



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΚΡΗΤΗΣ - ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ**

**ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ**

**ΔΗΜΟΣΙΑ ΥΓΕΙΑ-ΠΡΩΤΟΒΑΘΜΙΑ ΦΡΟΝΤΙΔΑ ΥΓΕΙΑΣ-ΥΠΗΡΕΣΙΕΣ ΥΓΕΙΑΣ**

## **ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ**

**Επιπολασμός της αντοχής κλινικά σημαντικών Gram-αρνητικών παθογόνων μικροοργανισμών έναντι του νέου αντιβιοτικού φαρμάκου κεφιντεροκόλη (cefiderocol): συστηματική ανασκόπηση της βιβλιογραφίας και μετα-ανάλυση.**

**Ρουσάκη Μαρία**  
Νοσηλεύτρια, ΠΕ

Επιβλέπων:

Ευάγγελος Ι. Κριτωτάκης, Αναπληρωτής  
Καθηγητής Βιοστατιστικής Ιατρικής Σχολής,  
Πανεπιστήμιο Κρήτης

Συμβουλευτική  
Επιτροπή:

Σταμάτης Καρακωνσταντής, Ιατρός  
Παθολόγος, Ειδικευόμενος Λοιμωξιολόγος



## Ευχαριστίες

Αρχικά, θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά τον καθηγητή μου κ. Ευάγγελο Ι. Κριτσωτάκη, Αναπληρωτή Καθηγητή Βιοστατιστικής της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Κρήτης, για την πολύτιμη βοήθειά του και την καθοδήγησή του καθ' όλη τη διάρκεια της συνεργασίας μας για την εκπόνηση της διπλωματικής μου εργασίας. Θερμές ευχαριστίες οφείλω επίσης στον κ. Σταμάτη Καρακωνσταντή, Ιατρό Παθολόγο, Ειδικευόμενο Λοιμωξιολογίας του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Κρήτης, για τη συνεχή υποστήριξη και την καθοδήγησή του σε όλη τη διάρκεια της συλλογής και σύνθεσης των δεδομένων και τη διεξαγωγή της μετα-ανάλυσης. Τέλος, ευχαριστώ τους γονείς μου και τις αδερφές μου, για την στήριξή τους καθ' όλη την διάρκεια των σπουδών μου στο μεταπτυχιακό πρόγραμμα.

## ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

Ευχαριστίες.....	I
ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ.....	II
Περίληψη Μεταπτυχιακής Εργασίας.....	1
Abstract.....	1
ΕΙΣΑΓΩΓΗ.....	1
1. Μικροβιακή Αντοχή.....	2
2. Μηχανισμοί Αντοχής.....	3
3. Σημαντικά Gram-αρνητικά παθογόνα βακτήρια.....	5
3.1. <i>Enterobacteriales</i> .....	6
3.2. <i>Pseudomonas aeruginosa</i> .....	6
3.3. <i>Acinetobacter baumannii</i> .....	7
3.4. <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> .....	8
4. Το αντιβιοτικό Κεφιντεροκόλη (cefiderocol).....	9
5. Αντοχή στην Κεφιντεροκόλη.....	9
Ερευνητικοί στόχοι της μελέτης.....	11
ΜΕΘΟΔΟΙ.....	12
Μεθοδολογία Αναζήτησης.....	12
Κριτήρια Αποκλεισμού Μελετών.....	13
Συλλογή και Εξαγωγή Δεδομένων.....	14
Εκτίμηση του κινδύνου μεροληψίας.....	15
Σύνθεση και Μετα-ανάλυση Δεδομένων.....	16
ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ.....	17
Αναζήτηση Βιβλιογραφίας - Επιλογή Μελετών.....	17
Χαρακτηριστικά Μελετών.....	19
Έλεγχος ποιότητας - Κίνδυνος σφάλματος μελετών.....	23
Αποτελέσματα από τη σύνθεση των δεδομένων - Ποσοστά μικροβιακής αντοχής... 23	
Ποσοστά μικροβιακής αντοχής ανά μικροοργανισμό.....	24
1. <i>Enterobacteriales</i> .....	24
2. <i>P. aeruginosa</i> .....	30
3. <i>S. maltophilia</i> .....	36
4. <i>A. baumannii</i> .....	39
ΣΥΖΗΤΗΣΗ.....	44
ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ.....	46
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....	47
ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ.....	54

## Περίληψη Μεταπτυχιακής Εργασίας

Τίτλος εργασίας: «*Επιπολασμός της αντοχής κλινικά σημαντικών Gram-αρνητικών παθογόνων μικροοργανισμών έναντι του νέου αντιβιοτικού φαρμάκου κεφιντεροκόλη (cefiderocol): συστηματική ανασκόπηση της βιβλιογραφίας και μετα-ανάλυση.*»

Της: Ρουσάκη Μαρίας

Υπό τη επίβλεψη του: Ευάγγελου Ι. Κριτωτάκη, Αναπληρωτή Καθηγητή

Ημερομηνία: Μάρτιος 2022

**Θεωρητικό Υπόβαθρο:** Η συνεχιζόμενη και αλόγιστη χρήση των αντιβιοτικών έχει οδηγήσει στην ανάπτυξη πολυανθεκτικών μικροοργανισμών, οι οποίοι είναι συχνά ευαίσθητοι ελάχιστες αντιμικροβιακές ουσίες. Το φαινόμενο της μικροβιακής αντοχής αποτελεί σημαντικό κίνδυνο για τη δημόσια υγεία παγκοσμίως και ιδιαίτερα για την αντιμετώπιση των λοιμώξεων που προκαλούνται από πολυανθεκτικά gram- αρνητικά παθογόνα. Η Κεφιντεροκόλη είναι ένας νέος αντιμικροβιακός παράγοντας με καινοτόμο δράση, ειδικά σχεδιασμένη έτσι ώστε να μπορέσει να υπερνικήσει τους ιδιαίτερους μηχανισμούς αντοχής των βακτηρίων. Ωστόσο, παρόλη την ισχυρή αντιμικροβιακή δράση της Κεφιντεροκόλης, έχει αναφερθεί η ανάπτυξη αντοχής για περισσότερα από ένα παθογόνα βακτήρια.

**Σκοπός:** Κύριος σκοπός της παρούσας μελέτης, είναι μέσα από την ανασκόπηση της διεθνούς βιβλιογραφίας να αξιολογήσει τον επιπολασμό της αντοχής στην Κεφιντεροκόλη, που εμφανίζεται τόσο *in vitro*, όσο και *in vivo* κατά την διάρκεια της θεραπείας, των Gram-αρνητικών βακτηρίων: *Enterobacteriales*, *P. aeruginosa*, *A. baumannii* και *S. maltophilia*.

**Μεθοδολογία:** Συστηματική ανασκόπηση της βιβλιογραφίας μέσα από τις βάσεις δεδομένων PubMed και Scopus. Στην αναζήτηση συμπεριλήφθησαν μελέτες που αναφέρουν στοιχεία σχετικά με την μικροβιακή αντοχή στην κεφιντεροκόλη ή/και τους μηχανισμούς αντοχής, χωρίς να υπάρχει κάποιος περιορισμός ως προς το είδος της μελέτης ή το έτος δημοσίευσής της.

**Αποτελέσματα:** Οι 25 μελέτες που ανασκοπήθηκαν συμπεριέλαβαν συνολικά 21.451 στελέχη *Enterobacteriales*, 6.952 *P. aeruginosa*, 5.108 *A. baumannii* και 1.853 *S. maltophilia*. Η εμφάνιση της αντοχής στην Κεφιντεροκόλη εκτιμήθηκε συγκεντρωτικά με βάση τις ελάχιστες ανασταλτικές συγκεντρώσεις του αντιβιοτικού για κάθε ένα από τα βακτήρια. Τα χαμηλότερα ποσοστά αντοχής παρατηρήθηκαν κατά τη χρήση του αντιβιοτικού έναντι της *S. maltophilia*, καθώς από το σύνολο των βακτηρίων που απομονώθηκαν, τα στελέχη που εμφάνισαν αντοχή ήταν μόλις 2. Αντιθέτως, το βακτήριο *A. baumannii* ήταν εκείνο με τα υψηλότερα ποσοστά αντοχής, η οποία εκτιμήθηκε σε 4% (95% διάστημα εμπιστοσύνης [ΔΕ]: 3 – 7%) με βάση τα όρια αντοχής κατά CLSI, 7% (95%ΔΕ: 2 – 19%) βάση τα όρια αντοχής κατά EUCAST και 13% (95%ΔΕ: 6 – 26%) με βάση τα όρια FDA. Για τα υπόλοιπα βακτήρια της μελέτης, τόσο για την οικογένεια των *Enterobacteriales*, όσο και για τα στελέχη της *P. aeruginosa* τα ποσοστά αντοχής στη Κεφιντεροκόλη ήταν ιδιαίτερα χαμηλά και δεν ξεπερνούσαν το 2% του συνόλου των απομονώσεων.

**Συμπεράσματα:** Η Κεφιντεροκόλη, αποτελεί ένα αντιβιοτικό με ισχυρή αντιμικροβιακή δράση, η χρήση του οποίου μπορεί να έχει θετική επίδραση στον έλεγχο και τη διαχείριση των λοιμώξεων. Ωστόσο, η ύπαρξη αντοχής, έστω και σε μικρό βαθμό και ιδιαίτερα για το *A. baumannii*, απαιτεί περαιτέρω διερεύνηση έτσι ώστε να μπορέσουν να αποφευχθούν επιπλέον θεραπευτικές δυσκολίες που πιθανά να προκύψουν στην καθιερωμένη κλινική πρακτική.

**Λέξεις κλειδιά:** cefiderocol OR s-649266

## Abstract

**Title:** “The prevalence of antimicrobial resistance of clinically important Gram – Negative pathogens against the new antibiotic Cefiderocol: A systematic review and meta – analysis.”

**By:** Rousaki Maria

**Supervisor:** Evangelos I. Kritsotakis, Associate Professor

**Date:** March 2022

**Background:** The continued and imprudent use of antibiotics has led to the emergence of multi-drug resistant microorganisms, which are often susceptible to very few antimicrobial agents. Antimicrobial resistance is a serious public health threat, particularly regarding the treatment of serious Gram-negative bacterial infections. Cefiderocol is a novel antimicrobial agent with a unique potent activity, developed especially to overcome bacterial mechanisms of resistance. However, despite its high antimicrobial activity, the emergence of resistance to Cefiderocol, has been reported.

**Objective:** The main objective of this study is to assess the prevalence of resistance to Cefiderocol, in vitro or in vivo, during the treatment of Gram-negative bacteria (*Enterobacteriales*, *P. aeruginosa*, *A. baumannii* and *S. maltophilia*), through the review of the international literature.

**Methods:** Systematic review of the literature using the PubMed and Scopus databases. The search included studies that reported data on antimicrobial resistance to Cefiderocol and/or mechanisms of resistance, without any restriction to study type or the year of publication.

**Results:** 25 studies were reviewed, which reported 21,451 *Enterobacteriales*, 6,952 *P. aeruginosa*, 5,108 *A. baumannii* and 1,853 *S. maltophilia*. The emergence of resistance to Cefiderocol was assessed collectively based on the minimum inhibitory concentrations (MIC) for each bacterium studied. The lowest antimicrobial resistance proportion was estimated during the use of Cefiderocol against *S. maltophilia*, as only two bacterial strains were found to be resistant. In contrast, *A. baumannii* had the highest rates of resistance, which was estimated at 4% (95% confidence interval [CI]: 3 – 7%) according to the CLSI MIC limits, 7% (95%CI: 2 – 19%) according to the EUCAST MIC levels, and 13% (95%CI: 6 – 26%) in accordance with the FDA MIC limits. *Enterobacteriales* and *P. aeruginosa* strains were found to present low rates of antimicrobial resistance, which did not exceed 2% of the total bacterial population.

**Conclusion:** Cefiderocol is a new antibiotic with high antimicrobial activity and its effectiveness can have a large positive impact to the control and treatment of serious Gram-negative bacterial infections. However, emerging resistance to Cefiderocol, especially regarding *A. baumannii*, requires further investigation to avoid further therapeutic failures.

**Keywords:** cefiderocol OR s-649266.

## ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Μία από τις μεγαλύτερες ανακαλύψεις του 20ου αιώνα, στην ιατρική, θεωρείται η ανάπτυξη των αντιμικροβιακών φαρμάκων (γνωστά ως αντιβιοτικά) και η εισαγωγή τους στην κλινική πράξη, καθώς έχει συμβάλει σημαντικά στην αντιμετώπιση και τον έλεγχο των λοιμώξεων.(1)

Με τον όρο αντιβιοτικά, αναφερόμαστε στις ουσίες που παράγονται από τους ίδιους τους μικροοργανισμούς πιθανότατα λειτουργώντας αμυντικά ή επιθετικά απέναντι στο αλληλεπιδρών περιβάλλον τους.(1,2) Αυτές οι αντιβακτηριακές ενώσεις είναι μικρά μόρια χαμηλού μοριακού βάρους, τα οποία δρουν έναντι των βακτηρίων είτε εμποδίζοντας την ανάπτυξή τους, είτε προκαλώντας τους κυτταρικό θάνατο.(2) Ανάλογα με τον τρόπο που επιδρούν στα βακτήρια, διακρίνονται σε Βακτηριοστατικά (ουσίες που αναστέλλουν την ανάπτυξη των μικροοργανισμών), ή Βακτηριοκτόνα (αυτά που έχουν την ικανότητα με την αντιμικροβιακή τους δράση να «φονεύουν» τον υπό έλεγχο μικροοργανισμό). Η δράση τους αυτή, έχει αποδειχθεί εξαιρετικά αποτελεσματική για την αντιμετώπιση των λοιμώξεων που οφείλονται σε σημαντικά παθογόνα βακτήρια, καθώς η χρήση τους είναι εύκολη και η τοξικότητάς τους πολύ χαμηλή. Η μικρότερη συγκέντρωση ενός αντιβιοτικού που έχει τη δυνατότητα να αναστέλλει την ανάπτυξη ενός μικροοργανισμού χαρακτηρίζεται ως ελάχιστη ανασταλτική συγκέντρωση (minimum inhibitory concentration - MIC) και μετρείται σε  $\mu\text{g}/\text{mL}$  ή  $\text{mg}/\text{L}$ . (3)

Η πρόσβαση στα αντιβιοτικά είναι σχετικά εύκολη, και σε συνδυασμό με το χαμηλό τους κόστος, έχει οδηγήσει σε υπερβολική ή/και λανθασμένη χρήση αυτών των ουσιών.(4) Με την πάροδο των χρόνων έχει σημειωθεί σημαντική αύξηση στην κατανάλωση ποικίλων αντιμικροβιακών παραγόντων, τόσο μέσα στο περιβάλλον του νοσοκομείου, όσο και στο περιβάλλον της κοινότητας.(5) Η αυξημένη, συνεχιζόμενη και μη ορθολογική χρήση των αντιβιοτικών φαρμάκων έχει οδηγήσει σε συνεχή απελευθέρωση των ουσιών αυτών στο περιβάλλον, με αποτέλεσμα την εξέλιξη των μικροβιακών στελεχών και την ανάπτυξη της μικροβιακής αντοχής.(5,6)

Υπάρχουν πολύ λίγα διαθέσιμα αντιβιοτικά για τη θεραπεία των ασθενών με λοιμώξεις, εξαιτίας της εκτεταμένης αντοχής των Gram-αρνητικών βακτηρίων.(7) Η κεφιντεροκόλη (cefiderocol) είναι ένα νέο αντιβιοτικό που χρησιμοποιείται όλο και περισσότερο ως αποτελεσματική εναλλακτική επιλογή για τη θεραπεία των λοιμώξεων από πολυανθεκτικά παθογόνα.(8-12)

Ωστόσο, όπως συμβαίνει με κάθε νέο αντιβιοτικό, έχει εντοπισθεί η ανάπτυξη αντοχής στην κεφιντεροκόλη.(13-15) Επομένως, στόχος της παρούσας ερευνητικής εργασίας είναι να εκτιμήσει πόσο διαδεδομένο είναι το φαινόμενο μέσα από τη διερεύνηση του επιπολασμού της *in vitro* αντοχής του φαρμάκου και του επιπολασμού της αντοχής που εμφανίζεται *in vivo* κατά τη διάρκεια της θεραπείας με cefiderocol, τα τελευταία χρόνια που χρησιμοποιείται το φάρμακο στην κλινική πρακτική.

## 1. Μικροβιακή Αντοχή

Το φαινόμενο κατά το οποίο ένα μικρόβιο εμφανίζει αντοχή σε κάποιο αντιμικροβιακό φάρμακο για το οποίο στο παρελθόν είχε αποδειχθεί αποτελεσματικό κατά των λοιμώξεων που προκαλούνται από αυτό, ονομάζεται μικροβιακή αντοχή ή αντιμικροβιακή αντοχή (antimicrobial resistance) . Η εμφάνισή της έχει αποτελέσει σημαντικό κίνδυνο για τη δημόσια υγεία παγκοσμίως και ιδιαίτερα για την αντιμετώπιση των λοιμώξεων που προκαλούνται από πολυανθεκτικά gram- αρνητικά παθογόνα. (16-18)

Τα τελευταία χρόνια έχει παρατηρηθεί σημαντική αύξηση στην εμφάνιση αυτού του φαινομένου, αφού πολλοί μολυσματικοί παράγοντες που αντιμετώπιζονταν επιτυχώς στο παρελθόν, ακόμα και με τη χρήση ενός μόνο αντιβιοτικού, τώρα έχουν αναπτύξει ανθεκτικά στελέχη για παραπάνω από ένα τέτοια φάρμακα, με αποτέλεσμα να υπάρχουν πολύ λίγα διαθέσιμα αντιβιοτικά για θεραπευτική χρήση.(7,16) Έτσι, οι ενδονοσοκομειακές λοιμώξεις που σχετίζονται με τα πολυανθεκτικά παθογόνα βακτήρια, αποτελούν αυξανόμενη απειλή για την ιατρική πρακτική, καθώς η αδυναμία αντιμετώπισής τους συνδέεται με την αυξημένη διάρκεια νοσηλείας και τα υψηλά ποσοστά θνησιμότητας.(19)

Η εμφάνιση της μικροβιακής αντοχής έχει παρατηρηθεί σχεδόν από την αρχή της χρήσης των αντιβιοτικών.(20) Οι σουλφοναμίδες, είναι από τα πρώτα αποτελεσματικά αντιμικροβιακά φάρμακα και ήδη από 1937, που εισήχθησαν στην κλινική πρακτική, είχε παρατηρηθεί η ανάπτυξη συγκεκριμένων μηχανισμών που εμποδίζουν τη δράση τους.(21) Ακόμα, ο ίδιος ο A. Fleming, που ανακάλυψε την πενικιλίνη το 1928, είχε παρατηρήσει ότι υπήρχαν βακτήρια τα οποία δεν μπορούσαν να περιοριστούν με την χρήση της.(22) Συγκεκριμένα, μερικά χρόνια πριν από τη χρήση της πενικιλίνης ως θεραπευτικής αγωγής, είχε περιγραφεί η ύπαρξη βακτηριακών πενικιλινασών, και καθώς η πενικιλίνη άρχισε να χρησιμοποιείται ευρέως, τα ανθεκτικά στελέχη άρχισαν να επικρατούν.(21)

Η ανάπτυξη των ανθεκτικών μικροοργανισμών είναι αποτέλεσμα της φυσικής τους εξέλιξης. Πρόκειται για μία διαδικασία φυσικής επιλογής, η οποία σχετίζεται με την ανάγκη των μικροοργανισμών για επιβίωση.(20) Πολλά βακτήρια που είναι από τη φύση τους ευαίσθητα στα αντιβιοτικά, μπορούν να εμφανίσουν ανθεκτικότητα μέσω κάποιας μετάλλαξης ή λανθασμένης αναπαραγωγής, ή με την απόκτηση ανθεκτικών γονιδίων μέσω μεταφοράς από άλλα βακτήρια που είναι ήδη ανθεκτικά. (23)

Η αντοχή στα αντιβιοτικά μπορεί να μεταφερθεί είτε οριζόντια, είτε κάθετα(24) και έχει περιγραφεί με δύο τρόπους:

- A. **Φυσική Αντοχή:** Η φυσική αντοχή μπορεί να είναι εγγενής, δηλαδή να εκφράζεται από πάντα στον μικροοργανισμό, ή να είναι αποκτούμενη, δηλαδή να υπάρχουν γονίδια που εκφράζονται ύστερα από την έκθεση του μικροοργανισμού σε κάποιο αντιβιοτικό.(4) Η εγγενής φυσική αντοχή μπορεί να οριστεί ως ένα χαρακτηριστικό το οποίο υπάρχει σε ένα συγκεκριμένο



βακτηριακό είδος, εξαρτάται από τη βιολογία του μικροοργανισμού και δεν σχετίζεται με προηγούμενη έκθεση σε κάποια χημική ουσία.(4,6) Οι μικροοργανισμοί στο εξωτερικό της μεμβράνης τους διαθέτουν ειδικές θέσεις πρόσδεσης για ουσίες όπως είναι τα αντιβιοτικά. Η έλλειψη αυτών των θέσεων καθιστά τα βακτήρια ανειρημέστα στην παρουσία του αντιμικροβιακού παράγοντα.(25) Ένας συχνός μηχανισμός φυσικής αντοχής είναι η μειωμένη διαπερατότητα της μεμβράνης, και βακτήρια όπως η *Pseudomonas aeruginosa* έχουν αναπτύξει αυξημένη αντοχή εξαιτίας της μειωμένης διαπερατότητας στην εξωτερική τους μεμβράνη, που είναι αποτέλεσμα της μετάλλαξης των διαύλων πορίνης. Ακόμα, η ενεργοποίηση αντλιών εξώθησης των αντιμικροβιακών φαρμάκων στο εξωτερικό του κυττάρου, αποτελεί συνήθη μηχανισμό εγγενούς αντοχής.(4)

- B. **Επίκτητη αντοχή:** Ένας φυσικά ευαίσθητος μικροοργανισμός αποκτά τρόπους έτσι ώστε να μην επηρεάζεται από την έκθεσή του στους αντιμικροβικούς παράγοντες.(25) Η απόκτηση γενετικού υλικού που εκφράζει αντοχή μπορεί να είναι προσωρινή ή μόνιμη(4) και γίνεται με οριζόντια μεταφορά γονιδίων, δηλαδή μεταφορά των ανθεκτικών γονιδίων από το ένα βακτηριακό κύτταρο στο άλλο.(6) Η πιο κοινή μέθοδος μεταφοράς γονιδίων είναι η μεταφορά τους μέσω πλασμιδίων, ενώ πολλά βακτήρια, όπως το *A. baumannii*, είναι ικανά από τη φύση τους να αποκτούν γενετικό υλικό από το εξωτερικό τους περιβάλλον. Τα πλασμίδια είναι κυκλικά τμήματα DNA, τα οποία υπάρχουν μέσα στα κύτταρα των μικροοργανισμών και έχουν τη δυνατότητα να μεταφέρονται από το ένα κύτταρο στο άλλο. Με αυτόν τον τρόπο τα πλασμίδια μπορούν να μεταφέρουν γονίδια ανθεκτικότητας από το ένα βακτήριο στο άλλο. Ακόμα, η δημιουργία μεταλλάξεων είναι ένας τρόπος επίκτητης αντοχής. Η έκθεση σε στρεσογόνους παράγοντες όπως είναι οι χημικές ουσίες ευνοούν την ύπαρξη μεταλλάξεων, οι οποίες μπορούν να εμφανιστούν σε συγκεκριμένους τύπους γονιδίων που κωδικοποιούν: τις θέσεις-στόχους των φαρμάκων, τους μεταφορείς των φαρμάκων, τους ρυθμιστές που ελέγχουν τους μεταφορείς των φαρμάκων ή τα ένζυμα που τροποποιούν τα αντιβιοτικά.(4)

## 2. Μηχανισμοί Αντοχής

Τα βακτήρια μπορούν να εκδηλώσουν αντοχή στα αντιβιοτικά μέσα από ποικίλους μηχανισμούς. Πολλά από αυτά είναι εγγενώς ανθεκτικά σε περισσότερες από μία αντιβακτηριδιακές ουσίες, ενώ άλλα είναι απαραίτητο να αναπτύξουν ιδιαίτερους μηχανισμούς προκειμένου να επιβιώσουν.

### I. Αδρανοποίηση του αντιμικροβιακού παράγοντα μέσω τροποποιητικών ενζύμων.

Μετά από την έκθεσή τους σε κάποιο αντιβιοτικό, οι μικροοργανισμοί μπορούν να αποκτήσουν γονίδια που κωδικοποιούν ένζυμα ικανά για να αδρανοποιήσουν τους αντιμικροβιακούς παράγοντες, πριν προλάβουν να δράσουν.(23) Η τροποποίηση του γενετικού υλικού για την παραγωγή αυτών των ενζύμων μπορεί να προέρχεται από τη μεταφορά πλασμιδίων, ή από

κάποια άλλη χρωμοσωμική αλλαγή (μετάλλαξη).(26) Τα τροποποιητικά ένζυμα προκαλούν αδρανοποίηση των φαρμάκων είτε μέσω υδρόλυσης, μια διαδικασία κατά την οποία μπορεί να γίνει αποικοδόμηση των αντιμικροβιακών ουσιών(4,27), είτε μέσω μίας άλλης διαδικασίας κατά την οποία προστίθενται ομάδες ακετυλίου, αδενοβίου ή φωσφόρου στα βακτηριακά ένζυμα, αλλάζοντας έτσι τη δομή τους και δημιουργώντας μία νέα θέση πρόσδεσης για τα αντιβιοτικά. Με το τρόπο αυτό τα τροποποιημένα βακτηριακά ένζυμα δεσμεύονται από τα αντιβιοτικά και τα αδρανοποιούν.(27)

Χαρακτηριστικό παράδειγμα μιας ομάδας τέτοιων ενζύμων είναι οι β-λακταμάσες, που προκαλούν υδρόλυση των αντιβιοτικών β-λακτάμης. Τα αντιβιοτικά β-λακτάμης αποτελούν μία από τις πιο συχνά χρησιμοποιούμενες κατηγορίες φαρμάκων. Δρουν ως βακτηριοκτόνοι παράγοντες και σε αυτούς περιλαμβάνονται αντιβιοτικά όπως οι πενικιλίνες, οι κεφαλοσπορίνες και οι καρβαπενέμες.(25) Πολλά είδη βακτηρίων έχουν φυσικά χρωμοσωμικά μεταβαλλόμενες β-λακταμάσες.(28) Η παρουσία τους έχει αποτελέσει κύρια αιτία εμφάνισης αντοχής στα Gram-αρνητικά βακτήρια.

## II. Περιορισμένη πρόσληψη του αντιμικροβιακού φαρμάκου.

Η ύπαρξη αυτόματων μεταλλάξεων στην εξωτερική μεμβράνη των βακτηριακών κυττάρων μπορεί να έχουν ως αποτέλεσμα την περιορισμένη πρόσβαση των αντιμικροβιακών ουσιών στο εσωτερικό τους.(23) Η δομή και η λειτουργία της εξωτερικής λιποπρωτεϊνικής στιβάδας των gram-αρνητικών βακτηρίων αποτελεί εξωτερικό φραγμό για την είσοδο συγκεκριμένων μορίων.(4) Αλλαγές που συμβαίνουν στο γενετικό υλικό της εξωτερικής μεμβράνης των βακτηρίων, μπορεί να έχουν ως αποτέλεσμα την μειωμένη κυτταρική διαπερατότητα και κατ' επέκταση την μειωμένη πρόσληψη πολλών φαρμάκων από τα κύτταρα.(26) Αυτό, δίνει στα βακτήρια τη χαρακτηριστική αντοχή για συγκεκριμένους τύπους αντιμικροβιακών παραγόντων. Η μειωμένη κυτταρική διαπερατότητα μπορεί να είναι επακόλουθο της απώλειας πορίνης. Ο ελάχιστος αριθμός πορινών στον κυτταρικό χώρο και οι μεταλλάξεις που μεταβάλλουν την επιλεκτικότητα τους, μπορούν να περιορίσουν την πρόσληψη των φαρμάκων.(4)

## III. Τροποποίηση της θέσης-στόχου του φαρμάκου.

Τα βακτηριακά κύτταρα διαθέτουν ειδικούς ενδοκυττάρους υποδοχείς (πρωτεΐνες-στόχους) στα οποία προσδένονται τα αντιμικροβιακά προκειμένου να ενεργοποιηθεί η δράση τους. Ένας σημαντικός μηχανισμός αντοχής των μικροβίων είναι η τροποποίηση της πρωτεΐνης στόχου του αντιμικροβιακού φαρμάκου, με αποτέλεσμα την έλλειψη δέσμευσής του από το κύτταρο και κατ' επέκταση την έλλειψη της αντιβακτηριδιακής του δράσης.(24) Σε ένα βακτηριακό κύτταρο μπορούν να υπάρξουν πολλές θέσεις στόχοι για ένα αντιμικροβιακό, και επομένως μπορούν να υπάρξουν και πολλοί τρόποι μεταβολής των θέσεων αυτών.(4) Η μετατροπή της θέσης στόχου μπορεί να οφείλεται σε μία απλή αλλαγή αμινοξέως σε οποιαδήποτε από τις δύο θέσεις του DNA. Πρόκειται, δηλαδή, για έναν μηχανισμό που εξαρτάται από μία μετάλλαξη του γενετικού υλικού, η οποία οδηγεί σε αντιμικροβιακή αντοχή.(26)

Ένας τέτοιος μηχανισμός εμφανίζεται πολύ χαρακτηριστικά και στα βακτήρια που είναι ανθεκτικά στις πενικιλίνες. Στο κυτταρικό τοίχωμα των βακτηρίων υπάρχουν ειδικές πενικιλλινο-συνδετικές πρωτεΐνες (PBPs) οι οποίες συνδέονται με τα αντιβιοτικά β-λακτάμης. Με την σύνδεση ενός αντιβιοτικού στις πρωτεΐνες PBPs, εμποδίζεται ο σχηματισμός δεσμών στις αλυσίδες πεπτιδογλυκάνης του κυτταρικού τοιχώματος, έχοντας ως συνέπεια την αποικοδόμησή του (βακτηριοκτόνος δράση των αντιβιοτικών). Όταν αλλοιωθεί η δομή των πενικιλλινο-συνδετικών πρωτεϊνών, δεν μπορούν να συνδεθούν με το αντιβιοτικό και το κυτταρικό τοίχωμα σχηματίζεται κανονικά.

#### IV. Εκροή του φαρμάκου από το κύτταρο, μέσω αντλιών.

Ένας μηχανισμός αντοχής που αναπτύχθηκε ειδικά έναντι των αντιβιοτικών που δρουν στο εσωτερικό των κυττάρων, είναι η ενεργητική μεταφορά μέσω αντλιών εκροής (efflux pumps).(24) Οι αντλίες εκροής λειτουργούν κυρίως για να απαλλάξουν το βακτηριακό κύτταρο από τοξικές ουσίες και πολλές από αυτές έχουν την δυνατότητα να μεταφέρουν μία μεγάλη ποικιλία ενώσεων.(4) Η ύπαρξή τους συχνά οφείλεται σε πλασμίδια που μεταφέρουν τα κατάλληλα χρωμοσωμικά κωδικοποιημένα γονίδια για το σχηματισμό τους.(26) Η ενεργοποίηση των αντλιών, συμβαίνει όταν ανιχνεύεται από το βακτηριακό μικροοργανισμό μεγάλη ποσότητα φαρμάκου στο εσωτερικό του κυττάρου.(28) Όταν υπάρχει συσσωρευμένη μεγάλη ποσότητα αντιμικροβιακών παραγόντων, ο μηχανισμός ενεργοποιείται, αντλεί τις ουσίες από τον ενδοκυττάριο χώρο και τις μεταφέρει στο εξωκυττάριο περιβάλλον. Η διαδικασία αυτή επαναλαμβάνεται μέχρι η συγκέντρωση του φαρμάκου μέσα στο κύτταρο να είναι ελάχιστη, έτσι ώστε να υπάρχει αντιβακτηριδιακή δράση. Για να είναι αποτελεσματικός ο μηχανισμός αυτός πρέπει η συχνότητα εκροής των φαρμάκων να είναι ισχυρότερη από την εισροή τους. (23,24)

### 3. Σημαντικά Gram-αρνητικά παθογόνα βακτήρια.

Η συχνότητα εμφάνισης πολύ-ανθεκτικών μικροοργανισμών είναι ανάλογη με την έκθεσή τους στα αντιβιοτικά ευρέως φάσματος.(29) Πολλά Gram-αρνητικά βακτήρια έχουν αναπτύξει εκτεταμένη αντοχή στα αντιβιοτικά καθώς ορισμένα είδη τους κατέχουν εγγενώς την ανθεκτικότητα, ενώ άλλα έχουν αυξημένη ικανότητα να αποκτήσουν τους ανθεκτικούς παράγοντες. Ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας, έχει επισημάνει τους ανθεκτικούς στα αντιβιοτικά μικροοργανισμούς που χρήζουν αυξημένης προτεραιότητας στην αντιμετώπισή τους, μέσα από μία λίστα που δημοσίευσε το 2017. (30) Συγκεκριμένα, ορίζει ως βακτήρια πρώτης προτεραιότητας για έρευνα και ανάπτυξη νέων αντιβιοτικών τα ανθεκτικά στις καρβαπενέμες στελέχη των *Acinetobacter baumannii* και *Pseudomonas aeruginosa*, καθώς και τα βακτήρια της κατηγορίας *Enterobacteriaceae*, στα οποία συμπεριλαμβάνονται τα *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Enterobacter spp.*, *Serratia spp.*, *Proteus spp.*, *Providencia spp* και *Morganella spp.*

### 3.1. Enterobacteriales

Τα εντεροβακτηρίδια είναι από τα πιο κοινά ανθρώπινα παθογόνα μικρόβια. Αποτελούν μέρος της φυσιολογικής εντερικής χλωρίδας του ανθρώπου και μπορούν να προκαλέσουν λοιμώξεις σε πολλά συστήματα του οργανισμού.(31) Από την οικογένεια των βακτηρίων αυτών το *Escherichia coli* είναι πολύ συχνή αιτία ουρολοιμώξεων, η *Klebsiella spp* και το *Enterobacter spp* είναι σημαντικές αιτίες πνευμονίας, ενώ όλα τα *Enterobacteriales* εμπλέκονται στην κυκλοφορία του αίματος και σχετίζονται με τη σηψαιμία, τη περιτονίτιδα, τη χολαγγειίτιδα και άλλες ενδοκοιλιακές λοιμώξεις. Επιπλέον, οργανισμοί όπως η σαλμονέλα προκαλούν γαστρεντερίτιδα και στη συνέχεια, σε ορισμένους ασθενείς, σοβαρότερη λοίμωξη.(32)

Οι λοιμώξεις που προκαλούνται από την οικογένεια των εντεροβακτηρίων, αντιμετωπίζονται κυρίως με τη χρήση των αντιβιοτικών β-λακτάμης. Όμως, η συστηματική χρήση των αντιβιοτικών αυτών έχει δημιουργήσει σοβαρό πρόβλημα στην αντιμετώπιση των λοιμώξεων, λόγω της δημιουργίας πολλών ανθεκτικών βακτηριακών στελεχών. Οι λοιμώξεις από τα ανθεκτικά στελέχη των *Enterobacteriales* είναι συνήθεις αιτίες θνητότητας και θνησιμότητας παγκοσμίως.(33)

Η αντοχή στα αντιβιοτικά β-λακτάμης σχετίζεται με την παραγωγή εκτεταμένου φάσματος β-λακταμασών [extended-spectrum b-lactamases (ESBLs)]. Πρόκειται για τα τροποποιητικά ένζυμα των βακτηρίων που μπορούν να οδηγήσουν στην αδρανοποίηση του φαρμάκου. Συνήθως μεταφέρονται μεταξύ των βακτηρίων μέσω πλασμιδίων και λιγότερες φορές προκύπτουν λόγω χρωμοσωμικής αλλαγής.(32) Η ύπαρξη των στελεχών που παράγουν β-λακταμάσες καθιστούν δυσκολότερη την αντιμετώπιση των λοιμώξεων, καθώς η δράση των αντιβιοτικών δεν είναι αποτελεσματική.

