

ΜΕΛΕΤΗ ΤΗΣ ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑΣ ΤΩΝ ΥΠΟΤΡΟΠΙΑΖΟΥΣΩΝ ΛΟΙΜΩΞΕΩΝ ΟΥΡΟΠΟΙΟΓΕΝΝΗΤΙΚΟΥ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΕΝΔΟΝΟΣΟΚΟΜΕΙΑΚΟΥΣ ΤΟΥ Π.Γ.Ν. ΑΤΤΙΚΟΝ ΚΑΘΩΣ ΕΠΙΣΗΣ ΚΑΙ ΣΕ ΟΣΟΥΣ ΠΡΟΣΕΡΧΟΝΤΑΙ ΣΤΟ ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΙΑΤΡΕΙΟ

ΙΩΑΝΝΗΣ ΜΟΥΣΤΑΚΑΣ^{1*}, ΓΕΩΡΓΙΟΣ ΔΡΥΛΛΗΣ^{2*}, ΑΒΡΑΑΜ ΠΟΥΛΙΑΚΗΣ^{3*}, ΓΕΩΡΓΙΟΣ ΠΕΤΡΙΚΟΣ⁴
ΓΕΩΡΓΙΟΣ ΔΑΪΚΟΣ², ΘΕΟΔΩΡΟΣ ΠΙΤΤΑΡΑΣ¹, ΠΑΝΑΓΙΩΤΑ ΚΑΡΑΣΑΝΤΕ⁵,
ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟΣ ΚΑΡΑΜΠΟΤΣΗΣ⁶ ΚΑΙ ΣΩΤΗΡΙΟΣ ΤΣΙΟΔΡΑΣ⁷

1. Τμήμα Μικροβιολογίας, Γενικό Νοσοκομείο «Αρεταίειον», Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Αθήνα.
 2. Τμήμα Α' ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΗΣ ΚΛΙΝΙΚΗΣ, Γενικό Νοσοκομείο «ΛΑΪΚΟ», Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Αθήνα.
 3. Β' ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ, Γενικό Νοσοκομείο, «ΑΤΤΙΚΟ», Ιατρική Σχολή, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Αθήνα, Ελλάδα.
 4. ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ, Ευρωπαϊκό Πανεπιστήμιο Κύπρου, Λευκωσία, Κύπρος
 5. «Παναγία Γρηγορούσα», Νευρολογική και Ψυχιατρική Κλινική, Αττική, Ελλάδα
 6. Pregenetic Counselling, King's College Hospital of London, London, UK.
 7. Δ' ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ, Αιματολογικός Τομέας, Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο «ΑΤΤΙΚΟ», Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Αθήνα
- * Ισότιμη συμμετοχή συγγραφέων.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Οι ουρογεννητικές λοιμώξεις είναι ένας γενικός όρος που αναφέρεται σε λοιμώξεις του ουροποιητικού συστήματος και του γεννητικού συστήματος που προκαλούνται από μικροοργανισμούς, όπως βακτήρια, ιούς και μύκητες. (1)

Οι βακτηριακές λοιμώξεις του ουροποιητικού συστήματος (UTIs) αντιπροσωπεύουν τις πιο κοινές ουρογεννητικές λοιμώξεις. Οι επιπλεγμένες λοιμώξεις του ουροποιητικού συστήματος (cUTIs) παρουσιάζουν μια θεραπευτική πρόκληση δεδομένου ότι συμβαίνουν συνήθως σε άτομα τόσο με υποκείμενη ανοσολογική ανεπάρκεια όσο και σε άτομα που πάσχουν από συγκεκριμένες ανατομικές ή λειτουργικές ανωμαλίες που σχετίζονται με το ουροποιητικό σύστημα.

Μπορούν επιπλέον να σχετίζονται με βακτηριαιμία. (2)

Τα εντερικά βακτήρια αποτελούν την πιο κοινή αιτία των UTIs με το *Escherichia coli* (*E. coli*) να προκαλεί τη συντριπτική πλειοψηφία των UTIs. (3)

Μικρόβια όπως τα χλαμύδια και το μυκόπλασμα είναι συχνά αιτίες λοιμώξεων της ουρήθρας, του προστάτη στους άνδρες και σπάνια της ουροδόχου κύστεως.

