



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΚΡΗΤΗΣ ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ

Διδακτορική Διατριβή

**«Αποτελεσματικότητα και ασφάλεια της χρήσης ενδοφλέβιας
κολιστίνης σε ασθενείς με λοιμώξεις από πολυανθεκτικά
Gram-αρνητικά μικρόβια»**

Σοφία Κ. Κασιάκου

ΠΑΘΟΛΟΓΟΣ

Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Κρήτης

Ηράκλειο 2012

Διδακτορική Διατριβή

Σοφίας Κ. Κασιάκου

**«Αποτελεσματικότητα και ασφάλεια της χρήσης ενδοφλέβιας
κολιστίνης σε ασθενείς με λοιμώξεις από πολυανθεκτικά
Gram-αρνητικά μικρόβια»**

Επιβλέπων Καθηγητής:

- ❖ **Γεώργιος Σαμώνης, Καθηγητής Παθολογίας, Ιατρική
Σχολή Πανεπιστημίου Κρήτης**

Συνεπιβλέποντες Καθηγητές:

- ❖ **Δημήτριος Γεωργόπουλος, Καθηγητής Εντατικής
Θεραπείας, Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Κρήτης**
- ❖ **Αχιλλέας Γκίκας, Καθηγητής Παθολογίας, Ιατρική Σχολή
Πανεπιστημίου Κρήτης**

 **Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Κρήτης**

 **Λοιμωξιολογικό Ιατρείο, Νοσοκομείο «Ερρίκος Ντυνάν»**

Μέλη Επταμελούς Επιτροπής

- ❖ Δημήτριος Γεωργόπουλος, Καθηγητής Εντατικής Θεραπείας, Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Κρήτης**
- ❖ Αχιλλέας Γκίκας, Καθηγητής Παθολογίας, Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Κρήτης**
- ❖ Γεώργιος Σαμώνης, Καθηγητής Παθολογίας, Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Κρήτης**
- ❖ Δημήτριος Μαυρουδής, Καθηγητής Παθολογικής Ογκολογίας, Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Κρήτης**
- ❖ Ελένη Παπαδάκη, Καθηγήτρια Κλινικής Αιματολογίας, Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Κρήτης**
- ❖ Παναγιώτης Αγγουριδάκης, Επίκουρος Καθηγητής Επείγουσας Ιατρικής, Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Κρήτης**
- ❖ Διαμαντής Κοφτερίδης, Επίκουρος Καθηγητής Παθολογίας, Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Κρήτης**

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΠΡΟΛΟΓΟΣ - ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ	8
ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ.....	11
ΣΥΝΤΜΗΣΕΙΣ	24
ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ.....	26
ΕΙΣΑΓΩΓΗ	28
1. Πολυμυξίνες - Κολιστίνη	31
1.1 Χημική δομή	32
1.2 Μηχανισμός δράσης.....	35
1.3 Αντιμικροβιακό φάσμα	38
1.4 In vitro μέθοδοι εξέτασης αντιμικροβιακής ευαισθησίας	39
1.5 Μηχανισμοί αντοχής	41
1.6 Φαρμακοκινητικές - Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες.....	43
1.7 Κλινικές ενδείξεις	49
1.8 Δοσολογία – Τρόποι χορήγησης.....	50
1.9 Ανεπιθύμητες ενέργειες – Τοξικότητα	54
ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	58
ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ	60
ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ	62
ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ	71
ΣΥΖΗΤΗΣΗ	103
ΠΕΡΙΛΗΨΗ	118
SUMMARY.....	123
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....	128
ΣΧΕΤΙΚΕΣ ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ ΣΕ ΔΙΕΘΝΗ ΠΕΡΙΟΔΙΚΑ – ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΑΝΑΦΟΡΕΣ	149
ΑΝΑΤΥΠΑ ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΩΝ	156

ΠΡΟΛΟΓΟΣ - ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Αρχικά θα ήθελα να ευχαριστήσω τον επιβλέποντα Καθηγητή κ. Γεώργιο Σαμώνη για το ότι με τίμησε και μου εμπιστεύτηκε την εκπόνηση της διδακτορικής διατριβής. Οι παρεμβάσεις του ήταν αποφασιστικές σε καίρια σημεία και οι συμβουλές του αποτέλεσαν οδηγό στην πορεία της διατριβής αυτής. Τον ευχαριστώ ιδιαίτερω για την υπομονή και το χρόνο που αφιέρωσε έως την περάτωση της διατριβής.

Αισθάνομαι την ανάγκη να ευχαριστήσω και τον Καθηγητή κ. Ματθαίο Φαλάγγα για την άψογη και αποδοτική συνεργασία μας. Μου μετέδωσε όλη τη γνώση που κατέχω σήμερα στον τομέα της έρευνας και της συγγραφής επιστημονικών εργασιών, αποτέλεσμα μακροχρόνιας έρευνας και μελέτης του ιδίου. Τον ευχαριστώ για την κατανόηση και συμπαράστασή του σε όλες τις στιγμές της προσπάθειας μου.

Παράλληλα, θα ήθελα να ευχαριστήσω τους καθηγητές κυρίους Δημήτριο Γεωργόπουλο, Καθηγητή Εντατικής Θεραπείας της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου της Κρήτης και Αχιλλέα Γκίκα, καθηγητή Παθολογίας της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου της Κρήτης, μέλη της τριμελούς επιτροπής για το χρόνο που διέθεσαν και τις παρατηρήσεις τους σχετικά με την παρούσα διατριβή. Για τον ίδιο λόγο, θα ήθελα να εκφράσω τις ευχαριστίες μου και στα μέλη της

επταμελούς επιτροπής καθηγητές κυρίους Δημήτριο Μαυρουδή, Καθηγητή Παθολογικής Ογκολογίας, Παναγιώτη Αγγουριδάκη, Επίκουρο Καθηγητή Επείγουσας Ιατρικής, την καθηγήτρια Ελένη Παπαδάκη, Καθηγήτρια Κλινικής Αιματολογίας και τον κύριο Διαμαντή Κοφτερίδη, Επίκουρο Καθηγητή Παθολογίας της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου της Κρήτης.

Για την εκπόνηση αυτής της διατριβής απαραίτητη ήταν η συνδρομή του λοιπού ιατρικού και νοσηλευτικού προσωπικού του Λοιμωξιολογικού Ιατρείου και της Μονάδας Εντατικής Θεραπείας του νοσοκομείου «Ερρίκος Ντυνάν» καθώς και του «Άλφα Ινστιτούτου Βιοϊατρικών Επιστημών». Θέλω να εκφράσω την ευγνωμοσύνη μου για την αμέριστη συμπαράστασή τους και την εξαιρετική συνεργασία. Επίσης σημαντική ήταν η βοήθεια του φίλου και συνεργάτη κ. Γεώργιου Σερμαΐδη. Εκφράζω ένα θερμό ευχαριστώ για την ενασχόλησή του με τη στατιστική ανάλυση των δεδομένων της διατριβής και τη βοήθειά του στην εξαγωγή ορθών συμπερασμάτων.

Τίποτα όμως από όλα αυτά δε θα είχε πραγματοποιηθεί αν δεν είχα την αμέριστη ηθική και υλική υποστήριξη από την οικογένειά μου. Στους γονείς μου, Κίμων και Ελένη, αφιερώνεται η παρούσα διατριβή, ως ελάχιστο δείγμα ευγνωμοσύνης για τις θυσίες που έχουν κάνει για να προσφέρουν τα μέγιστα στα παιδιά τους. Επίσης

αφιερώνεται στο σύζυγό μου Δημήτρη και στα παιδιά μας, Πάνο και
Μελίνα, για την υπομονή και κατανόηση που έδειξαν.

ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ

ΕΠΩΝΥΜΟ: Κασιάκου

ΟΝΟΜΑ: Σοφία

ΟΝΟΜΑ ΠΑΤΡΟΣ: Κίμων

ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΓΕΝΝΗΣΗΣ: 6 Οκτωβρίου 1975

ΤΟΠΟΣ ΓΕΝΝΗΣΗΣ: Αθήνα

ΟΙΚΟΓΕΝΕΙΑΚΗ ΚΑΤΑΣΤΑΣΗ: Έγγαμη, με 2 παιδιά

ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΙΚΙΑΣ: Σκρά 1, Φιλοθέη, 15237

ΤΗΛΕΦΩΝΟ: 210-6853693, 6976118071

E-mail: skasiakou@yahoo.gr

ΣΠΟΥΔΕΣ-ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗ

2011 Απόκτηση τίτλου ειδικότητας στην Παθολογία

2001 Αποφοίτηση από την Ιατρική Σχολή του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών (Λίαν Καλώς)

ΕΠΑΓΓΕΛΜΑΤΙΚΗ ΕΜΠΕΙΡΙΑ

9/2010-12/2010 Εκπαιδευόμενη στα πλαίσια της ειδικότητας παθολογίας στη Μονάδα Ειδικών Λοιμώξεων του Γενικού Κρατικού Νοσοκομείου Αθηνών «Γεώργιος Γεννηματάς» υπό τη διεύθυνση του κ. Παναγιώτη Γαργαλιάνου - Κακολύρη

7/2005-2/2011	Ειδικευόμενη Παθολογίας στη Γ' Πανεπιστημιακή Παθολογική Κλινική του Νοσοκομείου «Σωτηρία»
9/2005-συνεχίζεται	Εκπαιδευόμενη ερευνήτρια στο «Άλφα Ινστιτούτο Βιοϊατρικών Επιστημών»
1/2003-8/2005	Εργαζόμενη στο Παθολογικό-Λοιμωξιολογικό ιατρείο του Νοσοκομείου «Ερρίκος Ντυνάν» υπό τη διεύθυνση του κ. Ματθαίου Φαλάγγα
9/2001-1/2003	Ιατρός υπόχρεος υπηρεσίας υπαίθρου - Κέντρο Υγείας Ψαχνών Ευβοίας, Π.Ι. Μακρυκάπας
9/2001-12/2001	Ειδικευόμενη Ιατρός τρίμηνης εκπαίδευσης - Γενικό Νομαρχιακό Νοσοκομείο Χαλκίδος

ΔΙΑΚΡΙΣΕΙΣ

Βραβείο εκπαιδευόμενου ερευνητή (ESCMID Research fellowship award) από την Ευρωπαϊκή Εταιρεία Κλινικής Μικροβιολογίας και Λοιμωξιολογίας (ECCMID) (Νίκαια, Γαλλία, 1-4 Απριλίου 2006)

ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ

ΠΡΩΤΟΤΥΠΑ ΑΡΘΡΑ INDEXED ΣΤΟ PUBMED

1. Kwa A, Kasiakou SK, Tam VH, Falagas ME. Polymyxin B: similarities to and differences from colistin (polymyxin E). *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2007;5:811-21.
2. Falagas ME, Kasiakou SK. Local administration of polymyxins into the respiratory tract for the prevention and treatment of pulmonary infections in patients without cystic fibrosis. *Infection.* 2007;35:3-10.
3. Falagas ME, Rafailidis PI, Kasiakou SK, Hatzopoulou P, Michalopoulos A. Effectiveness and nephrotoxicity of colistin monotherapy vs. colistin-meropenem combination therapy for multidrug-resistant Gram-negative bacterial infections. *Clin Microbiol Infect.* 2006;12:1227-30.
4. Falagas ME, Kasiakou SK, Kofteridis DP, Roditakis G, Samonis G. Effectiveness and nephrotoxicity of intravenous colistin for treatment of patients with infections due to polymyxin-only-susceptible (POS) gram-negative bacteria. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2006;25:596-9.
5. Falagas ME, Kasiakou SK, Michalopoulos A. Polymyxins: a word of caution for prudent use of valuable "old antibiotics". *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2006;27:995.
6. Falagas ME, Kasiakou SK, Tsiodras S, Michalopoulos A. The use of intravenous and aerosolized polymyxins for the treatment of infections in critically ill patients: a review of the recent literature. *Clin Med Res.* 2006;4:138-46.

7. Falagas ME, Kasiakou SK, Nikita D, Morfou P, Georgoulis G, Rafailidis PI. Secular trends of antimicrobial resistance of blood isolates in a newly founded Greek hospital. *BMC Infect Dis.* 2006;6:99.
8. Bliziotis IA, Kapaskelis AM, Kasiakou SK, Falagas ME. Limitations in the management of aortic graft infections. *Ann Vasc Surg.* 2006;20:669-71.
9. Falagas ME, Kasiakou SK. Use of international units when dosing colistin will help decrease confusion related to various formulations of the drug around the world. *Antimicrob Agents Chemother.* 2006;50:2274-5.
10. Falagas ME, Kasiakou SK, Rafailidis PI, Zouglakis G, Morfou P. Comparison of mortality of patients with *Acinetobacter baumannii* bacteraemia receiving appropriate and inappropriate empirical therapy. *J Antimicrob Chemother.* 2006;57:1251-4.
11. Falagas ME, Kasiakou SK. Toxicity of polymyxins: a systematic review of the evidence from old and recent studies. *Crit Care.* 2006;10:R27.
12. Bliziotis IA, Kasiakou SK, Kapaskelis AM, Falagas ME. Mesh-related infection after hernia repair: case report of an emerging type of foreign-body related infection. *Infection.* 2006;34:46-8.
13. Falagas ME, Kasiakou SK. Correct use of the term 'pan-drug-resistant' (PDR) Gram-negative bacteria. *Clin Microbiol Infect.* 2005;11:1049-50.

14. Kasiakou SK, Lawrence KR, Choulis N, Falagas ME. Continuous versus intermittent intravenous administration of antibacterials with time-dependent action: a systematic review of pharmacokinetic and pharmacodynamic parameters. *Drugs*. 2005;65:2499-511.
15. Falagas ME, Fragoulis KN, Kasiakou SK, Sermaidis GJ, Michalopoulos A. Nephrotoxicity of intravenous colistin: a prospective evaluation. *Int J Antimicrob Agents*. 2005;26:504-7.
16. Kasiakou SK, Fragoulis K, Tzagarakis G, Mistidis P, Kapaskelis A, Falagas ME. Cure of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* fixation device-related orthopedic infections in two patients with intravenous colistin. *Microb Drug Resist*. 2005;11:287-9.
17. Bliziotis IA, Michalopoulos A, Kasiakou SK, Samonis G, Christodoulou C, Chrysanthopoulou S, Falagas ME. Ciprofloxacin vs an aminoglycoside in combination with a beta-lactam for the treatment of febrile neutropenia: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Mayo Clin Proc*. 2005;80:1146-56.
18. Michalopoulos A, Kasiakou SK, Falagas ME. The significance of different formulations of aerosolized colistin. *Crit Care*. 2005;9:417-8; author reply 417-8.
19. Kasiakou SK, Sermaides GJ, Michalopoulos A, Soteriades ES, Falagas ME. Continuous versus intermittent intravenous

- administration of antibiotics: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet Infect Dis.* 2005;5:581-9.
20. Kasiakou SK, Michalopoulos A, Soteriades ES, Samonis G, Sermaides GJ, Falagas ME. Combination therapy with intravenous colistin for management of infections due to multidrug-resistant Gram-negative bacteria in patients without cystic fibrosis. *Antimicrob Agents Chemother.* 2005;49:3136-46.
 21. Bliziotis IA, Kasiakou SK, Baloyanni M, Falagas ME. A healthy woman with right upper quadrant discomfort on deep palpation. *Am Fam Physician.* 2005;71:2353-5.
 22. Kasiakou SK, Peppas G, Kapaskelis AM, Falagas ME. Regression of skin lesions of Kyrle's disease with clindamycin: implications for an infectious component in the etiology of the disease. *J Infect.* 2005;50:412-6.
 23. Falagas ME, Kasiakou SK, Michalopoulos A. Treatment of multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii* pneumonia. *J Cyst Fibros.* 2005;4:149-50.
 24. Rosmarakis ES, Soteriades ES, Vergidis PI, Kasiakou SK, Falagas ME. From conference abstract to full paper: differences between data presented in conferences and journals. *FASEB J.* 2005;19:673-80.
 25. Kasiakou SK, Rafailidis PI, Liaropoulos K, Falagas ME. Cure of post-traumatic recurrent multiresistant Gram-negative rod

- meningitis with intraventricular colistin. *J Infect.* 2005;50:348-52.
26. Rafailidis PI, Prapas SN, Kasiakou SK, Costeas XF, Falagas ME. Effusive-constrictive calcific pericarditis associated with *Streptococcus salivarius*. Case report and review of the literature. *Cardiol Rev.* 2005;13:113-7.
27. Falagas ME, Kasiakou SK. Colistin: the revival of polymyxins for the management of multidrug-resistant gram-negative bacterial infections. *Clin Infect Dis.* 2005;40:1333-41.
28. Falagas ME, Bliziotis IA, Kasiakou SK, Samonis G, Athanassopoulou P, Michalopoulos A. Outcome of infections due to pandrug-resistant (PDR) Gram-negative bacteria. *BMC Infect Dis.* 2005;5:24.
29. Rosmarakis ES, Kapaskelis AM, Kasiakou SK, Falagas ME. Case report: Wegener's granulomatosis presents as pulmonary infection. *Am Fam Physician.* 2005;71:1062-1064.
30. Michalopoulos A, Kasiakou SK, Rosmarakis ES, Falagas ME. Cure of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* bacteraemia with continuous intravenous infusion of colistin. *Scand J Infect Dis.* 2005;37:142-5.
31. Michalopoulos A, Kasiakou SK, Mastora Z, Rellos K, Kapaskelis AM, Falagas ME. Aerosolized colistin for the treatment of nosocomial pneumonia due to multidrug-resistant Gram-

- negative bacteria in patients without cystic fibrosis. *Crit Care*. 2005;9:R53-9.
32. Falagas ME, Kasiakou SK. Mesh-related infections after hernia repair surgery. *Clin Microbiol Infect*. 2005;11:3-8.
33. Falagas ME, Rizos M, Bliziotis IA, Rellos K, Kasiakou SK, Michalopoulos A. Toxicity after prolonged (more than four weeks) administration of intravenous colistin. *BMC Infect Dis*. 2005;5:1.
34. Falagas ME, Kasiakou SK, Michalopoulos A. Antimicrobial resistance of *Acinetobacter* spp. in Europe. *Clin Microbiol Infect*. 2004;10:1106-7.
35. Kasiakou SK, Rafailidis PI, Rosmarakis ES, Falagas ME. Recurrent omphalitis in adults. *Scand J Gastroenterol*. 2004;39:1021-4.

ΠΕΡΙΛΗΨΕΙΣ ΑΡΘΡΩΝ ΣΕ ΔΙΕΘΝΗ ΣΥΝΕΔΡΙΑ

1. Pefanis A, Kasiakou S, Papaetis, et al. Endocarditis and spondylitis due to community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (CA-MRSA)—a case report. *Clin Res Cardiol*. 96:406. In: Abstracts of the Ninth International Symposium of Modern Concepts in Endocarditis and Cardiovascular Infections, 2007
2. Kasiakou SK, Lawrence K, Choulis N, Falagas ME. Continuous versus intermittent intravenous administration of antibiotics

- with time-dependent anti-bacterial action: a systematic review of pharmacokinetic and pharmacodynamic parameters. 16th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ECCMID), Nice, France, April 2006
3. Falagas ME, Fragoulis K, Kasiakou S, Sermaides G, Michalopoulos A. Nephrotoxicity of intravenous colistin: a prospective evaluation. 16th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ECCMID), Nice, France, April 2006
 4. Rafailidis P, Kasiakou S, Morfou P, Georgoulis G, Nikita D, Falagas ME. Secular trends of antimicrobial resistance of blood isolates in a newly founded Greek hospital. 16th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ECCMID), Nice, France, April 2006
 5. Kofteridis DP, Falagas M, Kasiakou S, Roditakis G, Alegakis D, Samonis G. Hospital-acquired multidrug-resistant Gram-negative infections: clinical features, treatment, and outcome. Presented at the 45th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC), Washington, DC, December, 2005
 6. Kasiakou SK, Michalopoulos A, Soteriades E, Samonis G, Sermaides G, Falagas ME. Intravenous colistin for treatment of infections due to multidrug-resistant Gram-negative bacteria in patients without cystic fibrosis. 15th European Congress of

Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ECCMID),
Copenhagen, Denmark, April, 2005

7. Kasiakou SK, Michalopoulos A, Rosmarakis E, Vergidis PI, Falagas ME. Cure of multidrug-resistant (MDR) *Acinetobacter baumannii* bacteraemia with continuous intravenous infusion of colistin. 15th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ECCMID), Copenhagen, Denmark, April, 2005
8. Falagas ME, Rizos M, Bliziotis I, Kasiakou SK, Michalopoulos A. Toxicity after prolonged (more than four weeks) administration of intravenous colistin. 15th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ECCMID), Copenhagen, Denmark, April, 2005
9. Kasiakou SK, Rosmarakis E, Peppas G, Kapaskelis A, Sergounioti A, Falagas ME. Regression of skin lesions of Kyrle's disease with clindamycin: implications for an infectious component in the aetiology of the disease. 15th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ECCMID), Copenhagen, Denmark, April, 2005
10. Kasiakou SK, Sermaides G, Michalopoulos A, Soteriades E, Falagas ME. Continuous versus intermittent administration of antibiotics: a meta-analysis of randomised controlled trials. 15th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ECCMID), Copenhagen, Denmark, April, 2005

11. Kasiakou SK, Fragoulis K, Tzagarakis G, Mistidis P, Kapaskelis A, Falagas ME. Cure of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* prosthetic material-related orthopaedic infections with intravenous colistin. 15th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ECCMID), Copenhagen, Denmark, April, 2005
12. Kasiakou SK, Rafailidis P, Liaropoulos K, Bliziotis I, Chelvatzoglou F, Falagas ME. Cure of post-traumatic recurrent multiresistant Gram-negative rod meningitis with intraventricular colistin. 15th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ECCMID), Copenhagen, Denmark, April, 2005
13. Michalopoulos A, Kasiakou SK, Mastora Z, Rellos K, Kapaskelis A, Falagas ME. Aerosolized colistin for the treatment of nosocomial pneumonia due to multidrug-resistant Gram-negative bacteria in patients without cystic fibrosis. 15th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ECCMID), Copenhagen, Denmark, April, 2005
14. Bliziotis I, Michalopoulos A, Kasiakou SK, Samonis G, Christodoulou C, Chrysanthopoulou S, Falagas ME. Ciprofloxacin versus an aminoglycoside as combination therapy to a beta lactam for the treatment of febrile neutropenia: a meta-analysis of randomised controlled trials. 15th European

Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ECCMID), Copenhagen, Denmark, April, 2005

15. Kasiakou SK, Kapaskelis AM, Paraschakis K, Chelvatzoglu FC, Sergounioti AE, Falagas ME. Continuous versus intermittent intravenous administration of antibiotics: a systematic review of clinical trials. Presented at the 42nd Annual Meeting of IDSA, Boston, MA, September 2004
16. Falagas ME, Tsiodras S, Rellos K, Mentzelopoulos S, Kasiakou SK, Michalopoulos A. Effectiveness and safety of colistin treatment in patients with ICU-acquired infections due to multiresistant gram-negative bacteria: the renaissance of an old antibiotic. Presented at the 42nd Annual Meeting of IDSA, Boston, MA, September 2004

ΠΕΡΙΛΗΨΕΙΣ ΑΡΘΡΩΝ ΣΕ ΕΛΛΗΝΙΚΑ ΣΥΝΕΔΡΙΑ

1. Γ. Ξυλωμένος, Σ. Κασιάκου, Κ. Ντίνος, Α. Σαρή, Π. Λουρίδα, Π. Γαργαλιάνος-Κακολύρης. Tenofovir και νεφρός: παρακολούθηση εργαστηριακών παραμέτρων. 22^ο Πανελλήνιο Συνέδριο AIDS, Αθήνα 26-28 Νοεμβρίου 2010
2. Π. Λουρίδα, Α. Σαρή, Δ. Νακοπούλου, Κ. Ντίνος, Σ. Κασιάκου, Π. Γαργαλιάνος-Κακολύρης. Επίπεδα βιταμίνης D σε HIV θετικούς ασθενείς. 22^ο Πανελλήνιο Συνέδριο AIDS, Αθήνα 26-28 Νοεμβρίου 2010

3. Γ. Ξυλωμένος, Α. Σαρή, Κ. Ντίνος, Σ. Κασιάκου, Π. Λουρίδα, Π. Γαργαλιάνος-Κακολύρης. Ανοσιακή κατάσταση των HIV ασθενών κατά τη διάγνωση. 22^ο Πανελλήνιο Συνέδριο AIDS, Αθήνα 26-28 Νοεμβρίου 2010

ΣΥΓΓΡΑΦΗ ΚΕΦΑΛΑΙΩΝ ΣΕ ΒΙΒΛΙΑ

Φαλάγγας Μ., Κασιάκου Σ. Πυρετός σε ασθενείς με ουδετεροπενία, στο σύγγραμμα: Καταστάσεις επείγουσας ιατρικής στη λοιμωξιολογία, Β. Σεϊτανίδης, Κ. Γεωργιλής (εκδότες). Ιατρικές εκδόσεις Βήτα, Αθήνα 2003, σελ.51-72.

ΣΥΝΤΜΗΣΕΙΣ

AUC/MIC = επιφάνεια κάτω από την καμπύλη / ελάχιστη ανασταλτική συγκέντρωση

CDC = Κέντρο Ελέγχου και Πρόληψης Νοσημάτων (Center for Disease Control and Prevention)

CLSI = Clinical and Laboratory Standards Institute

C_{max}/MIC = μέγιστη συγκέντρωση του φαρμάκου / ελάχιστη ανασταλτική συγκέντρωση

CMS = νατριούχος κολιστιμεθάτη (colistimethate sodium)

CRP = C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (C-reactive protein)

CS = θειικό άλας της κολιστίνης (colistin sulfate)

ESBL = εκτεταμένου φάσματος β-λακταμάσες (extended spectrum β lactamases)

IU = διεθνείς μονάδες (international units)

ΚΝΣ = Κεντρικό Νευρικό Σύστημα

LBP = πρωτεΐνη συνδέουσα το LPS (lipopolysaccharide binding protein)

LPS = λιποπολυσακχαρίτης (lipopolysaccharide)

MBL = μεταλλο-β-λακταμάσες (metallo-β-lactamases)

MDR = πολυανθεκτικό/ά (multidrug-resistant)

ΜΕΘ = Μονάδα Εντατικής Θεραπείας

MIC = ελάχιστη ανασταλτική συγκέντρωση (minimum inhibitory concentration)

NCCLS = National Committee on Clinical Laboratory Standards

SD = σταθερή απόκλιση (standard deviation)

T>MIC = χρόνος κατά τον οποίο η συγκέντρωση του αντιβιοτικού είναι μεγαλύτερη από την ελάχιστη ανασταλτική συγκέντρωση

TNF = παράγοντας νέκρωσης των όγκων (tumor necrosis factor)

VAP = πνευμονία σχετιζόμενη με τη χρήση αναπνευστήρα
(ventilator-associated pneumonia)

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Τις τελευταίες δεκαετίες η ανάπτυξη αντιμικροβιακής αντίστασης αποτελεί ένα συνεχώς αυξανόμενο πρόβλημα, με σοβαρές κλινικές και οικονομικές επιπτώσεις. Οι λοιμώξεις από πολυανθεκτικά (MDR) μικρόβια επιβάλλουν αγωγή με αντιμικροβιακούς παράγοντες προωθημένης γενιάς, συχνά σε υψηλότερες από τις συνήθεις δόσεις, γεγονός επιβαρυντικό για τον ασθενή και δαπανηρό για την κοινωνία. Η ασυνήθιστη αντοχή των μικροβίων γίνεται συχνά αιτία να καθυστερεί η κατάλληλη αντιμικροβιακή αγωγή, με σοβαρό αντίκτυπο στην υγεία του ασθενούς ^{1, 2}.

Βάσει πρόσφατης μελέτης, ασθενείς με λοίμωξη από στελέχη *Klebsiella* και *Escherichia coli* που παράγουν εκτεταμένου φάσματος β-λακταμάση (ESBL), έλαβαν την κατάλληλη αντιμικροβιακή αγωγή κατά μέσον όρο 72-ώρες μετά από τα πρώτα συμπτώματα της λοίμωξης, ενώ ο αντίστοιχος χρόνος για ασθενείς που είχαν λοίμωξη από στελέχη των ίδιων μικροοργανισμών που δεν παρήγαγαν όμως β-λακταμάση ήταν 11,5 ώρες ³. Άλλες μελέτες έδειξαν ότι η νοσηρότητα και η θνητότητα των ασθενών που προσβάλλονται από πολυανθεκτικό μικροοργανισμό ήταν 1,3 - 2 φορές μεγαλύτερη, σε σύγκριση με ασθενείς που προσεβλήθησαν από ευαίσθητα στελέχη ⁴⁻⁶. Για παράδειγμα, σε μια μελέτη ασθενών με βακτηριαιμία από στελέχη *Klebsiella* που παράγουν ESBL και έλαβαν αρχικά μη αποτελεσματική αντιμικροβιακή αγωγή, η θνητότητα ήταν 75%, ενώ

στους ασθενείς που έλαβαν την κατάλληλη αγωγή ήταν 28% ³. Είναι προφανές ότι οι επιπτώσεις της αντιμικροβιακής αντίστασης έχουν σοβαρό οικονομικό και κοινωνικό αντίκτυπο ⁷.

Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζουν ορισμένα Gram-αρνητικά μικρόβια όπως στελέχη *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* και *Klebsiella pneumoniae* που παράγουν ESBL. Σε 15 νοσοκομεία της Νέας Υόρκης το ποσοστό ευαισθησίας στελεχών *Acinetobacter* ήταν 87% στην αμικασίνη, 47% στην αμπικιλλίνη/σουλβακτάμη, 25% στη κεφταζιδίμη και 23% στη σιπροφλοξασίνη ⁸. Αναφέρθη και στέλεχος *Acinetobacter baumannii* ανθεκτικό σε όλα τα αντιβιοτικά ⁹. Στους ίδιους χώρους η ευαισθησία για στελέχη *Klebsiella pneumoniae* που παράγουν ESBL ήταν 99% στην ιμιπενέμη, 55% στην πιπερακιλλίνη/ταζοβακτάμη, 48% στη σιπροφλοξασίνη και 57% στην αμικασίνη ¹⁰. Στις ΗΠΑ παρατηρείται αύξηση της συχνότητας αντοχής στελεχών *Pseudomonas aeruginosa*, με ένα ποσοστό 16% να παρουσιάζει αντοχή σε τρία ή περισσότερα από τα παρακάτω αντιβιοτικά: αμικασίνη, γενταμυκίνη, κεφταζιδίμη, σιπροφλοξασίνη, πιπερακιλλίνη, τικαρκιλλίνη και ιμιπενέμη. Μάλιστα ποσοστό 1% των στελεχών αυτών ήταν ανθεκτικό και στα έξι αυτά αντιβιοτικά ¹¹.

Η επικράτηση πολυανθεκτικών Gram-αρνητικών μικροβίων σε συνδυασμό με την έλλειψη νέων αντιβιοτικών οδήγησε στην

επανεκτίμηση ενός παλαιού αντιμικροβιακού παράγοντα, της κολιστίνης. Αν και το φάρμακο αυτό παρουσιάζει σημαντικό φάσμα κατά των Gram-αρνητικών βακτηρίων και δη κατά των στελεχών *Acinetobacter* και *Pseudomonas*, η χρήση του περιορίστηκε για τουλάχιστον δύο δεκαετίες, λόγω της αυξημένης συχνότητας εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών, κυρίως νεφροτοξικότητας και νευροτοξικότητας, που παρατηρήθηκαν κατά τη χρήση του τη δεκαετία του '60.

Σκοπός της παρούσας μελέτης είναι η επαναξιολόγηση της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας της ενδοφλέβιας κολιστίνης ως θεραπεία ασθενών με λοιμώξεις από πολυανθεκτικά Gram-αρνητικά μικρόβια.

1. Πολυμυξίνες - Κολιστίνη

Οι πολυμυξίνες είναι μια ομάδα πολυπεπτιδικών αντιβιοτικών. Αποτελούνται από 5 διαφορετικά χημικά συστατικά (Πολυμυξίνη Α έως Ε)^{12, 13}. Μόνο η πολυμυξίνη Β και η πολυμυξίνη Ε (κολιστίνη) έχουν χρησιμοποιηθεί στην κλινική πράξη¹⁴. Οι πολυμυξίνες έχουν χρησιμοποιηθεί παγκοσμίως εκτενώς, σε οφθαλμικά και ωτικά διαλύματα για δεκαετίες^{15, 16}.

