Κεφάλαιο 17

ΣΥΣΤΑΣΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΛΟΙΜΩΞΕΩΝ ΑΠΟ ΠΟΛΥΑΝΘΕΚΤΙΚΑ GRAM-ΘΕΤΙΚΑ ΒΑΚΤΗΡΙΑ

Μιχαήλ Σαμάρκος, Γεώργιος Λ. Δαΐκος

Τα πολυανθεκτικά Gram-θετικά βακτήρια, που απαντώνται πιο συχνά στην κλινική πράξη, είναι οι ανθεκτικοί στη μεθικιλλίνη σταφυλόκοκκοι, κυρίως *Staphylococcus aureus* (MRSA), αλλά και είδη κοαγκουλάση-αρνητικών σταφυλόκοκκων, καθώς και οι ανθεκτικοί στη βανκομυκίνη εντερόκοκκοι (VRE), με κύριους εκπροσώπους τον *Enterococcus faecium* και *Enterococcus faecalis*. Τέλος, έχουν ανιχνευθεί στελέχη *Staphylococcus aureus* μη ευαίσθητα στη βανκομυκίνη γνωστά ως: Vancomycin-Intermediate *Stapylococcus aureus* (VISA), heterogeneous vancomycin intermediate *S. aureus* – (hVISA) και Vancomycin-resistant *Stapylococcus aureus* (VRSA).

1. Ανθεκτικοί στη Μεθικιλλίνη *Staphylococcus aureus*

Ως MRSA χαρακτηρίζονται τα στελέχη *S. aureus* με αντοχή στις αντισταφυλοκοκκικές πενικιλλίνες και ανιχνεύονται με βάση την αντοχή τους στην οξακιλλίνη και στην κεφοξιτίνη (Cefoxitin screen). Τα επιδημιολογικά δεδομένα στην Ελλάδα δείχνουν ότι περίπου το 40% των στελεχών *S. aureus* είναι MRSA (European Centre for Disease Prevention and Control, Surveillance Atlas of Infectious Diseases- http://atlas.ecdc.europa.eu/public/index.aspx). Τα MRSA στελέχη είναι ανθεκτικά σε όλες τις κατηγορίες των β-λακταμικών αντιμικροβιακών, με εξαίρεση τις νεότερες κεφαλοσπορίνες (κεφταρολίνη και κεφτομπιπρόλη) και διατηρούν την ευαισθησία τους στα γλυκοπεπτίδια, στη νταπτομυκίνη και στις οξαζολιδινόνες. Οι κλώνοι που προέρχονται από την κοινότητα (CA-MRSA), για παράδειγμα οι ST80, ST30, είναι συνήθως ευαίσθητοι στα μη-β-λακταμικά αντιμικροβιακά (κλινδαμυκίνη, τετρακυκλίνες, τριμεθοπρίμη/σουλφαμεθοξαζόλη, φθοριοκινολόνες, ριφαμπικίνη), ενώ οι νοσοκομειακοί κλώνοι (π.χ. ST239) έχουν πιο ανθεκτικούς φαινοτύπους. Το γενετικό υπόστρωμα της αντοχής στη μεθικιλλίνη είναι τα γονίδια *mecA* και *mecC*, τα οποία κωδικοποιούν την παραγωγή των πενικιλινο-δεσμευτικών πρωτεϊνών 2a και 2c (PBP-2a/2c), αντίστοιχα, οι οποίες έχουν χαμηλή συγγένεια σύνδεσης με τα β-λακταμικά αντιμικροβιακά.

1.1 Εμπειρική θεραπεία

Σε υποψία λοίμωξης από MRSA ή εφόσον έχει απομονωθεί *S. aureus* και εκκρεμεί η δοκιμασία ευαισθησίας, ο ασθενής πρέπει να λάβει θεραπεία δραστική έναντι MRSA. Στις περισσότερες περιπτώσεις συνιστάται η εμπειρική χορήγηση βανκομυκίνης, νταπτομυκίνης ή λινεζολίδης, ανάλογα με την εστία της λοίμωξης (βλ. **Πί-**

νακα 1). Σε περίπτωση που απομονωθεί MSSA, χορηγείται αντι-σταφυλοκοκκική πενικιλλίνη (κλοξακιλλίνη) ή κεφαλοσπορίνη 1ης γενιάς (κεφαζολίνη) ή άλλο δραστικό αντιβιοτικό, ανάλογα με την εστία της λοίμωξης και την κατάσταση του ασθενούς.

