



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ
Εθνικόν και Καποδιστριακόν
Πανεπιστήμιον Αθηνών
— ΙΔΡΥΘΕΝ ΤΟ 1837 —

ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ

«ΜΟΡΙΑΚΗ ΙΑΤΡΙΚΗ ΒΙΟΠΑΘΟΛΟΓΙΑ»

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

«Η ΕΦΑΡΜΟΓΗ ΤΟΥ ΝΕΟΥ ΑΝΑΣΤΟΛΕΑ VABORBASTAM

ΣΤΗ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΤΩΝ ΛΟΙΜΩΞΕΩΝ»

ΑΜΑΡΓΙΑΝΙΤΑΚΗ ΕΙΡΗΝΗ

ΕΙΔΙΚΕΥΟΜΕΝΗ ΙΑΤΡΟΣ

ΑΘΗΝΑ 2022

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

ΠΑΠΑΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣ ΙΩΣΗΦ, αναπληρωτής καθηγητής (επιβλέπων)

Εργαστήριο Μικροβιολογίας, Ιατρική Σχολή ΕΚΠΑ

ΤΣΑΚΡΗΣ ΑΘΑΝΑΣΙΟΣ, καθηγητής

Εργαστήριο Μικροβιολογίας, Ιατρική Σχολή ΕΚΠΑ

ΚΟΥΜΑΚΗ ΒΑΣΙΛΙΚΗ, επίκουρη καθηγήτρια

Εργαστήριο Μικροβιολογίας, Ιατρική Σχολή ΕΚΠΑ

Ευχαριστίες

Με την ολοκλήρωση της πτυχιακής μου εργασίας θα ήθελα να εκφράσω τις ευχαριστίες μου στον αναπληρωτή καθηγητή Μικροβιολογίας, Ιωσήφ Παπαπαρασκευά, που ανέλαβε την επίβλεψή της, για τη βοήθεια και καθοδήγηση που μου παρείχε σε όλη τη διάρκεια εκπόνησής της.

Επίσης, ευχαριστώ τον καθηγητή Αθανάσιο Τσακρή και την επίκουρη καθηγήτρια Βασιλική Κουμάκη, για την αξιολόγηση της εργασίας ως μέλη της τριμελούς επιτροπής. Θα ήταν παράλειψη να μην ευχαριστήσω όλους τους διδάσκοντες και εκπαιδευτές που συμμετείχαν στο ΠΜΣ «Μοριακή Ιατρική Βιοπαθολογία» για τις γνώσεις και συμβουλές που μας παρείχαν.

Τέλος, ευχαριστώ τις συναδέλφους μου στο Μικροβιολογικό Εργαστήριο του Βενιζέλειου Γενικού Νοσοκομείου Ηρακλείου για την κατανόηση και συμπαράστασή τους, καθώς και την οικογένειά μου για την υποστήριξή τους σε όλη τη διάρκεια των μεταπτυχιακών μου σπουδών.

Περιεχόμενα

Περίληψη.....	6
Abstract	7
ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	8
Μικροοργανισμοί ανθεκτικοί στις καρβαπενέμες.....	8
Καρβαπενέμες	8
Αντιμικροβιακή δράση	9
Μηχανισμός δράσης	9
Φαρμακοκινητική - Φαρμακοδυναμική.....	10
Ανεπιθύμητες ενέργειες.....	10
Μηχανισμοί αντοχής στα β-λακταμικά αντιβιοτικά	10
Ταξινόμηση β-λακταμασών.....	11
Αντοχή στις καρβαπενέμες	12
Καρβαπενεμάσες.....	13
Τάξης A	13
KPC.....	13
Τάξης B	13
Τάξης D	14
Επιδημιολογία καρβαπενεμασών	14
Αντοχή μη μεσολαβούμενη από καρβαπενεμάσες	14
Ανίχνευση β-λακταμασών	14
Έλεγχος με συνδυασμό δισκίων.....	15
Carbapenem Inactivation Methods (CIM).....	15
Carba NP TEST	16
NitroSpeed-Carba NP test	17
Ανοσοχρωματογραφία	18
Matrix-Assisted Laser Desorption/Ionization Time-of-Flight mass spectrometry (MALDI-TOF MS)	19
Γονοτυπικές μέθοδοι.....	19
Αναστολείς β-λακταμασών	20
Νεότεροι συνδυασμοί β-λακτάμης/αναστολέα β-λακταμάσης	21
Κεφτολοζάνη/ταζομπακτάμη	21
Κεφταζιδίμη/Αβιμπακτάμη	21
Ιμιπενέμη/Σιλαστατίνη/Ρελεμπακτάμη	22
ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	23
Σκοπός – Μεθοδολογία.....	23
Vaborbactam - Βαμπορβακτάμη.....	23
Μηχανισμός δράσης	24

Αντιμικροβιακή δράση	25
Επιδημιολογικές μελέτες δραστηριότητας και επιτήρησης αντοχής.....	25
Πειραματικές λοιμώξεις	29
Κλινικές μελέτες	31
Φαρμακοκινητική	35
Φαρμακοκινητική/φαρμακοδυναμική αξιολόγηση (PK/PD)	39
Μηχανισμοί αντοχής	41
Δεδομένα από την χρήση μετά την εισαγωγή του συνδυασμού στην θεραπευτική	43
Νεότερες θεραπευτικές επιλογές	50
Συνδυασμοί β-λακταμικών/αναστολέων β-λακταμασών υπό μελέτη	51
Συμπεράσματα	54
Βιβλιογραφία.....	55

Περίληψη

Οι λοιμώξεις από ανθεκτικά στις καρβαπενέμες Enterobacterales, *Pseudomonas aeruginosa*, και *Acinetobacter baumannii* αποτελούν απειλή για τη δημόσια υγεία παγκοσμίως, και σχετίζονται με αυξημένη νοσηρότητα και θνητότητα. Η αντοχή οφείλεται κυρίως στην παραγωγή καρβαπενεμασών.

Η βαμπορβακτάμη είναι ένας νέος αναστολέας β-λακταμασών. Είναι ένας κυκλικός βορονικός αναστολέας με ισχυρή δράση έναντι καρβαπενεμασών τάξης A, συμπεριλαμβανομένης της KPC. Σε συνδυασμό με τη μεροπενέμη, αποκαθιστά σχεδόν καθολικά τη δράση της έναντι Enterobacterales που παράγουν KPC, ωστόσο έχει περιορισμένη δράση έναντι *Pseudomonas aeruginosa* και *Acinetobacter baumannii*. Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του συνδυασμού μεροπενέμης/βαμπορβακτάμης ελέγχθηκε σε δύο κλινικές μελέτες, τις TANGO I και II, όπου αναδείχθηκε μη-κατώτερος σε σχέση με τα μέχρι τώρα χρησιμοποιούμενα θεραπευτικά σχήματα, καθώς και ασφαλής με ελάχιστες σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες, ιδιαίτερα όσον αφορά τη νεφροτοξικότητα. Από *in vitro* και *in vivo* δεδομένα φαίνεται να παρουσιάζει μικρή πιθανότητα ανάπτυξης αντοχής. Παρουσιάζει παρόμοιες φαρμακοκινητικές ιδιότητες με τη μεροπενέμη. Ο συνδυασμός έχει εγκριθεί για χρήση σε ενήλικες με επιπλεγμένες ουρολοιμώξεις, επιπλεγμένες ενδοκοιλιακές λοιμώξεις, νοσοκομειακή πνευμονία και πνευμονία σχετιζόμενη με αναπνευστήρα, και λοιμώξεις από Gram-αρνητικά μικρόβια με περιορισμένες θεραπευτικές επιλογές. Από τα δεδομένα μετά την εισαγωγή του στη θεραπευτική, φαίνεται να έχει καλά θεραπευτικά αποτελέσματα και χαμηλότερη εμφάνιση ανεπιθύμητων ενεργειών, ακόμα και σε περιπτώσεις βεβαρυμένων ασθενών.

Λέξεις-κλειδιά: μικροοργανισμοί ανθεκτικοί στις καρβαπενέμες, *Klebsiella pneumoniae* καρβαπενεμάση, βαμπορβακτάμη, μεροπενέμη/βαμπορβακτάμη.

Abstract

Infections due to carbapenem-resistant Enterobacterales, *Pseudomonas aeruginosa*, and *Acinetobacter baumannii* constitute a global health threat and are associated with significant morbidity and mortality. Resistance is mainly due to the production of carbapenemases.

Vaborbactam is a novel β -lactamase inhibitor. It is a cyclic boronic acid-based inhibitor with high potency against class A carbapenemases, including KPC. Combined with meropenem, it almost fully restores its activity against carbapenemase-producing Enterobacterales. However, it has limited activity against *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii*. Clinical efficacy and safety of the combination were evaluated in two clinical trials, TANGO I and II, where meropenem/vaborbactam was found to be non-inferior compared to other therapeutic options. It was also found to be safe, having few serious adverse effects, especially in terms of nephrotoxicity. Based on available *in vitro* and *in vivo* data it appears to retain a low propensity for resistance selection. It exhibits pharmacokinetic properties that are similar to those of meropenem. Meropenem/vaborbactam has been approved for use in adults with complicated urinary tract infections, complicated intrabdominal infections, hospital-acquired pneumonia and ventilator-associated pneumonia, and infections due to aerobic Gram-negative organisms in adults with limited treatment options. Studies regarding its use in real-life settings show promising clinical cure rates and lower rates of adverse effects, even when it comes to cases of very fragile patients.

Key-words: carbapenem resistant organisms, *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase, vaborbactam, meropenem/vaborbactam.

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Μικροοργανισμοί ανθεκτικοί στις καρβαπενέμες

Το 2017 ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας κατέταξε τα ανθεκτικά στις καρβαπενέμες *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* και Enterobacterales στην πρώτη θέση της λίστας με τα παθογόνα για τα οποία είναι αναγκαία η ανεύρεση νέων αντιβιοτικών.[1]

Οι λοιμώξεις που προκαλούν περιλαμβάνουν χωρίς να περιορίζονται σε νοσοκομειακή πνευμονία, επιπλεγμένες ουρολοιμώξεις, επιπλεγμένες ενδοκοιλιακές λοιμώξεις, και βακτηριαίμιες [2] ,ενώ εμφανίζουν αυξημένη νοσηρότητα και θνητότητα.[3,4]

Η αντοχή εντοπίζεται κυρίως σε μονάδες εντατικής θεραπείας, λόγω της ευρείας χρήσης αντιβιοτικών, της παρατεταμένης παραμονής, των συννοσηροτήτων και της χρήσης επεμβατικών συσκευών, ενώ περιγράφονται και περιπτώσεις επιδημικής εξάπλωσης στο νοσοκομειακό περιβάλλον.[5]

Η αντοχή στις καρβαπενέμες μειώνει τις θεραπευτικές επιλογές έναντι των Gram-αρνητικών βακτηρίων, τα οποία εκτός από ανθεκτικά στις καρβαπενέμες εμφανίζουν αντοχή και στα περισσότερα β-λακταμικά αντιβιοτικά, ενώ εμφανίζουν παράλληλα αντοχή και σε άλλες κατηγορίες όπως οι αμινογλυκοσίδες και οι κινολόνες. Έτσι, μένουν ως θεραπευτικές επιλογές αντιβιοτικά όπως η κολιστίνη και η τιγκεκυκλίνη, με διάφορα προβλήματα τοξικότητας και αποτελεσματικότητας [6].

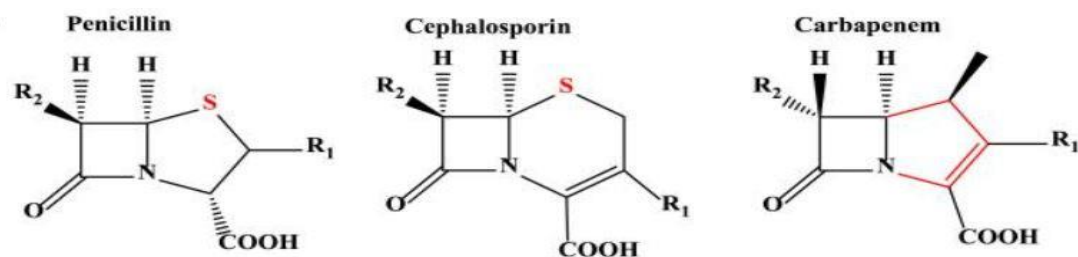
Καρβαπενέμες

Οι καρβαπενέμες ανήκουν στην οικογένεια των β-λακταμικών αντιβιοτικών. Τα β-λακταμικά αντιβιοτικά είναι μια οικογένεια βακτηριοκτόνων αντιβιοτικών με κοινό δομικό χαρακτηριστικό τον τετραμελή β-λακταμικό δακτύλιο, μια δομή που μιμείται το τελικό D-ala-D-ala τμήμα του πλευρικού πενταπεπτιδίου της πεπτιδογλυκάνης [7] .

Δρουν διακόπτοντας τη σύνθεση του βακτηριακού κυτταρικού τοιχώματος των Gram-θετικών και Gram-αρνητικών βακτηρίων, μέσω δημιουργίας ομοιοπολικού δεσμού με τις πενικιλινοδεσμευτικές πρωτεΐνες (PBPs), τα ένζυμα που εμπλέκονται στα τελικά στάδια σύνθεσης της πεπτιδογλυκάνης κάνοντας τη διασταυρούμενη σύνδεση των πενταπεπτιδίων (τρανσπεπτιδάσες). Η κατηγορία περιλαμβάνει εκτός από τις καρβαπενέμες, τις πενικιλίνες, τις κεφαλοσπορίνες, και τις μονοπακτάμες [8].

Οι κυριότερες καρβαπενέμες είναι οι ιμιπενέμη (σε συνδυασμό με σιλαστατίνη) , μεροπενέμη, ερταπενέμη, δοριπενέμη.

Βασική δομική διαφορά από την πενικιλίνη είναι η αντικατάσταση του ατόμου θείου από άνθρακα στη θέση 1 του πενταμελή δακτυλίου της θειαζολιδίνης και η παρουσία διπλού δεσμού μεταξύ C-2 και C-3 [9]



Εικόνα 1: Χημική δομή πενικιλινών, κεφαλοσπορινών, καρβαπενεμασών [9]

Η πρώτη καρβαπενέμη που βρέθηκε ήταν η θειεναμυκίνη, στα τέλη της δεκαετίας του 1970, κατά την αναζήτηση αναστολέων των β-λακταμασών. Προϊόν του βακτηρίου *Streptomyces cattleya*, με ένα ευρύ αντιμικροβιακό φάσμα έναντι Gram-θετικών και Gram-αρνητικών, και αναερόβιων, αλλά χημικά ασταθής σε υδατικά διαλύματα [10].

Με βάση αυτήν έγινε η σύνθεση των καρβαπενεμών που χρησιμοποιούνται σήμερα.

Αντιμικροβιακή δράση

Το αντιμικροβιακό τους φάσμα *in vitro* είναι ευρύτερο σε σχέση με τα υπόλοιπα β-λακταμικά και περιλαμβάνει Gram-θετικά και αρνητικά βακτήρια, αερόβια και αναερόβια [11]. Γενικά, η μεροπενέμη είναι πιο δραστική έναντι Gram-αρνητικών βακτηρίων, ενώ η ιμιπενέμη υπερτερεί έναντι των Gram-θετικών. Η δοριπενέμη είναι πιο δραστική έναντι *P. aeruginosa* και *A. baumannii* ενώ η ερταπενέμη δεν έχει καμία αντιψευδομοναδική δράση [9,12]. Καμία δεν δρα έναντι *Enterococcus faecium*, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* και *Stenotrophomonas maltophilia* [11].

Μηχανισμός δράσης

Όπως όλα τα β-λακταμικά, συνδέονται μη αντιστρεπτά με τις PBPs, δρουν μέσω ακυλίωσης του στόχου τους και διακόπτουν την λειτουργία της πεπτιδάσης της PBP. Τελικά η πεπτιδογλυκάνη αποδυναμώνεται και επέρχεται ωσμωτική λύση του βακτηριακού κυττάρου.

Όσον αφορά τα Gram-αρνητικά βακτήρια, οι καρβαπενέμες εμφανίζουν μειωμένη ικανότητα διαπερατότητας του κυτταρικού τοιχώματος, οπότε χρησιμοποιούν πορίνες (πρωτεΐνες της εξωτερικής μεμβράνης OMPs) για να εισέλθουν στον περιπλασματικό χώρο και να φτάσουν το στόχο τους [9].

Με εξαίρεση τις καρβαπενεμάσες, εμφανίζουν σταθερότητα απέναντι σε β-λακταμάσες, όπως οι AmpC και ESBLs [13].

Λόγω αυτών των χαρακτηριστικών τους χρησιμοποιούνται σε επιπλεγμένες ενδοκοιλιακές λοιμώξεις, νοσοκομειακή πνευμονία και σοβαρή πνευμονία της κοινότητας, λοιμώξεις δέρματος και μαλακών μορίων, επιπλεγμένες ουρολοιμώξεις, μηνιγγίτιδα (μεροπενέμη η μόνη που διαπερνά τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό), εμπύρετο ουδετεροπενία [14].

Φαρμακοκινητική - Φαρμακοδυναμική

Οι καρβαπενέμες έχουν χαμηλή βιοδιαθεσιμότητα, οπότε η χορήγησή τους γίνεται ενδοφλεβίως. Ενδομυικά μπορεί να γίνει στην περίπτωση ιμιπενέμης/σιλαστατίνης και ερταπενέμης.

Υφίστανται κυρίως αποκάθαρση από τους νεφρούς και χρειάζονται προσαρμογή της δόσης με βάση τη νεφρική λειτουργία [12], ενώ δεν υφίστανται ηπατικό μεταβολισμό [14].

Η πιο σημαντική φαρμακοδυναμική παράμετρος είναι το ποσοστό του χρόνου που η συγκέντρωση στο πλάσμα διατηρείται σε επίπεδα πάνω από την ελάχιστη ανασταλτική πυκνότητα του αντιβιοτικού (%fT>MIC). Για τη μέγιστη βακτηριοκτόνο δράση στόχος είναι ένα ποσοστό 40% ή περισσότερο [15].

Ανεπιθύμητες ενέργειες

Οι πιο κοινές ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρονται είναι ναυτία, έμετος, και κοιλιακός πόνος. Η ιμιπενέμη έχει συσχετιστεί με πρόκληση σπασμών καθώς και με θρομβοπενία λόγω μυελοκαταστολής. Επίσης είναι νεφροτοξική αν δε χορηγηθεί μαζί με σιλαστατίνη. Η σιλαστατίνη δρα ως αναστολέας του νεφρικού ενζύμου δεϋδροπεπτιδάση-1 (DHP-1). Χωρίς τη σιλαστατίνη, ο μεταβολισμός από το ένζυμο μειώνει το χρόνο ημιζωής της ιμιπενέμης και παράγει νεφροτοξικούς μεταβολίτες. Οι καρβαπενέμες σχετίζονται με αυξημένη συχνότητα διάρροιας από *Clostridioides difficile* [12].

Μηχανισμοί αντοχής στα β-λακταμικά αντιβιοτικά

Οι κύριοι μηχανισμοί αντοχής στα β-λακταμικά είναι :

- αποικοδόμηση από β-λακταμάσες
- τροποποίηση των πενικιλινο-δεσμευτικών πρωτεϊνών
- μείωση διαπερατότητας κυτταρικού τοιχώματος
- αντλίες εκροής

και κάθε βακτήριο μπορεί να διαθέτει έναν ή να συνδυάζει πολλαπλούς μηχανισμούς [16].

A. Τροποποίηση των PBP_s

Αφορά μεταλλαγές στην ενδογενή PBP που μειώνουν τη συγγένεια με το αντιβιοτικό ή απόκτηση μιας νέας PBP με χαμηλή συγγένεια. Αποτελεί τον κύριο μηχανισμό αντοχής των Gram-θετικών βακτηρίων. Χαρακτηριστικά παραδείγματα η τροποποίηση της PBP5 του *Enterococcus faecium* και η έκφραση της PBP2a λόγω απόκτησης του γονιδίου *mecA* στον MRSA αντίστοιχα [17]

B. Μείωση διαπερατότητας εξωτερικής μεμβράνης

Οι β-λακτάμες διέρχονται μέσω πρωτεϊνών της εξωτερικής μεμβράνης (OMP ή πορίνες) για να φτάσουν

τις PBP στα Gram-αρνητικά βακτήρια. Η παρεμπόδιση της εισόδου μπορεί να επιτευχθεί με 3 τρόπους [17] :

- αλλαγή στον τύπο της πορίνης που εκφράζεται
- αλλαγή στα επίπεδα που εκφράζεται η πορίνη
- παρεμπόδιση της λειτουργίας της πορίνης

Γ. Αντλίες εκροής (efflux pumps)

Οι αντλίες εκροής είναι περίπλοκα συστήματα που απομακρύνουν πολλά αντιβιοτικά, συμπεριλαμβανομένων και των β-λακταμικών, από το βακτηριακό κύτταρο σε Gram-θετικά και αρνητικά βακτήρια. Τα γονίδια που τις κωδικοποιούν μπορεί να είναι χρωμοσωμικά ή να εδράζονται σε μεταθετά στοιχεία. Μπορεί να έχουν σαν υπόστρωμα μία ή περισσότερες τάξεις αντιβιοτικών συμβάλλοντας στην ανάπτυξη πολυαντοχής [18].

Δ. β-Λακταμάσες

Οι β-λακταμάσες είναι ένζυμα που υδρολύουν τον αμιδικό δεσμό στο β-λακταμικό δακτύλιο και παράγονται από Gram-θετικά και Gram-αρνητικά βακτήρια. Τα γονίδια (*bla*) που τις κωδικοποιούν είναι χρωμοσωμικά, πλασμιδιακά ή και σε μεταθετά στοιχεία [19].

Ταξινόμηση β-λακταμασών

Βιοχημικά χωρίζονται σε δύο κατηγορίες: αυτές που φέρουν σερίνη στο ενεργό κέντρο και αυτές που φέρουν 1 ή 2 ιόντα ψευδαργύρου (μεταλλο-β-λακταμάσες MBLs) [20].

Για την ταξινόμησή τους χρησιμοποιούνται δύο συστήματα:

- κατά Ambler: μοριακή ταξινόμηση βάσει αλληλουχίας των αμινοξέων σε τέσσερις τάξεις A, B, C, D. Οι τάξεις A, C, D είναι β-λακταμάσες σερίνης, ενώ η B αποτελεί τις μεταλλο-β-λακταμάσες.
- κατά Bush-Jacoby-Medeiros: στηρίζεται στη βιοχημική δράση τους, δηλαδή στο υπόστρωμα που υδρολύουν, και στην απόκρισή τους στους διάφορους αναστολείς.

Molecular (Ambler) class	Functional group or subgroup	Common name ^a	Clinically relevant enzyme(s) or enzyme family(ies)	Characteristic substrate profile ^b	Characteristic inhibitor profile ^c
A	2a	Penicillinase	PC1/ <i>bla</i> Z	Narrow-spectrum PENS	CLA, TZB
A	2b	Penicillinase	TEM-1, SHV-1	Narrow-spectrum PENS, early CEPHS	CLA, TZB
A	2be	ESBL	TEM-10, SHV-2, CTX-M-15	Narrow-spectrum PENS, early CEPHS, ES-CEPHs, monobactams	CLA, TZB, AVI
A	2br	IRT	TEM-30 (IRT-2)	PENS, early CEPHS	TZB, AVI
A	2e	ESBL cephalosporinase	CepA	ES-CEPHs	CLA but not ATM
A	2f	Carbapenemase	KPC	All FDA-approved β -lactams	AVI, REL, VAB
A	2f	Carbapenemase	SME	PENS, early CEPHS, carbapenems, monobactams; not ES-CEPHs	CLA, AVI, VAB
B1, B3	3a	MBL, carbapenemase	IMP, NDM, VIM, SPM	All PENS, CEPHS, carbapenems; not monobactams	EDTA; no clinically approved inhibitor
B2	3b	MBL, carbapenemase	L1, CphA	Carbapenems preferred	EDTA; no clinically approved inhibitor
C	1	Cephalosporinase	AmpC	CEPHs	ATM, AVI, VAB
D	2d	Oxacillinase	OXA-1	PENS, especially oxacillin/cloxacillin	Variable
D	2df	Carbapenemase	OXA-23, OXA-48, OXA-181, OXA-232	PENS, especially oxacillin/cloxacillin, carbapenems	AVI (OXA-48)

^aESBL, extended-spectrum β -lactamase; IRT, inhibitor-resistant TEM; MBL, metallo- β -lactamase.

^bCEPH, cephalosporin; ES-CEPHs, expanded-spectrum cephalosporins; PEN, penicillin.

^cATM, aztreonam; AVI, avibactam; CLA, clavulanic acid; REL, relebactam; TZB, tazobactam; VAB, vaborbactam.

Πίνακας 1: Ονοματολογία κλινικά σημαντικών ενζύμων [133]

Στην ομάδα 1 ανήκουν οι κεφαλοσπορινάσες τάξης C. Δραστικές έναντι κεφαλοσπορινών και κεφοξιτίνης, ως επί το πλείστον δεν αναστέλλονται από το κλαβουλανικό οξύ.

Η ομάδα 2 περιλαμβάνει τις β -λακταμάσες τάξης A και D με ποικίλη δράση έναντι β -λακταμικών και ποικίλη ανταπόκριση στους αναστολείς.

Η ομάδα 3 αντιστοιχεί στην τάξη B, τις μεταλλο- β -λακταμάσες. Υδρολύουν όλες τις β -λακτάμες εκτός από την αζτρεονάμη. Δεν αναστέλλονται από τους αναστολείς των β -λακταμασών, αλλά από EDTA.

Οι οικογένειες β -λακταμασών που απασχολούν ιδιαίτερα είναι οι β -λακταμάσες Temoniera (TEM), sulfhydryl variant (SHV), οι κεφοταξιμάσες CTX-M και η *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase (KPC) της τάξης A, τα μεταλλο-ένζυμα New Delhi metallo- β -lactamase (NDM), Verona integron-encoded metallo- β -lactamase (VIM) και Imipenem-resistant *Pseudomonas* (IMP), οι κεφαλοσπορινάσες CMY και *Acinetobacter*-derived cephalosporinase (ADC) από την τάξη C. Στην τάξη D, πιο ανησυχητικές οι β -λακταμάσες που υδρολύουν την οξακυλλίνη (oxacillinases) OXA-23, OXA-24/40 του *Acinetobacter baumannii* και OXA-48 των Enterobacterales [7]

Αντοχή στις καρβαπενέμες

Από τη δεκαετία του 1990 ξεκίνησαν οι πρώτες αναφορές για Gram-αρνητικά βακτήρια ανθεκτικά στις καρβαπενέμες, με το πρόβλημα αυτό να είναι πλέον παγκόσμιο και να επιδεινώνεται [21]

Οι μηχανισμοί που οδηγούν στην αντοχή είναι [22]:

- υδρόλυση από β -λακταμάσες, τις καρβαπενεμάσες
- απώλεια πορινών και αντλίες εκροής
- τροποποίηση των PBPs, σπάνια στα Gram-αρνητικά, κυρίως στα Gram-θετικά [13]

Καρβαπενεμάσες

Οι καρβαπενεμάσες μπορούν να υδρολύουν όλες τις κατηγορίες των β-λακταμικών αντιβιοτικών και εμφανίζουν αυξημένη ανθεκτικότητα στους αναστολείς των β-λακταμασών

Με βάση την ταξινόμηση κατά Ambler ανήκουν στις τάξεις A, B, και D [23].

Τάξης A

Αποτελούν τη λειτουργική ομάδα 2f και ανήκουν κυρίως στις οικογένειες Nonmetallo-carbapenemase (NMC), imipenem-hydrolyzing β-lactamase (IMI), *Serratia marcescens* enzyme (SME), *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase (KPC), Guiana extended spectrum (GES). Μπορούν να αδρανοποιηθούν από αναστολείς β-λακταμασών.

Οι SME, NMC, είναι χρωμοσωμιακής προέλευσης και δε μεταβιβάζονται. Τα γονίδια για τη GES βρίσκονται σε πλασμίδια, ενώ οι IMI είναι χρωμοσωμικά ή πλασμιδιακά ένζυμα. Απαντώνται προς το παρόν σποραδικά [24].

KPC

Από την τάξη A ξεχωρίζει η οικογένεια KPC (*K. pneumoniae* carbapenemase), πλασμιδιακής προέλευσης, που απαντάται κυρίως σε στελέχη *K. pneumoniae*. Το πρώτο μέλος εντοπίστηκε στις ΗΠΑ το 1996, σε ένα στέλεχος *K. pneumoniae* ανθεκτικό σε όλα τα β-λακταμικά [25]. Ακολούθησε η εμφάνιση των KPC-2 και KPC-3 [26,27] και μέσα σε λίγα χρόνια η παραγωγή KPC έγινε παγκόσμιο πρόβλημα, ενώ εκτός από την *K. pneumoniae* εντοπίζεται πλέον και σε άλλα Enterobacterales [28]. Έχουν βρεθεί περισσότερες από 20 παραλλαγές KPC, αλλά οι KPC-2 και KPC-3 παραμένουν οι πιο σημαντικές [24].

Παράλληλα με την παραγωγή KPC και την αντοχή σε όλα τα β-λακταμικά, αυτοί οι μικροοργανισμοί συχνά παρουσιάζουν αντοχή και σε άλλες τάξεις αντιβιοτικών, όπως οι κινολόνες και οι αμινογλυκοσίδες, με αποτέλεσμα να καθίστανται πολυανθεκτικοί [30].

Οι KPC καρβαπενεμάσες κωδικοποιούνται από τα γονίδια bla_{KPC} που εντοπίζονται σε συζευκτικό πλασμίδιο. Στην *K. pneumoniae* η παγκόσμια διασπορά του γονιδίου σχετίζεται κυρίως με τον κλώνο ST-258, αν και υπάρχουν κι άλλοι με βάση την τυποποίηση κατά Multi Locus Sequence Typing [24].

Τα γονίδια bla_{KPC} σχετίζονται με ένα τρανσποζόνιο κατηγορίας Tn-3, το Tn4401. Αυτό το τρανσποζόνιο έχει την ικανότητα να εισάγεται χωρίς ειδικότητα στο στόχο του, σε διάφορα πλασμίδια και να μετακινείται εύκολα από το ένα στέλεχος σε άλλο [31].

Τάξης B

Οι μεταλλο-β-λακταμάσες της τάξης B υδρολύουν τις καρβαπενέμες και τις υπόλοιπες κατηγορίες β-λακταμικών, με εξαίρεση την αζτρεονάμη. Δεν αναστέλλονται από τους υπάρχοντες αναστολείς β-λακταμικών, λόγω του μηχανισμού δράσης τους, αφού καταλύουν την υδρόλυση του β-λακταμικού δακτυλίου με μη ομοιοπολικό τρόπο προωθούμενο από τα ιόντα ψευδαργύρου. Αναστέλλονται από χηλικούς παράγοντες όπως το EDTA [32].

Τα ένζυμα που απαντώνται πιο συχνά είναι τύπου VIM (Verona integron-encoded metallo-β-lactamase), IMP (Imipenem-resistant *Pseudomonas*), και NDM-1 (New Delhi metallo-β-lactamase 1) [29].

Τα γονίδια τους εντοπίζονται σε μεταβιβάσιμα πλασμίδια σε Enterobacterales, και σε *P. aeruginosa* και *A. baumannii*, συνήθως ενσωματωμένα σε γονιδιακές κασέτες σε ιντεγκρόνια τύπου 1 [32].

Τάξης D

Στις β-λακταμάσες της τάξης D, τις τύπου OXA(oxacillin hydrolysing), συγκαταλέγονται και ένζυμα με δράση καρβαπενεμάσης. Βρίσκονται κυρίως στα αζυμωτικά Gram-αρνητικά *Acinetobacter baumannii* και *Pseudomonas aeruginosa* [33].

Στα Enterobacterales εμφανίζεται με αυξανόμενη συχνότητα η OXA-48 και οι παραλλαγές της (κυρίως OXA-48, OXA-162, OXA-181, OXA-204, OXA-232, OXA-244 και OXA-245).

Δεν αναστέλλονται από κλαβουλανικό οξύ, σουλμπακτάμη ή ταζομπακτάμη [34].

Επιδημιολογία καρβαπενεμασών

Η πιο ευρέως διαδεδομένη καρβαπενεμάση είναι η KPC. Η εμφάνισή της επικρατεί σε χώρες όπως οι ΗΠΑ, η Ελλάδα και η Ιταλία, το Ηνωμένο Βασίλειο, το Ισραήλ και η Βραζιλία.

Η OXA-48 ανευρίσκεται κυρίως στην Τουρκία και χώρες της Μέσης Ανατολής και Βόρειας Αφρικής, αλλά πλέον και σε αρκετές χώρες της Ευρώπης, όπως η Γαλλία, η Γερμανία, το Ηνωμένο Βασίλειο, η Ισπανία και η Ιταλία [35].

Όσον αφορά τα μεταλλο-ένζυμα, κυριαρχούν σε Νότια και Νοτιοανατολική Ασία, όπου επικρατεί η NDM. Στην Ευρώπη, IMP και VIM αναφέρονται στην Ιταλία, ενώ στην Ελλάδα υπήρξε έντονη διασπορά της VIM μέχρι να αντικατασταθεί από την KPC. Λίγες αναφορές για μεταλλο-β-λακταμάσες υπάρχουν στις ΗΠΑ [36].

