



## مروری بر مکانیسم‌های اثر و مقاومت در آنتی‌بیوتیک‌های جدید مبتنی بر بتالاکتام‌ها

میلاذ کاشی: کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی اراک، اراک، ایران

یاسمن حریری: کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی اراک، اراک، ایران

سیده وانیا امیری: کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی اراک، اراک، ایران

عاطفه مسیبی دشتکی: کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی اراک، اراک، ایران

یاسمن شریعتی: کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی اراک، اراک، ایران

عارف شریعتی: مرکز تحقیقات بیماری‌های عفونی، دانشگاه علوم پزشکی اراک، اراک، ایران (✉ نویسنده مسئول) arefshariati0111@gmail.com

### چکیده

#### کلیدواژه‌ها

مقاومت ضد میکروبی،  
باکتری‌های مقاوم به چند دارو،  
آنتی‌بیوتیک‌های جدید،  
بتالاکتام-مهارکننده بتالاکتاماز،  
مقاومت به کاربامپم

تاریخ دریافت: ۱۴۰۳/۱۲/۱۱

تاریخ چاپ: ۱۴۰۴/۰۴/۱۸

مقاومت میکروبی یکی از مهم‌ترین چالش‌های بهداشتی جهانی در قرن ۲۱ محسوب می‌شود. مدیریت عفونت‌های ناشی از باکتری‌های گرم منفی مقاوم به چند دارو دشوار بوده و تهدیدی جدی برای سلامت عمومی محسوب می‌شود که به‌طور قابل‌توجهی به افزایش میزان بیماری و مرگ‌ومیر کمک می‌کند. مکانیسم‌های اصلی مقاومت در این باکتری‌ها شامل کاهش نفوذ دارو، تغییر در اهداف دارویی، غیرفعال‌سازی دارو و خروج فعال آن از طریق پمپ‌های افلاکس است. با توجه به تکامل سریع مقاومت، درمان‌های ترکیبی به‌عنوان راهبردهای بالقوه برای غلبه بر مقاومت دارویی و بهبود اثربخشی درمان مورد توجه قرار گرفته‌اند. آنتی‌بیوتیک‌های ترکیبی عملکرد مناسبی در برابر باکتری‌های مقاوم نشان داده‌اند. با این حال، ظهور سویه‌های مقاوم به این ترکیبات زنگ خطری برای مصرف بهینه آنتی‌بیوتیک‌ها محسوب می‌شود. جهش در ژن‌های مرتبط با پمپ‌های افلاکس و تنظیم‌کننده‌های آن‌ها و همچنین در پروتئین‌های متصل‌شونده به دارو و پورین‌ها می‌تواند موجب بروز مقاومت به این داروها شود. مطالعات بسیاری درباره آنتی‌بیوتیک‌های جدید که باکتری‌های مقاوم را هدف قرار می‌دهند انجام شده است. اما تحقیقات جامع درباره مکانیسم‌های اثر، طیف اثرگذاری و مقاومت در برابر آن‌ها محدود است. درک مشکل مقاومت در برابر آنتی‌بیوتیک‌های جدید و اجرای اقدامات پیشگیرانه برای جلوگیری از گسترش این مقاومت امری حیاتی است. این مرور علمی به بررسی مکانیسم‌های عملکرد و پروفایل‌های مقاومتی آنتی‌بیوتیک‌های جدیدی می‌پردازد که برای مقابله با عفونت‌های ناشی از پاتوژن‌های گرم منفی مقاوم به کاربامپم و مقاوم به چند دارو طراحی شده‌اند. آنتی‌بیوتیک‌های مورد بحث شامل سفیپیم-زیدیاکتام، سفیپیم-تانیبورباکتام، سفنازیدیم-آویباکتام، ایمی‌نم-رلباکتام، سفیدروکل، سفنولوزان-تازوباکتام، مروپنم-واپورباکتام و آرتزوتونام-آویباکتام هستند.

تعارض منافع: گزارش نشده است.

منبع حمایت‌کننده: حامی مالی ندارد.

شیوه استناد به این مقاله:

Kashi M, Hariri Y, Amiri SV, Mosayebi Dashtaki A, Shariati Y, Shariati A. A Review of the Mechanisms of Action and Resistance in New Beta-Lactam-Based Antibiotics. *Razi J Med Sci.* 2025(9 Jul);32:77.

Copyright: ©2024 The Author(s); Published by Iran University of Medical Sciences. This is an open-access article distributed under the terms of the CC BY-NC-SA 4.0 (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/deed.en>).

\*انتشار این مقاله به‌صورت دسترسی آزاد مطابق با CC BY-NC-SA 4.0 صورت گرفته است.



Review

## A Review of the Mechanisms of Action and Resistance in New Beta-Lactam-Based Antibiotics

**Milad Kashi:** Student research committee, Arak University of Medical Sciences, Arak, Iran

**Yasaman Hariri:** Student research committee, Arak University of Medical Sciences, Arak, Iran

**Seyede Vania Amiri:** Student research committee, Arak University of Medical Sciences, Arak, Iran

**Atefeh Mosayebi Dashtaki:** Student research committee, Arak University of Medical Sciences, Arak, Iran

**Yasaman Shariati:** Student research committee, Arak University of Medical Sciences, Arak, Iran

**Aref Shariati:** Infectious Diseases Research Center (IDRC), Arak University of Medical Sciences, Arak, Iran (\*Corresponding author) arefshariati0111@gmail.com

### Abstract

Antibiotic resistance has emerged as one of the major global health challenges of the 21st century, resulting in increased morbidity and mortality. The World Health Organization (WHO) and the Centers for Disease Control and Prevention (CDC) have recognized antimicrobial resistance as a significant threat to public health. In particular, multidrug-resistant (MDR) Gram-negative bacteria play a crucial role in nosocomial infections. This study focuses on investigating new antibiotics and drug combinations that are effective against MDR Gram-negative bacteria. The aim of this research is to provide comprehensive insights into novel drugs and  $\beta$ -lactamase inhibitory compounds in the fight against antibiotic resistance, ultimately helping to improve therapeutic strategies.

This review demonstrates that novel antibiotics, such as cefepime/Taniborbactam, ceftazidime/avibactam, cefiderocol, cefepime/zidebactam, imipenem/relebactam, ceftolozane/tazobactam, meropenem/vaborbactam, and aztreonam/avibactam, offer promising alternatives for addressing infections caused by carbapenem-resistant and multidrug-resistant Gram-negative bacteria. Nonetheless, a significant obstacle in the practical utilization of these antibiotics is the swift development of resistance to them.

Mechanisms of resistance in Gram-negative bacteria include reduced drug penetration, modification of the drug target, drug inactivation, and drug efflux through efflux pumps. Each of these antibiotics demonstrated varying degrees of effectiveness against drug-resistant bacteria. The results for each compound are summarized as follows:

Cefepime/zidebactam is a combination of a fourth-generation cephalosporin and a  $\beta$ -lactamase inhibitor that targets a broad spectrum of resistant bacteria, particularly carbapenem-resistant Enterobacteriaceae and MDR/extensively drug-resistant (XDR) *P. aeruginosa*. In addition to inhibiting  $\beta$ -lactamases, zidebactam enhances bactericidal effect by binding to penicillin-binding protein 2 (PBP2), while cefepime inhibits PBP3, distinguishing this combination from other  $\beta$ -lactamase inhibitors. Resistance to this compound seems to arise from multiple mutations in the genes encoding the MexAB-OprM efflux pump and its regulators, as well as in PBP2 and PBP3.

Taniborbactam, a boronic acid  $\beta$ -lactamase inhibitor, has been studied in combination with cefepime against carbapenem-resistant bacteria. This combination is effective against class A, C, and D  $\beta$ -lactamases, as well as some class B metallo- $\beta$ -lactamases. In vitro studies have demonstrated that cefepime-taniborbactam exhibits a broad spectrum of antibacterial activity and is effective against strains resistant to other  $\beta$ -lactamase inhibitors. Alterations in electrostatic charges within the active-site loops of metallo- $\beta$ -lactamases, due to single amino acid substitutions, can reduce the binding affinity of taniborbactam.

Ceftolozane-tazobactam is an anti-pseudomonal cephalosporin approved for the treatment of complicated urinary tract infections (cUTI) and complicated intra-abdominal infection (cIAI). This combination is effective against carbapenem-resistant *P. aeruginosa* and some Enterobacteriaceae, but it has limited activity against *Acinetobacter baumannii* and some other Enterobacteriaceae. Resistance to this combination is typically associated with increased AmpC expression, mutations in PBP3, and enhanced efflux pump activity. Ceftolozane-

### Keywords

Antimicrobial resistance,  
Multidrug-resistant  
(MDR) bacteria,  
Carbapenem-resistant,  
Novel antibiotics,  
 $\beta$ -lactam/ $\beta$ -lactamase  
inhibitors

Received: 01/03/2025

Published: 09/07/2025

tazobactam may show reduced efficacy against isolates harboring co-produced class A and D  $\beta$ -lactamases, carbapenemases, and metallo- $\beta$ -lactamases.

Ceftazidime-avibactam is a combination of a third-generation cephalosporin and a  $\beta$ -lactamase inhibitor, effective against carbapenem-resistant bacteria and *Pseudomonas aeruginosa*. Ceftazidime-avibactam shown effectiveness in managing bloodstream infections due to carbapenem-resistant Enterobacteriaceae; nevertheless, its clinical outcomes may vary in instances of pneumonia or deep-seated infections. This heterogeneity is likely due to disparities in medication penetration and bacterial load at the infection site. Resistance to ceftazidime-avibactam in Enterobacteriaceae is predominantly associated with three principal mechanisms: enzymatic modifications that inactivate the antibiotic, modifications of the drug target, and diminished cell permeability or enhanced efflux pump function.

The combination of meropenem with vaborbactam is effective against KPC-producing Enterobacteriaceae and was approved by the Food and Drug Administration (FDA) in 2017 for the treatment of cUTI. This combination is particularly effective against carbapenem-resistant bacteria, although its activity against OXA- and metallo- $\beta$ -lactamase-producing isolates is limited. It is capable of penetrating the outer membrane of *Klebsiella pneumoniae* via the OmpK35 and OmpK36 porins. Resistance to this combination is typically linked to reduced membrane permeability and mutations in the OmpK35 and OmpK36 porins, along with increased expression of the *blaKPC* gene.

Imipenem-relebactam is utilized for the management of complex infections. Relebactam serves as a powerful inhibitor of class A and C  $\beta$ -lactamases, hence augmenting the effectiveness of imipenem against resistant bacteria. Resistance to imipenem-relebactam may develop by multiple mechanisms, such as the overproduction of oxacillinases, metallo- $\beta$ -lactamases, or other  $\beta$ -lactamases, enhanced efflux pumps activity, diminished membrane permeability, and mutations in the OmpK36 and OmpK35 porins.

Cefiderocol is a novel antibiotic approved for cUTI and ventilator-associated pneumonia (VAP). It demonstrates high efficacy against MDR bacteria. It is transported into bacterial cells through iron uptake systems, where it inhibits PBPs and subsequently disrupts bacterial cell wall synthesis. Although it remains stable against  $\beta$ -lactamases, resistance may develop due to mutations in siderophore receptors and PBP-3.

The combination of aztreonam and avibactam has been demonstrated to enhance the antimicrobial activity of aztreonam and restore its efficacy against MDR bacteria. This combination inhibited 99.9% of Enterobacteriaceae at concentrations of  $\leq 8$  mg/L. However, resistance may develop through the production of extended-spectrum  $\beta$ -lactamases (ESBLs) and AmpC  $\beta$ -lactamases, as well as mutations in PBP3 or through the action of efflux pumps. This review demonstrates that although new antibiotics are initially highly effective, resistance to them develops rapidly. This phenomenon limits their clinical use and reduces treatment options, ultimately accelerating the spread of resistant strains. Therefore, effective management and rational use of antibiotics are essential to prevent the spread of resistance and maintain the efficacy of existing treatments. Adhering to the principles of rational antibiotic use, developing alternative compounds and rapid diagnostic tools, and conducting further research in areas with a high prevalence of resistant infections can significantly contribute to reducing resistance rates and enhancing antimicrobial therapies.

**Conflicts of interest:** None

**Funding:** None

### Cite this article as:

Kashi M, Hariri Y, Amiri SV, Mosayebi Dashtaki A, Shariati Y, Shariati A. A Review of the Mechanisms of Action and Resistance in New Beta-Lactam-Based Antibiotics. *Razi J Med Sci.* 2025(9 Jul);32.77.

Copyright: ©2024 The Author(s); Published by Iran University of Medical Sciences. This is an open-access article distributed under the terms of the CC BY-NC-SA 4.0 (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/deed.en>).

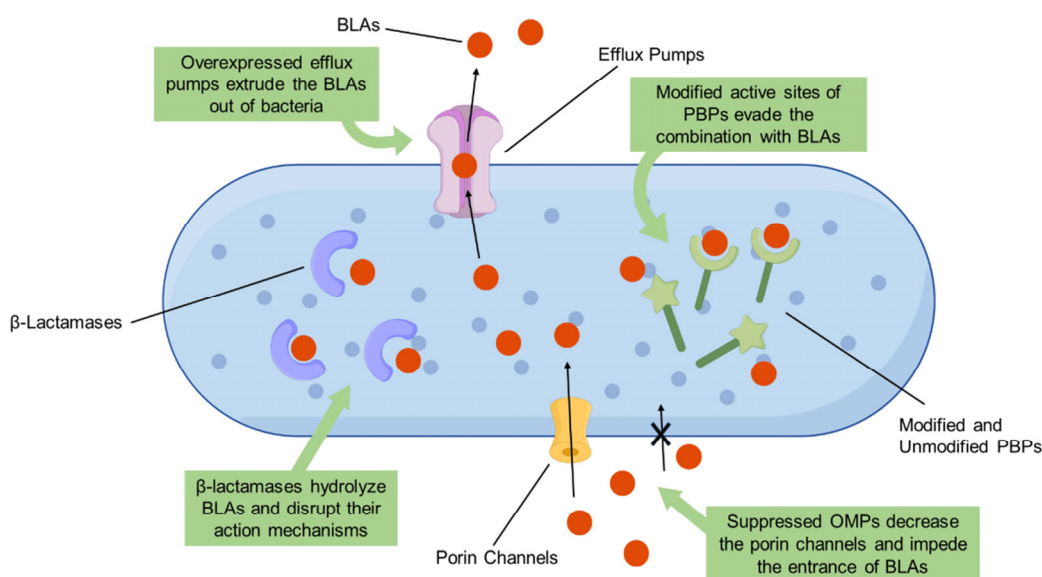
**\*This work is published under CC BY-NC-SA 4.0 licence.**

## مقدمه

مقاومت آنتی‌بیوتیکی به یک معضل مهم بهداشتی جهانی در قرن ۲۱ تبدیل شده است و موجب افزایش موارد بیماری و مرگومیر شده است. برآورد شده است که در صورت ادامه روند فعلی مصرف نامناسب و بیش از حد آنتی‌بیوتیک‌ها تا سال ۲۰۵۰ موجب مرگ ۱۰ میلیون نفر در سراسر جهان شود (۱، ۲). مرکز کنترل و پیشگیری از بیماری‌ها (Centers for Disease Prevention and Control-CDC) و سازمان جهانی بهداشت (World Health Organization-WHO) مقاومت ضد میکروبی را به‌عنوان یک تهدید عمده برای بهداشت عمومی طبقه‌بندی کرده‌اند. پیامدهای این مقاومت شامل افزایش مدت بستری در بیمارستان، افزایش هزینه‌های درمانی و کاهش گزینه‌های درمانی است (۳، ۴). در سال ۲۰۲۱ حدود ۴.۷۱ میلیون نفر مرگ مرتبط با مقاومت ضد میکروبی تخمین زده شد که از این بین تقریباً ۱.۱۴ میلیون مرگ مستقیماً به مقاومت باکتریایی نسبت داده شده است (۵). در ایالات متحده سالانه بیش از ۲.۸ میلیون مورد عفونت ناشی از عوامل بیماری‌زای مقاوم به آنتی‌بیوتیک گزارش می‌شود و این عفونت‌ها حدود ۳۵۹۰۰ مرگ در سال ایجاد می‌کنند (۶).

مقاومت آنتی‌بیوتیکی در باکتری‌ها به اشکال مختلف از جمله مقاومت ذاتی، محیطی و اکتسابی بروز می‌کند (۷). در باکتری‌های گرم‌منفی مقاومت می‌تواند از طریق چهار مکانیسم مجزا ایجاد شود که شامل محدود کردن ورود دارو به سلول، تغییر هدف دارو، غیرفعال‌سازی دارو، و خروج دارو از طریق پمپ‌های افلاکس هستند (تصویر ۱) (۸). باکتری‌های گرم‌منفی از جمله اعضای خانواده انتروباکتریاسه مانند *اشریشیا کلی*، *کلبسیلا پنومونیه*، *انتروباکتر* و *سراشیا* به همراه *اسینتوباکتر* و *سودوموناس* از عوامل اصلی ایجاد عفونت‌های شدید در محیط‌های درمانی هستند (۹). در یک مطالعه مقطعی در اتیوپی از میان ایزوله‌های گرم‌منفی جدا شده از خون بیماران، *اشریشیا کلی* (۳۳٪) و *کلبسیلا پنومونیه* (۳۰٪) شایع‌ترین عوامل بودند. در مجموع، ۸۱٪ ایزوله‌ها دارای مقاومت چنددارویی بودند و مقاومت به کاربامپنم در کل ایزوله‌ها ۵۸.۱٪ گزارش شد (۱۰).

داروهای مبتنی بر بتالاکتام مانند پنی‌سیلین، سفالوسپورین، کاربامپنم و تا حدی مونوباکتام معمولاً در بخش‌های مراقبت ویژه استفاده می‌شوند. از نظر مکانیسم اثر آنتی‌بیوتیک‌های بتالاکتام با هدف قرار دادن فرآیند سنتز دیواره سلولی باکتری‌ها عمل



**تصویر ۱-** مکانیسم‌های باکتریایی پیشنهادی برای مقاومت به آنتی‌بیوتیک‌های بتالاکتام (BLAs) از جمله تولید بتالاکتاماز، اصلاح پروتئین‌های متصل شونده به پنی‌سیلین (PBPs)، افزایش فعالیت افلاکس پمپ‌ها، و پروتئین‌های غشای بیرونی تنظیم‌شده (OMPs) (۲۰).

ترکیبات جدید بتالاکتام-مهارکننده بتالاکتام شامل مروپنم-وابورباکتام، سفتوزولان-تازوباکتام، سفنازیدیم-آویباکتام و آزترونام-آویباکتام برای درمان عفونت‌های ناشی از تولیدکنندگان بتالاکتام‌های وسیع الطیف، کارباینمازها و بتالاکتام‌های AmpC توصیه می‌شوند (۱۶، ۱۷).

در مطالعات اخیر روشن شده است که داروها و ترکیبات جدید نباید به‌عنوان راهکار همه‌جانبه برای بحران فعلی مدیریت عفونت‌های ناشی از باکتری‌های گرم‌منفی مقاوم به چند دارو (Multidrug-resistant - MDR) دیده شوند (۱۸). این مسئله به آن دلیل است که بسیاری از داروها و ترکیبات جدید قادر به مهار تمامی انواع کارباینمازها نیستند و حتی مواردی از ایزوله‌های بالینی با مقاومت نسبت به این عوامل گزارش شده است (۱۶، ۱۹). علاوه بر این، تجربیات به دست آمده از آنتی‌بیوتیک‌های قبلی نشان می‌دهد که باید در استفاده از آن‌ها احتیاط کرد، چرا که مقاومت به هر آنتی‌بیوتیک جدید احتمالاً بروز خواهد کرد.

بنابراین مطالعه حاضر بر روی آنتی‌بیوتیک‌های جدیدتر و درمان‌های ترکیبی که به‌طور خاص برای مقابله با باکتری‌های گرم‌منفی مقاوم چنددارو طراحی شده‌اند تمرکز دارد. معیارهای انتخاب آنتی‌بیوتیک‌های بررسی شده شامل تاییدیه سازمان غذا و داروی ایالات متحده (Food and Drug Administration - FDA) یا آژانس دارویی اروپا (European Medicines Agency - EMA)، اثربخشی در برابر عوامل بیماری‌زای گرم‌منفی و تمرکز ویژه بر سویه‌های MDR است.

### سفپیم-زیدباکتام

سفپیم-زیدباکتام یکی از ترکیبات بتالاکتام-مهارکننده بتالاکتام است. فرمول مولکولی سفپیم  $C_{19}H_{24}N_6O_5S_2$  و فرمول مولکولی زیدباکتام  $C_{13}H_{21}N_5O_7S$  می‌باشد (۲۱). سفپیم یک سفالوسپورین نسل چهارم است که طیف وسیعی از فعالیت ضد میکروبی علیه باکتری‌های گرم مثبت و گرم منفی را دارد. این دارو برای عفونت‌های پیچیده

می‌کنند. این داروها با اتصال به پروتئین‌های متصل شونده به پنی‌سیلین (Penicillin-binding proteins - PBPs) که مسئول اتصال عرضی زنجیره‌های پپتیدوگلیکان است، مانع از تشکیل ساختار پایدار دیواره سلولی می‌شوند. پپتیدوگلیکان یک شبکه پلیمری ضروری برای حفظ شکل، استحکام مکانیکی و بقای باکتری است و مهار آن منجر به تضعیف دیواره سلولی، لیز اسموتیک و مرگ باکتری می‌شود. این مکانیسم یکی از بنیادی‌ترین و اثربخش‌ترین مسیرهای ضدباکتریایی شناخته‌شده است که به‌ویژه در باکتری‌های گرم‌مثبت و گرم‌منفی موثر واقع می‌شود (۱۱). با این حال آنزیم‌های بتالاکتام‌ها تولید شده توسط باکتری‌ها می‌توانند اثربخشی آن‌ها را کاهش دهند (۱۲). کارباینمازها که وسیع‌ترین طیف فعالیت را در میان آنتی‌بیوتیک‌های بتالاکتام دارند، معمولاً در مواردی که باکتری‌های گرم‌منفی تولیدکننده بتالاکتام‌های وسیع الطیف (Extended-ESBL - spectrum beta-lactamase) یا بتالاکتام‌های نوع AmpC تولید می‌کنند انتخاب می‌شوند. ژن‌های کدکننده ESBL و AmpC بتالاکتام‌ها در مقاومت به پنی‌سیلین‌ها، سفالوسپورین‌های نسل سوم و آزترونام نقش دارند. بنابراین، مقاومت به کارباینمازها یک چالش اساسی محسوب می‌شود (۱۳). انتروباکتریاسه‌های مقاوم به کارباینماز یکی از فوری‌ترین تهدیدها محسوب می‌شوند، به‌طوری‌که در برخی از گروه‌های بیماران، میزان مرگ‌ومیر ناشی از آن‌ها بیش از ۵۰٪ گزارش شده است (۱۴). در حال حاضر انتروباکتریاسه مقاوم به کارباینماز، *اسینتوباکتر بومانی* مقاوم به کارباینماز و *سودوموناس آئروژینوزا* مقاوم به کارباینماز از عوامل اصلی عفونت‌های مرتبط با مراقبت‌های بهداشتی هستند. آنتی‌بیوتیک‌های خط آخر شامل کارباینمازها، تیگسایکلین و کلیستین هستند اما گزارش‌های جهانی نشان‌دهنده مقاومت قابل توجه به این عوامل ضد میکروبی است (۱۵، ۱۶).

سویه‌های مقاوم به کارباینمازها اغلب برای درمان به آنتی‌بیوتیک‌های جدید یا ترکیبات درمانی نیاز دارند.

