

A. ANTIMIKROBIAKA GIA LOIMΩΞEIS AΠO ANΘEKTIKA GRAM-APNHHTIKA BAKTHPIA

A. ANTIMICROBIALS FOR INFECTIONS BY RESISTANT GRAM-NEGATIVE BACTERIA

.....

ΑΡΧΕΙΑ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ 2019, 36(Συμπλ 1):12-17
ARCHIVES OF HELLENIC MEDICINE 2019, 36(Suppl 1):12-17
.....

ΚΕΦΤΟΛΟΖΑΝΗ/ΤΑΖΟΜΠΑΚΤΑΜΗ

E. Αιμονιώτου-Γεωργίου

Μονάδα Εντατικής Θεραπείας, Γενικό Νοσοκομείο
Θεσσαλονίκης «Άγιος Δημήτριος»

Η κεφτολοζάνη είναι βακτηριοκτόνος κεφαλοσπορίνη ε' γενεάς και αναστέλλει τη σύνθεση του κυτταρικού τοιχώματος συνδεόμενη με τις πρωτεΐνες που συνδέονται με τις πενικιλίνες (PBP). Πιο συγκεκριμένα, αναστέλλει τις PBP1b, PBP1c, PBP3 της *Pseudomonas aeruginosa* και την PBP3 της *Escherichia coli*. Η ταζομπακτάμη είναι ένας αναστολέας των β-λακταμασών που συνδέεται τόσο με χρωμοσωμικές όσο και με πλασμιδικές λακταμάσες. Ο συνδυασμός της ταζομπακτάμης με την κεφτολοζάνη καθιστά το φάρμακο ισχυρό αντιψευδομοναδικό αλλά και πολύ δραστικό έναντι των συνήθων εντεροβακτηριακών που παράγουν β-λακταμάσες ευρέος φάσματος (ESBLs). Η κεφτολοζάνη διατηρεί τη δραστικότητά της έναντι και όλων των μηχανισμών αντοχής της *P. aeruginosa* δηλαδή της απώλειας των ποριών, της παραγωγής των β-λακταμασών και των αντλιών εκροής. Η ταζομπακτάμη αναστέλλει τις β-λακταμάσες τάξης CTX-M, SHV, TEM αλλά όχι τις καρβαπενεμάσες της *Klsebsiella pneumoniae* (KPCs) και τις μεταλλο-β-λακταμάσες (MBL)¹.

Ο συνδυασμός κεφτολοζάνης/ταζομπακτάμης έχει χρόνο ημίσειας ζωής 2,7 ώρες και η φαρμακοκινητική του είναι δοσοεξαρτώμενη και γραμμική. Συνδέεται κατά 21% με τις πρωτεΐνες του πλάσματος και δεν αλληλεπιδρά με τα ηπατικά ενζυμικά συστήματα, οπότε και δεν χρειάζεται τροποποίηση της δόσης στην ηπατική δυσλειτουργία. Έχει μικρό όγκο κατανομής κι έτσι πρακτικά έχει μεγαλύτερη δράση στην εστία της λοίμωξης. Απεκκρίνεται από τους νεφρούς και γι' αυτό και απαιτείται τροποποίηση της δόσης ανάλογα με την κάθαρση της κρεατινίνης. Σε ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης μεγαλύτερη από 50 ml/min, η δοσολογία είναι 1,5 g ανά 8ωρο. Όταν η κάθαρση κρεατινίνης είναι μεταξύ 30 και 50 ml/min η δόση προσαρμόζεται στο μισό, δηλαδή στα 750 mg κάθε 8 ώρες, ενώ όταν η κάθαρση είναι μεταξύ 15 και 29 ml/min, η δόση που ενδείκνυται είναι 375 mg κάθε 8 ώρες. Σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια

τελικού σταδίου η δόση φόρτισης είναι 750 mg και ακολουθείται από δόση συντήρησης 150 mg².

