Κεφάλαιο 18

ΣΥΣΤΑΣΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΛΟΙΜΩΞΕΩΝ ΑΠΟ ΠΟΛΥΑΝΘΕΚΤΙΚΑ GRAM-ΑΡΝΗΤΙΚΑ ΒΑΚΤΗΡΙΑ

Γεώργιος Λ. Δαΐκος, Μιχαήλ Σαμάρκος

Ως **πολυανθεκτικά** (multidrug resistant, **MDR**) ορίζονται τα βακτήρια με αντοχή σε ≥3 κατηγορίες αντιμικροβιακών, ως **εκτεταμένης αντοχής** (extremely drug resistant, **XDR**) τα βακτήρια με αντοχή σε όλες τις κατηγορίες αντιμικροβιακών με εξαίρεση τις πολυμυξίνες, την τιγεκυκλίνη και την φωσφομυκίνη και ως **πανανθεκτικά** (pandrug resistant, **PDR**) αυτά που έχουν αντοχή σε όλα τα κυκλοφορούντα αντιμικροβιακά. Για την *Pseudomonas* έχει επικρατήσει ο όρος **Difficult to Treat Resistance (DTR)**, ο οποίος περιλαμβάνει τα στελέχη που έχουν αντοχή σε όλα τα παλαιότερα αντι-ψευδομοναδικά, β-λακταμικά και στις κινολόνες. Τα πολυανθεκτικά Gram-αρνητικά βακτήρια που απαντώνται συχνά στην κλινική πράξη είναι το *Acinetobacter baumannii*, η *Pseudomonas aeruginosa* και τα Εντεροβακτηριακά με κύριους εκπροσώπους την *Klebsiella pneumoniae* και το *Escherichia coli*. Η αντιμετώπιση των λοιμώξεων από τέτοια παθογόνα στηρίζεται σε τέσσερις θεμελιώδεις αρχές: 1) έγκαιρη έναρξη εμπειρικής αντιμικροβιακής θεραπείας, 2) επιλογή αντιμικροβιακού σχήματος με υψηλή πιθανότητα δράσης έναντι του παθογόνου, 3) χορήγηση των αντιμικροβιακών σε επαρκείς δόσεις ώστε να επιτυγχάνεται βέλτιστη έκθεση του παθογόνου στο χορηγούμενο αντιμικροβιακό, και 4) άμεση αφαίρεση ή παροχέτευση της εστίας της λοίμωξης, εάν υπάρχει.

1. Enterobacterales που παράγουν ευρέος φάσματος Β-Λακταμάσες (Extended spectrum Beta-Lactamases, ESBLs)

Οι ESBLs είναι ένζυμα που υδρολύουν τις πενικιλλίνες, τις κεφαλοσπορίνες και την αζτρεονάμη, δεν υδρολύουν τις καρβαπενέμες και κεφαμυκίνες (κεφοξιτίνη) και αναστέλλονται από τους αναστολείς (π.χ. κλαβουλανικό, ταζομπακτάμη). Στην κλινική πράξη, τα *Enterobacterales* τα οποία είναι ανθεκτικά στην κεφοταξίμη (MIC >2μg/ml) και ευαίσθητα στις καρβαπενέμες θεωρούνται ότι παράγουν ESBLs. Οι ESBLs δεν αδρανοποιούν τα μη β-λακταμικά αντιμικροβιακά, αλλά σε αρκετές περιπτώσεις τα ένζυμα αυτά συνυπάρχουν με άλλους μηχανισμούς που προσδίδουν αντοχή και σε άλλες ομάδες αντιμικροβιακών.

1.1. Εμπειρική θεραπεία

Η εμπειρική αγωγή λοιμώξεων που ενδέχεται να οφείλονται σε Gram-αρνητικά βακτήρια που παράγουν ESBLs θα πρέπει να περιλαμβάνει **ιμιπενέμη** (500mg IV q 6 h, max 1g IV q 8h) ή **μεροπενέμη** (1-2g IV q 8h). Η **ερταπενέμη** (1g IV q 24h) δύναται, επίσης, να χρησιμοποιηθεί, αλλά δεν συνιστάται σε βαρέως πάσχοντες ασθενείς με σήψη ή σηπτικό σοκ. Όταν γίνουν γνωστές οι *in vitro* ευαισθησίες του παθογόνου, πρέπει να

γίνεται αποκλιμάκωση της αγωγής ανάλογα με το τεστ ευαισθησίας, την εστία της λοίμωξης και την κλινική κατάσταση του ασθενούς.

1.2. Στοχευμένη θεραπεία

Σε μη επιπλεγμένες λοιμώξεις του **κατώτερου ουροποιητικού (κυστίτιδα)**, η νιτροφουραντοΐνη (100 mg PO q 8h, για 7 ημέρες), η κοτριμοξαζόλη (160/800 mg PO q 12h, για 3-5 ημέρες), η φωσφομυκίνη (για *E. coli* μόνον, 3 g PO q 24h, για 1-3 ημέρες), η πιβμεκιλλινάμη (400 mg PO q 8h, για 3-7 ημέρες) ή μία αμινογλυκοσίδη (γενταμικίνη 5 mg/kg IV εφάπαξ ή αμικασίνη 15 mg/kg εφάπαξ) μπορούν να αποτελέσουν θεραπευτικές επιλογές, υπό την προϋπόθεση ότι το παθογόνο είναι ευαίσθητο στα εν λόγω αντιμικροβιακά. Εναλλακτικά, μπορεί να χρησιμοποιηθούν η σιπροφλοξασίνη (500 mg PO q 12h, για 3-5 ημέρες) και η λεβοφλοξασίνη (500 mg PO q 24h, για 3-5 ημέρες).