Η κολιστίνη ανακαλύφθηκε το 1949, ως προϊόν σύνθεσης από το στέλεχος *Bacillus polymyxa*, υποείδος *colistinus*^{17, 18}. Τη δεκαετία του '50 χρησιμοποιήθηκε θεραπευτικά τόσο στην Ιαπωνία και στην Ευρώπη όσο και στην Αμερική υπό τη μορφή της νατριούχου κολιστιμεθάτης (colistimethate sodium, CMS)¹⁹. Ωστόσο, οι ενδοφλέβιες μορφές της κολιστίνης και της πολυμυξίνης Β εγκαταλείφθηκαν σταδιακά στα περισσότερα μέρη του κόσμου, στις αρχές της δεκαετίας του 1980, λόγω της αναφερόμενης αυξημένης συχνότητας εμφάνισης νεφροτοξικότητας²⁰⁻²². Έτσι, η ενδοφλέβια χρήση της κολιστίνης περιορίστηκε, κυρίως τις τελευταίες 2 δεκαετίες, στη θεραπεία ασθενών με κυστική ίνωση που έπασχαν από λοιμώξεις του αναπνευστικού λόγω πολυανθεκτικών Gram-αρνητικών βακτηρίων²³⁻²⁵. Ωστόσο, η επικράτηση μικροβίων που είναι ανθεκτικά στις περισσότερες κατηγορίες των εμπορικά διαθέσιμων αντιβιοτικών, σε συνδυασμό με την έλλειψη νέων αντιμικροβιακών παραγόντων με δράση κατά των Gram-αρνητικών

μικροοργανισμών έχουν οδηγήσει στην επαναχρησιμοποίηση των πολυμυξινών, κυρίως της κολιστίνης.

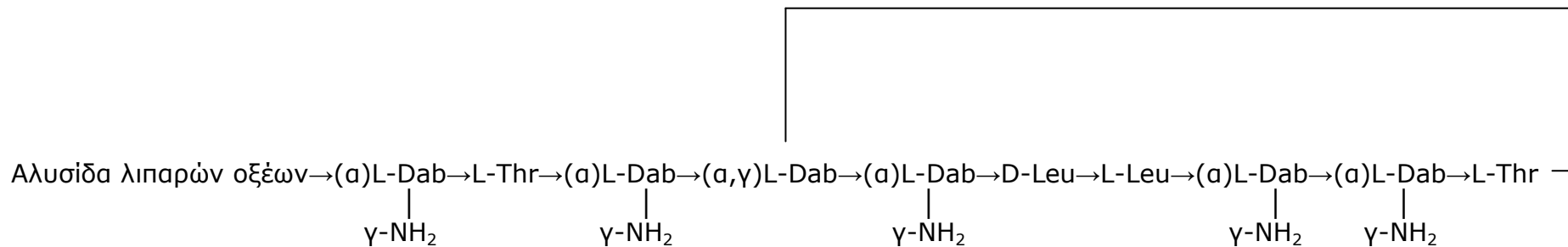
1.1 Χημική δομή

Η κολιστίνη αποτελείται από ένα κατιονικό κυκλικό δεκαπεπτίδιο που συνδέεται με μια αλυσίδα λιπαρών οξέων (σχήμα 1A) ²⁶. Το μοριακό της βάρος είναι 1750 Da. Τα αμινοξέα που περιλαμβάνονται στο μόριο της κολιστίνης είναι η D-λευκίνη, η L-θρεονίνη, και το L-α-γ-διαμινοβουτυρικό οξύ. Το τελευταίο είναι συνδεδεμένο με την αλυσίδα λιπαρών οξέων, η οποία έχει αναγνωρισθεί ως το 6-μεθυλοοκτανοϊκό οξύ (κολιστίνη A) ή το 6-μεθυλ-επτανοϊκό οξύ (κολιστίνη B) ¹³. Διαφορετικά φαρμακευτικά σκευάσματα κολιστίνης μπορεί να περιέχουν ποικίλα ποσά αυτών των 2 στοιχείων (κολιστίνη A ή B) ^{27, 28}.

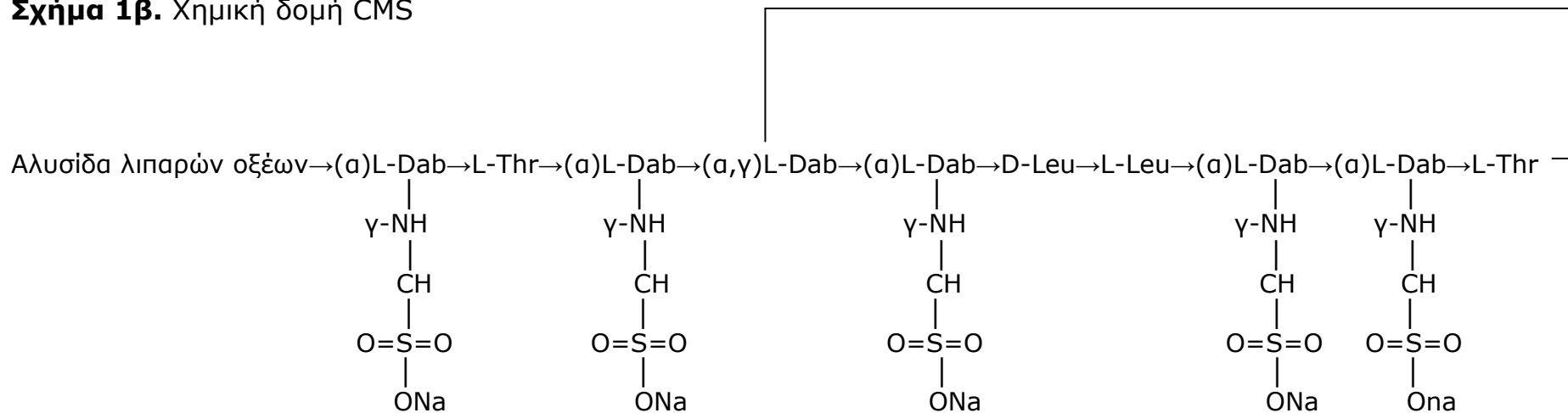
Δύο μορφές κολιστίνης είναι εμπορικά διαθέσιμες, το θειικό άλας της κολιστίνης (colistin sulfate, CS) και η νατριούχος κολιστιμεθάτη (colistimethate sodium, CMS). Η CMS είναι λιγότερο ισχυρή αλλά και λιγότερο τοξική σε σύγκριση με το CS. Παράγεται από την αντίδραση της κολιστίνης με φορμαλδεΰδη και θειώδες νάτριο ^{29, 30}. Η χημική δομή της CMS απεικονίζεται στο Σχήμα 1β. Το CS χορηγείται από το στόμα (υπό τη μορφή δισκίων ή σιροπιού) για την προεγχειρητική αποστείρωση του εντέρου και τοπικά ως σκόνη για τη θεραπεία

βακτηριακών λοιμώξεων του δέρματος. Η CMS είναι διαθέσιμη σε παρεντερική μορφή και μπορεί να χορηγηθεί ενδοφλεβίως, ενδομυϊκώς ή σε νεφελοποιημένη μορφή.

Σχήμα 1α. Χημική δομή κολιστίνης



Σχήμα 1β. Χημική δομή CMS



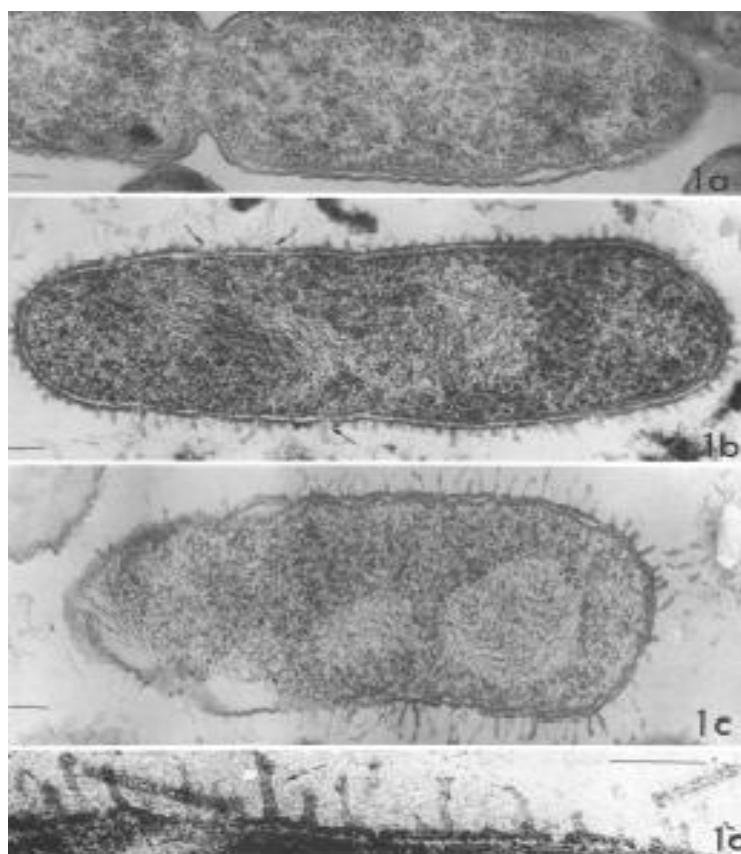
1.2 Μηχανισμός δράσης

Στόχος της αντιμικροβιακής δράσης της κολιστίνης αποτελεί η κυτταρική μεμβράνη του βακτηριδίου. Η αρχική σύνδεση της κολιστίνης με την κυτταρική μεμβράνη πραγματοποιείται μέσω ηλεκτροστατικών αλληλεπιδράσεων μεταξύ του κατιονικού πολυπεπτιδίου (κολιστίνη) και του ανιονικού λιποπολυσακχαρίτη (LPS) που βρίσκεται στην εξωτερική μεμβράνη των Gram-αρνητικών βακτηριδίων. Αυτό οδηγεί σε διαταραχή της αρχιτεκτονικής της κυτταρικής μεμβράνης.

Συγκεκριμένα, η κολιστίνη εκτοπίζει τα δισθενή κατιόντα, όπως είναι το ασβέστιο (Ca^{2+}) και το μαγνήσιο (Mg^{2+}) (που υπό φυσιολογικές συνθήκες σταθεροποιούν το λιποπολυσακχαρίτη) από τον αρνητικά φορτισμένο λιποπολυσακχαρίτη, προκαλώντας τοπική διαταραχή της εξωτερικής μεμβράνης. Το αποτέλεσμα αυτής της διαδικασίας είναι η αύξηση της διαπερατότητας της κυτταρικής μεμβράνης, η διαφυγή βιολογικά σημαντικών συστατικών του κυττάρου και τελικά ο κυτταρικός θάνατος ³¹⁻³³. Σε πειραματικές μελέτες έχει βρεθεί ότι υψηλές συγκεντρώσεις ασβεστίου ή μαγνησίου μπορούν να ανταγωνιστούν τη δέσμευση της κολιστίνης με το μόριο του LPS ^{31,}

Η εξέταση με ηλεκτρονικό μικροσκόπιο Gram-αρνητικών μικροβίων που έχουν εκτεθεί σε κολιστίνη αποκαλύπτει πολυάριθμες προσεκβολές του κυτταρικού τοιχώματος. Στο σχήμα 2 φαίνεται η καταστροφή της κυτταρικής μεμβράνης των βακτηρίων καθώς και η απελευθέρωση του κυτταρικού περιεχομένου διαμέσου ρωγμών ³⁵.

Σχήμα 2. Τομές στελέχους *Pseudomonas aeruginosa* που δείχνουν τις κυτταρικές μεταβολές μετά τη χορήγηση πολυμυξίνης Β και CMS.



(α) φυσιολογικό κύτταρο

(β) κύτταρο εκτεθειμένο σε πολυμυξίνη Β

(γ) κύτταρο εκτεθειμένο σε CMS

(δ) η εικόνα β σε μεγέθυνση

Εκτός από την προαναφερθείσα αντιβακτηριδιακή δράση, η κολιστίνη εμφανίζει και ισχυρή αντιενδοτοξινική δράση. Όπως είναι γνωστό, η χημική σύσταση της ενδοτοξίνης των Gram-αρνητικών βακτηρίων είναι ο LPS, το κύριο λιπίδιο της εξωτερικής μεμβράνης του μικροβιακού τοιχώματος³⁶. Αποτελείται από τρία κύρια μέρη:

- το λιπίδιο A
- τον πυρηνικό πολυσακχαρίτη (core)
- την O-ειδική πολυσακχαριτική αλυσίδα

Η τοξική δράση των Gram-αρνητικών βακτηρίων αποδίδεται στο λιπίδιο A. Όταν απελευθερωθεί ο LPS μέσα στον οργανισμό του ξενιστή, η περιοχή του λιπιδίου A του LPS συνδέεται με μια πρωτεΐνη, την πρωτεΐνη συνδέουσα το LPS (LBP, lipopolysaccharide binding protein) και σχηματίζουν το σύμπλεγμα LPS-LBP. Αυτό το σύμπλεγμα κατόπιν συνδέεται με το μόριο του υποδοχέα CD14, που βρίσκεται στη μεμβράνη των μακροφάγων-μονοκυττάρων. Ως επακόλουθο, συντίθεται παράγοντας νέκρωσης των όγκων (TNF) και εκρήγνυται ο καταρράκτης της φλεγμονής με αποτέλεσμα την έκκριση μεσολαβητών, π.χ. ιντερλευκίνης 1, 6, 8, παράγοντα ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων, προσταγλανδινών, λευκοτριενίων, πρωτεϊνών οξείας φάσης. Αυτό έχει σαν αποτέλεσμα τελικά το σύνδρομο της πολυοργανικής ανεπάρκειας³⁷. Η εξουδετέρωση του LPS μέσω της σύνδεσης του με την κολιστίνη έχει συσχετισθεί, *in vitro*, με την αντιενδοτοξινική δράση του αντιβιοτικού. Ωστόσο, η *in*

νίνο σημασία αυτού του μηχανισμού δεν έχει επαρκώς διευκρινιστεί

38

1.3 Αντιμικροβιακό φάσμα

Η κολιστίνη έχει άριστη βακτηριοκτόνο δράση έναντι αρκετών Gram-αρνητικών αερόβιων βακτηρίων, συμπεριλαμβανομένων στελεχών *Acinetobacter*, *Pseudomonas aeruginosa*, στελεχών *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Salmonella*, *Shigella*, *Citrobacter*, *Escherichia coli*, *Yersinia pseudotuberculosis*, *Morganella morganii*, και *Haemophilus influenzae*. Επιπρόσθετα, έχει αποδειχθεί ότι διαθέτει σημαντική in vitro δραστηριότητα έναντι στελεχών *Stenotrophomonas maltophilia* (83 - 88% των απομονωθέντων στελεχών ήταν ευαίσθητα στην κολιστίνη σε δύο πρόσφατες μελέτες)³⁹⁻⁴¹. Έχει επίσης αναφερθεί ότι η κολιστίνη είναι δυνητικά ενεργής in vitro έναντι ειδών μυκοβακτηριδίων, όπως το *Mycobacterium tuberculosis*, το *Mycobacterium intracellulare*, το *Mycobacterium xenopi*, το *Mycobacterium fortuitum*, το *Mycobacterium phlei* και το *Mycobacterium smegmatis*⁴²⁻⁴⁴.

Εν τούτοις, στελέχη *Proteus*, *Providencia*, *Serratia*, *Edwardsiella*, *Brucella* και η *Burkholderia cepacia* εμφανίζουν ενδογενή αντοχή στην κολιστίνη. Επίσης, η κολιστίνη δεν είναι δραστική έναντι των Gram-αρνητικών και θετικών αερόβιων κόκκων, των Gram-θετικών

αερόβιων βακτηρίων, όλων των αναερόβιων μικροβίων, των μυκήτων και των παρασίτων ^{13, 45}.

1.4 In vitro μέθοδοι εξέτασης αντιμικροβιακής ευαισθησίας

Κατευθυντήριες οδηγίες από το Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI, παλαιότερα National Committee on Clinical Laboratory Standards, NCCLS) όσον αφορά στον προσδιορισμό των ελάχιστων ανασταλτικών συγκεντρώσεων (MIC) της κολιστίνης για διάφορους μικροοργανισμούς θεμελιώθηκαν το 1970 περίπου. Ωστόσο, λόγω της σταδιακά μειούμενης χρήσης της ενδοφλέβιας κολιστίνης στις περισσότερες χώρες, οι οδηγίες αυτές δεν αναθεωρήθηκαν από το 1981 και μετά και αποσύρθηκαν οριστικά το 2000. Τον Ιανουάριο του 2005, λόγω της επαναχρησιμοποίησης του συγκεκριμένου αντιβιοτικού το CLSI παρείχε αναθεωρημένες οδηγίες για τον ποιοτικό έλεγχο στελεχών στην κολιστίνη. Ευαίσθητοι ορίστηκαν οι μικροοργανισμοί με MIC μικρότερη ή ίση από 2 mg/L και ανθεκτικοί με MIC μεγαλύτερη ή ίση από 4 mg/L ⁴⁶. Ωστόσο, το 2007 σύμφωνα με το CLSI, τα όρια αυτά αφορούσαν σε στελέχη *Acinetobacter baumannii*, ενώ για τα στελέχη *Pseudomonas aeruginosa* το όριο των MICs ορίστηκε ως μικρότερο ή ίσο με 2 mg/L για τα ευαίσθητα στελέχη και μεγαλύτερο ή ίσο με 8 mg/L για τα ανθεκτικά στελέχη.

Ένας κοινός τρόπος ελέγχου της ευαισθησίας των μικροβίων στην κολιστίνη είναι η μέθοδος διάχυσης δίσκων (Kirby-Bauer). Είναι αξιοσημείωτο το γεγονός ότι αυτή η μέθοδος χρησιμοποιεί δίσκους που περιέχουν 10μg CS (Oxoid, Basingstoke, Hants, England), ενώ στην κλινική πράξη το σκεύασμα που χορηγείται περιέχει CMS. Στελέχη που παράγουν ζώνη αναστολής μεγαλύτερη ή ίση από 11 mm θεωρούνται ευαίσθητα. Σε δύο πρόσφατα δημοσιευμένες μελέτες, τα αποτελέσματα της ευαισθησίας των εξεταζόμενων μικροβίων στο CS που παρατηρήθηκαν με τη μέθοδο αραιώσης σε ζωμό ή σε άγαρ βρίσκονταν σε συμφωνία ^{39, 40}. Εντούτοις, οι ίδιοι ερευνητές συνιστούν τα αποτελέσματα που προκύπτουν με τη μέθοδο διάχυσης δίσκων να επιβεβαιώνονται και με μια μέθοδο αραιώσης, λόγω συχνών ψευδώς θετικών αποτελεσμάτων ³⁹.

Στη βιβλιογραφία υπάρχουν τουλάχιστον άλλα δύο διαφορετικά κριτήρια ερμηνείας των ορίων ελάχιστης ανασταλτικής συγκέντρωσης στην κολιστίνη. Σύμφωνα με την Société Française de Microbiologie, ευαίσθητοι στην κολιστίνη θεωρούνται οι μικροοργανισμοί με MIC μικρότερη ή ίση με 2 mg/L και ανθεκτικοί με MIC μεγαλύτερη από 2 mg/L. Από την άλλη, η British Society for Antimicrobial Chemotherapy (BSAC) όριζε ως ευαίσθητους, μικροοργανισμούς με MIC μικρότερη ή ίση με 4 mg/L και ως ανθεκτικούς αυτούς με MIC μεγαλύτερη από 4 mg/L ⁴⁷. Το 2009 η BSAC δημοσίευσε μια αναθεωρημένη έκδοση όπου το όριο της MIC

για τους ευαίσθητους μικροοργανισμούς ήταν μικρότερο ή ίσο από 2 mg/L και για τους ανθεκτικούς μεγαλύτερο από 2 mg/L. Σύμφωνα με την European Committee for Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) το κλινικό όριο των MICs για τα στελέχη *Acinetobacter baumannii* και *Enterobacteriaceae* είναι μικρότερο ή ίσο με 2 mg/L για τα ευαίσθητα και πάνω από 2 mg/L για τα ανθεκτικά, ενώ για τα στελέχη *Pseudomonas aeruginosa* μικρότερο ή ίσο με 4 mg/L για τα ευαίσθητα και μεγαλύτερο από 4 mg/L για τα ανθεκτικά.

1.5 Μηχανισμοί αντοχής

Οι Gram-αρνητικοί μικροοργανισμοί μπορούν να αναπτύξουν αντοχή στην κολιστίνη μέσω μεταλλαγών ή μέσω μηχανισμών προσαρμογής. Οι μεταλλαγές είναι κληρονομούμενες και ανεξάρτητες από τη συνεχή παρουσία των αντιβιοτικών. Αντιθέτως, η αντοχή μέσω μηχανισμών προσαρμογής είναι επίκτητη και απαιτεί τη συνεχή παρουσία αντιβιοτικών. Υπάρχει σχεδόν πλήρης διασταυρούμενη αντοχή μεταξύ της κολιστίνης και της πολυμυξίνης B ⁴⁸⁻⁵⁰.

Μελέτες σε στελέχη *Pseudomonas aeruginosa* ανθεκτικά στην κολιστίνη έχουν δείξει ότι μεταβολές στη χημική σύνθεση της εξωτερικής μεμβράνης των μικροβίων σχετίζονται με την ανάπτυξη αντοχής. Τέτοιες μεταβολές αποτελούν η μείωση του LPS, τα μειωμένα επίπεδα συγκεκριμένων πρωτεϊνών της εξωτερικής

μεμβράνης, η μείωση του κυτταρικού Mg^{+2} και Ca^{+2} και οι αλλαγές των λιπιδίων της μεμβράνης ^{49, 51, 52}. Επιπρόσθετα, μελέτες σε στελέχη *Salmonella* έδειξαν ότι τα συστήματα PhoP-PhoQ και PmrA-PmrB ρυθμίζουν την αντοχή στις πολυμυξίνες. Η μεταγραφή του συστήματος PmrA-PmrB ενεργοποιείται από το σύστημα PhoP-PhoQ ή από την παρουσία ήπια όξινων συνθηκών (pH=5,8) και μικρογραμμομοριακών συγκεντρώσεων Mg^{+2} (10μM). Τα προϊόντα των ενεργοποιημένων PmrA-PmrB γονιδίων είναι υπεύθυνα για τις τροποποιήσεις στη δομή του LPS των Gram-αρνητικών βακτηρίων. Ως επακόλουθο, μειώνεται η έλξη των πολυμυξινών από την κυτταρική μεμβράνη των βακτηρίων ⁵². Μια πρόσφατη μελέτη σε στελέχη *Yersinia* έδειξε ότι η ύπαρξη μιας αντλίας εκροής καλίου πιθανώς να σχετίζεται με την ανάπτυξη αντοχής στα κατιονικά αντιμικροβιακά πεπτίδια, όπως είναι η πολυμυξίνη B ⁵³.

Υψηλή συχνότητα ανάπτυξης αντοχής στην κολιστίνη, μέσω μεταλλαγών, παρατηρήθηκε σε Gram-αρνητικά βακτήρια, συμπεριλαμβανομένων στελεχών *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, *Klebsiella pneumoniae* και *Escherichia coli* ⁵⁴. Μια πρόσφατη μελέτη, ανέδειξε την ύπαρξη ισχυρής συσχέτισης μεταξύ της χρήσης κολιστίνης και της ανάπτυξης αντοχής σε απομονωθέντα στελέχη *Acinetobacter baumannii* που συλλέχθηκαν στο Ισραήλ το χρονικό διάστημα 2001 έως 2004 ⁵⁵. Ωστόσο, ενδιαφέρον παρουσιάζει το γεγονός ότι στελέχη MDR *Pseudomonas*

aeruginosa δεν έχουν αναπτύξει αντοχή στην κολιστίνη τόσο στη Δανία όσο και στο Ηνωμένο Βασίλειο παρά την εκτενή χρήση νεφελοποιημένης CMS σε συνδυασμό με από του στόματος χορήγηση σιπροφλοξασίνης για περισσότερο από 15 χρόνια ⁵⁶⁻⁵⁸.

Δυνητικά, κλινική ανησυχία παρουσιάζει το φαινόμενο της ετερογενούς έκφρασης της αντοχής (heteroresistance) στην κολιστίνη που παρατηρήθηκε σε 15 από τα 16 στελέχη MDR-*Acinetobacter baumannii* ευαίσθητα στην κολιστίνη (τα περισσότερα στελέχη είχαν MICs μικρότερες ή ίσες με 1 µg/ml) ⁵⁹. In vitro προκαταρκτικά δεδομένα δείχνουν ότι η επικράτηση ετερογενών πληθυσμών *Acinetobacter baumannii* μπορεί να ενισχυθεί από την προηγούμενη έκθεση στην κολιστίνη ⁶⁰. Το φαινόμενο της ετερογενούς αντοχής έχει παρατηρηθεί και σε στελέχη *Enterobacter cloacae* ⁶¹. Για τα ετερογενή στελέχη μικροβίων προτείνεται περαιτέρω έλεγχος ευαισθησίας (εκτός από τα αυτοματοποιημένα συστήματα, όπως το Vitek II) με τη μέθοδο του E-test ή με τη μέθοδο αραιώσης σε άγαρ ⁶¹.

1.6 Φαρμακοκινητικές - Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Τα δεδομένα σχετικά με τις φαρμακοκινητικές και φαρμακοδυναμικές ιδιότητες του CS και της CMS είναι ανεπαρκή για τους εξής λόγους:

1. Προέρχονται κυρίως από παλιές μελέτες που χρησιμοποιούσαν μικροβιολογικές μεθόδους που δεν είχαν τη δυνατότητα να διαφοροποιήσουν την κολιστίνη από τα παράγωγα της⁶²⁻⁶⁵, και
2. Η πλειονότητα των μελετών αφορούσε σε ένα συγκεκριμένο πληθυσμό ασθενών, κυρίως σε ασθενείς που έπασχαν από κυστική ίνωση^{19, 66, 67}. Επομένως, η γενίκευση αυτών των αποτελεσμάτων και σε άλλους πληθυσμούς θα ήταν παραπλανητική.

Το CS και η CMS δεν απορροφώνται από το γαστρεντερικό σύστημα μετά από λήψη από το στόμα. Σε υδατικά διαλύματα, η CMS υδρολύεται σε κολιστίνη και σε άλλα παράγωγα⁶⁸. Υπό διαφορετικές συνθήκες θερμοκρασίας και χρόνου, διαφορετικό ποσοστό της CMS υδρολύεται σε κολιστίνη. Σε μια πρόσφατη *in vitro* μελέτη, ποσοστό 31,2% της CMS υδρολύθηκε σε κολιστίνη στον ανθρώπινο ορό στις 4 ώρες και σε θερμοκρασία 37°C⁶⁹.

Πρωταρχική οδός απέκκρισης της CMS είναι ο νεφρός μέσω σπειραματικής διήθησης, ενώ η οδός απέκκρισης της μετατρεπόμενης (υδρολυόμενης) κολιστίνης δεν έχει πλήρως διευκρινιστεί^{67, 70}. Επίσης, δεν έχει περιγραφεί χολική απέκκριση του φαρμάκου. Σε ασθενείς με διαταραχή της νεφρικής λειτουργίας, η απέκκριση της CMS από τους νεφρούς πιθανώς να μειώνεται, με αποτέλεσμα

μεγαλύτερο ποσοστό της χορηγούμενης δόσης CMS να υδρολύεται σε κολιστίνη. Αυτό εξηγεί και την ανάγκη τροποποίησης της δοσολογίας του φαρμάκου σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια που δεν υποβάλλονται σε θεραπεία υποκατάστασης ^{47, 71, 72}.

Σε μια μελέτη 12 ασθενών που έπασχαν από κυστική ίνωση και έλαβαν ενδοφλεβίως CMS σε δόση 160 mg κάθε 8 ώρες (ασθενείς με σωματικό βάρος >50kg) ή 80 mg κάθε 8 ώρες (ασθενείς με σωματικό βάρος <50kg) διαπιστώθηκε ότι ο μέσος χρόνος ημίσειας ζωής (\pm σταθερή απόκλιση, \pm SD) της CMS ήταν 124 (\pm 52) λεπτά και της CS 251 (\pm 79) λεπτά. Η μέση τιμή (\pm SD) της συνολικής σωματικής κάθαρσης (total body clearance) και του όγκου κατανομής (volume of distribution) της CMS ήταν 2,0 (\pm 0,5) ml/min/kg και 340 (\pm 95) ml/kg, αντίστοιχα ⁶⁷. Περίπου 55% του CS έχει βρεθεί σε πειραματικές μελέτες ότι είναι συνδεδεμένο με πρωτεΐνες του πλάσματος ^{63, 73, 74}.

Οι πληροφορίες της διαθέσιμης βιβλιογραφίας σχετικά με τις φαρμακοκινητικές ιδιότητες του CS και της CMS στις επιμέρους εστίες λοίμωξης, μετά από ενδοφλέβια χορήγηση, είναι σχετικά ελλιπείς. Σύμφωνα με παλαιότερες μελέτες, η διείσδυση των φαρμάκων αυτών στην υπεζωκοτική κοιλότητα, στο πνευμονικό παρέγχυμα, στα οστά και στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό είναι περιορισμένη. Σε μια προσφάτως δημοσιευμένη περίπτωση ενός

ασθενούς που έπασχε από μηνιγγίτιδα από στέλεχος MDR *Acinetobacter baumannii*, η ενδοφλέβια χορήγηση 1 εκατομμυρίου (IU) CMS κάθε 6 ώρες, είχε ως αποτέλεσμα την ίαση του. Η συγκέντρωση της CMS στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό βρέθηκε να είναι ίση με το 25% της συγκέντρωσης του ορού ⁷⁵.

Επιπλέον, σε 5 ασθενείς με κυστική ίνωση αλλά και σε 6 υγιείς εθελοντές οι μέγιστες συγκεντρώσεις του CS στον ορό, που παρατηρήθηκαν σε μια μελέτη, κυμάνθηκαν από 0,077 έως 0,159 mg/l και από 0,014 έως 0,059 mg/l, αντίστοιχα, μετά την εισπνοή 25 mg CS ⁷⁶. Προσφάτως, μια πολυκεντρική μελέτη 30 ασθενών με κυστική ίνωση, που έλαβαν 2 εκατομμύρια IU CMS σε νεφελοποιημένη μορφή για τη θεραπεία πνευμονίας από *Pseudomonas aeruginosa*, αξιολόγησε τις φαρμακοκινητικές ιδιότητες της εισπνεόμενης CMS. Οι μέγιστες συγκεντρώσεις της CMS στον ορό παρατηρήθηκαν κατά μέσο όρο σε 1,5 ώρες μετά την εισπνοή και ήταν 0,178 mg/l και 0,17 mg/l χρησιμοποιώντας δύο διαφορετικές συσκευές νεφελοποιητών. Κατά μέσο όρο το $4,3 \pm 1,3\%$ της εισπνεόμενης δόσης ανακτήθηκε στα ούρα. Οι μέγιστες συγκεντρώσεις του φαρμάκου στα πύελα παρατηρήθηκαν περίπου 1 ώρα μετά την εισπνοή και ήταν μεγαλύτερες από το MIC των 4 mg/l, που είχε προταθεί για τη *Pseudomonas aeruginosa* από την BSAC πριν το 2009, ακόμα και 12 ώρες μετά την εισπνοή ⁷⁷.

Σε βαρέως πάσχοντες ασθενείς με πολυοργανική ανεπάρκεια και σοβαρές λοιμώξεις λόγω MDR μικροοργανισμών, οι θεραπευτικές επιλογές είναι ιδιαίτερα περιορισμένες. Η κολιστίνη παραμένει επιλογή τελευταίας γραμμής για αυτούς τους ασθενείς. Πρόσφατα στοιχεία έχουν δείξει ότι η φαρμακοκινητική της CMS σε βαριά ασθενείς διαφέρει από αυτή που έχει διαπιστωθεί στο παρελθόν μεταξύ των ασθενών με κυστική ίνωση ⁷⁸. Σε βαριά ασθενείς, οι οποίοι μπορεί να έχουν πολυοργανική ανεπάρκεια, σήψη ή νεφρική ανεπάρκεια, η διαφορά αυτή είναι σημαντικό να ληφθεί υπόψη. Αν και ο χρόνος ημίσειας ζωής της κολιστίνης σε ασθενείς με κυστική ίνωση έχει βρεθεί να είναι περίπου 4 ώρες, σε βαριά ασθενείς είναι μεγαλύτερος (14,4 ώρες) και ο ρυθμός σχηματισμού κολιστίνης από CMS είναι διαφορετικός από αυτόν που έχει αναφερθεί σε προηγούμενες μελέτες ⁷⁹. Επιπλέον, σε βαρέως πάσχοντες ασθενείς με σήψη έχει παρατηρηθεί μεγαλύτερος όγκος κατανομής και χαμηλότερες συγκεντρώσεις του αντιβιοτικού ⁸⁰. Οι διαφορές αυτές είναι δυνατόν να επηρεάσουν την αποτελεσματικότητα της CMS.

