

ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ

ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΗΣ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗΣ ΚΑΙ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗΣ
ΕΡΕΥΝΑΣ «Ν.Σ.ΧΡΗΣΤΕΑΣ»
ΔΙΕΥΘΥΝΤΡΙΑ:ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ ΠΕΡΡΕΑ Δ.

ΑΝΤΙΜΙΚΡΟΒΙΑΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΛΟΙΜΩΞΕΩΝ ΣΕ
ΒΑΡΕΩΣ ΠΑΣΧΟΝΤΕΣ

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

Σαφαρίκα Ασημίνα
Ιατρός βιοπαθολόγος

Αθήνα 2015

ΕΘΝΙΚΟΝ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟΝ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΝ ΑΘΗΝΩΝ



ΙΠΠΟΚΡΑΤΗΣ

ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

ΟΡΚΟΣ

ΟΜΝΥΜΙ ΑΠΟΛΛΩΝΑ ΙΗΤΡΟΝ ΚΑΙ ΑΣΚΛΗΠΙΟΝ ΚΑΙ ΥΓΕΙΑΝ
ΚΑΙ ΠΑΝΑΚΕΙΑΝ ΚΑΙ ΘΕΟΥΣ ΠΑΝΤΑΣ ΤΕ ΚΑΙ ΠΑΣΑΣ, ΙΣΤΟΡΑΣ
ΠΟΙΕΥΜΕΝΟΣ, ΕΠΙΤΕΛΕΑ ΠΟΙΗΣΕΙΝ ΚΑΤΑ ΔΥΝΑΜΙΝ ΚΑΙ ΚΡΙΣΙΝ
ΕΜΗΝ ΟΡΚΟΝ ΤΟΝΔΕ ΚΑΙ ΣΥΓΓΡΑΦΗΝ ΤΗΝΔΕ' ΗΓΗΣΕΣΘΑΙ
ΜΕΝ ΤΟΝ ΔΙΔΑΣΚΑΝΤΑ ΜΕ ΤΗΝ ΤΕΧΝΗΝ ΤΑΥΤΗΝ ΙΣΑ ΓΕΝΕΤΗ;
ΣΙΝ ΕΜΟΙΣΙ ΚΑΙ ΒΙΟΥ ΚΟΙΝΩΣΕΣΘΑΙ ΚΑΙ ΧΡΕΩΝ ΧΡΗΖΟΝΤΙ
ΜΕΤΑΔΟΣΙΝ ΠΟΙΗΣΕΣΘΑΙ, ΚΑΙ ΓΕΝΟΣ ΤΟ ΕΞ ΕΩΥΤΟΥ ΑΔΕΛ-
ΦΟΙΣ ΙΣΟΝ ΕΠΙΚΡΙΝΕΣΙΝ ΑΡΡΕΣΙ ΚΑΙ ΔΙΔΑΣΕΙΝ ΤΗΝ ΤΕΧΝΗΝ
ΤΑΥΤΗΝ, ΗΝ ΧΡΗΖΟΥΣΙ ΜΑΝΘΑΝΕΙΝ, ΑΝΕΥ ΜΙΣΘΟΥ ΚΑΙ ΣΥΓ-
ΓΡΑΦΗΣ, ΠΑΡΑΓΓΕΛΙΗΣ ΤΕ ΚΑΙ ΑΚΡΟΗΣΙΟΣ ΚΑΙ ΤΗΣ ΛΟΙΠΗΣ
ΑΓΓΑΣΗΣ ΜΑΘΗΣΙΟΣ ΜΕΤΑΔΟΣΙΝ ΠΟΙΗΣΕΣΘΑΙ ΥΙΟΙΣΙ ΤΕ ΕΜΟΙΣ
ΚΑΙ ΤΟΙΣ ΤΟΥ ΕΜΕ ΔΙΔΑΣΚΑΝΤΟΣ ΚΑΙ ΜΑΘΗΤΗΣΙ ΣΥΓΓΕΓΡΑΜ-
ΜΕΝΟΙΣΙ ΤΕ ΚΑΙ ΟΡΚΙΣΜΕΝΟΙΣ ΝΟΜΩ ΙΗΤΡΙΚΩ, ΑΛΛΩ ΔΕ ΟΥΔΕΝΙ.
ΔΙΑΙΤΗΜΑΣΙ ΤΕ ΧΡΗΣΟΜΑΙ ΕΠ' ΩΦΕΛΕΙΑΝ, ΚΑΜΝΟΝΤΩΝ ΚΑΤΑ
ΔΥΝΑΜΙΝ ΚΑΙ ΚΡΙΣΙΝ ΕΜΗΝ, ΕΠΙ ΔΗΛΗΣΕΙΔΕ ΚΑΙ ΑΔΙΚΗΝ, ΕΙΡΞΕΙΝ,
ΟΥ ΔΩΣΩ ΔΕ ΟΥΔΕ ΦΑΡΜΑΚΟΝ ΟΥΔΕΝΙ ΑΙΤΗΘΕΙΣ ΘΑΝΑΣΙ-
ΜΟΝ ΟΥΔΕ ΥΠΗΡΞΟΜΑΙ ΣΥΜΒΟΥΛΗΝ ΤΟΙΗΝΔΕ' ΟΜΟΙΩΣ ΔΕ
ΟΥΔΕ ΓΥΝΑΙΚΙ ΠΕΣΣΟΝ ΦΘΟΡΙΟΝ ΔΩΣΩ, ΑΓΝΩΣ ΔΕ ΚΑΙ ΟΞΙΩΣ
ΔΙΑΤΗΡΗΣΩ ΒΙΟΝ ΤΟΝ ΕΜΟΝ ΚΑΙ ΤΕΧΝΗΝ ΤΗΝ ΕΜΗΝ, ΟΥ ΤΕΜΕΩ
ΔΕ ΟΥΔΕ ΜΗΝ ΛΙΘΙΩΝΤΑΣ, ΕΚΧΩΡΗΣΩ ΔΕ ΕΡΓΑΤΗΣΙΝ ΑΝΔΡΑΣΙ
ΠΡΗΣΙΟΣ ΤΗΣΔΕ, ΕΣ ΟΙΚΙΑΣ ΔΕ ΟΚΟΣΑΣ ΑΝ ΕΞΙΩ, ΕΞΕΛΕΥΣΟΜΑΙ
ΕΠ'ΩΦΕΛΕΙΑΝ, ΚΑΜΝΟΝΤΩΝ, ΕΚΤΟΣ ΕΩΝ ΠΑΣΗΣ ΑΔΙΚΗΣ ΕΚΟΥΣΙ-
ΗΣ ΚΑΙ ΦΘΟΡΙΗΣ ΤΗΣ ΤΕ ΑΛΛΗΣ ΚΑΙ ΑΦΡΟΔΙΣΙΩΝ ΕΡΓΩΝ ΕΠΙ
ΤΕ ΓΥΝΑΙΚΕΙΩΝ ΣΩΜΑΤΩΝ ΚΑΙ ΑΝΔΡΩΩΝ, ΕΛΕΥΘΕΡΩΝ ΤΕ ΚΑΙ
ΔΟΥΛΩΝ, Α ΔΕ ΑΝ ΕΝ ΘΕΡΑΠΕΙΑ, Η ΙΔΩ Η ΑΚΟΥΣΩ, Η ΚΑΙ ΑΝΕΥ
ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΚΑΤΑ ΒΙΟΝ ΑΝΘΡΩΠΩΝ, Α ΜΗ ΧΡΗ ΠΟΤΕ ΕΚΚΑ-
ΛΕΙΣΘΑΙ ΕΞΩ, ΣΙΓΗΣΟΜΑΙ ΑΡΡΗΤΑ ΗΓΕΥΜΕΝΟΣ ΕΙΝΑΙ ΤΑ ΤΟΙ-
ΑΥΤΑ, ΟΡΚΟΝ ΜΕΝ ΟΥΝ ΜΟΙ ΤΟΝΔΕ ΕΠΙΤΕΛΕΑ ΠΟΙΕΟΝΤΙ, ΚΑΙ
ΜΗ ΣΥΓΧΕΟΝΤΙ, ΕΙΗ ΕΠΑΥΡΑΣΘΑΙ ΚΑΙ ΒΙΟΥ ΚΑΙ ΤΕΧΝΗΣ ΔΟΣΑ-
ΖΟΜΕΝΩ, ΠΑΡΑ ΠΑΣΙΝ ΑΝΘΡΩΠΟΙΣ ΕΙΣ ΤΟΝ ΑΙΕΙ ΧΡΟΝΟΝ'
ΠΑΡΑΒΑΙΝΟΝΤΙ ΔΕ ΚΑΙ ΕΠΙΟΡΚΟΥΝΤΙ, ΤΑΝΑΝΤΙΑ ΤΟΥΤΕΩΝ.

ΠΡΟΟΔΟΣ ΟΡΙΣΜΟΥ ΚΑΙ ΕΚΠΟΝΗΣΗΣ

Ημερομηνία κατάθεσης αίτησης υποψήφιας διδάκτορος: 9/11/2005

Ημερομηνία ορισμού τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής: 8/3/2006

Ημερομηνία αλλαγής θέματος διδακτορικής διατριβής: 3/3/2008

Ημερομηνία κατάθεσης πρώτης έκθεσης προόδου: 17/3/2010

Ημερομηνία κατάθεσης δεύτερης έκθεσης προόδου: 16/11/2011

Ημερομηνία κατάθεσης τρίτης έκθεσης προόδου: 3/6/2015

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Γιαμαρέλλος-Μπουρμπούλης Ευάγγελος, Αναπληρωτής Καθηγητής Παθολογίας Ιατρικής Σχολής, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Δ΄ Παθολογική Κλινική, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο «Αττικόν», Επιβλέπον μέλος ΔΕΠ

Περρέα Δέσποινα, Καθηγήτρια Πειραματικής Παθοβιοχημείας Ιατρικής Σχολής, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Διευθύντρια Εργαστηρίου Πειραματικής Χειρουργικής και Χειρουργικής Έρευνας «Ν.Σ.Χρηστέας»

Κωστάκης Αλκιβιάδης, Ομότιμος Καθηγητής Χειρουργικής και Μεταμοσχεύσεων Ιατρικής Σχολής, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών.

ΕΠΤΑΜΕΛΗΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Κωστάκης Αλκιβιάδης, Ομότιμος Καθηγητής Χειρουργικής

Περρέα Δέσποινα, Καθηγήτρια Πειραματικής Παθοβιοχημείας

Τσακρής Αθανάσιος, Καθηγητής Μικροβιολογίας

Βρυώνη Γεωργία, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Μικροβιολογίας

Γιαμαρέλλος-Μπουρμπούλης Ευάγγελος, Αναπληρωτής Καθηγητής Παθολογίας

Κόντζογλου Κωνσταντίνος, Αναπληρωτής Καθηγητής Χειρουργικής

Πουρνάρας Σπυρίδων, Αναπληρωτής Καθηγητής Μικροβιολογίας

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ.....	7
ΠΡΟΛΟΓΟΣ.....	13

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΠΝΕΥΜΟΝΙΑ ΣΥΝΔΕΟΜΕΝΗ ΜΕ ΤΟ ΜΗΧΑΝΙΚΟ ΑΕΡΙΣΜΟ	15
Η ΛΕΒΟΦΛΟΞΑΣΙΝΗ ΣΤΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΗΣ ΠΝΕΥΜΟΝΙΑΣ ΠΟΥ ΣΥΝΔΕΕΤΑΙ ΜΕ ΤΟ ΜΗΧΑΝΙΚΟ ΑΕΡΙΣΜΟ	16
Η ΛΕΒΟΦΛΟΞΑΣΙΝΗ ΣΤΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΗΣ ΠΝΕΥΜΟΝΙΑΣ ΤΗΣ ΚΟΙΝΟΤΗΤΑΣ.....	21
Η ΛΕΒΟΦΛΟΞΑΣΙΝΗ ΣΤΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΗΣ CAP ΑΠΟ ΠΝΕΥΜΟΝΙΟΚΟΚΚΟ	26
Η ΛΕΒΟΦΛΟΞΑΣΙΝΗ ΣΤΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΗΣ ΧΡΟΝΙΑΣ ΑΠΟΦΡΑΚΤΙΚΗΣ ΠΝΕΥΜΟΝΟΠΑΘΕΙΑΣ	31
Η ΛΕΒΟΦΛΟΞΑΣΙΝΗ ΣΤΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΗΣ <i>LEGIONELLA PNEUMOPHILA</i>	31
Η ΛΕΒΟΦΛΟΞΑΣΙΝΗ ΣΤΗΝ ΚΥΣΤΙΚΗ ΙΝΩΣΗ-ΑΝΟΣΟΤΡΟΠΟΠΟΙΗΤΙΚΗ ΔΡΑΣΗ	32
ΛΕΒΟΦΛΟΞΑΣΙΝΗ ΚΑΙ <i>PSEUDOMONAS AERUGINOSA</i>	33
<i>PSEUDOMONAS AERUGINOSA</i> ΒΙΟΜΕΜΒΡΑΝΕΣ ΚΑΙ ΚΥΣΤΙΚΗ ΙΝΩΣΗ	37
ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΑΝΤΟΧΗΣ ΣΤΗΝ <i>PSEUDOMONAS AERUGINOSA</i>	38

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΕΙΣΑΓΩΓΗ.....	42
ΥΛΙΚΑ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ	43
ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ.....	45
ΣΥΖΗΤΗΣΗ.....	62
ΠΕΡΙΛΗΨΗ.....	66
ABSTRACT.....	67
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....	68

Στην οικογένεια μου

ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ

Όνοματεπώνυμο : Σαφαρίκα Ασημίνα
Όνομα πατέρα : Αθανάσιος
Όνομα μητέρας : Μαρίνα
Ημερομηνία γέννησης : 18/01/1978
Τόπος γέννησης : Αθήνα
Διεύθυνση κατοικίας : Ελ. Βενιζέλου 14, Μαρούσι
Τηλέφωνο : 210-8053079, Κινητό τηλ: 6944603959
E-mail : asafarika@yahoo.gr

1. ΠΡΟΥΠΗΡΕΣΙΑ – ΕΠΑΓΓΕΛΜΑΤΙΚΗ ΕΜΠΕΙΡΙΑ

ΓΝΑ ΕΥΑΓΓΕΛΙΣΜΟΣ-Έμμισθη ειδικευόμενη ιατρός για την απόκτηση ειδικότητας Ιατρικής Βιοπαθολογίας

5/2008-2/2013

ΑΝΑΛΥΤΙΚΑ:

ΒΙΟΧΗΜΙΚΟ ΤΜΗΜΑ. Αυτόματη ανάλυση ρουτίνας και εφημερίας, καρκινικοί δείκτες, θεραπευτικά επίπεδα φαρμάκων, ανάλυση ούρων. 11/2011-12/2012

ΤΜΗΜΑ ΑΝΟΣΟΛΟΓΙΑΣ-ΙΣΤΟΣΥΜΒΑΤΟΤΗΤΑΣ. Υποτμήματα Ανοσοχημείας, Αυτοαντισωμάτων, Ανοσοκυτταρολογίας και Ιστοσυμβατότητας (τεχνικό μέρος εξετάσεων και αξιολόγηση αποτελεσμάτων). 5/2011-11/2011

ΑΙΜΑΤΟΛΟΓΙΚΟ ΤΜΗΜΑ. Γενικές αίματος, πηκτικολογικός έλεγχος-θρομβοφιλία, αιμολυτικός έλεγχος –ηλεκτροφορήσεις αιμοσφαιρίνης και ειδικές εξετάσεις μοριακής βιολογίας. 8/2010-5/2011

ΜΙΚΡΟΒΙΟΛΟΓΙΚΟ ΤΜΗΜΑ. Βακτηριολογικό, ανοσολογίας των λοιμώξεων (ορολογικές και μοριακές τεχνικές, παρασιτολογικό, έλεγχου φυματίωσης και μυκητιάσεων-αναεροβίων λοιμώξεων, επιδημιολογίας των λοιμώξεων και μικροβιακής αντοχής, αιμοληψίες και λήψεις διαφόρων κλινικών δειγμάτων στο τακτικό εξωτερικό ιατρείο του τμήματος, παρασκευαστήριο.

2/2009-8/2010

Α' ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΟ ΤΜΗΜΑ. Παρακολούθηση ασθενών, εφημερίες, τμήμα επειγόντων περιστατικών. 8/2008-2/2009

ΣΤΑΘΜΟΣ ΑΙΜΟΔΟΣΙΑΣ Ανοσοαιματολογία (καθορισμός ομάδας αίματος, Rhesus, φαινότυπου). Διερεύνηση και ταυτοποίηση αντιερυθροκυτταρικών αντισωμάτων κατά τον τακτικό προμεταγγισιακό έλεγχο και διερεύνηση επίκτητων αιμολυτικών αναιμιών. Διαδικασία διασταύρωσης και επίλυση προβλημάτων ασυμβατότητας. 5/2008-8/2008

5/2014-σήμερα

ΒΙΟΙΑΤΡΙΚΗ ΠΑΤΗΣΙΩΝ Ιατρός βιοπαθολόγος

ΙΑΤΡΟΣ ΥΠΟΧΡΕΩΤΙΚΗΣ ΥΠΗΡΕΣΙΑΣ ΥΠΑΙΘΡΟΥ

ΚΥ Θέρμου- ΠΙ Μυρτιάς

Κατά το τελευταίο εξάμηνο της θητείας αποσπασμένη για εφημερίες στο Μικροβιολογικό Εργαστήριο του Γ.Ν.Αγρινίου

4/2006 - 6/2007

ΤΡΙΜΗΝΗ ΥΠΟΧΡΕΩΤΙΚΗ ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗ

Παθολογία- Καρδιολογία- Χειρουργική Γ.Ν.Αγρινίου

1/2006-4/2006

2. ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΟ ΕΡΓΟ

ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ

- 1 Safarika A, Galani I, Pistiki A, Giamarellos-Bourboulis E.J. Time-kill effect of levofloxacin on multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii*: synergism with imipenem and colistin. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2014;34:317-323

ΑΝΑΡΤΗΜΕΝΕΣ ΑΝΑΚΟΙΝΩΣΕΙΣ

1. Σ.Ιωαννίδου, Α.Μπαλιώτη, Σ.Κανταρτζίδου, Α.Σαφαρίκα, Ζ.Ζουλλιέν. Βιοχημικό εργαστήριο Νοσοκομείου "Ευαγγελισμός". Εκτίμηση της νεφρικής λειτουργίας σε άτομα με τοξικά επίπεδα δακτυλίτιδας. 10^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Κλινικής Χημείας, 19-20 Οκτωβρίου 2012.

2. Savva A, Mouktaroudi M, Carrer D, Safarika A, Giamarellos - Bourboulis E.J. Time-kill effect of levofloxacin against multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* isolated from patients with ventilator-associated pneumonia. Abstract number: O79.21st ECCMID(European society of clinical microbiology and infectious diseases) / 27th ICC, 07/05/2011, Milan, Italy, 7 - 10 May 2011
3. A. Safarika, M. Raftogiannis, F. Baziaka, A. Antonopoulou, P. Koutoukas, E. Giamarellos-Bourboulis. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of antibacterials and antifungals. Pharmacodynamic efficacy of levofloxacin against multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* isolated from patients with ventilator-associated pneumonia. 19th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ECCMID). Helsinki, Finland, 16-19 May 2009.
4. Α. Σαφαρίκα, Δ. Πλαχούρας, Μ. Ραφτογιάννη, Φ. Μπαζιάκα, Α. Αντωνοπούλου, Π. Κουτούκας, Ε.Ι. Γαμαρέλλος - Μπουρμπούλης. Φαρμακοδυναμική της λεβοφλοξασίνης έναντι πολυανθεκτικής *Pseudomonas aeruginosa* από ασθενείς με πνευμονία σχετιζόμενη με αναπνευστήρα. Δ' Παθολογική Κλινική, Πανεπιστήμιο Αθηνών, Ιατρική Σχολή. 9^ο Συνέδριο Ελληνικής Εταιρείας Λοιμώξεων. 6-7 Φεβρουαρίου 2009, 2^η Ημερίδα Ελληνικής Εταιρείας Χημειοθεραπείας 8 Φεβρουαρίου 2009, Αθήνα.

3. ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗ

ΓΕΝΙΚΗ ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗ

Ενιαίο Πολυκλαδικό Λύκειο Αγρινίου

Απολυτήριο Λυκείου: Άριστα

Αγγλικά: First Certificate in English University of Cambridge

Γαλλικά: Certificat Pratique de Langue Française 1^{er} degre

Η/Υ: Word, Excel, Power Point, χρήση Internet

ΙΑΤΡΙΚΗ ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗ

Απόκτηση ειδικότητας Ιατρικής Βιοπαθολογίας 10/ 3/2014

Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών

Ιατρική Σχολή

Εισαγωγή κατόπιν Πανελληνίων Εξετάσεων

Βαθμός πτυχίου: Λίαν Καλώς

Ημερομηνία: 12/11/2004

ΛΟΙΠΗ ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗ

Παρακολούθηση Κ.Ε.Κ Λαϊκού Νοσοκομείου με τίτλο "Επείγουσα Προνοσοκομειακή Φροντίδα και Τμήμα Επειγόντων Περιστατικών". Επιστημονικά υπεύθυνος του προγράμματος: Πικουλής Εμμανουήλ

ΣΥΝΕΔΡΙΑ

- 1 3^η Πανελλήνια Επιστημονική Διημερίδα Εφαρμοσμένης Εργαστηριακής Ιατρικής. Συνεταιρισμός Εργαστηριακών Ιατρών MEDISYN, 15-16/3/2014, Αθήνα
- 2 Πρακτικό φροντιστήριο με θέμα: "Έντεροβακτηριακά που παράγουν β-λακταμάσες: «Έλεγχος αντοχής, τυποποίηση και μέτρα ελέγχου λοιμώξεων». Εργαστήριο Μικροβιολογίας, Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Αθηνών, 23-24/1/2014
- 3 9^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Ανοσολογίας 12-14/12/2013, Αθήνα
Φροντιστήριο Εργαστηριακής Ανοσολογίας με θέμα «Αναζήτηση και αξιολόγηση αυτοαντισωμάτων στην καθημερινή κλινική πράξη». 12/12/2013, Αθήνα
- 4 Ημέρες Ελληνικής Μικροβιολογικής Εταιρείας 6,7/12/2013 Αθήνα
Κλινικό Φροντιστήριο: «Πολυανθεκτικά Gram αρνητικά: εξάπλωση, έλεγχος άντοχης και ερμηνεία του αντιβιογράμματος», 6/12/2013
Κλινικό Φροντιστήριο: «Εφαρμοσμένες διαδικασίες διαπίστευσης εξετάσεων μικροβιολογικού εργαστηρίου» 6/12/2013
Κλινικό Φροντιστήριο «Νέο-αναδυόμενες λοιμώξεις» 7/12/2013
- 5 Κλινικό Φροντιστήριο «Λοιμώξεις από ενδοκυττάρια μικρόβια: παρουσίαση περιστατικών» 7/12/2013
- 6 5^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Ελληνικής Εταιρείας Ιατρικής Μυκητολογίας με θέμα «Αντιμυκητιακά Φάρμακα», 22-24/11/2013, Αθήνα
- 7 5^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Ιατρικής Βιοχημείας-Συμπόσιο Εργαστηριακής Αιματολογίας-Αιμοδοσίας. 17-19/10/2013, Αθήνα
Κλινικό φροντιστήριο: «Βιοχημικό, αιματολογικό εργαστήριο και αιμοδοσία: μέτρα ποιότητας στο ιατρικό παραπαραπτεμτικό, τα δείγματα και τις απαντήσεις αποτελεσμάτων των εργαστηριακών εξετάσεων». 18/10/2013
Κλινικό φροντιστήριο: «Μυελοδυσπλαστικά Σύνδρομα» 19/10/2013
- 8 6^ο Εθνικό συνέδριο Κλινικής Μικροβιολογίας και Νοσοκομειακών Λοιμώξεων. 27-1/3/2013, Αθήνα
Κλινικό Φροντιστήριο: «Ποιότητα και ασφάλεια στο νοσοκομείο» 27/2/2013

- 9 Κλινικό Φροντιστήριο «Οξεία Λευχαιμία», Ένωση Επιστημονικού Προσωπικού Νοσοκομείου «Ο Ευαγγελισμός» - Αιματολογική-Λεμφωμάτων Κλινική και Μονάδα ΜΜΟ 15/5/2012,22/5/2012,29/5/2012.
- 10 1^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Ελληνικού Κολλεγίου Γενικών Ιατρών,18-20/5/2012, Πύλος Μεσσηνίας
- 11 7^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Ιατρικής Βιοπαθολογίας 15-17/3/2012,Αθήνα
Κλινικό φροντιστήριο: «Διερεύνηση ορμονικών διαταραχών» 17/3/2012
- 12 23^{ος} κύκλος Μετεκπαιδευτικών Μαθημάτων Ανοσολογίας 1-3/12/2011, Αθήνα
- 13 6^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Ιατρικής Βιοπαθολογίας 21-24/4/2010, Αθήνα
- 14 Ελληνική Εταιρεία αθηροσκλήρωσης Καρδιαγγειακή νόσος: «Από την παθογένεια στη θεραπεία» 26-28/5/2007, Λευκάδα
- 15 Εξελίξεις στην Καρδιολογία 2007.Λιπίδια στην Κλινική Πράξη, 22-24/6/2007, Λευκάδα
- 16 ΈΔ Παθολογική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών – Ιατρικός Σύλλογος Αργινίου «Η θεραπευτική αντιμετώπιση στις συνήθεις λοιμώξεις της κοινότητας», 7/3/2007, Αργίνιο
- 17 Ελληνική Εταιρεία Μελέτης Ήπατος, «Ιογενείς Ηπατίτιδες», 25/11/2006. Αργίνιο
- 18 3^η Επιστημονική Ημερίδα Α' Προπαιδευτική Χειρουργική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών-Μονάδα Μαστού. «Τεχνολογικές και Φαρμακευτικές Εξελίξεις στον Καρκίνο του Μαστού», 28/5/2005, Αθήνα.
- 19 1^η Ετήσια Επιστημονική Ημερίδα Α' Προπαιδευτική Χειρουργική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών-Μονάδα Μαστού. «Πρώϊμος Καρκίνος του Μαστού-Από τη διάγνωση στη Θεραπεία» 7/6/2003, Αθήνα
- 20 9^ο Επιστημονικό Συνέδριο Φοιτητών Ιατρικής Ελλάδας, 9-11/5/2003, Αθήνα

ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Οι λοιμώξεις στη ΜΕΘ και συγκεκριμένα η νοσοκομειακή πνευμονία και η πνευμονία συνδεδεμένη με το μηχανικό αερισμό αποτελούν μεγάλο πρόβλημα διεθνώς καθώς είναι υπεύθυνες για παράταση του χρόνου νοσηλείας καθώς και για αύξηση της νοσηρότητας και της θνητότητας. Η ανάδυση πολυανθεκτικών Gram(-) βακτηρίων αποτελεί μεγάλο πρόβλημα στη θεραπεία των νοσοκομειακών λοιμώξεων. Καθώς οι θεραπευτικές επιλογές λιγοστεύουν αναζητούνται λύσεις για την πρόληψη της μικροβιακής αντοχής. Η παρούσα διδακτορική διατριβή αποτελεί μια προσπάθεια να μελετηθεί η *in vitro* δράση της λεβοφλοξασίνης σε πολυανθεκτικά παθογόνα ασθενών με πνευμονία συνδεδεμένη με το μηχανικό αερισμό.