Για **πυελονεφρίτιδα ή επιπλεγμένη ουρολοίμωξη**, οι **κινολόνες** (σιπροφλοξασίνη, λεβοφλαξασίνη), οι **αμινογλυκοσίδες** (εάν δεν υπάρχουν παράγοντες κινδύνου για νεφροτοξικότητα) και η **κοτριμοξαζόλη** (βλ. **Πίνακα 2**) είναι φάρμακα πρώτης επιλογής, ωστόσο η μεγάλη συχνότητα εμφάνισης αντοχής στα ανωτέρω αντιμικροβιακά από στελέχη που παράγουν ESBLs περιορίζει τη χρήση τους. Σε περίπτωση αντοχής, συνιστάται η χρήση **καρβαπενεμών (μεροπενέμη, ιμιπενέμη, ερταπενέμη)**. Η **κεφτολοζάνη/ταζοβακτάμη** είναι δραστική έναντι των περισσοτέρων εντεροβακτηριακών που παράγουν ESBL. Επίσης, νεότερα κλινικά δεδομένα υποστηρίζουν την αποτελεσματική της δράση έναντι ESBL λοιμώξεων. Παρ' όλα αυτά, το εν λόγω φάρμακο θα πρέπει να διαφυλάσσεται και να χρησιμοποιείται για τη θεραπεία λοιμώξεων από **DTR Pseudomonas**. Η **κεφεπίμη** και η **πιπερακιλλίνη/ταζοβακτάμη** συνιστάται να αποφεύγονται. Σε περίπτωση που είχε χορηγηθεί εμπειρικά ένα από τα δύο προαναφερθέντα αντιμικροβιακά, εάν το μικρόβιο είναι ευαίσθητο και ο/η ασθενής βελτιώνεται, ο/η ασθενής μπορεί να συνεχίσει την ίδια θεραπεία.

Για **λοιμώξεις εκτός ουροποιητικού**, οι **καρβαπενέμες (μεροπενέμη, ιμιπενέμη)** αποτελούν τα φάρμακα πρώτης επιλογής. Η **ερταπενέμη** δεν συνιστάται να χρησιμοποιείται σε βαρέως πάσχοντες ασθενείς. Όταν σταθεροποιηθεί ο ασθενής, είναι δυνατόν να γίνει αποκλιμάκωση και να χορηγηθεί **ερταπενέμη** ή **κοτριμοξαζόλη** ή **σιπροφλοξασίνη** ή **λεβοφλοξασίνη**, ανάλογα με τις *in vitro* ευαισθησίες του παθογόνου. Οι νεότεροι beta-lactam/beta-lactamase inhibitors (BL/BLIs), **κεφταζιδίμη-αβιμπακτάμη, μεροπενέμη-βαμπορμπακτάμη, ιμιπενέμη-ρελεμπακτάμη** δεν πρέπει να χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία λοιμώξεων από παθογόνα που παράγουν ESBLs.

2. Enterobacterales που παράγουν κεφαλοσπορινάσες τύπου AmpC

Οι **κεφαλοσπορινάσες τύπου AmpC** παράγονται από διάφορα είδη Gram-αρνητικών. Τα αντίστοιχα γονίδια (*ampC*) συνήθως εδράζονται στο χρωμόσωμα, σε ορισμένες περιπτώσεις, όμως έχουν μεταπηδήσει σε πλασμίδια. Η παραγωγή των εν λόγω β-λακταμασών είναι συνήθως επαγώγιμη, μπορεί όμως να είναι και σταθερή μέσω πλασμιδιακών *ampC* γονιδίων ή μέσω χρωματοσωμιακών *ampC* μετά από αποκαταστολή λόγω μεταλλάξεων. Τα **ένζυμα τύπου AmpC** προσδίδουν **αντοχή ή μειωμένη ευαισθησία σε όλα τα β-λακταμικά**, **εκτός των καρβαπενεμών και της 4ης γενιάς κεφαλοσπορινών**. Επαγώγιμη παραγωγή AmpC παρατηρείται κυρίως στα κάτωθι είδη: *Enterobacter cloacae copmplex*, *Klebsiella aerogenes* και *Citrobacter freundii*. Στις περιπτώσεις επαγώγιμης παραγωγής το μικρόβιο αρχικά μπορεί να είναι ευαίσθητο σε κεφαλοσπορίνες 3ης γενιάς και μετά από έκθεση να γίνεται ανθεκτικό. Για τον λόγο αυτό, δεν πρέπει να χορηγείται κεφαλοσπορίνη 3ης γενιάς σε λοιμώξεις από τα προαναφερθέντα μικρόβια ακόμη και στην περίπτωση που η MIC βρίσκεται εντός των ορίων ευαισθησίας. **Σε λοιμώξεις εκτός ουροποιητικού, θεραπεία** πρώτης επιλογής είναι η **κεφεπίμη, εάν η MIC στο εν λόγω αντιμικροβιακό είναι <4 μg/ml**. Εάν η **MIC είναι ≥4 μg/ml συνιστάται η χορήγηση καρβαπενέμης**. Σε λοιμώξεις ουροποιητικού, εάν το παθογόνο είναι ευαίσθητο στα μη β-λακταμικά αντιμικροβιακά (νιτροφουραντοΐνη, κοτριμοξαζόλη, σιπροφλόξασίνη, λεβοφλοξασίνη, αμινογλυκοσίδες), χορηγούμε ένα από αυτά, όπως αναφέρεται στην παράγραφο των ESBLs.

