



ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ ΝΟΣ. ΑΛΕΞΑΝΔΡΑ

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
«ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΜΕΛΕΤΕΣ: ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΣ ΚΑΙ ΕΚΤΕΛΕΣΗ»
MSc: “Clinical Trials: Design and Conduct”

Διευθυντής
Ευάγγελος Τέρπος, Καθηγητής Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ

Μελέτη της αντοχής πολυανθεκτικών βακτηρίων
και θεραπεία αυτών με νεότερα αντιβιοτικά. Βιβλιογραφική ανασκόπηση

Study of multidrug resistance detection in bacteria
and their treatment with newer antibiotics. Narrative review

Όνομα: Χατσαντουριάν Μικριδίτς

Αρ. μητρώου: 7450492100043

Επάγγελμα: Τεχνολόγος ιατρικών εργαστηρίων

Επιβλέπουσα καθηγήτρια ΜΔΕ: Κορομπόκη Ελένη, Ιατρός, Επιμελήτρια Β' ΕΣΥ

ΑΘΗΝΑ 2023



ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ ΝΟΣ. ΑΛΕΞΑΝΔΡΑ

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
«ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΜΕΛΕΤΕΣ: ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΣ ΚΑΙ ΕΚΤΕΛΕΣΗ»
MSc: “Clinical Trials: Design and Conduct”

Διευθυντής
Ευάγγελος Τέρπος, Καθηγητής Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ

**Μελέτη της αντοχής πολυανθεκτικών βακτηρίων
και θεραπεία αυτών με νεότερα αντιβιοτικά. Βιβλιογραφική ανασκόπηση**

**Study of multidrug resistance detection in bacteria
and their treatment with newer antibiotics. Narrative review**

Όνομα: Χατσαντουριάν Μικιρδίτς

Αρ. μητρώου: 7450492100043

Επάγγελμα: Τεχνολόγος ιατρικών εργαστηρίων

Τα Μέλη της Εξεταστικής Επιτροπής

- Κορομπόκη Ελένη, Ιατρός, Επιμελήτρια Β' ΕΣΥ
- Τσιτσιλώνη Ουρανία, Καθηγήτρια, Τμήμα Βιολογίας ΕΚΠΑ
- Ανδρεάδου Ιωάννα, Καθηγήτρια, Τμήμα Φαρμακευτικής ΕΚΠΑ

Ευχαριστίες

Θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά την επιβλέπουσα κα. Κορομπόκη Ελένη, Ιατρό Παθολόγο και Διδάκτορα της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Αθηνών, για την επίβλεψη και την καθοδήγηση καθ' όλη την διάρκεια της παρούσας μεταπτυχιακής εργασίας. Ήταν πάντα διαθέσιμη και την ευχαριστώ για την εποικοδομητική συνεργασία μας.

Επίσης θερμές ευχαριστίες απευθύνω στα μέλη της Εξεταστικής Επιτροπής, κα. Τσιτσιλώνη Ουρανία, Καθηγήτρια στο Τμήμα Βιολογίας του Πανεπιστημίου Αθηνών και την κα. Ανδρεάδου Ιωάννα, Καθηγήτρια στο Τμήμα Φαρμακευτικής του Πανεπιστημίου Αθηνών καθώς και σε όλους τους Καθηγητές του συγκεκριμένου μεταπτυχιακού προγράμματος για τις γνώσεις που μου προσέφεραν.

Τέλος θα ήθελα να ευχαριστήσω τον κο. Δενδρινό Ιωάννη, Ιατρό Βιοπαθολόγο του νοσοκομείου Metropolitan Hospital για την επιστημονική καθοδήγηση που μου παρείχε όποτε την χρειάστηκα.

Πίνακας περιεχομένων

Περίληψη	7
Abstract	8
1. Εισαγωγή	9
2. Βακτήρια	11
2.1 <i>Gram-θετικά (+)</i>	12
2.2 <i>Gram-αρνητικά (-)</i>	12
2.3 <i>Εντεροβακτηριακά</i>	13
2.4 <i>Διάγνωση</i>	14
2.5 <i>Θεραπεία</i>	14
3. Αντιβιοτικά	15
3.1 <i>Ιστορική αναδρομή</i>	15
3.2 <i>Ομάδες αντιβιοτικών</i>	17
3.3 <i>β-λακταμικά αντιβιοτικά</i>	18
3.3.1 <i>Πενικιλίνες</i>	18
3.3.2 <i>Κεφαλοσπορίνες</i>	19
3.3.3 <i>Καρβαπενέμες</i>	19
3.4 <i>Πολυμυζίνες</i>	19
3.5 <i>Τετρακυκλίνες</i>	19
3.6 <i>Αμινογλυκοσίδες</i>	20
3.7 <i>Κινολόνες</i>	21
4. Μηχανισμοί αντοχής των βακτηρίων στα αντιβιοτικά	22
4.1 <i>Αντοχή σε κυτταρικό επίπεδο</i>	22
4.1.1 <i>Μετατροπή του στόχου δράσης</i>	23
4.1.2 <i>Αδρανοποίηση του αντιβιοτικού με την παραγωγή ενζύμων</i>	24
4.1.3 <i>Μειωμένη κυτταρική διαπερατότητα</i>	24
4.1.4 <i>Απομάκρυνση μέσω αντλίας εκροής</i>	25
4.2 <i>Αντοχή σε επίπεδο κοινότητας</i>	25
4.3 <i>Συnergητική δράση κυτταρικής και συλλογικής αντοχής</i>	26
5. Μεταβίβαση των γονιδίων αντοχής	27
5.1 <i>Μεταθετά γενετικά στοιχεία</i>	27
6. Ταξινόμηση β-λακταμασών	29
6.1 <i>Κατηγορία A</i>	29
6.2 <i>Κατηγορία B</i>	30
6.3 <i>Κατηγορία C</i>	30
6.4 <i>Κατηγορία D</i>	30
7. Χρήση νεότερων αντιβιοτικών στην αντιμετώπιση MDR και XDR βακτηρίων	32

7.1 Εραβακυκλίνη	32
7.2 Πλαζομυκίνη	33
7.3 Κεφτολοζάνη/Ταζομπακτάμη.....	33
7.4 Κεφταζιδίμη/Αβιβακτάμη	34
7.5 Μεροπενέμη/Βαμπορβακτάμη	48
7.6 Ιμιπενέμη/Σιλαστατίνη/Ρελεμπακτάμη.....	58
8. Αποτελέσματα ανασκόπησης.....	59
9. Συζήτηση	61
10. Συμπέρασμα.....	64
Βιβλιογραφία.....	66

Περίληψη

Τα βακτήρια βρίσκονται παντού στη φύση και σε κάθε πτυχή της ανθρώπινης ύπαρξης. Σε ένα οικολογικό περιβάλλον που συνεχώς μεταβάλλεται, τα βακτήρια παρουσιάζουν ιδιαίτερη προσαρμοστικότητα. Η υπερκατανάλωση των αντιβιοτικών και η κακή χρήση τους συμβάλλει στην ανάπτυξη βακτηρίων ανθεκτικών στα αντιβιοτικά, τα επονομαζόμενα πολυανθεκτικά βακτήρια.

Τα αντιβιοτικά για να δράσουν εναντίων των βακτηρίων παρεμβαίνουν σε βασικές δομικές λειτουργίες του βακτηριακού κυττάρου, με τελικό σκοπό να το σκοτώσουν. Από τη μεριά τους όμως τα βακτήρια αναπτύσσουν τους δικούς τους μηχανισμούς αντίστασης έναντι των αντιβιοτικών, τους οποίους συνεχώς μεταβάλλουν, είτε σε ατομικό επίπεδο είτε και σε επίπεδο κοινότητας.

Τη μεγάλη επιστημονική έξαρση των αντιβιοτικών ανακαλύψεων στις δεκαετίες 1940-1960, ακολούθησε ένα μεγάλο διάστημα στασιμότητας έως το 2000. Πλέον αυτά τα αντιβιοτικά δείχνουν να μην επαρκούν για να διασπάσουν τους μηχανισμούς αντοχής που αναπτύσσουν τα πολυανθεκτικά βακτήρια. Έτσι η ανακάλυψη νέων αντιβιοτικών και κυρίως τα τελευταία χρόνια η ανάπτυξη συνδυαστικών αντιβιοτικών σκευασμάτων, προσφέρει στα χέρια της επιστήμης σημαντικά όπλα για την αντιμετώπισή τους.

Στην παρούσα βιβλιογραφική ανασκόπηση θα μελετήσουμε την κατηγορία των Gram-αρνητικών βακτηρίων, υπεύθυνων για τις σοβαρότερες ενδονοσοκομειακές λοιμώξεις, τα οποία παρουσιάζουν ιδιαίτερη αντοχή στα αντιμικροβιακά φάρμακα. Θα εξετάσουμε τους μηχανισμούς δράσης των αντιβιοτικών αλλά και τους μηχανισμούς αντίστασης των βακτηρίων. Θα επικεντρωθούμε στην κατηγορία των ενζύμων που ονομάζονται β-λακταμάσες και θα μελετήσουμε παραδοσιακά αντιβιοτικά όπως τα β-λακταμικά αντιβιοτικά, τις πολυμυξίνες, τις τετρακυκλίνες, τις αμινογλυκοσίδες και τις κινολόνες αλλά κι νεότερα όπως την εραβακυκλίνη, την πλαζομυκίνη, την κεφτολοζάνη/ταζομπακτάμη, την κεφταζιδίμη/αβιβακτάμη, τη μεροπενέμη/βαμπορβακτάμη και την ιμιπενέμη/σιλαστατίνη/ρελεμπακτάμη. Θα αναλύσουμε τον τρόπο δράσης των παραπάνω αντιβιοτικών, θα μελετήσουμε διενεργηθείσες κλινικές μελέτες και *in vitro* μελέτες και θα εμβαθύνουμε σε κάποιες από αυτές καταλήγοντας τέλος σε ένα συμπέρασμα αντιστοίχισης του καταλληλότερου αντιβιοτικού σκευάσματος ανά περίπτωση βακτηρίου, παρουσίας ενζύμου και νόσου.

Abstract

Bacteria are found everywhere in nature and in every aspect of human existence. In an ecological environment that is constantly changing, bacteria show particular adaptability. The over-consumption and misuse of antibiotics contributes to the development of antibiotic-resistant bacteria, the so-called multi-resistant bacteria.

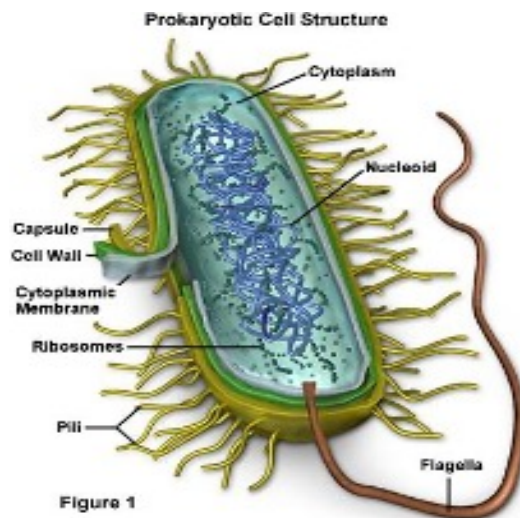
In order to work against bacteria, antibiotics interfere with the basic structural functions of the bacterial cell with the ultimate goal of killing it. The bacteria, however, develop their own resistance mechanisms against antibiotics and they constantly change them, either individually or communally.

The great scientific growth of antibiotic discoveries from the 1940s to 1960s, was followed by a long period of stagnation until 2000. Nowadays these antibiotics appear to be insufficient to break down the resistance mechanisms developed by multiresistant bacteria. Thus, the discovery of new antibiotics and especially in recent years the development of combined antibiotic preparations, offers to science important weapons to deal with them.

In this literature review we will study the category of Gram-negative bacteria, responsible for the most serious nosocomial infections, which show particular resistance to antimicrobial drugs. We will examine the mechanisms of action of antibiotics as well as the resistance mechanisms of bacteria. We will focus on the class of enzymes called β -lactamases and study traditional antibiotics such as β -lactam antibiotics, polymyxins, tetracyclines, aminoglycosides and quinolones but also newer ones such as eravacycline, plazomicin, ceftolozane/tazobactam, ceftazamide/avibactam, meropenem/vaborbactam and imipenem/cilastatin/relebactam. We will analyze the mode of action of the above antibiotics, we will study conducted clinical studies and in vitro studies and we will delve into some of them, finally reaching a conclusion of matching the most suitable antibiotic formulation per case of bacteria, presence of enzyme and disease.

1. Εισαγωγή

Τα βακτηρία είναι μονοκύτταροι (σπάνια πολυκύτταροι), προκαρυωτικοί οργανισμοί που παρατηρούνται σε πολύ μεγάλους πληθυσμούς σε κάθε έκφανση της ζωής και του περιβάλλοντος. Έχουν απλή κυτταρική δομή, με κυτταρόπλασμα που περιέχει χρωμοσωμικό DNA, mRNA, ριβοσώματα, μεταβολίτες, κυτταροπλασματική μεμβράνη, κυτταρικό τοίχωμα και εξωτερικές δομές (πχ όργανα κίνησης). Πολλά βακτηρία αναπτύσσουν μικρά, αυτόνομα κυκλικά μόρια, τα πλασμίδια, τα οποία τους επιφέρουν τη δυνατότητα να αντιστέκονται στα αντιβιοτικά. [1]

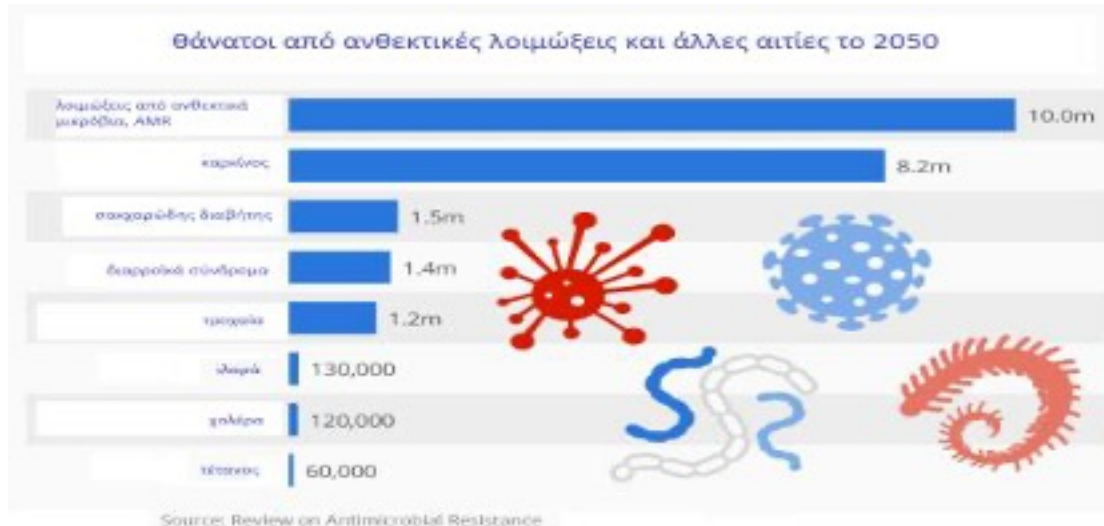


Εικόνα 1: Βακτηριακή κυτταρική δομή

Η ανακάλυψη και εφαρμογή των αντιβιοτικών στη θεραπεία των λοιμώξεων αποτέλεσε σταθμό στην ιατρική επιστήμη. Παράλληλα αναπτύχθηκε και η αντοχή των μικροοργανισμών στα αντιμικροβιακά φάρμακα, το οποίο αποτελεί μείζον πρόβλημα της δημόσιας υγείας . Το πρόβλημα αυτό εμφανίζει τα τελευταία χρόνια αυξητική τάση λόγω της υπερκατανάλωσης αντιβιοτικών φαρμάκων και αφορά κάθε γεωγραφική περιοχή, χωρίς να διαχωρίζει ηλικία ή φύλο, δεν περιορίζεται μόνο στο νοσοκομειακό περιβάλλον, όπως είχε αρχικά παρατηρηθεί , αλλά αφορά και τις λοιμώξεις στην κοινότητα με ολοένα και μεγαλύτερο ρυθμό. [2] [3] [4]

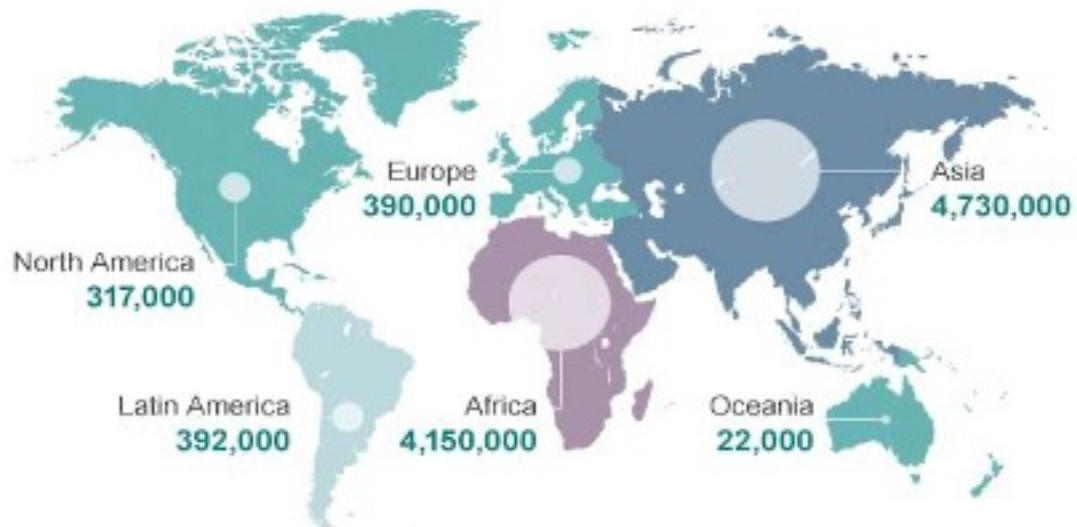
Ως μικροβιακή αντοχή (Antimicrobial Resistance , AMR) ορίζεται το φαινόμενο στο οποίο παθογόνοι μικροοργανισμοί μετα τη χρήση αντιβιοτικών φαρμάκων εξακολουθούν να επιβιώνουν, ενώ προηγουμένως θανατώνονταν ή σταματούσε ο πολλαπλασιασμός τους. [5] [6] [7] Η μικροβιακή αντοχή αναλόγως την βαθμό αντίστασης τους στα φάρμακα κατατάσσεται σε:

- Πολυανθεκτικά (Multidrug Resistant, MDR)
- Εξαιρετικά πολυανθεκτικά (Extremely Drug Resistant, XDR)
- Πανανθεκτικά (Pandrug Resistant, PDR) [8]



Εικόνα 2: Εκτιμώμενοι θάνατοι το 2050 και οι πιο συχνές αιτίες.

Deaths attributable to antimicrobial resistance every year by 2050



Source: Review on Antimicrobial Resistance 2014

Εικόνα 3: Γεωγραφική κατανομή των θανάτων από ανθεκτικές λοιμώξεις το 2050.

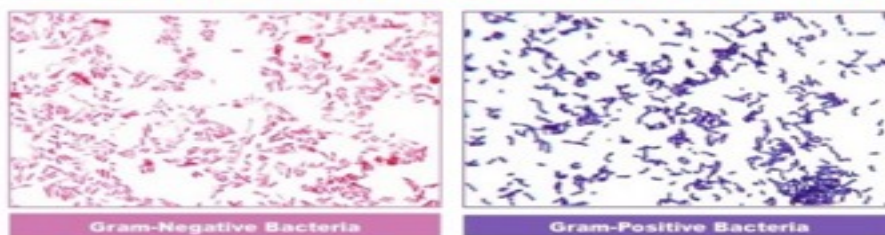
2. Βακτήρια

Τα βακτήρια υπάρχουν σε κάθε πιθανό περιβάλλον πάνω στη γη και σε κάθε πιθανή στιγμή στη ζωή μας. Μπορούν να ζήσουν σε ακραίες συνθήκες (ακρόφιλα βακτηρία) σε πολύ υψηλές ή χαμηλές θερμοκρασίες (θερμόφιλα - υπερθερμόφιλα ή ψυχρόφιλα - υπέρψυχρόφιλα) , κάτω από εξαιρετικά υψηλές πιέσεις (βαρόφιλα), χωρίς νερό (ξηρόφιλα) ή με υψηλή αλατότητα (αλόφιλα - υπεραλόφιλα), με υψηλή περιεκτικότητα σακχάρων (ωσμόφιλα), σε όξινο και αλκαλικό περιβάλλον (οξεόφιλα και αλκαλόφιλα), στο φλοιό της γης (λιθόφιλα) ή σε μέρη με μηδενική παρουσία σε οξυγόνου (αναερόβια). [9] Κατοικούν βεβαίως πάνω και μέσα στους ανθρώπους (αλλά και στα υπόλοιπα έμβια όντα) και ιδιαίτερα στο δέρμα και τους βλεννογόνους και ο αριθμός των οποίων είναι κατά 5 με 10 φορές μεγαλύτερος από τον αριθμό των κυττάρων του σώματος μας. [10] Λόγω αυτής της εξαιρετικής προσαρμοστικότητας τους, τα μικρόβια φθάνουν να αντιπροσωπεύουν το 60% της συνολικής βιομάζας του πλανήτη, παρά το πολύ μικρό μέγεθος τους. [11]

Τα βακτήρια κατατάσσονται σύμφωνα με το κυτταρικό τους τοίχωμα και τη συμπεριφορά τους στη χρώση Gram, σε Gram-θετικά (χρωματίζονται μπλε) και Gram-αρνητικά (χρωματίζονται ροζ).

Οι διαφορές κατά Gram προκύπτουν από τη δομή του κυτταρικού τοιχώματος και η διάκριση σε θετικά και αρνητικά έχει μεγάλη κλινική σημασία γιατί σχετίζεται με την ευαισθησία των βακτηρίων απέναντι στα αντιβιοτικά και το ανοσοποιητικό σύστημα του ανθρώπου.

Gram staining of Bacteria

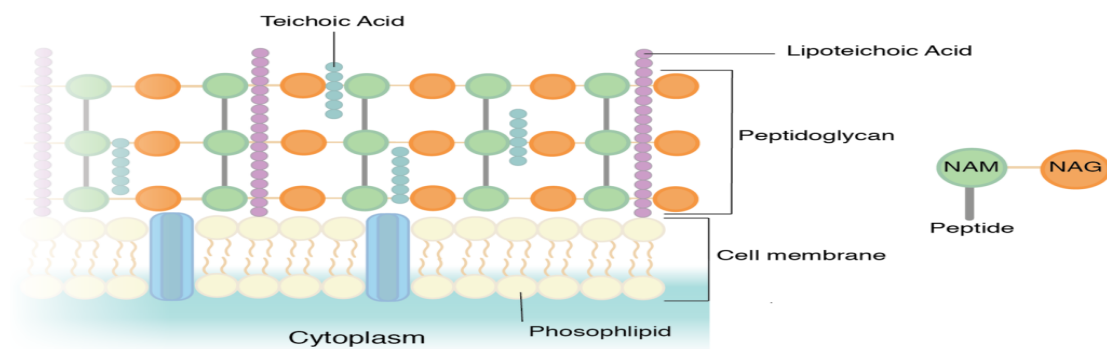


Εικόνα 4: Διαφορά αρνητικών και θετικών κατά Gram βακτηρίων κατά τη χρώση τους.

2.1 Gram-θετικά (+)

Το κυτταρικό τοίχωμα των Gram-θετικών βακτηρίων αποτελείται κατά κύριο λόγο από ένα παχύ στρώμα πεπτιδογλυκάνης, περίπου 90% στο οποίο σημαντικό ρόλο έχουν τα τειχοϊκά οξέα.

Η πεπτιδογλυκάνη προσδίδει ισχύ στο κυτταρικό τοίχωμα λόγω του cross-linked των τετραπεπτιδίων ενώ τα τειχοϊκά οξέα δημιουργούν το αρνητικό φορτίο, απαραίτητο για την κίνηση των πρωτονίων, προκαλούν την ακαμψία του κυτταρικού τοιχώματος, σημαντικό στην διατήρηση του σχήματος του κυττάρου, συμμετέχουν στην κυτταρική διαίρεση και προσδίδουν αντοχή σε δυσμενείς συνθήκες, όπως υψηλή θερμοκρασία, υψηλό PH ή παρουσία β-λακταμικών. [12]



Gram Positive Bacteria Cell Wall

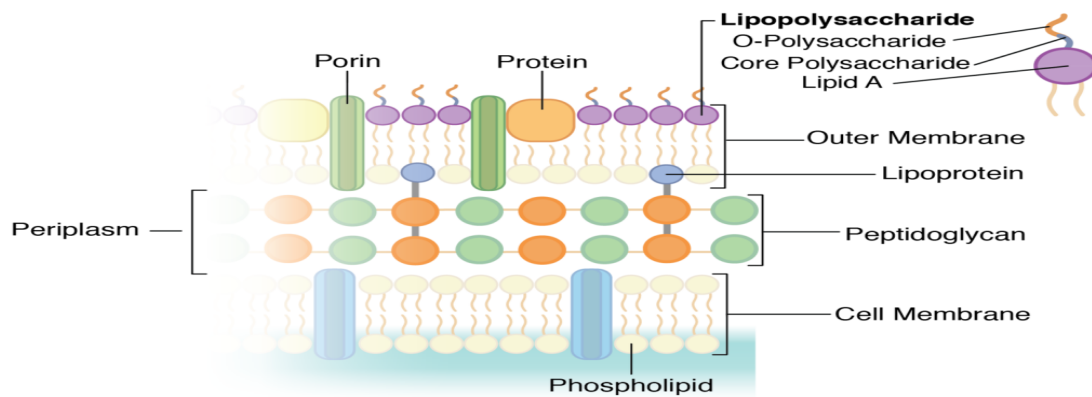
Εικόνα 5: Κυτταρική δομή των Gram-θετικών βακτηρίων

2.2 Gram-αρνητικά (-)

Το κυτταρικό τοίχωμα των Gram-αρνητικών βακτηρίων είναι πολύ πιο σύνθετο. Αποτελείται από ένα λεπτό στρώμα πεπτιδογλυκάνης, περίπου 5-10%, χωρίς να περιλαμβάνει τειχοϊκά ή λιποτειχοϊκά οξέα.

Εξωτερικά της πεπτιδογλυκάνης υπάρχει η εξωτερική μεμβράνη, η οποία αποτελείται από φωσφολιπίδια και λιποπολυσακχαρίτες-LPS, οι οποίοι αποτελούνται από τρία συστατικά, το O-αντιγόνο, τον πολυσακχαρίτη πυρήνα και το λιπίδιο A. Το LPS παρέχει αρνητικό φορτίο στο βακτηριακό κύτταρο, σταθεροποίηση της εξωτερικής μεμβράνης και προστασία από διάφορες χημικές ουσίες μπλοκάροντας την είσοδο τους στο κύτταρο. Το αντίγονο O επάγει ανοσολογική απάντηση σε έναν μολυσμένο ξενιστή ενώ το λιπίδιο A δρα ως τοξίνη και συγκεκριμένα ως ενδοτοξίνη. Τέλος στην εξωτερική μεμβράνη υπάρχουν και κάποιες διαμεμβρανικές πρωτεΐνες, επονομαζόμενες πορίνες.

Μεταξύ της εξωτερικής επιφάνειας της κυτταρικής μεμβράνης και της εσωτερικής επιφάνειας της εξωτερικής μεμβράνης υπάρχει ο περιπλασματικός χώρος, ο οποίος περιλαμβάνει και την πεπτιδογλυκάνη και αποτελείται από πρωτεΐνες, σάκχαρα και υδρολυτικά ένζυμα. [12]



Gram Negative Bacteria Cell Wall

Εικόνα 6: Κυτταρική δομή των Gram-αρνητικών βακτηρίων

2.3 Εντεροβακτηριακά

Τα Εντεροβακτηριακά (οικογένεια Enterobacteriaceae) αποτελούν τη μεγαλύτερη ομάδα Gram-αρνητικών βακτηρίων, υπεύθυνων για νοσοκομειακές λοιμώξεις καθώς αναπτύσσουν ιδιαίτερη αντοχή στα αντιβιοτικά. [2] Είναι ραβδοειδή ευθύγραμμα ή καμπυλοειδή, τα περισσότερα κινούνται με μαστίγια αν και υπάρχουν και κάποια ακίνητα. Είναι μη σποριογόνα, αρνητικά στη δοκιμή της οξειδάσης και θετικά στη δοκιμή της καταλάσης. Έχουν απλές θρεπτικές απαιτήσεις και σε αντίθεση με τα υπόλοιπα Gram-αρνητικά βακτήρια, έχουν τη δυνατότητα προαιρετικής αναερόβιωσης. Τα περισσότερα είδη αναπτύσσονται στους 37 °C αν και πολλά είδη αναπτύσσονται καλύτερα στους 25-30 °C. Είναι ανθεκτικά στα χολικά άλατα και αναπτύσσονται σε ένα ευρύ φάσμα PH. Βρίσκονται στο έδαφος, στο νερό, στα φρούτα, τα λαχανικά, τα δημητριακά, τα φυτά και αποτελούν μέρος της φυσιολογικής χλωρίδας του γαστρεντερικού σωλήνα των περισσότερων ζώων, συμπεριλαμβανομένου και του ανθρώπου. Συνηθέστερα βακτήρια της οικογένειας των εντεροβακτηριακών είναι η *Escherichia coli*, η *Klebsiella*, το *Enterobacter*, η *Salmonella*, η *Shigella*, η *Serratia* και η οικογένεια των *Proteus*.

