

ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ
Δ' ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ
Καθηγήτρια Ε. Γιαμαρέλλου (1998 έως 31/08/2009)
Καθηγητής Γ. Πετρίκκος (από 03/11/2009)



ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΤΗΣ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑΣ
ΤΗΣ ΤΙΓΕΚΥΚΛΙΝΗΣ ΣΕ ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΟ ΜΟΝΤΕΛΟ
ΕΝΤΕΡΟΚΟΚΚΙΚΗΣ ΕΝΔΟΚΑΡΔΙΤΙΔΑΣ

ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟΣ Π. ΠΟΝΤΙΚΗΣ
ΙΑΤΡΟΣ

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

ΑΘΗΝΑ 2013

ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΤΗΣ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑΣ
ΤΗΣ ΤΙΓΕΚΥΚΛΙΝΗΣ ΣΕ ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΟ
ΜΟΝΤΕΛΟ ΕΝΤΕΡΟΚΟΚΚΙΚΗΣ ΕΝΔΟΚΑΡΔΙΤΙΔΑΣ

ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ
Δ' ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ
Καθηγήτρια Ε. Γιαμαρέλλου (1998 έως 31/08/2009)
Καθηγητής Γ. Πετρίκκος (από 03/11/2009)










ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΤΗΣ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑΣ
ΤΗΣ ΤΙΓΕΚΥΚΛΙΝΗΣ ΣΕ ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΟ ΜΟΝΤΕΛΟ
ΕΝΤΕΡΟΚΟΚΚΙΚΗΣ ΕΝΔΟΚΑΡΔΙΤΙΔΑΣ

ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟΣ Π. ΠΟΝΤΙΚΗΣ
ΙΑΤΡΟΣ

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

ΑΘΗΝΑ 2013

Ο ΟΡΚΟΣ ΤΟΥ ΙΠΠΟΚΡΑΤΟΥΣ

 ΜΝΥΜΙ ΑΠΟΛΛΩΝΑ ΙΗΤΡΟΝ, ΚΑΙ ΑΣΚΛΗΠΙΟΝ,
ΚΑΙ ΥΓΕΙΑΝ, ΚΑΙ ΠΑΝΑΚΕΙΑΝ, ΚΑΙ ΘΕΟΥΣ ΠΑΝ
ΤΑΣ ΤΕ ΚΑΙ ΠΑΣΑΣ, ΙΣΤΟΡΑΣ ΠΟΙΕΥΜΕΝΟΣ, ΕΠΙ
ΤΕΛΕΑ ΠΟΙΗΣΕΙΝ ΚΑΤΑ ΔΥΝΑΜΙΝ ΚΑΙ ΚΡΙΣΙΝ ΕΜΗΝ
ΟΡΚΟΝ ΤΟΝΔΕ ΚΑΙ ΞΥΓΓΡΑΦΗΝ ΤΗΝΔΕ· ΗΓΗΣΑΣΘ
ΑΙ ΜΕΝ ΤΟΝ ΔΙΔΑΞΑΝΤΑ ΜΕ ΤΗΝ ΤΕΧΝΗΝ ΤΑΥΤΗ
Ν ΙΣΑ ΓΕΝΕΤΗΣΙΝ ΕΜΟΙΣΙ, ΚΑΙ ΒΙΟΥ ΚΟΙΝΩΣΑΣΘΑΙ, Κ
ΑΙ ΧΡΕΩΝ ΧΡΗΖΟΝΤΙ ΜΕΤΑΔΟΣΙΝ ΠΟΙΗΣΑΣΘΑΙ, Κ
ΑΙ ΓΕΝΟΣ ΤΟ ΕΞ ΕΥΤΕΡΟΥ ΑΔΕΛΦΟΙΣ ΙΣΟΝ ΕΠΙΚΡΙΝ
ΕΕΙΝ ΑΡΡΕΣΙ, ΚΑΙ ΔΙΔΑΞΕΙΝ ΤΗΝ ΤΕΧΝΗΝ ΤΑΥΤΗΝ
ΗΝ ΧΡΗΖΩΣΙ ΜΑΝΘΑΝΕΙΝ, ΑΝΕΥ ΜΙΣΘΟΥ ΚΑΙ ΞΥ
ΓΓΡΑΦΗΣ, ΠΑΡΑΓΓΕΛΙΗΣ ΤΕ ΚΑΙ ΑΚΡΟΗΣΙΟΣ ΚΑΙ ΤΗΣ
ΛΟΙΠΗΣ ΑΠΑΣΗΣ ΜΑΘΗΣΙΟΣ ΜΕΤΑΔΟΣΙΝ ΠΟΙΗΣΑΣ
ΘΑΙ ΥΙΟΙΣΙ ΤΕ ΕΜΟΙΣΙ, ΚΑΙ ΤΟΙΣΙ ΤΟΥ ΕΜΕ ΔΙΔΑΞΑΝ
ΤΟΣ, ΚΑΙ ΜΑΘΗΤΑΙΣΙ ΣΥΓΓΕΓΡΑΜΜΕΝΟΙΣΙ ΤΕ ΚΑΙ ΛΟ
ΚΙΣΜΕΝΟΙΣ ΝΟΜΩ, ΙΗΤΡΙΚΩ, ΑΛΛΩ, ΔΕ ΟΥΔΕΝΙ·
ΔΙΔΙΤΗΜΑΣΙ ΤΕ ΧΡΗΣΟΜΑΙ ΕΠ' ΩΦΕΛΕΙΗ, ΚΑΜΝΟ
ΝΤΩΝ ΚΑΤΑ ΔΥΝΑΜΙΝ ΚΑΙ ΚΡΙΣΙΝ ΕΜΗΝ, ΕΠΙ ΔΗΛΗ
ΣΕΙ ΔΕ ΚΑΙ ΑΔΙΚΗ, ΕΙΡΞΕΙΝ·  ΟΥ ΔΩΣΩ ΔΕ ΟΥΔΕ
ΦΑΡΜΑΚΟΝ ΟΥΔΕΝΙ ΑΙΤΗΘΕΙΣ ΘΑΝΑΣΙΜΟΝ, ΟΥΔΕΥ
ΦΗΓΗΣΟΜΑΙ ΞΥΜΒΟΥΛΙΗΝ ΤΟΙΗΝΔΕ· ΟΜΟΙΩΣ ΔΕ ΟΥ
ΔΕ ΓΥΝΑΙΚΙ ΠΕΣΣΟΝ ΦΘΟΡΙΟΝ ΔΩΣΩ·  ΑΓΝΩΣ Δ
Ε ΚΑΙ ΟΣΙΩΣ ΔΙΑΤΗΡΗΣΩ ΒΙΟΝ ΤΟΝ ΕΜΟΝ ΚΑΙ ΤΕΧΝ
ΗΝ ΤΗΝ ΕΜΗΝ·  ΟΥ ΤΕΜΕΩ ΔΕ ΟΥΔΕ ΜΗΝ ΛΙΘ
ΙΛΝΤΑΣ, ΕΚΧΩΡΗΣΩ ΔΕ ΕΡΓΑΤΗΣΙΝ ΑΝΔΡΑΣΙ ΠΡ
ΗΪΙΟΣ ΤΗΣΔΕ·  ΕΣ ΟΙΚΙΑΣ ΔΕ ΟΚΟΣΑΣ ΑΝ ΕΣΩ
ΕΣΕΛΕΥΣΟΜΑΙ ΕΠ' ΩΦΕΛΕΙΗ, ΚΑΜΝΟΝΤΩΝ, ΕΚΤ
ΟΣ ΕΩΝ ΠΑΣΗΣ ΑΔΙΚΗΣ ΕΚΟΥΣΙΗΣ ΚΑΙ ΦΘΟΡΗΣ, Τ
ΗΣ ΤΕ ΑΛΛΗΣ ΚΑΙ ΑΦΡΟΔΙΣΙΩΝ ΕΡΓΩΝ ΕΠΙ ΤΕ ΓΥ
ΝΑΙΚΕΙΩΝ ΣΩΜΑΤΩΝ ΚΑΙ ΑΝΔΡΩΝ, ΕΛΕΥΘΕΡ
ΩΝ ΤΕ ΚΑΙ ΔΟΥΛΩΝ·  Α Δ' ΑΝ ΕΝ ΘΕΡΑΠΕΙΗ,
Η ΙΔΩ, Η ΔΚΟΥΣΩ, Η ΚΑΙ ΑΝΕΥ ΘΕΡΑΠΗΤΗΣ ΚΑΤΑ Β
ΙΟΝ ΑΝΘΡΩΠΩΝ, Α ΜΗ ΧΡΗ ΠΟΤΕ ΕΚΛΑΛΕΕΣΘΑΙ
ΕΞΩ, ΣΙΓΗΣΟΜΑΙ, ΑΡΡΗΤΑ ΗΓΕΥΜΕΝΟΣ ΕΙΝΑΙ ΤΑ ΤΟ
ΙΑΥΤΑ·  ΟΡΚΟΝ ΜΕΝ ΟΥΝ ΜΟΙ ΤΟΝΔΕ ΕΠΙΤΕΛΕ
Α ΠΟΙΕΟΝΤΙ, ΚΑΙ ΜΗ ΞΥΓΧΕΟΝΤΙ, ΕΙΗ ΕΠΑΥΡΑΣΘ
ΑΙ ΚΑΙ ΒΙΟΥ ΚΑΙ ΤΕΧΝΗΣ ΔΟΞΑΖΟΜΕΝΩ, ΠΑΡΑ Π
ΔΣΙΝ ΑΝΘΡΩΠΟΙΣ ΕΣ ΤΟΝ ΔΙΕΙ ΧΡΟΝΟΝ· ΠΑΡΑΒΑΙ
ΝΟΝΤΙ ΔΕ ΚΑΙ ΕΠΙΟΡΚΟΥΝΤΙ, ΤΑΝΑΝΤΙΑ ΤΟΥΤΩΝ.

ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΙΤΗΣΗΣ ΕΚΠΟΝΗΣΗΣ ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗΣ ΔΙΑΤΡΙΒΗΣ	26 ΙΑΝΟΥΑΡΙΟΥ 2004
ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΟΡΙΣΜΟΥ ΤΡΙΜΕΛΟΥΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ	9 ΦΕΒΡΟΥΑΡΙΟΥ 2004
ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΟΡΙΣΜΟΥ ΘΕΜΑΤΟΣ ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗΣ ΔΙΑΤΡΙΒΗΣ	23 ΟΚΤΩΒΡΙΟΥ 2006
ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΚΑΤΑΘΕΣΗΣ ΠΡΩΤΗΣ ΕΚΘΕΣΗΣ ΠΡΟΟΔΟΥ	7 ΜΑΪΟΥ 2008
ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΚΑΤΑΘΕΣΗΣ ΔΕΥΤΕΡΗΣ ΕΚΘΕΣΗΣ ΠΡΟΟΔΟΥ	8 ΔΕΚΕΜΒΡΙΟΥ 2008
ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΚΑΤΑΘΕΣΗΣ ΤΕΛΙΚΗΣ ΕΚΘΕΣΗΣ ΠΡΟΟΔΟΥ	25 ΙΑΝΟΥΑΡΙΟΥ 2013
ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΚΑΤΑΘΕΣΗΣ ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗΣ ΔΙΑΤΡΙΒΗΣ	25 ΙΑΝΟΥΑΡΙΟΥ 2013

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Ε. Γιαμαρέλλου	Καθηγήτρια, Επιβλέπον μέλος ΔΕΠ
Γ. Δαΐκος	Αν. Καθηγητής
Ε. Γιαμαρέλλος-Μπουρμπούλης	Αν. Καθηγητής

ΕΠΤΑΜΕΛΗΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Ε. Γιαμαρέλλου	Καθηγήτρια
Κ. Κανελλακοπούλου	Καθηγήτρια
Ε. Ηλιοδρομίτης	Καθηγητής
Γ. Δαΐκος	Αν. Καθηγητής
Ε. Γιαμαρέλλος-Μπουρμπούλης	Αν. Καθηγητής
Α. Αντωνιάδου	Επικ. Καθηγήτρια
Μ. Σουλή	Επικ. Καθηγήτρια

ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΥΠΟΣΤΗΡΙΞΗΣ: 4 Απριλίου 2013

ΒΑΘΜΟΣ: Άριστα

ΠΡΟΕΔΡΟΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΣΧΟΛΗΣ: Καθηγητής Μελέτιος Αθανάσιος Δημόπουλος

Πίνακας Περιεχομένων

Βιογραφικό σημείωμα	XIII
Δημογραφικά Στοιχεία και Οικογενειακή Κατάσταση.....	XIII
Προπτυχιακή και Μεταπτυχιακή Πορεία, Τίτλοι Σπουδών	XIII
Πλήρεις δημοσιεύσεις σε διεθνή ιατρικά περιοδικά μετά από κρίση	XIII
Ανακοινώσεις σε διεθνή συνέδρια	XIV
Πλήρεις δημοσιεύσεις σε ελληνικά ιατρικά περιοδικά.....	XV
Ανακοινώσεις σε ελληνικά συνέδρια.....	XV
Συγγραφή κεφαλαίων βιβλίων	XVII
Πρόλογος.....	1
1. Γενικό μέρος.....	3
1.1. Εισαγωγή.....	3
1.2. Ορισμοί	5
1.3. Επιδημιολογία της εντεροκοκκικής λοιμώδους ενδοκαρδίτιδας.....	6
1.3.1. Επίπτωση λοιμώδους ενδοκαρδίτιδας.....	6
1.3.2. Μείζονες σύγχρονες μεταβολές στην επιδημιολογία της λοιμώδους ενδοκαρδίτιδας	7
1.3.2.1. Λοιμώδης ενδοκαρδίτιδα σχετιζόμενη με υπηρεσίες υγείας (Healthcare-associated), νοσοκομειακή και μη νοσοκομειακή	8
1.3.3. Πρόγνωση λοιμώδους ενδοκαρδίτιδας	11
1.3.4. Ειδικά επιδημιολογικά χαρακτηριστικά εντεροκοκκικής λοιμώδους ενδοκαρδίτιδας.....	12
1.3.4.1. Εντεροκοκκική λοιμώδης ενδοκαρδίτιδα σε ειδικούς πληθυσμούς	17
1.3.4.1.1. Εντεροκοκκική λοιμώδης ενδοκαρδίτιδα προσθετικών βαλβίδων	17
1.3.4.1.2. Εντεροκοκκική λοιμώδης ενδοκαρδίτιδα εμφυτεύσιμων ενδοκαρδιακών ηλεκτρονικών συσκευών (Cardiac Implantable Electronic Devices)	18
1.3.4.1.3. Εντεροκοκκική λοιμώδης ενδοκαρδίτιδα σχετιζόμενη με υπηρεσίες υγείας	19
1.3.4.1.4. Εντεροκοκκική λοιμώδης ενδοκαρδίτιδα σε χρήστες ενδοφλέβιων ουσιών ή/και HIV λοίμωξη.....	21
1.3.4.1.5. Εντεροκοκκική λοιμώδης ενδοκαρδίτιδα σε αιμοκαθαιρόμενους	22
1.3.4.1.6. Εντεροκοκκική λοιμώδης ενδοκαρδίτιδα σε μεταμοσχευμένους	23
1.4. Θεραπεία πολυανθεκτικής εντεροκοκκικής λοιμώδους ενδοκαρδίτιδας	24
1.4.1. Αντιμικροβιακή θεραπεία	24
1.4.1.1. Κατευθυντήριες οδηγίες για την αντιμετώπιση της εντεροκοκκικής λοιμώδους ενδοκαρδίτιδας	24
1.4.1.2. Αντιμικροβιακές ουσίες για την αντιμετώπιση της ανθεκτικής εντεροκοκκικής λοιμώδους ενδοκαρδίτιδας	26
1.4.1.2.1. β-λακτάμες	26
1.4.1.2.2. Λινεζολίδη	27
1.4.1.2.3. Κινουπριστίνη/ Νταλφοπριστίνη	29
1.4.1.2.4. Δαπτομυκίνη	31
1.4.1.2.5. Τιγκεκυκλίνη	36

1.4.1.2.6.	Οριταβανσίνη	38
1.4.1.2.7.	Νταλμπαβανσίνη.....	39
1.4.1.2.8.	Κεφταρολίνη και Κεφτομπιπρόλη.....	40
1.4.1.2.9.	Άλλοι παράγοντες	41
1.4.2.	Σύνοψη φαρμακευτικής προσέγγισης ανθεκτικής εντεροκοκκικής ενδοκαρ- δίτιδας	42
1.4.3.	Χειρουργική θεραπεία	45
1.5.	Κλινική αποτελεσματικότητα της τιγκεκυκλίνης σε λοιμώξεις από στελέχη <i>E.faecalis</i> και <i>E.faecium</i>	46
1.5.1.	Επιπεπλεγμένες ενδοκοιλιακές λοιμώξεις.....	47
1.5.2.	Επιπεπλεγμένες λοιμώξεις δέρματος και εξαρτημάτων.....	48
1.5.3.	Εντεροκοκκική βακτηριαμία	49
2.	Ειδικό μέρος.....	51
2.1.	Μέθοδοι.....	51
2.1.1.	Βακτηριακό στέλεχος	51
2.1.2.	Αντιμικροβιακοί παράγοντες	51
2.1.3.	Έλεγχος in vitro ευαισθησίας	51
2.1.4.	Καμπύλες θανάτωσης με την πάροδο του χρόνου (time-kill assay).....	51
2.1.5.	Φαρμακοκινητική μελέτη.....	52
2.1.6.	Ζωικά πρότυπα.....	52
2.1.7.	Πρότυπο μικροβιακής ενδοκαρδίτιδας.....	52
2.1.8.	Μικροβιολογική αξιολόγηση.....	54
2.1.9.	Στατιστική ανάλυση.....	55
2.2.	Αποτελέσματα	55
2.2.1.	In vitro δοκιμασίες ευαισθησίας.....	55
2.2.2.	Καμπύλες θανάτωσης με την πάροδο του χρόνου (time-kill assay).....	55
2.2.3.	Φαρμακοκινητική μελέτη.....	56
2.2.4.	In vivo μελέτη	56
2.3.	Συζήτηση	57
2.4.	Συμπεράσματα.....	61
Περίληψη.....		63
Abstract		64
Βιβλιογραφία.....		65

Στην Ευγενία και τον Πάνο

Στους γονείς μου

Βιογραφικό σημείωμα

Δημογραφικά Στοιχεία και Οικογενειακή Κατάσταση

Γεννήθηκα στην Αθήνα το 1973. Είμαι έγγαμος από το 2006 με την Ευγενία Παπαδοπούλου και έχουμε αποκτήσει ένα γιο.

Προπτυχιακή και Μεταπτυχιακή Πορεία, Τίτλοι Σπουδών

Αποφοιτώντας από το 1^ο Λύκειο Λαμίας το 1991, εισήχθη στην Ιατρική σχολή του Πανεπιστημίου Αθηνών το 1992. Ολοκλήρωσα τις προπτυχιακές μου σπουδές το 1998, λαμβάνοντας το Πτυχίο Ιατρικής με βαθμό 'Λίαν Καλώς'. Από το Φεβρουάριο του 1999 έως τον Ιούλιο του 2000 εκπλήρωσα την Υπηρεσία Υπαίθρου, και στη συνέχεια υπηρέτησα τη στρατιωτική μου θητεία έως τον Ιανουάριο του 2002. Το Μάρτιο του 2002 ξεκίνησα την ειδικότητα της Παθολογίας στο Σισμανόγλειο ΓΝΑ, αρχικά στη Β' Παθολογική Κλινική και στη συνέχεια στη Δ' Παθολογική Κλινική του Πανεπιστημίου Αθηνών. Ολοκλήρωσα την εκπαίδευσή μου στην Παθολογία το Δεκέμβριο του 2006 στο Αττικόν ΠΓΝ, όπου και θήτευσα από το Σεπτέμβριο του 2003 ακολουθώντας τη Δ' Παθολογική Κλινική του Πανεπιστημίου Αθηνών. Τον Ιανουάριο του 2007 έλαβα τον τίτλο της ειδικότητας Παθολογίας. Μεταξύ Ιουνίου 2007 και Μαρτίου 2008 εργάσθηκα ως επικουρικός επιμελητής Β' στη Δ' Παθολογική Κλινική του Πανεπιστημίου Αθηνών. Μεταξύ Μαρτίου 2008 και Απριλίου 2010 εργάσθηκα στη Β' Κλινική Εντατικής Θεραπείας του Πανεπιστημίου Αθηνών στο ΠΓΝ Αττικόν και τον Ιούλιο του 2010 έλαβα τον τίτλο της Εξειδίκευσης στην Εντατική Θεραπεία. Παράλληλα μου απονεμήθηκε ο μεταπτυχιακός τίτλος 'Επείγουσα Προνοσοκομειακή Ιατρική', μετά από παρακολούθηση του αντίστοιχου μεταπτυχιακού προγράμματος του Εθνικού Κέντρου Άμεσης Βοήθειας. Από τον Ιούνιο του 2010 έως σήμερα εργάζομαι στη Μονάδα Εντατικής Θεραπείας της Α' Πνευμονολογικής Κλινικής του Πανεπιστημίου Αθηνών, στο ΝΝΘΑ "Η Σωτηρία", με καθήκοντα επιμελητού Εντατικής Θεραπείας.

Πλήρεις δημοσιεύσεις σε διεθνή ιατρικά περιοδικά μετά από κρίση

1. Souli M, **Pontikis K**, Chryssouli Z, Galani I, Giamarellou H. Successful treatment of right-sided prosthetic valve endocarditis due to methicillin-resistant teicoplanin-heteroresistant *Staphylococcus aureus* with linezolid. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2005;24(11):760-2
2. Georgopoulou AP, Savva A, Giamarellos-Bourboulis EJ, Georgitsi M, Raftogiannis M, Antonakos N, Apostolidou E, Carrer DP, Dimopoulos G, Economou A, Efthymiou G, Galanakis N, Galani L, Gargalianos P, Karaiskos I, Katsenos Ch, Kavatha D, Koratzanis E, Lambropoulos P, Lada M, Nakos G, Paggalou E, Panoutsopoulos G, Paraschos M, Pavleas I, **Pontikis K**, Poulakou G, Prekates A, Sybardi S, Theodorakopoulou M, Trakatelli Ch, Tsiaoussis P, Gogos C, Giamarellou H, Armaganidis A, Meisner M on behalf of the Hellenic Sepsis Study Group. Early changes of procalcitonin may advise about prognosis and appropriateness of antimicrobial therapy in sepsis. *J Crit Care* 2011;26(3):331.e1-7
3. Mohamed AF, Karaiskos I, Plachouras D, Karvanen M, **Pontikis K**, Jansson B, Papadomichelakis E, Antoniadou A, Giamarellou H, Armaganidis A, Cars O, Friberg LE. Application of a loading dose of colistin methanesulfonate in critically ill patients: population pharmacokinetics, protein binding, and prediction of bacterial kill. *Antimicrob Agents Chemother* 2012 Aug;56(8):4241-9
4. **Pontikis K**, Pefanis A, Tsaganos T, Tzepi IM, Carrer DP, Giamarellou H. Efficacy of tigecycline, alone and in combination with gentamicin in the treatment of experimental endocarditis due to linezolid -

resistant *Enterococcus faecium*. *Antimicrob Agents Chemother* 2013; Published ahead of print 15 Apr 2013.

Ανακοινώσεις σε διεθνή συνέδρια

1. Spatharakis GC, Asimakopoulou FA, Koutsogianni Z, **Pontikis K**, Mastrapa E, Tsoutsos D. Assessment of the nutritional risk in community-dwelling elderly in Greece using the MNA Scale. *1st Congress of the International Academy of Nutrition and Aging*, Paris, France, June 2001
2. Spatharakis GC, Giannopoulos G, Darvabesis Th, **Pontikis K**, Mastrapa E. Nosological, iatrogenic and social factors as causes of malnutrition in community-dwelling elderly in rural Greece. *2nd Congress of the European Union Geriatric Medicine Society*. Florence, Italy, August 2003
3. Avlonitou M, Drakopanayotakis F, **Pontikis K**, Dimitropoulou A, Doukas C, Kavakas C. Leukemia and Leishmaniasis: A case report. *5th Congress of Chemotherapy and Infection*, Rhodes, Greece, October 2003
4. Souli M, **Pontikis K**, Chryssouli Z, Orlandou K, Galani I, Katsala D, Giamarellou H. Successful treatment of methicillin-resistant teicoplanin-heteroresistant *Staphylococcus aureus* prosthetic valve endocarditis with linezolid. *14th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*, Prague, Czech Republic, May 2004
5. Plachouras D, Giannitsioti E, Kontopidou F, Athanasia S, Savanis S, **Pontikis K**, Antonopoulou A, Papadopoulos A, Giamarellou H. No effect of vitamin B6 co-administration for the prevention of linezolid-induced myelosuppression. *16th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*, Nice, France, April 2006
6. Spatharakis GC, Dardavesis T, **Pontikis K**, Koutsogianni Z, Giannopoulos G. Role of the General Practitioner in the screening and detection of malnutrition in community-dwelling elderly in Greece. *WoncaEurope 2006, 12th Regional Conference of Wonca Europe ESGP/FM*, Florence, Italy, August 2006
7. Kontopidou FV, Koratzanis E, **Pontikis K**, Armaganidis A, Giamarellou H. A new fear for intensive care unit patients: colistin-resistant MDR Gram-negatives. *18th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*, Barcelona, Spain, April 2008
8. Papadomichelakis E, **Pontikis K**, Matthaopoulou F, Paramythiotou E, Exarhou V, Karkali E, Antoniadou A, Giamarellou H, Armaganidis A. A large outbreak of KPC-Producing *Klebsiella pneumoniae* and efforts to control it. *22nd annual Congress of the European Society of Intensive Care Medicine*, Vienna, Austria, October 2009
9. Rallis J, Andronas N, **Pontikis K**, Kavatha D, Oikonomopoulos N, Tsakris A, Stefanis L. Human Herpesvirus-6: An emerging pathogen of encephalitis in immunocompetent patients. *20th Meeting of the European Neurologic Society*, Berlin, Germany, June 2010
10. Friberg LE, Karaiskos E, Karvanen M, **Pontikis K**, Papadomichelakis E, Plachouras D, Cars O, Armaganidis A, Giamarellou H. Colistin pharmacokinetics after administration of a loading dose of colistin methanesulphonate (CMS) in critically ill patients with infections by multi-drug resistant gram-negative bacteria (MDR-GNB). *50th ICAAC*, Boston, USA, September 2010
11. **Pontikis K**, Karakontaki F, Dima E, Avgeropoulou S, Gavriilidis G, Kollas C, Kyriakopoulou M, Romanou V, Alchanatis M, Koutsoukou A. Description of the epidemiology of 2010-2011 seasonal influenza in a newly-founded ICU. *15th State-of-the-Art*, Athens, Greece, April 2011
12. Giannitsioti E, Kokkini S, Symbardi S, Baziaka F, Elezoglou A, Panou F, Plachouras D, Pliarchopoulou F, **Pontikis K**, Rallidis L, Raftogiannis M, Tsiodras S, Kanellakopoulou K, Psaroulaki A, Gikas A, Giamarellou H. *Coxiella burnettii*: an underestimated cause of infective endocarditis (IE). A 5 year

(2004-2009) single's university department experience in Greece. *6th International Meeting on Rickettsiae and Rickettsial diseases*, Heraklion, Greece, June 2011

13. **Pontikis K**, Karaiskos I, Paskalis Ch, Koutsoukou A, Roilides E, Dimopoulos G, Nakos G, Maggina N, Bastani S, Prekates A, Poulakou G, Giamarellou H on behalf of the Hellenic Study Group of "ICU Infections. Efficacy of Fosfomycin in infections caused by XDR and PDR Gram-negative pathogens in ICU critically ill patients: A multi-center observational study. *23rd European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*, Berlin, Germany, April 2013

Πλήρεις δημοσιεύσεις σε ελληνικά ιατρικά περιοδικά

1. Μάναλη Ε, Καπετάνιου Α, **Ποντίκης Κ**, Στρούβαλης Ι. Διάγνωση (λοιμώξεων αναπνευστικού) σε ανοσοκαταστολή. *Πνεύμων* 2006; 19(1β): 105-106
2. Σταυριανέας ΝΓ, Τσιόδρας Σ, **Ποντίκης Κ**, Auger M, Τζαϊφά Ο, Κανελλακοπούλου Κ, Γιαμαρέλλου Ε. Το σκληρομυξοίδημα και η πιθανή αξία του συνδυασμού μεθοτρεξάτης, κορτικοστεροειδών και ρετινοειδών. *Δέρμα* 2008; 1(1): 19-24

Ανακοινώσεις σε ελληνικά συνέδρια

1. Σπαθαράκης ΓΧ, Δαρδαβέσης Θ, Γουλινούδη Β, Παπανικολάου Σ, **Ποντίκης Κ**, Κουτσογιάννη Ζ, Τσούτσος Δ, Τσακαλάκη Μ, Χαραυγή Ν, Μαστραπά Ε, Χριστοπούλου Α, Κραββαρίτου Μ, Ταξιαρχόπουλος Ν. Εκτίμηση του διατροφικού κινδύνου σε περιπατητικό γηριατρικό πληθυσμό. *6ο Πανελλήνιο Συνέδριο Γεροντολογίας-Γηριατρικής*, Αθήνα, Ιανουάριος 2000
2. Φωτοπούλου Σ, **Ποντίκης Κ**, Σπαθαράκης Γ. Η χρήση του test Παπανικολάου στην πρωτοβάθμια φροντίδα υγείας. Η εμπειρία του ΚΥ Αριδαίας. *12ο Πανελλήνιο Συνέδριο Γενικής Ιατρικής*, Καλλιθέα Χαλκιδικής, Οκτώβριος 2000 (Βραβείο ελεύθερης ανακοίνωσης)
3. Σπαθαράκης ΓΧ, Ασημακοπούλου ΦΑ, **Ποντίκης Κ**, Κουτσογιάννη Ζ, Βήχος Σ, Δαρδαβέσης Θ, Παπανικολάου Σ, Χαραυγή Ν, Χριστοπούλου Α, Τσιρίγκα Σ, Πανέρης Π, Ταξιαρχόπουλος Ν, Τσούτσος Δ. Διατροφή και υπερήλικες. Εκτίμηση των κοινωνικών παραγόντων κινδύνου. *5ο Συνέδριο Γηριατρικής και Γεροντολογικής Εταιρείας Βορείου Ελλάδος*, Θεσσαλονίκη, Ιανουάριος 2001
4. Σπαθαράκης ΓΧ, **Ποντίκης Κ**, Κουτσογιάννη Ζ, Βήχος Σ, Δαρδαβέσης Θ, Ασημακοπούλου ΦΑ, Παπανικολάου Σ, Βάγιας Γ, Τσεργά Ο, Μαστραπά Ε, Λιάπη Φ, Ψωμά Μ, Τσούτσος Δ, Ταξιαρχόπουλος Ν. Διατροφή και υπερήλικες. Εκτίμηση του κινδύνου κακής διατροφής με το MNA test. *5ο Συνέδριο Γηριατρικής και Γεροντολογικής Εταιρείας Βορείου Ελλάδος*, Θεσσαλονίκη, Ιανουάριος 2001
5. Φωτοπούλου Σ, Σπαθαράκης ΓΧ, **Ποντίκης Κ**, Ασημακοπούλου ΦΑ. Η χρήση του Pap Test στην πρωτοβάθμια φροντίδα υγείας. Διερεύνηση συσχετίσεων των ευρημάτων στο ΚΥ Αριδαίας. *13ο Πανελλήνιο Συνέδριο Γενικής Ιατρικής*, Ρόδος, Απρίλιος 2001
6. Σπαθαράκης ΓΧ, Ασημακοπούλου ΦΑ, Κουτσογιάννη Ζ, **Ποντίκης Κ**, Παπανικολάου Σ, Βήχος Σ, Τσούτσος Δ, Κοντοβαζαϊνίτης Π. Ανεπαρκής διατροφή στους υπερήλικες. Ένας παραγνωρισμένος παράγοντας κινδύνου στην πρωτοβάθμια φροντίδα υγείας. *13ο Πανελλήνιο Συνέδριο Γενικής Ιατρικής*, Ρόδος, Απρίλιος 2001
7. Σπαθαράκης ΓΧ, Κουτσογιάννη Ζ, **Ποντίκης Κ**, Ασημακοπούλου ΦΑ, Μαστραπά Ε, Λιάπη Φ, Τσιρίγκα Σ. Ανεπαρκής διατροφή και υποσιτισμός στους υπερήλικες. Διερεύνηση του κοινωνικού profile υψηλού κινδύνου. *13ο Πανελλήνιο Συνέδριο Γενικής Ιατρικής*, Ρόδος, Απρίλιος 2001
8. Σουλή Μ, **Ποντίκης Κ**, Χρυσούλη Ζ, Ορλάνδου Κ, Γαλάνη Ε, Κατσαλά Δ, Γιαμαρέλλου Ε. Επιτυχής θεραπεία με λινεζολίδη ενδοκαρδίτιδος προσθετικής βαλβίδας (ΕΠΒ) από *Staphylococcus aureus* με

- αντοχή στη μεθικιλίνη (MRSA) και ετερογενή αντοχή στην τεϊκοπλανίνη. *30ο Ετήσιο Πανελλήνιο Ιατρικό Συνέδριο, Αθήνα, Απρίλιος 2004*
9. Φωτοπούλου Σ, Σπαθαράκης ΓΧ, **Ποντίκης Κ**, Μπρότης Α, Ασημακοπούλου ΦΑ. Η σημασία των προγραμμάτων πρόληψης του καρκίνου του μαστού στην πρωτοβάθμια φροντίδα υγείας. *16ο Πανελλήνιο Συνέδριο Γενικής Ιατρικής, Κως, Απρίλιος 2004*
 10. Ντρισμπιώτη Β, Τσιμπίδα Μ, Αντωνίου Β, Παρασκευάκου Γ, **Ποντίκης Κ**, Σαββανής Σ, Σουλή Μ, Τσιόδρας Σ. Συνύπαρξη υπερλιπιδαιμίας σε ασθενείς με ιδιοπαθή υπέρταση. *10ο Επιστημονικό Συνέδριο Φοιτητών Ιατρικής Ελλάδας, Θεσσαλονίκη, Μαΐος 2004*
 11. Τσαγκάρης Η, Κοπτερίδης Π, Τσαντές Α, Τσακνής Γ, Λιγνός Μ, Θεοδωρακοπούλου Μ, Κυριακοπούλου Μ, **Ποντίκης Κ**, Παπαγεωργίου Χ, Κούκιος Δ, Ασώτη Σ, Αρμαγανίδης Α. Η σημασία της ομοκυστεΐνης στην κλινική έκβαση των ασθενών με ALI/ARDS. *12ο Πανελλήνιο Συνέδριο Εντατικής Θεραπείας, Αθήνα, Νοέμβριος 2009*
 12. Τσαγκάρης Η, Παραμυθιώτου Ε, Τσακνής Γ, Δημητριάδου Ε, Μαθιουλάκη Μ, Κυριακοπούλου Μ, **Ποντίκης Κ**, Παπαγεωργίου Χ, Κούκιος Δ, Ασώτη Σ, Παππά Μ, Αρμαγανίδης Α. Κινητική της προκαλσιτονίνης σε βαρέως πάσχοντες με παρατεταμένη νοσηλεία και πυρετό. *12ο Πανελλήνιο Συνέδριο Εντατικής Θεραπείας, Αθήνα, Νοέμβριος 2009*
 13. Τσακνής Γ, Λυμπερόπουλος Π, Ηλίας Ι, Άνθη Α, Πραγκαστής Δ, Κούκιος Δ, Ασώτη Σ, Παπαγεωργίου Χ, **Ποντίκης Κ**, Τσαγκάρης Η, Δημόπουλος Γ, Ορφανός Σ, Αρμαγανίδης Α, Δημοπούλου Ι. Προγνωστικοί παράγοντες θνητότητας βαρέως πασχόντων ασθενών με κακοήθεια που εισάγονται στη Μονάδα Εντατικής Θεραπείας: Έχουν αξία τα γενικά προγνωστικά μοντέλα APACHE II, SAPS II και SOFA;. *12ο Πανελλήνιο Συνέδριο Εντατικής Θεραπείας, Αθήνα, Νοέμβριος 2009*
 14. Λυγνός Μ, Θεοδωρακοπούλου Μ, **Ποντίκης Κ**, Δημητριάδου Ε, Αρμαγανίδης Α. Πλασμαφαίρεση ως βοηθητική θεραπεία σε παγκρεατίτιδα από υπερτριγλυκεριδαιμία. *12ο Πανελλήνιο Συνέδριο Εντατικής Θεραπείας, Αθήνα, Νοέμβριος 2009*
 15. Καραϊσκος Η, Πλαχούρας Δ, **Ποντίκης Κ**, Παπαδομιχελάκης Ε, Friberg I, Cars O, Karvanen M, Αντωνιάδου Α, Αρμαγανίδης Α, Γιαμαρέλλου Ε. Φαρμακοκινητική της κολιστινής με χορήγηση δόσης φόρτισης σουλφομεθυλικής κολιστίνης (CMS) σε ασθενείς με νοσοκομειακή λοίμωξη από πολυανθεκτικά Gram αρνητικά βακτήρια. *37ο Πανελλήνιο Ιατρικό Συνέδριο, Αθήνα, Μάιος 2011 (Έπαινος Αμφιαράειου Ιδρύματος)*
 16. **Ποντίκης Κ**, Τσαγκάρη Β, Κοσσυβάκη Β, Κουτσούκου Α. Επίδραση των Λοιμώξεων Αιματικής Ροής Σχετιζόμενων με Κεντρικό Φλεβικό Καθετήρα επί της θνητότητας εντός ΜΕΘ και της Μέσης Διάρκειας Νοσηλείας. *14ο Πανελλήνιο Συνέδριο Εντατικής Θεραπείας, Αθήνα, Νοέμβριος 2012*
 17. **Ποντίκης Κ**, Καρκούλια Β, Ανυφαντή Α, Κουτσούκου Α. Μελέτη επιτήρησης Υγιεινής των Χεριών της ΜΕΘ της Α΄ Πνευμονολογικής Κλινικής του Πανεπιστημίου Αθηνών, ΝΝΘΑ 'Η Σωτηρία'. *14ο Πανελλήνιο Συνέδριο Εντατικής Θεραπείας, Αθήνα, Νοέμβριος 2012*
 18. Τομέας Πρόληψης και Αντιμετώπισης Λοιμώξεων Ελληνικής Εταιρείας Εντατικής Θεραπείας. Καταγραφή επεισοδίων μικροβιαμίας σε Μονάδες Εντατικής Θεραπείας (ΜΕΘ) – Μελέτη Bact.gr. *14ο Πανελλήνιο Συνέδριο Εντατικής Θεραπείας (Έπαινος Ελληνικής Εταιρείας Εντατικής Θεραπείας)*
 19. Τομέας Πρόληψης και Αντιμετώπισης Λοιμώξεων Ελληνικής Εταιρείας Εντατικής Θεραπείας. Καταγραφή επεισοδίων μικροβιαμίας σε Μονάδες Εντατικής Θεραπείας (ΜΕΘ) Παίδων – Μελέτη Bact.gr. *14ο Πανελλήνιο Συνέδριο Εντατικής Θεραπείας (Έπαινος Ελληνικής Εταιρείας Εντατικής Θεραπείας)*
 20. Τομέας Πρόληψης και Αντιμετώπισης Λοιμώξεων Ελληνικής Εταιρείας Εντατικής Θεραπείας. Μικροβιολογία επεισοδίων πρωτοπαθούς βακτηριαιμίας σε Μονάδες Εντατικής Θεραπείας (ΜΕΘ) –

Μελέτη Bact.gr.14ο Πανελλήνιο Συνέδριο Εντατικής Θεραπείας (Έπαινος Ελληνικής Εταιρείας Εντατικής Θεραπείας)

Συγγραφή κεφαλαίων βιβλίων

1. Σπαθαράκης ΓΧ, Δαρδαβέσης Θ, Γουλινούδη Β, Παπανικολάου Σ, **Ποντίκης Κ**, Κουτσογιάννη Ζ, Τσούτσος Δ, Τσακαλάκη Μ, Χαραυγή Ν, Μαστραπά Ε, Χριστοπούλου Α, Κραββαρίτου Μ, Ταξιαρχόπουλος Ν. Εκτίμηση του διατροφικού κινδύνου σε περιπατητικό γηριατρικό πληθυσμό. *Θέματα Γεροντολογίας και Γηριατρικής*, Η τρέχουσα Ελληνική εμπειρία στην αυγή της 3ης χιλιετίας, Συμπλήρωμα, Εκδόσεις Σύνοδρον, Αθήνα 2000
2. **Ποντίκης Κ**, Φλεβάρη Α, Αρμαγανίδης Α. Πρόληψη της Σχετιζόμενης με τον Αναπνευστήρα Πνευμονίας (VAP). *Έντατική Θεραπεία & Επείγουσα Ιατρική: ΚΑΤΕΥΘΥΝΤΗΡΙΕΣ ΟΔΗΓΙΕΣ*. Εκδόσεις Π.Χ. Πασχαλίδης, Αθήνα 2010, Τόμος Ι; σελ. 644-653
3. **Ποντίκης Κ**, Κουτσούκου Α. Ιατρική βασισμένη σε τεκμηρίωση σε ασθενείς τελικού σταδίου. *Βιβλίο εισηγήσεων του 4ου Συνεδρίου Ογκολογίας στην Πρωτοβάθμια Περίθαλψη με θέμα 'Κατ'οίκον νοσηλεία'*, Αθήνα 3-4 Δεκεμβρίου 2010

Πρόλογος

Αποτελεί κοινή βιωματική εμπειρία μεταξύ των κλινικών ιατρών, η παρακλίνια, αμήχανη ανάγνωση πορίσματος ευαισθησίας ενός παθογόνου στους διαθέσιμους αντιμικροβιακούς παράγοντες. Συχνά, οι επιλογές περιορίζονται σε αριθμούς πλησίον του μηδενός και υπό αυτές τις συνθήκες η ένταση της ανησυχίας επιτείνεται, σε βαθμό σχεδόν εκθετικό, από την υπάρχουσα ή εικαζόμενη βαρύτητα της λοίμωξης. Εντός του πλαισίου της αντιμικροβιακής αντοχής, μία από τις διαγνώσεις, την οποία ο οποιοσδήποτε σώφρων κλινικός ιατρός θα απευχόταν να αντιμετωπίσει (ή και ενδεχομένως να αποτελούσε ιδιαίτερη πρόκληση) είναι εκείνη της Λοιμώδους Ενδοκαρδίτιδας. Είναι αυτή ακριβώς η κλινική στιγμή, όπου η βαρύτητα της νόσου συμπλέκεται με την αντιμικροβιακή αντοχή του παθογόνου, που αποτέλεσε το εφελτήριο της παρούσας διδακτορικής διατριβής.

Η διατριβή αυτή εκπονήθηκε μεταξύ του Οκτωβρίου του 2006 και του Αυγούστου του 2008 σε δύο χώρους: το Εργαστήριο Λοιμώξεων και Αντιμικροβιακής Χημειοθεραπείας της Δ' Παθολογικής Κλινικής του Πανεπιστημίου Αθηνών και τον Οίκο Πειραματοζώων του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου 'Αττικόν'. Επιπλέον, ικανός χρόνος αναλώθηκε πριν και μετά τα χρονικά αυτά όρια για τη θεωρητική προετοιμασία του πονήματος, και την αξιολόγηση και ερμηνεία των αποτελεσμάτων αντίστοιχα, πάντα εντός των χώρων της Δ' Παθολογικής Κλινικής και υπό τη διεύθυνση της Καθηγήτριας Ε.Γιαμαρέλλου.

Η ολοκλήρωση της ερευνητικής αυτής προσπάθειας στηρίχθηκε σε πολλούς ανθρώπους, τους οποίους όλους ευχαριστώ εκ βαθέων. Ιδιαίτερη μνεία ωστόσο θα ήθελα να αποδώσω:

Στην Καθηγήτρια Ελένη Γιαμαρέλλου, χωρίς την οποία κάποιες από τις συνιστώσες αυτής της προσπάθειας θα ήταν ανύπαρκτες και κάποιες, όπως ο γράφων, με βεβαιότητα διαφορετικές.

Στον Διευθυντή ΕΣΥ Άγγελο Πεφάνη για τη μεταλαμπάδευση της εμπειρίας του στον τομέα της πειραματικής ενδοκαρδίτιδας.

Στην Καθηγήτρια Κυριακή Κανελλακοπούλου και τον Αναπληρωτή Καθηγητή Ευάγγελο Γιαμαρέλλο-Μπουρμπούλη για την πνευματική καθοδήγηση και κινητοποίηση σε στιγμές που η ολοκλήρωση του πονήματος φαινόταν αμφίβολη.

Στον Αναπληρωτή Καθηγητή Γεώργιο Δαΐκο, για τις συμβουλές του μετά την ευγενική αποδοχή της πρότασης να είναι μέλος της τριμελούς συμβουλευτικής επιτροπής.

Στον παθολόγο Θωμά Τσαγανό, για τη γενναιόδωρη παροχή της τεχνογνωσίας του.

Στο επιστημονικό προσωπικό του Εργαστηρίου Λοιμώξεων και Αντιμικροβιακής Χημειοθεραπείας και του Οίκου Πειραματοζώων και συγκεκριμένα: την κ.Διονυσία Δρογγίτου, την κ.Ήρα Τζέπη, την κ. Διονυσία-Πηνελόπη Καρρέρ, την κ.Ζωή Χρυσούλη, την κ.Ειρήνη Γαλάνη και την κ.Κωνσταντίνα Ορλάνδου για τη συνεχή και αδιάλειπτη πρακτική υποστήριξη.

Τέλος, θα ήθελα να ευχαριστήσω τους νυν συναδέλφους μου στη Μονάδα Εντατικής Θεραπείας της Α' Πνευμονολογικής Κλινικής του Πανεπιστημίου Αθηνών για την υπομονή τους, και βέβαια τη νυν διευθύντρια μου Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Αντωνία Κουτσούκου, που μου παρείχε το χρόνο, το χώρο, και υπεράνω όλων την ηθική στήριξη για την ολοκλήρωση του συγγραφικού τμήματος της διδακτορικής διατριβής.

1. Γενικό μέρος

1.1. Εισαγωγή

Η βάση της σύγχρονης θεώρησης της λοιμώδους ενδοκαρδίτιδας (ΛΕ) ετέθη το 1885 από τον Sir William Osler, στο διάσημο κείμενο “The Gulstonian Lectures, on Malignant Endocarditis”¹. Η διάλεξη αυτή, ωστόσο, αποτελούσε τη σύνοψη των έως τότε δεδομένων της ιστορικής πορείας της ενδοκαρδίτιδας. Η αφητηρία της πορείας αυτής χρονολογείται τον 17^ο αιώνα, οπότε και περιεγράφη για πρώτη φορά η εκβλάστηση, το κορυφαίο παθολογοανατομικό εύρημα της ΛΕ από τον Lazarus Riverius. Έκτοτε σημαντικοί ερευνητές, όπως οι Giovanni Lancisi, Morgagni και Corvisart προέβησαν σε πληρέστερες περιγραφές για να έλθουν στα μέσα του 19^{ου} αιώνα οι Bouillard, Virchow και Kirkes να συνδέσουν το παθολογοανατομικό εύρημα της εκβλάστησης με το κλινικό σύνδρομο της ΛΕ²(Πίνακας 1).

Από την εποχή του Osler, η ΛΕ παραμένει νόσος με αξιοσημείωτη νοσηρότητα και θνητότητα, και κατά το μάλλον ή ήττον σταθερή επίπτωση³. Ωστόσο, η σταθερότητα αυτή είναι η συνισταμένη πολλών αλλαγών εντός του κλινικού της φάσματος⁴. Συγκεκριμένα, η ΛΕ δεν προσβάλλει πλέον κατά κύριο λόγο νέους ασθενείς με ρευματική βαλιδοπάθεια, αλλά ως επί το πλείστον ηλικιωμένους ασθενείς με συννοσηρότητες, τουλάχιστον στον ανεπτυγμένο κόσμο. Νέες πληθυσμιακές ομάδες έχουν αναδειχθεί ως υποψήφιες να αναπτύξουν ΛΕ, με κυριότερες τους χρήστες ενδοφλέβιων ουσιών, τους ασθενείς με προσθετικές βαλβίδες ή άλλες ενδοκαρδιακές προθέσεις, τους αιμοκαθαιρόμενους και τους εξαρτώμενους από υπηρεσίες υγείας. Διαφοροποιήσεις έχουν προκύψει και στη μικροβιολογία της ΛΕ, με το αιτιολογικό της φάσμα να απομακρύνεται από τους πολυευαίσθητους στρεπτοκόκκους της κοινότητας προς περισσότερο “νοσοκομειακά” στελέχη σταφυλοκόκκων και εντεροκόκκων, μεταξύ των οποίων παρατηρείται υψηλό επίπεδο αντοχής σε ποικίλους αντιμικροβιακούς παράγοντες⁵.

Οι εντερόκοκκοι είναι Gram θετικοί κόκκοι και αποτελούν μέλη της φυσιολογικής χλωρίδας του εντερικού σωλήνα των θηλαστικών. Χαρακτηρίζονται από την ικανότητά τους να αποικίζουν ποικίλα περιβάλλοντα και ξενιστές, ανθιστάμενοι σε ακραίες περιβαλλοντικές συνθήκες⁶. Επιπλέον, χαρακτηριστική είναι η τάση να συσσωρεύουν γονίδια αντοχής σε αντιμικροβιακούς παράγοντες. Ως αποτέλεσμα των ανωτέρω, τα στελέχη του γένους *Enterococcus* έχουν αναπτύξει ιδιαίτερη ικανότητα προσαρμογής στο νοσοκομειακό περιβάλλον, και αποτελούν πλέον έναν από τους συχνότερους αιτιολογικούς παράγοντες των ενδονοσοκομειακών λοιμώξεων⁷.

Η ικανότητα των στελεχών *Enterococcus* να προκαλούν ΛΕ, ήταν ήδη γνωστή από τα τέλη του 19^{ου} αιώνα⁸, οπότε και περιεγράφη η πρώτη περίπτωση εντεροκοκκικής ΛΕ (ωστόσο υπό το όνομα *Micrococcus Zymogenes*, Πίνακας 1). Έκτοτε οι εντερόκοκκοι, εκπροσωπούνται κατά σταθερό τρόπο στα μικροβιολογικά αίτια της ΛΕ^{3,9-12}, “εκμεταλλεόμενοι” τις επιδημιολογικές διαφοροποιήσεις της ΛΕ: αφ’ ενός τον γηράσκοντα πληθυσμό, τον εξαρτώμενο από υπηρεσίες υγείας και αφ’ετέρου την όλο και περισσότερο παρεμβατική ιατρική.

Η θεραπεία της εντεροκοκκικής ΛΕ υπήρξε πάντα μία πρόκληση για τους κλινικούς ιατρούς. Από τα πρώτα χρόνια της αντιμικροβιακής χημειοθεραπείας διαπιστώθηκε ότι η εντεροκοκκική ΛΕ διέφερε σημαντικά από τη στρεπτοκοκκική, όσον αφορά την ανταπόκριση στη θεραπευτική χορήγηση μονοθεραπείας με πενικιλίνη ή αμπικιλίνη. Υψηλά ποσοστά θεραπευτικής αστοχίας οδηγούσαν σε επιπλέον θνητότητα ή αυξημένη επίπτωση υποτροπών⁹ και από πολύ νωρίς επικράτησε η πρακτική της συνδυασμένης θεραπείας

με αμινογλυκοσίδες¹³. Ωστόσο, η ικανότητα των εντεροκόκκων να προσαρμόζονται στο περιβάλλον τους επιβεβαιώθηκε με τη σχετικά πρώιμη ανάπτυξη υψηλού βαθμού αντοχής στις αμινογλυκοσίδες (high-level resistance)¹⁴ και τη βανκομυκίνη¹⁵. Κατόπιν τούτων, περίπου 75 χρόνια μετά την εισαγωγή της αντιμικροβιακής χημειοθεραπείας στην αντιμετώπιση της εντεροκοκκικής ΛΕ, βρισκόμαστε ενώπιον αντίστοιχων ερωτημάτων όσον αφορά τη βέλτιστη θεραπευτική της προσέγγιση⁶.

Χρονολογία	Ερευνητής	Περιγραφή
16 ^{ος} αιώνας	Lazarus Riverius (1589-1655)	Περιγραφή της εκβλάστησης ²
17 ^{ος} αιώνας	Giovanni Lancisi (1654-1720)	
18 ^{ος} αιώνας	Giovanni Battista Morgagni (1682-1771) Jean-Nicolas Corvisart (1755-1821)	
1841	Jean-Baptiste Bouillard (1796-1881)	Σύνδεση της εκβλάστησης με το κλινικό σύνδρομο της ενδοκαρδίτιδας ²
1847	Rudolph Carl Virchow (1821-1902)	
1852	William Senhouse Kirkes (1823-1864)	
1885	Sir William Osler	Συστηματική περιγραφή της ενδοκαρδίτιδας ¹
1899	William MacCallum	Πρώτη περιγραφή (πιθανότατα) εντεροκοκκικής ενδοκαρδίτιδας ⁸
1930	Cecil George Pain	Χρήση της πενικιλίνης (ως τοπικός αντιμικροβιακός παράγων) ¹⁶
1941	Sir Ernst Borris Chain Sir Howard Florey	Συστηματική χρήση της πενικιλίνης ¹⁶
1943		Πρώτες αναφορές της χρήσης πενικιλίνης στη θεραπεία της λοιμώδους ενδοκαρδίτιδας ¹⁷
1945		Πρώτη αναφορά στη χρήση πενικιλίνης στη θεραπεία της εντεροκοκκικής ενδοκαρδίτιδας ¹⁸
1953	Edmund Carl Kornfeld	Ανακάλυψη βανκομυκίνης
1959		Εντεροκοκκική ενδοκαρδίτιδα από στέλεχος με υψηλού βαθμού αντοχή στη στρεπτομυκίνη ¹⁴
1965		Χειρουργική αντιμετώπιση λοιμώδους ενδοκαρδίτιδας ¹⁹
1984		Διάκριση εντεροκόκκων από στρεπτοκόκκους. Δημιουργία του γένους <i>Enterococcus</i> ²⁰
1988		Πρώτη περιγραφή στελέχους εντεροκόκκου ανθεκτικού στη βανκομυκίνη ^{15,21}
1996		Πρώτη περίπτωση εντεροκοκκικής ενδοκαρδίτιδας από στέλεχος ανθεκτικό στα γλυκοπεπτίδια ²²
1996		Σύνθεση λινεζολίδης
1999		Έγκριση της κινουπριστίνης/νταλφοπριστίνης από τον FDA για τη θεραπεία λοιμώξεων από στελέχη <i>Enterococcus faecium</i> ανθεκτικά στη βανκομυκίνη ²³
2000		Έγκριση της λινεζολίδης από τον FDA για τη θεραπεία λοιμώξεων από στελέχη <i>Enterococcus faecium</i> ανθεκτικά στη βανκομυκίνη ²⁴
2000		Πρώτη περιγραφή στελέχους εντεροκόκκου ανθεκτικού στη λινεζολίδη ²⁵
2012		Πρώτη τυχαίοποιημένη μελέτη για τη χειρουργική αντιμετώπιση της λοιμώδους ενδοκαρδίτιδας ²⁶

FDA: Food and Drug Association (Εθνικός οργανισμός τροφίμων και φαρμάκων των ΗΠΑ)

Πίνακας 1. Σταθμοί στην ιστορία της εντεροκοκκικής ενδοκαρδίτιδας

Στο κείμενο που ακολουθεί θα επιχειρηθεί η ανασκόπηση της πρόσφατης ‘δυτικής’ βιβλιογραφίας για θέματα που καλύπτουν την επιδημιολογία της ΛΕ και τις σύγχρονες μείζονες μεταβολές της που καθιστούν όλο και περισσότερο σημαντική τη ΛΕ εντεροκοκκικής, και δη πολυανθεκτικής αιτιολογίας. Στη συνέχεια θα εξετασθεί το ζήτημα της θεραπείας της πολυανθεκτικής εντεροκοκκικής ΛΕ, ένα θέμα για το οποίο υπάρχει ένα κενό κατευθυντήριων οδηγιών και για το οποίο έχει συσσωρευθεί ένας συνεχώς αυξανόμενος όγκος βιβλιογραφικών δεδομένων. Στα πλαίσια αυτά θα εξετασθούν όλοι οι νεώτεροι αντιμικροβιακοί παράγοντες έναντι των Gram θετικών, υπό το πρίσμα της δραστηριότητάς τους και αποτελεσματικότητάς τους στην εντερο-

κοκκική ΛΕ. Τέλος, μεταξύ όλων αυτών των παραγόντων, θα αναλυθεί περαιτέρω η θέση της τιγκεκυκλίνης στις εντεροκοκκικές λοιμώξεις εν γένει.

