

ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΙΑΣ

HELLENIC SOCIETY OF CHEMOTHERAPY

Σε συνεργασία με την

Παθολογική Κλινική του Γενικού Νοσοκομείου Δράμας



22^η ΗΜΕΡΙΔΑ

Η ΟΡΘΟΛΟΓΙΚΗ ΧΡΗΣΗ

ΤΩΝ ΑΝΤΙΒΙΟΤΙΚΩΝ ΑΠΟ ΤΟΝ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΑΚΟ ΙΑΤΡΟ



ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ

ΔΡΑΜΑ

ΣΑΒΒΑΤΟ 15 ΔΕΚΕΜΒΡΙΟΥ 2018

Ξενοδοχείο Hydrama

Η κολιστίνη

Ηλίας Καραϊσκος

Παθολόγος – Λοιμωξιολόγος

Α' Παθολογική Λοιμωξιολογική Κλινική

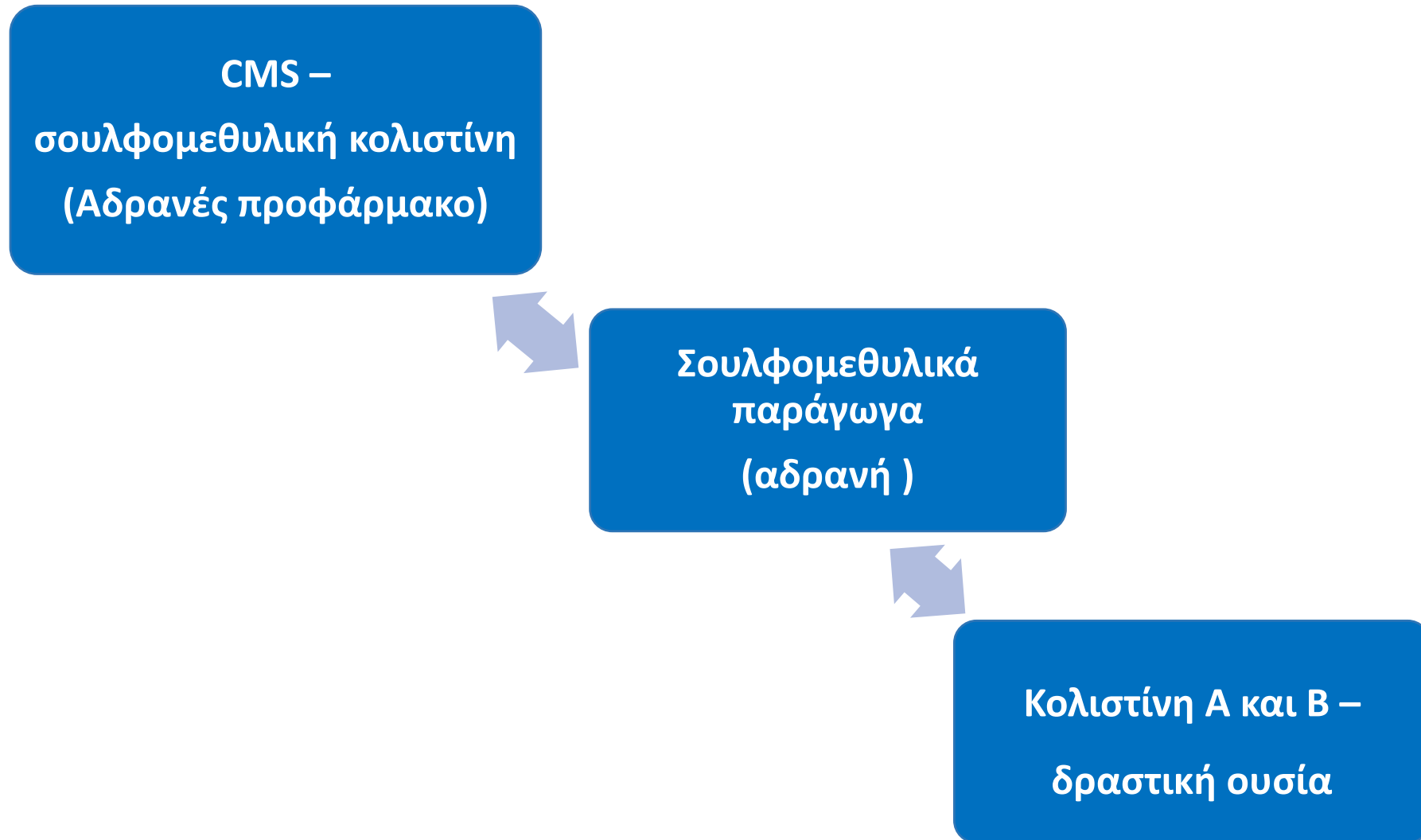
Νοσοκομείο Υγεία

15.12.2018

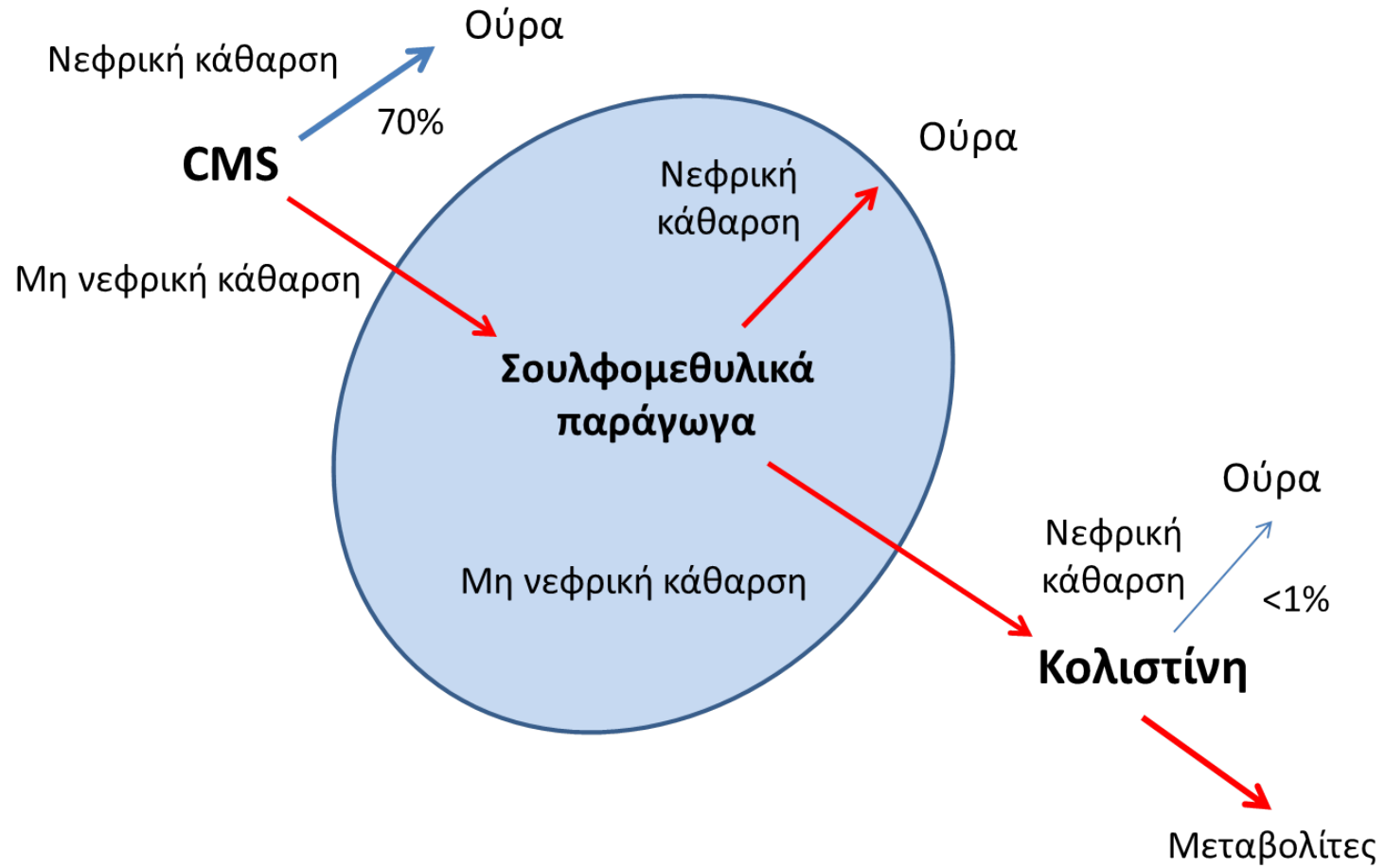
Εισαγωγή

- Η κολιστίνη αποτελεί ένα αντιβιοτικό του 1950
- Αποσύρθηκε λόγω νεφροτοξικότητας το 1970
- Δεν έχει υποβληθεί σε κλινικές μελέτες φάσεις I – III αξιολόγησης της δοσολογίας και αποτελεσματικότητας
- Αναβίωση του φαρμάκου λόγω της πολυαντοχής και την έλλειψη νέων αντιμικροβιακών ουσιών το 2000
- Τα τελευταία 10 χρόνια λόγω πιο εξελιγμένων μεθόδων
 - Νεότερα δεδομένα ως προς την φαρμακοκινητική
 - Νεότερα δοσολογικά σχήματα

Φαρμακοκινητική



Φαρμακοκινητική



Ερώτηση

- Τι δεν περιλαμβάνεται στο αντιμικροβιακό φάσμα της κολιστίνης?
 1. Εντεροβακτηριακά
 2. *Pseudomonas aeruginosa*
 3. *Acinetobacter* spp
 4. *Proteus* spp
 5. Αναερόβια
 6. 1+5
 7. 4+5

Κολιστίνη: Το Αντιμικροβιακό της Φάσμα

- Είναι εξ ορισμού δραστική *in vitro* έναντι:

