



Σχολή Επιστημών Υγείας και Πρόνοιας

Τμήμα Βιοϊατρικών Επιστημών

ΜΠΣ Βιοϊατρικές μέθοδοι και τεχνολογία στη διάγνωση



ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

**Καταγραφή των λοιμώξεων από πολυανθεκτικά παθογόνα στη ΜΕΘ του  
ΓΝ Χίου, πριν, κατά τη διάρκεια και μετά την πανδημία Covid-19**

POST GRADUATE THESIS

**Recording of infections from multi-resistant pathogens in the ICU of the  
General Hospital of Chios, before, during and after the Covid-19**

ΟΝΟΜΑΦΟΙΤΗΤΗ/NAME OF STUDENT

Δέσποινα Πετρή

Despoina Petri

ΟΝΟΜΑ ΕΙΣΗΓΗΤΗ/NAME OF THE SUPERVISOR

Παναγιώτα Γιακκούπη

Panagiota Giakkoupi

ΑΙΓΑΛΕΩ/AIGALEO 2024



Faculty of Health and Caring Professions  
Department of Biomedical Sciences  
Postgraduate program:  
Biomedical methods and technology in diagnosis



## POST GRADUATE THESIS

Recording of infections from multi-resistant pathogens in the ICU of the General Hospital of Chios, before,  
during and after the Covid-19 pandemic.

Despoina Petri

22027

dml22027@uniwa.gr

FIRST SUPERVISOR

Panagiota Giakkoupi

SECOND SUPERVISOR

Chrysanthi Voyiatzaki

AIGALEO 2024

Επιτροπή εξέτασης

Ημερομηνία εξέτασης: 1/10/2024

	Ονόματα εξεταστών	Υπογραφή
1 <sup>ος</sup> Εξεταστής	Παναγιώτα Γιακκούπη	
2 <sup>ος</sup> Εξεταστής	Χρυσάνθη Βογιατζάκη	

## **Δήλωση συγγραφέα μεταπτυχιακής εργασίας**

Η κάτωθι υπογεγραμμένη Δέσποινα Πετρή του Πέτρου, με αριθμό μητρώου 22027 φοιτητήτρια του Προγράμματος Μεταπτυχιακών Σπουδών Βοϊατρικές μέθοδοι και Τεχνολογία στη Διάγνωση του Τμήματος Βιοϊατρικών Επιστημών της Σχολής Επιστημών Υγείας και Πρόνοιας του Πανεπιστημίου Δυτικής Αττικής, δηλώνω ότι:

«Είμαι συγγραφέας αυτής της μεταπτυχιακής εργασίας και ότι κάθε βοήθεια την οποία είχα για την προετοιμασία της, είναι πλήρως αναγνωρισμένη και αναφέρεται στην εργασία. Επίσης, οι όποιες πηγές από τις οποίες έκανα χρήση δεδομένων, ιδεών ή λέξεων, είτε ακριβώς είτε παραφρασμένες, αναφέρονται στο σύνολό τους, με πλήρη αναφορά στους συγγραφείς, τον εκδοτικό οίκο ή το περιοδικό, συμπεριλαμβανομένων και των πηγών που ενδεχομένως χρησιμοποιήθηκαν από το διαδίκτυο. Επίσης, βεβαιώνω ότι αυτή η εργασία έχει συγγραφεί από μένα αποκλειστικά και αποτελεί προϊόν πνευματικής ιδιοκτησίας τόσο δικής μου, όσο και του Ιδρύματος. Παράβαση της ανωτέρω ακαδημαϊκής μου ευθύνης αποτελεί ουσιώδη λόγο για την ανάκληση του πτυχίου μου».

Η Δηλούσα:

Δέσποινα Πετρή



## Πρόλογος

Από το 2020, δύο πανδημίες που σχετίζονται αμοιβαία είναι σε εξέλιξη σε παγκόσμια κλίμακα: η πανδημία του *COVID-19* και η πανδημία της μικροβιακής αντοχής. Η πρώτη εξαιτίας της απότομης εκδήλωσης της, είχε ως συνέπεια πάνω από 6 εκατομμύρια θανάτους και δημιούργησε σύγχυση στο Εθνικό Σύστημα Υγείας σε όλα τα επίπεδα, προκαλώντας αναδιοργάνωση των εγκαταστάσεων υγείας και ριζικές αλλαγές στην κοινωνική συμπεριφορά σε όλο τον κόσμο. Η δεύτερη αν και λιγότερο ορατή και διαδεδομένη, ονομάζεται επίσης «κρυφή πανδημία» και θεωρείται ως μία από τις πιο άμεσες απειλές που έχει να αντιμετωπίσει η παγκόσμια υγεία σε επίπεδο τόσο οικονομικής όσο και κοινωνικής ανάπτυξης, οδηγώντας σε παραπάνω από 1 εκατομμύριο εκτιμώμενους θανάτους που αποδίδονται στα πολυανθεκτικά παθογόνα μικρόβια, ιδίως στις Μονάδες Εντατικής Θεραπείας (ΜΕΘ) από το 2019 μέχρι και σήμερα (Murray, 2022).

Από την αρχή της πανδημίας του SARS-CoV-2, οι ειδικοί έχουν προειδοποιήσει για τη σχέση μεταξύ *COVID-19* και πολυανθεκτικών παθογόνων μικροβίων και πρότειναν να αυξηθούν τα μέτρα Πρόληψης και Ελέγχου Λοιμώξεων (IPC) και οργάνωσης αντιμικροβιακών προγραμμάτων για την αποφυγή άσκοπης χρήσης αντιβιοτικών για τη μείωση της πιθανής μακροχρόνιας επίπτωσης (Monnet & Harbarth, 2020). Η συνεχής και επιλεκτική πίεση που προκύπτει από τη συχνή και συχνά αδικαιολόγητη χρήση αντιβιοτικών ευρέος φάσματος έχει οδηγήσει στην αύξηση των βακτηρίων που γίνονται ολοένα και πιο ανθεκτικά στις περισσότερες σύγχρονες μορφές αντιβιοτικών. Δεδομένου ότι οι θεραπευτικές επιλογές είναι περιορισμένες σε περιπτώσεις λοιμώξεων από εκτενώς ανθεκτικά ή πολυανθεκτικά βακτήρια, ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας (ΠΟΥ) τονίζει ότι τα προληπτικά μέτρα αποτελούν την πιο αποτελεσματική στρατηγική για την καταπολέμηση της αύξησής τους.

Έχει αποδειχθεί πώς η μόλυνση των χεριών των εργαζομένων στον τομέα της υγειονομικής περίθαλψης από μικροοργανισμούς συμβάλλει στην εξάπλωση των

παθογόνων βακτηρίων σε νοσοκομειακά περιβάλλοντα και τα λάθη στις διαδικασίες υγιεινής αποτελούν τη βάση της μόλυνσης (Langford, 2021). Παρά αυτά τα στοιχεία, δεν είναι ακόμα απολύτως σαφές ποιες προληπτικές διαδικασίες είναι οι καλύτερες για την αποτελεσματική μείωση της συχνότητας αυτών των νοσοκομειακών επιπλοκών (Bentivegna, 2022).

Όσον αφορά τους βαρέως πάσχοντες ασθενείς που εισάγονται σε μονάδες εντατικής θεραπείας κατά τη διάρκεια της πανδημίας COVID-19, λίγες εργασίες έχουν διερευνήσει την επιβάρυνση τους από πολυανθεκτικά παθογόνα μικρόβια, ειδικά για τις λοιμώξεις που αφορούν τα αρνητικά κατά Gram βακτήρια, όπως οι λοιμώξεις της κυκλοφορίας του αίματος (BSIs) (Polly, 2022). Σε μια ανασκόπηση το 2021 διαπιστώθηκε η επικράτηση της ανθεκτικής στην καρβαπενέμη *Klebsiella pneumoniae* που κυμαινόταν από 0,35% έως 53% (Mędrzycka-Dąbrowska, 2021). Στην πραγματικότητα, πολλά νοσοκομεία έχουν αναφέρει εστίες πολυανθεκτικών παθογόνων μικροβίων στη ΜΕΘ κατά τη διάρκεια της πανδημίας COVID-19, που προκαλούνται κυρίως από Gram-αρνητικά βακτήρια ή *Candida auris*. Το ανθεκτικό στην καρβαπενέμη *Acinetobacter baumannii* φαίνεται να είναι το κύριο παθογόνο που εμπλέκεται με υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης σε σύγκριση με την περίοδο πριν από την COVID-19 και υψηλότερο κίνδυνο θανάτου από τα υπόλοιπα πολυανθεκτικά παθογόνα μικρόβια (Russo, 2022).

Η παρούσα μεταπτυχιακή διατριβή περιλαμβάνει τη μελέτη νοσηλευόμενων ασθενών στη ΜΕΘ του ΓΝ Χίου, ενός περιφερειακού νοσοκομείου, τη συχνότητα εμφάνισης λοιμώξεων από πολυανθεκτικά μικρόβια από το 2019 μέχρι τον Ιούνιο του 2024, πριν και μετά την έξαρση της πανδημίας COVID-19. Θα εστιάσει στο είδος των πολυανθεκτικών μικροοργανισμών που απομονώθηκαν από τους ασθενείς και στο βαθμό που επηρέασε τα αποτελέσματα αυτά η πανδημία.

**Λέξεις κλειδιά:** πολυανθεκτικά παθογόνα, αντιμικροβιακή αντοχή-AMR, Covid-19, Μονάδα Εντατικής Θεραπείας-ΜΕΘ.

## Abstract

As of 2020, two interrelated pandemics are ongoing on a global scale: the COVID-19 pandemic and the antimicrobial resistance pandemic. The first through its rapid outbreak resulted in more than 6 million deaths and disrupted health care systems at all levels, leading to reorganization of health facilities and changes in social behavior around the world. The second, although less visible and widespread, is also called a 'hidden pandemic' and is considered to be one of the most immediate threats facing global health in terms of both economic and social development, leading to over 1 million estimated deaths attributed to the highly resistant pathogens, particularly in Intensive Care Units (ICU) from 2019 to date (Murray, 2022).

Since the beginning of the SARS-CoV-2 pandemic, experts have warned about the relationship between COVID-19 and multidrug-resistant pathogens and suggested increasing Infection Prevention and Control (IPC) measures and organizing antimicrobial programs to avoid unnecessary antibiotic use to reduce potential long-term impact (Monnet & Harbarth, 2020). The continuous selective pressure dictated by the widespread and sometimes unjustified use of broad-spectrum antibiotics has led to the outbreak of bacteria increasingly resistant to most modern forms of antibiotics. Since there are few treatment options in case of infection with extensively resistant or multiresistant bacteria, the World Health Organization (WHO) emphasizes how preventive measures are the most effective strategy to deal with their increase.

It has been shown how contamination of the hands of health care workers by microorganisms contributes to the spread of pathogenic bacteria in hospital settings and errors in hygiene procedures are the basis of contamination (Langford, 2021). Despite this evidence, it is still not entirely clear which preventive procedures are best to effectively reduce the incidence of these hospital-acquired complications (Bentivegna, 2022).

Regarding critically ill patients admitted to intensive care units during the COVID-19 pandemic, a lot of research has investigated their burden of multidrug-resistant pathogens, especially for infections involving Gram-negative bacteria, such as bloodstream infections of the blood (BSIs) (Polly, 2022). A 2021 review found a prevalence of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* ranging from 0.35% to 53% (Mędrzycka-Dąbrowska, 2021). In fact, many hospitals have reported outbreaks of

multidrug-resistant pathogens in the ICU during the COVID-19 pandemic, mainly caused by Gram-negative bacteria or *Candida auris*. Carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* appears to be the main pathogen involved with a higher incidence compared to the pre-COVID-19 period and a higher risk of death than the rest of the multidrug-resistant pathogens (Russo, 2022).

This master's thesis includes the study of hospitalized patients in the ICU of GN Chios, a regional hospital, the incidence of infections by multi-resistant microbes from 2019 to May 2024, before and after the outbreak of the COVID-19 pandemic. It will focus on the type of multidrug-resistant organisms isolated from patients and the extent to which these results were affected by the pandemic.

**Keywords:** multidrug-resistant pathogens, antimicrobial resistance–AMR, Covid-19, Intensive Care Unit – ICU.



## Περιεχόμενα

Πρόλογος .....	v
A. Θεωρητικό μέρος .....	11
Αντιμικροβιακή Αντοχή .....	11
1.1 Χρονοδιάγραμμα σημαντικών ανακαλύψεων .....	11
1.2 Πηγές και Οδοί Μετάδοσης της αντιμικροβιακής αντοχής .....	15
1.2.1 Η διάδοση της μικροβιακής αντοχής και των γονιδίων της .....	17
1.3 Μηχανισμός Αντοχής στα αντιβιοτικά .....	19
1.3.1. Περιορισμός της πρόσληψης αντιβιοτικών .....	20
1.3.2. Τροποποίηση των θέσεων στόχευσης των αντιβιοτικών .....	20
1.3.3. Απενεργοποίηση Φαρμάκου .....	21
1.3.4. Εκροή Φαρμάκων .....	21
Οξύ Αναπνευστικό Σύνδρομο Κορωνοϊού 2 και πολυανθεκτικά παθογόνα βακτήρια .....	22
<b>2.1 Επίπτωση Μικροβιακών Νοσημάτων και Δευτερογενών Λοιμώξεων σε ασθενείς με COVID-19 .....</b>	<b>22</b>
<b>2.2 Προσδιορισμός μικροβιακού πληθυσμού σε κλινικά δείγματα ασθενών με COVID-19 .....</b>	<b>24</b>
<b>2.3 Αλληλεπίδραση βακτηριακών παθογόνων σε ασθενείς με COVID-19 .....</b>	<b>24</b>
<b>2.4 Αλληλεπιδράσεις της Βακτηριακής Δομής LPS με τις πρωτεΐνες του ιού SARS-CoV-2 .....</b>	<b>26</b>
<b>2.5 Ενδοτοξαιμία .....</b>	<b>27</b>
Επίδραση της επιδημίας SARS-CoV-2 στη μικροβιακή αντοχή .....	29
3.1. Πολυανθεκτικά Gram-θετικά βακτήρια .....	31
3.1.1. Ανθεκτικός στη μεθικιλίνη <i>Staphylococcus Aureus</i> (MRSA) .....	31
3.1.2. Πολυανθεκτικός <i>Enterococcus spp.</i> .....	32
3.2. Gram αρνητικά βακτήρια .....	33
3.2.1. Ανθεκτικά στις καρβαπενέμες Εντεροβακτηρίδια .....	33
3.2.2. Ανθεκτικά στις καρβαπενέμες αρνητικά κατά Gram βακτήρια (CRAB) .....	34
3.3. Μύκητες .....	35
3.3.1. Ανθεκτικός στην Τριαζόλη <i>Aspergillus spp.</i> .....	35
3.3.2. Πολυανθεκτική <i>Candida spp.</i> .....	35

Β. Ειδικό μέρος .....	37
Αναφορές.....	49

## A. Θεωρητικό μέρος

### Αντιμικροβιακή Αντοχή

Η αντιμικροβιακή αντοχή (AMR) παραμένει ένα από τα σημαντικότερα ζητήματα που απασχολούν την παγκόσμια υγεία, με την πρόβλεψη 10 εκατομμυρίων θανάτων ετησίως παγκοσμίως έως το 2050 και εμφανίζεται όταν ιοί, βακτήρια, μύκητες και παράσιτα δεν ανταποκρίνονται σε αντιμικροβιακές θεραπείες σε ανθρώπους και ζώα, επιτρέποντας με αυτόν τον τρόπο την επιβίωση του μικροοργανισμού μέσα στον ξενιστή. Η κύρια αιτία που συμβάλλει στην τρέχουσα κρίση παραμένει η υπερβολική και κακή χρήση αντιμικροβιακών, ιδιαίτερα η αλόγιστη χρήση αντιβιοτικών, αυξάνοντας το παγκόσμιο βάρος της μικροβιακής αντοχής. Η μικροβιακή αντοχή εξακολουθεί να είναι ένα σημαντικό παγκόσμιο δίλημμα δημόσιας υγείας του 21ου αιώνα. Οι συνέπειες της αποτυχίας να αντιμετωπιστεί επαρκώς η AMR είναι βαθείς, με εκτιμήσεις για επιστροφή στην προ-αντιβιοτική εποχή, όπου οι καθημερινές λοιμώξεις που σχετίζονται με τον τοκετό, τη χειρουργική επέμβαση και τα ανοιχτά κατάγματα των άκρων θα μπορούσαν να είναι δυνητικά απειλητικές για τη ζωή.

#### 1.1 Χρονοδιάγραμμα σημαντικών ανακαλύψεων

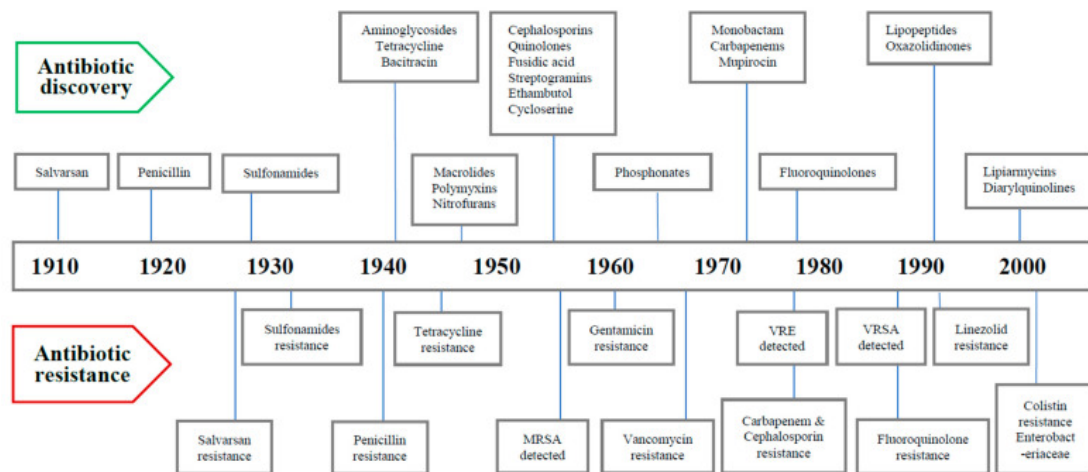
Τα αντιβιοτικά αποτελούν τα βασικά εργαλεία για την καταπολέμηση των βακτηρίων και έχουν επίσης αξιοποιηθεί για διάφορους σκοπούς, συμπεριλαμβανομένης της κτηνοτροφίας και της ζωικής παραγωγής ως προληπτικά μέτρα σε πολλές υπανάπτυκτες και αναπτυσσόμενες χώρες εδώ και δεκαετίες (Williams-Nguyen κ.ά., 2016). Με τη συνεχώς αυξανόμενη αλλά και αλόγιστη χρήση των αντιβιοτικών, οι μικροοργανισμοί έχουν αναπτύξει αντιμικροβιακή αντοχή (AMR). Οι ανθεκτικοί στα αντιμικροβιακά μικροοργανισμοί προκαλούν λοιμώξεις που είναι όχι μόνο δύσκολο να αντιμετωπιστούν, αλλά ενέχεται αυξημένη πιθανότητα σοβαρής νόσου που μπορεί να οδηγήσει ακόμη και σε θάνατο από αυτές. Υπάρχουν διάφοροι τύποι αντιμικροβιακών παραγόντων, όπως αντιβιοτικά, αντιμυκητιακά, αντικαρκινικά, απολυμαντικά και συντηρητικά τροφίμων που είτε καταστέλλουν την ανάπτυξη και τον πολλαπλασιασμό των μικροβίων είτε τα σκοτώνουν. Τα αντιβιοτικά είναι μια κατηγορία αντιμικροβιακών που χρησιμοποιούνται ειδικά για την καταπολέμηση βακτηριακών λοιμώξεων και αντίστασης στα αντιβιοτικά που χρησιμοποιείται πολύ πιο συχνά από οποιαδήποτε άλλη κατηγορία αντιμικροβιακών.

Η έναρξη της σύγχρονης εποχής των αντιβιοτικών μπορεί να χαρακτηριστεί από την ανακάλυψη ενός συνθετικού, πρώιμου φαρμάκου, του salvarsan και του neosalvarsan, από τον Paul Ehrlich το 1910 για τη θεραπεία της σύφιλης που προκαλείται από το *Treponema pallidum*. Έπειτα, ο βακτηριολόγος Gerhard Domagk ανακάλυψε και αυτός το prontosil, ένα σουλφοναμιδικό προφάρμακο ικανό να αντικαταστήσει σταδιακά το salvarsan. Ο Αμερικανός μικροβιολόγος και βιοχημικός, Selman Waksman, τη δεκαετία του 1930 αξιολογεί πρώτος τα μικρόβια στο έδαφος και την ικανότητά τους να δημιουργούν ενώσεις με αντιμικροβιακή δράση. Ανακάλυψε πολλά αντιβιοτικά από νηματώδεις ακτινομύκητες που ζουν στο έδαφος, συμπεριλαμβανομένης της στρεπτομυκίνης, ενός ευρέως χρησιμοποιούμενου αντιβιοτικού κατά της φυματίωσης, και ο ίδιος, όρισε ένα αντιβιοτικό ως «μια ένωση που παράγεται από ένα μικρόβιο για να καταστρέψει άλλα μικρόβια». Η πενικιλίνη ανακαλύφθηκε το 1928, από τον Sir Alexander Fleming, έναν Σκωτσέζο γιατρό και μικροβιολόγο, από ένα μύκητα που ονομάζεται *Penicillium rubens*. Αν θέλουμε να εστιάσουμε στην ανακάλυψη των αντιβιοτικών, το διάστημα μεταξύ των δεκαετιών 1940 έως το 1960, θεωρείται ως η «Χρυσή Εποχή» καθώς η πλειονότητα των αντιβιοτικών που εξακολουθεί να χρησιμοποιείται μέχρι και σήμερα, ανακαλύφθηκε κατά τη διάρκεια αυτής της περιόδου. Έκτοτε, υπήρξε μια σταδιακή πτώση στην ανακάλυψη αντιβιοτικών με ταυτόχρονη όμως εξέλιξη ανθεκτικών στα φάρμακα παθογόνων. Η βακτηριακή αντοχή στα αντιβιοτικά έχει αναγνωριστεί σχεδόν από την αρχή της εποχής των αντιβιοτικών (Hutchings κ.ά., 2019).

