

Η "εκδίκηση" των GRAM θετικών κόκκων

Ε. Παναγιωτάκη - Γατσούλη
Διευθύντρια Μικροβιολογικού
Τμήματος Γ.Ν. Κέρκυρας

Εισαγωγή:

Στους θετικούς κατά Gram κόκκους ανήκουν οι οικογένειες των Μικρόκοκκων, των Στρεπτόκοκκων και των Πεπτόκοκκων.

Την Ιατρική Διαγνωστική Μικροβιολογία ενδιαφέρουν κυρίως οι Σταφυλόκοκκοι από την οικογένεια των Μικρόκοκκων και οι Στρεπτόκοκκοι.

Το γένος των Σταφυλόκοκκων περιλαμβάνει πολλά είδη. Ένα από αυτά τα είδη είναι ο *Staphylococcus aureus* που είναι σαφώς καθορισμένο είδος με πολύ ειδικούς χαρακτήρες, ο πιο γνωστός από τους οποίους είναι η παραγωγή κοαγκουλάσης. Οι Σταφυλόκοκκοι που δεν παράγουν κοαγκουλάση αποτελούν την ομάδα των κοαγκουλάση αρνητικών Σταφυλοκόκκων (Co.N.S.), με μικρές βιοχημικές ή βιολογικές διαφορές μεταξύ τους.

Από πλευράς παθογένειας είναι γνωστό ότι ο *St. aureus* είναι το κατ' εξοχήν παθογόνο στέλεχος που προσβάλλει όλα τα όργανα και όλους τους ιστούς με κύρια εκδήλωση την πυώδη φλεγμονή. Οι λοιποί Σταφυλόκοκκοι, όπως ο σαπροφυτικός, ο επιδερμικός, ο αιμολυτικός κλπ. για πολλά χρόνια στο παρελθόν εθεωρούντο βακτήρια σαπροφυτικά ή ευκαιριακά παθογόνα. Σήμερα που παρουσιάζονται νέες λοιμώξεις από παλιά σαπρόφυτα μικρόβια, είναι γνωστό ότι όλοι οι κοαγκουλάση αρνητικοί σταφυλόκοκκοι είναι δυνητικά παθογόνοι και όταν αναπτύσσονται στα καλλιεργήματα πρέπει να συσχετίζονται με το ιστορικό του ασθενούς και να αξιολογούνται.

Η οικογένεια των Στρεπτόκοκκων περιλαμβάνει τους πυογόνους Στρεπτόκοκκους που κατατάσσονται με τη γνωστή κατά Lancefield ομαδοποίηση σε Α, Β, C, D κλπ., τους Εντερόκοκκους που έχουν κι αυτοί αλλάξει συμπεριφορά ως προς την παθογόνο σχέση τους με τον άνθρωπο, τον Πνευμονιόκοκκο και τους παλαιότερα ονομαζόμενους "πρασινίζοντες" Στρεπτόκοκκους ή *Viridans*, οι οποίοι μας απασχολούν ως δυνητικά παθογόνα βακτήρια, ενώ εθεωρούντο φυσιολογική χλωρίδα στο στοματοφαρυγγικό χώρο!

Η αντιμικροβιακή αγωγή:

Η αλλαγή της συμπεριφοράς των θετικών βακτηρίων είναι ένας σπουδαίος τομέας γνώσης και ενημέρωσης που αφορά κυρίως στον Εργαστηριακό γιατρό για τη σωστή εκτίμηση και αξιολόγηση του αποτελέσματος μιας καλλιέργειας. Ο Εργαστηριακός γιατρός οφείλει να εκτιμήσει ορθολογικά και να ερμηνεύσει το αποτέλεσμα, βασι-

ζόμενος στην ύπαρξη αμφίδρομης επικοινωνίας - συνεργασίας με τον κλινικό γιατρό, με τελικό όφελος και στόχο την παροχή ποιοτικών υπηρεσιών στον ασθενή. Πέραν της εκτίμησης της παθογένειας των βακτηρίων, άλλος σημαντικός τομέας γνώσης για τον Εργαστηριακό γιατρό, είναι η μελέτη της αντοχής τους στα διάφορα αντιβιοτικά, με σωστή μεθοδολογία και στη συνέχεια η αμφίδρομη και πάλι ενημέρωση και συνεργασία με τον θεράποντα γιατρό σε τρεις βασικούς άξονες:

- τη γνώση της αντιμικροβιακής δράσης
- τη γνώση της φαρμακοκινητικής και
- τη γνώση της φαρμακοδυναμικής του κάθε αντιβιοτικού.

Στο σημείο αυτό χρησιμότητα είναι η συμμετοχή του Φαρμακοποιού ο οποίος είναι γνώστης των δύο τελευταίων παραμέτρων.

Με τον όρο φαρμακοκινητική προσδιορίζεται η συμπεριφορά του ανθρώπινου σώματος στο φάρμακο.