Μια ομάδα ερευνητών εξέτασε τις φαρμακοκινητικές ιδιότητες της κολιστίνης μετά τη χορήγηση ενδοφλέβιας CMS σε βαριά ασθενείς ⁷⁹. Οι ασθενείς έλαβαν 3 εκατομμύρια IU (240 mg) CMS ενδοφλεβίως κάθε 8 ώρες ή 160 mg κάθε 8 ώρες εάν η κάθαρση κρεατινίνης ήταν μικρότερη από 50 ml/min. Η προβλεπόμενη στον ορό μέγιστη συγκέντρωση (C_{max}) ήταν 0,60 mg/L μετά την πρώτη δόση και 2,3

mg/L σε σταθερή κατάσταση. Οι συγγραφείς διαπίστωσαν ότι μετά τις πρώτες δόσεις του σχήματος αλλά και σε σταθερή κατάσταση, οι συγκεντρώσεις της κολιστίνης ήταν μικρότερες από την MIC των 2 mg/L που προτείνει η CLSI για τα στελέχη *Pseudomonas aeruginosa* και *Enterobacteriaceae*. Τα αποτελέσματα αυτά είναι ιδιαίτερος ανησυχητικά δεδομένου ότι η καθυστέρηση στην κατάλληλη αντιμικροβιακή αγωγή ή η ελαττωμένη αποτελεσματικότητα του χορηγούμενου σχήματος μπορεί να οδηγήσει σε αντοχή και τελικά σε αυξημένη θνητότητα των βαρέως πασχόντων ασθενών. Οι συγγραφείς καταλήγουν στο συμπέρασμα ότι μια δόση εφόδου 9 ή 12 εκατομμυρίων IU CMS μαζί με μια δόση συντήρησης 4,5 εκατομμυρίων IU κάθε 12 ώρες πιθανώς να οδηγούσε σε καλύτερα φαρμακοκινητικά αποτελέσματα.

Ομοίως, μια άλλη ομάδα αξιολόγησε τις συγκεντρώσεις της κολιστίνης στον ορό σε σταθερή κατάσταση μετά από ενδοφλέβια χορήγηση CMS 225 mg κάθε 8 ώρες σε 14 ασθενείς⁸⁰. Η μέση C_{max} βρέθηκε να είναι 2,93 mg/L, συγκέντρωση η οποία, όπως σημειώνουν οι συγγραφείς, πιθανότατα να οδηγεί σε ηλιόκο C_{max}/MIC μη ικανοποιητικό για στελέχη με υψηλές MICs (π.χ., *Acinetobacter baumannii* και *Pseudomonas aeruginosa*). Οι ερευνητές κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι πιθανώς χρειάζονται μεγαλύτερες δόσεις CMS. Με βάση αυτές τις δύο μελέτες, είναι προφανές ότι απαιτούνται περαιτέρω έρευνες σε βαριά ασθενείς

χρησιμοποιώντας μεγαλύτερες δόσεις CMS για να διαπιστωθεί αν υπάρχει βελτίωση της αποτελεσματικότητας του αντιβιοτικού χωρίς αύξηση της τοξικότητας του.

Και στον τομέα της φαρμακοδυναμικής τα δεδομένα είναι ανεπαρκή. In vitro μελέτες έχουν δείξει ότι τόσο το CS όσο και η CMS έχουν δόσο-εξαρτώμενη (concentration-dependent) βακτηριοκτόνο δράση⁶⁶. Ωστόσο, η CMS είναι λιγότερο ισχυρή συγκρινόμενη με το CS. Φαρμακοδυναμικές παράμετροι, όπως C_{max}/MIC, AUC/MIC, T>MIC για το CS και τη CMS δεν έχουν ακόμα αποσαφηνιστεί μέσα από πειραματικές ή ακόμα καλύτερα κλινικές μελέτες. Είναι κατανοητό ότι τέτοιου είδους μελέτες είναι αναγκαίες σήμερα, έτσι ώστε να καθοριστούν τα βέλτιστα δοσολογικά σχήματα.

1.7 Κλινικές ενδείξεις

Ουσιαστική ένδειξη για τη χορήγηση ενδοφλέβιας CMS αποτελεί η θεραπεία λοιμώξεων από πολυανθεκτικά Gram-αρνητικά μικρόβια τα οποία είναι ανθεκτικά σ' όλα τα υπόλοιπα διαθέσιμα αντιβιοτικά. Επίσης, λογική θεωρείται η χρήση της και σε περιπτώσεις λοιμώξεων από Gram-αρνητικά μικρόβια ευαίσθητα in vitro και σε άλλα αντιβιοτικά, υπό την προϋπόθεση ότι η θεραπεία με τη χορήγηση αυτών των αντιβιοτικών έχει αποτύχει.

Επίσης, η CMS έχει χρησιμοποιηθεί για τη θεραπεία ασθενών με ενδονοσοκομειακή πνευμονία κυρίως σε Μονάδες Εντατικής Θεραπείας (ΜΕΘ) (νεφελοποιημένη μορφή) καθώς και για τη θεραπεία ασθενών με λοιμώξεις του Κεντρικού Νευρικού Συστήματος (ΚΝΣ) (ενδοραχιαία χορήγηση) ⁸¹⁻⁸⁵. Ωστόσο, παρόλο που η υπάρχουσα κλινική εμπειρία με τη νεφελοποιημένη CMS στη θεραπεία ασθενών με κυστική ίνωση και λοιμώξεις του αναπνευστικού είναι εκτενής, τα δεδομένα από τη χρήση της ως επικουρικής αγωγής ή ως μονοθεραπείας στις ενδονοσοκομειακές λοιμώξεις του αναπνευστικού στον υπόλοιπο πληθυσμό είναι περιορισμένα ⁸⁴⁻⁸⁸.

1.8 Δοσολογία – Τρόποι χορήγησης

Η CMS χορηγείται δια της παρεντερικής οδού, δεδομένου ότι είναι λιγότερο τοξική από το CS ³⁰. Τα δύο πιο κοινά, εμπορικά διαθέσιμα, παρεντερικά σκευάσματα της CMS είναι ένα Ευρωπαϊκό προϊόν (Colomycin[®], που κατασκευάζεται από τη Dumex-Alpha A/S, Κοπεγχάγη, Δανία) και ένα Αμερικανικό προϊόν (Coly-Mycin[®] M parenteral, που κατασκευάζεται από τη φαρμακευτική εταιρεία Parkedale, Rochester, ΗΠΑ). Και στα δύο σκευάσματα, τα φιαλίδια περιέχουν ξηρή σκόνη CMS για ανασύσταση πριν από τη χορήγηση.

Δυστυχώς, και τα δύο προϊόντα έχουν επισημανθεί με διαφορετικό

τρόπο σε σχέση με το περιεχόμενο. Το Ευρωπαϊκό προϊόν έχει επισημανθεί σε IU (500.000 IU, 1 εκατομμύριο και 2 εκατομμύρια IU ανά φιαλίδιο) ⁴⁷. Δεδομένου ότι η αντιστοιχία είναι περίπου 12.500 IU ανά mg CMS υπάρχουν 40, 80 και 160 mg CMS, αντίστοιχα, σε κάθε φιαλίδιο ⁸⁹. Η συνιστώμενη δόση για το προϊόν αυτό, για έναν ασθενή που ζυγίζει περισσότερο από 60 kg και με φυσιολογική νεφρική λειτουργία είναι 1-2 εκατομμύρια IU τρεις φορές την ημέρα, που ισοδυναμεί με 240 έως 480 mg CMS ανά ημέρα. Ωστόσο, στη βιβλιογραφία υπάρχουν μελέτες που χορήγησαν έως και 3 εκατομμύρια IU κάθε 8 ώρες (720 mg CMS ανά ημέρα) ^{90, 91}. Αντίθετα, το Αμερικάνικο προϊόν περιέχει "150 mg βάσης κολιστίνης ανά φιαλίδιο" (1 mg βάσης κολιστίνης ισοδυναμεί με 30.000 IU και με 2,67 mg CMS) ^{71, 72}. Στην πραγματικότητα, κάθε φιαλίδιο περιέχει 400 mg CMS που ισοδυναμεί περίπου με 5 εκατομμύρια IU. Οι συνιστώμενες δόσεις για αυτό το προϊόν είναι 2,5 έως 5 mg/kg βάσης κολιστίνης την ημέρα διαιρούμενο σε 2 έως 4 δόσεις, που ισοδυναμεί με 6,67 έως 13,3 mg/kg CMS την ημέρα (400 mg έως 800 mg την ημέρα) για ασθενή με σωματικό βάρος 60 kg και με φυσιολογική νεφρική λειτουργία ^{71, 72}.

Παρά το γεγονός ότι αυτή η πολύ ουσιαστική διαφορά μεταξύ των προϊόντων έχει σημαντικές συνέπειες ως προς τις θεραπευτικές δόσεις, φαίνεται να αγνοείται στη βιβλιογραφία. Λαμβάνοντας υπόψη ότι η κολιστίνη είναι ένα από τα λίγα και πιο σημαντικά αντιβιοτικά

κατά των MDR Gram-αρνητικών βακτηρίων σήμερα, είναι σημαντικό να αποσαφηνιστούν τέτοιου είδους θέματα έτσι ώστε να μεγιστοποιηθεί η αποτελεσματικότητα της κολιστίνης και να ελαχιστοποιηθεί η ανάπτυξη αντοχής⁹².

Τροποποιήσεις της συνολικής ημερήσιας δόσης πρέπει να γίνονται στην παρουσία νεφρικής δυσλειτουργίας (πίνακας 1)⁷². Δεν υπάρχουν διαθέσιμα στοιχεία σχετικά με την ανάγκη, εάν υπάρχει, για τροποποίηση της δόσης σε ασθενείς με ηπατική ανεπάρκεια.

Πίνακας 1. Τροποποιήσεις δοσολογίας κολιστίνης σε νεφρική δυσλειτουργία				
	Βαθμός Νεφρικής Δυσλειτουργίας			
Κρεατινίνη ορού (mg/100 ml)	0.7–1.2	1.3–1.5	1.6–2.5	2.6–4.0
Ρυθμός σπειραματικής διήθησης (GFR) (ml/min)	>50-90	20-50	10-20	<10
Δοσολογία βάσης κολιστίνης (mg)	100-150	75-115	66-150	100-150
Συχνότητα χορήγησης (φορές/ημέρα)	3-2	2	2-1	κάθε 24-36 ώρες
Συνολική ημερήσια δόση (mg)	300	150-230	133-150	100
Ημερήσια δόση βάσης κολιστίνης (mg/kg/d)	5	2,5-3,8	2,5	1,5

Επιπλέον, η CMS μπορεί να χορηγηθεί ενδομυϊκώς στις ίδιες δόσεις που συνιστώνται και για την ενδοφλέβια χορήγηση. Ωστόσο, η ενδομυϊκή χορήγηση δε χρησιμοποιείται συχνά στην κλινική πράξη, λόγω του έντονου άλγους που προκαλείται τοπικά κατά τη χορήγηση του φαρμάκου. Κατά τη διάρκεια του 1970, για ενδομυϊκή χρήση χρησιμοποιήθηκαν φιαλίδια που περιείχαν βάση κολιστίνης και ενός τοπικού αναισθητικού, της υδροχλωρικής διβουκαΐνης ²¹.

Όταν η CMS δίνεται σε νεφελοποιημένη μορφή, η συνιστώμενη δοσολογία στο Ηνωμένο Βασίλειο είναι 40 mg (500.000 IU) κάθε 12 ώρες για ασθενείς με σωματικό βάρος μικρότερο ή ίσο με 40 kg και 80 mg (1 εκατομμύρια IU) κάθε 12 ώρες για ασθενείς με σωματικό βάρος μεγαλύτερο από 40 kg. Για υποτροπιάζουσες λοιμώξεις του αναπνευστικού, η δοσολογία μπορεί να αυξηθεί και σε 160 mg (2 εκατομμύρια IU) κάθε 8 ώρες ^{93, 94}.

Λίγες είναι οι πρόσφατες αναφορές στη βιβλιογραφία σχετικά με την άμεση χορήγηση κολιστίνης (CMS ή CS) στο ΚΝΣ για τη αντιμετώπιση λοιμώξεων λόγω MDR Gram-αρνητικών βακτηρίων. Η δοσολογία που χρησιμοποιήθηκε σε 2 περιπτώσεις ενδοραχιαίας χορήγησης κολιστίνης κυμαίνονταν από 3,2 mg έως 10 mg την ημέρα (χορηγούμενη σε μια δόση) και σε 2 περιπτώσεις ενδοκοιλιακής χορήγησης κυμαίνονταν από 10 mg έως 20 mg

ημερησίως (χορηγούμενη σε δύο δόσεις) σε αυτές τις περιπτώσεις δε χορηγήθηκε και ενδοφλέβια CMS⁹⁵⁻⁹⁷. Σε μια δημοσιευμένη περίπτωση χορηγήθηκαν ενδοκοιλιακώς 20.000 IU CMS μία φορά την ημέρα κατά τη διάρκεια του πρώτου επεισοδίου και 40.000 IU μία φορά την ημέρα κατά τη διάρκεια του δεύτερου επεισοδίου μηνιγγίτιδας από *Acinetobacter baumannii*. Ο συγκεκριμένος ασθενής έλαβε επίσης 1 εκατομμύριο IU CMS ενδοφλεβίως κάθε 8 ώρες, με επιτυχή κλινική έκβαση⁸³.

Το CS χορηγείται από του στόματος σε δόση 3 έως 5 mg/kg ημερησίως διαιρεμένη σε 3 δόσεις σε βρέφη και παιδιά που πάσχουν από διαρροϊκό σύνδρομο από ευαίσθητα στο φάρμακο βακτήρια. Τέλος υπάρχει και δερματική αλοιφή που περιέχει CS σε συνδυασμό με υδροκορτιζόνη και νεομυκίνη.

1.9 Ανεπιθύμητες ενέργειες – Τοξικότητα

Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες του CS και της CMS είναι η νεφροτοξικότητα και η νευροτοξικότητα. Όσον αφορά στη νεφροτοξικότητα κυρίως περιλαμβάνει την εμφάνιση οξείας σωληναριακής νέκρωσης που συνήθως εκδηλώνεται ως αύξηση των τιμών της ουρίας και της κρεατινίνης του ορού και επομένως μείωση της κάθαρσης της κρεατινίνης⁹⁸. Αιματουρία, πρωτεινουρία και εμφάνιση κυλίνδρων στη μικροσκοπική εξέταση των ούρων

αποτελούν συχνές εκδηλώσεις της νεφροτοξικότητας της κολιστίνης. Ιστολογικώς έχει παρατηρηθεί εστιακή, ακανόνιστη διάταξη των σωληναρίων, δημιουργία επιθηλιακών και πολυμορφοκυτταρικών κυλίνδρων και εκφύλιση και αναγέννηση των επιθηλιακών κυττάρων. Η βασική μεμβράνη παραμένει συνήθως ανέπαφη καθώς επίσης και το σπείραμα ^{99, 100}.

Η παρουσία των αμινοξέων και των λιπαρών οξέων στη χημική δομή της κολιστίνης έχει ενοχοποιηθεί για τη νεφροτοξικότητα του φαρμάκου. Η συγχορήγηση άλλων δυνητικών νεφροτοξικών φαρμάκων, όπως είναι τα διουρητικά, άλλα αντιμικροβιακά φάρμακα και τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη αυξάνει την πιθανότητα εμφάνισης νεφροτοξικότητας ^{21, 101}.

Η νεφροτοξικότητα σχετίζεται με την εμφάνιση μυϊκής αδυναμίας, αισθήματος ζάλης, ιλίγγου, διαταραχών όρασης, περιφερικής παραισθησίας, σύγχυσης, σπασμών και αταξίας. Ωστόσο, η πιο σοβαρή νευρολογική επιπλοκή του συγκεκριμένου αντιβιοτικού είναι ο νευρομυϊκός αποκλεισμός που ενδέχεται να οδηγήσει σε αναπνευστική ανεπάρκεια ή άπνοια. Σε παλαιότερη βιβλιογραφία η συχνότητα εμφάνισης νεφροτοξικότητας αναφέρετο σε ποσοστό περίπου 7%, με τις παραισθησίες να αποτελούν τις κύριες νεφροτοξικές ανεπιθύμητες ενέργειες ²¹. Πρόσφατες μελέτες ασθενών που έπασχαν από ενδονοσοκομειακές λοιμώξεις από

πολυανθεκτικά Gram-αρνητικά μικρόβια και έλαβαν CMS ενδοφλεβίως έδειξαν ότι η συχνότητα αυτή είναι ακόμα χαμηλότερη ¹⁰²⁻¹⁰⁴.

Η αλληλεπίδραση της κολιστίνης με το νευρώνα, που έχει υψηλή περιεκτικότητα σε λιπίδια, έχει ενοχοποιηθεί για την πρόκληση ανεπιθύμητων νευρολογικών ενεργειών. Ο νευρομυϊκός αποκλεισμός που προκαλείται από την κολιστίνη έχει αποδοθεί στην προσυναπτική της δράση. Συγκεκριμένα, παρεμβαίνει στον προσυναπτικό υποδοχέα και παρεμποδίζει την απελευθέρωση ακετυλοχολίνης στο συναπτικό χάσμα ¹⁰⁵⁻¹⁰⁸. Η συγχορήγηση μυοχαλαρωτικών (τύπου κουραρίου), ναρκωτικών, ηρεμιστικών και αναισθητικών φαρμάκων μπορεί δυνητικά να ενισχύσει την εκδήλωση νευροτοξικότητας ^{109, 110}. Η χορήγηση του φαρμάκου αντενδείκνυται σε ασθενείς που πάσχουν από μυασθένεια.

Τόσο η νευροτοξικότητα όσο και η νεφροτοξικότητα θεωρούνται δοσοεξαρτώμενες ανεπιθύμητες ενέργειες και συνήθως είναι αναστρέψιμες μετά την έγκαιρη διακοπή του αντιβιοτικού. Παρόλα αυτά υπάρχουν σπάνιες αναφορές, στην παλαιότερη κυρίως βιβλιογραφία, περιπτώσεων μη αναστρέψιμης νεφροτοξικότητας μετά τη διακοπή της θεραπείας με CMS ²¹.

Λιγότερο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες που έχουν αναφερθεί με τη χορήγηση CS ή CMS αποτελούν οι αντιδράσεις υπερευαισθησίας, το δερματικό εξάνθημα, η κνίδωση, ο φαρμακευτικός πυρετός και οι γαστρεντερικές διαταραχές. Η αναφερόμενη στη βιβλιογραφία συχνότητα εμφάνισης αλλεργικών αντιδράσεων εξαιτίας του συγκεκριμένου αντιβιοτικού ανέρχεται σε ποσοστό 2% ²¹. Επιπλέον, η χρήση CS ή CMS δυνητικά μπορεί να προκαλέσει ψευδομεμβρανώδη κολίτιδα, αν και είναι εξαιρετικά σπάνια.

Όσον αφορά στη χορήγηση CMS σε νεφελοποιημένη μορφή μπορούν να εκδηλωθούν περαιτέρω βήχας, κυνάγχη, βρογχόσπασμος και αίσθημα θωρακικού άλγους, συσφιγκτικού χαρακτήρα. Ωστόσο, η αγωγή με εισπνεόμενους β₂-αγωνιστές προ της έναρξης της θεραπείας με τη νεφελοποιημένη CMS μπορεί να προλάβει την εμφάνιση βρογχόσπασμου ²⁴. Πρόσφατα δημοσιεύθηκε και μια περίπτωση ασθενούς που ανέπτυξε πνευμονίτιδα εξ υπερευαισθησίας μετά από τη χορήγηση CMS σε νεφελοποιημένη μορφή ¹¹¹.

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

Οι λοιμώξεις που οφείλονται σε πολυανθεκτικούς Gram-αρνητικούς μικροοργανισμούς συνιστούν σήμερα ένα κλινικό πρόβλημα, που προκαλεί σημαντική νοσηρότητα και θνητότητα σε όλο τον κόσμο ^{4, 11, 112}. Η εμφάνιση Gram-αρνητικών βακτηρίων που αναπτύσσουν ανθεκτικότητα στα περισσότερα διαθέσιμα αντιβιοτικά, σε συνδυασμό με την έλλειψη ανάπτυξης νέων αντιμικροβιακών παραγόντων, οδήγησε την ιατρική κοινότητα στην επαναξιολόγηση της κολιστίνης. Η αρχική κλινική εμπειρία, τη δεκαετία του '70, με το συγκεκριμένο αντιβιοτικό ανέδειξε υψηλή συχνότητα εμφάνισης τοξικότητας, κυρίως νεφροτοξικότητας ²⁰⁻²². Κατά τη διάρκεια των δύο τελευταίων δεκαετιών, η κλινική χρήση του συγκεκριμένου αντιβιοτικού ήταν ιδιαίτερα περιορισμένη ^{15, 113-115}.

Στο αναδρομικό σκέλος της συγκεκριμένης διατριβής πραγματοποιήθηκε ανασκόπηση της πρόσφατης εμπειρίας μας με το αντιβιοτικό αυτό, με σκοπό την παρουσίαση δεδομένων σχετικά με την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια της ενδοφλέβιας κολιστίνης στη θεραπεία λοιμώξεων που προκαλούνται από πολυανθεκτικά Gram-αρνητικά βακτήρια.

Τα στοιχεία από τις πρόσφατα δημοσιευμένες μελέτες, οι οποίες στην πλειοψηφία τους ήταν αναδρομικές ή δεν είχαν ως επίκεντρό τους τη μελέτη της τοξικότητας της κολιστίνης, δεν επιβεβαίωσαν τις

ανησυχίες από την παλαιότερη βιβλιογραφία, κυρίως για την υψηλή συχνότητα νεφροτοξικότητας που προκαλούσε η χρήση του συγκεκριμένου αντιβιοτικού ^{90, 91, 116}. Έτσι, στο προοπτικό σκέλος μελετήθηκε μια ομάδα ασθενών στους οποίους χορηγήθηκε ενδοφλέβια κολιστίνη για περισσότερο από 7 ημέρες συνεχώς, με σκοπό να αποσαφηνιστεί περαιτέρω το θέμα της νεφροτοξικότητας. Κάθε επιμέρους ενότητα της διδακτορικής διατριβής έχει χωρισθεί σε δύο υποενότητες που αντιστοιχούν στο αναδρομικό και προοπτικό μέρος της παρούσας μελέτης.

ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ

A. ΑΝΑΔΡΟΜΙΚΗ ΜΕΛΕΤΗ

Σχεδιασμός της μελέτης. Στο νοσοκομείο «Ερρίκος Ντυνάν» διεξήγαμε μια αναδρομική μελέτη κοόρτης. Η μελέτη εγκρίθηκε από την Επιστημονική Επιτροπή Έρευνας και Δεοντολογίας του νοσοκομείου.

Κριτήρια επιλογής. Ασθενείς με λοιμώξεις από πολυανθεκτικά Gram-αρνητικά μικρόβια, που νοσηλεύθηκαν στο νοσοκομείο «Ερρίκος Ντυνάν» από την 1^η Οκτωβρίου 2000 (ίδρυση του νοσοκομείου) μέχρι τις 31 Ιανουαρίου 2004 και έλαβαν αγωγή με συνδυασμούς ενδοφλέβιων αντιβιοτικών, συμπεριλαμβανομένης της κολιστίνης εντοπίστηκαν από τα ηλεκτρονικά αρχεία του φαρμακείου και εισήχθησαν στη μελέτη. Οι ασθενείς που έλαβαν αγωγή με ενδοφλέβια κολιστίνη για χρονικό διάστημα λιγότερο από 72 ώρες αποκλείστηκαν από τη μελέτη. Στην περίπτωση που ένας ασθενής είχε θεραπευτεί για λοίμωξη από πολυανθεκτικό Gram-αρνητικό μικρόβιο με τη χορήγηση ενδοφλέβιας κολιστίνης και μετά από διάστημα τουλάχιστον 15 ημερών, εμφάνισε νέα λοίμωξη από διαφορετικό πολυανθεκτικό Gram-αρνητικό μικρόβιο, που επίσης απαιτούσε θεραπεία με κολιστίνη, τότε ο συγκεκριμένος ασθενής αναλύθηκε ως δυο διαφορετικές περιπτώσεις.

Μικροβιολογικές μέθοδοι. Η ταυτοποίηση όλων των παθογόνων μικροβίων έγινε χρησιμοποιώντας τις συνήθεις μικροβιολογικές μεθόδους. Ο έλεγχος ευαισθησίας πραγματοποιήθηκε με τη μέθοδο διάχυσης δίσκων καθώς και με μια μέθοδο μικροαραίωσης (αυτοποιημένο σύστημα Vitek II, bioMerieux, Hazelwood, MO). Ως όρια ευαισθησίας χρησιμοποιήθηκαν αυτά που ορίζει το CLSI ^{46, 117, 118}. Τα στελέχη με ενδιάμεση ευαισθησία στα ελεγχθέντα αντιβιοτικά θεωρήθηκαν ως ανθεκτικά.

Χορήγηση κολιστίνης. Όλοι οι υπό μελέτη ασθενείς είχαν λάβει ενδοφλέβια κολιστίνη ως θεραπεία λοιμώξεων από πολυανθεκτικά Gram-αρνητικά μικρόβια σε δόσεις που είχαν οριστεί από τους θεράποντες ιατρούς. Τα σκευάσματα κολιστίνης που χρησιμοποιήθηκαν προέρχονταν από δυο φαρμακευτικές εταιρείες (Nόρμα, Αθήνα, Ελλάδα και Forest Laboratories, Kent, United Kingdom). Και τα δυο σκευάσματα περιέχουν 1.000.000 IU κολιστιμεθάτης (CMS) ανά φιαλίδιο.

Ορισμοί των λοιμώξεων. Η διάγνωση της πνευμονίας ορίστηκε, σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες του Κέντρου Ελέγχου και Πρόληψης Νοσημάτων (CDC), ως δυο ή περισσότερες διαδοχικές ακτινογραφίες θώρακος με τουλάχιστον ένα από τα παρακάτω: νέο ή εξελισσόμενο διήθημα, πύκνωση, κοιλότητα, ή πλευριτική συλλογή. Επιπρόσθετα, ο ασθενής έπρεπε να είχε πυρετό >38°C χωρίς άλλη

εμφανή εστία ή λευκοκυττάρωση (αριθμός λευκών αιμοσφαιρίων $> ή = 12.000/mm^3$) ή λευκοπενία (αριθμός λευκών αιμοσφαιρίων $< 4.000/mm^3$) και τουλάχιστον δυο από τα παρακάτω: πρόσφατης έναρξης πυώδης απόχρεμψη ή μεταβολή στο χαρακτήρα της απόχρεμψης, αύξηση των αναπνευστικών εκκρίσεων ή αυξημένες ανάγκες για αναρρόφηση, νέας έναρξης ή επιδείνωση προϋπάρχοντος βήχα, ή δύσπνοια, ή ταχύπνοια, μη μουσικούς ρόγχους ή βρογχική αναπνοή κατά την ακρόαση, ή επιδείνωση των αερίων αίματος ¹¹⁹.

Βακτηριαμία ορίστηκε είτε η ανάπτυξη ενός παθογόνου μικροβίου από μια ή περισσότερες αιμοκαλλιέργειες ή τουλάχιστον ένα από τα παρακάτω σημεία ή συμπτώματα: πυρετός ($> 38^{\circ}C$), ρίγος, ή υπόταση και:

- απομόνωση ενός μικροβίου της φυσιολογικής χλωρίδας του δέρματος (*Diphtheroids*, *Bacillus* sp. *Propionibacterium* sp. αρνητικοί στην κοαγκουλάση *Staphylococci*, ή *micrococci*) από δύο ή περισσότερες αιμοκαλλιέργειες που λήφθηκαν σε διαφορετικό χρονικό διάστημα από διαφορετικά σημεία
- απομόνωση ενός μικροβίου της φυσιολογικής χλωρίδας του δέρματος (*Diphtheroids*, *Bacillus* sp. *Propionibacterium* sp. αρνητικοί στην κοαγκουλάση *Staphylococci*, ή *micrococci*) από μια αιμοκαλλιέργεια από ασθενή με ενδαγγειακό καθετήρα υπό αντιμικροβιακή αγωγή ¹¹⁹.

Οι ορισμοί των ενδοκοιλιακών λοιμώξεων, των ουρολοιμώξεων, των λοιμώξεων του ΚΝΣ, καθώς και των λοιμώξεων από ενδαγγειακούς καθετήρες καθορίστηκαν επίσης βάσει των κατευθυντήριων οδηγιών του Κέντρου Ελέγχου και Πρόληψης Νοσημάτων (CDC) ¹¹⁹.

Ορισμοί των εκβάσεων. Πρωτεύον καταληκτικό σημείο της μελέτης ορίστηκε η ενδονοσοκομειακή θνητότητα. Δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία ορίστηκαν η κλινική έκβαση της λοίμωξης και η εμφάνιση νεφρικής δυσλειτουργίας. Συγκεκριμένα, ως «ίαση» ορίστηκε η πλήρης υποχώρηση όλων των συμπτωμάτων και των σημείων της λοίμωξης στο τέλος της αγωγής με την κολιστίνη. Ο ορισμός απαιτούσε και την έξοδο του ασθενούς από το νοσοκομείο. Ως «βελτίωση» ορίστηκε η μερική υποχώρηση των συμπτωμάτων και των σημείων της λοίμωξης και ως «μη ανταπόκριση» η επιμονή ή η επιδείνωση των συμπτωμάτων και των σημείων της λοίμωξης κατά τη διάρκεια χορήγησης της κολιστίνης.

Ως επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας κατά τη διάρκεια της θεραπείας με κολιστίνη ορίστηκε η αύξηση άνω του 50% από την αρχική (baseline) τιμή κρεατινίνης (κρεατινίνη αναφοράς), σε τιμή μεγαλύτερη από 1,3 mg/dl ή ως η έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας που απαιτούσε θεραπεία υποκατάστασης. Αρχική κρεατινίνη (ή κρεατινίνη αναφοράς) ορίστηκε ως η τιμή της κρεατινίνης ορού την ημέρα έναρξης της ενδοφλέβιας χορήγησης κολιστίνης.

Συλλογή δεδομένων. Χρησιμοποιώντας ένα ειδικά σχεδιασμένο έντυπο συλλογής δεδομένων καταγράφηκαν, από όλους τους διαθέσιμους ιατρικούς φακέλους, πληροφορίες όπως η ηλικία, το φύλο, η βαρύτητα της νόσου όπως καθορίζεται από το APACHE II score ¹²⁰, η συνοσηρότητα, η εστία της λοίμωξης, η διάρκεια χορήγησης της ενδοφλέβιας κολιστίνης, η συγχορηγούμενη αντιβιοτική αγωγή, η μηχανική υποστήριξη της αναπνοής και η διάρκεια της νοσηλείας. Επίσης συλλέχθηκαν μικροβιολογικά δεδομένα που περιελάμβαναν το παθογόνο μικρόβιο, την ημερομηνία της απομόνωσης και τις *in vitro* ευαισθησίες του σε διάφορα αντιβιοτικά συμπεριλαμβανομένης και της κολιστίνης. Επιπλέον, συλλέχθηκαν εργαστηριακά δεδομένα όπως οι ηλεκτρολύτες ορού, η ταχύτητα καθίζησης των ερυθροκυττάρων, η C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP), στοιχεία σχετικά με τη νεφρική και ηπατική λειτουργία, η γενική αίματος την ημέρα εισαγωγής του ασθενούς, καθώς και την πρώτη και την τελευταία ημέρα της θεραπείας με κολιστίνη. Από τις πληροφορίες που συλλέχθηκαν στα έντυπα συλλογής δημιουργήθηκε μια ηλεκτρονική βάση δεδομένων, το 20% της οποίας ελέγχθηκε τυχαία από έναν ανεξάρτητο κριτή. Επιπρόσθετα, το είδος της λοίμωξης, το παθογόνο μικρόβιο, καθώς και η κλινική έκβαση της λοίμωξης καθορίστηκαν από δύο ανεξάρτητους κριτές.

Στατιστική ανάλυση. Η στατιστική ανάλυση έγινε με τη μεθοδολογία του t-test ή με μη παραμετρικές στατιστικές μεθόδους

(Mann-Whitney test) για ποσοτικά χαρακτηριστικά με κανονική και μη κατανομή, αντίστοιχα και με τη μεθοδολογία του Fischer exact test για ποιοτικά χαρακτηριστικά. Οι μεταβλητές που βρέθηκαν ότι σχετίζονταν σε στατιστικά σημαντικό βαθμό με τη θνητότητα στη μονοπαραγοντική ανάλυση ($P < 0,05$), συμπεριλήφθηκαν σε ένα πολυπαραγοντικό μοντέλο βηματικής λογιστικής παλινδρόμησης (backward stepwise), όπου αποκαλύφθηκαν εκείνες οι μεταβλητές που σχετίζονταν ανεξάρτητα με τη θνητότητα (και στο πολυπαραγοντικό μοντέλο στατιστικώς σημαντική θεωρήθηκε η διαφορά με $P < 0,05$). Όλες οι στατιστικές αναλύσεις εκτελέστηκαν με τα λογισμικά SPSS 11.0 και S-PLUS 6.1.