1.2. Ορισμοί

Η λοίμωξη που αναπτύσσεται στο καρδιακό ενδοθήλιο (δηλ. το ενδοκάρδιο) ονομάζεται ‘Λοιμώδης Ενδοκαρδίτιδα’. Αφορά συνήθως τις καρδιακές βαλβίδες (φυσικές ή προσθετικές), αλλά επίσης μπορεί να αναπτυχθεί στις υπόλοιπες ενδοκαρδιακές δομές όπως το μεσοκοιλιακό διάφραγμα (ειδικά επί ύπαρξης συγγενούς ανωμαλίας), το τοιχωματικό ενδοκάρδιο (σε σημεία τραυματισμού του από παλίνδρομες ροές αίματος ή ξένα σώματα) ή τυχόν υπάρχουσες ενδοκαρδιακές προθέσεις²⁷.

Η ΛΕ δεν αποτελεί μία ενιαία κλινική οντότητα²⁸ και υπό το συνολικό όρο ‘Λοιμώδης Ενδοκαρδίτιδα’ στεγάζονται ποικίλα κλινικά σύνδρομα με μεγάλες διαφορές όσον αφορά την κλινική έκφραση, τη μικροβιολογία, την προτεινόμενη θεραπεία και την πρόγνωση. Στον Πίνακα 2, περιγράφεται η τρέχουσα ταξινόμηση της ΛΕ, όπως αυτή προτείνεται από την Ευρωπαϊκή Εταιρεία Καρδιολογίας²⁹.

Ταξινόμηση ανάλογα με την εντόπιση της λοίμωξης και την παρουσία ή όχι ενδοκαρδιακών προθέσεων	
Λοιμώδης ενδοκαρδίτιδα φυσικής βαλβίδας αριστερών κοιλοτήτων	
Λοιμώδης ενδοκαρδίτιδα προσθετικής βαλβίδας αριστερών κοιλοτήτων	
<ul style="list-style-type: none"> • Πρώιμη: <1 έτος από την επέμβαση • Ώψιμη: >1 έτος από την επέμβαση 	
Λοιμώδης ενδοκαρδίτιδα δεξιών κοιλοτήτων	
Λοιμώδης ενδοκαρδίτιδα ενδοκαρδιακών προθέσεων (μονίμου βηματοδότη ή εμφυτευθέντος απινιδωτή)	
Ταξινόμηση ανάλογα με τον τρόπο προσβολής	
Λοιμώδης ενδοκαρδίτιδα σχετιζόμενη με υπηρεσίες υγείας (Health care-associated)	
<ul style="list-style-type: none"> • Νοσοκομειακή • Μη νοσοκομειακή 	<p>Εκδήλωση συμπτωμάτων-σημείων ενδοκαρδίτιδας σε ασθενή που νοσηλεύεται για >48 ώρες</p> <p>Εκδήλωση συμπτωμάτων-σημείων ενδοκαρδίτιδας προ της συμπλήρωσης 48 ωρών νοσηλείας σε ασθενή με επαφή με υπηρεσίες υγείας οριζόμενη ως εξής:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Νοσηλεία ή ενδοφλέβια θεραπεία κατ’οίκον, αιμοκάθαρση, ή ενδοφλέβια χημειοθεραπεία εντός των τελευταίων 30 ημερών από την έναρξη των συμπτωμάτων της λοιμώδους ενδοκαρδίτιδας • Νοσηλεία σε νοσοκομειακό θάλαμο εντός των τελευταίων 90 ημερών από την έναρξη των συμπτωμάτων της λοιμώδους ενδοκαρδίτιδας • Χρόνια νοσηλεία σε οίκο ευγηρίας ή αντίστοιχη νοσηλευτική δομή
Λοιμώδης ενδοκαρδίτιδα κοινότητας (Community-acquired)	Εκδήλωση συμπτωμάτων-σημείων ενδοκαρδίτιδας προ της εισαγωγής ή εντός των πρώτων 48 ωρών από την εισαγωγή, σε ασθενή που δεν πληρεί τα κριτήρια της σχετιζόμενης με υπηρεσίες υγείας λοιμώδους ενδοκαρδίτιδας
Λοιμώδης ενδοκαρδίτιδα σχετιζόμενη με χρήση παράνομων ενδοφλέβιων ουσιών	Λοιμώδης ενδοκαρδίτιδα σε ενεργό χρήστη παράνομων ενδοφλέβιων ουσιών, χωρίς άλλη γνωστή πύλη εισόδου
Άλλοι ορισμοί	
Ενεργός λοιμώδης ενδοκαρδίτιδα	
<ul style="list-style-type: none"> • Λοιμώδης ενδοκαρδίτιδα με εμμονή του πυρετού και της μικροβιαϊμίας ή • Χειρουργικώς αναδεικνυόμενη ενεργός ενδοκαρδιακή φλεγμονή ή • Συνεχιζόμενη λήψη αντιμικροβιακής αγωγής ή • Παθολογοανατομική εικόνα ενεργού φλεγμονής 	
Επανεμφάνιση κλινικού συνδρόμου λοιμώδους ενδοκαρδίτιδας	
<ul style="list-style-type: none"> • Υποτροπή • Επαναλοίμωξη 	<p>Νέο επεισόδιο λοιμώδους ενδοκαρδίτιδας που προκαλείται από τον ίδιο μικροοργανισμό, εντός των πρώτων 6 μηνών από το αρχικό</p> <p>Λοίμωξη από διαφορετικό μικροοργανισμό</p> <p>Νέο επεισόδιο λοιμώδους ενδοκαρδίτιδας που προκαλείται από τον ίδιο μικροοργανισμό μετά τους πρώτους 6 μήνες από το αρχικό</p>

Πίνακας 2. Ταξινόμηση και ορισμοί της λοιμώδους ενδοκαρδίτιδας²⁹

1.3. Επιδημιολογία της εντεροκοκκικής λοιμώδους ενδοκαρδίτιδας

1.3.1. Επίπτωση λοιμώδους ενδοκαρδίτιδας

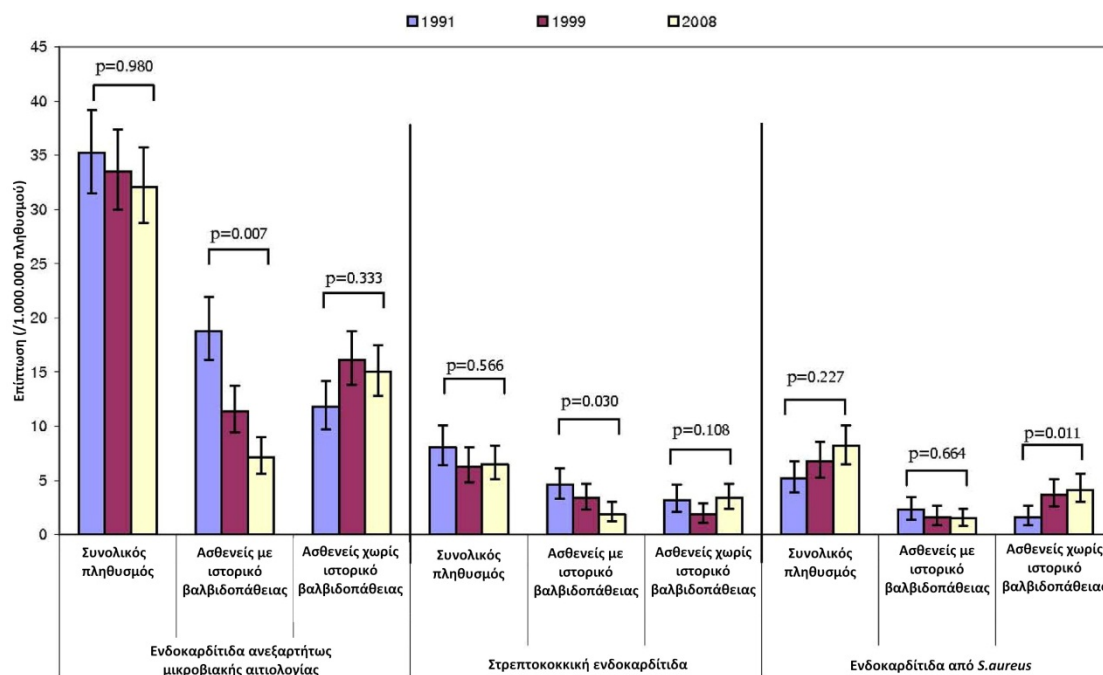
Δεδομένης της σπανιότητας της ΛΕ, ο προσδιορισμός της επίπτωσής της αποτελεί απαιτητική στατιστική διαδικασία, και οι ποικίλες προσεγγίσεις της υπόκεινται σε σημαντικά συστηματικά σφάλματα. Οι πληθυσμιακές μελέτες υπολογισμού της επίπτωσης, οι μελέτες δηλαδή που λαμβάνουν υπόψη όλα τα επεισόδια νόσου σε συγκεκριμένο πληθυσμό, θεωρούνται ως η ασφαλέστερη μέθοδος³⁰, καθώς εξουδετερώνουν το συστηματικό σφάλμα παραπομπής (referral bias), το οποίο είναι εγγενές των μελετών που προέρχονται από τεταρτοβάθμια κέντρα αναφοράς. Σημαντικές μεθοδολογικές και γεωγραφικές διαφοροποιήσεις διαπιστώνονται στην υπάρχουσα σχετική βιβλιογραφία, ωστόσο στο μεγαλύτερο τμήμα του ανεπτυγμένου κόσμου φαίνεται ότι η επίπτωση της ΛΕ είναι της τάξης των μερικών δεκάδων επεισοδίων ανά έτος ανά εκατομμύριο πληθυσμού. Παραμένει δε πρακτικά σταθερή στη σύγχρονη βιβλιογραφία (πχ από τη δεκαετία του 1980 και μεταγενέστερα, Πίνακας 3)

Πρώτος ερευνητής	Προέλευση μελέτης	Χρονική περίοδος	Επίπτωση (/100.000 πληθυσμού/έτος)	Εντεροκοκκική αιτιολογία (σειρά κατάταξης)	Αδρή εντεροκοκκική επίπτωση (/100.000 πληθυσμού/έτος)
King ³¹	Louisiana, ΗΠΑ	1985-6	1,7	9,3% (3ος)	0.16
Steckelberg ³²	Olmsted County, ΗΠΑ	1970-87	4,9	3% (3ος)	0.15
van der Meer ³³	Ολλανδία	Τέλη δεκαετίας '80	1,9	(3ος)	
Berlin ³⁴	Philadelphia, ΗΠΑ	1988-90	11,6		
Delahaye ³⁵	Γαλλία	1991	2,9	7%	0.20
Hogevik ³⁶	Göteborg, Σουηδία	1984-8	5,9	6% (3ος)	0.35
Bouza ³⁷	Μαδρίτη, Ισπανία	1994-6	6,4	9% (3ος)	0.58
Hoën ³⁸	Γαλλία	1999	3,1	9% (3ος)	0.28
Hoën ³⁸	Νέα Καληδονία	1999	16,1		
Fonager ³⁹	Δανία	1980-97	5,1 (♂), 3,7(♀)		
Tleyjeh ⁴⁰	Olmsted County, ΗΠΑ	1970-2000	6,1	6% (3ος)	0.37
Giannitsioti ⁴¹	Αθήνα, Ελλάδα	2000-4	2,1	19% (3ος)	0.40
Correa De Sa ⁴²	Olmsted County, ΗΠΑ	2001-6	7,9	8% (3ος)	0.63
Sy ⁴³	New South Wales, Αυστραλία	2000-6	4,7	9% (3ος)	0.42
Fedeli ⁴⁴	Ιταλία	2000-8	4,4	13% (3ος)	0.57
Scudeller ⁴⁵	Friuli-Venezia Giulia, Ιταλία	2004-8	4,2	19% (3ος)	0.80
Selton-Suty ⁴⁶	Γαλλία	2008	3,4	11% (3ος)	0.37

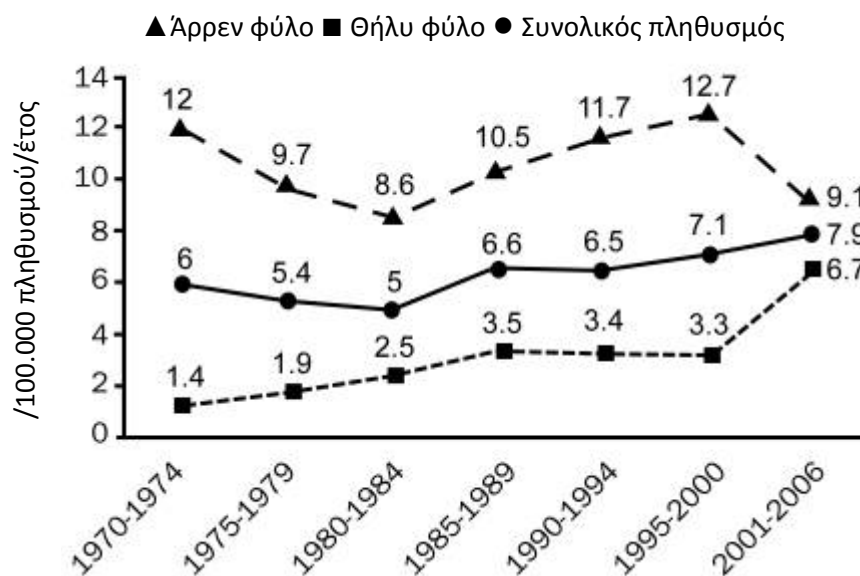
Πίνακας 3. Σύγχρονες (μεταγενέστερες του 1980) πληθυσμιακές μελέτες (Population-based surveys) επίπτωσης της εντεροκοκκικής ενδοκαρδίτιδας. Η 'αδρή εντεροκοκκική επίπτωση' αναφέρεται στην αδρή επίπτωση της εντεροκοκκικής ενδοκαρδίτιδας και προκύπτει από το γινόμενο της υπολογισθείσας επίπτωσης επί το ποσοστό της εντεροκοκκικής αιτιολογίας.

Για να απαντηθεί το ερώτημα της διαχρονικής μεταβολής της επίπτωσης, ενδείκνυται η μελέτη ερευνών με σταθερή μεθοδολογία. Δύο ερευνητικές ομάδες, μία από τις ΗΠΑ (Olmsted County, Minnesota)^{32,40,42} και μία από τη Γαλλία (ΑΕΡΕΙ, Association pour l'Etude et la Prévention de l'Endocardite Infectieuse)^{35,38,46} έχουν προβεί σε δημοσιεύσεις σχετικές με την επιδημιολογία της ΛΕ, σε διαφορετικά χρονικά σημεία. Η μεθοδολογία είναι διαφορετική μεταξύ τους, καθώς η αμερικανική ομάδα χρησιμοποιεί τη βάση δεδομένων της κομητείας, η οποία συντηρείται στα πλαίσια του Rochester Epidemiology Project, και μελετά την επιδημιολογική εξέλιξη της ΛΕ στον 'κλειστό' πληθυσμό της κομητείας Olmsted County. Η γαλλική ομάδα εκπονεί περίπου ανά 10ετία (1991, 1998, 2008) μία ετήσια καταγραφή όλων των επεισοδίων ΛΕ που αναπτύσσονται στους κατοίκους 7 διοικητικών διαμερισμάτων (Greater Paris, Lorraine, Rhône-Alpes,

Franche-Comté, Marne, Ille-et-Vilaine, Languedoc-Roussillon) που καλύπτουν το 32% του ενήλικου Γαλλικού πληθυσμού⁴⁶. Αμφότερες οι ομάδες καταλήγουν στο συμπέρασμα ότι η συνολική επίπτωση της ΛΕ παραμένει σταθερή στο διάστημα των τελευταίων 4 δεκαετιών, με εξαίρεση ίσως την παρατηρούμενη αύξηση στις γυναίκες του αμερικανικού πληθυσμού (Εικόνα 1 και Εικόνα 2).



Εικόνα 1. Σταθμισμένη (σε φύλο και ηλικία) επίπτωση λοιμώδους ενδοκαρδίτιδας σε τρία διαφορετικά χρονικά σημεία (1991, 1999, 2008) στον πληθυσμό επτά γαλλικών διοικητικών διαμερισμάτων⁴⁷. Απεικονίζεται η συνολική επίπτωση η επίπτωση ανά μικροοργανισμό και η επίπτωση ανάλογα με την ύπαρξη ή όχι γνωστής υποκείμενης βαλβιδικής νόσου.

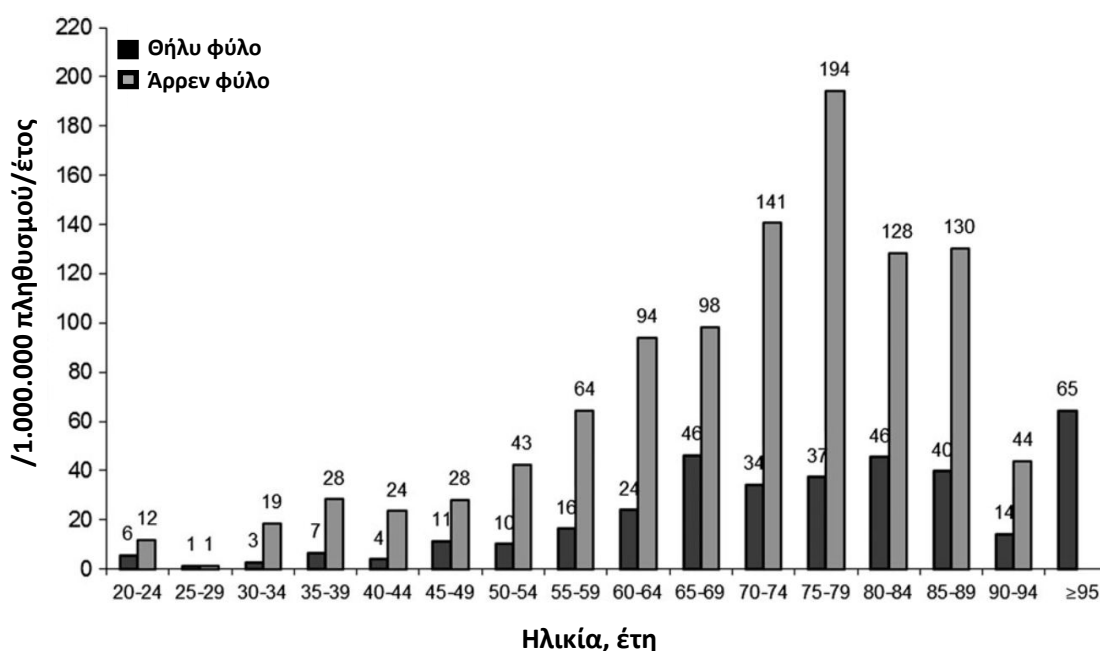


Εικόνα 2. Διαχρονική μεταβολή της σταθμισμένης για την ηλικία επίπτωσης λοιμώδους ενδοκαρδίτιδας στον άρρενα και θήλυ πληθυσμό της κομητείας Olmsted, Minnesota US. p-value για την τάση στο θήλυ φύλο: 0,006 ενώ για το άρρεν φύλο: 0,79⁴².

1.3.2. Μείζονες σύγχρονες μεταβολές στην επιδημιολογία της λοιμώδους ενδοκαρδίτιδας

Η διαχρονική σταθερότητα της επίπτωσης της ΛΕ δεν είναι συνώνυμη στασιμότητας των επιδημιολογικών της παραμέτρων. Τουναντίον, η σταθερότητα της επίπτωσής της θα πρέπει να θεωρηθεί ως η συνισταμένη πολλών εσωτερικών μεταβολών. Κάποτε, η ΛΕ ήταν νόσος που προσέβαλλε κυρίως μεσήλικες

άνδρες με προϋπάρχουσα βαλβιδική νόσο. Σε μία μελέτη του 1962⁴⁸, τα ¾ των ενηλίκων ασθενών ήταν κάτω των 60 ετών και είχαν κάποιου είδους υποκείμενη καρδιοπάθεια (κυρίως ρευματική βαλβιδοπάθεια). Στις ημέρες μας ωστόσο, η ΛΕ είναι μία νόσος της **προκεχωρημένης ηλικίας**, με την ετήσια επίπτωσή της να κορυφώνεται περίπου στην ηλικία των 80 ετών⁴⁶ (Εικόνα 3), κάτι που αναπόφευκτα σχετίζεται με **βεβαρημένο ατομικό αναμνηστικό** και νοσήματα όπως σακχαρώδη διαβήτη, νεοπλασία, νεφρική ανεπάρκεια, ισχαιμική καρδιοπάθεια^{3,46,49}. Η συχνότερη πλέον υποκείμενη καρδιοπάθεια είναι η **εκφυλιστική βαλβιδοπάθεια**, με την αντίστοιχη ρευματικής αιτιολογίας να κυμαίνεται σε επίπεδα χαμηλότερα του 5% των πασχόντων³, ενώ μία κάθε 5 ή 6 περιπτώσεις ΛΕ αφορά πλέον πλέον **προσθετική βαλβίδα** ή κάποια άλλη **ενδοκαρδιακή πρόθεση** (μόνιμο βηματοδότη ή εμφυτεύσιμο απινιδωτή)^{3,43}. Η επικράτηση του άρρενος φύλου παραμένει σταθερή (Εικόνα 3), ωστόσο η ανάδειξη της **επαφής με τις υπηρεσίες υγείας** ως σημαντικότετου προδιαθεσικού παράγοντα και η ίση πρόσβαση των δύο φύλων (τουλάχιστον στο 'δυτικό' κόσμο) στη φροντίδα υγείας εκτιμάται ότι ευθύνεται για την παρατηρηθείσα σε κάποιες μελέτες⁴² αύξηση της επίπτωσης μεταξύ των γυναικών.



Εικόνα 3. Επίπτωση της λοιμώδους ενδοκαρδίτιδας στον πληθυσμό επτά γαλλικών διοικητικών διαμερισμάτων, ανάλογα με την ηλικία και το φύλο⁴⁶.

1.3.2.1. Λοιμώδης ενδοκαρδίτιδα σχετιζόμενη με Υπηρεσίες Υγείας (Healthcare-associated), Νοσοκομειακή και μη Νοσοκομειακή

Ίσως η κυριότερη από τις μεταβολές της επιδημιολογικής εικόνας της ΛΕ, είναι η μεταστροφή της από νόσο 'οδοντογενούς' προέλευσης σε μία, ως επί το πλείστον, νοσοκομειακή λοίμωξη⁴⁶. Τούτο δε αποτελεί ιδιαίτερο της γνώρισμα, καθώς ελάχιστα νοσήματα παρουσίασαν τόσο μεγάλη διαφοροποίηση κατά τη διάρκεια των τελευταίων λίγων ετών.

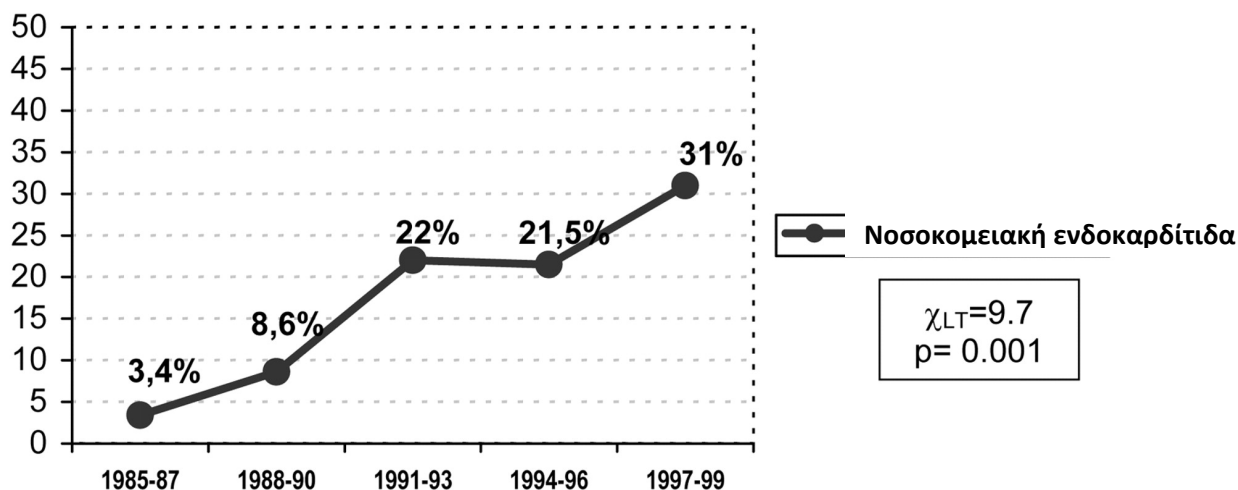
Η προσβολή ενός ασθενούς από ΛΕ κατά την επαφή του με τις σύγχρονες υπηρεσίες υγείας μπορεί να προκύψει μέσω δύο παραμφερών οδών (Πίνακας 2). Αφ'ενός κατά τη διάρκεια της νοσηλείας του στο νοσοκομείο, ως αποτέλεσμα αποικισμού από νοσοκομειακά στελέχη και, συνήθως, κάποιας επεμβατικής ή θεραπευτικής πράξης, κατά τρόπο αντίστοιχο με τις λοιπές νοσοκομειακές λοιμώξεις (δηλαδή κλινική εκδήλωση της ΛΕ περισσότερο από 48 ώρες μετά την εισαγωγή). Αφ'ετέρου, η σχετιζόμενη με υπηρεσίες υγείας λοιμώδης ενδοκαρδίτιδα (ΣΥΥΛΕ) μπορεί να προκύψει και εκτός νοσοκομείου (μη νοσοκομειακή

ΣΥΥΛΕ) ως αποτέλεσμα είτε πρόσφατης (ή μόνιμης) παραμονής σε χώρο με υψηλό επιπολασμό ανθεκτικών παθογόνων (νοσοκομείο ή οίκος ευγηρίας) είτε κάποιας επεμβατικής θεραπευτικής παρέμβασης (πχ ενδοφλέβια θεραπεία κατ'οίκον, αιμοκάθαρση κτλ) σε χώρο μη αυστηρά νοσοκομειακό (πχ εξωτερικό ιατρείο, μονάδες ημερήσιας νοσηλείας, μονάδες αιμοκάθαρσης κτλ). Οι αναλυτικοί ορισμοί παρέχονται στον Πίνακα 2, και προέρχονται από την Ευρωπαϊκή Εταιρεία Καρδιολογίας²⁹ και ακολουθούνται (κατά το δυνατόν) στο παρόν κείμενο. Πλήρης ομοφωνία δεν έχει επιτευχθεί μεταξύ των ερευνητών και των επιστημονικών εταιρειών, όσον αφορά τον ορισμό της ΣΥΥΛΕ και τη διάκρισή της σε νοσοκομειακή και μη νοσοκομειακή. Οι κύριες διαφορές αφορούν:

- την ταξινόμηση της ΛΕ που προκύπτει εκτός νοσοκομείου, αλλά ως αποτέλεσμα προηγηθείας νοσηλείας (κάποιοι την κατατάσσουν ως νοσοκομειακή ΣΥΥΛΕ ενώ κάποιοι άλλοι ως μη νοσοκομειακή ΣΥΥΛΕ)
- το χρονικό διάστημα μετά από νοσηλεία ή επεμβατική πράξη, κατά το οποίο η εμφάνιση ΛΕ θα πρέπει να χαρακτηριθεί ως ΣΥΥΛΕ ή ως ΛΕ της κοινότητας (για κάποιους το διάστημα αυτό θα πρέπει να είναι 2 μήνες, για κάποιους άλλους 3 και για κάποιους 6)
- τη ενσωμάτωση ή όχι της πρώιμης ΛΕ των προσθετικών βαλβίδων (ΛΕΠΒ) στις ΣΥΥΛΕ.

Κατά συνέπεια, η επίπτωση της ΣΥΥΛΕ δεν είναι δυνατό να εκτιμηθεί με ακρίβεια και υπό αυτό το πρίσμα καλείται ο αναγνώστης να αντιμετωπίσει τα δεδομένα που ακολουθούν. Ωστόσο, πρέπει να σημειωθεί, ότι η διάκριση μεταξύ νοσοκομειακής και μη νοσοκομειακής ΣΥΥΛΕ, έχει περισσότερο θεωρητική σημασία, καθώς πρόκειται για νοσήματα με αντίστοιχη επιδημιολογία (προσβάλλουν πρακτικά τον ίδιο πληθυσμό ασθενών), μικροβιολογία και πρόγνωση⁵⁰.

Οι πρώτες αναφορές στη νοσοκομειακή ΣΥΥΛΕ χρονολογούνται τουλάχιστον στα τέλη της δεκαετίας του 1950⁵¹. Έκτοτε, το βιβλιογραφικό ενδιαφέρον για την οντότητα αυτή έχει ακολουθήσει πορεία παράλληλη αφ'ενός με την πρόοδο της σύγχρονης, παρεμβατικής, ιατρικής και αφετέρου με την εκρηκτική αύξηση της επίπτωσής της. Ήδη από τη δεκαετία του 1990, ερευνητές που εξέτασαν ειδικά το θέμα αυτό ανακάλυψαν αύξηση της συχνότητάς της ως και δέκα φορές, σε σχέση με παρελθόντα έτη⁵² (Εικόνα 4).



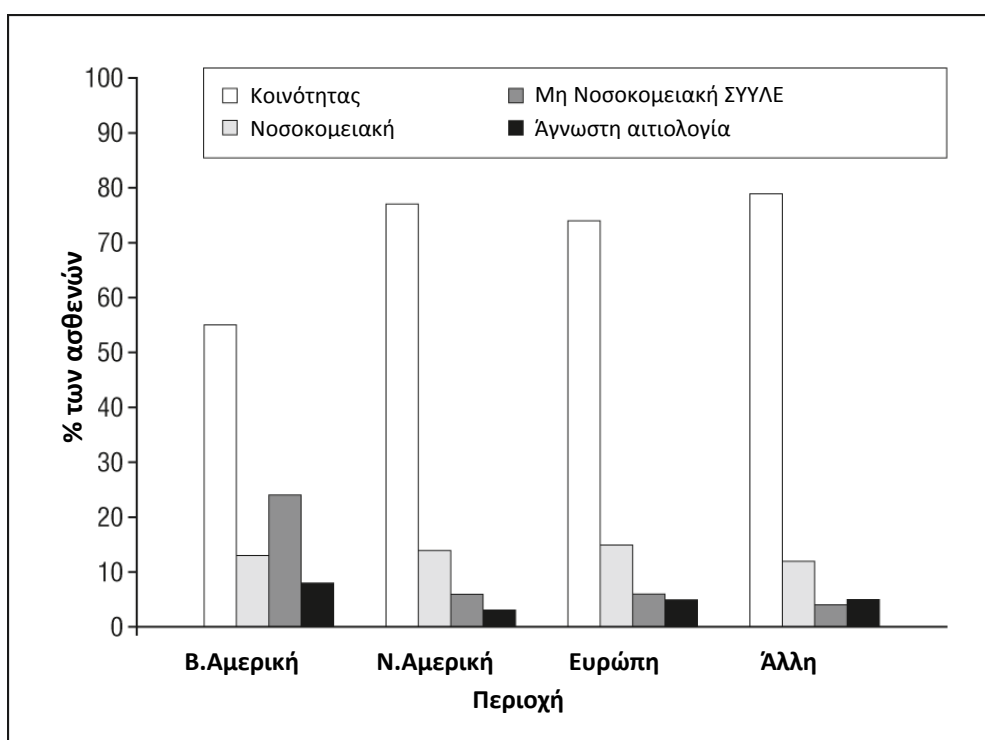
Εικόνα 4. Διαχρονική εξέλιξη της επίπτωσης της νοσοκομειακής ενδοκαρδίτιδας φυσικών βαλβίδων, ως ποσοστό επί της επίπτωσης της ενδοκαρδίτιδας φυσικών βαλβίδων εν γένει⁵³.

Υπάρχουν αρκετές μελέτες που επικαιροποιούν και επικυρώνουν την αύξηση αυτή για την πρώτη δεκαετία του 21^{ου} αιώνα, υπολογίζοντας την επίπτωση της ΣΥΥΛΕ (ως ποσοστό επί των συνολικών περιπτώσεων ΛΕ) μεταξύ 17 και 57%^{38,41-43,46,50,53,54}. Οι περισσότερες και μεγαλύτερες εξ'αυτών τοποθετούν το

ποσοστό αυτό στο επίπεδο του 30%. Σύμφωνα με τα ίδια δεδομένα, περίπου τα 4/5 των επεισοδίων αυτών είναι νοσοκομειακής προέλευσης (νοσοκομειακή ΣΥΥΛΕ) με το υπόλοιπο 1/5 να προέρχεται από την ευρύτερη, μη νοσοκομειακή επαφή με το σύστημα υγείας. Υπάρχουν ωστόσο δύο παράγοντες που ενδεχομένως να οδηγούν σε υποεκτίμηση του μεγέθους:

- η ανεπάρκεια του τρέχοντος ορισμού, καθώς ο λανθάνων χρόνος εκδήλωσης της ΛΕ μπορεί να υπερβαίνει το συμβατικό όριο των δύο ή τριών μηνών, και να φθάνει ως και τους 6 μήνες, όπως με πειστικό τρόπο κατέδειξαν οι Ben Ami και συν.⁵⁰
- η μη, εν ζωή, αναγνώριση και διάγνωση ικανού αριθμού περιπτώσεων ΣΥΥΛΕ, όπως καταδεικνύουν σύγχρονες νεκροτομικές μελέτες⁵⁵.

Ένα άλλο στοιχείο που πρέπει να τονισθεί, σχετικά με την επιδημιολογία της ΣΥΥΛΕ είναι η σημαντική γεωγραφική διαφοροποίηση της επίπτωσής της, κάτι που αντανακλά τις διαφορές μεταξύ των συστημάτων υγείας και του βαθμού εξάρτησης των πληθυσμών από αυτά. Έτσι, σε συστήματα υγείας που χαρακτηρίζονται από ανεπτυγμένες παρεμβατικές διαγνωστικές και θεραπευτικές τεχνικές (πχ υψηλή επίπτωση αιμοκάθαρσης για νεφρική ανεπάρκεια τελικού σταδίου) και στροφή προς την εξωνοσοκομειακή επεμβατική φροντίδα (πχ κατ'οίκον θεραπεία μέσω χρόνιων κεντρικών φλεβικών καθετήρων)⁵⁶ παρατηρείται σημαντική αύξηση της εμφάνισης επεισοδίων ΣΥΥΛΕ. Κορυφαίο παράδειγμα που πιστοποιεί τα ανωτέρω είναι η σημαντικά υψηλότερη συχνότητα ΣΥΥΛΕ στις ΗΠΑ, όπου περίπου οι μισές εκ των περιπτώσεων ΛΕ προκύπτουν εξ'αιτίας της επαφής με τις υπηρεσίες υγείας, ειδικά στον εξωνοσοκομειακό χώρο^{3,42} (Εικόνα 5). Κατά τα συνέπεια, αν εντός ενός συστήματος υγείας αποφασισθεί η μεταστροφή προς μία περισσότερο εξωνοσοκομειακή επεμβατική κατεύθυνση, τότε πρέπει να αναμένεται η αύξηση των κρουσμάτων ΣΥΥΛΕ.



ΣΥΥΛΕ: Σχετιζόμενη με υπηρεσίες υγείας λοιμώδης ενδοκαρδίτιδα

Εικόνα 5. Γεωγραφική σύγκριση του τρόπου προσβολής, επί 2781 ασθενών με λοιμώδη ενδοκαρδίτιδα³.

1.3.3. Πρόγνωση Λοιμώδους Ενδοκαρδίτιδας

Η ΛΕ αποτελεί νόσο καθολικά θανατηφόρο, χωρίς την κατάλληλη ‘επιθετική’ αγωγή με αντιμικροβιακά και ενδεχόμενα χειρουργική παρέμβαση. Κατατάσσεται ως η 4^η δυννητικά θανατηφόρος λοιμώδης νόσος στις ΗΠΑ, υποσκελιζόμενη μόνο από τη σήψη εκ του ουροποιητικού, την πνευμονία και τις ενδοκοιλιακές λοιμώξεις⁵⁷. Η θνητότητα της συνολικά παραμένει υψηλή, με τις περισσότερες σύγχρονες μελέτες να την τοποθετούν μεταξύ 20 και 25%^{4,30}. Ωστόσο, η καθήλωση αυτή πρέπει να ειδωθεί υπό το πρίσμα των σημαντικών επιδημιολογικών μεταβολών που προαναφέρθηκαν, από τη στιγμή που είναι σαφές ότι η τρέχουσα ΛΕ είναι ένα σχεδόν διαφορετικό νόσημα από τη ΛΕ του παρελθόντος⁵⁸. Πολλαπλοί παράγοντες επηρεάζουν την πρόγνωση ενός επεισοδίου ΛΕ και συγκεκριμένα την πιθανότητα θανάτου. Οι παράγοντες αυτοί αφορούν τον ξενιστή και το ατομικό του αναμνηστικό, τον αιτιολογικό παράγοντα, τις κλινικές και παρακλινικές διαταραχές κατά την εκδήλωση της νόσου, την ανάπτυξη επιπλοκών, τα υπερηχογραφικά ευρήματα και τις θεραπευτικές επιλογές (κυρίως τη δυνατότητα του πάσχοντος να χειρουργηθεί επί ύπαρξης ενδείξεως). Μεταξύ πολλών μελετών⁵⁹⁻⁶⁴, οι περισσότερες υποδεικνύουν ως καθοριστικότερους παράγοντες κινδύνου την ηλικία, τις συνυπάρχουσες παθήσεις, τη σταφυλοκοκκική αιτιολογία (*S.aureus*), την ανάπτυξη επιπλοκών (καρδιακή ανεπάρκεια, μείζων εμβολή) και την μη πραγματοποίηση πρώιμης χειρουργικής επέμβασης (Πίνακας 4).

	Sy και συν. ⁵⁹	Thuny και συν. ⁶¹	Hasbun και συν. ⁶³	Hill και συν. ⁶²	Chu και συν. ⁶⁰	Ohara και συν. ⁶⁴	
						ΛΕΦΒ	ΛΕΠΒ
	Σχετικός κίνδυνος (Hazard Ratio)			Σχετικός λόγος (Odds Ratio)			
Χαρακτηριστικά του ξενιστή							
Ηλικία (ανά δεκαετία αύξησης)	1,34	1,2		2			1,9
Charlson comorbidity index	1,23		1,76				
Σακχαρώδης διαβήτης					2,48		
Θήλυ φύλο		1,6					
Αιτιολογικός παράγων							
<i>S.aureus</i>		2	3,56	*	2,06	3,5	5,8
Διαταραχές κατά την κλινική εκδήλωση							
Ταχυκαρδία (ανά 10σφ/min)	1,36						
Θρομβοπενία (ανά 20.000/mm ³)	1,13						
Νεφρική ανεπάρκεια	1,11						
APACHE II (ανά βαθμό αύξησης)					1,07		
Κώμα			1,98				
Εμφάνιση επιπλοκών							
Καρδιακή ανεπάρκεια	2,52→8,59]	1,6	1,91			6,74	7,44
Νεφρική ανεπάρκεια		1,9					
Μείζων εμβολή	3,59				2,79		
Υπερηχογραφικά ευρήματα							
Εκβλάστηση >15mm		1,8					
Θεραπεία							
Μη πρώιμη χειρουργική επέμβαση			2,45	*		14,3	

ΛΕΦΒ: Λοιμώδης ενδοκαρδίτιδα φυσικών βαλβίδων

ΛΕΠΒ: Λοιμώδης ενδοκαρδίτιδα προσθετικών βαλβίδων

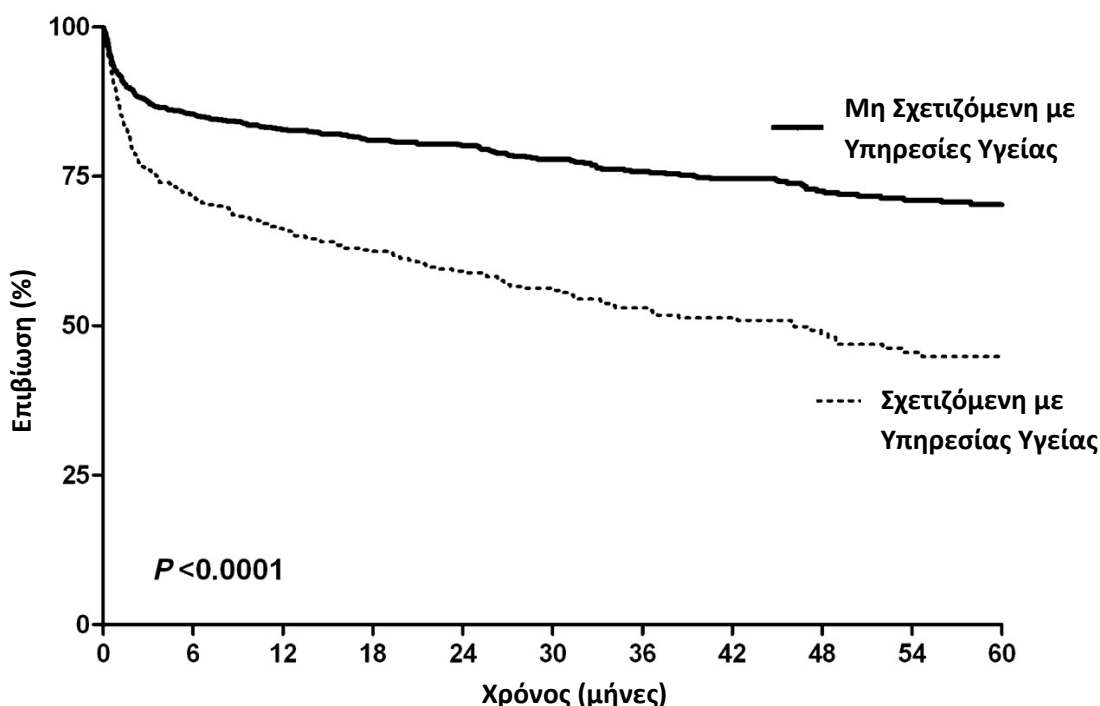
* Αναφέρεται ως ανεξάρτητος παράγων κινδύνου, χωρίς να αναφέρεται ο σχετικός λόγος.

† Ο σχετικός κίνδυνος ανέρχεται από 2,52 κατά την εκδήλωση σε 8,59 κατά την 15η ημέρα της νόσου.

Πίνακας 4. Σχετικός κίνδυνος (με έντονη γραμματοσειρά) και σχετικός λόγος ανεξάρτητων παραγόντων κινδύνου για θάνατο επί λοιμώδους ενδοκαρδίτιδας

Όσον αφορά τις λοιπές μορφές ΛΕ (Πίνακας 2), κάποιες διαφορές πρέπει να επισημανθούν. Κατά πρώτον, η ΛΕ στους χρήστες ενδοφλέβιων ουσιών είναι ευνοϊκότερης πρόγνωσης, με την αντίστοιχη θνητότητα να κυμαίνεται γύρω στο 10%³, το οποίο κατά πάσα πιθανότητα αντανάκλα την καλύτερη πρόγνωση της ΛΕ δεξιών κοιλοτήτων² και τη μικρότερη ηλικία των ασθενών. Αντίθετα, η πρόγνωση επιβαρύνεται ση-

μαντικά στις περιπτώσεις ΣΥΥΛΕ, καθώς φαίνεται ότι η τόσο η βραχυπρόθεσμη όσο και η μακροπρόθεσμη επιβίωση των ασθενών αυτών είναι μειωμένη κατά 30%^{41,43,56,65} (Εικόνα 6). Προφανείς λόγοι για τη δυσμενέστερη αυτή πρόγνωση είναι το βεβαρημένο ιστορικό των ασθενών αυτών σε συνδυασμό με την αυξημένη λοιμογονικότητα ή/και αντιμικροβιακή ανοχή των ενδονοσοκομειακών παθογόνων. Πρέπει επιπλέον να σημειωθεί ότι η νοσοκομειακή ή εξωνοσοκομειακή προέλευση της λοίμωξης δεν επιδρά ουσιαστικά επί της θνητότητας⁵⁶, επιβεβαιώνοντας τη σημαντική ομοιότητα των δύο αυτών καταστάσεων (δηλ. της νοσοκομειακής και της εξωνοσοκομειακής ΣΥΥΛΕ). Κατά τρόπο αντίστοιχο, η ανάπτυξη ΛΕ επί προσθετικών βαλβίδων αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου δυσμενούς έκβασης^{3,65,66}, με ποσοστά θνητότητας να φθάνουν ως και 40%⁶⁵. Η πρώιμη ΛΕΠΒ, ούσα, κατά σχεδόν αποκλειστικό τρόπο, νοσοκομειακή λοίμωξη χαρακτηρίζεται από υψηλότερη θνητότητα σε σχέση με την όψιμη αντίστοιχή της^{67,68}, για λόγους όπως αυτοί που αναλύθηκαν στην περίπτωση της ΣΥΥΛΕ.



Εικόνα 6. Συγκριτική επιβίωση ασθενών με Λοιμώδη Ενδοκαρδίτιδα Σχετιζόμενη με Υπηρεσίες Υγείας (n=473) σε σχέση με ασθενείς με Λοιμώδη Ενδοκαρδίτιδα μη Σχετιζόμενη με Υπηρεσίες Υγείας (n=1073)⁴³.

1.3.4. Ειδικά επιδημιολογικά χαρακτηριστικά εντεροκοκκικής Λοιμώδους Ενδοκαρδίτιδας

Οι εντερόκοκκοι στη σύγχρονη εποχή ευθύνονται για το 8-19% των περιπτώσεων ΛΕ, όπως προκύπτει από πληθυσμιακές μελέτες της πρώτης δεκαετίας του 21^{ου} αιώνα⁴¹⁻⁴⁶ (Πίνακας 3). Το ποσοστό αυτό τους κατατάσσει τρίτους μεταξύ των μικροβιακών αιτιών της ΛΕ, την ίδια στιγμή που σε κάποιες ειδικές καταστάσεις, όπως η ΣΥΥΛΕ, η επίπτωσή τους μπορεί να είναι ακόμη υψηλότερη⁶. Από κοινού μαζί με τους σταφυλοκόκκους και τους στρεπτοκόκκους προκαλούν περισσότερο από τα 4/5 των περιπτώσεων ΛΕ²⁸. Στη μελέτη ICE-PCS (International Collaboration on Endocarditis- Prospective Cohort Study) που αποτελεί τη μεγαλύτερη -σε αριθμό ασθενών- προοπτική μελέτη της ΛΕ, περιλαμβάνονται 2781 επεισόδια ΛΕ από 58 κέντρα, σε 28 χώρες³. Στη μελέτη αυτή οι εντερόκοκκοι ενέχοντο στο 10% των ασθενών, με το διηπειρωτικό εύρος να κυμαίνεται μεταξύ 8% (Νότιος Αμερική) και 13% (Βόρειος Αμερική)(Πίνακας 5). Η διαφορά αυτή αντανακλά διαφορές των συστημάτων υγείας, καθώς σε συστήματα με περισσότερο έντονη -νοσοκομειακή και εξωνοσοκομειακή- ιατρική παρέμβαση, αναμένονται περισσότερες περιπτώσεις εντεροκοκκικής ΛΕ.

Από πολύ πρώιμα⁸, οι εντερόκοκκοι αποτελούν σταθερά αναγνωρισμένο αίτιο ΛΕ προκαλώντας περίπου το 5% των περιπτώσεων ΛΕ σε ιστορικές σειρές^{12,48}. Υπάρχει σχετική τεκμηρίωση ότι διαμέσου των χρόνων η αναλογική συμμετοχή των εντεροκόκκων στην αιτιολογία της ΛΕ αυξάνεται. Συγκεκριμένα, ενώ στη Γαλλία το 1991 το 7,1% των περιπτώσεων ΛΕ ήταν εντεροκοκκικής αιτιολογίας, το αντίστοιχο ποσοστό το 1998 ήταν 8,8% και το 2008 9,7%⁴⁷. Κατά τρόπο παρόμοιο, στις προερχόμενες από τη Mayo Clinic μελέτες της ΛΕ, οι εντερόκοκκοι αποτελούσαν αμελητέο αίτιο στη δεκαετία του 1970, ενώ μετά το 1995 το μερίδιό τους έχει σταθεροποιηθεί γύρω στο 10%⁴². Η περιγραφείσα διαχρονική τάση δε φθάνει στο επίπεδο της στατιστικής σημαντικότητας, ωστόσο λόγω της σχετικά χαμηλής επίπτωσης της ΛΕ, ακόμη και οι μεγαλύτερες μελέτες της πιθανότατα δεν έχουν αρκετή στατιστική ισχύ, ώστε να αναδείξουν διαχρονικές μεταβολές στην επίπτωση της εντεροκοκκικής ΛΕ (Ενδεικτικά, στις γαλλικές μελέτες τα συμπεράσματα εξήχθησαν από 23, 29 και 33 περιπτώσεις εντεροκοκκικής ΛΕ⁴⁷). Ωστόσο, η στροφή της αιτιολογίας της ΛΕ προς μία περισσότερο νοσοκομειακή (ή εξωνοσοκομειακή σχετιζόμενη με υπηρεσίες υγείας) κατεύθυνση, σε συνδυασμό με την εξέχουσα θέση των εντεροκόκκων μεταξύ των αιτιών νοσοκομειακής βακτηριαμίας⁷, καθιστούν λογική την άποψη ότι η επίπτωση της εντεροκοκκικής ΛΕ αυξάνεται⁶ και πιθανότατα θα συνεχίσει να αυξάνεται στο εγγύς μέλλον.

Μικροβιακό αίτιο ενδοκαρδίτιδας	Συνολικός πληθυσμός (n=2781)	Ασθενείς που εισήχθησαν στα κέντρα της μελέτης μόνο* (n=1558)	Αριθμός (%) Ασθενών				Τιμή του p για τη διαφορά μεταξύ περιοχών
			Περιοχή				
			Β.Αμερική (n=597)	Ν.Αμερική (n=254)	Ευρώπη (n=1213)	Άλλη (n=717)	
<i>Staphylococcus aureus</i>	869 (31)	487 (31)	256 (43)	43 (17)	339 (28)	231 (32)	<0,001
CoNS	304 (11)	161 (10)	69 (12)	18 (7)	156 (13)	61 (9)	0,005
<i>Streptococcus viridans</i>	483 (17)	288 (19)	54 (9)	66 (26)	198 (16)	165 (23)	<0,001
<i>Streptococcus bovis</i>	165 (6)	101 (7)	9 (2)	17 (7)	116 (10)	23 (3)	<0,001
Άλλοι streptococci	162 (6)	101 (7)	38 (6)	16 (6)	66 (5)	42 (6)	0,86
<i>Enterococcus spp</i>	283 (10)	158 (10)	78 (13)	21 (8)	111 (9)	73 (10)	0,05
HACEK	44 (2)	26 (2)	2 (0,3)	6 (2)	19 (2)	17 (2)	0,02
Μύκητες	45 (2)	25 (2)	20 (3)	3 (1)	13 (1)	9 (1)	0,002
Πολυμικροβιακή	28 (1)	23 (2)	8 (1)	1 (0,4)	13 (1)	6 (0,8)	0,60
Αρνητικών καλλιιεργειών	277 (10)	122 (8)	41 (7)	51 (20)	123 (10)	62 (9)	<0,001
Άλλα αίτια	121 (4)	66 (4)	22 (4)	12 (5)	59 (5)	28 (4)	0,61

CoNS Κοαγκουλάση αρνητικοί σταφυλόκοκκοι, HACEK Ομάδα βακτηρίων που περιλαμβάνει *Haemophilus spp*, *Aggregatibacter* (προηγούμενος *Actinobacillus*) *actinomycetemcomitans*, *Cardiobacterium hominis*, *Eikenella corrodens* και *Kingella spp*

*Εξαιρούνται οι ασθενείς που παραπέμφθηκαν από άλλα κέντρα στα κέντρα της μελέτης

Πίνακας 5. Μικροβιακή αιτιολογία, 2781 επεισοδίων βεβαίας (definite) λοιμώδους ενδοκαρδίτιδας, συνολικά και ανά γεωγραφική περιοχή³.

Στα μέσα του 20ου αιώνα, η εντεροκοκκική ΛΕ θεωρείτο νόσος αφ' ενός ηλικιωμένων Καυκάσιων ανδρών που υπεβάλλοντο σε ουρολογικές επεμβάσεις και αφ' ετέρου νεαρών γυναικών, ως αποτέλεσμα γυναικολογικών πράξεων^{9-11,69}. Αυτό δεν φαίνεται να ισχύει πλέον, κυρίως όσον αφορά το σκέλος των νεαρών γυναικών, πιθανότατα λόγω της βελτίωσης των συνθηκών περίεξ και κατά τη διάρκεια των γυναικολογικών/μαιευτικών παρεμβάσεων⁶. Στις περισσότερο σύγχρονες μελέτες⁷⁰⁻⁷⁵, η εντεροκοκκική ΛΕ περιγράφεται ως νόσος που εξακολουθεί να προσβάλλει κατά πλειοψηφία το άρρεν φύλο με το ποσοστό των ανδρών να αποτελεί περίπου το 60-75% των περιπτώσεων. Κατά τη διάρκεια του δεύτερου μισού του 20ου αιώνα, η μέση ηλικία των πασχόντων αυξήθηκε κατά περίπου μία δεκαετία: από περίπου 50 έτη το 1950⁹, τώρα βρίσκεται ανάμεσα στα 60 με 70 έτη, τόσο μεταξύ των ανδρών, όσο και μεταξύ των γυναικών⁷⁴. Μεταξύ δε του συνόλου των πασχόντων από ΛΕ, οι πάσχοντες από εντεροκοκκική ΛΕ είναι, κατά μέσο όρο, περίπου 10 χρόνια μεγαλύτεροι από τους αντίστοιχους μη εντεροκοκκικής αιτιολογίας^{71,74,76}.

Η εντεροκοκκική ΛΕ μπορεί να προσβάλλει φυσιολογικές φυσικές βαλβίδες, ωστόσο ο κανόνας, που παραμένει αναλλοίωτος στη διάρκεια των χρόνων, είναι ότι κάποια ενδοκαρδιακή παθολογία προϋπάρχει. Σε πρώιμες σειρές εντεροκοκκικής ΛΕ^{9-11,69}, περίπου το 60-70% των ασθενών είχε υποκείμενη βαλβιδοπάθεια, που στις περισσότερες περιπτώσεις αντιστοιχούσε σε ρευματική νόσο. Καλά σχεδιασμένες μελέτες παρατήρησης καταδεικνύουν προοδευτική μείωση της επίπτωσης της ΛΕ επί προϋπάρχουσας βαλβιδοπάθειας^{35,38,46}, πρέπει ωστόσο να σημειωθεί ότι η διαχρονική σύγκριση της επίπτωσης των ποικίλων βαλβιδοπαθειών, ως προδιαθεσικών παραγόντων για την ανάπτυξη (εντεροκοκκικής ή μη) ΛΕ, δυσχεραίνεται σημαντικά από τις τεράστιες αλλαγές στη διαγνωστική της προσέγγιση, και ειδικά την εισαγωγή και εξέλιξη της υπερηχογραφίας. Στις ημέρες μας, η ύπαρξη προσθετικής βαλβίδας ή άλλης ενδοκαρδιακής πρόθεσης αποτελεί τη συχνότερη καρδιακή παθολογία ακολουθούμενη από την εκφυλιστική βαλβιδική νόσο⁷⁵, ενώ η ρευματική βαλβιδοπάθεια αποτελεί κατά το μάλλον ή ήττον μία σπανιότητα στις ανεπτυγμένες χώρες, αν και εξαιρέσεις υπάρχουν ακόμη και εντός του Ευρωπαϊκού χώρου⁷⁰. Η πρόπτωση της μιτροειδούς βαλβίδας, που θεωρείται ως ένας από τους σημαντικούς προδιαθεσικούς παράγοντες για την εκδήλωση ΛΕ³⁰, ανευρίσκεται μάλλον σπάνια στους πάσχοντες από εντεροκοκκική ΛΕ⁷⁵, για λόγους που δεν είναι απολύτως σαφείς. Σε κάθε περίπτωση, φαίνεται ότι η ύπαρξη προσθετικής βαλβίδας ή προηγούμενου επεισοδίου ΛΕ αποτελούν προδιαθεσικό παράγοντα για εμφάνιση εντεροκοκκικής ΛΕ⁷¹, ενώ η πρόπτωση μιτροειδούς βαλβίδας ή οι συγγενείς καρδιοπάθειες συντελούν περισσότερο σε μη εντεροκοκκική, και δη περισσότερο στρεπτοκοκκική αιτιολογία⁷⁴.

Η μεγαλύτερη ηλικία των πασχόντων με εντεροκοκκική ΛΕ, ως αναμένεται, συνοδεύεται και από σημαντικές συνυπάρχουσες παθήσεις. Έως και 50% των ασθενών πάσχουν από νοσήματα όπως σακχαρώδης διαβήτης, κακοήθειες, κίρρωση του ήπατος και χρόνια νεφρική ανεπάρκεια^{70,74,75} και μάλιστα συχνότερα, κατά τρόπο στατιστικά σημαντικό, από τους αντίστοιχους με μη εντεροκοκκική, και κυρίως στρεπτοκοκκική, ΛΕ⁷⁴.

