

سازوکار اثر آنتی بیوتیک کوئزوگه سفیدروکول بر عفونتهای ادراری و تنفسی

ملیکا ترکی^۱، فاتح رحیمی^{۲*}، نرگس سادات مصطفوی دارانی^۳

۱- دانشجوی کارشناسی میکروبیولوژی، بخش میکروبیولوژی، دانشکده علوم و فناوریهای زیستی، دانشگاه اصفهان

۲- دکتری تخصصی باکتری شناسی، دانشیار باکتری شناسی، بخش میکروبیولوژی، دانشکده علوم و فناوریهای زیستی، دانشگاه اصفهان

۳- دانشجوی دکتری تخصصی میکروبیولوژی، بخش میکروبیولوژی، دانشکده علوم و فناوریهای زیستی، دانشگاه اصفهان

*نشانی برای مکاتبه: f.rahimi@sci.ui.ac.ir

پذیرش برای چاپ: بهار ۱۴۰۴

دریافت مقاله: زمستان ۱۴۰۳

چکیده

عفونتهای ناشی از باکتریهای گرم منفی مقاوم به کاربپنم^۱، یک چالش درمانی مهم و تهدیدی جدی برای سلامت جهانی هستند. /سینتوباکتر بومانی، سودوموناس آئروژینوز/ و انتروباکتریاسه های مقاوم به کاربپنم^۲، از عوامل اصلی عفونتهای پیچیده دستگاه ادراری^۳، پنومونی اکتسابی از بیمارستان^۴، پنومونی مرتبط با ونتیلاتور^۵ و عفونتهای جریان خون^۶ مرتبط با بیمارستان محسوب می شوند. با توجه به محدودیت گزینه های درمانی فعلی، نیاز ویژه ای به آنتی بیوتیکهایی با سازوکارهای نوین وجود دارد.

سفیدروکول^۷ یک سفالوسپورین سیدروفور با سازوکار اثر منحصر به فرد «اسب تروجان» است. این دارو با بهره گیری از سیستمهای جذب آهن باکتری، بر بسیاری از سازوکارهای مقاومت رایج مانند پمپهای افلاکس و کاهش بیان پورینها غلبه می کند. همچنین، پایداری قابل توجه در برابر طیفی وسیع از بتا-لاکتامازها نشان می دهد. اگرچه شواهد بالینی جدید در مورد اثربخشی آن در برابر انتروباکتریاسه های مولد آنزیم متالو-بتا-لاکتاماز^۸ تردیدهای جدی ایجاد کرده است.

در این مقاله مروری سازوکار اثر مولکولی، فارماکوکینتیک بالینی، شواهد حاصل از کارآزمایی های بالینی (APEX-cUTI، APEKS-NP، CREDIBLE-CR و GAME CHANGER) و همچنین شواهد دنیای واقعی^۹ در درمان عفونتهای ادراری و تنفسی به طور جامع مورد بررسی قرار می گیرد. علاوه بر این، به ملاحظات بالینی حیاتی نیز پرداخته می شود. این ملاحظات بر تحلیل دو پارادوکس کلیدی تأکید دارد: اول، حل تناقض مرگ و میر در عفونتهای ناشی از سویه های /سینتوباکتر (رد سیگنال منفی CREDIBLE-CR توسط داده های GAME CHANGER) و دوم، ظهور یک تناقض جدید و نگران کننده یعنی شکست بالینی دارو علیرغم پایداری در شرایط *in vitro*. این نتیجه غیرمنتظره در درمان عفونتهای جریان خون ناشی از انتروباکتریاسه های مولد متالو-بتا-لاکتاماز مشاهده شد. نتایج یک مطالعه متا-آنالیز منتشر شده در سال ۲۰۲۴ نیز ضرورت استفاده از درمانهای ترکیبی را مورد تردید قرار داده است. گزارشهای سال ۲۰۲۵ نیز به پدیدارشدن الگوهای تازه ای از مقاومت همزمان تحت فشار انتخابی ناشی از کولیستین اشاره می کنند.

کلیدواژه ها: سفیدروکول، عفونت پیچیده دستگاه ادراری، پنومونی اکتسابی از بیمارستان، پنومونی مرتبط با ونتیلاتور، سازوکار اثر

^۱ Carbapenem-resistant Gram-negative bacteria (CRGNB)^۲ Carbapenem-resistant Enterobacterales (CRE)^۳ Complicated urinary tract infection (cUTI)^۴ Hospital-acquired pneumonia (HAP)^۵ Ventilator-associated pneumonia (VAP)^۶ Bloodstream infection (BSI)^۷ Cefiderocol^۸ Metallo-β-lactamase (MBL)^۹ Real world evidence (RWE)

مقدمه

عفونتهای ناشی از میکروارگانیسمهای مقاوم به آنتی بیوتیک، اکنون به عنوان یک همه گیری پنهان^{۱۰} شناخته می شوند. مقاومت ضد میکروبی در سال ۲۰۱۹ عامل مستقیم ۱/۲۷ میلیون مرگ بوده و پیش بینی می شود این رقم تا سال ۲۰۵۰ به ۱۰ میلیون مرگ در سال برسد (۱، ۲). در همین راستا، سازمان بهداشت جهانی در به روزرسانی لیست باکتریهای بیماریزای واجد اولویت^{۱۱} خود در سال ۲۰۲۴، سویه های اسینتوباکتر بومانی مقاوم به کاربپنم و انتروباکترالها را همچنان در گروه اولویت بحرانی طبقه بندی کرده است (۳) که این موارد نیازمند درمانهای نوین و فوری هستند. نیاز مبرمی به درمانهای مؤثر علیه باکتریهای گرم منفی با مقاومت چندگانه^{۱۲} وجود دارد. این باکتریها شامل انتروباکتریاسه های مقاوم به کاربپنم و باکتریهای غیرتخمیرکننده مانند سودوموناس آئروژینوزا و اسینتوباکتر بومانی هستند؛ چالشی که به ویژه در دو حوزه بالینی عفونتهای ادراری و تنفسی برجسته است (۴). این بیماریها از جمله انتروباکتریاسه های مقاوم به کاربپنم، با نرخ بالای مرگ و میر (تا ۵۰ درصد) در محیطهای بیمارستانی همراه هستند و می توانند منجر به بروز عفونتهای جدی، از قبیل عفونتهای پیچیده دستگاه ادراری، عفونتهای جریان خون و پنومونی مرتبط با ونتیلاتور شوند (۵).

درمان پنومونیهای بیمارستانی (HAP/VAP) به دلیل نرخ مرگ و میر بالا (۳۰ تا ۷۰ درصد)، به ویژه در بیماران تحت تهویه مکانیکی، همچنان یک چالش عمده بالینی است. میزان مرگ و میر ناشی از HAP، چه در بیماران تحت تهویه مکانیکی و چه در بیماران بدون آن بالا بوده و بین ۳۰ تا ۷۰ درصد گزارش شده است (۵). علاوه بر این، عفونتهای جریان خون مرتبط با مراقبتهای بهداشتی که اغلب با این عوامل بیماریزا رخ می دهند و با مرگ و میر بالا همراه می باشند، به عنوان یک نیاز درمانی دیگر مطرح هستند. در حوزه عفونتهای جریان خون، کارآزمایی اخیر GAME CHANGER نخستین شواهد سطح بالا را فراهم کرده است که پیش از این به مطالعات مشاهده ای محدود بود (۶). عوامل اصلی این عفونتهای بیمارستانی باسیلهای گرم منفی مقاوم به چند دارو می باشند. از میان این عوامل بیماریزا، کلبسیلا پنومونیه، سودوموناس آئروژینوزا، اسینتوباکتر بومانی و اشرشیا کلای

دارای بیشترین شیوع و اهمیت بالینی هستند (۴، ۷، ۸). بیماریزاهای فرصت طلب نوظهور و مقاوم به چند دارو مانند استنوتروفوموناس مالتوفیلیا^{۱۳} و کمپلکس بورخولدريا سپاسیا نیز یک چالش درمانی رو به رشد به شمار می روند. این میکروارگانیسمها که ذاتا به چندین دسته آنتی بیوتیکی مقاوم هستند، چالشهای درمانی جدی را برای بیماران بدحال و مبتلایان به فیروز سیستمیک ایجاد می کنند (۹-۱۱).

سودوموناس آئروژینوزا، شایعترین عامل مقاوم به چند دارو در پنومونی اکتسابی از بیمارستان محسوب می شود. این مقاومت تا حد زیادی ناشی از وجود پمپهای افلاکس مانند Mex است. در سالهای اخیر، مقاومت این باکتری به کاربپنمها نیز افزایش یافته است که یکی از دلایل اصلی آن، تغییر در پورین OprD و کاهش ورود دارو به داخل سلول باکتری می باشد. کلبسیلا پنومونیه می تواند با تولید بتا-لاکتامازهای وسیع الطیف در برابر سفالوسپورینها مقاومت ایجاد کند. در مقابل، اسینتوباکتر بومانی معمولاً از طریق تولید کاربپنمازها، به ویژه آنزیمهای نوع OXA، نسبت به کاربپنمها مقاوم می شود (۷). اگرچه برای مقابله با سویه های مقاوم به چند دارو آنتی بیوتیکهای جدیدی مانند سفتولوزان-تازوباکتام (زرباکسا^{۱۴}) و مروپنم-وبورباکتام (وبومر^{۱۵}) معرفی شده اند اما یک شکاف درمانی قابل توجه همچنان پابرجاست؛ ترکیبات نوین بتا-لاکتام/مهارکننده بتا-لاکتاماز (مانند سفتازیدیم-اوی باکتام (اویکاز^{۱۶}) و مروپنم-وبورباکتام) بر متالو-بتا-لاکتامازها اثری ندارند و فعالیت آنها علیه عوامل کلاس D (مانند OXA) ممکن است محدود باشد (۹، ۱۲). با این حال، شواهد بالینی اخیر تناقضاتی را به ویژه در انتروباکتریاسه های مولد متالو-بتا-لاکتاماز نشان داده اند (۱). در این مطالعه ضمن بررسی سازوکار اسب تروجان و فارماکوکینتیک بالینی سفیدروکول، به واکاوی تناقضات اخیر میان نتایج آزمایشگاهی و شکستهای بالینی در عفونتهای ادراری و تنفسی می پردازد (۶، ۱۳).