Αυτά είναι συνήθως σεξουαλικά μεταδιδόμενα νοσήματα και απαιτούν ταυτόχρονη θεραπεία και των δύο σεξουαλικών συντρόφων.

Κατά την τελευταία δεκαετία, η απρόσκοπτη χρήση των αντιβιοτικών σε συνδυασμό με την έλλειψη μέτρων ελέγχου των λοιμώξεων οδήγησε στην ανάπτυξη και διασπορά πολυανθεκτικών μικροβίων σε πολλά φάρμακα (MDR), εκτεταμένα πανανθεκτικών μικροβίων σε φάρμακα (XDR) και πανανθεκτικών σε φάρμακα οργανισμών (PDR), (4) τόσο στην κοινότητα όσο και στο νοσοκομειακό πληθυσμό. (5)

Οι UTIs που εμφανίστηκαν στην Κοινότητα καθώς και οι επιπλεγμένες νοσοκομειακές UTIs αποδίδονται τώρα σε παθογόνα που παρουσιάζουν αντοχή στα κοινά αντιβιοτικά.

Η ασθένεια που σχετίζεται με MDROs αναγνωρίζεται ως ένα μείζον ζήτημα δημόσιας υγείας στην Ευρωπαϊκή Ένωση. (5)

Η Ελλάδα και η Ιταλία αντιμετωπίζουν τα μεγαλύτερα ζητήματα -στην Ευρώπη- σε σχέση με ασθένειες από MDROs.

ΣΚΟΠΟΣ

Η μελέτη αυτή εξέτασε την επιδημιολογία των λοιμώξεων του ουροποιογεννητικού σε ασθενείς που προσέρχονταν για κλινική παρακολούθηση και θεραπεία στα εξωτερικά ιατρεία του Νοσοκομείου ή της λοιμωξιολογικής κλινικής.

ΟΜΑΔΑ/ΥΛΙΚΟ ΜΕΛΕΤΗΣ

Εξετάστηκαν οι τάσεις αντιμικροβιακής αντοχής στα ουροπαθγόνα σε διαδοχικά συνεχόμενα έτη 2015-2018 και οι παράγοντες κινδύνου για αντοχή σε προοπτική καταγραφής τετραετίας.

ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ

Η μελέτη πραγματοποιήθηκε με την τεχνική της αναδρομικής προοπτικής καταγραφής των ουρολοιμώξεων στο Π.Γ.Ν. ΑΤΤΙΚΟΝ, με την ακόλουθη λογική: Όλοι οι ασθενείς που προσέρχονται για έλεγχο στα τακτικά εξωτερικά ιατρεία θα υποβάλλονται σε μία μικρής χρονικής διάρκειας συνέντευξη (περίπου 15 λεπτά της ώρας) όπου θα απαντήσουν σε συγκεκριμένες ερωτήσεις που αφορούν δημογραφικά στοιχεία και παράγοντες κινδύνου για υποτροπιάζουσες λοιμώξεις ουροποιογεννητικού όπως αυτοί προκύπτουν από την διεθνή βιβλιογραφία (ιδέ αναλυτική φόρμα συλλογής στοιχείων κατωτέρω). Θα λαμβάνεται δείγμα ούρων για καλλιέργεια και γενική. Αναδρομικά θα μελετηθούν όλες οι καλλιέργειες της τελευταίας τετραετίας.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