Με τον όρο φαρμακοδυναμική περιγράφεται η συμπεριφορά του φαρμάκου στο ανθρώπινο σώμα.

Ιδιαίτερα χαρακτηριστικά των αντιβιοτικών:

Τα αντιβιοτικά, σε σχέση με τα υπόλοιπα φάρμακα έχουν την ιδιαιτερότητα ότι η φαρμακοδυναμική τους βλέπει το μικροοργανισμό και όχι τα όργανα του ανθρώπου. Επίσης έχουν ιδιαιτερότητα στη φαρμακοκινητική τους συμπεριφορά, μπορούν να δοθούν σε συνδυασμό ώστε να εξασφαλίζεται η συνέργειά τους. Στις συνδυασμένες χορηγήσεις χρειάζεται προσοχή διότι πιθανόν να υπάρχει μεταξύ τους ανταγωνιστική ενέργεια. Ο συνδυασμός των αντιβιοτικών και η συνέργειά τους αποτελούν τεράστιο θέμα στην αντιμικροβιακή αγωγή, θέμα που αναφέρεται στην φαρμακοκινητική και φαρμακοδυναμική, επειδή άλλα συμβαίνουν *in vitro* και άλλα *in vivo*. Επίσης υπάρχουν διάφορα χαρακτηριστικά για κάθε ομάδα αντιβιοτικών, των οποίων η γνώση απαιτείται πριν αποφασιστεί η χορήγησή τους, όπως π.χ. ότι οι αμινογλυκοσίδες χορηγούνται εφ' άπαξ ημερησίως, ή, όταν υπάρχει αντοχή στην Γενταμικίνη για τον Σταφυλόκοκκο αυτό σημαίνει αυτόματα ότι υπάρχει αντοχή και στις υπόλοιπες αμινογλυκοσίδες, ότι οι β-λακτάμες δίνονται σε μικρότερες και συχνότερες δόσεις, ότι δεν χορηγείται φαγητό μαζί με τα β-λακταμικά, ότι χρειάζεται ο ασθενής να πίνει πολύ νερό κλπ.

Ανεπιθύμητες ενέργειες:

Σημαντική παράμετρος για την επιλογή και χο-

ρήγηση ενός αντιβιοτικού είναι η γνώση των ανεπιθύμητων ενεργειών που μπορούν αυτά να εμφανίσουν, όπως:

- η διάρροια που αναπτύσσεται με διάφορους μηχανισμούς,
- η αναιμία διαφόρων τύπων,
- η λευκοπενία,
- η διαταραχή της αιμόστασης γιατί επηρεάζεται κάποιος από τους παράγοντες πήξης ή τα αιμοπετάλια,
- ο φαρμακευτικός πυρετός με χαρακτηριστικό του τη βραδυκαρδία,
- ορονοσία ή
- δερματικές εκδηλώσεις.

Εμπειρική θεραπεία:

Επειδή τα αντιβιοτικά αποτελούν παρέμβαση του ανθρώπου με κοινωνική και περιβαλλοντική συνιστώσα, έντονο τίθεται πλέον το ερώτημα αν είναι σωστή ιατρική απόφαση η "εμπειρική" χορήγηση αντιβιοτικών, τότε και για πόσο δίνεται.

Σήμερα υπάρχουν νέα δεδομένα τα οποία δυσκολεύουν αρκετά αυτή την απόφαση όπως και την επιτυχή έκβασή της.

Αρχικά πρέπει να ξεκαθαριστεί αν πρόκειται για λοίμωξη και στη συνέχεια να πιθανολογηθεί το παθογόνο αίτιο. Ένα λεπτομερές ιστορικό θα διευκρινίσει αν ο ασθενής:

- είναι υγιής ή όχι,
- αν έχει νεφρική ή ηπατική ανεπάρκεια,
- αν υπάρχει κύηση,
- αν συνυπάρχει αλλεργία,
- αν υπάρχουν γενετικές διαταραχές,
- αν ο ασθενής παίρνει άλλα φάρμακα για τυχόν αλληλεπιδράσεις,
- αν υπάρχει ανοσοκαταστολή.

Στην περίπτωση ανοσοκαταστολής απαιτείται η διόρθωση της ουδετεροπενίας για να μπορέσει να δράσει το αντιβιοτικό.

Επίσης δεν πρέπει να λησμονούνται:

- α) οι αντενδείξεις σε παιδιά και ηλικιωμένους και
- β) η τοξικότητα του αντιβιοτικού (φαρμακογενετική).

Για την ορθολογική επιλογή του αντιβιοτικού απαραίτητη είναι η γνώση της ευαισθησίας του παθογόνου βακτηρίου και η αντοχή του στα διαθέσιμα αντιβιοτικά.