Πολλά χρόνια πριν από την έλευση της πενικιλίνης ως θεραπευτικού παράγοντα, το 1940, προσδιορίστηκε το πρώτο ανθεκτικό στην πενικιλίνη στέλεχος *Staphylococcus*. Σχεδόν 20 χρόνια αργότερα, εισήχθη η μεθικιλίνη, που αποτελεί την πρώτη ημισυνθετική ανθεκτική στην πενικιλινάση πενικιλίνη, και περιέργως, ένα ανθεκτικό στη μεθικιλίνη στέλεχος *Staphylococcus* αναφέρθηκε το 1960. Δύο χρόνια νωρίτερα, προστίθεται η βανκομυκίνη, ένα γλυκοπεπτίδιο, ως ένα φάρμακο εκλογής για τη θεραπεία λοιμώξεων που προκαλούνται από ανθεκτικούς στη μεθικιλίνη σταφυλοκόκκους. Δυστυχώς όμως, το 1979, λίγες δεκαετίες αργότερα, εντοπίστηκαν στελέχη αρνητικών στην κοαγκουλάση σταφυλόκοκκων και ανθεκτικών στη βανκομυκίνη (CoNS) και δέκα χρόνια έπειτα περιγράφηκε επίσης ο ανθεκτικός στη βανκομυκίνη εντερόκοκκος (VRE). Το 1997 παρατηρήθηκε μείωση της αποτελεσματικότητας της βανκομυκίνης για τον ενδιάμεσα ανθεκτικό στη βανκομυκίνη *Staphylococcus aureus*

(VISA) και 5 χρόνια αργότερα στον ανθεκτικό στη βανκομυκίνη *Staphylococcus aureus* (VRSA) (Parmar κ.ά., 2018).

Το 1945 ανακαλύφθηκε η κεφαλοσπορίνη, ένα αντιβιοτικό β-λακτάμης και εισήχθη στην κλινική πράξη 20 χρόνια αργότερα για τη θεραπεία περιπτώσεων που εμφάνιζαν αντοχή στην πενικιλίνη. Από τότε, έχουν κυκλοφορήσει αρκετές γενιές κεφαλοσπορινών, με την πέμπτη γενιά να είναι επί του παρόντος διαθέσιμη. Ήταν εξαιρετική ως προς την αποτελεσματικότητά της στην αρχή, ειδικά ενάντια στις εκτεταμένες β-λακταμάσες (ESBLs) που παράγουν gram-αρνητικά βακτήρια. Οι προηγούμενες γενιές κεφαλοσπορίνης μέχρι και την τέταρτη γενιά, είχαν αναπτύξει σημαντική αντοχή μέχρι πρόσφατα. Ένα άλλο σημαντικό αντιβιοτικό, που ανακαλύφθηκε το 1950 και χρησιμοποιήθηκε με επιτυχία για πολλές κοινές λοιμώξεις, συμπεριλαμβανομένων των γαστρεντερικών παθήσεων, είναι η τετρακυκλίνη. Μέσα όμως σε μια δεκαετία από την ανακάλυψή της, αναφέρθηκε ότι ήταν αναποτελεσματική στα στελέχη *Shigella*. Στη λίστα των αντιβιοτικών προστέθηκε το 1996 η λεβοφλοξασίνη, η οποία ανήκει στην τρίτη γενιά φθοριοκινολονών και μόλις το ίδιο έτος έγινε αναφορά στον ανθεκτικό στη λεβοφλοξασίνη πνευμονιόκοκκο (Zaman κ.ά., 2017). Η καρβαπενέμη είναι ένας τύπος β-λακτάμης που εισήχθη το 1980 και διατηρήθηκε ως εφεδρικό φάρμακο για τη θεραπεία λοιμώξεων που προκαλούνται από είδη εντεροβακτηριδίων, ειδικά περιπτώσεων ανθεκτικών στην κεφαλοσπορίνη. Η αυξημένη χρήση της κατά την περίοδο από τη δεκαετία του 1990 έως το 2000, οδήγησε στην αναφορά από το 2006, ανθεκτικών στην καρβαπενέμη εντεροβακτηριδίων (CRE) από διαφορετικές χώρες. Από την ανάλυση του χρονοδιαγράμματος ανακάλυψης των αντιβιοτικών, παρατηρούμε ότι οι φαρμακευτικές βιομηχανίες παρήγαγαν νέες κατηγορίες αντιβιοτικών μόνο κατά τη διάρκεια δύο δεκαετιών, συγκεκριμένα από το 1960 έως το 1980. Μετά από αυτή την περίοδο, η ταχύτητα ανακάλυψης νέων αντιβιοτικών παρουσίασε δραματική πτώση, η οποία συνεχίζεται μέχρι σήμερα. Αυτή η ανισορροπία μεταξύ των ανθεκτικών στα φάρμακα παθογόνων και του αριθμού των διαθέσιμων αντιβιοτικών έχει δώσει στους επικριτές της χρήσης τους αρκετούς λόγους να προειδοποιούν για την πιθανότητα μιας επερχόμενης μετά-αντιβιοτικής εποχής. Το χρονοδιάγραμμα της σημαντικής ανακάλυψης αντιβιοτικών και η αντοχή τους απεικονίζεται παρακάτω (Εικόνα 1).



Εικόνα1: Χρονοδιάγραμμα ανακάλυψης σημαντικών αντιβιοτικών και αντοχής σε αυτά(Salam κ.ά., 2023)

Τα υπερβακτήρια (superbugs) αναφέρονται σε μικρόβια που έχουν δείξει αντοχή σε αντιμικροβιακούς παράγοντες που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία τους και περιλαμβάνουν βακτήρια και μύκητες ανθεκτικά σε πολλαπλά φάρμακα ή παντός τύπου φάρμακα. Ο όρος «ESKAPE» είναι το ακρωνύμιο για έξι εξαιρετικά ανθεκτικά στα φάρμακα βακτήρια (*Enterobacterales*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, και *Enterobacter*) τα εντεροβακτηρίδια που παράγουν ESBL, ο ανθεκτικός στη μεθικιλίνη *Staphylococcus aureus* (MRSA), η επί του παρόντος, ανθεκτική στις καρβαπενέμες *Klebsiella pneumonia* (KPCs), ο ανθεκτικός στη βανκομυκίνη *Enterococcus* (VRE), το πολυανθεκτικό *Acinetobacter* και η ανθεκτική σε πολλά φάρμακα *Pseudomonas aeruginosa* είναι από τα κορυφαία υπερβακτήρια που έχουν εντοπιστεί παγκοσμίως. Η εμφάνιση των πολυανθεκτικών βακτηρίων έχει προκύψει από τη μακροχρόνια και ευρεία χρήση των αντιβιοτικών για τη θεραπεία λοιμώξεων που προκαλούνται από τα ίδια. Ένα τέτοιο παράδειγμα αποτελεί το ανθεκτικό στη ριφαμπικίνη *M. Tuberculosis*, μετά από δεκαετίες θεραπείας με αντιφυματικά φάρμακα, το οποίο βρίσκεται πλέον ως σημαντικό υπερβακτήριο που επικρατεί τόσο στις υπανάπτυκτες όσο και στις αναπτυσσόμενες χώρες. Οι λοιμώξεις που συσχετίζονται με την υγειονομική περίθαλψη που προκαλούνται από gram-θετικά (π.χ. *Staphylococcus epidermidis*, *Clostridium difficile* και *Streptococcus pneumoniae*) αλλά και gram-αρνητικά βακτήρια (πχ , *Enterobacter spp.*, *Proteus mirabilis*, *Salmonella spp.*) θεωρούνται ως υπερβακτήρια επειδή τα περισσότερα από τα διαθέσιμα αντιβιοτικά έχουν αποδειχθεί αναποτελεσματικά για τη θεραπεία

τους. Οι λοιμώξεις με υπερβακτήρια ενισχύουν το ποσοστό νοσηρότητας και θνησιμότητας, καθώς οι θεραπευτικές επιλογές για αυτά τα βακτήρια είναι επίφοβες και επίσης υπάρχει υψηλό κόστος θεραπείας και παρατεταμένες περίοδοι νοσηλείας που σχετίζονται με αυτές τις λοιμώξεις (Parmanik κ.ά., 2022).

## 1.2 Πηγές και Οδοί Μετάδοσης της αντιμικροβιακής αντοχής

Η αντίσταση στα αντιβιοτικά είναι μια εξελικτική απάντηση των βακτηρίων που αναπτύσσεται ενάντια στην πρόκληση των θεραπευτικών αντιβιοτικών. Από κλινική άποψη, όλα τα στοχευόμενα παθογόνα παραμένουν επιρρεπή σε ένα αντιβιοτικό κατά την πρώτη κυκλοφορία του, αλλά με παρατεταμένη χρήση, τα βακτήρια αναπτύσσουν αντίσταση σε αυτό. Από την οπτική της εξέλιξης, τα βακτήρια προσαρμόζουν τη δράση των αντιβιοτικών είτε με μεταλλάξεις χρωμοσωμικών γονιδίων είτε με την απόκτηση ξένου DNA μέσω οριζόντιας μεταφοράς γονιδίων που κωδικοποιεί για καθοριστικούς παράγοντες αντοχής. Οι μεταλλάξεις περιλαμβάνουν κυρίως τρεις διαφορετικούς τύπους γονιδίων, δηλαδή γονίδια που κωδικοποιούν τους στόχους του αντιβιοτικού, μεταφορείς του αντιβιοτικού και ρυθμιστές που καταστέλλουν την έκφραση των μεταφορέων (π.χ. ένζυμα τροποποίησης αντιβιοτικών και αντλίες εκροής πολλαπλών φαρμάκων) για να δημιουργήσουν αντοχή στα αντιβιοτικά.

Τα βακτήρια που παρουσιάζουν αντοχή στα αντιβιοτικά μπορεί να έχουν γονίδια από εγγενείς, επίκτητες ή προσαρμοστικές πηγές. Η εγγενής αντίσταση αναφέρεται στην εγγενή φυσική ικανότητα των βακτηρίων να εμφανίζουν αντοχή σε ορισμένες κατηγορίες αντιβιοτικών λόγω της παρουσίας των δικών τους χρωμοσωμικών γονιδίων χωρίς μετάλλαξη περαιτέρω γονιδίων. Η επίπτωση της εγγενούς αντοχής είναι ότι αυτά τα βακτήρια θα παρουσιάσουν αναπόφευκτη αντίσταση έναντι ορισμένων αντιβιοτικών εάν χρησιμοποιηθούν για τη θεραπεία λοιμώξεων από αυτά. Όσον αφορά τους μηχανισμούς αντοχής στα φάρμακα, τόσο οι αντλίες εκροής όσο και η μειωμένη διαπερατότητα εμπλέκονται στην εγγενή αντίσταση (Martinez, 2014). Η επίκτητη αντίσταση ορίζεται ως μια εξελικτική διαδικασία εμφάνισης της αντίστασης από ένα προηγουμένως ευαίσθητο βακτήριο λόγω απόκτησης χρωμοσωμικής μετάλλαξης γονιδίου ή απόκτησης ενός εξωγενούς νέου γενετικού υλικού. Υπάρχουν τρεις κύριοι μηχανισμοί: ο μετασχηματισμός, η μεταφορά και η σύζευξη. Η επίκτητη αντίσταση

μεταδίδεται συχνότερα μέσω ενός πλασμιδίου που αποκτάται μέσω σύζευξης και μπορεί να είναι προσωρινή ή μόνιμη.

Η προσαρμοστική αντίσταση αποτελεί έναν φαινότυπο που εξαρτάται από τις περιβαλλοντικές μεταβολές και, ανάλογα με την ικανότητα και τη διάρκεια της εξελικτικής πίεσης, μπορεί να είναι είτε προσωρινή είτε μόνιμη. Όταν η ανάπτυξη των βακτηρίων επηρεάζεται από ανασταλτικές συγκεντρώσεις αντιβιοτικών με συγκεκριμένα περιβαλλοντικά σήματα όπως αυξητικούς παράγοντες, διατροφή, στρες, κ.λπ., τα βακτήρια είναι ικανά να αναπτύξουν προσαρμοστική αντίσταση τόσο στον άνθρωπο όσο και στα ζώα. Σε αντίθεση με τους φαινοτύπους εγγενούς και επίκτητης αντίστασης, η προσαρμοστική αντίσταση συνήθως αναπτύσσεται προσωρινά και γενικά επιστρέφει στην αρχική της κατάσταση με την απομάκρυνση των επαγωγικών σημάτων. Παρόλο που οι ακριβείς βιολογικές διαδικασίες που σχετίζονται με την εξέλιξη της προσαρμοστικής αντίστασης δεν είναι πλήρως κατανοητές, έχουν αναφερθεί διάφοροι παράγοντες ως πιθανοί λόγοι για την ανάπτυξή της, όπως τα υψηλά ποσοστά μετάλλαξης, η γονιδιακή ενίσχυση, οι αντλίες εκροής, η επιγενετική κληρονομικότητα, η δομή του πληθυσμού και η ετερογένεια (Fernández & Hancock, 2012).

Η μετάδοση και η απόκτηση της AMR συμβαίνει κυρίως μέσω της επαφής ανθρώπου με άνθρωπο τόσο εντός όσο και εκτός των εγκαταστάσεων υγειονομικής περίθαλψης. Οι άνθρωποι, τα ζώα, το νερό και το περιβάλλον έχουν διαπιστωθεί ότι είναι γονιδιακοί φορείς μικροβιακής αντοχής που μπορούν να μεταδοθούν μεταξύ τους. Έχει παρατηρηθεί σημαντική διαφορά μεταξύ των βακτηριακών ειδών και των στοιχείων αντοχής που οφείλεται στις διαφορετικές οδούς μετάδοσης. Τα ανθεκτικά στα αντιμικροβιακά βακτήρια μεταδίδονται ευκολότερα από συγκεκριμένες πηγές, όπως τα λύματα και η λάσπη από εγκαταστάσεις επεξεργασίας αστικών λυμάτων και τα φυσικά λιπάσματα όπως η κοπριά αγελάδας, των χοίρων και τα λιπάσματα από την πτηνοτροφία. Οι ζωοτροφές που έχουν υποστεί επεξεργασία με αντιβιοτικά και η κατανάλωσή τους από ανθρώπους μέσω των ζώων αποτελούν μια άμεση οδό μετάδοσης της μικροβιακής αντοχής. Επίσης, η κατανάλωση τροφής ή νερού που έχει μολυνθεί από περιττώματα, καθώς και η άμεση επαφή μεταξύ ζώων και ανθρώπων, συνιστούν άλλες συχνές οδούς μετάδοσης (Landers κ.ά., 2012).



### 1.2.1 Η διάδοση της μικροβιακής αντοχής και των γονιδίων της

Το ζήτημα της AMR εξετάζεται επί του παρόντος από δύο προσεγγίσεις, την One Health και την Global Health, που έχουν χρησιμοποιηθεί για την αντιμετώπιση προβλημάτων που σχετίζονται με λοιμώδεις νόσους γενικά, και με την AMR ειδικότερα. Και οι δύο έννοιες είναι διεπιστημονικές και στηρίζονται στην αντίληψη ότι η ανθρώπινη υγεία και η υγεία των ζώων είναι αλληλένδετες και συνδέονται με την υγεία των οικοσυστημάτων στα οποία ανήκουν. Η One Health και η Global Health αποσκοπούν στην συγκέντρωση γνώσεων και βιολογικών στοιχείων που είναι απαραίτητα για την κατανόηση της εξέλιξης της AMR, συμπεριλαμβανομένων των μικροοργανισμών ή φορέων που εμπλέκονται στην εμφάνιση και στην διάδοσή της όπως οι οργανισμοί ξενιστές (άνθρωποι ή ζώα) και τα εμπλεκόμενα περιβαλλοντικά, πολιτιστικά και κοινωνικοοικονομικά χαρακτηριστικά που μπορεί να διευκολύνουν τη διάδοσή της. Η One Health προσέγγιση εστιάζει στον ρόλο των διασυνδεδεμένων (γεωγραφικά κοντινών) οικοσυστημάτων στην εμφάνιση και στην διάδοση της AMR, και ως εκ τούτου αντιμετωπίζει την AMR στο τοπικό επίπεδο, καθώς και στην υλοποίηση ολοκληρωμένων παρεμβάσεων για την καταπολέμηση της AMR σε επίπεδο πόλης ή περιοχής. Η Global Health, αντίθετα, αντιμετωπίζει τις παγκόσμιες συνθήκες που συνεπικουρούν στην παγκόσμια εξάπλωση της AMR και έχει τις ρίζες της στην ιδέα ότι ο έλεγχος της AMR απαιτεί ολοκληρωμένη πολιτική και κοινωνικοοικονομική δράση. Η Global Health και η One Health είναι αλληλένδετες και μπορούν να χρησιμοποιούν παρόμοια εργαλεία, αλλά οι τοπικές παρεμβάσεις της One Health είναι σίγουρα πιο εφικτές από τις παρεμβάσεις της Global Health, καθώς οι τελευταίες απαιτούν μια παγκόσμια πολιτική και πρέπει να σχεδιαστούν με βαθιά διεθνή και διαπολιτισμική κατανόηση. Από αυτή την άποψη, αξίζει να αναφέρουμε ότι δράσεις που μπορούν εύκολα να υλοποιηθούν σε τοπικό επίπεδο από την One Health θα ήταν απλώς συστάσεις σε επίπεδο Global Health λόγω των διαφορετικών κανονισμών σε κάθε χώρα. Παγκόσμια σχέδια για την καταπολέμηση της AMR απαιτούν την υποστήριξη από ολοκληρωμένα δίκτυα επιδημιολογικής και οικολογικής επιτήρησης, συμπεριλαμβανομένων των κοινωνικοδημογραφικών και οικονομικών παραγόντων που μπορεί να επηρεάσουν την AMR, καθώς και εκτιμήσεις για τον οικονομικό αντίκτυπο των παρεμβάσεων που απαιτούνται (Hernando-Amado, 2019).

Τα μικροβιώματα των ανθρώπων, των ζώων, των φυτών, του νερού και του εδάφους είναι αλληλένδετα μέσω των οποίων το βακτηριακό «παν-γονιδίωμα», μπορεί να ρέει με κάποιους περιορισμούς. Η μικροβιακή αντοχή εμφανίζεται ως αποτέλεσμα τοπικών συρροών μεταξύ βακτηρίων που αποικίζουν διαφορετικούς ξενιστές (συμπεριλαμβανομένων ανθρώπων και ζώων) και των κοινών τους περιβαλλόντων όπου τα γονίδια αντοχής στα αντιβιοτικά μπορούν να μεταφερθούν από τους αρχικούς ξενιστές τους σε βακτηριακά παθογόνα. Τα φυσικά όρια που διαφοροποιούν τους οικότοπους συνδέονται μέσω της φυλογένεσης των μικροβιακών πληθυσμών, κλινικά σημαντικά γονίδια αντοχής στα αντιβιοτικά που σχετίζονται με κινητά γενετικά στοιχεία (MGEs) μπορούν να «υπερβούν» τα όρια των οικοτόπων. Επιπλέον, οι μικροοργανισμοί που αποτελούν μέρος των μη κλινικών οικοσυστημάτων είναι, σε πολλές περιπτώσεις, οι αρχικοί ξενιστές κλινικά σημαντικών γονιδίων αντοχής σε αντιβιοτικά που έχουν μεταφερθεί από περιβαλλοντικούς μικροοργανισμούς σε ανθρώπινα παθογόνα. Η συνεχής εξαφάνιση ζώων και φυτών λόγω της αστικής εξάπλωσης που οδηγεί παράλληλα και στον περιορισμό της ποικιλομορφίας, η καταστροφή οικοτόπων και η ανθρωπογενής επιλογή για καλλιέργεια και εκτροφή ενός περιορισμένου φάσματος ειδών ζώων και φυτών, κυρίως με βάση το οικονομικό συμφέρον, συνεπάγεται με τη διάδοση των γονιδίων αντοχής στα αντιβιοτικά μεταξύ κοινών μικροβιακών κοινοτήτων. Οι οικονομικοί και πολιτιστικοί παράγοντες, όπως αυτοί που επηρεάζουν την πρόσβαση στο νερό ή τις διατροφικές συνήθειες, μπορεί επίσης να ευνοούν συγκεκριμένες οδούς μετάδοσης μεταξύ των οικοσυστημάτων. Η εξάπλωση και η διατήρηση των γονιδίων αντοχής σε αντιβιοτικά εξαρτάται επίσης από την ενσωμάτωσή τους σε ιεραρχικά οργανωμένα συστήματα και από δίκτυα αλληλεπίδρασης μεταξύ οικολογικά συνδεδεμένων βακτηριακών πληθυσμών ή μεταξύ αποικισμένων ξενιστών ανθρώπων και ζώων (Salam, 2023).