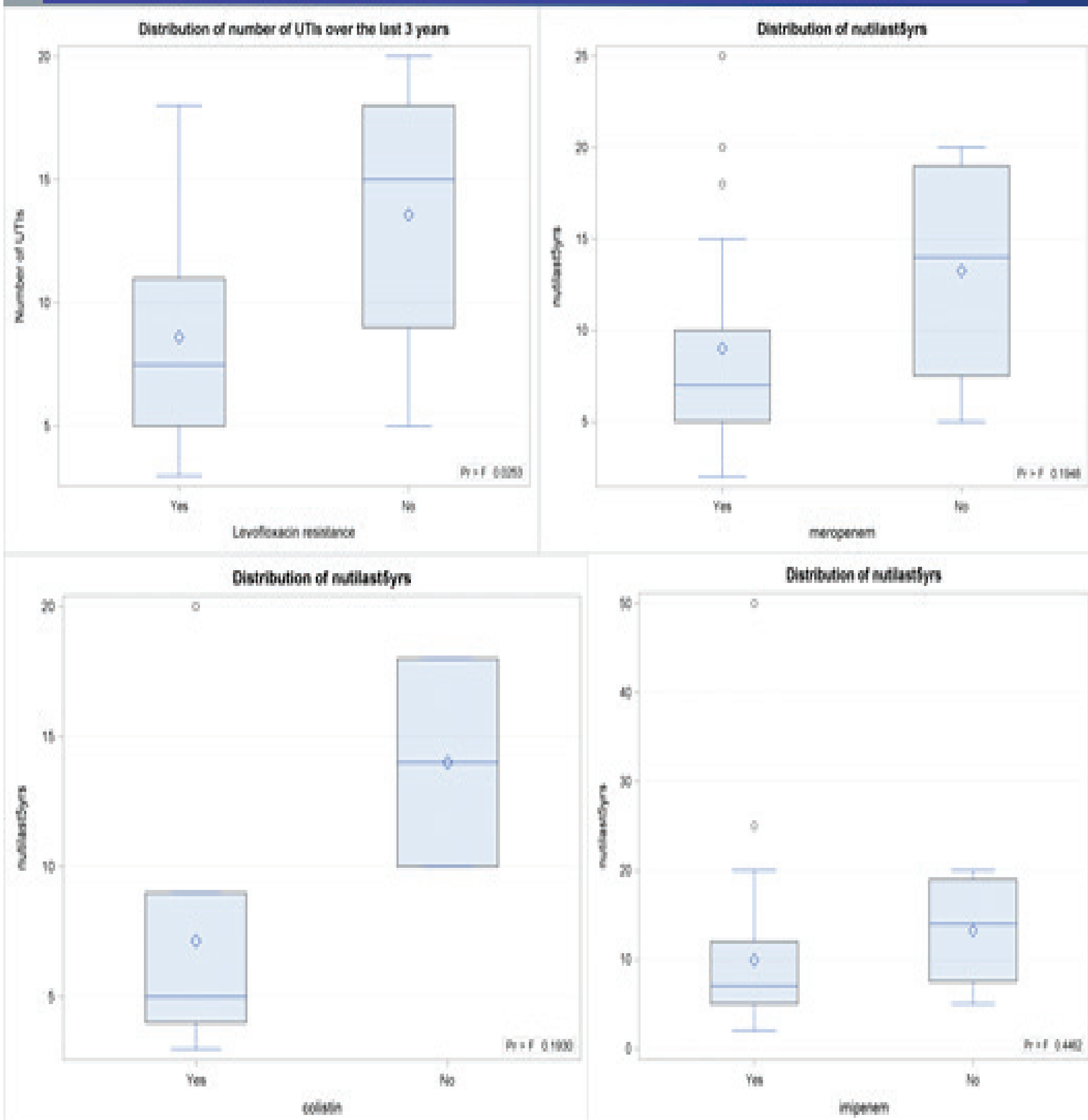
1. Stamm WE, Norrby SR. Urinary tract infections: disease panorama and challenges. *J Infect Dis.* 2001;183 Suppl 1:S1-S4.
2. Bonkat G, Bartoletti RR, Bruyere F, Cai T, Geerlings SE, K€oves B, et al. EAU guidelines on urological infections. Edn. Presented at the EAU Annual Congress Barcelona 2019. Arnhem, The Netherlands: EAU Guidelines Office; 2019.
3. Foxman B. Urinary tract infection syndromes: occurrence, recurrence, bacteriology, risk factors, and disease burden. *Infect Dis Clin North Am.* 2014;28:1-13
4. Rodrigues MM, Fernandes PA, Haddad JP, Paiva MC, Souza MDCM, Andrade TCA, et al. Frequency of *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Mycoplasma genitalium*, *Mycoplasma hominis* and *Ureaplasma* species in cervical samples. *J Obstetr Gynaecol.* 2011;31:237-41.
5. Cassini A, Hogberg LD, Plachouras D, Quattrocchi A, Hoxha A, Simonsen GS, et al. Attributable deaths and disability-adjusted life-years caused by infections with antibiotic-resistant bacteria in the EU and the European Economic Area in 2015: a population-level modelling analysis. *Lancet Infect Dis.* 2019;19: 56-66.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ (1)