Η εντεροκοκκική ΛΕ βρίσκεται σε στενή παθογενετική συνάφεια με την εντεροκοκκική βακτηριαιμία, καθώς ένα τέτοιο επεισόδιο θεωρείται προαπαιτούμενο για την ανάπτυξή της. Η εντεροκοκκική βακτηριαιμία, αποτελεί και αυτή ένα κλινικοεργαστηριακό σύνδρομο, το οποίο έχει υποστεί σημαντικές αλλαγές υπό την πίεση των σύγχρονων μεταβολών της ιατρικής. Στα πλαίσια αυτά, συνήθως προσβάλλει ασθενείς ακραίων ηλικιών με σοβαρές, και συνήθως θανατηφόρες, συννοσηρότητες, που νοσηλεύονται για αρκετό καιρό στο νοσοκομείο ενώ συχνά είναι πολυμικροβιακή^{72,77-81}. Σχετικά με την πύλη εισόδου, φαίνεται να υπάρχει μία στροφή από χειρισμούς ή παθολογίες του ουροποιογεννητικού συστήματος προς τις λοιμώξεις των ενδαγγειακών καθετήρων, ενώ το γαστρεντερικό σύστημα διατηρεί μία μέση θέση μεταξύ αυτών⁸². Πλειάδα νοσημάτων και διαγνωστικών-θεραπευτικών παρεμβάσεων περιγράφονται ως αίτια εντεροκοκκικής βακτηριαιμίας και ενδοκαρδίτιδας^{72,75} και αναφέρονται στον Πίνακα 6.

Μεταξύ των περιπτώσεων εντεροκοκκικής ΛΕ, η αορτική βαλβίδα φαίνεται να προσβάλλεται συχνότερα από τη μιτροειδή^{70,71,74,83}, αντίθετα απ' ό τι έχει παρατηρηθεί για το σύνολο των ασθενών με ΛΕ στις μεγάλες επιδημιολογικές σειρές³. Στη μελέτη των Olaison και συν⁷¹, μεταξύ 93 περιπτώσεων εντεροκοκκικής ΛΕ, στο 49% υπήρχε προσβολή της αορτικής βαλβίδας, στο 32% της μιτροειδούς, στο 8% υπήρχε μικτή προσβολή αμφοτέρων των αριστερών βαλβίδων και στο υπόλοιπο 9% η τριγλώχινα βαλβίδα είχε προσβληθεί. Το γεγονός αυτό πιθανότατα αντανάκλα την υψηλότερη επίπτωση της στένωσης της αορτικής βαλβίδας στην ηλικιακή ομάδα της εντεροκοκκικής ΛΕ⁸⁴, εντούτοις ίσως το μικρό σχετικά μέγεθος των εντεροκοκκικών σειρών δεν επιτρέπουν την εξαγωγή ασφαλών συμπερασμάτων, ιδίως τη στιγμή που σε κάποιες σειρές που εξετάζουν αποκλειστικά την εντεροκοκκική ΛΕ από στελέχη VRE, δεν υπήρξαν αντίστοιχα ευρήματα⁸⁵.

Η εντεροκοκκική ΛΕ, που προ της εποχής των αντιμικροβιακών ήταν καθολικά μοιραία, παραμένει νόσος δυνητικά θανατηφόρος, με τιμές θνητότητας μεταξύ 9 και 48%. Οι περισσότερες πρόσφατες μελέτες (δηλ. εκείνες μετά το 2000) καταδεικνύουν μία δίολου αμελητέα θνητότητα μεταξύ 20 και 30% (Πίνακας 7). Η πλειοψηφία των ερευνητών τείνει να συμφωνήσει με τη σχετικά ευρέως διαδεδομένη άποψη ότι οι εντερόκοκκοι αποτελούν παθογόνα μειωμένης λοιμογόνου δύναμης⁸⁶. Σε αυτά τα πλαίσια, οι McDonald και συν.⁷⁴, συγκρίνοντας 107 περιπτώσεις εντεροκοκκικής ΛΕ αριστερών φυσικών βαλβίδων με 314 σταφυλοκοκκικής και 666 στρεπτοκοκκικής καταλήγουν στο συμπέρασμα ότι η μη σταφυλοκοκκική αιτιολογία αποτελεί προγνωστικό παράγοντα μη θανατηφόρου (εντός νοσοκομείου) έκβασης. Πιο συγκεκριμένα, ασθενείς με εντεροκοκκική ΛΕ είχαν περίπου 3 φορές λιγότερες πιθανότητες να καταλήξουν σε σχέση με τους αντίστοιχους με σταφυλοκοκκική ΛΕ, τη στιγμή που είχαν ανάλογη θνητότητα με τους πάσχοντες από στρεπτοκοκκική ΛΕ. Παρόμοια, αν και μικρότερης έντασης ευρήματα ανέδειξαν οι Anderson και συν.⁷⁶ επί ΛΕ προσθετικών βαλβίδων. Στο πεδίο της ΣΥΥΛΕ, σε μία μονοκεντρική, προοπτική μελέτη, προερχόμενη από την Ισπανία⁵⁴, σε 83 περιπτώσεις ασθενών, η εντεροκοκκική αιτιολογία αποτελούσε προστατευτικό παράγοντα με το σχετικό λόγο πιθανότητας θανάτου να τιμάται 0,18 (95% ΟΑ 0,04-0,78), ωστόσο το αποτέλεσμα αυτό μπορεί να έχει παρασυρθεί από την εξαιρετικά υψηλή θνητότητα (57%) των ασθενών με σταφυλοκοκκική πνευμονία στη μελέτη αυτή.

Σύστημα	Νοσήματα	Διαγνωστικές – Θεραπευτικές παρεμβάσεις
Ουροποιογεννητικό	Λοιμώξεις ουροποιητικού	Καθετηριασμός ουρήθρας Κυστεοσκόπηση Προστατεκτομή Καισαρική τομή Απόξεση Διορθική βιοψία προστάτου Εξωσωματική λιθοτριψία
Γαστρεντερικό	Λοιμώξεις χοληφόρων Νεοπλάσματα	Διασφαγιτιδική διηπατική πυλαιοσυστηματική παράκαμψη (TIPS) Βιοψία ήπατος Ενδοσκόπηση κατώτερου πεπτικού Μείζων χειρουργική επέμβαση
Κυκλοφορικό	Λοιμώξεις ενδαγγειακών καθετήρων	
Δέρμα	Λοιμώξεις χειρουργικού τραύματος Έγκαυμα	

Πίνακας 6. Νοσήματα και διαγνωστικές - θεραπευτικές παρεμβάσεις που επιπλέκονται από εντεροκοκκική βακτηριαμία ή/και εντεροκοκκική λοιμώδη ενδοκαρδίτιδα^{72,75}

Υπάρχει ωστόσο μία αξιοσημείωτη εξαίρεση σχετικά με την επίδραση της εντεροκοκκικής αιτιολογίας στη θνητότητα των ασθενών με ΛΕ. Σε μία προσπάθεια να επινοήσουν ένα σύστημα προγνωστικής ταξινόμησης των ασθενών με επιτεπλεγμένη ΛΕ αριστερών κοιλοτήτων (Πίνακας 8), οι Hasbun και συν.⁶³ κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η πρόκληση ΛΕ από στελέχη που δεν είναι χρυσίζοντες σταφυλόκοκκοι ή πρασινίζοντες στρεπτόκοκκοι (εντερόκοκκοι, κοαγκουλάση-αρνητικοί σταφυλόκοκκοι, εντεροβακτηριακά, άλλα Gram αρνητικά βακτήρια, βακτήρια της ομάδας HACEK, μύκητες και ΛΕ με αρνητικές καλλιέργειες αίματος) αποτελούσε τον ισχυρότερο ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για θάνατο (RR 4.87, 95% ΟΑ 2.32-8.23, σε σχέση με τους πρασινίζοντες στρεπτοκόκκους). Βέβαια, στην ταξινόμηση αυτή οι εντερόκοκκοι συγκαταλέγονται με παθογόνα γνωστής κάκιστης πρόγνωσης (εντεροβακτηριακά, μύκητες), οπότε δεν είναι δυνατόν να εκτιμηθεί ακριβώς η συνεισφορά τους, όπως επίσης πρέπει να σημειωθεί η σχετικά μεγάλη εκπροσώπηση των χρηστών ενδοφλέβιων ουσιών στη μελέτη αυτή, κάτι που ενδεχομένως να οδήγησε τη θνητότητα της σταφυλοκοκκικής ΛΕ σε χαμηλότερα επίπεδα. Επίσης, σε κάθε περίπτωση πρέπει να τονισθεί ότι σε μελέτες με αντίστοιχους στόχους^{60,61}, οι εντερόκοκκοι δεν κατάφεραν να αναδειχθούν ως ανεξάρτητοι παράγοντες κινδύνου θανάτου.

Έτος (χρονική περίοδος μελέτης)	Πρώτος ερευνητής	Χώρα, κέντρο, Τύπος ΛΕ	Σύνολο ασθενών		n	Άρρεν φύλο (%)	Εντεροκοκκική ενδοκαρδίτιδα		
			N	Θνητότητα			Μέση ηλικία	Θνητότητα (%)	Χειρουργική αντιμετώπιση (%)
1954 (1944-53)	Geraci ⁹	ΗΠΑ, Mayo			33	20 (61)	51	16 (48)	0 (0)
1961 (1945-59)	Koenig ¹⁰	ΗΠΑ, New York Hospital			19	12 (63)	49	3 (16)	0 (0)
1962 (1948-60)	Vogler ⁴⁸	ΗΠΑ, Atlanta	148	68 (49)	13			3 (23)	0 (0)
1970 (1945-68)	Mandell ¹¹	ΗΠΑ, New York Hospital			36	22 (58)	50	6 (17)	0 (0)
1974 (1964-73)	Moellering ⁶⁹	ΗΠΑ, Mass General			15	10 (67)	62	8 (47)	1 (7)
1984	Wilson ⁸⁷				56			5 (9)	4 (7)
1984 (1970-82)	Herzstein ⁸⁸	ΗΠΑ, Yale			37	27 (73)	61	8 (22)	11 (30)
1988 (1970-83)	Maki ⁸¹	ΗΠΑ, Wisconsin			13			4 (30)	
1991	Almirante ⁸⁹	Ισπανία			57			19 (34)	17 (30)
1991 (1973-87)	Rice ⁹⁰	ΗΠΑ			36			6 (17)	9 (25)
1995 (1978-92)	Fernández-Guerrero ⁵²	Ισπανία, Μαδρίτη	248		35			5 (14)	
1998 (5 έτη)	Hricak ⁷⁰	Σλοβακία	180		20	19 (95)	62	4 (20)	8 (40)
2002 (1995-9)	Olaisson ⁷¹	Σουηδία	876	99 (11)	93	72 (77)	69	15 (16)	19 (20)
2003 (1990-2000)	Hasbun ⁶³	ΗΠΑ, 5 Connecticut hospitals, (Ευπελεγμένη LSIE [†])	259		30			13 (43) [□]	66 (25)
2004 (1992-9)	Anderson ⁷³	ΗΠΑ, Duke	417		41	21 (51)	65	8 (20)	
2005 (1970-99)	McDonald ⁷⁴	Πολυεθνική, ICE-MD [°] (NVE [°] LSIE [†])	1285	197 (15)	107	78 (73)	66	12 (11)	33 (31)
2005 (1970-99)	Anderson ⁷⁶	Πολυεθνική, ICE-MD (PVE [‡])	341	83 (25)	45	33 (73)	73	6 (14)	14 (31)
2007 (1988-2005)	Fernández-Guerrero ⁷⁵	Ισπανία, Μαδρίτη			44	25 (57)	57	8 (18)	18 (41)
2007 (1994-2005)	Martínez Odriozola ⁸³	Ισπανία, Μπλιμπάο			12	8 (67)	37-94 (εύρος)	2 (17)	5 (42)
2007 (2000-4)	Hill ⁶²	Βέλγιο, Leuven	193		34			8 (24) [□]	42 (22) [†]
2008 (2000-6)	Hill ⁹¹	Βέλγιο, Leuven (LSIE [†] , surgically treated)	95	14 (15) [□]	20			3 (15) [□]	20(100) [†]
2009	Martínez-Marcos ⁹²	Ισπανία, Huelva (LSIE [†])	696		76			25 (33)	30 (37)
2011 (2000-8)	Forrest ⁸⁵	ΗΠΑ, Portland (VRE)			50	28 (56)	52	19 (38)	14 (28)
2012 (2000-11)	Fernández-Hidalgo ⁶⁵	Ισπανία, Βαρκελώνη (LSIE [†])	438	125 (29)	59			18 (31)	

*Θνητότητα ενός έτους.

[°] International Collaboration on Endocarditis Merged Database

[∞] Ενδοκαρδίτιδα φυσικών βαλβίδων (Native Valve Endocarditis)

[†] Ενδοκαρδίτιδα αριστερών κολοτήτων (Left-Sided Infective Endocarditis)

[‡] Ενδοκαρδίτιδα προσθετικών βαλβίδων (Prosthetic Valve Endocarditis)

[□] Θνητότητα 6 μηνών

[†] Χειρουργική επέμβαση εντός 6 μηνών

Πίνακας 7. Επιδημιολογικά χαρακτηριστικά εντεροκοκκικής λοιμώδους ενδοκαρδίτιδας. Υπογραμμισμένες οι αμιγείς εντεροκοκκικές σειρές. Από τις υπόλοιπες δημοσιεύσεις, έγινε εξαγωγή στοιχείων που αφορούσαν την λοιμώδη ενδοκαρδίτιδα εντεροκοκκικής αιτιολογίας, όπου αυτό ήταν δυνατό. Ως θνητότητα παρέχεται η ενδοσοκομειακή θνητότητα, εκτός αν αναφέρεται διαφορετικά.

Παράμετρος	Βαθμολογία	Βαθμολογία	Προβλεπόμενη θνητότητα 6 μηνών (%)
Λήθαργος ή σύγχυση	4	≤6	5
Βαθμολόγηση στη κλίμακα συννοσηρότητας κατά Charlson ≥2	3	7-11	15
Μέτρια προς βαριά συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια	3	12-15	31
Σταφυλοκοκκική αιτιολογία	6	>15	59
Άλλη αιτιολογία [†]	8		
Συντηρητική θεραπεία	5		

[†]Περιλαμβάνονται *Enterococcus spp.*, coagulase-negative staphylococcus, εντεροβακτηριακά, άλλα Gram αρνητικά, HACEK, μύκητες, και ενδοκαρδίτιδα με αρνητικές καλλιέργειες αίματος

Πίνακας 8. Σύστημα προγνωστικής ταξινόμησης επιτεπλεγμένης λοιμώδους ενδοκαρδίτιδας αριστερών κοιλοτήτων και φυσικών βαλβίδων⁶³

Επί εγκατεστημένης εντεροκοκκικής ΛΕ, οι παράγοντες που καθορίζουν την έκβαση δε φαίνεται να διαφέρουν σημαντικά από τους αντίστοιχους της μητρικής λοίμωξης (δηλ. της ΛΕ συνολικά). Κατ'αυτόν τον τρόπο η ηλικία, η εμφάνιση καρδιακής ανεπάρκειας, το βεβαρημένο ατομικό αναμνηστικό και ίσως περισσότερο απ'όλα η νοσοκομειακή προέλευση φαίνεται να επηρεάζουν αρνητικά την πρόγνωση της εντεροκοκκικής ΛΕ⁷⁵.

Επιπροσθέτως της μοιραίας κατάληξης, μία δεύτερη δυσμενής έκβαση της εντεροκοκκικής ΛΕ με κλινικό και βιβλιογραφικό ενδιαφέρον είναι η υποτροπή μετά το τέλος της θεραπείας. Το γεγονός αυτό είχε αναγνωρισθεί πρώιμα, ιδιαίτερα προ της εισαγωγής των αμινογλυκοσιδών στη θεραπεία⁹. Ωστόσο, με τα σύγχρονα αντιμικροβιακά σχήματα, οι περισσότεροι συγγραφείς αναφέρουν ποσοστά υποτροπής μεταξύ 5 και 15%^{4,5,87,93}, το οποίο είναι, αν μη τι άλλο, συγκρίσιμο με το αντίστοιχο της μη εντεροκοκκικής ΛΕ. Επιπλέον, οι Olaison και συν.⁷¹, προσπαθώντας να προσδιορίσουν τη βέλτιστη διάρκεια χορήγησης αμινογλυκοσιδών επί εντεροκοκκικής ΛΕ, κατέληξαν σε ακόμη μικρότερα ποσοστά υποτροπής (3%).

1.3.4.1. Εντεροκοκκική λοιμώδης ενδοκαρδίτιδα σε ειδικούς πληθυσμούς

1.3.4.1.1. Εντεροκοκκική λοιμώδης ενδοκαρδίτιδα προσθετικών βαλβίδων

Η ΛΕ των προσθετικών βαλβίδων αποτελεί σοβαρή επιπλοκή της χειρουργικής αντικατάστασης των φυσικών βαλβίδων και η επίπτωσή της, στον επίνοσο πληθυσμό, υπολογίζεται σε 0.98% ανά ασθενή-έτος⁹⁴, ενώ επιπλέκει το 2,2% των επεμβάσεων αυτών⁹⁵. Από παθογενετική και μικροβιολογική άποψη διακρίνεται σε πρώιμη και όψιμη, με συμβατικό όριο το 1 έτος μετά την επέμβαση (Πίνακας 2), όριο το οποίο φαίνεται να ανταποκρίνεται καλύτερα στην αιτιολογία των επεισοδίων, δεδομένου ότι νοσοκομειακά παθογόνα ενέχονται στην πρόκληση ΛΕ για ικανό διάστημα μετά την καρδιοχειρουργική επέμβαση⁶⁶. Πρέπει να σημειωθεί εντούτοις, ότι το όριο του ενός έτους δεν είναι καθολικά αποδεκτό², προκαλώντας σχετική σύγχυση μεταξύ κλινικών ιατρών και ερευνητών.

Μεταξύ των περιπτώσεων ΛΕ, οι λοιμώξεις των προσθετικών βαλβίδων αποτελούν το 13-34% του συνόλου^{3,43,49,62}, με περίπου έναν κάθε 4 ασθενείς να καταλήγει κατά τη διάρκεια της νοσηλείας του^{3,46,68}, και έναν κάθε 3 εντός του πρώτου εξαμήνου⁶². Από τη μεγαλύτερη, σε αριθμό ασθενών, προοπτική μελέτη παρατήρησης της ΛΕ³ προκύπτει ότι η λοίμωξη επί προσθετικών βαλβίδων αποτελεί ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα θανάτου, αυξάνοντας τη θνητότητα κατά 47%, αν και τα ευρήματα αυτά δεν επιβεβαιώθηκαν σε άλλες, επίσης ικανού μεγέθους, μελέτες⁴³.

Οι εντερόκοκκοι ευθύνονται αιτιολογικά για το 7-20% των περιπτώσεων ΛΕ προσθετικών βαλβίδων αποτελώντας το δεύτερο κατά σειρά αίτιο μετά τους σταφυλοκόκκους^{3,46,49,62,67,68}, και υπάρχει σχετική τεκμηρίωση ότι η επίπτωσή τους χαρακτηρίζεται από ανοδική πορεία^{38,95}. Η αιτιολογική τους συσχέτιση με τη

ΛΕ των προσθετικών βαλβίδων αφορά, περίπου εξ'ίσου⁶⁶, τόσο την πρώιμη όσο και την όψιμη μορφή της, γεγονός που κατά πάσα πιθανότητα αντανακλά την ικανότητά τους να προκαλούν λοιμώξεις τόσο εντός της κοινότητας, όσο και εντός του νοσοκομειακού χώρου (από τη στιγμή που η πρώιμη ΛΕ είναι κατά το μάλλον ή ήττον νοσοκομειακή λοίμωξη, ενώ η όψιμη ΛΕ ως επί το πλείστον εξωνοσοκομειακή).

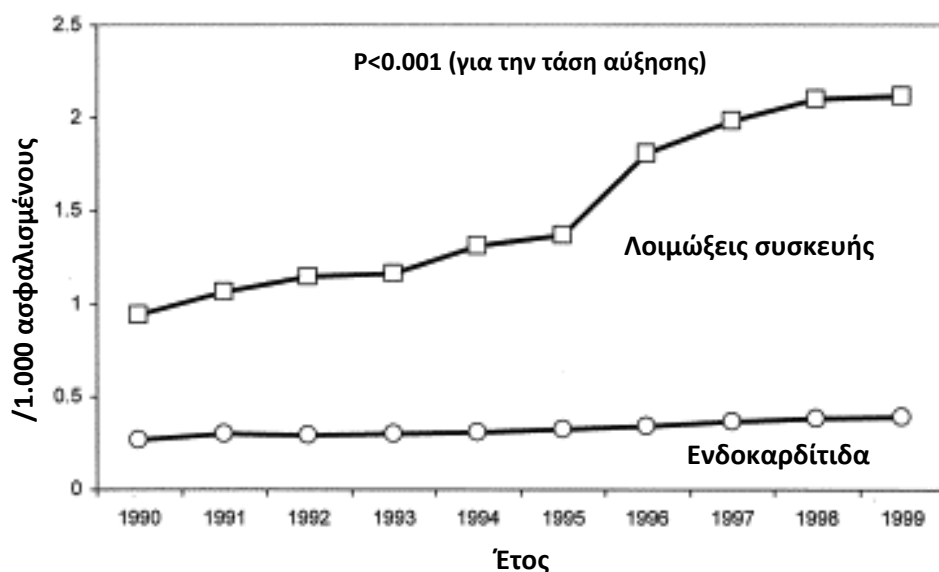
Από επιδημιολογική πλευρά, η εντεροκοκκική ΛΕ των προσθετικών βαλβίδων εμφανίζει σημαντικές ομοιότητες με την αντίστοιχη των φυσικών βαλβίδων δεδομένου ότι και αυτή προσβάλλει ως επί το πλείστον άνδρες, στη 6^η ή 7^η δεκαετία της ζωής τους και έχει αντίστοιχες εκβάσεις όσον αφορά τη θνητότητα (περίπου 14%), τη νοσηρότητα και το ποσοστό χειρουργικής αντιμετώπισης (μεταξύ 30 και 40%)^{75,76}. Συγκρινόμενη με τη ΛΕ προσθετικών βαλβίδων από άλλα παθογόνα και κατά τρόπο αντίστοιχο με ό,τι συμβαίνει στη ΛΕ των φυσικών βαλβίδων, η εντεροκοκκική ΛΕΠΒ προσβάλλει ασθενείς κατά δέκα περίπου χρόνια γηραιότερους (73 έναντι 64 ετών), ενώ χαρακτηρίζεται από στατιστική τάση για μικρότερη θνητότητα (14 έναντι 26%), γεγονός που σχετίζεται με την υψηλή εκπροσώπηση των σταφυλοκόκκων μεταξύ των λοιπών αυτών παθογόνων⁷⁶.

Όπως κατ'επανάληψη έχει τονισθεί, οι νεώτερες εξελίξεις στη θεραπευτική των βαλβιδικών παθήσεων, όπως η διαδερμική αντικατάσταση της αορτικής βαλβίδας (ΔΑΑΒ), έχουν αναπόφευκτες συνέπειες για την επιδημιολογία της ΛΕ, και δη της ΛΕ των προσθετικών βαλβίδων. Η ΔΑΑΒ έχει αναδειχθεί ως ενδεχόμενη αντιμετώπιση της στένωσης της αορτικής βαλβίδας σε ηλικιωμένους ασθενείς με βεβαρημένο ιστορικό, κακούς υποψήφιους για χειρουργική αντιμετώπιση. Ως θα ήταν αναμενόμενο, παράλληλα αναδύεται ως νόσημα και η ΛΕ των βαλβίδων αυτών, επιπλέοντας το 0-2,3% των επεμβάσεων⁹⁶. Δεδομένου ότι πρόκειται για παρεμβάσεις εντός του νοσοκομειακού χώρου, είναι λογικό ότι οι εντερόκοκκοι συμμετέχουν στη μικροβιολογία των ΛΕ αυτών, όπως αποδείχθηκε σε πρόσφατη ανασκόπηση δέκα δημοσιευμένων περιπτώσεων⁹⁶. Στη συγκεκριμένη σειρά οι δύο από τις δέκα περιπτώσεις προκλήθηκαν από στελέχη *Enterococcus spp.*, με μοιραία κατάληξη στη μία εξ'αυτών.

1.3.4.1.2. Εντεροκοκκική λοιμώδης ενδοκαρδίτιδα εμφυτεύσιμων ενδοκαρδιακών ηλεκτρονικών συσκευών (Cardiac Implantable Electronic Devices)

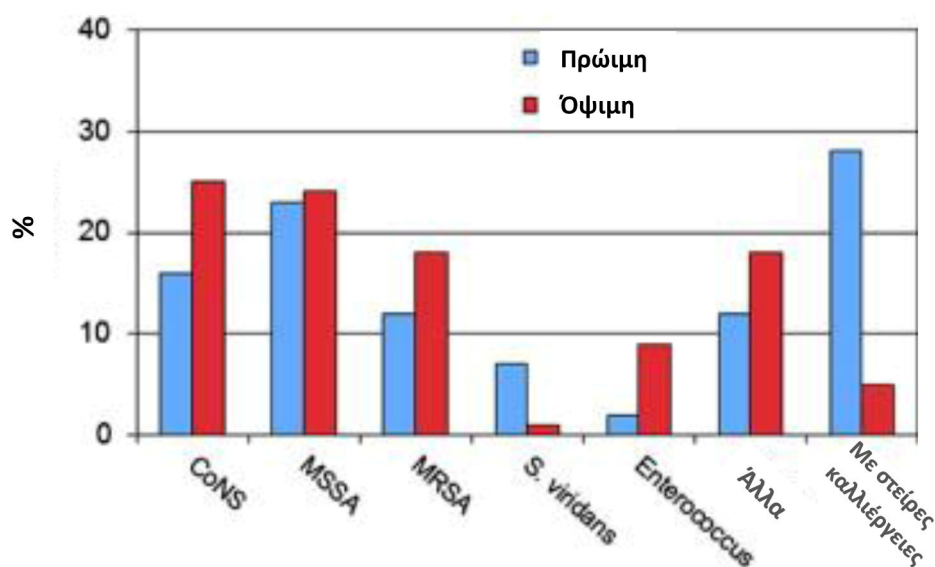
Η εμφύτευση ενδοκαρδιακών ηλεκτρονικών συσκευών (ΕΕΗΣ, εμφυτεύσιμοι βηματοδότες και απινιδωτές), που αποτελεί μία δυνητικά σωτήρια παρέμβαση, έχει αυξηθεί κατά 42% στη σύγχρονη εποχή, ωστόσο η επίπτωση των λοιμώξεων που σχετίζονται με αυτές έχει αυξηθεί κατά 124%⁹⁷(Εικόνα 7). Οι λοιμώξεις αυτές επιπλέκουν περίπου 7 κάθε 1000 εμφυτεύσεις ή αναθεωρήσεις⁹⁸ εντός του πρώτου έτους. Οι βηματοδότες καλύπτουν το 60-85%, ενώ οι απινιδωτές ευθύνονται για το υπόλοιπο 15-27%⁹⁹⁻¹⁰¹. Η ΛΕ των ΕΕΗΣ αφορά το 10-51% των περιπτώσεων ενώ οι υπόλοιπες παριστούν, βακτηριαμικές ή όχι, λοιμώξεις του θύλακα (rocket) της συσκευής⁹⁹⁻¹⁰². Μεταξύ δε των επεισοδίων ΛΕ, η ΛΕ των ΕΕΗΣ αποτελεί το 6,4%¹⁰³. Κοινά επιδημιολογικά χαρακτηριστικά συνδέουν τις λοιμώξεις των ΕΕΗΣ και τη ΛΕ των προσθετικών βαλβίδων, δεδομένου ότι αμφότερες προσβάλλουν κυρίως άνδρες στην 6^η ή 7^η δεκαετία της ζωής τους¹⁰¹.

Η αιτιολογία των λοιμώξεων των ΕΕΗΣ, και δη κυρίως της ΛΕ, κυριαρχείται από στελέχη σταφυλοκόκκων τόσο χρυσίζοντων όσο και κοαγκουλάση-αρνητικών. Ανάμεσα σε 177 επεισόδια ΛΕ που κατεγράφησαν στη μελέτη ICE-PCS οι σταφυλόκοκκοι ευθύνοντο για περισσότερο από το 70%¹⁰³. Οι εντερόκοκκοι, αν και αποτελούν στις περισσότερες μελέτες το δεύτερο κατά σειρά αίτιο¹⁰³⁻¹⁰⁵ ιδίως σε περιπτώσεις όψιμης λοίμωξης¹⁰⁴ (Εικόνα 8), εντούτοις η αιτιολογική συμμετοχή τους κρίνεται έλασσαν δεδομένης της σχεδόν αμιγούς σταφυλοκοκκικής αιτιολογίας. Παρ'όλα αυτά, οι κλινικοί θα πρέπει να είναι πάντοτε υποψιασμένοι επί εντεροκοκκικής βακτηριαμίας σε ασθενή με εμφυτευμένη συσκευή, καθώς περίπου το 30% των πασχόντων θα αναπτύξουν ή έχουν ήδη αναπτύξει ενδοκαρδίτιδα¹⁰⁵.



Εικόνα 7. Μεταβολή της επίπτωσης των λοιμώξεων των εμφυτεύσιμων ενδοκαρδιακών ηλεκτρονικών συσκευών (με ή χωρίς ενδοκαρδίτιδα), μεταξύ 1990-9 στους ασφαλισμένους του Medicare στις ΗΠΑ⁹⁷.

Αντίστοιχα έλασσαν είναι ο ρόλος των εντεροκόκκων και στις λοιμώξεις που σχετίζονται με τις συσκευές υποβοήθησης της αριστερής κοιλίας (LVAD, Left ventricular assist devices), όπου επίσης οι σταφυλόκοκκοι κυριαρχούν μεταξύ των αιτιολογικών παραγόντων¹⁰⁶.



Εικόνα 8. Μικροβιακή αιτιολογία 145 περιπτώσεων λοιμώδους ενδοκαρδίτιδας εμφυτεύσιμων ενδοκαρδιακών ηλεκτρονικών συσκευών. Το όριο μεταξύ της πρώιμης (early) και όψιμης (late) λοίμωξης είναι οι 6 μήνες από την τελευταία παρέμβαση (εμφύτευση ή αναθεώρηση) επί της συσκευής¹⁰⁴.

1.3.4.1.3. Εντεροκοκκική λοίμωξης ενδοκαρδίτιδα σχετιζόμενη με Υπηρεσίες Υγείας

Όπως αναφέρθηκε στο κεφάλαιο 'Μείζονες σύγχρονες μεταβολές στην επιδημιολογία της ΛΕ', η ΣΥΓΛΕ έχει αναδειχθεί ως μία από τις σημαντικότερες μορφές της ΛΕ. Υπάρχει ευρεία συμφωνία ότι οι εντεροκοκκοί, όντας παθογόνα προσαρμοσμένα στο ευρύτερο νοσοκομειακό περιβάλλον⁸⁶ έχουν εξέχοντα ρόλο στη μικροβιολογία της ΣΥΓΛΕ με δημοσιευμένα ποσοστά που κυμαίνονται από 9 έως 41% (Πίνακας 9). Σαν γενικός κανόνας, η εντεροκοκκική αιτιολογία είναι περίπου διπλάσια στις περιπτώσεις ΣΥΓΛΕ σε σχέση με τη ΛΕ της κοινότητας.

Έτος (χρονική περίοδος μελέτης)	1 ^{ος} ερευνητής	Χώρα, κέντρο	Ενδοκαρδίτιδα Κοινότητας		Σχετιζόμενη με υπηρεσίες υγείας		p- value [†]	Μη νοσοκο- μειακή Εντερόκοκκοι (%)	Νοσοκο- μειακή
			N	Εντερόκοκκοι (%)	n	Εντερόκοκκοι (%)			
1995 (1978-92)	Fernández- Guerrero ⁵²	Ισπανία, Μαδρίτη	225	28 (12)	23	7 (30)	0,02		
2005 (1985-99)	Martín- Dávila ⁵³	Ισπανία, Μαδρίτη	134	12 (9)	28	4(14)	0,48		
2007 (2000-04)	Giannitsioti ⁴¹	Ελλάδα, πολυκεντρική	153	25 (16)	42	13 (31)	0,05		
2008 (2000-05)	Fernández- Hidalgo ⁵⁴	Ισπανία, Βαρκελώνη	209	16 (8)	83	19 (23)	0,001		
2008 (2003-05)	Siegmán- Igra ¹⁰⁷	Ισραήλ, Τελ Αβίβ	64	10 (16)	69	27 (39)	0.004	22 (41)	5 (31)
2009 (2000-05)	Benito ⁵⁶	Πολυεθνική (ICE-PCS)	1065	92 (9)	557	84 (15)	<0,001	42 (17)	42 (14)
2010 (1984-2007)	Lomas ¹⁰⁸	Ισπανία, πολυκεντρική	666	68 (10)	127	22 (17)	0.1	1 (4)	21 (21)
2010 (2000-06)	Sy ⁴³	Αυστραλία, πολυκεντρική	1073	69 (6)	463	73 (16)	<0,001		
2011 (2004-09)	Wu ¹⁰⁹	Ταϊβάν, Kaohsiung	148	5 (3)	52	4 (8)		3 (10)	1 (5)
2012 (2004-09)	Leone ¹¹⁰	Ιταλία, Πολυκεντρική	743	92 (12)	332	52 (16)		46 (17)	6 (9)

[†] Εντεροκοκκική αιτιολογία στην ενδοκαρδίτιδα κοινότητας vs. Εντεροκοκκική αιτιολογία στη σχετιζόμενη με υπηρεσίες υγείας ενδοκαρδίτιδα

Πίνακας 9. Εντεροκοκκική αιτιολογία μεταξύ περιπτώσεων λοιμώδους ενδοκαρδίτιδας κοινότητας και λοιμώδους ενδοκαρδίτιδας σχετιζόμενης με υπηρεσίες υγείας στην πρόσφατη βιβλιογραφία.

1.3.4.1.3.1. Ο ασθενής με νοσοκομειακή εντεροκοκκική βακτηριαμία

Μία ειδική κατάσταση, σε σχέση με την εντεροκοκκική ΛΕ, είναι εκείνη του ασθενούς, ειδικά του νοσηλευόμενου, με εντεροκοκκική βακτηριαμία. Οι εντερόκοκκοι κατατάσσονται μεταξύ των συχνότερων αιτιών λοίμωξης της αιματικής ροής στο νοσοκομειακό χώρο, τόσο διεθνώς⁷ όσο και στον ελληνικό χώρο. Σε μία μελέτη επιπολασμού των πρωτοπαθών λοιμώξεων της αιματικής ροής των σχετιζόμενων με κεντρικό φλεβικό καθετήρα σε 33 ελληνικές ΜΕΘ, οι εντερόκοκκοι ενέχοντο σε 28 από 155 επεισόδια (18%) και αποτελούσαν το πρώτο αίτιο μεταξύ των Gram θετικών, και τρίτο συνολικά υποσκελιζόμενοι μόνο στελέχη *A.baumannii* (29%) και *K.pneumoniae* (19%)¹¹¹. Κάτι που πρέπει να τονισθεί για την εντεροκοκκική βακτηριαμία είναι ότι πλέον αποτελεί ένα κλινικοεργαστηριακό σύνδρομο, κυρίως νοσοκομειακής προέλευσης με κύρια πύλη εισόδου τους ενδαγγειακούς καθετήρες και δευτερευόντως το γαστρεντερικό και ουροποιογεννητικό σύστημα⁸⁰.

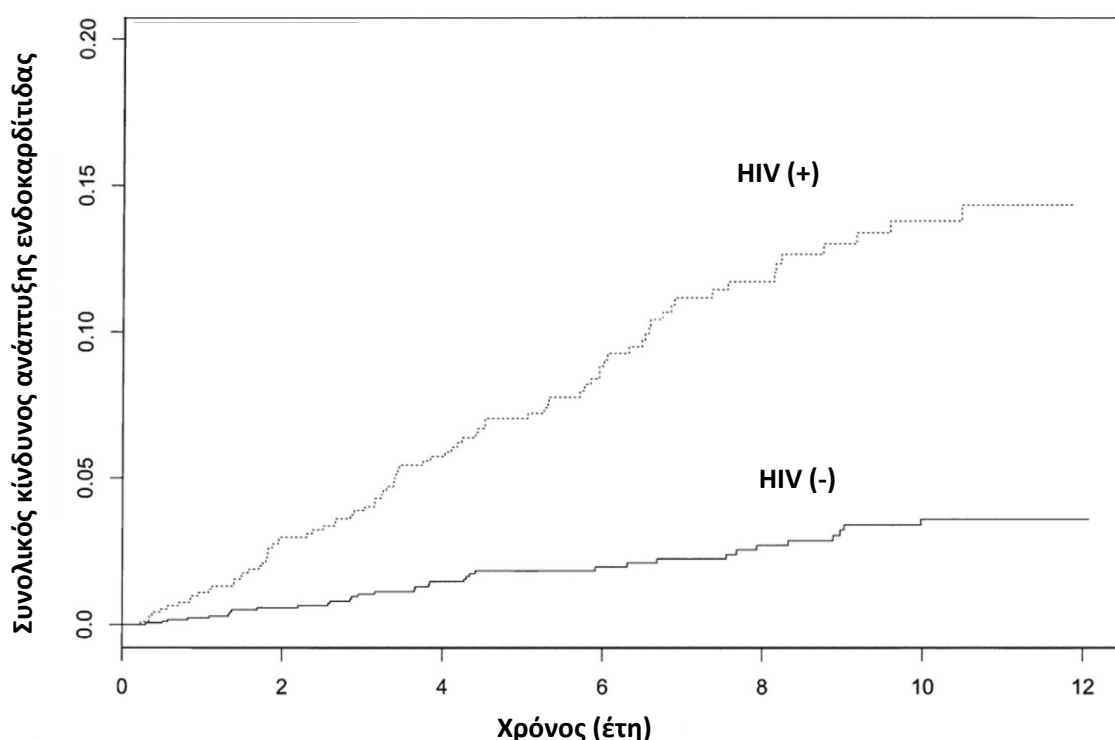
Ένα κρίσιμο, και δυστυχώς συχνό, θέμα σχετικά με τη νοσοκομειακή εντεροκοκκική βακτηριαμία είναι η ορθή αποτίμηση του κινδύνου ανάπτυξης εντεροκοκκικής ΛΕ. Παλαιότερες μελέτες θεωρούσαν έναν τέτοιο κίνδυνο αμελητέο, και σε κάθε περίπτωση μικρότερο του 1%⁸¹. Ωστόσο, οι μελέτες αυτές ενδεχομένως να υποεκτιμούν το μέγεθος δεδομένου ότι δεν συμπεριελάμβαναν συστηματικά την υπερηχογραφία στη διαγνωστική διερεύνηση των ασθενών. Νεώτερες μελέτες, υπολογίζουν τον κίνδυνο αυτό στην περιοχή του 5% περίπου^{72,73}. Συγκεκριμένες υπομάδες ασθενών ωστόσο εμφανίζουν σημαντικά υψηλότερο κίνδυνο: οι φέροντες προσθετική βαλβίδα (Σχετικός λόγος 12,6 95% ΟΑ 1,5-110)⁷³ ή οι έχοντες υποκείμενη βαλβιδοπάθεια (Σχετικός λόγος 21,0 95% ΟΑ 1,65-266,9)⁷². Επίσης, η ταξινόμηση του εντεροκόκκου σε επίπεδο είδους φαίνεται να έχει σημασία δεδομένου ότι ενώ αναμένεται ανάπτυξη ΛΕ στο 1% των νοσοκομειακών βακτηριαμιών από *E.faecium*, οι πιθανότητες είναι 6 φορές περισσότερες επί λοίμωξης από στέλεχος *E.faecalis*. Επιπλέον, η επίμονη βακτηριαμία αυξάνει στατιστικά τον κίνδυνο ύπαρξης ΛΕ, αντίθετα από τη

συνύπαρξη περισσότερων παθογόνων στις καλλιέργειες αίματος. Σε κάθε περίπτωση, φαίνεται ότι η πιθανότητα ανάπτυξης ΛΕ επί εντεροκοκκικής βακτηριαιμίας είναι ελαφρά μικρότερη από εκείνη σταφυλοκοκκικής (*S.aureus*) αιτιολογίας^{112,113}, αλλά και στις δύο ομάδες αντίστοιχοι παράγοντες κινδύνου οφείλουν να επεκτείνουν τη διαγνωστική διερεύνηση προς την κατεύθυνση της ΛΕ.

1.3.4.1.4. Εντεροκοκκική λοιμώδης ενδοκαρδίτιδα σε χρήστες ενδοφλέβιων ουσιών ή/και HIV λοίμωξη

Η ΛΕ σε χρήστες ενδοφλέβιων ουσιών (ΧΕΟ) αποτελεί μία σημαντική υποομάδα της ΛΕ καλύπτοντας, ανάλογα με τις ιδιαιτερότητες κάθε πληθυσμού, το 13-74% των επεισοδίων^{3,114,115}. Μεταξύ 1881 επεισοδίων βεβαίας ΛΕ φυσικών βαλβίδων, προερχόμενων από 58 κέντρα παγκοσμίως, το 13% αφορούσε χρήστες ενδοφλεβίων ουσιών³. Υπάρχει σχετική τεκμηρίωση, ότι η επίπτωση της ΛΕ μεταξύ των ΧΕΟ αυξάνεται δυσανάλογα προς τις μεταβολές του πληθυσμού τους, για λόγους που δεν είναι απολύτως σαφείς και ενδεχομένως να σχετίζονται με το είδος των προς χρήση ουσιών, ή διαχρονικές διαφοροποιήσεις στην πρακτική της χρήσης¹¹⁶.

Η HIV λοίμωξη είναι ιδιαίτερος συχνή μεταξύ των ΧΕΟ, και υπάρχουν πειστικές ενδείξεις ότι η οροθετικότητα αυξάνει σημαντικά την επίπτωση της ΛΕ μεταξύ των ΧΕΟ^{117,118}. Η προσθήκη της HIV λοίμωξης στο έδαφος της χρήσης ενδοφλέβιων ουσιών τετραπλασιάζει την πιθανότητα εμφάνισης ΛΕ (Εικόνα 9), όπως άρτια αποδείχθηκε από τους Wilson και συν.¹¹⁸. Η συνύπαρξη αυτών των δύο συνθηκών οδηγεί σε επίπτωση ΛΕ 13,8 επεισόδια/1000 ασθενείς-έτη, περίπου 100 φορές μεγαλύτερη από το γενικό πληθυσμό. Υποστηρίζεται δε ότι η HIV λοίμωξη αυξάνει και τη θνητότητα της ΛΕ, ιδιαίτερα σε αριθμούς $CD4 < 200/mm^3$ ¹¹⁹, χωρίς ωστόσο αυτό να είναι κοινά αποδεκτό¹²⁰.



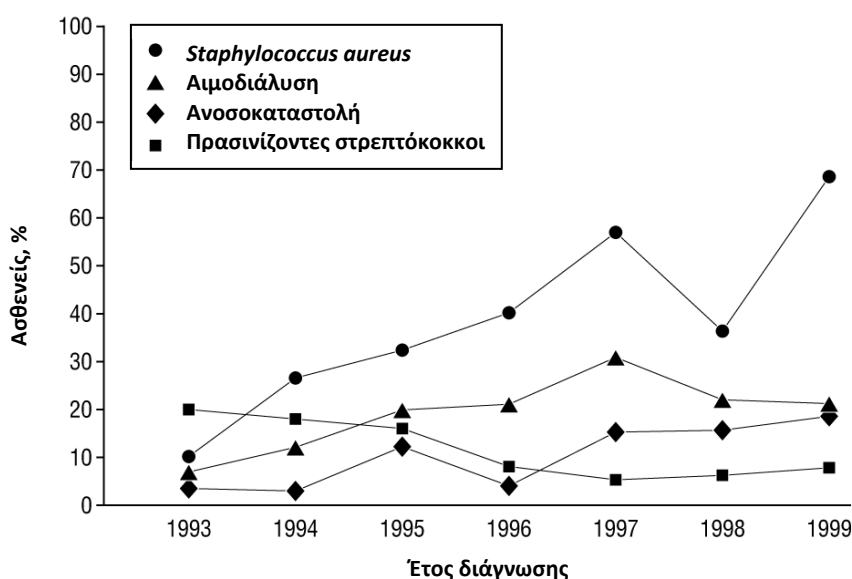
Εικόνα 9. Επίπτωση της λοιμώδους ενδοκαρδίτιδας μεταξύ χρηστών ενδοφλεβίων ουσιών ανάλογα με τη συνύπαρξη (ή όχι) HIV λοίμωξης¹¹⁸

Οι εντερόκοκκοι αποτελούν το δεύτερο ή τρίτο κατά σειρά συχνότητας αίτιο ΛΕ μεταξύ των ΧΕΟ, προκαλώντας το 2-13% των περιπτώσεων^{3,114,115,120,121}. Γενικά, υπολείπονται σε σημαντικό βαθμό των σταφυλοκόκκων, ωστόσο κατά τρόπο ενδιαφέροντα, στη βιβλιογραφία αναφέρονται επιδημικές αιχμές εντεροκοκκικής ΛΕ μεταξύ ΧΕΟ^{122,123}. Στη μεγαλύτερη εξ'αυτών, μεταξύ 1970 και 1974 στο Cleveland έντεκα από είκοσι περιπτώσεις ΛΕ σε ΧΕΟ είχαν προκληθεί από στελέχη *E.faecalis* για λόγους ασαφείς. Αρκετά ενδιαφέροντα στοιχεία προκύπτουν από τη μελέτη της επιδημίας αυτής¹²². Συγκεκριμένα και αντίθετα απ'ότι συμβαίνει συνήθως στις ΛΕ των ΧΕΟ, οι εντεροκοκκικές αφορούσαν αποκλειστικά τις αριστερές κοιλότητες, είχαν υποξεία κλινική εικόνα και χαρακτηρίζονταν από επιπεπλεγμένη κλινική πορεία με σημαντική θνητότητα.

1.3.4.1.5. Εντεροκοκκική ΛΕ σε αιμοκαθαιρόμενους

Η ΛΕ σε αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς αποτελεί μία ειδική υποομάδα της ΣΥΥΛΕ με ιδιαίτερα χαρακτηριστικά και αυξανόμενο μέγεθος. Μεταξύ 329 περιπτώσεων ΛΕ που μελετήθηκαν από τους Cabell και συν.¹²⁴, το 20% σχετιζόταν με νεφρική ανεπάρκεια τελικού σταδίου, με σημαντική αύξηση με την πάροδο των ετών (Εικόνα 10). Η επίπτωσή της μεταξύ των είναι αρκετές δεκάδες φορές μεγαλύτερη από το γενικό πληθυσμό¹²⁵, με απόλυτες τιμές της τάξης των 6 επεισοδίων ανά 1000 άτομα ανά έτος¹²⁵. Η νοσοκομειακή θνητότητα είναι σημαντική, φθάνοντας ή και ξεπερνώντας το 40%¹²⁶⁻¹²⁸ και σε κάθε περίπτωση σημαντικά υψηλότερη από το γενικό πληθυσμό πασχόντων από ΛΕ¹²⁷. Οι εντερόκοκκοι είναι και εδώ το δεύτερο συχνότερο αίτιο ακολουθώντας το *S.aureus*, εμπλεκόμενοι στο 7-33% των περιπτώσεων¹²⁹. Συχνά δε πρόκειται για πολυανθεκτικά στελέχη με αντοχή στη βανκομυκίνη⁸⁵. Αυτά τα ιδιαίτερα χαρακτηριστικά της ΛΕ επί αιμοδιάλυσης έχουν οδηγήσει στη διατύπωση της άποψης ότι ενδεχομένως ο τύπος αυτός της ΛΕ να αποτελέσει ξεχωριστή κατηγορία στις επόμενες ταξινομήσεις¹³⁰.

Ενδιαφέρον παρουσιάζει το γεγονός ότι όταν και εφ'όσον οι ασθενείς με τελικού σταδίου νεφρική ανεπάρκεια υποβληθούν σε μεταμόσχευση νεφρού, συνεχίζουν να βρίσκονται σε υψηλό κίνδυνο για ανάπτυξη ΛΕ, εντούτοις η μικροβιολογία πλέον είναι διαφορετική με τους στρεπτόκοκκους να αποτελούν την πλειοψηφία, υπερσκελίζοντας του σταφυλοκόκκους¹³¹.



Εικόνα 10. Διαχρονική μεταβολή της σταφυλοκοκκικής αιτιολογίας, της νεφρικής ανεπάρκειας τελικού σταδίου, της ανοσοκαταστολής και της στρεπτοκοκκικής αιτιολογίας μεταξύ 329 ασθενών με ΛΕ¹²⁴.

1.3.4.1.6. Εντεροκοκκική λοιμώδης ενδοκαρδίτιδα σε μεταμοσχευμένους

Η ΛΕ στους μεταμοσχευμένους ασθενείς αποτελεί μία σπάνια πλην όμως υπαρκτή οντότητα, με συγκεκριμένα ειδικά χαρακτηριστικά. Οι ασθενείς αυτοί, τόσο οι λήπτες συμπαγών οργάνων όσο και μυελού των οστών, εμφανίζουν αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης ΛΕ σε σχέση με το γενικό πληθυσμό¹³¹⁻¹³³. Από δημοσιευμένες σειρές προκύπτει ότι η ΛΕ επιπλέκει το 1,3% των μεταμοσχεύσεων μυελού των οστών¹³⁴, το 1,7% των μεταμοσχεύσεων ήπατος¹³⁵, το 6% των μεταμοσχεύσεων καρδιάς¹³⁶, ενώ για τις μεταμοσχεύσεις νεφρού η επίπτωση είναι περίπου 2 επεισόδια ανά 1000 ασθενείς ανά έτος¹³¹. Οι λοιμώξεις αυτές είναι ως επί το πλείστον νοσοκομειακές¹³⁵, αφορούν νεαρότερους ασθενείς, έχουν ασυνήθιστη μικροβιολογία (υψηλή επίπτωση *Candida spp.*, *Aspergillus spp.* και αρνητικών κατά Gram παθογόνων) με παθογόνα συνήθως πολυανθεκτικά, ενώ διακρίνονται και για την ιδιαίτερα υψηλή θνητότητά τους (50-95%)^{134,135,137}. Σημειωτέον επίσης ότι σε ένα ικανό αριθμό περιπτώσεων, η διάγνωση διαλάθει εν ζωή και τίθεται νεκροτομικά^{134,135}.

Στην εξαιρετικά εκτεταμένη μικροβιολογία των λοιμώξεων αυτών οι εντερόκοκκοι διατηρούν την τρίτη θέση, ακολουθώντας το χρυσίζοντα σταφυλόκοκκο και τα στελέχη ασπεργίλλου. Πρόκειται συνήθως για νοσοκομειακά στελέχη ανθεκτικά στη βανκομυκίνη. Μεταξύ 50 ασθενών με ΛΕ από στελέχη VRE που διαγνώθηκαν στο Πανεπιστημιακό νοσοκομείο του Maryland μεταξύ 2000 και 2008, οι 16 ήταν μεταμοσχευμένοι (8 λήπτες ήπατος και 8 λήπτες νεφρού)⁸⁵. Το 25% των ασθενών αυτών είχε καταλήξει ως την 28^η ημέρα, ενώ το ιστορικό μεταμόσχευσης ήπατος ήταν προγνωστικός παράγων θνητότητας μεταξύ του συνόλου των ασθενών.

1.4. Θεραπεία πολυανθεκτικής εντεροκοκκικής λοιμώδους ενδοκαρδίτιδας

1.4.1. Αντιμικροβιακή θεραπεία

1.4.1.1. Κατευθυντήριες οδηγίες για την αντιμετώπιση της εντεροκοκκικής λοιμώδους ενδοκαρδίτιδας

Οι κατευθυντήριες οδηγίες της Αμερικανικής Καρδιολογικής Εταιρείας που υιοθετήθηκαν και από την Αμερικανική Εταιρεία Λοιμωξιολογίας για την αντιμετώπιση της εντεροκοκκικής ΛΕ συνοψίζονται στους Πίνακες 10-13, ενώ στον Πίνακα 14 παρατίθενται εξηγήσεις σχετικά με τους βαθμούς σύστασης.

Θεραπευτικό Σχήμα	Δοσολογικό σχήμα*	Διάρκεια, εβδομάδες	Βαθμός σύστασης	Σχόλια
Αμπικιλίνη νατριούχος	12 g/ 24ωρο iv σε 6 δόσεις	4-6	IA	Φυσική βαλβίδα: συνιστάται θεραπεία 4 εβδ όταν διάρκεια συμπτωμάτων ≤3μηνών
ή				Θεραπεία 6 εβδ όταν διάρκεια συμπτωμάτων >3μηνών
Κρυσταλλική πενικιλίνη G	18-30 εκατ.ΙU /24ωρο iv είτε συνεχώς είτε σε 6 δόσεις	4-6	IA	Ενδοκαρδιακό προσθετικό υλικό: θεραπεία τουλάχιστον 6 εβδομάδων
και				
Γενταμικίνη θεϊκή[†]	3mg/kg iv/im ανά 24ωρο σε 3 δόσεις	4-6		
Βανκομικίνη υδροχλωρική	30mg/kg ανά 24ωρο iv σε δύο δόσεις	6	IB	Ενδείκνυται σε ασθενείς που δε μπορούν να λάβουν πενικιλίνη ή αμπικιλίνη
και				Συνιστάται θεραπεία 6 εβδ με βανκομικίνη λόγω μειωμένης δραστηριότητας έναντι εντεροκόκκων
Γενταμικίνη θεϊκή	3mg/kg iv/im ανά 24ωρο σε 3 δόσεις	6		

* Οι συνιστώμενες δόσεις αναφέρονται σε ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία

[†] Προσαρμογή δόσης γενταμικίνης ώστε τα μέγιστα επίπεδα στον ορό να είναι 3-4 μg/ml και τα ελάχιστα <1 μg/ml.

Πίνακας 10. Θεραπεία εντεροκοκκικής ενδοκαρδίτιδας φυσικής ή προσθετικής βαλβίδας από στελέχη **ευαίσθητα στην πενικιλίνη, γενταμικίνη και βανκομικίνη**

Θεραπευτικό Σχήμα	Δοσολογικό σχήμα*	Διάρκεια, εβδομάδες	Βαθμός σύστασης	Σχόλια
Αμπικιλίνη νατριούχος	12 g/ 24ωρο iv σε 6 δόσεις	4-6	IA	Φυσική βαλβίδα: συνιστάται θεραπεία 4 εβδ όταν διάρκεια συμπτωμάτων ≤3μηνών
ή				Θεραπεία 6 εβδ όταν διάρκεια συμπτωμάτων >3μηνών
Κρυσταλλική πενικιλίνη G	18-30 εκατ.ΙU /24ωρο iv είτε συνεχώς είτε σε 6 δόσεις	4-6	IA	Ενδοκαρδιακό προσθετικό υλικό: θεραπεία τουλάχιστον 6 εβδομάδων
και				
Στρεπτομικίνη θεϊκή[†]	15mg/kg iv/im ανά 24ωρο σε 2 δόσεις	4-6		
Βανκομικίνη υδροχλωρική	30mg/kg ανά 24ωρο iv σε δύο δόσεις	6	IB	Ενδείκνυται σε ασθενείς που δε μπορούν να λάβουν πενικιλίνη ή αμπικιλίνη
και				
Στρεπτομικίνη θεϊκή[†]	15mg/kg iv/im ανά 24ωρο σε 2 δόσεις	6		

* Οι συνιστώμενες δόσεις αναφέρονται σε ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία

[†] Προσαρμογή δόσης στρεπτομικίνης ώστε τα μέγιστα επίπεδά της στον ορό να κυμαίνονται μεταξύ 20 και 35 μg/ml και τα ελάχιστα να είναι <10 μg/ml

Πίνακας 11. Θεραπεία εντεροκοκκικής λοιμώδους ενδοκαρδίτιδας φυσικής ή προσθετικής βαλβίδας από στελέχη **ευαίσθητα στην πενικιλίνη, στρεπτομικίνη και βανκομικίνη**.

Σε γενικές γραμμές απαιτούν ένα συνεργικό συνδυασμό αποτελούμενο από έναν αναστολέα του κυτταρικού τοιχώματος (β-λακτάμη ή βανκομυκίνη) και ενός δεύτερου παράγοντα (συνηθέστερα αμινογλυκοσίδης)¹³⁸.