Η *Klebsiella* πρόκειται για ακίνητο, ραβδωτό βακτήριο που αναπτύσσει βλεννώδεις αποικίες με τη βοήθεια του πολυσακχαριτικού ελύτρου που διαθέτει και το οποίο το προστατεύει από την φαγοκυττάρωση και το βοηθάει στην προσκόλληση. Αποτελεί κοινό νοσοκομειακό παθογόνο, υπεύθυνο για νοσοκομειακή πνευμονία (7-14% των περιπτώσεων), σηψαιμία (4-15%), ουρολοιμώξεις (6-17%), λοιμώξεις τραυμάτων (2-4%), λοιμώξεις στις ΜΕΘ (4-17%) και νεογνική σηψαιμία (3- 20%). Μπορεί επίσης να προκαλέσει βακτηριακές και ηπατικές λοιμώξεις, ενδοκαρδίτιδες, περιτονίτιδες, οξεία χολοκυστίτιδα, τρίζουσα μυονέκρωση,

πνομοσιτίδα, νεκρωτική απονευρωσίτιδα, απόστημα ψοΐτη μυός και σηπτική αρθρίτιδα. Είναι επίσης σημαντικά ευκαιριακό παθογόνο, ιδιαίτερα για τους ανοσοκατεσταλμένους και ενώ είναι κοινό παθογόνο για εξωνοσοκομειακές πνευμονίες και βακτηριαιμίες, η πλειοψηφία των λοιμώξεων είναι νοσοκομειακές (περίπου 56%). Ο κίνδυνος λοίμωξης και τα ποσοστά ανάπτυξης της *Klebsiella* αυξάνονται παράλληλα με την αύξηση της διάρκειας νοσηλείας: 11%-42% αύξηση των ποσοστών ανάπτυξης μέσα σε 14 ημέρες νοσηλείας. Η λοίμωξη και τα ποσοστά ανάπτυξης αυξάνονται επίσης με τη χρήση αντιμικροβιακών φαρμάκων οδηγώντας συχνά στη δημιουργία ενός εκτεταμένου εύρους β-λακταμασών που παρέχουν αντοχή στα αντιβιοτικά. [12]

2.4 Διάγνωση

Η διάγνωση για την παρουσία των Gram-αρνητικών βακτηρίων γίνεται συνήθως σε δείγματα αίματος, πύδους υλικού, ουρών, υλικού τραύματος, δειγμάτων του αναπνευστικού, κλπ. Η ταυτοποίηση τους γίνεται μέσω μικροσκοπικής εξέτασης, καλλιέργειας των δειγμάτων σε κατάλληλο θρεπτικό υλικό (αναπτύσσονται σε τρυβλία με εκλεκτικό και διαχωριστικό υλικό MacConkey), την βιοχημική ταυτοποίηση με κατάλληλα αντιδραστήρια και τη χρήση αυτοματοποιημένων συστημάτων όπως το σύστημα VITEK®. [13] Ωστόσο αυτές οι τεχνικές, είναι χρονοβόρες και απαιτούν συνήθως αρκετές ημέρες για την έκδοση του αποτελέσματος καθώς απαιτούν το κατάλληλο διάστημα επώασης για αναπτυχθούν οι αποικίες των βακτηρίων και στη συνέχεια να ταυτοποιηθούν. Γι' αυτό έχουν αναπτυχθεί διάφορες τεχνικές μοριακής βιολογίας για την ανίχνευση τους, όπως μέθοδοι PCR, τεχνικές με βάση τον υβριδισμό, μικροσυτοιχίες DNA (DNA microarrays) και αλληλούχισης ολόκληρου του γονιδιώματος. [14]

2.5 Θεραπεία

Οι λοιμώξεις από Gram-αρνητικά βακτήρια και κυρίως εντεροβακτηριακά αντιμετωπίζονται αποτελεσματικά με αντιβιοτικά της κατηγορίας των β-λακταμικών αντιβιοτικών. Τέτοια αντιβιοτικά είναι η κεφαλοσπορίνη, η καρβαπενέμη, είτε αυτούσια είτε σε συνδυασμό με αναστολείς των β-λακταμασών, καθώς επίσης και η τιγκεκυκλίνη, οι πολυμυξίνες, οι κινολόνες και οι αμινογλυκοσίδες. [15]

Όμως με το πέρασμα των δεκαετιών και την ανάπτυξη γονιδίων αντοχής των βακτηρίων έναντι των αντιβιοτικών η μονοθεραπεία σε πιο σοβαρές λοιμώξεις δεν επαρκεί. Η συνδυασμένη θεραπεία κυρίως με κολιστίνη και με πολυμυξίνη Β έχει συσχετισθεί με μειωμένη θνησιμότητα σε λοιμώξεις από εντεροβακτηρικά που είναι ανθεκτικά στις καρβαπενέμες. Νεότερα αντιβιοτικά, όπως ο συνδυασμός κεφταζιδίμης με αβιμπακτάμη, κεφτολοζάνης με ταζομπακτάμη ή μεροπενέμης με βαμπορβακτάμη παρουσιάζουν εξαιρετική αποτελεσματικότητα σε σοβαρές λοιμώξεις από βακτήρια με αντοχή στα αντιβιοτικά. [16] [17]

3. Αντιβιοτικά

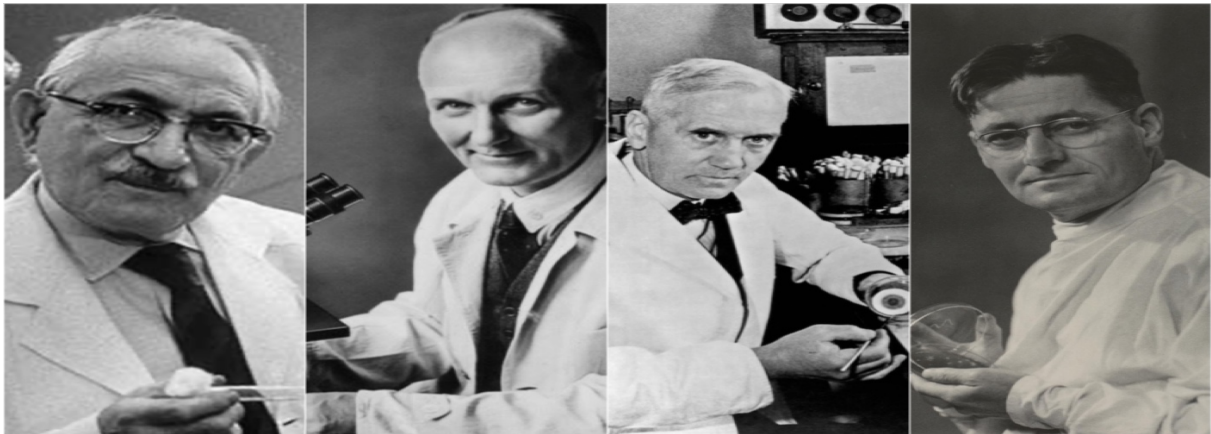
Τα αντιβιοτικά, γνωστά και ως αντιμικροβιακά φάρμακα, είναι χημικές ενώσεις που μπορούν να σκοτώνουν τα βακτηρία, τους μύκητες ή τα πρωτόζωα ή να αναστείλουν την ανάπτυξή τους, χωρίς να προκαλέσουν βλάβες στον ξενιστή και έχουν σκοπό τη θεραπεία των λοιμώξεων στους ανθρώπους, στα ζώα και ενίοτε στα φυτά. [18]

Χαρακτηρίζονται από τρεις βασικές ιδιότητες, την εκλεκτική τοξικότητα, το φάσμα δράσης και τον τρόπο δράσης. [19] Σύμφωνα με το τρόπο δράσης των αντιβιοτικών, διακρίνονται σε:

- Βακτηριοκτόνα. Αυτά που προκαλούν το θάνατο των βακτηριών. Όπως πενικιλίνες, κεφαλοσπορίνες κ.α.
- Βακτηριοστατικά. Τα οποία προκαλούν την αναστολή της ανάπτυξης των βακτηριών. Εκεί ανήκουν οι σουλφοναμίδες και οι τετρακυκλίνες. [20]

3.1 Ιστορική αναδρομή

Η πρώτη γνωστή χρήση αντιβιοτικών καταγράφεται στην αρχαία Κίνα πριν από περίπου 2.500 χρόνια. Ωστόσο και άλλοι αρχαίοι πολιτισμοί, όπως στην αρχαία Αίγυπτο και στην αρχαία Ελλάδα, χρησιμοποιούσαν ήδη μύκητες και φυτά για να θεραπεύσουν μολύνσεις, εξ αιτίας της παραγωγής των αντιβιοτικών ουσιών από αυτούς τους οργανισμούς. Εκείνη τη στιγμή όμως, οι ενώσεις που αναπτύσσουν την αντιβιοτική δράση ήταν άγνωστες.

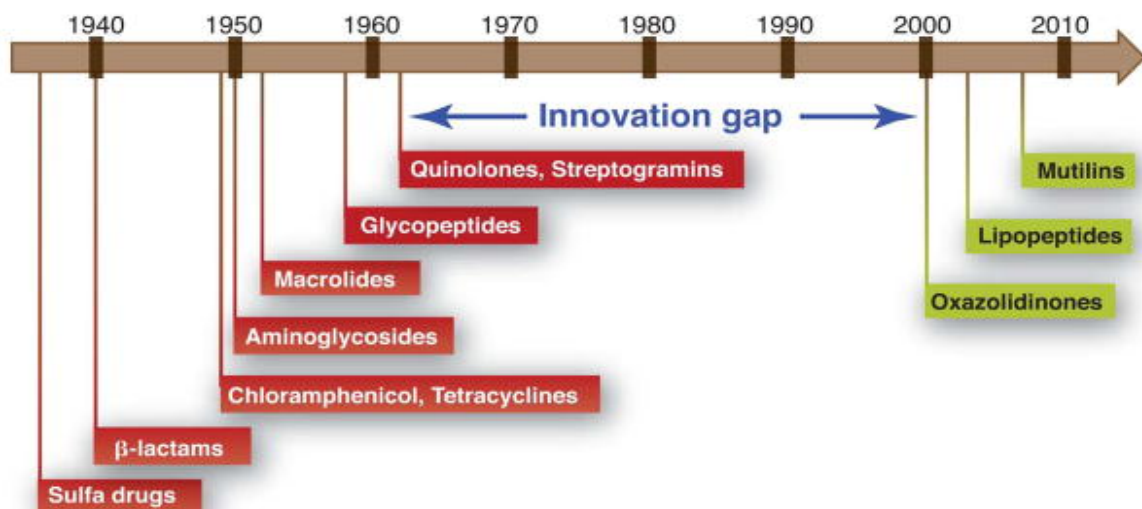


Εικόνα 7: Κατά σειρά οι: Selman Waksman, Gerhard Domagk, Sir Alexander Fleming και H.W. Florey

Ο όρος αντιβιοτικό (antibiotic) εισήχθη το 1942 από τον Αμερικανό βιοχημικό και μικροβιολόγο Selman Waksman (1888-1973), ο οποίος ανακάλυψε τη στρεπτομυκίνη το 1944 και έλαβε το βραβείο Νόμπελ φυσιολογίας ή ιατρικής το 1952. Άλλες ημερομηνίες σταθμός στην ανάπτυξη των αντιβιοτικών είναι το έτος 1932, με την ανακάλυψη της σουλφοναμίδης από τον Γερμανό Gerhard Domagk (1895-1964) παθολόγο και βακτηριολόγο, οποίος έλαβε το

Νόμπελ φυσιολογίας ή ιατρικής το 1939 για την ανακάλυψη του και το 1928 με την ανακάλυψη της πενικιλίνης από τον Sir Alexander Fleming (1881-1955), σκωτσέζο βιολόγο και φαρμακολόγο, η οποία όμως ήρθε στο φως το 1941 από μια ομάδα επιστημόνων με επικεφαλής τον Αυστραλό παθολόγο και φαρμακολόγο H.W. Florey (1898-1968) και οι οποίοι μοιράστηκαν βραβείο Νόμπελ φυσιολογίας ή ιατρικής με τον Alexander Fleming το 1945 για την ανακάλυψη τους. Από εκείνη την περίοδο και μετα υπήρξε μια έξαρση νέων ανακαλύψεων, όπως οι αμινογλυκοσίδες, οι τετρακυκλίνες, οι κεφαλοσπορίνες, οι μακρολίδες, τα γλυκοπεπτίδια, οι κινολόνες και οι καρβαπενέμες. [21]

Τις τελευταίες δεκαετίες όμως παρατηρείται ένα κενό σε νέες ανακαλύψεις φαρμάκων και όσα αντιβιοτικά σχήματα λαμβάνουν έγκριση, είναι συνδυασμός προϋπάρχοντων φαρμάκων. [22] Ωστόσο σημαντική πρόοδος υπάρχει τα τελευταία χρόνια από αντιβιοτικά σχήματα που έλαβαν έγκριση ιδιαίτερα εναντίων των πιο ανθεκτικών Gram-αρνητικών παθογόνων και συγκεκριμένα έναντι των εντεροβακτηριακών (CRE) και της *P. aeruginosa* (CRPA) που είναι ανθεκτική στην καρβαπενέμη. Λιγότερες επιλογές είναι διαθέσιμες έναντι του ανθεκτικού στην καρβαπενέμη *Acinetobacter baumannii* (CRAB) και των στελεχών που παράγουν MBL ένζυμα. Τέλος σημαντική πρόοδος υπήρξε και έναντι των στελεχών που παράγουν KPC. [17]



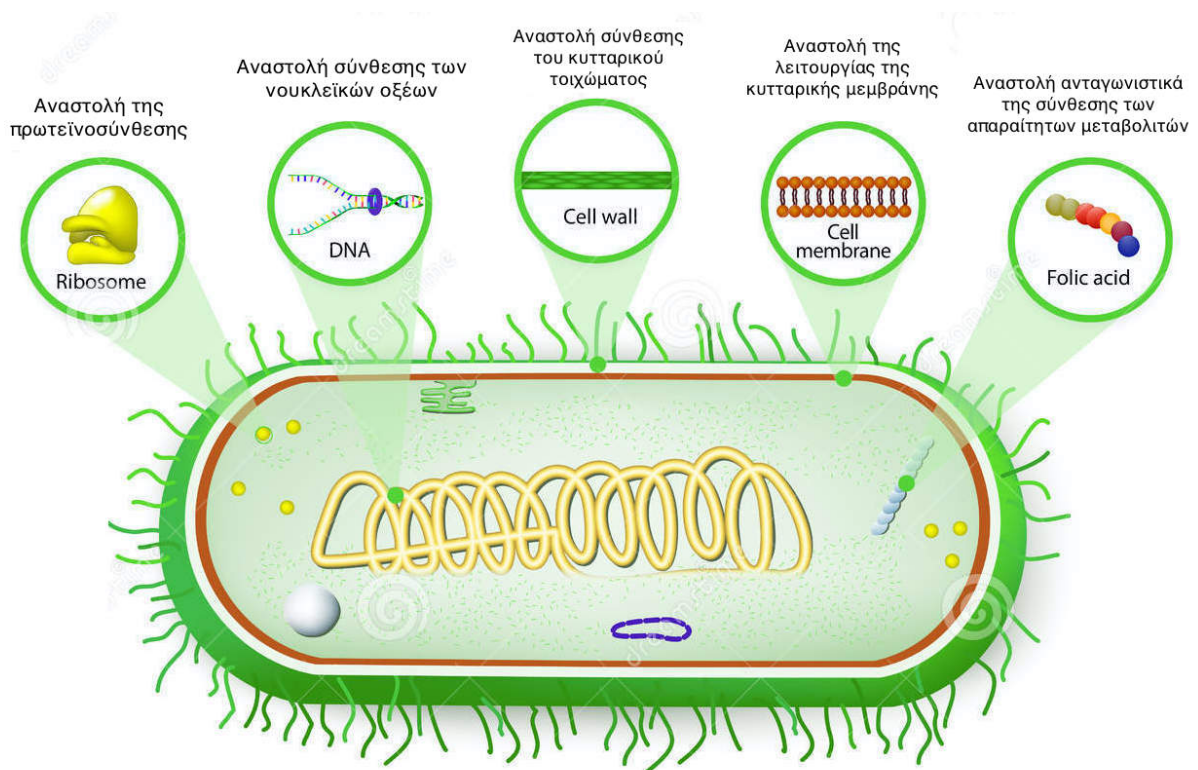
Εικόνα 8: Οι ημερομηνίες σταθμοί στην ανακάλυψη αντιβιοτικών και το χάσμα ανάπτυξης νέων.

3.2 Ομάδες αντιβιοτικών

Τα κυριότερα αντιβιοτικά φάρμακα έναντι των Gram-αρνητικών βακτηρίων και των εντεροβακτηριακών είναι τα β-λακταμικά αντιβιοτικά, οι πολυμυξίνες, οι τετρακυκλίνες, η χλωραφαινικόλη, οι αμινογλυκοσίδες, οι ριφαμικίνες, οι σουλφοναμίδες, οι διαμινοπυραμιδίνες, οι κινολόνες και τα νιτροφουράνια.

Οι κύριοι μηχανισμοί δράσης έναντι των Gram-αρνητικών βακτηρίων ανά κατηγορία αντιβιοτικών περιλαμβάνουν:

- Αναστολή σύνθεσης του κυτταρικού τοιχώματος.
- Αναστολή σύνθεσης των νουκλεϊκών οξέων.
- Αναστολή της πρωτεϊνοσύνθεσης.
- Αναστολή ανταγωνιστικά της σύνθεσης των απαραίτητων μεταβολιτών.
- Αναστολή της λειτουργίας της κυτταρικής μεμβράνης. [23]



Εικόνα 9: Οι βασικοί μηχανισμοί δράσης των αντιβιοτικών έναντι των Gram-αρνητικών βακτηρίων.

Πίνακας 1: Τρόπος δράσης των αντιβιοτικών προς τα Gram-αρνητικά βακτήρια

Φάρμακο	Στόχος Δράσης
β-λακταμικά	Κυτταρικό τοίχωμα
Πολυμυξίνες	Κυτταρικό τοίχωμα
Τετρακυκλίνες	Ριβόσωμα
Χλωραφαινικόλη	Ριβόσωμα
Αμινογλυκοσίδες	Ριβόσωμα
Ριφαμικίνες	Σύνθεση RNA
Σουλφοναμίδες	Μεταβολισμό φυλλικών
Διαμινοπυραμιδίνες	Μεταβολισμό φυλλικών
Κινολόνες	Σύνθεση DNA
Νιτροφουράνια	Σύνθεση DNA

3.3 β-λακταμικά αντιβιοτικά

Τα αντιβιοτικά αυτής της κατηγορίας διαθέτουν έναν β-λακταμικό δακτύλιο, η διάνοιξη του οποίου γίνεται με τη δράση υδρολυτικών ενζύμων, γνωστών ως β-λακταμάσες. Ο δακτύλιος αυτός συνδέεται με πρωτεΐνες που εντοπίζονται μεταξύ κυτταρικού τοιχώματος και κυτταρικής μεμβράνης. Τα ένζυμα αυτά δρουν έναντι της διαδικασίας βιοσύνθεσης του κυτταρικού τοιχώματος και στην δημιουργία των διασυνδέσεων μεταξύ των αλυσίδων πεπτιδογλυκάνης, οι οποίες και προσδίδουν στο τοίχωμα την σταθερότητά του. [1] Οι κύριες ομάδες της οικογένειας των β-λακταμικών αντιβιοτικών είναι: ο πενικιλίνες, οι κεφαλοσπορίνες και οι καρβαπενέμες.

Άλλα β-λακταμικά αντιβιοτικά είναι οι μονοβακτάμες, όπως η αζτρεονάμη που έχει δραστηριότητα έναντι των περισσότερων Gram-αρνητικών βακτηρίων [24], οι οξακεφέμες με πιο διαδεδομένη τη λαταμοξέφη που είναι ευρέος φάσματος και άλλοι αναστολείς των β-λακταμασών που διαθέτουν β-λακταμικό δακτύλιο, όπως το κλαβουλανικό οξύ, η σουλμπακτάμη και η ταζομπακτάμη. [25]

Τέλος υπάρχουν και οι αναστολείς β-λακταμασών που δεν διαθέτουν β-λακταμικό δακτύλιο, όπως η αβιμπακτάμη, η οποία ενώ δεν περιέχει δακτύλιο β-λακτάμης διατηρεί την ικανότητα ομοιοπολικής ακυλίωσης των στόχων της β-λακταμάσης. Έχει ένα ευρύτερο φάσμα δράσης από τους κλασικούς αναστολείς των β-λακταμασών και σε συνδυασμό με τη μεροπενέμη είναι δραστική έναντι παθογόνων που παράγουν καρβαπενεμάσες κατηγορίας A. [26]

3.3.1 Πενικιλίνες

Όπως αναφέρεται και παραπάνω, ο πρώτος που απομόνωσε το μύκητα της πενικιλίνης και δοκίμασε τις θεραπευτικές της ιδιότητες ήταν ο Sir Alexander Fleming το 1928. Οι πενικιλίνες χωρίζονται σε φυσικές πενικιλίνες, ημισυνθετικές (ανθεκτικές σε πενικιλινάση) και πενικιλίνες εκτεταμένου φάσματος (αμινοπενικιλίνες, καρβοξυπενικιλίνες και ουρεϊδοπενικιλίνες). Ο γενικός τύπος της χημικής δομής της πενικιλίνης χαρακτηρίζεται από

της σύνδεση μιας αμινομάδας (RCONH) στο λακταμικό δακτύλιο ενώ οι διάφοροι τύποι της πενικιλίνης διαφέρουν ως προς την οργανική ομάδα R. [27]

3.3.2 Κεφαλοσπορίνες

Η κεφαλοσπορίνη-C απομονώθηκε από το μύκητα *Acremonium chrysogenum* το 1945 από τον Giuseppe Brotzu και η χημική δομή της εξακριβώθηκε το 1953. [28] Τα σημαντικότερα παράγωγα της κεφαλοσπορίνης είναι: κεφαζολίνη, κεφαλοθίνη, κεφαλεξίνη, κεφουροξίμη, κεφαμανδόλη, κεφακλόρη, κεφαμυκίνες, κεφοταξίμη, κεφτριαξόνη, κεφποδοξίμη, κεφταζιδίμη, κεφεπίμη, κεφπιρόμη ενώ η εξέλιξη της έχει φτάσει έως και 4^{ης} γενιάς. [29] Σήμερα η κεφαλοσπορίνη μαζί με τις πενικιλίνες καταλαμβάνει περίπου το 30% της συνολικής αγοράς των αντιβιοτικών. [30]

3.3.3 Καρβαπενέμες

Οι καρβαπενέμες απομονώθηκαν ως παράγωγα της θειαναμυκίνης στα τέλη της δεκαετίας του 1970 και κυριότερα αντιβιοτικά της οικογένειας είναι η ιμιπενέμη, η μεροπενέμη, η δοριπενέμη και η ερταπενέμη. Χρησιμοποιούνται συνήθως για τη θεραπεία σοβαρών λοιμώξεων που προκαλούνται από ανθεκτικά στελέχη Gram-αρνητικών βακτηριών. [31]

3.4 Πολυμυξίνες

Η πολυμυξίνη αναγνωρίστηκε για πρώτη φορά για τη αντιμικροβιακή δράση της τη δεκαετία του 1940, ενώ η κολιστίνη, η οποία αποτελεί τη πολυμυξίνη E, αναγνωρίστηκε το 1950. Από τις πέντε πολυμυξίνες που αναγνωρίστηκαν (Πολυμυξίνη A έως E) μόνο δυο χρησιμοποιούνται στη κλινική πράξη, η πολυμυξίνη B και η κολιστίνη και η δράση τους επικεντρώνεται στη διάσπαση των κυτταρικών μεμβρανών του βακτηρίου. [32] Θεωρείται από τα αποτελεσματικότερα αντιβιοτικά και ιδιαίτερα η κολιστίνη έναντι των πολυανθεκτικών Gram-αρνητικών βακτηρίων και ειδικότερα των στελεχών που παράγουν καρβαπενεμάσες. Το αντιμικροβιακό φάσμα της κολιστίνης περιλαμβάνει MDR και XDR Gram-αρνητικά ανεξάρτητα από τον μηχανισμό αντίστασης, κυρίως *K. pneumoniae*, *A. baumannii* και *P. Aeruginosa*. [20] Ωστόσο η παρατεταμένη χρήση τους φέρει πλέον αναφορές αντοχής έναντι και αυτών των αντιβιοτικών. [33]

3.5 Τετρακυκλίνες

Οι τετρακυκλίνες εμποδίζουν την πρωτεϊνική σύνθεση καθώς δρουν δεσμεύοντας το βακτηριακό ριβόσωμα 30S και εμποδίζουν την πρόσβαση του αμινοκύκλο t-RNA στη θέση δέκτη στο σύμπλοκο mRNA-ριβόσωμα. [34] Η τιγκεκυκλίνη είναι μια νεότερη σχετικά τετρακυκλίνη με δραστηριότητα τόσο έναντι των Gram-αρνητικών όσο και θετικών βακτηριών.

