

Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu
Studium Kształcenia Podyplomowego

Mechanizmy oporności pałeczek Gram-ujemnych a nowe możliwości terapeutyczne z zastosowaniem cefiderokolu

Praca pogładowa w ramach specjalizacji z farmacji klinicznej

mgr farm. Hanna Grzembowska

**kierownik specjalizacji: mgr farm. Sebastian Chłędzik - specjalista farmacji
klinicznej**

Poznań 2025

Spis treści

1. Wstęp	3
2. Główne mechanizmy bakteryjnej lekooporności	4
2.1. Ujawnienie oporności na poziomie fenotypowym	5
2.2. Dominujące mechanizmy oporności pałeczek Gram-ujemnych	6
Cefalosporyny	8
Plazmidowe β -laktamazy	9
Karbapenemazy klasy A - KPC	9
Karbapenemazy klasy B - NDM, MBL	10
Karbapenemazy klasy D	11
3. Epidemiologia zakażeń wywołanych przez MDR-GNB	12
3.1. Enterobacteriaceae	12
3.2. Pseudomonas aeruginosa oporny na karbapenemy (CRPA)	13
3.3. Acinetobacter baumannii oporny na karbapenemy (CRAB)	14
4. Cefiderokol	17
4.1. Struktura chemiczna	17
4.2. Mechanizm działania	18
4.3. Wskazania	19
4.4. Właściwości farmakodynamiczne	19
4.5. Właściwości farmakokinetyczne	21
4.6. Szczególne populacje pacjentów	21
4.7. Interakcje	23
4.8. Tolerancja	23
4.9. Badania kliniczne	24
4.9.1. APEKS-NP	24
4.9.2. APEKS-CUTI	25
4.9.3. CREDIBLE-CR	25
4.9.4. GAME CHANGER	26
4.10. Opis wybranych przypadków klinicznych	27
4.10.1. Infekcja kości i stawów wywołana przez <i>A. baumannii</i> oporny na kolistynę	27
4.10.2. Cefiderokol w terapii wielolekoopornego zakażenia	28
5. Wnioski końcowe	29
Bibliografia	30
Wykaz rycin i tabel	38

1. Wstęp

Jednym z największych problemów i zagrożeń dla zdrowia publicznego na całym świecie jest rozprzestrzenianie się drobnoustrojów MDR-GNB (*multi-drug-resistant Gram-negative bacteria*) - wielolekoopornych pałeczek Gram-ujemnych, czyli bakterii opornych na przynajmniej trzy klasy antybiotyków. Szczególnie niepokojący jest wzrost oporności na antybiotyki ostatniej szansy takie jak karbapenemy. W Europie monitorowanie oporności na antybiotyki szczepów bakterii hodowanych z posiewów krwi i płynu mózgowo-rdzeniowego prowadzone jest przez Europejskie Centrum Kontroli i Prewencji Chorób (ECDC) w Sztokholmie, w ramach Europejskiej Sieci Monitorowania Lekooporności EARS-Net (ang. European Antimicrobial Resistance Surveillance Network). ECDC oszacowało, że w 2015r. w Europie odporne na antybiotyki bakterie odpowiadały za około 600 000 zakażeń i 27 000 zgonów, przy czym większość z nich była spowodowana właśnie przez MDR-GNB. Zakażenia MDR-GNB stanowią poważny problem kliniczny i epidemiologiczny, ponieważ są związane z dłuższym czasem hospitalizacji, częstszymi powikłaniami oraz wyższą śmiertelnością (nawet kilkukrotnie niż w zakażeniach szczepami wrażliwymi). Światowa Organizacja Zdrowia (WHO) zidentyfikowała 4 MDR-GNB jako krytyczne i w 2017 r. nadała im priorytet dla przyszłych badań: *Enterobacterales* oporne na cefalosporyny III generacji (3GCephRE) oraz oporne na karbapenemy (CR): *Acinetobacter baumannii* (CRAB), *Pseudomonas aeruginosa* (CRPA) i *Enterobacterales* (CRE). Opracowana przez WHO lista priorytetowych patogenów bakteryjnych, które stanowią największe zagrożenie z uwagi na lekooporność, wprowadza podział na trzy kategorie: krytyczną, wysoką i średnią, w zależności od pilności zapotrzebowania na nowe antybiotyki.

Krytyczna	Wysoki priorytet	Średni priorytet
• <i>Acinetobacter baumannii</i>, oporne na karbapenemy • <i>Enterobacterales</i> oporne na cefalosporyny trzeciej generacji • <i>Enterobacterales</i>, oporne na karbapenemy, produkujące β-laktamazy • <i>Mycobacterium tuberculosis</i> –oporne na rifampicynę	• <i>Enterococcus faecium</i> - oporne na wankomycynę • <i>Staphylococcus aureus</i> - oporne na metycylinę i wankomycynę • <i>Salmonella spp.</i> - oporne na fulorochinolony • <i>Shigella spp.</i>, oporne na fluorochinolony • <i>Pseudomonas aeruginosa</i>, oporne na karbapenemy • <i>Neisseria gonorrhoeae</i> — oporne na cefalosporyny trzeciej generacji i/lub fluorochinolony	• <i>Streptococcus pneumoniae</i> oporne na makrolidy • <i>Haemophilus influenzae</i> oporne na ampicilinę • Paciorkowce grupy A, oporne na makrolidy • Paciorkowce grupy B, oporne na penicylinę

Tabela 1 - Lista priorytetowych patogenów bakteryjnych WHO [4]

Narastająca lekooporność pałeczek Gram-ujemnych to realne zagrożenie dla świata XXI wieku mogące prowadzić do "postantybiotykowej" ery, w której nawet łagodne zakażenie może okazać się śmiertelne. Zapobieganie antybiotykooporności wymaga skoordynowanych działań na poziomie lokalnym i globalnym, obejmujących m.in. edukację podnoszącą świadomość specjalistów w ochronie zdrowia oraz społeczeństwa na temat zagrożeń wynikających z tego zjawiska, wzmacnianie nadzoru mikrobiologicznego, stosowanie racjonalnej antybiotykoterapii oraz rozwój nowych leków i terapii alternatywnych.

2. Główne mechanizmy bakteryjnej lekooporności

Oporność drobnoustrojów na antybiotyki jest problemem ważnym i trudnym pod względem klinicznym. Drobnoustrój jest oporny na lek, kiedy wartość minimalnego stężenia hamującego (MIC) jest większa od najwyższego dającego osiągnąć się w warunkach *in vivo* (i jednocześnie nietoksycznego) stężenia we krwi lub w tkankach [6]. Bakterie mogą nabywać oporność w wyniku różnych procesów genetycznych, takich jak mutacje lub mogą być naturalnie odporne na określoną grupę antybiotyków np. enterokoki naturalnie wytwarzają PBP (białka wiążące penicylinę) o zmniejszonym powinowactwie do antybiotyków β -laktamowych. Oporność wtórna może być warunkowana informacją genetyczną zakodowaną w chromosomie lub może zostać nabyta poprzez transfer genów. Oporność chromosomalna powstaje w wyniku mutacji w obrębie chromosomu bakteryjnego i będzie przekazywana pionowo na następne generacje, ale nie na inne bakterie. Mutacja w genie gyrazy u *Escherichia coli* i związana z nią oporność na furorochinolony [7] czy mutacja w genie katG kodującym katalazę-peroksydazę u *Mycobacterium tuberculosis* warunkująca oporność na izoniazyd to typowe przykłady mutacji chromosomalnej [8]. Oporność chromosomalna rozwija się wolniej niż plazmidowa i obejmuje różne mechanizmy. Tymczasem oporność pozachromosomalna może być przekazywana między bakteriami, nawet gatunków odrębnych taksonomicznie, za pośrednictwem materiału genetycznego występującego w formie plazmidów. Plazmidy to dodatkowe, ruchome, koliste cząsteczki DNA umieszczone poza chromosomem, charakteryzujące się niezależną od chromosomu replikacją oraz zdolnością do przemieszczania się do innych komórek. Poza genami determinującymi oporność mają one zazwyczaj jeszcze region, zawierający tzw. czynnik przenoszenia oporności, pośredniczący w przenoszeniu plazmidu w procesie koniugacji. Przekazywanie materiału genetycznego za pośrednictwem koniugacji jest dominującym procesem u bakterii Gram-ujemnych. W procesie koniugacji bakteria-dawca przekazuje jedną nić plazmidu koniugacyjnego poprzez przewód białkowy tzw. mostek koniugacyjny do komórki biorcy. Następnie obie komórki syntetyzują komplementarną nić, tworząc pełen plazmid. Proces umożliwia szybkie rozprzestrzenianie się oporności na antybiotyki i nie wymaga śmierci komórki dawcy. W literaturze opisano przypadki rzeczywistego *in vivo* transferu plazmidów zawierających geny oporności między różnymi gatunkami bakterii w przewodzie pokarmowym pacjenta. Przykładem może być roczne niemowlę, pochodzące z Tunezji, hospitalizowane z powodu wad wrodzonych rozszczepu kręgosłupa oraz wytrzewienia kloakalnego, w celu przeprowadzenia zabiegów rekonstrukcyjnych. Przed zabiegiem analiza kału wykazała nosicielstwo *Klebsiella pneumoniae* (K1) opornego na cefotaksym i wrażliwego na imipenem. Operacja była skomplikowana z uwagi na ropień i zrośnięcie spojenia łonowego. W posiewie treści ropnej wykryto szczep *E.coli* oporny na ampicilinę oraz szczep *P.aeruginosa* oporny na ceftazydim. Po operacji podawano przez 20 dni imipenem i amikacynę, pod koniec antybiotykoterapii we florze bakteryjnej jelita krętego wyhodowano ten sam szczep *K.pneumoniae* oporny na cefotaksym o zmniejszonej wrażliwości na

imipenem (K2). Następnie doszło do rozwoju dwóch zakażeń układu moczowego wywołanych przez *E.coli* oporne na ampicilinę, oba przypadki leczono cefotaksymem i gentamycyną. Trzecia hodowla flory jelitowej wykazała wzrost zarówno szczepu *E.coli* opornego na cefotaksym jak i poprzedniego izolatu *K.pneumoniae* (K2). W opisywanym przypadku najprawdopodobniej niemowlę nabyło szczep *K.pneumoniae* produkujący β -laktamazę plazmidową ACC-1 AmpC w Tunezji. Następnie, w trakcie leczenia, pod wpływem imipenemu, spontaniczna mutacja doprowadziła do utraty białka błony zewnętrznej i zwiększenia minimalnego stężenia hamującego imipenemu. Istotniejsze jest jednak przeniesienie ACC-1 AmpC *in vivo* do szczepu *E.coli* opornego na ampicilinę. Zjawisko to zostało potwierdzone eksperymentalnie i stanowi dowód transferu poziomego AmpC między różnymi gatunkami Enterobacteriaceae u człowieka. Z tego względu monitorowanie kolonizacji zarówno podczas przyjęcia do szpitala, jak i po złożonej antybiotykoterapii ma znaczenie nie tylko epidemiologiczne, ale też prognostyczne i terapeutyczne [9].

Innymi sposobami przenoszenia genów oporności jest transdukcja i transformacja. W procesie transdukcji gen przenosi wirus bakteryjny - bakteriofag. Proces ten jest swoisty gatunkowo, a jednym z głównych przykładów jest przenoszenie plazmidów warunkujących wytwarzanie β -laktamazy w obrębie szczepów gronkowcowych. Transformacja polega tymczasem na bezpośrednim wnikanii DNA z ulegającej lizie komórki dawcy do komórki biorcy [5].

Mniejszymi od plazmidów, ruchomymi fragmentami DNA, nośnikami genów oporności są transpozony i integrony. Transpozony to bardzo małe elementy podwójnego łańcucha DNA, które nie podlegają autonomicznej replikacji. Przemieszczają się z chromosomu na plazmid lub z jednych plazmidów do innych. Jeśli lokalizują się na plazmidzie koniugacyjnym, to wówczas są przenoszone razem z nim do innych komórek. Transpozony mogą być też przenoszone odwrotnie tj. z plazmidu na chromosomalny DNA. Integrony są z kolei fragmentami genów bakterii, które zostały uzyskane za pośrednictwem enzymu integrazy kaset genowych. Z punktu widzenia rozwoju oporności istotne jest to, że jeden integron może włączyć wiele kaset genowych, a następnie różne geny oporności są przenoszone w całości za pośrednictwem plazmidu do innej bakterii. Integrony przyczyniają się do szybkiego rozprzestrzeniania się oporności wielolekowej oraz odgrywają kluczową rolę w adaptacji bakterii do presji antybiotykowej [5,6].

Drobnoustroje wielolekooporne często są przyczyną zakażeń szpitalnych, którym sprzyjają zaburzenia odporności immunologicznej, występujące często u pacjentów w podeszłym wieku, a także na skutek współistniejących chorób, leczenia cytostatykami lub nieuzasadnionego podawania antybiotyków o szerokim spektrum. Zakażenia wywołane przez szczepy wielolekooporne zwiększają śmiertelność i chorobowość, wydłużają czas hospitalizacji [10], generują wyższe koszty leczenia, zwiększają ryzyko epidemii szpitalnych i zagrażają skuteczności procedur medycznych [11].

2.1. Ujawnienie oporności na poziomie fenotypowym

Komórka bakteryjna po nabyciu genu oporności na antybiotyk lub grupę antybiotyków może uwidaczniać nowo nabytą cechę na kilka sposobów:

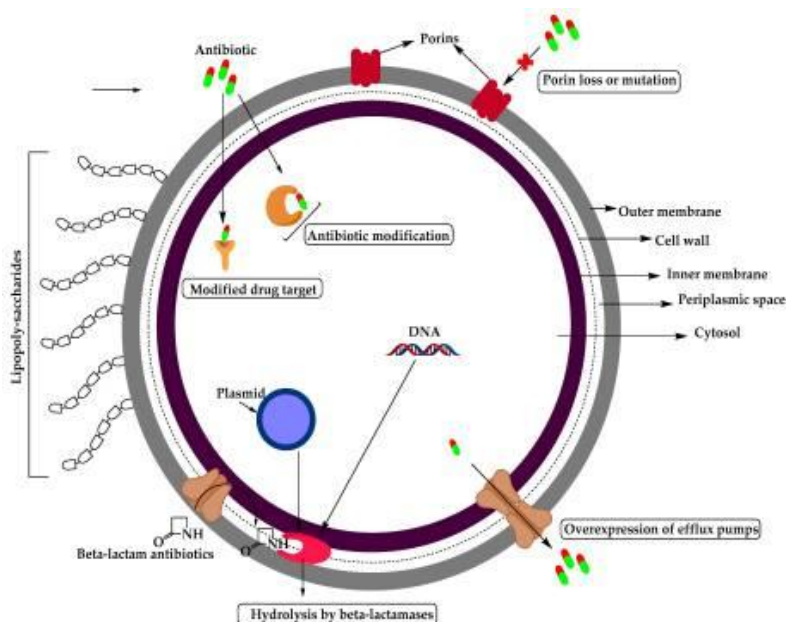
1. Drobnoustroje wytwarzają enzymy, które modyfikując lub rozkładając cząsteczkę antybiotyku, prowadzą do jej unieczynnienia.
2. Następuje modyfikacja miejsca docelowego działania antybiotyku - oporność receptorowa.

3. Dochodzi do zmiany barier przepuszczalności (zamknięcia lub utraty kanałów porowych, przez które antybiotyk wnika do komórki).
4. Bakterie aktywnie usuwają substancję czynną z komórki na zasadzie "pompy" (*active efflux*).
5. Komórki bakteryjne modyfikują lub omijają cel działania antybiotyku przez alternatywny szlak metaboliczny.
6. Dochodzi do syntezy nowego białka wiążącego peniciliny (PBP), które nie ma powinowactwa i nie wiąże antybiotyku, a zachowuje swoją funkcję w syntezie ściany komórkowej.

Istnieją różne mechanizmy oporności wobec tej samej cząsteczki antybiotyku, a jedna komórka bakteryjna może dysponować kilkoma z nich.

2.2. Dominujące mechanizmy oporności pałeczek Gram-ujemnych

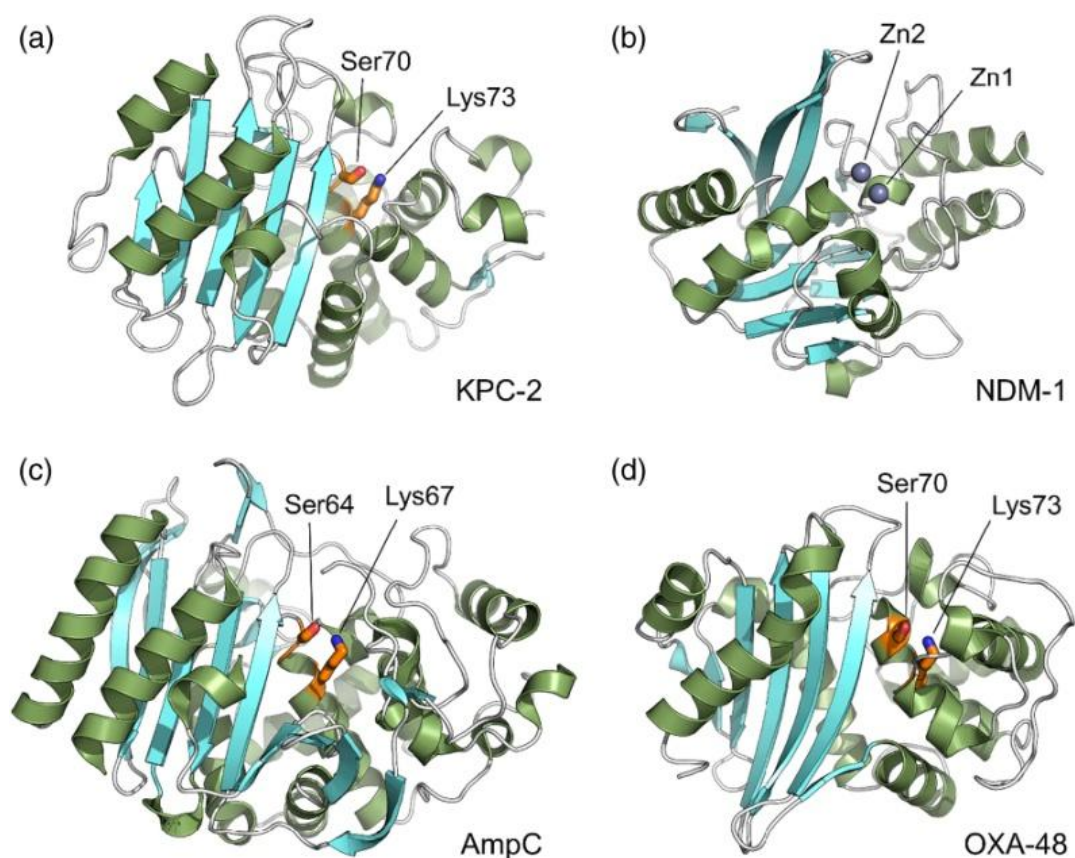
Pałeczki Gram-ujemne, takie jak *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* czy *Acinetobacter baumannii*, dysponują różnorodnymi i często współistniejącymi mechanizmami oporności. Wśród nich najważniejsze klinicznie są mechanizmy enzymatyczne, w tym produkcja β -laktamaz, a także mechanizmy barierowe, nadekspresja pomp efflux czy modyfikacja miejsc docelowych działania antybiotyków (Ryc.1). Oporne pałeczki Gram-ujemne (MDR-GNB) są odpowiedzialne za większość przypadków zapalenia płuc związanego z wentylacją mechaniczną, zakażeń krwioobiegu związanych z cewnikowaniem i innych przypadków sepsy nabytej na oddziale intensywnej terapii, takich jak zakażenia dróg moczowych [12].