- Εντεροβακτηριακών
- *Pseudomonas aeruginosa*
- *Acinetobacter spp.*



Περιλαμβάνονται
MDR και XDR
στελέχη

- Δεν είναι δραστική *in vitro* έναντι:

- Gram θετικών μικροβίων
- Αναερόβιων
- *Proteus spp*, *Providencia spp*
- *Serratia spp*, *Morganella morganii*

Μεθανοσουλφονική Κολιστίνη (CMS) /Κολιστίνη

ΚΛΙΝΙΚΗ ΧΡΗΣΗ

Ενδοφλέβια

- Λοιμώξεις από XDR gram αρνητικά βακτήρια

Εισπνεόμενη

- Λοιμώξεις από ανθεκτικά gram αρνητικά σε κυστική ίνωση, βρογχεκατασίες, τραχειοβρογχίτιδα (VAT) και VAP

Ενδοκοιλιακά – Ενδοραχιαία

- Κοιλίτιδα και μηνιγγίτιδα από *A.baumannii*, *P.aeruginosa*, *K.pneumoniae*

Όρια ευαισθησίας – Μέθοδοι αναφοράς

Organism	MIC		
	Susceptible	Intermediate	Resistant
CLSI			
<i>Acinetobacter</i> spp.	≤2	--	≥4
<i>P. aeruginosa</i>	≤2	--	≥4
Enterobacteriaceae	≤2	--	≥4
EUCAST			
<i>Acinetobacter</i> spp.	≤2		>2
<i>P. aeruginosa</i>	≤2		>2
Enterobacteriaceae	≤2		>2

Η μόνη αξιόπιστη μέθοδος αναφοράς για το προσδιορισμό της MIC της κολιστίνης είναι το broth microdilution (BMD). Υπάρχουν έτοιμα kit στην αγορά και θεωρείται επιβεβλημένη η εφαρμογή τους.

ΠΡΟΣΟΧΗ: Ενώ με τα αυτοματοποιημένα μηχανήματα το στέλεχος φαίνεται ευαίσθητο, με το BMD έχουν αντοχή.

Κυρίως για το *Acinetobacter* spp

Clin Microbiol Infect. 2018;24:865-870



Στόχος - Target

Συγκεντρώσεις κολιστίνης πλάσματος
σε σταθερή κατάσταση - 2 mg/L

Θεωρείται ένας 'αποδεκτός' στόχος
για αντιμικροβιακή δράση

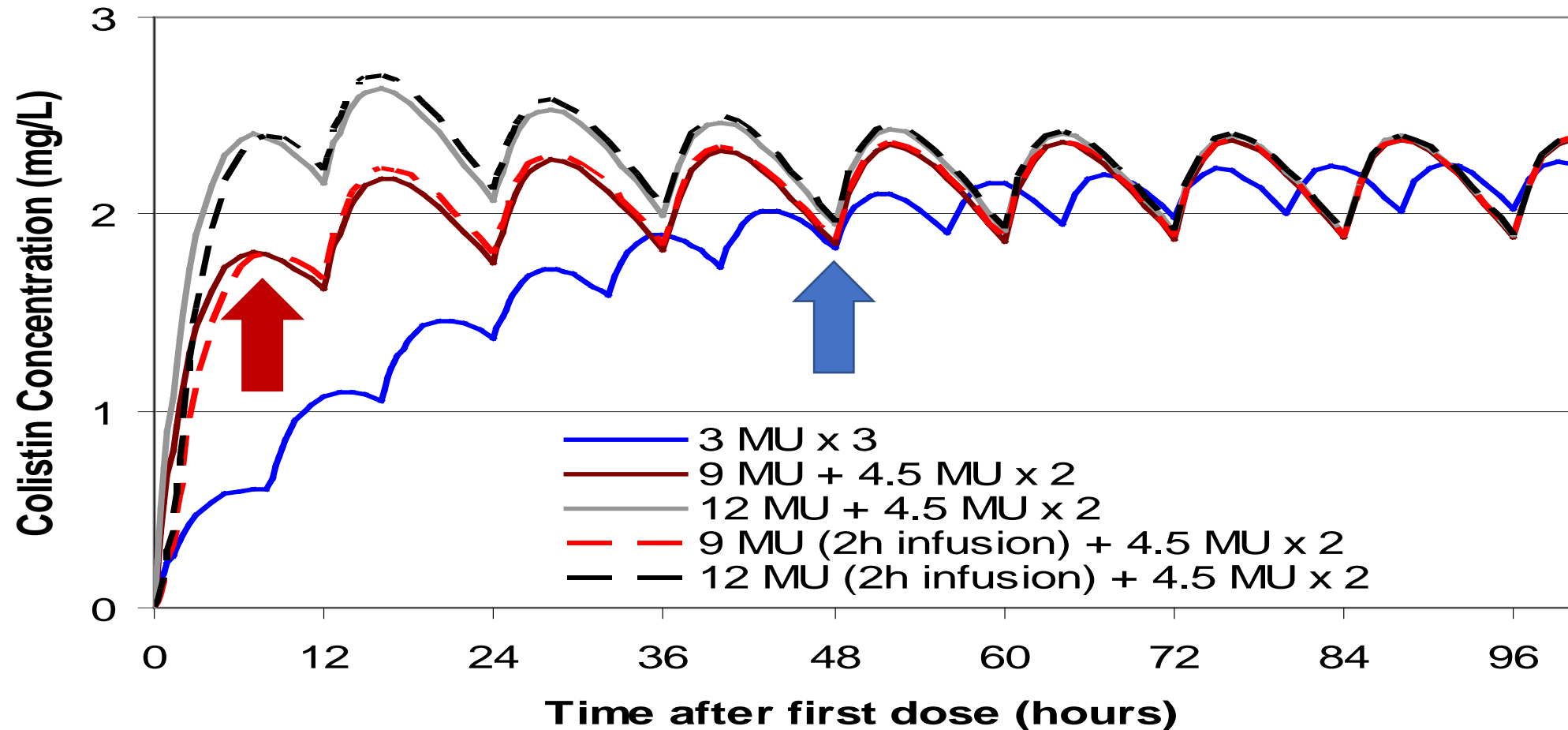
Μικροοργανισμούς με
 $MIC \leq 1\text{mg/liter}$

Ερώτηση

- Ο κος Δ. 75 ετών νοσηλεύεται στη Μ.Ε.Θ και λαμβάνει μεροπενέμη για ενδοκοιλιακή λοίμωξη. Υπό την ανωτέρω αγωγή παρουσιάζει νέο εμπύρετο που αποδίδεται σε επιλοίμωξη και έχει καλή νεφρική λειτουργία. Σε τι δοσολογία θα χορηγήσετε την κολιστίνη?
 1. 3 εκ. IU IV ανά 8ωρο
 2. 4.5 εκ. IU IV ανά 12ωρο
 3. Φόρτιση 9 εκ. IU και στη συνέχεια 4.5 εκ. IU IV ανά 12ωρο
 4. Φόρτιση 9 εκ. IU και στη συνέχεια 3 εκ. IU IV ανά 8ωρο
 5. 9 εκ. iu IV ανά 24ωρο

Φαρμακοκινητική της Κολιστίνης σε Σοβαρά Πάσχοντες Ασθενείς της ΜΕΘ:

Αναγκαιότητα Χορήγησης Δόση Φόρτισης



Clinical Infectious Diseases

MAJOR ARTICLE



Dosing Guidance for Intravenous Colistin in Critically Ill Patients

Roger L. Nation,¹ Samira M. Garonzik,³ Visanu Thamlikitkul,⁵ Evangelos J. Giamarellos-Bourboulis,⁶ Alan Forrest,³ David L. Paterson,²
Jian Li,¹ and Fernanda P. Silveira⁴

Προτεινόμενη δόση φόρτισης της κολιστίνης

- Δόση Φόρτιση 9 εκ. IU

(για όλους τους ασθενείς ανεξαρτήτως νεφρικής λειτουργίας)

- Πρώτη δόση συντήρησης συνιστάται να δίνεται μετά από 12 ώρες

**Προτεινόμενη δόση συντήρησης της κολιστίνης
(Ημερήσια δόση ανά 12 ώρες)**

Κάθαρση κρεατινίνης (mL/min)	Ημερήσια δόση (MIU) (Στόχος: 2mg/L)
0	3.95
5 - <10	4.40
10 - <20	4.85
20 - <30	5.30
30 - <40	5.90
40 - <50	6.65
50 - <60	7.40
60 - <70	8.35
70 - <80	9.00
80 - <90	10.3
≥ 90	10.9

Ιατρικός Οδηγός

«Η Ορθολογική Επιλογή Αντιμικροβιακής Θεραπείας για το Νοσηλευόμενο Ασθενή»

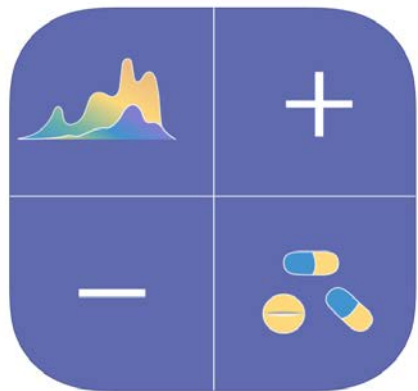


Αθήνα 2017

Πίνακας 8. Δοσολογικά σχήματα άλλων αντιμικροβιακών σε ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία, σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια και σε ασθενείς σε θεραπεία υποκατάστασης της νεφρικής λειτουργίας.