Αντοχή μη μεσολαβούμενη από καρβαπενεμάσες

Οι AmpC β-λακταμάσες δεν έχουν δραστηριότητα καρβαπενεμάσης αλλά μπορούν να συμβάλουν στην αντοχή στις καρβαπενέμες παρουσία επιπρόσθετων μηχανισμών, όπως απώλεια πορίνης ή παρουσία αντλίας εκροής[37, 38, 39].

Ομοίως και η παραγωγή ευρέως φάσματος β-λακταμασών (ESBL) σε συνδυασμό με απώλεια πορίνης έχει περιγραφεί σε Enterobacterales με αντοχή ή μειωμένη ευαισθησία στις καρβαπενέμες [40].

Μεταλλαγές στις πενικιλινο-δεσμευτικές πρωτεΐνες (PBP2, PBP3) έχουν επίσης αναφερθεί να εμπλέκονται σε αντοχή στις καρβαπενέμες [41, 42].

Ανίχνευση β-λακταμασών

Τόσο η ευρωπαϊκή επιτροπή EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) όσο και το αμερικάνικο ινστιτούτο CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute) δημοσιεύουν ετησίως τα

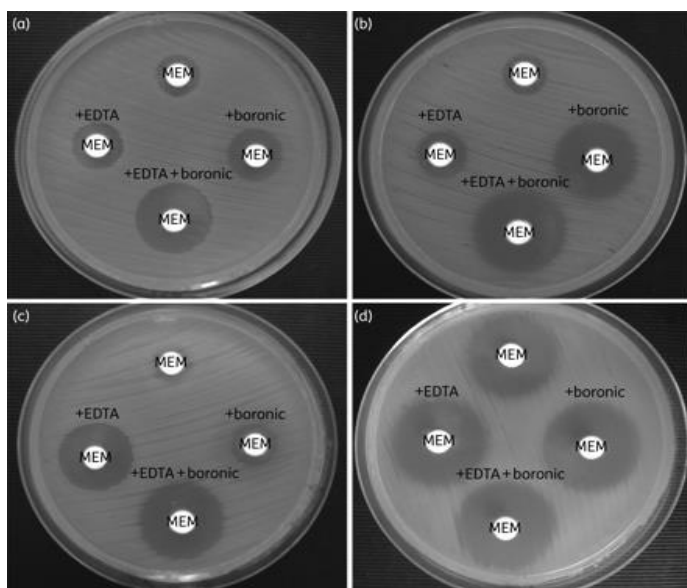
όρια ευαισθησίας στις εμπορικά διαθέσιμες καρβαπενέμες, ενώ συστήνουν δοκιμασίες για την αναζήτηση του μηχανισμού αντοχής στα μη ευαίσθητα στελέχη όταν είναι απαραίτητο, όχι ως ρουτίνα [43, 44].

Ο καθορισμός του μηχανισμού αντοχής στις καρβαπενέμες συμβάλλει στην επιλογή κατάλληλης αντιμικροβιακής αγωγής και είναι απαραίτητος για επιδημιολογικούς σκοπούς [22]. Επίσης η ανίχνευση παραγωγής καρβαπενεμασών ως μηχανισμός αντοχής αποτελεί συναγερμό για λήψη αυστηρών μέτρων ελέγχου λοιμώξεων καθώς πολύ εύκολα διασπείρεται με οριζόντια μετάδοση [45].

Υπάρχουν διαθέσιμες διάφορες μέθοδοι τόσο φαινοτυπικές όσο και μοριακές, αλλά καμία δεν είναι ιδανική για όλες τις περιπτώσεις [46].

Έλεγχος με συνδυασμό δισκίων

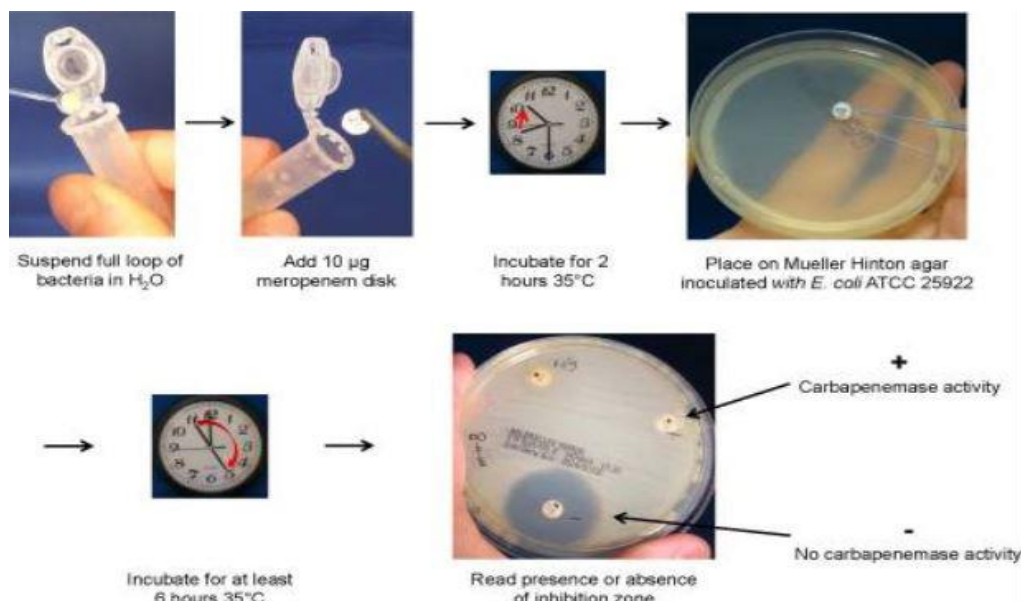
Η κλασική φαινοτυπική μέθοδος ελέγχου χρησιμοποιεί δισκίο μεροπενέμης σε συνδυασμό με δισκία αναστολέων των καρβαπενεμασών, όπως βορονικό οξύ για την KPC, EDTA για μεταλλο-ένζυμα. Είναι οικονομική και εύκολη στη χρήση με καλή ευαισθησία, ωστόσο απαιτεί ολονύχτια επώαση [43].



Εικόνα 2: Στέλεχος που παράγει KPC/VIM/ESBL(a), KPC/ESBL(b), VIM(c), AmpC/ESBL(d) [134]

Carbapenem Inactivation Methods (CIM)

Το 2015 η ομάδα των van der Zwaluw et al. ανέπτυξε μια μέθοδο απενεργοποίησης καρβαπενέμης χρησιμοποιώντας στελέχη Enterobacterales, *P. aeruginosa*, *A. baumannii* για να ανιχνεύει καρβαπενεμάσες KPC, OXA-48, VIM, IMP, OXA-23.



Εικόνα 3: Σχηματική απεικόνιση CIM [47]

Χρησιμοποιείται ένα δισκίο ελέγχου ευαισθησίας μεροπενέμης που βυθίζεται για 2 ώρες στους 35 °C σε σωληνάριο με νερό και τον υπό εξέταση μικροοργανισμό. Έπειτα τοποθετείται σε τριβλίο Mueller-Hinton ενοφθαλμισμένο με ευαίσθητο στέλεχος *Escherichia coli* (δείκτης), και ακολουθεί ολονύκτια επώαση στους 35 °C. Αν δεν υπάρξει αναστολή της ανάπτυξης του δείκτη γύρω από το δισκίο μεροπενέμης, αυτό σημαίνει ότι το δισκίο απενεργοποιήθηκε από καρβαπενεμάσες που παράγει ο υπό εξέταση μικροοργανισμός[47].

Για να βελτιωθεί η ανίχνευση των OXA-48 καρβαπενεμασών, και άλλων με χαμηλότερη υδρολυτική δράση, και για περιπτώσεις χαμηλότερης έκφρασης καρβαπενεμάσης, ακολούθησε το 2017 το τροποποιημένο CIM test με επώαση του δισκίου για 4 ώρες και προετοιμασία του υπό εξέταση εναιωρήματος σε ζωμό tryptic soy [48].

Επί θετικού mCIM test, ακολουθείται η ίδια διαδικασία και με την παρουσία EDTA στο εναιώρημα του υπό εξέταση βακτηρίου, με σκοπό να διευκρινιστεί αν η καρβαπενεμάση που παράγει είναι ένζυμο σερίνης ή μεταλλο-β-λακταμάση [49].

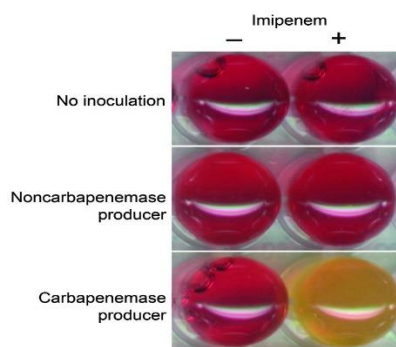
Αν και έχουν περιορισμούς στην απόδοσή τους, τόσο η EUCAST όσο και το CLSI τα συστήνουν για την αναζήτηση καρβαπενεμασών [43, 44].

Carba NP TEST

Η εξέταση Carba NP είναι μια γρήγορη (<2 ώρες) βιοχημική μέθοδος που ανιχνεύει την υδρόλυση του β-λακταμικού δακτυλίου της καρβαπενέμης από καρβαπενεμάση [50].

Ο υπό εξέταση μικροοργανισμός επωάζεται με λυτικό διάλυμα, φυγοκεντρείται και το υπερκείμενο

αναμειγνύεται με το δείκτη ερυθρό της φαινόλης, θειϊκό ψευδάργυρο και ιμιπενέμη. Παρουσία καρβαπενεμάσης, η υδρόλυση του β-λακταμικού δακτυλίου προκαλεί μείωση του pH και αλλαγή του χρώματος του διαλύματος από ερυθρό σε κίτρινο [50].



Εικόνα 4: Carba NP.
Η αλλαγή του χρώματος σε κίτρινο υποδεικνύει την παραγωγή καρβαπενεμάσης [50]

Όταν η ιμιπενέμη συνδυάζεται με ταζομπακτάμη και EDTA ως αναστολείς καρβαπενεμασών, η εξέταση μπορεί να ανιχνεύει καρβαπενεμάσες τάξης A, B, D σε Enterobacterales και *P. aeruginosa* [51], με αναφορές για χαμηλότερη ευαισθησία για την OXA-48 [52].

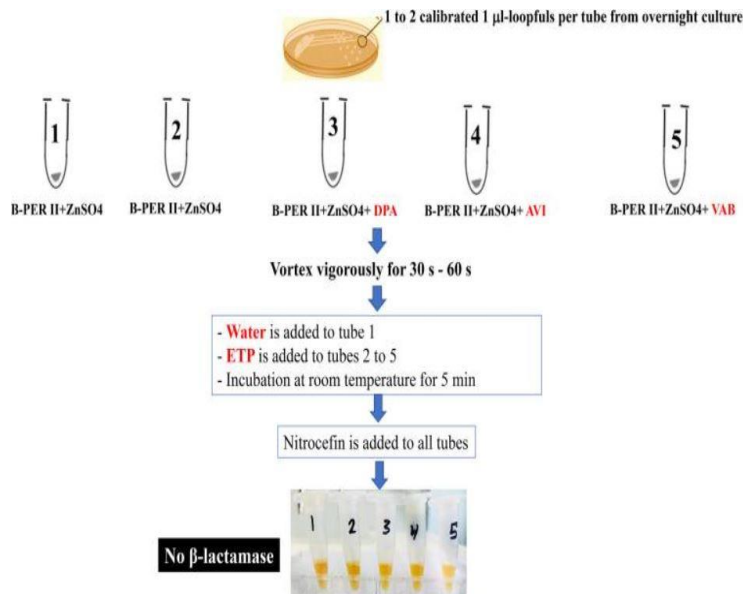
Παραλλαγή του Carba NP είναι το blue-Carba, όπου χρησιμοποιείται σαν δείκτης το μπλε της βρωμοθυμόλης. Πλεονέκτημά του είναι η χρήση απευθείας βακτηριακών αποικιών. Ελέγχθηκε σε στελέχη Enterobacterales, *P. aeruginosa* και *A. baumannii* και είχε εξίσου καλή ευαισθησία και ειδικότητα με το Carba NP [53].

NitroSpeed-Carba NP test

Το 2020 αναπτύχθηκε μία νέα μέθοδος ανίχνευσης παραγωγής καρβαπενεμασών από Enterobacterales, με δυνατότητα να ξεχωρίζει τον τύπο του ενζύμου με βάση την ταξινόμηση κατά Ambler [54].

Για την ανίχνευση καρβαπενεμάσης, γίνεται χρήση νιτροσεφίνης και ερταπενέμης. Η νιτροσεφίνη είναι χρωμογόνος κεφαλοσπορίνη που μεταβάλλει το χρώμα της από κίτρινο σε κόκκινο όταν υδρολύεται από β-λακταμάσες. Η ερταπενέμη αποτρέπει την υδρόλυση της νιτροσεφίνης από όλες τις β-λακταμάσες εκτός των καρβαπενεμασών [55].

Παρασκευάζεται εναιώρημα αποικιών του υπό εξέταση βακτηρίου σε λυτικό διάλυμα, παρουσία θειϊκού ψευδαργύρου και τοποθετείται σε πέντε σωληνάρια. Έπειτα προστίθεται ερταπενέμη, εκτός από το πρώτο όπου χρησιμοποιείται μόνο νερό. Σε καθένα από τα τρία τελευταία σωληνάρια προστίθεται αναστολέας για κάθε τάξη καρβαπενεμάσης για να αποτραπεί η υδρόλυση της νιτροσεφίνης. Συγκεκριμένα στο τρίτο προστίθεται διπικολινικό οξύ, στο τέταρτο αβιμπακτάμη, και στο πέμπτο βαμπορβακτάμη. Ανάλογα με το πού παρατηρείται αναστολή της υδρόλυσης της νιτροσεφίνης, ερμηνεύεται η τάξη της καρβαπενεμάσης. Το NitroSpeed-Carba NP Test εμφανίζει ευαισθησία και ειδικότητα 100% και 97% αντίστοιχα και υπερτερεί του Carba NP Test για την ανίχνευση των τύπου OXA-48 καρβαπενεμασών [54].



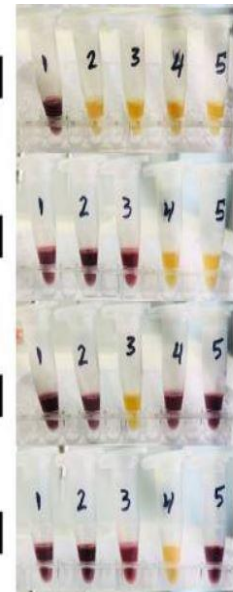
Εικόνα 5: Πρωτόκολλο NitroSpeed-Carba NP [54]

Non carbapenemase β-lactamase

Class A carbapenemase

Class B carbapenemase

Class D carbapenemase



Ανοσοχρωματογραφία

Εμπορικά διαθέσιμες είναι και δοκιμασίες ανοσοχρωματογραφίας που μπορούν να ανιχνεύσουν καρβαπενεμάσες από βακτηριακό καλλιέργημα χρησιμοποιώντας αντισώματα έναντι γνωστών επιτόπων των ενζύμων. Δίνουν αποτέλεσμα εντός 15 λεπτών αλλά έχουν το μειονέκτημα να εντοπίζουν μόνο συγκεκριμένα γνωστά ένζυμα και όχι την ύπαρξη δραστηριότητας καρβαπενεμάσης. Πρόσφατα έχουν κυκλοφορήσει δοκιμασίες όπως το NG-test Carba 5 (NG Biotech, Guipry, France) που ανιχνεύει KPC, τύπου OXA-48, NDM, VIM και IMP, αλλά όχι τις OXA-23, OXA-40 και OXA-58 του *Acinetobacter baumannii* [56]. Κυκλοφορούν επίσης οι δοκιμασίες RESIST-5 O.O.K.N.V. (CORIS, BioConcept, Gembloux, Belgium) που ανιχνεύει KPC, τύπου OXA-48, NDM, VIM, και IMP K-SeT (CORIS, BioConcept, Gembloux, Belgium) για IMP καρβαπενεμάσες [57].



Εικόνα 6: Το NG-test Carba 5 [135]

Matrix-Assisted Laser Desorption/Ionization Time-of-Flight mass spectrometry (MALDI-TOF MS)

Η μέθοδος MALDI-TOF MS είναι μια τεχνική που βασίζεται στη φασματομετρία μάζας και την πρωτεωμική ανάλυση, και ήδη χρησιμοποιείται σε μεγάλα κέντρα για την ταυτοποίηση μικροοργανισμών [58]. Η χρήση του έχει επεκταθεί στην ανίχνευση προϊόντων αποδόμησης των αντιβιοτικών από ένζυμα. Επομένως μπορεί και ανιχνεύει την παραγωγή καρβαπενεμάσης μετά από επώαση εναιωρήματος του υπό εξέταση μικροοργανισμού παρουσία καρβαπενέμης. Επί παραγωγής καρβαπενεμάσης, διαπιστώνει την εξαφάνιση της καρβαπενέμης που χρησιμοποιήθηκε, σε συνδυασμό με ανίχνευση των προϊόντων υδρόλυσης του αντιβιοτικού από το ένζυμο, και δίνει αποτέλεσμα σε χρόνο περίπου μίας ώρας. Οι διάφορες εμπορικές τεχνικές που είναι διαθέσιμες, όπως οι MALDI Biotyper (Bruker Daltonics, Bremen, Germany) and VITEK® MS (bioMérieux, Marcy l'Etoile, France), εμφανίζουν ευαισθησία 95-98% και ειδικότητα 98,2-100%, αλλά δεν ταυτοποιούν το παραγόμενο ένζυμο [59].

Οι τύπου OXA-48 καρβαπενεμάσες έχουν ασθενή δράση υδρόλυσης καρβαπενεμών με αποτέλεσμα δυσκολία στην ανίχνευσή τους. Η προσθήκη διττανθρακικού αμμωνίου στο διάλυμα της αντίδρασης ενισχύει την δράση τους και αυξάνει την ευαισθησία της εξέτασης [60].

Γονοτυπικές μέθοδοι

Στόχος των γονοτυπικών μεθόδων είναι η ανίχνευση γονιδίων αντοχής. Περιλαμβάνουν μεθόδους real-time PCR, DNA μικροσυστοιχιών και Whole Genome Sequencing.

Οι εμπορικά διαθέσιμες real-time PCR δοκιμασίες αποτελούν αυτοματοποιημένα συστήματα που μπορούν να ανιχνεύουν γονίδια καρβαπενεμασών και να δίνουν αποτέλεσμα την ίδια ημέρα [22]. Από τις εμπορικά διαθέσιμες δοκιμασίες, η Xpert Carba-R (Cepheid, Sunnyvale, California) ανιχνεύει *bla_{KPC}*, *bla_{NDM}*, *bla_{VIM}*, *bla_{IMP}*, και *bla_{OXA-48}* με υψηλή ευαισθησία σε βακτηριακές αποικίες, ενώ μπορεί να χρησιμοποιηθεί και για έλεγχο απευθείας από κλινικά δείγματα [61].



Εικόνα 7: GeneXpert [136]

Μέθοδοι συνδρομικής διάγνωσης που συνδυάζουν πολυπλεκτική PCR και DNA υβριδισμό μπορούν να

ανιχνεύουν εκτός από το παθογόνο και γονίδια αντοχής. Μεταξύ των γονιδίων που ανιχνεύουν είναι και τα γονίδια για KPC, NDM, VIM, IMP, OXA-48-like καρβαπενεμάσες. Βασικό πλεονέκτημα ότι δίνουν αποτέλεσμα εντός ωρών, χωρίς την ανάγκη για καλλιέργεια δείγματος. Από τις πιο ευρέως χρησιμοποιούμενες εμπορικά διαθέσιμες δοκιμασίες είναι το Biofire FilmArray (Salt Lake City, Utah) που ανιχνεύει γονίδια αντοχής σε περιπτώσεις βακτηριαμίας και πνευμονίας [22].



Εικόνα 8: BIOFIRE® FILMARRAY® [137]

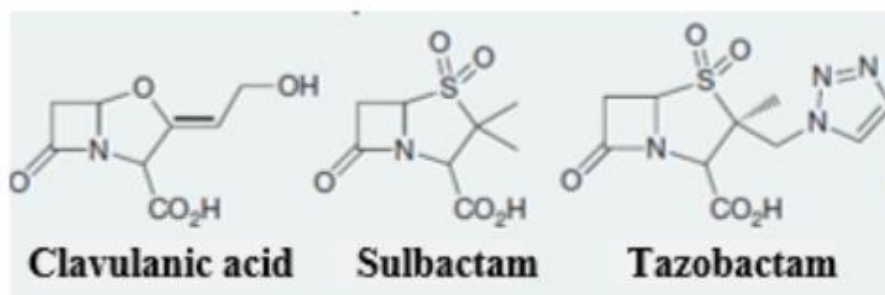
Μειονέκτημα των μεθόδων αυτών είναι η ανεύρεση γνωστών μόνο ενζύμων και η εξαγωγή ψευδώς αρνητικών αποτελεσμάτων σε περίπτωση μεταλλαγών στον εκκινητή ή την περιοχή όπου υβριδίζεται ο ανιχνευτής [62].

Η μέθοδος Whole Genome Sequencing, αποτελεί μια τεχνική Next Generation Sequencing που αναλύει ολόκληρο το γονιδίωμα σε σύντομο χρόνο και με σχετικά χαμηλό κόστος σε σχέση με προηγούμενες τεχνικές αλληλούχισης. Δίνει πληροφορίες για όλους τους μηχανισμούς αντοχής, συμπεριλαμβανομένων των γονιδίων για καρβαπενεμάσες, αλλά παραμένει μια μέθοδος όχι ευρέως διαδεδομένη λόγω του κόστους του εξοπλισμού και της εξειδίκευσης που απαιτεί [62]. Έχει χρησιμοποιηθεί επίσης για επιδημιολογική διερεύνηση του τρόπου εξάπλωσης των ανθεκτικών μικροοργανισμών [63].

Αναστολείς β-λακταμασών

Για την αντιμετώπιση του προβλήματος της αδρανοποίησης των β-λακταμικών αντιβιοτικών από ένζυμα, από τις πιο αποτελεσματικές μεθόδους είναι ο συνδυασμός τους με αναστολείς β-λακταμασών. Οι αναστολείς είναι μόρια που συνδέονται στο ενεργό κέντρο του ενζύμου και το εμποδίζουν να υδρολύσει το αντιβιοτικό [64].

Στην πρώτη γενιά αναστολέων ανήκουν το κλαβουλανικό οξύ, η σουλμπακτάμη και η ταζομπακτάμη. Κοινό τους χαρακτηριστικό είναι η β-λακταμική τους δομή και η αναστολή ενζύμων που ανήκουν κυρίως στην τάξη A.



Εικόνα 9: Οι αναστολείς πρώτης γενιάς [65]

Παράλληλα με το μικρό εύρος δράσης τους, σταδιακά εμφανίστηκαν ένζυμα με μεταλλαγές που παρακάμπτουν την αναστολή, ενώ και η υπερπαραγωγή του ενζύμου μειώνει τη δραστηριότητά τους [65].

Όσον αφορά τις καρβαπενεμάσες KPC, αυτές δεν αναστέλλονται επαρκώς από αυτούς τους αναστολείς [66].

Νεότεροι συνδυασμοί β-λακτάμης/αναστολέα β-λακταμάσης

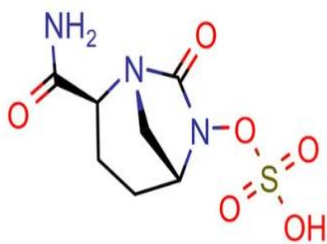
Τα τελευταία χρόνια νέοι συνδυασμοί β-λακτάμης/αναστολέα β-λακταμάσης αναπτύχθηκαν και εγκρίθηκαν για κλινική χρήση στην προσπάθεια αντιμετώπισης της αντοχής των Gram-αρνητικών βακτηρίων: η κεφτολοζάνη/ταζομπακτάμη, η κεφταζιδίμη/αβιμπακτάμη, η ιμιπενέμη/σιλαστατίνη/ρελεμπακτάμη και, πιο πρόσφατα, η μεροπενέμη/βαμπορβακτάμη.

Κεφτολοζάνη/ταζομπακτάμη

Ο συνδυασμός μια νεότερης κεφαλοσπορίνης με τον κλασικό αναστολέα ταζομπακτάμη είναι ιδιαίτερα δραστήσιος έναντι πολυανθεκτικής *P. aeruginosa*. Η κεφτολοζάνη είναι ισχυρός αναστολέας της PBP3 και έχει υψηλότερη συγγένεια για τις παρούσες στην *P. aeruginosa* PBP1b and PBP1c, σε σχέση με άλλα β-λακταμικά. Επηρεάζεται λιγότερο από τις αντλίες εκροής και την απώλεια της πρωτεΐνης της εξωτερικής μεμβράνης OprD της *P. aeruginosa*. Επίσης είναι ανθεκτική στις β-λακταμάσες τύπου AmpC και σε συνδυασμό με την ταζομπακτάμη αντιστέκεται σε ESBL ομάδας A. Ο συνδυασμός αυτός, ωστόσο, δεν είναι αποτελεσματικός έναντι καρβαπενεμασών, μεταλλο-β-λακταμασών και ομάδας D β-λακταμασών. Αντοχή της *P. aeruginosa* έχει σημειωθεί λόγω μεταλλαγών στην PBP3, υπερπαραγωγής AmpC, και αντλιών εκροής. Έχει εγκριθεί για χρήση σε επιπλεγμένες ουρολοιμώξεις, επιπλεγμένες ενδοκοιλιακές λοιμώξεις, και νοσοκομειακή πνευμονία και πνευμονία σχετιζόμενη με αναπνευστήρα [142].

Κεφταζιδίμη/Αβιμπακτάμη

Η αβιμπακτάμη είναι ένας νεότερος μη β-λακταμικός αναστολέας β-λακταμασών με δράση έναντι ενζύμων τάξης A, C, και λιγότερο έναντι ορισμένων τάξης D κατά Ambler. Ανήκει στην οικογένεια των diazabicyclooctanes (DBOs), συνδέεται με το ενεργό κέντρο σερίνης των β-λακταμασών αντιστρεπτά με μια διαδικασία που απενεργοποιεί το ένζυμο αλλά αφήνει ακέραιη την αβιμπακτάμη.



Εικόνα 10: Η χημική δομή της αβιμπακτάμης [138]

Έχει ένδειξη για χρήση σε επιπλεγμένες ουρολοιμώξεις, επιπλεγμένες ενδοκοιλιακές λοιμώξεις, νοσοκομειακή πνευμονία συμπεριλαμβανομένης της σχετιζόμενης με αναπνευστήρα, και άλλες λοιμώξεις από Gram-αρνητικά βακτήρια με περιορισμένες θεραπευτικές επιλογές [67].

Το αντιμικροβιακό της φάσμα περιλαμβάνει Enterobacterales που παράγουν ESBL, AmpC, OXA-48, KPC β-λακταμάσες, καθώς και στελέχη *P. aeruginosa*, αλλά δεν έχει δραστηριότητα έναντι μεταλλο-β-λακταμασών [68, 69].

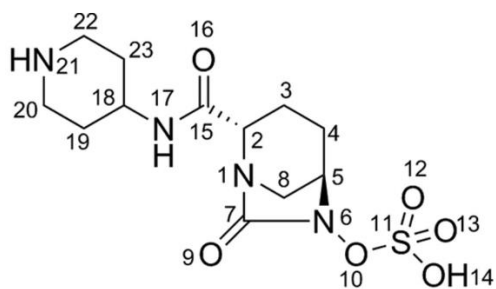
Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της χρήσης κεφταζιδίμης/αβιμπακτάμης μελετήθηκε σε διάφορες κλινικές μελέτες φάσης III, σε ασθενείς με ουρολοιμώξεις, ενδοκοιλιακές λοιμώξεις και νοσοκομειακή πνευμονία, όπου συγκρίθηκε με δοριπενέμη, μεροπενέμη, ή άλλη διαθέσιμη θεραπεία. Τα αποτελέσματα των μελετών έδειξαν μη-κατωτερότητα του νέου συνδυασμού, ενώ η χαμηλή συχνότητα ανεπιθύμητων ενεργειών, κυρίως από το γαστρεντερικό, επιβεβαίωσε την ασφάλεια της χορήγησης της [70].

Ανησυχία ωστόσο προκαλεί το γεγονός ότι γίνεται αναφορά για ανάπτυξη αντοχής στην κεφταζιδίμη/αβιμπακτάμη. Οι μηχανισμοί που έχουν περιγραφεί περιλαμβάνουν αντικατάσταση αμινοξέος ή διαγραφή στην KPC, και διαταραχές διαπερατότητας που αφορούν κυρίως μεταβολή των πορινών OmpK35, OmpK36, OmpK37, συνδυαζόμενες ή όχι με υπερπαραγωγή KPC ή κάποιων ESBL β-λακταμασών τύπου SHV, CTX-M ή VEB. Η αντοχή συχνότερα αφορά στελέχη *K. pneumoniae* του κλάδου ST258 που παρήγαγαν KPC3. Η πιο συχνά αναφερόμενη και πιο αποτελεσματική στην αύξηση της MIC είναι η αντικατάσταση D179Y σε KPC-2 και KPC-3, μόνη ή σε συνδυασμό με άλλο μηχανισμό. Η εμφάνιση μεταλλαγών στην KPC αναφέρεται μετά από έκθεση στο αντιβιοτικό, ενώ οι διαταραχές στη διαπερατότητα δεν εξαρτώνται από αυτήν. Παρά την πλασμιδιακή εντόπιση του γονιδίου *bla_{KPC}* σε τρανσποζόνια που διευκολύνουν την οριζόντια μεταφορά, δεν έχουν αναφερθεί μεγάλες εξάρσεις αντοχής στην κεφταζιδίμη/αβιμπακτάμη [71].

Αναγκαία επομένως καθίσταται τόσο η εφαρμογή επιτήρησης όσο και η αναζήτηση νέων αποτελεσματικών αναστολέων.

Ιμιπενέμη/Σιλαστατίνη/Ρελεμπακτάμη

Στην ίδια κατηγορία με την αβιμπακτάμη ανήκει η ρελεμπακτάμη, που αποκαθιστά τη δράση της ιμιπενέμης έναντι βακτηρίων που παράγουν KPC, ESBLs και AmpC, αλλά όχι β-λακταμάσες τάξης B και D. Έχει *in vitro* δράση έναντι Enterobacterales και *Pseudomonas aeruginosa*, όχι όμως έναντι *Acinetobacter baumannii*.



Εικόνα 11: Η χημική δομή της ρελεμπακτάμης [139]

Έχει ένδειξη σε επιπλεγμένες ουρολοιμώξεις, επιπλεγμένες ενδοκοιλιακές λοιμώξεις, νοσοκομειακή πνευμονία συμπεριλαμβανομένης της σχετιζόμενης με αναπνευστήρα, και άλλες λοιμώξεις από Gram αρνητικά βακτήρια με περιορισμένες θεραπευτικές επιλογές.

Από κλινικές μελέτες φάσης III βρέθηκε μη-κατώτερη σε σχέση με την ιμιπενέμη/σιλαστατίνη σε επιπλεγμένες ουρολοιμώξεις, και με την πιπερακιλλίνη/ταζομπακτάμη σε νοσοκομειακή πνευμονία, ενώ οι ανεπιθύμητες ενέργειες δε διέφεραν από της ιμιπενέμης/σιλαστατίνης [72].

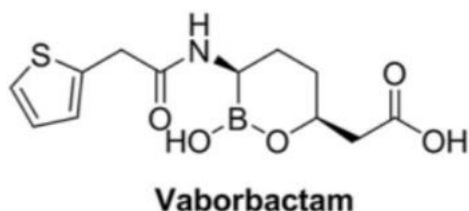
ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Σκοπός – Μεθοδολογία

Η παρούσα εργασία αποτελεί ανασκόπηση βιβλιογραφίας που σκοπό έχει την παρουσίαση των μικροβιολογικών και φαρμακολογικών ιδιοτήτων της βαμπορβακτάμης, καθώς και των στοιχείων που αφορούν την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια της χρήσης της, όπως αυτά προέκυψαν τόσο από κλινικές μελέτες όσο και μετά την εισαγωγή της στην κλινική πράξη. Η βάση δεδομένων που χρησιμοποιήθηκε ήταν η PubMed, όπου αναζητήθηκαν άρθρα δημοσιευμένα στην αγγλική γλώσσα από το 2015 έως τον Ιούνιο του 2022, χρησιμοποιώντας τους όρους vaborbactam, meropenem-vaborbactam, RPX7009, και λέξεις-κλειδιά για το εκάστοτε θέμα που καλύφθηκε.

Vaborbactam - Βαμπορβακτάμη

Η διαρκώς αυξανόμενη διασπορά των καρβαπενεμασών στα Gram-αρνητικά βακτηρίδια απαιτεί την αναζήτηση νέων επιτυχών αναστολέων β-λακταμασών. Γνωρίζοντας τη δράση των βορονικών οξέων ως αναστολείς πρωτεασών σερίνης, ξεκίνησε ένα πρόγραμμα αναζήτησης ενός αναστολέα που θα δρούσε ενάντια σε καρβαπενεμάσες τύπου KPC. Από τις εν δυνάμει δομές που σχεδιάστηκαν, αναπτύχθηκε η βαμπορβακτάμη (vaborbactam, πρώην RPX7009), ο πρώτος κυκλικός βορονικός αναστολέας β-λακταμασών σερίνης τάξης A και C, ιδιαίτερα δραστήσιμος έναντι της KPC, αλλά όχι έναντι πρωτεασών σερίνης των θηλαστικών [73]. Από νωρίς επιλέχθηκε ο νέος αναστολέας να συνδυαστεί με μια καρβαπενέμη, τη μεροπενέμη. Καθώς οι καρβαπενέμες είναι σταθερές απέναντι στις περισσότερες β-λακταμάσες τάξης A και C, η έρευνα δεν είχε σκοπό μια ευρέως φάσματος αναστολή, αλλά την απενεργοποίηση συγκεκριμένων ενζύμων-στόχων [74].