Οι βασικές εγκριτικές μελέτες για την κυκλοφορία του φαρμάκου είναι δύο και είναι γνωστές με τα ακρωνύμια ASPECT-clAI και ASPECT-cUTI (πίν. 1). Η πρώτη αφορά στη θεραπεία των ενδοκοιλιακών λοιμώξεων και η δεύτερη στη θεραπεία των λοιμώξεων του ουροποιητικού. Και οι δύο μελέτες είχαν σχεδιασμό μη-κατωτερότητας. Στην ASPECT-clAI η κεφτολοζάνη/ταζομπακτάμη χορηγήθηκε σε συνδυασμό με τη μετρονιδαζόλη και συγκρίθηκε με τη μεροπενέμη στη θεραπεία των επιπλεγμένων ενδοκοιλιακών λοιμώξεων. Τα δύο φάρμακα είχαν παρόμοια αποτελεσματικότητα στην κλινική ίαση και στην αποτελεσματικότητα έναντι των παθογόνων που παράγουν ESBLs³. Στην ASPECT-cUTI, χρησιμοποιήθηκε η λεβοφλοξασίνη ως φάρμακο σύγκρισης. Στη μελέτη αυτή αξιολογήθηκε από τους ερευνητές ένα συνδυαστικό πρωτογενές καταληκτικό σημείο το οποίο περιλάμβανε παράλληλα την κλινική ίαση με τη μικροβιολογική εκρίζωση στην επίσκεψη ελέγχου της θεραπείας (TOC, test-of-cure). Διαπιστώθηκε κατά 8,5% στατιστική ανωτερότητα της κεφτολοζάνης/ταζομπακτάμης συγκριτικά με τη λεβοφλοξασίνη (95% όρια αξιοπιστίας 2,3 ως 14,6%)⁴. Στη μελέτη αυτή φάνηκε πως με την κεφτολοζάνη/ταζομπακτάμη υπήρξε ανώτερη μικροβιολογική εκρίζωση των στελεχών *E. coli* που παρήγαγαν ESBLs⁵. Οι συχνότερες ανεπιθύμητες ενέργειες που περιγράφηκαν στο 1-5% των ασθενών είναι ναυτία, διάρροια, κεφαλαλγία, πυρετός, δυσκοιλιότητα, αύπνια, έμετος, αναφυλαξία και ψευδομεμβρανώδης κολίτιδα^{3,4}.

Με βάση αυτές τις δύο εγκριτικές μελέτες το σκεύασμα συμπεριλήφθηκε στις Διεθνείς Κατευθυντήριες Οδηγίες του 2017 για τις επιπλεγμένες ενδοκοιλιακές λοιμώξεις ως εμπειρική θεραπεία σε βαρέως πάσχοντες ασθενείς με ενδονοσοκομειακή λοίμωξη και ως μέρος της πολιτικής διαφύλαξης των καρβαπενεμών και στις Διεθνείς Κατευθυντήριες Οδηγίες του 2017 για τις επιπλεγμένες λοιμώξεις του ουροποιητικού². Η συνιστώμενη διάρκεια θεραπείας είναι 4 ως 14 ημέρες στις ενδοκοιλιακές λοιμώξεις και 7 ημέρες για τις λοιμώξεις του ουροποιητικού. Αντένδειξη χορήγησης είναι η αλλεργία στις κεφαλοσπορίνες και στην πενικιλίνη.

Αναμένεται να ολοκληρωθούν τον Ιούνιο 2018, οι μελέ-

Πίνακας 1. Σύνοψη της κλινικής αποτελεσματικότητας των νεότερων αντιμικροβιακών για λοιμώξεις από ανθεκτικά Gram-αρνητικά βακτήρια.

Βιβλ.	Λοίμωξη	Φάρμακο (ασθενείς που αναλύθηκαν)	Πρωτογενές καταληκτικό σημείο	Συχνότερες ανεπιθύμητες ενέργειες
3	cIAI	Κεφτολοζάνη/ταζομπακτάμη + μετρονιδαζόλη (n= 389) Μεροπενέμη (n= 417)	ΐαση στην TOC: 83,0% έναντι 87,3%	Ναυτία 7,9% έναντι 5,8% Διάρροια 6,2% έναντι 5,0% Έμετοι 3,3% έναντι 4,0%
4	cUTI-AP	Κεφτολοζάνη/ταζομπακτάμη (n= 398) Λεβοφλοξασίνη (n= 402)	Λύση συμπτωμάτων και μικροβιολογική ανταπόκριση στην TOC: 76,9% έναντι 68,4%	Κεφαλαλγία (5,8% έναντι 4,9%) Δυσκοιλιότητα (3,9% έναντι 3,2%) Ναυτία (2,8% έναντι 1,7%)
7	cIAI	Κεφταζιντίμη/αβιμπακτάμη + μετρονιδαζόλη (n= 413) Μεροπενέμη (n= 410)	ΐαση στην TOC: 81,6% έναντι 85,1%	Διάρροια 7,6% έναντι 3,2% Ναυτία 6,8% έναντι 4,5% Έμετοι 4,5% έναντι 1,9%
8	cUTI-AP	Κεφταζιντίμη/αβιμπακτάμη (n= 393) Ντοριπενέμη (n= 417)	Κατά FDA Λύση συμπτωμάτων την ημέρα 5: 70,2% έναντι 66,2% Λύση συμπτωμάτων και μικροβιολογική ανταπόκριση στην TOC: 71,2% έναντι 64,5% Κατά EMA: μικροβιολογική εκρίζωση στην TOC 77,4% έναντι 71,0%	Κεφαλαλγία (7,4% έναντι 7,9%) Ναυτία (2,9% έναντι 2,0%) Διάρροια (2,7% έναντι 1,2%)
9	cUTI-AP ή cIAI από ανθεκτικά παθογόνα στην κεφταζιντίμη	Κεφταζιντίμη/αβιμπακτάμη (n= 144) Βέλτιστη εναλλακτική αγωγή (n= 137)	Λύση συμπτωμάτων στην TOC: 91% έναντι 91%	Ναυτία (3% έναντι 6%) Έμετοι (3% έναντι 1%) Διάρροια (2% έναντι 5%)
10	ΝΠ, ΠΣΜΑ	Κεφταζιντίμη/αβιμπακτάμη (n= 257) Ντοριπενέμη (n= 270)	Λύση συμπτωμάτων στην TOC: 83,8% έναντι 79,6%	Διάρροια 15,1% έναντι 15,4% Υποκαλιαιμία 10,6% έναντι 8,2% Αναιμία 6,2% έναντι 4,5%

