



ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ

ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

Α' ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ

Διευθύντρια: Καθηγήτρια Ελένη Γκόγκα (από 01-09-2018)

&

ΜΟΝΑΔΑ ΜΕΤΑΜΟΣΧΕΥΣΗΣ ΝΕΦΡΟΥ

Διευθυντής: Καθηγητής Ιωάννης Μπολέτης

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

ΜΑΡΙΑ ΤΣΙΚΑΛΑ ΒΑΦΕΑ

**Επίπτωση της βακτηριαιμίας από gram αρνητικά βακτήρια
σε ασθενείς με μεταμόσχευση νεφρού - Παράγοντες κινδύνου
και θνητότητα**

ΕΠΙΒΛΕΠΟΥΣΑ: Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Μ. Ψυχογιού

ΑΘΗΝΑ, 2020

ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗΣ ΔΙΑΤΡΙΒΗΣ

Ημερομηνία αίτησης: 17-05-2017

Ημερομηνία ορισμού τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής: 30-06-2017

Μέλη τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής

Μήνα Ψυχογιού (Επιβλέπον μέλος ΔΕΠ)	Αναπληρώτρια Καθηγήτρια
Γεώργιος Δαΐκος	Καθηγητής
Ιωάννης Μπολέτης	Καθηγητής

Ημερομηνία ορισμού θέματος 29-09-2017

Ημερομηνία κατάθεσης 1^{ης} έκθεσης προόδου 10-10-2018

Ημερομηνία κατάθεσης 2^{ης} έκθεσης προόδου 30-09-2019

Ημερομηνία κατάθεσης 3^{ης} έκθεσης προόδου 20-06-2020

Ημερομηνία ορισμού επταμελούς Εξεταστικής Επιτροπής 31-08-2020

Ημερομηνία υπεράσπισης 14-09-2020

Μέλη επταμελούς Εξεταστικής Επιτροπής

Γεώργιος Δαΐκος	Καθηγητής
-----------------	-----------

Ιωάννης Μπολέτης	Καθηγητής
------------------	-----------

Μιχαήλ Σαμάρκος	Αναπληρωτής Καθηγητής
-----------------	-----------------------

Ευάγγελος Χολόγκιτας	Αναπληρωτής Καθηγητής
----------------------	-----------------------

Βασιλική-Αναστασία Σύψα	Αναπληρώτρια Καθηγήτρια
-------------------------	-------------------------

Μήνα Ψυχογιού (Επιβλέπον μέλος ΔΕΠ)	Αναπληρώτρια Καθηγήτρια
-------------------------------------	-------------------------

Σμαράγδη Μαρινάκη	Επίκουρη Καθηγήτρια
-------------------	---------------------

Βαθμός Άριστα

ΙΠΠΟΚΡΑΤΕΙΟΣ ΟΡΚΟΣ

Ὅμνυμι Ἀπόλλωνα ἰητρὸν καὶ Ἀσκληπιὸν καὶ Ὑγίαν καὶ Πανάκειαν καὶ θεοὺς πάντας τε καὶ πάσας, ἵστορας ποιεύμενος, ἐπιτελέα ποιήσῃν κατὰ δύναμιν καὶ κρίσιν ἐμήν ὄρκον τόνδε καὶ ξυγγραφὴν τήνδε.

Ἠγήσεσθαι μὲν τὸν διδάξαντά με τὴν τέχνην ταύτην ἴσα γενέτησιν ἐμοῖσι, καὶ βίου κοινώσεσθαι, καὶ χρεῶν χρηρίζοντι μετάδοσιν ποιήσεσθαι, καὶ γένος τό ἐξ αὐτοῦ ἀδελφοῖς ἴσον ἐπικρινέειν ἄρρεσι, καὶ διδάξῃν τὴν τέχνην ταύτην, ἣν χρηρίζωσι μανθάνειν, ἄνευ μισθοῦ καὶ ξυγγραφῆς, παραγγελίης τε καὶ ἀκροήσιος καὶ τῆς λοιπῆς ἀπάσης μαθήσιος μετάδοσιν ποιήσασθαι υἱοῖσι καὶ τοῖσι τοῦ ἐμέ διδάξαντος καὶ μαθηταῖσι συγγεγραμμένοις τε καὶ ὠρκισμένοις νόμῳ ἱητρικῷ, ἄλλω δέ οὐδενί.

Διαιτήμασί τε χρήσομαι ἐπ' ὠφελείῃ καμνόντων κατὰ δύναμιν καὶ κρίσιν ἐμήν, ἐπὶ δηλήσει δέ καὶ ἀδικίῃ εἵρξῃν.

Οὐ δώσω δέ οὐδέ φάρμακον οὐδενί αἰτηθεὶς θανάσιμον, οὐδέ ὑφηγήσομαι ξυμβουλίην τοιήνδε· ὁμοίως δέ οὐδέ γυναικί πεσσόν φθόριον δώσω.

Ἄγνων δὲ καὶ ὁσίως διατηρήσω βίον τὸν ἐμὸν καὶ τέχνην τὴν ἐμήν.

Οὐ τεμέω δὲ οὐδέν μιν λιθιῶντας, ἐκχωρήσω δὲ ἐργάτησιν ἀνδράσιν πρήξιος τῆσδε.

Ἐς οἰκίας δὲ ὁκόσας ἂν ἐσίω, ἐσελεύσομαι ἐπ' ὠφελείῃ καμνόντων, ἐκτός ἐών πάσης ἀδικίης ἐκουσίης καὶ φθορίης τῆς τε ἄλλης καὶ ἀφροδισίων ἔργων ἐπὶ τε γυναικεῶν σωμάτων καὶ ἀνδρείων, ἐλευθέρων τε καὶ δούλων.

Ἄ δ' ἂν ἐν θεραπείῃ ἢ ἰδῶ ἢ ἀκούσω, ἢ καὶ ἄνευ θεραπείης κατὰ βίον ἀνθρώπων, ἃ μὴ χρή ποτε ἐκλαλέεσθαι ἔξω, σιγήσομαι, ἄρρητα ἡγεύμενος εἶναι τὰ τοιαῦτα.

Ὅρκον μὲν οὖν μοι τόνδε ἐπιτελέα ποιέοντι καὶ μὴ ξυγχέοντι εἴη ἐπαύρασθαι καὶ βίου καὶ τέχνης, δοξαζομένῳ παρὰ πᾶσιν ἀνθρώποις ἐς τὸν αἰεὶ χρόνον· παραβαίνοντι δέ καὶ ἐπιορκέοντι, τάναντία τουτέων.

ΙΠΠΟΚΡΑΤΕΙΟΣ ΟΡΚΟΣ

ΝΕΑ ΕΛΛΗΝΙΚΗ

Ορκίζομαι στο θεό Απόλλωνα τον ιατρό και στο θεό Ασκληπιό και στην Υγεία και στην Πανάκεια και επικαλούμενος τη μαρτυρία όλων των θεών ότι θα εκτελέσω κατά τη δύναμη και την κρίση μου τον όρκο αυτόν και τη συμφωνία αυτή.

Να θεωρώ τον διδάσκαλό μου της ιατρικής τέχνης ίσο με τους γονείς μου και την κοινωνία του βίου μου. Και όταν χρειάζεται χρήματα να μοιράζομαι μαζί του τα δικά μου. Να θεωρώ την οικογένειά του αδέρφια μου και να τους διδάσκω αυτήν την τέχνη αν θέλουν να την μάθουν χωρίς δίδακτρα ή άλλη συμφωνία.

Να μεταδίδω τους κανόνες ηθικής, την προφορική διδασκαλία και όλες τις άλλες ιατρικές γνώσεις στους γιους μου, στους γιους του δασκάλου μου και στους εγγεγραμμένους μαθητές που πήραν τον ιατρικό όρκο, αλλά σε κανέναν άλλο.

Θα χρησιμοποιώ τη θεραπεία για να βοηθήσω τους ασθενείς κατά τη δύναμη και την κρίση μου, αλλά ποτέ για να βλάψω ή να αδικήσω. Ούτε θα δίνω θανατηφόρο φάρμακο σε κάποιον που θα μου το ζητήσει, ούτε θα του κάνω μια τέτοια υπόδειξη. Παρομοίως, δεν θα εμπιστευτώ σε έγκυο μέσο που προκαλεί έκτρωση. Θα διατηρώ αγνή και άσπιλη και τη ζωή και την τέχνη μου. Δεν θα χρησιμοποιώ νυστέρι ούτε σε αυτούς που πάσχουν από λιθίαση, αλλά θα παραχωρώ την εργασία αυτή στους ειδικούς της τέχνης.

Σε όσα σπίτια πηγαίνω, θα μπαίνω για να βοηθήσω τους ασθενείς και θα απέχω από οποιαδήποτε εσκεμμένη βλάβη και φθορά, και ιδίως από γενετήσιες πράξεις με άνδρες και γυναίκες, ελεύθερους και δούλους. Και όσα τυχόν βλέπω ή ακούω κατά τη διάρκεια της θεραπείας ή και πέρα από τις επαγγελματικές μου ασχολίες στην καθημερινή μου ζωή, αυτά που δεν πρέπει να μαθευτούν παραέξω δεν θα τα κοινοποιώ, θεωρώντας τα θέματα αυτά μυστικά.

Αν τηρώ τον όρκο αυτό και δεν τον παραβώ, ας χαίρω πάντοτε υπολήψεως ανάμεσα στους ανθρώπους για τη ζωή και για την τέχνη μου. Αν όμως τον παραβώ και επιορκήσω, ας πάθω τα αντίθετα.

*«Όλα περνούν κι όλα μένουν, αλλά δικό μας είναι το να περνάμε
να περνάμε κάνοντας δρόμους, δρόμους πάνω στη θάλασσα.*

[...]

Διαβάτη, τα ίχνη σου είναι μόνο ο δρόμος και τίποτε άλλο

Διαβάτη δεν υπάρχει δρόμος, ο δρόμος γίνεται βαδίζοντας...»

(Antonio Machado, Απόσπασμα από το ποίημα *Caminante no hay camino*, σε
μετάφραση Βασίλη Λαλιώτη)

Αφιέρωση

*Στον παππού μου,
στους γονείς μου,
και στην αδελφή μου.*

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Θερμές ευχαριστίες θα ήθελα να εκφράσω στους Καθηγητές, στους συναδέλφους και σε όσους συνέβαλλαν στην εκπόνηση της διδακτορικής μου διατριβής.

Θα ήθελα να εκφράσω την ευγνωμοσύνη μου στην Αναπληρώτρια Καθηγήτρια κ. Μήνα Ψυχογυιού, υπό την επίβλεψη και συνεχή καθοδήγηση της οποίας πραγματοποιήθηκε η παρούσα διατριβή. Στην κ. Ψυχογυιού οφείλω θερμές ευχαριστίες, όχι μόνο για την ανάθεση του θέματος και τα γνωστικά εφόδια που πάντα πρόθυμα παρέχει, αλλά και για την εμπιστοσύνη και αμέριστη υποστήριξη σε όλα τα στάδια της μελέτης, καθώς και για τη συμβολή της στην εισαγωγή μου στην έρευνα και στον επιστημονικό τρόπο σκέψης.

Ακολούθως θα ήθελα να ευχαριστήσω ιδιαίτερος τα μέλη της τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής, τον Καθηγητή κ. Γεώργιο Δαΐκο και τον Καθηγητή κ. Ιωάννη Μπολέτη για τις πολύτιμες συμβουλές τους, τις εύστοχες παρατηρήσεις και την υποστήριξή τους καθόλη τη διάρκεια της μελέτης. Επίσης θα ήθελα να ευχαριστήσω τον Καθηγητή κ. Ιωάννη Μπολέτη, Διευθυντή της Μονάδας Μεταμόσχευσης Νεφρού, τον Καθηγητή κ. Γεώργιο Δαΐκο, πρώην Διευθυντή της Α' Παθολογικής Κλινικής και την Καθηγήτρια κ. Ελένη Γκόγκα, Διευθύντρια της Α' Παθολογικής Κλινικής, που μου έδωσαν τη δυνατότητα να εκπονήσω τη διατριβή μου στις Κλινικές τους. Επίσης θα ήθελα να ευχαριστήσω τα μέλη της επταμελούς Εξεταστικής Επιτροπής, τον Αναπληρωτή Καθηγητή κ. Σαμάρκο, τον Αναπληρωτή Καθηγητή κ. Χολόγκιτα, την Αναπληρώτρια Καθηγήτρια κ. Σύψα και την Επίκουρη Καθηγήτρια κ. Μαρινάκη, για την τιμή να συμμετάσχουν στην επιτροπή διαθέτοντας μέρος του πολύτιμου χρόνου τους.

Θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά την Αναπληρώτρια Καθηγήτρια κ. Βασιλική Σύψα για την ανεκτίμητη βοήθεια της στη στατιστική ανάλυση και ερμηνεία των αποτελεσμάτων.

Επίσης, θα ήθελα να εκφράσω την ευγνωμοσύνη μου στον Ιατρό Μικροβιολόγο κ. Ιωάννη Δεληολάνη για τη συλλογή και επεξεργασία των δειγμάτων, χωρίς τη συμβολή του οποίου θα ήταν αδύνατη η εκπόνηση της διατριβής.

Παρομοίως, θα ήθελα να ευχαριστήσω την Ιατρό Μικροβιολόγο κ. Αγγελική Πανταζάτου για τη συμβολή της.

Ακολούθως θα ήθελα να ευχαριστήσω την Ιατρό Νεφρολόγο κ. Μαρία Δαρεμά για την πολύτιμη βοήθεια της και καθοδήγησή της κατά τη διάρκεια της συλλογής και επεξεργασίας των στοιχείων των ασθενών. Ακόμη, ευχαριστίες θα ήθελα να εκφράσω στην Αναπληρώτρια Καθηγήτρια κ. Ιωάννα Παυλοπούλου για την υποστήριξη, τις εύστοχες παρατηρήσεις και την αμέριστη βοήθεια.

Ιδιαίτερη μνεία αρμόζει στους ‘αφανείς ηρωες’, το προσωπικό της Μονάδας Μεταμόσχευσης Νεφρού, για την καίρια συνδρομή τους στη συλλογή των δεδομένων και για τη διαθεσιμότητα τους, πάντα δημιουργώντας φιλικό κλίμα. Τους ευχαριστώ θερμά.

Ο κύκλος των ευχαριστιών δε θα μπορούσε να κλείσει χωρίς να ευχαριστήσω τον Ιατρό Δημήτρη Μπασούλη, που στάθηκε βοηθός σε κάθε βήμα της διατριβής. Θα ήθελα από καρδιάς να εκφράσω την ευγνωμοσύνη μου για τις πολύτιμες συμβουλές του, τη διαθεσιμότητα και τη στήριξή του, καθώς και για τα εφόδια στατιστικής ανάλυσης, που μου άνοιξαν το δρόμο στην έρευνα.

Τέλος, θα ήθελα να ευχαριστήσω από καρδιάς τους δικούς μου ανθρώπους, για τη στήριξη, την υπομονή και την κατανόηση σε όλη τη διάρκεια της προσπάθειάς μου.

ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ

Όνοματεπώνυμο: *Μαρία Τσικαλά Βαφέα*

Όνομα πατρός: *Δημήτριος*

Όνομα μητρός: *Αγγελική*

Ημερομηνία γέννησης: *15 Ιανουαρίου 1992*

Τόπος γέννησης: *Χίος*

E-mail: *maria_tsikala_vafea@brown.edu*

airam_t_v@hotmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9233-2886>

Research Gate Profile: https://www.researchgate.net/scientific-contributions/2108219508_Maria_Tsikala-Vafea

LinkedIn Profile: <https://www.linkedin.com/in/maria-tsikala-vafea-a88430154/>

ΕΡΕΥΝΑ

- Αύγουστος 2020 έως σήμερα: Research fellow, Infectious Diseases Division, Warren Alpert Medical School of Brown University, Providence, RI, USA.

ΣΠΟΥΔΕΣ

- Ιούνιος 2017 έως σήμερα: Υποψήφια διδάκτορας στην Ιατρική Σχολή του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών, Α' Παθολογική Κλινική σε συνεργασία με τη Μονάδα Μεταμόσχευσης Νεφρού του Λαϊκού Νοσοκομείου Αθηνών
- Σεπτέμβριος 2010-Ιούλιος 2016: Πτυχίο Ιατρικής, Ιατρική Σχολή, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Βαθμός : “Άριστα”.
- Σεπτέμβριος 2007-Ιούνιος 2010: Δευτεροβάθμια εκπαίδευση, 3^ο Γενικό Λύκειο Χίου, Βαθμός: 19,9 (Αριστεία σε Α, Β και Γ Λυκείου).

ΞΕΝΕΣ ΓΛΩΣΣΕΣ - ΛΟΓΙΣΜΙΚΟ

- Αγγλικά (Επίπεδο Γ2)
Certificate of Proficiency in English-the University of Michigan , 2007
Certificate of Proficiency in English-the University of Cambridge, 2007

- Γαλλικά (Επίπεδο B2)
Diplome d' Etudes en langue Francaise, 2007
- Microsoft, Office
- IBM, SPSS Statistics
- R programming (Statistician with R, DataCamp, April 2020)

USMLE exams

- Step 1, 25 Ιουλίου 2018
- Step 2ck, 23 Ιουλίου 2019
- Step 2cs, 28 Φεβρουαρίου 2020
- ECFMG certified, 8 Μαΐου 2020

ΣΕΜΙΝΑΡΙΑ-ΠΡΟΓΡΑΜΜΑΤΑ ΑΝΤΑΛΛΑΓΗΣ-OBSERVERSHIPS

- 13/1/2020-28/2/2020: Observership in the Infectious Diseases Department with focus on Transplant and Oncology Infectious Diseases, Rhode Island Hospital, Providence, RI, USA.
- 17/5/2019-24/5/2019: 8th International Summer School in Medical and Biosciences and Management, Μάνη Λακωνίας, Ελλάδα, διοργάνωση World Hellenic Biomedical Association
- 18/3/2016-20/3/2016 : 6th Advanced Seminar in Mountain Medicine, Καρπενήσι , Ευρυτανία
- Αύγουστος 2014 : Professional Exchange Program-IFMSA, Traumatology Department of Ruzinov Hospital, Slovakia

ΥΠΟΤΡΟΦΙΕΣ

- 17/5/2019-24/5/2019: 8th International Summer School in Medical and Biosciences and Management, Μάνη Λακωνίας, Ελλάδα, διοργάνωση World Hellenic Biomedical Association

ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ

- **Tsikala-Vafea M**, Cao W, Olszewski A.J, Donahue J.E, Farmakiotis D, "Fatal Mucormycosis and Aspergillosis in an Atypical Host: What Do We Know about Mixed Invasive Mold Infections?", *Case Reports in Infectious*

Diseases, vol. 2020, Article ID 8812528, 6 pages, 2020. <https://doi.org/10.1155/2020/8812528>

- **Tsikala Vafea M**, Atalla E, Kalligeros M, Mylona EK, Shehadeh F, Mylonakis E. Chest CT findings in asymptomatic cases with COVID-19: a systematic review and meta-analysis [published online ahead of print, 2020 Aug 12]. *Clin Radiol*. 2020;S0009-9260(20)30313-5. doi:10.1016/j.crad.2020.07.025
- **Tsikala Vafea M**, Atalla E, Georgakas J, Shehadeh F, Mylona EK, Kalligeros M, Mylonakis E. Emerging Technologies for Use in the Study, Diagnosis, and Treatment of Patients with COVID-19 [published online ahead of print, 2020 Jun 24]. *Cell Mol Bioeng*. 2020;1-9. doi:10.1007/s12195-020-00629-w
- **Tsikala-Vafea, M.**, Basoulis, D., Pavlopoulou, I., Darema, M., Deliolanis, J., Daikos, G.L., Boletis, J. and Psychogiou, M. (2020), Bloodstream Infections by Gram-negative Bacteria in Kidney Transplant Patients: Incidence, Risk Factors and Outcome. *Transpl Infect Dis*. Accepted Author Manuscript. doi:10.1111/tid.13442
- Psychogiou M, Basoulis D, **Tsikala-Vafea M**, Vlachos S, Kapelios CJ, Daikos GL. ‘Integrase Strand Transfer Inhibitors and the Emergence of Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome (IRIS)’. *Curr HIV Res*. 2017;15(6):405-410.
- Mastoraki A, Mastoraki S, Papanikolaou IS, **Tsikala-Vafea M**, Tsigou V, Lazaris A, Arkadopoulos N. ‘Spondylodiscitis Associated with Major Abdominal Surgical Intervention: Challenging Diagnostic and Therapeutic Modalities’. *Indian J Surg Oncol* (2017) 8: 274.
- Mastoraki A, Mastoraki S, **Tsikala-Vafea M**, Papanikolaou IS, Lazaris A, Smyrniotis V, Arkadopoulos. N. ‘Prognostic Benefit of Surgical Management of Renal Cell Carcinoma Invading the Inferior Vena Cava’. *Indian J Surg Oncol*. 2017 Mar;8(1):14-18

ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ POSTER ΣΕ ΔΙΕΘΝΗ ΣΥΝΕΔΡΙΑ

- **Tsikala-Vafea M**, Belani N, Vieira K, Farmakiotis D. The impact of antibiotic use on clinical outcomes in cancer patients treated with immune checkpoint inhibitors: a meta-analysis. Poster at the Annual Meeting of the

Infectious Diseases Society of America (ID Week 2020), Philadelphia, 2020 (poster accepted for presentation).

- **M.Tsikala Vafea** , D.Basoulis, M.Darema, I.Deliolanis, I.Pavlopoulo, A.Pantazatou, V.Sipsa, G.Daikos, I.Boletis, M.Psichogiou Bloodstream infections by gram (-) bacteria in kidney transplant patients: risk factors, incidence and outcome , IDweek, Washington, DC , October 2019

ΣΥΜΜΕΤΟΧΗ ΣΕ ΠΡΟΦΟΡΙΚΕΣ ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΕΙΣ ΣΕ ΣΥΝΕΔΡΙΑ

- Βλάχος Σ, **Τσικαλά Βαφέα Μ**, Μπασούλης Δ, Καπέλιος Χ, Δαΐκος ΓΛ, Ψυχογιού Μ. ‘Αναδρομική μελέτη της επίπτωσης και των παραγόντων κινδύνου για IRIS στη Μονάδα Λοιμώξεων ενός Γενικού Νοσοκομείου’. 17^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Λοιμώξεων, Αθήνα, Ελλάδα, Μάρτιος 2016.

ΑΛΛΕΣ ΔΙΑΚΡΙΣΕΙΣ

- Διακρίσεις σε διαγωνισμούς της Μαθηματικής Εταιρίας Θαλής και Ευκλείδης, έτη 2006-2009

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Κεφάλαιο 1 Ανθεκτικά gram αρνητικά μικρόβια	2
1.1 Δομή.....	3
1.2 Γενικές αρχές παθοφυσιολογίας της αντοχής.....	6
1.3 β-λακταμικά αντιβιοτικά.....	13
1.4 AmpC β-λακταμάσες.....	18
1.5 Εκτεταμένου φάσματος β-λακταμάσες (ESBLs).....	19
1.6 Ανθεκτικά στις καρβαπενέμες εντεροβακτηριακά (CRE).....	25
1.7 Αντοχή στην κολιστίνη.....	36
1.8 XDR <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	37
1.9 XDR <i>Acinetobacter baumannii</i>	43
1.10 Διαγνωστικές μέθοδοι.....	48
1.11 Θεραπευτικές επιλογές.....	54
1.12 Θνητότητα σε λοίμωξη από gram αρνητικά πολυανθεκτικά στελέχη στο γενικό πληθυσμό.....	55
1.13 Προβληματισμοί-Διαφορετικές προσεγγίσεις.....	56
Κεφάλαιο 2 Μεταμόσχευση.....	60
2.1 Ιστορική αναδρομή.....	61
2.2 Μεταμοσχεύσεις στην Ελλάδα, Ευρώπη και παγκοσμίως.....	64

2.3 Πλεονεκτήματα-μειονεκτήματα μεταμόσχευσης.....	69
2.4 Είδη μεταμόσχευσης.....	70
2.5 Screening δότη και λήπτη για λοιμώξεις.....	74
Κεφάλαιο 3 Λοιμώξεις στους ασθενείς με μεταμόσχευση.....	79
3.1 Γενικές παρατηρήσεις	80
3.2 Ο ρόλος του μικροβιώματος.....	82
3.3 Το χρονοδιάγραμμα των λοιμώξεων.....	86
Κεφάλαιο 4 Βακτηριαμία.....	92
4.1 Εισαγωγή.....	93
4.2 Ιστορική αναδρομή.....	93
4.3 Επιδημιολογία.....	94
4.4 Μελέτες πληθυσμών.....	96
4.5 Ορισμοί.....	98
4.6 Παθοφυσιολογία της σήψης.....	101
4.7 Παράγοντες κινδύνου για gram αρνητική βακτηριαμία στο γενικό πληθυσμό.....	105
Κεφάλαιο 5 Βακτηριαμία από gram αρνητικά σε ασθενείς με μεταμόσχευση νεφρού.108	
5.1 Εισαγωγή.....	109
5.2 Επίπτωση-είδος παθογόνου.....	109
5.3 Παράγοντες κινδύνου.....	115
5.4 Πολυανθεκτικά παθογόνα.....	117

5.5 Λοιμώξεις από MDR GNB σε μεταμοσχευμένους ασθενείς.....	121
5.6 Θνητότητα-Δυσμενής έκβαση.....	122
5.7 Εμπειρία στην Ελλάδα.....	129
5.8 Πρόληψη.....	129
5.9 Μία διαφορετική θεωρία.....	131
5.10 Ο ρόλος του χρόνου έως την κατάλληλη αντιβιοτική θεραπεία.....	132
5.11 Βακτηραιμία λόγω λοίμωξης προερχόμενη από το δότη.....	133

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Κεφάλαιο 6 Σκοπός της μελέτης	136
--	------------

Κεφάλαιο 7 Υλικό, μέθοδοι και στάδια της μελέτης	139
---	------------

7.1 Σχεδιασμός της μελέτης.....	140
7.2 Υλικό της μελέτης	140
7.3 Κριτήρια επιλογής των ασθενών.....	140
7.4 Κριτήρια αποκλεισμού των ασθενών.....	140
7.5 Επιλογή των ασθενών.....	141
7.6 Φόρμα καταγραφής.....	141
7.7 Score που χρησιμοποιήθηκαν.....	142
7.8 Χαρακτηρισμός ανθεκτικών στελεχών.....	144
7.9 Διευκρινίσεις-Ορισμοί.....	145
7.10 Στατιστική ανάλυση.....	146

Κεφάλαιο 8 Αποτελέσματα.....	148
8.1 Επίπτωση.....	149
8.2 Δημογραφικά στοιχεία των ασθενών.....	149
8.3 Στοιχεία σχετιζόμενα με τη βακτηριαίμια.....	152
8.4 Παράγοντες κινδύνου που σχετίζονται με δυσμενή έκβαση.....	155
8.5 Παράγοντες κινδύνου που σχετίζονται με βακτηριαίμια από πολυανθεκτικό παθογόνο.....	158
8.6 Μελέτη επιβίωσης με διατήρηση του μοσχεύματος.....	162
8.7 Πολυανθεκτικά στελέχη.....	164
8.8 Λοίμωξη προερχόμενη από το δότη.....	166
Κεφάλαιο 9 Συζήτηση.....	168
9.1 Σύγκριση της επίπτωσης-επιδημιολογίας.....	169
9.2 Σύγκριση θνητότητας-παραγόντων δυσμενούς έκβασης.....	171
9.3 Σύγκριση επίπτωσης-επιδημιολογίας-παραγόντων κινδύνου για πολυανθεκτικά...174	
9.4 Σύγκριση λοιμώξεων που προέρχονται από το δότη.....	176
Συμπεράσματα.....	178
Περίληψη.....	180
Summary.....	183
Παράρτημα.....	186
Βιβλιογραφία.....	194

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Κεφάλαιο 1

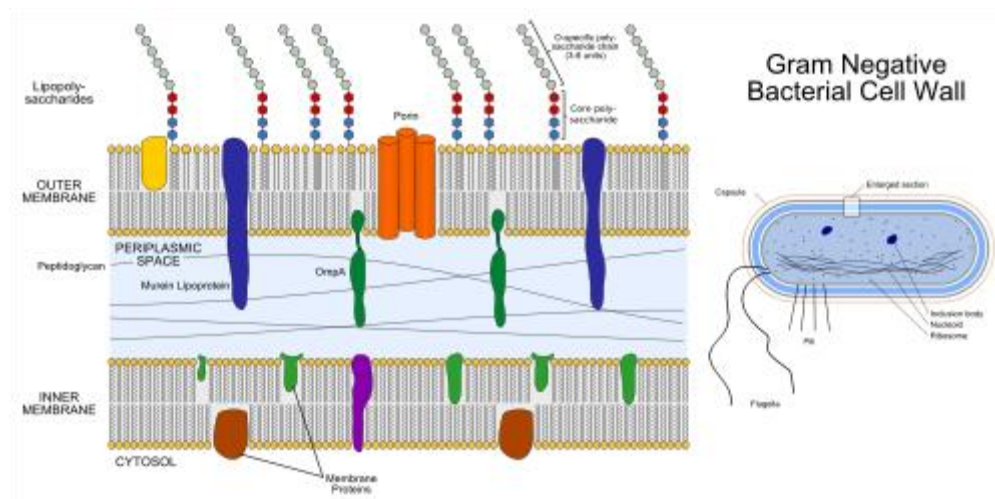
Ανθεκτικά gram αρνητικά βακτήρια

1.1 Δομή

Ως gram αρνητικά βακτήρια ορίζονται τα βακτήρια που δε διατηρούν το κρυσταλλικό ιώδες κατά τη χρώση gram. Διαθέτουν σύνθετο κυτταρικό τοίχωμα, το οποίο αποτελείται από την εσωτερική κυτταροπλασματική μεμβράνη, τον ενδιάμεσο περιπλασμικό χώρο με ένα λεπτό στρώμα πεπτιδογλυκάνης και την εξωτερική βακτηριακή μεμβράνη. Η εξωτερική μεμβράνη συνδέεται με το στρώμα της πεπτιδογλυκάνης με λιποπρωτεΐνες και το εσωτερικό τμήμα της αποτελείται από φωσfolιπίδια και το εξωτερικό από λιποπολυσακχαρίτες (Lipopolysaccharide - LPS). Τα μόρια του λιποπολυσακχαρίτη βρίσκονται συνδεδεμένα στην εξωτερική μεμβράνη μέσω ενός μορίου που ονομάζεται λιπίδιο A. Το λιπίδιο A είναι η περισσότερη διατηρημένη περιοχή των λιποπολυσακχαριτών και είναι υπεύθυνο για τη δράση ενδοτοξίνης του τοιχώματος των gram αρνητικών βακτηρίων. Ομοιοπολικά συνδεδεμένο με το λιπίδιο A είναι ένα σάκχαρο με οκτώ άτομα άνθρακα που με τη σειρά του συνδέεται με μια πλευρική αλυσίδα σακχάρων που σχηματίζουν το αντιγόνο O. Η παρουσία του LPS το προφυλάσσει από την είσοδο οποιασδήποτε οργανικής ουσίας, τόσο υδρόφιλης όσο και υδρόφοβης. Η είσοδος γίνεται με ενεργητική μεταφορά και μέσω των πορινών (Baron *et al*, 1996). Η στοιβάδα της πεπτιδογλυκάνης είναι λεπτότερη στα gram αρνητικά και αποτελείται από μονάδες N-ακετυλογλυκοζαμίνης και N-ακετυλομουραμικού οξέος. Η εσωτερική κυτταροπλασματική μεμβράνη περιβάλλει το κυτταρόπλασμα, το διαχωρίζει από το περιβάλλον και είναι υπεύθυνη για τη μεταφορά ουσιών από και προς το κύτταρο. Εξωτερικά του κυτταρικού τοιχώματος παρατηρείται ένα σχετικά άμορφο στρώμα. Το στρώμα αυτό σχηματίζεται όταν τα βακτήρια αναπτύσσονται σε περιβάλλοντα πλούσια σε υδατάνθρακες. Όταν είναι πλήρως ενυδατωμένο και διακριτό στο οπτικό μικροσκόπιο, ονομάζεται έλυτρο ή κάψα. Ο ρόλος του ελύτρου συνίσταται στην

προστασία από την φαγοκυττάρωση, τη δράση του συμπληρώματος και την εισβολή βακτηριοφάγων.

Στην εικόνα 1 απεικονίζεται η δομή του κυτταρικού τοιχώματος των gram αρνητικών βακτηρίων.



Εικόνα 1. Δομή κυτταρικού τοιχώματος gram αρνητικών βακτηρίων (https://en.wikipedia.org/wiki/Gram-negative_bacteria).

Τα Εντεροβακτηριακά είναι η μεγαλύτερη οικογένεια gram αρνητικών βακτηρίων που απομονώνονται στο περιβάλλον, αλλά και αποτελούν μέλη της φυσιολογικής χλωρίδας του πεπτικού συστήματος του ανθρώπου και των ζώων. Ωστόσο, πολλά μέλη της οικογένειας απομονώνονται από κλινικά δείγματα και είναι υπεύθυνα για άλλοτε άλλης βαρύτητας λοιμώξεις όπως αυτές του ουροποιητικού, του αναπνευστικού, του γαστρεντερικού συστήματος καθώς και για βακτηραιμίες. Τα τελευταία χρόνια, κυρίως λόγω της αλόγιστης χρήσης των αντιβιοτικών, εμφανίζονται στελέχη gram αρνητικών μικροβίων ανθεκτικά σε ολοένα και περισσότερα αντιβιοτικά. Αυτό είναι ιδιαίτερα ανησυχητικό καθώς οι λοιμώξεις από ανθεκτικά gram αρνητικά μικρόβια σχετίζονται με αυξημένες μέρες νοσηλείας των

ασθενών, αυξημένη θνητότητα και αυξημένο κόστος συγκριτικά με λοιμώξεις από ευαίσθητα στελέχη (Tumbarello *et al*, 2012 / Thaden *et al*, 2017).

Οι λοιμώξεις από ανθεκτικά gram αρνητικά μικρόβια είναι συχνά δύσκολο να θεραπευθούν. Η αύξηση του αριθμού τους οδηγεί σε προβλήματα παγκόσμιας κλίμακας. Καινούριοι ορισμοί προκύπτουν συνεχώς προκειμένου να περιγραφεί το φάσμα της αντοχής. Από την πρώτη εμφάνιση το 1965 του βακτηρίου *Escherichia coli* με αντοχή στην πενικιλίνη και στις κεφαλοσπορίνες 1^{ης} γενιάς έχουμε μεταβεί σήμερα σε βακτήρια πολυανθεκτικά (multidrug resistant bacteria, MDR), βακτήρια εκτεταμένης αντοχής (extensively drug resistant bacteria, XDR) και πανανθεκτικά βακτήρια (pan-drug resistant bacteria, PDR). Ως πολυανθεκτικά (MDR) ορίζονται τα βακτήρια που είναι ανθεκτικά σε ≥ 1 αντιβιοτικά από ≥ 3 κατηγορίες αντιβιοτικών. Ως εκτεταμένης αντοχής (XDR) ορίζονται τα βακτήρια που είναι ανθεκτικά σε ≥ 1 αντιβιοτικά από όλες πλην ≤ 2 κατηγοριών. Ως πανανθεκτικά (PDR) ορίζονται τα μικρόβια που εμφανίζουν αντοχή σε όλα τα αντιβιοτικά (Magiorakos *et al*, 2012). Αποτελέσματα μίας πρόσφατης συστηματικής ανασκόπησης της βιβλιογραφίας ανέδειξαν 526 PDR gram αρνητικά στελέχη που έχουν αναφερθεί σε 25 χώρες, εκ των οποίων η πλειοψηφία αποτελούνταν από *Pseudomonas aeruginosa* (175/526, 33%), *Acinetobacter baumannii* (172/526, 33%) και *Klebsiella pneumoniae* (125/526, 24%). Συνδυάζοντας τα στοιχεία από όλες τις μελέτες η θνητότητα από όλες τις αιτίες στα περιστατικά με πανανθεκτικά gram αρνητικά μικρόβια ήταν 53% (με διακύμανση από 20 έως 71%), γεγονός που αναδεικνύει τη σοβαρότητα αυτών των λοιμώξεων (Karakonstantis *et al*, 2019).

1.2 Γενικές αρχές παθοφυσιολογίας της αντοχής

Η αντιμικροβιακή αντοχή χωρίζεται σε τρεις κατηγορίες: ενδογενής, προσαρμοστική και επίκτητη. Η ενδογενής αντοχή (intrinsic) είναι χαρακτηριστική του βακτηριακού είδους και χρησιμεύει συχνά στην ταυτοποίηση των μικροβίων. Η επίκτητη αντοχή (acquired) οφείλεται σε σημειακές μεταλλάξεις του χρωμοσωμικού DNA ή σε απόκτηση εξωγενούς γενετικού υλικού από άλλα στελέχη μικροβίων. Ορισμένοι μηχανισμοί αντοχής απαντώνται σε περισσότερες από μία κατηγορίες. Για παράδειγμα, οι πορίνες συντελούν στην ενδογενή και στην επίκτητη αντοχή και οι αντλίες εξόδου συντελούν στην προσαρμοστική και στην επίκτητη αντοχή (Arzanlou *et al*, 2017).

Ενδογενής αντοχή: Αναφέρεται σε ιδιότητες που έχουν τα βακτήρια εκ φύσεως και περιορίζουν τη δράση των αντιβιοτικών. Όλα τα gram αρνητικά βακτήρια είναι ενδογενώς πιο ανθεκτικά στα αντιβιοτικά συγκριτικά με τα gram θετικά λόγω της εξωτερικής μεμβράνης, που δρα σαν εμπόδιο στην πρόσβαση αντιβιοτικών στα μόρια στόχους τους (Zgurskaya *et al*, 2015). Έτσι, η παθητική διάχυση υδρόφοβων μορίων γίνεται με αργό ρυθμό, ενώ τα μικρά υδρόφιλα μόρια χρειάζονται τις πορίνες για να αποκτήσουν πρόσβαση στο εσωτερικό των gram αρνητικών βακτηρίων. Τα μεγάλα υδρόφιλα μόρια αποκλείονται από την είσοδο στα gram αρνητικά βακτήρια (κι έτσι η βανκομυκίνη καθίσταται αναποτελεσματική για αυτά τα βακτήρια) (Rice, 2012). Η *Pseudomonas aeruginosa* εμφανίζει πιο αυξημένη αντοχή, λόγω της μετάλλαξης πορινών. Ένα επιπλέον χαρακτηριστικό που προσδίδει ενδογενή αντοχή είναι οι αντλίες εκροής (efflux pumps) που απομακρύνουν τα αντιβιοτικά που έχουν ήδη εισέλθει στο εσωτερικό του κυττάρου και προσδίδουν αντοχή ακόμα και σε αντισηπτικά διαλύματα. Η *Pseudomonas aeruginosa* έχει μια μεγάλη ποικιλία από τέτοιες αντλίες (Lister *et al*, 2009).

Προσαρμοστική αντοχή: Αναφέρεται στην ικανότητα των βακτηρίων να προσαρμόζονται και να επιβιώνουν σε καταστάσεις στρες μέσω της γρήγορης εναλλαγής του τρανσκριπτομάτος τους, ως απάντηση σε περιβαλλοντικές αλλαγές. Η κατακράτηση σιδήρου είναι χαρακτηριστικό παράδειγμα άμυνας των οργανισμών απέναντι στα μικρόβια. Ο σίδηρος είναι κριτικής σημασίας στοιχείο για τη βακτηριακή ανάπτυξη. Ως απάντηση σε αυτή την περιβαλλοντική αλλαγή, τα μικρόβια εκκρίνουν χηλικούς παράγοντες (σιδεροφόρα) προκειμένου να ‘κλέψουν’ σίδηρο από τις πρωτεΐνες του ξενιστή (Braun *et al*, 2011). Τα περισσότερα παθογόνα παράγουν ένα ή δύο σιδεροφόρα. Η *Pseudomonas aeruginosa* έχει μεγάλο γονιδίωμα, το οποίο της δίνει την ικανότητα προσαρμογής σε διάφορα περιβάλλοντα. Χαρακτηριστικά της αποτελούν οι ελάχιστες ανάγκες από θρεπτικά συστατικά καθώς και η ικανότητα να επιβιώνει σε απεσταγμένο νερό. Η *Pseudomonas* παράγει δύο σιδεροφόρα, αλλά το γονιδίωμά της περιέχει γονίδια για 34 διαφορετικές πορίνες που εισάγουν σιδεροφόρα στο κύτταρο, επιτρέποντας την απόκτηση σιδεροφόρων από άλλα παθογόνα. Έτσι αποκτά το σίδηρο που απαιτείται για την επιβίωσή της χωρίς τις μεταβολικές δαπάνες για τη σύνθεση των σιδεροφόρων (Poole, 2003). Η *Pseudomonas aeruginosa* έχει επίσης την εξαιρετική δυνατότητα να χρησιμοποιεί parabens (που χρησιμοποιείται ως συντηρητικό μέσο φαρμακευτικών προϊόντων) ως μέσο θρεπτικών συστατικών και επομένως μολύνει αρκετά φαρμακευτικά προϊόντα (Amin *et al*, 2010). Επιπρόσθετοι μηχανισμοί προσαρμοστικής άμυνας αποτελούν η ικανότητα των παθογόνων να δημιουργούν βιομεμβράνες και ‘παραμένοντα’ κύτταρα (persister cells). Τα παραμένοντα κύτταρα αποτελούν ένα υποσύνολο του βακτηριακού πληθυσμού που δεν πολλαπλασιάζονται και επομένως είναι ανθεκτικά στη δράση αντιβιοτικών που στοχεύουν κυτταρικές πρωτεΐνες κυτταρικού πολλαπλασιασμού (Lewis, 2010). Οι βιομεμβράνες αποτελούν πληθυσμούς

βακτηρίων που προσκολλώνται σε μια επιφάνεια και επικαλύπτονται από ένα πολυμερές. Συνεπώς αυτά τα βακτήρια καθίστανται ανθεκτικότερα στη δράση των αντιβιοτικών σε σχέση με τα ελεύθερα βακτήρια (Van Acker *et al*, 2016/ Stewart P.S. *et al*, 2001).

Επίκτητη αντοχή: Αναφέρεται στην ικανότητα προηγουμένως ευαίσθητων σε αντιβιοτικά μικροβίων να μετατρέπονται σε ανθεκτικά μέσω χρωμοσωμικών μεταλλάξεων ή μεταφοράς γονιδίων, κυρίως μέσω πλασμιδίων. Η μεταφορά των γονιδίων αντοχής αφορά το χρωμοσωμικό ή το πλασμιδιακό DNA και γίνεται μέσω τριών μηχανισμών μεταβίβασης: τη σύζευξη, τη μεταγωγή και τον μετασχηματισμό.

Βασικός μηχανισμός για την απόκτηση ξένων γονιδίων αντοχής είναι η βακτηριακή σύζευξη με μεταφορά συζευκτικών πλασμιδίων. Τα πλασμίδια αποτελούν ανεξάρτητη μονάδα DNA και βρίσκονται σε πολλά είδη μικροβίων. Είναι κυκλικά μόρια DNA, μικρού μοριακού βάρους και αποτελούν το 0,2% του συνολικού γενετικού υλικού. Πολλαπλασιάζονται ανεξάρτητα ή ταυτόχρονα με το χρωμοσωμικό DNA του κυττάρου. Έχει βρεθεί ότι σε πολλά πλασμίδια εδράζονται γονίδια αντοχής (πλασμίδια αντοχής, Resistance factors). Τα πλασμίδια μεταφέρονται συχνά με μεγάλη συχνότητα και διαθέτουν την ικανότητα ενσωμάτωσης στο βακτηριακό χρωμόσωμα. Σε ορισμένα πλασμίδια τα γονίδια αντοχής σχηματίζουν αγκύλη που αποτελείται από συμπληρωματικές ανάστροφες αλληλουχίες DNA. Η αγκύλη είναι δυνατό να αποκοπεί και να μεταπηδήσει σε άλλο πλασμίδιο στο χρωμόσωμα. Τα γενετικά αυτά στοιχεία ονομάζονται μεταθετά στοιχεία.

Η μεταφορά γενετικού υλικού μπορεί να γίνει και με βακτηριοφάγους. Ο βακτηριοφάγος ενσωματώνεται σε ένα σημείο του χρωμοσώματος και όταν αποκολληθεί μπορεί να συμπαρασύρει ένα τμήμα, να εισέλθει σε άλλο κύτταρο και να μεταφέρει το κομμάτι αυτό στο νέο ξενιστή. Πρόκειται για το φαινόμενο της

μεταγωγής. Τέλος, ο μετασχηματισμός αντιστοιχεί στη μεταφορά εξωγενούς χρωμοσωμικού DNA από ένα κύτταρο σε ένα άλλο μεταξύ συγγενών μικροοργανισμών.

Οι μηχανισμοί μέσω των οποίων προκύπτει αυτή η αντοχή (Εικόνα 2) κατηγοριοποιούνται ως:

α) *μετατροπή/αδρανοποίηση του αντιβιοτικού*. Η παραγωγή ενζύμων, που διασπούν ή τροποποιούν τα αντιβιοτικά, αποτελεί το συνηθέστερο μηχανισμό μικροβιακής αντοχής. Τα ένζυμα αυτά γενικά προσδίδουν υψηλά επίπεδα αντοχής. Μπορεί να είναι μη υδρολυτικά (π.χ. ένζυμα που τροποποιούν τις αμινογλυκοσίδες) ή υδρολυτικά, όπως στην περίπτωση των β-λακταμασών που υδρολύουν τα β-λακταμικά αντιβιοτικά. Οι αμινογλυκοσίδες δρουν παρεμβαίνοντας στη δημιουργία του συμπλέγματος έναρξης της μετάφρασης, δεσμεύοντας τη θέση σύνδεσης των αμινοξέων του 16S rRNA εντός της 30S ριβοσωμικής μονάδας. Οι αμινογλυκοσίδες μετατρέπονται μέσω ακετυλοτρανσφερασών (aminoglycoside N-acetyltransferases, AACs), νουκλεοτιδοτρανσφερασών (aminoglycoside-O-nucleidotransferases, ANTs) και φωσφοτρανσφερασών (aminoglycoside-O-phosphotransferases, APHs) και αδρανοποιούνται (Garneau-Tsodikova *et al*, 2016). Χαρακτηριστικό παράδειγμα αδρανοποίησης αποτελούν οι β-λακταμάσες, ένζυμα που υδρολύουν τις β-λακτάμες και τις καθιστούν ανενεργές. Αυτός ο μηχανισμός αντοχής θα αναλυθεί στο επόμενο τμήμα.

β) *μετατροπή του μορίου στόχου του αντιβιοτικού*. Στην περίπτωση αυτή σημειώνεται αλλαγή της διαμόρφωσης του στόχου των αντιβιοτικών, με αποτέλεσμα ενώ αυτά συγκεντρώνονται στην ενεργό μορφή δεν μπορούν να δράσουν. Χαρακτηριστικό παράδειγμα μετατροπής μορίου στόχου αποτελούν οι κινολόνες. Οι κινολόνες δρουν παρεμβαίνοντας στην αντιγραφή του DNA, καθώς δεσμεύουν τις τύπου II

τοποϊσομεράσες (γυράση και τοποϊσομεράση IV). Μεταλλάξεις στο γονίδιο της γυράσης και της τοποϊσομεράσης οδηγούν σε αντικατάσταση αμινοξέων που προκαλούν αλλαγή της δομής των ενζύμων της γυράσης και τοποϊσομεράσης και συνεπώς μείωση της συγγένειας των κινολονών με τα ένζυμα-στόχους (Aldred *et al*, 2014). Άλλο παράδειγμα είναι η τροποποίηση των πενικιλλινοδεσμευτικών πρωτεϊνών της κυτταροπλασματικής μεμβράνης (PBPs), σημαντικός μηχανισμός αντοχής στις β-λακτάμες στα gram-θετικά βακτήρια.

γ) *αυξημένη έξοδος του αντιβιοτικού, μέσω αντλιών εκροής (efflux pumps)*. Αποτελούν αντλίες πρωτεϊνικής φύσης που απομακρύνουν ένα ή περισσότερα αντιβιοτικά από το κύτταρο μετά την είσοδό τους σε αυτό. Ένα ενδιαφέρον χαρακτηριστικό αυτού του μηχανισμού είναι η δυνατότητα αποβολής πολλών διαφορετικών μορίων, πράγμα που οδηγεί σε πολυαντοχή (Poole, 2004). Όταν το βακτήριο εκτίθεται στο αντιβιοτικό αυξάνεται παροδικά η έκφραση των αντλιών εκροής και συμβάλλουν σε υπο-βακτηριοτοξική συγκέντρωση του αντιβιοτικού ενδοκυτταρίως. Αυτό δίνει τη δυνατότητα στο βακτήριο να επιβιώσει μέχρι να δημιουργηθεί ένας συγκεκριμένος μηχανισμός αντοχής στο αντιβιοτικό. Έτσι οι αντλίες εκροής είναι απαραίτητη και αρκετή προϋπόθεση για τη δημιουργία καινούριων μεταλλάξεων που προσδίδουν αντοχή σε αντιβιοτικά (Lomonvskaya *et al*, 2006). Χαρακτηριστικό παράδειγμα αντλιών εκροής αποτελούν αυτές της οικογένειας αντοχής-οριζόντιας διαίρεσης (resistance-nodulation division family, RND) (Kumar *et al*, 2005). Αποτελούν τριμερείς πρωτεΐνες που διασχίζουν την εσωτερική μεμβράνη, τον περιπλασματικό χώρο και την εξωτερική μεμβράνη των βακτηρίων. Οι καλύτερα μελετημένες είναι οι AcrA-AcrB-TolC της *E.coli* και MexA-MexB-OprM της *P.aeruginosa*. Σε αυτά τα συμπλέγματα, AcrB/MexB είναι οι πρωτεΐνες της εσωτερικής μεμβράνης που χρησιμοποιούν ενέργεια πρωτονίων για

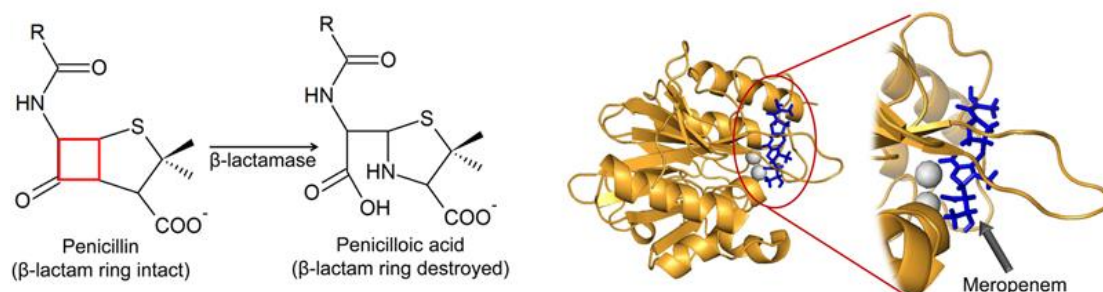
να αποβάλλουν τα αντιβιοτικά από το κυτταρόπλασμα ή τον περιπλαστικό χώρο. Οι TolC/OprM είναι οι πρωτεΐνες της εξωτερικής μεμβράνης που επιτρέπουν στο αντιβιοτικό να διέλθει εκτός του κυττάρου. Οι AcrA/MexA είναι οι μεμβρανικές πρωτεΐνες σύντηξης που βρίσκονται στον περιπλαστικό χώρο και συνδέουν τις πρωτεΐνες εσωτερικής και εξωτερικής μεμβράνης (Du D *et al*, 2014/ Welch A *et al*, 2010).

δ) *μειωμένη πρόσληψη του αντιβιοτικού από το βακτήριο, μέσω μειωμένης διαπερατότητας της εξωτερικής μεμβράνης, πράγμα που καθορίζεται από τις πορίνες.* Η ελαττωμένη κυτταρική διαπερατότητα συνίσταται στην ενίσχυση των φραγμών που πρέπει να ξεπεράσει το μικρόβιο προκειμένου να φτάσει στη θέση της βιολογικής του δράσης. Οι πορίνες αποτελούν δομές β-βαρελίου με μια κεντρική υδρόφιλη περιοχή. Πολλά αντιβιοτικά εισέρχονται στο εσωτερικό των βακτηρίων μέσω των πορινών. Η αντοχή επιτυγχάνεται μέσω μεταλλάξεων που μειώνουν την έκφραση των πορινών (π.χ. η απώλεια της OmpF προσφέρει στην *E.coli* αντοχή στις β-λακτάμες). Επίσης επιτυγχάνεται μέσω αντικατάστασης πορινών μεγάλης διαμέτρου με πορίνες μικρότερης διαμέτρου (π.χ. η αντικατάσταση της OmpK35 από τη μικρότερης διαμέτρου OmpK36 προσδίδει αντοχή στις β-λακτάμες στην *K.pneumoniae*). Τέλος επιτυγχάνεται μέσω μεταλλάξεων που παρεμβαίνουν στη λειτουργία των πορινών (π.χ. η προσθήκη δύο αμινοξέων με αρνητικό φορτίο στον περιοριστικό βρόγχο 3 της πορίνης PenB εμποδίζει την είσοδο της πενικιλίνης στο εσωτερικό της *N.gonorrhoeae*) (Pages *et al*, 2008).

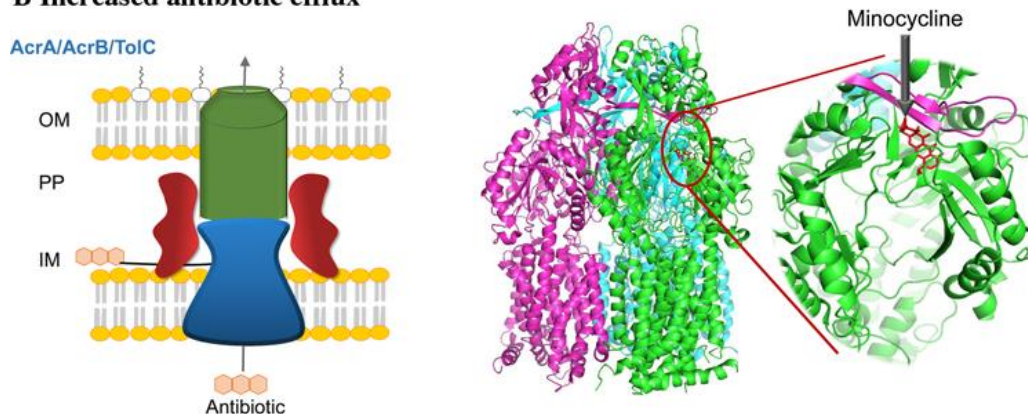
Στις περισσότερες περιπτώσεις οι προαναφερθέντες μηχανισμοί συνυπάρχουν σε διαφορετικούς συνδυασμούς προσδίδοντας στο μικρόβιο αυξημένο βαθμό αντοχής (Blair *et al*, 2014). Αντίστοιχα, η αντοχή σε μια ομάδα αντιβιοτικών μπορεί να προκύπτει με διαφορετικούς μηχανισμούς. Για παράδειγμα, η αντοχή στις β-λακτάμες

επιτυγχάνεται μέσω β-λακταμασών, μέσω αντλιών εξόδου και μέσω πορινών που εμποδίζουν την είσοδο στο κύτταρο (Εικόνα 2).

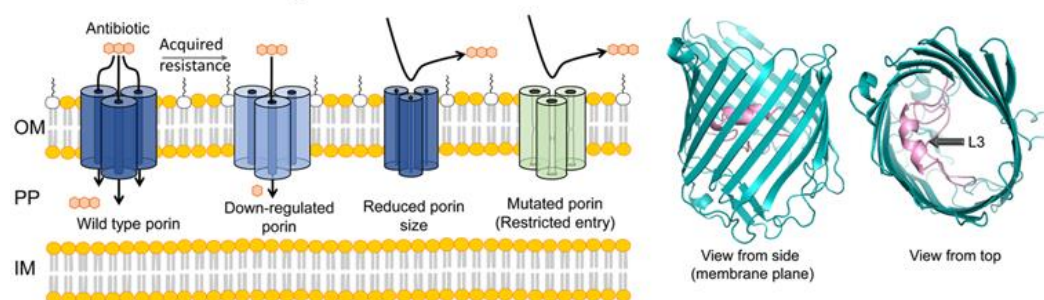
A Antibiotic inactivation



B Increased antibiotic efflux



C Reduced antibiotic uptake



Εικόνα 2 (Arzanlou *et al*, 2017). Επίκτητη αντοχή στις β-λακτάμες στα gram αρνητικά. Α. Αριστερά απεικονίζεται σχηματικά η υδρόλυση του β-λακταμικού δακτυλίου από τη β-λακταμάση. Δεξιά απεικονίζεται η NDM-1 β-λακταμάση προσδεδεμένη στη μεροπενέμη (από PDB 4EYL χρησιμοποιώντας PyMol) (King, 2012). Β. Αριστερά απεικονίζεται η τριμερής αντλία εξόδου (OM=outer membrane, PP=periplasm, IM=inner membrane). Δεξιά απεικονίζεται η AcrB προσδεδεμένη στο

αντιβιοτικό μινοκυκλίνη (παρόλο που η μινοκυκλίνη αποτελεί τετρακυκλίνη απεικονίζεται εδώ καθώς δεν έχει ακόμα επιτευχθεί η σχηματική απεικόνιση AcrB δομών προσδεδεμένων σε β-λακτάμες) (από PDB 2DRD χρησιμοποιώντας PyMol) (Murakami, 2006). C. Σχηματική αναπαράσταση των μηχανισμών αντοχής μέσω μειωμένης έκφρασης της πορίνης, μειωμένου μεγέθους της πορίνης και μεταλλαγμένης πορίνης. Δεξιά αναπαρίσταται η OmpF πορίνη με τον L3 βρόγχο (από PDB 2OMF χρησιμοποιώντας PyMol) (Faraudo *et al*, 2010).

1.3 β-λακταμικά αντιβιοτικά

Οι β-λακτάμες είναι τα συχνότερα χορηγούμενα αντιβιοτικά. Χωρίζονται σε τέσσερις μεγάλες κατηγορίες: τις πενικιλλίνες, τις κεφαλοσπορίνες, τις καρβαπενέμες και τις μονομπακτάμες. Οι πενικιλλίνες αποτελούνται από ένα β-λακταμικό δακτύλιο (που αποτελείται από τρία άτομα άνθρακα και ένα άτομο αζώτου) και από ένα πενταμελή θειαζολιδινικό δακτύλιο. Οι αναστολείς των β-λακταμασών αναστέλλουν τη δραστηριότητα των β-λακταμασών, μιας οικογένειας ενζύμων που διασπούν τον β-λακταμικό δακτύλιο. Στις κεφαλοσπορίνες ο β-λακταμικός δακτύλιος έχει συντακεί με εξαμελή διϋδροθειαζιδικό δακτύλιο. Στις καρβαπενέμες ο β-λακταμικός δακτύλιος ενώνεται με μια υδροξυεθυλική πλάγια αλυσίδα χωρίς οξυγόνο και θείο στο δικυκλικό πυρήνα. Οι μονομπακτάμες αποτελούνται μόνο από β-λακταμικό δακτύλιο (Samaha-Kfoury *et al*, 2003).

Τα περισσότερα βακτήρια διαθέτουν σταθερό κυτταρικό τοίχωμα. Η ιδιότητα αυτή αποτελεί στόχο φαρμάκων που χαρακτηρίζονται από την εκλεκτική ικανότητα να αναστέλλουν τη σύνθεση του βακτηριακού τοιχώματος. Οι β-λακτάμες δρουν αναστέλλοντας τη σύνθεση της πεπτιδογλυκάνης. Αυτό το επιτυγχάνουν παρεμβαίνοντας στη λειτουργία των τρανσπεπτιδασών (ή αλλιώς των

πενικιλινοδεσμευτικών πρωτεϊνών, PBPs). Υπό φυσιολογικές συνθήκες οι τρανσπεπτιδάσες καταλύουν τη σύνδεση γειτονικών αμινοξέων στον περιπλασμικό χώρο προκειμένου να σχηματιστεί το στρώμα πεπτιδογλυκάνης. Λόγω της ομοιότητας του β-λακταμικού δακτυλίου με το D-ala-D-ala του πενταπεπτιδίου του N-ακετυλομουραμικού οξέως, οι τρανσπεπτιδάσες επί παρουσίας των β-λακταμών, λανθασμένα προσδένουν τις τελευταίες προκειμένου να τις χρησιμοποιήσουν για τη σύνθεση της πεπτιδογλυκάνης. Αυτό το λάθος οδηγεί στην ακετυλίωση των τρανσπεπτιδασών με αποτέλεσμα να καθίστανται αδρανείς. Έτσι αναστέλλεται η σύνθεση του κυτταρικού τοιχώματος και συσσωρεύονται πρόδρομα τμήματα του κυτταρικού τοιχώματος στο εσωτερικό του κυττάρου, που ενεργοποιούν την αυτόλυση και οδηγούν σε κυτταρική λύση (Zarun *et al*, 2008).

Η παραγωγή των β-λακταμασών αποτελεί τον σημαντικότερο μηχανισμό αντοχής των gram αρνητικών βακτηρίων στις β-λακτάμες. Οι β-λακταμάσες αποτελούν ένζυμα τα οποία καταλύουν την υδρόλυση του καρβαμδικού δεσμού O=CN του β-λακταμικού δακτυλίου στον περιπλασμικό χώρο, αδρανοποιώντας έτσι το αντιβιοτικό πριν φτάσει στο στόχο του (τις τρανσπεπτιδάσες). Περισσότερες από 500 β-λακταμάσες έχουν περιγραφεί έως σήμερα και ο αριθμός τους ολοένα και αυξάνεται. Κωδικοποιούνται είτε μέσω χρωμοσωμιακής έκφρασης είτε μέσω μεταφοράς με πλασμίδια, μπορεί να είναι ενδογενείς ή επίκτητες, να παράγονται συνεχώς (ιδιοσυστασιακές) ή με επαγωγή (επαγωγίμες) (Bush *et al*, 2010).

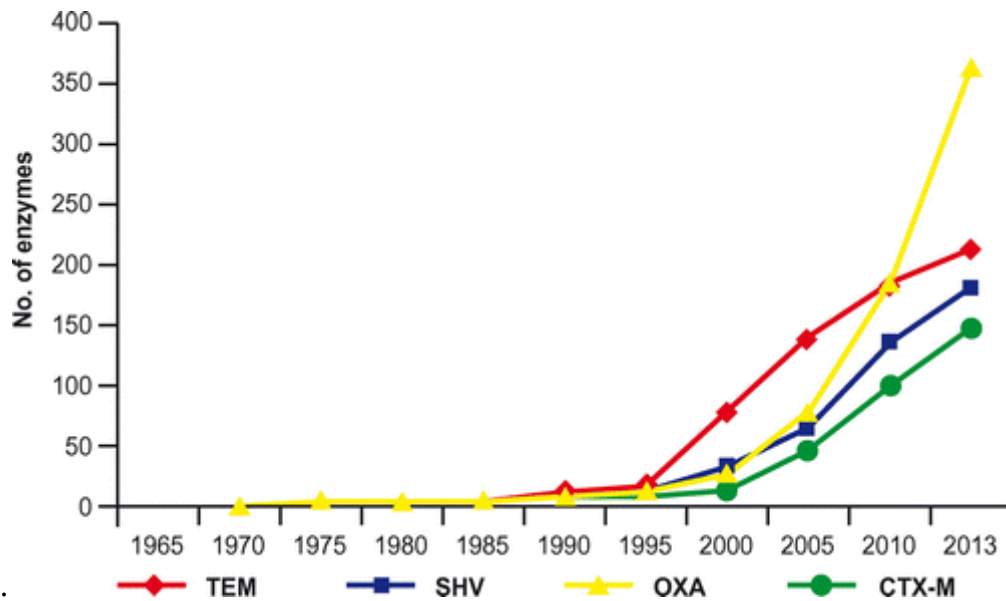
Υπάρχουν δύο συστήματα κατάταξης των β-λακταμασών: η μοριακή ταξινόμηση κατά Ambler και η λειτουργική ταξινόμηση κατά Bush, Jacoby και Medeiros (Πίνακας 1). Το μοριακό σύστημα κατά Ambler βασίζεται σε διατηρημένα μοτίβα και αλληλουχίες πρωτεϊνών και διαχωρίζει τα ένζυμα στις 4 τάξεις A, B, C και D (Ambler molecular classification) με βάση την ομολογία της αλληλουχίας

αμινοξέων. Το λειτουργικό σύστημα κατά Bush, Jacoby και Medeiros διαφοροποιεί τα ένζυμα με βάση το υπόστρωμά τους και την αναστολή τους (Bush, Jacoby and Medeiros functional classification system). Έτσι στην ομάδα 1 (τάξη C) κατατάσσονται οι κεφαλοσπορινάσες, στην ομάδα 2 (τάξη A και D) οι ευρέως φάσματος β-λακταμάσες, ανθεκτικές σε αναστολείς β-λακταμάσες και καρβαπενεμάσες τύπου σερίνης και στην ομάδα 3 (τάξη B) οι μεταλλο-β-λακταμάσες (Ambler *et al*, 1991/ Bush *et al*, 2010).

Πίνακας 1. Ταξινόμηση β-λακταμασών (Ur Rahman *et al*, 2018).

