη εντονότερο όταν επρόκειτο για ασθενείς υπό μηχανικό αερισμό ή ουδετεροπενικούς ασθενείς⁴⁵. Στον αντίποδα βρίσκεται η Γερμανία, με ομοιόμορφη κατανάλωση αντιβιοτικών μεταξύ γεωγραφικών περιοχών και νοσοκομείων, με εξαίρεση τα ογκολογικά-αιματολογικά τμήματα, όπου επίσης παρατηρούνται διακυμάνσεις, οι οποίες αποδίδονται στην ποικιλομορφία και τις ιδιαιτερότητες των περιστατικών⁴⁶.

Η χρήση των αντιβιοτικών και η διαφορά που διαπιστώνεται ανά τμήμα και νοσοκομείο, σαφώς και σχετίζεται με τα ποσοστά της μικροβιακής αντοχής. Έρευνα στη Γαλλία έδειξε ότι υπάρχει μια στατιστικά σημαντική σχέση ανάμεσα στο ρυθμό χρήσης φθοριοκινολονών και στο ποσοστό της μικροβιακής αντοχής στον *St. aureus* και στην *P. aeruginosa*. Η συχνότητα εμφάνισης ανθεκτικών στελεχών συσχετιζόταν ισχυρά με το ρυθμό της αντιμικροβιακής χρήσης⁴⁴. Σε έρευνα στις ΗΠΑ, όπου εξετάστηκε αναδρομικά η σχέση μεταξύ χρήσης φθοριοκινολονών και τις ευαισθησίες 11 παθογόνων βακτηρίων στις φθοριοκινολόνες σε 10 πανεπιστημιακά νοσοκομεία των ΗΠΑ (από το 1991 έως το 2000), βρέθηκε ότι το συνολικό ποσοστό της ευαισθησίας στις φθοριοκινολόνες μειώθηκε σημαντικά κατά τη διάρκεια της μελέτης και ότι η αλλαγή στο ποσοστό της ευαισθησίας σχετιζόταν σημαντικά με την αλλαγή στη χρήση των κινολονών. Ιδιαίτερα αξιοσημείωτη ήταν η μείωση στις ευαισθησίες των *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus mirabilis*, και *Escherichia coli* (μειώσεις 25,1 % , 11,9 % , και 6,8 % , αντίστοιχα)⁴⁷.

Έχει βρεθεί ότι υπερήλικες ασθενείς με πρόσφατη χρήση φθοριοκινολονών ή αμινογλυκοσιδών που διαμένουν σε εγκαταστάσεις μακροχρόνιας φροντίδας έχουν περισσότερες πιθανότητες να αναπτύξουν αντίσταση στις φθοριοκινολόνες, όταν πρόκειται νοσοκομειακή λοίμωξη με *E. coli* ή *K. pneumoniae*. Οι προσπάθειες

πρέπει να κατευθύνονται προς την αναγνώριση και την τροποποίηση αυτών των παραγόντων κινδύνου, προκειμένου να περιοριστεί η αντοχή στα φάρμακα αυτά.

Ακόμα, καθώς το ECDC αναφέρει επέκταση πολυανθεκτικών παθογόνων σε όλη την Ευρώπη, με αυξητική τάση, ιδιαίτερα απέναντι στις κεφαλοσπορίνες τρίτης γενιάς και τις κινολόνες, επιβάλλεται σύνεση κατά τη συνταγογράφηση αυτών των ουσιών στην κοινότητα, ώστε να περιοριστεί η πίεση επιλογής στα ανθεκτικά στελέχη, τα οποία στη συνέχεια θα μπορούσαν να εισαχθούν στα νοσοκομεία, επιτείνοντας το πρόβλημα. Παράλληλα, μια στροφή προς μεγαλύτερη χρήση καρβαπενέμης ενέχει τον κίνδυνο μεγαλύτερης αντίστασης στο μέλλον απέναντι στις καρβαπενέμες. Αυτό ήδη συμβαίνει, ειδικά στη *Klebsiella*, με την αντοχή να αυξάνεται στην Κίνα, το Ισραήλ, την Ελλάδα, τη Νότια Αμερική και τις ΗΠΑ.