Στην κατηγορία των αντιβιοτικών β-λακτάμης ανήκουν και οι καρβαπενέμες που είναι ευρέως χρησιμοποιούμενες για τέτοιου είδους λοιμώξεις. Σύμφωνα με το Κέντρο Ελέγχου και Πρόληψης Ασθενειών [Centers for Disease Control and Prevention (CDC)], τα Εντεροβακτηρίδια που είναι *in vitro* ανθεκτικά σε οποιαδήποτε καρβαπενέμη, χαρακτηρίζονται ως ανθεκτικά στις καρβαπενέμες (carbapenem-resistant Enterobacteriaceae - CRE).(34) Ο μηχανισμός που χαρακτηρίζει τα στελέχη αυτά είναι η παραγωγή καρβαπενεμασών. Η πιο κοινή αιτία εμφάνισης αντοχής στην καρβαπενέμη είναι οι καρβαπενεμάσες του στελέχους *Klebsiella pneumoniae* (KPC), οι οποίες κωδικοποιούνται σε πλασμίδια. Συνολικά, οι μηχανισμοί που προσδίδουν την αντοχή των εντεροβακτηρίων στις καρβαπενέμες είναι τρεις. Επομένως, εκτός από την παραγωγή καρβαπενεμασών, που υδρολύουν τα αντιβιοτικά και σταματούν τη δράση τους, υπάρχουν και ειδικές αντλίες εξώθησης των φαρμάκων έξω από το βακτηριακό κύτταρο, ενώ πολλά εντεροβακτήρια διαθέτουν μειωμένη διαπερατότητα στην εξωτερική του μεμβράνη και εμποδίζουν την είσοδο του αντιμικροβιακού φαρμάκου.(35)

### 3.2. Pseudomonas aeruginosa

Η *Pseudomonas aeruginosa* είναι ένα rRNA βακτήριο, το οποίο ανήκει στο ευρύτερο γένος των ψευδομονάδων. Είναι ένα κινητό, ραβδοειδές, αερόβιο Gram-αρνητικό

βακτήριο, με διάμετρο 0,5-0,8 \* 1,5-3,0 μm.(36) Συνήθως συναντάται τόσο σε βιοτικά, όσο και σε αβιοτικά περιβάλλοντα, όπως είναι το έδαφος, το νερό, τα φυτά και τα ζώα. Δεν αποτελεί μέρος της ανθρώπινης φυσιολογικής χλωρίδας του γαστρεντερικού σωλήνα, αλλά μπορεί να εμφανιστεί στο δέρμα ή στο ανώτερο τμήμα της αναπνευστικής οδού, ιδιαίτερα σε ασθενείς που νοσηλεύονται στο νοσοκομείο.(37) Ως ενδοноσοκομειακή, η λοίμωξη από *P. aeruginosa* κάνει τον ανθρώπινο οργανισμό ιδιαίτερα ευάλωτο και μπορεί να προκαλέσει πολλές οξείες και χρόνιες λοιμώξεις, όπως είναι η πνευμονία που σχετίζεται με τον αναπνευστήρα, η κυστική ίνωση (CF), η μηνιγγίτιδα, το απόστημα, οι λοιμώξεις του δέρματος και των μαλακών ιστών, του ουροποιητικού συστήματος, των οστών και των αρθρώσεων, οι βακτηριακές λοιμώξεις των οφθαλμών, και διάφορες συστηματικές ασθένειες που σχετίζονται με γενετικούς παράγοντες και με ανοσοκατεσταλμένους ασθενείς, όπως τα άτομα που λαμβάνουν χημειοθεραπεία. (36,37)

Για την αντιμετώπιση των λοιμώξεων από *P. aeruginosa* χρησιμοποιείται εμπειρική αντιβιοτική μονοθεραπεία ή συνδυαστική θεραπεία. Στα αντιβιοτικά που έχουν δράση κατά της Ψευδομονάδας, ανήκουν οι β-λακτάμες, οι αμινογλυκοσίδες, οι κινολόνες και οι πολυμυξίνες. Ωστόσο, η θεραπεία της λοίμωξης από *P. aeruginosa* έχει αποτελέσει μεγάλη πρόκληση για την κλινική πρακτική, λόγω της ικανότητας του να αναπτύσσει ανθεκτικά στελέχη σχεδόν για όλα τα διαθέσιμα αντιβιοτικά.(38) Μέσω μοναδικών μηχανισμών εγγενούς και επίκτητης αντοχής, η *P. aeruginosa* εμφανίζει συνήθως πολλαπλά ανθεκτικά στελέχη, τα οποία αποτελούν σοβαρή απειλή για τη δημόσια υγεία και λόγω της περιορισμένης θεραπείας τους οδηγούν σε σοβαρή συνοσηρότητα και θνησιμότητα.(39,40) Ο πιο συνηθισμένος μηχανισμός αντοχής της ψευδομονάδας είναι η παραγωγή β-λακταμασών, ειδικών ενζύμων που κωδικοποιούνται από γονίδια που αποτελούν μέρος του βακτηριακού χρωμοσώματος ή γονιδίων που αποκτώνται μέσω μεταφοράς από άλλα βακτηριακά στελέχη.(36) Οι β-λακταμάσες ταξινομούνται κατά Ambler σε τέσσερις κατηγορίες: (Α) extended-spectrum β-lactamases (ESBLs), (Β) metallo-β-lactamases (MBLs), (Γ) Amp-C (κεφαλοσπορινάσες) και (Δ) τύπου OXA (οξακιλλινάσες). Από αυτές, οι κατηγορίες των ESBLs και MBLs, έχουν παρατηρηθεί συχνότερα στις απομονώσεις των στελεχών της *P. Aeruginosa*. Ιδιαίτερο χαρακτηριστικό των ενζύμων αυτών είναι η ικανότητά τους να προκαλούν υδρόλυση σε πολλά αντιβιοτικά όπως είναι οι πενικιλίνες, οι κεφαλοσπορίνες και οι καρβαπενέμες, με αποτέλεσμα η *P. aeruginosa* να είναι πολυανθεκτική σε ένα ευρύ φάσμα αντιμικροβιακών φαρμάκων. (36,40)

Επιπλέον, στους μηχανισμούς αντοχής της *P. aeruginosa* συμπεριλαμβάνονται και η δημιουργία αντλιών εκροής του φαρμάκου, αλλά και η μειωμένη διαπερατότητα της κυτταρικής μεμβράνης.(40) Η εξωτερική μεμβράνη των gram - αρνητικών βακτηρίων όπως η *P. aeruginosa* διαθέτουν επιλεκτικούς φραγμούς που εμποδίζουν τη διείσδυσή των αντιβιοτικών στο εσωτερικό των κυττάρων και κατ' επέκταση την δράση τους.

### **3.3. Acinetobacter baumannii**

Το *Acinetobacter baumannii* είναι ένα μη κινητό, αυστηρώς αερόβιο gram-αρνητικό βακτήριο, το οποίο δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες ή θρεπτικά υλικά για να αναπτυχθεί. Θεωρείται σημαντική πηγή νοσοκομειακών λοιμώξεων και συγκαταλέγεται στους παράγοντες που ενισχύουν την μικροβιακή αντοχή.(41,42) Οι χαμηλές διατροφικές απαιτήσεις του βακτηρίου και η ικανότητα ανάπτυξής του σε

ευρεία κλίμακα ανεξάρτητα με το περιβάλλον έκθεσης, το καθιστούν ικανό να επιβιώσει σε στερεές και ξηρές επιφάνειες για μεγάλο χρονικό διάστημα, έως και 5 μήνες.(43) Το χαρακτηριστικό του αυτό συμβάλλει σημαντικά στην εξάπλωση των ανθεκτικών στελεχών.

Η πολυ-αντοχή του *A. baumannii* επιτυγχάνεται μέσω ποικίλων μηχανισμών που μπορεί να σχετίζονται με χρωμοσωμικές μεταλλάξεις ή απόκτηση γονιδίων μέσω οριζόντιας μεταφοράς, έτσι ώστε να εξασφαλιστεί η επιβίωση του μικροοργανισμού. (35) Το βακτήριο αυτό είναι σε θέση να αναπτύξει αντοχή σχεδόν σε όλα τα αντιμικροβιακά φάρμακα που χρησιμοποιούνται για την θεραπεία του. Οι μηχανισμοί ανθεκτικότητας μπορεί να σχετίζονται με μεταλλάξεις στις πορίνες της μεμβράνης, που έχουν ως αποτέλεσμα τη μειωμένη διαπερατότητα, με την ανάπτυξη αντλιών εξώθησης των φαρμάκων, με την έκφραση τροποποιητικών ενζύμων ή με την μεταβολή των θέσεων πρόσδεσης του φαρμάκου εντός του βακτηριακού κυττάρου.(42,43) Η υπερέκφραση των αντλιών εκροής μπορεί να ενεργοποιήσει την αντοχή σε πολλά κοινώς χρησιμοποιούμενα αντιβιοτικά, όπως είναι οι γλουοκινολόνες, οι αμινογλυκοσίδες, οι τρομεθροπρίμες και οι τετρακυκλίνες.(35) Επιπλέον, οι καρβαπενέμες έχουν ουσιαστικό ρόλο στην αντιμικροβιακή θεραπεία παγκοσμίως, καθώς μεταξύ των αντιβιοτικών β-λακτάμης δείχνουν να έχουν ευρέως φάσματος δράση.(43) Είναι σημαντικό να αναφέρουμε ότι τα ανθεκτικά στις καρβαπενέμες στελέχη του *A. baumannii* απομονώνονται πολύ συχνά σε νοσηλευόμενους ασθενείς. Τα ένζυμα που υδρολύουν τις καρβαπενέμες είναι τα πιο διαδεδομένα και ανιχνεύονται παγκοσμίως ως μία από τις πιο κοινές αιτίες νοσοκομειακών εστιών του ανθεκτικού στην καρβαπενέμη *A. baumannii*.(35)

### 3.4. *Stenotrophomonas maltophilia*

Το *S. maltophilia* είναι ένα αερόβιο, gram-αρνητικό βακτήριο του περιβάλλοντος, το οποίο συναντάται στο έδαφος. (44) Πρόκειται για ένα ευκαιριακό παθογόνο που συναντάται συχνά στο περιβάλλον του νοσοκομείου, προκαλεί ένα μεγάλο αριθμό νοσοκομειακών λοιμώξεων και σχετίζεται με παρατεταμένη παραμονή στο νοσοκομείο, αλλά και τη συνεχή έκθεση σε διάφορες επεμβατικές ιατρικές παρεμβάσεις που είναι βασικοί παράγοντες στην ανάπτυξη λοιμώξεων. (44,45) Ωστόσο, το *S. maltophilia* δεν είναι αποκλειστικά νοσοκομειακό παθογόνο. Υπάρχουν αναφορές στις οποίες εντοπίζονται λοιμώξεις από *S. maltophilia* στα πλαίσια της κοινότητας. Στελέχη του βακτηρίου έχουν εντοπιστεί σε αποχετεύσεις νεροχύτη, βρύσες, νερό και σφουγγάρια, στα σπίτια αποικισμένων και μη αποικισμένων ασθενών με κυστική ίνωση.(46) Το *S. maltophilia* μπορεί να προκαλέσει λοιμώξεις της αναπνευστικής οδού και της κυκλοφορίας του αίματος σε ευαίσθητους ξενιστές, συμπεριλαμβανομένων εκείνων με κυστική ίνωση, κακοήθεια και ανοσοκατασταλτικές καταστάσεις.(47)

Η θεραπεία επιλογής για τις λοιμώξεις που προκαλούνται από *S. maltophilia* είναι οι φθοριοκινολόνες και η Τριμεθοπρίμη-Σουλφαμεθοξαζόλη. Όμως, τα τελευταία χρόνια έχει παρατηρηθεί αυξημένη εμφάνιση αντοχής στα συγκεκριμένα αντιβιοτικά και συνεπώς, υπάρχει επείγουσα ανάγκη εντοπισμού νέων, εναλλακτικών θεραπειών για αυτό το δύσκολα αντιμετωπίσιμο παθογόνο.(48)

Η μειωμένη ευαισθησία του *S. maltophilia* στα αντιβιοτικά φαίνεται να σχετίζεται με παράγοντες εγγενούς αντοχής, όπως είναι η μειωμένη διαπερατότητα της

μεμβράνης, η εξώθηση πολλαπλών αντιμικροβιακών παραγόντων μέσω αντλιών εκροής φαρμάκου, η ύπαρξη τροποποιητικών ενζύμων και τα γονίδια αντοχής στις κινολόνες. Επιπλέον, η αντοχή μπορεί να είναι και αποκτούμενη, ύστερα από απόκτηση ανθεκτικών γονιδίων μέσω οριζόντιας μεταφοράς.(44)

#### 4. Το αντιβιοτικό Κεφιντεροκόλη (cefiderocol)

Η Κεφιντεροκόλη (cefiderocol), που αρχικά ονομαζόταν S-649266, είναι ένας καινοτόμος αντιμικροβιακός παράγοντας που αναπτύχθηκε από τους Shionogi & Co, Ltd στη Ιαπωνία, με στόχο να υπερνικήσει τους βασικούς μηχανισμούς της μικροβιακής αντοχής(49), έχοντας ήδη αποδείξει εργαστηριακά ισχυρή αντιβακτηριδιακή δράση έναντι πολλών gram-αρνητικών παθογόνων, συμπεριλαμβανομένων της *P. aeruginosa* και των πολυανθεκτικών *A. baumannii*, *S. maltophilia* (50,51) και *Enterobacterales*. (13,52)

Πρόκειται για ένα αντιβιοτικό που ανήκει στις κεφαλοσπορίνες και φέρει σιδηροφόρα, τα οποία χρησιμοποιεί για να διαπεράσει την εξωτερική μεμβράνη των gram-αρνητικών μικροοργανισμών.(52) Τα σιδηροφόρα είναι μικρά μόρια τα οποία σχηματίζουν συμπλέγματα με τα ιόντα σιδήρου που βρίσκονται έξω από τα βακτηριακά κύτταρα. Με αυτόν τον τρόπο ενεργοποιούν την ενεργητική μεταφορά των κυττάρων, χρησιμοποιώντας τους κατάλληλους υποδοχείς για τη μεταφορά σιδήρου έτσι ώστε να εισέλθουν στο εσωτερικό του κυττάρου.(49,53) Το σύμπλεγμα σιδήρου-σιδηροφόρου απελευθερώνεται μέσα στο περιπλασμικό κενό, όπου είτε δεσμεύεται για περαιτέρω μεταφορά στο κυτταρόπλασμα, είτε καταβολίζεται απελευθερώνοντας τα μόρια του σιδήρου για να προσληφθεί από κάποιο άλλο εναλλακτικό μηχανισμό μεταφοράς.(54) Αυτός ο μηχανισμός επιτρέπει στην κεφιντεροκόλη να εισέλθει στο περιπλασμικό χώρο σε μεγαλύτερες συγκεντρώσεις συγκριτικά με άλλα αντιβιοτικά της ίδια κατηγορίας, όπως η Κεφεπίμη και η Κεφταζιδίμη.(52) Η δράση της Κεφιντεροκόλης είναι παρόμοια με αυτή των υπολοίπων β-λακταμικών αντιβιοτικών.(13) Συγκεκριμένα, μόλις το σύμπλεγμα σιδήρου-σιδηροφόρου βρεθεί στο περιπλασμικό χώρο, τα μόρια σιδήρου αποδεσμεύονται από το σύμπλεγμα και συνδέονται με τις Πενικιλλινο-συνδεδετικές πρωτεΐνες (PBP), έτσι ώστε να μπορέσει να ανασταλλεί η σύνθεση των πεπτιδογλυκάνων. Η αναστολή της σύνθεσης των αλυσίδων της πεπτιδογλυκάνης, έχει ως αποτέλεσμα την αποικοδόμηση του κυτταρικού τοιχώματος που οδηγεί στην καταστροφή του βακτηριακού κυττάρου.(55)

Ο ιδιαίτερος σχεδιασμός της Κεφιντεροκόλης την καθιστά ικανή να ξεπεράσει τα πολλαπλά εμπόδια στην αντιμετώπιση των λοιμώξεων, εξαιτίας της ολοένα αυξανόμενης επικράτησης των ανθεκτικών στελεχών.(49) Πολλές in-vivo και in-vitro μελέτες, έχουν δείξει ότι η κεφιντεροκόλη έχει προοπτικές να ξεπεράσει και τους τρεις μηχανισμούς αντοχής των β-λακταμικών αντιβιοτικών.(13)

#### 5. Αντοχή στην Κεφιντεροκόλη

Η κατανόηση του τρόπου με τον οποίο αναπτύσσεται η αντοχή στα νέα αντιβιοτικά είναι πολύ σημαντική για την ανάπτυξη νέων φαρμάκων, καθώς πολλοί

αντιμικροβιακοί παράγοντες χάνουν την θεραπευτική τους δράση ύστερα από την αυξημένη και ευρεία κλινική τους χρήση.(13) Η σχετιζόμενη με τα σιδηροφόρα ιδιαίτερη δομή της Κεφιντεροκόλης, της επιτρέπει να έχει έναν μοναδικό μηχανισμό δράσης, αλλά αυξάνει και την πιθανότητα ανάπτυξης νέων μηχανισμών αντοχής, όπως είναι η υδρόλυση των μορίων από τις β-λακταμάσες.(52) Η χρήση της Κεφιντεροκόλης έχει αξιολογηθεί μέσα από πολλές κλινικές μελέτες για την αποτελεσματικότητά της έναντι των λοιμώξεων που προκαλούνται από gram-αρνητικά βακτήρια, συμπεριλαμβανομένων των πολυανθεκτικών *Enterobacteriales*, *P.aeruginosa* και *A. baumannii*.(47) Έχει βρεθεί ότι ο μηχανισμός αντοχής που σχετίζεται με τη μειωμένη διαπερατότητα της μεμβράνης και οφείλεται κυρίως σε μεταλλάξεις που προκαλούν μεταβολή ή μείωση των πορινών (porin channels) της μεμβράνης, δεν επηρεάζει ιδιαίτερα τη δράση της. Ο ιδιαίτερος μηχανισμός που χρησιμοποιεί η Κεφιντεροκόλη για να διαπεράσει το κύτταρο, μέσω της μεταφοράς σιδήρου, την καθιστά ανεξάρτητη από την ύπαρξη των διαύλων πορίνης.(35,47)

Οι πληροφορίες σχετικά την ύπαρξη ανθεκτικότητας στη Κεφιντεροκόλη είναι περιορισμένες. Ορισμένες μελέτες περίπτωσης αναφέρονται στην εμφάνιση αντοχής κατά τη θεραπεία. Συγκεκριμένα, σε μία μελέτη ασθενούς με σηπτικό σοκ, ο οποίος νοσηλεύτηκε για 230 ημέρες, λαμβάνοντας θεραπεία με κεφιντεροκόλη για χρονικό διάστημα 42 ημερών, απομονώθηκε στέλεχος *Pseudomonas aeruginosa* το οποίο εμφάνισε φαινότυπο ανθεκτικό στο συγκεκριμένο αντιβιοτικό.(15) Ομοίως, σε μία δεύτερη μελέτη περίπτωσης νοσηλευόμενου ασθενούς που λάμβανε θεραπεία με κεφιντεροκόλη αναφέρεται ότι απομονώθηκαν τρία στελέχη *P. aeruginosa*, τα οποία εμφάνισαν αντοχή σε πάνω από ένα αντιβιοτικά συμπεριλαμβανομένου και του cefiderocol, κάτι που δεν είχε αναφερθεί σε προηγούμενες μελέτες.(56)

Επιπλέον, αρκετές είναι οι αναφορές για την ύπαρξη νέων μηχανισμών αντοχής που σχετίζονται με τη δέσμευση των μορίων σιδήρου από τα σιδηροφόρα. Έχουν εντοπιστεί μεταλλάξεις στο σύστημα πρόσληψης του σιδήρου, χωρίς όμως να έχει ανιχνευθεί το υπεύθυνο γονίδιο.(13) Ακόμα, έχει αποδειχθεί ότι η αντιμικροβιακή δράση της Κεφιντεροκόλης in-vitro είναι ισχυρότερη σε σύγκριση με αυτή άλλων β-λακταμικών αντιβιοτικών, όπως είναι η κεφεπίμη και η κεφταζιδίμη.(53) Η παρουσία ανθεκτικών μηχανισμών που σχετίζονται με την παραγωγή β-λακταμασών θα μπορούσε να σχετίζεται με την αντοχή στην Κεφιντεροκόλη.(8) Ωστόσο, η δράση της παραμένει σταθερή παρουσία πολλών μεταλο- και σερινο- β-λακταμασών, κάτι που μπορεί να οφείλεται στην ταχεία επαγωγή της στον περιπλασματικό χώρο λόγω των συμπλεγμάτων σιδήρου-σιδηροφόρων, και την μειωμένη αλληλεπίδρασή της με τις β-λακταμάσες.(49) Τα μοριακά χαρακτηριστικά πολλών βακτηρίων όπως το *A. baumannii* και αυτών της οικογένειας των *Enterobacteriales* που έχουν παρουσιάσει ένα μικρό ποσοστό αντοχής στην Κεφιντεροκόλη, είναι στελέχη που παράγουν μεταλο-β-λακταμάσες, όμως η παρουσία αυτών των ενζύμων έχει αποδειχθεί ανεπαρκής για προκαλέσει από μόνη της αντοχή στο συγκεκριμένο αντιβιοτικό.(8,56)



## Ερευνητικοί στόχοι της μελέτης

Η παρούσα μελέτη έχει ως στόχο, να αξιολογήσει την εμφάνιση αντοχής έναντι της Κεφιντεροκόλης, τόσο *in vitro* όσο και *in vivo* κατά τη διάρκεια της θεραπείας, σε σημαντικά Gram-αρνητικά βακτήρια: *Enterobacteriales*, *P. aeruginosa*, *A. baumannii* και *S. maltophilia*, εκτιμώμενη σε ποσοστά επιπολασμού.

Για τον σκοπό αυτό, αξιολογήθηκε ο βαθμός στον οποίο συναντάμε την αντοχή στη Κεφιντεροκόλη *in vitro* ή *in vivo*, ύστερα από την εισαγωγή του φαρμάκου στην κλινική πρακτική. Επιπλέον, κρίθηκε σημαντικό να εξετάσουμε την εμφάνιση ετερογένειας στα ποσοστά αντοχής της κεφιντεροκόλης που αναφέρονται μεταξύ των μελετών, καθώς και τα χαρακτηριστικά των μελετών που αναφέρονται στην ετερογένεια. Τέλος, οι μηχανισμοί αντοχής που εντοπίζονται στις μελέτες είναι σημαντικό να αναφερθούν, αφού σχετίζονται άμεσα με την αποτελεσματικότητα της αντιμικροβιακής θεραπείας.

Οι επιμέρους στόχοι / ερευνητικά ερωτήματα της μελέτης περιλαμβάνουν:

- Σε ποιο βαθμό συναντάμε *in vitro* ή *in vivo* αντοχή στην κεφιντεροκόλη, μετά από την εισαγωγή του φαρμάκου στην κλινική πρακτική και τη χρήση του ως θεραπεία επιλογής τα τελευταία χρόνια;
- Πόσο ετερογενή είναι τα ποσοστά αντοχής στην κεφιντεροκόλη που αναφέρονται μεταξύ των μελετών;
- Ποια χαρακτηριστικά των μελετών ή μεθοδολογίες μπορούν να εξηγήσουν την ύπαρξη ετερογένειας στην αντοχή στην κεφιντεροκόλη;
- Ποιοι είναι οι μηχανισμοί της αντοχής στην κεφιντεροκόλη;

## ΜΕΘΟΔΟΙ

Το πρωτόκολλο της παρούσας συστηματική ανασκόπησης δημοσιεύτηκε, πριν την υλοποίηση της μελέτης, στη διεθνή βάση PROSPERO, με αριθμό CRD42021265927 [ελεύθερη πρόσβαση από τη διεύθυνση:

[https://www.crd.york.ac.uk/prospero/display\\_record.php?ID=CRD42021265927](https://www.crd.york.ac.uk/prospero/display_record.php?ID=CRD42021265927) ]

### Μεθοδολογία Αναζήτησης

Διενεργήθηκε εκτενής αναζήτηση της βιβλιογραφίας στις διεθνείς βάσεις δεδομένων PubMed και Scopus. Στην αναζήτηση συμπεριλήφθησαν μελέτες που αναφέρουν στοιχεία σχετικά με την μικροβιακή αντοχή στην κεφιντεροκόλη και τους μηχανισμούς αντοχής, χωρίς να υπάρχει κάποιος περιορισμός ως προς το είδος της μελέτης ή το έτος δημοσίευσής της. Σε όλες τις βάσεις δεδομένων χρησιμοποιήθηκαν οι ακόλουθες λέξεις κλειδιά: cefiderocol OR s-649266.

Οι μελέτες που προέκυψαν από την αναζήτηση στις βάσεις δεδομένων που προαναφέρθηκαν, συγκεντρώθηκαν με την βοήθεια ενός διαδικτυακού προγράμματος που ονομάζεται RAYYAN (<https://rayyan.ai/>), για την διευκόλυνση στη διαχείριση της βιβλιογραφίας. Έπειτα από την ανάρτηση των αποτελεσμάτων στην ιστοσελίδα του προγράμματος, αφαιρέθηκαν τα τυχόν διπλότυπα άρθρα που υπήρχαν και έμειναν 397 αποτελέσματα προς διερεύνηση. Ο καθορισμός της εγκυρότητας ή απόρριψης των άρθρων έγινε με την ανάγνωση του τίτλου, της περίληψης ή του πλήρους κειμένου, ενώ η επιλογή ή απόρριψη τους έγινε με τη χρήση ειδικών, προκαθορισμένων, κριτηρίων εισαγωγής ή αποκλεισμού. Ο διαχωρισμός των άρθρων που ήταν κατάλληλα να συμπεριληφθούν στη μελέτη από εκείνα που ήταν προς απόρριψη, έγινε με τη χρήση ειδικών «ετικετών» που προσδιόριζαν τους λόγους συμπερίληψης ή αποκλεισμού.

Στην παρούσα συστηματική ανασκόπηση, επιλέχθηκαν οι μελέτες που ανέφεραν οποιαδήποτε από τις ακόλουθες πληροφορίες σχετικά με την κεφιντεροκόλη: επικράτηση αντοχής *in vitro*, επικράτηση ετεροαντοχής, *in vivo* εμφάνιση αντοχής σε ασθενείς κατά τη διάρκεια της θεραπείας και/ή μηχανισμοί αντοχής. Οι επλεχθείσες μελέτες έπρεπε να αναφέρονται σε συγκεκριμένα Gram-αρνητικά παθογόνα, τα οποία παρουσίασαν ενδιαφέρον για την συγκεκριμένη ανασκόπηση και είναι τα ακόλουθα: *Enterobacteriales* (και μεταξύ αυτών *K. pneumoniae*, *E. coli* και *Enterobacter spp*), *P. aeruginosa*, *A. baumannii* και *S. maltophilia*.

Η διαδικασία που ακολουθήθηκε για τον καθορισμό των κριτηρίων εισαγωγής ή αποκλεισμού της μελέτης έγινε με τη χρήση ενός ειδικά δομημένου εννοιολογικού πλαισίου, κατά την προσέγγιση των κριτηρίων PICOS. Σε μία συστηματική ανασκόπηση, ο συμμετέχον πληθυσμός, η έκθεση που παρουσιάζει ενδιαφέρον προς διερεύνηση, η συγκριτική ομάδα ελέγχου και το είδος των μελετών που συμπεριλαμβάνονται, διαμορφώνουν αυτόματα τα κριτήρια εγκυρότητας των μελετών. Η προσέγγιση των PICOS αποτελεί ένα ακρωνύμιο σύστημα κατηγοριοποίησης αυτών των κριτηρίων.(57)

Για την παρούσα μελέτη χρησιμοποιήθηκαν τα εξής κριτήρια κατά PICOS:

### **Participants / population:**

Ο πληθυσμός της μελέτης περιλαμβάνει ασθενείς που λαμβάνουν κεφιντεροκόλη ως θεραπεία ρουτίνας είτε στα πλαίσια της ενδονοσοκομειακής φροντίδας, είτε στην κοινότητα. Δεν υπάρχουν κλινικοί περιορισμοί ούτε για τον ασθενή ούτε για την υγειονομική περίθαλψη.

### **Investigated condition:**

Η έκθεση ενδιαφέροντος είναι η λοίμωξη από τα σημαντικά gram αρνητικά βακτήρια: *Enterobacteriales*, *P. aeruginosa*, *A. baumannii* ή *S. maltophilia*, σε συνήθεις χώρους υγειονομικής περίθαλψης.

### **Comparison/control:**

Δεν εφαρμόζεται σύγκριση με ομάδα ελέγχου.

### **Outcomes:**

Η κύρια έκβαση που μας ενδιαφέρει είναι η *in vitro* αντοχή στην κεφιντεροκόλη (μετρημένη ως ποσοστό επιπολασμού). Οι δευτερεύουσες εκβάσεις που θα μελετήσουμε περιλαμβάνουν την *in vitro* έτερο-αντοχή (μετρημένη ως ποσοστό επιπολασμού), την εμφάνιση της *in-vivo* αντοχής στη διάρκεια της θεραπείας με κεφιντεροκόλη (μετρημένη ως ποσοστό επίπτωσης) και τον προσδιορισμό των μηχανισμών αντοχής στην κεφιντεροκόλη.

### **Study type:**

Συμπεριλαμβάνονται όλες οι μελέτες που αναφέρουν σχετικά δεδομένα αντοχής στα βακτηρίδια χωρίς να υπάρχει περιορισμός στον ερευνητικό τους σχεδιασμό.

## **Κριτήρια Αποκλεισμού Μελετών**

Χρησιμοποιήθηκαν συνολικά έξι κριτήρια αποκλεισμού τα οποία ελέγχθηκαν με συγκεκριμένη σειρά, και είναι τα εξής:

1. Μελέτες που δεν περιέχουν πρωτότυπο ερευνητικό περιεχόμενο (non-primary research articles). Σε αυτές συμπεριλαμβάνονται άλλες ανασκοπήσεις της βιβλιογραφίας, άρθρα που σχολιάζουν τα αποτελέσματα άλλων μελετών και διορθωτικά κείμενα.
2. Μελέτες που έχουν γίνει σε ζώα (animal models).
3. Άλλες ερευνητικές μελέτες που δεν περιέχουν καμία από τις πληροφορίες που μας ενδιαφέρουν περί εμφάνισης αντοχής στην Κεφιντεροκόλη ή μηχανισμών αντοχής.
4. Οι μελέτες περίπτωσης μεμονωμένων ασθενών ή μη-σχετικών ασθενών θεωρήθηκαν κατάλληλες να συμπεριληφθούν στην μελέτη μόνο στις περιπτώσεις που περιγράφεται εμφάνιση αντοχής κατά τη διάρκεια της θεραπείας ή οι μηχανισμοί αντοχής.
5. Μελέτες οι οποίες δεν χρησιμοποίησαν κατάλληλες μικροβιολογικές μεθόδους για την εκτίμηση της μικροβιακής αντοχής, ή κατάλληλα

θεραπευτικά υλικά για την ανάπτυξη των βακτηρίων. Τέτοιες μελέτες δεν εντοπίστηκαν κατά τη διάρκεια του screening.

6. Άρθρα που δεν είναι γραμμένα στην αγγλική γλώσσα.

### Συλλογή και Εξαγωγή Δεδομένων

Η συλλογή των δεδομένων, έγινε ξεχωριστά για κάθε μία από τις μελέτες και επικεντρώθηκε σε πληροφορίες σχετικά με τον πληθυσμό μελέτης τους, και συγκεκριμένα, τον τύπο των μικροοργανισμών και τα χαρακτηριστικά των ασθενών. Επιπλέον, καταγράφηκαν όλα τα δεδομένα που σχετίζονται με τον τρόπο διεξαγωγής των μελετών, και αναφέρονται στην πηγή από την οποία συλλέχθηκαν τα δεδομένα (νοσοκομείο ή εργαστήριο), στην τοποθεσία διεξαγωγής της μελέτης (χώρα/χώρες) και στη χρονική περίοδο κατά την οποία πραγματοποιήθηκε η κάθε μελέτη. Ανακτήσαμε επίσης δεδομένα σχετικά με τα σημαντικά gram αρνητικά παθογόνα που συμπεριλήφθηκαν σε κάθε μελέτη και τα κατηγοριοποιήσαμε με βάση το χαρακτηριστικό φαινότυπο αντοχής για την κάθε ομάδα βακτηρίων που μελετήθηκε σε ανθεκτικά στις καρβαπενέμες (Carbanem-Resistant - CR), σε πολυάνθεκτικά (Multidrug Resistant - MDR), σε πανανθεκτικά (Pandrug Resistant - PDR) και σε εκτεταμένης ανθεκτικότητας παθογόνα (Extensively drug Resistant - XDR). Τέλος, σημαντική ήταν και η αξιολόγηση της ποιότητας των μελετών η οποία πραγματοποιήθηκε βασισμένη στον πληθυσμό και το περιβάλλον της μελέτης, αλλά και στις μεθόδους ευαισθησίας που χρησιμοποιήθηκαν, με σκοπό να εκτιμήσουμε τον κίνδυνο μεροληψίας για το συνολικό αποτέλεσμα της μελέτης.

Η εξαγωγή των δεδομένων από τις επιλεγμένες μελέτες αναπτύχθηκε χειροκίνητα με τη χρήση υπολογιστικών φύλλων του προγράμματος excel, στα οποία παρουσιάσαμε συγκεντρωτικά και με συνοπτικό τρόπο όλα τα στοιχεία των επιλεγμένων ως έγκυρων μελετών.

Ειδικότερα, τα δεδομένα που εξήχθησαν από τις επιλεγμένες μελέτες περιείχαν τις ακόλουθες πληροφορίες:

- Το έτος δημοσίευσης της μελέτης.
- Τη γεωγραφική τοποθεσία όπου έλαβε χώρα η επιλεγμένη μελέτη (χώρα/χώρες διεξαγωγής).
- Το είδος της μελέτης.
- Στοιχεία των κλινικών μελετών που αφορούν την κατηγορία των ασθενών που μελετήθηκε (ενδονοσοκομειακοί ή εξωνοσοκομειακοί), την ηλικία των συμμετεχόντων και το είδος της λοίμωξης που μελετήθηκε.
- Τα όρια που χρησιμοποιήθηκαν για να καθοριστεί η μικροβιακή αντοχή (Breakpoints), οι μέθοδοι ελέγχου ευαισθησίας, τα ποσοστά της ανθεκτικότητας στην κεφιντεροκόλη καθώς και το εύρος των MIC (minimum inhibitor concentration).
- Τα ποσοστά της ετερο-αντοχής, της συχνότητας εμφάνισης της ανθεκτικότητας κατά τη διάρκεια της θεραπείας στις κλινικές μελέτες και των μηχανισμών της μικροβιακής αντοχής.

Τα δεδομένα αυτά κατηγοριοποιούνται περαιτέρω και ταξινομούνται με βάση τις κατηγορίες των βακτηρίων που παρουσιάζουν ενδιαφέρον και είναι οι εξής: *carbapenem-resistant (CR) Enterobacterales*, *MBL-producing Enterobacterales*, *CR P. aeruginosa*, *MBL-producing P. aeruginosa* και *CR A. baumannii*.

## Εκτίμηση του κινδύνου μεροληψίας

Η αξιολόγηση του κινδύνου μεροληψίας αξιολογήθηκε με βάση τους δύο κύριους τομείς διερεύνησης της παρούσας συστηματικής ανασκόπησης: (Α) σύμφωνα με τον πληθυσμό και το περιβάλλον των μελετών και (Β) αξιολογώντας την εγκυρότητα των μεθόδων ευαισθησίας στα αντιβιοτικά που χρησιμοποιήθηκαν στις μελέτες.