سودوموناس *آنروژینوزا* مقاوم به کارباپنم نسبت به این ترکیب حساس بودند (۳۲). در غلظت ۸ میلی گرم بر لیتر تنها ۳۴ درصد از ایزوله‌های *اسینتوباکتر بومانی* مقاوم به کارباپنم به این ترکیب پاسخ دادند (۳۳). مقادیر MIC50 و MIC90 برای سفپیم-زیدباکتام در برابر ایزوله‌های تولیدکننده کارباپنماز به ترتیب ۰.۵ و ۱۶ میکروگرم در میلی لیتر گزارش شده که فعالیت بهتری نسبت به سایر آنتی بیوتیک‌های رایج مانند ایمی پنم، آمیکاسین، پلی میکسین B، سفترولوزان-تازوباکتام و پیپراسیلین-تازوباکتام نشان می‌دهد. همچنین مقادیر MIC50 و MIC90 برای ایزوله‌های تولیدکننده کلاس B و کلاس D کارباپنمازها به ترتیب ۲ و ۳۲ میکروگرم بر میلی لیتر و ۲ و ۱۶ میکروگرم بر میلی لیتر بوده است (۳۴). در یک تحلیل آزمایشگاهی عملکرد این دارو علیه ۱۲۹۱ سویه‌ی *سودوموناس آنروژینوزا* مورد ارزیابی قرار گرفت که شامل ۴۳ سویه مقاوم به چند دارو بود که عبارت بودند از ۱۰ سویه حساس به سفپیم، ۲۱ سویه با افزایش بیان AmpC یا پمپ‌های افلاکس و ۱۲ سویه‌ی تولیدکننده‌ی متالوبتالاکتاماز. MIC90 ترکیب سفپیم-زیدباکتام در برابر سویه‌های حساس به سفپیم ۲ میلی گرم بر لیتر بود در حالی که برای سفپیم به تنهایی ۴ میلی گرم بر لیتر گزارش شد. برای سویه‌هایی که بیان AmpC یا پمپ‌های افلاکس افزایش یافته داشتند، ترکیب ۱:۱ سفپیم-زیدباکتام دارای حداقل غلظت مهارتی (Minimum inhibitory concentration – MIC) برابر با ۸ میلی گرم بر لیتر بود در حالی که در ترکیب ۲:۱ این مقدار ۱۶ میلی گرم بر لیتر گزارش شد. همچنین MIC سفپیم و زیدباکتام به تنهایی به ترتیب ۶۴ و ۳۲ میلی گرم بر لیتر بود. برای سویه‌های تولیدکننده‌ی متالوبتالاکتاماز، MIC ترکیب‌های ۱:۱ و ۲:۱ به ترتیب ۸ و ۱۶ میلی گرم بر لیتر اندازه‌گیری شد. این نتایج نشان‌دهنده‌ی فعالیت آزمایشگاهی بسیار بالای این آنتی بیوتیک جدید علیه *سودوموناس آنروژینوزا* MDR/XDR است (۳۵).

گزارش شده‌است که سفپیم-زیدباکتام در درمان بیماران مبتلا به عفونت‌های *سودوموناس آنروژینوزا*

مجاری ادراری، عفونت‌های داخل شکمی، عفونت‌های دستگاه تنفسی و تب نوتروپنیک استفاده می‌شود (۲۲، ۲۳).

زیدباکتام به دسته جدیدی از مهارکننده‌های بتالاکتاماز (به همراه آویباکتام و رلباکتام) به نام دی‌آزابیسیکلواکتان‌ها (DBOs) تعلق دارد (۲۴). این ترکیب با دو مکانیسم مهار انتخابی و قوی PBP2 در باکتری‌های گرم منفی و جلوگیری از فعالیت بتالاکتامازها عمل می‌کند. زیدباکتام به دلیل اتصال به PBP2 به تنهایی فعالیت ضدباکتریایی در برابر برخی از ایزوله‌های انتروباکتریاسه و *سودوموناس آنروژینوزا* نشان داده است (۲۵). این ویژگی‌ها اهمیت آن را در ترکیب با سفپیم افزایش می‌دهد. ترکیب سفپیم به عنوان یک مهارکننده PBP3 و زیدباکتام به عنوان یک مهارکننده PBP2 منجر به افزایش اثر باکتری‌کشی می‌شود (۲۶). همچنین زیدباکتام از هیدرولیز سفپیم جلوگیری کرده و منجر به افزایش فعالیت ضد میکروبی و پایداری آن می‌شود (۲۲، ۲۷). زیدباکتام در شرایط آزمایشگاهی علیه طیف گسترده‌ای از بتالاکتامازهای کلاس A، B، C و D از جمله KPC، متالوبتالاکتامازها (MBLs) و کارباپنمازهای OXA-48 فعال است (۲۸، ۲۹). با این حال فعالیت ضد میکروبی سفپیم-زیدباکتام در شرایط آزمایشگاهی علیه *اسینتوباکتر بومانی*، *استنوتروفوموناس مالتوفیلیا*، گونه‌های پروتئوس و *سراسیا* به نظر محدود می‌رسد (۲۴، ۳۰). تاکنون هیچ نقطه‌ی برشی بالینی (EUCAST، CLSI یا FDA) برای این ترکیب تایید نشده است و مقدار ECOFF (نقطه‌ی برشی اپیدمیولوژیک EUCAST) نیز تعیین نگردیده است (۳۱).

بررسی داده‌های آزمایشگاهی می‌تواند درک بهتری از محدوده فعالیت سفپیم-زیدباکتام ارائه دهد. در مطالعه‌ای ۸۶.۱ درصد از سویه‌های انتروباکتریاسه مقاوم به کارباپنم و ۸۹.۸ درصد از ایزوله‌های کلبسیلا پنومونیه مقاوم به کارباپنم با غلظت ۲ میلی گرم در لیتر سفپیم-زیدباکتام مهار شدند (۳۰). از طرفی اکثر ایزوله‌های انتروباکتریاسه مقاوم به کارباپنم و

مقاوم به طیف گسترده‌ای از داروها (XDR) به‌عنوان درمان نجات‌بخش موثر بوده است (۳۶، ۳۷). استفاده از آن در یک جوان مبتلا به لوسمی حاد سلول T و عفونت منتشر شده از سودوموناس آئروژینوزا / XDR تولیدکننده متالوبتالاکتاماز نیودهلی (NDM) بود. این ایزوله به ترکیبات سفتازیدیم-آویباکتام، سفتازولان-تازوباکتام و کارباپنم‌ها مقاوم بود اما به کلیستین (پلی‌میکسین E) حساس بود. بیمار با ترکیبی از پلی‌میکسین B و مروپنم درمان شد. با این حال وخامت بالینی با اکتیمای گانگرنوزوم نکروزان و درگیری ریه، همراه با سمیت عصبی ناشی از پلی‌میکسین B منجر به استفاده از سفپیم-زیدباکتام به‌عنوان آخرین راه حل درمانی شد. ادامه درمان آنتی‌بیوتیکی به‌مدت طولانی همراه با جراحی برای کنترل عفونت، به تدریج باعث بهبود وضعیت بیمار شد (۳۶). بیمار دیگری با سابقه جراحی چاقی که از نارسایی چند عضو پس از عفونت داخل شکمی با سودوموناس آئروژینوزا / XDR بیان‌کننده NDM رنج می‌برد پس از شکست پلی‌میکسین با موفقیت با این ترکیب جدید درمان شد (۳۷). در یک مطالعه آزمایشگاهی این ترکیب حتی در برابر ایزوله‌های سودوموناس آئروژینوزا با مکانیسم‌های قوی پمپ افلاکس نیز فعال باقی‌ماند. علاوه بر این از میان ۱۰۳ ایزوله سودوموناس آئروژینوزا تولیدکننده بتالاکتامازهای وسیع‌الطیف یا متالوبتالاکتاماز، تعداد ۹۷ مورد (۹۴.۵ درصد) با دوز ۸+۸ میلی‌گرم بر لیتر سفپیم-زیدباکتام مهار شدند (۳۸).

شاید ذکر است که زیدباکتام باعث بهبود فارماکودینامیک سفپیم می‌شود. این ترکیب در مدل‌های عفونت ریه و ران موش نوتروپنیک به‌طور موثری بار باکتریایی /سینتوباکتر بومانی مقاوم به کارباپنم را کاهش داده است (۳۹-۴۱). نتایج مطالعات پیش‌بالینی اهمیت این ترکیب را در عفونت‌های مقاوم نشان می‌دهد. در همین راستا، بررسی‌های فارماکوکینتیکی در انسان نیز انجام شده‌است. داده‌های فارماکوکینتیکی در بزرگسالان سالم نشان داد که غلظت‌های پلاسمایی و ریوی این ترکیب

دارویی می‌تواند استفاده از آن را برای پنومونی بیمارستانی توسط پاتوژن‌های حساس نیز پشتیبانی کند (۴۲). در درمان پنومونی میزان نفوذ دارو به مایع اپیتلیال ریوی (Enhanced Liver Fibrosis-ELF) نقش مهمی در اثربخشی آن دارد. در بررسی‌ها مشخص شده‌است که حدود ۳۰ تا ۵۰ درصد از غلظت پلاسمایی سفپیم-زیدباکتام به ریه نفوذ می‌کند. این مقدار نشان می‌دهد که دارو می‌تواند در بافت ریه به غلظت‌های درمانی مناسبی برسد (۳۹). در مطالعه‌ای دیگر این نسبت برای سفپیم و زیدباکتام به ترتیب ۵۰ درصد و ۷۰ درصد اندازه‌گیری شد (۴۳).

سفپیم-زیدباکتام دارای ویژگی کشتن وابسته به زمان است. به این معنا که هرچه مدت‌زمانی که غلظت آزاد دارو بالاتر از MIC باقی‌ماند اثرگذاری آن بیشتر خواهد بود.  $ft > MIC$  (مدت‌زمانی که غلظت آزاد دارو بالاتر از MIC است) به‌عنوان مهم‌ترین شاخص فارماکوکینتیکی /فارماکودینامیکی (PK/PD) برای پیش‌بینی اثربخشی این ترکیب شناخته می‌شود. این دارو با دوز ۲ گرم سفپیم و ۱ گرم زیدباکتام هر ۸ ساعت به صورت انفوزیون یک ساعته تجویز می‌گردد (۴۳، ۴۴). در داوطلبان سالم سفپیم دارای حجم توزیع (Volume distribution-Vd) برابر با ۱۵.۴ لیتر و درصد اتصال پروتئینی (Protein binding-PB) برابر با ۲۰ درصد است. در حالی که زیدباکتام دارای حجم توزیع برابر با ۱۷.۴ لیتر و اتصال پروتئینی کمتر از ۱۵ درصد می‌باشد (۴۵). بررسی پارامترهای فارماکوکینتیکی در داوطلبان سالم نشان می‌دهد که نیمه‌عمر سفپیم ۲ ساعت و کلیرانس (Cl) آن ۶.۳۶ لیتر در ساعت است. در حالی که زیدباکتام دارای نیمه عمر برابر با ۱.۹ ساعت و کلیرانس برابر با ۷.۴ لیتر در ساعت است (۴۶). هر دو ترکیب از طریق کلیه‌ها دفع می‌شوند و در بیماران مبتلا به نارسایی کلیوی نیاز به تنظیم دوز دارند (۲۲). به‌طور خاص فقط عوارض جانبی موضعی با اریتم و تورم در ناحیه تزریق در یک مطالعه تک مرکزی با دارو مرتبط بوده است. همچنین در برخی افراد سالم نیز بشورات و خارش جزئی مشاهده شده‌است (۲۲). این داده‌ها نشان می‌دهند که

سفپیم-زیدباکتام را در بیشتر بیماران بدون عوارض جانبی جدی می‌توان استفاده کرد.

مقاومت در برابر این ترکیب در برخی مطالعات آزمایشگاهی گزارش شده است. این مقاومت به نظر می‌رسد ناشی از جهش‌های متعدد در ژن‌های کدکننده MexAB-OprM (مرتبط با پمپ افلاکس) و تنظیم‌کننده‌های آن و همچنین در PBP2 و PBP3 باشد. این جهش‌ها ممکن است هزینه سازگاری (fitness cost) سویه‌های مقاوم به سفپیم-زیدباکتام را افزایش داده و بر رشد و بقای آن‌ها تاثیر منفی بگذارند (۴۷، ۴۸). برخلاف برخی از ترکیبات جدید مهارکننده بتالاکتام-بتالاکتاماز که در طیف ضدمیکروبی خود محدودیت‌هایی دارند، سفپیم-زیدباکتام کمترین تاثیرپذیری را از تنوع مکانیسم‌های مقاومت محلی خواهد داشت. بنابراین می‌تواند به گزینه‌ای جذاب برای درمان عفونت‌های مقاوم در مناطقی مانند یونان، ایتالیا و هند که کارباینامزهای متالوبتالاکتاماز و OXA-48 یک چالش مهم محسوب می‌شوند تبدیل شود (۴۹).

به‌طور خلاصه سفپیم-زیدباکتام یک ترکیب موثر علیه باکتری‌های مقاوم به کارباینم است. این ترکیب با مهار PBP2 و PBP3 اثر باکتری‌کشی بالایی دارد و در عفونت‌های پیچیده از جمله پنومونی بیمارستانی عملکرد خوبی نشان داده است. نفوذ مناسب به بافت ریه و ایمنی مطلوب، آن را به گزینه‌ای امیدوارکننده برای درمان عفونت‌های مقاوم تبدیل می‌کند.

### سفپیم-تانیبورباکتام

تانیبورباکتام (Taniborbactam) که پیش‌تر با نام VNRX-5133 شناخته می‌شد یک مهارکننده بتالاکتاماز حاوی اسید بورونیک است که در ترکیب با سفپیم برای مقابله با باکتری‌های مقاوم به کارباینم مورد مطالعه قرار گرفته است (۵۰). فرمول مولکولی آن  $C_{19}H_{28}BN_3O_5$  است (۲۱). تانیبورباکتام علیه بتالاکتامازهای کلاس A، C، D و همچنین برخی از بتالاکتامازهای کلاس B (شامل VIM، NDM، SPM-1 و GIM-1، به جز IMP) فعال است (۵۱، ۵۲).

ترکیب سفالوسپورین نسل چهارم با تانیبورباکتام باعث افزایش دامنه فعالیت ضدباکتریایی در شرایط آزمایشگاهی علیه انتروباکتریاسه مقاوم به کارباینم و سودوموناس آئروژینوزا مقاوم به کارباینم می‌شود. این ترکیب علیه سویه‌های تولیدکننده و غیر تولیدکننده کارباینم و همچنین در برابر سویه‌های مقاوم به سایر ترکیبات جدید مانند سفتولوزان-تازوباکتام، مروپنم-وابورباکتام و سفتازیدیم-آویباکتام نیز موثر است (۵۳). سویه‌هایی که ژن *blaGES* را حمل می‌کردند و آن‌هایی که متالوبتالاکتاماز تولید می‌کردند بیشترین حساسیت را در بین ایزوله‌های آزمایش شده نشان دادند (۵۴).

در یک مطالعه آزمایشگاهی در اسپانیا ۹۰ درصد از انتروباکتریاسه‌های مقاوم به مروپنم شامل تولیدکنندگان KPC، متالوبتالاکتاماز و OXA-48 نسبت به سفپیم-تانیبورباکتام حساس بودند. این ترکیب در مقایسه با سفتازیدیم-آویباکتام، سفتولوزان-تازوباکتام، ایمپنم-سیلاستاتین-لباکتام و مروپنم-ولبورباکتام فعال‌ترین عامل در برابر ایزوله‌های تولیدکننده OXA-48 و متالوبتالاکتاماز بود (۵۵). در مطالعه‌ای دیگر تانیبورباکتام MIC سفپیم را در ۸۶ درصد از ایزوله‌های تولیدکننده متالوبتالاکتاماز از سودوموناس آئروژینوزا به میزان پنج رقت دوبرابری کاهش داده و آن را به کمتر از ۱۶ میلی‌گرم در لیتر رساند (۵۶).

مدل‌های حیوانی نشان داده‌اند که سفپیم-تانیبورباکتام در درمان عفونت‌های پیچیده مجاری ادراری علیه انتروباکتریاسه‌ها، سودوموناس آئروژینوزا و استنوتروفوموناس مالتوفیلیا فعالیت دارد (۵۷). همچنین یک مطالعه نشان داد که این ترکیب در مدل پنومونی موش‌ها علیه انتروباکتریاسه‌ها و سودوموناس آئروژینوزا که به‌تنهایی به سفالوسپورین حساس نبودند، موثر بوده است (۵۸). مطالعه‌ای دیگر که مدل عفونت کلیه پیچیده را در موش‌های نوتروپنیک شبیه‌سازی کرده بود اثربخشی سفپیم-تانیبورباکتام را در کاهش بار باکتریایی در تمام ایزوله‌های سودوموناس آئروژینوزا تایید کرد (۵۹).

بسیاری از بتالاکتام‌ها، ظهور واریانت‌های مقاوم چالشی جدی در استفاده از این مهارکننده محسوب می‌شود. تغییرات در بارهای الکترواستاتیک در حلقه‌های جایگاه فعال متالوبتالاکتام‌ها به دلیل جایگزینی‌های تک آمینواسیدی می‌تواند منجر به کاهش میل ترکیبی تانیبوراکتام شود. به عنوان مثال جایگزینی گلوتامیک اسید با لیزین در موقعیت ۱۴۹ در NDM-9 باعث کاهش بار منفی مورد نیاز برای تعامل با گروه آمینی تانیبوراکتام شده و در نتیجه میل ترکیبی این مهارکننده را کاهش می‌دهد (۶۶). علاوه بر این، بقایای آمینواسیدی که به عنوان لنگر (Anchoring Residue) برای تانیبوراکتام عمل می‌کنند، مانند K224، در صورت جهش می‌توانند منجر به مقاومت شوند. جهش K224I در NDM-1 مقاومت قلیل توجهی به سفپیم-تانیبوراکتام ایجاد می‌کند زیرا این جهش باعث از بین رفتن پیوندهای هیدروژنی مهمی می‌شود که برای اتصال پایدار تانیبوراکتام به جایگاه فعال ضروری هستند (۶۷). همچنین جهش‌های تک آمینواسیدی در متالوبتالاکتام‌ها می‌توانند باعث کاهش حساسیت به تانیبوراکتام شوند. به عنوان مثال NDM-9، NDM-30 و VIM-83 که همگی با جایگزینی‌های تک آمینواسیدی از NDM-1 یا VIM-1 متفاوت هستند مقاومت به تانیبوراکتام نشان می‌دهند (۶۸).

ترکیب سفپیم-تانیبوراکتام یک گزینه امیدوارکننده برای درمان عفونت‌های ناشی از باسیل‌های گرم منفی مقاوم به کاربامپنم محسوب می‌شود. مطالعات آزمایشگاهی و درون تنی نشان داده‌اند که این ترکیب می‌تواند حساسیت به سفپیم را در بسیاری از ایزوله‌های مقاوم باز یابی کند. این ترکیب می‌تواند یک جایگزین مناسب برای کاربامپنم‌ها در عفونت‌های مجاری ادراری پیچیده و سایر عفونت‌های ناشی از باسیل‌های گرم منفی مقاوم باشد. با این حال برای پذیرش بالینی مطالعات گسترده‌تری برای تعیین نقاط شکست بالینی (CLSI، EUCAST، FDA) و بررسی بیشتر ایمنی و عوارض جانبی مورد نیاز است.

MIC این ترکیب تا ۳۲ میلی‌گرم در لیتر در مدل عفونت‌های مجاری ادراری پیچیده و تا ۱۶ میلی‌گرم در لیتر در مدل پنومونی گزارش شده است (۵۹، ۶۰). نتایج مثبت یک کارآزمایی فاز ۳ منجر به درخواست تایید سفپیم-تانیبوراکتام از سوی یک شرکت دارویی شد. با این حال سازمان غذا و داروی ایالات متحده این درخواست را در فوریه ۲۰۲۴ رد کرد (۶۱). در این کارآزمایی تصادفی، دوز ۲ گرم سفپیم و ۵۰۰ میلی‌گرم تانیبوراکتام وریدی را با ۱ گرم مروپنم هر ۸ ساعت برای درمان عفونت‌های مجاری ادراری پیچیده مقایسه کردند (۶۲). سفپیم-تانیبوراکتام موفقیت میکروبیولوژیکی و بالینی بیشتری نسبت به مروپنم نشان داد (۷۰.۶ درصد در گروه سفپیم-تانیبوراکتام در مقابل ۵۸ درصد در گروه مروپنم). از نظر عوارض جانبی هر دو گروه نرخ مشابهی داشتند (۳۵.۵ درصد در گروه ترکیبی در مقابل ۲۹ درصد در گروه مروپنم). شایع‌ترین عوارض جانبی در گروه سفپیم-تانیبوراکتام شامل سردرد، اختلالات گوارشی و افزایش فشار خون بود. علاوه بر این سه بیمار از ۴۴۰ بیماری که ترکیب دارویی را دریافت کردند دچار عفونت کستریدیوم دیفیسیل شدند، در حالی که در گروه مروپنم (۲۱۷ بیمار) هیچ موردی از این عفونت گزارش نشد (۶۲).

فارماکوکینتیک سفپیم و تانیبوراکتام مشابه است و هر دو عمدتاً از طریق ادرار دفع می‌شوند. تنظیم دوز در بیماران با نارسایی کلیوی ضروری است زیرا با کاهش عملکرد کلیه، غلظت پلاسمایی دارو افزایش می‌یابد (۶۳). مطالعات انسانی نشان داده‌اند که دوزهای چندگانه تانیبوراکتام (۷۵۰ میلی‌گرم هر ۸ ساعت) منجر به معادل  $AUC = 139.5 \text{ h} \cdot \text{ng/mL}$ ، حجم توزیع برابر ۳۷.۴ لیتر، نیمه‌عمر معادل ۴.۷ ساعت و کلیرانس کلیوی برابر ۵.۶ لیتر در ساعت شد (۶۴). میانگین نسبت داروی دفع‌شده بدون تغییر در ادرار ۹۲.۴ درصد بود که نشان دهنده حذف عمده دارو از طریق کلیه است. سفپیم نیز به‌طور عمده بدون تغییر از طریق ادرار دفع می‌شود (۶۵). با وجود اثربخشی بالای تانیبوراکتام در برابر

## سفتولوزان-تازوباکتام

سفتولوزان-تازوباکتام در دسته سفالوسپورین‌های ضد سودوموناس قرار می‌گیرد. این ترکیب آنتی‌بیوتیکی (با نام تجاری Zerbaxa) در سال ۲۰۱۴ توسط سازمان غذا و داروی ایالات متحده برای درمان عفونت‌های پیچیده مجاری ادراری و عفونت‌های داخل شکمی تایید شده و به صورت وریدی تجویز می‌شود (۶۹). سفتولوزان در برابر انتروباکتریاسه‌های تولیدکننده بتالاکتام‌های وسیع الطیف و همچنین سودوموناس آئروژینوزا مقاوم به کارباپنم اثربخشی نشان داده است. با این حال گزارش شده که این دارو علیه اسینتویاکتر بومانی مقاوم به کارباپنم و برخی انتروباکتریاسه‌ها فعالیت محدودی دارد (۷۰، ۷۱). همچنین مشخص شده است که سفتولوزان در برابر ایزوله‌های سودوموناس آئروژینوزا در اروپای غربی سطح فعالیتی مشابه سایر عوامل ضد سودوموناسی دارد (۷۲).