Ανάπτυξη αντοχών:

Οι αναπτυσσόμενες αντοχές των βακτηρίων στα αντιβιοτικά εξαρτώνται από πολλούς παράγοντες, όπως:

- η ηλικία του ασθενούς,
- η παρουσία άλλων νόσων,

- η ύπαρξη γραμμών,
- η "οικογένεια" του υγειονομικού προσωπικού που περιβάλλει τον ασθενή,
- η κατανάλωση αντιβιοτικών (είναι γνωστό ότι ομάδες αντιβιοτικών όπως οι κεφαλοσπορίνες 3ης γενιάς επάγουν χρωμοσωμιακά και πλασμιδιακά γονίδια με συνέπεια τη δημιουργία αντοχής και σε άλλα αντιβιοτικά).
- η κατανάλωση κρέατος ζώων τα οποία έχουν παχυνθεί με αντιβιοτικά ή έχουν λάβει σε προληπτικές και θεραπευτικές δόσεις αντιβίωση (για τον τελευταίο αυτό παράγοντα υπάρχουν εργασίες που συμφωνούν και εργασίες που διαφωνούν).

Αντοχές που απασχολούν και ανησυχούν την ιατρική κοινότητα είναι αυτές των Gram θετικών κόκκων σε βασικά αντιβιοτικά όπως είναι οι β-λακτάμες και ακόμη πιο πέρα τα γλυκοπεπτιδία (βανκομυκίνη - τεϊκοπλανίνη). Η ανησυχία και ο έντονος προβληματισμός προκύπτουν από το γεγονός ότι οι αντοχές στους κόκκους μεταδίδονται με ανταλλαγές γενετικού υλικού. Η εξέλιξη της υπόθεσης αντοχής είναι ταχύτερη και η απειλή πολύ κοντά του να πεθάνει ο άνθρωπος από απλά κοινά αλλά πολυανθεκτικά βακτήρια.

Σταφυλόκοκκοι:

Μετά από τη χρήση της πενικιλίνης θεραπευτικά το 1941, πολύ σύντομα απομονώθηκαν στελέχη *St. aureus* που παρήγαγαν πενικιλινάση και ήταν ανθεκτικά στο αντιβιοτικό. Η εισαγωγή στη θεραπευτική των ημισυνθετικών πενικιλινών το 1961, όπως η μεθικιλίνη και η οξασιλλίνη, έδωσε αρχικά ελπίδες για την επιτυχή θεραπεία λοιμώξεων από στελέχη που ήταν ανθεκτικά στην πενικιλίνη. Το ίδιο έτος όμως ταυτοποιήθηκε το πρώτο στέλεχος *St. aureus* ανθεκτικό στη μεθικιλίνη, για να ακολουθήσει αργότερα η έξαρση των ενδοноσοκομειακών λοιμώξεων από μεθικιλίνη ανθεκτικά στελέχη M.R.S.A.

Οι M.R.S.A. (Σταφυλόκοκκοι Μεθικιλίνη ή Οξασιλλίνη ανθεκτικοί) στον Ελλαδικό χώρο φθάνουν σε συχνότητα το 50% και μας κατατάσσουν στη δεύτερη θέση σε παγκόσμια κλίμακα.

Αποτελούν δείκτη της σωστής υγιεινής ενός Νοσοκομείου και σοβαρή απειλή για τους ασθενείς. Μέλημα του Μικροβιολογικού Εργαστηρίου είναι να ανιχνεύσει τις αντοχές στο *St. aureus*, οι οποίες ενδιαφέρουν τον κλινικό γιατρό πολύ περισσότερο απ' ό,τι οι ευαισθησίες. Ιδιαίτερη προσοχή απαιτείται σε περιπτώσεις εταιρογένειας της αντοχής. Όταν υπάρχει στέλεχος Σταφυλόκοκκου με εταιρογένεια σημαίνει ότι δεν έχουν την ίδια συμπεριφορά όλα τα κύτταρα του στελέχους αυτού, με συνέπεια φαινομενικά να έχουμε ευαισθησία στην Οξασιλλίνη, να δίνεται θεραπεία

με αντισταφυλοκοκκικές πενικιλίνες, οι οποίες βοηθούν να πολλαπλασιαστούν οι ετερογενείς M.R.S.A. και να αποτύχει η θεραπεία. Ευτυχώς στην Ελλάδα το φαινόμενο της εταιρογένειας δεν έγινε ακόμη συχνό, αλλά πρέπει να υπάρχει στη σκέψη μας και να ελέγχεται.

Στο χώρο μας έχουν πρόσφατα συμφωνηθεί ορισμένοι αλγόριθμοι τους οποίους οφείλουμε οι Μικροβιολόγοι να ακολουθούμε στη διαγνωστική διαδικασία, προκειμένου να οδηγήσουμε με τα συμπεράσματά μας τον κλινικό γιατρό στη σωστή αντιμικροβιακή αγωγή.