Ο πληθυσμός και το περιβάλλον της μελέτης αξιολογήθηκαν απαντώντας στα παρακάτω ερωτήματα:

1. Έγινε η δειγματοληψία των συμμετεχόντων με τον κατάλληλο τρόπο;
2. Ήταν επαρκές το μέγεθος του δείγματος;
3. Περιγράφονται επαρκώς τα αντικείμενα και το περιβάλλον των μελετών;
4. Η ανάλυση των δεδομένων πραγματοποιήθηκε με επαρκή κάλυψη του προσδιορισμένου δείγματος;

Για την αξιολόγηση της μελετώμενης κατάστασης (εργαστηριακοί έλεγχοι ευαισθησίας στην Κεφιντεροκόλη) χρησιμοποιήθηκαν δύο επιπλέον ερωτήματα, τα οποία ήταν τα εξής:

1. Χρησιμοποιήθηκαν έγκυρες μέθοδοι για τον καθορισμό της μελετώμενης κατάστασης;
2. Η μελετώμενη συνθήκη, υπολογίστηκε με τυπικό και αξιόπιστο τρόπο για όλους τους συμμετέχοντες;

Ο Πίνακας 1 δείχνει αναλυτικά τη διαδικασία που χρησιμοποιήθηκε για την αξιολόγηση του κινδύνου μεροληψίας ή συστηματικού σφάλματος κατά την εκτίμηση των ποσοστών ευαισθησίας στην Κεφιντεροκόλη. Οι απαντήσεις των παρακάτω ερωτημάτων χρησιμοποιήθηκαν για την ανάλυση των δεδομένων που συλλέχθηκαν, καθώς και την ταξινόμηση των μελετών ανάλογα με τον κίνδυνο μεροληψίας σε μελέτες χαμηλού κινδύνου ή μελέτες μέτριου/υψηλού κινδύνου.

**Πίνακας 1.** Αξιολόγηση ποιότητας μελετών που αναφέρουν ποσοστά ευαισθησίας

Στοιχεία που αξιολογήθηκαν	Κίνδυνος εκτίμησης μεροληψίας
<b>1: Πληθυσμός και περιβάλλον μελέτης</b>	<b>Μικρός Κίνδυνος:</b> «Ναι» ως απάντηση για 3 ή 4 ερωτήσεις. <b>Μέτριος/Υψηλός Κίνδυνος:</b> «Όχι» ή «Ασαφές» για 2 ή περισσότερες ερωτήσεις.
• Έγινε η δειγματοληψία των συμμετεχόντων με το κατάλληλο τρόπο;	<b>Ναι:</b> Συμπεριλαμβάνονται όλες οι διαδοχικές απομονώσεις (σύμφωνα με τα κριτήρια της μελέτης) και εξαιρούνται οι διπλές (το ίδιο παθογόνο απομονώθηκε >1 φορά από τον ίδιο ασθενή). <b>Όχι:</b> Πρόχειρη δειγματοληψία ή συμπεριληψη διπλότυπων. <b>Ασαφές:</b> Οι παραπάνω πληροφορίες δεν αναφέρονται σαφώς.
• Ήταν επαρκές το μέγεθος του δείγματος;	<b>Ναι:</b> Η μελέτη να αναφέρει υπολογισμό μεγέθους του δείγματος. Ένα δείγμα θεωρείται επαρκές εάν υπάρχουν >1000 βακτήρια για κάθε

	παθογόνο ενδιαφέροντος (υποθέτοντας επικράτηση αντοχής 1% ± 0,5%).
	<b>Όχι:</b> Η μελέτη δεν αναφέρει κανέναν υπολογισμό μεγέθους δείγματος και το μέγεθος του δείγματος (για κάθε παθογόνο ενδιαφέροντος) ήταν μικρότερο από 1000.
• Περιγράφονται επαρκώς τα αντικείμενα και το περιβάλλον των μελετών;	<b>Ναι:</b> Ξεκάθαρη περιγραφή των χαρακτηριστικών του πληθυσμού της μελέτης, συμπεριλαμβανομένων της ηλικίας, του είδους των ασθενών (νοσηλεύόμενοι, μη νοσηλεύόμενοι), του είδους των σθενών (ΜΕΘ/εκτός-ΜΕΘ/μεικτοί), τον φαινότυπο αντιμικροβιακής αντοχής (οποιοδήποτε/carbapenem-resistant/MDR/XDR/PDR)
	<b>Όχι:</b> Απουσιάζει οποιαδήποτε πληροφορία από τα παραπάνω.
• Η ανάλυση των δεδομένων πραγματοποιήθηκε με επαρκή κάλυψη του προσδιορισμένου δείγματος;	<b>Ναι:</b> Δεν λείπουν δεδομένα σχετικά με την ευαισθησία του αντιβιοτικού που μας ενδιαφέρει ή λείπουν δεδομένα που είναι απίθανο να δηλώνουν μεροληψία.
	<b>Όχι:</b> Λείπουν δεδομένα σχετικά με την ευαισθησία στο αντιβιοτικό του ενδιαφέροντος που ενδέχεται να δηλώνει μεροληψία (π.χ. επιλεκτική και όχι καθολική δοκιμή ευαισθησίας στο αντιμικροβιακό ενδιαφέροντος)
<b>2: Αξιολόγηση της μελετώμενης κατάστασης (μέθοδοι ευαισθησίας)</b>	<b>Μικρός Κίνδυνος:</b> «Ναι» ως απάντηση και για τις 2 ερωτήσεις.
	<b>Μέτριος/Υψηλός Κίνδυνος:</b> «Όχι» ή «Ασαφές» για κάποιο από τα 2 ερωτήματα.
• Χρησιμοποιήθηκαν έγκυρες μέθοδοι για τον καθορισμό της μελετώμενης κατάστασης;	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Ναι:</b> BMD* σε ειδικά προσαρμοσμένο ζωμό Mueller-Hinton που έχει αφαιρεθεί ο σίδηρος or σε Sensititer με λυοφιλοποιημένο BMD.</li> <li>• <b>Όχι:</b> Διάχυση δίσκου (αποδεκτή, αλλά λιγότερο προτιμώμενη μέθοδος).</li> </ul>
• Η μελετώμενη συνθήκη, υπολογίστηκε με τυπικό και αξιόπιστο τρόπο για όλους τους συμμετέχοντες;	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Ναι:</b> Σαφής προσδιορισμός του τρόπου με τον οποίο ερμηνεύονται οι αποικίες.</li> <li>• <b>Όχι:</b> Δεν αναφέρονται τα παραπάνω.</li> </ul>
<b>Αξιολόγηση συνολικού κινδύνου μεροληψίας</b>	<b>Μικρός κίνδυνος:</b> Μελέτη μικρού κινδύνου και στους δύο τομείς.
	<b>Μέτριος/Υψηλός Κίνδυνος:</b> Μελέτη μετρίου ή υψηλού κινδύνου τουλάχιστον σε έναν από τους δύο τομείς.

Εργαλείο προσαρμοσμένο από το: Joann-Briggs tool for quality assessment of prevalence studies.

\*BMD= broth microdilution (χρησιμοποιείται για τον έλεγχο της ευαισθησίας των μικροοργανισμών στα αντιβιοτικά)

## Σύνθεση και Μετα-ανάλυση Δεδομένων

Για την ανάλυση των δεδομένων, πραγματοποιήσαμε καταρχάς μία δομημένη περιγραφή των μεθοδολογικών χαρακτηριστικών των μελετών, της εμφάνισης ευαισθησίας και αντοχής στο αντιβιοτικό Κεφιντεροκόλη, υπολογιζόμενα σε ποσοστά, καθώς και την πιθανή ύπαρξη μηχανισμών αντοχής.

Κατά την ανάλυση των μελετών υπήρξαν ορισμένες μελέτες που χρησιμοποιούσαν διαφορετικά κριτήρια για τη συλλογή των δεδομένων τους, καθώς και διαφορετικές ομάδες απομονωμένων βακτηρίων. Πρόκειται για δεδομένα που συλλέχθηκαν με διαφορετικό τρόπο, διαφορετικές χρονικές περιόδους και με διαφορετικά κριτήρια. Έτσι, αποφασίστηκε να γίνει διαχωρισμός των μελετών αυτών, παρουσιάζοντας τα δεδομένα για την κάθε ομάδα βακτηρίων ξεχωριστά.

Προκειμένου να εξετάσουμε τον επιπολασμό της αντοχής των κλινικά σημαντικών gram - αρνητικών παθογόνων, αναλύσαμε μεμονωμένα από κάθε μελέτη τα ποσοστά αντοχής και ευαισθησίας με βάση τα κριτήρια αντοχής για κάθε μία από τις κατηγορίες μικροβίων. Για τον ακριβέστερο προσδιορισμό της μικροβιακής αντοχής, ταξινομήσαμε τα ποσοστά αντοχής που συγκεντρώθηκαν από κάθε μελέτη ξεχωριστά, ανάλογα με τα κριτήρια που υπολογίστηκαν για κάθε έναν από τους μικροοργανισμούς που συμπεριλήφθηκαν.

Χρησιμοποιήσαμε διαγράμματα δάσους για να δείξουμε τα ποσοστά ευαισθησίας στην Κεφιντεροκόλη για κάθε μελέτη ξεχωριστά, με τα αντίστοιχα 95% διαστήματα εμπιστοσύνης. Μετρήσαμε την ετερογένεια των ποσοστών ευαισθησίας μεταξύ των μελετών με το δείκτη  $I^2$  του Higgin's και ελέγξαμε τη στατιστική σημαντικότητα της ετερογένειας με τον  $\chi^2$  έλεγχο του Cochran. Η εκτίμηση του συγκεντρωτικού ποσοστού ευαισθησίας στην Κεφιντεροκόλη για το σύνολο των μελετών υπολογίστηκε ως σταθμισμένος μέσος των επιμέρους ποσοστών με την μέθοδο της αντίστροφης διακύμανσης και το μοντέλο τυχαίων επιδράσεων (λογιστική παλινδρόμηση). Οι υπολογισμοί έγιναν με τη συνάρτηση `metarrop` του πακέτου `meta` στο λογισμικό R. Στη μετα-ανάλυση, τα μετρίως ευαίσθητα στελέχη εντάχθηκαν στην κατηγορία των ανθεκτικών σύμφωνα με τη συνηθισμένη κλινική πρακτική.

Η μελέτη παρουσιάζεται σύμφωνα με τις οδηγίες PRISMA. Το αντίστοιχο checklist παρατίθεται στο παράρτημα (παράρτημα, πίνακας 2).

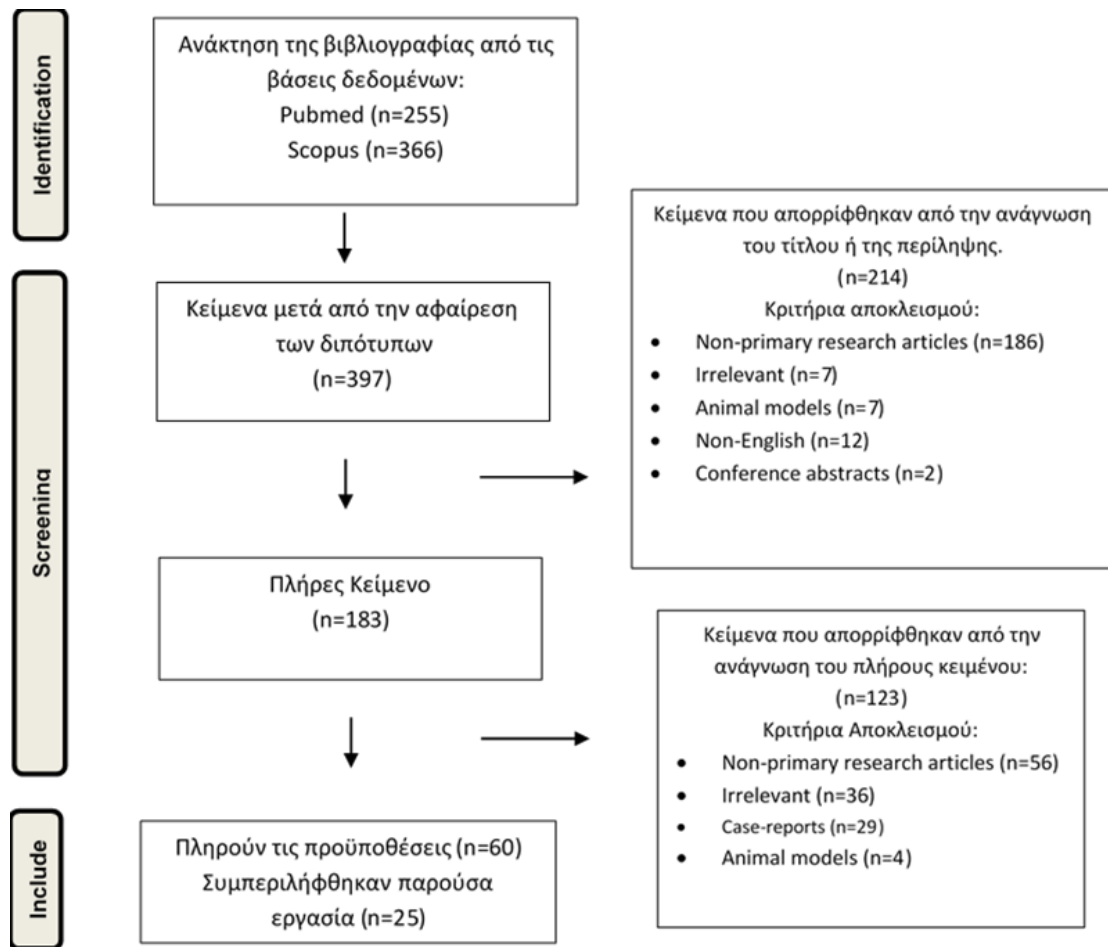
## ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

### Αναζήτηση Βιβλιογραφίας - Επιλογή Μελετών

Η αναζήτηση των μελετών έγινε στις διεθνείς βιβλιογραφικές βάσεις δεδομένων PubMed και Scopus, από τις οποίες ανακτήθηκαν συνολικά 621 επιστημονικά κείμενα, 255 από το PubMed και 366 από το Scopus. Πραγματοποιήθηκε αφαίρεση των διπλότυπων μελετών και έμειναν 397 προς διερεύνηση, από τις οποίες 214 απορρίφθηκαν από την ανάγνωση του τίτλου ή της περίληψης με βάση τα κριτήρια αποκλεισμού που είχαν καθοριστεί από την αρχή της μελέτης. Συνολικά επιλέχθηκαν για την ανάγνωση του πλήρους κειμένου 183 μελέτες. Από αυτές οι 123 απορρίφθηκαν με βάση τα κριτήρια αποκλεισμού που ορίζει η παρούσα μελέτη και παρουσιάζονται αναλυτικά στο παράρτημα της εργασίας (πίνακας 1, παράρτημα). Τελικώς, 60 ήταν οι μελέτες που πληρούσαν τα κριτήρια εισαγωγής της ανασκόπησης. Για την παρούσα εργασία, επιλέχθηκαν τυχαία και συμπεριλήφθηκαν σε αυτή 25 μελέτες στις οποίες έγινε εξαγωγή δεδομένων από την συγγραφέα. Οι υπόλοιπες μελέτες ανατέθηκαν, επίσης με τυχαίο τρόπο, σε άλλα μέλη της ερευνητικής ομάδας του επιβλέποντα καθηγητή, και πρόκειται να παρουσιαστούν συνολικά σε μελλοντική επιστημονική δημοσίευση.

Η στρατηγική αναζήτησης, επιλογής και απόρριψης των αποτελεσμάτων της αναζήτησης που ακολουθήθηκε παρουσιάζεται στο παρακάτω Διάγραμμα ροής (σχήμα 1) σύμφωνα με τις οδηγίες PRISMA.

Σχήμα 1: Διάγραμμα ροής της μελέτης





## Χαρακτηριστικά Μελετών

Οι 25 μελέτες που συμπεριλαμβάνονται στην ανασκόπηση επιλέχθηκαν με τυχαίο τρόπο από το σύνολο των 60 επιλέξιμων μελετών. Η πλειοψηφία των μελετών (n=21, 84%) δημοσιεύθηκαν την τετραετία 2018-2021, ενώ συμπεριλαμβάνονται 2 δημοσιεύσεις από το 2017, και άλλη μία από το 2015. Τοπολογικά, 8 από τις 25 μελέτες (32%) είχαν συλλέξει τα δεδομένα τους από νοσοκομεία και εργαστήρια που βρίσκονται σε περισσότερες από μία χώρες, ενώ 14 (56%) ήταν εκείνες που διεξήχθησαν μόνο σε μία χώρα. Επιπλέον, υπήρχαν και τρεις μελέτες στις οποίες δεν αναφέρονταν ο τόπος διεξαγωγής ή συλλογής των δεδομένων. Συνολικά, η συλλογή δεδομένων πραγματοποιήθηκε σε χρονικό διάστημα μίας εικοσαετίας, από το 2000 έως το 2020. Όλα τα δεδομένα προέρχονται από νοσοκομεία και εργαστήρια, και στις περισσότερες μελέτες, έχουν συλλεχθεί στοιχεία από περισσότερα από ένα νοσοκομεία. Υπήρξαν 10 μελέτες στις οποίες δεν αναφέρθηκε το νοσοκομείο από το οποίο αντλήθηκαν τα δεδομένα. Όλα τα χαρακτηριστικά των μελετών παρουσιάζονται αναλυτικά στον **πίνακα 2**.

Η αποτελεσματικότητα της Κεφιντεροκόλης έναντι των σημαντικών Gram - αρνητικών παθογόνων και η εμφάνιση αντοχής εξετάστηκε από όλες τις μελέτες. Τα βακτηριακά στελέχη που συγκεντρώθηκαν από τις μελέτες περιλαμβάνουν 22.201 *Enterobacteriales*, 6.952 βακτήρια του είδους της *P. aeruginosa*, 5.108 από το είδος του *A. baumannii* και 1.853 βακτήρια της *S. maltophilia*. Στα Εντεροβακτηριακά συμπεριλαμβάνονται και 9.356 στελέχη του γένους *Klebsiella*, συμπεριλαμβανομένων 7.384 βακτηρίων του είδους της *K. pneumoniae* και 1.433 της *K. oxytoca*, καθώς και 8.954 στελέχη της *E. Coli* και άλλα 3.838 *Enterobacter*.

Μεθοδολογικά, η πλειονότητα των μελετών αφορούσε περιγραφικές μελέτες παρατήρησης οι οποίες εξέταζαν την αντιμικροβιακή δράση της Κεφιντεροκόλης *in vitro*. Τρεις από τις 25 (12%) ήταν κλινικές μελέτες που εξέταζαν την αποτελεσματικότητα της Κεφιντεροκόλης ως θεραπεία, σε ενήλικες νοσηλευόμενους ασθενείς, χωρίς να διευκρινίζεται το είδος των ασθενών. Και στις τρεις μελέτες εξετάστηκε *in vivo* εμφάνιση αντοχής στην Κεφιντεροκόλη κατά τη χρήση της. Όσο αφορά τις μελέτες *in vitro*, ελάχιστες είναι αυτές που αναφέρονται στα χαρακτηριστικά των ασθενών από τους οποίους έγινε η συλλογή των απομονωμένων βακτηρίων. Σε 4 από τις 22 *in vitro* μελέτες αναφέρεται η χρήση δειγμάτων από νοσηλευόμενους ασθενείς, ενώ σε δύο άλλες χρησιμοποιήθηκαν βακτήρια τόσο από ασθενείς που νοσηλεύονταν, όσο και από άλλους που δεν νοσηλεύονταν. Και οι 22 *in vitro* μελέτες ανέφεραν δεδομένα σχετικά με τα ποσοστά ευαισθησίας και αντοχής της Κεφιντεροκόλης για σημαντικά gram - αρνητικά παθογόνα. Ο έλεγχος της αντιμικροβιακής δραστηριότητας έγινε με τον υπολογισμό της ελάχιστης ανασταλτικής συγκέντρωσης του αντιβιοτικού και ερμηνεύτηκε σε τρεις κατηγορίες ευαισθησίας για τα βακτήρια, τα ευαίσθητα, τα μέτρια ευαίσθητα και τα ανθεκτικά.

Τέλος, υπήρξαν 6 μελέτες για τις οποίες η συλλογή των δεδομένων τους έγινε με διαφορετικά κριτήρια, διαφορεικό τρόπο και διαφορετική χρονική περίοδο. Αυτές, επιλέχθηκε να ομαδοποιηθούν με βάση τις διαφορετικές ομάδες βακτηρίων που χρησιμοποίησαν, ως ξεχωριστές μελέτες. Στον **πίνακα 3** παρουσιάζονται οι μελέτες αυτές μαζί με τα κριτήρια που διαχωρισμού τους.

Πίνακας 2: Χαρακτηριστικά μελετών

Συγγραφέας, Χρονολογία δημοσίευσης	Χώρα/ χώρες, (περίοδος συλλογής δεδομένων)	Αριθμός συμμετεχόντων νοσοκομείων	Είδος μελέτης	Χαρακτηριστικά Ασθενών	Φαινότυπος Αντιμικροβιακής Αντοχής	Ταξινόμηση των δεδομένων με βάση τα χαρακτηριστικά των ασθενών	Δεδομένα Ευαισθησίας και Ανθεκτικότητας	Κίνδυνος Συστηματικού Σφάλματος
Liu PY, 2021 (58)	Ταϊβάν (2018-2020)	16	Περιγραφική μελέτη επιτήρησης	Δεν αναφέρονται	Ανθεκτικά στις καρβαπενέμες	OXI	NAI	Μέτριος/Υψηλός Κίνδυνος Σφάλματος
Morris CP, 2021 (59)	ΗΠΑ (2017)	1	Περιγραφική μελέτη επιτήρησης	Δεν αναφέρονται	Ανθεκτικά στις καρβαπενέμες	OXI	NAI	Μέτριος/Υψηλός Κίνδυνος Σφάλματος
Hackel MA, 2018(60)	Διαφορετικές χώρες από όλο τον κόσμο (2014-2016)	Δεν Αναφέρεται	Περιγραφική μελέτη επιτήρησης	Δεν αναφέρονται	Ανθεκτικά στις καρβαπενέμες	OXI	NAI	Μέτριος/Υψηλός Κίνδυνος Σφάλματος
Portsmouth S, 2018(61)	Δεν Αναφέρεται (2015-2016)	67	Τυχασιοποιημένη Ελεγχόμενη Μελέτη	Ενήλικες, νοσηλεύόμενοι ασθενείς	Πολυανθεκτικά	OXI	NAI	Μέτριος/Υψηλός Κίνδυνος Σφάλματος
Biagi M, 2020 (62)	ΗΠΑ (2017-2018)	Δεν Αναφέρεται	Περιγραφική μελέτη επιτήρησης	Νοσηλεύόμενοι και μη νοσηλεύόμενοι ασθενείς	Πολυανθεκτικά	OXI	NAI	Μέτριος/Υψηλός Κίνδυνος Σφάλματος
Hsueh SC, 2019 (63)	Ταϊβάν (2016-2017)	1	Περιγραφική μελέτη επιτήρησης	Νοσηλεύόμενοι ασθενείς	Ανθεκτικά στις καρβαπενέμες	OXI	NAI	Μέτριος/Υψηλός Κίνδυνος Σφάλματος
Choby JE, 2021 (64)	ΗΠΑ (2011-2021)	Δεν Αναφέρεται	Περιγραφική μελέτη επιτήρησης	Δεν αναφέρονται	Ανθεκτικά στις καρβαπενέμες	OXI	NAI	Μέτριος/Υψηλός Κίνδυνος Σφάλματος
Delgado- Valverde M, 2021 (65)	Ισπανία (2014-2018)	27	Περιγραφική μελέτη επιτήρησης	Δεν αναφέρονται	Διάφοροι τύποι	OXI	NAI	Μέτριος/Υψηλός Κίνδυνος Σφάλματος
Falagas ME, 2017(66)	Ελλάδα (2010-2016)	18	Περιγραφική μελέτη επιτήρησης	Νοσηλεύόμενοι ασθενείς σε ΜΕΘ	Ανθεκτικά στις καρβαπενέμες	OXI	NAI	Μέτριος/Υψηλός Κίνδυνος Σφάλματος
Bassetti M, 2020 (67)	Διαφορετικές χώρες από όλο τον κόσμο (2016-2019)	95	Περιγραφική μελέτη επιτήρησης	Ενήλικες	Ανθεκτικά στις καρβαπενέμες	OXI	NAI	Μικρός Κίνδυνος Σφάλματος
Kazmierczak KM, 2018 (68)	Διαφορετικές χώρες από όλο τον κόσμο (2014)	99	Τυχασιοποιημένη Ελεγχόμενη Μελέτη	Δεν αναφέρονται	Ανθεκτικά στις καρβαπενέμες	OXI	NAI	Μέτριος/Υψηλός Κίνδυνος Σφάλματος
Johnston BD, 2020 (69)	Διαφορετικές χώρες από όλο τον κόσμο (2002-2017)	Δεν Αναφέρεται	Περιγραφική μελέτη επιτήρησης	Ασθενείς όλων των ηλικιών	Ανθεκτικά στις καρβαπενέμες	OXI	NAI	Μέτριος/Υψηλός Κίνδυνος Σφάλματος

Jacobs MR, 2018(70)	Δεν Αναφέρεται	Δεν Αναφέρεται	Περιγραφική μελέτη επιτήρησης	Δεν αναφέρονται	Ανθεκτικά στις καρβαπενέμες	OXI	NAI	Μέτριος/Υψηλός Κίνδονος Σφάλματος
Johnston BD, 2021(71)	ΗΠΑ (2012-2017)	1	Περιγραφική μελέτη επιτήρησης	Ενήλικες	Άλλο	OXI	NAI	Μέτριος/Υψηλός Κίνδονος Σφάλματος
Rolston KVI, 2020 (72)	Δεν Αναφέρεται (2014-2017)	Δεν Αναφέρεται	Περιγραφική μελέτη επιτήρησης	Δεν αναφέρονται	Διάφοροι τύποι	OXI	NAI	Μέτριος/Υψηλός Κίνδονος Σφάλματος
Ito A, 2015(73)	ΗΠΑ (2000-2011)	Δεν Αναφέρεται	Περιγραφική μελέτη επιτήρησης	Δεν αναφέρονται	Διάφοροι τύποι	OXI	NAI	Μέτριος/Υψηλός Κίνδονος Σφάλματος
Iregui A, 2020 (74)	ΗΠΑ (2013-2017)	7	Περιγραφική μελέτη επιτήρησης	Νοσηλεύόμενοι και μη νοσηλεύόμενοι ασθενείς	Διάφοροι τύποι	OXI	NAI	Μέτριος/Υψηλός Κίνδονος Σφάλματος
Naas T, 2021(75)	Γαλλία (2014-2018)	Δεν Αναφέρεται	Περιγραφική μελέτη επιτήρησης	Δεν αναφέρονται	Διάφοροι τύποι	OXI	NAI	Μέτριος/Υψηλός Κίνδονος Σφάλματος
Kohira N, 2016 (76)	Διαφορετικές χώρες από όλο τον κόσμο (2000-2011)	Δεν Αναφέρεται	Περιγραφική μελέτη επιτήρησης	Νοσηλεύόμενοι ασθενείς	Διάφοροι τύποι	OXI	NAI	Μέτριος/Υψηλός Κίνδονος Σφάλματος
Mushtaq S, 2020 (77)	Ηνωμένο Βασίλειο (2008-2018)	Δεν Αναφέρεται	Περιγραφική μελέτη επιτήρησης	Δεν αναφέρονται	Διάφοροι τύποι	OXI	NAI	Μέτριος/Υψηλός Κίνδονος Σφάλματος
Gant V, 2021 (78)	Αγγλία (2014-2018)	9	Περιγραφική μελέτη επιτήρησης	Δεν αναφέρονται	Διάφοροι τύποι	OXI	NAI	Μέτριος/Υψηλός Κίνδονος Σφάλματος
Kresken M, 2020(79)	Γερμανία (2013-2014)	12	Περιγραφική μελέτη επιτήρησης	Νοσηλεύόμενοι ασθενείς σε ΜΕΘ	Ανθεκτικά στις καρβαπενέμες	OXI	NAI	Μικρός Κίνδονος Σφάλματος
Hackel MA, 2017(80)	Βόρεια Αμερική και Ευρώπη (2014-2015)	99	Περιγραφική μελέτη επιτήρησης	Δεν αναφέρονται	Διάφοροι τύποι	OXI	NAI	Μέτριος/Υψηλός Κίνδονος Σφάλματος
Karlowsky JA, 2018(81)	Βόρεια Αμερική και Ευρώπη (2015-2016)	100	Περιγραφική μελέτη επιτήρησης	Δεν αναφέρονται	Διάφοροι τύποι	OXI	NAI	Μέτριος/Υψηλός Κίνδονος Σφάλματος
Wunderink RG, 2021 (82)	ΗΠΑ, Ερώπη, Ασία (2017-2019)	76	Τυχασιοποιημένη Ελεγχόμενη Μελέτη	Ενήλικες, νοσηλεύόμενοι ασθενείς	Διάφοροι τύποι	OXI	NAI	Μικρός Κίνδονος Σφάλματος

Πίνακας 3: Μελέτες που διαχωρίστηκαν με βάση τα χαρακτηριστικά συλλογής του δείγματος.

Συγγραφέας, Χρονολογία Δημοσίευσης	Κριτήρια Διαχωρισμού Μελετών
Ito A, 2015(73)	<p>set 1. Τυχαία επιλογή 316 βακτηρίων (104 <i>A. baumannii</i>, 104 <i>P. aeruginosa</i> και 108 <i>S. maltophilia</i>) που συλλέχθηκαν από International Health Management Associates, Inc. τη χρονική περίοδο 2009-2011.</p> <p>set 2. 202 ανθεκτικά στις β-λακτάμες στελέχη (99 <i>A. baumannii</i> και 103 <i>P. aeruginosa</i>), που συλλέχθηκαν από μία άλλη συλλογή τη χρονική περίοδο 2000-2019.</p>
Iregui A, 2020 (74)	<p>set 1. 2558 <i>Enterobacteriales</i> που άντλησαν τα δεδομένα τους από μια μελέτη παρατήρησης σε 7 νοσοκομεία το 2017.</p> <p>set 2. 111 <i>carbapenem-resistant K. pneumoniae</i> που συλλέχθηκαν από μία άλλη μελέτη παρατήρησης το 2013-2014</p> <p>set 3. 34 απομονωμένα βακτήρια <i>K. pneumoniae</i></p>
Kohira N, 2016 (76)	<p>set 1. 617 κλινικά απομονωμένα βακτήρια που συλλέχθηκαν από το International Health Management Associates τη χρονική περίοδο 2009-2011</p> <p>set 2. 233 βακτήρια από τη συλλογή του JMI laboratories τη χρονική περίοδο 2000-2009.</p>
Kresken M, 2020(79)	<p>set 1. Τυχαίο δείγμα 213 gram - αρνητικών βακτηρίων από μία μελέτη παρατήρησης το χρονικό διάστημα 2013-2014.</p> <p>set 2. 59 ανθεκτικά στην καρβαπενέμη βακτήρια, από μία άλλη συλλογή (2010-2017).</p>
Hackel MA, 2017(80)	<p>set 1. 4.966 gram - αρνητικά βακτήρια που απομονώθηκαν από 49 εργαστήρια στην Ευρώπη το χρονικό διάστημα 2014-2015.</p> <p>set 2. 4.239 βακτήρια από 50 κέντρα στη Β. Αμερική, το χρονικό διάστημα 2014-2015.</p>
Karlowsky JA, 2018(81)	<p>set 1. 3.602 gram - αρνητικά βακτήρια απομονωμένα από 45 κλινικά εργαστήρια το 2015.</p> <p>set 2. 5.352 gram - αρνητικά βακτήρια απομονωμένα από 55 κλινικά εργαστήρια στη Ευρώπη το χρονικό διάστημα 2014-2015.</p> <p>Total. 8.954 gram - αρνητικά βακτήρια απομονωμένα από 100 κλινικά εργαστήρια την περίοδο 2014 - 2015.</p>

## Έλεγχος ποιότητας - Κίνδυνος σφάλματος μελετών

Η αξιολόγηση της ποιότητας των μελετών έγινε χρησιμοποιώντας μία σειρά ερωτήσεων που σχετίζονται με τον πληθυσμό της μελέτης και με την αξιολόγηση των μεθόδων ευαισθησίας που χρησιμοποιήθηκαν. Οι απαντήσεις στα ερωτήματα της αξιολόγησης καθόρισαν και τον κίνδυνο συστηματικού σφάλματος (μεροληψίας) των μελετών. Αρχικά, αξιολογήθηκε ο πληθυσμός και το περιβάλλον της μελέτης, από όπου παρατηρήθηκε ότι μόνο το 44% των μελετών (11/25) είχαν κάνει τη δειγματοληψία τους με τον κατάλληλο τρόπο, ενώ το υπόλοιπο 56% (14/25) δεν ανέφερε τον τρόπο με τον οποίο είχε γίνει η συλλογή του δείγματος. Από την ομάδα εργασίας, είχε οριστεί ως επαρκές δείγμα ένας ικανός αριθμός απομονωμένων μικροοργανισμών που ισοδυναμεί με περισσότερα από 1000 βακτήρια για κάθε είδος. Επομένως, το μέγεθος του δείγματος θεωρήθηκε ανεπαρκές σε όλες τις επιλεχθείσες μελέτες, καθώς καμία από αυτές δεν πληρούσε αυτό το κριτήριο. Όμως, η ανάλυση των δεδομένων πραγματοποιήθηκε και στις 25 μελέτες με επαρκή κάλυψη του προσδιορισμένου για την κάθε μία δείγματος. Το περιβάλλον των μελετών αξιολογήθηκε με βάση τον τρόπο περιγραφής αυτού και των αντικειμένων της μελέτης και από την εκτίμηση των 25 μελετών προέκυψε ότι μόνο οι 3 (12%) περιέγραφαν με ακριβές τρόπο τα αντικείμενα και τις συνθήκες μελέτης.

Το 84% των μελετών (21/25) χρησιμοποίησε έγκυρες μεθόδους για τον καθορισμό της αντοχής στην Κεφιντεροκόλη. Από τις υπόλοιπες 4 μελέτες μία ήταν εκείνη που δεν διευκρίνιζε τη μέθοδο που χρησιμοποιήθηκε. Τέλος, η αντιμικροβιακή δράση της Κεφιντεροκόλης υπολογίστηκε στην πλειονότητα των μελετών (68%) με αξιόπιστο τρόπο για όλους τους συμμετέχοντες, με εξαίρεση 8 μελέτες (32%) οι οποίες δεν έκαναν σαφή τον τρόπο υπολογισμού της αντιμικροβιακής δράσης.

Ο κίνδυνος συστηματικού σφάλματος των μελετών εκτιμήθηκε με βάση τον αριθμό των θετικών απαντήσεων στα παραπάνω ερωτήματα, δηλαδή βασίστηκε στον τρόπο με τον οποίο έγινε η συλλογή του δείγματος και την επάρκειά του, τον τρόπο με το οποίο περιγράφονται τα αποτελέσματα ευαισθησίας και αντοχής σε σχέση με τον πληθυσμό, καθώς και το πόσο έγκυρη ήταν η μέθοδος με την οποία υπολογίστηκε η αντιμικροβιακή δράση της Κεφιντεροκόλης. Επομένως, όπως παρουσιάζονται στην τελευταία στήλη του **πίνακα 2**, στην παρούσα εργασία συμπεριλήφθηκαν μόνο 3 μελέτες που χαρακτηρίστηκαν από μειωμένο κίνδυνο μεροληψίας, ενώ οι υπόλοιπες 21 εμφάνισαν μέτριο ή/και υψηλό κίνδυνο.

## Αποτελέσματα από τη σύνθεση των δεδομένων - Ποσοστά μικροβιακής αντοχής

Όλες οι μελέτες που επιλέχθηκαν παρείχαν δεδομένα σχετικά με την ευαισθησία σημαντικών Gram - αρνητικών βακτηρίων έναντι του αντιβιοτικού Κεφιντεροκόλη. Τα Gram - αρνητικά παθογόνα που επιλέχθηκαν για να εκτιμηθεί η αντιμικροβιακή αντοχή, αφορούν την ευρύτερη οικογένεια των Εντεροβακτηριακών (*Enterobacterales*), συμπεριλαμβανομένων του γένους της *Klebsiella spp.*, εστιάζοντας στην *K. pneumoniae* και *K. oxytoca*, την *E. Coli* και άλλα εντεροβακτηριακά. Επιπλέον, ποσοστά μικροβιακής αντοχής εκτιμήθηκαν και σε άλλα Gram - αρνητικά βακτήρια, όπως είναι η *Pseudomonas aeruginosa*, το *Acinetobacter baumannii* και η *Stenotrophomonas maltophilia*.