Θεωρείται θεραπεία τελευταίας χρήσης για τις λοιμώξεις από εντεροβακτηριακά, που είναι ανθεκτικά σε καρβαπενέμες. [35] Η χρήση σχημάτων αυξημένης δόσης (HDT) φαίνεται να είναι υποχρεωτική καθώς η τυπική δόση είναι αναποτελεσματική σε αυτά τα επίπεδα λοίμωξης. Όμως μια συστηματική ανασκόπηση που περιελάμβανε 263 ασθενείς από 11 μελέτες, ανέφερε σημαντικά υψηλότερα ποσοστά γαστρεντερικών ανεπιθύμητων ενεργειών (ναυτία, διάρροια και έμετος) με HDT σε σύγκριση με την τυπική δόση. Δεδομένων των προαναφερθέντων, οι συνδυασμένες θεραπείες με τιγκεκυκλίνη φαίνονται υποχρεωτικές. Τα real-life δεδομένα για το συνδυασμό κολιστίνης - τιγκεκυκλίνης καταγράφηκαν στην αναδρομική κοόρτη INCREMENT, στην οποία ασθενείς υψηλού κινδύνου με λοίμωξη από εντεροβακτηριακά με ανθεκτικότητα στη καρβαπενέμη ή με βακτηριαιμίες σε συνδυασμούς που περιέχουν τιγκεκυκλίνη (79 ασθενείς) είχαν χαμηλότερη θνησιμότητα σε σύγκριση με αυτούς που έλαβαν μονοθεραπεία με κολιστίνης. [17]

3.6 Αμινογλυκοσίδες

Οι αμινογλυκοσίδες είναι αντιβιοτικά ευρέως φάσματος που δρουν μέσω της αναστολής της πρωτεϊνσύνθεσης δεσμεύοντάς την Α-θέση στο ριβοσωματικό RNA 16S του ριβοσώματος 30S. [36] Στην οικογένεια των αμινογλυκοσιδών ανήκουν: η αμικασίνη, γενταμυκίνη, καναμυκίνη, νεομυκίνη, νετιλμικίνη, σισομικίνη, στρεπτομυκίνη και τομπραμυκίνη. Όμως η αύξηση της ανθεκτικότητας σε αυτές τις κατηγορίες φαρμάκων, οδήγησε στην ανάπτυξη και νέων αμινογλυκοσιδών, που ξεπερνούν τους κοινούς μηχανισμούς αντίστασης, διατηρώντας όμως την αποτελεσματικότητά τους και αυτές είναι: η αρβεκασίνη και η πλαζομικίνη. [37]

Σε μια πρόσφατη πολυκεντρική μελέτη από την Ελλάδα, 396 διαδοχικά στελέχη *Klebsiella pneumoniae* ανθεκτικής στη καρβαπενέμη (CRKP) δοκιμάστηκαν για ευαισθησία στα αντιβιοτικά και μηχανισμούς αντοχής στην καρβαπενέμη. Η γενταμυκίνη εμφάνισε 61,9% ευαισθησία έναντι αυτής της συλλογής στελεχών, η οποία είναι υψηλότερη για τους παραγωγούς KPC και τους παραγωγούς διπλού KPC-VIM (69,1 και 90,1%, αντίστοιχα). Η in-vitro ευαισθησία έναντι των παραγωγών NDM-1, VIM και OXA-48 ήταν 42,6, 38,2 και 28,6% αντίστοιχα. Λαμβάνοντας υπόψη ότι η αντοχή στην κολιστίνη ήταν 40,6%, με τα υψηλότερα ποσοστά (>90%) να παρατηρούνται μεταξύ των απομονώσεων που εμφάνιζαν διπλή παραγωγή VIM-KPC, κατανοήθηκε εύκολα πόσο σημαντικές έχουν γίνει οι αμινογλυκοσίδες στο σύγχρονο οπλοστάσιο. Οι αμινογλυκοσίδες χρησιμοποιούνται παραδοσιακά ως μέρος συνδυαστικών σχημάτων και μόνο σε λοιμώξεις του ουροποιητικού συστήματος έχουν χρησιμοποιηθεί ως μονοθεραπεία. Ποσοστά ανταπόκρισης 88% έχει αναφερθεί σε μονοθεραπεία με αμινογλυκοσίδες σε ουρολοιμώξεις σε σύγκριση με μόνο 64% με πολυμυξίνες. [17]

3.7 Κινολόνες

Οι κινολόνες παρεμβαίνουν στη σύνθεση του DNA αναστέλλοντας την τοποϊσομεράση IV και την γυράση II, ένζυμα που εμπλέκονται στον αναδιπλασιασμό του DNA. [38] Η χρήση των φαρμάκων αυτών περιορίζεται επί το πλείστον στη θεραπεία λοιμώξεων του ουροποιητικού συστήματος και έως σήμερα έχουν παραχθεί τέσσερις γενιές αντιβιοτικών:

- 1^{ης} γενιάς: κινολοξασίνη, ναλιδιξικό οξύ.
- 2^{ης} γενιάς: σιπροφλοξασίνη, νορφλοξασίνη, οφλοξακίνη.
- 3^{ης} γενιάς: λεβοφλοξασίνη, γκατιφλοξασίνη, μοξιφλοξασίνη, σπαρφλοξακίνη.
- 4^{ης} γενιάς: τροβαφλοξασίνη. [39]

4. Μηχανισμοί αντοχής των βακτηρίων στα αντιβιοτικά

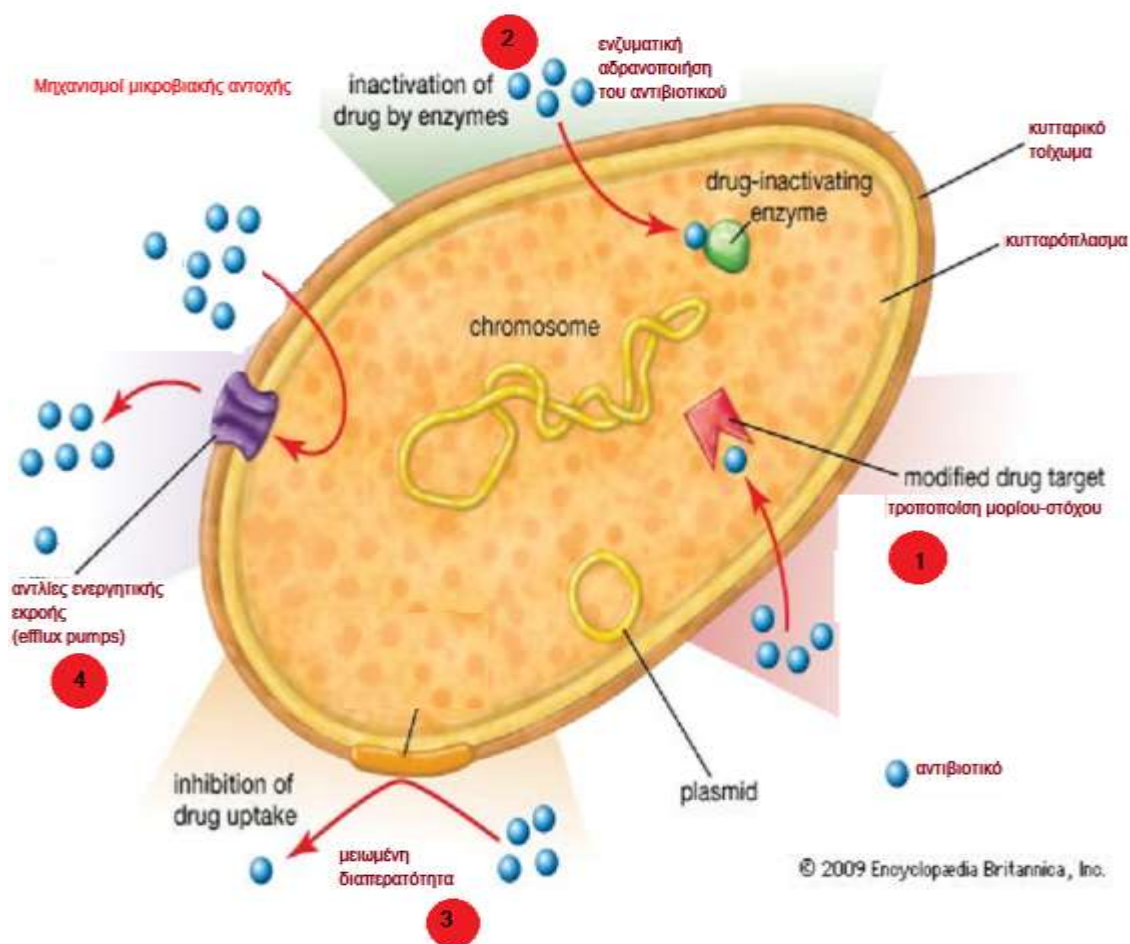
Η αντίσταση στα αντιβιοτικά μπορεί να είναι εγγενής ή επίκτητη.

- Εγγενής αντοχή: Περιλαμβάνει μικρόβια που δεν ήταν ποτέ ευαίσθητα στο συγκεκριμένο αντιβιοτικό. Χαρακτηριστικό παράδειγμα είναι τα εντεροβακτηριακά που έχουν εγγενή αντοχή στη πενικιλίνη G, το φουσιδικό οξύ, τη δαπτομυκίνη, τις μακρολίδες, τη λινεζολίνη, τις λινκοζαμίνες και τη ριφαμπικίνη. [40] Η γνώση της εγγενούς αντοχής των μικροοργανισμών είναι σημαντική στην κλινική πράξη προκειμένου να αποφευχθούν ακατάλληλες και αναποτελεσματικές θεραπείες.
- Επίκτητη αντοχή: Εμφανίζεται όταν ένας μικροοργανισμός αποκτά την ικανότητα να αντιστέκεται στη δράση ενός συγκεκριμένου αντιβιοτικού φαρμάκου στο οποίο ήταν προηγουμένως ευαίσθητο. Αυτό μπορεί να είναι αποτέλεσμα μεταλλάξεων στο χρωμοσωμιακό DNA, απόκτησης εξωγενών γονιδίων αντοχής ή συνδυασμού και των δυο. Σε αντίθεση με την εγγενή αντίσταση, τα χαρακτηριστικά που σχετίζονται με την επίκτητη βρίσκονται μόνο σε συγκεκριμένα στελέχη ή υποπληθυσμούς και δεν είναι καθολικά μεταξύ των στελεχών ενός είδους ή ενός γένους. Η επίκτητη αντίσταση είναι το καλύτερο παράδειγμα προσαρμογής των βακτηρίων στο μεταβαλλόμενο περιβάλλον.

Τα περισσότερα βακτήρια δεν λειτουργούν ως απομονωμένα κύτταρα. Πολλές αλληλεπιδράσεις (cell to cell interaction) και διακυτταρικές μεταδόσεις σημάτων (cell to cell signaling) μεταξύ των κυττάρων παρατηρούνται στη βακτηριακή οικολογία, η οποία συμβάλλει όχι μόνο στην ανάπτυξη, αλλά και στην ενίσχυση της συλλογικής αντίστασης σε επίπεδο κοινότητας. [41] [42] [43]

4.1 Αντοχή σε κυτταρικό επίπεδο

Οι κύριοι κυτταρικοί μηχανισμοί που συμβάλλουν στη μικροβιακή αντίσταση είναι: Η μετατροπή του στόχου δράσης, η αδρανοποίηση του αντιβιοτικού με την παραγωγή ενζύμων, η μειωμένη κυτταρική διαπερατότητα και η απομάκρυνση του φαρμάκου με αντλίες εκροής.



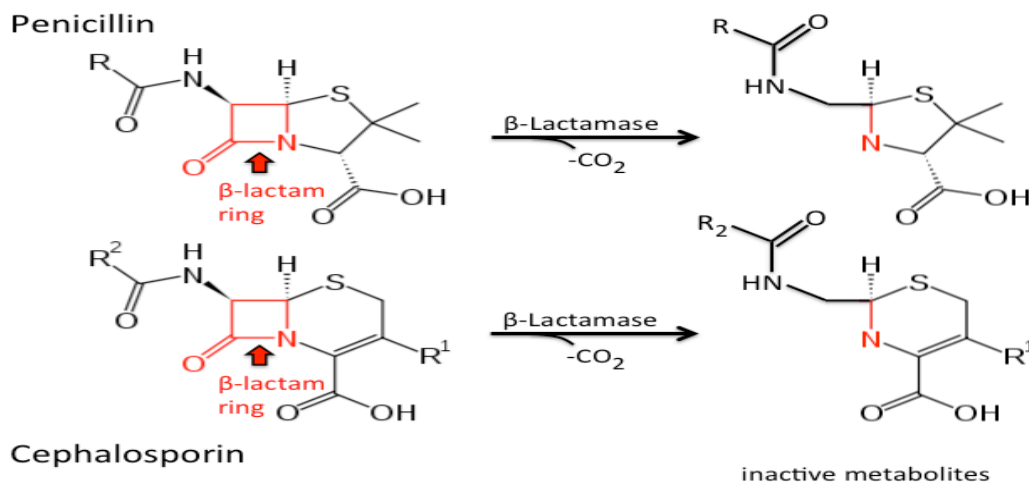
Εικόνα 10: Οι κύριοι μηχανισμοί αντοχής των βακτηρίων έναντι των αντιβιοτικών: 1. Μετατροπή του στόχου δράσης 2. Αδρανοποίηση του αντιβιοτικού με την παραγωγή ενζύμων 3. Μειωμένη κυτταρική διαπερατότητα 4. Απομάκρυνση του φαρμάκου με αντλίες εκροής.

4.1.1 Μετατροπή του στόχου δράσης

Οι αλληλεπιδράσεις μεταξύ των αντιβιοτικών και των μορίων-στόχων είναι συγκεκριμένες και μικρές αλλαγές στο στόχο δράσης μπορούν να οδηγήσουν σε σημαντική μικροβιακή αντοχή. Ορισμένα βακτήρια γίνονται ανθεκτικά αλλάζοντας τους στόχους με τους οποίους συνδέονται και δρουν τα αντιβιοτικά. Τα αντιβιοτικά μπορούν να εισέλθουν στο κύτταρο, αλλά δε μπορούν να συνδεθούν με το στόχο τους με αποτέλεσμα να χάνουν τη δραστηριότητά τους. Για παράδειγμα, αλλαγές στη δομή της βακτηριακής πρωτεΐνης που δεσμεύει την πενικιλίνη (PBP) εμποδίζουν τη δέσμευση της πενικιλίνης σε αυτή κι έτσι η πενικιλίνη καθίσταται αναποτελεσματική. [44]

4.1.2 Αδρανοποίηση του αντιβιοτικού με την παραγωγή ενζύμων

Ένας πολύ σημαντικός μηχανισμός για την καταπολέμηση της παρουσίας αντιβιοτικών είναι η παραγωγή ενζύμων που τα αδρανοποιούν. Η απενεργοποίηση των αντιβιοτικών είναι ο κυρίαρχος μηχανισμός για τα αντιβιοτικά β-λακτάμης και βασίζεται στην αποικοδόμηση τους με τη δράση των β-λακταμασών. Τα ένζυμα αυτά διασπούν τον αμιδικό δεσμό του δακτυλίου της β-λακτάμης, καθιστώντας τα αντιβιοτικά αναποτελεσματικά. Για παράδειγμα, η *K. Pneumoniae* παράγει β-λακταμάσες εκτεταμένου φάσματος (ESBLs), μέσω της οποίας προκαλεί αντίσταση σε ένα ευρύ φάσμα β-λακταμών, που συχνά περιλαμβάνουν τις πενικιλίνες αλλά και τις κεφαλοσπορίνες 3^{ης} γενιάς. [38] [45]



Εικόνα 11: Απεικόνιση της διάσπασης του δακτυλίου της β-λακτάμης στα μόρια της πενικιλίνης και της κεφαλοσπορίνης με τη δράση του ενζύμου της β-λακταμάσης.

4.1.3 Μειωμένη κυτταρική διαπερατότητα

Τα αντιβιοτικά μεταφέρονται μέσα στα κύτταρα με τρεις τρόπους: με διάχυση μέσω των διαύλων πορίνης, με διάχυση μέσω διπλοστοιβάδας και με αυτοπροσλήψη. Τα κανάλια πορίνης (Outer Membrane Proteins, OMPs) είναι διαμεμβρανικοί διάλυτοι που εμπλέκονται στη μεταφορά, πρόσληψη ή εκροή ενός ευρέος φάσματος ενώσεων, συμπεριλαμβανομένων και διαφόρων κατηγοριών αντιβιοτικών, βρίσκονται στην εξωτερική στοιβάδα των Gram-αρνητικών βακτηρίων και η απώλεια αυτών προσδίδει φαινοτύπους αντοχής. Για παράδειγμα η απώλεια των OmpK35 δίνει αντοχή σε κεφαλοσπορίνες, καρβαπενέμες, φθοριοκινολόνες και στην χλωραμφενικόλη ενώ η απώλεια των OmpK36 στις καρβαπενέμες. [46] [47] Εκτός από τις πορίνες η μειωμένη κυτταρική διαπερατότητα μπορεί να επιτευχθεί με πάχυνση του βακτηριακού τοιχώματος λόγω υπερπαραγωγής των πενταπεπτιδίων. Παρατηρείται στον

ενδιάμεσης αντοχής στα γλυκοπεπτίδια, *Staphylococcus aureus*. Η αντοχή αυτή είναι ενδογενής και επιτυγχάνεται μέσω χρωμοσωμιακών μεταλλάξεων. [48] [49]

4.1.4 Απομάκρυνση μέσω αντλίας εκροής

Οι αντλίες εκροής είναι πρωτεϊνικά συμπλέγματα, των οποίων ο ρόλος είναι η απομάκρυνση βλαπτικών ουσιών, συμπεριλαμβανομένου του αντιβιοτικού, από το εσωτερικό του βακτηρίου. Οι αντλίες εκροής ενεργοποιούνται όταν τα αντιβιοτικά εισέρχονται στο κύτταρο και τότε αυτή τα ωθεί έξω από αυτό. [44] Αν και οι αντλίες εκροής μπορεί να είναι ειδικές για κάποια αντιβιοτικά, οι περισσότερες είναι μεταφορείς πολλαπλών αντιβιοτικών και μπορούν να αντλήσουν ένα ευρύ φάσμα αντιβιοτικών με αποτέλεσμα να καθιστούν ανθεκτικούς τους οργανισμούς σε πολλά είδη αντιβιοτικών. [50] Οι αντλίες ταξινομούνται σύμφωνα με τη σύνθεσή τους, τον αριθμό των διαμεμβρανικών περιοχών, των πηγών ενέργειας και των υποστρωμάτων. [51] Οι γνωστότερες αντλίες εκροής είναι, το σύστημα AcrAB/TolC, της υπεροικογένειας RND, το οποίο συναντάμε στα Gram-αρνητικά βακτήρια και προσδίδει αντοχή σε β-λακτάμες, τετρακυκλίνες και σιπροφλοξασίνη ενώ το σύστημα KexD της οικογένειας RND, συμβάλλει στην επίκτητη αντοχή της *K. Pneumoniae*. [52]

4.2 Αντοχή σε επίπεδο κοινότητας

Τα βακτήρια που οργανώνονται σε αυτόνομους πολυπληθείς πληθυσμούς (βιομεμβράνες – biofilm) μπορούν να παρουσιάσουν μεγαλύτερη αντοχή σε στρεσογόνες καταστάσεις, όπως η παρουσία αντιβιοτικών, όπου τα μεμονωμένα βακτήρια δε μπορούν. Το φαινόμενο αυτό ονομάζεται συλλογική αντοχή ή αντοχή σε επίπεδο κοινότητας. Οι βιομεμβράνες αποτελούνται από την προσκολλητική επιφάνεια, τα βακτηριακά κύτταρα και το στρώμα από εξωκυττάριο πολυμερές ή γλυκοκάλυκα, στο οποίο εμπεριέχονται πολυσακχαρίτες, ινίδια, πρωτεΐνες και εξωκυττάριο DNA. Ο σχηματισμός βιοφίλμ είναι μια παλιά και επιτυχημένη στρατηγική επιβίωσης για τα βακτήρια. Έτσι, τα βιοφίλμ δεν είναι απλά μια τυχαία συγκέντρωση μικροβιακών κυττάρων, αλλά μάλλον περίπλοκες τρισδιάστατες δομές που ρυθμίζονται από διακυτταρικές αλληλεπιδράσεις και μεταδόσεις σημάτων. Τα βακτηριακά κύτταρα μέσα στα βιοφίλμ σχηματίζουν μικροαποικίες, οι οποίες διαχωρίζονται μεταξύ τους με διαύλους μέσω των οποίων μεταφέρονται θρεπτικά συστατικά, μόρια σήματος και απομακρύνονται τα μεταβολικά προϊόντα. Η κατανομή των θρεπτικών συστατικών και του οξυγόνου είναι ανομοιογενής. Τα βακτήρια που ζουν σε βαθύτερα στρώματα των βιομεμβρανών έχουν πιο αργό μεταβολισμό, καθώς προσαρμόζονται στις τοπικές συνθήκες διατροφικής ανεπάρκειας. Αυτό εκφράζεται με διαφορετικότητα στην αντοχή των υποπληθυσμών καθώς υπάρχει ετερογένεια εντός των βιομεμβρανών. [48]

4.3 Συνεργητική δράση κυτταρικής και συλλογικής αντοχής

Εκτός από την ανάπτυξη συλλογικής αντοχής, η οργάνωση του βιοφίλμ είναι ένας παράγοντας που μπορεί να επηρεάσει ευνοϊκά την εμφάνιση περαιτέρω αντίστασης και σε κυτταρικό επίπεδο. Συγκεκριμένα:

- Στις βιομεμβράνες, η συχνότητα των κυτταρικών μεταλλάξεων είναι αυξημένη έως και 100 φορές σε σύγκριση με τα ελεύθερα πλαγκτονικά κύτταρα, γεγονός που οδηγεί σε ταχύτερη εμφάνιση μεταλλαγμένων ανθεκτικών στελεχών. [53]
- Η στενή συνύπαρξη των κυττάρων στις βιολογικές μεμβράνες προάγει την οριζόντια μεταφορά γονιδίων αντοχής (Horizontal Gene Transfer, HGT) μεταξύ των βακτηρίων. Αυτές οι κοινότητες είναι επίσης πλούσιες σε εξωκυτταρικό DNA, το οποίο τα κύτταρα προσλαμβάνουν και συμβάλλει στην εμφάνιση φαινοτύπων αντοχής. [54]
- Λόγω της μειωμένης διείσδυσης των αντιβιοτικών σε ορισμένες περιοχές των βιομεμβρανών, η συγκέντρωση των αντιβιοτικών είναι κάτω από τα θεραπευτικά όρια. Αυτό δημιουργεί πίεση επιλογής για ανθεκτικά στελέχη χωρίς να εκτίθεται ο πληθυσμός στα βακτηριοκτόνα επίπεδα του φαρμάκου. [55]
- Εκτός από την επιδιόρθωση των βλαβών του DNA και την εμφάνιση των επίμονων κυττάρων, οι αποκρίσεις SOS μπορούν να προκαλέσουν αναδιάταξη ιντεγκρονίων στα χρωμοσώματα και να προάγουν την απόκτηση εξωγενών γονιδιακών κασετών που συμβάλλουν στην πρόκληση και εξάπλωση της μικροβιακής αντοχής. [56]
- Τα κυστίδια εξωτερικής μεμβράνης εκτός από λιποπολυσακχαρίτες, πεπτιδογλυκάνη, μεμβρανικές πρωτεΐνες και πρωτεΐνες του περιπλασματικού χώρου, μπορεί να φέρουν και τμήματα DNA μέσα ή προσκολλημένα στην επιφάνειά τους. Τα τμήματα DNA ενδέχεται να περιέχουν γονίδια αντοχής με αποτέλεσμα τα κυστίδια αυτά να συμβάλλουν στην HGT. [57]
- Αυξημένη δραστηριότητα του συστήματος αντλιών εκροής έχει παρατηρηθεί στις βιομεμβράνες της *P. aeruginosa* και της *E. Coli* χωρίς να υπάρχει έκθεση σε αντιβιοτικά. [58]

5. Μεταβίβαση των γονιδίων αντοχής

Η ανάπτυξη της αντοχής είναι αποτέλεσμα μεταλλάξεων στα γονίδια και μεταφέρεται από γενιά σε γενιά με τον πολλαπλασιασμό του πληθυσμού (κάθετη μεταφορά) ή με απόκτηση εξωγενούς γενετικού υλικού από άλλους μικροοργανισμούς και μεταφορά του ανθεκτικού γονιδίου σε ευαίσθητα βακτήρια μεταξύ των ίδιων ειδών ή ακόμα και μεταξύ διαφορετικών ειδών και γένους (οριζόντια μεταφορά – HGT). [59] Οι πρώτες καταγραφές ανάπτυξης αντοχής λόγω HGT έγιναν στα τέλη της δεκαετίας του 1950 στην Ιαπωνία. [60] Η απόκτηση των γονιδίων αντοχής γίνεται με τους εξής μηχανισμούς:

- Σύζευξη (conjugation) : Είναι ο κύριος μηχανισμός για τη μεταφορά γονιδίων αντοχής σε Gram-αρνητικά παθογόνα. Αυτό γίνεται με τη μεταφορά ενός συζευκτικού πλασμιδίου. Ένα συζευγμένο πλασμίδιο είναι ένα κυκλικό εξωχρωμοσωμικό μόριο DNA που μπορεί να φέρει ένα ή περισσότερα γονίδια αντοχής. Μερικά πλασμίδια έχουν στενό εύρος ξενιστών, ενώ άλλα μπορούν να μεταφερθούν μεταξύ πολλών βακτηριακών ειδών. Αυτά τα πλασμίδια ενσωματώνονται στο DNA του ξενιστή και μπορούν να σταθεροποιήσουν περαιτέρω τις γενετικές πληροφορίες που μεταφέρουν. Για να επιτευχθεί η σύζευξη, δύο βακτήρια, ο δότης και ο δέκτης, έρχονται σε άμεση επαφή και το πλασμίδιο μεταφέρεται από το ένα κύτταρο στο άλλο μέσω των συζευκτικών τριχιδίων. [61]
- Μεταμόρφωση (transformation): Αυτός είναι ο απλούστερος μηχανισμός για τη λήψη εξωγενούς γενετικού υλικού και ο συνηθέστερος στα Gram-θετικά βακτήρια. Ορισμένα βακτήρια έχουν την ικανότητα να προσλαμβάνουν θραύσματα DNA που είναι ελεύθερα στο περιβάλλον μετά τη λύση των αρχικών βακτηρίων. Αυτά τα τμήματα DNA εισέρχονται στο βακτήριο δέκτη, ενσωματώνονται στα χρωμοσώματα και σχηματίζουν μωσαϊκά γονίδια μέσω ομόλογου ανασυνδυασμού. [62]
- Μεταγωγή (transduction): Αυτός είναι ο μηχανισμός με τον οποίο τμήματα του χρωμοσωμικού DNA μεταφέρονται από ένα βακτήριο σε άλλο μέσω ιών που προσβάλλουν τα βακτήρια και ονομάζονται βακτηριοφάγοι. [63]

5.1 Μεταθετά γενετικά στοιχεία

Τα μεταθετά γενετικά στοιχεία (MGEs) αποτελούν αλληλουχίες DNA, που μπορούν να αλλάξουν θέσεις μέσα στο ίδιο χρωμόσωμα ή να μεταφέρονται μεταξύ χρωμοσωμάτων, βακτηρίων, ακόμα και μεταξύ των ειδών. Τα μεταθετά στοιχεία συνιστούν ένα σημαντικό μέρος του γονιδιώματος των μικροοργανισμών και συμβάλλουν στην επιβίωση, την ανάπτυξη, τη λοιμογόνο δράση και την αντοχή των βακτηρίων. Τα MGEs που χρησιμεύουν ως οχήματα για τη μεταφορά των γονιδίων αντοχής είναι τα πλασμίδια, τα τρανσποζόνια και οι γονιδιακές κασέτες. [64]

- Πλασμίδια: Είναι εξωχρωμοσωματικά κυκλικά τμήματα δίκλωνου DNA, που αντιγράφονται αυτόνομα εντός των βακτηριακών κυττάρων και φέρουν γονίδια που είναι χρήσιμα στην επιβίωση του κυττάρου σε μεταβολές του περιβάλλοντος, όμως μπορεί να φέρουν και γονίδια αντοχής έναντι των αντιβιοτικών. [65]
- Τρανσποζόνια: Είναι μεταθετά στοιχεία που εκτός από γονίδια που είναι υπεύθυνα για τη μετακίνησή τους, φέρουν και τουλάχιστον ένα γονίδιο αντοχής στα αντιβιοτικά. Έχουν την ικανότητα να κατευθύνουν τη μετάθεσή τους από τη μία περιοχή του χρωμοσώματος σε μια άλλη, αλλά και από ένα πλασμίδιο σε ένα άλλο ή από το πλασμίδιο στο χρωμόσωμα και αντιστρόφως. [66]
- Γονιδιακές κασέτες: Είναι μικρά τμήματα κυκλικού DNA. Έχουν αναφερθεί περισσότερες από 100 γονιδιακές κασέτες που κωδικοποιούν αντοχή έναντι αντιβιοτικών. Κάθε γονιδιακή κασέτα αποτελείται από ένα γονίδιο αντοχής μαζί με μία μικρή ανάστροφη αλληλουχία 59 περίπου βάσεων, που ονομάζεται στοιχείο 59 βάσεων και λειτουργεί ως ειδική θέση ανασυνδυασμού στο εσωτερικό του ιντεγκρονίου. Τα ιντεγκρόνια είναι γενετικές δομές ικανές να ενσωματώσουν τις γονιδιακές κασέτες. [67]

6. Ταξινόμηση β-λακταμασών

Οι β-λακταμάσες είναι βακτηριακά υδρολυτικά ένζυμα τα οποία στοχεύουν στη διάσπαση του δακτυλίου των β-λακταμικών αντιβιοτικών με σκοπό την αδρανοποίηση τους. [68] Τα γονίδια που κωδικοποιούν τις β-λακταμάσες μπορούν να έχουν χρωμοσωμική ή πλασμιδιακή προέλευση. Υπάρχουν διάφορα συστήματα ταξινόμησης των β-λακταμασών. [29] Τα πιο διαδεδομένα, κατά χρονολογική σειρά εμφάνισης τους, είναι τα εξής:

1. Ταξινόμηση κατά «Richmond and Sykes»
2. Ταξινόμηση κατά «Sykes and Matthew»
3. Ταξινόμηση κατά «Ambler»
4. Ταξινόμηση κατά «Bush, Jacoby και Medeiros»

Στις μέρες μας, επικρατεί το μεικτό σύστημα ταξινόμησης συνδυάζοντας τα δυο τελευταία συστήματα (Ambler και Bush-Jacoby-Medeiros). Η λειτουργική ταξινόμηση κατά Bush-Jacoby-Medeiros τοποθετεί τα ένζυμα σε ομάδες (groups) 1, 2, 3, 4 και σε υποομάδες (subgroups) 2a, 2b, 2be, 2br, 2c, 2d, 2e, 2f ενώ η μοριακή ταξινόμηση Ambler σε τάξεις (classes) A, B, C, D. Τα ένζυμα κατηγορίας A, C και D είναι πρωτεΐνες με υπολείμματα σερίνης στη δραστική τους θέση ενώ αυτά της κατηγορίας B είναι μεταλλοένζυμα εξαρτώμενα από ψευδάργυρο (Zn). [69] [70]

6.1 Κατηγορία A

Στην κατηγορία A ανήκουν ένζυμα με εστέρα σερίνης στο ενεργό τους κέντρο. Σε αυτήν την κατηγορία ανήκουν οι β-λακταμάσες ευρέος φάσματος, οι εκτεταμένου φάσματος και οι καρβαπενεμάσες.