Η παρούσα μελέτη έρχεται να ευαισθητοποιήσει τους επαγγελματίες υγείας σχετικά με την ανθεκτικότητα στα αντιβιοτικά και ιδιαίτερα στο γεγονός ότι τοπικές συνθήκες σε ένα νοσοκομείο μπορεί να οδηγήσουν σε διαφορετικό προφίλ μικροβιακής αντοχής. Αν και η σχετική εκστρατεία είναι παγκόσμια, η επιστημονική κοινότητα οφείλει να είναι ιδιαίτερα επίμονη στο θέμα αυτό και περισσότερο προς τους νέους ιατρούς. Από έρευνα στη Γαλλία και τη Σκωτία έχει βρεθεί ότι η ανθεκτικότητα στα αντιβιοτικά θεωρείται μεν ως ένα εθνικό πρόβλημα από το 95 % των ειδικευόμενων ιατρών, αλλά μόνο το 63% βαθμολόγησαν το πρόβλημα ως σημαντικό στη δική τους καθημερινή πρακτική. Οι αντιλήψεις τους για τις αιτίες της αντίστασης στα αντιβιοτικά ήταν μερικές φορές σε αντίθεση με τα διαθέσιμα ιατρικά στοιχεία, με την υπερβολική διάρκεια της αντιβιοτικής θεραπείας και τις πρακτικές υγιεινής σπάνια να γίνονται αντιληπτές ως σημαντικοί παράγοντες για την αντίσταση στα αντιβιοτικά. Μόνο το ένα τρίτο των ιατρών γνώριζε τα ποσοστά ανθεκτικότητας του ανθεκτικού στη μεθικιλίνη *Staphylococcus aureus* στα νοσοκομεία της χώρας τους. Θα πρέπει να προβλέπονται ειδικές εκπαιδευτικές παρεμβάσεις, όπως ειδικές συνεδρίες διδασκαλίας, εύκολη πρόσβαση στις κατευθυντήριες οδηγίες και βελτίωση της συνταγογράφησης αντιβιοτικών αντί ίσως του περιορισμού της, μετά από γνωμοδότηση ειδικού επί των λοιμώξεων. Μελλοντικές μελέτες στη χώρα μας, αλλά και διεθνώς, θα μπορούσαν να εστιάσουν στους κατά τόπους παράγοντες που επηρεάζουν τη μικροβιακή αντοχή, ώστε να μπορούν οι θεράποντες ιατροί να επιλέγουν το ενδεδειγμένο αντιβιοτικό με μεγαλύτερη ασφάλεια. Ένα ακόμη ζήτημα είναι η αποκέντρωση κάποιων υπηρεσιών υγείας που μπορούν να παράσχονται στην κοινότητα και η αποσυμφόρηση με ορθολογική ανακατανομή κλινών στα

νοσοκομεία, ώστε να περιορίζεται ο συγχρωτισμός των ασθενών και κατ'επέκταση η πιθανότητα ανάπτυξης αντοχής.