در گزارشی نشان داده شد که ترکیب سفتولوزان-تازوباکتام به همراه مترونیدازول در درمان عفونت‌های داخل شکمی بیماران بدحال، در مقایسه با سایر آنتی‌بیوتیک‌ها اثربخشی کمتری دارد (۷۳). کالف و همکاران سفتولوزان-تازوباکتام را با مروپنم برای درمان پنومونی بیمارستانی در بیماران مقایسه کرده و گزارش دادند که نرخ موفقیت بالینی بین این دو گزینه درمانی مشابه است (۷۴). همچنین در مطالعه‌ای که توسط پوگ و همکاران انجام شد سفتولوزان-تازوباکتام در درمان عفونت‌های ناشی از سودوموناس آئروژینوزا با مقاومت دارویی چندگانه یا گسترده، موفقیت بالینی بیشتری نسبت به درمان‌های مبتنی بر پلی‌میکسین یا آمینوگلیکوزید نشان داد (۷۵). ترکیب سفتولوزان و تازوباکتام در برابر بسیاری از باکتری‌های گرم منفی تولیدکننده بتالاکتاماز وسیع الطیف و همچنین سویه‌های با مقاومت دارویی چندگانه و سودوموناس آئروژینوزا مقاوم به کارباپنم اثر بخشی نشان داده است (۷۶). میزان موفقیت کلی در عفونت‌های ناشی از سودوموناس آئروژینوزا با مقاومت دارویی چندگانه یا گسترده برابر با ۷۶.۲

درصد گزارش شده است (۷۷).

هدف از معرفی ترکیب‌های جدید مهارکننده‌های بتالاکتاماز و آنتی‌بیوتیک‌های بتالاکتام مانند سفتولوزان-تازوباکتام، مقابله با چالش‌های ایجاد شده توسط سودوموناس آئروژینوزا با مقاومت دارویی چندگانه یا گسترده می‌باشد که در این سویه تفاوت‌های منطقه‌ای در میزان مقاومت به سفتولوزان-تازوباکتام گزارش شده است (۷۸، ۷۹). تفاوت‌های منطقه‌ای در مقاومت به سفتولوزان-تازوباکتام ممکن است به علت تفاوت‌هایی در شیوه‌های تجویز آنتی‌بیوتیک، تنوع ژنتیکی جوامع باکتریایی و تغییرات در اقدامات کنترل عفونت باشد. مطالعات نشان داده است در برخی مناطق با افزایش مصرف بتالاکتام‌ها و حضور سویه‌های پرخطر سودوموناس آئروژینوزا، مقادیر بالاتر مقاومت دیده می‌شود (۸۰). مطالعات اولیه تکاملی در شرایط آزمایشگاهی که شامل نمونه‌های مرجع وحشی (PAO1) بودند نشان داد که ایجاد مقاومت نیازمند وقوع همزمان جهش‌هایی است که منجر به افزایش تولید و تغییرات ساختاری AmpC می‌شوند. علاوه بر آن مشاهده شد که این مقاومت تنها در شرایط وقوع یک جهش به ویژه حذف *mutS* ایجاد می‌شود. افزایش تولید AmpC یک عامل مهم در ارتباط با مقاومت به سفتولوزان-تازوباکتام در سودوموناس آئروژینوزا می‌باشد (۸۱). با این حال بروز مقاومت معمولاً پس از به کارگیری عوامل درمانی در محیط‌های بالینی گزارش می‌شود. این مقاومت معمولاً در حین درمان عفونت‌های ناشی از سویه‌های با مقاومت دارویی چندگانه یا گسترده‌ای بروز پیدا می‌کند که در برابر بتالاکتام‌های متداول از طریق مکانیسم‌هایی مانند افزایش بیان AmpC مقاوم هستند (۸۲). در نمونه‌های بالینی گرفته شده از سویه‌های با مقاومت دارویی گسترده که دارای بیان بیش از حد AmpC یا تولید بتالاکتاماز OXA با طیف محدود هستند، مقاومت سریع و قابل توجهی در برابر سفتولوزان-تازوباکتام ایجاد شد که عمدتاً با تغییرات رخ داده در نواحی کاتالیتیکی این آنزیم‌ها مرتبط است. این پدیده معمولاً با جهش‌هایی همراه است که

باعث تغییر در مرکز کاتالیتیکی AmpC می‌شوند که این امر منجر به ایجاد مقاومت متقاطع در برابر سفنازیدیم-آوباکتام شده و در عین حال حساسیت به کارباپنم‌ها را افزایش می‌دهد (۸۲). مکانیسم‌هایی که به توسعه مقاومت در شرایط طبیعی در برابر سفنولوزان-تازوباکتام کمک می‌کنند شامل تغییرات در جایگاه‌های فعال بتالاکتام‌های OXA با طیف محدود از جمله OXA-10 و OXA-2 است.

علاوه بر بیان بیش از حد AmpC، جهش‌های موجود در پروتئین‌های متصل‌شونده به پنی‌سیلین به‌ویژه PBP3 با کاهش حساسیت به سفنولوزان-تازوباکتام همراه هستند. همچنین افزایش فعالیت پمپ‌های افلاکس به‌ویژه MexAB-OprM و MexXY در مقاومت به سفنولوزان-تازوباکتام در ایزوله‌های بالینی سودوموناس *آئروژینوزا* موثر می‌باشد (۸۳). از سوی دیگر جهش‌هایی که تغییر در ویژگی اختصاصی سوبستراهای پمپ افلاکس مانند MexCD-OprJ را تسهیل می‌کنند نیز در این فرآیند نقش دارند (۸۴). جهش‌های AmpC از جمله یک جهش جدید (PDC-388; G183V)، با مقاومت به سفنولوزان-تازوباکتام مرتبط شناخته شده‌اند (۸۵). در همین راستا کلونینگ واریانت‌های AmpC (PDC-221, PDC-222, PDC-223) در گونه مشتق شده از PAO1 که فاقد *ampC* است انجام شده است (۸۲). یکی از مسیرهای شناسایی‌شده برای ایجاد مقاومت به سفنولوزان-تازوباکتام در سودوموناس *آئروژینوزا* شامل ایجاد جهش‌هایی در ژن‌های *ampI* یا *ampD* *dacB* می‌شود. این جهش‌ها منجر به افزایش تولید سفالوسپوریناز کروموزومی AmpC و تغییرات در ساختار جایگاه فعال آن می‌شوند (۸۶). افزایش تولید و تغییرات ساختاری AmpC از مکانیسم‌های کلیدی مقاومت هستند و به‌ویژه در رشد بیوفیلم در سویه‌های جهش‌یافته مرتبط با فیروز کیستیک نقش دارند (۸۸). همچنین گزارش شده که این پدیده در جهش‌های *cpxR* که به طور مداوم در یک ایزوله انتخاب شده اند صدق می‌کند. CpxR از طریق تنظیم بیان پمپ افلاکس MexAB-OprM در

مقاومت آنتی‌بیوتیکی نقش دارد (۸۹). مطالعات نشان داده‌اند که مقاومت به سفنولوزان-تازوباکتام در ایزوله‌هایی ایجاد می‌شود که پیش‌تر بتالاکتام‌های انتقال‌یافته به صورت افقی را تولید می‌کردند (۸۲، ۹۰). به‌طور کلی سفنولوزان-تازوباکتام ممکن است در برابر ایزوله‌هایی که بتالاکتام‌های کلاس A و D، کارباپنم‌ها و متالوبتالاکتام‌ها را همزمان دارند اثربخشی کمتری نشان دهد (۸۷ و ۸۸). ارتباط قابل توجهی بین حضور OXA-10، VIM-2 و OXA-488 و ایزوله‌های سودوموناس *آئروژینوزا* با مقاومت دارویی چندگانه که نسبت به سفنولوزان-تازوباکتام مقاوم هستند مشاهده شده است. این ارتباط عمدتاً در مورد بتالاکتام‌های کلاس C و D دیده می‌شود (۷۸). همچنین سفنولوزان-تازوباکتام در مقابله با سویه‌های سودوموناس *آئروژینوزا* و اشریشیا *کلی* تولیدکننده بتالاکتام‌های وسیع الطیف اثربخشی کمتری دارد (۹۰، ۹۱). در پژوهشی که توسط کاروالو و همکاران انجام شد میزان حساسیت پایینی نسبت به سفنولوزان-تازوباکتام در کلبسیلا پنومونیه تولیدکننده KPC مشاهده شد. به‌طوری که تنها ۱۳.۳ درصد از ایزوله‌ها حساسیت نشان دادند. این یافته احتمالاً به شناسایی ژن *blaKPC* در تمامی نمونه‌های بررسی شده و همچنین حضور همزمان ژن‌های کدکننده بتالاکتام‌های وسیع الطیف مربوط است. همچنین دو ایزوله که دارای چندین ژن مرتبط با کارباپنماز و بتالاکتام‌های وسیع الطیف (*blaCTX- + blaKPC + blaNDM-1 + blaSHV + M + blaKPC + blaVIM + blaCTX-M*) بودند به‌عنوان ایزوله‌های دارای فنوتیپ مقاوم به سفنولوزان-تازوباکتام شناسایی شدند. علاوه بر آن تمامی ایزوله‌های کلبسیلا پنومونیه تولیدکننده متالوبتالاکتامز مورد آزمایش نسبت به سفنولوزان-تازوباکتام مقاوم بودند و اکثر آن‌ها حاوی ژن *blaNDM-1* بودند. این یافته نشان می‌دهد که این آنتی‌بیوتیک باید با احتیاط در استراتژی‌های درمان تجربی مورد استفاده قرار گیرد (۹۲).

بین سال‌های ۲۰۱۶ تا ۲۰۲۱ ایزوله‌های سودوموناس آئروژینوزا به دست آمده از محیط‌های بالینی در کلنادا، اروپای غربی، استرالیا، نیوزیلند و ایالات متحده مقاومت کمی نسبت به سفوتولوزان-تازوباکتام نشان دادند، به طوری که نرخ‌های گزارش شده کمتر از ۵ درصد بودند (۹۳). بیشترین میزان شیوع مقاومت به سفوتولوزان-تازوباکتام در اروپای شرقی و آمریکای لاتین مشاهده شد و پس از آن مناطق آسیا-اقیانوسیه و خاورمیانه در رتبه‌های بعدی قرار گرفتند (۹۳).

### سفتازیدیم-آویباکتام

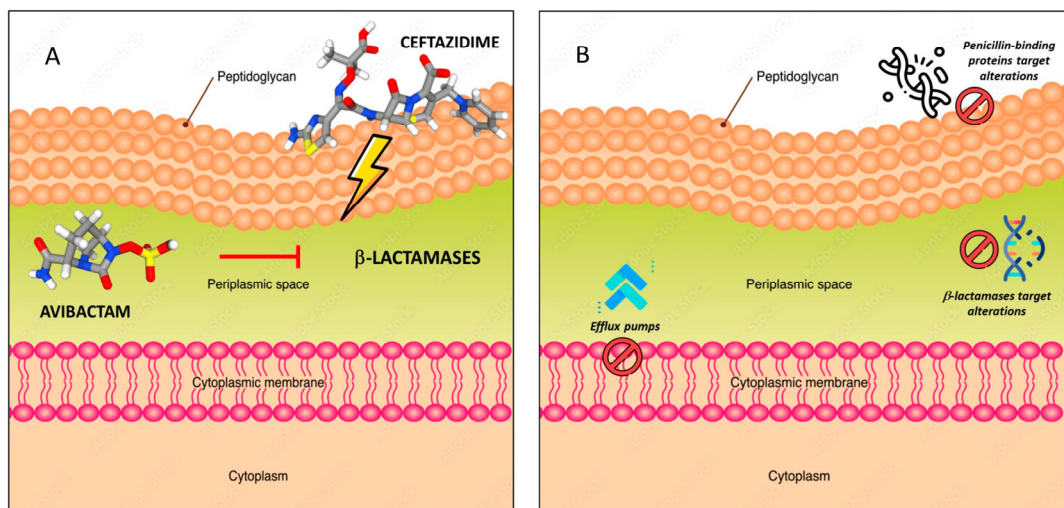
در سال ۲۰۱۵ سازمان غذا و داروی ایالات متحده ترکیب سفتازیدیم (یک سفالوسپورین نسل سوم با طیف گسترده) و آویباکتام (با نام تجاری Zavicifta و Avycaz) را برای درمان عفونت‌های پیچیده دستگاه ادراری و عفونت‌های پیچیده داخل شکمی تایید کرد. این ترکیب در شرایط آزمایشگاهی اثربخشی خود را نشان داده و کاربایندمازهای کلاس D و کلاس A را هدف قرار می‌دهد (۱۵). سفتازیدیم-آویباکتام علیه باکتری‌های گرم منفی تولیدکننده بتالاکتام‌های وسیع الطیف و انتروباکتریاسه‌های مقاوم به کاربایندماز و سودوموناس آئروژینوزا موثر است. البته به شرطی که ژن‌های متالوبتالاکتاماز وجود نداشته باشند (۹۲ و ۹۳).

در یک مطالعه چندمرکزی مشخص شد که درمان عفونت‌های ادراری ناشی از انتروباکتریاسه‌های مقاوم به سفتازیدیم و سودوموناس آئروژینوزا به همان اندازه درمان‌های استاندارد موثر بوده است (۹۴). در یک بررسی فراتحلیلی شامل مطالعات کارآزمایی بالینی تصادفی و مطالعات مشاهده‌ای استفاده از سفتازیدیم-آویباکتام برای درمان عفونت‌های ناشی از باکتری‌های مقاوم به کاربایندماز بهبود بالینی قابل توجهی نشان داد و همچنین منجر به کاهش میزان مرگومیر شد (۹۵). بر اساس تحقیق انجام شده توسط استون و همکاران سفتازیدیم-آویباکتام در درمان عفونت‌های ناشی از سودوموناس آئروژینوزای مقاوم به چند دارو و

انتروباکتریاسه مقاوم به چند دارو پاسخ‌های مشابهی را ارائه داده است (۹۶). با این حال تصمیم‌پذیری این یافته‌ها محدود است زیرا مطالعه عمدتاً بر بیماران مبتلا به عفونت پیچیده ادراری متمرکز بود و ممکن است به طور کامل کارایی سفتازیدیم-آویباکتام را در سایر عفونت‌های شدید مانند باکتریی یا پنومونی منعکس نکند. علاوه بر این تفاوت در مکانیسم‌های مقاومت باکتریایی در مناطق جغرافیایی مختلف می‌تواند بر نتایج درمان تاثیر بگذارد و نیاز به داده‌های واقعی بالینی بیشتر برای تایید این نتایج وجود دارد (۸۰). در یک تحلیل گذشته‌نگر استفاده از سفتازیدیم-آویباکتام برای درمان باکتریی ناشی از کلبسیلا پنومونیه مقاوم به کاربایندماز از نظر نتایج بالینی و بقای بیماران در مقایسه با روش‌های درمانی دیگر (مانند کلیستین، آمینوگلیکوزیدها و ترکیبات کاربایندماز) موثرتر ارزیابی شد (۹۷). کاربرد یافته‌های مطالعه استون و همکاران در عفونت‌هایی فراتر از عفونت‌های پیچیده ادراری هنوز در هاله‌ای از ابهام قرار دارد. سفتازیدیم-آویباکتام با وجود اثربخشی در درمان عفونت‌های جریان خون ناشی از انتروباکتریاسه‌های مقاوم به کاربایندماز، ممکن است در پنومونی یا عفونت‌های عمقی نتایج بالینی متفاوتی داشته باشد که این تفاوت به دلیل اختلاف در نفوذ دارو و بار باکتریایی در محل عفونت است (۹۸).

با وجود تایید اخیر استفاده درمانی از سفتازیدیم-آویباکتام برای استفاده بالینی، موارد مقاومت به این ترکیب جدید در اروپا و ایالات متحده گزارش شده است (۹۹ و ۱۰۰). ظهور سریع ایزوله‌های مقاوم به سفتازیدیم-آویباکتام یک نگرانی بزرگ است که در ارزیابی سریع خطر منتشرشده توسط مرکز پیشگیری و کنترل بیماری‌های اروپا در سال ۲۰۱۸ در استکهلم تایید شده است. مطالعات نظارتی گسترده نشان داده‌اند که جهش‌ها در حلقه  $\Omega$  آنزیم‌های KPC، مانند *blaKPC-33* و *blaKPC-86* می‌توانند اثربخشی سفتازیدیم-آویباکتام را کاهش داده و منجر به شکست درمان و محدود شدن گزینه‌های درمانی برای عفونت‌های مقاوم به چند دارو شود (۹۹).

### CAZ-AVI MECHANISM OF ACTION AND RESISTANCE PATHWAYS



**تصویر ۲-** مکانیسم عمل (A) و مکانیسم مقاومت (B) سفتازیدیم-آویباکتام. آویباکتام در این ترکیب آنزیم‌های بتالاکتاماز را مهار کرده و اجازه اثر گذاری سفتازیدیم بر دیواره سلول باکتری را می‌دهد. باکتری‌ها برای مقابله با این ترکیب از مکانیسم‌هایی چون تغییر محل هدف آنتی‌بیوتیک، افزایش فعالیت افلاکس پمپ‌ها و تغییر آنزیم بتالاکتاماز استفاده می‌کنند (۱۲۹).

ها ضروری هستند. علاوه بر این جایگزینی تک آمینواسیدی در موقعیت‌های ۱۶۴ و ۱۷۹ در بتالاکتامازهای کلاس A به‌ویژه در حضور سفتازیدیم منجر به افزایش قابل توجه اتصال کووالانسی بتالاکتامازها می‌شود (۱۰۳). این موضوع یک خطر پزشکی قابل توجه است که احتمالاً به عنوان یک سازگاری مرتبط با استفاده گسترده از سفالوسپورین‌ها ایجاد می‌شود (۱۰۴). در درجه اول مقاومت سفتازیدیم-آویباکتام در سویه‌های کلبسیلا پنومونیه که KPC3 تولید می‌کنند به ویژه در گروه کلونال (CC)258 که به عنوان یک سویه شیوع یافته جهانی در نظر گرفته می‌شود مشاهده شده است (۱۰۰ و ۱۰۷). در مقایسه با مقادیر MIC پایه مشاهده شده در سویه‌های وحشی KPC، برخی جهش‌های KPC مقادیر MIC سفتازیدیم-آویباکتام بالاتری را (در محدوده ۱۲۸ تا ۲۵۶ میلی‌گرم بر لیتر) نشان می‌دهند (۱۰۸ و ۱۰۹). پس از تایید سفتازیدیم-آویباکتام برای استفاده بالینی توسط سازمان غذا و داروی ایالات متحده، برخی مطالعات گزارش کرده‌اند که جهش‌های KPC پس از درمان ضد میکروبی

مقاومت به سفتازیدیم-آویباکتام در انتروباکتریاسه‌ها عمدتاً به سه عامل اصلی مرتبط است که شامل تغییرات آنزیمی که منجر به غیرفعال شدن آنتی‌بیوتیک می‌شود و شامل تغییر در هدف آنتی‌بیوتیک یا بیان یک هدف متفاوت و کاهش نفوذپذیری سلول یا افزایش فعالیت افلاکس پمپ‌ها می‌باشد (تصویر ۲) (۱۰۰).

مهم‌ترین عامل مرتبط با مقاومت سفتازیدیم-آویباکتام در انتروباکتریاسه‌ها تغییر عملکرد آنزیم‌های بتالاکتاماز کلاس A است. این تغییرات همراه با تغییر در هدف آنتی‌بیوتیک و نفوذپذیری سلول می‌تواند MIC را به طور قابل توجهی افزایش دهد (۱۰۱). از جهش‌های بالینی مهم D179Y در ژن *blaKPC-2* است که منجر به افزایش MIC و کاهش تمایل اتصال آویباکتام می‌شود (۱۰۲). نکته قابل توجه این است که تغییرات ساختاری در حلقه  $\Omega$  آنزیم KPC مشاهده می‌شود به‌ویژه در موقعیت‌های ۱۶۴ تا ۱۷۹ توالی آمینواسیدی که به‌طور خاص بر گلوتمات ۱۶۶ و آسپاراژین ۱۷۰ تأثیر می‌گذارد. این تغییرات برای فرآیند‌های آسیلاسیون و دآسیلاسیون سوبسترا

توسعه یافته‌اند (۱۰۰، ۱۰۵-۱۰۹). با توجه به تکامل سریع مقاومت، درمان‌های ترکیبی از جمله سفنازیدیم-آویباکتام همراه با آزترئونام یا مروپنم-وابورباکتام به عنوان راهبردهای بالقوه برای غلبه بر جهش‌های KPC و بهبود اثربخشی درمان بررسی شده‌اند (۹۹).

مشخص شده است که در سویه‌های کلبسیلا پنومونیه دارای KPC، وجود جمعیت‌های فرعی منجر به نتایج منفی کاذب در تشخیص تولید KPC می‌شود (۱۱۰). نویسندگان پیشنهاد کردند که نتایج منفی کاذب در آزمایش‌های ایمونوکروماتوگرافی ممکن است ناشی از کاهش میل پیوند به آنزیم‌های KPC جهش‌یافته باشد. این موضوع به یک نگرانی بزرگ تبدیل شده است که احتمالاً اقدامات لازم برای مهار گسترش سویه‌های مقاوم به سفنازیدیم-آویباکتام را ضروری می‌کند چرا که می‌تواند به شکست درمانی منجر شود. علاوه بر این در افرادی که قبلاً تحت درمان آنتی‌بیوتیکی قرار گرفته‌اند تغییرات در ژن *blaKPC-3* که با مقاومت به سفنازیدیم-آویباکتام مرتبط است شناسایی شده است (۱۰۰، ۱۱۱، ۱۱۲). در مورد سویه‌های حامل جهش KPC-2، جایگزینی در *Pro169Leu* در کلبسیلا پنومونیه شناخته شده است در حالی که جایگزینی *Asn179Asp* و *Tyr179Asp* در *اشریشیا کلی* شناسایی شده‌اند (۱۱۳-۱۱۵).

پژوهش کوپی و همکاران ارتباطی بین مقاومت به سفنازیدیم-آویباکتام و تغییرات در پروتئین‌های غشای خارجی به ویژه *OmpK35* و *OmpK36* که تکرار *Asp137Thr138* درون حلقه L3 نشان می‌دهند آشکار کرده است. علاوه بر این وجود پلاسמיד *pKpQIL* که دارای ترانسپوزونی با دو نسخه *Tn4401-KPC-3* است نیز به عنوان عاملی موثر شناسایی شده است (۱۱۶). به طور مشابه تحقیقات سان و همکاران نشان داد که تغییرات در ژن *blaKPC* مسئول مقاومت به سفنازیدیم-آویباکتام است. یافته‌های آن‌ها نشان داد که سطوح بیان بالاتر و افزایش تعداد کپی‌های ژن *blaKPC* جهش‌یافته با مقدار MIC که به حداکثر ۲۰۴۸ میلی‌گرم در لیتر

برای سفنازیدیم-آویباکتام می‌رسد ارتباط دارد (۱۱۷). یافته‌های اخیر نشان می‌دهد که ایجاد زیرجمعیت‌های کلبسیلا پنومونیه تولیدکننده KPC که مقاومت به سفنازیدیم-آویباکتام را نشان می‌دهند با قرار گرفتن در معرض ناکافی دارو در یک فرد مبتلا به پنومونی شدید مرتبط بوده است (۱۱۸).

مقاومت سفنازیدیم-آویباکتام در بین بتالاکتامازهای کلاس A ملنند CTX-M و SHV و همچنین در بتالاکتامازهای کلاس C مانند AmpC مشاهده شده است. تحقیقات نشان می‌دهد که این مقاومت حداقل با دو تغییر اسید آمینه‌ای خاص در ژن‌های بتالاکتامازهای وسیع الطیف شامل جایگزین‌های *Leu169Gln* و *Ser130Gly* در CTX-M-15 و جهش‌های *Thr264Ile* و *Pro170Ser* در CTX-M-14 مرتبط است. علاوه بر این در *اشریشیا کلی* یک جهش در SHV به ویژه *Ser130Gly* با مقاومت به سفنازیدیم-آویباکتام همراه بود (۱۱۹-۱۲۱).