Η παρούσα διδακτορική διατριβή εκπονήθηκε στο Εργαστήριο Λοιμώξεων και Αντιμικροβιακής Χημειοθεραπείας της Δ΄ Παθολογικής Κλινικής της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Αθηνών υπό την καθοδήγηση του Αναπληρωτή καθηγητή κ.Ε.Ι. Γιαμαρέλλου-Μπουρμπούλη.

Από τη θέση αυτή θα ήθελα να ευχαριστήσω:

Τον Αναπληρωτή Καθηγητή και επιβλέποντα της διατριβής μου κ.Ε.Ι. Γιαμαρέλλο-Μπουρμπούλη για την εμπιστοσύνη που μου έδειξε, για τη συμβολή του στο σχεδιασμό, στη διεξαγωγή και την υλικοτεχνική υποστήριξη αυτής της μελέτης καθώς και για την καθοδήγηση στα στάδια της συγγραφής.

Την Καθηγήτρια κ.Δ.Περρέα για τη δυνατότητα εκπόνησης αυτής της διατριβής καθώς και για την ειλικρινή και συνεχή υποστήριξη και ενθάρρυνση.

Τον Καθηγητή κ.Α.Κωστάκη για την εμπιστοσύνη που μου έδειξε.

Τις βιολόγους κ. Γαλάνη και κ.Πιστική καθώς και την κ.Χρυσούλη για την προσφορά τεχνογνωσίας και πολύτιμων συμβουλών κατά τη διεξαγωγή των πειραμάτων.

Τέλος όλο το προσωπικό του εργαστηρίου για την υποστήριξη και την άψογη συνεργασία.

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΠΝΕΥΜΟΝΙΑ ΣΥΝΔΕΟΜΕΝΗ ΜΕ ΤΟ ΜΗΧΑΝΙΚΟ ΑΕΡΙΣΜΟ

Νοσοκομειακή πνευμονία ορίζεται η πνευμονία που συμβαίνει 48 ώρες ή περισσότερο μετά την εισαγωγή στο νοσοκομείο και η οποία δεν ήταν σε φάση επώασης κατά τη στιγμή της εισαγωγής.

Η νοσοκομειακή πνευμονία αντιμετωπίζεται σε απλό θάλαμο του νοσοκομείου ή στη ΜΕΘ (Μονάδα Εντατικής Θεραπείας) όταν είναι πιο σοβαρή (1,3). Η πνευμονία συνδεδόμενη με τον μηχανικό αερισμό (ΠΣΜΑ) αναφέρεται στην πνευμονία, η οποία προκύπτει 48-72 ώρες μετά την ενδοτραχειακή διασωλήνωση (2,3). Η νοσοκομειακή πνευμονία είναι η δεύτερη πιο συχνή νοσοκομειακή λοίμωξη στις ΗΠΑ και σχετίζεται με υψηλή νοσηρότητα και θνητότητα (3).

Η επίπτωση της νοσοκομειακής πνευμονίας κυμαίνεται από 5 έως περισσότερο από 20 περιπτώσεις ανά 1000 εισαγωγές στο νοσοκομείο (4,5).

Σχεδόν το 1/3 των περιπτώσεων νοσοκομειακής πνευμονίας απαιτούν εισαγωγή στη ΜΕΘ με την ΠΣΜΑ να αντιπροσωπεύει το 90% αυτών των περιπτώσεων. Συνολικά η πνευμονία συνδεδόμενη με το μηχανικό αερισμό συμβαίνει στο 9-40% των διασωληνωμένων ασθενών και αντιπροσωπεύει την πιο συχνή λοίμωξη στη ΜΕΘ (6,7,8).

Η στιγμή έναρξης της ΠΣΜΑ είναι μια σημαντική επιδημιολογική μεταβλητή και παράγοντας κινδύνου για συγκεκριμένα παθογόνα καθώς και για την έκβαση της πνευμονίας.

Η πρώιμη έναρξης ΠΣΜΑ ορίζεται ως η πνευμονία που λαμβάνει χώρα τις 4 πρώτες μέρες μηχανικού αερισμού, είναι συνήθως καλύτερης πρόγνωσης και είναι πιο πιθανό να προκαλείται από βακτήρια ευαίσθητα στα αντιβιοτικά.

Η όψιμη έναρξης ΠΣΜΑ εκδηλώνεται από την 5^η μέρα μηχανικού αερισμού και μετά, είναι πιο πιθανό να προκαλείται από πολυανθεκτικά παθογόνα και σχετίζεται με αυξημένη θνητότητα και νοσηρότητα (4).

Παρόλα αυτά οι ασθενείς με πρώιμη ΠΣΜΑ που έχουν λάβει προηγουμένως αντιβιοτικά ή που έχουν νοσηλευτεί σε νοσοκομείο τις τελευταίες 90 ημέρες έχουν μεγαλύτερο κίνδυνο για αποικισμό και λοίμωξη με πολυανθεκτικά παθογόνα και πρέπει να θεραπεύονται με παρόμοιο τρόπο με τους ασθενείς με όψιμη ΠΣΜΑ (4,9).

Το είδος των μικροβίων που προκαλούν τη ΠΣΜΑ εξαρτάται σημαντικά απ' το χρόνο νοσοκομειακής νοσηλείας, το χρόνο της διασωλήνωσης, την προηγηθείσα χορήγηση αντιβιοτικών, την τοπική επιδημιολογία και πιθανή επιδημία στη συγκεκριμένη ΜΕΘ. Σε ασθενείς με διασωλήνωση για λιγότερο από 5 μέρες χωρίς προηγηθείσα αντιμικροβιακή αγωγή η πνευμονία οφείλεται σε πολυευαίσθητους παθογόνους μικροοργανισμούς παρόμοιους με εκείνους που προκαλούν την εξωνοσοκομειακή πνευμονία, όπως στελέχη *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, μη πολυανθεκτικά στελέχη εντεροβακτηριακών και *Staphylococcus aureus* ευαίσθητα στη μεθικιλίνη (MSSA). Στην αντίθετη περίπτωση, δηλαδή νοσοκομειακή νοσηλεία ή διασωλήνωση για περισσότερες από πέντε ημέρες και προηγηθείσα χορήγηση αντιβιοτικών τα παθογόνα αίτια περιλαμβάνουν πολυανθεκτικά Gram αρνητικά βακτήρια όπως *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Enterobacter* spp και άλλα στελέχη εντεροβακτηριακών, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* spp, *Stenotrophomonas maltophilia* και επιπλέον *Staphylococcus aureus* ανθεκτικά στη μεθικιλίνη (MRSA) (10).

Κατά κανόνα η έναρξη της αντιμικροβιακής αγωγής είναι εμπειρική και τροποποιείται εφόσον τεκμηριωθεί μικροβιολογικώς από τις καλλιέργειες αίματος ή βρογχικών εκκρίσεων ή πλευριτικού υγρού ή ορολογικά όταν πρόκειται για μικροοργανισμούς οι οποίοι δεν απομονώνονται στις συνήθεις καλλιέργειες όπως η *Legionella pneumophila* και οι ιοί. Η επιλογή των αντιβιοτικών επηρεάζει σημαντικά την έκβαση της πνευμονίας εφόσον σύμφωνα με διάφορες μελέτες η θνητότητα από 20-38% όταν η εμπειρική αγωγή είναι κατάλληλη εκτινάσσεται στο 90% με τη χορήγηση ακατάλληλης αντιμικροβιακής θεραπείας (10). Η θεραπευτική απόφαση του ιατρού επηρεάζεται σημαντικά και από την επικρατούσα χλωρίδα στο νοσοκομείο και ιδιαίτερα στη ΜΕΘ. Η επιλογή αντιβιοτικού για κάθε ασθενή πρέπει να βασίζεται στους παράγοντες κινδύνου για πολυανθεκτικά παθογόνα (4).

Η ΛΕΒΟΦΛΟΞΑΣΙΝΗ ΣΤΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΗΣ ΠΝΕΥΜΟΝΙΑΣ ΠΟΥ ΣΥΝΔΕΕΤΑΙ ΜΕ ΤΟ ΜΗΧΑΝΙΚΟ ΑΕΡΙΣΜΟ

Η φαρμακοκινητική/φαρμακοδυναμική καταλληλότητα της θεραπείας με λεβοφλοξασίνη σε ασθενείς με ΠΣΜΑ αξιολογήθηκε υπολογίζοντας τους πιο

σχετικούς φαρμακοκινητικούς/φαρμακοδυναμικούς δείκτες τη C_{max}/MIC και την AUC/MIC (11-15). Στη μελέτη αυτή συμμετείχαν 12 ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε ενδοφλέβια λεβοφλοξασίνη σε δόση 500mg δύο φορές την ημέρα την πρώτη μέρα και μετά 500 mg μια φορά την ημέρα. Υπάρχει γενική ομοφωνία ότι η κλινική και μικροβιολογική έκβαση της θεραπείας με φθοριοκινολόνη είναι ευνοϊκή και μπορεί να προληφθεί η επιλογή ανθεκτικού υποπληθυσμού όταν η AUC/MIC \geq 100-125 και C_{max}/MIC=10 στις λοιμώξεις από Gram(-) βακτήρια.(11,15-18). Για τα Gram(+) παθογόνα η ελάχιστη απαιτούμενη C_{max}/MIC είναι επίσης 10, ενώ οι ιδανικές τιμές στόχοι AUC/MIC είναι ακόμα θέμα συζήτησης (14,15). Συμπερασματικά η χαμηλή δόση ενδοφλέβια χορηγούμενης λεβοφλοξασίνης (2x500mg την ημέρα 1 και μετά 1x500mg καθημερινά) αποδείχτηκε ότι είναι αποτελεσματική θεραπεία σε αυτόν τον μικρό αριθμό ασθενών με ΠΣΜΑ και προβλέπεται ότι είναι αποτελεσματική όταν η MIC του παθογόνου είναι κάτω από 0,72mg/ml (19).

Τα συμπεράσματα αυτά διαφέρουν από τα ευρήματα των Pea et al οι οποίοι μελέτησαν την φαρμακοκινητική και φαρμακοδυναμική της ενδοφλέβια χορηγούμενης λεβοφλοξασίνης σε ασθενείς με πρώιμη έναρξη ΠΣΜΑ. Συμμετείχαν 10 ασθενείς ενήλικες με φυσιολογική νεφρική λειτουργία στους οποίους χορήγηθηκε ενδοφλέβια λεβοφλοξασίνη σε δόση 500mg δυο φορές την ημέρα. Η φαρμακοκινητική της λεβοφλοξασίνης ήταν μερικώς μόνο συγκρίσιμη με τα ευρήματα άλλων συγγραφέων για υγιείς ενήλικες που πήραν την ίδια θεραπεία. Η AUC κατά τη διάρκεια 12 ωρών ήταν περίπου 30-40% χαμηλότερη απ'ότι σε υγιείς ενήλικες (20). Αυτή η μείωση μπορεί να οφείλεται στη μεγαλύτερη κάθαρση της λεβοφλοξασίνης ,η οποία οδήγησε σε μείωση του χρόνου ημίσειας ζωής. Τα συγχορηγούμενα φάρμακα τα οποία χρησιμοποιούνται για τις υποκείμενες παθήσεις (ντοπαμίνη, φουροσεμίδη, μαννιτόλη) μπορεί μερικώς να ευθύνονται για αυτή τη μείωση.

Αυτά τα ευρήματα υποστηρίζουν την υπόθεση ότι η αύξηση της κάθαρσης της λεβοφλοξασίνης μπορεί να σχετίζεται με ενίσχυση της σπειραματικής διήθησης και/ή της σωληναριακής έκκρισης σε νεφρικό επίπεδο.

Η ενδοφλέβια χορηγούμενη λεβοφλοξασίνη σε δόση 500 mg 2 φορές την ημέρα εξασφάλισε μια μέση αναλογία C_{max}/MIC στο 120 και μια μέση αναλογία AUC/MIC στο 24ώρο 930 έναντι στο MSSA και στον *Haemophilus influenza*. Το συνολικό ποσοστό επιτυχίας για τις περιπτώσεις που

αξιολογήθηκαν ήταν 75%. Βακτηριακή εκρίζωση επιτεύχθηκε σε όλες τις περιπτώσεις που αξιολογήθηκαν αλλά σε τρεις περιπτώσεις αναπτύχθηκε επιλοίμωξη (*Acinetobacter anitratus*, *P.aeruginosa*). Συμπερασματικά η ενδοφλέβια χορήγηση λεβοφλοξασίνης σε δόση 500mg δύο φορές την ημέρα μπορεί να θεωρηθεί μια αποτελεσματική θεραπεία και να αποτελέσει μια καλή εναλλακτική στις μη-ψευδομοναδικές β-λακτάμες ή στις αμινογλυκοσίδες στην εμπειρική θεραπεία της πρώιμης έναρξης ΠΣΜΑ. Μπορεί επίσης να είναι χρήσιμη στη θεραπεία αποκλιμάκωσης όταν ο αιτιολογικός παράγοντας ευαίσθητος στη λεβοφλοξασίνη έχει αναγνωρισθεί (21).

Οι West et al πραγματοποίησαν μια πολυκεντρική, προοπτική, τυχαιοποιημένη κλινική έρευνα με σκοπό να συγκρίνουν την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια της λεβοφλοξασίνης συγκρινόμενη με την ιμιπενέμη-σιλαστατίνη ακολουθούμενη από τη σιπροφλοξασίνη σε ενήλικες ασθενείς με νοσοκομειακή πνευμονία(ΝΠ), οι μισοί απ'τους οποίους είχαν ΠΣΜΑ. Οι ασθενείς χωρίστηκαν τυχαία σε δύο ομάδες. Οι ασθενείς της πρώτης ομάδας έλαβαν ενδοφλέβια λεβοφλοξασίνη σε δόση 750mg/24ωρο και μετά από του στόματος για 7-15 μέρες και της 2^{ης} ομάδας έλαβαν αρχικά ενδοφλέβια ιμιπενέμη/σιλαστατίνη σε δόση 500mg με 1gr κάθε 6 με 8 ώρες που ακολουθήθηκε από από του στόματος σιπροφλοξασίνη σε δόση 750mg κάθε 12 ώρες για 7 με 15 ημέρες. Οι δόσεις προσαρμόστηκαν στη νεφρική λειτουργία. Συμπληρωματική αντιμικροβιακή θεραπεία ήταν υποχρεωτική σε ασθενείς με γνωστή ή με υποψία για λοίμωξη από *P.aeruginosa* ή *Staphylococcus aureus*. Ο κύριος δείκτης έκβασης ήταν η κλινική απάντηση (θεραπεία, βελτίωση, αποτυχία, αδυναμία αξιολόγησης) σε ασθενείς που αξιολογήθηκαν μικροβιολογικά 3 έως 15 ημέρες μετά το τέλος της θεραπείας. Η λεβοφλοξασίνη ήταν εξίσου αποτελεσματική και καλά ανεκτή με την ιμιπενέμη-σιλαστατίνη ακολουθούμενη από τη σιπροφλοξασίνη σε ενήλικες ασθενείς με νοσοκομειακή πνευμονία όπως αποδείχτηκε από συγκρίσιμες τιμές κλινικής και μικροβιολογικής επιτυχίας. Παρόλα αυτά τα ευρήματα δεν υποστηρίζουν τη χρήση της μονοθεραπείας με λεβοφλοξασίνη σε ασθενείς με ΝΠ αφού σε ένα μεγάλο ποσοστό ασθενών δόθηκε θεραπεία με συνδυασμούς αντιβιοτικών εξ'αιτίας επιβεβαιωμένης ή επί υποψίας λοίμωξης από *P.aeruginosa* (22). Σε μια υποανάλυση υποομάδας ασθενών με ΠΣΜΑ, της προαναφερθείσας μελέτης 222 ασθενείς εντάχθηκαν στην ομάδα

μελέτης με τους μισούς απ'αυτούς τους ασθενείς(111) να έχουν ενταχθεί σε κάθε ομάδα θεραπείας. Οι ασθενείς και στις δύο ομάδες ήταν παρόμοιοι ως προς την ηλικία τη σοβαρότητα της πάθησης και τη διάρκεια μηχανικού αερισμού πριν την έναρξη της ΠΣΜΑ. Σε ασθενείς με υποψία λοίμωξης από *P.aeruginosa* δόθηκε θεραπεία με συνδυασμούς αντιβιοτικών. Για τους ασθενείς που πήραν λεβοφλοξασίνη δόθηκε επιπλέον κεφταζιδίμη ενδοφλέβια(2gr/8h) ή άλλη β-λακτάμη (όχι καρβαπενέμη) και για τους ασθενείς που πήραν ιμιπενέμη/σιλαστατίνη το επιπλέον αντιβιοτικό ήταν η αμικασίνη ενδοφλέβια. Επί υποψίας ή σε γνωστή λοίμωξη από MRSA οι ερευνητές έδωσαν επιπλέον βανκομυκίνη ανεξάρτητα απ'την ομάδα θεραπείας. Η πολυπαραγοντική ανάλυση έδειξε ότι η ένταξη σε διαφορετικές θεραπείες (λεβοφλοξασίνη vs ιμιπενέμη-σιλαστατίνη) δεν ήταν ενδεικτική της έκβασης (23).

Πραγματοποιήθηκε μια προοπτική μελέτη σε μια ιταλική ΜΕΘ με σκοπό να ερευνησει την αποτελεσματικότητα και την ανοχή στη θεραπεία με συνδυασμό λεβοφλοξασίνης και κεφταζιδίμης σε νοσοκομειακή πνευμονία στη ΜΕΘ από Gram(-) παθογόνα. Οι ασθενείς έλαβαν ενδοφλέβια λεβοφλοξασίνη 500mg δύο φορές την ημέρα και ενδοφλέβια κεφταζιδίμη 2gr τρεις φορές την ημέρα για 7-14 μέρες. Τα πιο συχνά παθογόνα ήταν η *P.aeruginosa* και η *Klebsiella pneumoniae*. Κλινική επιτυχία επιτεύχθηκε στο 81% των ασθενών που αξιολογήθηκαν κλινικά και στο 80% των ασθενών που αξιολογήθηκαν μικροβιολογικά. Στην ομάδα των ασθενών με ΠΣΜΑ ίαση επιτεύχθηκε στο 71%των ασθενών που αξιολογήθηκαν κλινικά και στο 79% των ασθενών που αξιολογήθηκαν μικροβιολογικά. Η θεραπεία ήταν καλά ανεκτή (24).

Η κεφτολοζάνη/ταζομπακτάμη αντιπροσωπεύει μια πιθανή νέα επιλογή για την εμπειρική θεραπεία τηςνοσοκομειακής πνευμονίας που προκαλείται από Gram(-)παθογόνα περιλαμβανομένης της *P.aeruginosa* και των εντεροβακτηριακών (25). Η κεφτολοζάνη είναι ικανή να αποφύγει τους μηχανισμούς αντοχής που χρησιμοποιούνται απ'την *P.aeruginosa* όπως οι αντλίες εκροής και η μειωμένη πρόσληψη μέσω πορινών και έχει μικρή τάση ως προς την επιλογή αντοχής (26). Η κεφτολοζάνη έχει επίσης δράση έναντι των εντεροβακτηριακών αλλά όπως οι άλλες δομικά παρόμοιες κεφαλοσπορίνες η δράση της κεφτολοζάνης μπορεί να επηρεαστεί δυσμενώς από την παραγωγή από τα βακτήρια ευρέου φάσματος β-λακταμασών (ESBLs) και σταθερά

αποκατασταλμένων AmpC β-λακταμασών (27,28). Παρ'όλα αυτά η προσθήκη της ταζομπακτάμης ενός αναστολέα β-λακταμάσης διευρύνει το φάσμα της κεφτολοζάνης ώστε να περιλάβει τα περισσότερα *E.coli* και *Klebsiella pneumoniae* που παράγουν ESBLs καθώς και κάποια εντεροβακτηριακά με έκφραση AmpC (29,30). Η κεφτολοζάνη/ταζομπακτάμη δεν είναι δραστική έναντι οργανισμών που παράγουν καρβαπενεμάσες, μεταλλο-β-λακταμάσες (MBLs) και ένα μικρό μέρος Amp-C β-λακταμασών που βρίσκονται στα εντεροβακτηριακά (27,30). Σε μελέτη νοσηλευόμενων ασθενών με πνευμονία στην οποία συμμετείχαν 59 νοσοκομεία στις ΗΠΑ και σε 15 Ευρωπαϊκές χώρες η κεφτολοζάνη/ ταζομπακτάμη έδειξε μεγαλύτερη in vitro δράση από τις ως τώρα διαθέσιμες κεφαλοσπορίνες, καρβαπενέμες και την πιπερακιλλίνη/ ταζομπακτάμη έναντι της *P.aeruginosa*. Συνολικά οι αντιψευδομοναδικές β-λακτάμες έδειξαν μόνο μέτρια δραστικότητα έναντι της *P.aeruginosa* με τις τιμές ευαισθησίας της κεφαζιδίδης, κεφεπίμης, πιπερακιλλίνης/ ταζομπακτάμης, δοριπενέμης και μεροπενέμης να κυμαίνονται από 69.5% ως 76.5%. Αντιθέτως η κεφτολοζάνη/ταζομπακτάμη ανέστειλε το 94.1% των στελεχών στο προβλεπόμενο όριο των $\leq 8\text{mg/ml}$. Σημαντικό ήταν το γεγονός ότι η κεφτολοζάνη/ ταζομπακτάμη είχε δραστικότητα έναντι πολλών ειδών τα οποία ήταν ανθεκτικά σε άλλους παράγοντες, συνδυασμούς παραγόντων καθώς και έναντι MDR (πολυανθεκτική) και XDR (πανανθεκτική) *P. aeruginosa*.

Παρατηρήθηκε επίσης ότι η πολυανθεκτική και η πανανθεκτική *P.aeruginosa* ήταν πιο συχνή στην Ευρώπη συγκρινόμενη με τις ΗΠΑ, καθώς και ότι η ευαισθησία στη μεροπενέμη ήταν χαμηλότερη συνολικά καθώς και στους MDR και XDR υποπληθυσμούς στην Ευρώπη. Ιδιαίτερα ίσως λόγω της αυξημένης επίπτωσης των MBLs στον ανθεκτικό στις καρβαπενέμες υποπληθυσμό *P.aeruginosa* η δραστικότητα της κεφτολοζάνης/ ταζομπακτάμης ήταν σημαντικά χαμηλότερη στην Ευρώπη συγκρινόμενη με τους πληθυσμούς *P.aeruginosa* στις ΗΠΑ. Αυτά τα δεδομένα τονίζουν την ανάγκη για συνεχή εθνική και τοπική επιτήρηση της αντιμικροβιακής αντοχής ώστε να ληφθεί η κατάλληλη εμπειρική θεραπεία (25).

Σε νοσηλευόμενους ασθενείς η πνευμονία κατατάσσεται ως η δεύτερη κύρια αιτία λοίμωξης με τα Gram(-) παθογόνα να κυριαρχούν συνολικά και ειδικά η *P.aeruginosa*, τα εντεροβακτηριακά και το *Acinetobacter* spp. Μεγάλη

ανησυχία δημιουργεί η αυξανόμενη επίπτωση της αντοχής στα αντιμικροβιακά αυτών των παθογόνων που έχει ως αποτέλεσμα την ακατάλληλη αντιμικροβιακή θεραπεία που με τη σειρά της συνδέεται με αυξημένη θνητότητα. Κατά συνέπεια, υπάρχει επείγουσα ανάγκη για νέα αντιμικροβιακά για τη θεραπεία αυτών των παθογόνων. Τα τελευταία 20 χρόνια έχουμε αρχίσει να καταλαβαίνουμε τις αρχές της δόσης εκλογής ώστε να βελτιστοποιηθεί η κλινική έκβαση και να καταστείλουμε την ανάδυση αντοχής (31,32). Σε επίμυες με πνευμονία από *P.aeruginosa* μελετήθηκε η διείσδυση της λεβοφλοξασίνης στο epithelial lining fluid (ELF) (υγρό που επαλείφει τις κυψελίδες). Υπολογίστηκε με βάση την αναλογία AUC elf/AUC πλάσματος η διείσδυση στον πνεύμονα σε περίπου 77% το οποίο ήταν σε αναλογία με την τιμή της διείσδυσης στον πνεύμονα στους υγιείς εθελοντές η οποία ήταν 116%. Υπολογίστηκε επίσης η αναλογία AUC elf/MIC που απαιτείται ώστε να θανατωθεί η *P.aeruginosa* PAO1 στο σημείο της λοίμωξης και βρέθηκε ότι απαιτούνται τιμές 12.4,31.2,62.8 και 127.6 ώστε να επιτευχθεί μείωση κατά 1,2- και $-3\log_{10}(\text{cfu/gr})$ στον πνεύμονα. Χρησιμοποιήθηκε η Monte Carlo προσομοίωση για την αντιστοιχία με τον άνθρωπο και βρέθηκε ότι με μια δόση λεβοφλοξασίνης 750mg οι τιμές επίτευξης στόχου πέφτουν κάτω από το 90% για μικροοργανισμούς με MIC 4mg/liter, 1mg/liter και 0.5mg/liter κατά 1-, 2- και 3log μείωση. Συμπεραίνεται ότι η λεβοφλοξασίνη σε δόση 750mg μόνη της δεν είναι επαρκής για τη θεραπεία σοβαρής πνευμονίας από *P.aeruginosa* (33).