Το γεγονός ότι τα στοιχεία που παρέχονται πολλές φορές είναι ελλιπή δυσχεραίνει σημαντικά το έργο όσων ασχολούνται με τη μικροβιακή αντοχή. Χρειάζεται τακτική και απρόσκοπτη ενημέρωση της βάσης δεδομένων. Στην παρούσα μελέτη στο δίκτυο whonet δε βρέθηκαν στοιχεία για *St. epidermidis*, πιθανόν να περιέχονται στην ένδειξη «άλλα», ενώ τα στοιχεία του τοπικού νοσοκομείου για το 2008 κρίνονται ελλιπή. Παράλληλα δεν υπήρχε διαθεσιμότητα στοιχείων για πολλά στελέχη, τόσο σε τοπικό επίπεδο, όσο και σε εθνικό, ενώ δεν υπήρχαν διαθέσιμα στοιχεία για τη μεθικιλίνη, σε τοπικό επίπεδο. Επίσης, καθυστερήσεις εμφανίζονται στην ενημέρωση των βάσεων δεδομένων, τόσο στην Ελλάδα, όσο και διεθνώς, με αποτέλεσμα να μην είναι πάντα δυνατή η σύγκριση των διαθέσιμων στοιχείων. Σε κάθε περίπτωση η μικροβιακή αντοχή αποτελεί μείζον θέμα για το οποίο επιβάλλεται συνεχή επαγρύπνηση, ενώ η νοσηλεία εντός νοσοκομείου, πρέπει να αποφασίζεται μετά από περίσκεψη και με βάση συγκεκριμένες κατευθυντήριες οδηγίες.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Γκούβας Χ. Αντιμικροβιακά Φάρμακα και Λοιμώξεις, Ιατρικές Εκδόσεις Πασχαλίδης, Αθήνα 1986
2. helios-eie.ekt.gr/EIE/bitstream/10442/524/1/M01.036.07.pdf
3. Rice LB. Mechanisms of resistance and clinical relevance of resistance to β -lactams, glycopeptides, and fluoroquinolones. *Mayo Clin Proc.* 2012, 87(2):198-208.
4. Maclean RC, Hall AR, Perron GG, Buckling A. The evolution of antibiotic resistance: insight into the roles of molecular mechanisms of resistance and treatment context. *Discov Med.* 2010,10(51):112-8.
5. Bennett PM. Plasmid encoded antibiotic resistance: acquisition and transfer of antibiotic resistance genes in bacteria. *Br J Pharmacol.* 2008 , 153 Suppl 1:S347-57.
6. Elliott TS, Lambert PA. Antibacterial resistance in the intensive care unit: mechanisms and management. *Br Med Bull.* 1999, 55(1):259-76.
7. Antimicrobial Resistance Standing Committee National Surveillance and Reporting of Antimicrobial Resistance and Antibiotic Usage for Human Health in Australia (Project AMRAU) June 2013 © Commonwealth of Australia 2013
8. EARS-net database. Available at: <http://www.ecdc.europa.eu>
9. ESAC – European Surveillance of Antimicrobial Consumption. ESAC yearbook 2009. ISBN number: 9789057283307.
10. Zarb P, Coignard B, Griskeviciene J, Muller A, Vankerckhoven V, Weist K, Goossens M, Vaerenberg S, Hopkins S, Catry B, Monnet D, Goossens H, Suetens C; National Contact Points for the ECDC pilot point prevalence survey; Hospital Contact Points for the ECDC pilot point prevalence survey. The European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) pilot point prevalence survey of healthcare-associated infections and antimicrobial use. *Euro Surveill.* 2012, 17(46). pii: 20316.
11. <http://www2.keelpno.gr/blog/?p=1040>
12. WHO Regional Office for Europe. European strategic action plan on antibiotic resistance 2011-2016. http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0008/147734/wd14E_AntibioticResistance_111380.pdf.
13. Εθνική Επιτροπή Αντιβιογράμματος και Ορίων Ευαισθησίας στα Αντιβιοτικά. <http://www.hms.org.gr/updocuments/%CE%95%CE%B8%CE%BD%CE%B9%CE%BA%CE%AE%20%CE%95%CF%80%CE%B9%CF%84%CF%81%CE%BF%CF%80%CE%AE%20%CE%91%CE%BD%CF%84%CE%B9%CE%B2%CE>

%B9%CE%BF%CE%B3%CF%81%CE%AC%CE%BC%CE%BC%CE%B1%CF%84%CE%BF%CF%82%20%CE%BA%CE%B1%CE%B9%20%CE%9F%CF%81%CE%AF%CF%89%CE%BD%20%CE%95%CF%85%CE%B1%CE%B9%CF%83%CE%B8%CE%B7%CF%83%CE%AF%CE%B1%CF%82.pdf

14. Ravi KP, Suresh D, Sankalp P, Ramesh V, Ramasubramanian V, Ramakrishnan N. Epidemiology of intensive care unit infections and impact of infectious disease consultants in managing resistant infections. *American Journal of Infectious Diseases* 2013, 9 (2):30-33

15. Bonten MJ, Mascini EM. The hidden faces of the epidemiology of antibiotic resistance. *Intensive Care Med* 2003, 29:1–2.

16. Vincent JL. Nosocomial infections in adult intensive-care units. *Lancet* 2003, 361:2068–77.

17. Κατσούλη Α, Ζάντζος Ι, Ζακυνθινός ΕΠ. Ενδονοσοκομειακές Λοιμώξεις, Λοιμώξεις ΜΕΘ και Αντιμικροβιακή Αντοχή. *Επιθ. Υγείας* Ιανουάριος - Φεβρουάριος 2012.