Τάξη κατά Ambler	Ομάδα κατά Bush-Jacoby-Medeiros	Υπόστρωμα-στόχος	Αναστολή από :		Παραδείγματα
			Κλαβουλανικό οξύ	Ταξομπακτάμη	
A (β-λακταμάσες σερίνης)	2a	Πενικιλίνες	Ναι	Όχι	PC-1
	2b	Πενικιλίνες, μερικές κεφαλοσπορίνες 1 ^{ης} γενιάς	Ναι	Όχι	TEM-1, TEM-2, SHV-1
	2be	Εκτεταμένου φάσματος κεφαλοσπορίνες, μονομπακτάμες	Ναι	Όχι	TEM-3, SHV-2, CTX-M-15, PET-1, VEB-1
	2br	Πενικιλίνες	Όχι	Όχι	TEM-30, SHV-10
	2ber	Εκτεταμένου φάσματος κεφαλοσπορίνες, μονομπακτάμες	Όχι	Όχι	TEM-50
	2c	Καρβενικιλίνη	Ναι	Όχι	PSE-1, CARB-3
	2ce	Καρβενικιλίνη, κεφεπίμη	Ναι	Όχι	RTG-4
	2e	Εκτεταμένου φάσματος β-λακτάμες	Ναι	Όχι	CepA
	2f	Εκτεταμένου φάσματος β-λακτάμες	Μεταβλητό	Όχι	KPC-2, IMI-1, SME-1
	3a	Καρβαπενέμες	Όχι	Ναι	IMP-1, VIM-1, CcrA, IND-1, NDM-1
B (μεταλλο-β-λακταμάσες)	3b	Καρβαπενέμες	Όχι	Ναι	CphA, Sfh-1
C (κεφαλοσπορίνες)	1	Κεφαλοσπορίνες	Όχι	Όχι	AmpC, P99, ACT-1, CMY-2, FOX-1, MIR-1
	1e	Κεφαλοσπορίνες	Όχι	Ναι	GC1, CMY-37
	2d	Κλοξακιλλίνη	Μεταβλητό	Όχι	OXA-1, OXA-10
D (οξακιλλινάσες)	2de	Εκτεταμένου φάσματος κεφαλοσπορίνες	Μεταβλητό	Όχι	OXA-11, OXA-15
	2df	Καρβαπενέμες	Μεταβλητό	Όχι	OXA-23, OXA-48

Η εμφάνιση της αντοχής είναι ένα δυναμικό φαινόμενο. Η ανακάλυψη της πενικιλίνης έγινε το 1928. Το 1940 είχε ήδη αρχίσει να χρησιμοποιείται σε εύρος κλινικών εφαρμογών. Το 1950 εμφανίστηκε το πρώτο στέλεχος *Staphylococcus aureus* που παρήγαγε πενικιλινάση. Το 1960 εισήχθησαν οι κεφαλοσπορίνες και το 1965 εμφανίστηκε στην Ελλάδα το πρώτο στέλεχος *E.coli* με πλασμιδιακή TEM-1 β-λακταμάση και αντοχή στην πενικιλίνη και κεφαλοσπορίνες 1^{ης} γενιάς. Μέχρι το 1970 είχαν εμφανιστεί στελέχη *E.coli* και *K.pneumoniae* με SHV-1 β-λακταμάσες. Το 1974 και το 1980 εισήχθησαν οι κεφαλοσπορίνες 2^{ης} και 3^{ης} γενιάς αντίστοιχα και το 1983 εμφανίστηκαν τα πρώτα gram αρνητικά βακτήρια που παρήγαγαν ευρέως φάσματος β-λακταμάσες ESBL (extended spectrum beta lactamases). Μετά την εισαγωγή καρβαπενεμών και μονομπακταμών το 1984, αναφέρθηκε το 1985 για πρώτη φορά περιστατικό με βακτήριο SHV-2 με πλασμιδιακή αντοχή. Το 1986 έγιναν οι πρώτες αναφορές TEM και μη-SHV ESBL στελεχών στην Ιαπωνία και το 1989 η πρώτη αναφορά CTX-M *E.coli* στη Γερμανία (Ur Rachman *et al*, 2018). Στην Εικόνα 3 απεικονίζεται η αύξηση των β-λακταμασών με την πάροδο των χρόνων.



Εικόνα 3. Αύξηση στον αριθμό των β-λακταμασών με την πάροδο των χρόνων (Mazzariol *et al*, 2017).

1.4 AmpC β-λακταμάσες

Η AmpC είναι το πρώτο ένζυμο βακτηρίου που βρέθηκε να υδrolύει την πενικιλίνη σε στέλεχος *E.coli* το 1940. Οι AmpC αποτελούν χρωμοσωμιακές β-λακταμάσες της τάξης C κατά Ambler, που κωδικοποιούνται από το χρωμοσωμιακό DNA πολλών Εντεροβακτηριακών και προσδίδουν αντοχή στην κεφαλοθίνη, κεφαζολίνη, κεφοξιτίνη, στις περισσότερες πενικιλίνες και τους συνδυασμούς β-λακτάμης/αναστολέα β-λακταμασών. Στα περισσότερα βακτήρια εκφράζονται σε μικρό βαθμό, που ωστόσο μπορεί να αυξηθεί μετά από έκθεση σε β-λακταμικό αντιβιοτικό (επαγωγική παραγωγή AmpC). Επίσης, μεταλλάξεις στο γονίδιο *ampD* προκαλούν υπερ-επαγωγή και συνεπώς αυξημένη παραγωγή μετά την έκθεση σε αντιβιοτικό ή αυτόνομη υπερπαραγωγή χωρίς έκθεση σε αντιβιοτικό (Schmidtke *et al*, 2006). Η αυξημένη έκφραση των AmpC διευρύνει το φάσμα της αντοχής ώστε να συμπεριλάβει ευρέως φάσματος κεφαλοσπορίνες (όπως η κεφοταξίμη, η κεφτριαξόνη και η κεφταζιντίμη), αζτρεονάμη και ακόμη και την ερταπενέμη όταν παράγεται σε

πολύ μεγάλες ποσότητες (Ruppe *et al*, 2015). Παρόμοιο αποτέλεσμα έχουν οι μεταλλάξεις στο γονίδιο *ampR*, ενώ διαφορετικοί οργανισμοί έχουν διαφορετικούς τρόπους ελέγχου της υπερπαραγωγής της. Για παράδειγμα, στην *E.coli* η παραγωγή της AmpC δεν είναι επαγωγίμη και καθορίζεται από προαγωγέα (promoter). Επίσης, πλασμιδιακές AmpC έχουν ανακαλυφθεί από το 1989 σε στελέχη που έχουν έλλειψη των χρωμοσωμιακών *blaAmpC* γονιδίων όπως τα *E.coli*, *K.pneumoniae*, *P.mirabilis*. Ωστόσο λιγότερο συχνά είναι υπεύθυνες για την αντοχή των παθογόνων (Jacoby *et al*, 2009).

1.5 Εκτεταμένου φάσματος β-λακταμάσες (ESBLs)

Εκ των β-λακταμασών ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζουν οι εκτεταμένου φάσματος β-λακταμάσες. Πρόκειται για ένζυμα που μεταφέρονται μέσω πλασμιδίων και υδρολύουν τις πεικιλίνες, τις οξυιμινο-κεφαλοσπορίνες (κεφαλοσπορίνες 3^{ης} και 4^{ης} γενιάς) και τις μονομπακτάμες, αλλά όχι τις κεφαμυσίνες (κεφοξιτίνη, κεφοτετάνη, κεφμεταζόλη) και τις καρβαπενέμες (μεροπενέμη, ερταπενέμη, ιμιπενέμη, δοριπενέμη). Επίσης, αναστέλλονται από αναστολείς β-λακταμασών (κλαβουλανικό οξύ, σουλμπακτάμη, ταζομπακτάμη). Πολλές φορές τα ESBL στελέχη έχουν επιπρόσθετους μηχανισμούς αντοχής σε φλουοροκινολόνες, κοτριμοξαζόλη και αμινογλυκοσίδες, επιτρέποντας έτσι μόνο τη χρήση καρβαπενεμών για την καταπολέμησή τους. Ανάμεσα στα είδη των ESBL, οι TEM, SHV και CTX-M είναι οι σημαντικότερες με τη μεγαλύτερη ταχύτητα διασποράς. Το 2005, είχαν αναφερθεί 138 TEM, 62 SHV και 39 CTX-M τύποι ενώ μέχρι σήμερα έχουν αναφερθεί περισσότεροι από 150 τύποι καθεμίας (Ruppe *et al*, 2015).

CTX-M: Πρόκειται για πλασμιδιακές κεφοταξιμάσες, που πήραν το όνομά τους από την εκτεταμένη δράση τους εναντίον της κεφοταξίμης (συγκριτικά με την

κεφαζιντίμη) και από τον τόπο που το πρώτο στέλεχος απομονώθηκε (Μόναχο Γερμανίας) (Wei-Hua Zhao *et al*, 2013). Σχετίζονται συχνά με συναντοχή σε άλλα αντιβιοτικά και, σε αντίθεση με τις TEM και SHV, δεν προέκυψαν από μετατροπές ήδη υπάρχοντων ενζύμων αλλά αποκτήθηκαν από οριζόντια μεταφορά από το γένος *Klyvera* *sp* (D'Andrea *et al*, 2013). Οι CTX-M-14 και CTX-M-15 είναι οι τύποι που απαντώνται συχνότερα παγκοσμίως σε μικρόβια και ακολουθούνται από τα CTX-M-1, CTX-M-2 και CTX-M-3 (Ur Rahman *et al*, 2018).

TEM: Οι TEM ESBLs είναι πλασμιδιακές β-λακταμάσες που προέρχονται κυρίως από αντικαταστάσεις αμινοξέων των κλασσικών TEM (TEM-1 και TEM-2). Το 1965 απομονώθηκε η πρώτη TEM-1 από στέλεχος *E.coli* στην Ελλάδα και πήρε το όνομά της από το όνομα της ασθενούς (Τεμονέρα). Η TEM-1 υδρολύει τις πενικιλίνες και τις κεφαλοσπορίνες 1^{ης} γενιάς και η TEM-2 προέκυψε από αντικαταστάσεις αμινοξέων στην TEM-1. Η πρώτη TEM ESBL ήταν η TEM-12 σε στέλεχος *Kl.oxytoca* στο Λίβερπουλ της Αγγλίας, το 1982 (Steward *et al*, 2000).

SHV: Οι SHV β-λακταμάσες κυρίως βρίσκονται σε στελέχη *Klebsiella* (*K. pneumoniae* κυρίως) και τις περισσότερες φορές είναι πλασμιδιακές. Ωστόσο σε μερικά στελέχη έχουν ταυτοποιηθεί SHV-1 γονίδια εντός του χρωμοσωμιακού γονιδιώματος. Η πρώτη SHV ESBL ήταν η SHV-2 και απομονώθηκε από στέλεχος *Klebsiella ozaenae* στη Γερμανία το 1983 και προέκυψε από μετάλλαξη και αλλαγή αμινοξέος της SHV-1, που οδήγησε σε διεύρυνση της υδρολυτικής της ικανότητας (Perilli *et al*, 2011).

OXA: Αυτές οι β-λακταμάσες διαφέρουν από τις προαναφερθείσες ως προς το ότι ανήκουν στην D κατά Ambler τάξη και στη λειτουργική ομάδα 2d. Κυρίως έχουν αναφερθεί σε στελέχη *Pseudomonas aeruginosa*, σε αντίθεση με τις TEM και SHV

που απαντώνται κυρίως σε εντεροβακτηριακά στελέχη. Οι περισσότερες OXA αναστέλλονται ασθενώς από το κλαβουλανικό και δε μπορούν να υδρολύσουν τις νεότερες κεφαλοσπορίνες. Ωστόσο η OXA-10 υδρολύει την κεφοταξίμη, την κεφτριαξόνη και την αζτρεονάμη και συνεπώς θεωρείται ESBL, μαζί με τις OXA- 11, -14, -16, -17, -19, -15, -18, -28, -31, -32, -35, -45 (Levy, 2001).

Ελάχιστονες ESBL: Έχουν αναφερθεί τα τελευταία χρόνια, είναι κυρίως χρωμοσωμιακές και δεν απομονώνονται συχνά. Πρόκειται για τις SFO, BES, BEL, TLA, GES, PER, VEB (Ur Rahman *et al*, 2018).

Η επιδημιολογία των ESBL έχει αλλάξει με τα χρόνια. Από το 1980 που ανακαλύφθηκαν έως και το 2000, αφορούσαν κυρίως νοσοκομειακά παθογόνα και ήταν σπάνια στην κοινότητα. Εμφανίζονταν κυρίως στελέχη TEM/SHV *K. pneumoniae* και σπανιότερα *Enterobacter spp*, ενώ σπάνια αναφέρονταν στελέχη *E. coli* και *Salmonella spp*. Παράγοντες κινδύνου για τη εμφάνισή τους αποτελούσαν η νοσηλεία σε Μονάδα Εντατικής Θεραπείας, η μακρόχρονη νοσηλεία, η χρήση β-λακταμικών αντιβιοτικών και αμινογλυκοσιδών. Από το 2000 και μετά έχουν αυξηθεί τα περιστατικά από παθογόνα της κοινότητας. Πρόκειται κυρίως για *E.coli*, λιγότερο συχνά *K.pneumoniae* και *Enterobacter spp*, και σπανιότερα *Salmonella spp*. Έχουν αυξηθεί τα περιστατικά CTX-M σε σχέση με τα TEM/SHV και οι παράγοντες κινδύνου αποτελούν τα ιδρύματα μακρόχρονης περίθαλψης και η χρήση φλουοροκινολονών (Mazzariol *et al*, 2017).

Στην Ευρώπη, το Ευρωπαϊκό Σύστημα Επιτήρησης της Αντιμικροβιακής Αντοχής (European Antimicrobial Resistance Surveillance Network) EARS-Net συλλέγει και αναλύει στοιχεία από όλες τις Ευρωπαϊκές χώρες καθώς και τη Νορβηγία και την Ισλανδία για τα ανθεκτικά μικρόβια

(<https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/surveillance-antimicrobial-resistance-europe-2017>).

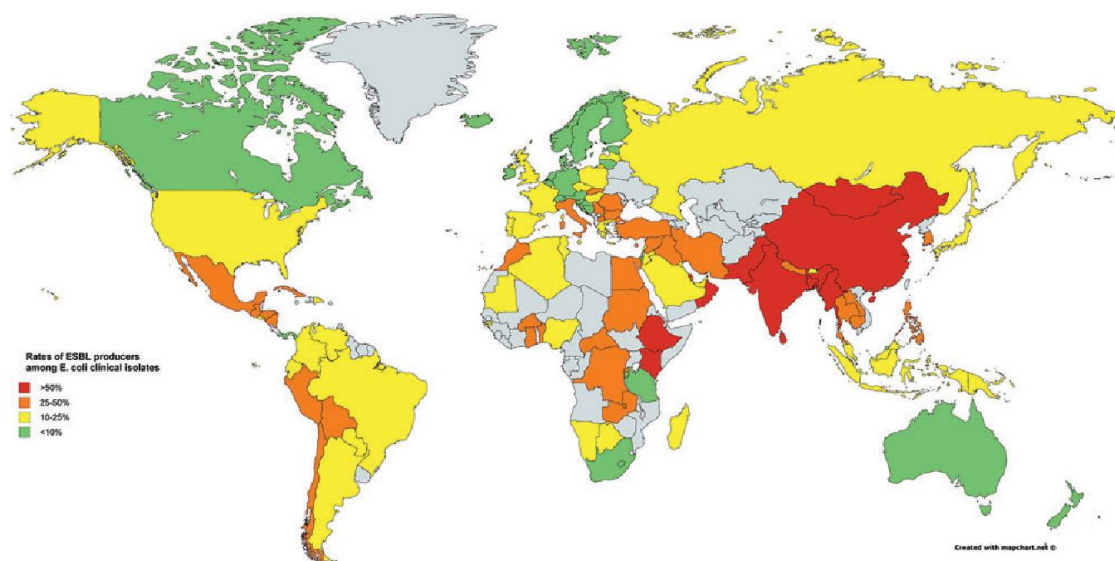
Όσον αφορά στα ESBL *E.coli* στελέχη, η επίπτωσή τους διαφέρει στις Ευρωπαϊκές χώρες (Ionleva *et al*, 2017). Έμμεσα δεδομένα προκύπτουν από τις αναφορές για τα στελέχη με αντοχή στις κεφαλοσπορίνες. Αναφέρεται ότι το 70 με 100% των στελεχών *E.coli* με αντοχή στις 3^{ης} γενιάς κεφαλοσπορίνες παράγουν ESBL. Το 2014 η επίπτωσή των *E.coli* στελεχών με αντοχή στις 3^{ης} γενιάς κεφαλοσπορίνες στην Ισλανδία ήταν 3,3% ενώ στη Βουλγαρία ήταν 40,4%. Χαρακτηριστικά οι χώρες με $\geq 25\%$ ανθεκτικά στελέχη βρίσκονται στη Νότια και Ανατολική Ευρώπη. Στη Βόρεια Ευρώπη το 2014 το ποσοστό των ανθεκτικών στελεχών ήταν $<10\%$ ενώ στη Μεσόγειο κυμαινόταν από 12 έως 30% με ακόμη μεγαλύτερα ποσοστά στη Ανατολική Ευρώπη. Μεταξύ του 2011 και του 2014 παρατηρήθηκε αύξηση του ποσοστού των στελεχών *E.coli* με αντοχή στις 3^{ης} γενιάς κεφαλοσπορίνες σε 12 χώρες (Βέλγιο, Βουλγαρία, Τσεχία, Γαλλία, Γερμανία, Ελλάδα, Ιρλανδία, Ιταλία, Νορβηγία, Πορτογαλία, Σλοβενία, Σουηδία) αλλά και συνολικά στην Ευρώπη (από 9,6% το 2011, σε 12% το 2014) (<https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/media/en/publications/Publications/antimicrobialresistance-europe-2014.pdf>).

Όσον αφορά στα ESBL *K.pneumoniae* στελέχη, η επίπτωση επίσης διαφέρει. Έμμεσα δεδομένα προκύπτουν από τις αναφορές για τα στελέχη με αντοχή στις κεφαλοσπορίνες. Αναφέρεται ότι το 57 με 100% των στελεχών *K.pneumoniae* με αντοχή στις 3^{ης} γενιάς κεφαλοσπορίνες παράγουν ESBL. Το 2014 η επίπτωσή των στελεχών *K.pneumoniae* με αντοχή στις 3^{ης} γενιάς κεφαλοσπορίνες στην Ισλανδία ήταν 0% ενώ στη Βουλγαρία ήταν 74,8%. Υπάρχει παρόμοια τάση διαβάθμισης από τη Βόρεια Ευρώπη (με ποσοστά $<25\%$) στη Νότια Ευρώπη-Μεσόγειο (με ποσοστά

που κυμαίνονται από 18% στην Ισπανία, σε 73% στην Ελλάδα). Επίσης μεταξύ του 2011 και του 2014 παρατηρήθηκε αύξηση του ποσοστού τους σε 11 χώρες (Τσεχία, Γαλλία, Ιρλανδία, Ιταλία, Μάλτα, Νορβηγία, Πορτογαλία, Ρουμανία, Ισπανία, Σουηδία και Ηνωμένο Βασίλειο) αλλά και συνολικά στην Ευρώπη (από 23,6% το 2011 σε 28% το 2014) (<https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/media/en/publications/Publications/antimicrobial-resistance-europe-2014.pdf>).

Εκτός Ευρώπης, το ποσοστό των ESBL στελεχών είναι ιδιαίτερα υψηλό στην Ασία, Λατινική Αμερική και Μέση Ανατολή.

Η ταχύτατη διασπορά των ESBL είναι πολυπαραγοντική. Εκτιμάται ότι από το 2012 έως το 2019, τα ESBL εντεροβακτηριακά στελέχη έχουν αυξηθεί κατά 50% παγκοσμίως (<https://www.cdc.gov/drugresistance/pdf/threats-report/2019-ar-threats-report-508.pdf>). Πιθανοί παράγοντες που συμβάλλουν σε αυτό αποτελούν τα ζώα (ζώα συντροφιάς και εκτρεφόμενα ζώα), το περιβάλλον, η εισαγωγή στελεχών μέσω των ταξιδιών και η άμεση μετάδοση στην κοινότητα (Ionleva *et al*, 2017).



Εικόνα 4. Παγκόσμια κατανομή συχνοτήτων των ESBL *E.coli* (Iovleva *et al*, 2017).

Η διασπορά των ESBL στελεχών κατευθύνεται από πολυανθεκτικούς υψηλού κινδύνου κλώνους βακτηρίων, όπως η *E.coli* ST131 και η *K.pneumoniae* ST258. Αυτά τα στελέχη εμφανίστηκαν μετά το 2000 ως σημαντικά παθογόνα που μολύνουν τον άνθρωπο, εξαπλώθηκαν σε παγκόσμια κλίμακα και είναι οι βασικοί κλώνοι που ευθύνονται για τη γρήγορη ανάπτυξη αντοχής αυτών των βακτηρίων. Η *E.coli* ST131 εμφανίζει συχνά επίσης αντοχή σε φλουοροκινολόνες και παράγει συχνά CTX-M-15. Η *K. pneumoniae* ST258 σχετίζεται συχνά με παραγωγή καρβαπενεμασών, κυρίως KPC-2 και KPC-3 (Mathers *et al*, 2015).

Γενετικοί παράγοντες σχετίζονται με την επιτυχή διασπορά των ESBL. Η επιτυχής διασπορά πετυχαίνεται με δυο τρόπους: με τη μεταφορά πλασμιδίων και με την επιλογή επιτυχών κλώνων (Naseer *et al*, 2011). Κινητές γενετικές μονάδες (mobile genetic elements) με την ικανότητα να μεταπηδούν μεταξύ διαφορετικών περιοχών του ίδιου χρωμοσώματος ή μεταξύ χρωμοσωμάτων-πλασμιδίων φαίνεται να εμπλέκονται στη μεταφορά αντοχής. Στις κινητές γενετικές μονάδες ανήκουν τα πλασμίδια και τα τρανσποζόνια. Τα τρανσποζόνια αποτελούν τμήματα DNA και έχουν την ικανότητα να μετατίθενται μέσω ‘αντιγραφής-επικόλλησης’ από το ένα μέρος στο άλλο μέσα στο βακτηριακό γονιδίωμα ή να εισάγονται μη-ειδικά σε οποιαδήποτε περιοχή του βακτηριακού γονιδιώματος. Υπάρχουν πολλά είδη τρανσποζονίων και συνήθως περιέχουν μια τρανσποζάση (που προωθεί τη μετάθεση), επαναλήψεις στα άκρα τους και μικρές επαναλήψεις νουκλεϊκών οξέων στόχων που περιβάλλουν τα τρανσποζόνια. Παρόλο που σπάνια συμβαίνει, τα τρανσποζόνια είναι μερικές φορές υπεύθυνα για τη μεταφορά αντοχής μεταξύ των βακτηρίων. Το πιο σημαντικό γενετικό στοιχείο που έχει βρεθεί να σχετίζεται με τη μεταφορά αντοχής είναι τα *ιντεγκρόνια*. Αυτά αποτελούν γενετικά στοιχεία που βρίσκονται σε τρανσποζόνια ή

πλασμίδια ή στο βακτηριακό χρωμόσωμα (Ali *et al*, 2016). Το ιντεγκρόνιο αποτελείται από ένα γονίδιο που κωδικοποιεί για μια ιντεγκράση (intl), από ένα τμήμα ανασυνδυασμού (recombination site, attI) που αναγνωρίζεται από την ιντεγκράση και στο οποίο μπορούν να εισαχθούν πολλές γενετικές κασέτες (με γονίδια αντιμικροβιακής αντοχής) και από ένα promoter που κατευθύνει τη μεταγραφή των γονιδίων των γενετικών κασετών. Έτσι μπορεί να προκύψει πολυαντοχή όταν πολλές διαφορετικές γενετικές κασέτες εισαχθούν στο ιντεγκρόνιο. Το ιντεγκρόνιο από μόνο του δε μπορεί να μετακινηθεί, αλλά καθώς μπορεί να βρίσκεται σε πλασμίδια ή τρανσποζόνια, μετακινείται μέσω αυτών (Mazel, 2006). Επιπρόσθετα, έχουν περιγραφεί άλλοι γενετικοί μηχανισμοί, όπως συστήματα τοξίνης-αντιτοξίνης, κατά τους οποίους επιτυγχάνεται η διατήρηση των βακτηρίων που περιέχουν πλασμίδια μέσω της καταστροφής των βακτηρίων που δεν περιέχουν πλασμίδια κατά τον πολλαπλασιασμό τους στον οργανισμό-ξενιστή (Hayes, 2003).

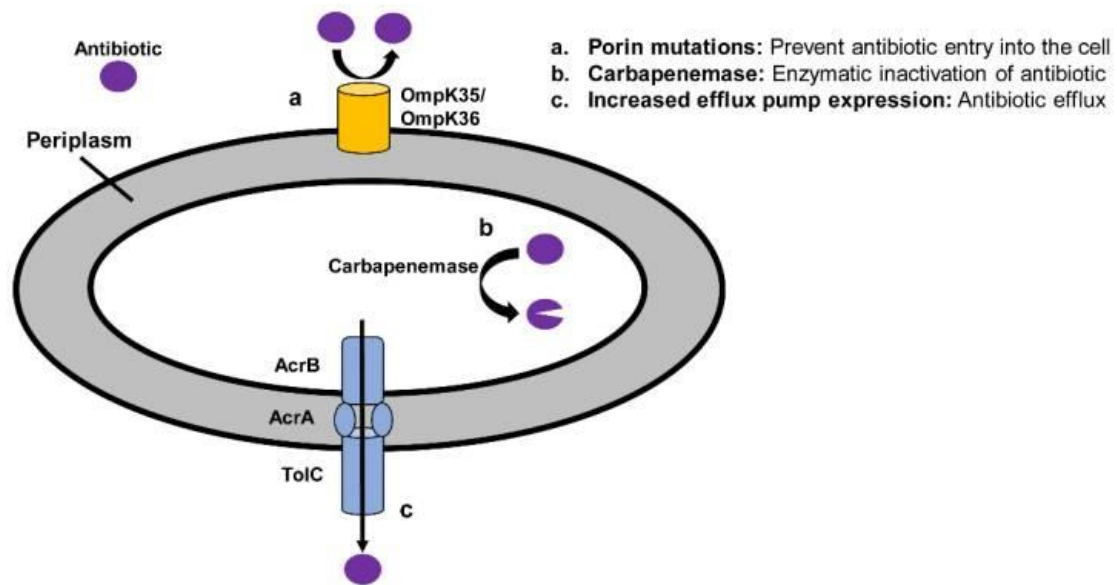
1.6 Ανθεκτικά στις καρβαπενέμες εντεροβακτηριακά (CRE)

Μετά την εμφάνιση των ESBL στελεχών, τα οποία συχνά είχαν και μηχανισμούς αντοχής έναντι στις αμινογλυκοσίδες και τις φλουοροκινολόνες, οι καρβαπενέμες παρέμειναν τα αντιβιοτικά πρώτης γραμμής για αυτές τις λοιμώξεις. Όλα αυτά μέχρι το 2000, όταν ξεκίνησε μία παγκόσμια κρίση απρόσμενων διαστάσεων καθώς εμφανίστηκαν στελέχη *K.pneumoniae* που παρήγαγαν καρβαπενεμάσες κωδικοποιούμενες σε πλασμίδια. Σύμφωνα με στοιχεία του ECDC (European Centre for Disease Prevention and Control) η Ελλάδα θεωρείται χώρα ενδημική για λοιμώξεις από KPC *K. pneumoniae*. Μάλιστα, η χώρα μας πρωτοστατεί μαζί με την Ιταλία και τη Μάλτα στην απομόνωση στελεχών Εντεροβακτηριακών που παράγουν καρβαπενεμάσες (<http://www.ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/antimicrobial-resistance-carbapenemase-producing-bacteria-europe.pdf>).

Ειδικότερα, σύμφωνα με τα στοιχεία του EARS-Net (European Antimicrobial Resistance Surveillance Network) η χώρα μας καταλαμβάνει τη χειρότερη θέση στον ευρωπαϊκό χάρτη όσον αφορά το ποσοστό των *K. pneumoniae* που είναι ανθεκτικές στις καρβαπενέμες με το ποσοστό να βρίσκεται μεταξύ 25 και 49% για τα έτη 2005-2010 και να ξεπερνά το 50% από το 2011 μέχρι σήμερα (http://www.ecdc.europa.eu/en/healthtopics/antimicrobial_resistance/database/Pages/map_reports.aspx). Ωστόσο, σύμφωνα πάλι με τα δεδομένα του EARS-Net, αξίζει να σημειωθεί ότι τα έτη 2012 και 2013 η αντοχή της *K. pneumoniae* στις καρβαπενέμες εμφανίζει για πρώτη φορά από το 2005 πτωτική πορεία στην Ελλάδα.

Αργότερα και άλλα εντεροβακτηριακά στελέχη συμπεριλαμβανομένης της *E.coli* απέκτησαν καρβαπενεμάσες (Patel *et al*, 2011). Τα CRE βακτήρια προκαλούν σοβαρές λοιμώξεις και σχετίζονται με περισσότερες μέρες νοσηλείας και αυξημένη θνητότητα που κυμαίνεται από 24 έως 70 % ανάλογα τον πληθυσμό της μελέτης, ενώ ταυτόχρονα οι θεραπευτικές επιλογές είναι πολύ λίγες (Tzouveleakis *et al*, 2012). Παράγοντες κινδύνου για λοίμωξη από CRE βακτήριο αποτελούν η ανοσοκαταστολή, η μεγάλη ηλικία, η νοσηλεία σε Μονάδα Εντατικής Θεραπείας, ο μηχανικός αερισμός, η μεταμόσχευση συμπαγών οργάνων ή μυελού των οστών, η μακροχρόνια νοσηλεία σε νοσοκομείο και η προηγούμενη χρήση αντιβιοτικών (Arnold *et al*, 2011).

Υπάρχουν τρεις μηχανισμοί με τους οποίους τα εντεροβακτηριακά αποκτούν αντοχή στις καρβαπενέμες: μέσω παραγωγής καρβαπενεμασών (τάξεις A, B και D κατά Ambler) που υδρολύουν τις καρβαπενέμες, μέσω αντλιών εξόδου και μέσω μειωμένης διαπερατότητας της εξωτερικής μεμβράνης με μεταλλάξεις πορινών (Eichenberger *et al*, 2019). Σχηματικά οι μηχανισμοί απεικονίζονται στην Εικόνα 5.



Εικόνα 5. Μηχανισμοί αντοχής των CRE (Eichenberger *et al*, 2019).

Καρβαπενεμάσες τάξης A: Πρόκειται για β-λακταμάσες που απαιτούν σερίνη στο ενεργό κέντρο τους και υδρολύουν πενικιλίνες, κεφαλοσπορίνες, αζτρεονάμη και καρβαπενέμες. Στην ομάδα αυτή ανήκουν οι *K.pneumoniae* carbapenemase (KPC), *Serratia marascens* enzyme (SME) και imipenemase/non-metallo carbapenemase-A (IMI/NMC-A). Η σημαντικότερη και συχνότερα εμφανιζόμενη στην κλινική πράξη είναι η KPC, το γονίδιο της οποίας (*blaKPC*) βρίσκεται σε πλασμίδιο και περιβάλλεται από μεταφερόμενα στοιχεία που επιτρέπουν τη μεταφορά μεταξύ των βακτηρίων (Logan *et al*, 2017). Αντιθέτως, η SME (το πρώτο στέλεχος της οποίας αναφέρθηκε το 1982 στην Αγγλία) και η IMI/NMC-A είναι χρωμοσωμικά κωδικοποιούμενες και έχουν βρεθεί σποραδικά σε ένα μικρό αριθμό στελεχών *Serratia marascens* και *Enterobacter* αντίστοιχα (Naas *et al*, 2016). Η πρώτη KPC απομονώθηκε το 1996 σε στέλεχος *K.pneumoniae* στην Βόρεια Καρολίνα των ΗΠΑ και μέχρι σήμερα έχει γίνει η συχνότερη καρβαπενεμάση που απαντάται στα εντεροβακτηριακά στελέχη (Yigit *et al*, 2001). Στην Ευρώπη εμφανίστηκε πρώτη φορά το 2005, όταν ένας ασθενής που προηγουμένως είχε

νοσηλευτεί σε κέντρο της Νέας Υόρκης επέστρεψε στη Γαλλία (Naas *et al*, 2005). Από τότε τα περιστατικά στην Ευρώπη αυξάνονται και έχουν φτάσει σε ενδημικές διαστάσεις σε Ιταλία και Ελλάδα (Albiger *et al*, 2015). KPC εντεροβακτηριακά περιγράφονται με ολοένα και αυξανόμενη συχνότητα σε Νότια-Κεντρική Αμερική, Ασία και Μέση Ανατολή (Schwaber *et al*, 2013). Αυτή η παγκόσμια διασπορά της KPC οφείλεται κυρίως στην διασπορά του κλώνου *K.pneumoniae* ST258 (Kitchel *et al*, 2009). Καινούριοι συνδυασμοί φαρμάκων, όπως κεφταζιντίμη-αβιμπακτάμη, μεροπενέμη-βαμπορμπακτάμη και ιμιπενέμη-ρελεμπακτάμη περιέχουν καινούριους αναστολείς β-λακταμασών με δράση έναντι των περισσότερων KPC (Castanheira *et al*, 2016/ Haidar *et al*, 2017).

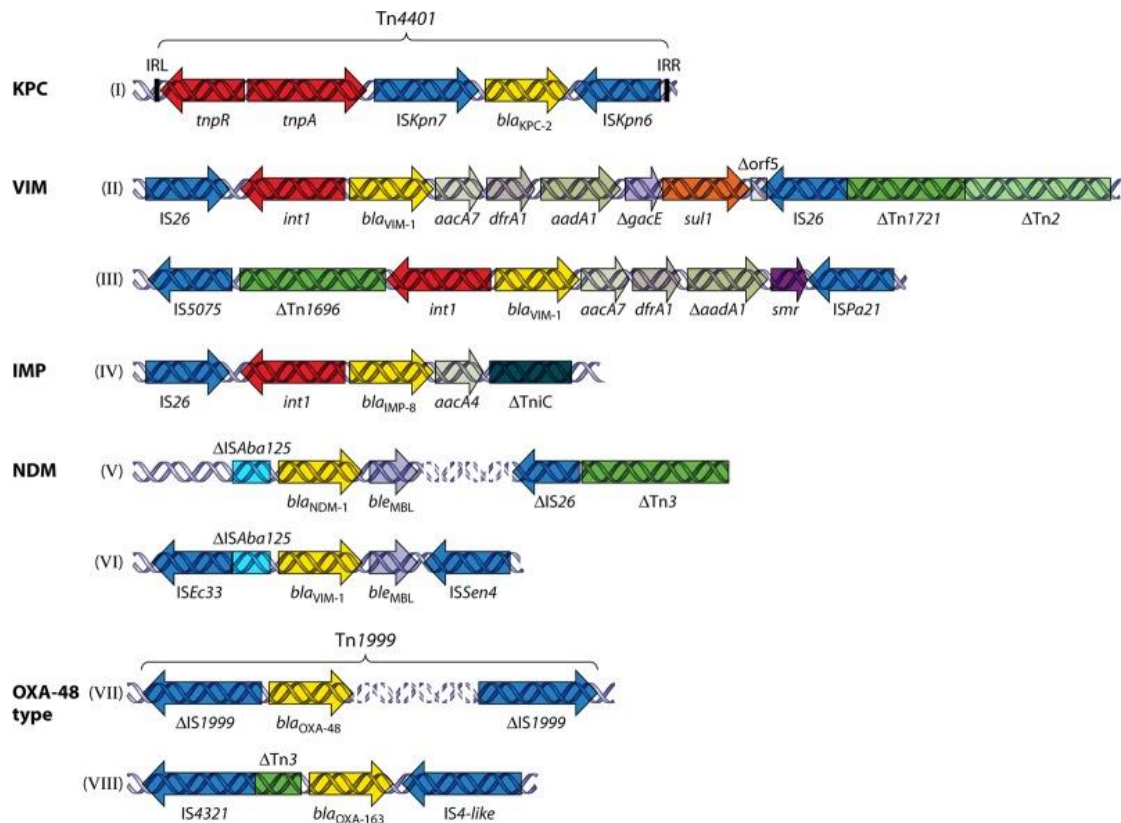
Καρβαπενεμάσες τάξης B: Ονομάζονται αλλιώς και μεταλλο-β-λακταμάσες (MBLs) και χρησιμοποιούν ψευδάργυρο, που βρίσκεται στο ενεργό κέντρο του ενζύμου, ως απαραίτητο συμπράγοντα για να υδρολύσουν το β-λακταμικό δακτύλιο (Nordmann *et al*, 2002). Υδρολύουν όλες τις β-λακτάμες εκτός της αζτρεονάμης και δεν αδρανοποιούνται από αναστολείς β-λακταμασών, όπως το κλαβουλανικό, η ταζομπακτάμη και η αβιμπακτάμη ενώ αναστέλλονται από χηλικές ενώσεις μετάλλων όπως το EDTA το οποίο δεν είναι διαθέσιμο για κλινική χρήση (Marshall *et al*, 2017). Ωστόσο η καινούρια κεφαλοσπορίνη κεφιδεροκόλη και ο συνδυασμός αζτρεονάμη-αβιμπακτάμη έχουν δείξει καλή *in vitro* δράση έναντι των MBL (Kohira *et al*, 2016/ Wang *et al*, 2014). Οι MBL κωδικοποιούνται και από πλασμίδια και χρωμοσωμιακά και οι σημαντικότεροι εκπρόσωποι είναι οι Verona integron-encoded metallo-beta-lactamase (VIM), imipenemase (IMP) και New Delhi metallo-beta-lactamase (NDM). Απαντώνται σε στελέχη *K.pneumoniae* και *E.coli* (VIM, IMP, NDM), *Enterobacter cloacae* (VIM, IMP), *Serratia marcescens* (IMP) και *Proteus mirabilis* (VIM) (Miriagou, 2010/ Cornaglia, 2011). Οι VIM καρβαπενεμάσες είναι οι πιο συχνά

απαντώμενες MBL παγκοσμίως, με αυξημένη συχνότητα σε Ιταλία, Ελλάδα, Ισπανία και Ουγγαρία. Το πρώτο στέλεχος VIM *K.pneumoniae* απομονώθηκε μεταξύ 2001 και 2003 στη Νότια Ευρώπη και επεκτάθηκε στη συνέχεια στη Βόρεια Ευρώπη και στις ΗΠΑ (Matsumura, 2017). Οι IMP τύπου μεταλλο-β-λακταμάσες (Imipenemase metallo-β-lactamase) απομονώθηκαν πρώτα στην *P. aeruginosa* τη δεκαετία του 1990. Το πρώτο αυτό IMP-1 ένζυμο βρέθηκε αργότερα σε ιντεγκρόνια στη *S. marcescens* και σε άλλα Εντεροβακτηριακά στελέχη στην Ιαπωνία. Το πρώτο ένζυμο αυτής της οικογένειας στην Ευρώπη ήταν IMP-2 και εντοπίστηκε σε στέλεχος *Acinetobacter baumannii* στην Ιταλία. Η NDM μεταλλο-β-λακταμάση (New Delhi metallo-β-lactamase) είναι ενδημική σε Ινδία, Πακιστάν, Μπαγκλαντές και απομονώθηκε πρώτη φορά το 2008 σε Σουηδό ασθενή με *K.pneumoniae* που προηγουμένως είχε λάβει ιατρική περίθαλψη στο Νέο Δελχί της Ινδίας (Yong *et al*, 2009). Έκτοτε, η NDM-1 έχει βρεθεί σε στελέχη Εντεροβακτηριακών, *Acinetobacter* και *Pseudomonas* και έχουν ταυτοποιηθεί συνολικά 24 παραλλαγές ενζύμων τύπου NDM. Τα ένζυμα αυτά υδρολύουν σχεδόν όλα τα β-λακταμικά αντιβιοτικά μαζί με τις καρβαπενέμες, αλλά όχι τις μονοπακτάμες. Επιπλέον, δεν αναστέλλονται από τους αναστολείς των β-λακταμασών. Τα NDM εντεροβακτηριακά συχνά κατέχουν και άλλες β-λακταμάσες όπως CTX-M ESBL που διευρύνουν το φάσμα της αντοχής τους και συχνά απομονώνονται από το νερό της βρύσης και σε απόβλητα λυμάτων. Τα NDM εντεροβακτηριακά παρατηρούνται επίσης με αυξημένη συχνότητα στο Ηνωμένο Βασίλειο, Δανία, Πολωνία και Ρουμανία (Walsh *et al*, 2011).

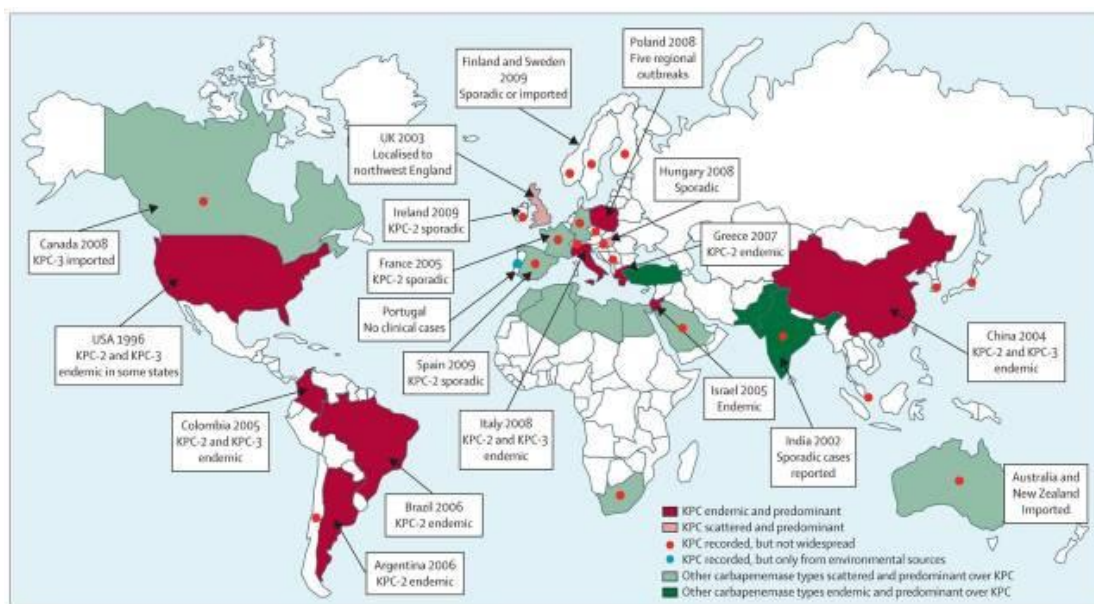
Καρβαπενεμάσες τάξης D: Οι OXA (oxacillin-hydrolyzing) β-λακταμάσες αντιπροσώπευαν την κύρια οικογένεια πλασμιδιακά κωδικοποιούμενων β-λακταμασών έως τις αρχές της δεκαετίας του 1980. Πρόκειται για καρβαπενεμάσες σερίνης και οι πιο συχνά απαντώμενες είναι οι OXA-48 που υδρολύουν ασθενώς

καρβαπενέμες. Δεν έχουν δράση έναντι στις ευρέως φάσματος κεφαλοσπορίνες (Poirel *et al*, 2012). Η OXA-48 ανιχνεύθηκε το 2001 σε πολυανθεκτικό στέλεχος *Klebsiella pneumoniae* στην Τουρκία. Πρόκειται για ένζυμο που εντοπίζεται σε ένα μεταβιβάσιμο πλασμίδιο. Έχουν φτάσει σε ενδημικές διαστάσεις σε Τουρκία και Μάλτα και έχουν διασπαρεί σε γειτονικές χώρες με αυξημένη εμφάνιση σε Βέλγιο, Γαλλία, Ισπανία και Ρουμανία (Poirel *et al*, 2004).

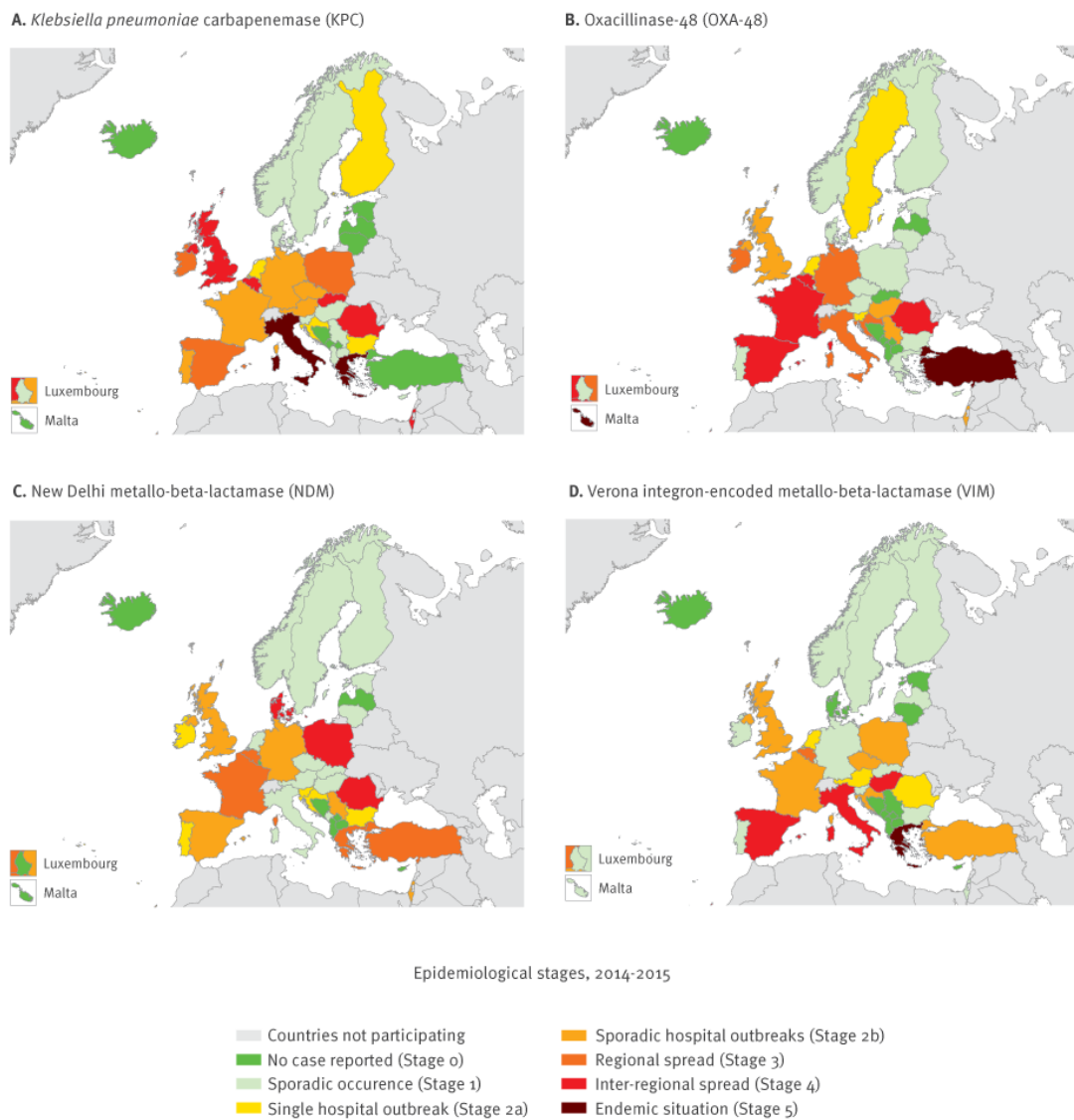
Οι καρβαπενεμάσες KPC κωδικοποιούνται από γονίδια εντός τρανσποζονίων που επιτρέπουν τη μεταφορά τους μεταξύ γονιδιωμάτων. Έτσι έχουν δημιουργηθεί ειδικά KPC πλασμίδια. Τα γονίδια των MBL *blaVIM* και *blaIMP* υπάρχουν ως γενετικές κασέτες εντός της μεταβλητής περιοχής των ιντεγκρονίων τάξης 1, ενώ υπάρχουν και τάξης 2 και 3 ιντεγκρόνια που κωδικοποιούν IMP. Έτσι οι MBL μεταφέρονται είτε μέσω ανασυνδυασμού των γενετικών κασετών μεταξύ των πλασμιδιακών ιντεγκρονίων, είτε με ολόκληρη μεταφορά γενετικού υλικού που περιέχει γονίδια MBL μέσω μετάθεσης και ανασυνδυασμού. Αντίθετα, τα γονίδια της NDM δε σχετίζονται με ιντεγκρόνια. Το γονίδιο της OXA-48 βρίσκεται σε πλασμίδια, τα οποία είναι υπεύθυνα για τη μεταφορά του μεταξύ των διαφόρων παθογόνων (Tzouveleakis *et al*, 2012). Στην Εικόνα 6 απεικονίζεται σχηματικά η σχέση των γονιδίων των καρβαπενεμασών με τις διάφορες κινητές γενετικές μονάδες.



Εικόνα 6. Σχηματική αναπαράσταση τμημάτων πλασμιδίων εντεροβακτηριακών στελεχών που δείχνουν τη σχέση των γονιδίων των καρβαπενεμασών με τις διάφορες κινητές γενετικές μονάδες. (I) Το τρανσποζόνιο Tn4401 με το γονίδιο *blaKPC* του πλασμιδίου pNYC (GenBank accession no. EU176011). (II-III) Αλληλουχίες VIM από τα πλασμίδια pNL194 (GenBank accession no. GU585907) και Pcc416 (GenBank accession no. AJ704863). (IV) Αλληλουχία με το γονίδιο *blaIMP* από το πλασμίδιο pFP10-2 (GenBank accession no. HQ651093). (V-VI) Αλληλουχίες που περιέχουν το *blaNDM-1* από πλασμίδιο από *K.pneumoniae* 05-506 (GenBank accession no. FN396876) και από πλασμίδιο p271A (GenBank accession no. HQ162469). (VII-VIII) Το τρανσποζόνιο Tn1999 που κωδικοποιεί την OXA-48 από το πλασμίδιο pA-1 (GenBank accession no. AY236073) και το *bla-OXA163* από το πλασμίδιο p6299 (GenBank accession no. HQ700343) (Tzouveleakis *et al*, 2012).

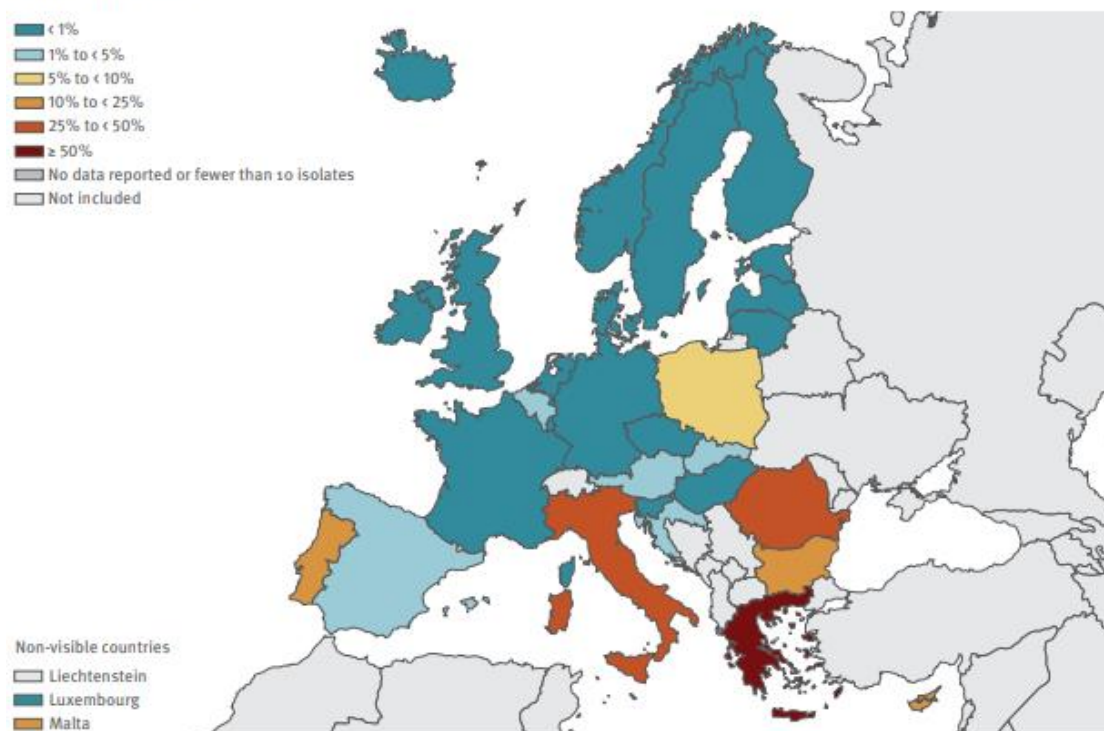


Εικόνα 7. Επιδημιολογία των στελεχών *K.pneumoniae* ανθεκτικών στις καρβαπενέμες (Munoz-Price *et al*, 2013).



Εικόνα 8. Επιδημιολογία των *K.pneumoniae* με παραγωγή των διαφορετικών τύπων καρβαπενεμασών τα έτη 2014-2015 (<https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/surveillance-antimicrobial-resistance-europe-2017>).

Figure 3.11. *Klebsiella pneumoniae*. Percentage (%) of invasive isolates with resistance to carbapenems, by country, EU/EEA countries, 2018



Εικόνα 9. Επιδημιολογία των *K.pneumoniae* ανθεκτικών στις καρβαπενέμες το 2018

(<https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/surveillance-antimicrobial-resistance-europe-2017>).

Αντλίες εκροής: Ανήκουν στην οικογένεια RND (resistance-nodulation-cell division family transporters). Ένα παράδειγμα στα εντεροβακτηριακά αποτελεί η τριμερής πρωτεΐνη AcrA-AcrB-TolC που συμβάλλει στην αντοχή έναντι σε β-λακτάμες, μακρολίδες, τετρακυκλίνες, φλουοροκινολόνες (Li XZ, 2015).

Μεταλλάξεις πορινών: Μεταλλάξεις πορινών όπως OmpK35 και OmpK36 από μόνες τους δεν μπορούν να οδηγήσουν σε αντοχή στις καρβαπενέμες. Η αντοχή επιτυγχάνεται όταν οι μεταλλάξεις προκύπτουν σε εντεροβακτηριακά που παράγουν AmpC ή CTX-M. Τα ένζυμα AmpC και CTX-M έχουν χαμηλά επίπεδα ικανότητας υδρόλυσης καρβαπενεμασών. Ωστόσο, η αυξημένη έκφραση αυτών των ενζύμων σε συνδυασμό με τις μεταλλάξεις των πορινών μπορούν να δημιουργήσουν ένα ‘φαινόμενο-παγίδα’ κατά το οποίο η καρβαπενέμη δεσμεύεται μη-αντιστρεπτά από το ένζυμο χωρίς να υδρολύεται (Goessens, 2013). Επίσης σε KPC στελέχη, η παρουσία OmpK36 μεταλλάξεων οδηγεί σε αυξημένη αντοχή στις καρβαπενέμες (Shields *et al*, 2015).

Ο επιπολασμός των εντεροβακτηριακών στελεχών ανθεκτικών στις καρβαπενέμες στις ενδημικές περιοχές κυμαίνεται μεταξύ 20 και 40% (Εικόνες 7, 8 και 9). Αρχικά εμφανίζονταν ως νοσοκομειακά παθογόνα, και κυρίως σε ασθενείς που νοσηλεύονταν σε Μονάδες Εντατικής Θεραπείας. Τελευταία έχουν διασπαρεί σε διάφορες μονάδες υγείας συμπεριλαμβανομένων των μονάδων μακροχρόνιας φροντίδας (Tzouveleakis *et al*, 2012). Δεδομένου του ότι τα Εντεροβακτηριακά αποτελούν μέρος της φυσιολογικής χλωρίδας του εντέρου, αν ανθεκτικά σε καρβαπενέμες στελέχη αποικίσουν το έντερο η φορεία επιμένει για μεγάλο χρονικό διάστημα. Η μεταφορά των στελεχών αυτών είναι ευκολότερη σε ιδρύματα που οι πρακτικές πρόληψης των λοιμώξεων είναι περιορισμένες. Υπολογίζεται ότι ένα ποσοστό 10 με 30% των αποικισμένων ασθενών θα αναπτύξουν κλινική λοίμωξη και

ο κίνδυνος σχετίζεται με το υποκείμενο νόσημα του ξενιστή καθώς και με το βαθμό της ανοσοκαταστολής του. Ο κίνδυνος π.χ. είναι μεγαλύτερος σε ασθενείς που υποβάλλονται σε χημειοθεραπεία για οξεία μυελογενή λευχαιμία ή για μεταμόσχευση μυελού των οστών (Borer *et al*, 2012). Αξίζει να σημειωθεί πως τα εντεροβακτηριακά που είναι ανθεκτικά στις καρβαπενέμες έχουν τη δυνατότητα να μεταφερθούν όχι μόνο από ασθενή σε ασθενή μέσα σε ένα νοσηλευτικό ίδρυμα, αλλά και μεταξύ ιδρυμάτων μιας περιοχής ή μεταξύ διαφορετικών χωρών-ηπείρων μέσω της μεταφοράς ασθενών (Grundmann *et al*, 2010). Κατά συνέπεια κρίνεται απαραίτητη η επαγρύπνηση για τον εντοπισμό φορέων, η απομόνωση και θεραπεία των φορέων με ιατρικό και νοσηλευτικό προσωπικό αφοσιωμένο σε αυτούς, καθώς και με χρήση ξεχωριστού εξοπλισμού για τους φορείς (Bilavsky *et al*, 2010). Συγκεκριμένα, σε μελέτη στην Ελλάδα έχει αποδειχθεί ότι η εφαρμογή δέσμης μέτρων σε αιματολογική μονάδα (καλλιέργειες επιτήρησης για αποικισμό με ανθεκτική στις καρβαπενέμες *K.pneumoniae*, διαχωρισμός φορέων από μη φορείς, νοσηλευτικό προσωπικό αφοσιωμένο στους αποκοισμένους ασθενείς, προφυλάξεις επαφής, καθαρισμός περιβάλλοντος και υγιεινή των χεριών) οδηγεί σε μείωση του αποικισμού με ανθεκτική στις καρβαπενέμες *K.pneumoniae*, καθώς και σε μείωση των νοσηλειών λόγω αυτής (Spyridopoulou *et al*, 2020).

1.7 Αντοχή στην κολιστίνη

Πολλές φορές τα εντεροβακτηριακά που είναι ανθεκτικά στις καρβαπενέμες εμφανίζουν αντοχή και σε αμινογλυκοσίδες, τετρακυκλίνη, τριμεθοπρίμη-σουλφαμεθοξαζόλη και φλουοροκινολόνες. Έτσι σαν τελευταία επιλογή παραμένει η χρήση κολιστίνης. Τελευταία έχει αρχίσει να εμφανίζεται αντοχή και σε αυτό το αντιβιοτικό. Η κολιστίνη δρα μέσω εκτοπισμού κατιόντων στο λιποπολυσακχαρίτη (LPS) της εξωτερικής βακτηριακής μεμβράνης οδηγώντας σε διαταραχή της

εξωτερικής βακτηριακής μεμβράνης και σε κυτταρικό θάνατο (Evans *et al*, 1999). Η αντοχή στην κολιστίνη προκύπτει με διάφορους μηχανισμούς, όπως η αυξημένη παραγωγή κάψουλας (που μειώνει τη σύνδεση της κολιστίνης με τον λιποπολυσακχαρίτη) και απώλεια ή τροποποίηση του λιποπολυσακχαρίτη (Poirel *et al*, 2017). Ο κύριος μηχανισμός αντοχής που έχει μελετηθεί αφορά την απενεργοποίηση του *mgrB* γονιδίου (Cannatelli *et al*, 2013). Πρόσφατα ανιχνεύθηκε ένας νέος μηχανισμός αντοχής στην κολιστίνη ο οποίος οφείλεται στο γονίδιο *mcr-1*. Ο μηχανισμός αυτός πρωτο-ανιχνεύθηκε στην Κίνα σε μικροβιακά στελέχη *Escherichia coli* και *Klebsiella pneumoniae* που απομονώθηκαν από ζώα παραγωγής τροφίμων αλλά και από νοσηλευόμενους ασθενείς που έπασχαν από λοίμωξη. Το γονίδιο *mcr-1* βρίσκεται σε πλασμίδιο, σε αντίθεση με τους μέχρι τώρα γνωστούς μηχανισμούς αντοχής έναντι της κολιστίνης οι οποίοι ήταν χρωμοσωμιακοί. Το νέο αυτό εύρημα έχει μεγάλη σημασία καθώς οι πλασμιδιακοί μηχανισμοί αντοχής είναι δυνατό να μεταδοθούν οριζόντια με αποτέλεσμα να έχουν μεγάλο δυναμικό εξάπλωσης (Liu *et al*, 2016).

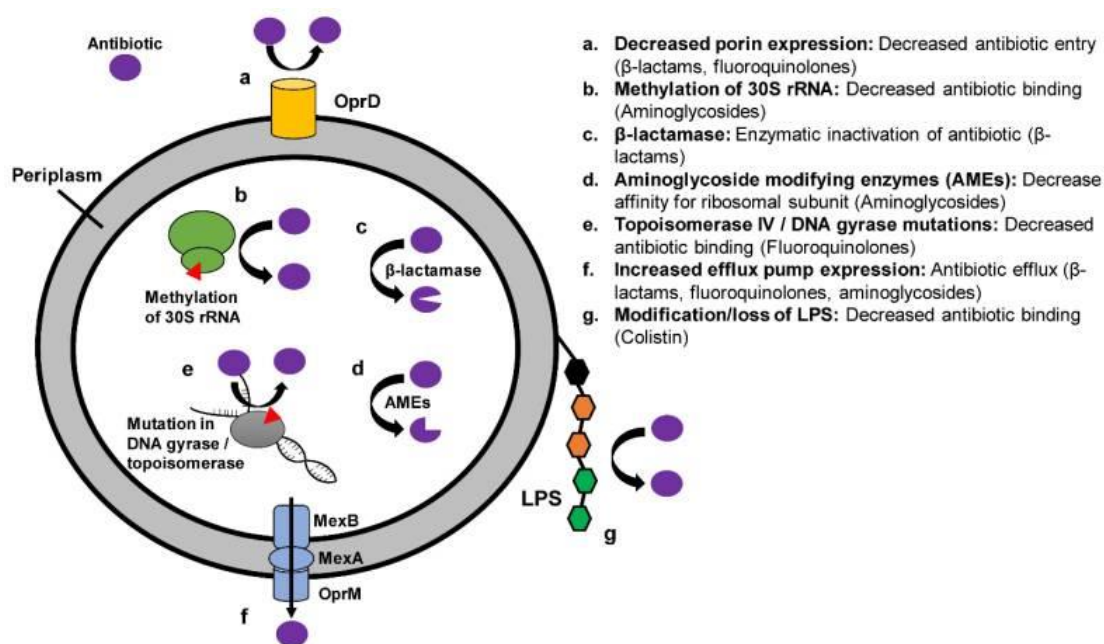
1.8 XDR *Pseudomonas aeruginosa*

Η *P. aeruginosa* είναι εκ φύσεως ανθεκτική σε πολλά αντιβιοτικά όπως η ριφαμπικίνη, η τετρακυκλίνη, η χλωραμφενικόλη, η τριμεθοπρίμη-σουλφαμεθοξαζόλη και πολλές β-λακτάμες. Αυτό οφείλεται στη μικρή διαπερατότητα της εξωτερικής της μεμβράνης καθώς και στις αντλίες εκροής (Rossolini, 2004). Επιπρόσθετοι μηχανισμοί αντοχής οδηγούν σε στελέχη XDR, δηλαδή ευαίσθητα σε μία ή δύο τάξεις αντιψευδομοναδικών αντιβιοτικών.

Ο XDR φαινότυπος εμφανίζεται με διαφορετικές συχνότητες στις διαφορετικές χώρες. Σε μία μελέτη του διεθνούς δικτύου επόπτευσης της αντοχής

(international network for optimal resistance monitoring, INFORM) στις ΗΠΑ, το 9% των στελεχών *Pseudomonas* ήταν XDR, ενώ το αντίστοιχο ποσοστό σε επιδημιολογικές μελέτες στην Ισπανία έφτανε το 11% (Cabot, 2012), στην Ταϊλάνδη το 22% (Palavutitotai *et al*, 2018), στην Ελλάδα το 25% (Samonis *et al*, 2014) και στο Ιράν το 33% (Saderi *et al*, 2015). Σε ορισμένες ομάδες πληθυσμού, το ποσοστό μπορεί να φτάσει ανησυχητικά υψηλά επίπεδα όπως π.χ. στους ασθενείς εγκαυμάτων στο Ιράν (87%) (Safaei *et al*, 2017) ή στους μεταμοσχευμένους ασθενείς στην Ισπανία (63%) (Bodro *et al*, 2015). Παράγοντες κινδύνου για εμφάνιση XDR στελεχών αποτελούν η ολική παρεντερική σίτιση, η προηγούμενη χρήση φλουοροκινολονών ή καρβαπενεμών, οι αιματολογικές κακοήθειες, ο μηχανικός αερισμός και το υψηλό APACHE-II score (Park *et al*, 2011).