Συντομογραφίες: cIAIs: επιπλεγμένες ενδοκοιλιακές λοιμώξεις, cUTI-AP: επιπλεγμένες λοιμώξεις ουροποιητικού συστήματος συμπεριλαμβανομένης της οξείας πυελονεφρίτιδας, EMA: European Medicines Agency, FDA: Οργανισμός Food and Drug Administration ΗΠΑ, TOC: test-of-cure, ΝΠ: νοσοκομειακή πνευμονία, ΠΣΜΑ: πνευμονία συνδεόμενη με το μηχανικό αερισμό

τες φάσεις III του φαρμάκου σε ασθενείς με ενδοκοιλιακή πνευμονία είτε σχετιζόμενη με τον αναπνευστήρα είτε όχι, με πρωτογενές καταληκτικό σημείο τη θνητότητα στις 28 μέρες.

Corresponding author:

E. Aimoniou-Georgiou
Intensive Care Unit, "Aghios Dimitrios" Thessaloniki General Hospital, Greece
e-mail:aimoniot@yahoo.gr

ABSTRACT

Ceftolozane/tazobactam

E. AIMONIOU-GEORGIU

Intensive Care Unit, "Aghios Dimitrios" Thessaloniki General Hospital, Greece

Archives of Hellenic Medicine 2019, 36(Suppl 1):12–13

Ceftolozane/tazobactam is a new combination of the 5th generation cephalosporin ceftolozane with the β-lactamase inhibitor tazobactam being active against *Pseudomonas aeruginosa* and enterobacteria producing extended-spectrum β-lactamases. Following two large scale phase III programs, the combination is registered for the management of complicated urinary tract infections including acute pyelonephritis and of complicated intraabdominal infections. The full drug profile is discussed.

ΚΕΦΤΑΖΙΝΤΙΜΗ/ΑΒΙΜΠΑΚΤΑΜΗ

Β. Θεοδώρου, Β. Παπαϊωάννου, Ι. Πνευματικός

Κλινική Εντατικής Θεραπείας, Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Αλεξανδρούπολης

Η κεφταζιντίμη-αβιμπακτάμη αποτελεί ένα συνδυασμό του γνωστού αντιβιοτικού κεφταζιντίμης, μιας κεφαλοσπορίνης 3^{ης} γενιάς, με ένα νέο αναστολέα β-λακταμασών, την αβιμπακτάμη. Η αβιμπακτάμη αποτρέπει την υδρόλυση και αποκαθιστά τη δραστηριότητα της κεφταζιντίμης κατά των λοιμώξεων από πολυανθεκτικά στελέχη *Enterobacteriaceae* και *Pseudomonas aeruginosa*. Είναι ένας καινοτόμος, αναστολέας των β-λακταμασών, που δεν περιέχει β-λακταμικό πυρήνα και ανήκει σε μία νέα χημική κατηγορία τα διαζαδικυκλοοκτάνια (DABCOs). Ο καινοτόμος μηχανισμός δράσης

και το μικρό της μοριακό βάρος, έχουν ως αποτέλεσμα ισχυρότερη δράση και ευρύτερο φάσμα αναστολής των β-λακταμασών συγκριτικά με τους β-λακταμικούς αναστολείς, κλαβουλανικό οξύ και ταζομπακτάμη. Αναστέλλει τις β-λακταμάσες τάξης A, C κατά Ambler, όπως ESBLs και KPCs, κάποια ένζυμα της τάξης D, ενώ δεν αναστέλλει τις MBL⁶.

Στο αντιμικροβιακό της φάσμα περιλαμβάνονται στελέχη εντεροβακτηριακών (*Enterobacter cloacae*, *Enterobacter aerogenes*, *E. coli*, *Klebsiella oxytoca*, *K. pneumoniae*, *Morganella morganii*, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Providencia rettgeri*, *Serratia marcescens*, *Citrobacter freundii* και *Citrobacter koseri*) και *P. aeruginosa*. Τα ακόλουθα παθογόνα δεν περιλαμβάνονται στο αντιμικροβιακό της φάσμα: *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus spp.*, αναερόβια στελέχη *Clostridium spp.*, *Prevotella spp* και *Bacteroides fragilis* και Gram-αρνητικά μη ζυμογόνα στελέχη *Acinetobacter spp* και *Stenotrophomonas maltophilia*.