Η AMR στα ζώα μπορεί να επηρεάσει την ανθρώπινη υγεία μόνο εάν τα ζώα και τα ανθρώπινα μικροβιώματα μοιράζονται τα ίδια είδη γονιδίων αντοχής στα αντιβιοτικά. Επιπλέον, δεν είναι εύκολο να γίνει διάκριση μεταξύ των παθογόνων που προέρχονται από ζώα και εκείνων που προέρχονται από τον χειρισμό της τροφής (τα οποία έχουν ανθρώπινη προέλευση). Η μετάδοση κλώνων γονιδίων ανθεκτικότητας σε αντιβιοτικά διευκολύνεται από τις τροφικές επαφές ζώου-ανθρώπου και από τον περιορισμό της ποικιλομορφίας των ζώων εκτροφής (Salam, 2023).

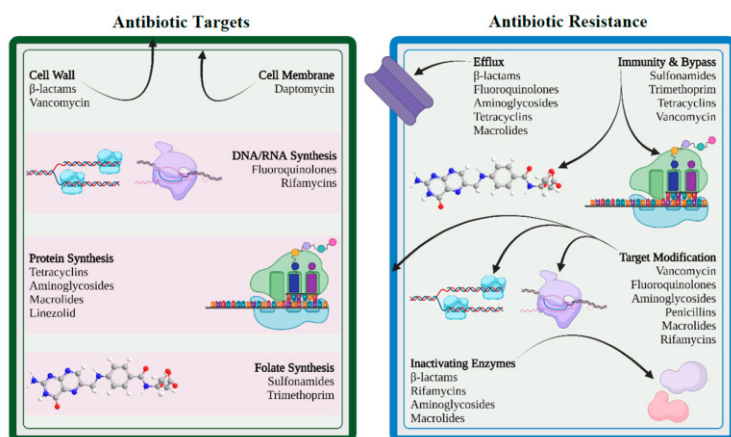
### 1.3 Μηχανισμός Αντοχής στα αντιβιοτικά

Τα βακτήρια αναπτύσσουν άμυνες έναντι των βλαβερών επιπτώσεων των μορίων των αντιβιοτικών. Υπάρχουν τέσσερις βασικοί στόχοι σε ένα βακτηριακό κύτταρο για αντιβιοτικά:

- κυτταρικό τοίχωμα,
- κυτταρική μεμβράνη,
- πρωτεϊνική σύνθεση,
- σύνθεση νουκλεϊκού οξέος.

Οι πρωταρχικοί μηχανισμοί για τη μικροβιακή αντοχή περιλαμβάνουν τον περιορισμό της πρόσληψης φαρμάκου, την αλλαγή ενός στόχου φαρμάκου, την απενεργοποίηση ενός φαρμάκου και την αύξηση της εκροής του ενεργού φαρμάκου.

Τα θετικά κατά Gram και τα αρνητικά κατά Gram βακτήρια διαφέρουν ως προς τη δομική τους σύνθεση, γεγονός που προκαλεί διακύμανση στους μηχανισμούς αντοχής τους στα φάρμακα. Τα θετικά κατά Gram βακτήρια χρησιμοποιούν λιγότερο συχνά τη μέθοδο περιορισμού της πρόσληψης ενός φαρμάκου επειδή δεν διαθέτουν την εξωτερική μεμβράνη λιποπολυσακχαρίτη (LPS) και έχουν περιορισμένη ικανότητα για μηχανισμό εκροής σε ορισμένους τύπους φαρμάκων (C Reygaert & Department of Biomedical Sciences, Oakland University William Beaumont School of Medicine, Rochester, MI, USA, 2018). Εν τω μεταξύ, τα Gram αρνητικά βακτήρια έχει αποδειχθεί ότι χρησιμοποιούν και τους τέσσερις κύριους μηχανισμούς αντοχής στα φάρμακα.



Εικόνα2:Στόχοι των αντιβιοτικών και μηχανισμοί αντοχής στα φάρμακα (C Reygaert & Department of Biomedical Sciences, Oakland University William Beaumont School of Medicine, Rochester, MI, USA, 2018)

### 1.3.1. Περιορισμός της πρόσληψης αντιβιοτικών

Ο λιποπολυσακχαρίτης, ένα εξαιρετικά ακυλιωμένο γλυκολιπίδιο, αποτελεί το κύριο συστατικό της εξωτερικής μεμβράνης των Gram αρνητικών βακτηρίων και χρησιμεύει ως φράγμα διαπερατότητας για μια ποικιλία χημικών ουσιών, συμπεριλαμβανομένων των αντιβιοτικών. Αυτή η εγγενής αντίσταση των Gram αρνητικών βακτηρίων μειώνει τη διαπερατότητα συγκεκριμένων αντιβιοτικών, οδηγώντας σε αντίσταση. Επιπλέον, τροποποιήσεις στη διαπερατότητα των πρωτεϊνών της εξωτερικής μεμβράνης, ιδιαίτερα της πρωτεΐνης πορίνης, μπορεί να οδηγήσουν σε επίκτητη αντοχή στο φάρμακο. Οι πορίνες λειτουργούν ως κύρια είσοδος για υδρόφιλα αντιβιοτικά όπως είναι οι β-λακτάμες, οι φθοριοκινολόνες, οι τετρακυκλίνες και η χλωραμφενικόλη. Ο αριθμός και ο τύπος των πρωτεϊνών της πορίνης επηρεάζουν την είσοδο αυτών των αντιβιοτικών στα βακτηριακά κύτταρα, με αποτέλεσμα να επηρεάζεται η ευαισθησία των βακτηρίων σε αυτά. Επιπλέον, η επίκτητη αντίσταση στα αντιβιοτικά μπορεί να προκύψει από μεταλλάξεις που επηρεάζουν είτε την έκφραση είτε τη λειτουργία των πορινών. Οι μεταλλάξεις αυτές, οδηγούν σε υψηλά επίπεδα αντοχής, ειδικά όταν συνδυάζονται με άλλους συνυπάρχοντες μηχανισμούς, όπως αντλίες εκροής ή ενζυματική αποικοδόμηση των αντιβιοτικών (Ghai & Ghai, 2018). Ο σχηματισμός βιομεμβρανών από ορισμένα βακτήρια (π.χ. *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus viridans*, *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis* και *Pseudomonas aeruginosa*) αποτελεί άλλη μία μέθοδο αντίστασης.

### 1.3.2. Τροποποίηση των θέσεων στόχευσης των αντιβιοτικών

Τα βακτήρια μπορούν να τροποποιήσουν τους στόχους που απαιτούνται για τη δέσμευση του φαρμάκου, έτσι ώστε το φάρμακο να μην μπορεί να συνδεθεί ή να συνδεθεί ελάχιστα στον τροποποιημένο στόχο. Αυτή η αλλαγή προέρχεται από αυθόρμητες μεταλλάξεις στο γονίδιο ή στα γονίδια που κωδικοποιούν την πρωτεΐνη-στόχο του φαρμάκου. Για παράδειγμα, όταν οι μεταλλάξεις επηρεάζουν την περιοχή που καθορίζει την αντίσταση στην κινολόνη (QRDR) στη γυράση του DNA (τοποϊσομεράση II και τοποϊσομεράση IV), παρατηρείται ανάπτυξη αντίστασης στη φθοριοκινολόνη τόσο σε θετικά όσο και σε αρνητικά κατά Gram βακτήρια (Ashley κ.ά., 2017). Ένας άλλος τρόπος

τροποποίησης του στόχου είναι η μεθυλίωση, η οποία θεωρείται πολύ αποτελεσματική μέθοδος για την ανάπτυξη αντοχής.

### 1.3.3. Απενεργοποίηση Φαρμάκου

Η αντοχή στα φάρμακα μπορεί να προκύψει από την αδρανοποίηση των αντιβιοτικών από ορισμένα βακτηριακά είδη, η οποία μπορεί να συμβεί με δύο τρόπους: είτε μέσω της αποδόμησης του αντιβιοτικού είτε μέσω της τροποποίησής του, που οδηγεί με αυτόν τον τρόπο στην αδρανοποίησή του. Τα ένζυμα υδρόλυσης γνωστά ως β-λακταμάσες, που παράγονται από μέλη της οικογένειας των εντεροβακτηριδίων, είναι ιδιαίτερα αποτελεσματικά στην αδρανοποίηση των αντιβιοτικών β-λακτάμης. Οι β-λακταμάσες γνωστές ως πενικιλινάσες και οι κεφαλοσπορινάσες αδρανοποιούν τη δομή του δακτυλίου της β-λακτάμης ανοίγοντας σε ένα συγκεκριμένο σημείο, καθιστώντας την αναποτελεσματική να συνδεθεί με τον στόχο. Πολλά μέλη της οικογένειας των εντεροβακτηριδίων καθώς και πολλά είδη θετικών κατά Gram βακτηρίων όπως ο *Staphylococcus aureus*, ο *Enterococcus faecalis* και ο *Enterococcus faecium*, είναι γνωστό ότι φιλοξενούν γονίδια β-λακταμάσης. Η μεταφορά ομάδων ακετυλίου, φωσφορυλίου και αδενυλίου είναι οι πιο συχνά παρατηρούμενες χημικές ομάδες για την απενεργοποίηση φαρμάκων. Η φωσφορυλίωση και η αδενυλίωση είναι γνωστό ότι χρησιμοποιούνται κυρίως έναντι των αμινογλυκοσιδών, ενώ η ακετυλίωση είναι ο πιο ποικίλα χρησιμοποιούμενος μηχανισμός έναντι των αμινογλυκοσιδών, της χλωραμφενικόλης, των στρεπτογραμμινών και των φθοριοκινολονών (C Reygaert & Department of Biomedical Sciences, Oakland University William Beaumont School of Medicine, Rochester, MI, USA, 2018).

### 1.3.4. Εκροή Φαρμάκων

Με τη χρήση μιας αντλίας εκροής που εξαρτάται από την ενέργεια της κυτταροπλασματικής μεμβράνης, τα βακτήρια έχουν τη δυνατότητα να ρυθμίζουν τη συγκέντρωση αντιβακτηριακών χημικών, όπως τα αντιβιοτικά, εντός των κυττάρων τους. Μέσω της αποβολής επιβλαβών ενώσεων (όπως τα αντιβιοτικά, οι μεταβολίτες και τα μόρια σήματος), οι αντλίες εκροής επιτρέπουν στα βακτήρια να διατηρούν τον έλεγχο του εσωτερικού τους περιβάλλοντος. Το 1980, οι ερευνητές περιέγραψαν την πρώτη αντλία εκροής με κωδικοποίηση πλασμιδίου στο *Escherichia coli*, η οποία ώθησε την

τετρακυκλίνη έξω από το βακτηριακό κύτταρο. Έκτοτε, έχουν βρεθεί πολυάριθμα gram-θετικά και gram-αρνητικά ανθεκτικά βακτήρια με διαφορετικούς μηχανισμούς εκροής. Είναι ενδιαφέρον να σημειωθεί ότι η πλειονότητα των συστημάτων εκροής εμπλέκονται σε μηχανισμούς εκροής πολλαπλών φαρμάκων που κωδικοποιούνται πάντα χρωμοσωμικά για να εξασφαλίσουν την εγγενή βακτηριακή αντίσταση στα φάρμακα.

## 2. Οξύ Αναπνευστικό Σύνδρομο Κορωνοϊού 2 και πολυανθεκτικά παθογόνα βακτήρια

Η πανδημία του σοβαρού οξέος αναπνευστικού συνδρόμου του *κορωνοϊού 2* (*SARS-CoV-2*) αύξησε την προσοχή στη βακτηριακή συλλοίμωση και στον ρόλο της στη νόσο του κορωνοϊού 2019 (COVID-19). Ο κορωνοϊός ανήκει στην οικογένεια των ιών *Coronaviridae*, προσβάλλοντας πτηνά και θηλαστικά μέσω λοιμώξεων του αναπνευστικού. Αυτός ο ιός μπορεί να προκαλέσει από ένα απλό κρυολόγημα μέχρι και πιο σοβαρές ασθένειες, όπως SARS, MERS και COVID-19. Τα πιο χαρακτηριστικά κλινικά συμπτώματα της νόσου περιλαμβάνουν ξηρό βήχα, δύσπνοια, πυρετό και συσώρευση υγρού στον διάμεσο χώρο των πνευμόνων και της θωρακικής κοιλότητας. Οι αναπνευστικοί ιοί, όπως οι *κορωνοϊοί* και οι *ιοί της γρίπης*, μπορούν να προκαλέσουν οξεία βλάβη στα επιθηλιακά κύτταρα του πνεύμονα, επιτρέποντας σε άλλα παθογόνα να διεισδύσουν στην πληγείσα περιοχή (Zhong κ.ά., 2021).

### 2.1 Επίπτωση Μικροβιακών Νοσημάτων και Δευτερογενών Λοιμώξεων σε ασθενείς με COVID-19

Ο πολλαπλασιασμός του ιού στον πνευμονικό ιστό και οι καταστροφικές του επιδράσεις στα αναπνευστικά επιθηλιακά κύτταρα παρέχουν ένα κατάλληλο περιβάλλον για την εισβολή και τον αποικισμό βακτηριακών παθογόνων. Έτσι, τα βακτηριακά προϊόντα μπορεί να εισέλθουν στην κυκλοφορία του αίματος του ασθενούς και να προκαλέσουν πιο σοβαρά συμπτώματα. Βακτηριακές και μυκητιασικές δευτερογενείς λοιμώξεις που συνυπάρχουν με ιογενείς αναπνευστικές λοιμώξεις αποδίδονται στον μηχανικό αερισμό που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία ασθενών. Η βλάβη στους πνεύμονες από το COVID-19, σε συνδυασμό με την εξασθενημένη ανοσολογική απόκριση, μπορεί να δημιουργήσει ένα ευνοϊκό περιβάλλον για την ανάπτυξη και εγκατάσταση

μικροοργανισμών σε νοσηλευόμενους ασθενείς. Μελέτες υποδεικνύουν ότι η δευτερογενής βακτηριακή πνευμονία αποτελεί πιθανό παράγοντα κινδύνου για τη σοβαρότητα και τις επιπλοκές σε ασθενείς με COVID-19. Για παράδειγμα, δευτερογενείς λοιμώξεις έχουν προκληθεί από *Stenotrophomonas maltophilia*, *Klebsiella pneumoniae* (*K. pneumoniae*) ή *Escherichia coli* (*E. coli*) με σοβαρές επιπλοκές, όπως βακτηριαιμία, σήψη και νοσοκομειακή πνευμονία σε ασθενείς με SARS (Peiris κ.ά., 2003). Συμπληρωματικά, οι λοιμώξεις που προκύπτουν σε νοσοκομειακό περιβάλλον και το αυξημένο ποσοστό θνησιμότητας που παρατηρείται κατά τη διάρκεια πανδημιών γρίπης υποδεικνύουν ότι η είσοδος παθογόνων οργανισμών όπως ο *Streptococcus pneumoniae* (*S. pneumoniae*), ο *Haemophilus influenzae* (*H. influenzae*) και ο *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) στον οργανισμό του ξενιστή αποτελεί τον κύριο αιτιολογικό παράγοντα. Ως αποτέλεσμα, εκφράζονται ανησυχίες σχετικά με την πιθανότητα ταυτόχρονης μόλυνσης από τον SARS-CoV-2 μαζί με άλλους γνωστούς παθογόνους ιούς, βακτήρια και μύκητες. Επιπλέον, απαιτείται μηχανικός αερισμός για τη θεραπεία ασθενών που παρουσιάζουν συμπτώματα αναπνευστικής δυσχέρειας και υποξία, γεγονός που μπορεί να οδηγήσει με λάθος χειρισμούς στην αύξηση του κινδύνου εμφάνισης πνευμονίας. Σε αυτές τις περιπτώσεις, συχνά παρατηρούνται μεταβολές στα επίπεδα οξυγόνου, στον κυψελιδικό αερισμό, στην εναπόθεση εισπνεόμενων σωματιδίων, στην κυκλοφορία του αίματος και στην πυκνότητα των φλεγμονωδών κυττάρων τα οποία ευνοούν τις συνθήκες ανάπτυξης μικροβίων στην περιοχή των πνευμόνων. Μέχρι στιγμής, ο κυρίαρχος πληθυσμός μικροβίων που έχει εντοπιστεί σε ασθενείς με σοβαρή λοίμωξη COVID-19 περιλαμβάνει τους *Burkholderia cepacia* (BCC), *Staphylococcus epidermidis* (*S. epidermidis*), *Mycoplasma spp.* (*M. hominis*, *M. orale*), *S. pneumoniae* και *H. influenzae*. Επιπλέον, ιικά παθογόνα όπως ο ερπητοϊός A1, ο ρινοϊός B και ο ανθρώπινος ορθομυξοϊός, καθώς και οι μύκητες *Aspergillus flavus* και *Candida* απομονώθηκαν από αυτούς τους ασθενείς (Dickson κ.ά., 2014). Μεταξύ όλων των βακτηριακών ειδών, το πιο επικρατές φαίνεται να είναι το *Proteobacteria phylum*. Σύμφωνα με τους Rawson et al., η υπερβολική χρήση αντιβιοτικών ευρέος φάσματος δημιουργεί ένα ευνοϊκό περιβάλλον για ευκαιριακό βακτηριακό αποικισμό, δευτερογενείς βακτηριακές λοιμώξεις και αυξημένη αντοχή σε πολλαπλά φάρμακα (MDR) λόγω της διαταραχής της φυσιολογικής χλωρίδας του ξενιστή. Έτσι, ως απόρροια των προαναφερθέντων, η χορήγηση αναποτελεσματικής

φαρμακευτικής αγωγής κατά τη διάρκεια της πανδημίας COVID-19 οδήγησε σε αύξηση των λοιμώξεων που είναι ανθεκτικές στα φάρμακα (Rawson κ.ά., 2020).

## 2.2 Προσδιορισμός μικροβιακού πληθυσμού σε κλινικά δείγματα ασθενών με COVID-19

Μικροβιακές καλλιέργειες και εργαστηριακές αναλύσεις σε κλινικά δείγματα έχουν αποδείξει ότι ευκαιριακά νοσοκομειακά παθογόνα, όπως μύκητες και βακτήρια, προκαλούν συλλοίμωξη σε ασθενείς με σοβαρά συμπτώματα COVID-19. Επιπλέον, παρατηρείται σημαντική διαφορά στη σύνθεση του μικροβιακού πληθυσμού μεταξύ ασθενών με σοβαρά και ήπια συμπτώματα. Αυτή η διαφορά αποδίδεται στη συχνή χρήση αντιμικροβιακών φαρμάκων κατά τη θεραπεία των ασθενών με σοβαρές εκδηλώσεις της νόσου. Κατά τη διαδικασία θεραπείας του υπεραερισμού, η εισβολή μικροβίων που μεταδίδονται στον αέρα επιταχύνεται. Από τη στιγμή που η ικανότητα απομάκρυνσης μικροβίων μέσω της βρογχοσυστολής περιορίζεται λόγω της διακοπής της παραγωγής βλέννας, δημιουργείται ένα ευνοϊκό περιβάλλον πλούσιο σε θρεπτικά συστατικά, ενώ ταυτόχρονα μειώνεται η συγκέντρωση οξυγόνου παρουσία βακτηριακών πληθυσμών. Η απόκριση στη φλεγμονή και η βλάβη στον ενδοθηλιακό και επιθηλιακό πνευμονικό ιστό αυξάνουν την αγγειακή διαπερατότητα. Αυτή η κατάσταση προάγει την είσοδο βακτηρίων στην κυψελιδική περιοχή, με αποτέλεσμα την ανάπτυξη και τον πολλαπλασιασμό συγκεκριμένων παθογόνων του πνεύμονα. Το μεγαλύτερο μέρος της μικροχλωρίδας στο σώμα των ασθενών με COVID-19 αποτελείται από πενήντα πιο κοινά είδη. Μεταξύ αυτών των ειδών, το πιο τυπικό παθογόνο του αναπνευστικού είναι το *Acinetobacter baumannii* (*A. baumannii*) ακολουθούμενο από *S. pneumoniae*, *P. aeruginosa* και *S. aureus*. Τα νοσοκομειακά παθογόνα περιλαμβάνουν κυρίως μύκητες όπως *Candida albicans* (*C. albicans*), *Candida tropicalis* (*C. Tropicalis*) και βακτήρια συμπεριλαμβανομένων των *E. Coli* και *Enterococcus faecalis* (*E. faecalis*).

## 2.3 Αλληλεπίδραση βακτηριακών παθογόνων σε ασθενείς με COVID-19

Τα βακτήρια που μολύνουν ασθενείς με Covid-19, συμπεριλαμβανομένων των *S. pneumoniae*, *A. Baumannii*, *P. Aeruginosa* και *S. Aureus* χρησιμοποιούν τους παράγοντες λοίμωξης με διαφορετικούς τρόπους, όπως αποφυγή του ανοσοποιητικού του ξενιστή,



δημιουργία βιοφίλμ, αιμόλυση, δράση πνευμονολυσίνης και φωσφολιπασών, επαγωγή κυτοκινών και συστήματα συμπληρωματικής αντίστασης. Σε πνευμονικές λοιμώξεις και λοιμώξεις που σχετίζονται με καθετήρες, η δημιουργία βιοφίλμ σε ενδοτραχειακούς σωλήνες θεωρείται ως βακτηριακή αλληλεπίδραση. Αυτό οδηγεί σε μια αυξημένη μικροβιακή συγκέντρωση που αναπτύσσει αντοχή σε αντιμικροβιακούς παράγοντες (Adair κ.ά., 1999). Οι επικρατέστεροι μικροοργανισμοί που δημιουργούν βιοφίλμ είναι οι *P. Aeruginosa*, *S. Aureus* και *C. Albicans*. Για μερικούς από αυτούς τους μικροοργανισμούς, η δημιουργία βιοφίλμ και η αντοχή στα αντιβιοτικά συνδέεται με τον περιορισμό του οξυγόνου και της δραστηριότητας των μακροφάγων.