Εικόνα 12: Η χημική δομή της βαμπορβακτάμης [73]

Μηχανισμός δράσης

Η βαμπορβακτάμη περιέχει ένα άτομο βορίου το οποίο έχει την ικανότητα να σχηματίζει αντιστρεπτό ομοιοπολικό δεσμό με τη σερίνη του ενεργού κέντρου της β-λακταμάσης, σε μια διαδικασία που προσομοιάζει την υδρόλυση των β-λακταμικών και έχει σαν αποτέλεσμα την απενεργοποίηση του ενζύμου. Ο ρυθμός αποδέσμευσης του αναστολέα από το ένζυμο ποικίλει, με το πιο σταθερό σύμπλοκο να σχηματίζεται μεταξύ της βαμπορβακτάμης και των KPC-2 και KPC-3 και το λιγότερο σταθερό με AmpC. Συγκεκριμένα για τις KPC, το σύμπλοκο μένει σταθερό για αρκετές ώρες. Σε κάθε περίπτωση ο αναστολέας δεν υδρολύεται κατά την αντίδραση και απελευθερώνεται ακέραιος [75].

Χρησιμοποιώντας μια σειρά από *Escherichia coli* που εξέφραζαν διάφορες β-λακταμάσες από τις τέσσερις τάξεις κατά Ambler, βρέθηκε ότι η βαμπορβακτάμη είναι ισχυρός αναστολέας των KPC όταν συνδυάζεται με μεροπενέμη, κεφταζιδίμη ή αζτρεονάμη, επαναφέροντας τις τιμές της ελάχιστης ανασταλτικής πυκνότητας (MIC) στα επίπεδα του *E.coli* μάρτυρα που δεν εξέφραζε καμία β-λακταμάση. Εξίσου αποτελεσματική ήταν και εναντίον SME και NMC καρβαπενεμασών της τάξης A.

Η δράση της, σε συνδυασμό με κεφταζιδίμη και αζτρεονάμη, ελέγχθηκε και εναντίον στελεχών που παρήγαγαν ESBL. Συγκρινόμενη με κλαβουλανικό οξύ και ταζομποκτάμη, ήταν εξίσου αποτελεσματική έναντι CTX-M, αλλά λιγότερο έναντι SHV και TEM. Βρέθηκε επίσης να είναι δραστική έναντι β-λακταμασών της τάξης C [74].

Η βαμπορβακτάμη δεν είχε καμία δραστικότητα έναντι μεταλλο-β-λακταμασών. Η προσθήκη της δεν είχε καμία μείωση στην MIC της μεροπενέμης όταν το στέλεχος παρήγαγε OXA-48 [74]. Στην περίπτωση της OXA-48 και καθώς τα όρια ευαισθησίας στη μεροπενέμη-βαμπορβακτάμη είναι υψηλότερα σε σχέση με τη μεροπενέμη, πολλά στελέχη Enterobacterales χαρακτηρίζονται ως ευαίσθητα. Ωστόσο, η δράση του συνδυασμού *in vivo* είναι εξίσου περιορισμένη με της μεροπενέμης [76].

Πειράματα επίσης έγιναν σε στελέχη *K. pneumoniae* που παρήγαγαν KPC. Από αυτά διαπιστώθηκε ότι ο συνδυασμός του αναστολέα με καρβαπενέμες, πλην της ιμιπενέμης, ήταν πιο αποτελεσματικός σε σχέση με άλλα β-λακταμικά, καθώς η μείωση των τιμών MIC τους γινόταν παρουσία χαμηλότερης συγκέντρωσης βαμπορβακτάμης. Ακόμα, ο συνδυασμός μεροπενέμης-βαμπορβακτάμης βρέθηκε εξίσου αποτελεσματικός έναντι KPC-2 και KPC-3 [74].

Διερευνήθηκε επίσης ο ρόλος των διαταραχών διαπερατότητας στη δράση της βαμπορβακτάμης. Τόσο οι καρβαπενέμες όσο και η βαμπορβακτάμη χρησιμοποιούν τις πορίνες OmpK35 και OmpK36 για να διαπεράσουν την εξωτερική μεμβράνη της *K. pneumoniae*. Ωστόσο η OmpK36 παίζει μεγαλύτερο ρόλο στην είσοδο της βαμπορβακτάμης. Η μεγαλύτερη μείωση στη δραστικότητα του συνδυασμού

μεροπενέμης-βαμπορβακτάμης παρατηρήθηκε σε στελέχη που παρήγαγαν KPC, είχαν απώλεια και των δύο πορινών και επιπλέον υπερεξέφραζαν την αντλία εκροής AcrAB-TolC. Ακόμα και σε αυτήν την περίπτωση όμως η MIC της μεροπενέμης δεν ξεπερνούσε την τιμή 2 µg/ml παρουσία βαμπορβακτάμης σε συγκεντρώσεις 8 µg/ml και περισσότερο [74].

Πρόσφατα διερευνήθηκε κατά πόσο η βαμπορβακτάμη θα μπορούσε να δρα αναστέλλοντας η ίδια τις PBP's, δεδομένης της δομικής ομοιότητας που παρουσιάζουν με β-λακταμάσες. Η βαμπορβακτάμη βρέθηκε να συνδέεται ομοιοπολικά με την PBP3 της *Pseudomonas aeruginosa*, ωστόσο πολύ λιγότερο σε σχέση με τις υψηλής συγγένειας αντιψευδομοναδικές β-λακτάμες. Το γεγονός αυτό παρέχει μια βάση για πιθανή αναζήτηση αναστολέων των PBP με βάση το βορονικό οξύ [77].

Αντιμικροβιακή δράση

Όσον αφορά Gram-θετικούς μικροοργανισμούς, ο συνδυασμός μεροπενέμης/βαμπορβακτάμης δεν ενισχύει τις ιδιότητες της μεροπενέμης [78]. Έναντι αναεροβίων, δεν ενισχύει τη δράση της βιαπενέμης [79] οπότε το ίδιο αναμένεται για τη μεροπενέμη.

Η αποτελεσματικότητα του συνδυασμού μεροπενέμης/βαμπορβακτάμης έναντι Gram-αρνητικών μικροβίων έχει διερευνηθεί σε αρκετές μελέτες τόσο *in vitro* όσο και *in vivo*.

Επιδημιολογικές μελέτες δραστηριότητας και επιτήρησης αντοχής

Η ομάδα των Castanheira et al. αξιολόγησε τη δράση του συνδυασμού χρησιμοποιώντας 315 στελέχη Enterobacterales που παρήγαγαν καρβαπενεμάσες σερίνης, απομονωμένα από διάφορες χώρες από το 2000 έως το 2013 [80]. Η πλειοψηφία των στελεχών ήταν *K. pneumoniae* και τα γονίδια αντοχής που ανιχνεύτηκαν ήταν κυρίως *bla_{KPC-2}* και *bla_{KPC-3}*. Μόνο το 2,2% των στελεχών με βάση τα κριτήρια του CLSI (MIC μικρότερη ή ίση του 1 µg/ml) και το 7,3% με βάση τη EUCAST (MIC μικρότερη ή ίση των 2 µg/ml) ήταν ευαίσθητα στη μεροπενέμη. Όταν συνδυάστηκε με αυξανόμενες συγκεντρώσεις βαμπορβακτάμης, από 4 έως 32 µg/ml, η δράση της αποκαταστάθηκε για το 90,2% έως 98,1% των στελεχών στα 2 µg/ml μεροπενέμης. Η συγκέντρωση των 8 µg/ml βαμπορβακτάμης αύξησε τη δραστηριότητα της μεροπενέμης κατά τουλάχιστον 64 φορές ενώ υψηλότερες συγκεντρώσεις δεν προσέφεραν περισσότερο, οπότε αυτή η συγκέντρωση αναστολέα θεωρήθηκε βέλτιστη. Επτά στελέχη *K. pneumoniae* εμφάνιζαν MIC 16 µg/ml (σε 8 µg/ml βαμπορβακτάμης), από τα οποία 4 παρήγαγαν παράλληλα μεταλλο-β-λακταμάση VIM και 3 εμφάνιζαν διαταραχές διαπερατότητας με μειωμένη έκφραση της πορίνης OmpK37 και μέτρια έως υψηλή έκφραση της αντλίας εκροής AcrAB-TolC. Η ίδια η βαμπορβακτάμη δεν είχε καμία αντιμικροβιακή δράση μόνη της [80].

Νωρίτερα η ομάδα των Lapuebla et al. είχαν αξιολογήσει το συνδυασμό έναντι Gram-αρνητικών βακτηρίων συλλεγμένων από νοσοκομεία της Νέας Υόρκης όπου κυριαρχεί η παραγωγή KPC. Από τα 133 στελέχη Enterobacterales, τα 131 (98,5%) εμφάνισαν αναστολή της ανάπτυξης παρουσία μεροπενέμης (1

μg/ml) και βαμπορβακτάμης (8 μg/ml). Δύο στελέχη με υψηλή MIC εμφάνιζαν μειωμένη έκφραση των πορινών OmpK35 και OmpK36. Στη μελέτη συμπεριλήφθηκαν και στελέχη *P. aeruginosa* και *A. baumannii* ανθεκτικά στη μεροπενέμη, για τα οποία η προσθήκη της βαμπορβακτάμης δεν επέφερε μείωση της MIC. Τα στελέχη εμφάνιζαν μηχανισμούς αντοχής διαφορετικούς από την παραγωγή KPC, όπως παραγωγή β-λακταμασών τάξης D, αντλίες εκροής και απώλεια πορινών [81].

Οι Castanheira et al. δημοσίευσαν το 2017 μια μελέτη που περιελάμβανε 14304 Gram-αρνητικά βακτήρια συλλεγμένα το 2014 από νοσοκομεία από όλον τον κόσμο. Μεταξύ αυτών υπήρχαν στελέχη Enterobacterales που παρήγαγαν καρβαπεναμάσες (CRE), καθώς και πολυανθεκτικά (MDR) και εκτεταμένα ανθεκτικά (XDR) βακτήρια που επίσης εμφάνιζαν αντοχή σε κολιστίνη ή/και τιγκεκυκλίνη. Συνολικά, για τα 10426 στελέχη Enterobacterales που ελέγχθηκαν η μεροπενέμη ανέστειλε την ανάπτυξη στο 97,3% και 97,7% σε συγκέντρωση χαμηλότερη των 1 και 2 μg/ml αντίστοιχα, ενώ η προσθήκη 8 μg/ml βαμπορβακτάμης αύξησε τα ποσοστά σε 99,1% και 99,3%. Πιο συγκεκριμένα για τα στελέχη CRE, ο συνδυασμός ανέστειλε και τα 135 στελέχη που παρήγαγαν KPC, αλλά δεν ήταν δραστική έναντι όσων παρήγαγαν μεταλλο-β-λακταμάσες και OXA β-λακταμάσες. Στη μελέτη συμπεριλήφθηκαν και στελέχη *P. aeruginosa*, *A. baumannii* και *Stenotrophomonas maltophilia*, έναντι των οποίων η δράση του συνδυασμού ήταν παρόμοια με της μεροπενέμης [82].

Οι ίδιοι ερευνητές το 2018 δημοσίευσαν μια μελέτη όπου χρησιμοποίησαν 11559 στελέχη Enterobacterales, ανάμεσά τους 330 CRE, για να αξιολογήσουν και πάλι το συνδυασμό μεροπενέμης/βαμπορβακτάμης. Ο συνδυασμός ήταν δραστικός απέναντι στο 99,3%% των στελεχών με βάση τα όρια ευαισθησίας του CLSI, ενώ η μεροπενέμη ήταν δραστική στο 96,9% και άλλα αντιβιοτικά σε 82,1% έως 98,2%. Όσον αφορά τα CRE, στο 88,5% των στελεχών ανιχνεύτηκε κάποιο γονίδιο καρβαπενεμάσης. Η μεροπενέμη/βαμπορβακτάμη ήταν δραστική στο 99,5% των στελεχών που παρήγαγαν μόνο KPC. Η μοναδική περίπτωση που παρουσίασε αντοχή ήταν ένα στέλεχος *K. pneumoniae* με διαταραχές στις πορίνες OmpK35 και OmpK36. Για άλλη μία φορά αναδείχθηκε η έλλειψη δραστικότητας της βαμπορβακτάμης έναντι MBL και OXA ενζύμων. Στα υπόλοιπα στελέχη CRE όπου δεν ανιχνεύτηκε γονίδιο καρβαπενεμάσης, ο συνδυασμός ήταν πιο δραστικός σε σχέση με τη μεροπενέμη [83].

Organism (no. tested)/antimicrobial agent	MIC (mg/L)			% S/I/R	
	MIC ₅₀	MIC ₉₀	Range	CLSI ^a	EUCAST ^a
CRE (330)					
M/V ^b	0.5	32	≤0.015 to >32	73.9/2.7/23.3 ^c	
Meropenem	16	>32	1 to >32	1.8/4.5/93.6	6.4/27.9/65.8
Minocycline	4	>8	0.25 to >8	64.5/17.0/18.5	
Tigecycline	0.5	2	0.12–4	99.1/0.9/0.0 ^d	88.8/10.3/0.9
Amikacin	16	>32	0.5 to >32	61.2/17.3/21.5	47.9/13.3/38.8
Colistin	0.25	>8	≤0.06 to >8		65.6/–/34.4
Gentamicin	8	>8	0.12 to >8	45.2/7.6/47.3	42.1/3.0/54.8
Levofloxacin	>4	>4	≤0.03 to >4	14.8/3.6/81.5	8.5/2.7/88.8
Carbapenemase-producing Enterobacteriaceae (292)					
M/V ^b	0.5	32	≤0.015 to >32	72.9/2.1/25.0 ^c	
Meropenem	32	>32	1 to >32	1.7/4.1/94.2	5.8/22.3/71.9
Minocycline	4	>8	0.25 to >8	64.0/18.2/17.8	
Tigecycline	0.5	2	0.12–4	99.3/0.7/0.0 ^d	89.4/9.9/0.7
Amikacin	16	>32	0.5 to >32	57.5/19.2/23.3	44.2/13.4/42.5
Colistin	0.25	>8	≤0.06 to >8		64.2/–/35.8
Gentamicin	8	>8	0.12 to >8	44.9/8.6/46.6	41.4/3.4/55.1
Levofloxacin	>4	>4	≤0.03 to >4	12.7/3.4/83.9	6.2/2.4/91.4
KPC-producers (206)					
M/V ^b	0.25	1	≤0.015–32	99.5/0.0/0.5 ^c	
Meropenem	32	>32	1 to >32	1.9/5.3/92.7	7.3/25.7/67.0
Minocycline	4	8	0.5 to >8	76.7/14.1/9.2	
Tigecycline	0.5	2	0.12–4	99.5/0.5/0.0 ^d	89.8/9.7/0.5
Amikacin	16	>32	0.5 to >32	61.6/26.7/11.7	47.1/14.6/38.3
Colistin	0.25	>8	≤0.06 to >8		62.6/–/37.4
Gentamicin	2	>8	0.12 to >8	56.8/11.7/31.6	52.4/4.4/43.2
Levofloxacin	>4	>4	≤0.03 to >4	12.6/1.9/85.4	4.9/2.9/92.2
Non-KPC-producers (121)					
M/V ^b	16	>32	0.25 to >32	31.4/7.4/61.2 ^c	
Meropenem	16	>32	1 to >32	1.7/3.3/95.0	5.0/32.2/62.8
Minocycline	8	>8	0.25 to >8	43.8/22.3/33.9	
Tigecycline	0.5	2	0.12–4	98.3/1.7/0.0 ^d	87.6/10.7/1.7
Amikacin	16	>32	1 to >32	61.2/0.8/38.0	49.6/11.6/38.8
Colistin	0.12	>8	≤0.06 to >8		70.0/–/30.0
Gentamicin	>8	>8	0.12 to >8	26.4/0.8/72.7	25.6/0.8/73.6
Levofloxacin	>4	>4	≤0.03 to >4	18.2/6.6/75.2	14.0/2.5/83.5

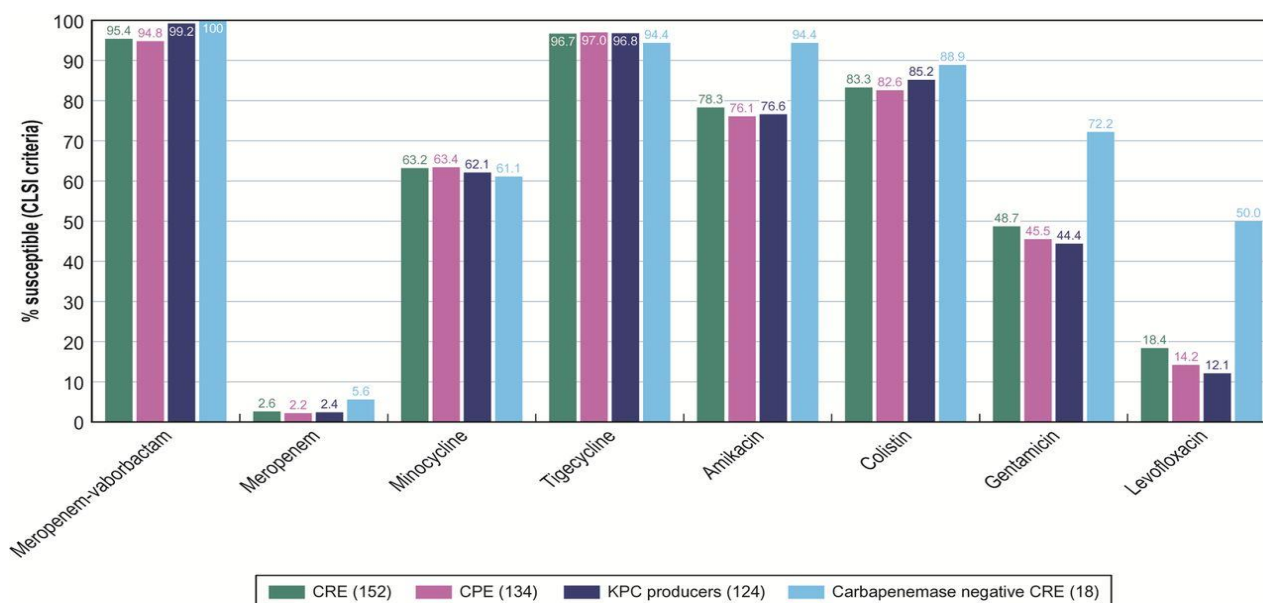
Πίνακας 2: Η δραστηριότητα της μεροπενέμης/βαμπορβακτάμης και των συγκρινόμενων αντιβιοτικών έναντι CRE και των στελεχών που παρήγαγαν καρβαπενεμάση [83]

Σε μια άλλη μελέτη του 2018, οι Hackel et al μελέτησαν την *in vitro* δραστηριότητα της μεροπενέμης/βαμπορβακτάμης έναντι στελεχών Enterobacterales που παρήγαγαν KPC, αλλά όχι MBL και OXA-48, και τη συνέκριναν με άλλα αντιβιοτικά. Ο συνδυασμός ήταν αποτελεσματικός στο 99% του συνόλου των Enterobacterales, έναντι 98,2% της κεφταζιδίμης/αβιμπακτάμης και 95,8% της τιγκεκυκλίνης. Επίσης, δε βρέθηκε διαφορά στην αποτελεσματικότητα όταν το στέλεχος παρήγαγε KPC-2 ή KPC-3 [84].

Family, genus, or species ^a (no. of isolates)	Antimicrobial agent(s)	Range			Susceptible	Intermediate	Resistant
		50%	90%				
All <i>Enterobacteriaceae</i> ^d (991)	Meropenem-vaborbactam	≤0.03 to >32	0.06	1	99.0	0.6	0.4
	Meropenem	2 to >32	32	>32	0	4.1	95.9
	Ceftazidime-avibactam	≤0.06 to >64	1	4	98.2		1.8
	Ceftazidime	1 to >64	>64	>64	3.0	2.5	94.5
	Tigecycline	≤0.06 to 8	1	2	95.8	3.6	0.6
	Minocycline	0.5 to >64	8	32	44.5	30.4	25.1
	Gentamicin	≤0.06 to >64	1	>64	63.4	6.3	30.4
	Polymyxin B	0.25 to >16	0.5	16	NA	NA	NA

Πίνακας 3: Η δραστηριότητα της μεροπενέμης/βαμπορβακτάμης και των συγκρινόμενων αντιβιοτικών έναντι Enterobacterales [84]

Οι Castanheira et al. τα έτη 2016-2018 συγκέντρωσαν στελέχη CRE και μελέτησαν τη δραστηριότητα της μεροπενέμης/βαμπορβακτάμης και άλλων αντιβιοτικών. Ο συνδυασμός ανέστειλε το 95,4% των CRE με βάση τα κριτήρια του CLSI και το 98% με βάση τη EUCAST.



Εικόνα 13: Η δραστηριότητα της μεροπενέμης/βαμπορβακτάμης και των συγκρινόμενων αντιβιοτικών. CPE: carbapenemase-producing Enterobacterales [85]

Από τα 152 στελέχη CRE, τα 134 παρήγαγαν καρβαπενεμάσες. Από αυτά, 6 δεν ήταν ευαίσθητα καθώς έφεραν γονίδια μεταλλο-β-λακταμάσης και τύπου OXA, ενώ ένα στέλεχος *Citrobacter freundii* έφερε το γονίδιο *bla_{KPC-3}*, οπότε και μελετήθηκε περαιτέρω. Το στέλεχος αυτό ήταν ενδιάμεσης ευαισθησίας με βάση το CLSI και ευαίσθητο με βάση τη EUCAST και εμφάνιζε διαταραχές των πορινών OmpF και OmpC (ομόλογες των OmpK35 και OmpK36 της *K. pneumoniae*) και υπερέκφραση της αντλίας AcrAB-TolC και AmpC β-λακταμάσης. Τα 18 στελέχη που δεν παρήγαγαν καρβαπενεμάση ήταν διαφόρων ειδών και οι μηχανισμοί αντοχής στις καρβαπενέμες αφορούσαν διαταραχές πορινών και υπερέκφραση άλλων β-λακταμασών καθώς και υπερέκφραση αντλίας εκροής. Ο συνδυασμός μεροπενέμης-βαμπορβακτάμης ήταν ωστόσο δραστικός απέναντί τους [85].

Επιπρόσθετα, για 45 στελέχη Enterobacterales ανθεκτικά στις καρβαπενέμες που δεν παράγουν καρβαπενεμάση (CRE non-CPE) ελέγχθηκε μεταξύ άλλων η δραστηριότητα της μεροπενέμης/βαμπορβακτάμης, κεφταζιδίμης/αβιμπακτάμης και ιμιπενέμης/ρελεμπακτάμης. Τα στελέχη εμφάνιζαν ποικίλους μηχανισμούς αντοχής, όπως διαταραχή στις πορίνες OmpC/OmpK36 και

OmpF/OmpK35, υπερέκφραση αντλίας εκροής AcrAB-TolC, υπερέκφραση χρωμοσωμικών ή επίκτητων β-λακταμασών. Μόνο η κεφταζιδίμη/αβιμπακτάμη ήταν δραστική έναντι όλων των στελεχών, ενώ η ιμιπενέμη/ρελεμπακτάμη και μεροπενέμη/βαμπορβακτάμη στο 93% των στελεχών. Τα στελέχη ανθεκτικά στη μεροπενέμη/βαμπορβακτάμη ανήκαν στα είδη *K. pneumoniae* και *Klebsiella aerogenes* με διαταραχή πορίνης OmpC/OmpK36 ή συνδυασμό των υπολοίπων μηχανισμών [86].

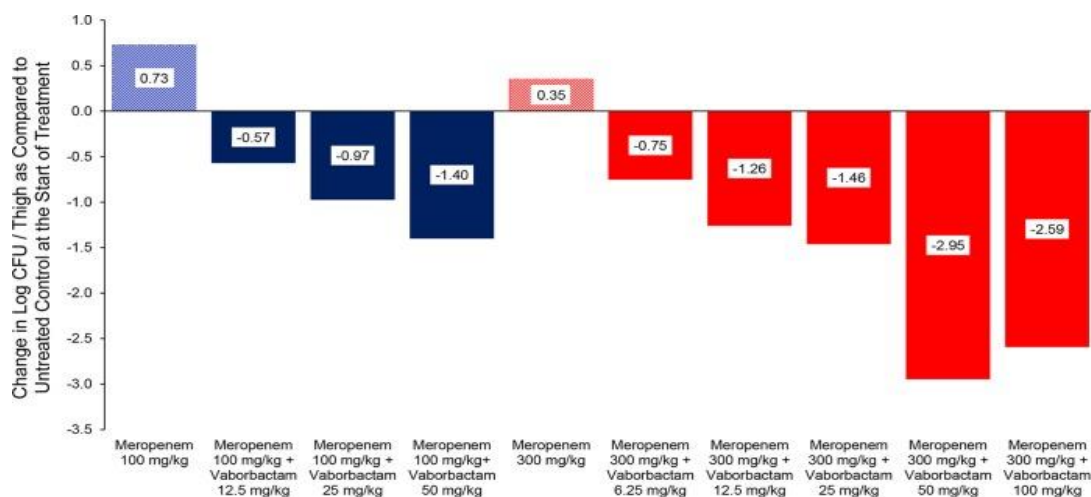
Σε μια μελέτη 360 στελεχών *P. aeruginosa* που απομονώθηκαν από ασθενείς με λοιμώξεις μαλακών μορίων η μεροπενέμη/βαμπορβακτάμη ήταν δραστική έναντι του 94,2%, ποσοστό ελαφρά χαμηλότερο από των υπόλοιπων νεότερων συνδυασμών β-λακταμικού/αναστολέα, της αμικασίνης, και της κολιστίνης. Ωστόσο, η αποτελεσματικότητα ήταν πολύ χαμηλότερη όταν εξετάστηκε σε υποομάδες ανθεκτικών στελεχών. Χαρακτηριστικά, 61,1% έναντι 92,6% της κεφταζιδίμης/αβιμπακτάμης σε στελέχη μη ευαίσθητα στη μεροπενέμη, και 35,3% έναντι 82,4% όταν τα στελέχη ήταν επίσης ανθεκτικά σε κεφταζιδίμη, ιμιπενέμη και πιπερακιλλίνη/ταζομπακτάμη [87]. Σε παρόμοια συμπεράσματα κατέληξε η μελέτη 583 στελεχών *P. aeruginosa* από ασθενείς με πνευμονία από διάφορα ευρωπαϊκά νοσοκομεία. Η μεροπενέμη/βαμπορβακτάμη είχε τη χαμηλότερη αποτελεσματικότητα σε σχέση με τους υπόλοιπους συνδυασμούς και μειωνόταν αισθητά στις υποομάδες των στελεχών με αντοχές στα β-λακταμικά [88].

Πειραματικές λοιμώξεις

Η δραστικότητα του συνδυασμού μεροπενέμης/βαμπορβακτάμης μελετήθηκε σε μοντέλα λοίμωξης μηρού και πνεύμονα ουδετεροπενικού ποντικού. Η λοίμωξη στους ποντικούς προκλήθηκε από στελέχη Enterobacterales ανθεκτικά στις καρβαπενέμες που παρήγαγαν KPC, καθώς και άλλες β-λακταμάσες, με ή χωρίς διαταραχές διαπερατότητας.

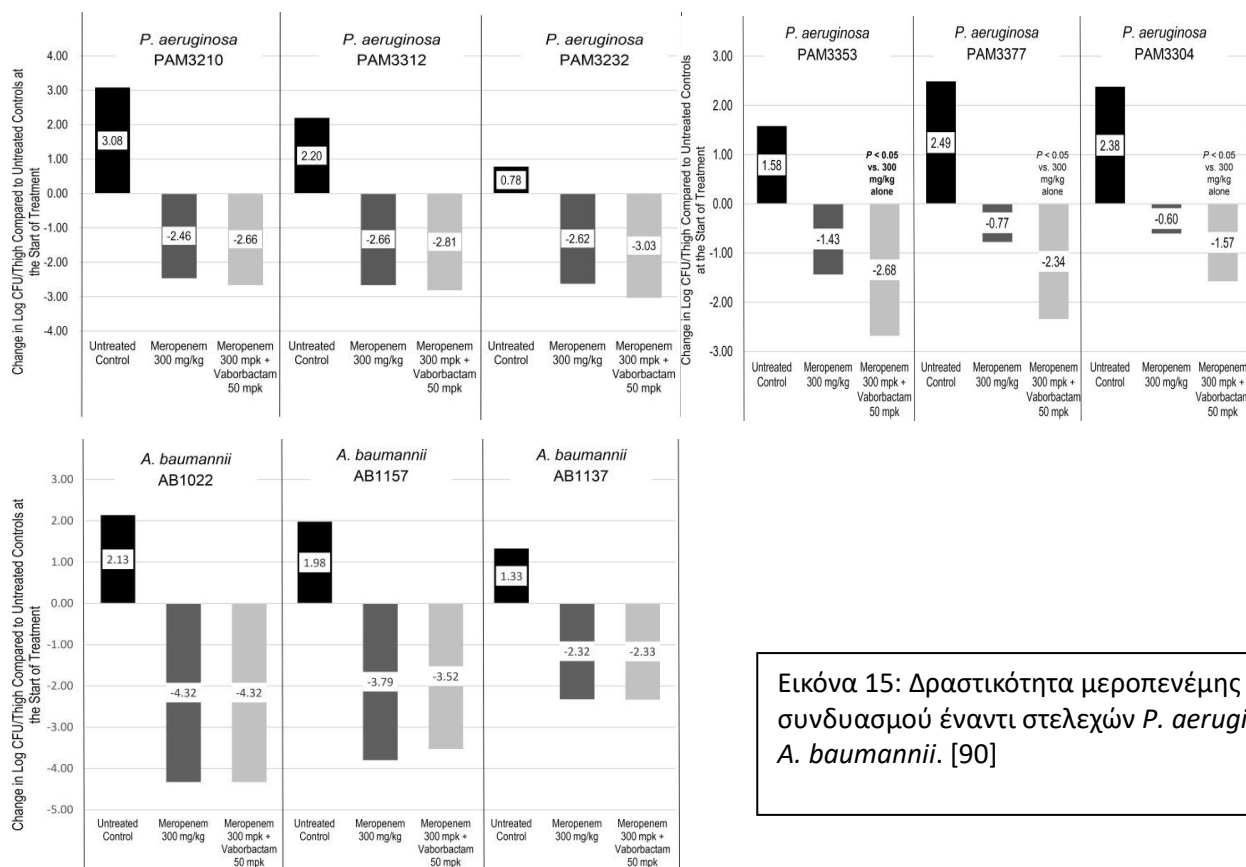
Σε πρώτη φάση, χορηγήθηκε στους ποντικούς με λοίμωξη μηρού από *K. pneumoniae* εφάπαξ δόση είτε μεροπενέμης είτε του συνδυασμού. Η χορήγηση μόνο μεροπενέμης είχε τα ίδια αποτελέσματα με τους μάρτυρες που δεν έλαβαν καμία θεραπεία. Η προσθήκη της βαμπορβακτάμης, αντίθετα, αύξησε τη θανάτωση των βακτηρίων με δοσο-εξαρτώμενο τρόπο. Στη συνέχεια, οι ποντικοί έλαβαν είτε μεροπενέμη είτε το συνδυασμό σε διαφόρων επιπέδων δόση, ανά 2 ώρες επί ένα 24ωρο. Και σε αυτή την περίπτωση η μεροπενέμη δεν μείωσε τον πληθυσμό των βακτηρίων σε σχέση με τους μάρτυρες. Και εδώ η προσθήκη της βαμπορβακτάμης επέφερε θανάτωση των βακτηρίων με δοσο-εξαρτώμενο τρόπο, με μέγιστη θανάτωση 2,5 log cfu/μηρό. Παρόμοια αποτελέσματα είχε και η θεραπεία με μεροπενέμη/βαμπορβακτάμη ποντικών με λοίμωξη μηρού από άλλα στελέχη *K. pneumoniae*, *E. coli*, *E. cloacae*.

Στη λοίμωξη πνεύμονα, η μεροπενέμη μόνη επέφερε ελάχιστη θανάτωση ή επέτρεψε την αύξηση του αριθμού ανάλογα το στέλεχος *K. pneumoniae*, ενώ ο συνδυασμός προκάλεσε θανάτωση και στα δύο στελέχη που μελετήθηκαν [89].



Εικόνα 14: Δραστικότητα μεροπενέμης και μεροπενέμης/βαμπορβακτάμης έναντι *K. pneumoniae* σε ουδετεροπενικό ποντικό με λοίμωξη μηρού. Έναρξη θεραπείας 2 ώρες μετά τη μόλυνση και συνέχιση της ανά 2 ώρες για 24 ώρες. [89]

Όσον αφορά τα είδη *P. aeruginosa* και *A. baumannii*, η δράση του συνδυασμού εξετάστηκε σε μοντέλο λοίμωξης μηρού ποντικού. Ενώ, ως επί το πλείστον, η δράση του συνδυασμού δε διαφέρει από της μεροπενέμης, σε κάποια στελέχη *P. aeruginosa*, ανθεκτικών στη μεροπενέμη, η προσθήκη της βαμπορβακτάμης επέφερε αυξημένη θανάτωση των βακτηρίων. Αυτό πιθανά να συνέβη λόγω της ύπαρξης μιας επιπρόσθετης επαγόμενης β-λακταμάσης που αναστέλλεται από τη βαμπορβακτάμη [90].