یکی از مکانیسم‌های کلیدی مرتبط با مقاومت به سفنازیدیم-آویباکتام شامل تغییرات در انتقال‌غشایی است که توسط کاهش بیان ژن یا تغییر در ژن‌های پورین و همچنین افزایش فعالیت سیستم‌های خروج مواد صورت می‌گیرد. مطالعات قبلی نشان داده‌اند که تغییرات در پورین‌های *OmpK35* و *OmpK36* منجر به افزایش قابل توجه در مقادیر MIC برای سفنازیدیم-آویباکتام در باکتری کلبسیلا پنومونیه می‌شود (۱۱۷، ۱۲۲، ۱۲۳). مقاومت به سفنازیدیم-آویباکتام با تغییراتی که در حلقه L3 رخ می‌دهد مرتبط است، جایی که یک جفت اسید آمینه *Gly134-Asp135* تکرار یا درج شده‌اند و همچنین غیرفعال‌سازی درج‌شده IS5 که منجر به کاهش بیان *OmpK36* می‌شود. علاوه بر این تغییرات در *OmpK36* می‌توانند به دلیل نبود *OmpK35* رخ دهند. این جهش‌ها منجر به ایجاد یک تغییر چارچوب زود هنگام می‌شوند که در نتیجه یک کدون توقف زودرس ایجاد می‌شود (۱۲۶ و ۱۲۷). برای افزایش قابل توجه مقادیر MIC معمولاً علاوه بر این جهش‌های پورین، مکانیسم‌های دیگری نیز مورد نیاز

است. با این حال ارتباط مستقیم بین مقاومت به سفتازیدیم-آویباکتام و درج‌های PBP3 هنوز تایید نشده است. علاوه بر این تحلیل‌های ساختاری نشان می‌دهند که این تغییرات ممکن است بر نحوه دسترسی بتالاکتام‌ها به محل ترانس‌پیتیداز در PBP3 تاثیر بگذارد (۱۲۷).

در یک متاآنالیز جهانی که مقاومت به سفتازیدیم-آویباکتام در باکتری‌های گرم منفی را بررسی کرده است نرخ مقاومت برای باسیل‌های گرم منفی غیر تخمیرکننده ۲۵.۸ درصد و برای انتروباکتریاسه‌ها ۶.۱ درصد تعیین شد. نرخ مقاومت به سفتازیدیم-آویباکتام به طور قابل توجهی از ۵.۶ درصد در میان ۲۲۱۲۷۸ ایزوله باکتری گرم منفی بین سال‌های ۲۰۱۵ تا ۲۰۲۰ به ۱۳.۲ درصد در میان ۲۸۵۹۷۸ ایزوله باکتری گرم منفی بین سال‌های ۲۰۲۱ تا ۲۰۲۴ افزایش یافته است. از نظر منطقه‌ای نرخ مقاومت به سفتازیدیم-آویباکتام به ترتیب ۱۹.۳ درصد در آسیا، ۱۳.۶ درصد در آفریقا، ۱۱ درصد در اروپا، ۶.۱ درصد در آمریکای جنوبی و ۵.۳ درصد در آمریکای شمالی گزارش شده است (۱۲۸).

### مروپنم-وابورباکتام

ترکیب آنتی‌بیوتیک مروپنم با وابورباکتام (یک مهارکننده نوآورانه بتالاکتامز مشتق شده از اسید بوریک) اثربخشی قابل توجهی در شرایط آزمایشگاهی در برابر انتروباکتریاسه تولیدکننده KPC نشان داده است (۱۳۰). در سال ۲۰۱۷ سازمان غذا و داروی ایالات متحده مروپنم-وابورباکتام (با نام تجاری Vabomere) را برای درمان عفونت‌های ادراری پیچیده تایید کرد و دوز توصیه‌شده آن را به صورت داخل وریدی ۴ گرم شامل ۲ گرم مروپنم و ۲ گرم وابورباکتام سه بار در روز اعلام کرد (۱۳۱). مروپنم-وابورباکتام فعالیت قابل توجهی در برابر باکتری‌های مقاوم به کارباپنم هم در شرایط آزمایشگاهی و هم در شرایط بالینی نشان می‌دهد و مطالعات آزمایشگاهی نشان داده‌اند که احتمال ایجاد مقاومت در دوزهای بالینی قابل توجه، پایین است (۱۳۲).

هستند. به عنوان مثال در کلسیلا پنومونیه ترکیب بتالاکتام‌های وسیع الطیف با OmpK36 یا از بین رفتن همزمان OprD همراه با افزایش سطح AmpC در سودوموناس آئروژینوزا از نمونه‌های بارز این سازوکارها هستند (۱۲۴).

تغییرات در افلاکس پمپ‌ها با مقاومت به سفتازیدیم-آویباکتام در هر دو باکتری سودوموناس آئروژینوزا و کلسیلا پنومونیه مرتبط است. اگرچه این پمپ‌ها تنها عوامل مقاومت در انتروباکتریاسه‌ها نیستند، تحقیقات نشان داده است که PaβN و CCCP به عنوان مهارکننده‌های افلاکس پمپ در مقاومت به سفتازیدیم-آویباکتام در سودوموناس آئروژینوزا نقش دارند (۱۲۹ و ۱۳۰). در تحقیقات انجام شده نشان داده شده است که افزایش مقادیر MIC برای سودوموناس آئروژینوزا که آنزیم AmpC را بیان می‌کند در پاسخ به سفتازیدیم-آویباکتام با افزایش بیان آنزیم AmpC که توسط سیستم MexAB-OprM واسطه می‌شود و همچنین عملکرد ناقل‌های خروجی آویباکتام مرتبط بوده است (۱۲۵).

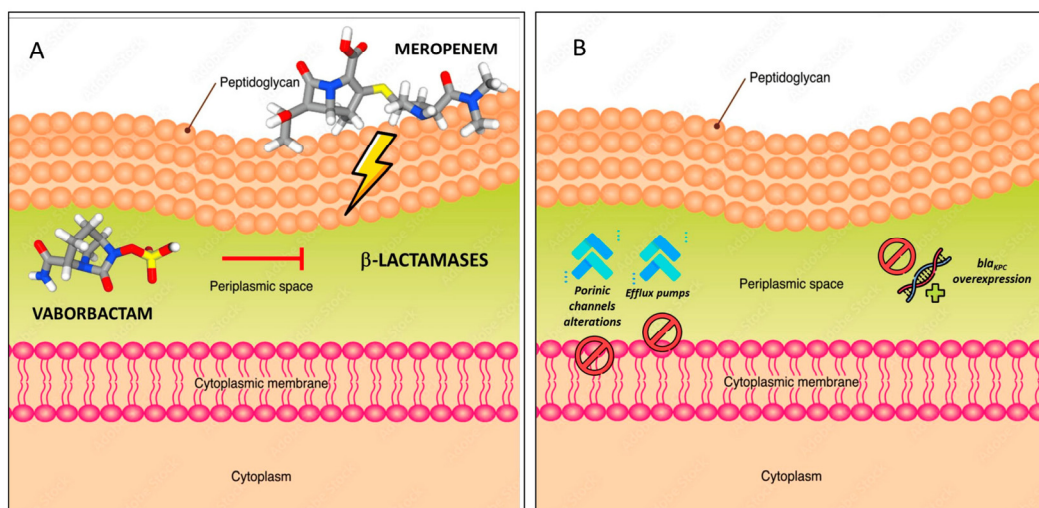
افزایش مقادیر MIC مرتبط با سفتازیدیم-آویباکتام در استافیلوکوکوس اورئوس، سودوموناس آئروژینوزا، استرپتوکوکوس پنومونیه، هموفیلوس آنفلوآنزا، و اشریشیا کلی به نظر می‌رسد که با جهش در پروتئین‌های هدف مرتبط باشد. تحقیقات نشان داده است که آویباکتام یک پیوند کووالانسی با انواع مختلف PBP از جمله PBP2 در استافیلوکوکوس اورئوس، اشریشیا کلی، و هموفیلوس آنفلوآنزا، PBP3 و PBP2 در سودوموناس آئروژینوزا و همچنین PBP3 در استرپتوکوکوس پنومونیه تشکیل می‌دهد. در مقابل محل اصلی اتصال سفتازیدیم PBP3 است (۱۲۶). در این زمینه افزودن آمینواسیدهای پرولین-تیروزین-ایزولوسین-ترئونین به PBP3 در سویه‌های اشریشیا کلی نشان داده است که ممکن است منجر به مقاومت در برابر سفتازیدیم-آویباکتام شود. این درج ژنتیکی عمدتاً در چندین خط MLST در اشریشیا کلی تولیدکننده NDM شناسایی شده

حال این ترکیب اثربخشی قابل توجهی در محیط آزمایشگاهی در برابر سویه‌های مختلف انتروباکتریاسه از جمله کلبسیلا پنومونیه مقاوم به کاربایتم نشان داده است. مهم تر از آن، وابورباکتام به تنهایی توانسته است اثربخشی مروپنم را در حضور انتروباکتریاسه‌های مقاوم به کاربایتم به طور قابل توجهی افزایش دهد (۹).

در یک کارآزمایی بالینی که روی ارگانیسیم‌های مقاوم به آنتی‌بیوتیک‌های رایج انجام شد، مروپنم-وابورباکتام به صورت درمان تک‌عاملی در بیماران مبتلا به عفونت‌های ناشی از انتروباکتریاسه‌های مقاوم به کاربایتم مورد بررسی قرار گرفت و اثربخشی آن در مقایسه با بهترین درمان‌های موجود از جمله درمان‌های تک‌عاملی یا ترکیب‌های مختلف آنتی‌بیوتیک ارزیابی شد. نتایج این کارآزمایی کاهش قابل توجهی در مرگ و میر مرتبط با مروپنم-وابورباکتام را نشان داد. همچنین بهبودهایی در ایمنی بالینی از جمله کاهش سمیت کلیوی و بروز کمتر عوارض جانبی که نشان‌دهنده تحمل بهتر دارو بود مشاهده شد. این ترکیب به عنوان یک گزینه درمانی موثر برای پنومونی باکتریایی و پنومونی باکتریایی

حضور وابورباکتام باعث افزایش اثربخشی در برابر انتروباکتریاسه‌هایی که نسبت به کاربایتم‌ها مقاوم هستند به ویژه آن‌هایی که دارای حامل KPC هستند می‌شود. با این حال فعالیت آن در برابر ایزوله‌هایی که OXA و متالوبتالاکتاماز تولید می‌کنند محدود باقی می‌ماند (۱۳۳). وابورباکتام قادر است طیف وسیعی از بتالاکتامازهای کلاس C و D را علاوه بر کاربایتم‌ها مهار کند و در برابر KPC نیز موثر باشد. این ترکیب قادر است از طریق پورین‌های OmpK35 و OmpK36 به غشای خارجی کلبسیلا پنومونیه نفوذ کند (۱۳۴). مروپنم یک کاربایتم وسیع‌الطیف و باکتری‌کش است که در برابر پاتوژن‌های مقاوم به چند دارو موثر است و حتی در مواجهه با بتالاکتامازهای وسیع‌الطیف نیز پایداری خود را حفظ می‌کند. وابورباکتام به تنهایی فعالیت آنتی‌بیوتیکی ندارد. در سویه‌های /شریشیا کلی تولید کننده کاربایتماز مقدار MIC برای مروپنم به تنهایی و ترکیب مروپنم با وابورباکتام برابر با  $0.03 \leq$  میلی‌گرم بر لیتر گزارش شده اند (۱۳۵). افزودن وابورباکتام تاثیر بر افزایش اثربخشی مروپنم در درمان گونه‌های /اسیتوباکتر و سودوموناس /آکروژینوزا ندارد. با این

#### MEM-VAB MECHANISM OF ACTION AND RESISTANCE PATHWAYS



**تصویر ۳-** مکانیسم عمل (A) و مکانیسم مقاومت (B) مروپنم-وابورباکتام. مروپنم آنزیم‌های بتالاکتاماز را مهار کرده و در نتیجه مروپنم بدون مزاحمت اثر خود را اعمال می‌کند. باکتری‌ها برای مقابله با این ترکیب فعالیت افلاکس پمپ‌ها را افزایش داده، کانال‌های پورینی را تغییر داده و بیان آنزیم KPC را افزایش می‌دهد (۱۲۹).

*ompK36* و *ompK35* به ترتیب باعث افزایش ۶۴ برابری و ۴ برابری در غلظت پیشگیری از جهش برای مروپنم-وابورباکتام شد (۱۳۴).

در میان جهش‌های مختلفی که در ایزوله‌های کلبسیلا پنومونیه تولیدکننده KPC شناسایی شده است چندین مطالعه نشان داده‌اند که حذف آدنین در نوکلئوتید ۸۶ رایج‌ترین جهش است که منجر به غیرفعال شدن پورین *OmpK35* می‌شود. این جهش با یک تغییر چارچوب که از اسید آمینه ۲۹ آغاز می‌شود مرتبط است. علاوه بر این شایع‌ترین جهش‌های مشاهده شده در *OmpK36* با درج گلیسین و اسید آسپارژیک در موقعیت‌های ۱۳۴-۱۳۵ مشخص می‌شوند (۱۱۸، ۱۳۹). در *OmpK36* لوپ محافظت‌شده L3 شناسایی شده است که دارای تکرارهای آمینو اسیدی است و برای انتخاب یون‌ها درون کلنال اهمیت دارد. این بخش یک ناحیه باریک را در داخل مجرا ایجاد می‌کند که ویژگی‌های نفوذپذیری مرتبط با پورین‌ها را تحت تاثیر قرار می‌دهد و موانعی برای کارباپنم‌ها ایجاد می‌کند (۱۴۲).

در یک مطالعه مشاهده ای، توالی‌یابی کل ژنوم پس از شکست میکروبیولوژیکی (MIC مروپنم-وابورباکتام: ۰.۱۲-۸ میلی‌گرم بر لیتر) پس از ۱۲ روز درمان در بیمار مبتلا به سویه ST258 از کلبسیلا پنومونیه تولیدکننده KPC-31 انجام شد. شناسایی جهش در پورین *OmpK36* نشان‌دهنده نقش اساسی این پروتئین در کاهش حساسیت به مروپنم-وابورباکتام می‌باشد (۱۴۲).

کاهش بیان ژن‌های *ompk35* و یا *ompk36* همراه با افزایش سطح فعالیت ژن *blaKPC* در مقاومت در برابر مروپنم-وابورباکتام نقش دارد. افزایش تعداد نسخه‌های ژن *blaKPC* با تولید بیشتر کارباپنماز مرتبط است که به نوبه خود حساسیت مروپنم-وابورباکتام را کاهش می‌دهد. این افزایش معمولاً از طریق بازآرایی‌های ژنومی مانند تکثیر ترانسپوزون Tn4401 رخ داده و منجر به سطوح بالاتر مقاومت در سویه‌های کلبسیلا پنومونیه تولیدکننده KPC می‌شود

مرتبط با ونتیلاتور و همچنین باکتری می‌ناشی از انتروباکتریاسه‌های مقاوم به کارباپنم شناخته شد. مطالعات بالینی نشان داده‌اند که ترکیب مروپنم-وابورباکتام تحمل‌پذیری مطلوبی دارد (۹، ۱۳۰).

در انتروباکتریاسه‌های تولیدکننده KPC، یکی از مکانیسم‌های اصلی مقاومت در برابر مروپنم-وابورباکتام کاهش نفوذپذیری به دلیل جهش‌های پورین است. این مورد معمولاً با افزایش تعداد بتالاکتام‌ها و تولید بیشتر پمپ‌های افلاکس همراه است (تصویر ۳) (۱۳۶، ۱۳۷).

یک مطالعه نشان داد که غیرفعال‌سازی *kvrA* (ژن مرتبط با مقاومت به دارو) و کاهش تنظیم پورین‌های *OmpK35* و *OmpK36* بر حساسیت ایزوله‌های کلبسیلا پنومونیه تولیدکننده KPC-3 به مروپنم-وابورباکتام تاثیر گذاشته است (۱۳۸). در حالی که کاهش مقادیر پورین‌های *OmpK35*، *OmpK36* و یا *OmpK37* با مقاومت در برابر مروپنم-وابورباکتام در ایزوله‌های کلبسیلا پنومونیه تولیدکننده KPC مربوط است، مطالعات اخیر عملکردهای متمایز پورین‌های مختلف را بررسی کرده‌اند (۱۳۹).

به نظر می‌رسد *OmpK36* که کانالی باریک‌تر نسبت به *OmpK35* دارد در خروج وابورباکتام از طریق غشای خارجی ضروری‌تر و حیاتی‌تر باشد (۱۴۰). مطالعات اخیر نشان داده‌اند که برش یا از دست دادن کامل *OmpK35* و *OmpK36* به طور قابل توجهی نفوذپذیری مروپنم-وابورباکتام را کاهش داده و منجر به کاهش حساسیت می‌شود. این اثر زمانی که با افزایش تولید بتالاکتاماز ترکیب و تشدید می‌شود و اهمیت عملکرد جذبی پورین‌ها را در حفظ اثربخشی دارو را برجسته می‌کند (۱۴۱). مطالعه ای دیگر نشان داد که در سویه‌های کلبسیلا پنومونیه تولیدکننده KPC که دارای سطوح کاهش یافته *OmpK36* بودند در مقایسه با سویه‌های تولیدکننده KPC که پورین‌های عملکردی خود را حفظ کرده بودند، وابورباکتام اثربخشی کمتری داشت. تحقیقات متمرکز بر سویه‌های کلبسیلا پنومونیه تولیدکننده KPC نشان داد که غیرفعال‌سازی جداگانه ژن‌های

(۱۴۳). با این حال تحقیقات نشان داد که افزایش سطح ژن *blaKPC* و ژن پمپ افلاکس *acrB* تاثیری بر مقادیر MIC ندارد (۱۴۴). در مطالعه ای انتخاب جهش یافته‌ها در شرایط آزمایشگاهی نشان داد که سویه‌های کلبسیلا پنومونیه تولیدکننده KPC با مقادیر MIC بالاتر نسبت به مروپنم-وابورباکتام، علاوه بر افزایش تعداد نسخه‌های ژن *blaKPC*، در OmpK36 یا نسخه‌ای از OmpK36 اختلال با عملکرد محدود داشتند (۱۴۵).

تحقیقات انجام شده توسط لوموفسکایا و همکاران اثربخشی مروپنم-وابورباکتام را در شرایط آزمایشگاهی در ایزوله‌های کلبسیلا پنومونیه که دارای پمپ‌های افلاکس با مقاومت دارویی چندگانه مختلف و جهش‌هایی در پورین‌ها بودند ارزیابی کرد. محققان دریافتند که کاهش سطح *OmpK35* به دلیل جهش در ژن *ramR* همراه با افزایش سطح *acrAB* تاثیری بر اثربخشی مروپنم-وابورباکتام ندارد. با این حال زمانی که *acrAB* به‌طور بیش از حد بیان شد همراه با غیرفعال شدن هر دو پورین *OmpK35* و *OmpK36*، افزایش MIC مروپنم-وابورباکتام مشاهده شد (۱۳۴). مطالعه‌ای که توسط ژو و همکاران انجام شد نیز تاثیرات ترکیبی مکانیسم‌های مختلف مقاومت در رابطه با مروپنم-وابورباکتام در ایزوله‌های کلبسیلا پنومونیه را تایید کرد. این مطالعه نشان داد که کاهش بیان *OmpK35* یا افزایش سطح *blaKPC* یا *acrB* به‌تنهایی تغییری در مقادیر MIC ایجاد نمی‌کند. با این حال سویه‌هایی که از دست دادن کامل پورین‌ها را نشان دادند، همراه با افزایش سطح بیان هر دو ژن *blaKPC* و *acrB* با بالاترین MIC‌های اندازه‌گیری شده ارتباط داشتند (۱۲۷، ۱۳۹).

### ایمی‌پنم-رلباکتام

درمان ترکیبی ایمی‌پنم-رلباکتام (با نام تجاری Recarbrio) به صورت داخل وریدی تجویز می‌شود شامل ایمی‌پنم و سیلاستاتین (یک مهارکننده دهیدروپتیداز-I کلیوی) همراه با یک مهارکننده جدید بتالاکتاماز به نام رلباکتام است. رلباکتام به

عنوان یک مهارکننده قوی بتالاکتامازهای کلاس C و A عمل می‌کند و به طور موثری اثربخشی ایمی‌پنم را در برابر ایزوله‌های غیر حساس مختلف بازیابی می‌کند (۱۴۶). در سال ۲۰۱۹ ایمی‌پنم-رلباکتام از FDA برای دوز ۱.۲۵ گرمی (شامل ۵۰۰ میلی گرم ایمی‌پنم، ۲۵۰ میلی گرم رلباکتام و ۵۰۰ میلی گرم سیلاستاتین) تاییدیه دریافت کرد که از طریق تزریق داخل وریدی برای مدیریت عفونت پیچیده داخل شکمی (cIAI) و عفونت‌های پیچیده دستگاه ادراری داده می‌شود (۱۵). در سال ۲۰۲۰ محدوده مصرف ایمی‌پنم-رلباکتام در ایالات متحده و اتحادیه اروپا گسترش یافت و شامل درمان بزرگسالان که مبتلا به پنومونی باکتریایی مرتبط با ونتیلاتور، پنومونی باکتریایی اکتسابی بیمارستانی و طیفی از عفونت‌های گرم منفی دیگر شد. مطالعات اخیر نشان داده اند که ایمی‌پنم-رلباکتام به عنوان یک گزینه کارآمد و معمولاً مورد پذیرش برای درمان عفونت‌های گرم منفی به ویژه بیماران بحرانی یا در معرض خطر بالا است. علاوه بر این ایمی‌پنم-رلباکتام به عنوان یک درمان امیدوارکننده برای عفونت‌های ناشی از پاتوژن‌های مقاوم به کاربایتم تایید شده است (۱۴۶).

ایمی‌پنم مشابه سایر آنتی بیوتیک‌های بتالاکتام یک کاربایتم است که به PBPs متصل می‌شود و از پیوند عرضی پپتیدوگلیکان در طی سنتز دیواره سلولی باکتری جلوگیری می‌کند. چنین مهارتی در نهایت منجر به لیز سلولی و مرگ سلول باکتری می‌شود. برای کاهش متابولیسم کلیوی، سیلاستاتین که یک مهارکننده دهیدروپتیداز-I است همراه با ایمی‌پنم تجویز می‌شود ولی سیلاستاتین خود فاقد خاصیت ضد باکتریایی است (۱۴۷). اگرچه رلباکتام فاقد خواص ضد باکتریایی ذاتی است اما از ایمی‌پنم در برابر تجزیه ناشی از بتالاکتامازهای کلاس A و C از جمله سفالوسپورینازهای مشتق شده از *Sodomonas* محافظت می‌کند (۱۴۸). با این حال رلباکتام هیچ فعالیتی در برابر متالوبتالاکتامازهای کلاس B مانند IMP، VIM، NDM و همچنین در برابر اگزاسیلینازهای کلاس D مانند OXA-48 نشان

نمی‌دهد (۱۴۷). بررسی‌های آزمایشگاهی نشان می‌دهد که افزودن رلباکتام اثر ضد میکروبی ایمی‌پنم را تا حد زیادی افزایش می‌دهد و منجر به کاهش ۲ تا ۱۲۸ برابری حداقل غلظت بازدارندگی آن در برابر انتروباکتریاسه‌های تولیدکننده بتالاکتامازهای وسیع‌الطیف یا KPC و همچنین سویه‌های مقاوم به چند دارو یا ایزوله‌های سودوموناس *آئروژینوزا* مقاوم به ایمی‌پنم می‌شود (۱۴۷، ۱۴۹، ۱۵۰). علاوه بر این ایمی‌پنم و رلباکتام تحت تاثیر مکانیسم‌های افلاکس قرار نمی‌گیرند و این عوامل برای مبارزه با سویه‌هایی که بیان بیش از حد پمپ‌های افلاکس را نشان می‌دهند مفید واقع می‌شود (۱۵۰).