1.2. Στοχευμένη θεραπεία

Η επιλογή της αγωγής εξαρτάται από την εστία και τη βαρύτητα της λοίμωξης. Στις περισσότερες σοβαρές λοιμώξεις συνιστάται ως πρώτη επιλογή η **βανκομυκίνη** (15-20 mg/kg πραγματικού βάρους σώματος, iv q8-12h), **νταπτομυκίνη** (6-10 mg/kg βάρους σώματος, iv q24h, ανάλογα με την εστία της λοίμωξης) ή **λινεζολίδη** (600 mg, iv q12h).

Σε **βαρέως πάσχοντες ασθενείς**, σε ασθενείς που νοσηλεύονται σε Μονάδα Εντατικής Θεραπείας, και σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια υπό αιμοκάθαρση ή άλλη μορφή υποκατάστασης της νεφρικής λειτουργίας, συνιστάται η χορήγηση δόσης φόρτισης 20-30 mg/kg βανκομυκίνης (με βάση το πραγματικό βάρος του ασθενούς) με μέγιστο τα 3g. Επιπλέον, σε σοβαρές λοιμώξεις πρέπει να παρακολουθούνται τα επίπεδα βανκομυκίνης, και να προσδιορίζεται η συγκέντρωση φαρμάκου στην περιοχή κάτωθεν της καμπύλης (AUC) με χρήση λογισμικού, **με στόχο ο λόγος AUC/MIC να είναι ≥400**. Αν δεν υπάρχει αυτή η δυνατότητα, στοχεύουμε **σε ελάχιστα επίπεδα βανκομυκίνης 15-20 μg/ml**. Αν το στέλεχος MRSA έχει MIC στη βανκομυκίνη >1μg/ml , η επίτευξη του στόχου AUC/MIC με το συμβατικό δοσολογικό σχήμα είναι δύσκολη και η πιθανότητα θεραπευτικής αποτυχίας σημαντική. Στις περιπτώσεις αυτές συνιστάται εναλλακτική θεραπεία ή συνεχής έγχυση βανκομυκίνης σε αυξημένη δόση (30-40 mg/kg ημερησίως) μετά από δόση φόρτισης.

Σε ασθενείς με **πνευμονία** από MRSA, τα αντιμικροβιακά εκλογής είναι η βανκομυκίνη ή η λινεζολίδη. Τα δεδομένα δεν τεκμηριώνουν σαφή υπεροχή του ενός εκ των δύο, επομένως η επιλογή πρέπει να λαμβάνει υπόψη παράγοντες όπως νεφρική λειτουργία (περιπλέκει τη σωστή χορήγηση βανκομυκίνης), δυνατότητα παρακολούθησης επιπέδων βανκομυκίνης, αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα ή κυτταροπενίες (μπορεί να επιδεινωθούν με τη λινεζολίδη). Η νταπτομυκίνη δεν πρέπει να χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της πρωτοπαθούς πνευμονίας, καθώς το φάρμακο αδρανοποιείται από τον επιφανειοδραστικό παράγοντα, αλλά μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε αιματογενή πνευμονία (σηπτικά έμβολα) σε ενδοκαρδίτιδα της τριγλώχινος βαλβίδας. Η τεϊκοπλανίνη, επίσης, δεν συνιστάται για τη θεραπεία της πνευμονίας από MRSA, καθώς τα δεδομένα σε σύγκριση με τη βανκομυκίνη και τη λινεζολίδη είναι λίγα και φαίνεται ότι η διείσδυση στον πνευμονικό ιστό υπολείπεται αυτή της βανκομυκίνης.

Σε **λοιμώξεις ΚΝΣ**, εκτός της βανκομυκίνης, μπορεί να χρησιμοποιηθεί λινεζολίδη ή τριμεθοπρίμη/σουλφαμεθοξαζόλη παρεντερικά. Από ορισμένους συνιστάται η προσθήκη ριφαμπικίνης στη βανκομυκίνη, ωστόσο δεν υπάρχουν αρκετά δεδομένα. Σε περιπτώσεις θεραπευτικής αποτυχίας θα πρέπει ο ασθενής να μεταφέρεται σε νευροχειρουργικό τμήμα για ενδοκοιλιακή ή ενδορραχιαία χορήγηση βανκομυκίνης (10-20mg ημερησίως με στόχο την επίτευξη συγκεντρώσεων 10-20 μg/ml). Τέλος, σαν θεραπεία διάσωσης, μπορεί να χρησιμοποιηθεί νταπτομυκίνη σε υψηλή δόση (10-12 mg/kg ημερησίως).