Ryc.1 Struktura bakterii Gram-ujemnej i mechanizmów jej oporności

Enzymy β -laktamazy w wyniku hydrolizy unieczynnają antybiotyki posiadające w swojej budowie czterocząonowe wiązanie amidowe pierścienia β -laktamowego (peniciliny, cefalosporyny, karbapenemy, monobaktamy). Klasyfikacja molekularna (Amblera) wprowadza podział β -laktamaz na cztery klasy na podstawie ich centralnej domeny

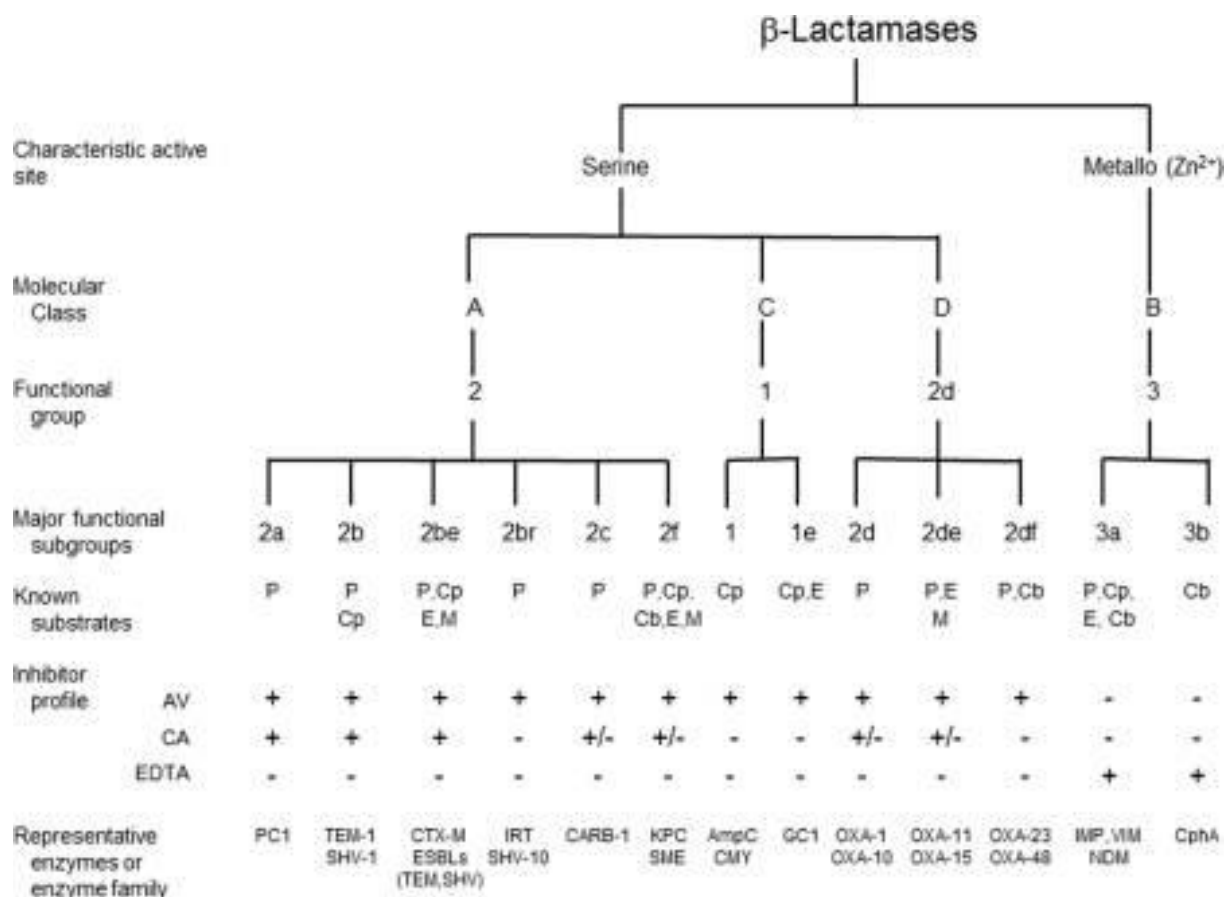
katalitycznej i preferencji substratowych. Enzymy z klasy A,C i D w centrum aktywnym mają aminokwas - serynę, podczas gdy enzymy z klasy B to metalo- β -laktamazy (MBL) z cynkiem w miejscu aktywnym. Spośród nich klasy A,B i D obejmują karbapenemazy, podczas gdy enzymy klasy C hydrolizują głównie cefalosporyny [5, 13].



Ryc. 2 Struktura reprezentatywnych β -laktamaz z każdej klasy - A,B,C,D. Reszty katalityczne serynowych β -laktamaz zostały oznaczone kolorem pomarańczowym, a jony cynkowe zostały przedstawione jako szare kulki [14].

Równie popularny jest podział wg K.Bush, klasyfikujący β -laktamazy według spektrum działania i cech funkcjonalnych:

- Grupa 1 (C) - cefalosporynazy (AmpC), które nie są hamowane przez kwas klawulanowy
- Grupa 2 (A,D) - penicylinazy i cefalosporynazy hamowane przez kwas klawulanowy
- Grupa 3 (B) - metaloenzymy, nie są hamowane przez kwas klawulanowy, tylko przez EDTA (kwas etylenodiaminotetraoctowy)
- grupa 4 - różne β -laktamazy z nieokreślonym miejscem aktywnym oraz należnością klasową [5]



Ryc. 3 Związki molekularne i funkcjonalne między β-laktamazami. AV - awibaktam, CA - kwas klawulanowy, Cb - karbapenem, Cp - cefalosoryna, E - cefalosporyna o rozszerzonym spektrum działania, M - monobaktam, P - penicilina [20,21].

Cefalosporynazy

Mogą być wytwarzane przez wszystkie bakterie Gram ujemne z rodziny *Enterobacteriaceae*, różnice dotyczą fenotypowej ekspresji. Są odporne na działanie typowych inhibitorów β-laktamaz. Ekspresja cefalosporynaz chromosomalnych może być konstytutywna (np. *E.coli*, *Acinetobacter*), czyli niezależna od obecności antybiotyku w środowisku lub indukcyjna, kiedy ilość i aktywność wytwarzanego enzymu zależy od obecności w środowisku antybiotyku (induktora). Szczepy wytwarzające enzymy indukcyjne w wyniku mutacji chromosomalnych mogą zmienić ekspresję na konstytutywną. Wyselekcjonowane w ten sposób szczepy są odporne na wszystkie antybiotyki β-laktamowe, z wyjątkiem karbapenemów. AmpC chromosomalne (naturalne) w warunkach szpitalnych najczęściej spotykane są u szczepów *Enterobacter cloacae*, *Citrobacter freundii*, *Serratia mercenscens*, *Providencia spp.*, *Morganella morganii*. Cefalosporynazy plazmidowe (nabyte) coraz częściej występują u *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Salmonella spp.* i mogą szybko rozprzestrzeniać się w środowisku szpitalnym. Oporność na większość β-laktamów prowadzi do ograniczenia możliwości leczenia, szczególnie pacjentów intensywnej terapii i onkologicznych. Błędne rozpoznanie szczepu AmpC jako ESβL może prowadzić do niewłaściwego doboru antybiotyku [15,16]. Często jedyną skuteczną opcją terapeutyczną pozostają karbapenemy, które są silnymi induktorami AmpC, ale złymi substratami dla tych enzymów, stąd wynika konieczność doprowadzenia leczenia do samego końca [5].

Plazmidowe β -laktamazy

Należą do nich penicylinazy np. enzymy wytwarzane przez oporne na penicylinę szczepy *Staphylococcus aureus* oraz β -laktamazy o szerokim spektrum substratowym wytwarzane głównie przez pałeczki Gram-ujemne. Enzymy te cechują się ekspresją konstytutywną. Wśród plazmidowych β -laktamaz o szerokim profilu substratowym można wyróżnić klasyczne formy: TEM lub SHV oraz enzymy o rozszerzonym profilu substratowym - ES β L (extended spectrum β -lactamases). Klasyczne formy TEM i SHV rozkładają wszystkie antybiotyki z grupy penicilin i w mniejszym stopniu cefalosporyny I generacji. Wobec tych szczepów aktywne są: cefalosporyny II/III/IV generacji, cefamycyny, peniciliny z inhibitorami, monobaktamy i karbapenemy. Najczęściej występują wśród szczepów pałeczek Gram-ujemnych opornych na penicylinę np. *Haemophilus influenzae*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Neisseria gonorrhoeae*. Pierwotne enzymy ES β L były wariantami TEM i SHV, w których substytucje aminokwasów prowadziły do zmiany profilu substratowego, obejmując cefalosporyny o rozszerzonym spektrum. Do przyczyn szybkiej selekcji szczepów wielolekoopornych można zaliczyć szerokie stosowanie enzymów beta-laktamowych w leczeniu chorych z upośledzoną odpornością oraz w oddziałach intensywnej terapii. Wraz z upowszechnieniem się sekwencjonowania genów w celu identyfikacji genów β -laktamaz w izolatach klinicznych, zidentyfikowano wiele wariantów wspólnych enzymów TEM i SHV. Do chwili obecnej zidentyfikowano 243 warianty TEM i 228 wariantów SHV, chociaż nie wszystkie z nich posiadają fenotyp ES β L [5,17]. ES β L rozkładają cefalosporyny II, III i IV generacji [5]. Enzymy o rozszerzonym profilu substratowym występują głównie u bakterii Gram-ujemnych *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*. Enzymy typu ES β L są hamowane przez inhibitory β -laktamaz. Wytwarzaniu ES β L często towarzyszy oporność na inne grupy antybiotyków, szczególnie fluorochinolony i aminoglikozydy, co wynika z obecności skojarzonych genów oporności na wspólnych plazmidach [18,19]. W leczeniu ciężkich zakażeń ES β L(+) rekomendowane są karbapenemy, które pozostają najskuteczniejszą opcją terapeutyczną.

Karbapenemazy klasy A - KPC

Największe znaczenie kliniczne i epidemiologiczne wśród karbapenemaz klasy A posiadają enzymy KPC, będąc jednym z trzech najpowszechniejszych karbapenemaz *Enterobacterales* [22,23]. Pierwszy enzym KPC-1 wyizolowano z klinicznego szczepu *Klebsiella pneumoniae*. KPC-1 posiadała zdolność do hydrolizy penicilin, cefalosporyn, karbapenemów i monobaktamów. Kwas klawulanowy i tazobaktam hamowały jego aktywność, przy czym tazobaktam charakteryzował się silniejszym działaniem [24]. W ciągu kilku lat od identyfikacji KPC-1 opisywano kolejne warianty enzymów. KPC-2 opisano w 2003 r., jednak dokładne analizy wykazały, że jest to enzym tożsamy z KPC-1, dlatego obecnie oba określa się jako KPC-2 [24,25]. Następujące szybko mutacje w genie kodującym ten typ enzymów spowodowały wystąpienie w krótkim czasie dalszych wariantów karbapenemaz tj. KPC-3 [26] i KPC-4 [27]. Obecnie aktywność KPC obejmuje praktycznie wszystkie β -laktamy tj. peniciliny, cefalosporyny I-IV generacji, karbapenemy i monobaktamy [23,28,29]. Spośród nich słabymi substratami są cefoksytyna i ceftazydim, jednak to nie oznacza, że szczepy KPC są wrażliwe na te antybiotyki [23]. Wprowadzona obecnie do leczenia nowa cefalosporyna - cefiderokol wykazuje wysoką aktywność wobec szczepów KPC, jednak na razie doświadczenie kliniczne w jej stosowaniu jest niewielkie. KPC są wydajnie hamowane przez inhibitory β -laktamowe, jednak są oporne na ich połączenia z penicilinami [23,28,29]. Wprowadzone

niedawno, nowe nie β -laktamowe inhibitory β -laktamaz silnie hamują KPC i zawierające je połączenia: ceftazydym-awibaktam, imipenem-relebaktam i meropenem-waborbaktam dobrze sprawdzają się w leczeniu zakażeń wywołanych przez szczepy KPC⁺ [44]. Największe doświadczenie kliniczne zebrano podczas stosowania ceftazydymu z awibaktamem, jednak w trakcie leczenia zakażeń wywołanych przez szczepy *Klebsiella pneumoniae* produkujące KPC-3 może dochodzić do selekcji mutantów wykazujących oporność na wspomniane połączenie. Zjawisko to zostało opisane przez Göttiga i wsp. [31], którzy wykazali, że mutacja punktowa **D179Y** w genie **bla_KPC-3** prowadzi do wzrostu aktywności enzymu wobec ceftazydymu oraz zmniejszenia podatności na działanie awibaktamu. Co istotne, mutacja ta jednocześnie wiązała się z częściową rewersją wrażliwości na karbapenemy (obniżenie wartości MIC). Oporność powstała *in vivo* w czasie leczenia ceftazydymem/awibaktamem, co podkreśla ryzyko selekcji szczepów opornych pod wpływem terapii i konieczność monitorowania molekularnego i oznaczania MIC w przebiegu leczenia zakażeń wywołanych KPC-3, zwłaszcza podczas stosowania wspomnianego połączenia. W transmisji genów KPC pośredniczyć mogą nie tylko małe elementy genetyczne, bardzo istotne jest również rozprzestrzenianie klonalne [32] tzn. transmisja drobnoustrojów posiadających geny *bla*_{KPC} w swoich komórkach. Wiele lat dominującą rolę odgrywały w tym szczepy *K.pneumoniae* określonego klonu ST258, z czasem rozszerzone do linii klonalnej CG258, uznawanej za przyczynę światowej epidemii szczepów KPC-2 i KPC-3.

Karbapenemazy klasy B - NDM, MBL

NDM (ang. *New delhi Metallo- β -Lactamase*) to enzymy należące do klasy metalo- β -laktamaz (MBL), których aktywność zależy od jonów cynku i które posiadają naturalną zdolność do hydrolizy karbapenemów [33]. MBL są podzielone na trzy klasy: B1, B2 i B3. Zdecydowana większość MBL (B1 i B3), z dwoma jonami cynku w miejscu aktywnym, posiada szersze spektrum substratowe obejmujące penicyliny i cefalosporyny I-IV generacji, a jedyną grupą antybiotyków odporną na hydrolizę stanowią monobaktamy tj. aztreonam. Enzymy klasy B2 mają tylko jeden aktywny jon cynku, podczas gdy wiązanie drugiego jonu cynku hamuje ich aktywność katalityczną, dlatego hydrolizują tylko karbapenemy, ale nie cefalosporyny i penicyliny [34,35]. Geny kodujące NDM zlokalizowane są głównie na plazmidach, dlatego mogą być przenoszone między szczepami bakteryjnymi na drodze transferu wertykalnego i horyzontalnego. Odgrywa to szczególne znaczenie w rozprzestrzenianiu się tego typu oporności, zwłaszcza w środowisku szpitalnym. Kluczowe dla działania wszystkich NDM są jony cynku. Interakcja pomiędzy enzymem i substratem jest możliwa dzięki związanym w miejscu aktywnym jonom cynku. Jony te aktywują również cząsteczkę wody, z której na skutek oderwania protonu powstaje jon wodorotlenkowy, który poprzez atak nukleofilowy na atom węgla grupy karbonylowej prowadzi do hydrolizy pierścienia β -laktamu [36,37,38]. Szczególną uwagę należy zwrócić na lokalizację NDM w komórce, która różni się od lokalizacji innych MBL. NDM jest lipoproteiną, która zakotwiczona jest w zewnętrznej błonie bakterii Gram-ujemnych [39,40]. Pozostałe MBL są rozpuszczalnymi białkami periplazmatycznymi. Zakotwiczenie w błonie wpływa na większą stabilność NDM, nawet w warunkach niedoboru cynku, który powstaje w wyniku uwalniania białka chelatującego (kalprotektyny) przez gospodarza w miejscu zakażenia. Wynikające z tego niedobory cynku mogą zakłócać działanie MBL. Zakotwiczenie NDM w błonie ułatwia wydzielanie tego enzymu w pęcherzykach błony zewnętrznej (OMV). Pęcherzyki zawierające NDM mogą chronić sąsiednie populacje bakterii przed związkami β -laktamowymi i mogą przenosić sam enzym, jak i gen kodujący NDM - *bla*_{NDM} [40,41], co przyczynia się do rozprzestrzeniania tego typu

oporności. MBL nie są w żaden sposób hamowane przez inhibitory β -laktamowe. Spośród wprowadzonych niedawno, nowych cefalosporyn V generacji, tylko cefiderokol wykazuje aktywność *in vitro* w stosunku do szczepów MBL+, jednakże doświadczenie kliniczne z zastosowaniem tego preparatu jest na razie niewielkie [42,43]. Nowe inhibitory β -laktamaz: ceftazydym-awibaktam, imipenem-relebaktam i meropenem-waborbaktam nie wykazują aktywności wobec szczepów MBL dodatnich. Nadzieję wiązane są z znajdującymi się w zaawansowanych fazach badań klinicznych połączeniami z kolejnymi diazabicyklookontanami (zidebaktam i nakubaktam - aktywność nie wynika z inhibicji MDL) lub cyklicznymi kwasami boronowymi (taniborbaktam - inhibicja MBL) [23,44,45]. Największe problemy stwarzają wytwarzające nabyte MBL szczepy typowych patogenów zakażeń szpitalnych, głównie pałeczek *Enterobacterales*, *Pseudomonas aeruginosa* i w mniejszym stopniu *Acinetobacter* spp. [46,47]. Najważniejsze klinicznie i epidemiologicznie u *Enterobacterales* są enzymy NDM [48]. Kolejne typy metalo- β -laktamaz IMP i VIM, występują regularnie u pałeczek jelitowych, niemniej istotnym ich producentem w środowisku szpitalnym jest *Pseudomonas aeruginosa* [2]. Wzory oporności na β -laktamy szczepów IMP+, VIM+ o NDM+ odpowiadają aktywności MBL, , przy czym wrażliwość na aztreonam pojawia się wśród nich stosunkowo rzadko z powodu częstej, dodatkowej obecności β -laktamaz typu ESBL lub AmpC [47,49]. Oznacza to, że szczepy MBL+ z reguły wykazują oporność na wszystkie antybiotyki β -laktamowe z wyjątkiem cefiderokolu oraz kombinacji aztreonam-ceftazydym-awibaktam, w której awibaktam służy do inhibicji ESBL lub AmpC, chroniąc w ten sposób aztreonam [50]. MBL stale ewoluują, generując nowe warianty enzymów. W rodzinie VIM najczęstsze są linie VIM-1 i VIM-2. VIM-2 przeważają u *Pseudomonas aeruginosa*, tymczasem linia VIM-2 dominuje u pałeczek *Enterobacterales*. W przypadku NDM odnotowano dotąd około 45 wariantów przy czym w populacjach drobnoustrojów ogromną przewagę posiada NDM-1 [51], ale w ostatnim czasie odnotowuje się rosnącą rolę NDM-5, który warunkuje wyższe wartości MIC karbapenemów niż NDM-1 [52].