3. Enterobacterales με αντοχή στις Καρβαπενέμες (CRE)

Σύμφωνα με το Center for Disease Control and Prevention (CDC), ως CRE (carbapenem resistant *Enterobacterales*) ορίζονται τα στελέχη τα οποία είναι ανθεκτικά στις καρβαπενέμες ή αυτά που παράγουν καρβαπενεμάσες. Οι καρβαπενεμάσες είναι ένζυμα που υδρολύουν την πλειονότητα των β-λακταμικών, περιλαμβανομένων και των καρβαπενεμών. Στη χώρα μας, η συχνότερη καρβαπενεμάση είναι η KPC και ακολουθούν οι μεταλλο-β-λακταμάσες (VIM, NDM) οι οποίες ανιχνεύονται με αυξανόμενη συχνότητα τα τελευταία έτη. Ένα μικρό ποσοστό στελεχών παράγει καρβαπενεμάση τύπου OXA-48, ενώ δεν έχουν αναφερθεί στελέχη που παράγουν IMP τύπου ένζυμα. Πριν από την κυκλοφορία των νεότερων αναστολέων, τα φάρμακα που χρησιμοποιούσαμε για την αντιμετώπιση των CRE λοιμώξεων ήταν: οι αμινογλυκοσίδες (γενταμικίνη, αμικασίνη), η κολιστίνη, η τιγεκυκλίνη, η φωσφομυκίνη και ενίοτε η μεροπενέμη (εάν η MIC ήταν ≤8 μg/ml), ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό, χωρίς ικανοποιητικά αποτελέσματα. Από το 2018 κυκλοφορεί στη χώρα μας η κεφταζιδίμη-αβιμπακτάμη, η οποία είναι δραστική έναντι στελεχών *Enterobacterales* που παράγουν καρβαπενεμάσες τύπου KPC ή OXA-48. Πρόσφατα κυκλοφόρησαν δύο επιπλέον BL/BLIs: η ιμιπενέμη-σιλαστατίνη-ρελεμπακτάμη με δραστικότητα έναντι στελεχών *Enterobacterales* που παράγουν καρβαπενεμάσες τύπου KPC (δεν είναι δραστική έναντι: *Proteus spp, Providencia spp, Morganella spp*), και η μεροπενέμη-βαμπορμπακτάμη με δράση έναντι στελεχών *Enterobacterales* που παράγουν KPC. Σημειωτέον, ουδείς εκ των προαναφερθέντων BL/BLIs έχει δράση έναντι στελεχών που παράγουν μεταλλο-β-λακταμάσες. Η κεφιντεροκόλη και η αζτρεονάμη–αβιμπακτάμη, οι οποίες προσφάτως έλαβαν έγκριση από τον EMA για τη θεραπεία σοβαρών λοιμώξεων σε ενήλικες ασθενείς που προκαλούνται από πολυανθεκτικά Gram-αρνητικά βακτήρια έχουν *in vitro* δραστικότητα έναντι στελεχών *Enterobacterales* που παράγουν μεταλλο-β-λακταμάσες. Επισημαίνεται ότι πριν από τη χορήγησή τους πρέπει να προηγείται τεστ ευαισθησίας.

3.1. Εμπειρική θεραπεία

Η επιλογή των αντιμικροβιακών για εμπειρική θεραπεία θα πρέπει να κατευθύνεται από το είδος και την βαρύτητα της λοίμωξης, από την κατάσταση του ασθενούς (βαρέως πάσχων, συννοσηρότητες, ανοσοκαταστολή) και από τα επιδημιολογικά και μικροβιολογικά δεδομένα του νοσοκομείου. Στην **εμπειρική θεραπεία** μπορεί να περιληφθεί και **ένας από τους νεότερους BL/BLIs,** εάν υπάρχει **κλινική υποψία λοίμωξης** σε ασθενείς **με παράγοντες κινδύνου για λοίμωξη από CRE** όπως: προηγούμενη λοίμωξη ή αποικισμός από CRE που παράγει KPC, νοσηλεία σε ΜΕΘ το τελευταίο εξάμηνο, νοσηλεία στον ίδιο θάλαμο με γνωστούς φορείς των μικροβίων αυτών, **και έχοντες τουλάχιστον ένα από τα παρακάτω:** i) **Κατάσταση του ξενιστή:** βαρέως πάσχοντες ασθενείς, ασθενείς ΜΕΘ, ανοσοκατεσταλμένοι ασθενείς. ii) **Βαρύτητα της λοίμωξης:** ασθενείς με σήψη ή σηπτική καταπληξία. Για να βραχυνθεί η διάρκεια της εμπειρικής αγωγής, συνιστάται να χρησιμοποιούνται μέθοδοι ταχείας ταυτοποίησης του παθογόνου ή/και προσδιορισμού του μηχανισμού αντοχής (π.χ. FilmArray, CARBA-5).

3.2. Στοχευμένη θεραπεία

Μετά την ταυτοποίηση του παθογόνου, η αγωγή τροποποιείται βάσει των *in vitro* ευαισθησιών, των μηχανισμών αντοχής, το είδος και τη βαρύτητα της λοίμωξης, όπως αναφέρεται στον **Πίνακα 1**. Τα δοσολογικά σχήματα αναφέρονται στον **Πίνακα 2**.