Πιο συγκεκριμένα, η δημιουργία βιοφίλμ στο θετικό κατά gram κόκκο *S. Aureus* αναφέρεται συνδυαστικά με τη συγκέντρωση ενεργοποιημένων μακροφάγων και την αντιφλεγμονώδη δράση τους. Είναι σημαντικό ότι το βιοφίλμ του *S. Aureus* μπορεί να πολώνει τα μακροφάγα προς τα εναλλακτικά ενεργοποιημένα (M2) μακροφάγα, τα οποία διαφέρουν από τα κλασικά ενεργοποιημένα (M1) μακροφάγα. Κατά τη διάρκεια της δημιουργίας βιοφίλμ, τα βακτήρια που εμφανίζουν αντίσταση στην ανοσολογική απόκριση του ξενιστή επηρεάζουν τα φαγοκύτταρα και τα ουδετερόφιλα (Hirschfeld, 2014). Ορισμένα παθογόνα, όπως το *E. coli* και το *E. faecalis*, ενεργοποιούν έναν άλλο σημαντικό παράγοντα λοιμογόνου δράσης που ονομάζεται αιμολυσίνη, μια πρωτεΐνη που προκαλεί λύση των ερυθροκυττάρων και καταστροφή της κυτταρικής μεμβράνης του πνευμονικού ιστού, προκαλώντας πνευμονία σε ασθενείς με σοβαρή νόσο. Αυτός ο βακτηριακός παράγοντας λοιμογόνου δράσης παράγεται όταν το επίπεδο της δραστικής ουσίας της επιφάνειας του πνεύμονα μειώνεται και ως αποτέλεσμα προκαλεί βλάβη στα επιθηλιακά κύτταρα του πνεύμονα. Επιπλέον, μια άλλη παράμετρος λοίμωξης είναι η τοξίνη πνευμονολυσίνη, που οδηγεί στην δημιουργία ενός πόρου στον πνεύμονα. Αυτή η πρωτεΐνη είναι ζωτικής σημασίας για τη λοιμογόνο δράση, στη χρόνια βακτηριαίμια και στην επίπτωση της απόπτωσης. Η πνευμονολυσίνη μαζί με το καψίδιο που την περιβάλλει και τους παράγοντες πρόσφυσης, εμπλέκεται στην ανάπτυξη αντιδράσεων φλεγμονής και του συστήματος συμπληρώματος. Οι φωσφολιπάσες είναι πολύ σημαντικές στην ανάπτυξη της πνευμονικής νόσου επειδή προκαλούν αλλαγές στη σύνθεση της κυτταρικής μεμβράνης, διεγείρουν τις κυτοκίνες και τις χημειοκίνες και εμπλέκονται στη μεταφορά και ανταλλαγή αερίων του αναπνευστικού στο αίμα (Hurley & McCormick, 2008). Τέλος, κάποιοι επιπλέον λοιμογόνοι παράγοντες όπως οι τοξίνες

και τα αντιγόνα, οι προσκολλητίνες και οι πρωτεάσες που μεταφέρουν αντιβιοτικά, παρατηρούνται κατά την έξαρση της δευτερογενούς πνευμονικής λοίμωξης σε ασθενείς με COVID-19. Παράγοντες που προκαλούν μόλυνση όπως η στρεπτολυσίνη S βλάπτουν τη λειτουργία των φαγοκυττάρων και ενεργοποιούν τις κυτταροτοξικές ιδιότητες των επιθηλιακών κυττάρων.

Οι πιο σπουδαίες παράμετροι που συνεπικουρούν στην ανάπτυξη των αναπνευστικών ασθενειών είναι:

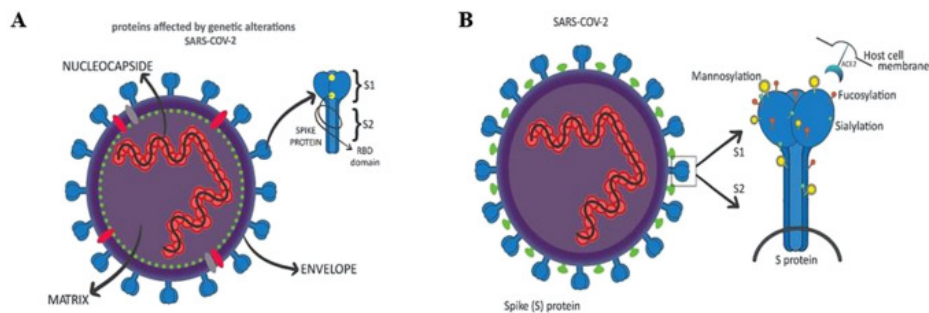
- η δυσλειτουργία των ουδετερόφιλων,
- η εξάντληση των μακροφάγων,
- η ραγδαία φλεγμονή.

Τα μακροφάγα, με την απομάκρυνσή τους, παρέχουν μια κατάλληλη θέση για δευτερογενή μόλυνση ακολουθούμενη από θανατηφόρα πνευμονία που προκαλείται από *S. Pneumoniae* (Ghoneim κ.ά., 2013). Η δραστηριότητα του μετατρεπτικού ενζύμου 2 της αγγειοτενσίνης (ACE2) επηρεάζει τα ουδετερόφιλα τα οποία αυξάνονται και η άμυνα του οργανισμού και οι φλεγμονές εντείνονται. Η αγγειοτενσίνη II οδηγεί στην δημιουργία φλεγμονωδών κυτοκινών και δραστικών μορφών O<sub>2</sub>, τα οποία οδηγούν σε πνευμονία και κυτταρικό θάνατο. Οι ασθενείς με χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια παρουσιάζουν επιπλοκές όπως αυξημένη αγγειακή διαπερατότητα, ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων και θρόμβωση. Παράλληλα, παρατηρείται και έκφραση μορίων προσκόλλησης, χρήση λευκοκυττάρων και ενεργοποίηση του συμπληρώματος (Wagener κ.ά., 2020).

## 2.4 Αλληλεπιδράσεις της Βακτηριακής Δομής LPS με τις πρωτεΐνες του ιού SARS-CoV-2

Η πρωτεΐνη του COVID-19, spike (S), συνδέεται με τον βακτηριακό λιποπολυσακχαρίτη και αυξάνει την αντιφλεγμονώδη δράση. Η ανάμειξη του χαμηλού βακτηριακού LPS με την πρωτεΐνη S πυροδοτεί τους πυρηνικούς παράγοντες NF-B να κινητοποιηθούν πιο γρήγορα, να εξωθήσουν αποκρίσεις κυτοκίνης στα μονοκύτταρα THP-1 με αποτέλεσμα την αύξηση των μονοπύρηνων κυττάρων του αίματος. Η γλυκοπρωτεΐνη ακίδας (πρωτεΐνη S) καθιστά την πιο σημαντική πρωτεΐνη στην επιφάνεια των κορωνοϊών, καθώς βρίσκεται σε αλληλεπίδραση με το ένζυμο ACE2, κάνοντας πιο εύκολη την είσοδο

του ιού στα αναπνευστικά επιθηλιακά κύτταρα του ατόμου. Το σύνδρομο οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας (ARDS) αποτελεί μια γενική και ταχεία συστηματική αντίδραση φλεγμονής που εντοπίζεται σε παθήσεις, όπως η πνευμονία, οι σοβαρές λοιμώξεις και η σήψη, καθώς και σε άτομα με μεταβολικό σύνδρομο και COVID-19. Η ενεργοποίηση του υποδοχέα 4 (TLR4) κατά τη διάρκεια του ARDS με διέγερση λιποπολυσακχαρίτη, προκαλεί μία πρώιμη φάση φλεγμονής, η οποία χαρακτηρίζεται από την υψηλή απελευθέρωση πρωτεϊνών οξείας φάσης, κυτοκινών και αντιδραστικών παραγόντων οξυγόνου. Η πρωτεΐνη S έχει ως αποτέλεσμα την αύξηση της φλεγμονώδους αντίδρασης όταν τα επίπεδα LPS στα μονοκύτταρα THP-1 και τα PBMC είναι σε χαμηλά ποσοστά στο ανθρώπινο αίμα. Με την άνοδο της πρωτεΐνης S και των επιπέδων LPS στα πλάσματοκύτταρα των ασθενών, ο ρυθμός του AP-1/NF-κB (πυρηνικός παράγοντας κάπα-ελαφριάς αλυσίδας/ενισχυτής ενεργοποιημένων B κυττάρων) παρουσιάζει σημαντική αύξηση. Επιπρόσθετα, τα μειωμένα επίπεδα πρωτεΐνης S και LPS πυροδοτούν σημαντικά την αύξηση του παράγοντα νέκρωσης όγκου-α (TNF-α) και της ιντερλευκίνης-6 (IL-6) όπως και των αποκρίσεων IL-8 και ιντερφερόνης βήτα (IFN-β), με απόρροια η πρωτεΐνη S και το LPS να διασπαστούν και να συσσωρευτούν σε αυξημένα επίπεδα (Petruk κ.ά., 2021).



Εικόνα 3: Α. Σχηματικό διάγραμμα του σωματιδίου του κορωνοϊού SARS-CoV-2. Οι πρωτεΐνες τεσσάρων δομών περιέχουν την πρωτεΐνη φακέλου (E), την πρωτεΐνη νουκλεοκαψιδίου (N), την πρωτεΐνη ακίδας (S) και την πρωτεΐνη μεμβράνης (M). Β. Σχηματική απεικόνιση της πρωτεΐνης Spike (S) η οποία είναι σε μεγάλο βαθμό γλυκοζυλιωμένη με πολλά υπολείμματα φρουκτόζης, μαννόζης και σιαλυλίου. Αυτές οι προσφύσεις έχουν τη δυνατότητα να δεσμεύονται σε δενδριτικά κύτταρα (Fazel κ.ά., 2023)

## 2.5 Ενδοτοξαμία

Η αναπνευστική οδός παραμένει το βασικό αίτιο μόλυνσης από τον SARS-CoV-2 μαζί με την γαστρεντερική οδό πολλών ασθενών που εμπλέκεται επίσης και προκαλεί διάρροια. Ασθενείς με SARS-CoV-2 έκαναν εξέταση κοπράνων όπου παρατηρήθηκαν βακτήρια και

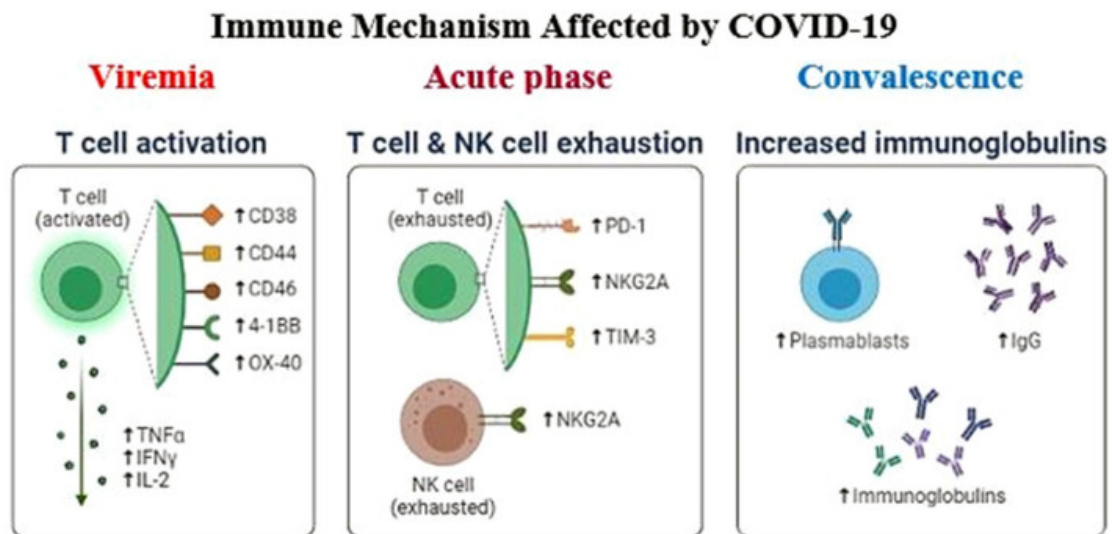
τοξίνες στη γαστρεντερική οδό που επιδεινώνουν τη διαχείριση των συμπτωμάτων της οξείας νόσου. Ένα από τα κύρια συστατικά του κυτταρικού τοιχώματος των Gram αρνητικών βακτηρίων είναι η ενδοτοξίνη η οποία θεωρείται ως η βασική αιτία θανάτου σε ασθενείς με COVID-19 λόγω σηπτικού σοκ (Oral, 2007). Οι βακτηριακές τοξίνες και η άμεση βακτηριακή εισβολή ενδέχεται να συμβάλλουν στην επιδείνωση των επιπλοκών της οξείας COVID-19. Έχουν παρατηρηθεί αυξημένα επίπεδα ενδοτοξίνης στον ορό ασθενών που πάσχουν από COVID-19 και ταυτόχρονες βακτηριακές λοιμώξεις. Σε αυτή την κατηγορία ασθενών, οι καλλιέργειες πτυέλων και η ενδοτραχειακή αναρρόφηση αποδεικνύονται θετικές για COVID-19. Επιπλέον, οι ασθενείς με υψηλά επίπεδα ενδοτοξίνης απαιτούν αυξημένη μηχανική υποστήριξη για τη βελτίωσή τους, σε σύγκριση με εκείνους που έχουν χαμηλότερα επίπεδα. Στις ιογενείς λοιμώξεις η επίδραση των ενδοτοξινών είναι καθοριστική, καθώς σε αρκετές έρευνες διαπιστώθηκε ότι η παρουσία LPS σε ασθενείς με λοίμωξη από τον ιό της γρίπης επάγει τις πνευμονικές φλεγμονώδεις αποκρίσεις. Αυτό οδηγεί σε δευτερογενή βακτηριακή πνευμονία επειδή το LPS συνδέεται με τους υποδοχείς TLR4 και ενεργοποιεί μεταγραφικούς παράγοντες όπως η ενεργοποίηση πρωτεΐνης 1 (AP-1), NF-κB, ρυθμιστικός παράγοντας ιντερφερόνης 3 (IRF3), παράγοντας διαφοροποίησης μυελοειδούς 88 (MyD88) και TIR- οδός που εξαρτάται από την ιντερφερόνη-β (TRIF) που προκαλεί τον προσαρμογέα που περιέχει τον τομέα. Προς το παρόν παραμένει απροσδιόριστη η οδός του βακτηριακού DNA στο αίμα ασθενών με πνευμονία COVID-19, παρόλα αυτά, η ιαμία συμβάλλει στο σύνδρομο τριχοειδούς διαρροής στο ίδιο επίπεδο με τη βακτηριακή σήψη, που προκαλεί διάμεσο οίδημα και προκαλεί δυσλειτουργία των πνευμόνων και εντερικό φραγμό. Έτσι συμπεραίνουμε ότι κάτι τέτοιο μπορεί να οδηγεί στις βακτηριακές τοξίνες και τα ζωντανά βακτήρια να μπουν στην κυκλοφορία του αίματος και να απελευθερώσουν τοξίνες που προκαλούν προφλεγμονώδεις αποκρίσεις.

Ο COVID-19 μπορεί και επιδρά και στην γαστρεντερική οδό όπως προαναφέραμε. Παρόμοια με την αναπνευστική οδό, τα γαστρεντερικά κύτταρα εκφράζουν τα ACE2 και TMPRSS2, που είναι απαραίτητα για την ενσωμάτωση των ιικών σωματιδίων. Αυτό οδηγεί στην απώλεια του εντερικού αμυντικού φραγμού που μπορεί να είναι ένας μηχανισμός που προκαλεί την παρουσία και την απελευθέρωση βακτηριακών τοξινών και βακτηριακού DNA στο αίμα ασθενών με οξύ αναπνευστικό

σύνδρομο. Η μόλυνση των κυττάρων του εντέρου από SARS-CoV-2 προκαλεί φλεγμονώδη απόκριση της γαστρεντερικής οδού που οδηγεί σε αλλοίωση:

- του εντερικού μικροπεριβάλλοντος,
- της διαπερατότητας του επιθηλίου,
- του εξασθενημένου τοπικού ανοσοποιητικού συστήματος,
- του μικροβιώματος.

Έτσι, η απώλεια της λειτουργίας του εντερικού φραγμού αποτελεί έναν από τους βασικούς μηχανισμούς που συμβάλλουν στην παρουσία βακτηριακής τοξίνης και βακτηριακού DNA στο αίμα ασθενών. Ο SARS-CoV-2 προκαλεί νέο πολυσυστηματικό φλεγμονώδες σύνδρομο (MIS) με συμπτώματα που περιλαμβάνουν συνεχιζόμενο πυρετό και οξεία φλεγμονή. Σε σύγκριση με τις βακτηριακές τοξίνες, ένα μοτίβο στην πρωτεΐνη S έδειξε ότι ο SARS-CoV-2 έχει πολύ παρόμοια δομική αλληλουχία με ένα μέρος του βακτηριακού Ag της σταφυλοκοκκικής εντεροτοξίνης τύπου B (SEB) (Wang κ.ά., 2020).



Εικόνα 4: Παθολογία ενδοτοξαιμίας σε ασθενή Covid-19. Ο SARS-CoV-2 προσβάλλει κυρίως τα πνευμονοκύτταρα τύπου 2 στους πνεύμονες, προκαλώντας πνευμονία που μπορεί να εξελιχθεί σε σύνδρομο οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας (ARDS). Αυτή η κατάσταση αυξάνει την ευαισθησία σε δευτερογενείς βακτηριακές λοιμώξεις, καθώς μειώνει την πνευμονική ανοσοαπόκριση. Επιπλέον, οι διαταραχές στο εντερικό μικροπεριβάλλον διευκολύνουν τη μεταφορά παθογόνων βακτηρίων από τον εντερικό αυλό στην κυκλοφορία του αίματος (Polly κ.ά., 2022).

## Επίδραση της επιδημίας SARS-CoV-2 στη μικροβιακή αντοχή

Η μικροβιακή αντοχή (AMR), όπως προαναφέραμε, τις τελευταίες δύο δεκαετίες, έχει αυξηθεί σε τέτοια επέκταση που έχει αναγνωριστεί ως μία από τις πιο επείγουσες

απειλές που αντιμετωπίζει η παγκόσμια υγεία και η οικονομική ανάπτυξη. Στις μονάδες εντατικής θεραπείας όπου το ποσοστό συνταγογράφησης αντιμικροβιακών είναι ιδιαίτερα αυξημένο, οι λοιμώξεις από δύσκολα στη θεραπεία βακτήρια συνδέονται όλο και περισσότερο με αυξημένη θνησιμότητα και υψηλό κόστος νοσηλείας. Το Ευρωπαϊκό Κέντρο Πρόληψης και Ελέγχου Νοσημάτων (ECDC) ανέφερε περισσότερες από 670.000 μολύνσεις και 33.000 θανάτους λόγω ανθεκτικών βακτηρίων κατά τη διάρκεια του 2019, ενώ, μόνο στις Ηνωμένες Πολιτείες, ανθεκτικά βακτήρια και μύκητες ευθύνονται για τουλάχιστον 3 εκατομμύρια νέες μολύνσεις και 35.900 θάνατοι κάθε χρόνο (Neidell κ.ά., 2012).

Τα πιο συνήθη ανθεκτικά βακτήρια με βάση την τελευταία έκθεση του ECDC ήταν το *E. Coli*, ακολουθούμενο από το *S. Aureus*, το *K. Pneumoniae*, το *E. Faecalis* και το *P. Aeruginosa*. Η *E. Coli* παραμένει επίσης το πιο εντοπισμένο ανθεκτικό παθογόνο που προκαλεί λοίμωξη του αίματος, με το 40% των απομονώσεων να παρουσιάζουν αντοχή στις κεφαλοσπορίνες τρίτης γενιάς (ESBL-*E. Coli*). Παράλληλα, η μέση αντοχή στις καρβαπενέμες ήταν ιδιαίτερα μεγάλη για τα *K. Pneumoniae* (7,9%), *P. Aeruginosa* (16,5%) και *Acinetobacter spp.* (32%). Ωστόσο, τα ποσοστά αντοχής στην καρβαπενέμη διέφεραν πολύ σε διαφορετικές γεωγραφικές περιοχές, φτάνοντας σε επίπεδα έως και 58% για το *K. pneumoniae* και 92% για το *A. Baumannii* σε περιοχές όπως η Νοτιοανατολική Ευρώπη, παρουσιάζοντας αυξητική επιδημιολογική τάση (Peñalva κ.ά., 2019). Επιπλέον, από τη στιγμή που έχει γίνει ενδημικό, το *A. Baumannii* είναι επίσης ένα δύσκολο παθογόνο για την εξάλειψή του από τις εγκαταστάσεις υγειονομικής περίθαλψης λόγω της ικανότητάς του να επιβιώνει σε υγρά περιβάλλοντα όπως επιφάνειες ή μολυσμένες συσκευές (όπως αναπνευστήρες). Μέχρι πρότινος, το *A. Baumannii* ευθυνόταν για λιγότερο από 2% των λοιμώξεων λόγω ανθεκτικών παθογόνων.