Υπάρχουν τέσσερις βασικοί μηχανισμοί που προσδίδουν αντοχή στην *P.aeruginosa*: οι αντλίες εξόδου, οι μεταλλάξεις πορινών, οι μεταλλάξεις του αντιβιοτικού στόχου και τα ένζυμα που αδρανοποιούν τα αντιβιοτικά (Eichenberger *et al*, 2019). Σχηματικά οι μηχανισμοί απεικονίζονται στην Εικόνα 10 και λεπτομερώς παρατίθενται στον πίνακα 2.



Εικόνα 10. Μηχανισμοί αντοχής *Pseudomonas* (Eichenberger *et al*, 2019).

Αντλίες εκροής: Συμβάλλουν στην αντοχή σε πολλές τάξεις αντιβιοτικών. Για παράδειγμα, μεταλλάξεις που οδηγούν σε αυξημένη έκφραση των τριμερών πρωτεϊνών MexA-MexB-OprM προσδίδουν αντοχή σε αντιψευδομοναδικές β -λακτάμες, φλουοροκινολόνες και αμινογλυκοσίδες (Fruci *et al*, 2018).

Μεταλλάξεις πορινών: Η πορίνη OprD επιτρέπει τη δίοδο βασικών αμινοξέων καθώς και καρβαπενεμών μέσω της εξωτερικής μεμβράνης. Η απώλεια της OprD (που σχετίζεται με τον υψηλού κινδύνου κλώνου *P.aeruginosa* ST75) προσδίδει αντοχή στην ιμιπενέμη καθώς και μειωμένη ευαισθησία στη μεροπενέμη. Όταν αυτή η απώλεια συνδυάζεται με αύξηση της έκφρασης των MexA-MexB-OprM, επιτυγχάνεται αντοχή σε μεροπενέμη, ιμιπενέμη, κεφταζιντίμη, ουρεϊδοπενικιλίνες (αζλοκιλίνη, πιπερακιλίνη, μεζλοκιλίνη), καρβοξυπενικιλίνες (καρβενικιλίνη, τικαρκιλίνη), κινολόνες, τετρακυκλίνες και χλωραμφενικόλη (Livermore, 2001).

Μετατροπή του μορίου στόχου του αντιβιοτικού: Μεταλλάξεις των γονιδίων *parC* και *gyrA* που κωδικοποιούν για την τοποϊσομεράση IV και DNA γυράση αντίστοιχα έχουν εντοπιστεί σε στελέχη *Pseudomonas*, προσδίδοντάς τους αντοχή στις φλουοροκινολόνες (Akasaka *et al*, 2001). 16S rRNA μεθυλάσες RmtA, RmtD και ArmA που τροποποιούν το 16s rRNA προσδίδουν αντοχή στις αμινογλυκοσίδες (Gurung *et al*, 2010). Μεταλλάξεις γονιδίων όπως τα *pmrAB* και *phoPQ* που συντελούν σε μετατροπές του λιποπολυσακχαρίτη, προσδίδουν αντοχή στην κολιστίνη (Olaitan *et al*, 2014).

Μετατροπή-αδρανοποίηση του αντιβιοτικού: Η *Pseudomonas* από τη φύση της έχει χρωμοσωμικά κωδικοποιούμενες τάξης C κεφαλοσπορινάσες (AmpC). Μεταλλάξεις που προκαλούν αυξημένη έκφραση των AmpC ή που επιτρέπουν την παραγωγή υπερ-επαγωγίμων (hyperinducible) AmpC προσδίδουν αντοχή σε πενικιλίνες, μονομπακτάμες και κεφέμες (Livermore, 1995). Επιπρόσθετα, η οριζόντια μεταφορά β-λακταμασών των τάξεων A, B και D μέσω πλασμιδίων διευρύνει το φάσμα της αντοχής. Η απόκτηση στενού φάσματος β-λακταμασών, όπως οι PSE (Pseudomonas-specific enzyme)-1, PSE-4 και κάποια OXA ένζυμα προσδίδουν αντοχή σε αντιψευδομοναδικές πενικιλίνες και την κεφοπεραζόνη, αλλά όχι σε μονομπακτάμες, καρβαπενέμες και αντιψευδομοναδικές κεφέμες. Η απόκτηση ευρέως φάσματος β-λακταμασών όπως οι PER (Pseudomonas aeruginosa RNL-1)-1, VEB (Vietnamese extended spectrum beta lactamase)-1, GES (Guaiana extended spectrum)-1, GES-2 και μερικές OXA προσδίδουν αντοχή σε αντιψευδομοναδικές πενικιλίνες, αντιψευδομοναδικές κεφέμες και μονομπακτάμες αλλά όχι σε καρβαπενέμες. Τέλος, η απόκτηση MBL β-λακταμασών όπως IMP, SPM (Sao Paulo metallo-β-lactamase), GIM (Germany imipenemase) και VIM προσδίδουν αντοχή σε όλες τις αντιψευδομοναδικές β-λακτάμες εκτός από τις μονομπακτάμες (Rossolini,

2005). Ένζυμα μετατροπής των αμινογλυκοσιδών (φωσφορυλάσες, αδενυλάσες, ακετυλάσες) που μειώνουν τη συγγένεια σύνδεσής τους με τη ριβοσωμική μονάδα μπορούν παρομοίως να μεταφερθούν οριζοντίως. Τα συχνότερα ένζυμα που παρουσιάζει η *Pseudomonas* είναι η AAC(6')-II που προσδίδει αντοχή σε τομπραμυκίνη, γενταμυκίνη και νετιλμυκίνη και η ANT(2'')-I που προσδίδει αντοχή σε γενταμυκίνη και τομπραμυκίνη (Poole, 2005). Ωστόσο η καινούρια αμινογλυκοσίδη πλαζομυκίνη διατηρεί την ακεραιότητά της έναντι αυτών των μετατρεπτικών ενζύμων (Aggen *et al*, 2010).

Παρόλη τη γενετική ποικιλομορφία που παρουσιάζει η *Pseudomonas*, τα XDR στελέχη τείνουν να ανήκουν σε συγκεκριμένους 'υψηλού κινδύνου' κλώνους. Εξ' αυτών ο ST235 έχει παγκόσμια κατανομή, ο ST111 εμφανίζεται παγκοσμίως εκτός της Ωκεανίας και ο ST175 βρίσκεται κυρίως στην Ευρώπη (Oliver *et al*, 2015).

Πίνακας 2. Επίκτητοι μηχανισμοί αντοχής *P.aeruginosa* (Ruppe et al, 2015).

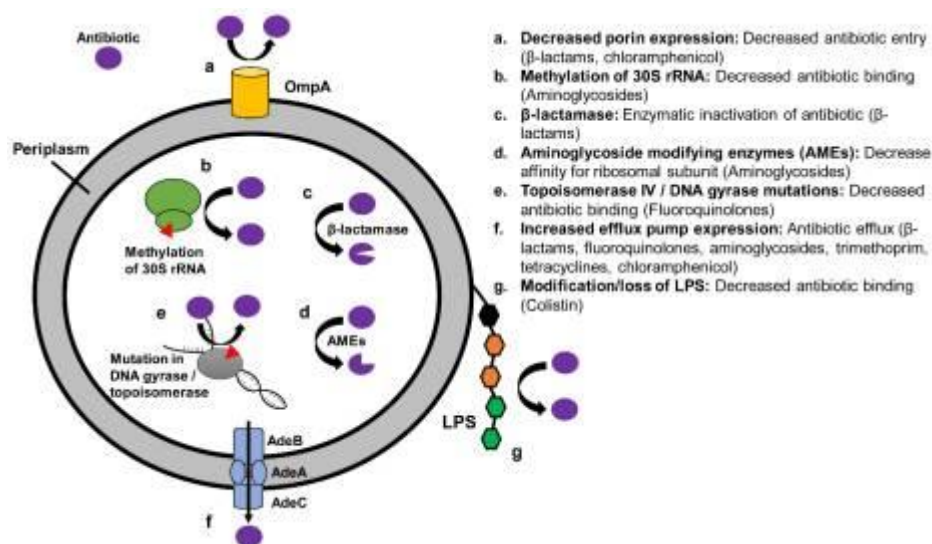
Μηχανισμός	Γενετικό συμβάν	Αντοχή
Αυξημένη έκφραση AmpC κεφαλοσπορινάσης	Χρωμοσωμιακή μετάλλαξη	Πενικιλίνες, κεφαλοσπορίνες, αζτρεονάμη
Πενικιλινάσες (PSE, OXA)	Απόκτηση MGE	Πενικιλίνες
Εκτεταμένου φάσματος β-λακταμάσες (PER, SHV, GES, OXA)	Απόκτηση MGE	Πενικιλίνες, κεφαλοσπορίνες, αζτρεονάμη
Μεταλλο-β-λακταμάσες (κυρίως VIM, IMP /σπανία SIM, GIM, SPM)	Απόκτηση MGE	Πενικιλίνες, κεφαλοσπορίνες, καρβαπενέμες
Απώλεια OprD	Χρωμοσωμιακή μετάλλαξη	Ιμιπενέμη
Αντλίες εξόδου	Χρωμοσωμιακή μετάλλαξη	
MexAB-OprM		Τικαρκιλίνη, κεφαλοσπορίνες, αζτρεονάμη, μεροπενέμη, φλουοροκινολόνες
MexXY-OprN		Κεφεπίμη(±πενικιλίνες, αμινογλυκοσίδες, φλουοροκινολόνες)
MexEF-OprN		Μεροπενέμη, φλουοροκινολόνες
MexCD-OprJ		Κεφεπίμη, αζτρεονάμη (±πενικιλίνες), φλουοροκινολόνες
Μετατρεπτικά ένζυμα αμινογλυκοσιδών(AAC(3)-I, AAC(3)-II, AAC(6')-I, AAC(6')-II and ANT(2')-I)	Απόκτηση MGE	Αμινογλυκοσίδες
16S rRNA μεθυλάσες	Απόκτηση MGE	Αμινογλυκοσίδες
Μετατροπή τοποϊσομερασών	Χρωμοσωμιακή μετάλλαξη	Φλουοροκινολόνες
Μετατροπή λιπιδίου A (LPS)	Χρωμοσωμιακή μετάλλαξη	Πολυμυξίνες

MGE=mobile genetic element (κινητή γενετική μονάδα)

1.9 XDR *Acinetobacter baumannii*

Το *A.baumannii* έχει ενδογενή αντοχή σε αρκετά αντιμικροβιακά, συμπεριλαμβανομένων των γλυκοπεπτιδίων, λινκοσαμιδών, μακρολιδών και στρεπτογραμινών. Ωστόσο, πολυαντοχή επιτυγχάνεται μέσω ποικιλίας άλλων μηχανισμών, όπως οι αντλίες εξόδου, οι μεταλλάξεις πορινών, οι μεταλλάξεις του μορίου στόχου του αντιβιοτικού και τα ένζυμα που αδρανοποιούν τα αντιβιοτικά (Eichenberger *et al*, 2019). Στις ΗΠΑ, σύμφωνα με το Εθνικό Δίκτυο Ασφάλειας Υγείας (National Healthcare Safety Network), μεταξύ 2011 και 2014, το ποσοστό των ανθεκτικών σε καρβαπενέμες *A.baumannii* σε βακτηριαιμίες από κεντρικές γραμμές ήταν 47% ενώ σε ουρολοιμώξεις σχετιζόμενες με καθετήρες ήταν 64% (Weiner, 2016). Στην Ευρώπη, μια πρόσφατη έκθεση του Ευρωπαϊκού κέντρου για την πρόληψη και τον έλεγχο των λοιμώξεων έδειξε ότι 49% (2861/5853) των *A.baumannii* ήταν ανθεκτικά σε καρβαπενέμες, με τις χώρες της Νότιας Ευρώπης και της Βαλτικής να παρουσιάζουν υψηλότερα ποσοστά (<https://ecdc.europa.eu/en/publications-data/surveillance-antimicrobial-resistance-europe-2017>). Αντίστοιχα υψηλά ποσοστά έχουν περιγραφεί στη νότια και νοτιοανατολική Ασία (40-60%) καθώς και στη Λατινική Αμερική (40-80%) (Hsu *et al*, 2017/ Rodriguez *et al*, 2018). Παράγοντες κινδύνου πολυαντοχής αποτελούν η προηγούμενη χρήση αντιβιοτικών (κυρίως καρβαπενεμών, κεφαλοσπορινών 3^{ης} γενιάς και φλουοροκινολονών), η παρουσία κεντρικών γραμμών, ο μηχανικός αερισμός, η τραχειοστομία, το πρόσφατο χειρουργείο και η νοσηλεία σε Μονάδα Εντατικής Θεραπείας (Mahgoub *et al*, 2002). Η ικανότητα του *A.baumannii* να επιβιώνει σε άψυχες επιφάνειες για μεγάλο χρονικό διάστημα (σε αντίθεση για παράδειγμα με τα εντεροβακτηριακά) αποτελεί παράγοντα που συμβάλλει σημαντικά στην εξάπλωση των ανθεκτικών στελεχών (Catalano *et al*, 1999).

Υπάρχουν τέσσερις βασικοί μηχανισμοί που προσδίδουν αντοχή στο *A.baumannii*: οι αντλίες εκροής, οι μεταλλάξεις πορινών, οι μεταλλάξεις του αντιβιοτικού στόχου και τα ένζυμα που αδρανοποιούν τα αντιβιοτικά (Eichenberger *et al*, 2019). Σχηματικά οι μηχανισμοί απεικονίζονται στην Εικόνα 11 και λεπτομερώς παρατίθενται στον πίνακα 3.



Εικόνα 11. Μηχανισμοί αντοχής *A.baumannii* (Eichenberger *et al*, 2019).

Αντλίες εκροής-μεταλλάξεις πορινών: Η αυξημένη έκφραση της αντλίας adeABC του συστήματος RND προσδίδει αντοχή σε φλουοροκινολόνες, αμινογλυκοσίδες, τριμεθοπρίμη, τετρακυκλίνες και χλωραμφενικόλη (Olaitan *et al*, 2014). Όταν η adeABC αντλία υπερεκφράζεται σε στελέχη που κατέχουν οξακιλλινάσες που υδρολύουν καρβαπενέμες, επιτυγχάνεται υψηλού βαθμού αντοχή στις καρβαπενέμες (Lee *et al*, 2010). Μία ακόμη αντλία εξόδου, η adeIJK προσδίδει αντοχή στην τιγκεκυκλίνη και ιδιαιτέρως όταν συνυπάρχει με την αντλία adeABC (Damier-Piolle *et al*, 2008). Οι αντλίες που κωδικοποιούνται από γονίδια tet

σχετίζονται με κινητές γενετικές μονάδες. Συγκεκριμένα η αντλία TetA προσδίδει αντοχή στην τετρακυκλίνη, ενώ η αντλία TetB προσδίδει αντοχή στη μινοκυκλίνη (Huys *et al*, 2005). Οι μεταλλάξεις πορινών μειώνουν τη διαπερατότητα της εξωτερικής βακτηριακής μεμβράνης. Συγκεκριμένα μεταλλάξεις που στοχεύουν το *ompA* γονίδιο προσδίδουν αντοχή στη χλωραμφενικόλη, την αζτρεονάμη και το ναλιδικό οξύ (Smani *et al*, 2014).

Μεταλλάξεις στο μόριο στόχο του αντιβιοτικού: Αντοχή στις φλουοροκινολόνες προκύπτει μέσω μεταλλάξεων στα γονίδια *gyrA* και *parC* (που κωδικοποιούν τη DNA γυράση και τοποϊσομεράση αντίστοιχα) και οδηγούν σε μειωμένη συγγένεια των φλουοροκινολονών με τα ένζυμα στόχους τους (Vila *et al*, 1997). Μεταλλάξεις των ενζύμων σύνθεσης του λιποπολυσακχαρίτη οδηγούν σε μετατροπή του ή απώλεια του λιπιδίου A από το λιποπολυσακχαρίτη, γεγονός που προσδίδει αντοχή στην κολιστίνη μέσω μειωμένης σύνδεσης της κολιστίνης με το λιποπολυσακχαρίτη (Moffatt *et al*, 2010). Επίσης οι μεθυλτρανσφεράσες της 16S rRNA μονάδας (όπως η ArmA) συντελούν στη μειωμένη συγγένεια σύνδεσης των αμινογλυκοσιδών με το στόχο τους. Τα στελέχη με αυτές τις μεθυλτρανσφεράσες κατέχουν συνήθως και ESBL ή MBL, λόγω συμμεταφοράς στα ίδια πλασμίδια (Poirel *et al*, 2006).

Αδρανοποίηση του αντιβιοτικού: Το *A.baumannii* ενδογενώς κατέχει χρωμοσωμική AmpC κεφαλοσπορινάση που υδρολύει κεφαλοσπορίνες σε μικρό βαθμό, καθώς και τάξης-D-οξακυλλινάση OXA-51-like που υδρολύει πενικιλίνες και καρβαπενέμες σε μικρό βαθμό. Η εισαγωγή ενός ισχυρού μεταγραφικού παράγοντα, όπως του ISAba1, ανοδικά αυτών των γονιδίων οδηγεί σε σημαντικό βαθμό αντοχής (Corvec *et al*, 2003). Επίσης, η απόκτηση καρβαπενεμασών έχει περιγραφεί στα παθογόνα αυτά. Καρβαπενεμάσες όπως οι OXA-23-, OXA-40- και OXA-58-like

είναι αυτές που συναντώνται συχνότερα και είναι είτε πλασμιδιακά είτε χρωμοσωμιακά κωδικοποιούμενες. Οι OXA-23-like έχουν παγκόσμια κατανομή και σχετίζονται συνήθως με τρανσποζόνια Tn2006 και Tn2007 (Poirel *et al*, 2010). Οι OXA-25, -26, -40 απαντώνται συνήθως στην Ευρώπη, ενώ οι OXA-72 κυρίως στην Ασία (Heritier *et al*, 2003/ Tada *et al*, 2014). Τάξης A (KPC) και B (IMP, VIM, SIM, NDM) καρβαπενεμάσες παρατηρούνται λιγότερο συχνά (Potron *et al*, 2015). Ένζυμα μετατροπής των αμινογλυκοσιδών (ακετυλτρανσφεράσες, νουκλεοτιδάσες, φωσφοτρανσφεράσες) μεταφέρονται στα βακτήρια μέσω πλασμιδίων, τρανσποζονίων και ιντεγκρονίων τάξης 1 (Nemec *et al*, 2004).

Πίνακας 3. Επίκτητοι μηχανισμοί αντοχής *A.baumannii* (Ruppe et al, 2015).

Μηχανισμός	Γενετικό συμβάν	Αντοχή
Αυξημένη έκφραση AmpC κεφαλοσπορινάσης	Χρωμοσωμιακή μετάλλαξη	Πενικιλίνες, κεφαλοσπορίνες 3ης γενιάς
Αυξημένη έκφραση OXA-like β-λακταμάσης	Χρωμοσωμιακή μετάλλαξη (εισαγωγή ISAbal ανοδικά του blaOXA-51)	Καρβαπενέμες
Εκτεταμένου φάσματος β-λακταμάσες(PER, VEB, GES)	Απόκτηση MGE	Πενικιλίνες, κεφαλοσπορίνες 3ης γενιάς
Μεταλλο-β-λακταμάσες(VIM, SIM, IMP, NDM)	Απόκτηση MGE	Πενικιλίνες, κεφαλοσπορίνες 3ης γενιάς, καρβαπενέμες
Οξακυλλινάση-τύπου-καρβαπενεμάση(OXA-23-, -40-, -58-, -143-, -235-like)	Απόκτηση MGE	Πενικιλίνες, καρβαπενέμες
Απώλεια πορινών	Χρωμοσωμιακή μετάλλαξη	ποικίλει
Μετατροπή πενικιλινο-δεσμευτικών πρωτεϊνών	Χρωμοσωμιακή μετάλλαξη	ποικίλει
Αντλίες εξόδου	Χρωμοσωμιακή μετάλλαξη	
AdeABC		B-λακτάμες(ποικίλει), αμινογλυκοσίδες, φλουοροκινολόνες, τιγκεκυκλίνη
AdeM		Αμινογλυκοσίδες, φλουοροκινολόνες
AdeIJK		Τιγκεκυκλίνη
Μετατρεπτικά ένζυμα αμινογλυκοσιδών (AAC(3), AAC(6') and APH(3'))	Απόκτηση MGE	Αμινογλυκοσίδες
16S rRNA μεθυλάσες	Απόκτηση MGE	Αμινογλυκοσίδες
Μετατροπές τοποϊσομερασών	Χρωμοσωμιακή μετάλλαξη	Φλουοροκινολόνες
Μετατροπές λιπιδίου A(LPS)	Χρωμοσωμιακή μετάλλαξη	Πολυμυξίνες

MGE=mobile genetic element (κινητή γενετική μονάδα)

1.10 Διαγνωστικές μέθοδοι

Οι διαγνωστικές μέθοδοι που χρησιμοποιούνται κυρίως για την ταυτοποίηση των μηχανισμών αντοχής στη σύγχρονη κλινική πράξη χωρίζονται σε δυο μεγάλες κατηγορίες: φαινοτυπικές μέθοδοι και μοριακές μέθοδοι (Georgios *et al*, 2013). Τελευταία, οι μέθοδοι που βασίζονται στη φασματομετρία (spectrometry-based approaches) έχουν ενσωματωθεί στην κλινική πράξη σε ορισμένα κέντρα (Maugeri *et al*, 2019).

Φαινοτυπικές μέθοδοι

Οι φαινοτυπικές μέθοδοι μπορούν να χρησιμοποιηθούν στην καθημερινή κλινική πράξη. Απαιτούν 24-48 ώρες καλλιέργειας για το τελικό αποτέλεσμα. Βασίζονται στον έλεγχο της ανάπτυξης μικροβίων παρουσία αντιβιοτικών. Χωρίζονται σε τεχνικές που πραγματοποιούνται από το μικροβιολόγο (agar dilution, disk diffusion, gradient test, broth microdilution) και σε αυτοματοποιημένες τεχνικές. Όλες παρέχουν ποιοτικά δεδομένα (ευαίσθητο, ενδιάμεση ευαισθησία, ανθεκτικό) καθώς και τις MIC (minimum inhibitory concentration). Η MIC ορίζεται ως η ελάχιστη συγκέντρωση αντιβιοτικού που αναστέλλει την ορατή ανάπτυξη του μικροβίου μετά από ολονύχτια επώαση. Τα πρότυπα ερμηνείας αυτών εκσυγχρονίζονται κάθε χρόνο από οργανισμούς όπως οι: the Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) στις ΗΠΑ, the European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST).

Παραδείγματα φαινοτυπικών μεθόδων αποτελούν οι:

- Double disc synergy test (DDST): Χρησιμοποιείται για την ανεύρεση β λακταμασών που αναστέλλονται από αναστολείς όπως π.χ. το κλαβουλανικό (Ambler τάξη A β-λακταμάσες και κυρίως ESBL).

- Imipenem-EDTA synergy test: Το EDTA (ethylene-diamine-tetraacetic acid) προσδένει τα μεταλλικά ιόντα όπως τον ψευδάργυρο και συνεπώς αδρανοποιεί τις μεταλλο-β-λακταμάσες. Συνεπώς χρησιμοποιείται για την φαινοτυπική ανεύρεση των στελεχών που παράγουν MBL. Στη δοκιμασία συνέργειας, δίσκος ιμιπενέμης ή κεφταζιδίμης τοποθετείται σε απόσταση από δίσκο που περιέχει μόνο χηλική ουσία. Διεύρυνση της ζώνης αναστολής υποδηλώνει την παραγωγή MBL. Εναλλακτικά, ο δίσκος της β-λακτάμης συνδυάζεται με έναν αναστολέα και η διάμετρος αναστολής συγκρίνεται με τη διάμετρο της ζώνης αναστολής της β-λακτάμης.
- Boronic acid test: Το φαινυλβορονικό οξύ αναστέλλει τις KPC καρβαπενεμάσες και της τάξης A και C β λακταμάσες. Έτσι χρησιμοποιείται για την ανεύρεση των στελεχών που παράγουν KPC, καθώς είναι πιο εύκολο να πραγματοποιηθεί από το τεστ συνέργειας διπλού δίσκου (DDST) και έχει λιγότερα ψευδώς θετικά αποτελέσματα λόγω παραγωγής ESBL ή Amp-C β-λακταμασών.
- Hodge test: Χρησιμοποιείται για την ανεύρεση παραγωγής καρβαπενεμασών. Η μέθοδος αυτή βασίζεται στην απενεργοποίηση της μεροπενέμης ή της ερταπενέμης από μικροοργανισμούς που παράγουν καρβαπενεμάση. Με την δοκιμασία αυτή ανιχνεύονται όλες οι καρβαπενεμάσες. Πρότυπο στέλεχος *E. coli* (ATCC 25922) 0.5 McFarland επιστρώνεται σε Muller-Hinton άγαρ, ενώ στο κέντρο του τρυβλίου τοποθετείται δίσκος μεροπενέμης (10 μg) ή ερταπενέμης. Το υπό εξέταση στέλεχος επιστρώνεται υπό μορφή λωρίδας από το δίσκο μέχρι το άκρο του τρυβλίου. Παραμόρφωση της ζώνης αναστολής γύρω από το εξεταζόμενο βακτήριο θεωρείται ενδεικτική παραγωγής καρβαπενεμάσης. Παρόλη τη χρησιμότητα του, το συγκεκριμένο τεστ

παρουσιάζει ένα μειονέκτημα: εντοπίζει την παραγωγή καρβαπενεμασών, χωρίς να μπορεί να διακρίνει μεταξύ των διαφορετικών ειδών καρβαπενεμασών (MBL, KPC κλπ).

- Combination meropenem disc test: Αυτό το τεστ αποτελεί ένα συνδυασμό του EDTA και του τεστ βορονικού και χρησιμοποιήθηκε πρώτη φορά στην Ελλάδα μετά την απομόνωση gram αρνητικών στελεχών που συμπαράγουν KPC και MBL καρβαπενεμάσες. Η μεθοδολογία στηρίζεται στην χρησιμοποίηση ενός δίσκου καρβαπενέμης χωρίς αναστολέα και τριών δίσκων καρβαπενέμης εμπλουτισμένων με EDTA, βορονικό και συνδυασμό EDTA και βορονικού. Θεωρείται ότι το εξεταζόμενο στέλεχος παράγει και τους δύο τύπους ενζύμων όταν η διάμετρος της ζώνης αναστολής γύρω από το δίσκο με το EDTA και το βορονικό είναι ≥ 5 mm σε σχέση με τους υπόλοιπους τρεις δίσκους. Το πλεονέκτημα του συγκεκριμένου τεστ είναι ότι διαχωρίζει τα στελέχη σε ευαίσθητα σε καρβαπενέμες, σε στελέχη που παράγουν KPC, σε στελέχη που παράγουν MBL και σε στελέχη που παράγουν και τις δύο καρβαπενεμάσες.
- D-test: Χρησιμοποιείται για την ανεύρεση επαγωγίμων Amp-C β-λακταμασών. Ένα αντιβιοτικό χρησιμοποιείται για την επαγωγή της παραγωγής Amp-C (ιμιπενέμη ή κεφοξιτίνη) και άλλα αντιβιοτικά χρησιμοποιούνται σαν υπόστρωμα (κεφταζιντίμη, κεφοταξίμη, πιπερακιλλίνη-ταζομπακτάμη). Το πλεονέκτημα του συγκεκριμένου τεστ είναι ότι εύκολα μπορεί να ενσωματωθεί στο κοινό αντιβιογράμμα.
- CCCP test: Το CCCP (Carbonyl cyanide m-chlorophenyl hydrazone) αποτελεί αναστολέα αντλιών εκροής που μπορεί να προστεθεί στο Mueller-Hinton agar κατά την παραγωγή του. Χρησιμοποιείται για την ανεύρεση αυξημένης

παραγωγής αντλιών εκροής που συμβάλλουν στην αντοχή έναντι στις καρβαπενέμες (Georgios *et al*, 2013).

Μοριακές μέθοδοι

Οι μοριακές μέθοδοι βασίζονται στην υβριδοποίηση και στον πολλαπλασιασμό των νουκλεϊκών οξέων. Συνεπώς η γνώση συγκεκριμένων primers (amplification nucleotides) και probes (σημασμένα ολιγονουκλεοτίδια μονής αλυσίδας) είναι απαραίτητη προϋπόθεση για την ανεύρεση του γενετικού στόχου. Είναι γρηγορότερες και πιο ακριβείς μέθοδοι συγκριτικά με τις φαινοτυπικές μεθόδους. Ωστόσο επιτρέπουν τον έλεγχο μόνο γνωστών μηχανισμών αντοχής και ενός γονιδίου κάθε φορά. Επίσης έχουν αυξημένο κόστος.

Απλή PCR μπορεί να χρησιμοποιηθεί όταν ερευνάται ένα συγκεκριμένο γονίδιο αντοχής το οποίο όταν εκφράζεται προσδίδει ένα συγκεκριμένο βαθμό αντοχής. Αυτό χρησιμοποιείται κυρίως για την ανεύρεση γονιδίων που κωδικοποιούν γονίδια αδρανοποίησης αντιβιοτικών (π.χ. αντοχή σε αμινογλυκοσίδες, φλουοροκινολόνες, β λακτάμες). Στις περιπτώσεις κατά τις οποίες η αντοχή εξαρτάται από το βαθμό έκφρασης (υπερέκφραση ή downregulation) του γονιδίου, χρησιμοποιείται real time Reverse Transcriptase-PCR (rt RT-PCR) προκειμένου να καθοριστεί όχι μόνο η ύπαρξη, αλλά και η mRNA έκφραση του γονιδίου αντοχής. Αυτό χρησιμοποιείται κυρίως για την ανεύρεση υπερέκφρασης πορινών και αντλιών εξόδου. Τέλος η αλληλούχιση του προϊόντος της PCR χρησιμεύει στη σύγκριση με ήδη γνωστές αλληλουχίες που υπάρχουν στις βάσεις δεδομένων και συνεπώς στην ανεύρεση μεταλλάξεων γονιδίων (Georgios *et al*, 2013).

Το εμπορικά διαθέσιμο Line Probe Assay (LPA) χρησιμοποιεί PCR ακολουθούμενη από ανάστροφο υβριδισμό των πολλαπλασιασμένων PCR τμημάτων

και ταυτόχρονα εντοπίζει την ύπαρξη γονιδίων ESBL ή καρβαπεμασών. Παρόλο που αυτά τα τεστ έχουν μεγάλη ακρίβεια, έχουν το μειονέκτημα ότι η ύπαρξη των γονιδίων αντοχής δε σχετίζεται απαραίτητα με φαινοτυπική αντοχή. Αυτό συμβαίνει κυρίως σε gram αρνητικά βακτήρια όπου το γονίδιο μπορεί να εκφράζεται σε πολύ χαμηλό βαθμό.

Το FilmArray (BioFire) Blood Culture Identification (BCID) panel χρησιμοποιείται άμεσα σε δείγματα θετικών αιμοκαλλιιεργειών. Εντός μίας ώρας ελέγχει για 24 διαφορετικούς αιτιολογικούς παράγοντες σήψης (8 gram θετικά, 11 gram αρνητικά, 5 μύκητες) και για 3 γονίδια αντοχής (*mecA*, *vanA/B*, *KPC*).

Το Verigene (Nanosphere, USA) παρόμοια με το FilmArray, εντός 2,5 ωρών ελέγχει για την ύπαρξη gram θετικών και gram αρνητικών βακτηρίων (όχι όμως μυκήτων). Επίσης ελέγχει για την ύπαρξη 4 γονιδίων καρβαπενεμασών (VIM, IMP, OXA και NDM) και ενός γονιδίου ESBL (CTX-M) (Maugeri *et al*, 2018).

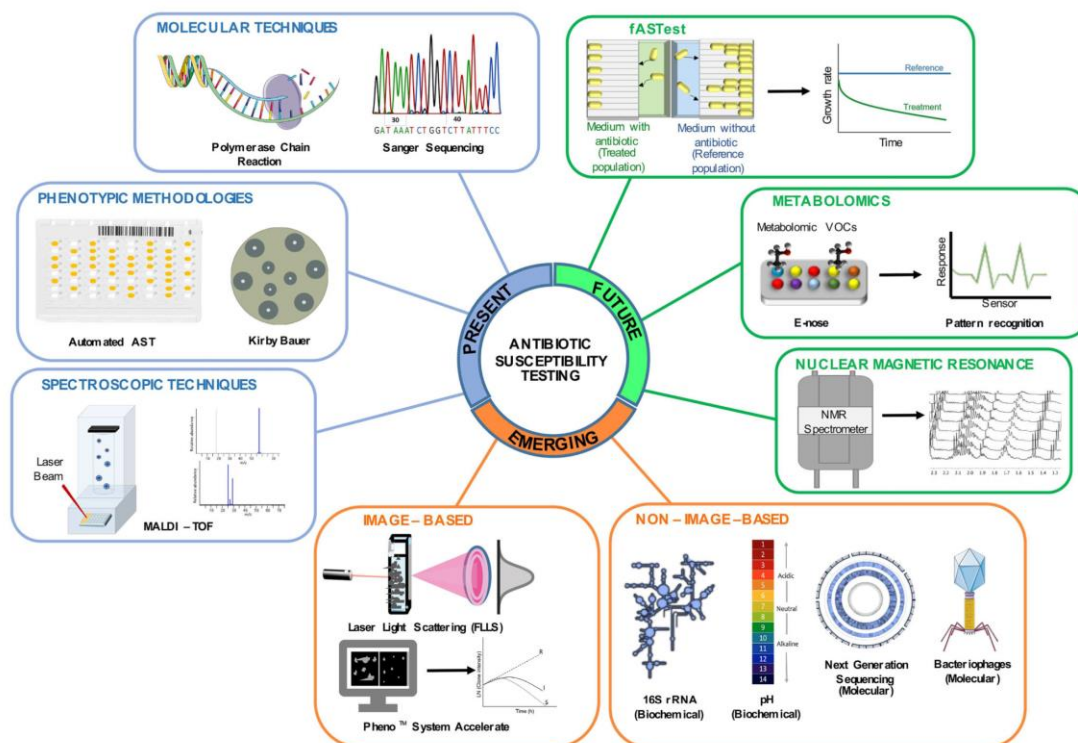
Φασματομετρία MALDI-TOF MS

Η συγκεκριμένη μέθοδος βασίζεται στον ιονισμό των ριβοσωμικών πρωτεϊνών βακτηρίων και μυκήτων χρησιμοποιώντας ένα παλμό laser και την επιτάχυνση στο ηλεκτρικό πεδίο. Το μέγεθος των θραυσμάτων υπολογίζεται από το χρόνο πτήσης στο πεδίο. Απαιτεί φρέσκες καλλιέργειες (όχι περισσότερο από 48 ώρες). Η φασματομετρία MALDI-TOF MS έχει προταθεί από μελέτες ως μέσο ανίχνευσης μηχανισμών αντοχής, κυρίως για την παραγωγή β-λακταμασών/καρβαπενεμασών. Ωστόσο, όπως και με την PCR, δεν δύναται να συσχετίσει την παρουσία των υδρολυτικών ενζύμων με ανθεκτικό φαινότυπο και μερικοί μηχανισμοί (πορίνες, αντλίες εξόδου) δεν ανιχνεύονται.

Μια αρκετά καινούρια τεχνολογία, η PCR/electrospray-mass spectrometry (PCR/ESI-MSS) συνδυάζει τη φασματομετρία με τις μοριακές μεθόδους, δίνοντας έτσι τη δυνατότητα επεξεργασίας πολύπλοκων δειγμάτων, όπως π.χ. το ολικό αίμα (Magueri *et al*, 2018).

Ανερχόμενες και μελλοντικές τεχνολογίες

Οι ανερχόμενες τεχνολογίες βασίζονται στη μελέτη διαφόρων φαινοτυπικών χαρακτηριστικών όπως η ανάπτυξη, η μορφολογία, η ζωτικότητα και ο μεταβολισμός. Χρησιμοποιούν μεγάλη ποικιλία διαφορετικών προσεγγίσεων για την ταυτοποίηση μικροοργανισμών και για τον έλεγχο ευαισθησίας στα αντιβιοτικά. Χωρίζονται σε: Imaging-based methods (π.χ. oCelloScope, Accelerate PhenoSystem, Bacterial Cytological Profiling), Non-imaging based methods (π.χ. Bacterioscan), Βιοχημικές μεθόδους (που βασίζονται στις ποσοτικές αλλαγές στο 16S rRNA, NADH, FADH, pH και στην εκπομπή φωτός που προκαλείται από την εισαγωγή γονιδίων στο DNA) και Μεθόδους αλληλούχισης. Οι τεχνολογίες που αναπτύσσονται και αναμένεται να χρησιμοποιηθούν μελλοντικά βασίζονται σε φυσικές, βιοχημικές, απεικονιστικές και μεταβολομικές προσεγγίσεις. Πρόκειται για τις: Electronic nose [μέσω μιας σειράς από ανιχνευτές πτητικών οργανικών ενώσεων (που παράγονται από τα βακτήρια) ανιχνεύει χημικά αποτυπώματα στις εκπνοές των ασθενών], Imaging-based μέθοδοι (π.χ. fASTest device), Πυρηνική μαγνητική τομογραφία (Nuclear Magnetic Resonance, NMR που βασίζεται στην πρόσληψη και την έκκριση διαφορετικών μεταβολιτών από τα βακτήρια) και Raman Φασματομετρία (Magueri *et al*, 2018). Στην Εικόνα 12 συνοψίζονται σχηματικά οι τεχνολογίες που χρησιμοποιούνται στο παρόν, καθώς και οι ανερχόμενες και μελλοντικές τεχνολογίες.



Εικόνα 12. Σύνοψη των διαγνωστικών μεθόδων που χρησιμοποιούνται σήμερα, των ανερχόμενων και μελλοντικών μεθόδων για ταυτοποίηση των μικροβίων και των μηχανισμών αντοχής αυτών (Magueri *et al*, 2018).

1.11 Θεραπευτικές επιλογές

Είναι απαραίτητη η χρηματοδότηση της έρευνας για την ανακάλυψη νέων αντιβιοτικών. Ωστόσο τα νέα αντιβιοτικά δεν αποτελούν πανάκεια. Η κολιστίνη κατέχει ακόμα σημαντική θέση στη θεραπεία των CRE (carbapenem resistant enterobacteriaceae), των CRPA (carbapenem resistant *Pseudomonas aeruginosa*) και των CRAB (carbapenem resistant *Acinetobacter baumannii*). Η μέχρι τώρα έρευνα τείνει προς τη χρήση των νέων β-λακταμών/αναστολέων β-λακταμασών (όπως οι συνδυασμοί που περιέχουν αβιμπακτάμη ή βαμπορμπακτάμη) για τα CRE. Το σχήμα κεφταζιντίμη-αβιμπακτάμη είναι το πιο αποτελεσματικό για τα στελέχη που επιτυγχάνουν την αντοχή στις καρβαπενέμες μέσω παραγωγής KPC και OXA-48.

Ίσως η προσθήκη αζτρεονάμης στο σχήμα να διευρύνει την αποτελεσματικότητά του στα MBL στελέχη. Επιπλέον, άλλα αντιμικροβιακά (όπως η σιδηροφόρα κεφαλοσπορίνη “cefiderocol”, αζτρεονάμη/αβιμπακτάμη, ιμιπενέμη/ρελεμπακτάμη, κεφταρολίνη/αβιμπακτάμη) βρίσκονται σε διαφορετικά στάδια κλινικών δοκιμών ώστε να ελεγχθεί η αποτελεσματικότητα και ασφάλειά τους στην αντιμετώπιση αυτών των λοιμώξεων (Voulgaris *et al*, 2019). Εναλλακτικά, το σχήμα μεροπενέμη-βαμπορμπακτάμη έχει μικρότερη ικανότητα να επάγει ανάπτυξη ανθεκτικών στελεχών (σε σύγκριση με το σχήμα κεφταζιντίμη-αβιμπακτάμη) και έχει παρόμοια αποτελεσματικότητα έναντι σε KPC-2 και KPC-3, ενώ λόγω της μεροπενέμης καλύπτει και αναερόβια παθογόνα. Όσον αφορά σε λοιμώξεις από *P.aeruginosa*, είναι απαραίτητος ο συνδυασμός αντιβιοτικών όπως κεφτολοζάνη-ταζομπακτάμη, κολιστίνη, φωσφομυκίνη και πλαζομυκίνη. Όσον αφορά στο *A.baumannii*, η κολιστίνη και η τιγκεκυκλίνη είναι τα μόνα διαθέσιμα αντιβιοτικά και η εραβακυκλίνη μαζί με άλλα νεότερα αντιβιοτικά, όπως η κεφιδεροκόλη, είναι υποσχόμενα για το μέλλον (Karaiskos *et al*, 2019).

1.12 Θνητότητα σε λοίμωξη από gram αρνητικά πολυανθεκτικά στελέχη στο γενικό πληθυσμό

Υψηλά ποσοστά θνητότητας καταγράφονται σε ασθενείς με λοιμώξεις από ανθεκτικά στις καρβαπενέμες gram αρνητικά στελέχη. Η αποδοτέα θνητότητα κυμαίνεται μεταξύ 51,2% και 95% για λοιμώξεις από ανθεκτική στις καρβαπενέμες *P. aeruginosa* και μεταξύ 18,9% και 66,7% για λοιμώξεις οφειλόμενες σε ανθεκτικά στις καρβαπενέμες Εντεροβακτηριακά (Zavascki *et al*, 2006/ Tzouvelekis *et al*, 2014/ Cornaglia *et al*, 2011). Αντίστοιχα, υψηλά είναι τα ποσοστά θνητότητας (22% έως 65%) σε ασθενείς με CP-Kp λοίμωξη (Patel *et al*, 2008/ Souli *et al*, 2010/ Tzouvelekis *et al*, 2014).

Οι Daikos *et al*, κατέγραψαν στατιστικά υψηλότερη θνητότητα σε ασθενείς με λοίμωξη από VIM-1 *K.pneumoniae* (VPKP) με αντοχή στις καρβαπενέμες (MIC >4 mg/L) σε σχέση με ασθενείς με VPKP λοίμωξη με ευαισθησία στις καρβαπενέμες (MIC <4 mg/L) ή με μη VPKP στελέχη. Ανέφεραν ότι η επίδραση της αντοχής στις καρβαπενέμες στη θνητότητα σχετίζεται πιθανά με την αποτυχία παροχής αποτελεσματικής αντιμικροβιακής αγωγής, ενώ η παραγωγή του VIM ενζύμου δεν είχε καμία επίπτωση στη θνητότητα (Daikos *et al*, 2009).

1.13 Προβληματισμοί- Διαφορετικές προσεγγίσεις

Προς απλοποίηση του φαινομένου της αντοχής μπορούμε να εστιάσουμε σε δύο παράγοντες: τα αντιβιοτικά αυτά καθεαυτά που προωθούν πίεση εκλογής ανθεκτικών κλώνων και τα γονίδια των μικροβίων. Αν ένας από τους δύο παράγοντες δεν υπήρχε, δε θα υπήρχε το φαινόμενο της αντιμικροβιακής αντοχής, τουλάχιστον όχι όπως το ξέρουμε σήμερα.

Στις ΗΠΑ μόνο εκτιμάται ότι 9,45 X 1.000.000 κιλά αντιβιοτικών χρησιμοποιούνται κάθε χρόνο, εκ των οποίων τα μισά χρησιμοποιούνται στον τομέα της ανθρώπινης υγείας και τα υπόλοιπα μισά στον αγροτικό τομέα. Περίπου 7.000.000 κιλά αντιβιοτικών, κυρίως πενικιλίνης και τετρακυκλίνης, χρησιμοποιούνται ετησίως σε ζώα ενώ 4,5 τόνοι στρεπτομυκίνης και τετρακυκλίνης ψεκάζονται σε φρούτα και καλλιέργειες ετησίως. Και αυτές είναι οι ποσότητες σε χώρες που η χρήση των αντιβιοτικών είναι πολύ αυστηρά ελεγχόμενη. Τα περισσότερα λοιπόν εξ' αυτών κάποια στιγμή θα παραμείνουν ως υπολλείματα στο περιβάλλον (στο νερό, στα χωράφια κλπ) κατά τη 'μεταθεραπευτική περίοδο'. Κάποια στιγμή τα βακτήρια θα εκτεθούν σε αυτά σε ποσότητες μικρότερες από τις βακτηριοκτόνες ή βακτηριοστατικές, και συνεπώς ποσότητες ιδανικές για να προωθήσουν την επιλογή

κλώνων βακτηρίων ανθεκτικών σε αυτά. Αυτός είναι ένας επιπλέον τρόπος δημιουργίας αντοχής (Harrison *et al*, 1998).

Οι Ur Rahman *et al*, προτείνουν μια μη-κλασσική προσέγγιση για την επίλυση του προβλήματος της αντοχής πέραν της ανακάλυψης καινούριων αντιβιοτικών. Αυτή είναι η επανεισαγωγή του ευαίσθητου κλώνου. Σύμφωνα με την συγκεκριμένη προσέγγιση, προτείνεται να ενθαρρύνουμε την ανάπτυξη του ευαίσθητου κλώνου για να επιβληθεί του ανθεκτικού και μία από τις τεχνικές που προτείνεται είναι η εισαγωγή του ευαίσθητου κλώνου με τη μορφή του προβιοτικού. ‘We need to bring “peace” instead of attacking and conquering the bacteria. Commensal bacteria are our allies and we need to encourage them and to take over the resistance one. Thus, a time will arrive that once we have been sick of bacteria, they will be susceptible to antibiotics and would be easy to eliminate’ (Ur Rahman *et al*, 2018). Στον Πίνακα 4 συνοψίζονται οι μηχανισμοί αντοχής των gram αρνητικών βακτηρίων.

Πίνακας 4. Σύνοψη μηχανισμών αντοχής των gram αρνητικών βακτηρίων

(Karaikos *et al*, 2019).

Κατηγορία	Μηχανισμός	Συνήθη βακτήρια	Παραδείγματα	Υπόστρωμα-στόχος
B λακταμάση (Ambler class A)	Εκτεταμένου φάσματος ή ESBLs	<i>Enterobacteriaceae</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Acinetobacter spp.</i> , <i>Kluyvera spp.</i>	SHV-like, CTX-like, KLUG-like	Πενικιλίνες, κεφαλοσπορίνες (εκτός από κεφαμυσίνες), αζτρεονάμη Συχνή μεταφορά μαζί με VIM-1
B λακταμάση (Ambler class A)	Καρβαπενεμάσες σερίνης Απόκτηση κινητής γενετικής μονάδας	<i>Klebsiella spp.</i>	KPC-like, IMI-like	Πενικιλίνες, κεφαλοσπορίνες, αζτρεονάμη, καρβαπενέμες
B λακταμάση (Ambler class B)	Μεταλλο-β-λακταμάσες, καρβαπενεμάσες Απόκτηση κινητής γενετικής μονάδας	<i>Stenotrophomonas maltophilia</i> , <i>P.aeruginosa</i> , <i>Bacteroides fragilis</i> , <i>Acinetobacter baumannii</i>	VIM-like, IMP-like, NDM-like, GIM, SPM, SIM	Πενικιλίνες, κεφαλοσπορίνες, καρβαπενέμες (οι μονοπακτάμες είναι σταθερές)
B λακταμάση (Ambler class C)	Εκτεταμένου φάσματος κεφαλοσπορινάσες, κυρίως χρωμοσωμιακές	<i>Enterobacter spp.</i> , <i>Klebsiella spp.</i> , <i>Proteus spp.</i> , <i>Citrobacter spp.</i> , <i>E.coli</i>	AmpC, P99, ACT-like, CMY-like, MIR-like	-
B λακταμάση (Ambler class D)	Καρβαπενεμάσες	<i>A. baumannii</i> , <i>P. aeruginosa</i> , <i>E. coli</i> ,	OXA-like (OXA-51, OXA-23)	Πενικιλίνη, αζτρεονάμη, καρβαπενέμες
Μεταλλάξεις πορινών (απώλεια διαπερατότητας EM)	Χρωμοσωμιακή μετάλλαξη	<i>P.aeruginosa</i> , <i>A. baumannii</i>	OprD CarO,	Ιμιπενέμη
Αντλίες εκροής	Χρωμοσωμιακή μετάλλαξη Διαφορετικές τάξεις αντιβιοτικών μπορεί να είναι υποστρώματα για την ίδια αντλία και επομένως έκθεση σε ένα αντιβιοτικό μπορεί να οδηγήσει σε εκλογή μεταλλαγμένων κλώνων με αντοχή σε	<i>P. aeruginosa</i> <i>A. baumannii</i>	MexAB-OprM AdeABC	Τικαρκιλίνη, αζτρεονάμη, κεφεπίμη, μεροπενέμη, κινολόνες Β-λακτάμες, αμινογλυκοσίδες, φλουορο-Κινολόνες, τιγκεκυκλίνη

	άλλα αντιβιοτικά			
Μεταλλάξεις τοποϊσομεράσης-γυράσης	Χρωμοσωμιακή μετάλλαξη	<i>P.aeruginosa</i> , <i>A. baumannii</i> , <i>Enterobacteriaceae</i>	-	Φλουοροκινολόνες
Qnr	Μέσω πλασμιδίων	<i>Enterobacteriaceae</i>	A, B, C, D and S subtypes	Φλουοροκινολόνες
Ένζυμα μετατροπής αμινογλυκοσιδών	Απόκτηση κινητής γενετικής μονάδας Αμινογλυκοσιδική φωσφοτρανσφεράση (APH), Αμινογλυκοσιδική νουκλεοτιδοτρανσφεράση (ANT), Αμινογλυκοσιδική ακετυλτρανσφεράση (AAC)	<i>Enterobacteriaceae</i> , <i>A. baumannii</i>	AAC(3), AAC(6') and APH(3)	Αμινογλυκοσίδες
Μεθυλάσεις της 16S ριβοσωμικής μονάδας	Απόκτηση κινητής γενετικής μονάδας	Στελέχη που παράγουν NDM-1 (κυρίως <i>Enterobacteriaceae</i>)	ArmA Rmt	Η πλαζομυκίνη είναι σταθερή απέναντι στα ένζυμα μετατροπής αμινογλυκοσιδών αλλά υδρολύεται από Rmt
Μεταλλάξεις του λιπιδίου A (LPS)	Χρωμοσωμιακή μετάλλαξη	<i>P.aeruginosa</i> , <i>K. pneumoniae</i> , <i>A.baumannii</i>	-	Κολιστίνη
PmrA-PmrB διμερές σύστημα γενετικών αλλαγών	Χρωμοσωμιακή μετάλλαξη	<i>A. baumannii</i> , <i>P.aeruginosa</i> , <i>K.pneumoniae</i>	-	Κολιστίνη
<i>mcr1</i> μετάλλαξη γονιδίου	Μέσω πλασμιδίων	<i>Enterobacteriaceae</i>	-	Κολιστίνη

EM=εξωτερική μεμβράνη, LPS=λιποπολυσακχαρίτης, ESBLs = εκτεταμένου φάσματος β-λακταμάσες

Κεφάλαιο 2

Μεταμόσχευση

2.1 Ιστορική αναδρομή

Αν και η ιστορία των μεταμοσχεύσεων χρονολογείται στις αρχές του 20^{ου} αιώνα, η ιδέα της αντικατάστασης μελών του σώματος συναντάται ήδη από την αρχαιότητα. Οι αρχαίοι Αιγύπτιοι λάτρευαν θεούς που έφεραν κεφάλια ζώων, όπως ο Άνουβις που είχε κεφάλι τσακαλιού. Η ελληνική μυθολογία είναι γεμάτη πλάσματα όπως ο Μινώταυρος, με ανθρώπινο σώμα και κεφάλι ταύρου, οι Κένταυροι, μισοί άνθρωποι μισοί άλογα, και οι Σειρήνες, μισές άνθρωποι μισές ψάρια. Στη χριστιανική θρησκεία, οι Άγιοι Κοσμάς και Δαμιανός πραγματοποίησαν τη διάσημη μεταμόσχευση της ‘μάυρης κνήμης’, όπου και αντικατέστησαν γαγγραινώδες άκρο ασθενή με το πόδι ενός Αιθίοπα πολεμιστή ο οποίος είχε σκοτωθεί πρόσφατα (Μ.Καλλιέρη, 2011/ Barker *et al*, 2013).

Ο νεφρός ήταν ένα από τα πρώτα όργανα υποψήφια για μεταμόσχευση. Το 1902, ο Emerich Ullmann επιχείρησε την πρώτη μεταμόσχευση νεφρού σκύλου σε κατσίκα (Ullmann E, 1914). Το 1906, ο Mathieu Jaboulay πραγματοποίησε τις δυο πρώτες μεταμοσχεύσεις νεφρού με μόσχευμα χοίρου και κατσίκας, στους βραχίονες δυο γυναικών που έπασχαν από νεφρική ανεπάρκεια (Jaboulay *et al*, 1906). Αντίστοιχη προσπάθεια έγινε το 1910 από τον Ernst Unger (Unger, 1910) με νεφρό πιθήκου. Κανένα ξενομόσχευμα δε λειτούργησε περισσότερες από μερικές μέρες και οι ασθενείς απεβίωσαν.

Μεταξύ 1904 και 1906, ο Alexis Carrel ήταν ο πρώτος που έθεσε τις βάσεις για τη σύγχρονη χειρουργική μεταμοσχεύσεων, περιγράφοντας τεχνικές αναστομόσεων και πραγματοποιώντας επιτυχείς αυτο-μεταμόσχευσεις οργάνων σε σκύλους και γάτες (Carrel, 1905). Επίσης, ήταν ο πρώτος που παρατήρησε την

επιτυχία των αυτομοσχευμάτων σε αντίθεση με την αποτυχία των αλλομοσχευμάτων, πράγμα που τον οδήγησε σε χρήση ακτινοβολίας σε λήπτες μοσχευμάτων.

Το 1933, ο σοβιετικός χειρουργός Yu Yu Voronoy πραγματοποίησε την πρώτη μεταμόσχευση νεφρού από άνθρωπο σε άνθρωπο. Η λήψη του μοσχεύματος 6 ώρες μετά το θάνατο του δότη καθώς κι η ασυμβατότητα ομάδας αίματος πιθανότατα αποτέλεσαν τους λόγους αποτυχίας της προσπάθειας. Αντίστοιχα άλλες 4 αποτυχίες από τον ίδιο έλαβαν χώρα μεταξύ 1933 και 1949, αλλά καθώς δημοσιεύτηκαν στα ρώσικα δεν έγιναν γνωστές στη δύση μέχρι το 1950 (Voronoy *et al*, 1937).

Το 1945, στο Bringham Hospital της Βοστώνης οι Charles Hufnagel, Ernest Landsteiner και David Hume επιχείρησαν τη σύνδεση νεφρού από πτωματικό δότη στον αγκώνα μιας γυναίκας με οξεία νεφρική ανεπάρκεια και παρατήρησαν την παραγωγή ούρων. Αυτή ήταν η πρώτη επιτυχής (αν και όχι αναγκαστικά απαραίτητη) μεταμόσχευση νεφρού από πτωματικό δότη εκτός της κοιλιάς του δέκτη.

Το 1950 έγινε η πρώτη επιτυχής μεταμόσχευση νεφρού ενδοκοιλιακά. Ο Richard Lawler, αφαίρεσε νεφρό ασθενούς που απεβίωσε λόγω κίρρωσης του ήπατος και το μεταμόσχευσε σε ασθενή με πολυκυστική νεφρική νόσο και μειωμένη (αλλά όχι ανεπαρκή για την επιβίωση) νεφρική λειτουργία. Ο νεφρός λειτούργησε για 53 μέρες (Lawler *et al*, 1950).

Το 1951, τρεις ομάδες Γάλλων χειρουργών, του René Küss και του Charles Dubost (στο Παρίσι) και του Marceau Servelle (στο Στρασβούργο) πραγματοποίησαν 9 μεταμοσχεύσεις νεφρού με μοσχεύματα που έλαβαν από θανατοποινίτες. Τότε καθιερώθηκε και η τεχνική Küss για την οπισθοπεριτοναϊκή τοποθέτηση των νεφρών. Όλοι οι ασθενείς απέρριψαν το μόσχευμα (Küss *et al*, 1951).

Το 1952 πραγματοποιήθηκε η πρώτη επιτυχής μεταμόσχευση από ζώντα συγγενή δότη. Ο John Hamburger και ο Louis Michon, μεταμόσχευσαν το νεφρό μιας μητέρας στο 16χρονο γιο της με επιβίωση του μοσχεύματος για 21 μέρες μέχρι να απορριφθεί (Michon *et al*, 1953).

Η πρώτη επιτυχής μεταμόσχευση νεφρού με μακροχρόνια επιβίωση ασθενούς έγινε το 1954, στο Brigham Boston, από τους Joseph Murray, John Merrill και John Hartwell Harrison, μεταξύ δύο ομόζυγων διδύμων. Ήταν η πρώτη φορά στην ιστορία που άνθρωπος έζησε χάρη σε μόσχευμα που έλαβε από κάποιον άλλο (Merrill *et al*, 1956).

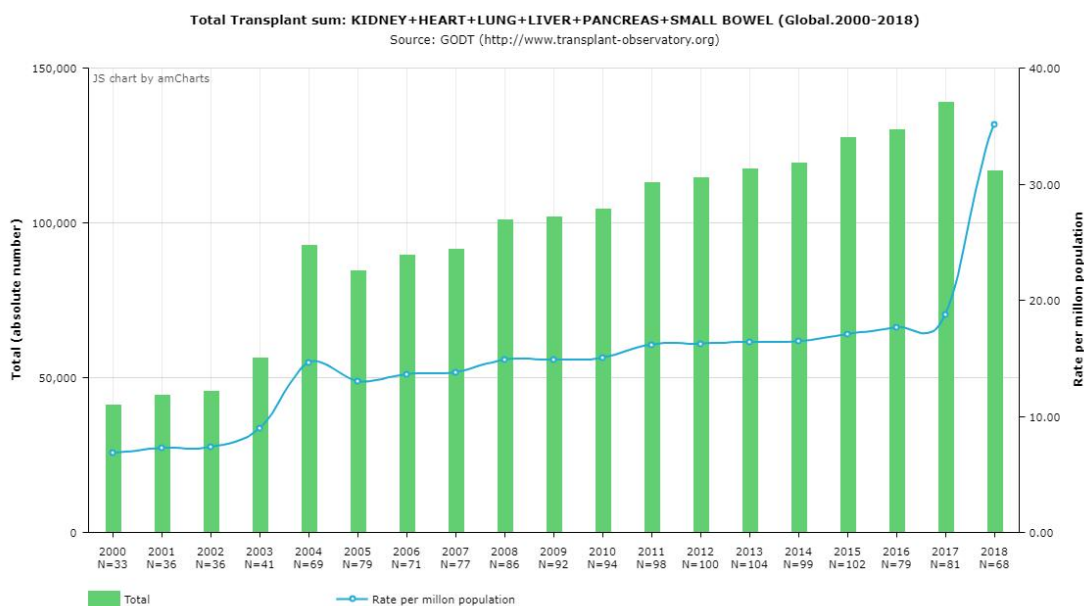
Το 1959-1960 έγιναν οι πρώτες επιτυχείς μεταμοσχεύσεις νεφρού μεταξύ διζυγωτικών διδύμων μετά από ολική ακτινοβολία του σώματος του λήπτη (Hamburger *et al*, 1959, Merrill *et al*, 1960). Το 1962 αποδείχθηκε η δυνατότητα μεταμόσχευσης από μη συγγενή δότη μετά από ακτινοβολία του λήπτη (Küss *et al*, 1962). Δεδομένης της συνειδητοποίησης του ρόλου της ανοσοκαταστολής στις μεταμοσχεύσεις, η έρευνα κινήθηκε προς την ανακάλυψη μεθόδων ανοσοκαταστολής λιγότερο βλαπτικές από την ολική ακτινοβολία σώματος. Έτσι από τις αρχές του 1960 ξεκίνησε η χρήση της αζαθειοπρίνης, σε συνδυασμό αργότερα με την κορτιζόνη (Starzl *et al*, 2000).

Στην Ελλάδα η πρώτη επιτυχημένη μεταμόσχευση νεφρού πραγματοποιήθηκε το 1968 από τον Κωνσταντίνο Τούντα.

Το 1978 ο Roy Calne εισήγαγε τη χρήση της κυκλοσπορίνης στη μεταμόσχευση νεφρού (Calne *et al*, 1979).

2.2 Μεταμοσχεύσεις στην Ελλάδα, Ευρώπη και παγκοσμίως

Ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας (World Health Organization, WHO) σε συνεργασία με τον Ισπανικό Οργανισμό Μεταμοσχεύσεων (Organización Nacional de Trasplantes, ONT) έχουν εστιάσει στη συλλογή στοιχείων για τις μεταμοσχεύσεις σε παγκόσμια κλίμακα. Η συνεργασία οδήγησε στη δημιουργία του ONT-WHO Global Observatory on Donation and Transplantation. Σύμφωνα με αυτή τη βάση δεδομένων, το 2017 πραγματοποιήθηκαν συνολικά 139.024 μεταμοσχεύσεις συμπαγών οργάνων παγκοσμίως, νούμερο που αντιστοιχεί σε 2,3% αύξηση σε σχέση με το 2016. Από αυτές, 90.306 ήταν μεταμοσχεύσεις νεφρού (0,5% περισσότερες σε σχέση με το 2016), 6.084 μεταμοσχεύσεις πνεύμονα (10,7% περισσότερες σε σχέση με το 2016), 32.348 μεταμοσχεύσεις ήπατος (6,5% περισσότερες σε σχέση με το 2016), 7.881 μεταμοσχεύσεις καρδιάς (3,3% περισσότερες σε σχέση με το 2016), 2.243 μεταμοσχεύσεις παγκρέατος (4,2% λιγότερες σε σχέση με το 2016) και 162 μεταμοσχεύσεις λεπτού εντέρου.

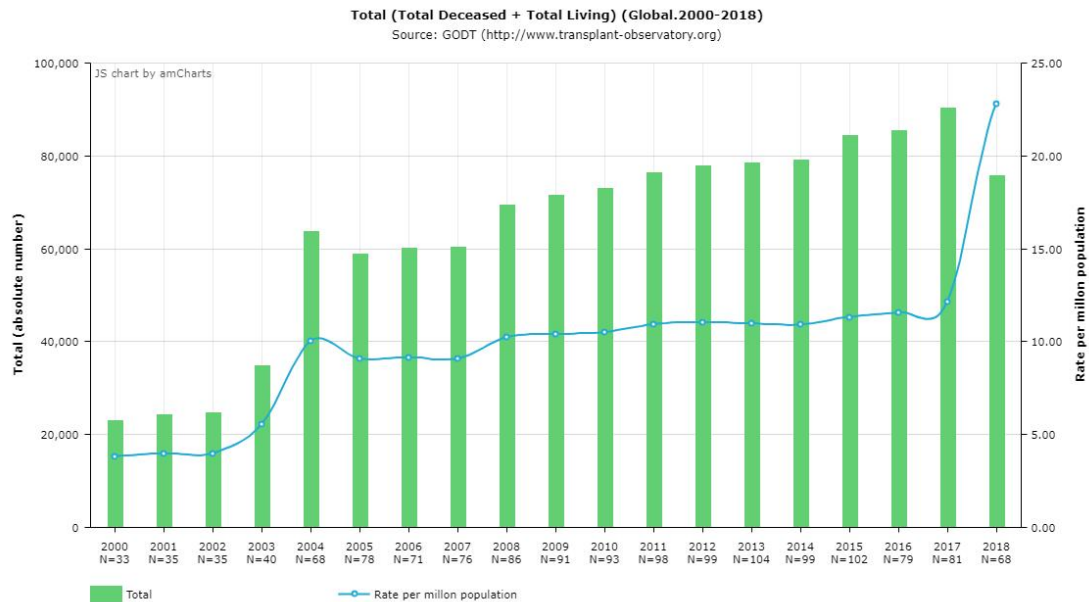


Εικόνα 13. Αύξηση του αριθμού των μεταμοσχεύσεων συμπαγών οργάνων παγκοσμίως από το 2000 έως το 2018 παγκοσμίως (<http://www.transplant-observatory.org/data-charts-and-tables/chart/>).