Σε ασθενείς με ήπιες **λοιμώξεις δέρματος και μαλακών μορίων**, μπορεί να χορηγηθεί από του στόματος τριμεθοπρίμη-σουλφαμεθοξαζόλη, κλινδαμυκίνη, δοξυκυκλίνη ή μινοκυκλίνη (**Πίνακας 1**). Η κλινδαμυκίνη πρέπει να χορηγείται αφού αποκλειστεί η παρουσία επαγώγιμης αντοχής στον MRSA με D-test, ειδικά σε στελέχη που εμφανίζουν αντοχή στην ερυθρομυκίνη. Οι τετρακυκλίνες (δοξυκυκλίνη και μινοκυκλίνη) δεν είναι δραστικές έναντι των στρεπτόκοκκων της ομάδας Α, επομένως πρέπει να χορηγούνται μόνο σε τεκμηριωμένη λοίμωξη από MRSA. Η λινεζολίδη και η τεντιζολίδη από του στόματος, συνιστώνται όταν δεν υπάρχει εναλλακτική θεραπεία, εξαιτίας του υψηλού κόστους και της τοξικότητάς τους σε παρατεταμένη χορήγηση. Οι φθοριοκινολόνες και η ριφαμπικίνη (ειδικά ως μονοθεραπεία) πρέπει να αποφεύγονται επειδή μπορεί να αναπτυχθεί αντοχή κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Σε σοβαρές λοιμώξεις δέρματος και μαλακών μορίων τα αντιμικροβιακά εκλογής για παρεντερική θεραπεία είναι η βανκομυκίνη, η νταπτομυκίνη και η λινεζολίδη (**Πίνακας 1**). Η τεϊκοπλανίνη μπορεί, επίσης, να χρησιμοποιηθεί σαν εναλλακτική θεραπεία. Η κεφταρολίνη ενδείκνυνται για τη θεραπεία λοιμώξεων δέρματος και μαλακών μορίων γενικά, αλλά θα πρέπει να χρησι-

μοποιείται μόνο σε επιλεγμένες περιπτώσεις λοιμώξεων από MRSA. Η νταλμπαβανσίνη και η οριταβανσίνη έχουν εγκριθεί για λοιμώξεις δέρματος και μαλακών μορίων και έχουν το πλεονέκτημα του απλού σχήματος χορήγησης (**Πίνακας 3**), επομένως μπορεί να χρησιμοποιηθούν σε ασθενείς που χρειάζονται παρεντερική θεραπεία, αλλά δεν έχουν άλλο λόγο νοσηλείας στο νοσοκομείο. Σημειώνεται ότι η νταλμπαβανσίνη έχει χρησιμοποιηθεί και για τη θεραπεία λοιμώξεων οστών και αρθρώσεων, ενώ για την οριταβανσίνη υπάρχει σύσταση από τον Οργανισμό Τροφίμων και Φαρμάκων (FDA) των ΗΠΑ να μην χρησιμοποιείται σε ασθενείς με οστεομυελίτιδα.

Σε ασθενείς με **βακτηριαιμία** που δεν ανταποκρίνονται στην αρχική θεραπεία (π.χ. απουσία κλινικής βελτίωσης, ανεύρεση θετικών αιμοκαλλιεργειών 48-72 ώρες μετά από την έναρξη της κατάλληλης θεραπείας) πρέπει να γίνεται αρχικά επαναξιολόγηση για κάποια εστία λοίμωξης που δεν είχε ανευρεθεί και δεν έχει ελεγχθεί. Εάν δεν βρεθεί εστία λοίμωξης η οποία είναι δυνατόν να ελεγχθεί (π.χ. ένα απόστημα) πρέπει να ληφθούν υπόψη η βαρύτητα της κλινικής εικόνας, τα υποκείμενα νοσήματα (π.χ. χρόνια νεφρική νόσος), η ηλικία, η αρχική εστία της βακτηριαιμίας και να αποφασιστεί η συνέχιση της αγωγής με μονοθεραπεία με διαφορετικό αντιμικροβιακό ή με συνδυασμό αντιμικροβιακών. Οι ασθενείς που λαμβάνουν νταπτομυκίνη μετά από μη ανταπόκριση στη βανκομυκίνη πρέπει να παρακολουθούνται στενά, καθώς έχει παρατηρηθεί αύξηση της MIC της νταπτομυκίνης. Ο συνδυασμός νταπτομυκίνης με κεφταρολίνη φαίνεται να είναι πιο αποτελεσματικός, ενώ οι συνδυασμοί νταπτομυκίνης ή βανκομυκίνης με αντισταφυλοκοκκική β-λακτάμη, δε φάνηκε να υπερέχουν της αντίστοιχης μονοθεραπείας σε τυχαιοποιημένη κλινική μελέτη.