Ο ανθεκτικός στη μεθικιλίνη *S. Aureus* (MRSA) αποτελεί το πιο κοινό Gram (+) βακτήριο και το πιο διαδεδομένο παθογόνο που προκαλεί λοίμωξη του δέρματος και των μαλακών ιστών που εμφανίζεται συνηθέστερα στα τμήματα επειγόντων. Η λοίμωξη από MRSA παρουσιάζει μεγάλες διακυμάνσεις, με τα υψηλότερα ποσοστά στη Λατινική Αμερική, την Ιαπωνία και τη Νοτιοανατολική Ευρώπη, παγκοσμίως, με την αντοχή στις πενικιλίνες να αντιπροσωπεύει το 24,9% των απομονώσεων *S. Aureus* (Lee κ.ά., 2018). Το MRSA και το ESBL-*E. Coli* παρουσιάζονται ως δείκτες AMR για τους Στόχους Βιώσιμης Ανάπτυξης που αναπτύχθηκαν από τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας και τις τελευταίες

δεκαετίες η συχνότητα των λοιμώξεων από MRSA ελαττώνεται αλλά, οι χώρες χαμηλού και μεσαίου εισοδήματος παρουσίασαν σημαντικά μεγαλύτερο ποσοστό AMR. Παρόλα αυτά, οι λοιμώξεις που οφείλονται σε άλλα ανθεκτικά gram-θετικά βακτήρια, όπως οι ανθεκτικοί στη βανκομυκίνη εντερόκοκκοι (ο ανθεκτικός στη βανκομυκίνη *E. Faecium*-VRE), παρουσιάζουν ανησυχητική αύξηση σε ορισμένες ευρωπαϊκές χώρες (Πορτογαλία, Ισπανία, Ιταλία και Ελλάδα) και σε αρκετές περιοχές της Νότιας Αμερικής.

Από την κατηγορία των μυκήτων, ένας αναδυόμενος παράγοντας που προκαλεί μεγάλη ανησυχία είναι το ανθεκτικό στην φαρμακευτική αγωγή *Candida spp.*. Για την ακρίβεια, το *C. Auris* έχει πρόσφατα αναγνωριστεί ως «επείγουσα απειλή» από το CDC καθώς έχει αναφερθεί σε περισσότερες από 32 χώρες από τότε που περιγράφηκε για πρώτη φορά στην Ιαπωνία πριν από μια δεκαετία (Rios κ.ά., 2020). Πέραν από την ταχεία εξάπλωσή του και την ιδιότητα του να αναπτύσσει αντοχή σε όλα τα γνωστά αντιμυκητιασικά φάρμακα, η λοίμωξη από το *C. auris* συνδέεται με υψηλά ποσοστά θνησιμότητας, ταχεία διάδοση στο νοσοκομείο και δύσκολη εργαστηριακή ταυτοποίηση.

Τα νοσοκομεία και οι κλινικές έχουν έρθει αντιμέτωποι με μία ταχέως μεταδιδόμενη πανδημία που έχει διαταράξει τον τρόπο λειτουργίας τους αλλά και τις ανάγκες των ασθενών τους. Η συνταγογράφηση αντιμικροβιακών που χρησιμοποιείται ως μέτρο αντιμετώπισης οδηγεί σε αύξηση της μικροβιακής αντοχής και οδηγεί σε νέες απαιτητικότερες προκλήσεις που πρέπει να αντιμετωπιστούν άμεσα.

### 3.1 Πολυανθεκτικά Gram-θετικά βακτήρια

#### 3.1.1 Ανθεκτικός στη μεθικιλίνη *Staphylococcus Aureus* (MRSA)

Μία εκτενής ανάλυση οδήγησε σε κρίσιμα δεδομένα που έδειξαν ότι η βακτηριακή συλλοίμωξη εμφανίστηκε σε λιγότερο από το 10% όλων των ασθενών που νοσηλεύτηκαν με COVID-19, με μεγαλύτερη παρατήρηση σε ασθενείς με σοβαρή πάθηση. Σε αυτήν την βάση, τα Gram (+)βακτήρια, συμπεριλαμβανομένου του *S. Pneumoniae*, ήταν υπεύθυνα για πολλές πνευμονικές λοιμώξεις. Επίσης, αρκετά περιστατικά τεκμηρίωσαν την συχνότητα λοιμώξεων ευαίσθητων στη μεθικιλίνη (MSSA) και ανθεκτικών στη μεθικιλίνη χρυσίζοντα σταφυλόκοκκου (MRSA) σε βρογχοκυψελιδική πλύση ασθενών που εισήχθησαν στη ΜΕΘ (Elabbadi κ.ά., 2021), δικαιολογώντας τη χρήση φαρμάκων έναντι του MRSA σε περιπτώσεις σοβαρής πνευμονίας κατά την διάρκεια του COVID-19 με κλινικούς ή βιοχημικούς δείκτες που υποδηλώνουν βακτηριακή δευτερογενή

λοιμώξη. Αυτό είχε σαν αποτέλεσμα, περισσότεροι ασθενείς από το 85% του συνόλου των ασθενών με COVID-19 στους οποίους είχε γίνει εισαγωγή στη ΜΕΘ, να λάβουν αντιβίωση ευρέος φάσματος ώστε να καλυφθούν επαρκώς έναντι πιθανών βακτηριακών συλλοιμώξεων του πνεύμονα. Η παραπάνω μέθοδος θα μπορούσε να αποτελέσει μια λύση για τις συλλοιμώξεις, αλλά οδήγησε σε μια ραγδαία επιλεκτική πίεση και εξέθεσε μεγάλο αριθμό ασθενών σε αχρείαστες αντιβιώσεις. Τέλος, είναι σημαντικό να σημειωθεί ότι η εμφάνιση πνευμονικών λοιμώξεων από MRSA αντικατοπτρίζει την τυπική επιδημιολογία διαφόρων χωρών και επηρεάστηκε σε μικρότερο βαθμό από την πανδημία COVID-19. Αντίθετα, στοιχεία από μια εκτενή μελέτη αποκάλυψαν ότι οι συλλοιμώξεις από MRSA είχαν σημαντική επίδραση στη θνησιμότητα λόγω COVID-19, ιδιαίτερα σε περιπτώσεις συλλοιμώξεων, οδηγώντας σε αυξημένο αριθμό εισαγωγών στη ΜΕΘ (Adeiza κ.ά., 2020).

Τέλος, τα νέα δεδομένα επιβεβαίωσαν τη σημασία του MRSA ως δυνητικού παράγοντα δευτερογενών λοιμώξεων σε άτομα που νοσηλεύονται στη ΜΕΘ για αναπνευστική ανεπάρκεια SARS-CoV-2, αυξάνοντας σημαντικά τον συνολικό κίνδυνο θνησιμότητας. Σε μια πρόσφατα δημοσιευμένη σειρά λοιμώξεων του *S. Aureus* έδειξε μία ιδιαίτερα υψηλή θνησιμότητα 14 ημερών και 30 ημερών (54,8% και 66,7%, αντίστοιχα) (Cusumano κ.ά., 2020). Παρουσιάζει ενδιαφέρον ότι περίπου το 70% των λοιμώξεων της κυκλοφορίας του αίματος δεν προερχόταν από γνωστή πηγή. Αντίθετα, μεταξύ των υπόλοιπων περιπτώσεων, η κύρια εστία προέλευσης ήταν ο πνεύμονας (19%), ακολουθούμενος από τον ενδοαγγειακό ιστό (7,2%), τα οστά και τις αρθρώσεις (2,4%) και το δέρμα/μαλακό ιστό (2,4%).

### 3.1.2 Πολυανθεκτικός *Enterococcus spp.*

Οι κεφαλοσπορίνες και τα γλυκοπεπτιδία ως αντιβιοτικά ευρείας χρήσης σε άτομα που διαγιγνώσκονται για COVID-19 συνεργατικά με την επιλεκτική πίεση στις κλινικές, είναι ένας σημαντικός παράγοντας τόσο για την επιλογή στελεχών όσο και για τη συχνότητα των λοιμώξεων που οφείλονται στον ανθεκτικό στην αμπικιλίνη και βανκομυκίνη *Enterococcus spp.*. Επίσης, τα αντιβιοτικά μπορεί να εκθέσουν τους ασθενείς της ΜΕΘ σε επιπλέον κίνδυνο από παθογόνα του εντέρου. Μάλιστα, σε μια μελέτη που έγινε από τους Tang et al., αποκαλύφθηκε ότι η αφθονία του *Enterococcus spp.* αυξάνεται στην μικροχλωρίδα του εντέρου σε ενήλικες ασθενείς με COVID-19 (Tang κ.ά., 2020).



Επιπλέον, σε μια μελέτη 89 ασθενών ΜΕΘ, οι Bonazzetti et al. ανέφεραν μια απροσδόκητα υψηλή συχνότητα πρωτογενών και σχετιζόμενων με τον καθετήρα λοιμώξεων της κυκλοφορίας του αίματος που προκαλούνται από *E. faecalis* και *E. Faecium* (Bonazzetti κ.ά., 2021) και ομοίως, η συχνότητα λοιμώξεων της κυκλοφορίας του αίματος που προκαλούνται από Gramθετικά βακτήρια, συμπεριλαμβανομένων των πολυανθεκτικών εντερόκοκκων, αύξησε σημαντικά τη θνησιμότητα αλλά και τη διάρκεια παραμονής στη ΜΕΘ σε μια άλλη κλινική μελέτη 140 ασθενών στην Ισπανία.

### 3.2 Gram αρνητικά βακτήρια

Στους μήνες της πρώτης πανδημίας, δόθηκε έμφαση στον έλεγχο της μετάδοσης του *COVID-19* και στην αποτελεσματική αντιμετώπιση των ασθενών με *COVID-19*, προκαλώντας μια μετατόπιση του ελέγχου των λοιμώξεων και της αντιμικροβιακής επίβλεψης της φροντίδας που, με τη σειρά του, μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένη συχνότητα εμφάνισης. Ιδιαίτερη ανησυχία προκλήθηκε από την αυξανόμενη συχνότητα εμφάνισης ανθεκτικών στις καρβαπενέμες *Enterobacteriaceae* (CRE) όπως το ανθεκτικό στην καρβαπενέμη *Acinetobacter Baumannii* και η *Pseudomonas Aeruginosa*.

#### 3.2.1 Ανθεκτικά στις καρβαπενέμες Εντεροβακτηρίδια

Μία πρόσφατη ανασκόπηση για τις λοιμώξεις από CRE κατά τη διάρκεια του *COVID-19*, έδειξε ότι ο επιπολασμός της συλλοίμωσης σε ασθενείς με *COVID-19* ποικίλλει σημαντικά, κυμαινόμενος από 0,35% έως 53%. Οι Yang et al. παρατήρησαν μεγαλύτερο ποσοστό αποικισμού CRE σε ασθενείς στους οποίους επιλέχθηκε η τοποθέτηση σε πρηνή θέση κατά την νοσηλεία τους, σε σύγκριση με ασθενείς που δεν ήταν σε πρηνή θέση (67% έναντι 37%). Παρά την έλλειψη ξεκάθαρης εξήγησης για αυτό το αποτέλεσμα, είναι πιθανό ότι ένας συνδυασμός ευρείας συνταγογράφησης αντιβιοτικών, με ταυτόχρονη απασχόληση επιπλέον προσωπικού που συχνά δεν είχε εμπειρία εργασίας στη ΜΕΘ προκάλεσε αυτό το φαινόμενο (Yang κ.ά., 2020).

Αξίζει να αναφέρουμε ότι ο αποικισμός από CR-Kp και οι λοιμώξεις συσχετίστηκαν με υψηλό ποσοστό θνησιμότητας σε πληθώρα μελετών που ερευνήσαμε, αντιπροσωπεύοντας μια σημαντική κλινική ανάγκη τόσο για τον έλεγχο των λοιμώξεων όσο και για την λειτουργία των κλινικών. Σε πολλές χώρες αναφέρθηκε αυξημένη χρήση αντιμικροβιακών παραγόντων ενεργών έναντι αυτών των παθογόνων παραγόντων κατά

τη διάρκεια της τρέχουσας πανδημίας, και οδηγούν στην αφύπνιση της προσοχής μας ιδιαίτερα για το κυρίαρχο νοσοκομειακό παθογόνο μεταξύ της CRE, σε ασθενείς με COVID-19 στους οποίους το ανοσοποιητικό σύστημα υφίσταται ένα περίπλοκο πρότυπο ανοσολογικής απορρύθμισης.

### 3.2.2. Ανθεκτικά στις καρβαπενέμες αρνητικά κατά Gram βακτήρια (CRAB)

Μαζί με το CRE, μια άλλη σημαντική νοσοκομειακή απειλή αντιπροσωπεύεται από τις δευτερογενείς λοιμώξεις από CRAB. Μέχρι σήμερα, έχουν αναφερθεί πολλαπλά κρούσματα CRAB σε νοσοκομεία που σχετίζονται με τον COVID-19. Τα αναδυόμενα δεδομένα έχουν δείξει μια ανεξάρτητη επίδραση του CRAB στον κίνδυνο θνησιμότητας σε ασθενείς με COVID-19 σε σύγκριση με άτομα που νοσηλεύονται σε ΜΕΘ για άλλες ιατρικές καταστάσεις. Στην πραγματικότητα, αυτοί οι παράγοντες σχετίζονται με ανοσοκατασταλτικό αποτέλεσμα που θα μπορούσε να διευκολύνει τις δευτερογενείς λοιμώξεις ή να επηρεάσει άμεσα την απόκριση στη βακτηριακή εξάπλωση.

Η *Stenotrophomonas Maltophilia* θεωρείται ένα ενδιαφέρον παθογόνο λόγω των περιορισμένων θεραπευτικών επιλογών αλλά και από το γεγονός ότι συνήθως μολύνει ασθενείς με συνεχή παρατεταμένο μηχανικό αερισμό και εκτεταμένη έκθεση σε αντιβιοτικά. Επιπλέον, οι αναφορές για *S. Maltophilia* ήταν ιδιαίτερα συχνές σε ασθενείς με υψηλή ανοσοκαταστολή ή άτομα με ιδιαίτερα περίπλοκη κλινική πορεία με πολλαπλές επακόλουθες δευτερογενείς λοιμώξεις και σοβαρή πνευμονική ανεπάρκεια. Ωστόσο, αν και η καταγραφή των λοιμώξεων από *S. Maltophilia* φαίνεται να είναι ελλιπής και η ακριβής επίπτωσή της να είναι άγνωστη, δεν φαίνεται να είναι σημαντικά υψηλότερη στους ασθενείς με COVID-19.

Σε αρκετές μελέτες έγινε αναφορά και στην εμφάνιση *Pseudomonas Aeruginosa*, ανθεκτικής στην καρβαπενέμη (CRPA) σε βαρέως πάσχοντες ασθενείς με COVID-19. Οι ιδιότητες σχηματισμού βιοφίλμ του *P. Aeruginosa* μπορεί να ευθύνονται για χρόνιες πνευμονικές λοιμώξεις, ιδιαίτερα σε ασθενείς με COVID-19 που χρειάστηκαν υποστήριξη από μηχανικό αερισμό. Σε κάθε περίπτωση, διαφορετικά από το CRE και το CRAB, η τρέχουσα βιβλιογραφία δεν έδειξε σημαντική εξάπλωση του CRPA κατά τη διάρκεια του COVID-19, αν και θα μπορούσε να εξακολουθεί να αποτελεί σημαντική απειλή για ορισμένους ασθενείς.

### 3.3. Μύκητες

Η κρίσιμη νόσος COVID-19 παρουσιάζει αρκετούς σημαντικούς παράγοντες κινδύνου για διεισδυτικές μυκητιασικές λοιμώξεις, όπως παρατεταμένη παραμονή στη ΜΕΘ, μεγαλύτερη ηλικία, παρατεταμένη θεραπεία με κορτικοστεροειδή και εκτεταμένη αντιμικροβιακή έκθεση. Αρκετά μυκητιακά παθογόνα έχουν αναφερθεί ότι προκαλούν την κλινική επιδείνωση ασθενών με COVID-19, όπως οι βλεννομύκητες αλλά κυρίως αναφέρονται δεδομένα σχετικά με την αντιμυκητιακή αντίσταση στην πνευμονική ασπεργίλλωση (CAPA) που σχετίζεται με τον COVID-19 και τη COVID-19-σχετιζόμενη καντιδαμία (CAC).

#### 3.3.1. Ανθεκτικός στην Τριαζόλη *Aspergillus spp.*

Η πνευμονική ασπεργίλλωση που σχετίζεται με COVID-19 είναι μια πρόσφατα περιγραφείσα νόσος που επηρεάζει ασθενείς που νοσηλεύονται σε μονάδες εντατικής θεραπείας, με ποσοστά επίπτωσης που κυμαίνονται από 12,3% έως 33,3% και ποσοστό θνησιμότητας που πλησιάζει το 50%. Μαζί με τη σοβαρότητα της κλινικής εικόνας, μια σημαντική πρόκληση αντιπροσωπεύει η αναγνώρισή της, καθώς τα κλινικά και ακτινολογικά χαρακτηριστικά είναι παρόμοια με το σύνδρομο αναπνευστικής δυσχέρειας που σχετίζεται με τον COVID-19 (Koebler κ.ά., 2021).

#### 3.3.2. Πολυανθεκτική *Candida spp.*

Από τις αρχές του 2020, ένας αυξανόμενος αριθμός μελετών ανέφερε υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης *Candida spp.* μεταξύ βαρέως πασχόντων ασθενών με COVID-19, με αναφερόμενα ποσοστά θνησιμότητας πάνω από 40%. Επιπλέον, σε ορισμένες εγκαταστάσεις ΜΕΘ, η εμφάνιση *Candida spp.* που σχετίζεται με τον COVID-19 περιπλέχθηκε από την παρουσία ανθεκτικών στα φάρμακα απομονώσεων *Candida*, όπως το *C. Auris*, και ανθεκτικών σε πολλά φάρμακα στελεχών του *C. Albicans* και κυρίως στους βαρέως πάσχοντες ασθενείς με COVID-19 και περιλαμβάνουν μακρά παραμονή στη ΜΕΘ, αναπνευστική νόσο, παρουσία κεντρικής ενδοφλέβιας γραμμής, μόνιμους ουροποιητικούς καθετήρες και παρατεταμένη έκθεση σε αντιμυκητιακά φάρμακα (Arastehfar κ.ά., 2020).

Κατά τη διάρκεια της συνεχιζόμενης πανδημίας COVID-19, ο μεγάλος αριθμός ασθενών με COVID-19 που χρειάζονται εντατική φροντίδα και η παρατεταμένη χρήση

ατομικού προστατευτικού εξοπλισμού (ΜΑΠ) από τους εργαζόμενους στον τομέα της υγείας, μπορεί να συνέβαλαν ακούσια στη σιωπηλή εξάπλωση αυτού του παθογόνου. Μια μελέτη από το Νέο Δελχί έδειξε ότι η *C. Auris* ήταν η κύρια αιτία λοίμωξης μεταξύ των βαρέως πασχόντων ασθενών με COVID-19 που εισήχθησαν σε μονάδα εντατικής θεραπείας (Chowdhary κ.ά., 2020) και, μεταξύ αυτών, το ποσοστό θνησιμότητας ήταν 60%. Όλα τα στελέχη ήταν ευαίσθητα στις εχινοκανδίνες. Σημειώθηκε από τους συγγραφείς ότι η εσφαλμένη και ευρεία χρήση ατομικού προστατευτικού εξοπλισμού ίσως να έπαιξε ρόλο στην μόλυνση και εξάπλωση της *C. Auris* μεταξύ των ασθενών με COVID-19.

Σε μια άλλη σειρά περιπτώσεων, οι Villanueva-Lozano et al. κατέγραψαν ένα ξέσπασμα της *C. Auris* στο Μεξικό, το οποίο ξεκίνησε σε έναν ασθενή χωρίς COVID-19 και αργότερα εξαπλώθηκε σε 12 ασθενείς που εισήχθησαν σε ΜΕΘ COVID-19 (Villanueva-Lozano κ.ά., 2021). Η *C. Auris* απομονώθηκε από δείγματα αίματος σε έξι ασθενείς, από ούρα σε οκτώ και από τα δύο σημεία σε δύο. Σε αυτή τη μελέτη, μεταξύ των ασθενών, η θνησιμότητα ήταν 83,3%. Η δοκιμή ευαισθησίας σε αντιμυκητιασικά έδειξε ότι όλα τα στελέχη ήταν ανθεκτικά στο AMB.

Αν και τα διαθέσιμα στοιχεία είναι περιορισμένα (κυρίως από αναφορές περιπτώσεων και εστιασμένες μελέτες παρατήρησης), είναι δύσκολο να εκτιμηθεί η ακριβής έκταση της επίδρασης της πανδημίας COVID-19 στη μικροβιακή αντοχή. Ειδικότερα, η αυξημένη έκθεση των ασθενών σε αντιμικροβιακά, μαζί με την άνευ προηγουμένου επιβάρυνση των εργαζομένων στο σύστημα υγείας, η περιορισμένη εργαστηριακή ικανότητα και η διάχυτη απώλεια της συμμόρφωσης στα συνήθη μέτρα ελέγχου των λοιμώξεων (συμπεριλαμβανομένου του κατάλληλου ελέγχου και της απομόνωσης ασθενών που αποικίζονται από MDROs) είναι πιθανό να έχουν οδηγήσει στην εξάπλωση ανθεκτικών παθογόνων. Όσον αφορά τη συνταγογράφηση αντιμικροβιακών, μεγάλες αναλύσεις έχουν εντοπίσει ένα σημαντικό χάσμα μεταξύ της συχνότητας εμφάνισης των δευτερογενών λοιμώξεων και του ποσοστού των ασθενών με COVID-19 που εκτέθηκαν σε αντιμικροβιακά, που είναι μεγαλύτερο στους βαρέως πάσχοντες ασθενείς (Segala κ.ά. 2021).