18. Bonten MJ, Weinstein RA. The role of colonization in the pathogenesis of nosocomial infections. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1996, 17:193–200

19. Safdar N, Maki DG. The commonality of risk factors for nosocomial colonization and infection with antimicrobial-resistant *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus*, gram-negative bacilli, *Clostridium difficile*, and *Candida*. *Ann Intern Med* 2002, 136:834–44.

20. Ayats J, Corbella X, Ardanuy C, Dominguez MA, Ricart A, Ariza J, et al. Epidemiological significance of cutaneous, pharyngeal, and digestive tract colonization by multiresistant *Acinetobacter baumannii* in ICU patients. *J Hosp Infect* 1997, 37:287–95.

21. Safdar N, Crnich CJ, Maki DG. The pathogenesis of ventilator-associated pneumonia: Its relevance to developing effective strategies for prevention. *Respir Care* 2005, 50:725–39.

22. Dancer SJ, Raeside J, Boothman M. Environmental organisms from different hospital wards. *Br J Infect Control* 2002, 3:10–14.

23. Vogelaers D, De Bels D, Foret F, Cran S, Gilbert E, Schoonheydt K et al. Patterns of antimicrobial therapy in severe nosocomial infections: Empiric choices, proportion of appropriate therapy, and adaptation rates – a multicentre, observational survey in critically ill patients. *Int J Antimicrob Agents* 2010, 35:375–381

24. Weinstein RA. Epidemiology and control of nosocomial infections in adult intensive care units. *Am J Med* 1991, 91:179–84.
25. Jones RN. Resistance patterns among nosocomial pathogens: Trends over the past few years. *Chest* 2001, 119:397–404.
26. European Centre for Disease Prevention and Control and European Medicines Agency. The bacterial challenge: Time to react. ECDC/EMA joint technical report. ECDC, Stockholm 2009.
27. Boucher HW, Talbot GH, Bradley JS, Edwards JE, Gilbert D, Rice LB et al. Bad bugs, no drugs: No ESCAPE! An update from the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2009, 48:1–12
28. Gaynes R, Edwards JR. National nosocomial infections surveillance system. Overview of nosocomial infections caused by gram-negative bacilli. *Clin Infect Dis* 2005, 41:848–54.
29. Hanberger H, Arman D, Gill H, Jindrak V, Kalenic S, Kurcz A, et al. Surveillance of microbial resistance in European Intensive Care Units: A first report from the Care-ICU programme for improved infection control. *Intensive Care Med* 2009, 35:91–100.
30. Grundmann H, Livermore DM, Giske CG, Canton R, Rossolini GM, Campos J, et al. Carbapenem-non-susceptible Enterobacteriaceae in Europe: Conclusions from a meeting of national experts. *Euro Surveill* 2010, 15:19711.
31. Ben-David D, Maor Y, Keller N, Regev-Yochay G, Tal I, Shachar D, et al. Potential role of active surveillance in the control of a hospital-wide outbreak of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* infection. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2010, 31:620–26.
32. Greek System for Surveillance of Antimicrobial Resistance (GSSAR). Available at: <http://www.mednet.gr>
33. Struelens MJ, Monnet DL, Magiorakos AP, Santos O'Connor F, Giesecke J, and the European ndm1 survey participants. New Delhi metallo-beta-lactamase 1-producing Enterobacteriaceae: Emergence and response in Europe. *Euro Surveill* 2010, 15:19716.
34. Durante-Mangoni E, Zarrilli R. Global spread of drug-resistant *Acinetobacter baumannii*: Molecular epidemiology and management of antimicrobial resistance. *Future Microbiol* 2011, 6:407–422