1.3. Διάρκεια θεραπείας

Εξαρτάται από την εντόπιση της λοίμωξης και κυμαίνεται από 5 ημέρες, για ήπιες λοιμώξεις δέρματος και μαλακών μορίων, μέχρι 6-8 εβδομάδες για οστεομυελίτιδα (**Πίνακας 1**). Η διάρκεια της θεραπείας τροποποιείται ανάλογα με την εμφάνιση επιπλοκών (π.χ. μεταστατική λοίμωξη σε ασθενή με βακτηριαιμία) και την κλινική ανταπόκριση του ασθενούς. Αν υπάρχει πάνω από μια εστία λοίμωξης από MRSA (π.χ. λοίμωξη μαλακών μορίων και οστεομυελίτιδα), η διάρκεια θεραπείας θα πρέπει να είναι επαρκής για όλες τις εστίες.

2. Μη ευαίσθητα στη Βανκομυκίνη (Γλυκοπεπτίδια) στελέχη *Staphylococcus aureus*

Σύμφωνα με τα όρια ευαισθησίας της EUCAST, μη ευαίσθητα στη βανκομυκίνη είναι τα στελέχη *S. aureus* με MIC βανκομυκίνης >2 μg/ml. Τα στελέχη αυτά διακρίνονται σε VISA με MIC 4-8 μg/ml και σε VRSA με MIC >8 μg/ml. Υπάρχει, επίσης, μια τρίτη ομάδα στελεχών *S. aureus* μη ευαίσθητων στη βανκομυκίνη, τα ετερογενούς αντοχής VISA (hVISA), τα οποία είναι στελέχη ευαίσθητα στη βανκομυκίνη (MICs ≤2 μg/ml) αλλά με υποπληθυσμούς με MIC βανκομυκίνης >2μg/ml. Τα στελέχη αυτά χρειάζονται ειδικές τεχνικές για να ανιχνευθούν ωστόσο είναι συχνά μεταξύ των στελεχών S. aureus με MIC βανκομυκίνης μεταξύ 1 και 2 μg/ml. Οι γενετικοί μηχανισμοί αντοχής στην περίπτωση των VRSA είναι η παρουσία του γονιδίου *vanA* (βλ. παρακάτω), ενώ στην περίπτωση των VISA εμπλέκονται άλλοι, εκτός *vanA*, μηχανισμοί. Τα στελέχη VISA αφορούν στο 1-2% των στελεχών MRSA ενώ τα στελέχη VRSA είναι εξαιρετικά σπάνια. Οι θεραπευτικές επιλογές για τα στελέχη hVISA, VISA και VRSA περιλαμβάνουν τη νταπτομυκίνη (σε δόσεις 10-12 mg/kg q24h, αφού επιβεβαιωθεί η ευαισθησία του στελέχους) ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με κεφταρολίνη. Εναλλακτικά μπορεί να χρησιμοποιηθεί λινεζολίδη ή τεντιζολιδη ή λιπογλυκοπεπτίδια (κυρίως η τελαβανσίνη, η οποία όμως δεν κυκλοφορεί στην Ευρώπη, αλλά και η οριταβανσίνη και η νταλμπαβανσίνη τα οποία είναι διαθέσιμα στη χώρα μας). Η δραστικότητα των λιπογλυκοπεπτιδίων έναντι VRSA είναι μειωμένη καθώς τα στελέχη αυτά φέρουν το γονίδιο *vanA*. Δραστική in vitro είναι η τιγκεκυκλίνη καθώς και παλαιότερα αντιμικροβιακά όπως μινοκυκλίνη, τριμεθοπρίμη-σουλφαμεθοξαζόλη, ριφαμπικίνη και φουσιδικό οξύ.