## **B. Ειδικό μέρος**

### **Υλικά και μέθοδοι**

Ήσυγκεκριμένη αναδρομική μελέτη αναφέρεται σε δείγματα καλλιεργειών από τη Μονάδα Εντατικής Θεραπείας (ΜΕΘ) του Γενικού Νοσοκομείου Χίου, η οποία διαθέτει δύναμη 5 κλινών, από τον Ιανουάριο του 2019 μέχρι και τον Ιούνιο του 2024. Συλλέχθηκαν δεδομένα ένα έτος πριν από την έναρξή της πανδημίας COVID-19, κατά τη διάρκειά της, μέχρι και ένα έτος μετά τη λήξη της ώστε να διερευνηθεί όλο το φάσμα της διακύμανσης των περιστατικών τα οποία νοσηλεύτηκαν στην ΜΕΘ. Έπειτα από την έγκριση του Επιστημονικού Συμβουλίου του Νοσοκομείου, συγκεντρώθηκαν από το Μικροβιολογικό Εργαστήριο τα αποτελέσματα καλλιεργειών ορθικών, ρινικών, βρογχικών εκκρινμάτων και καλλιεργειών αίματος από τα οποία απομονώθηκαν ανθεκτικά βακτηριακά στελέχη. Συγχρόνως, έγινε καταγραφή συγκεκριμένων στοιχείων των νοσηλευόμενων, όπως το φύλλο, η ηλικία και το διάστημα που νοσηλεύτηκαν στη ΜΕΘ, τηρώντας πάντα τους κανονισμούς για την προστασία των προσωπικών δεδομένων.

Ο προσδιορισμός της ευαισθησίας στα αντιβιοτικά των μικροοργανισμών που απομονώθηκαν στο Μικροβιολογικό Εργαστήριο, πραγματοποιήθηκε με το αυτόματο σύστημα ταυτοποίησης Vitek 2. Η αντοχή των στελεχών καθορίζεται με βάση τα όρια ευαισθησίας πιστοποιημένων διεθνών οργανισμών (CLSI, EUCAST) που εφαρμόζονται στο εργαστήριο. Τα αποτελέσματα των εξετάσεων μεταφέρονται ηλεκτρονικά στο πληροφοριακό σύστημα του εργαστηρίου με ακρίβεια και εγκυρότητα. Στην καταγραφή δεν προσμετρήθηκαν όμοια αποτελέσματα ιδίων ασθενών σε διάστημα μικρότερο των 2 εβδομάδων.

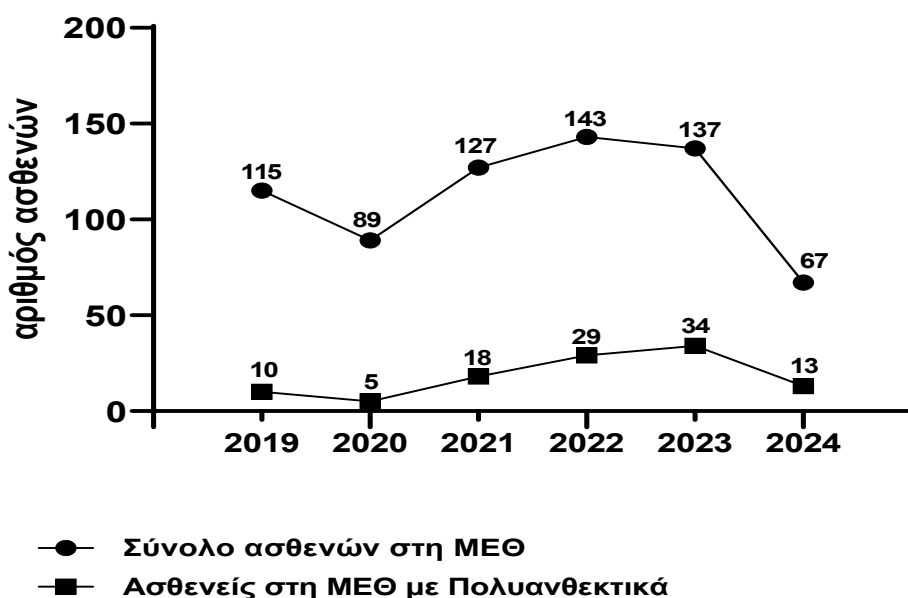
### **Αποτελέσματα**

Από τον Ιανουάριο του 2019 έως και τον Ιούνιο του 2024, στη ΜΕΘ του ΓΝ Χίου, νοσηλεύτηκαν 678 ασθενείς από τους οποίους μελετήσαμε 109 περιπτώσεις που παρουσίασαν πολυανθεκτικά στελέχη. Στο δείγμα αυτό αναλογούσαν:

72 άνδρες (66,06 %) με μέσο όρο ηλικίας τα 67,7 έτη,

37 γυναίκες (33,94 %) με μέσο όρο ηλικίας τα 75,2 έτη.

Ο μέσος όρος των ημερών νοσηλείας για τους άνδρες ήταν 25,61 ημέρες και για τις γυναίκες 29,59 ημέρες. Συνολικά απομονώθηκαν 109 πολυανθεκτικά παθογόνα από καλλιέργειες αίματος, ρινικών, ορθικών και βρογχικών δειγμάτων. Από το σύνολο των 109 παθογόνων που απομονώθηκαν, τα 41 ήταν MDR στελέχη (37,61 %), τα 42 ήταν XDR (38,53 %) και τα 26 ήταν PDR (23,85 %). Πρώτο σε συχνότητα εμφάνισης ήταν το *Acinetobacter Baumannii* με 39 απομονώσεις (35,78 %), έπειτα ακολουθεί η *Pseudomonas Aeruginosa* με 22 απομονώσεις (20,18 %), στη συνέχεια ακολουθεί ο *Enterococcus Faecium* (VRE) με 17 απομονώσεις (15,59 %), ο *Staphylococcus Aureus* (MRSA) και η *Klebsiella Pneumoniae* με 15 απομονώσεις το κάθε ένα (13,77 %) και τελευταίο με 1 μόνο απομόνωση (0,91 %), το *Enterobacter Cloacae complex*.

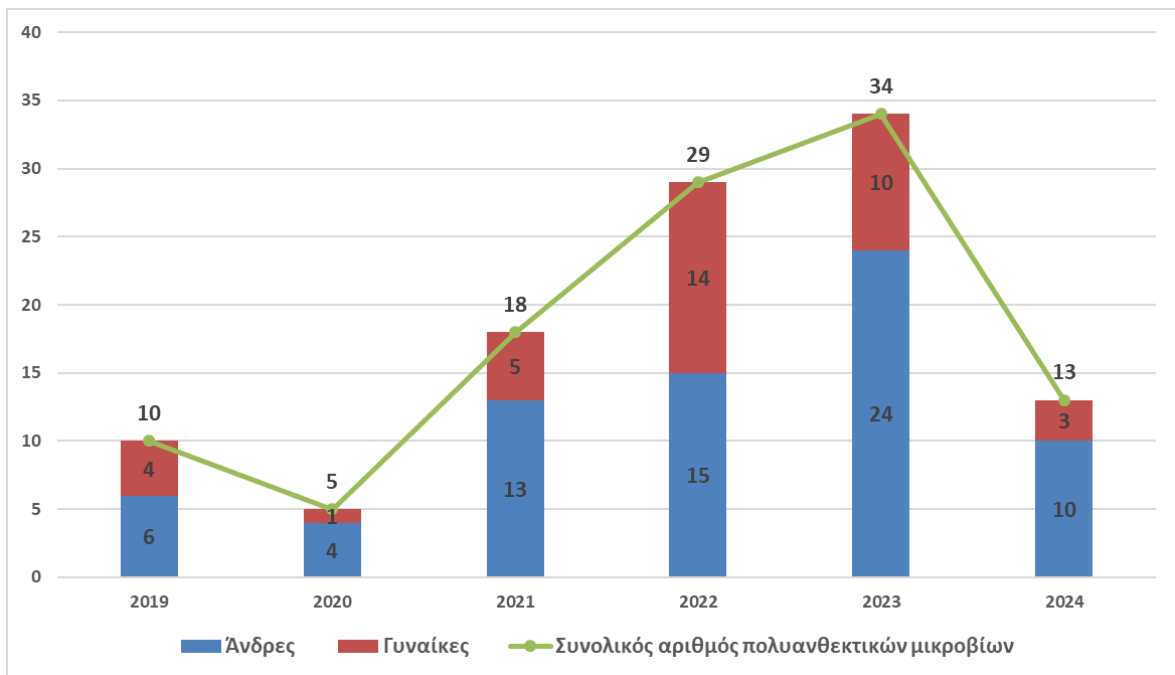


Διάγραμμα 1: Αριθμός πολυανθεκτικών που εμφανίστηκαν στη ΜΕΘ κατά τα έτη 2019-2024.

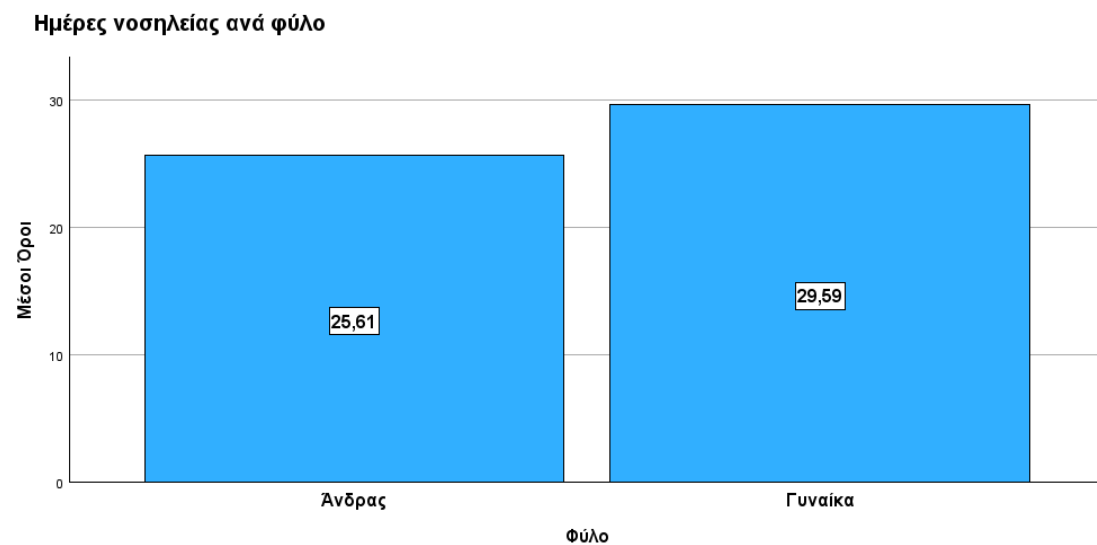
Συγκεκριμένα, το 2019, 1 χρόνο πριν την εμφάνιση και εξάπλωση της πανδημίας Covid-19 στην Ελλάδα, εισήχθησαν στη ΜΕΘ του ΓΝ Χίου 115 ασθενείς από τους οποίους οι 10 εμφάνισαν πολυανθεκτικά μικρόβια από τα οποία το 70 % ήταν MDR, το 20 % ήταν XDR και το 10 % PDR. Οι ασθενείς αντιστοιχούσαν σε 6 άνδρες και 4 γυναίκες με μέσο όρο νοσηλείας 26,3 ημέρες. Απομονώθηκαν 5 στελέχη *Acinetobacter Baumannii* (50 %), 3 στελέχη VRE (30 %) και από 1 στέλεχος MRSA (10 %) και 1 *Pseudomonas Aeruginosa* (10 %). Το 2020 νοσηλεύτηκαν 89 ασθενείς και μόνο οι 5 από αυτούς εμφάνισαν πολυ

ανθεκτικούς μικροοργανισμούς. 4 άνδρες με μέσο όρο ηλικίας 71,25 έτη και 1 γυναίκα ηλικίας 69 ετών. Και από τους 5 αυτούς ασθενείς απομονώθηκε μόνο το στέλεχος *Acinetobacter Baumannii* με 4 στελέχη XDR (80 %) και 1 στέλεχος MDR (20 %). Το 2021 από τους 127 ασθενείς απομονώθηκαν 18 πολυανθεκτικά μικρόβια, 13 από άνδρες με μέσο όρο ηλικίας τα 57,92 έτη και 5 από γυναίκες με μέσο όρο ηλικίας τα 68,60 έτη. Οι απομονώσεις αφορούσαν 7 στελέχη *Acinetobacter Baumannii* (38,88 %), 7 στελέχη *Klebsiella Pneumoniae* (38,88 %), 3 στελέχη MRSA (16,67 %) και 1 στέλεχος *Enterobacter Cloacae* (5,56 %) με 5 στελέχη MDR (27,70 %), 10 στελέχη XDR (55,60 %) και 3 στελέχη PDR (16,60 %). Το 2022 απομονώθηκαν 29 παθογόνα από 143 ασθενείς, 15 άνδρες μέσου όρου ηλικίας 72,73 ετών και 14 γυναίκες μέσου όρου ηλικίας 75,64 ετών. Απομονώθηκαν 9 *Acinetobacter B aumannii* (31,03 %), 7 *Pseudomonas Aeruginosa* (24,13 %), 6 *Klebsiella Pneumoniae* (20,70 %), 5 VRE (17,24 %) και 2 MRSA (6,89 %). Στο σύνολο αυτών, 7 ήταν MDR (24,13 %), 16 ήταν XDR (55,17 %) και 6 ήταν PDR στελέχη (20,69 %). Το 2023 απομονώθηκαν 34 πολυανθεκτικά μικρόβια από 137 ασθενείς, εκ των οποίων οι 24 ήταν άνδρες μέσου όρου ηλικίας 71,04 ετών και οι 10 γυναίκες μέσου όρου ηλικίας 76,50 ετών. Από αυτά τα παθογόνα επικρατέστερη ήταν η *Pseudomonas Aeruginosa* με 12 απομονώσεις (35,29 %), ακολούθησε ο VRE με 9 απομονώσεις (26,47 %), ο MRSA με 7 (20,59 %), το *Acinetobacter Baumannii* με 5 (14,70 %) και η *Klebsiella Pneumoniae* που απομονώθηκε 1 φορά (2,94 %). Όσον αφορά την ανθεκτικότητα, 18 ήταν στελέχη MDR (52,94 %), 8 ήταν XDR (23,52 %) και 8 ήταν PDR (23,52 %). Την τελευταία χρονιά μελετήθηκε μόνο το πρώτο εξάμηνο του 2024. Από τους 67 ασθενείς που νοσηλεύτηκαν στη ΜΕΘ, οι 13 από αυτούς εμφάνισαν κάποιο πολυανθεκτικό παθογόνο με τους 10 από αυτούς να είναι άνδρες με μέσο όρο ηλικίας τα 59,20 έτη και 3 γυναίκες με μέσο όρο ηλικίας τα 70,67 έτη. Συχνότερο ανθεκτικό στέλεχος ήταν το *Acinetobacter Baumannii* με 8 απομονώσεις (61,53 %), υπήρξαν 2 απομονώσεις *Klebsiella Pneumoniae* (15,38 %) και 2 απομονώσεις *Pseudomonas Aeruginosa* (15,38 %) και 1 απομόνωση MRSA (7,70 %). Τέλος από αυτά 3 ήταν MDR στελέχη (23,07 %), 2 ήταν XDR στελέχη (15,38 %) και 8 ήταν PDR στελέχη (61,54 %).

Ακολουθούν παρακάτω διαγράμματα με τα πιο σημαντικά δεδομένα από την μελέτη που πραγματοποιήθηκε:



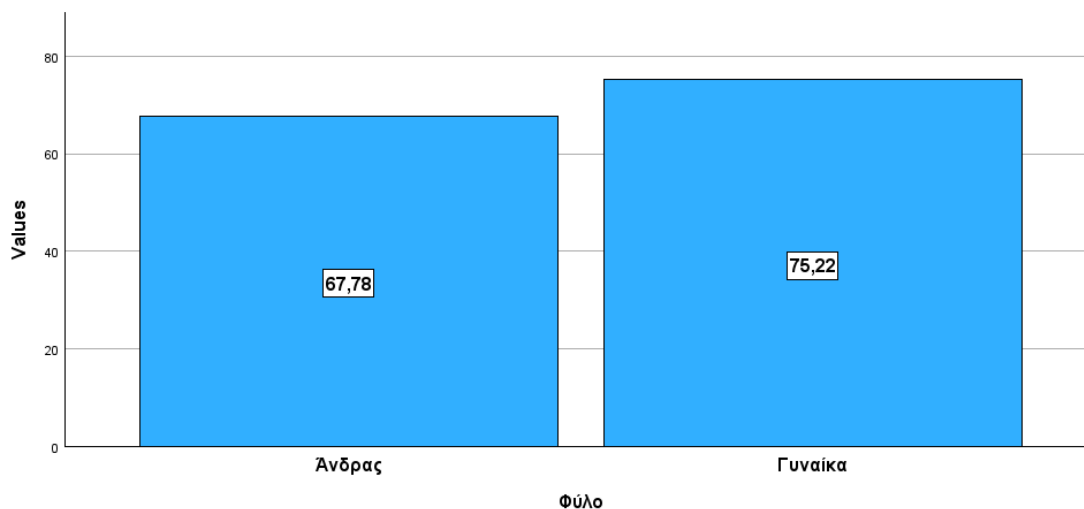
Διάγραμμα 2: Συνολικός αριθμός πολυανθεκτικών μικροβίων που απομονώθηκαν ανά έτος και ανά φύλλο.



Διάγραμμα 3: Μέσος όρος ημερών νοσηλείας ανά φύλλο στο σύνολο των ασθενών που εμφάνισαν πολυανθεκτικά παθογόνα.

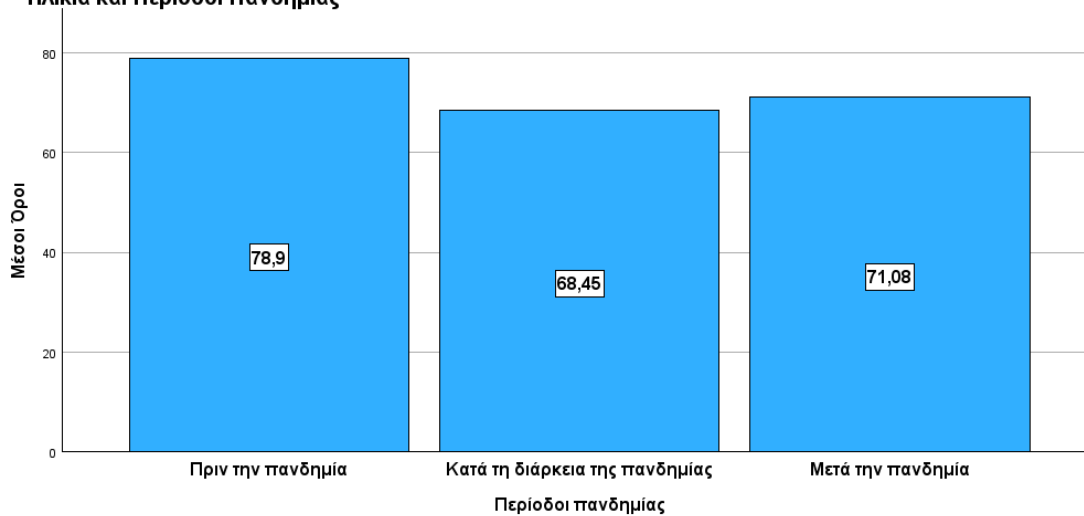


#### Ηλικία ανά φύλο

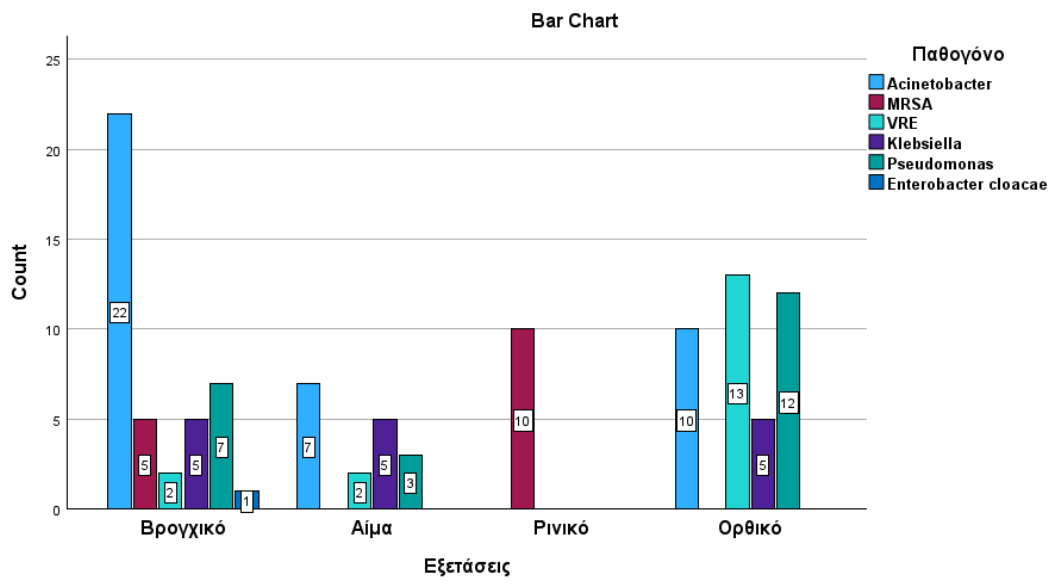


Διάγραμμα 4: Μέσος όρος ηλικίας ανά φύλλο που αφορά τους ασθενείς που εμφάνισαν κάποιο πολυανθεκτικό μικροοργανισμό.