Η κεφταζινίμη και η αβιμπακτάμη έχουν ανάλογα φαρμακοκινητικά χαρακτηριστικά και δεν αλληλεπιδρούν όταν συγχωρηθούν. Οι δύο ουσίες έχουν μικρό βαθμό σύνδεσης με τις πρωτεΐνες (<10%), μικρό χρόνο ημίσειας ζωής (2 ώρες), δε μεταβολίζονται και απεκκρίνονται με νεφρική κάθαρση σε ποσοστό 90-100%. Η συγκέντρωσή τους στο υγρό που επαλείφει τις κυψελίδες (epithelial lining fluid) είναι περίπου 30% αυτής του πλάσματος. Ο δείκτης φαρμακοκινητικής/φαρμακοδυναμικής (PK/PD) που σχετίζεται καλύτερα με την αντιμικροβιακή δράση είναι ο χρόνος συγκέντρωσης του ελεύθερου φαρμάκου πάνω από την ελάχιστη ανασταλτική πυκνότητα (T >MIC) για την κεφταζινίμη και ο χρόνος συγκέντρωσης πάνω από την κρίσιμη ουδό συγκέντρωσης (T >CT) για την αβιμπακτάμη, όπου CT είναι η ελάχιστη συγκέντρωση της αβιμπακτάμης που αναστέλλει τις β-λακταμάσες. Η προτεινόμενη δοσολογία της κεφταζινίμης/αβιμπακτάμης για ενήλικες με κάθαρση κρεατινίνης μεγαλύτερη από 50 ml/min είναι 2 g/0,5 g κάθε 8 ώρες, σε χρόνο έγχυσης 2 ώρες. Σε ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης μεταξύ 30 και 50 ml/min η προτεινόμενη δόση είναι 1 g /0,25 g κάθε 8 ώρες, σε χρόνο έγχυσης 2 ώρες. Η κεφταζινίμη και η αβιμπακτάμη απομακρύνονται με την αιμοδιύλιση και προτείνεται η χορήγηση του φαρμάκου μετά την ολοκλήρωσή της. Δεν υπάρχουν ικανοποιητικά δεδομένα για τη χορήγηση του αντιβιοτικού σε ασθενείς με συνεχή νεφρική υποκατάσταση. Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ηπατική δυσλειτουργία. Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες που εμφανίστηκαν σε ≥5% των ασθενών ήταν η θετική άμεση δοκιμασία Coombs, η ναυτία και η διάρροια.

Επτά διεθνείς, προοπτικές, πολυκεντρικές, τυχαιοποιημένες μελέτες φάσης III μη-κατωτερότητας έχουν διεξαχθεί

για την αξιολόγηση της κλινικής αποτελεσματικότητας της κεφταζινίμης/αβιμπακτάμης. Αυτές είναι (Πίν. 1): α) μελέτες RECLAIM 1, 2 και 3⁷ στις οποίες συνολικά 1.507 ενήλικες ασθενείς με επιπλεγμένες ενδοκοιλιακές λοιμώξεις (cIAI) τυχαιοποιήθηκαν σε λήψη κεφταζινίμης/αβιμπακτάμης με μετρονιδαζόλη ή μεροπενέμη. Πρωτογενές καταληκτικό σημείο ήταν η κλινική ίαση στις 30 ημέρες στην επίσκεψη TOC. Η μέση βαθμολογία APACHE II score ήταν μικρότερη από 10 στο 80% των ασθενών, μεγάλο ποσοστό ασθενών (>40%) έπασχε από διάτρηση σκληροκοιτιδίου ή περι-σκληροκοιτιδίου απόστημα και 4% των ασθενών είχε συνοδό βακτηριαιμία. Από τα παθογόνα που απομονώθηκαν, κυρίως *E. coli* και *K. pneumoniae*, το 13,5% ήταν ανθεκτικά στην κεφταζινίμη. Η κεφταζινίμη/αβιμπακτάμη δεν αναδείχθηκε κατώτερη από τη μεροπενέμη στον κλινικά και μικροβιολογικά αξιολογήσιμο πληθυσμό. Στον υπο-πληθυσμό των ασθενών με μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης μικρότερη από 50 ml/min) καταγράφηκε μία τάση ανωτερότητας υπέρ της μεροπενέμης. Μετά το τέλος της μελέτης ακολούθησε επίσημη αναθεώρηση της δοσολογίας του φαρμάκου σε ασθενείς με μέτρια ή σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια. β) μελέτες RECAPTURE 1 και 2⁸ στις οποίες συνολικά 1.033 ενήλικες ασθενείς με επιπλεγμένη λοίμωξη ουροποιητικού (cUTI) ή οξεία πυελονεφρίτιδα, μετά από τυχαιοποίηση έλαβαν κεφταζινίμη/αβιμπακτάμη ή ντοριπενέμη. Πρωτογενή καταληκτικά σημεία ήταν η κλινική και μικροβιολογική ανταπόκριση, την ημέρα 5 και TOC. Από τους ασθενείς των δυο ομάδων >90% είχαν φυσιολογική νεφρική λειτουργία (CrCl >50 mL/min), μικρό ποσοστό είχε βακτηριαιμία (<10%), ενώ το 80% των παθογόνων ήταν ευαίσθητα στην κεφταζινίμη. Η ανάλυση των αποτελεσμάτων έδειξε μη κατωτερότητα της κεφταζινίμης/αβιμπακτάμης σε σύγκριση με την ντοριπενέμη, τόσο στο συνολικό πληθυσμό, όσο και στις υποομάδες των ασθενών. γ) Μελέτη REPRISE⁹ στην οποία 333 ενήλικες ασθενείς με cUTI ή cIAI από στελέχη *Enterobacteriaceae* και/ή *P.aeruginosa* ανθεκτικά στην κεφταζινίμη, έλαβαν μετά από τυχαιοποίηση κεφταζινίμη/αβιμπακτάμη με μετρονιδαζόλη ή τη βέλτιστη διαθέσιμη θεραπεία, κυρίως καρβαπενέμες (97%). Η κλινική ίαση ήταν παρόμοια στις δύο ομάδες ασθενών. δ) Μελέτη REPROVE¹⁰ στην οποία 817 ασθενείς ενήλικες με νοσοκομειακή πνευμονία ή πνευμονία που συνδέεται με το μηχανικό αερισμό έλαβαν τυχαιοποιημένα κεφταζινίμη/αβιμπακτάμη ή μεροπενέμη. Οι ασθενείς και των δύο ομάδων έλαβαν και ανοιχτή εμπειρική θεραπεία με λινεζολίδη και αμινογλυκοσιδία. Πρωτογενές καταληκτικό σημείο ήταν το ποσοστό κλινικής ίασης 20 ημέρες μετά την τυχαιοποίηση. Συνολικά 28% των παθογόνων δεν ήταν ευαίσθητα στην κεφταζινίμη, δύο απομονωθέντα στελέχη *K. pneumoniae* και εννέα απομονωθέντα στελέχη *P. aerugi-*