Πίνακας 1. Στοχευμένη θεραπεία λοιμώξεων από MRSA†

Εστία Λοίμωξης	Πρώτη επιλογή	Δεύτερη επιλογή	Διάρκεια θεραπείας
Βακτηριαιμία	- Βανκομυκίνη - Νταπτομυκίνη	- Τεϊκοπλανίνη - Λινεζολίδη - Κεφταρολίνη	Μη επιπλεγμένη: τουλάχιστον 14 ημέρες από την πρώτη αρνητική καλλιέργεια αίματος. Επιπλεγμένη: 4-6 εβδομάδες.
Πνευμονία	- Βανκομυκίνη - Λινεζολίδη	- Κεφταρολίνη - Τεντιζολίδη	Ελάχιστη διάρκεια: 7-10 ημέρες. Παρατείνεται ανάλογα με την έκταση και τη βαρύτητα της λοίμωξης.
Σηπτική αρθρίτιδα - οστεομυελίτιδα	- Βανκομυκίνη + ριφαμπικίνη	- Νταπτομυκίνη + ριφαμπικίνη - Λινεζολίδη	Σηπτική αρθρίτιδα: 4 εβδομ. Οστεομυελίτιδα: 6-8 εβδομ.
Λοιμώξεις ΚΝΣ	- Βανκομυκίνη + ριφαμπικίνη, - Λινεζολίδη	- Τριμεθοπρίμη - Σουλφαμεθοξαζόλη* - Νταπτομυκίνη	Μηνιγγίτιδα: 2 εβδομάδες. Εγκεφαλικό ή επισκληρίδιο απόστημα: 4-6 εβδομάδες.
Λοιμώξεις δέρματος και μαλακών μορίων			
Ήπιες λοιμώξεις	- Τριμεθοπρίμη - Σουλφαμεθοξαζόλη - Κλινδαμυκίνη	- Λινεζολίδη - Τεντιζολίδη - Δοξυκυκλίνη* - Μινοκυκλίνη* - Λεβοφλοξασίνη* - Ντελαφλοξασίνη*	5-7 ημέρες.
Σοβαρές λοιμώξεις	- Βανκομυκίνη - Νταπτομυκίνη - Λινεζολίδη	- Κεφταρολίνη - Νταλμπαβανσίνη - Οριταβανσίνη	10-14 ημέρες (εκτός Νταλμπαβανσίνης και Οριταβανσίνης).

**Εφόσον το στέλεχος είναι ευαίσθητο.*
† Η θεραπεία της ενδοκαρδίτιδας από τους ανωτέρω μικροοργανισμούς αναφέρεται στο αντίστοιχο κεφάλαιο.

3. Ανθεκτικά στη Βανκομυκίνη στελέχη *Enterococcus sp.*

Ως ανθεκτικοί στη βανκομυκίνη εντερόκοκκοι (VRE), σύμφωνα με την EUCAST, ορίζονται τα στελέχη με MIC βανκομυκίνης >4μg/ml. Η γενετική βάση της αντοχής είναι η παρουσία ενός εκ των γονιδίων της συστάδας *van*. Υπάρχουν 9 διαφορετικά γονίδια *van* τα οποία διαφέρουν μεταξύ τους στο επίπεδο αντοχής (χαμηλό ή υψηλό). Τα γονίδια *vanA* και *vanB* είναι τα σημαντικότερα κλινικά, ενώ τα υπόλοιπα απαντώνται λιγότερο συχνά. Σημειώνεται ότι η παρουσία του γονιδίου *vanA* προσδίδει αντοχή στη βανκομυκίνη, στη τεϊκοπλανίνη, στη νταλμπαβανσίνη, στην τελαβανσίνη αλλά όχι στην οριταβανσίνη ενώ το *vanB* προσδίδει αντοχή στη βανκομυκίνη αλλά όχι στην τεϊκοπλανίνη, στη νταλμπαβανσίνη, στην τελαβανσίνη και στην οριταβανσίνη. Οι οξαζολιδινόνες (λινεζολίδη και τεντιζολίδη) και η νταπτομυκίνη δεν επηρεάζονται από τα γονίδια *vanA* και *vanB*. Σύμφωνα με πρόσφατα επιδημιολογικά δεδομένα της χώρας μας (2021), το 41,1% των στελεχών *E. faecium* και το 3,2% των στελεχών *E. faecalis* εμφανίζουν αντοχή στη βανκομυκίνη. Τα στελέχη *E. faecium* μπορεί εκτός από τη βανκομυκίνη να εμφανίζουν ταυτόχρονα αντοχή σε πολλαπλές κατηγορίες αντιμικροβιακών, όπως στις πενικιλλίνες (αμπικιλλίνη), στις καρβαπενέμες και στις αμινογλυκοσίδες. Σημειωτέον, οι εντερόκοκκοι εμφανίζουν ιδιοσυστασιακή αντοχή στις κεφαλοσπορίνες και στις αμινογλυκοσίδες. Ωστόσο, αν η MIC της γενταμικίνης είναι <128 μg/mL ή η MIC της στρεπτομυκίνης είναι <512 μg/mL (χαμηλού επιπέδου

αντοχή), οι αμινογλυκοσίδες διατηρούν τη συνεργική βακτηρικτόνο δράση με την αμπικιλλίνη, πενικιλλίνη και βανκομυκίνη.