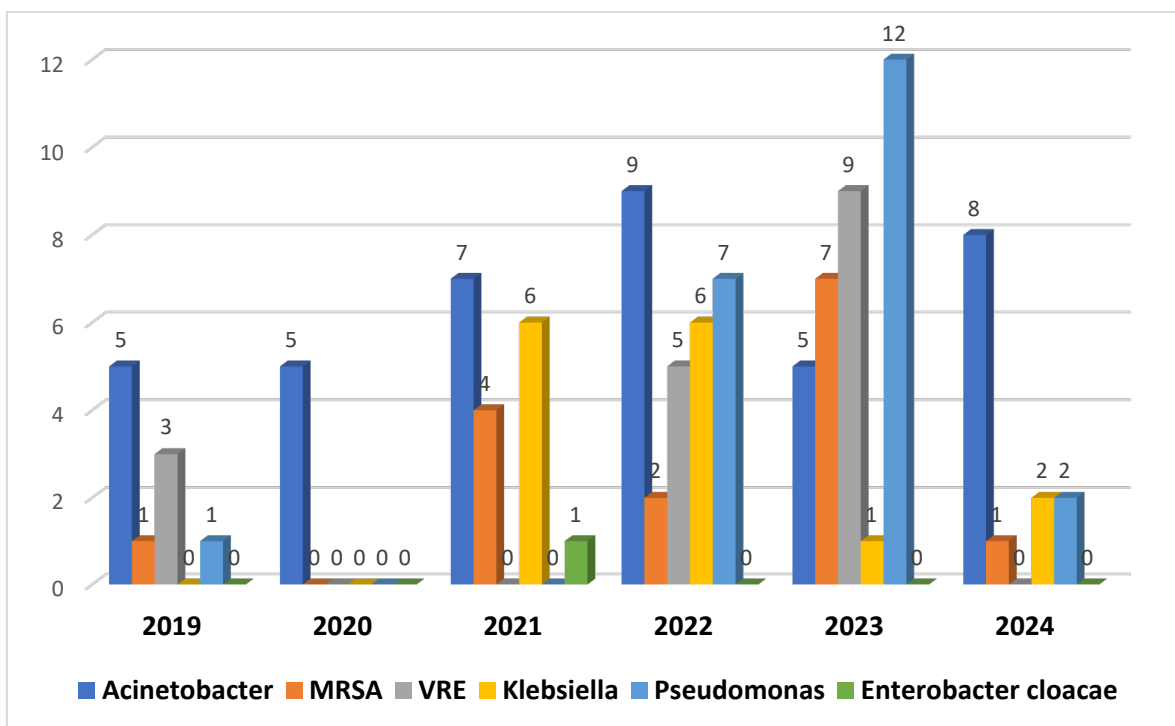
#### Ηλικία και περίοδοι πανδημίας



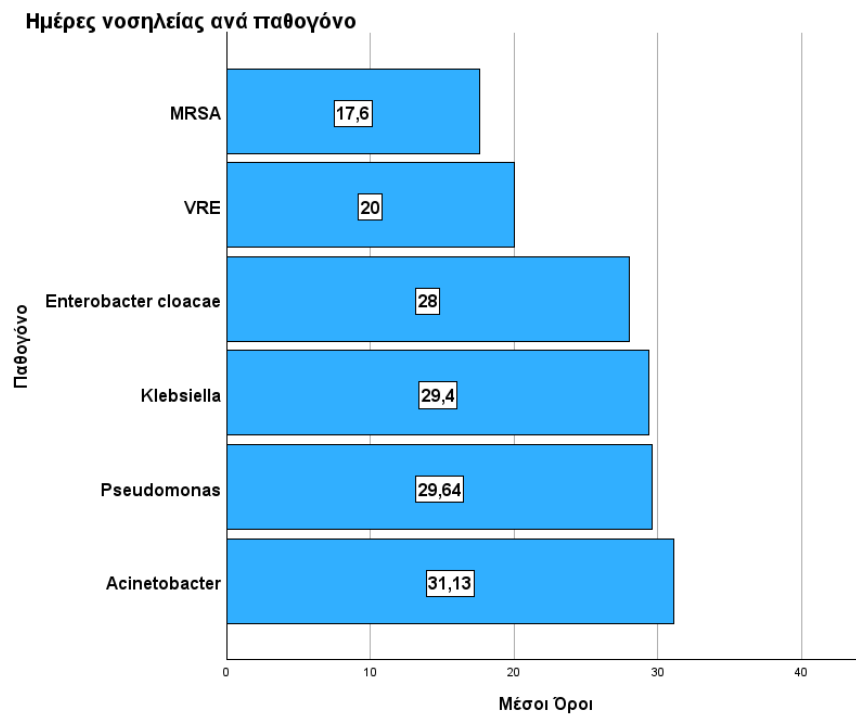
Διάγραμμα 5: Μέσος όρος ηλικίας των ασθενών με κάποιο πολυανθεκτικό παθογόνο πριν την πανδημία (2019), κατά τη διάρκειά της (Φεβρουάριος 2020 – Μάιος 2023) και μετά τη λήξη της (Ιούνιος 2023 – Ιούνιος 2024).



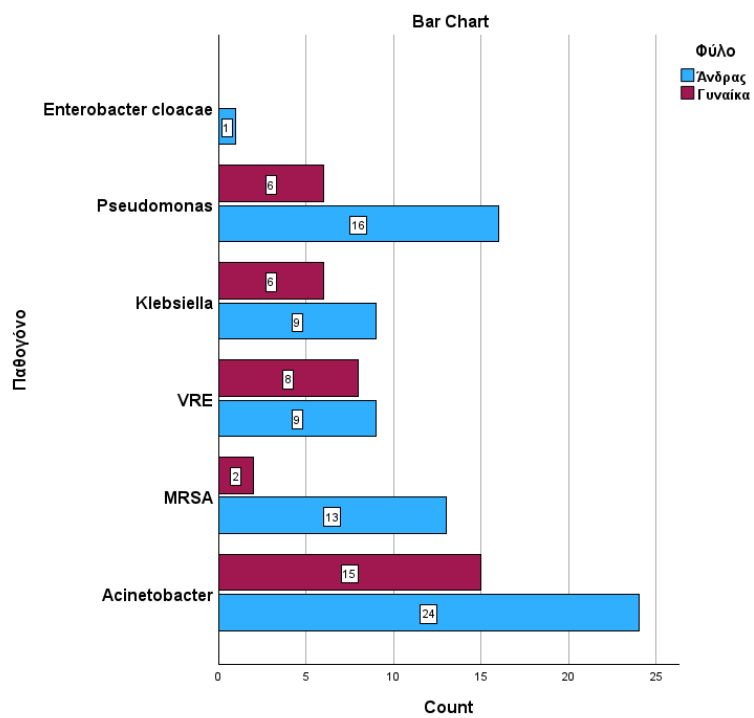
Διάγραμμα 6: Αριθμός και είδος παθογόνου ανά είδος εξέτασης.



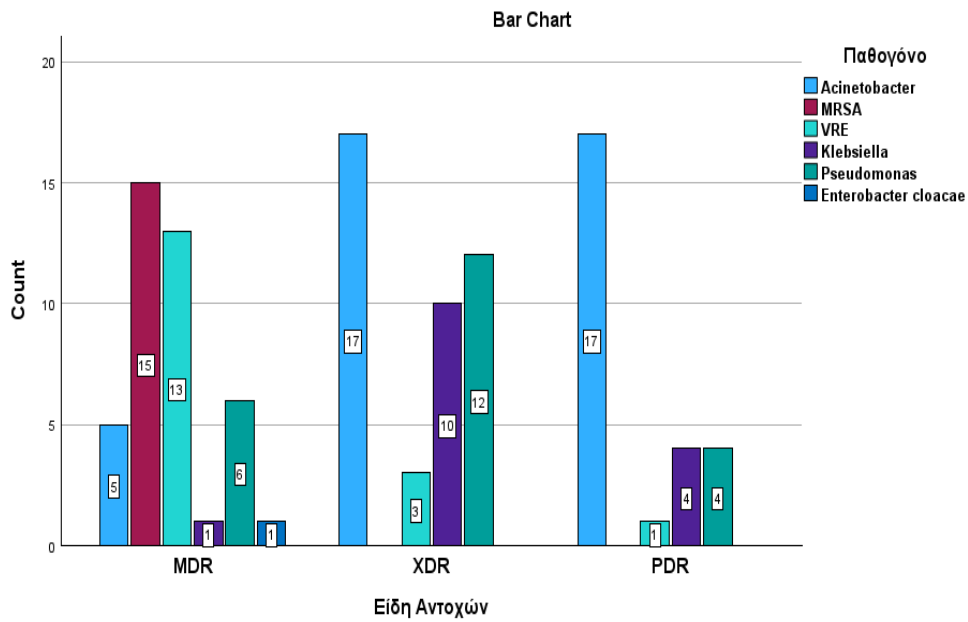
Διάγραμμα 7: Είδος παθογόνου ανά έτος.



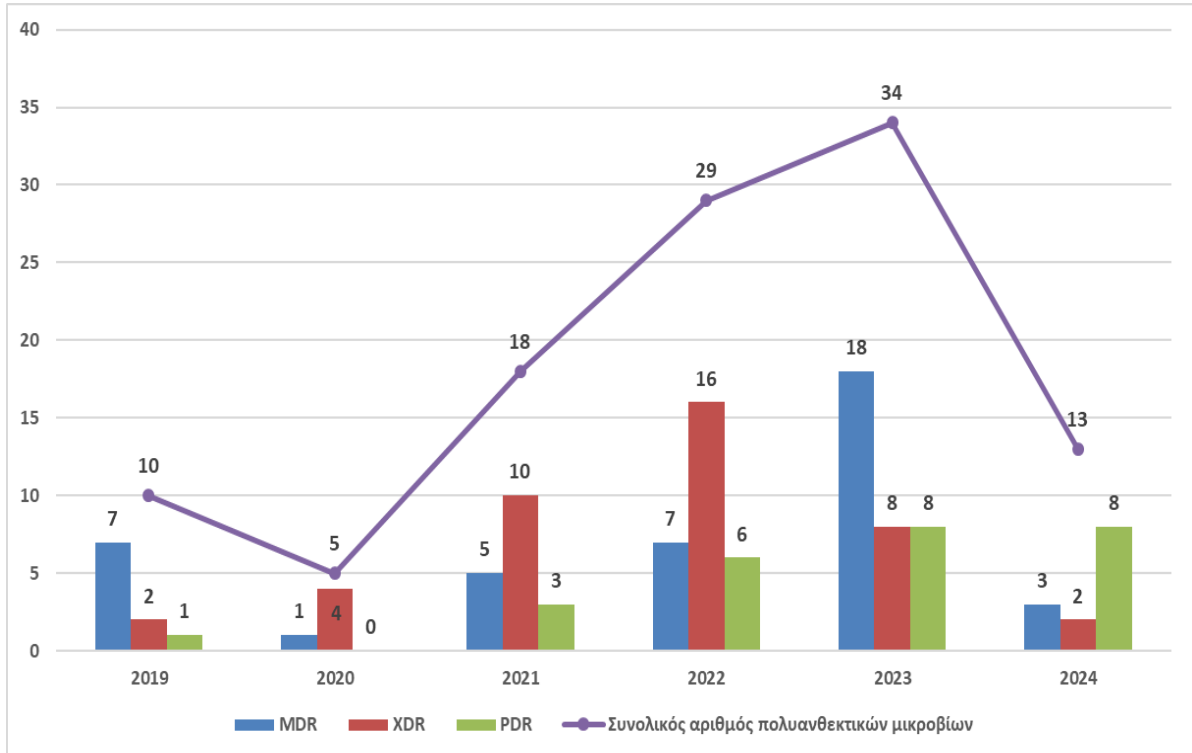
Διάγραμμα 8: Μέσος όρος ημερών νοσηλείας ασθενών ανά παθογόνο.



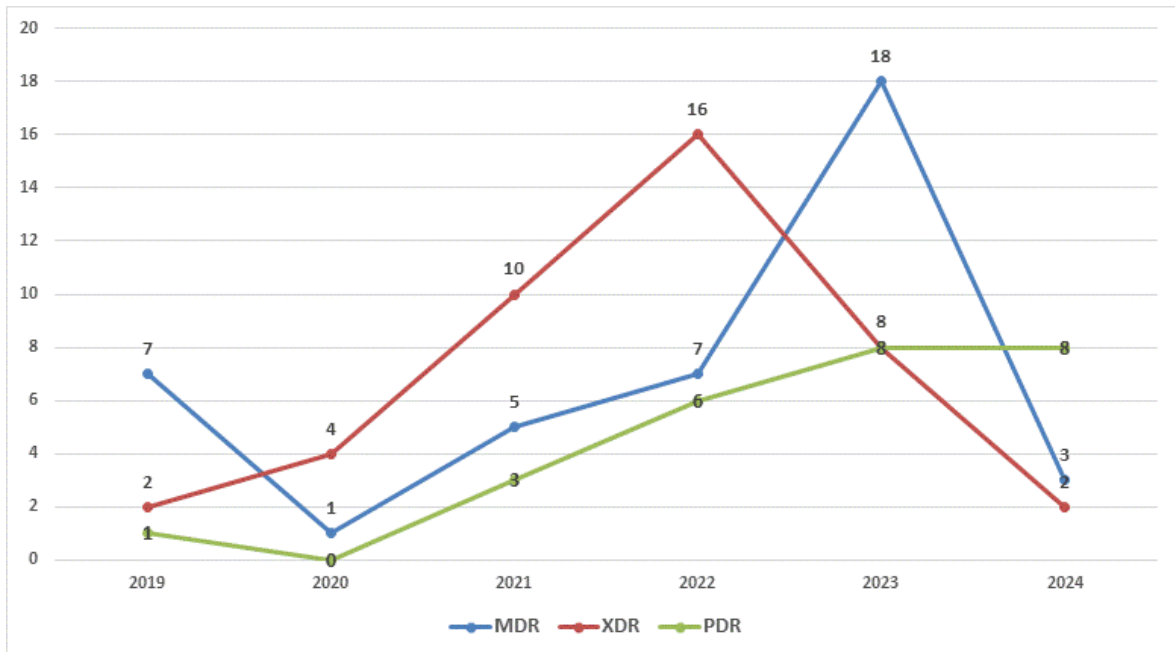
Διάγραμμα 9: Αριθμός και είδος παθογόνου σε σχέση με το φύλο.



Διάγραμμα 10: Αριθμός και είδος παθογόνων ανά κατηγορία αντοχής (MDR, XDR, PDR).



Διάγραμμα 11: Συνολικός αριθμός πολυανθεκτικών παθογόνων ανά κατηγορία αντοχής και ανά έτος.



Διάγραμμα 12: Κατανομή και εξέλιξη του αριθμού των πολυανθεκτικών παθογόνων ανά κατηγορία ανθεκτικότητας σε σχέση με τον χρόνο.

## ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Είναι δύσκολο να προσδιοριστεί ο ακριβής βαθμός στον οποίο η πανδημία COVID-19 επηρέασε την μικροβιακή αντοχή λόγω της έλλειψης των διαθέσιμων δεδομένων, αλλά είναι λογικό να υποθέσουμε ότι η παγκόσμια διαταραχή των υπηρεσιών υγειονομικής περίθαλψης προκάλεσε μια ουσιαστική αλλαγή στα πρότυπα AMR παγκοσμίως. Είναι πολύ πιθανό, η αυξημένη έκθεση των ασθενών σε αντιβιοτικά, μαζί με τον ιδιαίτερα αυξημένο φόρτο εργασίας των υγειονομικών, οι περιορισμένοι εργαστηριακοί πόροι και η γενική αδιαφορία για τη συμμόρφωση στις τυπικές πρακτικές ελέγχου των λοιμώξεων (συμπεριλαμβανομένου του κατάλληλου ελέγχου και της απομόνωσης ασθενών που αποικίζονται από πολυανθεκτικά παθογόνα) να διευκόλυνε τη διάχυση ανθεκτικών παθογόνων. Σχετικά με τη συνταγογράφηση αντιμικροβιακών, εκτενείς μετά-αναλύσεις έχουν αποκαλύψει ένα σημαντικό κενό ανάμεσα στη συχνότητα εμφάνισης συν- και δευτερογενών λοιμώξεων (3,5% και 14,5% αντίστοιχα) και στο ποσοστό των ασθενών με COVID-19 που έλαβαν αντιμικροβιακή θεραπεία, το οποίο έφτασε το 86,4% στους ασθενείς με σοβαρή νόσο (Langford, 2021). Εστιάζοντας στα δεδομένα που

συγκεντρώθηκαν στην έρευνά μας και στα διαγράμματα, βλέπουμε ότι η πλειοψηφία των ασθενών που εμφάνισαν κάποιο πολυανθεκτικό παθογόνο ήταν άνδρες, με ποσοστό 66,06 % έναντι των γυναικών με ποσοστό 33,94 %. Ο μέσος όρος της ηλικίας για τους άνδρες ήταν τα 67,78 έτη και για τις γυναίκες τα 75,22 έτη. Ο μέσος όρος της ηλικίας των ασθενών μετά την πανδημία μειώθηκε κατά 9,91 % από τα 78,9 έτη στα 71,08 έτη. Ο μέσος όρος παραμονής στη ΜΕΘ των ανδρών ήταν 25,61 ημέρες, ενώ των γυναικών ήταν 29,59 ημέρες.

Σύμφωνα με τη βιβλιογραφική ανασκόπηση όσον αφορά την επίδραση της πανδημίας στη μικροβιακή αντοχή, διαπιστώνουμε ότι η πλειονότητα των περιπτώσεων αναφέρεται σε περιστατικά νοσηλευόμενων σε μονάδες εντατικής θεραπείας, όπως και στη δική μας ερευνητική μελέτη. Αυτό δεν υποδηλώνει ότι ο COVID-19 δεν είχε αντίκτυπο στα μοτίβα της αντοχής στα μικρόβια σε γενικούς θαλάμους, αλλά μπορεί να δείχνει ότι η επίδραση της πανδημίας στη μικροβιακή αντοχή ήταν πιο έντονη στις ΜΕΘ. Την υπόθεση αυτή έρχεται να ενισχύσει η σύγκριση μεταξύ της συνταγογράφησης αντιμικροβιακών στη ΜΕΘ σε σχέση με τους υπόλοιπους θαλάμους, καθώς κατά την έναρξη της πανδημίας, τα αντιμικροβιακά συνιστούσαν θεραπεία εκλογής για τους βαρέως πάσχοντες ασθενείς. Η λοίμωξη από *SARS-CoV-2* και η βακτηριακή πνευμονία εμφανίζουν παρόμοια χαρακτηριστικά και συχνά αλληλεπικαλύπτονται στον ακτινολογικό έλεγχο, γεγονός που καθιστά δύσκολη την αναγνώριση των ασθενών που χρειάζονται ή δεν χρειάζονται αντιβιοτικά. Παρά το γεγονός ότι τα ευρέως φάσματος αντιβιοτικά χορηγούνται εμπειρικά σε όλους τους ασθενείς που υποβάλλονται σε μηχανικό αερισμό, είναι σημαντικό οι συνταγές να επανεξετάζονται καθημερινά για πιθανή αποκλιμάκωση, λαμβάνοντας υπόψη την κλινική κατάσταση του ασθενούς και τα αποτελέσματα των εργαστηριακών του εξετάσεων. Ακόμα, οι αναφερόμενες λοιμώξεις που σχετίζονται με το ίδιο παθογόνο, κρούουν τον κώδωνα της ανησυχίας για μειωμένη τήρηση των μέτρων ελέγχου και πρόληψης των λοιμώξεων. Στην ανασκόπησης μας, διαπιστώσαμε ότι οι ασθενείς που παρουσίασαν το στέλεχος *Staphylococcus Aureus* (MRSA) είχαν μέσο όρο παραμονής στη ΜΕΘ 17,6 ημέρες, το στέλεχος *Enterococcus Faecium* (VRE) 20 ημέρες, το στέλεχος *Enterobacter Cloacae* 28 ημέρες, το στέλεχος *Klebsiella Pneumoniae* 29,4 ημέρες, το στέλεχος *Pseudomonas Aeruginosa* 29,64 ημέρες και τέλος, το στέλεχος *Acinetobacter Baumannii* 31,13 ημέρες. Το τελευταίο ήταν και αυτό που απομονώθηκε τις περισσότερες φορές (Golli, 2024). Ανάλογο αποτέλεσμα

διαπιστώθηκε και σε μια μελέτη (Pharmaceuticals) όπου τα περισσότερα πολυανθεκτικά στελέχη που απομονώθηκαν ήταν τα *Klebsiella* και *Acinetobacter*. Περιστάσεις όπως ο συνωστισμός, το πολλαπλό προσωπικό σε επαφή με κάθε ασθενή (όπως για την εφαρμογή της πρηνής τοποθέτησης) και η χαμηλή συμμόρφωση με πρακτικές απομόνωσης επαφής (όπως η υγιεινή των γαντιών και η αλλαγή ρόμπας) μπορεί να προάγουν τη διάχυση των ανθεκτικών παθογόνων μικροοργανισμών στην ίδια ΜΕΘ.