Τα ποσοστά αντιμικροβιακής αντοχής, δεν αναφέρθηκαν από όλες τις μελέτες για όλα τα παθογόνα βακτήρια που επιλέχθηκαν. Συγκεκριμένα, από τις 25 μελέτες που επιλέχθηκαν για την εξαγωγή των δεδομένων, οι 15 (60%) ανέφεραν δεδομένα σχετικά με την εμφάνιση αντοχής στα εντεροβακτηριακά, οι 13 (52%) είχαν πληροφορίες για το ευρύτερο γένος της *Klebsiella spp.*, 14 (56%) αναφέρονταν στην *K. pneumoniae*, ενώ μόνο 5 (20%) στην *K. oxytoca*. Για την *E. Coli* πληροφορίες αντοχής έχουμε σε 15 από τις 25 μελέτες (60%). Οι περισσότερες μελέτες (68%; 17/25) κάνουν αναφορά για αντοχή της *P. aeruginosa* στην Κεφιντεροκόλη, ενώ

μικρότερο ποσοστό των μελετών (56%; 14/25) δίνει πληροφορίες για την αντοχή του *A. baumannii* και για τη *S. maltophilia* (40%; 10/25).

Η μικροβιακή αντοχή εκτιμήθηκε με βάση τα κριτήρια τριών διεθνών οργανισμών - επιτροπών: (α) την Ευρωπαϊκή Επιτροπή Δοκιμών Αντιμικροβιακής Ευαισθησίας (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing - EUCAST), (β) το Ινστιτούτο Κλινικών και Εργαστηριακών Προτύπων (Clinical and Laboratory Standards Institute - CLSI) και (γ) τον οργανισμό τροφίμων και φαρμάκων (Food and Drug Administration - FDA). Η ευαισθησία και η αντοχή ορίζονται με βάση την ελάχιστη ανασταλτική συγκέντρωση του αντιβιοτικού (Minimum Inhibitory Concentration - MIC) έναντι στα βακτηριακά είδη που επιλέχθηκαν να μελετηθούν. Τα ποσοστά της αντοχής καθορίζονται και ερμηνεύονται σε τρεις κατηγορίες ευαισθησίας: (1) στα Ευαίσθητα στελέχη (Susceptible), (2) στα Μέτρια ευαίσθητα στελέχη (Intermediate) και (3) στα Ανθεκτικά (Resistant). Τα όρια αντοχής (breakpoints) έχουν οριστεί από τον κάθε οργανισμό διαφορετικά για κάθε μία από τις τρεις κατηγορίες ευαισθησίας, και παρουσιάζονται στον **πίνακα 4**.

**Πίνακας 4:** Όρια αντοχής (breakpoints), ανάλογα με κριτήρια τριών διεθνών οργανισμών.

	EUCAST			CLSI			FDA		
	S	I	R	S	I	R	S	I	R
<i>Enterobacteriales</i>	≤2	Δ.Ο.	>2	≤4	=8	>8	≤4	=8	>8
<i>P. aeruginosa</i>	≤2	Δ.Ο.	>2	≤4	=8	>8	≤1	=2	>2
<i>A. baumannii</i>	≤2	Δ.Ο.	>2	≤4	=8	>8	≤1	=2	>2
<i>S. maltophilia</i>	≤2	Δ.Ο.	>2	≤4	=8	>8	Δ.Ο.	Δ.Ο.	Δ.Ο.

S: Susceptible = Ευαίσθητα

I: Intermediate = Μέτρια Ευαίσθητα

R: Resistant = Ανθεκτικά

Δ.Ο.: Δεν Ορίζονται

## Ποσοστά μικροβιακής αντοχής ανά μικροοργανισμό

Συνολικά από όλες τις επιλεχθείσες μελέτες έχουν προκύψει 35.364 απομονωμένα βακτηριακά στελέχη. Από αυτά, 21.451 ανήκουν στην οικογένεια των *Enterobacteriales*, 9.356 στο γένος *Klebsiella*, από τα οποία 7.384 ανήκουν στο είδος της *K. pneumoniae* και 1.041 στην *K. oxytoca*. Ακόμα, 8.954 είναι τα απομονωμένα στελέχη της *E. coli* και 3.838 του *Enterobacter*. Από τις υπόλοιπες κατηγορίες των Gram - αρνητικών παθογόνων, έχουν απομονωθεί 6.952 στελέχη της *P. aeruginosa*, 5.108 στελέχη από το *A. baumannii* και 1.853 στελέχη της *S. maltophilia*.

### 1. *Enterobacteriales*

Η ισχυρή αντιμικροβιακή δράση της Κεφιντεροκόλης έναντι της ευρύτερης κατηγορίας των *Enterobacteriales* που εκτιμήθηκαν με βάση τα κριτήρια και των τριών οργανισμών που προαναφέρθηκαν, είναι εξαιρετικά εμφανής καθώς ο μεγαλύτερος αριθμός των εντεροβακτηρίων που απομονώθηκαν εμφάνισε ευαισθησία στην Κεφιντεροκόλη. Από 13.521 στελέχη που ελέγχθηκαν με βάση τα κριτήρια της EUCAST (**Πίνακας 5**) μόνο 263 [3% (95%ΔΕ 1%-8%)] εμφάνισαν ανθεκτικότητα στο αντιβιοτικό, έχοντας ελάχιστη ανασταλτική συγκέντρωση >2mg/l. Αντίστοιχα, σύμφωνα με τα όρια αντοχής που έχουν θέσει οι CLSI και FDA (**Πίνακας 6**), ελέγχθηκαν συνολικά 20461 εντεροβακτηριακά από τα οποία τα 36 ήταν ανθεκτικά στη Κεφιντεροκόλη, ενώ υπήρχαν και 47 στελέχη που εμφάνισαν μέτρια ευαισθησία στο αντιβιοτικό, με ελάχιστη ανασταλτική συγκέντρωση ίση με 8mg/l, οπότε το συγκεντρωτικό ποσοστό μέτριας ευαισθησίας ή αντοχής εκτιμήθηκε σε (1%, ΔΕ: 0% - 2%).

**Πίνακας 5:** Αντιμικροβιακή δραστηριότητα της Κεφιντεροκόλης έναντι των *Enterobacterales* με βάση τα όρια αντοχής κατά EUCAST: S (MIC $\leq$ 2), R (MIC $>$ 2).

Συγγραφέας, χρονολογία δημοσίευσης	Αριθμός απομονωμένων βακτηρίων	Mic range* MIC <sub>50</sub> MIC <sub>90</sub>	Ευαίσθητα Αριθμός βακτηρίων (%)	Ανθεκτικά Αριθμός βακτηρίων (%)
Morris CP, 2021(59)	58	range: 0.03-64 MIC <sub>50</sub> : 0.5 MIC <sub>90</sub> : 8	44 (76%)	14 (24%)
Bassetti M, 2020(67)	40	range: $\leq$ 0.03-16 MIC <sub>50</sub> : Δ.Ο. MIC <sub>90</sub> : 2	37 (93 %)	3 (7%)
Johnston BD, 2020(69)	343	range: $\leq$ 0.004->64 MIC <sub>50</sub> : 0.5 MIC <sub>90</sub> : 2	315 (92%)	28 (8%)
Rolston KVI, 2020 (72)	187	range: 0.06->64 MIC <sub>50</sub> : Δ.Ο. MIC <sub>90</sub> : Δ.Ο.	169 (90%)	18 (10%)
Johnston BD, 2021(71)	216	range: $\leq$ 0.004-8 MIC <sub>50</sub> : 0.5 MIC <sub>90</sub> : 2	214 (99%)	2 (1%)
Iregui A, set 1 2020(74)	2558	range: $\leq$ 0.03-2 MIC <sub>50</sub> : 0.12 MIC <sub>90</sub> : 0.5	2558 (100%)	0
Iregui A, 2020 set 3 (74)	34	range: 0.12-4 Δ.Ο.	33 (97%)	1 (3%)
Naas T, 2021(75)	1344	range: <0.002-4 MIC <sub>50</sub> : 0.12 MIC <sub>90</sub> : 0.5	1330 (99%)	14 (1%)
Kohira N, 2016 set 1 (76)	617	range: $\leq$ 0,063->64 MIC <sub>50</sub> : $\leq$ 0,063 MIC <sub>90</sub> : 0.5	609 (99%)	8 (1%)
Kohira N, 2016 set 2 (76)	233	range: $\leq$ 0.125-16 Δ.Ο.	219 (94%)	14 (6%)
Mushtaq S, 2020(77)	305	range: $\leq$ 0.03-32 MIC <sub>50</sub> : Δ.Ο. MIC <sub>90</sub> : Δ.Ο.	240 (79%)	65 (21%)
Gant V, 2021(78)	1397	range: <0.002-32 MIC <sub>50</sub> : 0.12 MIC <sub>90</sub> : 0.5	1383 (99%)	14 (1%)
Kresken M, 2020 set 1 (79)	146	range: $\leq$ 0.03-8 MIC <sub>50</sub> : 0.12 MIC <sub>90</sub> : 1	140 (96%)	6 (4%)
Kresken M, 2020 set 2 (79)	30	range: $\leq$ 0.03-16 MIC <sub>50</sub> : 1 MIC <sub>90</sub> : 4	25 (83%)	5 (17%)

Karlows15ky JA, 2018(81)	6013	range: ≤0.002-128 MIC <sub>50</sub> : Δ.Ο. MIC <sub>90</sub> : Δ.Ο.	5942 (99%)	71 (1%)
<b>ΣΥΝΟΛΟ (Μετα-ανάλυση)</b>	<b>13521</b>		<b>13258 (97%, ΔΕ: 92 - 99%)</b>	<b>263 (3%, ΔΕ: 1 - 8%)</b>

\*MIC range= το εύρος των τιμών της ελάχιστης ανασταλτικής συγκέντρωσης του αντιβιοτικού από την ελάχιστη έως τη μέγιστη τιμή.

MIC<sub>50</sub>= Η τιμή της ελάχιστης συγκέντρωσης του αντιβιοτικού που αναστέλλει την ανάπτυξη 50% των υπό έλεγχο στελεχών.

MIC<sub>90</sub>= Η τιμή της ελάχιστης συγκέντρωσης του αντιβιοτικού που αναστέλλει την ανάπτυξη 90% των υπό έλεγχο στελεχών.

Δ.Ο.: Δεν Ορίζετε η τιμή από το κείμενο.

**Πίνακας 6:** Αντιμικροβιακή δραστηριότητα της Κεφιντεροκόλης έναντι των *Enterobacteriales* με βάση τα όρια αντοχής κατά CLSI-FDA: S (MIC≤4), I (MIC=8), R (MIC>8).

Συγγραφέας, χρονολογία δημοσίευσης	Αριθμός απομονωμένων βακτηρίων	Mic range MIC <sub>50</sub> MIC <sub>90</sub>	Ευαίσθητα Αριθμός βακτηρίων (%)	Μέτρια Ευαίσθητα Αριθμός βακτηρίων (%)	Ανθεκτικά Αριθμός βακτηρίων (%)
Morris CP, 2021(59)	58	range: ≤0.03-64 MIC <sub>50</sub> : 0.5 MIC <sub>90</sub> : 8	51 (88%)	2 (3%)	5 (9%)
Choby JE, 2021(64)	89	Δ.Ο.	84 (94%)	4 (5%)	1 (1%)
Delgado-Valverde M, 2020(65)	125	range: ≤0.003-8	125 (100%)	0	0
Bassetti M, 2020(67)	40	range: ≤0.03-16 MIC <sub>50</sub> : Δ.Ο. MIC <sub>90</sub> : 2	38 (95%)	0	2 (5%)
Falagas ME, 2017(66)	282	Δ.Ο.	282 (100%)	0	0
Jacobs MR, 2018(70)	834	range: ≤0.03->64 MIC <sub>50</sub> : 0.5 MIC <sub>90</sub> : 4	755 (96%)	Δ.Ο.	Δ.Ο.
Johnston BD, 2021(71)	216	range: ≤0.004-8 MIC <sub>50</sub> : 0.5 MIC <sub>90</sub> : 2	214 (99%)	2 (1%)	0
Rolston KVI, 2020(72)	187	range: 0.06->64 MIC <sub>50</sub> : Δ.Ο. MIC <sub>90</sub> : Δ.Ο.	180 (96%)	3 (2%)	4 (2%)
Iregui A, 2020 set 1 (74)	2558	range: Δ.Ο. MIC <sub>50</sub> : 0.12 MIC <sub>90</sub> : 0.5	2558 (100%)	0	0
Iregui A, 2020 set 2 (74)	111	range: ≤0.03-4 MIC <sub>50</sub> : 1 MIC <sub>90</sub> : 2	111 (100%)	0	0
Iregui A, 2020 set 3 (74)	34	range: 0.12-4 Δ.Ο.	34 (100%)	0	0
Kohira N, 2016 set 1 (76)	617	range: ≤0,063->64 MIC <sub>50</sub> : ≤0,063 MIC <sub>90</sub> : 0.5	609 (99%)	0	8 (1%)
Kohira N, 2016 set 2 (76)	233	range: ≤0.125->16 MIC <sub>50</sub> : Δ.Ο. MIC <sub>90</sub> : Δ.Ο.	231 (99%)	0	2 (1%)
Mushtaq S, 2020(77)	305	range: ≤0.03-32 MIC <sub>50</sub> : Δ.Ο. MIC <sub>90</sub> : Δ.Ο.	281 (92%)	19 (6%)	5 (2%)



Kresken M, 2020 set 1 (79)	146	range: ≤0.03-8 MIC <sub>50</sub> : 0.12 MIC <sub>90</sub> : 1	144 (99%)	2 (1%)	0
Kresken M, 2020 set 2 (79)	30	range: ≤0.03-16 MIC <sub>50</sub> : 1 MIC <sub>90</sub> : 4	28 (94%)	1 (3%)	1 (3%)
Naas T, 2021(75)	1344	range: <0.002-4 MIC <sub>50</sub> : 0.12 MIC <sub>90</sub> : 0.5	1344 (100%)	0	0
Hackel MA, 2017 set 1 (80)	3007	range: ≤0.002-8 MIC <sub>50</sub> : 0.06 MIC <sub>90</sub> : 0.5	3006 (99%)	1 (1%)	0
Hackel MA, 2017 set 2 (80)	3080	range: ≤0.002-8 MIC <sub>50</sub> : 0.12 MIC <sub>90</sub> : 1	3072 (99%)	8 (1%)	0
Karlowsky JA, 2018 set 1 (81)	2470	range: ≤0.002-128 Mic <sub>50</sub> : 0.12 Mic <sub>90</sub> : 0.5	2465 (99.8%)	2 (0.08%)	3 (0.08%)
Karlowsky JA, 2018 set 2 (81)	3543	range: ≤0.002-8 Mic <sub>50</sub> : 0.25 Mic <sub>90</sub> : 1	3540 (99%)	3 (1%)	0
Wunderink RG, 2021 (82)	130	range: ≤0.3-4 Mic <sub>50</sub> : Δ.Ο. Mic <sub>90</sub> : Δ.Ο.	130 (100%)	0	0
Hackel MA, 2018(60)	1022	range: 0.004-32 Mic <sub>50</sub> : 1 Mic <sub>90</sub> : 4	991 (97%)	Δ.Ο.	Δ.Ο.
<b>ΣΥΝΟΛΟ (Μετα-ανάλυση)</b>	<b>20461</b>		<b>20273</b> (99%, ΔΕ: 98 - 100%)	<b>83</b> (1%, ΔΕ: 0 - 2%)	

Δ.Ο.: Δεν Ορίζετε η τιμή από το κείμενο.

Ιδιαίτερο ενδιαφέρον έχει παρουσιάσει η αντιμικροβιακή δράση της Κεφιντεροκόλης και στα στελέχη των Εντεροβακτηριακών που εμφανίζουν συγκεκριμένο μηχανισμό αντοχής, όπως είναι η ανθεκτικότητα στις καρβαπενέμες και η παραγωγή μεταλο-β-λακταμασών (MBL). Υπήρξαν 13 μελέτες που αναφέρθηκαν στην ύπαρξη αντοχής στα ανθεκτικά στις Καρβαπενέμες *Enterobacterales*, τα αποτελέσματα των οποίων παρουσιάζονται στον **Πίνακα 7**. Συγκεκριμένα, σύμφωνα με τα κριτήρια των CLSI και FDA, στα συνολικά 2868 βακτήρια, εμφάνισαν αντοχή τα 49, έχοντας MIC≥8mg/l, που αντιστοιχεί σε ποσοστό 3% [95% ΔΕ: 1 - 6%] του συνολικού πληθυσμού. Αντίστοιχα, υπήρξαν 163 βακτήρια με MIC>2mg/l, τα οποία χαρακτηρίζονται ως ανθεκτικά κατά τον οργανισμό EUCAST και αντιστοιχούν σε ποσοστό 12% [95% ΔΕ: 8 - 18%]. Επιπλέον, ότι αφορά την αντοχή των MBL *Enterobacterales* στην Κεφιντεροκόλη, τα ποσοστά ανθεκτικότητας είναι εξαιρετικά χαμηλά, όπως αυτά αναφέρονται σε 4 μελέτες που παρουσιάζονται στον **Πίνακα 8**. Συνολικά και στις 4 μελέτες απομονώθηκαν 127 MBL *Enterobacterales*, από τα οποία 2 (2%) είχαν MIC>8mg/l και 32 (27%) είχαν MIC>2mg/l [95% ΔΕ: 16 - 41%]. Επιπλέον, ανθεκτικά στελέχη κατά CLSI, προσθέτουμε και 4 βακτήρια που εμφάνισαν μετρία ευαισθησία, συνεπώς υπολογίστηκαν ως ευαίσθητα 6 βακτήρια με ποσοστό ευαισθησίας 17% και Δ.Ε. : 5 - 47%.

**Πίνακας 7:** Αντιμικροβιακή δραστηριότητα της Κεφιντεροκόλης έναντι των Ανθεκτικών στην Καρβαπενέμη (*Carbanem-Resistant Enterobacteriales* με βάση τα όρια αντοχής κατά CLSI-FDA: S (MIC≤4), I (MIC=8), R (MIC>8) και κατά EUCAST: S (MIC≤2), R (MIC>2).

Συγγραφέας, χρονολογία δημοσίευσης	Αριθμός απομονωμένων βακτηρίων	Mic range MIC <sub>50</sub> MIC <sub>90</sub>	Ευαίσθητα Αριθμός βακτηρίων (%)		Μέτρια Ευαίσθητα Αριθμός βακτηρίων (%)	Ανθεκτικά Αριθμός βακτηρίων (%)	
			CLSI- FDA	EUCAST		CLSI- FDA	EUCAST
Morris CP, 2021(59)	58	range: ≤0.03-64 MIC <sub>50</sub> : 0.5 MIC <sub>90</sub> : 8	51 (88%)	44 (76%)	2 (3%)	5 (9%)	14 (24%)
Hackel MA, 2018(60)	1022	range: 0.004-32 Mic <sub>50</sub> : 1 Mic <sub>90</sub> : 4	991 (97%)	Δ.Ο.	Δ.Ο.	Δ.Ο.	Δ.Ο.
Johnston BD, 2020(69)	343	range: ≤0.004- >64 MIC <sub>50</sub> : 0.5 MIC <sub>90</sub> : 2	Δ.Ο.	315 (92%)	Δ.Ο.	Δ.Ο.	28 (8%)
Choby JE, 2021(64)	89	Δ.Ο.	84 (94%)	Δ.Ο.	4 (5%)	1 (1%)	Δ.Ο.
Falagas ME, 2017(66)	282	Δ.Ο.	282 (100%)	Δ.Ο.	0	0	Δ.Ο.
Bassetti M, 2020(67)	31	range: ≤0.03-16 MIC <sub>50</sub> : Δ.Ο. MIC <sub>90</sub> : 4	29 (94%)	28 (90%)	0	2 (6%)	3 (10%)
Kazmierczak KM, 2018 (68)	151	range: 0,008-8 Mic <sub>50</sub> : 1 Mic <sub>90</sub> : 4	146 (97%)	Δ.Ο.	Δ.Ο.	Δ.Ο.	Δ.Ο.
Rolston KVI, 2020(72)	40	range: 0.04->64 Δ.Ο.	38 (96%)	32 (80%)	1 (2%)	1 (2%)	8 (20%)
Iregui A, 2020 (74)	111	range: ≤0.03-4 MIC <sub>50</sub> : 1 MIC <sub>90</sub> : 2	111 (100%)	Δ.Ο.	0	0	Δ.Ο.
Iregui A, 2020 set 3 (74)	34	range: 0.12-4	Δ.Ο.	33 (97%)	Δ.Ο.	Δ.Ο.	1 (3%)
Kohira N, 2016 set 2(76)	110	range: ≤0.125- >16 MIC <sub>50</sub> : Δ.Ο. MIC <sub>90</sub> : 2	104 (95%)	100 (91%)	0	6 (5%)	10 (9%)
Kohira N, 2016 set 1 (76)	16	Δ.Ο.	16 (100%)	16 (100%)	0	0	0
Mushtaq S, 2020(77)	305	range: ≤0.03-32 MIC <sub>50</sub> : Δ.Ο. MIC <sub>90</sub> : Δ.Ο.	281 (92%)	240 (79%)	19 (6%)	5 (2%)	65 (21%)
Kresken M, 2020 set 2(79)	30	range: ≤0.03-16 MIC <sub>50</sub> : 1 MIC <sub>90</sub> : 4	28 (94%)	25 (83%)	1 (3%)	1 (3%)	5 (17%)

Karlowsky JA, 2018(81)	246	range: 0.008-8 MIC <sub>50</sub> : 1 MIC <sub>90</sub> : 4	245 (100%)	217 (88%)	1 (0%)	0	29 (12%)
<b>ΣΥΝΟΛΟ</b>	<b>2868</b>		<b>2440</b> (97%, ΔΕ: 94 - 99%)	<b>1050</b> (88%, ΔΕ: 82-92%)	<b>49</b> (3%, ΔΕ: 1 - 6%)		<b>163</b> (12%, ΔΕ: 8 - 18%)

Δ.Ο.: Δεν Ορίζετε η τιμή από το κείμενο.

**Πίνακας 8:** Αντιμικροβιακή δραστηριότητα της Κεφιντεροκόλης έναντι των MBL *Enterobacteriales* με βάση τα όρια αντοχής κατά CLSI-FDA: S (MIC≤4), I (MIC=8), R (MIC>8) και κατά EUCAST: S (MIC≤2), R (MIC>2).

Συγγραφέας, χρονολογία δημοσίευσης	Αριθμός απομονωμένων βακτηρίων	Mic range Mic <sub>50</sub> Mic <sub>90</sub>	Ευαίσθητα Αριθμός βακτηρίων (%)		Μέτρια Ευαίσθητα Αριθμός βακτηρίων (%)	Ανθεκτικά Αριθμός βακτηρίων (%)	
			CLSI- FDA	EUCAST	CLSI- FDA	CLSI- FDA	EUCAST
Delgado-Valverde M, 2020(65)	2	range: 8 Δ.Ο.	0	0	2 (100%)	0	0
Kresken M, 2020 set 2 (79)	10	range: 0,06-8	9 (90%)	7 (70%)	0	1 (10%)	3 (30%)
Mushtaq S, 2020(77)	51	range: 0,06-32	43 (84%)	41 (80%)	2 (4%)	1 (2%)	10 (20%)
Johnston BD, 2020(69)	64	Δ.Ο.	Δ.Ο.	45 (70%)	Δ.Ο.	Δ.Ο.	19 (30%)
<b>ΣΥΝΟΛΟ</b>	<b>127</b>		<b>52</b> (83%, Δ.Ε.: 59 - 84%)	<b>93</b> (73%, Δ.Ε.: 53 - 95%)	<b>6</b> (17%, Δ.Ε.: 5- 47%)		<b>32</b> (27%, Δ.Ε.: 16 - 41%)

Δ.Ο.: Δεν Ορίζετε η τιμή από το κείμενο.

Η υψηλή αντιμικροβιακή δράση της Κεφιντεροκόλης διακρίνεται και στους υπόλοιπους μικροοργανισμούς της οικογένειας των *Enterobacteriales*. Στις μελέτες που αναλύθηκαν παρατηρήθηκαν εξίσου χαμηλά ποσοστά ανθεκτικότητας σε όλες τις κατηγορίες των εντεροβακτηριακών. Χαρακτηριστικό παράδειγμα αποτελεί το γένος *Klebsiella spp*, καθώς σε όλα τα στελέχη του που αναφέρθηκαν στις μελέτες, το ποσοστό αυτών που παρουσίασαν αντοχή στην κεφιντεροκόλη ήταν μικρότερο από 1%. Συγκεκριμένα, μόλις το 0,8% των συνολικά 9.356 βακτηρίων της *Klebsiella spp* ήταν ανθεκτικό κατά την EUCAST, με MIC>2 mg/l, ενώ μόνο 0,2% είχε MIC>8 mg/l. Ομοίως συνέβη και με τα είδη της *K. pneumoniae*, καθώς τα βακτήρια που χαρακτηρίστηκαν ανθεκτικά από τους οργανισμούς CLSI και FDA ήταν μόλις 5/7.384 (0,1%), ενώ από τα 930 βακτήρια που εξετάστηκαν σύμφωνα με τα κριτήρια της EUCAST μόνο τα 29 (3%) είχαν MIC>2 mg/l και ήταν ανθεκτικά στην Κεφιντεροκόλη. Τέλος, από το σύνολο των εντεροβακτηριακών που συγκεντρώθηκαν από όλες τις μελέτες, ισχυρότερη αντιμικροβιακή δράση αποδείχθηκε ότι έχει η Κεφιντεροκόλη έναντι των βακτηρίων του είδους *K. oxytoca*, καθώς και τα 1.041 στελέχη που απομονώθηκαν, ήταν ευαίσθητα στη Κεφιντεροκόλη.

**2. *P. aeruginosa***

Η αντιμικροβιακή δράση της Κεφιντεροκόλης φαίνεται να είναι το ίδιο υψηλή και έναντι των υπολοίπων σημαντικών gram - αρνητικών βακτηρίων που εξετάστηκαν από τις επιλεχθείσες μελέτες. Τα ποσοστά αντοχής της *P. aeruginosa*, όπως παρουσιάζονται στους Πίνακες 9 και 10, είναι σημαντικά χαμηλά βασιζόμενα στα όρια αντοχής και από τους τρεις οργανισμούς. Συγκεκριμένα, παρατηρείται ότι τα ανθεκτικά στελέχη κατά FDA και EUCAST είναι 42 (1%) στα συνολικά 2798 απομονωμένα βακτήρια που εκτιμήθηκαν. Το όριο αντοχής που χρησιμοποιούν οι οργανισμοί FDA και EUCAST είναι το ίδιο (MIC>2mg/l), όμως τα βακτήρια που βρέθηκαν ανθεκτικά κατά τον FDA αποτέλεσαν το 3% με 95% Δ.Ε.: 1 - 11% και κατά την EUCAST το 1% με 95% Δ.Ε.: 0 - 4%.

Ομοίως, κατά τον CLSI 9 στα 5412 βακτήρια (0%, Δ.Ε.: 0 - 1%) βρέθηκαν να έχουν ελάχιστη ανασταλτική συγκέντρωση περισσότερη από 8mg/l. Επιπλέον, 17/5412 στελέχη (0,3%) παρουσίασαν μέτρια ευαισθησία στην Κεφιντεροκόλη, έχοντας MIC=8mg/l.

**Πίνακας 9:** Αντιμικροβιακή δραστηριότητα της Κεφιντεροκόλης έναντι της *P. aeruginosa* με βάση τα όρια αντοχής κατά CLSI: S (MIC≤4), I (MIC=8), R (MIC>8).

Συγγραφέας, χρονολογία δημοσίευσης	Αριθμός απομονωμένων βακτηρίων	Mic range MIC <sub>50</sub> MIC <sub>90</sub>	Ευαίσθητα Αριθμός βακτηρίων (%)	Μέτρια Ευαίσθητα Αριθμός βακτηρίων (%)	Ανθεκτικά Αριθμός βακτηρίων (%)
Liu PY, 2021(58)	150	range: 0.06-4 MIC <sub>50</sub> : 0.25 MIC <sub>90</sub> : 1	150 (100%)	0	0
Morris CP, 2021(59)	14	range: 0.5-8 MIC <sub>50</sub> : 8 MIC <sub>90</sub> : 1	13 (93%)	1 (7%)	0
Hackel MA, 2018(60)	262	range: 0.002-32 MIC <sub>50</sub> : 0.25 MIC <sub>90</sub> : 1	260 (99%)	Δ.Ο.	Δ.Ο.
Portsmouth S, 2018 (61)	23	range: ≤0.004-2 MIC <sub>50</sub> : Δ.Ο. MIC <sub>90</sub> : Δ.Ο.	23 (100%)	0	0
Hsueh SC, 2018 (63)	100	range: ≤0.03-8 MIC <sub>50</sub> : 0.12 MIC <sub>90</sub> : 1	99 (99%)	1 (1%)	0
Choby JE, 2021(64)	69	Δ.Ο.	69 (100%)	0	0
Delgado-Valverde M, 2020(65)	6	range: 0.125-0.5 MIC <sub>50</sub> : Δ.Ο. MIC <sub>90</sub> : Δ.Ο.	6 (100%)	0	0
Falagas ME, 2017(66)	82	range: ≤0.03-1 MIC <sub>50</sub> : 0.12 MIC <sub>90</sub> : 0.5	82 (100%)	0	0
Bassetti M, 2020(67)	16	range: 0.12-4 MIC <sub>90</sub> : 2	16 (100%)	0	0
Jacobs MR, 2018(70)	27	range: ≤0.03-1 MIC <sub>50</sub> : 0.25 MIC <sub>90</sub> : 0.5	27 (100%)	0	0

Rolston KVI, 2020(72)	32	range: <0.03- >64 MIC <sub>90</sub> : 1	31 (97%)	0	1 (3%)
Ito A, 2015 set 1 (73)	104	range: ≤0,063-8 MIC <sub>50</sub> : ≤0,063 MIC <sub>90</sub> : 1	104 (100%)	0	0
Ito A, 2015 set 2 (73)	103	range: ≤0,063-8 MIC <sub>50</sub> : Δ.Ο. MIC <sub>90</sub> : 1	101 (98%)	2 (2%)	0
Iregui A, 2020 set 1 (74)	269	range: <0.03-8 MIC <sub>50</sub> : 0.25 MIC <sub>90</sub> : 0.5	268 (100%)	1 (0%)	0
Iregui A, 2020 set 2 (74)	130	range: ≤0.03-8 MIC <sub>50</sub> : 0.5 MIC <sub>90</sub> : 1	130 (100%)	0	0
Iregui A, 2020 set 3 (74)	33	range: <0.06-4 Δ.Ο.	33 (100%)	0	0
Naas T, 2021(75)	341	range: <0.002-2 MIC <sub>50</sub> : 0.12 MIC <sub>90</sub> : Δ.Ο.	341 (100%)	0	0
Mushtaq S, 2020(77)	111	range: ≤0.03- >128 Δ.Ο.	96 (87%)	7 (6%)	8 (7%)
Gant V, 2021(78)	347	range: <0.002-8 MIC <sub>50</sub> : 0.12 MIC <sub>90</sub> : 0.5	346 (100%)	1 (0%)	0
Kresken M, 2020 set 1 (79)	54	range: ≤0.03-1 MIC <sub>50</sub> : 0.12 MIC <sub>90</sub> : 1	54 (100%)	0	0
Kresken M, 2020 set 2 (79)	22	range: 0.12-8 MIC <sub>50</sub> : 0.5 MIC <sub>90</sub> : 2	20 (91%)	2 (9%)	0
Hackel MA, 2017 set 1 (60)	765	range: ≤0,002-8 MIC <sub>50</sub> : 0.06 MIC <sub>90</sub> : 0.5	764 (100%)	1 (0%)	0
Hackel MA, 2017 set 2 (60)	765	range: ≤0,002- MIC <sub>50</sub> : 0.12 MIC <sub>90</sub> : 0.5	765 (100%)	0	0
Karlow sky JA, 2018 set 1 (81)	619	range: ≤0,002-4 MIC <sub>50</sub> : 0,12 MIC <sub>90</sub> : 1	619 (100%)	0	0
Karlow sky JA, 2018 set 2 (81)	921	range: ≤0,002-8 MIC <sub>50</sub> : 0,12 MIC <sub>90</sub> : 1	920 (100%)	1 (0%)	0
Wunderink RG, 2021 (82)	47	range: ≤0.03-1 MIC <sub>50</sub> : Δ.Ο. MIC <sub>90</sub> : 0.5	47 (100%)	0	0

ΣΥΝΟΛΟ	5412		5384 (100%, Δ.Ε.: 99 - 100%)	18 (0%, Δ.Ε.:0 - 1%)
--------	------	--	---------------------------------	-------------------------

Δ.Ο.: Δεν Ορίζετε η τιμή από το κείμενο.

**Πίνακας 10:** Αντιμικροβιακή δραστηριότητα της Κεφιντεροκόλης έναντι της *P. aeruginosa* με βάση τα όρια αντοχής κατά FDA και EUCAST.

Συγγραφέας, χρονολογία δημοσίευσης	Αριθμός απομονωμένων βακτηρίων	Mic range Mic <sub>50</sub> Mic <sub>90</sub>	Ευαίσθητα κατά FDA (MIC≤1) Αριθμός βακτηρίων (%)	Μέτρια Ευαίσθητα κατά FDA (MIC=2) Αριθμός βακτηρίων (%)	Ευαίσθητα κατά EUCAST (MIC≤2) Αριθμός βακτηρίων (%)	Ανθεκτικά κατά FDA-EUCAST (MIC>2) Αριθμός βακτηρίων (%)
Morris CP, 2021(59)	14	range: 0.5-8 MIC <sub>50</sub> : 8 MIC <sub>90</sub> : 1	8 (57 %)	2 (14%)	10 (71%)	4 (29%)
Portsmouth S, 2018(61)	23	range: ≤0.004-2 MIC <sub>50</sub> : Δ.Ο. MIC <sub>90</sub> : Δ.Ο.	Δ.Ο.	Δ.Ο.	23(100%)	0
Delgado-Valverde M, 2020(65)	6	range: 0.125-0.5 MIC <sub>50</sub> : Δ.Ο. MIC <sub>90</sub> : Δ.Ο.	6 (100%)	0	6 (100%)	0
Falagas ME, 2017(66)	82	range: ≤0.03-1 MIC <sub>50</sub> : 0.12 MIC <sub>90</sub> : 0.5	82 (100%)	0	82 (100%)	0
Bassetti M, 2020(67)	16	range: 0.12-4 MIC <sub>90</sub> : 2	Δ.Ο.	Δ.Ο.	15 (94%)	1 (6%)
Jacobs MR, 2018(70)	27	range: ≤0.03-1 MIC <sub>50</sub> : 0.25 MIC <sub>90</sub> : 0.5	27 (100%)	0	27 (100%)	0
Rolston KVI, 2020(72)	32	range:<0.03->64 MIC <sub>90</sub> : 1	31 (97%)	0	31 (97%)	1 (3%)
Ito A, 2015 set 2 (73)	103	range: ≤0,063-8 MIC <sub>90</sub> : 1	93 (90%)	4 (4%)	97 (94%)	6 (6%)
Iregui A, 2020 set 3 (74)	33	range:0,06-4	32 (97%)	Δ.Ο.	32 (97%)	Δ.Ο.
Naas T, 2021(75)	341	range: <0.002-2 MIC <sub>50</sub> : 0.12 MIC <sub>90</sub> : Δ.Ο.	Δ.Ο.	Δ.Ο.	341 (100%)	0

Mushtaq S, 2020(77)	111	range: ≤0.03- >128 Δ.Ο.	81 (73%)	9 (8%)	90 (81%)	21 (19%)
Gant V, 2021(78)	347	range: <0.002-8 MIC <sub>50</sub> : 0.12 MIC <sub>90</sub> : 0.5	341 (98%)	4 (1%)	345 (99%)	2 (1%)
Kresken M, 2020 set 1 (79)	54	range: ≤0.03-1 MIC <sub>50</sub> : 0.12 MIC <sub>90</sub> : 1	54 (100%)	0	54 (100%)	0
Kresken M, 2020 set 2 (79)	22	range: ≤0.03-8 MIC <sub>50</sub> : 0.5 MIC <sub>90</sub> : 2	15 (68%)	5 (22.73%)	20 (91%)	2 (9%)
Karlowisky JA, 2018 total (81)	1540	range: ≤0,002-8 MIC <sub>50</sub> : 0,12 MIC <sub>90</sub> : 1	1509 (98%)	26 (2%)	1535 (100%)	5 (0%)
Wunderink RG, 2021(82)	47	range: ≤0.03-1 MIC <sub>50</sub> : Δ.Ο. MIC <sub>90</sub> : 0.5	47 (100%)	0	47 (100%)	0
<b>ΣΥΝΟΛΟ</b>	<b>2798</b>		<b>2326</b> (97%, Δ.Ε.: 89 - 99%)	<b>50</b> (2%)	<b>2755</b> (99%, Δ.Ε.: 96 - 100%)	<b>42 (1%) *</b>

Δ.Ο.: Δεν Ορίζετε η τιμή από το κείμενο.