3.1. Εμπειρική θεραπεία

Σε ασθενείς με υποψία λοίμωξης από VRE πρέπει να περιλαμβάνεται στην αγωγή νταπτομυκίνη ή λινεζολίδη και να αποκλιμακώνεται κατάλληλα ανάλογα με τη δοκιμασία ευαισθησίας.

3.2. Στοχευμένη θεραπεία

Σε **σοβαρές λοιμώξεις** (ενδοκαρδίτιδα, βακτηριαιμία, επιπλεγμένες λοιμώξεις ουροποιητικού κ.λπ,) πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο χορήγησης συνδυασμού αντιμικροβιακών, εξαιτίας της σχετικά χαμηλής αποτελεσματικότητας και των συχνών υποτροπών των σοβαρών λοιμώξεων από VRE μετά από μονοθεραπεία. Η απόφαση αυτή εξαρτάται και από τις *in vitro* ευαισθησίες του παθογόνου. Σε βαρέως πάσχοντες ασθενείς ή σε ασθενείς με ενδοκαρδίτιδα συνιστάται ο συνδυασμός αμπικιλλίνης με αμινογλυκοσίδη ή αμπικιλλίνης με κεφτριαξόνη, υπό την προϋπόθεση το παθογόνο να είναι **ευαίσθητο στην αμπικιλλίνη** και **να μην έχει υψηλού επιπέδου αντοχή στις αμινογλυκοσίδες**. Σε επιλεγμένους ασθενείς μπορεί να χορηγηθεί μονοθεραπεία με αμπικιλλίνη.

Αν το στέλεχος είναι **ανθεκτικό στην αμπικιλλίνη**, οι επιλογές είναι η νταπτομυκίνη ή η λινεζολίδη (**Πίνακας 2**). Η νταπτομυκίνη μπορεί να χορηγηθεί σαν μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με αμπικιλλίνη ή κεφταρολίνη. Αν η MIC της νταπτομυκίνης είναι 2-4 μg/ml, συνιστάται χορήγηση υψηλών δόσεων του φαρμάκου (8-12 mg/kg ημερησίως). Αν η MIC της νταπτομυκίνης είναι >4 μg/ml, πρέπει να χρησιμοποιείται λινεζολίδη. Τα υπάρχοντα κλινικά δεδομένα σε ασθενείς με βακτηριαιμία από VRE δεν δείχνουν σαφή διαφορά όσον αφορά την αποτελεσματικότητα μεταξύ της νταπτομυκίνης και της λινεζολίδης.

Η τεϊκοπλανίνη είναι δραστική έναντι **στελεχών VRE** που φέρουν το γονίδιο *vanB,* όπως προαναφέρθηκε, και μπορεί να χρησιμοποιηθεί αν δεν υπάρχει άλλη εναλλακτική επιλογή. Τα λιπογλυκοπεπτίδια είναι επίσης δραστικά *in vitro* έναντι αυτών των στελεχών αλλά δεν υπάρχουν σημαντικά κλινικά δεδομένα για τη χρήση τους. Η τιγεκυκλίνη δεν συνιστάται σαν μονοθεραπεία για τη θεραπεία των βακτηριαιμιών γενικότερα, ωστόσο αν δεν υπάρχουν εναλλακτικές επιλογές μπορεί να χρησιμοποιηθεί με σχήματα υψηλών δόσεων (**Πίνακας 3**). Άλλα αντιμικροβιακά (τεντιζολίδη, φθοριοκινολόνες) μπορεί να χρησιμοποιηθούν μόνο σαν εναλλακτική θεραπεία σε συνδυασμούς ή σαν θεραπεία διάσωσης.

Η μη επιπλεγμένη **κυστίτιδα** από VRE που είναι ευαίσθητος στην αμπικιλλίνη, τη φωσφομυκίνη, τη νιτροφουραντοΐνη ή τη λεβοφλοξασίνη, μπορεί να αντιμετωπισθεί με την αντίστοιχη από του στόματος αγωγή (**Πίνακας 2**). Σε **μηνιγγίτιδα** ενδείκνυται η χορήγηση λινεζολίδης ενδοφλεβίως και εναλλακτικά νταπτομυκίνης με ή χωρίς ενδορραχιαία έγχυση νταπτομυκίνης ή γενταμικίνης (εφόσον το στέλεχος δεν έχει υψηλού επιπέδου αντοχή). Επίσης, έχει χρησιμοποιηθεί τιγεκυκλίνη ενδοφλέβια και ενδορραχιαία, ωστόσο η εμπειρία με τα σχήματα αυτά είναι περιορισμένη.