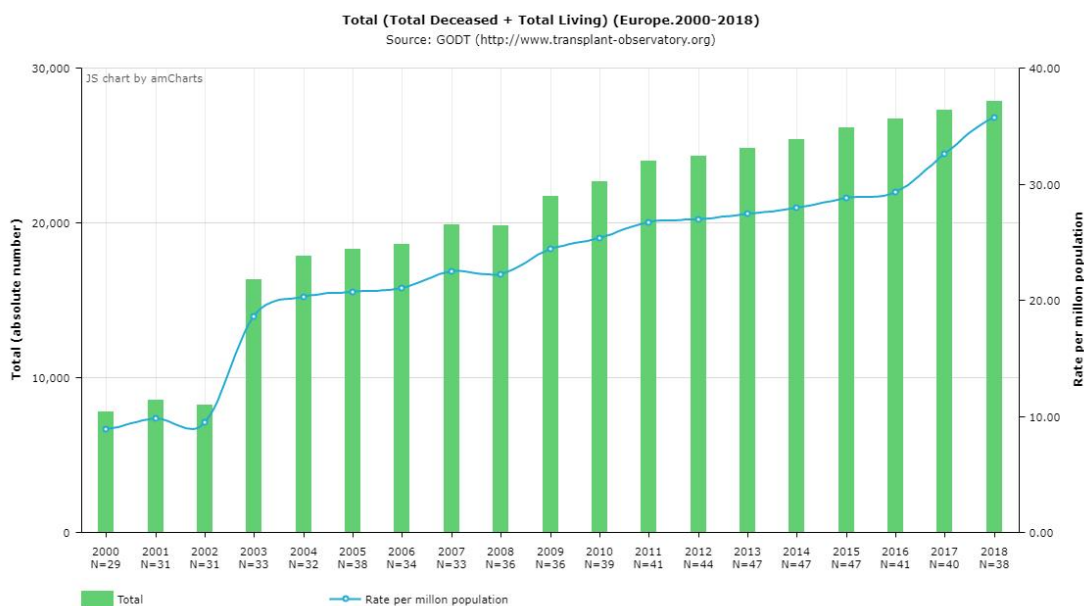
Παγκοσμίως ο αριθμός των μεταμοσχεύσεων συμπαγών οργάνων αυξάνεται συνεχώς (Εικόνα 13). Παρ' όλ' αυτά, μόνο το 10% περίπου των παγκόσμιων αναγκών καλύπτονται και οι μακρές περιόδους στις λίστες αναμονής για μεταμόσχευση οδηγούν στην επιδείνωση της υγείας των ασθενών και στο θάνατο. Υπολογίζεται ότι στο τέλος του 2016, 90.930 ασθενείς βρίσκονταν στη λίστα αναμονής για μεταμόσχευση σε χώρες κράτη του Συμβουλίου της Ευρώπης (Council of Europe) και 19 ασθενείς κατέληγαν καθημερινά λόγω έλλειψης διαθέσιμου οργάνου προς μεταμόσχευση.

Το μεγαλύτερο ποσοστό των μεταμοσχεύσεων συμπαγών οργάνων αποτελούν οι μεταμοσχεύσεις νεφρού, που αντίστοιχα αυξάνονται με τα χρόνια σε παγκόσμιο (Εικόνα 14) και σε πανευρωπαϊκό επίπεδο (Εικόνα 15). Αντιθέτως στην Ελλάδα, ο αριθμός των μεταμοσχεύσεων νεφρού φαίνεται να έχει μεγαλύτερες διακυμάνσεις, με

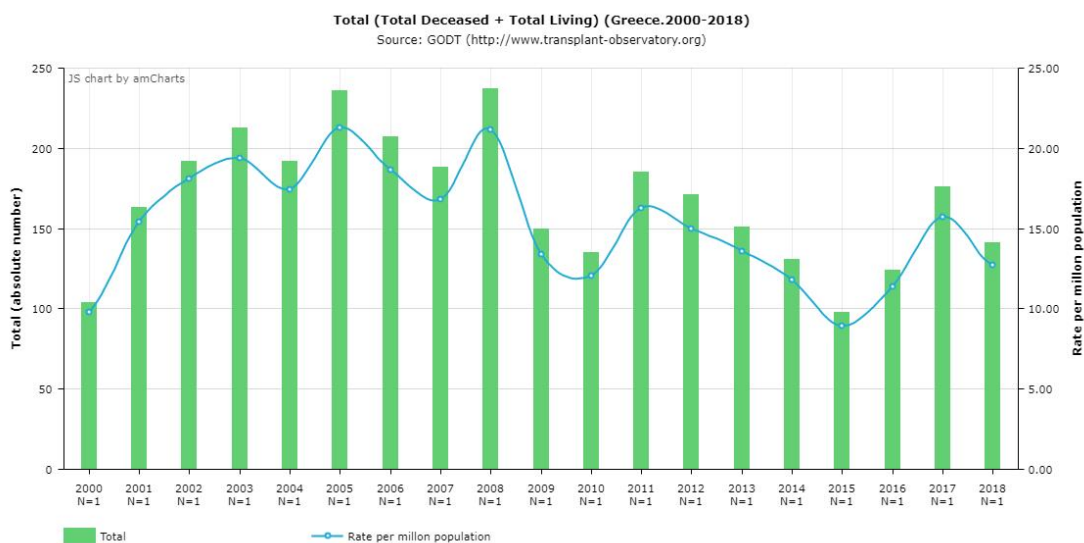
τον αριθμό των μεταμοσχεύσεων το 2018 (141) να είναι σαφώς μικρότερος από τον αντίστοιχο του 2008 (237) (Εικόνα 16).



Εικόνα 14. Αύξηση του αριθμού των μεταμοσχεύσεων νεφρού παγκοσμίως από το 2000 έως το 2018 (<http://www.transplant-observatory.org/data-charts-and-tables/chart/>).



Εικόνα 15. Αύξηση του αριθμού των μεταμοσχεύσεων νεφρού στην Ευρώπη από το 2000 έως το 2018 (<http://www.transplant-observatory.org/data-charts-and-tables/chart/>).



Εικόνα 16. Διακυμάνσεις του αριθμού των μεταμοσχεύσεων νεφρού στην Ελλάδα από το 2000 έως το 2018 (<http://www.transplant-observatory.org/data-charts-and-tables/chart/>).

Στην Ελλάδα, το ποσοστό των μεταμοσχεύσεων συμπαγών οργάνων ανά εκατομμύριο πληθυσμού (rate per million inhabitants) το 2018 ανήλθε σε 15,5 (εκ

του οποίου το 12,7 αφορά σε μεταμοσχεύσεις νεφρού). Πρόκειται για ποσοστό σαφώς μικρότερο του αντίστοιχου παγκόσμιου (35,13) και ακόμα μικρότερο του αντίστοιχου Ευρωπαϊκού (56,64). Αντίστοιχα μικρότερο είναι το ποσοστό των αποβιώσαντων δοτών οργάνων στην Ελλάδα (4,05 ανά εκατομμύριο πληθυσμού) συγκριτικά με το παγκόσμιο (9,42) και το πανευρωπαϊκό (16,91) ποσοστό (Πίνακας 5).

Πίνακας 5. Τα δεδομένα παρουσιάζονται σε απόλυτο αριθμό (και σε ποσοστό ανα εκατομμύριο πληθυσμού). Πηγή: <http://www.transplantobservatory.org/summary/>

Έτος 2018	Ελλάδα	Ευρώπη	Παγκοσμίως
Αποβιώσαντες δότες	45 (4,05)	13.203 (16,91)	31.294 (9,42)
Σύνολο μεταμοσχεύσεων νεφρού	141 (12,7)	27.879 (35,71)	75.664 (22,78)
Αποβιώσαντες δότες	72 (6,49)	20.059 (25,69)	47.709 (14,36)
Ζώντες δότες	69 (6,22)	7.820 (10,02)	27.743 (8,35)
Σύνολο μεταμοσχεύσεων ήπατος	23 (2,07)	10.504 (13,45)	25.332 (7,63)
Αποβιώσαντες δότες	23 (2,07)	8.895 (11,39)	21.331 (6,42)
Ζώντες δότες	(-)	1.584 (2,03)	3.901 (1,17)
Μεταμοσχεύσεις καρδιάς	8 (0,72)	2.809 (3,6)	7.499 (2,26)
Μεταμοσχεύσεις πνευμόνων	(-)	2.183 (2,8)	5.792 (1,74)
Μεταμοσχεύσεις παγκρέατος	(-)	801 (1,03)	2.234 (0,67)
Μεταμοσχεύσεις λεπτού εντέρου	(-)	43 (0,06)	159 (0,05)
Σύνολο μεταμοσχεύσεων	172 (15,5)	44.219 (56,64)	116.680 (35,13)

(-)=δεν υπάρχουν δεδομένα

Η έκβαση των ασθενών μετά τη μεταμόσχευση βελτιώνεται με τα χρόνια. Η επιβίωση του μοσχεύματος στις 90 μέρες μετά τη μεταμόσχευση νεφρού είναι 97% για μεταμόσχευση από αποβιώσαντα δότη και >99% για μεταμόσχευση από ζώντα δότη. Τα ποσοστά της απόρριψης στους 6 μήνες και 1, 3, 5, 9 χρόνια επίσης εμφανίζουν πτωτική πορεία με την πάροδο των χρόνων (Matas *et al*, 2015).

2.3 Πλεονεκτήματα-μειονεκτήματα μεταμόσχευσης

Η κυριότερη ένδειξη μεταμόσχευσης νεφρού είναι η τελικού σταδίου νεφρική ανεπάρκεια. Τα συχνότερα αίτια νεφρικής ανεπάρκειας είναι η διαβητική νεφροπάθεια, οι αγγειακές νεφροπάθειες, οι σπειραματονεφρίτιδες, η διάμεση νεφρίτιδα, η χρόνια πυελονεφρίτιδα και η πολυκυστική νόσος των νεφρών. Η μεταμόσχευση νεφρού, σε σύγκριση με την εξωνεφρική κάθαρση (αιμοκάθαρση, περιτοναϊκή κάθαρση) φέρει πλεονεκτήματα. Συγκεκριμένα, σχετίζεται με μεγαλύτερο προσδόκιμο επιβίωσης. Κατα μέσο όρο οι ασθενείς με μεταμόσχευση νεφρού ζουν 10-15 περισσότερα χρόνια σε σχέση με τους ασθενείς που υπόκεινται σε εξωνεφρική κάθαρση. Επίσης επιφέρει καλύτερη ποιότητα ζωής με περισσότερη ελευθερία, λιγότερες επισκέψεις στο νοσοκομείο, λιγότερους διατροφικούς περιορισμούς, περισσότερη ενέργεια. Τέλος, απουσιάζουν οι επιπλοκές που σχετίζονται με την εξωνεφρική κάθαρση (αναιμία, αγγειακές επιπλοκές-στενώσεις στις αρτηριοφλεβώδεις αναστομώσεις, μεταβολικές-ηλεκτρολυτικές διαταραχές, εναποθέσεις αμυλοειδούς, καρδιακές επιπλοκές κλπ) (Schnuelle *et al*, 1998).

Ωστόσο, οι ασθενείς υποβάλλονται σε ένα χειρουργείο με αυξημένη πιθανότητα μετεγχειρητικών και άλλων επιπλοκών (π.χ. απόφραξη-στένωση νεφρικής αρτηρίας, στένωση-διαφυγή ουρητηροκυστικής αναστόμωσης). Προκειμένου να αποφευχθεί η απόρριψη του μοσχεύματος λαμβάνουν ανοσοκατασταλτικά φάρμακα,

γεγονός που αυξάνει την επιρρέπεια τους σε κακοήθειες και σε λοιμώξεις που απειλούν την επιβίωση του μοσχεύματος αλλά και των ίδιων των ασθενών (Suthanthiran *et al*, 1994). Παρόλης της ταχείας ανάπτυξης και συνεχούς βελτίωσης των ανοσοκατασταλτικών φαρμάκων, σχετίζονται ακόμα με αρκετές ανεπιθύμητες ενέργειες (νεφροτοξικότητα, νευροτοξικότητα, μεταβολικές διαταραχές κ.α.) και αλληλεπιδρούν με πληθώρα άλλων σκευασμάτων (Mukherjee *et al*, 2009).

2.4 Είδη μεταμόσχευσης

Τα νεφρικά μοσχεύματα προέρχονται από αποβιώσαντες ή από ζώντες δότες. Οι ζώντες δότες χωρίζονται σε συγγενείς ζώντες δότες και σε μη συγγενείς ζώντες δότες. Τα μοσχεύματα από ζώντες δότες έχουν αρκετά πλεονεκτήματα, όπως πιο άμεση λειτουργία μετά τη μεταμόσχευση, δυνατότητα προγραμματισμού του χειρουργείου και καλύτερης προετοιμασίας του λήπτη, μειωμένο κίνδυνο απόρριψης (κυρίως σε μοσχεύματα από συγγενείς ζώντες δότες), μικρότερο χρόνο αναμονής μέχρι τη μεταμόσχευση και μεγαλύτερη επιβίωση του μοσχεύματος.

Τα νεφρικά μοσχεύματα που προέρχονται από αποβιώσαντες δότες χωρίζονται στις εξής κατηγορίες :

- Standard criteria donors (SCD): Δότες <50 ετών που δεν πληρούν τα κριτήρια που αναφέρονται στους δότες με εκτεταμένα κριτήρια (expanded criteria donors, ECD).
- Expanded criteria donors (ECD): Δότες >60 ετών, ή δότες ηλικίας 50-59 ετών με ≥ 2 από τα παρακάτω κριτήρια: ιστορικό υπέρτασης, θάνατος του δότη λόγω αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου ή με κρεατινίνη υψηλότερη της φυσιολογικής τιμής (1,5 mg/dl).

- Donation after brain death (DBD): Δότες που έχουν ταυτοποιηθεί ως εγκεφαλικά νεκροί με ανέπαφη καρδιακή και αναπνευστική λειτουργία ή με καρδιακή και αναπνευστική λειτουργία που διατηρείται με μηχανικά μέσα.
- Donation after cardiac death (DCD): Δότες που δεν πληρούν τα κριτήρια του εγκεφαλικού θανάτου και των οποίων η καρδιακή λειτουργία σταμάτησε πριν την αφαίρεση των οργάνων.
- Donors with high risk social behavior: Δότες που σε κάποια στιγμή της ζωής τους είχαν συμπεριφορές υψηλού κινδύνου για σεξουαλικά μεταδιδόμενα νοσήματα, έκαναν χρήση ναρκωτικών ουσιών ή είχαν φυλακιστεί.

Στις μέρες μας, το μεγαλύτερο ποσοστό των οργάνων προς μεταμόσχευση προέρχεται από δότες που έχουν ταυτοποιηθεί ως εγκεφαλικά νεκροί (donation after brain death, DBD). Η διάγνωση του εγκεφαλικού θανάτου βασίζεται στην κλινική εξέταση της λειτουργίας του εγκεφαλικού στελέχους (Πίνακας 6) (Guide to the quality and safety of organs for transplantation. 7th Edition, 2018).

Πίνακας 6. Διάγνωση εγκεφαλικού θανάτου (Guide to the quality and safety of organs for transplantation. 7th Edition, 2018).

Προαπαιτούμενα για την κλινική διάγνωση του εγκεφαλικού θανάτου

- Ιστορικό, γνωστή αιτιολογία και μη αναστρέψιμη κατάσταση συμβατή με διάγνωση εγκεφαλικού θανάτου.
- Αποκλεισμός ιατρικών νοσημάτων που θα μπορούσαν να επηρεάσουν την κλινική εξέταση (σοβαρές ηλεκτρολυτικές διαταραχές, διαταραχές οξεοβασικής ισορροπίας και ενδοκρινικές διαταραχές).
- Αποκλεισμός λήψης φαρμάκων που δρουν κατασταλτικά στο κεντρικό νευρικό σύστημα.
- Αποκλεισμός φαρμάκων που δρουν στη νευρομυϊκή σύναψη.
- Θερμοκρασία σώματος > 35 °C.

Τρία υποχρεωτικά κλινικά σημεία

- Σκορ κλίμακας Γλασκώβης 3.
- Απουσία αντανάκλαστικών του εγκεφαλικού στελέχους.
- Απουσία αυτόματης αναπνοής-τεστ άπνοιας.

Σκορ κλίμακας Γλασκώβης 3

- Υποτονικό και χωρίς αντιδράσεις κώμα: απουσία κινήσεων εκ του εγκεφαλικού φλοιού σε απάντηση στον πόνο, σε μέρη του σώματος που λαμβάνουν νεύρωση από τις εγκεφαλικές συζυγίες (π.χ. σε πίεση της κροταφογναθικής άρθρωσης ή της περιοφθαλμικής περιοχής), παρ' όλο που αυτόματα αντανάκλαστικά προερχόμενα από τον προμήκη μυελό του στελέχους μπορεί να είναι παρόντα.

Απουσία αντανάκλαστικών του εγκεφαλικού στελέχους

- Κατά την έλευση του εγκεφαλικού θανάτου η απώλεια των αντανάκλαστικών του στελέχους ακολουθεί κεφαλο-ουραία κατεύθυνση, από το μεσεγκέφαλο στη γέφυρα και τελικά στον προμήκη μυελό.
 - Απουσία αντίδρασης της κόρης: απώλεια αντίδρασης στο φως (απουσία φωτοκινητικού αντανάκλαστικού), με σταθερή διάμετρο (4 με 9 χιλ) και απουσία μεταβλητότητας του μεγέθους της κόρης.
 - Απουσία κινήσεων οφθαλμών, απουσία οφθαλμοκεφαλικού και οφθαλμοαιθουσαίου αντανάκλαστικού έπειτα από ερεθισμό με:
-

-
- Γρήγορη κίνηση της κεφαλής (οφθαλμοκεφαλικό), σε απουσία βλάβης της σπονδυλικής στήλης.
 - Παγωμένο νερό (οφθαλμοαιθουσαία- σε αέραια τυμπανική μεμβράνη): ερεθισμός κάθε τυμπάνου με 50 mL παγωμένου νερού (απουσία αντίδρασης για 1 λεπτό μετά από κάθε έγχυση και 5 λεπτά μεταξύ του ερεθισμού και των δύο ωτών).
- Απώλεια του αντανakλαστικού του κερατοειδούς: απουσία κίνησης των βλεφάρων μετά από ερεθισμό με σταγόνα φυσιολογικού ορού ή βαμβakoφόρο στείλειό.
 - Απουσία καρδιακής απάντησης μετά το οφθαλμο-καρδιακό αντανakλαστικό (υποχρεωτικό μόνο σε μερικές χώρες).
 - Απουσία βήχα σε βρογkιακό ερεθισμό, απουσία φαρυγγικών και τραχειακών αντανakλαστικών (υποχρεωτικό μόνο σε μερικές χώρες).
 - Απουσία μεταβολής του καρδιακού ρυθμού μετά από έγχυση 0,04 mg/kg ενδοφλέβια ατροπίνη (υποχρεωτικό μόνο σε μερικές χώρες).
-

Τεστ άπνοιας

- Απουσία αυτόματης αναπνοής λόγω απώλειας λειτουργίας του αναπνευστικού κέντρου (προμήκης μυελός).

Προϋποθέσεις για τη δοκιμασία

- Νορμοθερμία
- Φυσιολογική αρτηριακή πίεση
- Αποκατάσταση του ενδαγγειακού όγκου
- Νορμοκαπνία (PaCO₂ 35-45 mm Hg)
- Απουσία σοβαρής υποξυγοναιμίας
- Απουσία κατακράτησης διοξειδίου του άνθρακα

Δοκιμασία άπνοιας

- Διατήρηση συστολικής αρτηριακής πίεσης (ΣΑΠ) ≥ 100 mm Hg (τιτλοποίηση της δόσης των αγγειοσυσπαστικών φαρμάκων).
 - Προ-οξυγόνωση (χορήγηση FiO₂ 100% για 10 min, ώστε PaO₂ ≥ 200 mm Hg).
 - Αερισμός ώστε PaCO₂ ≈ 40 mm Hg (λήψη αερίων αίματος στην αρχή της δοκιμασίας).
 - Αποσύνδεση από τον αναπνευστήρα.
-

-
- Απνοϊκή οξυγόνωση (απευθείας χορήγηση οξυγόνου στην τραχεία με ροή 6 L/min μέσω λεπτού καθετήρα).
 - Παρατήρηση για 8-10 min για απουσία αναπνευστικών κινήσεων.
 - Λήψη 2ου δείγματος αερίων αίματος (Η δοκιμασία θεωρείται θετική όταν σημειώνεται άνοδος PaCO₂ πάνω από 60 mm Hg ή κατά τουλάχιστον 20 mm Hg).
-

FiO₂: συγκέντρωση οξυγόνου στον εισπνεόμενο αέρα, PaO₂: μερική πίεση οξυγόνου στο αρτηριακό αίμα. PaCO₂: μερική πίεση διοξειδίου του άνθρακα στο αρτηριακό αίμα.

2.5 Screening δότη και λήπτη για λοιμώξεις

Οξείες ή λανθάνουσες λοιμώξεις μπορούν να μεταδοθούν από το μόσχευμα στο λήπτη. Πρόκειται για λοιμώξεις από: ιούς, βακτήρια, μύκητες, παράσιτα και prions. Ο βασικός έλεγχος δότη και λήπτη περιέχει μια σειρά εξετάσεων και αναφέρεται αναλυτικά στον Πίνακα 7 (Malinis *et al*, 2019). Έχει ως στόχο την αναγνώριση λοιμώξεων που θα αποκλείσουν τη μεταμόσχευση ή που απαιτούν θεραπεία πριν τη μεταμόσχευση ή που απαιτούν αυξημένη επιτήρηση και ανάπτυξη μεθόδων για τη μείωση της πιθανότητας λοίμωξης του λήπτη μετά τη μεταμόσχευση.

Πίνακας 7. Βασικός έλεγχος δότη και λήπτη για λοιμώξεις (Malinis *et al*, 2019).

Εξέταση	Λήπτης	Αποβιώσας δότης	Ζώντας δότης
Ιοί			
HIV			
HIV αντίσωμα-αντιγόνο (4 ^{ης} γενιάς ELISA)	x	x	x
HIV Nucleic acid amplification test (NAAT)		x*	x*
Κυτταρομεγαλοϊός (CMV) IgG αντίσωμα	x	x	x
Ιός ηπατίτιδας B (HBV)			
Αντιγόνο επιφανείας (HBsAg)	x	x	x
Αντίσωμα πυρήνα (HBcAb IgM και IgG)	x	x	x
Αντίσωμα επιφανείας (HBsAb)	x	x	x
HBV NAT		x*	x*
Ιός ηπατίτιδας C (HCV)			
Αντίσωμα	x	x	x
HCV NAT	x*	x*	x*
Αντίσωμα έναντι του Epstein-Barr virus (EBV VCA IgG, IgM)	x	x	x
Αντισώματα ή NAT έναντι του ιού του Δυτικού Νείλου (West Nile Virus, WNV)			x
Παράσιτα			
<i>Toxoplasma</i> IgG	x	x	
<i>Strongyloides</i> IgG (σε ενδημικές χώρες)	x	x	x
Αντισώματα έναντι <i>Trypanosoma cruzi</i> (σε ενδημικές χώρες)	x	x	x
Μύκητες			
Αντισώματα έναντι <i>Coccidioides</i> (σε ενδημικές χώρες)	x	x	x
Βακτήρια			
Σύφιλη (οποιοδήποτε από τα παρακάτω)	x	x	x

Fluorescent treponema antibody absorption (FTA-ABS) <i>T. pallidum</i> particle agglutination (TPPA) <i>T. pallidum</i> Enzyme Immunoassay (TP- EIA) Rapid plasma reagin (RPR) Venereal Disease Research Laboratory (VDRL)			
Φυματίωση (οποιοδήποτε από τα παρακάτω)	x	x	x
Purified protein derivative (PPD)			
Interferon Gamma Release Assay (IGRA)			
Καλλιέργεια ούρων		x	
Καλλιέργεια αίματος		x	
(x*: επί ενδείξεων)			

Περαιτέρω εξετάσεις γίνονται σε δότες από συγκεκριμένες γεωγραφικές περιοχές:

- anti-HTLV: Κεντρική-Νότια Αμερική, Βόρεια και υποσαχάρια Αφρική, Ινδία, Νοτιοανατολική Ασία
- NAAT για *Plasmodium spp.*: Κεντρική Αμερική και Αμαζόνιος, υποσαχάρια Αφρική, Ινδία, Νοτιοανατολική Ασία
- εξέταση κοπράνων για *Entamoeba histolytica*- *Clonorchis spp.*- *Opisthorchis spp.*- *Schistosoma spp.*- *Strongyloides spp.*: Κεντρική-Νότια Αμερική, Βόρεια και υποσαχάρια Αφρική, Ινδία, Νοτιοανατολική Ασία
- εξέταση ούρων για *Schistosoma haematobium*: Αίγυπτος, υποσαχάρια Αφρική

Περαιτέρω ανοσολογικός έλεγχος πραγματοποιείται σε δότες από συγκεκριμένες γεωγραφικές περιοχές για:

- *Strongyloides stercoralis*: Κεντρική-Νότια Αμερική, Βόρεια και υποσαχάρια Αφρική, Ινδία, Νοτιοανατολική Ασία
- *Schistosoma spp.*: Καραϊβική, Βενεζουέλα, Βραζιλία, Βόρεια και υποσαχάρια Αφρική, Νοτιοανατολική Ασία
- *Trypanosoma cruzi*: Κεντρική-Νότια Αμερική (εκτός Καραϊβικής)
- *Leishmania*: Κεντρική-Νότια Αμερική, Βόρεια και υποσαχάρια Αφρική, Ινδία, Νοτιοανατολική Ασία
- *Paracoccidioides brasiliensis*: Βραζιλία
- *Coccidioides immitis*: Κεντρική-Νότια Αμερική
- *Histoplasma capsulatum*: Δυτική Αφρική

Οι καλλιέργειες αίματος λαμβάνονται για να αποκλείσουν λανθάνουσα βακτηριαιμία σε αποβιώσαντες δότες. Η βακτηριαιμία από παθογόνα όπως *Staphylococcus aureus* και *Pseudomonas aeruginosa* μπορεί να οδηγήσει σε σήψη σύντομα μετά τη μεταμόσχευση, καθώς και σε σχηματισμό ανευρύσματος στη θέση των αγγειακών αναστομών του μοσχεύματος. Ιδιαίτερης προσοχής χρήζουν οι δότες που νοσηλεύονταν >7 ημέρες σε Μονάδα Εντατικής Θεραπείας (ΜΕΘ), στους οποίους είχαν χορηγηθεί αγγειοσυσπαστικά ή είχε γίνει καρδιοαναπνευστική αναζωογόνηση, καθώς αυτά αποτελούν παράγοντες κινδύνου για αποικισμό με πολυανθεκτικά παθογόνα [ανθεκτικός στη μεθικιλίνη σταφυλόκοκκος (methicillin resistant *Staphylococcus aureus*, MRSA), εντεροβακτηριακά που παράγουν εκτεταμένου φάσματος β-λακταμάσες (extended spectrum beta lactamases producing enterobacteriaceae, ESBL), *Acinetobacter baumannii* ανθεκτικό σε καρβαπενέμες (Carbapenem resistant *Acinetobacter baumannii*, CRAB), *Klebsiella pneumoniae* ανθεκτική σε καρβαπενέμες (Carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*, CR-KP),

και άλλα εντεροβακτηριακά ανθεκτικά σε καρβαπενέμες (Carbapenem-resistant enterobacteriaceae, CRE)] (Wu TJ *et al*, 2008).

Κεφάλαιο 3

Λοιμώξεις σε ασθενείς με μεταμόσχευση

3.1 Γενικές παρατηρήσεις

Οι μεταμοσχευμένοι ασθενείς αποτελούν μια ιδιαίτερη ομάδα πληθυσμού όσον αφορά στις λοιμώξεις που εμφανίζουν καθώς και στην κλινική εικόνα αυτών. Λόγω της ανοσοκαταστολής που λαμβάνουν νοσούν από ευκαιριακά παθογόνα, ασυνήθη στο γενικό πληθυσμό. Ο πυρετός, καθώς και άλλα σημεία και συμπτώματα (όπως π.χ. το ερύθημα), είναι μικρότερου βαθμού. Αντίστοιχα, ο εργαστηριακός έλεγχος και τα εργαστηριακά ευρήματα είναι λιγότερο εμφανή. Τα ανοσοκατασταλτικά φάρμακα μπορεί να επηρεάσουν τις εργαστηριακές τιμές (η κορτιζόνη για παράδειγμα, καθώς και το μυκοφαινολικό οξύ επηρεάζουν τις τιμές των λευκών αιμοσφαιρίων). Έτσι για την αναγνώριση των λοιμώξεων σ' αυτούς τους ασθενείς είναι απαραίτητος ένας υψηλός βαθμός υποψίας (Sawyer RG *et al*, 1999).

Οι λοιμώξεις στους ασθενείς με μεταμόσχευση νεφρού εξαρτώνται από δύο παράγοντες :

- Στην επιδημιολογική έκθεση του λήπτη και του δότη, συμπεριλαμβανομένων πρόσφατων, νοσοκομειακών και παλαιότερων εκθέσεων.
- Στο συνολικό βαθμό ανοσοκαταστολής του μεταμοσχευμένου ασθενή (Fishman, 2007).

Ο συνολικός βαθμός ανοσοκαταστολής του μεταμοσχευμένου ασθενή επηρεάζεται από παράγοντες όπως:

- Ο τύπος, η αλληλουχία και η ένταση της ανοσοκατασταλτικής θεραπείας για την αποφυγή της απόρριψης του μοσχεύματος. Η θεραπεία της οξείας απόρριψης θέτει τους ασθενείς σε μεγαλύτερο κίνδυνο για λοιμώξεις σε σχέση με τη χρόνια ανοσοκαταστολή.

- Οι προηγούμενες θεραπείες (π.χ. χημειοθεραπεία).
- Η διαταραχή της ακεραιότητας των βλεννογόνων (χρήση καθετήρων, κεντρικών γραμμών, παροχετεύσεων).
- Η ουδετεροπενία, η λεμφοπενία και η υπογαμμασφαιριναιμία (συχνά ως επακόλουθο της φαρμακευτικής αγωγής).
- Οι επιπλοκές της μεταμόσχευσης (βλάβη του μοσχεύματος, συλλογές υγρών, πληγές).
- Η υποκείμενη ανοσοκαταστολή (λόγω γενετικών πολυμορφισμών ή αυτοάνοσων νοσημάτων).
- Οι μεταβολικές καταστάσεις (ουραιμία, σακχαρώδης διαβήτης, αλκοολισμός, κίρρωση του ήπατος, υποσιτισμός).
- Οι ιογενείς λοιμώξεις από ανοσοτροποποιητικούς ιούς π.χ. ερπητοϊοί (κυτταρομεγαλοϊός CMV, ebstein barr virus EBV), ιοί της ηπατίτιδας B και C, ιός της ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας (HIV), αναπνευστικός συγκυτιακός ιός (RSV), ιός της γρίπης που τροποποιούν τοπικά τους μηχανισμούς της φυσικής και επίκτητης ανοσίας και προδιαθέτουν σε επιλοίμωξη.

Όσο μεγαλύτερος είναι ο συνολικός βαθμός της ανοσοκαταστολής, τόσο μικρότερος είναι ο αριθμός και τόσο μικρότερη είναι η λοιμογονικότητα των παθογόνων που απαιτούνται για να νοσήσει ο μεταμοσχευμένος ασθενής. Συχνά οι λοιμώξεις είναι μεγαλύτερης σοβαρότητας.

Η ανοσοκατασταλτική θεραπεία που λαμβάνει ο μεταμοσχευμένος ασθενής επηρεάζει όλα τα σκέλη του ανοσοποιητικού συστήματος, λόγω του συνδυασμού των φαρμάκων. Κάθε ανοσοκατασταλτικό φάρμακο συνδέεται με συγκεκριμένες λοιμώξεις λόγω του μηχανισμού δράσης του (Fishman, 2017). Αναλυτικότερα:

- Οι αντιλεμφοκυτταρικές σφαιρίνες καταστρέφουν τα T λεμφοκύτταρα και οδηγούν έτσι στην ενεργοποίηση ιών που βρίσκονταν σε λανθάνουσα κατάσταση. Καθώς επίσης καταστρέφουν τα B λεμφοκύτταρα, προδιαθέτουν σε λοιμώξεις από βακτήρια με κάψα.
- Τα κορτικοστεροειδή σχετίζονται με λοιμώξεις από βακτήρια, μύκητες (π.χ. *Pneumocystis jirovecii*, PCP), ηπατίτιδα B και καθυστερημένη επούλωση.
- Η αζαθειοπρίνη έχει ως ανεπιθύμητη ενέργεια την ουδετεροπενία και πιθανά να σχετίζεται με τον ιό των κονδυλωμάτων.
- Το μυκοφαινολικό οξύ σχετίζεται με βακτηριακές λοιμώξεις κοντά στη μεταμόσχευση και με λοιμώξεις από τον κυτταρομεγαλοϊό (CMV) αργότερα.
- Οι αναστολείς καλσινευρίνης σχετίζονται με αυξημένο αναδιπλασιασμό των ερπητοϊών, με λοιμώξεις του βλεννογόνου του στόματος και λοιμώξεις από ενδοκυττάρια παθογόνα.
- Οι αναστολείς του mTOR σχετίζονται με καθυστερημένη επούλωση και με λοιμώξεις καθώς και με διάμεση πνευμονίτιδα.

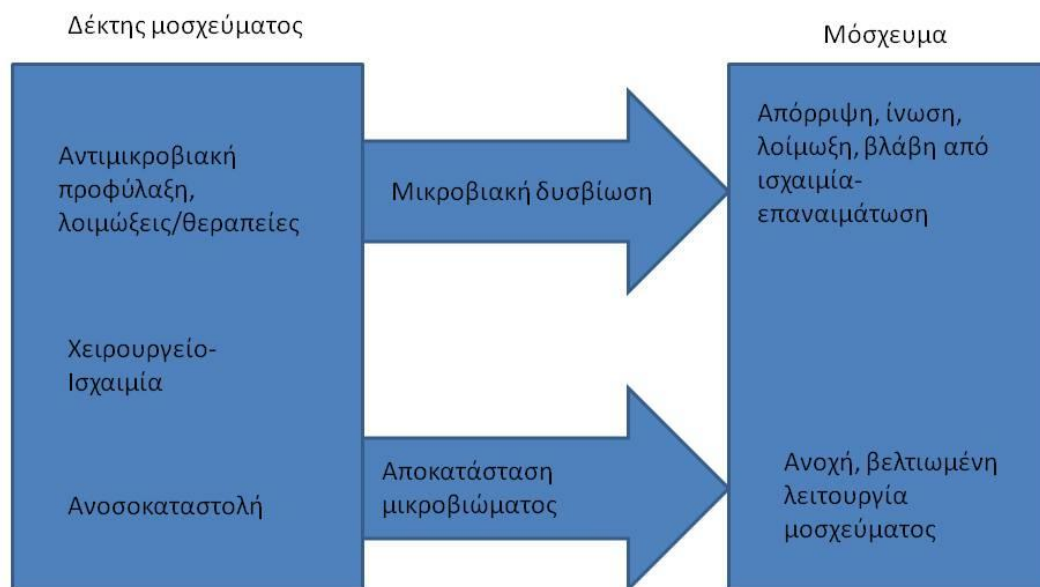
3.2 Ο ρόλος του μικροβιώματος

Οι μικροοργανισμοί στους ιστούς και στις επιφάνειες φραγμούς (συμπεριλαμβανομένων του δέρματος, των αεραγωγών και του γαστρεντερικού συστήματος) αποτελούν το 'μικροβίωμα'. Το μικροβίωμα απαρτίζεται από τη φυσιολογική χλωρίδα καθώς και από παθογόνα που προκύπτουν από οξεία έκθεση και χρόνιο αποικισμό.

Στο μεταμοσχευμένο ασθενή το μικροβίωμα προέρχεται από πολλές πηγές, όπως προηγούμενος αποικισμός, λανθάνουσες λοιμώξεις (ιοί, παράσιτα, μύκητες), λοιμώξεις του δότη, νοσοκομειακή έκθεση. Ταυτόχρονα το μικροβίωμά του

επηρεάζεται ή/και αλλοιώνεται λόγω των αντιβιοτικών και ανοσοκατασταλτικών φαρμάκων, των μεταβολικών διαταραχών, των χειρουργείων και άλλων επεμβατικών διαδικασιών. Αυτές οι αλλαγές στον μικροβιακό πληθυσμό (όσον αφορά στο είδος, στην κατανομή και στην πυκνότητα αυτών) δύνανται να επηρεάσουν τη λειτουργία του μοσχεύματος. Σύγχρονες μελέτες προτείνουν μια αλληλεπίδραση μεταξύ των μικροβίων και της λειτουργίας του ανοσοποιητικού συστήματος (Nellore *et al*, 2016).

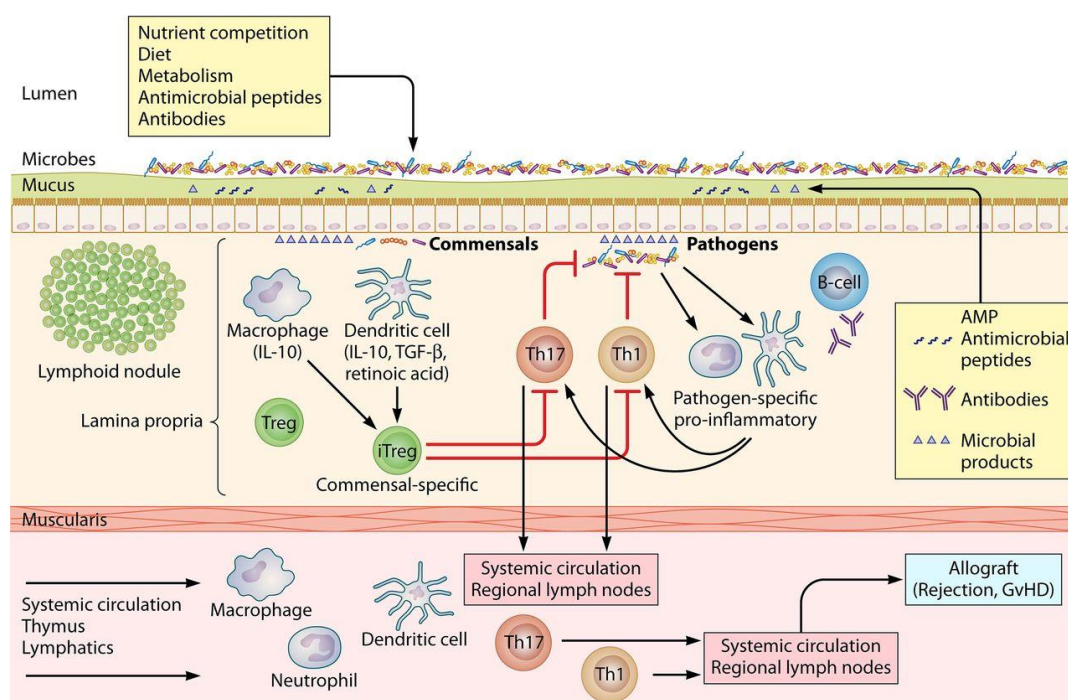
Οι ιοί (virome), ως υποσύνολο του μικροβιώματος, και κυρίως οι ιοί που μετά την οξεία λοίμωξη παραμένουν σε λανθάνουσα κατάσταση στα κύτταρα του σώματος επηρεάζουν ιδιαίτερα τη λειτουργία του ανοσοποιητικού συστήματος. Συνεπώς μπορούν να οδηγήσουν σε βλάβη του μοσχεύματος, πιθανά αυξάνοντας την έκφραση των προφλεγμονωδών κυτταροκινών (Cadwell *et al*, 2015). Παραδείγματος χάριν ο κυτταρομεγαλοϊός έχει συσχετιστεί με τη φλεγμονή του ενδοθηλίου, την αγγειοπάθεια, την ίνωση και την απόρριψη του μοσχεύματος, πιθανότατα μέσω προϊνωτικών και αγγειοπαθητικών αυξητικών παραγόντων όπως Transforming growth factor beta (TGF-β), platelet-derived growth factor (PDGF), connective tissue growth factor, vascular endothelial growth factor (VEGF) και μορίων προσκόλλησης (intercellular adhesion molecule-1, vascular cell adhesion molecule-1) (Kaminski *et al*, 2016).



Εικόνα 17. Αλληλεπίδραση μεταξύ μεταμόσχευσης, μικροβιώματος και επιβίωσης του μοσχεύματος (Nellore *et al*, 2016).

Στην Εικόνα 17 αναπαριστάται σχηματικά η αλληλεπίδραση μεταξύ μεταμόσχευσης, μικροβιώματος και επιβίωσης του μοσχεύματος όπως έχει προταθεί από τους Nellore A και Fischman JA (Nellore *et al*, 2016). Η μεταμόσχευση επηρεάζει το μικροβίωμα του ασθενούς που λαμβάνει το μόσχευμα με ποικίλους τρόπους (χειρουργείο και σχετιζόμενη ισχαιμία, ανοσοκατασταλτικά φάρμακα, αντιμικροβιακή προφύλαξη, λοιμώξεις και αντιμικροβιακή θεραπεία αυτών). Η μικροβιακή ‘δυσβίωση’, δηλαδή η διαταραχή του μικροβιώματος του ασθενούς, σχετίζεται με χρόνια απόρριψη, βλάβη από ισχαιμία-επαναιμάτωση και λοιμώξεις. Αντίθετα, η αποκατάσταση του προ-της-μεταμόσχευσης μικροβιώματος σχετίζεται με καλύτερη λειτουργία του μοσχεύματος. Για αυτό το λόγο διερευνάται ο ρόλος της μεταμόσχευσης κοπράνων σαν θεραπευτικό μέσο προς την κατεύθυνση της

αποκατάστασης του μικροβιώματος για καλύτερα αποτελέσματα στη λειτουργία των μοσχευμάτων (Nellore *et al*, 2016).



Εικόνα 18. Ρόλος του μικροβιώματος στην ανοσολογική λειτουργία (Nellore *et al*, 2016).

Η ανοσολογική λειτουργία επηρεάζει την επιρρέπεια σε μικροοργανισμούς, αλλά και οι μικροοργανισμοί επηρεάζουν την ανοσολογική λειτουργία. Στην εικόνα 18 αναδεικνύεται ο ρόλος του μικροβιώματος στην ανοσολογική λειτουργία. Οι αντιδράσεις των T λεμφοκυττάρων χωρίζονται σε κατηγορίες ανάλογα με τους δείκτες επιφανείας και τις κυτταροκίνες που παράγουν. Έτσι οι Th1 αντιδράσεις χαρακτηρίζονται από παραγωγή IFN- γ , οι Th2 από παραγωγή IL-4 και IL-5 και οι αντιμικροβιακές και προφλεγμονώδεις Th17 αντιδράσεις από παραγωγή IL-17, IL-21 και IL-23. Τα Tregs λεμφοκύτταρα παράγουν IL-10. Υποκατηγορία των Tregs αποτελούν τα iTregs (inducible Tregs) που προέρχονται από τα κυκλοφορούντα CD4 λεμφοκύτταρα και ενεργοποιούνται με την παρουσία αντιγόνων, TGF- β και

ρετινοϊκού οξέος. Υπό φυσιολογικές συνθήκες, τα iTregs που βρίσκονται στον εντερικό βλεννογόνο μειώνουν τις Th2 αντιδράσεις έναντι της φυσιολογικής χλωρίδας του εντέρου (commensals) και τις Th1 και Th17 αντιδράσεις έναντι παθογόνων μικροοργανισμών, με σκοπό να προστατέψουν τον οργανισμό από υπερβολική ιστική βλάβη (Josefowicz *et al*, 2012/ Geuking *et al*, 2011). Η δημιουργία των iTregs επάγεται από συγκεκριμένους οργανισμούς, όπως καψιδικά αντιγόνα του *Bacteroides fragilis* και άλλα σπορογόνα κλωστηρίδια (Atarashi *et al*, 2011). Επί της παρουσίας μικροβιακών αντιγόνων από παθογόνα που δεν αποτελούν φυσιολογική χλωρίδα και προφλεγμονοδών κυτταροκινών (συμπεριλαμβανομένων των IL-1β και IL-6), η ανάπτυξη των iTreg αναστέλλεται και τα Tregs επαναπρογραμματίζονται προς τη δημιουργία προφλεγμονοδών κυττάρων Th1 και Th17 (Peck *et al*, 2010). Επιπρόσθετα, έχει αποδειχθεί ότι τα αντιμικροβιακά φάρμακα αναστέλλουν μονοπάτια της φυσικής ανοσίας που είναι απαραίτητα για την ανάπτυξη των iTregs (Rivas *et al*, 2012). Έτσι, η δυσβίωση του μικροβιώματος και η χρήση των αντιμικροβιακών, στοιχεία κοινά στη μεταμόσχευση, μπορούν να αλλάξουν τη λειτουργία των iTregs, ευνοώντας προφλεγμονώδεις επίκτητες αλλοδραστικές ανοσολογικές διεργασίες που επιδεινώνουν τον κίνδυνο απόρριψης του μοσχεύματος.

3.3 Το χρονοδιάγραμμα των λοιμώξεων

Η προφυλακτική χορήγηση των αντιβιοτικών στους μεταμοσχευμένους καθυστερεί αλλά δεν εξαλείφει την εμφάνιση των λοιμώξεων. Ο κίνδυνος εμφάνισης των λοιμώξεων παραμένει και αυξάνει με τη διακοπή της προφυλακτικής αγωγής (Humar *et al*, 2009). Το χρονοδιάγραμμα της εμφάνισης των λοιμώξεων χωρίζεται σε τρεις περιόδους, αντικατοπτρίζοντας τους παράγοντες κινδύνου σε κάθε περίοδο που ευνοούν την εμφάνιση διαφορετικών λοιμώξεων (Εικόνα 19) (Fishman, 2017). Λοιμώξεις που εμφανίζονται πολύ μακριά από την αναμενόμενη περίοδο κρούουν τον

κώδωνα του κινδύνου για αυξημένη επιδημιολογική έκθεση ή αυξημένη ανοσοκαταστολή (Fishman, 2007).

1^η Περίοδος : Ο πρώτος μήνας μετά τη μεταμόσχευση. Σε αυτό το χρονικό διάστημα οι λοιμώξεις σχετίζονται με χειρουργικές επιπλοκές (αιμορραγία, στενώσεις, διαρροές, βλάβη του μοσχεύματος). Επίσης προκύπτουν από λοιμώξεις του δότη, από προϋπάρχουσες λοιμώξεις του λήπτη ή αποτελούν νοσοκομειακές λοιμώξεις (π.χ. λοίμωξη κεντρικής γραμμής, νοσοκομειακή πνευμονία, ουρολοίμωξη σχετιζόμενη με χρήση ουροκαθετήρα, λοίμωξη τραύματος, πνευμονία από έκθεση σε *Aspergillus sp*), συμπεριλαμβανομένης της πνευμονίας από εισρόφιση καθώς και της κολίτιδας από *Clostridium difficile*. Ευκαιριακές λοιμώξεις συνήθως δεν εμφανίζονται, καθώς απαιτείται μεγάλο χρονικό διάστημα λήψης ανοσοκατασταλτικής αγωγής προκειμένου μικροοργανισμοί με μικρή λοιμογονικότητα να προκαλέσουν λοίμωξη. Ο πυρετός την 1^η περίοδο μπορεί να οφείλεται και σε απόρριψη του μοσχεύματος, μεταγγίσσεις και ανεπιθύμητες ενέργειες φαρμάκων.

2^η Περίοδος: 1 έως 6-12 μήνες μετά τη μεταμόσχευση. Σε αυτό το χρονικό διάστημα ο μεταμοσχευμένος ασθενής έχει ήδη υποβληθεί σε μακρά περίοδο ανοσοκαταστολής, οπότε μπορούν να εμφανιστούν λοιμώξεις από ευκαιριακά παθογόνα όπως η *Pneumocystis jiroveci*, *Listeria monocytogenes*, *Toxoplasma gondii*, *Nocardia sp.*, *Aspergillus sp.* και ενδημικοί μύκητες. Η χρήση προφύλαξης με τριμεθοπρίμη-σουλφαμεθοξαζόλη πρακτικά εκμηδενίζει την πιθανότητα λοίμωξης από *Pneumocystis jiroveci* και επίσης μειώνει τις πιθανότητες ουρολοίμωξης, λοίμωξης από *Toxoplasma gondii*, *Listeria monocytogenes* και *Nocardia sp.* Σημειώνεται ότι σε αλλεργικούς σε σουλφοναμίδες ασθενείς που η αγωγή

αντικαθίσταται με άλλους αντιβιοτικούς παράγοντες, η προφύλαξη είναι λιγότερο αποτελεσματική.

Σ' αυτή τη χρονική περίοδο μπορούν να εμφανιστούν επίσης ιογενείς λοιμώξεις συμπεριλαμβανομένων του κυτταρομεγαλοϊού (CMV), του ιού του απλού έρπητα (HSV), του ιού του έρπητα ζωστήρα (VZV), των ιών του έρπητα 6 και 7 (HHV-6, HHV-7), του πολυόμα ιού BK (BKV), των ιών της ηπατίτιδας B και C (HBV, HCV) και των αναπνευστικών ιών της κοινότητας (αδενοϊός, ιός της γρίπης, ιός της παραγρίπης, αναπνευστικός συγκυτιακός ιός και μεταπνευμονοϊός). Η χρήση προφύλαξης έναντι του CMV με βαλγκανσυκλοβίρη αποτρέπει τις περισσότερες λοιμώξεις από CMV (και από VZV, HSV, HHV-6, HHV-7, EBV) κατά τη διάρκεια της λήψης της. Οι ιογενείς λοιμώξεις έχουν κεντρική σημασία, κυρίως στους οροαρνητικούς δέκτες από οροθετικούς δότες. Κάθε ιός παράγει ένα σύνολο κλινικών συνδρόμων, γνωστά και ως 'άμεσα αποτελέσματα' (π.χ. πυρετός, πνευμονία, ηπατίτιδα, λευκοπενία) καθώς και ένα σύνολο 'έμμεσων' ή κυτταρικών αποτελεσμάτων που οδηγούν σε :

- τοπική ή συστηματική ανοσοκαταστολή που προδιαθέτει σε ευκαιριακές λοιμώξεις (π.χ. *Pneumocystis jiroveci*, *Aspergillus sp.*, *Nocardia sp.* και ενδημικοί μύκητες)
- ενεργοποίηση των μηχανισμών φυσικής ανοσίας που μπορεί να εντείνουν την αλλοδραστικότητα
- κυτταρικό πολλαπλασιασμό που σχετίζεται με κακοήθειες [μεταμεταμοσχευτική λεμφοπολλαπλασιαστική διαταραχή (posttransplant lymphoproliferative disorder, PTLD), πρωκτογεννητικός καρκίνος] και βλάβη των οργάνων όπως επιταχυνόμενη αθηρογένεση και χρόνια πνευμονική

δυσλειτουργία του μοσχεύματος με σύνδρομο αποφρακτικής βρογχιολίτιδας (Kaminski *et al*, 2016/ Rubin, 1989).

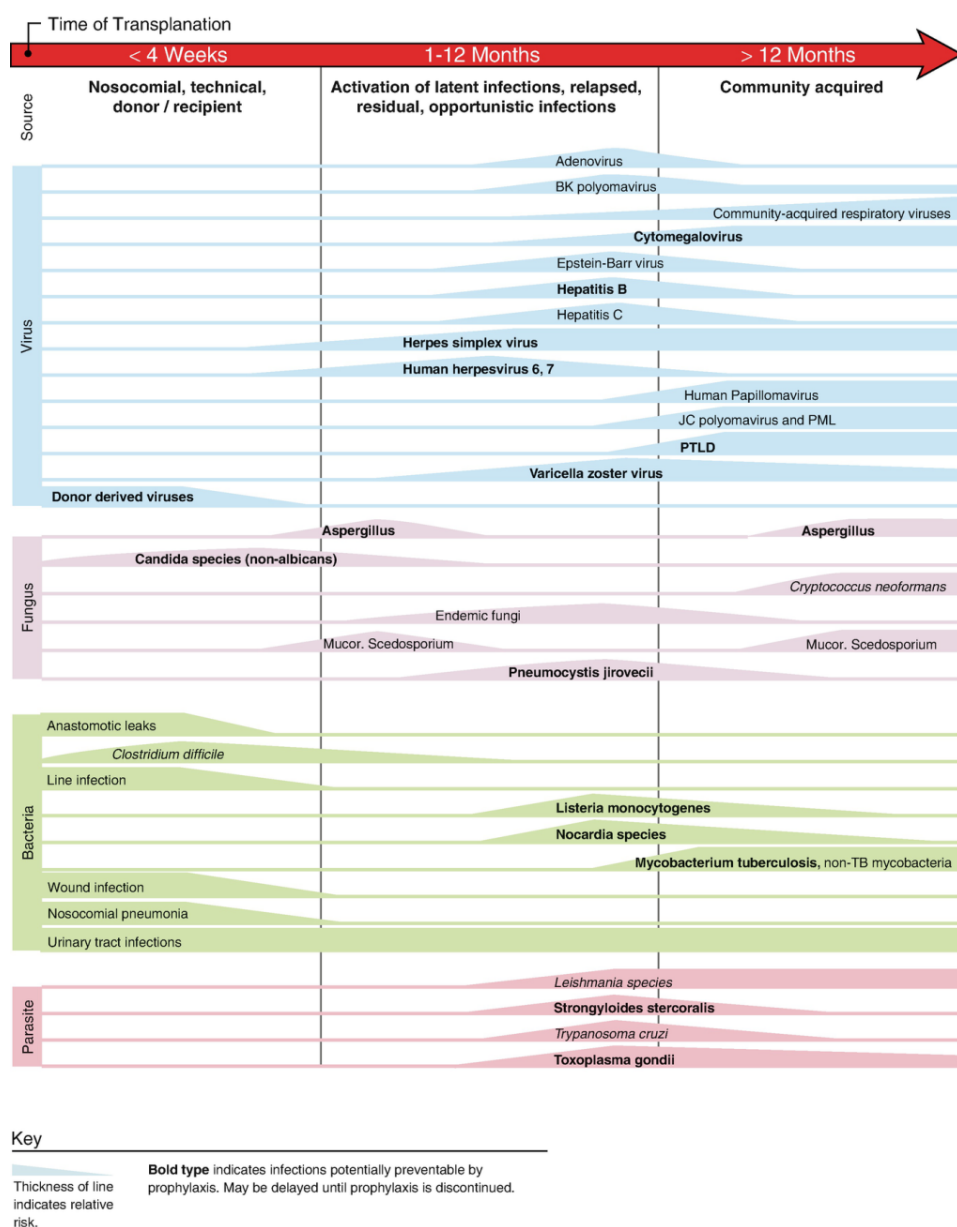
Άλλες αιτίες λοιμώξεων σε αυτή την περίοδο αποτελούν λοιμώξεις που δεν θεραπεύτηκαν πλήρως από την περιεγχειρητική περίοδο όπως κολίτιδα από *Clostridium difficile*, πνευμονία και λοιμώξεις σχετιζόμενες με τεχνικά προβλήματα (π.χ. αναστομωτικές διαρροές, εμπύημα, χολαγγειΐτιδα, μολυσμένο αιμάτωμα). Τέλος, αίτιο πυρετού σ' αυτή την περίοδο αποτελεί η απόρριψη του μοσχεύματος.

3^η Περίοδος : ύστερα από τους 6-12 μήνες μετά τη μεταμόσχευση. Εκείνη την περίοδο, στο μεταμοσχευμένο ασθενή με ικανοποιητική λειτουργία του μοσχεύματος μειώνεται ο βαθμός της ανοσοκατασταλτικής θεραπείας. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα μικρότερο κίνδυνο για λοιμώξεις. Έτσι, οι λοιμώξεις προέρχονται από την κοινότητα. Περιλαμβάνουν ιούς, γαστρεντερίτιδες σχετιζόμενες με τροφές, μύκητες από την εργασία ή την κηπουρική ή τις δουλειές στο σπίτι (π.χ. *Aspergillus*, *Cryptococcus* από τον καθαρισμό ταρατσών), ή λοιμώξεις που σχετίζονται με ταξίδια (ελονοσία, *Salmonella*, *dengue*). Σ' αυτή τη χρονική περίοδο, οι μεταμοσχευμένοι ασθενείς μπορεί να νοσήσουν από πρωτογενή λοίμωξη από κυτταρομεγαλοϊό ή υποτροπή ιογενών λοιμώξεων. Το μεγαλύτερο πρόβλημα αποτελεί η όψιμη λοίμωξη από κυτταρομεγαλοϊό (που ανά περιστάσεις εμφανίζει αντική αντοχή), η λοίμωξη από EBV (υπό τη μορφή μεταμεταμοσχευτικής λεμφοπολλαπλασιαστικής διαταραχής), από BKV και από ιό κονδυλωμάτων (πρωκτογεννητικός καρκίνος).

Μεγαλύτερη προσοχή απαιτείται στους μεταμοσχευμένους ασθενείς που δεν έχουν ικανοποιητική λειτουργία του μοσχεύματος και απαιτούν μεγαλύτερες δόσεις ανοσοκαταστολής, καθώς απόπειρες μείωσης της δόσης των ανοσοκατασταλτικών φαρμάκων οδηγούν σε απόρριψη. Αυτοί οι ασθενείς πάσχουν από

επαναλαμβανόμενες λοιμώξεις (παγκρεατίτιδα, χολαγγειίτιδα, αποστήματα, λοιμώξεις ουροποιητικού, πνευμονία) που απαιτούν νοσηλεία και αντιμικροβιακή θεραπεία. Έτσι αποικίζονται συχνότερα από πολυανθεκτικά μικρόβια, αναπτύσσουν επιπλοκές (π.χ. κολίτιδα από *Clostridium difficile*) και διαταραχή της νεφρικής λειτουργίας (λόγω τοξικότητας των αναστολέων καλσινευρίνης, σήψης και έκθεσης σε σκιαγραφικά μέσα για απεικονίσεις). Αυτή η ομάδα ασθενών, ονομαζόμενοι και ‘chronic ne’er-do-wells’, έχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης ευκαιριακών λοιμώξεων (*P. jiroveci*, *L. monocytogenes*, *N. asteroides*, *Aspergillus species*, *Cryptococcus neoformans*), ασυνήθων λοιμώξεων (*Listeria*, *Rhodococcus*, *Cryptosporidium*, *Microsporidium*), μυκήτων (*Scedosporium*, *mucormycosis*, *Phaeohyphomycoses*) και συνήθων λοιμώξεων (π.χ. απλό έρπητα, έρπητα ζωστήρα) ασυνήθους σοβαρότητας. Αυτή η ομάδα ασθενών πρέπει να αντιμετωπίζεται με αυξημένη επαγρύπνηση και προσεκτικότερη αξιολόγηση σημείων και συμπτωμάτων (Fishman *et al*, 1998).

Timeline of Common Post-Transplant Infections



Εικόνα 19. Χρονοδιάγραμμα εμφάνισης λοιμώξεων στους μεταμοσχευμένους ασθενείς (Fishman, 2017).

Κεφάλαιο 4

Βακτηριαμία

4.1 Εισαγωγή

Η βακτηριαιμία στην εποχή μας αποτελεί σημαντική αιτία νοσηρότητας και θνητότητας. Παρ'όλη την επάρκεια αντιβιοτικών και την εξέλιξη των μέσων υποστηρικτικής αγωγής, είναι ανησυχητική η αυξανόμενη εμφάνιση βακτηριαιμιών από στελέχη μικροβίων ανθεκτικών σε αντιβιοτικά (Suarez *et al*, 2005). Η θνητότητα εντός 30 ημερών από βακτηριαιμία είναι κατά μέσο όρο 20% (Ghonim *et al*, 2019).

4.2 Ιστορική αναδρομή

Ήδη από τον 4^ο αιώνα π.Χ., ο Ιπποκράτης έκανε τη διαφοροποίηση μεταξύ εντοπισμένων και συστηματικών λοιμώξεων, καταδεικνύοντας τον πυρετό σαν μείζον σύμπτωμα. Ο Κέλσιος τον 1^ο και 2^ο μ.Χ. αιώνα περιέγραψε τη φλεγμονή (*rubor et tumor cum calore et dolore*). Το 1519 καταγράφηκε ο πρώτος θάνατος από επιλόχειο σηψαιμία. Ο Semmelweiss το 1841-1849 πρότεινε αντισηπτικές μεθόδους για αποφυγή της επιλόχειου σηψαιμίας. Ο όρος 'μικρόβιο' εισήχθη από τον Sedillot, το 1878. Το 1879-1880 ο Louis Pasteur πρώτος ανακάλυψε βακτήρια παρόντα στο αίμα ασθενών με επιλόχειο σηψαιμία. Το 1882, ο Metchnikoff περιέγραψε τη φαγοκυττάρωση σαν μηχανισμό του ξενιστή εναντίον των μικροβίων. Ο ρόλος των ενδοτοξινών περιγράφηκε το 1888, από τους Roux και Yersin. Ο Pfeiffer, το 1894, συνέλαβε την ιδέα του σοκ που επάγεται από ενδοτοξίνες. Ο Moczutkowsky, το 1900 αναπαρήγαγε τη λοίμωξη μέσω αυτοενοφθαλμισμού αίματος ασθενών. Το πρώτο αντίσωμα έναντι ενδοτοξίνης ανακαλύφθηκε το 1906, από τον Besredka. Ο Fleming, το 1929, ανακάλυψε την πενικιλίνη. Ο πρώτος βιοχημικός χαρακτηρισμός ενδοτοξίνης έγινε το 1933, από τους Boivin και Mesrobian. Η περιγραφή του μηχανισμού του συνδρόμου του στρες έγινε το 1936 από τον Selye και η περιγραφή των μηχανισμών του στρες που επάγεται από ενδοτοξίνη έγινε το 1956-1958 από τον

Hinshaw. Ο ρόλος του TNF-a (tumor necrosis factor a) στο σοκ που επάγεται από ενδοτοξίνη ανακάλυφθηκε το 1985, από τους Beutler και Cerami. Η γενετική προδιάθεση στις λοιμώξεις περιγράφηκε από το Sorensen, το 1988. Οι πρώτοι ορισμοί για τη σήψη έγιναν το 1989, από το Bone. Ο πρώτος γενωμικός πολυμορφισμός που σχετίζεται με τη σοβαρότητα της σήψης περιγράφηκε το 1996, από τον Stuber (Annane *et al*, 2005).

4.3 Επιδημιολογία

Το παθογόνο που προκαλεί τη βακτηριαμία εξαρτάται από πολλούς παράγοντες. Διαφέρει ανάλογα με τη γεωγραφική περιοχή. Η μελέτη SENTRY Antimicrobial Surveillance Program, η οποία διεξήχθη σε παγκόσμια κλίμακα από το 1997 έως το 2002, κατέδειξε ότι το ποσοστό των βακτηριαμιών από gram αρνητικά βακτήρια ήταν μεγαλύτερο στην Ευρώπη (43%) και τη Λατινική Αμερική (44%), σε σύγκριση με τη Βόρειο Αμερική (35%). Στη Βόρειο Αμερική τα gram θετικά παθογόνα ξεπερνούσαν το 57%. Η επιδημιολογία μεταβάλλεται με την πάροδο των χρόνων. Μελέτες από μεμονωμένα κέντρα σε Αμερική και Ευρώπη αναδεικνύουν αύξηση του ποσοστού των gram αρνητικών βακτηριαμιών στην πάροδο του χρόνου (Albrecht *et al*, 2006/ Marcos *et al*, 2011). Μια μελέτη κατά τα έτη 2002-2008 από το European Antimicrobial Resistance Surveillance System ανέδειξε αύξηση της επίπτωσης των βακτηριαμιών από *E.coli* κατά 8,7% ετησίως (De Kraker *et al*, 2013). Η μελέτη SENTRY ανέδειξε ομοίως αύξηση του ποσοστού των βακτηριαμιών από *E.coli* κατά την πάροδο των ετών. Πιο συγκεκριμένα, τα έτη 1997-2000 αποτελούσε το υπεύθυνο παθογόνο σε 18,7% των βακτηριαμιών και με αυξανόμενη συχνότητα με τα χρόνια, το 2013-2016 αποτελούσε το υπεύθυνο παθογόνο σε ποσοστό 24% (Diekema *et al*, 2019). Επίσης, το παθογόνο που προκαλεί τη βακτηριαμία διαφέρει ανάλογα με το αν η λοίμωξη είναι νοσοκομειακή ή προέρχεται από την κοινότητα.

Νοσοκομειακή βακτηριαιμία: Νοσοκομειακή ορίζεται η βακτηριαιμία όταν η πρώτη θετική καλλιέργεια αίματος εμφανίζεται >48 ώρες μετά την εισαγωγή του ασθενούς στο νοσοκομείο ή εντός 48 ωρών από την έξοδο από το νοσοκομείο. Στις ΗΠΑ, τα gram αρνητικά βακτήρια αποτελούσαν τους κατεξοχήν οργανισμούς που ευθύνονταν για τις νοσοκομειακές βακτηριαιμίες. Όμως, από το 1980 έχει παρατηρηθεί μια αύξηση νοσοκομειακών βακτηριαιμιών από gram θετικά αερόβια μικρόβια και είδη *Candida*. Αυτή η αλλαγή στην επιδημιολογία έγινε ιδιαίτερα εμφανής στις Μονάδες Εντατικής Θεραπείας (ΜΕΘ) και αποδίδεται κατά κύριο λόγο στη χρήση των μηχανημάτων (device-related infections) και στην εμφάνιση σταφυλοκόκκων ανθεκτικών στη μεθικιλίνη (MRSA). Τα gram θετικά βακτήρια αποτελούν πλέον τους κατεξοχήν οργανισμούς που ευθύνονται για τις νοσοκομειακές βακτηριαιμίες στις ΜΕΘ στις ΗΠΑ. Τα gram αρνητικά βακτήρια σύμφωνα με δεδομένα του NNIS (National Nosocomial Infections Surveillance System) για τις ΜΕΘ, από το 1986 μέχρι το 2003 απομονώνονταν στο 25-30 % του συνόλου των βακτηριαιμιών (Gaynes *et al*, 2005). Στις Ευρωπαϊκές ΜΕΘ το 2017, το 37% των βακτηριαιμιών σχετίζονταν με χρήση καθετήρων και το συχνότερο υπεύθυνο παθογόνο ήταν ο coagulase negative *Staphylococcus*. Τα gram αρνητικά βακτήρια ευθύνονταν για βακτηριαιμίες σε μικρότερο βαθμό, και συγκεκριμένα απομονώνονταν *Klebsiella spp* (12,4%), *Pseudomonas aeruginosa* (9,5%), *Escherichia coli* (9,2%), *Enterobacter spp* (8,3%), *Serratia spp* (3,4%), *Acinetobacter spp* (2,3%) (https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/AER_for_2017-HAI.pdf).