\*Τα ανθεκτικά στελέχη κατά FDA (I+R) ήταν 3% [95% ΔΕ: 1 - 11%], ενώ κατά EUCAST ήταν 1% [95% ΔΕ: 0 - 4%].

Οι 17 μελέτες που εξέτασαν την αντιμικροβιακή δράση της Κεφιντεροκόλης έναντι της *P. aeruginosa*, συμπεριέλαβαν στα αποτελέσματά τους επιπλέον στοιχεία σχετικά με την εμφάνιση αντοχής τόσο για τα ανθεκτικά στην Καρβαπενέμη βακτήρια (*Carbanem-Resistant P. aeruginosa*), όσο και για τα στελέχη που πατράγουν μεταλο-β-λακταμάσες (*MBL P. aeruginosa*). Συνολικά, εκτιμήθηκαν 720 *Carbanem-Resistant P. aeruginosa* σύμφωνα με τα κριτήρια των FDA και EUCAST, ενώ κατά CLSI εκτιμήθηκε η αντοχή σε 1441 βακτήρια. Τα αποτελέσματα από τον υπολογισμό των ελάχιστων ανασταλτικών συγκεντρώσεων παρουσιάζονται στους πίνακες 11 και 12, ανάλογα με τα κριτήρια του κάθε οργανισμού. Λαμβάνοντας υπόψιν τις τιμές της ελάχιστης ανασταλτικής συγκέντρωσης του κάθε μικροοργανισμού, παρατηρήθηκε ένα μικρό ποσοστό ανθεκτικών *Carbanem-Resistant P. aeruginosa*, 8/1792 (1%), τα οποία είχαν MIC>8mg/l. Επιπλέον, από τα 720 βακτήρια που απομονώθηκαν και εκτιμήθηκαν κατά τους FDA και EUCAST, υπήρξαν 31 συνολικά ανθεκτικά στελέχη με MIC>2mg/l. Από αυτά, το 5% του συνόλου [95% Δ.Ε.: 1 - 29%] ήταν ανθεκτικά κατά FDA και το 3% [95% Δ.Ε.: 1 - 12%] κατά EUCAST.

Αναφορικά με τα βακτήρια που ανήκουν στα *MBL P. aeruginosa*, από όλες τις μελέτες καταγράφηκαν συνολικά 154 βακτήρια. Σύμφωνα με τα κριτήρια του CLSI θεωρήθηκαν ανθεκτικά (μέτρια ευαισθητα και ανθεκτικά) τα βακτήρια που είχαν MIC≥8mg/l και αποτελούσαν το 6% του συνόλου, με υπολογιζόμενο 95% Δ.Ε.: 2 - 20%. Ενώ με βάση τα κριτήρια των FDA, το 75% [95% Δ.Ε.: 54 - 89%] των βακτηρίων ήταν ευαίσθητα στην Κεφιντεροκόλη. Ομοίως, ευαισθησία παρουσίασε και το 93% των *MBL P. aeruginosa*, σύμφωνα με την EUCAST, έχοντας Δ.Ε.: 51 - 99%.

**Πίνακας 11:** Αντιμικροβιακή δραστηριότητα της Κεφιντεροκόλης έναντι των Ανθεκτικών στην Καρβαπενέμη (*Carbanem-Resistant*) *P. aeruginosa* με βάση τα όρια αντοχής κατά CLSI: S (MIC≤4), I (MIC=8), R (MIC>8).

Συγγραφέας, χρονολογία δημοσίευσης	Αριθμός απομονωμένων βακτηρίων	Mic range MIC <sub>50</sub> MIC <sub>90</sub>	Ευαίσθητα Αριθμός βακτηρίων (%)	Μέτρια Ευαίσθητα Αριθμός βακτηρίων (%)	Ανθεκτικά Αριθμός βακτηρίων (%)
Liu PY, 2021(58)	150	range: 0.06-4 MIC <sub>50</sub> : 0.25 MIC <sub>90</sub> : 1	100 (67%)	0	0
Morris CP, 2021(59)	14	range: 0.5-8 MIC <sub>50</sub> : 8 MIC <sub>90</sub> : 1	13 (93%)	1 (7%)	0
Hackel MA, 2018(60)	262	range: 0.002-32 MIC <sub>50</sub> : 0.25 MIC <sub>90</sub> : 1	260 (99%)	Δ.Ο.	Δ.Ο.
Hsueh SC, 2018	75	range: ≤0.03-8 MIC <sub>50</sub> : 0.12 MIC <sub>90</sub> : 1	75 (100%)	0	0
Choby JE, 2021(64)	69	Δ.Ο.	69 (100%)	0	0
Delgado-Valverde M, 2020(65)	6	range: 0.125-0.5 MIC <sub>50</sub> : Δ.Ο. MIC <sub>90</sub> : Δ.Ο.	6 (100%)	0	0
Falagas ME, 2017(66)	82	range: ≤0.03-1 MIC <sub>50</sub> : 0.12 MIC <sub>90</sub> : 0.5	82 (100%)	0	0
Bassetti M, 2020(67)	12	range: 0.12-4 MIC <sub>90</sub> : 2	1 (8%)	0	0
Jacobs MR, 2018(70)	27	range: ≤0.03-1 MIC <sub>50</sub> : 0.25 MIC <sub>90</sub> : 0.5	27 (100%)	0	0
Ito A, 2015 set 2 (73)	33	range: 0.03-8 MIC <sub>50</sub> : 0.5 MIC <sub>90</sub> : 4	31 (94%)	2 (6%)	0
Iregui A, 2020 set 2 (74)	130	range: <0.03-4 MIC <sub>50</sub> : 0.5 MIC <sub>90</sub> : 1	130 (100%)	0	0
Iregui A, 2020 set 3 (74)	33	range:0,06-4	33 (100%)	0	0
Naas T, 2021(75)	18	range: 0.015-2 MIC <sub>50</sub> : 0.25 MIC <sub>90</sub> : 2	18 (100%)	0	0



Mushtaq S, 2020(77)	111	range: ≤0.03- >128 Δ.Ο.	96 (87%)	7 (6%)	8 (7%)
Kresken M, 2020 set 2 (79)	22	range:0.12-8 MIC <sub>50</sub> : 0.5 MIC <sub>90</sub> : 2	20 (91%)	2 (9%)	0
Karlowsky JA, 2018 total (81)	395	range: ≤0,002-8	394 (100%)	1 (0%)	0
Kazmierczak KM, 2018 (68)	353	range: <0.002-8 MIC <sub>50</sub> : 0.12 MIC <sub>90</sub> : 0.5	352 (100%)	1 (0%)	0
<b>ΣΥΝΟΛΟ</b>	<b>1792</b>		<b>1707</b> (99%, Δ.Ε.: 94 - 100%)	<b>22</b> (1%, Δ.Ε.: 0 - 6%)	

Δ.Ο.: Δεν Ορίζεται η τιμή από το κείμενο.

**Πίνακας 12:** Αντιμικροβιακή δραστηριότητα της Κεφιντεροκόλης έναντι των *Carbanem-Resistant P. aeruginosa* με βάση τα όρια αντοχής κατά FDA και EUCAST.

Συγγραφέας, χρονολογία δημοσίευσης	Αριθμός απομονωμένων βακτηρίων	Mic range MIC <sub>50</sub> MIC <sub>90</sub>	Ευαίσθητα κατά FDA (MIC≤1) Αριθμός βακτηρίων (%)	Μέτρια Ευαίσθητα κατά FDA (MIC=2) Αριθμός βακτηρίων (%)	Ευαίσθητα κατά EUCAST (MIC≤2) Αριθμός βακτηρίων (%)	Ανθεκτικά κατά FDA-EUCAS T (MIC>2) Αριθμός βακτηρίων (%)
Morris CP, 2021(59)	14	range: 0.5-8 MIC <sub>50</sub> : 8 MIC <sub>90</sub> : 1	8 (57%)	2 (14%)	10 (71%)	4 (29%)
Delgado-Valverde M, 2020(65)	6	range: 0.125-0.5 MIC <sub>50</sub> : Δ.Ο. MIC <sub>90</sub> : Δ.Ο.	6 (100%)	0	6 (100%)	0
Falagas ME, 2017(66)	82	range: ≤0.03-1 MIC <sub>50</sub> : 0.12 MIC <sub>90</sub> : 0.5	82 (100%)	0	82 (100%)	0
Bassetti M, 2020(67)	12	range: 0.12-4 MIC <sub>90</sub> : 2	Δ.Ο.	Δ.Ο.	11 (92%)	1 (8%)
Jacobs MR, 2018(70)	27	range: ≤0.03-1 MIC <sub>50</sub> : 0.25 MIC <sub>90</sub> : 0.5	27 (100%)	0	27 (100%)	0
Iregui A, 2020 set 3 (74)	33	range:0,06-4	32 (97%)	Δ.Ο.	32 (97%)	Δ.Ο.

Naas T, 2021(75)	18	range: 0.015-2 MIC <sub>50</sub> : 0.25 MIC <sub>90</sub> : 2	Δ.Ο.	Δ.Ο.	18 (100%)	0
Mushtaq S, 2020(77)	111	range: ≤0.03- >128 Δ.Ο.	81 (73%)	9 (8%)	90 (81%)	21 (19%)
Kresken M, 2020 set 2 (79)	22	range: 0.12-8 MIC <sub>50</sub> : 0.5 MIC <sub>90</sub> : 2	15 (68%)	5 (23%)	20 (91%)	2 (9%)
Karlowsky JA, 2018 total (81)	395	range: ≤0,002-8	378 (96%)	14 (4%)	392 (99%)	3 (1%)
<b>ΣΥΝΟΛΟ</b>	<b>720</b>		<b>629</b> (95%, Δ.Ε.: 71-79%)	<b>30 (4%)</b>	<b>688</b> (97%, Δ.Ε.: 88-99%)	<b>31</b> (4%) *

Δ.Ο.: Δεν Ορίζετε η τιμή από το κείμενο.

\*Τα ανθεκτικά στελέχη κατά FDA (I+R) ήταν 5% [95% ΔΕ: 1 - 29%], ενώ κατά EUCAST ήταν 3% [95% ΔΕ: 1 - 12%].

### 3. *S. maltophilia*

Το μεγαλύτερο ποσοστό ευαισθησίας στην Κεφιντεροκόλη έχει η *S. maltophilia*, καθώς από τα 1853 βακτήρια που μελετήθηκαν συνολικά εμφάνισαν αντοχή μόνο 2, για τα οποία υπολογίζεται 0% ανθεκτικότητα με 95% Δ.Ε.: 0 - 1%. Έτσι, το αντιβιοτικό, θεωρείται αποτελεσματικό κατά 100% [95% Δ.Ε.: 99 - 100%]. Συγκεκριμένα, τα 2 ανθεκτικά στην Κεφιντεροκόλη βακτήρια της *S. maltophilia* είχαν MIC>8mg/l και κρίθηκαν με βάση το CLSI (**Πίνακας 13**). Επιπλέον, υπήρξαν 834/1853 βακτήρια που εκτιμήθηκαν με βάση την EUCAST και παρουσίασαν όλα 100% ευαισθησία στο αντιβιοτικό (**Πίνακας 14**).

**Πίνακας 13:** Αντιμικροβιακή δραστηριότητα της Κεφιντεροκόλης έναντι της *S. maltophilia* με βάση τα όρια αντοχής κατά CLSI.

Συγγραφέας, χρονολογία δημοσίευσης	Αριθμός απομονωμένων βακτηρίων	Mic range MIC <sub>50</sub> MIC <sub>90</sub>	Ευαισθητα κατά CLSI (MIC≤4) Αριθμός βακτηρίων (%)	Μέτρια Ευαίσθητα κατά CLSI (MIC=8) Αριθμός βακτηρίων (%)	Ανθεκτικά κατά CLSI (MIC>8) Αριθμός βακτηρίων (%)
Morris CP, 2021(59)	11	range: ≤0.03-0.5 MIC <sub>50</sub> : 0.12 MIC <sub>90</sub> : 0.25	11 (100%)	0	0
Hackel MA, 2018(60)	217	range: 0.04-2 MIC <sub>50</sub> : 0.06 MIC <sub>90</sub> : 0.25	217 (100%)	0	0
Biagi M, 2020 (62)	37	range: 0.03-1 MIC <sub>50</sub> : 0.125 MIC <sub>90</sub> : 0.5	37 (100%)	0	0

Hsueh SC, 2018 (63)	100	range: ≤0,06-1 MIC <sub>50</sub> : 0.06 MIC <sub>90</sub> : 0.25	100 (100%)	0	0
Choby JE, 2021(64)	29	Δ.Ο.	29 (100%)	0	0
Delgado-Valverde M, 2020(65)	20	range: ≤0.03-2 MIC <sub>50</sub> : 0.25 MIC <sub>90</sub> : 0.5	20 (100%)	0	0
Bassetti M, 2021	5	Δ.Ο.	5 (100%)	0	0
Jacobs MR, 2018(70)	25	range: ≤0.03-0.25 MIC <sub>50</sub> : 0.06 MIC <sub>90</sub> : 0.25	25 (100%)	0	0
Rolston KVI, 2020(72)	50	range: <0.03-4 MIC <sub>50</sub> : Δ.Ο. MIC <sub>90</sub> : 0.25	50 (100%)	0	0
Ito A, 2015 set 1 (73)	108	range: ≤0.063-4 MIC <sub>50</sub> : 0.125 MIC <sub>90</sub> : 0.5	108 (100%)	0	0
Gant V, 2021(78)	40	range: <0.002-4 MIC <sub>50</sub> : 0.006 MIC <sub>90</sub> : 1	40 (100%)	0	0
Naas T, 2021(75)	103	range: 0.004-1 MIC <sub>50</sub> : 0.06 MIC <sub>90</sub> : 0.25	103 (100%)	0	0
Hackel MA, 2017 set 1 (60)	152	range: ≤0.002-4 MIC <sub>50</sub> : 0.06 MIC <sub>90</sub> : 0.5	152 (100%)	0	0
Hackel MA, 2017 set 2 (60)	276	range: ≤0.002-2 MIC <sub>50</sub> : 0.06 MIC <sub>90</sub> : 0.25	276 (100%)	0	0
Karlowsky JA, 2018 set 1 (81)	165	range: ≤0.02-64 MIC <sub>50</sub> : 0.12 MIC <sub>90</sub> : 0.5	164 (99%)	0	1 (1%)
Karlowsky JA, 2018 set 2 (81)	175	range: ≤0.02-64 MIC <sub>50</sub> : 0.12 MIC <sub>90</sub> : 0.25	174 (99%)	0	1 (1%)
<b>ΣΥΝΟΛΟ</b>	<b>1513</b>		<b>1511</b> <b>(100%, Δ.Ε.: 99 - 100%)</b>	<b>0</b>	<b>2</b> <b>(0%, Δ.Ε.: 0 - 1%)</b>

Δ.Ο.: Δεν Ορίζετε η τιμή από το κείμενο.

**Πίνακας 14:** Αντιμικροβιακή δραστηριότητα της Κεφιντεροκόλης έναντι της *S. maltophilia* με βάση τα όρια αντοχής κατά EUCAST.

Συγγραφέας, χρονολογία δημοσίευσης	Αριθμός απομονωμένων βακτηρίων	Mic range MIC <sub>50</sub> MIC <sub>90</sub>	Ευαίσθητα κατά EUCAST (MIC≤2) Αριθμός βακτηρίων (%)	Ανθεκτικά κατά EUCAST (MIC>2) Αριθμός βακτηρίων (%)
Morris CP, 2021(59)	11	range: ≤0.03-0.5 MIC <sub>50</sub> : 0.12 MIC <sub>90</sub> : 0.25	11 (100%)	0
Hackel MA, 2018(60)	217	range: 0.004-2 MIC <sub>50</sub> : 0.06 MIC <sub>90</sub> : 0.25	217 (100%)	0
Biagi M, 2020(48)	37	range: <0.03-1 MIC <sub>50</sub> : 0.125 MIC <sub>90</sub> : 0.5	37 (100%)	0
Hsueh SC, 2018(63)	100	range: ≤0,06-1 MIC <sub>50</sub> : 0.06 MIC <sub>90</sub> : 0.25	100 (100%)	0
Delgado-Valverde M, 2020(65)	20	range: ≤0.03-2 MIC <sub>50</sub> : 0.25 MIC <sub>90</sub> : 0.5	20 (100%)	0
Bassetti M, 2021(67)	5	Δ.Ο.	5 (100%)	0
Jacobs MR, 2018(70)	25	range: ≤0.03-0.25 MIC <sub>50</sub> : 0.06 MIC <sub>90</sub> : 0.25	25 (100%)	0
Naas T, 2021(75)	103	range: 0.004-1 MIC <sub>50</sub> : 0.06 MIC <sub>90</sub> : 0.25	103 (100%)	0
Gant V, 2021(78)	40	range: <0.002-2 MIC <sub>50</sub> : 0.006 MIC <sub>90</sub> : 1	40 (100%)	0
Hackel MA, 2017 set 2 (60)	276	range: ≤0.002-4 MIC <sub>50</sub> : 0.06 MIC <sub>90</sub> : Δ.Ο.	276 (100%)	0
<b>ΣΥΝΟΛΟ</b>	<b>834</b>		<b>834</b> <b>(100%, Δ.Ε.: 100%)</b>	<b>0</b> <b>(0%, Δ.Ε.: 0%)</b>

#### 4. *A. baumannii*

Σε αντίθεση με την *S. maltophilia* και συγκριτικά με όλα τα Gram - αρνητικά παθογόνα που επιλέχθηκαν για τη συγκεκριμένη μελέτη, τα μεγαλύτερα ποσοστά αντοχής εμφανίζει το *A. baumannii*. Όπως παρουσιάζονται τα δεδομένα στους Πίνακες 15 και 16, τα ποσοστά ευαισθησίας στην Κεφιντεροκόλη ήταν 87% [95% Δ.Ε.: 74 - 94%] σύμφωνα με τα κριτήρια του FDA, 93% [95% Δ.Ε.: 81 - 98%] κατά την EUCAST και 96% [95% Δ.Ε.: 93 - 97%] κατά το CLSI. Η ανθεκτικότητα των βακτηρίων με βάση την ελάχιστη ανασταλτική τους συγκέντρωση ήταν σημαντική σε σχέση με αυτή των προαναφερθέντων μικροοργανισμών. Συγκεκριμένα από τα 1676 βακτήρια τα 117 (7%) είχαν τιμές MIC>2mg/l και σύμφωνα με τα κριτήρια αντοχής κατά FDA και EUCAST χαρακτηρίζονται ανθεκτικά. Επιπλέον, χρησιμοποιώντας τα όρια αντοχής του Ινστιτούτου Κλινικών και Εργαστηριακών Προτύπων (CLSI), 29 στα 3703 (1%) *A. baumannii* που εκτιμήθηκαν, εμφάνισαν αντοχή στην Κεφιντεροκόλη, με ελάχιστη ανασταλτική συγκέντρωση μεγαλύτερη από 8 mg/l. Τέλος, και στην περίπτωση του *A. baumannii* παρατηρήθηκαν στελέχη που εμφάνιζαν μέτρια ευαισθησία είτε διότι είχαν, σύμφωνα με τον οργανισμό τροφίμων και φαρμάκων, MIC=2mg/l, 69/1394 (5%), είτε γιατί είχαν MIC=8mg/l, 13/3703 (1%) και σύμφωνα με το του Ινστιτούτου Κλινικών και Εργαστηριακών Προτύπων, εμφανίζουν ενδιαμέση αντοχή.

**Πίνακας 15:** Αντιμικροβιακή δραστηριότητα της Κεφιντεροκόλης έναντι της *A. baumannii* με βάση τα όρια αντοχής κατά CLSI.

Συγγραφέας, χρονολογία δημοσίευσης	Αριθμός απομονωμένων βακτηρίων	Mic range MIC <sub>50</sub> MIC <sub>90</sub>	Ευαίσθητα κατά CLSI (MIC≤4) Αριθμός βακτηρίων (%)	Μέτρια Ευαίσθητα κατά CLSI (MIC=8) Αριθμός βακτηρίων (%)	Ανθεκτικά κατά CLSI (MIC>8) Αριθμός βακτηρίων (%)
Morris CP, 2021(59)	14	range: 0.06-NA MIC <sub>50</sub> : 4 MIC <sub>90</sub> : 8	12 (86%)	1 (7%)	1 (7%)
Hackel MA, 2018(60)	368	range: 0.015->256 MIC <sub>50</sub> : 0,25 MIC <sub>90</sub> : 8	330 (90%)	Δ.Ο.	Δ.Ο.
Hsueh SC, 2018	100	range: 0,06->64 MIC <sub>50</sub> : 0.5 MIC <sub>90</sub> : 8	88 (88%)	Δ.Ο.	Δ.Ο.
Choby JE, 2021(64)	108	Δ.Ο.	99 (92%)	4 (4%)	5 (4%)
Delgado-Valverde M, 2020(65)	80	range: 0.06-16 MIC <sub>50</sub> : 0.25 MIC <sub>90</sub> : 4	77 (96%)	0	3 (4%)
Falagas ME, 2017(66)	107	range: ≤0.03-2 MIC <sub>50</sub> : 0.06 MIC <sub>90</sub> : 0.5	107 (100%)	0	0
Bassetti M, 2020(67)	36	range: 0.06-16 MIC <sub>50</sub> : Δ.Ο. MIC <sub>90</sub> : 1	35 (97%)	Δ.Ο.	Δ.Ο.
Jacobs MR, 2018(70)	200	range: ≤0.03->64 MIC <sub>50</sub> : 0.12 MIC <sub>90</sub> : 1	194 (97%)	Δ.Ο.	Δ.Ο.

Rolston KVI, 2020(72)	20	range: <0.03- >64 MIC <sub>50</sub> : Δ.Ο. MIC <sub>90</sub> : 4	18 (90%)	0	2 (10%)
Ito A, 2015 set 1 (73)	104	range: ≤0.063-4 MIC <sub>50</sub> : 0.125 MIC <sub>90</sub> : 2	104 (100%)	0	0
Ito A, 2015 set 2 (73)	99	range: ≤0.063- >32 MIC <sub>50</sub> : Δ.Ο. MIC <sub>90</sub> : Δ.Ο	92 (93%)	5 (5%)	2 (2%)
Iregui A, 2020 set 1 (74)	46	range: 0.06-4 MIC <sub>50</sub> : 0.25 MIC <sub>90</sub> : 1	46 (100%)	0	0
Iregui A, 2020 set 2 (74)	78	range:0.12->32 MIC <sub>50</sub> : 0.5 MIC <sub>90</sub> : 8	69 (88%)	Δ.Ο.	Δ.Ο.
Iregui A, 2020 set 3 (74)	34	range: 0.06-32 MIC <sub>50</sub> : Δ.Ο. MIC <sub>90</sub> : Δ.Ο	30 (88%)	1 (3%)	3 (9%)
Mushtaq S, 2020(77)	99	range: 0.06- >128 MIC <sub>50</sub> : Δ.Ο. MIC <sub>90</sub> : Δ.Ο.	88 (89%)	1 (1%)	10 (10%)
Gant V, 2021(78)	70	range: 0.08- >256 MIC <sub>50</sub> : 0.06 MIC <sub>90</sub> : 1	66 (94%)	1 (2%)	3 (4%)
Kresken M, 2020 set 1 (79)	13	range: 0.06-0.12 MIC <sub>50</sub> : 0.06 MIC <sub>90</sub> : 0.12	13 (100%)	0	0
Kresken M, 2020 set 2 (79)	7	range: 0.06-0.25 MIC <sub>50</sub> : Δ.Ο. MIC <sub>90</sub> : Δ.Ο	7 (100%)	0	0
Hackel MA, 2017(60)	309	range: ≤0.002-8 MIC <sub>50</sub> : 0.12 MIC <sub>90</sub> : 1	306 (99%)	Δ.Ο.	Δ.Ο.
Hackel MA, 2017(60)	839	range: ≤0.002- 64 MIC <sub>50</sub> : 0.12 MIC <sub>90</sub> : 1	814 (97%)	Δ.Ο.	Δ.Ο.
Karlowsky JA, 2018(81)	308	range: ≤0.002- >256 MIC <sub>50</sub> : 0.25 MIC <sub>90</sub> : 1	302 (98%)	Δ.Ο.	Δ.Ο.
Karlowsky JA, 2018(81)	664	range: ≤0.002- >256 MIC <sub>50</sub> : 0.25 MIC <sub>90</sub> : 2	635 (96%)	Δ.Ο.	Δ.Ο.
<b>ΣΥΝΟΛΟ</b>	<b>3703</b>		<b>3532</b> <b>(96%, Δ.Ε.: 93 - 97%)</b>	<b>42</b> <b>(4%, Δ.Ε.: 3 - 7%)</b>	

Δ.Ο.: Δεν Ορίζετε η τιμή από το κείμενο.

**Πίνακας 16:** Αντιμικροβιακή δραστηριότητα της Κεφιντεροκόλης έναντι του *A. baumannii* με βάση τα όρια αντοχής κατά FDA και EUCAST.

Συγγραφέας, χρονολογία δημοσίευσης	Αριθμός απομονωμένων βακτηρίων	Mic range MIC <sub>50</sub> MIC <sub>90</sub>	Ευαίσθητα κατά FDA (MIC≤1) Αριθμός βακτηρίων (%)	Μέτρια Ευαίσθητα κατά FDA (MIC=2) Αριθμός βακτηρίων (%)	Ευαίσθητα κατά EUCAST (MIC≤2) Αριθμός βακτηρίων (%)	Ανθεκτικά κατά FDA-EUCAST (MIC>2) Αριθμός βακτηρίων (%)
Morris CP, 2021(59)	14	range: 0.06- Δ.Ο. MIC <sub>50</sub> : 4 MIC <sub>90</sub> : 8	Δ.Ο.	Δ.Ο.	5 (36%)	9 (64%)
Delgado-Valverde M, 2020(65)	80	range: 0.06- 16 MIC <sub>50</sub> : 0.25 MIC <sub>90</sub> : 4	77 (96%)	Δ.Ο.	77 (96%)	Δ.Ο.
Falagas ME, 2017(66)	107	range: ≤0,03- 2 MIC <sub>50</sub> : 0.06 MIC <sub>90</sub> : 0.5	Δ.Ο.	Δ.Ο.	107 (100%)	0
Naas T, 2021(75)	161	range: 0.004- 8 MIC <sub>50</sub> : 0.06 MIC <sub>90</sub> : Δ.Ο.	Δ.Ο.	Δ.Ο.	159 (99%)	2 (1%)
Rolston KVI, 2020(72)	20	range: <0.03- >64 MIC <sub>50</sub> : Δ.Ο. MIC <sub>90</sub> : 4	17 (85%)	0	17 (85%)	3 (15%)
Ito A, 2015 set 2 (73)	99	range: ≤0.063->32	78 (79%)	5 (5%)	83 (84%)	16 (16%)
Iregui A, 2020 set 3 (74)	34	range: 0.06- 32	19 (56%)	4 (12%)	23 (68%)	11 (32%)
Mushtaq S, 2020(77)	99	range: 0.06- >128 MIC <sub>50</sub> : Δ.Ο. MIC <sub>90</sub> : Δ.Ο.	68 (69%)	12 (12%)	80 (81%)	19 (19%)
Gant V, 2021(78)	70	range: 0.08- >256 MIC <sub>50</sub> : 0.06 MIC <sub>90</sub> : 1	64 (91%)	2 (3%)	66 (94%)	4 (6%)
Kresken M, 2020 set 1 (79)	13	range: 0.06- 0.12 MIC <sub>50</sub> : 0.06 MIC <sub>90</sub> : 0.12	13 (100%)	0	13 (100%)	0
Kresken M, 2020 set 2 (79)	7	range: 0.06- 0.25 MIC <sub>50</sub> : Δ.Ο. MIC <sub>90</sub> : Δ.Ο.	7 (100%)	0	7 (100%)	0
Karlowisky JA, 2018(81)	972	range: ≤0.002->256	863 (89%)	56 (6%)	919 (99%)	53 (5%)
<b>ΣΥΝΟΛΟ</b>	<b>1676</b>		<b>1206</b> (87%, Δ.Ε: 74 - 94%)	<b>69</b> (5%)	<b>1556</b> (93%, Δ.Ε.: 81 - 98%)	<b>117</b> (7%) *

Δ.Ο.: Δεν Ορίζεται η τιμή από το κείμενο.

\*Τα ανθεκτικά στελέχη κατά FDA (I+R) ήταν 13% [95% ΔΕ: 16 - 26%], ενώ κατά EUCAST ήταν 7% [95% ΔΕ: 2 - 19%].

Στους πίνακες 17 και 18 παρουσιάζεται η αντιμικροβιακή δράση της Κεφιντεροκόλης στα βακτήρια του *A. baumannii* που παρουσιάζουν ανθεκτικότερα στις καρβαπενέμες. Συγκριτικά με τους υπόλοιπους μικροοργανισμούς που μελετήθηκαν στην εργασία τα *Carbanem-Resistant A. baumannii* εμφάνισαν μικρότερη ευαισθησία στην κεφιντεροκόλη. Τα βακτήρια που ήταν ευαίσθητα καθορίστηκαν όπως και προηγουμένως με βάση τις τιμές των MIC. Έτσι, 2413/2569 (93%, Δ.Ε.: 90 - 95%) βακτήρια ήταν ευαίσθητα με MIC≤4mg/l, 644/782 (84%, Δ.Ε.: 53 - 96%) είχαν MIC≤1mg/l και 838/919 (92%, Δ.Ε.: 68 - 98%) είχαν MIC≤2mg/l.

**Πίνακας 17:** Αντιμικροβιακή δραστηριότητα της Κεφιντεροκόλης έναντι των *Carbanem-Resistant A. baumannii* με βάση τα όρια αντοχής κατά CLSI.

Συγγραφέας, χρονολογία δημοσίευσης	Αριθμός απομονωμένων βακτηρίων	Mic range MIC <sub>50</sub> MIC <sub>90</sub>	Ευαίσθητα κατά CLSI (MIC≤4) Αριθμός βακτηρίων (%)	Μέτρια Ευαίσθητα κατά CLSI (MIC=8) Αριθμός βακτηρίων (%)	Ανθεκτικά κατά CLSI (MIC>8) Αριθμός βακτηρίων (%)
Morris CP, 2021(59)	14	range: 0.06-NA MIC <sub>50</sub> : 4 MIC <sub>90</sub> : 8	12 (86%)	1 (7%)	1 (7%)
Hackel MA, 2018(60)	368	range: 0.015->256 MIC <sub>50</sub> : 0,25 MIC <sub>90</sub> : 8	330 (90%)	Δ.Ο.	Δ.Ο.
Hsueh SC, 2018(63)	100	range: 0,06->64 MIC <sub>50</sub> : 0.5 MIC <sub>90</sub> : 8	88 (88%)	Δ.Ο.	Δ.Ο.
Choby JE, 2021(64)	108	Δ.Ο.	99 (91%)	4 (4%)	5 (5%)
Delgado-Valverde M, 2020(65)	80	range: 0.06-16 MIC <sub>50</sub> : 0.25 MIC <sub>90</sub> : 4	77 (96%)	0	3 (4%)
Falagas ME, 2017(66)	107	range: ≤0.03-2 MIC <sub>50</sub> : 0.06 MIC <sub>90</sub> : 0.5	107 (100%)	0	0
Bassetti M, 2020(67)	36	range: 0.06-16 MIC <sub>50</sub> : Δ.Ο. MIC <sub>90</sub> : 1	35 (97%)	Δ.Ο.	Δ.Ο.
Jacobs MR, 2018(70)	101	range: ≤0.03->64 MIC <sub>50</sub> : 0.25 MIC <sub>90</sub> : 1	96 (95%)	Δ.Ο.	Δ.Ο.
Ito A, 2015 set 2 (73)	29	range: ≤0.063->32 MIC <sub>50</sub> : 0.5 MIC <sub>90</sub> : 8	22 (76%)	5 (17%)	2 (7%)
Iregui A, 2020 set 1 (74)	78	range:0.12->32 MIC <sub>50</sub> : 0.5 MIC <sub>90</sub> : 8	69 (88%)	Δ.Ο.	9 (12%)
Iregui A, 2020 set 2 (74)	78	range:0.12->32 MIC <sub>50</sub> : 0.5 MIC <sub>90</sub> : 8	69 (89%)	Δ.Ο.	Δ.Ο.



Iregui A, 2020 set 3 (74)	34	range: 0.06-32	30 (88%)	1 (3%)	3 (9%)
Mushtaq S, 2020(77)	99	range: 0.06->128 MIC <sub>50</sub> : Δ.Ο. MIC <sub>90</sub> : Δ.Ο.	88 (89%)	1 (1%)	10 (10%)
Kresken M, 2020(79)	7	range: 0.06-0.25	7 (100%)	0	0
Karlowsky JA, 2018(81)	562	range: ≤0.002->256	540 (96%)	14 (3%)	8 (1%)
Kazmierczak KM, 2018 (68)	768	range: <0.002-64 MIC <sub>50</sub> : 0.12 MIC <sub>90</sub> : 1	744 (97%)	19 (2%)	5 (1%)
<b>ΣΥΝΟΛΟ</b>	<b>2569</b>		<b>2413</b> (93%, Δ.Ε.: 90 - 95%)	<b>91</b> (7%, Δ.Ε.: 5 - 10%)	

Δ.Ο.: Δεν Ορίζετε η τιμή από το κείμενο.

**Πίνακας 18:** Αντιμικροβιακή δραστηριότητα της Κεφιντεροκόλης έναντι των *Carbanem-Resistant A. baumannii* με βάση τα όρια αντοχής κατά FDA και EUCAST.