- Έγινε αναφορά σε 100 ασθενείς που αξιολογήθηκαν μέσω αυτής της μελέτης. 83 γυναίκες (83% του συνολικού πληθυσμού) και 17 άνδρες (17% του συνολικού πληθυσμού).
- Η μέση ηλικία των ατόμων που συμμετείχαν σε ολόκληρη την μελέτη ήταν 60 έτη (IQR: 39,5-72 έτη).
- Εβδομήντα τέσσερις ασθενείς (74%) παντρεύτηκαν και τριάντα εννέα ασθενείς (39%) ήταν απόφοιτοι τριτοβάθμιας εκπαίδευσης.
- Έντεκα ασθενείς ανέφεραν προηγούμενο ιστορικό μιας σεξουαλικά μεταδιδόμενης νόσου (HSV n = 5, άλλες ασθένειες (n = 7) συμπεριλαμβανομένων HPV (n = 3), HBV, μυκοπλάσματα, trichomonas vaginalis, HSV, χλαμύδια trachomatis και γονόρροια). (11)
- Οι προϋπάρχουσες συν-νοσηρότητες περιελάμβαναν: σακχαρώδη διαβήτη σε 19 ασθενείς (19%) και χρήση κορτικοστεροειδών σε 12 ασθενείς (12%).
- Η μέση ηλικία της πρώτης σεξουαλικής επαφής ήταν 20 έτη (IQR 18-22 έτη).
- Πενήντα ασθενείς ανέφεραν ενεργό σεξουαλική ζωή τους τελευταίους τρεις μήνες, ενώ 3 από αυτούς (6%) ανέφεραν περισσότερους από έναν ερωτικούς συνεργάτες κατά το παρελθόν έτος.
- Η μέση διάρκεια της σχέσης με τον σημερινό εταίρο για τον έγγαμο πληθυσμό ήταν 37 έτη (IQR: 15-45 έτη).
- Είκοσι πέντε ασθενείς (50% του σεξουαλικά ενεργού πληθυσμού) χρησιμοποίησαν μέθοδο αντισύλληψης (κυρίως προφυλακτικό, 18 ασθενείς) (%)
- Το πιο συνηθισμένο σύμπτωμα των ασθενών ήταν η επείγουσα ανάγκη για ούρηση (81%) ενώ η δυσουρία αναφέρθηκε σε 23 από τους 53 (43,4%) και το ουρηθρικό εξίδρωμα σε 4 από τους 53 (7,5%) ασθενείς.
- Η συχνότητα εμφάνισης αιδοιοκολπική καντιντίασης, αναφέρθηκε σε 6 από τους 53 (11,3%) ασθενείς.
- Το Escherichia coli ήταν το κυρίαρχο παθογόνο που απομονώθηκε στη συντριπτική πλειοψηφία (96,2%) των αξιολογούμενων ασθενών Α.
- Οι δύο ομάδες ασθενών δεν διέφεραν σημαντικά όσον αφορά τα βασικά χαρακτηριστικά τους.
- Ωστόσο, οι ασθενείς της ομάδας Β είχαν αλλάξει συχνότερα σεξουαλικά συντρόφους κατά τη διάρκεια των τελευταίων τριών μηνών ($p = 0,0098$, OR: 0,10, 95% CI: 0,01-0,81) και εμφάνισαν χαμηλότερο ποσοστό σακχαρώδους διαβήτη.