Εικόνα 15: Δραστικότητα μεροπενέμης και συνδυασμού έναντι στελεχών *P. aeruginosa* και *A. baumannii*. [90]

Κλινικές μελέτες

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της μεροπενέμης/βαμπορβακτάμης αξιολογήθηκαν σε δύο κλινικές μελέτες φάσης 3.

Η TANGO I (Targeting Antibiotic Non-susceptible Gram-Negative Organisms) ήταν μια πολυκεντρική, πολυεθνική, τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, μελέτη φάσης 3 που διεξήχθη από το Νοέμβριο του 2014 έως τον Απρίλιο του 2016. Σκοπός της ήταν η αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας της μεροπενέμης/βαμπορβακτάμης σε ενήλικες ασθενείς με επιπλεγμένη λοίμωξη του ουροποιητικού, συμπεριλαμβανομένης της πυελονεφρίτιδας. Οι συμμετέχοντες κατανεμήθηκαν ώστε να λάβουν μεροπενέμη-βαμπορβακτάμη (2 g/2 g σε ενδοφλέβια έγχυση σε διάστημα 3 ωρών) ή πιπερακιλλίνη/ταζομπακτάμη (4 g/0,5 g σε ενδοφλέβια έγχυση σε διάστημα μισής ώρας) κάθε 8 ώρες. Αν οι ασθενείς πληρούσαν συγκεκριμένα κριτήρια βελτίωσης, μετά από τουλάχιστον 15 δόσεις του φαρμάκου, η θεραπεία άλλαζε σε από του στόματος λεβοφλοξασίνη, ώστε να συμπληρωθούν τελικά 10 ημέρες θεραπείας [91].

Η επιπλεγμένη ουρολοίμωξη ορίστηκε με βάση την ύπαρξη: α) τουλάχιστον 2 από 5 κλινικών κριτηρίων: πυρετός $>38,0^{\circ}\text{C}$ ή ρίγος, αυξημένα λευκά αιμοσφαίρια ($>10000/\text{mm}^3$) ή αριστερή στρόφη $>15\%$, ναυτία ή έμετος, δυσουρία ή συχνουρία ή έπειξη για ούρηση, β) πυουρία, δηλαδή 10 ή περισσότερα πυοσφαίρια/μl σε αφυγοκέντρητα ούρα, ή 10 ή περισσότερα πυοσφαίρια/HPF σε ίζημα ούρων, ή θετική λευκοκυτταρική εστέραση στη γενική ούρων, και γ) τουλάχιστον 1 παράγοντα κινδύνου, δηλαδή μόνιμος ουροκαθετήρας, νευρογενής κύστη, αποφρακτική ουροπάθεια, αζωθαιμία λόγω νεφρικής νόσου, επίσχεση ούρων λόγω καλοήθους υπερτροφίας προστάτη.

Κριτήρια αποκλεισμού ήταν η ανάγκη για δεύτερο αντιβιοτικό εκτός του υπό μελέτη ή αντιμυκητιασική θεραπεία, η λήψη αντιβιοτικής αγωγής έως 48 ώρες πριν την τυχαιοποίηση, και η κάθαρση κρεατινίνης μικρότερη από 30 ml/min [91].

Το κύριο σημείο τερματισμού ήταν διαφορετικό για τον αμερικάνικο Οργανισμό Φαρμάκων και Τροφίμων (FDA) και τον ευρωπαϊκό Οργανισμό Φαρμάκων (EMA). Για τον FDA ήταν η γενική επιτυχία, ένας συνδυασμός κλινικής ίασης (εξάλειψη ή βελτίωση συμπτωμάτων λοίμωξης) και μικροβιακής εκρίζωσης (μικρόβια $<10^4$ cfu/ml ούρων), στο τέλος της ενδοφλέβιας θεραπείας. Για τον EMA ήταν η μικροβιακή εκρίζωση σε επίπεδα μικρότερα από 10^3 cfu/ml ούρων, κατά την επίσκεψη ελέγχου της θεραπείας, δηλαδή 7 ημέρες μετά τον τερματισμό της θεραπείας (test-of-cure, TOC).

Στη μελέτη συμπεριελήφθησαν 550 ασθενείς από 17 χώρες και με τυχαιοποίηση 274 θα λάμβαναν μεροπενέμη/βαμπορβακτάμη και 276 πιπερακιλλίνη/ταζομπακτάμη. Τελικά, 545 έλαβαν τουλάχιστον 1 δόση αντιβιοτικού και αποτέλεσαν τον πληθυσμό με σκοπό τη θεραπεία (modified intent-to-treat population, mITT), 272 έλαβαν μεροπενέμη/βαμπορβακτάμη και 273 πιπερακιλλίνη/ταζομπακτάμη. Από αυτούς, 374 είχαν σε καλλιέργεια ούρων παθογόνο μικρόβιο με ανάπτυξη $>10^5$ cfu/ml ή ταυτόχρονα ίδιο παθογόνο σε αιμοκαλλιέργεια και καλλιέργεια ούρων και αποτέλεσαν το μικροβιακό mITT πληθυσμό, 192

στην ομάδα της μεροπενέμης-βαμπορβακτάμης και 182 στις πιπερακιλλίνης/ταζομπακτάμης.

Μεταξύ των δύο ομάδων τα δημογραφικά χαρακτηριστικά ήταν παρόμοια, όπως και τα ποσοστά πυελονεφρίτιδας (59,2% και 59% αντίστοιχα) και επιπλεγμένης ουρολοίμωξης με ή χωρίς αφαιρούμενη πηγή μόλυνσης. Παρόμοια ήταν επίσης τα παθογόνα μικρόβια, με συχνότερο τα *E. coli* (65,1% και 64,3%) και *K. pneumoniae* (15,6% και 15,4%). Σχεδόν όλα τα παθογόνα ήταν ευαίσθητα στη μεροπενέμη, ενώ περίπου 12% ήταν ανθεκτικά στην πιπερακιλλίνη/ταζομπακτάμη. Η συνολική διάρκεια θεραπείας ήταν περίπου 10 ημέρες και για τις δύο ομάδες, όπως και η διάρκεια της ενδοφλέβιας θεραπείας, που ήταν περίπου 8 ημέρες.

Στο τέλος της ενδοφλέβιας θεραπείας (EOIVT), το ποσοστό γενικής επιτυχίας στο μικροβιολογικό mITT πληθυσμό ήταν 98,4% με την μεροπενέμη/βαμπορβακτάμη και 94,0% με την πιπερακιλλίνη-ταζομπακτάμη. Η στατιστική ανάλυση έδειξε ότι η μεροπενέμη/βαμπορβακτάμη ήταν μη-κατώτερη της πιπερακιλλίνης/ταζομπακτάμης με βάση τα κριτήρια του FDA. Με βάση τα κριτήρια του EMA για τον μικροβιολογικό mITT πληθυσμό στην επίσκεψη TOC, μικροβιακή εξάλειψη υπήρξε στο 66,7% στην ομάδα της μεροπενέμης/βαμπορβακτάμης έναντι 57,7% για την πιπερακιλλίνη/ταζομπακτάμη, αναδεικνύοντας επίσης μη-κατωτερότητα της μεροπενέμης/βαμπορβακτάμης έναντι πιπερακιλλίνης/ταζομπακτάμης [91].

Από τα αποτελέσματα της μελέτης TANGO I, ο συνδυασμός μεροπενέμης/βαμπορβακτάμης φάνηκε να είναι καλά ανεκτός. Συγκεκριμένα, μεταξύ των ασθενών στην ομάδα της μεροπενέμης/βαμπορβακτάμης και πιπερακιλλίνης/ταζομπακτάμης, τα ποσοστά όσων παρουσίασαν οποιαδήποτε ανεπιθύμητη ενέργεια (39% έναντι 35,5%), όσων παρουσίασαν ανεπιθύμητη ενέργεια σχετιζόμενη με το υπό μελέτη φάρμακο (15,1% και 12,8%), σοβαρή ανεπιθύμητη ενέργεια (2,6% έναντι 4,8%), ή απειλητική για τη ζωή ανεπιθύμητη ενέργεια (1,1% έναντι 0%) ήταν παρόμοια. Χαμηλά και παρόμοια ήταν τα ποσοστά όσων πέθαναν (0,7% και στις 2 ομάδες) και όσων διέκοψαν την λήψη λόγω ανεπιθύμητης ενέργειας (2,6% έναντι 5,1%). Η κυριότερη ανεπιθύμητη ενέργεια που αναφέρθηκε στην ομάδα της μεροπενέμης/βαμπορβακτάμης ήταν η κεφαλαλγία (8,8%), ήπιας έως μέτριας σοβαρότητας, που δεν οδήγησε σε διακοπή της λήψης του φαρμάκου από τον ασθενή. Οι λοιπές ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν μετά την έναρξη της θεραπείας φαίνονται στον πίνακα [91].

Πίνακας 4: Ανεπιθύμητες ενέργειες σχετιζόμενες με τη θεραπεία [91]

Adverse Event	No. (%) ^b		
	Meropenem-Vaborbactam (n = 272)	Piperacillin-Tazobactam (n = 273)	Total (n = 545)
Headache	24 (8.8)	12 (4.4)	36 (6.6)
Diarrhea	9 (3.3)	12 (4.4)	21 (3.9)
Nausea	5 (1.8)	4 (1.5)	9 (1.7)
Asymptomatic bacteriuria	4 (1.5)	4 (1.5)	8 (1.5)
Catheter site phlebitis ^c	5 (1.8)	3 (1.1)	8 (1.5)
Infusion site phlebitis	6 (2.2)	2 (0.7)	8 (1.5)
Urinary tract infection	4 (1.5)	4 (1.5)	8 (1.5)
Hypokalemia	3 (1.1)	4 (1.5)	7 (1.3)
Vaginal infection	1 (0.4)	6 (2.2)	7 (1.3)
Alanine aminotransferase increased	5 (1.8)	1 (0.4)	6 (1.1)
Anemia	2 (0.7)	4 (1.5)	6 (1.1)
Aspartate aminotransferase increased	4 (1.5)	2 (0.7)	6 (1.1)
Pyrexia	4 (1.5)	2 (0.7)	6 (1.1)
Dyspnea	0	5 (1.8)	5 (0.9)

Η δεύτερη κλινική μελέτη, η TANGO II, ήταν μια πολυεθνική, φάσης 3, ανοικτής ετικέτας, τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη μελέτη που είχε σκοπό να συγκρίνει την αποτελεσματικότητα και ασφάλεια της μεροπενέμης/βαμπορβακτάμης ως μονοθεραπεία σε σχέση με την καλύτερη διαθέσιμη θεραπεία (BAT) για Enterobacterales ανθεκτικά στις καρβαπενέμες. Συμπεριέλαβε ασθενείς από 27 νοσοκομεία από 8 χώρες (Αργεντινή, Βραζιλία, Κολομβία, Ελλάδα, Ιταλία, Ισραήλ, Ηνωμένο Βασίλειο, ΗΠΑ) με γνωστή επικράτηση CRE που παράγουν KPC, από το Νοέμβριο του 2014 έως τον Ιούνιο του 2017 [92].

Οι ασθενείς ήταν ενήλικες με επιπλεγμένη λοίμωξη ουροποιητικού ή οξεία πυελονεφρίτιδα, νοσοκομειακή πνευμονία ή πνευμονία σχετιζόμενη με αναπνευστήρα, βακτηριαμία ή επιπλεγμένη ενδοκοιλιακή λοίμωξη, με επιβεβαιωμένο ή ύποπτο CRE παθογόνο (από καλλιέργεια ή μοριακή μέθοδο εντός των προηγούμενων 90 ημερών), που χρειάζονταν 7 ή περισσότερες ημέρες ενδοφλέβιας αντιβιοτικής αγωγής. Κριτήρια αποκλεισμού ήταν η υπερευαισθησία στα β-λακταμικά, επιβεβαιωμένη λοίμωξη από παθογόνο που παρήγαγε μεταλλο-β-λακταμάση ή τύπου OXA β-λακταμάση, APACHE II score >30 ή άμεσα απειλητική για τη ζωή νόσο. Στη μελέτη μπορούσαν να συμπεριληφθούν ασθενείς με επηρεασμένη νεφρική λειτουργία, ακόμα και όσοι ήταν σε αιμοδιάλυση αλλά όχι σε μόνιμη θεραπεία νεφρικής υποκατάστασης, καθώς και ανοσοκατεσταλμένοι ασθενείς (με λευχαμία ή λέμφωμα σε μη ύφεση, προηγηθείσα μεταμόσχευση, ουδετεροπενία, ή υπό ανοσοκατασταλτική θεραπεία).

Εβδομήντα πέντε ασθενείς έλαβαν τουλάχιστον μία δόση αντιβιοτικού, 50 έλαβαν μεροπενέμη/βαμπορβακτάμη και 25 την καλύτερη διαθέσιμη θεραπεία, που περιλάμβανε μονοθεραπεία ή συνδυασμό πολυμυξίνης, καρβαπενέμης, αμινογλυκοσίδης ή τιγκεκυκλίνης, ή μονοθεραπεία με κεφταζιδίμη/αβιμπακτάμη. Από αυτούς, οι 54 (35 και 19 αντίστοιχα) είχαν Gram-αρνητικό παθογόνο, ήταν δηλαδή ο μικροβιακός MITT πληθυσμός. Ανάμεσά τους 47 (32 και 15 αντίστοιχα) είχαν επιβεβαιωμένη λοίμωξη από CRE παθογόνο (mCRE-MITT πληθυσμός) και ήταν ο πρωτεύων υπό μελέτη πληθυσμός. Το κυριότερο παθογόνο ήταν *K. pneumoniae* που παρήγαγε KPC (87,2%). Άλλα παθογόνα ήταν *E. coli*,

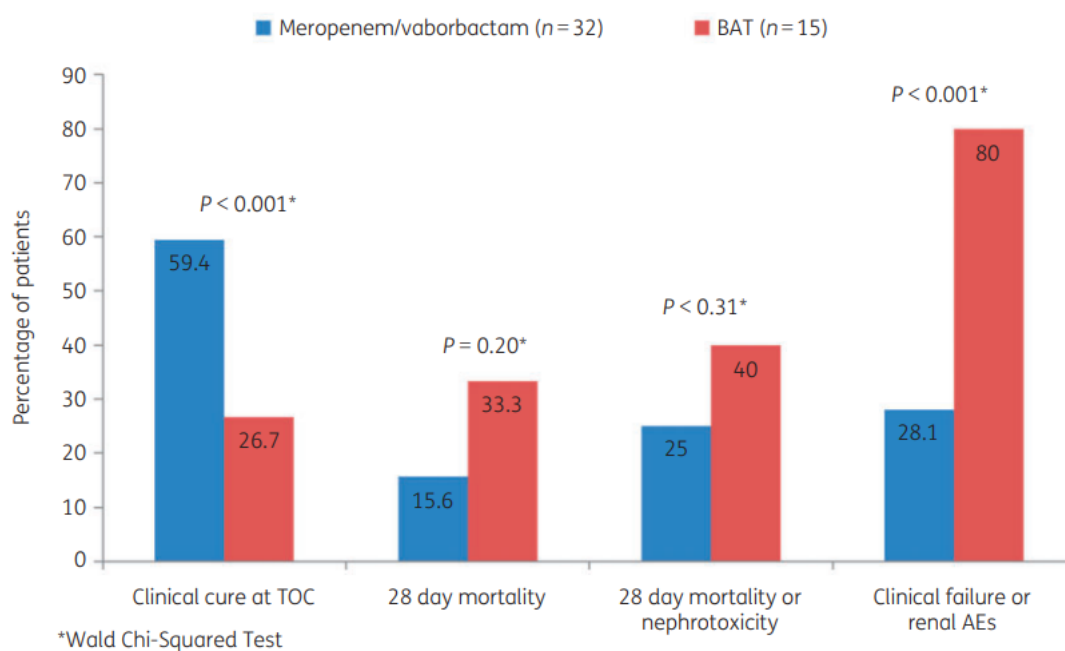
Enterobacter cloacae, *Proteus mirabilis*, *Serratia marcescens* [92].

Πέντε στελέχη *K. pneumoniae* είχαν MIC μεροπενέμης-βαμπορβακτάμης $>4 \mu\text{g/ml}$ (3 στην ομάδα της μεροπενέμης/βαμπορβακτάμης και 2 στη BAT), 4 παρήγαγαν καρβαπενεμάση τάξης B ή D, και 1 KPC-3 (στην ομάδα της BAT). Αξιοσημείωτα, 1/32 στελέχη (3,1%) στην ομάδα της μεροπενέμης-βαμπορβακτάμης παρουσίασε τετραπλάσια αύξηση στην τιμή της MIC (από 0,25 σε $1 \mu\text{g/ml}$), έναντι 1/15 (6,7%) στην ομάδα της BAT, κατά τη διάρκεια της θεραπείας

Στον πληθυσμό mCRE-MITT, η μεροπενέμη/βαμπορβακτάμη εμφάνισε υψηλότερα ποσοστά κλινικής θεραπείας σε σχέση με την BAT, τόσο κατά την ημέρα τερματισμού της θεραπείας (end of treatment, EOT) όσο και κατά την ημέρα ελέγχου της θεραπείας, 7 ημέρες μετά τον τερματισμό της θεραπείας (test of cure, TOC). Συγκεκριμένα, 65,6% έναντι 33,3% ($p=0,03$) και 59,4% έναντι 26,7% ($p=0,02$). Η θνητότητα κατά την 28^η ημέρα ήταν χαμηλότερη στην ομάδα της μεροπενέμης/βαμπορβακτάμης (15,6% έναντι 33,3%, $p=0,2$). Ένας στους 5 θανάτους στην ομάδα της μεροπενέμης/βαμπορβακτάμης σχετίστηκε με σήψη έναντι 4 στους 5 στην ομάδα της BAT. Η μικροβιακή εξάλειψη ήταν σημαντικότερη στην ομάδα της μεροπενέμης/βαμπορβακτάμης τόσο κατά την EOT (65,6% έναντι 40%, $p=0,09$) όσο και κατά την TOC (53,1% έναντι 33,3%, $p=0,19$).

Στην υποομάδα των ασθενών με ουρολοίμωξη, το ποσοστό επιτυχίας για την μεροπενέμη/βαμπορβακτάμη κατά την ημέρα EOT ήταν 75% έναντι 50% για την BAT, και κατά την TOC 33,3% έναντι 50% για την BAT. Στους λίγους ασθενείς με ενδοκοιλιακή λοίμωξη, η κλινική επιτυχία κατά την TOC ήταν 100% (2/2) για τη μεροπενέμη-βαμπορβακτάμη έναντι 0% (0/2) για την BAT. Για τους ασθενείς με πνευμονία ή βακτηριαιμία, η θνητότητα κατά την 28^η ημέρα ήταν χαμηλότερη στην ομάδα της μεροπενέμης/βαμπορβακτάμης έναντι της BAT (22,2% έναντι 44,4%, $p=0,25$). Επίσης, η μεροπενέμη/βαμπορβακτάμη φάνηκε πιο αποτελεσματική στους ανοσοκατεσταλμένους ασθενείς καθώς είχε υψηλό ποσοστό κλινικής επιτυχίας κατά την επίσκεψη TOC (63,6% έναντι 0%, $p<0,001$) [92].

Όσον αφορά την ασφάλεια, η μεροπενέμη/βαμπορβακτάμη σχετίστηκε με χαμηλότερη εμφάνιση ανεπιθύμητων ενεργειών, συμπεριλαμβανομένων σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών. Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (συχνότητα $>10\%$) ήταν διάρροια, αναιμία και υποκαλιαιμία για την μεροπενέμη/βαμπορβακτάμη, ενώ στην ομάδα της BAT περιλάμβαναν σήψη και σηπτικό σοκ, διάρροια, αναιμία, υπόταση, και οξεία νεφρική ανεπάρκεια. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονταν με τη νεφρική λειτουργία ήταν χαμηλότερες για την μεροπενέμη/βαμπορβακτάμη σε σχέση με την BAT (4% έναντι 24%), με την οξεία νεφρική ανεπάρκεια να ανέρχεται στο 12% στην ομάδα της BAT έναντι 2% για τη μεροπενέμη/βαμπορβακτάμη [92].



Εικόνα 16: Αποτελέσματα TANGO II [140]

Από το 2016 έχει ξεκινήσει η κλινική μελέτη TANGOKIDS, μια μελέτη φάσης I που σκοπό έχει την εύρεση αποτελεσματικής δοσολογίας και την αξιολόγηση της ασφάλειας της χρήσης μεροπενέμης/βαμπορβακτάμης σε παιδιατρικό πληθυσμό (ηλικίας 0-18 ετών) με σοβαρές βακτηριακές λοιμώξεις. (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02687906)

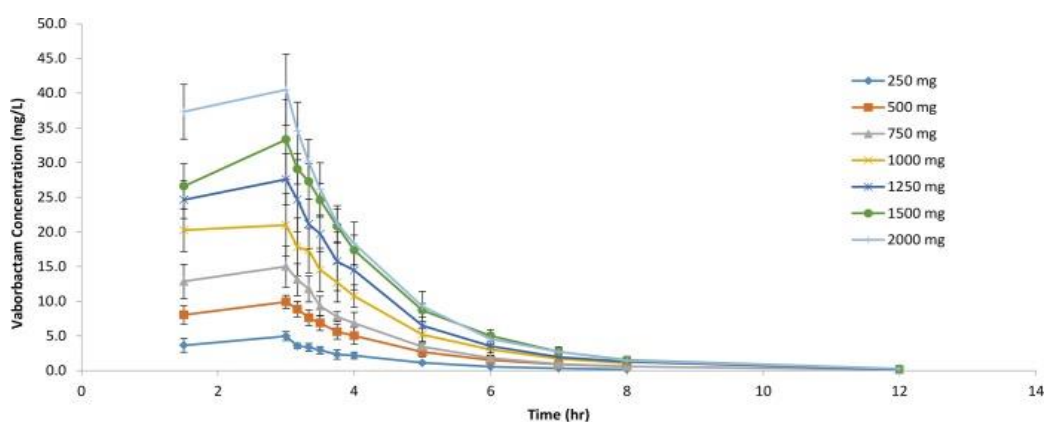
Φαρμακοκινητική

Προκλινικές μελέτες και φάσης 1 μελέτες φαρμακοκινητικής επιβεβαιώνουν τη συμβατότητα της βαμπορβακτάμης με τη μεροπενέμη, και παρέχουν δεδομένα που υποστηρίζουν την εγκεκριμένη δόση χορήγησης του νέου συνδυασμού [93].

Ήδη από τα πρώτα πειράματα μελετήθηκαν οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες της βαμπορβακτάμης με χορήγηση αυξανόμενων δόσεων σε ποντίκια. Η συστηματική έκθεση, όπως εκφράζεται με τις τιμές μέγιστης συγκέντρωσης (C_{max}) και της περιοχής κάτω από την καμπύλη συγκέντρωσης-χρόνου (AUC), βρέθηκε να αυξάνεται ανάλογα με τη δόση. Γενικά, οι φαρμακοκινητικές παράμετροι μιμούνταν αυτές των β-λακταμικών αντιβιοτικών, καθώς η βαμπορβακτάμη εμφάνιζε υψηλή C_{max} και AUC, μικρό χρόνο ημίσειας ζωής ($t_{1/2}$), και χαμηλό όγκο κατανομής (Vd). Αυτό επιβεβαίωσε την επιλογή να συνδυαστεί με ένα β-λακταμικό αντιβιοτικό [73].

Εφόσον δεν παρατηρήθηκε τοξικότητα στα πειραματόζωα, οι μελέτες φαρμακοκινητικής προχώρησαν σε ανθρώπους. Στην πρώτη μελέτη που διεξήχθη, αξιολογήθηκε η φαρμακοκινητική και η ασφάλεια της βαμπορβακτάμης σε 80 υγιείς ενήλικες, σε μια τυχαιοποιημένη, διπλά-τυφλή μελέτη με μονήρεις και πολλαπλές αυξανόμενες δόσεις. Οι συμμετέχοντες χωρίστηκαν σε 10 ομάδες, στις οποίες 6 άτομα θα λάμβαναν δόσεις βαμπορβακτάμης από 250 έως 2000 mg, και 2 άτομα placebo, σε μια 3ωρη έγχυση. Οι

πρώτες 6 ομάδες έλαβαν μονήρεις δόσεις των 250, 500, 750, 1000, 1250, και 1500 mg, και οι υπόλοιπες 4 έλαβαν δόσεις 250, 1000, 1500, και 2000 mg, ανά 8 ώρες για 7 ημέρες. Δείγματα αίματος ξεκινούσαν να λαμβάνονται πριν τη δόση και ανά τακτά χρονικά διαστήματα, μέχρι 24 ώρες μετά τη χορήγηση. Ομοίως, δείγματα ούρων συλλέγονταν μέχρι και 48 ώρες μετά τη χορήγηση. Οι παράμετροι που μελετήθηκαν ήταν οι ακόλουθες: C_{max} , AUC, χρόνος μέχρι τη μέγιστη συγκέντρωση (T_{max}), $t_{1/2}$, V_d , κάθαρση (CL), νεφρική κάθαρση (CL_R), και μη νεφρική κάθαρση (CL_{NR}). Η βαμπορβακτάμη βρέθηκε να συνδέεται με πρωτεΐνες του ορού σε επίπεδο 33%, σε όλο το εύρος των δόσεων που χορηγήθηκαν. Τόσο στις μονήρεις δόσεις όσο και στις πολλαπλές, η έκθεση στη βαμπορβακτάμη, όπως εκφράζεται από τις C_{max} και AUC, αυξανόταν ανάλογα με τη δόση. Επίσης, και στις δύο περιπτώσεις, η CL_R αποτέλεσε περίπου το 80-90% της ολικής κάθαρσης. Ακόμα, δε διαπιστώθηκε συσσώρευση βαμπορβακτάμης στο πλάσμα μετά από πολλαπλές δόσεις.



Εικόνα 17: Η μέση συγκέντρωση (+/- SD) βαμπορβακτάμης στον ορό σε σχέση με το χρόνο μετά την 3ωρη έγχυση δόσεων 250 έως 2000 mg [94]

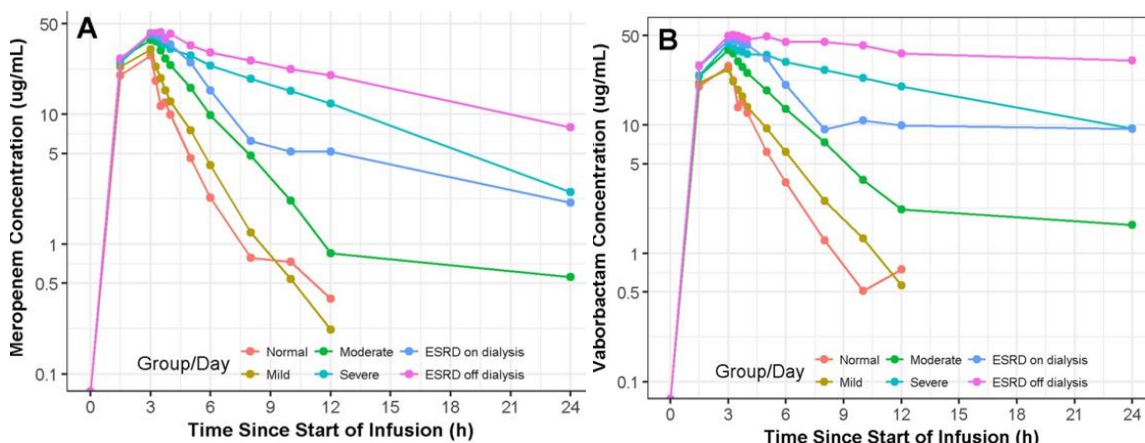
Παράλληλα, σημειώθηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες που εμφανίστηκαν. Κυριότερη ήταν η κεφαλαλγία. Η συχνότητα εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών δε φάνηκε να σχετίζεται με την αυξανόμενη δόση, με εξαίρεση τον ήπιο λήθαργο που εμφανίστηκε μόνο στην ομάδα που έλαβε την υψηλότερη δόση [94].

Στη συνέχεια, διεξήχθη μια μελέτη φάσης 1 όπου μελετήθηκε η χορήγηση βαμπορβακτάμης μόνης και σε συνδυασμό με μεροπενέμη, σε 76 υγιείς ενήλικες που χωρίστηκαν σε 5 ομάδες για να λάβουν δόσεις βαμπορβακτάμης 250, 1000, 1500, ή 2000 mg, ή/και 1000 ή 2000 mg μεροπενέμης, μέσω 3ωρης ενδοφλέβιας έγχυσης. Οι συμμετέχοντες έλαβαν μονήρεις δόσεις τις ημέρες 1,2, 7 και πολλαπλές δόσεις τις ημέρες 8-14. Και πάλι συλλέγονταν δείγματα αίματος και ούρων ανά τακτά χρονικά διαστήματα, και έως 24 και 48 ώρες αντίστοιχα, μετά το τέλος της χορήγησης. Κατά τη διάρκεια της έγχυσης, η συγκέντρωση τόσο της μεροπενέμης όσο και της βαμπορβακτάμης αυξάνονταν γρήγορα, με τον T_{max} να είναι λίγο μετά το πέρας της 3ωρης έγχυσης. Έπειτα, οι συγκεντρώσεις μειώνονταν γρήγορα με τον χρόνο $t_{1/2}$ να είναι 0,9-1,3 ώρες και 1,1-1,9 ώρες για μεροπενέμη και βαμπορβακτάμη, αντίστοιχα [95]. Το γεγονός ότι ο χρόνος ημίσειας ζωής της βαμπορβακτάμης είναι ελαφρώς μεγαλύτερος από της μεροπενέμης εξασφαλίζει συγκέντρωση βαμπορβακτάμης επαρκή για να προστατεύσει τη μεροπενέμη ανάμεσα στις

χορηγήσεις των δόσεων [96].

Όλες οι φαρμακοκινητικές παράμετροι ήταν παρόμοιες όταν οι μεροπενέμη και βαμπορβακτάμη χορηγούνταν μόνες ή σε συνδυασμό υποδεικνύοντας ότι δεν υπήρχε κάποια αλληλεπίδραση μεταξύ τους. Και οι δύο ήταν καλώς ανεκτές, με κυριότερη ανεπιθύμητη ενέργεια την εμφάνιση φλεβίτιδας και πόνου στο σημείο έγχυσης [95].

Δεδομένου ότι η κύρια οδός κάθαρσης της βαμπορβακτάμης αλλά και της μεροπενέμης είναι η νεφρική, διερευνήθηκε σε μια μελέτη φάσης 1, ανοικτής ετικέτας, η φαρμακοκινητική και η ανεκτικότητα σε 41 άτομα με διαφορετικό βαθμό νεφρικής λειτουργίας. Οι συμμετέχοντες κατανεμήθηκαν σε 5 ομάδες ανάλογα με τη νεφρική τους λειτουργία: φυσιολογική (κάθαρση κρεατινίνης >90 ml/min), ήπια νεφρική βλάβη (εκτιμώμενος δείκτης σπειραματικής διήθησης eGFR 60-89 ml/min/1,73 m²), μέτρια (e GFR 30 έως <60), σοβαρή (e GFR <30) και νεφρική νόσος τελικού σταδίου σε αιμοδιάλυση (ESRD). Στους συμμετέχοντες χορηγήθηκε μονήρης δόση 1 g μεροπενέμης και 1 g βαμπορβακτάμης σε 3ωρη ενδοφλέβια έγχυση, εκτός από τους ασθενείς στην ομάδα ESRD που έλαβαν μία δόση πριν την αιμοκάθαρση και μία μετά. Δείγματα αίματος και ούρων συλλέγονταν ανά τακτά διαστήματα και έως 24 και 48 ώρες μετά το τέλος της χορήγησης, αντίστοιχα. Μελετώντας τις καμπύλες συγκέντρωσης-χρόνου, βρέθηκε ότι η έκθεση τόσο στη μεροπενέμη όσο και στη βαμπορβακτάμη αυξανόταν όσο μειωνόταν η νεφρική λειτουργία, καθώς μειωνόταν πιο αργά η συγκέντρωσή τους στο πλάσμα. Στην ομάδα ESRD, οι συγκεντρώσεις των φαρμάκων μειώθηκαν πιο γρήγορα όταν χορηγήθηκαν πριν αιμοκάθαρση σε σχέση με όταν χορηγήθηκαν μετά. Η τιμή της AUC και ο χρόνος $t_{1/2}$ επίσης αυξάνονταν όσο μειωνόταν η νεφρική λειτουργία. Η αύξηση στην τιμή της AUC ήταν πιο έντονη για τη βαμπορβακτάμη σε σχέση με τη μεροπενέμη. Η κάθαρση και των δύο φαρμάκων μειωνόταν ανάλογα με το βαθμό μείωσης του eGFR [97].