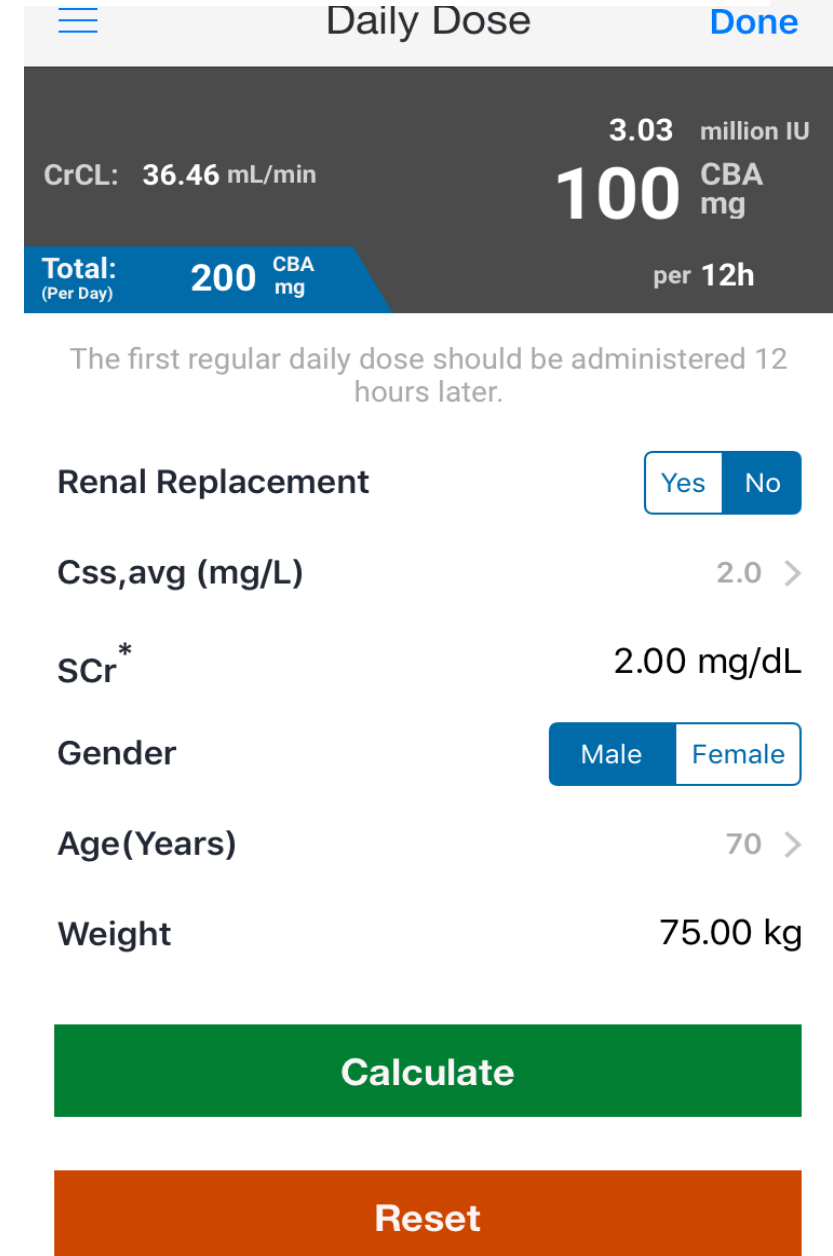
Αντιμικροβιακή ουσία	Συνήθης δόση	Τροποποίηση σε νεφρική ανεπάρκεια CrCl (ml/min)			Δοσολογία επί αρτηριοφλεβικής διήθησης AMK ¹ ή ΣΦΠΚ ²	Δοσολογία επί συνεχούς φλεβοφλεβικής διήθησης (ΣΦΦΑ ή ΣΦΦΑΔ ή ΣΦΦΑΔΔ) ³ ή ΣΑΦΑΔ ⁴
		>50-90	10-50	<10		
Κολιστίνη	<p>Δόση φόρτισης: 9 x 10⁶ IU <u>ανεξαρτήτως</u> <u>νεφρικής</u> <u>λειτουργίας</u></p> <p>Δόση συντήρησης: CrCl ≥ 90: 10,9 x 10⁶ IU διαιρεμένη σε 2 δόσεις (έναρξη 12 ώρες μετά τη δόση φόρτισης)</p>	<p>Δόση συντήρησης: CrCl 80-<90: 10,3 x 10⁶ IU διαιρεμένη σε 2 δόσεις CrCl 70-<80: 9 x 10⁶ IU διαιρεμένη σε 2 δόσεις CrCl 60-<70: 8,35 x 10⁶ IU διαιρεμένη σε 2 δόσεις CrCl 50-<60: 7,4 x 10⁶ IU διαιρεμένη σε 2 δόσεις</p>	<p>Δόση συντήρησης: CrCl 40-<50: 6,65 x 10⁶ IU διαιρεμένη σε 2 δόσεις CrCl 30-<40: 5,9 x 10⁶ IU διαιρεμένη σε 2 δόσεις CrCl 20-<30: 5,3 x 10⁶ IU διαιρεμένη σε 2 δόσεις CrCl 10-<20: 4,85 x 10⁶ IU διαιρεμένη σε 2 δόσεις</p>	<p>Δόση συντήρησης: CrCl 5-<10: 4,4 x 10⁶ IU διαιρεμένη σε 2 δόσεις CrCl 0: 3,95 x 10⁶ IU διαιρεμένη σε 2 δόσεις</p>	<p>Η βασική ημερήσια δόση συντήρησης είναι 3,95 x 10⁶ IU διαιρεμένη σε 2 δόσεις. Σε αυτή προστίθεται 10% επιπλέον για κάθε ώρα αιμοκάθαρσης¹³</p>	<p>Η βασική ημερήσια δόση συντήρησης είναι 3,95 x 10⁶ IU διαιρεμένη σε 2 δόσεις. Σε αυτή προστίθεται 10% επιπλέον για κάθε ώρα αιμοκάθαρσης (δόση ~13 x 10⁶ IU σε 24ωρη συνεδρία)</p>

Η χρήση της τεχνολογίας στον υπολογισμό των δόσεων



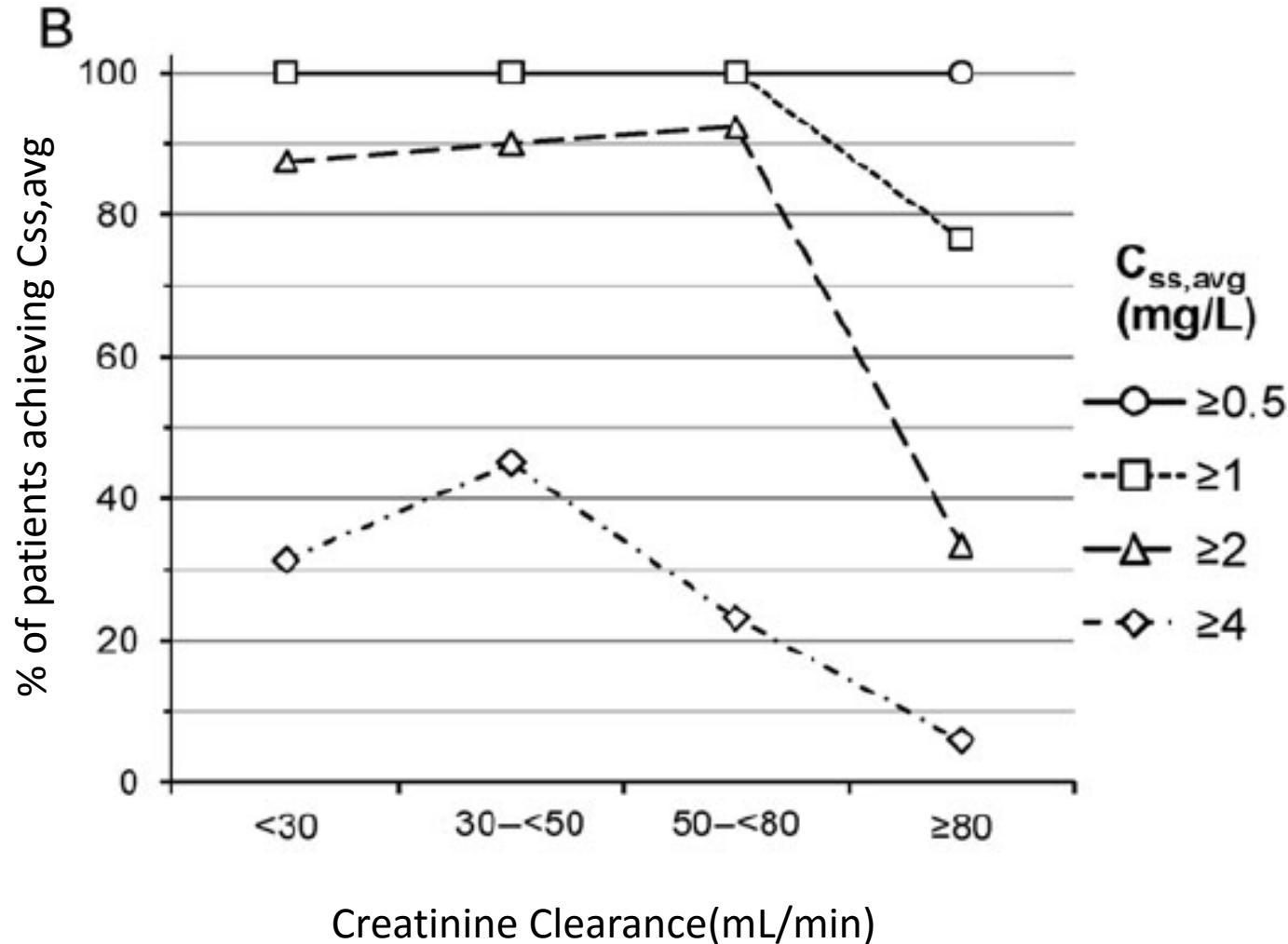
ColistinDose
Monash University

Free



Updated US and European Dose Recommendations for Intravenous Colistin: How Do They Perform?