Βακτηριαιμία Κοινότητας: Ως κοινότητας ορίζονται οι βακτηριαιμίες όταν η πρώτη θετική καλλιέργεια αίματος εμφανίζεται <48 ώρες από την εισαγωγή στο νοσοκομείο και αφορούν ασθενή που δεν πληρεί τα χαρακτηριστικά για βακτηριαιμία

health-care associated. Οι βακτηριαιμίες της κοινότητας αποδίδονται συχνότερα στα gram αρνητικά βακτήρια. Αυτό εξηγείται από το γεγονός ότι οι εστίες της λοίμωξης είναι κυρίως το ουροποιητικό σύστημα, το αναπνευστικό σύστημα και το έντερο. Σε μελέτες σε κέντρα των ΗΠΑ, οι gram αρνητικές βακτηριαιμίες ανέρχονταν στο 45% (Diekema *et al*, 2003), ενώ σε συστηματικές ανασκοπήσεις μελετών στην Ασία το ποσοστό έφτανε το 60% (Deen *et al*, 2012). Στον Καναδά, gram αρνητικά απομονώνονταν στο 51% των βακτηριαιμιών της κοινότητας (Laupland *et al*, 2016).

Health-care associated: Το 2002, οι Freidman *et al*, πρότειναν την εισαγωγή του όρου αυτού, θέλοντας να χαρακτηρίσουν τις βακτηριαιμίες που ξεκινούσαν στην κοινότητα σε ασθενείς με πρόσφατη νοσηλεία ή έκθεση σε δομές υγείας (π.χ. καρκινοπαθείς, ασθενείς που υποβάλλονται σε διάλυση). Ανέδειξαν το *S.aureus* ως το συχνότερο παθογόνο. Σε μελέτες στην Κορέα και στον Καναδά, το βακτήριο *E.coli* ήταν υπεύθυνο για την πλειονότητα των βακτηριαιμιών (Lenz *et al*, 2012/ Son *et al*, 2010/ Laupland *et al*, 2016).

Σε μία πρόσφατη συστηματική ανασκόπηση μελετών σε Ευρώπη, ΗΠΑ, Καναδά, Ιαπωνία, Αυστραλία και Νέα Ζηλανδία, η *E.coli* υπολογίστηκε ως το υπεύθυνο παθογόνο στο 27% των βακτηριαιμιών. Συγκεκριμένα οφειλόταν για 33% των βακτηριαιμιών κοινότητας, 18,1% των νοσοκομειακών βακτηριαιμιών και 31,5% των health-care associated βακτηριαιμιών (Bonten *et al*, 2020).

4.4 Μελέτες πληθυσμών

Οι μελέτες πληθυσμών αποτελούν πολύ χρήσιμο εργαλείο για τον προσδιορισμό της επίπτωσης των βακτηριαιμιών, καθώς ο πληθυσμός της μελέτης είναι συγκεκριμένος και όλα τα επεισόδια της βακτηριαιμίας των κατοίκων μιας περιοχής καταγράφονται. Ωστόσο, λίγες τέτοιες μελέτες έχουν διεξαχθεί. Σε όλες το

συχνότερο παθογόνο αποτελούσε η *E.coli* ακολουθούμενη από τον *S.aureus*, *S.pneumoniae*, coagulase negative staphylococcus και *K.pneumoniae* (Laupland, 2013).

Η πρώτη μελέτη που υπολόγισε την επίπτωση της βακτηριαμίας σε ολόκληρο πληθυσμό έγινε μεταξύ 1974-1976 στο Charleston County, SC, USA. Η επίπτωση υπολογίστηκε σε 80 ανά 100.000 πληθυσμού ετησίως. Τα συχνότερα παθογόνα ήταν τα *E.coli*, *S.aureus*, *K.pneumoniae* με συχνότητες 19, 9,7 και 8,9 ανά 100.000 άτομα πληθυσμού αντιστοίχως (Filice *et al*, 1986).

Μεταξύ 1980-1986, στη Σουηδία η επίπτωση υπολογίστηκε σε 215 ανά 100.000 άτομα πληθυσμού ετησίως. Τα συχνότερα παθογόνα ήταν τα *E.coli* (52,9/100.000), *S.aureus* (36,3/100.000), coagulase-negative staphylococci (22,6/100.000) και *S.pneumoniae* (12,2/100.000). Στη μελέτη αυτή συμπεριλήφθηκαν και περιστατικά ασθενών που δεν αποτελούσαν μόνιμους κατοίκους της περιοχής (Sjoberg *et al*, 1988).

Μεταξύ 1981-1984, στη Δανία, η επίπτωση υπολογίστηκε σε 106 ανά 100.000 άτομα πληθυσμού ετησίως. Τα συχνότερα παθογόνα ήταν τα *E.coli* (32/100.000), *S.aureus* (18/100.000) και *S.pneumoniae* (Madsen *et al*, 1999).

Μεταξύ 1995-2002 και 2004-2007 στη Φιλανδία η επίπτωση υπολογίστηκε σε 125 και 159 ανά 100.000 άτομα ετησίως αντιστοίχως. Τα συχνότερα παθογόνα ήταν τα *E.coli* (125 και 159/100.000), *S.aureus* (16 και 21/100.000), coagulase negative staphylococcus (16 και 16/100.000) και *S.pneumoniae* (12 και 14/100.000) (Skogberg *et al*, 2012).

Μεταξύ 2003-2005 στο Olmsted County, MN, USA, η επίπτωση υπολογίστηκε σε 189 ανά 100.000 άτομα ετησίως. Τα συχνότερα παθογόνα ήταν τα *E.coli* (48/100.000) και *S.aureus* (32/100.000), ακολουθούμενα από coagulase negative staphylococcus και *K.pneumoniae* (Uslan *et al*, 2007).

Μεταξύ 1992-2006 στη Δανία, η επίπτωση υπολογίστηκε σε 153 ανά 100.000 άτομα. Τα συχνότερα παθογόνα ήταν τα *E.coli*, *S.aureus* και *S.pneumoniae* (Sogaard *et al*, 2014).

Το έτος 2008 στην Αγγλία, η επίπτωση υπολογίστηκε σε 189 ανά 100.000 άτομα πληθυσμού. Τα συχνότερα παθογόνα ήταν τα *E.coli* (43/100.000), coagulase negative staphylococcus (32/100.000) και *S.aureus* (22/100.000) (Wilson *et al*, 2011).

4.5 Ορισμοί

Η βακτηριαιμία βρίσκεται σε ένα συνεχές φάσμα επικινδυνότητας, το οποίο ξεκινάει από τη λοίμωξη και τη βακτηριαιμία μέχρι τη σήψη και το σηπτικό σοκ, το οποίο μπορεί να οδηγήσει σε σύνδρομο δυσλειτουργίας πολλών οργάνων (multiple organ dysfunction syndrome, MODS) και θάνατο. Οι ορισμοί της σήψης και του σηπτικού σοκ έχουν εξελιχθεί από το 1990 (Singer *et al*, 2016). Σύμφωνα λοιπόν με την 3^η Διεθνή Συμφωνία (3rd International Consensus), οι εμπλεκόμενες διεθνείς ιατρικές κοινότητες που συμπεριλαμβάνουν την Society of Critical Care Medicine (SCCM) και την European Society of Intensive Care Medicine (ESICM) προτείνουν τους εξής ορισμούς :

Λοίμωξη: Η είσοδος οργανισμών σε ιστούς στείρους μικροβίων, που οδηγεί σε παθολογία.

Βακτηριαιμία: Η ύπαρξη ζώντων μικροβίων στο αίμα.

Η λοίμωξη και η βακτηριαμία θεωρούνται μορφές της πρώιμης σήψης, που μπορεί να εξελιχθεί σε σήψη. Παρόλο που δεν υπάρχει σαφής ορισμός της πρώιμης σήψης, είναι απαραίτητη η έγκαιρη αναγνώριση των ασθενών που μπορεί να την αναπτύξουν, προκειμένου να μειωθεί η σχετιζόμενη θνητότητα. Γι' αυτό το λόγο προτείνεται για τους ασθενείς εκτός ΜΕΘ η χρησιμοποίηση ενός σκορ, του quick SOFA score [τροποποιημένη εκδοχή του SOFA score = Sequential (Sepsis-Related) Organ Failure Assessment score] που διευκολύνει την αναγνώριση ασθενών με κίνδυνο θανάτου από σήψη. Το σκορ έχει 3 παραμέτρους :

- Αριθμός αναπνοών ≥ 22 /λεπτό
- Διαταραχή της συνείδησης
- Συστολική πίεση ≤ 100 mm Hg

Σκορ ≥ 2 σχετίζεται με κακή πρόγνωση λόγω της σήψης.

Σήψη: Απειλητική για τη ζωή οργανική δυσλειτουργία που οφείλεται σε μη ρυθμισμένη αντίδραση του ξενιστή στη λοίμωξη. Ως οργανική δυσλειτουργία ορίζεται η αύξηση ≥ 2 μονάδων στο σκορ SOFA. Το σκορ SOFA παρατίθεται στην Εικόνα 20.

Table 1. Sequential [Sepsis-Related] Organ Failure Assessment Score ^a					
System	Score				
	0	1	2	3	4
Respiration					
PaO ₂ /FIO ₂ , mm Hg (kPa)	≥400 (53.3)	<400 (53.3)	<300 (40)	<200 (26.7) with respiratory support	<100 (13.3) with respiratory support
Coagulation					
Platelets, ×10 ³ /μL	≥150	<150	<100	<50	<20
Liver					
Bilirubin, mg/dL (μmol/L)	<1.2 (20)	1.2-1.9 (20-32)	2.0-5.9 (33-101)	6.0-11.9 (102-204)	>12.0 (204)
Cardiovascular	MAP ≥70 mm Hg	MAP <70 mm Hg	Dopamine <5 or dobutamine (any dose) ^b	Dopamine 5.1-15 or epinephrine ≤0.1 or norepinephrine ≤0.1 ^b	Dopamine >15 or epinephrine >0.1 or norepinephrine >0.1 ^b
Central nervous system					
Glasgow Coma Scale score ^c	15	13-14	10-12	6-9	<6
Renal					
Creatinine, mg/dL (μmol/L)	<1.2 (110)	1.2-1.9 (110-170)	2.0-3.4 (171-299)	3.5-4.9 (300-440)	>5.0 (440)
Urine output, mL/d				<500	<200

Abbreviations: FIO₂, fraction of inspired oxygen; MAP, mean arterial pressure; PaO₂, partial pressure of oxygen.

^a Adapted from Vincent et al.²⁷

^b Catecholamine doses are given as μg/kg/min for at least 1 hour.

^c Glasgow Coma Scale scores range from 3-15; higher score indicates better neurological function.

Εικόνα 20. SOFA (Sequential [Sepsis-Related] Organ Failure Assessment Score (Vincent *et al*, 1996).

Σηπτικό σοκ: Σοκ τύπου κατανομής. Ορίζεται ως η σήψη που έχει κυκλοφορικές, κυτταρικές και μεταβολικές διαταραχές που σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο θανάτου σε σχέση με τη σήψη μόνο. Κλινικά περιλαμβάνει τους ασθενείς με σήψη, που παρά την επαρκή ανάνηψη με υγρά, απαιτούν αγγειοσυσταλτικά για να διατηρήσουν μέση αρτηριακή πίεση ≥65 mm Hg και έχουν γαλακτικό >18 mg/dL.

Multiple organ dysfunction syndrome (MODS): Προοδευτική οργανική δυσλειτουργία σε ασθενή, τέτοια που δε μπορεί να διατηρηθεί ομοιοστασία χωρίς κάποια παρέμβαση. Είναι στο τέλος του φάσματος των λοιμωδών (σήψη, σηπτικό σοκ) και των μη λοιμωδών (π.χ. SIRS λόγω παγκρεατίτιδας) καταστάσεων. Διακρίνεται σε:

- Πρωτογενές: Το αποτέλεσμα μιας προσβολής κατά την οποία η οργανική δυσλειτουργία συμβαίνει νωρίς και μπορεί να αποδοθεί στην καθεαυτή προσβολή (π.χ. νεφρική ανεπάρκεια λόγω ραβδομυόλυσης).

- Δευτερογενές: Οργανική δυσλειτουργία, που δεν είναι άμεσο επακόλουθο της προσβολής, αλλά είναι συνέπεια της απάντησης του ξενιστή (π.χ. ARDS σε ασθενείς με παγκρεατίτιδα).

Δεν υπάρχουν αποδεκτά κριτήρια για την οργανική δυσλειτουργία στο MODS.

Παρ' όλ' αυτά, προοδευτικές ανωμαλίες των ακόλουθων οργανο-ειδικών παραμέτρων χρησιμοποιούνται για τη διάγνωση του :

- Αναπνευστικό: Λόγος Partial pressure of arterial oxygen (PaO₂)/fraction of inspired oxygen (FiO₂)
- Αιμοποιητικό: Αριθμός αιμοπεταλίων
- Ήπαρ: Χολερυθρίνη ορού
- Νεφροί: Κρεατινίνη ορού (ή όγκος ούρων)
- Κεντρικό νευρικό σύστημα: Κλίμακα Γλασκώβης
- Κυκλοφορικό: Υπόταση και ανάγκη αγγειοσυσταλτικών

Όσο περισσότερα όργανα δυσλειτουργούν, τόσο αυξάνεται η θνητότητα. Ο μεγαλύτερος κίνδυνος σχετίζεται με δυσλειτουργία του αναπνευστικού και ανάγκη μηχανικής υποστήριξης,

Systemic inflammatory response syndrome (SIRS): Δε χρησιμοποιούνται πλέον τα κριτήρια του SIRS για να αναγνωριστεί η σήψη, μιας και είναι παρόντα σε σοβαρές καταστάσεις που σχετίζονται, ή και όχι, με λοίμωξη.

4.6 Παθοφυσιολογία της σήψης

Το ανοσοποιητικό σύστημα έχει εξελιχθεί έτσι ώστε τα κύτταρα της φυσικής ανοσίας, δηλαδή τα μακροφάγα, μονοκύτταρα, ουδετερόφιλα, κύτταρα φυσικοί φονείς και δενδριτικά κύτταρα, να αναγνωρίζουν μοριακά μοτίβα που σχετίζονται με

τα παθογόνα και με τη βλάβη. Στα μοριακά μοτίβα που σχετίζονται με τα παθογόνα (pathogen associated molecular patterns, PAMPs) συμπεριλαμβάνονται στοιχεία μικροβίων, ιών και μυκήτων, όπως π.χ. η ενδοτοξίνη και η β-γλυκάνη. Στα μοριακά μοτίβα που σχετίζονται με τη βλάβη (damage associated molecular patterns, DAMPs) συμπεριλαμβάνονται μόρια που απελευθερώνονται από βλαμμένα κύτταρα του ξενιστή, όπως π.χ. ATP, μιτοχονδριακό dna και high mobility group box 1 HMGB1. Αυτά τα μοριακά μοτίβα ενεργοποιούν τα κύτταρα της φυσικής ανοσίας και μερικά επιθηλιακά κύτταρα. Η ενεργοποίηση επιτυγχάνεται μέσω υποδοχέων στην κυτταρική τους επιφάνεια (toll-like receptors και C-type lectin receptors) ή στο κυτταρόπλασμα τους (NOD-like receptors, RIG-I-like receptors). Στη συνέχεια τα κύτταρα της φυσικής ανοσίας ξεκινούν τη μετάφραση των τύπου I Ιντερφερονών και των προφλεγμονωδών κυτταροκινών, όπως του TNF- α , της Ιντερλευκίνης (IL)-1 και IL-6 (Schulte *et al*, 2013). Μερικοί από τους προαναφερθέντες υποδοχείς (κυρίως οι NOD-like receptors) οργανώνονται σε μοριακά συμπλέγματα, που λέγονται φλεγμονοσώματα και είναι απαραίτητα για την ωρίμανση και έκκριση των κυτταροκινών IL-8 και IL-18, και μπορούν να ενεργοποιήσουν την πυρόπτωση σε κύτταρα έπειτα από λοίμωξη με ενδοκυττάρια παθογόνα. Η πυρόπτωση είναι ένας πολύ καλά οργανωμένος κυτταρικός θάνατος μέσω κασπασών που προκαλούν ρήξη της κυτταρικής μεμβράνης (Schroder *et al*, 2010).

Οι προφλεγμονώδεις κυτταροκίνες έχουν τις εξής δράσεις :

- Αυξάνουν τον αριθμό, την επιβίωση και το στάδιο ενεργοποίησης των κυττάρων της φυσικής ανοσίας.
- Αυξάνουν την έκφραση μορίων πρόσδεσης στα ενδοθηλιακά κύτταρα.

- Επάγουν την έκφραση πρωτεϊνών οξείας φάσης από το ήπαρ, όπως το συμπλήρωμα και το ινωδογόνο.
- Στα ουδετερόφιλα προκαλούν απελευθέρωση εξωκυτταρικών παγίδων (extracellular traps, NETs), δίκην ιστού προπηκτικές συλλογές DNA και αντιμικροβιακές πρωτεΐνες και ένζυμα που δημιουργούν ένα ικρίωμα για ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων (Martinod *et al*, 2014).
- Σε ενεργοποιημένα αιμοπετάλια, ενδοθηλιακά κύτταρα και λευκοκύτταρα προκαλούν απελευθέρωση μικροσωματιδίων-κύστεων. Αυτά εξωκυτταρώνονται και περιέχουν φλεγμονώδη, προ-οξειδωτικά και προπηκτικά λιπίδια και πρωτεΐνες, συμπεριλαμβανομένων του ιστικού παράγοντα, αγγειοποιητίνης-2 και του παράγοντα von Willebrand (Meziani *et al*, 2010) .
- Στα μονοκύτταρα αυξάνουν την έκφραση του ιστικού παράγοντα, ο οποίος σε συνδυασμό με τα NETs και τα μικροσωματίδια που προαναφέρθηκαν οδηγούν σε ‘ανοσοθρόμβωση’. Έτσι τα μικρόβια εγκλωβίζονται σε μικροθρόμβους, που προσελκύουν και ενεργοποιούν περαιτέρω τα λευκοκύτταρα (Engelmann *et al*, 2013).

Αν η φλεγμονή δεν αντιμετωπιστεί και ο ανοσιακός μηχανισμός παραμείνει ενεργοποιημένος, αρχίζει να δημιουργείται συστηματική βλάβη. Αντιδραστικές ρίζες οξυγόνου, όπως το υδροξύλιο και το υδροξείδιο του αζώτου, βλάπτουν κυτταρικές πρωτεΐνες, λιπίδια και DNA και δυσχεραίνουν τη λειτουργία των μιτοχονδρίων. Η ενεργοποίηση του συμπληρώματος (κυρίως του παράγοντα C5) αυξάνει περαιτέρω την παραγωγή αντιδραστικών ριζών οξυγόνου, την απελευθέρωση ενζύμων από τα ουδετερόφιλα, τη διαπερατότητα του ενδοθηλίου και την έκφραση του ιστικού παράγοντα και μπορεί να προκαλέσει

θάνατο στα κύτταρα του μυελού των επινεφριδίων (Ward *et al*, 2009). Η εκτεταμένη ανοσοθρόμβωση μπορεί να οδηγήσει σε διάχυτη ενδαγγειακή πήξη (ΔΕΠ), που οδηγεί σε διαταραχή της μικροκυκλοφορίας, βλάβη σε όργανα και περαιτέρω ενεργοποίηση της φλεγμονής.

Όπως προαναφέρθηκε, τα μιτοχόνδρια στη σήψη δυσλειτουργούν. Έτσι τα επίπεδα του ATP μειώνονται και κάποιες φορές τα κύτταρα για να προλάβουν μια θανατηφόρα πτώση των επιπέδων του ATP εισέρχονται σε ένα στάδιο παρόμοιο με χειμερία νάρκη (Singer, 2014). Σε κυτταρικό επίπεδο, η δαπάνη ενέργειας μειώνεται σε μεγάλο βαθμό, καθώς μειώνεται και η τάση του οξυγόνου στους ιστούς. Αυτό επιδεινώνει την ήδη υπάρχουσα δυσλειτουργία των οργάνων, καθώς πολλά από τα κύτταρα μειώνουν την απόδοσή τους σε εξειδικευμένες λειτουργίες. Συνακόλουθα, εμφανίζεται νεφρική βλάβη, μυοκαρδιακή δυσλειτουργία, ηπατική δυσλειτουργία, εγκεφαλοπάθεια, οξεία πνευμονική βλάβη με αυξημένη ενδοθηλιακή και επιθηλιακή διαπερατότητα σε πρωτεΐνες, καθώς και μειωμένη λειτουργία του φραγμού και της μεταφοράς στο γαστρεντερικό σωλήνα (Deutschman *et al*, 2014).

Αντιπροοπιστικά μονοπάτια αντιφλεγμονωδών κυτταροκινών ενεργοποιούνται ήδη από τις πρώτες ώρες της σοβαρής σήψης. Λευκοκύτταρα παράγουν IL-10, η οποία καταστέλλει την παραγωγή IL-6 και ιντερφερόνης και ενεργοποιεί την παραγωγή διαλυτών ανταγωνιστών των υποδοχέων του TNF και της IL-1, βοηθώντας την ουδετεροποίηση της σηματοδότησης από τους TNF-α και IL-1 (Schulte *et al*, 2013). Μέσω της αυτοφαγίας απομακρύνονται τα DAMPs και PAMPs, και σε κυστίδια μαζί με παθογόνα, κατεστραμμένα οργανίδια και πρωτεΐνες οδηγούνται στα λυσοσώματα για αποδόμηση, μειώνοντας έτσι την ενεργοποίηση του φλεγμονοσώματος (Deretic *et al*, 2013). Όμως η λύση της

φλεγμονής μετά από σοβαρή σήψη δεν είναι μια απλή διαδικασία. Απαιτεί το συντονισμό σε κυτταρικό και μοριακό επίπεδο. Τα κατεστραμμένα κύτταρα και τα λευκοκύτταρα πρέπει να απομακρυνθούν και αυτό γίνεται μέσω απόπτωσης και πρόσληψης, κυρίως από μακροφάγα. Η διαδικασία ονομάζεται εφεροκυττάρωση και επάγει την έκκριση των αντιφλεγμονωδών κυτταροκινών IL-10 και transforming growth factor β. Πρόσφατα ανακαλύφθηκε μια ομάδα βιοενεργών λιπιδίων (lipoxins, resolvins, protectins and maresins), τα οποία απελευθερώνονται κατά την εφεροκυττάρωση και αναδείχθηκε ότι μειώνουν τις ενεργές ρίζες οξυγόνου, τη διαπερατότητα του ενδοθηλίου και τη στρατολόγηση των λευκοκυττάρων και προάγουν περαιτέρω την εφεροκυττάρωση από τα μακροφάγα. Επίσης τα T ρυθμιστικά κύτταρα (Treg) και κατασταλτικά κύτταρα που προέρχονται από το μυελό ενδέχεται να διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στην απομάκρυνση των κυτταροτοξικών κυττάρων και στην παραγωγή αντιφλεγμονωδών κυτταροκινών (Gotts *et al*, 2016).

4.7 Παράγοντες κινδύνου για gram αρνητική βακτηριαμία στο γενικό πληθυσμό

Μερικές κοινές συννοσηρότητες και οι επιπλοκές αυτών προδιαθέτουν σε βακτηριαμία. Έτσι παράγοντες κινδύνου για βακτηριαμία στο γενικό πληθυσμό αποτελούν (Graff *et al*, 2002) :

- Η μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων
- Η ηπατική ανεπάρκεια
- Η αλβουμίνη πλάσματος <3 g/dL
- Η μεταμόσχευση οργάνων
- Ο σακχαρώδης διαβήτης
- Η πνευμονική νόσος

- Η χρόνια αιμοδιάλυση
- Η HIV λοίμωξη
- Η θεραπεία με γλυκοκορτικοειδή (Vidal *et al*, 2003)

Παράγοντες κινδύνου για σήψη αποτελούν :

- Η εισαγωγή σε ΜΕΘ
- Η βακτηριαμία
- Η ηλικία άνω των 65 ετών (Martin *et al*, 2006)
- Η ανοσοκαταστολή
- Ο σακχαρώδης διαβήτης
- Οι κακοήθειες
- Η πνευμονία της κοινότητας
- Γενετικοί παράγοντες

Οι ασθενείς που εισάγονται στη ΜΕΘ συγκεκριμένα έχουν ένα φάσμα παραγόντων κινδύνου όπως σοβαρότερες ασθένειες, παρατεταμένες νοσηλείες, ανάγκη μηχανικού αερισμού ή/και αιμοδιάλυσης, έχουν πρόσφατα υποβληθεί σε χειρουργική επέμβαση ή και σε θεραπεία ανοσοκαταστολής. Κυριότερο παράγοντα κινδύνου ωστόσο, αποτελεί η χρήση ενδαγγειακών καθετήρων, και κυρίως καθετήρων κεντρικών φλεβικών γραμμών (Bassetti *et al*, 2016).

Οι ασθενείς με κακοήθεια βρίσκονται σε προχωρημένο καταβολικό στάδιο, είναι υποσιτισμένοι, με έλκη σε δερματικές και βλεννογονικές επιφάνειες, αποφρακτικές διεργασίες, υπόκεινται σε επεμβάσεις και θεραπείες ανοσοκαταστολής. Οι ασθενείς με αιματολογικές κακοήθειες βρίσκονται σε ακόμα μεγαλύτερο κίνδυνο

λόγω των υψηλότερων επιπέδων ανοσοκαταστολής, της εκδηλότερης λευκοπενίας και της χημειοθεραπευοεπαγόμενης βλεννογονίτιδας (Gudiol *et al*, 2016).

Κεφάλαιο 5

Βακτηριαμία από gram αρνητικά βακτήρια σε ασθενείς με μεταμόσχευση νεφρού

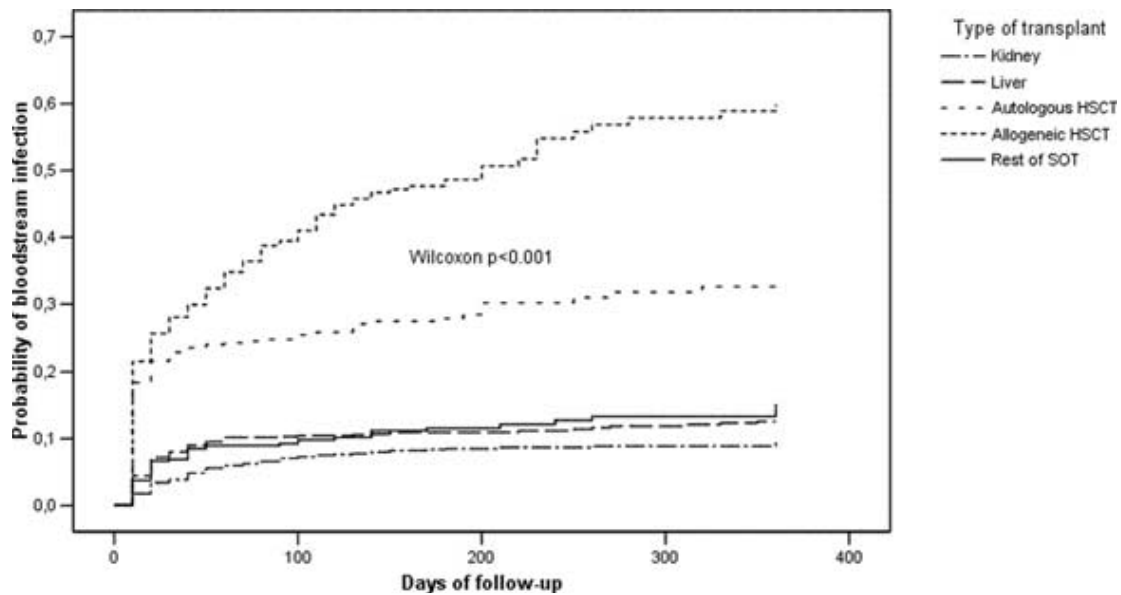
5.1 Εισαγωγή

Οι βακτηριαιμίες αποτελούν σημαντική αιτία νοσηρότητας και θνητότητας σε ασθενείς με μεταμόσχευση. Οι ασθενείς με μεταμόσχευση έχουν έως και 40 φορές αυξημένο κίνδυνο σήψης ετησίως σε σχέση με τον γενικό πληθυσμό (Silva, 2010) και περίπου 20 φορές αυξημένη επίπτωση βακτηριαιμίας από gram αρνητικά παθογόνα (Al Hasan *et al*, 2009).

5.2 Επίπτωση-είδος παθογόνου

Η επίπτωση της βακτηριαιμίας κυμαίνεται από 4,5% έως 69% ανάλογα με το είδος της μεταμόσχευσης. Στους ασθενείς με μεταμόσχευση νεφρού η επίπτωση της βακτηριαιμίας κυμαίνεται από 4,8 έως 11% (ή από 0,7 έως 11 επεισόδια ανά 100 ασθενο-έτη). Τα αντίστοιχα ποσοστά κυμαίνονται από 19 έως 39,4% στους ασθενείς με μεταμόσχευση ήπατος, 8-25,7% στους ασθενείς με μεταμόσχευση πνευμόνων, 8-24% στους ασθενείς με μεταμόσχευση καρδιάς, 4,5-65% σε ασθενείς με μεταμόσχευση παγκρέατος ή παγκρέατος-νεφρού και 61-69% σε ασθενείς με μεταμόσχευση εντέρου (Bodro *et al*, 2013/ Candel *et al*, 2005/ Silva *et al*, 2010/ Cia *et al*, 2016/ Shao *et al*, 2014). Οι Moreno *et al*, έχουν αναφέρει στατιστικά υψηλότερη πιθανότητα βακτηριαιμίας σε ασθενείς με μεταμόσχευση ήπατος σε σχέση με την πιθανότητα βακτηριαιμίας σε ασθενείς με μεταμόσχευση νεφρού (Moreno *et al*, 2007) (Εικόνα 21).

Το 1960 η επίπτωση της βακτηριαιμίας σε ασθενείς με μεταμόσχευση νεφρού κυμαινόταν από 26 έως 60% (Anderson *et al*, 1973). Το 1970 η επίπτωση της βακτηριαιμίας σε ασθενείς με μεταμόσχευση ήπατος έφτανε το 70% (Schroter *et al*, 1976) ενώ σε ασθενείς με μεταμόσχευση καρδιάς έφτανε το 30% (Hofflin *et al*, 1987)



Εικόνα 21. Πιθανότητα βακτηραιμίας σε ασθενείς με μεταμόσχευση (Moreno *et al*, 2007).

Τα gram αρνητικά βακτήρια ήταν υπεύθυνα για τις βακτηραιμίες το 1980, ενώ το 1990 επικρατούσαν τα gram θετικά. Την τελευταία δεκαετία υπεύθυνα είναι κυρίως τα gram αρνητικά. Η *E.coli* είναι το συχνότερο βακτήριο που απομονώνεται (Yesilkaya *et al*, 2013).

Στη μεταμόσχευση νεφρού, συχνότερη εστία λοίμωξης αποτελεί το ουροποιητικό σύστημα, με ποσοστά που κυμαίνονται από 30 έως 72,7%. Οι ουρολοιμώξεις σε αυτούς τους ασθενείς αποτελούν μείζον πρόβλημα καθώς κατά το χειρουργείο διαταράσσεται το ουροποιητικό σύστημα και τις πρώτες εβδομάδες μετά τη μεταμόσχευση φέρουν ουροκαθετήρες και ουρητηρικά stent (Kritikos *et al*, 2016/ Shendi *et al*, 2017).

Παρακάτω αναφέρονται αναλυτικά τα αποτελέσματα των μελετών που αφορούν βακτηραιμίες σε ασθενείς με μεταμόσχευση νεφρού.

Σε μία προοπτική μελέτη στο Λονδίνο (1966-1968), οι Leigh *et al*, υπολόγισαν την επίπτωση της βακτηριαιμίας σε ασθενείς που έλαβαν μόσχευμα από πτωματικό δότη σε 40%. Η συχνότερη εστία ήταν το ουροποιητικό και το συχνότερο παθογόνο ήταν η *P.aeruginosa* (38%) (Leigh *et al*, 1971).

Σε μία προοπτική μελέτη στη Δανία (1964-1974), οι Nielsen *et al*, υπολόγισαν την επίπτωση της βακτηριαιμίας (gram θετικά, gram αρνητικά και μύκητες) εντός των 6 πρώτων μηνών μετά τη μεταμόσχευση σε 27%. Η συχνότερη πρωτοπαθής εστία ήταν το ουροποιητικό (65%) και το συχνότερο παθογόνο ήταν η *E.coli* (50%) (Nielsen *et al*, 1977).

Σε μία προοπτική μελέτη το 1987 στο Pittsburgh, Pennsylvania, USA οι Wagener *et al*, υπολόγισαν την επίπτωση της βακτηριαιμίας (gram θετικά, gram αρνητικά και μύκητες) ως 6%. Η συχνότερη πρωτοπαθής εστία ήταν το ουροποιητικό και συχνότερα παθογόνα ήταν τα *E.coli*, *K.pneumoniae* και άλλα εντεροβακτηριακά (Wagener *et al*, 1992).

Σε μία προοπτική μελέτη (1987-1993) στη Φινλανδία, οι Foley *et al*, υπολόγισαν την επίπτωση της βακτηριαιμίας (gram θετικά και gram αρνητικά) τον πρώτο μήνα μετά τη μεταμόσχευση ως 3,5%. Το συχνότερο παθογόνο ήταν ο *S.aureus* (20%) (Foley *et al*, 2000).

Σε μία αναδρομική μελέτη (1994-1997) από στοιχεία του United States Renal Data System, οι Abbott *et al*, μελέτησαν την επίπτωση της νοσηλείας με σήψη λόγω βακτηριαιμίας ως 3,51% (σε αντίθεση με 0,135% του γενικού πληθυσμού). Η συχνότερη πρωτοπαθής εστία ήταν το ουροποιητικό (30,6%) και το συχνότερο παθογόνο ήταν η *E.coli* (24%) (Abbott *et al*, 2001).

Σε μία αναδρομική μελέτη 6 ετών (2000-2006) στη Βραζιλία, οι Silva *et al*, υπολόγισαν την επίπτωση της βακτηριαιμίας από όλα τα παθογόνα (gram αρνητικά, gram θετικά, μυκοβακτηρίδιο της φυματίωσης και μύκητες) ως 4,11% (ή ως μία βακτηριαιμία ανά 145,9 ασθενο-έτη). Η συχνότερη πρωτοπαθής εστία ήταν το ουροποιητικό (37,8%) και το συχνότερο παθογόνο ήταν η *E.coli* (30,3%), ακολουθούμενη από τα *K.pneumoniae* (11,4%), *Enterobacter aerogenes* (10,3%), *P.aeruginosa* (9,2%). Εκ των gram θετικών το συχνότερο παθογόνο ήταν ο *S.aureus* (5,9%). Η *C.albicans* απομονώθηκε στο 2,1% (Silva *et al*, 2010).

Σε μία αναδρομική μελέτη περίπου 12 ετών (2002-2014) στην Ιαπωνία, οι Ito *et al*, υπολόγισαν ότι το ουροποιητικό ήταν η πρωταρχική εστία λοίμωξης σε 68,9% των βακτηριαιμιών. Η *E.coli* ήταν το συχνότερο παθογόνο (34,8%) (Ito *et al*, 2015).

Σε μία μεγάλη 2ετή μελέτη στην Ισπανία, τη RESITRA cohort, από το 2003 έως το 2005, οι Moreno *et al*, υπολόγισαν την επίπτωση της βακτηριαιμίας (gram θετικά, gram αρνητικά και μύκητες) σε 8,6% (ή αλλιώς 11 επεισόδια ανά 100 ασθενο-έτη). Η πρωτοπαθής εστία λοίμωξης ήταν το ουροποιητικό στο 39% και το συχνότερο παθογόνο ήταν η *E.coli* (30%), ακολουθούμενη εκ των gram αρνητικών από τα *P.aeruginosa* (14%), *Klebsiella spp* (5%), *Enterobacter spp* (4%), *A.baumannii* (3%). Τα gram θετικά ευθύνονταν για τις βακτηριαιμίες σε ποσοστό 32%, ενώ η *Candida spp* ευθυνόταν για 5-6% των βακτηριαιμιών (Moreno *et al*, 2007).

Σε μία αναδρομική μελέτη στην Ισπανία (2007-2010), οι Rojas *et al*, υπολόγισαν την επίπτωση σε 3,2 επεισόδια βακτηριαιμίας (gram θετικά, gram αρνητικά και μύκητες) ανά 100 ασθενο-έτη. Η επίπτωση ήταν υψηλότερη σε ασθενείς που υποβάλλονταν σε αιμοκάθαρση (9 επεισόδια βακτηριαιμίας ανά 100 ασθενο-

έτη). Η συχνότερη πρωτοπαθής εστία ήταν το ουροποιητικό (48%) και το συχνότερο παθογόνο ήταν η *E.coli* (27,5%) (Rojas *et al*, 2013).

Σε μία μελέτη κοορτής στη Δανία από το 1995 έως το 2010, οι Skov Dalgaard *et al*, υπολόγισαν την επίπτωση της βακτηριαμίας (gram θετικά, gram αρνητικά και μύκητες) σε 5,8 επεισόδια ανά 100 ασθενο-έτη (ή 22,5%). Η επιμέρους επίπτωση παρουσίαζε μείωση από τις βακτηριαμίες τον πρώτο μήνα μετά τη μεταμόσχευση (84 επεισόδια ανά 100 ασθενο-έτη) στις βακτηριαμίες μετά το πρώτο έτος μετά τη μεταμόσχευση (2,3 επεισόδια ανά 100 ασθενο-έτη). Η *E.coli* ήταν το συχνότερο παθογόνο (35,5%) (Skov Dalgaard *et al*, 2017). Η επίπτωση τον πρώτο μήνα μετά τη μεταμόσχευση ήταν μεγαλύτερη συγκριτικά με αυτή που αναφέρουν οι Linares *et al*, (54 επεισόδια ανά 100 ασθενο-έτη) σε προοπτική μελέτη στην Ισπανία από το 2003 έως το 2007 (Linares *et al*, 2009).

Σε μία μελέτη κοορτής στο Rochester, MN, USA από το 1996 έως το 2007, οι Al Hasan *et al*, μελέτησαν τις βακτηριαμίες από gram αρνητικά βακτήρια. Η επίπτωση των πρώτων βακτηριαμιών υπολογίστηκε σε 1,72 ανά 100 ασθενο-έτη. Η επίπτωση εμφάνιζε μείωση από 21,2/100 ασθενο-έτη τον πρώτο μήνα μετά τη μεταμόσχευση σε 1,03/100 ασθενο-έτη μετά τους 12 μήνες μετά τη μεταμόσχευση. Συχνότερη εστία πρωτοπαθούς λοίμωξης ήταν το ουροποιητικό (75%), ακολουθούμενη από το γαστρεντερικό (3%), το αναπνευστικό (3%), το δέρμα και τα μαλακά μόρια (3%) και τους κεντρικούς φλεβικούς καθετήρες (3%). Συχνότερο παθογόνο ήταν η *E.coli* (50%), ακολουθούμενη από τα *K.pneumoniae* (15%), *P.aeruginosa* (10%), *Citrobacter freundii* (7%), *Enterobacter cloacae* (3%) και *Proteus mirabilis* (3%) (Al Hasan *et al*, 2011/ Al Hasan *et al*, 2009).

Σε μία αναδρομική μελέτη 10ετίας στην Ταϊβάν, οι Wu *et al*, μελέτησαν την πιθανότητα συνύπαρξης βακτηριαμίας σε περιστατικά ασθενών με ουρολοίμωξη και την ανέφεραν σε 25%. Συχνότερο παθογόνο ήταν η *E.coli* (48%) (Wu *et al*, 2013).

Σε μία προοπτική μελέτη στο Καναδά από το 2003 έως το 2012, οι Berenger *et al*, υπολόγισαν την επίπτωση της νοσοκομειακής βακτηριαμίας (gram θετικά, gram αρνητικά και μύκητες) σε 0,54 επεισόδια ανά 100 ασθενο-έτη. Η επίπτωση αυτή ήταν η χαμηλότερη συγκριτικά με την επίπτωση σε ασθενείς με μεταμόσχευση παγκρέατος (0,60/100 ασθενο-έτη), καρδιάς (1,5/100 ασθενο-έτη), πνευμόνων (1,64/100 ασθενο-έτη), ήπατος (2,34/100 ασθενο-έτη) και λεπτού εντέρου (3,18/100 ασθενο-έτη). Στους ασθενείς με μεταμόσχευση νεφρού, συχνότερη εστία ήταν το ουροποιητικό και συχνότερο παθογόνο η *E.coli* (Berenger *et al*, 2016).

Σε μια αναδρομική μελέτη στο Λονδίνο (2009-2016), οι Shendi *et al*, ανέφεραν 116 επεισόδια βακτηριαμίας (gram θετικά, gram αρνητικά και μύκητες) σε 87 ασθενείς. Συχνότερη εστία ήταν το ουροποιητικό (56,9%) και συχνότερο παθογόνο υπεύθυνο για τις βακτηριαμίες ήταν η *E.coli* (46,6%) (Shendi *et al*, 2018).

Σε μία αναδρομική μελέτη στην Τουρκία (2004-2012), οι Yesilkaya *et al*, υπολόγισαν την επίπτωση της βακτηριαμίας (gram θετικά, gram αρνητικά και μύκητες) σε 10,4%. Η επίπτωση αυτή ήταν σημαντικά χαμηλότερη από την επίπτωση σε ασθενείς με μεταμόσχευση καρδιάς (18,8%) και ήπατος (39,4%). Το συχνότερο παθογόνο που απομονώθηκε ήταν η *E.coli* (23%) (Yesilkaya *et al*, 2013).

Σε μία προοπτική μελέτη στην Ισπανία (2007-2014), οι Oriol *et al*, ανέφεραν 188 επεισόδια βακτηριαμίας (gram θετικά, gram αρνητικά και μύκητες) (Oriol *et al*, 2015).

5.3 Παράγοντες κινδύνου

Παράγοντες κινδύνου για βακτηριαιμία σε ασθενείς με μεταμόσχευση αποτελούν η είσοδος σε Μονάδα Εντατικής Θεραπείας, ο τύπος της μεταμόσχευσης, η λήψη αντιβιοτικών, η επαναμεταμόσχευση και νοσηλεία (Shao *et al*, 2014). Η μεταμόσχευση νεφρού, συγκριτικά με μεταμοσχεύσεις άλλων συμπαγών οργάνων, εμφανίζει στατιστικά σημαντικό μικρότερο κίνδυνο εμφάνισης βακτηριαιμίας. Αυτό οφείλεται σε διάφορους παράγοντες, όπως στη λιγότερο περίπλοκη μετεγχειρητική πορεία, στη σπανιότερη ανάγκη για είσοδο σε Μονάδα Εντατικής Θεραπείας και στη σπανιότερη ανάγκη για εισαγωγή κεντρικού φλεβικού καθετήρα (Berenger *et al*, 2016/ Silva *et al*, 2010)

Έχουν αναφερθεί αρκετοί παράγοντες κινδύνου για βακτηριαιμία σε ασθενείς με μεταμόσχευση νεφρού. Ήδη από τις πρώτες μελέτες, η λήψη μοσχεύματος από αποβιώσαντα δότη, συγκριτικά με τη λήψη μοσχεύματος από ζώντα δότη, είχε συσχετιστεί με αυξημένη πιθανότητα ανάπτυξης βακτηριαιμίας (Leigh *et al*, 1971/ Nielsen *et al*, 1977). Επίσης ως παράγοντες κινδύνου έχουν αναφερθεί οι εξής: ABO ασυμβατότητα, προηγούμενη CMV λοίμωξη, διάλυση πριν τη μεταμόσχευση, οξεία απόρριψη, ουρολογική νόσος, παρουσία ουρητηρικού stent, υψηλά επίπεδα κρεατινίνης μετά τη μεταμόσχευση, υψηλό επίπεδο συννοσηροτήτων (Charlson score $\geq$ 3), μεγάλη ηλικία κατά τη μεταμόσχευση (άνω των 50 ετών σε σχέση με κάτω των 35 ετών), καθυστερημένη λειτουργία του μοσχεύματος (Kritikos *et al*, 2016/ Skov Dalgaard *et al*, 2016). Οι Fernandez *et al*, αναφέρουν ότι η υπογαμμασφαιριναιμία μετά τη μεταμόσχευση σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο βακτηριαιμίας (με οριακή στατιστική σημαντικότητα $p=0,054$) σε ασθενείς με μεταμόσχευση νεφρού (Fernandez *et al*, 2012).

Οι Silva *et al*, μελέτησαν τους παράγοντες κινδύνου για βακτηριαιμία εντός 6 μηνών από τη μεταμόσχευση. Αναφέρουν ως τέτοιους την οξεία απόρριψη, την τοποθέτηση ουρητηρικού stent μετά τη μεταμόσχευση, τη λήψη μοσχεύματος από αποβιώσαντα δότη. Επίσης μελέτησαν τους παράγοντες κινδύνου για βακτηριαιμία μετά τους 6 μήνες από τη μεταμόσχευση. Αναφέρουν ως τέτοιους την οξεία απόρριψη, το Charlson score ≥ 3 και τη λήψη μοσχεύματος από αποβιώσαντα δότη (Silva *et al*, 2015). Συγκεκριμένα για τον κίνδυνο βακτηριαιμίας εντός του πρώτου μήνα μετά τη μεταμόσχευση, οι Foley *et al*, περιέγραψαν ως παράγοντες κινδύνου την αιμοκάθαρση πριν τη μεταμόσχευση (χωρίς ωστόσο η διάρκεια της αιμοκάθαρσης να επηρεάζει τον κίνδυνο) και την οξεία απόρριψη του μοσχεύματος (χωρίς ωστόσο η αυξημένη ένταση της αντιπορριπτικής θεραπείας να σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο σε σχέση με την μικρότερης έντασης αντιπορριπτική θεραπεία). Ανέφεραν πως η συνύπαρξη των δύο καταστάσεων βρέθηκε να λειτουργεί προσθετικά στην αύξηση του κινδύνου (Foley *et al*, 2000).

Οι Abbott *et al*, μελέτησαν του παράγοντες κινδύνου που σχετίζονται με βακτηριαιμία κοινότητας. Αναφέρουν ως τέτοιους τους εξής: θηλυκό γένος (πιθανά λόγω της ανατομίας του ουροποιητικού τους συστήματος, που αυξάνει την επιρρέπεια σε ουρολοιμώξεις), αυξημένη ηλικία, σακχαρώδης διαβήτης ή ουρολογική νόσος υπεύθυνα για την τελικού σταδίου νεφροπάθεια, ανάγκη διάλυσης την πρώτη εβδομάδα μετά τη μεταμόσχευση (πιθανά σχετιζόμενη με την αύξηση της περιόδου ουραιμίας και τις επεμβατικές μεθόδους), διάρκεια προμεταμοσχευτικής διάλυσης και οξεία απόρριψη (Abbott *et al*, 2001). Ο ρόλος του σακχαρώδη διαβήτη έχει μελετηθεί εκτενώς. Στο γενικό πληθυσμό, ο σακχαρώδης διαβήτης έχει αναφερθεί ότι αυξάνει τον κίνδυνο συνύπαρξης βακτηριαιμίας σε ασθενείς με ουρολοίμωξη (Leibovici *et al*, 1992). Ο σακχαρώδης διαβήτης αυξάνει τον κίνδυνο βακτηριαιμίας δεδομένων των

αλλαγών που επιφέρει στην κυτταρική (διαταραχή της απάντησης των ουδετεροφίλων στη φλεγμονή, των μονοκυττάρων, των μακροφάγων και των Τ κυττάρων) και χυμική ανοσία (διαταραχή του συμπληρώματος, των κυτταροκινών και της έκκρισης ανοσοσφαιρινών), των τοπικών διαταραχών στην αιμάτωση και νεύρωση καθώς και των μεταβολικών διαταραχών (Ghonim *et al*, 2019/ Schuetz *et al*, 2011).

Οι Wu *et al*, μελέτησαν τον κίνδυνο η ουρολοίμωξη κοινότητας να συνυπάρχει με βακτηριαιμία. Ανέφεραν ως ανεξάρτητους παράγοντες κινδύνου την ανοσοκαταστολή με tacrolimus (που πιθανά οφείλεται στην εντονότερη ανοσοκαταστολή) και το επίπεδο κρεατινίνης πριν την ουρολοίμωξη να ξεπερνάει τα 1,3 mg/dL (που πιθανά οφείλεται στην επιρροή που έχει η νεφρική λειτουργία στο ανοσοποιητικό σύστημα) (Wu *et al*, 2013). Το γεγονός ότι η ουραιμία αποτελεί παράγοντα κινδύνου για βακτηριαιμία αναδεικνύεται και από τους Rojas *et al*. Αναφέρουν ότι οι ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση έχουν σχεδόν τριπλάσιο κίνδυνο βακτηριαιμίας σε σχέση με τους ασθενείς με μεταμόσχευση νεφρού (Rojas *et al*, 2013).

5.4 Πολυανθεκτικά παθογόνα

Η εμφάνιση των πολυανθεκτικών μικροβίων αυξάνει τη νοσηρότητα και τη θνητότητα των ασθενών με μεταμόσχευση νεφρού, παρόλη τη βελτίωση των πρακτικών πρόληψης και ελέγχου των βακτηριαιμιών. Οι ασθενείς με μεταμόσχευση νεφρού έχουν ιδιαίτερα αυξημένο κίνδυνο λοίμωξης από πολυανθεκτικά καθώς εκτίθενται στο περιβάλλον του νοσοκομείου, λαμβάνουν ευρέως φάσματος αντιβιοτικά για πρόληψη των λοιμώξεων και συχνά απαιτείται να υποβληθούν σε επεμβατικές διαγνωστικές και θεραπευτικές διαδικασίες. Επίσης, οι λοιμώξεις από

πολυανθεκτικά παθογόνα επιτρέπουν τη χρήση λίγων αντιβιοτικών, συχνά νεφροτοξικών (όπως η κολιστίνη και οι αμινογλυκοσίδες). Αρκετές μελέτες έχουν πραγματοποιηθεί προκειμένου να υπολογιστεί η επίπτωσή τους και να καθοριστούν οι παράγοντες κινδύνου για την εμφάνισή τους (Aguado *et al*, 2017).

Οι Bodro *et al*, στην Ισπανία, έδωσαν έμφαση στη μελέτη μιας ομάδας βακτηρίων, γνωστά ως ESKAPE. Η ομάδα αποτελείται από τα εξής παθογόνα: vancomycin-resistant *Enterococcus faecium*, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA), extended-spectrum β -lactamase producing *Klebsiella pneumoniae*, carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*, carbapenem- and quinolone-resistant *Pseudomonas aeruginosa* και derepressed chromosomal β -lactamase and extended-spectrum β -lactamase producing *Enterobacter species*. Τα συγκεκριμένα παθογόνα ευθύνονταν για το 19,6% των βακτηριαιμιών σε ασθενείς με μεταμοσχεύσεις συμπαγών οργάνων (νεφρού, ήπατος, καρδιάς). Ευθύνονταν για το 16,5% των βακτηριαιμιών σε ασθενείς με μεταμόσχευση νεφρού. Εξ' αυτών, 8,3% ήταν MRSA, 29,1% ήταν ESBL *K.pneumoniae*, 54,1% ήταν carbapenem and quinolone resistant *P.aeruginosa* και 8,3% ήταν derepressed chromosomal β -lactam and extended-spectrum β -lactamase producing *Enterobacter species*. Οι Bodro *et al*, ανέδειξαν ως ανεξάρτητους παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη βακτηριαιμίας από τα συγκεκριμένα ανθεκτικά παθογόνα τους εξής: προηγούμενη μεταμόσχευση (ίδιου ή άλλου οργάνου), προηγούμενη λήψη αντιβιοτικών εντός μηνός από τη βακτηριαιμία και σηπτικό σοκ. Επίσης παρατήρησαν ότι οι ασθενείς με βακτηριαιμία από ανθεκτικά παθογόνα, συγκριτικά με τους ασθενείς με βακτηριαιμία από ευαίσθητα στελέχη, εμφάνιζαν αυξημένη συχνότητα: προηγούμενης εισαγωγής σε Μονάδα Εντατικής Θεραπείας και μηχανικού αερισμού, νοσοκομειακής βακτηριαιμίας, χρήσης ουροκαθετήρων και κεντρικών φλεβικών καθετήρων και ανοσοκαταστολής

με αναστολείς καλσινευρίνης και αντιλεμφοκυτταρικές σφαιρίνες (συγκριτικά με αναστολείς του mTOR, γεγονός που απέδωσαν στην αποφυγή χρησιμοποίησης των τελευταίων σύντομα μετά τη μεταμόσχευση). Ωστόσο αυτοί οι παράγοντες δεν ήταν στατιστικά σημαντικοί. Ακόμη, ανέφεραν ότι οι ασθενείς με ανθεκτικά παθογόνα είχαν μεγαλύτερη πιθανότητα συλλοίμωξης με ιούς, όπως π.χ. το CMV. Αυτό το απέδωσαν είτε στο γεγονός ότι οι βακτηριαιμίες από ανθεκτικά παθογόνα συμβαίνουν συχνότερα τον πρώτο χρόνο μετά τη μεταμόσχευση που συμβαίνουν και οι λοιμώξεις από ευκαριακά παθογόνα όπως ο CMV είτε στις ανοσοτροποποιητικές ιδιότητες του CMV. Επίσης ανέφεραν ότι η μέση τιμή του χρόνου από τη μεταμόσχευση ως τη βακτηριαιμία ήταν μικρότερη στους ασθενείς με βακτηριαιμία από ανθεκτικά παθογόνα. Τέλος ανέφεραν ότι εκ των στελεχών *A.baumannii*, το 72,9% ήταν ανθεκτικά σε καρβαπενέμες. Αυτά τα ανθεκτικά στελέχη απομονώθηκαν από ασθενείς με μεταμόσχευση ήπατος ή καρδιάς (Bodro *et al*, 2013).

Οι Ye *et al*, στην Κίνα μελέτησαν τα ανθεκτικά ESKAPE παθογόνα στο σύνολο των παθογόνων από τα οποία προκύπτουν τα ανθεκτικά ESKAPE στελέχη (δηλαδή ανθεκτικά και ευαίσθητα *Enterococcus*, *Staphylococcus*, *Klebsiella*, *Acinetobacter*, *Pseudomonas*, *Enterobacter*). Ανέφεραν ότι τα ανθεκτικά ESKAPE ευθύνονταν για το 44,4% των βακτηριαιμιών στους μεταμοσχευμένους (ήπατος, νεφρών, καρδιάς και νεφρών-παγκρέατος). Συγκεκριμένα στους ασθενείς με μεταμόσχευση νεφρού, ευθύνονταν για το 48% των βακτηριαιμιών (Ye *et al*, 2014).

Οι Silva *et al*, χρησιμοποίησαν ένα άλλο ορισμό στη μελέτη τους. Σύμφωνα με αυτόν, πολυανθεκτικό είναι το μικρόβιο που εμφανίζει αντοχή σε τουλάχιστον δύο εκ των: εκτεταμένου φάσματος πενικιλίνες, κινολόνες, κεφαλοσπορίνες 3^{ης} γενιάς, αμινογλυκοσίδες. Στη μελέτη τους σε ασθενείς με μεταμόσχευση νεφρού στη

Βραζιλία απομόνωσαν τα εξής πολυανθεκτικά: *E.coli* σε 2,7%, *K.pneumoniae* σε 4,3% και *E.aerogenes* σε 4,8% των ασθενών με βακτηριαμία (Silva *et al*, 2015).

Οι Aguiar *et al*, στη Βραζιλία, ανέφεραν ότι το 3% των ασθενών που υποβλήθηκαν σε μεταμόσχευση νεφρού ανέπτυξαν βακτηριαμία από ESBL. Το ποσοστό ήταν σημαντικά μικρότερο σε σχέση με το αντίστοιχο σε ασθενείς με μεταμόσχευση ήπατος (7%). Στους ασθενείς με μεταμόσχευση νεφρού, η πρωτοπαθής εστία ήταν το ουροποιητικό στο 60% (Aguiar *et al*, 2014).

Οι Shendi *et al*, στο Λονδίνο, ανέφεραν πως το 29,2% των *K.pneumoniae* και το 12,7% των *E.coli* που απομονώθηκαν σε βακτηριαμίες ασθενών με μεταμόσχευση νεφρού ήταν ESBL. Επίσης, 59,5% των *E.coli* ήταν ανθεκτικά στην κοτριμοξαζόλη. Τα *E.coli* που απομονώθηκαν σε νοσοκομειακές βακτηριαμίες ήταν στατιστικά σημαντικά συχνότερο ανθεκτικά σε τριμεθοπρίμη και σιπροφλοξασίνη (Shendi *et al*, 2017). Οι Daskalaki *et al*, στην Ελλάδα ανέφεραν πως το 40% των *K.pneumoniae* και το 33,3% των *E.coli* που απομονώθηκαν ήταν ESBL (Daskalaki *et al*, 2016).

Καθώς οι μελέτες που αφορούν αποκλειστικά τους ασθενείς με μεταμόσχευση νεφρού είναι περιορισμένες παρακάτω παρατίθενται ενδεικτικά μελέτες πάνω στο σύνολο των μεταμοσχευμένων για τα πολυανθεκτικά στελέχη στις βακτηριαμίες.

Οι Moreno *et al*, στην Ισπανία ανέφεραν ότι περίπου το 14% των στελεχών *E.coli*, *K.pneumoniae* και *Enterobacter spp* εμφάνιζαν αντοχή στις κεφαλοσπορίνες 3^{ης} γενιάς (Moreno *et al*, 2007). Οι Al Hasan *et al*, στην Αμερική ανέφεραν ότι έως 50% των στελεχών *E.coli* εμφάνιζαν αντοχή στην τριμεθοπρίμη-σουλφαμεθοξαζόλη. Επίσης ανέφεραν ανοδική πορεία του ποσοστού της αντοχής της *E.coli* στις φλουοροκινολόνες από 0% σε 44% μεταξύ του 1988 και του 2007 και αύξηση των ESBL *E.coli* από 0% σε 8% από το 2000 έως το 2007 στις βακτηριαμίες στο σύνολο των μεταμοσχευμένων (Al Hasan *et al*, 2009). Οι Yesilkaya *et al*, στην Τουρκία

ανέφεραν πως το 57,7% των *E.coli* και το 48,5% των *K.pneumoniae* ήταν ESBL σε βακτηριαμίες στο σύνολο των μεταμοσχευμένων. Επίσης, το 72,2% των *A.baumannii* και το 68,8% των *P.aeruginosa* ήταν MDR (Yesilkaya *et al*, 2013). Οι Linares *et al*, στην Ισπανία ανέφεραν τα ποσοστά των βακτηριαμιών από ανθεκτικά στελέχη σε ασθενείς με μεταμόσχευση νεφρού, ήπατος και παγκρέατος. Το 54% των *E.coli* ήταν ESBL, το 31% των *P.aeruginosa* ήταν πολυανθεκτικές, το 57% των *K.pneumoniae* ήταν ESBL και το 77% των *Enterobacter spp* ήταν ESBL ή Amp-C-producing (Linares *et al*, 2009).

5.5 Λοιμώξεις από MDR GNB σε μεταμοσχευμένους ασθενείς

Σύμφωνα με την Spanish Society of Transplantation (SET), το Group for Study of Infection in Transplantation of the Spanish Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiology (GESITRA-EIMC) και το Spanish Network for Research in Infectious Diseases (REIPI) τα MDR GNB (multidrug resistant gram negative bacteria) αποτελούν σημαντική αιτία νοσηρότητας και θνητότητας των μεταμοσχευμένων. Αυτά αποτελούνται από τα: MDR *Pseudomonas aeruginosa*, *Burkholderia spp.*, *Stenotrophomonas spp.*, carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* (CRAB), extended-spectrum β -lactamases (ESBL) *Enterobacteriaceae*, carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* (CRE) και carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* (CRKP). Ως παράγοντες κινδύνου για λοίμωξη από τα κυριότερα εξ' αυτών σε ασθενείς με μεταμόσχευση νεφρού αναφέρουν:

- ESBL εντεροβακτηριακά: μεταμόσχευση νεφρού-παγκρέατος, προηγούμενη λήψη αντιβιοτικών, αιμοκάθαρση μετά τη μεταμόσχευση, μεταμεταμοσχευτική απόφραξη ουρητήρα, παρατεταμένη νοσηλεία,

ουρολογικοί χειρισμοί, χρήση ουρητηρικών stent και ουροκαθετήρων, διάρκεια αντιμικροβιακής θεραπείας και περιεγχειρητική προφύλαξη

- CRE: αιμοκάθαρση μετά τη μεταμόσχευση, μεταμόσχευση νεφρού-παγκρέατος, τοποθέτηση ουρητηρικού stent
- MDR *P.aeruginosa*: προηγούμενη μεταμόσχευση, νοσοκομειακή λοίμωξη, προηγούμενη εισαγωγή σε Μονάδα Εντατικής Θεραπείας, σηπτικό σοκ
- MDR *A.baumannii*: προηγούμενη λήψη αντιβιοτικών (κυρίως καρβαπενέμες ή πιπερακιλλίνη-ταζομπακτάμη), επαναμεταμόσχευση, σηπτικό σοκ στην έναρξη της λοίμωξης, παρατεταμένος μηχανικός αερισμός, νεφρική ανεπάρκεια μετά τη μεταμόσχευση, ενδοκοιλιακή λοίμωξη, παρατεταμένος χρόνος ψυχρής ισχαιμίας.

Επίσης, παράγοντες κινδύνου για λοίμωξη από πολυανθεκτικά gram αρνητικά παθογόνα σε ασθενείς με μεταμόσχευση νεφρού αναφέρουν την ηλικία >50 ετών, τη λοίμωξη με HCV, την ανάγκη αιμοκάθαρσης μετά τη μεταμόσχευση, την ανάγκη για χειρουργική επανεπέμβαση, τη μεταμόσχευση νεφρού-παγκρέατος και τη νεφροστομή μετά τη μεταμόσχευση (Aguado *et al*, 2017).

5.6 Θνητότητα-Δυσμενής έκβαση

Η βακτηριαιμία μειώνει την επιβίωση σε ασθενείς με μεταμόσχευση. Επίσης, η αύξηση των κατεχολαμινών και η ενεργοποίηση του συμπαθητικού συστήματος και του άξονα ρενίνης-αγγειοτενσίνης κατά το σηπτικό σοκ οδηγούν σε αγγειοσύσπαση της νεφρικής μικροκυκλοφορίας. Οι Bloom *et al*, παρατήρησαν ότι η κυκλοσπορίνη και η *E.coli* έχουν προσθετικές ιδιότητες όσον αφορά στην αγγειοσύσπαση της νεφρικής μικροκυκλοφορίας. Έτσι οδηγήθηκαν στο συμπέρασμα ότι οι ασθενείς που λαμβάνουν κυκλοσπορίνη και αναπτύσσουν βακτηριαιμία από gram αρνητικά

βακτήρια έχουν αυξημένο κίνδυνο νεφρικής δυσλειτουργίας. Οι ίδιοι διαμόρφωσαν την υπόθεση ότι αυτό μπορεί να αποφευχθεί αν η θεραπεία στοχεύσει σε αγγειοδιαστολή της νεφρικής μικροκυκλοφορίας (Bloom *et al*, 1993).

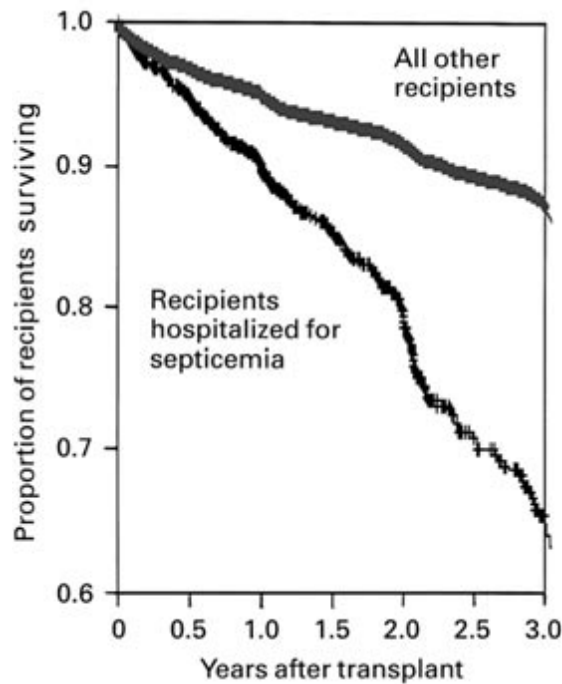
Στις πρώτες μελέτες, το 1966-1968, οι Leigh *et al*, υπολόγισαν τη θνητότητα από gram αρνητική βακτηριαιμία σε 44,4%. Το 1964-1974, οι Nielsen *et al*, την υπολόγισαν σε 34,6% (Leigh *et al*, 1971/Nielsen *et al*, 1977).