- Στις ευρέως φάσματος κατηγορίας A κατατάσσονται οι β-λακταμάσες της ομάδας 2b κατά Bush-Jacoby-Medieros και είναι κυρίως πλασμιδιακές. Υδρολύουν τις πενικιλίνες και της 1^{ης} γενιάς κεφαλοσπορίνες. Αναστέλλονται από τους αναστολείς β λακταμασών, το κλαβουλανικό οξύ και τη ταζομπακτάμη. [71]
- Οι εκτεταμένου φάσματος β-λακταμάσες (ESBLs) ανήκουν στην λειτουργική ομάδα 2be κατά Bush-Jacoby-Medieros και στη μοριακή τάξη A κατά Ambler. Υδρολύουν τις πενικιλίνες, τις κεφαλοσπορίνες και την αζτρεονάμη, αλλά όχι τις κεφαμυκίνες, τις καρβαπενέμες, ενώ αναστέλλονται από τους αναστολείς κλαβουλανικό, σουλμπακτάμη και ταζομπακτάμη. [72]
- Οι καρβαπενεμάσες της κατηγορίας A κατατάσσονται στα χρωμοσωμικά κωδικοποιούμενα ένζυμα SME, NMC, και IMI και στα πλασμιδιακά KPC και GES. [73] Η ομάδα των KPC καρβαπενεμασών (*Klebsiella pneumoniae* carbapenemase) περιλαμβάνει πάνω από 24 ενζυμικές ποικιλίες (KPC-1/2, KPC-3, κ.ο.κ). Οι KPC καρβαπενεμάσες υδρολύουν όλα τα β-λακταμικά αντιβιοτικά. [74] Οι τύπου KPC είναι

οι πιο σημαντικές καρβαπενεμάσες της κατηγορίας A, καθώς έχουν αναφερθεί αρκετές περιπτώσεις νοσοκομειακών λοιμώξεων, οι οποίες συνήθως παράγονται από στελέχη *K. pneumoniae*. Τα βακτήρια που παράγουν καρβαπενεμάσες έχουν χαμηλή ευαισθησία στην ιμιπενέμη ακόμα και πλήρη αντοχή. Υδρολύουν μια μεγάλη ποικιλία β-λακταμικών αντιβιοτικών, όπως καρβαπενέμες, πενικιλίνες, κεφαλοσπορίνες και αζτρεονάμη, και αναστέλλονται ασθενώς από τους αναστολείς β-λακταμασών κλαβουλανικό οξύ και ταζομπακτάμη. [75]

6.2 Κατηγορία B

Στην κατηγορία B ανήκουν ένζυμα με ιόντα δισθενών μετάλλων στο ενεργό τους κέντρο. Οι μεταλλο-β-λακταμάσες (MBL) ανήκουν στη λειτουργική ομάδα 3 κατά Bush-Jacoby-Medeiros και στη μοριακή τάξη B κατά Ambler. [76] Είναι β-λακταμάσες που υδρολύουν τις καρβαπενέμες και τα β-λακταμικά αντιβιοτικά. Δεν υδρολύουν τη μονοβακτάμη αζτρεονάμη, δεν αναστέλλονται από τους αναστολείς των β-λακταμασών όπως κλαβουλανικό, σουλμπακτάμη, ταζομπακτάμη, αναστέλλονται όμως από το αιθυλενοδιαμινοτετραοξικό οξύ (EDTA), το οποίο δεσμεύει τα δισθενή ιόντα του Zn^{2+} και άλλα δισθενή κατιόντα. Για την υδρολυτική τους δράση έναντι των β-λακταμών, είναι απαραίτητη η συνύπαρξη ιόντων ψευδαργύρου. Τα πιο κοινά MBL ένζυμα, είναι αυτά των οικογενειών VIM, IMP, GIM, SPM και SIM. [77]

6.3 Κατηγορία C

Οι κεφαλοσπορινάσες (AmpC) είναι χρωμοσωμικά ή πλασμιδιακά ένζυμα που παρατηρούνται σε πολλά είδη εντεροβακτηριακών. Οι AmpC β-λακταμάσες ανήκουν στην λειτουργική ομάδα 1 κατά Bush-Jacoby-Medeiros και την μοριακή κλάση C κατά Ambler. [78] Υδρολύουν τις πενικιλίνες και κεφαλοσπορίνες (εκτός κεφαλοσπορινών 4^{ης} γενιάς) και τη μονοβακτάμη αζτρεονάμη. Δεν υδρολύουν τις καρβαπενέμες και δεν αναστέλλονται από τους αναστολείς των β-λακταμασών. [79]

6.4 Κατηγορία D

Οι τύπου-OXA β-λακταμάσες ονομάστηκαν έτσι γιατί υδρολύουν την οξακιλλίνη και κλοξακιλλίνη και ανήκουν στην λειτουργική ομάδα 2d κατά Bush-Jacoby-Medeiros και στη μοριακή κλάση D κατά Ambler. Οι περισσότερες τύπου-OXA β-λακταμάσες δεν υδρολύουν τις ευρέως φάσματος κεφαλοσπορίνες. Γενικά τα τύπου-OXA ένζυμα είναι ανθεκτικά στην

αναστολή από κλαβουλανικό οξύ, σουλμπακτάμη και ταζομπακτάμη και ανιχνεύονται κυρίως στην *P. Aeruginosa* αλλά και σε άλλα Gram-αρνητικά βακτήρια. [77]

Πίνακας 2: Αντιστοίχιση συστημάτων Bush-Jacoby-Medeiros και Ambler προς τα αντίστοιχα αντιβιοτικά και τα παραγόμενα ένζυμα.

Σύστημα Bush et al	Σύστημα Ambler	Υπόστρωμα	Αναστολή Clav/EDTA	Ένζυμα
1	C	Κεφαλοσπορίνες, κεφαλομυκίνες	-	AmpC, κεφαλοσπορινάσες
2a	A	Πενικιλίνες	+	Πενικιλινάσες
2b	A	Στενού φάσματος κεφαλοσπορίνες	+	SHV-1, TEM-1, TEM-2
2be	A	Ευρέος φάσματος κεφαλοσπορίνες	+	ESBLs
2br	A	Στενού φάσματος κεφαλοσπορίνες	+/-	IRTs
2c	A	Καρβενικιλίνη	+	Καρβενικιλινάσες
2d	D	Κλοξακιλλίνη, οξακιλλίνη	+/-	OXA-1 έως OXA-10
2e	A	Κεφαλοσπορίνες	+	Κεφουροξιμάσες
2f	A	Καρβαπενέμες, κεφαλοσπορίνες, κεφαλομυκίνες	-	IMI, KPC, GES, SME, SHV-38
3a	B	β-λακτάμες (εκτός μονοβακτάμης)	EDTA	MBLs (IMP, VIM, NDM-1)
3b	B	Καρβαπενέμες	EDTA	ChpA, Sfh-1

7. Χρήση νεότερων αντιβιοτικών στην αντιμετώπιση MDR και XDR βακτηρίων

Η γνώση της επιδημιολογίας των λοιμώξεων από CRE, για τη χρήση των ανάλογων αντιβιοτικών σχημάτων, σε κάθε χώρα είναι μείζονος σημασίας. Τα ένζυμα τύπου OXA-48 είναι πιο διαδεδομένα στη Γαλλία, την Ισπανία και το Βέλγιο, ενώ το NDM-1 απομονώνεται συχνότερα στις χώρες της Νοτιοανατολικής Ασίας και στην Ινδία, ενώ περιφερειακή ή διαπεριφερειακή εξάπλωση του NDM στην Ευρώπη έχει αναφερθεί στο Βέλγιο, τη Δανία, τη Γαλλία, Ρουμανία, Πολωνία, Τουρκία και την Ελλάδα. [17] Στη συνέχεια ακολουθεί σειρά αντιβιοτικών και αντιβιοτικών σχημάτων που δείχνουν αυξημένη αποτελεσματικότητα στα προσαρμοσμένα πλέον βακτήρια.

7.1 Εραβακυκλίνη

Η εραβακυκλίνη είναι μια συνθετική φθοριοκυκλίνη, με ομοιότητες με την τιγκεκυκλίνη ως προς τον μηχανισμό δράσης, τη δομή και το αντιβακτηριακό της φάσμα, συμπεριλαμβανομένων των Gram-αρνητικών βακίλων (εξαιρουμένης της *P. aeruginosa*), ανεξάρτητα από την αντοχή σε άλλες κατηγορίες αντιβιοτικών (ESBL και KPC που παράγουν εντεροβακτηριακά, MDR *A. baumannii*) αλλά και κάποιων Gram-θετικών βακτηρίων. Τα πιθανά πλεονεκτήματα έναντι της τιγκεκυκλίνης χαρακτηρίζονται από μια πιο ισχυρή *in vitro* δραστηριότητα τόσο για τους θετικούς κατά Gram κόκκους (2-4 φορές) όσο και για τους αρνητικούς κατά Gram βάκιλους (2-8 φορές), εξαιρετική βιοδιαθεσιμότητα από το στόμα, χαμηλό δυναμικό για αλληλεπιδράσεις φαρμάκων και ανώτερη δράση στο βιοφίλμ.

Υπό το πρίσμα των διαθέσιμων *in vitro* και *in vivo* δεδομένων, η εραβακυκλίνη αποτελεί τον βασικό παράγοντα στη θεραπεία λοιμώξεων που προκαλούνται από το *A. baumannii*, ως το πρώτο αντιβιοτικό που κυκλοφόρησε με ισχυρή δράση έναντι αυτού του παθογόνου εδώ και δεκαετίες. Τα *real life* δεδομένα θα καθορίσουν και τον πραγματικό αντίκτυπό τους σε ασθενείς που πάσχουν από σοβαρά προβλήματα και έχουν πολλαπλές συννοσηρότητες.

Δυο τυχαιοποιημένες, διπλά τυφλές, πολυκεντρικές κλινικές δοκιμές Φάσης 3 (IGNITE1 και IGNITE4) συνέκριναν την εραβακυκλίνη με την ερταπενέμη και τη μεροπενέμη και ήταν υπεύθυνες στο να λάβει άδεια κυκλοφορίας το 2018 τόσο από τον FDA όσο και από τον EMA. Αντίστοιχα οι μελέτες IGNITE2 και IGNITE3 που συνέκριναν την εραβακυκλίνη με τη λεβοφλοξασίνη και την ερταπενέμη οδηγήθηκαν σε αποτυχία στην χρήση της έναντι ουρολοιμώξεων. [17]

7.2 Πλαζομυκίνη

Η πλαζομυκίνη είναι μια ημισυνθετική αμινογλυκοσίδη νέας γενιάς. Όπως όλες οι αμινογλυκοσίδες, δρα αναστέλλοντας τη σύνθεση των βακτηριακών πρωτεϊνών. Η πλαζομυκίνη είναι δραστική έναντι των MDR εντεροβακτηριακών λόγω της σταθερότητάς της έναντι στελεχών που εκφράζουν ένζυμα τροποποίησης των αμινογλυκοσιδών. Ωστόσο, είναι ευάλωτη σε ένζυμα μεθυλτρανσφεράσης rRNA που είχαν προηγουμένως αναγνωριστεί στα εντεροβακτηριακά, στη *P. aeruginosa* και στη *A. baumannii*, ειδικά σε αυτά που φέρουν καρβαπενεμάσες NDM-1. Αυτά τα ένζυμα προσδίδουν ανοχή ευρέος φάσματος σε όλες τις αμινογλυκοσίδες, συμπεριλαμβανομένης της πλαζομυκίνης. Το αντιβακτηριακό της φάσμα, περιλαμβάνει Gram-αρνητικά βακτήρια, όπως κι ένα ευρύ φάσμα εντεροβακτηριακών συμπεριλαμβανομένων των απομονώσεων CRE, ESBL και MDR.

Δοκιμασμένη έναντι 82 απομονώσεων CRE, η πλαζομυκίνη έδειξε 79% *in vitro* ευαισθησία, συμπεριλαμβανομένων και απομονώσεων που παράγουν MBL τύπου VIM ή IMP αλλά όχι NDM-1, λόγω της συμπαραγωγής ριβοσωμικών μεθυλοτρανσφερασών. Η δράση κατά του ανθεκτικού στη μεθικιλίνη *Staphylococcus aureus* (MRSA) προσφέρει ένα επιπλέον πλεονέκτημα όταν η πλαζομυκίνη αποτελεί μέρος εμπειρικών σχημάτων σε βαρέος πάσχοντες ασθενείς, παρά την αντίσταση σε αμινογλυκοσίδες προηγούμενης γενιάς.

Η EPIC ήταν η πρώτη κλινική δοκιμή φάσης 3, στην οποία η πλαζομυκίνη σε σύγκριση με τη μεροπενέμη σε περιπτώσεις επιπλεγμένων ουρολοιμώξεων (cUTI), πέτυχε το καταληκτικό σημείο μη κατωτερότητας. Ενώ η CARE, κλινική μελέτη φάσης 3, συνέκρινε την πλαζομυκίνη έναντι της κολιστίνης ως μέρος ενός οριστικού συνδυαστικού σχήματος σε σοβαρές λοιμώξεις λόγω CRE εκτός των παραγωγών NDM. Η CARE ενέταξε 39 ασθενείς με μια ποικιλία λοιμώξεων, συμπεριλαμβανομένων 29 λοιμώξεων του αίματος και 8 HAP/VAP. η μελέτη τερματίστηκε πρόωρα λόγω χαμηλών εγγραφών. Τελικά έλαβε έγκριση από τον FDA τον Ιούνιο του 2018 για ασθενείς ηλικίας 18 ετών και άνω με ένδειξη λοιμώξεων του ουροποιητικού συστήματος, συμπεριλαμβανομένης της πυελονεφρίτιδας που προκαλείται από τους ακόλουθους ευαίσθητους μικροοργανισμούς: *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis* και *Enterobacter cloacae*, ενώ δεν υπάρχει αυτή τη στιγμή έγκριση από τον EMA (αποσύρθηκε το 2020 λόγω φαρμακοοικονομικών εκτιμήσεων). [17] [80]

7.3 Κεφτολοζάνη/Ταζομπακτάμη

Η κεφτολοζάνη/ταζομπακτάμη (C/T) είναι ένας συνδυασμός ενός αναστολέα β-λακταμάσης που χρησιμοποιείται εδώ και δεκαετίες, με μια νέα κεφαλοσπορίνη με δομική ομοιότητα με την κεφταζιδίμη. Διαθέτει ισχυρή δράση έναντι της *P. Aeruginosa*. Κοινοί μηχανισμοί αντίστασης της *P. aeruginosa* όπως η υπερέκφραση αντλιών εκροής, η απώλεια της εξωτερικής μεμβράνης πορίνης και υπερπαραγωγή AmpC δεν επηρεάζουν την κεφτολοζάνη, ενώ η ανάπτυξη ανοχής στην C/T απαιτεί αρκετές μεταλλάξεις που οδηγούν σε υπερέκφραση των

ενζύμων AmpC και δομικές τροποποιήσεις. Η ταξομπακτάμη προσφέρει σταθερότητα έναντι των περισσότερων ESBLs. Η C/T υδρολύεται από καρβαπενεμάσες (KPC, VIM, NDM, GES) με πιθανή εξαίρεση το OXA-48.

In vitro μελέτες έχουν δείξει εξαιρετική δράση έναντι της *P. aeruginosa* και των εντεροβακτηριακών. Επίσης αποδεδειγμένη η in vitro ευαισθησία έναντι του *Burkholderia* spp. και της *Stenotrophomonas maltophilia*, αλλά όχι ουσιαστική ευαισθησία έναντι του *A. Baumannii*. Η C/T έχει σημαντική δράση έναντι του *Streptococcus* spp (εκτός από το *S. pneumoniae*), καμία δράση έναντι των σταφυλόκοκκων και των εντερόκοκκων και ελάχιστη δράση έναντι των αναερόβιων. Οι μελέτες Time kill έχουν επιβεβαιώσει ότι η C/T είναι το πιο ισχυρό αντιβιοτικό έναντι της ευαίσθητης *P. aeruginosa*, ενώ οι καρβαπενέμες ήταν πιο δραστικές έναντι των εντεροβακτηριακών. Πρόσφατα δεδομένα από 53 λοιμώξεις VAP στις ΜΕΘ από *P. aeruginosa* έδειξαν ότι η C/T παρουσίασε την πιο ισχυρή in vitro δραστηριότητα σε σύγκριση με την κεφταζιδίμη/αβιβακτάμη, την μιπενέμη και τη σιπροφλοξασίνη.

Η C/T έχει εγκριθεί από τον FDA και τον EMA για επιπλεγμένη ενδοκοιλιακή λοίμωξη (cIAI) και επιπλεγμένη ουρολοίμωξη (cUTI) με βάση δύο κλινικές δοκιμές φάσης 3 που έδειξαν μη κατωτερότητα της C/T σε συνδυασμό με μετρονιδαζόλη έναντι της μεροπενέμης σε cIAI και έναντι της λεβοφλοξασίνη σε cUTIs. Τα αποτελέσματα από μια κλινική δοκιμή φάσης 3 σε ασθενείς με νοσοκομειακή πνευμονία (HAP) που απαιτεί μηχανικό αερισμό και σε ασθενείς με πνευμονία σχετιζόμενη με αναπνευστήρα (VAP) αναμένεται να υποστηρίξουν την έγκριση και της σχετικής ένδειξης. Η C/T είναι μια πολύτιμη προσθήκη ως το πιο ισχυρό αντιβιοτικό κατά των λοιμώξεων από *P. aeruginosa* με πρόσθετη δράση έναντι των παραγωγών ESBL. Σε ασθενείς με διάφορους παράγοντες κινδύνου για MDR (αιματολογική κακοήθεια, παρατεταμένη νοσηλεία, προηγούμενη εισαγωγή στη ΜΕΘ, προηγούμενη λήψη άλλων αντιψευδομοναδικών φαρμάκων κ.λπ.), η C/T μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως μέρος ενός αντιβιοτικού σχήματος, μαζί με έναν δεύτερο παράγοντα, για να εξασφαλιστεί επαρκής κάλυψη. [17]

7.4 Κεφταζιδίμη/Αβιβακτάμη

Η κεφταζιδίμη/αβιβακτάμη (CAZ-AVI) είναι ένα εγκεκριμένο από τον FDA και τον EMA φάρμακο για τη θεραπεία επιπλεγμένης ενδοκοιλιακής λοίμωξης (cIAI) και επιπλεγμένης ουρολοίμωξης (cUTI) καθώς και νοσοκομειακής πνευμονίας και πνευμονίας που σχετίζεται με αναπνευστήρα (HAP/VAP). Η αποτελεσματικότητά της έχει αποδειχθεί in vitro στα παρακάτω Gram-αρνητικά παθογόνα:

Για επιπλεγμένες ενδοκοιλιακές λοιμώξεις

- *Citrobacter freundii*
- *Enterobacter cloacae*

- *Escherichia coli*
- *Klebsiella oxytoca*
- *Klebsiella pneumoniae*
- *Pseudomonas aeruginosa*

Για επιπλεγμένες ουρολοιμώξεις

- *Escherichia coli*
- *Klebsiella pneumoniae*
- *Proteus mirabilis*
- *Enterobacter cloacae*
- *Pseudomonas aeruginosa*

Για νοσοκομειακή πνευμονία, συμπεριλαμβανομένης πνευμονίας σχετιζόμενης με αναπνευστήρα

- *Enterobacter cloacae*
- *Escherichia coli*
- *Klebsiella pneumoniae*
- *Proteus mirabilis*
- *Serratia marcescens*
- *Pseudomonas aeruginosa*

Ενώ δεν είναι ευαίσθητα στην CAZ-AVI τα παρακάτω:

- *Staphylococcus aureus*
- Αναερόβια βακτήρια
- *Enterococcus spp.*
- *Stenotrophomonas maltophilia*
- *Acinetobacter spp.*

Η κεφαζιδίμη αναστέλλει τη σύνθεση της πεπτιδογλυκάνης στο κυτταρικό τοίχωμα του βακτηρίου μετά από δέσμευση στις πρωτεΐνες δέσμευσης της πενικιλίνης, κάτι που οδηγεί σε βακτηριακή λύση και θάνατο. Η αβιβακτάμη είναι ένα μη β-λακταμικό αντιβιοτικό, είναι αναστολέας της β-λακταμάσης και σχηματίζει ομοιοπολικό δεσμό με το ένζυμο και είναι σταθερή στην υδρόλυση. Αναστέλλει τόσο τις β-λακταμάσες Ambler τάξης A όσο και τις τάξης C, καθώς και ορισμένα ένζυμα τάξης D, συμπεριλαμβανομένων των β-λακταμασών ευρέως φάσματος (ESBLs), των KPC και OXA-48 καρβαπενεμασών και των ενζύμων AmpC. Δεν αναστέλλει όμως τα ένζυμα τάξης B (MBL) και δεν μπορεί να αναστείλει πολλά ένζυμα τάξης D.

Τα στελέχη που παράγουν KPC μπορεί να φιλοξενούν πρόσθετους μηχανισμούς αντίστασης, όπως υπερέκφραση αντλίας εκροής, μεταλλάξεις σε γονίδια πορίνης, παραγωγή πολλαπλών καρβαπενεμασών και νέων μεταλλάξεων στο γονίδιο blaKPC-3. Η αναδυόμενη αντίσταση στη CAZ-AVI έχει αποδοθεί στην έκφραση παραλλαγών KPC με υποκαταστάσεις στον βρόχο ωμέγα (omega-loop).

Σε μια πρόσφατη μελέτη 394 κλινικών απομονώσεων σε ανθεκτικά στις καρβαπενέμες στελέχη *Klebsiella pneumoniae* (CRKP) στην την Ελλάδα, η CAZ-AVI ανέστειλε το 99,6% της KPC και το 100% των απομονώσεων που παράγουν παρόμοια με το OXA-48. Τα δεδομένα από τις ΗΠΑ ήταν παρόμοια, δείχνοντας 98,7% *in vitro* ευαισθησία της CAZ-AVI έναντι των απομονώσεων *K. pneumoniae* που παράγουν KPC. Δύο πανομοιότυπες, τυχαιοποιημένες δοκιμές φάσης 3 (RECLAIM I και II) συνέκριναν τη CAZ-AVI συν μετρονιδαζόλη με τη μεροπενέμη σε ασθενείς με cIAI και απέδειξαν μη κατωτερότητα. Στην υποομάδα ασθενών με μειωμένη νεφρική λειτουργία, τα κλινικά ποσοστά ίασης ήταν υψηλότερα από τη μεροπενέμη, τονίζοντας την υποχρέωση προσοχής στα δοσολογικά σχήματα σε ασθενείς με ασταθή νεφρική λειτουργία. Ενώ η υποομάδα ασθενών με βακτηριακές λοιμώξεις ανθεκτικές στην κεφταζιδίμη, εμφανίζει ποσοστά κλινικής ίασης παρόμοια με τη μεροπενέμη (83,0 έναντι 85,9%, αντίστοιχα). Η μελέτη REPROVE, στην οποία συμμετείχαν 879 ασθενείς με HAP/VAP, απέδειξε τη μη κατωτερότητα της CAZ-AVI σε σύγκριση με τη μεροπενέμη. Και πάλι, η αποτελεσματικότητα της CAZ-AVI έναντι παθογόνων που δεν είναι ευαίσθητα στην κεφταζιδίμη ήταν συγκρίσιμη με τη μεροπενέμη. Ενώ δύο δοκιμές Φάσης III (RECAPTURE I, II), απέδειξαν μη κατωτερότητα της CAZ-AVI έναντι της δοριπενέμης σε ασθενείς με ουρολοίμωξη. Τέλος η μελέτη REPRIZE, την οποία θα εξετάσουμε αναλυτικότερα, αξιολόγησε την αποτελεσματικότητα, την ασφάλεια και την ανεκτικότητα της CAZ-AVI σε σύγκριση με την καλύτερη διαθέσιμη θεραπεία σε ασθενείς με cUTI και ασθενείς με cIAI, καθιερώνοντας τη CAZ-AVI ως πιθανή εναλλακτική λύση στις καρβαπενέμες σε στελέχη ανθεκτικά στην κεφταζιδίμη. [17] [81]

Η κλινική μελέτη REPRIZE ήταν μια διεθνής, τυχαιοποιημένη, open label δοκιμή φάσης 3, κατευθυνόμενη από παθογόνους παράγοντες, η οποία συμπεριέλαβε ασθενείς από νοσοκομεία σε 16 χώρες σε όλο τον κόσμο. Οι επιλέξιμοι ασθενείς ήταν ηλικίας 18-90 ετών με επιπλεγμένη ουρολοίμωξη ή επιπλεγμένη ενδοκοιλιακή λοίμωξη που προκλήθηκε από ανθεκτικά στην κεφταζιδίμη *Enterobacteriaceae* ή *Pseudomonas aeruginosa*. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν (1:1) και στρωματοποιήθηκαν βάση νόσου σε cUTI και cIAI και βάση γεωγραφικής προέλευσης σε Βόρεια Αμερική και δυτική Ευρώπη, ανατολική Ευρώπη και τον υπόλοιπο κόσμο, σε 5-21 ημέρες θεραπείας είτε με CAZ-AVI (συνδυασμός 2000 mg κεφταζιδίμης συν 500 mg αβιβακτάμης, χορηγούμενη μέσω ενδοφλέβιας έγχυσης 2 ωρών κάθε 8 ώρες) είτε με την καλύτερη διαθέσιμη θεραπεία. Οι ασθενείς με cIAI που τυχαιοποιήθηκαν στην ομάδα του υπό έρευνα φαρμάκου έλαβαν επίσης ενδοφλέβια μετρονιδαζόλη 500 mg χορηγούμενη σε έγχυση 60 λεπτών κάθε 8 ώρες. Οι προτιμώμενες καλύτερες διαθέσιμες θεραπευτικές επιλογές για επιπλεγμένη ουρολοίμωξη και επιπλεγμένη ενδοκοιλιακή λοίμωξη περιλάμβαναν

μεροπενέμη, ιμιπενέμη, δοριπενέμη, κολιστίνη και τιγκεκυκλίνη, συμπεριλαμβανομένης της συνδυαστικής θεραπείας, χορηγούμενης επίσης ενδοφλεβίως.

Οι καθορισμένες διαγνώσεις για ασθενείς με επιπλεγμένη ουρολοίμωξη ήταν είτε επιβεβαιωμένη οξεία πυελονεφρίτιδα είτε επιπλεγμένη λοίμωξη του κατώτερου ουροποιητικού συστήματος χωρίς πυελονεφρίτιδα με προκαθορισμένα σημεία και συμπτώματα. Οι ασθενείς με επιπλεγμένη ενδοκοιλιακή λοίμωξη έπρεπε να έχουν ένα Gram-αρνητικό παθογόνο ανθεκτικό στην κεφταζιδίμη απομονωμένο από κοιλιακή πηγή κατά τη διάρκεια μιας χειρουργικής επέμβασης. Τα βασικά κριτήρια αποκλεισμού τόσο για ασθενείς με επιπλεγμένη ουρολοίμωξη όσο και για εκείνους με επιπλεγμένη ενδοκοιλιακή λοίμωξη περιλάμβαναν εκτιμώμενη κάθαρση κρεατινίνης μικρότερη από 6 ml/min με τη μέθοδο Cockcroft-Gault, ενδείξεις μη φυσιολογικής ηπατικής λειτουργίας, λοίμωξη που οφείλεται σε ένα Gram-αρνητικό βακτηριακό είδος που ήταν απίθανο να ανταποκριθεί στη θεραπεία με κεφταζιδίμη-αβιβακτάμη (π.χ. *Acinetobacter* spp και *Stenotrophomonas* spp) και λοίμωξη που θεωρείται απίθανο να ανταποκριθεί σε 5–21 ημέρες θεραπείας της μελέτης. Οι ασθενείς με επιπλεγμένη ενδοκοιλιακή λοίμωξη αποκλείστηκαν επίσης από τη δοκιμή όσοι είχαν βαθμολογία αξιολόγησης υγείας APACHE II >30 ή είχαν προηγουμένως υποβληθεί σε μεταμόσχευση ήπατος, παγκρέατος ή λεπτού εντέρου.