Η αντοχή στην Οξασιλλίνη και κατά συνέπεια κατάδειξη αντοχής στα β-λακτοκομικά ενδιαφέρει και τους Co.N.S., οι οποίοι σήμερα πολύ συχνά γίνονται αίτιο νοσοκομειακών λοιμώξεων, επειδή υπάρχει μεγάλη ομολογία στο γονίδιο *mecA* και έχει αποδειχθεί η οριζόντια μεταφορά του. Και αυτοί διέπονται από ανάλογους αλγόριθμους.

Στους αλγόριθμους αυτούς αναφέρεται μια μέθοδος συγκολλητινοαντίδρασης (latex) ανίχνευσης της PBP2a, για την επιβεβαίωση της αντοχής στην Οξασιλλίνη. Αφορά στους *St. aureus*, αλλά με κάποιες τροποποιήσεις το πρωτόκολλο μπορεί να εφαρμοστεί για την ανίχνευση PBP2a και στους CoNS. Στα σωματίδια latex έχει προσροφηθεί μονοκλωνικό αντίσωμα για την PBP2a.

Η PBP2a είναι μια πενικιλινοδεσμευτική πρωτεΐνη που κωδικοποιείται από το γονίδιο *mecA* και η οποία αναλαμβάνει πλήρως τη σύνθεση της πεπτιδογλυκάνης, βασικού συστατικού του κυτταρικού τοιχώματος των βακτηρίων.

Η εξέταση με το latex μας φανερώνει αν το γονίδιο *mecA* εκφράζεται, διότι τυπικά πάντα υπάρχει.

Η σύνθεση της πεπτιδογλυκάνης επιφέρει πάχυνση του κυτταρικού τοιχώματος και έχει ως συνέπεια το μπλοκάρισμα των αντιβιοτικών. Με τον τρόπο αυτό εμποδίζεται η δράση τους και έτσι αναπτύσσονται οι αντοχές στους Σταφυλόκοκκους.

Εκτός της αναπτυσσόμενης ανθεκτικότητας των Σταφυλόκοκκων στις αντισταφυλοκοκκικές πενικιλίνες και τα β-λακταμικά, εμφανίστηκαν στελέχη με ανθεκτικότητα στα γλυκοπεπτιδία και κυρίως στη Βανκομυκίνη (VISA ή GISA). Τα γλυκοπεπτιδία αποτέλεσαν το κύριο όπλο του κλινικού γιατρού για τους MRSA από το 1958. Το 1979 αναφέρθηκαν για πρώτη φορά στελέχη CoNS με μειωμένη ευαισθησία στα γλυκοπεπτιδία και το 1997 ανακοινώθηκε στην Ιαπωνία ένα στέλεχος *St. aureus* με ανθεκτικότητα στη Βανκομυκίνη. Οι VISA χαρακτηρίζονται από πολυμορφισμό, επομένως χρειάζεται προσοχή ώστε να μην εκληφθεί ως μικτό το καλλιέργημα και αναπτύσσονται βραδέως στο 48ωρο. Για τους VISA παραμένουν ορθές επιλογές η Τριμεθοπρίμη - Κοτριμοξαζόλη, η Λινεζολίδη και η Κινοπριστίνη - Νταλφοπριστίνη.

Στο Εργαστήριο για τον έλεγχο ευαισθησίας στη Βανκομυκίνη επιβάλλεται το E-test. Η μέθοδος διάχυσης με τους δίσκους είναι λανθασμένη.

Υπάρχει πιθανότητα ο παθογόνος Σταφυλόκοκκος να παρουσιάζει στη Βανκομυκίνη **Ομοιογενή αντοχή (VISA)**, όταν η MIC είναι 4-8 mg/l και

Ετερογενή αντοχή (VISA), όταν η MIC είναι 1-4 mg/l.

Η αντοχή οφείλεται στην πάχυνση της πεπτιδογλυκάνης στο κυτταρικό τοίχωμα και την παγίδευση της Βανκομυκίνης στην περιφέρεια. Η πάχυνση οφείλεται κυρίως στο γονίδιο Van-A. Ο στόχος της Βανκομυκίνης, το διπεπτίδιο D-αλανίνη, D-αλανίνη στους Σταφυλόκοκκους δεν επιτυγχάνεται λόγω της πάχυνσης του κυτταρικού τους τοιχώματος.

Οι CoNS γενικώς παραμένουν ευαίσθητοι στη Βανκομυκίνη. Στην Τείκοπλανίνη παρουσιάστηκε 5-25% αντοχή κυρίως από τον haemolyticus και λιγότερο από τον epidermidis. Η αντοχή έχει αναπτυχθεί προφανώς λόγω της υπερκατανάλωσης της Τείκοπλανίνης έναντι της Βανκομυκίνης.

Σημειωτέον ότι η Βανκομυκίνη έχει χρησιμοποιηθεί και για την πάχυνση ζώων.