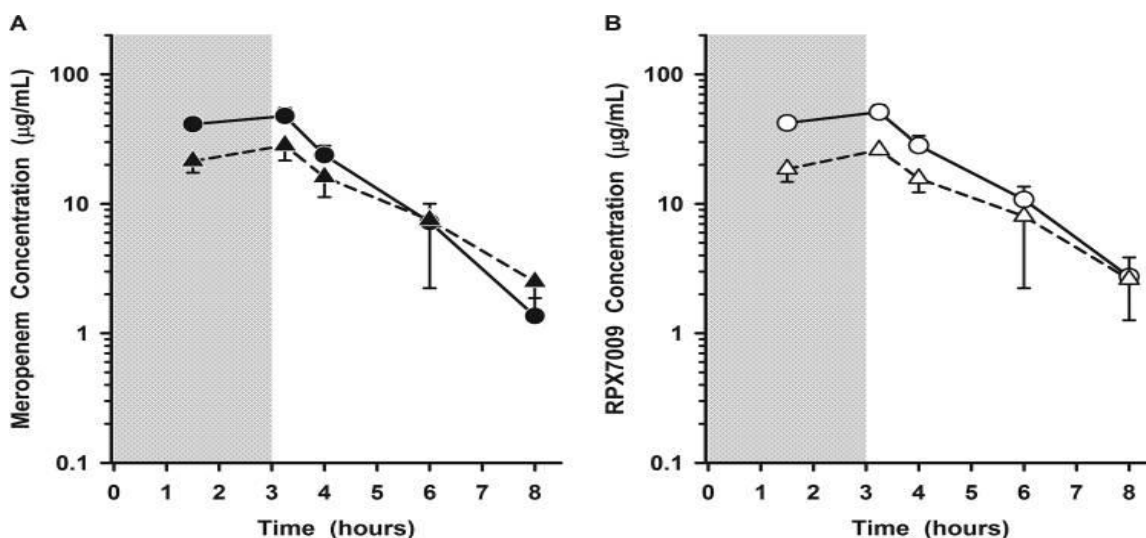
Εικόνα 18: Καμπύλες συγκέντρωσης-χρόνου ανάλογα με τη νεφρική λειτουργία [97]

Η αιμοκάθαρση απομακρύνει και τα δύο φάρμακα. Όταν η αιμοκάθαρση γινόταν αμέσως μετά τη χορήγηση της δόσης αύξανε σημαντικά την κάθαρση της μεροπενέμης και της βαμπορβακτάμης σε σχέση

με όταν τα φάρμακα χορηγούνταν μετά, συγκεκριμένα η κάθαρση της μεροπενέμης διπλασιάστηκε, ενώ της βαμπορβακτάμης πενταπλασιάστηκε [97].

Κατά τη μελέτη σημειώθηκαν, επίσης, ανεπιθύμητες ενέργειες, οι οποίες ήταν κυρίως κεφαλαλγία, διάρροια, κοιλιακός πόνος και δερματίτιδα εξ επαφής, όλες ήπιες με εξαίρεση μια περίπτωση σοβαρού κοιλιακού άλγους και μια αιμορραγικής διάρροιας. Δεν βρέθηκε συσχέτιση αυξημένης εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών και μειωμένης νεφρικής λειτουργίας. Στην ομάδα ESRD ήταν περισσότερες όταν το φάρμακο χορηγούνταν μετά την αιμοκάθαρση σε σχέση με πριν. Η δόση 1g/1g μεροπενέμης/βαμπορβακτάμης ήταν κατά κύριο λόγο ασφαλής και καλά ανεκτή από όλες τις ομάδες της μελέτης [97].

Όσον αφορά τις λοιμώξεις κατώτερου αναπνευστικού, η επαρκής διεισδυτικότητα ενός φαρμάκου στους πνεύμονες θεωρείται σημαντική για τη θεραπεία. Για την αξιολόγησή της, γίνεται μέτρηση της συγκέντρωσης του φαρμάκου στο επιθηλιακό υγρό των πνευμόνων και στα κυψελιδικά μακροφάγα. Για την εκτίμηση της μεροπενέμης/βαμπορβακτάμης έγινε μια τυχαιοποιημένη, ανοικτής ετικέτας μελέτη φάσης 1 σε 25 υγιείς ενήλικες. Στους συμμετέχοντες χορηγήθηκε η συνιστώμενη δόση των 2g/2g μεροπενέμης/βαμπορβακτάμης σε 3ωρη ενδοφλέβια έγχυση ανά 8 ώρες, για συνολικά 3 δόσεις, και δείγματα βρογχοκυψελιδικού εκπλύματος (BAL) λήφθηκαν με βρογχοσκόπηση πριν (χρόνος 0) και μετά (1,5 έως 8 ώρες) την χορήγηση της τελευταίας δόσης. Οι καμπύλες συγκέντρωσης-χρόνου ήταν σχεδόν ίδιες για τη μεροπενέμη και τη βαμπορβακτάμη. Η πνευμονική διεισδυτικότητα υπολογίστηκε σε 63% για τη μεροπενέμη και 53% για τη βαμπορβακτάμη, βάσει των τιμών AUC_{0-8} που υπολογίστηκαν από τις καμπύλες συγκέντρωσης-χρόνου στο επιθηλιακό υγρό των πνευμόνων και ολικής συγκέντρωσης-χρόνου στο πλάσμα. Όταν χρησιμοποιήθηκε η ελεύθερη συγκέντρωση στο πλάσμα, η πνευμονική διεισδυτικότητα εκτιμήθηκε σε 65% και 79%, αντίστοιχα. Η συγκέντρωση της μεροπενέμης ήταν κάτω από το όριο ανίχνευσης στα κυψελιδικά μακροφάγα, ενώ η συγκέντρωση της βαμπορβακτάμης κυμαινόταν από 2,35 έως 6,94 $\mu\text{g/ml}$ [98].



Εικόνα 19: Καμπύλες συγκέντρωσης-χρόνου για μεροπενέμη και βαμπορβακτάμη (πρώην RPX7009) σε πλάσμα (συνεχής γραμμή, κύκλος) και επιθηλιακό υγρό πνευμόνων (διακεκομμένη γραμμή, τρίγωνο). Η σκιασμένη περιοχή αντιπροσωπεύει την 3ωρη έγχυση.[98]

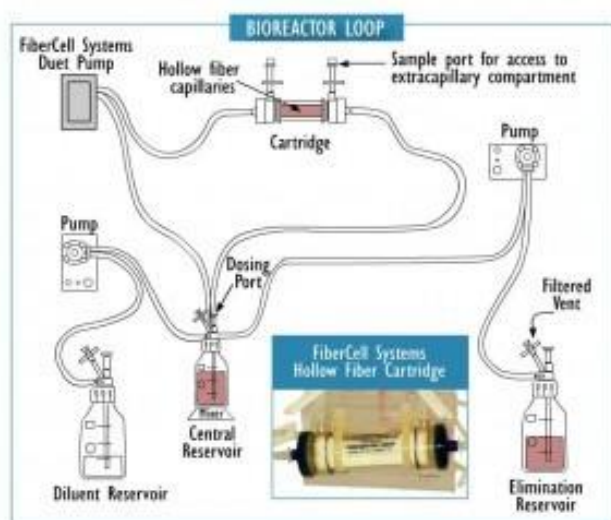
Τα αποτελέσματα αυτά υποστήριξαν την μετέπειτα αξιολόγηση της μεροπενέμης/βαμπορβακτάμης σε μελέτη φάσης 3 που περιλάμβανε και ασθενείς με λοιμώξεις κατώτερου αναπνευστικού.

Φαρμακοκινητική/φαρμακοδυναμική αξιολόγηση (PK/PD)

Είναι γνωστό ότι η μεροπενέμη εμφανίζει χρονο-εξαρτώμενη βακτηριοκτόνο δράση και η φαρμακοκινητική/φαρμακοδυναμική παράμετρος που χαρακτηρίζει τη δράση της είναι το ποσοστό του χρόνου που η συγκέντρωση του φαρμάκου παραμένει υψηλότερη από την τιμή MIC του παθογόνου (%f T>MIC). Για τα Gram-αρνητικά βακτηρίδια σημειώνεται βακτηριοστατική δράση όταν η συγκέντρωση της μεροπενέμης μένει υψηλότερη από την MIC για περίπου 20-30% του μεσοδιαστήματος χορήγησης δόσης, ενώ βακτηριοκτόνος στο 40-50% [99].

Σε μια *in vitro* μελέτη σε μοντέλο λοίμωξης τύπου hollow-fiber αξιολογήθηκε η έκθεση σε μεροπενέμη/βαμπορβακτάμη που θα παρήγαγε βακτηριοκτόνο δράση και θα απέτρεπε την ανάπτυξη αντοχής [100].

Το μοντέλο λοίμωξης hollow-fiber είναι το επικρατές μοντέλο για την *in vitro* μελέτη των αντιμικροβιακών φαρμάκων καθώς επιτρέπει την προσομοίωση της φαρμακοκινητικής δράσης του φαρμάκου στον άνθρωπο, την αξιολόγηση της απόκρισης στην έκθεση στο φάρμακο και της ανάπτυξης αντοχής, ενώ επιτρέπει την μελέτη ακόμα και για παρατεταμένο χρονικό διάστημα [93].

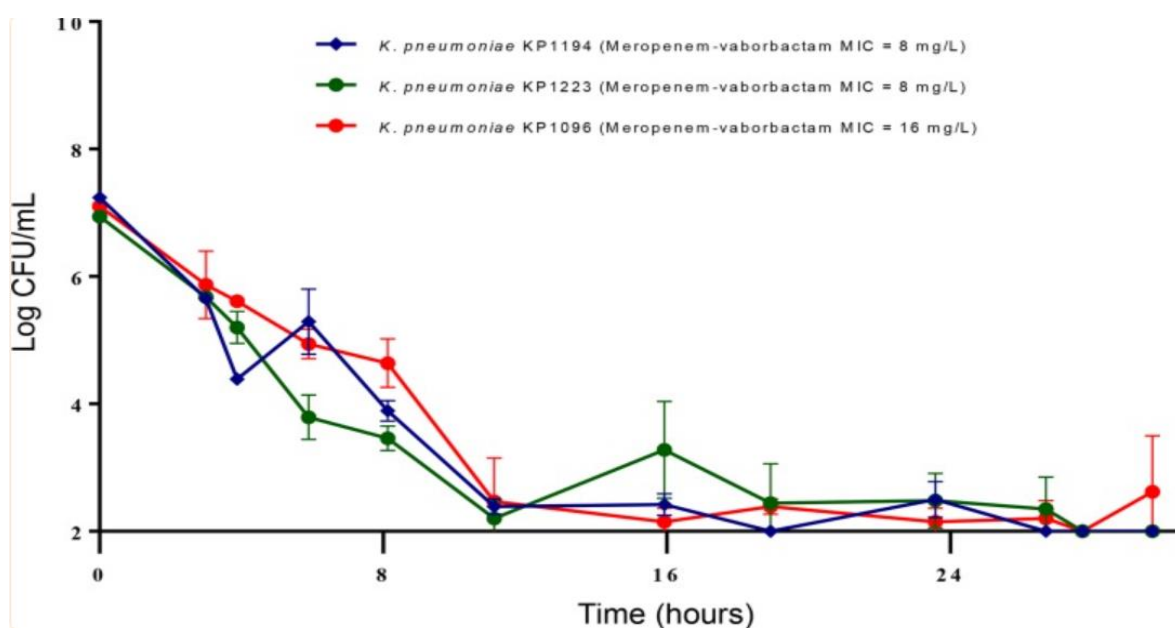


Εικόνα 20: Παράδειγμα μοντέλου hollow-fiber [141]

Στη μελέτη των Sabet et al. εξετάστηκαν σε μοντέλο hollow-fiber για μια περίοδο 32 ωρών, 13 στελέχη *K. pneumoniae*, 3 *E. cloacae*, 1 *E. coli* ανθεκτικά στη μεροπενέμη με μηχανισμό αντοχής που συνδύαζε παραγωγή KPC με άλλες β-λακταμάσες ή/και διαταραχές στις πορίνες OmpK35, OmpK36. Οι τιμές MIC μεροπενέμης/βαμπορβακτάμης κυμαίνονταν από <0,06 έως 64 mg/l (με βαμπορβακτάμη 8 mg/l).

Χρησιμοποιήθηκε υψηλό μικροβιακό εναιώρημα 10^8 CFU/ml και προσομοιάστηκαν δοσολογικά σχήματα μεροπενέμης/βαμπορβακτάμης 1 g/1 g, 1 g/2 g, και 2 g/2 g, κάθε 8 ώρες μέσω 3ωρης έγχυσης με βάση φαρμακοκινητικά δεδομένα από τις μελέτες φάσης 1 και φάσης 3 [100].

Στο σχήμα με τη χαμηλότερη δόση, όπου ο δείκτης 24h AUC ελεύθερης βαμπορβακτάμης ήταν $157 \text{ mg} \times \text{h/l}$, σημειώθηκε ανάπτυξη αντοχής από ένα στέλεχος *K. pneumoniae* με αρχική τιμή MIC 1mg/l που έφτασε σε μεγαλύτερη από 32 mg/l μετά τη θεραπεία. Στη συνέχεια, η έκθεση στη βαμπορβακτάμη αυξήθηκε έτσι ώστε να προσομοιάζει την έκθεση των ασθενών από τη μελέτη φάσης 3 με το δείκτη 24h AUC ελεύθερης βαμπορβακτάμης να είναι $550 \text{ mg} \times \text{h/l}$, επιτεύχθηκε θανάτωση ακόμα και σε στελέχη με MIC 16 mg/l, ενώ δεν παρατηρήθηκε ανάπτυξη αντοχής μετά τη θεραπεία. Τα δεδομένα αυτά υποστήριξαν την αποτελεσματικότητα της μεροπενέμης/βαμπορβακτάμης σε δόση 2 g/2 g ανά 8ωρο μέσω 3ωρης έγχυσης εναντίον Enterobacterales με MIC έως 8 mg/l (βαμπορβακτάμη 8 mg/l) [100].



Εικόνα 21: Δράση μεροπενέμης/βαμπορβακτάμης 2g/2g που προσομοιάζει την έκθεση από τις μελέτες φάσης 3[100]

Σε επόμενη μελέτη αναζητήθηκε η PK/PD παράμετρος που περιγράφει καλύτερα την αντιμικροβιακή δράση της βαμπορβακτάμης, σε συνδυασμό με μεροπενέμη σε δόση 2 g ανά 8 ώρες, και η τιμή της που θα εξασφάλιζε θανάτωση των βακτηρίων και αναστολή ανάπτυξης αντοχής. Χρησιμοποιώντας τα ίδια στελέχη Enterobacterales με την προηγούμενη μελέτη σε μοντέλα λοίμωξης μηρού ουδετεροπενικού ποντικού και hollow fiber, βρέθηκε ότι η καταλληλότερη παράμετρος είναι ο λόγος 24ωρης AUC ελεύθερης βαμπορβακτάμης προς την τιμή MIC μεροπενέμης/βαμπορβακτάμης. Για βακτηριοστατικό αποτέλεσμα η απαιτούμενη τιμή του λόγου βρέθηκε να είναι 9 για το μοντέλο ουδετεροπενικού ποντικού και 12 για το μοντέλο hollow-fiber. Όσον αφορά τη βακτηριοκτόνο δράση, τιμές λόγου 38 και 18, αντίστοιχα, επέφεραν θανάτωση των βακτηρίων κατά 1 log. Επίσης, τιμή λόγου 24 ή μεγαλύτερη βρέθηκε απαραίτητη για την

Change in Log CFU compared to the Start of Treatment

Free 24h VAB AUC/M-V MIC (VAB @ 8 mg/L)

Legend:

- KP1096 M-V MIC = 16 mg/L
- KP1194 M-V MIC = 8 mg/L
- KP1223 M-V MIC = 8 mg/L

Resistance Developed

Με βάση τα δεδομένα της μελέτης, το δοσολογικό σχήμα 2 g/2 g μεροπενέμης/βαμπορβακτάμης μέσω 3ωρης ενδοφλέβιας έγχυσης κάθε 8 ώρες παράγει έκθεση τέτοια που να οδηγεί σε θανάτωση βακτηρίων και αποφυγή ανάπτυξης αντοχής σε στελέχη Enterobacterales με MIC μεροπενέμης/βαμπορβακτάμης έως και 8 mg/l [101].

Προς το παρόν, ο κύριος μηχανισμός που σχετίζεται με εμφάνιση αντοχής στη μεροπενέμη/βαμπορβακτάμη σε *Enterobacteriales* που παράγουν KPC είναι οι διαταραχές διαπερατότητας λόγω μεταλλαγών σε πορίνες, σχετιζόμενες με αυξημένη έκφραση β-λακταμασών και αυξημένη παραγωγή αντλίας εκροής [102].

Η αντλία εκροής AcrAB-TolC, αποτελεί ένα συνήθη μηχανισμό αντοχής σε πολλά αντιβιοτικά. Η μεταλλαγή στο γονίδιο *ramR* προκαλεί ρύθμιση προς τα κάτω της πορίνης OmpK35 και αυξημένη έκφραση της αντλίας, όμως δεν επηρέασε *in vitro* τη δράση της μεροπενέμης/βαμπορβακτάμης. Αντίθετα, αυξημένη έκφραση της αντλίας σε συνδυασμό με απενεργοποίηση των πορινών OmpK35, OmpK36

προκάλεσε αύξηση της τιμής MIC της μεροπενέμης/βαμπορβακτάμης [74].

Μία άλλη *in vitro* μελέτη της δραστηριότητας της μεροπενέμης/βαμπορβακτάμης έναντι Enterobacterales ανθεκτικών στις καρβαπενέμες ανέδειξε την IS5 προσθήκη στον εκκινητή του γονιδίου *ompK36* ως μεταλλαγή που οδηγεί σε μειωμένη ευαισθησία. Η μεταλλαγή αυτή έχει σαν αποτέλεσμα τη μειωμένη έκφραση της πορίνης OmpK36 [103].

Επίσης, έχει περιγραφεί η περίπτωση μειωμένης ευαισθησίας στη μεροπενέμη/βαμπορβακτάμη σε στελέχη *K. pneumoniae* που παράγουν KPC-3, λόγω απώλειας της πρωτεΐνης KvrA, που δρα ως μεταγραφικός παράγοντας. Η απώλεια αυτή λόγω μεταλλαγών στο γονίδιο *kvrA* έχει τελικά σαν αποτέλεσμα, πέρα από αντίσταση στην κεφουροξίμη, τη μειωμένη έκφραση των πορινών OmpK35 και OmpK36 και τη μείωση της δράσης της μεροπενέμης/βαμπορβακτάμης [104].

Όσον αφορά την καρβαπενεμάση KPC, δεν υπάρχει αναφορά για μεταλλαγή που να επιφέρει μειωμένη ευαισθησία ή αντοχή στη μεροπενέμη/βαμπορβακτάμη. Σε μια πρόσφατη μελέτη, διερευνήθηκε η επίδραση δύο μεταλλαγών που επιφέρουν αντοχή στην κεφταζιδίμη/αβιμπακτάμη, στη δράση της μεροπενέμης/βαμπορβακτάμης. Η πιο συχνή μεταλλαγή που αναφέρεται προκαλεί την αντικατάσταση αμινοξέος D179Y σε KPC-2 και KPC-3 στην Ω αγκύλη του ενζύμου. Ομοίως και η αντικατάσταση L169P σε KPC-2. Και οι δύο μεταλλαγές επιφέρουν αντοχή στην κεφταζιδίμη/αβιμπακτάμη, όμως προκαλούν απώλεια της αντοχής στις καρβαπενέμες και ευαισθησία στη μεροπενέμη/βαμπορβακτάμη. Σε στελέχη *P. aeruginosa* που κατασκευάστηκαν για να εκφράζουν τις μεταλλαγές σε KPC-2, η ικανότητα της βαμπορβακτάμης να ενισχύει τη δράση κεφταζιδίμης, κεφεπίμης και πιπερακιλλίνης μειώθηκε λιγότερο από δύο φορές, σε σχέση με την αβιμπακτάμη, της οποίας η δραστηριότητα μειώθηκε, ανάλογα με το αντιβιοτικό, από 8 έως 32 φορές για την D179Y, και από 4 έως 16 φορές για την L169P [105].

Σε μια μελέτη που σκοπό είχε την εύρεση της κατάλληλης συγκέντρωσης μεροπενέμης και βαμπορβακτάμης που δε θα επέτρεπε την εμφάνιση στελεχών με μειωμένη ευαισθησία λόγω μεταλλαγών, χρησιμοποιήθηκαν 18 στελέχη *K. pneumoniae* που παρήγαγαν KPC, με διάφορους βαθμούς ευαισθησίας στη μεροπενέμη και τη μεροπενέμη/βαμπορβακτάμη, και με ή χωρίς προϋπάρχοντες μηχανισμούς αντοχής. Η μεροπενέμη και η βαμπορβακτάμη σε συγκέντρωση 8 µg/ml η καθεμία περιόρισαν τη συχνότητα εμφάνισης μεταλλαγών σε $<1 \times 10^{-8}$ στο 77,8% των στελεχών (14/18), και στο 100% όταν η μεροπενέμη αυξήθηκε σε 16 µg/ml [106].

Οι μεταλλαγές που ανιχνεύτηκαν στις χαμηλές συγκεντρώσεις μεροπενέμης/βαμπορβακτάμης αφορούσαν κυρίως απενεργοποίηση του *OmpK36* και αύξηση του αριθμού των αντιγράφων του *bla_{KPC}*. Σημειώνεται ότι δε βρέθηκαν μεταλλαγές στην περιοχή κωδικοποίησης του *bla_{KPC}*. Οι μεταλλαγές στο *OmpK36* σχετιζόνταν με τη μεγαλύτερη αύξηση των τιμών MIC μεροπενέμης/βαμπορβακτάμης, ενώ οι αύξηση του αριθμού αντιγράφων του *bla_{KPC}* έχει σημασία σε έδαφος μερικώς λειτουργικής πορίνης OmpK36 [106].

Σε ένα πείραμα τους, οι Dulayangkul et al. κατασκεύασαν στελέχη *K. pneumoniae* ανθεκτικών σε συνδυασμένη χρήση μεροπενέμης/βαμπορβακτάμης και κεφταζιδίμης/αβιμπακτάμης, απουσία

παραγωγής μεταλλο-β-λακταμάσης. Αυτό επιτεύχθηκε σε 4 στάδια: αλλαγή πλαισίου ανάγνωσης στο *ramR*, απόκτηση της β-λακταμάσης OXA-232, αλλαγή πλαισίου ανάγνωσης *ompK36*, και απόκτηση της KPC-3-D178Y. Τα στελέχη που διέθεταν όλα τα παραπάνω χαρακτηριστικά εκτός της μεταλλαγής στο *ramR*, ήταν ανθεκτικά σε ξεχωριστή χρήση μεροπενέμης/βαμπορβακτάμης και κεφταζιδίμης/αβιμπακτάμης αλλά ευαίσθητα στην ταυτόχρονη χρήση. Το ίδιο ίσχυε και για όσα δεν παρήγαγαν OXA-232. Επομένως η παρουσία και των δύο είναι απαραίτητη για την εμφάνιση της διπλής αντοχής [107].

Τόσο η EUCAST όσο και το CLSI ανακοινώνουν πλέον όρια ευαισθησίας για τη μεροπενέμη/βαμπορβακτάμη (σε δόση 2g/2g ανά 8 ώρες σε 3ωρη έγχυση) με σταθερή συγκέντρωση βαμπορβακτάμης 8 mg/l. Η EUCAST έχει θέσει τα όρια ευαισθησίας και αντοχής σε τιμές MIC μικρότερης ή ίσης των 8 mg/l και μεγαλύτερης των 8 mg/l, αντίστοιχα, τόσο για Enterobacterales όσο και για *P. aeruginosa* [108]. Το CLSI θέτει σαν όριο ευαισθησίας τιμή MIC μικρότερη ή ίση των 4 mg/l και αντοχής μεγαλύτερη των 8 mg/l μόνο για Enterobacterales [44]). Ο έλεγχος ευαισθησίας γίνεται με τη μέθοδο μικροαραιώσεων σε ζυμό, με σταθερή συγκέντρωση βαμπορβακτάμης 8 mg/l. Πλέον είναι διαθέσιμες και ταινίες διαβαθμισμένης συγκέντρωσης αντιβιοτικού (Etest, bioMerieux ή MIC Test Strips, Liofilchem), καθώς και έλεγχος σε ημιαυτόματα εμπορικά συστήματα (π.χ. Microscan, Beckman Coulter) [96]. Επίσης, τόσο το CLSI όσο και η EUCAST έχουν θεσπίσει όρια ευαισθησίας για έλεγχο με δισκία [108, 44]

Δεδομένα από την χρήση μετά την εισαγωγή του συνδυασμού στην θεραπευτική

Τον Αύγουστο του 2017, ο FDA ενέκρινε τη χρήση του συνδυασμού μεροπενέμης/βαμπορβακτάμης για τη θεραπεία ενήλικων ασθενών με επιπλεγμένη ουρολοίμωξη, συμπεριλαμβανομένης της πυελονεφρίτιδας [109]. Ο EMA μετέπειτα ενέκρινε τη χρήση του σε ενήλικες ασθενείς με επιπλεγμένη ουρολοίμωξη, συμπεριλαμβανομένης της πυελονεφρίτιδας, επιπλεγμένη ενδοκοιλιακή λοίμωξη, ενδονοσοκομειακή πνευμονία και πνευμονία σχετιζόμενη με αναπνευστήρα (VAP), σε βακτηριαμία σχετιζόμενη με τις παραπάνω λοιμώξεις, καθώς και σε λοιμώξεις από αερόβια Gram-αρνητικά μικρόβια σε ενήλικες με περιορισμένες θεραπευτικές επιλογές [110]. Έκτοτε έχουν εμφανιστεί στη βιβλιογραφία δεδομένα από την κλινική χρήση της μεροπενέμης/βαμπορβακτάμης, παρέχοντας σημαντικές πληροφορίες, δεδομένου ότι αφορούν ασθενείς κυρίως ηλικιωμένους, βαρέως πάσχοντες, με σοβαρότερη ανοσοκαταστολή, και περισσότερο πιθανό να έχουν βλάβες ζωτικών οργάνων, για παράδειγμα νεφρική ανεπάρκεια.

Το 2020, οι Shields et al. δημοσίευσαν μία προοπτική μελέτη παρατήρησης από το Δεκέμβριο του 2017 έως τον Απρίλιο του 2019, όπου 20 βαρέως πάσχοντες ασθενείς με λοιμώξεις από Enterobacterales ανθεκτικά στις καρβαπενέμες έλαβαν ως θεραπεία για >48 ώρες μεροπενέμη/βαμπορβακτάμη. Η δόση που έλαβαν ήταν 2g/2g ενδοφλεβίως ανά 8 ώρες, με προσαρμογή σε περίπτωση διαταραχής της νεφρικής λειτουργίας. Οι λοιμώξεις περιλάμβαναν βακτηριαμία (n=8), πνευμονία (n=6, VAP 5/6), τραχειοβρογχίτιδα (n=2, σχετιζόμενη με αναπνευστήρα 1/2), λοιμώξεις δέρματος και μαλακών μορίων (n=2), πυελονεφρίτιδα (n=1), και περιτονίτιδα με ενδοκοιλιακό απόστημα (n=1). Κυριότερο παθογόνο ήταν η *Klebsiella*

pneumoniae (n=14), ακολουθούμενη από *Klebsiella oxytoca* (n=2), *Escherichia coli* (n=2), *Enterobacter cloacae* (n=1), και *Citrobacter freundii* (n=1). Το 95% των στελεχών ήταν ανθεκτικά στην ερταπενέμη. Δεκαοκτώ στελέχη παρήγαγαν KPC ένζυμα, μεταξύ των οποίων ένα στέλεχος *K.pneumoniae* που παρήγαγε KPC-31, με αντοχή στην κεφταζιδίμη/αβιμπακτάμη αλλά ευαισθησία στις καρβαπενέμες. Τα δύο στελέχη που δεν παρήγαγαν KPC ήταν *E. coli* που έφερε το γονίδιο *bla_{CMY}* και *K. oxytoca* που έφερε *bla_{CMY}*, *bla_{ACC}* και *bla_{DHA}*. Στο 80% των ασθενών ο συνδυασμός χορηγήθηκε ως μονοθεραπεία. Κλινική επιτυχία σημειώθηκε στο 65% των ασθενών, και πιο συγκεκριμένα στο 63% στην περίπτωση της βακτηριαιμίας και στο 67% της πνευμονίας. Το σκορ APACHE-II που αξιολογεί την κλινική κατάσταση των ασθενών ήταν χειρότερο όπου δεν παρατηρήθηκε κλινική επιτυχία. Μικροβιολογική αποτυχία εντός 90 ημερών σημειώθηκε σε 6 από τους 20 ασθενείς. Αξιοσημείωτα, η μία αποτυχία αφορούσε ασθενή με βακτηριαιμία από το στέλεχος *K. pneumoniae* που παρήγαγε KPC-31, με αντοχή στην κεφταζιδίμη/αβιμπακτάμη και MIC μεροπενέμης/βαμπορβακτάμης 0,12 μg/ml. Κατά τη 12^η ημέρα θεραπείας με μεροπενέμη/βαμπορβακτάμη, εμφάνισε απόστημα στο κοιλιακό τοίχωμα, από το οποίο απομονώθηκε *K. pneumoniae* με MIC μεροπενέμης/βαμπορβακτάμης 8 μg/ml. Η ανάλυση WGS αποκάλυψε μια IS5 εισαγωγή στον εκκινητή του γονιδίου της OmpK36 που δεν ήταν παρούσα αρχικά, ενώ το *bla_{KPC}* γονίδιο παρέμεινε ίδιο. Αυτή ήταν και η πρώτη αναφορά για ανάπτυξη μη ευαισθησίας κατά τη διάρκεια ή μετά τη θεραπεία με μεροπενέμη/βαμπορβακτάμη. Όσον αφορά ανεπιθύμητες ενέργειες, ένας ασθενής ανέπτυξε ηωσινοφιλία [111].

Σε μια αναδρομική μελέτη των Alosaimy et al. συμπεριλήφθηκαν 40 ασθενείς από 7 κέντρα των ΗΠΑ, που είχαν λάβει μεροπενέμη/βαμπορβακτάμη για περισσότερο από 72 ώρες, για οποιαδήποτε λοίμωξη από Gram-αρνητικό παθογόνο, από τον Οκτώβριο του 2017 έως τον Ιούνιο του 2019. Οι λοιμώξεις αφορούσαν πνευμονία (13/40), ουρολοίμωξη (8/40), ενδοκοιλιακή λοίμωξη (5/40) και λοιμώξεις δέρματος και μαλακών ιστών (5/40). Ένα σύνολο 45 παθογόνων απομονώθηκε, συγκεκριμένα *Klebsiella pneumoniae* (46,7%, 22/45), *Enterobacter cloacae* (20,0%, 9/45), *Escherichia coli* (13,3%, 6/45), *Burkholderia cepacia* (6,6%, 3/45), *Pseudomonas aeruginosa* (4,4%, 2/45), *Acinetobacter baumannii* (2,2%, 1/45), *Morganella morganii* (2,2%, 1/45), *Proteus mirabilis* (2,2%, 1/45), και *Serratia marcescens* (2,2%, 1/45). Κλινική επιτυχία σημειώθηκε στο 70% των ασθενών. Η αποτυχία οφειλόταν σε επιμονή των συμπτωμάτων, υποτροπή και θάνατο. Μόνο 5 ασθενείς ελέγχθηκαν για ανάπτυξη αντοχής στη μεροπενέμη/βαμπορβακτάμη, χωρίς κανείς να αναπτύσσει. Ένας ασθενής παρουσίασε σύνδρομο Stevens-Johnson/τοξική επιδερμική νεκρόλυση 3 ημέρες μετά την έναρξη της θεραπείας με μεροπενέμη/βαμπορβακτάμη. Η θεραπεία διακόπηκε, του χορηγήθηκε ενδοφλέβια αγωγή με ανοσοσφαιρίνες χωρίς αποτέλεσμα και τελικά ο ασθενής κατέληξε [112].

Το 2020 δημοσιεύτηκε μια πολυκεντρική αναδρομική μελέτη ασθενών που έλαβαν κεφταζιδίμη/αβιμπακτάμη ή μεροπενέμη/βαμπορβακτάμη για >72 ώρες, από το Φεβρουάριο του 2015 έως τον Οκτώβριο του 2018. Σκοπός ήταν η σύγκριση της έκβασης, συμπεριλαμβανομένων της υποτροπής της λοίμωξης και της ανάπτυξης αντοχής στη θεραπεία. Από τους 131 ασθενείς που συμπεριλήφθηκαν,

105 είχαν λάβει κεφταζιδίμη/αβιμπακτάμη και 26 μεροπενέμη/βαμπορβακτάμη. Στην πλειοψηφία ήταν βαρέως πάσχοντες, και 53 είχαν βακτηριαίμια, με κύρια πηγή το ουροποιητικό στην ομάδα της κεφταζιδίμης/αβιμπακτάμης και ενδοκοιλιακές λοιμώξεις στην ομάδα μεροπενέμης/βαμπορβακτάμης. Λοίμωξη αναπνευστικού ήταν η πιο κοινή λοίμωξη σε όσους δεν είχαν βακτηριαίμια. Κυριότερο παθογόνο ήταν η *K. pneumoniae*. Η κλινική επιτυχία ήταν παρόμοια, στο 61,9% στην ομάδα κεφταζιδίμης/αβιμπακτάμης και στο 69,2% της μεροπενέμης/βαμπορβακτάμης ($P=0,49$). Η πιο συχνή ανεπιθύμητη ενέργεια που καταγράφηκε ήταν η νεφροτοξικότητα, με ποσοστό 29,2% για την κεφταζιδίμη/αβιμπακτάμη και 14,3% για τη μεροπενέμη/βαμπορβακτάμη. Η διαφορά δεν ήταν στατιστικά σημαντική, ενώ σημειώνεται ότι η πλειοψηφία των ασθενών που λάμβανε κεφταζιδίμη/αβιμπακτάμη, λάμβανε επίσης συνδυαστικά κάποιο από τα ακόλουθα: κολιστίνη, τιγκεκυκλίνη, κινολόνη, αμινογλυκοσίδη. Όσον αφορά την ανάπτυξη αντοχής, 3 ασθενείς που λάμβαναν μονοθεραπεία με κεφταζιδίμη/αβιμπακτάμη ανέπτυξαν ανθεκτικά στελέχη. Δεν σημειώθηκαν περιπτώσεις εμφάνισης αντοχής στη μεροπενέμη/βαμπορβακτάμη [113].