ایمی‌پنم-رلباکتام اثربخشی قابل توجهی را در شرایط آزمایشگاهی در برابر ایزوله‌های انتروباکتریاسه به‌دست‌آمده بین سال‌های ۲۰۱۵ و ۲۰۱۸ نشان داده است و نرخ حساسیت آن ۴ تا ۴۵ درصد بالاتر از آنتی‌بیوتیک‌های ارزیابی‌شده دیگر بود (۱۵۱). در برنامه نظارتی SMART در سال ۲۰۱۷ میزان حساسیت هفت گونه از ده گونه شایع انتروباکتریاسه که در سراسر جهان جمع‌آوری شده‌اند، بیش از ۹۰ درصد برای ایمی‌پنم-رلباکتام گزارش شد (۱۵۲). با این حال، در طول برنامه نظارت SMART در سال‌های ۲۰۱۶-۲۰۱۸ که در ایالات متحده انجام شد، ایمی‌پنم-رلباکتام در مقایسه با ایمی‌پنم به تنهایی (۴۸.۷ درصد در مقابل ۴۷.۴ درصد) مزایای محدودی را در برابر ایزوله‌های *اسینتوپاکتر بومانی* (۱۵۶ مورد) نشان داد که به وجود ایزوله‌های متعددی از این پاتوژن که دارای کارباپنمازهای کلاس D هستند نسبت داده می‌شود (۱۴۶).

ایمی‌پنم-رلباکتام اثربخشی قوی در شرایط آزمایشگاهی در برابر زیرگروه‌های خاصی از ایزوله‌های انتروباکتریاسه نشان می‌دهد که مقاومت غیر اختصاصی به بتالاکتام یا فنوتیپ‌های مقاوم به چند دارو را نشان می‌دهند. ترکیب رلباکتام در کنار ایمی‌پنم، حساسیت به ایمی‌پنم را در ۴۲ تا ۶۶ درصد از ایزوله‌های غیر حساس ایجاد می‌کند و میزان حساسیت به ایمی‌پنم را تا ۴ تا ۱۱ درصد در

ایزوله‌های مقاوم به چند دارو که به سفپیم، سفتازیدیم، یا پپراسیلین-تازوباکتام مقاوم هستند افزایش می‌دهد (۱۵۲).

ایمی‌پنم-رلباکتام در شرایط آزمایشگاهی اثر قوی در برابر سودوموناس *آئروژینوزا* دارد (۱۵۳). در میان داروهای مقایسه‌شده تنها آمیکاسین و کلیستین فعالیتی مشابه با ایمی‌پنم-رلباکتام داشتند. سایر داروهای مقایسه‌شده دارای میزان حساسیت ۲۵-۱۵ درصد کمتر از ایمی‌پنم-رلباکتام داشتند. به طور قابل توجهی ایمی‌پنم-رلباکتام میزان حساسیت را زیرگروه‌های جدا شده از سودوموناس *آئروژینوزا* که مقاومت به آنتی‌بیوتیک‌های بتالاکتام و مقاوم به چند دارو بودند، ۲۵ تا ۶۰ درصد بیشتر نشان داد. ترکیب رلباکتام و ایمی‌پنم حساسیت ایزوله‌های سودوموناس *آئروژینوزا* غیر حساس به ایمی‌پنم را به ۷۰.۳ درصد افزایش داد (۱۵۱، ۱۵۳). علاوه بر این پروفایل حساسیت ایمی‌پنم-رلباکتام در برابر ایزوله‌های سودوموناس *آئروژینوزا* غیر حساس به کارباپنم تا حد زیادی شبیه به سفتازیدیم-آویباکتام تعیین شد (۱۵۴).

به طور کلی نشان داده شده است که ایمی‌پنم-رلباکتام در برابر ۹۰ درصد از سویه‌های سودوموناس *آئروژینوزا* و انتروباکتریاسه موثر بوده است (۱۵۰). در برنامه نظارتی SMART در سال ۲۰۱۶ که شامل مجموعه‌ای جهانی از ایزوله‌ها بود (تعداد ۵۴۲۸ مورد تولیدکننده بتالاکتامازهای وسیع‌الطیف و ۹۸۴ مورد انتروباکتریاسه‌های تولیدکننده AmpC)، مقادیر MIC<sub>90</sub> برای ایمی‌پنم-رلباکتام ۲-۴ برابر کمتر از مقادیر ایمی‌پنم بود (۱۴۶).

مکانیسم اولیه مقاومت به ایمی‌پنم-رلباکتام شامل سنتز بتالاکتامازها از جمله متالوبتالاکتاماز و اگزاسیلینازها (مانند OXA-48) است که توسط رلباکتام قابل مهار نیست (۱۴۷، ۱۵۵، ۱۵۶). در اروپا گزارش شده است که ۹۶ درصد از سویه‌های انتروباکتریاسه مقاوم به ایمی‌پنم-رلباکتام دارای کارباپنمازهای نوع متالوبتالاکتاماز یا OXA-48 هستند. علاوه بر این مشخص شد که ۷۲ درصد از

در مطالعه ای توسط گالانی و همکاران نشان داده شد که علی رغم مهار آنزیم KPC توسط رلباکتام، اختلال در OmpK35 و جهش در OmpK36 ممکن است منجر به ظهور مقاومت به ایمی پنم-رلباکتام شود. در بیشتر شش ایزوله با MICهای بالای ایمی پنم-رلباکتام، شکل معیوب OmpK35 و جهش در OmpK36 همراه با حضور ژن های *blaKPC-2* یا *blaKPC-23* شناسایی شدند (۱۵۹).

مطالعه دیگری تکامل سویه های کلبسیلا پنومونیه تولید کننده KPC مقاوم به ایمی پنم-رلباکتام را در بیماران پس از درمان با سفنازیدیم-آویباکتام توصیف کرد که این مقاومت با اختلال OmpK35، پورین OmpK36 یا جهش GD134-135 و همچنین افزایش تعداد ژن *blaKPC* همراه بود. به طور مشابه مقاومت متقاطع مشاهده شده بین ایمی پنم-رلباکتام و مروپنم-وابرباکتام در یک بیمار هماتولوژیک رخ داد (۱۴۱).

بررسی دیگری نشان داد که بیان بیش از حد AmpC همراه با از دست دادن پورین ها با مقاومت به ایمی پنم-رلباکتام مرتبط است. محققان یک ایزوله کلبسیلا *آئروژینوز* کاربامپناز منفی و مقاوم به ایمی پنم-رلباکتام که MIC برابر با ۴ میلی گرم بر لیتر بود را توصیف کردند که بیان بیش از حد AmpC و پورین های معیوب OmpK35 و OmpK36 داشت (۱۶۰).

برای روشن تر شدن نقش جهش های OmpK35 و OmpK36 در مقاومت ایمی پنم-رلباکتام، مطالعات اخیر نشان داده اند که جهش های از دست دهنده عملکرد یا حذف این پورین ها به طور قابل توجهی جذب ایمی پنم را مختل می کنند و منجر به افزایش مقادیر MIC و کاهش حساسیت به ایمی پنم-رلباکتام می شود (۱۴۱). قابل ذکر است که فقدان OmpK36 به طور مستقیم با مقاومت به ایمی پنم-رلباکتام مرتبط بوده است، به ویژه در سویه های کلبسیلا پنومونیه تولید کننده KPC که در آن افزایش ۴ تا ۱۶ برابری در مقادیر MIC مشاهده شده است. علاوه بر این پورین های OmpK35 و OmpK36 کوتاه شده یا غیرفعال همراه با افزایش تعداد نسخه های ژن

سویه های مقاوم به ایمی پنم-رلباکتام به ویژه سودوموناس *آئروژینوز* دارای متالوبتالاکتاماز بودند، در حالی که ۱۵ درصد دارای بتالاکتامازهای کلاس A نوع GES بودند (۱۵۵). در ایالات متحده ۱۸ درصد از انتروباکتریاسه هایی که نسبت به ایمی پنم-رلباکتام غیرحساس بودند دارای متالوبتالاکتاماز و یا کاربامپنازهای OXA-48 بودند. علاوه بر این ۱۴ درصد از سویه های سودوموناس *آئروژینوز* مقاوم به ایمی پنم-رلباکتام دارای متالوبتالاکتاماز بودند و یکی از آن ها همچنین بتالاکتاماز نوع GES را بیان می کرد (۱۵۳).

چندین مطالعه نشان داده اند که مقاومت ایمی پنم-رلباکتام ممکن است از مکانیسم های مختلفی از جمله تولید بیش از حد متالوبتالاکتاماز، اگزاسیلینازها یا سایر بتالاکتامازها، افزایش فعالیت افلاکس پمپ ها و کاهش نفوذپذیری ناشی شود (۱۲۷، ۱۵۶). اگرچه امکان ایجاد مقاومت را نمی توان به طور کامل رد کرد اما به نظر می رسد مقاومت خود به خودی به ایمی پنم-رلباکتام با فراوانی بسیار کم در گونه های سودوموناس و کلبسیلا که KPC را بیان می کنند رخ می دهد (۱۴۶).

تعدادی از مطالعات ارتباطی بین مقاومت به ایمی پنم-رلباکتام و جهش هایی که منجر به نقص پورین های OmpK35 و OmpK36 در سویه های کلبسیلا پنومونیه تولید کننده KPC می شود نشان داده اند. تحقیقات نشان داده اند که حذف OmpK36 در سویه های کلبسیلا پنومونیه تولید کننده KPC با مقاومت ایمی پنم-رلباکتام همبستگی دارد (۱۵۷). همچنین تحقیقات بالابنایان و همکاران نشان داد که جهش های قابل توجهی در پورین های OmpK36 و OmpK35 در سه ایزوله کلبسیلا پنومونیه تولید کننده KPC (همراه با SHV-11 و SHV-12) با کاهش اثربخشی ایمی پنم-رلباکتام مرتبط است. علاوه بر این مشخص شد که سویه ای که افزایش MIC را در برابر ایمی پنم-رلباکتام نشان می دهد دارای بیان بیش از حد ژن *blaKPC* و کاهش فعالیت افلاکس پمپ *acrB* است (۱۵۸).

*blaKPC* مقاومت را بیشتر افزایش می‌دهند که نشان دهنده یک اثر هم‌افزایی بین از دست دادن پورین و بیان کارباپنماز است (۱۶۱). علاوه بر این در برخی از ایزوله‌های مقاوم، تکرار گلايسين-آسپارتیک‌اسید در *OmpK36* به عنوان یک تغییر ساختاری شناسایی شده است که انتشار کارباپنم‌ها را محدود می‌کند و در نتیجه مقاومت متقاطع به ایمی‌پنم-رلباکتام و سایر ترکیبات مهارکننده بتالاکتام-مهارکننده بتالاکتام‌ها را ایجاد می‌کند (۱۶۲). این یافته‌ها نقش حیاتی جهش‌های پورین در میانجی‌گری مقاومت ایمی‌پنم-رلباکتام برجسته می‌کنند و اهمیت توالی‌یابی کامل ژنوم و پروفایل سازی مولکولی مقاومت را در هدایت استراتژی‌های درمانی موثر برای عفونت‌های ناشی از سویه‌های مقاوم به ایمی‌پنم-رلباکتام نشان می‌دهد (۱۴۱، ۱۶۲).

در رابطه با *سودوموناس آئروژینوزا* تولیدکننده کارباپنماز، دو مطالعه مجزا گزارش کردند که ایزوله‌های مقاوم به ایمی‌پنم-رلباکتام که ژن *blaGES-5* را بیان می‌کنند در حال افزایش هستند (۱۶۳، ۱۶۴). یک بررسی آزمایشگاهی جامع نشان داد که ایمی‌پنم-رلباکتام اثربخشی قابل توجهی در برابر جهش یافته‌های *سودوموناس آئروژینوزا* با تولید بیش از حد *AmpC* (مانند جهش در *PBP4* و *AmpD*) و غیرفعال کردن *OprD* و یا بیان بیش از حد افلاکس پمپ‌های *MexAB-*، *MexCD-OprJ*، *MexXY* و *OprM* داشت. علاوه بر این مقاومت به ایمی‌پنم-رلباکتام با مقاومت متقاطع شامل سفنازیدیم و سفنازیدیم-آوباکتام مرتبط بود. با این حال سویه‌هایی که کارباپنمازهایی از جمله *GES-5*، *IMP*، و *VIM* را بیان می‌کردند در برابر ایمی‌پنم-رلباکتام مقاوم بودند (*MIC* بیشتر از ۸ میلی گرم در لیتر). محققان مشاهده کردند که سویه‌های *سودوموناس آئروژینوزا* که کارباپنماز تولید نمی‌کردند اما بیان بیش از حد افلاکس پمپ *MexXY* را به دلیل تغییر *mexZ* و تولید بیش از حد *AmpC* ناشی از جهش *PBP4* نشان دادند، حداقل غلظت بازدارندگی ایمی‌پنم-رلباکتام به ۸ میلی‌گرم در لیتر افزایش یافته است که

بیانگر تغییرات *PBP3* و *PBP2* است (۱۶۳). در مطالعه‌ای که توسط مشتاق و همکارانش انجام شد نشان داده شد که رلباکتام مقاومت به ایمی‌پنم را در ایزوله‌های *سودوموناس آئروژینوزا* تولیدکننده *KPC* معکوس می‌کند. با این حال کاهش قابل توجهی در این فعالیت در ایزوله‌های *سودوموناس آئروژینوزا* حاوی *ESBLs* مانند *SHV*، *GES*، *PER* و *VEB* مشاهده شد. همچنین آن‌هایی که کارباپنماز *GES-5* را بیان می‌کردند سطوح *MIC* ایمی‌پنم-رلباکتام را افزایش داده‌اند که از ۳۲ تا ۱۲۸ میلی‌گرم در لیتر متغیر بود و فراتر از آستانه بالایی در نظر گرفته شد. در مقابل مقاومت به ایمی‌پنم-رلباکتام در ایزوله‌های *سودوموناس آئروژینوزا* فاقد کارباپنماز عمدتاً به فقدان پورین *OprD* نسبت داده شد (۱۶۵). لپوبلا و همکارانش نشان دادند که مقادیر کاهش یافته پورین *OprD* در *سودوموناس آئروژینوزا* با کاهش حساسیت به ایمی‌پنم-رلباکتام مرتبط است. محققان تاثیر ایمی‌پنم-رلباکتام را بر روی گروهی از ایزوله‌های *سودوموناس آئروژینوزا* که با سطوح کاهش یافته *oprD* و مقادیر متغیر *AmpC* بررسی کردند. مشاهده شد که رلباکتام نتوانست فعالیت ایمی‌پنم را با مقادیر *MIC* بین ۰.۲۵ تا ۸ میلی‌گرم در لیتر ترمیم کند. علاوه بر این مشخص شد که بیان *AmpC* بر مقادیر *MIC* در ایمی‌پنم-رلباکتام تاثیری ندارد (۱۶۶). تحقیقات اخیر ژن‌های کدکننده‌ی کارباپنماز را نشان داد که به *سودوموناس آئروژینوزا* اجازه می‌دهد تا نسبت به ایمی‌پنم-رلباکتام مقاومت پیدا کند. تجزیه و تحلیل مقایسه‌ای بر روی ژنوم ایزوله‌های مختلف *سودوموناس آئروژینوزا* با توجه به حساسیت آن‌ها به ایمی‌پنم-رلباکتام انجام شد. مشاهده شد که سویه‌های مقاوم به کارباپنماز عموماً دارای کلاس *B* کارباپنماز *VIM-4* هستند که بر روی عناصر ژنتیکی متحرک شناسایی شدند و نقش آن را در تسهیل گسترش تایید شد. این مطالعه نشان داد که این تغییرات در پورین *OprD* در مقاومت به ایمی‌پنم-رلباکتام در بین ایزوله‌های کارباپنماز منفی نقش ایفا می‌کند (۱۶۷).

## سفیدروکل

سفیدروکل (با نام تجاری Fetroja) یک ترکیب سیدروفور جایگزین شده با کاتکول جدید است (۱۶۸). سفیدروکل در سال ۲۰۱۹ تاییدیه سازمان غذا و داروی آمریکا را برای درمان عفونت های پیچیده ادراری دریافت کرد و با دوز ۲ گرم به صورت داخل وریدی و سه بار در روز تجویز می شود. این تاییدیه در سال ۲۰۲۰ گسترش یافت تا پنومونی مرتبط با ونتیلاتور و پنومونی اکتسابی از بیمارستان را در بر گیرد (۱۵).

ساختار سفیدروکل شبیه سفپیم است و هر دو مولکول حاوی گروه های پیرولیدینی در موقعیت C3 هستند که تشکیل آمونیوم چهارتایی را ممکن می سازد. به دلیل این ساختار، سفیدروکل به طور موثری به باکتری های گرم مثبت و گرم منفی نفوذ می کند در حالی که اسید کربوکسیلیک در موقعیت C7 نفوذپذیری غشای خارجی را افزایش می دهد. علاوه بر این گروه های اکسیم و دی متیل در برابر بتالاکتامازها پایداری می بخشند (۹).

تفاوت کلیدی بین سفیدروکل با سفنازیدیم و سفپیم در تغییرات ساختاری در موقعیت ۳ نهفته است. این تغییر ساختاری منجر به تشکیل یک گروه کلروکاتکول می شود که دارای اسید کلرو-کلرو-۳،۴-دی هیدروکسی بنزوئیک به صورت کووالانسی متصل است. توانایی دو گروه هیدروکسیل موجود در گروه کاتکول برای کلاته کردن یون های آهن، غلظت پلاسمایی سفیدروکل را در مقایسه با سفنازیدیم و سفپیم افزایش می دهد. سفیدروکل در مقایسه با سفالوسپورین های قدیمی تر، میل ترکیبی بالایی برای پروتئین های متصل شونده به پنی سیلین دارد و پایداری قوی در برابر بتالاکتامازها ارائه می دهد. سفیدروکل از طریق سیستم های انتقال آهن به داخل سلول های باکتری منتقل می شود و پروتئین های متصل شونده به پنی سیلین را مهار می کند و در نتیجه سنتز دیواره سلولی باکتری را مسدود می کند و مشکلات نفوذپذیری را برطرف می کند. سفیدروکل حتی تحت تنظیم افلاکس پمپ ها موثر باقی می ماند

(۹).

نشان داده شده است که سفیدروکل در برابر بیش از ۹۰ درصد از ایزوله های انتروباکتریاسه تولید کننده بتالاکتامازهای وسیع الطیف و AmpC با مقادیر MIC50/MIC90 به ترتیب ۲ میلی گرم در لیتر و ۸ میلی گرم در لیتر فعال است (۱۶۹). همچنین گزارش شده است که بر روی بیش از ۹۰ درصد ایزوله های *اسینتوباکتر بومانی* مقاوم به کارباپنم و سودوموناس *آئروژینوزا* موثر است (۱۷۰، ۱۷۱). در مطالعه ای که بر روی بیماران مبتلا به عفونت پیچیده دستگاه ادراری انجام شد سفیدروکل نرخ پاسخ بالینی و میکروبیولوژیکی ۷۳ درصد را در مقایسه با ۵۵ درصد برای ایمپنم-سیلاستاتین نشان داد (۱۷۲). در یک مطالعه مقایسه ای بین سفیدروکل و مروپنم، هر دو درمان میزان مرگ و میر مشابهی را در روز چهاردهم نشان دادند (۱۲،۴ درصد در مقابل ۱۱،۶ درصد) (۱۷۳). همچنین در یک مطالعه شامل بیماران مبتلا به باکتری مقاوم به کارباپنم و پنومونی مرتبط با ونتیلاتور، درمان سفیدروکل به میزان موفقیت بالینی ۷۰ درصد در عرض ۳۰ روز دست یافت (۱۷۴).

سفیدروکل از نظر ساختاری در برابر بتالاکتامازهای سرینی مانند KPC، OXA، NDM و همچنین متالوبتالاکتاماز پایدار می ماند. تحقیقات نشان داده است که سفیدروکل در مقایسه با سفالوسپورین های نسل سوم و چهارم مقاومت کمتری ایجاد می کند و مقاومت متقاطع نشان نمی دهد (۱۷۵). گزارش شده است که سفیدروکل پوشش ضد باکتریایی گسترده ای را برای انتروباکتریاسه و سایر باکتری های گرم منفی دیگر فراهم می کند که اثربخشی با MIC پایین را نشان می دهد (۹). این دارو در برابر سویه های مقاوم به کارباپنم که سازمان جهانی بهداشت آن ها را بحرانی اعلام کرده است در یک مطالعه نظارتی جهانی میزان حساسیت ۹۶،۲ درصد را نشان داد (۷۰).

مقاومت در برابر سفیدروکل با مجموعه ای از مکانیسم ها مرتبط است که حساسیت به سفیدروکل را کاهش می دهند از جمله بتالاکتامازها، جهش های موثر بر بیان افلاکس پمپ ها، تغییر در هدف دارو

سفیدروکل نسبت داده شده به بتالاکتام‌های سرینی را می‌توان با استفاده از آویباکتام کاهش داد (۱۷۹). به طور کلی حضور بتالاکتام‌ها به تنهایی معمولاً مقادیر MIC سفیدروکل را فراتر از آستانه حساسیت بالا نمی‌برد. کاهش حساسیت بیشتر به بیان همزمان چندین بتالاکتام‌ها و یا افزایش تولید این آنزیم‌ها که ممکن است در کنار سایر مکانیسم‌های مقاومتی که قبل‌تر ذکر شد باشد. علاوه بر این بتالاکتام‌ها می‌توانند از طریق مکانیسم‌های اضافی به پیشرفت مقاومت کمک کنند (۱۸۰).

سفیدروکل در برابر بخش قابل توجهی از باکتری‌های گرم منفی مقاوم به سفتازیدیم-آویباکتام موثر است (۱۷۸). گزارش‌ها نشان می‌دهند که مقاومت متقاطع بین سفتازیدیم-آویباکتام و سفیدروکل وجود دارد که به گونه‌های KPC در کلبسیلا پنومونیه و گونه‌های AmpC در *انتروباکتر* و *سودوموناس آئروژینوزا* مرتبط است (۱۸۱، ۱۸۲). تحقیقات انجام شده توسط بیانکو و همکاران نشان داد که مقاومت سفیدروکل در بین *انتروباکتریاسه* های تولیدکننده KPC که به سفتازیدیم-آویباکتام مقاوم بودند به طور قابل توجهی بالا (۸۳ درصد) بود (۱۸۳). علاوه بر این متالوبتالاکتام‌ها که موجب مقاومت به سفتازیدیم-آویباکتام می‌شوند با کاهش حساسیت به سفیدروکل مرتبط بودند (۱۷۶، ۱۸۰).