۲- استراتژی جستجو و انتخاب منابع

این مطالعه مروری بر پایه جستجوی ساختارمند در پایگاه های PubMed، Scopus، Web of Science و Google Scholar در بازه زمانی ژانویه ۲۰۱۵ تا

^{۱۳} *Stenotrophomonas maltophilia*

^{۱۴} Zerbaxa

^{۱۵} Vabomere

^{۱۶} Avycaz

^{۱۰} Stealth pandemic

^{۱۱} Bacterial priority pathogen list (BPPL)

^{۱۲} Multi-drug resistant (MDR)

جذب آهن در غشای خارجی (مانند PiuA در سودوموناس آئروژینوزا و CirA و Fiu در اشرشیا کلای) شناسایی می شود (۱۶، ۲۰، ۲۱). در نتیجه این کمپلکس از طریق انتقال فعال به فضای پری پلاسمیک وارد می گردد. این روش ورود، امکان دور زدن دو سازوکار مهم مقاومت در باکتریهای گرم منفی، یعنی کاهش بیان پورینها و افزایش فعالیت پمپهای افلاکس را فراهم

می کند (۱۶، ۲۰). همچنین به واسطه ساختار خاص زنجیره های جانبی C-7 و C-3، سفیدروکول نسبت به هیدرولیز توسط اغلب کلاسهای آنزیمهای بتا-لاکتاماز (کلاسهای A، B، C و D در سیستم طبقه بندی Ambler) مقاومت نشان می دهند؛ این پایداری شامل مقاومت در برابر کاربامازهای شبه سرین KPC و OXA-48 و همچنین متالو-بتا-لاکتامازهایی نظیر NDM، VIM و IMP می شود (۱۶، ۱۷).

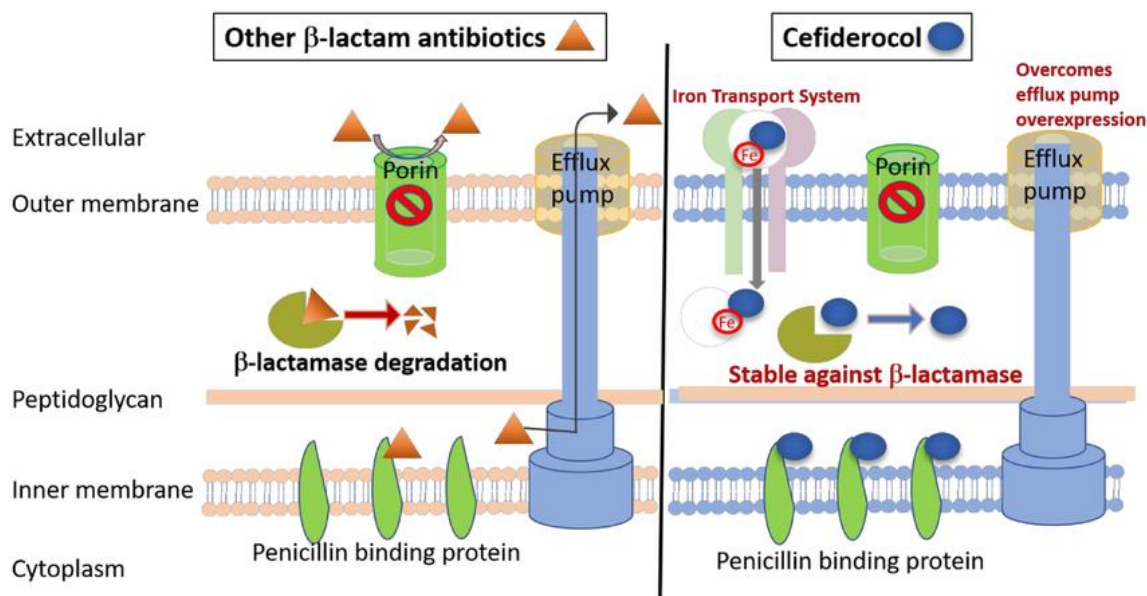
اگرچه زنجیره جانبی دارو پایداری شیمیایی قابل توجهی در برابر هیدرولیز توسط متالو-بتا-لاکتامازها مانند NDM و VIM ایجاد می کند، شواهد اخیر نشان می دهند که پایداری شیمیایی معادل اثربخشی بالینی نیست. در سویه های مولد متالو-بتا-لاکتاماز (به ویژه خانواده انتروباکتریاسه)، جهشهای همزمان در گیرنده های سیدروفور با انسداد مسیر ورود، عملاً پایداری آنزیمی دارو را خنثی می کنند (۲۰، ۲۲). اگرچه مسیر اصلی ورود دارو از طریق انتقال فعال مبتنی بر سیدروفور انجام می شود، دارو می تواند به میزان کمتری از طریق انتشار غیرفعال^{۱۷} و کانالهای پورین سنتی نیز وارد باکتری شود (۹، ۱۲). پس از ورود به فضای پری پلاسمیک، سفیدروکول با اتصال به پروتئینهای متصل شونده به پنی سیلین، به ویژه PBP-3 سنتز پپتیدوگلیکان دیواره سلولی را مهار نموده و موجب مرگ باکتری می شود (۱۴، ۱۶). علاوه بر PBP-3 که هدف اصلی دارو به شمار می رود، سفیدروکول همچنین میل ترکیبی قابل توجهی برای اهداف ثانویه، به ویژه PBP1a در سودوموناس آئروژینوزا و PBP2 در کلبسیلا پنومونیه نشان می دهد (۲۱).

نوامبر ۲۰۲۵ تدوین شده است؛ هرچند برای تبیین سازوکارهای انتقال آهن به منابع بنیادین قدیمی تر نیز ارجاع شد. کلیدواژه های جستجو شامل Cefiderocol، Trojan horse، Siderophore cephalosporins، mechanism و Clinical trial بودند. درگزینش منابع اولویت با مقالات پژوهشی اصیل انگلیسی زبان، به ویژه کارآزماییهای بالینی فاز ۲ و ۳ و شواهد دنیای واقعی بود. همچنین جهت تکمیل تحلیلها، از مرورهای سیستماتیک، متاآنالیزها و گزارشهای موردی منتخب استفاده گردید.

۳- سازوکار اثر و فارماکوکینتیک

۳-۱- سازوکار اثر (سازوکار اسب تروجان)

سفیدروکول یک سفالوسپورین سیدروفور نسل شش محسوب می شود (۱۴، ۱۵). از نظر ساختاری، این ترکیب مشابه سفپیم است، زیرا در زنجیره جانبی C-3 خود دارای گروه پیرولیدینیوم است. همچنین از نظر وجود حلقه آمینوتیازول و گروه کربوکسی پروپیل-اوکسی ایمینو در زنجیره جانبی C-7، نیز با سفتازیدیم شباهت نشان می دهد. ویژگی شاخص سفیدروکول حضور گروه کلروکاتکول در انتهای زنجیره C-3 است که باعث خاصیت سیدروفوری آن می شود (۱۴، ۱۶، ۱۷). این دارو از یک سازوکار ورود نوآورانه موسوم به اسب تروجان برای عبور از سدهای دفاعی باکتریهای گرم منفی بهره می گیرد (۱۴، ۱۶). آهن عنصر حیاتی برای فرآیندهای تنفسی در باکتریها است. در بدن میزبان به دلیل اتصال به پروتئینهای نظیر ترانسفرین و لاکتوفرین، غلظت آهن آزاد بسیار پایین و در حدود 10^{-24} مولار می باشد (۱۸، ۱۹). در پاسخ به این محدودیت، باکتریها مولکولهایی با وزن مولکولی پایین موسوم به سیدروفور نظیر انتروباکترین و پیووردین را تولید و ترشح می کنند تا آهن مورد نیاز خود را از محیط جذب کنند (۲۰). گروه کاتکول سفیدروکول با میل ترکیبی بالا به یون فریک متصل می شود و کمپلکس سفیدروکول-آهن را می سازد. این کمپلکس از نظر ساختاری شباهت زیادی به سیدروفورهای طبیعی باکتری دارد؛ بنابراین توسط ترانسپورترهای اختصاصی



ساختاری مشابه سیدروفورهای طبیعی ایجاد کرده و از طریق سیستمهای انتقال فعال آهن به درون باکتری پمپاژ می شود. این استراتژی به دارو امکان می دهد تا در برابر کاهش پورین و پمپهای افلاکس عملکرد خود را حفظ کند. همچنین پایداری ساختاری دارو موجب مقاومت در برابر تخریب آنزیمی می شود (۹، ۱۲).

شکل ۱. سازوکار ورود «اسب تروجان» سفیدروکول در مقایسه با سایر آنتی بیوتیکهای بتا-لاکتام. (چپ) آنتی بیوتیکهای بتا-لاکتام معمولی برای عبور از غشای خارجی باکتریهای گرم-منفی به انتشار غیرفعال از طریق کانالهای پورین نیاز دارند. این داروها در برابر سازوکارهایی نظیر کاهش بیان پورین، فعالیت پمپهای افلاکس و هیدرولیز توسط آنزیمهای بتا-لاکتاماز آسیب پذیر هستند (راست) سفیدروکول با شلاته کردن یونهای آهن،

در نارسایی کلیوی ($CL_{Cr} < 60 \text{ mL/min}$) الزامی است. در مقابل، برای بیماران با عملکرد کلیوی تشدید یافته^{۱۸} و یا تحت درمان جایگزینی کلیوی مداوم^{۱۹}، به دلیل کلیرانس سریع دارو، تجویز دوزهای تکراری (برای مثال هر ۶ ساعت) جهت حفظ اهداف PK/PD حیاتی است (۱۲).

۴- اثربخشی بالینی در عفونتهای ادراری (cUTI)

اثربخشی بالینی سفیدروکول نخستین بار به صورت گسترده در کارآزمایی بالینی فاز ۲، تصادفی و دو سو کور^{۲۰}-APEKS cUTI مورد ارزیابی قرار گرفت (۴). این مطالعه چند مرکزی در ۶۷ بیمارستان (واقع در ۱۵ کشور) انجام گرفت و مشتمل بر ۴۴۸ بیمار بزرگسال بستری مبتلا به عفونت پیچیده ادراری (با

- فارماکوکینتیک بالینی (PK/PD) و تجویز دوز

سفیدروکول دارای فارماکوکینتیک خطی با نیمه عمر حذف حدود ۳-۲ ساعت می باشد (۱۵، ۱۶). این دارو عمدتاً بدون تغییر از کلیه دفع شده، به طوریکه حدود ۶۰ تا ۷۰ درصد دوز آن از همین طریق دفع می گردد (۷، ۱۵). پارامتر فارماکودینامیک کلیدی برای سفیدروکول، مشابه سایر بتا-لاکتامها، مدت زمانی است که غلظت آزاد دارو بالاتر از MIC باقی می ماند ($\%fT > MIC$) (۱۵، ۲۳). بر این اساس، دوز استاندارد توصیه شده در بیماران با عملکرد کلیوی طبیعی، ۲ گرم هر ۸ ساعت به صورت تزریق داخل وریدی طولانی مدت سه ساعته است (۱۵، ۱۶). این رژیم به منظور دستیابی به اهداف فارماکودینامیکی علیه باکتریهای با مقادیر MIC بالا طراحی شده است. نفوذ سفیدروکول به سلولهای اپیتلیال ریه در بیماران تحت تهویه مکانیکی مبتلا به پنومونی مورد بررسی قرار گرفته و نتایج نشان داده اند که غلظت دارو به میزان کافی برای درمان در محل عفونت تنفسی می رسد (۱۵). تعدیل دوز

^{۱۸} Augmented renal function
^{۱۹} Continuous Renal Replacement Therapy
^{۲۰} Double blind study