Εντερόκοκκοι:

Για τους Εντερόκοκκους τα πράγματα είναι λιγότερο απειλητικά. Οι Εντερόκοκκοι κατά κύριο λόγο αποικίζουν καθετήρες, οπότε αντιμετωπίζεται η φλεγμονή χωρίς ειδική θεραπεία με αντιβιοτικά, αλλά με αφαίρεση του καθετήρα ή καλό καθαρισμό του τραύματος. Οι Εντερόκοκκοι ενοχοποιούνται όταν αφορούν λοίμωξη σε στείρες κοιλότητες ή όταν αυτοί αναπτύσσονται στις Αιμοκαλλιέργειες. Γενικός κανόνας είναι ότι η λοίμωξη ακολουθεί μετά από ένα αποικισμό. Επομένως καταρχήν πρέπει να αντιμετωπίζεται προληπτικά ο αποικισμός.

Ανθεκτικότητα στα γλυκοπεπτίδια για τους Εντερόκοκκους είναι λιγότερο συχνή, η MIC είναι >4 mg/l και όταν εντοπισθεί πρέπει αμέσως να ειδοποιηθεί ο θεράπων γιατρός. Στους Εντερόκοκκους η αντοχή αναπτύσσεται επειδή τα γλυκοπεπτίδια δεν μπορούν να ενωθούν με το διπεπτίδιο στόχο, γιατί το δεύτερο σκέλος η D-αλανίνη αλλάζει και στη θέση του μπαίνει το D-γαλακτικό οξύ.

Ασθενείς ευάλωτοι σε Εντερόκοκκους ανθεκτικούς στα γλυκοπεπτίδια είναι κυρίως οι ασθενείς της Μ.Ε.Θ., Αιματολογικοί ασθενείς, Νεφρολογικοί, της Μ.Τ.Ν. και Ογκολογικοί ασθενείς.

Γενικά η θεραπεία των λοιμώξεων από Εντερόκοκκους γίνεται με Αμπικιλίνη ή Αμπικιλίνη και Σουλμπακτάμη και Γενταμυκίνη. Επίσης σε ανθεκτικά στελέχη μπορεί να αντιμετωπιστεί με Τείκοπλανίνη. Ο συνδυασμός Νταλφοπρισίνης - Κινο-

πρισίνης έχει μικροβιαστική ενέργεια και παρουσιάζει παρενέργειες με εμφάνιση θρόμβων σε μικρές φλέβες και μυαλγίες.

Επίσης μικροβιοστατική δράση έχει η Λινεζολίδη για τους Εντερόκοκκους, έχει ήδη εμφανιστεί αντοχή και επηρεάζει μη αναστρέψιμα το αίμα με τοξικότητα ανάλογη με τη Χλωραμφενικόλη.

Πνευμονιόκοκκος:

Ο Πνευμονιόκοκκος είναι μικρόβιο αποκλειστικά παθογόνο για τον άνθρωπο. Παρουσιάζει φυσική ευαισθησία σε β-λακτάμες, αφού γενικά οι Στρεπτόκοκκοι δεν παράγουν β-λακταμάση, εκτός από την αζδρεονάμη και τη μεκιλλινάμη. Έχει μέτρια φυσική ευαισθησία στην Οφλοξασίνη και Σιπροφλοξασίνη και είναι εκ φύσεως ανθεκτικός σε αμινογλυκοσίδες χαμηλού επιπέδου, πολυμυξίνες, Νορφλοξασίνη και Πεφλοξασίνη. Σε όλα τα ανωτέρω αντιβιοτικά έχει παρουσιαστεί επίκτητη αντοχή εκτός από τα γλυκοπεπτίδια. Για χρόνια το αντιβιοτικό επιλογής για τον Πνευμονιόκοκκο παρέμενε η Πενικιλίνη με κύριο στόχο της τις πενικιλινοδεσμευτικές πρωτεΐνες (PBPs) του κυτταρικού του τοιχώματος. Τα ανθεκτικά στην Πενικιλίνη στελέχη του βακτηρίου κατέχουν τροποποιημένες PBPs, οι οποίες έχουν μειωμένη συνάφεια προς τις β-λακτάμες. Οι τροποποιημένες αυτές πρωτεΐνες αφορούν και στη δράση της Αμπικιλίνης και Αμοκισιλίνης με ή χωρίς αναστολέα των β-λακταμασών, τις κεφαλοσπορίνες και τις καρβαπενέμες. Ανθεκτικά στελέχη Πνευμονιόκοκκου ευθύνονται κατά κύριο λόγο για συστηματικά νοσήματα και πολύ λιγότερο για πνευμονίες.

Σε ποσοστό 50% περίπου, οι Πνευμονιόκοκκοι που εμφανίζουν αντοχή στην Πενικιλίνη G, παρουσιάζουν αντοχή και σε άλλα αντιβιοτικά, όπως οι τετρακυκλίνες, η Ερυθρομυκίνη, η Χλωραμφενικόλη και οι κινολόνες, ιδίως όμως η κο-τριμοξαζόλη, μόνη ή σε συνδυασμό. Στελέχη που είναι ανθεκτικά στην Αμοξισιλίνη, είναι οπωσδήποτε ανθεκτικά και στις κεφαλοσπορίνες.