Η ΛΕΒΟΦΛΟΞΑΣΙΝΗ ΣΤΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΗΣ ΠΝΕΥΜΟΝΙΑΣ ΤΗΣ ΚΟΙΝΟΤΗΤΑΣ

Οι αναπνευστικές κινολόνες γενικά και η λεβοφλοξασίνη πιο ειδικά θεωρούνται ως κατάλληλα πρώτης γραμμής αντιμικροβιακά για την μονοθεραπεία της πνευμονίας της κοινότητας (CAP) (community-acquired pneumonia) σε εξωτερικούς και σε νοσηλεύμενους ασθενείς καθώς επίσης και σε συνδυασμό με μια β- λακτάμη στους ασθενείς που χρειάζονται εισαγωγή στη ΜΕΘ. Η CAP είναι η αιτία 500.000 έως 1.000.000 εισαγωγών στο νοσοκομείο κάθε χρόνο στις ΗΠΑ. Συνδέεται με υψηλές τιμές νοσηρότητας και θνητότητας. Οι τιμές θνητότητας κυμαίνονται από 5% έως 30-50% για ασθενείς με πολλαπλές συνοσηρότητες και οι οποίοι απαιτούν εισαγωγή στη ΜΕΘ. Τα πιο συχνά παθογόνα για ασθενείς οποιαδήποτε ηλικίας που

απαιτούν εισαγωγή στο νοσοκομείο είναι τα *S.pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* και άτυπα παθογόνα όπως *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydoiphila pneumoniae* και *Legionella pneumophila*. Η πρόκληση για τη θεραπεία ασθενών με CAP είναι αυξημένη εξ' αιτίας της ανάδυσης ανθεκτικών βακτηρίων όπως *S.pneumoniae* ανθεκτικού στην πενικιλίνη και στις μακρολίδες, *Staphylococcus aureus* ανθεκτικού στη μεθικιλίνη, *Haemophilus influenzae* που παράγει β-λακταμάσες (34).

Οι Tanaseau et al πραγματοποίησαν μια προοπτική, διπλά τυφλή τυχαιοποιημένη πολυκεντρική φάσης 3 κλινική έρευνα στην οποία σύγκριναν την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια της ενδοφλέβια χορηγούμενης τιγκεκυκλίνης με την ενδοφλέβια χορηγούμενη λεβοφλοξασίνη σε νοσηλευόμενους ασθενείς με CAP. Η τιγκεκυκλίνη χορηγήθηκε σε δόση 100mg αρχικά ακολουθούμενη από 50mg/12ωρο και η λεβοφλοξασίνη σε δόση 500mg μία ή δύο φορές την ημέρα. Οι τιμές κλινικής ίασης για τον πληθυσμό που αξιολογήθηκε ήταν 88.9% για την τιγκεκυκλίνη και 85.3% για τη λεβοφλοξασίνη. Σε ό,τι αφορά την μικροβιολογική αποτελεσματικότητα οι τιμές βακτηριακής εκρίζωσης για τα κοινά αναπνευστικά παθογόνα ήταν παρόμοιες και για τις δύο ομάδες θεραπείας. Για τον *S.pneumoniae* οι τιμές εκρίζωσης ήταν παρόμοιες για την τιγκεκυκλίνη (92%) και την λεβοφλοξασίνη (89%). Και τα δύο φάρμακα εκρίζωσαν το 100% των στελεχών με ενδιάμεση ευαισθησία στην πενικιλίνη (n=8) και με αντοχή στην πενικιλίνη (n=5). Το *Mycoplasma pneumoniae* εκριζώθηκε σε ποσοστό 96% στους ασθενείς που πήραν τιγκεκυκλίνη και σε ποσοστό 92% στους ασθενείς που έλαβαν λεβοφλοξασίνη. Οι σχετιζόμενες με το φάρμακο ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν 44,4% για την τιγκεκυκλίνη και 29.2% για τη λεβοφλοξασίνη. Οι σχετιζόμενες με το γαστρεντερικό ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν οι πιο συχνές και στις δύο ομάδες θεραπείας, 32.4% για την τιγκεκυκλίνη και 16% για τη λεβοφλοξασίνη. 39 ασθενείς ανέφεραν μια σοβαρή ανεπιθύμητη ενέργεια κατά τη διάρκεια της μελέτης.(18 για την τιγκεκυκλίνη και 21 για τη λεβοφλοξασίνη) (35).

Με βάση την παραπάνω μελέτη οι Dartois et al, πραγματοποίησαν μια μελέτη στην οποία σύγκριναν την ενδοφλέβια χορηγούμενη τιγκεκυκλίνη (100mg αρχικά και μετά 50mg/12ωρο) με την ενδοφλέβια χορηγούμενη λεβοφλοξασίνη (500mg ανα 12ωρο ή 24ωρο) σε νοσηλευόμενους ασθενείς με CAP οι οποίοι είχαν γνωστούς παράγοντες κινδύνου όπως ηλικία ≥ 65 ετών,

προηγούμενη θεραπευτική αποτυχία, βακτηριαιμία, πολυλοβώδη πνευμονία, χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια, κατάχρηση αλκοόλ, μεταβολή επιπέδου συνείδησης, υποξαιμία, νεφρική ανεπάρκεια, σακχαρώδης διαβήτης, λευκά αιμοσφαίρια $>30 \times 10^9$ ή $<4 \times 10^9$ /lt, και βαθμολογία CURB-65 \geq 2. Αυτή η ανάλυση βρήκε ότι μεταξύ των νοσηλευόμενων ασθενών με CAP οι συνολικές τιμές κλινικής ίασης ήταν παρόμοιες μεταξύ των ασθενών που αξιολογήθηκαν κλινικά και στις δύο ομάδες θεραπείας. Παρ'όλα αυτά οι ασθενείς που θεραπεύτηκαν με τιγκεκυκλίνη είχαν αριθμητικά υψηλότερες τιμές κλινικής ίασης σε υποομάδες ασθενών με συγκεκριμένους παράγοντες κινδύνου. Οι ασθενείς με αυξημένο κίνδυνο θνητότητας οι οποίοι θεραπεύτηκαν με τιγκεκυκλίνη είχαν αριθμητικά υψηλότερες τιμές ίασης από ότι οι αντίστοιχοι ασθενείς οι οποίοι θεραπεύτηκαν με λεβοφλοξασίνη. Στον πληθυσμό που αξιολογήθηκε κλινικά η μεγαλύτερη διαφορά υπέρ της τιγκεκυκλίνης παρατηρήθηκε σε ασθενείς με ιστορικό σακχαρώδη διαβήτη. Σε αυτή την υποομάδα το 97% των ασθενών με διαβήτη πέτυχε κλινική ίαση μετά από θεραπεία με τιγκεκυκλίνη συγκρινόμενο με το 74% μετά από θεραπεία με λεβοφλοξασίνη. Μικρότερες διαφορές υπέρ της τιγκεκυκλίνης παρατηρήθηκαν επίσης σε ασθενείς με βακτηριαιμία και ιστορικό προηγηθείσας θεραπευτικής αποτυχίας (34).

Η αλλαγή κατεύθυνσης της θεραπείας είναι μια διαχειριστική προσέγγιση η οποία συνδυάζει την πρώιμη διακοπή της ενδοφλέβιας χορήγησης αντιβιοτικών την μετατροπή σε από του στόματος θεραπεία και την πρώιμη έξοδο από το νοσοκομείο. Η μετατροπή της θεραπείας από ενδοφλέβια σε από του στόματος γενικά θεωρείται κατάλληλη και ασφαλής όταν πληρούνται 4 κριτήρια ενδεικτικά κλινικής σταθερότητας, όπως η βελτίωση στο βήχα και στα συμπτώματα από το αναπνευστικό, η απυρεξία για τουλάχιστον 8 ώρες, η ομαλοποίηση του αριθμού των λευκών αιμοσφαιρίων και η επαρκής είσοδος από του στόματος καθώς και η απορρόφηση από το γαστρεντερικό σωλήνα. Αυτού του είδους η θεραπεία έχει και οικονομικό όφελος εξ'αιτίας της μειωμένης διάρκειας νοσηλείας στο νοσοκομείο. Συγκρίθηκαν οι τιμές κλινικής ίασης σε ασθενείς νοσηλευόμενους με CAP που θεραπεύτηκαν αρχικά εμπειρικά με ενδοφλέβια τιγκεκυκλίνη που ακολούθηθηκε από λεβοφλοξασίνη από του στόματος με αυτούς που έλαβαν αρχικά ενδοφλέβια λεβοφλοξασίνη και ακολούθως από του στόματος λεβοφλοξασίνη.

Δεν βρέθηκαν σημαντικές διαφορές ως προς τις τιμές κλινικής ίασης και στις δύο ομάδες θεραπείας. Επίσης δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές ως προς τη χρονική στιγμή μετατροπής της θεραπείας και στις δύο ομάδες θεραπείας. Άρα σε αυτού του είδους τη θεραπευτική προσέγγιση η τιγκεκυκλίνη είναι ισοδύναμη με τη λεβοφλοξασίνη (36).

Η σολιθρομυκίνη είναι μια νέα μακρολίδη και η πρώτη φθοριοκετολίδη στην κλινική πράξη με δράση σε βακτήρια ανθεκτικά στις μακρολίδες. Πραγματοποιήθηκε μια πολυκεντρική, διπλά-τυφλή, τυχαιοποιημένη φάσης 2 μελέτη, σε 132 ασθενείς με μέτρια ως μετρίως σοβαρή βακτηριακή πνευμονία κοινότητας, οι οποίοι έλαβαν είτε σολιθρομυκίνη 800mg από του στόματος την μέρα 1 ακολουθούμενη από 400mg από του στόματος καθημερινά τις μέρες 2 ως 5 είτε 750mg λεβοφλοξασίνης από του στόματος καθημερινά τις μέρες 1 έως 5. Αποδείχτηκε ότι η σολιθρομυκίνη έδειξε αποτελεσματικότητα ανάλογη με αυτή της λεβοφλοξασίνης σε ενήλικες ασθενείς με PORT II έως IV βακτηριακή πνευμονία κοινότητας (37).

Η λεβοφλοξασίνη χρησιμοποιείται όλο και περισσότερο στη θεραπεία της CAP εξ' αιτίας της ισχυρής βακτηριοκτόνου δράσης, τις υψηλότερες συγκεντρώσεις του φαρμάκου στο αίμα, της εκτενούς διανομής στους ιστούς και της μεγαλύτερης βιοδιαθεσιμότητας. Οι φαρμακοκινητικές-φαρμακοδυναμικές μελέτες έχουν αποδείξει ότι η λεβοφλοξασίνη είναι ένας εξαρτώμενος απ' τη συγκέντρωση αντιμικροβιακός παράγοντας (38-41). Η βακτηριοκτόνος δράση της αυξάνει με την αύξηση της συγκέντρωσης του φαρμάκου πάνω από ένα ορισμένο όριο. Προτείνεται ότι η μέγιστη βακτηριοκτόνος δράση μπορεί να επιτευχθεί δίνοντας λιγότερες ή μονή αλλά υψηλή δόση φαρμάκου ανά ημέρα ώστε να διατηρηθούν υψηλότερες C_{max}/MIC και AUC_{0-24}/MIC αναλογίες. Μια τέτοια θεραπεία μπορεί να είναι χρήσιμη ώστε να αποφευχθεί η ανάδυση αντοχής. Έχουν γίνει φαρμακοκινητικές μελέτες για την έγχυση λεβοφλοξασίνης 750mg (150ml) στις ΗΠΑ και στην Ευρώπη (42,43). Η ενδοφλέβια έγχυση λεβοφλοξασίνης 750mg (150ml) μια φορά την ημέρα για 5 ημέρες πέτυχε την ίδια αποτελεσματικότητα στη σοβαρή CAP με την θεραπεία των 500mg μια φορά την ημέρα για 10 ημέρες. Αυτή η νέα θεραπεία έχει μικρότερη διάρκεια, λιγότερο κόστος και μπορεί να σχετίζεται με μικρότερο κίνδυνο για ανάπτυξη αντοχής. Σχεδιάστηκε μια μελέτη με σκοπό να ερευνηθεί τη φαρμακοκινητική της λεβοφλοξασίνης μετά από μονή και

πολλαπλή έγχυση λεβοφλοξασίνης 750mg για πρώτη φορά σε Κινέζους υγιείς εθελοντές. Βρέθηκε ότι μετά από μονή ή πολλαπλή δόση ενδοφλέβιας έγχυσης λεβοφλοξασίνης 750mg η C_{max} της λεβοφλοξασίνης ήταν 14.94 µg/ml και 13.31 µg/ml, η AUC₀₋₂₄ 73.26 και 94.12µg h/ml και η T_{1/2} 7.75 h και 6.91 h.

Το φαρμακοκινητικό προφίλ της πολλαπλής δοσολογίας λεβοφλοξασίνης έδειξε πιο γρήγορη τελική αποβολή και χαμηλότερο φαινομενικό όγκο κατανομής συγκρινόμενο με αυτό μετά από ενδοφλέβια έγχυση μονής δόσης. Αυτό αντανακλάται στις παραμέτρους του διαμερισματικού μοντέλου οπότε και η κάθαρση από το κεντρικό διαμέρισμα και ο όγκος κατανομής μειώθηκαν σημαντικά ($p < 0.01$). Επιπλέον, η αναλογία κατανομής της λεβοφλοξασίνης αυξήθηκε σημαντικά ενώ η κάθαρση μεταξύ των διαμερισμάτων και ο όγκος κατανομής του περιφερικού διαμερίσματος ήταν σημαντικά υψηλότερος μετά από ενδοφλέβια έγχυση πολλαπλής δόσης. Αυτά τα αποτελέσματα δείχνουν ότι μετά από έγχυση πολλαπλών δόσεων λεβοφλοξασίνης η διανομή από το κεντρικό στο περιφερικό διαμέρισμα είναι γρηγορότερη. Ένα κλάσμα λεβοφλοξασίνης μεταφέρθηκε από το κεντρικό στο περιφερικό διαμέρισμα αντανακλώντας την υψηλή διείσδυση στους ιστούς και την εκτενή υψηλού επιπέδου διανομή στους περιφερικούς ιστούς. Αυτό είναι χρήσιμο για την λεβοφλοξασίνη ώστε να επιτύχει αποτελεσματική βακτηριοκτόνο συγκέντρωση στο σημείο της λοίμωξης. Ο όγκος κατανομής της λεβοφλοξασίνης είναι αρκετά μεγάλος, 1.64 L/kg κατά μέσο όρο ακολουθώντας μονή δόση λεβοφλοξασίνης 750mg. Αυτό δείχνει ότι η λεβοφλοξασίνη διανέμεται ευρέως στους ιστούς και στα σωματικά υγρά. Αναφέρεται ότι η λεβοφλοξασίνη μπορεί να κατανεμηθεί ευρέως στο ενδοκυττάριο υγρό των σκελετικών μυών, στον υποδόριο μαλακό ιστό και στον πνευμονικό ιστό, ειδικά σε πνεύμονες και βρόγχους η συγκέντρωση της λεβοφλοξασίνης είναι 2 φορές μεγαλύτερη απ'ότι στο αίμα. Τα άτομα σε αυτή τη μελέτη ήταν όλοι υγιείς εθελοντές χωρίς λοιμώξεις του αναπνευστικού.

Σημαντικές μελέτες έδειξαν ότι η συγκέντρωση της λεβοφλοξασίνης στον πνευμονικό ιστό και στο κυψελιδικό υγρό ήταν υψηλότερη από την αντίστοιχη συγκέντρωση στο αίμα σε ασθενείς με λοιμώξεις του αναπνευστικού και η συγκέντρωση της λεβοφλοξασίνης στο αίμα ασθενών με λοίμωξη ήταν μεγαλύτερη απ'ότι σε υγιείς εθελοντές. Ως εκ τούτου η

λεβοφλοξασίνη μπορεί να πετύχει υψηλότερες συγκεντρώσεις σε ιστούς και βιολογικά υγρά ασθενών με λοίμωξη συγκρινόμενη με υγιείς εθελοντές. Αποδείχτηκε ότι η θεραπεία των 750mg μπορεί να επιτύχει το στόχο των $C_{max}/MIC \geq 5$ και $AUC_{24h}/MIC \geq 30$ για τα κοινά βακτηριακά παθογόνα της CAP. Η προσομοίωση Monte Carlo έδειξε ότι το ποσοστό ανταπόκρισης υπό λεβοφλοξασίνη 750mg ήταν 96.2% για τον *S.pneumoniae* από την άποψη της $C_{max}/MIC \geq 5$. Παρομοίως το ποσοστό για τη θεραπεία των 750mg ήταν 95.4% από την άποψη της $AUC_{24h}/MIC \geq 30$. Όταν η $MIC \leq 0.5 \mu g/ml$ με τη δόση 750mg η πιθανότητα επίτευξης στόχου ήταν 100% και όταν η $MIC = 1$ η πιθανότητα ήταν 99.9% (44).

Με βάση την παραπάνω μελέτη πραγματοποιήθηκε μια τυχαίο-ποιημένη ελεγχόμενη κλινική έρευνα η οποία σύγκρινε την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια της ενδοφλέβιας έγχυσης λεβοφλοξασίνης 750mg η οποία χορηγήθηκε για 5 ημέρες με την ενδοφλέβια χορηγούμενη λεβοφλοξασίνη σε δόση 500mg για 7-14 ημέρες σε πνευμονία κοινότητας σε Κινέζους καθώς και σε Ασιάτες. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι οι τιμές κλινικής αποτελεσματικότητας στις 7-10 μέρες μετά τη θεραπεία ήταν 89.9% και 91.9% στις ομάδες λεβοφλοξασίνης των 750mg και 500mg αντίστοιχα. Οι τιμές μικροβιολογικής αποτελεσματικότητας ήταν 100% και στις δύο ομάδες θεραπείας. Οι τιμές συνολικής αποτελεσματικότητας υποδεικνύουν ότι η λεβοφλοξασίνη σε δόση 750mg καθημερινά για 5 ημέρες ήταν εξίσου αποτελεσματική με τη λεβοφλοξασίνη σε δόση 500mg καθημερινά για 7-14 μέρες στη θεραπεία της CAP σε Κινέζους και Ασιάτες. Η μικρής διάρκειας θεραπεία έχει και επιπλέον οφέλη για τον ασθενή όπως η μείωση της διάρκειας νοσηλείας, η εξοικονόμηση χρημάτων το οποίο θα ήταν σημαντικό για χώρες με περιορισμένο προϋπολογισμό για την υγεία (45).

Η ΛΕΒΟΦΛΟΞΑΣΙΝΗ ΣΤΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΗΣ CAP ΑΠΟ ΠΝΕΥΜΟΝΙΟΚΟΚΚΟ

Ο *S.pneumoniae* παραμένει η πιο συχνά αναγνωρισμένη αιτία CAP που οδηγεί σε νοσηλεία. Οι κύριοι παράγοντες λοιμογονικότητας του πνευμονιόκοκκου είναι: 1) το πολυσακχαριτιδικό έλυτρο το οποίο είναι ο κύριος παράγοντας λοιμογονικότητας με >80 διαφορετικούς ορότυπους και το οποίο αναστέλλει τη φαγοκυττάρωση απουσία ειδικών αντισωμάτων, 2) η IgA

πρωτεύαση, 3) η πνευμονολυσίνη, και 4) η αυτολυσίνη. Το έλυτρο αποτελεί τη βάση για την παρασκευή των χρησιμοποιούμενων συζευγμένων εμβολίων. Μετά την εισαγωγή του πνευμονιοκοκκικού συζευγμένου εμβολίου (PCV7) που παρέχει προστασία έναντι 7 οροτύπων (4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F και 23F) έχει παρατηρηθεί παγκοσμίως μια αλλαγή προς οροτύπους που δεν περιέχονται στο εμβόλιο και οι οποίοι προκαλούν διηθητική πνευμονιοκοκκική νόσο (IPD). Επιπλέον παρατηρείται αύξηση της αντοχής αυτών των οροτύπων στην πενικιλίνη και στις μακρολίδες, και η αύξηση της αντοχής στις φθοριοκινολόνες έχει αναφερθεί ειδικά σε αυτούς τους ορότυπους. Πραγματοποιήθηκε μια μελέτη με στόχο να καθορίσει τους ορότυπους των ειδών *S.pneumoniae* που προκαλούν διηθητική νόσο στην Comunidad Valenciana, στην Ισπανία καθώς και τα ποσοστά κάλυψης που παρέχουν τα δεύτερης γενιάς συζευγμένα εμβόλια PCV10 (όλοι οι ορότυποι του PCV7 και οι 1,5 και 7F) και PCV 13 (όλοι οι ορότυποι του PCV 7 και οι 1, 3, 5, 6A, 7F και 19A). Ο δεύτερος στόχος ήταν να προσδιορίσει την αντοχή στα αντιμικροβιακά αυτών των ειδών. Οι πιο κοινοί ορότυποι ήταν οι 19A (17,9%),7F(13%),1(12.3%) και 3(9.1%). Αξιοσημείωτο ήταν το γεγονός ότι μόνο το 11.7% των ειδών που προκαλούν διηθητική νόσο είχαν ορότυπο που περιλαμβάνονταν στο PCV7, ενώ το PCV10 παρείχε κάλυψη στο 37% και το PCV13 στο 68.8% όλων των οροτύπων. Από τα στελέχη που ελέγχθηκαν το 25% ήταν ανθεκτικό στην ερυθρομυκίνη, το 94% ήταν ευαίσθητο στην πενικιλίνη. Εντυπωσιακό είναι ότι το 10,6% των στελεχών ήταν ανθεκτικό στη λεβοφλοξασίνη. Η αντοχή στην πενικιλίνη, στην ερυθρομυκίνη και στην λεβοφλοξασίνη παρατηρήθηκε κυρίως στον ορότυπο 19A, ενώ 22 στελέχη(7.5%) ήταν ανθεκτικά σε περισσότερα από δύο αντιβιοτικά και η πλειοψηφία αυτών ανήκαν στον ορότυπο 19A. Συμπερασματικά το PCV13 θα μπορούσε να είναι μια καλή επιλογή για τον εμβολιασμό στην Comunidad Valenciana,όχι μόνο για την πρόληψη διηθητικής νόσου από πνευμονιόκοκκο αλλά και για να αναχαιτίσει την αύξηση του οροτύπου 19A ανθεκτικού στη λεβοφλοξασίνη και/ή πολυανθεκτικού (46).

Ο πνευμονιόκοκκος δεν είναι μόνο η πιο συχνή αιτία της CAP αλλά σχετίζεται και με πιο σοβαρή πάθηση σε σχέση με την CAP που προκαλείται από άλλα παθογόνα. Τα 2/3 των θανατηφόρων εκβάσεων που σχετίζονται με την CAP συμβαίνουν σε ασθενείς με πνευμονία από *S.pneumoniae*. Μεταξύ

των φθοριοκινολονών η λεβοφλοξασίνη είναι δραστική στον *S.pneumoniae* που είναι ανθεκτικός στην πενικιλίνη.

Είναι επίσης αποτελεσματική στην θεραπεία της CAP από πνευμονιόκοκκο που είναι ανθεκτικός στις μακρολίδες. Παρά την υψηλή δραστικότητα αυτών των αντιμικροβιακών στον πνευμονιόκοκκο έχει καταγραφεί βακτηριαιμία με τη θεραπεία με φθοριοκινολόνες κυρίως με τη σιπροφλοξασίνη και τη λεβοφλοξασίνη. Στα περιστατικά που αναφέρθηκαν οι περισσότεροι ασθενείς είχαν λάβει κινολόνες κάποιες μέρες ή εβδομάδες πριν το επεισόδιο CAP. Ως εκ τούτου οι φθοριοκινολόνες δεν πρέπει να χορηγούνται ως εμπειρική θεραπεία σε ασθενείς με CAP οι οποίοι έχουν πρόσφατα λάβει αντιμικροβιακά της ίδιας κατηγορίας. Οι νέες οδηγίες συστήνουν ότι οι νεότερες φθοριοκινολόνες όπως η γκατιφλοξασίνη, η λεβοφλοξασίνη και η μοξιφλοξασίνη μπορεί να εισαχθούν στα προτεινόμενα φάρμακα για την εμπειρική θεραπεία της CAP. Οι Norredin et al πραγματοποίησαν μια μελέτη με σκοπό να προσομοιώσουν τη φαρμακοκινητική της λεβοφλοξασίνης και της γκατιφλοξασίνης που χορηγήθηκε σε νοσηλεύομενους ασθενείς με CAP και τους οποίους χώρισαν σε δύο ομάδες, τους ηλικιωμένους ≥ 65 ετών και τους νέους ≤ 65 ετών. Τα δεδομένα για την ευαισθησία του πνευμονιόκοκκου ελήφθησαν από μια εθνική μελέτη επιτήρησης σε εξέλιξη (Canadian Respiratory Organism Susceptibility Study) (CROSS) και στους φαρμακοδυναμικούς δείκτες AUC/MIC ολική (όπου η MIC η ολική είναι η ελάχιστη ανασταλτική συγκέντρωση όλου του πληθυσμού της CROSS μελέτης). Η προσομοίωση Monte Carlo κατόπιν χρησιμοποιήθηκε για να αναλύσει την ικανότητα της λεβοφλοξασίνης και της γκατιφλοξασίνης στην επίτευξη του στόχου $AUC/MIC \geq 30-100$ έναντι του πνευμονιοκόκκου σε ασθενείς με CAP. Η προσομοίωση της φαρμακοκινητικής της γκατιφλοξασίνης έγινε όταν το φάρμακο δόθηκε σε δόση 200mg την ημέρα σε ηλικιωμένους ασθενείς και 400mg μια φορά την ημέρα σε νεότερους ασθενείς.

Σε εξωτερικούς ασθενείς με CAP η οποία προκαλείται από *S.pneumoniae* υποστηρίζεται ότι η αναλογία του ελεύθερου φαρμάκου (μη συνδεδεμένου με πρωτεΐνες) με AUC_{0-24}/MIC ίση με 25-34 μπορεί να προβλέψει τη βακτηριακή εκρίζωση.

Μια συσχέτιση μεταξύ της αναλογίας AUC/MIC και της ανάδυσης αντοχής έδειξε ότι τιμές λιγότερο από 100 ήταν ενδεικτικές για ανάπτυξη

αντοχής των Gram(+) παθογόνων. Τα δεδομένα αυτής της μελέτης έδειξαν ότι η φαρμακοκινητική της λεβοφλοξασίνης και της γκατιφλοξασίνης στους ηλικιωμένους ασθενείς είναι σημαντικά διαφορετική απ'ότι στους νέους ασθενείς.