Το 2021, οι Alosaimy et al. δημοσίευσαν εκ νέου μια αναδρομική μελέτη πραγματικής χρήσης που περιλάμβανε 126 ασθενείς από 13 κέντρα των Ηνωμένων Πολιτειών μεταξύ Σεπτεμβρίου 2017 και Ιουλίου 2020. Οι ασθενείς ήταν ενήλικες και είχαν λάβει μεροπενέμη/βαμπορβακτάμη για περισσότερο από 72 ώρες για λοιμώξεις από πολυανθεκτικά Gram-αρνητικά βακτηρίδια. Οι ασθενείς ήταν σοβαρά πάσχοντες και επιπλέον αντιπροσώπευαν ομάδες υψηλού κινδύνου καθώς περίπου το 1/3 ήταν ηλικίας άνω των 65, περίπου 1/3 είχε μέτρια έως σοβαρή νεφρική νόσο, περίπου 40% ήταν παχύσαρκοι, και πολλοί είχαν πνευμονία ή πρωτοπαθή βακτηριαίμια ως πηγή λοίμωξης. Οι κυριότερες λοιμώξεις ήταν αναπνευστικού (48, 38,1%), ενδοκοιλιακές (24, 19,0%), και ουροποιητικού (17, 13,5%), οι περισσότερες ενδονοσοκομειακές (74, 58,7%). Δεκαπέντε ασθενείς (11,9%) είχαν πολυμικροβιακή λοίμωξη και 40 (31,7%) είχαν θετική αιμοκαλλιέργεια. Συνολικά απομονώθηκαν 232 στελέχη Gram-αρνητικών μικροβίων από τα οποία 99 ήταν Enterobacterales ανθεκτικά στις καρβαπενέμες, με κυριότερα *K. pneumoniae* (53/99, 53,5%), *E. coli* (25/99, 25,3%), *Enterobacter* spp. (24/99, 24,2%). Το 34,1% των ασθενών λάμβαναν και άλλα αντιβιοτικά παράλληλα με μεροπενέμη/βαμπορβακτάμη. Κύριο κριτήριο της μελέτης ήταν η θνητότητα 30 ημερών, και δευτερεύοντα η θνητότητα 90 ημερών, η υποτροπή εντός 30 ημερών και η διάρκεια παραμονής στο νοσοκομείο. Το 18,3% των ασθενών (23/126) πληρούσε το κριτήριο θνητότητας 30 ημερών. Από τους 23, 12 είχαν λοίμωξη αναπνευστικού, 4 ενδοκοιλιακή λοίμωξη, 2 πρωτοπαθή βακτηριαίμια, 2 λοίμωξη δέρματος και μαλακών μορίων, 2 άγνωστη εστία και 1 ουροποιητικού. Κανείς από τους 2 ασθενείς με *A. baumannii* δεν απεβίωσε. Εντός 30 ημερών υποτροπίασαν 15, 4 κατά τη διάρκεια θεραπείας με μεροπενέμη/βαμπορβακτάμη, ενώ εντός 90 ημερών απεβίωσε το 31,7% των ασθενών. Από 25 ασθενείς με επαναληπτικές καλλιέργειες, δεν απομονώθηκε κανένα στέλεχος που να είχε αναπτύξει αντοχή στη μεροπενέμη/βαμπορβακτάμη. Σε 4 ασθενείς (3,1%) αναφέρθηκε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια. Αυτές περιλάμβαναν 2 περιπτώσεις οξείας νεφρικής βλάβης (1,6%), 1 περίπτωση ηπατοτοξικότητας, και 1 περίπτωση σοβαρής δερματικής αντίδρασης, η οποία περιγράφηκε ήδη σε

προηγούμενη μελέτη. Οι 2 από τους 4 ασθενείς λάμβαναν παράλληλα και άλλα αντιβιοτικά. Στη μελέτη αναλύθηκε επίσης η αρνητική κλινική έκβαση σε σχέση με το χρόνο έναρξης μεροπενέμης/βαμπορβακτάμης και βρέθηκε συσχέτιση μεταξύ έναρξης θεραπείας εντός 48 ωρών και χαμηλότερης εμφάνισης αρνητικής κλινικής έκβασης [114].

Σε μια αναδρομική μελέτη από πανεπιστημιακό νοσοκομείο των ΗΠΑ από το 2018 έως το 2020, συμπεριλήφθηκαν 15 ασθενείς που έλαβαν μεροπενέμη/βαμπορβακτάμη για περισσότερες από 48 ώρες και είχαν καλλιέργεια θετική για CRE εντός 14 ημερών πριν την έναρξη της αγωγής. Όσον αφορά τις λοιμώξεις, η μελέτη αυτή ήταν η πρώτη που περιλάμβανε λοιμώξεις οστών και αρθρώσεων (5, 33,3%), και επιπρόσθετα πρωτοπαθείς βακτηριαιμίες (3, 20%), επιπλεγμένες ενδοκοιλιακές λοιμώξεις (2, 13,3%), πνευμονία (2, 13,3%), λοιμώξεις ουροποιητικού (2, 13,3%), και λοίμωξη μαλακών μορίων με δευτεροπαθή βακτηριαμία (1, 6,7%). Τα βακτήρια που απομονώθηκαν ήταν *K. pneumoniae* (10, 66,7%), *E. coli* (3, 20%), *Klebsiella aerogenes* (1, 6,7%), *Citrobacter koseri* (1, 6,7%). Δεκατέσσερις ασθενείς είχαν λάβει αντιβιοτική αγωγή πριν την έναρξη μεροπενέμης/βαμπορβακτάμης, από τους οποίους μόνο ένας λάμβανε δραστική αγωγή, συγκεκριμένα κεφταζιδίμη/αβιμπακτάμη. Ο μέσος χρόνος έναρξης θεραπείας με μεροπενέμη/βαμπορβακτάμη ήταν 73 ώρες. Πέντε ασθενείς έλαβαν τροποποιημένη δόση λόγω μειωμένης νεφρικής λειτουργίας και 9 έλαβαν παράλληλα επιπλέον αντιβιοτική αγωγή. Η έκβαση ήταν θετική για 9 ασθενείς (60%), αρνητική για 5 (33,3%), και αβέβαιη για 1 ασθενή (6,7%). Και για τις δύο περιπτώσεις ο μέσος χρόνος έναρξης της αγωγής ήταν παρόμοιος, 78 (εύρος 35-191 ώρες) και 73 (εύρος 25-261 ώρες) ώρες αντίστοιχα. Ένας από τους ασθενείς με θετική απόκριση εμφάνισε υποτροπιάζουσα βακτηριαμία από ευαίσθητο στη μεροπενέμη/βαμπορβακτάμη στέλεχος εντός 30 ημερών από το τέλος της θεραπείας και ένας εμφάνισε υποτροπή των συμπτωμάτων της λοίμωξης. Οι υπόλοιποι 7 δεν εμφάνισαν υποτροπή εντός 90 ημερών από το τέλος της θεραπείας. Από τους ασθενείς με αρνητική απόκριση, 3 (60%) κρίθηκαν να έχουν ανεπαρκή έλεγχο της λοίμωξής τους, 1 απεβίωσε από αίτιο σχετιζόμενο με τη λοίμωξη, και 1 από άλλο αίτιο πριν το τέλος της θεραπείας. Επαναληπτικές καλλιέργειες εντός 3 ημερών από την έναρξη αγωγής λήφθηκαν σε 6 ασθενείς, από τους οποίους 4 (66,7%) είχαν θετική μικροβιολογική απόκριση. Όσον αφορά ανεπιθύμητες ενέργειες, σε έναν ασθενή εμφανίστηκε διάρροια από *C. difficile* κατά τη 2^η ημέρα θεραπείας με μεροπενέμη/βαμπορβακτάμη, ωστόσο άλλα αντιβιοτικά ευρέως φάσματος είχαν χρησιμοποιηθεί προηγουμένως [115].

Πιο πρόσφατα δημοσιεύτηκε μια αναδρομική μελέτη από 12 νοσοκομεία της Ιταλίας, από το Σεπτέμβριο του 2020 έως τον Απρίλιο του 2021, με 37 ασθενείς που έλαβαν μεροπενέμη/βαμπορβακτάμη για περισσότερο από 72 ώρες, για επιβεβαιωμένη λοίμωξη από *K. pneumoniae* που παρήγαγε μόνο KPC καρβαπενεμάση. Όλες οι λοιμώξεις ήταν ενδονοσοκομειακές, κυρίως βακτηριαία (n=23) και πνευμονία (n=10). Όλα τα στελέχη που απομονώθηκαν ήταν ανθεκτικά σε πενικιλίνες, ευρέως φάσματος κεφαλοσπορίνες, σιπροφλοξασίνη και μεροπενέμη, ενώ 22 από αυτά ήταν ανθεκτικά και στην κεφταζιδίμη/αβιμπακτάμη. Όλα εμφάνιζαν *in vitro* ευαισθησία στη μεροπενέμη/βαμπορβακτάμη. Δεκατέσσερις ασθενείς έλαβαν μεροπενέμη/βαμπορβακτάμη ως μονοθεραπεία. Κλινική θεραπεία

σημειώθηκε σε 28 από τους 37 ασθενείς, σε 25 από τους οποίους επιβεβαιώθηκε και μικροβιακά, στους υπόλοιπους 12 ασθενείς δεν πραγματοποιήθηκε επαναληπτική καλλιέργεια. Από τους ασθενείς που θεραπεύτηκαν, 3 ασθενείς με μικροβιαμία παρουσίασαν υποτροπή της μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας με μεροπενέμη/βαμπορβακτάμη. Και στους 3 τα στελέχη παρέμειναν ευαίσθητα και τελικά θεραπεία επιτεύχθηκε με συνδυασμό μεροπενέμης/βαμπορβακτάμης με κολιστίνη ή φωσφομυκίνη. Εννέα ασθενείς απεβίωσαν, όλοι με βακτηριαιμία ή λοίμωξη κατώτερου αναπνευστικού. Κανείς τους δεν είχε επιτύχει κλινική θεραπεία, ενώ οι περισσότεροι ήταν άνω των 60 ετών με σοβαρές συννοσηρότητες. Έξι από αυτούς έλαβαν μεροπενέμη/βαμπορβακτάμη μετά από τουλάχιστον 48 ώρες, έχοντας ωστόσο στην πλειοψηφία τους ήδη λάβει άλλο δραστικό αντιβιοτικό. Σημειώνεται ότι η μεροπενέμη/βαμπορβακτάμη ήταν δραστική απέναντι στα ανθεκτικά στην κεφταζιδίμη/αβιμπακτάμη στελέχη, και ότι στον περιορισμένο αριθμό που ελέγχθηκε δε φάνηκε να αναπτύσσεται αντοχή κατά τη διάρκεια χρήσης της. Όσον αφορά ανεπιθύμητες ενέργειες, παρατηρήθηκε μόνο μία περίπτωση σοβαρής λευκοπενίας με θρομβοπενία, μετά από 10 ημέρες θεραπείας με μεροπενέμη/βαμπορβακτάμη [116].

Περιγράφονται επίσης περιπτώσεις πολύ ευάλωτων ασθενών με λοιμώξεις από Gram-αρνητικά βακτηρίδια όπου έγινε επιτυχημένη χρήση της μεροπενέμης/βαμπορβακτάμης.

Στην πρώτη περίπτωση, ένας νεαρός ασθενής, HIV θετικός, με ατομικό ιστορικό σπληνεκτομής, εισήχθη σε νοσοκομείο λόγω υπαραχνοειδούς αιμορραγίας και βακτηριαιμίας από *Streptococcus pneumoniae*. Ο ασθενής είχε μια περίπλοκη πορεία νόσου που περιλάμβανε καρδιακή ανακοπή, εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση, πνευμονία σχετιζόμενη με αναπνευστήρα, λοίμωξη έρπητα ζωστήρα, αμφοτερόπλευρη ισχαιμία άνω και κάτω άκρων, και νεφρική ανεπάρκεια που χρειάστηκε αιμοκάθαρση. Κατά την 35^η ημέρα νοσηλείας του, ανέπτυξε εκ νέου εμπύρετο έως 38,5° C και έντονη λευκοκυττάρωση. Από τις αιμοκαλλιέργειες απομονώθηκαν *Serratia marcescens* και *Enterobacter aerogenes*, και τα δύο ανθεκτικά στις καρβαπενέμες. Και τα δύο ήταν θετικά για το γονίδιο *bla_{KPC}*. Έγινε έναρξη θεραπείας με κεφταζιδίμη/αβιμπακτάμη, και έλεγχος ευαισθησίας για κεφταζιδίμη/αβιμπακτάμη και μεροπενέμη/βαμπορβακτάμη, τα αποτελέσματα του οποίου έδειξαν ευαισθησία και των δύο στελεχών. Ο ασθενής συνέχιζε να είναι εμπύρετος και η λευκοκυττάρωση έφτασε σε επίπεδο 60000 κυττάρων/μL. Νέα αιμοκαλλιέργεια την 38^η ημέρα ήταν ξανά θετική για *S. marcescens*, ανθεκτική σε καρβαπενέμες. Την 40^η ημέρα νοσηλείας, έγινε αλλαγή της θεραπείας σε μεροπενέμη/βαμπορβακτάμη, σε δόση προσαρμοσμένη για νεφρική βλάβη, ενώ έγινε και αμφοτερόπλευρος ακρωτηριασμός κάτω από τον αγκώνα λόγω επιμονής της λευκοκυττάρωσης και του εμπύρετου. Διεχειρητικές καλλιέργειες εξιδρώματος από το αριστερό άνω άκρο ανέδειξαν *S. marcescens* ανθεκτική στις καρβαπενέμες και *E. aerogenes* ενδιάμεσης ευαισθησίας στις καρβαπενέμες. Δύο εικοσιτετράωρα μετά τις παρεμβάσεις, ο πυρετός υποχώρησε και εντός 14 ημερών η λευκοκυττάρωση υποχώρησε σε επίπεδα περίπου 20000 κυττάρων/μL. Επαναληπτικές αιμοκαλλιέργειες και καλλιέργειες τραυμάτων δεν εμφάνισαν ανάπτυξη μικροβίων. Ο ασθενής ολοκλήρωσε θεραπεία 14 ημερών με μεροπενέμη/βαμπορβακτάμη χωρίς να εμφανίσει ανεπιθύμητες ενέργειες [117].

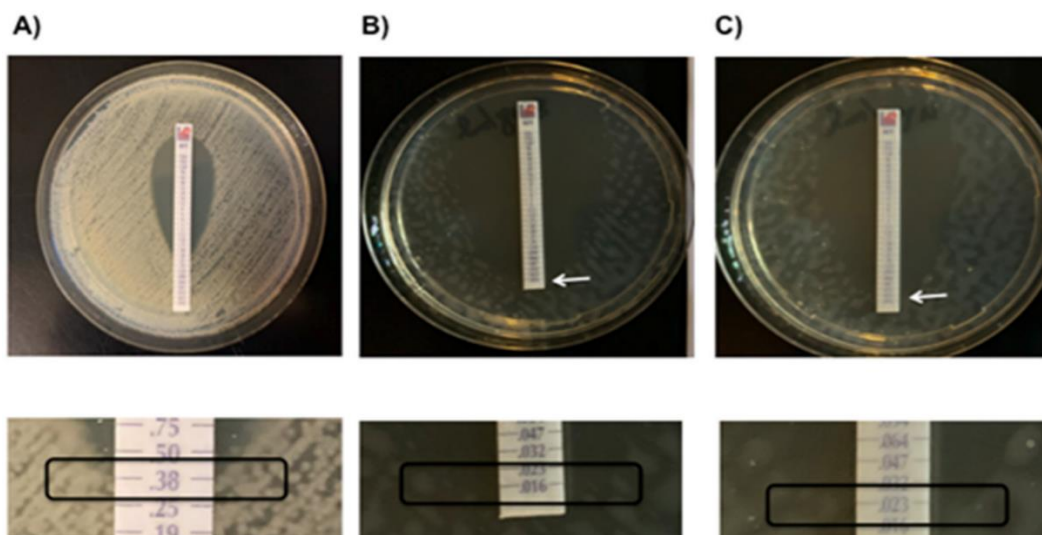
Στη δεύτερη περίπτωση, ένας νέος ασθενής με ηπατική νόσο τελικού σταδίου, αφού υπεβλήθη σε

μεταμόσχευση ήπατος, ανέπτυξε πυρετό και αναπνευστική ανεπάρκεια. Από αιμοκαλλιέργεια και καλλιέργεια βρογχοκυψελιδικού εκπλύματος απομονώθηκε *K. pneumoniae* που παρήγαγε KPC. Εμπειρικά ξεκίνησε θεραπεία με κεφταζιδίμη/αβιμπακτάμη και οι καλλιέργειες έγιναν αρνητικές. Ωστόσο, την 54^η ημέρα μετά την επέμβαση, ο ασθενής επανεισήχθη στο νοσοκομείο λόγω πυρετού. Βρέθηκε θρόμβωση της ηπατικής αρτηρίας και υποδιαφραγματική συλλογή, ενώ σε αιμοκαλλιέργεια απομονώθηκε εκ νέου *K. pneumoniae*. Έγινε έναρξη αγωγής με κεφταζιδίμη/αβιμπακτάμη και μετρονιδαζόλη, και προσπάθεια παροχέτευσης της συλλογής. Λόγω επιμονής της βακτηριαιμίας προστέθηκε τιγκεκυκλίνη. Μετά από 11 ημέρες θεραπείας με κεφταζιδίμη/αβιμπακτάμη, ο έλεγχος ευαισθησίας ανέδειξε *de novo* ανάπτυξη αντοχής, με MIC 128 μg/ml. Έτσι, η κεφταζιδίμη/αβιμπακτάμη αντικαταστάθηκε από πολυμιξίνη Β και γενταμικίνη. Με το συνδυασμό που χρησιμοποιήθηκε, η βακτηριαιμία υποχώρησε αλλά ο ασθενής εμφάνισε νεφρική βλάβη, ενώ η *K. pneumoniae* συνέχισε να απομονώνεται από το ηπατικό απόστημα. Με τη σκέψη δεύτερης μεταμόσχευσης ήπατος και διακοπής του τοξικού σχήματος αντιβιοτικών, το στέλεχος ελέγχθηκε για ευαισθησία στη μεροπενέμη/βαμπορβακτάμη. Όντας ευαίσθητο, έγινε έναρξη θεραπείας με δόση προσαρμοσμένη στη νεφρική λειτουργία. Οι επαναληπτικές καλλιέργειες ήταν αρνητικές και η νεφρική λειτουργία σταδιακά βελτιωνόταν, επιτρέποντας τελικά τη νέα μεταμόσχευση. Ο ασθενής τελικά εξήλθε χωρίς λοίμωξη και με φυσιολογική νεφρική λειτουργία. Με την τεχνική whole genome sequencing μελετήθηκε ο μηχανισμός ανάπτυξης αντοχής στην κεφταζιδίμη/αβιμπακτάμη. Το στέλεχος έφερε γονίδιο που κωδικοποιούσε μεταλλαγμένη KPC-2, την KPC-33. Συγκεκριμένα, η μεταλλαγή αφορούσε αντικατάσταση της τυροσίνης από ασπαρτικό οξύ στη θέση 179 του ενζύμου (D179Y), καθώς και μεταλλαγές στις OmpK35, OmpK36, και OmpK37. Η μεταλλαγή D179Y έχει περιγραφεί να επιφέρει αντοχή στην κεφταζιδίμη/αβιμπακτάμη αλλά μείωση της MIC της μεροπενέμης [118].

Το 2021 δημοσιεύτηκε η περίπτωση μιας 45χρονης γυναίκας που εισήχθη σε Μονάδα Εντατικής Θεραπείας λόγω υπαραχνοειδούς αιμορραγίας μετά από ρήξη ανευρύσματος. Τη 13^η ημέρα νοσηλείας της εμφάνισε εμπύρετο και από αιμοκαλλιέργεια απομονώθηκε *K. pneumoniae* που παρήγαγε KPC (KPC-Kp), οπότε έγινε έναρξη μονοθεραπείας με κεφταζιδίμη/αβιμπακτάμη. Η βακτηριαιμία υποχωρούσε με την αντιβιοτική αγωγή αλλά επανεμφανιζόταν παρά την αφαίρεση και του κεντρικού φλεβικού καθετήρα, και κατόπιν διερεύνησης βρέθηκε σηπτική θρόμβωση στις υποκλείδιες φλέβες. Στη θεραπεία προστέθηκε και χαμηλού μοριακού βάρους ηπαρίνη. Σε επαναληπτικές αιμοκαλλιέργειες το στέλεχος εμφάνιζε μειωμένη ευαισθησία στην κεφταζιδίμη/αβιμπακτάμη (MIC 8 μg/ml), οπότε αυτή αντικαταστάθηκε από κολιστίνη και φωσφομυκίνη. Εν τω μεταξύ, η ασθενής εμφάνισε ένα μεγάλο αιμάτωμα στο μηρό οπότε διεκόπη η αντιπηκτική αγωγή. Μετά από δύο εβδομάδες χρήσης του συνδυασμού των δύο αντιβιοτικών, σε επόμενη αιμοκαλλιέργεια το στέλεχος εμφάνιζε ευαισθησία στην κεφταζιδίμη/αβιμπακτάμη (MIC <2 μg/ml), οπότε επαναχρησιμοποιήθηκε αντί της κολιστίνης. Επειδή 10 ημέρες μετά η ασθενής παρέμενε εμπύρετη, αποφασίστηκε η έναρξη μονοθεραπείας με μεροπενέμη/βαμπορβακτάμη. Η ασθενής βελτιώθηκε κλινικά και μετά από 9 ημέρες η βακτηριαιμία υποχώρησε, όπως υποχώρησε και η θρόμβωση στη δεξιά υποκλείδια, ενώ μειώθηκε σημαντικά η θρόμβωση στην αριστερή υποκλείδια φλέβα, λύθηκε το αιμάτωμα

και ξεκίνησε εκ νέου η αντιπηκτική αγωγή. Πέντε ημέρες μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας με μεροπενέμη/βαμπορβακτάμη, η βακτηριαμία από KPC-Kp επανεμφανίστηκε. Έτσι χορηγήθηκε ξανά μεροπενέμη/βαμπορβακτάμη, αυτή τη φορά σε συνδυασμό με φωσφομυκίνη, σε ένα σχήμα 14 ημερών. Μετά από 48 ώρες, η βακτηριαμία υποχώρησε, και σε επόμενο υπερηχογραφικό έλεγχο και οι δύο υποκλείδιες φλέβες ήταν ελεύθερες θρόμβου. Τελικά η ασθενής έλαβε εξιτήριο και δεν σημειώθηκε υποτροπή λοίμωξης μετά από 3 μήνες παρακολούθησής της.

Το στέλεχος KPC-Kp υπεβλήθη σε *in vitro* έλεγχο ευαισθησίας σε μεροπενέμη/βαμπορβακτάμη, κεφταζιδίμη/αβιμπακτάμη, και φωσφομυκίνη, καθώς και σε έλεγχο συνέργειας μεροπενέμης/βαμπορβακτάμης και φωσφομυκίνης. Οι τιμές MIC ήταν 0,38, 0,75 και 16 $\mu\text{g/ml}$, αντίστοιχα. Ο έλεγχος συνέργειας έδειξε ότι παρουσία 8 $\mu\text{g/ml}$ (0,5xMIC) και 4 $\mu\text{g/ml}$ (0,25xMIC) φωσφομυκίνης, η τιμή MIC της μεροπενέμης/βαμπορβακτάμης μειωνόταν σε 0,016 και 0,023, αντίστοιχα. Συγκεκριμένα για μεροπενέμη/βαμπορβακτάμη 0,016 $\mu\text{g/ml}$ και φωσφομυκίνη 4 $\mu\text{g/ml}$, ο δείκτης κλασματικής ανασταλτικής συγκέντρωσης ήταν 0,31 και υποδείκνυε πλήρη συνέργεια [119].



Εικόνα 23: τιμές MIC μεροπενέμης/βαμπορβακτάμης (A), παρουσία 8 και 4 $\mu\text{g/ml}$ φωσφομυκίνης (B,C)[119]

Πιο πρόσφατα, περιγράφηκε η χρήση της μεροπενέμης/βαμπορβακτάμης σε λοίμωξη μοσχεύματος θωρακικής αορτής από *K. pneumoniae* με αντοχή στην κεφταζιδίμη/αβιμπακτάμη. Ένας 71χρονος άνδρας εισήχθη σε Νευροχειρουργική κλινική λόγω πολλαπλών καταγμάτων σπονδύλων μετά από πτώση από 2 μέτρα. Υπεβλήθη σε χειρουργείο σταθεροποίησης θωρακικών σπονδύλων. Η πτώση είχε επίσης σαν αποτέλεσμα κατάγματα στέρνου και πλευρών, πολλαπλές εστίες εσωτερικής αιμορραγίας, και διαττραίνον έλκος θωρακικής αορτής. Παρέμεινε για ένα μήνα στη Μονάδα Εντατικής Θεραπείας όπου αποικίστηκε από KPC-Kp. Έπειτα υπεβλήθη σε επιτυχημένο χειρουργείο τοποθέτησης μοσχεύματος στη

θωρακική αορτή. Λόγω αδυναμίας κατάποσης μετά από παρατεταμένη διασωλήνωση, τοποθετήθηκε κεντρικός φλεβικός καθετήρας για παρεντερική σίτιση και ενυδάτωση. Μετά από μερικές ημέρες εμφάνισε εμπύρετο και υπόταση οπότε τέθηκε σε αντιβιοτική αγωγή με μεροπενέμη και τιγκεκυκλίνη, και έγινε αφαίρεση του καθετήρα. Οι αιμοκαλλιέργειες και η καλλιέργεια του άκρου του καθετήρα ήταν θετικές για KPC-Kp, με υψηλή τιμή MIC κεφταζιδίμης/αβιμπακτάμης (MIC 4 mg/L). Με αυτές τις παρεμβάσεις οι αιμοκαλλιέργειες αρνητικοποιήθηκαν, και η αγωγή σταμάτησε. Ωστόσο ο ασθενής εμφάνισε εκ νέου εμπύρετο και υπόταση, με τις αιμοκαλλιέργειες να αναδεικνύουν λοίμωξη από KPC-Kp με αντοχή στην κεφταζιδίμη/αβιμπακτάμη. Με βάση το αντιβιογράμμα και τα κριτήρια της EUCAST, εμφάνιζε ευαισθησία σε κολιστίνη και μεροπενέμη/βαμπορβακτάμη, οπότε ο ασθενής τέθηκε σε αυτό το συνδυασμό αντιβιοτικών. Λόγω μη βελτίωσης, η κολιστίνη αντικαταστάθηκε από τιγκεκυκλίνη, και ο ασθενής υπεβλήθη σε απεικονιστικό έλεγχο που έδειξε λοίμωξη του μοσχεύματος της θωρακικής αορτής. Η αγωγή με το συνδυασμό των αντιβιοτικών συνεχίστηκε για 3 εβδομάδες. Ο ασθενής ήταν κλινικά σταθερός, όμως εμφάνισε υπερχολερυθριναιμία, οπότε διεκόπη η τιγκεκυκλίνη. Η μεροπενέμη/βαμπορβακτάμη συνεχίστηκε μέχρι 6 εβδομάδες, χωρίς ανεπιθύμητες ενέργειες και με αρνητικές αιμοκαλλιέργειες. Δύο μήνες αφότου έλαβε εξιτήριο, χωρίς να λαμβάνει άλλη αντιβιοτική αγωγή, ο ασθενής δεν εμφάνισε υποτροπή της λοίμωξης. Εντούτοις η παρακολούθηση δε συνεχίστηκε καθώς απεβίωσε λόγω άλλου αιτίου [120].

Νεότερες θεραπευτικές επιλογές Πλαζομικίνη

Η πλαζομικίνη είναι νεότερο μέλος της κατηγορίας των αμινογλυκοσιδών, αντιβιοτικών που αναστέλλουν την πρωτεϊνοσύνθεση, συνδεδεμένα με την 30S υπομονάδα του βακτηριακού ριβοσώματος. Έχει ευρεία δράση έναντι των Enterobacterales, συμπεριλαμβανομένων και ανθεκτικών στις καρβαπενέμες. Έχει σχεδιαστεί για να ανθίσταται στη δράση των πιο συνηθισμένων ενζύμων που τροποποιούν τις αμινογλυκοσίδες (AME), τα οποία πολλές φορές εκφράζονται από Enterobacterales ανθεκτικά στις καρβαπενέμες.

Εγκρίθηκε από τον FDA το 2018 για χρήση σε επιλεγμένες ουρολοιμώξεις, με βάση τα αποτελέσματα της μελέτης EPIC. Η EPIC ήταν μια πολυκεντρική, διπλά τυφλή, τυχαιοποιημένη κλινική μελέτη φάσης 3 που συνέκρινε τη χρήση πλαζομικίνης και μεροπενέμης. Η πλαζομικίνη επέδειξε μη-κατωτερότητα σε σχέση με τη μεροπενέμη και είχε πολύ καλή δραστηριότητα έναντι διαφόρων φαινοτύπων αντοχής, όπως ESBL και αντοχή στις καρβαπενέμες. Κυριότερες ανεπιθύμητες ενέργειες είναι: μείωση της νεφρικής λειτουργίας, διάρροια, υπέρταση, κεφαλαλγία, ναυτία, έμετοι, υπόταση. Μπορεί, όπως και όλες οι αμινογλυκοσίδες να προκαλέσει νευρομυϊκό αποκλεισμό, ωτοτοξικότητα και βλάβες στο έμβρυο σε εγκύους [121].

Εραβακυκλίνη

Η εραβακυκλίνη είναι μια νέα συνθετική τετρακυκλίνη, αντιβιοτικό που διακόπτει τη σύνθεση των πρωτεϊνών μέσω σύνδεσης με την 30S υπομονάδα του ριβοσώματος. Έχει ιδιαίτερα ευρύ πεδίο δράσης, που περιλαμβάνει Gram-θετικά και αρνητικά βακτήρια, αερόβια και αναερόβια, με ισχυρή *in vitro* δραστηριότητα έναντι Enterobacterales ανθεκτικών στις κεφαλοσπορίνες, ESBL, αλλά και ανθεκτικών στις καρβαπενέμες. Επίσης, έχει πολύ καλή δραστηριότητα έναντι πολυανθεκτικών στελεχών *A. baumannii*. Φαίνεται επίσης να έχει πιο ισχυρή δράση *in vitro* σε σύγκριση με τιγκεκυκλίνη. Πρόσφατα έχει εγκριθεί για χρήση σε επιπλεγμένες ενδοκοιλιακές λοιμώξεις. Στις κλινικές μελέτες IGNITE1 και IGNITE4 βρέθηκε μη-κατώτερη συγκρινόμενη με ερταπενέμη και μεροπενέμη σε ότι αφορά τη θεραπεία ενδοκοιλιακών λοιμώξεων. Επίσης, φαίνεται να είναι καλά ανεκτή με κυριότερες ανεπιθύμητες ενέργειες επιπλοκές στο σημείο της ενδοφλέβιας έγχυσης, ναυτία, έμετος και διάρροια [122].

Κεφιντεροκόλη

Η κεφιντεροκόλη είναι ένα σύμπλοκο που συνδυάζει τη δομή της κεφαλοσπορίνης με σιδηροφόρου. Έτσι συνδέεται με σίδηρο και χρησιμοποιεί το μηχανισμό μεταφοράς του σιδήρου για να εισέλθει στο βακτηριακό κύτταρο. Στον περιπλασμικό χώρο αποσυνδέεται από το σίδηρο και συνδέεται με την PBP3 για να αναστείλει τη σύνθεση του βακτηριακού τοιχώματος. Δεν υδρολύεται από AmpC, ESBL και καρβαπενεμάσες τάξης A, B, D. Εκτός από τα Enterobacterales, είναι αποτελεσματική *in vitro* και έναντι *A. baumannii*, *P. aeruginosa*, *S. maltophilia*. Είναι καλά ανεκτή με προφίλ ασφάλειας παρόμοιο με τις υπόλοιπες κεφαλοσπορίνες. Είναι πολλά υποσχόμενη, αλλά χρειάζονται περισσότερα κλινικά δεδομένα για την αποτελεσματικότητά της που θα καθορίσουν τη θέση της στη θεραπευτική των λοιμώξεων από πολυανθεκτικά Gram-αρνητικά βακτήρια [123].