Οι Wagener *et al* (1987), υπολόγισαν τη θνητότητα εντός 2 εβδομάδων από τη βακτηριαιμία (από όλα τα παθογόνα) σε 11% σε ασθενείς με μεταμόσχευση νεφρού, 33% σε ασθενείς με μεταμόσχευση καρδιάς και 24% σε μεταμόσχευση ήπατος. Ως στοιχεία σχετιζόμενα με αυξημένη θνητότητα σε όλους τους ασθενείς με μεταμόσχευση περιέγραψαν την επαναμεταμόσχευση, τη βακτηριαιμία εντός 14 ημερών από τη μεταμόσχευση, την πολυμικροβιακή λοίμωξη, την πνευμονία ως πρωτοπαθή εστία λοίμωξης, τα υψηλότερα επίπεδα κρεατινίνης, τις υψηλότερες τιμές ηπατικών ενζύμων, τη gram αρνητική και τη μυκητιασική βακτηριαιμία (συγκριτικά με τη gram θετική βακτηριαιμία). Ιδιαίτερα σχετιζόμενα με θνητότητα βακτήρια στη μελέτη τους ήταν η *P.aeruginosa* (διπλάσια θνητότητα) και τα *Enterobacter sp* (τετραπλάσια θνητότητα σε σχέση με τα υπόλοιπα παθογόνα) (Wagener *et al*, 1992).

Οι Foley *et al* (1987-1993), υπολόγισαν τη θνητότητα από βακτηριαιμία (από όλα τα παθογόνα) τον πρώτο μήνα μετά τη μεταμόσχευση σε 11,2%. Όλοι οι ασθενείς που απεβίωσαν στη μελέτη τους είχαν βακτηριαιμία από στελέχη *K.pneumoniae*. Υπολόγισαν το ποσοστό επιστροφής στη διάλυση εντός 2μήνου μετά τη βακτηριαιμία σε 23% (Foley *et al*, 2000).

Οι Abbott *et al* (1994-1997), υπολόγισαν τη θνητότητα ασθενών που εισήχθησαν στο νοσοκομείο λόγω σηψαιμίας (από όλα τα παθογόνα) σε 3,5%.

Ανέδειξαν την εισαγωγή λόγω σηψαιμίας ως ανεξάρτητο παράγοντα μείωσης της ολικής επιβίωσης των ασθενών στα επόμενα 2 χρόνια, όπως φαίνεται στην Εικόνα 22 (Abbott *et al*, 2001).



Εικόνα 22. Kaplan-Meier plot. Σύγκριση επιβίωσης ασθενών με μεταμόσχευση νεφρού 2 χρόνια μετά τη νοσηλεία για σηψαιμία σε σχέση με όλους τους υπόλοιπους μεταμοσχευμένους ($p < 0,01$) (Abbott *et al*, 2001).

Οι Skov Dalgaard *et al* (1995-2010), υπολόγισαν τη θνητότητα εντός 30 ημερών από βακτηριαιμία (από όλα τα παθογόνα) σε ασθενείς με μεταμόσχευση νεφρού σε 2,1% (Skov Dalgaard *et al*, 2016).

Οι Al Hasan *et al* (1996-2007), υπολόγισαν τη θνητότητα εντός 28 ημερών από gram αρνητική βακτηριαιμία στους ασθενείς με μεταμόσχευση νεφρού ως 1,6%. Η θνητότητα ήταν στατιστικά σημαντικά μικρότερη από την αντίστοιχη θνητότητα σε ασθενείς με μεταμόσχευση ήπατος, που ήταν 13,2%. Απέδωσαν τη διαφορά στο γεγονός ότι οι ασθενείς με μεταμόσχευση νεφρού είχαν βακτηριαιμίες με πρωτοπαθή

εστία το ουροποιητικό κυρίως, που σχετίζεται με καλύτερη έκβαση. Επίσης ανέφεραν ότι οι ασθενείς με μεταμόσχευση νεφρού που εμφάνιζαν gram αρνητική βακτηριαμία είχαν μεγαλύτερο κίνδυνο απώλειας του μοσχεύματος και μεγαλύτερη θνητότητα σε σχέση με τους ασθενείς χωρίς βακτηριαμία (Al Hasan *et al*, 2009/ Al Hasan *et al*, 2011).

Οι Moreno *et al* (2003-2005), υπολόγισαν τη θνητότητα εντός 30 ημερών από βακτηριαμία (από όλα τα παθογόνα) σε ασθενείς με μεταμόσχευση νεφρού σε 2,5%. Ανέφεραν ότι η πολυανθεκτική *P.aeruginosa* και το πολυανθεκτικό *A.baumannii* σχετίζονταν με χειρότερη πρόγνωση στο σύνολο των ασθενών με μεταμόσχευση. Ως ανεξάρτητους παράγοντες θνητότητας από βακτηριαμία σε ασθενείς με μεταμόσχευση περιέγραψαν τη μεταμόσχευση ήπατος, το σηπτικό σοκ και την αναπνευστική ανεπάρκεια (Moreno *et al*, 2007).

Οι Berenger *et al* (2003-2012), υπολόγισαν τη θνητότητα εντός 30 ημερών από νοσοκομειακή βακτηριαμία (από όλα τα παθογόνα) σε ασθενείς με μεταμόσχευση νεφρού σε 4,2%. Η θνητότητα ήταν χαμηλότερη συγκριτικά με την αντίστοιχη θνητότητα σε ασθενείς με μεταμόσχευση καρδιάς, πνευμόνων και ήπατος που ήταν 12,1%, 11,1% και 12% αντιστοίχως (Berenger *et al*, 2016).

Οι Shendi *et al* (2009-2016), υπολόγισαν τη θνητότητα εντός 3 μηνών από τη βακτηριαμία (από όλα τα παθογόνα) σε ασθενείς με μεταμόσχευση νεφρού σε 8% και την απώλεια του μοσχεύματος στο ίδιο διάστημα σε 6,9%. 2/3 των ασθενών με βακτηριαμία εμφάνισαν οξεία νεφρική ανεπάρκεια. Η οξεία νεφρική ανεπάρκεια στους ασθενείς με μεταμόσχευση νεφρού σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο απώλειας του μοσχεύματος και με αυξημένη θνητότητα με λειτουργικό μόσχευμα (Shendi *et al*, 2017/ Mehrotra *et al*, 2012).

Οι Silva *et al*, ως ανεξάρτητους παράγοντες που σχετίζονται με θνητότητα μετά τη βακτηριαμία περιέγραψαν το APACHE II score ≥ 20 , την παρουσία σηπτικού σοκ κατά τη διάγνωση και την αναπνευστική ανεπάρκεια. Υπολόγισαν θνητότητα (εντός 2000-2006) της τάξης του 24,3%. Ωστόσο αναφέρονται σε θνητότητα από όλες τις αιτίες και όχι στη θνητότητα την άμεσα σχετιζόμενη με βακτηριαμία (Silva *et al*, 2015).

Οι Ito *et al*, (2002-2014) υπολόγισαν τη θνητότητα από βακτηριαμία (από όλα τα παθογόνα) σε ασθενείς με μεταμόσχευση νεφρού σε 11,1% και την απόρριψη του μοσχεύματος σε 4,4%. Ανέφεραν επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας την πρώτη εβδομάδα μετά τη βακτηριαμία. Ακόμη ανέφεραν ότι η σηψαιμία με πρωτοπαθή εστία το ουροποιητικό σχετίζεται με οξεία απόρριψη του μοσχεύματος (Ito *et al*, 2015).

Οι Oriol *et al* (2007-2014), υπολόγισαν τη θνητότητα εντός 30 ημερών από τη βακτηριαμία (από όλα τα παθογόνα) σε ασθενείς με μεταμόσχευση νεφρού σε 4,8%, ποσοστό στατιστικά σημαντικά μικρότερο σε σχέση με ασθενείς με μεταμοσχεύσεις άλλων οργάνων. Επίσης ως ανεξάρτητους παράγοντες θνητότητας στο σύνολο των μεταμοσχευμένων ανέφεραν το σηπτικό σοκ στην παρουσίαση της λοίμωξης, την οξεία απόρριψη του μοσχεύματος στο προηγούμενο εξάμηνο και τον χαμηλό αριθμό αιμοπεταλίων ($< 50.000 \times 10^9/L$). Ο ακριβής ρόλος των αιμοπεταλίων στη σήψη δεν έχει καθοριστεί ακόμα. Ωστόσο υπάρχουν στοιχεία για τη συμμετοχή τους στην πολυοργανική ανεπάρκεια και τη διάχυτη ενδαγγειακή πήξη. Τέλος, στη μελέτη τους, η μεταμόσχευση νεφρού σχετιζόταν με καλύτερη πρόγνωση (Oriol *et al*, 2015/ Greco *et al*, 2017).

Οι Cia *et al* (2005-2010), υπολόγισαν τη θνητότητα εντός 28 ημερών από βακτηριαμία (από όλα τα παθογόνα) κοινότητας σε ασθενείς με μεταμόσχευση νεφρού σε 2,4%. Ανέφεραν πως οι ασθενείς με μεταμόσχευση νεφρού και βακτηριαμία κοινότητας δεν είχαν χειρότερη έκβαση ή νεφρική βλάβη σχετικά με μη μεταμοσχευμένους ασθενείς με βακτηριαμία (Cia *et al*, 2016).

Όπως αναδείχθηκε παραπάνω, η θνητότητα σχετιζόμενη με τη βακτηριαμία σε ασθενείς με μεταμόσχευση νεφρού μειώνεται με τα χρόνια και στις πιο σύγχρονες μελέτες κυμαίνεται από 1,6% έως 11,1%. Η θνητότητα σχετιζόμενη με τη βακτηριαμία είναι 3-33% σε ασθενείς με μεταμόσχευση καρδιάς, 10-52% σε ασθενείς με μεταμόσχευση ήπατος, 6-25% σε ασθενείς με μεταμόσχευση πνευμόνων και 6-44,4% σε ασθενείς με μεταμόσχευση παγκρέατος (Shao *et al*, 2014). Οι παράγοντες κινδύνου για θάνατο σχετιζόμενο με βακτηριαμία στους ασθενείς με μεταμόσχευση νεφρού είναι η ηλικία του ασθενούς, το APACHE II score ≥ 20 , ο διαβήτης, το σηπτικό σοκ, η αναπνευστική ανεπάρκεια, η ανάγκη για μηχανικό αερισμό, τα υψηλότερα επίπεδα κρεατινίνης και η επαναλαμβανόμενη βακτηριαμία (Shao *et al*, 2014).

Τα πολυανθεκτικά στελέχη σχετίζονται με αυξημένη θνητότητα σε ασθενείς με μεταμόσχευση. Οι Aguiar *et al* (2000-2008), υπολόγισαν τη θνητότητα εντός 30 ημερών από ESBL βακτηριαμία σε ασθενείς με μεταμόσχευση νεφρού και ήπατος σε 26%. Ως ανεξάρτητους παράγοντες θνητότητας ανέφεραν το Pitt score και την ανάγκη μηχανικού αερισμού στη διάγνωση (Aguiar *et al*, 2014). Οι Bodro *et al* (2007-2013), υπολόγισαν τη θνητότητα εντός 30 ημερών από XDR *P.aeruginosa* βακτηριαμία σε ασθενείς με μεταμόσχευση σε 38% (Bodro *et al*, 2015).

Οι Bodro *et al* (2007-2012), ανέφεραν πως τα ESKAPE παθογόνα σε ασθενείς με μεταμόσχευση σχετίζονται με αυξημένη θνητότητα (35,2% σε αντίθεση με 14,4% σε βακτηριαμία από ευαίσθητα παθογόνα). Επίσης σχετίζονται με αυξημένη διάρκεια νοσηλείας λόγω της βακτηριαμίας, με αυξημένο κίνδυνο αναπνευστικής ανεπάρκειας, μηχανικού αερισμού, εισόδου σε Μονάδα Εντατικής Θεραπείας και ακατάλληλης εμπειρικής αντιμικροβιακής αγωγής. Σαν ανεξάρτητους παράγοντες θνητότητας από βακτηριαμία σε ασθενείς με μεταμόσχευση ανέφεραν την ύπαρξη συλλοίμωξης, τη νεφρική ανεπάρκεια, την αναπνευστική ανεπάρκεια και την προηγούμενη εισαγωγή σε Μονάδα Εντατικής Θεραπείας (Bodro *et al*, 2013).

Οι Ye *et al* (2002-2013), ανέφεραν πως η θνητότητα σχετιζόμενη με βακτηριαμία από ESKAPE παθογόνα σε ασθενείς με μεταμόσχευση ήταν 53,8%. Αυτή η θνητότητα ήταν στατιστικά μεγαλύτερη από τη θνητότητα σχετιζόμενη με βακτηριαμία από ευαίσθητα παθογόνα (42,3%). Η εντός 30 ημερών θνητότητα σχετιζόμενη με την ESKAPE βακτηριαμία ήταν 56,4%. Ως παράγοντες θνητότητας από βακτηριαμία ανέφεραν το σηπτικό σοκ και την ηλικία ≥ 40 ετών στην ομάδα των ασθενών με βακτηριαμία από ESKAPE και το σηπτικό σοκ στην ομάδα των ασθενών με βακτηριαμία από ευαίσθητα παθογόνα (Ye *et al*, 2014).

Καθώς το σηπτικό σοκ σχετίζεται με αυξημένη θνητότητα σε πολλές μελέτες, οι Candel *et al*, μελέτησαν τους παράγοντες κινδύνου για ανάπτυξη σηπτικού σοκ σε ασθενείς με μεταμόσχευση και βακτηριαμία. Στη μελέτη τους η ηλικία >50 ετών, η νοσοκομειακή λοίμωξη και η πνευμονική λοίμωξη ως πρωτοπαθής εστία της βακτηριαμίας σχετίζονταν με ανάπτυξη σηπτικού σοκ. Η θνητότητα επί παρουσίας σηπτικού σοκ αναφέρθηκε σε 54,5% (Candel *et al*, 2005).

5.7 Εμπειρία στην Ελλάδα

Στην Ελλάδα έχει διεξαχθεί μία αναδρομική μελέτη σε ασθενείς με μεταμόσχευση νεφρού, από τον Ιανουάριο του 2010 έως το Μάρτιο του 2013. Κατά τη διάρκεια της μελέτης αναφέρθηκαν 26 επεισόδια βακτηριαιμίας σε 22 ασθενείς, σε σύνολο 108 μεταμοσχευμένων ασθενών. Συχνότερη πρωτοπαθής εστία ήταν το ουροποιητικό (86,3%). Συχνότερο παθογόνο ήταν η *E.coli* (23%), ακολουθούμενη από την *K.pneumoniae* (19%), *P.aeruginosa* (11%), *S.epidermidis* (11%), *A.baumannii* (7,7%), και *E.faecium* (7,7%). 9 (34,6%) παθογόνα εμφάνιζαν αντοχή. Αναλυτικότερα 2 στελέχη ήταν ESBL *E.coli* (7,6%), 2 στελέχη ήταν ESBL *K.pneumoniae* (7,6%), 1 στέλεχος ήταν *P.aeruginosa* ανθεκτική σε καρβαπενέμες (3,8%), 1 στέλεχος ήταν *A.baumannii* ανθεκτικό σε καρβαπενέμες (3,8%), 2 στελέχη ήταν VRE *E.faecium* (7,6%) και 1 στέλεχος ήταν Methicillin resistant *S.epidermidis* (3,8%). 26,9% των στελεχών ανήκαν στα rESKAPE στελέχη, ποσοστό υψηλότερο από το αντίστοιχο των Bodro et al (16,5%). Στο 28% των ασθενών εμφανίστηκε οξεία δυσλειτουργία του μοσχεύματος. Σε ένα ασθενή (3,8%) η βακτηριαιμία προκάλεσε οξεία απόρριψη του μοσχεύματος και δυο ασθενείς (7,6%) απεβίωσαν λόγω σήψης (Daskalaki et al, 2014).

5.8 Πρόληψη

Παρόλο που συνεχώς οι χειρουργικές τεχνικές, τα ανοσοκατασταλτικά και τα αντιβιοτικά φάρμακα βελτιώνονται, η συχνότητα και η θνητότητα λόγω της βακτηριαιμίας παραμένει υψηλή. Έτσι κρίνεται απαραίτητη η εφαρμογή μεθόδων πρόληψης της βακτηριαιμίας. Τεχνικές όπως ο περιορισμός της χρήσης επεμβατικού εξοπλισμού (ενδοτραχειακοί σωλήνες, κεντρικοί φλεβικοί καθετήρες), η αφαίρεση καθετήρων (ουροκαθετήρων, κεντρικών φλεβικών καθετήρων κλπ) το συντομότερο

δυνατόν και η μείωση του χρόνου παραμονής σε Μονάδες Εντατικής Θεραπείας μειώνουν την επίπτωση των βακτηριαιμιών. Επίσης, ο περιορισμός της προφυλακτικής αντιμικροβιακής θεραπείας σε 48 ώρες περιεγχειρητικά προκειμένου να αποφευχθούν οι λοιμώξεις τραύματος (εκτός από περιπτώσεις που υπάρχει υποψία λοίμωξης από το δότη) και οι πρακτικές υγιεινής των χεριών μειώνουν την επίπτωση των πολυανθεκτικών βακτηρίων (Shao *et al*, 2014).

Η χρήση των ουροκαθετήρων και των ουρητηρικών stent αυξάνει την επίπτωση των ουρολοιμώξεων που αποτελούν τη συχνότερη πρωτοπαθή εστία και πρέπει να αφαιρούνται το συντομότερο δυνατόν. Σύμφωνα με τους Patel *et al*, η αφαίρεση των stent 5 μέρες μετά τη μεταμόσχευση οδήγησε σε σημαντική μείωση των λοιμώξεων αλλά σημαντική αύξηση των ουρολογικών επιπλοκών (κυστεο-ουρητηρική αναστομωτική διαρροή, στένωση ουρητηρα), συγκριτικά με την αφαίρεση των stent 6 εβδομάδες μετά τη μεταμόσχευση που αποτελεί τη συχνότερη κλινική πρακτική. Έτσι, οι Shendi *et al*, πρότειναν την αφαίρεση του stent 2 εβδομάδες μετά τη μεταμόσχευση (Patel *et al*, 2017/ Shendi *et al*, 2017). Για τη μείωση των βακτηριαιμιών που σχετίζονται με καθετήρες οι νέες κατευθυντήριες οδηγίες προτείνουν την υπερηχογραφική καθοδήγηση για την τοποθέτηση των κεντρικών φλεβικών καθετήρων, προκειμένου να μειωθούν οι προσπάθειες τοποθέτησης και οι μηχανικές επιπλοκές. Επίσης προτείνουν την τοποθέτησή τους από ειδικά εκπαιδευμένο προσωπικό, τη χρήση μέγιστων προοληπτικών μέτρων για στείρα τοποθέτηση και τη χρήση 2% χλωρεξιδίνης για αντισηψία του δέρματος (Kritikos *et al*, 2016).

Η περιεγχειρητική προφύλαξη στοχεύει στη μείωση των λοιμώξεων του χειρουργικού τραύματος και μειώνει την μετεγχειρητική βακτηριουρία στις ουρολογικές εγχειρήσεις. Σε καθαρές χειρουργικές επεμβάσεις, όπως και η

μεταμόσχευση νεφρού, οι τρέχουσες οδηγίες συνιστούν μία δόση κεφαζολίνης. Ωστόσο οι Saclemente *et al*, πρότειναν την αντικατάσταση αυτής με μία δόση ερταπενέμης. Στη μελέτη τους η μία δόση ερταπενέμης οδήγησε σε σημαντική μείωση των εντεροβακτηριακών λοιμώξεων τον πρώτο μήνα μετά τη μεταμόσχευση και κυρίως των ESBL, χωρίς να οδηγεί σε αύξηση της επίπτωσης των λοιμώξεων από *C.difficile* ή από άλλα πολυανθεκτικά παθογόνα, όπως *P.aeruginosa*, *Candida spp*, CRE (Saclemente *et al*, 2019). Οι Abboud *et al*, περιέγραψαν μείωση των ουρολοιμώξεων κοντά στη μεταμόσχευση με την προσθήκη γενταμικίνης στο σχήμα της προφύλαξης. Ωστόσο η χρήση αμινογλυκοσιδών σε ασθενείς με μεταμόσχευση νεφρού θέτει προβληματισμούς δεδομένης της νεφροτοξικότητάς τους (Abboud *et al*, 2013).

Έχει περιγραφεί από τους Fox *et al*, ότι η προφύλαξη με τριμεθοπρίμη-σουλφαμεθοξαζόλη μειώνει τον κίνδυνο ουρολοίμωξης και βακτηραιμίας (Fox *et al*, 1990). Ωστόσο, η ευρεία χρήση αυτής τελευταία έχει οδηγήσει σε ανάπτυξη ανθεκτικών βακτηρίων έως και 62%, πράγμα που δημιουργεί προβληματισμούς (Kritikos *et al*, 2016).

5.9 Μια διαφορετική θεωρία

Οι Kalil *et al*, μελέτησαν την έκβαση της βακτηραιμίας σε ασθενείς με μεταμόσχευση σε σύγκριση με το γενικό πληθυσμό. Ανέφεραν στατιστικά σημαντική μικρότερη θνητότητα εντός 28 και εντός 90 ημερών από τη βακτηραιμία στους ασθενείς με μεταμόσχευση σε σύγκριση με το γενικό πληθυσμό. Αυτό έρχεται σε αντίθεση με την παραδοσιακή αντίληψη ότι λόγω της ανοσοκαταστολής οι μεταμοσχευμένοι έχουν χειρότερη έκβαση. Οι ίδιοι απέδωσαν αυτό το συμπέρασμα στην ανοσολογική απάντηση των μεταμοσχευμένων, βασιζόμενοι σε στοιχεία που

υποστηρίζουν ότι οι φλεγμονώδεις απαντήσεις και οι αντιδράσεις πήξεως στη σήψη οφείλονται για τις καταστροφικές συνέπειές της, και όχι οι μικροοργανισμοί καθεαυτοί. Έτσι διαμόρφωσαν την υπόθεση ότι στους ασθενείς με μεταμόσχευση, η ανοσοκαταστολή αποτρέπει την εξέλιξη αντιδράσεων πήξης και φλεγμονής, δημιουργώντας ένα πλεονέκτημα επιβίωσης (Kalil *et al*, 2014).

5.10 Ο ρόλος του χρόνου έως την κατάλληλη αντιβιοτική θεραπεία

Οι μελέτες σε μεταμοσχευμένους δεν κατάφεραν να αναδείξουν το ρόλο της κατάλληλης και σύντομα χορηγούμενης αντιβιοτικής θεραπείας στην έκβαση της βακτηριαμίας. Ωστόσο, αντίστοιχες μελέτες στο γενικό πληθυσμό έχουν αναδείξει τη σημασία αυτής στην καλύτερη έκβαση. Οι Hanon *et al*, ανέδειξαν ότι οι ασθενείς με βακτηριαμία που λαμβάνουν εμπειρική θεραπεία, η οποία καλύπτει τα παθογόνα που ευθύνονται για τη βακτηριαμία, έχουν αυξημένη πιθανότητα επιβίωσης (Hanon *et al*, 2002). Οι Kang *et al*, ανέφεραν πως σε ασθενείς με gram αρνητική βακτηριαμία που λάμβαναν ακατάλληλη αρχική εμπειρική θεραπεία η θνητότητα εντός 30 ημερών ήταν αυξημένη σε σχέση με αυτούς που λάμβαναν κατάλληλη εμπειρική. Αυτό παρατηρήθηκε κυρίως σε περιπτώσεις υψηλού κινδύνου πρωτοπαθούς εστίας λοίμωξης (πνεύμονας, περιτόναιο, άγνωστη εστία) (Kang *et al*, 2004). Σύμφωνα με τους Short *et al*, η αρχικά ακατάλληλη θεραπεία σε ασθενείς με gram αρνητική σήψη σχετίζεται με επιμήκυνση της νοσηλείας (Short *et al*, 2011). Οι Kumar *et al*, μελέτησαν την επίδραση της κατάλληλης αντιβιοτικής θεραπείας στη θνητότητα σε ασθενείς με σηπτικό σοκ. Ανέφεραν ότι η χορήγηση κατάλληλης αντιμικροβιακής θεραπείας εντός της πρώτης ώρας από την έναρξη της υπότασης σχετίζεται με 79,9% πιθανότητα επιβίωσης, ενώ για κάθε ώρα καθυστέρησης η επιβίωση μειώνεται κατά 7,6% (Kumar *et al*, 2006). Οι Erbay *et al*, και οι Kang *et al*, ανέφεραν πως η αρχικά ακατάλληλη εμπειρική αντιμικροβιακή θεραπεία σε ασθενείς με *A.baumannii* και

P.aeruginosa βακτηριαμία αντίστοιχα σχετίζεται με αυξημένη θνητότητα εντός 30 ημερών (Erbay *et al*, 2009/ Kang *et al*, 2003).

5.11 Βακτηριαμία λόγω λοίμωξης προερχόμενη από το δότη

Οι λοιμώξεις που προέρχονται από το δότη αποτελούν το πιο σπάνιο είδος λοίμωξης σε ασθενείς με μεταμόσχευση. Περιπλέκουν περίπου το 0,2% των μεταμοσχεύσεων συμπαγών οργάνων και εμφανίζονται συνήθως τις πρώτες 30 μέρες μετά τη μεταμόσχευση. Χωρίζονται σε αναμενόμενες λοιμώξεις και σε μη αναμενόμενες. Αναμενόμενες ορίζονται οι λοιμώξεις των οποίων η ύπαρξη ήταν γνωστή πριν τη λήψη των οργάνων. Μη αναμενόμενες ορίζονται οι λοιμώξεις αν δεν υπήρχαν σημεία, συμπτώματα ή εργαστηριακά ευρήματα πριν τη λήψη των οργάνων που να μαρτυρούν την ύπαρξή τους ή αν η μόλυνση των οργάνων έγινε περιεγχειρητικά. Σε κάθε περίπτωση, η πιθανότητα μόλυνσης του λήπτη είναι περίπου 1,7% λόγω του μικρού μικροβιακού φορτίου και της χρήσης περιεγχειρητικής προφυλακτικής αντιμικροβιακής αγωγής. Ωστόσο η μόλυνση γίνεται κυρίως από ανθεκτικά στελέχη, οδηγώντας σε δυσμενείς εκβάσεις. Έτσι το 59% των ληπτών με λοίμωξη προερχόμενη από το δότη από πολυανθεκτικά gram αρνητικά στελέχη καταλήγουν σε θάνατο ή απώλεια μοσχεύματος. Σε λοιμώξεις από gram θετικά στελέχη η θνητότητα έχει περιγραφεί στο 14% (Lewis *et al*, 2016). Η πιθανότητα του δότη να είναι αποικισμένος ή μολυσμένος από ανθεκτικά στελέχη σχετίζεται με το χρόνο παραμονής του σε Μονάδα Εντατικής Θεραπείας, με την ανάγκη χρήσης αγγειοσυσπαστικών και καρδιοαναπνευστικής αναζωογόνησης (Fishman *et al*, 2014).

Στη βιβλιογραφία έχουν ανεφερθεί λίγα περιστατικά βακτηριαμιών σε ασθενείς με μεταμόσχευση νεφρού λόγω λοίμωξης προερχόμενης από το δότη. Οι

Orlando *et al*, στην Ιταλία ανέφεραν ένα περιστατικό MDR *P.aeruginosa* που κατέληξε σε νέκρωση του μοσχεύματος και θάνατο του ασθενούς. Οι Simkins *et al*, στις ΗΠΑ ανέφεραν ένα περιστατικό MDR *P.aeruginosa* που επιβίωσε. Οι Watkins *et al*, στις ΗΠΑ ανέφεραν ένα περιστατικό MDR *P.aeruginosa* που απεβίωσε. Οι Giani *et al*, στην Ιταλία ανέφεραν ένα περιστατικό ESBL *K.pneumoniae*. Οι Mularoni *et al*, στην Ιταλία ανέφεραν ένα περιστατικό KPC *K.pneumoniae* που απεβίωσε. Οι Varotti *et al*, ανέφεραν ένα περιστατικό KPC *K.pneumoniae* που επιβίωσε. Οι Kieslichova *et al*, ανέφεραν δύο περιστατικά με πολυμικροβιακή βακτηραιμία από ESBL *E.coli* και ESBL *K.pneumoniae* που απεβίωσαν. Οι Cai *et al*, ανέφεραν 2 περιστατικά με ανθεκτική σε καρβαπενέμες *K.pneumoniae*, που υποβλήθηκαν σε νεφρεκτομή (Orlando *et al*, 2009/ Simkins *et al*, 2011/ Watkins *et al*, 2012/Giani *et al*, 2014/ Mularoni *et al*, 2015/ Varotti *et al*, 2016/ Kieslichova *et al*, 2019/ Cai *et al*, 2019). Οι Yu *et al*, στην Κίνα, μελέτησαν τη συχνότητα πιθανής λοίμωξης προερχόμενης από το δότη σε 776 ασθενείς με μεταμόσχευση νεφρού που έλαβαν μόσχευμα από αποβιώσαντα δότη και στους οποίους ανευρέθηκε επιμόλυνση του διαλύματος συντήρησης. Ανέφεραν 29 λοιμώξεις συνολικά, εκ των οποίων οι 18 οφείλονταν σε ESKAPE βακτήρια. Στις 251 επιμολύνσεις διαλυμάτων με ESKAPE βακτήρια, ανέφεραν 6 βακτηραιμίες, 14 λοιμώξεις του πεδίου του μοσχεύματος, 4 διαταραχές της νεφρικής αρτηρίας, 3 ουρολοιμώξεις, 5 λοιμώξεις τραύματος και 1 μη-ειδική πνευμονία (Yu *et al*, 2019).

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Κεφάλαιο 6

Σκοπός της μελέτης

Ο αριθμός των μεταμοσχεύσεων συμπαγών οργάνων έχει αυξηθεί τα τελευταία χρόνια σε σημαντικό βαθμό έχοντας ως αποτέλεσμα την αύξηση της επιβίωσης. Πιο συγκεκριμένα, σε ασθενείς με τελικού σταδίου νεφρική νόσο που λαμβάνουν νεφρικό μόσχευμα, παρατείνεται σημαντικά το προσδόκιμο επιβίωσης. Παρόλ'αυτά, δεδομένης της ανοσοκαταστολής που λαμβάνουν οι μεταμοσχευμένοι ασθενείς προκειμένου να αποφευχθεί η απόρριψη του μοσχεύματος, είναι ιδιαίτερα επιρρεπείς σε λοιμώξεις, οι οποίες αποτελούν μια από τις βασικότερες αιτίες νοσηρότητας και θνητότητας στον συγκεκριμένο πληθυσμό. Συγκεκριμένα, στους ασθενείς που έχουν λάβει μόσχευμα νεφρού εμφανίζεται αυξημένη επίπτωση σε βακτηριακές λοιμώξεις (όπως ουρολοιμώξεις, λοιμώξεις χειρουργικού τραύματος, πνευμονία και βακτηριαιμίες). Οι βακτηριαιμίες, χάρη στις πρακτικές πρόληψης των λοιμώξεων, έχουν μια διαρκώς μειούμενη συχνότητα αλλά λόγω της σοβαρότητας τους έχουν τις δυσμενέστερες συνέπειες στην υγεία των ασθενών και στην επιβίωση του μοσχεύματος.

Τα συνηθέστερα παθογόνα των βακτηριαιμιών σε ασθενείς με μόσχευμα νεφρού αποτελούν τα gram αρνητικά βακτήρια (π.χ. *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter cloacae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*). Ιδιαίτερα ανησυχητική τα τελευταία χρόνια, είναι η εμφάνιση πολυανθεκτικών στελεχών και αντοχής ακόμα και σε ευρέος φάσματος αντιβιοτικά, γεγονός που στη χώρα μας έχει πάρει διαστάσεις σημαντικά μεγαλύτερες σε σχέση με άλλες ανεπτυγμένες χώρες. Η ανάγκη πρόληψης και έγκαιρης αντιμετώπισης αυτών των λοιμώξεων κρίνεται απαραίτητη. Για να επιτευχθεί αυτό είναι απαραίτητη η γνώση της επιδημιολογίας των λοιμώξεων αυτών και η αναγνώριση των παραγόντων κινδύνου που σχετίζονται με την εμφάνισή τους. Επιπρόσθετα είναι απαραίτητη η

αναγνώριση των παραγόντων που σχετίζονται με μεγαλύτερη νοσηρότητα και υψηλότερη θνητότητα. Έτσι σε αυτή τη μελέτη:

- Υπολογίστηκε η επίπτωση των βακτηριαμιών στη Μονάδα Μεταμόσχευσης Νεφρού (MMN) του Λαϊκού Νοσοκομείου (συνολική επίπτωση ως επεισόδια βακτηριαμιών ανά 100 ασθενο-έτη).
- Καθορίστηκε η συχνότητα των πολυανθεκτικών gram αρνητικών παθογόνων.
- Έγινε χαρακτηρισμός των μηχανισμών αντοχής των συγκεκριμένων στελεχών με φαινοτυπικές και μοριακές τεχνικές.
- Υπολογίστηκε η θνητότητα από τη βακτηριαμία καθώς και η συχνότητα της απώλειας του μοσχεύματος σχετιζόμενη με τη βακτηριαμία. Πραγματοποιήθηκε μελέτη επιβίωσης στους ασθενείς με gram αρνητική βακτηριαμία σε σχέση με τους ασθενείς χωρίς βακτηριαμία.
- Καθορίστηκαν οι παράγοντες που σχετίζονται με απώλεια μοσχεύματος και αυξημένη θνητότητα.
- Καθορίστηκαν οι παράγοντες κινδύνου για την εκδήλωση βακτηριαμίας από gram αρνητικά πολυανθεκτικά στελέχη σε σύγκριση με ευαίσθητα στελέχη.

Κεφάλαιο 7

Υλικό, μέθοδοι και στάδια της μελέτης

7.1 Σχεδιασμός της μελέτης

Πρόκειται για αναδρομικού τύπου μελέτη σε νοσηλευόμενους ασθενείς στη Μονάδα Μεταμόσχευσης Νεφρού (MMN) του Λαϊκού Νοσοκομείου, που εμφάνισαν gram αρνητική βακτηριαιμία, από την 01-09-2008 έως την 01-09-2018. Η μονάδα μεταμόσχευσης νεφρού παρακολουθούσε συνολικά 1962 ασθενείς εκείνη την περίοδο ενώ πραγματοποιούνταν 60-80 μεταμοσχεύσεις ετησίως. 672 μεταμοσχεύσεις πραγματοποιήθηκαν συνολικά στη δεκαετία της μελέτης.

7.2 Υλικό της μελέτης

Το μητρώο των ασθενών συντάχθηκε με βάση τα αρχεία του μικροβιολογικού εργαστηρίου σχετικά με τα αποτελέσματα των αιμοκαλλιιεργειών στους ασθενείς της MMN. Στη μελέτη περιελήφθησαν όλοι οι ασθενείς που πληρούσαν τα κριτήρια επιλογής.

7.3 Κριτήρια επιλογής των ασθενών

- Ασθενείς με μεταμόσχευση νεφρού και επιβεβαιωμένη με αιμοκαλλιιεργεια βακτηριαιμία από gram αρνητικό βακτήριο.
- Νοσηλεία για έστω 1 ημέρα στην MMN από το 2008 έως 2018.
- Ηλικία >18 ετών.

7.4 Κριτήρια αποκλεισμού των ασθενών

Στον καθορισμό της επίπτωσης των βακτηριαιμιών, της συχνότητας των πολυανθεκτικών στελεχών, των μηχανισμών αντοχής των πολυανθεκτικών στελεχών, της θνητότητας και της συχνότητας απώλειας του μοσχεύματος συμπεριλήφθηκαν όλοι οι ασθενείς.

Στον καθορισμό των παραγόντων που σχετίζονται με αυξημένη θνητότητα, απώλεια του μοσχεύματος ή εμφάνιση βακτηριαμίας από πολυανθεκτικά στελέχη, συμπεριλήφθηκαν όλοι οι ασθενείς.

7.5 Επιλογή των ασθενών

Αναζητήθηκε στο αρχείο του μικροβιολογικού εργαστηρίου ο κατάλογος των ασθενών με βακτηριαμία από το Σεπτέμβριο του 2008 έως το Σεπτέμβριο του 2018. Στη συνέχεια αναζητήθηκαν στο ενεργό αρχείο της MMN οι φάκελοι των ασθενών που εμφάνισαν βακτηριαμία από gram αρνητικό παθογόνο επιβεβαιωμένη με αιμοκαλλιέργεια. Για τους ασθενείς που είχαν αποβιώσει ή απωλέσει το μόσχευμα οι φάκελοί τους αναζητήθηκαν στο αντίστοιχο αρχείο της MMN. Την αντίστοιχη περίοδο αναζητήθηκε ο αριθμός των μεταμοσχευμένων ασθενών και ο χρόνος παρακολούθησης αυτών στη MMN από τη μεταμόσχευση μέχρι να αποβιώσουν ή να απολέσουν το μόσχευμά τους.

7.6 Φόρμα καταγραφής

Δημιουργήθηκε φόρμα καταγραφής και βάση δεδομένων για την συλλογή στοιχείων που αφορούσαν στην αναδρομική καταγραφή των βακτηριαμιών κατά την περίοδο 2008 έως 2018.

Η φόρμα καταγραφής περιελάμβανε: στοιχεία δημογραφικά (ηλικία, φύλο, εθνικότητα), την ημερομηνία και τον τύπο της μεταμόσχευσης, στοιχεία από το ατομικό αναμνηστικό του κάθε ασθενούς γενικότερα και ειδικότερα σχετιζόμενα με την νεφρική νόσο (υποκείμενη νεφρική νόσος, προηγούμενη αιμοκάθαρση ή περιτοναϊκή κάθαρση, προηγούμενες μεταμοσχεύσεις), το είδος της ανοσοκαταστολής, τις συννοσηρότητες, τη λήψη φαρμάκων και κυρίως αντιβιοτικών,

τις προηγούμενες νοσηλείες και εισαγωγές σε Μονάδα Εντατικής Θεραπείας, στοιχεία που αφορούσαν την νοσηλεία της βακτηριαιμίας, τα κλινικά σημεία και συμπτώματα, την εστία της βακτηριαιμίας, τον εργαστηριακό έλεγχο και την σοβαρότητα της βακτηριαιμίας, το είδος του μικροοργανισμού που απομονώθηκε, την ευαισθησία σε αντιβιοτικά, την αντιμετώπιση με την χορήγηση της εμπειρικής και της ειδικής αντιμικροβιακής αγωγής καθώς και την τελική έκβαση της βακτηριαιμίας.

Η καταγραφή των στοιχείων έγινε από τους φακέλους των ασθενών. Η αναζήτηση των εργαστηριακών στοιχείων καθώς και των αποτελεσμάτων των υπόλοιπων καλλιιεργειών (ούρων, κεντρικών γραμμών κλπ) κατά τα επεισόδια της βακτηριαιμίας έγινε από το ηλεκτρονικό σύστημα του νοσοκομείου. Στο παράρτημα παρατίθεται η φόρμα καταγραφής όπως χρησιμοποιήθηκε.

7.7 Score που χρησιμοποιήθηκαν

Για τη σύγκριση των ασθενών σε επίπεδο συννοσηροτήτων χρησιμοποιήθηκε το Charlson Comorbidity Index (CCI). Για τον υπολογισμό της βαρύτητας της βακτηριαιμίας χρησιμοποιήθηκε το Pitt bacteremia score. Τα δύο score παρατίθενται παρακάτω.

Table 1. Charlson Comorbidity Index Scoring System

Score	Condition
1	Myocardial infarction (history, not ECG changes only) Congestive heart failure Peripheral vascular disease (includes aortic aneurysm ≥ 6 cm) Cerebrovascular disease: CVA with mild or no residua or TIA Dementia Chronic pulmonary disease Connective tissue disease Peptic ulcer disease Mild liver disease (without portal hypertension, includes chronic hepatitis) Diabetes without end-organ damage (excludes diet-controlled alone)
2	Hemiplegia Moderate or severe renal disease Diabetes with end-organ damage (retinopathy, neuropathy, nephropathy, or brittle diabetes) Tumor without metastases (exclude if >5 y from diagnosis) Leukemia (acute or chronic) Lymphoma
3	Moderate or severe liver disease
6	Metastatic solid tumor AIDS (not just HIV positive)

NOTE. For each decade > 40 years of age, a score of 1 is added to the above score.

Abbreviations: ECG, electrocardiogram; CVA, cerebrovascular accident; TIA, transient ischemic attack; AIDS, acquired immunodeficiency syndrome; HIV, human immunodeficiency virus.

Εικόνα 23. Charlson Comorbidity Index Scoring System (Fried *et al*, 2001).

Table 1. The Pitt Bacteremia Score*

Criterion	Points
Fever (oral temperature)	
≤35°C or ≥40°C	2
35.1–36.0°C or 39.0–39.9°C	1
36.1–38.9°C	0
Hypotension	2
Acute hypotensive event with drop in systolic blood pressure > 30 mm Hg and diastolic blood pressure > 20 mm Hg or Requirement for intravenous vasopressor agents or Systolic blood pressure < 90 mm Hg	
Mechanical ventilation	2
Cardiac arrest	4
Mental status	
Alert	0
Disoriented	1
Stuporous	2
Comatose	4

* All criteria are graded within 48 hours before or on the day of first positive blood culture. The highest point score during that time is recorded.

Εικόνα 24. The Pitt Bacteremia Score (Paterson *et al*, 2004).

7.8 Χαρακτηρισμός ανθεκτικών στελεχών

Τα δείγματα αίματος αναλύθηκαν από το μικροβιολογικό εργαστήριο. Εκεί, τα δείγματα αίματος εμβολιάζονται σε φιάλες και επωάζονται στο αυτόματο σύστημα αιμοκαλλιιεργειών BacT/ALERT® (Biomérieux). Η ταυτοποίηση των στελεχών και ο έλεγχος ευαισθησίας στα αντιβιοτικά πραγματοποιείται με το αυτόματο σύστημα Microscan® system (Beckman Coulter) σύμφωνα με τις συστάσεις του Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Η ευαισθησία των στελεχών των αιμοκαλλιιεργειών στα αντιβιοτικά καθορίστηκε με τη μέθοδο διάχυσης δίσκων. Οι MIC για την τιγκεκυκλίνη καθορίστηκαν με βάση το MIC strip test (Liofilchem /Italy).

Οι MIC για την κολιστίνη καθορίστηκαν με βάση το broth microdilution τεστ (Com ASP Colistin-Liofilchem/Italy). Η ανίχνευση παραγωγής καρβαπενεμασών βασίστηκε σε τεστ μεροπενέμης-EDTA για στελέχη MBL (VIM, NDM) και τεστ μεροπενέμης-βορονικού οξέος για στελέχη KPC. Για την ανίχνευση στελεχών που παράγουν ESBL χρησιμοποιήθηκε το τεστ συνέργειας διπλού δίσκου (double-disk synergy test, DDST) χρησιμοποιώντας κλαβουλανικό οξύ σε συνδυασμό με δίσκους κεφταζιντίμης ή κεφοταξίμης.

7.9 Διευκρινίσεις-Ορισμοί

Ασθενείς ορίστηκαν αυτοί οι οποίοι εμφάνισαν βακτηριαιμία από gram αρνητικό παθογόνο επιβεβαιωμένο με αιμοκαλλιέργεια. Κάθε ασθενής συμπεριλήφθηκε στη μελέτη μόνο μία φορά. Στην περίπτωση κατά την οποία περισσότερα του ενός επεισόδια βακτηριαιμίας εμφανίζονταν σε ένα ασθενή, το τελευταίο επεισόδιο βακτηριαιμίας χρησιμοποιούνταν για να συμπεριληφθεί στην ανάλυση. Η λογική για τη συγκεκριμένη επιλογή βασίζεται στο ότι ο σκοπός της μελέτης ήταν ο καθορισμός των παραγόντων κινδύνου για δυσμενή έκβαση και για βακτηριαιμία από πολυανθεκτικά παθογόνα. Τα τελευταία επεισόδια βακτηριαιμίας θεωρήθηκαν περισσότερο προγνωστικά δυσμενούς έκβασης (καθώς ήταν χρονικά πιο κοντά σε αυτή) και προέκυπταν πιο συχνά από πολυανθεκτικά παθογόνα.

Είδος βακτηριαιμίας: Οι βακτηριαιμίες χωρίστηκαν σε νοσοκομειακές (βακτηριαιμίες που ξεκίνησαν ≥ 48 ώρες από την εισαγωγή στο νοσοκομείο) και σε μη-νοσοκομειακές (βακτηριαιμίες που ξεκίνησαν πριν την εισαγωγή ή < 48 ώρες από την εισαγωγή στο νοσοκομείο).

Βακτηριαιμία κοντά στη μεταμόσχευση: Ως τέτοια ορίστηκε η βακτηριαιμία που εμφανίστηκε εντός μηνός από τη μεταμόσχευση.

Εστία της λοίμωξης: Ως εστία της λοίμωξης ορίστηκε το σύστημα από το οποίο λήφθηκε θετική καλλιέργεια με το ίδιο παθογόνο που προκαλούσε τη βακτηριαμία. Διαχωρίστηκε σε ουροποιητικό (αν ήταν θετική η καλλιέργεια ούρων) και άλλο (τραύμα, κεντρικός φλεβικός καθετήρας, περιτοναϊκή κοιλότητα, ενδοκαρδίτιδα αν ήταν θετική η καλλιέργεια από τις αντίστοιχες περιοχές).

Έκβαση: Η έκβαση θεωρήθηκε δυσμενής όταν θάνατος ή απώλεια του μοσχεύματος επήλθαν κατά τη νοσηλεία για τη βακτηριαμία ή εντός μηνός από τη βακτηριαμία. Η έκβαση θεωρήθηκε καλή όταν τίποτα από αυτά δε συνέβη, δηλαδή ο ασθενής επιβίωσε μετά τις 30 μέρες από τη βακτηριαμία με λειτουργικό μόσχευμα.

Πολυανθεκτικά βακτήρια: Πολυανθεκτικό (multidrug resistant, MDR) θεωρήθηκε το παθογόνο που εμφάνιζε αντοχή σε τουλάχιστον ένα αντιβιοτικό από τουλάχιστον τρεις κατηγορίες αντιβιοτικών. Επίσης στα πολυανθεκτικά συμπεριλήφθηκαν τα στελέχη ESBL και τα στελέχη με αντοχή στις καρβαπενέμες (είτε εντεροβακτηριακά είτε μη-ζυμωτικά βακτήρια).

Κατάλληλη θεραπεία: Η θεραπεία θεωρήθηκε ως κατάλληλη όταν το παθογόνο στην καλλιέργεια εμφάνιζε ευαισθησία στα αντιβιοτικά που χρησιμοποιήθηκαν.

7.10 Στατιστική ανάλυση

Για την επεξεργασία των δεδομένων χρησιμοποιήθηκε το πρόγραμμα IBM SPSS statistics v20. Η παρουσία ή μη κανονικής κατανομής σε μια ομάδα δεδομένων ελέγχθηκε με το Kolmogorov–Smirnov test. Τα περιγραφικά στατιστικά δεδομένα παρουσιάστηκαν ως απόλυτος αριθμός και ποσοστό (%) για τις κατηγορικές μεταβλητές, ως διάμεση τιμή (με 25^η και 75^η θέση) για τις συνεχείς μεταβλητές που

δεν εμφάνιζαν κανονική κατανομή και ως μέση τιμή $\pm$ σταθερή απόκλιση για τις συνεχείς μεταβλητές που εμφάνιζαν κανονική κατανομή.

Για τη μονοπαραγοντική ανάλυση χρησιμοποιήθηκε το Fisher's exact test για τις διμερείς κατηγορικές μεταβλητές και το Chi-square test για της κατηγορικές μεταβλητές με περισσότερες κατηγορίες. Επίσης χρησιμοποιήθηκε το Student's t-test για τις συνεχείς μεταβλητές με κανονική κατανομή και το Mann-Whitney test για τις συνεχείς μεταβλητές χωρίς κανονική κατανομή.

Η πολυπαραγοντική ανάλυση πραγματοποιήθηκε με ένα μοντέλο λογιστικής παλινδρόμησης που συμπεριλάμβανε τις μεταβλητές με $p < 0,1$ στη μονοπαραγοντική ανάλυση και βασικά δημογραφικά χαρακτηριστικά. Υπολογίστηκε ο σχετικός λόγος (Odds ratio, OR) και το 95% όριο εμπιστοσύνης (Confidence interval, C.I.). Ως στατιστικά σημαντικές θεωρήθηκαν οι τιμές με $p \leq 0,05$.

Η ανάλυση επιβίωσης πραγματοποιήθηκε χρησιμοποιώντας την Kaplan-Meier curve για την επιβίωση των ασθενών χωρίς απώλεια του μοσχεύματος (νεφρεκτομή). Στην ανάλυση, ο χρόνος παρακολούθησης ήταν το διάστημα από τη μεταμόσχευση μέχρι το θάνατο ή την απώλεια του μοσχεύματος ή την επιστροφή στη διάλυση, με δεξιά αποκοπή το Σεπτέμβριο του 2018. Οι ασθενείς χωρίστηκαν σε δύο ομάδες, ανάλογα με την παρουσία ή απουσία βακτηριαιμίας και έγινε σύγκριση των καμπυλών επιβίωσης των δύο ομάδων με το log rank test.

Κεφάλαιο 8

Αποτελέσματα

8.1 Επίπτωση

Στην περίοδο της μελέτης καταγράφηκαν συνολικά 195 επεισόδια βακτηριαμίας σε 182 ασθενείς. Την περίοδο αυτή στη MMN παρακολουθούνταν 1962 ασθενείς. Ο υπολογισμός της επίπτωσης έγινε σε ανθρωπο-έτη παρακολούθησης, τα οποία για κάθε ασθενή υπολογίστηκαν ξεχωριστά με βάση την ημερομηνία της μεταμόσχευσης και την ημερομηνία απώλειας του μοσχεύματος ή θανάτου. Έτσι, η επίπτωση των βακτηριαμιών από gram αρνητικά παθογόνα υπολογίστηκε σε 1,393/100 ανθρωπο-έτη. Συγκριτικά η επίπτωση από gram θετικά παθογόνα την ίδια περίοδο ήταν σημαντικά μικρότερη και υπολογίστηκε σε 0,485/100 ανθρωπο-έτη. Τα gram θετικά παθογόνα δε συμπεριλήφθηκαν στο υπόλοιπο της ανάλυσης.

8.2 Δημογραφικά στοιχεία των ασθενών

Το 53,3% (97/182) των ασθενών ήταν άνδρες και το 46,7% (85/182) γυναίκες. Η διάμεση τιμή (25^η, 75^η) της ηλικίας των ασθενών ήταν 57,20 (44,05-64,85) έτη. 20,3% (37/182) των ασθενών είχαν σακχαρώδη διαβήτη. Η διάμεση τιμή ((25^η, 75^η) του Charlson score ήταν 4 (3-6). 86,8% (158/182) υποβάλλονταν σε αιμοκάθαρση πριν τη μεταμόσχευση, 6,6% (12/182) σε περιτοναϊκή κάθαρση ενώ 4,9% (9/182) δεν υποβάλλονταν σε διάλυση πριν τη μεταμόσχευση (preemptive). Η διάμεση τιμή (25^η, 75^η) των μηνών σε κάθαρση πριν τη μεταμόσχευση ήταν 48 (12,75-84). 62,1% (113/182) έλαβαν μόσχευμα από αποβιώσαντα δότη, το 30,2% (55/182) από συγγενή ζώντα δότη και το 7,7% (14/182) από μη συγγενή ζώντα δότη. Το 9,9% (18/182) των ασθενών είχε υποβληθεί σε προηγούμενη μεταμόσχευση. Το συχνότερο σχήμα ανοσοκαταστολής ήταν κορτικοστεροειδή-tacrolimus-mycophenolate [35,2% (64/182)], με δεύτερο συχνότερο το σχήμα κορτικοστεροειδή-κυκλοσπορίνη-

mycophenolate [27,5% (50/182)]. Αναλυτικά τα δημογραφικά και τα χαρακτηριστικά των ασθενών αναφέρονται στον Πίνακα 8.

Πίνακας 8. Δημογραφικά και χαρακτηριστικά των ασθενών (Α=182).

Μεταβλητή	Αριθμός (%) ή διάμεση (25^η, 75^η)
Άρρεν φύλο	97 (53,3%)
Ηλικία σε έτη, διάμεση (25^η, 75^η)	57,2 (44,05-64,85)
Νεφρική νόσος	
Σπειραματονεφρίτιδα	36 (19,8%)
Πολυκυστική νόσος νεφρών	32 (17,6%)
Σακχαρώδης διαβήτης	7 (3,8%)
Υπέρταση	5 (2,7%)
Αποφρακτική ουροπάθεια	3 (1,6%)
Άλλα	43 (23,6%)
Άγνωστο	56 (30,8%)
Συννοσηρότητες	
Σακχαρώδης διαβήτης	37 (20,3%)
Ηπατική νόσος	10 (5,5%)
Καρδιακή νόσος (Εμφραγμα μυοκαρδίου ή καρδιακή ανεπάρκεια)	30 (16,5%)
Χρόνια πνευμονική νόσος	10 (5,5%)
Καρκίνος	17 (9,3%)
Περιφερική αγγειακή νόσος	32 (17,6%)
Charlson score total >4	78 (42,9%)
Είδος κάθαρσης πριν τη μεταμόσχευση	
Αιμοκάθαρση	158 (86,8%)
Περιτοναϊκή κάθαρση	12 (6,6%)
Όχι (preemptive)	9 (4,9%)
Άγνωστο	3 (1,6%)
Μήνες σε κάθαρση, διάμεση (25^η, 75^η)	48 (12,75-84)
Προέλευση μοσχεύματος	
Αποβιώσας δότης	113 (62,1%)
Συγγενής, ζώντας δότης	55 (30,2%)
Μη συγγενής, ζώντας δότης	14 (7,7%)
Προηγούμενες μεταμοσχεύσεις	18 (9,9%)
Ιστορικό οξείας απόρριψης	9 (4,9%)
Ανοσοκαταστολή	

Κορτικοστεροειδή-tacrolimus-MMF	64 (35,2%)
Κορτικοστεροειδή-cyclosporine-MMF	50 (27,5%)
Κορτικοστεροειδή-mtor inhibitor-MMF	11 (6%)
Tacrolimus-MMF	11 (6%)
Άλλος συνδυασμός	46 (25,3%)

MMF=Mycophenolate mofetil

8.3 Στοιχεία σχετιζόμενα με τη βακτηριαιμία

Οι ασθενείς εμφάνισαν βακτηριαιμία σε χρόνο με διάμεση τιμή (25^η, 75^η) 65,67 (8,27-148,01) μήνες από τη μεταμόσχευση. Εξ'αυτών, σε 28% (51/182) η βακτηριαιμία είχε νοσοκομειακή προέλευση (εκδηλώθηκε μετά από 48 ώρες νοσηλείας) και 72% (131/182) αφορούσαν σε βακτηριαιμίες από την κοινότητα. Εντός του τριμήνου που προηγήθηκε της βακτηριαιμίας, 28% (51/182) των ασθενών είχαν νοσηλευτεί, 45,6% (83/182) είχαν λάβει αντιβιοτικά, 2,2% (4/182) είχαν νοσηλευτεί σε Μονάδα Εντατικής Θεραπείας και 47,3% (86/182) είχαν λάβει αναστολείς αντλίας πρωτονίων.

Το 70,9% (129/182) των βακτηριαιμιών είχαν ως εστία το ουροποιητικό. Το 63,7% (116/182) αφορούσαν σε βακτηριαιμία από *E.coli*, 20,3% (37/182) από *Klebsiella pneumoniae*, 8,2% (15/182) από *Pseudomonas aeruginosa*, 2,7% (5/182) από *Enterobacter cloacae*, 2,2% (4/182) από *Klebsiella oxytoca* και το υπόλοιπο 2,6% (5/182) από *Escherichia vulneris*, *Morganella morganii*, *Acinetobacter baumannii*. Επιπρόσθετα, το 19,2% (35/182) αφορούσαν σε βακτηριαιμία από πολυανθεκτικά παθογόνα (MDR=multidrug resistant bacteria=αντοχή σε ≥ 1 αντιβιοτικό σε ≥ 3 κατηγορίες ή ESBL ή Εντεροβακτηριακό με αντοχή στις καρβαπενέμες ή μη ζυμωτικό βακτήριο με αντοχή στις καρβαπενέμες).

Η διάμεση τιμή (25^η, 75^η) των ημερών νοσηλείας κατά τη βακτηριαιμία ήταν 9 (6-20). Οι ασθενείς με MDR βακτηριαιμία είχαν παρατεταμένη διάρκεια νοσηλείας σε σχέση με τους ασθενείς με βακτηριαιμία από ευαίσθητα παθογόνα σε μονοπαραγοντική ανάλυση [21(14-34) vs 8 (6-15) ημέρες, $p<0,001$]. 88,5% (161/182) των ασθενών έλαβε κατάλληλη θεραπεία εντός 48 ωρών από την έναρξη της βακτηριαιμίας. Οι ασθενείς με MDR βακτηριαιμία είχαν μικρότερο ποσοστό λήψης τουλάχιστον ενός κατάλληλου σκευάσματος εμπειρικά σε σχέση με τους ασθενείς με βακτηριαιμία από ευαίσθητα παθογόνα (58,8% vs 91,8%, $p<0,001$) και μικρότερο ποσοστό λήψης κατάλληλης θεραπείας εντός 48 ωρών (67,6% vs 93,9%, $p<0,001$) σε μονοπαραγοντική ανάλυση.

Η έκβαση στο 91,2% (166/182) ήταν ίαση, στο 6% (11/182) ήταν θάνατος κατά τη διάρκεια της νοσηλείας και στο 2,2% (4/182) ήταν νεφρεκτομή σχετιζόμενη με τη βακτηριαιμία. Η επιβίωση στις 30 μέρες υπολογίστηκε σε 93,4% (170/182). Η διάμεση τιμή (25^η, 75^η) των ημερών από τη βακτηριαιμία ως το θάνατο υπολογίστηκε σε 15 (1,75-22,5) ημέρες. Οι ασθενείς με MDR βακτηριαιμία είχαν στατιστικά υψηλότερη πιθανότητα νεφρεκτομής σε σχέση με τους ασθενείς με ευαίσθητα παθογόνα (8,6% vs 0,7%, $p=0,023$), ωστόσο δεν ανευρέθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στη θνητότητα εντός 30 ημερών (8,6% vs 6,1%, $p=0,703$) σε μονοπαραγοντική ανάλυση. Αναλυτικότερα τα χαρακτηριστικά της λοίμωξης παρατίθενται στον Πίνακα 9.

Πίνακας 9. Στοιχεία σχετιζόμενα με τη βακτηριαιμία(A=182).

Μεταβλητή	Αριθμός (%) ή διάμεση (25 ^η , 75 ^η)
Νοσοκομειακή	51 (28%)
Εστία της λοίμωξης	
Ουροποιητικό	129 (70,9%)
Κοιλιά	5 (2,7%)
Κεντρική γραμμή	4 (2,2%)
Τραύμα	1 (0,5%)
Ενδοκαρδίτιδα	1 (0,5%)
Άγνωστο	42 (23%)
Βακτηριαιμία εντός μηνός από τη μεταμόσχευση	27 (14,8%)
Προηγούμενες νοσηλείες εντός 3μήνου	51 (28%)
Προηγθείσα λήψη αντιβιοτικών εντός 3μήνου	83 (45,6%)
Προηγθείσα εισαγωγή σε ΜΕΘ εντός 3μήνου	4 (2,2%)
Προηγθείσα χρήση Pigtail εντός 3μήνου	42 (23%)
Προηγθείσα λήψη PPI εντός 3μήνου	86 (47,3%)
Θερμοκρασία στη διάγνωση, διάμεση (25^η, 75^η)	38,4 (38-39)
Κρεατινίνη στη διάγνωση, διάμεση (25^η, 75^η)	2,02 (1,50-3,32)
CRP στη διάγνωση, διάμεση (25^η, 75^η)	133 (62,2-182,75)
Pitt score total, διάμεση (25^η, 75^η)	0 (0-1)
Είδος βακτηρίου	
<i>Escherichia coli</i>	116 (63,7%)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	37 (20,3%)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	15 (8,2%)
<i>Enterobacter cloacae</i>	5 (2,7%)
<i>Klebsiella oxytoca</i>	4 (2,2%)
<i>Morganella morganii</i>	2 (1,1%)
<i>Escherichia vulneris</i>	1 (0,5%)
<i>Acinetobacter baumannii</i>	1 (0,5%)
Πολυμικροβιακή*	1 (0,5%)
Βακτηριαιμία από πολυανθεκτικό παθογόνο	35 (19,2%)
Ημέρες νοσηλείας κατά τη βακτηριαιμία, διάμεση (25^η, 75^η)	9 (6-20)
≤48 ώρες έως την κατάλληλη θεραπεία	161 (88,5%)
Έκβαση	
Ίαση (έξοδος από το νοσοκομείο)	166 (91,2%)
Ενδονοσοκομειακή θνητότητα	11 (6%)
Νεφρεκτομή	4 (2,2%)
Άγνωστο	1 (0,5%)
Ημέρες απο τη βακτηριαιμία έως το θάνατο, διάμεση (25^η, 75^η), για τους ασθενείς με θνητότητα εντός 30 ημερών	15 (1,75-22,5)
Επιβίωση εντός 30 ημερών	170 (93,4%)

Πολυμικροβιακή: *Enterobacter cloacae* και *Escherichia coli*, CRP=C-reactive protein

8.4 Παράγοντες κινδύνου που σχετίζονται με δυσμενή έκβαση

Στη μονοπαραγοντική ανάλυση οι παράμετροι που σχετίστηκαν με δυσμενή έκβαση (αποδεκτό όριο $p < 0,1$) ήταν: η προέλευση του μοσχεύματος ($p=0,031$), το είδος του βακτηρίου ($p=0,029$), η εστία της βακτηριαιμίας ($p=0,018$), το Pitt score ($p=0,013$), η σηπτική καταπληξία ($p < 0,001$), ο χρόνος ως την έναρξη κατάλληλης θεραπείας ($p=0,057$), τα πολυανθεκτικά παθογόνα ($p=0,085$) και ο σακχαρώδης διαβήτης ($p=0,095$). Αναλυτικότερα η μονοπαραγοντική ανάλυση παρατίθεται στον πίνακα 10.

Στη συνέχεια πραγματοποιήθηκε πολυπαραγοντική ανάλυση, στην οποία ανεξάρτητοι παράγοντες κινδύνου για δυσμενή έκβαση (θάνατος ή νεφρεκτομή σχετιζόμενα με τη βακτηριαιμία ή εντός μηνός από τη βακτηριαιμία) αναδείχθηκαν οι: σακχαρώδης διαβήτης (OR 8,114, 95% C.I. 1,309-50,318, $P=0,025$), βακτηριαιμία από *Pseudomonas aeruginosa* (OR 46,113, 95% C.I. 3,850-552,336, $P=0,002$) και παρουσία σηπτικής καταπληξίας (OR 46,713, 95% C.I. 1,672-1304,850, $P=0,024$). Η πολυπαραγοντική ανάλυση παρατίθεται στον πίνακα 11.

Πίνακας 10. Μονοπαραγοντική ανάλυση των παραγόντων κινδύνου που σχετίζονται με δυσμενή έκβαση σε 182 ασθενείς με μεταμόσχευση νεφρού.