Θεραπευτικό Σχήμα	Δοσολογικό σχήμα*	Διάρκεια, εβδομάδες	Βαθμός σύστασης	Σχόλια
Στέλεχος που παράγει β-λακταμάση				
Αμπικιλίνη- σουλμπακτάμη	12 g/ 24ωρο iv σε 4 δόσεις	6	IIaC	Μικρή πιθανότητα το στέλεχος να είναι ευαίσθητο στη γενταμικίνη. Αν το στέλεχος είναι ανθεκτικό στη γενταμικίνη, τότε >6 εβδ θεραπείας με αμπικιλίνη- σουλμπακτάμη θα απαιτηθούν Ενδοκαρδιακό προσθετικό υλικό: θεραπεία τουλάχιστον 6 εβδομάδων
και Γενταμικίνη θειϊκή[†]	3mg/kg iv/im ανά 24ωρο σε 3 δόσεις	6	IA	
Βανκομυκίνη υδροχλωρική	30mg/kg ανά 24ωρο iv σε δύο δόσεις	6	IIaC	Ενδείκνυται σε ασθενείς που δε μπορούν να λάβουν αμπικιλίνη- σουλμπακτάμη
και Γενταμικίνη θειϊκή[†]	3mg/kg iv/im ανά 24ωρο σε 3 δόσεις	6		
Στέλεχος με ενδογενή αντοχή στην πενικιλίνη				
Βανκομυκίνη υδροχλωρική	30mg/kg ανά 24ωρο iv σε δύο δόσεις	6	IIaC	Συνιστάται λοιμωξιολογική εκτίμηση
και Γενταμικίνη θειϊκή[†]	3mg/kg iv/im ανά 24ωρο σε 3 δόσεις	6		

* Οι συνιστώμενες δόσεις αναφέρονται σε ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία.

[†] Προσαρμογή δόσης γενταμικίνης ώστε τα μέγιστα επίπεδα στον ορό να είναι 3-4 μg/ml και τα ελάχιστα <1 μg/ml.

Πίνακας 12. Θεραπεία εντεροκοκκικής λοιμώδους ενδοκαρδίτιδας φυσικής ή προσθετικής βαλβίδας από στελέχη **ανθεκτικά στην πενικιλίνη και ευαίσθητα στις αμινογλυκοσίδες και βανκομυκίνη**

Θεραπευτικό Σχήμα	Δοσολογικό σχήμα*	Διάρκεια, εβδομάδες	Βαθμός σύστασης	Σχόλια
<i>E. faecium</i>				
Λινεζολίδη	1200 mg/ 24ωρο iv/ρο σε 2 δόσεις	≥8	IIaC	Συνιστάται λοιμωξιολογική εκτίμηση. Για τη βακτηριολογική εκρίζωση μπορεί να απαιτηθεί χειρουργική αντικατάσταση βαλβίδας. Τα ποσοστά ίασης με φαρμακευτική αγωγή μόνο μπορεί να είναι μικρότερα του 50%.
ή Κινουπριστίνη- νταλφοπριστίνη	22,5mg/kg iv ανά 24ωρο σε 3 δόσεις	≥8		
<i>E. faecalis</i>				
Ιμπενέμη/ σιλαστατίνη	2 g ανά 24ωρο iv σε 4 δόσεις	≥8	IIbC	Σοβαρή, συνήθως αναστρέψιμη θρομβοπενία μπορεί να συμβεί με τη θεραπεία με λινεζολίδη, ιδίως μετά τη 2 ^η εβδομάδα. Η κινουπριστίνη-νταλφοπριστίνη είναι δραστική μόνο έναντι του <i>E. faecium</i> και μπορεί να προκαλέσει σοβαρές μυαλγίες.
και Αμπικιλίνη θειϊκή	12 g/ 24ωρο iv σε 6 δόσεις	≥8		Η εμπειρία με τη χρήση ιμπενέμης/σιλαστατίνης+αμπικιλίνης και κεφτριαξόνης+αμπικιλίνης είναι περιορισμένη
Κεφτριαξόνη νατριούχος	4 g ανά 24ωρο iv/im σε 2 δόσεις	≥8	IIbC	
και Αμπικιλίνη θειϊκή	12 g/ 24ωρο iv σε 6 δόσεις	≥8		

* Οι συνιστώμενες δόσεις αναφέρονται σε ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία. Φθίνουσα σειρά προτίμησης, ανάλογα με το πλήθος των δημοσιευμένων δεδομένων.

Πίνακας 13. Θεραπεία εντεροκοκκικής λοιμώδους ενδοκαρδίτιδας φυσικής ή προσθετικής βαλβίδας από στελέχη **ανθεκτικά στην πενικιλίνη, αμινογλυκοσίδες και βανκομυκίνη.**

Βαθμός σύστασης	
Τάξη I	Καταστάσεις για τις οποίες υπάρχει τεκμηρίωση, γενική συμφωνία, ή και τα δύο ότι μια δεδομένη παρέμβαση ή θεραπεία είναι χρήσιμη και αποτελεσματική
Τάξη II	Καταστάσεις για τις οποίες υπάρχει αμφίβολη τεκμηρίωση, ή διάσταση απόψεων ή και τα δύο σχετικά με τη χρησιμότητα ή αποτελεσματικότητα μιας παρέμβασης ή θεραπείας
Τάξη IIa	Η υπάρχουσα τεκμηρίωση/κρατούσα άποψη είναι υπέρ της παρέμβασης ή θεραπείας
Τάξη IIb	Η χρησιμότητα/αποτελεσματικότητα είναι λιγότερο καλά τεκμηριωμένη
Τάξη III	Καταστάσεις για τις οποίες υπάρχει τεκμηρίωση, γενική συμφωνία ή και τα δύο, ότι η παρέμβαση ή θεραπεία δεν είναι χρήσιμη/αποτελεσματική και σε κάποιες περιπτώσεις δύναται να είναι βλαπτική
Επίπεδο Τεκμηρίωσης	
Επίπεδο A	Δεδομένα που προέρχονται από πολλαπλές τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες
Επίπεδο B	Δεδομένα που προέρχονται από μία τυχαιοποιημένη κλινική μελέτη ή μη τυχαιοποιημένες μελέτες
Επίπεδο C	Ομόφωνη γνώμη ή γνώμη ειδικών

Πίνακας 14. Σύστημα ταξινόμησης τεκμηρίωσης που υιοθετήθηκε στις κατευθυντήριες οδηγίες για την αντιμετώπιση της λοιμώδους ενδοκαρδίτιδας της Αμερικανικής Εταιρείας Καρδιολογίας

1.4.1.2. Αντιμικροβιακές ουσίες για την αντιμετώπιση της ανθεκτικής εντεροκοκκικής λοιμώδους ενδοκαρδίτιδας

1.4.1.2.1. β-λακτάμες

Τα περισσότερα στελέχη *E.faecalis* με αντοχή στη βανκομυκίνη διατηρούν την ευαισθησία τους στην πενικιλίνη και την αμπικιλίνη. Στα πλαίσια του προγράμματος SENTRY, για την παγκόσμια καταγραφή της αντοχής, 886 VRE από όλο τον κόσμο υποβλήθηκαν σε εκτεταμένο έλεγχο του προφίλ ευαισθησίας τους. Μεταξύ των στελεχών *E.faecalis*, η αντοχή στην αμπικιλίνη πρακτικά δεν υπήρχε με τις MIC₉₀ από την Ευρώπη και τη Β.Αμερική να είναι αντίστοιχα 4 και 2 μg/ml¹³⁹. Στον αντίποδα όμως, τα στελέχη αυτά εμφανίζουν, ως επί το πλείστον, υψηλού βαθμού αντοχή στις αμινογλυκοσίδες, με τα ποσοστά υψηλής αντοχής στη γενταμικίνη να είναι 85,7% για την Ευρώπη και 62,5% για τη Β.Αμερική¹³⁹. Κάτω από τις συνθήκες αυτές, το πρόβλημα της αντοχής στη βανκομυκίνη, μεταξύ των στελεχών *E.faecalis*, μετασχηματίζεται σε πρόβλημα αναζήτησης συνεργικού παράγοντα στη δράση της αμπικιλίνης, καθώς η ύπαρξη υψηλού βαθμού αντοχής στις αμινογλυκοσίδες εξαλείφει τη συνεργική τους ικανότητα.

Μεταξύ όλων των υποψήφίων παραγόντων, περισσότερη τεκμηρίωση υπάρχει για τη δυνατότητα κάποιων β-λακταμών να δρουν συνεργικά με την αμπικιλίνη και συγκεκριμένα των κεφαλοσπορινών 3^{ης} γενεάς, κεφοταξίμης και κεφτριαξόνης, και της ζιμπενέμης. Τα περισσότερα δεδομένα για τη συνεργεία αμπικιλίνης και κεφτριαξόνης προέρχονται από μία Ισπανική ομάδα. Συγκεκριμένα οι Gavalda και συν.¹⁴⁰, απέδειξαν την in vitro και in vivo συνεργεία του εν λόγω συνδυασμού, έναντι δέκα και δύο στελεχών *E.faecalis* και *E.faecium* αντίστοιχα. Όλα τα στελέχη που χρησιμοποιήθηκαν ήταν ευαίσθητα στην αμπικιλίνη και ανθεκτικά στην κεφτριαξόνη. In vitro, η παρουσία 5 έως 10 μg/ml κεφτριαξόνης ενίσχυε κατά 2 με 3 δεκαδικούς λογαρίθμους τη στατική δράση της αμπικιλίνης (2 μg/ml), ενώ in vivo η συγχρόνηση κεφτριαξόνης (σε δόση αντίστοιχη με 2 gr δις ημερησίως iv) οδήγησε σε μείωση του βακτηριακού φορτίου των εκβλαστήσεων κατά περίπου 3 log₁₀ σε σχέση με τη μονοθεραπεία με αμπικιλίνη¹⁴⁰. Βάσει αυτών των ευρημάτων, η ίδια ομάδα προέβη σε μία πολυκεντρική μελέτη παρατήρησης της χρήσης του συνδυασμού αυτού σε ασθενείς με *E.faecalis* ΛΕ, με HLAR ή χωρίς HLAR αλλά με υψηλό κίνδυνο νεφροτοξικότητας από αμινογλυκοσίδες¹⁴¹. Οι συγγραφείς, αναφέρουν ποσοστά κλινικής και μικροβιολογικής ίασης, ελαφρά μεγαλύτερα του 70%, τα οποία θεωρήθηκαν συγκρίσιμα με τα αποτελέσματα ιστορικών σειρών εντεροκοκκικής ΛΕ, με κλασική αγωγή αμπικιλίνης-αμινογλυκοσίδης¹⁴¹. Οι Miro και συν.¹⁴², επιβεβαίωσαν τα άνωθεν in vitro ευρήματα και θέραπευσαν έναν ασθενή τους με HLAR *E.faecalis* ΛΕ, χρησιμοποιώντας το συνδυασμό αμπικιλίνης-κεφτριαξόνης, μετά από αποτυχία του κλασικού συνδυασμού αμπικιλίνης-γενταμικίνης. Επιπλέον, σε μία άλλη ισπανική σειρά εντεροκοκκικής ΛΕ, ο συνδυασμός αμπικιλίνης-κεφτριαξόνης

χρησιμοποιήθηκε σε 6 ακόμη ασθενείς, με αποτελέσματα ανάλογα με των ασθενών που έλαβαν αναστολέα του κυτταρικού τοιχώματος (πενικιλίνη ή βανκομυκίνη) σε συνδυασμό με αμινογλυκοσίδη⁹².

Ένας άλλος συνδυασμός, δυνητικά χρήσιμος για την αντιμετώπιση της ΛΕ από στελέχη HLAR *Enterococcus*, είναι εκείνος της αμπικιλίνης με την ιμιπενέμη. Η τεκμηρίωση της χρήσης ενός τέτοιου συνδυασμού προέρχεται και εδώ από το πεδίο της πειραματικής ενδοκαρδίτιδας σε κόνικλους. Σε μία ερευνητική προσπάθεια του 1996, οι Brandt και συν.¹⁴³, χρησιμοποίησαν ένα στέλεχος *E.faecium* με MIC στην αμπικιλίνη, ιμιπενέμη και βανκομυκίνη 16,32 και 512 µg/ml αντίστοιχα. Ο τριπλός συνδυασμός ήταν ο περισσότερο βακτηριοκτόνος in vitro, ενώ in vivo η προσθήκη της βανκομυκίνης δεν προσέφερε κάτι περισσότερο στο συνδυασμό αμπικιλίνης-ιμιπενέμης, ο οποίος επέδειξε μία εντυπωσιακή μείωση του μικροβιακού φορτίου των εκβλαστήσεων κατά περίπου 8 δεκαδικούς λογαρίθμους, έναντι του συγκεκριμένου στελέχους. Βασισμένοι στα αποτελέσματα αυτά οι Antony και συν.¹⁴⁴ χρησιμοποίησαν επιτυχώς τον τριπλό συνδυασμό για τη θεραπεία ενός ασθενούς.

Μία ενδιαφέρουσα φαρμακοδυναμική εξήγηση της συνέργειας της αμπικιλίνης με άλλα β-λακταμικά, προέρχεται από την εργασία των Mainardi και συν.¹⁴⁵, οι οποίοι αφού πρώτα κατέδειξαν την in vitro συνέργεια της αμοξικιλίνης με την κεφοταξίμη σε μία συλλογή από 50 στελέχη *E.faecalis*, εν συνεχεία ασχολήθηκαν με την κατάληψη των πενικιλινοδεσμευτικών (Penicillin Binding Proteins, PBP) πρωτεϊνών από τους δύο αυτούς παράγοντες. Το συμπέρασμά τους ήταν ότι όταν η αμοξικιλίνη δεσμεύσει πλήρως τις PBP 4 και 5, οι οποίες είναι και οι ουσιώδεις για τη σύνθεση του κυτταρικού τοιχώματος, τότε η λειτουργία τους μπορεί να υποκατασταθεί από τις PBP 2 και 3. Κάτω από αυτές τις συνθήκες, η προσθήκη κεφοταξίμης, η οποία δεσμεύει αυτές ακριβώς τις PBP, μπορεί να οδηγήσει σε συνεργική βακτηριοκτόνο δράση.

Υπό το φως των ανωτέρω δεδομένων, η Αμερικανική Εταιρεία Καρδιολογίας, έχει εισαγάγει το συνδυασμό αμπικιλίνης-κεφτριαξόνης και αμπικιλίνης-ιμιπενέμης στις κατευθυντήριες οδηγίες για την αντιμετώπιση της ΛΕ από στελέχη *E.faecalis* με υψηλού βαθμού αντοχή στις αμινογλυκοσίδες, αν και με μικρή 'ένταση' σύστασης¹³⁸ (IIbC, Πίνακας 13).

1.4.1.2.2. Λινεζολίδη

Οι οξαζολιδινόνες, αποτελούν μία σχετικά νέα ομάδα συνθετικών αντιμικροβιακών παραγόντων, χωρίς να σχετίζονται με καμμία από τις υπόλοιπες οικογένειες αντιβιοτικών¹⁴⁶. Η λινεζολίδη αποτελεί το πρώτο και το μοναδικό μέλος της οικογένειας αυτής, το οποίο είναι διαθέσιμο για κλινική χρήση από το 2000, και το οποίο έχει υπάρξει αντικείμενο εκτεταμένης έρευνας. Πρόκειται για αναστολέα της βακτηριακής πρωτεϊνικής σύνθεσης, μέσω σύνδεσης με την υπομονάδα 50S του ριβοσώματος, με βακτηριοστατική δράση. Στο φάσμα της περιλαμβάνονται πρακτικά όλοι οι αερόβιοι gram θετικοί κόκκοι, των πολυανθεκτικών στελεχών MRSA και VRE συμπεριλαμβανομένων, κάποια gram αρνητικά αναερόβια όπως επίσης και ορισμένα μυκοβακτηρίδια¹⁴⁷.

Η λινεζολίδη είναι ο δεύτερος, μετά την κινουπριστίνη/νταλφοπριστίνη, παράγων που έλαβε έγκριση από τον FDA για τη θεραπεία λοιμώξεων από στελέχη εντεροκόκκων ανθεκτικά στη βανκομυκίνη, με ή χωρίς συνοδό βακτηριακία²⁴. Η έγκριση αυτή δε θα μπορούσε βέβαια να αφορά την οντότητα της λοιμώδους ενδοκαρδίτιδας από πολυανθεκτικά στελέχη εντεροκόκκου, δεδομένης της σπανιότητας της νόσου. Άλλωστε, μία τέτοια ένδειξη δεν έχει δοθεί για κανένα αντιμικροβιακό παράγοντα ως τώρα. Παρά ωστόσο την έλλειψη συγκεκριμένης ένδειξης, η λινεζολίδη αποτελεί έναν από τους υποψήφιους παράγοντες για την αντιμετώπιση της εντεροκοκκικής ΛΕ από πολυανθεκτικά στελέχη, δεδομένων των περιορισμών που τίθενται από το in vitro προφίλ ευαισθησίας τους.

Τα πειραματικά in vivo δεδομένα για τη δραστικότητα της λινεζολίδης σε ζωικά μοντέλα εντεροκοκκικής ενδοκαρδίτιδας είναι ελάχιστα. Συγκεκριμένα οι Patel και συν.¹⁴⁸ μελετώντας τη δράση της λινεζολίδης σε VRE ενδοκαρδίτιδα σε επίμυες, ανέδειξαν μείωση του βακτηριακού φορτίου των εκβλαστήσεων κατά περίπου $2 \log_{10}$ cfu/g σε σχέση με την ομάδα ελέγχου και την ομάδα της βανκομυκίνης μετά από τριήμερη θεραπεία με λινεζολίδη (σε δόση 25mg/kg ΣΒ ενδοπεριτοναϊκά, τρις ημερησίως). Το συμπέρασμά τους ήταν ότι η λινεζολίδη είναι δραστική σε μοντέλο πειραματικής VRE ενδοκαρδίτιδας σε επίμυες, και ότι είναι επιθυμητή η ανεύρεση βακτηριοκτόνων συνδυασμών της.

Σύμφωνα με τις οδηγίες της Αμερικανικής Καρδιολογικής Εταιρείας (βλ. Σχετικό εδάφιο), η λινεζολίδη αποτελεί μία από τις επιλογές για τη θεραπεία της VRE ενδοκαρδίτιδας από στελέχη *E.faecium* (VREF)¹³⁸. Το επίπεδο της σύστασης ήταν IIaC, καταδεικνύοντας την πενιχρή βιβλιογραφική τεκμηρίωση. Στα πλαίσια αυτά, τα σχετικά δεδομένα προέρχονται κυρίως από αναφορές περιστατικών ή σειρές ασθενών, χωρίς ύπαρξη ομάδας ελέγχου. Συγκεκριμένα, στη διεθνή βιβλιογραφία υπάρχουν μεμονωμένες περιπτώσεις τόσο επιτυχούς¹⁴⁹⁻¹⁵³, όσο και ανεπιτυχούς¹⁵⁴⁻¹⁵⁶ χορήγησης.

Περισσότερα δεδομένα προέρχονται από την περιγραφή της χρήσης της λινεζολίδης στα πλαίσια ενός προγράμματος παρηγορικής χορήγησής της, σε ασθενείς με λοιμώξεις από ευαίσθητα παθογόνα, η οποία έλαβε χώρα προ της ευρείας κυκλοφορίας της¹⁴⁷. Μεταξύ 796 ασθενών που έλαβαν τη συγκεκριμένη ουσία μεταξύ 1997 και 2000, 40 έπασχαν από ενδοκαρδίτιδα και στους 22 εξ'αυτών το παθογόνο ήταν στέλεχος *E.faecium* ανθεκτικό στη βανκομυκίνη. Σύμφωνα με τους συγγραφείς, στο 76,9% των περιπτώσεων η έκβαση ήταν κλινική ίαση, ενώ η χορήγηση της λινεζολίδης οδήγησε στην εκρίζωση του παθογόνου (μικροβιολογική ίαση) σε ποσοστό 63,6%¹⁴⁷.

Σε μία συστηματική ανασκόπηση της βιβλιογραφίας σχετικά με τη χρήση της λινεζολίδης σε περιπτώσεις λοιμώδους ενδοκαρδίτιδας που δημοσιεύθηκε το 2006¹⁵⁷, υπήρχαν 8 περιπτώσεις εντεροκοκκικής αιτιολογίας (κυρίως από στελέχη VREF) με αναφερόμενη ευνοϊκή έκβαση στις 7 εξ'αυτών. Κάποια περαιτέρω δεδομένα προέρχονται από μελέτες με αντικείμενο τη VRE ενδοκαρδίτιδα, είτε αναδρομικές σειρές⁸⁵ είτε ανασκοπήσεις της σχετικής βιβλιογραφίας¹⁵⁸. Συγκεκριμένα οι Forrest και συν.⁸⁵ πρόσφατα περιέγραψαν την εμπειρία τους με 50 ασθενείς με VRE ενδοκαρδίτιδα από το Πανεπιστήμιο του Maryland. Η λινεζολίδη απετέλεσε το δεύτερο συχνότερο χρησιμοποιηθέντα αντιβακτηριακό παράγοντα, καθώς χορηγήθηκε σε 19 ασθενείς. Μεταξύ αυτών υπήρχαν 10 χορηγήσεις ως μονοθεραπεία, με αναφερόμενη κλινική ίαση στο 50% των περιπτώσεων. Παράλληλα, μεταξύ των 9 ασθενών που έλαβαν λινεζολίδη σε συνδυασμό (κυρίως με δαπτομυκίνη), το αντίστοιχο ποσοστό έφθανε το 77%. Τέλος, οι Stevens και συν.¹⁵⁸ περιγράφουν 4/4 ασθενείς με VRE ενδοκαρδίτιδα που θεραπεύθηκαν επιτυχώς με μονοθεραπεία με λινεζολίδη.

Όλα τα προαναφερθέντα δεδομένα μαστίζονται από προβλήματα αξιοπιστίας, δεδομένου ότι προέρχονται από μη προοπτικές, μη τυχαιοποιημένες μελέτες, χωρίς ομάδα σύγκρισης τη στιγμή που η εκτίμηση της αποτελεσματικότητας της οποιασδήποτε θεραπείας πλήττεται από τις σημαντικές συννοσηρότητες που εγγενώς εμφανίζουν οι πληθυσμοί που πάσχουν από πολυανθεκτική εντεροκοκκική ενδοκαρδίτιδα. Σε κάθε περίπτωση πάντως, και παρά τις επιφυλάξεις που σχετίζονται με τη βακτηριοστατική φύση της¹⁵⁹, τα προαναφερθέντα δεδομένα δικαιολογούν την ενδεχόμενη χρήση της λινεζολίδης για τη θεραπεία ασθενών με πολυανθεκτική εντεροκοκκική ενδοκαρδίτιδα.

Πέραν των δεδομένων της αποτελεσματικότητας, υπάρχουν και κάποια άλλα στοιχεία τα οποία πρέπει να τονισθούν σχετικά με τη θέση της λινεζολίδης στην αντιμετώπιση της εντεροκοκκικής ενδοκαρδίτιδας. Το πρώτο εξ'αυτών σχετίζεται με τη βιοδιαθεσιμότητα της από του στόματος μορφής της, η οποία πρακτικά ισούται με 100%, καθιστώντας την ελκυστική για μακροχρόνια per os θεραπεία, για ασθενείς που δεν

κρίνονται ως βαρέως πάσχοντες¹⁴⁹. Το δεύτερο σχετίζεται με το προφίλ ασφάλειάς της, ιδιαίτερα σε μακροχρόνια χορήγηση. Η θρομβοπενία αποτελεί την κλασικότερη, και γνωστότερη μεταξύ των κλινικών, παρενέργεια της λινεζολίδης¹⁵⁹. Πρόσφατα δεδομένα προερχόμενα από μεθοδολογικά άρτιες, τυχαιοποιημένες μελέτες¹⁶⁰ καταδεικνύουν έναν αμελητέο κίνδυνο θρομβοπενίας (1,3%) και σε κάθε περίπτωση συγκρίσιμο με εκείνο της βανκομυκίνης, όταν η διάρκεια της θεραπείας είναι της τάξης των 10 ημερών. Σε πρόσφατη μεταανάλυση ωστόσο της χρήσης της λινεζολίδης σε βακτηριαμίες, πνευμονίες και λοιμώξεις δέρματος και εξαρτημάτων φαίνεται ότι η χρήση της συνδέεται με 4πλάσιο περίπου κίνδυνο θρομβοπενίας σε σχέση με τον παράγοντα υπό σύγκριση (β-λακτάμες ή βανκομυκίνη)¹⁶¹, ενώ ο απόλυτος κίνδυνος εμφάνισης θρομβοπενίας κατά τη διάρκεια θεραπείας ενδοκαρδίτιδας προσδιορίζεται στο 15%¹⁵⁷. Κάποιες λιγότερο γνωστές παρενέργειες της λινεζολίδης όπως η περιφερική ή η οπτική νευρίτιδα, το σύνδρομο σεροτονίνης και η γαλακτική οξέωση είναι δυνατό να εμφανισθούν κατά τη διάρκεια της παρατεταμένης θεραπείας της ενδοκαρδίτιδας, και πρέπει να αναζητούνται ενεργητικά από τους θεράποντες¹⁵⁹.

Ένα τρίτο στοιχείο που προκαλεί επιφυλάξεις σχετικά με τη χρήση της λινεζολίδης είναι εκείνο της αντοχής των εντεροκόκκων στη δράση της. Η αντοχή στη λινεζολίδα περιεγράφει για πρώτη φορά προ της εμπορικής της κυκλοφορίας, κατά τη διάρκεια του προγράμματος παρηγορικής χορήγησής της¹⁴⁷, όπου σε δύο πάσχοντες από λοιμώξεις από VREF ανεπτύχθησαν στελέχη ανθεκτικά στη λινεζολίδα²⁵. Αμφότερα τα στελέχη αυτά παρουσίαζαν σημειακή μετάλλαξη στην περιοχή V του 23S rRNA, όπου μία βάση γουανίνης είχε αντικατασταθεί από βάση ουρακίλης (G2576U, ή G2576T στο rDNA)²⁵. Οι μεταλλάξεις του ριβοσωματικού DNA (κυρίως η G2576T, αλλά και σπανιότερες όπως οι G2447T, T2504A κτλ)¹⁶² παραμένουν ο κυριότερος μηχανισμός αντοχής στη λινεζολίδα μεταξύ των Gram θετικών κόκκων, αν και ανησυχία προκαλεί η πρόσφατη ανακάλυψη πλασμιδιακής (και συνεπώς δυνάμενης να μεταφερθεί) αντοχής σε κλινικό στέλεχος *E. faecalis*¹⁶³. Η αντοχή αυτή διαμεσολαβείται από το γονίδιο *cfr* το οποίο κωδικοποιεί μία μεθυλτρανσφεράση του ριβοσωματικού RNA και προσδίδει αντοχή στις ποικίλους αντιμικροβιακούς παράγοντες (phenicols, Lincosamides, Oxazolidinones, Pleuromutilins και Streptogramin A- phLOPS_A φαινότυπος) και είχε χαρακτηριστεί αρχικά σε στελέχη σταφυλοκόκκου¹⁶⁴.

Στις ημέρες μας η αντοχή στη λινεζολίδα παραμένει σπάνια και αφορά 1-4.5% του γενικού εντεροκοκκικού πληθυσμού^{162,165}. Εντούτοις, και κατά τρόπο αντίστοιχο με τη βανκομυκίνη, η αντοχή στη λινεζολίδα μπορεί να φθάνει το 11-17% μεταξύ των στελεχών VRE σε 'επιθετικά' νοσοκομειακά περιβάλλοντα όπως είναι οι ΜΕΘ και τα ογκολογικά τμήματα^{166,167}. Στον ελληνικό χώρο, μεταξύ 1000 στελεχών *E. faecium* που συλλέχθηκαν στα πλαίσια πολυκεντρικής μελέτης, 2,5% εξ'αυτών ήταν ανθεκτικά στη λινεζολίδα¹⁶⁸. Πολυάριθμες αναφορές περιστατικών^{25,169-182}, σειρές ασθενών¹⁸³⁻¹⁸⁷, συμπεριλαμβανομένων ασθενών με ΛΕ¹⁸⁸, και ενδονοσοκομειακές επιδημίες¹⁸⁹⁻¹⁹³ ανευρίσκονται στη βιβλιογραφία και, σε κάθε περίπτωση, καθιστούν αμφίβολη την καθολική ευαισθησία των εντεροκόκκων στη λινεζολίδα. Επιπροσθέτως, δύο επιπλέον στοιχεία πρέπει να επισημανθούν και αυτά είναι: 1) το γεγονός ότι οι παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη αντοχής στη λινεζολίδα (όπως η ύπαρξη προθέσεων, η λήψη αντιμικροβιακών ή οι προηγηθείσες ιατρικές παρεμβάσεις¹⁹⁴) είναι συνήθεις στον πληθυσμό των ασθενών με πολυανθεκτική εντεροκοκκική ΛΕ (όπως αναλύθηκε στο κεφάλαιο της επιδημιολογίας) και 2) η ανάγκη για μακροχρόνια θεραπευτική χορήγηση λινεζολίδης επί ενδοκαρδίτιδας η οποία παρέχει πρόσφορο έδαφος για την *in vivo* ανάπτυξη αντοχής¹⁹⁵.

1.4.1.2.3. Κινουπριστίνη/ Νταλφοπριστίνη

Η Κινουπριστίνη/Νταλφοπριστίνη (Quinupristin/Dalfopristin, Q/D) αποτελεί ημισυνθετικό αντιμικροβιακό παράγοντα που παράγεται από στελέχη *Streptomyces pristinaspiralis*. Πρόκειται περί ενός μίγματος, αναλογίας 30:70, κινουπριστίνης (στρεπτογραμμίνη τύπου Β) και νταλφοπριστίνης (στρεπτογραμμίνη

τύπου A)¹⁹⁶. Δρα βακτηριοστατικά έναντι στελεχών *E.faecium*¹⁹⁷, αναστέλλοντας την πρωτεϊκή σύνθεση. Συγκεκριμένα, η κινουπριστίνη συνδέεται και αποκλείει το κανάλι εξόδου του ριβοσώματος (Ribosome exit tunnel), κατά τρόπο αντίστοιχο με τις μακρολίδες. Η νταλφοπριστίνη, συνδεδεμένη εγγύς της κινουπριστίνης, αποτρέπει τη σύνδεση των μορίων του tRNA στις περιοχές A και P του ριβοσώματος, εμποδίζοντας με τον τρόπο αυτό την επιμήκυνση της μεταφραζόμενης πολυπεπτιδικής αλυσίδας. Οι δύο αυτές ουσίες προκαλούν από κοινού μία μεταβολή στη στερεοτακτική δομή του κέντρου της πεπτιδυλτρανσφεράσης, η οποία αυξάνει την αντιμικροβιακή δραστηριότητα¹⁹⁶, κατά τρόπο συνεργικό. Διαθέτει ένα ευρύτατο Gram θετικό φάσμα, από το οποίο ωστόσο απουσιάζουν στελέχη *E.faecalis*, τα οποία φαίνεται ότι διαθέτουν, εγγενώς, αντλίες εκροής της νταλφοπριστίνης¹⁹⁷.

Η Q/D ήταν ο πρώτος αντιμικροβιακός παράγων που έλαβε έγκριση από τον FDA, το 1999, για τη θεραπεία λοιμώξεων από VREF²³, με βάση δύο 'επείγουσες' μελέτες παρηγορικής θεραπείας^{198,199}, στις οποίες τα 2/3 περίπου των ασθενών με λοίμωξη από VREF ανταποκρίθηκαν κλινικά και μικροβιολογικά στη χορήγησή της. Όπως και στην περίπτωση της λινεζολίδης η ένδειξη δεν αφορά ειδικά τη ΛΕ από στελέχη VREF, αλλά 'τη θεραπεία ασθενών με σοβαρές ή απειλητικές για τη ζωή λοιμώξεις που συνδέονται με βακτηριακία από στελέχος VREF (ευαίσθητο στην Q/D)²³.

Τα δεδομένα για την αποτελεσματικότητα της Q/D στη ΛΕ από πολυανθεκτικά εντεροκοκκικά στελέχη είναι ελάχιστα. Σε μοντέλο πειραματικής ενδοκαρδίτιδας σε κόνικλους από στέλεχος VREF (VanA), οι Pérez Salmerón και συν.²⁰⁰ κατέδειξαν την ικανότητα της Q/D να μειώνει το βακτηριακό φορτίο των εκβλαστίσεων κατά 2 δεκαδικούς λογαρίθμους, σε σχέση με την ομάδα ελέγχου. Επιπλέον, η μελέτη αυτή παρείχε κάποιες ενδείξεις συνεργικής δράσης της με την ιμιπενέμη ή τη λεβοφλοξασίνη, καθώς η συγχορήγηση των παραγόντων αυτών επέφερε μία επιπλέον μείωση του βακτηριακού φορτίου κατά περίπου 3 λογαρίθμους. Η αποτελεσματικότητα της Q/D ωστόσο σε αντίστοιχο μοντέλο πειραματικής ΛΕ σε κόνικλους φαίνεται να πλήττεται από την ύπαρξη φαινοτύπου επαγωγίμης αντοχής MLS_B (διασταυρούμενη αντοχή σε μακρολίδες, λινκοσαμίδες και στρεπτογραμμίνες τύπου B), ακόμη και εάν, με βάση την MIC, το στέλεχος είναι ευαίσθητο στην Q/D²⁰¹. Το γεγονός αυτό ενδεχομένως να οφείλεται στη διαφορετική διεισδυτικότητα των δύο συστατικών της Q/D στις εκβλαστήσεις²⁰¹.

Αντίστοιχα περιορισμένη είναι και η δημοσιευμένη εμπειρία για την αποτελεσματικότητα της Q/D σε ανθρώπινες λοιμώξεις. Στο ευρύ πεδίο των λοιμώξεων από VREF η κλινική και μικροβιολογική αποτελεσματικότητα της Q/D είναι μεταξύ 68 και 83%^{198,199,202,203}, χωρίς να υπολείπεται εκείνης της λινεζολίδης²⁰⁴⁻²⁰⁶. Ακόμη λιγότερα είναι τα δεδομένα σχετικά με την επάρκεια της Q/D στη θεραπεία της (πολυανθεκτικής) εντεροκοκκικής ΛΕ και προέρχονται κυρίως από αναφορές περιστατικών με ευνοϊκή²⁰⁷⁻²⁰⁹ ή δυσμενή έκβαση^{149,210}, ενώ η μεγαλύτερη σειρά ασθενών προέρχεται από την προαναφερθείσα μελέτη παρηγορικής χρήσης¹⁹⁸, όπου υπήρχαν πέντε αποτυχίες μεταξύ εννέα περιπτώσεων ΛΕ. Συνολικά, τα δεδομένα για την αποτελεσματικότητα της Q/D στην εντεροκοκκική ΛΕ μοιάζουν μη πειστικά, και οι ειδικοί στο πεδίο συνιστούν την ενδεχόμενη χρήση της πάντα εντός ενός συνδυαστικού σχήματος⁶, το οποίο μπορεί να περιλαμβάνει παράγοντες όπως η αμπικιλίνη^{209,211,212} (σε υψηλές δόσεις και όταν η αντίστοιχη MIC είναι $\leq 64 \mu\text{g/ml}^6$), η ιμιπενέμη²⁰⁰, οι τετρακυκλίνες^{6,203,213} και η ριφαμπικίνη²⁰⁸.

Η κλινική χρήση της Q/D σαφώς υπολείπεται της αντίστοιχης της λινεζολίδης¹⁶⁷ και συγκεκριμένοι λόγοι ενδεχομένως εξηγούν το γεγονός αυτό. Κατά πρώτον, αρκετοί περιορισμοί προκύπτουν από τα δεδομένα αντοχής. Ενώ αρχικά, υπήρχε καθολική ευαισθησία των στελεχών *E.faecium* στη δράση της¹⁹⁷, αυτό δε φαίνεται να ισχύει πλέον. Μεταξύ 866 κλινικών στελεχών που απομονώθηκαν σε νοσοκομεία των ΗΠΑ μεταξύ 2007-09, σχεδόν το 10% ήταν ανθεκτικά στη Q/D²¹⁴, ενώ στον πληθυσμό των VREF, αναφέρονται ποσοστά

αντοχής της τάξης του 30%²¹⁵. Αντίστοιχα δεδομένα περιγράφονται και στον ελληνικό χώρο, όπου το 15% χιλίων στελεχών *E.faecium* ήταν ανθεκτικά στην Q/D¹⁶⁸. Ενδείξεις σχετικά με την αιτιολογία του φαινομένου της αντοχής στη Q/D (και ενδεχομένως και σε άλλα αντιμικροβιακά) παρέχεται από την υψηλή επίπτωση αντοχής που διαπιστώνεται στα στελέχη *E.faecium* που αποικίζουν το γαστρεντερικό σωλήνα εκτρεφόμενων ζώων στην Ευρωπαϊκή Ένωση και η οποία, κατά μέσο όρο, φθάνει το 40%²¹⁶. Αρκετοί μηχανισμοί έχουν αποδειχθεί υπεύθυνοι για την αντοχή αυτή και περιλαμβάνουν την ενζυματική τροποποίηση (virginiamycin acetyltransferase, Vat), την αδρανολοποίηση (virginiamycin B lyase, VgB) και την ενεργητική εκροή του φαρμάκου (ATP-binding cassette protein macrolide-streptogramin resistance protein, MsrC)⁸⁶. Επιπλέον, μειωμένη δραστηριότητα της Q/D διαμεσολαμβάνεται και από τη δράση των γονιδίων *erm*, τα οποία προσδίδουν τον MLS_B φαινότυπο αντοχής²⁰¹. Τέλος, οι κλινικοί ιατροί, πρέπει πάντα να έχουν υπόψη το ενδεχόμενο in vivo ανάπτυξης αντοχής, ειδικά κατά τη μακροχρόνια θεραπεία της ΛΕ, και το οποίο μπορεί να αφορά το 10% των περιπτώσεων²⁰⁶.

Η χρήση της Q/D δεν απεδείχθη ιδιαίτερα δημοφιλής και για λόγους που σχετίζονται με τις ανεπιθύμητες ενέργειές της. Έντονες αρθραλγίες και μυαλγίες επιπλέκουν ως και το 33% των κύκλων θεραπείας^{167,199} και συχνά οδηγούν σε διακοπή/τροποποίηση της θεραπείας. Παράλληλα, η συχνότητα με την οποία προκαλεί περιφερικές φλεβοθρομβώσεις καθιστά υποχρεωτική τη χορήγησή της μέσω κεντρικού φλεβικού καθετήρα, με όσες πρακτικές αλλά και ουσιαστικές (πχ λοιμώξεις αιματικής ροής, πνευμοθώρακας) συνέπειες μπορεί να προκύψουν.

1.4.1.2.4. Δαπτομυκίνη

Η δαπτομυκίνη αποτελεί νεώτερο, βακτηριοκτόνο, αντιμικροβιακό παράγοντα έναντι Gram θετικών μικροοργανισμών. Ανακαλύφθηκε τη δεκαετία του 1980, αλλά οι πρώιμες κλινικές μελέτες διακόπηκαν λόγω τοξικότητας στους σκελετικούς μυς, για να επανέλθει στο προσκήνιο στα τέλη της δεκαετίας του 1990. Πρόκειται για ένα κυκλικό λιποπεπτίδιο, προϊόν ζύμωσης του μικροοργανισμού *Streptomyces roseosporus*. Δρα εκτός του κυτταροπλάσματος, εισερχόμενη στην κυτταροπλασματική μεμβράνη των Gram θετικών και καταστρέφοντας τη δομική της συνέχεια. Ο πιθανότερος μηχανισμός της δράσης αυτής περιλαμβάνει την, εξαρτώμενη από ιόντα ασβεστίου, σύνδεση του λιπόφιλου τμήματός της με την λιπιδιακή διπλοστοιβάδα⁶ με αποτέλεσμα την απώλεια ιόντων καλίου, την εκπόλωση της μεμβράνης, τη διακοπή της μακρομοριακής σύνθεσης και εν τέλει τον κυτταρικό θάνατο. Επιπλέον, παραβιάζει σημαντικά τη σύνθεση του λιποτειχοϊκού οξέος των θετικών κατά Gram μικροοργανισμών²¹⁷. Ο μοναδικός αυτός τρόπος δράσης σε συνδυασμό με αρκετά άλλα χαρακτηριστικά [ταχεία βακτηριοκτόνος, εξαρτώμενη από τη συγκέντρωση δράση, παρατεταμένο post-antibiotic effect (1,5-6 ώρες), χαμηλή επίπτωση αυτόματης αντοχής, ικανή διείδυση στον ιστό των εκβλαστήσεων²¹⁸] καθιστούν τη δαπτομυκίνη ως υποψήφιο θεραπευτικό παράγοντα για την αντιμετώπιση των πολυανθεκτικών Gram θετικών λοιμώξεων²¹⁹.

Η δαπτομυκίνη, παρά τη in vitro²²⁰ δραστηριότητά της έναντι των εντεροκόκκων (Πίνακας 15) δεν έχει λάβει έγκριση από διοικητικούς οργανισμούς για τη θεραπεία εντεροκοκκικών λοιμώξεων, λόγω της έλλειψης αξιόπιστων, προοπτικών κλινικών δεδομένων. Ο κατάλογος των εγκεκριμένων χρήσεων της περιλαμβάνει τις επιτεπλεγμένες Gram θετικές λοιμώξεις δέρματος και μαλακών μορίων στη δόση των 4 mg/kg ΣΒ (FDA 2003²²¹, EMA 2006²²²) και την βακτηριαιμία/ενδοκαρδίτιδα δεξιών κοιλοτήτων από *S.aureus* στη δόση των 6 mg/kg ΣΒ (FDA 2006²²¹, EMA 2007²²²).

Είδος εντεροκόκκων	Αριθμός στελεχών	MIC (µg/ml)		
		Εύρος	MIC50	MIC90
<i>Enterococcus faecalis</i> (χωρίς αναφορά σε δεδομένα αντοχής στη βανκομυκίνη)	3645	<0.06-8.0	1	2
<i>E. faecalis</i> (VS)	6625	<0.06-4.0	1	2
<i>E. faecalis</i> (VR)	246	0.015-4.0	1	2
<i>Enterococcus faecium</i> (χωρίς αναφορά σε δεδομένα αντοχής στη βανκομυκίνη)	2249	<0.06-8.0	2	8
<i>E. faecium</i> (VS)	1272	<0.06-8.0	4	4
<i>E. faecium</i> (VR)	3028	0.125-8.0	1	2

VS: ευαίσθητος στη βανκομυκίνη (vancomycin sensitive). VR: ανθεκτικός στη βανκομυκίνη (vancomycin resistant)

Πίνακας 15. In vitro δραστηριότητα της δαπτομυκίνης έναντι στελεχών *E. faecalis* και *E. faecium*. Συγκεντρωτικά δεδομένα από πρόσφατη ανασκόπηση της βιβλιογραφίας²¹⁷.

Σχετικά με την αποτελεσματικότητα της δαπτομυκίνης στην αντιμετώπιση της εντεροκοκκικής, και δη πολυανθεκτικής ΛΕ, υπάρχουν στοιχεία από το πεδίο της πειραματικής ενδοκαρδίτιδας, τα οποία θέτουν τις βάσεις για ενδεχόμενη χρήση της στην αντίστοιχη ανθρώπινη λοίμωξη (Πίνακας 16). Από τη σφαιρική εξέταση της σχετικής βιβλιογραφίας^{218,223-228}, προκύπτει ότι η δαπτομυκίνη, κατά τρόπο σχεδόν σταθερό, είναι ιδιαίτερα αποτελεσματική στη μείωση του βακτηριακού φορτίου των εκβλαστήσεων. Κάποιες πρώιμες μελέτες²²³ απέτυχαν στο να δείξουν ένα τέτοιο αποτέλεσμα, ωστόσο οι δόσεις που χρησιμοποιήθηκαν οδήγησαν σε επίπεδα στον ορό, αρκετά χαμηλότερα από εκείνα που επιτυγχάνονται με το σημερινό δοσολογικό σχήμα της δαπτομυκίνης (6 mg/kg και ίσως υψηλότερο). Αντίστοιχα αποτελέσματα προκύπτουν και από in vitro φαρμακοκινητικά/φαρμακοδυναμικά μοντέλα με εξομίωση ενδοκαρδιακών εκβλαστήσεων, ειδικά σε υψηλά δοσολογικά σχήματα (>6mg/kg)^{219,229}.

Όσον αφορά την κλινική, ανθρώπινη εντεροκοκκική ενδοκαρδίτιδα, υπάρχει ένας συνεχώς αυξανόμενος όγκος δεδομένων, που αρχίζει να οριοθετεί τη θέση της δαπτομυκίνης στην αντιμετώπισή της. Όπως προαναφέρθηκε, η ένδειξη χρήσης της δαπτομυκίνης στη ΛΕ αφορά την ενδοκαρδίτιδα δεξιών κοιλοτήτων από στελέχη *S. aureus*, βάσει τυχαιοποιημένης μελέτης μη κατωτερότητας συγκριτικά με την κρατούσα θεραπεία (αντισταφυλοκοκκική πενικιλίνη ή βανκομυκίνη, ανάλογα με τις ευαισθησίες του παθογόνου)²³⁰. Στη μελέτη αυτή, και με βάση τους αυστηρούς ορισμούς της επιτυχούς κλινικής έκβασης που χρησιμοποιήθηκαν, η δαπτομυκίνη επέδειξε αποτελεσματικότητα 42,1% (μη στατιστικά κατώτερη από την ομάδα σύγκρισης, 43,8%) μεταξύ 19 περιπτώσεων ΛΕ δεξιών κοιλοτήτων, ενώ δεν κατέστη δυνατό να ενταχθούν αρκετοί ασθενείς με ΛΕ αριστερών κοιλοτήτων για την εξαγωγή ασφαλών συμπερασμάτων²³⁰. Αντίστοιχη μελέτη δεν υπάρχει για την εντεροκοκκική ΛΕ, και η σχετική τεκμηρίωση βασίζεται σε αναφορές περιστατικών^{188,231-236}, μικρές σειρές ασθενών^{237,238} και ποικίλου μεγέθους, αναδρομικές μελέτες παρατήρησης της χρήσης της δαπτομυκίνης σε gram θετικές λοιμώξεις συνολικά^{239,240} ή ειδικά σε περιπτώσεις ΛΕ²⁴¹. Εντούτοις, και παρά την έλλειψη ισχυρών αποδείξεων θεραπευτικής επάρκειας, η δαπτομυκίνη έχει καταστεί δημοφιλής μεταξύ των κλινικών ιατρών, πιθανότατα εξ' αιτίας της ταχείας βακτηριοκτόνου δράσης της, και φαίνεται να αποτελεί το συχνότερα χρησιμοποιούμενο παράγοντα στα θεραπευτικά σχήματα αντιμετώπισης της πολυανθεκτικής εντεροκοκκικής ΛΕ⁸⁵.

Τα περισσότερα δεδομένα σχετικά με τη δαπτομυκίνη στην εντεροκοκκική ΛΕ, προέρχονται από το πρόγραμμα CORE (Cubicin® Outcomes Registry and Experience), το οποίο συνιστά μία πολυκεντρική, αναδρομική, μη παρεμβατική μελέτη των ιατρικών φακέλων των ασθενών που έλαβαν δαπτομυκίνη, και το οποίο διεξάγεται από την κατασκευάστρια εταιρεία Cubist Pharmaceuticals. Μεταξύ των ασθενών που περιλαμβάνονται στη βάση δεδομένων των ετών 2004-05, υπήρχαν 21 ασθενείς με εντεροκοκκική ΛΕ. Οι περισσότεροι εξ' αυτών ήταν ασθενείς με σοβαρές συννοσηρότητες και επιπλέον περίπου το 40% νοσηλευόταν στη ΜΕΘ. Τα δύο τρίτα των παθογόνων ήταν ανθεκτικά στη βανκομυκίνη. Οι συγγραφείς περιγράφουν ποσοστό κλινικής αποτυχίας 8% για τις περιπτώσεις VRE και 13% για τις περιπτώσεις VSE²⁴². Η

ευρωπαϊκή εμπειρία καταγράφεται αντιστοίχως στο πρόγραμμα EU-CORE®. Μεταξύ 1029 ασθενών που έλαβαν δαπτομυκίνη, σχεδόν το 10% έπασχε από εντεροκοκκική λοίμωξη. Σε 136 περιπτώσεις ΛΕ (δυστυχώς δεν αναφέρεται πόσες εξ'αυτών ήταν εντεροκοκκικές), περιγράφεται ποσοστό αποτυχίας 5,9%²⁴⁰, ενώ ανάλογα ευρήματα είχαν και οι Kullar και συν.²³⁹ σε έρευνα αντίστοιχης μεθοδολογίας που μελέτησε ωστόσο υψηλότερες δόσεις δαπτομυκίνης (≥ 8 mg/kg).

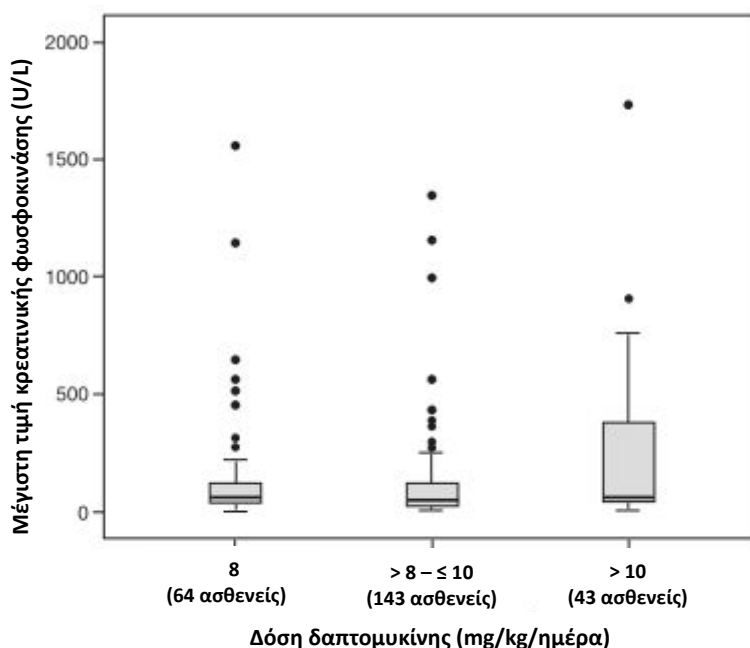
Στο ίδιο πνεύμα κινούνται και τα δεδομένα από τις περιπτώσεις μεμονωμένων ασθενών ή τις μικρές σειρές, με τις περισσότερες να περιγράφουν επιτυχίες της δαπτομυκίνης^{85,158,188,235-237}, χωρίς ωστόσο να λείπουν και οι αποτυχίες^{85,231,232,234}. Ωστόσο, καμμία από τις μελέτες αυτές δε μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την εξαγωγή ασφαλών συμπερασμάτων για την αποτελεσματικότητα, δεδομένου ότι πέραν των μεθοδολογικών ζητημάτων που προέρχονται από την αναδρομική φύση τους, η αξιοπιστία τους πλήττεται περαιτέρω από το βεβαρημένο ιστορικό και την επιτεπλεγμένη πορεία των ασθενών, όπως επίσης και από την παράλληλη χρήση άλλων αντιμικροβιακών με αντιεντεροκοκκική δραστηριότητα (αμπικιλίνη, γενταμικίνη, ριφαμπικίνη, τιγκεκυκλίνη). Δυστυχώς όμως, μία προοπτική, ελεγχόμενη, τυχαιοποιημένη μελέτη για την εξακρίβωση της αποτελεσματικότητας της δαπτομυκίνης στην εντεροκοκκική ΛΕ φυσικών βαλβίδων διεκόπη πρώιμα, λόγω ανεπαρκούς ένταξης ασθενών²⁴³.

Σαφής είναι επίσης η βιβλιογραφική έλλειψη συγκριτικών μελετών μεταξύ της δαπτομυκίνης και άλλων αντιεντεροκοκκικών παραγόντων για την αντιμετώπιση της (πολυανθεκτικής) εντεροκοκκικής ΛΕ. Το κενό αυτό καλύπτεται μερικώς από έρευνες στο πεδίο της VRE βακτηριαμίας. Τουλάχιστον δύο τέτοιες αναδρομικές μελέτες έχουν δημοσιευθεί πρόσφατα και οι οποίες συγκρίνουν τη δαπτομυκίνη με τη λινεζολίδη^{244,245}. Αμφότερες απέτυχαν στο να αποδείξουν την υπεροχή του ενός παράγοντα έναντι του άλλου.

Ένας από τους συχνότερα αναφερόμενους λόγους αποτυχίας της δαπτομυκίνης στη θεραπεία της εντεροκοκκικής ΛΕ, είναι η *in vivo* ανάπτυξη αντοχής²⁴⁶. Η ακριβής επίπτωση του φαινομένου δεν είναι γνωστή, αλλά σε σταφυλοκοκκικές λοιμώξεις συμβαίνει σε ένα ποσοστό της τάξης του 5%²⁴⁷. Πρόσφατα, οι Arias και συν.²⁴⁸ κατόρθωσαν να χαρακτηρίσουν μοριακά την αντοχή αυτή σε στέλεχος *E.faecalis*²⁴⁶ που κατέστη ανθεκτικό κατά τη διάρκεια θεραπείας με δαπτομυκίνη. Ανέδειξαν την παρουσία μεταλλάξεων σε 3 γονίδια (*LiaF*, *GdpD* και *Cls*), τα οποία είναι υπεύθυνα για βασικές λειτουργίες της βακτηριακής κυτταροπλασματικής μεμβράνης. Ένα τέτοιο καταστροφικό αποτέλεσμα, το οποίο περιορίζει ακόμη περισσότερο τις θεραπευτικές επιλογές για την αντιμετώπιση των πολυανθεκτικών εντεροκοκκικών λοιμώξεων, θα μπορούσε ενδεχομένως να προληφθεί με τη χρήση υψηλότερων των εγκεκριμένων δόσεων (> 6 mg/kg), όπως καταδεικνύεται από πρόσφατα πειραματικά μοντέλα²²⁹. Η άποψη αυτή ενισχύεται και το γεγονός ότι οι MIC της δαπτομυκίνης για τους εντεροκόκκους είναι σημαντικά (εώς και τέσσερις φορές) υψηλότερες από εκείνες των σταφυλοκόκκων²¹⁷, και συνεπώς υψηλότερες συγκεντρώσεις απαιτούνται για την επίτευξη ικανής βακτηριοκτόνου δράσης.

Ένα από τα απαραίτητα χαρακτηριστικά όλων των αντιμικροβιακών παραγόντων που προορίζονται για θεραπευτική χρήση στη ΛΕ, είναι το ευνοϊκό προφίλ ασφάλειας, τη στιγμή που απαιτείται η χορήγησή τους για μεγάλο χρονικό διάστημα. Ο κύριος προβληματισμός σχετικά με την ασφάλεια της δαπτομυκίνης προέρχεται από την τοξικότητά της στους σκελετικούς μυς. Το θέμα αυτό διευθετήθηκε μερικώς με τη χρήση του σύγχρονου δοσολογικού σχήματος, της άπαξ ημερήσιας χορήγησης, το οποίο σε πειραματικά *in vivo* μοντέλα ανεδείχθη ως ασφαλέστερο²⁴⁹. Δόσεις ως και 12 mg/kg έχουν χρησιμοποιηθεί ασφαλώς σε υγιείς ενήλικες²⁵⁰, ενώ όταν η δαπτομυκίνη χορηγήθηκε σε 250 πάσχοντες από gram θετικές λοιμώξεις σε δόση > 8 mg/kg, δεν παρατηρήθηκε καμία περίπτωση κλινικά σημαντικής ραβδομύωσης²³⁹. Τα επίπεδα δε

της κρεατινικής φωσφοκινάσης επέστρεψαν στα φυσιολογικά όρια, σε όσους ασθενείς διαταράχθηκαν κατά τη διάρκεια της θεραπείας (Εικόνα 11).



Εικόνα 11. Επίπεδα κρεατινικής φωσφοκινάσης σε 250 ασθενείς που έλαβαν δαπτομυκίνη σε υψηλή δόση >8 mg/kg για την αντιμετώπιση gram θετικών λοιμώξεων²³⁹.

Μία σπάνια, αλλά δυνητικά θανατηφόρος παρενέργεια της δαπτομυκίνης είναι η ανάπτυξη ηωσινοφιλικής πνευμονίας²⁵¹. Η παρενέργεια αυτή, που περιεγράφη μετά την εμπορική κυκλοφορία της δαπτομυκίνης, συμβαίνει συνήθως τη 2η-4η εβδομάδα μετά την έναρξή της και εκδηλώνεται ως εμπύρετο σύνδρομο, με αναπνευστικά συμπτώματα, αμφοτερόπλευρα διηθήματα ‘θολής υάλου’ και συνήθως περιφερική ηωσινοφιλία. Απαιτείται άμεση διακοπή της δαπτομυκίνης, και ενδεχομένως χρήση κορτικοειδών, όπως άλλωστε συνιστάται και στο φύλλο οδηγιών του φαρμάκου, όπως αυτό τροποποιήθηκε από τον FDA²²¹.