بالینی فاز ۳ CREDIBLE-CR با هدف ارزیابی اثر سفیدروکول در درمان عفونتهای ناشی از باکتریهای بیماریزا مقاوم به کاربایتم انجام شد (۱۳، ۱۶، ۲۵). در زیرگروه بیماران مبتلا به cUTI آن مطالعه که درمان سفیدروکول را در مقایسه با بهترین درمان موجود^{۲۸} (BAT) دریافت کردند، نرخ ریشه کنی در گروه سفیدروکول بالاتر بود؛ (۵۳ درصد؛ ۹ از ۱۷ بیمار) در مقایسه با گروه BAT (۲۰ درصد؛ ۱ از ۵ بیمار) (۱۳، ۱۶). در این زیرگروه، میزان مرگ و میر ۲۸ روزه در گروه سفیدروکول (۱۵ درصد) کمتر از گروه BAT (۲۰ درصد) گزارش شد؛ هرچند این یافته به لحاظ مرگ و میر با نتایج کلی مطالعه CREDIBLE-CR همخوانی نداشت (۱۶، ۲۵). شواهد دنیای واقعی نیز اثربخشی بالای سفیدروکول را در درمان cUTI تأیید کرده اند. در یک مطالعه بزرگ RWE در اسپانیا که بیماران مبتلا به /سینتوباکتر حذف شده بودند (PERSEUS)، زیرگروه بیماران مبتلا به cUTI (۳۸ نفر) نرخ بهبودی بالینی بسیار بالا و برابر با ۹۴/۷ درصد نشان داد. این میزان در بیماران مبتلا به عفونت ادراری ناشی از سودوموناس آئروژینوزا (۲۸ بیمار) به ۹۶/۴ درصد رسید (۲۶). از نظر ایمنی، نتایج مطالعه APEKS-cUTI نشان داد که سفیدروکول از تحمل پذیری مناسبی برخوردار است. به طوریکه نرخ کلی عوارض جانبی (گروه سفیدروکول: ۴۱ درصد؛ گروه کنترل: ۵۱ درصد) و بروز اختلالات گوارشی در گروه سفیدروکول کمتر بود (گروه سفیدروکول: ۱۲ درصد؛ گروه کنترل: ۱۸ درصد). همچنین، بروز عفونت ناشی از کلوستریدیوئیدس دیفیسیل^{۲۹} در گروه سفیدروکول کمتر گزارش شد که احتمالاً ناشی از عدم فعالیت دارو بر باکتریهای بی هوازی است (>۱۶ درصد در گروه سفیدروکول در مقابل ۳ درصد در گروه کنترل) (۱۶، ۴).

۵- اثربخشی بالینی در عفونتهای تنفسی (HAP/VAP)

۵-۱- شواهد کارآزماییهای بالینی

اثربخشی سفیدروکول برای درمان عفونتهای تنفسی بیمارستانی در یک کارآزمایی محوری فاز ۳، چند ملیتی و تصادفی دو سو کور به نام APEKS-NP^{۳۰} مورد ارزیابی قرار گرفت (جدول ۱) (۸). در این پژوهش، ۳۰۰ بیمار بزرگسال

یا بدون پیلونفریت) یا پیلونفریت حاد بدون عارضه^{۳۱} بود (۴، ۸، ۲۴). در ابتدای مطالعه، بیماران با عفونتهای ناشی از عوامل بیماریزای مقاوم به کاربایتم حذف شدند (۴، ۲۴). بیماران به نسبت ۲:۱ تصادفی سازی شدند تا طی ۷-۱۴ روز درمان وریدی دریافت کنند: گروه مداخله با سفیدروکول (۲ گرم هر ۸ ساعت، تزریق یک ساعته) و گروه کنترل با ایمپی پنم-سیلاستاتین (پریماکسین^{۳۲}) (۱ گرم هر ۸ ساعت، تزریق یک ساعته). شایعترین بیماریزاهای شناسایی شده در آن مطالعه، /شرشیا کلای (حدود ۶۰ درصد) و کلبسیلا پنومونیه (حدود ۲۰ درصد) بودند (۴، ۲۴). نقطه پایانی اولیه^{۳۳}، پیامدی ترکیبی شامل بهبود بالینی^{۳۴} و ریشه کنی میکروبیولوژیک در ویزیت ارزیابی بهبودی^{۳۵} روز هفتم پس از پایان درمان بود (۴). در جمعیت تحلیل بر اساس قصد درمان اصلاح شده^{۳۶} (تعداد = ۳۷۱)، سفیدروکول به طور معناداری نرخ پاسخ بالاتری نسبت به ایمپی پنم-سیلاستاتین نشان داد. به طوریکه ۷۳ درصد (۱۸۳ از ۲۵۲) از بیماران در گروه سفیدروکول به نقطه پایانی اولیه دست یافتند؛ در مقایسه با ۵۵ درصد (۶۵ از ۱۱۹) در گروه ایمپی پنم-سیلاستاتین (تفاوت تعدیل شده: ۱۸/۵۸ درصد؛ ۹۵ درصد بازه اطمینان: ۸/۲۳ تا ۲۸/۹۲) (۴، ۱۶). این نتایج نه تنها معیار عدم برتری^{۳۷} را برآورده کرد، بلکه در تحلیل Post-Hoc، برتری آماری سفیدروکول نیز به اثبات رسید ($P=0.0004$) (۴، ۱۶، ۲۴). اثربخشی سفیدروکول در برابر بیماریزاهای شایع عفونتهای ادراری پیچیده ، شامل /شرشیا کلای و کلبسیلا پنومونیه مشاهده گردید (۴، ۲۴). این اثر در زیرگروه بیماران مبتلا به عفونتهای ناشی از باکتریهای بیماریزا مولد ESBL حفظ شد؛ به طوریکه نرخ پاسخ ترکیبی در گروه سفیدروکول ۶۳ درصد و در گروه ایمپی پنم-سیلاستاتین ۴۷ درصد بود (۴). همچنین، نتایج یک متا-آنالیز در ادامه این یافته را تأیید کرد و نشان داد که سفیدروکول در مقایسه با درمان کنترل، نرخ ریشه کنی میکروبی بالاتری علیه کلبسیلا پنومونیه و /شرشیا کلای در عفونتهای ادراری پیچیده دارد (۲۳).

در حالی که مطالعه APEKS-cUTI بر بیماران مبتلا به عفونتهای عمدتاً حساس به کاربایتم متمرکز بود، کارآزمایی

Acute uncomplicated pyelonephritis (AUP)^{۳۱}
Primaxin^{۳۲}
Primary endpoint^{۳۳}
Clinical improvement^{۳۴}
Test-of-cure (TOC)^{۳۵}
Modified intention-to-treat (mITT)^{۳۶}
Non-inferiority^{۳۷}

Best available therapy (BAT)^{۲۸}
Clostridioides difficile^{۲۹}

Acinetobacter, Pseudomonas, Escherichia, Klebsiella^{۳۰}
- Nosocomial Pneumonia

مطالعه APEKS-NP، اثربخشی سفیدروکول علیه باکتریهای بیماریزای مقاوم به درمان کنترل بود. در زیرگروه بیمارانی که به عفونت ناشی از /سینتوباکتر بومانی با مقاومت بسیار بالا به مروپنم ($MIC > 64 \mu g/mL$) مبتلا بودند، میزان مرگ و میر ۲۸ روزه در گروه سفیدروکول به طور چشمگیری پایینتر بود (گروه سفیدروکول: ۲۰ درصد و گروه مروپنم: ۶۴ درصد) (۸).

در حالیکه APEKS-NP بر جمعیت عمومی HAP/VAP تمرکز داشت، مطالعه فاز ۳ دیگری (CREDIBLE-CR) به طور خاص بیماران مبتلا به عفونتهای ناشی از بیماریزاهای مقاوم به کاربپنم را مورد بررسی قرار داد (۱۳، ۱۶، ۲۵). در آن مطالعه ۴۵ درصد (۶۷ از ۱۵۰) بیماران به پنومونی اکتسابی از بیمارستان را مبتلا بودند (۱۳). در تحلیل زیرگروه HAP/VAP آن مطالعه نیز نرخ بهبودی بالینی مشابهی گزارش شد (گروه سفیدروکول: ۵۰ درصد؛ گروه BAT ۵۳ درصد) (۱۳). با این وجود، مطالعه CREDIBLE-CR یک سیگنال ایمنی نگران کننده به همراه داشت: میزان مرگ و میر ۲۸ روزه در گروه دریافت کننده سفیدروکول (۲۵ درصد؛ ۲۵ از ۱۰۱) به طور قابل توجهی بالاتر از گروه BAT (۱۸ درصد؛ ۹ از ۴۹) گزارش شد (۱۶، ۲۵). این افزایش مرگ و میر عمدتاً در بیماران مبتلا به پنومونی یا سپسیس دیده شد؛ به ویژه عفونتهای ناشی از گونه های /سینتوباکتر (۱۳، ۲۵). در همین راستا تحلیل میزان مرگ و میر زیرگروه HAP/VAP، به این شرح بود: گروه سفیدروکول ۳۱ درصد (۱۴ از ۴۵)؛ گروه BAT ۱۸ درصد (۴ از ۲۲) (۱۳). نویسندگان مطالعه، این یافته را به عدم تعادل در شدت بیماری اولیه نسبت دادند. به عنوان مثال، درصد بیمارانی که در بخش مراقبت های ویژه بستری بوده یا در وضعیت شوک قرار داشتند، در گروه سفیدروکول بالاتر بود (۱۳). در نهایت این نتیجه منجر به هشدار در مورد افزایش مرگ و میر مرتبط با عفونتهای ناشی از /سینتوباکتر شد (۱۶، ۲۵).