Σε ήπιες λοιμώξεις, όπως είναι οι λοιμώξεις του ουροποιητικού, ως πρώτη επιλογή, συνιστάται η χορήγηση ενός εκ των παλαιοτέρων φαρμάκων, εάν το παθογόνο είναι ευαίσθητο. Σε λοιμώξεις εκτός ουροποιητικού, ως πρώτη επιλογή, συνιστάται η χορήγηση ενός εκ των νεότερων β-λακταμικών. Η σύσταση αυτή βασίζεται κυρίως σε μελέτες παρατήρησης, οι οποίες έχουν δείξει ότι οι νεότεροι αναστολείς υπερτερούν των παλαιότερων φαρμάκων στην αντιμετώπιση CRE λοιμώξεων όσον αφορά τη θνητότητα, την κλινική ανταπόκριση και την ασφάλεια. Δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα να υποστηρίξουν την επιλογή του ενός φαρμάκου έναντι του άλλου σε διάφορες κατηγορίες ασθενών με διάφορα είδη λοιμώξεων. Τα KPC στελέχη πρέπει να ελέγχονται

in vitro για ευαισθησία και στους τρεις νεότερους BL/BLIs, καθότι στελέχη με αντοχή στον ένα αναστολέα μπορεί να έχουν ευαισθησία στον άλλο. Η μονοθεραπεία με έναν από τους νεότερους BL/BLIs φαίνεται ότι είναι εξίσου αποτελεσματική με τα θεραπευτικά σχήματα που περιλαμβάνουν συνδυασμούς ενός BL/BLI με έναν άλλο δραστικό αντιβιοτικό. Στις περιπτώσεις που το θεραπευτικό σχήμα δεν περιλαμβάνει έναν από τους νεότερους αναστολείς, σε βαρέως πάσχοντες ασθενείς με σήψη ή σηπτική καταπληξία, συνιστάται συνδυασμός δύο *in vitro* δραστικών αντιμικροβιακών από τα παλαιότερα όπως: φωσφομυκίνη, αμινογλυκοσίδη, κολιστίνη, τιγεκυκλίνη ή μεροπενέμη εάν η MIC αυτής είναι ≤8mg/L. Η τιγεκυκλίνη προτιμάται σε ενδοκοιλιακές λοιμώξεις και λοιμώξεις δέρματος και μαλακών μορίων και η φωσφομυκίνη σε λοιμώξεις του ουροποιητικού. Όπως αναφέρθηκε προηγουμένως, ουδείς εκ των νεοτέρων αναστολέων είναι δραστικός έναντι στελεχών που παράγουν μεταλλο-β-λακταμάσες με εξαίρεση την αζτρεονάμη-αβιμπακτάμη, η οποία αναμένεται να είναι διαθέσιμη στη χώρα μας εντός του 2025. Κλινικά και πειραματικά δεδομένα υποστηρίζουν ότι ο συνδυασμός κεφταζιδίμης-αβιμπακτάμης με αζτρεονάμη είναι αποτελεσματικός έναντι λοιμώξεων από εντεροβακτηριακά που παράγουν μεταλλο-β-λακταμάσες ή μεταλλο-β-λακταμάσες μαζί με άλλες β-λακταμάσες τάξης A (KPC, ESBL) ή/και τάξης C (AmpC) ή/και τάξης D (OXA-48) καθότι η αβιμπακτάμη αναστέλλει τις KPC, OXA-48, AmpC, ESBL και η αζτρεονάμη δεν υδρολύεται από τις μεταλλο-β-λακταμάσες. Οι συνδυασμοί μεροπενέμη-βαμπορμπακτάμη + αζτρεονάμη και ιμιπενέμη-ρελεμπακτάμη + αζτρεονάμη είναι δραστικοί *in vitro* έναντι MBL στελεχών αλλά δεν υπάρχουν επαρκή κλινικά δεδομένα. **Επισημαίνεται ότι εάν δεν είναι διαθέσιμη η αζτρεονάμη** δεν χρησιμοποιούμε τους προαναφερθέντες αναστολείς σε λοιμώξεις από βακτήρια που παράγουν μεταλλο-β-λακταμάσες. Στις περιπτώσεις αυτές, συνιστάται η χορήγηση αζτρεονάμης-αβιμπακτάμης ή κεφιντεροκόλης, εάν είναι διαθέσιμες ή η χορήγηση συνδυασμού δύο *in vitro* δραστικών αντιμικροβιακών από τα παλαιότερα.

4. Difficult to treat resistance (DTR) *Pseudomonas aeruginosa*

Οι μηχανισμοί που προσδίδουν αντοχή σε στελέχη *Pseudomonas* είναι πολλαπλοί και αφορούν: ελαττωμένη έκφραση πρωτεϊνών της εξωτερικής μεμβράνης (OprD), αντλίες εξόδου (MeXAB-OprM), μεταλλαγές σε κεφαλοσπορινάσες παραγόμενες από την *Pseudomonas* (*Pseudomonas* derived cefalosporinases, PDC) και παραγωγή διαφόρων β-λακταμασών (GES, VEB, PER, VIM, NDM, KPC).