nosa δεν ήταν ευαίσθητα στην κεφταζινίμη/αβιμπακτάμη, ενώ πέντε απομονωθέντα στελέχη *K. pneumoniae* και 31 απομονωθέντα στελέχη *P. aeruginosa* δεν ήταν ευαίσθητα στη μεροπενέμη. Η ανάλυση των αποτελεσμάτων ανέδειξε μη κατωτερότητα της κεφταζινίμης/αβιμπακτάμης έναντι της μεροπενέμης στη θεραπεία των ασθενών.

Βάση των ανωτέρω μελετών, η κεφταζινίμη/αβιμπακτάμη έχει ως θεραπευτικές ενδείξεις τις cIAls, τις cUTIs συμπεριλαμβανομένης της πνευμονοφρίτιδας, τη νοσοκομειακή πνευμονία (HAP) και την πνευμονία που σχετίζεται με το μηχανικό αερισμό και τις λοιμώξεις από αερόβια - Gram αρνητικά μικρόβια, σε ασθενείς με περιορισμένες θεραπευτικές επιλογές.

ABSTRACT

Ceftazidime/avibactam

V. THEODOROU, V. PAPAIOANNOU, I. ΠΝΕΥΜΑΤΙΚΟΣ
Intensive Care Unit, Alexandroupolis University
Hospital, Greece

Archives of Hellenic Medicine 2019, 36(Suppl 1):13–15

The combination of ceftazidime/avibactam retains excellent in vitro activity against enterobacteria producing extended-spectrum β-lactamases and KPC- and OXA-48 carbapenemases but lacks efficacy against isolates producing metallo-β-lactamases. It remains highly potent against *Pseudomonas aeruginosa*. It is currently registered for the management of complicated urinary tract infections, of complicated intraabdominal infections, of hospital-acquired pneumonia and of infections by multidrug-resistant Gram-negative bacteria with limited other treatment options.

Corresponding author:

V. Theodorou, Intensive Care Unit, Alexandroupolis University Hospital, Greece
E-mail: vassiliki.theodorou@gmail.com

ΚΟΛΙΣΤΙΝΗ

Χ. Τασιούδης

Μονάδα Εντατικής Θεραπείας, Γενικό Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης «Γ. Γεννηματάς»

Η κολιστίνη, η πιο ευρέως χρησιμοποιούμενη πολυμυξίνη, εισήχθη αρχικά στη θεραπευτική τη δεκαετία του

1950 αλλά αντικαταστάθηκε τη δεκαετία του 70 λόγω νεφροτοξικότητας από άλλα λιγότερο τοξικά σκευάσματα. Παρέμεινε ανενεργή για πολλά χρόνια ως το 2000 οπότε και χρονολογείται η αναγέννηση της για την ανάγκη της αντιμετώπισης λοιμώξεων από ανθεκτικά Gram-αρνητικά στελέχη¹. Η μορφή που χρησιμοποιείται για ενδοφλέβια χορήγηση είναι ένα αδρανές προ-φάρμακο, η νατριούχος κολιστιμεθάτη (CMS) που αποτελεί το λιγότερο τοξικό παράγωγο ώστε ένα εκατομμύριο μονάδες (MU) CMS να αντιστοιχεί σε 80 mg CMS και 30 mg CBA². Η CMS υδrolύεται στην ενεργή κολιστίνη και αποβάλλεται, κυρίως, από τους νεφρούς.