Για να διερευνηθεί περαιτέρω, κυρίως η τοξικότητα της κολιστίνης σε ασθενείς με λοιμώξεις από πολυανθεκτικά Gram-αρνητικά μικρόβια μελετήθηκε αναδρομικά ένα υποσύνολο ασθενών που νοσηλεύτηκε στο νοσοκομείο «Ερρίκος Ντυνάν» από την 1η Οκτωβρίου 2000 μέχρι την 31η Ιανουαρίου 2004 και έλαβε ενδοφλέβια κολιστίνη για παρατεταμένο χρονικό διάστημα (περισσότερο από 4 εβδομάδες). Με την ίδια μεθοδολογία συλλέχθηκαν και καταγράφηκαν δεδομένα σχετικά με τα δημογραφικά στοιχεία των ασθενών, κλινικές πληροφορίες για τη λοίμωξη, καθώς και εργαστηριακές παράμετροι που αφορούσαν στη νεφρική (ουρία, κρεατινίνη ορού, γενική εξέταση ούρων) και στην ηπατική λειτουργία [οξαλοξική (SGOT) και πυροσταφυλική τρανσαμινάση (SGPT), αλκαλική φωσφατάση (ALP),

γ-γλουταρυλ-τρανσπεπτιδάση (γ-GT), χολερυθρίνη]. Οι τιμές της κρεατινίνης ορού κατά την έναρξη της θεραπείας με ενδοφλέβια κολλισίνη συγκρίθηκαν με τις μέγιστες τιμές κρεατινίνης κατά τη διάρκεια της αγωγής καθώς και με αυτές που παρατηρήθηκαν στο τέλος της θεραπείας χρησιμοποιώντας μια μη-παραμετρική στατιστική μέθοδο (Wilcoxon test).

B. ΠΡΟΟΠΤΙΚΗ ΜΕΛΕΤΗ

Μια προοπτική μελέτη κοόρτης διεξήχθη το χρονικό διάστημα από τον Μάιο του 2004 μέχρι τον Μάιο του 2005 στο νοσοκομείο "Ερρίκος Ντυνάν". Η μελέτη εγκρίθηκε από την Επιστημονική Επιτροπή Έρευνας και Δεοντολογίας του νοσοκομείου. Οι ασθενείς που έλαβαν αγωγή με ενδοφλέβια κολιστίνη (CMS) για την αντιμετώπιση λοιμώξεων από πολυανθεκτικά Gram-αρνητικά βακτήρια συμπεριλήφθηκαν στη μελέτη. Ειδικότερα, αναλύθηκε περαιτέρω το υποσύνολο των ασθενών που έλαβαν το αντιβιοτικό για τουλάχιστον 7 ημέρες. Μόνο ο πρώτος κύκλος της ενδοφλέβιας χορήγησης CMS ανά ασθενή αναλύθηκε.

Σε ειδικά σχεδιασμένο έντυπο συλλογής πληροφοριών καταγράφηκαν αναλυτικά όλες οι διαθέσιμες πληροφορίες όπως περιγράφηκαν στο αναδρομικό σκέλος της μελέτης και αφορούσαν το ατομικό αναμνηστικό του ασθενούς, μικροβιολογικά και κλινικο-εργαστηριακά στοιχεία σχετικά με τη λοίμωξη για την οποία έλαβαν κολιστίνη, την προηγούμενη λήψη αντιβιοτικών, τη διάρκεια νοσηλείας και την έκβαση του ασθενούς. Επιπλέον καταγράφηκαν εργαστηριακές παράμετροι της νεφρικής λειτουργίας όπως η κρεατινίνη ορού, η ουρία και η γενική εξέταση ούρων πριν, κατά και στο τέλος της χορήγησης ενδοφλέβιας κολιστίνης ή κατά την έξοδο του ασθενούς από το νοσοκομείο. Η συχνότητα των εργαστηριακών μετρήσεων διέφερε μεταξύ των ασθενών βάσει της κλινικής

εκτίμησης του εκάστοτε θεράποντα ιατρού. Επιπρόσθετα, πραγματοποιήθηκε 24ωρη συλλογή ούρων για τη μέτρηση της κρεατινίνης και των επιπέδων νατρίου ούρων την πρώτη ημέρα χορήγησης της κολιστίνης και στη συνέχεια εβδομαδιαίως μέχρι τη διακοπή του φαρμάκου.

Οι ορισμοί των λοιμώξεων, των κλινικών αποτελεσμάτων καθώς και της νεφροτοξικότητας ήταν οι ίδιοι με το αναδρομικό σκέλος. Συσχετίσεις μεταξύ των μεταβλητών ελέγχθηκαν με το μη παραμετρικό ισοδύναμο συντελεστή Spearman.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

A. ΑΝΑΔΡΟΜΙΚΗ ΜΕΛΕΤΗ

Μελετήθηκαν συνολικά 50 ασθενείς που έλαβαν ενδοφλέβια κολιστίνη, για περισσότερο από 3 ημέρες, ως θεραπευτική αγωγή για 54 επεισόδια λοιμώξεων από πολυανθεκτικά Gram-αρνητικά μικρόβια. Πενήντα πέντε ασθενείς αποκλείστηκαν γιατί η διάρκεια χορήγησης του αντιβιοτικού ήταν μικρότερη από 72 ώρες. Η θνητότητα σε αυτό το υποσύνολο των ασθενών ήταν 34,5% (19/55 ασθενείς). Ενώ, οι ιατρικοί φάκελοι 4 ασθενών δεν ήταν διαθέσιμοι προς ανασκόπηση.

Χαρακτηριστικά των ασθενών. Στον Πίνακα 2 απεικονίζονται τα δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά των 50 ασθενών. Όλοι οι ασθενείς είχαν λάβει άλλους αντιμικροβιακούς παράγοντες προ της χορήγησης της κολιστίνης.

Πίνακας 2. Δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά των ασθενών που έλαβαν ενδοφλέβια κολιστίνη (N= 50)

Χαρακτηριστικά των ασθενών	Μέση τιμή ± SD (εύρος) ή N (%)
Δημογραφικά	
Ηλικία	59,2 ± 17,7 (24 - 90)
Φύλο (άρρεν)	29 (58%)
APACHE II score (την ημέρα εισαγωγής στη ΜΕΘ)*	16,1 ± 6,1 (2 - 32)
APACHE II score (την ημέρα έναρξης της αγωγής με κολιστίνης)*	17,1 ± 5,4 (7 - 28)
Συνοσηρότητα	
Κακοήθεια	14 (28%)
Καρδιακή δυσλειτουργία	27 (54%)
Αναπνευστική δυσλειτουργία	15 (30%)
Σακχαρώδης διαβήτης†	15 (30%)
Διαταραχές ουρογεννητικού συστήματος	17 (34%)
Χρόνια νεφρική ανεπάρκεια	5 (10%)
Οξεία νεφρική ανεπάρκεια (στην εισαγωγή)	3 (6%)
Αιμοκάθαρση	6 (12%)
Ηπατική ανεπάρκεια	2 (4%)
Αιματολογικές διαταραχές	8 (16%)
Νευρολογικές διαταραχές	27 (54%)
Προηγηθείσα νοσηλεία εντός 3μήνου	32 (64%)
Προηγηθέν χειρουργείο	36 (72%)
ΚΝΣ	15 (30%)
Χειρουργείο κοιλίας	13 (26%)
Καρδιαγγειακό	3 (6%)
Ορθοπαιδικό	3 (6%)
Ουροποιητικό	1 (2%)
Πλαστική επέμβαση	1 (2%)
Εισαγωγή στη ΜΕΘ	40 (80%)
Καθετήρες	
Ουροποιητικού	48 (96%)
Παροχέτευσης ΕΝΥ	10 (20%)
Ενδοκοιλιακή παροχέτευση	12 (24%)
Μηχανική υποστήριξη της αναπνοής	35 (70%)
Τραχειοστομία	26 (52%)
Γαστροστομία	3 (6%)
Κολοστομία	2 (4%)
Προηγηθείσα χρήση αντιβιοτικών	50 (100%)
Προηγηθείσα χρήση αντιμυκητιασικών	18 (36%)
Αντινεοπλασματική θεραπεία	6 (12%)
Θεραπεία με κορτικοειδή	20 (40%)
Μεταγγίσεις προϊόντων αίματος	38 (76%)
Τραύμα	7 (14%)
Προσθετικό υλικό‡	24 (48%)
Χρόνος εκδήλωσης της λοίμωξης για την οποία χορηγήθηκε κολιστίνη (ημέρες)	18,3 ± 28,1 (0 - 140)
Διάρκεια παραμονής στη ΜΕΘ (ημέρες)	32,2 ± 30,4 (1 - 131)
Διάρκεια νοσηλείας (ημέρες)	74,7 ± 62,1 (11 - 267)

* Η βαθμολογία APACHE II αφορά μόνο τους ασθενείς που εισήχθησαν στη ΜΕΘ (N=40 ασθενείς).

† Δύο ασθενείς λάμβαναν αγωγή με αντιδιαβητικά δισκία και οι υπόλοιποι ινσουλινοθεραπεία.

‡ Τα προσθετικά υλικά περιελάμβαναν κοιλιοπεριτοναϊκή παρακάμψη, ενδοαυλικούς νάρθηκες (stents), καρδιακές βαλβίδες, βηματοδότες, αγγειακά μοσχεύματα, ορθοπαιδικές βίδες και φίλτρα κάτω κοίλης φλέβας.

Είδη λοιμώξεων. Η πλειονότητα των λοιμώξεων αφορούσε κατά σειρά συχνότητας σε νοσοκομειακές πνευμονίες (33,3%), βακτηριαιμίες (27,8%), ουρολοιμώξεις (11,1%), ενδοκοιλιακές λοιμώξεις (11,1%), λοιμώξεις ΚΝΣ (5,6%), λοιμώξεις ενδαγγειακών καθετήρων (3,7%), λοιμώξεις χειρουργικού τραύματος (3,7%) και λοίμωξη μαλακών μορίων (1,9%). Σε μια περίπτωση ασθενούς που νοσηλεύθηκε στη ΜΕΘ, η εστία της λοίμωξης δεν κατέστη δυνατόν να βρεθεί. Ο ασθενής αυτός έλαβε εμπειρική αγωγή με ενδοφλέβια κολιστίνη για λοίμωξη που δεν τεκμηριώθηκε μικροβιολογικά. Οκτώ από τις 15 περιπτώσεις βακτηριαιμίας ήταν πρωτοπαθείς, ενώ οι υπόλοιπες 7 σχετίζονταν με άλλες εστίες λοιμώξεων, συγκεκριμένα λοιμώξεις κατώτερου αναπνευστικού (2 περιπτώσεις), ενδοκοιλιακές λοιμώξεις (2 περιπτώσεις), μηνιγγίτιδα, ουρολοίμωξη και λοίμωξη χειρουργικού τραύματος (από 1 περίπτωση, αντίστοιχα).

Υπεύθυνοι παθογόνοι μικροοργανισμοί. Τα παθογόνα μικρόβια που απομονώθηκαν ήταν στελέχη *Acinetobacter baumannii* σε 28 από τα 54 επεισόδια λοιμώξεων (51,9%), στελέχη *Pseudomonas aeruginosa* σε 23 από τα 54 επεισόδια (42,6%) και στελέχη *Klebsiella pneumoniae* σε 2 από τα 54 επεισόδια (3,7%). Από έναν ασθενή δεν απομονώθηκε παθογόνο μικρόβιο. Σε 21 από τα 54 επεισόδια λοιμώξεων (38,9%) απομονώθηκε και δεύτερο μικρόβιο από την καλλιέργεια του ίδιου δείγματος. Συγκεκριμένα, το 38,1% (8/21) των απομονωθέντων μικροοργανισμών αφορούσε σε Gram-

αρνητικούς βάκιλλους [*Pseudomonas aeruginosa* (2 στελέχη), *Klebsiella pneumoniae* (2 στελέχη), *Acinetobacter baumannii* (1 στέλεχος), *Escherichia coli* (1 στέλεχος), *Enterobacter aerogenes* (1 στέλεχος) και *Proteus mirabilis* (1 στέλεχος)]· το 42,9% (9/21) σε Gram-θετικούς κόκκους [κοαγκουλάση-αρνητικοί *Staphylococci* (4 στελέχη), *Enterococcus faecium* (3 στελέχη), *Enterococcus faecalis* (1 στέλεχος) και είδη *Streptococcus* (1 στέλεχος)] και το 19% (4/21) αφορούσε σε μύκητες [*Candida albicans* (3 στελέχη) και *Aspergillus niger* (1 στέλεχος)].

Στον Πίνακα 3 παρουσιάζονται οι in vitro ευαισθησίες των κύριων απομονωθέντων μικροβίων σε διάφορα αντιβιοτικά από 52 επεισόδια λοιμώξεων (ένας ασθενής έλαβε εμπειρική αγωγή και σε έναν άλλο δεν ήταν διαθέσιμο το αντιβιογράμμα). Σε 24 από τα 52 επεισόδια λοιμώξεων (44,5%), το απομονωθέν Gram-αρνητικό μικρόβιο ήταν in vitro ευαίσθητο μόνο στην κολιστίνη. Μόνο ένα από τα 28 στελέχη *Acinetobacter baumannii* βρέθηκε να είναι ανθεκτικό in vitro στην κολιστίνη. Συγκεκριμένα, απομονώθηκε από έναν ασθενή που μεταφέρθηκε στο νοσοκομείο «Ερρίκος Ντυνάν» μετά από μακρά νοσηλεία σε άλλο νοσοκομείο λόγω πνευμονίας σχετιζόμενης με τη χρήση αναπνευστήρα (ventilator-associated pneumonia, VAP). Κανένα στέλεχος *Pseudomonas aeruginosa* δε βρέθηκε να είναι ανθεκτικό στην κολιστίνη.

Πίνακας 3. Περιγραφή των in vitro αντιμικροβιακών ευαισθησιών των απομονωθέντων μικροβίων*

Αντιμικροβιακός παράγοντας	<i>Acinetobacter baumannii</i> †		<i>Pseudomonas aeruginosa</i>		<i>Klebsiella pneumonia</i>	
	N.A/Σ (%)	N.A + E/ Σ (%)	N.A/Σ (%)	N.A + E/ Σ(%)	N.A/Σ (%)	N.A + E/ Σ(%)
Πιπερακιλλίνη	25/27 (92,6)	25/27 (92,6)	11/21 (52,4)	14/21 (66,7)	2/2 (100)	2/2 (100)
Τικαρκιλλίνη	26/27 (96,3)	26/27 (96,3)	19/20 (95)	19/20 (95)	1/1 (100)	1/1 (100)
Πιπερακιλλίνη/Ταζοβακτάμη	23/27 (85,2)	24/27 (88,9)	8/22 (36,4)	11/22 (50)	0/2 (0)	2/2 (100)
Τικαρκιλλίνη/Κλαβουλανικό οξύ	27/28 (96,4)	27/28 (96,4)	19/21 (90,5)	20/21 (95,2)	1/1 (100)	1/1 (100)
Αμπικιλλίνη/ Σουλβακτάμη#	1/11 (9,1)	5/11 (45,5%)
Κεφταζιδίμη	27/28 (96,4)	27/28 (96,4)	15/22 (68,2)	21/22 (95,5)	2/2 (100)	2/2 (100)
Κεφεπίμη	25/28 (89,3)	27/28 (96,4)	16/22 (72,7)	21/22 (95,5)	0/2 (0)	2/2 (100)
Αζτρεονάμη	27/28 (96,4)	27/28 (96,4)	14/21 (66,7)	20/21 (95,2)	2/2 (100)	2/2 (100)
Ιμιπενέμη‡	17/28 (60,7)	21/28 (75,0)	9/21 (42,9)	20/21 (95,2)	0/1 (0)	0/1 (0)
Μεροπενέμη	1/28 (3,6)	20/28 (71,4)	11/22 (50)	20/22 (90,9)	0/2 (0)	0/2 (0)
Σιπροφλοξασίνη	27/28 (96,4)	27/28 (96,4)	21/22 (95,5)	21/22 (95,5)	1/2 (50)	1/2 (50)
Αμικασίνη	25/28 (89,3)	25/28 (89,3)	18/22 (81,8)	20/22 (90,9)	0/2 (0)	1/2 (50)
Γενταμικίνη	8/28 (28,6)	24/28 (85,7)	16/22 (72,7)	21/22 (95,5)	1/2 (50)	1/2 (50)
Τομπραμικίνη	10/28 (35,7)	26/28 (92,9)	19/22 (86,4)	20/22 (90,9)	1/2 (50)	1/2 (50)
Νετιλμικίνη	26/27 (96,3)	26/27 (96,3)	17/20 (85)	19/20 (95)	1/1 (100)	1/1 (100)
Κολιστίνη	1/28 (3,6)	1/28 (3,6)	0/21 (0)	0/21 (0)	0/2 (0)	0/2 (0)

*N.A = αριθμός ανθεκτικών στελεχών, N.A+E = αριθμός ανθεκτικών στελεχών και στελεχών με ενδιάμεση ευαισθησία, Σ = σύνολο απομονωθέντων στελεχών

†Είκοσι-οκτώ στελέχη *Acinetobacter baumannii*, 22 στελέχη *Pseudomonas aeruginosa* και 2 στελέχη *Klebsiella pneumonia* (συνολικός αριθμός απομονωθέντων μικροβίων = 52, ένας ασθενής έλαβε εμπειρική αγωγή και ένας άλλος με ενδονοσοκομειακή πνευμονία οφειλόμενη σε στέλεχος *Pseudomonas aeruginosa* μεταφέρθηκε από άλλο νοσοκομείο χωρίς να είναι διαθέσιμο το αντιβιογράμμα).

#Δεν πραγματοποιήθηκε έλεγχος ευαισθησίας στην αμπικιλλίνη-σουλβακτάμη όλων των στελεχών *Acinetobacter baumannii*.

‡ Ως ενδιάμεση ευαισθησία των απομονωθέντων μικροβίων στην ιμιπενέμη ορίστηκε MIC = 8 mg/l.

Χορήγηση κολιστίνης. Η διάμεση/μέση (\pm σταθερή απόκλιση, SD) ημερήσια δόση ενδοφλέβιας κολιστίνης ήταν 3/4,5 ($\pm 2,3$) εκατομμύρια IU (εύρος, 1,5 - 9 εκατομμύρια IU). Η διάμεση/μέση (\pm SD) διάρκεια χορήγησης ήταν 16,5/21,3 (± 16) ημέρες (εύρος, 4 - 72 ημέρες). Η μέση (\pm SD) αθροιστική δόση ενδοφλέβιας κολιστίνης ήταν 95,3 ($\pm 54,5$) εκατομμύρια IU (εύρος, 15 - 308 εκατομμύρια IU). Η πρώτη δόση της ενδοφλέβιας κολιστίνης χορηγήθηκε στους ασθενείς μετά από κατά μέσο όρο (\pm SD) 23,4 ($\pm 27,7$) ημέρες νοσηλείας (εύρος, 0 - 143 ημέρες, 25°/50°/75° εκατοστημόριο, 9/15,5/31 ημέρες). Σε 3 από τους 50 ασθενείς η κολιστίνη χορηγήθηκε σε συνεχή στάγδην ενδοφλέβια έγχυση σε δόσεις που κυμαίνονταν από 2 έως 6 εκατομμύρια IU το 24ωρο. Επιπλέον, σε 6 από τους 50 ασθενείς η κολιστίνη χορηγήθηκε όχι μόνο ενδοφλεβίως αλλά και με άλλο τρόπο χορήγησης. Συγκεκριμένα, 2 ασθενείς που έπασχαν από μηνιγγίτιδα έλαβαν κολιστίνη ενδοκοιλιακώς, 3 ασθενείς που έπασχαν από πνευμονία σε νεφελοποιημένη μορφή και μια ασθενής με λοίμωξη χειρουργικού τραύματος μετά από στερνοτομή ως διάλυμα έκπλυσης του τραύματος (irrigation solution).

Συμπληρωματική θεραπεία. Δεκαεννέα από τους 50 ασθενείς υποβλήθηκαν αρχικά σε μονοθεραπεία με ενδοφλέβια κολιστίνη. Σε 15 από αυτούς τους ασθενείς, δόθηκαν στη συνέχεια επιπλέον αντιβιοτικά εναντίον Gram-αρνητικών μικροοργανισμών (έντεκα

ασθενείς έλαβαν ένα επιπρόσθετο αντιβιοτικό, ενώ 4 ασθενείς έλαβαν δύο). Σε 31 από τους 50 ασθενείς, ένας ή δύο επιπρόσθετοι αντιμικροβιακοί παράγοντες με φάσμα εναντίον Gram-αρνητικών βακίλλων χορηγήθηκαν ταυτόχρονα καθ' όλη τη διάρκεια της χορήγησης κολιστίνης. Συγκεκριμένα, το 60% των ασθενών έλαβαν ενδοφλεβίως μεροπενέμη, το 34% των ασθενών έλαβαν αμπικιλλίνη/σουλβακτάμη, 22% έλαβαν σιπροφλοξασίνη, 20% πιπερακιλλίνη/κλαβουλανικό οξύ, 16% ιμιπενέμη και 14% αμικασίνη και γενταμυκίνη (ο συνολικός αριθμός είναι πάνω από 100%, δεδομένου ότι οι περισσότεροι από τους ασθενείς έλαβαν περισσότερους από έναν αντιμικροβιακό παράγοντα).

Θνητότητα. Η θνητότητα των υπό μελέτη ασθενών ήταν 24% (12 από τους 50 ασθενείς). Πέντε από τους ασθενείς που κατέληξαν είχαν βακτηριαιμία, τρεις πνευμονία, ένας λοίμωξη χειρουργικού τραύματος, ένας μηνιγγίτιδα και ένας ενδοκοιλιακή λοίμωξη. Ένας επιπλέον ασθενής που κατέληξε λάμβανε εμπειρική αγωγή με ενδοφλέβια κολιστίνη. Μόνο ένας από τους 12 ασθενείς που κατέληξαν είχε ανταποκριθεί στη θεραπεία με κολιστίνη. Οκτώ από τους 12 ασθενείς κατέληξαν ενώ λάμβαναν ενδοφλέβια κολιστίνη (την 4^η, 5^η, 10^η, 10^η, 11^η, 21^η, 25^η και 72^η ημέρα θεραπείας). Δεν υπήρξε στατιστικά σημαντική διαφορά στα ποσοστά θνητότητας μεταξύ των ασθενών που είχαν λοιμώξεις από Gram-αρνητικά μικρόβια ευαίσθητα μόνο στην κολιστίνη και αυτών που είχαν

λοιμώξεις από πολυανθεκτικά Gram-αρνητικά μικρόβια ($p > 0,05$). Η μέση ($\pm SD$) διάρκεια παραμονής στο νοσοκομείο ήταν 74,7 ($\pm 62,1$) ημέρες (εύρος, 11-267 ημέρες) και η μέση ($\pm SD$) διάρκεια παραμονής στη ΜΕΘ ήταν 32,2 ($\pm 30,4$) ημέρες (εύρος, 1-131 ημέρες).

Προγνωστικοί παράγοντες. Η ηλικία, το ιστορικό σακχαρώδους διαβήτη, η διάρκεια νοσηλείας μέχρι την εμφάνιση της λοίμωξης για την οποία χορηγήθηκε κολιστίνη και η θερμοκρασία τους ασθενούς την ημέρα εισαγωγής του στο νοσοκομείο βρέθηκαν να σχετίζονται στατιστικώς σημαντικά με το θάνατο ($p < 0,05$) στη μονοπαραγοντική ανάλυση των δεδομένων (Πινάκας 4). Η πολυπαραγοντική ανάλυση ανέδειξε μόνο την ηλικία (odds ratio = 1,059, 95% confidence interval CI = 1,004 – 1,118) και τη θερμοκρασία του ασθενούς κατά την εισαγωγή του στο νοσοκομείο (odds ratio = 0,383 , 95% confidence interval CI = 0,148 – 0,991) ως ανεξάρτητους προγνωστικούς παράγοντες που σχετίζονταν με αυξημένη θνητότητα.

Πίνακας 4. Μονοπαραγοντική ανάλυση των μεταβλητών που σχετίζονται με το θάνατο.

Μεταβλητές	Θανόντες N = 12	Επιζήσαντες N = 38	Τιμή P
	Μέσος όρος±SD ή N (%)	Μέσος όρος±SD ή N (%)	
Ηλικία (έτη)	68,9± 12,8	56,1 ± 18,1	0,03
Φύλο (άρρεν)	6 (50)	23 (60,5)	0,74
ΑΡΑΧΕ ΙΙ εισαγωγής	18,6 ± 3,9	15,0 ± 6,7	0,09
ΑΡΑΧΕ ΙΙ έναρξης κολιστίνης	19,2 ± 5,6	16,2 ± 5,3	0,17
Κακοήθεια	6 (50)	8 (21,1)	0,07
Καρδιακή δυσλειτουργία	9 (75)	18 (47,4)	0,11
Αναπνευστική δυσλειτουργία	6 (50)	9 (23,7)	0,15
Σακχαρώδης διαβήτης	7 (58,3)	8 (21,1)	0,03
Χρόνια νεφρική ανεπάρκεια	2 (16,7)	3 (7,9)	0,58
Οξεία νεφρική ανεπάρκεια (στην εισαγωγή)	0 (0)	3 (7,9)	1,00
Αιμοκάθαρση	2 (16,7)	4 (10,5)	0,62
Ηπατική ανεπάρκεια	1 (8,3)	1 (2,6)	0,43
Αιματολογικές διαταραχές	3 (25,0)	5 (13,2)	0,38
Νευρολογικές διαταραχές	7 (58,3)	20 (52,6)	1,00
Προηγηθείσα νοσηλεία	5 (41,7)	27 (71,1)	0,09
Προηγηθέν χειρουργείο			0,88
Χειρουργείο κοιλίας	2 (16,7)	11 (28,9)	
ΚΝΣ	4 (33,3)	11 (28,9)	
Άλλο χειρουργείο	4 (33,3)	10 (26,3)	
Κανένα χειρουργείο	6 (15,8)	2 (16,7)	
Εισαγωγή στη ΜΕΘ	12 (100)	28 (73,7)	0,09
Μηχανική υποστήριξη της αναπνοής	10 (83,3)	25 (65,8)	0,30
Τραχειοστομία	6 (50)	20 (52,6)	1,00
Παροχέτευση ΕΝΥ	4 (33,3)	6 (15,8)	0,23
Ενδοκοιλιακή παροχέτευση	3 (25,0)	9 (23,7)	1,00
Προηγηθείσα χρήση αντιβιοτικών	12 (100)	37 (97,4)	1,00
Προηγηθείσα χρήση αντιμυκητιασικών	6 (50)	12 (31,6)	0,31
Αντινεοπλασματική θεραπεία	2 (16,7)	4 (10,5)	0,62
Θεραπεία με κορτικοειδή	6 (50)	14 (36,8)	0,51
Μεταγγίσεις προϊόντων αίματος	10 (83,3)	28 (73,7)	0,71
Τραύμα	1 (8,3)	6 (15,8)	1,00
Προσθετικό υλικό	7 (58,3)	17 (44,7)	0,51
Χρόνος εκδήλωσης της λοίμωξης για την οποία χορηγήθηκε κολιστίνη (ημέρες)	28,9 ± 37,9	15,2 ± 24,3	0,04
Εστία λοίμωξης			0,65
Βακτηριαμία	5 (41,7)	10 (26,3)	
Πνευμονία	3 (25)	14 (36,8)	
Άλλη εστία	4 (33,3)	14 (36,8)	
Παθογόνα μικρόβια			0,73
<i>Acinetobacter baumannii</i>	5/10 (50)	21/37 (56,8)	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	5/10 (50)	16/37 (43,2)	

Αριθμός απομονωθέντων μικροβίων			0,27
Ένα	8/10 (80)	20/36 (55,6)	
Δύο	2/10 (20)	16/36 (44,4)	
Θερμοκρασία εισαγωγής (°C)	36,8 ± 0,7	37,4 ± 0,9	0,05
Αριθμός λευκών αιμοσφαιρίων (κύτταρα/μl)*	11.469,2 ± 3.988,4	11.842,9 ± 6.148,8	0,90
Ουδετερόφιλα (%)*	81,3 ± 8,3	77,1 ± 11,2	0,23
CRP (mg/dl)*	12 ± 9,6	9,9 ± 8,3	0,58
ΤΚΕ (mm/1^η ώρα)*	76 ± 51,6	69,6 ± 29,5	0,77
SGPT (U/l)*	69,3 ± 45,5	89,5 ± 120,4	0,93
ALP (U/l)*	119,9 ± 91	155,5 ± 214	0,42
Κρεατινίνη ορού (mg/dl)*	1,2 ± 0,8	1,5 ± 1,9	0,71
Ουρία (mg/dl)*	75,5 ± 48,4	63,3 ± 63	0,22
Ολική χολερυθρίνη (mg/dl)*	2,5 ± 4,4	1,7 ± 2,4	0,99

* Οι τιμές αναφέρονται στην 1η ημέρα χορήγησης ενδοφλέβιας κολιστίνης. CRP, C-αντιδρώσα πρωτεΐνη, ΤΚΕ, ταχύτητα καθίζησης ερυθρών, SGPT, πυροσταφυλική τρανσαμινάση, ALP, αλκαλική φωσφατάση.

Κλινική έκβαση της λοίμωξης. Κλινική ανταπόκριση της λοίμωξης (ίαση και βελτίωση) παρατηρήθηκε σε 36 από τα 54 επεισόδια λοιμώξεων (66,7%) [ίαση σε 53,7% (29/54 επεισόδια) και βελτίωση σε 13% (7/54 επεισόδια)]. Τέσσερις ασθενείς παρουσίασαν ένα δεύτερο επεισόδιο λοίμωξης από Gram-αρνητικούς μικροοργανισμούς, το οποίο αντιμετωπίστηκε πλήρως με ενδοφλέβια κολιστίνη σε 3 από αυτούς. Μη ανταπόκριση στη χορηγούμενη αγωγή παρατηρήθηκε σε 18 από τα 54 επεισόδια λοιμώξεων (33,3%). Έντεκα από τους 17 ασθενείς που δεν ανταποκρίθηκαν στην αγωγή με κολιστίνη κατέληξαν. Η κλινική έκβαση των ασθενών σε σχέση με το είδος της λοίμωξης και τον παθογόνο μικροοργανισμό απεικονίζονται στον Πίνακα 5.