Roger L. Nation,¹ Samira M. Garonzik,² Jian Li,¹ Visanu Thamlikitkul,³ Evangelos J. Giamarellos-Bourboulis,⁴ David L. Paterson,⁵ John D. Tumidge,⁶ Alan Forrest,² and Fernanda P. Silveira⁷

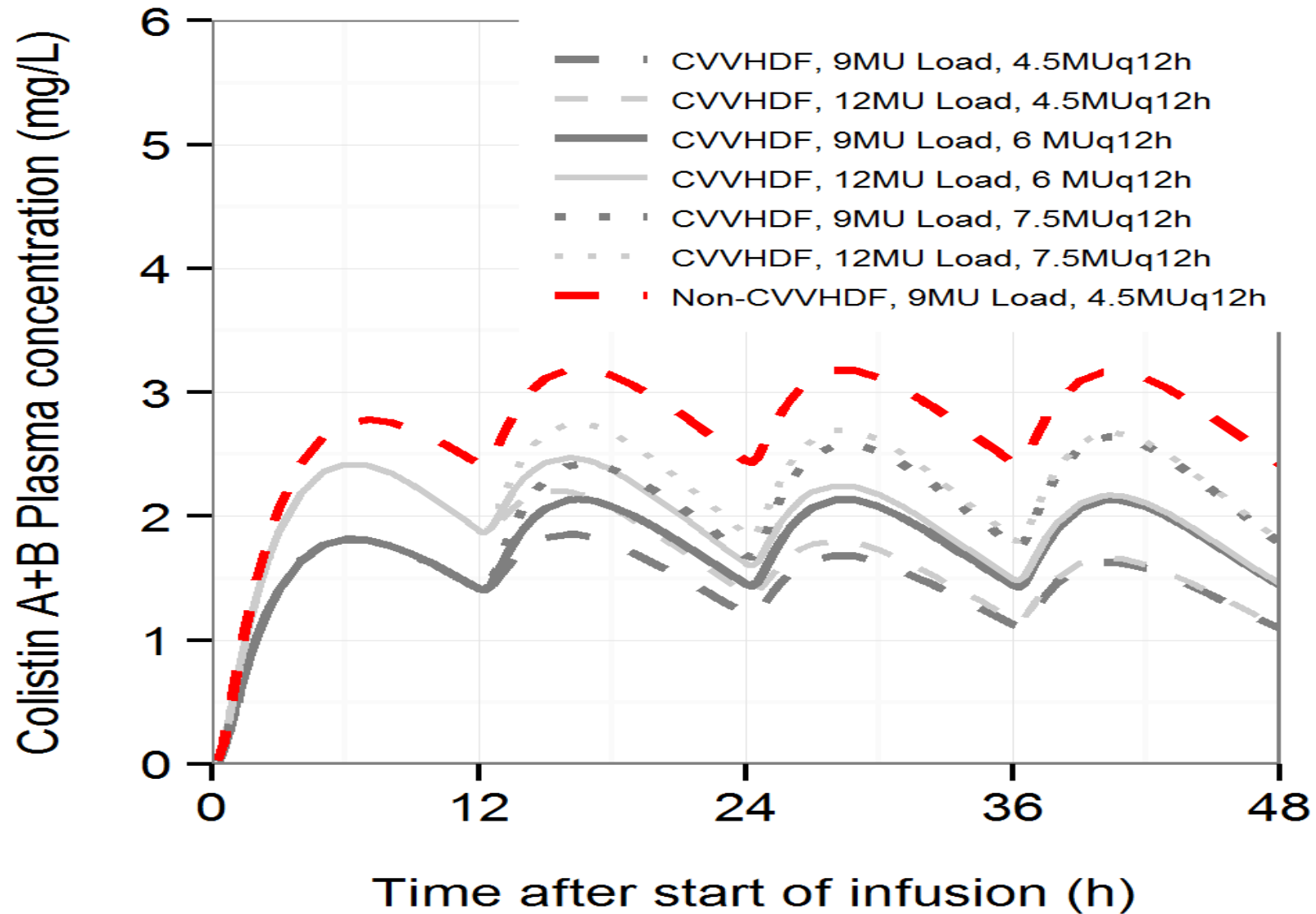


- Επίτευξη του στόχου
~ 90% για επίπεδα
 $C_{ss,avg} \geq 2$ mg/L για
 $CrCL < 80$ ml/min

Ερώτηση

- Ο κος Δ. 75 ετών που νοσηλεύεται στη Μ.Ε.Θ παρουσιάζει τελικά σηπτική καταπληξία και ΟΝΑ και τίθεται σε συνεχή αιμοδιαδιήθηση (CVVHDF). Σε τι δοσολογία θα χορηγήσετε τώρα την κολιστίνη?
 1. 2 εκ. IU IV ανά 8ωρο
 2. 3 εκ. IU IV ανά 12ωρο
 3. 4.5 εκ. IU IV ανά 12ωρο
 4. 6.5 εκ. IU IV ανά 12ωρο
 5. 9 εκ. iu IV ανά 24ωρο

Η Φαρμακοκινητική της Κολιστίνης σε Σοβαρά Πάσχοντες Ασθενείς σε CVVHDF



Δοσολογία CVVHDF

- CMS και κολιστίνη καθαίρονται κατά 60% από το φίλτρο

Δοσολογία

Δόση φόρτισης 9 MIU και μετά από 12 ώρες

**Συνεχή
φλεβοφλεβική
αιμοδιαδιήθηση
(CVVHDF)**

6.5 MIU q12h

Δοσολογία CVVHDF

Δοσολογία

Συνεχή φλεβοφλεβική αιμοδιαδιήθηση (CVVHDF)
< 24 ώρες / ημέρα

10% της βασικής ημερήσιας δόσης

(δηλαδή των 4 MIU) για κάθε ώρα αιμοδιαδιήθησης

Αν: 12 ώρες CVVHDF = $12 \times 400.000 \text{ IU} = 4.8 \text{ MIU}$

Συνολική ημερήσια δόση : $(4 + 4.8) = 9.6 \text{ MIU}$

Διαιρούμενο ανα 12 ωρο

Ερώτηση

- Ο κος Δ. 75 ετών εξέρχεται της Μ.Ε.Θ αλλά χρήζει αιμοκάθαρσης. Σε τι δοσολογία θα χορηγήσετε τώρα την κολιστίνη?
 1. 1 εκ. IU IV ανά 12ωρο
 2. 2 εκ IU IV ανά 12ωρο
 3. 3 εκ IU IV ανά 12ωρο
 4. 4.5 εκ. IU IV ανά 12ωρο

ΑΙΜΟΚΑΘΑΡΣΗ (HD)

Δόση

Δόση φόρτισης και μετά από 12 ώρες

Ημέρα που δεν
υποβάλλεται σε
αιμοκάθαρση

2 MIU q12h

Συμπληρωματική δόση: 10% της βασικής ημερήσιας δόσης
(δηλαδή των 4 MIU) για κάθε ώρα αιμοκάθαρσης

Ημέρα συνεδρίας

(Δηλαδή αν αιμοκάθαρση 4 ώρες, συμπληρωματική δόση 40% ~1.5 MIU)

Συμπληρωματική Δόση να χορηγείται μετά το τέλος της συνεδρίας
(μαζί με την επόμενη κανονική δόση)

Δόση: 2 MIU – 3.5 MIU

Ερώτηση

- Η κα Π. 66 ετών παρουσιάζει βακτηριαμία σχετιζόμενη με λοίμωξη της κεντρικής γραμμής από XDR *Acinetobacter baumannii* (ευαίσθητο colistin και tigecycline). Ποια είναι η ενδεδειγμένη θεραπεία για την ασθενή?
 1. Τιγκεκυκλίνη
 2. Κολιστίνη
 3. Μεροπενέμη + κολιστίνη
 4. Τιγκεκυκλίνη + κολιστίνη

Colistin

- **Μονοθεραπεία ή
Συνδυαστική Θεραπεία**

Colistin and Rifampicin Compared With Colistin Alone for the Treatment of Serious Infections Due to Extensively Drug-Resistant *Acinetobacter baumannii*: A Multicenter, Randomized Clinical Trial

CID 2013;57:349-58

Emanuele Durante-Mangoni,¹ Giuseppe Signoriello,² Roberto Andini,¹ Annunziata Mattei,³ Maria De Cristoforo,⁴ Patrizia Murino,³ Matteo Bassetti,^{5,a} Paolo Malacarne,⁶ Nicola Petrosillo,⁷ Nicola Galdieri,³ Paola Mocavero,³ Antonio Corcione,³ Claudio Viscoli,⁵ Raffaele Zarrilli,⁸ Ciro Gallo,² and Riccardo Utili¹

¹Internal Medicine Section, Department of Cardiothoracic Sciences, University of Naples S.U.N. and AORN Ospedali dei Colli, Monaldi Hospital, ²Medical Statistics, Department of Medicine and Public Health, University of Naples S.U.N.; ³Anesthesia and Intensive Care Unit, AORN Ospedali dei Colli, Monaldi Hospital, and ⁴Anesthesia and Intensive Care Unit, AORN Cardarelli, Naples; ⁵Infectious Diseases Division, San Martino University Hospital and University of Genoa; ⁶Intensive Care Unit, Emergency Department, AOU Pisana, Pisa; ⁷Second Infectious Diseases Division, National Institute for Infectious Diseases 'L. Spallanzani,' Rome; and ⁸Department of Public Health, University of Naples Federico II, Naples, Italy

- Πολυκεντρική τυχαιοποιημένη κλινική μελέτη σε 210 ασθενείς με λοίμωξη από XDR *A. baumannii* σε 5 Ιταλικές Μ.Ε.Θ
- IV colistin (2 MU/8h) vs IV colistin και IV ριφαμπικίνη (600mg/12h)

Η προσθήκη ριφαμπικίνης δεν βελτιώνει την επιβίωση σε σοβαρές λοιμώξεις που οφείλονται σε *Acinetobacter* XDR

Colistin alone versus colistin plus meropenem for treatment of severe infections caused by carbapenem-resistant Gram-negative bacteria: an open-label, randomised controlled trial

Mical Paul, George L Daikos, Emanuele Durante-Mangoni, Dafna Yahav, Yehuda Carmeli, Yael Dishon Benattar, Anna Skiada, Roberto Andini, Noa Eliakim-Raz, Amir Nutman, Oren Zusman, Anastasia Antoniadou, Pia Clara Pafundi, Amos Adler, Yaakov Dickstein, Ioannis Pavleas, Rosa Zampino, Vered Daitch, Roni Bitterman, Hiba Zayyad, Fidi Koppel, Inbar Levi, Tanya Babich, Lena E Friberg, Johan W Mouton, Ursula Theuretzbacher, Leonard Leibovici

- Πολυκεντρική τυχαιοποιημένη κλινική μελέτη σε 406 ασθενείς κυρίως με λοίμωξεις από *Acinetobacter baumannii* (77%)
- IV colistin (Loading dose: 9 MIU και μετά από 12 ώρες 4.5MIU/12h) vs IV meropenem (2gr/8h – 3ώρες έγχυση)

Interpretation Combination therapy was not superior to monotherapy.