### آزترئونام-آویباکتام

آزترئونام-آویباکتام یک ترکیب دارویی امیدبخش است که با تقویت فعالیت ضد میکروبی مونوباکتام‌ها با استفاده از یک مهارکننده بتالاکتاماز (آویباکتام) اثربخشی آن را در برابر باکتری‌های گرم منفی مقاوم به چند دارو بازایی می‌کند (۱۸۴). آزترئونام یک مونوباکتام قدیمی است که به دلیل مقاومت به کاربام‌های متالوبتالاکتاماز شناخته شده است. با این حال بسیاری از سویه‌های تولیدکننده متالوبتالاکتاماز، آنزیم‌هایی مانند بتالاکتامازهای وسیع طیف و بتالاکتام‌های AmpC تولید می‌کنند که قادر به هیدرولیز آزترئونام هستند. بنابراین برای افزایش

(PBP3)، کاهش نفوذپذیری پورین‌ها و جهش‌هایی که بر بیان عملکرد گیرنده‌های سیدروفور تأثیر می‌گذارند. مهم‌ترین ژن‌های درگیر در این فرآیند شامل *cirA* و *fiu* در *انتروباکتریاسه*‌ها، *piuA* و *piuD* در *سودوموناس آئروژینوزا* و *pirA* و *piuA* در *اسینتوباکتر بومانی* می‌باشند. جهش در گیرنده‌های سیدروفور و PBP3 به طور قابل توجهی در ایجاد مقاومت به سفیدروکل نقش دارد. جهش‌هایی مانند جهش‌های *cirA* و *fiu* جذب سفیدروکل را مختل می‌کنند و مقادیر MIC را افزایش می‌دهند (۱۷۶). به طور مشابه تغییرات PBP3 در *اسینتوباکتر بومانی* و *سودوموناس آئروژینوزا* اتصال و کارایی سفیدروکل را کاهش می‌دهد. این مکانیسم‌ها چه به صورت مستقل و چه در ترکیب با یکدیگر، توسعه مقاومت به سفیدروکل را تسریع می‌کنند (۱۷۷). علاوه بر این، هرچند به میزان کمتری، تغییرات در ساختارهای پورین، بیان افلاکس پمپ‌ها یا تغییرات در هدف دارو (PBP3) نیز به مقاومت کمک می‌کند. مکانیسمی که اغلب مشاهده می‌شود که منجر به کاهش حساسیت به سفیدروکل می‌شود ترکیب تولید بتالاکتاماز و کاهش نفوذپذیری است که اغلب از تغییرات در ساختار پورین‌ها یا تغییرات در عملکرد گیرنده‌های سیدروفور ناشی می‌شود (۸۳).

یکی از مزایای کلیدی سفیدروکل توانایی آن در حفظ فعالیت در برابر طیف گسترده‌ای از ایزوله‌های تولیدکننده بتالاکتاماز از جمله موارد مقاوم به کاربام‌ها، سفتازیدیم-آویباکتام، سفتولوزان-تازوباکتام، مروپنم-آبوبراکتام و ایمپنم-رلباکتام است (۱۷۸). با این وجود سفیدروکل به تمام انواع بتالاکتام‌ها کاملاً مقاوم نیست. مواردی از کاهش حساسیت به این آنتی‌بیوتیک در حضور برخی بتالاکتام‌ها از جمله انواع KPC که موجب مقاومت به سفتازیدیم-آویباکتام می‌شوند، انواع AmpC که باعث مقاومت به سفتازیدیم-آویباکتام و سفوتاکسیم می‌شوند، بتالاکتام‌های وسیع الطیف از نوع SHV و PER و برخی از آنزیم‌های OXA-427 و NDM قابل ذکر است که مقاومت به

در برابر همه ایزوله‌های انتروباکتریاسه نشان داد به طوری که ۹۹.۹ درصد از ایزوله‌ها از جمله آن‌هایی که دارای ژن‌های متالوبتالاکتاماز بودند در غلظت  $8 \leq$  میلی‌گرم در لیتر آزرئونام-آویباکتام مهار شدند (۱۹۰).

مقاومت به آزرئونام-آویباکتام در انتروباکتریاسه‌ها از طریق مکانیسم‌های متعددی ایجاد می‌شود که عمدتاً شامل تولید بیش از حد یا جهش در بتالاکتامازها است که منجر به افزایش سرعت هیدرولیز آزرئونام و کاهش تمایل آویباکتام برای اتصال به این آنزیم‌ها می‌شود. بیان بیش از حد آنزیم‌های ESBL و بتالاکتامازهای AmpC می‌تواند هیدرولیز آزرئونام را به طور موثرتری انجام دهد و آن را بی‌اثر کند، در حالی که برخی جهش‌های در بتالاکتامازها (مانند ساختارهای جایگاه فعال گسترش یافته) می‌توانند توانایی آویباکتام را در مهار این آنزیم‌ها را کاهش دهند (۱۹۱). علاوه بر این از آنجا که آویباکتام قادر به مهار متالوبتالاکتامازها نیست، سویه‌هایی که همزمان متالوبتالاکتاماز و سایر بتالاکتامازها (مانند ESBL یا AmpC) را تولید می‌کنند ممکن است نسبت به آزرئونام-آویباکتام مقاوم باشند. همچنین جهش‌های اکتسابی در PBP3 و فعال شدن پمپ‌های افلاکس از دیگر مکانیسم‌های مقاومت هستند (۱۸۶).

هیچ‌یک از مراجع استاندارد مانند CLSI و EUCAST، نقطه‌های شکست مقاومت مشخصی برای آزرئونام-آویباکتام تعریف نکرده‌اند. با این حال در مطالعات علمی معمولاً نقطه شکست مقاومت CLSI (MIC) بیشتر از ۱۶ میلی‌گرم بر لیتر) با غلظت ثابت ۴ میلی‌گرم بر لیتر آویباکتام برای آزرئونام-آویباکتام نیز اعمال می‌شود. مطالعات نشان داده‌اند که مقاومت به آزرئونام-آویباکتام در انتروباکتریاسه‌های تولیدکننده متالوبتالاکتاماز می‌تواند پیامدهای بالینی قابل توجهی داشته باشد. از آنجایی که آزرئونام-آویباکتام یکی از محدود گزینه‌های مبتنی بر بتالاکتام برای سویه‌های تولیدکننده متالوبتالاکتاماز است، ایجاد مقاومت ممکن است گزینه‌های درمانی را

کارایی آزرئونام از مهارکننده‌ای مانند آویباکتام که بتالاکتامازهای سرینی را غیرفعال می‌کند به عنوان همراه دارویی استفاده می‌شود. سازمان دارویی اروپا استفاده از آزرئونام-آویباکتام با نام تجاری Emblaveo را برای درمان عفونت‌های پیچیده توصیه کرده است (۱۸۵). این ترکیب توانسته است ۹۹.۹ درصد از انتروباکتریاسه‌ها را در غلظت  $8 \leq$  میلی‌گرم در لیتر مهار کند. با این حال آزرئونام-آویباکتام هنوز در ایالات متحده تایید نشده است و یک راهکار جایگزین شامل ترکیب آزرئونام با سفنازیدیم-آویباکتام پیشنهاد شده است (۱۸۶). مطالعات اخیر نشان داده‌اند که آزرئونام-آویباکتام فعالیت قوی در برابر سویه‌های انتروباکتریاسه تولیدکننده متالوبتالاکتاماز که از اروپا غربی و شرقی جداسازی شده‌اند دارد (۱۸۷).

کارلوفسکی و همکاران اثربخشی آزرئونام-آویباکتام را در برابر ۵۱۳۵۲ ایزوله انتروباکتریاسه و ۱۱۸۴۲ ایزوله سودوموناس آئروژینوزا که از ۴۰ کشور بین سال‌های ۲۰۱۲ تا ۲۰۱۵ جمع‌آوری شده بودند بررسی کردند. این مطالعه نشان داد که ۹۹.۹ درصد از تمام ایزوله‌های انتروباکتریاسه توسط آزرئونام-آویباکتام مهار شدند. همچنین تمامی ۲۶۷ ایزوله انتروباکتریاسه حامل ژن‌های متالوبتالاکتاماز (NDM, VIM, IMP) در غلظت  $8 \leq$  میلی‌گرم در لیتر آزرئونام-آویباکتام مهار شدند (۱۸۸). سادر و همکاران اثربخشی آزرئونام-آویباکتام را در برابر ۲۴۹۲۴ ایزوله انتروباکتریاسه که از کشورهای توسعه‌یافته و در حال توسعه بین سال‌های ۲۰۱۹ تا ۲۰۲۱ جمع‌آوری شده بودند بررسی کردند. آن‌ها نشان دادند که ۹۹.۹ درصد از ایزوله‌های انتروباکتریاسه مقاوم به کاربپنم از جمله ۹۹.۹ درصد از آن‌هایی که دارای ژن‌های کاربپنماز بودند در غلظت  $8 \leq$  میلی‌گرم در لیتر آزرئونام-آویباکتام مهار شدند (۱۸۹). به همین ترتیب روسلینی در سال ۲۰۱۹ ایزوله‌های انتروباکتریاسه جمع‌آوری شده از ۵۴ کشور در سراسر جهان را تجزیه و تحلیل کرده و گزارش داد که آزرئونام-آویباکتام فعالیت ضد میکروبی قوی

مطرح شده‌اند. با این حال چالش اصلی در استفاده از این عوامل، ظهور سریع مقاومت میکروبی است که اثربخشی آن‌ها را محدود می‌کند. مکانیسم‌های مقاومت شامل تولید بیش از حد بتالاکتام‌ها، کاهش نفوذپذیری غشای باکتری، فعال‌سازی افلاکس پمپ‌ها و تغییر در ساختار یا هدف دارو، نقش کلیدی در کاهش حساسیت به این آنتی‌بیوتیک‌ها دارند. علاوه بر این بیشتر مطالعات در مورد مقاومت آنتی‌بیوتیکی این داروهای جدید در آمریکای شمالی و اروپا انجام شده است در حالی که بار سنگین این عفونت‌ها در مناطق دیگر مانند آمریکای جنوبی، آفریقا و آسیا، نیاز به تحقیقات گسترده‌تر در این نواحی را برجسته می‌کند. برای حفظ اثربخشی این داروها مدیریت آگاهانه آنتی‌بیوتیک‌ها ضروری است. تحقیقات آینده باید بر توسعه راهکارهای درمانی نوینی متمرکز شود که مکانیسم‌های مقاومت را مستقیماً هدف قرار داده و استفاده بهینه از آنتی‌بیوتیک‌های موجود را تقویت کنند. به عنوان نمونه استفاده از نانوفرمولاسیون‌ها و پلتفرم‌های پیشرفته دارورسانی پیشنهاد می‌شود زیرا این روش‌ها می‌توانند دارو را با دقت بالاتر به محل هدف برسانند و اثرگذاری بر مکانیسم‌های مقاومت را بهبود بخشند. همچنین نظارت مستمر بر مکانیسم‌های مقاومتی نوظهور به منظور تطبیق دستورالعمل‌های درمانی و جلوگیری از شکست درمان‌های جدید، امری حیاتی است.

در نهایت، افزایش همکاری‌های بین‌المللی، اشتراک‌گذاری داده‌ها و اجرای تلاش‌های هماهنگ جهانی نقش کلیدی در کنترل و کاهش تهدید مقاومت آنتی‌بیوتیکی خواهد داشت. همچنین توسعه روش‌های نوین مانند درمان‌های ترکیبی، فاژتراپی و عوامل ضد میکروبی جایگزین می‌تواند به مقابله با این بحران کمک کند.

### تقدیر و تشکر

از مرکز تحقیقات عفونی دانشگاه علوم پزشکی اراک که مارا در نگارش این مقاله یاری کردند صمیمانه تشکر می‌کنیم.

محدود کرده و منجر به شکست درمان در عفونت‌های شدید شود (۲۱). این موضوع به ویژه در بیماران به شدت بدحال مانند بیماران مبتلا به پنومونی مرتبط با ونتیلاتور نگران‌کننده است زیرا مقاومت به آزرئونام-آویباکتام می‌تواند منجر به افزایش مرگ‌ومیر شود (۵۰). با توجه به محدودیت درمان‌های جایگزین موجود، ترکیب آزرئونام با سفنازیدیم-آویباکتام به عنوان یک راهکار بالقوه برای غلبه بر مقاومت آزرئونام-آویباکتام پیشنهاد شده است (۱۹۲).

در مقابل، هیچ مکانیسم مقاومت مرتبط با تغییرات PBP در کلبسیلا پنومونیه گزارش نشده است. در عوض تغییرات ساختاری یا کاهش تولید پروتئین‌های پورین غشای خارجی (OmpK35, OmpK36, OmpK37) مسئول کاهش حساسیت به آزرئونام هستند. این مسئله به جهش‌ها، افزودن اسیدهای آمینه یا جهش در ژن‌های تنظیمی مانند *ramR* مربوط می‌شود. بیان بیش از حد ژن‌های کارباپنماز (مانند *blaKPC-2*) در زمینه کمبود پورین به افزایش سطح مقاومت کمک می‌کند. علاوه بر این مکانیسم‌هایی مانند بیان بیش از حد پمپ افلاکس AcrAB-TolC و کاهش تولید OmpK35 نیز در ایجاد مقاومت به آزرئونام-آویباکتام نقش دارند (۱۹۳). مقاومت به آزرئونام-آویباکتام در سویه‌های/شریشیا کلی تولیدکننده کارباپنماز در آلمان گزارش شده است. این یافته‌ها ضمن تأکید بر پتانسیل آزرئونام-آویباکتام علیه باکتری‌های تولیدکننده متالوبتالاکتام‌ها، نگرانی‌هایی را در مورد خطر ایجاد مقاومت مطرح می‌کنند (۱۹۴).

### نتیجه‌گیری

این مطالعه مروری نشان می‌دهد که آنتی‌بیوتیک‌های جدید، مانند سفپیم-زیدباکتام، سفنازیدیم-آویباکتام، مروپنم-واپورباکتام، ایمی‌پنم-رلباکتام و آزرئونام-آویباکتام، سفیدروکل، سفتولوزان-تازوباکتام، و سفپیم-تانیبورباکتام به عنوان گزینه‌های امیدوارکننده‌ای برای درمان عفونت‌های ناشی از باکتری‌های گرم منفی مقاوم به چند دارو

Antibiotics for Multidrug-Resistant Bacterial Strains: Latest Research Developments and Future Perspectives. *Molecules*. 2021;26(9).

10. Azerefege EF, Tasamma AT, Demass TB, Tessema AG, Degu WA. Prevalence of multidrug resistant gram-negative bacteria and associated factors among gram-negative blood culture isolates at Tikur Anbessa Specialized Hospital: a retrospective study. *BMC infectious diseases*. 2025;25(1):1006.

11. Bush K, Bradford PA.  $\beta$ -Lactams and  $\beta$ -Lactamase Inhibitors: An Overview. *Cold Spring Harbor perspectives in medicine*. 2016;6(8).

12. Bahramian A, Shariati A, Azimi T, Sharahi JY, Bostanghadiri N, Gachkar L, et al. First report of New Delhi metallo- $\beta$ -lactamase-6 (NDM-6) among *Klebsiella pneumoniae* ST147 strains isolated from dialysis patients in Iran. *Infection, genetics and evolution : journal of molecular epidemiology and evolutionary genetics in infectious diseases*. 2019;69:142-5.

13. Philippon A, Arlet G, Labia R, Iorga BI. Class C  $\beta$ -Lactamases: Molecular Characteristics. *Clinical microbiology reviews*. 2022;35(3):e0015021.

14. Marino A, Maniaci A, Lentini M, Ronsivalle S, Nunnari G, Cocuzza S, et al. The Global Burden of Multidrug-Resistant Bacteria. *Epidemiologia [Internet]*. 2025; 6(2).

15. Yusuf E, Bax HI, Verkaik NJ, van Westreenen M. An Update on Eight "New" Antibiotics against Multidrug-Resistant Gram-Negative Bacteria. *Journal of clinical medicine*. 2021;10(5).

16. Cruz-López F, Martínez-Meléndez A, Morfin-Otero R, Rodríguez-Noriega E, Maldonado-Garza HJ, Garza-González E. Efficacy and In Vitro Activity of Novel Antibiotics for Infections With Carbapenem-Resistant Gram-Negative Pathogens. *Frontiers in cellular and infection microbiology*. 2022;12:884365.

17. Başaran SN, Öksüz L. Newly developed antibiotics against multidrug-resistant and carbapenem-resistant Gram-negative bacteria: action and resistance mechanisms. *Archives of microbiology*. 2025;207(5):110.

18. Karaikos I, Lagou S, Pontikis K, Rapti V, Poulakou G. The "Old" and the "New" Antibiotics for MDR Gram-Negative Pathogens: For Whom, When, and How. *Frontiers in public health*. 2019;7:151.

19. Sheu C-C, Chang Y-T, Lin S-Y, Chen Y-H, Hsueh P-R. Infections Caused by Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae: An Update on Therapeutic Options. 2019; Volume 10 - 2019.

20. Zhang S, Liao X, Ding T, Ahn J. Role of  $\beta$ -Lactamase Inhibitors as Potentiators in Antimicrobial Chemotherapy Targeting Gram-Negative Bacteria. *Antibiotics [Internet]*. 2024; 13(3).

## ملاحظات اخلاقی

مقاله مروری بوده و نیاز به این بخش ندارد.

## سهم نویسندگان

طراحی مطالعه و ایده پردازی: عارف شریعتی. جمع آوری اطلاعات و پیش نویس اولیه: عارف شریعتی، میلاد کاشی، یاسمن حریری، سیده وانیا امیری، عاطفه مسیبی دشتکی، یاسمن شریعتی. اصلاحات نگارشی و اصلاح مقاله: عارف شریعتی و میلاد کاشی.

## References

- Shariati A, Dadashi M, Chegini Z, van Belkum A, Mirzaii M, Khoramrooz SS, et al. The global prevalence of Daptomycin, Tigecycline, Quinupristin/Dalfopristin, and Linezolid-resistant *Staphylococcus aureus* and coagulase-negative staphylococci strains: a systematic review and meta-analysis. *Antimicrobial resistance and infection control*. 2020;9(1):56.
- Gu Y. Raising awareness of antimicrobial resistance: comment on 'Reducing expectations for antibiotics in primary care: a randomised experiment to test the response to fear based messages about antimicrobial resistance'. *BMC medicine*. 2020;18(1):108.
- Jernigan John A, Hatfield Kelly M, Wolford H, Nelson Richard E, Olubajo B, Reddy Sujana C, et al. Multidrug-Resistant Bacterial Infections in U.S. Hospitalized Patients, 2012–2017. *New England Journal of Medicine*. 2020;382(14):1309-19.
- World Health O. Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2022 – 2020 data. 2020.
- Global burden of bacterial antimicrobial resistance 1990-2021: a systematic analysis with forecasts to 2050. *Lancet (London, England)*. 2024;404(10459):1199-226.
- Centers for Disease C, Prevention. Antibiotic Resistance Threats in the United States. Atlanta, GA: Centers for Disease Control and Prevention; 2019.
- Baran A, Kwiatkowska A, Potocki L. Antibiotics and Bacterial Resistance-A Short Story of an Endless Arms Race. *International journal of molecular sciences*. 2023;24(6).
- Shariati A, Kashi M, Chegini Z, Hosseini SM. Antibiotics-free compounds for managing carbapenem-resistant bacteria; a narrative review. *Frontiers in pharmacology*. 2024;15:1467086.
- Terreni M, Taccani M, Pregonolato M. New

21. Karvouniaris M, Almyroudi MP, Abdul-Aziz MH, Blot S, Paramythiotou E, Tsigou E, et al. Novel Antimicrobial Agents for Gram-Negative Pathogens. *Antibiotics* (Basel, Switzerland). 2023;12(4).
22. Preston Richard A, Mamikonyan G, DeGraff S, Chiou J, Kemper Christopher J, Xu A, et al. Single-Center Evaluation of the Pharmacokinetics of WCK 5222 (Cefepime-Zidebactam Combination) in Subjects with Renal Impairment. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2018;63(1):10.1128/aac.01484-18.
23. Pais GM, Chang J, Barreto EF, Stitt G, Downes KJ, Alshaer MH, et al. Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Cefepime. *Clinical Pharmacokinetics*. 2022;61(7):929-53.
24. Livermore DM, Mushtaq S, Warner M, Vickers A, Woodford N. In vitro activity of cefepime/zidebactam (WCK 5222) against Gram-negative bacteria. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. 2017;72(5):1373-85.
25. Karaiskos I, Galani I, Papoutsaki V, Galani L, Giamarellou H. Carbapenemase producing *Klebsiella pneumoniae*: implication on future therapeutic strategies. Expert review of anti-infective therapy. 2022;20(1):53-69.
26. Bhagwat SS, Legakis NJ, Skalidis T, Ioannidis A, Goumenopoulos C, Joshi PR, et al. In vitro activity of cefepime/zidebactam (WCK 5222) against recent Gram-negative isolates collected from high resistance settings of Greek hospitals. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*. 2021;100(3):115327.
27. Moya B, Barcelo Isabel M, Bhagwat S, Patel M, Bou G, Papp-Wallace Krisztina M, et al. WCK 5107 (Zidebactam) and WCK 5153 Are Novel Inhibitors of PBP2 Showing Potent "β-Lactam Enhancer" Activity against *Pseudomonas aeruginosa*, Including Multidrug-Resistant Metallo-β-Lactamase-Producing High-Risk Clones. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2017;61(6):10.1128/aac.02529-16.
28. Isler B, Harris P, Stewart AG, Paterson DL. An update on cefepime and its future role in combination with novel β-lactamase inhibitors for MDR Enterobacterales and *Pseudomonas aeruginosa*—authors' response. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2021;76(12):3327-8.
29. Sader HS, Rhomberg PR, Flamm RK, Jones RN, Castanheira M. WCK 5222 (cefepime/zidebactam) antimicrobial activity tested against Gram-negative organisms producing clinically relevant β-lactamases. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2017;72(6):1696-703.
30. Yang Y, Guo Y, Yin D, Zheng Y, Wu S, Zhu D, et al. In Vitro Activity of Cefepime-Zidebactam, Ceftazidime-Avibactam, and Other Comparators against Clinical Isolates of Enterobacterales, *Pseudomonas aeruginosa*, and *Acinetobacter baumannii*: Results from China Antimicrobial Surveillance Network (CHINET) in 2018. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2020;65(1):10.1128/aac.01726-20.
31. Principe L, Lupia T, Andriani L, Campanile F, Carcione D, Corcione S, et al. Microbiological, Clinical, and PK/PD Features of the New Anti-Gram-Negative Antibiotics: β-Lactam/β-Lactamase Inhibitors in Combination and Cefiderocol—An All-Inclusive Guide for Clinicians. *Pharmaceuticals* (Basel, Switzerland). 2022;15(4).
32. Guo Y, Han R, Jiang B, Ding L, Yang F, Zheng B, et al. In Vitro Activity of New β-Lactam-β-Lactamase Inhibitor Combinations and Comparators against Clinical Isolates of Gram-Negative Bacilli: Results from the China Antimicrobial Surveillance Network (CHINET) in 2019. *Microbiology spectrum*. 2022;10(4):e01854-22.
33. Khan Z, Iregui A, Landman D, Quale J. Activity of cefepime/zidebactam (WCK 5222) against Enterobacteriaceae, *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii* endemic to New York City medical centres. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. 2019;74(10):2938-42.
34. Thomson KS, AbdelGhani S, Snyder JW, Thomson GK. Activity of Cefepime-Zidebactam against Multidrug-Resistant (MDR) Gram-Negative Pathogens. 2019;8(1):32.
35. Sader Helio S, Castanheira M, Huband M, Jones Ronald N, Flamm Robert K. WCK 5222 (Cefepime-Zidebactam) Antimicrobial Activity against Clinical Isolates of Gram-Negative Bacteria Collected Worldwide in 2015. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2017;61(5):10.1128/aac.00072-17.
36. Tirlangi Praveen K, Wanve Bala S, Dubbudu Ramakanth R, Yadav Boorgula S, Kumar LS, Gupta A, et al. Successful Use of Cefepime-Zidebactam (WCK 5222) as a Salvage Therapy for the Treatment of Disseminated Extensively Drug-Resistant New Delhi Metallo-β-Lactamase-Producing *Pseudomonas aeruginosa* Infection in an Adult Patient with Acute T-Cell Leukemia. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2023;67(8):e00500-23.
37. Dubey D, Roy M, Shah TH, Bano N, Kulshrestha V, Mitra S, et al. Compassionate use of a novel β-lactam enhancer-based investigational antibiotic cefepime/zidebactam (WCK 5222) for the treatment of extensively-drug-resistant NDM-expressing *Pseudomonas aeruginosa* infection in an intra-abdominal infection-induced sepsis patient: a case report. *Annals of clinical microbiology and antimicrobials*. 2023;22(1):55.
38. Mushtaq S, Garello P, Vickers A, Woodford N, Livermore DM. Activity of cefepime/zidebactam (WCK 5222) against 'problem' antibiotic-resistant Gram-negative bacteria sent to a national reference laboratory. *The Journal of antimicrobial*