Αναφορά	Παθογόνο	Προφίλ αντοχής	Δαρ MIC	Ζωικό πρότυπο	Δόση Δαρ (mg/kg)	ΣΗΔ (mg/kg)	Διάρκεια (ημέρες)	Σmax (μg/ml)	Ομάδες σύγκρισης	ΜΒΦ (log ₁₀ cfu/gr)	Δραστηκότερη ουσία	ΜΒΦ (log ₁₀ cfu/gr)
Bush ²²³	<i>E. faecalis</i>	AS,GS,VS	1.6	Κόνικλοι	10 sc bid	20	3	44	P,V,DG,PG,VG	1,6	P	3
Kennedy ²²⁴	<i>E. faecalis</i>	AS,GR	0.5	Κόνικλοι	10 iv qd	10	3	49	P	4,8	D	ΔΕ
Ramos ²²⁵	<i>E. faecalis</i> (HH22)	AR,HLGR,VS	1	Κόνικλοι	20 bid	40	5	120	A,V	5,1	D	ΔΕ
	<i>E. raffinosus</i>	AR,GS,VS	0.5	Κόνικλοι	20 bid	40	5	120	A,V,AG	5	D	ΔΕ
Caron ²¹⁸	<i>E. faecium</i>	AR,GR,VR	2	Κόνικλοι	10 iv bid	20	5	66	T,G,DG,TG	1,5	D	0,4
	<i>E. faecium</i>	AR,GR,VR	2	Κόνικλοι	12 iv tid	36	5	93	T,G,DG,TG	2,5	D	2,5
Hindes ²²⁶	<i>E. faecalis</i> (HH22)	AR,HLGR,VS	4	Επίμυες	50 iv cont	50	5		A,V,I,AG,AS,ASG	5,9	D	ΔΕ
	<i>E. faecalis</i> (HH22)	AR,HLGR,VS	4	Επίμυες	25 iv cont	25	5	18	A,V,I,AG,AS,ASG	5,9	D	ΔΕ
Rice ²²⁷	<i>E. faecalis</i> (HH22)	AR,HLGR,VS	4	Επίμυες	20 iv cont	20	5	15	F,DF	ΔΕ	DF	ΔΕ
Vouillamoζ ²²⁸	<i>E. faecalis</i> (JH2-2)	AS,VS	1	Επίμυες	45 iv qd (6 sim)	45	2	90	A,V,T	5,2	D	ΔΕ
	<i>E. faecalis</i> (JH2-2/ mutant)	AS,VR	1	Επίμυες	45 iv qd (6 sim)	45	2	90	A,V	5,1	A	ΔΕ
	<i>E. faecium</i>	AR,VR	2	Επίμυες	45 iv qd (6 sim)	45	2	90	A,V,T	5,2	D	ΔΕ

AS:ampicillin sensitive, **GS:**gentamicin sensitive, **VS:**Vancamycin sensitive, **GR:**gentamicin resistant, **AR:**ampicillin resistant, **HLGR:**high level gentamicin resistant strain, **VR:**vancamycin resistant, **bid:**δύο ημερησίως, **qd:** άπαξ ημερησίως, **tid:** τρεις ημερησίως, **cont:** συνεχής έγχυση, **sim:**εξομοιωθείσα φαρμακοκινητική με αντίστοιχη ανθράπειο δόση, **ΣΗΔ:** συνολική ημερήσια δόση, **D (ή Dap):** δαπτομυκίνη, **P:** πενικιλίνη, **V:** βανκομυκίνη, **DG:** δαπτομυκίνη-γενταμικίνη, **DG:** πενικιλίνη-γενταμικίνη, **VG:**βανκομυκίνη-γενταμικίνη, **AG:**αμπικιλίνη-γενταμικίνη, **T:**τεϊκοπλανίνη, **TG:**τεϊκοπλανίνη-γενταμικίνη, **I:**ιμπενέμ, **AS:**αμπικιλίνη/σουλμπακτάμ, **ASG:**αμπικιλίνη/σουλμπακτάμ-γενταμικίνη, **F:**φωσφομυκίνη, **MBΦ:**μείωση βακτηριακού φορτίου εκβλατίσεων, **MBΦG:** περαιτέρω ΜΒΦ με προσθήκη γενταμικίνης, **ΔΕ:** Δεν έγινε

Πίνακας 16. Αποτελεσματικότητας της δαπτομυκίνης σε πειραματικά πρότυπα εντεροκοκκικής λοιμώδους ενδοκαρδίτιδας

1.4.1.2.5. Τιγεκυκλίνη

Η τιγεκυκλίνη ανήκει στη νεώτερη κατηγορία των τετρακυκλινών, τις γλυκυκυκλίνες, και αποτελεί το πρώτο μέλος της ομάδας αυτής που εγκρίθηκε για κλινική χρήση. Τα μόρια των γλυκυκυκλινών εξελίχθηκαν τη δεκαετία του 1990, σε μία προσπάθεια να παρακαμφθούν οι μηχανισμοί αντοχής στις τετρακυκλίνες, τόσο η ενεργητική εκροή (efflux) όσο και η ριβοσωματική προστασία (ribosomal protection), που προσδίδονται από τις ομάδες γονιδίων *tet* και *otr*²⁵². Μέσω αυτής της διαδικασίας προήλθε η τιγεκυκλίνη, ως το 9-t-βουτυλγλυκυλάμιδο παράγωγο της μινοκυκλίνης²⁵³.

Η τιγεκυκλίνη διατηρεί τις βασικές ιδιότητες των τετρακυκλινών και ως εκ τούτου δρα βακτηριοστατικά, αναστέλλοντας τη μικροβιακή πρωτεϊνική σύνθεση, συνδεδεμένη με την υποομάδα 16S του βακτηριακού ριβοσώματος²⁵⁴. Διαφυλάττει επίσης το ευρύ αντιμικροβιακό φάσμα έναντι Gram θετικών και Gram αρνητικών παθογόνων, με την εξαίρεση της ψευδομονάδας, όντας δραστική και έναντι πολυανθεκτικών στελεχών²⁵⁵. Οι εντερόκοκκοι, συνεχίζουν να αναστέλλονται από εξαιρετικά χαμηλές πυκνότητες τιγεκυκλίνης. Σε 5170 εντεροκοκκικά στελέχη που απομονώθηκαν μεταξύ 2004-09 στις ΗΠΑ, η MIC₉₀ ήταν 0,25 µg/ml στους *E.faecalis* και 0,12 µg/ml στους *E.faecium* χωρίς να επηρεάζεται από την αντοχή στη βανκομυκίνη (που παρεπιπτόντως ήταν 69% στους *E.faecium*)²⁵⁶. Παρουσιάζει, κατά τρόπο σταθερό στη βιβλιογραφία, βακτηριοστατική δράση έναντι των εντεροκόκκων (VRE ή μη-VRE)²⁵⁷⁻²⁵⁹, με κάποιες ενδείξεις συνεργικής δράσης in vitro με τη ριφαμπικίνη, τη γενταμικίνη και ορισμένες β-λακτάμες (αμοξικιλίνη/κλαβουλανικό, κεφτριαξόνη, κεφπιτίμη,μεροπενέμη)²⁶⁰.

Στο πεδίο των in vivo μελετών, υπάρχουν δύο πειραματικές δοκιμές της τιγεκυκλίνης σε ζωικό πρότυπο εντεροκοκκικής ενδοκαρδίτιδας. Συγκεκριμένα, οι Lefort και συν.²⁵⁹ εξέτασαν τη δραστικότητα της τιγεκυκλίνης εναντίον τριών εντεροκοκκικών στελεχών: ενός πανευαίσθητου *E.faecalis*, ενός στελέχους VRE *E.faecalis* και ενός *E.faecium*, αμφοτέρων με VanA τύπο αντοχής. Το δοσολογικό σχήμα που ακολουθήθηκε ήταν 14 mg/kg δις ημερησίως, ενώ στην περίπτωση του τρίτου στελέχους (VRE *E.faecium*) χορηγήθηκαν επίσης 7 mg/kg δις ή άπαξ ημερησίως. Στα ζωικά πρότυπα όλων των ομάδων παρατηρήθηκε μείωση του βακτηριακού φορτίου των εκβλαστήσεων σε βαθμό στατιστικά σημαντικό σε σχέση με την ομάδα ελέγχου που δεν έλαβε αγωγή και θανατώθηκε 5 ημέρες μετά την πρόκληση της ενδοκαρδίτιδας. Η μεγαλύτερη αριθμητικά μείωση παρατηρήθηκε στα ζωικά πρότυπα με λοίμωξη από *E.faecium* (περίπου κατά 4 δεκαδικούς λογαρίθμους), ανεξαρτήτως από το δοσολογικό σχήμα που χρησιμοποιήθηκε. Επιπλέον, χρησιμοποιώντας τιγεκυκλίνη σημασμένη με ¹⁴C, οι ερευνητές ήταν σε θέση να δείξουν την άριστη διείσδυση και ομοιογενή κατανομή της τιγεκυκλίνης στον ιστό των εκβλαστήσεων. Ενδεικτικά, η συγκέντρωση της τιγεκυκλίνης στην εκβλάστηση και τον καρδιακό ιστό ήταν περισσότερο από 9 και 15 φορές, αντίστοιχα, μεγαλύτερη από εκείνη στον ορό. Ένα ωστόσο από τα μειονεκτήματα της μελέτης, ήταν οι υψηλές δόσεις της τιγεκυκλίνης, οι οποίες οδήγησαν σε C_{max} και AUC υψηλότερες από εκείνες που επιτυγχάνονται στον άνθρωπο με τα συνήθη δοσολογικά σχήματα²⁶¹.

Παρόμοια ήταν τα ευρήματα των Murphy και συν.²⁶², οι οποίοι μελέτησαν 3 στελέχη *E.faecalis* (ένα μη-VRE, ένα VRE VanA και ένα VRE VanB) σε πειραματικό μοντέλο ενδοκαρδίτιδας σε επίμυες και χρησιμοποιώντας προοδευτικά αυξανόμενες δόσεις τιγεκυκλίνης. Σύμφωνα με τα αποτελέσματά τους, στη δόση που ήταν φαρμακοκινητικά πλησιέστερη προς τον άνθρωπο, η τιγεκυκλίνη προκαλούσε μείωση της βακτηριακής πυκνότητας των εκβλαστήσεων κατά 1,3 έως 2,8 log₁₀ cfu/gr, μετά από τριήμερη θεραπεία.

Εκτός των προσομοιώσεων της πειραματικής ενδοκαρδίτιδας, η τιγεκυκλίνη έχει δοκιμασθεί με επιτυχία και σε άλλα μοντέλα εντεροκοκκικών λοιμώξεων όπως εκείνο της περιτονίτιδας²⁶³ και εκείνο της λοίμωξης των ουρητηρικών stent²⁶⁴.

Η τιγκεκυκλίνη έχει εισαχθεί στο πεδίο της κλινικής χρήσης σε ανθρώπους με τις ενδείξεις των βακτηριακών λοιμώξεων δέρματος και εξαρτημάτων²⁶⁵, των επιπεπλεγμένων ενδοκοιλιακών λοιμώξεων²⁶⁶ και της πνευμονίας της κοινότητας²⁶⁷ με την τελευταία ωστόσο να μην έχει εγκριθεί από τον EMA (European Medicines Agency). Ωστόσο, υπό την πίεση της αντιμικροβιακής αντοχής και λόγω του εξαιρετικά εκτεταμένου αντιμικροβιακού της φάσματος έχει τύχει ευρείας, εκτός ενδείξεων, χρήσης από τους κλινικούς, ιδιαίτερα έναντι λοιμώξεων από πολυανθεκτικά παθογόνα²⁶⁸. Μία τέτοια λοίμωξη είναι η εντεροκοκκική ΛΕ, ωστόσο λόγω της σχετικής σπανιότητας της πραγματικά πολυανθεκτικής αιτιολογίας και της έλλειψης βακτηριοκτόνου δράσης, η χρήση αυτή δεν έχει λάβει διαστάσεις.

Τρεις περιπτώσεις ασθενών που έλαβαν τιγκεκυκλίνη για τη θεραπεία πολυανθεκτικής εντεροκοκκικής ΛΕ ανευρίσκονται στη βιβλιογραφία^{188,235,236}, ενώ κάποια δεδομένα μπορούν να εξαχθούν και από μία σειρά ασθενών με VRE ΛΕ⁸⁵. Μία επιπλέον ανασκόπηση περιλαμβάνει 10 ασθενείς πριν το 2005, ωστόσο κανείς εξ'αυτών δεν είχε λάβει τιγκεκυκλίνη, παρά μόνο 3 ασθενείς είχαν λάβει δοξυκυκλίνη¹⁵⁸.

Σε μία αναφορά του 2007¹⁸⁸, περιγράφεται η επιπεπλεγμένη κλινική πορεία ενός ασθενούς, ο οποίος τελικά ανέπτυξε νοσοκομειακή ΛΕ από πανανθεκτικό στέλεχος VRE *E.faecium* (ανθεκτικό σε βανκομυκίνη, λινεζολίδη, κινουπριστίνη/νταλφοπριστίνη με υψηλού βαθμού αντοχή στις αμινογλυκοσίδες). Βάσει των MIC στην τιγκεκυκλίνη (0,06 μg/ml) και τη δαπτομυκίνη (4 μg/ml) είχε τεθεί σε αγωγή με τους δύο αυτούς παράγοντες τους οποίους έλαβε για 70 ημέρες, αρνούμενος παράλληλα τη χειρουργική αντιμετώπιση της λοίμωξής του. Υπό αυτό το σχήμα, εντός λίγων ημερών αποστειρώθηκαν οι καλλιέργειες αίματος και επετεύχθη η ίαση.

Οι Schutt και Bohm²³⁵, περιγράφουν στη δική τους αναφορά μία 38χρονη ασθενή με ιστορικό θρομβοφιλίας, ΛΕ, και προηγηθείσας αντικατάστασης τριγλώχινιας βαλβίδας με χοίρεια η οποία ανέπτυξε ΛΕ δεξιών κοιλοτήτων από στέλεχος VRE *E.faecium* με MIC στη δαπτομυκίνη, τιγκεκυκλίνη, βανκομυκίνη, λινεζολίδη και κινουπριστίνη/νταλφοπριστίνη 3,0.032,>256,12 και 1 μg/ml αντίστοιχα (δυστυχώς δεν αναφέρεται η MIC της γενταμικίνης). Οι συγγραφείς περιγράφουν τη θεραπευτική αστοχία της μονοθεραπείας με δαπτομυκίνη 6 mg/kg και της συνδυασμένης θεραπείας με δαπτομυκίνη 8 mg/kg και γενταμικίνη (100 mg τρεις ημερησίως). Ωστόσο, σύντομα μετά την αντικατάσταση της γενταμικίνης από τιγκεκυκλίνη (50 mg iv δις ημερησίως), η ασθενής βελτιώθηκε κλινικά και αρνητικοποιήθηκαν οι καλλιέργειες αίματος. Η συνολική διάρκεια της θεραπείας ήταν 52 ημέρες δαπτομυκίνης και 21 ημέρες τιγκεκυκλίνης.

Μία τελευταία περίπτωση, με αντίστοιχα χαρακτηριστικά περιγράφεται από τους Polidori και συν.²³⁶, η οποία επίσης θεραπεύτηκε με το συνδυασμό δαπτομυκίνης-τιγκεκυκλίνης. Η εμπειρία ωστόσο των Forrest και συν.⁸⁵ από τη χρήση της τιγκεκυκλίνης στη VRE ενδοκαρδίτιδα είναι περισσότερο δυσμενής. Σε ένα σύνολο 26 επεισοδίων ΛΕ από στέλεχος *E.faecium*, 6 ασθενείς έλαβαν τιγκεκυκλίνη ως ακολούθως: 3 ως μονοθεραπεία, 1 σε συνδυασμό με λινεζολίδη και δαπτομυκίνη, και 2 σε συνδυασμό με δαπτομυκίνη. Τέσσερις από τους 6 αυτούς ασθενείς απεβίωσαν, ωστόσο δε μπορούν να εξαχθούν συμπεράσματα, δεδομένου ότι όλοι τους δεν ήταν σε θέση να υποβληθούν σε χειρουργική αντιμετώπιση λόγω συνυπαρχουσών παθήσεων.

Τα δεδομένα αυτά, δεν είναι σε καμία περίπτωση ικανή βάση για την εξαγωγή ασφαλών συμπερασμάτων για τη δραστηριότητα της τιγκεκυκλίνης (αλλά και οποιουδήποτε παράγοντα) στην πολυανθεκτική εντεροκοκκική ΛΕ. Ωστόσο, ποιοτικότερα δεδομένα είναι πολύ δύσκολο να προκύψουν δεδομένου ότι σε ελεγχόμενες μελέτες, είναι πολύ δύσκολο να ενταχθεί ο απαιτούμενος αριθμός ασθενών. Ενδεικτικά, μία τυχαίοποιημένη συγκριτική μελέτη που προσπάθησε να συγκρίνει την αποτελεσματικότητα της τιγκεκυκλίνης σε σχέση με εκείνη της λινεζολίδης για σοβαρές λοιμώξεις από MRSA και VRE (με την

ενδοκαρδίτιδα να είναι κριτήριο αποκλεισμού) κατάφερε να συλλέξει μέσα σε 2 χρόνια και σε 50 κέντρα, μόνο 15 ασθενείς με VRE λοίμωξη²⁶⁹.

Υπάρχουν κάποια στοιχεία που πρέπει να τονισθούν σε σχέση με την ενδεχόμενη θέση της τιγκεκυκλίνης στην αντιμετώπιση της εντεροκοκκικής ενδοκαρδίτιδας. Το πρώτο σχετίζεται με τα χαμηλά επίπεδα στον ορό που επιτυγχάνονται με την ενδοφλέβια έγχυσή της, κάτι που σχετίζεται με τον τεράστιο όγκο κατανομής της²⁶¹. Το γεγονός αυτό σίγουρα καθιστά προβληματική τη χρήση της για λοιμώξεις από Gram αρνητικά πολυανθεκτικά με MICs στη περιοχή των 2-4 µg/ml. Ωστόσο, ενδεχομένως οι πολύ χαμηλές MICs των εντεροκόκκων ενδεχομένως παρακάμπτουν το εμπόδιο αυτό, επιτρέποντας την επίτευξη ικανοποιητικών λόγων AUC/MIC. Επιπλέον, οι κλινικοί ιατροί που χρησιμοποιούν την τιγκεκυκλίνη, θα πρέπει να γνωρίζουν την πρόσφατη προειδοποίηση που εκδόθηκε από τον FDA, και περιλαμβάνεται στις οδηγίες χρήσης του φαρμάκου²⁷⁰, ότι ενδεχομένως σχετίζεται με αυξημένη θνητότητα. Το συμπέρασμα αυτό προήλθε από τη συνολική εκτίμηση όλων των δεδομένων από 13 συγκριτικές κλινικές μελέτες της τιγκεκυκλίνης. Τέλος, η πρόσφατη περιγραφή εντεροκόκκων ανθεκτικών στην τιγκεκυκλίνη μετά παρατεταμένη χρήση της^{271,272}, γεννά ανησυχίες για το ενδεχόμενο ανάπτυξης in vivo αντοχής κατά τη παρατεταμένη θεραπεία ενός επεισοδίου πολυανθεκτικής εντεροκοκκικής ΛΕ.

1.4.1.2.6. Οριταβανσίνη

Η οριταβανσίνη (LY333328) αποτελεί νεώτερο, λιπογλυκοπεπτιδίο, το οποίο βρίσκεται σε προχωρημένη φάση κλινικής εξέλιξης. Πρόκειται για ένα ημισυνθετικό παράγωγο ενός αναλόγου της βανκομυκίνης, που χαρακτηρίζεται από την ύπαρξη μίας υποομάδας p-χλωρφενυλβενζυλίου και μίας επι-βανκοζαμίνης²⁷³. Δρα, κυρίως, αναστέλλοντας τη σύνθεση του κυτταρικού τοιχώματος των gram θετικών μικροοργανισμών, με τρόπο ωστόσο περισσότερο πληθωρικό από εκείνο της βανκομυκίνης. Έτσι, ενώ και οι δύο παράγοντες αναστέλλουν την τρανσγλυκοζυλίωση των υποομάδων πεπτιδογλυκάνης κατά τη σύνθεση του κυτταρικού τοιχώματος (συνδεόμενοι με τις πρόδρομες ομάδες D-Ala-D-Ala), μόνο η οριταβανσίνη παραβιάζει επιπλέον και την τρανσπεπτιδίωση, συνδεόμενη με ένα δεύτερο σημείο που απαρτίζεται από μία γέφυρα D-Asx, μία υποομάδα L-Lys και την προτελευταία ομάδα D-Ala του προδρόμου πενταπεπτιδίου²⁷³. Η δευτερεύουσα αυτή σύνδεση είναι εκείνη που ευθύνεται για τη διατήρηση της δραστηριότητας της οριταβανσίνης έναντι στελεχών με αντοχή στη βανκομυκίνη (όπου η υποομάδα D-Ala-D-Ala έχει υποκατασταθεί συνήθως από υποομάδα D-Ala-D-Lac)²⁷⁴. Επιπλέον, υποστηρίζεται ότι η οριταβανσίνη παραβιάζει τη λειτουργία της κυτταρικής μεμβράνης ενώ δύναται να αναστείλει μερικώς και τη σύνθεση του βακτηριακού RNA²⁷⁵.

Η οριταβανσίνη εμφανίζει σημαντική δραστηριότητα έναντι των εντεροκόκκων, ανεξαρτήτως του προφίλ ευαισθησίας των στη βανκομυκίνη, το οποίο μοιάζει λογικό δεδομένων των πολλαπλών μηχανισμών δράσης της. Μεταξύ ενός πρόσφατου πληθυσμού εντεροκόκκων, αποτελούμενου από 2260 στελέχη που απομονώθηκαν σε αιμοκαλλιέργειες και στις δύο πλευρές του Ατλαντικού, το 100% αυτών αναστέλλοντο από πυκνότητες οριταβανσίνης μικρότερες από 0,5 µg/ml²⁷⁶, κάτι το οποίο είναι εξαιρετικά ελπιδοφόρο, δεδομένου ότι είναι αρκετές φορές μικρότερη από τη C_{max} που επιτυγχάνεται στον άνθρωπο με τα τρέχοντα δοσολογικά σχήματα²⁷⁷. Η δραστηριότητά της ήταν εντονότερη έναντι των ευαίσθητων στη βανκομυκίνη εντεροκόκκων με τις MIC₅₀ και MIC₉₀ να είναι αντίστοιχα 0,015 και 0,03 µg/ml για τα στελέχη *E.faecalis* και ≤0,008 και ≤0,008 µg/ml για τα στελέχη *E.faecium*. Η ύπαρξη αντοχής στη βανκομυκίνη τύπου VanB δεν επηρέαζε σημαντικά τις MIC, ενώ η αντοχή τύπου VanA τις παρέσυρε ελαφρά προς τα επάνω (MIC₅₀ και MIC₉₀ 0,25 και 0,5 µg/ml για στελέχη *E.faecalis* και 0,03 και 0,06 µg/ml για στελέχη *E.faecium*)²⁷⁶.

Όλα τα in vivo δεδομένα για την αποτελεσματικότητα της οριταβανσίνης στην αντιμετώπιση της εντεροκοκκικής πειραματικής ΛΕ προέρχονται από μία ομάδα στη Γαλλία^{278,279}. Στην πρώτη τους μελέτη, ήλεγξαν την αποτελεσματικότητα της οριταβανσίνης in vitro και in vivo, εναντίον ενός στελέχους *E.faecalis* ευαίσθητου στη βανκομυκίνη, ενός VanB ανθεκτικού στη βανκομυκίνη και ενός που επεδείκνυε αντοχή τύπου VanA. Χρησιμοποίησαν ένα ενδομυϊκό δοσολογικό σχήμα σε δόση 20 mg/kg οριταβανσίνης που οδηγούσε σε C_{max} 15,9 mg/ml. Το εύρημα τους ήταν ότι παρά τη μείωση του βακτηριακού φορτίου των εκβλαστήσεων σε σχέση με την ομάδα ελέγχου, το in vivo βακτηριοκτόνο αποτέλεσμα υπελείπετο του αντίστοιχου in vitro²⁷⁸. Ακολούθως, σχεδίασαν μία δεύτερη μελέτη όπου η οριταβανσίνη χορηγείτο πλέον ενδοφλεβίως στην ίδια δόση. Επέτυχαν σημαντικά υψηλότερη C_{max} (83 mg/ml), ωστόσο το θεραπευτικό αποτέλεσμα ήταν σε γενικές γραμμές το ίδιο. Ωστόσο, διαπίστωσαν συνεργική δράση της γενταμικίνης εναντίον και των τριών στελεχών, η οποία επιπλέον απέτρεψε την in vivo ανάπτυξη αντοχής, η οποία παρατηρήθηκε στη μονοθεραπεία με οριταβανσίνη του στελέχους με VanA τύπο αντοχής²⁷⁹.

Η οριταβανσίνη δεν έχει χρησιμοποιηθεί ως τώρα για την αντιμετώπιση ανθρωπείου ΛΕ, δεδομένου ότι δεν έχει λάβει ακόμη έγκριση για οποιαδήποτε χρήση. Αρκετές κλινικές μελέτες έχουν πραγματοποιηθεί ως τώρα, συμπεριλαμβανομένων δύο μελετών φάσεως III για την αντιμετώπιση των λοιμώξεων του δέρματος και των μαλακών μορίων και δύο μελετών φάσεως II για την αντιμετώπιση Gram θετικής βακτηριαμίας. Καμμία από τις μελέτες αυτές δεν έχει δημοσιευθεί, ωστόσο σε όλες εξ'αυτών η οριταβανσίνη ήταν μη κατώτερη του συγκριτικού παράγοντα (συνήθως βανκομυκίνη/κεφαλεξίνη ή αντισταφυλοκοκκική β-λακτάμη)²⁸⁰. Εντός του 2013 αναμένεται η ολοκλήρωση μιας καινούριας μελέτης φάσης III για την αντιμετώπιση λοιμώξεων του δέρματος και μαλακών μορίων, και ενδεχομένως επιδιωχθεί εκ νέου έγκριση από διοικητικούς οργανισμούς²⁸¹.

Κάποια χαρακτηριστικά της οριταβανσίνης είναι ενδιαφέροντα και ενδεχομένως χρήσιμα στην αντιμετώπιση της ΛΕ. Επιπλέον των φαρμακοδυναμικών χαρακτηριστικών που αναλύθηκαν, το προφίλ ασφαλείας, ο τεράστιος χρόνος ημιζωής (360 ώρες)²⁸⁰ και το παρατεταμένο post antibiotic effect (1,9-4,3 ώρες για το VRE)²⁸¹ επιτρέπουν σκέψεις για παρήμερη, ή ακόμη και άπαξ εβδομαδιαίως χορήγηση²⁸². Συνεπώς, και εφόσον μελλοντικές μελέτες αναδείξουν την αποτελεσματικότητα της στις κλινικές λοιμώξεις, η οριταβανσίνη μοιάζει ο ιδανικός παράγων για εξωνοσοκομειακή αντιμετώπιση της ΛΕ²⁸³. Αντιθέτως, προβληματισμός προκαλείται από την in vivo ανάπτυξη αντοχής²⁷⁹, όπως επίσης και τη μειωμένη δραστηριότητα έναντι εντεροκόκκων που δε βρίσκονται σε λογαριθμική φάση ανάπτυξης²⁸⁴, γεγονός που δύναται να παρατηρηθεί σε χρόνιες 'έρπουσες' λοιμώξεις, όπως μπορεί να είναι η εντεροκοκκική ΛΕ.

1.4.1.2.7. Νταλμπαβανσίνη

Η νταλμπαβανσίνη αποτελεί το δεύτερο μέλος της ομάδας των λιπογλυκοπεπτιδίων. Είναι ημισυνθετικό προϊόν του μορίου της τεϊκοπλανίνης. Δρα και αυτή αναστέλλοντας τη σύνθεση του κυτταρικού τοιχώματος, συνδεδεμένη ωστόσο και με την κυτταροπλασματική μεμβράνη, γεγονός που αυξάνει τη συνάφεια προς την ομάδα D-Ala-D-Ala της νεοσυντιθέμενης πεπτιδογλυκάνης¹⁹⁶. Η δραστηριότητά της, ωστόσο επί της πεπτιδογλυκάνης υπολείπεται σημαντικά της οριταβανσίνης. Η νταλμπαβανσίνη είναι δραστική έναντι των εντεροκόκκων των ευαίσθητων στη βανκομυκίνη, αλλά η δυνατότητά της να παρακάμπτει την αντοχή στα γλυκοπεπτιδία είναι περιορισμένη. Μεταξύ 10025 στελεχών *E.faecalis* και 2578 *E.faecium* ευαίσθητων στη βανκομυκίνη που συνελέγησαν σε παγκόσμια κλίμακα, η νταλμπαβανσίνη ήταν καθολικά δραστική με MIC₉₀ 0,06 και 0,12 mg/ml αντίστοιχα. Όταν όμως εξετάστηκαν 349 και 2176 στελέχη VR *E.faecalis* και VR *E.faecium*, οι MIC₉₀ ανήλθαν σε επίπεδα >4 mg/ml²⁸⁵. Κατά τρόπο αντίστοιχο με την τεϊκοπλανίνη, δεν είναι δραστική έναντι στελεχών με VanA τύπο αντοχής, διατηρώντας τη δραστηριότητά της έναντι VanB και VanC στελεχών (τα οποία ωστόσο είναι σημαντικά σπανιότερα)¹⁹⁶. In vivo η νταλμπαβανσίνη έχει αποδειχθεί

αποτελεσματική σε πειραματικό μοντέλο ενδοκαρδίτιδας σε κονίκλους από στελέχη *S.aureus*, με ή χωρίς μειωμένη ευαισθησία στα γλυκοπεπτιδία²⁸⁶, χωρίς να υπάρχουν καθόλου δεδομένα για αντίστοιχες εντεροκοκκικές λοιμώξεις.

Το 2005 δημοσιεύθηκε τυχαιοποιημένη, διπλή-τυφλή μελέτη σύγκρισης της νταλμπαβανσίνης, άπαξ εβδομαδιαίως, με τη λινεζολίδη για τη θεραπεία των επιτεπλεγμένων λοιμώξεων του δέρματος και των μαλακών μορίων²⁸⁷. Στην εργασία αυτή, εκπληρώθηκε το κριτήριο της μη κατωτερότητας της νταλμπαβανσίνης σε σχέση με την ομάδα σύγκρισης, άλλα μεταξύ των αιτιολογικών παραγόντων δεν περιλαμβάνονταν στελέχη *Enterococcus spp.* Παρά τα αποτελέσματα αυτά η νταλμπαβανσίνη δεν έλαβε έγκριση χρήσης. Μία νέα μελέτη έχει προσφάτως ολοκληρωθεί (Efficacy and Safety of Dalbavancin for the Treatment of Acute Bacterial Skin and Skin Structure Infections)²⁸⁸, και αναμένεται η κατασκευάστρια εταιρεία να αιτηθεί έγκριση από τον FDA εντός του 2013. Σε κάθε περίπτωση πάντως, η νταλμπαβανσίνη έχει αναπτυχθεί ως ένας κατ'έξοχην αντισταφυλοκοκκικός παράγων, και η πιθανότητα να τύχει ιδιαίτερης χρήσης στις εντεροκοκκικές πολυανθεκτικές λοιμώξεις είναι πολύ περιορισμένη.

1.4.1.2.8. Κεφταρολίνη και Κεφτομπιπρόλη

Η κεφταρολίνη είναι μία νεώτερη ημισυνθετική κεφαλοσπορίνη, η οποία εξελίχθηκε από το μόριο μιας τέταρτης γενεάς κεφαλοσπορίνης, της κεφοζοπράνης, μέσω της προσθήκης ενός 1,3 δακτυλίου θειαζόλης στη θέση 3 του λακταμικού πυρήνα και μιας ομάδας οξίμης στην ακυλομάδα της θέσης 7²⁸⁹. Η ειδοποιός της διαφορά από τις κεφαλοσπορίνες των προηγούμενων γενεών, είναι η δραστικότητα της έναντι στελεχών MRSA, εις τρόπον ώστε να θεωρούνται από το CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute), ως μέλος μίας νέας υποομάδας υπό τον τίτλο 'Κεφαλοσπορίνες με δραστικότητα έναντι στελεχών MRSA'. Ο μηχανισμός με τον οποίο η κεφταρολίνη παρακάμπει την αντοχή στη μεθικιλίνη είναι η ισχυρότερη συνάφειά της προς τη χαρακτηριστική πενικιλινοδοσμευτική πρωτεΐνη των MRSA, την PBP2A. Μεταξύ των εντεροκόκκων η κεφταρολίνη είναι δραστική μόνο έναντι στελεχών *E.faecalis*, και η δραστικότητά της υπολείπεται σημαντικά εκείνης έναντι των σταφυλοκόκκων, με την MIC₉₀ να είναι αρκετές φορές υψηλότερη (8-16 για τους εντεροκόκκους vs. 0.25-2 μg/ml για τους σταφυλοκόκκους)^{290,291}. Επιπλέον, φαίνεται ότι η κεφταρολίνη είναι λιγότερο δραστική από την αμπικιλίνη μεταξύ των βανκομυκίνη-ανθεκτικών αμπικιλίνη-ευαίσθητων στελεχών²⁹¹. Η κεφταρολίνη, έχει λάβει δύο ενδείξεις κλινικής χρήσης στις ΗΠΑ: βακτηριακές λοιμώξεις δέρματος και εξαρτημάτων και πνευμονία της κοινότητας²⁸⁹. Επίσης έχει χρησιμοποιηθεί με επιτυχία, ως έσχατη λύση, σε ΛΕ σταφυλοκοκκικής αιτιολογίας²⁹² και έχει αποδειχθεί ανώτερη της βανκομυκίνης και της λινεζολίδης σε πειραματική ενδοκαρδίτιδα σε κονίκλους από στελέχη *E.faecalis* ευαίσθητα ή ανθεκτικά στη βανκομυκίνη²⁹³. Ωστόσο, δεδομένης της μη δραστικότητάς της έναντι στελεχών *E.faecium*, αλλά και της υπολειπόμενης δραστικότητάς της έναντι της αμπικιλίνης σε στελέχη *E.faecalis*, είναι μάλλον απίθανο να αποδειχθεί ιδιαίτερα χρήσιμη στην αντιμετώπιση της πολυανθεκτικής εντεροκοκκικής ΛΕ.

Η κεφτομπιπρόλη ανήκει επίσης στις 'κεφαλοσπορίνες με δραστικότητα έναντι στελεχών MRSA'. Όπως κεφταρολίνη, έχει προέλθει από ημισυνθετική επεξεργασία του λακταμικού πυρήνα των κεφαλοσπορινών, με προσθήκη οξυμινο-αμινοθειαζολυλικής και βινυλπυρρολιδινονικής ομάδας στις θέσεις 7 και 3 αντίστοιχα. Η πρώτη προσθήκη σχετίζεται με αντοχή στις βακτηριακές β-λακταμάσες και η δεύτερη με ισχυρότερη συνάφεια με την PBP2A των στελεχών MRSA²⁹⁴. Αντίθετα, στερείται συνάφειας προς την PBP5, η οποία εκφράζεται συνήθως σε ανθεκτικά στελέχη *E.faecium*²⁹⁴ και συνεπώς, όπως και η κεφταρολίνη, δεν είναι δραστική έναντι των στελεχών αυτών. Εναντίον στελεχών *E.faecalis* εμφανίζει δραστικότητα αντίστοιχη με εκείνη της αμπικιλίνης, με τιμές MIC₅₀ και MIC₉₀ 0.5 και 2 μg/ml αντίστοιχα²⁹⁵. Επιπλέον χαρακτηριστικά της αποτελούν η in vitro και in vivo δραστικότητα έναντι στελεχών *E.faecalis* που παράγουν

β-λακταμάση ή/και είναι ανθεκτικά στη βανκομυκίνη²⁹⁶⁻²⁹⁸, όπως επίσης και η ενδεχόμενη συνέργεια με τις αμινογλυκοσίδες έναντι στελεχών του ίδιου είδους (που στερούνται υψηλού βαθμού αντοχής)²⁹⁶. Μεταξύ των πειραματικών μοντέλων εντεροκοκκικής λοίμωξης, η κεφτομπιπρόλη έχει εξετασθεί σε εκείνα της περιτονίτιδας και της ουρολοίμωξης σε επίμυες, επιδεικνύοντας υπεροχή έναντι της αμπικιλίνης έναντι στελεχών που παράγουν β-λακταμάση, και αντίστοιχη βακτηριοκτόνο δράση έναντι των μη παραγωγών^{297,298}.

Η κεφτομπιπρόλη έχει λάβει έγκριση κλινικής χρήσης στην Ελβετία και τον Καναδά, ενώ μετά την ολοκλήρωση των μελετών φάσης III, στη θεραπεία βακτηριακών λοιμώξεων δέρματος και εξαρτημάτων^{299,300}, τελεί υπό καθεστώς 'ενδεχόμενης αποδοχής' (approvable letter) από τον FDA, λόγω κάποιων ενστάσεων περί ακεραιότητας των δεδομένων στις μελέτες αυτές. Δεδομένης της ισχυρής in vitro και in vivo βακτηριοκτόνου δράσης της κεφτομπιπρόλης έναντι στελεχών *E.faecalis* και της ενδεχόμενης συνέργειας της με τις αμινογλυκοσίδες, ενδεχομένως να αποτελέσει μελλοντικά μία επιλογή στη θεραπεία της ΛΕ από τέτοια στελέχη, ιδίως στη (σχετικά σπάνια) περίπτωση που αυτά παράγουν β-λακταμάση*.

1.4.1.2.9 Άλλοι παράγοντες

Η **ικλαπρίμη** είναι μία νεώτερη διαμινοπυριδίνη, εκλεκτικός αναστολέας της βακτηριακής διυδροφυλλικής ρεδοκτάσης (DHFR). Προέρχεται από τη συνθετική εξέλιξη του μορίου της τριμεθοπρίμης, έναντι του οποίου υπερέχει σημαντικά όσον αφορά τη χημική συνάφεια προς τη βακτηριακή DHFR³⁰¹ και ως εκ τούτου εμφανίζει ταχεία βακτηριοκτόνο δράση έναντι Gram θετικών παθογόνων (τουλάχιστον για τον *S.aureus*), ενώ διατηρεί τη δραστηριότητά της και έναντι Gram αρνητικών. Η MIC₉₀ της ικλαπρίμης για τους εντεροκόκκους, είναι αρκετές φορές χαμηλότερη σε σχέση με το μητρικό μόριο της τριμεθοπρίμης. Είναι κυρίως δραστική εναντίων στελεχών *E.faecalis* (MIC₉₀ 4 μg/ml) λιγότερο μεταξύ των *E.faecium* (MIC₉₀ > 8 μg/ml, MIC₅₀ 2 μg/ml)³⁰², αλλά πρέπει να σημειωθεί ότι οι τιμές αυτές είναι αρκετές φορές υψηλότερες (32 έως >64) από τις αντίστοιχες έναντι των σταφυλοκόκκων. Η ικλαπρίμη δεν έχει λάβει ως τώρα έγκριση για κλινική χρήση από κάποιο διοικητικό οργανισμό, εν αναμονή αποτελεσμάτων από περισσότερες κλινικές μελέτες φάσης III. Μία μελέτη φάσης II έχει ήδη δημοσιευθεί³⁰³, αφορά επιτεπλεγμένες λοιμώξεις δέρματος και εξαρτημάτων και στην οποία δύο δοσολογικά σχήματα ικλαπρίμης ήταν συγκρίσιμα με τη βανκομυκίνη όσον αφορά την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια (δυστυχώς, δεν παρέχονται δεδομένα σχετικά με την αποτελεσματικότητα στις εντεροκοκκικές λοιμώξεις, αν υπήρχαν).

Ένας εκπρόσωπος της αναβίωσης της χρήσης παλαιότερων αντιμικροβιακών στο πεδίο της πολυανθεκτικής εντεροκοκκικής λοίμωξης, είναι η **χλωραμφαινικόλη**. Παρά το γεγονός ότι η χλωραμφαινικόλη βρίσκεται σε κλινική χρήση για περισσότερο από 40 έτη, διατηρεί τη δραστηριότητά της έναντι των εντεροκόκκων, με ποσοστά αντοχής στην περιοχή του 15%³⁰⁴, τόσο μεταξύ στελεχών ευαίσθητων στη βανκομυκίνη όσο και μεταξύ VRE^{139,304}. Επιτυχείς θεραπείες πολυανθεκτικής εντεροκοκκικής ενδοκαρδίτιδας με συνδυασμούς που περιλαμβάνουν χλωραμφαινικόλη έχουν περιγραφεί²¹⁰, ενώ κάποιες ενδείξεις αποτελεσματικότητας προκύπτουν και από αναδρομικές μελέτες της χρήσης της στη VRE βακτηριαμιά³⁰⁵. Σκεπτικισμός βέβαια ανακύπτει, από την ενδεχόμενη τοξικότητά της σε μία μακροχρόνια θεραπεία (όπως αυτή της ενδοκαρδίτιδας), όπως επίσης και από την ενδεχόμενη ανάπτυξη αντοχής από την παρατεταμένη χορήγησή της³⁰⁶.

* Η παραγωγή β-λακταμάσης είναι σχετικά σπάνια μεταξύ των στελεχών *E.faecalis*, και το μόριό της είναι πανομοιότυπο με τα αντίστοιχα ένζυμα τάξεως A των σταφυλοκόκκων. Ένα σημείο που χρήζει προσοχής, είναι ότι ενώ τα στελέχη αυτά είναι in vitro ευαίσθητα στην αμπικιλίνη, η in vivo χρήση της μπορεί να είναι μειωμένης αποτελεσματικότητας²⁹⁷.

Η *in vivo* δραστηριότητα των **κινολονών**, σε συνδυασμό με άλλους παράγοντες, στην πειραματική εντεροκοκκική ενδοκαρδίτιδα έχει μελετηθεί αρκετές φορές^{200,307-309}, με τις περισσότερες μελέτες να επιδεικνύουν ικανή μείωση του βακτηριακού φορτίου. Βασιζόμενοι και σε αυτές τις μελέτες, κλινικοί ιατροί έχουν θεραπεύσει ασθενείς με εντεροκοκκική ενδοκαρδίτιδα χρησιμοποιώντας κινολόνες^{310,311}. Ωστόσο, η θέση τους στη θεραπεία της πολυανθεκτικής εντεροκοκκικής λοίμωξης αναμένεται να παραμείνει αμελητέα, δεδομένης της περιορισμένης, πλέον, *in vitro* δραστηριότητας τους έναντι στελεχών *Enterococcus*^{164,312}, ιδιαίτερα όταν εμφανίζουν αντοχή στις αμινογλυκοσίδες³¹³ ή τη βανκομυκίνη¹³⁹.

Στη σύγχρονη εποχή, οι **παλαιότερες τετρακυκλίνες**, μινοκυκλίνη και δοξυκυκλίνη, έχουν χρησιμοποιηθεί σποραδικά, σε συνδυαστικά σχήματα για τη θεραπεία πολυανθεκτικής εντεροκοκκικής ενδοκαρδίτιδας^{208,210}, ωστόσο η αντοχή των εντεροκόκκων στη δράση τους αποτελεί σαφέστατα περιοριστικό παράγοντα²⁵⁶, που παρακάμπτεται από την έλευση της τιγκεκυκλίνης.

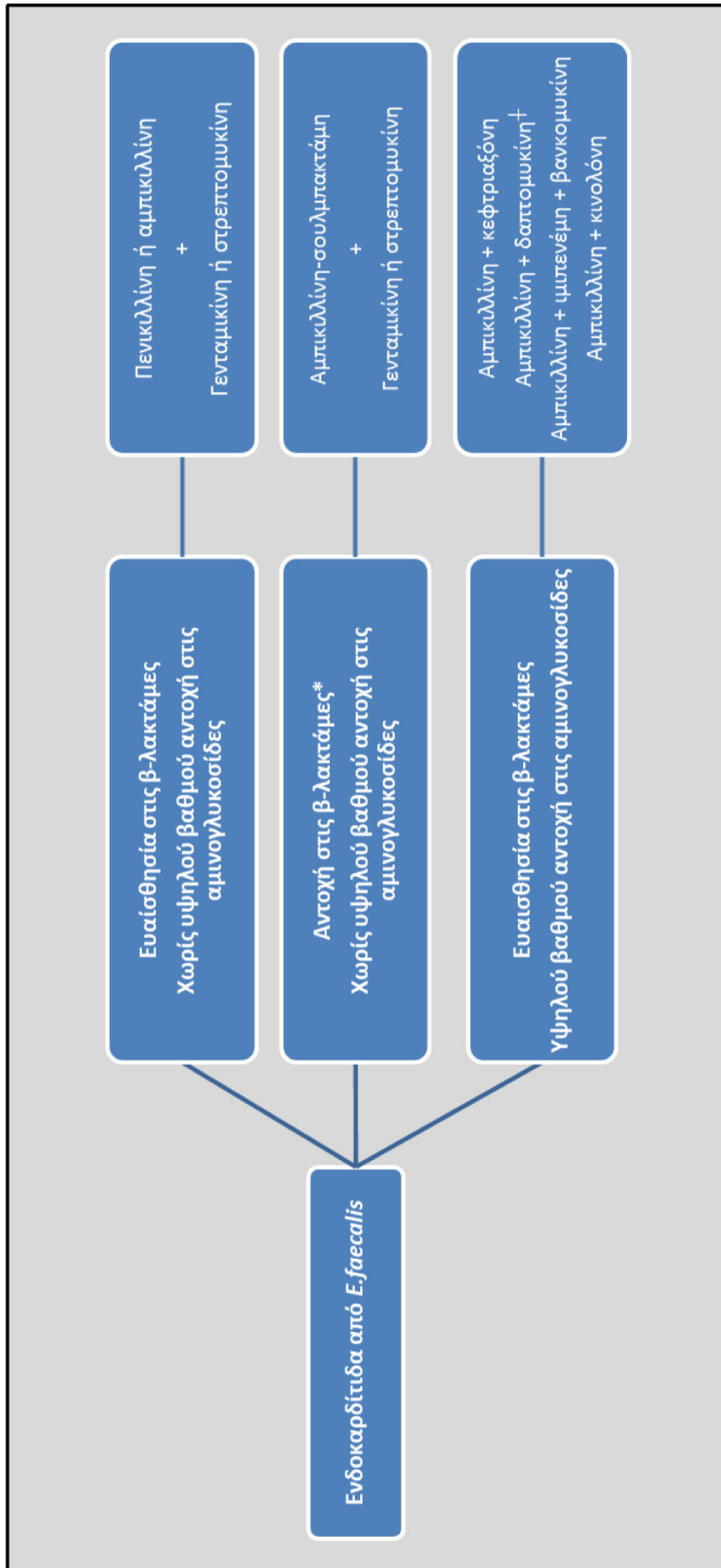
1.4.2. Σύνοψη φαρμακευτικής προσέγγισης ανθεκτικής εντεροκοκκικής ενδοκαρδίτιδας

Στον Πίνακα 17 παρουσιάζονται συνοπτικά οι κυριότεροι αντιμικροβιακοί παράγοντες για ενδεχόμενη κλινική χρήση σε περιπτώσεις ανθεκτικής εντεροκοκκικής ενδοκαρδίτιδας.

	Αντιμικροβιακός παράγων	Σχόλια
Παράγοντες εγκεκριμένοι για τη θεραπεία λοιμώξεων από VRE	Λινεζολίδη	Βακτηριοστατική, Ανεπιθύμητες ενέργειες
	Κινουπριστίνη/Νταλφοπριστίνη	Βακτηριοστατική, Δράστική μόνο έναντι <i>E.faecium</i> , Ανεπιθύμητες ενέργειες, Οδός χορήγησης
Παράγοντες εν κυκλοφορία, δυνητικά δραστηριοί στις λοιμώξεις από VRE	Αμπικιλίνη (αμπικιλίνη/σουλμπακτάμη)	Συνήθως έναντι στελεχών <i>E.faecalis</i> , Υψηλή δόση αν MIC ≤64 μg/ml
	Κεφτριαξόνη	Σε συνδυασμό με αμπικιλίνη έναντι στελεχών <i>E.faecalis</i>
	Ιμπενέμη	Σε συνδυασμό με αμπικιλίνη (και ίσως βανκομυκίνη) έναντι στελεχών <i>E.faecalis</i>
	Δαπτομυκίνη	Ενδεχόμενη βακτηριοκτόνος δράση, Ενδεχόμενη χρήση υψηλής δόσης 10-12 mg/kg
	Τιγκεκυκλίνη	Βακτηριοστατική, Χαμηλές C _{max} στον ορό
	Χλωραμφαινικόλη	Βακτηριοστατική, Ανεπιθύμητες ενέργειες
	Κινολόνες	Υψηλά ποσοστά αντοχής
	Τετρακυκλίνες	Υψηλά ποσοστά αντοχής
	Κεφταρολίνη	Δράστική έναντι στελεχών <i>E.faecalis</i>
Κεφτομπιπρόλη	Δράστική έναντι στελεχών <i>E.faecalis</i> , Ανθεκτική στις β-λακταμάσες	
Παράγοντες σε τελικά στάδια κλινικής εξέλιξης, δυνητικά δραστηριοί στις λοιμώξεις από VRE	Οριταβανσίνη	Ενδεχόμενη συγχορήγηση με αμινογλυκοσίδη για συνέργεια και αναστολή ανάπτυξης <i>in vivo</i> αντοχής, Άπαξ χορήγηση ανά ≥2 ημέρες
	Νταλπαβανσίνη	Μη δραστική έναντι VanA VRE, δυνατότητα χορήγησης ως και άπαξ εβδομαδιαίως
	ΙΚλαπρίμη	Λιγότερο δραστική έναντι <i>E.faecium</i>

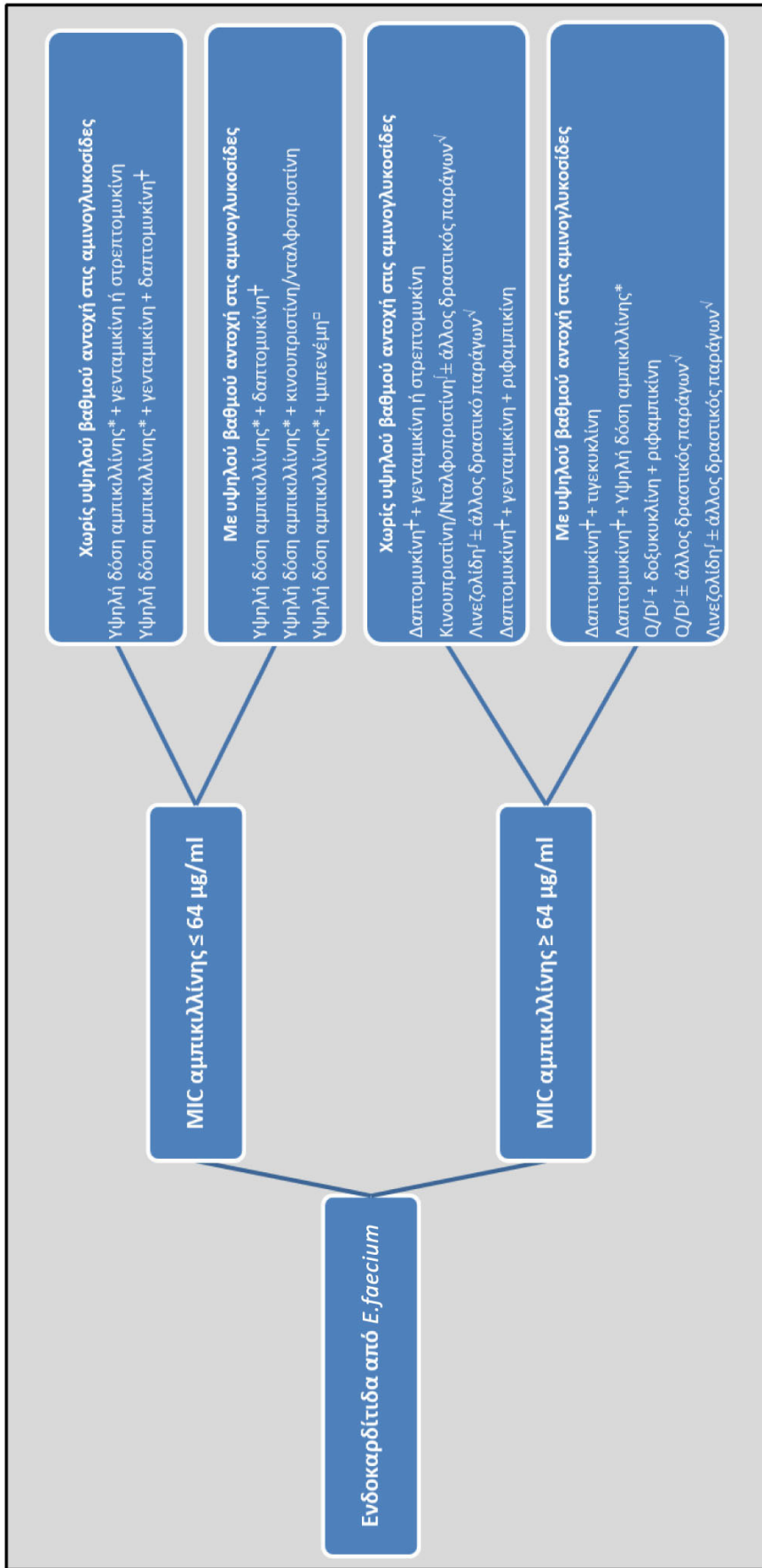
Πίνακας 17. Φαρμακευτικοί παράγοντες με ενδεχόμενη αποτελεσματικότητα σε ανθεκτική εντεροκοκκική ενδοκαρδίτιδα. Προσαρμοσμένο από Arias και συν.¹⁹⁶

Προτεινόμενος αλγόριθμος για τη θεραπευτική προσέγγιση της ανθεκτικής εντεροκοκκικής ενδοκαρδίτιδας από στελέχη *E.faecalis* και *E.faecium* παρατίθεται στις Εικόνες 12 και 13 αντίστοιχα.



* Σπάνιες περιπτώσεις στελεχών που παράγουν β-λακταμάση
† Ενδεχόμενη χορήγηση υψηλών δόσεων (10-12 mg/kg)

Εικόνα 12. Αλγόριθμος θεραπευτικής προσέγγισης ενδοκαρδίτιδας από στέλεχος *E. faecalis*⁶. Επί αλλεργίας στις β-λακτάμες συνιστάται απευαισθητοποίηση ή χρήση βανκομυκίνης (αν το στέλεχος είναι ευαίσθητο). Αν η απευαισθητοποίηση είναι ανεπιτυχής, χρήση υψηλής δόσης δαπτομυκίνης + γενταμικίνη ή στρεπτομυκίνη (αν δεν υπάρχει υψηλού βαθμού αντοχή) ή υψηλή δόση δαπτομυκίνης + κάποιοι δεύτερο παράγοντα (αν υπάρχει υψηλού βαθμού αντοχή στις αμινογλυκοσίδες).



* Δόση έως και 30 g/24ωρο
† Ενδεχόμενη χορήγηση υψηλών δόσεων (10-12 mg/kg ΣΒ)

‡ Εάν MIC < 32 µg/ml

‡ Προτείνεται από την Αμερικανική Εταιρεία Καρδιολογίας για τη θεραπεία ενδοκαρδίτιδας
‡ Ενδεχόμενη χρήση: αμπικιλλίνης, δοξυκυκλίνης, ριφαμπικίνης, τυγεκυκλίνης και κινολονών

Εικόνα 13. Αλγόριθμος θεραπευτικής προσέγγισης ανθεκτικής ενδοκαρδίτιδας από στέλεχος *E. faecium*⁶.

1.4.3. Χειρουργική θεραπεία

Υπάρχουν τρεις σχετικά διακριτές περίοδοι στην ιστορία της λοιμώδους ενδοκαρδίτιδας: 1) η πρώτη αφορά την προ των αντιμικροβιακών περίοδο, κατά την οποία ήταν καθολικά θανατηφόρα 2) η ανακάλυψη της πενικιλίνης τη δεκαετία του 1940 οδήγησε αρχικά σε σημαντική μείωση της θνητότητας, ωστόσο η μείωση αυτή ανεκόπη, παρά το γεγονός ότι εισήχθη η πρώιμη καρδιοχειρουργική επέμβαση στη θεραπευτική της αντιμετώπιση. Η περίοδος αυτή εκτείνεται ως και τις αρχές του 21^{ου} αιώνα οπότε 3) αυξήθηκε σημαντικά ο αριθμός των ενδείξεων χειρουργικής αντιμετώπισης, εισάγοντας τη θεραπευτική της αντιμετώπιση στην περίοδο της πρώιμης χειρουργικής θεραπείας³¹⁴. Ένας ικανός αριθμός αναδρομικών μελετών³¹⁵⁻³¹⁷ έχει επιχειρήσει να αναδείξει την επίδραση της πρώιμης (δηλ. κατά την ενεργό φάση της λοίμωξης) χειρουργικής παρέμβασης στη θνητότητα από τη νόσο, προσπαθώντας παράλληλα να αποσβέσει τα σημαντικά συστηματικά σφάλματα των μελετών παρατήρησης³¹⁴. Στην πιο πρόσφατη, και ίσως πιο επιδραστική εξ'αυτών, η πρώιμη χειρουργική επέμβαση επί ενδοκαρδίτιδας φυσικών βαλβίδων αριστερών κοιλοτήτων, συνδέθηκε με μία απόλυτη μείωση του κινδύνου θανάτου κατά 11,2% (OR 0.44, 95% ΟΑ 0,33-0,59), μετά από εξουδετέρωση των σημαντικότερων συστηματικών σφαλμάτων που χαρακτηρίζουν τις μελέτες αυτές: εκείνου της επιλογής θεραπείας, εκείνου της επιβίωσης όπως επίσης και κρυφών συστηματικών σφαλμάτων (hidden biases)³¹⁷.