Από την άλλη πλευρά, το 2020, τη χρονιά που εμφανίστηκε η πανδημία υπήρξε μείωση των ασθενών με πολυανθεκτικά παθογόνα καθώς και μείωση των νοσηλευόμενων στη ΜΕΘ. Αυτό μπορεί να οφείλεται στα μέτρα που είχαν παρθεί κατά της πανδημίας (π.χ. περιορισμός κυκλοφορίας, κοινωνικών εκδηλώσεων, απαγόρευση επισκεπτηρίων κλπ.) ή ακόμα και στον ενδοιασμό των νοσούντων πολιτών να επισκεφτούν το νοσοκομείο προς εξέτασή τους. Παρόλη αυτή τη μείωση ασθενών, υπήρξε αύξηση της μικροβιακής αντοχής των στελεχών ΧDR για το 2020 σε ποσοστό 100 %, 150 % για το 2021 και 60 % για το 2022. Για το 2023 υπήρξε μείωση 50 % και για το 2024 μείωση 75 %, θυμίζοντας ότι το 2024 υπολογίστηκε μέχρι και τον Ιούνιο. Κάπως αντίστοιχα κινήθηκε και η αντοχή των MDR στελεχών, μειώθηκε κατά 85 % το 2020, αυξήθηκε κατά 400 % το 2021, κατά 40 % το 2022, κατά 157 % το 2023 και μειώθηκε όπως θα περιμέναμε κατά 83,33 %. Επίσης, παρατηρήθηκε μεγάλη αύξηση των στελεχών *P. Aeruginosa* κατά τα έτη 2022- 2023, όπως διακρίνουμε στο Διάγραμμα 7. Τα μικροβιακά στελέχη θα μπορούσαν να μελετηθούν με τη μέθοδο της τυποποίησης, ώστε να διευκρινιστεί αν πρόκειται για κλωνική διασπορά μέσα στο χώρο της ΜΕΘ αυτά τα δύο χρόνια. Τέλος, ενδιαφέρον έχει η μικροβιακή αντοχή των PDR στελεχών, όπου μετά το 2020 έχει ανοδική πορεία, ακόμα και για το 2024.

Η πανδημία SARS-CoV2 οδήγησε σε μαζική ανατάραξη και αναστολή των συστημάτων υγειονομικής περίθαλψης σε όλα τα επίπεδα. Σε περιβάλλον οξείας και εντατικής θεραπείας, η ακατάλληλη έκθεση σε αντιμικροβιακούς παράγοντες καθώς και η μείωση των στοιχειωδών μέτρων ελέγχου της μόλυνσης πιθανόν να συντέλεσαν στην διάχυση ανθεκτικών στα φάρμακα παθογόνων. Συμπερασματικά, με βάση τη βιβλιογραφική ανασκόπηση και την έρευνα που πραγματοποιήσαμε, διαπιστώσαμε την επιτακτική ανάγκη για μελέτες υψηλών ελεγχόμενων προδιαγραφών για την κάλυψη του θέματος της αντοχής στα αντιβιοτικά, κατά κύριο λόγο σε περιβάλλοντα COVID-19, με ιδιαίτερη έμφαση στις μονάδες εντατικής θεραπείας που ενδέχεται να είναι οι νέες

εστίες διάδοσης της AMR. Οι σύγχρονες προσεγγίσεις για τη διαχείρισή της, πρέπει να προσαρμοστούν στις ρυθμίσεις του *COVID-19* και στην τοπική επιδημιολογία και, το πιο σημαντικό, απαιτείται επειγόντως νέα εστίαση στη συμμόρφωση με τα υγειονομικά μέτρα. Η μικροβιακή αντοχή θα παραμείνει μια πολύ σοβαρή απειλή για τα συστήματα υγειονομικής περίθαλψης στα επόμενα χρόνια. Για να μειωθεί ο ενδεχόμενος μακροπρόθεσμος αντίκτυπος της πανδημίας *COVID-19* στην αντοχή των αντιμικροβιακών, είναι κρίσιμο να ενσωματωθούν οι δραστηριότητες διαχείρισης των τελευταίων στην αντιμετώπιση οποιασδήποτε νέας πανδημίας.



## Αναφορές

- Murray, C. J. L., Ikuta, K. S., Sharara, F., Swetschinski, L., Robles Aguilar, G., Gray, A., Han, C., Bisignano, C., Rao, P., Wool, E., Johnson, S. C., Browne, A. J., Chipeta, M. G., Fell, F., Hackett, S., Haines-Woodhouse, G., KashefHamadani, B. H., Kumaran, E. A. P., McManigal, B., ... Naghavi, M. (2022). Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: A systematic analysis. *The Lancet*, 399(10325), 629–655. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)02724-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)02724-0)
- Monnet, D. L., & Harbarth, S. (2020). Will coronavirus disease (COVID-19) have an impact on antimicrobial resistance? *Eurosurveillance*, 25(45). <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2020.25.45.2001886>
- Adair, C. G., Gorman, S. P., Feron, B. M., Byers, L. M., Jones, D. S., Goldsmith, C. E., Moore, J. E., Kerr, J. R., Curran, M. D., Hogg, G., Webb, C. H., McCarthy, G. J., & Milligan, K. R. (1999). Implications of endotracheal tube biofilm for ventilator-associated pneumonia. *Intensive Care Medicine*, 25(10), 1072–1076. <https://doi.org/10.1007/s001340051014>
- Adeiza, S. S., Shuaibu Bello, A., & Shuaibu, M. G. (2020). Random Effects Meta-Analysis of COVID-19/S. Aureus Partnership in Co-Infection. *SSRN Electronic Journal*. <https://doi.org/10.2139/ssrn.3724705>
- Arastehfar, A., Carvalho, A., Nguyen, M. H., Hedayati, M. T., Netea, M. G., Perlin, D. S., & Hoenigl, M. (2020). COVID-19-Associated Candidiasis (CAC): An Underestimated Complication in the Absence of Immunological Predispositions? *Journal of Fungi*, 6(4), 211. <https://doi.org/10.3390/jof6040211>
- Ashley, R. E., Dittmore, A., McPherson, S. A., Turnbough, C. L., Neuman, K. C., & Osheroff, N. (2017). Activities of gyrase and topoisomerase IV on positively supercoiled DNA. *Nucleic Acids Research*, 45(16), 9611–9624. <https://doi.org/10.1093/nar/gkx649>
- Bentivegna, E., Luciani, M., Arcari, L., Santino, I., Simmaco, M., & Martelletti, P. (2021). Reduction of Multidrug-Resistant (MDR) Bacterial Infections during the COVID-19 Pandemic: A Retrospective Study. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 18(3), 1003. <https://doi.org/10.3390/ijerph18031003>
- Bonazzetti, C., Morena, V., Giacomelli, A., Oreni, L., Casalini, G., Galimberti, L. R., Bolis, M., Rimoldi, M., Ballone, E., Colombo, R., Ridolfo, A. L., & Antinori, S. (2021). Unexpectedly High Frequency of Enterococcal Bloodstream Infections in Coronavirus Disease 2019 Patients Admitted to an Italian ICU: An Observational Study. *Critical Care Medicine*, 49(1), e31–e40. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000004748>
- C Reygaert, W. & Department of Biomedical Sciences, Oakland University William Beaumont School of Medicine, Rochester, MI, USA. (2018). An overview of the antimicrobial resistance mechanisms of bacteria. *AIMS Microbiology*, 4(3), 482–501. <https://doi.org/10.3934/microbiol.2018.3.482>
- Chowdhary, A., Tarai, B., Singh, A., & Sharma, A. (2020). Multidrug-Resistant *Candida auris* Infections in Critically Ill Coronavirus Disease Patients, India, April–July 2020. *Emerging Infectious Diseases*, 26(11), 2694–2696. <https://doi.org/10.3201/eid2611.203504>

- Cusumano, J. A., Dupper, A. C., Malik, Y., Gavioli, E. M., Banga, J., Berbel Caban, A., Nadkarni, D., Obla, A., Vasa, C. V., Mazo, D., & Altman, D. R. (2020). *Staphylococcus aureus* Bacteremia in Patients Infected With COVID-19: A Case Series. *Open Forum Infectious Diseases*, 7(11), ofaa518. <https://doi.org/10.1093/ofid/ofaa518>
- Dickson, R. P., Martinez, F. J., & Huffnagle, G. B. (2014). The role of the microbiome in exacerbations of chronic lung diseases. *The Lancet*, 384(9944), 691–702. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)61136-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)61136-3)
- Elabbadi, A., Turpin, M., Gerotziakas, G. T., Teulier, M., Voiriot, G., & Fartoukh, M. (2021). Bacterial coinfection in critically ill COVID-19 patients with severe pneumonia. *Infection*, 49(3), 559–562. <https://doi.org/10.1007/s15010-020-01553-x>
- Fazel, P., Sedighian, H., Behzadi, E., Kachuei, R., & Imani Fooladi, A. A. (2023). Interaction Between SARS-CoV-2 and Pathogenic Bacteria. *Current Microbiology*, 80(7), 223. <https://doi.org/10.1007/s00284-023-03315-y>
- Fernández, L., & Hancock, R. E. W. (2012). Adaptive and Mutational Resistance: Role of Porins and Efflux Pumps in Drug Resistance. *Clinical Microbiology Reviews*, 25(4), 661–681. <https://doi.org/10.1128/CMR.00043-12>
- Ghai, I., & Ghai, S. (2018). Understanding antibiotic resistance via outer membrane permeability. *Infection and Drug Resistance*, Volume 11, 523–530. <https://doi.org/10.2147/IDR.S156995>
- Ghoneim, H. E., Thomas, P. G., & McCullers, J. A. (2013). Depletion of Alveolar Macrophages during Influenza Infection Facilitates Bacterial Superinfections. *The Journal of Immunology*, 191(3), 1250–1259. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1300014>
- Golli, A.-L., Zlatian, O. M., Cara, M. L., & Olteanu, M. (2024). Pre- and Post-COVID-19 Antimicrobial Resistance Pattern of Pathogens in an Intensive Care Unit. *Pharmaceuticals*, 17(4), 407. <https://doi.org/10.3390/ph17040407>
- Hirschfeld, J. (2014). Dynamic interactions of neutrophils and biofilms. *Journal of Oral Microbiology*, 6(1), 26102. <https://doi.org/10.3402/jom.v6.26102>
- Hurley, B. P., & McCormick, B. A. (2008). Multiple Roles of Phospholipase A<sub>2</sub> during Lung Infection and Inflammation. *Infection and Immunity*, 76(6), 2259–2272. <https://doi.org/10.1128/IAI.00059-08>
- Hutchings, M. I., Truman, A. W., & Wilkinson, B. (2019). Antibiotics: Past, present and future. *Current Opinion in Microbiology*, 51, 72–80. <https://doi.org/10.1016/j.mib.2019.10.008>
- Koehler, P., Bassetti, M., Chakrabarti, A., Chen, S. C. A., Colombo, A. L., Hoenigl, M., Klimko, N., Lass-Flörl, C., Oladele, R. O., Vinh, D. C., Zhu, L.-P., Böll, B., Brüggemann, R., Gangneux, J.-P., Perfect, J. R., Patterson, T. F., Persigehl, T., Meis, J. F., Ostrosky-Zeichner, L., ... Cornely, O. A. (2021). Defining and managing COVID-19-associated pulmonary aspergillosis: The 2020 ECMM/ISHAM consensus criteria for research and clinical guidance. *The Lancet Infectious Diseases*, 21(6), e149–e162. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30847-1](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30847-1)

- Landers, T. F., Cohen, B., Wittum, T. E., & Larson, E. L. (2012). A Review of Antibiotic Use in Food Animals: Perspective, Policy, and Potential. *Public Health Reports*, 127(1), 4–22. <https://doi.org/10.1177/003335491212700103>
- Lee, A. S., De Lencastre, H., Garau, J., Kluytmans, J., Malhotra-Kumar, S., Peschel, A., & Harbarth, S. (2018). Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Nature Reviews Disease Primers*, 4(1), 18033. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2018.33>
- Martinez, J. L. (2014). General principles of antibiotic resistance in bacteria. *Drug Discovery Today: Technologies*, 11, 33–39. <https://doi.org/10.1016/j.ddtec.2014.02.001>
- Mędrzycka-Dąbrowska, W., Lange, S., Zorena, K., Dąbrowski, S., Ozga, D., & Tomaszek, L. (2021). Carbapenem-Resistant *Klebsiella pneumoniae* Infections in ICU COVID-19 Patients—A Scoping Review. *Journal of Clinical Medicine*, 10(10), 2067. <https://doi.org/10.3390/jcm10102067>
- Monnet, D. L., & Harbarth, S. (2020). Will coronavirus disease (COVID-19) have an impact on antimicrobial resistance? *Eurosurveillance*, 25(45). <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2020.25.45.2001886>
- Murray, C. J. L., Ikuta, K. S., Sharara, F., Swetschinski, L., Robles Aguilar, G., Gray, A., Han, C., Bisignano, C., Rao, P., Wool, E., Johnson, S. C., Browne, A. J., Chipeta, M. G., Fell, F., Hackett, S., Haines-Woodhouse, G., Kashef Hamadani, B. H., Kumaran, E. A. P., McManigal, B., ... Naghavi, M. (2022). Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: A systematic analysis. *The Lancet*, 399(10325), 629–655. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)02724-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)02724-0)
- Neidell, M. J., Cohen, B., Furuya, Y., Hill, J., Jeon, C. Y., Glied, S., & Larson, E. L. (2012). Costs of Healthcare- and Community-Associated Infections With Antimicrobial-Resistant Versus Antimicrobial-Susceptible Organisms. *Clinical Infectious Diseases*, 55(6), 807–815. <https://doi.org/10.1093/cid/cis552>
- Opal, S. (2007). The host response to endotoxin, antilipopolysaccharide strategies, and the management of severe sepsis. *International Journal of Medical Microbiology*, 297(5), 365–377. <https://doi.org/10.1016/j.ijmm.2007.03.006>
- Parmanik, A., Das, S., Kar, B., Bose, A., Dwivedi, G. R., & Pandey, M. M. (2022). Current Treatment Strategies Against Multidrug-Resistant Bacteria: A Review. *Current Microbiology*, 79(12), 388. <https://doi.org/10.1007/s00284-022-03061-7>
- Parmar, A., Lakshminarayanan, R., Iyer, A., Mayandi, V., Leng Goh, E. T., Lloyd, D. G., Chalasani, M. L. S., Verma, N. K., Prior, S. H., Beuerman, R. W., Madder, A., Taylor, E. J., & Singh, I. (2018). Design and Syntheses of Highly Potent Teixobactin Analogues against *Staphylococcus aureus*, Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA), and Vancomycin-Resistant Enterococci (VRE) *in Vitro* and *in Vivo*. *Journal of Medicinal Chemistry*, 61(5), 2009–2017. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.7b01634>
- Peiris, J., Chu, C., Cheng, V., Chan, K., Hung, I., Poon, L., Law, K., Tang, B., Hon, T., Chan, C., Chan, K., Ng, J., Zheng, B., Ng, W., Lai, R., Guan, Y., & Yuen, K. (2003). Clinical progression and viral load in a community outbreak of coronavirus-associated

- SARS pneumonia: A prospective study. *The Lancet*, 361(9371), 1767–1772. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(03\)13412-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(03)13412-5)
- Peñalva, G., Högberg, L. D., Weist, K., Vlahović-Palčevski, V., Heuer, O., Monnet, D. L., ESAC-Net study group, & EARS-Net study group. (2019). Decreasing and stabilising trends of antimicrobial consumption and resistance in *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* in segmented regression analysis, European Union/European Economic Area, 2001 to 2018. *Eurosurveillance*, 24(46). <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2019.24.46.1900656>
- Petruk, G., Puthia, M., Petrova, J., Samsudin, F., Strömdahl, A.-C., Cerps, S., Uller, L., Kjellström, S., Bond, P. J., & Schmidtchen, A. A. (2021). SARS-CoV-2 spike protein binds to bacterial lipopolysaccharide and boosts proinflammatory activity. *Journal of Molecular Cell Biology*, 12(12), 916–932. <https://doi.org/10.1093/jmcb/mjaa067>
- Polly, M., De Almeida, B. L., Lennon, R. P., Cortês, M. F., Costa, S. F., & Guimarães, T. (2022). Impact of the COVID-19 pandemic on the incidence of multidrug-resistant bacterial infections in an acute care hospital in Brazil. *American Journal of Infection Control*, 50(1), 32–38. <https://doi.org/10.1016/j.ajic.2021.09.018>
- Rawson, T. M., Moore, L. S. P., Zhu, N., Ranganathan, N., Skolimowska, K., Gilchrist, M., Satta, G., Cooke, G., & Holmes, A. (2020). Bacterial and Fungal Coinfection in Individuals With Coronavirus: A Rapid Review To Support COVID-19 Antimicrobial Prescribing. *Clinical Infectious Diseases*, ciaa530. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa530>
- Rios, R., Reyes, J., Carvajal, L. P., Rincon, S., Panesso, D., Echeverri, A. M., Dinh, A., Kolokotronis, S.-O., Narechania, A., Tran, T. T., Munita, J. M., Murray, B. E., Planet, P. J., Arias, C. A., & Diaz, L. (2020). Genomic Epidemiology of Vancomycin-Resistant *Enterococcus faecium* (VRE<sub>fm</sub>) in Latin America: Revisiting The Global VRE Population Structure. *Scientific Reports*, 10(1), 5636. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-62371-7>
- Russo, A., Gavaruzzi, F., Ceccarelli, G., Borrazzo, C., Oliva, A., Alessandri, F., Magnanimiti, E., Pugliese, F., & Venditti, M. (2022). Multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* infections in COVID-19 patients hospitalized in intensive care unit. *Infection*, 50(1), 83–92. <https://doi.org/10.1007/s15010-021-01643-4>
- Salam, Md. A., Al-Amin, Md. Y., Salam, M. T., Pawar, J. S., Akhter, N., Rabaan, A. A., & Alqumber, M. A. A. (2023). Antimicrobial Resistance: A Growing Serious Threat for Global Public Health. *Healthcare*, 11(13), 1946. <https://doi.org/10.3390/healthcare11131946>
- Tang, L., Gu, S., Gong, Y., Li, B., Lu, H., Li, Q., Zhang, R., Gao, X., Wu, Z., Zhang, J., Zhang, Y., & Li, L. (2020). Clinical Significance of the Correlation between Changes in the Major Intestinal Bacteria Species and COVID-19 Severity. *Engineering*, 6(10), 1178–1184. <https://doi.org/10.1016/j.eng.2020.05.013>
- Villanueva-Lozano, H., Treviño-Rangel, R. D. J., González, G. M., Ramírez-Elizondo, M. T., Lara-Medrano, R., Aleman-Bocanegra, M. C., Guajardo-Lara, C. E., Gaona-Chávez, N., Castilleja-Leal, F., Torre-Amione, G., & Martínez-Reséndez, M. F. (2021). Outbreak of *Candida auris* infection in a COVID-19 hospital in Mexico. *Clinical*

- Wagener, F. A. D. T. G., Pickkers, P., Peterson, S. J., Immenschuh, S., & Abraham, N. G. (2020). Targeting the Heme-Heme Oxygenase System to Prevent Severe Complications Following COVID-19 Infections. *Antioxidants*, 9(6), 540. <https://doi.org/10.3390/antiox9060540>
- Wang, Q., Boshoff, H. I. M., Harrison, J. R., Ray, P. C., Green, S. R., Wyatt, P. G., & Barry, C. E. (2020). PE/PPE proteins mediate nutrient transport across the outer membrane of *Mycobacterium tuberculosis*. *Science*, 367(6482), 1147–1151. <https://doi.org/10.1126/science.aav5912>
- Williams-Nguyen, J., Sallach, J. B., Bartelt-Hunt, S., Boxall, A. B., Durso, L. M., McLain, J. E., Singer, R. S., Snow, D. D., & Zilles, J. L. (2016). Antibiotics and Antibiotic Resistance in Agroecosystems: State of the Science. *Journal of Environmental Quality*, 45(2), 394–406. <https://doi.org/10.2134/jeq2015.07.0336>
- Yang, X., Yu, Y., Xu, J., Shu, H., Xia, J., Liu, H., Wu, Y., Zhang, L., Yu, Z., Fang, M., Yu, T., Wang, Y., Pan, S., Zou, X., Yuan, S., & Shang, Y. (2020). Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: A single-centered, retrospective, observational study. *The Lancet Respiratory Medicine*, 8(5), 475–481. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30079-5](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30079-5)
- Zaman, S. B., Hussain, M. A., Nye, R., Mehta, V., Mamun, K. T., & Hossain, N. (2017). A Review on Antibiotic Resistance: Alarm Bells are Ringing. *Cureus*. <https://doi.org/10.7759/cureus.1403>
- Zhong, H., Wang, Y., Shi, Z., Zhang, L., Ren, H., He, W., Zhang, Z., Zhu, A., Zhao, J., Xiao, F., Yang, F., Liang, T., Ye, F., Zhong, B., Ruan, S., Gan, M., Zhu, J., Li, F., Li, F., ... Zhao, J. (2021). Characterization of respiratory microbial dysbiosis in hospitalized COVID-19 patients. *Cell Discovery*, 7(1), 23. <https://doi.org/10.1038/s41421-021-00257-2>