Karbapenemazy klasy D

Najbardziej zróżnicowana kategoria β -laktamaz, z których większość najlepiej hydrolizuje penicyliny izoksazolilowe (oksacylinę i kloksacylinę), dlatego nazywane są oksacylinazami (OXA) [53,54]. Karbapenemazy (ang. carbapenem-hydrolyzing Class D β -lactamases - CHDL) stanowią mniejszość wśród oksacylinaz i jest to naturalna cecha pewnych linii ewolucyjnych w obrębie klasy. CHDL zidentyfikowano jako enzymy własne przede wszystkim u gatunków z rodzaju *Acinetobacter*, *Shewanella* i *Aeromonas*. Niektóre z nich zapoczątkowały rodziny z nabytymi CHDL, z których część stanowi główną przyczynę oporności na karbapenemy *Acinetobacter* spp. (szczególnie *Acinetobacter baumannii*, inne z kolei są ważne u *Enterobacterales* [23]. Rodzina OXA-48 (wywodząca się od *Shewanella* spp.) jest charakterystyczna dla pałeczek jelitowych [55]. Kolejne typowe dla *A.baumannii* nabyte CHDL z rodzin OXA-23, OXA-24/-40 i OXA-58 są odnotowywane u pałeczek jelitowych, podobnie jak naturalny u *A.baumannii* enzym OXA-51, czy nabyta i zidentyfikowana u *P.aeruginosa* OXA-198 [23,56]. Aktywność enzymów typu OXA-48 (i innych CHDL) obejmuje tylko penicyliny, cefalosporyny I generacji i karbapenemy, których wydajność hydrolizy jest raczej niewielka [55,57]. Inaktywacji nie ulegają cefalosporyny III i IV generacji, monobaktamy, a także nowa cefalosporyna - cefiderokol [55,57,58]. Podobnie do innych enzymów z klasy D, CHDL nie są dobrze hamowane przez kwas klawulanowy, sulbaktam i tazobaktam, dlatego ich połączenia nie znajdują zastosowania, a wśród nowych inhibitorów nie- β -laktamowych tylko awibaktam jest skuteczny, w mniejszym jednak stopniu niż wobec KPC [23,44]. Dlatego

w leczeniu zakażeń wywołanych przez OXA-48 + zalecane jest połączenie ceftazydym-awibaktam, podczas gdy połączenia imipenem-relebaktam oraz meropenem-waborbaktam są nieskuteczne [44,55]. Wśród omawianych oksacylinaz wyjątek stanowi OXA-163 i jej bezpośrednie pochodne (m.in. OXA-247 i OXA-405), które utraciły zdolność do hydrolizy karbapenemów, a nabyły ją względem cefalosporyn stając się enzymami przypominającym ESβL [23,59]. Różnorodność fenotypowa szczepów *Enterobacterales* OXA-48+ jest większa niż KPC+, VIM+ i NDM+ [23,55,57]. Pojawiają się szczepy wykazujące oporność zaledwie na penicyliny i ich połączenia z inhibitorami β-laktamowymi oraz jedynie z obniżoną wrażliwością na karbapenemy z wartościami MIC w okolicach 0,25-0,5mg/l. Jednakże u szczepów OXA-48+, podobnie do innych CPE, dodatkowo występują ESβL (lub AmpC), co wyklucza możliwość zastosowania cefalosporyn III i IV generacji oraz aztreonamu. W 2013r. ukazało się doniesienie o modyfikacji elementu genetycznego zawierającego gen *bla*_{OXA-48} tak, że nabył on dodatkowo powszechny gen ESBL *bla*_{CTX-M-15}, co genetycznie uwarunkowało jednocześnie wytwarzanie dwóch β-laktamaz hydrolizujących wszystkie klasyczne β-laktamy [23,60]. Dodatkowo defekt kanałów porynowych, rearanżacje promotorów genów *bla*_{OXA-48} i wzrost ich ekspresji oraz nagromadzenie β-laktamaz w szczepach OXA-48 podnosi oporność na karbapenemy do wysokich poziomów [23,61,62,63]. Badania laboratoryjne wykazały, że szczególnie wydajny jest efekt utraty poryn [61,63], podobnie jak ESβL, obserwowany często u szczepów OXA-48+, co powoduje, że szczepy odporne na antybiotyki β-laktamowe izolowane są rutynowo. Z uwagi na niskie lub pośrednie wartości MIC dla karbapenemów izolatów OXA-48, ich wykrycie w rutynowej diagnostyce jest utrudnione i zwraca się uwagę na potrzebę szczególnej staranności przy ich diagnostyce [55].

3. Epidemiologia zakażeń wywołanych przez MDR-GNB

3.1. Enterobacteriaceae

Dane Europejskiego Centrum Kontroli i Prewencji Chorób wskazują, że częstość zakażeń wywołanych przez odporne na karbapenemy szczepy *K.pneumoniae* zwiększyła się w Europie z 32 548 w 2018r. do 46 847 w 2022r., co oznacza wzrost o 44%, tymczasem dane dla *E.coli* wyniosły 120 215 w 2018r. i 147 793 w 2022r. co stanowi wzrost o 23%. Zgodnie z przedstawionymi danymi raport ECDC z 2022r. stwierdza utrzymujący się wysoki odsetek szczepów *K.pneumoniae* opornych na karbapenemy - w Polsce na poziomie 10-25%, z kolei oporność *E.coli* na karbapenemy pozostaje niska i wynosi 0,2%. W przypadku pałeczki okrężnicy istotnym problemem jest jej ograniczona wrażliwość na fluorochinolony i cefalosporyny III generacji [2,23]. W 2021 r. do sieci EARS-Net w Polsce zgłoszono 2376 izolatów tego gatunku. Stwierdzono następujące odsetki szczepów opornych *E. coli*: na aminopenicyliny 60,6%, na cefalosporyny III generacji 18,7%, na fluorochinolony 33,1%, na aminoglikozydy 13,7%, natomiast oporność na trzy grupy leków (MDR) cefalosporyny III generacji, fluorochinolony i aminoglikozydy - 10,2%. Porównując do lat poprzednich – od 2015 r. obserwujemy znaczący wzrost oporności pałeczek na fluorochinolony z 27,9 do 33,1%, a także na cefalosporyny III generacji z 11,9 do 18,7% oraz oporności typu MDR z 6,1 do 10,2% [65]. Dane zbierane przez Krajowy Ośrodek Referencyjny ds. Lekowrażliwości Drobnoustrojów (KORLD) w ramach sieci EARS-Net wskazują, że w Polsce w latach 2017-2021 zaobserwowano wzrost odsetka oporności na karbapenemy u *K. pneumoniae* izolowanych z posiewów krwi z 6,4% w 2017 r. do 19,5% w roku 2021. Było to głównie związane z rozprzestrzenianiem się szczepów z karbapenemazą NDM, ale również wzrostem liczby zakażeń wywoływanych przez szczepy z karbapenemazą KPC [23]. CPE charakteryzują

się bardzo dużą łatwością rozprzestrzeniania i przekazywania genów oporności, dodatkowo sprzyja im szeroki rezerwuar (organizmy ludzi, zwierząt) i zdolność do wywoływania różnorodnych zakażeń, co skutkuje wysokim potencjałem epidemicznym i jest przyczyną ognisk epidemicznych w szpitalach i ośrodkach opieki długoterminowej [23]. CPE szerzą się na drodze bezpośrednich kontaktów, często za pośrednictwem rąk personelu, sprzętu medycznego (np. endoskopy) oraz środowiska szpitalnego (umywalki, toalety) [64]. Śmiertelność w przebiegu zakażeń CPE waha się od 30-70 [23,30]. Częstość zgonów jest ok. dwukrotnie wyższa niż w zakażeniach wywoływanych przez pałeczki Enterobacterales wrażliwe na karbapenemy, co wynika z dużego ryzyka nietrafienia z leczeniem empirycznym i bardzo ograniczonych opcji terapeutycznych [66]. Wśród czynników ryzyka kolonizacji/zakażenia należy wymienić: hospitalizację, ekspozycję na antybiotyki, pobyt w oddziale intensywnej terapii lub oparzeniowym, ciężka immunosupresja, chemioterapia, przeszczep komórek krwiotwórczych lub narządu, stosowanie procedur inwazyjnych (mechaniczna wentylacja, cewnikowanie), zabieg chirurgiczny, ciężka choroba podstawowa w tym cukrzyca i niewydolność nerek wymagająca dializoterapii, niepełnosprawność wymagająca wsparcia w podstawowych czynnościach życiowych, pobyt w ośrodku opieki długoterminowej, wcześniejsze zakażenie/kolonizacja CPE, kontakt z osobą skolonizowaną/zakażoną CPE [23,67,68]. HAI (ang. Healthcare-Associated Infection) są wywoływane nie tylko przez gatunki *Klebsiella pneumoniae* i *Escherichia coli* ale także *Enterobacter* spp., *Proteus* spp., *Serratia* spp. oraz *Citobacter* spp. [69]. Zakażenia szpitalne to jednak nie jedyny problem kliniczny związany z MDR-GNB, a oporność bakterii nie jest ograniczona tylko do zakładów opieki zdrowotnej. W Stanach Zjednoczonych, Europie i Azji coraz częściej raportowane są pozaszpitalne infekcje układu moczowego wywołane przez *E.coli* wytwarzające CTX-M czy oporne na fluorochinolony [70].

3.2. *Pseudomonas aeruginosa* oporny na karbapenemy (CRPA)

Zakażenia wywołane tą tlenową, Gram-ujemną, niefermentującą pałeczką mogą się zlokalizować w każdym miejscu, rozwijają się jednak przede wszystkim w miejscach wilgotnych - przy rurkach tracheostomijnych, cewnikach, ranach [69]. Drobnoustrój ten odpowiada za zakażenia dolnych dróg oddechowych (w tym związane z wentylacją mechaniczną), infekcje dróg moczowych, sepsę, zapalenie wsierdza, zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, ropnie mózgu, zakażenia kości/stawów, zakażenia ran pooperacyjnych i poparzeniowych. Często odpowiada za ciężkie, uogólnione infekcje, które kończą się zgonem [69,71]. Istotny problem *Pseudomonas aeruginosa* stanowi u chorych na mukowiscydozę, ponieważ obecność gęstego, zalegającego śluzu w płucach sprzyja rozwojowi tej bakterii [72,73]. W Polsce ponad połowa dorosłych pacjentów z mukowiscydozą jest przewlekłe skolonizowana przez *P.aeruginosa*, co niesie za sobą znaczny wzrost ryzyka klinicznego, w tym śmiertelności. Ponadto drobnoustrój ten może być przyczyną zakażeń związanych ze sprzętem medycznym, z powodu zdolności do wytwarzania biofilmu, który umożliwia przyleganie do plastikowych materiałów, tworzyw sztucznych i cewników [74]. Pałeczki niefermentujące wytworzyły trzy podstawowe mechanizmy oporności na karbapenemy: produkcja enzymów hydrolizujących antybiotyków - głównie β -laktamaz z grupy B, modyfikacja poryn, które umożliwiają transport antybiotyku do komórki bakteryjnej oraz produkcja białek pomp błonowych. Za oporność na karbapenemy pałeczek *P.aeruginosa* odpowiadają najczęściej MBL, wśród których wymienia się: IMP, VIM, SPM, GIM, AIM, DIM oraz znacznie rzadziej karbapenemazy z klasy A - KPC oraz D-OXA [71]. Karbapenemy dostają się do komórki *P.aeruginosa* oraz *A.baumannii* głównie przez porynę

OprD, która odpowiada za transport aminokwasów. Pozostałe substancje z grupy β -laktamów nie są przez nią transportowane. Mutacje genów kodujących regulację ekspresji *oprD* powodują osłabienie produkcji OprD lub całkowite jej zahamowanie, co skutkuje wzrostem oporności na karbapenemy, ale również prowadzi do spowolnienia wzrostu komórek bakteryjnych. Mechanizm utraty poriny OprD pojawia się głównie w odpowiedzi na obecność w środowisku imipenemu, w mniejszym stopniu w wyniku działania meropenemu. Stąd uważa się, że to imipenem prowadzi do selekcji mutantów pozbawionych poryn białkowych OprD [71]. Drobnoustroje wykształciły ponadto mechanizm oporności polegający na aktywnym wypompowywaniu antybiotyku, kiedy ten dostanie się już do komórki tzw. efflux. U *P. aeruginosa* powszechnie występują pompy należące do rodziny transporterów ABC (podrodzina RND), które wykorzystują energię potrzebną do transportu z hydrolizy ATP dostępnego w komórce. Właściwą pompę stanowi białko znajdujące się w błonie cytoplazmatycznej bakterii (MexB, MexD, MexF lub MexY). Białko to łączy się z lipoproteiną znajdującą się w przestrzeni periplazmatycznej (MexA, MexC, MexE lub MexX), która z kolei łączy się z poryną zlokalizowaną w zewnętrznej błonie komórki (OprM, OprJ lub OprN) [71]. U pałeczek ropy błękitnej zdefiniowano do tej pory cztery najważniejsze systemy pomp związane z wyrzutem grupy antybiotyków β -laktamowych lub podgrupy karbapenemów pompy MexA-MexB-OprM, MexC-MexD-OprJ, MexE-MexF-OprN oraz MexX-MexY-OprM [75,76]. W Polsce oporność na karbapenemy utrzymuje się na poziomie około 25-30% w izolatach inwazyjnych. Pomimo obserwacji spadku oporności na ceftazydym, fluorochinolony i aminoglikozydy, oporność na karbapenemy nie wykazuje poprawy. Istotny jest wzrost liczby izolatów *P.aeruginosa* z krwi, co może świadczyć o pogarszającej się sytuacji klinicznej [77].

3.3. *Acinetobacter baumannii* oporny na karbapenemy (CRAB)

Bakterie z gatunku *A.baumannii* to Gram-ujemne, tlenowe, oksydazo-ujemne pałeczki, występujące powszechnie w środowisku naturalnym - glebie, wodzie, ściekach. Mogą kolonizować skórę i błony śluzowe człowieka, jak również bardzo dobrze adaptują się do warunków szpitalnych. Bakterie te szczególnie preferują miejsca wilgotne, takie jak: ujścia zlewów, krany czy pompy infuzyjne i ciągi wentylacyjne. *A.baumannii* jest odpowiedzialny przede wszystkim za zakażenia narządów, które zawierają duże ilości płynu - płuca, drogi moczowe, jama otrzewnowa. Wraz z wprowadzeniem w te obszary drenów, cewników i rurek dotchawiczych ryzyko zakażenia wzrasta [69,78]. Drobnoustrój ten odpowiada za bakterie, sepsę, zapalenia płuc (głównie VAP), zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych, zakażenia układu moczowego a także tkanek miękkich, ran i miejsca operowanego [69]. Najwyższy wskaźnik śmiertelności notuje się w przypadku respiratorowego zapalenia płuc z towarzyszącą bakterie i obecnością płynu w opłucnej [79,80,81]. Bakteria ta posiada wysoką zdolność przeżywania na powierzchniach suchych i odporność na promieniowanie ultrafioletowe, ponadto może wykazywać brak wrażliwości na powszechnie stosowane środki dezynfekcyjne, co łącznie ze zdolnością do kolonizacji skóry powoduje wzrost ryzyka infekcji wraz z przedłużającym się czasem hospitalizacji [82].

Oporność pałeczek *A. baumannii* na karbapenemy może być uwarunkowana zmianą w przepuszczalności osłon komórkowych bakterii uzyskiwaną redukcją białek porynowych oraz wytwarzaniem betalaktamaz hydrolizujących karbapenemy - głównie klasy D - OXA-23, OXA-24/40, OXA-58, OXA-143, OXA-235. Z kolei OXA-51 to enzym zlokalizowany naturalnie w chromosomie każdego izolatu *A.baumannii*, cechuje ją niska aktywność wobec karbapenemów, dopiero nadekspresja prowadzi do spadku wrażliwości na tą grupę

antybiotyków [83]. Do wykształcenia się oporności na wysokie stężenia karbapenemów u szczepu *A.baumannii* wytwarzających β -laktamazy potrzebna jest jednoczesna nadekspresja pomp efflux i/lub zmniejszona przepuszczalność błony zewnętrznej [84]. Grupa OXA-23 to najbardziej rozpowszechniona wśród występujących u *A.baumannii* karbapenemaz klasy D, jej występowanie opisano w wielu krajach europejskich i azjatyckich, ale również w Afryce, Australii oraz Ameryce Północnej i Południowej [82].