Μεταβλητή	Δυσμενής έκβαση		P
	Ναι (N=16)	Όχι (N=166)	
Άρρεν Φύλο	10 (62,5%)	87 (52,4%)	0,299
Ηλικία σε έτη, διάμεση (25^η, 75^η)	59,16 (46,85-69,85)	56,56 (43,43-64,80)	0,43
Νεφρική νόσος			0,576
Σπειραματονεφρίτιδα	2 (12,5%)	34 (20,5%)	
Πολυκυστική νεφρική νόσος	3 (18,8%)	29 (17,5%)	
Σακχαρώδης διαβήτης	2 (12,5%)	5 (3%)	
Υπέρταση	0 (0%)	5 (3%)	
Αποφρακτική ουροπάθεια	0 (0%)	3 (1,8%)	
Άλλα	4 (25%)	39 (23,5%)	
Άγνωστο	5 (31,2%)	51 (30,7%)	
Συννοσηρότητες			
Σακχαρώδης διαβήτης	6 (37,5%)	31 (18,7%)	0,095
Ηπατική νόσος	2 (12,5%)	8 (4,8%)	0,217
Καρδιακή νόσος (Έμφραγμα μυοκαρδίου ή καρδιακή ανεπάρκεια)	3 (18,8%)	27 (16,3%)	0,732
Χρόνια αναπνευστική νόσος	1 (6,3%)	9 (5,4%)	1,000
Καρκίνος	3 (18,8%)	14 (8,4%)	0,155
Περιφερική αγγειοπάθεια	3 (18,8%)	29 (17,5%)	1,000
Charlson score total >4	10 (62,5%)	68 (41%)	0,114
Είδος κάθαρσης πριν τη μεταμόσχευση			0,416
Αιμοκάθαρση	14 (87,5%)	144 (86,7%)	
Περιτοναϊκή κάθαρση	2 (12,5%)	10 (6%)	
Όχι (preemptive)	0 (0%)	9 (5,4%)	
Άγνωστο	0 (0%)	3 (1,8%)	
Μήνες σε κάθαρση, διάμεση (25^η, 75^η)	62,5 (19,25-69,85)	48 (12-83)	0,321
Προέλευση μοσχεύματος			0,031
Αποβιώσας δότης	14 (87,5%)	99 (59,6%)	
Ζώντας δότης	2 (12,5%)	67 (40,4%)	
Προηγούμενες μεταμοσχεύσεις	4 (25%)	14 (8,4%)	0,104
Ιστορικό οξείας απόρριψης	0 (0%)	9 (5,4%)	1,000
Ανοσοκαταστολή			0,463
Κορτικοστεροειδή-tacrolimus-MMF	3 (18%)	61 (36,7%)	
Κορτικοστεροειδή-cyclosporine-MMF	4 (25%)	46 (27,7%)	
Κορτικοστεροειδή-mtor inhibitor-MMF	2 (12,5%)	9 (5,4%)	
Tacrolimus-MMF	1 (6,3%)	10 (6%)	
Άλλος συνδυασμός	6 (37,5%)	40 (24,1%)	

MMF=Mycophenolate mofetil

Μεταβλητή	Δυσμενής έκβαση		p
	Ναι (N=16)	Όχι (N=166)	
Νοσοκομειακή	5 (31,3%)	46 (27,7%)	0,772
Εστία λοίμωξης			0,018
Ουροποιητικό	7 (43,8%)	122 (73,5%)	
Άλλο	9 (56,2%)	44 (26,5%)	
Βακτηριαμία εντός μηνός από τη μεταμόσχευση	3 (18,8%)	24 (14,4%)	0,712
Προηγούμενες νοσηλείες εντός 3μήνου	5 (31,3%)	46 (27,7%)	0,564
Προηγούμενη λήψη αντιβιοτικών εντός 3μήνου	9 (56,3%)	74 (44,6%)	0,270
Προηγούμενη εισαγωγή σε ΜΕΘ εντός 3μήνου	0 (0%)	4 (2,4%)	1,000
Προηγούμενη χρήση Pigtail εντός 3μήνου	2 (12,5%)	40 (24%)	0,273
Προηγούμενη λήψη PPI εντός 3μήνου	8 (50%)	78 (47%)	1,000
Θερμοκρασία στη διάγνωση, διάμεση (25^η, 75^η)	38,3 (38-38,6)	38,5 (38-39)	0,326
Κρεατινίνη στη διάγνωση, διάμεση (25^η, 75^η)	2,06 (1,35-3,67)	2,02 (1,5-3,2)	0,970
CRP στη διάγνωση, διάμεση (25^η, 75^η)	167 (74,5-262)	131 (61,6-181)	0,164
Σηπτικό σοκ στη διάγνωση	5 (31,2%)	4 (2,4%)	<0,001
Pitt score total, διάμεση (25^η, 75^η)	1 (0-2)	0 (0-1)	0,013
Τύπος βακτηρίου			0,029
<i>Escherichia coli</i>	6 (37,5%)	110 (66,3%)	
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	5 (31,3%)	32 (19,3%)	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	4 (25%)	11 (6,6%)	
Άλλο	1 (6,3%)	13 (7,8%)	
Βακτηριαμία από πολυανθεκτικό παθογόνο	6 (37,5%)	29 (17,5%)	0,085
Ημέρες νοσηλείας κατά τη βακτηριαμία, διάμεση (25^η, 75^η)	18 (4,75-34,25)	9 (6-19)	0,222
≤48 ώρες έως την κατάλληλη θεραπεία	11 (68,8%)	150 (90,4%)	0,057
Έκβαση			
Ίαση (έξοδος από το νοσοκομείο)	1 (6,3%)	165 (99,4%)	-
Ενδονοσοκομειακή θνητότητα	11 (68,8%)	0 (0%)	
Νεφρεκτομή	4 (25%)	0 (0%)	
Άγνωστο	0 (0%)	1 (0,6%)	
Ημέρες από τη βακτηριαμία έως το θάνατο, διάμεση (25^η, 75^η), για ασθενείς με θάνατο εντός 30 ημερών	15 (1-24)	NA	-
Επιβίωση εντός 30 ημερών	4 (25%)	166 (100%)	-

--Δεν ελέγχθηκε στην μονοπαραγοντική ανάλυση

Πίνακας 11. Πολυπαραγοντική ανάλυση των παραγόντων κινδύνου που σχετίζονται με δυσμενή έκβαση σχετιζόμενη με τη βακτηριαιμία σε 182 ασθενείς με μεταμόσχευση νεφρού ($p<0,1$).

Παράγοντας κινδύνου	aOR	95%CI	P
Ηλικία	0,980	0,925-1,039	0,503
Θήλυ φύλο	1,051	0,198-5,564	0,954
Σακχαρώδης διαβήτης	8,114	1,309-50,318	0,025
Μόσχευμα από αποβιώσαντα δότη	6,081	0,833-44,367	0,075
Είδος βακτηρίου			
<i>E. coli</i>	Ref	Ref	
<i>K.pneumoniae</i>	6,368	0,840-48,258	0,073
<i>P.aeruginosa</i>	46,113	3,850-552,336	0,002
Άλλο	5,306	0,326-86,425	0,241
Εστία λοίμωξης άλλη από το ουροποιητικό	2,494	0,469-13,258	0,284
Pitt score	1,111	0,680-1,816	0,675
Παρουσία σηπτικού σοκ	46,713	1,672-1.304,850	0,024
>48 ώρες έως την κατάλληλη αντιβιοτική θεραπεία	0,799	0,1-6,367	0,832
Πολυανθεκτικό βακτήριο	0,865	0,144-5,217	0,875

8.5 Παράγοντες κινδύνου που σχετίζονται με βακτηριαιμία από πολυανθεκτικό παθογόνο

Στη μονοπαραγοντική ανάλυση οι παράμετροι που σχετίστηκαν με βακτηριαιμία από πολυανθεκτικό παθογόνο (ESBL ή εντεροβακτηριακό ανθεκτικό σε καρβαπενέμες ή μη ζυμωτικό ανθεκτικό σε καρβαπενέμες ή αντοχή σε ≥ 1 αντιβιοτικό σε ≥ 3 κατηγορίες αντιβιοτικών) (αποδεκτό όριο $p<0,1$) ήταν: η νοσοκομειακή βακτηριαιμία ($p=0,006$), η βακτηριαιμία εντός μηνός από τη μεταμόσχευση ($p=0,017$), οι προηγούμενες νοσηλείες εντός τριμήνου ($p=0,003$), η λήψη αντιβιοτικών εντός τριμήνου ($p<0,001$), η είσοδος σε Μονάδα Εντατικής Θεραπείας εντός τριμήνου ($p=0,023$), το Pitt score ($p=0,013$), η χρήση pigtail εντός τριμήνου

($p=0,006$) και η χρήση αναστολέων αντλίας πρωτονίων εντός τριμήνου ($p=0,059$). Αναλυτικότερα η μονοπαραγοντική ανάλυση παρατίθεται στον πίνακα 12.

Στη συνέχεια πραγματοποιήθηκε πολυπαραγοντική ανάλυση, στην οποία ανεξάρτητοι παράγοντες κινδύνου για βακτηριαιμία από πολυανθεκτικό παθογόνο αναδείχθηκαν: η προηγούμενη λήψη αντιβιοτικών εντός τριμήνου ($OR=8,212$, 95% C.I. =2,050-32,890, $P=0,003$) και η προηγούμενη είσοδος σε ΜΕΘ εντός τριμήνου ($OR=34,191$, 95% C.I.=1,601-730,161, $P=0,024$). Αναλυτικότερα η πολυπαραγοντική ανάλυση παρατίθεται στον πίνακα 13.

Πίνακας 12. Μονοπαραγοντική ανάλυση των παραγόντων κινδύνου που σχετίζονται με πολυανθεκτική βακτηριαμία σε 182 ασθενείς με μεταμόσχευση νεφρού.

Μεταβλητή	Πολυανθεκτικό		P
	Ναι (N=35)	Όχι (N=147)	
Άρρεν φύλο	23 (65,7%)	74 (50,3%)	0,132
Ηλικία σε έτη, διάμεση (25^η, 75^η)	60,34 (46,06-66,59)	56,22 (42,34-64,17)	0,230
Νεφρική νόσος			0,203
Σπειραματονεφρίτιδα	13 (37,1%)	23 (15,6%)	
Πολυκυστική νεφρική νόσος	5 (14,3%)	27 (18,4%)	
Σακχαρώδης διαβήτης	0 (0%)	7 (4,8%)	
Υπέρταση	1 (2,9%)	4 (2,7%)	
Αποφρακτική ουροπάθεια	0 (0%)	3 (2%)	
Άλλο	8 (22,9%)	35 (23,8%)	
Άγνωστο	8 (22,9%)	48 (32,6%)	
Συννοσηρότητες			
Σακχαρώδης διαβήτης	6 (17,1%)	31 (21,1%)	0,815
Ηπατική νόσος	0 (0%)	10 (6,8%)	0,213
Καρδιακή νόσος (Έμφραγμα μυοκαρδίου ή καρδιακή ανεπάρκεια)	7 (20%)	23 (15,6%)	0,612
Χρόνια πνευμονική νόσος	2 (5,7%)	8 (5,4%)	1,000
Καρκίνος	3 (8,6%)	14 (9,5%)	1,000
Charlson score total >4	15 (42,9%)	63 (42,9%)	1,000
Είδος κάθαρσης πριν τη μεταμόσχευση			0,825
Αιμοκάθαρση	29 (82,9%)	129 (87,8%)	
Περιτοναϊκή κάθαρση	3 (8,6%)	9 (6,1%)	
Όχι (preemptive)	2 (5,7%)	7 (4,8%)	
Άγνωστο	1 (2,8%)	2 (1,3%)	
Μήνες σε κάθαρση, διάμεση (25^η, 75^η)	68 (13-96)	39 (12-82)	0,181
Προέλευση μοσχεύματος			0,669
Αποβιώσας δότης	24 (68,6%)	89 (60,5%)	
Ζώντας δότης	11 (31,4%)	58 (39,5%)	
Προηγούμενες μεταμοσχεύσεις	5 (14,3%)	13 (8,8%)	0,477
Ιστορικό οξείας απόρριψης	2 (5,7%)	7 (4,8%)	0,684
Ανοσοκαταστολή			0,770
Κορτικοστεροειδή-tacrolimus-MMF	14 (40%)	50 (34%)	
Κορτικοστεροειδή-cyclosporine-MMF	8 (22,9%)	42 (28,6%)	
Κορτικοστεροειδή-mTOR inhibitor-MMF	3 (8,6%)	8 (5,4%)	
Tacrolimus-MMF	1 (2,9%)	10 (6,8%)	
Άλλος συνδυασμός	9 (25,7%)	37 (25,2%)	

MMF=Mycophenolate mofetil

Μεταβλητή	Πολυανθεκτικό		P
	Ναι (N=35)	Όχι (N=147)	
Νοσοκομειακή	17 (48,6%)	34 (23,1%)	0,006
Εστία της λοίμωξης			0,301
Ουροποιητικό	22 (62,9%)	107 (72,8%)	
Άλλο	13 (37,1%)	40 (27,2%)	
Βακτηριαμία εντός μηνός από τη μεταμόσχευση	10 (28,5%)	17 (11,5%)	0,017
Προηγούμενες νοσηλείες εντός 3μήνου	17 (48,6%)	34 (23,1%)	0,003
Προηγηθείσα λήψη αντιβιοτικών εντός 3μήνου	29 (82,9%)	54 (36,7%)	<0,001
Προηγηθείσα είσοδος σε ΜΕΘ εντός 3μήνου	3 (8,6%)	1 (0,7%)	0,023
Προηγηθείσα χρήση Pigtail εντός 3μήνου	14 (40%)	28 (19,4%)	0,006
Προηγηθείσα χρήση PPI εντός 3μήνου	22 (62,9%)	64 (43,5%)	0,059
Θερμοκρασία στη διάγνωση, διάμεση (25^η, 75^η)	38,2 (38-38,7)	38,4 (38-39)	0,287
Κρεατινίνη στη διάγνωση, διάμεση (25^η, 75^η)	1,9 (1,49-3,7)	2,1 (1,5-3,2)	0,878
CRP στη διάγνωση, διάμεση (25^η, 75^η)	129 (54,17-211,75)	132,5 (62,2-181,75)	0,573
Pitt score total, διάμεση (25^η, 75^η)	0 (0-1,5)	0 (0-1)	0,013
Τύπος βακτηρίου			-
<i>Escherichia coli</i>	12 (34,3%)	104 (70,7%)	
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	14 (40%)	23 (15,6%)	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	4 (11,4%)	11 (7,5%)	
Άλλο	5 (14,3%)	9 (61,2%)	
Βακτηριαμία από πολυανθεκτικό παθογόνο	35 (100%)	0 (0%)	-
Ημέρες νοσηλείας λόγω της βακτηριαμίας, διάμεση (25^η, 75^η)	21 (14-34)	8 (6-15)	-
≤48 ώρες έως την κατάλληλη θεραπεία	23 (65,7%)	138 (93,9%)	-
Έκβαση			-
Ύαση (έξοδος από το νοσοκομείο)	28 (80%)	138 (93,9%)	
Ενδονοσοκομειακή θνητότητα	3 (8,6%)	8 (5,4%)	
Νεφρεκτομή	3 (8,6%)	1 (0,7%)	
Άγνωστο	1 (2,9%)	0 (0%)	
Ημέρες από τη βακτηριαμία έως το θάνατο, διάμεση (25^η, 75^η), για τους ασθενείς με θνητότητα εντός 30 ημερών	4 (1-4)	18 (1-24)	-
Επιβίωση εντός 30 ημερών	32 (91,4%)	138 (93,9%)	-

--Δεν ελέγχθηκε στην μονοπαραγοντική ανάλυση

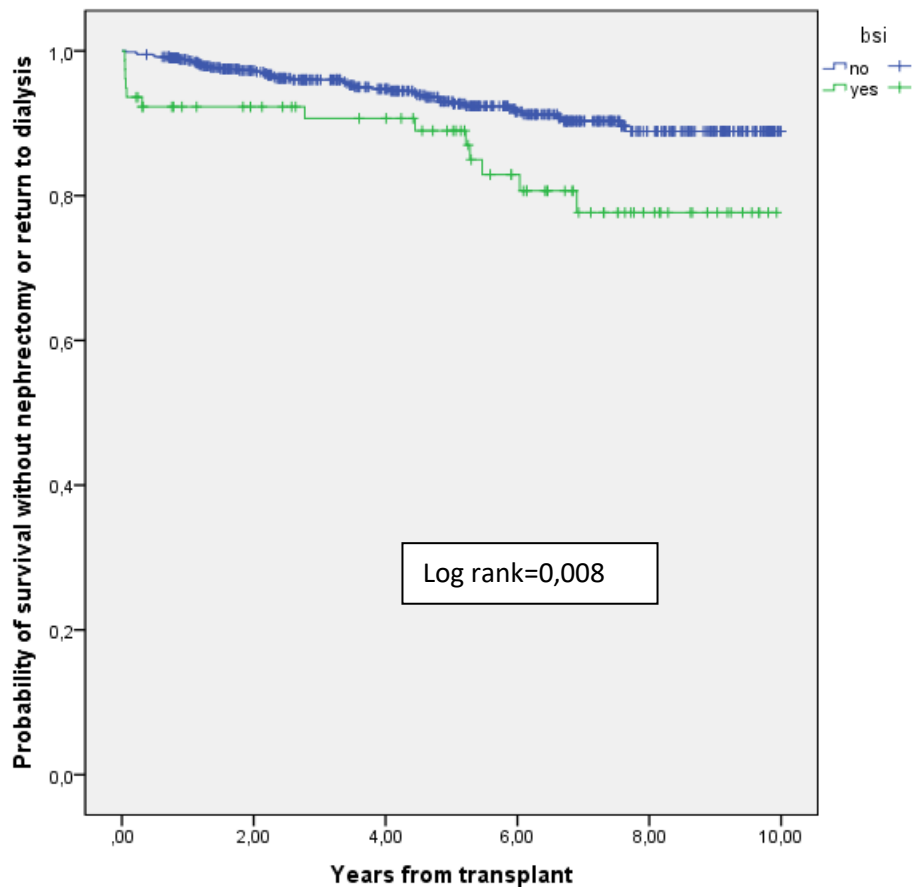
Πίνακας 13. Πολυπαραγοντική ανάλυση των παραγόντων κινδύνου σχετιζόμενων με βακτηριαιμία από πολυανθεκτικά παθογόνα σε 182 ασθενείς με μεταμόσχευση νεφρού ($p < 0,1$).

Παράγοντας κινδύνου	aOR	95%CI	P
Ηλικία	1,022	0,985-1,060	0,247
Θήλυ φύλο	0,526	0,209-1,321	0,172
Νοσοκομειακή λοίμωξη	1,535	0,429-5,488	0,510
Βακτηριαιμία εντός μηνός από τη μεταμόσχευση	1,229	0,190-7,961	0,829
Προηγούμενες νοσηλείες εντός 3μήνου	1,476	0,465-5,687	0,509
Προηγηθείσα λήψη αντιβιοτικών εντός 3μήνου	8,212	2,050-32,890	0,003
Προηγηθείσα λήψη PPI εντός 3μήνου	0,921	0,303-2,795	0,884
Προηγηθείσα εισαγωγή σε ΜΕΘ εντός 3μήνου	34,191	1,601-730,161	0,024
Pitt score	1,001	0,780-1,286	0,992
Προηγηθείσα χρήση Pigtail εντός 3μήνου	1,648	0,377-7,204	0,507

8.6 Μελέτη επιβίωσης με διατήρηση του μοσχεύματος

Η επιβίωση μελετήθηκε μόνο στους 672 ασθενείς με μεταμόσχευση μετά το Σεπτέμβριο του 2008, για τους οποίους έχουμε στοιχεία σχετικά με την εμφάνιση βακτηριαιμίας. Εξ' αυτών, οι 78 εμφάνισαν gram αρνητική βακτηριαιμία και οι 594 δεν εμφάνισαν βακτηριαιμία. Στην ανάλυση επιβίωσης που πραγματοποιήθηκε χρησιμοποιώντας την Kaplan-Meier curve αναδείχθηκε ότι η συνδυασμένη πιθανότητα επιβίωσης των ασθενών με διατήρηση του μοσχεύματος είναι στατιστικά σημαντικά μικρότερη σε ασθενείς με μεταμόσχευση νεφρού που είχαν επεισόδιο gram αρνητικής βακτηριαιμίας συγκριτικά με ασθενείς με μεταμόσχευση νεφρού που δεν είχαν επεισόδιο βακτηριαιμίας (log-rank $p = 0,008$), όπως φαίνεται και στην εικόνα 23.

Εικόνα 25. Kaplan-Meier curve για την πιθανότητα επιβίωσης με διατήρηση του μοσχεύματος σε ασθενείς με μεταμόσχευση νεφρού με βακτηριαιμία (BSI) συγκριτικά με ασθενείς με μεταμόσχευση νεφρού χωρίς βακτηριαιμία.



8.7 Πολυανθεκτικά στελέχη

Το 51% (93/182) των στελεχών εμφάνιζαν αντοχή στην τριμεθοπρίμη-σουλφαμεθοξαζόλη (αντιβιοτικό που χρησιμοποιείται στη MMN για προφύλαξη τον πρώτο καιρό μετά τη μεταμόσχευση). Επίσης το 26,9% (49/182) των στελεχών εμφάνιζαν αντοχή στη σιπροφλοξασίνη.

Στην περίοδο της μελέτης απομονώθηκαν 35 πολυανθεκτικά στελέχη σε μοναδικούς ασθενείς. Από αυτά τα 30 ήταν εντεροβακτηριακά και τα 5 ήταν μη ζυμωτικά βακτήρια.

Εκ των εντεροβακτηριακών, ανιχνεύθηκαν 12 στελέχη *Escherichia coli*, 1 στέλεχος *Escherichia vulneris*, 5 στελέχη *Klebsiella pneumoniae* και 1 στέλεχος *Klebsiella oxytoca* που παρήγαγαν εκτεταμένου φάσματος β-λακταμάσες (ESBL) και 2 στελέχη *Enterobacter cloacae* που παρήγαγαν Amp-C κεφαλοσπορινάσες. Επίσης ταυτοποιήθηκαν 9 στελέχη *Klebsiella pneumoniae* που παρήγαγαν καρβαπενεμάσες.

Εκ των μη ζυμωτικών βακτηρίων ανιχνεύθηκαν 4 στελέχη *Pseudomonas aeruginosa* που παρήγαγαν καρβαπενεμάσες και 1 στέλεχος *Acinetobacter baumannii* εκτεταμένης αντοχής (ευαισθησία μόνο στην κολιστίνη).

Αναλυτικά τα πολυανθεκτικά στελέχη παρουσιάζονται στον πίνακα 14.

Πίνακας 14. Μηχανισμοί αντοχής των πολυανθεκτικών στελεχών.

Είδος μικροβίου	Αντοχή σε καρβαπενέμες	Β-λακταμάσες
<i>E.coli</i> (1/3/11)	-	ESBL
<i>E.coli</i> (16/7/11)	-	ESBL
<i>E.coli</i> (27/11/11)	-	ESBL
<i>E.coli</i> (2/1/12)	-	ESBL
<i>E.coli</i> (3/5/13)	-	ESBL
<i>E.coli</i> (24/10/13)	-	ESBL
<i>E.coli</i> (13/7/14)	-	ESBL
<i>E.coli</i> (28/1/15)	-	ESBL
<i>E.coli</i> (20/12/16)	-	ESBL
<i>E.coli</i> (15/6/17)	-	ESBL
<i>E.coli</i> (3/11/17)	-	ESBL
<i>E.coli</i> (29/11/17)	-	ESBL
<i>E.vulneris</i> (20/12/10)	-	ESBL
<i>K.oxytoca</i> (5/11/8)	-	ESBL
<i>K.pneumoniae</i> (5/5/09)	VIM	-
<i>K.pneumoniae</i> (10/8/09)	-	ESBL
<i>K.pneumoniae</i> (28/09/09)	KPC-2	ESBL
<i>K.pneumoniae</i> (9/11/10)	-	ESBL
<i>K.pneumoniae</i> (18/1/11)	VIM-1/KPC-2	-
<i>K.pneumoniae</i> (8/4/11)	KPC	-
<i>K.pneumoniae</i> (29/7/11)	KPC	-
<i>K.pneumoniae</i> (25/5/12)	-	ESBL
<i>K.pneumoniae</i> (3/9/13)	KPC-2	ESBL
<i>K.pneumoniae</i> (7/11/15)	KPC-2	ESBL
<i>K.pneumoniae</i> (27/1/17)	-	ESBL
<i>K.pneumoniae</i> (10/10/17)	NDM	-
<i>K.pneumoniae</i> (13/5/18)	NDM	-
<i>K.pneumoniae</i> (16/8/18)	-	ESBL
<i>E.cloacae</i> (26/6/11)		Amp-C
<i>E.cloacae</i> (20/4/17)		Amp-C
<i>P.aeruginosa</i> (8/8/10)	VIM/ KPC	-
<i>P.aeruginosa</i> (17/5/12)	VIM	-
<i>P.aeruginosa</i> (4/9/12)	VIM	-
<i>P.aeruginosa</i> (22/9/12)	VIM	
<i>A.baumannii</i> (9/8/18)	+	

8.8 Λοίμωξη προερχόμενη από το δότη

Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζουν τρία περιστατικά βακτηριαιμιών της μελέτης στα οποία πιθανολογείται ότι η εστία της λοίμωξης ήταν ο δότης ή η διαδικασία της μεταμόσχευσης.

Η ασθενής No.1 και η ασθενής No.2 έλαβαν νεφρικό μόσχευμα από τον ίδιο πτωματικό δότη και εμφάνισαν βακτηριαιμία από το ίδιο φαινοτυπικά στέλεχος VIM *Pseudomonas aeruginosa*, το οποίο απομονώθηκε και από το λήπτη του ήπατος από τον ίδιο δότη στην Ιταλία. Αξίζει να σημειωθεί ότι ο λήπτης ηπατικού μοσχεύματος απεβίωσε λόγω της βακτηριαιμίας. Πιθανολογήθηκε ότι η λοίμωξη προήλθε από το δότη ή από τη διαδικασία της μεταμόσχευσης.

Ο ασθενής No.3 έλαβε νεφρικό μόσχευμα και εμφάνισε βακτηριαιμία από στέλεχος KPC *Klebsiella pneumoniae*, το οποίο απομονώθηκε και από το δότη.

Ασθενής No.1: Πρόκειται για γυναίκα ηλικίας 36 ετών, χωρίς συννοσηρότητες (Charlson score:2) που λάμβανε αιμοκάθαρση (82 μήνες) πριν τη μεταμόσχευση. Εμφάνισε εμπύρετο την 3^η μεταμεταμοσχευτική ημέρα. Απομονώθηκε στέλεχος VIM *P.aeruginosa* από την καλλιέργεια αίματος, με ευαισθησία σε πιπερακιλλίνη, πιπερακιλλίνη-ταζομπακτάμη, αζτρεονάμη, νετιλμυκίνη και κολιστίνη και υποβλήθηκε σε νεφρεκτομή 16 ημέρες αργότερα.

Ασθενής No.2: Πρόκειται για γυναίκα ηλικίας 57 ετών με χρόνια αναπνευστική πνευμονοπάθεια (Charlson score:5) που λάμβανε περιτοναϊκή κάθαρση πριν τη μεταμόσχευση. Εμφάνισε εμπύρετο την 21^η μεταμεταμοσχευτική ημέρα. Απομονώθηκε στέλεχος VIM *P.aeruginosa* από την καλλιέργεια αίματος, με

ευαισθησία σε πιπερακιλλίνη, πιπερακιλλίνη-ταζομπακτάμη, αζτρεονάμη, νετιλμυκίνη και κολιστίνη και υποβλήθηκε σε νεφρεκτομή 5 ημέρες αργότερα.

Ασθενής Νο.3: Πρόκειται για άνδρα ηλικίας 31 ετών, χωρίς συννοσηρότητες (Charlson score:2) που λάμβανε αιμοκάθαρση πριν τη μεταμόσχευση. Εμφάνισε εμπύρετο την 6^η μεταμεταμοσχευτική ημέρα. Απομονώθηκε στέλεχος KPC *K.pneumoniae* από την καλλιέργεια αίματος και ούρων με ευαισθησία μόνο στην αζτρεονάμη, γενταμυκίνη και αμικασίνη και υποβλήθηκε σε νεφρεκτομή 10 ημέρες αργότερα.

Κεφάλαιο 9

Συζήτηση

Οι ασθενείς με μεταμόσχευση νεφρού έχουν αυξημένο κίνδυνο για λοιμώξεις δευτερεύουσας της ανοσοκαταστολής που λαμβάνουν. Οι βακτηριακές λοιμώξεις, και ιδιαίτερα οι βακτηριαιμίες, αυξάνουν τη νοσηρότητα και τη θνητότητα στο συγκεκριμένο πληθυσμό. Αρκετές μελέτες έχουν διεξαχθεί παγκοσμίως προκειμένου να υπολογίσουν την επίπτωση και τους παράγοντες κινδύνου για βακτηριαιμία σε ασθενείς με μεταμόσχευση νεφρού. Ωστόσο λίγες εξ' αυτών είχαν ως σκοπό τον προσδιορισμό παραγόντων κινδύνου για δυσμενή έκβαση και για βακτηριαιμία από πολυανθεκτικά βακτήρια στο συγκεκριμένο πληθυσμό. Η παρούσα ερευνητική εργασία περιγράφει τις βακτηριαιμίες σε μία από τις μεγαλύτερες σειρές ασθενών με μεταμόσχευση νεφρού που έχουν αναφερθεί στη βιβλιογραφία. Πραγματοποιήθηκε στο μεγαλύτερο κέντρο μεταμοσχεύσεων στη χώρα μας, καλύπτοντας μια μεγάλη περίοδο δέκα ετών και εστιάζει στα gram αρνητικά βακτήρια που ευθύνονται για την πλειοψηφία των βακτηριαιμιών στην εποχή μας.

9.1 Σύγκριση της επίπτωσης-επιδημιολογίας

Μία μόνο μελέτη στη βιβλιογραφία περιγράφει την επίπτωση της gram αρνητικής βακτηριαιμίας σε ασθενείς με μεταμόσχευση νεφρού. Πραγματοποιήθηκε στο Rochester, MN, USA από το 1996 έως το 2007 και την υπολογίζει ως 1,72 ανά 100 ασθενο-έτη (Al Hasan *et al*, 2009). Η επίπτωση αυτή πλησιάζει την επίπτωση που υπολογίστηκε στην παρούσα μελέτη (1,393 ανά 100 ασθενο-έτη).

Οι υπόλοιπες μελέτες στη βιβλιογραφία αναφέρονται στη συνολική επίπτωση της βακτηριαιμίας από gram θετικά, gram αρνητικά παθογόνα και μύκητες. Συνεπώς η αναφερόμενη επίπτωση σε αυτές είναι μεγαλύτερη. Σε μία αναδρομική μελέτη στην Ισπανία (2007-2010), οι Rojas *et al*, υπολόγισαν την επίπτωση ως 3,2 επεισόδια βακτηριαιμίας (gram θετικά, gram αρνητικά και μύκητες) ανά 100 ασθενο-έτη (Rojas

et al, 2013). Σε μία μελέτη κοορτής στη Δανία από το 1995 έως το 2010, οι Skov Dalgaard *et al*, υπολόγισαν την επίπτωση της βακτηριαιμίας (gram θετικά, gram αρνητικά και μύκητες) ως 5,8 επεισόδια ανά 100 ασθενο-έτη (Skov Dalgaard *et al*, 2017). Σε μία μεγάλη 2ετή μελέτη στην Ισπανία (RESITRA cohort), από το 2003 έως το 2005 οι Moreno *et al*, υπολόγισαν την επίπτωση της βακτηριαιμίας (gram θετικά, gram αρνητικά και μύκητες) ως 11 επεισόδια ανά 100 ασθενο-έτη (Moreno *et al*, 2007). Τέλος σε μία προοπτική μελέτη στο Καναδά από το 2003 έως το 2012, οι Berenger *et al*, υπολόγισαν την επίπτωση της νοσοκομειακής βακτηριαιμίας (gram θετικά, gram αρνητικά και μύκητες) ως 0,54 επεισόδια ανά 100 ασθενο-έτη (Berenger *et al*, 2016). Η τελευταία επίπτωση είναι αναμενόμενα χαμηλότερη καθώς δεν περιλαμβάνει μη νοσοκομειακές βακτηριαιμίες (Berenger *et al*, 2016).

Η διακύμανση αυτή της επίπτωσης αντανακλά τις επιδημιολογικές διαφορές και τις διαφορές στην κλινική πράξη μεταξύ των διαφορετικών χωρών. Συνεπώς, υπογραμμίζει τη σημασία της καλής γνώσης της επιδημιολογίας προκειμένου να αντιμετωπιστούν αποτελεσματικότερα οι βακτηριαιμίες στους ασθενείς με μεταμόσχευση νεφρού. Η χαμηλή σχετικά επίπτωση της βακτηριαιμίας που παρατηρήθηκε στην παρούσα μελέτη μπορεί να οφείλεται σε διάφορες παραμέτρους. Ίσως εν μέρει οφείλεται στη στενή παρακολούθηση των ασθενών μετά τη μεταμόσχευση. Αυτό διευκολύνει τη θεραπεία των λοιμώξεων, όπως π.χ. ουρολοιμώξεων, πριν την εξάπλωση των βακτηρίων στη συστηματική κυκλοφορία και την ανάπτυξη βακτηριαιμίας. Ίσως η λήψη προφυλακτικής αγωγής τριμεθοπρίμης-σουλφαμεθοξαζόλης από τους ασθενείς που παρακολουθούνταν στη MMN να συμβάλλει στη μείωση της επίπτωσης της βακτηριαιμίας, όπως έχει αναδειχθεί από τους Fox *et al* (Fox *et al*, 1990). Ωστόσο η χρήση προφυλακτικής αγωγής μακροχρόνια συμβάλλει στην ανάπτυξης αντοχής στα συγκεκριμένα

αντιβιοτικά. Στην παρούσα μελέτη το 50,5% των στελεχών ήταν ανθεκτικά σε τριμεθοπρίμη-σουλφαμεθοξαζόλη. Τέλος δε μπορεί να αποκλειστεί η υποεκτίμηση της επίπτωσης των βακτηριαιμιών λόγω της θεραπείας των βακτηριαιμιών σε άλλα κέντρα, δεδομένου του ότι οι ασθενείς που παρακολουθούνται τακτικά στη MMN του Λαϊκού Νοσοκομείου Αθηνών διαμένουν μόνιμα σε περιοχές ολόκληρης της χώρας.

Όπως αναφέρεται στην πλειοψηφία των ερευνών στη βιβλιογραφία, η παρούσα ερευνητική μελέτη ανέδειξε την επικράτηση των gram αρνητικών παθογόνων ως υπεύθυνων για τις βακτηριαιμίες (1,393 ανά 100 ασθενο-έτη σε αντίθεση με την επίπτωση της βακτηριαιμίας από gram θετικά παθογόνα που υπολογίστηκε σε 0,485 ανά 100 ασθενο-έτη). Επίσης σε συμφωνία με τη βιβλιογραφία, η παρούσα μελέτη ανέδειξε ως κυριότερο εκπρόσωπο υπεύθυνο για την πρόκληση βακτηριαιμίας την *Escherichia coli* και ως συχνότερη πρωτοπαθή εστία το ουροποιητικό.

9.2 Σύγκριση θνητότητας-παραγόντων δυσμενούς έκβασης

Παρόλο που οι σύγχρονες κλινικές πρακτικές έχουν οδηγήσει σε καλύτερη διαχείριση των λοιμώξεων γενικότερα και των βακτηριαιμιών ειδικότερα, οι βακτηριαιμίες ακόμα και σήμερα μειώνουν την επιβίωση των ασθενών και έχουν δυσμενείς επιπτώσεις στη διατήρηση του μοσχεύματος, όπως έχει αναφερθεί στη βιβλιογραφία. Στην παρούσα μελέτη, 6% των ασθενών με βακτηριαιμία απεβίωσαν κατά τη διάρκεια της νοσηλείας για τη βακτηριαιμία και 6,6% των ασθενών απεβίωσαν εντός 30 ημερών από τη βακτηριαιμία. Επιπρόσθετα 2,2% των ασθενών υποβλήθηκαν σε νεφρεκτομή σχετιζόμενη με τη βακτηριαιμία.

Τον περασμένο αιώνα η θνητότητα σχετιζόμενη με τη βακτηριαιμία κυμαινόταν από 34,6% έως 44,4% (Leigh *et al*, 1971/Nielsen *et al*, 1977). Στην εποχή

μας, στη μοναδική μελέτη στη βιβλιογραφία που περιορίζεται στις βακτηριαίμιες από gram αρνητικά παθογόνα, οι Al Hasan *et al* (1996-2007), υπολόγισαν τη θνητότητα εντός 28 ημερών στους ασθενείς με μεταμόσχευση νεφρού ως 1,6%, ποσοστό κατά 4% μικρότερο από αυτό της παρούσας μελέτης. Ωστόσο στη παρούσα μελέτη υπολογίστηκε η θνητότητα από την τελευταία βακτηριαμία του κάθε ασθενούς, ενώ στη μελέτη των Al Hasan *et al*, υπολογίστηκε η θνητότητα από την πρώτη βακτηριαμία. Οι υπόλοιπες μελέτες στη βιβλιογραφία αναφέρονται στη θνητότητα εντός 30 ημερών σχετιζόμενη με βακτηριαμία από όλα τα παθογόνα (gram θετικά, gram αρνητικά και μύκητες). Αυτή κυμαίνεται από 2,1% έως 11,2% (Foley *et al*, 2000/ Skov Dalgaard *et al*, 2016/ Moreno *et al*, 2007/ Ito *et al*, 2015/ Orio *et al*, 2015). Οι Shendi *et al* αναφέρουν 6,9% απώλεια του μοσχεύματος εντός τριμήνου από τη βακτηριαμία (Shendi *et al*, 2017).

Η βακτηριαμία από όλα τα παθογόνα έχει επίσης αναδειχθεί ως ανεξάρτητος παράγοντας μείωσης της συνολικής επιβίωσης στους ασθενείς με μεταμόσχευση νεφρού (Abbott *et al*, 2001). Οι Al Hasan *et al* (2009), ανέδειξαν τη βακτηριαμία στους ασθενείς με μεταμόσχευση νεφρού ως ανεξάρτητο παράγοντα που σχετίζεται με απώλεια του μοσχεύματος και αυξημένη θνητότητα. Στην παρούσα μελέτη, η επιβίωση με διατήρηση του νεφρικού μοσχεύματος ήταν μικρότερη σε ασθενείς με gram αρνητική βακτηριαμία σε σχέση με ασθενείς χωρίς βακτηριαμία. Ωστόσο, δεν πραγματοποιήθηκε πολυπαραγοντική ανάλυση για την ανάδειξη της βακτηριαμίας ως ανεξάρτητο παράγοντα που σχετίζεται με απώλεια μοσχεύματος και αυξημένη θνητότητα.

Στην παρούσα μελέτη, ως ανεξάρτητοι παράγοντες δυσμενούς έκβασης (θάνατος ή νεφρεκτομή) αναδείχθηκαν η παρουσία σακχαρώδους διαβήτη, το σηπτικό σοκ και η βακτηριαμία από *Pseudomonas aeruginosa*. Στη βιβλιογραφία ως

παράγοντες κινδύνου για θάνατο σχετιζόμενο με τη βακτηριαιμία στους ασθενείς με μεταμόσχευση νεφρού έχουν αναφερθεί οι παρακάτω: η ηλικία του ασθενούς, το APACHE II score ≥ 20 , ο διαβήτης, το σηπτικό σοκ, η αναπνευστική ανεπάρκεια, η ανάγκη για μηχανικό αερισμό, τα υψηλότερα επίπεδα κρεατινίνης και η επαναλαμβανόμενη βακτηριαιμία (Shao *et al*, 2014/Silva *et al*, 2015). Με αυξημένη θνητότητα σχετιζόμενη με τη βακτηριαιμία σε μελέτη που πραγματοποιήθηκε στο σύνολο των ασθενών με μεταμόσχευση συμπαγούς οργάνου έχουν συσχετιστεί η *Pseudomonas aeruginosa* και το *Enterobacter sp* (Wagener *et al*, 1992). Ομοίως σε μελέτη στο σύνολο των μεταμοσχευμένων από τους Moreno *et al*, η πολυανθεκτική *Pseudomonas aeruginosa* και το πολυανθεκτικό *Acinetobacter baumannii* έχουν συσχετιστεί με αυξημένη θνητότητα (Moreno *et al*, 2007).

Στην παρούσα μελέτη, όπως και στις υπόλοιπες μελέτες στη βιβλιογραφία σε ασθενείς με μεταμόσχευση, δεν έγινε εφικτή η ανάδειξη του ρόλου της έγκαιρα χορηγούμενης κατάλληλης θεραπείας στην έκβαση της βακτηριαιμίας. Ωστόσο στο γενικό πληθυσμό έχει αναδειχθεί η σημασία της στη διάρκεια της νοσηλείας και στην επιβίωση (Hanon *et al*, 2002/ Kang *et al*, 2004/ Shorr *et al*, 2011/ Erbay *et al*, 2009/ Kang *et al*, 2003). Οι Kumar *et al*, μελέτησαν την επίδραση της κατάλληλης αντιβιοτικής θεραπείας στη θνητότητα σε ασθενείς με σηπτικό σοκ. Ανέφεραν ότι η χορήγηση κατάλληλης αντιμικροβιακής εντός της πρώτης ώρας από την έναρξη της υπότασης σχετίζεται με 79,9% πιθανότητα επιβίωσης, ενώ για κάθε ώρα καθυστέρησης η επιβίωση μειώνεται κατά 7,6% (Kumar *et al*, 2006).

Επίσης στην παρούσα μελέτη δεν ήταν εφικτή η συσχέτιση των πολυανθεκτικών παθογόνων με αυξημένη θνητότητα, όπως έχει καταγραφεί σε άλλες μελέτες (Aguilar *et al*, 2014/ Bodro *et al*, 2013/ Bodro *et al*, 2015/ Ye *et al*, 2014). Συγκεκριμένα οι Bodro *et al* (2013), αναφέρουν ότι η θνητότητα σε βακτηριαιμία από

πολυανθεκτικά παθογόνα ανέρχεται σε 35,2% σε αντίθεση με 14,4% σε βακτηριαμία από ευαίσθητα παθογόνα.

9.3 Σύγκριση επίπτωσης-επιδημιολογίας-παραγόντων κινδύνου για πολυανθεκτικά

Στην παρούσα μελέτη τα πολυανθεκτικά στελέχη ευθύνονταν για 19,1% των βακτηριαμιών. Το 12% των εντεροβακτηριακών ήταν ESBL στελέχη, το 10% των εντεροβακτηριακών ήταν στελέχη ανθεκτικά σε καρβαπενέμες και το 18,8% των μη-ζυμωτών ήταν στελέχη ανθεκτικά σε καρβαπενέμες. Η επίπτωση των πολυανθεκτικών στελεχών διαφέρει από περιοχή σε περιοχή, πράγμα που αντανακλά τις επιδημιολογικές διαφορές και τις διαφορές της κλινικής πράξης και της χρήσης των αντιβιοτικών στις διάφορες χώρες.

Η επίπτωση των r ESKAPE στελεχών [vancomycin-resistant *Enterococcus faecium*, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA), extended-spectrum β -lactamase producing *Klebsiella pneumoniae*, carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*, carbapenem- and quinolone-resistant *Pseudomonas aeruginosa* και derepressed chromosomal β -lactam and extended-spectrum β -lactamase producing *Enterobacter species*] σε ασθενείς με μεταμόσχευση νεφρού έχει αναφερθεί ότι κυμαίνεται από 16,5% στην Ισπανία έως 26,9% στην Ελλάδα (Bodro *et al*, 2013/ Daskalaki *et al*, 2014).

Στην παρούσα μελέτη ως ανεξάρτητοι παράγοντες κινδύνου για βακτηριαμία από πολυανθεκτικά στελέχη αναδείχθηκαν η προηγούμενη λήψη αντιβιοτικών και η προηγούμενη είσοδος σε ΜΕΘ εντός τριμήνου από τη βακτηριαμία.

Η Spanish Society of Transplantation (SET), το Group for Study of Infection in Transplantation of the Spanish Society of Infectious Diseases and Clinical

Microbiology (GESITRA-EIMC) και το Spanish Network for Research in Infectious Diseases (REIPI) έχουν περιγράψει ως παράγοντες κινδύνου για βακτηριαμία από πολυανθεκτικό gram αρνητικό παθογόνο σε ασθενείς με μεταμόσχευση νεφρού τους εξής: μεταμόσχευση νεφρού-παγκρέατος, προηγούμενη λήψη αντιβιοτικών, αιμοκάθαρση ή νεφρική ανεπάρκεια μετά τη μεταμόσχευση, μεταμεταμοσχευτική απόφραξη ουρητήρα, παρατεταμένη νοσηλεία, ουρολογικοί χειρισμοί, χρήση ουρητηρικών stent και ουροκαθετήρων, διάρκεια αντιμικροβιακής θεραπείας και περιεγχειρητική προφύλαξη, προηγούμενη μεταμόσχευση, νοσοκομειακή λοίμωξη, προηγούμενη εισαγωγή σε Μονάδα Εντατικής Θεραπείας, σηπτικό σοκ, ηλικία >50 ετών, λοίμωξη με HCV, ανάγκη για χειρουργική επανεπέμβαση, νεφροστομία μετά τη μεταμόσχευση, παρατεταμένος μηχανικός αερισμός, ενδοκοιλιακή λοίμωξη, παρατεταμένος χρόνος ψυχρής ισχαιμίας (Aguado *et al*, 2017). Ως ανεξάρτητοι παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη r ESKAPE στελεχών έχουν περιγραφεί η προηγηθείσα λήψη αντιβιοτικών εντός μηνός από τη βακτηριαμία, το σηπτικό σοκ και η προηγούμενη μεταμόσχευση (ίδιου ή διαφορετικού οργάνου) (Bodro *et al*, 2013).

Στη συγκεκριμένη μελέτη οι ασθενείς με βακτηριαμία από πολυανθεκτικό παθογόνο συγκριτικά με ασθενείς με βακτηριαμία από ευαίσθητο παθογόνο εμφάνισαν αυξημένη διάρκεια νοσηλείας [8 (6, 15) ημέρες vs 21(14, 34) ημέρες, $p<0,001$] και μειωμένο ποσοστό λήψης τουλάχιστον ενός κατάλληλου εμπειρικού αντιβιοτικού (58,8% vs 91,8%, $p<0,001$) σε μονοπαραγοντική ανάλυση. Καθώς τα συγκεκριμένα ευρήματα δεν μελετήθηκαν περαιτέρω σε πολυπαραγοντική μελέτη, τα πολυανθεκτικά παθογόνα δε μπορούν να θεωρηθούν ως ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για παράταση νοσηλείας και χορήγηση ακατάλληλης εμπειρικής αγωγής. Οι Bodro *et al*, ανέδειξαν ότι η παράταση νοσηλείας, η αναπνευστική ανεπάρκεια, η

ανάγκη μηχανικού αερισμού, η είσοδος σε Μονάδα Εντατικής Θεραπείας και η χορήγηση ακατάλληλης εμπειρικής αντιμικροβιακής αγωγής ήταν συχνότερα σε ασθενείς με πολυανθεκτικά παθογόνα (Bodro *et al*, 2013).

Τα αποτελέσματα της παρούσης μελέτης ενισχύουν αποτελέσματα άλλων μελετών της βιβλιογραφίας και δικαιολογούν αυξημένη υποψία για πολυανθεκτικό παθογόνο σε ασθενείς με προηγηθείσα λήψη αντιβιοτικών και είσοδο σε ΜΕΘ. Προτείνεται συνεπώς η κατά την κρίση του θεράποντα χρήση ευρύτερου φάσματος εμπειρικής αντιβιοτικής αγωγής σε αυτούς τους ασθενείς μέχρι να είναι διαθέσιμα τα αποτελέσματα της αιμοκαλλιέργειας.

9.4 Σύγκριση λοιμώξεων που προέρχονται από το δότη

Στην παρούσα μελέτη ενδιαφέρον παρουσίασαν τα τρία περιστατικά των βακτηριαμιών στα οποία πιθανολογείται ότι η λοίμωξη προήλθε από τον πτωματικό δότη ή τη διαδικασία της μεταμόσχευσης. Το ίδιο φαινοτυπικά πολυανθεκτικό μικρόβιο που προκάλεσε τη βακτηριαμία στο λήπτη απομονώθηκε από το δότη σε μία περίπτωση ανθεκτικής σε καρβαπενέμες-KPC *Klebsiella pneumoniae*. Δύο λήπτες νεφρικού μοσχεύματος στη MMN και ένας λήπτης ηπατικού μοσχεύματος στην Ιταλία, που είχαν λάβει μόσχευμα από τον ίδιο δότη εμφάνισαν βακτηριαμία από το ίδιο φαινοτυπικά πολυανθεκτικό μικρόβιο VIM *Pseudomonas aeruginosa*. Και στις τρεις περιπτώσεις στη μελέτη μας, η βακτηριαμία οδήγησε σε νεφρεκτομή-απώλεια του μοσχεύματος. Αυτές αποτέλεσαν το 75% (3/4) των νεφρεκτομών της μελέτης.

Στη βιβλιογραφία είναι λίγα τα περιστατικά που έχουν περιγραφεί. Ωστόσο η συνέπειες της πολυανθεκτικής βακτηριαμίας με λοίμωξη προερχόμενη από το δότη είναι καταστροφικές τόσο για το μόσχευμα όσο και για την επιβίωση του λήπτη του μοσχεύματος (Orlando *et al*, 2009/ Simkins *et al*, 2011/ Watkins *et al*, 2012/Giani *et*

al, 2014/ Mularoni *et al*, 2015/ Varotti *et al*, 2016/ Kieslichova *et al*, 2019/ Cai *et al*, 2019).

Συμπεράσματα

Οι βακτηριαιμίες αποτελούν σημαντικό παράγοντα νοσηρότητας και θνητότητας στους ασθενείς με μεταμόσχευση νεφρού, ενώ παράλληλα απειλούν την επιβίωση του μοσχεύματος. Στην παρούσα μελέτη η προηγηθείσα λήψη αντιβιοτικών και η προηγηθείσα εισαγωγή σε ΜΕΘ εντός τριμήνου αποτέλεσαν ανεξάρτητους παράγοντες κινδύνου για βακτηριαιμία από πολυανθεκτικό gram αρνητικό μικρόβιο. Συνεπώς προτείνεται η άμεση χρήση ευρέως φάσματος εμπειρικής αντιμικροβιακής αγωγής στους ασθενείς αυτούς, πριν τη λήψη των αποτελεσμάτων της καλλιέργειας προκειμένου να μην καθυστερήσει η χορήγηση κατάλληλης αγωγής και αποκλιμάκωση όταν είναι διαθέσιμα τα αποτελέσματα προκειμένου να μειωθεί η πίεση εκλογής ανθεκτικών στελεχών. Επίσης στην παρούσα μελέτη η ύπαρξη σακχαρώδους διαβήτη, το σηπτικό σοκ και η βακτηριαιμία από *Pseudomonas aeruginosa* αποτέλεσαν ανεξάρτητους παράγοντες κινδύνου για δυσμενή έκβαση (θάνατο ή νεφρεκτομή σχετιζόμενη με τη βακτηριαιμία). Συνεπώς προτείνεται αυξημένη επιτήρηση των ασθενών που προσέρχονται με πυρετό με τους συγκεκριμένους παράγοντες κινδύνου. Καθώς η συγκεκριμένη μελέτη ήταν αναδρομική, προτείνεται η εκπόνηση προοπτικών μελετών προκειμένου να ενισχυθούν τα αποτελέσματα αυτά και να διερευνηθούν περισσότεροι παράγοντες κινδύνου. Επίσης κρίνεται εύλογη η εκπόνηση μελετών που συγκρίνουν την επιβίωση ασθενών με διατήρηση μοσχευμάτων σε ασθενείς με τους προαναφερθέντες παράγοντες κινδύνου αν εφαρμοστούν επιθετικότερα μέτρα στην αντιμετώπισή τους ή όχι. Τέλος στη συγκεκριμένη μελέτη παρουσιάστηκαν τρία περιστατικά βακτηριαιμίας από λοίμωξη προερχόμενη από το δότη. Δεδομένης της σπανιότητας αυτών μεν αλλά της σοβαρότητας δε, είναι απαραίτητη η στενότερη επιτήρηση-καταγραφή αυτών, προκειμένου να δημιουργηθούν βάσεις δεδομένων και κατευθυντήριες οδηγίες για την αντιμετώπισή τους.

Περίληψη

Οι ασθενείς με μεταμόσχευση νεφρού είναι σε αυξημένο κίνδυνο για λοιμώξεις. Οι στόχοι της μελέτης ήταν: α) να υπολογιστεί η επίπτωση των βακτηριαμιών από gram αρνητικά βακτήρια σε ασθενείς με μεταμόσχευση νεφρού β) να καθοριστούν οι παράγοντες κινδύνου για βακτηριαμία από πολυανθεκτικά gram αρνητικά βακτήρια γ) να καθοριστούν οι παράγοντες κινδύνου για δυσμενή έκβαση (θάνατος ή απώλεια του μοσχεύματος).

Πρόκειται για αναδρομική μελέτη κοορτής στη Μονάδα Μεταμόσχευση Νεφρού (MMN) του Γενικού Λαϊκού Νοσοκομείου Αθηνών, μεταξύ Σεπτεμβρίου 2008 και Σεπτεμβρίου 2018. Ασθενείς με μεταμόσχευση νεφρού και gram αρνητική βακτηριαμία ανευρέθηκαν χρησιμοποιώντας τα ηλεκτρονικά αρχεία του μικροβιολογικού εργαστηρίου του νοσοκομείου. Τα στοιχεία των ασθενών, της βακτηριαμίας και τα στοιχεία που σχετίζονται με τη θεραπεία ανευρέθηκαν στους φακέλους των ασθενών.

Κατά τη διάρκεια της μελέτης, 1962 ασθενείς με μεταμόσχευση νεφρού παρακολουθούνταν στη MMN του νοσοκομείου. Συνολικά 195 επεισόδια βακτηριαμίας καταγράφηκαν σε 182 ασθενείς (άνδρες/γυναίκες=97/85), με διάμεση (25^η,75^η) ηλικία ασθενών τα 57,2 (44, 64,9) έτη. Η επίπτωση της βακτηριαμίας ήταν 1,393 ανά 100 ασθενο-έτη. Η *Escherichia coli* ήταν το συχνότερο υπεύθυνο παθογόνο (63,7%, 116/182), ενώ το ουροποιητικό ήταν η συχνότερη πρωτοπαθής εστία της λοίμωξης (70,9%, 129/182). Το 19,2% των βακτηριαμιών οφείλονταν σε πολυανθεκτικά παθογόνα. Το 6% των ασθενών (11/182) απεβίωσε κατά τη νοσηλεία και το 2,2% (4/182) υπεβλήθη σε νεφρεκτομή σχετιζόμενη με τη βακτηριαμία. Η πολυπαραγοντική ανάλυση ανέδειξε το σακχαρώδη διαβήτη [odds ratio (OR) 8,114; 95% confidence interval (CI) 1,309-50,318], τη βακτηριαμία από *Pseudomonas aeruginosa* (OR 46,113; CI 3,850-552,336) και το σηπτικό σοκ (OR 46,713; CI

1,672-1304,850) ως ανεξάρτητους παράγοντες κινδύνου για δυσμενή έκβαση (θάνατο ή νεφρεκτομή σχετιζόμενα με τη βακτηριαιμία). Η προηγηθείσα λήψη αντιβιοτικής αγωγής (OR 8,212; CI 2,050-32,890) και η προηγηθείσα εισαγωγή σε Μονάδα Εντατικής Θεραπείας (OR 34,191; CI 1,601-730,161) εντός τριμήνου από τη βακτηριαιμία αναδείχθηκαν ως ανεξάρτητοι παράγοντες κινδύνου για ανάπτυξη βακτηριαιμίας από πολυανθεκτικό παθογόνο.

Οι βακτηριαιμίες στους ασθενείς με μεταμόσχευση νεφρού αποτελούν σημαντικό παράγοντα νοσηρότητας και θνητότητας. Η αναγνώριση των παραγόντων κινδύνου για δυσμενή έκβαση και ανάπτυξη βακτηριαιμίας από πολυανθεκτικά στελέχη μπορεί να προσφέρει σημαντικό πλεονέκτημα στην έγκαιρη διάγνωση και κατάλληλη θεραπεία.

Summary

Kidney transplant recipients are at increased risk for infections. The aims of this study were: i) to estimate the incidence of bloodstream infections (BSI) caused by gram negative bacteria in kidney transplant recipients, ii) to identify risk factors for BSI by multidrug resistant gram negative bacteria, and iii) to identify predictors for unfavorable outcome (death or loss of transplanted kidney).

We conducted a retrospective cohort study at the renal transplant unit (RTU) of a tertiary care hospital located in Athens, Greece, between September 2008 and September 2018. Kidney transplant recipients with gram negative BSIs were identified from the microbiology laboratory electronic records. Patient-, infection-, and treatment-related factors were extracted from the medical records.

During the study period, 1962 kidney transplant recipients were followed at the RTU of the hospital. A total of 195 BSI episodes were recorded in 182 patients (male/female=97/85), with median (25th, 75th) patient age 57.2 (44, 64.9) years. The incidence of BSI was 1.393/100 patient-years. *Escherichia coli* was the most common cause (63.7 %, 116/182), while the most common source of infection was urinary tract (70.9%, 129/182). 19.2% (35/182) of BSIs were caused by multidrug resistant organisms (MDR). 6% (11/182) of patients died in the hospital and 2.2% (4/182) were subjected to nephrectomy due to the BSI. Multivariate logistic regression showed that diabetes mellitus [odds ratio (OR) 8.114; 95% confidence interval (CI) 1.309-50.318], *Pseudomonas aeruginosa* BSI (OR 46.113; CI 3.850-552.336) and septic shock (OR 46.713; CI 1.672-1304.850) were independent risk factors for unfavorable outcome. Previous antibiotic use (OR 8.212; CI 2.050-32.890) and previous stay in the Intensive Care Unit (OR 34.191; CI 1.601-730.161) were independent risk factors for MDR BSIs.

BSIs in kidney transplant recipients are a critical factor of morbidity and mortality. Recognizing the risk factors for unfavorable outcome and for emergence of MDR bacteria could offer a significant advantage in early diagnosis and appropriate treatment.

Παράρτημα

ΦΟΡΜΑ ΚΑΤΑΓΡΑΦΗΣ

ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΑΣΘΕΝΟΥΣ

Όνοματεπώνυμο :

ΑΜ Νοσοκομείου :

Ηλικία :

Φύλο : Άνδρας = 1 / Γυναίκα= 2

Εθνικότητα :

ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΝΟΣΗΛΕΙΑΣ

Ημ/νία εισαγωγής :

Διάγνωση εισαγωγής :

Ημ/νία εξόδου :

Διάγνωση εξόδου :

Ημ/νία θανάτου :

ΑΤΟΜΙΚΟ ΑΝΑΜΝΗΣΤΙΚΟ

Τελευταίο 3μηνο=3 μήνες πριν τη θετική αιμοκαλλιέργεια

Προηγούμενες Νοσηλείες το τελευταίο 3μηνο: ΝΑΙ =1 ΟΧΙ=2

Ημ/νία εισαγωγής :

Ημ/νία εξόδου :

Αντιμικροβιακή αγωγή το τελευταίο 3μηνο: ΝΑΙ =1 ΟΧΙ=2

Ημ/νία έναρξης :

Ημ/νία διακοπής :

Είδος :

Ανοσοκατασταλτική αγωγή

Ημ/νία έναρξης :

Είδος :

Είσοδος σε ΜΕΘ το τελευταίο τρίμηνο : ΝΑΙ=1 ΟΧΙ=2

PPIs το τελευταίο τρίμηνο ΝΑΙ=1 ΟΧΙ=2

Ημ/νία έναρξης :

Ημ/νία διακοπής :

Ιστορικό λοιμώξεων το τελευταίο τρίμηνο ΝΑΙ=1 ΟΧΙ=2

Ημν/νία :

Είδος :

Charlson Comorbidity Index

Ηλικία	<50: 0	50-59: 1	60-69: 2	70-79: 3		
AIDS (όχι απλώς προσβολή από τον ιο)				ΝΑΙ	ΟΧΙ	6
Κακοήθεια						
Μεταστατική				ΝΑΙ	ΟΧΙ	6
Μη μεταστατική				ΝΑΙ	ΟΧΙ	2
Ηπατική νόσος						
Μέτρια – Βαριά (κίρρωση με πυλαία υπέρταση)				ΝΑΙ	ΟΧΙ	3
Ήπια (κίρρωση χωρίς πυλαία υπέρταση, ηπατίτιδα)				ΝΑΙ	ΟΧΙ	1
Καρδιακή νόσος						

Έμφραγμα μυοκαρδίου	NAI	OXI	1
Συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια	NAI	OXI	1
Περιφερική αρτηριακή νόσος	NAI	OXI	1
Αγγειακή νόσος ΚΝΣ	NAI	OXI	1
Άνοια	NAI	OXI	1
Ημιπληγία/Παραπληγία	NAI	OXI	2
Σακχαρώδης Διαβήτης			
Με βλάβη οργάνων στόχων	NAI	OXI	2
Χωρίς βλάβη οργάνων στόχων	NAI	OXI	1
Χρόνια αναπνευστική νόσος	NAI	OXI	1
Νόσος συνδετικού ιστού	NAI	OXI	1
Πεπτικό έλκος	NAI	OXI	1
Νεφρική νόσος (κρεατινίνη >3, TN, μεταμόσχευση)	NAI	OXI	2
Λευχαιμία	NAI	OXI	2
Λέμφωμα	NAI	OXI	2

ΣΥΝΟΛΟ: —

Υπετροφία προστάτη NAI=1 OXI=2

HCV NAI=1 OXI=2

HBsAg NAI=1 OXI=2

CMV NAI=1 OXI=2

ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΝΕΦΡΙΚΗΣ ΝΟΣΟΥ

Υποκείμενη νεφρική νόσος : πολυκυστική νόσος =1 ΣΔ =2 σπειραματοπάθειες=3
αρτηριακή υπέρταση=4

Αποφρακτική ουροπάθεια=5 άλλα=6

Είδος κάθαρσης : αιμοκάθαρση =1 περιτοναϊκή κάθαρση =2

Διάρκεια κάθαρσης πριν τη μεταμόσχευση : (σε μήνες)

Αριθμός προηγούμενων μεταμοσχεύσεων :

Ημ/νία μεταμόσχευσης :

Είδος μοσχεύματος : από ζώντα συγγενή δότη=1 από ζων μη-συγγενή δότη =2
αποβιώσας δότης=3

Χρόνος ψυχρής ισχαιμίας : (σε ώρες)

Είδος ανοσοκαταστολής : κορτικοειδη=1 αναστολεις καλσινευρίνης=2
mycophenolate =3 αναστολεις m-TOR=4 αζαθειοπρίνη=5 anti-CD25=6 ATG=7
anti-CD20=8

Οξεία απόρριψη υπό ανοσοκαταστολή τη στιγμή της βακτηριαμίας ? : NAI=1 OXI
=2

Είδος απόρριψης : κυτταρική=1 μέσω αντισωμάτων=2

Θεραπεία οξείας απόρριψης : μεθυλπρεδνιζολόνη iv =1 πολυκλωνικά αντισώματα-
ATG=2 πλασμαφαίρεση =3 rituximab=4

Αποτυχία λειτουργίας του μοσχεύματος(επιστροφή στη διάλυση) : NAI=1 OXI =2

ΠΑΡΟΥΣΑ ΝΟΣΗΛΕΙΑ

ΚΛΙΝΙΚΑ ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΑ ΚΑΙ ΣΗΜΕΙΑ

ΗΜΕΡΑ	ΕΙΣΑΓΩΓΗΣ	ΔΙΑΓΝΩΣΗΣ ΛΟΙΜΩΞΗΣ
ΠΥΡΕΤΟΣ		
ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ ΛΟΙΜΩΞΗΣ	Ναι=1 όχι=2	
MENTAL STATUS		
CARDIAC ARREST	Ναι=1 όχι=2	

Ανάγκη μηχανικού αερισμού στην εισαγωγή/ στη διάγνωση ναι=1 όχι=2

Ανάγκη για συμπαθητικομιμητικά στην εισαγωγή /διάγνωση ναι=1 όχι=2

ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΑ ΕΥΡΗΜΑΤΑ

ΗΜΕΡΑ	ΕΙΣΑΓΩΓΗΣ	ΔΙΑΓΝΩΣΗΣ ΛΟΙΜΩΞΗΣ
ΘΕΡΜΟΚΡΑΣΙΑ		
ΣΥΣΤΟΛΙΚΗ ΠΙΕΣΗ		
ΔΙΑΣΤΟΛΙΚΗ ΠΙΕΣΗ		
ΜΕΣΗ ΠΙΕΣΗ		
HR		
pH		
HCO ₃		
Hct		
WBC		

LYMPHOCYTES		
NEUTROPHILS		
PLATELETS		
CRP		
KREATININH		
OYPIA		
URINE OUTPUT		
ΑΛΒΟΥΜΙΝΗ		
ΧΟΛΕΡΥΘΡΙΝΗ		
ΓΛΥΚΟΖΗ		
e GFR		

ΥΠΟΓΑΜΜΑΣΦΑΙΡΙΝΑΙΜΙΑ ναί=1 όχι=2

Παρεντερική σίτιση: NAI=1 OXI=2 Έναρξη:

Levin: NAI=1 OXI=2 Ημ/νία:

Foley: NAI=1 OXI=2 Ημ/νία:

Stent ουρητήρα NAI =1 OXI =2 Ημ/νία :

Καθετήρας μεγάλων αγγείων NAI=1 OXI=2 Ημ/νία :

Διασωλήνωση: NAI=1 OXI=2 Ημ/νία:

Άλλο Χειρουργείο: NAI=1 OXI=2 Είδος:

Ημ/νία:

Παροχετεύσεις – ξένα σώματα NAI=1 OXI=2 Ημ/νία :

Κεντρική γραμμή NAI=1 OXI=2 Ημ/νία :

ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΜΙΚΡΟΒΙΟΥ

Είδος :

Ημ/νία λήψης καλλιέργειας:

Αντοχές:

ΕΣΤΙΑ

Δε βρέθηκε=0 Ουροποιητικό =1 Κοιλιά =2 Ενδοκαρδίτιδα=3 Τραύμα=4

Αναπνευστικό=5

ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ

Εμπειρική αντιμικροβιακή Αγωγή :

Ημ/νία έναρξης :

Ημ/νία διακοπής :

Κατάλληλη αντιμικροβιακή Αγωγή βάσει αντιβιογράμματος:

Ημ/νία έναρξης :

Ημ/νία διακοπής :

ΕΚΒΑΣΗ

Ημ/νία :

Ίαση =1 Θάνατος =2

Βιβλιογραφία

Abbott KC, Oliver JD 3rd, Hypolite I, Lepler LL, Kirk AD, Ko CW, Hawkes CA, Jones CA, Agodoa LY. Hospitalizations for bacterial septicemia after renal transplantation in the united states. *Am J Nephrol*. 2001 Mar-Apr;21(2):120-7.