Συγγραφέας, χρονολογία δημοσίευσης	Αριθμός απομονωμένων βακτηρίων	Mic range Mic <sub>50</sub> Mic <sub>90</sub>	Ευαίσθητα κατά FDA (MIC≤1) Αριθμός βακτηρίων (%)	Μέτρια Ευαίσθητα κατά FDA (MIC=2) Αριθμός βακτηρίων (%)	Ευαίσθητα κατά EUCAST (MIC≤2) Αριθμός βακτηρίων (%)	Ανθεκτικά κατά FDA-EUCAST (MIC>2) Αριθμός βακτηρίων (%)
Morris CP, 2021(59)	14	range: 0.06-Δ.Ο. MIC <sub>50</sub> : 4 MIC <sub>90</sub> : 8	Δ.Ο.	Δ.Ο.	5 (36%)	9 (64%)
Delgado-Valverde M, 2020(65)	80	range: 0.06-16 MIC <sub>50</sub> : 0.25 MIC <sub>90</sub> : 4	77 (96%)	Δ.Ο.	77 (96%)	Δ.Ο.
Falagas ME, 2017(66)	107	range: ≤0,03-2 MIC <sub>50</sub> : 0.06 MIC <sub>90</sub> : 0.5	Δ.Ο.	Δ.Ο.	107 (100%)	0
Iregui A, 2020 set 3 (74)	34	range: 0.06-32	19 (56%)	4 (12%)	23 (68%)	11 (32%)
Naas T, 2021(75)	16	range: 0.08-8 MIC <sub>50</sub> : 0.25 MIC <sub>90</sub> : 2	Δ.Ο.	Δ.Ο.	15 (94%)	1 (6%)
Mushtaq S, 2020(77)	99	range: 0.06->128 MIC <sub>50</sub> : Δ.Ο. MIC <sub>90</sub> : Δ.Ο.	68 (69%)	12 (12%)	80 (81%)	19 (19%)
Kresken M, 2020 set 2 (79)	7	range: 0.06-0.25	7 (100%)	0	7 (100%)	0

Karlowsky JA, 2018(81)	562	range: ≤0.002->256	473 (84%)	51 (9%)	524 (93%)	38 (7%)
<b>ΣΥΝΟΛΟ</b>	<b>919</b>		<b>644</b> (84%, Δ.Ε.: 53 - 96%)	<b>67 (9%)</b>	<b>838</b> (92%, Δ.Ε.: 68 - 98%)	<b>78 (9%) *</b>

Δ.Ο.: Δεν Ορίζετε η τιμή από το κείμενο.

\*Τα ανθεκτικά στελέχη κατά FDA (I+R) ήταν 16% [95% ΔΕ: 4 - 47%], ενώ κατά EUCAST ήταν 8% [95% ΔΕ: 2 - 32%].

## ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Συνοψίζοντας τα αποτελέσματα της παρούσας εργασίας, αποδεικνύεται ότι η χρήση της Κεφιντεροκόλης είναι ιδιαίτερα αποτελεσματική έναντι των λοιμώξεων που προκαλούνται από σημαντικά gram - αρνητικά παθογόνα βακτήρια. Η ισχυρή αντιμικροβιακή δράση του αντιβιοτικού αντικατοπτρίζεται στα μικρά ποσοστά μικροβιακής αντοχής, τα οποία προέκυψαν συγκεντρωτικά απ' όλες τις επιλεγμένες μελέτες, και ήταν ιδιαίτερα χαμηλά για όλα τα παθογόνα που μελετήθηκαν, ανεξάρτητα από τα κριτήρια που χρησιμοποιήθηκαν στην κάθε μελέτη. Φαινομενικά, τα χαμηλότερα ποσοστά αντοχής παρατηρήθηκαν κατά τη χρήση του αντιβιοτικού έναντι της *S.maltophilia*, καθώς από το σύνολο των βακτηρίων που απομονώθηκαν, τα στελέχη που εμφάνισαν αντοχή ήταν μόλις 2. Αντιθέτως, από το γενικότερο σύνολο όλων των gram - αρνητικών βακτηρίων που συμπεριλήφθηκαν στη μελέτη, τα στελέχη του *A. baumannii* ήταν εκείνα με τα υψηλότερα ποσοστά αντοχής και μόνο με βάση τα κριτήρια των δύο εκ των τριών διεθνών οργανισμών που χρησιμοποιούσαν μικρότερο όριο αντοχής. Για τα υπόλοιπα βακτήρια της μελέτης, τόσο για την οικογένεια των *Enterobacteriales*, όσο και για τα στελέχη της *P. aeruginosa* τα ποσοστά αντοχής στη Κεφιντεροκόλη ήταν ιδιαίτερα χαμηλά και δεν ξεπερνούσαν το 2% του συνόλου των απομονώσεων για οποιαδήποτε από τα κριτήρια που εφαρμόστηκαν. Η ισχυρή αντιμικροβιακή δραστηριότητα της Κεφιντεροκόλης και το φαινόμενο της χαμηλής μικροβιακής αντοχής που παρατηρείται, αποτελούν σημαντικά ευρήματα τα οποία θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη κατά την θεραπεία των λοιμώξεων από σημαντικά gram - αρνητικά βακτήρια.

Δεν υπάρχουν πολλές μελέτες συστηματικής ανασκόπησης της βιβλιογραφίας που να υπολογίζουν τον επιπολασμό της αντοχής στη Κεφιντεροκόλη. Οι περισσότερες μελέτες εξετάζουν την εμφάνιση αντοχής σε σχέση με τους μηχανισμούς αντοχής των βακτηρίων και τη θεραπευτική χρήση του αντιβιοτικού. Από τις 17 μελέτες που αναφέρονται στην αντοχή των *Enterobacteriales*, παρατηρήθηκε ότι η αντοχή στη Κεφιντεροκόλη σύμφωνα με τα κριτήρια του Ινστιτούτου Κλινικών και Εργαστηριακών Προτύπων (CLSI) αφορά μικρό αριθμό βακτηρίων είτε ανήκουν στα ανθεκτικά στην καρβαπενέμη στελέχη (*Carbanem Resistant Enterobacteriales*), είτε σε αυτά που παράγουν μέταλο-β-λακταμάσες (*MBL Enterobacteriales*). Η διαφορά μεταξύ των ποσοστών αντοχής που σημειώθηκε ανάμεσα στους διαφορετικούς φαινοτύπους των εντεροβακτηριακών είναι μικρή. Από τα αποτελέσματα προέκυψε ότι η αντοχή στην Κεφιντεροκόλη ήταν υψηλότερη για τα στελέχη των *MBL Enterobacteriales* (1,6%) σε σχέση με τα *Carbanem Resistant Enterobacteriales* (<1%). Η εμφάνιση αντοχής των *Enterobacteriales*, όπως έχει καταγραφεί από μία μελέτη των Yao et al. φαίνεται να φέρει παρόμοια αποτελέσματα, καθώς επισημαίνει την εμφάνιση μεγαλύτερης αντοχής στα στελέχη που παράγουν μέταλο-β-λακταμάσες.(83) Μία δεύτερη μελέτη της βιβλιογραφίας, αναφέρεται στη γενικότερη αποτελεσματική δράση της Κεφιντεροκόλης ανεξάρτητα από την

παραγωγή ή όχι καρβαπενεμασών. Λαμβάνοντας υπόψιν την συστηματική ανάλυση της συγκεκριμένης μελέτης αποδεικνύεται η υψηλή ευαισθησία του αντιβιοτικού *in vitro* τόσο για τα *Carbanem Resistant Enterobacteriales*, όσο και για τα *Carbanem Resistant P. aeruginosa* και *A. baumannii*. Ειδικότερα, παρατηρεί ότι το 97% από τα 1.900 CR *Enterobacteriales*, που συγκεντρώθηκαν από άλλες *in vitro* μελέτες, παρουσίασαν ευαισθησία στην Κεφιντεροκόλη σύμφωνα με τα κριτήρια των CLSI και έχοντας MIC $\leq$ 4mg/ml. Ομοίως, αναφέρει και για 1.500 CR *P. aeruginosa* με 97% ευαισθησία, αλλά και για 1.900 CR *A. baumannii* με 95% ευαισθησία κατά CLSI.(84)

Μία πρόσφατη ανασκόπηση της βιβλιογραφίας που εξετάζει τη χρήση της Κεφιντεροκόλης σε σχέση με τις λοιμώξεις από παθογόνα gram - αρνητικά βακτήρια, ανέλυσε μεταξύ άλλων και την αντιμικροβιακή δράση του αντιβιοτικού. Συγκεκριμένα, σχολιάζοντας τα αποτελέσματα δύο παγκόσμιων μελετών παρατήρησης, επισημαίνει ότι σημαντικά gram - αρνητικά παθογόνα, όπως τα *Eterobacteriales*, *P. aeruginosa*, *S. maltophilia* και *A. baumannii*, παρουσιάζουν μεγάλα ποσοστά ευαισθησίας, της τάξεως του 95-100%, συμπεραίνοντας έτσι ότι η ανάπτυξη αντοχής στην Κεφιντεροκόλη ενδεχομένως να είναι εξαιρετικά χαμηλή.(85)

Όσο αφορά τις αδυναμίες και τα δυνατά σημεία της μελέτης, είναι αναγκαίο να αναφέρουμε ότι ο μικρός αριθμός μελετών που χρησιμοποιήθηκε, λόγω φόρτου εργασίας, για την παρούσα εργασία ενδέχεται να μην παρέχει τις ακριβείς πληροφορίες που υπάρχουν στην διεθνή βιβλιογραφία για την αντοχή στην Κεφιντεροκόλη. Ωστόσο, ο όγκος των δεδομένων που αντλήθηκαν από τις 25 μελέτες που τελικώς συμπεριλήφθηκαν, ήταν επαρκής έτσι ώστε να μπορέσει να γίνει κατανοητή η έκταση του φαινομένου της αντιμικροβιακής αντοχής, και ιδιαίτερα όταν αναφερόμαστε σε ένα νέο αντιβιοτικό όπως είναι η Κεφιντεροκόλη. Τα στελέχη των βακτηρίων που επιλέχθηκαν να συμπεριληφθούν στη μελέτη αφορούσαν μία κατηγορία κλινικά σημαντικών παθογόνων που προκαλούν λοιμώξεις με περιορισμένες θεραπευτικές επιλογές. Η συστηματική μελέτη της διεθνούς βιβλιογραφίας παρουσίασε ιδιαίτερο ενδιαφέρον, καθώς η εκτίμηση του επιπολασμού της αντοχής των βακτηρίων αυτών στην Κεφιντεροκόλη μπορεί να αποτελέσει σημαντικό παράγοντα στην αντιμετώπιση των λοιμώξεων από πολυανθεκτικά στελέχη. Πρέπει ακόμη να τονίσουμε ότι τα αποτελέσματα της μετα-ανάλυσης ανέδειξαν σημαντική μεταβλητότητα στον επιπολασμό ευαισθησίας στην Κεφιντεροκόλη, με το δείκτη Higgins I<sup>2</sup> να κυμαίνεται από 0% έως 97% ανάλογα με το μικροοργανισμό και τα κριτήρια ορισμού της ευαισθησίας (παράρτημα, Ενότητα 2: forest plots). Παρόλο που αυτή η ετερογένεια ήταν σε μεγάλο βαθμό αναμενόμενη (και συνηθισμένη σε μετα-αναλύσεις επιπολασμού και επίπτωσης), ο μικρός αριθμός των μελετών στην παρούσα εργασία (n=25) δεν επέτρεψε την περαιτέρω διερεύνηση αυτής της μεταβλητότητας. Με την ολοκλήρωση της μελέτης στο σύνολο των 60 επιλέξιμων μελετών, ευελπιστούμε ότι θα αποκομίσουμε ικανό όγκο δεδομένων για να διερευνήσουμε την ετερογένεια με αναλύσεις υπο-ομάδων και μετα-παλινδρόμηση ώστε να δούμε σε πιο βαθμό εξηγείται από χαρακτηριστικά των μελετών, όπως το έτος διεξαγωγής, η γεωγραφική περιοχή, ο τύπος των ασθενών, το είδος της λοίμωξης κ.ο.κ.

Από τα δεδομένα που συλλέχθηκαν και αναλύθηκαν στην μελέτη έγινε σαφές το γεγονός ότι η Κεφιντεροκόλη είναι ένα νέο αντιβιοτικό με υψηλή αποτελεσματικότητα κατά των λοιμώξεων από gram - αρνητικά παθογόνα. Όμως, παρόλη την υψηλή θεραπευτική του δράση, η ανάπτυξη μικροβιακής αντοχής, ακόμα και σε μικρό βαθμό, είναι ικανή να μας προβληματίσει σχετικά με τη διαχείριση των νέων θεραπευτικών μεθόδων που αφορούν τις λοιμώξεις από πολυανθεκτικούς μικροοργανισμούς.

## ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Στην παρούσα εργασία, συγκεντρώσαμε και εξετάσαμε τα υπάρχοντα δεδομένα που περιγράφουν την εμφάνιση αντοχής στο αντιβιοτικό Κεφιντεροκόλη και σχετίζονται με τις λοιμώξεις από σημαντικά gram - αρνητικά παθογόνα. Η εμφάνιση της μικροβιακής αντοχής αποτελεί ιδιαίτερο πρόβλημα για αντιμετώπιση των λοιμώξεων, παγκοσμίως και η ύπαρξη νέων θεραπευτικών μεθόδων έχει κριθεί αναγκαία. Η Κεφιντεροκόλη, αποτελεί ένα καινοτόμο αντιβιοτικό με ισχυρή αντιμικροβιακή δράση, η χρήση του οποίου μπορεί να έχει θετική επίδραση στο έλεγχο και τη διαχείριση των λοιμώξεων. Ωστόσο, η ύπαρξη αντοχής, έστω και σε μικρό βαθμό, απαιτεί περαιτέρω διερεύνηση έτσι ώστε να μπορέσουν να αποφευχθούν επιπλέον θεραπευτικές δυσκολίες που πιθανά να προκύψουν στην καθιερωμένη κλινική πρακτική. Ελπίζουμε η παρούσα ανασκόπηση να οδηγήσει στη διεξαγωγή μελλοντικών μελετών για τον περιορισμό της μικροβιακής αντοχής καθώς η επιτυχημένη αντιμετώπιση των πολυανθεκτικών βακτηρίων, έχει σημαντικό ρόλο στην αντιμετώπιση σοβαρών λοιμώξεων.

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Hutchings M, Truman A, Wilkinson B. Antibiotics: past, present and future. Vol. 51, *Current Opinion in Microbiology*. Elsevier Ltd; 2019. p. 72–80.
2. Ferri M, Ranucci E, Romagnoli P, Giaccone V. Antimicrobial resistance: A global emerging threat to public health systems. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*. 2017 Sep 2;57(13):2857–76.
3. Fernandes P, Martens E. Antibiotics in late clinical development. Vol. 133, *Biochemical Pharmacology*. Elsevier Inc.; 2017. p. 152–63.
4. C Reygaert W. An overview of the antimicrobial resistance mechanisms of bacteria. *AIMS Microbiology* [Internet]. 2018;4(3):482–501. Available from: <http://www.aimspress.com/article/10.3934/microbiol.2018.3.482>
5. Goossens H, Ferech M, vander Stichele R, Elseviers M. Outpatient antibiotic use in Europe and association with resistance: a cross-national database study. *Lancet*. 2005;579–87.
6. Giedraitienė A, Giedraitienė A, Vitkauskienė A, Naginienė R, Pavilonis A. Correspondence to Antibiotic Resistance Mechanisms of Clinically Important Bacteria. Vol. 47, *REVIEW Medicina (Kaunas)*. 2011.
7. Karakonstantis S, Kritsotakis EI, Gikas A. Treatment options for *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa* and *A. baumannii* co-resistant to carbapenems, aminoglycosides, polymyxins and tigecycline: an approach based on the mechanisms of resistance to carbapenems. Vol. 48, *Infection*. Springer Science and Business Media Deutschland GmbH; 2020. p. 835–51.
8. Yamano Y. In Vitro Activity of Cefiderocol Against a Broad Range of Clinically Important Gram-negative Bacteria. *Clinical Infectious Diseases*. 2019 Nov 13;69:S544–51.
9. Zhanel GG, Golden AR, Zelenitsky S, Wiebe K, Lawrence CK, Adam HJ, et al. Cefiderocol: A Siderophore Cephalosporin with Activity Against Carbapenem-Resistant and Multidrug-Resistant Gram-Negative Bacilli. Vol. 79, *Drugs*. Springer International Publishing; 2019. p. 271–89.
10. Zingg S, Nicoletti GJ, Kuster S, Junker M, Widmer A, Egli A, et al. Cefiderocol for Extensively Drug-Resistant Gram-Negative Bacterial Infections: Real-world Experience from a Case Series and Review of the Literature. Vol. 7, *Open Forum Infectious Diseases*. Oxford University Press; 2020.
11. Bavaro DF, Belati A, Diella L, Stufano M, Romanelli F, Scalone L, et al. Cefiderocol-based combination therapy for “difficult-to-treat” gram-negative severe infections: Real-life case series and future perspectives. *Antibiotics*. 2021 Jun 1;10(6).

12. Taheri Y, Joković N, Vitorović J, Grundmann O, Maroyi A, Calina D. The Burden of the Serious and Difficult-to-Treat Infections and a New Antibiotic Available: Cefiderocol. Vol. 11, *Frontiers in Pharmacology*. Frontiers Media S.A.; 2021.
13. Sato T, Yamawaki K. Cefiderocol: Discovery, Chemistry, and in Vivo Profiles of a Novel Siderophore Cephalosporin. *Clinical Infectious Diseases*. 2019 Nov 13;69:S538-43.
14. Bleibtreu A, Dortet L, Bonnin RA, Wyplosz B, Sacleux SC, Mihaila L, et al. Susceptibility testing is key for the success of cefiderocol treatment: A retrospective cohort study. *Microorganisms*. 2021 Feb 1;9(2):1-8.
15. Grande Perez C, Yvette V, Deyi M, Din T, Huang D, Ucl C, et al. In vivo emergence of resistance to cederocol in an XDR *Pseudomonas aeruginosa* and an MDR *Citrobacter koseri* after prolonged therapy: a case report. 2020; Available from: <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-50547/v1>
16. McEwen SA, Collignon PJ. Antimicrobial Resistance: a One Health Perspective. *Microbiology Spectrum*. 2018 Apr 6;6(2).
17. Harbarth S, Balkhy HH, Goossens H, Jarlier V, Kluytmans J, Laxminarayan R, et al. Antimicrobial resistance: One world, one fight! *Antimicrobial Resistance and Infection Control*. 2015 Nov 18;4(1).
18. Jinks T, Lee N, Sharland M, Rex J, Gertler N, Diver M, et al. A time for action: Antimicrobial resistance needs global response. Vol. 94, *Bulletin of the World Health Organization*. World Health Organization; 2016. p. 558-558A.
19. Nijssingh N, Munthe C, Lindblom A, Åhrén C. Screening for multi-drug-resistant Gram-negative bacteria: what is effective and justifiable? *Monash bioethics review*. 2020 Dec 1;38:72-90.
20. Zaman S bin, Hussain MA, Nye R, Mehta V, Mamun KT, Hossain N. A Review on Antibiotic Resistance: Alarm Bells are Ringing. *Cureus*. 2017 Jun 28;
21. Ho J, Tambyah PA, Paterson DL. Multiresistant Gram-negative infections: A global perspective. Vol. 23, *Current Opinion in Infectious Diseases*. 2010. p. 546-53.
22. Abraham EP, Chain E. An enzyme from bacteria able to destroy penicillin [1]. Vol. 146, *Nature*. 1940.
23. Tenover FC. Mechanisms of Antimicrobial Resistance in Bacteria. *American Journal of Medicine*. 2006 Jun;119(6 SUPPL. 1).
24. Alanis AJ. Resistance to antibiotics: Are we in the post-antibiotic era? Vol. 36, *Archives of Medical Research*. 2005. p. 697-705.
25. De A, Sosa J, Byarugaba DK, Amábile-Cuevas CF, Hsueh P-R, Kariuki S, et al. Antimicrobial Resistance in Developing Countries.
26. Sefton AM. Mechanisms of Antimicrobial Resistance Their Clinical Relevance in the New Millennium. Vol. 62, *CURRENT OPINION Drugs*. 2002.

27. Abushaheen MA, Muzaaheed, Fatani AJ, Alosaimi M, Mansy W, George M, et al. Antimicrobial resistance, mechanisms and its clinical significance. *Disease-a-Month*. 2020 Jun 1;66(6).
28. Levy SB. MINIREVIEW Active Efflux Mechanisms for Antimicrobial Resistance [Internet]. Vol. 36, *ANTIMICROBIAL AGENTS AND CHEMOTHERAPY*. 1992. Available from: <https://journals.asm.org/journal/aac>
29. Waterer GW, Wunderink RG. Increasing threat of Gram-negative bacteria [Internet]. 2001. Available from: <http://journals.lww.com/ccmjournal>
30. Tacconelli E, Carrara E, Savoldi A, Kattula D, Burkert F. GLOBAL PRIORITY LIST OF ANTIBIOTIC-RESISTANT BACTERIA TO GUIDE RESEARCH, DISCOVERY, AND DEVELOPMENT OF NEW ANTIBIOTICS [Internet]. Available from: <http://www.cdc.gov/drugresistance/threat-report-2013/>
31. Nordmann P, Naas T, Poirel L. Global spread of carbapenemase producing Enterobacteriaceae. *Emerging Infectious Diseases*. 2011;17(10):1791–8.
32. Paterson DL. Resistance in gram-negative bacteria: Enterobacteriaceae. *American Journal of Infection Control*. 2006 Jun;34(5 SUPPL.).
33. van Duin D. Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae: What we know and what we need to know. Vol. 8, *Virulence*. Taylor and Francis Inc.; 2017. p. 379–82.
34. Perez F, van Duin D. Carbapenem-resistant enterobacteriaceae: A menace to our most vulnerable patients. *Cleveland Clinic Journal of Medicine*. 2013;80(4):225–33.
35. Eichenberger EM, Thaden JT. Epidemiology and mechanisms of resistance of extensively drug resistant gram-negative bacteria. Vol. 8, *Antibiotics*. MDPI AG; 2019.
36. Nasser M, Gayen S, Kharat AS. Prevalence of  $\beta$ -lactamase and antibiotic-resistant *Pseudomonas aeruginosa* in the Arab region. Vol. 22, *Journal of Global Antimicrobial Resistance*. Elsevier Ltd; 2020. p. 152–60.
37. Al-Wrafy F, Brzozowska E, Górska S, Gamian A. Pathogenic factors of *Pseudomonas aeruginosa* - the role of biofilm in pathogenicity and as a target for phage therapy. Vol. 71, *Postepy Higieny i Medycyny Doswiadczalnej*. Polska Akademia Nauk; 2017. p. 78–91.
38. Pang Z, Raudonis R, Glick BR, Lin TJ, Cheng Z. Antibiotic resistance in *Pseudomonas aeruginosa*: mechanisms and alternative therapeutic strategies. Vol. 37, *Biotechnology Advances*. Elsevier Inc.; 2019. p. 177–92.
39. Paramythiotou E, Routsis C. Association between infections caused by multidrug-resistant gram-negative bacteria and mortality in critically ill patients. *World Journal of Critical Care Medicine*. 2016;5(2):111.
40. Horcajada JP, Montero M, Oliver A, Sorlí L, Luque S, Gómez-Zorrilla S, et al. Epidemiology and treatment of multidrug-resistant and extensively drug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* infections. *Clinical Microbiology Reviews*. 2019;32(4).

41. Nasr P. Genetics, epidemiology, and clinical manifestations of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*. Vol. 104, *Journal of Hospital Infection*. W.B. Saunders Ltd; 2020. p. 4-11.
42. Lee CR, Lee JH, Park M, Park KS, Bae IK, Kim YB, et al. Biology of *Acinetobacter baumannii*: Pathogenesis, antibiotic resistance mechanisms, and prospective treatment options. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*. 2017 Mar 13;7(MAR).
43. Nowak P, Paluchowska P. *Acinetobacter baumannii*: Biology and drug resistance – role of carbapenemases. Vol. 54, *Folia Histochemica et Cytobiologica*. Via Medica; 2016. p. 61-74.
44. Sánchez MB. Antibiotic resistance in the opportunistic pathogen *Stenotrophomonas maltophilia*. Vol. 6, *Frontiers in Microbiology*. Frontiers Media S.A.; 2015.
45. Sannathimmappa MB, Nambiar V, Aravindakshan R, Al-Kasaby NM. *Stenotrophomonas maltophilia* an emerging opportunistic nosocomial pathogen in a tertiary care hospital in al batinah north governorate, oman. *Sultan Qaboos University Medical Journal*. 2021 Feb 1;21(1):e66-71.
46. Brooke JS. *Stenotrophomonas maltophilia*: An emerging global opportunistic pathogen. Vol. 25, *Clinical Microbiology Reviews*. 2012. p. 2-41.
47. Doi Y. Treatment Options for Carbapenem-resistant Gram-negative Bacterial Infections. *Clinical Infectious Diseases*. 2019 Nov 13;69:S565-75.
48. Biagi M, Tan X, Wu T, Jurkovic M, Vialichka A, Meyer K, et al. Activity of Potential Alternative Treatment Agents for *Stenotrophomonas maltophilia* Isolates Nonsusceptible to Levofloxacin and/or Trimethoprim-Sulfamethoxazole [Internet]. 2020. Available from: <https://doi.org/10>
49. Bonomo RA. Cefiderocol: A Novel Siderophore Cephalosporin Defeating Carbapenem-resistant Pathogens. *Clinical Infectious Diseases*. 2019 Nov 13;69:S519-20.
50. Katsube T, Echols R, Wajima T. Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Profiles of Cefiderocol, a Novel Siderophore Cephalosporin. *Clinical Infectious Diseases*. 2019 Nov 13;69:S552-8.
51. Bassetti M, Echols R, Matsunaga Y, Ariyasu M, Doi Y, Ferrer R, et al. Efficacy and safety of cefiderocol or best available therapy for the treatment of serious infections caused by carbapenem-resistant Gram-negative bacteria (CREDIBLE-CR): a randomised, open-label, multicentre, pathogen-focused, descriptive, phase 3 trial. *The Lancet Infectious Diseases*. 2021 Feb 1;21(2):226-40.
52. Abdul-Mutakabbir JC, Alosaimy S, Morrisette T, Kebriaei R, Rybak MJ. Cefiderocol: A Novel Siderophore Cephalosporin against Multidrug-Resistant Gram-Negative Pathogens. Vol. 40, *Pharmacotherapy*. Pharmacotherapy Publications Inc.; 2020. p. 1228-47.
53. Hackel MA, Tsuji M, Yamano Y, Echols R, Karlowsky JA, Sahm DF. In vitro activity of the siderophore cephalosporin, cefiderocol, against carbapenem-nonsusceptible and multidrug-resistant isolates of gram-negative bacilli collected worldwide in 2014 to 2016. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2018 Feb 1;62(2).



54. Page MGP. The Role of Iron and Siderophores in Infection, and the Development of Siderophore Antibiotics. *Clinical Infectious Diseases*. 2019 Nov 13;69:S529-37.
55. Pavithra JYW, Jason S, Pogue M, Wu JY, Srinivas AP, Pogue JM. Cefiderocol: A Novel Agent for the Management of Multidrug-Resistant Gram-Negative Organisms. Available from: <https://doi.org/10.6084/>
56. Simner PJ, Patel R. Cefiderocol antimicrobial susceptibility testing considerations: The achilles' heel of the trojan horse? Vol. 59, *Journal of Clinical Microbiology*. American Society for Microbiology; 2021.
57. Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, et al. Cochrane handbook for systematic reviews of interventions. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. 2019.
58. Liu PY, Ko WC, Lee W sen, Lu PL, Chen YH, Cheng SH, et al. In vitro activity of cefiderocol, cefepime/enmetazobactam, cefepime/zidebactam, eravacycline, omadacycline, and other comparative agents against carbapenem-non-susceptible *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii* isolates associated from bloodstream infection in Taiwan between 2018-2020. *Journal of Microbiology, Immunology and Infection*. 2021;
59. Morris CP, Bergman Y, Tekle T, Fissel JA, Tamma PD, Simner PJ. Cefiderocol Antimicrobial Susceptibility Testing against Multidrug-Resistant Gram-Negative Bacilli: a Comparison of Disk Diffusion to Broth Microdilution. *Journal of clinical microbiology*. 2020 Dec 17;59(1).
60. Hackel MA, Tsuji M, Yamano Y, Echols R, Karlowsky JA, Sahm DF. In vitro activity of the siderophore cephalosporin, cefiderocol, against carbapenem-nonsusceptible and multidrug-resistant isolates of gram-negative bacilli collected worldwide in 2014 to 2016. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2018 Feb 1;62(2).
61. Portsmouth S, van Veenhuizen D, Echols R, Machida M, Ferreira JCA, Ariyasu M, et al. Cefiderocol versus imipenem-cilastatin for the treatment of complicated urinary tract infections caused by Gram-negative uropathogens: a phase 2, randomised, double-blind, non-inferiority trial. *The Lancet Infectious Diseases*. 2018 Dec 1;18(12):1319-28.
62. Biagi M, Vialichka A, Jurkovic M, Wu T, Shajee A, Lee M, et al. Activity of cefiderocol alone and in combination with levofloxacin, minocycline, polymyxin B, or trimethoprim-sulfamethoxazole against multidrug-resistant *Stenotrophomonas maltophilia*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2020 Sep 1;64(9).
63. Hsueh SC, Lee YJ, Huang YT, Liao CH, Tsuji M, Hsueh PR. In vitro activities of cefiderocol, ceftolozane/tazobactam, ceftazidime/avibactam and other comparative drugs against imipenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii*, and *Stenotrophomonas maltophilia*, all associated with bloodstream infections in Taiwan. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2019 Feb 1;74(2):380-6.
64. Choby JE, Ozturk T, Satola SW, Jacob JT, Weiss DS. Widespread cefiderocol heteroresistance in carbapenem-resistant Gram-negative pathogens. Vol. 21, *The Lancet Infectious Diseases*. Lancet Publishing Group; 2021. p. 597-8.

65. Delgado-Valverde M, Conejo MDC, Serrano L, Fernández-Cuenca F, Pascual Á. Activity of cefiderocol against high-risk clones of multidrug-resistant Enterobacterales, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* and *Stenotrophomonas maltophilia*. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2020 Jul 1;75(7):1840–9.
66. Falagas M, Skolidis T, Vardakas K, Legakis N, Tsiplakou S, Papaioannou V, et al. Activity of cefiderocol (S-649266) against carbapenem-resistant Gram-negative bacteria collected from inpatients in Greek hospitals. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2017 Jun 1;72(6):1704–8.
67. Bassetti M, Echols R, Matsunaga Y, Ariyasu M, Doi Y, Ferrer R, et al. Efficacy and safety of cefiderocol or best available therapy for the treatment of serious infections caused by carbapenem-resistant Gram-negative bacteria (CREDIBLE-CR): a randomised, open-label, multicentre, pathogen-focused, descriptive, phase 3 trial. *The Lancet Infectious Diseases*. 2021 Feb 1;21(2):226–40.
68. Kazmierczak KM, Tsuji M, Wise MG, Hackel M, Yamano Y, Echols R, et al. In vitro activity of cefiderocol, a siderophore cephalosporin, against a recent collection of clinically relevant carbapenem-non-susceptible Gram-negative bacilli, including serine carbapenemase- and metallo- $\beta$ -lactamase-producing isolates (SIDERO-WT-2014 Study). *International Journal of Antimicrobial Agents*. 2019 Feb 1;53(2):177–84.
69. Johnston BD, Thuras P, Porter SB, Anacker M, Vonbank B, Snippet Vagnone P, et al. Activity of Cefiderocol, Ceftazidime-Avibactam, and Eravacycline against Carbapenem-Resistant *Escherichia coli* Isolates from the United States and International Sites in Relation to Clonal Background, Resistance Genes, Coresistance, and Region. Available from: <https://doi.org/10.1128/AAC>
70. Jacobs MR, Abdelhamed AM, Good CE, Rhoads DD, Hujer KM, Hujer AM, et al. ARGONAUT-I: Activity of Cefiderocol (S-649266), a Siderophore Cephalosporin, against Gram-Negative Bacteria, Including Carbapenem-Resistant Nonfermenters and Enterobacteriaceae with Defined Extended-Spectrum-Lactamases and Carbapenemases [Internet]. 2018. Available from: <https://doi.org/10>
71. Johnston BD, Thuras P, Porter SB, Clabots C, Johnsona JR. Activity of cefiderocol, ceftazidime-avibactam, and eravacycline against extended-spectrum cephalosporin-resistant *Escherichia coli* clinical isolates (2012–20017) in relation to phylogenetic background, sequence type 131 subclones, blaCTX-M genotype, and coresistance. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*. 2021 May 1;100(1).
72. Rolston KVI, Gerges B, Shelburne S, Aitken SL, Raad I, Prince RA. Activity of Cefiderocol and Comparators against Isolates from Cancer Patients [Internet]. 2020. Available from: <https://doi.org/10>
73. Ito A, Kohira N, Bouchillon SK, West J, Rittenhouse S, Sader HS, et al. In vitro antimicrobial activity of S-649266, a catechol-substituted siderophore cephalosporin, when tested against non-fermenting Gram-negative bacteria. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2016 Mar 1;71(3):670–7.
74. Iregui A, Khan Z, Landman D, Quale J. Activity of Cefiderocol against Enterobacterales, *Pseudomonas aeruginosa*, and *Acinetobacter baumannii* Endemic to Medical Centers in New York City. *Microbial Drug Resistance*. 2020 Jul 1;26(7):722–6.

75. Naas T, Lina G, Santerre Henriksen A, Longshaw C, Jehl F. In vitro activity of cefiderocol and comparators against isolates of Gram-negative pathogens from a range of infection sources: SIDERO-WT-2014-2018 studies in France. *JAC-Antimicrobial Resistance*. 2021 Apr 8;3(2).
76. Kohira N, West J, Ito A, Ito-Horiyama T, Nakamura R, Sato T, et al. In vitro antimicrobial activity of a siderophore cephalosporin, S-649266, against Enterobacteriaceae clinical isolates, including carbapenem-resistant strains. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2016 Feb 1;60(2):729-34.
77. Mushtaq S, Sadouki Z, Vickers A, Livermore DM, Woodford N. In Vitro Activity of Cefiderocol, a Siderophore Cephalosporin, against Multidrug-Resistant Gram-Negative Bacteria [Internet]. 2020. Available from: <https://doi.org/10>
78. Gant V, Hussain A, Bain M, Longshaw C, Henriksen AS. In vitro activity of cefiderocol and comparators against Gram-negative bacterial isolates from a series of surveillance studies in England: 2014-2018. *Journal of Global Antimicrobial Resistance*. 2021 Dec 1;27:1-11.
79. Kresken M, Korte-Berwanger M, Gatermann SG, Pfeifer Y, Pfennigwerth N, Seifert H, et al. In vitro activity of cefiderocol against aerobic Gram-negative bacterial pathogens from Germany. *International Journal of Antimicrobial Agents*. 2020 Oct 1;56(4).
80. Hackel MA, Tsuji M, Yamano Y, Echols R, Karlowsky JA, Sahma DF. In vitro activity of the siderophore cephalosporin, cefiderocol, against a recent collection of clinically relevant gram-negative Bacilli from North America and Europe, including carbapenem-nonsusceptible isolates (SIDERO-WT-2014 study). *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2017 Sep 1;61(9).
81. Karlowsky JA, Hackel MA, Tsuji M, Yamano Y, Echols R, Sahm DF. In Vitro Activity of Cefiderocol, a Siderophore Cephalosporin, Against Gram-Negative Bacilli Isolated by Clinical Laboratories in North America and Europe in 2015-2016: SIDERO-WT-2015. *International Journal of Antimicrobial Agents*. 2019 Apr 1;53(4):456-66.
82. Wunderink RG, Matsunaga Y, Ariyasu M, Clevenbergh P, Echols R, Kaye KS, et al. Cefiderocol versus high-dose, extended-infusion meropenem for the treatment of Gram-negative nosocomial pneumonia (APEKS-NP): a randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority trial. *The Lancet Infectious Diseases*. 2021 Feb 1;21(2):213-25.
83. Yao J, Wang J, Chen M, Cai Y. Cefiderocol: An Overview of Its in-vitro and in-vivo Activity and Underlying Resistant Mechanisms. Vol. 8, *Frontiers in Medicine*. Frontiers Media S.A.; 2021.
84. McCreary EK, Heil EL, Tamma PD. New Perspectives on Antimicrobial Agents: Cefiderocol [Internet]. 2021. Available from: <https://doi.org/10>
85. Syed YY. Cefiderocol: A Review in Serious Gram-Negative Bacterial Infections. *Drugs*. 2021;81(13).

## ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ

### Ενότητα 1: Πίνακες

ΠΙΝΑΚΑΣ 1. Κριτήρια αποκλεισμού των μελετών, μετά από την ανάγνωση του πλήρους κειμένου.