مبتلا به پنومونی اکتسابی از بیمارستان، پنومونی مرتبط با ونتیلاتور یا پنومونی مرتبط با بیمارستان ناشی از باکتریهای گرم منفی، در ۷۶ مرکز درمانی مورد بررسی قرار گرفتند (۷، ۸). شدت بیماری در جمعیت مورد مطالعه بالا بود؛ به طوریکه ۶۰ درصد بیماران تحت تهویه مکانیکی قرار داشته و ۶۸ درصد آنان در بخش مراقبتهای ویژه بستری بودند (۸). بیماران به نسبت ۱:۱ برای دریافت رژیم درمانی ۷ تا ۱۴ روزه تصادفی سازی شدند. گروه اول، سفیدروکول (۲ گرم، تزریق ۳ ساعته، هر ۸ ساعت) و گروه دوم (کنترل)، مروپنم با دوز بالا و تزریق طولانی مدت (۲ گرم، تزریق ۳ ساعته، هر ۸ ساعت) دریافت کردند. افزون بر این، هر دو گروه، لینزولاید (برای درمان باکتریهای بیماریزای گرم مثبت) نیز دریافت کردند. شایعترین بیماریزاهایی که در میان ایزوله ها شناسایی شدند شامل کلبسیلا پنومونیه (۳۲ درصد)، سودوموناس آئروژینوزا (۱۶ درصد) و /سینتوباکتر بومانی (۱۶ درصد) بودند (۷، ۸). در نقطه پایانی این پژوهش مرگ و میر به هر علت در روز ۱۴ تعریف شده بود. نتایج نشان داد که سفیدروکول توانست معیار عدم برتری را در مقایسه با رژیم مروپنم برآورده کند. میزان مرگ و میر در روز ۱۴ در گروه دریافت کننده سفیدروکول ۱۲/۴ درصد (۱۸ از ۱۴۵ بیمار) و در گروه مروپنم ۱۱/۶ درصد (۱۷ از ۱۴۶ بیمار) گزارش شد (تفاوت تعدیل شده: ۰/۸ درصد؛ $P=0.002$ برای فرضیه عدم برتری) (۷، ۸). همچنین، نتایج ثانویه نیز این همترازی را تأیید کردند: میزان مرگ و میر ۲۸ روزه (۲۱ درصد در گروه سفیدروکول در مقابل ۲۰/۵ درصد در گروه مروپنم) و نرخ بهبودی بالینی در هر دو گروه درمانی مشابه بود (۶۵ درصد در مقابل ۶۷ درصد) (۶، ۷). به لحاظ ایمنی، بروز عوارض جانبی ناشی از درمان (۸۸ درصد در مقابل ۸۶ درصد) و عوارض گوارشی شایع مانند اسهال (۹ درصد در هر دو گروه) تفاوت معناداری نداشت. همچنین، هیچ تفاوت قابل توجهی در عوارض کبدی یا هموستاز آهن مشاهده نشد (۷). یکی از یافته های بسیار مهم در تحلیل زیرگروههای

جدول ۱- خلاصه نتایج کارآزمایی های بالینی محوری³¹

ویژگی	(6)GAME CHANGER	CREDIBLE-CR (13)	APEKS-NP (8)	APEKS-cUTI (4)
طراحی مطالعه	فاز ۳، تصادفی، با برچسب باز و طراحی عدم برتری	فاز ۳، تصادفی، با برچسب باز و توصیفی	فاز ۳، تصادفی و طراحی عدم برتری	فاز ۲، تصادفی و طراحی عدم برتری
جمعیت هدف	عفونت جریان خون (BSI) بیمارستانی / مرتبط با مراقبت (ناشی از بیماریزاهای گرم منفی) (n=504)	عفونتهای جدی ناشی از باکتریهای گرم منفی مقاوم به کاربایتم، شامل پنومونی اکتسابی از بیمارستان، پنومونی وابسته به ونتیلاتور، عفونتهای جریان خون و عفونتهای مجاری ادراری پیچیده	پنومونی اکتسابی از بیمارستان ناشی از بیماریزاهای گرم منفی	عفونت ادراری پیچیده (cUTI) AUP / (عمدتاً حساس به کاربایتم)
گروه مقایسه	درمان استاندارد	بهترین درمان موجود	مروپنم (دوز بالا ۲ گرم هر ۸ ساعت، تزریق ۳ ساعته)	ایمی پنم-سیلاستاتین (۱ گرم هر ۸ ساعت)
نقطه پایانی اولیه	مرگ و میر به هر علت در روز ۱۴	بهبودی بالینی در پنومونی اکتسابی از بیمارستان و عفونتهای جریان خون و ریشه کنی میکروبی در عفونت مجاری ادراری پیچیده در پایان درمان	مرگ و میر به هر علت در روز ۱۴	پاسخ ترکیبی (بهبودی بالینی همراه با ریشه کنی میکروبی) در پایان درمان
نتیجه کلیدی	عدم برتری (مرگ و میر ۸ درصد در سفیدروکول در مقابل ۷ درصد در درمان استاندارد)	اثربخشی مشابه؛ سیگنال مرگ و میر در گروه سفیدروکول (۳۴ درصد در مقابل ۱۸ درصد)	عدم برتری (۴/۱۲ درصد در مقابل ۶/۱۱ درصد)	برتری سفیدروکول (۷۳ درصد در مقابل ۵۵ درصد)
یافته کلیدی زیر گروه	۱- اسینتوباکتر: مرگ و میر کمتر (در زیر گروه CRAB: ۹ درصد در مقابل ۲۱ درصد)؛ (حل پارادوکس CREDIBLE-CR) ۲- انتروباکترالهای واجد متالو-بتا-لاکتاماز: مرگ و میر بیشتر (مرگ و میر ۱۴ روزه: ۳۱ درصد در مقابل ۰ درصد)؛ (سیگنال منفی جدید)	افزایش شدید مرگ و میر در زیر گروه اسینتوباکتر (۵۰ درصد در مقابل ۱۸ درصد)	اثربخشی بالا در اسینتوباکتر بومانی مقاوم به مروپنم (مرگ و میر ۲۰ درصد در مقابل ۶۴ درصد)	اثربخشی علیه بیماریزاهای مولد ESBL حفظ شد.

۲- شواهد دنیای واقعی

در این مطالعه، محققان ۵۰۴ بیمار واجد شرایط را (از ۱۷ بیمارستان در استرالیا، آسیا و ترکیه) به نسبت ۱:۱ تصادفی سازی کردند: گروهی سفیدروکول (۲ گرم وریدی هر ۸ ساعت) و گروه دیگر درمان استاندارد دریافت کردند. نقطه پایانی اولیه، مرگ و میر به هر علت در روز ۱۴ پس از تصادفی سازی بود (۶). نتایج کلی نشان داد که سفیدروکول حداقل به اندازه درمان استاندارد مؤثر بود و معیار عدم برتری را برآورده کرد. مرگ و میر ۱۴ روزه در هر دو گروه بسیار نزدیک به هم بود: ۸ درصد در گروه سفیدروکول (۲۰ از ۲۵۰ بیمار) در مقابل ۷ درصد در گروه درمان استاندارد (۱۷ از ۲۵۴ بیمار)، که تفاوت آماری چشمگیری محسوب نمی شود. اگرچه در جمعیت کلی تفاوت معناداری در مرگ و میر مشاهده نشد، اما تحلیل زیرگروهها افزایش نرخ مرگ و میر در عفونتهای ناشی از انتروباکتریاسه های مولد متالو-بتا-لاکتاماز را آشکار کرد. این یافته، پایداری آنزیمی دارو را به تنهایی کافی ندانسته و با فرضیه نقص در انتقال فعال دارو (که پیشتر ذکر شد) همخوانی دارد (۶).

۷- بحث

اگرچه مطالعات APEKS-CUTI و APEKS-NP، اثربخشی و عدم برتری سفیدروکول را در درمان عفونتهای ادراری و تنفسی در مقایسه با کارباپنمها به اثبات رساندند، اما استفاده بالینی از این دارو به شدت تحت تأثیر نتایج دو کارآزمایی محوری قرار گرفته است: CREDIBLE-CR و GAME CHANGER (۶، ۱۳).

CREDIBLE-CR، یک کارآزمایی تصادفی و برچسب باز بر روی بیماران با شدت بیماری بالا مبتلا به عفونتهای ناشی از بیماریه های گرم منفی مقاوم به کارباپنم شامل BSI، VAP/VAP و cUTI بود. در این مطالعه، سفیدروکول (عمدتاً به شکل مونوتراپی) با بهترین درمان موجود (اغلب ترکیبی) مورد مقایسه قرار گرفت. یافته اصلی و نگران کننده، مشاهده میزان مرگ و میر کلی بیشتر در گروه دریافت کننده سفیدروکل بود (گروه سفیدروکول ۳۴ درصد (۳۴ از ۱۰۱) و گروه بهترین درمان موجود ۱۸ درصد (۱۳). این یافته که عمده‌تاً ناشی از نتایج ضعیف در زیرگروه /سینتوباکتر بود سایه سنگینی بر این دارو انداخت. اخیراً، مطالعه GAME CHANGER به عنوان نخستین RCT اختصاصی شواهد جدید و حیاتی برای عفونتهای جریان خون را ارائه کرده است. نتایج کلی این مطالعه مؤید عدم برتری این آنتی بیوتیک بود (مرگ و میر ۱۴ روزه: ۸ درصد در

شواهد دنیای واقعی که پس از این کارآزماییها منتشر شدند، به روشن شدن این تصویر پیچیده کمک کرده اند. مطالعه Falcone و همکاران بر روی ۱۲۴ بیمار مبتلا به عفونت ناشی از /سینتوباکتر مقاوم به کارباپنم^{۳۲} متمرکز بود. در زیرگروه VAP (۳۵ بیمار)، برخلاف عفونتهای خون، هیچ تفاوت آماری معناداری در میزان مرگ و میر ۳۰ روزه مشاهده نشد (گروه سفیدروکول: ۵۸/۳ درصد؛ گروه کولیستین: ۵۶/۵ درصد؛ $P=0.918$). نویسندگان استنباط کردند که این عدم مزیت در VAP، ممکن است به دلیل شدت بالای بیماری، ابتلای همزمان به COVID-19، یا نفوذ کمتر از حد مطلوب^{۳۳} دارو به بافت ریه باشد (۲۷).

در مقابل، یک مطالعه RWE جدیدتر در ایالات متحده بر روی ۱۱۲ بیمار نتایج بسیار مطلوبتری را نشان داد (۲۸). در آن مطالعه، میزان مرگ و میر ۳۰ روزه برای عفونتهای CRAB تنها ۱۸/۸ درصد (۶ از ۳۲) و برای سودوموناس آئروژینوزا/مقاوم به کارباپنم^{۳۴} ۱۳/۱ درصد (۸ از ۶۱) بود؛ یافته ای که مستقیماً با افزایش مرگ و میر در مطالعه CREDIBLE-CR متناقض است (۱۳، ۲۸). از سوی دیگر مطالعه PERSEUS که یک مطالعه RWE بزرگ در اسپانیا بود اثربخشی سفیدروکول را در سایر بیماریه های تنفسی مورد تأیید قرار داد. در بیماران مبتلا به عفونت تنفسی، نرخ بهبودی بالینی ۷۶ درصد و میزان مرگ و میر ۲۸ روزه ۲۷/۲ درصد گزارش شد. این نتایج در عفونتهای تنفسی ناشی از سودوموناس آئروژینوزا/مقاوم به کارباپنم (نرخ بهبودی: ۷۹ درصد؛ مرگ و میر: ۲۲/۲ درصد). این یافته در حالی بود که ۴۲ درصد از این ایزوله ها مولد آنزیم متالو-بتا-لاکتاماز بودند. لازم به ذکر است در آن مطالعه بیماران مبتلا به /سینتوباکتر حذف شده بودند (۲۶).

۶- اثربخشی بالینی در عفونتهای جریان خون (کارآزمایی GAME CHANGER)

کارآزمایی GAME CHANGER به عنوان اولین مطالعه تصادفی سازی شده (RCT) اختصاصی در عفونتهای جریان خون، با هدف شفاف سازی ابهامات ایمنی که در مطالعه CREDIBLE-CR مطرح شده بود، طراحی و اجرا گردید (۶).

^{۳۲}Carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* (CRAB)
^{۳۳}Sub-optimal

^{۳۴}Carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* (CRPA)

این باکتری بیماریزای مقاوم به آنتی بیوتیکها می باشد (۶، ۲۷، ۲۸).