Οι θεραπευτικές επιλογές για λοιμώξεις από **DTR Pseudomonas** συνήθως περιορίζονται στην **κεφτολοζάνη-ταζομπακτάμη, κεφταζιδίμη-αβιμπακτάμη, ιμιπενέμη-ρελεμπακτάμη, κεφιντεροκόλη, τομπραμυκίνη, αμικασίνη και κολιστίνη**. Η μεροπενέμη-βαμπορμπακτάμη δεν είναι δραστική έναντι της DTR *Pseudomonas*. Η προσφάτως εγκριθείσα αζτρεοναμη-αβιμπακτάμη δεν αναμένεται να έχει θέση στην αντιμετώπιση λοιμώξεων από DTR *Pseudomonas* καθότι η προσθήκη της αβιμπακτάμης στην αζτρεονάμη δεν βελτιώνει τη δραστικότητα της αζτρεονάμης έναντι της *Pseudomonas*.

4.1. Εμπειρική θεραπεία

Στο εμπειρικό σχήμα, επί υποψίας λοίμωξης από DTR *Pseudomonas,* μπορεί να περιληφθεί ένα από τα νεότερα β-λακταμικά (κεφτολοζάνη-ταζομπακτάμη, κεφταζιδίμη-αβιμπακτάμη, ιμιπενέμη-ρελεμπακτάμη) ανάλογα με το είδος και τη βαρύτητα της λοίμωξης, την κατάσταση του ασθενούς και τα επιδημιολογικά και μικροβιολογικά δεδομένα του νοσοκομείου, όπως αναφέρθηκε στις λοιμώξεις από CRE.

4.2. Στοχευμένη θεραπεία

Ήπιες λοιμώξεις όπως η **κυστίτιδα** μπορεί να θεραπευθούν με μία δόση τομπραμυκίνης ή αμικασίνης. Επίσης, η κολιστίνη είναι δραστική στην πλειονότητα των DTR στελεχών. Εναλλακτικά, μπορεί να χρησιμοποιηθεί ένα από τα νεότερα φάρμακα: κεφτολοζάνη-ταζομπακτάμη, κεφταζιδίμη-αβιμπακτάμη, ιμιπενέμη-ρελεμπακτάμη.

Πίνακας 1. Στοχευμένη θεραπεία έναντι *Enterobacterales* που παράγουν καρβαπενεμάσες ανάλογα με την εστία της λοίμωξης και τον τύπο της καρβαπενεμάσης

Εστία Λοίμωξης	**Πρώτη επιλογή**	**Δεύτερη επιλογή**
Κυστίτιδα	Εάν το παθογόνο είναι ευαίσθητο, συνιστάται ένα από τα κάτωθι, ανεξαρτήτως του τύπου της καρβαπενεμάσης: Κοτριμοξαζόλη, σιπροφλοξασίνη, λεβοφλοξασίνη, νιτροφουραντοΐνη, γενταμικίνη ή αμικασίνη (μία δόση)	Κολιστίνη Φωσφομυκίνη (μόνο για *E. coli*)
Πυελονεφρίτιδα και επιπλεγμένες ουρολοιμώξεις	Εάν το παθογόνο είναι ευαίσθητο, συνιστάται ένα από τα κάτωθι, ανεξαρτήτως του τύπου της καρβαπενεμάσης: Κοτριμοξαζόλη Σιπροφλοξασίνη Λεβοφλοξασίνη Γενταμικίνη ή αμικασίνη (εάν δεν υπάρχουν παράγοντες κινδύνου για νεφροτοξικότητα).	Εάν το παθογόνο δεν είναι ευαίσθητο στα φάρμακα πρώτης επιλογής συνιστάται ένα από τα κάτωθι, ανάλογα με τον τύπο της καρβαπενεμάσης: **KPC** Κεφταζιδίμη-αβιμπακτάμη**,** Μεροπενέμη-βαμπορμπακτάμη, Ιμιπενέμη-σιλαστατίνη-ρελεμπακτάμη. **OXA-48-like** Κεφταζιδίμη-αβιμπακτάμη, Κεφιντεροκόλη. **MBL** Αζτρεονάμη-αβιμπακτάμη, Κεφταζιδίμη-αβιμπακτάμη + αζτρεονάμη, Κεφιντεροκόλη. **MBL + KPC, MBL + OXA-48** Αζτρεονάμη-αβιμπακτάμη, Κεφταζιδίμη-αβιμπακτάμη + αζτρεονάμη, Κεφιντεροκόλη.
Λοιμώξεις εκτός ουροποιητικού	**KPC** Κεφταζιδίμη-αβιμπακτάμη, Μεροπενέμη-βαμπορμπακτάμη, Ιμιπενέμη-ρελεμπακτάμη **OXA-48 like:** Κεφταζιδίμη-αβιμπακτάμη **MBL** Αζτρεονάμη-αβιμπακτάμη, Κεφιντεροκόλη **MBL + KPC, MBL + OXA-48:** Αζτρεονάμη-αβιμπακτάμη, Κεφιντεροκόλη	**KPC** Κεφιντεροκόλη **OXA-48 like:** Κεφιντεροκόλη **MBL** Κεφταζιδίμη-αβιμπακτάμη+ αζτρεονάμη Συνδυασμός δύο φαρμάκων από τα παλαιότερα **MBL + KPC, MBL + OXA-48** Κεφταζιδίμη/αβιμπακτάμη+ αζτρεονάμη* Συνδυασμός δύο φαρμάκων από τα παλαιότερα