- Οι ασθενείς της ομάδας Α είχαν κατά μέσο όρο $4,3 \pm 1,7$ ουρογεννητικές λοιμώξεις κατά τη διάρκεια του τελευταίου έτους της μελέτης, ενώ οι ασθενείς στην ομάδα Β $1,9 \pm 0,3$.
- Αυτό το μοντέλο ήταν συνεπές για την προγενέστερη από την μελέτη τριετή περίοδο (μέσος αριθμός UTIs $15 \pm 9,7$ έναντι $6,7 \pm 3,3$ για την ομάδα Α έναντι της ομάδας Β αντίστοιχα).
- Οι ασθενείς της ομάδας Β ανέφεραν πιο έντονο κατώτερο κοιλιακό πόνο ($1,7 \pm 1,5$ έναντι $1,1 \pm 1,2$ στην κλίμακα πέντε βαθμών ημι-ποσοτικού πόνου, $p = 0,02$).
- Οι ασθενείς της ομάδας Β ανέφεραν πιο έντονο κατώτερο κοιλιακό πόνο ($1,7 \pm 1,5$ έναντι $1,1 \pm 1,2$ στην κλίμακα πέντε βαθμών ημι-ποσοτικού πόνου, $p = 0,02$).
- Η επείγουσα ανάγκη για ούρηση ήταν πιο συχνή στους ασθενείς της ομάδας Α ($p = 0,0494$, OR: 3,34, 95% CI: 0,95-11,71). ανάγκη για ούρηση ήταν πιο συχνή στους ασθενείς της ομάδας Α ($p = 0,0494$, OR: 3,34, 95% CI: 0,95-11,71).
- Η απουσία γενετήσιων συμπτωμάτων κατά το χρόνο της επίσκεψης συσχετίστηκε με περισσότερα από τρία επεισόδια UTIs κατά το τελευταίο έτος ($p = 0,026$, OR: 0,26, 95% CI: 0,08-0,90).
- Οι ασθενείς με διαβήτη είχαν υψηλότερη πιθανότητα για > 3 UTI κατά τη διάρκεια του τελευταίου έτους της μελέτης ($p = 0,0059$, OR: 5,5, 95% CI: 1,5-20,2).
- Οι ασθενείς της ομάδας Α παρουσίαζαν μη φυσιολογικά (υψηλά) επίπεδα γλυκόζης κατά τη διάρκεια της επίσκεψης σε σύγκριση με τους ασθενείς της ομάδας Β (25% έναντι 7%, $p = 0,016$, OR: 4,6, 95% CI: 1,2-17,0)
- Κανένα άλλο δημογραφικό και κλινικοεπιδημιολογικό χαρακτηριστικό (π.χ. ηλικία γάμου και πρώτης σεξουαλικής επαφής, συνήθειες κατανάλωσης καπνού και ποτού, χαρακτηριστικά σεξουαλικού συντρόφου, καθώς και δυσουρία, φαγούρα και δυσπαρέυνια) συσχετίστηκε σημαντικά με τον αριθμό των UTIs.
- Όσον αφορά άλλες λοιμώξεις, η αιδοιοκολπική καντιντίαση, αναφέρθηκε σε 6 γυναίκες ασθενείς (11,3%). ου (HSV n = 5, άλλες ασθένειες (n = 7) συμπεριλαμβανομένων HPV (n = 3), HBV, μυκοπλάσματα, trichomonas vaginalis, HSV, χλαμύδια trachomatis και γονόρροια].