Οι ηλικιωμένοι ασθενείς παρουσίασαν σημαντικά χαμηλότερη κάθαρση της λεβοφλοξασίνης και της γκατιφλοξασίνης και υψηλότερες τιμές AUC₀₋₂₄ και t_{1/2} συγκρινόμενοι με τους νεότερους ασθενείς. Είναι σαφές ότι η μεγαλύτερη ηλικία σχετίζεται με μειωμένη νεφρική λειτουργία που οδηγεί σε μειωμένη κάθαρση της λεβοφλοξασίνης και της γκατιφλοξασίνης, που έχει ως αποτέλεσμα μεγαλύτερο AUC₀₋₂₄ και t_{1/2} σε ηλικιωμένους ασθενείς σε σχέση με τους νεότερους. Παρόλα αυτά και σε ηλικιωμένους και σε νεότερους ασθενείς ο στόχος του ελεύθερου φαρμάκου λεβοφλοξασίνης AUC₀₋₂₄/MIC στο 30 έναντι του *S.pneumoniae* επιτεύχθηκε με τη δόση των 750mg και των 1000mg.

Η προσομοίωση Monte carlo έδειξε ότι δίνοντας λεβοφλοξασίνη σε δόση 500mg την ημέρα επιτεύχθηκε ο λόγος AUC₀₋₂₄/MIC ίσος με 30 έναντι στον πνευμονιόκοκκο και η πιθανότητα για ευνοϊκή έκβαση στο 95.7% των ηλικιωμένων σε σχέση με το 72.7% των νεότερων ασθενών. Χρησιμοποιώντας λεβοφλοξασίνη σε δόση 750mg την ημέρα αυξήθηκε η πιθανότητα βακτηριακής εκρίζωσης και στις δύο κατηγορίες ασθενών πάνω από 90%. Αν και η λεβοφλοξασίνη σε δόση 500mg την ημέρα δίνει μια μεγάλη πιθανότητα επίτευξης του λόγου AUC₀₋₂₄/MIC ίσου με 30 σε ηλικιωμένους ασθενείς με CAP υποστηρίζεται επίσης η χορήγηση δόσης 750mg σε αυτούς τους ασθενείς (47).

Παρόλα αυτά με την αυξημένη χρήση των φθοριοκινολονών η αντοχή του πνευμονιόκοκκου στη λεβοφλοξασίνη έχει αναδυθεί. Έχουν μελετηθεί οι ανεξάρτητοι παράγοντες κινδύνου σχετιζόμενοι με τον ξενιστή για λοίμωξη από *S.pneumoniae* ανθεκτικό στη λεβοφλοξασίνη. Βρέθηκε ότι ο κίνδυνος για πνευμονία από *S.pneumoniae* ανθεκτικό στη λεβοφλοξασίνη αυξάνει σε αυτούς με πνευμονιοκοκκική πνευμονία σχετιζόμενη με μονάδες φροντίδας υγείας, σε αυτούς με αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο ως συνυπάρχουσα πάθηση και σε αυτούς που έλαβαν προηγούμενη θεραπεία με φθοριοκινολόνες (48). Η αντοχή στη λεβοφλοξασίνη σχετίζεται με υψηλότερη θνητότητα σε ασθενείς με διεισδυτική πνευμονιοκοκκική νόσο. Οι παράγοντες

που σχετίζονται με θνητότητα εντός 30 ημερών σε ασθενείς με διεισδυτική πνευμονιοκοκκική νόσο είναι η σηπτική καταπληξία, η χρήση κορτικοστεροειδών και η ανάπτυξη συνδρόμου οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας (49). Σε άλλη μελέτη στην Ισπανία βρέθηκε ότι η ανάδυση του οροτύπου 8 ήταν η κύρια αιτία ανθεκτικού στη λεβοφλοξασίνη *S.pneumoniae*. Αυτά τα στελέχη είναι ευαίσθητα στις πενικιλίνες αλλά ανθεκτικά στην ερυθρομυκίνη και στην κλινδαμυκίνη. Η υψηλή επίπτωση του οροτύπου 8 ανθεκτικού στη λεβοφλοξασίνη και την ερυθρομυκίνη μειώνει τον αριθμό των αντιμικροβιακών παραγόντων που μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την εμπειρική θεραπεία πνευμονιοκοκκικών λοιμώξεων. Οι πιο σημαντικοί παράγοντες κινδύνου για λοίμωξη με πνευμονιόκοκκο ανθεκτικό στη λεβοφλοξασίνη ήταν η τρέχουσα διαβίωση σε δημόσια ιδρύματα, η προηγούμενη νοσηλεία σε νοσοκομείο, η προηγούμενη θεραπεία με φθοριοκινολόνες, η λοίμωξη από HIV, η χρόνια ηπατίτιδα C, η κατάχρηση φαρμάκων, ο βαρύς αλκοολισμός, το κάπνισμα και η χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια. Παρ'όλα αυτά μόνο η διαβίωση σε δημόσια ιδρύματα, η προηγούμενη νοσηλεία, η λοίμωξη με HIV και το βαρύ κάπνισμα ήταν ανεξάρτητα σχετιζόμενα με αυξημένο κίνδυνο για λοίμωξη από πνευμονιόκοκκο ανθεκτικό στη λεβοφλοξασίνη (50).

Επειδή η αποτελεσματική διαχείριση της CAP σε εξωτερική βάση μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα ουσιώδη εξοικονόμηση χρημάτων σε σχέση με την θεραπεία στο νοσοκομείο χρειάζεται έρευνα για κατάλληλες θεραπείες σε συσχέτιση με το κόστος και την έκβαση. Σε μια αναδρομική ανάλυση εξετάστηκαν οι τιμές θεραπευτικής αποτυχίας, η χρήση μονάδων υγείας καθώς και το κόστος μεταξύ ασθενών με CAP που θεραπεύτηκαν με λεβοφλοξασίνη ή με μακρολίδη (αζιθρομυκίνη, κλαριθρομυκίνη ή ερυθρομυκίνη) σε εξωτερική βάση. Οι ασθενείς που θεραπεύτηκαν με λεβοφλοξασίνη είχαν σημαντικά χαμηλότερες τιμές θεραπευτικής αποτυχίας συγκρινόμενοι με τους ασθενείς που θεραπεύτηκαν με μακρολίδη. Τα ευρήματα αυτά παρατηρήθηκαν σταθερά σε όλο το δείγμα και στις υποομάδες ασθενών ηλικίας ≥ 50 και ≥ 65 ετών. Οι επισκέψεις στα επείγοντα ήταν σημαντικά χαμηλότερες στη συνολική ομάδα ασθενών που θεραπεύτηκαν με λεβοφλοξασίνη ενώ δεν υπήρχαν σημαντικές διαφορές συνολικά στη σχετιζόμενη με την CAP νοσηλεία στο νοσοκομείο ή στο συνολικό κόστος μεταξύ των ασθενών που θεραπεύτηκαν με λεβοφλοξασίνη ή μακρολίδη (51).

Η ΛΕΒΟΦΛΟΞΑΣΙΝΗ ΣΤΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΗΣ ΧΡΟΝΙΑΣ ΑΠΟΦΡΑΚΤΙΚΗΣ ΠΝΕΥΜΟΝΟΠΑΘΕΙΑΣ

Η λεβοφλοξασίνη είναι αποτελεσματική στη θεραπεία οξέων παροξύνσεων της χρόνιας αποφρακτικής πνευμονοπάθειας (ΧΑΠ). Το 80% των παροξύνσεων της ΧΑΠ είναι λοιμώδους αιτιολογίας ενώ για το 20% θεωρούνται υπεύθυνοι διάφοροι περιβαλλοντικοί παράγοντες ή μη συμμόρφωση του ασθενούς στην κατάλληλη θεραπευτική αγωγή. Τα παθογόνα που θεωρούνται υπεύθυνα για τις παροξύνσεις της ΧΑΠ είναι τα βακτήρια (40-50%), οι ιοί (30-50%) και τα άτυπα ενδοκυττάρια παθογόνα (5-10%). Τα κυριότερα βακτήρια είναι ο *Haemophilus influenzae*, ο *S.pneumoniae*, η *Moraxella catarrhalis* και ο *Haemophilus parainfluenzae*. Οι Yoon et al πραγματοποίησαν μια προοπτική, πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη κλινική μελέτη και σύγκριναν την αποτελεσματικότητα της λεβοφλοξασίνης με την κεφουροξίμη. Οι ασθενείς που θεραπεύτηκαν με λεβοφλοξασίνη πήραν δόση 500mg μια φορά την ημέρα για 7 ημέρες. Οι ασθενείς στην ομάδα κεφουροξίμης έλαβαν δόση 250mg 2 φορές την ημέρα (απλές ως μέτριες παροξύνσεις) ή 500mg 2 φορές την ημέρα (σοβαρές παροξύνσεις) για 7 ημέρες.(52)

Η ΛΕΒΟΦΛΟΞΑΣΙΝΗ ΣΤΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΗΣ *LEGIONELLA PNEUMOPHILA*

Η *Legionella pneumophila* αναγνωρίζεται όλο και περισσότερο ως αιτία πνευμονίας κοινότητας σε όλες τις ηλικιακές ομάδες, σε υγιείς και ανοσοκατασταλμένους και ένα σημαντικό πρόβλημα δημόσιας υγείας παγκοσμίως. Η επίπτωση της λεγιονέλωσης έχει αυξηθεί στις ΗΠΑ τις τελευταίες δεκαετίες (53). Πρόσφατες μελέτες υποδεικνύουν ότι η λεβοφλοξασίνη μπορεί να είναι το φάρμακο εκλογής για τη θεραπεία ήπιας ως μέτριας βαρύτητας νόσου των λεγεωναρίων (53) αλλά υπάρχει σκεπτικισμός για τη χρήση της ως μονοθεραπεία σε σοβαρές περιπτώσεις πνευμονίας από *Legionella pneumophila* (54). Έχει αποδειχτεί ότι σε ασθενείς με σοβαρή πνευμονία κοινότητας από *Legionella pneumophila* που νοσηλεύονται στη ΜΕΘ με καταπληξία παρατηρείται μείωση της θνητότητας όταν χορηγείται θεραπεία με συνδυασμούς αντιβιοτικών αντί για μονοθεραπεία (54).

Η ΛΕΒΟΦΛΟΞΑΣΙΝΗ ΣΤΗΝ ΚΥΣΤΙΚΗ ΙΝΩΣΗ-ΑΝΟΣΟΤΡΟΠΟΠΟΙΗΤΙΚΗ ΔΡΑΣΗ

Οι ασθενείς με κυστική ίνωση παρουσιάζουν εξέλιξη της πάθησης του πνεύμονα που συνδέεται με φλεγμονή, η οποία προκύπτει από χρόνιες βακτηριακές λοιμώξεις (55). Η βλάβη μεσολαβείται αρχικά από τη διήθηση του πνευμονικού ιστού από πολυμορφοπύρρηνα τα οποία προκαλούν πετυχημένη καταστροφή του ιστού μέσω της απελευθέρωσης ποικίλων υδρολυτικών ενζύμων και ελεύθερες ρίζες οξυγόνου. Αυτός ο φλεγμονώδης καταρράκτης στην επιφάνεια των βλεννογόνων επιδεινώνεται από την διεγερόμενη από βακτήρια απελευθέρωση διαφόρων φλεγμονωδών μεσολαβητών από τα επιθηλιακά κύτταρα του πνεύμονα και από τα κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος του ξενιστή (μακροφάγα, ουδετερόφιλα). Η μεταγενέστερη αύξηση στην παραγωγή προφλεγμονωδών κυτταροκινών(ειδικά IL-6 και IL-8) έχει ως αποτέλεσμα την ενεργοποίηση των ουδετεροφίλων και τη χημειοταξία. Οι φθοριοκινολόνες είναι γνωστό ότι έχουν άμεσες δράσεις στο ανοσοποιητικό σύστημα (56). Η άμεση δράση των αντιβιοτικών σε μορφή αερολύματος στους πνεύμονες έχει ως αποτέλεσμα αυξημένες συγκεντρώσεις των αντιβιοτικών στο σημείο της λοίμωξης συγκρινόμενη με την από του στόματος ή την ενδοφλέβια χορήγηση. Πραγματοποιήθηκε μια μελέτη η οποία αξιολόγησε την δράση των υψηλών συγκεντρώσεων λεβοφλοξασίνης σε αερόλυμα στην έκκριση των προφλεγμονωδών κυτταροκινών IL-6 και IL-8 που εκκρίνονται από τα ανθρώπινα βρογχικά επιθηλιακά κύτταρα. Χρησιμοποιήθηκαν NL20 και HBE135 νεκρωμένα ανθρώπινα επιθηλιακά κύτταρα από αεραγωγούς ώστε να εκτιμηθούν τα επίπεδα της IL-6 και IL-8 μετά από διέγερση από τον TNFα και λιποπολυσακχαρίδη αντίστοιχα. Τα δεδομένα που παρουσιάστηκαν έδειξαν ότι η λεβοφλοξασίνη προκαλεί μια δόσο-εξαρτώμενη μείωση των επιπέδων IL-6 και IL-8. Το σημαντικό είναι ότι η δράση αυτή της λεβοφλοξασίνης παρατηρήθηκε μόνο σε υψηλές συγκεντρώσεις, οι οποίες μπορούν να επιτευχθούν μόνο με τη μορφή αερολύματος και όχι με την από του στόματος ή την ενδοφλέβια χορήγηση (57).

ΛΕΒΟΦΛΟΞΑΣΙΝΗ ΚΑΙ *PSEUDOMONAS AERUGINOSA*

Η *P.aeruginosa* είναι ένα από τα κύρια Gram(-)μικρόβια που προκαλούν νοσοκομειακές λοιμώξεις και είναι γνωστή για την ικανότητα της να πολλαπλασιάζεται σε ιατρικά μηχανήματα, στο νοσοκομειακό περιβάλλον ακόμα και στα απολυμαντικά. Οι λοιμώξεις που οφείλονται σε αυτόν τον λοιμογόνο οργανισμό είναι δύσκολο να ελεγχθούν και να θεραπευτούν εξαιτίας της ενδογενούς αντοχής της σε μια ποικιλία αντιμικροβιακών παραγόντων. Εξαιτίας της θεραπευτικής αποτυχίας τα ανθεκτικά στελέχη συνδέονται με υψηλότερη θνητότητα καθώς και με μεγαλύτερη διάρκεια νοσηλείας στο νοσοκομείο και με μεγαλύτερο κόστος σε σχέση με τα ευαίσθητα στελέχη (58, 59).

Ένας συνδυασμός έναντι της *P.aeruginosa* που έχει αξιολογηθεί *in vitro* είναι η λεβοφλοξασίνη σε συγκεντρώσεις 500mg και 750mg σε καθημερινή δόση σε συνδυασμό με κεφταζιδίμη, κεφεπίμη, πιπερακιλλίνη/ταζομπακτάμη, ιμιπενέμη και τομπραμυκίνη.

Χρησιμοποιήθηκαν 12 κλινικά στελέχη *P.aeruginosa* τα οποία επιλέχθηκαν με βάση την ευαισθησία τους στη λεβοφλοξασίνη ώστε να παρέχουν ένα ευρύ φάσμα MICs στη λεβοφλοξασίνη (0.25-8μg/ml). Οι συγκεντρώσεις της λεβοφλοξασίνης που χρησιμοποιήθηκαν ήταν 2μg/ml και 4μg/ml που αντιστοιχούν σε καθημερινή δόση 500mg και 750mg. Η τομπραμυκίνη χρησιμοποιήθηκε σε συγκέντρωση 4μg/ml που αντιστοιχεί σε συγκέντρωση 7mg/kg κάθε 24 ώρες, η κεφταζιδίμη σε συγκέντρωση 16μg/ml, η κεφεπίμη σε συγκέντρωση 20μg/ml, η ιμιπενέμη σε συγκέντρωση 4μg/ml και η πιπερακιλλίνη/ταζομπακτάμη σε συγκέντρωση 40/5μg/ml. Σε αυτή τη μελέτη η λεβοφλοξασίνη σε συγκέντρωση 2μg/ml πέτυχε συνέργεια σε μεγαλύτερο ποσοστό στους υπό έλεγχο συνδυασμούς με τις αντιψευδομοναδικές β-λακτάμες απ'ότι η λεβοφλοξασίνη σε συγκέντρωση 4μg/ml. Παρ'όλα αυτά πρέπει να ληφθεί υπόψη ότι η λεβοφλοξασίνη σε συγκέντρωση 4μg/ml διατήρησε το 99,9% της βακτηριοκτόνου δράσης σε περισσότερα στελέχη (5/12) απ'ότι η λεβοφλοξασίνη σε δόση 2μg/ml (1/12) ως μονοθεραπεία. Η συχνότητα της συνέργειας μειώνεται καθώς η συχνότητα διατήρησης του 99,9%της βακτηριοκτόνου δράσης με την μονοθεραπεία αυξάνεται. Ένας πιο ακριβής τρόπος για να αξιολογήσουμε τη συνέργεια είναι να αξιολογήσουμε

συνδυασμούς για τους οποίους κανένα φάρμακο ως μονοθεραπεία διατήρησε το 99,9% της βακτηριοκτόνου δράσης στις 24ώρες. Ως εκ τούτου η συνέργεια παρατηρήθηκε πιο συχνά με τους συνδυασμούς με τη λεβοφλοξασίνη σε συγκέντρωση 4μg/ml για αυτά τα στελέχη τα οποία δυνητικά θα μπορούσαν να παρουσιάσουν συνέργεια.

Ο χρόνος για την επίτευξη του 99,9% της βακτηριοκτόνου δράσης ήταν μικρότερος για τους συνδυασμούς με τη λεβοφλοξασίνη σε δόση 4μg/ml απ'ότι για τους συνδυασμούς με τη λεβοφλοξασίνη των 2μg/ml. Αυτό αποδεικνύει τις εξαρτώμενες από τη συγκέντρωση ιδιότητες των φθοροκινολονών. Επίσης οι συνδυασμοί με τη λεβοφλοξασίνη των 4μg/ml διατήρησαν το 99,9% της βακτηριοκτόνου δράσης για 24ώρες πιο συχνά (94%) απ'ότι οι συνδυασμοί με τη λεβοφλοξασίνη των 2μg/ml (83%). Η απόκτηση και η διατήρηση του 99,9% της βακτηριοκτόνου δράσης για 24ώρες μπορεί να δώσει πιο ακριβείς πληροφορίες σχετικά με την αποτελεσματικότητα της θεραπείας με συνδυασμούς αντιβιοτικών απ'ότι οι παραδοσιακοί ορισμοί της συνέργειας. Παρ'όλα αυτά η συνέργεια μπορεί να επιτευχθεί χωρίς διατήρηση του 99,9% της βακτηριοκτόνου δράσης στις 24ώρες. Συνδυασμοί οι οποίοι είναι αδιάφοροι αλλά μπορούν να διατηρήσουν το 99,9% της βακτηριοκτόνου δράσης στις 24ώρες είναι καλύτερα να προτιμώνται από συνδυασμούς οι οποίοι είναι συνεργιστικοί αλλά ανίκανοι να αποκτήσουν και/ή να διατηρήσουν το 99,9% της βακτηριοκτόνου δράσης στις 24ώρες (60).

Οι Kresken et al πραγματοποίησαν μια μελέτη στην οποία ερεύνησαν την in vitro δρασιμότητα της κεφτομπιπρόλης σε συνδυασμό με την αμικασίνη ή τη λεβοφλοξασίνη έναντι της *P.aeruginosa* χρησιμοποιώντας μεθοδολογία χρόνου-θανάτωσης. Χρησιμοποιήθηκαν 5 κλινικά στελέχη *P.aeruginosa* καθώς και το στέλεχος αναφοράς *P.aeruginosa* ATCC27853 τα οποία χρησιμοποιήθηκαν σε αρχικό ενοφθάλμισμα 5×10^5 cfu/ml (χαμηλό ενοφθάλμισμα) ή σε 5×10^7 cfu/ml (υψηλό ενοφθάλμισμα). Η κεφτομπιπρόλη χρησιμοποιήθηκε σε συγκέντρωση 4mg/ml, ενώ η λεβοφλοξασίνη και η αμικασίνη σε συγκεντρώσεις 0.5x, 1x και 2xMIC. Αποδείχτηκε για πρώτη φορά ότι οι συνδυασμοί της κεφτομπιπρόλης σε κλινικά επιτεύξιμες συγκεντρώσεις των 4mg/ml με την αμικασίνη ή τη λεβοφλοξασίνη έδειξαν συνεργιστική δράση έναντι στην *P.aeruginosa*. Σε χαμηλό βακτηριακό ενοφθάλμισμα ο

συνδυασμός της κεφτομπιπρόλης και είτε της αμικασίνης είτε της λεβοφλοξασίνης σε συγκέντρωση $0,5 \times \text{MIC}$ έδειξε συνέργεια σε καθένα από τα στελέχη *Pseudomas aeruginosa* που ελέγχθηκαν με αποδεδειγμένη βακτηριοκτόνο συνέργεια σε συγκεντρώσεις αμικασίνης $\geq 1 \times \text{MIC}$ και συγκεντρώσεις λεβοφλοξασίνης $\geq 0,5 \times \text{MIC}$. Σε υψηλό βακτηριακό ενοφθάλμισμα ο συνδυασμός της κεφτομπιπρόλης με τη λεβοφλοξασίνη είχε ως αποτέλεσμα βακτηριοκτόνο συνέργεια έναντι τριών απ'τα πέντε είδη που αξιολογήθηκαν ενώ η δραστηριότητα του συνδυασμού της κεφτομπιπρόλης με την αμικασίνη έδειξε βακτηριοκτόνο συνέργεια έναντι ενός απ'τα τρία είδη που ελέγχθηκαν. Ανταγωνισμός δεν παρατηρήθηκε με κανένα συνδυασμό. Τα ευρήματα αυτής της *in vitro* μελέτης δείχνουν ότι σε κλινικά επιτεύξιμες συγκεντρώσεις οι συνδυασμοί της κεφτομπιπρόλης και της αμικασίνης ή της λεβοφλοξασίνης είχαν συνεργιστική δράση έναντι της *P.aeruginosa* (61).

Ακολούθως αξιολογήθηκε η συνεργιστική δράση της κεφαζιδίδης και της αμικασίνης ή της λεβοφλοξασίνης χρησιμοποιώντας μέθοδο σκακιέρας και τεχνική διάχυσης δίσκων έναντι 61 κλινικών στελεχών *P.aeruginosa*. Τα στελέχη είχαν MICs που κυμαίνονταν μεταξύ 4 έως 256μg/ml για την κεφαζιδίδη, 0.25 και 256μg/ml για την αμικασίνη και 1 και 128μg/ml για τη λεβοφλοξασίνη. Οι συγκεντρώσεις μέσα στον πίνακα FIC (Fractional inhibitory concentration)(Κλασματική ανασταλτική συγκέντρωση) ήταν τέτοιες ώστε η MIC κάθε αντιβιοτικού ήταν στο μέσο του εύρους των συγκεντρώσεων που ελέγχθηκαν. Το τελικό εναιώρημα ήταν περίπου 5×10^5 cfu/ml. Οι Montamari et al κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι επειδή οι συνέργειες που ανιχνεύτηκαν με τη μέθοδο της διάχυσης των δίσκων είναι λιγότερες από αυτές που ανιχνεύτηκαν με τη μέθοδο της σκακιέρας η μέθοδος διάχυσης των δίσκων μπορεί να είναι πιο αυστηρή από άλλες στην αναγνώριση λοιμώξεων από *P.aeruginosa* που θα μπορούσαν να ανταποκριθούν στη θεραπεία με συνδυασμούς αντιβιοτικών χρησιμοποιώντας μια λιγότερο νεφροτοξική φθοριοκινολόνη αντί για αμινογλυκοσίδη μαζί με μια αντιψευδομοναδική β-λακτάμη (62).

Τέλος μια άλλη μέθοδος για τον έλεγχο της συνέργειας είναι το E-test το οποίο χρησιμοποίησαν οι Wendy He et al για τον έλεγχο της *in vitro* συνέργειας μεταξύ δοριπενέμης και αμικασίνης, κολιστίνης ή λεβοφλοξασίνης σε 100 στελέχη *P.aeruginosa* μη ευαίσθητα στην καρβαπενέμη. Οι MICs της

δοριπενέμης,αμικασίνης,κολιστίνης και λεβοφλοξασίνης ή ένας συνδυασμός φαρμάκων ελέγχθηκαν χρησιμοποιώντας ταινίες E-test εις διπλούν σύμφωνα με τις οδηγίες του κατασκευαστή. Για μελέτες συνέργειας μια ταινία E-test δοριπενέμης τοποθετήθηκε σε τριβλίο στο οποίο είχε ενοφθαλιστεί το βακτήριο και επωάστηκε σε θερμοκρασία δωματίου για 1 ώρα. Μετά από 1 ώρα η ταινία δοριπενέμης μετακινήθηκε και αντικαταστάθηκε με ταινία E-test αμικασίνης, κολιστίνης ή λεβοφλοξασίνης η οποία τοποθετήθηκε στο αποτύπωμα της ταινίας E-test της δοριπενέμης έτσι ώστε οι συγκεντρώσεις του φαρμάκου να ευθυγραμμιστούν. Οι συνδυασμοί της δοριπενέμης με την αμικασίνη, την κολιστίνη ή τη λεβοφλοξασίνη έδειξαν συνεργιστικές ή προσθετικές δράσεις στο 67%,31% και 23% των στελεχών αντίστοιχα. Συνεργιστικές και προσθετικές δράσεις παρατηρήθηκαν πιο συχνά (67%)με το συνδυασμό της δοριπενέμης με την αμικασίνη σε αυτό το σύνολο των στελεχών *P.aeruginosa*. Κανένας απ΄τους συνδυασμούς δεν ήταν ανταγωνιστικός. Παρ΄όλα αυτά δεν υπήρχε εμφανής συσχέτιση μεταξύ ενός συγκεκριμένου μηχανισμού αντοχής στην καρβαπενέμη και συνεργιστικής δράσης σε οποιοδήποτε από τους συνδυασμούς φαρμάκων που ελέγχθηκαν. Η τροποποιημένη μέθοδος E-test που χρησιμοποιήθηκε σε αυτή τη μελέτη πέτυχε τον έλεγχο των MICs για μονά φάρμακα και συνδυασμούς αντιβιοτικών στο ίδιο τριβλίο καθώς και αποτελέσματα σε 20-24ώρες από την έναρξη του τεστ, το οποίο ήταν πιο γρήγορο από άλλες E-test μεθόδους συνέργειας (63).

Μια άλλη μελέτη σύγκρινε την ενδεχόμενη συνέργεια της λεβοφλοξασίνης, οφλοξασίνης και σιπροφλοξασίνης σε συνδυασμό με την αζτρεονάμη, ικεφταζιδίμη ή πιπερακιλλίνη χρησιμοποιώντας 24 στελέχη *P.aeruginosa* με διάφορα προφίλ ευαισθησίας. Για τον έλεγχο της συνέργειας χρησιμοποιήθηκε η κλασματική ανασταλτική συγκέντρωση. Έγινε μια άμεση σύγκριση των τριών αυτών φθοριοκινολονών και δεν βρέθηκε σημαντική διαφορά μεταξύ τους ως προς τη συνεργιστική δράση τους όταν συνδυάστηκαν με αζτρεονάμη,κεφταζιδίμη και πιπερακιλλίνη (64).