Η κολιστίνη αλληλεπιδρά με τους λιποπολυσακχαρίτες της εξωτάτης μεμβράνης των Gram-αρνητικών βακτηρίων και παρεκτοπίζει ιόντα Ca^{2+} και Mg^{2+} αποσταθεροποιώντας τη μεμβράνη. Με τον τρόπο αυτό είναι δραστική έναντι πολυανθεκτικών στελεχών εντεροβακτηριακών, *P.aeruginosa*, *Acinetobacter* και *Stenotrophomonas maltophilia*. Πρέπει να τονισθεί ότι η κολιστίνη είναι ανενεργή λόγω ενδογενούς ανθεκτικότητας σε στελέχη *Burkholderia cepacia*, *Serratia*, *Proteus*, *Providencia*, *Morganella*, σε αναερόβια στελέχη και στους περισσότερους Gram-αρνητικούς κόκκους. Τα αποδεκτά όρια ευαισθησίας σύμφωνα με την Ευρωπαϊκή EUCAST είναι ≤ 4 μg/ml για στελέχη *P.aeruginosa* και *Acinetobacter baumannii* ενώ της Clinical and Laboratory Standards Institute είναι ≤ 2 μg/ml. Ανησυχία προκαλεί η εμφάνιση στελεχών με αντοχή μεταδιδόμενη με πλασμίδιο, αλλά και το φαινόμενο της ετεροαντοχής, κατά το οποίο ένα στέλεχος χαρακτηρίζεται ευαίσθητο σύμφωνα με τα διεθνή όρια των ελαχίστων ανασταλτικών πυκνοτήτων (MIC), αλλά έχει υποπληθυσμούς με MIC ≥ 4 μg/ml.

Δεδομένης της παρουσίας του φαρμάκου στη θεραπευτική πρακτική από πολλές δεκαετίες δεν έχει γίνει κλινική ανάπτυξη της κολιστίνης με διπλές-τυφλές τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες όπως των νεωτέρων φαρμάκων που αναλύθηκαν ανωτέρω. Η μεγαλύτερη πρόκληση στη χρήση της κολιστίνης στους βαρέως πάσχοντες αποτελεί η πλημμελής γνώση γύρω από τη φαρμακοκινητική της.

Σήμερα είναι γνωστό ότι η μέγιστη συγκέντρωση (C_{max}) επιτυγχάνεται άμεσα μετά την έγχυση και ότι ακολούθως, οι συγκεντρώσεις μειώνονται εκθετικά με ημίσεια ζωή που κυμαίνεται μεταξύ 1,9 ώρες ως 4,5 ώρες. Εντούτοις διαπιστώνονται μεταξύ των μελετών μεγάλες διαφορές στο χρόνο επίτευξης της C_{max} που αποδίδονται σε μεγαλύτερους φαινομενικά όγκους κατανομής, με κύρια συνέπεια την καθυστέρηση στην επίτευξη σταθερής συγκέντρωσης (C_{ss}) η οποία πολλές φορές αγγίζει τις 48 ώρες³. Έτσι δημιουργήθηκε η ανάγκη χορήγησης δόσης φόρτισης. Στην πρώτη μελέτη επί 105 ασθενείς τέθηκε η βάση για

το μοντέλο μεθοδολογίας στο οποίο προτάθηκε η δόση φόρτισης να υπολογίζεται από την εξίσωση επιθυμητή $C_{ss} \times 2 \times$ σωματικό βάρος (ΣΒ) και η ημερήσια δόση συντήρησης (σε mg CBA) από την εξίσωση επιθυμητή $C_{ss} \times (1,5 \times$ κάθαρση κρεατινίνης + 30).

Το Σεπτέμβριο του 2013 η Ευρωπαϊκή Επιτροπή ζήτησε από τον Ευρωπαϊκό Φορέα Φαρμάκων να επανεξετάσει την ασφάλεια και αποτελεσματικότητα της κολιστίνης, και να μελετηθούν προς πρόταση δοσολογικά σχήματα αν αυτό απαιτείται.

Σε διεθνή μελέτη που έλαβε χώρα στις Ηνωμένες Πολιτείες (ΗΠΑ), στην Ταϊλάνδη και στην Ελλάδα συμμετείχαν αρχικά 162 ασθενείς και η επιλεγείσα δόση της κολιστίνης ήταν κατά την κρίση των θεραπόντων¹⁴. Έτσι, η μέση χορηγηθείσα δόση ήταν 200 mg CBA με εύρος τιμών από 75 έως 600 mg ημερησίως. Τη χορήγηση ακολουθούσαν 8 αιμοληψίες την 3η και 4η ημέρα για προσδιορισμό των επιπέδων CMS και κολιστίνης. Τα αποτελέσματα ανέδειξαν ότι οι C_{ss} σε ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης μεγαλύτερη από 80 ml/min ήταν χαμηλά μεταξύ 1,09 και 1,46 μg/ml ακόμα και όταν οι χορηγηθείσες δόσεις ήταν ως και 10 MIU. Σε συνέχεια αυτής της μελέτης, ο European Medicines Agency συνιστά ημερήσια δόση 9 ως 12 MU σε ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης μεγαλύτερη από 50ml/min, ημερήσια δόση μεταξύ 5,5 και 7,5 MIU σε ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης 30-50 ml/min και 5 MU ημερήσια δόση σε ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης 10-30 ml/min. Αναφορικά με τη δόση φόρτισης προτείνεται ανεξάρτητα από τη νεφρική λειτουργία δόση εφόδου ανάλογη του ΣΒ και πάντως μικρότερη από 10 MU με την πρώτη δόση συντήρησης να χορηγείται 24 ώρες μετά.