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ



ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ (2)

- Από τους ασθενείς με θετικές καλλιέργειες δεν υπήρχε διαφορά μεταξύ των ομάδων όσον αφορά την ευαισθησία του αναγνωρισμένου απομονώματος σε κινολόνες, κεφαλοσπορίνες δεύτερης και τρίτης γενιάς, τετρακυκλίνη και αμινογλυκοσίδες (αμικασίνη, γενταμικίνη).
 - Με την εξαίρεση της λεβοφλοξασίνης, καμία άλλη αντίσταση στα αντιβιοτικά δεν συσχετίστηκε σημαντικά με τον αριθμό των UTIs τα τελευταία τρία χρόνια.
- Οι ασθενείς της ομάδας A είχαν περισσότερες απομονώσεις μικροβίων ευαίσθητων σε μεροπενέμη.
- Η αντίσταση στην κολιστίνη και στην ιμιπενέμη συσχετίστηκε με ιστορικό περισσότερων από 2 επεισοδίων UTIs.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ (3)

- Το *Escherichia coli* απομονώθηκε στη συντριπτική πλειοψηφία των ασθενών.
 - Το εύρημα αυτό είναι παρόμοιο με άλλες μελέτες στην Ελλάδα και παγκοσμίως.
 - Τα συνηθέστερα συμπτώματα ήταν η συχνουρία και η δυσουρία: ευρήματα που έρχονται σε συμφωνία με τις περισσότερες μελέτες της βιβλιογραφίας.
- Όσον αφορά την αντιμικροβιακή αντοχή δεν διαπιστώθηκε σημαντική διαφορά για ομάδες με υψηλότερο αριθμό λοιμώξεων όσον αφορά την ευαισθησία σε κινολόνες, κεφαλοσπορίνες 2ης και 3ης γενιάς, τετρακυκλίνη και αμινογλυκοσίδες (αμικασίνη, γενταμικίνη).
- Τα ποσοστά ευαισθησίας του *E. Coli* σε κινολόνες ήταν υψηλά στη μελέτη μας (75%), ωστόσο δεν ήταν τόσο υψηλά όπως τα ποσοστά που αναφέρθηκαν στις Ιαπωνικές και Αυστραλιανές μελέτες, όπου η αναλογία είναι περίπου 90%
 - Η λεβοφλοξασίνη ήταν ο συνηθέστερα χρησιμοποιούμενος αντιμικροβιακός παράγοντας στη διαχείριση ουρογεννητικών λοιμώξεων στον πληθυσμό μας ένα εύρημα παρόμοιο με άλλες μελέτες.
 - Απομονώθηκαν με αντοχή στην λεβοφλοξασίνη σε ασθενείς με χαμηλότερο διάμεσο αριθμό UTIs κατά τη διάρκεια των τριών ετών παρατήρησης, σε σύγκριση με όλα τα άλλα αντιβιοτικά, πιθανώς επειδή ήταν πιο πιθανό να έχουν λάβει κινολόνη εκ των προτέρων κατά τη διάρκεια της θεραπείας τους.
 - Αυτό είναι ένα σχετικό εύρημα. Από την άλλη η λεβοφλοξασίνη έχει συσχετιστεί με ευνοϊκά αποτελέσματα σε ασθενείς με λοιμώξεις του ουροποιητικού συστήματος και περαιτέρω συγκριτικές δοκιμές είναι υποχρεωτικές για τον καθορισμό του ρόλου της λεβοφλοξασίνης σε σύγκριση με εναλλακτικές κατηγορίες αντιβιοτικών στη διαχείριση αυτών των λοιμώξεων.
 - Η αναγνωρισμένη αντίσταση σε καρβαπενέμες και κολιστίνη και η συσχέτισή των με ιστορικό περισσότερων από 2 επεισοδίων UTI είναι ένα σημαντικό εύρημα.

- Η συσχέτιση μεταξύ του ανεξέλεγκτου σακχαρώδη διαβήτη και της συχνότητας UTIs που παρατηρείται στην παρούσα μελέτη είναι παρόμοια με πολλές μελέτες της βιβλιογραφίας.

- Οι ασθενείς ηλικίας άνω των 30 ετών είχαν υψηλότερη πιθανότητα για περισσότερες από 3 UTIs κατά τη διάρκεια του τελευταίου έτους και καθ' όλη τη διάρκεια των 3 ετών, κυρίως λόγω του μεγαλύτερου αριθμού σεξουαλικών σχέσεων συγκριτικά με τους νεότερους ασθενείς.
- Δεν παρατηρήσαμε κρίσιμη συσχέτιση σε σχέση με το φύλο και τις σεξουαλικά επαγόμενες λοιμώξεις του ουροποιητικού συστήματος. Παρόλα αυτά, το ζήτημα της προφύλαξης μετά από 6-12 μηνών σεξ σε μια εποχή αυξανόμενης ανθεκτικότητας είναι σημαντικό.