PSEUDOMONAS AERUGINOSA, BIOMEMBRANES ΚΑΙ ΚΥΣΤΙΚΗ ΙΝΩΣΗ

Η θεωρία της βιομεμβράνης προτάθηκε από τον Costerton το 1978 (65) και από τότε έχει γίνει αντιληπτό ότι όταν τα βακτήρια είναι σε βιομεμβράνη είναι λιγότερο ευαίσθητα σε αντιβακτηριακούς παράγοντες οδηγώντας σε υψηλή θνητότητα εξ' αιτίας επαναλαμβανόμενων λοιμώξεων (66). Τα βακτήρια στη βιομεμβράνη περιβάλλονται από πολυσακχαρίτες, πρωτεΐνες, νουκλεϊκά οξέα που εκκρίνονται από τα ίδια τα βακτήρια ώστε να προστατευτούν από αντιμικροβιακούς παράγοντες. Η βιομεμβράνη είναι ένας αυτό-αμυντικός μηχανισμός και ένα δομικό και δυναμικό πολύπλοκο σύστημα (67). Η *P.aeruginosa* είναι ένα από τα πιο πολύ-μελετημένα ευκαιριακά ανθρώπινα παθογόνα και η βιομεμβράνη της είναι η κύρια αιτία πολλών κλινικών λοιμώξεων όπως οι χρόνιες λοιμώξεις του δέρματος (68) και η χαρακτηριστική χρόνια λοίμωξη του πνεύμονα στην κυστική ίνωση (69). Η δημιουργία της βιομεμβράνης προστατεύει τα εσώκλειστα βακτήρια που περικλείει από τη διάχυση του αντιμικροβιακού (70).

Η *P.aeruginosa* είναι το πιο συχνό παθογόνο το οποίο αποικίζει το αναπνευστικό σύστημα των ασθενών με κυστική ίνωση και προκαλεί σημαντική μείωση της πνευμονικής λειτουργίας (71). Ο πρώιμος έλεγχος του αποικισμού με *P.aeruginosa* έχει μεγάλη σημασία ώστε να καθυστερήσει η έναρξη της χρόνιας λοίμωξης του πνεύμονα (72). Ο πρώιμος αποικισμός περιλαμβάνει μη βλεννώδεις μορφοτύπους με χαμηλή πυκνότητα βακτηρίων. Όταν ο αποικισμός προχωρά η εκρίζωση είναι πρακτικά αδύνατη. Το βακτηριακό φορτίο αυξάνει και αλλάζει σε βλεννώδη μορφότυπο με δημιουργία βιομεμβράνης, η οποία είναι γενικά λιγότερο ευαίσθητη στα αντιμικροβιακά (73). Παρόλα αυτά στα πρώιμα στάδια του αποικισμού η *P.aeruginosa* μπορεί να εκριζωθεί αποτελεσματικά με την κατάλληλη αντιμικροβιακή θεραπεία (74). Έχει μελετηθεί η BPC δηλαδή η συγκέντρωση που απαιτείται για την πρόληψη της δημιουργίας βιομεμβράνης χρησιμοποιώντας μη βλεννώδη στελέχη *P.aeruginosa* που λήφθηκαν από το πρώτο ή πρώιμο στάδιο αποικισμού ασθενών με κυστική ίνωση και συγκρίθηκε με την BIC τη συγκέντρωση δηλαδή που απαιτείται για την αναστολή της βιομεμβράνης. Αποδείχτηκε ότι οι φθοριοκινολόνες, η τομπραμυκίνη και η κολιμυκίνη είχαν χαμηλές BPCs καθώς και χαμηλές BICs

άρα ήταν δραστικές και στην πρόληψη της δημιουργίας βιομεμβράνης και έναντι της ήδη δημιουργηθείσας βιομεμβράνης (75). Αυτό έρχεται σε συμφωνία με τις σύγχρονες οδηγίες οι οποίες συστήνουν τη χρήση αυτών των αντιβιοτικών στο πρώτα ή πρώιμα στάδια αποικισμού σε ασθενείς με κυστική ίνωση (72, 74).

Οι χρόνιες λοιμώξεις από πολυανθεκτική *P.aeruginosa* σε νοσηλευόμενους ηλικιωμένους ασθενείς είναι σχεδόν επιδημικές σε κάποια ιδρύματα και οι βιομεμβράνες αναγνωρίζονται τώρα ως η κύρια αιτία νοσοκομειακών λοιμώξεων σε ηλικιωμένους, ανοσοκατασταλμένους ασθενείς και σε ασθενείς με εμφυτευμένες ιατρικές συσκευές (75-77). Επίσης η ανάπτυξη αντοχής σε επίμονες, χρόνιες λοιμώξεις συχνά αποδίδεται στην παρουσία βιομεμβράνης. Οι ηλικιωμένοι ειδικά αυτοί σε οίκους ευγηρίας και ιδρύματα είναι απ'τους πιο ευάλωτους πληθυσμούς για χρόνιες λοιμώξεις από *P.aeruginosa* και η θεραπεία με φθοριοκινολόνες όπως η λεβοφλοξασίνη, η σιπροφλοξασίνη και η μοξιφλοξασίνη είναι πολύ συχνή (78). Οι ηλικιωμένοι διαβητικοί επίσης είναι ένας πληθυσμός υψηλού κινδύνου για λοιμώξεις μαλακών ιστών από ευκαιριακά παθογόνα όπως η *P.aeruginosa* (78). Μελετήθηκαν οι ενδεχόμενοι κίνδυνοι και τα πλεονεκτήματα του συνδυασμού συχνά χρησιμοποιούμενων αναστολέων διαύλων ασβεστίου σε αυτούς τους ασθενείς με τη λεβοφλοξασίνη στη θεραπεία βιομεμβρανών από *P.aeruginosa*. Διαπιστώθηκε ότι η διλτιαζέμη και η βεραπαμίλη έχουν ανταγωνιστική δράση στη δραστηριότητα της λεβοφλοξασίνης ενώ η βεπριδίλη και η αμλοδιπίνη έδειξαν σημαντική συνεργιστική δράση με τη λεβοφλοξασίνη στην εκρίζωση των βιομεμβρανών από *P.aeruginosa* (79).

ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΑΝΤΟΧΗΣ ΣΤΗΝ *PSEUDOMONAS AERUGINOSA*

Μεταξύ των φθοριοκινολονών η σιπροφλοξασίνη έχει χρησιμοποιηθεί πιο συχνά για τη θεραπεία λοιμώξεων από *P.aeruginosa*. Η λεβοφλοξασίνη έχει δράση έναντι της *P.aeruginosa* μολονότι συχνά σε μικρότερο βαθμό όπως αποδεικνύεται από τις υψηλότερες MICs από αυτές της σιπροφλοξασίνης (80-83). Σε κλινικό επίπεδο βρέθηκε ότι η χρήση λεβοφλοξασίνης αλλά όχι της σιπροφλοξασίνης συνδέθηκε με αυξημένο κίνδυνο μετέπειτα απομόνωσης ανθεκτικής στις κινολόνες *P.aeruginosa*.

Αντιμικροβιακά τα οποία ευνοούν τη νοσοκομειακή απομόνωση ανθεκτικών φαινοτύπων ενός οργανισμού μπορεί να είναι ιδιαίτερα επιβλαβή για τη μικροβιακή οικολογία ενός ιδρύματος προωθώντας την ανάδυση και διάδοση ειδών ανθεκτικών στα αντιβιοτικά. Επιπλέον οι δράσεις της θεραπείας με διαφορετικές κινολόνες στη μικροβιακή αντοχή πρέπει να λαμβάνονται υπόψη για την *P.aeruginosa* και άλλους οργανισμούς όπως ανθεκτικό MRSA.

Τα παραπάνω αποτελέσματα συμφωνούν με τα αποτελέσματα μιας μελέτης η οποία πραγματοποιήθηκε σε ένα ιατρικό κέντρο στην Ταϊβαν και η οποία ερεύνησε τη συσχέτιση μεταξύ της χρήσης φθοριοκινολόνης (σιπροφλοξασίνης ή λεβοφλοξασίνης) και τις τιμές αντοχής στις φθοριοκινολόνες των στελεχών *P.aeruginosa* από ασθενείς με νοσοκομειακή λοίμωξη. Βρέθηκε ότι η αύξηση της χρήσης της λεβοφλοξασίνης συσχετίστηκε θετικά με αύξηση στην αντοχή της *P.aeruginosa* στις φθοριοκινολόνες (είτε σιπροφλοξασίνη είτε λεβοφλοξασίνη). Η ευαισθησία της *P.aeruginosa* ανακτήθηκε μειώνοντας τη χρήση της λεβοφλοξασίνης. Για αυτό το γεγονός έχουν δοθεί διάφορες εξηγήσεις όπως ότι η σιπροφλοξασίνη είναι πιο δραστική *in vitro* έναντι της *P.aeruginosa* απ'ότι η λεβοφλοξασίνη λόγω της χαμηλότερης MIC (84, 85). Μια άλλη εξήγηση είναι ότι η λεβοφλοξασίνη έχει υψηλότερη βιοδιαθεσιμότητα συγκρινόμενη με τη σιπροφλοξασίνη έχοντας ως αποτέλεσμα χαμηλότερη συγκέντρωση της στο γαστρεντερικό ασκώντας έτσι πίεση επιλογής πιθανώς για ανθεκτικά στις φθοριοκινολόνες στελέχη (86).

Τα παραπάνω έρχονται σε αντίθεση με τα ευρήματα της μελέτης των Gillespie et al οι οποίοι ερεύνησαν τη συχνότητα επιλογής ανθεκτικών μεταλλάξεων και το ρυθμό βακτηριακής θανάτωσης απ'τη λεβοφλοξασίνη και τη λεβοφλοξασίνη σε μη βλεννώδη στελέχη *P.aeruginosa* από ασθενείς με κυστική ίνωση. Χρησιμοποιήθηκαν επτά ξεχωριστά κλινικά στελέχη τα οποία καλλιεργήθηκαν σε τρυβλία τα οποία περιείχαν συγκεντρώσεις 1x, 2x, 4x και 8x της MIC του υπό έρευνα αντιβιοτικού. Κατόπιν υπολογίστηκε η MIC των επίζωντων στελεχών. Βρέθηκε ότι η λεβοφλοξασίνη είναι λιγότερο πιθανό απ'τη σιπροφλοξασίνη να επιτρέπει την ανάδυση ανθεκτικών μεταλλάξεων ακόμα και σε στελέχη των οποίων η γνήσια MIC για τη λεβοφλοξασίνη ήταν μεγαλύτερη στο διπλάσιο απ'ότι για τη σιπροφλοξασίνη. Η προκύπτουσα MIC για το νέο στέλεχος είναι επίσης λιγότερο πιθανό να είναι 4 φορές μεγαλύτερη

απ' την MIC του γνήσιου στελέχους με τη λεβοφλοξασίνη παρά με τη σιπροφλοξασίνη (87).

Η *P.aeruginosa* είναι το πιο συχνό και απειλητικό για την όραση παθογόνο που προκαλεί κερατίτιδα που σχετίζεται με τη χρήση φακών επαφής. Χρησιμοποιήθηκε πειραματικό μοντέλο κουνελιού για να επιβεβαιωθεί αν μπορεί να αναπτυχθεί κερατίτιδα από πολυανθεκτική *P.aeruginosa* και κατόπιν να αξιολογηθεί η θεραπεία με τοπική λεβοφλοξασίνη. Αν και η θεραπεία με λεβοφλοξασίνη μπορεί να αντιμετωπίσει τη συμβατική κερατίτιδα από *P.aeruginosa* η κερατίτιδα από πολυανθεκτική *P.aeruginosa* δεν ανταποκρίνεται στη λεβοφλοξασίνη όπως αποδεικνύεται από την εξέλιξη της θολερότητας του κερατοειδούς και την ανίχνευση βακτηρίων (88).

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η εμφάνιση πολυανθεκτικών και εξαιρετικά ανθεκτικών Gram(-) βακτηρίων στο νοσοκομειακό περιβάλλον σ' όλο τον κόσμο και η έλλειψη νεότερων αντιμικροβιακών δημιουργούν μια μεγάλη ιατρική ανάγκη. Πολλοί ιατροί καταφεύγουν σε συνδυασμούς αντιμικροβιακών για να καταπολεμήσουν τα ανθεκτικά παθογόνα. Αναμένεται ότι αυτοί οι συνδυασμοί μπορεί να βοηθήσουν στην πρόληψη περαιτέρω ανάπτυξης αντοχής και να διαφυλάξουν αντιμικροβιακά όπως η τικκεκυκλίνη και η κολιμυκίνη που είναι η τελευταία επιλογή στο θεραπευτικό οπλοστάσιο (89).

Μια απ' τις πιο απειλητικές λοιμώξεις που προκαλείται από πολυανθεκτικά Gram(-) βακτήρια είναι η πνευμονία συνδεδεμένη με το μηχανικό αερισμό (ΠΣΜΑ). Η ενδοφλέβια χορήγηση λεβοφλοξασίνης έχει προταθεί ως κατάλληλη εναλλακτική λύση για τη θεραπεία αυτών των ασθενών. Μια πρόσφατη αναδρομική μελέτη 222 ασθενών με ΠΣΜΑ που θεραπεύτηκαν με μονοθεραπεία είτε με λεβοφλοξασίνη είτε με ιμιπενέμη-σιλαστατίνη, έδειξε παρόμοια κλινική και μικροβιολογική επιτυχία που παρ' όλα αυτά δεν ξεπέρασε το 60% των ασθενών (23). Παρόμοια υποσχόμενα αποτελέσματα λήφθηκαν από δύο μη τυχαιοποιημένες μελέτες με 10 και 12 ασθενείς αντίστοιχα (19,21). Αν και οι συγγραφείς αυτών των μελετών υποστηρίζουν την καταλληλότητα της λεβοφλοξασίνης για την εμπειρική θεραπεία της ΠΣΜΑ, υποστηρίζουν ότι η λεβοφλοξασίνη δεν πρέπει να χρησιμοποιείται για στελέχη με MICs (ελάχιστες ανασταλτικές πυκνότητες), που υπερβαίνουν τα 2μg/ml (19). Αυτός ο σκεπτικισμός ενισχύεται επιπλέον όταν μελετώνται πρότυπα φαρμακοδυναμικών προσομοιώσεων (90).

Παρ' όλα αυτά, πολλές φαρμακοκινητικές μελέτες υποδεικνύουν ότι η διείσδυση της λεβοφλοξασίνης στον πνεύμονα μπορεί να υπερβεί τα 2μg/ml όταν γίνονται κάποιες προσαρμογές στη δόση (91,92). Για το σκοπό αυτό μελετήσαμε την βακτηριοκτόνο δράση της λεβοφλοξασίνης στο χρόνο σε ένα ευρύ κατάλογο γενετικά διακριτών παθογόνων *Pseudomonas aeruginosa* και *Acinetobacter baumannii* από ασθενείς με ΠΣΜΑ. Η λεβοφλοξασίνη μελετήθηκε σε δόσεις ίσες με αυτές που επιτεύχθηκαν στο πνευμονικό παρέγχυμα.

Μελετήθηκαν επίσης οι αλληλεπιδράσεις της με την ιμιπενέμη και την κολιμυκίνη .

ΥΛΙΚΑ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

Για τη διεξαγωγή της μελέτης, χρησιμοποιήθηκαν στελέχη *P. Aeruginosa* και *A.baumannii* που απομονώθηκαν απ' τις τραχειοβρογχικές εκκρίσεις καλά χαρακτηριζόμενων περιπτώσεων ΠΣΜΑ.Αυτά απομονώθηκαν σε ποσότητα πάνω από 10^5 cfu/ml απ' τις τραχειοβρογχικές εκκρίσεις ασθενών που συμμετείχαν σε δύο προηγούμενες μελέτες (93,94). Και στις δύο μελέτες η ΠΣΜΑ διαγνώστηκε απ' τα ακόλουθα κριτήρια: α) σημεία σήψης β) νέα ή εμμένουσα πύκνωση σε ακτινογραφία θώρακος γ) πυώδεις τραχειοβρογχικές εκκρίσεις και δ) δείκτης κλινικής πνευμονικής λοίμωξης(CPIS) πάνω από 6. Τα στελέχη διατηρήθηκαν στο ψυγείο στους -70° C. Η επιλογή των στελεχών που χρησιμοποιήθηκαν έγινε από ένα μεγάλο πληθυσμό στελεχών που φυλάσσονταν κατεψυγμένα με βάση δύο κριτήρια: α) να είναι γενετικά καθορισμένα μετά από ηλεκτροφόρηση εναλλασόμενου πεδίου(PFGE)(pulse field gel electrophoresis) του ολικού τους DNA. Μετά από λύση του βακτηριακού κυττάρου με χρήση υπερήχων απομονώθηκε το γονιδίωμα του DNA, κατατμήθηκε με την περιοριστική ενδονουκλεάση *SpeI* και υποβλήθηκε σε ηλεκτροφόρηση σε πηκτή αγαρόζης 1,5%. Η τάση του ηλεκτρικού ρεύματος ήταν 200VOLT, η θερμοκρασία 12° C και οι δύο φάσεις αναδιάταξης 15 και 23 ώρες σε Gene Navigator συσκευή (Pharmacia, Upsala, Sweden), και β) να είναι πολυανθεκτικά δηλαδή ανθεκτικά σε αντιμικροβιακά τουλάχιστον 3 διαφορετικών χημικών τάξεων σύμφωνα με τα κριτήρια CLSI. Τελικώς 47 στελέχη *P.aeruginosa* και 29 στελέχη *A.baumannii* επιλέχτηκαν για τη μελέτη.

Χρησιμοποιήθηκαν καθαρές σκόνες ιμιπενέμης και κολιμυκίνης του εμπορίου απ' τη SigmaCo (St. Louis, USA). Η Sanofi προμήθευσε με άμορφη κρυσταλλική σκόνη της λεβοφλοξασίνης. Οι MIC της λεβοφλοξασίνης, της ιμιπενέμης και της κολιμυκίνης καθορίστηκαν με τη μέθοδο των μικροαραιώσεων σε ζωμό με τελικό όγκο 0,1ml και με τελικό ενοφθάλμισμα 5×10^5 cfu/ml στην εκθετική φάση ανάπτυξης. Η MIC θεωρήθηκε ως η χαμηλότερη

συγκέντρωση αντιβιοτικού που εμποδίζει την ορατή βακτηριακή ανάπτυξη μετά από ολονύκτια επώαση στους 35°C.

Οι ελάχιστες βακτηριοκτόνες συγκεντρώσεις (MBCs) καθορίστηκαν απ'το υπόλοιπο καλλιέργημα του περιεχομένου των διαυγών κυψελίδων στο MacConkey άγαρ. Η MBC (minimum bactericidal concentration) (ελάχιστη βακτηριοκτόνος πυκνότητα) θεωρήθηκε ως η χαμηλότερη συγκέντρωση αντιμικροβιακού ικανή να σκοτώσει τουλάχιστον το 99.9% του μικροβιακού ενοφθαλμίσματος.

Με σκοπό να μελετηθεί η βακτηριοκτόνος δράση της λεβοφλοξασίνης στο χρόνο και οι αλληλεπιδράσεις της με την ιμιπενέμη και την κολιμυκίνη, μεμονωμένες αποικίες των υπό μελέτη στελεχών αναπτύχθηκαν σε ζυμό Mueller-Hinton στους 35° C μέχρις ότου γίνουν ορατά θολερές και κατόπιν προσαρμόστηκαν στο επιθυμητό εναιώρημα των 0,5 της κλίμακας MacFarland. Μετά από διαδοχικές αραιώσεις ενοφθάμισμα 1×10^6 cfu/ml σε λογαριθμική φάση ανάπτυξης προστέθηκε σε σωληνάρια με τελικό όγκο 10ml με τελικές συγκεντρώσεις λεβοφλοξασίνης ίσες με 7.5, 11 και 25μg/ml με/ή χωρίς 16μg/ml ιμιπενέμης και 5μg/ml κολιμυκίνης. Τα σωληνάρια επώαστηκαν στους 37° C σε υδατόλουτρο υπό ανάδευση και σε σταθερά μεσοδιαστήματα (0, 2, 4, 6, 24ώρες) μετρήθηκε η βακτηριακή ανάπτυξη εις διπλούν μετά από 4 διαδοχικές αραιώσεις 1:10 ποσότητας 0.1ml σε 0.9% NaCl και επιστρώνοντας ποσότητα 0.1ml κάθε αραιώσης σε MacConkey άγαρ. Το χαμηλότερο όριο ανίχνευσης ήταν 10 cfu/ml.

Ο απόλυτος αριθμός αποικιών βακτηρίων ανά ώρα ανάπτυξης υπολογίστηκε από τον αριθμό των αποικιών που καταγράφηκε σε κάθε αραιώση. Για το σκοπό αυτό οι αποικίες πολλαπλασιάστηκαν με τον βαθμό αραιώσης. Οι συγκεντρώσεις των 7.5 και 11μg/ml της λεβοφλοξασίνης επιλέχτηκαν επειδή είναι ισοδύναμες με αυτές που μετρήθηκαν στον ορό μετά την ενδοφλέβια χορήγηση 750mg και 1000mg του φαρμάκου αντίστοιχα (92, 95). Η συγκέντρωση των 25μg/ml της λεβοφλοξασίνης μελετήθηκε επειδή είναι ισοδύναμη με τη συγκέντρωση που επιτυγχάνεται στο ELF μετά την ενδοφλέβια χορήγηση 750mg ή 1000mg του φαρμάκου (92). Η ιμιπενέμη και η κολιμυκίνη χρησιμοποιήθηκαν στις αναφερόμενες τελικές συγκεντρώσεις επειδή αντιστοιχούν στο μέσο επίπεδο τους στον ορό μετά τη χορήγηση συμβατικών δόσεων (96-100).

Καταγράφηκαν τα ακόλουθα αποτελέσματα(101): α) η βακτηριοκτόνος δράση ως η μείωση του αρχικού ενοφθαλμίσματος κατά $3\log_{10}$ και β) η συνέργεια μεταξύ δύο ή περισσότερων αντιμικροβιακών ως η μείωση κατά $2\log_{10}$ της βακτηριακής ανάπτυξης συγκρινόμενης με το πιο δραστικό αντιμικροβιακό.

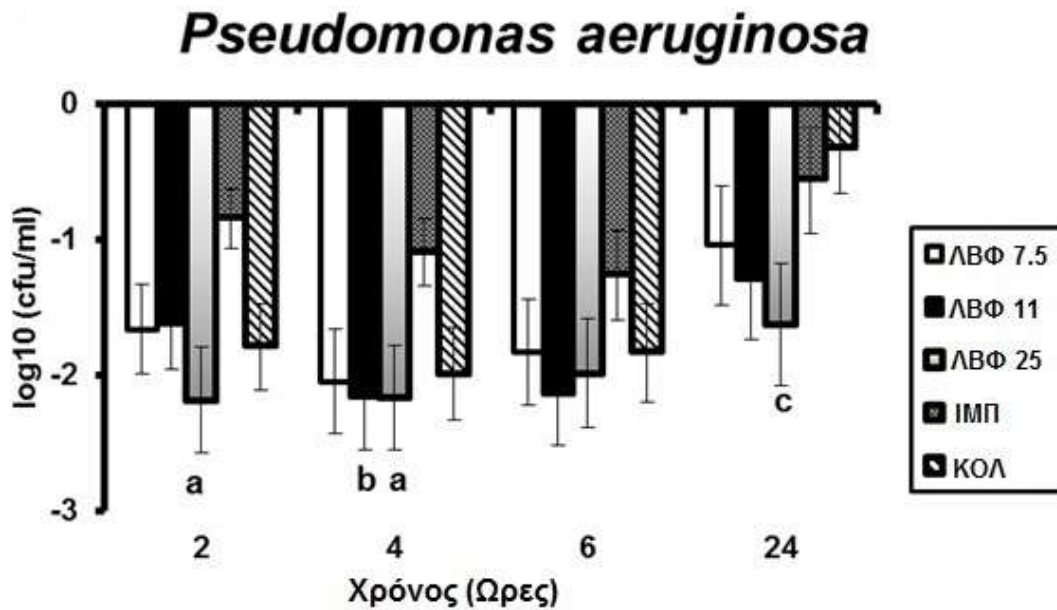
Οι αλλαγές της βακτηριακής ανάπτυξης απ'το αρχικό εναιώρημα αποδόθηκαν με το μέσο όρο των τιμών \pm SE. Οι συγκρίσεις μεταξύ των ομάδων έγιναν με ANOVA με posthoc Bonferroni ανάλυση. Οι συσχετίσεις μεταξύ των αλλαγών του αριθμού των αποικιών απ'το σημείο αναφοράς και των MIC των αντιμικροβιακών έγιναν σύμφωνα με την κλίμακα κατάταξης του Spearman. Οποιοδήποτε τιμή $p < 0.05$ θεωρήθηκε στατιστικά σημαντική.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Οι MIC₅₀/MIC₉₀ της λεβοφλοξασίνης έναντι των μελετώμενων στελεχών *P.aeruginosa* ήταν 16/64μg/ml, της ιμιπενέμης 8/250μg/ml και της κολιμυκίνης 2/32μg/ml. Οι MBC₅₀/MBC₉₀ ήταν 32/125μg/ml, 16/500μg/ml και 4/32μg/ml αντίστοιχα.