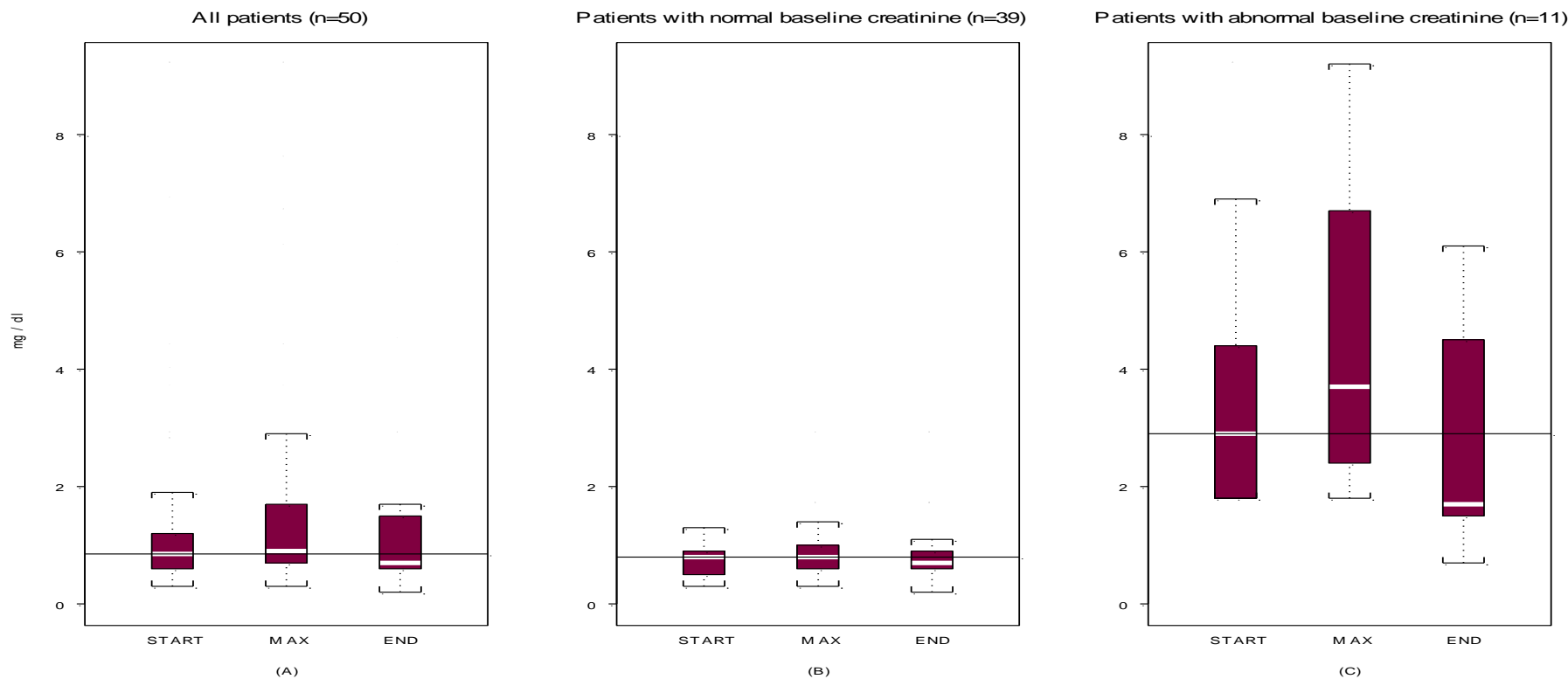
Πίνακας 5. Κλινική έκβαση των ασθενών σε σχέση με το είδος της λοίμωξης και τον παθογόνο μικροοργανισμό

Εστία λοίμωξης	Έκβαση της λοίμωξης	
	Κλινική ανταπόκριση N (%)	Μη ανταπόκριση N (%)
Πνευμονία	10/18 (55,6)	8/18 (44,4)
Βακτηραιμία	9/15 (60)	6/15 (40)
Ουρολοίμωξη	6/6 (100)	0/6 (0)
Ενδοκοιλιακή λοίμωξη	5/6(83,3)	1/6 (16,7)
Μηνιγγίτιδα	2/3 (66,7)	1/3 (33,3)
Λοιμώξεις χειρουργικού τραύματος	1/2 (50)	1/2 (50)
Λοιμώξεις σχετιζόμενες με καθετήρες	2/2 (100)	0/2 (0)
Λοιμώξεις μαλακών μορίων	1/1 (100)	0/1 (0)
Μη εμφανής εστία	0/1 (0)	1/1 (100)
Σύνολο	36/54 (66,7)	18/54 (33,3)
Παθογόνο μικρόβιο		
<i>Acinetobacter baumannii</i>	19/28 (67,9)	9/28 (32,1)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	16/23 (69,6)	7/23 (30,4)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1/2 (50)	1/2 (50)
Μη απομονωθέν	0/1 (0)	1/1 (100)
Σύνολο	36/54 (66,7)	18/54 (33,3)

Νεφροτοξικότητα. Το σχήμα 3 συνοψίζει την κατανομή των τιμών της κρεατινίνης ορού κατά την έναρξη και το τέλος της ενδοφλέβιας θεραπείας με κολιστίνη, καθώς και την κατανομή των μέγιστων τιμών στους υπό μελέτη ασθενείς. Σε 46 από τους 50 ασθενείς (92%) δε σημειώθηκε επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας στο τέλος της θεραπείας με κολιστίνη σε σύγκριση με την αρχική. Παρά το γεγονός ότι η αρχική τιμή των επιπέδων της κρεατινίνης ορού αυξήθηκε κατά μέσο όρο 0,3 ($\pm 0,8$) mg/dl κατά τη διάρκεια της αγωγής με κολιστίνη, στο τέλος της θεραπείας τα επίπεδα της κρεατινίνης ορού μειώθηκαν κατά μέσο όρο 0,2 ($\pm 1,3$) mg/dl σε σύγκριση με τις τιμές αναφοράς. Η μέγιστη τιμή της κρεατινίνης ορού παρατηρήθηκε κατά μέσο όρο μετά από 6,7 ($\pm 10,7$) ημέρες μετά την έναρξη της αγωγής με κολιστίνη (εύρος, 0 – 53 ημέρες, 25°/50°/75° εκατοστημόριο, 0/3,5/9,25 ημέρες).

Έντεκα από τους 50 ασθενείς (22%) είχαν παθολογικές τιμές κρεατινίνης ορού ($>1,3$ mg/dl), και 3 από αυτούς οξεία νεφρική ανεπάρκεια που απαιτούσε θεραπεία υποκατάστασης κατά την έναρξη της θεραπείας με κολιστίνη. Επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας παρατηρήθηκε σε 4 από τους 50 ασθενείς (8%) και δύο από αυτούς υποβλήθηκαν σε θεραπεία υποκατάστασης. Δύο από τους 4 ασθενείς που ανέπτυξαν νεφρική δυσλειτουργία κατά τη διάρκεια της θεραπείας με κολιστίνη είχαν αρχικά φυσιολογική νεφρική λειτουργία και δύο παθολογική.

Σχήμα 3. Η κατανομή των επιπέδων της κρεατινίνης ορού κατά την έναρξη (start) και στο τέλος (end) της θεραπείας με κολιστίνη, καθώς και η κατανομή της μέγιστης τιμής (max) σε όλους τους ασθενείς που μελετήθηκαν (A), στην ομάδα των ασθενών με φυσιολογική (B) και παθολογική (C) αρχική τιμή κρεατινίνης. [Η οριζόντια γραμμή εντός των πλαισίων αντιπροσωπεύει τη διάμεση αρχική τιμή της κρεατινίνης. Τα γραμμοσκιασμένα πλαίσια αντιπροσωπεύουν τις εργαστηριακές τιμές που περιλαμβάνονται μεταξύ του 25^{ου} και 75^{ου} εκατοστημορίου (ενδοτεταρτημοριακό εύρος, interquartile range). Οι διακεκομμένες γραμμές (γραμμές Whisker) που εκτείνονται πάνω και κάτω από το πλαίσιο αντιστοιχούν στην μέγιστη και ελάχιστη τιμή που όμως δεν είναι ακραία (βρίσκεται δηλαδή εντός 1,5 φορές το ενδοτεταρτημοριακό εύρος)].



Από τους 4 ασθενείς που παρουσίασαν νεφρική δυσλειτουργία κατέληξαν οι δύο. Ο ένας ασθενής είχε αρχική τιμή κρεατινίνης ορού φυσιολογική και ο άλλος παθολογική. Και οι δύο έπασχαν από μεταστατικό καρκίνο τελικού σταδίου και κατέληξαν από σηπτική καταπληξία και πολυοργανική ανεπάρκεια. Οι τιμές της ουρίας στο τέλος της αγωγής με ενδοφλέβια κολιστίνη μειώθηκαν κατά μέσο όρο 12,5 ($\pm 51,2$) mg/dl (10°/25°/50°/75°/90° εκατοστημόριο, -66/-20/-7/10/26 mg/dl).

Λοιπά εργαστηριακά δεδομένα. Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με κολιστίνη παρατηρήθηκε μικρή βελτίωση των τιμών της CRP. Στην έναρξη, η μέση (\pm SD) τιμή της CRP ήταν 11,3 ($\pm 8,9$) mg/dl (25°/50°/75° εκατοστημόριο, 2,9/10,1/16,1 mg/dl) και στο τέλος της θεραπείας 6,4 ($\pm 5,4$) mg/dl (25°/50°/75° εκατοστημόριο, 1,5/5,8/9,8 mg/dl). Φυσιολογικές τιμές CRP στο νοσοκομείο μας είναι 0 - 0,5 mg/dl.

Δεν παρατηρήθηκε σημαντική αύξηση των εργαστηριακών τιμών της ηπατικής λειτουργίας κατά τη διάρκεια χορήγησης της κολιστίνης. Η διαφορά μεταξύ των τιμών των ηπατικών ενζύμων, των χολοστατικών ενζύμων και της ολικής χολερυθρίνης στο τέλος και στην αρχή της αγωγής εκφραζόμενη ως μέσος όρος (\pm SD) και 25°/50°/75° εκατοστημόριο είχαν ως εξής: SGOT (AST) 2,2 ($\pm 50,4$) U/L, -19/-5/11 U/L, SGPT (ALT) -3 (± 59) U/L, -27/-5/11 U/L, ALP

34,4 ($\pm 194,9$) U/L, -31,8/4,5/32,5 U/L, γ -GT -62,6 ($\pm 190,7$) U/L, -158,3/-25/51,3 U/L, ολική χολερυθρίνη 0,2 ($\pm 2,7$) mg/dl, -1,1/0,1/0,2 mg/dl.

Νευροτοξικότητα. Κατά τη διάρκεια της θεραπείας όλοι οι ασθενείς παρακολουθούνταν στενά για πιθανά νευρολογικά συμπτώματα. Μόνο ένας ασθενής ανέπτυξε πολυνευροπάθεια κατά τη διάρκεια της αγωγής με κολιστίνη· τα συμπτώματα σταδιακά υποχώρησαν μετά τη διακοπή του φαρμάκου. Ωστόσο, δεν πραγματοποιήθηκε επιβεβαιωτική δοκιμασία με ηλεκτρομυογράφημα.

Όπως προαναφέρθηκε μελετήθηκε περαιτέρω ένα υποσύνολο ασθενών που νοσηλεύτηκε στο νοσοκομείο «Ερρίκος Ντυνάν» από την 1^η Οκτωβρίου 2000 μέχρι την 31^η Ιανουαρίου 2004 και έλαβε ενδοφλέβια κολιστίνη για παρατεταμένο χρονικό διάστημα (περισσότερο από 4 εβδομάδες). Συγκεκριμένα, 17 ασθενείς έλαβαν αγωγή με ενδοφλέβια κολιστίνη για παρατεταμένο χρονικό διάστημα. Δύο από αυτούς έλαβαν δύο φορές θεραπεία με κολιστίνη με μεσοδιάστημα μεταξύ των δύο χορηγήσεων μεγαλύτερο του μηνός. Έτσι μελετήθηκαν συνολικά 19 επεισόδια λοιμώξεων σε 17 ασθενείς (Πίνακας 6).

Η μέση διάρκεια (\pm SD) χορήγησης κολιστίνης ήταν 43,4 ($\pm 14,6$) ημέρες, ενώ η μέση ημερήσια δοσολογία ήταν 4,4 ($\pm 2,1$)

εκατομμύρια IU. Η μέση αθροιστική (συνολική) δόση ενδοφλέβιας κολιστίνης ήταν 190,4 (± 91) εκατομμύρια IU. Κλινική ανταπόκριση (ίαση ή βελτίωση) της λοίμωξης παρατηρήθηκε σε ποσοστό 73,7% (52,6% και 21,1%, αντίστοιχα), ενώ επτά από τους 17 ασθενείς απεβίωσαν (41,2%).

Πίνακας 6. Δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά των ασθενών που έλαβαν ενδοφλέβια κολιστίνη για παρατεταμένο χρονικό διάστημα

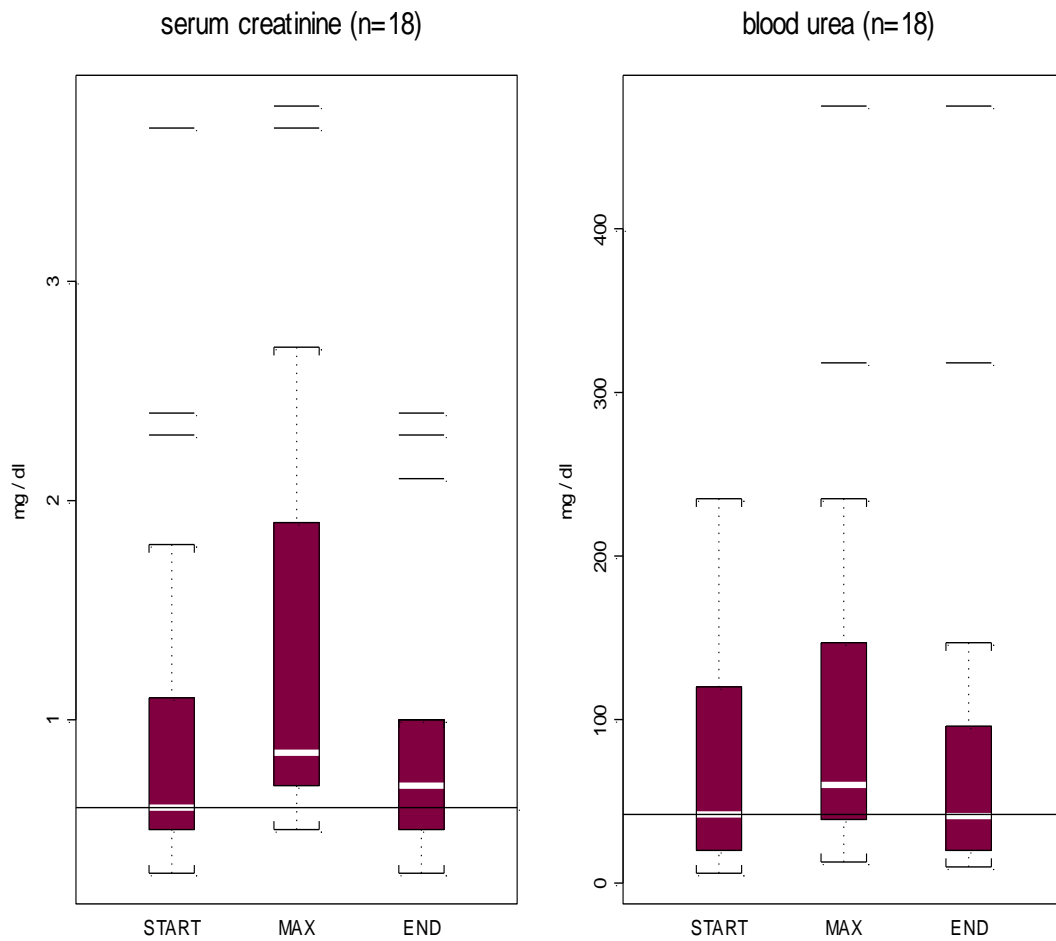
Χαρακτηριστικά ασθενών	Διάμεση τιμή (εύρος) ή N (%)
Δημογραφικά	
Ηλικία (έτη)	51 (18 – 79)
Φύλο (άρρεν)	12/17 (70)
APACHE II εισαγωγής στη ΜΕΘ	14 (7 – 35)
APACHE II έναρξης κολιστίνης	14 (6 – 22)
Συνοσηρότητα	
Κακοήθεια	2/17 (11)
Αιμοκάθαρση	2/17 (11)
Διαταραχές ουρογεννητικού	3/17 (18)
Καρδιακή δυσλειτουργία	5/17 (29)
Σακχαρώδης διαβήτης	5/17 (29)
Αναπνευστική δυσλειτουργία	5/17 (29)
Ηπατική ανεπάρκεια	1/17 (6)
Αιματολογικές διαταραχές	3/17 (18)
Νευρολογικές διαταραχές	8/17 (47)
Τραύμα	7/17 (41)
Μεταγγίσεις προϊόντων αίματος	15/17 (88)
Προηγηθείσα νοσηλεία	12/17 (70)
Προηγηθέν χειρουργείο	14/17 (82)
Προσθετικό υλικό	11/17 (64)
Προηγηθείσα λήψη αντιβιοτικών	17/17 (100)
Προηγηθείσα λήψη αντιμυκητιασικών	8/17 (47)
Θεραπεία με κορτικοειδή	9/17 (53)
Διάρκεια νοσηλείας (ημέρες)	152 (29 – 591)
Διάρκεια παραμονής στη ΜΕΘ (ημέρες)	70 (22 – 134)
Εστία λοίμωξης	
Πνευμονία	13/19 (68)
Βακτηριαμία	1/19 (5)
Ουρολοίμωξη	2/19 (11)
Μηνιγγίτιδα	2/19 (11)
Λοίμωξη χειρουργικού τραύματος	1/19 (5)
Παθογόνο μικρόβιο†	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	12/20 (60)
<i>Acinetobacter baumannii</i>	5/20 (25)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	2/20 (10)
<i>Enterobacter cloacae</i>	1/20 (5)
Θνητότητα	7/17 (41)

†Είκοσι στελέχη μικροβίων απομονώθηκαν από τα 19 επεισόδια λοιμώξεων (σε έναν ασθενή με πνευμονία απομονώθηκαν 2 στελέχη, *Klebsiella pneumoniae* και *Acinetobacter baumannii*).

Νεφροτοξικότητα. Το Σχήμα 4 απεικονίζει τα διαγράμματα πλαισίου των τιμών της κρεατινίνης του ορού και της ουρίας των ασθενών κατά την έναρξη χορήγησης ενδοφλέβιας κολιστίνης, τις μέγιστες τιμές κατά τη διάρκεια της αγωγής και τις τιμές στο τέλος της θεραπείας (ένας ασθενής που υποβαλλόταν σε αιμοκάθαρση πριν και κατά τη διάρκεια της θεραπείας με κολιστίνη δε συμπεριλήφθηκε στην ανάλυση). Η διάμεση τιμή της αρχικής κρεατινίνης ήταν 0,6 mg/dl. Σε σύγκριση με αυτή την τιμή, υπήρξε μια μικρή, μη στατιστικά σημαντική ($p=0,67$) αύξηση κατά 0,1 mg/dl της διάμεσης τιμής της κρεατινίνης στο τέλος της αγωγής. Η διάμεση τιμή των μέγιστων επιπέδων της κρεατινίνης που παρατηρήθηκε ήταν 0,85 mg/dl και διαπιστώθηκε ότι ήταν στατιστικά σημαντική η διαφορά και από τη διάμεση τιμή που παρατηρήθηκε στην έναρξη ($p<0.001$) και στο τέλος της θεραπείας ($p<0.001$). Η μέγιστη απόλυτη αύξηση της κρεατινίνης σε σύγκριση με τις αρχικές τιμές ήταν 1,4 mg/dl. Μόνο ένας ασθενής, βάσει ορισμού, εμφάνισε νεφροτοξικότητα.

Για την υποομάδα των 12 ασθενών με φυσιολογική κρεατινίνη ορού κατά την έναρξη της θεραπείας, οι διάμεσες τιμές της κρεατινίνης ορού στην έναρξη και στο τέλος της θεραπείας με ενδοφλέβια κολιστίνη ήταν 0,60 mg/dl και 0,55 mg/dl, αντίστοιχα. Επιπρόσθετα, στην ίδια υποομάδα των ασθενών, η διάμεση μέγιστη τιμή της κρεατινίνης ορού που παρατηρήθηκε κατά τη διάρκεια της αγωγής με κολιστίνη ήταν 0,80 mg/dl.

Σχήμα 4. Η κατανομή των επιπέδων της κρεατινίνης ορού και της ουρίας κατά την έναρξη (start) και στο τέλος (end) της θεραπείας με κολιστίνη, καθώς και η κατανομή της μέγιστης τιμής (max) [Η οριζόντια γραμμή εντός των πλαισίων αντιπροσωπεύει τη διάμεση αρχική τιμή της κρεατινίνης. Τα γραμμοσκιασμένα πλαίσια αντιπροσωπεύουν τις εργαστηριακές τιμές που περιλαμβάνονται μεταξύ του 25^{ου} και 75^{ου} εκατοστημορίου (ενδοτεταρτημοριακό εύρος, interquartile range). Οι διακεκομμένες γραμμές (γραμμές Whisker) που εκτείνονται πάνω και κάτω από το πλαίσιο αντιστοιχούν στην μέγιστη και ελάχιστη τιμή που όμως δεν είναι ακραία (βρίσκεται δηλαδή εντός 1,5 φορές το ενδοτεταρτημοριακό εύρος). Οποιαδήποτε ακραία τιμή εμφανίζεται ως "οριζόντια γραμμή"].



Κατά την έναρξη της αγωγής με ενδοφλέβια κολιστίνη η διάμεση τιμή της ουρίας ήταν 42 mg/dl. Η διάμεση μέγιστη τιμή που παρατηρήθηκε κατά τη διάρκεια της θεραπείας ήταν 60 mg/dl. Ωστόσο, κατά την ολοκλήρωση της θεραπείας η διάμεση τιμή της ουρίας επέστρεψε στα αρχικά επίπεδα (41 mg/dl).

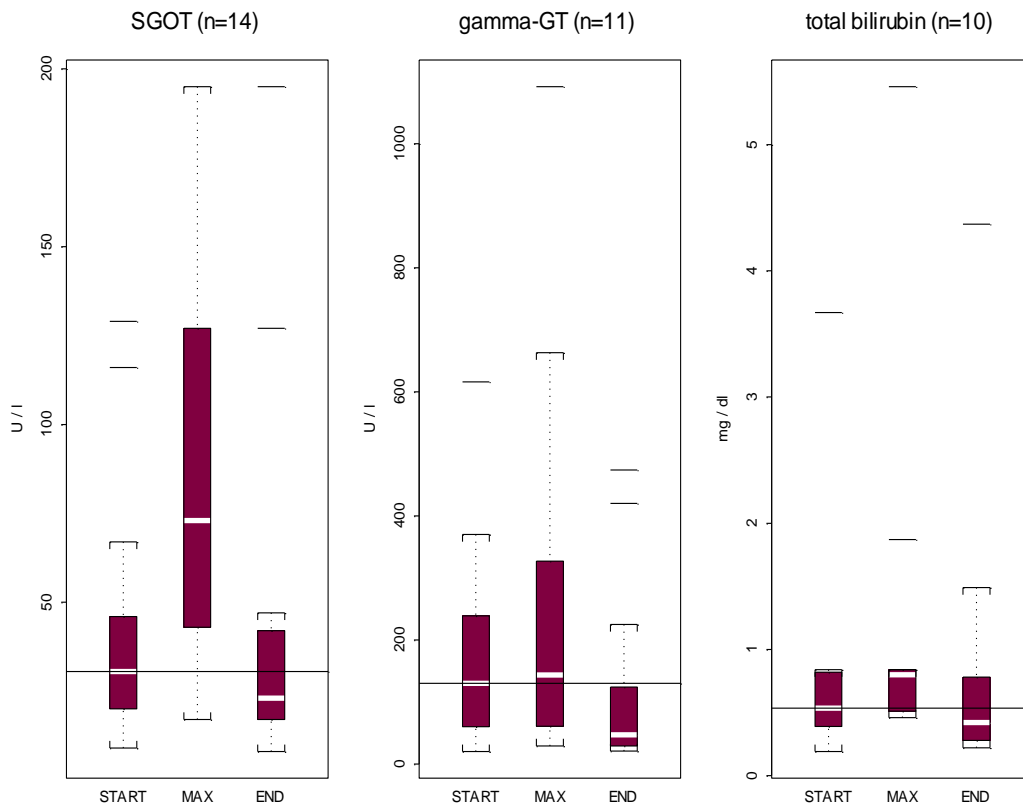
Κατά τη διάρκεια της αγωγής με ενδοφλέβια κολιστίνη, χορηγήθηκαν στους ασθενείς και άλλα δυνητικώς νεφροτοξικά φαρμάκα. Συγκεκριμένα, αμινογλυκοσίδες συγχορηγήθηκαν σε 12 σχήματα [διάμεση διάρκεια συγχορήγησης (\pm SD) 12,5 (\pm 16,8) ημέρες], τεϊκοπλανίνη σε 10 [διάμεση διάρκεια συγχορήγησης 16 (\pm 9) ημέρες], βανκομυκίνη σε 8 [διάμεση διάρκεια συγχορήγησης 23 (\pm 11,2) ημέρες], αμφοτερικίνη σε 4 [διάμεση διάρκεια συγχορήγησης 8 (\pm 9) ημέρες].

Μόνο ένας ασθενής είχε οξεία νεφρική ανεπάρκεια πριν από τη χορήγηση κολιστίνης. Αυτός ο ασθενής υπεβλήθη σε 13 συνεδρίες αιμοκάθαρσης. Μία ημέρα μετά την τελευταία συνεδρία, ξεκίνησε αγωγή με ενδοφλέβια κολιστίνη για την αντιμετώπιση πνευμονίας οφειλόμενη σε στέλεχος *Acinetobacter baumannii*, ευαίσθητο μόνο στην κολιστίνη και στη γενταμυκίνη. Εκτός από μια αύξηση της κρεατινίνης ορού (από 2,3 σε 2,7 mg/dl) την 5^η ημέρα της θεραπείας δεν παρατηρήθηκε άλλο σημείο νεφροτοξικότητας κατά τη διάρκεια

των 34 ημερών χορήγησης κολιστίνης (την 9^η ημέρα της αγωγής η κρεατινίνη επανήλθε σε φυσιολογικές τιμές).

Λοιπά εργαστηριακά δεδομένα. Η ανάλυση των δεδομένων στην υποομάδα των ασθενών για τους οποίους υπήρχαν διαθέσιμα στοιχεία έδειξε ότι η παρατεταμένη χορήγηση ενδοφλέβιας κολιστίνης δεν επέφερε ουσιαστικές αλλαγές στην ηπατική λειτουργία, όπως περιγράφεται στο σχήμα 5.

Σχήμα 5. Η κατανομή των δοκιμασιών της ηπατικής λειτουργίας (SGOT, γ-GT, και της ολικής χολερυθρίνης) κατά την έναρξη (start) και στο τέλος (end) της θεραπείας με κολιστίνη, καθώς και η κατανομή της μέγιστης τιμής (max). [Η οριζόντια γραμμή εντός των πλαισίων αντιπροσωπεύει τη διάμεση αρχική τιμή της κρεατινίνης. Τα γραμμοσκιασμένα πλαίσια αντιπροσωπεύουν τις εργαστηριακές τιμές που περιλαμβάνονται μεταξύ του 25^{ου} και 75^{ου} εκατοστημορίου (ενδοτεταρτημοριακό εύρος, interquartile range). Οι διακεκομμένες γραμμές (γραμμές Whisker) που εκτείνονται πάνω και κάτω από το πλαίσιο αντιστοιχούν στην μέγιστη και ελάχιστη τιμή που όμως δεν είναι ακραία (βρίσκεται δηλαδή εντός 1,5 φορές το ενδοτεταρτημοριακό εύρος). Οποιαδήποτε ακραία τιμή εμφανίζεται ως "οριζόντια γραμμή"].



Νευροτοξικότητα. Στους ασθενείς που έλαβαν παρατεταμένη θεραπεία με κολιστίνη δεν παρατηρήθηκε άπνοια ή άλλα νευρολογικά συμπτώματα. Τέσσερις ασθενείς είχαν διαγνωσθεί κλινικά με πολυνευροπάθεια ή/και μυοπάθεια, πριν ή κατά τη διάρκεια της θεραπείας με κολιστίνη. Ο πρώτος ασθενής εμφάνισε πολυνευροπάθεια την 25^η ημέρα της θεραπείας με ενδοφλέβια κολιστίνη και ενώ επιδεινώθηκε κλινικά την 27^η ημέρα, τα συμπτώματα σταδιακά υποχώρησαν παρόλο που συνεχίστηκε η χορήγηση της κολιστίνης για άλλες 11 ημέρες. Ωστόσο, δεν πραγματοποιήθηκε ηλεκτρομυογράφημα.

Ο δεύτερος ασθενής μεταφέρθηκε από άλλη ΜΕΘ με διάγνωση μυοπάθειας λόγω σήψης. Δεκαπέντε ημέρες μετά την είσοδό του, και ενώ τα συμπτώματα της μυοπάθειας βελτιώνονταν, ξεκίνησε αγωγή με ενδοφλέβια κολιστίνη. Η θεραπεία δεν επηρέασε τη σταδιακή βελτίωση. Υπεβλήθη σε ηλεκτρομυογράφημα την 21^η ημέρα που ανέδειξε ήπια κεντρική αισθητικοκινητική πολυνευροπάθεια και μυοπάθεια. Έλαβε κολιστίνη για συνολικά 52 ημέρες και ανάρρωσε πλήρως από τη νευροπάθεια. Ο τρίτος ασθενής ανέπτυξε πολυνευροπάθεια της ΜΕΘ μία εβδομάδα πριν από τη χορήγηση κολιστίνης και πάλι, ανάρρωσε σταδιακά παρόλη την αγωγή με κολιστίνη. Ο τέταρτος ασθενής μεταφέρθηκε από άλλη ΜΕΘ, όπου είχε αναπτύξει πολυνευροπάθεια της ΜΕΘ. Μόνο αυτός ο ασθενής παρουσίασε κλινικά μέτρια επιδείνωση της νευροπάθειας ενώ

λάμβανε κολιστίνη. Εντούτοις, έλαβε ενδοφλέβια κολιστίνη για συνολικά 35 ημέρες για την αντιμετώπιση πνευμονίας από στέλεχος *Pseudomonas aeruginosa* ευαίσθητο μόνο στην κολιστίνη. Η νευροπάθεια βελτιώθηκε κλινικά, σταδιακά μετά τη διακοπή της κολιστίνης.

B. ΠΡΟΟΠΤΙΚΗ ΜΕΛΕΤΗ

Είκοσι έξι ασθενείς συμπεριλήφθησαν αρχικά σ'αυτή τη μελέτη. Πέντε ασθενείς αποκλείστηκαν, με βάση το σχεδιασμό της μελέτης· 3 κατέληξαν πριν την ολοκλήρωση των 7 ημερών ενδοφλέβιας αγωγής με κολιστίνη, ενώ οι άλλοι δύο διακομίσθηκαν σε άλλο νοσοκομείο. Έτσι, αναλύθηκαν περαιτέρω 21 ασθενείς. Στον πίνακα 7 συνοψίζονται διάφορα δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά των αξιολογήσιμων ασθενών. Κανένας ασθενής δεν έπασχε από οξεία νεφρική ανεπάρκεια κατά την εισαγωγή του στο νοσοκομείο. Ένας ασθενής είχε υποβληθεί σε μεταμόσχευση νεφρού πριν από 12 χρόνια λόγω πολυκυστικών νεφρών. Αυτός ο ασθενής έλαβε 3 συνεδρίες αιμοκάθαρσης πριν από τη θεραπεία με κολιστίνη. Τελικώς κατέληξε από οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου, αφού είχε λάβει 7 ημέρες ενδοφλέβια κολιστίνη.

Πίνακας 7. Δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά των 21 αξιολογήσιμων ασθενών

Χαρακτηριστικά ασθενών	Μέση τιμή ± SD (εύρος) ή N (%)
Δημογραφικά	
Ηλικία (έτη)	67 ± 16 (30 - 91)
Φύλο (άρρεν)	12 (57%)
Συνοσηρότητα	
Κακοήθεια	4 (19%)
Καρδιακή δυσλειτουργία	15 (71%)
Αναπνευστική δυσλειτουργία	6 (29%)
Σακχαρώδης διαβήτης	5 (24%)
Διαταραχές ουρογεννητικού συστήματος	5 (24%)
Αιμοκάθαρση	1 (5%)
Ηπατίτιδα Β ή C	2 (10%)
AIDS	1 (5%)
Νευρολογικές διαταραχές	8 (38%)
Προηγηθείσα νοσηλεία εντός 3μήνου	13 (62%)
Προηγηθείσα χρήση αντιβιοτικών	20 (95%)
Θεραπεία με κορτικοειδή	4 (19%)
Μεταγγίσεις προϊόντων αίματος	11 (52%)
Ακτινοθεραπεία	1 (5%)
Προσθετικό υλικό	10 (48%)
Προηγηθέν χειρουργείο	14 (67%)
Εισαγωγή στη ΜΕΘ	17 (81%)
APACHE II score (την ημέρα εισαγωγής στη ΜΕΘ)	19 ± 5 (8 - 30)
APACHE II score (την ημέρα έναρξης της αγωγής με κολιστίνη)	19 ± 4 (12 - 14)
Μηχανική υποστήριξη της αναπνοής	15 (71%)
Διάρκεια μηχανική υποστήριξη της αναπνοής	14 ± 8 (4 - 30)
Διάρκεια παραμονής στη ΜΕΘ (ημέρες)	26 ± 11 (8 - 42)
Διάρκεια νοσηλείας (ημέρες)	53 ± 45 (18-189)

Χορήγηση κολιστίνης. Η μέση (\pm SD) και διάμεση ημερήσια δόση κολιστίνης που χορηγήθηκε στους 21 ασθενείς ήταν 5,5 (\pm 1,9) και 6 εκατομμύρια IU (εύρος, 3 – 9 εκατομμύρια IU). Η μέση (\pm SD) και διάμεση αθροιστική δόση του φαρμάκου ήταν 90,2 (\pm 52) και 72 εκατομμύρια IU (εύρος, 21 – 231 εκατομμύρια IU). Η διάρκεια της ενδοφλέβιας θεραπείας με κολιστίνη κυμάνθηκε από 7 – 54 ημέρες. Η μέση (\pm SD) και διάμεση διάρκεια χορήγησης ήταν 17,7 (\pm 11,7) και 15 ημέρες, αντίστοιχα. Στην υποομάδα των 8 ασθενών με κρεατινίνη ορού μεγαλύτερη από 1,2 mg/dl κατά την έναρξη της θεραπείας με κολιστίνη, η μέση (\pm SD) και διάμεση ημερήσια δόση του φαρμάκου ήταν 4,4 (\pm 2) και 3 εκατομμύρια IU (εύρος, 3 - 9 εκατομμύρια IU) και η μέση (\pm SD) και διάμεση διάρκεια χορήγησης ήταν 16,5 (\pm 7,6) και 17,5 ημέρες (εύρος, 7 - 29 ημέρες).