The addition of **meropenem to colistin did not improve** clinical failure in severe ***Acinetobacter baumannii*** infections.

The trial was unpowered to specifically address other bacteria.

Ερώτηση

- Η κα Β. 78 ετών νοσηλεύεται στη Μ.Ε.Θ και παρουσιάζει βακτηριαιμία από *Klebsiella pneumoniae* MBL (+). Το αντιβιογράμμα ακολουθεί:

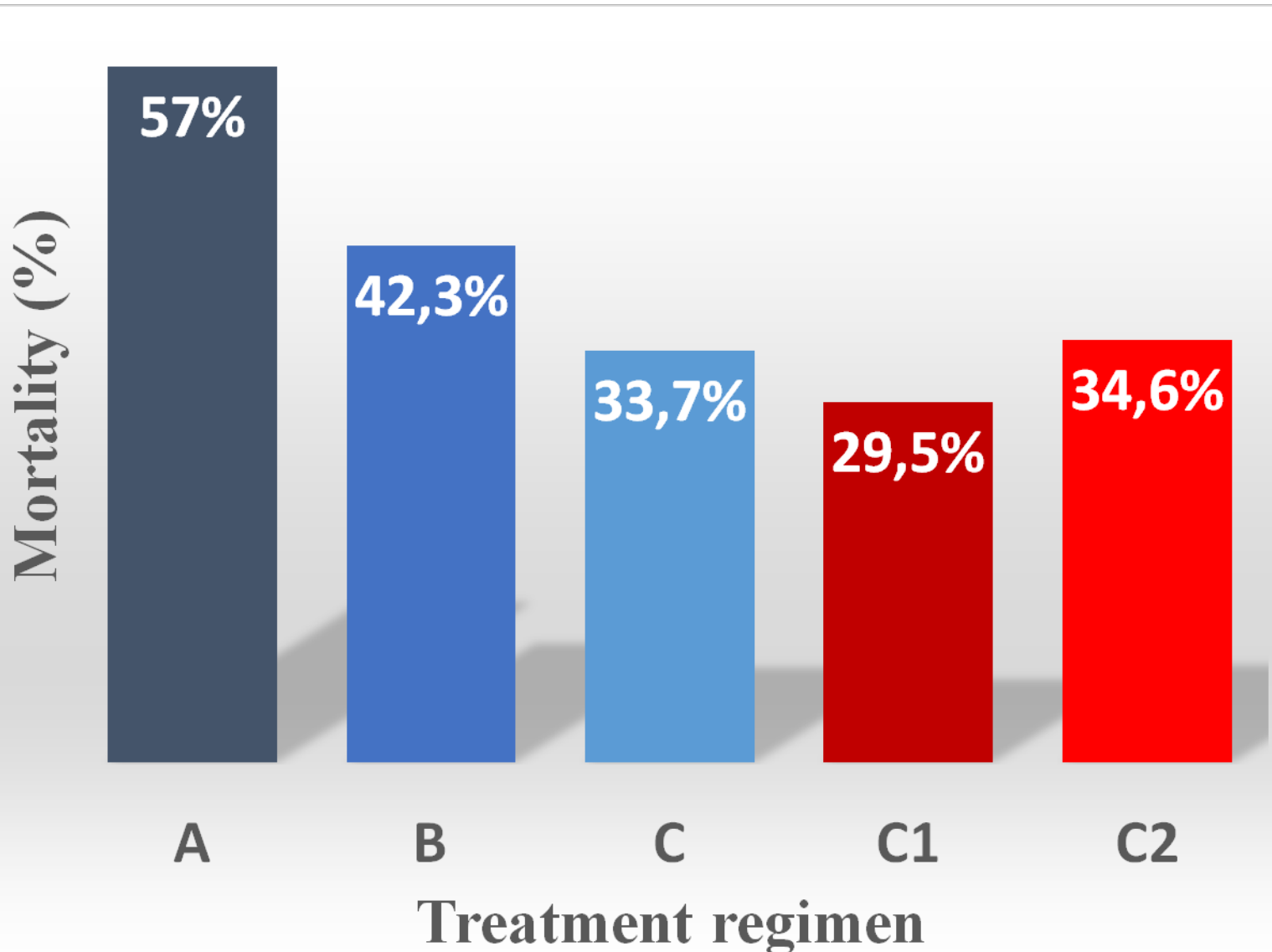
Αντιβιογράμμα (MIC)

Amikacin	Αντοχή
Ciprofloxacin	Αντοχή
Ampic/sulbac	Αντοχή
Aztreonam	Αντοχή
Ertapenem	Αντοχή
Colistin	Ευαισθησία (0.5 µg/ml)
Ceftriaxone	Αντοχή
Gentamicin	Αντοχή
Meropenem	Αντοχή (64 µg/ml)
Piperacillina/tazob	Αντοχή
Tigecycline	Ευαισθησία (1 µg/ml)
Fosfomycin	Αντοχή

Ερώτηση (συνέχεια)

- **Με τι θα θεραπεύσετε αυτήν την ασθενή;**
 1. Μονοθεραπεία κολιστίνη
 2. Μονοθεραπεία τιγκεκυκλίνη
 3. Συνδυασμός Μεροπενέμης + κολιστίνης
 4. Συνδυασμός Τιγκεκυκλίνης + κολιστίνης
 5. Κεφταζιντίμη - αβιμπακτάμη

Outcome of 2.972 infections caused by carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae*, according to treatment regimen



- **A:** Ακατάλληλη θεραπεία (κανένα δραστικό αντιβιοτικό *in vitro*): **57 %**
- **B:** Μονοθεραπεία (ένα δραστικό αντιβιοτικό *in vitro*): **42.3%**
- **C:** Συνδυασμός 2 ή περισσότερων δραστικών *in vitro* αντιβιοτικών: **33.7%**
- **C1:** Συνδυασμός 2 ή περισσότερων δραστικών *in vitro* αντιβιοτικών **χωρίς** καρβαπενέμη : **29.5%**
- **C2:** Συνδυασμός 2 ή περισσότερων δραστικών *in vitro* αντιβιοτικών **με** καρβαπενέμη (MIC \leq 8mg/L): **34.6%**

Ερώτηση

- Ο κος Β. 32 ετών νοσηλεύεται στη Μ.Ε.Θ λόγω ΚΕΚ. Κατά την νοσηλεία του παρουσίασε VAP από *Pseudomonas aeruginosa* ευαίσθητη μόνο κολιστίνη. Τι θα χορηγήσετε στον ασθενή?
 1. Κολιστίνη IV
 2. Neb Colistin 0.5 εκ IU κάθε 12 ώρες
 3. Neb Colistin 1 εκ IU κάθε 8 ώρες
 4. Neb Colistin 2 εκ IU κάθε 8 ώρες
 5. 1+2
 6. 1+3
 7. 1+4