- *Η κεφιντεροκόλη και η αζτρεονάμη-αβιμπακτάμη είναι διαθέσιμες μέσω Σ.Η.Π.*
- *Η κεφταζιδίμη-αβιμπακτάμη προτιμάται να χορηγείται ταυτόχρονα με την αζτρεονάμη.*
- *Επί αντοχής στο αντιμικροβιακό πρώτης επιλογής και όταν δεν είναι διαθέσιμη η αζτρεονάμη ή η κεφιντεροκόλη ή η αζτρεονάμη-αβιμπακτάμη συνιστάται συνδυασμός δύο in vitro δραστικών αντιμικροβιακών από τα κάτωθι: φωσφομυκίνη, αμινογλυκοσίδη, κολιστίνη, τιγκεκυκλίνη ή μεροπενέμη εάν MIC ≤8 mg/L.*
- *Η τιγκεκυκλίνη προτιμάται σε ενδοκοιλιακές λοιμώξεις και λοιμώξεις δέρματος και μαλακών μορίων και η φωσφομυκίνη σε λοιμώξεις του ουροποιητικού.*

Επί αντοχής σε όλα τα παραπάνω συνιστάται η χορήγηση κεφιντεροκόλης. Σε **πυελονεφρίτιδες** ή **επιπλεγμένες ουρολοιμώξεις** μπορεί να χορηγηθεί τομπραμυκίνη ή αμικασίνη, (παρακολούθηση για νεφροτοξικότητα). Εναλλακτικά, συνιστάται η χορήγηση ενός εκ των νεοτέρων: κεφτολοζάνης-ταζομπακτάμης ή κεφταζιδίμης-αβιμπακτάμης ή ιμιπενέμης-ρελεμπακτάμης και επί αντοχής, κολιστίνη ή κεφιντεροκόλη. Σε λ**οιμώξεις εκτός ουροποιητικού,** συνιστάται η χορήγηση κεφτολοζάνης-ταζομπακτάμης ή κεφταζιδίμης-αβιμπακτάμης ή ιμιπενέμης-ρελεμπακτάμης ανάλογα με το τεστ ευαισθησίας. Εάν το στέλεχος παράγει μεταλλο-β-λακταμάση τύπου VIM ή NDM (τέτοια στελέχη υπάρχουν στη χώρα μας), θα είναι ανθεκτικό στους νεότερους αναστολείς. Ο συνδυασμός, κεφταζιδίμη-αβιμπακτάμη + αζτρεονάμη, δεν αναμένεται να είναι αποτελεσματικός για λοιμώξεις από *Pseudomonas* που παράγουν μεταλλο-β-λακταμάσες. Σε τέτοιες λοιμώξεις συνιστάται η χορήγηση κεφιντεροκόλης. Εάν δεν είναι διαθέσιμη και το στέλεχος είναι ευαίσθητο στην τομπραμυκίνη ή στην κολιστίνη ή στην αμικασίνη, συνιστάται η χορήγηση συνδυασμού ενός από τα παραπάνω με έναν από τους νεότερους αναστολείς (κεφτολοζάνη-ταζομπακτάμη ή κεφταζιδίμη-αβιμπακτάμη ή ιμιπενέμη-ρελεμπακτάμη), κατά προτίμηση με το φάρμακο που έχει MIC πλησιέστερα στην τιμή του ορίου ευαισθησίας.

5. Acinetobacter ανθεκτικό στις Καρβαπενέμες (Carbapenem resistant *Acinetobacter baumannii*, CRAB)

Το **Acinetobacter** είναι ένα από τα πλέον ανθεκτικά βακτήρια. Τα στελέχη με αντοχή στις καρβαπενέμες έχουν αντοχή και σε άλλες ομάδες αντιβιοτικών και είναι συνήθως XDR. Στη χώρα μας, το 50% των CRAB στελεχών είναι πανανθεκτικά. Οι κύριοι μηχανισμοί που προσδίδουν αντοχή στο *Acinetobacter* είναι: β-λακταμάσες (ESBL, κεφαλοσπορινάσες, OXA-24/40, OXA-58, OXA-23, MBLs), αντλίες εξόδου, πορίνες και τροποιητικά ένζυμα αμινοκλυκοσιδών. Οι θεραπευτικές μας επιλογές περιορίζονται στην **κολιστίνη**, **τιγεκυκλίνη, μινοκυκλίνη, αμπικιλλίνη-σουλμπακτάμη, κεφιντεροκόλη.** Η Infectious Disease Society of America (IDSA) συνιστά τη χορήγηση **υψηλών δόσεων (6-9 g q 8h) αμπικιλλίνης-σουλμπακτάμης,** ανεξαρτήτως της *in vitro* ευαισθησίας, σε συνδυασμό με τουλάχιστον ένα άλλο δραστικό φάρμακο (**κολιστίνη**, **τιγεκυκλίνη, μινοκυκλίνη).** Σε περιπτώσεις αποτυχίας του ως άνω θεραπευτικού σχήματος, εάν είναι διαθέσιμη η **κεφιντεροκόλη**, συνιστάται χορήγηση **κεφιντεροκόλης** σε συνδυασμό με ένα άλλο *in vitro* δραστικό φάρμακο. Τυχαιοποιημένες μελέτες έδειξαν ότι οι συνδυασμοί **κολιστίνη + μεροπενέμη** και **κολιστίνη + ριφαμπικίνη** δεν υπερτερούν της μονοθεραπείας με **κολιστίνη** και πρέπει να αποφεύγονται. Σε περιπτώσεις λοιμώξεων από **πανανθεκτικά *Acinetobacter***, οι τριπλοί συνδυασμοί: **αμπικιλλίνη-σουλμπακτάμη** (9 g q 8h, σε 4ωρη έγχυση) + **μεροπενέμη** (2 g q 8h, σε 3ωρη έγχυση) + **κολιστίνη** (4,5 MU q 12h) και **αμπικιλλίνη-σουλμπακτάμη** (9 g q 8h, σε 4ωρη έγχυση) + **κολιστίνη** (4,5 MU q 12h) + **τιγεκυκλίνη** (100 mg q 12h) ίσως προσδίδουν κάποιο κλινικό όφελος. Εάν είναι διαθέσιμη η **κεφιντεροκόλη**, συνιστάται χορήγηση **κεφιντεροκόλης** σε συνδυασμό με υψηλές δόσεις αμπικιλλίνης-σουλμπακτάμης ή με ένα άλλο in vitro δραστικό φάρμακο. Πρόσφατα, εγκρίθηκε από το FDA ένα αρκετά υποσχόμενο φάρμακο, η **σουλμπακτάμη-ντουρλομπακτάμη**, για την αντιμετώπιση πνευμονίας από *Acinetobacter.*