Συγχορηγούμενη αγωγή. Η πλειοψηφία των ασθενών που συμπεριλήφθησαν στη μελέτη έλαβαν ένα επιπλέον αντιβιοτικό με φάσμα εναντίον Gram-αρνητικών μικροοργανισμών ταυτόχρονα με την ενδοφλέβια κολιστίνη. Οι β-λακτάμες αποτελούσαν τα πιο συχνά χορηγούμενα αντιβιοτικά. Συγκεκριμένα, μεροπενέμη χορηγήθηκε σε 17 ασθενείς, πιπερακιλλίνη/ταζοβακτάμη σε 3 ασθενείς, κεφεπίμη σε 2 ασθενείς, και αμπικιλλίνη/σουλβακτάμη σε 1 ασθενή (2 ασθενείς έλαβαν δύο επιπλέον αντιβιοτικά σε διαφορετικές περιόδους κατά τη διάρκεια της χορήγησης της κολιστίνης).

Έκβαση των λοιμώξεων. Δεκαεπτά από τους 21 (81%) ασθενείς είχαν μικροβιολογικά τεκμηριωμένη λοίμωξη. Συνολικά, 23 διαφορετικά στελέχη πολυανθεκτικών Gram-αρνητικών μικροοργανισμών απομονώθηκαν από τους 17 ασθενείς με μικροβιολογικά τεκμηριωμένη λοίμωξη. Τα συχνότερα απομονωθέντα παθογόνα ήταν στελέχη *Acinetobacter baumannii* (12), ακολουθούμενα από στελέχη *Pseudomonas aeruginosa* (8), *Klebsiella pneumoniae* (2) και *Enterobacter cloacae* (1). Τέσσερις ασθενείς έλαβαν εμπειρική θεραπεία με ενδοφλέβια κολιστίνη δεδομένου ότι πολλοί από τους προηγούμενους συνδυασμούς αντιμικροβιακών παραγόντων δεν ήταν αποτελεσματικοί. Η πλειοψηφία των λοιμώξεων αφορούσε σε πνευμονίες (6 επεισόδια), βακτηραιμίες (4 επεισόδια) και ουρολοιμώξεις (3 επεισόδια). Κλινική ανταπόκριση της λοίμωξης (ίαση και βελτίωση) παρατηρήθηκε σε 11 από τους 21 ασθενείς (52,4%) [ίαση 6/21 ασθενείς (28,6%) και βελτίωση 5/21 ασθενείς (23,8%)]. Η θνητότητα της κοόρτης από οποιαδήποτε αιτία ήταν 47,6% (10/21 ασθενείς).

Νεφροτοξικότητα. Η μέση (\pm SD) και διάμεση τιμή της κρεατινίνης ορού που παρατηρήθηκε στους 21 ασθενείς την πρώτη ημέρα χορήγησης της κολιστίνης ήταν 1,1 (\pm 0,6) και 0,9 mg/dl (εύρος, 0,4 – 2,5 mg/dl). Κατά μέσο όρο, μια στατιστικά μη σημαντική αύξηση της κρεατινίνης ορού κατά 0,2 mg/dl παρατηρήθηκε στο τέλος της θεραπείας σε σύγκριση με τις αρχικές τιμές. Συγκεκριμένα, η μέση

(\pm SD) και διάμεση τιμή της κρεατινίνης στο τέλος της θεραπείας με κολιστίνη στον υπό μελέτη πληθυσμό ήταν 1,3 (\pm 1) και 1 mg/dl (εύρος, 0,5 – 3,8 mg/dl), αντίστοιχα.

Νεφροτοξικότητα (σύμφωνα με τον ορισμό) παρατηρήθηκε σε 3 από τους 21 ασθενείς (14,3%). Τα επίπεδα της κρεατινίνης ορού κατά την έναρξη και το τέλος της θεραπείας με κολιστίνη στην υποομάδα των 3 ασθενών που παρουσίασαν επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας κατά τη διάρκεια της θεραπείας ήταν 0,7 mg/dl και 3,5 mg/dl , 0,9 mg/dl και 3,1 mg/dl και 2,5 mg/dl και 3,8 mg/dl, αντίστοιχα. Δύο από αυτούς τους ασθενείς κατέληξαν. Ένας εξαιτίας καρδιογενούς καταπληξίας σχετιζόμενης με ρήξη μεσοκοιλιακού διαφράγματος ως επιπλοκή εμφράγματος μυοκαρδίου, και ο άλλος λόγω μεταστατικού καρκίνου. Είχαν λάβει κολιστίνη ενδοφλεβίως για 22 και 13 ημέρες για την αντιμετώπιση πνευμονίας και λοίμωξης από ενδαγγειακό καθετήρα αντίστοιχα, από στελέχη *Acinetobacter baumannii*. Μη στατιστικά σημαντική αύξηση των επιπέδων ουρίας αίματος παρατηρήθηκε κατά την ολοκλήρωση της αντιβιοτικής θεραπείας με ενδοφλέβια κολιστίνη σε σύγκριση με τα αρχικά επίπεδα στους υπό ανάλυση ασθενείς [μέση (\pm SD) και διάμεση αρχική τιμή, 74,3 (\pm 52,4) και 52 mg/dl (εύρος, 15 – 221) έναντι 93,3 (\pm 88,9) και 54 mg/dl (εύρος, 17 – 326), $p = 0,99$].

Παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ της χορηγούμενης αθροιστικής δόσης της κολιστίνης και της διαφοράς μεταξύ των επιπέδων της κρεατινίνης ορού στο τέλος και την έναρξη της θεραπείας ($r = 0,6$, $p = 0,004$ Spearman's test). Ωστόσο, δε βρέθηκε ανάλογη συσχέτιση μεταξύ της αθροιστικής δόσης της κολιστίνης και της διαφοράς μεταξύ των επιπέδων της ουρίας αίματος, στο τέλος και την αρχή της θεραπείας με κολιστίνη. Επιπρόσθετα, ούτε η μέση ημερήσια δόση κολιστίνης συσχετίστηκε με τη διαφορά της κρεατινίνης ορού και της ουρίας αίματος, στο τέλος και την έναρξη της θεραπείας.

Η μέση (\pm SD) τιμή της 24ωρης κρεατινίνης και του νατρίου των ούρων μετά από 7 ημέρες ενδοφλέβιας θεραπείας με κολιστίνη ήταν $0,8 (\pm 0,5)$ gr/24h (εύρος, $0,2 - 1,7$ gr/24h) και $297,7 (\pm 169,9)$ mmol/L (εύρος, $86 - 709$ mmol/L), αντίστοιχα. Επιπλέον, τα αποτελέσματα που προέκυψαν από την πρώτη μέτρηση (την 7^η ημέρα της θεραπείας με κολιστίνη) της 24ωρης κρεατινίνης και νατρίου των ούρων δεν ήταν στατιστικώς διαφορετικά μεταξύ του υποσυνόλου των ασθενών που ανέπτυξαν νεφροτοξικότητα σε σύγκριση με τους υπόλοιπους ασθενείς ($p = 0,96$ για την κρεατινίνη των ούρων και $p = 0,22$ για το νάτριο των ούρων), καθώς και μεταξύ των υποομάδων των ασθενών με κρεατινίνη ορού μικρότερη ή ίση με $1,2$ mg/dl και μεγαλύτερη από $1,2$ mg/dl ($p = 0,07$ για την κρεατινίνη των ούρων και $p = 0,45$ για το νάτριο των ούρων). Το

ίδιο αποτέλεσμα παρατηρήθηκε επίσης και για την τελευταία μέτρηση της 24ωρης κρεατινίνης και του νατρίου των ούρων, κατά τη διάρκεια της θεραπείας με κολιστίνη ($p = 0,26$ για την κρεατινίνη των ούρων και $p = 0,98$ για το νάτριο των ούρων) μεταξύ των ίδιων υποομάδων ασθενών.

Η μέση συγκέντρωση του νατρίου του ορού στο τέλος της θεραπείας με κολιστίνη μειώθηκε στατιστικά σημαντικά σε σύγκριση με την αρχική συγκέντρωση στον υπό μελέτη πληθυσμό [μέση (\pm SD) και διάμεση αρχική τιμή του νατρίου του ορού, 144,2 (\pm 6,9) και 143 mmol/L (εύρος, 132 – 157 mmol/L) έναντι 142,1 (\pm 6,1) και 141 mmol/L (εύρος, 132 – 155 mmol/L), $p = 0.04$]. Δε διαπιστώθηκε αντίστοιχη διαφορά στη συγκέντρωση του καλίου του ορού μεταξύ της αρχής και του τέλους της θεραπείας με κολιστίνη [μέση (\pm SD) και διάμεση αρχική τιμή καλίου ορού, 4,0 (\pm 0,6) και 3,9 mmol/L (εύρος, 2,7 – 5 mmol/L) έναντι 4,1 (\pm 0,5) και 4,2 mmol/L (εύρος, 3,2 – 5,2 mmol/L), $p = 0,4$]. Ενδείξεις νευροτοξικότητας καθώς και αντιδράσεων υπερευαισθησίας δεν παρατηρήθηκαν κατά τη διάρκεια της χορήγησης της ενδοφλέβιας κολιστίνης.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η επικράτηση Gram-αρνητικών βακτηρίων που παράγουν εκτεταμένου φάσματος β-λακταμάσες και μεταλλο-β-λακταμάσες (MBL) σε συνδυασμό με την έλλειψη ανάπτυξης νέων αντιμικροβιακών ουσιών αποτελούν διεθνώς μείζονες απειλές για τη δημόσια υγεία. Στελέχη *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* και *Klebsiella pneumoniae* που παρουσιάζουν ανθεκτικότητα σε σχεδόν όλα τα εμπορικά διαθέσιμα αντιβιοτικά, εκτός από τις πολυμυξίνες, αποτελούν πλέον κοινά παθογόνα νοσοκομειακών λοιμώξεων. Σε μια τέτοια εποχή, που παρατηρείται έντονα το φαινόμενο της ολοένα αυξανόμενης αντιμικροβιακής αντοχής επανεισήχθη η χρήση της κολιστίνης. Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα αυτού του αντιβιοτικού αμφισβητήθηκε κατά το παρελθόν, με αποτέλεσμα τον περιορισμό της χρήσης του, για πολλές δεκαετίες σε υποομάδες ασθενών, κυρίως εκείνων που πάσχουν από κυστική ίνωση. Ωστόσο, κάτω από τις επικρατούσες συνθήκες, η αναγκαιότητα της επαναχρησιμοποίησης της οδήγησε στη συσσώρευση πολύτιμης εμπειρίας σχετικά με το αντιβιοτικό αυτό. Η παρούσα μελέτη αποτελεί μια από τις πρώτες δημοσιευμένες σε έγκριτα περιοδικά της διεθνούς βιβλιογραφίας και τη μεγαλύτερη που έχει πραγματοποιηθεί στην Ελλάδα, σχετικά με την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια της ενδοφλέβιας κολιστίνης στην αντιμετώπιση λοιμώξεων από πολυανθεκτικούς μικροοργανισμούς.

Τα αποτελέσματά, τόσο από το αναδρομικό όσο και από το προοπτικό σκέλος της μελέτης, όσον αφορά στην αποτελεσματικότητα της ενδοφλέβιας κολιστίνης ως προς την αντιμετώπιση λοιμώξεων που οφείλονται σε πολυανθεκτικά Gram-αρνητικά μικρόβια ήταν ικανοποιητικά και συγκρίσιμα με αυτά άλλων πρόσφατων μελετών, όπως αυτές έχουν καταχωρηθεί στη διεθνή βιβλιογραφία ^{103, 104, 116, 121, 122}. Η κολιστίνη (με τη μορφή της κολιστιμεθάτης, CMS) δόθηκε ως θεραπευτικό σχήμα διάσωσης, όταν η θεραπεία με άλλους αντιμικροβιακούς παράγοντες είχε αποτύχει ή δεν υπήρχε άλλη εναλλακτική θεραπευτική επιλογή λόγω αντοχής. Συγκεκριμένα, στον υπό μελέτη πληθυσμό των 50 ασθενών της αναδρομικής μελέτης, το 80% εκ των οποίων είχε νοσηλευθεί σε ΜΕΘ και είχε μέση βαθμολογία APACHE II 16,1, παρατηρήθηκε κλινική ανταπόκριση σε ποσοστό 66,7% των περιπτώσεων. Επιπλέον, η καταγραφόμενη θνητότητα ήταν 24%, ποσοστό επίσης συγκρίσιμο με αυτό που έχει αναφερθεί σε άλλες δημοσιευμένες μελέτες σε ασθενείς με λοιμώξεις από πολυανθεκτικά Gram-αρνητικά βακτήρια, όπως είναι στελέχη *Pseudomonas aeruginosa* και *Acinetobacter baumannii* ^{123, 124}. Αντίστοιχα, στον πληθυσμό των 21 ασθενών της προοπτικής μελέτης, κλινική ανταπόκριση παρατηρήθηκε σε ποσοστό 52,4% και η παρατηρούμενη θνητότητα από οποιαδήποτε αιτία ήταν 47,6%.

Αναλυτικότερα, σε μια πρόσφατα δημοσιευμένη μελέτη 23 ασθενών με λοιμώξεις από πολυανθεκτικά στελέχη *Pseudomonas aeruginosa* για τις οποίες έλαβαν ενδοφλέβια αγωγή με κολιστίνη (CMS) η παρατηρηθείσα θνητότητα ήταν 61%, ενώ θετική κλινική έκβαση της λοίμωξης παρουσίασαν οι 14 από τους 23 ασθενείς ¹²¹. Επιπρόσθετα, η ανάλυση 60 περιπτώσεων νοσοκομειακών λοιμώξεων από στελέχη *Pseudomonas aeruginosa* και *Acinetobacter baumannii* ανθεκτικά στις αμινογλυκοσίδες, κεφαλοσπορίνες, κινολόνες, πενικιλλίνες, μονοβακτάμες και στην ιμιπενέμη ανέδειξε ότι η χορήγηση ενδοφλέβιας κολιστίνης οδήγησε σε κλινική ανταπόκριση σε ποσοστό 58% των ασθενών. Η θνητότητα σ' αυτό το πληθυσμό ανήλθε στο 37% (22 ασθενείς) ¹⁰³.

Μια ομάδα εντατικολόγων από την Ισπανία πραγματοποίησε μια συγκριτική μελέτη της αποτελεσματικότητας της ενδοφλέβιας κολιστίνης και της ενδοφλέβιας ιμιπενέμης ως προς τη θεραπεία επεισοδίων VAP από στελέχη *Acinetobacter baumannii*. Η χορηγούμενη αγωγή οδήγησε σε κλινική ίαση σε ποσοστό 57% τόσο στην ομάδα των ασθενών που έλαβε κολιστίνη (12/21 ασθενείς), όσο και στην ομάδα που έλαβε ιμιπενέμη (8/14 ασθενείς). Επιπλέον, δεν παρατηρήθηκε ουσιαστική διαφορά στα ποσοστά της θνητότητας από οποιαδήποτε αιτία καθώς και της θνητότητας της σχετιζόμενης με τη λοίμωξη μεταξύ των δύο συγκρινόμενων ομάδων (61,9% έναντι 64,2% και 38% έναντι 35,7%, αντίστοιχα) ¹⁰². Μια σημαντική

παρατήρηση ωστόσο, είναι ότι η δοσολογία και η διάρκεια της χορήγησης της κολιστίνης ποικίλλει μεταξύ των δημοσιευμένων μελετών.

Μια ενδιαφέρουσα διαπίστωση της πολυπαραγοντικής ανάλυσης στην παρούσα μελέτη ήταν η ανεύρεση ότι η χαμηλή θερμοκρασία του ασθενούς κατά την εισαγωγή του στο νοσοκομείο αποτελούσε ανεξάρτητο παράγοντα που σχετιζόταν με αυξημένη θνητότητα. Είναι γνωστό ότι σε ασθενείς με σήψη, η υποθερμία συνδέεται με χειρότερη έκβαση. Συγκεκριμένα, σε μια μελέτη εξετάσθηκε η σχέση μεταξύ των μεταβολών της θερμοκρασίας του σώματος βαρέως πασχόντων ασθενών και της θνητότητας. Οι ασθενείς με σηπτική καταπληξία είχαν υψηλότερη θνητότητα αν είχαν υποθερμία ($\leq 36^{\circ}\text{C}$) από ότι αν είχαν πυρετό ($\geq 38,3^{\circ}\text{C}$) (80% έναντι 50%, $p < 0,01$). Οι ερευνητές κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι τόσο η υποθερμία όσο και ο πυρετός σχετίζονται με αυξημένη νοσηρότητα και θνητότητα, ωστόσο, οι ασθενείς με υποθερμία έχουν χειρότερη πρόγνωση από εκείνους με πυρετό ¹²⁵. Η ανάλυσή μας δείχνει ότι η θερμοκρασία κατά την εισαγωγή του ασθενή στο νοσοκομείο μπορεί να έχει προγνωστική αξία, διαπίστωση που χρήζει όμως περαιτέρω διερεύνησης.

Αν και οι περισσότερες μελέτες ή περιπτώσεις ασθενών που έχουν δημοσιευτεί μέχρι το 1983 δεν περιλαμβάνουν ορισμούς για τη

νεφροτοξικότητα, η αρχική εμπειρία με τη χρήση των πολυμυξινών, κυρίως της κολιστίνης, αποκάλυψε σχετικά υψηλή συχνότητα εμφάνισης νεφροτοξικότητας. Ωστόσο, η πλειοψηφία των δημοσιευμένων μελετών στην παλαιά βιβλιογραφία αναφέρονται στην ενδομυϊκή χορήγηση κολιστίνης ^{21, 100, 126}. Συγκεκριμένα, η αναφερθείσα συχνότητα εμφάνισης νεφροτοξικότητας ήταν 36% σε μια μελέτη ασθενών με προϋπάρχουσα οξεία ή χρόνια νεφρική νόσο και 20,2% σε μια άλλη μελέτη 288 ασθενών ^{21, 126}. Σε άλλες τρεις μελέτες χορηγήθηκε ενδοφλεβίως κολιστίνη για τη θεραπεία ασθενών με λοιμώξεις από Gram-αρνητικά βακτήρια συμπεριλαμβανομένων ουρολοιμώξεων, πνευμονιών και επεισοδίων σηψαιμίας ^{113, 127, 128}. Οι μελέτες αυτές αναφέρονταν σε 48, 23 και 8 ασθενείς, αντίστοιχα· 10,5% των ασθενών εμφάνισε παρατεταμένη αύξηση των επιπέδων αζώτου ουρίας ορού (BUN) (μέση αύξηση 50 mg/dl) ¹¹³, 26,1% των ασθενών παρουσίασαν νεφρική ανεπάρκεια κατά τη διάρκεια της θεραπείας ¹²⁸ και το 50% είχε πτώση στην κάθαρση της κρεατινίνης (εύρος πτώσης από 16,5 μέχρι 38 ml/min) και αύξηση των επιπέδων της κρεατινίνης ορού (εύρος τιμών από 0,2 μέχρι 2 mg/dl) ¹²⁷.

Ένα ενδιαφέρον εύρημα κατά την ανασκόπηση της παλαιότερης βιβλιογραφίας όσον αφορά στην τοξικότητα της κολιστίνης είναι ο σχετικά μεγάλος αριθμός αναφορών ασθενών που εμφάνισαν νεφροτοξικότητα κατά τη διάρκεια της θεραπείας με κολιστίνη. Ένα

σημείο ωστόσο που αξίζει να τονιστεί είναι ότι στις περισσότερες από αυτές τις περιπτώσεις, η συνολική ημερήσια δόση της κολιστίνης ξεπερνούσε κατά πολύ την συνιστώμενη δόση ^{20, 22, 105, 129-131}.

Το 1969, οι Ryan et al. δημοσίευσαν την περίπτωση ενός προηγουμένως υγιούς παιδιού 4 ετών με επίμονο πυρετό μετά από σκληροκοειδεκτομή το οποίο κατέληξε λόγω καρδιακής ανακοπής. Το παιδί είχε λάβει αγωγή με κολιστίνη ενδομυϊκά λόγω της απομόνωσης στελεχών *Pseudomonas aeruginosa* και *Escherichia coli* από το χειρουργικό παρασκεύασμα. Ο ασθενής ανέπτυξε οξεία σκληροκοειδική νέκρωση (επιβεβαιωμένη ιστολογικά) και άπνοια που απαιτούσε μηχανική υποστήριξη της αναπνοής. Ωστόσο, στην περίπτωση αυτή η δοσολογία της χορηγούμενης κολιστίνης ήταν 30 mg/kg βάρους σώματος κάθε έξι ώρες (120 mg/kg/ημέρα), ενώ η συνιστώμενη δόση είναι 2,5 – 5 mg/kg/ημέρα ²².

Κατά τη διάρκεια περίπου των τελευταίων δέκα ετών, η κολιστίνη επανεισήχθη στην κλινική πράξη, κυρίως στις ΜΕΘ, ως αντιμικροβιακή αγωγή σε ασθενείς με πολυανθεκτικές Gram-αρνητικές λοιμώξεις. Τα δεδομένα από τις πρόσφατες μελέτες, συμπεριλαμβανομένων και των μελετών της παρούσας διατριβής, δεν επιβεβαιώνουν τα υψηλά ποσοστά νεφροτοξικότητας που είχαν αναφερθεί στο παρελθόν ^{91, 104, 121}. Συγκεκριμένα, στο αναδρομικό σκέλος της μελέτης 4 από τους 50 ασθενείς εμφάνισαν

νεφροτοξικότητα (8%). Είναι αξιοσημείωτο ότι σε αυτή τη μελέτη διαπιστώθηκε, κατά μέσο όρο, μείωση της κρεατινίνης ορού στο τέλος της θεραπείας με κολιστίνη σε σύγκριση με τα αρχικά επίπεδα. Το 1962, οι Fekety et al. είχαν καταλήξει σε μια παρόμοια παρατήρηση σχετικά με τα επίπεδα του αζώτου ουρίας ορού σε 48 ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με κολιστίνη ¹¹³. Επίσης, και στη μελέτη του υποσυνόλου των ασθενών που έλαβαν ενδοφλέβια κολιστίνη για περισσότερο από 4 εβδομάδες δεν παρατηρήθηκε σημαντική επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας, ιδίως σε αυτούς με φυσιολογική αρχική τιμή κρεατινίνης ορού. Επιπλέον, στην ομάδα των ασθενών με προϋπάρχουσα χρόνια νεφρική δυσλειτουργία η μακράς διάρκειας χορήγηση του φαρμάκου δεν επηρέασε περισσότερο τη νεφρική τους λειτουργία. Η παρατηρούμενη αύξηση στις τιμές της κρεατινίνης ορού στο τέλος της θεραπείας (0,1 mg/dl αύξηση στη διάμεση τιμή της αρχικής κρεατινίνης) δεν μπορεί να αποδοθεί μόνο στην παρατεταμένη χορήγηση κολιστίνης καθώς και άλλοι παράγοντες μπορεί να επηρέασαν τη νεφρική λειτουργία, όπως είναι η συγχορήγηση άλλων δυνητικά νεφροτοξικών ουσιών και η σήψη per se.

Στην προοπτική μελέτη της αξιολόγησης του κινδύνου ανάπτυξης νεφροτοξικότητας με τη χρήση ενδοφλέβιας κολιστίνης, τρεις από τους 21 ασθενείς (14,3%) ανέπτυξαν νεφροτοξικότητα κατά την ενδοφλέβια χορήγηση κολιστίνης σε διάμεση δόση 6 εκατομμυρίων

IU για διάμεση διάρκεια 13 ημερών. Παρά το γεγονός ότι, ο ορισμός της νεφροτοξικότητας δεν είναι απόλυτα τυποποιημένος μεταξύ των δημοσιευμένων μελετών, δυο από αυτές οι οποίες διεξήχθησαν αποκλειστικά σε ΜΕΘ και χρησιμοποίησαν ενδοφλέβια κολιστίνη, ανέφεραν ότι η παρατηρηθείσα νεφροτοξικότητα ήταν 14% ¹⁰⁴ και 18,6% ⁹¹, ποσοστά που συγκρίνονται με αυτά των δικών μας μελετών. Επιπλέον, στην ήδη αναφερθείσα μελέτη από την Ισπανία που συνέκρινε δύο θεραπευτικές προσεγγίσεις, την ενδοφλέβια κολιστίνη έναντι της ενδοφλέβιας ιμιπενέμης στη θεραπεία επεισοδίων VAP από στελέχη *Acinetobacter baumannii*, νεφροτοξικότητα εμφανίστηκε στο 24% και 42% των ασθενών, αντίστοιχα ¹⁰². Επίσης, σε μια μελέτη που πραγματοποιήθηκε σε νοσοκομείο του Τέξας, η νεφροτοξικότητα μεταξύ των ασθενών με νεοπλασίες, που έλαβαν αγωγή με κολιστίνη δε διέφερε από αυτή των ασθενών που έλαβαν αγωγή με άλλους αντιμικροβιακούς παράγοντες (κινολόνη ή β-λακτάμη με ή χωρίς αμινογλυκοσίδη) ¹³². Τέλος, η προοπτική μελέτη ανέδειξε μια στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ της αθροιστικής δόσης της χορηγούμενης κολιστίνης και της διαφοράς μεταξύ των τιμών της κρεατινίνης του ορού κατά το τέλος και την αρχή της θεραπείας με κολιστίνη ($r = 0,6$, $p = 0,004$). Η συσχέτιση αυτή περιγράφηκε προσφάτως και σε μια μελέτη από τις ΗΠΑ ¹³³. Υποθετικά, η βράχυνση της διάρκειας της χορήγησης της κολιστίνης θα μπορούσε να βοηθήσει στη μείωση της συχνότητας εμφάνισης νεφροτοξικότητας.

Υπάρχουν αρκετές πιθανές εξηγήσεις για την ασυμφωνία που υπάρχει σχετικά με τη συχνότητα της νεφροτοξικότητας που οφείλεται στη χορήγηση κολιστίνης μεταξύ των παλαιότερων και των σύγχρονων μελετών. Η έλλειψη κοινών κριτηρίων ορισμού της νεφροτοξικότητας μεταξύ των μελετών δεν αρκεί για να δικαιολογήσει τόσο σημαντικές αποκλίσεις. Μία πιθανή εξήγηση αποτελεί το γεγονός ότι η υποστηρικτική αγωγή των βαρέως πασχόντων ασθενών, με ιδιαίτερη έμφαση στα επίπεδα ενυδάτωσης, έχει βελτιωθεί κατά πολύ σήμερα. Επιπλέον, η προηγουμένως εδραιωμένη άποψη σχετικά με την υψηλή συχνότητα εμφάνισης νεφροτοξικότητας από τη χρήση κολιστίνης, έχει οδηγήσει σε επαγρύπνηση της ιατρικής κοινότητας, με αποτέλεσμα την ενδελεχή παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας και των παραγόντων που την επηρεάζουν. Η συγχορήγηση άλλων νεφροτοξικών ουσιών συνήθως αποφεύγεται σήμερα (νεφροτοξικά αντιβιοτικά, μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη, ενδοφλέβια σκιαγραφικά), ενώ σε νεφρική δυσλειτουργία γίνεται άμεσα τροποποίηση της δοσολογίας της κολιστίνης. Τέλος, τα σκευάσματα της κολιστίνης που χρησιμοποιούνται σήμερα περιέχουν λιγότερες χημικές προσμίξεις.

Στη μελέτη μας, η πλειοψηφία των ασθενών, ταυτόχρονα με την ενδοφλέβια κολιστίνη έλαβε και άλλους αντιμικροβιακούς παράγοντες με φάσμα εναντίον Gram-αρνητικών βακτηρίων, παρά την παρατηρηθείσα *in vitro* αντοχή, συγκεκριμένα β-λακτάμες

(μεροπενέμη, αμπικιλλίνη/σουλβακτάμη), αμινογλυκοσίδες (αμικασίνη και γενταμυκίνη) και κινολόνες (σιπροφλοξασίνη). Η επίδραση της συνδυαστικής αντιμικροβιακής θεραπείας είναι ασαφής, αν και η ευεργετική της δράση δεν μπορεί να αποκλειστεί ¹³⁴. Λίγες πειραματικές και κλινικές μελέτες αναφέρονται στη διεθνή βιβλιογραφία σχετικά με τη συνεργιστική δράση της κολιστίνης με άλλες αντιμικροβιακές ουσίες, όπως οι β-λακτάμες, η ριφαμπικίνη, η αμικασίνη, η γενταμυκίνη, η τριμεθοπρίμη/σουλφαμεθοξαζόλη, η σιπροφλοξασίνη, η σουλβακτάμη και προσφάτως η τιγκεκυκλίνη ¹³⁵⁻¹⁴². Μία κλινική δοκιμή της αποτελεσματικότητας της κολιστίνης σε πνευμονίες από στελέχη *Pseudomonas aeruginosa* σε ασθενείς με κυστική ίνωση έδειξε ότι ο συνδυασμός της κολιστίνης με ένα αντιψευδομοναδικό αντιβιοτικό (πιπερακιλλίνη, κεφταζιδίμη, σιπροφλοξασίνη και ιμιπενέμη) ήταν πιο αποτελεσματικός από ότι η μονοθεραπεία με κολιστίνη ²³. Επίσης, ο συνδυασμός κολιστίνης, ριφαμπικίνης και αμικασίνης οδήγησε τόσο σε in vitro συνέργεια όσο και σε κλινική ίαση ενός ανοσοκατασταλμένου ασθενούς με πνευμονικό και περιεδρικό απόστημα από πολυανθεκτικό στέλεχος *Pseudomonas aeruginosa* ¹⁴². Ο συνδυασμός ιμιπενέμης και κολιστίνης παρουσίασε έντονα βακτηριοκτόνο δράση in vitro, έναντι 30 πολυανθεκτικών κλινικών στελεχών *Acinetobacter baumannii* (ευαίσθητα στην κολιστίνη) σε μια πρόσφατα δημοσιευμένη πειραματική μελέτη. Στην ίδια μελέτη η προσθήκη σουλβακτάμης στον συνδυασμό μεροπενέμης και κολιστίνης ήταν συνεργιστική σε

ποσοστό 96,7% των στελεχών *Acinetobacter baumannii*¹⁴³. Τα δεδομένα όσον αφορά στη δράση του συνδυασμού της κολιστίνης με την τιγκεκυκλίνη σε στελέχη *Acinetobacter baumannii* είναι αντιφατικά· έχει περιγραφεί τόσο αδιάφορη όσο και συνεργιστική δράση^{136, 144}.

Η παρούσα ερευνητική εργασία δε στερείται περιορισμών παρά την προσπάθεια σωστού σχεδιασμού. Τόσο στο αναδρομικό όσο και στο προοπτικό σκέλος της διατριβής, κύριο μειονέκτημα είναι η έλλειψη ομάδας ελέγχου για τη σύγκριση των αποτελεσμάτων, συμπεριλαμβανομένων της θνητότητας, της αποτελεσματικότητας της χορηγούμενης κολιστίνης και της νεφροτοξικότητας. Επίσης, το γεγονός ότι ένα σημαντικό ποσοστό των ασθενών μας έλαβε και άλλους αντιμικροβιακούς παράγοντες με δράση εναντίον Gram-αρνητικών βακίλλων καθώς και άλλα δυνητικά νεφροτοξικά φάρμακα μπορεί να προκαλέσει σύγχυση κατά την εξαγωγή των συμπερασμάτων· συγκεκριμένα υπερεκτίμηση της αποδιδόμενης στην κολιστίνη νεφροτοξικότητας αλλά και της αποτελεσματικότητας. Ιδανικά, για την εκτίμηση των ανεπιθύμητων ενεργειών και της αποτελεσματικότητας της κολιστίνης, επιβάλλεται η διενέργεια καλά σχεδιασμένων τυχαιοποιημένων κλινικών μελετών ασθενών που λαμβάνουν κολιστίνη ή άλλο αντιβιοτικό. Ωστόσο, το γεγονός ότι η κολιστίνη σήμερα χορηγείται κυρίως σε ασθενείς με λοιμώξεις από μικρόβια ανθεκτικά σε όλα τα άλλα διαθέσιμα αντιβιοτικά ή στις

περιπτώσεις που έχει αποτύχει η προηγούμενη αντιμικροβιακή θεραπεία δυσχεραίνει την πραγματοποίηση τέτοιων μελετών.

Όπως είναι γνωστό, η Ελλάδα βρίσκεται μεταξύ των χωρών με τη μεγαλύτερη συχνότητα ανθεκτικών στα αντιβιοτικά στελεχών, φαινόμενο που αποτελεί εξαιρετικά σοβαρή απειλή για τη Δημόσια Υγεία. Στα Ελληνικά νοσοκομεία, σε αντίθεση με τα νοσοκομεία της υπόλοιπης Ευρώπης, που χαρακτηρίζονται από τη συνεχή σχετική αύξηση της συχνότητας απομόνωσης Gram θετικών μικροβίων και κυρίως στελεχών *Staphylococcus aureus* και εντεροκόκκων, παρατηρείται συνεχής σχετική αύξηση των Gram αρνητικών μικροοργανισμών, και κυρίως των ειδών *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* και *Klebsiella pneumoniae*. Όσον αφορά σε μικροοργανισμούς που απομονώθηκαν από βακτηραιμιές, όπως καταγράφηκαν στο WHONET το 1^ο εξάμηνο του 2010 στην Ελλάδα παρατηρήθηκε ότι:

- Στις ΜΕΘ το 96,2% και το 84,4% των στελεχών *Acinetobacter baumannii* ήταν ανθεκτικό στην ιμιπενέμη και στη μεροπενέμη, αντίστοιχα.
- Το 36,5% των στελεχών *Pseudomonas aeruginosa* ήταν ανθεκτικό στην ιμιπενέμη στις παθολογικές κλινικές, το 44,8% στις χειρουργικές και το 63,9% στις ΜΕΘ.