Στο Εργαστήριο ο έλεγχος ευαισθησίας για την Πενικιλίνη πρέπει να γίνεται με δίσκο Οξασιλίνης, λόγω μεγαλύτερης ευαισθησίας. Έχουν παρατηρηθεί σε μεγάλη συχνότητα στελέχη Πνευμονιόκοκκου, τα οποία δείχνουν να είναι ευαίσθητα στη Πενικιλίνη, είναι όμως ανθεκτικά στην Οξασιλίνη. Αυτό συχνά συμβαίνει σε παιδικούς πληθυσμούς κάτω των δύο ετών και είναι απειλή διασποράς ανθεκτικού Πνευμονιόκοκκου σε βρεφονηπιακούς σταθμούς.

Οι β-αιμολυτικοί Στρεπτόκοκκοι:

Οι β-αιμολυτικοί Στρεπτόκοκκοι προκαλούν σοβαρές διεισδυτικές ή και ηπιότερες λοιμώξεις, με

την πιθανότητα μεταστρεπτοκοκκικών νόσων, όπως ο ρευματικός πυρετός και η σπειραματονεφρίτιδα.

Παρουσιάζουν φυσική ευαισθησία στις β-λακτάμες, μέτρια φυσική ευαισθησία στις φλουοροκινολόνες και φυσική αντοχή στις χαμηλού επιπέδου αμινογλυκοσίδες και τις πολυμυξίνες. Η Πενικιλίνη G παραμένει το αντιβιοτικό εκλογής για τους β-αιμολυτικούς Στρεπτόκοκκους, ενώ αντοχές στην Ερυθρομυκίνη αποτελούν πρόβλημα για τους Παιδιάτρους, που σε περιπτώσεις αλλεργιών χορηγούν Ερυθρομυκίνη εναλλακτικά. Ο μηχανισμός ανάπτυξης της αντοχής κωδικοποιείται από τα *mef* γονίδια, τα οποία μεταφέρονται με μεταγωγή μεταξύ των στρεπτοκοκκικών ειδών και είναι κοινός με του Πνευμονιόκοκκου.

Πρασινίζοντες (Viridans) Στρεπτόκοκκοι:

Από τους πρασινίζοντες Στρεπτόκοκκους ενδιαφέρουν στελέχη όπως ο *S. mitis*, *S. oralis*, *S. salivarius* κλπ. που ευθύνονται για ενδοκαρδίτιδες, βακτηριακή, οστεομυελίτιδα, αποστήματα και άλλα νοσήματα. Γενικά παρουσιάζουν μεγάλη ευαισθησία στην Πενικιλίνη, που χρησιμοποιείται μόνη ή σε συνδυασμό με τη Στρεπτομυκίνη με πολύ καλά αποτελέσματα. Σε περίπτωση αλλεργίας χρησιμοποιούνται μακρολίδες και συναφή αντιβιοτικά. Ενδιάμεσες αντοχές στην Πενικιλίνη έχουν εμφανιστεί στην Ελλάδα σε ποσοστό 28,5%, ενώ οι υψηλές αντοχές καταγράφονται στο 14,5%. Τα υψηλής αντοχής στελέχη τους πρασινίζοντες Στρεπτόκοκκους βρέθηκαν να είναι ανθεκτικά σε αρκετά σημαντικό ποσοστό (41,3%) και στην Κεφοταξίμη. Η αντοχή σε μακρολίδες για τον Ελλαδικό χώρο φθάνει το 38,5% ενώ προς το παρόν δεν έχουν δημοσιευθεί στελέχη με ανθεκτικότητα στη Βανκομυκίνη¹¹.

Biofilm:

Ένας άλλος πρόσφατα πολυσυζητημένος λόγος αναποτελεσματικότητας της αντιμικροβιακής θεραπείας είναι η οργάνωση των Σταφυλοκόκκων (*aureus* και *epidermidis*) και των Εντεροκόκκων σε βιομεμβράνες, επάνω σε όλα τα βιοϊατρικά υλικά, όπως γραμμές, ουροκαθετήρες και διάφορα προσθετικά υλικά. Τα βακτήρια συρρέουν έχοντας αντίληψη της πυκνότητάς τους, δημιουργούν μια οργανωμένη κοινωνία και περιβάλλονται από ένα βλενώδες εξωκυττάριο στρώμα πολυμερών ουσιών, το γλυκοκάλυκα. Η δημιουργία της βιομεμβράνης οφείλεται σε εντολή γονιδίων των βακτηρίων. Η εντολή αυτή μεταδίδεται με την κυτταρο-κυτταρική επικοινωνία μεταξύ των μικροοργανισμών. Η προσκόλληση σε οποιαδήποτε επιφάνεια και η δημιουργία της βιομεμβράνης είναι μη αντιστρεπτή κατάσταση. Το πάχος της

βιομεμβράνης κυμαίνεται από 50-500 νανομικρά. Βρίσκεται σε δυναμική κατάσταση και μεταβάλλεται συνεχώς.