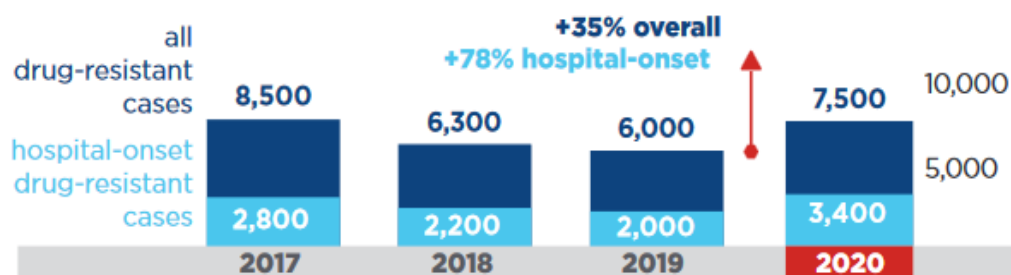
Tak jak wspomniano wcześniej oporność szczepów *A.baumannii* wynika również z mechanizmów nieenzymatycznych, do których należą: aktywność pomp błonowych i usuwających antybiotyki z komórki bakteryjnej oraz redukcja kanałów białkowych. U szczepów tego drobnoustroju opisano występowanie następujących systemów pomp: SMR (small multidrug resistance), MATE (multidrug and toxic compound extrusion), MFS (major facilitator superfamily), RND (resistance nodulation cell division) [84,85] oraz PACE (proteobacterial antimicrobial compound efflux) [84,86]. Poza systemami pomp, których geny występują w chromosomie *A.baumannii* odkryto również nabyte systemy efflux, o wąskim zakresie substratowym, które warunkują oporność szczepów na tetracykliny i chloramfenikol [84]. Najbardziej rozpowszechnionymi wśród bakterii Gram-ujemnych pompami MDR są pompy z rodziny RND, które są zdolne usunąć z komórki wiele substancji o różnej budowie. Systemy pomp z rodziny RND złożone są z trzech grup białek: białek RND, czyli transporterów w błonie cytoplazmatycznej, białek OMF (outer membrane factor) pełniących funkcję kanałów w błonie zewnętrznej oraz białek MFP (major fusion protein), które tworzą kanały łączące transportery RND z białkami OMF [87,88]. Taka budowa pomp pozwala na transport substancji poprzez obie błony - wewnętrzną i zewnętrzną. Operony tworzą geny kodujące białka pomp. W skład operonu wchodzi: promotor, gen kodujący białka MFP, gen kodujący białka transportowe RND w błonie oraz gen kodujący białka OMF. Jedynie nadekspresja operonu nadaje szczepowi fenotyp wielolekooporności [84]. U tych szczepów wykazano 2-8 krotny wzrost wartości MIC antybiotyków w porównaniu do szczepów o niezmiennym poziomie ekspresji genów [87]. Najbardziej popularne systemy z rodziny pomp RND u *A.baumannii* obejmują: AdeABC oraz rzadziej opisywane AdeFGH i AdeIJK. Oporność na wysokie stężenia karbapenemów stwierdza się, gdy nadekspresja genów kodujących ten system pomp występuje jednocześnie z wytwarzaniem enzymów CHDL [84,89].

Kanały białkowe, umożliwiające transport cząsteczek poprzez błonę zewnętrzną, to kolejny element istotny pod względem oporności. Szczepy *A.baumannii* naturalnie posiadają względnie niską liczbę porów o niewielkich rozmiarach, co nadaje im większą oporność na antybiotyki. Spadek ekspresji genów kodujących następujące trzy rodzaje kanałów błonowych: CarO, OMP 33-36 oraz OprD korelował z wzrostem oporności *A.baumannii* na antybiotyki. Kanał CarO (carbapenem associated outer membrane protein) jest odpowiedzialny za transport do wnętrza komórki ornityny oraz innych aminokwasów, a także imipenemu, ale nie meropenemu. Z uwagi na budowę można wyróżnić dwa rodzaje kanału CarO: CarOa oraz CarOb, który wykazuje większe powinowactwo do imipenemu [90]. Mechanizm oporności na imipenem, w którym bierze udział białko CarO może dotyczyć: a) inaktywacji genu *carO*, co powoduje brak porów w błonie b) zmiany w sekwencji aminokwasowej CarOa lub CarOb co może prowadzić do niskiego bądź znikomego powinowactwa do konkretnego antybiotyku; i/lub c) obniżenia ekspresji genów i niskiej liczby porów w błonie [84,91]. Zmniejszona ekspresja kanałów błonowych OMP 33-36 również może warunkować oporność *A.baumannii* na imipenem i meropenem [84]. Z kolei

białko OprA, nie warunkujące oporności, pośredniczy w adhezji i inwazji komórek nabłonkowych, w powstawaniu biofilmu oraz w indukcji apoptozy komórki [84,92].

Bakterie rosnące w formie biofilmu posiadają obniżoną wrażliwość na antybiotyki, środki dezynfekcyjne oraz trudno poddają się działaniu mechanizmów odpornościowych gospodarza, co stanowi istotny czynnik wirulencji. Adhezja komórek tego drobnoustroju do nabłonka to pierwszy etap w kolonizacji gospodarza, który może prowadzić do rozwoju zakażenia [84,93]. Biofilm tworzony przez *A.baumannii* posiada skomplikowaną strukturę, a kluczowym elementem dla jego formowania i stabilności jest białko BAP (Bacterial Adherence Protein). Wspomniane białko powierzchniowe jest niezbędne do tworzenia klasycznego fenotypu biofilmu na wielu różnych powierzchniach, w tym tych powszechnie występujących w placówkach opieki zdrowotnej. Zdolność *A. baumannii* do przetrwania i utrzymywania się na materiałach abiotycznych jest powiązana z występowaniem ognisk zakażeń szpitalnych. Wykazano również, że białko BAP *A.baumannii* przyczynia się do przylegania do komórek eukariotycznych, ponadto może być ważnym czynnikiem w adhezji ze względu na swoją skłonność do zwiększania hydrofobowości powierzchni bakterii. Jak dotąd BAP jest jedynym białkiem powierzchniowym *A. baumannii*, które zostało powiązane zarówno z tworzeniem biofilmu na materiałach abiotycznych, jak i z wiązaniem się z pierwotnymi komórkami ludzkimi występującymi u gospodarza [94]. Z uwagi na kluczowe znaczenie białka BAP w tworzeniu struktury biofilmu, może ono stanowić cel dla nowych strategii antybakteryjnych - np. anty-BAP przeciwciał, leków hamujących jego funkcję lub ekspresję.

W roku 2021 zaobserwowano znaczący wzrost liczby zgłoszonych lekoopornych izolatów *Acinetobacter spp.*, które w większości zaliczono do kompleksu *A.baumannii*. Średnia liczba raportowanych przypadków oporności na każdą z trzech grup środków przeciwdrobnoustrojowych (karbapenemy, fluorochinolony i aminoglikozydy) była ponad dwukrotnie większa (+121%) niż średnia dla lat 2018-2019. Ponadto, odsetek oporności dla populacyjnej ważonej średniej europejskiej wzrósł o ponad 20% dla każdej z tych grup. Wzrost liczby izolatów oraz odsetek oporności były raportowane głównie przez kraje, które już wcześniej, przed rokiem 2020, miały wysokie odsetki oporności na te antybiotyki [1]. Wybuch pandemii COVID-19 spowodował wzrost obaw o jej negatywny wpływ na rozwój lekooporności drobnoustrojów, zwłaszcza w zakażeniach szpitalnych [23, 95]. Obawy zostały potwierdzone m.in. w USA, gdzie opublikowany specjalny raport CDC wykazał, że już w 2020r. częstość występowania zakażeń szpitalnych wywołanych przez lekooporne bakterie wzrosła o co najmniej 15%, w tym aż o 78% w przypadku opornych na karbapenemy szczepów *Acinetobacter spp.*[ryc.4]. Możliwe czynniki sprzyjające obejmowały wzrost liczby ciężiej chorych pacjentów, niedobory środków ochrony osobistej i niedobory personelu. Z powodu pandemii szpitale przyjmowały więcej pacjentów wymagających dłuższego pobytu, co zwiększało ryzyko rozwoju zakażeń opornych [96].



Ryc. 4 Odsetek przypadków zakażeń *Acinetobacter* opornych na karbapenemy w szpitalach spadł w latach 2012–2017, następnie zaczął się stabilizować, a następnie wzrósł o 78% w 2020 r. [96].

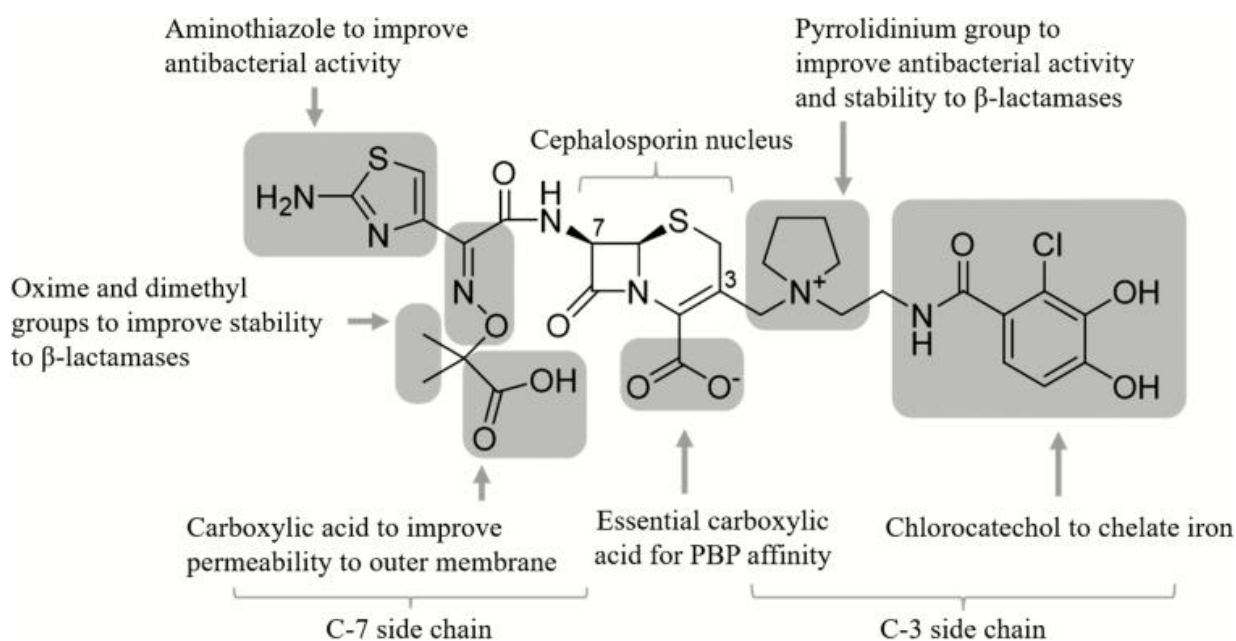
W Polsce w 2022 r., w porównaniu do 2021 r., zaobserwowano spadek licznie raportowanej w pandemii Covid-19 liczby izolatów *Acinetobacter spp.* (spadek o 77,7%). Wraz ze spadkiem w 2022 r. ogólnej liczby izolatów nie nastąpiła poprawa odsetków oporności na antybiotyki. U tego gatunku w ostatnich 5 latach stwierdzono statystycznie znamienne wzrost oporności na karbapenemy (w 2018r. 67,3%, w 2022 r. 76,4%) i utrzymywanie się wysokiego odsetka oporności na fluorochinolony (odpowiednio 86,9% i 84,3%), aminoglikozydy (odpowiednio 67,4% i 61,3%) oraz występowania jednoczesnej oporności na karbapenemy, fluorochinolony i aminoglikozydy (odpowiednio 62,9% i 56,9%) [97].

Szczepy *A.baumannii* posiadające geny oporności na karbapenemy, zlokalizowane w plazmidach, stanowią groźny rezerwuuar mechanizmów oporności mogący zostać przekazany innym bakteriom. Dodatkowo, nadekspresja genów kodujących pompy MDR i zmniejszona przepuszczalność błony zewnętrznej, występujące jednocześnie z karbapenemazami i swoicie występującymi enzymami CHDL mogą uczynić ze szczepów z gatunku *A. baumannii* bakterię wielolekooporną o ograniczonych dostępnych opcjach terapeutycznych [84]. Wielolekooporny *A.baumannii* stanowi istotne zagrożenie dla zdrowia publicznego, co wymusza intensywne poszukiwania nowych strategii terapeutycznych i innowacyjnych leków przeciwbakteryjnych. Jedynym z nowych leków opracowanych z myślą o zwalczaniu lekoopornych pałeczek Gram-ujemnych, w tym *A.baumannii*, jest cefiderokol - cefalosporyna o unikalnym mechanizmie wnikania do komórki bakteryjnej.

4. Cefiderokol

4.1. Struktura chemiczna

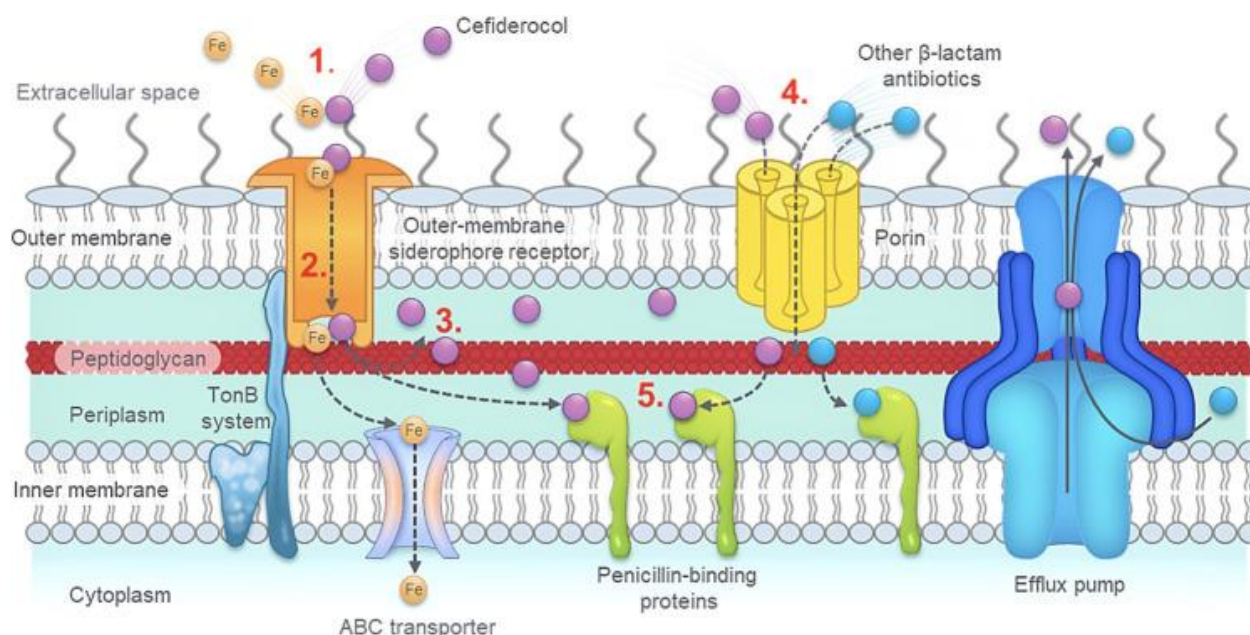
Cefiderokol to katecholowo-sideroforowa cefalosporyna stosowana w postaci tosylanu siarczanu cefiderokolu [98]. Został wyselekcjonowany w trakcie programu ukierunkowanego na znalezienie nowego antybiotyku aktywnego wobec szczepów opornych na karbapenemy [99]. Substancja wykazuje podobieństwo strukturalne do cefepimu, takie jak obecność grupy piroolidyniowej przy łańcuchu bocznym C-3 zwiększającej aktywność przeciwbakteryjną i stabilność wobec β -laktamaz, oraz grupy karboksypropanoksyiminonowej przy łańcuchu C-7 (wspólną z ceftazydymem) ułatwiającej transport cefiderokolu przez błonę zewnętrzną. Dodatkowo, cefiderokol posiada również grupę chlorokatecholową na końcu łańcucha C-3, odpowiadającą za aktywność sideroforową [98,100,101][Ryc.5].



Ryc. 5 Struktura chemiczna cefiderokolu (wcześniej S-649266) oraz zależność między strukturą a aktywnością [101].

4.2. Mechanizm działania

Siderofory to zróżnicowana strukturalnie grupa cząsteczek o niskiej masie (150-2000 Da) o właściwościach chelatujących z dużym powinowactwem do żelaza [102]. W celu pozyskania odpowiedniej ilości żelaza bakterie wytwarzają i wydzielają do środowiska zewnątrzkomórkowego siderofory, których zadaniem jest związanie jonów żelaza i przetransportowanie ich do wnętrza komórki. Strukturalnymi elementami charakterystycznymi dla sideroforów są grupy funkcyjne chelatujące żelazo (hydroksamiany, katechole, karboksylany, ugrupowania fenolanowe lub ich kombinacje) przyłączone do liniowego lub cyklicznego szkieletu tworzącego heksadentatową strukturę. Kompleks powstały po związaniu jonu żelaza jest wchłaniany na zasadzie transportu aktywnego. U bakterii Gram-ujemnych kompleks zwany ferrosideroforem oddziałuje z receptorami błonowymi i przekracza zarówno błonę zewnętrzną jak i wewnętrzną, a związane żelazo uwalniane jest w cytoplazmie, lub alternatywnie w przestrzeni periplazmatycznej [98,102,103]. Metodę transportu antybiotyku do wnętrza komórki bakteryjnej przy pomocy sideroforu nazwano metodą "konja trojańskiego". Cefiderokol to pierwsza zatwierdzona w 2019 roku przez Agencję Żywności i Leków cząsteczka wykorzystująca ten mechanizm. Antybiotyk, po związaniu żelaza, w drodze transportu aktywnego dociera do przestrzeni periplazmatycznej, gdzie osiąga wysokie stężenie. Cefiderokol następnie wiąże się z białkami wiążącymi penicylinę (ang. penicillin binding proteins, PBP), hamując syntezę peptydoglikanowej ściany komórkowej bakterii, co prowadzi do lizy i śmierci komórki [98,100,104]. Unikalna struktura chemiczna i mechanizm wnikania cefiderokolu do komórek mogą zapewnić mu zwiększoną ochronę przed utratą kanałów porynowych, nadmierną ekspresją pomp efflux i inaktywacją przez karbapenemazy [42]. Cefiderokol wykazuje odporność na szeroki wachlarz β -laktamaz, zarówno serynowych (KPC-3, OXA-23, AmpC) jak i metalo- β -laktamaz (IMP-1, VIM-2) [98,105].



Ryc. 6 - Mechanizm działania cefiderokolu [100].