Πίνακας 2. Προτεινόμενα δοσολογικά σχήματα αντιμικροβιακών για την θεραπεία λοιμώξεων από ανθεκτικά παθογόνα σε ενήλικες ασθενείς με φυσιολογική νεφρική και ηπατική λειτουργία

Αμικασίνη	**Μη επιπλεγμένη κυστίτιδα:** 15 mg/kg IV (εφάπαξ) **Πυελονεφρίτιδα ή επιπλεγμένη λοίμωξη ουροποιητικού συστήματος**: 15 mg/kg/24ωρο IV (μία δόση ημερησίως)

Αμπικιλλίνη - Σουλμπακτάμη	**Συνολική ποσότητα καθημερινής χορήγησης σουλμπακτάμης 6-9 g** (για λοιμώξεις από πολυανθεκτικό *Acinetobacter*) **Προτεινόμενες πρακτικές χορήγησης:** 9 g αμπικιλλίνης-σουλμπακτάμης 6 g αμπικιλλίνη + 3 g σουλμπακτάμη) IV κάθε 8 ώρες, έγχυση 4 ωρών 3 g αμπικιλλίνης-σουλμπακτάμης (2 g αμπικιλλίνη + 1 g σουλμπακτάμη) IV κάθε 4 ώρες, έγχυση 30 λεπτών
Κεφεπίμη	**Μη επιπλεγμένη κυστίτιδα:** 1 g IV κάθε 8 ώρες έγχυση 30 λεπτών **Όλες οι υπόλοιπες λοιμώξεις:** 2 g IV κάθε 8 ώρες, έγχυση 3 ωρών
Κεφιντεροκόλη	2 g IV κάθε 8 ώρες, έγχυση 3 ωρών
Κεφταζιντίμη-αβιμπακτάμη	2,5 g IV κάθε 8 ώρες, έγχυση 3 ωρών
Κεφταζιδίμη-αβιμπακτάμη + Αζτρεονάμη	**Κεφταζιδίμη-αβιμπακτάμη:** 2,5 g IV κάθε 8 ώρες, έγχυση 3 ωρών **+ Αζρεονάμη:** 2 g IV κάθε 8 ώρες, έγχυση 3 ωρών (προτιμάται η ταυτόχρονη χορήγηση με την κεφταζιδίμη-αβιμπακτάμη),
Αζτρεονάμη-αβιμπακτάμη	**Δόση εφόδου:** 2 g/0,67g IV κάθε 6 ώρες, έγχυση 3 ωρών **Δόση συντήρησης:** 1,5 g/0,5 g IV κάθε 6 ώρες, έγχυση 3 ωρών
Κεφτολοζάνη-ταζομπακτάμη	**Κυστίτιδα:** 1,5 g IV κάθε 8 ώρες, έγχυση 1 ώρας **Όλες οι υπόλοιπες λοιμώξεις:** 3 g IV κάθε 8 ώρες, έγχυση 3 ωρών
Σιπροφλοξασίνη	**Κυστίτιδα:** 400 mg IV κάθε 12 ώρες ή 500 mg PO κάθε 12 ώρες **Όλες οι υπόλοιπες λοιμώξεις:** 400 mg IV κάθε 8 ώρες **ή** 750 mg PO κάθε 12 ώρες
Κολιστίνη	Βλέπε, international consensus guidelines on polymyxins *(Tsuji BT, et al. Pharmacotherapy. 2019; 39:10-39).*
Ερταπενέμη	1 g IV κάθε 24 ώρες, έγχυση 30 λεπτών
Φωσφομυκίνη	**Μη επιπλεγμένη κυστίτιδα:** 3 g PO άπαξ **Ενδοφλέβια χορήγηση**: 24 g/24ωρο (8 g κάθε 8 ώρες)
Γενταμικίνη	**Μη επιπλεγμένη κυστίτιδα**: 5mg/kg/δόση IV (εφάπαξ) **Πυελονεφρίτιδα ή επιπλεγμένη λοίμωξη ουροποιητικού συστήματος**: 5-7 mg/kg/24ωρο IV (μία δόση ημερησίως). Η μέγιστη δοσολογία 7mg/kg ενδείκνυται για βαρέως πάσχοντες ασθενείς σε σήψη.
Ιμιπενέμη-σιλαστατίνη	500 mg IV κάθε 6 ώρες, έγχυση 30 λεπτών, μέγιστη δόση 1 g IV κάθε 8 ώρες
Ιμιπενέμη-σιλαστατίνη-ρελεμπακτάμη	1,25 g IV κάθε 6 ώρες, έγχυση 30 λεπτών
Λεβοφλοξασίνη	750 mg IV/PO κάθε 24 ώρες
Μεροπενέμη	**Μη επιπλεγμένη κυστίτιδα:** 1 g IV κάθε 8 ώρες, έγχυση 30 λεπτών **Όλες οι υπόλοιπες λοιμώξεις:** 2 g IV κάθε 8 ώρες, έγχυση 3 ωρών
Μεροπενέμη-βαμπορμπακτάμη	4 g IV κάθε 8 ώρες, έγχυση 3 ωρών
Μινοκικλύνη	200 mg IV/PO κάθε 12 ώρες
Τιγκεκυκλίνη	200 mg IV φόρτιση, και ακολούθως 100 mg IV κάθε12 ώρες