Στην πρόσφατη δημοσίευση του συνόλου των δεδομένων της μελέτης που έγινε στα τέσσερα κέντρα των ΗΠΑ, της Ταϊλάνδης και της Ελλάδας σε 215 ασθενείς, προτάθηκε ως δόση φόρτισης 9 MU σε όλους τους ασθενείς και ότι η ημερήσια δόση συντήρησης πρέπει να τροποποιείται καθημερινά ανάλογα με την κάθαρση της κρεατινίνης, όπως δίνεται στον Πίνακα 2¹⁵.

Κατά τη διάρκεια διαλείπουσας αιμοκάθαρσης, η κολιστίνη καθαιρείται επαρκώς. Σε ημέρα που δεν γίνεται αιμοκάθαρση, η σύσταση είναι για δόση 3,95 MU την ημέρα σε δύο δόσεις. Την ημέρα της αιμοκάθαρσης συστήνεται η χορήγηση συμπληρωματικής δόσης μετά το τέλος της συνεδρίας σε δόση 30-50% της ημερήσιας δόσης. Σε ασθενείς που υποβάλλονται σε συνεχή αιμοδιαδιήθηση, η ημερήσια δόση συντήρησης που συστήνεται είναι 13 MU με δόση εφόδου ίση με 9 MU¹⁶.

Αν και η κλινική αποτελεσματικότητα της κολιστίνης για

Πίνακας 2. Ημερήσια δόση συντήρησης της κολιστίνης ανάλογα με την κάθαρση της κρεατινίνης (από δημοσίευση 15).

Κάθαρση κρεατινίνης (ml/min)	Καθημερινή δόση (εκατομμύρια μονάδες, πρέπει να χορηγείται διαιρούμενη ανά 12ωρο)
0	3,95
5 ως <10	4,40
10 ως <20	4,85
20 ως <30	5,30
30 ως <40	5,90
40 ως <50	6,65
50 ως <60	7,40
60 ως <70	8,35
70 ως <80	9,00
80 ως <90	10,3
≥90	10,9

λοιμώξεις από πολυανθεκτικά Gram-αρνητικά παθογόνα προέρχεται από αναδρομικές μελέτες, πρόσφατα δημοσιεύθηκε η μεγαλύτερη προοπτική μελέτη στην οποία ασθενείς με νοσοκομειακές λοιμώξεις από μη-ευαίσθητα στις καρβαπενέμες Gram-αρνητικά παθογόνα τυχαιοποιήθηκαν σε μονοθεραπεία με κολιστίνη (n= 198) ή σε συνδυαστική αγωγή με μεροπενέμη και κολιστίνη (n= 208). Οι περισσότεροι ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν (76% και 77% αντίστοιχα) είχαν λοιμώξεις από στελέχη *Acinetobacter baumannii*. Η θνητότητα των 14 ημερών και των 28 ημερών ήταν παρόμοια στα δύο σκέλη θεραπείας (32% και 34% και 43% και 45% αντίστοιχα). Αναφορικά με τις ανεπιθύμητες ενέργειες, στην ομάδα της μονοθεραπείας με κολιστίνη η συχνότητα της διάρροιας ήταν μικρότερη (16% έναντι 27% της ομάδας της συνδυαστικής αγωγής, p:0.009) και η συχνότητα της νεφρικής βλάβης κατά RIFLE μεγαλύτερη (14% έναντι 6% της ομάδας της συνδυαστικής αγωγής, p:0.001)¹⁷.

ABSTRACT

Colistin

C. TASSIOUDIS

Intensive Care Unit, "G. Gennimatas"
Thessaloniki General Hospital, Greece

Archives of Hellenic Medicine 2019, 36(Suppl 1):15–17

Despite being an old drug colistin remains the last resort against pandrug-resistant hospital-acquired Gram-negative isolates. This drug possesses a unique pharmacokinetic

ic profile, fully analyzed in this manuscript. Current guidelines suggest starting loading dose followed by daily dose adaptation according to daily renal function.