Εισπνεόμενη κολιστίνη

Πλεονεκτήματα της εισπνεόμενης κολιστίνης

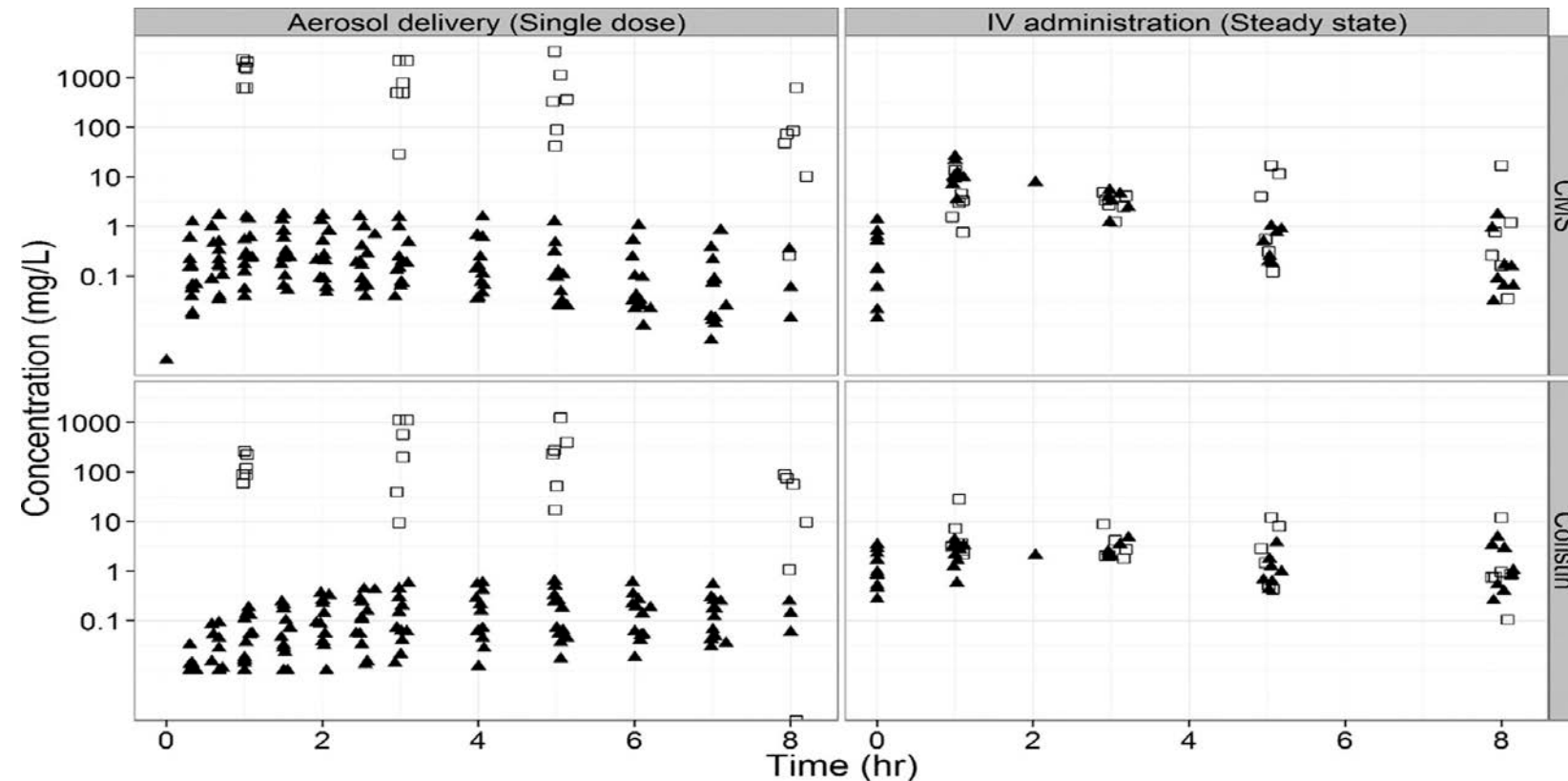
- Επίτευξη υψηλών συγκεντρώσεων στην εστία της λοίμωξης
- Απευθείας δράσης στο πνευμονικό παρέγχυμα
(χωρίς να διέρχεται από τις μεμβράνες του πνεύμονα)
- Γρήγορη έναρξη δράσης
- Πρόληψη ανάπτυξη αντοχής
- Ελαχιστοποίηση της συστηματικής έκθεσης και της τοξικότητας

Comparison of Intrapulmonary and Systemic Pharmacokinetics of Colistin Methanesulfonate (CMS) and Colistin after Aerosol Delivery and Intravenous Administration of CMS in Critically Ill Patients

Matthieu Boisson,^{a,b} Matthieu Jacobs,^{b,c} Nicolas Grégoire,^{b,c} Patrice Gobin,^{a,b} Sandrine Marchand,^{a,b,c} William Couet,^{a,b,c} Olivier Mimoz^{a,b,c}

CHU Poitiers, Poitiers, France^a; INSERM U1070, Poitiers, France^b; Université de Poitiers, Poitiers, France^c

AAC. 2014;58:7331-7339



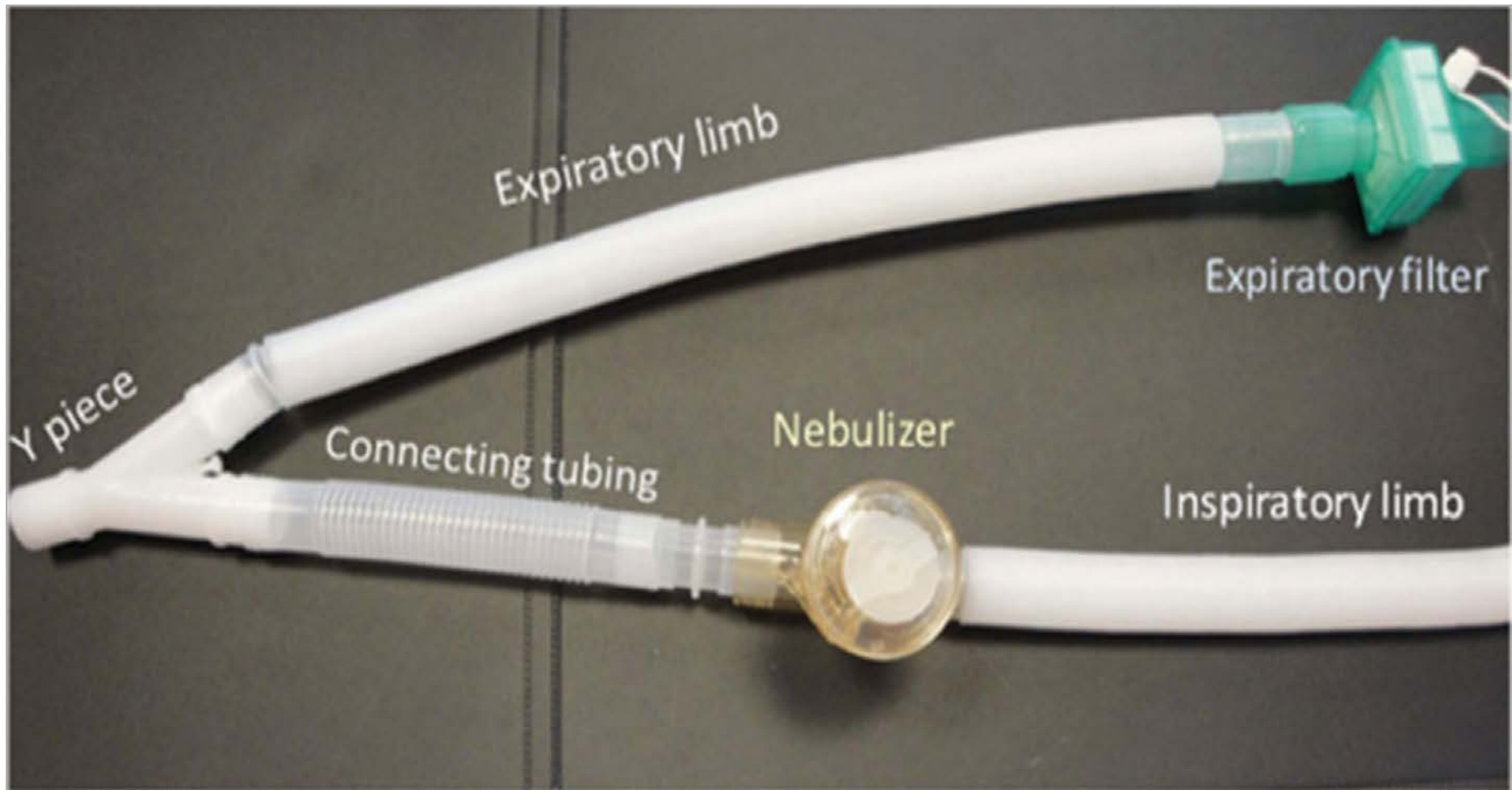
- Τα επίπεδα CMS και κολιστίνης ήταν **100 έως 1,000 φορές υψηλότερες** στο ELF από το πλάσμα μετά από εισπνεόμενη δόση 2MIU.
- Τα επίπεδα CMS και κολιστίνης ήταν παρόμοια στο ELF και πλάσμα μετά από IV χορήγηση σε σταθερή κατάσταση

Νεφελοποιητές

Τα μικρότερα σωματίδια έχουν πιο ομοιογενή κατανομή

Το ιδανικό μέγεθος των σωματιδίων για να φτάνουν στους μικρούς αεραγωγούς είναι < 5 mm MMAD

	Ποσοστό εναπόθεσης στις κυψελίδες	Παρατηρήσεις
JET	15% της αρχικής δόσης	Δημιουργία ανομοιογενών σωματιδίων
ULTRASONIC (ΥΠΕΡΗΧΩΝ)	30 – 40% της αρχικής δόσης	Θέρμανση διαλύματος
VIBRATING MESH (ΠΑΛΛΟΜΕΝΟΥ ΔΙΣΚΟΥ)	40 – 60% της αρχικής δόσης	Υψηλό κόστος Ενδεδειγμένος νεφελοποιητής



- Τοποθέτηση του νεφελοποιητή στο εισπνευστικό σκέλος πίσω από το Y (10-15 cm από Y piece)
- Τοποθέτηση και αλλαγή φίλτρου (ανα νεφελοποίηση) στο εκπνευστικό τμήμα του αναπνευστικού κυκλώματος

Αποτελέσματα Χορήγησης Εισπνεόμενης σε συνδυασμό
με IV Κολιστίνη έναντι IV Κολιστίνης σε μικροβιολογικά αποδεδειγμένη VAP από
Klebsiella pneumoniae, *Pseudomonas aeruginosa* & *Acinetobacter baumannii*
ευαίσθητα στην κολιστίνη

Μελέτη Αναδρομική

- **208 ασθενείς (1:1 μάρτυρες)**
 - Δόση εισπνεόμενης κολιστίνης: 1 MIU x 3 με ultrasonic νεφελοποιητή
 - Ενδοφλέβια δόση: 100 000 IU / kg ημερησίως σε 2- 3 δόσεις
- **Κλινική ίαση : 69,2% έναντι 54,8% (p=0.03)**
- **Λιγότερες ημέρες μηχανικού αερισμού: 8 έναντι 12 ημέρες (p=0.001)**
- **Εκρίζωση παθογόνου: 63,4% έναντι 50% (p=0.08)**

Η Δοσολογία της Εισπνεόμενης Κολιστίνης στην VAP και VAT

Ως επικουρική
θεραπεία στη
VAP?