Πίνακας 2. Στοχευμένη θεραπεία λοιμώξεων από VRE†

Εστία λοίμωξης	**Αντοχή σε αμπικιλλίνη (πενικιλλίνες) και αμινογλυκοσίδες***	**Ευαισθησία σε αμπικιλλίνη (πενικιλλίνες) ή/και αμινογλυκοσίδες***
- Βακτηριαιμία **- Ενδοκοιλιακές λοιμώξεις**	- Νταπτομυκίνη - Λινεζολίδη - Νταπτομυκίνη + Αμπικιλλίνη - Νταπτομυκίνη + Κεφταρολίνη	- Αμπικιλλίνη + Γενταμικίνη - Αμπικιλλίνη + Κεφτριαξόνη
Λοιμώξεις ουροποιητικού - Μη επιπλεγμένη κυστίτιδα	- Λινεζολίδη	- Αμπικιλλίνη - Φωσφομυκίνη - Νιτροφουραντοΐνη - Λεβοφλοξασίνη

- Επιπλεγμένες	- Λινεζολίδη - Νταπτομυκίνη	- Αμπικιλλίνη - Λεβοφλοξασίνη
Λοιμώξεις ΚΝΣ	- Λινεζολίδη - Νταπτομυκίνη	- Αμπικιλλίνη + Κεφτριαξόνη ± Γενταμικίνη ± ενδορραχιαία έγχυση γενταμικίνης

† Η θεραπεία της ενδοκαρδίτιδας από τους ανωτέρω μικροοργανισμούς αναφέρεται στο αντίστοιχο κεφάλαιο.
** Ως αντοχή στις αμινογλυκοσίδες θεωρείται η υψηλού επιπέδου αντοχή (MIC γενταμικίνης >128 μg/ml και στρεπτομυκίνης > 512 μg/ml).*

3.3. Διάρκεια θεραπείας

Η διάρκεια θεραπείας της βακτηριαιμίας είναι 2 εβδομάδες από την αρνητικοποίηση των αιμοκαλλιεργειών σε μη επιπλεγμένη βακτηριαιμία που σχετίζεται με λοίμωξη μαλακών μορίων, ουροποιητικού ή ενδοκοιλιακή λοίμωξη, ενώ αν η βακτηριαιμία σχετίζεται με ενδαγγειακή συσκευή ή έχει επιπλακεί (π.χ. με οστεομυελίτιδα) η διάρκεια παρατείνεται μέχρι και 4 ή και περισσότερες εβδομάδες.

Πίνακας 3. Προτεινόμενα δοσολογικά σχήματα αντιβιοτικών για την θεραπεία λοιμώξεων από MRSA & VRE σε ενήλικες ασθενείς με φυσιολογική νεφρική και ηπατική λειτουργία