4.3. Wskazania

Cefiderokol został zarejestrowany w 2019 r. przez FDA do leczenia powikłanych zakażeń dróg moczowych, w tym odmiedniczkowego zapalenia nerek. W 2020 r. FDA rozszerzyło wskazania o szpitalne zapalenie płuc, w tym zapalenie płuc związane z wentylacją mechaniczną (HAP/VAP) [23]. Cefiderokol został zarejestrowany przez EMA 23.04.2020 roku pod nazwą Fetcroja 1 g, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji. Jego aktualne wskazania rejestracyjne obejmują leczenie zakażeń wywołanych przez tlenowe bakterie Gram-ujemne u osób dorosłych, z ograniczonymi opcjami terapeutycznymi [104].

4.4. Właściwości farmakodynamiczne

Wartości graniczne minimalnego stężenia hamującego (MIC) ustalone dla cefiderokolu przez Europejski Komitet ds. Oznaczania Lekowrażliwości (EUCAST) są następujące [106]:

Drobnoustroje	Minimalne stężenie hamujące (mg//l)	
	Wrażliwe	Oporne
Enterobacterales	≤2	>2
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	≤2	>2

Tabela 2 Wartości graniczne MIC dla cefiderokolu [104].

Zależności farmakokinetyczno-farmakodynamiczne

Wykazano, że czas, w którym stężenie niezwiązanego cefiderokolu w osoczu przekracza minimalne stężenie hamujące (%fT >MIC) właściwe dla drobnoustroju wywołującego zakażenie najlepiej koreluje ze skutecznością [104,111].

Spektrum aktywności przeciwbakteryjnej

Cefiderokol nie jest hydrolizowany przez β -laktamazy typu AmpC, ES β L i karbapenemazy (w tym NDM), dlatego uznawany jest aktualnie za jeden z najbardziej aktywnych leków przeciwdrobnoustrojowych wobec wieloopornych, tlenowych fermentujących i niefermentującym pałeczek Gram-ujemnych. Antybiotyk jest aktywny wobec > 90% izolatów pałeczek Enterobacterales, w tym CPE, ale i > 90% izolatów *Acinetobacter spp.* i *P. aeruginosa* opornych na karbapenemy w wyniku różnych mechanizmów oraz opornych szczepów *Stenotrophomonas maltophilia* [23].

Badania in vitro sugerują, że następujące czynniki chorobotwórcze byłyby wrażliwe na cefiderokol przy braku nabytych mechanizmów oporności [104]:

Tlenowe bakterie Gram-ujemne

- *Achromobacter spp.*
- *Acinetobacter baumannii* complex
- *Burkholderia cepacia* complex
- *Citrobacter freundii* complex
- *Citrobacter koseri*
- *Escherichia coli*
- *Enterobacter cloacae* complex
- *Klebsiella (Enterobacter) aerogenes*
- *Klebsiella pneumoniae*
- *Klebsiella oxytoca*
- *Morganella morganii*
- *Proteus mirabilis*
- *Proteus vulgaris*
- *Providencia rettgeri*
- *Serratia spp.*
- *Pseudomonas aeruginosa*
- *Serratia marcescens*
- *Stenotrophomonas maltophilia*

Cefiderokol nie wykazuje aktywności lub wykazuje niewielką aktywność względem większości bakterii Gram-dodatnich (*Staphylococcus spp.*, *Enterococcus spp.*) i beztlenowych ze względu na ich wrodzoną odporność.

Oporność

Do oporności na cefiderokol może prowadzić mutacja w obrębie genów kodujących białka PBP, białka związane z regulacją wychwytu jonów żelaza lub białka transportującego siderofory, a także wytwarzaniem β -laktamaz zdolnych do hydrolizy cefiderokolu (typu NDM, PER) oraz nadekspresja natywnych sideroforów bakteryjnych [98,107,108]. Mutacje lub delecje w genach kodujących receptory dla sideroforów (*piuA*, *pirA*, *cirA*) mogą ograniczać wnikanie antybiotyku do komórki bakteryjnej. Jest to szczególnie istotne u szczepów *Enterobacterlaes*, gdzie utrata *cirA* wiąże się ze znacznym wzrostem wartości MIC [109]. Dane z badań klinicznych wskazują, że pierwotna oporność występuje rzadko, natomiast

wtórna oporność może rozwijać się w trakcie terapii. W badaniu CREDIBLE-CR odnotowano przypadki wzrostu MIC w trakcie leczenia, szczególnie u zakażeń wywoływanych przez *A.baumannii* [110]. Oporność na cefiderokol ogranicza skuteczność leczenia u pacjentów z niewielkimi możliwościami terapeutycznymi, co stanowi wyzwanie kliniczne. W praktyce konieczne jest stosowanie cefiderokolu zgodnie z zasadami antibiotic stewardship, monitorowanie wartości MIC oraz rozważenie terapii skojarzonej w zakażeniach wywołanych przez szczepy wysokiego ryzyka.

4.5. Właściwości farmakokinetyczne

Cefiderokol jest lekiem podawanym wyłącznie dożylnie (nie wchłania się przy podażu doustnej), w postaci 3-godzinnej infuzji, co pozwala na optymalne osiągnięcie docelowych parametrów farmakodynamicznych (%fT >MIC) [111].

Dystrybucja

Wiązanie cefiderokolu z białkami osocza ludzkiego, głównie albuminami, waha się od 40-60%. Średnia objętość dystrybucji w fazie terminalnej u zdrowych dorosłych osób po dożylnym podaniu pojedynczej dawki 2000 mg cefiderokolu wynosiła 18,0 l (CV 18,1%), podobnie jak objętość płynu pozakomórkowego [104,112,113].

Metabolizm

Cefiderokol praktycznie nie podlega metabolizmowi, ponieważ niezmodyfikowany lek stanowił 92,3% AUC w osoczu po podaniu pojedynczej dawki 1000 mg znakowanej radioaktywnie [¹⁴C], podawanej przez 1 godzinę. Dominujący metabolit, chlorobenzamid pirolidyny (PCBA, produkt degradacji cefiderokolu), stanowił 4,7% AUC całkowitej radioaktywności w osoczu, podczas gdy każdy z pozostałych metabolitów stanowił <2% AUC całkowitej radioaktywności w osoczu [104,112].

Eliminacja

Okres półtrwania w końcowej fazie eliminacji u zdrowych dorosłych osób wynosił od 2 do 3 godzin. Oszacowano, że średnia geometryczna (%CV) klirensu cefiderokolu u zdrowych osób wynosi 5,18 (17,2%) l/h. Cefiderokol jest głównie wydalany przez nerki. Po podaniu pojedynczej dawki 1 g cefiderokolu znakowanego izotopem ¹⁴C w trwającej 1 godzinę infuzji całkowita ilość radioaktywności wydalonej z moczem wynosiła 98,6% podanej dawki, natomiast 2,8% podanej dawki zostało wydalone ze stolcem. Ilość cefiderokolu w postaci niezmienionej wydalonego z moczem stanowiła 90,6% podanej dawki [104].

Cefiderokol wykazuje liniową farmakokinetykę w zakresie dawek od 100 mg do 4000 mg [104].

4.6. Szczególne populacje pacjentów

Standardowa dawka cefiderokolu wynosi 2000 mg co 8 godzin, podawana w 3-godzinnej, przedłużonej perfuzji. W tym schemacie leczenia oraz po podaniu dawek pojedynczych i wielokrotnych nie stwierdzono kumulacji leku u osób zdrowych [112]. W powikłanych zakażeniach układu moczowego, w tym odmiedniczkowym zapaleniu nerek oraz powikłanych zakażeniach wewnątrzbrzusznych zalecany czas trwania leczenia wynosi

5-10 dni. W leczeniu szpitalnego zapalenia płuc, w tym respiratorowego zapalenia płuc, zalecany czas terapii wynosi od 7-14dni. W wyjątkowych sytuacjach leczenie może trwać do 21 dni [23].

Dzieci i młodzież

Nie przeprowadzono badań farmakokinetycznych z zastosowaniem cefiderokolu u niemowląt i dzieci w wieku poniżej 18 lat. Opisano jednak skuteczność podawania 60 mg/kg co 8 godzin u dzieci z mukowiscydą [114]. Obecnie nie można ustalić zaleceń dawkowania dotyczących bezpieczeństwa leku w tej grupie wiekowej.

Zaburzenia czynności nerek

Wysoka eliminacja cefiderokolu przez nerki oznacza, że zmiany w czynności nerek, zarówno poprzez zwiększenie, jak i zmniejszenie jego stężenia, mają istotny wpływ na jego farmakokinetykę i wymagają odpowiedniego dostosowania dawkowania.

Tabela 3 Zalecana dawka produktu leczniczego Fetcroja u pacjentów z $CrCl < 90$ ml/min¹ [104].

Czynność nerek	Dawka	Częstość podania
Łagodne zaburzenia czynności nerek ($CrCl$ od ≥ 60 do < 90 ml/min)	2g	Co 8 godzin
Umiarkowane zaburzenia czynności nerek ($CrCl$ od ≥ 30 do < 60 ml/min)	1,5g	Co 8 godzin
Ciężkie zaburzenia czynności nerek ($CrCl$ od ≥ 15 do < 30 ml/min)	1g	Co 8 godzin
Schyłkowa niewydolność nerek 0,75 g Co 12 godzin ($CrCl < 15$ ml/min)	0,75g	Co 12 godzin
Pacjent poddawany hemodializie przerywanej ²	0,75g	Co 12 godzin

¹ Obliczony za pomocą wzoru Cockcrofta-Gaulta.

² Ponieważ cefiderokol jest usuwany podczas hemodializy, w dniach wykonywania hemodializy należy go podawać jak najwcześniej po zakończeniu sesji hemodializy.

Pacjenci z podwyższonym klirensem nerkowym

Symulacje z zastosowaniem populacyjnego modelu farmakokinetyki wykazały, że zalecane dostosowywanie dawki u pacjentów z podwyższonym klirensem nerkowym skutkuje ekspozycją na produkt leczniczy Fetcroja, w tym %T >MIC, porównywalną z obserwowaną u pacjentów z prawidłową czynnością nerek.

Zaburzenia czynności wątroby

Nie jest konieczne dostosowanie dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby, ponieważ metabolizm wątrobowy i wydalanie odgrywają niewielką rolę w eliminacji leku [104,112].

Osoby w podeszłym wieku

Nie jest konieczne dostosowanie dawki [104].

Ciąża i karmienie piersią

Cefiderokol nie jest rutynowo rekomendowany w ciąży ze względu na brak badań klinicznych u ludzi. Może jednak być rozważany w sytuacjach ratunkowych, gdy inne opcje terapeutyczne są nieskuteczne, a zakażenie jest zagrażające życiu. Badania na zwierzętach nie wykazały bezpośredniego ani pośredniego szkodliwego wpływu na reprodukcję. Nie wiadomo czy cefiderokol lub jego metabolity przenikają do mleka ludzkiego [104].

4.7. Interakcje

Cefiderokol indukuje CYP3A4 w warunkach *in vitro*. Możliwe jest w związku z tym nasilenie metabolizmu jednocześnie podawanych produktów leczniczych będących substratami CYP3A4, co może prowadzić do zmniejszonej ekspozycji ogólnoustrojowej na te produkty lecznicze. Jeśli cefiderokol jest podawany razem z substratami CYP3A4, pacjentów należy monitorować w kierunku zmniejszenia skuteczności jednocześnie stosowanego leku [104]. Z uwagi na eliminację w postaci niezmiennionej przez nerki, cefiderokol nie jest substratem CYP450, co ogranicza ryzyko klasycznych interakcji farmakokinetycznych.

Badania *in vitro* wskazują, że cefiderokol nie hamuje znacząco transporterów OAT1, OAT3, OCT2, P-gp, BCRP, co odróżnia go od innych β -laktamów. Jednoczesne stosowanie z dawkami 2 g cefiderokolu podawanymi co 8 godzin nie wpłynęło na farmakokinetykę furosemidu ani metforminy. Jednoczesne stosowanie z dawkami 2 g cefiderokolu podawanymi co 8 godzin powodowało zwiększenie AUC rosuwastatyny (substratu polipeptydu transportującego aniony organiczne 1B3) o 21%, co uznano za klinicznie nieistotne [104,115,116].

4.8. Tolerancja

Cefiderokol posiada typowy dla cefalosporyn profil działań niepożądanych, co wykazano w badaniach klinicznych, w których był porównywany z meropenemem [117] i imipenemem [118]. Przegląd charakterystyki cefiderokolu odzwierciedla jego profil beta-laktamowy pod względem tolerancji, ponieważ opisano typowe działania niepożądane [104,112] tj.

- kandydoza - w tym kandydoza jamy ustnej, sromu i pochwy
- zapalenie jelita grubego wywołane przez *Clostridioides difficile*, w tym rzekomobłoniaste zapalenie jelita grubego i zakażenie *Clostridioides difficile*
- nadwrażliwość, w tym reakcje skórne i świąd
- kaszel
- biegunka, nudności, wymioty
- wysypka, w tym wysypka plamista, wysypka grudkowo-plamkowa, wysypka rumieniowa i wysypka polekowa
- reakcja w miejscu infuzji, w tym ból w miejscu infuzji, ból w miejscu wstrzyknięcia,

- zmiany w badaniach diagnostycznych: podwyższona aktywność aminotransferazy alaninowej, podwyższona aktywność gamma-glutamylotransferazy, podwyższona aktywność aminotransferazy asparaginianowej, nieprawidłowa czynność wątroby, w tym zwiększenie wartości wyników badań czynności wątroby, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, zwiększenie aktywności transaminaz i nieprawidłowe wyniki badań czynności wątroby

Konsekwencją tej dobrej tolerancji leku jest brak przeciwwskazań innych niż nadwrażliwość na beta-laktamy i cefalosporyny w wywiadzie. Ostrzeżenia i środki ostrożności obejmują potencjalne ryzyko zakażenia *Clostridioides difficile* i drgawek, ponownie związane z efektami klasowymi typowymi dla cefalosporyn. Rekonstytucja cefiderokolu w roztworze soli fizjologicznej do podania dożylnego wiąże się z podaniem 2,1 g chlorku sodu na dobę, co należy rozważyć u pacjentów z ryzykiem towarzyszącym [104,112].

4.9. Badania kliniczne

4.9.1. APEKS-NP

Wieloośrodkowe, podwójnie zaślepienie badanie kliniczne fazy 3 z randomizacją, w którym pacjenci z respiratorowym zapaleniem płuc (VAP), szpitalnym zapaleniem płuc (HAP) oraz zapaleniem płuc nabytym w opiece zdrowotnej (HCAP) zostali losowo przydzieleni do grupy otrzymującej cefiderokol - 148 pacjentów lub meropenem - 152 pacjentów. Spośród 292 pacjentów w zmodyfikowanej populacji ITT (intention-to-treat) u 251 (86%) stwierdzono wyjściowy kwalifikujący się patogen Gram-ujemny, w tym *Klebsiella pneumoniae* (92 [32%]), *Pseudomonas aeruginosa* (48 [16%]), *Acinetobacter baumannii* (47 [16%]) i *Escherichia coli* (41 [14%]). U 142 (49%) pacjentów wynik w skali APACHE II wynosił 16 lub więcej, 175 (60%) było wentylowanych mechanicznie, a 199 (68%) przebywało na oddziałach intensywnej terapii w momencie randomizacji. Pacjentów randomizowano w stosunku 1:1 do otrzymania cefiderokolu 2g co 8 godzin w 3 godzinnej infuzji oraz meropenemu 2g co 8 godzin również w 3 godzinnej infuzji. Czas leczenia wynosił 7-14 dni (z możliwością przedłużenia do 21 dni). U wszystkich chorych dopuszczono stosowanie terapii skojarzonej z linezolidem w przypadku ryzyka zakażenia Gram-dodatnimi patogenami (np. MRSA). Pierwszorzędowym punktem końcowym była śmiertelność z wszystkich przyczyn w 14. dniu od randomizacji, podczas gdy drugorzędowe punkty końcowe obejmowały: wyleczenie kliniczne w dniu testu, eradykację mikrobiologiczną, bezpieczeństwo i tolerancję leczenia. Całkowita śmiertelność w dniu 14 wynosiła 12,4% w przypadku cefiderokolu (18 pacjentów na 145) i 11,6% w przypadku meropenemu (17 pacjentów na 146). Wyleczenie kliniczne było podobne w obu grupach (ok.66%), a eradykacja mikrobiologiczna zbliżona. Działania niepożądane pojawiające się w trakcie leczenia zgłoszono u 130 (88%) z 148 uczestników w grupie cefiderokolu i 129 (86%) z 150 w grupie meropenemu. Najczęstszym działaniem niepożądanym pojawiającym się w trakcie leczenia było zakażenie dróg moczowych w grupie cefiderokolu (23 pacjentów [16%] z 148) i hipokaliemia w grupie meropenemu (23 pacjentów [15%] z 150). Dwóch uczestników (1%) ze 148 w grupie otrzymującej cefiderokol i dwóch (1%) ze 150 w grupie otrzymującej meropenem przerwało badanie z powodu działań niepożądanych związanych z lekiem. Wyniki tego badania dotyczącego zapalenia płuc potwierdzają bezpieczeństwo stosowania cefiderokolu, ponieważ nie stwierdzono różnic w działaniach niepożądanych w obu grupach ani problemów z nieoczekiwaną śmiertelnością, co skutkowało podobnym

pierwotnym punktem końcowym w 14. dniu śmiertelności w obu grupach. Wyniki sugerują, że cefiderokol jest potencjalną opcją leczenia pacjentów z szpitalnym zapaleniem płuc, w tym wywołanym przez wielolekooporne bakterie Gram-ujemne. Profil bezpieczeństwa w tym badaniu jest spójny z profilem innych cefalosporyn lub karbapenemów [100, 117].