- Το 40,3% και το 32,2% των στελεχών *Klebsiella pneumoniae* ήταν ανθεκτικό στην ιμιπενέμη και στη μεροπενέμη αντίστοιχα στις παθολογικές κλινικές, το 49,5% και το 40,2% στις χειρουργικές και το 80,5% και 63,7% στις ΜΕΘ.

Αξίζει ακόμα να σημειωθεί ότι στην Ελλάδα έχουν ήδη απομονωθεί στελέχη *Klebsiella pneumoniae* ανθεκτικά στις καρβαπενέμες (KPC)¹⁴⁵. Στην ιδιαίτερη αυτή κατάσταση που επικρατεί στα ελληνικά νοσοκομεία και με δεδομένο την ολοένα αυξανόμενη αντοχή στα διαθέσιμα αντιβιοτικά καθώς και τις περιορισμένες προοπτικές για την ανάπτυξη νέων αντιμικροβιακών παραγόντων στο εγγύς μέλλον, η κολιστίνη αποτελεί την τελευταία εναλλακτική θεραπευτική επιλογή. Από τη γνώση που αποκομίστηκε από την εκπόνηση της παρούσας διατριβής συμπεραίνουμε ότι η κολιστίνη είναι ένα αποτελεσματικό και σχετικά ασφαλές φάρμακο για την αντιμετώπιση ασθενών με λοιμώξεις από πολυανθεκτικούς Gram-αρνητικούς μικροοργανισμούς.

Στον αρχικό σχεδιασμό της παρούσας διατριβής συμπεριλαμβάνετο η μελέτη των φαρμακοκινητικών/φαρμακοδυναμικών ιδιοτήτων της ενδοφλέβιας CMS. Ωστόσο, αυτό δεν ήταν εφικτό για τον εξής λόγο. Όπως αναφέρθηκε στην εισαγωγή, τα χορηγούμενα σκευάσματα που χρησιμοποιούνται σήμερα περιέχουν κολιστιμεθάτη (CMS). Η κολιστιμεθάτη όμως, υδρολύεται *in vitro* και *in vivo* σε κολιστίνη και σε μια σειρά από παράγωγα. Οι μέθοδοι που έχουν χρησιμοποιηθεί

στο παρελθόν για την αξιολόγηση των φαρμακοκινητικών/φαρμακοδυναμικών παραμέτρων της κολιστιμεθάτης δεν είχαν τη δυνατότητα να ξεχωρίσουν αφενός την κολιστιμεθάτη από την κολιστίνη που παράγεται από την υδρόλυση της κολιστιμεθάτης, και αφετέρου την κολιστίνη που υπάρχει στο δείγμα τη στιγμή της συλλογής, από αυτή που σχηματίζεται *in vitro* από την υδρόλυση της κολιστιμεθάτης κατά τη διενέργεια της μεθόδου ¹⁴⁶. Δεδομένων των περιορισμών αυτών, η περαιτέρω μελέτη των φαρμακοκινητικών/φαρμακοδυναμικών ιδιοτήτων της ενδοφλέβιας κολιστίνης δεν υλοποιήθηκε διότι πιθανώς θα κατέληγε σε ανακριβή αποτελέσματα.

Εν κατακλείδι, η ενδοφλέβια κολιστίνη αποτελεί μία ασφαλή και αποτελεσματική θεραπευτική παρέμβαση σε περιπτώσεις σοβαρών νοσοκομειακών λοιμώξεων που οφείλονται σε πολυανθεκτικά Gram-αρνητικά βακτήρια. Ο περιορισμός της αλόγιστης χρήσης του συγκεκριμένου αντιβιοτικού με την επιβολή ειδικών μέτρων, αποτελεί επιτακτική ανάγκη έτσι ώστε να μειωθεί το ποσοστό της εμφάνισης βακτηριδίων ανθεκτικών και στην κολιστίνη.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η κολιστίνη, ένα αντιβιοτικό που είχε εγκαταληφθεί για πολλά χρόνια εξαιτίας της τοξικότητάς της, πρόσφατα επανεισήχθη στην κλινική πράξη λόγω της επικράτησης πολυανθεκτικών Gram-αρνητικών βακτηρίων και της έλλειψης νέων αντιβιοτικών. Ωστόσο, νέα δημοσιευμένα δεδομένα σχετικά με την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητά της στην αντιμετώπιση ασθενών με σοβαρές νοσοκομειακές λοιμώξεις λείπουν από τη διεθνή και Ελληνική βιβλιογραφία. Σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν η επαναξιολόγηση της χρήσης της κολιστίνης στη θεραπεία λοιμώξεων κυρίως από στελέχη *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* και *Klebsiella pneumoniae* μέσω μιας αναδρομικής και μιας προοπτικής μελέτης ασθενών.

Στο νοσοκομείο «Ερρίκος Ντυνάν», ένα τριτοβάθμιο νοσοκομείο 450 κλινών πραγματοποιήθηκε μία αναδρομική μελέτη κοόρτης (cohort). Μελετήθηκαν οι ασθενείς που νοσηλεύθηκαν το χρονικό διάστημα από την 1η Οκτωβρίου 2000 μέχρι τις 31 Ιανουαρίου 2004 και έλαβαν αγωγή με ενδοφλέβια κολιστίνη για τουλάχιστον 72 ώρες. Πρωτεύον καταληκτικό σημείο της μελέτης ορίστηκε η ενδονοσοκομειακή θνητότητα· δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία ορίστηκαν η κλινική έκβαση της λοίμωξης και η εμφάνιση νεφροτοξικότητας.

Στην αναδρομική αυτή μελέτη, 50 ασθενείς έλαβαν ενδοφλέβια κολιστίνη για την αντιμετώπιση 54 επεισοδίων λοιμώξεων από πολυανθεκτικά Gram-αρνητικά βακτήρια. Η μέση (διάμεση) ημερήσια δόση κολιστίνης ήταν 4,5 (3) εκατομμύρια IU και η μέση (διάμεση) διάρκεια χορήγησης ήταν 21,3 (16,5) ημέρες. Η πλειονότητα των λοιμώξεων αφορούσε σε νοσοκομειακές πνευμονίες (33,3%), ακολουθούμενη από βακτηραιμίες (27,8%), ουρολοιμώξεις (11,1%) και ενδοκοιλιακές λοιμώξεις (11,1%). Τα υπεύθυνα παθογόνα μικρόβια που απομονώθηκαν ήταν στελέχη *Acinetobacter baumannii* (51,9%), *Pseudomonas aeruginosa* (42,6%) και *Klebsiella pneumoniae* (3,7%) (από έναν ασθενή δεν απομονώθηκε παθογόνο μικρόβιο). Η θνητότητα των υπό μελέτη ασθενών ήταν 24% (12/50 ασθενείς). Κλινική ανταπόκριση της λοίμωξης (ίαση και βελτίωση) παρατηρήθηκε σε ποσοστό 66,7% (36/54 επεισόδια λοιμώξεων). Στους υπό μελέτη ασθενείς παρατηρήθηκε μείωση των επιπέδων κρεατινίνης ορού στο τέλος της θεραπείας με CMS κατά μέσο όρο 0,2 ($\pm 1,3$) mg/dl σε σύγκριση με τις τιμές αναφοράς. Επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας παρατηρήθηκε σε 4 από τους 50 ασθενείς (8%). Η πολυπαραγοντική ανάλυση ανέδειξε μόνο την ηλικία (OR= 1,059, 95%CI = 1,004 - 1,118) και τη θερμοκρασία του ασθενούς κατά την εισαγωγή του στο νοσοκομείο (OR= 0,383, 95%CI = 0,148 - 0,991) ως ανεξάρτητους προγνωστικούς παράγοντες που σχετιζόνταν με αυξημένη θνητότητα.

Μελετήθηκαν περαιτέρω 19 επεισόδια λοιμώξεων σε 17 ασθενείς τα οποία αντιμετωπίστηκαν με παρατεταμένη χορήγηση κολιστίνης (περισσότερο από 4 εβδομάδες). Η μέση διάρκεια (\pm SD) χορήγησης κολιστίνης ήταν 43,4 (\pm 14,6) ημέρες, ενώ η μέση ημερήσια δοσολογία ήταν 4,4 (\pm 2,1) εκατομμύρια IU. Η μέση διάρκεια (\pm SD) χορήγησης ενδοφλέβιας κολιστίνης ήταν 43,4 (\pm 14,6) ημέρες, ενώ η μέση ημερήσια δοσολογία ήταν 4,4 (\pm 2,1) εκατομμύρια IU και η μέση αθροιστική δόση ενδοφλέβιας κολιστίνης ήταν 190,4 (\pm 91) εκατομμύρια IU. Η διάμεση τιμή της κρεατινίνης αυξήθηκε κατά 0,25 mg/dl κατά τη διάρκεια της θεραπείας σε σύγκριση με την αρχική τιμή ($p < 0,001$) αλλά στο τέλος της θεραπείας επανήλθε σχεδόν στα αρχικά επίπεδα (αυξημένη κατά 0,1 mg/dl, $p = 0,67$).

Μια νέα προοπτική μελέτη κοόρτης (cohort) διεξήχθη επίσης στο νοσοκομείο "Ερρίκος Ντυνάν" με σκοπό να διερευνήσει την αποδιδόμενη στην κολιστίνη εμφάνιση νεφροτοξικότητας. Ασθενείς που έλαβαν αγωγή με ενδοφλέβια κολιστίνη για τουλάχιστον 7 ημέρες, για την αντιμετώπιση λοιμώξεων από πολυανθεκτικά Gram-αρνητικά βακτήρια συμπεριλήφθησαν στη μελέτη. Η εμφάνιση νεφροτοξικότητας μέσω εκτιμήσεων της κρεατινίνης ορού, της ουρίας αίματος, των ηλεκτρολυτών ορού, της γενικής ούρων και της κρεατινίνης και του νατρίου ούρων 24ώρου ήταν το πρωτεύον καταληκτικό σημείο της μελέτης.

Εικοσι-ένας ασθενείς συμπεριλήφθησαν στην προοπτική μελέτη. Η μέση (\pm SD)/διάμεση ημερήσια δόση κολιστίνης που χορηγήθηκε στους ασθενείς ήταν 5,5 (\pm 1,9)/6 εκατομμύρια IU και η μέση (\pm SD)/διάμεση αθροιστική δόση του φαρμάκου ήταν 90,2 (\pm 52)/72 εκατομμύρια IU. Η διάρκεια της ενδοφλέβιας θεραπείας με κολιστίνη κυμάνθηκε από 7 - 54 ημέρες· η μέση (\pm SD)/διάμεση διάρκεια χορήγησης ήταν 17,7 (\pm 11,7)/15 ημέρες. Τρεις από τους 21 ασθενείς (14,3%) εμφάνισαν νεφροτοξικότητα κατά τη διάρκεια της ενδοφλέβιας θεραπείας με κολιστίνη. Παρατηρήθηκε μια στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ της χορηγούμενης αθροιστικής δόσης της κολιστίνης και της διαφοράς μεταξύ των επιπέδων της κρεατινίνης ορού στο τέλος και την έναρξη της θεραπείας ($r = 0,6$, $p = 0,004$ Spearman's test). Δεν παρατηρήθηκε άλλη τοξική δράση κατά τη διάρκεια χορήγησης της κολιστίνης.

Συμπερασματικά, η χρήση της ενδοφλέβιας κολιστίνης για την αντιμετώπιση λοιμώξεων από πολυανθεκτικά Gram-αρνητικά βακτήρια φαίνεται να είναι ασφαλής και αποτελεσματική. Επομένως, η κολιστίνη πρέπει να θεωρείται ως πιθανή θεραπευτική επιλογή σε τέτοιου είδους λοιμώξεις.

SUMMARY

Colistin, an antibiotic almost abandoned for intravenous administration for many years, due to its reported toxicity, has been recently reintroduced in clinical practice due to the emergence of multidrug-resistant Gram-negative bacteria and the lack of development of new antibiotics to combat them. However, new data about its safety and effectiveness in the treatment of serious hospital-acquired infections in patients without cystic fibrosis are lacking. Thus, the objective of this study was to re-evaluate the use of colistin for the treatment of infections mainly due to strains of *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, and *Klebsiella pneumoniae*.

A retrospective cohort study was performed at "Henry Dunant" hospital, a 450-bed tertiary-care hospital. Patients who were hospitalized from 1/October/2000 to 31/January/2004 and received intravenous colistin for more than 72 hours were further analyzed. Primary outcome measure was the in-hospital mortality; secondary end points were the clinical outcome of the infections and the occurrence of colistin-induced nephrotoxicity.

Fifty patients received intravenous colistin with a mean (median) daily dose of 4,5 (3) million IU for 21,3 (16,5) days for the management of 54 episodes of infections due to multidrug-resistant Gram-negative bacteria. The predominant infections were

pneumonia (33,3%), bacteremia (27,8%), urinary tract infection (11,1%), and intra-abdominal infection (11,1%). The responsible pathogens were *Acinetobacter baumannii* (51,9%), *Pseudomonas aeruginosa* (42,6%), and *Klebsiella pneumonia* (3,7%); no pathogen was isolated from one case. In-hospital mortality was 24% (12/50 patients). Clinical response (cure and improvement) of the infection was observed in 66,7% of episodes (36/54 episodes of infection). In the studied group, serum creatinine levels were decreased, at the end of colistin treatment, by an average (\pm SD) of 0,2 (\pm 1,3) mg/dl compared to baseline levels. Deterioration of renal function during CMS therapy was observed in 4/50 patients (8%). Multivariable analysis showed that age (OR= 1,059, 95%CI= 1,004 – 1,118) and temperature on admission to the hospital (OR= 0,383, 95%CI = 0,148 – 0,991) were independent predictors of in-hospital mortality.

We further analyzed data for 19 courses of prolonged (more than 4 weeks) intravenous colistin administration [mean (\pm SD) duration of administration 43,4 (\pm 14,6) days, mean daily dosage (\pm SD) 4,4 (\pm 2,1) million IU, mean cumulative dosage (\pm SD) 190,4 (\pm 91) million IU] in 17 patients. The median creatinine value increased by 0,25 mg/dl during the treatment compared to the baseline ($p < 0,001$) but returned close to the baseline at the end of treatment (higher by 0,1 mg/dl, $p = 0,67$).

A prospective cohort study was also performed at "Henry Dunant" Hospital to further clarify the issue of colistin induced nephrotoxicity. Patients who received intravenous colistin at least 7 days for the treatment of multidrug resistant Gram-negative bacterial infections were included in the study. The development of nephrotoxicity through evaluations of serum creatinine, blood urea, serum electrolytes, urinalysis, and creatinine and sodium in 24-hour urine collection during intravenous colistin therapy was the primary end point of the study.

Twenty one patients were included in this prospective evaluation. The mean (\pm SD)/median daily dose of colistin administered intravenously to the patients was 5,5 (\pm 1,9)/6 million IU and the mean (\pm SD)/median cumulative dose of the medication was 90,2 (\pm 52,0)/72 million IU. The range of the duration of intravenous colistin treatment was 7 - 54 days; the mean (\pm SD)/median duration was 17,7 (\pm 11,7)/15 days. Three of the 21 evaluable patients (14,3%) developed nephrotoxicity during the intravenous treatment with colistin. The cumulative dose of the administered colistin was statistically correlated with the difference between baseline and end of treatment values of serum creatinine ($r= 0,6$, $p= 0,004$ by Spearman's test). No other toxic events were noted during the intravenous administration of colistin.

In conclusion, the use of intravenous colistin for the treatment of infections due to multidrug-resistant Gram-negative bacteria appears to be safe and effective. Colistin should be considered as a possible therapeutic option for these patients.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Ibrahim EH, Sherman G, Ward S, Fraser VJ, Kollef MH. The influence of inadequate antimicrobial treatment of bloodstream infections on patient outcomes in the ICU setting. *Chest* 2000;118(1):146-155.
2. Kollef MH, Sherman G, Ward S, Fraser VJ. Inadequate antimicrobial treatment of infections: a risk factor for hospital mortality among critically ill patients. *Chest* 1999;115(2):462-474.
3. Lautenbach E, Patel JB, Bilker WB, Edelstein PH, Fishman NO. Extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*: risk factors for infection and impact of resistance on outcomes. *Clin Infect Dis* 2001;32(8):1162-1171.
4. Carmeli Y, Troillet N, Karchmer AW, Samore MH. Health and economic outcomes of antibiotic resistance in *Pseudomonas aeruginosa*. *Arch Intern Med* 1999;159(10):1127-1132.
5. Cosgrove SE, Kaye KS, Eliopoulous GM, Carmeli Y. Health and economic outcomes of the emergence of third-generation cephalosporin resistance in *Enterobacter* species. *Arch Intern Med* 2002;162(2):185-190.
6. Holmberg SD, Solomon SL, Blake PA. Health and economic impacts of antimicrobial resistance. *Rev Infect Dis* 1987;9(6):1065-1078.
7. Paladino JA, Sunderlin JL, Price CS, Schentag JJ. Economic consequences of antimicrobial resistance. *Surg Infect (Larchmt)* 2002;3(3):259-267.

8. Manikal VM, Landman D, Saurina G, Oydna E, Lal H, Quale J. Endemic carbapenem-resistant *Acinetobacter* species in Brooklyn, New York: citywide prevalence, interinstitutional spread, and relation to antibiotic usage. *Clin Infect Dis* 2000;31(1):101-106.
9. Mahgoub S, Ahmed J, Glatt AE. Completely resistant *Acinetobacter baumannii* strains. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2002;23(8):477-479.
10. Quale JM, Landman D, Bradford PA et al. Molecular epidemiology of a citywide outbreak of extended-spectrum beta-lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* infection. *Clin Infect Dis* 2002;35(7):834-841.
11. Livermore DM. Multiple mechanisms of antimicrobial resistance in *Pseudomonas aeruginosa*: our worst nightmare? *Clin Infect Dis* 2002;34(5):634-640.
12. Falagas ME, Kasiakou SK. Colistin: the revival of polymyxins for the management of multidrug-resistant gram-negative bacterial infections. *Clin Infect Dis* 2005;40(9):1333-1341.
13. Storm DR, Rosenthal KS, Swanson PE. Polymyxin and related peptide antibiotics. *Annu Rev Biochem* 1977;46:723-763.
14. Kwa A, Kasiakou SK, Tam VH, Falagas ME. Polymyxin B: similarities to and differences from colistin (polymyxin E). *Expert Rev Anti Infect Ther* 2007;5(5):811-821.
15. Nakajima S. [Clinical use of colimycin F otic solution]. *Jibiinkoka* 1965;37(7):693-697.
16. Ohzawa R. [The use of colimycin ear drops]. *Jibiinkoka* 1965;37(6):585-590.

17. Koyama Y, Kurosasa A, Tsuchiya A, Takakuta K. A new antibiotic "colistin" produced by spore-forming soil bacteria. *J Antibiot (Tokyo)* 1950;3:457-458.
18. Komura S, Kurahashi K. Partial purification and properties of L-2,4-diaminobutyric acid activating enzyme from a polymyxin E producing organism. *J Biochem* 1979;86(4):1013-1021.
19. Reed MD, Stern RC, O'Riordan MA, Blumer JL. The pharmacokinetics of colistin in patients with cystic fibrosis. *J Clin Pharmacol* 2001;41(6):645-654.
20. Brown JM, Dorman DC, Roy LP. Acute renal failure due to overdosage of colistin. *Med J Aust* 1970;2(20):923-924.
21. Koch-Weser J, Sidel VW, Federman EB, Kanarek P, Finer DC, Eaton AE. Adverse effects of sodium colistimethate. Manifestations and specific reaction rates during 317 courses of therapy. *Ann Intern Med* 1970;72(6):857-868.
22. Ryan KJ, Schainuck LI, Hickman RO, Striker GE. Colistimethate toxicity. Report of a fatal case in a previously healthy child. *JAMA* 1969;207(11):2099-2101.
23. Conway SP, Pond MN, Watson A, Etherington C, Robey HL, Goldman MH. Intravenous colistin sulphomethate in acute respiratory exacerbations in adult patients with cystic fibrosis. *Thorax* 1997;52(11):987-993.
24. Cunningham S, Prasad A, Collyer L, Carr S, Lynn IB, Wallis C. Bronchoconstriction following nebulised colistin in cystic fibrosis. *Arch Dis Child* 2001;84(5):432-433.
25. Ledson MJ, Gallagher MJ, Cowperthwaite C, Convery RP, Walshaw MJ. Four years' experience of intravenous colomycin

- in an adult cystic fibrosis unit. *Eur Respir J* 1998;12(3):592-594.
26. Katz E, Demain AL. The peptide antibiotics of *Bacillus*: chemistry, biogenesis, and possible functions. *Bacteriol Rev* 1977;41(2):449-474.
 27. Decolin D, Leroy P, Nicolas A, Archimbault P. Hyphenated liquid chromatographic method for the determination of colistin residues in bovine tissues. *J Chromatogr Sci* 1997;35(12):557-564.
 28. Orwa JA, Govaerts C, Busson R, Roets E, Van SA, Hoogmartens J. Isolation and structural characterization of colistin components. *J Antibiot (Tokyo)* 2001;54(7):595-599.
 29. Beveridge EG, Martin AJ. Sodium sulphomethyl derivatives of polymyxins. *Br J Pharmacol Chemother* 1967;29(2):125-135.
 30. Barnett M, Bushby SR, Wilkinson S. Sodium sulphomethyl derivatives of polymyxins. *Br J Pharmacol* 1964;23:552-574.
 31. Davis SD, Iannetta A, Wedgwood RJ. Activity of colistin against *Pseudomonas aeruginosa*: inhibition by calcium. *J Infect Dis* 1971;124(6):610-612.
 32. Newton BA. The properties and mode of action of the polymyxins. *Bacteriol Rev* 1956;20(1):14-27.
 33. Schindler M, Osborn MJ. Interaction of divalent cations and polymyxin B with lipopolysaccharide. *Biochemistry* 1979;18(20):4425-4430.
 34. Hancock RE, Chapple DS. Peptide antibiotics. *Antimicrob Agents Chemother* 1999;43(6):1317-1323.

35. Koike M, Iida K, Matsuo T. Electron microscopic studies on mode of action of polymyxin. *J Bacteriol* 1969;97(1):448-452.
36. Boivin A, Mesrobian L, Mesrobian I. Technique pour la preparation des polysaccharides microbiens specifiques. *Compt Rend* 1933;(113):490-492.
37. Marsh CB, Wewers MD. The pathogenesis of sepsis. Factors that modulate the response to gram-negative bacterial infection. *Clin Chest Med* 1996;17(2):183-197.
38. Gough M, Hancock RE, Kelly NM. Antidotoxin activity of cationic peptide antimicrobial agents. *Infect Immun* 1996;64(12):4922-4927.
39. Gales AC, Reis AO, Jones RN. Contemporary assessment of antimicrobial susceptibility testing methods for polymyxin B and colistin: review of available interpretative criteria and quality control guidelines. *J Clin Microbiol* 2001;39(1):183-190.
40. Hogardt M, Schmoldt S, Gotzfried M, Adler K, Heesemann J. Pitfalls of polymyxin antimicrobial susceptibility testing of *Pseudomonas aeruginosa* isolated from cystic fibrosis patients. *J Antimicrob Chemother* 2004;54(6):1057-1061.
41. Niks M, Hanzen J, Ohlasova D et al. [Multiresistant nosocomial bacterial strains and their "in vitro" susceptibility to chloramphenicol and colistin]. *Klin Mikrobiol Infekc Lek* 2004;10(3):124-129.
42. Rastogi N, Potar MC, David HL. Antimycobacterial spectrum of colistin (polymyxin E). *Ann Inst Pasteur Microbiol* 1986;137A(1):45-53.

43. Rastogi N, Henrotte JG, David HL. Colistin (polymyxin E)--induced cell leakage in *Mycobacterium aurum*. *Zentralbl Bakteriol Mikrobiol Hyg A* 1987;263(4):548-551.
44. Rastogi N, Potar MC, Henrotte JG, Franck G, David HL. Further studies on colistin (polymyxin E)-induced cell leakage in mycobacteria: Mg⁺⁺ efflux in *Mycobacterium avium* and its effects on drug-susceptibility. *Zentralbl Bakteriol Mikrobiol Hyg A* 1988;268(2):251-258.
45. Catchpole CR, Andrews JM, Brenwald N, Wise R. A reassessment of the in-vitro activity of colistin sulphomethate sodium. *J Antimicrob Chemother* 1997;39(2):255-260.
46. CLSI. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; fifteenth information supplement (M100-S15). Wayne, PA. 2005
47. Colomycin Injection [Summary of product characteristics]. Kent, UK. Forest Laboratories UK Limited. 2004.
48. Groisman EA, Kayser J, Soncini FC. Regulation of polymyxin resistance and adaptation to low-Mg²⁺ environments. *J Bacteriol* 1997;179(22):7040-7045.
49. Moore RA, Chan L, Hancock RE. Evidence for two distinct mechanisms of resistance to polymyxin B in *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother* 1984;26(4):539-545.
50. Moore RA, Hancock RE. Involvement of outer membrane of *Pseudomonas cepacia* in aminoglycoside and polymyxin resistance. *Antimicrob Agents Chemother* 1986;30(6):923-926.

51. Denton M, Kerr K, Mooney L et al. Transmission of colistin-resistant *Pseudomonas aeruginosa* between patients attending a pediatric cystic fibrosis center. *Pediatr Pulmonol* 2002;34(4):257-261.
52. Gunn JS, Lim KB, Krueger J et al. PmrA-PmrB-regulated genes necessary for 4-aminoarabinose lipid A modification and polymyxin resistance. *Mol Microbiol* 1998;27(6):1171-1182.
53. Bengoechea JA, Skurnik M. Temperature-regulated efflux pump/potassium antiporter system mediates resistance to cationic antimicrobial peptides in *Yersinia*. *Mol Microbiol* 2000;37(1):67-80.
54. Kitzis MD, Acar JF, Ly A, Goldstein FW. Very high frequency of mutation to colistin resistance in gram-negative bacteria. 44th Annual Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC):October 30 to November 2.Washington DC: American Society for Microbiology . 2004.
55. Gilad J, Eskira S, Riesenberk K, Schlaeffer F, Hyam E, Borer A. Emergence of nosocomial colistin-resistant *Acinetobacter baumannii*. 45th Annual Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC):December 16 to 19: Washington DC: American Society for Microbiology . 2005.
56. Conway SP, Brownlee KG, Denton M, Peckham DG. Antibiotic treatment of multidrug-resistant organisms in cystic fibrosis. *Am J Respir Med* 2003;2(4):321-332.

57. Hoiby N, Frederiksen B, Pressler T. Eradication of early *Pseudomonas aeruginosa* infection. *J Cyst Fibros* 2005;4 Suppl 2:49-54.
58. Littlewood JM, Koch C, Lambert PA et al. A ten year review of colomycin. *Respir Med* 2000;94(7):632-640.
59. Li J, Rayner CR, Nation RL et al. Heteroresistance to colistin in multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*. *Antimicrob Agents Chemother* 2006;50(9):2946-2950.
60. Hawley JS, Murray CK, Jorgensen JH. Colistin heteroresistance in *acinetobacter* and its association with previous colistin therapy. *Antimicrob Agents Chemother* 2008;52(1):351-352.
61. Lo-Ten-Foe JR, de Smet AM, Diederer BM, Kluytmans JA, van Keulen PH. Comparative evaluation of the VITEK 2, disk diffusion, etest, broth microdilution, and agar dilution susceptibility testing methods for colistin in clinical isolates, including heteroresistant *Enterobacter cloacae* and *Acinetobacter baumannii* strains. *Antimicrob Agents Chemother* 2007;51(10):3726-3730.
62. al-Khayyat AA, Aronson AL. Pharmacologic and toxicologic studies with the polymyxins. II. Comparative pharmacologic studies of the sulfate and methanesulfonate salts of polymyxin B and colistin in dogs. *Chemotherapy* 1973;19(2):82-97.
63. Li J, Milne RW, Nation RL, Turnidge JD, Smeaton TC, Coulthard K. Use of high-performance liquid chromatography to study the pharmacokinetics of colistin sulfate in rats following intravenous administration. *Antimicrob Agents Chemother* 2003;47(5):1766-1770.

64. Renard L, Sanders P, Laurentie M. [Pharmacokinetics of colistin sulfate administered by intravenous and intramuscular routes in the calf]. *Ann Rech Vet* 1991;22(4):387-394.
65. Yamada S, Mayahara T, Mitsuhashi N, Wakabayashi K, Hiratsuka K. [Fundamental studies on colistin sodium methanesulfonate (colimycin(CL-M). I. On the blood level, distribution, and excretion of CL-M (author's transl)]. *Jpn J Antibiot* 1974;27(1):8-14.
66. Li J, Turnidge J, Milne R, Nation RL, Coulthard K. In vitro pharmacodynamic properties of colistin and colistin methanesulfonate against *Pseudomonas aeruginosa* isolates from patients with cystic fibrosis. *Antimicrob Agents Chemother* 2001;45(3):781-785.
67. Li J, Coulthard K, Milne R et al. Steady-state pharmacokinetics of intravenous colistin methanesulphonate in patients with cystic fibrosis. *J Antimicrob Chemother* 2003;52(6):987-992.
68. McMillan FH, Pattison IC. Sodium colistimethate. I. Dissociations of aminomethanesulfonates in aqueous solution. *J Pharm Sci* 1969;58(6):730-737.
69. Li J, Milne RW, Nation RL, Turnidge JD, Coulthard K. Stability of colistin and colistin methanesulfonate in aqueous media and plasma as determined by high-performance liquid chromatography. *Antimicrob Agents Chemother* 2003;47(4):1364-1370.
70. Li J, Milne RW, Nation RL, Turnidge JD, Smeaton TC, Coulthard K. Pharmacokinetics of colistin methanesulphonate and colistin in rats following an intravenous dose of colistin

methanesulphonate. J Antimicrob Chemother 2004;53(5):837-840.

71. Coly-Mycin M Parenteral [package insert]. West Ryde, NSW, Australia. Pfizer Australia Pty Ltd. 2003.
72. Coly-Mycin M Parenteral [package insert]. Bristol, TN. Monarch Pharmaceuticals. 2005.
73. al-Khayyat AA, Aronson AL. Pharmacologic and toxicologic studies with the polymyxins. 3. Consideration regarding clinical use in dogs. Chemotherapy 1973;19(2):98-108.
74. Ziv G, Nouws JF, van Ginneken CA. The pharmacokinetics and tissue levels of polymyxin B, colistin and gentamicin in calves. J Vet Pharmacol Ther 1982;5(1):45-58.
75. Jimenez-Mejias ME, Pichardo-Guerrero C, Marquez-Rivas FJ, Martin-Lozano D, Prados T, Pachon J. Cerebrospinal fluid penetration and pharmacokinetic/pharmacodynamic parameters of intravenously administered colistin in a case of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* meningitis. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2002;21(3):212-214.
76. Le Brun PP, de Boer AH, Mannes GP et al. Dry powder inhalation of antibiotics in cystic fibrosis therapy: part 2. Inhalation of a novel colistin dry powder formulation: a feasibility study in healthy volunteers and patients. Eur J Pharm Biopharm 2002;54(1):25-32.
77. Ratjen F, Rietschel E, Kasel D et al. Pharmacokinetics of inhaled colistin in patients with cystic fibrosis. J Antimicrob Chemother 2006;57(2):306-311.

78. Nation RL, Li J. Colistin in the 21st century. *Curr Opin Infect Dis* 2009;22(6):535-543.
79. Plachouras D, Karvanen M, Friberg LE 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(8):3430-3436.
80. Markou N, Markantonis SL, Dimitrakis E et al. Colistin serum concentrations after intravenous administration in critically ill patients with serious multidrug-resistant, gram-negative bacilli infections: a prospective, open-label, uncontrolled study. *Clin Ther* 2008;30(1):143-151.
81. Falagas ME, Kasiakou SK, Tsiodras S, Michalopoulos A. The use of intravenous and aerosolized polymyxins for the treatment of infections in critically ill patients: a review of the recent literature. *Clin Med Res* 2006;4(2):138-146.
82. Falagas ME, Siempos II, Rafailidis PI, Korbila IP, Ioannidou E, Michalopoulos A. Inhaled colistin as monotherapy for multidrug-resistant gram (-) nosocomial pneumonia: a case series. *Respir Med* 2009;103(5):707-713.
83. Kasiakou SK, Rafailidis PI, Liaropoulos K, Falagas ME. Cure of post-traumatic recurrent multiresistant Gram-negative rod meningitis with intraventricular colistin. *J Infect* 2005;50(4):348-352.
84. Michalopoulos A, Kasiakou SK, Mastora Z, Rellos K, Kapaskelis AM, Falagas ME. Aerosolized colistin for the treatment of nosocomial pneumonia due to multidrug-resistant Gram-

negative bacteria in patients without cystic fibrosis. *Crit Care* 2005;9(1):R53-R59.