- chemotherapy. 2021;76(6):1511-22.
39. Bhagwat SS, Periasamy H, Takalkar SS, Palwe SR, Khande HN, Patel MV. The Novel  $\beta$ -Lactam Enhancer Zidebactam Augments the In Vivo Pharmacodynamic Activity of Cefepime in a Neutropenic Mouse Lung *Acinetobacter baumannii* Infection Model. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2019;63(4):10.1128/aac.02146-18.
40. Avery Lindsay M, Abdelraouf K, Nicolau David P. Assessment of the In Vivo Efficacy of WCK 5222 (Cefepime-Zidebactam) against Carbapenem-Resistant *Acinetobacter baumannii* in the Neutropenic Murine Lung Infection Model. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2018;62(11):10.1128/aac.00948-18.
41. Almarzoky Abuhussain SS, Avery LM, Abdelraouf K, Nicolau DP. In Vivo Efficacy of Humanized WCK 5222 (Cefepime-Zidebactam) Exposures against Carbapenem-Resistant *Acinetobacter baumannii* in the Neutropenic Thigh Model. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2019;63(1).
42. Rodvold KA, Gotfried MH, Chugh R, Gupta M, Patel A, Chavan R, et al. Plasma and Intrapulmonary Concentrations of Cefepime and Zidebactam following Intravenous Administration of WCK 5222 to Healthy Adult Subjects. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2018;62(8).
43. Lepak Alexander J, Zhao M, Andes David R. WCK 5222 (Cefepime-Zidebactam) Pharmacodynamic Target Analysis against Metallo- $\beta$ -Lactamase-Producing Enterobacteriaceae in the Neutropenic Mouse Pneumonia Model. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2019;63(12):10.1128/aac.01648-19.
44. Preston RA, Mamikonyan G, DeGraff S, Chiou J, Kemper CJ, Xu A, et al. Single-Center Evaluation of the Pharmacokinetics of WCK 5222 (Cefepime-Zidebactam Combination) in Subjects with Renal Impairment. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2019;63(1).
45. A Phase 3, Randomized, Double-blind, Multicenter, Comparative Study to Determine the Efficacy and Safety of Cefepime-zidebactam Vs. Meropenem in the Treatment of Complicated Urinary Tract Infection or Acute Pyelonephritis in Adults [Internet]. 2021. Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04979806>.
46. Rodvold Keith A, Gotfried Mark H, Chugh R, Gupta M, Patel A, Chavan R, et al. Plasma and Intrapulmonary Concentrations of Cefepime and Zidebactam following Intravenous Administration of WCK 5222 to Healthy Adult Subjects. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2018;62(8):10.1128/aac.00682-18.
47. Pan X, Zhao X, Song Y, Ren H, Tian Z, Liang Qa, et al. Molecular Characterization of WCK 5222 (Cefepime/Zidebactam)-Resistant Mutants Developed from a Carbapenem-Resistant *Pseudomonas aeruginosa* Clinical Isolate. *Microbiology spectrum*. 2022;10(1):e02678-21.
48. Barceló I, Cabot G, Palwe S, Joshi P, Takalkar S, Periasamy H, et al. In vitro evolution of cefepime/zidebactam (WCK 5222) resistance in *Pseudomonas aeruginosa*: dynamics, mechanisms, fitness trade-off and impact on in vivo efficacy. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2021;76(10):2546-57.
49. Losito AR, Raffaelli F, Del Giacomo P, Tumbarello M. New Drugs for the Treatment of *Pseudomonas aeruginosa* Infections with Limited Treatment Options: A Narrative Review. *Antibiotics (Basel, Switzerland)*. 2022;11(5).
50. Yahav D, Giske Christian G, Grāmatniece A, Abodakpi H, Tam Vincent H, Leibovici L. New  $\beta$ -Lactam- $\beta$ -Lactamase Inhibitor Combinations. *Clinical microbiology reviews*. 2020;34(1):10.1128/cmr.00115-20.
51. Mushtaq S, Vickers A, Doumith M, Ellington MJ, Woodford N, Livermore DM. Activity of  $\beta$ -lactam/taniborbactam (VNRX-5133) combinations against carbapenem-resistant Gram-negative bacteria. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2021;76(1):160-70.
52. Hamrick Jodie C, Docquier J-D, Uehara T, Myers Cullen L, Six David A, Chatwin Cassandra L, et al. VNRX-5133 (Taniborbactam), a Broad-Spectrum Inhibitor of Serine- and Metallo- $\beta$ -Lactamases, Restores Activity of Cefepime in Enterobacterales and *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2020;64(3):10.1128/aac.01963-19.
53. Zhanel GG, Mansour S, Mikolayanko S, Lawrence CK, Zelenitsky S, Ramirez D, et al. Cefepime-Taniborbactam: A Novel Cephalosporin/ $\beta$ -Lactamase Inhibitor Combination. *Drugs*. 2024;84(10):1219-50.
54. Hernández-García M, García-Castillo M, Ruiz-Garbajosa P, Bou G, Siller-Ruiz M, Pitart C, et al. In Vitro Activity of Cefepime-Taniborbactam against Carbapenemase-Producing Enterobacterales and *Pseudomonas aeruginosa* Isolates Recovered in Spain. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2022;66(3):e0216121.
55. Hernández-García M, García-Castillo M, Ruiz-Garbajosa P, Bou G, Siller-Ruiz M, Pitart C, et al. In Vitro Activity of Cefepime-Taniborbactam against Carbapenemase-Producing Enterobacterales and *Pseudomonas aeruginosa* Isolates Recovered in Spain. *Antimicrobial agents and chemotherapy*.

2022;66(3):e02161-21.

56. Meletiadiis J, Paranos P, Georgiou P-C, Vourli S, Antonopoulou S, Michelaki A, et al. In vitro comparative activity of the new beta-lactamase inhibitor taniborbactam with cefepime or meropenem against *Klebsiella pneumoniae* and cefepime against *Pseudomonas aeruginosa* metallo-beta-lactamase-producing clinical isolates. *International journal of antimicrobial agents*. 2021;58(5):106440.

57. Lasko MJ, Nicolau DP, Asempa TE. Clinical exposure-response relationship of cefepime/taniborbactam against Gram-negative organisms in the murine complicated urinary tract infection model. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2022;77(2):443-7.

58. Abdelraouf K, Nicolau DP. In vivo pharmacokinetic/pharmacodynamic evaluation of cefepime/taniborbactam combination against cefepime-non-susceptible Enterobacterales and *Pseudomonas aeruginosa* in a murine pneumonia model. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2023;78(3):692-702.

59. Lasko MJ, Nicolau DP, Asempa TE. Clinical exposure-response relationship of cefepime/taniborbactam against Gram-negative organisms in the murine complicated urinary tract infection model. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. 2022;77(2):443-7.

60. Abdelraouf K, Nicolau DP. In vivo pharmacokinetic/pharmacodynamic evaluation of cefepime/taniborbactam combination against cefepime-non-susceptible Enterobacterales and *Pseudomonas aeruginosa* in a murine pneumonia model. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. 2023;78(3):692-702.

61. Dall C. FDA Rejects New Drug Application for Cefepime-Taniborbactam. 2024 2024/02/27.

62. Wagenlehner Florian M, Gasink Leanne B, McGovern Paul C, Moeck G, McLeroth P, Dorr M, et al. Cefepime-Taniborbactam in Complicated Urinary Tract Infection. *New England Journal of Medicine*. 2024;390(7):611-22.

63. Dowell James A, Marbury Thomas C, Smith William B, Henkel T. Safety and Pharmacokinetics of Taniborbactam (VNRX-5133) with Cefepime in Subjects with Various Degrees of Renal Impairment. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2022;66(9):e00253-22.

64. Dowell James A, Dickerson D, Henkel T. Safety and Pharmacokinetics in Human Volunteers of Taniborbactam (VNRX-5133), a Novel Intravenous  $\beta$ -Lactamase Inhibitor. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2021;65(11):10.1128/aac.01053-21.

65. Okamoto MP, Nakahiro RK, Chin A, Bedikian

A. Cefepime clinical pharmacokinetics. *Clin Pharmacokinet*. 1993;25(2):88-102.

66. Drusin Salvador I, Le Terrier C, Poirel L, Bonomo Robert A, Vila Alejandro J, Moreno Diego M. Structural basis of metallo- $\beta$ -lactamase resistance to taniborbactam. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2023;68(2):e01168-23.

67. Ono D, Mojica Maria F, Bethel Christopher R, Ishii Y, Drusin Salvador I, Moreno Diego M, et al. Structural role of K224 in taniborbactam inhibition of NDM-1. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2024;68(2):e01332-23.

68. Le Terrier C, Viguier C, Nordmann P, Vila Alejandro J, Poirel L. Relative inhibitory activities of the broad-spectrum  $\beta$ -lactamase inhibitor taniborbactam against metallo- $\beta$ -lactamases. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2023;68(2):e00991-23.

69. Martin-Loeches I, Bruno CJ, DeRyke CA. Perspectives on the use of ceftolozane/tazobactam: a review of clinical trial data and real-world evidence. *Future microbiology*. 2024;19(6):465-80.

70. Karlowsky JA, Hackel MA, Tsuji M, Yamano Y, Echols R, Sahm DF. In Vitro Activity of Cefiderocol, a Siderophore Cephalosporin, Against Gram-Negative Bacilli Isolated by Clinical Laboratories in North America and Europe in 2015-2016: SIDERO-WT-2015. *International journal of antimicrobial agents*. 2019;53(4):456-66.

71. Kuo SC, Liu CE, Lu PL, Chen YS, Lu MC, Ko WC, et al. Activity of ceftolozane-tazobactam against Gram-negative pathogens isolated from lower respiratory tract infections in the Asia-Pacific region: SMART 2015-2016. *International journal of antimicrobial agents*. 2020;55(3):105883.

72. Sader HS, Carvalhaes CG, Duncan LR, Flamm RK, Shortridge D. Susceptibility trends of ceftolozane/tazobactam and comparators when tested against European Gram-negative bacterial surveillance isolates collected during 2012-18. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. 2020;75(10):2907-13.

73. Lucasti C, Hershberger E, Miller B, Yankelev S, Steenbergen J, Friedland I, et al. Multicenter, double-blind, randomized, phase II trial to assess the safety and efficacy of ceftolozane-tazobactam plus metronidazole compared with meropenem in adult patients with complicated intra-abdominal infections. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2014;58(9):5350-7.

74. Kollef MH, Nováček M, Kivistik Ü, Réa-Neto Á, Shime N, Martin-Loeches I, et al. Ceftolozane-tazobactam versus meropenem for treatment of nosocomial pneumonia (ASPECT-NP): a randomised, controlled, double-blind, phase 3, non-

inferiority trial. *The Lancet Infectious diseases*. 2019;19(12):1299-311.

75. Pogue JM, Kaye KS, Veve MP, Patel TS, Gerlach AT, Davis SL, et al. Ceftolozane/Tazobactam vs Polymyxin or Aminoglycoside-based Regimens for the Treatment of Drug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2020;71(2):304-10.

76. Giacobbe DR, Bassetti M, De Rosa FG, Del Bono V, Grossi PA, Menichetti F, et al. Ceftolozane/tazobactam: place in therapy. *Expert review of anti-infective therapy*. 2018;16(4):307-20.

77. Maraolo AE, Mazzitelli M, Trearichi EM, Buonomo AR, Torti C, Gentile I. Ceftolozane/tazobactam for difficult-to-treat *Pseudomonas aeruginosa* infections: A systematic review of its efficacy and safety for off-label indications. *International journal of antimicrobial agents*. 2020;55(3):105891.

78. Sid Ahmed MA, Abdel Hadi H, Hassan AAI, Abu Jarir S, Al-Maslamani MA, Eltai NO, et al. Evaluation of in vitro activity of ceftazidime/avibactam and ceftolozane/tazobactam against MDR *Pseudomonas aeruginosa* isolates from Qatar. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. 2019;74(12):3497-504.

79. O'Neill D, Juhász E, Tóth Á, Urbán E, Szabó J, Melegh S, et al. Ceftazidime-avibactam and ceftolozane-tazobactam susceptibility of multidrug resistant *Pseudomonas aeruginosa* strains in Hungary. *Acta microbiologica et immunologica Hungarica*. 2020;67(1):61-5.

80. Tamma PD, Aitken SL, Bonomo RA, Mathers AJ, van Duin D, Clancy CJ. Infectious Diseases Society of America 2022 Guidance on the Treatment of Extended-Spectrum  $\beta$ -lactamase Producing Enterobacterales (ESBL-E), Carbapenem-Resistant Enterobacterales (CRE), and *Pseudomonas aeruginosa* with Difficult-to-Treat Resistance (DTR-*P. aeruginosa*). *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2022;75(2):187-212.

81. Cabot G, Bruchmann S, Mulet X, Zamorano L, Moyà B, Juan C, et al. *Pseudomonas aeruginosa* Ceftolozane-Tazobactam Resistance Development Requires Multiple Mutations Leading to Overexpression and Structural Modification of AmpC. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2014;58(6):3091-9.

82. Fraile-Ribot PA, Cabot G, Mulet X, Periañez L, Martín-Pena ML, Juan C, et al. Mechanisms leading to in vivo ceftolozane/tazobactam resistance development during the treatment of infections

caused by MDR *Pseudomonas aeruginosa*. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. 2018;73(3):658-63.

83. Karakonstantis S, Rousaki M, Kritsotakis EI. Cefiderocol: Systematic Review of Mechanisms of Resistance, Heteroresistance and In Vivo Emergence of Resistance. *Antibiotics (Basel, Switzerland)*. 2022;11(6).

84. Gomis-Font MA, Pitart C, Del Barrio-Tofiño E, Zboromyrska Y, Cortes-Lara S, Mulet X, et al. Emergence of Resistance to Novel Cephalosporin- $\beta$ -Lactamase Inhibitor Combinations through the Modification of the *Pseudomonas aeruginosa* MexCD-OprJ Efflux Pump. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2021;65(8):e0008921.

85. Fernández-Esgueva M, López-Calleja AI, Mulet X, Fraile-Ribot PA, Cabot G, Huarte R, et al. Characterization of AmpC  $\beta$ -lactamase mutations of extensively drug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* isolates that develop resistance to ceftolozane/tazobactam during therapy. *Enfermedades infecciosas y microbiología clínica (English ed)*. 2020;38(10):474-8.

86. Horcajada JP, Montero M, Oliver A, Sorlí L, Luque S, Gómez-Zorrilla S, et al. Epidemiology and Treatment of Multidrug-Resistant and Extensively Drug-Resistant *Pseudomonas aeruginosa* Infections. *Clinical microbiology reviews*. 2019;32(4).

87. Fraile-Ribot PA, Del Rosario-Quintana C, López-Causapé C, Gomis-Font MA, Ojeda-Vargas M, Oliver A. Emergence of Resistance to Novel  $\beta$ -Lactam- $\beta$ -Lactamase Inhibitor Combinations Due to Horizontally Acquired AmpC (FOX-4) in *Pseudomonas aeruginosa* Sequence Type 308. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2019;64(1).

88. Agyeman AA, López-Causapé C, Rogers KE, Lucas DD, Cortés-Lara S, Gomis-Font MA, et al. Ceftolozane/tazobactam plus tobramycin against free-floating and biofilm bacteria of hypermutable *Pseudomonas aeruginosa* epidemic strains: Resistance mechanisms and synergistic activity. *International journal of antimicrobial agents*. 2023;62(3):106887.

89. Tian ZX, Yi XX, Cho A, O'Gara F, Wang YP. CpxR Activates MexAB-OprM Efflux Pump Expression and Enhances Antibiotic Resistance in Both Laboratory and Clinical nalB-Type Isolates of *Pseudomonas aeruginosa*. *PLoS pathogens*. 2016;12(10):e1005932.

90. Ortiz de la Rosa JM, Nordmann P, Poirel L. ESBLs and resistance to ceftazidime/avibactam and ceftolozane/tazobactam combinations in *Escherichia coli* and *Pseudomonas aeruginosa*. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. 2019;74(7):1934-9.

91. Bitar I, Salloum T, Merhi G, Hrabak J, Araj GF,

- Tokajian S. Genomic Characterization of Mutli-Drug Resistant *Pseudomonas aeruginosa* Clinical Isolates: Evaluation and Determination of Ceftolozane/Tazobactam Activity and Resistance Mechanisms. *Frontiers in cellular and infection microbiology*. 2022;12:922976.
92. Carvalho TN, Kobs VC, Hille D, Deglmann RC, Melo LH, França PHC. Evaluation of in-vitro susceptibility of  $\beta$ -lactam-resistant Gram-negative bacilli to ceftazidime-avibactam and ceftolozane-tazobactam from clinical samples of a general hospital in southern Brazil. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*. 2023;56.
93. Karlowsky JA, Lob SH, Estabrook MA, Siddiqui F, DeRyke CA, Young K, et al. Susceptibility profile and  $\beta$ -lactamase content of global *Pseudomonas aeruginosa* isolates resistant to ceftolozane/tazobactam and/or imipenem/relebactam-SMART 2016-21. *JAC-antimicrobial resistance*. 2023;5(3):dlad080.
94. Carmeli Y, Armstrong J, Laud PJ, Newell P, Stone G, Wardman A, et al. Ceftazidime-avibactam or best available therapy in patients with ceftazidime-resistant Enterobacteriaceae and *Pseudomonas aeruginosa* complicated urinary tract infections or complicated intra-abdominal infections (REPRISE): a randomised, pathogen-directed, phase 3 study. *The Lancet Infectious diseases*. 2016;16(6):661-73.
95. Zhong H, Zhao XY, Zhang ZL, Gu ZC, Zhang C, Gao Y, et al. Evaluation of the efficacy and safety of ceftazidime/avibactam in the treatment of Gram-negative bacterial infections: a systematic review and meta-analysis. *International journal of antimicrobial agents*. 2018;52(4):443-50.
96. Stone GG, Newell P, Gasink LB, Broadhurst H, Wardman A, Yates K, et al. Clinical activity of ceftazidime/avibactam against MDR Enterobacteriaceae and *Pseudomonas aeruginosa*: pooled data from the ceftazidime/avibactam Phase III clinical trial programme. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. 2018;73(9):2519-23.
97. Shields RK, Nguyen MH, Chen L, Press EG, Potoski BA, Marini RV, et al. Ceftazidime-Avibactam Is Superior to Other Treatment Regimens against Carbapenem-Resistant *Klebsiella pneumoniae* Bacteremia. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2017;61(8).
98. Huang W, Hamouche JE, Wang G, Smith M, Yin C, Dhand A, et al. Integrated Genome-Wide Analysis of an Isogenic Pair of *Pseudomonas aeruginosa* Clinical Isolates with Differential Antimicrobial Resistance to Ceftolozane/Tazobactam, Ceftazidime/Avibactam, and Piperacillin/Tazobactam. *International journal of molecular sciences*. 2020;21(3).
99. Qiao S, Xin S, Zhu Y, Zhao F, Wu H, Zhang J, et al. A large-scale surveillance revealed that KPC variants mediated ceftazidime-avibactam resistance in clinically isolated *Klebsiella pneumoniae*. *Microbiology spectrum*. 2024;12(8):e0025824.
100. Gaibani P, Campoli C, Lewis RE, Volpe SL, Scaltriti E, Giannella M, et al. In vivo evolution of resistant subpopulations of KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* during ceftazidime/avibactam treatment. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. 2018;73(6):1525-9.
101. Ehmann DE, Jahic H, Ross PL, Gu RF, Hu J, Durand-Réville TF, et al. Kinetics of avibactam inhibition against Class A, C, and D  $\beta$ -lactamases. *The Journal of biological chemistry*. 2013;288(39):27960-71.
102. Zhang P, Shi Q, Hu H, Hong B, Wu X, Du X, et al. Emergence of ceftazidime/avibactam resistance in carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in China. *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. 2020;26(1):124.e1-.e4.
103. Winkler ML, Papp-Wallace KM, Bonomo RA. Activity of ceftazidime/avibactam against isogenic strains of *Escherichia coli* containing KPC and SHV  $\beta$ -lactamases with single amino acid substitutions in the  $\Omega$ -loop. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. 2015;70(8):2279-86.
104. Shields RK, Potoski BA, Haidar G, Hao B, Doi Y, Chen L, et al. Clinical Outcomes, Drug Toxicity, and Emergence of Ceftazidime-Avibactam Resistance Among Patients Treated for Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae Infections. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2016;63(12):1615-8.
105. Shields RK, Nguyen MH, Chen L, Press EG, Kreiswirth BN, Clancy CJ. Pneumonia and Renal Replacement Therapy Are Risk Factors for Ceftazidime-Avibactam Treatment Failures and Resistance among Patients with Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae Infections. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2018;62(5).
106. Shields RK, Chen L, Cheng S, Chavda KD, Press EG, Snyder A, et al. Emergence of Ceftazidime-Avibactam Resistance Due to Plasmid-Borne bla(KPC-3) Mutations during Treatment of Carbapenem-Resistant *Klebsiella pneumoniae* Infections. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2017;61(3).
107. Giddins MJ, Macesic N, Annavajhala MK, Stump S, Khan S, McConville TH, et al. Successive Emergence of Ceftazidime-Avibactam Resistance through Distinct Genomic Adaptations in bla(KPC-