Συνδυασμοί β-λακταμικών/αναστολέων β-λακταμασών υπό μελέτη Αζτρεονάμη/αβιμπακτάμη

Η αβιμπακτάμη είναι αναστολέας των ενζύμων ESBL, AmpC και καρβαπενεμασών όπως KPC και OXA-48 των Enterobacterales, δεν είναι όμως δραστική έναντι μεταλλο-ενζύμων. Η αζτρεονάμη είναι το μόνο β-λακταμικό που δεν υδρολύεται από μεταλλο-β-λακταμάσες. Έτσι, υπό μελέτη είναι ο συνδυασμός των δύο με σκοπό την αντιμετώπιση των Enterobacterales που παράγουν μεταλλο-β-λακταμάσες, τα οποία συνήθως παράγουν ταυτόχρονα και β-λακταμάσες σερίνης [124]. Μια *in vitro* μελέτη περισσότερων από 50000 στελεχών Enterobacterales και 10000 στελεχών *P. aeruginosa* που συλλέχθηκαν από όλο τον κόσμο από το 2012 ως το 2015, έλεγξε την ευαισθησία στην αζτρεονάμη/αβιμπακτάμη. Όσον αφορά τα στελέχη Enterobacterales, το 99,9% όλων των στελεχών και το 99,8% των μη-ευαίσθητων στη μεροπενέμη στελεχών εμφάνισαν αναστολή της ανάπτυξης σε συγκέντρωση αζτρεονάμης/αβιμπακτάμης ≤ 8 $\mu\text{g/ml}$. Από αυτά τα στελέχη, 267 έφεραν γονίδια μεταλλο-β-λακταμασών (NDM, VIM, IMP) και εμφάνιζαν MIC ≤ 8 $\mu\text{g/ml}$ και MIC₉₀ 1 $\mu\text{g/ml}$. Δεν ίσχυε το ίδιο για τα στελέχη *P. aeruginosa*, για τα οποία η MIC₉₀ ήταν 32

μg/ml [125]. Σε μια πολυκεντρική μελέτη φάσης 2α, ανοικτής ετικέτας, η χρήση αζτρεονάμης/αβιμπακτάμης σε συνδυασμό με μετρονιδαζόλη ήταν καλώς ανεκτή σε ασθενείς με επιπλεγμένη ενδοκοιλιακή λοίμωξη [126]. Σε εξέλιξη είναι δύο κλινικές μελέτες φάσης 3 που θα αξιολογούν την ασφάλεια και αποτελεσματικότητα της αζτρεονάμης/αβιμπακτάμης σε σοβαρές λοιμώξεις από Gram-αρνητικά βακτήρια που παράγουν μεταλλο-β-λακταμάσες. (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03580044, NCT03329092)

Κεφεπίμη/zidebactam

Η zidebactam ανήκει στην νέα γενιά DBOs, την ομάδα που ανήκει και η αβιμπακτάμη. Συνδέεται με υψηλή συγγένεια με την PBP-2 των Gram-αρνητικών βακτηρίων, ενώ δρα μέτρια ως αναστολέας β-λακταμασών. Αναφέρεται να έχει καλή δραστικότητα έναντι Enterobacterales και *P. aeruginosa* που παράγουν ESBLs, KPCs, AmpC και MBLs [127, 128]. Υπό εξέλιξη είναι μια κλινική μελέτη φάσης 3 που διερευνά την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα του συνδυασμού σε σχέση με τη μεροπενέμη σε ενήλικες με επιπλεγμένη ουρολοίμωξη, συμπεριλαμβανομένης της πυελονεφρίτιδας. (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04979806)

Durlobactam/σουλμπακτάμη

Η durlobactam ανήκει στην ομάδα των DBOs και δρα ως αναστολέας β-λακταμασών τάξης A, C, και D. Είναι ένας συνδυασμός που φαίνεται να έχει θέση στη θεραπεία των λοιμώξεων από πολυανθεκτικό *A. baumannii* [129]. Αποτελέσματα για την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα αναμένονται από μία κλινική μελέτη φάσης 3 που συγκρίνει τη χρήση durlobactam/σουλμπακτάμης και ιμιπενέμης/σιλαστατίνης με κολιστίνη και ιμιπενέμη/σιλαστατίνη, σε ασθενείς με λοιμώξεις από *A. baumannii*. (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03894046)

Κεφεπίμη/taniborbactam

Η taniborbactam είναι ένας νέος βορονικός αναστολέας β-λακταμασών με πεδίο δράσης ευρύτερο από αυτό της βαμπορβακτάμης. *In vitro* μελέτες δείχνουν την taniborbactam να ενισχύει τη δράση της κεφεπίμης και της μεροπενέμης έναντι Enterobacterales που παράγουν ένζυμα KPC, άλλα τάξης A, τύπου OXA-48, VIM και NDM, αλλά όχι IMP, καθώς και σε στελέχη που συνδυάζουν παραγωγή ESBL ή AmpC με μειωμένη διαπερατότητα. Ελάχιστη έως καμία φαίνεται να είναι η δράση της έναντι *P. aeruginosa* και *A. baumannii* [130]. Σε μελέτες φάσης 1 τόσο σε υγιείς ενήλικες [131] όσο και σε συμμετέχοντες με διαφόρου βαθμού νεφρική βλάβη [132] ο συνδυασμός κεφεπίμη/taniborbactam φάνηκε να είναι καλά ανεκτός, χωρίς σημαντικές ανεπιθύμητες ενέργειες. Αποτελέσματα αναμένονται και από μια κλινική μελέτη φάσης 3 που

εξετάζει την ασφάλεια και αποτελεσματικότητα του συνδυασμού σε ασθενείς με επιπλεγμένη ουρολοίμωξη, συμπεριλαμβανομένης της πυελονεφρίτιδας. (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03840148)

Θεραπεία λοιμώξεων από ανθεκτικά στις καρβαπενέμες Gram-αρνητικά βακτήρια

Η θεραπεία των λοιμώξεων από ανθεκτικά στις καρβαπενέμες Gram-αρνητικά βακτήρια παρουσιάζει πολλές προκλήσεις και χρειάζεται μια πολυπαραγοντική στρατηγική. Δεδομένης της ανάγκης για έγκαιρη έναρξη της θεραπείας, σημαντικό είναι να αναγνωρίζονται οι ασθενείς που έχουν αυξημένο ρίσκο για τέτοιου είδους λοιμώξεις βάσει του ατομικού ιστορικού τους, και ταυτόχρονα να υπάρχει γνώση της τοπικής επιδημιολογίας μηχανισμών αντοχής. Σημαντικό ρόλο έχει η χρήση φαινοτυπικών και μοριακών τεχνικών για την αναγνώριση των μηχανισμών αντοχής και την εφαρμογή στοχευμένης θεραπείας [143].

Πριν γίνουν διαθέσιμοι οι νεότεροι συνδυασμοί β-λακταμών/αναστολέων β-λακταμασών, η θεραπεία των λοιμώξεων από ανθεκτικά στις καρβαπενέμες Gram(-) βακτήρια στηριζόταν στη χρήση κολιστίνης (εκτός των βακτηρίων με ενδογενή αντοχή), ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με τιγκεκυκλίνη, φωσφομυκίνη, υψηλές δόσεις καρβαπενεμών, και σουλμπακτάμη, ανάλογα με το είδος του μικροβίου και τη θέση της λοίμωξης [143].

Όσον αφορά ασθενείς με λιγότερο σοβαρές λοιμώξεις από Enterobacterales, προτείνεται να χρησιμοποιούνται τα παλαιότερα αντιβιοτικά [144, 145]. Σε μη επιπλεγμένη κυστίτιδα, κινολόνες, τριμεθοπρίμη-σουλφαμεθοξαζόλη, αμινογλυκοσίδες, νιτροφουραντοΐνη, παραμένουν καλές επιλογές, αλλά σε περίπτωση αντοχής ή επί αποτυχίας, συστήνεται η χρήση μεροπενέμης/βαμπορβακτάμης, κεφταζιδίμης/αβιμπακτάμης, ιμιπενέμης/σιλαστατίνης/ρελεμπακτάμης. Αν ούτε αυτά είναι αποτελεσματικά, μπορεί να γίνει χρήση κεφιντεροκόλης [144].

Σε σοβαρές λοιμώξεις, τόσο επιπλεγμένες ουρολοιμώξεις όσο και λοιμώξεις εκτός ουροποιητικού, συστήνεται η χορήγηση μεροπενέμης/βαμπορβακτάμης ή κεφταζιδίμης/αβιμπακτάμης ή ιμιπενέμης/σιλαστατίνης/ρελεμπακτάμης [144]. Εναλλακτικά, κεφιντεροκόλη επί αντοχής στους διαθέσιμους συνδυασμούς [144, 145].

Η κολιστίνη μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε περιπτώσεις μη επιπλεγμένης κυστίτιδας χωρίς άλλες διαθέσιμες επιλογές, ενώ η τιγκεκυκλίνη και η εραβακυκλίνη γενικά περιορίζονται σαν εναλλακτικές σε ενδοκοιλιακές λοιμώξεις [144].

Στην περίπτωση που αναγνωριστεί η παραγωγή μεταλλο-β-λακταμάσης προτείνεται η χρήση κεφιντεροκόλης [144, 145], αλλά και η χρήση συνδυασμού κεφταζιδίμης/αβιμπακτάμης με αζτρεονάμη, ενώ σε περίπτωση παραγωγής OXA-48 πρώτη επιλογή είναι η κεφταζιδίμη/αβιμπακτάμη και εναλλακτικά η κεφιντεροκόλη [144].

Όσον αφορά τα αζυμωτικά, δεν έχει θέση η χρήση του συνδυασμού μεροπενέμης/βαμπορβακτάμης. Για *P. aeruginosa*, για σοβαρές λοιμώξεις πρώτη επιλογή είναι η κεφτολοζάνη/ταζομπακτάμη [144,145], και οι άλλοι νεότεροι συνδυασμοί [144] ενώ για ηπιότερες λοιμώξεις συστήνεται η χρήση παλαιότερων αντιψευδομοναδικών αντιβιοτικών [145], όπως οι αμινογλυκοσίδες [144]. Για σοβαρές λοιμώξεις από *A. baumannii*, η Ευρωπαϊκή Εταιρεία Κλινικής Μικροβιολογίας και Λοιμώξεων προς το παρόν προτείνει συνδυασμό κολιστίνης, αμινογλυκοσίδης, τιγκεκυκλίνης, σουλμπακτάμης [145].

Συμπεράσματα

Η προσθήκη του νέου αναστολέα, βαμπορβακτάμη, στη μεροπενέμη αποκαθιστά τη δράση της τελευταίας έναντι Gram-αρνητικών βακτηρίων που παράγουν β-λακταμάσες τάξης A, καθώς είναι ιδιαίτερα δραστική έναντι καρβαπενεμάσης KPC, όπως προέκυψε από μεγάλες μελέτες επιτήρησης. Είναι σημαντικό να τονιστεί ότι ο συνδυασμός δεν είναι αποτελεσματικός έναντι καρβαπενεμασών τάξης B και τάξης D, ούτε βελτιώνει τη δράση της μεροπενέμης έναντι πολυανθεκτικών *P. aeruginosa* και *A. baumannii*.

Από τα αποτελέσματα των κλινικών μελετών διαφαίνεται η αποτελεσματικότητά της σε ουρολοιμώξεις, καθώς και άλλες σοβαρές λοιμώξεις από Gram-αρνητικά βακτήρια. Παράλληλα χαρακτηρίζεται ασφαλής, με χαμηλή εμφάνιση σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών, ενώ μπορεί να χρησιμοποιηθεί με ασφάλεια και σε περιπτώσεις νεφρικής βλάβης. Το ίδιο προκύπτει και από τα δεδομένα μετά την εισαγωγή της στη θεραπευτική πράξη, όπου έδειξε να είναι αποτελεσματική ακόμα και σε ιδιαίτερα βεβαρυμένες περιπτώσεις ασθενών, με τοξικότητα πολύ χαμηλότερη από τα μέχρι τώρα χρησιμοποιούμενα σχήματα. Σημαντική είναι η μέχρι τώρα χαμηλή συχνότητα ανάπτυξης αντοχής από δεδομένα τόσο *in vitro* όσο και *in vivo*.

Όλα αυτά καθιστούν το συνδυασμό μεροπενέμης/βαμπορβακτάμης μια πολλά υποσχόμενη λύση στην αντιμετώπιση των σοβαρών λοιμώξεων από πολυανθεκτικά Gram-αρνητικά βακτήρια. Ωστόσο, είναι απαραίτητο να τηρείται μια αυστηρή στρατηγική επιτήρησης που θα εξασφαλίζει την ορθή χρήση της ώστε να ελαχιστοποιηθεί η ανάπτυξη αντοχής. Ταυτόχρονα, είναι ζωτικής σημασίας να συνεχίζεται η αναζήτηση για παράγοντες που θα καλύπτουν το κενό που αφορά στις μεταλλο-β-λακταμάσες και στα πολυανθεκτικά αζυμωτικά Gram-αρνητικά βακτήρια, και θα διατηρεί ένα «οπλοστάσιο» έναντι της συνεχούς εξέλιξης των βακτηρίων και της ικανότητάς τους να αναπτύσσουν αντοχή στα διαθέσιμα αντιβιοτικά.

Βιβλιογραφία

1. World Health Organization, 2017. WHO publishes list of bacteria for which new antibiotics are urgently needed. <https://www.who.int/news/item/27-02-2017-who-publishes-list-of-bacteria-for-which-new-antibiotics-are-urgently-needed>
2. Rodríguez-Baño J, Gutiérrez-Gutiérrez B, Machuca I, Pascual A. Treatment of Infections Caused by Extended-Spectrum-Beta-Lactamase-, AmpC-, and Carbapenemase-Producing Enterobacteriaceae. *Clin Microbiol Rev.* 2018 Feb 14;31(2):e00079-17. doi: 10.1128/CMR.00079-17. PMID: 29444952; PMCID: PMC5967687.
3. van Duin D, Kaye KS, Neuner EA, Bonomo RA. Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae: a review of treatment and outcomes. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2013 Feb;75(2):115-20. doi: 10.1016/j.diagmicrobio.2012.11.009. Epub 2013 Jan 3. PMID: 23290507; PMCID: PMC3947910.
4. Cai B, Echols R, Magee G, Arjona Ferreira JC, Morgan G, Ariyasu M, Sawada T, Nagata TD. Prevalence of Carbapenem-Resistant Gram-Negative Infections in the United States Predominated by *Acinetobacter baumannii* and *Pseudomonas aeruginosa*. *Open Forum Infect Dis.* 2017 Aug 16;4(3):ofx176. doi: 10.1093/ofid/ofx176. PMID: 29026867; PMCID: PMC5629822.
5. Lynch JP 3rd, Clark NM, Zhanel GG. Escalating antimicrobial resistance among Enterobacteriaceae: focus on carbapenemases. *Expert Opin Pharmacother.* 2021 Aug;22(11):1455-1473. doi: 10.1080/14656566.2021.1904891. Erratum in: *Expert Opin Pharmacother.* 2021 Oct;22(14):i-ii. PMID: 33823714.
6. Vázquez-Ucha JC, Arca-Suárez J, Bou G, Beceiro A. New Carbapenemase Inhibitors: Clearing the Way for the β -Lactams. *Int J Mol Sci.* 2020 Dec 6;21(23):9308. doi: 10.3390/ijms21239308. PMID: 33291334; PMCID: PMC7731173.
7. Tooke CL, Hinchliffe P, Bragginton EC, Colenso CK, Hirvonen VHA, Takebayashi Y, Spencer J. β -Lactamases and β -Lactamase Inhibitors in the 21st Century. *J Mol Biol.* 2019 Aug 23;431(18):3472-3500. doi: 10.1016/j.jmb.2019.04.002. Epub 2019 Apr 5. PMID: 30959050; PMCID: PMC6723624.
8. Bush K, Bradford PA. β -Lactams and β -Lactamase Inhibitors: An Overview. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2016 Aug 1;6(8):a025247. doi: 10.1101/cshperspect.a025247. PMID: 27329032; PMCID: PMC4968164.
9. Papp-Wallace KM, Endimiani A, Taracila MA, Bonomo RA. Carbapenems: past, present, and future. *Antimicrob Agents Chemother.* 2011 Nov;55(11):4943-60. doi: 10.1128/AAC.00296-11. Epub 2011 Aug 22. PMID: 21859938; PMCID: PMC3195018.
10. Tally FP, Jacobus NV, Gorbach SL. In vitro activity of thienamycin. *Antimicrob Agents Chemother.* 1978 Sep;14(3):436-8. doi: 10.1128/AAC.14.3.436. PMID: 708019; PMCID: PMC352476.
11. Bassetti M, Nicolini L, Esposito S, Righi E, Viscoli C. Current status of newer carbapenems. *Curr Med Chem.* 2009;16(5):564-75. doi: 10.2174/092986709787458498. PMID: 19199922.
12. Armstrong T, Fenn SJ, Hardie KR. JMM Profile: Carbapenems: a broad-spectrum antibiotic. *J Med*

- Microbiol. 2021 Dec;70(12):001462. doi: 10.1099/jmm.0.001462. PMID: 34889726; PMCID: PMC8744278.
13. Meletis G. Carbapenem resistance: overview of the problem and future perspectives. *Ther Adv Infect Dis.* 2016 Feb;3(1):15-21. doi: 10.1177/2049936115621709. PMID: 26862399; PMCID: PMC4735501.
 14. Zhanel GG, Wiebe R, Dilay L, Thomson K, Rubinstein E, Hoban DJ, Noreddin AM, Karlowsky JA. Comparative review of the carbapenems. *Drugs.* 2007;67(7):1027-52. doi: 10.2165/00003495-200767070-00006. PMID: 17488146.
 15. Nicolau DP. Pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of meropenem. *Clin Infect Dis.* 2008 Sep 15;47 Suppl 1:S32-40. doi: 10.1086/590064. PMID: 18713048.
 16. The Mechanisms of Resistance to β -Lactam Antibiotics Dustin T. King, Solmaz Sobhanifar, and Natalie C. J. Strynadka January 2017 doi: [10.1007/978-1-4939-0694-9_10](https://doi.org/10.1007/978-1-4939-0694-9_10) In book: [Handbook of Antimicrobial Resistance \(pp.177-201\)](#)
 17. Munita JM, Arias CA. Mechanisms of Antibiotic Resistance. *Microbiol Spectr.* 2016 Apr;4(2):10.1128/microbiolspec.VMBF-0016-2015. doi: 10.1128/microbiolspec.VMBF-0016-2015. PMID: 27227291; PMCID: PMC4888801.
 18. Webber MA, Piddock LJ. The importance of efflux pumps in bacterial antibiotic resistance. *J Antimicrob Chemother.* 2003 Jan;51(1):9-11. doi: 10.1093/jac/dkg050. PMID: 12493781.
 19. Bush K. Past and Present Perspectives on β -Lactamases. *Antimicrob Agents Chemother.* 2018 Sep 24;62(10):e01076-18. doi: 10.1128/AAC.01076-18. PMID: 30061284; PMCID: PMC6153792.
 20. Bush K, Jacoby GA. Updated functional classification of beta-lactamases. *Antimicrob Agents Chemother.* 2010 Mar;54(3):969-76. doi: 10.1128/AAC.01009-09. Epub 2009 Dec 7. PMID: 19995920; PMCID: PMC2825993.
 21. Lutgring JD. Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae: An emerging bacterial threat. *Semin Diagn Pathol.* 2019 May;36(3):182-186. doi: 10.1053/j.semmp.2019.04.011. Epub 2019 Apr 17. PMID: 31056277.
 22. Nordmann P, Poirel L. Epidemiology and Diagnostics of Carbapenem Resistance in Gram-negative Bacteria. *Clin Infect Dis.* 2019 Nov 13;69(Suppl 7):S521-S528. doi: 10.1093/cid/ciz824. PMID: 31724045; PMCID: PMC6853758.
 23. Queenan AM, Bush K. Carbapenemases: the versatile beta-lactamases. *Clin Microbiol Rev.* 2007 Jul;20(3):440-58, table of contents. doi: 10.1128/CMR.00001-07. PMID: 17630334; PMCID: PMC1932750.
 24. Naas T, Dortet L, Iorga BI. Structural and Functional Aspects of Class A Carbapenemases. *Curr Drug Targets.* 2016;17(9):1006-28. doi: 10.2174/1389450117666160310144501. PMID: 26960341; PMCID: PMC5405625.
 25. 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. doi: 10.1128/AAC.45.4.1151-1161.2001. Erratum in: *Antimicrob Agents Chemother*. 2008 Feb;52(2):809. PMID: 11257029; PMCID: PMC90438.
26. Bratu S, Mooty M, Nichani S, Landman D, Gullans C, Pettinato B, Karumudi U, Tolaney P, Quale J. Emergence of KPC-possessing *Klebsiella pneumoniae* in Brooklyn, New York: epidemiology and recommendations for detection. *Antimicrob Agents Chemother*. 2005 Jul;49(7):3018-20. doi: 10.1128/AAC.49.7.3018-3020.2005. PMID: 15980389; PMCID: PMC1168646.
 27. Woodford N, Tierno PM Jr, Young K, Tysall L, Palepou MF, Ward E, Painter RE, Suber DF, Shungu D, Silver LL, Inglima K, Kornblum J, Livermore DM. Outbreak of *Klebsiella pneumoniae* producing a new carbapenem-hydrolyzing class A beta-lactamase, KPC-3, in a New York Medical Center. *Antimicrob Agents Chemother*. 2004 Dec;48(12):4793-9. doi: 10.1128/AAC.48.12.4793-4799.2004. PMID: 15561858; PMCID: PMC529220.
 29. Nordmann P, Naas T, Poirel L. Global spread of Carbapenemase-producing Enterobacteriaceae. *Emerg Infect Dis*. 2011 Oct;17(10):1791-8. doi: 10.3201/eid1710.110655. PMID: 22000347; PMCID: PMC3310682.
 30. 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. doi: 10.1093/infdis/jiw282. PMID: 28375512; PMCID: PMC5853342.
 31. Cuzon G, Naas T, Nordmann P. Functional characterization of Tn4401, a Tn3-based transposon involved in blaKPC gene mobilization. *Antimicrob Agents Chemother*. 2011 Nov;55(11):5370-3. doi: 10.1128/AAC.05202-11. Epub 2011 Aug 15. PMID: 21844325; PMCID: PMC3195030.
 32. Mojica MF, Bonomo RA, Fast W. B1-Metallo- β -Lactamases: Where Do We Stand? *Curr Drug Targets*. 2016;17(9):1029-50. doi: 10.2174/1389450116666151001105622. PMID: 26424398; PMCID: PMC4814356.
 33. Walther-Rasmussen J, Høiby N. OXA-type carbapenemases. *J Antimicrob Chemother*. 2006 Mar;57(3):373-83. doi: 10.1093/jac/dki482. Epub 2006 Jan 30. PMID: 16446375.
 34. Poirel L, Potron A, Nordmann P. OXA-48-like carbapenemases: the phantom menace. *J Antimicrob Chemother*. 2012 Jul;67(7):1597-606. doi: 10.1093/jac/dks121. Epub 2012 Apr 11. PMID: 22499996.
 35. Hansen GT. Continuous Evolution: Perspective on the Epidemiology of Carbapenemase Resistance Among Enterobacterales and Other Gram-Negative Bacteria. *Infect Dis Ther*. 2021 Mar;10(1):75-92. doi: 10.1007/s40121-020-00395-2. Epub 2021 Jan 25. PMID: 33492641; PMCID: PMC7954928.
 36. Boyd SE, Livermore DM, Hooper DC, Hope WW. Metallo- β -Lactamases: Structure, Function, Epidemiology, Treatment Options, and the Development Pipeline. *Antimicrob Agents Chemother*. 2020 Sep 21;64(10):e00397-20. doi: 10.1128/AAC.00397-20. PMID: 32690645; PMCID:

PMC7508574.

37. Quale J, Bratu S, Gupta J, Landman D. Interplay of efflux system, ampC, and oprD expression in carbapenem resistance of *Pseudomonas aeruginosa* clinical isolates. *Antimicrob Agents Chemother*. 2006 May;50(5):1633-41. doi: 10.1128/AAC.50.5.1633-1641.2006. PMID: 16641429; PMCID: PMC1472219.
38. Jacoby GA. AmpC beta-lactamases. *Clin Microbiol Rev*. 2009 Jan;22(1):161-82, Table of Contents. doi: 10.1128/CMR.00036-08. PMID: 19136439; PMCID: PMC2620637.
39. van Boxtel R, Wattel AA, Arenas J, Goessens WH, Tommassen J. Acquisition of Carbapenem Resistance by Plasmid-Encoded-AmpC-Expressing *Escherichia coli*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2016 Dec 27;61(1):e01413-16. doi: 10.1128/AAC.01413-16. PMID: 27799202; PMCID: PMC5192137.
40. Nordmann P, Dortet L, Poirel L. Carbapenem resistance in Enterobacteriaceae: here is the storm! *Trends Mol Med*. 2012 May;18(5):263-72. doi: 10.1016/j.molmed.2012.03.003. Epub 2012 Apr 3. PMID: 22480775.
41. Yamachika S, Sugihara C, Kamai Y, Yamashita M. Correlation between penicillin-binding protein 2 mutations and carbapenem resistance in *Escherichia coli*. *J Med Microbiol*. 2013 Mar;62(Pt 3):429-436. doi: 10.1099/jmm.0.051631-0. Epub 2012 Dec 6. PMID: 23222859.
42. Moyá B, Beceiro A, Cabot G, Juan C, Zamorano L, Alberti S, Oliver A. Pan- β -lactam resistance development in *Pseudomonas aeruginosa* clinical strains: molecular mechanisms, penicillin-binding protein profiles, and binding affinities. *Antimicrob Agents Chemother*. 2012 Sep;56(9):4771-8. doi: 10.1128/AAC.00680-12. Epub 2012 Jun 25. PMID: 22733064; PMCID: PMC3421878.
43. EUCAST guidelines for detection of resistance mechanisms and specific resistances of clinical and/or epidemiological importance Version 2.01 July 2017
44. CLSI, Performance standards for antimicrobial susceptibility testing, 31st ed.
45. Goodman KE, Simner PJ, Tamma PD, Milstone AM. Infection control implications of heterogeneous resistance mechanisms in carbapenem-resistant Enterobacteriaceae (CRE). *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2016;14(1):95-108. doi: 10.1586/14787210.2016.1106940. Epub 2015 Nov 4. PMID: 26535959.
46. Lutgring JD, Limbago BM. The Problem of Carbapenemase-Producing-Carbapenem-Resistant-Enterobacteriaceae Detection. *J Clin Microbiol*. 2016 Mar;54(3):529-34. doi: 10.1128/JCM.02771-15. Epub 2016 Jan 6. PMID: 26739152; PMCID: PMC4767976.
47. van der Zwaluw K, de Haan A, Pluister GN, Bootsma HJ, de Neeling AJ, Schouls LM. The carbapenem inactivation method (CIM), a simple and low-cost alternative for the Carba NP test to assess phenotypic carbapenemase activity in gram-negative rods. *PLoS One*. 2015 Mar 23;10(3):e0123690. doi: 10.1371/journal.pone.0123690. PMID: 25798828; PMCID: PMC4370852.
48. Pierce VM, Simner PJ, Lonsway DR, Roe-Carpenter DE, Johnson JK, Brasso WB, Bobenchik AM, Lockett ZC, Charnot-Katsikas A, Ferraro MJ, Thomson RB Jr, Jenkins SG, Limbago BM, Das S. Modified

- Carbapenem Inactivation Method for Phenotypic Detection of Carbapenemase Production among Enterobacteriaceae. *J Clin Microbiol*. 2017 Aug;55(8):2321-2333. doi: 10.1128/JCM.00193-17. Epub 2017 Apr 5. PMID: 28381609; PMCID: PMC5527410.
49. Sfeir MM, Hayden JA, Fauntleroy KA, Mazur C, Johnson JK, Simner PJ, Das S, Satlin MJ, Jenkins SG, Westblade LF. EDTA-Modified Carbapenem Inactivation Method: a Phenotypic Method for Detecting Metallo- β -Lactamase-Producing *Enterobacteriaceae*. *J Clin Microbiol*. 2019 Apr 26;57(5):e01757-18. doi: 10.1128/JCM.01757-18. PMID: 30867235; PMCID: PMC6498035.
 50. Nordmann P, Poirel L, Dortet L. Rapid detection of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae. *Emerg Infect Dis*. 2012 Sep;18(9):1503-7. doi: 10.3201/eid1809.120355. PMID: 22932472; PMCID: PMC3437707.
 51. Dortet L, Poirel L, Nordmann P. Rapid identification of carbapenemase types in Enterobacteriaceae and Pseudomonas spp. by using a biochemical test. *Antimicrob Agents Chemother*. 2012 Dec;56(12):6437-40. doi: 10.1128/AAC.01395-12. Epub 2012 Oct 15. PMID: 23070158; PMCID: PMC3497194.
 52. Tijet N, Boyd D, Patel SN, Mulvey MR, Melano RG. Evaluation of the Carba NP test for rapid detection of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae and Pseudomonas aeruginosa. *Antimicrob Agents Chemother*. 2013 Sep;57(9):4578-80. doi: 10.1128/AAC.00878-13. Epub 2013 Jul 1. PMID: 23817380; PMCID: PMC3754310.
 53. Pires J, Novais A, Peixe L. Blue-carba, an easy biochemical test for detection of diverse carbapenemase producers directly from bacterial cultures. *J Clin Microbiol*. 2013 Dec;51(12):4281-3. doi: 10.1128/JCM.01634-13. Epub 2013 Oct 9. PMID: 24108615; PMCID: PMC3838089.
 54. Nordmann P, Sadek M, Demord A, Poirel L. NitroSpeed-Carba NP Test for Rapid Detection and Differentiation between Different Classes of Carbapenemases in *Enterobacterales*. *J Clin Microbiol*. 2020 Aug 24;58(9):e00932-20. doi: 10.1128/JCM.00932-20. Erratum in: *J Clin Microbiol*. 2020 Nov 18;58(12): PMID: 32580949; PMCID: PMC7448648.
 55. Teethaisong Y, Nakouti I, Evans K, Eumkeb G, Hobbs G. Nitro-Carba test, a novel and simple chromogenic phenotypic method for rapid screening of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae. *J Glob Antimicrob Resist*. 2019 Sep;18:22-25. doi: 10.1016/j.jgar.2019.01.012. Epub 2019 Jan 19. PMID: 30668995.
 56. Kieffer N, Poirel L, Nordmann P. Rapid immunochromatography-based detection of carbapenemase producers. *Infection*. 2019 Aug;47(4):673-675. doi: 10.1007/s15010-019-01326-1. Epub 2019 May 29. PMID: 31144273.
 57. Han R, Guo Y, Peng M, Shi Q, Wu S, Yang Y, Zheng Y, Yin D, Hu F. Evaluation of the Immunochromatographic NG-Test Carba 5, RESIST-5 O.O.K.N.V., and IMP K-SeT for Rapid Detection of KPC-, NDM-, IMP-, VIM-type, and OXA-48-like Carbapenemase Among *Enterobacterales*. *Front Microbiol*. 2021 Jan 15;11:609856. doi: 10.3389/fmicb.2020.609856. PMID: 33519761; PMCID:

PMC7843505.

58. Tsuchida S, Umemura H, Nakayama T. Current Status of Matrix-Assisted Laser Desorption/Ionization-Time-of-Flight Mass Spectrometry (MALDI-TOF MS) in Clinical Diagnostic Microbiology. *Molecules*. 2020 Oct 17;25(20):4775. doi: 10.3390/molecules25204775. PMID: 33080897; PMCID: PMC7587594.
59. Dortet L, Tandé D, de Briel D, Bernabeu S, Lasserre C, Gregorowicz G, Jousset AB, Naas T. MALDI-TOF for the rapid detection of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae: comparison of the commercialized MBT STAR®-Carba IVD Kit with two in-house MALDI-TOF techniques and the RAPIDEC® CARBA NP. *J Antimicrob Chemother*. 2018 Sep 1;73(9):2352-2359. doi: 10.1093/jac/dky209. PMID: 29897463.
60. Papagiannitsis CC, Študentová V, Izdebski R, Oikonomou O, Pfeifer Y, Petinaki E, Hrabák J. Matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight mass spectrometry meropenem hydrolysis assay with NH₄HCO₃, a reliable tool for direct detection of carbapenemase activity. *J Clin Microbiol*. 2015 May;53(5):1731-5. doi: 10.1128/JCM.03094-14. Epub 2015 Feb 18. PMID: 25694522; PMCID: PMC4400744.
61. Traczewski MM, Carretto E, Canton R, Moore NM; Carba-R Study Team. Multicenter Evaluation of the Xpert Carba-R Assay for Detection of Carbapenemase Genes in Gram-Negative Isolates. *J Clin Microbiol*. 2018 Jul 26;56(8):e00272-18. doi: 10.1128/JCM.00272-18. PMID: 29848561; PMCID: PMC6062815.
62. Lee YL, Chen HM, Hii IM, Hsueh PR. Carbapenemase-producing Enterobacterales infections: recent advances in diagnosis and treatment. *Int J Antimicrob Agents*. 2022 Feb;59(2):106528. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2022.106528. Epub 2022 Jan 19. PMID: 35063651.
63. Han JH, Lapp Z, Bushman F, Lautenbach E, Goldstein EJC, Mattei L, Hofstaedter CE, Kim D, Nachamkin I, Garrigan C, Jain T, Bilker W, Wolford HM, Slayton RB, Wise J, Tolomeo P, Snitkin ES. Whole-Genome Sequencing To Identify Drivers of Carbapenem-Resistant *Klebsiella pneumoniae* Transmission within and between Regional Long-Term Acute-Care Hospitals. *Antimicrob Agents Chemother*. 2019 Oct 22;63(11):e01622-19. doi: 10.1128/AAC.01622-19. PMID: 31451495; PMCID: PMC6811406.
64. Drawz SM, Bonomo RA. Three decades of beta-lactamase inhibitors. *Clin Microbiol Rev*. 2010 Jan;23(1):160-201. doi: 10.1128/CMR.00037-09. PMID: 20065329; PMCID: PMC2806661.
65. de Sousa Coelho F, Mainardi JL. The multiple benefits of second-generation β -lactamase inhibitors in treatment of multidrug-resistant bacteria. *Infect Dis Now*. 2021 Sep;51(6):510-517. doi: 10.1016/j.idnow.2020.11.007. Epub 2021 Jan 5. PMID: 33870896.
66. Porreca AM, Sullivan KV, Gallagher JC. The Epidemiology, Evolution, and Treatment of KPC-Producing Organisms. *Curr Infect Dis Rep*. 2018 May 5;20(6):13. doi: 10.1007/s11908-018-0617-x. PMID: 29730830.