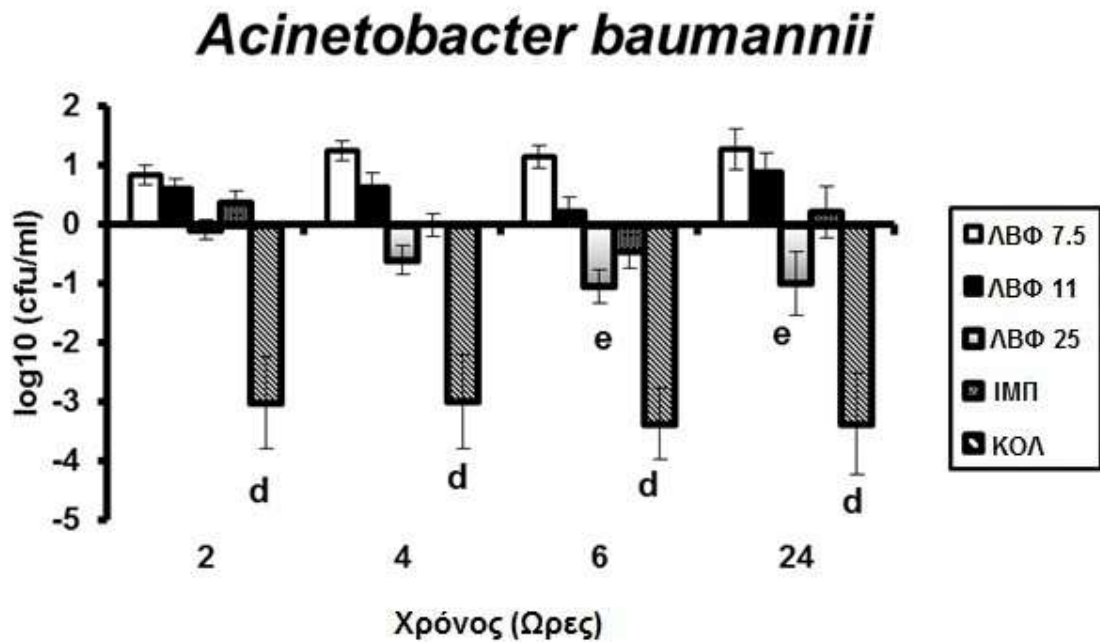
Η λεβοφλοξασίνη πέτυχε σημαντική μείωση της βακτηριακής ανάπτυξης της *P.aeruginosa* σε συγκέντρωση 25μg/ml (Σχήμα 1). Η βακτηριοκτόνος δράση της λεβοφλοξασίνης στο χρόνο φάνηκε έναντι του 53.2% των μελετώμενων στελεχών μέσα στις 4 πρώτες ώρες επώασης (Πίνακας 1). Σ' αυτό το χρονικό σημείο αρνητικές συσχετίσεις βρέθηκαν μεταξύ της MIC της λεβοφλοξασίνης και της μείωσης του αριθμού των αποικιών της *P.aeruginosa*. Αυτές οι συσχετίσεις δείχτηκαν όταν η μελετώμενη συγκέντρωση ήταν 7.5μg/ml($r_s: -0.618$, $p < 0,0001$), όταν η μελετώμενη συγκέντρωση ήταν 11μg/ml($r_s: -0.519$, $p < 0,0001$) και όταν η μελετώμενη συγκέντρωση ήταν 25μg/ml($r_s: -0.571$, $p < 0.0001$).

Σχήμα 1.



Οι αλλαγές στον αριθμό 47 στελεχών *Pseudomonas aeruginosa* στην πορεία του χρόνου μετά από in vitro έκθεση σε 7.5μg/ml λεβοφλοξασίνης (LBΦ 7.5), 11μg/ml λεβοφλοξασίνης (LBΦ 11), 25μg/ml λεβοφλοξασίνης (LBΦ 25), 16μg/ml ιμιπενέμης (IMΠ) και 5μg/ml κολιμυκίνης (ΚΟΛ). 33 από τα στελέχη *P.aeruginosa* που μελετήθηκαν ελέγχθηκαν στην κολιμυκίνη. Οι τιμές του κριτηρίου p των συγκρίσεων στα υποδεικνυόμενα χρονικά διαστήματα μετά από διόρθωση για πολλαπλές συγκρίσεις με Bonferroni για σημαντικές διαφορές: ^a0.001LBΦ25 vs. IMΠ, ^b0.008LBΦ11 vs. IMΠ, ^c0.0044LBΦ25 vs. ΚΟΛ, ^d0,004ΚΟΛ vs. όλες οι συγκεντρώσεις LBΦ, ^e<0.0001LBΦ25 vs. LBΦ11/LBΦ7.5

Σχήμα 2.



Οι αλλαγές στον αριθμό 29 στελεχών *Acinetobacter baumannii* στην πορεία του χρόνου μετά από in vitro έκθεση σε 7.5μg/ml λεβοφλοξασίνης (LBΦ 7.5), 11μg/ml λεβοφλοξασίνης (LBΦ 11), 25μg/ml λεβοφλοξασίνης (LBΦ 25), 16μg/ml ιμιπενέμης (IMΠ) και 5μg/ml κολιμυκίνης (ΚΟΛ). 13 από τα στελέχη *A.baumannii* που μελετήθηκαν ελέγχθηκαν στην κολιμυκίνη. Οι τιμές του κριτηρίου p των συγκρίσεων στα υποδεικνυόμενα χρονικά διαστήματα μετά από διόρθωση για πολλαπλές συγκρίσεις με Bonferroni για σημαντικές διαφορές: ^a0.001LBΦ25 vs. IMΠ, ^b0.008LBΦ11 vs. IMΠ, ^c0.0044LBΦ25 vs. ΚΟΛ, ^d0,004ΚΟΛ vs. όλες οι συγκεντρώσεις LBΦ, ^e<0.0001LBΦ25 vs. LBΦ11/LBΦ7.5.

Πίνακας 1: In vitro δράση της ιμιπενέμης και της λεβοφλοξασίνης έναντι 47 γενετικά διαφορετικών πολυανθεκτικών στελεχών *Pseudomonas aeruginosa* και έναντι 29 γενετικά διαφορετικών πολυανθεκτικών στελεχών *Acinetobacter baumannii*.

Χρόνος (ώρες)	Λεβοφλοξασίνη 7.5μg/ml	Λεβοφλοξασίνη 11μg/ml	Λεβοφλοξασίνη 25μg/ml	Ιμιπενέμη 16μg/ml	Κολιμυκίνη 5μg/ml*
Σχέση χρόνου-θανάτωσης της <i>P.aeruginosa</i> (n,%)					
2	17(36,2)	17(36,2)	21(44.7)	6(14.9)	14(37.8)
4	25(53.2)	25(53.2)	25(53.2)	11(23.4)	15(41.7)
6	23(48.9)	23(48.9)	25(53.2)	14(29.8)	16(44.4)
24	18(40.4)	21(44.7)	25(53.2)	12(25.5)	8(22.2)
Σχέση χρόνου-θανάτωσης του <i>A.baumannii</i> (n,%)					
2	0	0	0	0	10(76.9)
4	0	0	0	0	10(76.9)
6	0	0	1(3.5)	0	10(76.9)
24	2(6.9)	2(6.9)	8(27.6)	4(13.8)	11(84.6)

*Μελετήθηκε σε 36 στελέχη *P.aeruginosa* και 13 στελέχη *A.baumannii*

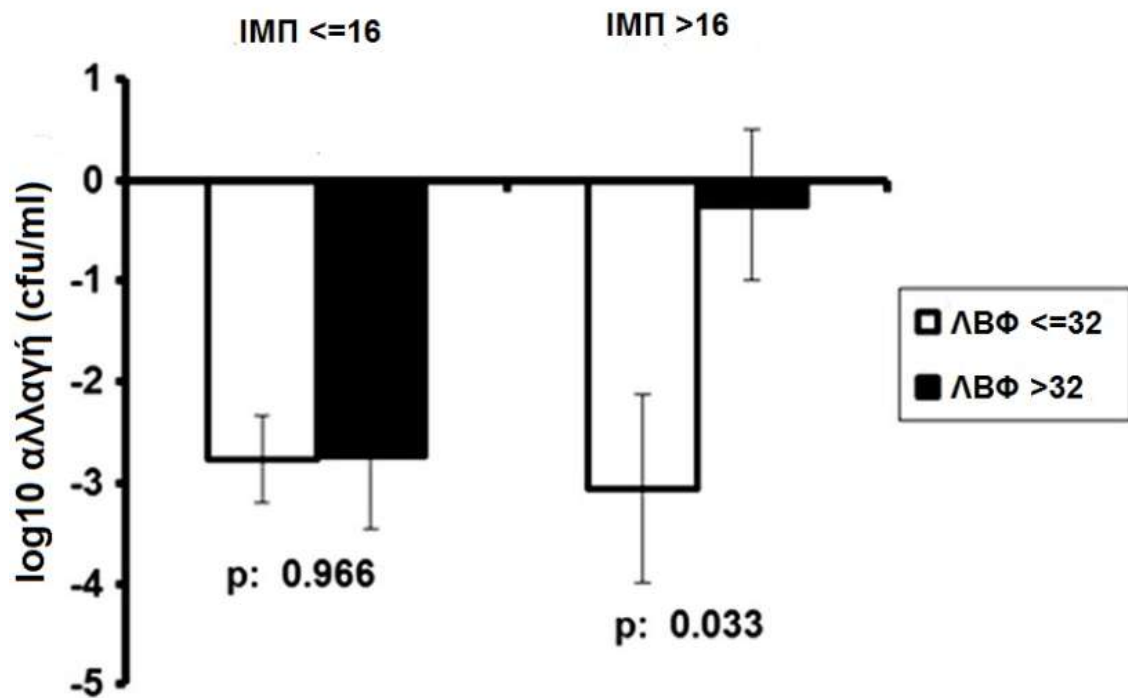
Οι αλληλεπιδράσεις στο χρόνο της λεβοφλοξασίνης με την ιμιπενέμη μελετήθηκαν έναντι 47 στελεχών *P.aeruginosa* και της λεβοφλοξασίνης με την κολιμυκίνη έναντι 33 στελεχών *P.aeruginosa*. Συνεργιστική δράση μεταξύ λεβοφλοξασίνης και ιμιπενέμης βρέθηκε στο 55.3% των μελετώμενων στελεχών και μεταξύ λεβοφλοξασίνης και κολιμυκίνης στο 90.9% των στελεχών στις πρώτες 4 ώρες επώασης (Πίνακας2).

Η ανάλυση ROC έδειξε ότι η MIC της λεβοφλοξασίνης $\leq 32\mu\text{g/ml}$ και η MIC της ιμιπενέμης $\leq 16\mu\text{g/ml}$ σχετίστηκε με ειδικότητα περισσότερο από 80% στην πρόβλεψη της συνέργειας μεταξύ λεβοφλοξασίνης και ιμιπενέμης έναντι της *P.aeruginosa* στις 4 ώρες. Επιπλέον ανάλυση έδειξε ότι η αλλαγή στην ανάπτυξη των βακτηρίων λόγω της αλληλεπίδρασης των αντιμικροβιακών ήταν ανεξάρτητη από την MIC της λεβοφλοξασίνης όταν η MIC της ιμιπενέμης

ήταν ≤ 16 $\mu\text{g/ml}$. Η μείωση στη βακτηριακή ανάπτυξη για στελέχη με MIC για την ιμιπενέμη $> 16 \mu\text{g/ml}$ ήταν σημαντικότερη όταν η MIC της λεβοφλοξασίνης ήταν $\leq 32 \mu\text{g/ml}$ συγκρινόμενη με MIC λεβοφλοξασίνης $> 32 \mu\text{g/ml}$. (Σχήματα 3,4,5). Η ανάλυση ROC απέτυχε να ορίσει κάποια παρόμοια όρια για την MIC της κολιμυκίνης προγνωστικά ως προς τη συνέργεια μεταξύ λεβοφλοξασίνης και κολιστίνης έναντι της *P.aeruginosa*.

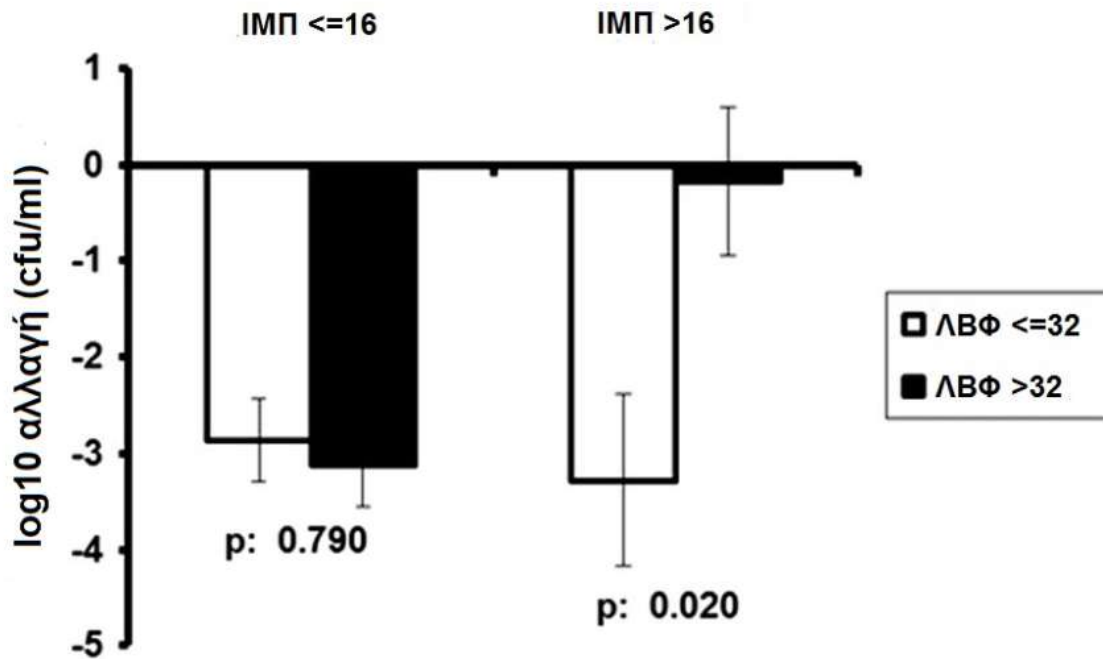
Αντιπροσωπευτικές καμπύλες χρόνου-θανάτωσης για τέσσερα στελέχη φαίνονται στα σχήματα 6,7,8,9.

Σχήμα 3.



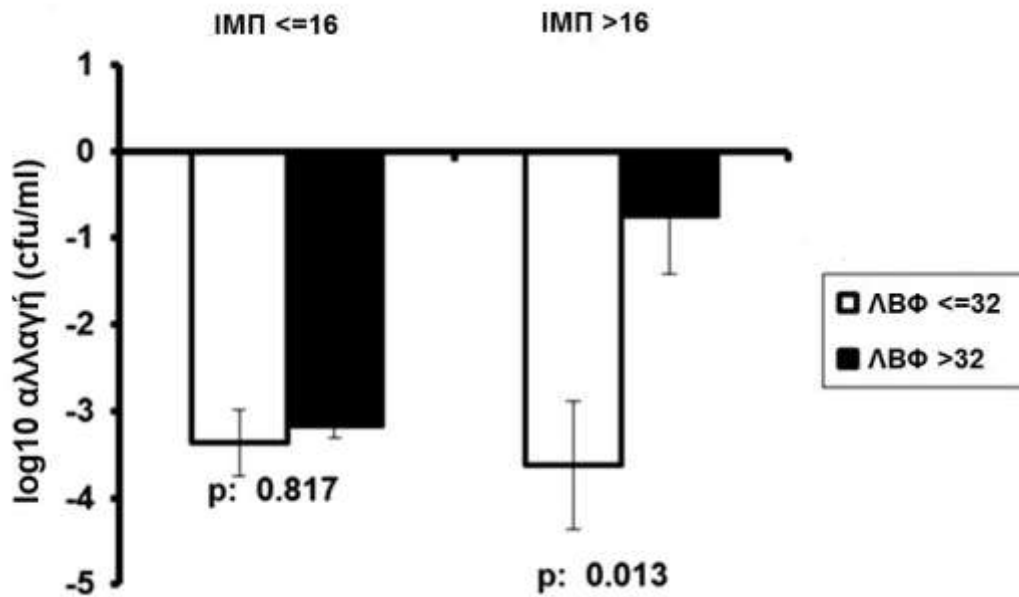
Συσχετίσεις μεταξύ της ελάχιστης ανασταλτικής πυκνότητας της λεβοφλοξασίνης και της ιμιπενέμης και της αλλαγής στην αύξηση της *P.aeruginosa* μετά από 4 ώρες επώασης. Τα στελέχη χωρίζονται σύμφωνα με τις MICs της ιμιπενέμης (IMI) $\leq 16\mu\text{g/ml}$ και $>16\mu\text{g/ml}$, και σύμφωνα με τις MICs της λεβοφλοξασίνης (LB) $\leq 32\mu\text{g/ml}$ και $>32\mu\text{g/ml}$. Οι αλλαγές στη βακτηριακή αύξηση μετά από 4 ώρες ανάπτυξης δείχνονται παρουσία $7.5\mu\text{g/ml}$ λεβοφλοξασίνης και ιμιπενέμης. Οι τιμές p αναφέρονται σε στατιστικές συγκρίσεις μεταξύ στελεχών με MICs λεβοφλοξασίνης $\leq 32\mu\text{g/ml}$ και $>32\mu\text{g/ml}$.

Σχήμα 4.



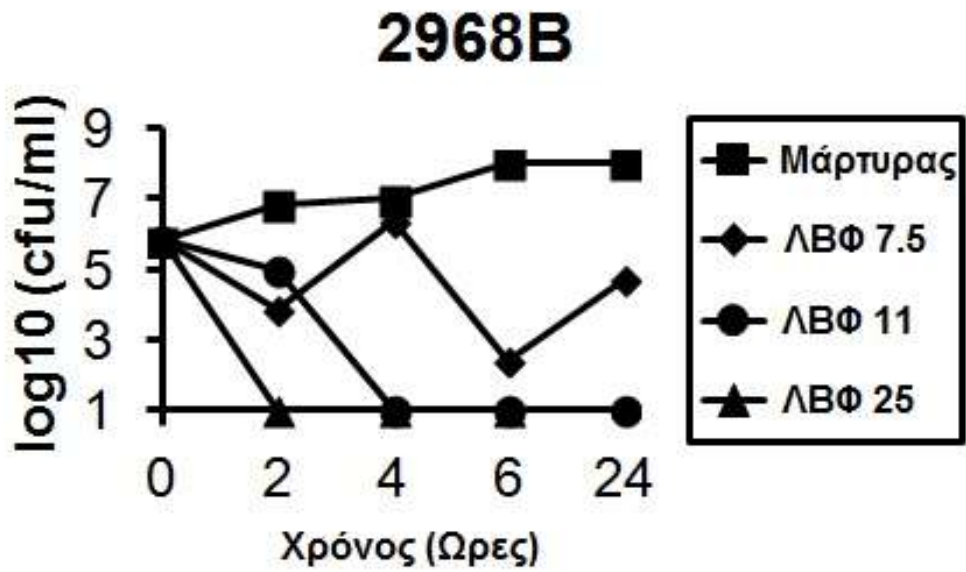
Συσχετίσεις μεταξύ της ελάχιστης ανασταλτικής πυκνότητας της λεβοφλοξασίνης και της ιμιπενέμης και της αλλαγής στην αύξηση της *P.aeruginosa* μετά από 4 ώρες επώασης. Τα στελέχη χωρίζονται σύμφωνα με τις MICs της ιμιπενέμης (IMI) $\leq 16\mu\text{g/ml}$ και $>16\mu\text{g/ml}$, και σύμφωνα με τις MICs της λεβοφλοξασίνης (LBΦ) $\leq 32\mu\text{g/ml}$ και $>32\mu\text{g/ml}$. Οι αλλαγές στη βακτηριακή αύξηση μετά από 4 ώρες ανάπτυξης δείχνονται παρουσία $11\mu\text{g/ml}$ λεβοφλοξασίνης και ιμιπενέμης. Οι τιμές p αναφέρονται σε στατιστικές συγκρίσεις μεταξύ στελεχών με MICs λεβοφλοξασίνης $\leq 32\mu\text{g/ml}$ και $>32\mu\text{g/ml}$.

Σχήμα 5.



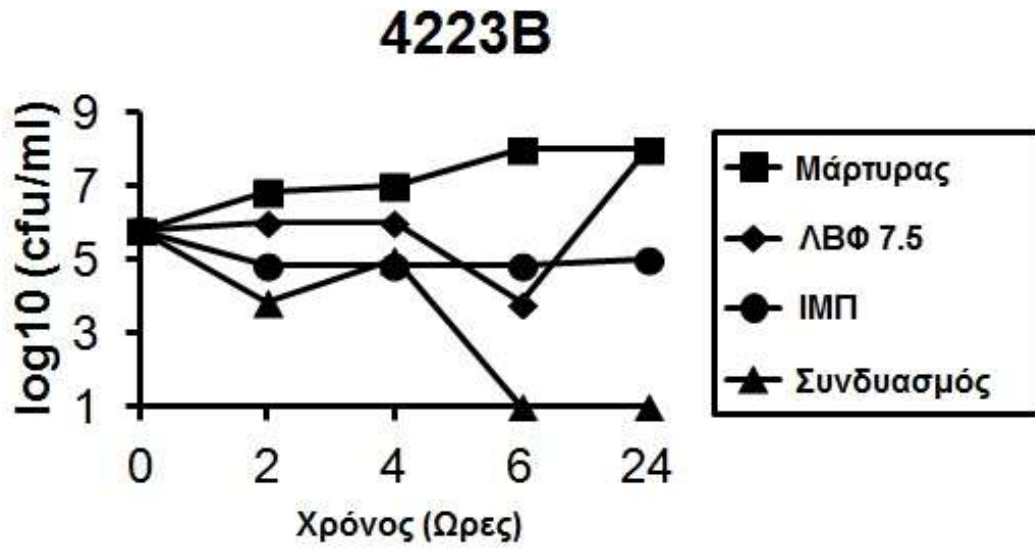
Συσχετίσεις μεταξύ της ελάχιστης ανασταλτικής πυκνότητας της λεβοφλοξασίνης και της ιμιπενέμης και της αλλαγής στην αύξηση της *P.aeruginosa* μετά από 4 ώρες επώασης. Τα στελέχη χωρίζονται σύμφωνα με τις MICs της ιμιπενέμης (IMΠ) $\leq 16\mu\text{g/ml}$ και $>16\mu\text{g/ml}$, και σύμφωνα με τις MICs της λεβοφλοξασίνης (ΛΒΦ) $\leq 32\mu\text{g/ml}$ και $>32\mu\text{g/ml}$. Οι αλλαγές στη βακτηριακή αύξηση μετά από 4 ώρες ανάπτυξης δείχνονται παρουσία $25\mu\text{g/ml}$ λεβοφλοξασίνης και ιμιπενέμης. Οι τιμές p αναφέρονται σε στατιστικές συγκρίσεις μεταξύ στελεχών με MICs λεβοφλοξασίνης $\leq 32\mu\text{g/ml}$ και $>32\mu\text{g/ml}$.

Σχήμα 6.



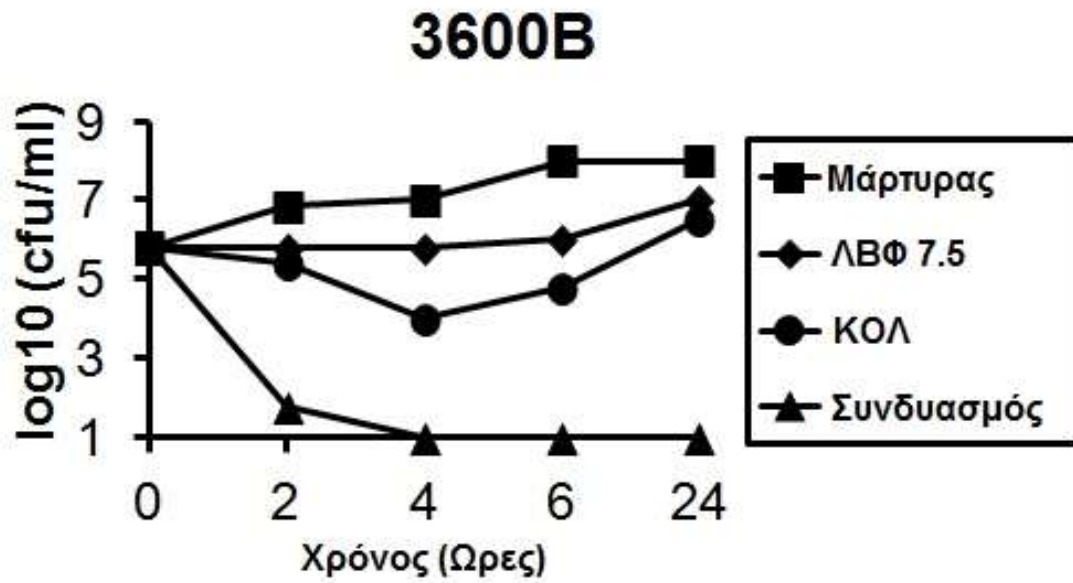
Καμπύλη χρόνου-θανάτωσης για το στέλεχος *P.aeruginosa* 2968B στο οποίο ελέγχθηκε η λεβοφλοξασίνη σε δόσεις 7.5μg/ml (ΛΒΦ7.5), 11μg/ml(ΛΒΦ11) και 25μg/ml (ΛΒΦ25).

Σχήμα 7.



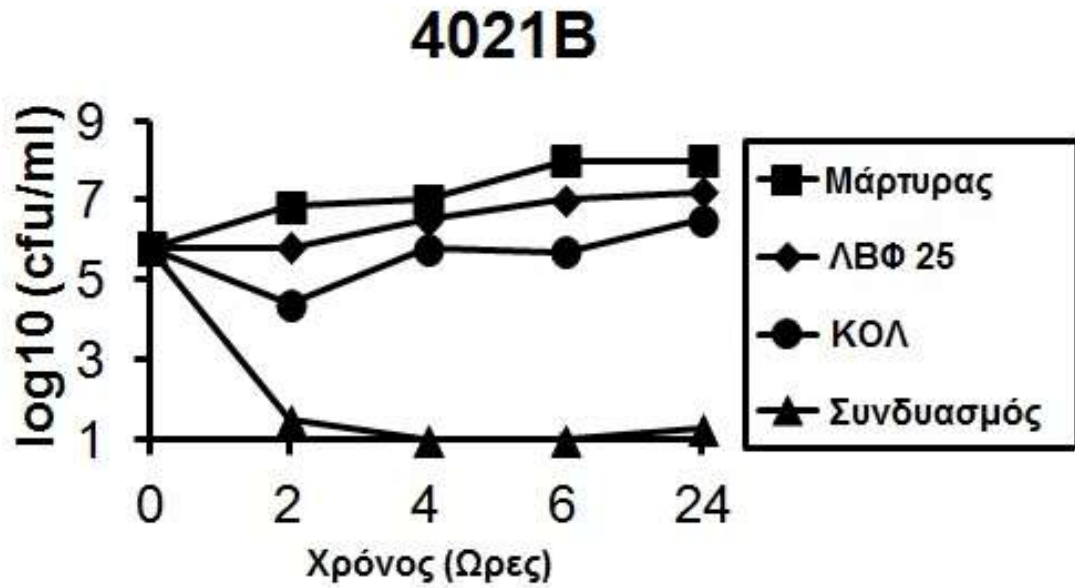
Καμπύλη χρόνου-θανάτωσης για το στέλεχος *P.aeruginosa* 4223B στο οποίο ελέγχθηκε η λεβοφλοξασίνη σε δόση 7.5μg/ml (ΛΒΦ7.5), η ιμιπενέμη (ΙΜΠ) και ο συνδυασμός των δύο παραπάνω.