- 2)-Harboring *Klebsiella pneumoniae* Sequence Type 307 Isolates. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2018;62(3).
108. Venditti C, Nisii C, D'Arezzo S, Vulcano A, Capone A, Antonini M, et al. Molecular and phenotypical characterization of two cases of antibiotic-driven ceftazidime-avibactam resistance in bla (KPC-3)-harboring *Klebsiella pneumoniae*. *Infection and drug resistance*. 2019;12:1935-40.
109. Cano Á, Guzmán-Puche J, García-Gutiérrez M, Castón JJ, Gracia-Ahufinger I, Pérez-Nadales E, et al. Use of carbapenems in the combined treatment of emerging ceftazidime/avibactam-resistant and carbapenem-susceptible KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* infections: Report of a case and review of the literature. *Journal of global antimicrobial resistance*. 2020;22:9-12.
110. Gaibani P, Lombardo D, Foschi C, Re MC, Ambretti S. Evaluation of five carbapenemase detection assays for Enterobacteriaceae harbouring blaKPC variants associated with ceftazidime/avibactam resistance. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. 2020;75(7):2010-3.
111. Humphries RM, Hemarajata P. Resistance to Ceftazidime-Avibactam in *Klebsiella pneumoniae* Due to Porin Mutations and the Increased Expression of KPC-3. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2017;61(6).
112. Savov E, Trifonova A, Kovachka K, Kjosseva E, Strateva T. Antimicrobial in vitro activities of ceftazidime-avibactam, meropenem-vaborbactam and plazomicin against multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* and *Pseudomonas aeruginosa* - a pilot Bulgarian study. *Infectious diseases (London, England)*. 2019;51(11-12):870-3.
113. Barnes MD, Winkler ML, Taracila MA, Page MG, Desarbre E, Kreiswirth BN, et al. *Klebsiella pneumoniae* Carbapenemase-2 (KPC-2), Substitutions at Ambler Position Asp179, and Resistance to Ceftazidime-Avibactam: Unique Antibiotic-Resistant Phenotypes Emerge from  $\beta$ -Lactamase Protein Engineering. *mBio*. 2017;8(5).
114. Compain F, Arthur M. Impaired Inhibition by Avibactam and Resistance to the Ceftazidime-Avibactam Combination Due to the D(179)Y Substitution in the KPC-2  $\beta$ -Lactamase. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2017;61(7).
115. Hemarajata P, Humphries RM. Ceftazidime/avibactam resistance associated with L169P mutation in the omega loop of KPC-2. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. 2019;74(5):1241-3.
116. Coppi M, Di Pilato V, Monaco F, Giani T, Conaldi PG, Rossolini GM. Ceftazidime-Avibactam Resistance Associated with Increased bla(KPC-3) Gene Copy Number Mediated by pKpQIL Plasmid Derivatives in Sequence Type 258 *Klebsiella pneumoniae*. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2020;64(4).
117. Sun L, Li H, Wang Q, Liu Y, Cao B. Increased gene expression and copy number of mutated bla(KPC) lead to high-level ceftazidime/avibactam resistance in *Klebsiella pneumoniae*. *BMC microbiology*. 2021;21(1):230.
118. Gaibani P, Gatti M, Rinaldi M, Crovara Pesce C, Lazzarotto T, Giannella M, et al. Suboptimal drug exposure leads to selection of different subpopulations of ceftazidime-avibactam-resistant *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* in a critically ill patient. *International journal of infectious diseases : IJID : official publication of the International Society for Infectious Diseases*. 2021;113:213-7.
119. Both A, Büttner H, Huang J, Perbandt M, Belmar Campos C, Christner M, et al. Emergence of ceftazidime/avibactam non-susceptibility in an MDR *Klebsiella pneumoniae* isolate. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. 2017;72(9):2483-8.
120. Compain F, Dorchène D, Arthur M. Combination of Amino Acid Substitutions Leading to CTX-M-15-Mediated Resistance to the Ceftazidime-Avibactam Combination. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2018;62(9).
121. Livermore DM, Mushtaq S, Doumith M, Jamrozny D, Nichols WW, Woodford N. Selection of mutants with resistance or diminished susceptibility to ceftazidime/avibactam from ESBL- and AmpC-producing Enterobacteriaceae. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. 2018;73(12):3336-45.
122. Nelson K, Hemarajata P, Sun D, Rubio-Aparicio D, Tsivkovski R, Yang S, et al. Resistance to Ceftazidime-Avibactam Is Due to Transposition of KPC in a Porin-Deficient Strain of *Klebsiella pneumoniae* with Increased Efflux Activity. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2017;61(10).
123. Shen Z, Ding B, Ye M, Wang P, Bi Y, Wu S, et al. High ceftazidime hydrolysis activity and porin OmpK35 deficiency contribute to the decreased susceptibility to ceftazidime/avibactam in KPC-producing *Klebsiella pneumoniae*. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. 2017;72(7):1930-6.
124. Zamudio R, Hijazi K, Joshi C, Aitken E, Oggioni MR, Gould IM. Phylogenetic analysis of resistance to ceftazidime/avibactam, ceftolozane/tazobactam and carbapenems in piperacillin/tazobactam-resistant *Pseudomonas aeruginosa* from cystic fibrosis patients. *International journal of antimicrobial agents*. 2019;53(6):774-80.
125. Chalhoub H, Sáenz Y, Nichols WW, Tulkens

- PM, Van Bambeke F. Loss of activity of ceftazidime-avibactam due to MexAB-OprM efflux and overproduction of AmpC cephalosporinase in *Pseudomonas aeruginosa* isolated from patients suffering from cystic fibrosis. *International journal of antimicrobial agents*. 2018;52(5):697-701.
126. Asli A, Brouillette E, Krause KM, Nichols WW, Malouin F. Distinctive Binding of Avibactam to Penicillin-Binding Proteins of Gram-Negative and Gram-Positive Bacteria. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2016;60(2):752-6.
127. Gaibani P, Giani T, Bovo F, Lombardo D, Amadesi S, Lazzarotto T, et al. Resistance to Ceftazidime/Avibactam, Meropenem/Vaborbactam and Imipenem/Relebactam in Gram-Negative MDR Bacilli: Molecular Mechanisms and Susceptibility Testing. *Antibiotics (Basel, Switzerland)*. 2022;11(5).
128. Wang Y, Sholeh M, Yang L, Shakourzadeh MZ, Beig M, Azizian K. Global trends of ceftazidime-avibactam resistance in gram-negative bacteria: systematic review and meta-analysis. *Antimicrobial resistance and infection control*. 2025;14(1):10.
129. Marino A, Campanella E, Stracquadanio S, Calvo M, Migliorisi G, Nicolosi A, et al. Ceftazidime/Avibactam and Meropenem/Vaborbactam for the Management of Enterobacterales Infections: A Narrative Review, Clinical Considerations, and Expert Opinion. *Antibiotics [Internet]*. 2023; 12(10).
130. Petty LA, Henig O, Patel TS, Pogue JM, Kaye KS. Overview of meropenem-vaborbactam and newer antimicrobial agents for the treatment of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae. *Infection and drug resistance*. 2018;11:1461-72.
131. Hillyer T, Shin WS. Meropenem/Vaborbactam-A Mechanistic Review for Insight into Future Development of Combinational Therapies. *Antibiotics (Basel, Switzerland)*. 2024;13(6).
132. Bouza E. The role of new carbapenem combinations in the treatment of multidrug-resistant Gram-negative infections. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. 2021;76(Suppl 4):iv38-iv45.
133. Castanheira M, Doyle TB, Kantro V, Mendes RE, Shortridge D. Meropenem-Vaborbactam Activity against Carbapenem-Resistant Enterobacterales Isolates Collected in U.S. Hospitals during 2016 to 2018. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2020;64(2).
134. Lomovskaya O, Sun D, Rubio-Aparicio D, Nelson K, Tsivkovski R, Griffith DC, et al. Vaborbactam: Spectrum of Beta-Lactamase Inhibition and Impact of Resistance Mechanisms on Activity in Enterobacteriaceae. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2017;61(11).
135. Livermore DM, Warner M, Mushtaq S. Activity of MK-7655 combined with imipenem against Enterobacteriaceae and *Pseudomonas aeruginosa*. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. 2013;68(10):2286-90.
136. Papp-Wallace KM, Mack AR, Taracila MA, Bonomo RA. Resistance to Novel  $\beta$ -Lactam- $\beta$ -Lactamase Inhibitor Combinations: The "Price of Progress". *Infectious disease clinics of North America*. 2020;34(4):773-819.
137. Theuretzbacher U, Carrara E, Conti M, Tacconelli E. Role of new antibiotics for KPC-producing *Klebsiella pneumoniae*. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. 2021;76(Suppl 1):i47-i54.
138. Dulyayangkul P, Wan Nur Ismah WAK, Douglas EJA, Avison MB. Mutation of *kvrA* Causes OmpK35 and OmpK36 Porin Downregulation and Reduced Meropenem-Vaborbactam Susceptibility in KPC-Producing *Klebsiella pneumoniae*. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2020;64(7).
139. Zhou M, Yang Q, Lomovskaya O, Sun D, Kudinha T, Xu Z, et al. In vitro activity of meropenem combined with vaborbactam against KPC-producing Enterobacteriaceae in China. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. 2018;73(10):2789-96.
140. Shoulders BR, Casapao AM, Venugopalan V. An Update on Existing and Emerging Data for Meropenem-Vaborbactam. *Clinical therapeutics*. 2020;42(4):692-702.
141. Gaibani P, Bianco G, Amadesi S, Boattini M, Ambretti S, Costa C. Increased bla(KPC) Copy Number and OmpK35 and OmpK36 Porins Disruption Mediated Resistance to Imipenem/Relebactam and Meropenem/Vaborbactam in a KPC-Producing *Klebsiella pneumoniae* Clinical Isolate. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2022;66(5):e0019122.
142. Shields RK, McCreary EK, Marini RV, Kline EG, Jones CE, Hao B, et al. Early Experience With Meropenem-Vaborbactam for Treatment of Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae Infections. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2020;71(3):667-71.
143. Findlay J, Poirel L, Nordmann P. Rapid detection of temocillin resistance in Enterobacterales. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. 2023;78(11):2770-1.
144. Jorgensen SCJ, Rybak MJ. Meropenem and

Vaborbactam: Stepping up the Battle against Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae. *Pharmacotherapy*. 2018;38(4):444-61.

145. Sun D, Rubio-Aparicio D, Nelson K, Dudley MN, Lomovskaya O. Meropenem-Vaborbactam Resistance Selection, Resistance Prevention, and Molecular Mechanisms in Mutants of KPC-Producing *Klebsiella pneumoniae*. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2017;61(12).

146. Heo YA. Imipenem/Cilastatin/Relebactam: A Review in Gram-Negative Bacterial Infections. *Drugs*. 2021;81(3):377-88.

147. Zhanel GG, Baxter MR, Adam HJ, Sutcliffe J, Karlowsky JA. In vitro activity of eravacycline against 2213 Gram-negative and 2424 Gram-positive bacterial pathogens isolated in Canadian hospital laboratories: CANWARD surveillance study 2014-2015. *Diagnostic microbiology and infectious disease*. 2018;91(1):55-62.

148. Gomez-Simmonds A, Stump S, Giddins MJ, Annavajhala MK, Uhlemann AC. Clonal Background, Resistance Gene Profile, and Porin Gene Mutations Modulate In Vitro Susceptibility to Imipenem-Relebactam in Diverse Enterobacteriaceae. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2018;62(8).

149. Schmidt-Malan SM, Mishra AJ, Mushtaq A, Brinkman CL, Patel R. In Vitro Activity of Imipenem-Relebactam and Ceftolozane-Tazobactam against Resistant Gram-Negative Bacilli. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2018;62(8).

150. Young K, Painter RE, Raghoobar SL, Hairston NN, Racine F, Wisniewski D, et al. In vitro studies evaluating the activity of imipenem in combination with relebactam against *Pseudomonas aeruginosa*. *BMC microbiology*. 2019;19(1):150.

151. Karlowsky JA, Lob SH, Kazmierczak KM, Young K, Motyl MR, Sahn DF. In Vitro Activity of Imipenem-Relebactam against Clinical Isolates of Gram-Negative Bacilli Isolated in Hospital Laboratories in the United States as Part of the SMART 2016 Program. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2018;62(7).

152. Yang Q, Zhang H, Yu Y, Kong H, Duan Q, Wang Y, et al. In Vitro Activity of Imipenem/Relebactam Against Enterobacteriaceae Isolates Obtained from Intra-abdominal, Respiratory Tract, and Urinary Tract Infections in China: Study for Monitoring Antimicrobial Resistance Trends (SMART), 2015-2018. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2020;71(Suppl 4):S427-s35.

153. Karlowsky JA, Lob SH, Raddatz J, DePestel DD, Young K, Motyl MR, et al. In Vitro Activity of Imipenem/Relebactam and Ceftolozane/Tazobactam

Against Clinical Isolates of Gram-negative Bacilli With Difficult-to-Treat Resistance and Multidrug-resistant Phenotypes-Study for Monitoring Antimicrobial Resistance Trends, United States 2015-2017. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2021;72(12):2112-20.

154. Friedrich R, Rappold E, Bogdan C, Held J. Comparative Analysis of the Wako  $\beta$ -Glucan Test and the Fungitell Assay for Diagnosis of Candidemia and *Pneumocystis jirovecii* Pneumonia. *Journal of clinical microbiology*. 2018;56(9).

155. Lob SH, Karlowsky JA, Young K, Motyl MR, Hawser S, Kothari ND, et al. In vitro activity of imipenem-relebactam against resistant phenotypes of Enterobacteriaceae and *Pseudomonas aeruginosa* isolated from intraabdominal and urinary tract infection samples - SMART Surveillance Europe 2015-2017. *Journal of medical microbiology*. 2020;69(2):207-17.

156. Johnston BD, Thuras P, Porter SB, Anacker M, VonBank B, Snippes Vagnone P, et al. Activity of Cefiderocol, Ceftazidime-Avibactam, and Eravacycline against Carbapenem-Resistant *Escherichia coli* Isolates from the United States and International Sites in Relation to Clonal Background, Resistance Genes, Coresistance, and Region. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2020;64(10).

157. Lapuebla A, Abdallah M, Olafisoye O, Cortes C, Urban C, Quale J, et al. Activity of Meropenem Combined with RPX7009, a Novel  $\beta$ -Lactamase Inhibitor, against Gram-Negative Clinical Isolates in New York City. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2015;59(8):4856-60.

158. Balabanian G, Rose M, Manning N, Landman D, Quale J. Effect of Porins and bla(KPC) Expression on Activity of Imipenem with Relebactam in *Klebsiella pneumoniae*: Can Antibiotic Combinations Overcome Resistance? *Microbial drug resistance (Larchmont, NY)*. 2018;24(7):877-81.

159. Galani I, Souli M, Nafplioti K, Adamou P, Karaiskos I, Giamarellou H, et al. In vitro activity of imipenem-relebactam against non-MBL carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* isolated in Greek hospitals in 2015-2016. *European journal of clinical microbiology & infectious diseases: official publication of the European Society of Clinical Microbiology*. 2019;38(6):1143-50.

160. Titov I, Wunderink RG, Roquilly A, Rodríguez Gonzalez D, David-Wang A, Boucher HW, et al. A Randomized, Double-blind, Multicenter Trial Comparing Efficacy and Safety of Imipenem/Cilastatin/Relebactam Versus Piperacillin/Tazobactam in Adults With Hospital-

- acquired or Ventilator-associated Bacterial Pneumonia (RESTORE-IMI 2 Study). *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2021;73(11):e4539-e48.
161. Mashaly ME, Mashaly GE. Activity of imipenem/relebactam on *Klebsiella pneumoniae* with different mechanisms of imipenem non-susceptibility. *Iranian journal of microbiology*. 2021;13(6):785-92.
162. Wilhelm CM, Antochewis LC, Magagnin CM, Arns B, Vieceli T, Pereira DC, et al. Susceptibility evaluation of novel beta-lactam/beta-lactamase inhibitor combinations against carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* from bloodstream infections in hospitalized patients in Brazil. *Journal of global antimicrobial resistance*. 2024;38:247-51.
163. Fraile-Ribot PA, Zamorano L, Orellana R, Del Barrio-Tofiño E, Sánchez-Diener I, Cortes-Lara S, et al. Activity of Imipenem-Relebactam against a Large Collection of *Pseudomonas aeruginosa* Clinical Isolates and Isogenic  $\beta$ -Lactam-Resistant Mutants. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2020;64(2).
164. Castanheira M, Doyle TB, Deshpande LM, Mendes RE, Sader HS. Activity of ceftazidime/avibactam, meropenem/vaborbactam and imipenem/relebactam against carbapenemase-negative carbapenem-resistant Enterobacterales isolates from US hospitals. *International journal of antimicrobial agents*. 2021;58(5):106439.
165. Mushtaq S, Meunier D, Vickers A, Woodford N, Livermore DM. Activity of imipenem/relebactam against *Pseudomonas aeruginosa* producing ESBLs and carbapenemases. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. 2021;76(2):434-42.
166. Lapuebla A, Abdallah M, Olafisoye O, Cortes C, Urban C, Landman D, et al. Activity of Imipenem with Relebactam against Gram-Negative Pathogens from New York City. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2015;59(8):5029-31.
167. López-Pérez M, Haro-Moreno JM, Molina-Pardines C, Ventero MP, Rodríguez JC. Genomic Characterization of Imipenem- and Imipenem-Relebactam-Resistant Clinical Isolates of *Pseudomonas aeruginosa*. *mSphere*. 2021;6(6):e0083621.
168. Zhanel GG, Golden AR, Zelenitsky S, Wiebe K, Lawrence CK, Adam HJ, et al. Cefiderocol: A Siderophore Cephalosporin with Activity Against Carbapenem-Resistant and Multidrug-Resistant Gram-Negative Bacilli. *Drugs*. 2019;79(3):271-89.
169. Jacobs MR, Abdelhamed AM, Good CE, Rhoads DD, Hujer KM, Hujer AM, et al. ARGONAUT-I: Activity of Cefiderocol (S-649266), a Siderophore Cephalosporin, against Gram-Negative Bacteria, Including Carbapenem-Resistant Nonfermenters and Enterobacteriaceae with Defined Extended-Spectrum  $\beta$ -Lactamases and Carbapenemases. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2019;63(1).
170. Kresken M, Körber-Irrgang B, Pfeifer Y, Werner G. Activity of temocillin against CTX-M-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* from Germany. *International journal of antimicrobial agents*. 2018;51(1):159-60.
171. Kresken M, Korte-Berwanger M, Gattermann SG, Pfeifer Y, Pfennigwerth N, Seifert H, et al. In vitro activity of cefiderocol against aerobic Gram-negative bacterial pathogens from Germany. *International journal of antimicrobial agents*. 2020;56(4):106128.
172. Portsmouth S, van Veenhuyzen D, Echols R, Machida M, Ferreira JCA, Ariyasu M, et al. Cefiderocol versus imipenem-cilastatin for the treatment of complicated urinary tract infections caused by Gram-negative uropathogens: a phase 2, randomised, double-blind, non-inferiority trial. *The Lancet Infectious diseases*. 2018;18(12):1319-28.
173. Wunderink RG, Matsunaga Y, Ariyasu M, Clevenbergh P, Echols R, Kaye KS, et al. Cefiderocol versus high-dose, extended-infusion meropenem for the treatment of Gram-negative nosocomial pneumonia (APEKS-NP): a randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority trial. *The Lancet Infectious diseases*. 2021;21(2):213-25.
174. Falcone M, Tiseo G, Nicasastro M, Leonildi A, Vecchione A, Casella C, et al. Cefiderocol as Rescue Therapy for *Acinetobacter baumannii* and Other Carbapenem-resistant Gram-negative Infections in Intensive Care Unit Patients. *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2021;72(11):2021-4.
175. Sato T, Yamawaki K. Cefiderocol: Discovery, Chemistry, and In Vivo Profiles of a Novel Siderophore Cephalosporin. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2019;69(Suppl 7):S538-s43.
176. Simner PJ, Mostafa HH, Bergman Y, Ante M, Tekle T, Adebayo A, et al. Progressive Development of Cefiderocol Resistance in *Escherichia coli* During Therapy is Associated With an Increase in blaNDM-5 Copy Number and Gene Expression. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2022;75(1):47-54.
177. Bianco G, Boattini M, Cricca M, Diella L, Gatti M, Rossi L, et al. Updates on the Activity, Efficacy and Emerging Mechanisms of Resistance to Cefiderocol. *Current issues in molecular biology*.

2024;46(12):14132-53.

178. Karlowsky JA, Hackel MA, Takemura M, Yamano Y, Echols R, Sahm DF. In Vitro Susceptibility of Gram-Negative Pathogens to Cefiderocol in Five Consecutive Annual Multinational SIDERO-WT Surveillance Studies, 2014 to 2019. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2022;66(2):e0199021.

179. Kohira N, Hackel MA, Ishioka Y, Kuroiwa M, Sahm DF, Sato T, et al. Reduced susceptibility mechanism to cefiderocol, a siderophore cephalosporin, among clinical isolates from a global surveillance programme (SIDERO-WT-2014). *Journal of global antimicrobial resistance*. 2020;22:738-41.

180. Nurjadi D, Kocer K, Chanthalangsy Q, Klein S, Heeg K, Boutin S. New Delhi Metallo-Beta-Lactamase Facilitates the Emergence of Cefiderocol Resistance in *Enterobacter cloacae*. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2022;66(2):e0201121.

181. Simner PJ, Beisken S, Bergman Y, Posch AE, Cosgrove SE, Tamma PD. Cefiderocol Activity Against Clinical *Pseudomonas aeruginosa* Isolates Exhibiting Ceftolozane-Tazobactam Resistance. *Open forum infectious diseases*. 2021;8(7):ofab311.

182. Poirel L, Sadek M, Kusaksizoglu A, Nordmann P. Co-resistance to ceftazidime-avibactam and cefiderocol in clinical isolates producing KPC variants. *European journal of clinical microbiology & infectious diseases* : official publication of the European Society of Clinical Microbiology. 2022;41(4):677-80.

183. Bianco G, Boattini M, Comini S, Iannaccone M, Bondi A, Cavallo R, et al. In vitro activity of cefiderocol against ceftazidime-avibactam susceptible and resistant KPC-producing *Enterobacterales*: cross-resistance and synergistic effects. *European journal of clinical microbiology & infectious diseases* : official publication of the European Society of Clinical Microbiology. 2022;41(1):63-70.

184. Šurbatović M, Perić A, Rakić G, Jevđić J. Antibiotic treatment of critically ill patients with sepsis: From FK/FD to novel drugs. *Galenika Medical Journal*. 2023;2(5):14-22.

185. European Medicines A. Recarbrio: EPAR-public assessment report 2020. 2020.

186. Wu S, Zong Z. Aztreonam-avibactam: an option against carbapenem-resistant *Enterobacterales* with emerging resistance. *Precision clinical medicine*. 2022;5(4):pbac029.

187. Mauri C, Maraolo AE, Di Bella S, Luzzaro F, Principe L. The Revival of Aztreonam in Combination with Avibactam against Metallo- $\beta$ -Lactamase-Producing Gram-Negatives: A

Systematic Review of In Vitro Studies and Clinical Cases. *Antibiotics (Basel, Switzerland)*. 2021;10(8).

188. Karlowsky JA, Kazmierczak KM, de Jonge BLM, Hackel MA, Sahm DF, Bradford PA. In Vitro Activity of Aztreonam-Avibactam against *Enterobacteriaceae* and *Pseudomonas aeruginosa* Isolated by Clinical Laboratories in 40 Countries from 2012 to 2015. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2017;61(9).

189. Sader HS, Castanheira M, Kimbrough JH, Kantro V, Mendes RE. Aztreonam/avibactam activity against a large collection of carbapenem-resistant *Enterobacterales* (CRE) collected in hospitals from Europe, Asia and Latin America (2019-21). *JAC-antimicrobial resistance*. 2023;5(2):dlad032.

190. Rossolini GM, Stone G, Kantecki M, Arhin FF. In vitro activity of aztreonam/avibactam against isolates of *Enterobacterales* collected globally from ATLAS in 2019. *Journal of global antimicrobial resistance*. 2022;30:214-21.

191. Mushtaq S, Vickers A, Woodford N, Livermore DM. Activity of aztreonam/avibactam and ceftazidime/avibactam against *Enterobacterales* with carbapenemase-independent carbapenem resistance. *International journal of antimicrobial agents*. 2024;63(3):107081.

192. Viguier C, Bouvier M, Sadek M, Kerbol A, Poirel L, Nordmann P. Rapid Aztreonam/Avibactam NP test for detection of aztreonam/avibactam susceptibility/resistance in *Enterobacterales*. *Journal of clinical microbiology*. 2023;61(10):e0058823.

193. Yu W, Shen P, Chen Y, Zhou K, Chi X, Xiao Y. Epidemiology and Genomic Characteristics of Bloodstream Infection Caused by Carbapenem-Resistant *Klebsiella pneumoniae* With Decreased Susceptibility to Aztreonam/Avibactam in China. *Frontiers in cellular and infection microbiology*. 2022;12:926209.

194. Nordmann P, Yao Y, Falgenhauer L, Sadek M, Imirzalioglu C, Chakraborty T. Recent Emergence of Aztreonam-Avibactam Resistance in NDM and OXA-48 Carbapenemase-Producing *Escherichia coli* in Germany. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2021;65(11):e0109021.