Επιπλέον, πρόσφατα δημοσιεύθηκε και η πρώτη ελεγχόμενη τυχαιοποιημένη μελέτη της πρώιμης (< 48 ώρες από την τυχαιοποίηση) χειρουργικής επέμβασης σε ασθενείς με ενδοκαρδίτιδα φυσικών βαλβίδων αριστερών κοιλοτήτων²⁶. Για να θεωρηθεί ένας ασθενής ικανός να περιληφθεί στη μελέτη, θα έπρεπε να είχε σημαντική βαλβιδική δυσλειτουργία όπως επίσης και μία τουλάχιστον εκβλάστηση μεγαλύτερη των 10 mm. Αντιθέτως, δε μπορούσε να ενταχθεί στη μελέτη αν είχε κάποια από τις κλασσικές ενδείξεις χειρουργικής αντιμετώπισης³¹⁸. Τριάντα εννέα ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν στην ομάδα της συντηρητικής θεραπείας και 37 στην ομάδα της πρώιμης χειρουργικής παρέμβασης. Τα 2/3 περίπου των περιπτώσεων ήταν στρεπτοκοκκικής αιτιολογίας και στις 2 ομάδες και μόνο μία μικρή μειονότητα ήταν εντεροκοκκικής αιτιολογίας (3% vs. 5% αντίστοιχα). Η ενδονοσοκομειακή θνητότητα ήταν ελάχιστη και στις 2 ομάδες (1 θάνατος σε κάθε μία), ωστόσο υπήρχε στατιστικά σημαντική διαφορά στην προκαθορισμένη σύνθετη έκβαση θάνατος ή μείζον εμβολικό επεισόδιο ως την 6^η εβδομάδα (23% vs. 3%, $p < 0.01$), υπέρ της χειρουργικής παρέμβασης.

Μεταξύ των ενδείξεων για καρδιοχειρουργική αντιμετώπιση επί λοιμώδους ενδοκαρδίτιδας είναι η λοίμωξη από επιθετικά βακτήρια ανθεκτικά στα αντιμικροβιακά ή βακτήρια τα οποία απαντούν μη ικανοποιητικά στους υπάρχοντες αντιμικροβιακούς παράγοντες¹³⁸, όπως κάλλιστα θα μπορούσαν να θεωρηθούν οι πολυανθεκτικοί εντερόκοκκοι. Ωστόσο, το πρόβλημα με τα στελέχη αυτά είναι ότι συνήθως ενέχονται σε λοιμώξεις ασθενών με πολλαπλές συννοσηρότητες, που τους καθιστούν κακούς υποψηφίους μείζονων χειρουργικών επεμβάσεων. Στα πλαίσια αυτά, στη μεγαλύτερη, ως τώρα, δημοσιευμένη σειρά VRE ενδοκαρδίτιδας, μόνο το 28% των ασθενών υπεβλήθη σε καρδιοχειρουργική επέμβαση, χωρίς μάλιστα στην πολυπαραγοντική ανάλυση η πρακτική αυτή να συνδεθεί με ευνοϊκότερο αποτέλεσμα⁸⁵.

Συνοψίζοντας τα ανωτέρω, η χειρουργική αντιμετώπιση συγκαταλέγεται στα θεραπευτικά μέσα που έχουν στη διάθεσή τους οι κλινικοί ιατροί για την αντιμετώπιση της πολυανθεκτικής εντεροκοκκικής ενδοκαρδίτιδας. Για κάθε τέτοιον ασθενή, θα πρέπει να εξετασθεί διεξοδικά το ενδεχόμενο της παραπομπής του για χειρουργική αντικατάσταση της προσβληθείσας βαλβίδας, είτε πρώιμα είτε με τα πρώτα σημάδια πλημμελούς ανταπόκρισης στην αντιμικροβιακή αγωγή. Ίσως δε, υπό το φως των νεώτερων δεδομένων, ο ουδός για μία τέτοια παραπομπή να πρέπει να τεθεί χαμηλότερα απ'ότι στο παρελθόν. Ουσιώδης δε για την έκβασή τους ενδεχομένως να είναι και η νοσηλεία τους σε κέντρα με επαρκή παθολογική, καρδιολογική, λοιμωξιολογική και καρδιοχειρουργική κατάρτιση και εμπειρία³¹⁴.

1.5. Κλινική αποτελεσματικότητα της τιγκεκυκλίνης σε λοιμώξεις από στελέχη *E.faecalis* και *E.faecium*

Λόγω του εκτεταμένου αντιμικροβιακού της φάσματος η τιγκεκυκλίνη έχει τύχει ευρείας κλινικής χρήσης, εντός και εκτός των εγκεκριμένων ενδείξεων της, διεκδικώντας ιδιαίτερο ρόλο στην αντιμετώπιση των λοιμώξεων από πολυανθεκτικά βακτήρια^{319,320}. Οι εντεροκοκκικές λοιμώξεις συγκαταλέγονται μεταξύ αυτών των λοιμώξεων, αν και τα δεδομένα τα οποία υποστηρίζουν αυτή τη χρήση είναι ελάχιστα. Μεταξύ όλων των δυνατών λοιμώξεων, η ισχυρότερη τεκμηρίωση αφορά τις επιπεπλεγμένες ενδοκοιλιακές λοιμώξεις και τις λοιμώξεις του δέρματος και εξαρτημάτων και παρουσιάζεται συνοπτικά στον Πίνακα 18, ενώ κάποια δεδομένα υπάρχουν σχετικά με τις λοιμώξεις αιματικής ροής. Η χρήση της στις υπόλοιπες λοιμώξεις, αν και περιστασιακά υπαρκτή, είναι χωρίς βιβλιογραφική υποστήριξη και δεν θα αναλυθεί στα εδάφια που ακολουθούν.

Μελέτη	Είδος μελέτης	Είδος λοίμωξης	Τιγκεκυκλίνη		Συγκριτικός παράγων		
			Εντεροκοκκική αιτιολογία (n/n _{tot})	Εκρίζωση v/v _{συν} (%)	Συγκριτικός παράγων	Εντεροκοκκική αιτιολογία (n/n _{tot})	Εκρίζωση v/v _{συν} (%)
Oliva και συν. ³²¹	Φάσης III, τυχαιοποιημένη, διπλή τυφλή	ΕΕΚΛ	16/247	10/16 (63)	Ιμιπενέμη/σιλαστατίνη	18/255	9/18 (50)
Fomin και συν. ³²²	Φάσης III, τυχαιοποιημένη, διπλή τυφλή	ΕΕΚΛ	17/265	16/17 (94,1)	Ιμιπενέμη/σιλαστατίνη	29/258	26/29 (89,7)
Chen και συν. ³²³	Φάσης III, τυχαιοποιημένη, μη τυφλή	ΕΕΚΛ	10/52	8/10 (80)	Ιμιπενέμη/σιλαστατίνη	5/48	5/5 (100)
Towfigh και συν. ³²⁴	Φάσης IIIb/4, τυχαιοποιημένη, μη τυφλή	ΕΕΚΛ	29/138	20/29 (69)	Κεφτριαξόνη/μετρονιδαζόλη	19/137	8/19 (42)
Qvist και συν. ³²⁵	Φάσης IIIb/4, τυχαιοποιημένη, μη τυφλή	ΕΕΚΛ	17/119	10/17 (59)	Κεφτριαξόνη/μετρονιδαζόλη	16/108	12/16 (75)
Σύνολο ΕΕΚΛ			89/821	64/89 (72)		87/806	60/87 (69)
Postier και συν. ³²⁶	Φάσης II, μη τυφλή, μη συγκριτική	ΕΛΔκΕ	10/91	8/10 (80)			
Sacchidanand και συν. ³²⁷	Φάσης III, τυχαιοποιημένη, διπλή τυφλή	ΕΛΔκΕ	6/115	5/6 (83,3)	Βανκομυκίνη + Αζτρεονάμη	7/113	4/7 (57,1)
Breedt και συν. ³²⁸	Φάσης III, τυχαιοποιημένη, διπλή τυφλή	ΕΛΔκΕ	4/164	3/4 (75)	Βανκομυκίνη + Αζτρεονάμη	5/148	5/5 (100)
Matthews και συν. ³²⁹	Φάσης IIIb/4, τυχαιοποιημένη, μη τυφλή	ΕΛΔκΕ	7/120	5/7 (71)	Αμπικιλίνη/ σουλπακτάμη± Βανκομυκίνη	6/99	6/6 (100)
Σύνολο ΕΛΔκΕ			27/490	21/27 (78)		18/360	15/18 (83)
Florescu και συν. ²⁶⁹	Φάσης III, τυχαιοποιημένη, διπλή τυφλή	Σοβαρές VRE λοιμώξεις*	3**/3	3/3 (100)	Λινεζολίδη	3/3	2/3 (66,7)

ΕΕΚΛ: Επιπεπλεγμένες ενδοκοιλιακές λοιμώξεις, **ΕΛΔκΕ:** Επιπεπλεγμένες λοιμώξεις δέρματος και εξαρτημάτων

*Σχεδιασμένη ώστε να περιλαμβάνει ασθενείς με βακτηριαμία, πνευμονία, ΕΕΚΛ, ΕΛΔκΕ, VRE και MRSA αιτιολογίας

** Ένας από τους ασθενείς αυτούς είχε βακτηριαμία, ενώ για τους άλλους δύο δεν αναφέρεται

Πίνακας 18. Κυριότερες κλινικές παρεμβατικές μελέτες τιγκεκυκλίνης στην αντιμετώπιση ανθρώπινων λοιμώξεων και εξαγωγή δεδομένων που αφορούν τις λοιμώξεις εντεροκοκκικής αιτιολογίας.

1.5.1. Επιπεπλεγμένες ενδοκοιλιακές λοιμώξεις

Οι ενδοκοιλιακές λοιμώξεις αποτελούν ιδιαίτερη κλινική πρόκληση. Εκτείνονται κλινικά από τη χειρουργηθείσα, χωρίς επιπλοκές, οξεία σκληροκοιλίτιδα ως τη γενικευμένη δευτεροπαθή περιτονίτιδα, συννεπεία ρήξης ισχαιμικού εντέρου³³⁰. Διακρίνονται αδρά σε ανεπίπλεκτες και επιπεπλεγμένες, με μοναδικό κριτήριο την ακεραιότητα ή μη του τοιχώματος των οργάνων που απαρτίζουν το γαστρεντερικό σύστημα και με τις δεύτερες να συνοδεύονται από τοπική ή γενικευμένη περιτοναϊκή φλεγμονή. Ο ορισμός αυτός χρησιμοποιείται ευρέως στις κλινικές μελέτες για την επιλογή των επιπεπλεγμένων λοιμώξεων, ωστόσο παρουσιάζει ιδιαίτερα προβλήματα για χρήση στην κλινική πράξη, δεδομένου ότι αγνοεί σημαντικές κλινικές συνιστώσες και κυρίως την ένταση της κλινικής έκφρασης (σήψη, σοβαρή σήψη, σηπτικό shock) και την πιθανότητα λοίμωξης από πολυανθεκτικά παθογόνα. Στα πλαίσια αυτά καινούριοι ορισμοί έχουν προταθεί, οι οποίοι λαμβάνουν υπ' όψιν τις ανωτέρω παραμέτρους³³⁰.

Η μικροβιολογία των ενδοκοιλιακών λοιμώξεων, κυριαρχείται από τα Gram αρνητικά εντεροβακτηριακά που αποτελούν περίπου το 50% των παθογόνων, ενώ οι Gram θετικοί κόκκοι και τα αναερόβια καλύπτουν το υπόλοιπο 50%, περίπου ισομερώς^{330,331}. Μεταξύ των Gram θετικών κόκκων, οι εντερόκοκκοι αποτελούν το πρώτο αίτιο στις νοσοκομειακές λοιμώξεις (55%), ενώ υποσκελίζονται από τους στρεπτοκόκκους στις λοιμώξεις της κοινότητας (50% vs 39%)³³¹.

Αρκετές τυχαίοποιημένες διπλές τυφλές μελέτες τεκμηρίωσαν την αποτελεσματικότητα της τιγκεκυκλίνης στην αντιμετώπιση των επιπεπλεγμένων ενδοκοιλιακών λοιμώξεων³²¹⁻³²⁵ (Πίνακας 18), με κάποιες από αυτές^{321,322} να οδηγούν στην απονομή της αντίστοιχης ένδειξης χρήσης από τον FDA και τον EMA. Σε όλες αυτές τις μελέτες, μεταξύ των κλινικά αξιολογήσιμων ασθενών, περιγράφηκαν ποσοστά ίασης μεταξύ 70-90% και εκπληρώθηκε στατιστικά το κριτήριο της μη-κατωτερότητας (non-inferiority) σε σχέση με τον παράγοντα σύγκρισης (ιμιπενέμη/σιλαστατίνη³²¹⁻³²³ ή κεφτριαξόνη/μετρονιδαζόλη^{324,325}). Μη παρεμβατικές μελέτες παρατήρησης, που πραγματοποιήθηκαν μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου, οδήγησαν σε αντικρουόμενα συμπεράσματα^{319,332}, με τη μεγαλύτερη ωστόσο σε μέγεθος³¹⁹ να παρέχει δεδομένα αποτελεσματικότητας, αντίστοιχα με εκείνα των φάσεως III μελετών.

Σχετικά με την αποτελεσματικότητα της τιγκεκυκλίνης στην αντιμετώπιση των εντεροκοκκικών ενδοκοιλιακών λοιμώξεων, μπορούμε να καταλήξουμε σε κάποια συμπεράσματα εξάγοντας δεδομένα που αφορούν την εντεροκοκκική αιτιολογία από τις προαναφερθείσες τυχαίοποιημένες μελέτες. Πρέπει να σημειωθεί ότι τα δεδομένα αυτά προέρχονται από τους μικροβιολογικά αξιολογήσιμους ασθενείς των μελετών αυτών*. Στις 5 τυχαίοποιημένες μελέτες³²¹⁻³²⁵, υπήρχαν συνολικά 89 εντεροκοκκικές λοιμώξεις στο σκέλος της τιγκεκυκλίνης και 87 σε εκείνο του συγκριτικού παράγοντα, ενώ τα ποσοστά εκρίζωσης ήταν αντίστοιχα 72 και 69% (Πίνακας 18). Επιπλέον, σε πρόσφατη μετα-ανάλυση³³³, η οποία περιελάμβανε όλες τις τυχαίοποιημένες μελέτες της τιγκεκυκλίνης, υπήρχε μια στατιστικά σχεδόν σημαντική τάση (Σχετικός λόγος 1,96, 95% ΟΑ 0,93-4,12) υπέρ της τιγκεκυκλίνης σε σχέση με την ομάδα σύγκρισης, όσον αφορά την εκρίζωση του εντερόκοκκου. Η επίδοση αυτή ήταν η κορυφαία σε σχέση με τα υπόλοιπα παθογόνα, το οποίο πιθανώς να σχετίζεται με το γεγονός ότι σε κάποιες από τις μελέτες^{324,325}, η τιγκεκυκλίνη συγκρίθηκε με το συνδυασμό κεφτριαξόνης/μετρονιδαζόλης, που φείδεται αντι-εντεροκοκκικής δράσης. Προς την ίδια κατεύθυνση δείχνει και μία πρόσφατη, ικανού μεγέθους, μη παρεμβατική, πολυκεντρική μελέτη προερ-

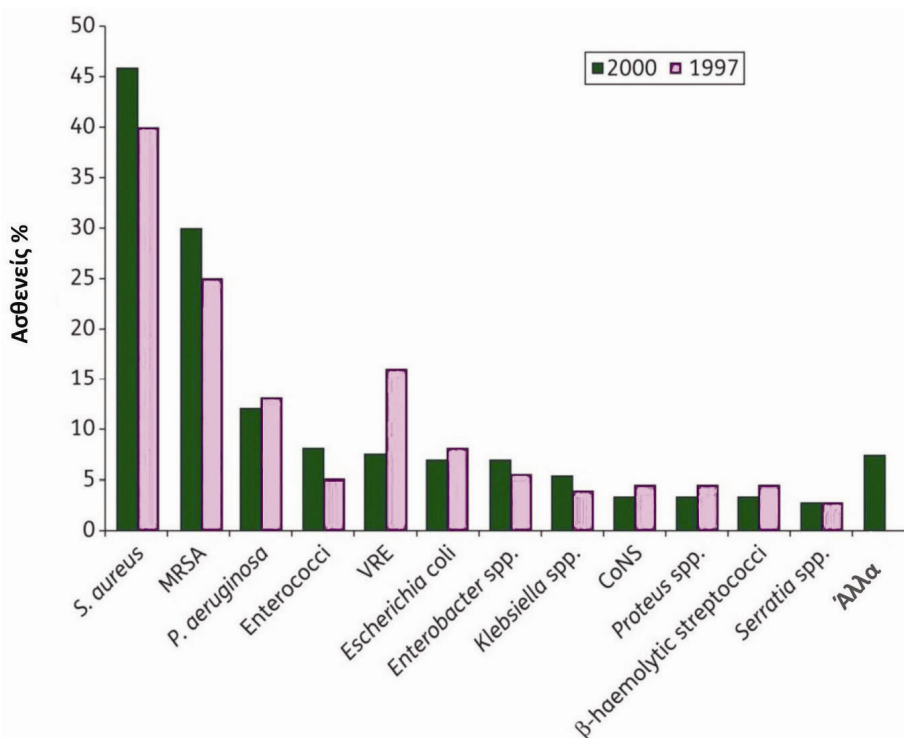
* Ως μικροβιολογικά αξιολογήσιμοι χαρακτηρίζονται εκείνοι οι ασθενείς που πληρούν τις εξής προϋποθέσεις: έχουν λάβει τουλάχιστον μία δόση του φαρμάκου, έχουν κλινικές ενδείξεις επιπεπλεγμένης ενδοκοιλιακής λοίμωξης, έχει απομονωθεί παθογόνο κατά την έναρξη της θεραπείας το οποίο ήταν ευαίσθητο και στους δύο υπό μελέτη παράγοντες, έχουν λάβει τουλάχιστον 5 ημέρες θεραπείας και δεν έχουν λάβει άλλα αντιμικροβιακά μετά την έναρξη της θεραπείας και ως την επίσκεψη ελέγχου.

χόμενη από τη Γερμανία. Μεταξύ 1025 βαρέως πασχόντων που έλαβαν τιγκεκυκλίνη, οι 419 έπασχαν από επιπεπλεγμένες ενδοκοιλιακές λοιμώξεις. *E.faecium* απομονώθηκε στο 49,4% εξ'αυτών και *E.faecalis* στο 25,4%, ανάμεσά τους και 50 στελέχη VRE. Υψηλά ποσοστά κλινικής επιτυχίας αναφέρονται από τους συγγραφείς: 78.9% όταν η τιγκεκυκλίνη χρησιμοποιήθηκε ως μονοθεραπεία και 72,4% εντός συνδυασμένης θεραπείας (με τη μικρή αυτή διαφορά, πιθανότατα να παριστά διαφορά στη βαρύτητα των ασθενών)³¹⁹. Τέλος, οι Swoboda και συν.³²⁰ πρόσφατα περιγράψαν την εμπειρία τους από τη χορήγηση τιγκεκυκλίνης σε 70 ασθενείς χειρουργικής ΜΕΘ εξαιρετικά δυσμενούς πρόγνωσης (μέσο APACHE II εισαγωγής 27). Η ύπαρξη επιπεπλεγμένης ενδοκοιλιακής λοίμωξης ήταν η ένδειξη χορήγησης στο 70% των ασθενών, ενώ οι εντερόκοκκοι ενεπλέκοντο περίπου στα 4/5 των περιπτώσεων. Υπό αυτές τις συνθήκες οι ερευνητές περιγράφουν 30% θνητότητα εντός ΜΕΘ, χωρίς δυστυχώς λεπτομερέστερους δείκτες αποτελεσματικότητας³²⁰.

1.5.2. Επιπεπλεγμένες λοιμώξεις δέρματος και εξαρτημάτων

Οι λοιμώξεις δέρματος και εξαρτημάτων ταξινομούνται σε πέντε κατηγορίες από την αμερικανική εταιρεία λοιμωξιολογίας (Infectious Diseases Society of America, IDSA): 1) τις επιφανειακές ανεπίπλεκτες λοιμώξεις (κυτταρίτιδα, ερυσίπελας, μολυσματικό κηρίο), 2) τις νεκρωτικές λοιμώξεις, 3) τις λοιμώξεις που προέρχονται από δήγμα ή επαφή με ζώα, 4) τις λοιμώξεις του χειρουργικού πεδίου και 5) τις λοιμώξεις του δέρματος στους ανοσοκατεσταλμένους³³⁴. Όλες οι λοιμώξεις που δεν ανήκουν στην πρώτη κατηγορία θεωρούνται επιπεπλεγμένες, και αποτελούν κατ'εξοχήν πεδίο κλινικών δοκιμών νεώτερων αντιμικροβιακών παραγόντων.

Οι σταφυλόκοκκοι και οι β-αιμολυτικοί στρεπτόκοκκοι αποτελούν τα κύρια αίτια των λοιμώξεων αυτών στην κοινότητα, ενώ στους νοσηλευόμενους ασθενείς ο *S.aureus* ακολουθείται από την *Pseudomonas aeruginosa*, με τους εντεροκόκκους να έπονται. Σημαντικό δε ποσοτό των λοιμώξεων αυτών οφείλονται πλέον σε στελέχη MRSA και VRE (Εικόνα 14)³³⁵.



Εικόνα 14. Συχνότητα απομόνωσης παθογόνων από λοιμώξεις δέρματος και εξαρτημάτων μεταξύ νοσηλευόμενων ασθενών, πρόγραμμα παρακολούθησης αντιμικροβιακής αντοχής SENTRY³³⁵

Υπάρχουν δημοσιευμένες τρεις τυχαιοποιημένες μελέτες φάσεως III³²⁷⁻³²⁹, όπως επίσης και μία (μη τυφλή, μη συγκριτική) φάσεως II³²⁶ για την αποτελεσματικότητα της τιγκεκυκλίνης στις επιπεπλεγμένες λοιμώξεις δέρματος και εξαρτημάτων. Σε όλες τις συγκριτικές μελέτες η τιγκεκυκλίνη αποδείχθηκε μη κατώτερη του παράγοντα ελέγχου (είτε βανκομυκίνη/αζτρεονάμη, είτε αμπικιλλίνη/σουλμπακτάμη με ή χωρίς βανκομυκίνη)³²⁷⁻³²⁹, με απόλυτες τιμές ποσοστών ίασης στους κλινικά αξιολογήσιμους ασθενείς της τάξης του 80%³²⁶⁻³²⁹. Οι εντερόκοκκοι αποτελούσαν έλλασσον μικροβιακό αίτιο στις μελέτες αυτές, ευθυνόμενοι για το 5% περίπου των περιπτώσεων. Εικοσιεπτά περιπτώσεις εντεροκοκκικών λοιμώξεων υπήρχαν συνολικά στο σκέλος της τιγκεκυκλίνης και μεταξύ αυτών κλινική ίαση παρατηρήθηκε στους 21 (78%). Σύμφωνα με τη δημοσιευμένη αναδρομική βιβλιογραφία, τα αποτελέσματα των τυχαιοποιημένων μελετών, επιβεβαιώνονται και στην καθημερινή κλινική ιατρική όπου περίπου 4 στους 5 ασθενείς με επιπεπλεγμένη λοίμωξη του δέρματος και των εξαρτημάτων ιώνται με τη χορήγηση τιγκεκυκλίνης^{319,336}. Ωστόσο, όταν εξετάζονται συγκεκριμένα οι ασθενείς με εντεροκοκκική λοίμωξη, οι αριθμοί γίνονται πολύ μικροί για να εξαχθούν ασφαλή συμπεράσματα.

1.5.3. Εντεροκοκκική βακτηριαμία

Μεταξύ των εντεροκοκκικών λοιμώξεων, ιδιαίτερο κλινικό ενδιαφέρον συγκεντρώνει η εντεροκοκκική βακτηριαμία δεδομένου ότι οι εντερόκοκκοι είναι πλέον το τρίτο, κατά σειρά συχνότητας μικροβιακό αίτιο σε περιπτώσεις νοσοκομειακής προέλευσης⁷. Σκεπτικισμός επικρατεί σχετικά με τη θέση της τιγκεκυκλίνης στην αντιμετώπιση των μικροβιαμικών λοιμώξεων³³⁷, λόγω των ιδιαίτερων φαρμακοκινητικών της χαρακτηριστικών. Συγκεκριμένα, ο μεγάλος όγκος κατανομής της έχει σαν συνέπεια την επίτευξη χαμηλών συγκεντρώσεων στον ορό, συχνά χαμηλότερων από τις MIC των παθογόνων, ιδιαίτερα των Gram αρνητικών²⁶¹.

Τα δεδομένα για την αποτελεσματικότητα της τιγκεκυκλίνης στην αντιμετώπιση της εντεροκοκκικής βακτηριαμίας είναι ελάχιστα. Ενδεικτικά μεταξύ 170 ασθενών με δευτεροπαθή βακτηριαμία (ως αποτέλεσμα ενδοκοιλιακής λοίμωξης, λοίμωξης δέρματος και πνευμονίας της κοινότητας) που προήρχοντο από 8 προοπτικές παρεμβατικές μελέτες αποτελεσματικότητας της τιγκεκυκλίνης, υπήρχαν μόνο 7 περιπτώσεις εντεροκοκκικής αιτιολογίας (4 στο σκέλος της τιγκεκυκλίνης και 3 στο σκέλος του συγκριτικού παράγοντα)³³⁸. Σημειωτέον ότι παρά την απομόνωση παθογόνου στο αίμα, η τιγκεκυκλίνη επέδειξε αποτελεσματικότητα αντίστοιχη με το συγκριτικό παράγοντα, κάτι που σύμφωνα με τους συγγραφείς εξηγείται ενδεχομένως από τις υψηλή συγκεντρωσή της στην εστία της λοίμωξης, η οποία αποτρέπει την “ανατροφολογία” της βακτηριαμίας³³⁸. Επιπλέον, σε αναδρομική μελέτη των Bodmann και συν. αναφέρεται κλινική αποτελεσματικότητα της τιγκεκυκλίνης περίπου 90% σε 376 ασθενείς με Gram θετική βακτηριαμία, σε ένα σύνολο 1025 βαρέως πασχόντων, αρκετοί εκ των οποίων έπασχαν από εντεροκοκκικές λοιμώξεις³¹⁹.

Τα δεδομένα αυτά δεν αρκούν για την εξαγωγή ασφαλών συμπερασμάτων, ωστόσο με δεδομένο αφ’ενός ότι ο σημαντικότερος φαρμακοδυναμικός/φαρμακοκινητικός δείκτης αποτελεσματικότητας της τιγκεκυκλίνης είναι το πηλίκιο AUC/MIC³³⁹ και αφ’ετέρου ότι οι MICs των εντεροκόκκων παραμένουν εξαιρετικά χαμηλές²⁵⁶, μπορεί να υποθεθεί ότι οι συγκεντρώσεις της τιγκεκυκλίνης που επιτυγχάνονται στον ορό, ακόμη και αν είναι χαμηλές, ενδεχομένως να αρκούν για την αποστείρωση του αίματος.

Σε κάθε περίπτωση, και εν αναμονή αρτιότερων δεδομένων από προοπτικές τυχαιοποιημένες μελέτες, η χρήση της τιγκεκυκλίνης σε βακτηριαμικές εντεροκοκκικές λοιμώξεις θα πρέπει να θεωρείται ως έσχατη λύση, ει δυνατό σε συνδυασμό με άλλους παράγοντες και ενδεχομένως όταν η MIC του στελέχους είναι αρκούντως χαμηλή³³⁷.

2. Ειδικό μέρος

2.1. Μέθοδοι

2.1.1. Βακτηριακό στέλεχος

Το βακτηριακό στέλεχος που χρησιμοποιήθηκε στη μελέτη ήταν ένα στέλεχος *E.faecium* ανθεκτικό στη λινεζολίδη και τη βανκομυκίνη (Linezolid resistant VRE, LVRE). Το στέλεχος αυτό είχε απομονωθεί κατά τη διάρκεια μίας επιδημίας VRE στο ΠΓΝ 'Αττικών' το 2005¹⁹³. Η ικανότητα του στελέχους αυτού να προκαλεί ενδοκαρδίτιδα σε κόνικλους είχε ελεγχθεί και επιβεβαιωθεί σε προκαταρκτική μελέτη δύο πειραματοζώων. Το στέλεχος αυτό διαθέτει τουλάχιστον ένα μεταλλαγμένο αλληλίο του γονιδίου του 23S rRNA (της περιοχής V συμπεριλαμβανομένης), όπως κατεδείχθη με ανάλυση μετά από πέψη με περιοριστική ενδονουκλεάση του αμπλικονίου μεγέθους 634 ζευγών βάσεων, χρησιμοποιώντας το ένζυμο *NheI*. Η εξέταση της αλληλουχίας των βάσεων επιβεβαίωσε την ύπαρξη της μετάλλαξης G2576T, η οποία και προσδίδει αντοχή στη λινεζολίδη σε κλινικά στελέχη εντεροκόκκου³⁴⁰. Με αλυσωτή αντίδραση πολυμεράσης, ανεδείχθη επίσης και η ύπαρξη του γονιδίου της εντεροκοκκικής πρωτεΐνης επιφανείας (*enterococcal surface protein, esp*), η οποία συνδέεται με την ικανότητα του εντεροκόκκου να αναπτύσσει βιομεμβράνη³⁴¹.

Το συγκεκριμένο στέλεχος επελέγη με βάση την αντοχή του στα περισσότερα από τα χρησιμοποιούμενα αντιεντεροκοκκικά αντιμικροβιακά (αμπικιλίνη, γενταμικίνη, βανκομυκίνη, λινεζολίδη) σε συνδυασμό με την εγγενή ικανότητα του εντεροκόκκου να προκαλεί ενδοκαρδίτιδα.

2.1.2. Αντιμικροβιακοί παράγοντες

Η σκόνη τιγκεκυκλίνης παρεσχέθη από την εταιρεία Wyeth-Ayerst Research (Pearl River, NY) και η γενταμικίνη αγοράστηκε από την εταιρεία Sigma (St.Louis, MO).

2.1.3. Έλεγχος in vitro ευαισθησίας

Για τον έλεγχο της ευαισθησίας του στελέχους LVRE στα αντιμικροβιακά χρησιμοποιήθηκε η μέθοδος της μικροδιάλυσης, σύμφωνα με τις οδηγίες του CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute). Συγκεκριμένα 100μL ενοφθαλμίσματος μικροβίου σε λογαριθμική φάση ανάπτυξης και πυκνότητας 5×10^7 cfu/ml κατά την κλίμακα McFarland, επωάστηκαν τους 35°C για 24 ώρες με αυξανόμενες συγκεντρώσεις των αντιμικροβιακών παραγόντων. Ως ΕΑΠ (ελάχιστη ανασταλτική πυκνότητα, MIC), ορίστηκε η ελάχιστη συγκέντρωση του αντιμικροβιακού που ανέστειλε την ορατή βακτηριακή ανάπτυξη. Οι ΕΑΠ στην τιγκεκυκλίνη ελέγχθηκαν και με χρήση της μεθόδου E-test (AB Biodisk, Solna, Sweden). Για να προσδιορισθούν οι ελάχιστες βακτηριοκτόνες πυκνότητες (ΕΒΠ), 100μL από τις διαυγείς κυψελίδες επιστρώθηκαν σε αιματούχο άγαρ και επωάστηκαν για 24 ώρες στους 35°C. Ως ΕΒΠ ορίστηκε η μικρότερη συγκέντρωση του αντιμικροβιακού που επιτυγχάνει μείωση του αρχικού ενοφθαλμίσματος κατά 3 δεκαδικούς λογαρίθμους, μετά από την προαναφερθείσα επώαση.

2.1.4. Καμπύλες θανάτωσης με την πάροδο του χρόνου (time-kill assay)

Για την εκτίμηση του in vitro βακτηριοκτόνου αποτελέσματος της τιγκεκυκλίνης και της γενταμικίνης σε συγκέντρωση 0,8 mg/L και 16 mg/L αντίστοιχα, όπως επίσης και του συνδυασμού τους, έναντι ενοφθαλμίσματος LVRE με συγκέντρωση 10^7 cfu/ml, χρησιμοποιήθηκε η μέθοδος των καμπυλών θανάτωσης με την πάροδο του χρόνου. Οι συγκεντρώσεις των αντιμικροβιακών επελέγησαν με βάση τα μέγιστα επίπεδα

που επιτυγχάνονται στον ανθρώπειο ορό, μετά από ενδοφλέβια χορήγηση των συνήθων δόσεων. Η βακτηριακή συγκέντρωση των 10^7 cfu/ml θεωρήθηκε η κατάλληλη, καθώς ανταποκρίνεται στο υψηλό μικροβιακό φορτίο των εκβλαστήσεων. Για όλες τις διαλύσεις χρησιμοποιήθηκε φρέσκος ζωμός Mueller-Hinton, ενώ ένα σωληνάριο χωρίς προσθήκη αντιμικροβιακού χρησιμοποιήθηκε ως μονάδα ελέγχου (control tube).

Εκατό μl από κάθε ένα από τα τέσσερα σωληνάρια (σωληνάριο ελέγχου, τιγκεκυκλίνη 0,8 mg/L, γενταμικίνη 16 mg/L και σωληνάριο συνδυασμού επιστρώθηκαν σε ισάριθμα τρυβλία αιματούχου άγαρ στις 0,2,4 και 24 ώρες και πραγματοποιήθηκαν ποσοτικές ανακαλλιέργειες [7 διαδοχικές αραιώσεις με διαφορά ενός δεκαδικού λογαρίθμου συγκέντρωσης ενοφθαλμίσματος μεταξύ τους, προς αποφυγή μεταφοράς του αντιβιοτικού (φαινόμενο carry-over)]. Οι αποικίες καταμετρήθηκαν μετά από επώαση 24 και 48 ωρών σε ατμόσφαιρα CO₂ 5% και θερμοκρασία 35°C. Οι προκύπτουσες βακτηριακές συγκεντρώσεις αποτέλεσαν τον άξονα των y ενώ ο χρόνος αποτέλεσε τον άξονα των x, σε καρτεσιανό διάγραμμα.

Ως βακτηριοκτόνος δράση ορίσθηκε η μείωση στη βακτηριακή συγκέντρωση στις 24 ώρες, όταν αυτή ήταν μεγαλύτερη ή ίση από τρεις δεκαδικούς λογαρίθμους, σε σύγκριση με το σωληνάριο ελέγχου. Η μείωση ή η αύξηση κατά ≥ 2 δεκαδικούς λογαρίθμους στο σωληνάριο συνδυασμού σε σύγκριση με το σωληνάριο της δραστικότερης αντιμικροβιακής ουσίας ορίσθηκε ως συνέργεια ή ανταγωνισμός αντίστοιχα.

2.1.5. Φαρμακοκινητική μελέτη

Για τον καθορισμό του βέλτιστου δοσολογικού σχήματος της τιγκεκυκλίνης σχεδιάσθηκε μία φαρμακοκινητική μελέτη με τη μέθοδο της διάχυσης σε άγαρ (agar diffusion assay), με χρήση στελέχους *Bacillus subtilis* ATCC 6633 ως δείκτη (indicator) της συγκέντρωσης της τιγκεκυκλίνης. Ζωικός ορός (κονίκλων) χρησιμοποιήθηκε για τη χάραξη των καμπυλών αναφοράς. Συγκεντρώσεις τιγκεκυκλίνης από 0,3 mg/L (το οποίο ήταν και το κατώτερο ανιχνεύσιμο όριο) ως 50 mg/L εφαρμόσθηκαν εις διπλούν, και υπολογίσθηκαν οι μέσες ζώνες αναστολής για κάθε συγκέντρωση τιγκεκυκλίνης. Το μοντέλο είχε γραμμική συμπεριφορά και ο συντελεστής εξάρτησης προσδιορίσθηκε στο 0,99. Πραγματοποιήθηκαν αιμοληψίες σε δύο υγιείς κόνικλους 0,25, 0,5, 1, 2, 4 και 12 ώρες μετά από μία ενδοφλέβια χορήγηση 4 mg/kg σωματικού βάρους τιγκεκυκλίνης. Εν συνεχεία με τη χρήση της μεθόδου διάχυσης και με αναγωγή με βάση τις καμπύλες αναφοράς, προσδιορίσθηκαν οι συγκεντρώσεις της τιγκεκυκλίνης στα ποικίλα χρονικά σημεία. Με τον τρόπο αυτό υπολογίσθηκε η μέγιστη συγκέντρωση C_{max} στον ορό των υγιών κόνικλων. Τέλος χαράχθηκαν οι καμπύλες συγκέντρωσης συναρτήσεως του χρόνου και υπολογίσθηκε η επιφάνεια υπό την καμπύλη, $AUC_{0 \rightarrow 12}$ με τη χρήση του τραπεζοειδούς κανόνα.

2.1.6. Ζωικά πρότυπα

Η μελέτη έλαβε έγκριση από τη Διεύθυνση Κτηνιατρικής της Νομαρχίας Αθηνών, και πραγματοποιήθηκε σύμφωνα με την Ελληνική Νομοθεσία και την Κοινοτική Οδηγία 160/1991. Χρησιμοποιήθηκε πρότυπο πειραματικής ενδοκαρδίτιδας αορτικής βαλβίδας σε κόνικλους. Ο πληθυσμός της μελέτης αποτελείτο από συνολικά 84 άρρενες λευκούς κόνικλους Νέας Ζηλανδίας, βάρους μεταξύ 2,08 και 3,5 kg (διάμεση τιμή 2,7 kg). Τα ζωικά πρότυπα διαβιούσαν σε ατομικούς ανοξείδωτους μεταλλικούς κλωβούς και είχαν πρόσβαση στο νερό και τη συνήθη τροφή τους. Η θερμοκρασία του περιβάλλοντος χώρου διατηρήθηκε σε επίπεδα μεταξύ και 18°C και 22°C και η σχετική υγρασία μεταξύ 55% και 65%. Ο κύκλος φωτός/σκότους αφορούσε τις ώρες 6πμ και 6μμ.

2.1.7. Πρότυπο μικροβιακής ενδοκαρδίτιδας

Αρχικά, προκαλείτο άσηπτη ενδοκαρδίτιδα στα ζωικά πρότυπα με την εισαγωγή πολυαιθυλενικού καθετήρα (Centracath 50, 16G, Vygon) στην αριστερή κοιλία, σύμφωνα με την κλασσική μέθοδο των Perlman και Freedman³⁴². Για την αναισθησία των κόνικλων χρησιμοποιήθηκε υδροχλωρική κεταμίνη (25

mg/kg ενδομυϊκά) και ξυλαζίνη 2%. Εν συνεχεία πραγματοποιείται επιμήκης τραχηλική τομή και αποκάλυψη της δεξιάς κοινής καρωτίδας αρτηρίας. Ακολουθούσε η εισαγωγή του καθετήρα εντός του αγγείου και η προώθησή του, διαμέσου της αορτικής βαλβίδας στην αριστερή κοιλία. Ο καθετήρας παρέμενε στη θέση αυτή καθόλη τη διάρκεια του πειράματος, δημιουργώντας συνθήκες μόνιμης βλάβης της βαλβίδας. Ακολουθούσε στεγανοποίηση του αγγείου με σφιχτή περιδέση πέριξ του καθετήρα, απολίνωση του περιφερικού άκρου του καθετήρα, ενταφιασμός του εντός του υποδορίου ιστού και σύρραφή του δέρματος. Η χρονική στιγμή της εισαγωγής του καθετήρα, θεωρείται και αναφέρεται στη συνέχεια ως χρόνος 0.

Δεκαοκτώ ώρες αργότερα, την ημέρα 1, εγχέετο στους υπό μελέτη κονίκλους, διαμέσου της επιχειλίου ωτικής φλέβας, 1 ml ενοφθαλμίσματος του εντεροκοκκικού στελέχους πυκνότητας 10^8 cfu/ml. Για την παρασκευή του διαλύματος αυτού, χρησιμοποιείται ολονύκτια επώαση του στελέχους LVRE σε ζωμό Mueller-Hinton.

Την ημέρα 2, τα ζωικά πρότυπα τυχαιοποιούνται σε μία από έξη ομάδες: μία ομάδα ελέγχου, 3 ομάδες πενήμερης θεραπείας και δύο ομάδες ελέγχου ενδεχόμενης υποτροπής (ΟΕΥ, βλ. κάτωθι). Οι υπό μελέτη ομάδες ήταν οι ακόλουθες (Πίνακας 19):

- Ομάδα Α, ομάδα ελέγχου (n=14)
- Ομάδα Β, γενταμικίνη 6 mg/kg υποδορίως (sc) άπαξ ημερησίως (n=15)
- Ομάδα Γ, τιγκεκυκλίνη 4 mg/kg ενδοφλεβίως (iv) δις ημερησίως (n=15)
- Ομάδα Δ, συνδυασμός τιγκεκυκλίνης και γενταμικίνης ακολουθώντας τα προαναφερθέντα δοσολογικά σχήματα (n=15)

Σχηματίσθηκαν επίσης δύο ΟΕΥ, οι οποίες αποτελούντο από κονίκλους που έλαβαν θεραπεία με τιγκεκυκλίνη ή συνδυασμό, στα ίδια δοσολογικά σχήματα και για το ίδιο χρονικό διάστημα, ακολουθούμενη από μία περίοδο πέντε ημερών χωρίς θεραπεία. Κατά συνέπεια οι ΟΕΥ είχαν ως ακολούθως (Πίνακας 19):

- Ομάδα Ε, τιγκεκυκλίνη 4 mg/kg ενδοφλεβίως (iv) δις ημερησίως για 5 ημέρες ακολουθούμενη από ισόχρονο διάστημα ελεύθερο αντιμικροβιακών (n=13)
- Ομάδα ΣΤ, θεραπεία με συνδυασμό τιγκεκυκλίνης και γενταμικίνης στα προαναφερθέντα δοσολογικά σχήματα ακολουθούμενη από ισόχρονο διάστημα ελεύθερο αντιμικροβιακών (n=12)

Ομάδα	Είδος θεραπείας	Δόση (mg/kg ΣΒ)	Ημερήσιες δόσεις	Οδός χορήγησης	Διάρκεια θεραπείας (ημέρες)	Διάστημα χωρίς θεραπεία (ημέρες)
A	Control	M/Σ	M/Σ	M/Σ	5	M/Σ
B	Γενταμικίνη	6	1	sc	5	0
Γ	Τιγκεκυκλίνη	4	2	iv	5	0
Δ	Τιγκεκυκλίνη/ Γενταμικίνη	4/6	2/1	iv/sc	5	0
E	Τιγκεκυκλίνη	4	2	iv	5	5
ΣΤ	Τιγκεκυκλίνη/ Γενταμικίνη	4/6	2/1	iv/sc	5	5

Πίνακας 19. Θεραπευτικές ομάδες μελέτης. (M/Σ: μη σχετικό ερώτημα)

Η δόση της τιγκεκυκλίνης επελέγη έτσι ώστε η προκύπτουσα επιφάνεια υπό την καμπύλη συγκέντρωσης χρόνου (AUC), και η οποία αποτελεί τη βέλτιστη προγνωστική φαρμακοκινητική παράμετρο, να συμπίπτει με εκείνη που προκύπτει στους ανθρώπους μετά από μία ενδοφλέβια δόση 100 mg ή μετά από δόση 50 mg σε κατάσταση steady-state (δηλ. μετά την 3^η ή 4^η). Η δόση της γενταμικίνης, όπως και η οδός χορήγησης επελέγησαν με βάση τη βιβλιογραφία³⁴³.

Τα ζωικά πρότυπα των ομάδων Α έως και Δ θυσιάσθηκαν την ημέρα 7 (δηλ. πέντε ημέρες μετά την έναρξη της θεραπείας), δώδεκα ώρες μετά την τελευταία δόση τιγκεκυκλίνης για τις ομάδες Γ και Δ, και εικοσιτέσσερες ώρες μετά την τελευταία δόση γενταμικίνης για τις ομάδες Β και Δ. Οι κόνικλοι των ομάδων Ε και ΣΤ θυσιάσθηκαν την ημέρα 12 (δηλ. πέντε ημέρες μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας) με σκοπό τον έλεγχο ενδεχόμενης υποτροπής, όπως προαναφέρθηκε. Κατά την ώρα της θυσίας, τα ζωικά πρότυπα ετίθεντο σε βαθιά καταστολή με κεταμίνη και ξυλαζίνη, κατά τα αναφερόμενα και στη διαδικασία της τοποθέτησης του καθετήρα, και χορηγείτο μία θανατηφόρος ενδοφλέβια έγχυση νατριούχου πεντοβαρβιτάλης. Σε περίπτωση ανεύρεσης νεκρού ζωικού προτύπου, πραγματοποιείτο νεκροτομή και λήψη καλλιιεργειών εντός δώδεκα ωρών.

Στη στατιστική ανάλυση της αποτελεσματικότητας συμπεριελήφθησαν όλα τα ζωικά πρότυπα που:

- Παρέμειναν ζωντανά καθ' όλη την προκαθορισμένη διάρκεια θεραπείας
ή
- είχαν καταλήξει μετά τη χορήγηση του βακτηριακού στελέχους
και
- στην περίπτωση των ομάδων Β έως Δ είχαν λάβει τουλάχιστον τρεις δόσεις τιγκεκυκλίνης
ή δύο δόσεις γενταμικίνης.

Αντίστοιχα, για να συμπεριληφεί ένα ζωικό πρότυπο των ομάδων Ε και ΣΤ στην ανάλυση, θα έπρεπε να είχε επιζήσει καθ' όλη τη διάρκεια της πενθήμερης θεραπείας.

Κατά τη νεκροτομή, πιστοποιείτο η κατάλληλη θέση του καθετήρα διαμέσου της αορτικής βαλβίδας, όπως επίσης και η παρουσία εκβλαστήσεων. Τα δύο αυτά στοιχεία αποτελούσαν προαπαιτούμενα για τη συμμετοχή ενός ζωικού προτύπου στη μικροβιολογική ανάλυση. Οι εκβλαστήσεις εξαιρούντο άσηπτα, όπως αντίστοιχα πραγματοποιείτο και για ιστικά τεμαχίδια πνεύμονα, ήπατος, σπληνός και νεφρού με διάμεσο βάρος περίπου 50 mg τα οποία, επίσης, αξιολογήθηκαν μικροβιολογικώς.

2.1.8. Μικροβιολογική αξιολόγηση

Οι εξαιρεθείσες εκβλαστήσεις, όπως επίσης και τα ιστικά τεμαχίδια ζυγίζοντο, ομογενοποιούνται σε 1 ml NaCl 0.9% και εν συνεχεία καλλιεργούνται εις διπλούν σε τρυβλία αιματούχου άγαρ. Για την ποσοτική αποτίμηση του βακτηριακού φορτίου πραγματοποιούνται επτά διαδοχικές αραιώσεις 1:10, χρησιμοποιώντας φρέσκο ζωμό Mueller-Hinton (10^{-1} έως 10^{-7}). Μετά από επώαση 48 ωρών σε θερμοκρασία 35°C και ατμόσφαιρα 5% CO₂, καταμετρούντο οι αποικίες *E.faecium* που αναπτύσσοντο στο άγαρ, και η συγκέντρωσή τους εκφραζόταν με τη χρήση του δεκαδικού λογαρίθμου του αριθμού των αποικιών ανά γραμμάριο εκβλάστησης ή οργανικού ιστού (πνεύμων, ήπαρ, σπλην, νεφρός). Κατά τον υπολογισμό της μέσης βακτηριακής συγκέντρωσης στις εκβλαστήσεις, όταν δεν υπήρχε ορατή ανάπτυξη στα τρυβλία αποδίδετο η τιμή του $1,4 \log_{10}$ cfu/g (τιμή η οποία θεωρήθηκε ως το κατώτερο όριο ανίχνευσης της μεθόδου, και υπολογίσθηκε με βάση το μέσο βάρος των εκβλαστήσεων). Κατά τρόπο αντίστοιχο, τα κατώτερα όρια ανίχνευσης για τα ιστικά τεμαχίδια πνεύμονα, ήπατος, σπληνός και νεφρού ήταν αντίστοιχα $3,03 \log_{10}$, $2,86 \log_{10}$, $2,8 \log_{10}$ και $2,77 \log_{10}$ cfu/g. Οι υπολογισμοί αυτοί έγιναν με βάση το μέσο βάρος των εξαιρεθέντων ιστικών τεμαχιδίων.

Τα στελέχη τα οποία αναπτύχθηκαν στις καλλιέργειες των εκβλαστήσεων ελέγχθηκαν για το ενδεχόμενο ανάπτυξης in vivo ανοχής κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Για το σκοπό αυτό η ΕΑΠ του αρχικά χορηγηθέντος στελέχους συγκρίθηκε με τις ΕΑΠ των βακτηρίων που απομονώθηκαν από την καλλιέργεια των εκβλαστήσεων, χρησιμοποιώντας τη μέθοδο του e-test (AB Biodisk, Solna, Sweden).

2.1.9. Στατιστική ανάλυση

Το βακτηριακό φορτίο των εκβλαστήσεων και των ιστικών τεμαχιδίων εκφράσθηκε χρησιμοποιώντας τη μέση τους τιμή \pm SE. Για τη σύγκριση μεταξύ των ομάδων εφαρμόσθηκε η ανάλυση μεταβλητότητας μιας κατεύθυνσης (one way analysis of variance, ANOVA). Η διόρθωση κατά Bonferroni για πολλαπλές συγκρίσεις χρησιμοποιήθηκε για την αποφυγή τυχαίων συσχετίσεων. Τα ποσοστά των στείρων εκβλαστήσεων μεταξύ των ομάδων συγκρίθηκαν μεταξύ τους με τη δοκιμασία Fisher's exact test. Τιμές του p μικρότερες του 0,05 θεωρήθηκαν στατιστικά σημαντικές.

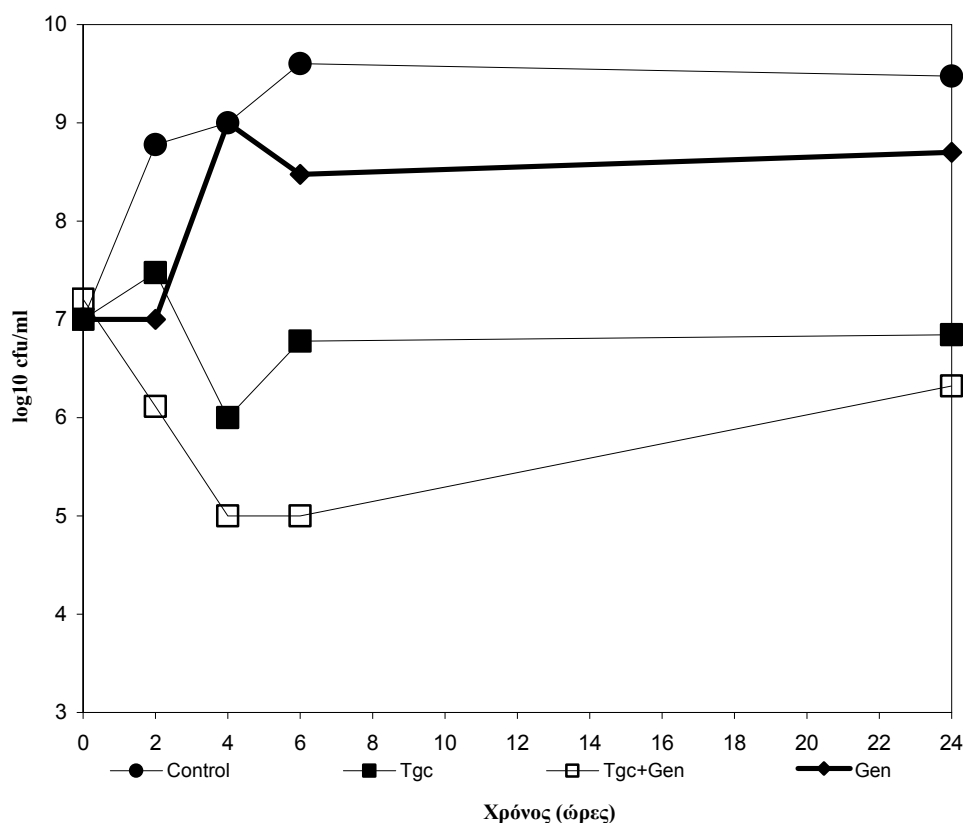
2.2. Αποτελέσματα

2.2.1. In vitro δοκιμασίες ευαισθησίας

Οι ΕΑΠ/ΕΒΠ του στελέχους LVRE, που προσδιορίσθηκαν με τη μέθοδο της μικροδιάλυσης σε ζωμό, είχαν ως ακολούθως: αμπικιλίνη 128/512 mg/L, γενταμικίνη 64/>128 mg/L, βανκομυκίνη 512/>512 mg/L, λινεζολίδη 12/>512 mg/L, τετρακυκλίνη 1/>8 mg/L, μινοκυκλίνη 1/>8 mg/L, τιγκεκυκλίνη 0,06/>2 mg/L.

2.2.2. Καμπύλες θανάτωσης με την πάροδο του χρόνου (time-kill assay)

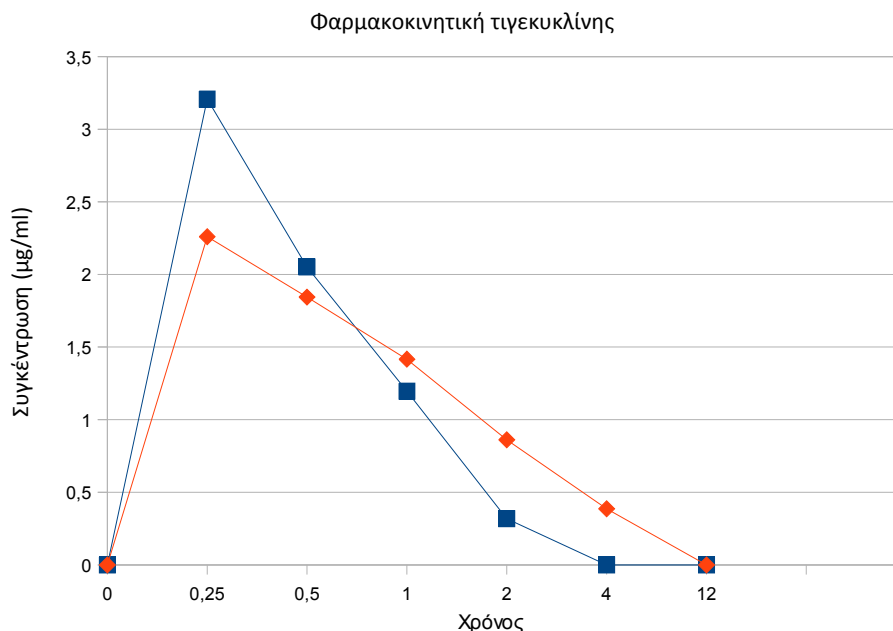
Η in vitro δραστηριότητα των υπό μελέτη αντιμικροβιακών σχημάτων απεικονίζονται στην Εικόνα 15. Η τιγκεκυκλίνη ως μονοθεραπεία και σε συνδυασμό με γενταμικίνη ήταν μικροβιοκτόνος μετά από επώαση 24 ωρών. Δεν ανεδείχθη συνεργική ή ανταγωνιστική δράση.



Εικόνα 15. Καμπύλες θανάτωσης στελέχους VRE ανθεκτικού στη λινεζολίδη με την πάροδο του χρόνου. Πλήρης κύκλος (●): Ομάδα ελέγχου, Ρόμβος (◆): Γενταμικίνη 16 mg/L, Πλήρες τετράγωνο (■): τιγκεκυκλίνη 0.8 mg/L, Κενό τετράγωνο (□): Τιγκεκυκλίνη 0.8 mg/L + Γενταμικίνη 16 mg/L.

2.2.3. Φαρμακοκινητική μελέτη

Οι μέγιστες συγκεντρώσεις στον ορό των δύο κόνικλων, Cmax, ήταν 3,21 και 2,26 mg/L αντίστοιχα (Μέση τιμή 2,735 mg/L, Εικόνα 16). Οι προκύπτουσες επιφάνειες υπό την καμπύλη, AUC_{0→12}, ήταν 2,95 και 5,55 mg*h/L (μέση τιμή 4,25 mg*h/L).