Σχήμα 8..



Καμπύλη χρόνου-θανάτωσης για το στέλεχος *P.aeruginosa* 3600B στο οποίο ελέγχθηκε η λεβοφλοξασίνη σε δόση 7.5μg/ml (ΛΒΦ7.5), η κολιμυκίνη (ΚΟΛ) και ο συνδυασμός αυτών.

Σχήμα 9.



Καμπύλη χρόνου-θανάτωσης για το στέλεχος *P.aeruginosa* 4021B στο οποίο ελέγχθηκε η λεβοφλοξασίνη σε δόση 25μg/ml (ΛΒΦ25), η κολιμυκίνη (ΚΟΛ) και ο συνδυασμός αυτών.

Οι MIC₅₀/MIC₉₀ της λεβοφλοξασίνης έναντι των μελετώμενων στελεχών *A.baumannii* ήταν 16/32μg/ml, της ιμιπενέμης 16/64μg/ml και της κολιμυκίνης 0.5/2μg/ml. Οι MBC₅₀/MBC₉₀ ήταν 16/64μg/ml, 32/64μg/ml και 1/2μg/ml αντίστοιχα. Δεν βρέθηκε σημαντική βακτηριοκτόνος δράση της λεβοφλοξασίνης στο χρόνο για το *A.baumannii*. (Σχήμα 2 και Πίνακας 1). Η βακτηριοκτόνος δράση στο χρόνο περιορίστηκε στο 27.6% των μελετώμενων στελεχών.

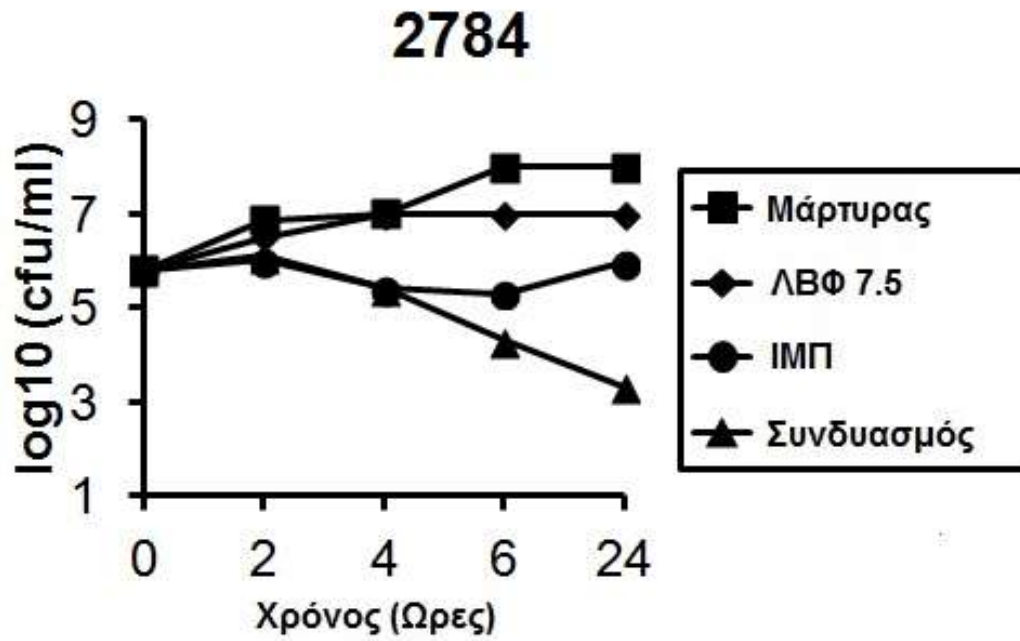
Οι αλληλεπιδράσεις στο χρόνο της λεβοφλοξασίνης με την ιμιπενέμη μελέτηθηκαν έναντι 29 στελεχών *A.baumannii* και της λεβοφλοξασίνης με την κολιμυκίνη έναντι 13 στελεχών *A.baumannii*. Συνέργεια μεταξύ της λεβοφλοξασίνης και της ιμιπενέμης βρέθηκε στο 58.6% των μελετώμενων στελεχών μετά από 24 ώρες επώασης. Σημαντική συνέργεια βρέθηκε μεταξύ της λεβοφλοξασίνης και της κολιμυκίνης φτάνοντας το 84.6% των μελετώμενων στελεχών μετά από 6 ώρες επώασης (Πίνακας 2). Η στατιστική συσχέτιση απέτυχε να αναγνωρίσει σημαντική συσχέτιση μεταξύ της MIC της λεβοφλοξασίνης ή της κολιμυκίνης και της μεταβολής του αριθμού των βακτηρίων απ'την αλληλεπίδραση τους. Αντιπροσωπευτικές καμπύλες χρόνου-θανάτωσης για τρία στελέχη *A.baumannii* φαίνονται στα σχήματα 10,11,12.

Πίνακας 2: Συνέργεια στο χρόνο in vitro μεταξύ της ιμιπενέμης και της λεβοφλοξασίνης (ΛΒΦ) και μεταξύ της κολιμυκίνης και της λεβοφλοξασίνης έναντι 47 γενετικά διακριτών πολυανθεκτικών(MDR) στελεχών *P.aeruginosa* και έναντι 29 γενετικά διακριτών πολυανθεκτικών στελεχών *A.baumannii*. Η ιμιπενέμη μελετήθηκε σε συγκέντρωση 16μg/ml και η κολιμυκίνη σε συγκέντρωση 5μg/ml σε όλες τις δοκιμασίες χρόνου-θανάτωσης.

Χρόνος (ώρες)	7.5μg/ml/ΛΒΦ+ Ιμιπενέμη	11μg/ml/ΛΒΦ+ Ιμιπενέμη	25μg/ml/ΛΒΦ+ Ιμιπενέμη	7.5μg/ml/ΛΒΦ+ κολιμυκίνη*	11μg/ml/ΛΒΦ+ κολιμυκίνη*	25μg/ml/ΛΒΦ+ κολιμυκίνη*
Δράση χρόνου-θανάτωσης στην <i>P.aeruginosa</i> (n,%)						
2	16(34.0)	16(34.0)	20(42.6)	21(63.3)	25(75.8)	27(81.8)
4	23(48.9)	25(53.2)	26(55.3)	26(78.8)	28(84.8)	30(90.9)
6	23(48.9)	27(57.4)	28(59.6)	26(78.8)	28(84.8)	28(84.8)
24	22(46.8)	21(44.7)	25(53.2)	24(72.2)	28(84.8)	29(87.9)
Δράση χρόνου-θανάτωσης στο <i>A.baumannii</i> (n,%)						
2	1(3.4)	0	0	10(76.9)	8(61.5)	9(69.2)
4	1(3.4)	1(3.4)	0	10(76.9)	9(69.2)	10(76.9)
6	1(3.4)	2(6.9)	3(10.3)	11(84.6)	10(76.9)	10(76.9)
24	7(24.1)	11(37.9)	17(58.6)	11(84.6)	10(76.9)	11(84.6)

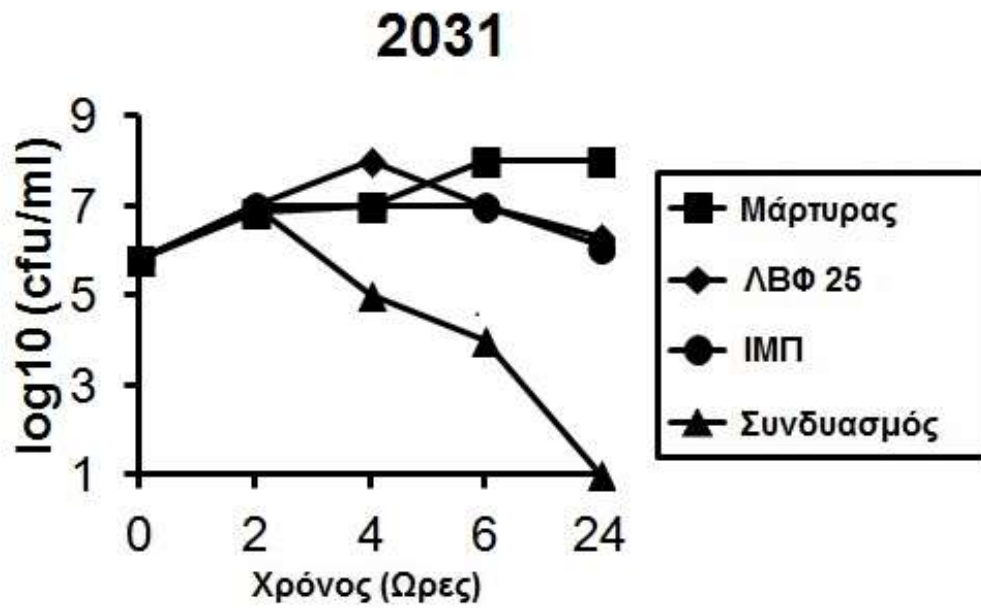
*Μελετήθηκε σε 33 στελέχη *P.aeruginosa* και 13 στελέχη *A.baumannii*

Σχήμα 10.



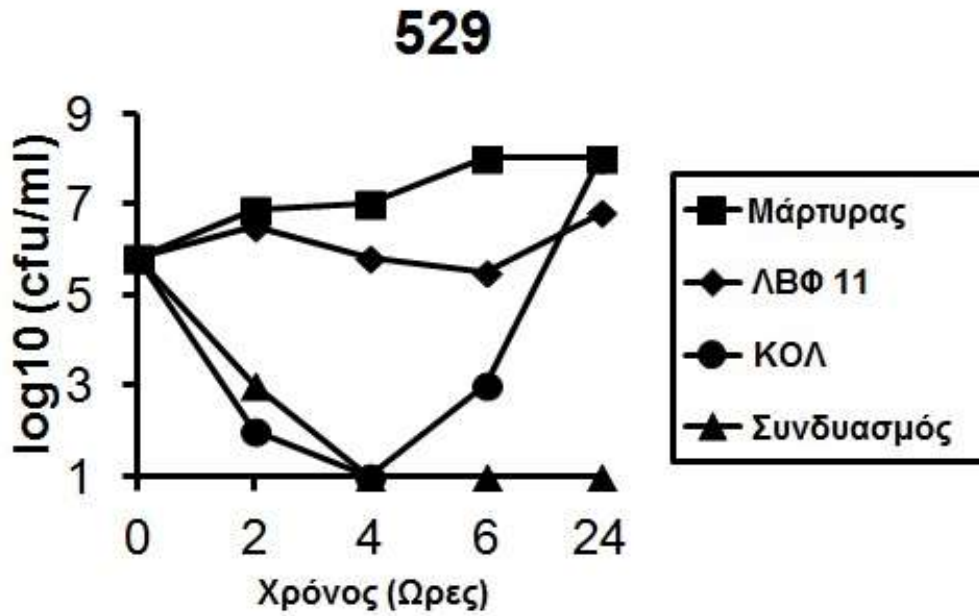
Αντιπροσωπευτική καμπύλη χρόνου-θανάτωσης για το στέλεχος *A.baumannii* 2784 στο οποίο ελέγχθηκε η λεβοφλοξασίνη σε δόση 7.5μg/ml (ΛΒΦ 7.5), η ιμιπενέμη (ΙΜΠ) και ο συνδυασμός αυτών.

Σχήμα 11.



Αντιπροσωπευτικές καμπύλες χρόνου-θανάτωσης για το στέλεχος *A.baumannii* 2031 στο οποίο ελέγχθηκε η λεβοφλοξασίνη σε δόση 25μg/ml (ΛΒΦ 25), η ιμιπενέμη (ΙΜΠ) και ο συνδυασμός αυτών.

Σχήμα 12.



Αντιπροσωπευτική καμπύλη χρόνου-θανάτωσης για το στέλεχος *A.baumannii* 529 στο οποίο ελέγχθηκε η λεβοφλοξασίνη σε δόση 11μg/ml (ΛΒΦ11), η κολιμυκίνη (ΚΟΛ) και ο συνδυασμός τους.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Τα παρουσιαζόμενα αποτελέσματα παρέχουν αποδεικτικά στοιχεία ότι η λεβοφλοξασίνη όταν χορηγείται σε δόσεις που μπορούν να επιτύχουν συγκεντρώσεις στον πνεύμονα μεταξύ 11 και 25 μg/ml μπορεί να έχει σημαντική βακτηριοκτόνο δράση στο χρόνο σε πολυανθεκτικά στελέχη *P.aeruginosa* που προήλθαν από ασθενείς με ΠΣΜΑ. Η λεβοφλοξασίνη έχει σημαντική συνέργεια με την ιμιπενέμη και την κολιμυκίνη έναντι αυτών των ειδών. Η αποτελεσματικότητα της *in vitro* αλληλεπίδρασης με την ιμιπενέμη είναι μεγαλύτερη όταν τα επίπεδα MIC της λεβοφλοξασίνης και της ιμιπενέμης μειώνονται. Αντιθέτως η βακτηριοκτόνος δράση της λεβοφλοξασίνης στο χρόνο στο *A.baumannii* είναι περιορισμένη.

Αν και αρχικά περιγράφηκε ως ένας εξαιρετικά ισχυρός παράγοντας έναντι στην *P.aeruginosa*, ο έλεγχος της αντιμικροβιακής ευαισθησίας στελεχών απ'το αίμα, τα ούρα και τις αναπνευστικές εκκρίσεις απ'τις ΜΕΘ 19 ιατρικών κέντρων του Καναδά κατά τη διάρκεια του 2005 και 2006 έδειξε ότι η λεβοφλοξασίνη ήταν *in vitro* δραστική έναντι του 68% των στελεχών *P.aeruginosa* (102). Μελετήθηκαν 419 στελέχη και η MIC₅₀ της ήταν 1 μg/ml και της μεροπενέμης 1 μg/ml. Χρησιμοποιώντας αυτά τα αποτελέσματα μπορεί να αξιωθεί ότι τα ευρήματά μας είναι σημαντικά στην κλινική πράξη για δύο λόγους: α) τα επίπεδα MIC των 49 μελετώμενων στελεχών είναι μεγαλύτερα απ'αυτά που αναφέρθηκαν στην канаδική μελέτη και β) η συνεργιστική δράση μεταξύ της λεβοφλοξασίνης και της ιμιπενέμης φάνηκε το νωρίτερο 4 ώρες μετά την έκθεση του βακτηριακού ενοφθαλμίσματος σ'αυτή την αλληλεπίδραση.

Μια πιο πρόσφατη μελέτη έχει αξιολογήσει την *in vitro* αλληλεπίδραση των β-λακταμών με την λεβοφλοξασίνη έναντι της *P.aeruginosa* αλλά περιλάμβανε μόνο τέσσερα στελέχη. Σε αυτή τη μελέτη τα στελέχη με MICs στη λεβοφλοξασίνη μεταξύ 1 και 4 μg/ml εκτέθηκαν σε συγκεντρώσεις ίσες με 0.5×, 1× και 4×MIC σε συνδυασμό με κεφτομπιπρόλη. Η συνέργεια φάνηκε έναντι τριών στελεχών αρχίζοντας το νωρίτερο 6 ώρες μετά την έκθεση στα αντιμικροβιακά (61).

Για να ελέγξουμε την φαρμακοδυναμική των αντιμικροβιακών στο εργαστήριο αναπτύχθηκε το hollow-fiber μοντέλο λοίμωξης. Σε αυτό το

μοντέλο τα αντιμικροβιακά εγχύονται στο κεντρικό διαμέρισμα και η βακτηριοκτόνος δράση ή η ανάπτυξη αντοχής παρακολουθούνται στα περιφερικά διαμερίσματα. Χρησιμοποιώντας αυτό το μοντέλο ελέγχθηκε η αποτελεσματικότητα της λεβοφλοξασίνης σε συνδυασμό με τη μεροπενέμη έναντι ενός στελέχους αγρίου τύπου *P.aeruginosa* PAO1 και έναντι ενός είδους που υπερεκφράζει την αντλία MexAB. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι τα αντιμικροβιακά μόνα τους δεν κατάφεραν να εκριζώσουν τα στελέχη και να προλάβουν την ανάπτυξη αντοχής. Παρόλα αυτά ο συνδυασμός πέτυχε γρήγορη βακτηριακή εκρίζωση απ'την πρώτη μέρα και πρόλαβε την ανάπτυξη αντοχής (103).

Προκειμένου να δράσει η συνέργεια οι συγγραφείς βρήκαν ότι δύο συνθήκες πρέπει να υπάρχουν α) η αναλογία της ελάχιστης συγκέντρωσης προς την MIC της μεροπενέμης να είναι κοντά στο 1, και β) η αναλογία της AUC προς την MIC της λεβοφλοξασίνης να είναι κοντά στο 31. Αυτές οι συνθήκες ισχύουν όταν η ελεγχόμενη θεραπευτική αγωγή ήταν τουλάχιστον 750mg μία φορά κάθε μέρα για τη λεβοφλοξασίνη και τουλάχιστον 3mg τρεις φορές καθημερινά για τη μεροπενέμη. Αυτές οι θεραπείες δίνουν εύρος συγκεντρώσεων μέσα σ'αυτές που χρησιμοποιήθηκαν στη μελέτη μας (92,95) κάνοντας τα αποτελέσματα μας αληθινά υποσχόμενα στο κλινικό πεδίο.

Η φαρμακοδυναμική της λεβοφλοξασίνης σε ένα μοντέλο πνευμονίας ποντικού που προκαλείται απ'την *P.aeruginosa* PAO1 δημιουργεί σκεπτικισμό για το αν η λεβοφλοξασίνη μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως μονοθεραπεία για τη ΠΣΜΑ. Η διείσδυση της λεβοφλοξασίνης στον πνεύμονα ήταν 77% και η μείωση των βιώσιμων αποικιών ήταν μεγαλύτερη όσο η χορηγούμενη δόση αυξανόταν. Δεδομένα απ'αυτό το μοντέλο χρησιμοποιήθηκαν για να προβλέψουν την ικανότητα της λεβοφλοξασίνης να εκριζώσει την *P.aeruginosa* απ'τον πνεύμονα σε ανθρώπους με μια μονή καθημερινή δόση των 750mg βασισμένη στην προσομοίωση Monte Carlo.

Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι αυτό ήταν λιγότερο πιθανό για τα είδη με τιμές MIC > 1μg/ml (33).

Η περιορισμένη κλινική αποτελεσματικότητα και τα φαρμακοδυναμικά αποτελέσματα που αναφέρθηκαν προηγουμένως (33,103) υπογραμμίζουν την ανάγκη για χρήση της λεβοφλοξασίνης μόνο σε συνδυασμό. Δημοσιεύτηκε μια μικρής κλίμακας, ενός σκέλους, ανοιχτού σχεδιασμού μελέτη

όπου εννιά ασθενείς με ΠΣΜΑ προκαλούμενη από *P.aeruginosa* θεραπεύτηκαν με το συνδυασμό λεβοφλοξασίνης 500mg 2 φορές καθημερινά και κεφαζιδίδης 2gr δύο φορές καθημερινά, η ΠΣΜΑ θεραπεύτηκε στους 8 (24).

Αν και η λεβοφλοξασίνη θεωρείται *in vitro* δραστική έναντι στο *A.baumannii* (102), τα διαθέσιμα δεδομένα στη βιβλιογραφία είναι περιορισμένα. Μια μελέτη έχει περιγράψει συνέργεια μεταξύ κεφεπίμης και λεβοφλοξασίνης έναντι ενός πολυανθεκτικού στελέχους χρησιμοποιώντας το hollow fiber μοντέλο λοίμωξης. Η συνέργεια επιτεύχθηκε καθώς οι συγκεντρώσεις των αντιβιοτικών αυξάνονταν (104). Στη μελέτη μας συνέργεια μεταξύ λεβοφλοξασίνης και ιμιπενέμης βρέθηκε έναντι του 58.6% των πολυανθεκτικών *A.baumannii* παθογόνων.

Παρ'όλα αυτά αυτό φάνηκε μόνο μετά από 24 ώρες επώασης και όταν η μελετώμενη συγκέντρωση λεβοφλοξασίνης ήταν 25μg/ml.

Αυτά τα ευρήματα δεν ενθαρρύνουν τη χρήση αυτού του συνδυασμού για λοιμώξεις προκαλούμενες απ'αυτά τα είδη.

Ένα άλλο ενδιαφέρον εύρημα της μελέτης μας ήταν η *in vitro* συνέργεια της λεβοφλοξασίνης και της κολιμυκίνης έναντι και στην *P.aeruginosa* και στο *A.baumannii*, το οποίο περιγράφεται για πρώτη φορά στη βιβλιογραφία. Η κολιμυκίνη και στην παρεντερική και στην χορήγηση σε μορφή αερολύματος είναι στις μέρες μας η θεραπεία εκλογής για λοιμώξεις απ'αυτά τα είδη.

Πολλοί πιστεύουν ότι η κολιμυκίνη δεν πρέπει να δίνεται ως μονοθεραπεία με σκοπό να αποφευχθεί η ανάπτυξη αντοχής (105). Η παρατηρούμενη συνέργεια με τη λεβοφλοξασίνη παρέχει μια πολύ καλή επιλογή για τους κλινικούς που θέλουν να επιλέξουν ένα δεύτερο αντιμικροβιακό για συγχορήγηση ειδικά όταν η συνέργεια δεν εξαρτάται απ'την MIC της κολιμυκίνης ή της λεβοφλοξασίνης.

Τα παρουσιαζόμενα αποτελέσματα δημιουργούν ελπίδες ότι η λεβοφλοξασίνη μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως συνδυασμένη θεραπεία για σοβαρές λοιμώξεις από πολυανθεκτικά είδη *P.aeruginosa* και *A.baumannii*.

Στην περίπτωση της *P.aeruginosa* η λεβοφλοξασίνη έχει δυναμική συνέργεια με την ιμιπενέμη και η δράση εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό απ'το επίπεδο της MIC.

Η αλληλεπίδραση της λεβοφλοξασίνης και της ιμιπενέμης έχει φτωχή δράση στο *A.baumannii*. Παρ'όλα αυτά δυναμική συνέργεια μεταξύ λεβοφλοξασίνης και κολιμυκίνης βρέθηκε έναντι και των δύο ειδών.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Στην παρούσα μελέτη επιχειρήσαμε να ανατρέψουμε την παραδοχή ότι η λεβοφλοξασίνη δεν πρέπει να χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της πνευμονίας συνδεδεμένης με το μηχανικό αερισμό (ΠΣΜΑ) όταν η MIC (minimum inhibitory concentration) (ελάχιστη ανασταλτική πυκνότητα) των παθογόνων υπερβαίνει τα 2μg/ml. Πολυανθεκτικά και γενετικά διακριτά στελέχη *P.aeruginosa* (n=49) και *A.baumannii* (n=29) από ασθενείς με ΠΣΜΑ εκτέθηκαν *in vitro* στη διάρκεια του χρόνου στη λεβοφλοξασίνη, ιμιπενέμη, κολιμυκίνη και στους συνδυασμούς αυτών. Οι μελετώμενες συγκεντρώσεις της λεβοφλοξασίνης ήταν 7.5, 11 και 25μg/ml που ισοδυναμούν με τα ανώτερα επίπεδα τους στον ορό και στο υγρό που επαλείφει τις κυψελίδες (ELF) (epithelial lining fluid). Η βακτηριοκτόνος δράση της λεβοφλοξασίνης στο χρόνο αποδείχτηκε έναντι του 53.2% των υπό έλεγχο στελεχών μέσα στις 4 πρώτες ώρες επώασης. Συνέργεια μεταξύ λεβοφλοξασίνης και ιμιπενέμης βρέθηκε στο 55.3% και μεταξύ λεβοφλοξασίνης και κολιμυκίνης στο 90.9% των στελεχών μέσα στις 4 πρώτες ώρες επώασης.

Η συνέργεια με την ιμιπενέμη αλλά όχι με την κολιμυκίνη εξαρτώταν από την MIC μεγαλώνοντας όσο η MIC ελαττωνόταν. Η βακτηριοκτόνος δράση της λεβοφλοξασίνης στο χρόνο περιορίστηκε στο 27.6% των στελεχών *A.baumannii*. Συνέργεια μεταξύ λεβοφλοξασίνης και ιμιπενέμης βρέθηκε στο 58.6% αυτών των στελεχών μετά από 24 ώρες επώασης. Αξιοσημείωτη συνέργεια βρέθηκε μεταξύ λεβοφλοξασίνης και κολιμυκίνης φτάνοντας το 84.8% αυτών των στελεχών μετά από 6 ώρες επώασης. Αυτή η συνέργεια ήταν ανεξάρτητη απ' το επίπεδο της MIC. Τα παρουσιαζόμενα αποτελέσματα δημιουργούν ελπίδες ότι η λεβοφλοξασίνη μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε θεραπεία με συνδυασμούς αντιβιοτικών για σοβαρές λοιμώξεις από πολυανθεκτικά βακτήρια δεδομένου ότι παρουσιάζει δυναμική συνέργεια με την ιμιπενέμη έναντι της *P.aeruginosa* και με την κολιμυκίνη έναντι και των δύο ειδών.

ABSTRACT

In the present study, we challenged the concept that levofloxacin should not be used for the management of ventilator-associated pneumonia (VAP) when minimum inhibitory concentrations (MICs) exceed 2 µg/ml. Multidrug-resistant (MDR) and genetically distinct isolates of *Pseudomonas aeruginosa* (n=49) and *Acinetobacter baumannii* (n=29) from patients with VAP were exposed over time to levofloxacin, imipenem, colistin and their combinations.