1. *Προς αποφυγή λαθών κατά τον υπολογισμό των δόσεων κολιστίνης πρέπει να λαμβάνουμε υπόψη ότι* ***1 mg colistin based activity*** *περιέχεται σε* ***2,4 mg colistimethate sodium*** *το οποίο ισοδυναμεί με* ***30.000 IU****.*
2. *Στις σοβαρές λοιμώξεις συνιστάται η μέτρηση των μεγίστων (peak) συγκεντρώσεων των αμινογλυκοσιδών στον ορό, με PK/PD στόχο: peak/MIC = 8-10.*

ΕΝΔΕΙΚΤΙΚΗ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Daikos GL, Tsaousi S, Tzouvelekis LS, et al. Carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* blood- stream infections: lowering mortality by antibiotic combination schemes and the role of carbapenems. *Antimicrob Agents Chemother* 2014; 58:2322-8.
2. Durante-Mangoni E, Signoriello G, Andini R, et al. Colistin and rifampicin compared with colistin alone for the treatment of serious infections due to extensively drug- resistant *Acinetobacter baumannii*: a multicenter, randomized clinical trial. *Clin Infect Dis* 2013;57:349-58.
3. Falcone M, Daikos GL, Tiseo G, et al. Efficacy of ceftazidime-avibactam plus aztreonam in patients with bloodstream infections caused by MBL-producing Enterobacterales. *Clin Infect Dis*. 2020 May 19: ciaa586. doi: 10.1093/cid/ciaa586
4. Garnacho-Montero J, Dimopoulos G, Poulakou G, et al. Task force on management and prevention of *Acinetobacter baumannii* infections in the ICU. *Intensive Care Med* 2015;41:2057-75.
5. Karaiskos I, Daikos GL, Gkoufa A et al. Ceftazidime/avibactam in the era of carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae*: experience from a national registry study. *J Antimicrob Chemother* 2021;76:775-83.
6. Karakonstantis S, Kritsotakis EI, Gikas A. Treatment options for *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa* and *A. baumannii* co-resistant to carbapenems, aminoglycosides, polymyxins and tigecycline: an approach based on the mechanisms of resistance to carbapenems. *Infection* 2020; 48:835-51.
7. Magiorakos AP, Srinivasan A, Carey RB, et al. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert pro- posal for interim standard definitions for acquired resistance. *Clin Microbiol Infect* 2012; 18:268-81.
8. Paul M, Daikos GL, Durante-Mangoni E et al. Colistin alone versus colistin plus meropenem for treatment of severe infections caused by carbapenem-resistant Gram-negative bacteria: an open-label, randomised controlled trial. *Lancet Infect Dis*. 2018;18:391-400.
9. Paul M, Carrara E, Retamar P et. al. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) guidelines for the treatment of infections caused by multidrug-resistant Gram-negative bacilli (endorsed by European society of intensive care medicine). *Clin Microbiol Infect* 28 (2022) 521e547
10. Piperaki ET, Tzouvelekis LS, Miriagou V, Daikos GL. Carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii:* in pursuit of an effective treatment. *Clin Microbiol Infect*. 2019;25:95-7.
11. Plachouras D, Karvanen M, Friberg LE, et al. Population pharmacokinetic analysis of colistin methanesulphonate and colistin after intravenous administration in critically ill patients with Gram-negative bacterial infections. *Antimicrob Agents Chemother* 2009; 53:3430-6.
12. Shields RK, Paterson DL, Tamma PD. Navigating available treatment options for Carbapenem-Resistant *Acinetobacter baumannii-calcoaceticus* complex infections. *Clin Infect Dis* 2023;76(S2):S179–93.
13. Tamma PD, Aitken SL, Bonomo RA, Mathers MA, van Duin D, Clancy CJ. Infectious Diseases Society of America 2022 guidance on the treatment of extended-spectrum β-lactamase producing enterobacterales (ESBL-E), carbapenem-resistant enterobacterales (CRE), and *Pseudomonas aeruginosa* with difficult-to-treat resistance (DTR-*P. aeruginosa*). *Clin Infect Dis*. 2022;75:187-212.
14. Tsuji BT, Pogue JM, Zavascki AP et al. International consensus guidelines for the optimal use of the polymyxins: endorsed by the American College of Clinical Pharmacy (ACCP), European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID), Infectious Diseases Society of America (IDSA), International Society for Anti-infective Pharmacology (ISAP), Society of Critical Care Medicine (SCCM), and Society of Infectious Diseases Pharmacists (SIDP). *Pharmacotherapy*. 2019;39:10-39.
15. Tumbarello M, Raffaelli F, Giannella M et al. Ceftazidime-Avibactam use for *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing *K. pneumoniae* Infections: A retrospective observational multicenter study. *Clin Infect Dis*. 2021;73:1664-76.