67. Vázquez-Ucha JC, Arca-Suárez J, Bou G, Beceiro A. New Carbapenemase Inhibitors: Clearing the Way for the β -Lactams. *Int J Mol Sci*. 2020 Dec 6;21(23):9308. doi: 10.3390/ijms21239308. PMID: 33291334; PMCID: PMC7731173.
68. Spiliopoulou I, Kazmierczak K, Stone GG. In vitro activity of ceftazidime/avibactam against isolates of carbapenem-non-susceptible Enterobacteriaceae collected during the INFORM global surveillance programme (2015-17). *J Antimicrob Chemother*. 2020 Feb 1;75(2):384-391. doi: 10.1093/jac/dkz456. PMID: 31742604; PMCID: PMC6966093.
69. Karlowsky JA, Kazmierczak KM, Bouchillon SK, de Jonge BLM, Stone GG, Sahm DF. *In Vitro* Activity of Ceftazidime-Avibactam against Clinical Isolates of Enterobacteriaceae and *Pseudomonas aeruginosa* Collected in Latin American Countries: Results from the INFORM Global Surveillance Program, 2012 to 2015. *Antimicrob Agents Chemother*. 2019 Mar 27;63(4):e01814-18. doi: 10.1128/AAC.01814-18. PMID: 30670424; PMCID: PMC6437529.
70. Shirley M. Ceftazidime-Avibactam: A Review in the Treatment of Serious Gram-Negative Bacterial Infections. *Drugs*. 2018 Apr;78(6):675-692. doi: 10.1007/s40265-018-0902-x. PMID: 29671219.
71. Di Bella S, Giacobbe DR, Maraolo AE, Viaggi V, Luzzati R, Bassetti M, Luzzaro F, Principe L. Resistance to ceftazidime/avibactam in infections and colonisations by KPC-producing Enterobacterales: a systematic review of observational clinical studies. *J Glob Antimicrob Resist*. 2021 Jun;25:268-281. doi: 10.1016/j.jgar.2021.04.001. Epub 2021 Apr 23. PMID: 33895414.
72. Heo YA. Imipenem/Cilastatin/Relebactam: A Review in Gram-Negative Bacterial Infections. *Drugs*. 2021 Feb;81(3):377-388. doi: 10.1007/s40265-021-01471-8. Epub 2021 Feb 25. PMID: 33630278; PMCID: PMC7905759.
73. Hecker SJ, Reddy KR, Totrov M, Hirst GC, Lomovskaya O, Griffith DC, King P, Tsivkovski R, Sun D, Sabet M, Tarazi Z, Clifton MC, Atkins K, Raymond A, Potts KT, Abendroth J, Boyer SH, Loutit JS, Morgan EE, Durso S, Dudley MN. Discovery of a Cyclic Boronic Acid β -Lactamase Inhibitor (RPX7009) with Utility vs Class A Serine Carbapenemases. *J Med Chem*. 2015 May 14;58(9):3682-92. doi: 10.1021/acs.jmedchem.5b00127. Epub 2015 Mar 17. PMID: 25782055.
74. Lomovskaya O, Sun D, Rubio-Aparicio D, Nelson K, Tsivkovski R, Griffith DC, Dudley MN. Vaborbactam: Spectrum of Beta-Lactamase Inhibition and Impact of Resistance Mechanisms on Activity in Enterobacteriaceae. *Antimicrob Agents Chemother*. 2017 Oct 24;61(11):e01443-17. doi: 10.1128/AAC.01443-17. PMID: 28848018; PMCID: PMC5655098.
75. Tsivkovski R, Lomovskaya O. Biochemical Activity of Vaborbactam. *Antimicrob Agents Chemother*. 2020 Jan 27;64(2):e01935-19. doi: 10.1128/AAC.01935-19. PMID: 31712199; PMCID: PMC6985712.
76. Gill CM, Asempa TE, Nicolau DP. Efficacy of human-simulated exposures of meropenem/vaborbactam and meropenem against OXA-48 β -lactamase-producing Enterobacterales in the neutropenic murine thigh infection model. *J Antimicrob Chemother*. 2021 Jan 1;76(1):184-188. doi: 10.1093/jac/dkaa344. PMID: 33103202.

77. Kumar V, Viviani SL, Ismail J, Agarwal S, Bonomo RA, van den Akker F. Structural analysis of the boronic acid β -lactamase inhibitor vaborbactam binding to *Pseudomonas aeruginosa* penicillin-binding protein 3. *PLoS One*. 2021 Oct 15;16(10):e0258359. doi: 10.1371/journal.pone.0258359. PMID: 34653211; PMCID: PMC8519428.
78. Bhowmick, T., Weinstein, M.P. Microbiology of Meropenem-Vaborbactam: A Novel Carbapenem Beta-Lactamase Inhibitor Combination for Carbapenem-Resistant Enterobacterales Infections. *Infect Dis Ther* 9, 757–767 (2020). doi.org/10.1007/s40121-020-00350-1
79. Goldstein EJ, Citron DM, Tyrrell KL, Merriam CV. In vitro activity of Biapenem plus RPX7009, a carbapenem combined with a serine β -lactamase inhibitor, against anaerobic bacteria. *Antimicrob Agents Chemother*. 2013 Jun;57(6):2620-30. doi: 10.1128/AAC.02418-12. Epub 2013 Mar 25. PMID: 23529731; PMCID: PMC3716157.
80. 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. doi: 10.1128/AAC.00711-16. PMID: 27381386; PMCID: PMC4997822.
81. Lapuebla A, Abdallah M, Olafisoye O, Cortes C, Urban C, Quale J, Landman D. Activity of Meropenem Combined with RPX7009, a Novel β -Lactamase Inhibitor, against Gram-Negative Clinical Isolates in New York City. *Antimicrob Agents Chemother*. 2015 Aug;59(8):4856-60. doi: 10.1128/AAC.00843-15. Epub 2015 Jun 1. PMID: 26033723; PMCID: PMC4505293.
82. Castanheira M, Huband MD, Mendes RE, Flamm RK. Meropenem-Vaborbactam Tested against Contemporary Gram-Negative Isolates Collected Worldwide during 2014, Including Carbapenem-Resistant, KPC-Producing, Multidrug-Resistant, and Extensively Drug-Resistant Enterobacteriaceae. *Antimicrob Agents Chemother*. 2017 Aug 24;61(9):e00567-17. doi: 10.1128/AAC.00567-17. PMID: 28652234; PMCID: PMC5571304.
83. Pfaller MA, Huband MD, Mendes RE, Flamm RK, Castanheira M. In vitro activity of meropenem/vaborbactam and characterisation of carbapenem resistance mechanisms among carbapenem-resistant Enterobacteriaceae from the 2015 meropenem/vaborbactam surveillance programme. *Int J Antimicrob Agents*. 2018 Aug;52(2):144-150. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2018.02.021. Epub 2018 Mar 3. PMID: 29510189.
84. Hackel MA, Lomovskaya O, Dudley MN, Karlowsky JA, Sahm DF. *In Vitro* Activity of Meropenem-Vaborbactam against Clinical Isolates of KPC-Positive Enterobacteriaceae. *Antimicrob Agents Chemother*. 2017 Dec 21;62(1):e01904-17. doi: 10.1128/AAC.01904-17. PMID: 29084745; PMCID: PMC5740317.
85. Castanheira M, Doyle TB, Kantro V, Mendes RE, Shortridge D. Meropenem-Vaborbactam Activity against Carbapenem-Resistant *Enterobacterales* Isolates Collected in U.S. Hospitals during 2016 to 2018. *Antimicrob Agents Chemother*. 2020 Jan 27;64(2):e01951-19. doi: 10.1128/AAC.01951-19.

Erratum in: *Antimicrob Agents Chemother*. 2020 Mar 24;64(4): PMID: 31712207; PMCID: PMC6985738.

86. Castanheira M, Doyle TB, Deshpande LM, Mendes RE, Sader HS. Activity of ceftazidime/avibactam, meropenem/vaborbactam and imipenem/relebactam against carbapenemase-negative carbapenem-resistant Enterobacterales isolates from US hospitals. *Int J Antimicrob Agents*. 2021 Nov;58(5):106439. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2021.106439. Epub 2021 Sep 20. PMID: 34547421.
87. Sader HS, Castanheira M, Duncan LR, Mendes RE. Antimicrobial activities of ceftazidime/avibactam, ceftolozane/tazobactam, imipenem/relebactam, meropenem/vaborbactam, and comparators against *Pseudomonas aeruginosa* from patients with skin and soft tissue infections. *Int J Infect Dis*. 2021 Dec;113:279-281. doi: 10.1016/j.ijid.2021.10.022. Epub 2021 Oct 17. PMID: 34670144.
88. Sader HS, Carvalhaes CG, Shortridge D, Castanheira M. Comparative activity of newer β -lactam/ β -lactamase inhibitor combinations against *Pseudomonas aeruginosa* from patients hospitalized with pneumonia in European medical centers in 2020. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2022 Feb;41(2):319-324. doi: 10.1007/s10096-021-04363-7. Epub 2021 Oct 16. PMID: 34657213; PMCID: PMC8770431.
89. Sabet M, Tarazi Z, Nolan T, Parkinson J, Rubio-Aparicio D, Lomovskaya O, Dudley MN, Griffith DC. Activity of Meropenem-Vaborbactam in Mouse Models of Infection Due to KPC-Producing Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae. *Antimicrob Agents Chemother*. 2017 Dec 21;62(1):e01446-17. doi: 10.1128/AAC.01446-17. PMID: 29109160; PMCID: PMC5740387.
90. Sabet M, Tarazi Z, Griffith DC. Activity of Meropenem-Vaborbactam against *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii* in a Neutropenic Mouse Thigh Infection Model. *Antimicrob Agents Chemother*. 2018 Dec 21;63(1):e01665-18. doi: 10.1128/AAC.01665-18. PMID: 30323049; PMCID: PMC6325227.
91. Kaye KS, Bhowmick T, Metallidis S, Bleasdale SC, Sagan OS, Stus V, Vazquez J, Zaitsev V, Bidair M, Chorvat E, Dragoescu PO, Fedosiuk E, Horcajada JP, Murta C, Sarychev Y, Stoev V, Morgan E, Fusaro K, Griffith D, Lomovskaya O, Alexander EL, Loutit J, Dudley MN, Giamarellos-Bourboulis EJ. Effect of Meropenem-Vaborbactam vs Piperacillin-Tazobactam on Clinical Cure or Improvement and Microbial Eradication in Complicated Urinary Tract Infection: The TANGO I Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2018 Feb 27;319(8):788-799. doi: 10.1001/jama.2018.0438. PMID: 29486041; PMCID: PMC5838656.
92. Wunderink RG, Giamarellos-Bourboulis EJ, Rahav G, Mathers AJ, Bassetti M, Vazquez J, Cornely OA, Solomkin J, Bhowmick T, Bishara J, Daikos GL, Felton T, Furst MJL, Kwak EJ, Menichetti F, Oren I, Alexander EL, Griffith D, Lomovskaya O, Loutit J, Zhang S, Dudley MN, Kaye KS. Effect and Safety of Meropenem-Vaborbactam versus Best-Available Therapy in Patients with Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae Infections: The TANGO II Randomized Clinical Trial. *Infect Dis Ther*. 2018 Dec;7(4):439-455. doi: 10.1007/s40121-018-0214-1. Epub 2018 Oct 1. PMID: 30270406; PMCID: PMC6249182.

93. Wenzler E, Scoble PJ. An Appraisal of the Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Properties of Meropenem-Vaborbactam. *Infect Dis Ther*. 2020 Dec;9(4):769-784. doi: 10.1007/s40121-020-00344-z. Epub 2020 Oct 6. PMID: 33025557; PMCID: PMC7680462.
94. Griffith DC, Loutit JS, Morgan EE, Durso S, Dudley MN. Phase 1 Study of the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of the β -Lactamase Inhibitor Vaborbactam (RPX7009) in Healthy Adult Subjects. *Antimicrob Agents Chemother*. 2016 Sep 23;60(10):6326-32. doi: 10.1128/AAC.00568-16. PMID: 27527080; PMCID: PMC5038296.
95. Rubino CM, Bhavnani SM, Loutit JS, Morgan EE, White D, Dudley MN, Griffith DC. Phase 1 Study of the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Vaborbactam and Meropenem Alone and in Combination following Single and Multiple Doses in Healthy Adult Subjects. *Antimicrob Agents Chemother*. 2018 Mar 27;62(4):e02228-17. doi: 10.1128/AAC.02228-17. PMID: 29437614; PMCID: PMC5914003.
96. Novelli A, Del Giacomo P, Rossolini GM, Tumbarello M. Meropenem/vaborbactam: a next generation β -lactam β -lactamase inhibitor combination. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2020 Jul;18(7):643-655. doi: 10.1080/14787210.2020.1756775. Epub 2020 May 3. PMID: 32297801.
97. Rubino CM, Bhavnani SM, Loutit JS, Lohse B, Dudley MN, Griffith DC. Single-Dose Pharmacokinetics and Safety of Meropenem-Vaborbactam in Subjects with Chronic Renal Impairment. *Antimicrob Agents Chemother*. 2018 Feb 23;62(3):e02103-17. doi: 10.1128/AAC.02103-17. PMID: 29311069; PMCID: PMC5826113.
98. Wenzler E, Gotfried MH, Loutit JS, Durso S, Griffith DC, Dudley MN, Rodvold KA. Meropenem-RPX7009 Concentrations in Plasma, Epithelial Lining Fluid, and Alveolar Macrophages of Healthy Adult Subjects. *Antimicrob Agents Chemother*. 2015 Dec;59(12):7232-9. doi: 10.1128/AAC.01713-15. Epub 2015 Sep 8. PMID: 26349830; PMCID: PMC4649232.
99. Jorgensen SCJ, Rybak MJ. Meropenem and Vaborbactam: Stepping up the Battle against Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae. *Pharmacotherapy*. 2018 Apr;38(4):444-461. doi: 10.1002/phar.2092. Epub 2018 Mar 28. PMID: 29427523.
100. Sabet M, Tarazi Z, Rubio-Aparicio D, Nolan TG, Parkinson J, Lomovskaya O, Dudley MN, Griffith DC. Activity of Simulated Human Dosage Regimens of Meropenem and Vaborbactam against Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae in an *In Vitro* Hollow-Fiber Model. *Antimicrob Agents Chemother*. 2018 Jan 25;62(2):e01969-17. doi: 10.1128/AAC.01969-17. PMID: 29133570; PMCID: PMC5786802.
101. Griffith DC, Sabet M, Tarazi Z, Lomovskaya O, Dudley MN. Pharmacokinetics/Pharmacodynamics of Vaborbactam, a Novel Beta-Lactamase Inhibitor, in Combination with Meropenem. *Antimicrob Agents Chemother*. 2018 Dec 21;63(1):e01659-18. doi: 10.1128/AAC.01659-18. PMID: 30397063; PMCID: PMC6325214.
102. Gaibani P, Giani T, Bovo F, Lombardo D, Amadesi S, Lazzarotto T, Coppi M, Rossolini GM,

- Ambretti S. Resistance to Ceftazidime/Avibactam, Meropenem/Vaborbactam and Imipenem/Relebactam in Gram-Negative MDR Bacilli: Molecular Mechanisms and Susceptibility Testing. *Antibiotics* (Basel). 2022 May 6;11(5):628. doi: 10.3390/antibiotics11050628. PMID: 35625273; PMCID: PMC9137602.
103. Wilson WR, Kline EG, Jones CE, Morder KT, Mettus RT, Doi Y, Nguyen MH, Clancy CJ, Shields RK. Effects of KPC Variant and Porin Genotype on the *In Vitro* Activity of Meropenem-Vaborbactam against Carbapenem-Resistant *Enterobacteriaceae*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2019 Feb 26;63(3):e02048-18. doi: 10.1128/AAC.02048-18. PMID: 30617090; PMCID: PMC6395938.
 104. Dulyayangkul P, Wan Nur Ismah WAK, Douglas EJA, Avison MB. Mutation of *kvrA* Causes OmpK35 and OmpK36 Porin Downregulation and Reduced Meropenem-Vaborbactam Susceptibility in KPC-Producing *Klebsiella pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2020 Jun 23;64(7):e02208-19. doi: 10.1128/AAC.02208-19. PMID: 32312773; PMCID: PMC7318013.
 105. Tsivkovski R, Lomovskaya O. Potency of Vaborbactam Is Less Affected than That of Avibactam in Strains Producing KPC-2 Mutations That Confer Resistance to Ceftazidime-Avibactam. *Antimicrob Agents Chemother*. 2020 Mar 24;64(4):e01936-19. doi: 10.1128/AAC.01936-19. PMID: 32015028; PMCID: PMC7179312.
 106. Sun D, Rubio-Aparicio D, Nelson K, Dudley MN, Lomovskaya O. Meropenem-Vaborbactam Resistance Selection, Resistance Prevention, and Molecular Mechanisms in Mutants of KPC-Producing *Klebsiella pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2017 Nov 22;61(12):e01694-17. doi: 10.1128/AAC.01694-17. PMID: 29038260; PMCID: PMC5700310.
 107. Dulyayangkul P, Douglas EJA, Lastovka F, Avison MB. Resistance to Ceftazidime/Avibactam plus Meropenem/Vaborbactam When Both Are Used Together Is Achieved in Four Steps in Metallo- β -Lactamase-Negative *Klebsiella pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2020 Sep 21;64(10):e00409-20. doi: 10.1128/AAC.00409-20. PMID: 32660988; PMCID: PMC7508580.
 108. The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 12.0, 2022. <http://www.eucast.org>
 109. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/209776lbl.pdf
 110. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/vaborem#authorisation-details-section>
 111. Shields RK, McCreary EK, Marini RV, Kline EG, Jones CE, Hao B, Chen L, Kreiswirth BN, Doi Y, Clancy CJ, Nguyen MH. Early Experience With Meropenem-Vaborbactam for Treatment of Carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* Infections. *Clin Infect Dis*. 2020 Jul 27;71(3):667-671. doi: 10.1093/cid/ciz1131. Erratum in: *Clin Infect Dis*. 2020 Mar 3;70(6):1265. PMID: 31738396; PMCID: PMC7768741.
 112. Alosaimy S, Jorgensen SCJ, Lagnf AM, Melvin S, Mynatt RP, Carlson TJ, Garey KW, Allen D, Venugopalan V, Veve M, Athans V, Saw S, Yost CN, Davis SL, Rybak MJ. Real-world Multicenter

- Analysis of Clinical Outcomes and Safety of Meropenem-Vaborbactam in Patients Treated for Serious Gram-Negative Bacterial Infections. *Open Forum Infect Dis*. 2020 Feb 19;7(3):ofaa051. doi: 10.1093/ofid/ofaa051. PMID: 32161775; PMCID: PMC7060146.
113. Ackley R, Roshdy D, Meredith J, Minor S, Anderson WE, Capraro GA, Polk C. Meropenem-Vaborbactam versus Ceftazidime-Avibactam for Treatment of Carbapenem-Resistant *Enterobacteriaceae* Infections. *Antimicrob Agents Chemother*. 2020 Apr 21;64(5):e02313-19. doi: 10.1128/AAC.02313-19. PMID: 32094128; PMCID: PMC7179589.
 114. Alosaimy S, Lagnf AM, Morrisette T, Scipione MR, Zhao JJ, Jorgensen SCJ, Mynatt R, Carlson TJ, Jo J, Garey KW, Allen D, DeRonde K, Vega AD, Abbo LM, Venugopalan V, Athans V, Saw S, Claeys KC, Miller M, Molina KC, Veve M, Kufel WD, Amaya L, Yost C, Ortwine J, Davis SL, Rybak MJ. Real-world, Multicenter Experience With Meropenem-Vaborbactam for Gram-Negative Bacterial Infections Including Carbapenem-Resistant *Enterobacterales* and *Pseudomonas aeruginosa*. *Open Forum Infect Dis*. 2021 Jul 14;8(8):ofab371. doi: 10.1093/ofid/ofab371. PMID: 34430671; PMCID: PMC8378588.
 115. Zhang HL, Cressman L, Lautenbach E. Real-world clinical outcomes of meropenem/vaborbactam for treatment of carbapenem-resistant *Enterobacterales* infections. *J Glob Antimicrob Resist*. 2021 Dec;27:299-302. doi: 10.1016/j.jgar.2021.09.015. Epub 2021 Nov 12. PMID: 34775130; PMCID: PMC8712410.
 116. Tumbarello M, Raffaelli F, Cascio A, Falcone M, Signorini L, Mussini C, De Rosa FG, Losito AR, De Pascale G, Pascale R, Giacobbe DR, Oliva A, Farese A, Morelli P, Tiseo G, Meschiari M, Del Giacomo P, Montagnani F, Fabbiani M, Vargas J, Spanu T, Bassetti M, Venditti M, Viale P. Compassionate use of meropenem/vaborbactam for infections caused by KPC-producing *Klebsiella pneumoniae*: a multicentre study. *JAC Antimicrob Resist*. 2022 Mar 7;4(1):dlac022. doi: 10.1093/jacamr/dlac022. PMID: 35265842; PMCID: PMC8900192.
 117. Jorgensen SCJ, McDonald P, Mynatt RP, Pogue JM, Lerner SA, Dhar S, Salimnia H, Rybak MJ. Averting the post-antibiotic era: successful use of meropenem/vaborbactam for carbapenem-resistant *Serratia marcescens* and *Enterobacter aerogenes* bacteraemia in a haemodialysis patient. *J Antimicrob Chemother*. 2018 Dec 1;73(12):3529-3531. doi: 10.1093/jac/dky346. PMID: 30188993.
 118. Athans V, Neuner EA, Hassouna H, Richter SS, Keller G, Castanheira M, Brizendine KD, Mathers AJ. Meropenem-Vaborbactam as Salvage Therapy for Ceftazidime-Avibactam-Resistant *Klebsiella pneumoniae* Bacteremia and Abscess in a Liver Transplant Recipient. *Antimicrob Agents Chemother*. 2018 Dec 21;63(1):e01551-18. doi: 10.1128/AAC.01551-18. PMID: 30578403; PMCID: PMC6325210.
 119. Oliva A, Curtolo A, Volpicelli L, Cogliati Dezza F, De Angelis M, Cairoli S, Dell'Utri D, Goffredo BM, Raponi G, Venditti M. Synergistic Meropenem/Vaborbactam Plus Fosfomycin Treatment of KPC Producing *K. pneumoniae* Septic Thrombosis Unresponsive to Ceftazidime/Avibactam: From the

- Bench to the Bedside. *Antibiotics* (Basel). 2021 Jun 27;10(7):781. doi: 10.3390/antibiotics10070781. PMID: 34199072; PMCID: PMC8300652.
120. Belati A, Novara R, Bavaro DF, Procopio A, Fico C, Diella L, Romanelli F, Stolfa S, Mosca A, Di Gennaro F, Saracino A. Thoracic aorta graft infection by avibactam-resistant KPC-producing *K. pneumoniae* treated with meropenem/vaborbactam: a case report and literature review. *Infez Med*. 2022 Jun 1;30(2):277-284. doi: 10.53854/liim-3002-14. PMID: 35693053; PMCID: PMC9177178.
 121. Clark JA, Burgess DS. Plazomicin: a new aminoglycoside in the fight against antimicrobial resistance. *Ther Adv Infect Dis*. 2020 Sep 4;7:2049936120952604. doi: 10.1177/2049936120952604. PMID: 32953108; PMCID: PMC7475792.
 122. Scott LJ. Eravacycline: A Review in Complicated Intra-Abdominal Infections. *Drugs*. 2019 Feb;79(3):315-324. doi: 10.1007/s40265-019-01067-3. Erratum in: *Drugs*. 2019 Apr 11;: PMID: 30783960; PMCID: PMC6505493.
 123. McCreary EK, Heil EL, Tamma PD. New Perspectives on Antimicrobial Agents: Cefiderocol. *Antimicrob Agents Chemother*. 2021 Jul 16;65(8):e0217120. doi: 10.1128/AAC.02171-20. Epub 2021 Jul 16. PMID: 34031052; PMCID: PMC8373209.
 124. Mauri C, Maraolo AE, Di Bella S, Luzzaro F, Principe L. The Revival of Aztreonam in Combination with Avibactam against Metallo- β -Lactamase-Producing Gram-Negatives: A Systematic Review of In Vitro Studies and Clinical Cases. *Antibiotics* (Basel). 2021 Aug 20;10(8):1012. doi: 10.3390/antibiotics10081012. PMID: 34439062; PMCID: PMC8388901.
 125. Karlowsky JA, Kazmierczak KM, de Jonge BLM, Hackel MA, Sahm DF, Bradford PA. *In Vitro* Activity of Aztreonam-Avibactam against Enterobacteriaceae and *Pseudomonas aeruginosa* Isolated by Clinical Laboratories in 40 Countries from 2012 to 2015. *Antimicrob Agents Chemother*. 2017 Aug 24;61(9):e00472-17. doi: 10.1128/AAC.00472-17. PMID: 28630192; PMCID: PMC5571336.
 126. Cornely OA, Cisneros JM, Torre-Cisneros J, Rodríguez-Hernández MJ, Tallón-Aguilar L, Calbo E, Horcajada JP, Queckenberg C, Zettelmeyer U, Arenz D, Rosso-Fernández CM, Jiménez-Jorge S, Turner G, Raber S, O'Brien S, Luckey A; COMBACTE-CARE consortium/REJUVENATE Study Group. Pharmacokinetics and safety of aztreonam/avibactam for the treatment of complicated intra-abdominal infections in hospitalized adults: results from the REJUVENATE study. *J Antimicrob Chemother*. 2020 Mar 1;75(3):618-627. doi: 10.1093/jac/dkz497. PMID: 31828337; PMCID: PMC7021089.
 127. Sader HS, Rhomberg PR, Flamm RK, Jones RN, Castanheira M. WCK 5222 (cefepime/zidebactam) antimicrobial activity tested against Gram-negative organisms producing clinically relevant β -lactamases. *J Antimicrob Chemother*. 2017 Jun 1;72(6):1696-1703. doi: 10.1093/jac/dkx050. PMID: 28333332.
 128. Mushtaq S, Garelo P, Vickers A, Woodford N, Livermore DM. Activity of cefepime/zidebactam (WCK 5222) against 'problem' antibiotic-resistant Gram-negative bacteria

- sent to a national reference laboratory. *J Antimicrob Chemother.* 2021 May 12;76(6):1511-1522. doi: 10.1093/jac/dkab067. PMID: 33760082.
129. Shapiro AB, Moussa SH, McLeod SM, Durand-Réville T, Miller AA. Durlobactam, a New Diazabicyclooctane β -Lactamase Inhibitor for the Treatment of *Acinetobacter* Infections in Combination With Sulbactam. *Front Microbiol.* 2021 Jul 19;12:709974. doi: 10.3389/fmicb.2021.709974. PMID: 34349751; PMCID: PMC8328114.
 130. Mushtaq S, Vickers A, Doumith M, Ellington MJ, Woodford N, Livermore DM. Activity of β -lactam/taniborbactam (VNRX-5133) combinations against carbapenem-resistant Gram-negative bacteria. *J Antimicrob Chemother.* 2021 Jan 1;76(1):160-170. doi: 10.1093/jac/dkaa391. PMID: 33305800.
 131. Dowell JA, Dickerson D, Henkel T. Safety and Pharmacokinetics in Human Volunteers of Taniborbactam (VNRX-5133), a Novel Intravenous β -Lactamase Inhibitor. *Antimicrob Agents Chemother.* 2021 Oct 18;65(11):e0105321. doi: 10.1128/AAC.01053-21. Epub 2021 Aug 9. PMID: 34370573; PMCID: PMC8522722.
 132. Dowell JA, Marbury TC, Smith WB, Henkel T. Safety and Pharmacokinetics of Taniborbactam (VNRX-5133) with Cefepime in Subjects with Various Degrees of Renal Impairment. *Antimicrob Agents Chemother.* 2022 Sep 20;66(9):e0025322. doi: 10.1128/aac.00253-22. Epub 2022 Aug 3. PMID: 35920662; PMCID: PMC9487543.
 133. Bush K, Bradford PA. Epidemiology of β -Lactamase-Producing Pathogens. *Clin Microbiol Rev.* 2020 Feb 26;33(2):e00047-19. doi: 10.1128/CMR.00047-19. PMID: 32102899; PMCID: PMC7048014.
 134. Tsakris A, Poulou A, Pournaras S, Voulgari E, Vrioni G, Themeli-Digalaki K, Petropoulou D, Sofianou D. A simple phenotypic method for the differentiation of metallo-beta-lactamases and class A KPC carbapenemases in Enterobacteriaceae clinical isolates. *J Antimicrob Chemother.* 2010 Aug;65(8):1664-71. doi: 10.1093/jac/dkq210. Epub 2010 Jun 11. PMID: 20542902.
 135. https://catalog.hardydiagnostics.com/cp_prod/product/carba5-ng-test-carba-5-for-the-rapid-detection-and-differentiation-of-the-five-most-common-carbapenemases-produced-by-enterobacterales-and-ipseudomonas-aeruginosai-order-by-each-by-ng-biotech-rapid
 136. https://www.cepheid.com/en_US/systems/GeneXpert-Family-of-Systems/GeneXpert-System
 137. <https://www.biomerieux-usa.com/>
 138. Kawai A, McElheny CL, Iovleva A, Kline EG, Sluis-Cremer N, Shields RK, Doi Y. Structural Basis of Reduced Susceptibility to Ceftazidime-Avibactam and Cefiderocol in *Enterobacter cloacae* Due to AmpC R2 Loop Deletion. *Antimicrob Agents Chemother.* 2020 Jun 23;64(7):e00198-20. doi: 10.1128/AAC.00198-20. PMID: 32284381; PMCID: PMC7318025.

139. Tooke CL, Hinchliffe P, Lang PA, Mulholland AJ, Brem J, Schofield CJ, Spencer J. Molecular Basis of Class A β -Lactamase Inhibition by Relebactam. *Antimicrob Agents Chemother*. 2019 Sep 23;63(10):e00564-19. doi: 10.1128/AAC.00564-19. PMID: 31383664; PMCID: PMC6761529.
140. Bouza E. The role of new carbapenem combinations in the treatment of multidrug-resistant Gram-negative infections. *J Antimicrob Chemother*. 2021 Nov 22;76(Suppl 4):iv38-iv45. doi: 10.1093/jac/dkab353. PMID: 34849998; PMCID: PMC8632744.
141. <https://www.kdbio.com/applications/hollow-fiber-infection-model-hfim>
142. López Montesinos I, Montero M, Sorlí L, Horcajada JP. Ceftolozane-tazobactam: When, how and why using it? *Rev Esp Quimioter*. 2021 Sep;34 Suppl 1(Suppl1):35-37. doi: 10.37201/req/s01.10.2021. Epub 2021 Sep 30. PMID: 34598422; PMCID: PMC8682999.
143. Bassetti M, Kanj SS, Kiratisin P, Rodrigues C, Van Duin D, Villegas MV, Yu Y. Early appropriate diagnostics and treatment of MDR Gram-negative infections. *JAC Antimicrob Resist*. 2022 Sep 13;4(5):dlac089. doi: 10.1093/jacamr/dlac089. PMID: 36111208; PMCID: PMC9469888.
144. Tamma PD, Aitken SL, Bonomo RA, Mathers AJ, van Duin D, Clancy CJ. Infectious Diseases Society of America 2022 Guidance on the Treatment of Extended-Spectrum β -lactamase Producing Enterobacterales (ESBL-E), Carbapenem-Resistant Enterobacterales (CRE), and *Pseudomonas aeruginosa* with Difficult-to-Treat Resistance (DTR-P. *aeruginosa*). *Clin Infect Dis*. 2022 Aug 25;75(2):187-212. doi: 10.1093/cid/ciac268. PMID: 35439291.
145. Paul M, Carrara E, Retamar P, Tängdén T, Bitterman R, Bonomo RA, de Waele J, Daikos GL, Akova M, Harbarth S, Pulcini C, Garnacho-Montero J, Seme K, Tumbarello M, Lindemann PC, Gandra S, Yu Y, Bassetti M, Mouton JW, Tacconelli E, Rodríguez-Baño J. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) guidelines for the treatment of infections caused by multidrug-resistant Gram-negative bacilli (endorsed by European society of intensive care medicine). *Clin Microbiol Infect*. 2022 Apr;28(4):521-547. doi: 10.1016/j.cmi.2021.11.025. Epub 2021 Dec 16. PMID: 34923128.