Synergy between levofloxacin and imipenem was found in 55.3 % and between levofloxacin and colistin in 90.9 % of isolates of *P. aeruginosa* within the first 4 h of growth. Synergy with imipenem but not with colistin was dependent of the MIC. Synergy between levofloxacin and imipenem was found in 58.6 % of isolates of *A. baumannii* after 24 h of growth. Considerable synergy was found between levofloxacin and colistin, reaching 84.8 % of isolates of *A.baumannii* after 6 h of growth. Synergy was independent from the MIC. These results create hopes that levofloxacin can be used as combination therapy for infections by MDR bacteria.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Haley RW, Hooton TM, Culver DH, et al. Nosocomial infections in US hospitals,1975-1976:estimated frequency by selected characteristics of patients.*Am J Med* 1981; 70: 947-959
2. Pennington JE. (1990). Nosocomial respiratory infection.In:Mandell GL,Douglas RG Jr,Bennet JE,editors. Principle and practice of infectious diseases.St Louis,MO:Churchill Livingstone p.2199-220
3. Chastre J, Fagon JY.(1994). Pneumonia in the ventilator-dependent patient.In:Tobin MJ editor.Principles and practice of mechanical ventilation.New York:McGraw-Hill.p.857-890
4. American Thoracic Society Infectious Diseases Society of America(2005).Guidelines for the management of adults with hospital-acquired,ventilator-associated and healthcare-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 171:388-416
5. Chawla R. Epidemiology,etiology and diagnosis of hospital-acquired pneumonia and ventilator-associated pneumonia in Asian countries. *Am J Infect Control* 2008; 36: S93-S100
6. Vincent JL, Rello J, Marshall J et al. International study of the prevalence and outcomes of infection in the intensive care units.*JAMA* 2009; 302: 2323-2329
7. Forel JM, Voillet F, Pulina D et al. Ventilator-associated pneumonia and ICU mortality in severe ARDS patients ventilated according to a lung-protective strategy.*Crit Care* 2012; 16: R65
8. Rosenthal VD,Bijie H,Maki DG et al. International Nosocomial Infection Control Consortium (INICC) report,data summary of 36 countries,for 2004-2009.*Am J Infect Control* 2012; 40:396-407
9. Rello J, Gallego M, Mariscal D, Sonora R, Valles J. The value of routine microbial investigation in ventilator-associated pneumonia.*Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156:196-200
10. Λοιμώξεις και αντιμικροβιακή χημειοθεραπεία (Εκδόσεις Πασχαλίδης). Ελένη Γιαμαρέλλου και συνεργάτες. 2009

11. Preston SL, Drusano GL, Berman AL et al. Pharmacodynamics of levofloxacin: a new paradigm for early clinical trials. *JAMA* 1998; 279:125-129
12. Aminimanizani A, Beringer P, Jelliffe R. Comparative pharmacokinetics and pharmacodynamics of the newer fluoroquinolone antibacterials. *Clin Pharmacokinet* 2001; 40:169-187
13. Barger A, Fuhst C, Wiedemann B. Pharmacological indices in antibiotic therapy. *J Antimicrob Chemother* 2003; 52:893-898
14. Schentag JJ, Meagher AK, Forrest A. Fluoroquinolone AUC break points and the link to bacterial killing rates. Part 2: human trials. *Ann Pharmacother* 2003; 37:1478-1488
15. Kiem S, Schentag JJ. Relationship of minimal inhibitory concentrations and bactericidal activity to efficacy of antibiotics for treatment of ventilator-associated pneumonia. *Semin Respir Crit Care Med* 2006; 27:51-67
16. Forrest A, Nix DE, Ballow CH, Goss TF, Birmingham MC, Schentag JJ. Pharmacodynamics of intravenous ciprofloxacin in seriously ill patients. *Antimicrob Agents Chemother* 1993; 37:1037-1081
17. Madaras-Kelly KJ, Ostergaard BE, Hovde LB, Rotschafer JC. Twenty-four-hour area under the concentration-time curve/MIC ratio as a generic predictor of fluoroquinolone antimicrobial effect by using three strains of *P.aeruginosa* and an in vitro pharmacodynamic model. *Antimicrob Agents Chemother* 1998; 40: 627-632
18. Zeletinsky SA, Harding GK, Sun S, Ubhi K, Ariano RE. Treatment and outcome of *P.aeruginosa* bacteraemia: an antibiotic pharmacodynamic analysis. an antibiotic pharmacodynamic analysis. *J Antimicrob Chemother* 2003; 52: 668-674
19. Benko R, Matuz M, Doro P, Peto, Hajdu E, Nagy E, Gardi J, Soos G. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of levofloxacin in critically ill patients with ventilator-associated pneumonia. *Int J Antimicrob Agents*. 2007; 30: 162-168.
20. Langtry HD, Lamb HM. Levofloxacin. Its use in infections of the respiratory tract, skin, soft tissues and urinary tract. *Drugs* 1998; 56: 487-515

21. Pea F, Di Qual E, Cusenza A, Brollo L, Baldassarre M, Furlanut M. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of intravenous levofloxacin in patients with early-onset ventilator-associated pneumonia. *Clin Pharmacokinet* 2003; 42: 589-598.
22. West M, Boulanger B, Fogarty C, et al. Levofloxacin compared with imipenem/cilastatin followed by ciprofloxacin in adult patients with nosocomial pneumonia: a multicenter, prospective, randomized, open-label study *Clin Ther* 2003; 25: 485-506.
23. Shorr AF, Zadeikis N, Jackson WL, et al. Levofloxacin for treatment of ventilator-associated pneumonia :a subgroup analysis from randomized trial. *Clin Infect Dis* 2005; 40: S123-S129
24. Bassetti M, Righi E, Rosso R, et al. Efficacy of the combination of levofloxacin plus ceftazidime in the treatment of hospital-acquired pneumonia in the intensive care unit. *Int J Antimicrob Agents* 2006; 28: 582-585
25. Farrell DJ, Sader HS, Flamm RK2 Jones RN. Ceftolozane/tazobactam activity tested against Gram-negative bacterial isolates from hospitalised patients with pneumonia in US and European medical centres (2012). *Int J Antimicrob Agents* 2014; 43: 533-539
26. Takeda S, Ishii Y, Hatano K, Tateda K, Yamaguchi K. Stability of FR264205 against Amp-C β -lactamase of *P.aeruginosa*. *Int J Antimicrob Agents* 2007; 30: 443-445
27. Sader HS, Rhomberg PR, Farrell DJ, Jones RN . Antimicrobial activity of CXA-101, a novel cephalosporin tested in combination with tazobactam against Enterobacteriaceae, *P.aeruginosa* and *Bacteroides fragilis* strains having various resistance phenotypes. *Antimicrob Agents Chemother* 2011; 55: 2390-2394
28. Titelman E, Karlsson IM, Ge Y, Giske CG. In vitro activity of CXA-101 plus tazobactam (CXA-201) against CTX-M-14 and CTX-M-15 producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2011; 70:137-141
29. Bulik CC, Tessier PR, Keel RA, Sutherland CA, Nicolau DP. In vivo comparison of CXA-101 (FR264205) with and without tazobactam versus piperacillin-tazobactam using human simulated exposures against

- phenotypically diverse Gram-negative organisms. *Antimicrob Agents Chemother* 2012; 56: 544-549
30. Livermore DM, Mushtaq S, Ge Y. Checkerboard titration of cephalosporin CXA-101(FR264205) and tazobactam versus β -lactamase-producing Enterobacteriaceae. *J Antimicrob Chemother* 2010; 65: 1972-1974
 31. Andes D, Craig WA. Pharmacodynamics of the new fluoroquinolone gatifloxacin in murine thigh and lung infection models. *Antimicrob Agents Chemother* 2002; 46:1665-1670
 32. Jumbe N, Louie A, Leary R, et al. Application of a mathematical model to prevent in vivo amplification of antibiotic-resistant bacterial populations during therapy. *J Clin Invest* 2003; 112: 275-285
 33. Louie A, Fregeau C, Liu W, Kulawy R, Drusano GL. Pharmacodynamics of levofloxacin in a murine pneumonia model of *P.aeruginosa* infection: determination of epithelial lining fluid targets. *Antimicrob Agents Chemother* 2009; 53: 3325-3330
 34. Dartois N, Cooper CA, Castaing N, Gandjini H, Sarkozy D. Tigecycline versus levofloxacin in hospitalized patients with community-acquired pneumonia: an analysis of risk factors. *Open Respir Med* 2013; 7: 232.
 35. Tanaseanu C, Milutinovic S, Calistru PI, et al. 313 Study Group. Efficacy and safety of tigecycline versus levofloxacin for community-acquired pneumonia. *BMC Pulm Med* 2009; 9 ;9:44.
 36. Ramirez JA, Cooper AC, Wiemken T, Gardiner D, Babinchak T; 308 Study Group. Switch therapy in hospitalized patients with community-acquired pneumonia: tigecycline vs. levofloxacin. *BMC Infect Dis* 2012; 19; 159.
 37. Oldach D, Clark K, Schranz J, et al. Randomized, double-blind, multicenter phase 2 study comparing the efficacy and safety of oral solithromycin (CEM-101) to those of oral levofloxacin in the treatment of patients with community-acquired bacterial pneumonia. *Antimicrob Agents Chemother* 2013; 57: 2526-2534
 38. Friedman H, Song X, Crespi S, Navarathan P. Comparative analysis of length of stay, total costs, and treatment success between intravenous moxifloxacin 400 mg and levofloxacin 750mg among hospitalized

- patients with community-acquired pneumonia. *Value Health* 2009; 12:1135-1143
39. Frei CR, Jaso TC, Mortensen EM, et al. Medical resource utilization among community-acquired pneumonia patients treated with levofloxacin 750mg versus ceftriaxone 1000mg plus azithromycin 500mg daily:a US -based study. *Curr Med Res Opin* 2009; 25: 859-868
 40. Schein J, Janagap-Benson C, Grant R, Sikirica V, Doshi D, Olson W. A comparison of levofloxacin and moxifloxacin use in hospitalized community-acquired pneumonia (CAP) patients in the US: focus on length of stay. *Curr Med Res Opin* 2008; 24:895-906
 41. Lynch JP, File TM, Zhanel GG. Levofloxacin for the treatment of community-acquired pneumonia. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2006; 4:725-742
 42. Chow AT, Fowler C, Williams RR, Morgan N, Kaminski S, Natarajan J. Safety and pharmacokinetics of multiple 750-milligram doses of intravenous levofloxacin in healthy volunteers. *Antimicrob Agents Chemother* 2001; 45: 2122-2125
 43. Noreddin AM, Elkhatib WF. Levofloxacin in the treatment of community-acquired pneumonia. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2010; 8:505-514
 44. Cao G, Zhang J, Wu X, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of levofloxacin injection in healthy Chinese volunteers and dosing regimen optimization. *J Clin Pharm Ther* 2013; 38: 394-400.
 45. Zhao X, Wu JF, Xiu QY, et al. A randomized controlled clinical trial of levofloxacin 750 mg versus 500 mg intravenous infusion in the treatment of community-acquired pneumonia. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2014; 80: 141-147.
 46. Gant CM, Rosingh AW, López-Hontangas JL, et al. Serotype distribution and antimicrobial resistance of invasive pneumococcal disease strains in the Comunidad Valenciana, Spain, during the winter of 2009-2010: low PCV7 coverage and high levofloxacin resistance. *Antimicrob Agents Chemother* 2012; 56: 4988-4989.
 47. Noreddin MA, Daryl JH, Zhanel GG. Comparison of gatifloxacin and levofloxacin administered at various dosing regimens to hospitalized patients with community-acquired pneumonia: pharmacodynamic target

- attainment study using North American surveillance data for *S.pneumoniae*. *International Int J Antimicrob Agents* 2015; 26: 120-125
48. Kang CI, Song JH, Kim SH, et al. Risk factors for levofloxacin-nonsusceptible *S.pneumoniae* in community-acquired pneumococcal pneumonia: a nested case-control study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2014; (1): 55-9.
 49. Kang CI, Song JH, Kim SH, et al. Association of levofloxacin resistance with mortality in adult patients with invasive pneumococcal diseases: a post hoc analysis of a prospective cohort. *Infection* 2013; 41: 151-157.
 50. Isea-Peña MC, Sanz-Moreno JC, Esteban J, Fernández-Roblas R, Fernández-Guerrero ML. Risk factors and clinical significance of invasive infections caused by levofloxacin-resistant *S.pneumoniae*. *Infection* 2013; 41: 935-9.
 51. Ye X, Sikirica V, Schein JR, et al. Treatment failure rates and health care utilization and costs among patients with community-acquired pneumonia treated with levofloxacin or macrolides in an outpatient setting: a retrospective claims database analysis. *Clin Ther* 2008; 30: 358-371
 52. Yoon HI, Lee CH, Kim DK, et al. Efficacy of levofloxacin versus cefuroxime in treating acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2013; 8: 329-334
 53. Neil K, Berkelman R. Increasing incidence of legionellosis in the United States, 1990-2005: changing epidemiological trends. *Clin Infect Dis* 2008; 47: 591-596
 54. Roig J, Sabria M, Pedro-Bolet ML. *Legionella spp*: community-acquired and nosocomial infections. *Curr Opin Infect Dis* 2003; 16:145-193
 55. Elizur A, Cannon CL, Ferkol TW. Airway inflammation in cystic fibrosis. *Chest* 2008; 133: 489-495
 56. Dalhoff A. Immunomodulatory activities of fluoroquinolones. *Infection* 2005; 33 (suppl2): 55-70
 57. Tsivkovskii R, Sabet M, Tarazi Z, Griffith DC, Lomovskaya O, Dudley MN. Levofloxacin reduces inflammatory cytokine levels in human bronchial epithelia cells: implications for aerosol MP-376(levofloxacin solution for inhalation) treatment of chronic pulmonary infections. *FEMS Immunol Med Microbiol* 2011; 61: 141-146

58. Cattaneo G, Antoniazzi F, Casari S, et al. P.aeruginosa bloodstream infections among hematological patients:an old or new question?*Ann Hematol* 2012; 91: 1299-1304
59. Morata L, Cobos-Trigueros N, Martinez JA, et al. fluence of multidrug resistance and appropriate empirical therapy on the-30day mortality rate of P.aeruginosa bacteremia.*Antimicrob Agents Chemother* 2012; 56: 4833-4837
60. Burgess DS, Hall RG, Hardin TC. In vitro evaluation of the activity of two doses of Levofloxacin alone and in combination with other agents against P.aeruginosa. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2003; 46: 131-137
61. Kresken M, Körber-Irrgang B, Läufer J, Decker-Burgard S, Davies T. In vitro activities of ceftobiprole combined with amikacin or levofloxacin against P.aeruginosa: evidence of a synergistic effect using time-kill methodology. *Int J Antimicrob Agents* 2011; 38(1): 70-75
62. Montanari MP, Piccoli L, Mingoia M, Marchetti F, Varaldo PE. Synergistic potential of ceftazidime plus amikacin or levofloxacin against P.aeruginosa as determined using a checkerboard and a disk diffusion technique. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2011; 53: 157-160
63. He W, Kaniga K, Lynch AS, Flamm RK, Davies TA. In vitro Etest synergy of doripenem with amikacin, colistin, and levofloxacin against P.aeruginosa with defined carbapenem resistance mechanisms as determined by the Etest method. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2012; 74: 417-419
64. Pendland SL, Messick CR, Jung R. In vitro synergy testing of levofloxacin, ofloxacin, and ciprofloxacin in combination with aztreonam, ceftazidime, or piperacillin against P.aeruginosa. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2002; 42: 75-78
65. Costerton J. Introduction to biofilm.*Int J Antimicrob Agents* 1999; 11: 217-221
66. Hall-Stoodley L,Costerton JW,Stoodley P. Bacterial biofilms:From the natural environment to infectious diseases.*Nat Rev Microbiol* 2004; 2: 95-108
67. Kirketerp-Moller K, Jensen PO, Fazli M, et al. Distribution,organization and ecology of bacteria in chronic wounds.*J Clin Microbiol* 2008; 46: 2717-2722
68. Bjarnsholt T, Jensen PO, Fiandaca MJ, et al. P.aeruginosa biofilms in the respiratory tract of cystic fibrosis patients.*Pediatr Pulmonol* 2008; 44: 547-558

69. Harmsen M, Yang L, Pamp SJ, Tolker-Nielsen T. An update on *P.aeruginosa* biofilm formation, tolerance and dispersal. *FEMS Immunol Med Microbiol* 2010; 59: 253-268
70. Canton R, Cobos N, de Gracia J, et al. Antimicrobial therapy for pulmonary pathogenic colonisation and infection by *P.aeruginosa* in cystic fibrosis patients. *Clin Microbiol Infect* 2005; 11:690-703
71. Stuart B, Lin JH, Mogayzel P. Early eradication of *P.aeruginosa* in patients with cystic fibrosis. *Paediatr Respir Rev* 2010; 11:177-184
72. Hill D, Rose B, Pajkos A, et al. Antibiotic susceptibilities of *P.aeruginosa* isolates derived from patients with cystic fibrosis under aerobic, anaerobic, and biofilm conditions. *J Clin Microbiol* 2005; 43: 5085-5090
73. Doring G, Hoiby N. Early intervention and prevention of lung disease in cystic fibrosis: a European consensus. *J Cystic Fibros* 2004; 3: 67-91
74. Fernandez-Olmos A, Garcia-Castillo M, et al. In vitro prevention of *P.aeruginosa* early biofilm formation with antibiotics used in cystic fibrosis patients. *Int J Antimicrob Agents* 2012; 40: 173-176
75. Hoiby N, Frederiksen B, Pressler T. Eradication of early *P.aeruginosa* infection. *J Cystic Fibros* 2005; 4:49-54
76. Obritsch MD, Fish DN, MacLaren R, Jung R. Nosocomial infections due to multidrug-resistant *P.aeruginosa*: Epidemiology and treatment options. *Pharmacotherapy* 2005; 25: 1353-1364.
77. Costerton W, Veeh R, Shirliff M, Pasmore M, Post C, Ehrlich G. The application of biofilm science to the study and control of chronic bacterial infections. *J Clin Invest* 2003; 112: 1466-1477
78. Citron DM, Goldstein EJ, Merriam CV, Lipsky BA, Abramson MA. Bacteriology of moderate-to-severe diabetic foot infections and in vitro activity of antimicrobial agents. *J Clin Microbiol* 2007; 45: 2819-2828
79. Elkhatab WF, Haynes VL, Noreddin AM. Microbiological appraisal of levofloxacin activity against *P.aeruginosa* biofilm in combination with different calcium channel blockers in vitro. *Int J Antimicrob Agents* 2009; 21: 135-143
80. Gesu GPF, Marchetti L, Piccoli, Cavallero A. Levofloxacin and ciprofloxacin in vitro activities against 4.003 clinical bacterial isolates

- collected in 24 Italian laboratories. *Antimicrob Agents Chemother* 2003; 47: 816-819
81. Mohr JF, Jones A, Ostrosky-Zeichner L, Wanger A, Tillotson G. Associations between antibiotic use and changes in susceptibility patterns of *P.aeruginosa* in a private, university-affiliated teaching hospital: an 8-year experience: 1995-2002. *Int J Antimicrob Agents* 2004; 24: 346-351
 82. Polk RE, Johnson CK, McClish D, Wenzel RP, Edmond MD. Predicting hospital rates of fluoroquinolone-resistant *P.aeruginosa* from fluoroquinolone use in US hospitals and their surrounding communities. *Clin Infect Dis* 2004; 39: 497-503
 83. Rolston KV, Frisbee-Hume S, LeBlanc B, Streeter HH, Ho DH. In vitro antimicrobial activity of moxifloxacin compared to other quinolones against recent clinical bacterial isolates from hospitalized and community-based cancer patients. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2003; 47: 441-449
 84. Kaye KS, Kanafani ZA, Dodds AE, Engemann JJ, Weber SG, Carmeli Y. Differential effects of levofloxacin and ciprofloxacin on the risk for isolation of quinolone-resistant *P.aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother* 2006; 50: 2192-2196
 85. Richard P, Delangle MH, Raffi F, Espaze E, Richet H. Impact of fluoroquinolone administration on the emergence of fluoroquinolone-resistant Gram-negative bacilli from gastrointestinal flora. *Clin Infect Dis* 2001; 32: 162-166
 86. Lee YJ, Liu HY, Lin YC, Sun KL, Chun CL, Hsueh PR. Fluoroquinolone resistance of *P.aeruginosa* isolates causing nosocomial infection is correlated with levofloxacin but not ciprofloxacin use. *Int J Antimicrob Agents* 2010; 35: 261-264.
 87. Gillespie T, Masterton RG. Investigation into the selection frequency of resistant mutants and the bacterial kill rate by levofloxacin and ciprofloxacin in non-mucoid *P.aeruginosa* isolates from cystic fibrosis patients. *Int J Antimicrob Agents* 2002; 19: 377-382.
 88. Tajima K, Miyake T, Koike N, et al. In vivo challenging of polymyxins and levofloxacin eye drop against multidrug-resistant *P.aeruginosa* keratitis. *J Infect Chemother* 2014; 20: 343-349.

89. Fischbach, M. A. Combination therapies for combating antimicrobial resistance. *Curr. Opin. Microbiol* 2011;14: 519-523
90. Hutschala, D., K. Skhirtladze, A. Zuckermann, W. Wisser, P. Jaksch, B. X. Mayer-Helm, H. Burgmann, E. Wolner, M. Müller, and E. M. Tschernko. In vivo measurement of levofloxacin penetration into lung tissue after cardiac surgery. *Antimicrob. Agents Chemother* 2005; 49: 5107-5111
91. Conte, J. E., J. A. Golden, M. McIver, E. Little, and E. Zurlinden. 2007. Intrapulmonary pharmacodynamics of high-dose levofloxacin in subjects with chronic bronchitis or chronic obstructive pulmonary disease. *Int. J. Antimicrob. Agents* 2007;30: 422-427
92. Conte, J. E., J. A. Golden, M. McIver, and E. Zurlinden. Intrapulmonary pharmacokinetics and pharmacodynamics of high-dose levofloxacin in healthy volunteer subjects. *Int. J. Antimicrob. Agents* 2006; 28: 114-121
93. Giamarellos-Bourboulis, E. J., J. C. Pechère, C. Routsis, D. Plachouras, S. Kollias, M. Raftogiannis, D. Zervakis, F. Baziaka, A. Koronaos, A. Antonopoulou, V. Markaki, P. Koutoukas, E. Papadomichelakis, T. Tsaganos, A. Armaganidis, V. Koussoulas, A. Kotanidou, C. Roussos and H. Giamarellou. Effect of clarithromycin in patients with sepsis and ventilator-associated pneumonia. *Clin. Infect. Dis.* 2008; 46: 1157-1164
94. Gogos, C., A. Kotsaki, A. Pelekanou, G. Giannikopoulos, I. Vaki, P. Maravitsa, S. Adamis, Z. Alexiou, G. Andrianopoulos, A. Antonopoulou, S. Athanassia, F. Baziaka, A. Charalambous, S. Christodoulou, I. Dimopoulou, I. Floros, E. Giannitsioti, P. Gkanas, A. Ioakeimidou, K. Kanellakopoulou, N. Karabela, V. Karagianni, I. Katsarolis, G. Kontopithari, P. Kopterides, I. Koutelidakis, P. Koutoukas, H. Kranidioti, M. Lignos, K. Louis, K. Lymberopoulou, E. Mainas, A. Marioli, C. Massouras, I. Mavrou, M. Mpalla, M. Michalia, H. Mylona, V. Mytas, I. Papanikolaou, K. Papanikolaou, M. Patrani, I. Perdios, D. Plachouras, A. Pistiki, K. Protopapas, K. Rigaki, V. Sakka, M. Sartzi, V. Skouras, M. Souli, A. Spyridaki, I. Strouvalis, T. Tsaganos, G. Zografos, K. Mandragos, P. Klouva-Molyvdas, N. Maggina, H. Giamarellou, A. Armaganidis, and E. J. Giamarellos-Bourboulis. 2010. Early alterations of the innate and adaptive immune statuses in sepsis according to the type of underlying infection. *Crit. Care* 2010;14: R96

95. Rodvold, K. A., L. H. Danziger, and M. H. Gotfried. Steady-state plasma and bronchopulmonary concentrations of intravenous levofloxacin and azithromycin in healthy adults. *Antimicrob. Agents Chemother* 2003; 47: 2450-2457
96. Adamis, G., M. G. Papaioannou, E. J. Giamarellos-Bourboulis, P. Gargalianos, J. Kosmidis, and H. Giamarellou. Pharmacokinetic interactions of ceftazidime, imipenem and aztreonam with amikacin in healthy volunteers. *Int. J. Antimicrob. Agents* 2004; 23: 144-149
97. Li, C., D. P. Nikolau, P. D. Lister, R. Quintiliani, and C. H. Nightingale. Pharmacodynamic study of beta-lactams alone and in combination with beta-lactamase inhibitors against *Pseudomonas aeruginosa* possessing an inducible beta-lactamase. *J. Antimicrob. Chemother* 2004; 53: 297-304
98. Drusano GL, Lodise TP, Melnick D, Liu W, Oliver A, Mena A, VanScoy B, Louie A. Meropenem penetration into epithelial lining fluid in mice and humans and delineation of exposure targets. *Antimicrob Agents Chemother* 2011;55:3406-3412
99. Li, J., C. R. Rayner, R. L. Nation, R. Deans, R. Boots, N. Widdecombe, A. Douglas, and J. Lipman. Pharmacokinetics of colistin methanesulfonate and colistin in a critically ill patient receiving continuous venovenous hemodiafiltration. *Antimicrob. Agents Chemother* 2005; 49: 4814-4815
100. Athanassa ZE, Markantonis SL, Fousteri MZF, Myrianthefs PM, Boutzouka EG, Tsakris A, Batopoulos GJ. Pharmacokinetics of inhaled colistimethate sodium (CMS) in mechanically ventilated critically ill patients. *Intensive Care Med* 2012;38:1779-1786
101. Giamarellos-Bourboulis, E. J., N. Kentepozidis, A. Antonopoulou, D. Plachouras, T. Tsaganos, and H. Giamarellou. Postantibiotic effect of antimicrobial combinations on multidrug resistant. *Pseudomonas aeruginosa. Diagn. Microbiol. Infect. Dis* 2005; 51: 113-117
102. Zhanel, G. G., M. DeCorby, K. A. Nichol, A. Wierzbowski, P. J. Baudry, J. A. Karlowsky, P. Lagacé-Wiens, A. Walkty, M. R. Mulvey, and D. J. Hoban. . Antimicrobial susceptibility of 3931 organisms isolated from intensive care units in Canada: Canadian national intensive care unit study, 2005/2006. *Diagn. Microbiol. Infect. Dis* 2008; 62: 67-80

103. Louie A, Grasso C, Bahniuk N, Van Scoy B, Brown DL, Kulawy R, Drusano GL. The combination of meropenem and levofloxacin is synergistic with respect to both *Pseudomonas aeruginosa* kill rate and resistance suppression. *Antimicrob Agents Chemother* 2010;54:2646-2654
104. Lim, T. P., K. R. Ledesma, K. T. Chang, J. G. Hou, A. L. Kwa, M. Nikolaou, J. P. Quinn, R. A. Prince, and V. H. Tam. Quantitative assessment of combination antimicrobial therapy against multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*. *Antimicrob. Agents Chemother* 2008; 52: 2898-2904
105. Biswas S., J. M. Brunel, J. C. Dubus, M. Reynaud-Gaubert, and J. M. Rolain. Colistin: an update on the antibiotic of the 21st century. *Expert Rev. Anti-Infect. Ther* 2012; 10: 917-934