Εικόνα 16. Συγκέντρωση τιγεκυκλίνης σε ορό δύο υγιών κόνικλων μετά bolus έγχυση τιγεκυκλίνης σε δόση 4 mg/kg

2.2.4. In vivo μελέτη

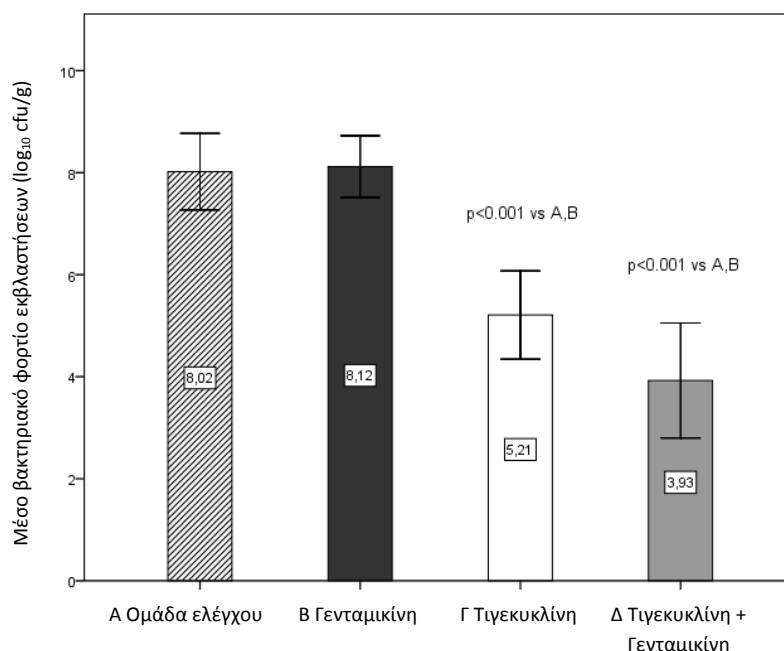
Όλα τα ζωικά πρότυπα της ομάδας ελέγχου (Ομάδα Α) όπως επίσης και εκείνα που έλαβαν μόνο γενταμικίνη (Ομάδα Β) είχαν υψηλό βακτηριακό φορτίο στις εκβλαστήσεις. Κανένα από τα θεραπευτικά σχήματα δεν επέδειξε ιδιαίτερη ικανότητα αποστείρωσης των εκβλαστήσεων. Μόνο δύο κόνικλοι της Ομάδας Δ (2/15, 13%) είχαν στείρες εκβλαστήσεις και δεν παρατηρήθηκε στατιστική διαφορά στο ποσοστό αποστείρωσης μεταξύ των ομάδων Β, Γ και Δ σε σχέση με την Ομάδα ελέγχου.

Ο μέσος δεκαδικός λογάριθμος της βακτηριακής συγκέντρωσης στις εκβλαστήσεις ήταν μικρότερος σε στατιστικά σημαντικό βαθμό στις ομάδες Γ και Δ σε σχέση με τις ομάδες Α και Β (Εικόνα 17). Η προσθήκη της γενταμικίνης στη τιγεκυκλίνη είχε ως αποτέλεσμα μία περαιτέρω μείωση του μικροβιακού φορτίου, ωστόσο σε βαθμό μη στατιστικά σημαντικό ($p=0.23$). Όλα τα εντεροκοκκικά στελέχη τα οποία αναπτύχθηκαν στις καλλιέργειες των εκβλαστήσεων παρέμεναν ευαίσθητα στην τιγεκυκλίνη.

Τα αποτελέσματα των ιστικών καλλιιεργειών (Πίνακας 20) ήταν αντίστοιχα στις ομάδες Α και Β, καταδεικνύοντας υψηλό βακτηριακό φορτίο. Οι καλλιέργειες σπληνός, ήπατος και νεφρού ήταν πιο συχνά θετικές ($p<0.05$) στις ομάδες Α και Β σε σχέση με τις ομάδες Γ και Δ. Όσον αφορά τον πνευμονικό ιστό, τα ζωικά πρότυπα που έλαβαν τιγεκυκλίνη είχαν υψηλότερο ποσοστό αποστείρωσης ($p<0.05$) σε σχέση με εκείνα που δεν είχαν λάβει.

Όλα τα ζωικά πρότυπα που τυχαιοποιήθηκαν στις ομάδες Ε και ΣΤ συμπεριλήφθηκαν στην ανάλυση, δεδομένου ότι όλα επιβίωσαν πέραν της ημέρας 7 (δηλ. ολοκλήρωσαν την πενθήμερη θεραπεία). Παρατηρήθηκε μία περαιτέρω αύξηση στα ποσοστά αποστείρωσης των εκβλαστήσεων μετά τη διακοπή της θεραπείας, τόσο μεταξύ των κόνικλων που έλαβαν μονοθεραπεία με τιγεκυκλίνη, όσο και εκείνων που

έλαβαν συνδυασμό (από 0% σε 17% και από 13% σε 31% αντιστοίχως). Ωστόσο, οι διαφορές αυτές δεν έφτασαν το όριο της στατιστικής σημαντικότητας. Το βακτηριακό φορτίο στις εκβλαστήσεις δεν αυξήθηκε στις ομάδες Ε και ΣΤ (Εικόνα 18), αντιθέτως μία μη στατιστικά σημαντική ($p=0.12$) τάση για μείωση παρατηρήθηκε στην ομάδα που έλαβε μονοθεραπεία με τιγκεκυκλίνη (\log_{10} cfu/g 5.21 vs. 3.86).



Εικόνα 17. Μέσο ($\pm 2SE$) βακτηριακό φορτίο στις εκβλαστήσεις μεταξύ των θεραπευτικών ομάδων

	Μη στέρια δείγματα/ Σύνολο			
	Πνεύμονας	Ήπαρ	Σπλην	Νεφρός
Ομάδα ελέγχου	6/14	9/14	9/14	6/14
Γενταμικίνη	6/15	6/15	7/15	5/15
Σύνολο (κόνικλοι που δεν έλαβαν τιγκεκυκλίνη)	12/29	15/29	16/29	11/29
Τιγκεκυκλίνη	1/15	1/15 [†]	1/15 ^{††}	0/15 ^{††}
Τιγκεκυκλίνη + Γενταμικίνη	1/15	0/15 ^{††}	0/15 ^{††}	0/15 ^{††}
Σύνολο (κόνικλοι που έλαβαν τιγκεκυκλίνη)	2/30*	1/30*	1/30*	0/30*

[†] $p < 0.05$ σε σχέση με την ομάδα ελέγχου.

* $p < 0.01$ σε σχέση με τους κόνικλους που δεν έλαβαν τιγκεκυκλίνη.

^{††} $p < 0.05$ σε σχέση με την ομάδα Β (κόνικλοι που έλαβαν μονοθεραπεία με γενταμικίνη)

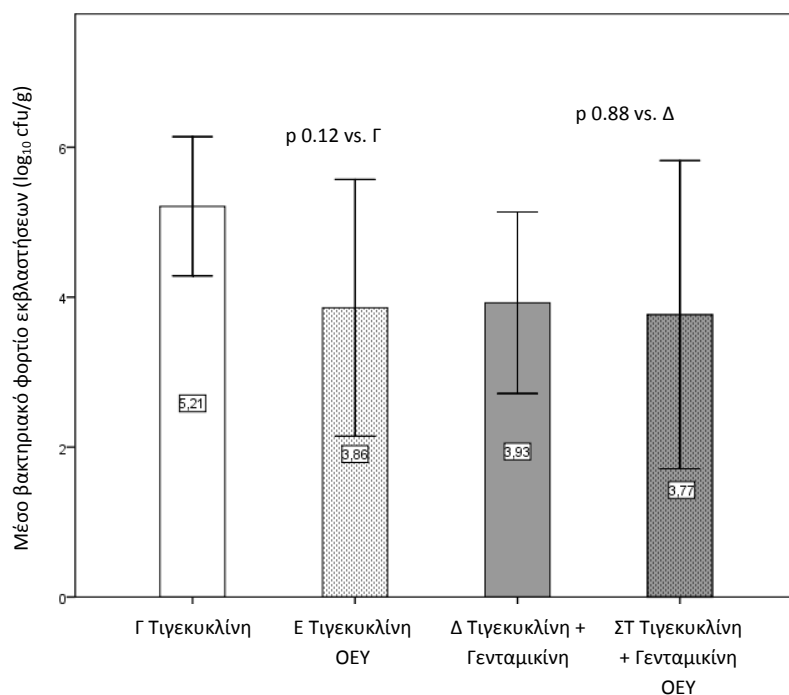
Πίνακας 20. Αποτελέσματα καλλιιεργειών περιφερικών ιστών. Τα ποσοστά αποστείρωσης μεταξύ των ομάδων συγκρίθηκαν με τη χρήση της δοκιμασίας Fisher's exact test.

2.3. Συζήτηση

Στην παρούσα μελέτη πειραματικής ενδοκαρδίτιδας από στέλεχος *E.faecium* ανθεκτικό στη βανκομικίνη και τη λινεζολίδη, η τιγκεκυκλίνη αποδείχθηκε ικανή να μειώσει σε στατιστικά σημαντικό βαθμό το βακτηριακό φορτίο των εκβλαστήσεων, τόσο ως μονοθεραπεία, όσο και σε συνδυασμό με γενταμικίνη.

Τα αποτελέσματα αυτά συμφωνούν με τα αποτελέσματα προηγούμενων in vivo μελετών, που εξέτασαν τη δραστηριότητα της τιγκεκυκλίνης σε ζωικά πρότυπα ενδοκαρδίτιδας. Συγκεκριμένα, οι Lefort και συν.²⁵⁹ έδειξαν ότι η τιγκεκυκλίνη μείωσε τη βακτηριακή συγκέντρωση VRE κατά περίπου 2 με 4 δεκαδικούς λογαριθμούς cfu/g σε κόνικλους. Αντίστοιχη μείωση παρατηρήθηκε από τους Muirhy και συν.²⁶² σε πειραματικό πρότυπο ενδοκαρδίτιδας σε επίμυες από στελέχη *E.faecalis* ευαίσθητα και ανθεκτικά στη

βανκομυκίνη. Πρόσφατα, οι Jacqueline και συν.³⁴⁴ εξέτασαν τη δραστικότητα της κεφταρολίνης, της δαπτομυκίνης και της τιγκεκυκλίνης σε πρότυπο σταφυλοκοκκικής ενδοκαρδίτιδας σε κονίκλους από στελέχη MSSA, MRSA και GISA. Στη μελέτη αυτή η τιγκεκυκλίνη επέδειξε ικανότητα μείωσης του βακτηριακού φορτίου των εκβλαστήσεων, αν και σε μικρότερο βαθμό σε σχέση με τους λοιπούς αντιμικροβιακούς παράγοντες. Τα *in vivo* δεδομένα για τη χρήση της τιγκεκυκλίνης σε ενδοκαρδίτιδα σε ανθρώπους είναι πολύ λιγότερα, καθώς περιγράφονται μόνο δύο περιπτώσεις ασθενών με VRE ενδοκαρδίτιδα που έλαβαν τιγκεκυκλίνη, με επιτυχία και στις δύο αναφορές, αμφότεροι σε συνδυασμό με δαπτομυκίνη^{188,235}.



Εικόνα 18. Μέσο ($\pm 2SE$) βακτηριακό φορτίο στις εκβλαστήσεις στις Ομάδες Ελέγχου Υποτροπής (ΟΕΥ, Ομάδες Ε και ΣΤ) σε σχέση με τις ομάδες πενήμερης θεραπείας (Γ και Δ)

Τα αποτελέσματά μας καταδεικνύουν μέση μείωση του αριθμού των αποικιών στις εκβλαστήσεις κατά $2,8 \log_{10}$ στα ζωικά πρότυπα που έλαβαν τιγκεκυκλίνη και κατά $4,1 \log_{10}$ σε εκείνα που έλαβαν το συνδυασμό. Η μείωση αυτή είναι συγκρίσιμη με εκείνη που προκαλείται από αντιμικροβιακούς παράγοντες που έχουν ένδειξη για τη θεραπεία της κλινικής ΛΕ. Στα πλαίσια αυτά, ο συνδυασμός αμπικιλλίνης-γενταμικίνης (που αποτελεί τη θεραπεία εκλογής για ΛΕ από ευαίσθητα εντεροκοκκικά στελέχη) σε πειραματική ενδοκαρδίτιδα από ευαίσθητο στέλεχος *E.faecalis* μείωσε τον αριθμό των αποικιών κατά $3,5$ δεκαδικούς λογαρίθμους (από $9,2 \pm 0,4 \log_{10}$ cfu/g στην ομάδα ελέγχου σε $5,7 \pm 1,1 \log_{10}$ cfu/g στην ομάδα που έλαβε αμπικιλλίνη-γενταμικίνη)³⁴⁵. Κατά τρόπο αντίστοιχο, σε επίμυες με πειραματική ενδοκαρδίτιδα από στέλεχος εντεροκόκκου ευαίσθητου στα γλυκοπεπτιδία, η βανκομυκίνη (η οποία θα μπορούσε να θεωρηθεί θεραπεία εκλογής στους ανθρώπους σε μία τέτοια λοίμωξη) προκάλεσε μείωση του βακτηριακού φορτίου των εκβλαστήσεων κατά $4,23$ δεκαδικούς λογαρίθμους²²⁸. Παρά ωστόσο τα δεδομένα αυτά και σε αντιδιαστολή με ό,τι συμβαίνει με βακτηριοκτόνους παράγοντες, το χαμηλό ποσοστό αποστείρωσης των εκβλαστήσεων που παρατηρήθηκε στη μελέτη μας θα μπορούσε να θεωρηθεί ως προγνωστικός παράγων αποτυχίας της χρήσης της τιγκεκυκλίνης στην ενδοκαρδίτιδα σε ανθρώπους.

Η διασταυρούμενη αντοχή μεταξύ της λινεζολίδης και άλλων αντιμικροβιακών παραγόντων που δρουν στο βακτηριακό ριβόσωμα (όπως οι τετρακυκλίνες), θα μπορούσε να αποτελεί αντικείμενο ανησυχίας. Οι Besier και συν.³⁴⁶ απέδειξαν ότι σε στέλεχη *S.aureus* η αντοχή στη λινεζολίδη συνεδέετο με μειωμένη

ευαισθησία σε άλλους 'ριβωσωματικούς' παράγοντες όπως η χλωραμφενικόλη και η κινουπριστίνη/νταλφοπριστίνη. Τα δεδομένα μας τεκμηριώνουν ότι η αποτελεσματικότητα της τιγκεκυκλίνης δεν επηρεάζεται από το φαινότυπο ανοχής στη βανκομυκίνη ή τη λινεζολίδη, κάτι αναμενόμενο δεδομένου αφ' ενός μεν του διαφορετικού τρόπου δράσης (σε σχέση με τη βανκομυκίνη) και αφ' ετέρου του διαφορετικού επιτόπου πρόσδεσης στο ριβόσωμα (σε σχέση με τη λινεζολίδη). Η ανοχή στη λινεζολίδη αποδίδεται κυρίως σε σημειακές μεταλλάξεις στην περιοχή V του 23S rRNA (κυρίως στη μετάλλαξη G2576T, όπως στο στέλεχος που χρησιμοποιήθηκε στην παρούσα μελέτη)¹⁹⁵, ενώ η τιγκεκυκλίνη συνδέεται με την υπομονάδα 16S rRNA του βακτηριακού ριβοσώματος²⁵⁴.

Η ΛΕ και ειδικά η εντεροκοκκική ΛΕ αποτελεί υπόδειγμα λοίμωξης που απαιτεί συνδυαστική θεραπεία. Υπάρχουν ελάχιστα δεδομένα στη διεθνή βιβλιογραφία σχετικά με τη συνεργική δυνατότητα της τιγκεκυκλίνης με άλλους αντιμικροβιακούς παράγοντες²⁶⁰. Η μελέτη μας παρέχει δεδομένα σχετικά με το συνδυασμό της τιγκεκυκλίνης με τη γενταμικίνη, η οποία αποτελεί έναν από τους κυριότερους αντιμικροβιακούς παράγοντες σε συνδυασμό στις εντεροκοκκικές λοιμώξεις. In vitro, στις καμπύλες θανάτωσης με την πάροδο του χρόνου, δεν παρατηρήθηκε συνέργεια ή ανταγωνισμός. In vivo, η προσθήκη της γενταμικίνης στην τιγκεκυκλίνη οδήγησε σε περαιτέρω μείωση του βακτηριακού φορτίου κατά $1,25 \log_{10}$ cfu/g. Η διαφορά αυτή δεν ήταν στατιστικά σημαντική, ωστόσο για να ήταν δυνατό να ανιχνευθεί μία τέτοια μείωση με στατιστική ισχύ 0,8, θα απαιτούντο περίπου 50 ζωικά πρότυπα ανά ομάδα. Τα αποτελέσματα αυτά είναι προς την ίδια κατεύθυνση με τα δεδομένα των McConeghy και LaPlante³⁴⁷, οι οποίοι έδειξαν συνέργεια μεταξύ της τιγκεκυκλίνης και της γενταμικίνης εναντίον στελέχους *S.aureus* που παράγει βιομεμβράνη σε ένα in vitro φαρμακοδυναμικό μοντέλο. Ένα άλλο ενδιαφέρον εύρημα ήταν ότι η διαφορά μεταξύ των ομάδων τιγκεκυκλίνης και τιγκεκυκλίνης-γενταμικίνης δεν ήταν ανιχνεύσιμη πέντε ημέρες μετά τη διακοπή της θεραπείας. Πιθανότατα, η προσθήκη της γενταμικίνης επιταχύνει τη μικροβιολογική ανταπόκριση κατά τη διάρκεια της θεραπείας, μία ιδιότητα που χαρακτηριστικά αποδίδεται στην ομάδα των αμινογλυκοσιδών. Μετέπειτα μελέτες στο πεδίο αυτό, θα πρέπει πιθανώς να διευκρινίσουν την ενδεχόμενη συνεργική δράση της τιγκεκυκλίνης με αντιμικροβιακούς παράγοντες όπως η δαπτομυκίνη ή η ριφαμπικίνη.

Η δοσολογία των αντιμικροβιακών στα πειραματικά πρότυπα, είναι κρίσιμη προκειμένου να εξαχθούν συμπεράσματα που να ανταποκρίνονται στην ανθρώπινη θεραπευτική. Η δόση της τιγκεκυκλίνης που χρησιμοποιήθηκε στη μελέτη αυτή παρήγαγε AUC συγκρίσιμη με εκείνη που παρατηρείται στους ανθρώπους. Σε μία σοβαρή λοίμωξη, όπως είναι η ΛΕ από VRE, αν πρόκειται να χρησιμοποιηθεί τιγκεκυκλίνη, τότε κατά πάσα πιθανότητα αυτό θα γίνει στη δόση των 100mg δις ημερησίως. Σε μία τέτοια περίπτωση αναμένεται AUC της τάξης των $5 \text{ mg} \cdot \text{h} / \text{L}^{261}$, η οποία δεν απέχει πολύ από την τιμή που επετεύχθη στην παρούσα μελέτη. Αξίζει να σημειωθεί ότι τα δεδομένα μας συμφωνούν και επαυξάνουν το εύρημα των Lefort και συν.²⁵⁹, ότι πέραν μιας συγκεκριμένης δόσης (η οποία στο μοντέλο της πειραματικής ενδοκαρδίτιδας σε κονίκλους φαίνεται να είναι γύρω στα 7 με 8 mg/kg/d), και συνεπώς ενός αντίστοιχου λόγου AUC/MIC (ο οποίος στη μελέτη μας ήταν 70,8) δεν αναμένεται περαιτέρω βακτηριακή θανάτωση.

Τα δεδομένα από τις μελέτες πειραματικής ενδοκαρδίτιδας ισχυροποιούνται και η εξαγωγή συμπερασμάτων εφαρμόσιμων στην αντίστοιχη ανθρώπινη λοίμωξη καθίσταται περισσότερο επιστημονικά ορθή, όταν υπάρχει απόδειξη της διατήρησης του θεραπευτικού αποτελέσματος. Για το λόγο αυτό συνιστάται ο έλεγχος ενδεχομένου υποτροπής της λοίμωξης μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας στις μελέτες της πειραματικής ενδοκαρδίτιδας^{348,349}. Εξ' όσων γνωρίζουμε η παρούσα είναι η πρώτη μελέτη VRE ενδοκαρδίτιδας στη διεθνή βιβλιογραφία που ασχολείται με το θέμα αυτό. Τα αποτελέσματά της υποστηρίζουν την άποψη ότι το θεραπευτικό αποτέλεσμα της τιγκεκυκλίνης, είναι διατηρήσιμο. Ένα από τα πλέον ενδιαφέροντα ευρήματά της παρούσας μελέτης είναι ότι στους κονίκλους που έλαβαν μονοθεραπεία με τιγε-

κυκλίνη, το βακτηριακό φορτίο στις εκβλαστήσεις πέντε ημέρες μετά τη διακοπή της θεραπείας (Ομάδα Ε) ήταν ακόμη χαμηλότερο σε σχέση με το αντίστοιχο κατά την ολοκλήρωση της θεραπείας (Ομάδα Γ, Εικόνα 18). Η ίδια τάση αφορούσε και τα ποσοστά αποστείρωσης. Οι διαφορές δεν ήταν στατιστικά σημαντικές, ωστόσο η μελέτη δεν είχε αρκετή ισχύ για να αναδείξει μια τέτοια διαφορά. Η εμμονή του θεραπευτικού αποτελέσματος δεν αποτελεί σταθερό εύρημα στις μελέτες υποτροπής πειραματικής ενδοκαρδίτιδας, και το μικροβιακό φορτίο των εκβλαστήσεων μπορεί να αυξάνεται μετά τη διακοπή της θεραπείας^{307,350}. Μία πιθανή εξήγηση αυτής της ευνοϊκής έκβασης της τιγκεκυκλίνης θα μπορούσε να είναι η υψηλή διείσδυση του μορίου της στις εκβλαστήσεις²⁵⁹ σε συνδυασμό με τις πλεονεκτικές φαρμακοδυναμικές/ φαρμακοκινητικές ιδιότητες όπως το post-antibiotic effect των 4,5 ωρών²⁵⁹ και ο μεγάλος όγκος κατανομής³⁵¹.

Η ΛΕ αποτελεί συστηματική λοίμωξη, όπως καταδεικνύεται και στη μελέτη αυτή από τις θετικές καλλιέργειες των περιφερικών ιστών. Μάλιστα φαίνεται να υπάρχει μία αναλογική σχέση μεταξύ του βακτηριακού φορτίου των εκβλαστήσεων και εκείνου των περιφερικών ιστών. Θα ήταν λογικό, η εκρίζωση των εξωκαρδιακών μεταστατικών εστιών να αποτελεί έναν από τους θεραπευτικούς στόχους επί ύπαρξης ΛΕ. Σε μία τέτοια περίπτωση, η τιγκεκυκλίνη, η οποία εμφάνισε εξαιρετική αποτελεσματικότητα στην αποστείρωση των περιφερικών ιστών στην παρούσα μελέτη και χαρακτηρίζεται από πλεονεκτική φαρμακοκινητική³⁵¹ θα μπορούσε να αποτελεί τμήμα ενός θεραπευτικού σχήματος.

Η τρέχουσα μελέτη παρέχει ενδείξεις αποτελεσματικότητας της τιγκεκυκλίνης ως μονοθεραπεία όπως και του συνδυασμού της με γενταμικίνη σε ενδοκαρδίτιδα από στέλεχος LVRE, ωστόσο υπάρχουν κάποιιο περιορισμοί στην ερμηνεία των αποτελεσμάτων της. Κατά πρώτον, και δεδομένου ότι το υπεύθυνο στέλεχος δεν προερχόταν από ενδοκαρδίτιδα σε άνθρωπο, θα μπορούσε να υποστηριχθεί ότι το εξαιρετικά 'κακόηθες' προφίλ αντοχής του μειώνει τη φυσική του ικανότητα πρόκλησης κλινικής λοίμωξης. Αντίθετα όμως με τον ισχυρισμό αυτό, το συγκεκριμένο στέλεχος απεδείχθη ικανό να προκαλεί ενδοκαρδίτιδα στους κονίκλους κατά τρόπο σταθερό και συνεχή. Επίσης, υπάρχει τεκμηρίωση ότι η αντοχή στη λινεζολίδη δεν επηρεάζει τη λοιμογονικότητα ενός στελέχους, παρά μόνο εάν όλα τα αντίγραφα του 23S rDNA φέρουν την υπεύθυνη μετάλλαξη (κυρίως την G2576T)¹⁹⁵. Επιπλέον, το εν λόγω βακτήριο έφερε το γονίδιο *esp*, το οποίο εντοπίζεται πιο συχνά σε στελέχη ικανά να προκαλέσουν ΛΕ σε ανθρώπους. Ένας περιορισμός στην αξιολόγηση της μελέτης, προέρχεται από το γεγονός ότι δεν παρεμβλήθηκαμε στη φαρμακοκινητική της τιγκεκυκλίνης στους κονίκλους, κάτι που θα συνέβαινε αν χρησιμοποιούσαμε μεταβαλλόμενους ρυθμούς έγχυσης μέσω αντλιών χορήγησης με ειδικό λογισμικό. Κάτι τέτοιο, θα οδηγούσε σε ασφαλέστερη εξαγωγή συμπερασμάτων σχετικά με την ανθρώπινη θεραπευτική, ωστόσο μία τέτοια τεχνολογία δεν ήταν διαθέσιμη το χρονικό διάστημα των πειραμάτων. Παρ'όλα αυτά, η παρατηρηθείσα AUC και συνεπώς ο λόγος AUC/MIC, με την ενδογενή φαρμακοκινητική των κονίκλων αποδείχθηκε συγκρίσιμη με την αντίστοιχη ανθρώπινο μετά τη χορήγηση των συνήθων δόσεων, δεδομένου ότι προσδιορίστηκε στα επίπεδα των 5 mg*h/L. Τέλος θα πρέπει να σχολιασθεί ότι στην παρούσα μελέτη ελέγχθηκε ένας μόνο συνδυασμός αντιμικροβιακών, αυτός με τη γενταμικίνη. Ο φαινότυπος αντοχής εντούτοις του στελέχους LVRE δεν άφηνε πολλά περιθώρια επιλογής και η δαπτομυκίνη, που θα αποτελούσε έναν ενδιαφέροντα συμπαραγόντα, δεν ήταν διαθέσιμη στη φαρμακευτική αγορά το χρονικό διάστημα των πειραμάτων.

2.4. Συμπεράσματα

Στο συγκεκριμένο πρότυπο πειραματικής ενδοκαρδίτιδας σε κόνικλους από ένα στέλεχος *E.faecium* ανθεκτικό στη βανκομυκίνη και τη λινεζολίδη, η χορήγηση τιγκεκυκλίνης, τόσο ως μονοθεραπεία, όσο και σε συνδυασμό με γενταμικίνη, οδήγησε αφ'ενός σε διατηρήσιμη μείωση του μικροβιακού φορτίου των εκβλαστήσεων, όπως αυτή παρατηρήθηκε κατά τη διάρκεια της θεραπείας, και αφ'ετέρου σε αξιόπιστη αποστείρωση των περιφερικών ιστών. Η τιγκεκυκλίνη, θα μπορούσε να αποτελεί μέρος της φαρμακευτικής αγωγής στην περίπτωση ασθενούς με εντεροκοκκική ενδοκαρδίτιδα από στέλεχος ανθεκτικό στη βανκομυκίνη ή/και στη λινεζολίδη, η επίπτωση του οποίου φαίνεται αυξανόμενη. Τέλος, θα μπορούσε να αποτελέσει επιλογή, πάντα σε συνδυασμό, για τον πάσχοντα από εντεροκοκκική ενδοκαρδίτιδα και αλλεργία στις β-λακτάμες ή δυσανεξία στις αμινογλυκοσίδες ή τη βανκομυκίνη.

Περίληψη

Οι εντερόκοκκοι συγκαταλέγονται μεταξύ των συχνότερων αιτιών λοιμώδους ενδοκαρδίτιδας, τη στιγμή που θεραπευτικά προβλήματα ανακύπτουν από την εγγενή τους τάση να συσσωρεύουν μηχανισμούς αντοχής. Στη διδακτορική αυτή διατριβή αξιολογήθηκε η αποτελεσματικότητα της τιγκεκυκλίνης, τόσο ως μονοθεραπεία, όσο και σε συνδυασμό με γενταμικίνη σε ζωικό πρότυπο ενδοκαρδίτιδας, σε κονίκλους, από στέλεχος *Enterococcus faecium* ανθεκτικό στη βανκομυκίνη και τη λινεζολίδη

Τα ζωικά πρότυπα στα οποία προκλήθηκε πειραματική λοιμώδης ενδοκαρδίτιδα τυχαιοποιήθηκαν σε 4 ομάδες: ομάδα ελέγχου (n=14), γενταμικίνη 6 mg/kg υποδορίως, άπαξ ημερησίως (n=15), τιγκεκυκλίνη 4 mg/kg ενδοφλεβίως, δις ημερησίως (n=15) και τιγκεκυκλίνη σε συνδυασμό με γενταμικίνη στα προαναφερθέντα δοσολογικά σχήματα (n=15). Η διάρκεια της θεραπείας ήταν 5 ημέρες. Με σκοπό τον έλεγχο του ενδεχομένου υποτροπής της λοίμωξης μετά το τέλος της θεραπείας μελετήθηκαν άλλες δύο ομάδες, στις οποίες χορηγήθηκε τιγκεκυκλίνη (n=13) ή συνδυασμός (n=12). Τα ζωικά αυτά πρότυπα θυσιάστηκαν 5 ημέρες μετά το τέλος της αντιμικροβιακής θεραπείας. Όλα τα ζωικά πρότυπα υποβλήθηκαν σε νεκροτομή, και πραγματοποιήθηκε ποσοτική καλλιέργεια των αφαιρεθέντων εκβλαστήσεων, όπως επίσης και ιστικών τεμαχιδίων πνεύμονος, ήπατος, σπληνός και νεφρού.

Η ελάχιστη ανασταλτική πυκνότητα της τιγκεκυκλίνης του υπό μελέτη στελέχους ήταν 0,06 μg/ml. Χρησιμοποιώντας τη μέθοδο των καμπυλών θανάτωσης με την πάροδο του χρόνου, αναδείχθηκε η βακτηριοκτόνος της δράση. In vivo, παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική μείωση του βακτηριακού φορτίου των εκβλαστήσεων στα ζωικά πρότυπα που έλαβαν τιγκεκυκλίνη, σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου και την ομάδα της γενταμικίνης (\log_{10} cfu/g: 5,21 vs 8,02 και 8,12 αντίστοιχα, $p < 0.001$). Η προσθήκη γενταμικίνης οδήγησε σε περαιτέρω, μη στατιστικά σημαντική, μείωση στον αριθμό των αποικιών (\log_{10} cfu/g: 3,93, $p = 0.23$ συγκριτικά με την ομάδα της τιγκεκυκλίνης). Κανένα στέλεχος δεν ανέπτυξε in vivo αντοχή στην τιγκεκυκλίνη. Ανάλογα αποτελέσματα παρατηρήθηκαν και στις ιστικές καλλιέργειες. Στις ομάδες ελέγχου υποτροπής, δεν παρατηρήθηκε αύξηση του βακτηριακού φορτίου.

Συμπερασματικά, η τιγκεκυκλίνη αποδείχθηκε αποτελεσματική στη μείωση του βακτηριακού φορτίου των εκβλαστήσεων και την αποστείρωση των περιφερικών ιστών, σε πειραματικό πρότυπο λοιμώδους ενδοκαρδίτιδας σε κονίκλους από στέλεχος *E. faecium* ανθεκτικό στη βανκομυκίνη και τη λινεζολίδη, ακόμη και πέντε ημέρες μετά τη διακοπή της θεραπείας. Δεν παρατηρήθηκε in vitro ή in vivo συνέργεια ή ανταγωνισμός με τη γενταμικίνη. Η τιγκεκυκλίνη, θα μπορούσε να αποτελεί τμήμα ενός θεραπευτικού συνδυασμού για την αντιμετώπιση της ανθρωπείου, πολυανθεκτικής, εντεροκοκκικής λοιμώδους ενδοκαρδίτιδας.

Abstract

Enterococci are among the most frequent etiologic agents of infective endocarditis, and therapeutic problems arise from its inherent trend to accumulate resistance mechanisms. We evaluated the efficacy of tigecycline alone and in combination with gentamicin in a rabbit model of endocarditis caused by a linezolid and vancomycin resistant strain of *Enterococcus faecium*.

Rabbits with induced enterococcal endocarditis were randomized to 4 groups: control group (n=14), gentamicin 6mg/kg subcutaneously once daily (n=15), tigecycline 4mg/kg intravenously twice daily (n=15), tigecycline plus gentamicin at the same dosing regimens (n=15). Treatment duration was five days. In order to test the possibility of relapse another two groups were studied that received tigecycline (n=13) or tigecycline plus gentamicin (n=12). These animals were sacrificed 5 days after the end of antimicrobial treatment. Post sacrifice, qualitative and quantitative cultures of excised vegetations and peripheral tissue specimens (lung, liver, spleen and kidney) were performed.

Tigecycline MIC for the selected strain was 0.06 mg/L and proved bactericidal in time-kill study. Tigecycline-treated animals had less microbial counts in excised vegetations compared with control and gentamicin-treated animals (\log_{10} cfu/g: 5.21 vs. 8.02 and 8.12, respectively, $p < 0.001$). Addition of gentamicin caused a further, statistically non-significant, reduction in colony counts (\log_{10} cfu/g: 3.93, $p = 0.23$ vs. tigecycline). No strains recovered from vegetations exhibited resistance to tigecycline. Analogous results were documented regarding lung, liver, spleen and kidney tissue cultures. No increase in bacterial load was documented in the two test-of-relapse groups.

In conclusion, tigecycline proved effective in reducing vegetation bacterial load and sterilizing peripheral organs in a rabbit model of endocarditis, caused by linezolid and vancomycin resistant *E. faecium*, even five days after completion of therapy. In vitro or in vivo synergy or antagonism with gentamicin was not shown. Tigecycline could be part of a combination regimen for the treatment of clinical infective endocarditis due to multiresistant strains of *enterococci*.

Βιβλιογραφία

- 1 Osler W. The Gulstonian lectures, on Malignant Endocarditis. *British Medical Journal* 1885; **1**: 467–70.
- 2 Bashore TM, Cabell C, Fowler V. Update on infective endocarditis. *Curr Probl Cardiol* 2006; **31**: 274–352.
- 3 Murdoch DR, Corey GR, Hoen B, *et al.* Clinical presentation, etiology, and outcome of infective endocarditis in the 21st century: the International Collaboration on Endocarditis-Pro prospective Cohort Study. *Arch Intern Med* 2009; **169**: 463–73.
- 4 Mylonakis E, Calderwood SB. Infective endocarditis in adults. *N Engl J Med* 2001; **345**: 1318–30.
- 5 Hill EE, Herijgers P, Herregods M-C, Peetermans WE. Evolving trends in infective endocarditis. *Clin Microbiol Infect* 2006; **12**: 5–12.
- 6 Munita JM, Arias CA, Murray BE. Enterococcal endocarditis: can we win the war? *Curr Infect Dis Rep* 2012; **14**: 339–49.
- 7 Wisplinghoff H, Bischoff T, Tallent SM, Seifert H, Wenzel RP, Edmond MB. Nosocomial bloodstream infections in US hospitals: analysis of 24,179 cases from a prospective nationwide surveillance study. *Clin Infect Dis* 2004; **39**: 309–17.
- 8 Maccallum WG, Hastings TW. A case of acute endocarditis caused by *Micrococcus Zymogenes* (Nov. Spec.), with a description of the microorganism. *J Exp Med* 1899; **4**: 521–34.
- 9 Geraci JE, Martin WJ. Antibiotic Therapy of Bacterial Endocarditis: VI. Subacute Enterococcal Endocarditis: Clinical, Pathologic and Therapeutic Consideration of 33 Cases. *Circulation* 1954; **10**: 173–94.
- 10 Koenig MG, Kaye D. Enterococcal endocarditis. Report of nineteen cases with long-term follow-up data. *N Engl J Med* 1961; **264**: 257–64.
- 11 Mandell GL, Kaye D, Levison ME, Hook EW. Enterococcal endocarditis. An analysis of 38 patients observed at the New York Hospital-Cornell Medical Center. *Arch Intern Med* 1970; **125**: 258–64.
- 12 Watanakunakorn C, Burkert T. Infective endocarditis at a large community teaching hospital, 1980-1990. A review of 210 episodes. *Medicine* 1993; **72**: 90–102.
- 13 Hunter TH. Use of streptomycin in the treatment of bacterial endocarditis. *Am J Med* 1947; **2**: 436–42.
- 14 Havard CW, Garrod LP, Waterworth PM. Deaf or dead? A case of subacute bacterial endocarditis treated with penicillin and neomycin. *Br Med J* 1959; **1**: 688–9.
- 15 Leclercq R, Derlot E, Duval J, Courvalin P. Plasmid-mediated resistance to vancomycin and teicoplanin in *Enterococcus faecium*. *N Engl J Med* 1988; **319**: 157–61.

- 16 Wainwright M, Swan HT. C.G. Paine and the earliest surviving clinical records of penicillin therapy. *Med Hist* 1986; **30**: 42–56.
- 17 Keefer CS, Blake FG, Marshall KEJ, Lockwood JS, Wood BWJ. Penicillin in the treatment of infections: A report of 500 cases. *JAMA* 1943; **122**: 1217.
- 18 Bloomfield AL, Armstrong CD, Kirby WM. The treatment of subacute bacterial endocarditis with penicillin. *J Clin Invest* 1945; **24**: 251–67.
- 19 Wallace a. G, Young WG, Osterhout S. Treatment of Acute Bacterial Endocarditis by Valve Excision and Replacement. *Circulation* 1965; **31**: 450–3.
- 20 Schleifer KH, Kilpper-Balz R. Transfer of *Streptococcus faecalis* and *Streptococcus faecium* to the Genus *Enterococcus* nom. rev. as *Enterococcus faecalis* comb. nov. and *Enterococcus faecium* comb. nov. *International Journal of Systematic Bacteriology* 1984; **34**: 31–4.
- 21 Uttley AH, Collins CH, Naidoo J, George RC. Vancomycin-resistant *enterococci*. *Lancet*; **1**: 57–8.
- 22 Bishara J, Sagie A, Samra Z, Pitlik S. Polymicrobial endocarditis caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and glycopeptide-resistant *enterococci*. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1999; **18**: 674–5.
- 23 FDA. Synercid I.V. - Accessdata FDA. 1999.
http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2008/050748s008,050747s008lbl.pdf (accessed 2 Jan2013).
- 24 FDA. Zyvox Label and Approval History. 2000.
http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm?fuseaction=Search.Label_ApprovalHistory#labelinfo (accessed 31 Dec2012).
- 25 Zurenko G, Todd W, Hafkin B, Meyers B. Development of linezolid-resistant *Enterococcus faecium* in two compassionate use program patients treated with linezolid (Abstract 848). In: Program and abstracts of the 39th Annual Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (San Francisco). Washington, DC: American Society for Microbiology, 1999:118.
- 26 Kang D-H, Kim Y-J, Kim S-H, *et al.* Early surgery versus conventional treatment for infective endocarditis. *N Engl J Med* 2012; **366**: 2466–73.
- 27 Karchmer AW. Infective Endocarditis. In: Kasper DL, Braunwald E, Fauci AS, Hauser SL, Longo DL, Jameson LJ, eds. *Harrison's Principles of Internal Medicine* 16th Edition, 16th ed. , McGraw-Hill, 2005: 731–40.
- 28 Tornos P, Gonzalez-Alujas T, Thuny F, Habib G. Infective endocarditis: the European viewpoint. *Curr Probl Cardiol* 2011; **36**: 175–222.
- 29 Habib G, Hoen B, Tornos P, *et al.* Guidelines on the prevention, diagnosis, and treatment of infective endocarditis (new version 2009): the Task Force on the Prevention, Diagnosis, and Treatment of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by the European. *Eur Heart J* 2009; **30**: 2369–413.

- 30 Tleyjeh IM, Abdel-Latif A, Rahbi H, *et al.* A systematic review of population-based studies of infective endocarditis. *Chest* 2007; **132**: 1025–35.
- 31 King JW, Nguyen VQ, Conrad SA. Results of a prospective statewide reporting system for infective endocarditis. *Am J Med Sci* 1988; **295**: 517–27.
- 32 Steckelberg JM, Melton LJ, Ilstrup DM, Rouse MS, Wilson WR. Influence of referral bias on the apparent clinical spectrum of infective endocarditis. *Am J Med* 1990; **88**: 582–8.
- 33 Van der Meer JT, Thompson J, Valkenburg HA, Michel MF. Epidemiology of bacterial endocarditis in The Netherlands. I. Patient characteristics. *Arch Intern Med* 1992; **152**: 1863–8.
- 34 Berlin JA, Abrutyn E, Strom BL, *et al.* Incidence of infective endocarditis in the Delaware Valley, 1988-1990. *Am J Cardiol* 1995; **76**: 933–6.
- 35 Delahaye F, Goulet V, Lacassin F, *et al.* Characteristics of infective endocarditis in France in 1991. A 1-year survey. *Eur Heart J* 1995; **16**: 394–401.
- 36 Hogevik H, Olaison L, Andersson R, Lindberg J, Alestig K. Epidemiologic aspects of infective endocarditis in an urban population. A 5-year prospective study. *Medicine* 1995; **74**: 324–39.
- 37 Bouza E, Menasalvas a, Muñoz P, Vasallo FJ, Del Mar Moreno M, García Fernández M a. Infective endocarditis- a prospective study at the end of the twentieth century: new predisposing conditions, new etiologic agents, and still a high mortality. *Medicine* 2001; **80**: 298–307.
- 38 Hoen B, Alla F, Selton-Suty C, *et al.* Changing profile of infective endocarditis: results of a 1-year survey in France. *JAMA* 2002; **288**: 75–81.
- 39 Fonager K, Lindberg J, Thulstrup AM, Pedersen L, Schønheyder HC, Sørensen HT. Incidence and short-term prognosis of infective endocarditis in Denmark, 1980-1997. *Scand J Infect Dis* 2003; **35**: 27–30.
- 40 Tleyjeh IM, Steckelberg JM, Murad HS, *et al.* Temporal trends in infective endocarditis: a population-based study in Olmsted County, Minnesota. *JAMA* 2005; **293**: 3022–8.
- 41 Giannitsioti E, Skiadas I, Antoniadou A, *et al.* Nosocomial vs. community-acquired infective endocarditis in Greece: changing epidemiological profile and mortality risk. *Clin Microbiol Infect* 2007; **13**: 763–9.
- 42 Correa de Sa DD, Tleyjeh IM, Anavekar NS, *et al.* Epidemiological trends of infective endocarditis: a population-based study in Olmsted County, Minnesota. *Mayo Clin Proc* 2010; **85**: 422–6.
- 43 Sy RW, Kritharides L. Health care exposure and age in infective endocarditis: results of a contemporary population-based profile of 1536 patients in Australia. *Eur Heart J* 2010; **31**: 1890–7.
- 44 Fedeli U, Schievano E, Buonfrate D, Pellizzer G, Spolaore P. Increasing incidence and mortality of infective endocarditis: a population-based study through a record-linkage system. *BMC Infect Dis* 2011; **11**: 48.
- 45 Scudeller L, Badano L, Crapis M, Pagotto A, Viale P. Population-based surveillance of infectious endocarditis in an Italian region. *Arch Intern Med* 2009; **169**: 1720–3.

- 46 Selton-Suty C, Célard M, Le Moing V, *et al.* Preeminence of *Staphylococcus aureus* in infective endocarditis: a 1-year population-based survey. *Clin Infect Dis* 2012; **54**: 1230–9.
- 47 Duval X, Delahaye F, Alla F, *et al.* Temporal trends in infective endocarditis in the context of prophylaxis guideline modifications: three successive population-based surveys. *J Am Coll Cardiol* 2012; **59**: 1968–76.
- 48 Vogler WR, Dorney ER, Bridges HA. Bacterial endocarditis. A review of 148 cases. *Am J Med* 1962; **32**: 910–21.
- 49 Tornos P, Iung B, Permanyer-Miralda G, *et al.* Infective endocarditis in Europe: lessons from the Euro heart survey. *Heart* 2005; **91**: 571–5.
- 50 Ben-Ami R, Giladi M, Carmeli Y, Orni-Wasserlauf R, Siegman-Igra Y. Hospital-acquired infective endocarditis: should the definition be broadened? *Clin Infect Dis* 2004; **38**: 843–50.
- 51 Guze LB, Pearce ML. Hospital-Acquired Bacterial Endocarditis. *Archives of Internal Medicine* 1963; **112**: 56.
- 52 Fernández-Guerrero ML, Verdejo C, Azofra J, De Górgolas M. Hospital-acquired infectious endocarditis not associated with cardiac surgery: an emerging problem. *Clin Infect Dis* 1995; **20**: 16–23.
- 53 Martín-Dávila P, Fortún J, Navas E, *et al.* Nosocomial endocarditis in a tertiary hospital: an increasing trend in native valve cases. *Chest* 2005; **128**: 772–9.
- 54 Fernández-Hidalgo N, Almirante B, Tornos P, *et al.* Contemporary epidemiology and prognosis of health care-associated infective endocarditis. *Clin Infect Dis* 2008; **47**: 1287–97.
- 55 Fernández Guerrero ML, Álvarez B, Manzarbeitia F, Renedo G. Infective endocarditis at autopsy: a review of pathologic manifestations and clinical correlates. *Medicine* 2012; **91**: 152–64.
- 56 Benito N, Miró JM, De Lazzari E, *et al.* Health care-associated native valve endocarditis: importance of non-nosocomial acquisition. *Ann Intern Med* 2009; **150**: 586–94.
- 57 Bayer AS, Bolger AF, Taubert KA, *et al.* Diagnosis and Management of Infective Endocarditis and Its Complications. *Circulation* 1998; **98**: 2936–48.
- 58 Que Y-A, Moreillon P. Infective endocarditis. *Nat Rev Cardiol* 2011; **8**: 322–36.
- 59 Sy RW, Chawantapipat C, Richmond DR, Kritharides L. Development and validation of a time-dependent risk model for predicting mortality in infective endocarditis. *Eur Heart J* 2011; **32**: 2016–26.
- 60 Chu VH, Cabell CH, Benjamin DK, *et al.* Early predictors of in-hospital death in infective endocarditis. *Circulation* 2004; **109**: 1745–9.
- 61 Thuny F, Di Salvo G, Disalvo G, *et al.* Risk of embolism and death in infective endocarditis: prognostic value of echocardiography: a prospective multicenter study. *Circulation* 2005; **112**: 69–75.

- 62 Hill EE, Herijgers P, Claus P, Vanderschueren S, Herregods M-C, Peetermans WE. Infective endocarditis: changing epidemiology and predictors of 6-month mortality: a prospective cohort study. *Eur Heart J* 2007; **28**: 196–203.
- 63 Hasbun R, Vikram HR, Barakat LA, Buenconsejo J, Quagliarello VJ. Complicated left-sided native valve endocarditis in adults: risk classification for mortality. *JAMA* 2003; **289**: 1933–40.
- 64 Ohara T, Nakatani S, Kokubo Y, Yamamoto H, Mitsutake K, Hanai S. Clinical predictors of in-hospital death and early surgery for infective endocarditis: Results of CARDiac Disease REGistration (CADRE), a nation-wide survey in Japan. *Int J Cardiol* 2012. doi:10.1016/j.ijcard.2012.06.117.
- 65 Fernández-Hidalgo N, Almirante B, Tornos P, *et al.* Immediate and long-term outcome of left-sided infective endocarditis. A 12-year prospective study from a contemporary cohort in a referral hospital. *Clin Microbiol Infect* 2012; **18**: e522–30.
- 66 Wang A, Athan E, Pappas PA, *et al.* Contemporary clinical profile and outcome of prosthetic valve endocarditis. *JAMA* 2007; **297**: 1354–61.
- 67 Akowuah EF, Davies W, Oliver S, *et al.* Prosthetic valve endocarditis: early and late outcome following medical or surgical treatment. *Heart* 2003; **89**: 269–72.
- 68 Alonso-Valle H, Fariñas-Alvarez C, García-Palomo JD, *et al.* Clinical course and predictors of death in prosthetic valve endocarditis over a 20-year period. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2010; **139**: 887–93.
- 69 Moellering RC, Watson BK, Kunz LJ. Endocarditis due to group D *streptococci*. Comparison of disease caused by *Streptococcus bovis* with that produced by the *enterococci*. *Am J Med* 1974; **57**: 239–50.
- 70 Hricak V, Kovacik J, Marx P, Fischer V, Krcmery V. Endocarditis due to *Enterococcus faecalis*: risk factors and outcome in twenty-one cases from a five year national survey. *Scand J Infect Dis* 1998; **30**: 540–1.
- 71 Olaison L, Schadewitz K. Enterococcal endocarditis in Sweden, 1995-1999: can shorter therapy with aminoglycosides be used? *Clin Infect Dis* 2002; **34**: 159–66.
- 72 Fernández-Guerrero ML, Herrero L, Bellver M, Gadea I, Roblas RF, De Górgolas M. Nosocomial enterococcal endocarditis: a serious hazard for hospitalized patients with enterococcal bacteraemia. *J Intern Med* 2002; **252**: 510–5.
- 73 Anderson DJ, Murdoch DR, Sexton DJ, *et al.* Risk factors for infective endocarditis in patients with enterococcal bacteremia: a case-control study. *Infection* 2004; **32**: 72–7.
- 74 McDonald JR, Olaison L, Anderson DJ, *et al.* Enterococcal endocarditis: 107 cases from the international collaboration on endocarditis merged database. *Am J Med* 2005; **118**: 759–66.
- 75 Fernández Guerrero ML, Goyenechea A, Verdejo C, Roblas RF, De Górgolas M. Enterococcal endocarditis on native and prosthetic valves: a review of clinical and prognostic factors with emphasis on hospital-acquired infections as a major determinant of outcome. *Medicine* 2007; **86**: 363–77.
- 76 Anderson DJ, Olaison L, McDonald JR, *et al.* Enterococcal prosthetic valve infective endocarditis: report of 45 episodes from the International Collaboration on Endocarditis-merged database. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2005; **24**: 665–70.

- 77 Malone DA, Wagner RA, Myers JP, Watanakunakorn C. Enterococcal bacteremia in two large community teaching hospitals. *Am J Med* 1986; **81**: 601–6.
- 78 Shaked H, Carmeli Y, Schwartz D, Siegman-Igra Y. Enterococcal bacteraemia: epidemiological, microbiological, clinical and prognostic characteristics, and the impact of high level gentamicin resistance. *Scand J Infect Dis* 2006; **38**: 995–1000.
- 79 Gray J, Marsh PJ, Stewart D, Pedler SJ. Enterococcal bacteraemia: a prospective study of 125 episodes. *J Hosp Infect* 1994; **27**: 179–86.
- 80 Patterson JE, Sweeney AH, Simms M, *et al.* An analysis of 110 serious enterococcal infections. Epidemiology, antibiotic susceptibility, and outcome. *Medicine* 1995; **74**: 191–200.
- 81 Maki DG, Agger WA. Enterococcal bacteremia: clinical features, the risk of endocarditis, and management. *Medicine* 1988; **67**: 248–69.
- 82 Karchmer AW. Nosocomial bloodstream infections: organisms, risk factors, and implications. *Clin Infect Dis* 2000; **31 Suppl 4**: S139–43.
- 83 Martínez Odriozola P, Muñoz Sánchez J, Arriola Martínez P, *et al.* [Enterococcal infective endocarditis: description of 12 cases]. *An Med Interna* 2007; **24**: 539–42.
- 84 Iung B. A prospective survey of patients with valvular heart disease in Europe: The Euro Heart Survey on Valvular Heart Disease. *Eur Heart J* 2003; **24**: 1231–43.
- 85 Forrest GN, Arnold RS, Gammie JS, Gilliam BL. Single center experience of a vancomycin resistant enterococcal endocarditis cohort. *J Infect* 2011; **63**: 420–8.
- 86 Arias CA, Murray BE. The rise of the *Enterococcus*: beyond vancomycin resistance. *Nat Rev Microbiol* 2012; **10**: 266–78.
- 87 Wilson WR, Wilkowske CJ, Wright AJ, Sande MA, Geraci JE. Treatment of streptomycin-susceptible and streptomycin-resistant enterococcal endocarditis. *Ann Intern Med* 1984; **100**: 816–23.
- 88 Herzstein J, Ryan JL, Mangi RJ, Greco TP, Andriole VT. Optimal therapy for enterococcal endocarditis. *Am J Med* 1984; **76**: 186–91.
- 89 Almirante B, Tornos MP, Gurgui M, Pujol M, Miró JM. Prognosis of enterococcal endocarditis. *Rev Infect Dis* 1991; **13**: 1248–9.
- 90 Rice LB, Calderwood SB, Eliopoulos GM, Farber BF, Karchmer AW. Enterococcal endocarditis: a comparison of prosthetic and native valve disease. *Rev Infect Dis* 1991; **13**: 1–7.
- 91 Hill EE, Herregods M-C, Vanderschueren S, Claus P, Peetermans WE, Herijgers P. Outcome of patients requiring valve surgery during active infective endocarditis. *Ann Thorac Surg* 2008; **85**: 1564–9.
- 92 Martínez-Marcos FJ, Lomas-Cabezas JM, Hidalgo-Tenorio C, *et al.* [Enterococcal endocarditis: a multicenter study of 76 cases]. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2009; **27**: 571–9.
- 93 Megran DW. Enterococcal endocarditis. *Clin Infect Dis* 1992; **15**: 63–71.

- 94 Arvay A, Lengyel M. Incidence and risk factors of prosthetic valve endocarditis. *Eur J Cardiothorac Surg* 1988; **2**: 340–6.
- 95 Alonso-Valle H, Fariñas-Alvarez C, Bernal-Marco JM, *et al.* The changing face of prosthetic valve endocarditis at a tertiary-care hospital: 1986–2005. *Rev Esp Cardiol* 2010; **63**: 28–35.
- 96 Eisen A, Shapira Y, Sagie A, Kornowski R. Infective endocarditis in the transcatheter aortic valve replacement era: comprehensive review of a rare complication. *Clin Cardiol* 2012; **35**: e1–5.
- 97 Cabell CH, Heidenreich P a, Chu VH, *et al.* Increasing rates of cardiac device infections among Medicare beneficiaries: 1990–1999. *Am Heart J* 2004; **147**: 582–6.
- 98 Klug D, Balde M, Pavin D, *et al.* Risk factors related to infections of implanted pacemakers and cardioverter-defibrillators: results of a large prospective study. *Circulation* 2007; **116**: 1349–55.
- 99 Sohail MR, Uslan DZ, Khan AH, *et al.* Management and outcome of permanent pacemaker and implantable cardioverter-defibrillator infections. *J Am Coll Cardiol* 2007; **49**: 1851–9.
- 100 Le KY, Sohail MR, Friedman PA, *et al.* Clinical predictors of cardiovascular implantable electronic device-related infective endocarditis. *Pacing Clin Electrophysiol* 2011; **34**: 450–9.
- 101 Jan E, Camou F, Texier-Maugein J, *et al.* Microbiologic characteristics and in vitro susceptibility to antimicrobials in a large population of patients with cardiovascular implantable electronic device infection. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2012; **23**: 375–81.
- 102 Baddour LM, Epstein AE, Erickson CC, *et al.* Update on cardiovascular implantable electronic device infections and their management: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2010; **121**: 458–77.
- 103 Athan E, Chu VH, Tattevin P, *et al.* Clinical characteristics and outcome of infective endocarditis involving implantable cardiac devices. *JAMA* 2012; **307**: 1727–35.
- 104 Greenspon AJ, Prutkin JM, Sohail MR, *et al.* Timing of the most recent device procedure influences the clinical outcome of lead-associated endocarditis results of the MEDIC (Multicenter Electrophysiologic Device Infection Cohort). *J Am Coll Cardiol* 2012; **59**: 681–7.
- 105 Madhavan M, Sohail MR, Friedman PA, *et al.* Outcomes in patients with cardiovascular implantable electronic devices and bacteremia caused by Gram-positive cocci other than *Staphylococcus aureus*. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2010; **3**: 639–45.
- 106 Simon D, Fischer S, Grossman A, *et al.* Left ventricular assist device-related infection: treatment and outcome. *Clin Infect Dis* 2005; **40**: 1108–15.
- 107 Siegman-Igra Y, Koifman B, Porat R, Porat D, Giladi M. Healthcare associated infective endocarditis: a distinct entity. *Scand J Infect Dis* 2008; **40**: 474–80.
- 108 Lomas JM, Martínez-Marcos FJ, Plata A, *et al.* Healthcare-associated infective endocarditis: an undesirable effect of healthcare universalization. *Clin Microbiol Infect* 2010; **16**: 1683–90.
- 109 Wu K-S, Lee SS-J, Tsai H-C, *et al.* Non-nosocomial healthcare-associated infective endocarditis in Taiwan: an underrecognized disease with poor outcome. *BMC Infect Dis* 2011; **11**: 221.