.....
Corresponding author:

C. Tassioudis, Intensive Care Unit, "G. Gennimatas" Thessaloniki General Hospital, Greece
e-mail: chronistas@gmail.com

Βιβλιογραφία

1. ZHANEL GG, CHUNG P, ADAM H, ZELENIYSKY S, DENISUIK A, SCHWEIZER F, ET AL. Ceftolozane/tazobactam: a novel cephalosporin/ β -lactamase inhibitor combination with activity against multidrug-resistant gram-negative bacilli. *Drugs* 2014, 74:31-51
 2. BASSETTI M, RIGHI E. Ceftolozane/tazobactam for the treatment of complicated urinary tract and intra-abdominal infections. *Future Microbiol* 2015, 10:151-160
 3. SOLOMKIN J, HERSHBERGER E, MILLER B, POPEJOY M, FRIEDLAND I, STEENBERGEN J, ET AL. Ceftolozane/tazobactam plus metronidazole for complicated intra-abdominal infections in an era of multidrug resistance: results from a randomized, double-blind, phase 3 trial (ASPECT-clAI). *Clin Infect Dis* 2015, 60:1462-1470
 4. WAGENLEHNER FM, UMEH O, STEENBERGEN J, YUAN G, DAROUICHE RO. Ceftolozane-tazobactam compared with levofloxacin in the treatment of complicated urinary-tract infections, including pyelonephritis: a randomised, double-blind, phase 3 trial (ASPECT-CUTI). *Lancet* 2015, 385:1949-1956
 5. POPEJOY MW, PATERSON DL, CLOUTIER D, HUNTINGTON JA, MILLER B, BLISS CA, ET AL. Efficacy of ceftolozane/tazobactam against urinary tract and intra-abdominal infections caused by ES-BL-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*: a pooled analysis of phase 3 clinical trials. *J Antimicrob Chemother* 2017, 72:268-272
 6. SADER HS, CASTANHEIRA M, FLAMM RK. Antimicrobial activity of ceftazidime-avibactam against gram-negative bacteria isolated from patients hospitalized with pneumonia in U.S. medical centers, 2011 to 2015. *Antimicrob Agents Chemother* 2017, 61:e02083
 7. MAZUSKI J, GASINK L, ARMSTRONG J, BROADHURST H, STONE GG, RANK D, ET AL. Efficacy and safety of ceftazidime-avibactam plus metronidazole versus meropenem in the treatment of complicated intra-abdominal infection: results from a randomized, controlled, double-blind, phase 3 program. *Clin Infect Dis* 2015, 62:1380-1389
 8. WAGENLEHNER F, SOBEL J, NEWELL P, ARMSTRONG J, HUANG X, STONE GG, ET AL. Ceftazidime-avibactam versus doripenem for the treatment of complicated urinary tract infections, including acute pyelonephritis: RECAPTURE, a phase 3 randomized trial program. *Clin Infect Dis* 2016, 63:754-762
 9. CARMELI Y, ARMSTRONG J, LAUD P, 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. *Lancet Infect Dis* 2016, 16:661-673
 10. TORRES A, ZHONG N, PACHL J, TIMSIT JF, KOLLEF M, CHEN Z, ET AL. Ceftazidime-avibactam versus meropenem in nosocomial pneumonia, including ventilator-associated pneumonia (REPROVE): a randomised, double-blind, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet Infect Dis* 2018, 18:285-295
 11. GRÉGOIRE N, ARANZANA-CLIMENT V, MAGRÉAULT S, MARCHAND S, COUET W. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of colistin. *Clin Pharmacokinet* 2017, 56:1441-1460
 12. LI J, NATION RL, TURNIDGE JD, MILNE RW, COULTHARD K, RAYNER CR, ET AL. Colistin: the re-emerging antibiotic for multidrug-resistant Gram-negative bacterial infections. *Lancet Infect Dis* 2006, 6:589-601
 13. PLACHOURAS D, KARVANEN M, FRIBERG LE, PAPADOMICHELAKIS E, ANTONIADOU A, TSANGARIS I, ET AL. Population pharmacokinetic analysis of colistin methanesulfonate and colistin after intravenous administration in critically ill patients with infections caused by gram-negative bacteria. *Antimicrob Agents Chemother* 2009, 53:3430-3436
 14. NATION RL, GARONZIK SM, LI J, THAMLIKITKUL V, GIAMARELLOS-BOURBOULIS EJ, PATERSON DL, ET AL. Updated US and European dose recommendations for intravenous colistin: how do they perform? *Clin Infect Dis* 2016, 62:552-558
 15. NATION RL, GARONZIK SM, THAMLIKITKUL V, GIAMARELLOS-BOURBOULIS EJ, FORREST A, PATERSON DL, ET AL. Dosing guidance for intravenous colistin in critically-ill patients. *Clin Infect Dis* 2017, 64:565-571
 16. KARAIKOS I, FRIBERG LE, GALANI L, IOANNIDIS K, KATSOUDA E, ATHANASSA Z, ET AL. Challenge for higher colistin dosage in critically ill patients receiving continuous venovenous haemodiafiltration. *Int J Antimicrob Agents* 2016, 48:337-341
 17. PAUL M, DAIKOS GL, DURANTE MANGONI E, YAHAV D, CARMELI Y, BENATTAR YD, ET AL. Colistin alone versus colistin plus meropenem for treatment of severe infections caused by carbapenem-resistant Gram-negative bacteria: an open-label, randomized controlled trial. *Lancet Infect Dis* 2018, 18:391-400
-