Τα βακτήρια, μετά τη δημιουργία της βιομεμβράνης αλλάζουν εντελώς τον οργανισμό τους, γίνονται καινούριες μορφές που μπορούν να ταξιδεύουν και να απομακρύνονται μεταφέροντας τις γονιδιακές εντολές σε νέες κοινωνίες.

Αποτέλεσμα αυτής της οργάνωσής τους είναι αφενός να προστατεύονται από τη φαγοκυττάρωση, κύριο αμυντικό μηχανισμό του οργανισμού μας, αφετέρου η αντιβίωση να δρα σε μέρος μόνο του μικροβιακού πληθυσμού, αυτό που κινείται και ταξιδεύει έξω από τις μεμβράνες, ενώ ο πληθυσμός που είναι οργανωμένος μένει άθικτος, αναπτύσσει άμυνα κατά του αντιβιοτικού και γίνεται ανθεκτικός με αυξημένη μάλιστα λοιμογόνο δράση. Σύμφωνα με το CDC 65% των λοιμώξεων οφείλονται σε οργανωμένους σε βιομεμβράνες πληθυσμούς βακτηρίων.

Η αντιμετώπιση αυτών των περιπτώσεων αλλάζει αφού η χημειοθεραπευτική αγωγή δεν έχει αποτέλεσμα και η λοίμωξη δεν ελέγχεται παρά τη χορήγηση των αντιβιοτικών σύμφωνα με τις MIC και το αντιβιογράμμα από το εργαστήριο. Είναι γνωστό πρακτικά ότι τα συμπτώματα υποχωρούν μόλις αφαιρεθούν τα υπάρχοντα βιοϊατρικά υλικά. Αυτό σαφώς συμβαίνει γιατί καταστρέφονται οι βιομεμβράνες. Πρόληψη για τις καταστάσεις αυτές είναι η υγιεινή, η αντισηψία και η σύνεση στη χρήση των συνθετικών υλικών.

Συμπεράσματα:

- Μετά από όλα τα προαναφερθέντα αντιλαμβανόμαστε όλοι πλέον τη νέα μορφή απειλής.
- Οι αντοχές αναπτύσσονται ραγδαία και ανεξέλεγκτα, δημιουργώντας οξεία προβλήματα στη θεραπευτική με ταχύτατη χρωμοσωματική και πλασμιδιακή μεταφορά της αντοχής μεταξύ των διαφόρων ειδών.
- Τα βακτήρια παράγουν νέα είδη ενζύμων για να επιβιώσουν, όπως οι εκτεταμένου φάσματος β-λακταμάσες (ESBL), ή νέα είδη παλαιών ενζύμων με διευρυμένες δυνατότητες αναστολής.

Όλα τα στελέχη των Σταφυλόκοκκων και Εντερόκοκκων που έχουν αναπτύξει αντοχή στα γλυκοπεπίδια σε βαριές λοιμώξεις, προέρχονται από στελέχη που είχαν καταρχήν ανθεκτικότητα στην Οξασαλλίνη.

Σταφυλόκοκκοι ανθεκτικοί στην Οξασαλλίνη, εύκολα γίνονται πολυανθεκτικά στελέχη, με αντοχές στις αμινογλυκοσίδες, μακρολίδες, λινκοσαμίνες, κινολόνες και φουσιδικό οξύ. Αυτό μπορεί να συμβεί κυρίως σε Νοσοκομειακά στελέχη, γιατί η προίχη μες είναι δυνατόν να ενσωματώσει και άλλα γονίδια αντοχής. Η λοιμογόνος δράση

και η πολυαντοχή του παθογόνου Σταφυλόκοκκου κυρίως προβάλλει την ύπαρξη ενός μεγάλου προβλήματος για τους νοσηλευόμενους ασθενείς αλλά και για την κοινότητα, με την πιθανότητα εύκολης διασποράς του εκτός Νοσοκομείων.