Συγγραφέας, έτος δημοσίευσης	Τίτλος κειμένου	Λόγοι αποκλεισμού
Bader MS, 2020	Treatment of urinary tract infections in the era of antimicrobial resistance and new antimicrobial agents.	Non-primary research articles: Μελέτη που δεν περιέχει πρωτότυπο περιεχόμενο πληροφοριών.
Simner PJ, 2020	What's Special about Cefiderocol? A Micro-Comic Strip.	Non-primary research articles: Μελέτη που δεν περιέχει πρωτότυπο περιεχόμενο πληροφοριών.
Miyazaki S, 2019	Metabolism, Excretion, and Pharmacokinetics of [(14) C]-Cefiderocol (S-649266), a Siderophore Cephalosporin, in Healthy Subjects Following Intravenous Administration.	Irrelevant primary research articles with none of the data of interest: Μελέτη που δεν περιέχει καμία από τις πληροφορίες που μας ενδιαφέρουν περί εμφάνισης αντοχής στην Κεφιντεροκόλη ή μηχανισμών αντοχής.
Ito-Horiyama T, 2016	Stability of Novel Siderophore Cephalosporin S-649266 against Clinically Relevant Carbapenemases.	Irrelevant primary research articles with none of the data of interest: Μελέτη που δεν περιέχει καμία από τις πληροφορίες που μας ενδιαφέρουν περί εμφάνισης αντοχής στην Κεφιντεροκόλη ή μηχανισμών αντοχής.
Bonomo RA, 2019	Cefiderocol: A Novel Siderophore Cephalosporin Defeating Carbapenem-resistant Pathogens.	Non-primary research articles: Μελέτη που δεν περιέχει πρωτότυπο περιεχόμενο πληροφοριών.  Case reports or series of non-consecutive patients: Μελέτη περίπτωσης μεμονωμένων ασθενών.
Aoki T, 2018	Cefiderocol (S-649266), A new siderophore cephalosporin exhibiting potent activities against Pseudomonas aeruginosa and other gram-negative pathogens including multi-drug resistant bacteria: Structure activity	Irrelevant primary research articles with none of the data of interest: Μελέτη που δεν περιέχει καμία από τις πληροφορίες που μας ενδιαφέρουν περί εμφάνισης αντοχής στην Κεφιντεροκόλη ή

	relationship.	μηχανισμών αντοχής.
Shields RK, 2020	Clinical Evolution of AmpC-Mediated Ceftazidime-Avibactam and Cefiderocol Resistance in Enterobacter cloacae Complex Following Exposure to Cefepime.	Case reports or series of non-consecutive patients: Μελέτη περίπτωσης μεμονωμένων ασθενών ή μη-σχετικών ασθενών.
Heil EL, 2021	Cefiderocol: the Trojan horse has arrived but will Troy fall?	Non-primary research articles: Μελέτη που δεν περιέχει πρωτότυπο περιεχόμενο πληροφοριών.
Bassetti M, 2019	Designing A Pathogen-Focused Study To Address The High Unmet Medical Need Represented By Carbapenem-Resistant Gram-Negative Pathogens - The International, Multicenter, Randomized, Open-Label, Phase 3 CREDIBLE-CR Study.	Irrelevant primary research articles with none of the data of interest: Μελέτη που δεν περιέχει καμία από τις πληροφορίες που μας ενδιαφέρουν περί εμφάνισης αντοχής στην Κεφιντεροκόλη ή μηχανισμών αντοχής.
Warner NC, 2021	Cefiderocol for the Treatment of Adult and Pediatric Patients With Cystic Fibrosis and Achromobacter xylosoxidans Infections.	Irrelevant primary research articles with none of the data of interest: Μελέτη που δεν περιέχει καμία από τις πληροφορίες που μας ενδιαφέρουν περί εμφάνισης αντοχής στην Κεφιντεροκόλη ή μηχανισμών αντοχής.
Page MGP, 2019	The Role of Iron and Siderophores in Infection, and the Development of Siderophore Antibiotics.	Non-primary research articles: Μελέτη που δεν περιέχει πρωτότυπο περιεχόμενο πληροφοριών.
Weaver K, 2020	Cefiderocol for Infections Caused by Multidrug-Resistant Gram-Negative Bacteria.	Non-primary research articles: Μελέτη που δεν περιέχει πρωτότυπο περιεχόμενο πληροφοριών.
Huttner A, 2019	Cefiderocol for treatment of complicated urinary tract infections - Author's reply.	Non-primary research articles: Μελέτη που δεν περιέχει πρωτότυπο περιεχόμενο πληροφοριών.
Pybus CA, 2021	Cefiderocol Retains Antibiofilm Activity in Multidrug-Resistant Gram-Negative Pathogens.	Irrelevant primary research articles with none of the data of interest: Μελέτη που δεν περιέχει καμία από τις πληροφορίες που μας ενδιαφέρουν περί εμφάνισης αντοχής στην Κεφιντεροκόλη ή μηχανισμών αντοχής.
Bassetti M, 2020	Judging the appropriate therapy for carbapenem-resistant Acinetobacter infections.	Non-primary research articles: Μελέτη που δεν περιέχει πρωτότυπο περιεχόμενο πληροφοριών.

Sanabria C, 2019	Effect of Cefiderocol, a Siderophore Cephalosporin, on QT/QTc Interval in Healthy Adult Subjects.	Irrelevant primary research articles with none of the data of interest: Μελέτη που δεν περιέχει καμία από τις πληροφορίες που μας ενδιαφέρουν περί εμφάνισης αντοχής στην Κεφιντεροκόλη ή μηχανισμών αντοχής.
Aschenbrenner DS, 2020	New Antibiotic for Complicated UTIs.	Irrelevant primary research articles with none of the data of interest: Μελέτη που δεν περιέχει καμία από τις πληροφορίες που μας ενδιαφέρουν περί εμφάνισης αντοχής στην Κεφιντεροκόλη ή μηχανισμών αντοχής.
Katsube T, 2019	Intrapulmonary pharmacokinetics of cefiderocol, a novel siderophore cephalosporin, in healthy adult subjects.	Irrelevant primary research articles with none of the data of interest: Μελέτη που δεν περιέχει καμία από τις πληροφορίες που μας ενδιαφέρουν περί εμφάνισης αντοχής στην Κεφιντεροκόλη ή μηχανισμών αντοχής.
Ito A, 2016	Siderophore Cephalosporin Cefiderocol Utilizes Ferric Iron Transporter Systems for Antibacterial Activity against Pseudomonas aeruginosa.	Irrelevant primary research articles with none of the data of interest: Μελέτη που δεν περιέχει καμία από τις πληροφορίες που μας ενδιαφέρουν περί εμφάνισης αντοχής στην Κεφιντεροκόλη ή μηχανισμών αντοχής.
Katsube T, 2018	Drug-drug interaction of cefiderocol, a siderophore cephalosporin, via human drug transporters.	Irrelevant primary research articles with none of the data of interest: Μελέτη που δεν περιέχει καμία από τις πληροφορίες που μας ενδιαφέρουν περί εμφάνισης αντοχής στην Κεφιντεροκόλη ή μηχανισμών αντοχής.
Shields RK, 2020	Case Commentary: the Need for Cefiderocol Is Clear, but Are the Supporting Clinical Data?	Non-primary research articles: Μελέτη που δεν περιέχει πρωτότυπο περιεχόμενο πληροφοριών.
Kawaguchi N, 2021	Population Pharmacokinetic and Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Analyses of Cefiderocol, a Parenteral Siderophore Cephalosporin, in Patients with Pneumonia, Bloodstream Infection/Sepsis, or Complicated Urinary Tract Infection.	Irrelevant primary research articles with none of the data of interest: Μελέτη που δεν περιέχει καμία από τις πληροφορίες που μας ενδιαφέρουν περί εμφάνισης αντοχής στην Κεφιντεροκόλη ή μηχανισμών αντοχής.
Jean SS, 2019	Cefiderocol: a promising antibiotic against multidrug-resistant Gram-negative bacteria.	Non-primary research articles: Μελέτη που δεν περιέχει πρωτότυπο περιεχόμενο πληροφοριών.

Gallagher JC, 2020	Bacteria Keep Reminding Us: There Are No Silver Bullets.	Non-primary research articles: Μελέτη που δεν περιέχει πρωτότυπο περιεχόμενο πληροφοριών.
Syue LS, 2016	New drugs for the treatment of complicated intra-abdominal infections in the era of increasing antimicrobial resistance.	Non-primary research articles: Μελέτη που δεν περιέχει πρωτότυπο περιεχόμενο πληροφοριών.
Huttner A, 2018	Cefiderocol in context.	Non-primary research articles: Μελέτη που δεν περιέχει πρωτότυπο περιεχόμενο πληροφοριών.
Bassetti M, 2020	Treatment of severe infections due to metallo-β-lactamases-producing Gram-negative bacteria.	Non-primary research articles: Μελέτη που δεν περιέχει πρωτότυπο περιεχόμενο πληροφοριών.
Gatti M, 2021	A descriptive case series of PK/PD target attainment and microbiological outcome in critically ill patients with documented severe XDR Acinetobacter baumannii BSI and/or VAP treated with cefiderocol.	Case reports or series of non-consecutive patients: Μελέτη περίπτωσης μεμονωμένων ασθενών ή μη-σχετικών ασθενών.
Katsube T, 2017	Cefiderocol, a Siderophore Cephalosporin for Gram-Negative Bacterial Infections: Pharmacokinetics and Safety in Subjects With Renal Impairment.	Irrelevant primary research articles with none of the data of interest: Μελέτη που δεν περιέχει καμία από τις πληροφορίες που μας ενδιαφέρουν περί εμφάνισης αντοχής στην Κεφιντεροκόλη ή μηχανισμών αντοχής.
Katsube T, 2021	Intrapulmonary pharmacokinetic profile of cefiderocol in mechanically ventilated patients with pneumonia.	Irrelevant primary research articles with none of the data of interest: Μελέτη που δεν περιέχει καμία από τις πληροφορίες που μας ενδιαφέρουν περί εμφάνισης αντοχής στην Κεφιντεροκόλη ή μηχανισμών αντοχής.
Mabayoje DA, 2021	Compassionate use of cefiderocol for carbapenem-resistant Acinetobacter baumannii prosthetic joint infection.	Case reports or series of non-consecutive patients: Μελέτη περίπτωσης μεμονωμένων ασθενών ή μη-σχετικών ασθενών.
Burnard D, 2021	Burkholderia pseudomallei Clinical Isolates Are Highly Susceptible In Vitro to Cefiderocol, a Siderophore Cephalosporin.	Irrelevant primary research articles with none of the data of interest: Μελέτη που δεν περιέχει καμία από τις πληροφορίες που μας ενδιαφέρουν περί εμφάνισης αντοχής στην Κεφιντεροκόλη ή μηχανισμών αντοχής.
Chen IH, 2019	Comparative In Vivo Antibacterial Activity of Human-Simulated Exposures of Cefiderocol and Ceftazidime against Stenotrophomonas maltophilia in the Murine Thigh Model.	Animal model: Μελέτη που έχει γίνει σε ζώα.

Kawaguchi N, 2018	Population Pharmacokinetic Analysis of Cefiderocol, a Parenteral Siderophore Cephalosporin, in Healthy Subjects, Subjects with Various Degrees of Renal Function, and Patients with Complicated Urinary Tract Infection or Acute Uncomplicated Pyelonephritis.	Irrelevant primary research articles with none of the data of interest: Μελέτη που δεν περιέχει καμία από τις πληροφορίες που μας ενδιαφέρουν περί εμφάνισης αντοχής στην Κεφιντεροκόλη ή μηχανισμών αντοχής.
Oliva A, 2020	Cefiderocol for compassionate use in the treatment of complicated infections caused by extensively and pan-resistant Acinetobacter baumannii.	Case reports or series of non-consecutive patients: Μελέτη περίπτωσης μεμονωμένων ασθενών ή μη-σχετικών ασθενών.
Lampejo T, 2020	Cefiderocol in the treatment of systemic carbapenemase-producing multidrug-resistant Klebsiella pneumoniae infection.	Case reports or series of non-consecutive patients: Μελέτη περίπτωσης μεμονωμένων ασθενών ή μη-σχετικών ασθενών.
Katsube T, 2017	Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Modeling and Simulation of Cefiderocol, a Parenteral Siderophore Cephalosporin, for Dose Adjustment Based on Renal Function.	Irrelevant primary research articles with none of the data of interest: Μελέτη που δεν περιέχει καμία από τις πληροφορίες που μας ενδιαφέρουν περί εμφάνισης αντοχής στην Κεφιντεροκόλη ή μηχανισμών αντοχής.
Huband MD, 2017	Cefiderocol MIC quality control ranges in iron-depleted cation-adjusted Mueller-Hinton broth using a CLSI M23-A4 multi-laboratory study design.	Irrelevant primary research articles with none of the data of interest: Μελέτη που δεν περιέχει καμία από τις πληροφορίες που μας ενδιαφέρουν περί εμφάνισης αντοχής στην Κεφιντεροκόλη ή μηχανισμών αντοχής.
Portsmouth S, 2019	Cefiderocol for treatment of complicated urinary tract infections.	Non-primary research articles: Μελέτη που δεν περιέχει πρωτότυπο περιεχόμενο πληροφοριών.
Wagenlehner FME, 2019	Cefiderocol for treatment of complicated urinary tract infections.	Non-primary research articles: Μελέτη που δεν περιέχει πρωτότυπο περιεχόμενο πληροφοριών.
Matsumoto S, 2020	Activities of Cefiderocol with Simulated Human Plasma Concentrations against Carbapenem-Resistant Gram-Negative Bacilli in an In Vitro Chemostat Model.	Irrelevant primary research articles with none of the data of interest: Μελέτη που δεν περιέχει καμία από τις πληροφορίες που μας ενδιαφέρουν περί εμφάνισης αντοχής στην Κεφιντεροκόλη ή μηχανισμών αντοχής.
Dagher M, 2020	Case Report: Successful Rescue Therapy of Extensively Drug-Resistant Acinetobacter baumannii Osteomyelitis With Cefiderocol.	Case reports or series of non-consecutive patients: Μελέτη περίπτωσης μεμονωμένων ασθενών ή μη-σχετικών ασθενών.
Silva JT, 2021	Cefiderocol, a new antibiotic against multidrug-resistant Gram-negative bacteria.	Non-primary research articles: Μελέτη που δεν περιέχει πρωτότυπο περιεχόμενο πληροφοριών.



Gainey AB, 2020	Combining bacteriophages with cefiderocol and meropenem/vaborbactam to treat a pan-drug resistant <i>Achromobacter</i> species infection in a pediatric cystic fibrosis patient.	Case reports or series of non-consecutive patients: Μελέτη περίπτωσης μεμονωμένων ασθενών ή μη-σχετικών ασθενών
Stevens RW, 2019	Compassionate Use of Cefiderocol in the Treatment of an Intraabdominal Infection Due to Multidrug-Resistant <i>Pseudomonas aeruginosa</i> : A Case Report.	Case reports or series of non-consecutive patients: Μελέτη περίπτωσης μεμονωμένων ασθενών ή μη-σχετικών ασθενών
Echols RM, 2021	US FDA's Assessment of the Benefit-risk of Cefiderocol for its Initial Complicated Urinary Tract Infection Indication.	Non-primary research articles: Μελέτη που δεν περιέχει πρωτότυπο περιεχόμενο πληροφοριών.
Alamarat ZI, 2020	Long-Term Compassionate Use of Cefiderocol To Treat Chronic Osteomyelitis Caused by Extensively Drug-Resistant <i>Pseudomonas aeruginosa</i> and Extended-Spectrum-β-Lactamase-Producing <i>Klebsiella pneumoniae</i> in a Pediatric Patient.	Case reports or series of non-consecutive patients: Μελέτη περίπτωσης μεμονωμένων ασθενών ή μη-σχετικών ασθενών.
Llopis B, 2021	Simple and accurate quantitative analysis of cefiderocol and ceftobiprole in human plasma using liquid chromatography-isotope dilution tandem mass spectrometry: interest for their therapeutic drug monitoring and pharmacokinetic studies.	Irrelevant primary research articles with none of the data of interest: Μελέτη που δεν περιέχει καμία από τις πληροφορίες που μας ενδιαφέρουν περί εμφάνισης αντοχής στην Κεφιντεροκόλη ή μηχανισμών αντοχής.
Poirel L, 2018	Stability of cefiderocol against clinically significant broad-spectrum oxacillinases.	Non-primary research articles: Μελέτη που δεν περιέχει πρωτότυπο περιεχόμενο πληροφοριών.
Naseer S, 2021	US Food and Drug Administration (FDA): Benefit-Risk Considerations for Cefiderocol (Fetroja®).	Non-primary research articles: Μελέτη που δεν περιέχει πρωτότυπο περιεχόμενο πληροφοριών.
Hussar DA, 2021	New Drugs 2021, Part 2.	Irrelevant primary research articles with none of the data of interest: Μελέτη που δεν περιέχει καμία από τις πληροφορίες που μας ενδιαφέρουν περί εμφάνισης αντοχής στην Κεφιντεροκόλη ή μηχανισμών αντοχής.
Contreras DA, 2020	Coinfections of Two Strains of NDM-1- and OXA-232-Coproducing <i>Klebsiella pneumoniae</i> in a Kidney Transplant Patient.	Case reports or series of non-consecutive patients: Μελέτη περίπτωσης μεμονωμένων ασθενών ή μη-σχετικών ασθενών.
Livermore DM, 2021	Antibiotic resistance during and beyond COVID-19.	Non-primary research articles: Μελέτη που δεν περιέχει πρωτότυπο περιεχόμενο πληροφοριών.

McElheny CL, 2021	In Vitro Evolution of Cefiderocol Resistance in an NDM-Producing <i>Klebsiella pneumoniae</i> Due to Functional Loss of CirA.	Non-primary research articles: Μελέτη που δεν περιέχει πρωτότυπο περιεχόμενο πληροφοριών.
Siméon S, 2020	Compassionate Use of Cefiderocol to Treat a Case of Prosthetic Joint Infection Due to Extensively Drug-Resistant <i>Enterobacter hormaechei</i> .	Case reports or series of non-consecutive patients: Μελέτη περίπτωσης μεμονωμένων ασθενών ή μη-σχετικών ασθενών.
Bavaro DF, 2021	Cefiderocol-Based Combination Therapy for "Difficult-to-Treat" Gram-Negative Severe Infections: Real-Life Case Series and Future Perspectives.	Case reports or series of non-consecutive patients: Μελέτη περίπτωσης μεμονωμένων ασθενών ή μη-σχετικών ασθενών.
Haller S, 2019	Extensively drug-resistant <i>Klebsiella pneumoniae</i> ST307 outbreak, north-eastern Germany, June to October 2019.	Irrelevant primary research articles with none of the data of interest: Μελέτη που δεν περιέχει καμία από τις πληροφορίες που μας ενδιαφέρουν περί εμφάνισης αντοχής στην Κεφιντεροκόλη ή μηχανισμών αντοχής.
Bassetti M, 2021	Therapeutic options for difficult-to-treat <i>Acinetobacter baumannii</i> infections: a 2020 perspective.	Non-primary research articles: Μελέτη που δεν περιέχει πρωτότυπο περιεχόμενο πληροφοριών.
Bavaro DF, 2021	Recurrent neurosurgical site infection by extensively drug-resistant <i>P. aeruginosa</i> treated with cefiderocol: a case report and literature review.	Non-primary research articles: Μελέτη που δεν περιέχει πρωτότυπο περιεχόμενο πληροφοριών.  Case reports or series of non-consecutive patients: Μελέτη περίπτωσης μεμονωμένων ασθενών ή μη-σχετικών ασθενών.
Bodro M, 2021	Salvage Treatment with Cefiderocol Regimens in Two Intravascular Foreign Body Infections by MDR Gram-Negative Pathogens, Involving Non-Removable Devices.	Case reports or series of non-consecutive patients: Μελέτη περίπτωσης μεμονωμένων ασθενών ή μη-σχετικών ασθενών.
Trebosc V, 2020	In vitro activity of rifabutin against 293 contemporary carbapenem-resistant <i>Acinetobacter baumannii</i> clinical isolates and characterization of rifabutin mode of action and resistance mechanisms.	Irrelevant primary research articles with none of the data of interest: Μελέτη που δεν περιέχει καμία από τις πληροφορίες που μας ενδιαφέρουν περί εμφάνισης αντοχής στην Κεφιντεροκόλη ή μηχανισμών αντοχής.
Bleibtreu A, 2021	Susceptibility Testing Is Key for the Success of Cefiderocol Treatment: A Retrospective Cohort Study.	Irrelevant primary research articles with none of the data of interest: Μελέτη που δεν περιέχει καμία από τις πληροφορίες που μας ενδιαφέρουν περί εμφάνισης αντοχής στην Κεφιντεροκόλη ή μηχανισμών αντοχής.
Ghazi IM, 2018	Humanized Exposures of Cefiderocol, a Siderophore Cephalosporin, Display Sustained in vivo Activity against Siderophore-Resistant	Animal model: Μελέτη που έχει γίνει σε ζώα.

	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> .	
Sato T, 2020	<i>Escherichia coli</i> strains possessing a four amino acid YRIN insertion in PBP3 identified as part of the SIDERO-WT-2014 surveillance study.	Irrelevant primary research articles with none of the data of interest: Μελέτη που δεν περιέχει καμία από τις πληροφορίες που μας ενδιαφέρουν περί εμφάνισης αντοχής στην Κεφιντεροκόλη ή μηχανισμών αντοχής.
Nakamura R, 2019	In Vivo Pharmacodynamic Study of Cefiderocol, a Novel Parenteral Siderophore Cephalosporin, in Murine Thigh and Lung Infection Models.	Animal model: Μελέτη που έχει γίνει σε ζώα.
Hackel MA, 2019	Reproducibility of broth microdilution MICs for the novel siderophore cephalosporin, cefiderocol, determined using iron-depleted cation-adjusted Mueller-Hinton broth.	Irrelevant primary research articles with none of the data of interest: Μελέτη που δεν περιέχει καμία από τις πληροφορίες που μας ενδιαφέρουν περί εμφάνισης αντοχής στην Κεφιντεροκόλη ή μηχανισμών αντοχής.
Kobic E, 2021	Cefiderocol Pharmacokinetics in a Patient Receiving Continuous Venovenous Hemodiafiltration.	Case reports or series of non-consecutive patients: Μελέτη περίπτωσης μεμονωμένων ασθενών ή μη-σχετικών ασθενών.
Cipko K, 2021	Cefiderocol treatment of <i>Pseudomonas aeruginosa</i> and extensively drug-resistant <i>Acinetobacter baumannii</i> retained spinal hardware infection causing reversible acute interstitial nephritis: Recto: Cefiderocol causing acute interstitial nephritis.	Case reports or series of non-consecutive patients: Μελέτη περίπτωσης μεμονωμένων ασθενών ή μη-σχετικών ασθενών.
Vahhabi A, 2021	A plethora of carbapenem resistance in <i>Acinetobacter baumannii</i> : no end to a long insidious genetic journey.	Non-primary research articles: Μελέτη που δεν περιέχει πρωτότυπο περιεχόμενο πληροφοριών.
Gill CM, 2021	Discrepancy in sustained efficacy and resistance emergence under human-simulated exposure of cefiderocol against <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> between in vitro chemostat and in vivo murine infection models.	Animal model: Μελέτη που έχει γίνει σε ζώα.
Zimmer J, 2021	Validation and Application of an HPLC-UV Method for Routine Therapeutic Drug Monitoring of Cefiderocol.	Irrelevant primary research articles with none of the data of interest: Μελέτη που δεν περιέχει καμία από τις πληροφορίες που μας ενδιαφέρουν περί εμφάνισης αντοχής στην Κεφιντεροκόλη ή μηχανισμών αντοχής.
Luscher A, 2018	TonB-Dependent Receptor Repertoire of <i>Pseudomonas aeruginosa</i> for Uptake of Siderophore-Drug Conjugates.	Irrelevant primary research articles with none of the data of interest: Μελέτη που δεν περιέχει καμία από τις πληροφορίες που μας ενδιαφέρουν περί εμφάνισης αντοχής στην Κεφιντεροκόλη ή

		μηχανισμών αντοχής.
Theuretzbacher U, 2021	Role of new antibiotics for KPC-producing <i>Klebsiella pneumoniae</i> .	Non-primary research articles: Μελέτη που δεν περιέχει πρωτότυπο περιεχόμενο πληροφοριών.
Berry L, 2021	A niclosamide-tobramycin hybrid adjuvant potentiates cefiderocol against <i>P. aeruginosa</i> .	Irrelevant primary research articles with none of the data of interest: Μελέτη που δεν περιέχει καμία από τις πληροφορίες που μας ενδιαφέρουν περί εμφάνισης αντοχής στην Κεφιντεροκόλη ή μηχανισμών αντοχής.
Carney BW, 2021	Carbapenem-Resistant Enterobacterales Infection After Massive Blast Injury: Use of Cefiderocol Based Combination Therapy.	Case reports or series of non-consecutive patients: Μελέτη περίπτωσης μεμονωμένων ασθενών ή μη-σχετικών ασθενών.
Edgeworth JD, 2019	Compassionate Use of Cefiderocol as Adjunctive Treatment of Native Aortic Valve Endocarditis Due to Extremely Drug-resistant <i>Pseudomonas aeruginosa</i> .	Case reports or series of non-consecutive patients: Μελέτη περίπτωσης μεμονωμένων ασθενών ή μη-σχετικών ασθενών.
Trecarichi EM, 2019	Successful treatment with cefiderocol for compassionate use in a critically ill patient with XDR <i>Acinetobacter baumannii</i> and KPC-producing <i>Klebsiella pneumoniae</i> : a case report.	Case reports or series of non-consecutive patients: Μελέτη περίπτωσης μεμονωμένων ασθενών ή μη-σχετικών ασθενών.
Mernissi T, 2021	An HPLC assay for the therapeutic drug monitoring of cefiderocol in critically ill patients.	Non-primary research articles: Μελέτη που δεν περιέχει πρωτότυπο περιεχόμενο πληροφοριών.
König C, 2021	Cefiderocol in Critically Ill Patients with Multi-Drug Resistant Pathogens: Real-Life Data on Pharmacokinetics and Microbiological Surveillance.	Case reports or series of non-consecutive patients: Μελέτη περίπτωσης μεμονωμένων ασθενών ή μη-σχετικών ασθενών.
Howard-Anderson J, 2021	Case Commentary: Uncertainty in Evaluating Treatment Outcomes in Carbapenem-Resistant <i>Acinetobacter baumannii</i> Infections.	Non-primary research articles: Μελέτη που δεν περιέχει πρωτότυπο περιεχόμενο πληροφοριών.
Hussain A, 2021	Education: The role of the first siderophore cephalosporin Fetcroja(®) (cefiderocol) in UK clinical practice: introduction.	Non-primary research articles: Μελέτη που δεν περιέχει πρωτότυπο περιεχόμενο πληροφοριών.
Ito A, 2019	Stability and low induction propensity of cefiderocol against chromosomal AmpC $\beta$ -lactamases of <i>Pseudomonas aeruginosa</i> and <i>Enterobacter cloacae</i> .	Non-primary research articles: Μελέτη που δεν περιέχει πρωτότυπο περιεχόμενο πληροφοριών.
Chavda A, 2021	Education: A compassionate use of cefiderocol to treat osteomyelitis caused by an XDR <i>Pseudomonas aeruginosa</i> .	Case reports or series of non-consecutive patients: Μελέτη περίπτωσης μεμονωμένων ασθενών ή μη-σχετικών ασθενών.

Karas JA, 2021	Education: An introduction to the core data for cefiderocol with reflections for a possible role within UK clinical practice.	Non-primary research articles: Μελέτη που δεν περιέχει πρωτότυπο περιεχόμενο πληροφοριών.
Belcher R, 2021	Optimization of antibiotics for cystic fibrosis pulmonary exacerbations due to highly resistant nonlactose fermenting Gram negative bacilli: Meropenem-vaborbactam and cefiderocol.	Non-primary research articles: Μελέτη που δεν περιέχει πρωτότυπο περιεχόμενο πληροφοριών.
Mariani M, 2021	Colonization by Escherichia coli strains with increased minimal inhibitory concentration for cefiderocol: When resistance anticipates drug use.	Case reports or series of non-consecutive patients: Μελέτη περίπτωσης μεμονωμένων ασθενών ή μη-σχετικών ασθενών.
Zaidan N, 2021	Extensively Drug-Resistant Acinetobacter baumannii Nosocomial Pneumonia Successfully Treated with a Novel Antibiotic Combination.	Case reports or series of non-consecutive patients: Μελέτη περίπτωσης μεμονωμένων ασθενών ή μη-σχετικών ασθενών.
Grasa CD, 2021	Compassionate use of cefiderocol for VIM metallo-β-lactamase-producing Pseudomonas aeruginosa infection in a toddler with Burkitt lymphoma.	Case reports or series of non-consecutive patients: Μελέτη περίπτωσης μεμονωμένων ασθενών ή μη-σχετικών ασθενών.
Clevenbergh P, 2021	Reply to: 'Clinical efficacy and safety of cefiderocol in the treatment of acute bacterial infections: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials'.	Non-primary research articles: Μελέτη που δεν περιέχει πρωτότυπο περιεχόμενο πληροφοριών.
Lee YR, 2021	Response to "Comment on: Cefiderocol, a New Siderophore Cephalosporin for the Treatment of Complicated Urinary Tract Infections Caused by Multidrug-Resistant Pathogens: Preclinical and Clinical Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, Efficacy and Safety".	Non-primary research articles: Μελέτη που δεν περιέχει πρωτότυπο περιεχόμενο πληροφοριών.
Koren A, 2021	Comment on 'Cefiderocol, a New Siderophore Cephalosporin for the Treatment of Complicated Urinary Tract Infections Caused by Multidrug-resistant Pathogens: Preclinical and Clinical Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, Efficacy and Safety'.	Non-primary research articles: Μελέτη που δεν περιέχει πρωτότυπο περιεχόμενο πληροφοριών.
Borghesi L, 2021	Successful prolonged cefiderocol treatment of a chronic left pleural empyema caused by Pseudomonas aeruginosa in a patient affected by COVID-19: a case report.	Case reports or series of non-consecutive patients: Μελέτη περίπτωσης μεμονωμένων ασθενών ή μη-σχετικών ασθενών.
Fratoni AJ, 2021	Optimised cefiderocol exposures in a successfully treated critically ill patient with polymicrobial Stenotrophomonas maltophilia bacteraemia and pneumonia receiving continuous venovenous haemodiafiltration.	Case reports or series of non-consecutive patients: Μελέτη περίπτωσης μεμονωμένων ασθενών ή μη-σχετικών ασθενών.

König C, 2021	Correction: König et al. Cefiderocol in Critically Ill Patients with Multi-Drug Resistant Pathogens: Real-Life Data on Pharmacokinetics and Microbiological Surveillance. <i>Antibiotics</i> 2021, 10, 649.	Non-primary research articles: Μελέτη που δεν περιέχει πρωτότυπο περιεχόμενο πληροφοριών.
McLeod, J., 2021	Electrochemical detection of cefiderocol for therapeutic drug monitoring	Irrelevant primary research articles with none of the data of interest: Μελέτη που δεν περιέχει καμία από τις πληροφορίες που μας ενδιαφέρουν περί εμφάνισης αντοχής στην Κεφιντεροκόλη ή μηχανισμών αντοχής.
Mills, J.P., 2021	Risk Factors for and Mechanisms of COlistin Resistance among Enterobacterales: Getting at the CORE of the Issue	Irrelevant primary research articles with none of the data of interest: Μελέτη που δεν περιέχει καμία από τις πληροφορίες που μας ενδιαφέρουν περί εμφάνισης αντοχής στην Κεφιντεροκόλη ή μηχανισμών αντοχής.
Al-Hasan, M.N, 2021	Gram-negative Bacteria with Difficult-to-Treat Resistance: A Moving Target	Non-primary research articles: Μελέτη που δεν περιέχει πρωτότυπο περιεχόμενο πληροφοριών.
Tamma, P.D, 2021	Infectious Diseases Society of America Guidance on the Treatment of Extended-Spectrum $\beta$ -lactamase Producing Enterobacterales (ESBL-E), Carbapenem-Resistant Enterobacterales (CRE), and <i>Pseudomonas aeruginosa</i> with Difficult-to-Treat Resistance (DTR-P. aeruginosa)	Irrelevant primary research articles with none of the data of interest: Μελέτη που δεν περιέχει καμία από τις πληροφορίες που μας ενδιαφέρουν περί εμφάνισης αντοχής στην Κεφιντεροκόλη ή μηχανισμών αντοχής.
Fratoni, 2021	A guide to therapeutic drug monitoring of $\beta$ -lactam antibiotics	Non-primary research articles: Μελέτη που δεν περιέχει πρωτότυπο περιεχόμενο πληροφοριών
Yadav, R, 2021	Docking of fda approved drugs targeting nsp-16, n-protein and main protease of sars-cov-2 as dual inhibitors	Irrelevant primary research articles with none of the data of interest: Μελέτη που δεν περιέχει καμία από τις πληροφορίες που μας ενδιαφέρουν περί εμφάνισης αντοχής στην Κεφιντεροκόλη ή μηχανισμών αντοχής.
Strich, J.R, 2021	Considerations for empiric antimicrobial therapy in sepsis and septic shock in an era of antimicrobial resistance	Non-primary research articles: Μελέτη που δεν περιέχει πρωτότυπο περιεχόμενο πληροφοριών
Falcone, M, 2020	Extremely drug-resistant NDM-9-producing ST147 <i>Klebsiella pneumoniae</i> causing infections in Italy, May 2020	Case reports or series of non-consecutive patients: Μελέτη περίπτωσης μεμονωμένων ασθενών ή μη-σχετικών ασθενών.
Nori, P, 2020	Emerging Co-Pathogens: New Delhi Metallo-beta-lactamase producing Enterobacterales Infections in New York City COVID-19 Patients	Case reports or series of non-consecutive patients: Μελέτη περίπτωσης μεμονωμένων ασθενών ή μη-σχετικών ασθενών.

Deresinski, S, 2020	New Delhi metallo-β-lactamase in the United States—antibiotic resistance patterns	Non-primary research articles: Μελέτη που δεν περιέχει πρωτότυπο περιεχόμενο πληροφοριών.
Xanthopoulou, K, 2020	First Report of New Delhi Metallo-β-Lactamase-6 (NDM-6) in a Clinical Acinetobacter baumannii Isolate From Northern Spain	Irrelevant primary research articles with none of the data of interest: Μελέτη που δεν περιέχει καμία από τις πληροφορίες που μας ενδιαφέρουν περί εμφάνισης αντοχής στην Κεφιντεροκόλη ή μηχανισμών αντοχής.
Spaziante M, 2020	What are the treatment options for resistant Klebsiella pneumoniae carbapenemase (KPC)-producing bacteria?	Non-primary research articles: Μελέτη που δεν περιέχει πρωτότυπο περιεχόμενο πληροφοριών.
Silva, C.M, 2020	Urinary creatinine clearance and pharmacokinetics studies: If we can measure it, why do we estimate it?	Non-primary research articles: Μελέτη που δεν περιέχει πρωτότυπο περιεχόμενο πληροφοριών.
Ceccato, A, 2020	The war against bad bugs: Fighting the resistance	Non-primary research articles: Μελέτη που δεν περιέχει πρωτότυπο περιεχόμενο πληροφοριών.
Adembri C, 2020	The role of PK/PD-based strategies to preserve new molecules against multi-drug resistant gram-negative strains	Non-primary research articles: Μελέτη που δεν περιέχει πρωτότυπο περιεχόμενο πληροφοριών.
Goldberg, J.A, 2020	A γ-Lactam Siderophore Antibiotic Effective against Multidrug-Resistant Gram-Negative Bacilli	Irrelevant primary research articles with none of the data of interest: Μελέτη που δεν περιέχει καμία από τις πληροφορίες που μας ενδιαφέρουν περί εμφάνισης αντοχής στην Κεφιντεροκόλη ή μηχανισμών αντοχής.
Sfeir, M.M. 2020	Antimicrobial susceptibility testing for glucose-nonfermenting gram-negative bacteria: The tip of the iceberg	Non-primary research articles: Μελέτη που δεν περιέχει πρωτότυπο περιεχόμενο πληροφοριών.
Gatti, M, 2020	Adaptive trials of new antimicrobials for infections with carbapenem-resistant, Gram-negative bacteria	Non-primary research articles: Μελέτη που δεν περιέχει πρωτότυπο περιεχόμενο πληροφοριών.
Ruggiu, F, 2019	Size Matters and How You Measure It: A Gram-Negative Antibacterial Example Exceeding Typical Molecular Weight Limits	Irrelevant primary research articles with none of the data of interest: Μελέτη που δεν περιέχει καμία από τις πληροφορίες που μας ενδιαφέρουν περί εμφάνισης αντοχής στην Κεφιντεροκόλη ή μηχανισμών αντοχής.
Burnham CA, 2018	In with the old, in with the new anti-infective agents to combat the antibiotic resistance crisis	Non-primary research articles: Μελέτη που δεν περιέχει πρωτότυπο περιεχόμενο πληροφοριών.