4.9.2. APEKS-cUTI

Randomizowane badanie kontrolne fazy 2 z 2018 roku, w którym oceniano skuteczność cefiderokolu w leczeniu powikłanych zakażeń układu moczowego (cUTI), w tym odmiedniczkowego zapalenia nerek. Porównano cefiderokol z imipenem-cylastatyną w leczeniu 452 pacjentów. Dorośli (≥ 18 lat) przyjęci do szpitala z rozpoznaniem klinicznym powikłanego zakażenia dróg moczowych z odmiedniczkowym zapaleniem nerek lub bez, lub pacjenci z ostrym niepowikłanym odmiedniczkowym zapaleniem nerek zostali losowo przydzieleni (w stosunku 2:1) za pomocą interaktywnego systemu internetowego lub głosowego do grup otrzymujących 1-godzinne wlewy dożylnie cefiderokolu (2 g) lub imipenemu z cylastatyną (1 g każdy) trzy razy dziennie, co 8 godzin przez 7–14 dni. Leczenie otrzymało 448 pacjentów ($n=300$ w grupie cefiderokolu; $n=148$ w grupie imipenem-cylastatyny). Pacjentów wykluczono z badania, jeśli w posiewie moczu na początku badania wykryto więcej niż dwa uropatogeny, grzybicze zakażenie dróg moczowych lub patogeny odporne na karbapenemy. Pierwszorzędowym punktem końcowym był złożony wynik kliniczny i mikrobiologiczny w teście wyleczenia (tj. 7 dni po zakończeniu leczenia), który posłużył do ustalenia równoważności w porównaniu z imipenemem-cylastatyną. Działania niepożądane wystąpiły u 122 (41%) z 300 pacjentów w grupie cefiderokolu i 76 (51%) z 148 pacjentów w grupie imipenemu-cylastatyny, przy czym najczęstszymi działaniami niepożądanymi w obu grupach leczonych (35 [12%] pacjentów w grupie cefiderokolu i 27 [18%] pacjentów w grupie imipenemu-cylastatyny) były zaburzenia żołądkowo-jelitowe (tj. biegunka, zaparcia, nudności, wymioty i ból brzucha). Pierwszorzędowy punkt końcowy osiągnęło odpowiednio 73% (183/252) i 55% (65/119) pacjentów w grupach cefiderokolu i imipenemu z cylastatyną. Odpowiedź mikrobiologiczna była wyższa u pacjentów leczonych cefiderokolem, przy podobnych wynikach odpowiedzi klinicznej w obu grupach. Najczęstszymi patogenami uropatowymi były *E. coli* i *K. pneumoniae*, natomiast *P. aeruginosa* wyizolowano u mniej niż 8%. Wyniki te przyczyniły się do rejestracji leku przez FDA i EMA w leczeniu cUTI i potwierdziły skuteczność cefiderokolu w leczeniu zakażeń układu moczowego, w tym wywołanych szczepami Enterobacterales ESBL (+) [100, 118].

4.9.3. CREDIBLE-CR

Badanie CREDIBLE-CR (Clinical Real-World Evaluation of Cefiderocol) było randomizowanym, otwartym badaniem III fazy, którego celem była ocena skuteczności i bezpieczeństwa cefiderokolu w leczeniu zakażeń wywołanych przez karbapenemazo-dodatnie pałeczki Gram-ujemne. Porównano cefiderokol z najlepszą dostępną terapią (BAT – best available therapy), uwzględniającą m.in. kolistynę, tygecyklinę i karbapenemy. Badaniem objęto 150 pacjentów z zakażeniami układu moczowego, zakażeniami krwi, HAP/VAP oraz zakażeniami skóry i tkanek miękkich. Uczestnicy zostali losowo przydzieleni (w stosunku 2:1 za pomocą interaktywnej sieci lub systemu odpowiedzi głosowej) do grupy otrzymującej 3-godzinny wlew dożylny cefiderokolu w dawce 2 g co 8 godzin - 101 pacjentów lub do grupy otrzymującej najlepszą dostępną terapię (określoną wcześniej przez badacza przed randomizacją i obejmującą maksymalnie trzy leki) - 51 pacjentów, przez 7–14 dni. U pacjentów z zapaleniem płuc, zakażeniem krwi lub sepsy leczenie cefiderokolem można

było skojarzyć z jednym antybiotykiem wspomagającym (z wyłączeniem polimyksyn, cefalosporyn i karbapenemów). Pierwszorzędowym punktem końcowym u pacjentów z szpitalnym zapaleniem płuc, zakażeniem krwiobiegu lub sepsą było kliniczne wyleczenie w teście wyleczenia (7 dni [plus/minus 2] po zakończeniu leczenia) w mikrobiologicznej populacji ITT odpornej na karbapenemy, tj. u pacjentów z potwierdzonym Gram-ujemnym patogenem opornym na karbapenemy, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku badanego. W przypadku pacjentów z powikłanym zakażeniem układu moczowego, pierwszorzędowym punktem końcowym była eradykacja mikrobiologiczna w teście wyleczenia w mikrobiologicznej populacji ITT odpornej na karbapenemy. U 118 pacjentów z mikrobiologicznej populacji ITT odpornej na karbapenemy, najczęstszymi patogenami opornymi na karbapenemy były *Acinetobacter baumannii* (u 54 pacjentów [46%]), *Klebsiella pneumoniae* (u 39 pacjentów [33%]) i *Pseudomonas aeruginosa* (u 22 pacjentów [19%]). W tej samej populacji pacjentów z szpitalnym zapaleniem płuc wyleczenie kliniczne osiągnęło 20 (50%) z 40 pacjentów w grupie cefiderokolu i dziesięciu (53%) z 19 pacjentów w grupie otrzymującej najlepszą dostępną terapię; u pacjentów z zakażeniem krwiobiegu lub posocznicą wyleczenie kliniczne osiągnęło dziesięciu (43) z 23 pacjentów w grupie otrzymującej cefiderokol i sześciu (43%) z 14 pacjentów w grupie otrzymującej najlepszą dostępną terapię. U pacjentów z powikłanymi zakażeniami układu moczowego eradykację mikrobiologiczną osiągnęło dziesięciu (53) z 17 pacjentów w grupie otrzymującej cefiderokol i jeden (20%) z pięciu pacjentów w grupie otrzymującej najlepszą dostępną terapię. W populacji objętej oceną bezpieczeństwa zdarzenia niepożądane występujące w trakcie leczenia odnotowano u 91% (92 pacjentów na 101) pacjentów z grupy otrzymującej cefiderokol oraz u 96% (47 pacjentów na 49) pacjentów z grupy otrzymującej najlepszą dostępną terapię. Do końca badania zmarło 34 (34%) ze 101 pacjentów otrzymujących cefiderokol oraz dziesięciu (18%) z 49 pacjentów otrzymujących najlepszą dostępną terapię; jeden z tych zgonów (w grupie otrzymującej najlepszą dostępną terapię) uznano za związany z lekiem badanym. Cefiderokol wykazał porównywalną skuteczność mikrobiologiczną i kliniczną względem BAT. Łącznie wyniki tego badania potwierdzają, że cefiderokol jest opcją leczenia zakażeń opornych na karbapenemy u pacjentów z ograniczonymi możliwościami leczenia. Zanotowano jednak wyższą śmiertelność całkowitą w grupie pacjentów z zakażeniami wywołanymi przez *Acinetobacter baumannii*, co wymaga dalszych analiz i ostrożnej interpretacji wyników. Należy jednak zauważyć, że badanie to miało wiele ograniczeń, które utrudniają odpowiednią interpretację nadmiernej śmiertelności w grupie otrzymującej cefiderokol. Pierwszą okolicznością jest to, że projekt badania nie został zaprogramowany pod kątem punktu końcowego dotyczącego śmiertelności. W związku z tym niewielka liczebność próby i heterogeniczna populacja pacjentów ograniczyły możliwą liczbę czynników stratyfikacji do randomizacji, zwiększając ryzyko wystąpienia nierównowagi czynników wyjściowych, które mogły przyczynić się do różnicy w śmiertelności z wszystkich przyczyn. Ponadto w badaniu występuje duża zmienność otrzymywanych terapii i ich kombinacji. Heterogenność zaobserwowano również w przypadku zaangażowanych mikroorganizmów. Ponadto w badaniu wzięli udział pacjenci w stanie krytycznym [100,119].

4.9.4. GAME CHANGER

W badaniu wykorzystano wielośrodkowy, otwarty model badania równoważności (non-inferiority) porównujący cefiderokol i standardowe antybiotyki. Do badania kwalifikowani byli dorośli pacjenci hospitalizowani, u których zdiagnozowano zakażenie krwi

bakteriami Gram-ujemnymi na podstawie dodatniego wyniku posiewu krwi, jeśli nabycie spełniało definicję zakażenia związanego z opieką zdrowotną lub nabytego w szpitalu. Badanie porównuje terapię cefiderokolem z obecnym standardowym schematem leczenia antybiotykami (SOC) opracowanym przez lekarza prowadzącego pacjenta. Uczestnicy byli randomizowani w stosunku 1:1 do grupy otrzymującej cefiderokol lub SOC i otrzymali antybiotykoterapię trwającą od 5 do 14 dni. Do badania włączonych zostało 513 pacjentów. Pierwszorzędowym punktem końcowym była śmiertelność całkowita po 14 dniach, drugorzędowym punktem śmiertelność po 30 i 90 dniach, niepowodzenie kliniczne i mikrobiologiczne po 14 dniach, niepowodzenie mikrobiologiczne do 90dni, kolonizacja lub zakażenie wielolekoopornymi bakteriami lub zakażenie *Clostridium difficile* [120,121]. Do chwili obecnej wyniki badania nie zostały opublikowane. Uzyskanie wyników tego badania pozwoli na bardziej precyzyjne określenie miejsca cefiderokolu w terapii szpitalnych zakażeń Gram-ujemnych, w tym infekcji o wysokim ryzyku śmiertelności.

4.10. Opis wybranych przypadków klinicznych

4.10.1. Infekcja kości i stawów wywołana przez *A. baumannii* oporny na kolistynę

Pacjent: 57-letni mężczyzna, u którego rozwinęło się polibakteryjne zapalenie kości i szpiku, w którym rozwinął się szczep XDR *A. baumannii*. W jego wywiadzie występowała cukrzyca typu 2 i nadciśnienie, które były dobrze kontrolowane dietą, metforminą, amlodypiną i losartanem. Dziesięć dni przed zgłoszeniem się do placówki w Stanach Zjednoczonych doznał otwartego, wieloodłamowego złamania lewej kości piszczelowej i strzałkowej podczas podróży do Tanzanii.

Historia choroby i wdrożone postępowanie terapeutyczne: Pacjent przeszedł stabilizację zewnętrzną, a następnie podwójne chirurgiczne oczyszczenia rany w lokalnym tanzańskim szpitalu. Po powrocie pacjenta do Stanów Zjednoczonych przyjęto go do szpitala i rozpoczęto leczenie piperacyliną/tazobaktamem. Przeprowadzono oczyszczenie rany aż do kości w miejscu złamania otwartego. W hodowlach tkankowych z miejsca złamania wyhodowano wrażliwe na wankomycynę szczepy *Enterococcus faecalis* i *Corynebacterium striatum*, a także *A. baumannii* oporne na wszystkie rutynowo testowane antybiotyki w Duke Clinical Microbiology Laboratory, w tym penicyliny (ampicylina-sulbaktam), cefalosporyny (ceftazydym), aminoglikozydy (amikacyna, gentamycyna, tobramycyna), fluorochinolony (cyprofloksacyna, lewofloksacyna), karbapenemy (meropenem), tetracykliny (minocyklina) i sulfonamidy (trimetoprim-sulfametoksazol). Przed otrzymaniem danych o wrażliwości na antybiotyki z zewnętrznego laboratorium, pacjent był leczony głównie skojarzeniem dożylną (iv.) wankomycyny, dożylną polimyksyny B i dożylną minocykliną. U pacjenta wystąpiło ostre uszkodzenie nerek. W związku z tym odstawiono minocyklinę i polimyksynę B i zastąpiono je tygecykliną i meropenemem. Pomimo intensywnej antybiotykoterapii, w posiewach z piątego chirurgicznego oczyszczenia nadal utrzymywał się wzrost XDR *A. baumannii*. Kiedy pełny profil wrażliwości *A. baumannii* był dostępny, stwierdzono, że jest on wrażliwy jedynie na fosfomycynę, kolistynę i cefiderokol. Wdrożono cefiderokol (2 g co 8 godzin) we wlewie trwającym 3 godziny. Po 6 dniach terapii cefiderokolem, szóste i ostatnie oczyszczenie rany wykazało jałowe hodowle tkanek, co było pierwszym wskaźnikiem pozytywnej odpowiedzi mikrobiologicznej.

Wynik kliniczny: Pacjent wyzdrowiał i został wypisany ze szpitala z wankomycyną dożylną i cefiderokolem podawanym przez obwodowo wprowadzony cewnik centralny. Pacjent nie

zgłaszał żadnych działań niepożądanych związanych z lekiem ani reakcji w miejscu wlewu. W badaniu fizykalnym nie stwierdzono oznak aktywnej infekcji. Badania radiologiczne wykonane po 102 dniach terapii cefiderokolem wykazały gojenie złamania w odstępach czasowych z postępującym stwardnieniem i tworzeniem kostniny w miejscu złamania. Antybiotyki odstawiono 116 dni od pierwszego przyjęcia do szpitala. Całkowity czas leczenia cefiderokolem wynosił 109 dni. Wizyty kontrolne w klinice po 21, 65 i 128 dniach od zaprzestania antybiotykoterapii nie wykazały żadnych oznak utrzymującej się lub nawracającej infekcji.

Komentarz: Ten przypadek jest pierwszym udokumentowanym zastosowaniem cefiderokolu jako leku ratunkowego wspomagającego chirurgiczne oczyszczenie rany w zapaleniu kości i szpiku kostnego wywołanym przez XDR *A. baumannii*. Cefiderokol został z powodzeniem zastosowany w przypadku braku innych dostępnych komercyjnie leków. Chociaż potrzebne są dalsze dane kliniczne i farmakokinetyczne, aby zrozumieć stopień, w jakim cefiderokol może przenikać do kości, ten przypadek pokazuje, że cefiderokol może być rozważany jako terapia ratunkowa w połączeniu z chirurgicznym oczyszczeniem rany w przypadku zapalenia kości i szpiku kostnego wywołanego przez bakterie Gram-ujemne, wysoce odporne na antybiotyki [122].

4.10.2. Cefiderokol w terapii wielolekoopornego zakażenia

Do badania przeprowadzonego przez Ybañez i wsp. włączono pacjentów leczonych cefiderokolem przez co najmniej jeden dzień w okresie od października 2021 r. do listopada 2022 r., których objęto obserwacją do 28 dni po zakończeniu leczenia lub zgonie. Żaden pacjent nie został wykluczony. W okresie badania przeanalizowano 17 cykli leczenia u 16 pacjentów (13 mężczyzn, 3 kobiety). Mediana wieku wyniosła 69,14 lat (35-84), średnia 66 lat. Najczęstszym schorzeniem współistniejącym były choroby układu sercowo-naczyniowego (nadciśnienie tętnicze, dyslipidemia, cukrzyca, niewydolność serca), u 14 pacjentów występowała co najmniej jedna z nich. U wszystkich pacjentów udokumentowano zakażenie bakteriami Gram-ujemnymi, w którym cefiderokol był jedyną opcją leczenia, albo ze względu na profil oporności drobnoustroju, albo z powodu przeciwwskazań lub braku dostępności innych alternatyw. Większość pacjentów była w stanie krytycznym - 7,6 w skali SOFA (skala niewydolności narządów związanej z sepsą). Wszystkie wyizolowane mikroorganizmy były producentami karbapenemazy, szczególnie *Pseudomonas aeruginosa* (11 przypadków), *Serratia marcescens* (4 przypadki), *Serratia marcescens* (VIM i KPC) oraz *Klebsiella oxytoca* (1 przypadek) produkująca NMD. Najczęstszymi rozpoznaniem zakaźnymi były VAP i sepsa.

Głównym punktem końcowym było wyleczenie kliniczne, definiowane jako ustąpienie objawów do końca leczenia. Punktem końcowym oceny profilu bezpieczeństwa było wystąpienie działań niepożądanych, które mogły być spowodowane przez cefiderokol.

Mediana czasu trwania leczenia wyniosła 12,4 dnia (zakres: 5–27). Wyleczenie kliniczne uzyskano dzięki leczeniu cefiderokolem u 10 pacjentów: 5 zmarło, a 1 osiągnął wyleczenie kliniczne po wyleczeniu głównego zakażenia (gruźlica). U 8 pacjentów konieczne było dostosowanie dawki z powodu niewydolności nerek, a u 2 zastosowano najwyższą dawkę z powodu hiperfiltracji. Sześciu pacjentów wymagało terapii nerkozastępczej podczas leczenia cefiderokolem. W okresie badania nie zgłoszono żadnych działań niepożądanych. Śmiertelność po 14 i 28 dniach w badanej populacji wyniosła 25%, a odsetek wyleczeń klinicznych 58%. Skuteczność leczenia klinicznego była podobna jak w przypadku CREDIBLE-CR (58,8% vs. 53%).

Z badania wynika, że wyniki stosowania cefiderokolu w praktyce, nawet przy wyższym odsetku pacjentów w stanie krytycznym i gorszym rokowaniu według skali SOFA, są zbliżone do tych raportowanych dla tego leku w badaniach klinicznych, co pokrywa się również z innymi opublikowanymi seriami przypadków [123].

5. Wnioski końcowe

- Cefiderokol, dzięki mechanizmowi sideroforowemu, skutecznie omija wiele klasycznych mechanizmów oporności, zapewniając aktywność wobec szczepów opornych na karbapenemy, w tym produkujących metalo- β -laktamazy (NDM, VIM, IMP).
- Badania kliniczne (APEKS-cUTI, APEKS-NP, CREDIBLE-CR) potwierdziły skuteczność cefiderokolu w powikłanych zakażeniach układu moczowego oraz szpitalnym zapaleniu płuc, a także wskazały na możliwość stosowania leku w terapii zakażeń wywołanych szczepami wielolekoopornymi.
- Ostrożności wymaga interpretacja wyników dotyczących zakażeń *Acinetobacter spp.*, gdzie zaobserwowano zwiększoną śmiertelność, co wymusza konieczność dalszych badań i ścisłego monitorowania klinicznego.
- Cefiderokol powinien być stosowany racjonalnie, w oparciu o wyniki badań mikrobiologicznych i analizę mechanizmów oporności, jako część strategii ograniczania antybiotykooporności.
- Nowe możliwości terapeutyczne, jakie oferuje cefiderokol, nie eliminują potrzeby poszukiwania kolejnych opcji terapeutycznych – rozwój nowych leków przeciwbakteryjnych oraz poprawa diagnostyki mikrobiologicznej pozostają kluczowymi elementami walki z opornością drobnoustrojów.