با وجود مزایای استفاده از سفیدروکول، دستورالعملهای تازه انجمن بیماریهای عفونی آمریکا^{۳۵} در سال ۲۰۲۴ به نرخ بالاتر عود عفونت در بیمارانی که این دارو را دریافت کرده اند (۱۷ درصد) نسبت به رژیمهای مبتنی بر کولیستین (۷ درصد) اشاره کرده اند. این یافته ضرورت پایش دقیق بالینی و میکروبیولوژیک پس از پایان درمان را برجسته تر می سازد (۳۰).

تفاوت پاسخ بالینی میان /سینتوباکتر و خانواده /انتروباکتریاسه ریشه در ماهیت متفاوت مقاومت آنها دارد. در /سینتوباکتر، مقاومت غالباً ماهیتی رقابتی دارد؛ به این معنا که دارو باید با سیدروفورهای اختصاصی باکتری (مانند پیوردین) بر سر اتصال به آهن رقابت کند، اما مسیر ورود همچنان باز است. در مقابل، مقاومت در خانواده /انتروباکتریاسه ناشی از جهشهایی در گیرنده آهن است که باعث مسدود شدن دروازه ورود دارو می شوند. همین تمایز بنیادین توضیح می دهد که چرا در مطالعه GAME CHANGER، سفیدروکول توانست بر مقاومت رقابتی /سینتوباکتر غلبه کند اما در برابراعضای خانواده /انتروباکتریاسه ناکام ماند (۶، ۲۰، ۲۲).

۷-۲- اثربخشی در برابر سودوموناس آئروژینوزا

در حالی که بحث در مورد /سینتوباکتر ادامه دارد، به نظر می رسد که داده های موجود برای سودوموناس آئروژینوزا به ویژه سوپه های مقاوم به آنتی بیوتیکها، تصویر متفاوتی را نشان می دهد. اگرچه تحلیل زیرگروه مطالعه APEKS-NP فاقد برتری چشمگیر در سایر عوامل بیماریزا (مانند /سینتوباکتر مقاوم) بود، اما نتایج کلی برای سودوموناس مشابه و همتراز با مروپنم بود. در این مطالعه، نرخ بهبود بالینی در زیرگروه سودوموناس آئروژینوزا در گروه سفیدروکول ۶۷ درصد (۱۶ از ۲۴) و در گروه مروپنم ۷۱ درصد (۱۷ از ۲۴) گزارش شد. همچنین، در تحلیل نقطه پایانی اولیه (مرگ و میر ۱۴ روزه)، نتیجه ای مشاهده شد که به مقدار جزئی به نفع سفیدروکل بود (۸ درصد (۲ از ۲۴) در گروه سفیدروکول در مقابل ۱۳ درصد (۳ از ۲۳) در گروه مروپنم) (۸). این یافته در شواهد دنیای واقعی نیز دیده شده است. مطالعه PERSEUS، که بیماران مبتلا به /سینتوباکتر را حذف نموده بود، نشان داد سودوموناس آئروژینوزا شایعترین باکتری بیماریزا بوده است (۶۶/۷ درصد). در این گروه میزان مرگ و میر ۲۸ روزه تنها ۱۷/۲ درصد (۳۰ از ۱۷۴) و نرخ بهبودی بالینی ۸۴/۵

سفیدروکول در مقابل ۷ درصد در درمان استاندارد) (۶). با این حال، اهمیت واقعی این دو مطالعه در تحلیل زیرگروههای آنها نهفته است و دو تناقض عمده ایجاد کرده اند:

- ۱- پارادوکس /سینتوباکتر: سیگنالهای مرگ و میر بالا در CREDIBLE-CR در تقابل کامل با نتایج مطلوب (مرگ و میر کمتر) در GAME CHANGER قرار گرفت.
- ۲- معمای متالو-بتا-لاکتاماز: پایداری *in vitro* دارو و نتایج مثبت RWE در تقابل با سیگنال مرگ و میر بالای غیرمنتظره در انتروباکتریاسه های مولدآزیم متالو-بتا-لاکتاماز در مطالعه GAME CHANGER قرار گرفت.

۷-۱- حل پارادوکس /سینتوباکتر بومانی

تا پیش از مطالعه GAME CHANGER، یکی از بزرگترین چالشها در استفاده از سفیدروکول، گزارش نگران کننده افزایش مرگ و میر در بیماران مبتلا به عفونت ناشی از گونه های /سینتوباکتر در مطالعه CREDIBLE-CR بود (۶، ۱۳). این یافته علیرغم تضاد با نتایج مطلوب در دنیای واقعی، منجر به هشدار جدی شد (۲۷، ۲۸). کارآزمایی GAME CHANGER فرصت ارزیابی مجدد این یافته نگران کننده را فراهم کرد. در تحلیل زیرگروهی از پیش تعیین شده در این مطالعه، نتایج نه تنها یافته منفی را تکرار نکردند، بلکه روندی مثبت نشان دادند. مرگ و میر ۱۴ روزه در کل گروه /سینتوباکتر (شامل مقاوم و حساس) در گروه سفیدروکول پایینتر از گروه درمان استاندارد بود: ۱۱ درصد (۲ از ۱۸ بیمار) در مقابل ۲۰ درصد (۵ از ۲۵ بیمار). مهمتر از آن، در زیرگروه اختصاصی بیماران مبتلا به /سینتوباکتر مقاوم به کاربپنم، مرگ و میر ۱۴ روزه در گروه سفیدروکول ۹ درصد (۱ از ۱۱ بیمار) و در گروه درمان استاندارد ۲۱ درصد (۳ از ۱۴ بیمار) بود (۶).

حجم کم نمونه در این زیرگروه مانع از نتیجه گیری قطعی آماری می شود؛ با این وجود نشان می دهد که گزارش مرگ و میر بالا در مطالعه CREDIBLE-CR، احتمالاً یک یافته پرت ناشی از عدم تعادل در شدت بیماری اولیه بوده است (۱۳). این نتیجه با یافته های یک مرور سیستماتیک و متا-آنالیز جامع در سال ۲۰۲۴ نیز همخوانی داشت؛ این بررسی نشان داد که در بیماران مبتلا به عفونتهای مرتبط با /سینتوباکتر مقاوم به کاربپنم، استفاده از رژیمهای مبتنی بر سفیدروکول با کاهش معنادار خطر مرگ و میر در مقایسه با درمانهای مبتنی بر کولیستین همراه است (۲۹). داده های RCT جدید نتایج مثبت RWE را تأیید می کند و تقویت کننده جایگاه سفیدروکول در درمان عفونتهای

این تحلیل شامل محدودیتهای جدی از جمله حجم نمونه بسیار کوچک، ترکیب انواع مختلف عفونت (HAP/VAP و BSI)، و مهمتر از همه، نرخ مرگ و میر بسیار بالا (۵۰ درصد) در گروه کنترل بود. این نرخ بالا، نشان دهنده شکست درمان استاندارد در آن جمعیت خاص است (۳۱). در مقابل، یافته های مطالعه GAME CHANGER حاصل یک کارآزمایی بالینی تصادفی بزرگ و اختصاصی برای عفونت جریان خون است و سطح شواهد بسیار بالاتری دارد. بنابراین، باید این یافته را واقعیت بالینی فعلی بدانیم که از سفیدروکول نباید برای درمان عفونت جریان خون ناشی از اعضای خانواده / انتروباکتریاسه مولد آنزیم متالو-بتا-لاکتاماز استفاده کرد (۶).

تحلیل های مولکولی نشان می دهند که شکست درمان، ریشه در یک نقص عملکردی در ورود دارو دارد. سازوکار «اسب تروجان» در خانواده / انتروباکتریاسه وابستگی شدیدی به ناقلین خاصی نظیر CirA و Fiu دارد (۹، ۲۰). چالش اصلی این است که در سویه های مقاوم به کارباپنم به ویژه مولدین NDM، همین ناقلین دستخوش جهش قرار گرفته و با تغییر آنها، راه ورود دارو بسته می شود. مطالعات Karakonstantis و همکاران نشان داد که اگرچه حضور آنزیم NDM-5 به تنهایی منجر به افزایش ۸ برابری MIC می شود، اما همزمانی این آنزیم با جهش در ژن *cirA*، منجر به مقاومت سطح بالا ($MIC > 256 \text{ mg/L}$) می شود (۲۰). بنابراین علت اصلی شکست در کارآزمایی GAME CHANGER، فراوانی بالای همین جهشها در جمعیت انتروباکتریاسه های مورد مطالعه بوده است. این یافته ها ثابت می کنند که در غیاب مسیر ورود سالم، پایداری دارو در برابر آنزیم متالو-بتا-لاکتاماز عملاً بی فایده است. چرا که دارو پیش از آنکه به آنزیم برسد، پشت دروازه های سلول متوقف می شود (۲۲).

۷-۴- مونوتراپی در مقابل درمان ترکیبی

یک پرسش بالینی کلیدی لزوم استفاده از سفیدروکول به صورت درمان مونوتراپی یا درمان ترکیبی است (۲۵). مطالعات APEKS-cUTI و APEKS-NP، اثربخشی سفیدروکول را به صورت مونوتراپی مورد ارزیابی قرار دادند (۴، ۸). در شواهد دنیای واقعی هر دو رویکرد مورد استفاده قرار گرفته اند. در برخی از این مطالعات هیچگونه تفاوت آماری قابل توجهی در ویژگیهای پایه بیماران بین گروههای مونوتراپی و ترکیبی یافت نشد (۲۸، ۳۲). با این وجود، مطالعه PERSEUS به یک سوگیری انتخاب^{۳۶} احتمالی اشاره کرد؛ در این مطالعه، بیماران دریافت

درصد (۱۴۷ از ۱۷۴) گزارش شد. نکته قابل توجه آن است که این نتایج درحالی کسب شد که ۴۲ درصد از ایزوله های سودوموناس / آئروژینوزا مولد آنزیم متالو-بتا-لاکتاماز بودند (۲۶). این نتایج مثبت مطالعه PERSEUS همچنین توسط داده های تحلیل Timsit Post-Hoc (و همکاران) پشتیبانی می شود. در این تحلیل اگرچه اغلب باکتریهای بیمارها از انتروباکترالها بودند، اما ۱۴ بیمار مبتلا به عفونتهای ناشی از بیمارهای غیرتخمیرکننده (عمدتاً / سینتوباکتر بومانی و سودوموناس / آئروژینوزا) نیز وجود داشت. در این زیرگروه سفیدروکول همچنان نرخ بهبودی بالینی بالاتری (۶۶/۷ درصد) نسبت به گروه مقایسه (۶۰ درصد) نشان داد (۳۱).

این یافته های مثبت در مورد سویه های سودوموناس مولد متالو-بتا-لاکتاماز، یک پرسش بالینی حیاتی و یک تناقض عمیق را ایجاد می کند (۲۶، ۳۱). اگر سفیدروکول در برابر باکتریهای بیمارهای واجد متالو-بتا-لاکتاماز (مانند سودوموناس / آئروژینوزا) مؤثر است، چرا کارآزمایی GAME CHANGER چنین سیگنال منفی شدیدی را در برابر گروه دیگری از عوامل واجد متالو-بتا-لاکتاماز (یعنی اعضای خانواده / انتروباکتریاسه) نشان داد (۶)؟ این یافته نشان می دهد که مقاومت در برابر تجزیه آنزیمی تنها عامل تعیین کننده در برابر این باکتریها نیست، بلکه تفاوت های اساسی تری در سازوکارهای مقاومت وجود دارد که باید به دقت مورد بررسی قرار گیرند.