Abboud CS, Bergamasco MD, Sousa EE, Zandonadi Ede C, Cortez D. Successful use of gentamycin as an antibiotic prophylaxis regimen to reduce the rate of healthcare-associated infections after renal transplantation. *Braz J Infect Dis*. 2013 Mar-Apr;17(2):254-5.

Aggen JB, Armstrong ES, Goldblum AA, Dozzo P, Linsell MS, Gliedt MJ, Hildebrandt DJ, Feeney LA, Kubo A, Matias RD, Lopez S, Gomez M, Wlasichuk KB, Diokno R, Miller GH, Moser HE. Synthesis and spectrum of the neoglycoside ACHN-490. *Antimicrob Agents Chemother*. 2010 Nov;54(11):4636-42.

Aguado JM, Silva JT, Fernández-Ruiz M, Cordero E, Fortún J, Gudiol C, Martínez-Martínez L, Vidal E, Almenar L, Almirante B, Cantón R, Carratalá J, Caston JJ, Cercenado E, Cervera C, Cisneros JM, Crespo-Leiro MG, Cuervas-Mons V, Elizalde-Fernández J, Fariñas MC, Gavalda J, Goyanes MJ, Gutiérrez-Gutiérrez B, Hernández D, Len O, López-Andujar R, López-Medrano F, Martín-Dávila P, Montejo M, Moreno A, Oliver A, Pascual A, Pérez-Nadales E, Román-Broto A, San-Juan R, Serón D, Solé-Jover A, Valerio M, Muñoz P, Torre-Cisneros J; Spanish Society of Transplantation (SET); Group for Study of Infection in Transplantation of the Spanish Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiology (GESITRA-SEIMC); Spanish Network for Research in Infectious Diseases (REIPI) (RD16/0016). Management of multidrug resistant gram negative bacilli infections in solid organ transplant recipients: SET/GESITRA-SEIMC/REIPI recommendations. *Transplant Rev (Orlando)*. 2018 Jan;32(1):36-57.

Aguiar EB, Maciel LC, Halpern M, de Lemos AS, Ferreira AL, Basto ST, Gonçalves RT, de Gouvêa EF, Santoro-Lopes G. Outcome of bacteremia caused by extended-spectrum β -lactamase-producing Enterobacteriaceae after solid organ transplantation. *Transplant Proc.* 2014 Jul-Aug;46(6):1753-6.

Akasaka T, Tanaka M, Yamaguchi A, Sato K. Type II topoisomerase mutations in fluoroquinolone-resistant clinical strains of *Pseudomonas aeruginosa* isolated in 1998 and 1999: role of target enzyme in mechanism of fluoroquinolone resistance. *Antimicrob Agents Chemother.* 2001 Aug;45(8):2263-8.

Albiger B, Glasner C, Struelens MJ, Grundmann H, Monnet DL; European Survey of Carbapenemase-Producing Enterobacteriaceae (EuSCAPE) working group. Carbapenemase-producing Enterobacteriaceae in Europe: assessment by national experts from 38 countries, May 2015. *Euro Surveill.* 2015;20(45).

Albrecht SJ, Fishman NO, Kitchen J, Nachamkin I, Bilker WB, Hoegg C, Samel C, Barbagallo S, Arentzen J, Lautenbach E. Reemergence of gram-negative health care-associated bloodstream infections. *Arch Intern Med.* 2006 Jun 26;166(12):1289-94.

Aldred KJ, Kerns RJ, Osheroff N. Mechanism of quinolone action and resistance. *Biochemistry.* 2014 Mar 18;53(10):1565-74.

Al-Hasan MN, Razonable RR, Eckel-Passow JE, Baddour LM. Incidence rate and outcome of Gram-negative bloodstream infection in solid organ transplant recipients. *Am J Transplant.* 2009 Apr;9(4):835-43.

Al-Hasan MN, Razonable RR, Kremers WK, Baddour LM. Impact of Gram-negative bloodstream infection on long-term allograft survival after kidney transplantation. *Transplantation.* 2011 Jun 15;91(11):1206-10.

Ali T, Ur Rahman S, Zhang L, Shahid M, Zhang S, Liu G, Gao J, Han B. ESBL-Producing *Escherichia coli* from Cows Suffering Mastitis in China Contain Clinical Class 1 Integrons with CTX-M Linked to ISCR1. *Front Microbiol.* 2016 Nov 30;7:1931.

Ambler RP, Coulson AF, Frère JM, Ghuysen JM, Joris B, Forsman M, Levesque RC, Tiraby G, Waley SG. A standard numbering scheme for the class A beta-lactamases. *Biochem J.* 1991 May 15;276 (Pt 1):269-70.

Amin A, Chauhan S, Dare M, Bansal AK. Degradation of parabens by *Pseudomonas beteli* and *Burkholderia latens*. *Eur J Pharm Biopharm.* 2010 Jun;75(2):206-12.

Anderson RJ, Schafer LA, Olin DB, Eickhoff TC. Septicemia in renal transplant recipients. *Arch Surg.* 1973 May;106(5):692-4.

Annane D, Bellissant E, Cavaillon JM. Septic shock. *Lancet.* 2005 Jan 1-7;365(9453):63-78.

Arnold RS, Thom KA, Sharma S, Phillips M, Kristie Johnson J, Morgan DJ. Emergence of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing bacteria. *South Med J.* 2011 Jan;104(1):40-5.

Arzanlou M, Chai WC, Venter H. Intrinsic, adaptive and acquired antimicrobial resistance in Gram-negative bacteria. *Essays Biochem.* 2017 Mar 3;61(1):49-59.

Atarashi K, Tanoue T, Shima T, Imaoka A, Kuwahara T, Momose Y, Cheng G, Yamasaki S, Saito T, Ohba Y, Taniguchi T, Takeda K, Hori S, Ivanov II, Umesaki

Y, Itoh K, Honda K. Induction of colonic regulatory T cells by indigenous Clostridium species. Science. 2011 Jan 21;331(6015):337-41.

Barker CF, Markmann JF. Historical overview of transplantation. Cold Spring Harb Perspect Med. 2013 Apr 1;3(4):a014977.

Baron S, Salton MR, Kim KS (1996). "Structure". In Baron S, et al. (eds.). Baron's Medical Microbiology (4th ed.). Univ of Texas Medical Branch. ISBN 978-0-9631172-1-2. PMID 214133.

Bassetti M, Righi E, Carnelutti A. Bloodstream infections in the Intensive Care Unit. Virulence. 2016 Apr 2;7(3):267-79. doi: 10.1080/21505594.2015.1134072. Epub 2016 Jan 13.

Berenger BM, Doucette K, Smith SW. Epidemiology and risk factors for nosocomial bloodstream infections in solid organ transplants over a 10-year period. Transpl Infect Dis. 2016 Apr;18(2):183-90.

Bilavsky E, Schwaber MJ, Carmeli Y. How to stem the tide of carbapenemase-producing enterobacteriaceae?: proactive versus reactive strategies. Curr Opin Infect Dis. 2010 Aug;23(4):327-31.

Blair JM, Webber MA, Baylay AJ, Ogbolu DO, Piddock LJ. Molecular mechanisms of antibiotic resistance. Nat Rev Microbiol. 2015 Jan;13(1):42-51.

Bloom IT, Bentley FR, Garrison RN. Escherichia coli bacteremia exacerbates cyclosporine-induced renal vasoconstriction. J Surg Res. 1993 May;54(5):510-6.

Bodro M, Sabé N, Tubau F, Lladó L, Baliellas C, González-Costello J, Cruzado JM, Carratalà J. Extensively drug-resistant Pseudomonas aeruginosa

bacteremia in solid organ transplant recipients. *Transplantation*. 2015 Mar;99(3):616-22.

Bodro M, Sabé N, Tubau F, Lladó L, Baliellas C, Roca J, Cruzado JM, Carratalà J. Risk factors and outcomes of bacteremia caused by drug-resistant ESKAPE pathogens in solid-organ transplant recipients. *Transplantation*. 2013 Nov 15;96(9):843-9.

Bonten M, Johnson JR, van den Biggelaar AHJ, et al. Epidemiology of *Escherichia coli* Bacteremia: A Systematic Literature Review [published online ahead of print, 2020 May 14]. *Clin Infect Dis*. 2020;ciaa210. doi:10.1093/cid/ciaa210.

Borer A, Saidel-Odes L, Eskira S, Nativ R, Riesenber K, Livshiz-Riven I, Schlaeffer F, Sherf M, Peled N. Risk factors for developing clinical infection with carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in hospital patients initially only colonized with carbapenem-resistant *K pneumoniae*. *Am J Infect Control*. 2012 Jun;40(5):421-5.

Braun V, Hantke K. Recent insights into iron import by bacteria. *Curr Opin Chem Biol*. 2011 Apr;15(2):328-34.

Bush K, Jacoby G.A and Medeiros A.A. Updated Functional Classification of β -Lactamases *Antimicrob Agents Chemother*. 2010 Mar; 54(3): 969–976.

Cabot G, Ocampo-Sosa AA, Domínguez MA, Gago JF, Juan C, Tubau F, Rodríguez C, Moyà B, Peña C, Martínez-Martínez L, Oliver A; Spanish Network for Research in Infectious Diseases (REIPI). Genetic markers of widespread extensively drug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* high-risk clones. *Antimicrob Agents Chemother*. 2012 Dec;56(12):6349-57.

Cadwell K. The virome in host health and disease *Immunity*. 2015 May 19;42(5):805-13.

Cai YS, Xiao H, Zhang S, et al. Carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* infection causing rupture of graft artery in solid organ recipients: Case report and review of literature. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98(45):e17878. doi:10.1097/MD.00000000000017878.

Calne RY, Rolles K, White DJ, Thiru S, Evans DB, McMaster P, Dunn DC, Craddock GN, Henderson RG, Aziz S, Lewis P *Lancet* Cyclosporin A initially as the only immunosuppressant in 34 recipients of cadaveric organs: 32 kidneys, 2 pancreases, and 2 livers.. 1979 Nov 17; 2(8151):1033-6.

Candel FJ, Grima E, Matesanz M, Cervera C, Soto G, Almela M, Martínez JA, Navasa M, Cofán F, Ricart MJ, Pérez-Villa F, Moreno A. Bacteremia and septic shock after solid-organ transplantation. *Transplant Proc*. 2005 Nov;37(9):4097-9.

Cannatelli A, D'Andrea MM, Giani T, et al. In vivo emergence of colistin resistance in *Klebsiella pneumoniae* producing KPC-type carbapenemases mediated by insertional inactivation of the PhoQ/PhoP mgrB regulator. *Antimicrob Agents Chemother* 2013;57:5521-6.

Carrel A 1905. The transplantation of organs. A preliminary communication. *JAMA*. 1905;XLV(22):1645-1646.

Castanheira M, Rhomberg PR, Flamm RK, Jones RN. Effect of the β -Lactamase Inhibitor Vaborbactam Combined with Meropenem against Serine Carbapenemase-Producing Enterobacteriaceae. *Antimicrob Agents Chemother*. 2016 Aug 22;60(9):5454-8.

Catalano M, Quelle LS, Jeric PE, Di Martino A, Maimone SM. Survival of *Acinetobacter baumannii* on bed rails during an outbreak and during sporadic cases *J Hosp Infect.* 1999 May;42(1):27-35.

Cia CT, Li MJ, Li CW, Lee NY, Chang SS, Lee CC, Ko WC Community-onset bacteremia in kidney transplant recipients: The recipients fare well in terms of mortality and kidney injury. *J Microbiol Immunol Infect.* 2016 Oct;49(5):685-691.

Cornaglia G, Giamarellou H, Rossolini GM. Metallo- β -lactamases: a last frontier for β -lactams?. *Lancet Infect Dis.* 2011;11(5):381-393. doi:10.1016/S1473-3099(11)70056-1.

Corvec S, Caroff N, Espaze E, Giraudeau C, Drugeon H, Reynaud A. AmpC cephalosporinase hyperproduction in *Acinetobacter baumannii* clinical strains *J Antimicrob Chemother.* 2003 Oct;52(4):629-35.

D. J. Diekema, S. E. Beekmann, K. C. Chapin, K. A. Morel, E. Munson, and G. V. Doern. Epidemiology and Outcome of Nosocomial and Community-Onset Bloodstream Infection *J Clin Microbiol.* 2003 Aug; 41(8): 3655–3660.

D. Mazel. Integrons: agents of bacterial evolution. *Nature Reviews Microbiology*, vol. 4, no. 8, pp. 608–620, 2006.

D'Andrea M. M., F. Arena, L. Pallecchi, and G. M. Rossolini. CTX-M-type β -lactamases: a successful story of antibiotic resistance. *International Journal of Medical Microbiology*, vol.303, no. 6-7, pp. 305–317, 2013.

Daikos GL, Petrikos P, Psychogiou M, et al. Prospective observational study of the impact of VIM-1 metallo-beta-lactamase on the outcome of patients with

Klebsiella pneumoniae bloodstream infections. *Antimicrob Agents Chemother.* 2009;53(5):1868-1873. doi:10.1128/AAC.00782-08.

Damier-Piolle L, Magnet S, Brémont S, Lambert T, Courvalin P, Audebert J, et al. A resistance-nodulation-cell division pump effluxing multiple antibiotics in *Acinetobacter baumannii*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2008 Feb;52(2):557-62.

Daskalaki E, Koukoulaki M, Bakalis A, Papastamopoulos V, Belesiotou E, Perivolioti E, Skoutelis A, Drakopoulos S. Blood stream infections in renal transplant recipients: a single-center study. *Transplant Proc.* 2014 Nov;46(9):3191-3.

de Kraker ME, Jarlier V, Monen JC, Heuer OE, van de Sande N, Grundmann H. The changing epidemiology of bacteraemias in Europe: trends from the European Antimicrobial Resistance Surveillance System. *Clin Microbiol Infect.* 2013 Sep;19(9):860-8. doi: 10.1111/1469-0691.12028. Epub 2012 Oct 8.

Deen J, von Seidlein L, Andersen F, Elle N, White NJ, Lubell Y. Community-acquired bacterial bloodstream infections in developing countries in south and southeast Asia: a systematic review. *Lancet Infect Dis.* 2012 Jun;12(6):480-7.

Deretic V, Saitoh T, Akira S. Autophagy in infection, inflammation and immunity. *Nat Rev Immunol.* 2013 Oct;13(10):722-37. doi: 10.1038/nri3532.

Deutschman CS, Tracey KJ. Sepsis: current dogma and new perspectives. *Immunity.* 2014 Apr 17;40(4):463-75. doi: 10.1016/j.immuni.2014.04.001.

Diekema DJ, Hsueh PR, Mendes RE, et al. The Microbiology of Bloodstream Infection: 20-Year Trends from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program. *Antimicrob Agents Chemother.* 2019;63(7):e00355-19. Published 2019 Jun 24. doi:10.1128/AAC.00355-19.

Du D, Wang Z, James NR, Voss JE, Klimont E, Ohene-Agyei T, Venter H, Chiu W, Luisi BF. Structure of the AcrAB-TolC multidrug efflux pump. *Nature*. 2014 May 22;509(7501):512-5.

Eichenberger EM, Thaden JT. Epidemiology and Mechanisms of Resistance of Extensively Drug Resistant Gram-Negative Bacteria. *Antibiotics (Basel)*. 2019 Apr 6;8(2).

Engelmann B, Massberg S. Thrombosis as an intravascular effector of innate immunity. *Nat Rev Immunol*. 2013 Jan;13(1):34-45. doi: 10.1038/nri3345.

Erbay A, Idil A, Gözel MG, Mumcuoğlu I, Balaban N. Impact of early appropriate antimicrobial therapy on survival in *Acinetobacter baumannii* bloodstream infections. *Int J Antimicrob Agents*. 2009 Dec;34(6):575-9.

Evans ME, Feola DJ, Rapp RP. Polymyxin B sulfate and colistin: old antibiotics for emerging multiresistant gram-negative bacteria. *Ann Pharmacother*. 1999 Sep;33(9):960-7.

F. Hayes. Toxins-antitoxins: plasmid maintenance, programmed cell death, and cell cycle arrest. *Science*, vol. 301, no.5639, pp. 1496–1499, 2003.

Faraudo J, Calero C, Aguilera-Arzo M. Ionic partition and transport in multi-ionic channels: a molecular dynamics simulation study of the OmpF bacterial porin. *Biophys J*. 2010 Oct 6;99(7):2107-15.

Fernández-Ruiz M, López-Medrano F, Varela-Peña P, Lora-Pablos D, García-Reyne A, González E, Morales JM, San Juan R, Lumbreras C, Paz-Artal E, Andrés A, Aguado JM. Monitoring of immunoglobulin levels identifies

kidney transplant recipients at high risk of infection. *Am J Transplant*. 2012 Oct;12(10):2763-73.

Filice GA, Van Etta LL, Darby CP, Fraser DW. Bacteremia in Charleston County, South Carolina. *Am J Epidemiol*. 1986 Jan;123(1):128-36.

Fishman JA. Infection in Organ Transplantation. *Am J Transplant*. 2017 Apr;17(4):856-879.

Fishman JA, Grossi PA. Donor-derived infection--the challenge for transplant safety. *Nat Rev Nephrol*. 2014 Nov;10(11):663-72.

Fishman JA, Rubin RH. Infection in organ-transplant recipients. *N Engl J Med*. 1998 Jun 11;338(24):1741-51.

Fishman JA. Infection in solid-organ transplant recipients. *N Engl J Med*. 2007 Dec 20;357(25):2601-14.

Foley JM, Paunio M, Lyytikäinen O, Salmela K. Bacteremia among kidney transplant recipients: a case-control study of risk factors and short-term outcomes. *Scand J Infect Dis*. 2000;32(1):69-73.

Fox BC, Sollinger HW, Belzer FO, Maki DG. A prospective, randomized, double-blind study of trimethoprim-sulfamethoxazole for prophylaxis of infection in renal transplantation: clinical efficacy, absorption of trimethoprim-sulfamethoxazole, effects on the microflora, and the cost-benefit of prophylaxis. *Am J Med*. 1990 Sep;89(3):255-74.

Fried L, Bernardini J, Piraino B. Charlson comorbidity index as a predictor of outcomes in incident peritoneal dialysis patients. *Am J Kidney Dis*. 2001;37(2):337-342. doi:10.1053/ajkd.2001.21300.

Friedman ND, Kaye KS, Stout JE, McGarry SA, Trivette SL, Briggs JP, Lamm W, Clark C, MacFarquhar J, Walton AL. et al. Health care-associated bloodstream infections in adults: a reason to change the accepted definition of community-acquired infections. *Ann Intern Med.* 2002;137(10):791–797.

Fruci M, Poole K. Aminoglycoside-inducible expression of the mexAB-oprM multidrug efflux operon in *Pseudomonas aeruginosa*: Involvement of the envelope stress-responsive AmgRS two-component system. *PLoS One.* 2018 Oct 5;13(10):e0205036.

Garneau-Tsodikova S, Labby KJ Mechanisms of Resistance to Aminoglycoside Antibiotics: Overview and Perspectives. *Medchemcomm.* 2016 Jan 1;7(1):11-27.

Gaynes R, Edwards JR; National Nosocomial Infections Surveillance System. Overview of nosocomial infections caused by gram-negative bacilli. *Clin Infect Dis.* 2005 Sep 15;41(6):848-54. Epub 2005 Aug 16.

Georgios Meletis, Tzampaz Egki and Sianou Effrosyni (April 23rd 2014). Phenotypic and Molecular Methods for the Detection of Antibiotic Resistance Mechanisms in Gram Negative Nosocomial Pathogens, *Trends in Infectious Diseases*, Shailendra K. Saxena, IntechOpen, DOI: 10.5772/57582.

Geuking MB, Cahenzli J, Lawson MA, Ng DC, Slack E, Hapfelmeier S, McCoy KD, Macpherson AJ. Intestinal bacterial colonization induces mutualistic regulatory T cell responses. *Immunity.* 2011 May 27;34(5):794-806.

Ghonim EM, El Hindawy GR, Abd El Motelb TM , Labib AZ, Ahmady I, Hassan Salem EH. Study of bacteremia in diabetic patients. *Menoufia Med J* 2016;29:846-54.

Giani T, Conte V, Mandalà S, D'Andrea MM, Luzzaro F, Conaldi PG, Grossi P, Rossolini GM Cross-infection of solid organ transplant recipients by a multidrug-resistant *Klebsiella pneumoniae* isolate producing the OXA-48 carbapenemase, likely derived from a multiorgan donor. *J Clin Microbiol*. 2014 Jul;52(7):2702-5.

Goessens WH, van der Bij AK, van Boxtel R, Pitout JD, van Ulsen P, Melles DC, Tommassen J. Antibiotic trapping by plasmid-encoded CMY-2 β -lactamase combined with reduced outer membrane permeability as a mechanism of carbapenem resistance in *Escherichia coli*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2013 Aug;57(8):3941-9

Gotts JE, Matthay MA. Sepsis: pathophysiology and clinical management. *BMJ*. 2016 May 23;353:i1585. doi: 10.1136/bmj.i1585.

Graff LR, Franklin KK, Witt L, Cohen N, Jacobs RA, Tompkins L, Guglielmo BJ. Antimicrobial therapy of gram-negative bacteremia at two university-affiliated medical centers. *Am J Med*. 2002 Feb 15;112(3):204-11.

Greco E, Lupia E, Bosco O, Vizio B, Montrucchio G Platelets and Multi-Organ Failure in Sepsis. *Int J Mol Sci*. 2017 Oct 20;18(10).

Grundmann H, Livermore DM, Giske CG, Canton R, Rossolini GM, Campos J, Vatopoulos A, Gniadkowski M, Toth A, Pfeifer Y, Jarlier V, Carmeli Y; CNSE Working Group. Carbapenem-non-susceptible Enterobacteriaceae in Europe: conclusions from a meeting of national experts. *Euro Surveill*. 2010 Nov 18;15(46).

Gudiol C, Aguado JM, and Carratalà J. Bloodstream infections in patients with solid tumors Virulence. 2016 Apr; 7(3): 298–308.

Guide to the quality and safety of organs for transplantation. 7th Edition, 2018

Gurung M, Moon DC, Tamang MD, Kim J, Lee YC, Seol SY, Cho DT, Lee JC. Emergence of 16S rRNA methylase gene *armA* and cocarriage of *bla*(IMP-1) in *Pseudomonas aeruginosa* isolates from South Korea. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2010 Dec;68(4):468-70.

Haidar G, Clancy CJ, Chen L, Samanta P, Shields RK, Kreiswirth BN, Nguyen MH. Identifying Spectra of Activity and Therapeutic Niches for Ceftazidime-Avibactam and Imipenem-Relebactam against Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae. *Antimicrob Agents Chemother*. 2017 Aug 24;61(9). pii: e00642-17

Hamburger J, Vaysse J, Crosnier J, Tubiana M, Lalanne CM, Antoine B, Auvert J, Soulier JP, Dormont J, Salmon C, et al. 1959. Transplantation of a kidney between non-monozygotic twins after irradiation of the receiver: Good function at the fourth month. *Presse Med* 67: 1771–1775.

Hanon FX, Monnet DL, Sørensen TL, Mølbak K, Pedersen G, Schönheyder H. Survival of patients with bacteraemia in relation to initial empirical antimicrobial treatment. *Scand J Infect Dis*. 2002;34(7):520-8.

Héritier C, Poirel L, Aubert D, Nordmann P. Genetic and functional analysis of the chromosome-encoded carbapenem-hydrolyzing oxacillinase OXA-40 of *Acinetobacter baumannii*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2003 Jan;47(1):268-73.

Hofflin JM, Potasman I, Baldwin JC, Oyer PE, Stinson EB, Remington JS. Infectious complications in heart transplant recipients receiving cyclosporine and corticosteroids. *Ann Intern Med*. 1987 Feb;106(2):209-16.

Hsu LY, Apisarnthanarak A, Khan E, Suwantararat N, Ghafur A, Tambyah PA. Carbapenem-Resistant *Acinetobacter baumannii* and Enterobacteriaceae in South and Southeast Asia. Clin Microbiol Rev. 2017 Jan;30(1):1-22.

<https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/surveillance-antimicrobial-resistance-europe-2017>.

Humar A, Snyderman D; AST Infectious Diseases Community of Practice. Cytomegalovirus in solid organ transplant recipients. Am J Transplant. 2009 Dec;9 Suppl 4:S78-86.

Huys G, Cnockaert M, Vaneechoutte M, Woodford N, Nemec A, Dijkshoorn L, Swings J. Distribution of tetracycline resistance genes in genotypically related and unrelated multiresistant *Acinetobacter baumannii* strains from different European hospitals. Res Microbiol. 2005 Apr;156(3):348-55,

International figures on donation and transplantation 2016. Newsletter Transplant 2017;22 (1) [available with archive at www.edqm.eu/en/organ-transplantation-reports-73.html, accessed 30 January 2016].

Iovleva A, Doi Y, Bonomo RA The ecology of extended-spectrum β -lactamases (ESBLs) in the developed world. J Travel Med. 2017 Apr 1;24(suppl_1):S44-S51.

Ito K, Goto N, Futamura K, Okada M, Yamamoto T, Tsujita M, Hiramitsu T, Narumi S, Tominaga Y, Watarai Y. Death and kidney allograft dysfunction after bacteremia. Clin Exp Nephrol. 2016 Apr;20(2):309-15.

Jaboulay M 1906. Kidney grafts in the antecubital fossa by arterial and venous anastomosis [in French]. Bull Lyon Med 107: 575–577

Jacoby GA. AmpC β -Lactamases Clin Microbiol Rev. 2009 Jan; 22(1): 161–182.

Josefowicz SZ, Niec RE, Kim HY, Treuting P, Chinen T, Zheng Y, Umetsu DT, Rudensky AY. Extrathymically generated regulatory T cells control mucosal TH2 inflammation. Nature. 2012 Feb 8;482(7385):395-9.

Kalil AC, Syed A, Rupp ME, Chambers H, Vargas L, Maskin A, Miles CD, Langnas A, Florescu DF. Is bacteremic sepsis associated with higher mortality in transplant recipients than in nontransplant patients? A matched case-control propensity-adjusted study. Clin Infect Dis. 2015 Jan 15;60(2):216-22.

Kaminski H, Fishman JA. The Cell Biology of Cytomegalovirus: Implications for Transplantation. Am J Transplant. 2016 Aug;16(8):2254-69.

Kang CI, Kim SH, Kim HB, Park SW, Choe YJ, Oh MD, Kim EC, Choe KW. Pseudomonas aeruginosa bacteremia: risk factors for mortality and influence of delayed receipt of effective antimicrobial therapy on clinical outcome. Clin Infect Dis. 2003 Sep 15;37(6):745-51.

Kang CI, Kim SH, Park WB, Lee KD, Kim HB, Kim EC, Oh MD, Choe KW. Bloodstream infections caused by antibiotic-resistant gram-negative bacilli: risk factors for mortality and impact of inappropriate initial antimicrobial therapy on outcome. Antimicrob Agents Chemother. 2005 Feb;49(2):760-6.

Karaiskos I, Lagou S, Pontikis K, Rapti V, Poulakou G. The "Old" and the "New" Antibiotics for MDR Gram-Negative Pathogens: For Whom, When, and How. Front Public Health. 2019 Jun 11;7:151.

Karakonstantis S, Kritsotakis EI, Gikas A. Pandrug-resistant Gram-negative bacteria: a systematic review of current epidemiology, prognosis and treatment options. *J Antimicrob Chemother.* 2019 Oct 5. pii: dkz401.

Kieslichova E et al. Single multidrug resistant enterobacteriaceae donor-derived infection in four solid organ transplant recipients: a case report. *BMC Surg.* 2019 Aug 14;19(1):111.

King DT, Worrall LJ, Gruninger R, Strynadka NC. New Delhi metallo- β -lactamase: structural insights into β -lactam recognition and inhibition. *J Am Chem Soc.* 2012 Jul 18;134(28):11362-5.

Kitchel B, Rasheed JK, Patel JB, Srinivasan A, Navon-Venezia S, Carmeli Y, Brolund A, Giske CG. Molecular epidemiology of KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* isolates in the United States: clonal expansion of multilocus sequence type 258. *Antimicrob Agents Chemother.* 2009 Aug;53(8):3365-70.

Kohira N, West J, Ito A, Ito-Horiyama T, Nakamura R, Sato T, Rittenhouse S, Tsuji M, Yamano Y. In Vitro Antimicrobial Activity of a Siderophore Cephalosporin, S-649266, against Enterobacteriaceae Clinical Isolates, Including Carbapenem-Resistant Strains. *Antimicrob Agents Chemother.* 2015 Nov 16;60(2):729-34.

Kritikos A, Manuel O. Bloodstream infections after solid-organ transplantation. *Virulence.* 2016 Apr 2;7(3):329-40.

Kumar A, Roberts D, Wood KE, Light B, Parrillo JE, Sharma S, Suppes R, Feinstein D, Zanotti S, Taiberg L, Gurka D, Kumar A, Cheang M. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is

the critical determinant of survival in human septic shock. *Crit Care Med.* 2006 Jun;34(6):1589-96.

Kumar A, Schweizer HP. Bacterial resistance to antibiotics: active efflux and reduced uptake. *Adv Drug Deliv Rev.* 2005 Jul 29;57(10):1486-513.

Kuss R, Teinturier J, Milliez P[Some attempts at kidney transplantation in man]. *Mem Acad Chir (Paris).* 1951 Jul 4; 77(22-24):755-64.

Kuss R, Legrain M, Mathe G, Nedey R, Camey M. Homologous human kidney transplantation. Experience with six patients. *Postgrad Med J.* 1962 Sep; 38():528-31.

Laupland KB. Incidence of bloodstream infection: a review of population-based studies. *Clin Microbiol Infect.* 2013 Jun;19(6):492-500.

Laupland KB, Pasquill K, Parfitt EC, Naidu P, Steele L. Burden of community-onset bloodstream infections, Western Interior, British Columbia, Canada. *Epidemiology and Infection.* 2016 Aug;144(11):2440-2446. DOI: 10.1017/s0950268816000613.

Lawler RH, West JW, McNulty PH, Clancy EJ, Murphy RP. Homotransplantation of the kidney in the human. *J Am Med Assoc.* 1950 Nov 4;144(10):844-5.

Lee Y, Yum JH, Kim CK, Yong D, Jeon EH, Jeong SH, Ahn JY, Lee K. Role of OXA-23 and AdeABC efflux pump for acquiring carbapenem resistance in an *Acinetobacter baumannii* strain carrying the blaOXA-66 gene. *Ann Clin Lab Sci.* 2010 Winter;40(1):43-8.

Leibovici L, Greenshtain S, Cohen O, Wysenbeek AJ. Toward improved empiric management of moderate to severe urinary tract infections. *Arch Intern Med*. 1992 Dec;152(12):2481-6.

Leigh DA. Bacteraemia in patients receiving human cadaveric renal transplants. *J Clin Pathol*. 1971 May;24(4):295-9.

Lenz R, Leal JR, Church DL, Gregson DB, Ross T, Laupland KB. The distinct category of healthcare associated bloodstream infections. *BMC Infect Dis*. 2012;12:85. Published 2012 Apr 9. doi:10.1186/1471-2334-12-85.

Levy SB. Antibiotic resistance: consequences of inaction. *Clin Infect Dis*. 2001 Sep 15;33 Suppl 3:S124-9.

Lewis JD, Sifri CD Multidrug-Resistant Bacterial Donor-Derived Infections in Solid Organ Transplantation. *Curr Infect Dis Rep*. 2016 Jun;18(6):18.

Lewis K. Persister cells. *Annu Rev Microbiol*. 2010;64:357-72.

Li XZ, Plésiat P, Nikaido H. The challenge of efflux-mediated antibiotic resistance in Gram-negative bacteria. *Clin Microbiol Rev*. 2015 Apr;28(2):337-418.

Linares L, García-Goez JF, Cervera C, Almela M, Sanclemente G, Cofán F, Ricart MJ, Navasa M, Moreno A. Early bacteremia after solid organ transplantation. *Transplant Proc*. 2009 Jul-Aug;41(6):2262-4.

Lister PD, Wolter DJ, Hanson ND. Antibacterial-resistant *Pseudomonas aeruginosa*: clinical impact and complex regulation of chromosomally encoded resistance mechanisms. *Clin Microbiol Rev*. 2009 Oct;22(4):582-610.

Livermore DM. Bacterial resistance to carbapenems *Adv Exp Med Biol*. 1995;390:25-47.

Livermore DM. Of Pseudomonas, porins, pumps and carbapenems. J Antimicrob Chemother. 2001 Mar;47(3):247-50.

Liu YY, Wang Y, Walsh TR, et al. Emergence of plasmid-mediated colistin resistance mechanism MCR-1 in animals and human beings in China: a microbiological and molecular biological study. Lancet Infect Dis 2016;16:161-8.

Logan LK, Weinstein RA. The Epidemiology of Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae: The Impact and Evolution of a Global Menace J Infect Dis. 2017 Feb 15;215(suppl_1):S28-S36.

Lomovskaya O, Bostian KA. Practical applications and feasibility of efflux pump inhibitors in the clinic--a vision for applied use Biochem Pharmacol. 2006 Mar 30;71(7):910-8.

M. Perilli, B. Segatore, C. Mugnaioli et al., "Persistence of TEM-52/TEM-92 and SHV-12 extended-spectrum β -lactamases in clinical isolates of enterobacteriaceae in Italy," Microbial Drug Resistance, vol. 17, no. 4, pp. 521–524, 2011.

Madsen KM, Schønheyder HC, Kristensen B, Sørensen HT. Secular trends in incidence and mortality of bacteraemia in a Danish county 1981-1994. APMIS. 1999 Mar;107(3):346-52.

Magiorakos AP, Srinivasan A, Carey RB, Carmeli Y, Falagas ME, Giske CG, Harbarth S, Hindler JF, Kahlmeter G, Olsson-Liljequist B, Paterson DL, Rice LB, Stelling J, Struelens MJ, Vatopoulos A, Weber JT, Monnet DL. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. Clin Microbiol Infect. 2012 Mar;18(3):268-81.

Mahgoub S, Ahmed J, Glatt AE. Underlying characteristics of patients harboring highly resistant *Acinetobacter baumannii*. *Am J Infect Control*. 2002 Nov;30(7):386-90.

Malinis M, Boucher HW; AST Infectious Diseases Community of Practice. Screening of donor and candidate prior to solid organ transplantation-Guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. *Clin Transplant*. 2019 Sep;33(9):e13548.

Marcos M, Soriano A, Iñurrieta A, Martínez JA, Romero A, Cobos N, Hernández C, Almela M, Marco F, Mensa J. Changing epidemiology of central venous catheter-related bloodstream infections: increasing prevalence of Gram-negative pathogens. *J Antimicrob Chemother*. 2011 Sep;66(9):2119-25. doi: 10.1093/jac/dkr231. Epub 2011 Jun 10.

Marshall S, Hujer AM, Rojas LJ, Papp-Wallace KM, Humphries RM, Spellberg B, Hujer KM, Marshall EK, Rudin SD, Perez F, Wilson BM, Wasserman RB, Chikowski L, Paterson DL, Vila AJ, van Duin D, Kreiswirth BN, Chambers HF, Fowler VG Jr, Jacobs MR, Pulse ME, Weiss WJ, Bonomo RA. Can Ceftazidime-Avibactam and Aztreonam Overcome β -Lactam Resistance Conferred by Metallo- β -Lactamases in Enterobacteriaceae? *Antimicrob Agents Chemother*. 2017 Mar 24;61(4). pii: e02243-16.

Martin GS, Mannino DM, Moss M. The effect of age on the development and outcome of adult sepsis. *Crit Care Med*. 2006 Jan;34(1):15-21.

Martinod K, Wagner DD. Thrombosis: tangled up in NETs. *Blood*. 2014 May 1;123(18):2768-76. doi: 10.1182/blood-2013-10-463646.

Matas AJ, Smith JM, Skeans MA, Thompson B, Gustafson SK, Stewart DE, Cherikh WS, Wainright JL, Boyle G, Snyder JJ, et al. OPTN/SRTR 2013 Annual Data Report: kidney. *Am J Transplant*. 2015; 15 Suppl 2:1-34.

Mathers AJ, Peirano G, Pitout JD. The role of epidemic resistance plasmids and international high-risk clones in the spread of multidrug-resistant Enterobacteriaceae. *Clin Microbiol Rev*. 2015 Jul;28(3):565-91.

Matsumura Y, Peirano G, Devinney R, Bradford PA, Motyl MR, Adams MD, Chen L, Kreiswirth B, Pitout JDD. Genomic epidemiology of global VIM-producing Enterobacteriaceae. *J Antimicrob Chemother*. 2017 Aug 1;72(8):2249-2258.

Maugeri G, Lychko I, Sobral R, Roque ACA. Identification and Antibiotic-Susceptibility Profiling of Infectious Bacterial Agents: A Review of Current and Future Trends. *Biotechnol J*. 2019 Jan;14(1):e1700750.

Mazzariol A, Bazaj A, Cornaglia G. Multi-drug-resistant Gram-negative bacteria causing urinary tract infections: a review. *J Chemother*. 2017 Dec;29(sup1):2-9.

Mehrotra A, Rose C, Pannu N, Gill J, Tonelli M, Gill JS. Incidence and consequences of acute kidney injury in kidney transplant recipients. *Am J Kidney Dis*. 2012 Apr;59(4):558-65.

Merrill JP, Murray JE, Harrison JH, Friedman EA, Dealy JB Jr, Dammin GJ 1960. Successful homotransplantation of the kidney between nonidentical twins. *N Engl J Med* 262: 1251–1260.

Meziani F, Delabranche X, Asfar P, Toti F. Bench-to-bedside review: circulating microparticles--a new player in sepsis? *Crit Care*. 2010;14(5):236. doi: 10.1186/cc9231.

Michon L, Hamburger J, Oeconomos N, Delinotte P, Richet G, Vaysse J, Antoine B. [An attempted kidney transplantation in man: medical and biological aspects]. *Presse Med*. 1953 Nov 4;61(70):1419-23.

Miriagou V, Cornaglia G, Edelstein M, Galani I, Giske CG, Gniadkowski M, Malamou-Lada E, Martinez-Martinez L, Navarro F, Nordmann P, Peixe L, Pournaras S, Rossolini GM, Tsakris A, Vatopoulos A, Cantón R. Acquired carbapenemases in Gram-negative bacterial pathogens: detection and surveillance issues. *Clin Microbiol Infect*. 2010 Feb;16(2):112-22.

Moffatt JH, Harper M, Harrison P, Hale JD, Vinogradov E, Seemann T, Henry R, Crane B, St Michael F, Cox AD, Adler B, Nation RL, Li J, Boyce JD. Colistin resistance in *Acinetobacter baumannii* is mediated by complete loss of lipopolysaccharide production. *Antimicrob Agents Chemother*. 2010 Dec;54(12):4971-7.

Moreno A, Cervera C, Gavaldá J, Rovira M, de la Cámara R, Jarque I, Montejo M, de la Torre-Cisneros J, Miguel Cisneros J, Fortún J, López-Medrano F, Gurguí M, Muñoz P, Ramos A, Carratalá J. Bloodstream infections among transplant recipients: results of a nationwide surveillance in Spain. *Am J Transplant*. 2007 Nov;7(11):2579-86.

Mukherjee S, Mukherjee U. A comprehensive review of immunosuppression used for liver transplantation. *J Transplant*. 2009;2009:701464. doi:10.1155/2009/70146.

Mularoni A, Bertani A, Vizzini G, Gona F, Campanella M, Spada M, Gruttadauria S, Vitulo P, Conaldi P, Luca A, Gridelli B, Grossi P. Outcome of Transplantation Using Organs From Donors Infected or Colonized With Carbapenem-Resistant Gram-Negative Bacteria. *Am J Transplant*. 2015 Oct;15(10):2674-82.

Munoz-Price LS, Poirel L, Bonomo RA, Schwaber MJ, Daikos GL, Cormican M, Cornaglia G, Garau J, Gniadkowski M, Hayden MK, Kumarasamy K, Livermore DM, Maya JJ, Nordmann P, Patel JB, Paterson DL, Pitout J, Villegas MV, Wang H, Woodford N, Quinn JP. Clinical epidemiology of the global expansion of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemases. *Lancet Infect Dis*. 2013 Sep;13(9):785-96.

Murakami S, Nakashima R, Yamashita E, Matsumoto T, Yamaguchi A. Crystal structures of a multidrug transporter reveal a functionally rotating mechanism. *Nature*. 2006 Sep 14;443(7108):173-9. Epub 2006 Aug 16.

Naas T, Dortet L, Iorga BI. Structural and Functional Aspects of Class A Carbapenemases. *Curr Drug Targets*. 2016;17(9):1006-28.

Naas T, Nordmann P, Vedel G, Poyart C. Plasmid-mediated carbapenem-hydrolyzing beta-lactamase KPC in a *Klebsiella pneumoniae* isolate from France. *Antimicrob Agents Chemother*. 2005 Oct;49(10):4423-4.

Naseer U and A. Sundsfjord, "The CTX-M conundrum: dissemination of plasmids and *Escherichia coli* clones," *Microbial Drug Resistance*, vol. 17, no. 1, pp. 83–97, 2011.

Nellore A, Fishman JA. The Microbiome, Systemic Immune Function, and Allotransplantation. *Clin Microbiol Rev*. 2016 Jan;29(1):191-9.

Nemec A, Dolzani L, Brisse S, van den Broek P, Dijkshoorn L. Diversity of aminoglycoside-resistance genes and their association with class 1 integrons among strains of pan-European *Acinetobacter baumannii* clones. *J Med Microbiol*. 2004 Dec;53(Pt 12):1233-40.

Nielsen HE, Korsager B. Bacteremia after renal transplantation. *Scand J Infect Dis*. 1977;9(2):111-7.

Nordmann P, Poirel L. Emerging carbapenemases in Gram-negative aerobes. *Clin Microbiol Infect*. 2002 Jun;8(6):321-31.

Olaitan AO, Morand S, Rolain JM. Mechanisms of polymyxin resistance: acquired and intrinsic resistance in bacteria. *Front Microbiol*. 2014 Nov 26;5:643.

Oliver A, Mulet X, López-Causapé C, Juan C. The increasing threat of *Pseudomonas aeruginosa* high-risk clones. *Drug Resist Updat*. 2015 Jul-Aug;21-22:41-59.

Oriol I, Sabé N, Melilli E, Lladó L, González-Costello J, Soldevila L, Carratalà J. Factors influencing mortality in solid organ transplant recipients with bloodstream infection. *Clin Microbiol Infect*. 2015 Dec;21(12):1104.e9-14.

Orlando G, Di Cocco P, Gravante G, D'Angelo M, Famulari A, Pisani F. Fatal hemorrhage in two renal graft recipients with multi-drug resistant *Pseudomonas aeruginosa* infection. *Transpl Infect Dis*. 2009 Oct;11(5):442-7.

P. F. Harrison and J. Lederberg, *Antimicrobial Resistance: Issues and Options*, National Academies Press, 1998.

Pagès JM, James CE, Winterhalter M. The porin and the permeating antibiotic: a selective diffusion barrier in Gram-negative bacteria. *Nat Rev Microbiol*. 2008 Dec;6(12):893-903.

Palavutitotai N, Jitmuang A, Tongsai S, Kiratisin P, Angkasekwinai N. Epidemiology and risk factors of extensively drug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* infections. *PLoS One*. 2018 Feb 22;13(2):e0193431.

Park YS, Lee H, Chin BS, Han SH, Hong SG, Hong SK, Kim HY, Uh Y, Shin HB, Choo EJ, Han SH, Song W, Jeong SH, Lee K, Kim JM. Acquisition of extensive drug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* among hospitalized patients: risk factors and resistance mechanisms to carbapenems. *J Hosp Infect*. 2011 Sep;79(1):54-8.

Patel G, Bonomo RA. Status report on carbapenemases: challenges and prospects. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2011 May;9(5):555-70.

Patel P, Rebollo-Mesa I, Ryan E, Sinha MD, Marks SD, Banga N, Macdougall IC, Webb MC, Koffman G, Olsburgh J. Prophylactic Ureteric Stents in Renal Transplant Recipients: A Multicenter Randomized Controlled Trial of Early Versus Late Removal. *Am J Transplant*. 2017 Aug;17(8):2129-2138.

Paterson DL, Ko WC, Von Gottberg A, et al. International prospective study of *Klebsiella pneumoniae* bacteremia: implications of extended-spectrum beta-lactamase production in nosocomial Infections. *Ann Intern Med*. 2004;140(1):26-32. doi:10.7326/0003-4819-140-1-200401060-00008.

Peck A, Mellins ED. Plasticity of T-cell phenotype and function: the T helper type 17 example. *Immunology*. 2010 Feb;129(2):147-53.

Poirel L, H  ritier C, Tol  n V, Nordmann P. Emergence of oxacillinase-mediated resistance to imipenem in *Klebsiella pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2004 Jan;48(1):15-22.

Poirel L, Jayol A, Nordmann P Polymyxins: Antibacterial Activity, Susceptibility Testing, and Resistance Mechanisms Encoded by Plasmids or Chromosomes *Clin Microbiol Rev*. 2017 Apr;30(2):557-596.

Poirel L, Naas T, Nordmann P. Diversity, epidemiology, and genetics of class D beta-lactamases. *Antimicrob Agents Chemother*. 2010 Jan;54(1):24-38.

Poirel L, Nordmann P. Carbapenem resistance in *Acinetobacter baumannii*: mechanisms and epidemiology. *Clin Microbiol Infect*. 2006 Sep;12(9):826-36.

Poirel L, Potron A, Nordmann P. OXA-48-like carbapenemases: the phantom menace. *J Antimicrob Chemother*. 2012 Jul;67(7):1597-606.

Poole K, McKay GA. Iron acquisition and its control in *Pseudomonas aeruginosa*: many roads lead to Rome. *Front Biosci*. 2003 May 1;8:d661-86.

Poole K. Efflux-mediated multiresistance in Gram-negative bacteria *Clin Microbiol Infect*. 2004 Jan;10(1):12-26.

Poole K. Aminoglycoside resistance in *Pseudomonas aeruginosa* *Antimicrob Agents Chemother*. 2005 Feb;49(2):479-87.

Potron A, Poirel L, Nordmann P. Emerging broad-spectrum resistance in *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii*: Mechanisms and epidemiology. *Int J Antimicrob Agents*. 2015 Jun;45(6):568-85.

Rice LB. Mechanisms of resistance and clinical relevance of resistance to β -lactams, glycopeptides, and fluoroquinolones. *Mayo Clin Proc.* 2012 Feb;87(2):198-208.

Rivas MN, Koh YT, Chen A, Nguyen A, Lee YH, Lawson G, Chatila TA. MyD88 is critically involved in immune tolerance breakdown at environmental interfaces of Foxp3-deficient mice. *J Clin Invest.* 2012 May;122(5):1933-47.

Rodríguez CH, Nastro M, Famiglietti A. Carbapenemases in *Acinetobacter baumannii*. Review of their dissemination in Latin America *Rev Argent Microbiol.* 2018 Jul - Sep;50(3):327-333.

Rojas L, Muñoz P, Kestler M, Arroyo D, Guembe M, Rodríguez-Créixems M, Verde E, Bouza E. Bloodstream infections in patients with kidney disease: risk factors for poor outcome and mortality. *J Hosp Infect.* 2013 Nov;85(3):196-205.

Rossolini GM, Mantengoli E. Treatment and control of severe infections caused by multiresistant *Pseudomonas aeruginosa*. *Clin Microbiol Infect.* 2005 Jul;11 Suppl 4:17-32.

Rubin RH. The indirect effects of cytomegalovirus infection on the outcome of organ transplantation. *JAMA.* 1989 Jun 23-30;261(24):3607-9.

Ruppé É, Woerther PL, Barbier F. Mechanisms of antimicrobial resistance in Gram-negative bacilli. *Ann Intensive Care.* 2015 Dec;5(1):61.

Saderi H, Owlia P. Detection of Multidrug Resistant (MDR) and Extremely Drug Resistant (XDR) *P. Aeruginosa* Isolated from Patients in Tehran, Iran *Iran J Pathol.* 2015 Fall; 10(4): 265–271.

Safaei HG, Hosseininassab Nodoushan SA, Yadegari S, Moghim S, Isfahani BN, Fazeli H, Poursina F, Nasirmoghadas P. Distribution of the Strains of Multidrug-resistant, Extensively Drug-resistant, and Pandrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* Isolates from Burn Patients. *Adv Biomed Res.* 2017 Jun 27;6:74.

Samaha-Kfoury JN, Araj GF. Recent developments in beta lactamases and extended spectrum beta lactamases *BMJ.* 2003 Nov 22;327(7425):1209-13.

Samonis G, Vardakas KZ, Kofteridis DP, Dimopoulou D, Andrianaki AM, Chatzinikolaou I, Katsanevaki E, Maraki S, Falagas ME. Characteristics, risk factors and outcomes of adult cancer patients with extensively drug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* infections. *Infection.* 2014 Aug;42(4):721-8.

Sanclemente G, Bodro M, Cervera C, Linares L, Cofán F, Marco F, Bosch J, Oppenheimer F, Dieckmann F, Moreno A. Perioperative prophylaxis with ertapenem reduced infections caused by extended-spectrum betalactamase-producing Enterobacteriaceae after kidney transplantation. *BMC Nephrol.* 2019 Jul 22;20(1):274.

Sawyer RG, Crabtree TD, Gleason TG, Antevil JL, Pruett TL. Impact of solid organ transplantation and immunosuppression on fever, leukocytosis, and physiologic response during bacterial and fungal infections. *Clin Transplant.* 1999 Jun;13(3):260-5.

Schmidtke AJ, Hanson ND. Model system to evaluate the effect of ampD mutations on AmpC-mediated beta-lactam resistance. *Antimicrob Agents Chemother.* 2006 Jun;50(6):2030-7.

Schnuelle P, Lorenz D, Trede M, Van Der Woude FJ. Impact of renal cadaveric transplantation on survival in end-stage renal failure: evidence for reduced mortality risk compared with hemodialysis during long-term follow-up. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9:2135.

Schroder K, Tschopp J The inflammasomes. *Cell*. 2010 Mar 19;140(6):821-32. doi: 10.1016/j.cell.2010.01.040.

Schröter GP, Hoelscher M, Putnam CW, Porter KA, Hansbrough JF, Starzl TE Infections complicating orthotopic liver transplantation: a study emphasizing graft-related septicemia *Arch Surg*. 1976 Dec;111(12):1337-47.

Schuetz P, Castro P, Shapiro NI. Diabetes and sepsis: preclinical findings and clinical relevance. *Diabetes Care*. 2011 Mar;34(3):771-8.

Schulte W, Bernhagen J, Bucala R. Cytokines in sepsis: potent immunoregulators and potential therapeutic targets--an updated view. *Mediators Inflamm*. 2013;2013:165974. doi: 10.1155/2013/165974.

Schwaber MJ, Carmeli Y. An ongoing national intervention to contain the spread of carbapenem-resistant enterobacteriaceae. *Clin Infect Dis*. 2013 Mar;58(5):697-703.

Shao M, Wan Q, Xie W, Ye Q. Bloodstream infections among solid organ transplant recipients: epidemiology, microbiology, associated risk factors for morbidity and mortality. *Transplant Rev (Orlando)*. 2014 Oct;28(4):176-81. doi: 10.1016/j.trre.2014.02.001.

Shendi AM, Wallis G, Painter H, Harber M, Collier S. Epidemiology and impact of bloodstream infections among kidney transplant recipients: A retrospective single-center experience. *Transpl Infect Dis*. 2018 Feb;20(1).

Shields RK, Nguyen MH, Potoski BA, Press EG, Chen L, Kreiswirth BN, Clarke LG, Eschenauer GA, Clancy CJ. Doripenem MICs and ompK36 porin genotypes of sequence type 258, KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* may predict responses to carbapenem-colistin combination therapy among patients with bacteremia. *Antimicrob Agents Chemother*. 2015 Mar;59(3):1797-801.

Shorr AF, Micek ST, Welch EC, Doherty JA, Reichley RM, Kollef MH. Inappropriate antibiotic therapy in Gram-negative sepsis increases hospital length of stay. *Crit Care Med*. 2011 Jan;39(1):46-51.

Silva M Jr, Marra AR, Pereira CA, Medina-Pestana JO, Camargo LF. Bloodstream infection after kidney transplantation: epidemiology, microbiology, associated risk factors, and outcome. *Transplantation*. 2010 Sep 15;90(5):581-7. doi: 10.1097/TP.0b013e3181e8a680.

Simkins J, Muggia V. Favorable outcome in a renal transplant recipient with donor-derived infection due to multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*. *Transpl Infect Dis*. 2012 Jun;14(3):292-5.

Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, Bellomo R, Bernard GR, Chiche JD, Coopersmith CM, Hotchkiss RS, Levy MM, Marshall JC, Martin GS, Opal SM, Rubenfeld GD, van der Poll T, Vincent JL, Angus DC. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016 Feb 23;315(8):801-10.

Singer M. The role of mitochondrial dysfunction in sepsis-induced multi-organ failure. *Virulence*. 2014 Jan 1;5(1):66-72. doi: 10.4161/viru.26907.

Sjöberg L, Fredlund H. Survey of blood culture isolates in an area of Sweden from 1980 to 1986 *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 1988 Aug;7(4):501-4.

Skogberg K, Lyytikäinen O, Ollgren J, Nuorti JP, Ruutu P. Population-based burden of bloodstream infections in Finland. *Clin Microbiol Infect*. 2012 Jun;18(6):E170-6.

Skov Dalgaard L, Nørgaard M, Povlsen JV, Morrissey O, Jespersen B, Jensen-Fangel S, Østergaard LJ, Schønheyder HC, Sogaard OS. Risk and prognosis of bacteremia and fungemia among first-time kidney transplant recipients: a population-based cohort study. *Infect Dis (Lond)*. 2017 Apr;49(4):286-295.

Smani Y, Fàbrega A, Roca I, Sánchez-Encinales V, Vila J, Pachón J. Role of OmpA in the multidrug resistance phenotype of *Acinetobacter baumannii*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2014;58(3):1806-8.

Sogaard M, Nørgaard M, Dethlefsen C, Schønheyder HC. Temporal changes in the incidence and 30-day mortality associated with bacteremia in hospitalized patients from 1992 through 2006: a population-based cohort study. *Clin Infect Dis*. 2011 Jan 1;52(1):61-9.

Son JS, Song JH, Ko KS, Yeom JS, Ki HK, Kim SW, Chang HH, Ryu SY, Kim YS, Jung SI. et al. Bloodstream infections and clinical significance of healthcare-associated bacteremia: a multicenter surveillance study in Korean hospitals. *J Korean Med Sci*. 2010;25(7):992–998. doi: 10.3346/jkms.2010.25.7.99.

Spyridopoulou, K., Psychogiou, M., Sypsa V. et al. Containing Carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* in an endemic setting. *Antimicrob Resist Infect Control* 9, 102 (2020). Doi: 10.1186/s13756-020-00766-x

Starzl TE 2000. History of clinical transplantation. In *Historical landmarks in clinical transplantation* (ed. Groth CG, Longmire WP Jr), pp. 759–782 Springer, New York.

Steward CD, Wallace D, Hubert SK, Lawton R, Fridkin SK, Gaynes RP, McGowan JE Jr, Tenover FC. Ability of laboratories to detect emerging antimicrobial resistance in nosocomial pathogens: a survey of project ICARE laboratories. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2000 Sep;38(1):59-67.

Stewart PS, Costerton JW. Antibiotic resistance of bacteria in biofilms. *Lancet*. 2001 Jul 14;358(9276):135-8.

Suárez CJ, Lolans K, Villegas MV, Quinn JP. Mechanisms of resistance to beta-lactams in some common Gram-negative bacteria causing nosocomial infections. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2005 Dec;3(6):915-22.

Sun J, Zhang H, Liu YH, Feng Y. Towards Understanding MCR-like Colistin Resistance. *Trends Microbiol*. 2018 Sep;26(9):794-808.

Suthanthiran M, Strom TB. Renal transplantation. *N Engl J Med* 1994; 331:365.

Tada T, Miyoshi-Akiyama T, Shimada K, Shimojima M, Kirikae T. Dissemination of 16S rRNA methylase ArmA-producing *acinetobacter baumannii* and emergence of OXA-72 carbapenemase coproducers in Japan. *Antimicrob Agents Chemother*. 2014 May;58(5):2916-20.

Thaden JT, Park LP, Maskarinec SA, Ruffin F, Fowler VG Jr, van Duin D. Results from a 13-Year Prospective Cohort Study Show Increased Mortality Associated with Bloodstream Infections Caused by *Pseudomonas aeruginosa* Compared to Other Bacteria. *Antimicrob Agents Chemother*. 2017 May 24;61(6).

Tumbarello M, Viale P, Viscoli C, Trecarichi EM, Tumietto F, Marchese A, Spanu T, Ambretti S, Ginocchio F, Cristini F, Losito AR, Tedeschi S, Cauda R, Bassetti M. Predictors of mortality in bloodstream infections caused by *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing *K. pneumoniae*: importance of combination therapy. *Clin Infect Dis*. 2012 Oct;55(7):943-50.

Tzouveleakis LS, Markogiannakis A, Psychogiou M, Tassios PT, Daikos GL. Carbapenemases in *Klebsiella pneumoniae* and other Enterobacteriaceae: an evolving crisis of global dimensions. *Clin Microbiol Rev*. 2012 Oct;25(4):682-707.

Tzouveleakis LS, Markogiannakis A, Piperaki E, Souli M, Daikos GL. Treating infections caused by carbapenemase-producing Enterobacteriaceae. *Clin Microbiol Infect*. 2014;20(9):862-872. doi:10.1111/1469-0691.12697.

Ullmann E 1914. Tissue and organ transplantation. *Ann Surg* 60: 195–219.

Unger E 1910. Kidney transplantation [in German]. *Wien Klin Wochenschr* 47: 573.

Ur Rahman S, Ali T, Ali I, Khan NA, Han B, Gao J. The Growing Genetic and Functional Diversity of Extended Spectrum Beta-Lactamases. *Biomed Res Int*. 2018 Mar 26;2018:9519718.

Van Acker H, Coenye T. The Role of Efflux and Physiological Adaptation in Biofilm Tolerance and Resistance. *J Biol Chem*. 2016 Jun 10;291(24):12565-72.

Varotti G, Dodi F, Marchese A, Terulla A, Bertocchi M, Fontana I. Fatal Donor-Derived Carbapenem-Resistant *Klebsiella pneumoniae* Infection in a Combined Kidney-Pancreas Transplantation. Case Rep Transplant. 2016;2016:7920951.

Vidal F, Mensa J, Almela M, Olona M, Martínez JA, Marco F, López MJ, Soriano A, Horcajada JP, Gatell JM, Richart C. Bacteraemia in adults due to glucose non-fermentative Gram-negative bacilli other than *P. aeruginosa*. QJM. 2003 Mar;96(3):227-34.

Vila J, Ruiz J, Goñi P, Jimenez de Anta T. Quinolone-resistance mutations in the topoisomerase IV *parC* gene of *Acinetobacter baumannii*. J Antimicrob Chemother. 1997 Jun;39(6):757-62.

Vincent JL, Moreno R, Takala J, et al. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. Intensive Care Med. 1996;22:707–710.

Voronoy U 1937. Blocking the reticuloendothelial system in man in some forms of mercuric chloride intoxication and the transplantation of the cadaver kidney as a method of treatment for the anuria resulting from the intoxication [in Spanish]. Siglo Med 97: 296.

Voulgaris GL, Voulgari ML, Falagas ME. Developments on antibiotics for multidrug resistant bacterial Gram-negative infections. Expert Rev Anti Infect Ther 2019;17:387-401.

Wagener MM, Yu VL. Bacteremia in transplant recipients: a prospective study of demographics, etiologic agents, risk factors, and outcomes. *Am J Infect Control*. 1992 Oct;20(5):239-47.

Walsh TR, Weeks J, Livermore DM, Toleman MA. Dissemination of NDM-1 positive bacteria in the New Delhi environment and its implications for human health: an environmental point prevalence study. *Lancet Infect Dis*. 2011 May;11(5):355-62.

Wang X, Zhang F, Zhao C, Wang Z, Nichols WW, Testa R, Li H, Chen H, He W, Wang Q, Wang H. In vitro activities of ceftazidime-avibactam and aztreonam-avibactam against 372 Gram-negative bacilli collected in 2011 and 2012 from 11 teaching hospitals in China. *Antimicrob Agents Chemother*. 2014;58(3):1774-8.

Ward PA, Gao H. Sepsis, complement and the dysregulated inflammatory response. *J Cell Mol Med*. 2009 Oct;13(10):4154-60. doi: 10.1111/j.1582-4934.2009.00893.x

Watkins AC, Vedula GV, Horan J, Dellicarpini K, Pak SW, Daly T, Samstein B, Kato T, Emond JC, Guarrera JV. The deceased organ donor with an "open abdomen": proceed with caution. *Transpl Infect Dis*. 2012 Jun;14(3):311-5.

Wei-Hua Zhao & Zhi-Qing Hu. Epidemiology and genetics of CTX-M extended-spectrum β -lactamases in Gram-negative bacteria, *Critical Reviews in Microbiology*, 2013, 39:1, 79-101.

Weiner LM, Webb AK, Limbago B, Dudeck MA, Patel J, Kallen AJ, Edwards JR, Sievert DM. Antimicrobial-Resistant Pathogens Associated With Healthcare-Associated Infections: Summary of Data Reported to the National Healthcare Safety

Network at the Centers for Disease Control and Prevention, 2011-2014 *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2016 Nov;37(11):1288-1301.

Welch A, Awah CU, Jing S, van Veen HW, Venter H. Promiscuous partnering and independent activity of MexB, the multidrug transporter protein from *Pseudomonas aeruginosa*. *Biochem J.* 2010 Sep 1;430(2):355-64.

Wilson J, Elgohari S, Livermore DM, Cookson B, Johnson A, Lamagni T, Chronias A, Sheridan E. Trends among pathogens reported as causing bacteraemia in England, 2004-2008. *Clin Microbiol Infect.* 2011 Mar;17(3):451-8.

Wu SW, Liu KS, Lin CK, Hung TW, Tsai HC, Chang HR, Lian JD. Community-acquired urinary tract infection in kidney transplantation: risk factors for bacteremia and recurrent infection. *J Formos Med Assoc.* 2013 Mar;112(3):138-43.

Wu TJ, Lee CF, Chou HS et al. Suspect the donor with potential infection in the adult deceased donor liver transplantation. *Transplant Proc* 2008;40:2486-8.

Ye QF, Zhao J, Wan QQ, Qiao BB, Zhou JD. Frequency and clinical outcomes of ESKAPE bacteremia in solid organ transplantation and the risk factors for mortality. *Transpl Infect Dis.* 2014 Oct;16(5):767-74.

Yeşilkaya A, Azap OK, Demirkaya MH, Ok MA, Arslan H, Akdur A. Bloodstream Infections among Solid Organ Transplant Recipients: Eight Years' Experience from a Turkish University Hospital. *Balkan Med J.* 2013 Sep;30(3):282-6.

Yigit H, Queenan AM, Anderson GJ, Domenech-Sanchez A, Biddle JW, Steward CD, Alberti S, Bush K, Tenover FC. Novel carbapenem-hydrolyzing beta-lactamase, KPC-1, from a carbapenem-resistant strain of *Klebsiella pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2001 Apr;45(4):1151-61.

Yong D, Toleman MA, Giske CG, Cho HS, Sundman K, Lee K, Walsh TR. Characterization of a new metallo-beta-lactamase gene, bla(NDM-1), and a novel erythromycin esterase gene carried on a unique genetic structure in *Klebsiella pneumoniae* sequence type 14 from India. *Antimicrob Agents Chemother*. 2009 Dec;53(12):5046-54.

Yu X, Wang R, Peng W, et al. Incidence, distribution and clinical relevance of microbial contamination of preservation solution in deceased kidney transplant recipients: a retrospective cohort study from China. *Clin Microbiol Infect*. 2019;25(5):595-600. doi:10.1016/j.cmi.2018.12.040.

Zapun A, Contreras-Martel C, Vernet T. Penicillin-binding proteins and beta-lactam resistance. *FEMS Microbiol Rev*. 2008 Mar;32(2):361-85.

Zavascki AP, Barth AL, Gonçalves AL, et al. The influence of metallo-beta-lactamase production on mortality in nosocomial *Pseudomonas aeruginosa* infections. *J Antimicrob Chemother*. 2006;58(2):387-392. doi:10.1093/jac/dkl239.

Zgurskaya HI, López CA, Gnanakaran S. Permeability Barrier of Gram-Negative Cell Envelopes and Approaches To Bypass It. *ACS Infect Dis*. 2015;1(11):512-522.

Μ.Καλλιέρη, Μ.Καραμάνου, Δ.Μανδελενάκη, Γ.Σκάρπας, Σ.Σαμαρά, Φ.Μαρινέλη, Γ.Ανδρούτσος. Οι μεταμόσχεύσεις στη μυθολογία, 7^η πανελλήνια ημερίδα ιστορίας της ιατρικής, 2011.