- Δίδεται: 1.000.000 - **2.000.000 IU /8ωρο**
- **Max προτεινόμενη δόση ημερησίως: 6MIU**
- Απαιτείται ειδικός Νεφελοποιητής: Vibrating-mesh nebulizer (Aeroneb)

Ερώτηση

- Ο κος Φ. 26 ετών νοσηλεύεται λόγω ενδοεγκεφαλικής αιμορραγίας και φέρει εξωτερική παροχέτευση ΕΝΥ. Κατά τη διάρκεια της νοσηλείας παρουσιάζει εμπύρετο ως 40 °C και πτώση επιπέδου συνείδησης. Λαμβάνεται καλλιέργεια ΕΝΥ και αίματος και απομονώνεται *A.baumannii* ευαίσθητο μόνο colistin και tigecycline. Τι θα χορηγήσετε?
1. Τιγκεκυκλίνη + κολιστίνη IV
 2. Κολιστίνη IV
 3. IVT κολιστίνη 125.000 IU + IV κολιστίνη
 4. IVT κολιστίνη 250.000 IU+ IV κολιστίνη

**Ενδοκοιλιακή και
Ενδοραχιαία χορήγηση
CMS**

Intraventricular and intrathecal colistin as the last therapeutic resort for the treatment of multidrug-resistant and extensively drug-resistant *Acinetobacter baumannii* ventriculitis and meningitis: a literature review

Ilias Karaiskos, Lambrini Galani, Fotini Baziaka, Helen Giamarellou*

- 83 περιστατικά σε 81 ασθενείς (71 σε ενήλικες και 10 σε παιδιά).
- Η μέση δόση τοπικής χορήγησης κολιστίνης ήταν 125 000 IU
- Ο μέσος χρόνος χορήγησης IVT/ITH colistin ήταν 18.5 ημέρες
- Ο μέσος χρόνος αποστείρωσης του ΕΝΥ ήταν 4 ημέρες.
- **Κλινική επιτυχία σε ποσοστό 89%**

Δοσολογία Ενδοκοιλιακής ή Ενδοραχιαίας έγχυσης colistin

**Κατευθυντήριες οδηγίες IDSA και η EMA προτείνουν
τη δόση των 125 000 IU**

Προσοχή στη σωστή χορήγηση της κολιστίνης ενδοκοιλιακώς

- **Η ενδοκοιλιακή δόση κολιστίνης** χορηγείται με 3 - 4 mL N/S αφού πρώτα αφαιρεθεί ισάριθμη ποσότητα ENY. Μετά τη χορήγηση CMS, η παροχέτευση ξεπλένεται με 2 ml N/S διαλύματος για να ελαχιστοποιηθεί η δόση που παραμένει στον καθετήρα.
- **Η ενδοκοιλιακή δόση κολιστίνης** χορηγείται μέσω ενός εξωτερικού καθετήρα παροχέτευσης ENY, το οποίο πρέπει να παραμένει κλειστό για 1 ώρα

Ανεπιθύμητες Ενέργειες

- **Χημική μηνιγγίτιδα/ Κοιλίτιδα**
 - Σύνδρομο που προσομοιάζει με την βακτηριακή μηνιγγίτιδα (κλινικά και εργαστηριακά) με την διαφορά της στείρας καλλιέργειας ENY
 - Διακοπή IVT παροδικά για 2 ημέρες και συνέχιση ανά 48 ώρες έγχυση – για αποφυγή μηνιγγικού ερεθισμού.
- **Σπασμοί**
- **Σύνδρομο ιππουρίδας (μετά από ενδοραχιαία έγχυση)**

Ανεπιθύμητες ενέργειες

Νεφροτοξικότητα:

- 33 – 60 % (βάση κριτηρίων RIFLE)
- Νεφροτοξικότητα μετά τη διακοπή της κολιστίνης είναι αναστρέψιμη

Προδιαθεσικοί παράγοντες νεφροτοξικότητας

Διάρκεια θεραπείας

Ημερήσια Δόση

Προϋπάρχουσα νεφρική ανεπάρκεια

Παχυσαρκία

Ηλικία

Συγχορήγηση νεφροτοξικών φαρμάκων

Trough επίπεδα > 2,5 mg/L

Ανεπιθύμητες ενέργειες

- Νευροτοξικότητα:

- Σπάνια παρενέργεια (1 – 7 %)

- **Περιστοματικές αιμωδίες**
- παραισθησίες
- Οπτικές διαταραχές
- ίλιγγος
- Νευρομυϊκό αποκλεισμό
- Μυασθενικό –like σύνδρομο
- **αναπνευστικό arrest**

Journal of Antimicrobial Chemotherapy (2007) **59**, 786–790

doi:10.1093/jac/dkl562

Advance Access publication 16 February 2007

JAC

Colistin-resistant isolates of *Klebsiella pneumoniae* emerging in intensive care unit patients: first report of a multiclonal cluster

Anastasia Antoniadou^{1*}, Flora Kontopidou¹, Garifalia Poulakou¹, Evangelos Koratzanis¹,
Irene Galani¹, Evangelos Papadomichelakis², Petros Kopterides², Maria Souli¹,
Apostolos Armaganidis² and Helen Giamarellou¹

¹*Fourth Department of Internal Medicine, Athens University Medical School, University General Hospital 'ATTIKON', Athens, Greece;* ²*Second Department of Intensive Care, Athens University Medical School, University General Hospital 'ATTIKON', Athens, Greece*

Ο κύριος παράγοντας κινδύνου:
Η διάρκεια της θεραπείας >15 ημέρες

Risk factors for bloodstream infections due to colistin-resistant KPC-producing *Klebsiella pneumoniae*: results from a multicenter case–control–control study

- Αναδρομική μελέτη σε 6 Ιταλικά Νοσοκομεία
- 142 ασθενείς με colistin resistant KPC *Klebsiella pneumoniae* βακτηριαμίες:

Η προηγούμενη χορήγηση κολιστίνης ήταν ο σημαντικότερος παράγοντας κινδύνου για ανάπτυξη αντοχής στην κολιστίνη

Ερώτηση

- Ποιο είναι το ποσοστό αντοχής στην κολιστίνη στην Ελλάδα;
 1. 10%
 2. 15%
 3. 35%
 4. 70%

Η Πλέον Πρόσφατη Ελληνική Μελέτη

RESEARCH ARTICLE

Epidemiology and resistance phenotypes of carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* in Greece, 2014 to 2016

Irene Galani¹, Ilias Karaiskos², Irene Karantani³, Vassiliki Papoutsaki³, Sofia Maraki⁴, Vassiliki Papaioannou⁵, Polyzo Kazila⁶, Helen Tsorlini⁷, Nikoletta Charalampaki⁸, Marina Toutouza⁹, Helen Vagiakou¹⁰, Konstantinos Pappas¹¹, Anna Kyratsa¹², Konstantina Kontopoulou¹³, Olga Legga¹⁴, Efthymia Petinaki¹⁵, Helen Papadogeorgaki³, Efrosini Chinou¹⁶, Maria Souli¹, Helen Giamarellou², on behalf of the study collaborators¹⁷

Οργανωτής: Ελληνική Εταιρεία Χημειοθεραπείας

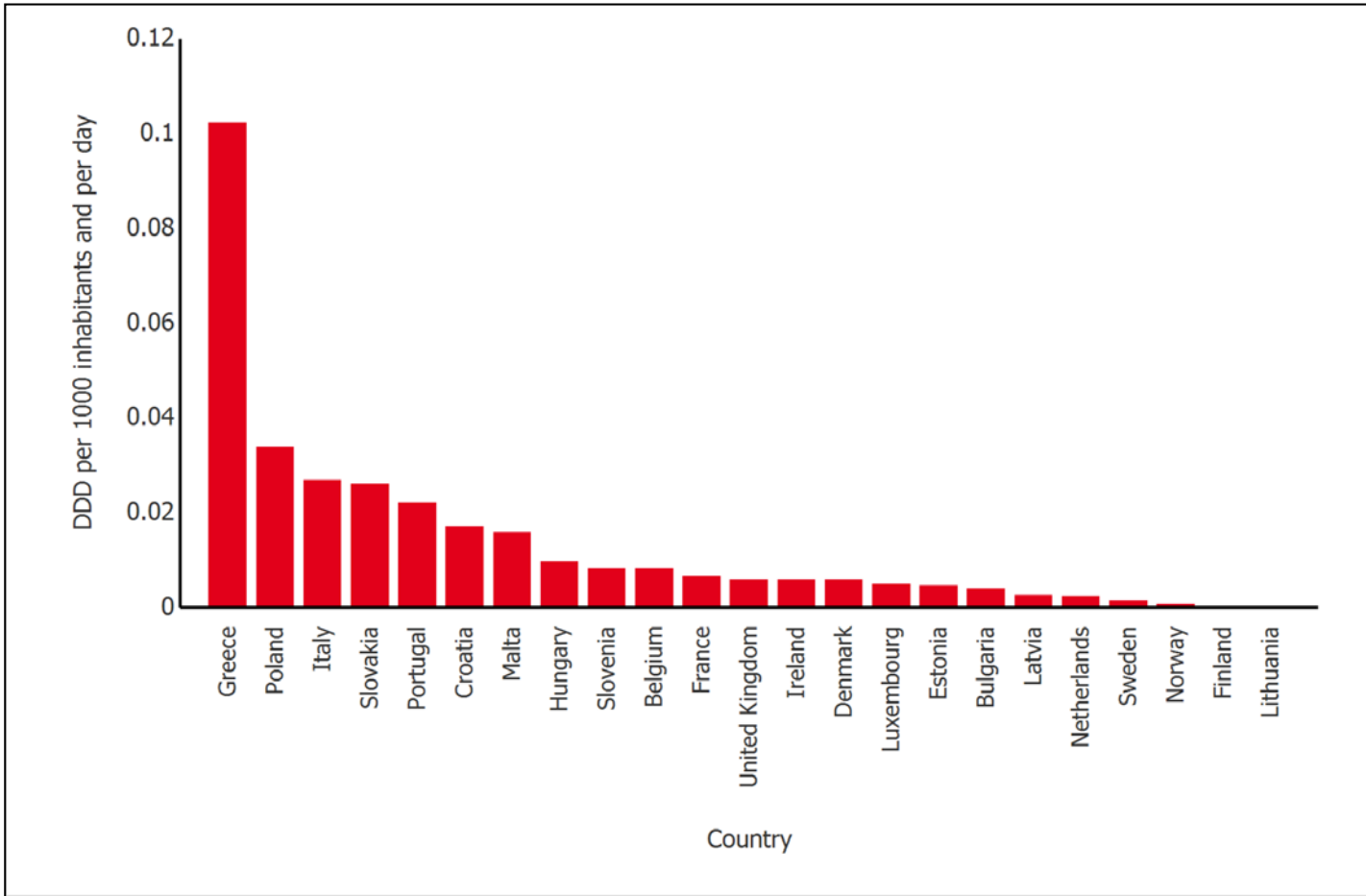
Epidemiology and resistance phenotypes of carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* in Greece, 2014 to 2016