35. Gales AC, Jones RN, Sader HS. Global assessment of the antimicrobial activity of polymyxin B against 54731 clinical isolates of Gram-negative bacilli: Report from the SENTRY antimicrobial surveillance programme (2001–2004). *Clin Microbiol Infect* 2006, 12:315–21.
36. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology ATC/DDD Index [http://www.whocc.no/atc_ddd_index/]
37. Leitlinien und Empfehlungen zur Sicherung von Guter Epidemiologischer Praxis (GEP) [http://www.rki.de/cIn_169/nn_205212/DE/Content/GBE/EpidemiologischeMethoden/Empfehlungen/empfehlungen__pdf1,templateId=raw,property=publicationFile.pdf/empfehlungen_pdf1.pdf]
38. Gesetz zur Verhütung und Bekämpfung von Infektionskrankheiten beim Menschen [http://bundesrecht.juris.de/ifsg/___23.html]
39. Meyer E, Buttler J, Schneider C, Strehl E, Schroeren-Boersch B, Gastmeier P, Ruden H, Zentner J, Daschner FD, Schwab F: Modified guidelines impact on antibiotic use and costs: duration of treatment for pneumonia in a neurosurgical ICU is reduced. *J Antimicrob Chemother* 2007, 59:1148-1154.
40. Meyer E, Lapatschek M, Bechtold A, Schwarzkopf G, Gastmeier P, Schwab F: Impact of restriction of third generation cephalosporins on the burden of third generation cephalosporin resistant *K. pneumoniae* and *E. coli* in an ICU. *Intensive Care Med* 2009, 35:862-870.
41. Meyer E, Schwab F, Pollitt A, Bettolo W, Schroeren-Boersch B, Trautmann M: Impact of a change in antibiotic prophylaxis on total antibiotic use in a surgical intensive care unit. *Infection* 2010, 38:19-24.
42. Hanberger H, Arman D, Gill H, Jindrak V, Kalenic S, Kurcz A, Licker M, Naaber P, Scicluna EA, Vanis V, Hanberger H, Arman D, Gill H, Jindrak V, Kalenic S, Kurcz A, Licker M, Naaber P, Scicluna EA, Vanis V, Walther SM: Surveillance of microbial resistance in European Intensive Care Units: a first report from the Care-ICU programme for improved infection control. *Intensive Care Med* 2009, 35:91-100.
43. Erlandsson M, Burman LG, Cars O, Gill H, Nilsson LE, Walther SM, Hanberger H; Strama-Icu Study Group. Prescription of antibiotic agents in Swedish intensive care units is empiric and precise. *Scand J Infect Dis.* 2007,39(1):63-9.

44. Shalit I, Low M, Levy E, Chowers M, Zimhony O, Riesenberk K, Bishara J, Raz R. Antibiotic use in 26 departments of internal medicine in 6 general hospitals in Israel: variability and contributing factors. *J Antimicrob Chemother.* 2008, 62(1):196-204.
45. Rogues AM, Dumartin C, Amadéo B, Venier AG, Marty N, Parneix P, Gachie JP. Relationship between rates of antimicrobial consumption and the incidence of antimicrobial resistance in *Staphylococcus aureus* and *Pseudomonas aeruginosa* isolates from 47 French hospitals. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2007 ,28(12):1389-95.
46. de With K, Steib-Bauert M, Straach P, Kern WV. Is there significant regional variation in hospital antibiotic consumption in Germany? *Infection.* 2006,34(5):274-7.
47. Zervos MJ, Hershberger E, Nicolau DP, Ritchie DJ, Blackner LK, Coyle EA, Donnelly AJ, Eckel SF, Eng RH, Hiltz A, Kuyumjian AG, Krebs W, McDaniel A, Hogan P, Lubowski TJ. Relationship between fluoroquinolone use and changes in susceptibility to fluoroquinolones of selected pathogens in 10 United States teaching hospitals, 1991-2000. *Clin Infect Dis.* 2003, 37(12):1643-8.
48. Lautenbach E, Fishman NO, Bilker WB, Castiglioni A, Metlay JP, Edelstein PH, Strom BL. Risk factors for fluoroquinolone resistance in nosocomial *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* infections. *Arch Intern Med.* 2002, 162(21):2469-77.

Κατσούλη Α, Ζάντζος Ι, Ζακυνθινός ΕΠ. Ενδονοσοκομειακές Λοιμώξεις, Λοιμώξεις ΜΕΘ και Αντιμικροβιακή Αντοχή. *Επιθ. Υγείας*, Ιανουάριος - Φεβρουάριος 2012.