۷-۳- معمای متالو-بتا-لاکتاماز: شکست در برابر اعضای

خانواده / انتروباکتریاسه

شاید نگران کننده ترین و غیرمنتظره ترین یافته درمورد سفیدروکول، مرگ و میر در بیماران مبتلا به عفونت جریان خون ناشی از انتروباکتریاسه های مولد متالو-بتا-لاکتاماز باشد (۶). در این مطالعه (GAME CHANGER) مرگ و میر ۱۴ روزه در گروه سفیدروکول ۳۱ درصد (۵ از ۱۶) و در گروه درمان استاندارد ۰ درصد (۰ از ۱۱) گزارش شد.

این یافته مستقیماً با پایداری *in vitro* دارو در برابر متالو-بتا-لاکتامازها و همچنین داده های بالینی قبلی در تناقض بود (۱۵). داده های قبلی تحلیل Post-Hoc، عمدتاً تصویری مثبت را نشان می داد (۳۱). آنها داده های متالو-بتا-لاکتاماز را از مطالعات CREDIBLE-CR و APEKS-NP جمع کردند. Timsit و همکاران گزارش کردند که مرگ و میر ۲۸ روزه در گروه سفیدروکول (۱۲/۵ درصد؛ ۳ از ۲۴) بسیار پایینتر از گروه مقایسه (۵۰ درصد؛ ۵ از ۱۰) بود (۳۱).

درمانی برای غلبه بر شکستهای مونوتراپی در عفونتهای /سینتوباکتر معرفی می کنند.

۷-۴-۳- غلبه بر خطای تشخیص و مقاومت ناهمگون

بحث درمان ترکیبی مستقیماً به چالشهای تشخیص آزمایشگاهی گره خورده است. ما با دو سناریوی متناقض روبرو هستیم:

۱- خطر پنهان (مقاومت ناهمگون): یافته های Falcone (شکست میکروبیولوژیک) و CREDIBLE-CR (مرگ و میر) احتمالاً ناشی از مقاومت ناهمگون هستند (۲۰)؛ زمانی که در آزمونهای آزمایشگاهی باکتری به عنوان باکتری حساس به آنتی بیوتیک شناسایی می شود، اما در بدن بیمار، زیرجمعیت های مقاوم تحت فشار مونوتراپی رشد می کنند.

۲- نجات غیرمنتظره (خطای تشخیص): در مقابل، مطالعه Travi نشان داد که حتی زمانیکه با آزمونهای آزمایشگاهی سویه ها به عنوان مقاوم به آنتی بیوتیک گزارش می شوند، اما با این وجود درمان ترکیبی (سفیدروکول + کولیستین) موفق عمل می کند. این رخداد به معنای خطای آزمونهای آزمایشگاهی در تشخیص حساسیت و مقاومت سویه های باکتریایی می باشد (۳۴، ۳۵).

بنابراین، صرف نظر از نتیجه آزمونهای آزمایشگاهی استفاده از درمان ترکیبی (همراه با سولباکتام یا کولیستین) استراتژی مناسب برای /سینتوباکتر محسوب می شود تا بر مقاومت ناهمگون غلبه شود و مشکل عدم قطعیت های تشخیصی نیز مرتفع شوند.

۷-۵- سازوکارهای مقاومت و مقاومت ناهمگون

ظهور مقاومت نسبت به سفیدروکول، یک نگرانی جدی محسوب می شود. این مقاومت تقریباً هرگز ناشی از یک سازوکار واحد نبوده، بلکه نیازمند ترکیبی از سازوکارها است. به نظر می رسد که سازوکار اصلی مقاومت، بیان همزمان چندین آنزیم بتا-لاکتاماز در ترکیب با نقص در نفوذپذیری دارو (مانند جهش در پورینها یا گیرنده های سیدروفور) باشد (۲۰).

کننده درمان ترکیبی اغلب در ICU بستری بودند که نشان دهنده بیماری شدیدتر است (۲۶).

از سوی دیگر، مطالعه Falcone و همکاران بر روی عفونتهای /سینتوباکتر مقاوم به کارباپنم، هشدار مهمی را مطرح نمود. اگرچه میزان مرگ و میر تفاوتی نداشت اما شکست میکروبیولوژیک در گروه مونوتراپی به طور قابل توجهی بالاتر بود (گروه مونوتراپی: ۴۲/۹ درصد؛ گروه درمان ترکیبی: ۶/۳ درصد؛ $P=0.006$) (۲۷). این یافته نشان می دهد که درمان ترکیبی ممکن است برای جلوگیری از ظهور مقاومت به ویژه در عفونتهای با بار میکروبی بالا^{۳۷} مانند عفونتهای ناشی از /سینتوباکتر بومانی ضروری باشد (۲۵، ۲۷). نتایج یک متا-آنالیز جدید مشتمل بر شش مطالعه، باعث تقویت دیدگاه های پیشین شده است. این تحلیل اگرچه مؤید برتری کلی سفیدروکول نسبت به کولیستین است، اما نشان داد که افزودن آنتی بیوتیک دوم لزوماً باعث بهبود پیامدهای بالینی یا میکروبیولوژیک نسبت به مونوتراپی نمی شود (۲۹).

۷-۴-۱- نقش مونوتراپی در نتایج CREDIBLE-CR

با وجود نتایج متا-آنالیز فوق، شواهد دنیای واقعی نشان می دهند که ریشه مرگ و میر بالا در مطالعه CREDIBLE-CR، دقیقاً در انتخاب استراتژی مونوتراپی نهفته است. آمارها نشان می دهند که ۸۵ درصد بیماران گروه سفیدروکول تنها یک دارو دریافت کردند، در حالی که ۶۱ درصد بیماران گروه کنترل (BAT) تحت درمان ترکیبی بودند (۱۳). بنابراین مرگ و میر در این مطالعه، نه نشان دهنده ضعف ذاتی دارو، بلکه پیامد استفاده از مونوتراپی علیه باکتری است که ذاتاً واجد مقاومت ناهمگون^{۳۸} بالایی می باشد (۱۳). پیش از این نیز گزارشهایی مبنی بر اثر هم افزایی سفیدروکول با اوی باکتام یا سولباکتام علیه /سینتوباکتر مقاوم وجود داشت (۱۴).

۷-۴-۲- سولباکتام: بهترین شریک درمانی

یک مطالعه *in vitro* در سال ۲۰۲۴ سازوکار قدرتمندی را برای رویکرد ترکیبی ارائه کرد (۳۳). مشخص شد که ترکیب سولباکتام با سفیدروکول اثر هم افزایی بسیار بالایی علیه سه بیماریزای اصلی (شرشیا کلاسی، /سینتوباکتر بومانی و سودوموناس آئروژینوزا) دارد؛ حتی اگر سویه ها قبلاً به سفیدروکول مقاوم شده باشند. در مقام مقایسه، اوی باکتام و تازوباکتام اثر محدودی بر /سینتوباکتر نشان دادند. این یافته ها در نهایت سولباکتام را به عنوان بهترین شریک

جدول ۲. طبقه بندی سازوکارهای مقاومت به سفیدروکول و همبستگی های بالینی

دسته مقاومت	هدف/فرآیند دقیق	مثال مولکولی	همبستگی و پیامد بالینی
محدودیت ورود	گیرنده های سیدروفور	جهش یا کاهش بیان ژن های <i>fla</i> و <i>cirA</i>	اثر بالا: عامل اصلی شکست درمانی در انتروباکتریاسه های مولد MBL؛ اغلب منجر به مقاومت کامل می شود (22).
تغییر هدف	پروتئین PBP-3	درج ۴ آمینواسید (YRIN) در PBP-3	اثر متوسط: باعث افزایش MIC می شود اما معمولاً به تنهایی عامل شکست نیست (12).
تخریب آنزیمی	بتا-لاکتامازها	تولید بیش از حد NDM-5 یا آنزیم های نوع PER	متغیر: سفیدروکول پایدار است، اما بار آنزیمی بالا در کنار نقص نفوذ، هم افزایی ایجاد می کند (20).
پمپ های خروجی	پمپ های فعال	بیان بیش از حد سیستم MexAB-OprM	اثر کم: معمولاً باعث افزایش تدریجی و خفیف در میزان MIC می شود (20).
وابسته به سد میزبان (کپسول)	فیزیکی فنوتیپ هایر موکونید (تحت فشار کولیستین)	مقاومت همزمان: کپسول ضخیم مانع رسیدن دارو به گیرنده می شود (حتی در غیاب آنزیم) (36).	

۷-۵-۱- مقاومت ناهمگون

یک پدیده نگران کننده، مقاومت ناهمگون است. این اصطلاح به وجود زیرجمعیت های مقاوم در یک جمعیت باکتریایی اشاره دارد که در آزمون های معمول آزمایشگاهی حساس به نظر می رسند (۲۰، ۲۵). شیوع مقاومت ناهمگون به سفیدروکول به ویژه در ایزوله های /سینتوباکتر بومانی مقاوم به کارباینم (۵۹ درصد) و /استنوتروفوموناس مالتوفیلیا (۴۸ درصد) به طور قابل توجهی بالا گزارش شده است (۱۴، ۲۰). این پدیده احتمالاً یک توضیح احتمالی برای توجیه شکست درمانی و همچنین سیگنال افزایش مرگ و میر می باشد که در مطالعه CREDIBLE-CR ارائه شده است (۲۰، ۲۵).

۷-۵-۲- چالش های تشخیص آزمایشگاهی

فراتر از مقاومت ناهمگون یک چالش بنیادی تر نیز در حال ظهور است: عدم اطمینان به آزمون های آزمایشگاهی که حساسیت /سینتوباکتر به سفیدروکول را مورد ارزیابی قرار می دهد. روش مرجع broth microdilution برای آزمایشگاه های بالینی بسیار

زمانبر و پرهزینه است. مطالعات نشان داده اند که روش های تجاری جایگزین مانند نوارهای Etest همبستگی ضعیفی با روش مرجع برای /سینتوباکتر دارند (۳۵). این بدان معنی است که پزشکان اغلب تصمیمات بالینی حیاتی را بر اساس گزارشات غیر قابل اعتماد آزمون های MIC اتخاذ می کنند. یک مطالعه شیوع NDM-Acinetobacter در سال ۲۰۲۴ به شکل شگفت انگیزی این چالش موجود در تشخیص حساسیت را نشان داد (۳۴). در این مطالعه بیمارانی که رژیم ترکیبی سفیدروکول-کولیستین دریافت کردند نرخ بهبودی بالینی بسیار بالا (۸۳ درصد) و پاکسازی سریع کشت خون را تجربه کردند. این موفقیت بالینی در حالی رخ داد که در آزمون های معمول آزمایشگاهی، ۸۳ درصد تا ۱۰۰ درصد ایزوله های آنها مقاوم گزارش شده بودند بنابراین آزمون های آزمایشگاهی موجود، قدرت پیش بینی کنندگی پایینی داشته و سنخیتی با موفقیت بالینی دارو ندارند (۳۴).