Η μεθοδολογία της ανάλυσης των αποτελεσμάτων ορίστηκε ως microbiologically modified intention-to-treat (mMITT) καθώς περιλάμβανε όλους τους συμμετέχοντες που τυχαιοποιήθηκαν και έλαβαν τουλάχιστον μια δόση του υπό μελέτη φαρμάκου. Το κύριο καταληκτικό σημείο ήταν η αξιολόγηση της κλινικής ανταπόκρισης στην επίσκεψη δοκιμής ίασης (clinical response at test of cure – TOC) 7-10 ημέρες μετά τη τελευταία έγχυση του φαρμάκου. Ως κλινική ίαση ορίστηκε η πλήρης επίλυση ή η ουσιαστική βελτίωση των σημείων και συμπτωμάτων της λοίμωξης, έτσι ώστε να μην απαιτείται περαιτέρω αντιβακτηριακή θεραπεία. Επιπλέον, για ασθενείς με επιπλεγμένη ενδοκοιλιακή λοίμωξη, η θεραπεία απαιτούσε επίσης να μην χρειάζεται παροχέτευση ή χειρουργική επέμβαση μετά από 96 ώρες από την τυχαιοποίηση. Τα βασικότερα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία στον πληθυσμό mMITT περιλάμβαναν την κλινική ανταπόκριση σε άλλα χρονικά σημεία, όπως το τέλος της θεραπείας (clinical response at end of treatment – EOT), στην επίσκεψη παρακολούθησης 1 (clinical response at follow up 1 – FU1), στην επίσκεψη παρακολούθησης 2 (clinical response at follow up 2 – FU2) κ.α.

Μεταξύ 7/1/2013 και 29/8/2014, 345 ασθενείς εγγράφηκαν και 333 τυχαιοποιήθηκαν σε 53 νοσοκομεία σε 16 χώρες παγκοσμίως: 165 σε κεφταζιδίμη-αβιβακτάμη (153 με cUTI και 12 με cIAI) και 168 στην καλύτερη διαθέσιμη θεραπεία (153 με cUTI και 15 με cIAI). Επιλέχθηκαν 268 (80%) τυχαία ασθενείς από την ανατολική Ευρώπη, 16 (5%) από τη Βόρεια Αμερική και τη δυτική Ευρώπη και 49 (15%) από τον υπόλοιπο κόσμο. 163 (97%) από τους 168 ασθενείς στην ομάδα καλύτερης διαθέσιμης θεραπείας έλαβαν αντιβιοτικό καρβαπενέμης και 161 (96%) το έλαβαν ως μονοθεραπεία, με την ιμιπενέμη και τη μεροπενέμη να είναι οι πιο συχνά συνταγογραφούμενοι παράγοντες. Τα βασικά χαρακτηριστικά των ασθενών και της

νόσου και η κατανομή του παθογόνου κατά την έναρξη ήταν γενικά παρόμοια μεταξύ των ομάδων θεραπείας, τόσο για επιπλεγμένη ουρολοίμωξη όσο και για επιπλεγμένη ενδοκοιλιακή λοίμωξη, αν και ο αριθμός των ασθενών στην ομάδα της ενδοκοιλιακής λοίμωξης ήταν μικρός. Οι περισσότεροι ασθενείς είχαν μολυνθεί από *Escherichia coli* και *K pneumoniae*. Δέκα (4%) από τους 281 ασθενείς με επιπλεγμένη ουρολοίμωξη είχαν επίσης βακτηριαιμία. Σε εννέα από αυτούς τους ασθενείς, τα απομονωμένα στελέχη ήταν *E coli* ή *K pneumoniae* (τα ίδια παθογόνα που απομονώθηκαν στα ούρα τους). Κανένας από τους ασθενείς με επιπλεγμένη ενδοκοιλιακή λοίμωξη δεν είχε βακτηριαιμία. Ενώ ο κύριος λόγος αποκλεισμού των ασθενών από τον πληθυσμό mMITT ήταν ότι η αντίσταση στην κεφταζιδίμη του βασικού κατά Gram στελέχους που πληροί τις προϋποθέσεις για τη μελέτη, όπως αξιολογήθηκε στο τοπικό μικροβιολογικό εργαστήριο, δεν επιβεβαιώθηκε από το κεντρικό εργαστήριο.

Οι συνολικές αναλογίες ασθενών με κλινική ίαση στην επίσκεψη δοκιμής ίασης (7–10 ημέρες μετά την τελευταία έγχυση της θεραπείας της μελέτης) στον πληθυσμό mMITT ήταν παρόμοια με την CAZ-AVI (140 [91%, 95% CI 85,6–94,7] από 154 ασθενείς) και καλύτερη διαθέσιμη θεραπεία (135 [91%· 85,9–95,0] από 148 ασθενείς). Στην ομάδα της επιπλεγμένης ουρολοίμωξης, οι αναλογίες των ασθενών με κλινική ίαση κατά την επίσκεψη δοκιμής ίασης ήταν παρόμοιες μεταξύ των ομάδων θεραπείας (132 [92%· 95% CI 86,3–95,4] από 144 ασθενείς σε η ομάδα CAZ-AVI έναντι 129 [94%· 89,3–97,2] από 137 στην καλύτερη διαθέσιμη ομάδα θεραπείας. Το ποσοστό των ασθενών με κλινική ίαση μειώθηκε ελαφρώς στις επόμενες επισκέψεις παρακολούθησης και στις δύο ομάδες θεραπείας, αλλά παρέμεινε στο 85% ή μεγαλύτερο στη CAZ-AVI, επιτυγχάνοντας γενικά παρόμοια ποσοστά κλινικής ίασης με την καλύτερη διαθέσιμη θεραπεία σε κάθε επίσκεψη. Το ποσοστό των ασθενών με επιπλεγμένη ενδοκοιλιακή λοίμωξη με κλινική ίαση στην επίσκεψη δοκιμής ίασης ήταν οκτώ (80% [95% CI 47,9–95,6]) στους δέκα στην ομάδα CAZ-AVI συν μετρονιδαζόλη, και έξι (55% [27,0–80,0]) στους 11 στην καλύτερη διαθέσιμη ομάδα θεραπείας. Το διάστημα εμπιστοσύνης (CI) είναι πολύ ευρύ λόγω του μικρού αριθμού ασθενών με επιπλεγμένη ενδοκοιλιακή λοίμωξη. Το ποσοστό των ασθενών που είχαν κλινική ίαση παρέμεινε το ίδιο στην επίσκεψη παρακολούθησης 1 και στις δύο ομάδες θεραπείας.

Το ποσοστό των ασθενών με ευνοϊκή μικροβιολογική ανταπόκριση στην επίσκεψη δοκιμής θεραπείας στον πληθυσμό επιπλεγμένων ουρολοιμώξεων ήταν υψηλότερο με CAZ-AVI (118 [82%, 95% CI 75,1–87,6] από 144 ασθενείς) από ό,τι με την καλύτερη διαθέσιμη θεραπεία (88 [64%· 56,0–71,9] από 137 ασθενείς). Στην ομάδα επιπλεγμένης ουρολοίμωξης, το ποσοστό των ασθενών με μικροβιολογική ανταπόκριση ήταν ελαφρώς χαμηλότερο στις επόμενες επισκέψεις μετά την επίσκεψη δοκιμής θεραπείας, ωστόσο, σε κάθε επόμενη επίσκεψη, τα ποσοστά ανταπόκρισης ήταν σταθερά υψηλότερα για την CAZ-AVI από ό,τι για την καλύτερη διαθέσιμη θεραπεία. Τα ποσοστά κλινικής ίασης κατά την επίσκεψη δοκιμής ίασης ανά Gram-αρνητικό παθογόνο που απομονώθηκε στα ούρα κατά την έναρξη ήταν γενικά υψηλά και παρόμοια και στις δύο ομάδες θεραπείας. Η ευνοϊκή μικροβιολογική απόκριση ανά παθογόνο για *E coli* και *K pneumoniae* που απομονώθηκαν στα ούρα σε ασθενείς με επιπλεγμένη ουρολοίμωξη ήταν υψηλότερη στην ομάδα της CAZ-AVI από ό,τι στην ομάδα καλύτερης

διαθέσιμης θεραπείας. Σε ασθενείς με επιπλεγμένη ενδοκοιλιακή λοίμωξη. Τα μικροβιολογικά αποτελέσματα ανά ασθενή στην επίσκεψη δοκιμής θεραπείας και ευνοϊκή μικροβιολογική απόκριση ανά παθογόνο σε Gram-αρνητικά παθογόνα που απομονώνονται από την ενδοκοιλιακή θέση, σε ασθενείς με επιπλεγμένη ενδοκοιλιακή λοίμωξη θεωρήθηκαν ότι είχαν καλύτερη κλινική ανταπόκριση στην ομάδα του υπό μελέτη φαρμάκου από την ομάδα της καλύτερης διαθέσιμης θεραπείας παρά το μικρό αριθμό συμμετεχόντων.

51 από τους 164 ασθενείς (31%) στην ομάδα της κεφταζιδίμης-αβιβακτάμης και 66 από τους 168 (39%) στην ομάδα της καλύτερης διαθέσιμης θεραπείας είχαν αναφέρει μια ανεπιθύμητη ενέργεια, οι περισσότερες από τις οποίες ήταν ήπιες ή μέτριας έντασης. Οι γαστρεντερικές διαταραχές ήταν οι πιο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες που προκλήθηκαν από τη θεραπεία τόσο με την CAZ-AVI (21 από 164 ασθενείς [13%]) όσο και με την καλύτερη διαθέσιμη θεραπεία (30 από 168 ασθενείς [18%]). Τρεις ανεπιθύμητες ενέργειες οδήγησαν στη διακοπή του φαρμάκου της μελέτης: ένας ασθενής στην ομάδα της CAZ-AVI και δύο στην ομάδα της καλύτερης διαθέσιμης θεραπείας. Επτά ασθενείς είχαν μια ανεπιθύμητη ενέργεια που οδήγησε σε θάνατο (τρεις στην ομάδα της CAZ-AVI και τέσσερις στην καλύτερη διαθέσιμη ομάδα θεραπείας), κανένας από τους οποίους δεν θεωρήθηκε σχετιζόμενος με το υπό μελέτη φάρμακο σύμφωνα με τον ερευνητή. Η συχνότητα εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών που θεωρήθηκαν ότι σχετίζονται με το φάρμακο της μελέτης από τον ερευνητή ήταν χαμηλή (14 από 164 ασθενείς [9%] στην ομάδα της CAZ-AVI και 11 από τους 168 ασθενείς [7%] στην ομάδα καλύτερης διαθέσιμης θεραπείας). Συνολικά, εννέα ασθενείς στην ομάδα CAZ-AVI και δέκα ασθενείς στην ομάδα καλύτερης διαθέσιμης θεραπείας είχαν σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες, αλλά κανένας δεν θεωρήθηκε σχετιζόμενος με το υπό μελέτη φάρμακο.

Η μελέτη έδειξε ότι η κεφταζιδίμη-αβιβακτάμη και η καλύτερη διαθέσιμη θεραπεία οδήγησαν στο ίδιο ποσοστό ασθενών που πέτυχαν συνολική κλινική ίαση κατά την επίσκεψη δοκιμής ίασης στον πληθυσμό mMITT (91% και στις δύο ομάδες). Τα περισσότερα παθογόνα ανθεκτικά στην κεφταζιδίμη βρίσκονταν στο εύρος των προσωρινά ευαίσθητων MIC (ελάχιστη ανασταλτική συγκέντρωση). Επτά από τους εννέα ασθενείς με επιπλεγμένη ουρολοίμωξη στην ομάδα κεφταζιδίμης-αβιβακτάμης με προσωρινά ανθεκτικά στελέχη *P. aeruginosa* (CAZ-AVI MIC >8 mg/L) είχαν ευνοϊκή μικροβιολογική ανταπόκριση στην επίσκεψη δοκιμής ίασης. Επιπλέον, υψηλές συγκεντρώσεις κεφταζιδίμης-αβιβακτάμης απεκκρίνονται στα ούρα, συμβάλλοντας δυναμικά σε ευνοϊκή μικροβιολογική απόκριση σε αυτούς τους ασθενείς με προσωρινά ανθεκτικό στέλεχος. Ένα υψηλότερο ποσοστό ασθενών πέτυχε μικροβιολογική ανταπόκριση στην ομάδα της κεφταζιδίμης-αβιβακτάμης σε σχέση με την ομάδα καλύτερης διαθέσιμης θεραπείας σε ασθενείς με επιπλεγμένη ουρολοίμωξη. Η ιμιπενέμη ήταν το πιο κοινό αντιβιοτικό που χρησιμοποιήθηκε ως η καλύτερη διαθέσιμη θεραπεία για επιπλεγμένη ουρολοίμωξη και περισσότεροι ασθενείς που έλαβαν ιμιπενέμη είχαν δυσμενή μικροβιολογική ανταπόκριση κατά την επίσκεψη δοκιμής ίασης από εκείνους που έλαβαν άλλη καλύτερη διαθέσιμη θεραπεία. Αν και η δοσολογία της ιμιπενέμης ήταν σύμφωνη με την επισήμανση, χρησιμοποιήθηκαν διάφορες δόσεις και ορισμένοι ασθενείς έλαβαν δόσεις στο χαμηλότερο άκρο του συνιστώμενου εύρους. Ωστόσο, δεδομένου ότι τα βασικά MIC της θεραπείας της

μελέτης που ελήφθησαν ήταν χαμηλά και γενικά εντός του εύρους ευαισθησίας για το αντιβιοτικό που χορηγήθηκε, είναι δύσκολο να εξαχθούν συμπεράσματα από αυτήν την παρατήρηση. Δεν εντοπίστηκαν νέα σήματα ασφάλειας για την κεφταζιδίμη-αβιβακτάμη και το συνολικό προφίλ ασφάλειας ήταν παρόμοιο με αυτό της κεφταζιδίμης και της κατηγορίας των κεφαλοσπορινών.

Ο κύριος περιορισμός της μελέτης REPRISÉ ήταν η επιλογή της open label δομής της που την υπέβαλε σε κίνδυνο να υποπέσει σε performance bias. Η open label επιλέχθηκε για να επιτρέψει την επιλογή της καλύτερης διαθέσιμης θεραπείας έναντι ανθεκτικών οργανισμών με μεταβλητά πρότυπα ευαισθησίας. Αυτός ο περιορισμός αντισταθμίστηκε εν μέρει με τον ορισμό από τους ερευνητές της καλύτερης διαθέσιμης θεραπείας πριν από την τυχαιοποίηση. Επιπλέον, η μελέτη είχε υψηλό ποσοστό μικροβιολογικών διαγνωστικών απαντήσεων, η οποία είναι μια αντικειμενική αξιολόγηση και επομένως είναι απίθανο να έχει επηρεαστεί από το σχεδιασμό της μελέτης. Ένας άλλος πιθανός περιορισμός ήταν η κυριαρχία εγγραφής ασθενών από την ανατολική Ευρώπη σε σύγκριση με τις άλλες περιοχές, αλλά η επιλογή ήταν γενικά καλά ισορροπημένη μεταξύ των ομάδων θεραπείας όσον αφορά τη γεωγραφική κατανομή. Ο μικρός αριθμός ασθενών με επιπλεγμένη ενδοκοιλιακή λοίμωξη σήμαινε ότι τα αποτελέσματα της μελέτης επέτρεπαν μόνο γενικές περιγραφές των τάσεων που σχετίζονται με τη θεραπεία για αυτόν τον πληθυσμό. [82] [83]

Πίνακας 3: Δημογραφικά στοιχεία προέλευσης των συμμετεχόντων ανά ομάδα νόσου-φαρμάκου. (Carmeli, et al, 2016)

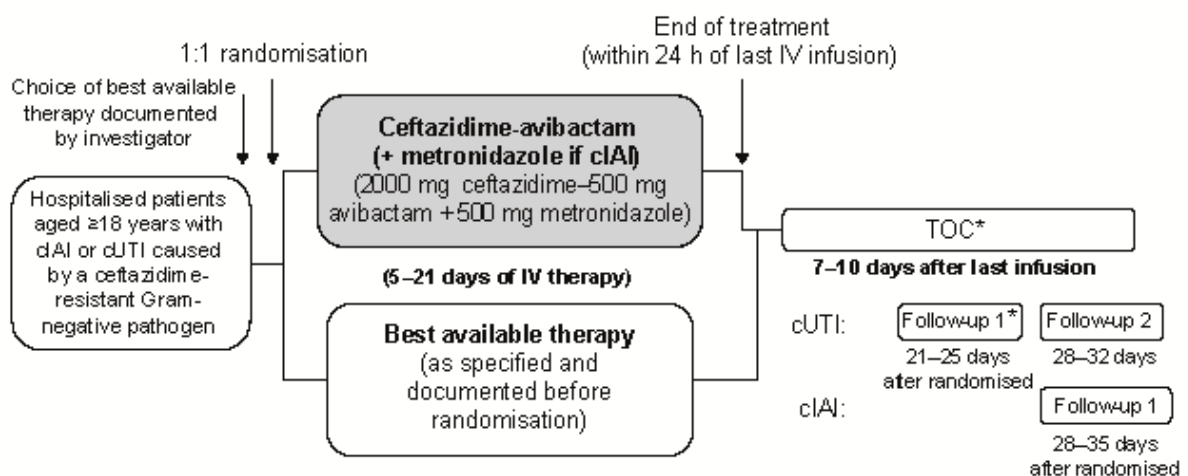
Region, country	cUTI		cIAI	
	Ceftazidime-avibactam (n=153)	BAT (n=153)	Ceftazidime-avibactam + metronidazole (n=12)	BAT (n=15)
Eastern Europe, n (%)	124 (81·0)	123 (80·4)	10 (83·3)	11 (73·3)
Bulgaria	44 (28·8)	46 (30·1)	0	1 (6·7)
Croatia	7 (4·6)	5 (3·3)	0	0
Czech Republic	0	0	3 (25·0)	3 (20·0)
Romania	15 (9·8)	14 (9·2)	1 (8·3)	1 (6·7)
Russian Federation	38 (24·8)	24 (15·7)	6 (50·0)	6 (40·0)
Turkey	6 (3·9)	17 (11·1)	0	0
Ukraine	14 (9·2)	17 (11·1)	0	0
North America and Western Europe, n (%)	8 (5·2)	7 (4·6)	0	1 (6·7)
France	2 (1·3)	1 (0·7)	0	0
Spain	1 (0·7)	2 (1·3)	0	1 (6·7)
United States of America	5 (3·3)	4 (2·6)	0	0
Rest of world, n (%)	21 (13·7)	23 (15·0)	2 (16·7)	3 (20·0)
Argentina	5 (3·3)	3 (2·0)	0	1 (6·7)
Israel	6 (3·9)	8 (5·2)	1 (8·3)	2 (13·3)
Republic of Korea	4 (2·6)	1 (0·7)	0	0
Mexico	3 (2·0)	4 (2·6)	0	0
Peru	2 (1·3)	7 (4·6)	0	0
South Africa	1 (0·7)	0	1 (8·3)	0

Πίνακας 4: Βασικά χαρακτηριστικά των συμμετεχόντων ανά νόσο-φάρμακο στον πληθυσμό mMITT. (Carmeli, et al, 2016)

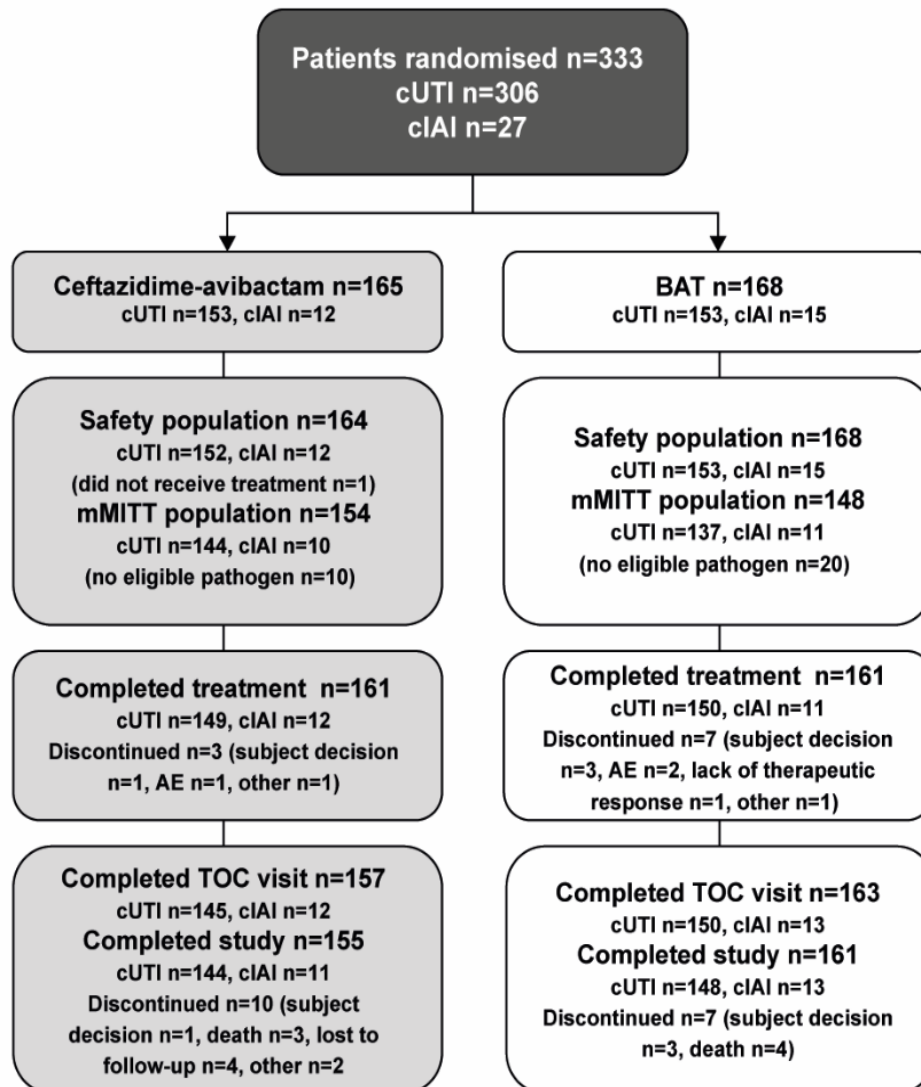
	cUTI		cIAI	
	Ceftazidime-avibactam (n=144)	BAT (n=137)	Ceftazidime-avibactam + metronidazole (n=10)	BAT (n=11)
Age, years; mean (SD)	64.3 (14.6)	61.3 (15.3)	49.9 (16.1)	68.4 (11.1)
75–90 years, n (%)	38 (26.4)	27 (19.7)	0	4 (36.4)
Female, n (%)	64 (44.4)	63 (46.0)	6 (60.0)	4 (36.4)
Race, n (%)				
White	136 (94.4)	131 (95.6)	9 (90.0)	11 (100)
Other [†]	8 (5.6)	6 (4.4)	1 (10.0)	0
Body mass index, kg/m ² ; mean (SD)	28.1 (5.5)	28.0 (5.8)	25.2 (6.3)	28.6 (4.6)
≥30 kg/m ² , n (%)	48 (33.3)	51 (37.2)	3 (30.0)	4 (36.4)
Renal status, creatinine clearance; mL/min, n (%)				
>50	118 (81.9)	113 (82.5)	10 (100)	6 (54.5)
31–50	19 (13.2)	18 (13.1)	0	3 (27.3)
16–30	4 (2.8)	5 (3.6)	0	2 (18.2)
6–15	3 (2.1)	1 (0.7)	0	0
Diagnosis cUTI, n (%)				
Acute pyelonephritis	57 (39.6)	70 (51.1)	N/A	N/A
cUTI without pyelonephritis	87 (60.4)	67 (48.9)	N/A	N/A
Complicating factors				
Partial obstructive uropathy	45 (31.3)	21 (15.3)	N/A	N/A
Abnormality of urogenital tract	39 (27.1)	38 (27.7)	N/A	N/A
Male with urinary retention	33 (22.9)	24 (17.5)	N/A	N/A
Catheterisation	30 (20.8)	25 (18.2)	N/A	N/A
Urogenital procedure within 7 days	27 (18.8)	21 (15.3)	N/A	N/A
Diagnosis cIAI, n (%)				
Cholecystitis	N/A	N/A	2 (20.0)	4 (36.4)
Diverticular disease	N/A	N/A	1 (10.0)	1 (9.1)
Appendiceal perforation or per-appendiceal abscess	N/A	N/A	2 (20.0)	0
Secondary peritonitis	N/A	N/A	3 (30.0)	2 (18.2)
Intra-abdominal abscess (≥1)	N/A	N/A	2 (20.0)	4 (36.4)
APACHE II score, mean (SD) [‡]	N/A	N/A	6.9 (5.8)	10.9 (4.4)
APACHE II score category	N/A	N/A		
≤10	N/A	N/A	8 (80.0)	6 (54.5)
>10–≤30	N/A	N/A	1 (10.0)	3 (27.3)
Prior antibiotic use, n (%)	72 (50.0)	63 (46.0)	10 (100)	11 (100)
Bacteraemia, yes; n (%) [§]	4 (2.8)	6 (4.4)	0	0
Infection type, n (%)				
Monomicrobial	139 (96.5)	131 (95.6)	4 (40.0)	4 (36.4)
Polymicrobial (2 pathogens)	4 (2.8)	6 (4.4)	4 (40.0)	5 (45.5)
Polymicrobial (≥3 pathogens) [§]	1 (0.7)	0	2 (20.0)	2 (18.2)
Baseline pathogen in urine (cUTI) or intra-abdominal site (cIAI), n (%)				
Enterobacteriaceae	131 (91.0)	132 (96.4)	9 (90.0)	11 (100)
Escherichia coli	59 (41.0)	57 (41.6)	4 (40.0)	6 (54.5)
Klebsiella pneumoniae	55 (38.2)	65 (47.4)	5 (50.0)	3 (27.3)
Enterobacter cloacae	8 (5.6)	6 (4.4)	3 (30.0)	1 (9.1)
Pseudomonas aeruginosa	14 (9.7)	5 (3.6)	1 (10.0)	1 (9.1)

Πίνακας 5: Αντιβιοτικά ως μονοθεραπεία ή συνδυασμός που χρησιμοποιήθηκε στην ομάδα BAT ανά νόσο. (Carmeli, et al, 2016)

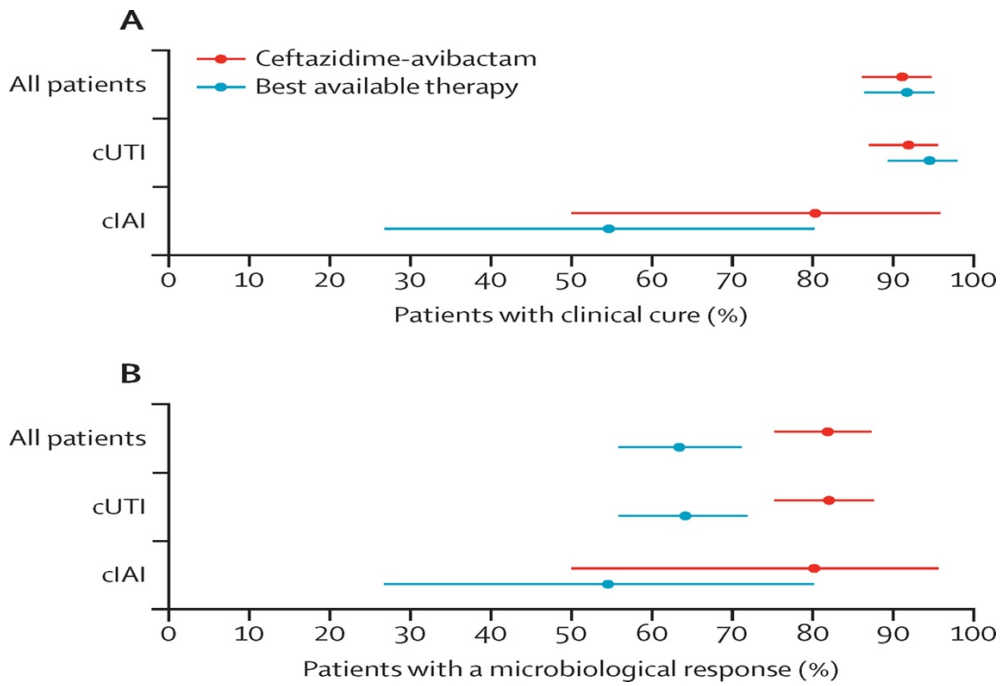
	cUTI n (%)	cIAI n (%)
Any preferred monotherapy, n (%) [†]	146 (95·4)	14 (93·3)
Any other monotherapy, n (%) [‡]	6 (3·9)	0
BAT single therapy, n (%)		
Amikacin	1 (0·7)	0
Colistin	2 (1·3)	0
Doripenem	11 (7·2)	0
Ertapenem	1 (0·7)	0
Ertapenem sodium	2 (1·3)	0
Gentamicin	1 (0·7)	0
Imipenem [¶]	76 (49·7)	5 (33·3)
Meropenem [¶]	57 (37·3)	9 (60·0)
Piperacillin/tazobactam	1 (0·7)	0
Any combination therapy, n (%)		
Ciprofloxacin + meropenem	0	1 (6·7)
Colistin + imipenem	1 (0·7)	0



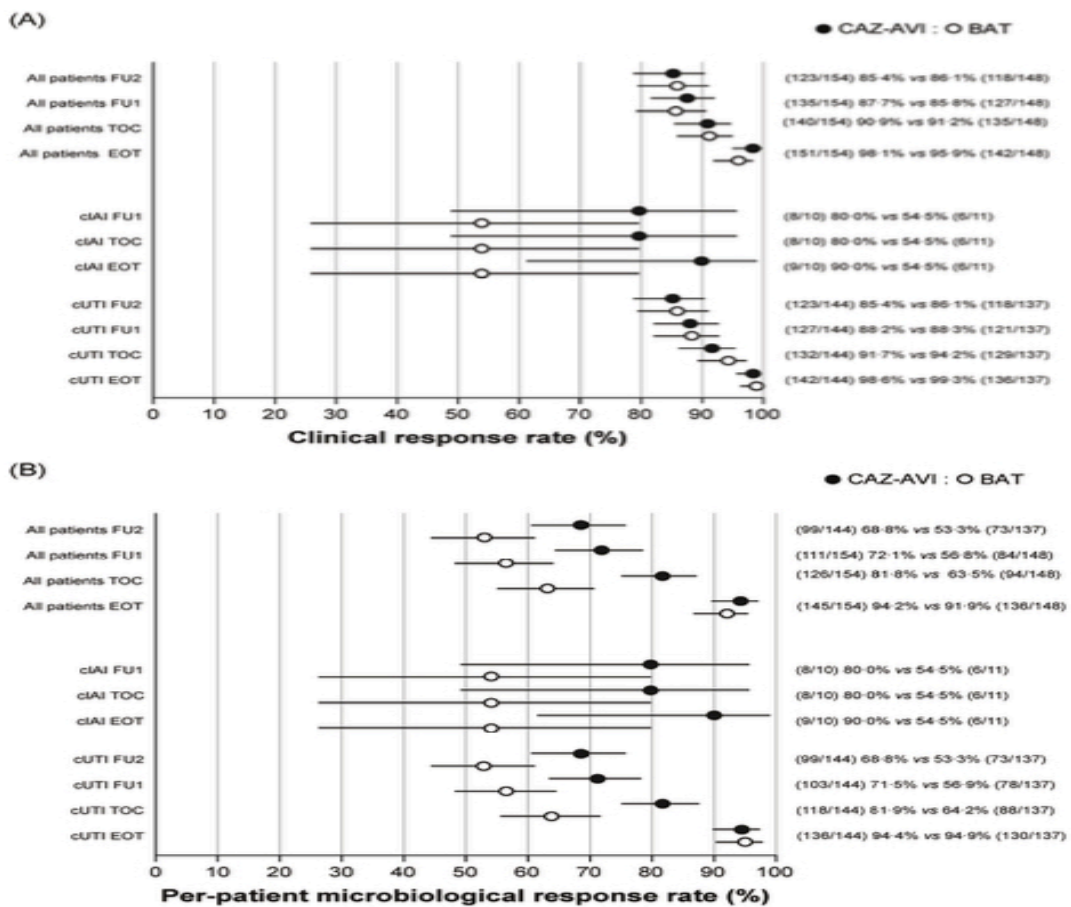
Εικόνα 12: Δομή της μελέτης από την τυχαιοποίηση έως τα κύρια και δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία.