- Τα γονίδια Van-A που κωδικοποιούν την αντοχή στα γλυκοπεπτιδία, είναι μεταβιβάσιμα, με συνέπεια την εύκολη εξάπλωση της αντοχής.
 - Η σταδιακή ανάπτυξη αντοχών απαιτεί ορθολογική επιλογή εμπειρικών θεραπειών για τις πρώτες ημέρες και ταχεία εργαστηριακή διάγνωση.
 - Το σοβαρό θέμα της αντιμικροβιακής συνέργειας απαιτεί ελαχιστοποίηση των αναγκών για συνδυασμούς αντιβιοτικών, αφού αποδεδειγμένα το αντιβιοτικό επιλέγει την αντοχή, επειδή σκοτώνει τους ευαίσθητους κλώνους αφήνοντας ανέπαφους τους ανθεκτικούς. Μία δόση αντιβιοτικού αρκεί για να επιλέξει ανθεκτικούς μικροοργανισμούς στη χλωρίδα του ασθενή¹.
- Από τα παραπάνω καταδεικνύεται σαφώς ότι, πριν φθάσει το ανθρώπινο γένος να αφανίζεται από απλούς πολυανθεκτικούς μικροοργανισμούς, ορθό είναι ο ιατρικός και φαρμακευτικός κόσμος να δείξει την απαιτούμενη ευαισθησία.
- Οι κλινικοί γιατροί οφείλουν να μάθουν να στέλνουν καλλιέργειες.
 - Τα δείγματα που στέλνονται πρέπει να είναι κατάλληλα και η μεταφορά τους σωστή και έγκαιρη.
 - Τα εργαστήρια οφείλουν να εργάζονται σωστά και να απαντούν στον κλινικό γιατρό με σωστό περιορισμένο αντιβιογράμμα.
 - Κάθε ιδιαιτερότητα που επισημαίνεται από τον εργαστηριακό ή τον κλινικό γιατρό πρέπει να σημειώνεται.
 - Η γνώση του ιστορικού του ασθενούς είναι απαραίτητη, να γνωρίζει δηλαδή ο κλινικός γιατρός με τι ασθενή έχει να κάνει.
 - Η γνώση της φαρμακοκινητικής και φαρμακοδυναμικής των αντιβιοτικών είναι επίσης απαραίτητη. Πάντα να υπάρχουν στο μυαλό του κλινικού γιατρού τα δύσκολα διαμερίσματα που πρέπει να φθάσει η θεραπεία σε επαρκή επίπεδα.
 - Βασικός κανόνας είναι η ορθότερη επιλογή με το αμεσότερο αποτέλεσμα και, τηρουμένων των θεραπευτικών απαιτήσεων να μην αναπτύσσονται αντοχές.
 - Στην περίπτωση χημειοπροφύλαξης απαιτείται σωστή διάρκεια με απόλυτη τήρηση των διεθνών κανόνων και οδηγιών που την διέπουν, ανά περίπτωση.

Τη σημερινή πραγματικότητα διεθνώς εκφράζουν οι παρακάτω αριθμοί:

Το 15% όλων των φαρμάκων είναι αντιβιοτικά.

Το 50% των χορηγούμενων αντιβιοτικών είναι ακατάλληλα και

το 30-60% των χρησιμοποιούμενων αντιβιοτι-

κών είναι για χημειοπροφύλαξη.

Άμεσες παρεμβάσεις που απαιτούνται για την αντιμετώπιση του όλου προβλήματος είναι:

- Η συνεχιζόμενη εκπαίδευση του υγειονομικού κόσμου
- Η φροντίδα της υγιεινής στα Νοσοκομεία για αποφυγή της διασποράς ανθεκτικών μικροβίων
- Η βελτίωση της συνταγογράφησης και
- Η αποδοχή ότι δεν πρόκειται για αστυνόμευση, αλλά ότι οφείλουμε να αποδεχθούμε τον έλεγχο και την υποχρέωση της τεκμηρίωσης για ό,τι κάνουμε, ως ώριμοι άνθρωποι.

Βιβλιογραφία

1. Α. Αρσένη: Μικροβιολογία. Θεωρία - Πράξη.
 2. Ελληνική Μικροβιολογική Εταιρία, Τομέας Δημόσιας Υγείας Εθνικής Σχολής Δημόσιας Υγείας, 1ο Εθνικό Συνέδριο Κλινικής Μικροβιολογίας, Κλινικό Φροντιστήριο "Το αντιβιογράμμα και η ερμηνεία του στο Εργαστήριο και την κλινική πράξη", Αθήνα, 1 Φεβρουαρίου 2003.
- † Α. Αρσένη: Μικροβιολογία. Θεωρία - Πράξη.
 - ‡ Κλινικό φροντιστήριο "Το αντιβιογράμμα και η ερμηνεία του στο εργαστήριο και στην κλινική πράξη", 1ο Εθνικό Συνέδριο Κλινικής Μικροβιολογίας, Αθήνα 1/02/03.
 - Οδηγίες για την εφαρμογή της στρατηγικής ορθής χρήσης αντιβιοτικών στον έλεγχο της ευαισθησίας των μικροβίων στα αντιβιοτικά. Κ.Ε.Ε.Λ., ΕΠ.Ε.Ν.Λ., Γραφείο Νοσοκομειακών Λοιμώξεων, μικροβιακής αντοχής και στρατηγικής χρήσης αντιβιοτικών, Αθήνα, Νοέμβριος 2002.