Αμπικιλλίνη	**Βακτηριαιμία:** 2 g ανά 4-6 ώρες. ενδοφλεβίως. **Κυστίτιδα:** 500 mg ανά 8 ώρες από του στόματος. για 5-7 ημέρες. **Επιπλεγμένες λοιμώξεις ουροποιητικού:** 1-2 g ανά 6 ώρες, ενδοφλεβίως.
Βανκομυκίνη	15-20 mg/kg (με βάση το πραγματικό βάρος σώματος) ενδοφλεβίως ανά 8-12 ώρες. Σε **σοβαρές λοιμώξεις** συνιστάται δόση φόρτισης 20-35 mg/kg με μέγιστο τα 3 g.
Γενταμικίνη	Σε συνδυασμό με αμπικιλλίνη: 1 mg/kg ανά 8 ώρες, ενδοφλεβίως.
Νταλμπαβανσίνη	1500 mg εφάπαξ, ενδοφλεβίως ή δύο δόσεις 1000 mg και 500 mg, με μεσοδιάστημα μιας εβδομάδας
Νταπτομυκίνη	**Βακτηριαιμία:** 8-10 mg/kg ανά 24 ώρες, ενδοφλεβίως **Λοιμώξεις ΚΝΣ:** 10-12 mg/kg ανά 24 ώρες, ενδοφλεβίως **Άλλες λοιμώξεις:** 6-8 mg/kg ανά 24 ώρες, ενδοφλεβίως
Δοξυκυκλίνη	100 mg ανά 12 ώρες, από του στόματος.
Κεφταρολίνη	600 mg ανά 8-12 ώρες, ενδοφλεβίως
Κεφτριαξόνη	**Βακτηριαιμία & λοιμώξεις ΚΝΣ:** 2 g ανά 12 ώρες, ενδοφλεβίως
Κλινδαμυκίνη	300 mg ανά 6-8 ώρες, από του στόματος.
Λεβοφλοξασίνη	**Κυστίτιδα:** 250-500 mg ημερησίως από του στόματος, για 3 ημέρες.
Λινεζολίδη	600 mg ανά 12 ώρες, από του στόματος ή ενδοφλεβίως.
Μινοκυκλίνη	200 mg εφάπαξ, ακολούθως 100mg ανά 12 ώρες, από του στόματος.
Νιτροφουραντοϊνη	**Κυστίτιδα:** 100 mg ανά 8ωρο, για 5 ημέρες.
Οριταβανσίνη	1200 mg εφάπαξ, ενδοφλεβίως
Ριφαμπικίνη	600 mg ημερησίως, από του στόματος
Τεϊκοπλανίνη	6 mg/kg ανά 12 ώρες για 3 δόσεις, ακολούθως 6 mg/kg ανά 24 ώρες
Τεντιζολίδη	200 mg ανά 12 ώρες, από του στόματος ή ενδοφλεβίως.
Τιγεκυκλίνη	100 mg δόση φόρτισης, 50 mg ανά 12 ώρες. **Βακτηριαιμία:** σχήμα υψηλών δόσεων 200 mg δόση φόρτισης, 100 mg ανά 12 ώρες.

Τριμεθοπρίμη - σουλφαμεθοξαζόλη	160/800 - 320/1600 mg ανά 12 ώρες, από του στόματος. 5 mg/kg τριμεθοπρίμης ανά 8-12 ώρες, ενδοφλεβίως.
Φωσφομυκίνη	**Κυστίτιδα:** 3g εφάπαξ, από του στόματος.

ΕΝΔΕΙΚΤΙΚΗ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Arias CA, Contreras GA, Murray BE. Management of multidrug-resistant enterococcal infections. *Clin Microbiol Infect* 2010;16:555-62.
2. Cairns KA, Udy AA, Peel TN et al. Therapeutics for vancomycin-resistant Enterococcal bloodstream infections. *Clin Microbiol Rev* 2023;36(2):e0005922.
3. Chastre J, Blasi F, Masterton RG et al. European perspective and update on the management of nosocomial pneumonia due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* after more than 10 years of experience with linezolid. *Clin Microbiol Infect* 2014;20 (Suppl. 4):19–36.
4. Heintz BH, Halilovic J, Christensen CL. Vancomycin-resistant Enterococcal urinary tract infections. *Pharmacotherapy* 2010;30:1136-49.
5. Lee BJ, Vu BN, Seddon AN et al. Treatment considerations for CNS infections caused by vancomycin-resistant *Enterococcus faecium*: A focused review of linezolid and daptomycin. *Ann Pharmacother* 2020;54:1243-51.
6. Liu C, Bayer A, Cosgrove SE et al. Clinical practice guideline by the Infectious Diseases Society of America on treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in adults and children. *Clin Infect Dis* 2011;52(3):e18-55.
7. Nicholas NM, Goodman AL, Horner C et al. Treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA): updated guidelines from the UK. *JAC Antimicrob Resist* 2021;3(1):dlaa114.
8. Rosselli Del Turco E, Bartoletti M, Dahl A et al. How do I manage a patient with enterococcal bacteraemia? *Clin Microbiol Infect* 2021;27:364-71.
9. Rybak MJ, Le J, Lodise TP et al. Therapeutic monitoring of vancomycin for serious methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections: A revised consensus guideline and review by the American Society of Health-System Pharmacists, the Infectious Diseases Society of America, the Pediatric Infectious Diseases Society, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists. *Am J Health Syst Pharm* 2020;77:835-64.
10. Solomkin JS, Mazuski JE, Bradley JS et al Diagnosis and management of complicated intra-abdominal infection in adults and children: guidelines by the Surgical Infection Society and the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2010;50:133-64.
11. Stevens DL, Bisno AL, Chambers HF et al. Practice guidelines for the diagnosis and management of skin and soft tissue infections: 2014 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2014;59(2):e10-52.
12. Tong SYC, Davis JS, Eichenberger E et al. *Staphylococcus aureus* Infections: epidemiology, pathophysiology, clinical manifestations, and management. *Clin Microbiol Rev* 2015;28:603-61.