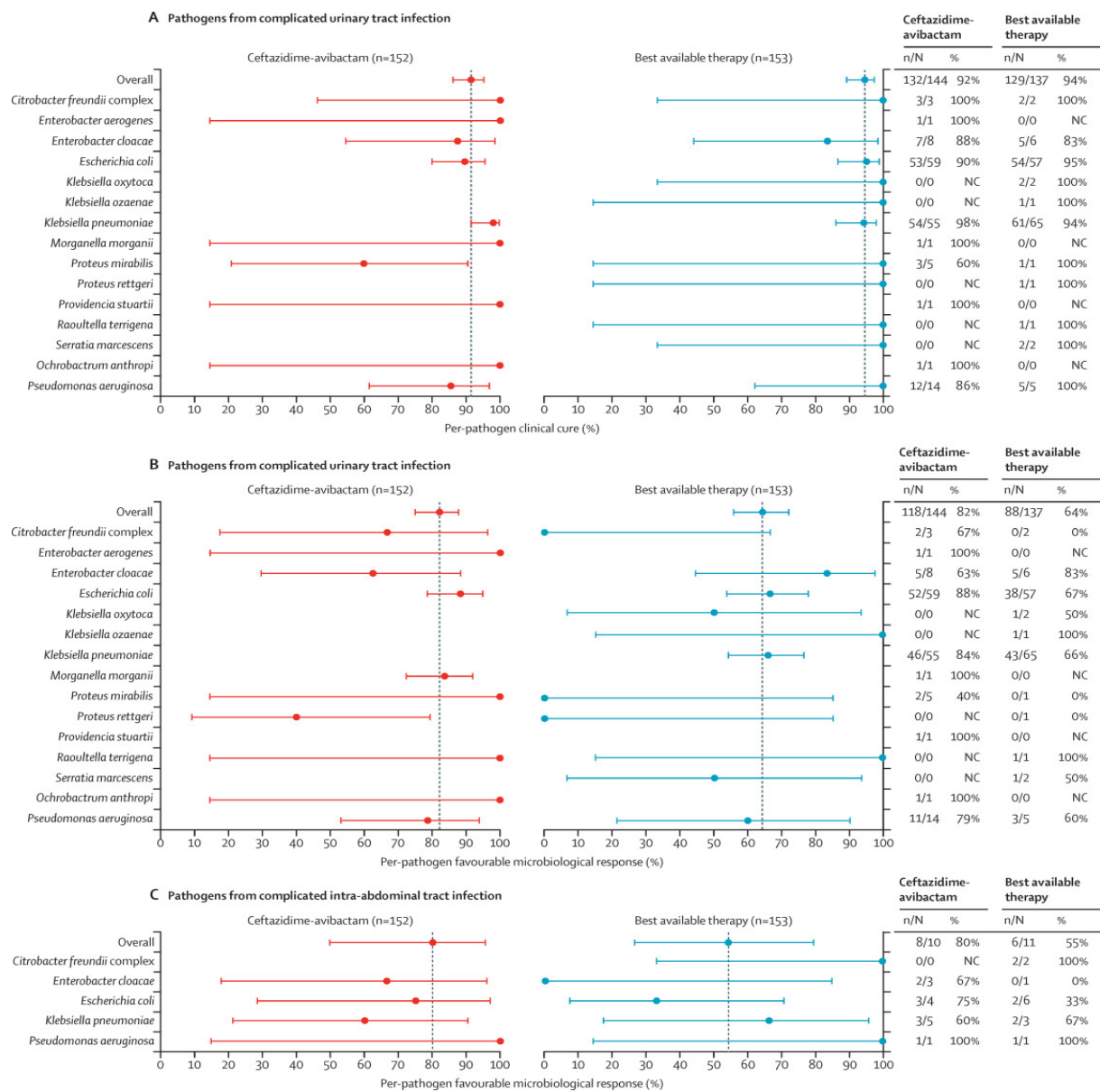
Εικόνα 13: Διάγραμμα ροής της μελέτης.



Σχήμα 1: Σχηματική απεικόνιση των αποτελεσμάτων σε όλους τους ασθενείς, σε ασθενείς με cUTI και ασθενείς με cIAI. Α. σε ασθενείς με κλινική ίαση Β. σε ασθενείς με μικροβιολογική ανταπόκριση. (Carmeli, et al, 2016)



Σχήμα 2: Σχηματική απεικόνιση των αποτελεσμάτων του κύριου και δευτερευόντων καταληκτικών σημείων. Α. σε ασθενείς με κλινική ίαση Β. σε ασθενείς με μικροβιολογική ανταπόκριση. (Carmeli, et al, 2016)



Σχήμα 3: Σχηματική απεικόνιση των αποτελεσμάτων σε κάθε απομονωμένο βακτήριο ανά ομάδα ελέγχου Α. σε ασθενείς με cUTI με κλινική ίαση Β. σε ασθενείς με cUTI με μικροβιολογική ανταπόκριση C. σε ασθενείς με cIAI με μικροβιολογική ανταπόκριση (Carmeli, et al, 2016)

Πίνακας 6: Ανεπιθύμητες ενέργειες των συμμετεχόντων ανά ομάδα νόσου-φαρμάκου. (Carmeli, et al, 2016)

Preferred term, n (%)	cUTI		cIAI	
	Ceftazidime-avibactam (n=152)	BAT (n=153)	Ceftazidime-avibactam + metronidazole (n=12)	BAT (n=15)
Patients with any AE	43 (28.3)	54 (35.3)	8 (66.7)	12 (80.0)
Nausea	5 (3.3)	9 (5.9)	3 (25.0)	1 (6.7)
Vomiting	4 (2.6)	2 (1.3)	2 (16.7)	1 (6.7)
Diarrhoea	3 (2.0)	8 (5.2)	2 (16.7)	0
Pyrexia	4 (2.6)	2 (1.3)	0	0
Abdominal pain	3 (2.0)	4 (2.6)	0	1 (6.7)
Dyspepsia	2 (1.3)	5 (3.3)	0	0
Headache	1 (0.7)	11 (7.2)	2 (16.7)	1 (6.7)
Oedema peripheral	3 (2.0)	1 (0.7)	0	0
Vulvovaginal candidiasis	3 (2.0)	0	0	0
Insomnia	2 (1.3)	0	2 (16.7)	4 (26.7)
Nasal congestion	1 (0.7)	0	2 (16.7)	0
Phlebitis	1 (0.7)	2 (1.3)	2 (16.7)	1 (6.7)
Back pain	0	0	2 (16.7)	0
Paraesthesia	0	0	2 (16.7)	0
Respiratory failure	0	0	0	2 (13.3)

7.5 Μεροπενέμη/Βαμπορβακτάμη

Η μεροπενέμη ανήκει στην κατηγορία των αντιβιοτικών που ονομάζονται καρβαπενέμες και η οποία ανήκει στην ευρύτερη ομάδα β-λακταμών. Η βακτηριοκτόνος δράση της αναστέλλει τη σύνθεση της πεπτιδογλυκάνης του κυτταρικού τοιχώματος με αποτέλεσμα την αποδυνάμωση του και τελικά το θάνατο του βακτηρίου. Η βαμπορβακτάμη δεν έχει αντιβακτηριακή δράση. Είναι ένας β-λακταμικός αναστολέας που αναστέλλει τη δράση των β-λακταμασών. Τα ένζυμα αυτά διασπούν τα αντιβιοτικά της β-λακτάμης, όπως η μεροπενέμη, και σταματούν τη δράση τους. Αναστέλλοντας τη δράση αυτών των ενζύμων, η βαμπορβακτάμη επιτρέπει στη μεροπενέμη να δράσει εναντίον των βακτηρίων τα οποία, σε άλλη περίπτωση, θα ήταν ανθεκτικά. Πιο συγκεκριμένα, η βαμπορβακτάμη αναστέλλει διάφορες καρβαπενεμάσες τάξης A κατά Ambler (KPC), β-λακταμάσες ευρέος φάσματος τάξης A (CTXM, SHV και TEM) και κεφαλοσπορινάσες τάξης C (CMY), ενώ η δράση της έναντι των καρβαπενεμασών τάξης D (OXA-48) είναι ελάχιστη. Ελάχιστη έως καθόλου είναι δράση της έναντι των καρβαπενεμασών τάξης B (MBLs).

Η μεροπενέμη/βαμπορβακτάμη (MER-VAB) είναι αντιβιοτικό που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία επιπλεγμένων λοιμώξεων του ουροποιητικού συστήματος καθώς και των νεφρών (cUTI), επιπλεγμένων κοιλιακών λοιμώξεων των ιστών και των οργάνων της κοιλιακής χώρας (cIAI), λοιμώξεων των πνευμόνων που μεταδίδονται σε νοσοκομειακό περιβάλλον (ενδονοσοκομειακή πνευμονία), συμπεριλαμβανομένης της σχετιζόμενης με τον αναπνευστήρα πνευμονίας (HAP/VAP) και λοιμώξεων που έχουν εξαπλωθεί στο αίμα (βακτηραιμία). Η MER-VAB μπορεί επίσης να χρησιμοποιηθεί σε λοιμώξεις που προκαλούνται από αρνητικά κατά Gram βακτήρια, όταν άλλες θεραπείες ενδέχεται να μην είναι αποτελεσματικές.

Σε μια μελέτη που αξιολόγησε τη δράση της μεροπενέμης/βαμπορβακτάμης έναντι Gram-αρνητικών στελεχών, συμπεριλαμβανομένων των MDR και XDR εντεροβακτηριακών, η μεροπενέμη-βαμπορβακτάμη ανέστειλε 133 από τα 135 απομονωμένα στελέχη που παράγουν KPC. Σε μια παρόμοια μελέτη, η μεροπενέμη/βαμπορβακτάμη ανέστειλε το 99,0% των θετικών για KPC απομονώσεων των εντεροβακτηριακών και σε σύγκριση με τη CAZ-AVI και την τιγκεκυκλίνη είχε ισοδύναμη ή ανώτερη *in vitro* αποτελεσματικότητα. (Η MER-VAB σε MIC90: 1 mg/L, ήταν τέσσερις φορές πιο ισχυρή από τη CAZ-AVI και τουλάχιστον 64 φορές από τη μεροπενέμη ως μονοθεραπεία). Η μεροπενέμη/βαμπορβακτάμη έλαβε έγκριση από τον FDA το 2017 για ουρολοιμώξεις, συμπεριλαμβανομένης της πυελονεφρίτιδας, μετά την ολοκλήρωση μιας μελέτης φάσης 3 (TANGO I) που αποδεικνύει μη κατωτερότητα σε σύγκριση με την πιπερακιλλίνη-ταζομπακτάμη. Ένα χρόνο αργότερα, το 2018 έλαβε έγκριση και από τον EMA για τη θεραπεία λοιμώξεων που αναφέρθηκαν παραπάνω ενώ ακολούθησε μια ακόμα κλινική μελέτη φάσης 3 (TANGO II) που συνέκρινε τη μεροπενέμη/βαμπορβακτάμη με την καλύτερη διαθέσιμη θεραπεία και την οποία θα δούμε αναλυτικότερα παρακάτω. Τέλος η κλινική δοκιμή (TANGO III) που αξιολογούσε τη

μεροπενέμη/βαμπορβακτάμη έναντι της πιπερακιλλίνης/ταζομπακτάμη σε ασθενείς με HAP και VAP, η οποία θα ολοκληρωνόταν το 2020, αποσύρθηκε. [17] [84]

Η κλινική μελέτη (TANGO II), είναι μια φάσης 3, πολυεθνική, open label, τυχαιοποιημένη δοκιμή για να αξιολογηθεί η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της μονοθεραπείας με μεροπενέμη-βαμπορβακτάμη έναντι της καλύτερης διαθέσιμης θεραπείας (BAT) για ανθεκτικά στη καρβαπενέμη εντεροβακτηριακά (CRE). Συνολικά 77 ασθενείς με επιβεβαιωμένη ή ύποπτη λοίμωξη με CRE (βακτηραιμία, νοσοκομειακή σχετιζόμενη με αναπνευστήρα βακτηριακή πνευμονία, επιπλεγμένη ενδοκοιλιακή λοίμωξη, επιπλεγμένη ουρολοίμωξη, οξεία πυελονεφρίτιδα) τυχαιοποιήθηκαν και 47 με επιβεβαιωμένη λοίμωξη με CRE αποτέλεσαν τον κύριο πληθυσμό ανάλυσης (microbiologically modified intention-to-treat - mMITT). Οι επιλέξιμοι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν 2:1 σε μεροπενέμη-βαμπορβακτάμη (2 g/2 g σε 3 ώρες, ανά 8 ώρες για 7-14 ημέρες) ή BAT (μόνο/συνδυαστική θεραπεία με πολυμυξίνες, καρβαπενέμες, αμινογλυκοσίδες, τιγκεκυκλίνη ή κεφταζιδίμη-αβιβακτάμη μόνο) και στρωματοποιήθηκαν ανά τύπο μόλυνσης (cUTI, HAP, VAP, cIAI, βακτηραιμία) και ανά περιοχή (Βόρεια Αμερική, Ευρώπη, Ασία-Ειρηνικός, υπόλοιπος κόσμος). Στη δοκιμή συμμετείχαν ασθενείς από 27 νοσοκομεία σε 8 χώρες (Αργεντινή, Βραζιλία, Κολομβία, Ελλάδα, Ισραήλ, Ιταλία, Ηνωμένο Βασίλειο, Ηνωμένες Πολιτείες) με γνωστό επιπολασμό με CRE που παράγει KPC μεταξύ Νοεμβρίου 2014 και Ιουνίου 2017. Οι κύριοι ερευνητές και το προσωπικό δεν τυφλοποιήθηκαν για την ανάθεση της θεραπείας. Ένας τυφλοποιημένος ερευνητής αξιολόγησε τα κλινικά αποτελέσματα και μια τυφλοποιημένη επιτροπή κρίσης εξασφάλισε αμερόληπτες αξιολογήσεις. Η απόφαση της επιτροπής κρίσης χρησιμοποιήθηκε σε περίπτωση διαφωνίας μεταξύ των αξιολογήσεων του τυφλοποιημένου και του μη τυφλοποιημένου ερευνητή. Οι επιλέξιμοι ασθενείς είχαν παθογόνο CRE που δεν ήταν ευαίσθητο στην τρέχουσα αντιμικροβιακή θεραπεία (ή ο ασθενής δεν ήταν σε αντιμικροβιακή θεραπεία), εάν ήταν ευαίσθητοι, είχαν λάβει ≤ 24 ώρες θεραπείας πριν από την εγγραφή τους ή είχαν κλινική επιδείνωση ή αποτυχία βελτίωσης μετά από ≥ 48 ώρες θεραπείας καθώς και οι ασθενείς με ύποπτη λοίμωξη CRE που έλαβαν ≤ 24 ώρες εμπειρικής Gram-αρνητικής αντιμικροβιακής θεραπείας πριν από την εγγραφή. Τα βασικά κριτήρια αποκλεισμού περιλάμβαναν ιστορικό σημαντικής υπερευαισθησίας στα αντιβιοτικά β-λακτάμης. Επιβεβαιωμένη μόλυνση με β-λακταμάσες που παράγουν ένζυμα NDM, VIM και IMP (με βάση τα αποτελέσματα του τοπικού μικροβιολογικού εργαστηρίου). Αξιολόγηση χρόνιας υγείας APACHE II > 30 ή άμεσα απειλητική για τη ζωή τους ασθένεια. Ασθενείς με μειωμένη νεφρική λειτουργία, συμπεριλαμβανομένης της αιμοκάθαρσης, ήταν επιλέξιμοι, όμως όσοι λάμβαναν συνεχή θεραπεία νεφρικής υποκατάστασης, δεν ήταν. Ανοσοκατεσταλμένοι ασθενείς με λευχαιμία ή λέμφωμα (όχι σε ύφεση), με προηγούμενη μεταμόσχευση οργάνων ή βλαστικών κυττάρων, ουδετεροπενία ή ενεργή λήψη ανοσοκατασταλτικών φαρμάκων, αποκλείστηκαν. Ως ομάδες ασφαλείας και MITT ορίστηκαν όλοι οι ασθενείς που έλαβαν ≥ 1 δόση του φαρμάκου της μελέτης. Ο πληθυσμός m-MITT περιελάμβανε εκείνους που έλαβαν ≥ 1 δόση του φαρμάκου της μελέτης και είχαν ένα κατά την έναρξη κατάλληλων κατά Gram-αρνητικό παθογόνο. Ενώ ο κύριος πληθυσμός της μελέτης ήταν ο πληθυσμός mCRE-MITT, ο

οποίος ορίστηκε ως ασθενείς που έλαβαν ≥ 1 δόση του φαρμάκου της μελέτης και είχαν μια βασική απομόνωση που επιβεβαιώθηκε ως CRE από τοπικό ή κεντρικό εργαστήριο.

Το κύριο καταληκτικό σημείο σε όλους τους τύπους λοιμώξεων ήταν η αξιολόγηση της κλινικής ανταπόκρισης και της μικροβιακής εκρίζωσης (σύνθετο καταληκτικό σημείο) στο τέλος της θεραπείας (EOT) και στην επίσκεψη δοκιμής ίασης (clinical response at test of cure – TOC) 7 ± 2 ημέρες μετά το EOT. Την 28^η ημέρα ο έλεγχος θνησιμότητας από όλες τις αιτίες στον πληθυσμό mCRE-MITT, το ποσοστό των ασθενών που σημείωσαν συνολική επιτυχία στο TOC στην υποομάδα cUTI και θνησιμότητα από όλες τις αιτίες στις συνδυασμένες υποομάδες HABP/VABP και βακτηραιμίας. Ως κλινική ίαση ορίστηκε η πλήρης επίλυση των συμπτωμάτων της λοίμωξης έτσι ώστε να μην χρειάζεται περαιτέρω αντιμικροβιακή θεραπεία (ή/και χειρουργική επέμβαση για cIAI). Η μικροβιολογική θεραπεία ορίστηκε ως η μικροβιολογική εκρίζωση ή η εικαζόμενη εκρίζωση (κλινική θεραπεία απουσία δείγματος για επαναλαμβανόμενη καλλιέργεια) στο EOT και το TOC.

Τυχαιοποιήθηκαν 77 ασθενείς: 52 σε MER-VAB και 25 σε BAT. Μεταξύ αυτών, 75 (50 MER-VAB, 25 BAT) έλαβαν ≥ 1 δόση του φαρμάκου της μελέτης και αποτελούσαν το MITT και τον πληθυσμό ασφάλειας. Από τους 75 ασθενείς, οι 54 (35 MER-VAB, 19 BAT) είχαν ένα εγκεκριμένο βασικό Gram-αρνητικό παθογόνο (πληθυσμός m-MITT). Μεταξύ αυτών, 47 (32 MER-VAB, 15 BAT) είχαν μικροβιολογικά επιβεβαιωμένη μόλυνση CRE (πληθυσμός mCRE-MITT). Στον πληθυσμό MITT, οι πιο συνηθισμένοι τύποι μόλυνσης ήταν η βακτηραιμία (36,0%, 27/75) και η cUTI (45,3%, 34/75). Ένα άλλο 9,3% (7/75) ήταν HAP/VAP και 9,3% (7/75) ήταν cIAI. Μεγαλύτερο ποσοστό ασθενών με προηγούμενη αποτυχία ανταπόκρισης σε αντιβιοτικό τυχαιοποιήθηκε σε μεροπενέμη-βαμπορβακτάμη (10/50) από ότι στη BAT (0/25). Η *Klebsiella pneumoniae* ήταν το πιο κοινό παθογόνο [58,7% (44/75)] τόσο στον πληθυσμό MITT όσο και στον πληθυσμό mCRE-MITT [87,2% (41/47)].

Στον πληθυσμό mCRE-MITT, η μεροπενέμη-βαμπορβακτάμη συσχετίστηκε με υψηλότερα ποσοστά κλινικής ίασης από τη BAT και στο EOT [65,6% (21/32) έναντι 33,3% (5/15) 95% CI 3,3 - 61,3%, $P=0,03$] και στο TOC [59,4% (19/32) έναντι 26,7% (4/15) 95% CI 4,6 - 60,8%; $P=0,02$]. Μόνο 1 ασθενής στην ομάδα μεροπενέμη-βαμπορβακτάμης εντός του mCRE-MITT χρειάστηκε αξιολόγηση της κλινικής έκβασης από την τυφλοποιημένη επιτροπή, που αντιπροσωπεύει υψηλή συμφωνία μεταξύ των 2 ερευνητών. Κανένας ασθενής στην ομάδα BAT mCRE-MITT δεν χρειάστηκε κρίση λόγω ασυμφωνίας. Η θνησιμότητα από κάθε αιτία την ημέρα 28 ήταν αριθμητικά χαμηλότερη με τη μεροπενέμη-βαμπορβακτάμη έναντι της BAT [15,6% (5/32) έναντι 33,3% (5/15) 95% CI -44,7 έως 9,3%. $P=0,20$] Μια τάση προς σημαντικά μεγαλύτερη μικροβιολογική ανταπόκριση βρέθηκε στο EOT στην ομάδα μεροπενέμη-βαμπορβακτάμης σε σύγκριση με την ομάδα BAT [65,6% (21/32) έναντι 40,0% (6/15) 95% CI -4,1 έως 55,4% $P=0,09$] και στο TOC (53,1% [17/32] έναντι 33,3% [5/15] 95%CI, -9,7 έως 49,3%, $P=0,19$). Εντός των κατηγοριών τύπων μόλυνσης στον πληθυσμό mCRE-MITT, τα ποσοστά θνησιμότητας από όλες τις αιτίες την ημέρα 28 ήταν αριθμητικά χαμηλότερα σε ασθενείς με HAP/VAP ή βακτηραιμία που έλαβαν μεροπενέμη-βαμπορβακτάμη σε σχέση με

αυτούς που έλαβαν την BAT [22,2% (4/18) έναντι 44,4% (4/9), 95% CI -59,9 έως 15,5% P= 0,25]. Σε ασθενείς με cUTI, τα συνολικά ποσοστά επιτυχίας στο EOT ήταν αριθμητικά υψηλότερα μεταξύ των ασθενών που έλαβαν μεροπενέμη-βαμπορβακτάμη από εκείνους που έλαβαν την BAT [75,0% (9/12) έναντι 50,0% (2/4)]. Τα συνολικά ποσοστά επιτυχίας στο TOC ήταν 33,3% (4/12) για τη μεροπενέμη-βαμπορβακτάμη και 50,0% (2/4) για την BAT. Μεταξύ των λίγων ασθενών με cIAI, το ποσοστό κλινικής ίασης στο TOC ήταν 100% (2/2) στην ομάδα μεροπενέμης-βαμπορβακτάμης και 0% (0/2) στην ομάδα BAT. Λόγω της ανισορροπίας στο ποσοστό των τυχαιοποιημένων ασθενών με προηγούμενη αντιμικροβιακή αποτυχία, πραγματοποιήθηκε ανάλυση ευαισθησίας. 6 από 8 αποτυχίες κλινικής ανταπόκρισης και 4 από 5 με μεροπενέμη-βαμπορβακτάμη (mCRE-MITT) εμφανίστηκαν σε ασθενείς με προηγούμενη αντιβιοτική αποτυχία. Σε μια ανάλυση ευαισθησίας μεταξύ των τύπων λοιμώξεων, υπήρξε μεγαλύτερη θεραπευτική επίδραση της μεροπενέμης-βαμπορβακτάμης έναντι της BAT στο TOC [69,6% (16/23) έναντι 26,7% (4/15) 95% CI 13,7 - 72,1% P= 0,004] και μικρότερη θνησιμότητα από κάθε αιτία [4,3% (1/23) έναντι 33,3% (5/15) 95% CI -54,3 έως -3,7%; P= 0,02] παρατηρήθηκε σε ασθενείς χωρίς προηγούμενη αποτυχία σε αντιβιοτική θεραπεία.

Στον πληθυσμό ασφάλειας (όπως και στον πληθυσμό MITT), η μεροπενέμη-βαμπορβακτάμη συσχετίστηκε με λιγότερες σχετιζόμενες με τη θεραπεία ανεπιθύμητες ενέργειες (TEAE) [84,0% (42/50) έναντι 92,0% (23/25)], σοβαρές TEAE [14,0% (7/50) έναντι 28,0% (7/25)], TEAE που σχετίζονται με φάρμακα [24,0% (12/50) έναντι 44,0% (25/11)] και σοβαρές ΑΕ [34,0% (17/50) έναντι 44,0% (11 /25)] από τις BAT. Τα TEAE που εμφανίστηκαν σε περισσότερους από 10% των ασθενών που έλαβαν μεροπενέμη-βαμπορβακτάμη περιλάμβαναν διάρροια, αναιμία και υποκαλιαίμια ενώ στη ομάδα BAT περιλάμβαναν σήψη, σηπτικό σοκ, διάρροια, αναιμία, υπόταση και οξεία νεφρική ανεπάρκεια. Χαμηλότερη συχνότητα αύξησης μετά την έναρξη της στην κρεατινίνη ορού $\geq 0,5$ mg/dL [14,0% (7/50) έναντι 24,0% (6/25)] και νεφρική δυσλειτουργία σύμφωνα με τα κριτήρια RIFLE [2,1% (1/48) έναντι 8,3% (2/24)], καθώς και λιγότερα νεφρικά σχετιζόμενα ΑΕ [4,0% (2/50) έναντι 24,0% (6/25)] παρατηρήθηκαν με τη μεροπενέμη-βαμπορβακτάμη σε σχέση με την BAT.