این مسئله می تواند تاحدی عامل شکست های گزارش شده مانند CREDIBLE-CR باشد و همچنین اهمیت یافته های مربوط به درمان ترکیبی را دو چندان می کند (۳۳، ۳۴). با وجود اینکه

ورود سفیدروکول به /شرشیا کلای عمده‌تاً وابسته به ناقلین آهن CirA و Fiu است (۹). بنابراین به نظر می‌رسد سازوکار اصلی مقاومت در /شرشیا کلای ترکیبی از جهش در این ژنهای ناقل سیدروفور، همراه با تولید همزمان بتا-لاکتامازهای قوی باشد. حضور متالو-بتا-لاکتاماز نوع NDM در اعضای خانواده /نتروباکتریاسه یک عامل خطر کلیدی برای مقاومت به سفیدروکول است. در حالی که تولید NDM-5 به‌تنهایی MIC را ۸ برابر افزایش می‌دهد و کمبود CirA به‌تنهایی MIC را ۲ برابر افزایش می‌دهد، وجود همزمان NDM-5 و جهش در ژن *cirA* منجر به مقاومت سطح بسیار بالا ($MIC > 256 \text{ mg/L}$) می‌شود (۲۰). علاوه بر این مقاومت در /شرشیا کلای در طول درمان می‌تواند ناشی از افزایش تعداد نسخه های ژن *blaNDM-5* باشد (۱۲).

شاید نگران کننده ترین یافته در این زمینه گزارش مقاومت *de novo* باشد. در یک گزارش موردی توسط Price و همکاران، یک بیمار مبتلا به سپسیس ناشی از /شرشیا کلای مقاوم به کارباپنم مولد NDM-5، به سفیدروکول نیز مقاوم بود. نکته حیاتی این بود که این مقاومت علیرغم عدم سابقه قبلی دریافت سفیدروکول در بیمار وجود داشت. تحلیل ژنومی نشان داد که جهش در ژن ناقل آهن (*cirA*) دلیل احتمالی این مقاومت بوده است (به طور خاص، یک جهش تغییر چارچوب که منجر به کوتاه شدن پروتئین می‌شود). جالب اینکه Price و همکاران همچنین حضور ۴ اسید آمینه (YRIN) را در هدف دارو (PBP-3) شناسایی کردند (۲۲)؛ این همان سازوکاری است که در مطالعات دیگری نیز گزارش شده بود (۹، ۲۰)؛ اما Price و همکاران به این نتیجه رسیدند که این جهش PBP-3 به‌تنهایی برای ایجاد مقاومت کافی نیست و جهش در ژن *cirA* به عنوان عامل اصلی شناخته می‌شود (۲۲). بنابراین سویه های /شرشیا کلای با مقاومت *de novo* به سفیدروکول ممکن است از قبل در محیط بالینی در گردش باشند (۱۲، ۲۲). این امر چالشهای جدی برای استفاده از سفیدروکول به عنوان درمان تجربی^{۴۰} در عفونتهای ناشی از /شرشیا کلای مقاوم به کارباپنم ایجاد می‌کند.

۷-۷- ملاحظات بالینی: زمان بندی درمان و جمعیت‌های خاص

شواهد دنیای واقعی قویاً نشان می‌دهند که زمان شروع درمان یک عامل حیاتی محسوب می‌شود. مطالعه Gavaghan و

آزمونهای مونوتراپی در آزمایشگاه شکست را پیش بینی می‌کنند اما به نظر می‌رسد رژیمهای ترکیبی (مانند سفیدروکول + کولیسیتین یا سفیدروکول + سولباکتام) بسیار مؤثر هستند. حل این مشکل نیازمند روشهای تشخیصی بهتر و کارآمدتر از قبیل آزمونهای رنگ سنجی سریع است که می‌توانند حساسیت یا مقاومت /سینتوباکتر را در کمتر از ۴/۵ ساعت با حساسیت و ویژگی بالا تعیین کنند و نتایج قابل اعتمادی را بسیار سریعتر از روشهای سنتی ارائه دهند (۱۲، ۲۰).

۷-۵-۳- مقاومت متقاطع و همزمان

پدیده مقاومت متقاطع^{۳۹} از جمله مهمترین ملاحظات بالینی می‌باشد. گزارشهای متعددی نشان داده اند که مقاومت به سفیدروکول می‌تواند بدون مواجهه پیشین سویه باکتریایی و دارو رخ دهد (۱۲، ۲۰). جهش در آنزیمهای AmpC یا KPC-3 (که در بیماران تحت درمان با سفنازیدیم-اوی باکتام ایجاد می‌شود) و همچنین جهشهای ناشی از درمان با سفنولوزان-تازوباکتام، می‌تواند باعث ایجاد مقاومت متقاطع به سفیدروکول گردد (۹، ۱۲). مطالعه ای در سال ۲۰۲۵ سازوکار نگران کننده ای از مقاومت همزمان را در سویه های /سینتوباکتر بومانی با کلنیهای موکونیدی توصیف کرده است. در این پدیده، فشار انتخابی ناشی از مصرف کولیسیتین باعث جهش در مسیر تولید کپسول می‌شود. این جهشها به طور غیرمستقیم دسترسی سفیدروکول به گیرنده های هدف را مختل کرده و مقاومت همزمان نسبت به هر دو داروی خط آخر ظاهر می‌شود (۳۶).

۷-۶- ملاحظات بالینی در /شرشیا کلای و اعضای خانواده

انتروباکتریاسه

/شرشیا کلای به عنوان شایعترین باکتری بیماریزای گرم منفی در عفونتهای ادراری، یکی از اهداف درمانی اصلی سفیدروکول محسوب می‌شود. داده های حاصل از کارآزماییهای بالینی محوری، مؤید اثربخشی قوی این دارو علیه این باکتری هستند (۸، ۱۲، ۱۳). با این حال گزارشهای متعددی در مورد سازوکارهای مقاومت /شرشیا کلای به سفیدروکول، به ویژه در سویه های مقاوم به کارباپنم در حال ظهور است. چالش اصلی در اینجا، نه هیدرولیز توسط بتا-لاکتامازها، بلکه دور زدن سازوکار اسب تروجان می‌باشد.

سفیدروکول به عنوان آنتی بیوتیک پیشگام کلاس سفالوسپورینهای سیدروفور، جایگاه خود را به عنوان یک سلاح استراتژیک در نبرد با باکتریهای گرم-منفی مقاوم تثبیت کرده است (۹). هرچند یافته های اولیه مطالعه CREDIBLE-CR نگرانیهایی را برانگیخته بود، اما

شواهد کارآزمایی GAME CHANGER مبنی بر بهبود بقاء در عفونتهای/سینتوپاکتر، ابهامات پیشین را تا حد زیادی مرتفع ساخت (۶). با این وجود، ظهور موارد شکست درمانی در انتروباکتریاسه های مولد متالو-بتا-لاکتاماز، چالش جدیدی را پیش رو قرار داده است؛ واقعیتی که اثبات می کند پایداری آنزیمی صرف، بدون عملکرد سالم گیرنده های انتقال آهن (به ویژه *cirA*)، تضمین کننده موفقیت درمان نیست (۲۲). علاوه بر این، کشف سازوکارهای پیچیده ای نظیرمقاومت همزمان تحت فشار کولیستین، ضرورت بازنگری در پروتکل های درمان ترکیبی را دوجندان می کند (۳۶). تضمین اثربخشی طولانی مدت این دارو، مستلزم به کارگیری روشهای سریع مولکولی (برای ردیابی جهشها) و اجرای دقیق اصول مدیریت مصرف آنتی بیوتیک^{۴۷} است (۳۰).

برای حفظ اثربخشی بلندمدت این داروی حیاتی، برنامه های مدیریت مصرف آنتی بیوتیک باید از مدیریت سنتی فراتر رفته و معطوف به مدیریت مصرف مبتنی بر سازوکار^{۴۸} شوند. این رویکرد نوین به معنای محدود کردن استفاده از سفیدروکول در عفونتهای جریان خون ناشی از انتروباکتریاسه های مولد آنزیم متالو-بتا-لاکتاماز است؛ زیرا دارو به دلیل نقص ساختاری در سیستم انتقال آهن و عدم ورود به باکتری، فاقد عملکرد کامل است. هرچند سفیدروکول نسبت به رژیمهای مبتنی بر کولیستین برتری آشکاری نشان داده است، شواهد جدید نشان می دهند که درمان ترکیبی همیشه ارزش افزوده ندارد و می تواند خطر مقاومت متقاطع در برخی سویه ها را افزایش دهد. ضروری است مطالعات آینده به سمت شناسایی بیمارانی که کاندیدی مناسبتری برای درمان ترکیبی هستند و همچنین مدیریت چالش عود عفونت، هدایت شوند.

تقدیر و تشکر

این مقاله مروری نتیجه تحقیقی است که توسط خانم ملیکا ترکی دانشجوی مقطع کارشناسی رشته میکروبیولوژی انجام گرفته است. نویسندگان مقاله از اعضای گروه تحقیقاتی باکتری شناسی آقایان متین فاضلی و عباس میرگلوی بیات دانشجویان مقطع کارشناسی ارشد رشته میکروبیولوژی-میکروارگانیسیمهای بیماریزا دانشگاه اصفهان جهت همکاری ایشان کمال تشکر و قدردانی را دارند.

همکاران نشان داد که متوسط زمان تا دریافت درمان مؤثر^{۴۱} در بیماران مورد بررسی ۳/۴ روز بوده است (۳۷)؛ به نظر می رسد که این تأخیر، در میزان شکست بالینی (۵۴ درصد) نقش داشته است. در تأیید این موضوع، مطالعه Perseus نشان داد در بیمارانی که سفیدروکول را به عنوان خط اول درمان دریافت نمودند، نرخ بهبودی بالینی ۹۰/۵ بود؛ اما این نرخ در بیمارانی که سفیدروکول را پس از بیش از ۷ روز شکست سایر آنتی بیوتیکها دریافت کرده بودند، به ۶۹ درصد کاهش یافت. تحلیل بقاء^{۴۲} نیز تأیید نمود که تأخیر در درمان (بیش از ۷ روز) با کاهش قابل توجه احتمال زنده ماندن بیمار همراه است ($P=0.047$) (۲۶).

در نهایت، گزارشهای موردی^{۴۳}، استفاده موفقیت آمیز سفیدروکول را به عنوان درمان نجات بخش^{۴۴} در عفونتهای بسیار پیچیده نشان داده اند. این موارد شامل عفونتهای استخوان و مفصل، عفونتهای ناشی از *آکروموباکتر زایلوزوکسیدان*^{۴۵} در بیماران مبتلا به فیبروز سیستیک، عفونتهای ناشی از *استنوتروفوموناس مالتوفیلیا* و حتی در یک نوزاد بسیار نارس مبتلا به سپسیس ناشی از *کلبسیلا پنومونیه* مقاوم به کارباپنم واجد NDM و OXA-48 مقاوم به درمان ترکیبی سفنازیدیم-اوی باکتام و آزرئونام مقاوم می باشند (۱۰، ۱۱، ۱۷، ۳۸).