Bibliografia

1. Oporność na antybiotyki w Polsce i Europie w 2021 r. - dane sieci EARS-Net opracowanie: dr n. med. Dorota Żabicka, mgr Małgorzata Grzegorzcyk
2. *European Centre for Disease Prevention and Control. Surveillance report. Antimicrobial resistance in the EU/EEA (EARS--Net) – Annual Epidemiological Report for 2021.* Stockholm:ECDC; 2022
3. Rymer W.: *Leczenie zakażeń spowodowanych przez wielolekooporne pałeczki Gram-ujemne u chorych hospitalizowanych. Podsumowanie wytycznych European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases.* Med. Prakt., 2024; 2: 44–51, 65
4. *WHO Bacterial Priority Pathogens List, 2024: bacterial pathogens of public health importance to guide research, development and strategies to prevent and control antimicrobial resistance.* Geneva: World Health Organization; 2024. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
5. Dzierżanowska D. *Antybiotykoterapia praktyczna.* wydanie 5 Wydawnictwo Medyczne Alfa-Medica Press, 2009; 38-57 ISBN 978-83-7522-048-3
6. Mutschler E., Geisslinger G., Kroemer H.K., Schäfer-Korting M., Ruth P. *Farmakologia i toksykologia* wydanie 4 Wydawnictwo MedPharm Polska 2016; 726-731 ISBN 978-83-7846-037-4
7. Yoshida H, Bogaki M, Nakamura M, Nakamura S. *Quinolone resistance-determining region in the DNA gyrase gyrA gene of Escherichia coli.* Antimicrob Agents Chemother 1990; 34(6):1271-1272
8. Zhang Y., Heym B., Allen B., Young D., Cole S. *The catalase-peroxidase gene and isoniazid resistance of Mycobacterium tuberculosis.* Nature. 1992; 358(6387):591-593
9. Bidet P., Burghoffer B., Gautier V., Brahimi N., Mariani-Kurkdjian P., El-Ghoneimi A., Bingen E., Arlet G. *In vivo transfer of plasmid-encoded ACC-1 AmpC from Klebsiella pneumoniae to Escherichia coli in an infant and selection of impermeability to imipenem in K. pneumoniae.* Antimicrob Agents Chemother. 2005; 49(8):3562-5. doi: 10.1128/AAC.49.8.3562-3565.2005
10. de Kraker M.E., Wolkewitz M., Davey P.G., Koller W., Berger J., Nagler J., Icket C., Kalenic S., Horvatic J., Seifert H., Kaasch A.J., Paniara O., Argyropoulou A., Bompola M., Smyth E., Skally M., Raglio A., Dumpis U., Kelmere A.M., Borg M., Xuereb D., Ghita M.C., Noble M., Kolman J., Grabljevec S., Turner D., Lansbury L., Grundmann H.; BURDEN Study Group. *Clinical impact of antimicrobial resistance in European hospitals: excess mortality and length of hospital stay related to methicillin-resistant Staphylococcus aureus bloodstream infections.* Antimicrob Agents Chemother. 2011; 55(4):1598-605. doi: 10.1128/AAC.01157-10. Epub 2011 Jan 10. Erratum in: Antimicrob Agents Chemother. 2011;55(7):3646. multiple author names added.
11. World Health Organization. *Antimicrobial resistance - key facts.* Geneva: WHO; 2024.
12. Breijyeh Z., Jubeh B., Karaman R. *Resistance of Gram-Negative Bacteria to Current Antibacterial Agents and Approaches to Resolve It.* Molecules. 2020 Mar 16; 25(6):1340. doi: 10.3390/molecules25061340

13. Nordmann P., Poirel L. *Epidemiology and Diagnostics of Carbapenem Resistance in Gram-negative Bacteria*. Clin Infect Dis. 2019 Nov 13;69(Suppl 7):S521-S528. doi: 10.1093/cid/ciz824
14. Tooke C.L., Hinchliffe P., Bragginton E.C., Colenso C.K., Hirvonen V.H.A., Takebayashi Y., Spencer J. *β -Lactamases and β -Lactamase Inhibitors in the 21st Century*. J Mol Biol. 2019 Aug 23;431(18):3472-3500. doi: 10.1016/j.jmb.2019.04.002
15. Robberts F.J., Kohner P.C., Patel R. *Unreliable extended-spectrum beta-lactamase detection in the presence of plasmid-mediated AmpC in Escherichia coli clinical isolates*. J Clin Microbiol. 2009 Feb;47(2):358-61. doi: 10.1128/JCM.01687-08. Epub 2008 Dec 24.
16. Kaur J., Mahajan G., Chand K., Sheevani, Chopra S. *Enhancing Phenotypic Detection of ESBL in AmpC co-producers by using Cefepime and Tazobactam*. J Clin Diagn Res. 2016 Jan;10(1):DC05-8. doi: 10.7860/JCDR/2016/15264.7041. Epub 2016 Jan 1.
17. Thai Q.K., Bös F., Pleiss J. *The Lactamase Engineering Database: a critical survey of TEM sequences in public databases*. BMC Genomics. 2009 Aug 21;10:390. doi: 10.1186/1471-2164-10-390
18. Jeong H.S., Bae I.K., Shin J.H., Jung H.J., Kim S.H., Lee J.Y., Oh S.H., Kim H.R., Chang C.L., Kho W.G., Lee J.N. *Prevalence of plasmid-mediated quinolone resistance and its association with extended-spectrum beta-lactamase and AmpC beta-lactamase in Enterobacteriaceae*. Korean J Lab Med. 2011 Oct;31(4):257-64. doi: 10.3343/kjlm.2011.31.4.257. Epub 2011 Oct 3.
19. Lagacé-Wiens P.R., Nichol K.A., Nicolle L.E., Decorby M.R., McCracken M., Alfa M.J., Mulvey M.R., Zhanel G.G. *ESBL genotypes in fluoroquinolone-resistant and fluoroquinolone-susceptible ESBL-producing Escherichia coli urinary isolates in Manitoba*. Can J Infect Dis Med Microbiol. 2007 Mar;18(2):133-7. doi: 10.1155/2007/848194.
20. Bush K. *Past and Present Perspectives on β -Lactamases*. Antimicrob Agents Chemother. 2018 Sep 24;62(10):e01076-18. doi: 10.1128/AAC.01076-18.
21. Bush K., Jacoby G.A. *Updated functional classification of beta-lactamases*. Antimicrob Agents Chemother. 2010 Mar;54(3):969-76. doi: 10.1128/AAC.01009-09. Epub 2009 Dec 7.
22. Dyar O.J., Beović B. Pulcini C. i wsp.: ESCMID generic competencies in antimicrobial prescribing and stewardship: towards a European consensus. Clin Microbiol Infect 2019;25: 13.
23. Hryniewicz W., Kuch A., Wanke-Rytt M., Żukowska A. i wsp. *Pałeczki Enterobacterales wytwarzające karbapenemazy (CPE): epidemiologia, diagnostyka, leczenie i profilaktyka zakażeń*. Warszawa: Narodowy Instytut Leków. Publikacja przygotowana ze środków Narodowego Programu Zdrowia i finansowana przez Ministerstwo Zdrowia. ISBN 978-83-949636-7-5
24. Gniewosz M. , Andrzejczak-Grządko S. *Charakterystyka lekooporności bakterii ze szczególnym uwzględnieniem oporności typu KPC*. Postępy Biochemii, 70(3) https://doi.org/10.18388/pb.2021_555
25. Wolter D.J., Kurpiel P.M., Woodford N., Palepou M.F., Goering R.V., Hanson N.D. (2009) *Phenotypic and enzymatic comparative analysis of the novel KPC variant KPC-5 and its evolutionary variants, KPC-2 and KPC-4*. Antimicrob Agents Chemother 53(2):557-562 DOI: 10.1128/AAC.00734-08

26. Woodford N., Tierno P.M. Jr, Young K., Tysall L., Palepou M.F., Ward E., Painter R.E., Suber D.F., Shungu D., Silver L.L., Inglis K., Kornblum J., Livermore D.M. (2004) *Outbreak of Klebsiella pneumoniae producing a new carbapenem-hydrolyzing class A beta-lactamase, KPC-3, in a New York Medical Center*. Antimicrob Agents Chemother 48(12):4793-4799 DOI: 10.1128/AAC.48.12.4793-4799.2004
27. Chen L., Chavda K.D., Fraimow H.S., Mediavilla J.R., Melano R.G., Jacobs M.R., Bonomo R.A., Kreiswirth B.N. 2013. *Complete Nucleotide Sequences of blaKPC-4- and blaKPC-5- Harboring IncN and IncX Plasmids from Klebsiella pneumoniae Strains Isolated in New Jersey*. Antimicrob Agents Chemother 57 DOI: 10.1128/aac.01648-12
28. Tacconelli E., Cataldo M.A., Dancer S.J. i wsp.: *ESCMID guidelines for the management of the infection control measures to reduce transmission of multidrug-resistant Gram-negative bacteria in hospitalized patients*. Clin Microbiol Infect. 2014;20(Suppl 1): 1–55. DOI: 10.1111/1469-0691.12427
29. Magiorakos A.P., Burns K., Rodríguez Baño J. i wsp.: *Infection prevention and control measures and tools for the prevention of entry of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae into healthcare settings: guidance from the European Centre for Disease Prevention and Control*. Antimicrobial Resistance and Infection Control 2017 Nov 15;6:113. doi: 10.1186/s13756-017-0259-z.
30. Rutala W.A., Weber D.J., and the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee (HICPAC): *Guideline for Disinfection and Sterilization in Healthcare Facilities (2008)*. Update: May 2019. Dostępne na stronie: <https://www.cdc.gov/infectioncontrol/pdf/guidelines/disinfection-guidelines-H.pdf>.
31. Stephan Göttig, Denia Frank, Eleonora Mungo, Anika Nolte, Michael Hogardt, Silke Besier, Thomas A. Wichelhaus *Emergence of ceftazidime/avibactam resistance in KPC-3-producing Klebsiella pneumoniae in vivo*. Journal of Antimicrobial Chemotherapy, Volume 74, Issue 11, November 2019, Pages 3211–3216, <https://doi.org/10.1093/jac/dkz330>
32. Munoz-Price L.S., Quinn J.P. *The spread of Klebsiella pneumoniae carbapenemases: a tale of strains, plasmids, and transposons*. Clinical Infect Diseases 2009 Dec 1;49(11):1739-41. doi: 10.1086/648078.
33. Soontaros S., Leelakanok N. *Association between carbapenem-resistant Enterobacteriaceae and death: A systematic review and meta-analysis*. Am J Infect Control. 2019; 47: 1200-1212.
34. Palzkill T., *Metallo- β -lactamase structure and function*, Ann N Y Acad Sci, 1277(1), 2003, s. 91-104.
35. Bush K., Jacoby G.A., *Updated functional classification of β -lactamases*. Antimicrob Agents Chemother, 54(3), 2010, s. 969-976.
36. Kim Y., Cunningham M.A., Mire J., Tesar C., Sacchettini J., Joachimiak A., *NDM-1, the ultimate promiscuous enzyme: substrate recognition and catalytic mechanism*. FASEB Journal, 27(5), 2013, s. 1917-1927.
37. Zhang H., Hao Q., *Crystal structure of NDM-1 reveals a common β -lactam hydrolysis mechanism*. FASEB Journal, 25(8), 2011, s. 2574-2582.
38. Danielewska A., Maciąg M. *Wybrane zagadnienia z zakresu mikrobiologii*. Lublin: Wydawnictwo Naukowe TYGIEL Sp. z o.o. 2019
39. King D., Strynadka N., *Crystal structure of New Delhi metallo- β -lactamase reveals molecular basis for antibiotic resistance*. Protein Science, 20(9), 2011, s. 1484-1491.

40. Gonzalez L.J., Bahr G., Nakashige T.G., Nolan E.M., Bonomo R.A., Vila A.J., *Membrane anchoring stabilizes and favors secretion of New Delhi metallo- β -lactamase*. Nature Chemical Biology, 12(7), 2016, s. 516-522.
41. Crowder M.W., Spencer J., Vila A.J., *Metallo- β -lactamases: novel weaponry for antibiotic resistance in bacteria*. Accounts of chemical research, 39(10), 2006, s. 721-728.
42. McCreary E.K., Heil E.L., Tamma P.D.: *New perspectives on antimicrobial agents: cefiderocol*. Antimicrob Agents Chemother 2021; 65: e0217120. doi: 10.1128/AAC.02171-20. Epub 2021 Jul 16.
43. Syed Y.Y. *Cefiderocol: a review in serious Gram-negative bacterial infections*. Drugs 2021 Sep;81(13):1559-1571. doi: 10.1007/s40265-021-01580-4. Epub 2021 Aug 24.
44. Bush K., Bradford P.A. *Interplay between β -lactamases and new β -lactamase inhibitors*. Nat Rev Microbiol 2019; 17: 295-306.
45. Yahav D., Giske C.G., Gramatniece A. i wsp. *New β -lactam- β -lactamase inhibitor combinations*. Clin Microbiol Rev 2020
46. Nordmann P., Poirel L. *The difficult-to-control spread of carbapenemase producers among Enterobacteriaceae worldwide*. Clin Microbiol Infect 2014; 20: 821-30.
47. Bush K., Bradford P.A. *Epidemiology of β -lactamase-producing pathogens*. Clin Microbiol Rev 2020; 33(2).
48. Dortet L., Poirel L., Nordmann P. *Worldwide dissemination of the NDM-type carbapenemases in Gram-negative bacteria*. Biomed Res Int 2014; 2014: 249856.
49. Boyd S.E., Livermore D.M., Hooper D.C. i wsp.: *Metallo- β -lactamases: structure, function, epidemiology, treatment options and the development pipeline*. Antimicrob Agents Chemother 2020 Sep 21;64(10):e00397-20. doi:10.1128/AAC.00397-20.
50. Bavaro D.F., Belati A., Diella L. i wsp. *Prompt and appropriate antimicrobial therapy improves outcomes of NDM-producing and KPC-producing Klebsiella pneumoniae bloodstream infections in patients hospitalized for COVID-19: a comparative retrospective case-series*. Antibiotics 2022; 11.
51. Dortet L., Poirel L., Nordmann P. *Worldwide dissemination of the NDM-type carbapenemases in Gram-negative bacteria*. Biomed Res Int 2014; 2014: 249856.
52. Makena A., Brem J., Pfeffer I. i wsp. *Biochemical characterization of New Delhi metallo- β -lactamase variants reveals differences in protein stability*. J Antimicrob Chemother 2015; 70: 463-9
53. Poirel L., Naas T., Nordmann P. *Diversity, epidemiology, and genetics of class D β -lactamases*. Antimicrob Agents Chemother 2010 Jan; 54(1):24-38. doi: 10.1128/AAC.01512-08. Epub 2009 Aug 31.
54. Evans B.A., Amyes S.G. *OXA β -lactamases*. Clin Microbiol Rev. 2014 Apr;27(2):241-63. doi: 10.1128/CMR.00117-13
55. Boyd S.E., Holmes A., Peck R. i wsp.: *OXA-48-like β -lactamases: global epidemiology, treatment options, and development pipeline*. Antimicrob Agents Chemother 2022 Aug 16;66(8):e0021622. doi: 10.1128/aac.00216-22.
56. Bonnin R.A., Jousset A.B., Gauthier L. i wsp.: *First occurrence of the OXA-198 carbapenemase in Enterobacterales*. Antimicrob Agents Chemother 2020 Mar 24;64(4):e01471-19. doi: 10.1128/AAC.01471-19.
57. Poirel L., Potron A., Nordmann P.: *OXA-48-like carbapenemases: the phantom menace*. J Antimicrob Chemother 2012 Jul;67(7):1597-606. doi: 10.1093/jac/dks121. Epub 2012 Apr 11.

58. Pitout J.D.D., Peirano G., Kock M.M. i wsp.: The global ascendancy of OXA-48-type carbapenemases. Clin Microbiol Rev. 2019 Nov 13;33(1):e00102-19. doi: 10.1128/CMR.00102-19.
59. Dortet L., Oueslati S., Jeannot K. i wsp.: Genetic and biochemical characterization of OXA-405, an OXA-48-type extended-spectrum β -lactamase without significant carbapenemase activity. Antimicrob Agents Chemother 2015; 59: 3823-8.
60. Potron A., Nordmann P., Rondinaud E. i wsp. A mosaic transposon encoding OXA-48 and CTX-M-15: towards pan-resistance. J Antimicrob Chemother 2013; 68: 476-7.
61. Oueslati S., Nordmann P., Poirel L. Heterogeneous hydrolytic features for OXA-48-like β -lactamases. J Antimicrob Chemother 2015; 70: 1059-63.
62. Poirel L., Bonnin R.A., Nordmann P. Genetic features of the widespread plasmid coding for the carbapenemase OXA-48. Antimicrob Agents Chemother 2012; 56: 559-62.
63. Lumbreras-Iglesias P., Rodicio M.R., Villedor P. i wsp. High-level carbapenem resistance among OXA-48-producing *Klebsiella pneumoniae* with functional OmpK36 alterations: maintenance of ceftazidime/avibactam susceptibility. Antibiotics 2021; 10.
64. Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Emerging and Zoonotic Infectious Diseases (NCEZID), Division of Healthcare Quality Promotion (DHQP). Healthcare-Associated Infections (HAIs). <https://www.cdc.gov/hai/organisms/cre/cre-clinicians.html>
65. Żabicka D., Grzegorzczak M. Oporność na antybiotyki w Polsce i Europie w 2021 r. dane sieci EARS-NET Biuletyn Informacyjny Nr 2/2022 Zakład Epidemiologii i Mikrobiologii Klinicznej, Krajowy Ośrodek Referencyjny ds. Lekowrażliwości Drobnoustrojów (KORLD), Narodowy Instytut Leków, Warszawa
66. Falagas M.E., Tansarli G.S., Karageorgopoulos D.E., Vardakas K.Z. Deaths attributable to carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* infections. Emerg Infect Dis. 2014 Jul;20(7):1170-5. doi: 10.3201/eid2007.121004.
67. Mariappan S., Sekar U., Kamalanathan A. Carbapenemase-producing enterobacteriaceae: Risk factors for infection and impact of resistance on outcomes. Int J Appl Basic Med Res 2017;7:32–9
68. Poole K., George R., Decraene V. i wsp. Active case finding for carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae* in a teaching hospital: prevalence and risk factors for colonization. J Hosp Infect 2016;94:125–9
69. Rożkiewicz D. Aspekty kliniczne zakażeń wywołanych przez wielooporne bakterie Gram-ujemne. Forum Zakażeń 2017;8(1):33-41 doi:dx.doi.org/10.15374/FZ2017009
70. Doi Y., Adams J., O’Keefe A., Quereshi Z., Ewan L., Paterson D.L. Community--acquired extended-spectrum beta-lactamase producers. United States. Emerg Infect Dis 2007;13(7):1121– 1123. doi:10.3201/eid1307.070094
71. Dorotkiewicz-Jach A., Futoma-Kołodziej Bożena. Oporność *Pseudomonas aeruginosa* na karbapenemy. Laboratorium-Przegląd Ogólnopolski. 11-12/2013
72. Jarzynka S, Makarewicz O., Weiss D., Minkiewicz-Zochniak A., Iwańska A., Skorupa W., Padzik M., Augustynowicz-Kopeć E., Olędzka G. The Impact of *Pseudomonas aeruginosa* Infection in Adult Cystic Fibrosis Patients-A Single Polish Centre Study. Pathogens. 2023 Dec 12;12(12):1440. doi: 10.3390/pathogens12121440.
73. Bonyadi, P.; Saleh, N.T.; Dehghani, M.; Yamini, M.; Amini, K. Prevalence of antibiotic resistance of *Pseudomonas aeruginosa* in cystic fibrosis infection: A systematic review and meta-analysis. Microb. Pathog. 2022, 165, 105461. doi: 10.1016/j.micpath.2022.105461.