Συμπερασματικά η δοκιμή έδειξε μειωμένη θνησιμότητα από κάθε αιτία, συνοδευόμενη από στατιστικά σημαντική αύξηση στα ποσοστά ίασης, που σχετίζεται με τη μεροπενέμη-βαμπορβακτάμη. Αυτό το αυξημένο ποσοστό ίασης αποδείχθηκε ακόμη και σε ανοσοκατεσταλμένους ασθενείς, μια ομάδα που τυπικά αποκλείεται από κλινικές δοκιμές, αλλά διατρέχει υψηλό κίνδυνο για λοιμώξεις από CRE. Η μεροπενέμη-βαμπορβακτάμη συσχετίστηκε επίσης με μειωμένη θνησιμότητα σε ασθενείς με HAP/VAP ή βακτηριαιμία, στις πιο σοβαρές λοιμώξεις CRE. Η συμπερίληψη αυτών των πληθυσμών υψηλού κινδύνου πιθανότατα συνέβαλε στην ικανότητα ανίχνευσης κλινικά σημαντικών διαφορών μεταξύ μεροπενέμης-βαμπορβακτάμης και BAT. Οι ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν σε μεροπενέμη-βαμπορβακτάμη εμφάνισαν λιγότερα ΑΕs και μειωμένη νεφροτοξικότητα σε σύγκριση με την BAT. Μαζί, τα υψηλότερα ποσοστά ίασης και τα χαμηλότερα ποσοστά θνησιμότητας και νεφροτοξικότητας με τη μεροπενέμη-βαμπορβακτάμη έναντι BAT ώθησαν την ομάδα

ανάλυσης των δεδομένων της μελέτης να προτείνουν τον τερματισμό της τυχαιοποίησης στη BAT μετά την ανασκόπησή τους κατά τη διάρκεια μιας ενδιάμεσης ανάλυσης.

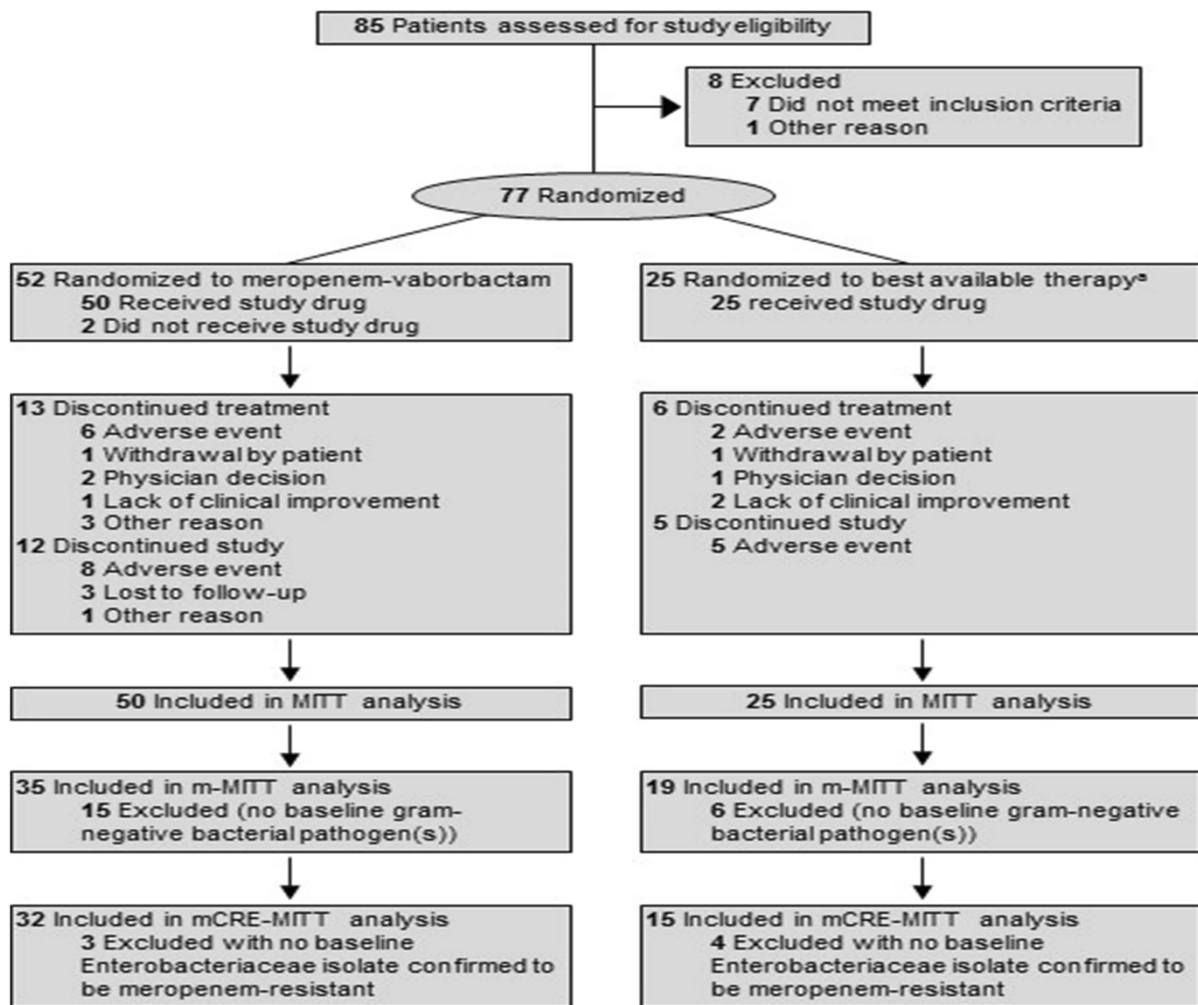
Οι περιορισμοί της TANGO II περιλαμβάνουν το μικρό μέγεθος δείγματος, παρόλο που είναι η μεγαλύτερη δοκιμή μέχρι σήμερα ειδικά για τα CRE. Η μελέτη ήταν open label για να επιτρέψει την επιλογή εξατομικευμένα την καταλληλότερη θεραπεία στην ομάδα BAT από τον ερευνητή. Αυτός ο περιορισμός μετριάστηκε με την επιλογή της κατάλληλης θεραπείας πριν από την τυχαιοποίηση και την ενσωμάτωση τόσο ενός τυφλοποιημένου αξιολογητή όσο και μιας ξεχωριστής τυφλοποιημένης επιτροπής κρίσης για την επίλυση ασυμφωνίας μεταξύ των 2 επιστημόνων . Ο μικρός αριθμός περιπτώσεων που απαιτούσαν εκδίκαση και τη συνέπεια των ποσοστών ίασης μαζί με τη μειωμένη θνησιμότητα υποδηλώνει ότι αυτός ο περιορισμός δεν πρέπει να συγγέει τα συμπεράσματα των δοκιμών. [85] [86]

Πίνακας 7: Δημογραφικά στοιχεία και βασικά χαρακτηριστικά των συμμετεχόντων ανά ομάδα φαρμάκου.
(Wunderink, et al, 2018)

Characteristic	M-V (n = 50)	BAT (n = 25)	Total (N = 75)
Age, mean (SD), y	63.6 (15.3)	63.2 (13.1)	63.5 (14.5)
Age cohort, n (%)			
<65 y	26 (52.0)	14 (56.0)	40 (53.3)
≥65 y	11 (22.0)	4 (16.0)	15 (20.0)
≥75 y	13 (26.0)	7 (28.0)	20 (26.7)
Female gender, n (%)	25 (50.0)	7 (28.0)	32 (42.7)
White race, n (%)	43 (86.0)	22 (88.0)	65 (86.7)
Region, n (%)			
North America	13 (26.0)	10 (40.0)	23 (30.7)
Europe	29 (58.0)	13 (52.0)	42 (56.0)
Rest of World ^a	8 (16.0)	2 (8.0)	10 (13.3)
BMI, mean (SD)	27.9 (8.3)	27.1 (7.5)	27.6 (8.0)
Infection type, n (%)			
Bacteremia	18 (36.0)	9 (36.0)	27 (36.0)
cUTI/AP	23 (46.0)	11 (44.0)	34 (45.3)
HABP/VABP	5 (10.0)	2 (8.0)	7 (9.3)
clAI	4 (8.0)	3 (12.0)	7 (9.3)
Baseline pathogen, n (%) ^b			
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	30 (60.0)	14 (56.0)	44 (58.7)
<i>Escherichia coli</i>	3 (6.0)	4 (16.0)	7 (9.3)
<i>Enterobacter cloacae</i> species	1 (2.0)	2 (8.0)	3 (4.0)
<i>Proteus mirabilis</i>	0 (0.0)	2 (8.0)	2 (2.7)
<i>Serratia marcescens</i>	1 (2.0)	1 (4.0)	2 (2.7)
Enrolled as confirmed CRE, n (%)	26 (52.0)	17 (68.0)	43 (57.3)
Enrolled as suspected CRE, n (%)	24 (48.0)	8 (32.0)	32 (42.7)
Creatinine clearance, mL/min, n (%)			
≥50	36 (72.0)	14 (56.0)	50 (66.7)
30–49	6 (12.0)	7 (28.0)	13 (17.3)
20–29	1 (2.0)	2 (8.0)	3 (4.0)
<20	5 (10.0)	0 (0)	5 (6.6)
Missing	2 (4.0)	2 (8.0)	4 (5.3)
Charlson Comorbidity Index, n (%)			
≤2	8 (16.0)	2 (8.0)	10 (13.3)
3–4	6 (12.0)	4 (16.0)	10 (13.3)
5	12 (24.0)	4 (16.0)	16 (21.3)
≥6	24 (48.0)	15 (60.0)	39 (52.0)
Diabetes mellitus, n (%)	18 (36.0)	10 (40.0)	28 (37.3)
SIRS, n (%)	22 (44.0)	10 (40.0)	32 (42.7)
ICU admission, n (%)	8 (16.0)	6 (24.0)	14 (18.7)
Immunocompromised ^c , n (%)	14 (28.0)	10 (40.0)	24 (32.0)
Prior antibiotic failure ^d , n (%)	10 (20.0)	0 (0)	10 (13.3)

Πίνακας 8: Αντιβιοτικά ως μονοθεραπεία ή συνδυασμός που χρησιμοποιήθηκε στην ομάδα BAT. (Wunderink, et al, 2018)

	n, (%)
Monotherapy	4 (26.7)
Aminoglycoside	1 (6.7)
Carbapenem	1 (6.7)
Ceftazidime-Avibactam	1 (6.7)
Polymyxin	1 (6.7)
Dual Therapy	7 (46.7)
Carbapenem + Aminoglycoside	1 (6.7)
Carbapenem + Polymyxin	1 (6.7)
Carbapenem + Tigecycline	2 (13.3)
Polymyxin + Aminoglycoside	3 (20.0)
Triple Therapy	1 (6.7)
Carbapenem + Polymyxin + Tigecycline	1 (6.7)
≥4 Drugs	2 (13.3)
Carbapenem + Polymyxin + Tigecycline + Aminoglycoside	2 (13.3)



Εικόνα 14: Διάγραμμα ροής της μελέτης.

Πίνακας 9: Αποτελέσματα στα καταληκτικά σημεία στον πληθυσμό mCRE-MITT. (Wunderink, et al, 2018)

	M-V (n = 32) n (%)	BAT (n = 15) n (%)	Difference^a (95% CI)	P value	Relative difference^b
Efficacy endpoints					
Clinical cure at EOT	21 (65.6)	5 (33.3)	32.3 (3.3–61.3)	0.03	97.0
Clinical cure at TOC	19 (59.4)	4 (26.7)	32.7 (4.6–60.8)	0.02	122.5
Microbiologic cure ^c at EOT	21 (65.6)	6 (40.0)	25.6 (– 4.1 to 55.4)	0.09	64.0
Microbiologic cure ^c at TOC	17 (53.1)	5 (33.3)	19.8 (– 9.7 to 49.3)	0.19	59.5
Day-28 mortality	5 (15.6)	5 (33.3)	– 17.7 (– 44.7 to 9.3)	0.20	– 53.2
Sensitivity analysis of clinical cure at TOC and all-cause mortality at day 28 across all infection types (mCRE-MITT) excluding prior antibiotic failure^d					
	M-V (n = 23) n (%)	BAT (n = 15) n (%)	Difference^a (95% CI)	P value	Relative difference^b
Clinical cure at TOC	16 (69.6)	4 (26.7)	42.9 (13.7–72.1)	0.004	160.7
Day-28 all-cause mortality	1 (4.3)	5 (33.3)	– 29.0 (– 54.3 to -3.7)	0.02	– 87.1
Exploratory analysis of risk–benefit profile of meropenem–vaborbactam compared to best available therapy					
	M-V (n = 32) n (%)	BAT (n = 15) n (%)	Difference^a (95% CI)	P value	Relative Difference^b
Day-28 all-cause mortality or nephrotoxicity ^e	8 (25.0)	6 (40.0)	– 15.0 (– 44.0 to 14.0)	0.31	– 37.5
Clinical failure or nephrotoxicity ^f	10 (31.3)	12 (80.0)	– 48.7 (– 74.6 to – 22.9)	< 0.001	– 60.9
Day-28 all-cause mortality or renal AEs ^g	6 (18.8)	9 (60.0)	– 41.2 (– 69.5 to – 13.0)	0.004	– 68.7
Clinical failure or renal AEs ^h	9 (28.1)	12 (80.0)	– 51.9 (– 77.4 to – 26.3)	< 0.001	– 64.9

Πίνακας 10: Ανεπιθύμητες ενέργειες των συμμετεχόντων ανά ομάδα φαρμάκου και συνολικά. (Wunderink, et al, 2018)

Adverse events	M–V (n = 50) n (%)	BAT (n = 25) n (%)	Total (N = 75) n (%)
TEAEs			
Any ^a	42 (84.0)	23 (92.0)	65 (86.7)
Diarrhea	6 (12.0)	4 (16.0)	10 (13.3)
Anemia	5 (10.0)	3 (12.0)	8 (10.7)
Hypokalemia	5 (10.0)	2 (8.0)	7 (9.3)
Hypotension	4 (8.0)	3 (12.0)	7 (9.3)
Sepsis	2 (4.0)	5 (20.0)	7 (9.3)
Septic shock	1 (2.0)	4 (16.0)	5 (6.7)
Renal failure acute	1 (2.0)	4 (16.0)	4 (5.3)
Drug-related	12 (24.0)	11 (44.0)	23 (30.7)
TEAEs by maximum severity			
Mild	11 (22.0)	4 (16.0)	15 (20.0)
Moderate	11 (22.0)	5 (20.0)	16 (21.3)
Severe	7 (14.0)	7 (28.0)	14 (18.7)
Severe	7 (14.0)	7 (28.0)	14 (18.7)
Life-threatening	3 (6.0)	1 (4.0)	4 (5.3)
Death	10 (20.0)	6 (24.0)	16 (21.3)
SAEs			
All	17 (34.0)	11 (44.0)	28 (37.3)
Drug-related	0 (0)	2 (8.0)	2 (2.7)
Study drug discontinuations due to TEAEs	5 (10.0)	3 (12.0)	8 (10.7)
Study discontinuations due to TEAEs	8 (16.0)	5 (20.0)	13 (17.3)
Renal-related safety endpoints			
Renal-related TEAEs (Preferred Term)	2 (4.0)	6 (24.0)	8 (10.7)
Renal failure acute	1 (2.0)	3 (12.0)	4 (5.3)
Renal impairment	1 (2.0)	2 (8.0)	3 (4.0)
Renal failure	0 (0)	1 (4.0)	1 (1.3)
Any post-baseline RIFLE Criteria ^b	1 (2.1)	2 (8.3)	3 (4.2)
Maximum post-baseline creatinine increase			
≥ 0.5 mg/dL	7 (14.0)	6 (24.0)	13 (17.3)

7.6 Ιμιπενέμη/Σιλαστατίνη/Ρελεμπακτάμη

Η ιμιπενέμη/σιλαστατίνη/ρελεμπακτάμη αποτελεί το νεότερο αντιβιοτικό έναντι των MDR Gram-αρνητικών βακτηρίων, καθώς έλαβε έγκριση από τον FDA το 2019 για τη θεραπεία επιπλεγμένης ενδοκοιλιακής λοίμωξης (cIAI) και επιπλεγμένης ουρολοίμωξης (cUTI) ενώ το 2020 έλαβε έγκριση και από τον EMA για λοιμώξεις των πνευμόνων που μεταδίδονται σε νοσοκομειακό περιβάλλον (ενδονοσοκομειακή πνευμονία), συμπεριλαμβανομένης της σχετιζόμενης με αναπνευστήρα πνευμονίας, λοίμωξη που έχει εξαπλωθεί στο αίμα (βακτηραιμία) ως πιθανή επιπλοκή της ενδονοσοκομειακής πνευμονίας ή της σχετιζόμενης με τον αναπνευστήρα πνευμονίας και λοιμώξεις που προκαλούνται από αερόβια Gram-αρνητικά βακτήρια όταν άλλες θεραπείες μπορεί να μην είναι αποτελεσματικές.

Η ιμιπενέμη δρα και παρεμβαίνει στις βακτηριακές πρωτεΐνες σημαντικές για το σχηματισμό του βακτηριακού κυτταρικού τοιχώματος. Αυτό οδηγεί στην ελαττωματική σύνθεση του κυτταρικού τοιχώματος το οποίο καταρρέει και προκαλεί τον θάνατο του βακτηρίου. Η ιμιπενέμη υδρολύεται με ταχύ ρυθμό στους νεφρούς, ενώ η σιλαστατίνη που περιέχεται, εμποδίζει την υδρόλυση αυτή με αποτέλεσμα η δράση της ιμιπενέμης να διαρκεί για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα. Τέλος η τρίτη δραστική ουσία, η ρελεμπακτάμη, αναστέλλει τη δράση ενζύμων των β-λακταμασών. Τα ένζυμα αυτά διασπούν τα αντιβιοτικά όπως η ιμιπενέμη και διακόπτουν τη δράση τους.

Σε μια κύρια μελέτη στην οποία μετείχαν 47 ασθενείς με λοιμώξεις προκαλούμενες από αρνητικά κατά Gram βακτήρια, το 71 % των ασθενών που έλαβαν θεραπεία, εμφάνισαν ευνοϊκό ή ίσο αποτέλεσμα σε σύγκριση με το 70 % των ασθενών που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με άλλο συνδυασμό (κολιστίνη, ιμιπενέμη και σιλαστατίνη). Οι ασθενείς που μετείχαν στην εν λόγω μελέτη είχαν σοβαρές λοιμώξεις που ήταν ανθεκτικές στη θεραπεία με ιμιπενέμη σε συνδυασμό με σιλαστατίνη. Οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε θεραπεία για ενδονοσοκομειακή πνευμονία, επιπλεγμένη ενδοκοιλιακή λοίμωξη και επιπλεγμένη ουρολοίμωξη. Σε μια δεύτερη μελέτη στην οποία μετείχαν 537 ασθενείς με ενδονοσοκομειακή πνευμονία ή σχετιζόμενη με αναπνευστήρα πνευμονία, θεραπεύτηκε το 61% των ασθενών σε σύγκριση με το 56% των ασθενών που έλαβαν πιπερακιλλίνη/ταζοβακτάμη. Ενώ εν ενεργεία είναι μια κλινική μελέτη φάσης 3 με 450 συμμετέχοντες που συγκρίνει τη ιμιπενέμη/σιλαστατίνη/ρελεμπακτάμη με την ιμιπενέμη/σιλαστατίνη/φουνομπακτάμη και αναμένεται να ολοκληρωθεί το 2025.

Μπορεί ο αριθμός των ασθενών που μετείχαν στη κύρια μελέτη σχετικά με λοιμώξεις που προκαλούνται από αρνητικά κατά Gram βακτήρια να ήταν πολύ μικρός για να καταδειχθεί με βεβαιότητα ότι η ιμιπενέμη/σιλαστατίνη/ρελεμπακτάμη είναι αποτελεσματική στην καταπολέμηση βακτηρίων ανθεκτικών στην ιμιπενέμη. Ωστόσο, μελέτες σχετικά με τον τρόπο λειτουργίας του φαρμάκου στον οργανισμό παρείχαν περισσότερα στοιχεία σχετικά με την αποτελεσματικότητά του. Επομένως, το φάρμακο κρίθηκε χρήσιμο όταν υπάρχει περιορισμένη επιλογή θεραπειών για βακτηριακές λοιμώξεις ανθεκτικές στην ιμιπενέμη και σε άλλες καρβαπενέμες. [87] [88] [89]

8. Αποτελέσματα ανασκόπησης

Συγκεντρώνοντας όλα τα παραπάνω δεδομένα θα μπορούσαμε να καταλήξουμε σε δυο βασικούς συγκριτικούς πίνακες, που μας παρουσιάζουν τα αντιβιοτικά που μελετήσαμε (παλαιότερα ή νέας γενιάς), είτε σαν μονοθεραπεία είτε σαν συνδυαστικά σχήματα. Στον πίνακα 11 βλέπουμε σε ποια κατηγορία και έναντι ποιων παθογόνων είναι δραστικά τα αντιβιοτικά αλλά και απέναντι σε ποια β-λακταμικά ένζυμα είναι αποτελεσματικά. Ενώ στον πίνακα 12 βλέπουμε την αντιστοίχιση των θεραπευτικών επιλογών που μας προσφέρονται προς τον εκάστοτε τύπο λοίμωξης από MDR Gram-αρνητικά βακτήρια.

Πίνακας 11: Δράση αντιβιοτικών έναντι παθογόνων και ενζύμων.

CRPA: Ανθεκτική στις καρβαπενέμες *P. Aeruginosa*. CRAB: Ανθεκτική στις καρβαπενέμες *A. Baumannii*. CRKP: Ανθεκτική στις καρβαπενέμες *K. pneumoniae*. CRE: Ανθεκτικά στις καρβαπενέμες εντεροβακτηριακά. MRSA: Ανθεκτικός στη μεθικιλίνη *Staphylococcus aureus*.

Αντιβιοτικά	Gram (+)	Gram (-)	MDR Παθογόνα	ESBL	KPC	MBL			Amp C	OXA-48
						N D M -1	V I M	I M P		
Κολιστίνη (Πολυμυξίνες)	-	+	CRPA, CRAB, CRKP	-	+/-	+	+	+	-	+/-
Τιγεκυκλίνη (Τετρακυκλίνες)	+	+	CRE, CRAB, CRKP	-	+	+	+	-	-	+
Γενταμυκίνη (Αμινογλυκοσίδες)	-	+	CRKP	-	+	+/-	+/-	-	-	+/-
Εραβακυκλίνη	+	+	CRAB	+	+	-	-	-	-	-
Πλαζομυκίνη	-	+	CRE, MRSA	+	-	-	+	+	-	-
Κεφτολοζάνη/Ταζομπακτάμη	-	+	CRPA, CRE, Burkholderia spp, Stenotrophomonas maltophilia, Streptococcus spp	+	-	-	-	-	+/-	+/-
Κεφταζιδίμη/Αβιβακτάμη	-	+	CRE, CRPA	+	+	-	-	-	+	+
Μεροπενέμη/Βαμπορβακτάμη	-	+	CRE, CRPA, Αναερόβια	+	+/-	-	-	-	+	+/-
Ιμιπενέμη/Σιλαστατίνη/Ρελεμπακτάμη	-	+	CRE, CRPA	+	+	-	-	-	+	-

Πίνακας 12: Δράση των αντιβιοτικών έναντι των αντίστοιχων λοιμώξεων. cUTI: Επιπλεγμένες ουρολοιμώξεις. cIAI: Επιπλεγμένες ενδοκοιλιακές λοιμώξεις. HAP/VAP: Νοσοκομειακή πνευμονία / πνευμονία σχετιζόμενη με αναπνευστήρα.

	cUTI	cIAI	HAP/VAP	Βακτηριαιμία
Κολιστίνη (Πολυμυξίνες)	-	-	+	-
Τιγεκυκλίνη (Τετρακυκλίνες)	+	+	+	-
Γενταμυκίνη (Αμινογλυκοσίδες)	+	-	-	-
Κινολόνες	+	-	-	-
Πλαζομυκίνη	+	+	-	-
Κεφτολοζάνη/ Ταζομπακτάμη	+	+	+	-
Κεφταζιδίμη/ Αβιβακτάμη	+	+	+	+
Μεροπενέμη/ Βαμπορβακτάμη	+	+	+	+
Ιμιπενέμη/ Σιλαστατίνη/ Ρελεμπακτάμη	+	+	+	+

Ο συνδυασμός κεφταζιδίμης/αβιβακτάμης αποτελεί την καταλληλότερη θεραπεία για την αντιμετώπιση των CRE που παράγουν ένζυμα KPC και OXA ενώ η μεροπενέμη/βαμπορβακτάμη μπορεί να έχει μικρότερη αποτελεσματικότητα έναντι των KPC ενζύμων, έχει όμως καλή αντι-αναερόβια κάλυψη, καθιστώντας την ιδανική στη θεραπεία επιπλεγμένης ενδοκοιλιακής λοίμωξης και επιπλεγμένης ουρολοίμωξης ακόμα και χωρίς τη χρήση μετρονιδαζόλης. Παρόλο που αυτά τα σκευάσματα αποτελούν τη νεότερη γενιά αντιβιοτικών φαρμάκων (εξαιρουμένης της ιμιπενέμης/σιλαστατίνης/ρελεμπακτάμης που τα δεδομένα ακόμα δεν είναι αρκετά) κανένα από τα δυο δεν είναι δραστικά σε στελέχη που παράγουν μεταλλο-β-λακταμάσες (MBLs). Στην αντιμετώπιση των MBLs εξακολουθεί η μόνη επιλογή να είναι η κολιστίνη κάτι που επί του παρόντος αποτελεί και τη μεγαλύτερη απειλή. Η κολιστίνη είναι ιδιαίτερα αποτελεσματική έναντι του CRPA ενώ για την αντιμετώπιση του CRAB μαζί με την τιγεκυκλίνη και την εραβακυκλίνη αποτελούν τις μόνες διαθέσιμες θεραπείες. Η κεφτολοζάνη/ταζοβακτάμη θα μπορούσε να θεωρηθεί ως ιδανική για τη θεραπεία της MDR P. Aeruginosa, ενώ η πλαζομυκίνη δείχνει να έχει καλή αποτελεσματικότητα προς τον MRSA καλύπτοντας μάλιστα και τις εκτεταμένου φάσματος β-λακταμάσες όχι όμως εξ ολοκλήρου και τα MBL και KPC ένζυμα.

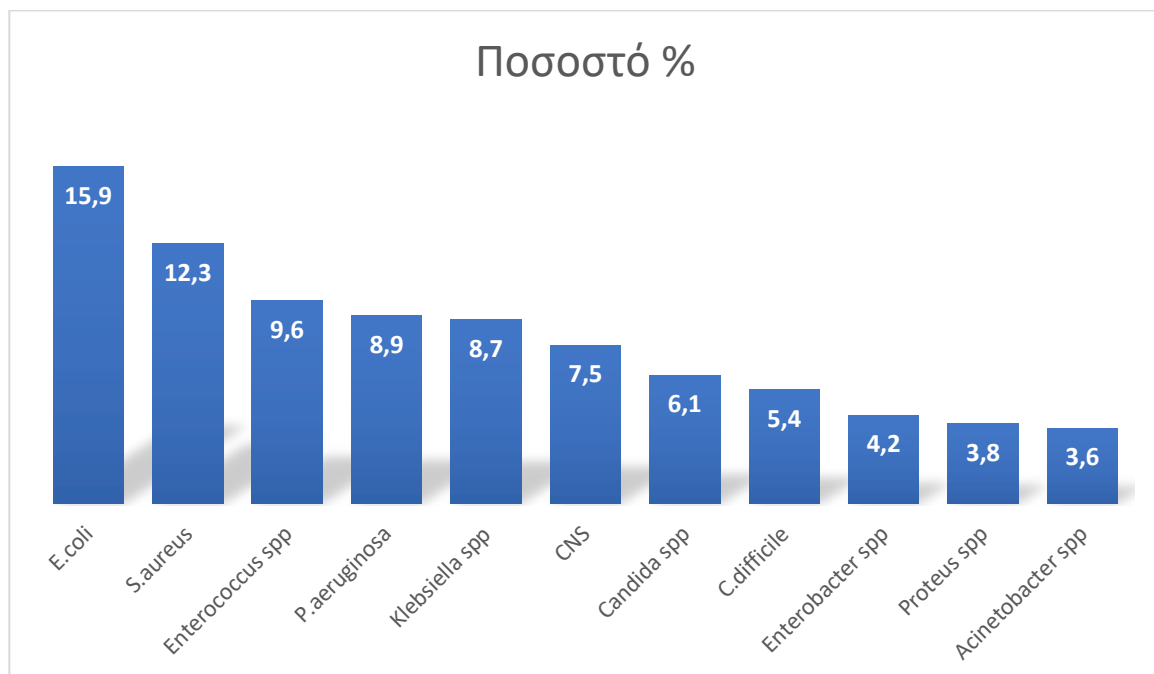
Η επιλογή του αντίστοιχου αντιβιοτικού δε μπορεί να καλύπτει όλες τις περιπτώσεις και η θεραπεία θα πρέπει να γίνεται εξατομικευμένα σε κάθε ασθενή, καθώς κάποια αντιβιοτικά συνοδεύονται και από αντίστοιχες παρενέργειες. Για παράδειγμα η κολιστίνη, η οποία αποσύρθηκε το 1970 λόγω νεφροτοξικότητας και νευροτοξικότητας αλλά επανήλθε το 2000 ελλείψει θεραπευτικών επιλογών απέναντι στα MDR βακτήρια, ταυτοχρόνως όμως με μεγαλύτερη γνώση ως προς την φαρμακοκινητική της, παρέχοντας ασφαλέστερα δοσολογικά σχήματα. Τέλος αν και έχουν υποβληθεί σε αυστηρό πρόγραμμα ανάπτυξης, η αποτελεσματικότητά, ειδικότερα των νέων αντιβιοτικών, στην «πραγματική ζωή», παραμένει αβέβαιη καθώς ο σχεδιασμός των κλινικών δοκιμών επικεντρώθηκε κυρίως στη θεραπεία λοιμώξεων που προκαλούνται από παθογόνα MDR, που έχουν μεγαλύτερη συχνότητα και όχι σε XDR και PDR παθογόνα.