ΜΕΛΛΟΝΤΙΚΕΣ ΠΡΟΚΛΗΣΕΙΣ

- Τα δεδομένα μιας πρόσφατης μελέτης επιβεβαιώνουν το όφελος της αυξημένης πρόσληψης νερού για τη μείωση του κινδύνου υποτροπιάζουσας κυστίτιδας σε γυναίκες με ιστορικό συχνής υποτροπιάζουσας κυστίτιδας που έπιναν μικρή ποσότητα υγρών.
- Η μείωση της χρήσης αντιβιοτικών για θεραπεία και η πρόληψη της κυστίτιδας στις γυναίκες είναι πιθανόν να έχει σημαντικό ρόλο και ευεργετική επίδραση στην αντιμικροβιακή αντοχή.
- Ο συσχετισμός μεταξύ του TUGT και της διάγνωσης των rUTIs παραμένει σημαντικός ακόμη και μετά την προσαρμογή άλλων παραγόντων όπως η ηλικία, το φύλο, τη φυλή, ο αριθμός των φαρμάκων και ο Δείκτης Μάζας Βάρους Σώματος (ΔΜΒΣ).
- Είναι αξιοσημείωτο ότι η ηλικία (προσαρμοσμένη για TUGT, φύλο, φυλή, αριθμό φαρμάκων και ΔΜΒΣ) δεν είναι στατιστικά σημαντική έτσι ώστε να σχετίζεται με τη διάγνωση του rUTIs.
- Είναι γνωστό πως η αντιμετώπιση των υποτροπιάζουσων ουρολοιμώξεων οδηγεί σε επαναλαμβανόμενη χρήση αντιβιοτικών, που αυτά με τη σειρά τους οδηγούν σε αντιμικροβιακή αντοχή των ασθενών.
- Λόγω αυτής της κατάστασης και ως εναλλακτική λύση έναντι των αντιβιοτικών για την πρόληψη της ανεπιτυχώς αντιμετωπισιμων επαναλαμβανόμενων ουρολοιμώξεων (UTIs), μια πρόσφατη μελέτη βασίστηκε στη χρήση ενός βακτηριακού εμβολίου που ονομάζεται Uromune®, και το οποίο κατασκευάζεται από την Immunotek (Μαδρίτη, Ισπανία) και διανέμεται από την Q Pharma (Αλικάντε της Ισπανίας).
- Διαφαίνεται, λοιπόν, πως η μελλοντική ανοσοπροφύλαξη των ασθενών με Uromune® θα μπορούσε να αποτελέσει μια θεραπεία πρώτης επιλογής στην πρόληψη μη επιπλεγμένων υποτροπιάζουσων ουρολοιμώξεων.

ΤΕΛΙΚΑ ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

- Συμπερασματικά, τα παρουσιαζόμενα αποτελέσματα αυτής της μελέτης θα μπορούσαν να συμβάλουν στη βελτίωση της κατανόησης της περίπλοκης επιδημιολογίας των υποτροπιάζουσων ουρογεννητικών λοιμώξεων.
- Η μελέτη μας υπογραμμίζει την ανάγκη συνεχούς επιδημιολογικής παρακολούθησης των υποτροπιάζοντων UTIs για τη βελτίωση της κατανόησης της εξέλιξης της αντίστασης σε μια κοινή λοίμωξη της κοινότητας καθώς και για την εφαρμογή επιτυχημένων στρατηγικών πρόληψης.
- Υπάρχει επείγουσα ανάγκη για έναν ορθολογικό αλγόριθμο πρόληψης και διαχείρισης ουρογεννητικών λοιμώξεων λαμβάνοντας υπόψη τις αναδυόμενες τάσεις αντίστασης.