Schalk IJ, 2018	Siderophore-antibiotic conjugates: exploiting iron uptake to deliver drugs into bacteria	Non-primary research articles: Μελέτη που δεν περιέχει πρωτότυπο περιεχόμενο πληροφοριών.
Perez F, 2018	Evidence to improve the treatment of infections caused by carbapenem-resistant Gram-negative bacteria	Non-primary research articles: Μελέτη που δεν περιέχει πρωτότυπο περιεχόμενο πληροφοριών.
Kish T, 2018	New antibiotics in development target highly resistant gram-negative organisms	Non-primary research articles: Μελέτη που δεν περιέχει πρωτότυπο περιεχόμενο πληροφοριών.
Chakradhar S, 2017	Breaking through: How researchers are gaining entry into barricaded bacteria	Non-primary research articles: Μελέτη που δεν περιέχει πρωτότυπο περιεχόμενο πληροφοριών.
Kollef MH, 2017	Rebuttal From Dr Kollef	Non-primary research articles: Μελέτη που δεν περιέχει πρωτότυπο περιεχόμενο πληροφοριών.
Tillotson GS, 2015	Antibiotic Development and the Evolving Role of Pharmacodynamics - As Good as It Gets?	Non-primary research articles: Μελέτη που δεν περιέχει πρωτότυπο περιεχόμενο πληροφοριών.
Kollef MH, 2015	Ventilator-associated pneumonia: The role of emerging therapies and diagnostics	Non-primary research articles: Μελέτη που δεν περιέχει πρωτότυπο περιεχόμενο πληροφοριών.
Pogue JM, 2015	Editorial commentary: Polymyxin-resistant acinetobacter baumannii: Urgent action needed	Non-primary research articles: Μελέτη που δεν περιέχει πρωτότυπο περιεχόμενο πληροφοριών
Shiota T, 2015	Leveraging our drug discovery capabilities - The backbone of drug discovery-based pharmaceutical companies - To create a steady stream of FIC and LIC drugs	Non-primary research articles: Μελέτη που δεν περιέχει πρωτότυπο περιεχόμενο πληροφοριών



ΠΙΝΑΚΑΣ 2: Checklist σύμφωνα με τις οδηγίες PRISMA 2020.

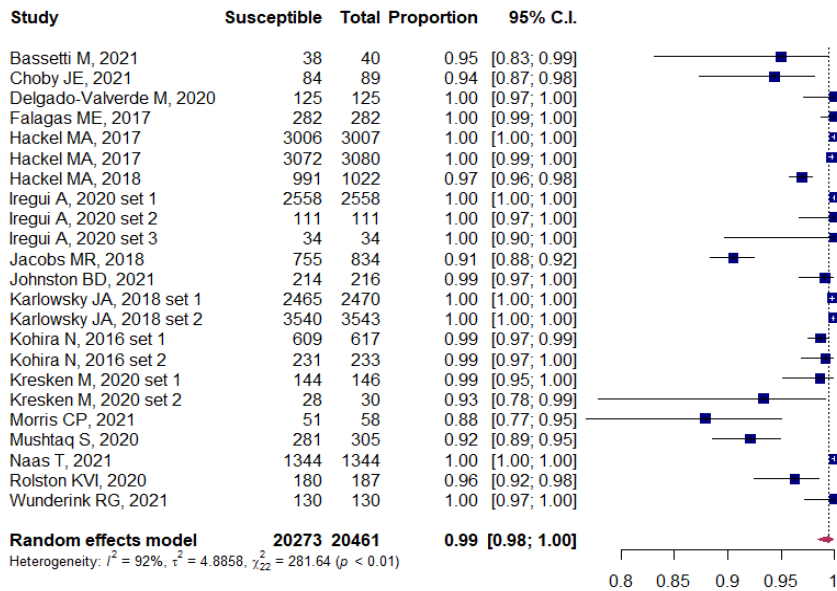
Section and Topic	Item #	Checklist item	Check
<b>TITLE</b>			
Title	1	Identify the report as a systematic review.	Σελ. 1-2
<b>ABSTRACT</b>			
Abstract	2	See the PRISMA 2020 for Abstracts checklist.	Σελ. 1-2
<b>INTRODUCTION</b>			
Rationale	3	Describe the rationale for the review in the context of existing knowledge.	Σελ. 3, 4-12
Objectives	4	Provide an explicit statement of the objective(s) or question(s) the review addresses.	Σελ. 13
<b>METHODS</b>			
Eligibility criteria	5	Specify the inclusion and exclusion criteria for the review and how studies were grouped for the syntheses.	Σελ. 14 – 15
Information sources	6	Specify all databases, registers, websites, organisations, reference lists and other sources searched or consulted to identify studies. Specify the date when each source was last searched or consulted.	Σελ. 14
Search strategy	7	Present the full search strategies for all databases, registers and websites, including any filters and limits used.	Σελ. 14- 16
Selection process	8	Specify the methods used to decide whether a study met the inclusion criteria of the review, including how many reviewers screened each record and each report retrieved, whether they worked independently, and if applicable, details of automation tools used in the process.	Σελ. 14 – 15
Data collection process	9	Specify the methods used to collect data from reports, including how many reviewers collected data from each report, whether they worked independently, any processes for obtaining or confirming data from study investigators, and if applicable, details of automation tools used in the process.	Σελ. 18 – 19
Data items	10a	List and define all outcomes for which data were sought. Specify whether all results that were compatible with each outcome domain in each study were sought (e.g. for all measures, time points, analyses), and if not, the methods used to decide which results to collect.	Σελ. 19
	10b	List and define all other variables for which data were sought (e.g. participant and intervention characteristics, funding sources). Describe any assumptions made about any missing or unclear information.	Σελ. 19 - 20
Study risk of bias assessment	11	Specify the methods used to assess risk of bias in the included studies, including details of the tool(s) used, how many reviewers assessed each study and whether they worked independently, and if applicable, details of automation tools used in the process.	Σελ. 16 – 18
Effect measures	12	Specify for each outcome the effect measure(s) (e.g. risk ratio, mean difference) used in the synthesis or presentation of results.	Σελ. 22
Synthesis methods	13a	Describe the processes used to decide which studies were eligible for each synthesis (e.g. tabulating the study intervention characteristics and comparing against the planned groups for each synthesis (item #5)).	Σελ. 20-21

Section and Topic	Item #	Checklist item	Check
	13b	Describe any methods required to prepare the data for presentation or synthesis, such as handling of missing summary statistics, or data conversions.	Σελ. 19 – 21
	13c	Describe any methods used to tabulate or visually display results of individual studies and syntheses.	Σελ. 14 – 18
	13d	Describe any methods used to synthesize results and provide a rationale for the choice(s). If meta-analysis was performed, describe the model(s), method(s) to identify the presence and extent of statistical heterogeneity, and software package(s) used.	Σελ. 14 – 18
	13e	Describe any methods used to explore possible causes of heterogeneity among study results (e.g. subgroup analysis, meta-regression).	Σελ. 14 – 18
	13f	Describe any sensitivity analyses conducted to assess robustness of the synthesized results.	Σελ. 14 – 18
Reporting bias assessment	14	Describe any methods used to assess risk of bias due to missing results in a synthesis (arising from reporting biases).	Σελ. 16 – 18
Certainty assessment	15	Describe any methods used to assess certainty (or confidence) in the body of evidence for an outcome.	Σελ. 17 – 18
<b>RESULTS</b>			
Study selection	16a	Describe the results of the search and selection process, from the number of records identified in the search to the number of studies included in the review, ideally using a flow diagram.	Σελ. 19 – 20
	16b	Cite studies that might appear to meet the inclusion criteria, but which were excluded, and explain why they were excluded.	Σελ. 19 – 20
Study characteristics	17	Cite each included study and present its characteristics.	Σελ. 21 – 23
Risk of bias in studies	18	Present assessments of risk of bias for each included study.	Σελ. 24
Results of individual studies	19	For all outcomes, present, for each study: (a) summary statistics for each group (where appropriate) and (b) an effect estimate and its precision (e.g. confidence/credible interval), ideally using structured tables or plots.	Σελ. 22 – 23
Results of syntheses	20a	For each synthesis, briefly summarise the characteristics and risk of bias among contributing studies.	Σελ. 22 – 23
	20b	Present results of all statistical syntheses conducted. If meta-analysis was done, present for each the summary estimate and its precision (e.g. confidence/credible interval) and measures of statistical heterogeneity. If comparing groups, describe the direction of the effect.	Σελ. 27 – 45
	20c	Present results of all investigations of possible causes of heterogeneity among study results.	Σελ. 26 – 46
	20d	Present results of all sensitivity analyses conducted to assess the robustness of the synthesized results.	Σελ. 26 – 46
Reporting biases	21	Present assessments of risk of bias due to missing results (arising from reporting biases) for each synthesis assessed.	Σελ. 26
Certainty of evidence	22	Present assessments of certainty (or confidence) in the body of evidence for each outcome assessed.	Σελ. 26 – 46

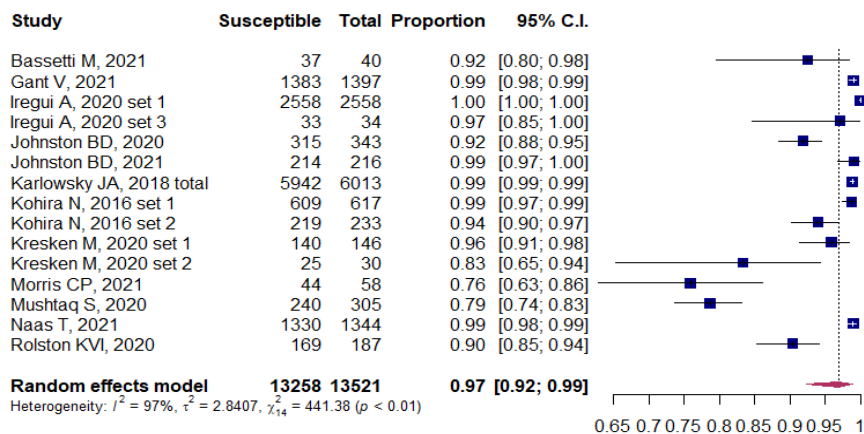
Section and Topic	Item #	Checklist item	Check
<b>DISCUSSION</b>			
Discussion	23a	Provide a general interpretation of the results in the context of other evidence.	Σελ. 47 – 48
	23b	Discuss any limitations of the evidence included in the review.	Σελ. 47 – 48
	23c	Discuss any limitations of the review processes used.	Σελ. 47 – 48
	23d	Discuss implications of the results for practice, policy, and future research.	Σελ. 47 – 48
<b>OTHER INFORMATION</b>			
Registration and protocol	24a	Provide registration information for the review, including register name and registration number, or state that the review was not registered.	Σελ. 14
	24b	Indicate where the review protocol can be accessed, or state that a protocol was not prepared.	Σελ. 14
	24c	Describe and explain any amendments to information provided at registration or in the protocol.	Μη εφαρμόσιμο
Support	25	Describe sources of financial or non-financial support for the review, and the role of the funders or sponsors in the review.	Μη εφαρμόσιμο
Competing interests	26	Declare any competing interests of review authors.	-

**Ενότητα 2: Forest Plots**

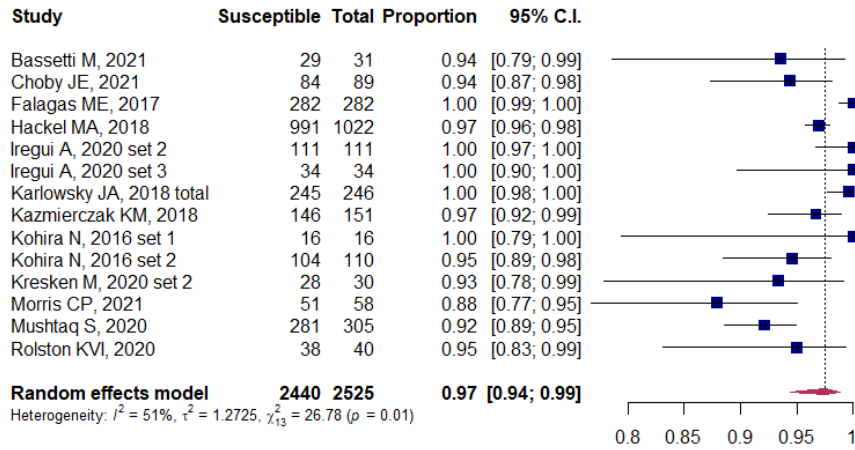
**Forest plot 1:** Σχηματική απεικόνιση ευαισθησίας στην Κεφιντεροκόλη των *Enterobacteriales* κατά CLSI και FDA.



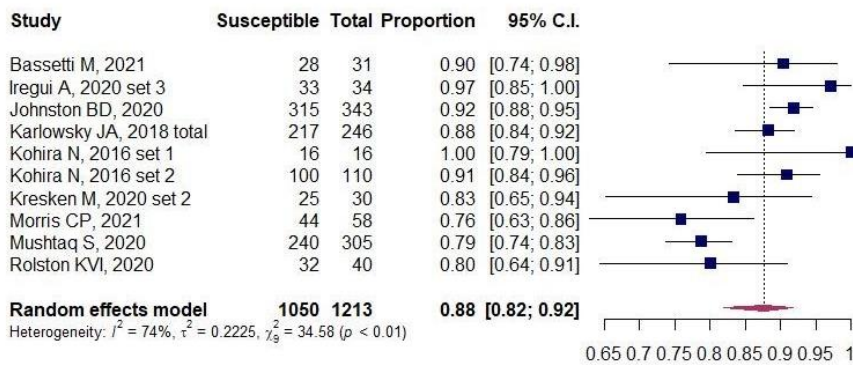
**Forest plot 2:** Σχηματική απεικόνιση ευαισθησίας στην Κεφιντεροκόλη των *Enterobacteriales* κατά EUCAST.



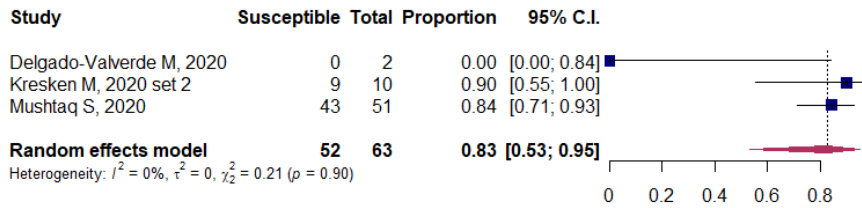
**Forest plot 3:** Σχηματική απεικόνιση ευαισθησίας στην Κεφιντεροκόλη των *Carbanem* – *Resistant Enterobacterales* κατά CLSI και FDA.



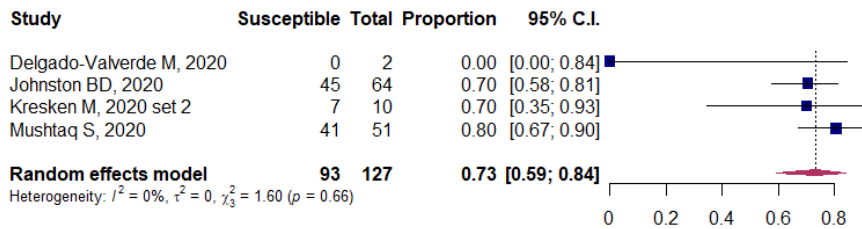
**Forest plot 4:** Σχηματική απεικόνιση ευαισθησίας στην Κεφιντεροκόλη των *Carbanem* – *Resistant Enterobacterales* κατά EUCAST.



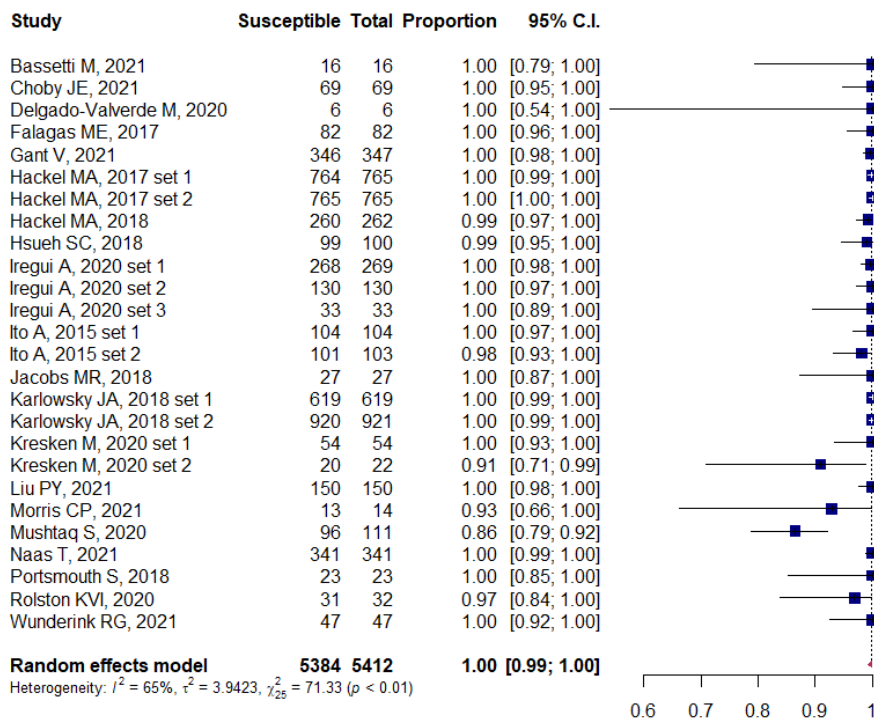
**Forest plot 5:** Σχηματική απεικόνιση ευαισθησίας στην Κεφιντεροκόλη των *MBL Enterobacteriales* κατά CLSI.



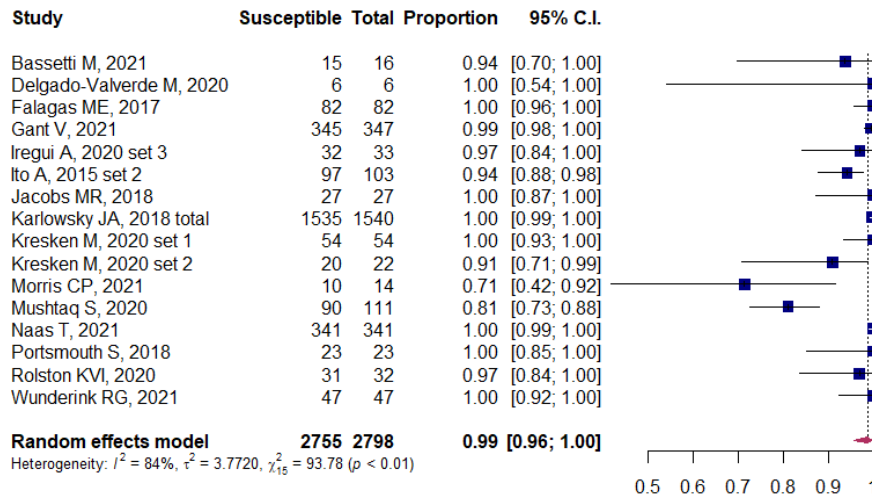
**Forest plot 6:** Σχηματική απεικόνιση ευαισθησίας στην Κεφιντεροκόλη των *MBL Enterobacteriales* κατά EUCAST.



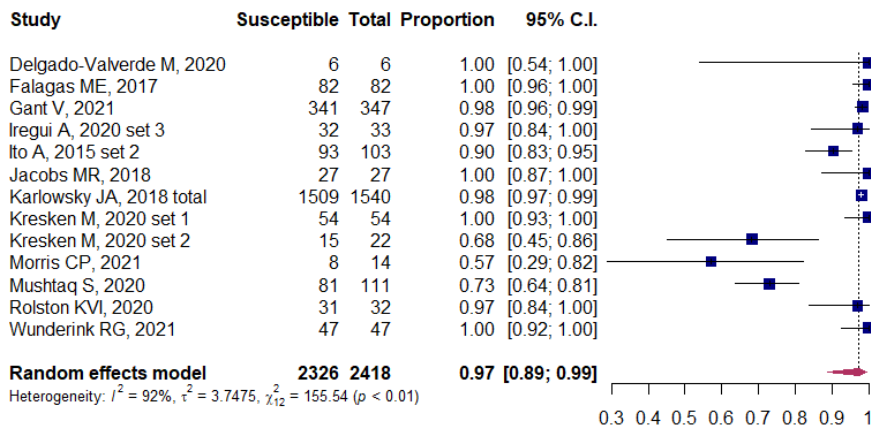
**Forest plot 7:** Σχηματική απεικόνιση ευαισθησίας στην Κεφιντεροκόλη της *P. aeruginosa* κατά CLSI.



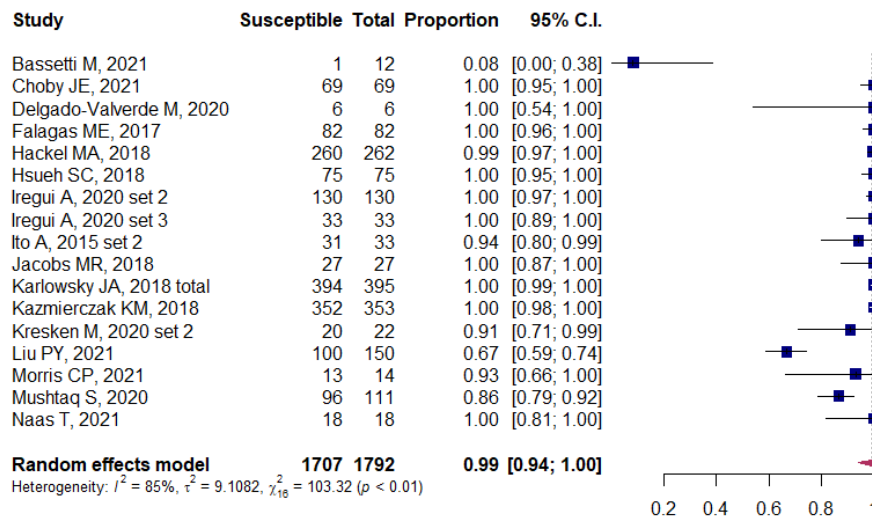
**Forest plot 8:** Σχηματική απεικόνιση ευαισθησίας στην Κεφιντεροκόλη της *P. aeruginosa* κατά EUCAST.



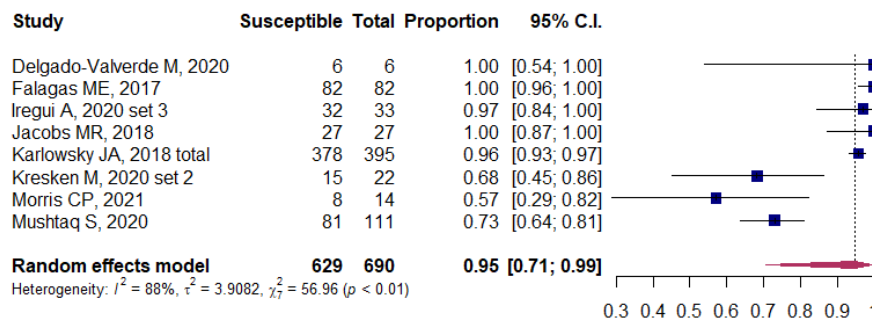
**Forest plot 9:** Σχηματική απεικόνιση ευαισθησίας στην Κεφιντεροκόλη της *P. aeruginosa* κατά FDA.



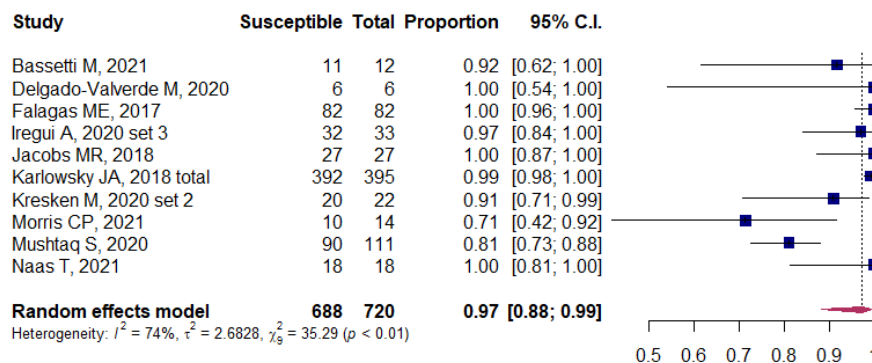
**Forest plot 10:** Σχηματική απεικόνιση ευαισθησίας στην Κεφιντεροκόλη των *Carbanem* - Resistant *P. aeruginosa* κατά CLSI.



**Forest plot 11:** Σχηματική απεικόνιση ευαισθησίας στην Κεφιντεροκόλη των *Carbanem* - Resistant *P. aeruginosa* κατά FDA.

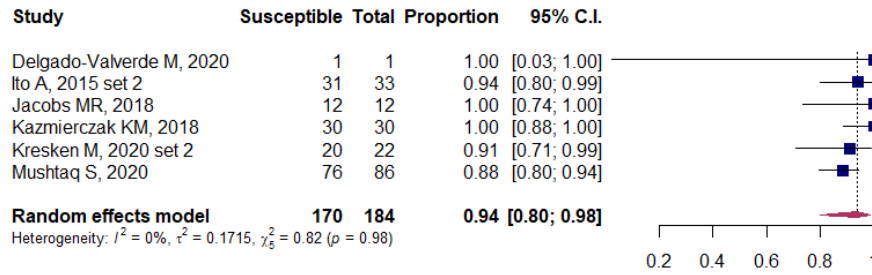


**Forest plot 12:** Σχηματική απεικόνιση ευαισθησίας στην Κεφιντεροκόλη των *Carbanem* - Resistant *P. aeruginosa* κατά EUCAST.

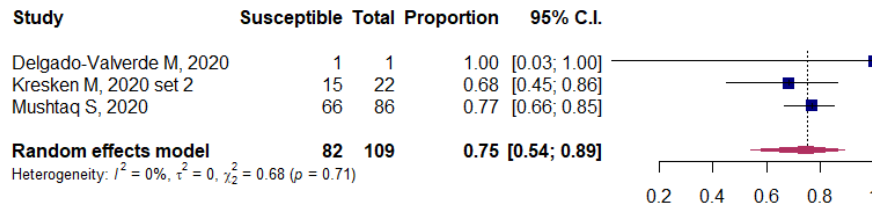




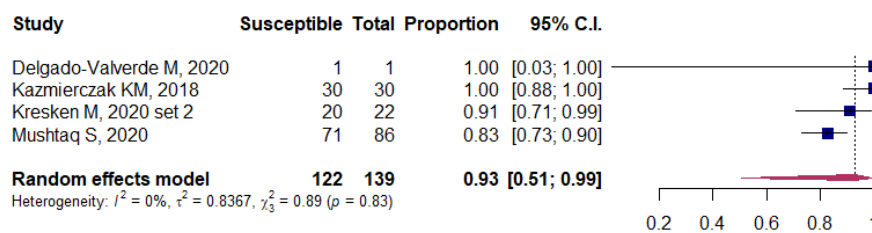
**Forest plot 13:** Σχηματική απεικόνιση ευαισθησίας στην Κεφιντεροκόλη των *MBL P. aeruginosa* κατά CLSI.



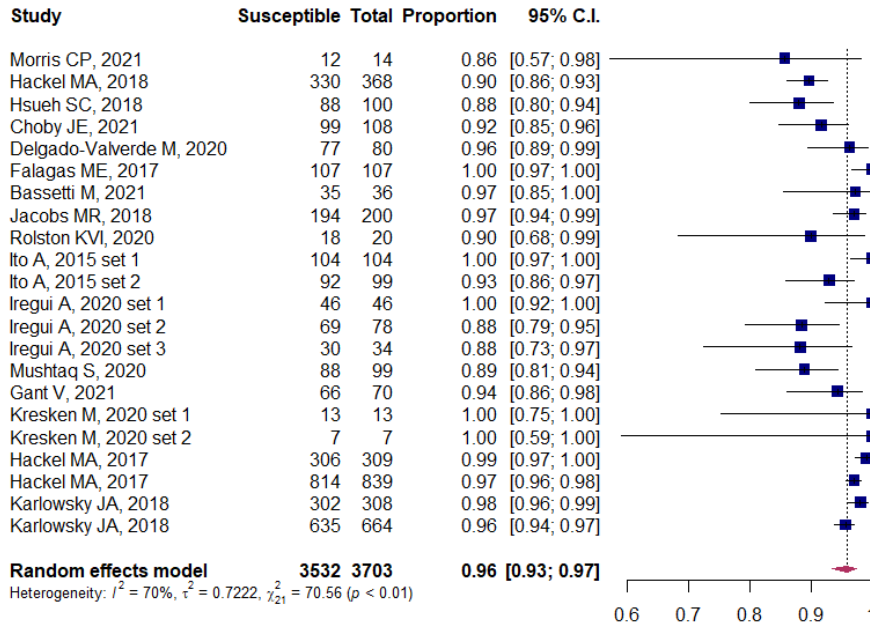
**Forest plot 14:** Σχηματική απεικόνιση ευαισθησίας στην Κεφιντεροκόλη των *MBL P. aeruginosa* κατά FDA.



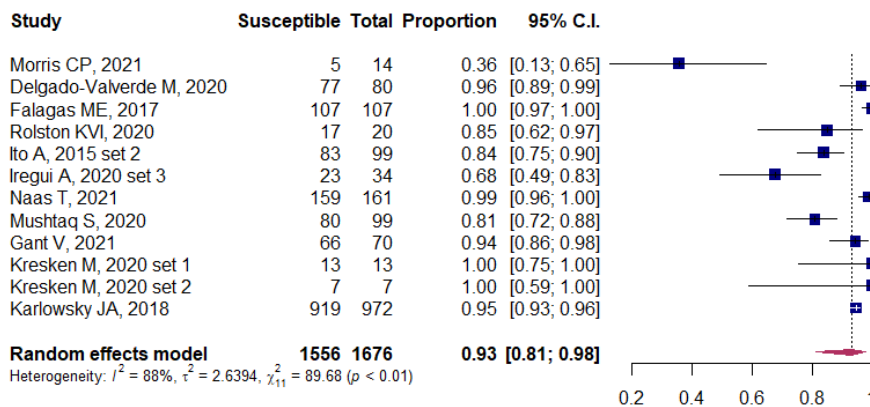
**Forest plot 15:** Σχηματική απεικόνιση ευαισθησίας στην Κεφιντεροκόλη των *MBL P. aeruginosa* κατά EUCAST.



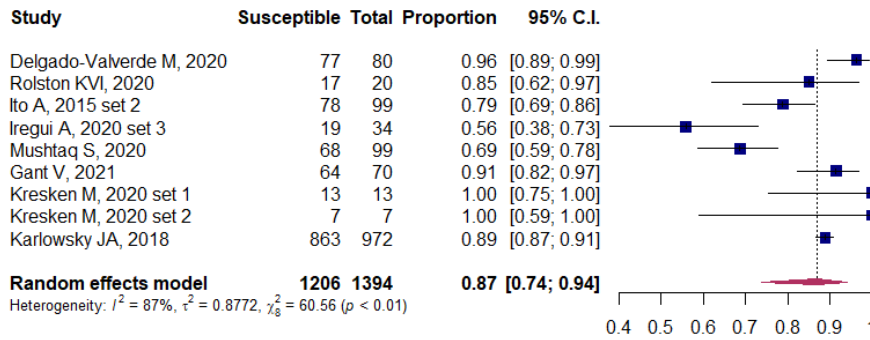
**Forest plot 16:** Σχηματική απεικόνιση ευαισθησίας στην Κεφιντεροκόλη των *A. baumannii* κατά CLSI.



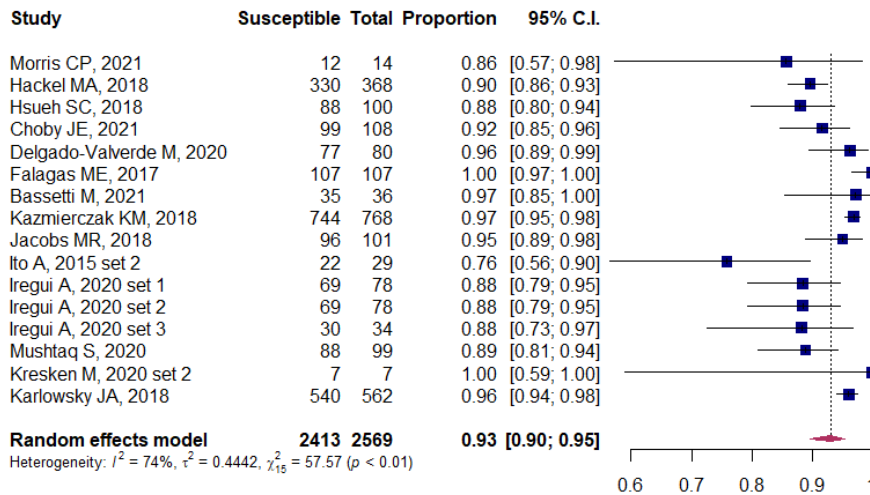
**Forest plot 17:** Σχηματική απεικόνιση ευαισθησίας στην Κεφιντεροκόλη των *A. baumannii* κατά EUCAST.



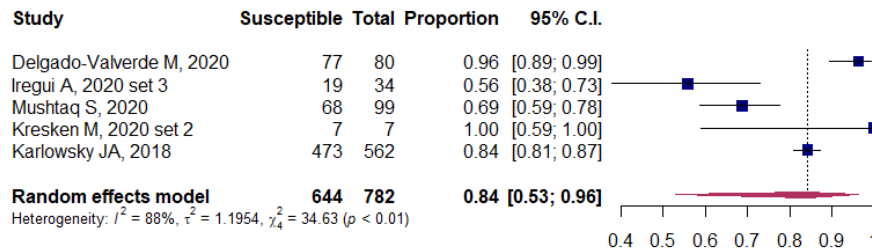
**Forest plot 18:** Σχηματική απεικόνιση ευαισθησίας στην Κεφιντεροκόλη των *A. baumannii* κατά FDA.



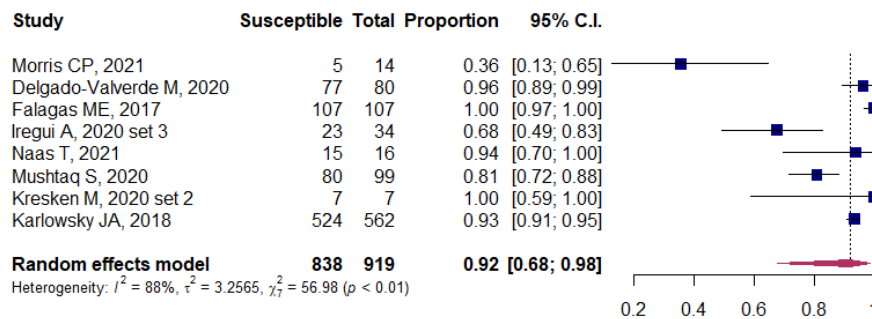
**Forest plot 19:** Σχηματική απεικόνιση ευαισθησίας στην Κεφιντεροκόλη των *Carbanem - Resistant A. baumannii* κατά CLSI.



**Forest plot 20:** Σχηματική απεικόνιση ευαισθησίας στην Κεφιντεροκόλη των *Carbanem* – *Resistant A. baumannii* κατά FDA.



**Forest plot 21:** Σχηματική απεικόνιση ευαισθησίας στην Κεφιντεροκόλη των *Carbanem* – *Resistant A. baumannii* κατά EUCAST.



**Forest plot 22:** Σχηματική απεικόνιση ευαισθησίας στην Κεφιντεροκόλη της *S. maltophilia* κατά CLSI.