	2014-2016
KPC	66,5%
NDM	13,7%
VIM	8,6%
OXA-48	3,6%
Double carbapenemases	6,3%
MBLs	28,6%

Susceptibilities of carbapenem-non-susceptible *Klebsiella pneumoniae* isolates with regards to the mechanism of carbapenem resistance, Greece, 2014–2016 (n = 394)

ΑΝΤΙΜΙΚΡΟΒΙΑΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ	ΠΟΣΟΣΤΑ ΑΝΤΟΧΗΣ
Colistin	40.4 %
Tigecycline	48.5 %
Fosfomycin	41.6 %
Gentamicin	38.1 %
Meropenem	97.2 %
Ceftazidime/Avibactam	0.4 %

Κατανάλωση κολιστίνης στο νοσοκομειακό χώρο ανα χώρα, Ευρώπη ECDC 2016



Klebsiella pneumoniae:

↓

Colistin
Αντοχή στην
Ελλάδα

35 – 40 %

Acinetobacter baumannii:

↓

Colistin
Αντοχή στην
Ελλάδα

20 - 25 %

Pournaras S, et al. IJAA. 2017;49:749-753
Karampatakis T, et al. Future Micro.2017;12:801-815
Galani I, et al. Poster P0405,ECCMID 2017

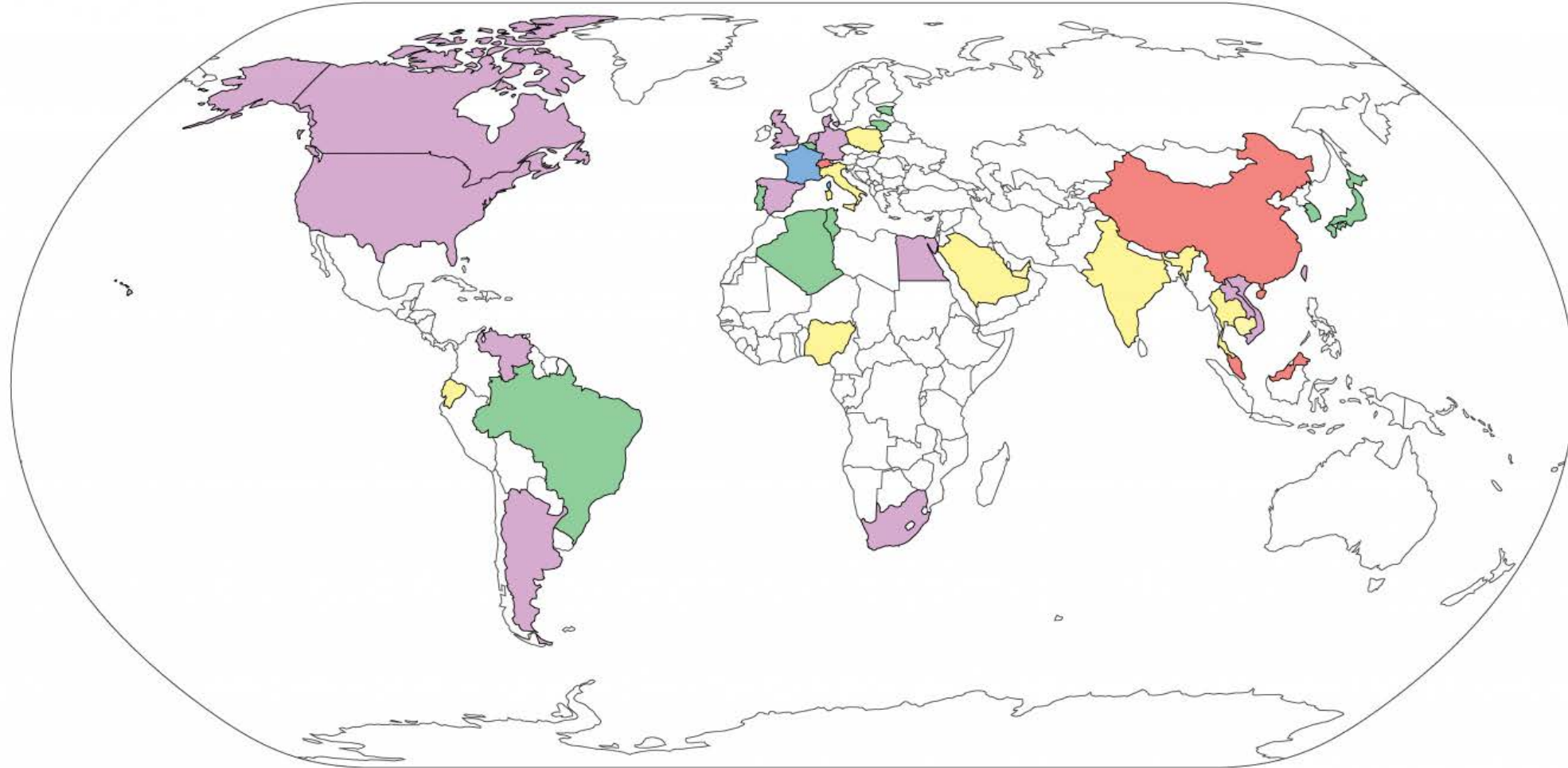
Ο αναδυόμενος Εφιάλτης – Παγκόσμια διασπορά

Emergence of plasmid-mediated colistin resistance mechanism MCR-1 in animals and human beings in China: a microbiological and molecular biological study

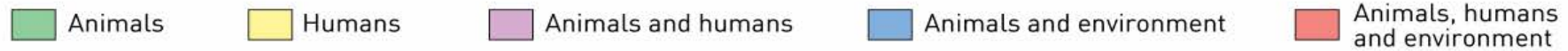
Yi-Yun Liu*, Yang Wang*, Timothy R Walsh, Ling-Xian Yi, Rong Zhang, James Spencer, Yohei Doi, Guobao Tian, Baolei Dong, Xianhui Huang, Lin-Feng Yu, Darxia Gu, Hongwei Ren, Xiaojie Chen, Luchao Lv, Dandan He, Hongwei Zhou, Zisen Liang, Jian-Hua Liu, Jianzhong Shen

- Ανάδειξη αντοχής στην κολιστίνη σε *E.coli* και *K.pneumoniae* σε ζώα που προορίζονται για σφαγή (κοτόπουλα και γουρούνια)
- **Τα ευρήματα υποδεικνύουν την συσχέτιση μεταξύ:**
 - της γεωργικής χρήσης κολιστίνης,
 - την απομόνωση στελεχών με αντοχή στη κολιστίνη σε σφαγμένα ζώα,
 - απομόνωση στελεχών με αντοχή στη κολιστίνη στα τρόφιμα,
 - Και ΠΙΑ την μεταφορά στελεχών με αντοχή στη κολιστίνη και στον άνθρωπο

Countries reporting plasmid-mediated colistin resistance encoded by *mcr-1*



Isolate source(s):



Data source: Al-Tawfiq, J. A., Laxminarayan, R. & Mendelson, M. How should we respond to the emergence of plasmid-mediated colistin resistance in humans and animals? *Int. J. Infect. Dis.* (2016). doi:10.1016/j.ijid.2016.11.415

Οι Αυστηρές Ενδείξεις - Οδηγίες Εμπειρικής Χορήγησης της Κολιστίνης

❖ Σε νοσοκομειακή λοίμωξη (εντός ή εκτός ΜΕΘ) εφόσον συνυπάρχουν παράγοντες κινδύνου για XDR Gram-αρνητικά βακτήρια, δηλαδή:

- Γνωστός αποικισμός με XDR βακτήρια
- Προηγούμενη VAP (στην παρούσα νοσηλεία)
- Επιλοίμωξη κατά τη χορήγηση μιας καρβαπενέμης
- Προηγούμενη θεραπεία με καρβαπενέμες
- Προηγούμενη ή παρούσα νοσηλεία στη ΜΕΘ
- Παραμονή σε Κέντρο Αποκατάστασης

Για να Διασωθεί η Κολιστίνη...

**...Μετά τα Αποτελέσματα των Καλλιεργειών
«Απαιτείται Αποκλιμάκωση»
σε άλλο παλαιότερο αντιβιοτικό
εφόσον επιτρέπεται από το αντιβιογράμμα**

Συμπεράσματα

- Χορήγηση δόσης φόρτισης 9-10 MIU σε όλους τους ασθενείς ανεξαρτήτως νεφρικής λειτουργίας
- **Δόση συντήρησης:** 4.5 MIU q12h σε καλή νεφρική λειτουργία.
- **Σε ασθενείς με αιμοκάθαρση:** 2MIU q12h και συμπληρωματική δόση την ημέρα συνεδρίας
- **Σε ασθενείς σε CVVHDF χορήγηση:** 6.5 MIU q12h
- Χορήγηση εισπνεόμενης κολιστίνης για VAP-VAT από πολυανθεκτικά Gram αρνητικά
- **Δοσολογία neb κολιστίνης:** 2 MIU q8h
- **Κυριότερη παρενέργεια:** αναστρέψιμη νεφροτοξικότητα
- **Αντοχή κολιστίνης για *K.pneumoniae* :**35 – 40 %

ΕΥΧΑΡΙΣΤΩ ΠΟΛΥ