- 110 Leone S, Ravasio V, Durante-Mangoni E, *et al.* Epidemiology, characteristics, and outcome of infective endocarditis in Italy: the Italian Study on Endocarditis. *Infection* 2012; **40**: 527–35.
- 111 Τομέας Πρόληψης και Αντιμετώπισης Λοιμώξεων Ελληνικής Εταιρείας Εντατικής Θεραπείας. Μικροβιολογία επεισοδίων πρωτοπαθούς μικροβιαμίας σε Μονάδες Εντατικής Θεραπείας (ΜΕΘ) - Μελέτη Bact.gr. Στο: 14ο Πανελλήνιο Συνέδριο Εντατικής Θεραπείας, 2012: 115.
- 112 Rasmussen R V, Høst U, Arpi M, *et al.* Prevalence of infective endocarditis in patients with *Staphylococcus aureus* bacteraemia: the value of screening with echocardiography. *Eur J Echocardiogr* 2011; **12**: 414–20.
- 113 Kaasch AJ, Fowler VG, Rieg S, *et al.* Use of a simple criteria set for guiding echocardiography in nosocomial *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Clin Infect Dis* 2011; **53**: 1–9.
- 114 Jain V, Yang M-H, Kovacicova-Lezcano G, Juhle LS, Bolger AF, Winston LG. Infective endocarditis in an urban medical center: association of individual drugs with valvular involvement. *J Infect* 2008; **57**: 132–8.
- 115 Thalme A, Westling K, Julander I. In-hospital and long-term mortality in infective endocarditis in injecting drug users compared to non-drug users: a retrospective study of 192 episodes. *Scand J Infect Dis* 2007; **39**: 197–204.
- 116 Cooper HLF, Brady JE, Ciccarone D, Tempalski B, Gostnell K, Friedman SR. Nationwide increase in the number of hospitalizations for illicit injection drug use-related infective endocarditis. *Clin Infect Dis* 2007; **45**: 1200–3.
- 117 Gebo KA, Burkey MD, Lucas GM, Moore RD, Wilson LE. Incidence of, risk factors for, clinical presentation, and 1-year outcomes of infective endocarditis in an urban HIV cohort. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2006; **43**: 426–32.
- 118 Wilson LE, Thomas DL, Astemborski J, Freedman TL, Vlahov D. Prospective study of infective endocarditis among injection drug users. *J Infect Dis* 2002; **185**: 1761–6.
- 119 Cecchi E, Imazio M, Tidu M, *et al.* Infective endocarditis in drug addicts: role of HIV infection and the diagnostic accuracy of Duke criteria. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)* 2007; **8**: 169–75.
- 120 De Rosa FG, Cicalini S, Canta F, Audagnotto S, Cecchi E, Di Perri G. Infective endocarditis in intravenous drug users from Italy: the increasing importance in HIV-infected patients. *Infection* 2007; **35**: 154–60.
- 121 Cicalini S, Forcina G, De Rosa FG. Infective endocarditis in patients with human immunodeficiency virus infection. *J Infect* 2001; **42**: 267–71.
- 122 Reiner NE. Enterococcal Endocarditis In Heroin Addicts. *JAMA* 1976; **235**: 1861.
- 123 Hällgren A, Lindqvist M. Enterococcal endocarditis among intravenous drug users: report of a cluster of cases, possibly caused by contaminated amphetamine. *Scand J Infect Dis* 2011; **43**: 395–8.
- 124 Cabell CH, Jollis JG, Peterson GE, *et al.* Changing patient characteristics and the effect on mortality in endocarditis. *Arch Intern Med* 2002; **162**: 90–4.

- 125 Wray D, Steed L, Singleton C, Church P, Cantey JR, Gomez J. Impact of regional comorbidity on infective endocarditis in a southeastern United States medical center. *Am J Med Sci* 2010; **340**: 439–47.
- 126 Spies C, Madison JR, Schatz IJ. Infective endocarditis in patients with end-stage renal disease: clinical presentation and outcome. *Arch Intern Med* 2004; **164**: 71–5.
- 127 Ruiz M, Sánchez MPA, Domínguez JCC, *et al.* Infective endocarditis in patients receiving chronic hemodialysis: clinical features and outcome. *J Heart Valve Dis* 2005; **14**: 11–4.
- 128 Nori US, Manoharan A, Thornby JI, Yee J, Parasuraman R, Ramanathan V. Mortality risk factors in chronic haemodialysis patients with infective endocarditis. *Nephrol Dial Transplant* 2006; **21**: 2184–90.
- 129 Nucifora G, Badano LP, Viale P, *et al.* Infective endocarditis in chronic haemodialysis patients: an increasing clinical challenge. *Eur Heart J* 2007; **28**: 2307–12.
- 130 Moreillon P, Que Y-A. Infective endocarditis. *Lancet* 2004; **363**: 139–49.
- 131 Shroff GR, Skeans M, Herzog CA. Outcomes of renal transplant and waiting list patients with bacterial endocarditis in the United States. *Nephrol Dial Transplant* 2008; **23**: 2381–5.
- 132 Abbott KC, Duran M, Hypolite I, Ko CW, Jones CA, Agodoa LY. Hospitalizations for bacterial endocarditis after renal transplantation in the United States. *J Nephrol* 2001; **14**: 353–60.
- 133 Kapur D, Dorsky D, Feingold JM, *et al.* Incidence and outcome of vancomycin-resistant enterococcal bacteremia following autologous peripheral blood stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2000; **25**: 147–52.
- 134 Kuruvilla J, Forrest DL, Lavoie JC, *et al.* Characteristics and outcome of patients developing endocarditis following hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2004; **34**: 969–73.
- 135 Paterson DL, Dominguez EA, Chang FY, Snyderman DR, Singh N. Infective endocarditis in solid organ transplant recipients. *Clin Infect Dis* 1998; **26**: 689–94.
- 136 Uip DE, Neto VA, Strabelli TM, *et al.* [Infective endocarditis in 100 patients subjected to heart transplantation]. *Arq Bras Cardiol* 1996; **66**: 1–3.
- 137 Bishara J, Robenshtok E, Weinberger M, Yeshurun M, Sagie A, Pitlik S. Infective endocarditis in renal transplant recipients. *Transpl Infect Dis* 1999; **1**: 138–43.
- 138 Baddour LM, Wilson WR, Bayer AS, *et al.* Infective endocarditis: diagnosis, antimicrobial therapy, and management of complications: a statement for healthcare professionals from the Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease, Council on Cardiovascular Disease in the Young. *Circulation* 2005; **111**: e394–434.
- 139 Deshpande LM, Fritsche TR, Moet GJ, Biedenbach DJ, Jones RN. Antimicrobial resistance and molecular epidemiology of vancomycin-resistant *enterococci* from North America and Europe: a report from the SENTRY antimicrobial surveillance program. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2007; **58**: 163–70.

- 140 Gavaldà J, Torres C, Tenorio C, *et al.* Efficacy of ampicillin plus ceftriaxone in treatment of experimental endocarditis due to *Enterococcus faecalis* strains highly resistant to aminoglycosides. *Antimicrob Agents Chemother* 1999; **43**: 639–46.
- 141 Gavaldà J, Len O, Miró JM, *et al.* Brief communication: Treatment of *Enterococcus faecalis* endocarditis with ampicillin plus ceftriaxone. *Ann Intern Med* 2007; **146**: 574–9.
- 142 Miro JM, Cervera C, Garcia-de-la-Maria C, *et al.* Success of ampicillin plus ceftriaxone rescue therapy for a relapse of *Enterococcus faecalis* native-valve endocarditis and in vitro data on double beta-lactam activity. *Scand J Infect Dis* 2008; **40**: 968–72.
- 143 Brandt CM, Rouse MS, Laue NW, Stratton CW, Wilson WR, Steckelberg JM. Effective treatment of multidrug-resistant enterococcal experimental endocarditis with combinations of cell wall-active agents. *J Infect Dis* 1996; **173**: 909–13.
- 144 Antony SJ, Ladner J, Stratton CW, Raudales F, Dummer SJ. High-level aminoglycoside-resistant *enterococcus* causing endocarditis successfully treated with a combination of ampicillin, imipenem and vancomycin. *Scand J Infect Dis* 1997; **29**: 628–30.
- 145 Mainardi JL, Gutmann L, Acar JF, Goldstein FW. Synergistic effect of amoxicillin and cefotaxime against *Enterococcus faecalis*. *Antimicrob Agents Chemother* 1995; **39**: 1984–7.
- 146 Chien JW, Kucia ML, Salata RA. Use of linezolid, an oxazolidinone, in the treatment of multidrug-resistant gram-positive bacterial infections. *Clin Infect Dis* 2000; **30**: 146–51.
- 147 Birmingham MC, Rayner CR, Meagher AK, Flavin SM, Batts DH, Schentag JJ. Linezolid for the treatment of multidrug-resistant, gram-positive infections: experience from a compassionate-use program. *Clin Infect Dis* 2003; **36**: 159–68.
- 148 Patel R, Rouse MS, Piper KE, Steckelberg JM. Linezolid therapy of vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* experimental endocarditis. *Antimicrob Agents Chemother* 2001; **45**: 621–3.
- 149 Babcock HM, Ritchie DJ, Christiansen E, Starlin R, Little R, Stanley S. Successful treatment of vancomycin-resistant *Enterococcus* endocarditis with oral linezolid. *Clin Infect Dis* 2001; **32**: 1373–5.
- 150 Rao N, White GJ. Successful treatment of *Enterococcus faecalis* prosthetic valve endocarditis with linezolid. *Clin Infect Dis* 2002; **35**: 902–4.
- 151 Hamza N, Ortiz J, Bonomo RA. Isolated pulmonic valve infective endocarditis: a persistent challenge. *Infection* 2004; **32**: 170–5.
- 152 Archuleta S, Murphy B, Keller MJ. Successful treatment of vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* endocarditis with linezolid in a renal transplant recipient with human immunodeficiency virus infection. *Transpl Infect Dis* 2004; **6**: 117–9.
- 153 Wareham DW, Abbas H, Karcher AM, Das SS. Treatment of prosthetic valve infective endocarditis due to multi-resistant Gram-positive bacteria with linezolid. *J Infect* 2006; **52**: 300–4.
- 154 Zimmer SM, Caliendo a M, Thigpen MC, Somani J. Failure of linezolid treatment for enterococcal endocarditis. *Clin Infect Dis* 2003; **37**: e29–30.

- 155 Tsigrelis C, Singh KV, Coutinho TD, Murray BE, Baddour LM. Vancomycin-resistant *Enterococcus faecalis* endocarditis: linezolid failure and strain characterization of virulence factors. *J Clin Microbiol* 2007; **45**: 631–5.
- 156 Berdal J-E, Eskesen A. Short-term success, but long-term treatment failure with linezolid for enterococcal endocarditis. *Scand J Infect Dis* 2008; **40**: 765–6.
- 157 Falagas ME, Manta KG, Ntziora F, Vardakas KZ. Linezolid for the treatment of patients with endocarditis: a systematic review of the published evidence. *J Antimicrob Chemother* 2006; **58**: 273–80.
- 158 Stevens MP, Edmond MB. Endocarditis due to vancomycin-resistant *enterococci*: case report and review of the literature. *Clin Infect Dis* 2005; **41**: 1134–42.
- 159 Eliopoulos GM. Antimicrobial agents for treatment of serious infections caused by resistant *Staphylococcus aureus* and *enterococci*. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2005; **24**: 826–31.
- 160 Wunderink RG, Niederman MS, Kollef MH, *et al.* Linezolid in Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Nosocomial Pneumonia: A Randomized, Controlled Study. *Clinical Infectious Diseases* 2012; : 1–9.
- 161 Falagas ME, Siempos II, Vardakas KZ. Linezolid versus glycopeptide or beta-lactam for treatment of Gram-positive bacterial infections: meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet Infect Dis* 2008; **8**: 53–66.
- 162 Jones RN, Ross JE, Bell JM, *et al.* Zyvox Annual Appraisal of Potency and Spectrum program: linezolid surveillance program results for 2008. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2009; **65**: 404–13.
- 163 Diaz L, Kiratisin P, Mendes RE, Panesso D, Singh K V, Arias CA. Transferable plasmid-mediated resistance to linezolid due to *cfr* in a human clinical isolate of *Enterococcus faecalis*. *Antimicrob Agents Chemother* 2012; **56**: 3917–22.
- 164 Farrell DJ, Mendes RE, Ross JE, Jones RN. Linezolid surveillance program results for 2008 (LEADER Program for 2008). *Diagn Microbiol Infect Dis* 2009; **65**: 392–403.
- 165 Morrisey I. Daptomycin susceptibility of contemporary Gram-positive pathogens circulating in Europe between 2004 and 2007. In: 19th ECCMID. Helsinki, 2009: P1626.
- 166 Bonora MG, Solbiati M, Stepan E, *et al.* Emergence of linezolid resistance in the vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* multilocus sequence typing C1 epidemic lineage. *J Clin Microbiol* 2006; **44**: 1153–5.
- 167 Raad II, Hanna HA, Hachem RY, *et al.* Clinical-use-associated decrease in susceptibility of vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* to linezolid: a comparison with quinupristin-dalfopristin. *Antimicrob Agents Chemother* 2004; **48**: 3583–5.
- 168 Malli E, Spiliopoulou I, Kolonitsiou F, *et al.* In vitro activity of daptomycin against Gram-positive cocci: the first multicentre study in Greece. *Int J Antimicrob Agents* 2008; **32**: 525–8.
- 169 Jones RN, Della-Latta P, Lee LV, Biedenbach DJ. Linezolid-resistant *Enterococcus faecium* isolated from a patient without prior exposure to an oxazolidinone: report from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2002; **42**: 137–9.

- 170 Boo TW, Hone R, Sheehan G, Walsh M. Isolation of linezolid-resistant *Enterococcus faecalis*. *Journal of Hospital Infection* 2003; **53**: 312–3.
- 171 Bersos Z, Maniati M, Kontos F, Petinaki E, Maniatis AN. First report of a linezolid-resistant vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* strain in Greece. *J Antimicrob Chemother* 2004; **53**: 685–6.
- 172 Schwartz MD, Shive DK, Shaikh ZHA. Delayed discovery of linezolid-resistant, vancomycin-resistant *Enterococcus faecium*: lessons learned. *Clin Infect Dis* 2004; **38**: 155–6.
- 173 Dibo I, Pillai SK, Gold HS, *et al.* Linezolid-resistant *Enterococcus faecalis* isolated from a cord blood transplant recipient. *J Clin Microbiol* 2004; **42**: 1843–5.
- 174 Halle E, Padberg J, Rosseau S, Klare I, Werner G, Witte W. Linezolid-resistant *Enterococcus faecium* and *Enterococcus faecalis* isolated from a septic patient: report of first isolates in Germany. *Infection* 2004; **32**: 182–3.
- 175 Liao C-H, Tseng S-P, Fang C-T, Teng L-J, Hsueh P-R. First linezolid- and vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* strain in Taiwan. *J Antimicrob Chemother* 2005; **55**: 598–9.
- 176 Schulte B, Klare I, Strommenger B, *et al.* Linezolid-resistant *E. faecium* isolated from an open joint fracture: a report of the first isolate from Italy? *Int J Hyg Environ Health* 2005; **208**: 477–80.
- 177 Swoboda S, Fritz S, Martignoni ME, *et al.* Varying linezolid susceptibility of vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* isolates during therapy: a case report. *J Antimicrob Chemother* 2005; **56**: 787–9.
- 178 Mehta S, Johnson J, Venezia R, Forrest G. Emergence of linezolid-resistant enterococci in a neutropenic patient. *J Hosp Infect* 2006; **62**: 125–7.
- 179 Seedat J, Zick G, Klare I, Konstabel C, Weiler N, Sahly H. Rapid emergence of resistance to linezolid during linezolid therapy of an *Enterococcus faecium* infection. *Antimicrob Agents Chemother* 2006; **50**: 4217–9.
- 180 Bae H-G, Sung H, Kim M-N, Lee E-J, Koo Lee S. First report of a linezolid- and vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* strain in Korea. *Scand J Infect Dis* 2006; **38**: 383–6.
- 181 Marra AR, Major Y, Edmond MB. Central venous catheter colonization by linezolid-resistant, vancomycin-susceptible *Enterococcus faecalis*. *J Clin Microbiol* 2006; **44**: 1915–6.
- 182 Lopez Marti MG, Jhaveri R. Bacteremia caused by an *Enterococcus faecalis* isolate with high-level linezolid resistance in a teenager with Crohn's disease. *Pediatr Infect Dis J* 2009; **28**: 663–4.
- 183 Gonzales RD, Schreckenberger PC, Graham MB, Kelkar S, DenBesten K, Quinn JP. Infections due to vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* resistant to linezolid. *Lancet* 2001; **357**: 1179.
- 184 Auckland C. Linezolid-resistant enterococci: report of the first isolates in the United Kingdom. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 2002; **50**: 743–6.
- 185 Bassetti M, Farrel PA., Callan DA., Topal JE, Dembry LM. Emergence of linezolid-resistant *Enterococcus faecium* during treatment of enterococcal infections. *International Journal of Antimicrobial Agents* 2003; **21**: 593–4.

- 186 Rahim S, Pillai SK, Gold HS, Venkataraman L, Inglima K, Press RA. Linezolid-resistant, vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* infection in patients without prior exposure to linezolid. *Clin Infect Dis* 2003; **36**: E146–8.
- 187 Burleson BS, Ritchie DJ, Micek ST, Dunne WM. *Enterococcus faecalis* resistant to linezolid: case series and review of the literature. *Pharmacotherapy* 2004; **24**: 1225–31.
- 188 Jenkins I. Linezolid- and vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* endocarditis: successful treatment with tigecycline and daptomycin. *J Hosp Med* 2007; **2**: 343–4.
- 189 Herrero IA, Issa NC, Patel R. Nosocomial spread of linezolid-resistant, vancomycin-resistant *Enterococcus faecium*. *N Engl J Med* 2002; **346**: 867–9.
- 190 Dobbs TE, Patel M, Waites KB, Moser SA, Stamm AM, Hoesley CJ. Nosocomial spread of *Enterococcus faecium* resistant to vancomycin and linezolid in a tertiary care medical center. *J Clin Microbiol* 2006; **44**: 3368–70.
- 191 Kainer MA, Devasia RA, Jones TF, *et al.* Response to emerging infection leading to outbreak of linezolid-resistant enterococci. *Emerg Infect Dis* 2007; **13**: 1024–30.
- 192 Gómez-Gil R, Romero-Gómez MP, García-Arias A, *et al.* Nosocomial outbreak of linezolid-resistant *Enterococcus faecalis* infection in a tertiary care hospital. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2009; **65**: 175–9.
- 193 Souli M, Sakka V, Galani I, *et al.* Colonisation with vancomycin- and linezolid-resistant *Enterococcus faecium* in a university hospital: molecular epidemiology and risk factor analysis. *Int J Antimicrob Agents* 2009; **33**: 137–42.
- 194 Hayakawa K, Marchaim D, Pogue JM, *et al.* Predictors and outcomes of linezolid-resistant vancomycin-resistant *Enterococcus*: A case-case-control study. *Am J Infect Control* 2012; **40**: e261–3.
- 195 Meka VG, Gold HS. Antimicrobial resistance to linezolid. *Clin Infect Dis* 2004; **39**: 1010–5.
- 196 Arias CA, Murray BE. Emergence and management of drug-resistant enterococcal infections. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2008; **6**: 637–55.
- 197 Eliopoulos GM. Quinupristin-dalfopristin and linezolid: evidence and opinion. *Clin Infect Dis* 2003; **36**: 473–81.
- 198 Moellering RC, Linden PK, Reinhardt J, Blumberg EA, Bompert F, Talbot GH. The efficacy and safety of quinupristin/dalfopristin for the treatment of infections caused by vancomycin-resistant *Enterococcus faecium*. *J Antimicrob Chemother* 1999; **44**: 251–61.
- 199 Linden PK, Moellering RC, Wood CA, *et al.* Treatment of vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* infections with quinupristin/dalfopristin. *Clin Infect Dis* 2001; **33**: 1816–23.
- 200 Pérez Salmerón J, Martínez García F, Roldán Conesa D, *et al.* [Comparative study of treatment with quinupristin-dalfopristin alone or in combination with gentamicin, teicoplanin, imipenem or levofloxacin in experimental endocarditis due to a multidrug-resistant *Enterococcus faecium*]. *Rev Esp Quimioter* 2006; **19**: 258–66.

- 201 Fantin B, Leclercq R, Garry L, Carbon C. Influence of inducible cross-resistance to macrolides, lincosamides, and streptogramin B-type antibiotics in *Enterococcus faecium* on activity of quinupristin-dalfopristin in vitro and in rabbits with experimental endocarditis. *Antimicrob Agents Chemother* 1997; **41**: 931–5.
- 202 Winston DJ, Emmanouilides C, Kroeber A, *et al.* Quinupristin/Dalfopristin therapy for infections due to vancomycin-resistant *Enterococcus faecium*. *Clin Infect Dis* 2000; **30**: 790–7.
- 203 Raad I, Hachem R, Hanna H. Treatment of vancomycin-resistant enterococcal infections in the immunocompromised host: quinupristin-dalfopristin in combination with minocycline. *Antimicrob Agents Chemother* 2001; **45**: 3202–4.
- 204 Raad I, Hachem R, Hanna H, *et al.* Prospective, randomized study comparing quinupristin-dalfopristin with linezolid in the treatment of vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* infections. *J Antimicrob Chemother* 2004; **53**: 646–9.
- 205 Erlandson KM, Sun J, Iwen PC, Rupp ME. Impact of the more-potent antibiotics quinupristin-dalfopristin and linezolid on outcome measure of patients with vancomycin-resistant *Enterococcus* bacteremia. *Clin Infect Dis* 2008; **46**: 30–6.
- 206 Chong YP, Lee S-O, Song EH, *et al.* Quinupristin-dalfopristin versus linezolid for the treatment of vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* bacteraemia: efficacy and development of resistance. *Scand J Infect Dis* 2010; **42**: 491–9.
- 207 Furlong WB, Rakowski T a. Therapy with RP 59500 (quinupristin/dalfopristin) for prosthetic valve endocarditis due to *enterococci* with VanA/VanB resistance patterns. *Clin Infect Dis* 1997; **25**: 163–4.
- 208 Matsumura S, Simor AE. Treatment of endocarditis due to vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* with quinupristin/dalfopristin, doxycycline, and rifampin: a synergistic drug combination. *Clin Infect Dis* 1998; **27**: 1554–6.
- 209 Thompson RL, Lavin B, Talbot GH. Endocarditis due to vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* in an immunocompromised patient: cure by administering combination therapy with quinupristin/dalfopristin and high-dose ampicillin. *South Med J* 2003; **96**: 818–20.
- 210 Safdar A, Bryan CS, Stinson S, Saunders DE. Prosthetic valve endocarditis due to vancomycin-resistant *Enterococcus faecium*: treatment with chloramphenicol plus minocycline. *Clin Infect Dis* 2002; **34**: e61–3.
- 211 Bethea JA, Walko CM, Targos PA. Treatment of vancomycin-resistant *enterococcus* with quinupristin/dalfopristin and high-dose ampicillin. *Ann Pharmacother* 2004; **38**: 989–91.
- 212 Matsumura SO, Louie L, Louie M, Simor AE. Synergy testing of vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* against quinupristin-dalfopristin in combination with other antimicrobial agents. *Antimicrob Agents Chemother* 1999; **43**: 2776–9.
- 213 Aeschlimann JR, Zervos MJ, Rybak MJ. Treatment of vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* with RP 59500 (quinupristin-dalfopristin) administered by intermittent or continuous infusion, alone or in combination with doxycycline, in an in vitro pharmacodynamic infection model with simulated endocardial vegetations. *Antimicrob Agents Chemother* 1998; **42**: 2710–7.

- 214 Mendes RE, Sader HS, Farrell DJ, Jones RN. Telavancin activity tested against a contemporary collection of Gram-positive pathogens from USA Hospitals (2007-2009). *Diagn Microbiol Infect Dis* 2012; **72**: 113–7.
- 215 Bérenger R, Bourdon N, Auzou M, Leclercq R, Cattoir V. In vitro activity of new antimicrobial agents against glycopeptide-resistant *Enterococcus faecium* clinical isolates from France between 2006 and 2008. *Méd Mal Infect* 2011; **41**: 405–9.
- 216 De Jong A, Thomas V, Simjee S, *et al.* Pan-European monitoring of susceptibility to human-use antimicrobial agents in enteric bacteria isolated from healthy food-producing animals. *J Antimicrob Chemother* 2012; **67**: 638–51.
- 217 Enoch DA, Bygott JM, Daly M-L, Karas JA. Daptomycin. *J Infect* 2007; **55**: 205–13.
- 218 Caron F, Kitzis MD, Gutmann L, *et al.* Daptomycin or teicoplanin in combination with gentamicin for treatment of experimental endocarditis due to a highly glycopeptide-resistant isolate of *Enterococcus faecium*. *Antimicrob Agents Chemother* 1992; **36**: 2611–6.
- 219 Cha R, Rybak MJ. Daptomycin against multiple drug-resistant *staphylococcus* and *enterococcus* isolates in an in vitro pharmacodynamic model with simulated endocardial vegetations. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease* 2003; **47**: 539–46.
- 220 Sader HS, Farrell DJ, Jones RN. Antimicrobial activity of daptomycin tested against gram-positive strains collected in European hospitals: results from 7 years of resistance surveillance (2003-2009). *J Chemother* 2011; **23**: 200–6.
- 221 FDA. Cubicin Label and Approval History. 2003. <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm?fuseaction=Search.DrugDetails> (accessed 3 Jan 2013).
- 222 EMEA. Cubicin European Public Assessment Report. 2007. http://www.emea.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000637/human_med_000730.jsp (accessed 3 Jan 2012).
- 223 Bush LM, Boscia JA, Kaye D. Daptomycin (LY146032) treatment of experimental enterococcal endocarditis. *Antimicrob Agents Chemother* 1988; **32**: 877–81.
- 224 Kennedy S, Chambers HF. Daptomycin (LY146032) for prevention and treatment of experimental aortic valve endocarditis in rabbits. *Antimicrob Agents Chemother* 1989; **33**: 1522–5.
- 225 Ramos MC, Grayson ML, Eliopoulos GM, Bayer AS. Comparison of daptomycin, vancomycin, and ampicillin-gentamicin for treatment of experimental endocarditis caused by penicillin-resistant *enterococci*. *Antimicrob Agents Chemother* 1992; **36**: 1864–9.
- 226 Hindes RG, Willey SH, Eliopoulos GM, *et al.* Treatment of experimental endocarditis caused by a beta-lactamase-producing strain of *Enterococcus faecalis* with high-level resistance to gentamicin. *Antimicrob Agents Chemother* 1989; **33**: 1019–22.
- 227 Rice LB, Eliopoulos CT, Yao JD, Eliopoulos GM, Moellering RC. In vivo activity of the combination of daptomycin and fosfomycin compared with daptomycin alone against a strain of *Enterococcus*

- faecalis* with high-level gentamicin resistance in the rat endocarditis model. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1992; **15**: 173–6.
- 228 Vouillamoz J, Moreillon P, Giddey M, Entenza JM. Efficacy of daptomycin in the treatment of experimental endocarditis due to susceptible and multidrug-resistant *enterococci*. *J Antimicrob Chemother* 2006; **58**: 1208–14.
- 229 Hall AD, Steed ME, Arias CA, Murray BE, Rybak MJ. Evaluation of standard- and high-dose daptomycin versus linezolid against vancomycin-resistant *Enterococcus* isolates in an in vitro pharmacokinetic/pharmacodynamic model with simulated endocardial vegetations. *Antimicrob Agents Chemother* 2012; **56**: 3174–80.
- 230 Fowler VG, Boucher HW, Corey GR, *et al.* Daptomycin versus standard therapy for bacteremia and endocarditis caused by *Staphylococcus aureus*. *N Engl J Med* 2006; **355**: 653–65.
- 231 Kanafani ZA, Federspiel JJ, Fowler VG. Infective endocarditis caused by daptomycin-resistant *Enterococcus faecalis*: a case report. *Scand J Infect Dis* 2007; **39**: 75–7.
- 232 Arias CA, Torres HA, Singh KV, *et al.* Failure of daptomycin monotherapy for endocarditis caused by an *Enterococcus faecium* strain with vancomycin-resistant and vancomycin-susceptible subpopulations and evidence of in vivo loss of the vanA gene cluster. *Clin Infect Dis* 2007; **45**: 1343–6.
- 233 Hidron AI, Schuetz AN, Nolte FS, Gould CV, Osborn MK. Daptomycin resistance in *Enterococcus faecalis* prosthetic valve endocarditis. *J Antimicrob Chemother* 2008; **61**: 1394–6.
- 234 Enoch DA, Phillimore N, Karas JA, Horswill L, Mlangeni DA. Relapse of enterococcal prosthetic valve endocarditis with aortic root abscess following treatment with daptomycin in a patient not fit for surgery. *J Med Microbiol* 2010; **59**: 482–5.
- 235 Schutt AC, Bohm NM. Multidrug-resistant *Enterococcus faecium* endocarditis treated with combination tigecycline and high-dose daptomycin. *Ann Pharmacother* 2009; **43**: 2108–12.
- 236 Polidori M, Nuccorini A, Tascini C, *et al.* Vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* (VRE) bacteremia in infective endocarditis successfully treated with combination daptomycin and tigecycline. *J Chemother* 2011; **23**: 240–1.
- 237 Das I, Saluja T, Steeds R. Use of daptomycin in complicated cases of infective endocarditis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2011; **30**: 807–12.
- 238 Segreti JA, Crank CW, Finney MS. Daptomycin for the treatment of gram-positive bacteremia and infective endocarditis: a retrospective case series of 31 patients. *Pharmacotherapy* 2006; **26**: 347–52.
- 239 Kullar R, Davis SL, Levine DP, *et al.* High-dose daptomycin for treatment of complicated gram-positive infections: a large, multicenter, retrospective study. *Pharmacotherapy* 2011; **31**: 527–36.
- 240 Gonzalez-Ruiz A, Beiras-Fernandez A, Lehmkuhl H, Seaton RA, Loeffler J, Chaves RL. Clinical experience with daptomycin in Europe: the first 2.5 years. *J Antimicrob Chemother* 2011; **66**: 912–9.
- 241 Levine DP, Lamp KC. Daptomycin in the treatment of patients with infective endocarditis: experience from a registry. *Am J Med* 2007; **120**: S28–33.

- 242 Levine DP, Lamp KC. Daptomycin experience for enterococcal endocarditis from a registry. In: Ninth International Symposium on Modern Concepts in Endocarditis and Cardiovascular Infections, Heidelberg, Germany, 2007: Abstract 1518.
- 243 Rhee KY. Daptomycin as an Adjuvant Agent in the Treatment of Enterococcal Native Valve Endocarditis. 2006.<http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00401960> (accessed 5 Jan 2013).
- 244 Crank CW, Scheetz MH, Brielmaier B, *et al.* Comparison of outcomes from daptomycin or linezolid treatment for vancomycin-resistant enterococcal bloodstream infection: A retrospective, multicenter, cohort study. *Clin Ther* 2010; **32**: 1713–9.
- 245 Mave V, Garcia-Diaz J, Islam T, Hasbun R. Vancomycin-resistant enterococcal bacteraemia: is daptomycin as effective as linezolid? *J Antimicrob Chemother* 2009; **64**: 175–80.
- 246 Munoz-Price LS, Lolans K, Quinn JP. Emergence of resistance to daptomycin during treatment of vancomycin-resistant *Enterococcus faecalis* infection. *Clin Infect Dis* 2005; **41**: 565–6.
- 247 Warren RE. Daptomycin in endocarditis and bacteraemia: a British perspective. *J Antimicrob Chemother* 2008; **62 Suppl 3**: iii25–33.
- 248 Arias CA, Panesso D, McGrath DM, *et al.* Genetic basis for in vivo daptomycin resistance in enterococci. *N Engl J Med* 2011; **365**: 892–900.
- 249 Oleson FB, Berman CL, Kirkpatrick JB, Regan KS, Lai JJ, Tally FP. Once-daily dosing in dogs optimizes daptomycin safety. *Antimicrob Agents Chemother* 2000; **44**: 2948–53.
- 250 Benvenuto M, Benziger DP, Yankelev S, Vigliani G. Pharmacokinetics and tolerability of daptomycin at doses up to 12 milligrams per kilogram of body weight once daily in healthy volunteers. *Antimicrob Agents Chemother* 2006; **50**: 3245–9.
- 251 Miller BA, Gray A, LeBlanc TW, Sexton DJ, Martin AR, Slama TG. Acute Eosinophilic Pneumonia Secondary to Daptomycin: A Report of Three Cases. *Clinical Infectious Diseases* 2010; **50**: e63–e68.
- 252 Chopra I. New developments in tetracycline antibiotics: glycylicyclines and tetracycline efflux pump inhibitors. *Drug Resist Updat* 2002; **5**: 119–25.
- 253 Guay DRP. Oritavancin and tigecycline: investigational antimicrobials for multidrug-resistant bacteria. *Pharmacotherapy* 2004; **24**: 58–68.
- 254 Bauer G, Berens C, Projan SJ, Hillen W. Comparison of tetracycline and tigecycline binding to ribosomes mapped by dimethylsulphate and drug-directed Fe⁺² cleavage of 16S rRNA. *J Antimicrob Chemother* 2004; **53**: 592–9.
- 255 Waites KB, Duffy LB, Dowzicky MJ. Antimicrobial susceptibility among pathogens collected from hospitalized patients in the United States and in vitro activity of tigecycline, a new glycylicycline antimicrobial. *Antimicrob Agents Chemother* 2006; **50**: 3479–84.
- 256 Dowzicky MJ. Susceptibility to tigecycline and linezolid among gram-positive isolates collected in the United States as part of the tigecycline evaluation and surveillance trial (TEST) between 2004 and 2009. *Clin Ther* 2011; **33**: 1964–73.

- 257 Mercier R-C, Kennedy C, Meadows C. Antimicrobial activity of tigecycline (GAR-936) against *Enterococcus faecium* and *Staphylococcus aureus* used alone and in combination. *Pharmacotherapy* 2002; **22**: 1517–23.
- 258 Garrison MW, Nuemiller JJ. In vitro activity of tigecycline against quinolone-resistant *Streptococcus pneumoniae*, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and vancomycin-resistant *enterococci*. *Int J Antimicrob Agents* 2007; **29**: 191–6.
- 259 Lefort A, Lafaurie M, Massias L, *et al.* Activity and diffusion of tigecycline (GAR-936) in experimental enterococcal endocarditis. *Antimicrob Agents Chemother* 2003; **47**: 216–22.
- 260 Entenza JM, Moreillon P. Tigecycline in combination with other antimicrobials: a review of in vitro, animal and case report studies. *Int J Antimicrob Agents* 2009; **34**: 8.e1–9.
- 261 Agwuh KN, MacGowan A. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of the tetracyclines including glycylicyclines. *J Antimicrob Chemother* 2006; **58**: 256–65.
- 262 Murphy TM, Deitz JM, Petersen PJ, Mikels SM, Weiss WJ. Therapeutic efficacy of GAR-936, a novel glycylicycline, in a rat model of experimental endocarditis. *Antimicrob Agents Chemother* 2000; **44**: 3022–7.
- 263 Nannini EC, Pai SR, Singh KV, Murray BE. Activity of tigecycline (GAR-936), a novel glycylicycline, against *Enterococci* in the mouse peritonitis model. *Antimicrob Agents Chemother* 2003; **47**: 529–32.
- 264 Minardi D, Cirioni O, Ghiselli R, *et al.* Efficacy of tigecycline and rifampin alone and in combination against *Enterococcus faecalis* biofilm infection in a rat model of ureteral stent. *J Surg Res* 2012; **176**: 1–6.
- 265 Ellis-Grosse EJ, Babinchak T, Dartois N, Rose G, Loh E. The efficacy and safety of tigecycline in the treatment of skin and skin-structure infections: results of 2 double-blind phase 3 comparison studies with vancomycin-aztreonam. *Clin Infect Dis* 2005; **41 Suppl 5**: S341–53.
- 266 Babinchak T, Ellis-Grosse E, Dartois N, Rose GM, Loh E. The efficacy and safety of tigecycline for the treatment of complicated intra-abdominal infections: analysis of pooled clinical trial data. *Clin Infect Dis* 2005; **41 Suppl 5**: S354–67.
- 267 Tanaseanu C, Bergallo C, Teglia O, *et al.* Integrated results of 2 phase 3 studies comparing tigecycline and levofloxacin in community-acquired pneumonia. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2008; **61**: 329–38.
- 268 Giamarellou H. Multidrug-resistant Gram-negative bacteria: how to treat and for how long. *Int J Antimicrob Agents* 2010; **36 Suppl 2**: S50–4.
- 269 Florescu I, Beuran M, Dimov R, *et al.* Efficacy and safety of tigecycline compared with vancomycin or linezolid for treatment of serious infections with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* or vancomycin-resistant *enterococci*: a Phase 3, multicentre, double-blind, randomized study. *J Antimicrob Chemother* 2008; **62 Suppl 1**: i17–28.
- 270 FDA. FDA Drug Safety Communication: Increased risk of death with Tygacil (tigecycline) compared to other antibiotics used to treat similar infections. 2010. <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm224370.htm> (accessed 8 Jan 2013).

- 271 Werner G, Gfrörer S, Fleige C, Witte W, Klare I. Tigecycline-resistant *Enterococcus faecalis* strain isolated from a German intensive care unit patient. *J Antimicrob Chemother* 2008; **61**: 1182–3.
- 272 Cordina C, Hill R, Deshpande A, Hood J, Inkster T. Tigecycline-resistant *Enterococcus faecalis* associated with omeprazole use in a surgical patient. *J Antimicrob Chemother* 2012; **67**: 1806–7.
- 273 Patti GJ, Kim SJ, Yu T-Y, *et al.* Vancomycin and oritavancin have different modes of action in *Enterococcus faecium*. *J Mol Biol* 2009; **392**: 1178–91.
- 274 Arias CA, Mendes RE, Stilwell MG, Jones RN, Murray BE. Unmet needs and prospects for oritavancin in the management of vancomycin-resistant enterococcal infections. *Clin Infect Dis* 2012; **54 Suppl 3**: S233–8.
- 275 Mendes RE, Farrell DJ, Sader HS, Jones RN. Oritavancin microbiologic features and activity results from the surveillance program in the United States. *Clin Infect Dis* 2012; **54 Suppl 3**: S203–13.
- 276 Mendes RE, Woosley LN, Farrell DJ, Sader HS, Jones RN. Oritavancin activity against vancomycin-susceptible and vancomycin-resistant *Enterococci* with molecularly characterized glycopeptide resistance genes recovered from bacteremic patients, 2009–2010. *Antimicrob Agents Chemother* 2012; **56**: 1639–42.
- 277 Rubino CM, Van Wart SA, Bhavnani SM, Ambrose PG, McCollam JS, Forrest A. Oritavancin population pharmacokinetics in healthy subjects and patients with complicated skin and skin structure infections or bacteremia. *Antimicrob Agents Chemother* 2009; **53**: 4422–8.
- 278 Saleh-Mghir A, Lefort A, Petegnief Y, *et al.* Activity and diffusion of LY333328 in experimental endocarditis due to vancomycin-resistant *Enterococcus faecalis*. *Antimicrob Agents Chemother* 1999; **43**: 115–20.
- 279 Lefort A, Saleh-Mghir A, Garry L, Carbon C, Fantin B. Activity of LY333328 combined with gentamicin in vitro and in rabbit experimental endocarditis due to vancomycin-susceptible or -resistant *Enterococcus faecalis*. *Antimicrob Agents Chemother* 2000; **44**: 3017–21.
- 280 Bouza E, Burillo A. Oritavancin: a novel lipoglycopeptide active against Gram-positive pathogens including multiresistant strains. *Int J Antimicrob Agents* 2010; **36**: 401–7.
- 281 Karaoui LR, El-Lababidi R, Chahine EB. Oritavancin: An investigational lipoglycopeptide antibiotic. *Am J Health Syst Pharm* 2013; **70**: 23–33.
- 282 Dunbar LM, Milata J, McClure T, Wasilewski MM. Comparison of the Efficacy and Safety of Oritavancin Front-Loaded Dosing Regimens to Daily Dosing: an Analysis of the SIMPLIFI Trial. *Antimicrob Agents Chemother* 2011; **55**: 3476–84.
- 283 Tice A. Oritavancin: a new opportunity for outpatient therapy of serious infections. *Clin Infect Dis* 2012; **54 Suppl 3**: S239–43.
- 284 Mercier R-C. Effect of growth phase and pH on the in vitro activity of a new glycopeptide, oritavancin (LY333328), against *Staphylococcus aureus* and *Enterococcus faecium*. *J Antimicrob Chemother* 2002; **50**: 19–24.

- 285 Biedenbach DJ, Bell JM, Sader HS, Turnidge JD, Jones RN. Activities of dalbavancin against a worldwide collection of 81,673 gram-positive bacterial isolates. *Antimicrob Agents Chemother* 2009; **53**: 1260–3.
- 286 Lefort A, Pavie J, Garry L, Chau F, Fantin B. Activities of dalbavancin in vitro and in a rabbit model of experimental endocarditis due to *Staphylococcus aureus* with or without reduced susceptibility to vancomycin and teicoplanin. *Antimicrob Agents Chemother* 2004; **48**: 1061–4.
- 287 Jauregui LE, Babazadeh S, Seltzer E, *et al.* Randomized, double-blind comparison of once-weekly dalbavancin versus twice-daily linezolid therapy for the treatment of complicated skin and skin structure infections. *Clin Infect Dis* 2005; **41**: 1407–15.
- 288 Durata Therapeutics I. Efficacy and Safety of Dalbavancin for the Treatment of Acute Bacterial Skin and Skin Structure Infections. 2011. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01339091?term=dalbavancin&rank=2> (accessed 6 Jan 2013).
- 289 Laudano JB. Ceftaroline fosamil: a new broad-spectrum cephalosporin. *J Antimicrob Chemother* 2011; **66 Suppl 3**: iii11–8.
- 290 Flamm RK, Sader HS, Farrell DJ, Jones RN. Summary of ceftaroline activity against pathogens in the United States, 2010: report from the Assessing Worldwide Antimicrobial Resistance Evaluation (AWARE) surveillance program. *Antimicrob Agents Chemother* 2012; **56**: 2933–40.
- 291 Morrissey I, Leakey A, Northwood JB. In vitro activity of ceftaroline and comparator antimicrobials against European and Middle East isolates from complicated skin and skin-structure infections collected in 2008-2009. *Int J Antimicrob Agents* 2012; **40**: 227–34.
- 292 Ho TT, Cadena J, Childs LM, Gonzalez-Velez M, Lewis JS. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteraemia and endocarditis treated with ceftaroline salvage therapy. *J Antimicrob Chemother* 2012; **67**: 1267–70.
- 293 Jacqueline C, Caillon J, Le Mabecque V, *et al.* In vivo activity of a novel anti-methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* cephalosporin, ceftaroline, against vancomycin-susceptible and -resistant *Enterococcus faecalis* strains in a rabbit endocarditis model: a comparative study with linezolid and vancomycin. *Antimicrob Agents Chemother* 2009; **53**: 5300–2.
- 294 Stein RA, Goetz RM, Ganea GM. Ceftobiprole: a new beta-lactam antibiotic. *Int J Clin Pract* 2009; **63**: 930–43.
- 295 Fritsche TR, Sader HS, Jones RN. Antimicrobial activity of ceftobiprole, a novel anti-methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* cephalosporin, tested against contemporary pathogens: results from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (2005-2006). *Diagn Microbiol Infect Dis* 2008; **61**: 86–95.
- 296 Arias CA, Singh KV, Panesso D, Murray BE. Time-kill and synergism studies of ceftobiprole against *Enterococcus faecalis*, including beta-lactamase-producing and vancomycin-resistant isolates. *Antimicrob Agents Chemother* 2007; **51**: 2043–7.
- 297 Arias CA, Singh KV, Panesso D, Murray BE. Evaluation of ceftobiprole medocaril against *Enterococcus faecalis* in a mouse peritonitis model. *J Antimicrob Chemother* 2007; **60**: 594–8.

- 298 Singh KV, Murray BE. Efficacy of ceftobiprole Medocaril against *Enterococcus faecalis* in a murine urinary tract infection model. *Antimicrob Agents Chemother* 2012; **56**: 3457–60.
- 299 Noel GJ, Strauss RS, Amsler K, Heep M, Pypstra R, Solomkin JS. Results of a double-blind, randomized trial of ceftobiprole treatment of complicated skin and skin structure infections caused by gram-positive bacteria. *Antimicrob Agents Chemother* 2008; **52**: 37–44.
- 300 Noel GJ, Bush K, Bagchi P, Ianus J, Strauss RS. A randomized, double-blind trial comparing ceftobiprole medocaril with vancomycin plus ceftazidime for the treatment of patients with complicated skin and skin-structure infections. *Clin Infect Dis* 2008; **46**: 647–55.
- 301 French GL. What's new and not so new on the antimicrobial horizon? *Clin Microbiol Infect* 2008; **14 Suppl 6**: 19–29.
- 302 Sader HS, Fritsche TR, Jones RN. Potency and bactericidal activity of iclaprim against recent clinical gram-positive isolates. *Antimicrob Agents Chemother* 2009; **53**: 2171–5.
- 303 Krievins D, Brandt R, Hawser S, Hadvary P, Islam K. Multicenter, randomized study of the efficacy and safety of intravenous iclaprim in complicated skin and skin structure infections. *Antimicrob Agents Chemother* 2009; **53**: 2834–40.
- 304 Fritsche TR, Kirby JT, Jones RN. In vitro activity of tigecycline (GAR-936) tested against 11,859 recent clinical isolates associated with community-acquired respiratory tract and gram-positive cutaneous infections. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2004; **49**: 201–9.
- 305 Lautenbach E, Schuster MG, Bilker WB, Brennan PJ. The role of chloramphenicol in the treatment of bloodstream infection due to vancomycin-resistant *Enterococcus*. *Clin Infect Dis* 1998; **27**: 1259–65.
- 306 Lautenbach E, Gould C V, LaRosa LA, *et al.* Emergence of resistance to chloramphenicol among vancomycin-resistant enterococcal (VRE) bloodstream isolates. *Int J Antimicrob Agents* 2004; **23**: 200–3.
- 307 Whitman MS, Pitsakis PG, Zausner A, *et al.* Antibiotic treatment of experimental endocarditis due to vancomycin- and ampicillin-resistant *Enterococcus faecium*. *Antimicrob Agents Chemother* 1993; **37**: 2069–73.
- 308 Quale JM, Landman D, Mobarakai N. Treatment of experimental endocarditis due to multidrug resistant *Enterococcus faecium* with ciprofloxacin and novobiocin. *J Antimicrob Chemother* 1994; **34**: 797–802.
- 309 Landman D, Quale JM, Mobarakai N, Zaman MM. Ampicillin plus ciprofloxacin therapy of experimental endocarditis caused by multidrug-resistant *Enterococcus faecium*. *J Antimicrob Chemother* 1995; **36**: 253–8.
- 310 Tripodi MF, Locatelli A, Adinolfi LE, Andreana A, Utili R. Successful treatment with ampicillin and fluoroquinolones of human endocarditis due to high-level gentamicin-resistant *enterococci*. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1998; **17**: 734–6.
- 311 Rambaldi M, Ambrosone L, Migliaresi S, Rambaldi A. Combination of co-trimoxazole and ciprofloxacin as therapy of a patient with infective endocarditis caused by an *enterococcus* highly resistant to gentamicin. *J Antimicrob Chemother* 1997; **40**: 737–8.

- 312 Reynolds R, Potz N, Colman M, Williams A, Livermore D, MacGowan A. Antimicrobial susceptibility of the pathogens of bacteraemia in the UK and Ireland 2001-2002: the BSAC Bacteraemia Resistance Surveillance Programme. *J Antimicrob Chemother* 2004; **53**: 1018–32.
- 313 Hoogkamp-Korstanje JA, Roelofs-Willemsse J. Comparative in vitro activity of moxifloxacin against Gram-positive clinical isolates. *J Antimicrob Chemother* 2000; **45**: 31–9.
- 314 Thuny F, Grisoli D, Collart F, Habib G, Raoult D. Management of infective endocarditis: challenges and perspectives. *Lancet* 2012; **379**: 965–75.
- 315 Vikram HR, Buenconsejo J, Hasbun R, Quagliarello VJ. Impact of valve surgery on 6-month mortality in adults with complicated, left-sided native valve endocarditis: a propensity analysis. *JAMA* 2003; **290**: 3207–14.
- 316 Cabell CH, Abrutyn E, Fowler VG, *et al.* Use of surgery in patients with native valve infective endocarditis: results from the International Collaboration on Endocarditis Merged Database. *Am Heart J* 2005; **150**: 1092–8.
- 317 Lalani T, Cabell CH, Benjamin DK, *et al.* Analysis of the impact of early surgery on in-hospital mortality of native valve endocarditis: use of propensity score and instrumental variable methods to adjust for treatment-selection bias. *Circulation* 2010; **121**: 1005–13.
- 318 Bonow RO, Carabello B a, Kanu C, *et al.* ACC/AHA 2006 guidelines for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (writing committee to revise the 1998 Guidelines for the Management of patients with Valvular Heart Disease). *Circulation* 2006; **114**:e84–231.
- 319 Bodmann K-F, Heizmann WR, Von Eiff C, Petrik C, Löschmann P-A, Eckmann C. Therapy of 1,025 severely ill patients with complicated infections in a german multicenter study: safety profile and efficacy of tigecycline in different treatment modalities. *Chemotherapy* 2012; **58**: 282–94.
- 320 Swoboda S, Ober M, Hainer C, *et al.* Tigecycline for the treatment of patients with severe sepsis or septic shock: a drug use evaluation in a surgical intensive care unit. *J Antimicrob Chemother* 2008; **61**: 729–33.
- 321 Oliva ME, Rekha A, Yellin A, *et al.* A multicenter trial of the efficacy and safety of tigecycline versus imipenem/cilastatin in patients with complicated intra-abdominal infections [Study ID Numbers: 3074A1-301-WW; ClinicalTrials.gov Identifier: NCT00081744]. *BMC Infect Dis* 2005; **5**: 88.
- 322 Fomin P, Beuran M, Gradauskas A, *et al.* Tigecycline is efficacious in the treatment of complicated intra-abdominal infections. *Int J Surg* 2005; **3**: 35–47.
- 323 Chen Z, Wu J, Zhang Y, *et al.* Efficacy and safety of tigecycline monotherapy vs. imipenem/cilastatin in Chinese patients with complicated intra-abdominal infections: a randomized controlled trial. *BMC Infect Dis* 2010; **10**: 217.
- 324 Towfigh S, Pasternak J, Poirier a, Leister H, Babinchak T. A multicentre, open-label, randomized comparative study of tigecycline versus ceftriaxone sodium plus metronidazole for the treatment of hospitalized subjects with complicated intra-abdominal infections. *Clin Microbiol Infect* 2010; **16**: 1274–81.

- 325 Qvist N, Warren B, Leister-Tebbe H, *et al.* Efficacy of tigecycline versus ceftriaxone plus metronidazole for the treatment of complicated intra-abdominal infections: results from a randomized, controlled trial. *Surg Infect (Larchmt)* 2012; **13**: 102–9.
- 326 Postier RG, Green SL, Klein SR, Ellis-Grosse EJ, Loh E. Results of a multicenter, randomized, open-label efficacy and safety study of two doses of tigecycline for complicated skin and skin-structure infections in hospitalized patients. *Clin Ther* 2004; **26**: 704–14.
- 327 Sacchidanand S, Penn RL, Embil JM, *et al.* Efficacy and safety of tigecycline monotherapy compared with vancomycin plus aztreonam in patients with complicated skin and skin structure infections: Results from a phase 3, randomized, double-blind trial. *Int J Infect Dis* 2005; **9**: 251–61.
- 328 Breedt J, Teras J, Gardovskis J, *et al.* Safety and efficacy of tigecycline in treatment of skin and skin structure infections: results of a double-blind phase 3 comparison study with vancomycin-aztreonam. *Antimicrob Agents Chemother* 2005; **49**: 4658–66.
- 329 Matthews P, Alpert M, Rahav G, *et al.* A randomized trial of tigecycline versus ampicillin-sulbactam or amoxicillin-clavulanate for the treatment of complicated skin and skin structure infections. *BMC Infect Dis* 2012; **12**: 297.
- 330 Blot S, De Waele JJ, Vogelaers D. Essentials for selecting antimicrobial therapy for intra-abdominal infections. *Drugs* 2012; **72**: e17–32.
- 331 Montravers P, Lepape A, Dubreuil L, *et al.* Clinical and microbiological profiles of community-acquired and nosocomial intra-abdominal infections: results of the French prospective, observational EBIIA study. *J Antimicrob Chemother* 2009; **63**: 785–94.
- 332 Secondo G, Vassallo F, Solari N, *et al.* Empirical first-line treatment with tigecycline for febrile episodes following abdominal surgery in cancer patients. *Int J Antimicrob Agents* 2010; **36**: 462–6.
- 333 Tasina E, Haidich A-B, Kokkali S, Arvanitidou M. Efficacy and safety of tigecycline for the treatment of infectious diseases: a meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2011; **11**: 834–44.
- 334 Stevens DL, Bisno AL, Chambers HF, *et al.* Practice guidelines for the diagnosis and management of skin and soft-tissue infections. *Clin Infect Dis* 2005; **41**: 1373–406.
- 335 Dryden MS. Complicated skin and soft tissue infection. *J Antimicrob Chemother* 2010; **65 Suppl 3**: iii35–44.
- 336 Bassetti M, Nicolini L, Repetto E, Righi E, Del Bono V, Viscoli C. Tigecycline use in serious nosocomial infections: a drug use evaluation. *BMC Infect Dis* 2010; **10**: 287.
- 337 Curcio D. Tigecycline for treating bloodstream infections: a critical analysis of the available evidence. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2008; **61**: 358–9; author reply 360–1.
- 338 Gardiner D, Dukart G, Cooper A, Babinchak T. Safety and efficacy of intravenous tigecycline in subjects with secondary bacteremia: pooled results from 8 phase III clinical trials. *Clin Infect Dis* 2010; **50**: 229–38.
- 339 MacGowan AP. Tigecycline pharmacokinetic/pharmacodynamic update. *J Antimicrob Chemother* 2008; **62 Suppl 1**: i11–6.

- 340 Prystowsky J, Siddiqui F, Chosay J, *et al.* Resistance to linezolid: characterization of mutations in rRNA and comparison of their occurrences in vancomycin-resistant *enterococci*. *Antimicrob Agents Chemother* 2001; **45**: 2154–6.
- 341 Heikens E, Singh K V, Jacques-Palaz KD, *et al.* Contribution of the enterococcal surface protein Esp to pathogenesis of *Enterococcus faecium* endocarditis. *Microbes Infect* 2011; **13**: 1185–90.
- 342 Perlman BB, Freedman LR. Experimental endocarditis. II. Staphylococcal infection of the aortic valve following placement of a polyethylene catheter in the left side of the heart. *Yale J Biol Med* 1971; **44**: 206–13.
- 343 Gavaldà J, Cardona PJ, Almirante B, *et al.* Treatment of experimental endocarditis due to *Enterococcus faecalis* using once-daily dosing regimen of gentamicin plus simulated profiles of ampicillin in human serum. *Antimicrob Agents Chemother* 1996; **40**: 173–8.
- 344 Jacqueline C, Amador G, Batard E, *et al.* Comparison of ceftaroline fosamil, daptomycin and tigecycline in an experimental rabbit endocarditis model caused by methicillin-susceptible, methicillin-resistant and glycopeptide-intermediate *Staphylococcus aureus*. *J Antimicrob Chemother* 2011; **66**: 863–6.
- 345 Gavaldà J, López P, Martín T, *et al.* Efficacy of ceftriaxone and gentamicin given once a day by using human-like pharmacokinetics in treatment of experimental staphylococcal endocarditis. *Antimicrob Agents Chemother* 2002; **46**: 378–84.
- 346 Besier S, Ludwig A, Zander J, Brade V, Wichelhaus TA Linezolid resistance in *Staphylococcus aureus*: gene dosage effect, stability, fitness costs, and cross-resistances. *Antimicrob Agents Chemother* 2008; **52**: 1570–2.
- 347 McConeghy KW, LaPlante KL. In vitro activity of tigecycline in combination with gentamicin against biofilm-forming *Staphylococcus aureus*. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2010; **68**: 1–6.
- 348 Gutschik E. The *Enterococcus* endocarditis model in experimental animals and its relevance to human infection. *J Antimicrob Chemother* 1993; **31 Suppl D**: 87–95.
- 349 Caron F. Importance of using relapse studies or tests for detection of antibiotic resistance before considering that a treatment for multidrug-resistant enterococcal experimental endocarditis is effective. *J Infect Dis* 1997; **175**: 232–3.
- 350 Tsaganos T, Skiadas I, Koutoukas P, *et al.* Efficacy and pharmacodynamics of linezolid, alone and in combination with rifampicin, in an experimental model of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* endocarditis. *J Antimicrob Chemother* 2008; **62**: 381–3.
- 351 Meagher AK, Cirincione BB, Liolios KA, Troy S, Ambrose PG, Corporation C. Pharmacokinetics (PK) of Tigecycline (TG) in Healthy Adult Volunteers and in Subjects with Renal Impairment. In: 14th ECCMID. Prague, 2004:P2817.