۷-۸- شکاف میان شرایط آزمایشگاهی و بدن میزبان

ریشه اصلی تناقض میان نتایج آزمایشگاهی و بالینی، در دینامیک متغیر آهن نهفته است. ورود سفیدروکول به باکتری نیازمند شرایط فقر آهن است تا باکتری گیرنده های سیدروفور را بیش از حد بیان کند؛ وضعیتی که در محیطهای کشت استاندارد تضمین شده است. در محیط بدن شرایط پیچیده تر است. اگرچه سیستم ایمنی با سازوکار ایمنی تغذیه ای^{۴۶} آهن را در سطح سیستمیک محدود می کند، اما در کانونهای عفونی شدید، تخریب بافتی و همولیز گلبولهای قرمز منجر به آزادسازی موضعی آهن می شود. این انباشت آهن در محل عفونت، باعث می شود باکتری بیان گیرنده های آهن خود را سرکوب کرده و عملاً مسیر ورود دارو را مسدود کند (۱۴). علاوه بر این، اتصال دارو به پروتئینهایی نظیر آلبومین نیز با کاهش غلظت آزاد دارو، این چالش را دوجندان می کند (۲۰).

۸- نتیجه گیری

^{۴۱} Time to effective therapy

^{۴۲} Survival analysis

^{۴۳} Case reports

^{۴۴} Salvage therapy

^{۴۵} *Achromobacter xylosoxidans*

^{۴۶} Nutritional Immunity

^{۴۷} Antimicrobial stewardship
^{۴۸} Mechanism-based stewardship

REFERENCE

1. Antimicrobial Resistance C. Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis. *Lancet*. 2022;399(10325):629-55.
2. O'Neill J. Tackling Drug-Resistant Infections globally: final report and recommendations. London: Review on Antimicrobial Resistance, 2016.
3. Organization WH. 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: 2024.
4. Portsmouth S, van Veenhuizen D, Echols R, Machida M, Ferreira JCA, Ariyasu M, et al. Cefiderocol versus imipenem-cilastatin for the treatment of complicated urinary tract infections caused by Gram-negative uropathogens: a phase 2, randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet Infectious Diseases*. 2018;18(12):1319-28.
5. Kalil AC, Metersky ML, Klompas M, Muscedere J, Sweeney DA, Palmer LB, et al. Management of adults with hospital-acquired and ventilator-associated pneumonia: 2016 clinical practice guidelines by the infectious diseases society of America and the American thoracic society. *Clinical Infectious Diseases*. 2016;63(5):e61-e111.
6. Paterson DL, Sulaiman H, Liu PY, Chatfield MD, Yilmaz M, Salmuna ZN, et al. Cefiderocol versus standard therapy for hospital-acquired and health-care-associated Gram-negative bacterial bloodstream infection (the GAME CHANGER trial): an open-label, parallel-group, randomised trial. *Lancet Infectious Diseases*. 2026;26(2):148-159.
7. Plaisance CJ, Borne GE, Daniel CP, Wagner MJ, Shelvan A, Mathew J, et al. Cefiderocol (Fetroja) as a treatment for hospital-acquired pneumonia. *Cureus*. 2024;16(1):e52230.
8. Wunderink RG, Matsunaga Y, Ariyasu M, Clevenbergh P, Echols R, Kaye KS, et al. Cefiderocol versus high-dose, extended-infusion meropenem for the treatment of Gram-negative nosocomial pneumonia (APEKS-NP): a randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Infectious Diseases*. 2021;21(2):213-25.
9. Syed YY. Cefiderocol: a review in serious Gram-negative bacterial infections. *Drugs*. 2021;81(13):1559-1571.
10. Rashid MH, Bukhari SNY, Mousa A, Aziz AA, Hakobyan K. Cefiderocol as a treatment option for *Stenotrophomonas maltophilia* causing hospital-acquired/ventilator-associated pneumonia. *Cureus*. 2023;15(5):e38613.
11. Nye C, Duckers J, Dhillon R. Cefiderocol to manage chronic, multi-drug-resistant *Burkholderia cepacia* complex infection in a patient with cystic fibrosis: a case report. *Access Microbiology*. 2022;4(10):acmi000413.

12. Kaye KS, Naas T, Pogue JM, Rossolini GM. Cefiderocol, a siderophore cephalosporin, as a treatment option for infections caused by carbapenem-resistant Enterobacterales. *Infectious Diseases and Therapy*. 2023;12(3):777-806.
13. Bassetti M, Echols R, Matsunaga Y, Ariyasu M, Doi Y, Ferrer R, et al. Efficacy and safety of cefiderocol or best available therapy for the treatment of serious infections caused by carbapenem-resistant Gram-negative bacteria (CREDIBLE-CR): a randomised, open-label, multicentre, pathogen-focused, descriptive, phase 3 trial. *The Lancet Infectious Diseases*. 2021;21(2):226-40.
14. Wang C, Yang D, Wang Y, Ni W. Cefiderocol for the Treatment of Multidrug-Resistant Gram-Negative Bacteria: A Systematic Review of Currently Available Evidence. *Front Pharmacol*. 2022;13:896971.
15. Soriano A, Mensa J. Mechanism of action of cefiderocol. *Rev Esp Quimioter*. 2022 Sep;35 Suppl 2(Suppl 2):16-9.
16. Lee YR, Yeo S. Cefiderocol, a new siderophore cephalosporin for the treatment of complicated urinary tract infections caused by multidrug-resistant pathogens: preclinical and clinical pharmacokinetics, pharmacodynamics, efficacy and safety. *Clinical Drug Investigation*. 2020;40(10):901-13.
17. Farinas MC. Clinical experience of cefiderocol. *Revista Espanola de Quimioterapia*. 2022;35(Suppl 2):35-8.
18. Cassat JE, Skaar EP. Iron in infection and immunity. *Cell Host & Microbe*. 2013;13(5):509-19.
19. Raymond KN, Dertz EA, Kim SS. Enterobactin: an archetype for microbial iron transport. *PNAS*. 2003;100(7):3584-8.
20. Karakostas S, Rousaki M, Kritsotakis EI. Cefiderocol: systematic review of mechanisms of resistance, heteroresistance and *in vivo* emergence of resistance. *Antibiotics (Basel)*. 2022;11(6):723.
21. Ito A, Sato T, Ota M, Takemura M, Nishikawa T, Toba S, et al. *In vitro* antibacterial properties of cefiderocol, a novel siderophore cephalosporin, against Gram-negative bacteria. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2018;62(1): e01454-17.
22. Price TK, Davar K, Contreras D, Ward KW, Garner OB, Simner PJ, et al. Case report and genomic analysis of cefiderocol-resistant *Escherichia coli* clinical isolates. *American Journal of Clinical Pathology*. 2022;157(2):257-65.
23. Wang H, Palasik B. Combating antimicrobial resistance with cefiderocol for complicated infections involving the urinary tract. *Therapeutic Advances in Urology*. 2022;14:17562872211065570.
24. Portsmouth S, Echols R, Toyozumi K, Tillotson G, Nagata TD. Structured patient interview to assess clinical outcomes in complicated urinary tract infections in the APEKS-cUTI study: pilot investigation. *Therapeutic Advances in Infectious Disease*. 2021;8:20499361211058257.
25. Russo A, Serapide F. From clinical trials to real-world experiences: evidence about cefiderocol use and potential role in empirical therapy. *Infectious Diseases and Therapy*. 2025;14(5):897-909.

26. Torre-Cisneros J, Almirante B, Martos CF, Rascado P, Lleti MS, Sanchez-Garcia M, et al. Effectiveness and safety of cefiderocol treatment in patients with Gram-negative bacterial infections in Spain in the early access programme: results of the PERSEUS study. *Eur J Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. 2025;44(6):1375-90.
27. Falcone M, Tiseo G, Leonildi A, Della Sala L, Vecchione A, Barnini S, et al. Cefiderocol-compared to colistin-based regimens for the treatment of severe infections caused by carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2022;66(5):e0214221.
28. El Ghali A, Kunz Coyne AJ, Lucas K, Tieman M, Xhemali X, Lau Sp, et al. Cefiderocol: early clinical experience for multi-drug resistant Gram-negative infections. *Microbiology Spectrum*. 2024;12(2):e0310823.
29. Zhan Y, Mao W, Zhao C, Lu D, Chen C, Hu W, et al. Comparison of cefiderocol and colistin-based regimens for the treatment of severe infections caused by carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*: a systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. *BMC Infectious Diseases*. 2024;24(1):967.
30. Tamma PD, Heil EL, Justo JA, Mathers AJ, Satlin MJ, Bonomo RA. Infectious diseases society of America 2024 guidance on the treatment of antimicrobial-resistant Gram-negative infections. *Clinical Infectious Diseases*. 2024:ciae403.
31. Timsit JF, Paul M, Shields RK, Echols R, Baba T, Yamano Y, et al. Cefiderocol for the treatment of infections due to metallo-b-lactamase-producing pathogens in the CREDIBLE-CR and APEKS-NP phase 3 randomized studies. *Clinical Infectious Diseases*. 2022;75(6):1081-4.
32. Piccica M, Spinicci M, Botta A, Bianco V, Lagi F, Graziani L, et al. Cefiderocol use for the treatment of infections by carbapenem-resistant Gram-negative bacteria: an Italian multicentre real-life experience. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2023;78(11):2752-61.
33. Lewis RE, Palombo M, Diani E, Secci B, Gibellini D, Gaibani P. Synergistic activity of cefiderocol in combination with avibactam, sulbactam or tazobactam against carbapenem-resistant Gram-negative bacteria. *Cells*. 2024;13(16):1315.
34. Travi G, Peracchi F, Merli M, Lo Re N, Matarazzo E, Tartaglione L, et al. Cefiderocol-based regimen for *Acinetobacter* NDM-1 outbreak. *Antibiotics (Basel)*. 2024;13(8):770.
35. Teran NS, Vuong L, Phe K, Lasco TM, Miller WR, Tam VH. Comparison of cefiderocol in-vitro susceptibility testing modalities. *Journal of Global Antimicrobial Resistance*. 2024;37:100-101.
36. Fox V, Vrenna G, Rossitto M, Paris I, Papa R, Artini M, et al. Killing two birds with one stone: emergence of colistin and cefiderocol resistance in a mucoid MDR *Acinetobacter baumannii* under colistin pressure. *Frontiers in Microbiology*. 2025;16:1650028.
37. Gavaghan V, Miller JL, Dela-Pena J. Case series of cefiderocol for salvage therapy in carbapenem-resistant Gram-negative infections. *Infection*. 2023;51(2):475-82.
38. Bawankule S, Nabar N, Joshi P, Singhal T. Cefiderocol as salvage therapy for carbapenem-resistant klebsiella pneumoniae sepsis in an extremely preterm neonate. *Indian Journal of Pediatrics*. 2023;90(3):310.