9. Συζήτηση

Ενώ αρκετά είδη αρνητικών κατά Gram βακτηριών αποτελούν το κύριο συστατικό της φυσιολογικής χλωρίδας του ανθρώπου, πολλά είδη Gram-αρνητικών ανήκουν στα κοινά παθογόνα. Η πραγματική απειλή όμως είναι οι νοσοκομειακές λοιμώξεις (Hospital acquired Infection, HAI), που αποτελούν τη συχνότερη «επιπλοκή» της σύγχρονης ιατρικής και η ακριβής επίπτωσή τους παγκοσμίως παραμένει αδιευκρίνιστη. Σύμφωνα με τον ΠΟΥ υπολογίζεται ότι 7% των νοσηλευόμενων ασθενών στις χώρες υψηλού εισοδήματος και 15% σε αυτές με μέσο ή χαμηλό εισόδημα, αναπτύσσουν τουλάχιστον μία νοσοκομειακή λοίμωξη κατά τη διάρκεια της νοσηλείας τους. Το ποσοστό αυτό τριπλασιάζεται κατά την περίθαλψη τους σε μονάδα εντατικής θεραπείας. [90]

Στις Ηνωμένες Πολιτείες Αμερικής, σύμφωνα με τα στοιχεία του CDC του 2011 περίπου 1 στους 25 νοσηλευόμενους νοσούσε από HAI με δυσμενείς συνέπειες στους δείκτες νοσηρότητας, θνησιμότητας, καθώς και στη διάρκεια και το κόστος νοσηλείας. Στην Ευρωπαϊκή Ένωση η αναλογία αυτή αφορά 1 στους 18 νοσηλευόμενους. [91]

Το 2013 ο ECDC εξέδωσε την πρώτη μελέτη σημειακού επιπολασμού των HAIs στα ευρωπαϊκά νοσοκομεία (PSS) για το έτος 2011-2012 και σύμφωνα με την έκθεση του τα 6 από τα 11 συχνότερα παθογόνα, όπως φαίνεται και στο παρακάτω γράφημα, είναι Gram-αρνητικά βακτήρια.



Σχήμα 4: Ποσοστό συχνότητας των παθογόνων σε νοσοκομειακές λοιμώξεις στην Ευρώπη.

Σύμφωνα με αυτή τη μελέτη στην Ελλάδα, ο επιπολασμός των HAIs το 2012 ανέρχεται στο 9,1% με ετήσια επίπτωση 5,2% ενώ ο κίνδυνος θανάτου στις 90 ημέρες νοσηλείας αυξάνεται κατά 80% σε ασθενείς με ενδονοσοκομειακή λοίμωξη σε σύγκριση με ασθενείς που δεν έχουν HAI (HR 1,8, 95% CI 1,3-2,6). Η θνητότητα στις 30 και στις 90 ημέρες αντίστοιχα είναι 9,7% και 23,2%, με τον παθολογικό τομέα και τις ΜΕΘ να σημειώνουν τα υψηλότερα ποσοστά. [92]

Τον Νοέμβριο του 2016 πραγματοποιήθηκε η 2η μελέτη σημειακού επιπολασμού των HAIs από τον ECDC, της οποίας τα αποτελέσματα δημοσιεύθηκαν τον Μάιο 2023 και στην οποία ο γενικός επιπολασμός νοσοκομειακών λοιμώξεων το 2016 στην Ελλάδα είχε ανέλθει στο 10%, με τα παθολογικά τμήματα και τις ΜΕΘ να εξακολουθούν να έχουν τα υψηλότερα ποσοστά. [93]

Το 2014 θα μπορούσε να χαρακτηριστεί ως η χρονιά με την εντονότερη κινητοποίηση για την αντιμετώπιση της μικροβιακής αντοχής από τη διεθνή κοινότητα σε επιστημονικό και πολιτικό επίπεδο. Τον Νοέμβριο του 2014 μετά την συνάντηση στο Όσλο των 28 κρατών μελών του ΠΟΥ, συμπεριλαμβανομένης και της Ελλάδας, δημοσιεύτηκε το πρώτο κείμενο με τα σημαντικότερα προτεινόμενα μέτρα για την υπεύθυνη χρήση των αντιβιοτικών στον άνθρωπο (“Commitments to Responsible Use of Antimicrobials in Humans”), ενώ τον Δεκέμβριο του 2014 σε συνεργασία του CDC με τον ΠΟΥ και με τη συμβολή επιστημόνων από 100 μέλη κράτη, συμπεριλαμβανομένης και της χώρας μας, συντάσσεται το πρώτο κείμενο σχέδιο δράσης για την αντιμετώπιση της μικροβιακής αντοχής σε διεθνές επίπεδο, (“Global Action Plan on Antimicrobial Resistance”). Σε ανώτατο πολιτικό επίπεδο ιδιαίτερη αξία έχει η δέσμευση που προκύπτει από τα πορίσματα των συνόδων των G7 το 2015 και των G20 το 2017 για την αντιμετώπιση της μικροβιακής αντοχής. [94]

Στην Ελλάδα το 2011 ο ΕΟΔΥ ξεκίνησε την εφαρμογή του σχεδίου δράσης «Προκρούστης» για τον έλεγχο της διασποράς των ανθεκτικών στις καρβαπενέμες Gram-αρνητικών βακτηρίων (*Klebsiella* spp, *Acinetobacter* spp και *Pseudomonas* spp) στα ελληνικά νοσοκομεία. Στόχοι του σχεδίου δράσης για την αντιμετώπιση των νοσοκομειακών λοιμώξεων από πολυανθεκτικά παθογόνα είναι:

- Η συστηματική επιτήρηση, η γνωστοποίηση της έκτασης του προβλήματος και η δυνατότητα άμεσης παρέμβασης με την υποχρεωτική δήλωση όλων των λοιμώξεων από τα 3 βασικά Gram-αρνητικά νοσοκομειακά παθογόνα.
- Η εφαρμογή μέτρων για τον έλεγχο της περαιτέρω διασποράς.
- Η θεμελίωση βάσεων για την ανάπτυξη μακροπρόθεσμα συστήματος επιτήρησης και αντιμετώπισης μεμονωμένων κρουσμάτων ή συρροή κρουσμάτων.
- Συντονισμένες δράσεις του Υπουργείου Υγείας με στόχο τη διαμόρφωση των καταλλήλων διοικητικών παρεμβάσεων για την υλοποίηση των προτεινόμενων μέτρων.

- Έκδοση αναφοράς για την εκτίμηση κινδύνου (risk assessment) διασποράς των Gram-αρνητικών πολυανθεκτικών παθογόνων σε εθνικό και ευρωπαϊκό επίπεδο.
- Οργάνωση και ανάπτυξη από το Υπουργείο Υγείας συστήματος επικοινωνίας φορέων δημόσιας υγείας με του χώρους παροχής υπηρεσιών υγείας και την κοινότητα. [95]

10. Συμπέρασμα

Η αύξηση των ανθεκτικών βακτηρίων (MDR-XDR) αποτελεί κίνδυνο για τη δημόσια υγεία παγκοσμίως, καθώς οι ταχέως εξελισσόμενοι μηχανισμοί ανθεκτικότητας περιορίζουν τη χρήση της τελευταίας γραμμής αντιβιοτικής θεραπείας, η οποία μπορεί να καταστεί αναποτελεσματική. Τα προαναφερθέντα βακτήρια είναι δύσκολο να θεραπευθούν με τα τωρινά αντιμικροβιακά σχήματα λόγω των υψηλών επιπέδων αντιμικροβιακής αντοχής. Οπότε η ανάπτυξη συνδυαστικών φαρμάκων φαίνεται να είναι μονόδρομος.

Είναι σημαντικό να ελαχιστοποιηθεί η χρήση αυτών των νέων πολύτιμων αντιβιοτικών ως εμπειρικές θεραπείες και να εστιάσουμε στη μικροβιολογική τεκμηρίωση των λοιμώξεων. αυτό θα εξασφαλίσει τη μακροζωία τους στο οπλοστάσιό μας.

Τέλος ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας (ΠΟΥ) αναγνωρίζοντας τη μικροβιακή αντοχή ως μία από τις 10 μεγαλύτερες παγκόσμιες απειλές για τη δημόσια υγεία που αντιμετωπίζει η ανθρωπότητα, σε συνεργασία με το Ελληνικό Υπουργείο Υγείας, τον Οργανισμό Διασφάλισης Ποιότητας στην Υγεία (ΟΔΠΥ) και τον Εθνικό Οργανισμό Δημόσιας Υγείας (ΕΟΔΥ) προτείνει σειρά δράσεων με σκοπό την επικαιροποίηση και ενίσχυση του εθνικού σχεδίου δράσης «Προκρούστης» για την αντιμετώπιση της μικροβιακής αντοχής και την παροχή συστάσεων για άμεση δράση. Οι προτεινόμενες δράσεις αφορούν:

1. τη δημιουργία ενός διασυνδεδεμένου ηλεκτρονικού συστήματος επιτήρησης της μικροβιακής αντοχής στα νοσοκομεία,
2. την εφαρμογή προγραμμάτων επιμελητείας (ορθολογικής χρήσης) αντιμικροβιακών και πρόληψης-ελέγχου λοιμώξεων σε όλα τα νοσοκομεία και
3. την εφαρμογή εκπαιδευτικών προγραμμάτων για τους επαγγελματίες υγείας σχετικά με την ορθολογική χρήση αντιμικροβιακών και τον έλεγχο των λοιμώξεων στο νοσοκομειακό περιβάλλον.

Βιβλιογραφία

- [1] D. Greenwood, R. Slack, J. Peutherer and M. Barer, *Ιατρική Μικροβιολογία*, Π. Χ. Πασχαλίδης, 2010.
- [2] A. J. Alanis, "Resistance to Antibiotics: Are We in the Post-Antibiotic Era?," 2005.
- [3] Infectious Diseases Society of America, «Bad drugs, no drugs As Antibiotic Discovery Stagnates ... A Public Health Crisis Brews,» 2004.
- [4] CDC, «World Health Day: Media Fact Sheet Antimicrobial resistance: no action today, no cure tomorrow,» [Ηλεκτρονικό]. Available: https://www.cdc.gov/media/releases/2011/f0407_antimicrobialresistance.pdf. [Πρόσβαση 12 Νοέμβριος 2022].
- [5] N. E. Holmes και B. P. Howden, «The rise of antimicrobial resistance: a clear and present danger,» 2011.
- [6] J. O'Neill, «Antimicrobial Resistance: Tackling a crisis for the health and wealth of nations,» 2014. [Ηλεκτρονικό]. Available: https://amr-review.org/sites/default/files/AMR%20Review%20Paper%20-%20Tackling%20a%20crisis%20for%20the%20health%20and%20wealth%20of%20nations_1.pdf. [Πρόσβαση 12 Νοέμβριος 2022].
- [7] A.-P. Magiorakos, A. Srinivasan, R. B. Carey, Y. Carmeli, M. E. Falagas, C. G. Giske και S. Harbarth, «Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance,» 2012.
- [8] B. D. Lushniak, «Antibiotic resistance: a public health crisis,» 2014.
- [9] G. Tortora, B. Funke και C. Case, *Εισαγωγή στη Μικροβιολογία*, Π. Χ. Πασχαλίδης, 2017.
- [10] R. D. Berg, «The indigenous gastrointestinal microflora,» 1996.
- [11] E. Leung, D. E. Weil, M. Raviglione και H. Nakatani, «The WHO policy package to combat antimicrobial resistance,» 2011.
- [12] Oregon State University, «Bacteria: Cell Walls,» [Ηλεκτρονικό]. Available: <https://open.oregonstate.edu/generalmicrobiology/chapter/bacteria-cell-walls/>. [Πρόσβαση 17 Νοέμβριος 2022].
- [13] D. Dong, W. Liu, H. Li, Y. Wang και X. Li, «Survey and rapid detection of *Klebsiella pneumoniae* in clinical samples targeting the *rcaA* gene in Beijing, China,» 2015.
- [14] I. A. Al-Zahrani, «Routine detection of carbapenem-resistant gram-negative bacilli in clinical laboratories,» 2018.
- [15] G. C. Lee και D. S. Burgess, «Treatment of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase (KPC) infections: a review of published case series and case reports,» 2012.
- [16] T. Płusa, «New antibiotics in infection treatment,» 2018.
- [17] I. Karaiskos, S. Lagou, K. Pontikis, V. Rapti και G. Poulakou, «The "Old" and the "New" Antibiotics for MDR Gram-Negative Pathogens: For Whom, When, and How,» 2019.
- [18] ECDC, «Antibiotic,» [Ηλεκτρονικό]. Available: <https://antibiotic.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/factsheet-for-general-public-el.pdf>. [Πρόσβαση 25 Νοέμβριος 2022].
- [19] C. Walsh, «Antibiotics: Actions, origins, resistance,» 2003.
- [20] G. M. S. Soares, L. C. Figueiredo, M. Averi, S. C. Cortelli, P. M. Duarte και M. Feres, «Mechanisms of action of systemic antibiotics used in periodontal treatment and mechanisms of bacterial resistance to these drugs,» 2012.
- [21] K. Gould, «Antibiotics: from prehistory to the present day,» 2016.
- [22] M. A. Fischbach και C. Walsh, «Antibiotics for emerging pathogens,» 2009.
- [23] P. Grenni, V. Ancona και A. B. Caracciolo, «Ecological effects of antibiotics on natural ecosystems: A review,» 2018.
- [24] W. C. Hellinger και N. S. Brewer, «Carbapenems and monobactams: imipenem, meropenem, and aztreonam,» 1999.

- [25] S. M. Drawz και R. A. Bonomo, «Three decades of beta-lactamase inhibitors,» 2010.
- [26] K. Bush και P. A. Bradford, «β-Lactams and β-Lactamase Inhibitors: An Overview,» 2016.
- [27] P. D. Hoepflich, «The penicillins, old and new. Review and perspectives.,» 1968.
- [28] E. P. Abraham, «A glimpse of the early history of the cephalosporins,» 1979.
- [29] J. N. Samaha-Kfoury και G. F. Araj, «Recent developments in β lactamases and extended spectrum β lactamases,» 2003.
- [30] J. D. Campagna, M. C. Bond, E. Schabelman και B. D. Hayes, «The use of cephalosporins in penicillin-allergic patients: a literature review,» 2012.
- [31] K. M. Papp-Wallace, A. Endimiani, M. A. Taracil και R. A. Bonomo, «Carbapenems: past, present, and future,» 2011.
- [32] D. Landman, C. Georgescu, D. A. Martin και J. Quale, «Polymyxins revisited,» 2008.
- [33] F. Rossi, R. Girardello , A. P. Cury, T. S. R. Di Gioia, J. N. Almeida Jr και A. J. d. S. Duarte, «Emergence of colistin resistance in the largest university hospital complex of São Paulo, Brazil, over five years,» 2017.
- [34] I. Chopra και M. Roberts, «Tetracycline Antibiotics: Mode of Action, Applications, Molecular Biology, and Epidemiology of Bacterial Resistance,» 2001.
- [35] S.-K. Chiu, L.-Y. Huang, H. Chen, Y.-K. Tsai, C.-H. Liou, J.-C. Lin, L. K. Siu, F.-Y. Chang και K.-M. Yeh, «Roles of ramR and tet(A) Mutations in Conferring Tigecycline Resistance in Carbapenem-Resistant *Klebsiella pneumoniae* Clinical Isolates,» 2017.
- [36] L. P. Kotra, J. Haddad και S. Mobashery, «Aminoglycosides: Perspectives on Mechanisms of Action and Resistance and Strategies to Counter Resistance,» 2000.
- [37] K. M. Krause, A. W. Serio, T. R. Kane και L. E. Connolly, «Aminoglycosides: An Overview,» 2016.
- [38] E. Etebu και I. Ariekpar, «Antibiotics: Classification and mechanisms of action with emphasis on molecular perspectives,» 2016.
- [39] C. M. Oliphant και G. M. Green, «Quinolones: a comprehensive review,» 2002.
- [40] EUCAST, «Expert rules and expected phenotypes,» [Ηλεκτρονικό]. Available: https://www.eucast.org/expert_rules_and_expected_phenotypes. [Πρόσβαση Δεκεμβρίου 12 2022].
- [41] C. D. Nadell, J. B. Xavier και K. R. Foster, «The sociobiology of biofilms,» 2009.
- [42] A. Camilli και B. L. Bassler, «Bacterial small-molecule signaling pathways,» 2006.
- [43] G. Zhou, Q.-S. Shi, X.-M. Huang και X.-B. Xie, «The Three Bacterial Lines of Defense against Antimicrobial Agents,» 2015.
- [44] H. Nikaido, «Multidrug Resistance in Bacteria,» 2009.
- [45] S. Shaikh, J. Fatima, S. Shakil, S. M. D. Rizvi και M. A. Kamal, «Antibiotic resistance and extended spectrum beta-lactamases: Types, epidemiology and treatment,» 2015.
- [46] J.-M. Pagès, C. E. James και M. Winterhalter, «The porin and the permeating antibiotic: a selective diffusion barrier in Gram-negative bacteria,» 2008.
- [47] L. Fernández και R. E. W. Hancock, «Adaptive and mutational resistance: role of porins and efflux pumps in drug resistance,» 2012.
- [48] A. Beceiro, M. Tomás και G. Bou, «Antimicrobial Resistance and Virulence: a Successful or Deleterious Association in the Bacterial World?,» 2013.
- [49] B. P. Howden, A. Y. Peleg και T. P. Stinear, «The evolution of vancomycin intermediate *Staphylococcus aureus* (VISA) and heterogenous-VISA,» 2014.
- [50] G. Kapoor, S. Saigal και A. Elongavan, «Action and resistance mechanisms of antibiotics: A guide for clinicians,» 2017.
- [51] J. Sun, Z. Deng και A. Yan, «Bacterial multidrug efflux pumps: mechanisms, physiology and pharmacological exploitations,» 2014.
- [52] W. Ogawa, M. Onishi, R. Ni, T. Tsuchiya και T. Kuroda, «Functional study of the novel multidrug efflux pump KexD from *Klebsiella pneumoniae*,» 2012.
- [53] J. Blázquez, «Hypermutation as a factor contributing to the acquisition of antimicrobial resistance,» 2003.

- [54] A. H. A. M. van Hoek, D. Mevius, B. Guerra, P. Mullany, A. P. Roberts και H. J. M. Aarts, «Acquired antibiotic resistance genes: an overview,» 2011.
- [55] M. R. Gillings και H. W. Stokes, «Are humans increasing bacterial evolvability?,» 2012.
- [56] D. Žgur-Bertok, «DNA Damage Repair and Bacterial Pathogens,» 2013.
- [57] C. Schwechheimer και M. J. Kuehn, «Outer-membrane vesicles from Gram-negative bacteria: biogenesis and functions,» 2015.
- [58] L. Zhang και T.-F. Mah, «Involvement of a novel efflux system in biofilm-specific resistance to antibiotics,» 2008.
- [59] F. Lorenzo-Díaz, C. Fernández-López, R. Lurz, A. Bravo και M. Espinosa, «Crosstalk between vertical and horizontal gene transfer: plasmid replication control by a conjugative relaxase,» 2017.
- [60] T. Watanabe, «Infective Heredity of Multiple Drug Resistance in Bacteria,» 1963.
- [61] G. Koraimann και M. A. Wagner, «Social behavior and decision making in bacterial conjugation,» 2014.
- [62] S. Domingues, K. Harms και K. M. Nielsen, «Natural Transformation Facilitates Transfer of Transposons, Integrons and Gene Cassettes between Bacterial Species,» 2012.
- [63] D. R. Harper, H. M. R. T. Parracho και S. Morales, «Bacteriophages and Biofilms,» 2014.
- [64] A. Toussaint και C. Merlin, «Mobile Elements as a Combination of Functional Modules,» 2002.
- [65] S. N. Cohen, «Bacterial plasmids: their extraordinary contribution to molecular genetics,» 1993.
- [66] A. A. Salyers, N. B. Shoemaker, A. M. Stevens και L. Y. Li, «Conjugative transposons: an unusual and diverse set of integrated gene transfer elements.,» 1995.
- [67] R. M. Hall και C. M. Collis, «Mobile gene cassettes and integrons: capture and spread of genes by site-specific recombination,» 1995.
- [68] P. Sahare, A. Moon και G. Shinde, «Emergence of drug resistance in bacteria: An insight into molecular mechanism,» 2013.
- [69] R. P. Ambler, A. F. Coulson, J. M. Frère, J. M. Ghuysen, G. Joris, M. Forsman, R. C. Levesque, G. Tiraby και S. G. Waley, «A standard numbering scheme for the class A beta-lactamases,» 1991.
- [70] K. Bush, G. A. Jacoby και A. A. Medeiros, «A functional classification scheme for beta-lactamases and its correlation with molecular structure,» 1995.
- [71] D. L. Paterson και R. A. Bonomo, «Extended-spectrum beta-lactamases: a clinical update,» 2005.
- [72] P. A. Bradford, «Extended-Spectrum β -Lactamases in the 21st Century: Characterization, Epidemiology, and Detection of This Important Resistance Threat,» 2001.
- [73] L. Poirel, L. Thomas, T. Naas, A. Karim και P. Nordmann, «Biochemical sequence analyses of GES-1, a novel class A extended-spectrum beta-lactamase, and the class 1 integron In52 from *Klebsiella pneumoniae*,» 2000.
- [74] H. Yigit, A. M. Queenan και F. C. Tenover, «Novel Carbapenem-Hydrolyzing β -Lactamase, KPC-1, from a Carbapenem-Resistant Strain of *Klebsiella pneumoniae*,» 2001.
- [75] T. Naas, L. Dortet και B. I. Iorga, «Structural and Functional Aspects of Class A Carbapenemases,» 2016.
- [76] B. A. Rasmussen και K. Bush, «Carbapenem-hydrolyzing beta-lactamases,» 1997.
- [77] F. S. Codjoe και E. S. Donkor, «Carbapenem Resistance: A Review,» 2018.
- [78] G. A. Jacoby, «AmpC β -Lactamases,» 2009.
- [79] X.-Q. Liu και Y.-R. Liu, «Detection and genotype analysis of AmpC β -lactamase in *Klebsiella pneumoniae* from tertiary hospitals,» 2016.
- [80] EMA, «Withdrawal of Zemdri,» [Ηλεκτρονικό]. Available: https://www.ema.europa.eu/en/documents/withdrawal-letter/withdrawal-letter-zemdri_en.pdf. [Πρόσβαση 9 Ιανουαρίου 2023].
- [81] EMA, «Zavicefta,» [Ηλεκτρονικό]. Available: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/zavicefta-epar-product-information_el.pdf. [Πρόσβαση 17 Ιανουαρίου 2023].
- [82] Y. Carmeli, J. Armstrong, P. J. Laud, P. Newell, G. Stone, A. Wardman και L. B. Gasink, «Ceftazidime-avibactam or best available therapy in patients with ceftazidime-resistant

- Enterobacteriaceae and *Pseudomonas aeruginosa* complicated urinary tract infections or complicated intra-abdominal infections (REPRISE): a randomised, pathogen-directed,» 2016.
- [83] Clinicaltrials.gov, «Ceftazidime-Avibactam for the Treatment of Infections Due to Ceftazidime Resistant Pathogens,» [Ηλεκτρονικό]. Available: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01644643?term=01644643&draw=2&rank=1>. [Πρόσβαση 17 Ιανουαρίου 2023].
- [84] EMA, «Vaborem,» [Ηλεκτρονικό]. Available: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/vaborem-epar-product-information_el.pdf. [Πρόσβαση 26 Ιανουαρίου 2023].
- [85] R. G. Wunderink, E. J. Giamarellos-Bourboulis και K. S. Kaye, «Effect and Safety of Meropenem-Vaborbactam versus Best-Available Therapy in Patients with Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae Infections: The TANGO II Randomized Clinical Trial,» 2018.
- [86] Clinicaltrials.gov, «Efficacy, Safety, Tolerability of Vabomere Compared to Best Available Therapy in Treating Serious Infections in Adults,» [Ηλεκτρονικό]. Available: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02168946>. [Πρόσβαση 17 Ιανουαρίου 2023].
- [87] EMA, «Recarbrio,» [Ηλεκτρονικό]. Available: https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/recarbrio-epar-medicine-overview_el.pdf. [Πρόσβαση 26 Ιανουαρίου 2023].
- [88] FDA, «Drug Trial Snapshot: Recarbrio,» [Ηλεκτρονικό]. Available: <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/drug-trial-snapshot-recarbrio>. [Πρόσβαση 26 Ιανουαρίου 2023].
- [89] Clinicaltrials.gov, «Evaluation of the Efficacy and Safety of Intravenous Imipenem/Cilastatin/XNW4107 in Comparison With Recarbrio in Adults With HABP /VABP,» [Ηλεκτρονικό]. Available: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT05204563>. [Πρόσβαση 26 Ιανουαρίου 2023].
- [90] WHO, «Health care without avoidable infections The critical role of infection prevention and control,» 3 Ιουνιος 2023. [Ηλεκτρονικό]. Available: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/246235/WHO-HIS-SDS-2016.10-eng.pdf;jsessionid=8D5F82E84478F2F5C3886AA2432916A4?sequence=1>.
- [91] S. S. Magill, J. R. Edwards, W. Bamberg, Z. G. Beldavs, G. Dumyati, M. A. Kainer, R. Lynfield, M. Maloney, L. McAllister-Hollod, J. Nadle, S. M. Ray, D. L. Thomson, L. E. Wilson και S. K. Fridkin, «Multistate point-prevalence survey of health care-associated infections,» *N Engl J Med*, 2014.
- [92] ECDC, « Point prevalence survey of healthcare-associated infections and antimicrobial use in European acute care hospitals 2011–2012,» 3 Ιουνιος 2023. [Ηλεκτρονικό]. Available: <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/media/en/publications/Publications/healthcare-associated-infections-antimicrobial-use-PPS.pdf>.
- [93] ECDC, «Point prevalence survey of healthcare-associated infections and antimicrobial use in European acute care hospitals 2016–2017,» 3 Ιουνιος 2023. [Ηλεκτρονικό]. Available: <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/healthcare-associated--infections-antimicrobial-use-point-prevalence-survey-2016-2017.pdf>.
- [94] ΕΟΔΥ, «Ορθολογική Χρήση των Αντιβιοτικών,» 9 Ιούνιος 2023. [Ηλεκτρονικό]. Available: <https://eody.gov.gr/pagkosmia-evdomada-eyaisthithopoiisis-gia-tin-orthologiki-chrisi-ton-antiviotikon/>.
- [95] ΕΟΔΥ, «Σχέδιο δράσης για την αντιμετώπιση λοιμώξεων απο πολυανθεκτικά Gram αρνητικά παθογόνα σε χώρους παροχής υπηρεσιών υγείας,» 9 Ιούνιος 2023. [Ηλεκτρονικό]. Available: <https://eody.gov.gr/wp-content/uploads/2019/01/prokroustis-final-1.pdf>.