74. Iversen B.G., Jacobsen T., Eriksen H.M. *An outbreak of Pseudomonas aeruginosa infection caused by contaminated mouth swabs*. Clin Infect Dis 2007;44(6):794– 801
75. Li X.Z., Nikaido H., Poole K. *Role of mexA-mexB-oprM in antibiotic efflux in Pseudomonas aeruginosa*. Antimicrob Agents Chemother. 1995 Sep;39(9):1948-53. doi: 10.1128/AAC.39.9.1948.
76. Morita Y., Tomida J., Kawamura Y. *MexXY multidrug efflux system of Pseudomonas aeruginosa*. Front Microbiol. 2012 Nov 28;3:408. doi: 10.3389/fmicb.2012.00408.
77. Litwin, A., Rojek, S., Gozdzik, W. *et al.* Pseudomonas aeruginosa device associated – healthcare associated infections and its multidrug resistance at intensive care unit of University Hospital: polish, 8.5-year, prospective, single-centre study. BMC Infect Dis 21, 180 (2021). <https://doi.org/10.1186/s12879-021-05883-5>
78. Longo F, Vuotto C, Donelli G. *Biofilm formation in Acinetobacter baumannii*. New Microbiol. 2014 Apr;37(2):119-27. Epub 2014 Apr 1.
79. Kawamura-Sato K., Wachino J., Kondo T., Ito H., Arakawa Y. *Correlation between reduced susceptibility to disinfectants and multidrug resistance among clinical isolates of Acinetobacter species*. J Antimicrob Chemother 2010;65(9):1975– 1983.
80. Kunz A.N., Brook I. *Emerging resistant Gram-negative aerobic bacilli in hospital-acquired infections*. Chemotherapy. 2010;56(6):492-500. doi: 10.1159/000321018. Epub 2010 Nov 24.
81. Peleg A.Y., Hooper D.C. *Hospital-acquired infections due to gram-negative bacteria*. N Engl J Med. 2010 May 13;362(19):1804-13. doi: 10.1056/NEJMra0904124.
82. Oleksy M., Junka A., Bartoszewicz M. *Narastająca lekooporność Acinetobacter baumannii – rosnące zagrożenie dla oddziałów oparzeniowych*. Chirurgia Plastyczna i Oparzenia 2017;5(1):15–21, doi: dx.doi.org/10.15374/ChPiO2017003
83. Poirel L., Naas T, Nordmann P. *Diversity, epidemiology, and genetics of class D beta-lactamases*. Antimicrob Agents Chemother 2010;54(1):24–38. doi: 10.1128/AAC.01512-08. Epub 2009 Aug 31.
84. Namysłowska A., Laudy A., Tyski S. (2015). *Mechanizmy oporności Acinetobacter baumannii na związki przeciwbakteryjne*. POST. MIKROBIOL.,2015, 54, 4, 392–406 <http://www.pm.microbiology.pl>
85. Coyne S., Courvalin P., Perichon B.: *Efflux-mediated antibiotic resistance in Acinetobacter spp.* Antimicrob. Agents Chemother. 2011 Mar;55(3):947-53. doi: 10.1128/AAC.01388-10. Epub 2010 Dec 20.
86. Hassan K.A., Liu Q., Henderson P.J., Paulsen I.T.: *Homologs of the Acinetobacter baumannii Acel transporter represent a new family of bacterial multidrug efflux systems*. MBio, 2015 Feb 10;6(1):e01982-14. doi: 10.1128/mBio.01982-14.
87. Laudy A.E.: *Systemy MDR – istotny mechanizm oporności pałeczek Gram-ujemnych na antybiotyki i chemioterapeutyki*. Post. Mikrobiol. 47, 415–422 (2008)
88. Piddock L.J. *Clinically relevant chromosomally encoded multidrug resistance efflux pumps in bacteria*. Clin Microbiol Rev. 2006 Apr;19(2):382-402. doi: 10.1128/CMR.19.2.382-402.2006.
89. Hérítier C., Poirel L, Lambert T., Nordmann P. *Contribution of acquired carbapenem-hydrolyzing oxacillinases to carbapenem resistance in Acinetobacter baumannii*. Antimicrob Agents Chemother. 2005 Aug;49(8):3198-202. doi: 10.1128/AAC.49.8.3198-3202.2005.
90. Catel-Ferreira M., Coadou G., Molle V., Mugnier P., Nordmann P., Siroy A., Jouenne T., Dé E. *Structure-function relationships of CarO, the carbapenem resistance-associated*

- outer membrane protein of Acinetobacter baumannii*. J Antimicrob Chemother. 2011 Sep;66(9):2053-6. doi: 10.1093/jac/dkr267. Epub 2011 Jun 23.
91. Fonseca, E.L., Scheidegger, E., Freitas, F.S. et al. Carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* from Brazil: role of *carO* alleles expression and *bla_{OXA-23}* gene. BMC Microbiol 13, 245 (2013). <https://doi.org/10.1186/1471-2180-13-245>
 92. Mortensen B.L., Skaar E.P. The contribution of nutrient metal acquisition and metabolism to *Acinetobacter baumannii* survival within the host. Front Cell Infect Microbiol. 2013 Dec 12;3:95. doi: 10.3389/fcimb.2013.00095
 93. Longo F., Vuotto C., Donelli G. Biofilm formation in *Acinetobacter baumannii*. New Microbiol. 2014 Apr;37(2):119-27. Epub 2014 Apr 1.
 94. Brossard K.A., Campagnari A.A. The *Acinetobacter baumannii* biofilm-associated protein plays a role in adherence to human epithelial cells. Infect Immun. 2012 Jan;80(1):228-33. doi: 10.1128/IAI.05913-11. Epub 2011 Nov 14.
 95. Rawson T.M., Ming D., Ahmad R., Moore L.S.P., Holmes A.H. Antimicrobial use, drug-resistant infections and COVID-19. Nat Rev Microbiol. 2020 Aug;18(8):409-410. doi: 10.1038/s41579-020-0395-y.
 96. <https://www.cdc.gov/antimicrobial-resistance/media/pdfs/covid19-impact-report-508.pdf>
 97. <https://www.gov.pl/web/psse-nowy-tomysl/europejski-dzien-wiedzy-o-antybiotykach-i-swiatowy-tydzien-wiedzy-o-antybiotykach>
 98. Krajewska J., Laudy A. Nowości w lekach przeciwbakteryjnych zarejestrowanych przez Europejską Agencję Leków - odpowiedź na raport WHO z 2017r. o globalnym problemie wielolekooporności. Postępy Mikrobiologii. 60. 249-264. DOI: 10.21307/PM-2021.60.4.20
 99. Aoki T., Yoshizawa H., Yamawaki K., Yokoo K., Sato J., Hisakawa S., Hasegawa Y., Kusano H., Sano M., Sugimoto H., Nishitani Y., Sato T., Tsuji M., Nakamura R., Nishikawa T., Yamano Y. 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 relationship. Eur J Med Chem. 2018 Jul 15;155:847-868. doi: 10.1016/j.ejmech.2018.06.014. Epub 2018 Jun 8.
 100. Soriano M.C., Montufar J., Blandino-Ortiz A. Cefiderocol. Rev Esp Quimioter. 2022 Apr;35 Suppl 1(Suppl 1):31-34. doi: 10.37201/req/s01.07.2022. Epub 2022 Apr 22
 101. Sato T., Yamawaki K.: Cefiderocol: discovery, chemistry, and in vivo profiles of a novel siderophore cephalosporin. Clin Infect Dis. 2019 Nov 13;69(Suppl 7):S538-S543. doi: 10.1093/cid/ciz826.
 102. Wilson B.R., Bogdan A.R., Miyazawa M., Hashimoto K., Tsuji Y. Siderophores in Iron Metabolism: From Mechanism to Therapy Potential. Trends Mol Med. 2016 Dec;22(12):1077-1090. doi: 10.1016/j.molmed.2016.10.005. Epub 2016 Nov 4
 103. Krawczyk, B., Rosińska A. Siderofory bakteryjne – rola w patogenezie i potencjał wykorzystania w diagnostyce. Mikrobiologia I Toksykologia – przegląd Wybranych Zagadnień, Lublin: Wydawnictwo Naukowe TYGIEL Sp. z o. o., 2021, s.28-38
 104. Charakterystyka Produktu Leczniczego Fetcroja
 105. Ito-Horiyama T., Ishii Y., Ito A., Sato T., Nakamura R., Fukuhara N., Tsuji M., Yamano Y., Yamaguchi K., Tateda K. Stability of Novel Siderophore Cephalosporin S-649266 against Clinically Relevant Carbapenemases. Antimicrob Agents Chemother. 2016 Jun 20;60(7):4384-6. doi: 10.1128/AAC.03098-15.

106. <https://korid.nil.gov.pl/wp-content/uploads/2023/07/Tabele-EUCAST-wersja-130-2023.pdf>
107. Kohira N, Hackel M.A., Ishioka Y., Kuroiwa M., Sahm D.F., Sato T., Maki H., Yamano Y. *Reduced susceptibility mechanism to cefiderocol, a siderophore cephalosporin, among clinical isolates from a global surveillance programme (SIDERO-WT-2014)*. J Glob Antimicrob Resist. 2020 Sep;22:738-741. doi: 10.1016/j.jgar.2020.07.009. Epub 2020 Jul 21.
108. Malik S, Kaminski M., Landman D., Quale J. *Cefiderocol Resistance in Acinetobacter baumannii: Roles of β -Lactamases, Siderophore Receptors, and Penicillin Binding Protein 3*. Antimicrob Agents Chemother. 2020 Oct 20;64(11):e01221-20. doi: 10.1128/AAC.01221-20.
109. Lan P., Lu Y., Jiang Y., Wu X., Yu Y., Zhou J. *Catecholate siderophore receptor CirA impacts cefiderocol susceptibility in Klebsiella pneumoniae*. Int J Antimicrob Agents. 2022 Oct;60(4):106646. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2022.106646. Epub 2022 Jul 31
110. Nordmann P., Shields R.K., Doi Y., Takemura M., Echols R., Matsunaga Y., Yamano Y. *Mechanisms of Reduced Susceptibility to Cefiderocol Among Isolates from the CREDIBLE-CR and APEKS-NP Clinical Trials*. Microb Drug Resist. 2022 Apr;28(4):398-407. doi: 10.1089/mdr.2021.0180. Epub 2022 Jan 24.
111. Nakamura R., Ito-Horiyama T., Takemura M., Toba S., Matsumoto S., Ikehara T., Tsuji M., Sato T., Yamano Y. *In Vivo Pharmacodynamic Study of Cefiderocol, a Novel Parenteral Siderophore Cephalosporin, in Murine Thigh and Lung Infection Models*. Antimicrob Agents Chemother. 2019 Aug 23;63(9):e02031-18. doi: 10.1128/AAC.02031-18.
112. Azanza Perea J.R., Sádaba Díaz de Rada B. *Pharmacokinetics/Pharmacodynamics and tolerability of cefiderocol in the clinical setting*. Rev Esp Quimioter. 2022 Sep;35 Suppl 2(Suppl 2):28-34. doi: 10.37201/req/s02.04.2022. Epub 2022 Oct 4.
113. Saisho Y., Katsube T., White S., Fukase H., Shimada J. *Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of Cefiderocol, a Novel Siderophore Cephalosporin for Gram-Negative Bacteria, in Healthy Subjects*. Antimicrob Agents Chemother. 2018 Feb 23;62(3):e02163-17. doi: 10.1128/AAC.02163-17.
114. Warner N.C., Bartelt L.A., Lachiewicz A.M., Tompkins K.M., Miller M.B., Alby K., Jones M.B., Carr A.L., Alexander J., Gainey A.B., Daniels R., Burch A.K., Brown D.E., Brownstein M.J., Cheema F., Linder K.E., Shields R.K., Longworth S., van Duin D. *Cefiderocol for the Treatment of Adult and Pediatric Patients With Cystic Fibrosis and Achromobacter xylosoxidans Infections*. Clin Infect Dis. 2021 Oct 5;73(7):e1754-e1757. doi: 10.1093/cid/ciaa1847.
115. Katsube T., Miyazaki S., Narukawa Y. *et al. Drug-drug interaction of cefiderocol, a siderophore cephalosporin, via human drug transporters*. Eur J Clin Pharmacol 74, 931–938 (2018). <https://doi.org/10.1007/s00228-018-2458-9>
116. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2025/209445s009lbl.pdf
117. Wunderink R.G., Matsunaga Y., Ariyasu M., Clevenbergh P., Echols R., Kaye K.S., Kollef M., Menon A., Pogue J.M., Shorr A.F., Timsit J.F., Zeitlinger M., Nagata T.D. *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*. Lancet Infect Dis. 2021 Feb;21(2):213-225. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30731-3. Epub 2020 Oct 12.
118. Portsmouth S., van Veenhuizen D., Echols R., Machida M., Ferreira J.C.A., Ariyasu M., Tenke P., Nagata T.D. *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*. Lancet Infect Dis. 2018 Dec;18(12):1319-1328. doi: 10.1016/S1473-3099(18)30554-1. Epub 2018 Oct 25.
119. Bassetti M., Echols R., Matsunaga Y., Ariyasu M., Doi Y., Ferrer R., Lodise T.P., Naas T., Niki Y., Paterson D.L., Portsmouth S., Torre-Cisneros J., Toyozumi K., Wunderink R.G., Nagata T.D. *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.* Lancet Infect Dis. 2021 Feb;21(2):226-240. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30796-9. Epub 2020 Oct 12.
120. Wright H., Harris P.N.A., Chatfield M.D., Lye D., Henderson A., Harris-Brown T., Donaldson A., Paterson D.L. *Investigator-Driven Randomised Controlled Trial of Cefiderocol versus Standard Therapy for Healthcare-Associated and Hospital-Acquired Gram-negative Bloodstream Infection: Study protocol (the GAME CHANGER trial): study protocol for an open-label, randomised controlled trial.* Trials. 2021 Dec 7;22(1):889. doi: 10.1186/s13063-021-05870-w.
 121. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03869437>
 122. Dagher M., Ruffin F., Marshall S., Taracila M., Bonomo A R., Reilly R., Fowler G V., Thaden T J., *Case Report: Successful Rescue Therapy of Extensively Drug-Resistant Acinetobacter baumannii Osteomyelitis With Cefiderocol*, Open Forum Infectious Diseases, Volume 7, Issue 5, May 2020, <https://doi.org/10.1093/ofid/ofaa150>
 123. Ybañez García L., Manzano Lorenzo R., Martinez Sagasti F., Martinez Sesmero J. M. *Real-life experience with cefiderocol for the treatment of difficult-to-treat gram-negative infections* . Infectious Diseases and Tropical Medicine 2023; 9 : e1157 DOI: 10.32113/itdm_20237_1157

Wykaz rycin i tabel

1. Tabela 1 - Lista priorytetowych patogenów bakteryjnych WHO

WHO Bacterial Priority Pathogens List, 2024: bacterial pathogens of public health importance to guide research, development and strategies to prevent and control antimicrobial resistance. Geneva: World Health Organization; 2024.

Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.

2. Ryc.1 Struktura bakterii Gram-ujemnej i mechanizmów jej oporności

Breijyeh Z., Jubeh B., Karaman R. *Resistance of Gram-Negative Bacteria to Current Antibacterial Agents and Approaches to Resolve It.* Molecules. 2020 Mar 16; 25(6):1340. doi: 10.3390/molecules25061340 Licencja CC BY 4.0.

3. Ryc.2 Struktura reprezentatywnych β -laktamaz z każdej klasy - A,B,C,D.

Tooke C.L., Hinchliffe P., Bragginton E.C., Colenso C.K., Hirvonen V.H.A., Takebayashi Y., Spencer J. *β -Lactamases and β -Lactamase Inhibitors in the 21st Century.* J Mol Biol. 2019 Aug 23;431(18):3472-3500. doi: 10.1016/j.jmb.2019.04.002 Licencja CC BY 4.0.

4. Ryc.3 - Związki molekularne i funkcjonalne między β -laktamazami.

Bush K. *Past and Present Perspectives on β -Lactamases.* Antimicrob Agents Chemother. 2018 Sep 24;62(10):e01076-18. doi: 10.1128/AAC.01076-18. Licencja CC BY 4.0.

5. Ryc. 4 - Odsetek przypadków zakażeń Acinetobacter opornych na karbapenemy w szpitalach USA podczas pandemii COVID-19

<https://www.cdc.gov/antimicrobial-resistance/media/pdfs/covid19-impact-report-508.pdf>

6. Ryc.5 Struktura chemiczna cefiderokolu oraz zależność między strukturą a aktywnością

Sato T., Yamawaki K.: *Cefiderocol: discovery, chemistry, and in vivo profiles of a novel*

siderophore cephalosporin. Clin Infect Dis. 2019 Nov 13;69(Suppl 7):S538-S543. doi: 10.1093/cid/ciz826. . Licencja CC BY 4.0.

7. Ryc.6 Mechanizm działania cefiderokolu

Soriano M.C., Montufar J., Blandino-Ortiz A. *Cefiderocol*. Rev Esp Quimioter. 2022 Apr;35 Suppl 1(Suppl 1):31-34. doi: 10.37201/req/s01.07.2022. Epub 2022 Apr 22
Licencja CC BY 4.0.

8. Tabela 2 Wartości graniczne MIC dla cefiderokolu

Charakterystyka Produktu Leczniczego Fetcroja

9. Tabela 3 Zalecana dawka produktu leczniczego Fetcroja u pacjentów z CrCl <90 ml/min¹

Charakterystyka Produktu Leczniczego Fetcroja