85. Michalopoulos A, Fotakis D, Vartzili S et al. Aerosolized colistin as adjunctive treatment of ventilator-associated pneumonia due to multidrug-resistant Gram-negative bacteria: a prospective study. *Respir Med* 2008;102(3):407-412.
86. Hamer DH. Treatment of nosocomial pneumonia and tracheobronchitis caused by multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* with aerosolized colistin. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162(1):328-330.
87. Kwa AL, Loh C, Low JG, Kurup A, Tam VH. Nebulized colistin in the treatment of pneumonia due to multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* and *Pseudomonas aeruginosa*. *Clin Infect Dis* 2005;41(5):754-757.
88. Kofteridis DP, Alexopoulou C, Valachis A et al. Aerosolized plus intravenous colistin versus intravenous colistin alone for the treatment of ventilator-associated pneumonia: a matched case-control study. *Clin Infect Dis* 2010;51(11):1238-1244.
89. Li J, Nation RL, Turnidge JD. Defining the dosage units for colistin methanesulfonate: urgent need for international harmonization. *Antimicrob Agents Chemother* 2006;50(12):4231-4232.
90. Kasiakou SK, Michalopoulos A, Soteriades ES, Samonis G, Sermaides GJ, Falagas ME. Combination therapy with intravenous colistin for management of infections due to multidrug-resistant Gram-negative bacteria in patients without cystic fibrosis. *Antimicrob Agents Chemother* 2005;49(8):3136-3146.

91. Michalopoulos AS, Tsiodras S, Rellos K, Mentzelopoulos S, Falagas ME. Colistin treatment in patients with ICU-acquired infections caused by multiresistant Gram-negative bacteria: the renaissance of an old antibiotic. *Clin Microbiol Infect* 2005;11(2):115-121.
92. Falagas ME, Kasiakou SK. Use of international units when dosing colistin will help decrease confusion related to various formulations of the drug around the world. *Antimicrob Agents Chemother* 2006;50(6):2274-2275.
93. Promixin 1 MIU powder for nebuliser solution [package insert]. West Sussex, UK. Profile Pharma Limited. 2003.
94. Falagas ME, Kasiakou SK. Local administration of polymyxins into the respiratory tract for the prevention and treatment of pulmonary infections in patients without cystic fibrosis. *Infection* 2007;35(1):3-10.
95. Benifla M, Zucker G, Cohen A, Alkan M. Successful treatment of *Acinetobacter* meningitis with intrathecal polymyxin E. *J Antimicrob Chemother* 2004;54(1):290-292.
96. Fernandez-Viladrich P, Corbella X, Corral L, Tubau F, Mateu A. Successful treatment of ventriculitis due to carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* with intraventricular colistin sulfomethate sodium. *Clin Infect Dis* 1999;28(4):916-917.
97. Vasen W, Desmery P, Ilutovich S, Di MA. Intrathecal use of colistin. *J Clin Microbiol* 2000;38(9):3523.
98. Hoepfich PD. The polymyxins. *Med Clin North Am* 1970;54(5):1257-1265.

99. Ito J, Johnson WW, Roy S, III. Colistin nephrotoxicity: report of a case with light and electron microscopic studies. *Acta Pathol Jpn* 1969;19(1):55-67.
100. Katz R. Renal and possibly hepatic toxicity from coly-mycin. Report of a case. *Med Ann Dist Columbia* 1963;32:408-413.
101. Elwood CM, Lucas GD, Muehrcke RC. Acute renal failure associated with sodium colistimethate treatment. *Arch Intern Med* 1966;118(4):326-334.
102. Garnacho-Montero J, Ortiz-Leyba C, Jimenez-Jimenez FJ et al. Treatment of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* ventilator-associated pneumonia (VAP) with intravenous colistin: a comparison with imipenem-susceptible VAP. *Clin Infect Dis* 2003;36(9):1111-1118.
103. Levin AS, Barone AA, Penco J et al. Intravenous colistin as therapy for nosocomial infections caused by multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii*. *Clin Infect Dis* 1999;28(5):1008-1011.
104. Markou N, Apostolakos H, Koumoudiou C et al. Intravenous colistin in the treatment of sepsis from multiresistant Gram-negative bacilli in critically ill patients. *Crit Care* 2003;7(5):R78-R83.
105. Duncan DA. Colistin toxicity. Neuromuscular and renal manifestations. Two cases treated by hemodialysis. *Minn Med* 1973;56(1):31-35.
106. McQuillen MP, Cantor HA, O'Rourke JR. Myasthenic syndrome associated with antibiotics. *Trans Am Neurol Assoc* 1967;92:163-167.

107. McQuillen MP, Engbaek L. Mechanism of antibiotic-induced neuromuscular block. *Trans Am Neurol Assoc* 1973;98:86-89.
108. McQuillen MP, Engbaek L. Mechanism of colistin-induced neuromuscular depression. *Arch Neurol* 1975;32(4):235-238.
109. Perkins RL. Apnea with intramuscular colistin therapy. *JAMA* 1964;190:421-424.
110. de Gouw NE, Crul JF, Vandermeersch E, Mulier JP, van EJ, Van AH. Interaction of antibiotics on pipecuronium-induced neuromuscular blockade. *J Clin Anesth* 1993;5(3):212-215.
111. Leong KW, Ong S, Chee HL, Lee W, Kwa AL. Hypersensitivity pneumonitis due to high-dose colistin aerosol therapy. *Int J Infect Dis* 2010;14(11):e1018-e1019.
112. Hsueh PR, Teng LJ, Chen CY et al. Pandrug-resistant *Acinetobacter baumannii* causing nosocomial infections in a university hospital, Taiwan. *Emerg Infect Dis* 2002;8(8):827-832.
113. Fekety FR, Jr., Norman PS, Cluff LE. The treatment of gram-negative bacillary infections with colistin. The toxicity and efficacy of large doses in forty-eight patients. *Ann Intern Med* 1962;57:214-229.
114. Takigami T, Tani S, Kitamoto O. Clinical trials of colistin. Effect of the oral administration of the colistin on the intestinal bacterial flora. *Jpn J Exp Med* 1962;32:107-116.
115. Yow EM, Tan E, Shane L, Schonfeld S, Abu-Nassar H. Colistin (coly-mycin) in resistant bacterial infections. A clinical appraisal. *Arch Intern Med* 1961;108:664-670.

116. Berlana D, Llop JM, Fort E, Badia MB, Jodar R. Use of colistin in the treatment of multiple-drug-resistant gram-negative infections. *Am J Health Syst Pharm* 2005;62(1):39-47.
117. National Committee for Clinical Laboratory Standards. Performance standards for antimicrobial disc susceptibility tests. Approved standard M2-A2 S2. Wayne, Pa 1981.
118. National Committee for Clinical Laboratory Standards. Methods for dilution antimicrobial susceptibility test for bacteria that grow aerobically. Approved standards document M7-A5. Wayne, Pa. 5th ed. 2000.
119. Gaynes RP, Horan TC. Surveillance of nosocomial infections. Appendix A: CDC definitions of nosocomial infections. In: Mayhall CG, editor. *Hospital epidemiology and infection control*. Baltimore: Williams & Wilkins; 1996:1-14.
120. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med* 1985;13(10):818-829.
121. Linden PK, Kusne S, Coley K, Fontes P, Kramer DJ, Paterson D. Use of parenteral colistin for the treatment of serious infection due to antimicrobial-resistant *Pseudomonas aeruginosa*. *Clin Infect Dis* 2003;37(11):e154-e160.
122. Montero M, Horcajada JP, Sorli L et al. Effectiveness and safety of colistin for the treatment of multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* infections. *Infection* 2009;37(5):461-465.
123. Kang CI, Kim SH, Kim HB et al. *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia: risk factors for mortality and influence of delayed

- receipt of effective antimicrobial therapy on clinical outcome. *Clin Infect Dis* 2003;37(6):745-751.
124. Rello J, Quintana E, Ausina V et al. Incidence, etiology, and outcome of nosocomial pneumonia in mechanically ventilated patients. *Chest* 1991;100(2):439-444.
 125. Peres BD, Lopes FF, Melot C, Vincent JL. Body temperature alterations in the critically ill. *Intensive Care Med* 2004;30(5):811-816.
 126. Tallgren LG, Liewendahl K, Kuhlbaeck B. The therapeutic success and nephrotoxicity of colistin in acute and chronic nephropathies with impaired renal function. *Acta Med Scand* 1965;177:717-728.
 127. Baines R.D. Jr, Rifkind D. Intravenous administration of sodium colistimethate. *JAMA* 1964;190:278-281.
 128. Olesen S, Madsen PO. Intravenous administration of sodium colistimethate in urinary tract infections. *Curr Ther Res Clin Exp* 1967;9(6):283-287.
 129. Price DJ, Graham DI. Effects of large doses of colistin sulphomethate sodium on renal function. *Br Med J* 1970;4(5734):525-527.
 130. Rothner AD, Parker JJ. Overdosage of colistin. *J Pediatr* 1970;77(3):515-516.
 131. Tripathi VN, Stulberger EA, Takacs FJ. Colistimethate overdosage. *J Urol* 1970;104(1):176-178.
 132. Hachem RY, Chemaly RF, Ahmar CA et al. Colistin is effective in treatment of infections caused by multidrug-resistant

- Pseudomonas aeruginosa* in cancer patients. *Antimicrob Agents Chemother* 2007;51(6):1905-1911.
133. Hartzell JD, Neff R, Ake J et al. Nephrotoxicity associated with intravenous colistin (colistimethate sodium) treatment at a tertiary care medical center. *Clin Infect Dis* 2009;48(12):1724-1728.
 134. Rynn C, Wootton M, Bowker KE, Alan HH, Reeves DS. In vitro assessment of colistin's antipseudomonal antimicrobial interactions with other antibiotics. *Clin Microbiol Infect* 1999;5(1):32-36.
 135. Benenson S, Navon-Venezia S, Carmeli Y et al. Carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* endocarditis in a young adult. Successful treatment with gentamicin and colistin. *Int J Infect Dis* 2009;13(5):e295-e298.
 136. Dizbay M, Tozlu DK, Cirak MY, Isik Y, Ozdemir K, Arman D. In vitro synergistic activity of tigecycline and colistin against XDR-*Acinetobacter baumannii*. *J Antibiot (Tokyo)* 2010;63(2):51-53.
 137. Giamarellos-Bourboulis EJ, Xirouchaki E, Giamarellou H. Interactions of colistin and rifampin on multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2001;40(3):117-120.
 138. Giamarellos-Bourboulis EJ, Karnesis L, Giamarellou H. Synergy of colistin with rifampin and trimethoprim/sulfamethoxazole on multidrug-resistant *Stenotrophomonas maltophilia*. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2002;44(3):259-263.

139. Giamarellos-Bourboulis EJ, Sambatakou H, Galani I, Giamarellou H. In vitro interaction of colistin and rifampin on multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*. *J Chemother* 2003;15(3):235-238.
140. Gunderson BW, Ibrahim KH, Hovde LB, Fromm TL, Reed MD, Rotschafer JC. Synergistic activity of colistin and ceftazidime against multiantibiotic-resistant *Pseudomonas aeruginosa* in an in vitro pharmacodynamic model. *Antimicrob Agents Chemother* 2003;47(3):905-909.
141. Lee CH, Tang YF, Su LH, Chien CC, Liu JW. Antimicrobial effects of varied combinations of meropenem, sulbactam, and colistin on a multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* isolate that caused meningitis and bacteremia. *Microb Drug Resist* 2008;14(3):233-237.
142. Tascini C, Ferranti S, Messina F, Menichetti F. In vitro and in vivo synergistic activity of colistin, rifampin, and amikacin against a multiresistant *Pseudomonas aeruginosa* isolate. *Clin Microbiol Infect* 2000;6(12):690-691.
143. Pongpech P, Amornnopparrattanakul S, Panapakdee S et al. Antibacterial activity of carbapenem-based combinations against multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*. *J Med Assoc Thai* 2010;93(2):161-171.
144. Arroyo LA, Mateos I, Gonzalez V, Aznar J. In vitro activities of tigecycline, minocycline, and colistin-tigecycline combination against multi- and pandrug-resistant clinical isolates of *Acinetobacter baumannii* group. *Antimicrob Agents Chemother* 2009;53(3):1295-1296.

145. Pournaras S, Protonotariou E, Voulgari E et al. Clonal spread of KPC-2 carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* strains in Greece. *J Antimicrob Chemother* 2009;64(2):348-352.
146. Li J, Nation RL, Turnidge JD et al. Colistin: the re-emerging antibiotic for multidrug-resistant Gram-negative bacterial infections. *Lancet Infect Dis* 2006;6(9):589-601.

**ΣΧΕΤΙΚΕΣ ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ ΣΕ ΔΙΕΘΝΗ ΠΕΡΙΟΔΙΚΑ –
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΑΝΑΦΟΡΕΣ**

A) ΑΝΑΔΡΟΜΙΚΟ ΣΚΕΛΟΣ ΤΗΣ ΔΙΑΤΡΙΒΗΣ

PUBLICATION: ORIGINAL RESEARCH PAPER (PEER-REVIEWED)

1. Kasiakou SK, Michalopoulos A, Soteriades ES, Samonis G, Sermaides GJ, Falagas ME. Combination therapy with intravenous colistin for management of infections due to multidrug-resistant Gram-negative bacteria in patients without cystic fibrosis. *Antimicrob Agents Chemother.* 2005;49(8):3136-46.
2. Falagas ME, Rizos M, Bliziotis IA, Rellos K, Kasiakou SK, Michalopoulos A. Toxicity after prolonged (more than four weeks) administration of intravenous colistin. *BMC Infect Dis.* 2005;5(1):1.

B) ΠΡΟΟΠΤΙΚΟ ΣΚΕΛΟΣ ΤΗΣ ΔΙΑΤΡΙΒΗΣ

PUBLICATION: ORIGINAL RESEARCH PAPER (PEER-REVIEWED)

1. Falagas ME, Fragoulis KN, Kasiakou SK, Sermaidis GJ, Michalopoulos A. Nephrotoxicity of intravenous colistin: a prospective evaluation. *Int J Antimicrob Agents.* 2005;26(6):504-7.

Γ) ΣΥΝΑΦΕΙΣ ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ

PUBLICATION: LITERATURE REVIEW (PEER-REVIEWED)

1. Falagas ME, Kasiakou SK. Colistin: the revival of polymyxins for the management of multidrug-resistant gram-negative bacterial infections. *Clin Infect Dis*. 2005;40(9):1333-41.
2. Kwa A, Kasiakou SK, Tam VH, Falagas ME. Polymyxin B: similarities to and differences from colistin (polymyxin E). *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2007;5(5):811-21.
3. Falagas ME, Kasiakou SK. Local administration of polymyxins into the respiratory tract for the prevention and treatment of pulmonary infections in patients without cystic fibrosis. *Infection*. 2007;35(1):3-10.
4. Falagas ME, Kasiakou SK, Tsiodras S, Michalopoulos A. The use of intravenous and aerosolized polymyxins for the treatment of infections in critically ill patients: a review of the recent literature. *Clin Med Res*. 2006;4(2):138-46.
5. Falagas ME, Kasiakou SK. Toxicity of polymyxins: a systematic review of the evidence from old and recent studies. *Crit Care*. 2006;10(1):R27.

PUBLICATION: ORIGINAL RESEARCH PAPER (PEER-REVIEWED)

1. Falagas ME, Rafailidis PI, Kasiakou SK, Hatzopoulou P, Michalopoulos A. Effectiveness and nephrotoxicity of colistin monotherapy vs. colistin-meropenem combination therapy for multidrug-resistant Gram-negative bacterial infections. *Clin Microbiol Infect*. 2006;12(12):1227-30.

2. Falagas ME, Kasiakou SK, Kofteridis DP, Roidakis G, Samonis G. Effectiveness and nephrotoxicity of intravenous colistin for treatment of patients with infections due to polymyxin-only-susceptible (POS) gram-negative bacteria. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2006;25(9):596-9.
3. Kasiakou SK, Fragoulis K, Tzagarakis G, Mistidis P, Kapaskelis A, Falagas ME. Cure of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* fixation device-related orthopedic infections in two patients with intravenous colistin. *Microb Drug Resist*. 2005;11(3):287-9.
4. Kasiakou SK, Rafailidis PI, Liropoulos K, Falagas ME. Cure of post-traumatic recurrent multiresistant Gram-negative rod meningitis with intraventricular colistin. *J Infect*. 2005;50(4):348-52.
5. Michalopoulos A, Kasiakou SK, Rosmarakis ES, Falagas ME. Cure of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* bacteraemia with continuous intravenous infusion of colistin. *Scand J Infect Dis*. 2005;37(2):142-5.
6. Michalopoulos A, Kasiakou SK, Mastora Z, Rellos K, Kapaskelis AM, Falagas ME. Aerosolized colistin for the treatment of nosocomial pneumonia due to multidrug-resistant Gram-negative bacteria in patients without cystic fibrosis. *Crit Care*. 2005;9(1):R53-9.

PUBLICATION: COMMENT-LETTER TO THE EDITOR

1. Falagas ME, Kasiakou SK, Michalopoulos A. Polymyxins: a word of caution for prudent use of valuable "old antibiotics". *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2006;27(9):995.
2. Falagas ME, Kasiakou SK. Use of international units when dosing colistin will help decrease confusion related to various formulations of the drug around the world. *Antimicrob Agents Chemother.* 2006;50(6):2274-5.
3. Falagas ME, Kasiakou SK. Correct use of the term 'pan-drug-resistant' (PDR) Gram-negative bacteria. *Clin Microbiol Infect.* 2005;11(12):1049-50.
4. Michalopoulos A, Kasiakou SK, Falagas ME. The significance of different formulations of aerosolized colistin. *Crit Care.* 2005;9(4):417-8; author reply 417-8.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΑΝΑΦΟΡΕΣ (CITATIONS)

Τα δημοσιευμένα άρθρα που αφορούν το προοπτικό και το αναδρομικό σκέλος της διατριβής χρησιμοποιήθηκαν ως βιβλιογραφική αναφορά σε δημοσιεύσεις διεθνών περιοδικών 231 φορές έως τώρα (όπως έχουν καταχωρηθεί στο Google Scholar μέχρι το Μάρτιο/2012).

ΣΧΕΤΙΚΕΣ ΑΝΑΚΟΙΝΩΣΕΙΣ ΣΕ ΔΙΕΘΝΗ ΣΥΝΕΔΡΙΑ

A) ΑΝΑΔΡΟΜΙΚΟ ΣΚΕΛΟΣ ΤΗΣ ΔΙΑΤΡΙΒΗΣ

1. Kasiakou SK, Michalopoulos A, Soteriades E, Samonis G, Sermaides G, Falagas ME. Intravenous colistin for treatment of infections due to multidrug-resistant Gram-negative bacteria in patients without cystic fibrosis. *15th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ECCMID), Copenhagen, Denmark, April, 2005*
2. Falagas ME, Rizos M, Bliziotis I, Kasiakou SK, Michalopoulos A. Toxicity after prolonged (more than four weeks) administration of intravenous colistin. *15th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ECCMID), Copenhagen, Denmark, April, 2005*

B) ΠΡΟΟΠΤΙΚΟ ΣΚΕΛΟΣ ΤΗΣ ΔΙΑΤΡΙΒΗΣ

1. Falagas ME, Fragoulis K, Kasiakou S, Sermaides G, Michalopoulos A. Nephrotoxicity of intravenous colistin: a prospective evaluation. *16th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ECCMID), Nice, France, April 2006*

ΑΝΑΤΥΠΑ ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΩΝ

Combination Therapy with Intravenous Colistin for Management of Infections Due to Multidrug-Resistant Gram-Negative Bacteria in Patients without Cystic Fibrosis

Sofia K. Kasiakou,¹ Argyris Michalopoulos,^{1,2} Elpidoforos S. Soteriades,^{1,3} George Samonis,⁴ George J. Sermaides,⁵ and Matthew E. Falagas^{1,6,7*}

*Alfa Institute of Biomedical Sciences, Athens, Greece*¹; *Intensive Care Unit, “Henry Dunant” Hospital, Athens, Greece*²; *Harvard School of Public Health, Boston, Massachusetts*³; *Department of Medicine, University of Crete, School of Medicine, Heraklion, Greece*⁴; *Alfa HealthCare, Athens, Greece*⁵; *Department of Medicine, “Henry Dunant” Hospital, Athens, Greece*⁶; and *Tufts University School of Medicine, Boston, Massachusetts*⁷

Received 15 March 2005/Returned for modification 5 April 2005/Accepted 10 May 2005

Colistin, an antibiotic almost abandoned for intravenous administration for many years due to its reported toxicity, has been recently reintroduced in clinical practice due to the emergence of multidrug-resistant gram-negative bacteria and the lack of development of new antibiotics to combat them. To assess the safety and effectiveness of intravenous colistin, in combination with other antimicrobial agents, in the treatment of serious infections in patients without cystic fibrosis, a retrospective cohort study in a 450-bed tertiary-care hospital in Athens, Greece, was performed. Patients who were hospitalized from 1 October 2000 to 31 January 2004 and received intravenous colistin for more than 72 h were further analyzed. The primary outcome measure was the in-hospital mortality; secondary end points were the clinical outcome of the infections and the occurrence of colistin toxicity. Fifty patients received intravenous colistin with a median (mean) daily dose of 3 (4.5) million IU for 16.5 (21.3) days for the management of 54 episodes of infections due to multidrug-resistant gram-negative bacteria. The predominant infections were pneumonia (33.3%), bacteremia (27.8%), urinary tract infection (11.1%), and intra-abdominal infection (11.1%). The responsible pathogens were *Acinetobacter baumannii* (51.9%), *Pseudomonas aeruginosa* (42.6%), and *Klebsiella pneumoniae* (3.7%) strains (no pathogen was isolated from one case). In-hospital mortality was 24% (12/50 patients). Clinical response (cure or improvement) of the infection was observed in 66.7% of episodes (36/54). In the studied group, serum creatinine levels were decreased, at the end of colistin treatment, by an average of 0.2 ± 1.3 mg/dl compared to baseline levels. Deterioration of renal function during colistin therapy was observed in 4/50 patients (8%). Coadministration of other antimicrobial agents with spectrum against gram-negative microorganisms and the absence of a control group constitute the major limitations of this study. The use of intravenous colistin for the treatment of infections due to multidrug-resistant gram-negative bacteria appears to be safe and effective.

Infections due to multidrug-resistant gram-negative microorganisms pose an important clinical problem, resulting in significant morbidity and mortality worldwide (3, 17, 25). The emergence of gram-negative bacteria that develop resistance to most available antibiotics and the lack of development of new antimicrobial agents have prompted the medical community to reevaluate the use of colistin (polymyxin E).

Colistin belongs to polymyxins, a group of polypeptide antibiotics which includes five different chemical compounds (polymyxins A, B, C, D, and E). Only two of them, polymyxins B and E, have been used in clinical practice. Colistin binds to the gram-negative bacterial cell membrane phospholipids, producing a disruptive physicochemical effect, which leads to cell membrane permeability changes and ultimately cell death (7). Most gram-negative microorganisms are susceptible to colistin, including multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* and *Pseudomonas aeruginosa* strains. *Proteus* species, *Neisseria* spe-

cies, *Serratia* species, and *Providencia* species, as well as anaerobic bacteria, are resistant to colistin (8).

The isolation of colistin from *Bacillus colistinus* is dated back in the year 1949 (7, 21). During the ensuing decades, colistin was used in the treatment of several types of infections, including infectious diarrhea and urinary tract infections, as well as in bowel decontamination. Early clinical experience with colistin showed a high incidence of toxicity, namely, nephrotoxicity, sometimes with fatal consequences (2, 20, 34). During the last 2 decades, the use of the antibiotic was mainly restricted to topical ophthalmic and otic use as well as to the treatment of acute exacerbations of lung infections due to multiresistant *Pseudomonas aeruginosa* strains in patients with cystic fibrosis (9, 28, 36, 38). Subsequently, this led to significant reduction of its administration. We reviewed our recent experience with this drug, and we present data regarding the effectiveness and particularly the safety of colistin in the treatment of infections caused by multidrug-resistant gram-negative bacilli.

* Corresponding author. Mailing address: Alfa HealthCare, 9 Neapoleos Street, Marousi, Athens 151 23, Greece. Phone: 30-694-61.10.000. Fax: 30-210-68.39.605. E-mail: matthew.falagas@tufts.edu.

MATERIALS AND METHODS

Design of the study. A retrospective, observational cohort study was conducted at Henry Dunant, a 450-bed tertiary-care hospital in Athens, Greece. The study

was approved by the Institutional Review Board of the hospital. All patients' records were reviewed by a physician.

Patient selection. Patients with infections caused by multidrug-resistant gram-negative bacilli who were hospitalized during the period from 1 October 2000 (inauguration of the hospital) to 31 January 2004 and were managed with combination therapy that included intravenous colistin were identified by the pharmacy electronic databases and included in the study. Patients were excluded if they had received less than 72 h of intravenous colistin therapy. Patients who had infections due to multidrug-resistant gram-negative bacteria that were characterized as cured and who then developed a subsequent infection after a 15-day period due to a different gram-negative microorganism also requiring treatment with intravenous colistin were analyzed as two different cases.

Microbiological testing. Identification of all causative microorganisms was performed using routine microbiological methods. Susceptibility testing was performed by both the disk diffusion method and an automated broth microdilution method (Vitek II; bioMérieux, Hazelwood, MO). The breakpoints were those defined by the Clinical and Laboratory Standards Institute (30, 31). Susceptibility to colistin was also tested by means of the disk diffusion method with the use of 10- μ g colistin disks (Oxoid, Basingstoke, Hants, England); isolates were considered sensitive if the inhibition zone was more than or equal to 11 mm and resistant if the inhibition zone was less than or equal to 8 mm (29). Disk diffusion represents a common and widely used method for colistin susceptibility testing (23). Since the Clinical and Laboratory Standards Institute guidelines about the in vitro determination of the MICs for different microorganisms to colistin were established in 1970 and were not updated after 1981 (by the time of this writing), the results obtained by the broth microdilution method were verified by the disk diffusion method. Intermediate sensitivity of the isolated gram-negative pathogens to other antimicrobial agents was considered resistance.

Colistin administration. All patients enrolled in the study had received intravenous colistin (colistin, Norma, Athens, Greece, or colistimethate sodium, Forest Laboratories, Kent, United Kingdom) as a therapeutic intervention for infections due to multidrug-resistant gram-negative bacteria at a dosage according to the discretion of attending physicians. One milligram of the colistin formulations used is approximately equal to 12,500 IU (Forest Laboratories) or 13,333 IU (Norma). Both colistin preparations (Forest Laboratories and Norma) contain sodium colistimethate, which is the active ingredient, as an amount of dry powder equivalent to 1 million IU (or equal to approximately 80 mg of sodium colistimethate). For patients with impaired renal function, dosage adjustments were done after consulting the intensive care unit (ICU) director or the infectious disease specialists of the hospital, based on the following protocol: if the serum creatinine level was 1.3 to 1.5 mg/dl, 1.6 to 2.5 mg/dl, or \geq 2.6 mg/dl, the dosage of colistin administered was 2,000,000 IU every 12 h, 24 h, or 36 h, respectively. Patients who were on dialysis treatment received 1,000,000 IU of colistin after dialysis.

Definitions of infections. Diagnosis of pneumonia required two or more serial chest radiographs with at least one of the following: new or progressive and persistent infiltrate, consolidation, cavitation, or pleural effusion. In addition, patients must have had fever of $>38^{\circ}\text{C}$ with no other recognized cause or an abnormal white blood cell (WBC) count (leukopenia [$<4,000$ WBC/mm³] or leukocytosis [$\geq 12,000$ WBC/mm³]) and at least two of the following: new onset of purulent sputum or change in character of sputum, increased respiratory secretions or increased suctioning requirements, new onset or worsening of cough or dyspnea or tachypnea, rales or bronchial breath sounds, or worsening gas exchange (11).

Bacteremia required either growth of a recognized pathogen from one or more blood specimen cultures or at least one of the following signs or symptoms: fever ($>38^{\circ}\text{C}$), chills, or hypotension and (i) a common skin contaminant (e.g., diphtheroids, *Bacillus* sp., *Propionibacterium* sp., coagulase-negative staphylococci, or micrococci) grown from two or more blood cultures drawn on separate occasions and/or (ii) a common skin contaminant (e.g., diphtheroids, *Bacillus* sp., *Propionibacterium* sp., coagulase-negative staphylococci, or micrococci) grown from at least one blood culture from a patient with an intravascular line and physician-instituted antimicrobial therapy (11).

Patients were considered to have an intra-abdominal infection if they had at least two of the following signs or symptoms: fever ($>38^{\circ}\text{C}$), nausea, vomiting, abdominal pain, or jaundice with no other recognized cause and (i) organisms cultured from drainage from a surgically placed drain (e.g., closed suction drainage system, open drain, T-tube drain), (ii) organisms seen on a Gram stain of drainage or tissue obtained during surgical operation or needle aspiration, and/or (iii) organisms cultured from blood and radiographic evidence of infection, e.g., abnormal findings on ultrasound, CT scan, magnetic resonance imaging, radiolabel scans (gallium, technetium, etc.), or abdominal X ray (11).

Infections at other body sites or fluids, such as urinary tract infections and

central venous catheter-related infections, were defined based on guidelines from the Centers for Disease Control and Prevention (11).

Definition of outcomes. The primary outcome measure was in-hospital mortality. Secondary end points included clinical outcome of the infection and occurrence of renal dysfunction and were defined as follows: cure was defined as resolution of presenting symptoms and signs of the infection by the end of colistin treatment and discharge from the hospital; improvement was defined as partial resolution of presenting symptoms and signs of the infection; unresponsiveness was defined as persistence or worsening of presenting symptoms and/or signs of the infection during colistin administration.

Normal renal function was defined as a serum creatinine level of 1.3 mg/dl or lower. Deterioration of renal function during colistin treatment was defined as an increase of more than 50% of the baseline creatinine level to a value higher than 1.3 mg/dl or as a decline in renal function requiring renal replacement therapy. Baseline creatinine was defined as the creatinine level on the initial day of intravenous colistin administration.

Data collection. Using a detailed case report form designed specifically for this study, we collected data from all available medical records, including age, sex, Acute Physiological and Chronic Health Evaluation II score (APACHE II score) on the day of the patient's admission to the ICU and on the first day of colistin administration (if the patient was admitted to the ICU) (6, 19), site(s) of infection, duration of colistin treatment, concomitant antibiotic treatment, prior antibiotic or antifungal use, mechanical ventilatory support, renal support, and duration of hospitalization. Microbiological data included the causative organism(s) isolated from the site(s) of infection, the date of isolation, and the in vitro susceptibilities to several antibiotics, including colistin. In addition, data from laboratory tests, such as renal and liver function, serum electrolytes, erythrocyte sedimentation rate, C-reactive protein, and complete blood count, on admission day as well as on the first and last day of colistin treatment were also collected. The information collected in the case report forms was entered into a computer database. Using a random number selection web page, 20% of the registered data were double-checked by an independent reviewer. In addition, the type of the infection, the causative pathogen(s), and the clinical outcome were determined by two blinded reviewers.

Data analysis. Categorical variables were compared by the Fisher exact test. For continuous variables, we used Student's *t* test or the Mann-Whitney test for normally and nonnormally distributed variables, respectively. Variables associated with mortality in the univariable analysis ($P < 0.05$) were included in a backward stepwise multiple logistic regression model. All statistical analyses were performed using SPSS 11.0 and S-PLUS 6.1 Professional.

RESULTS

Study population. From 1 October 2000 through 31 January 2004, 152 patients received treatment with intravenous colistin for infections due to multidrug-resistant gram-negative bacteria. Fifty-five patients were excluded from the study because they had received less than 72 h of intravenous colistin therapy. The mortality rate among these 55 patients was 34.5% (19/55 patients). Results from 43 patients who were admitted to the ICU during the first part of the study period and for whom data were collected and maintained by the ICU medical staff had been previously reported (27). Thus, 54 patients were included in this study. Medical records were not available for three patients (one of them died); in addition, one patient was in the hospital during data collection. Consequently, data from 50 patients were analyzed. A total of 54 courses of intravenous colistin were given, because four patients developed two episodes of infection that were included as two different cases.

Patient characteristics. Table 1 describes the demographic and clinical features, including comorbidity, of the study cohort (50 patients). None of the patients had received organ transplantation, radiotherapy, or interferon treatment. All patients had received other antimicrobial agents prior to colistin treatment.

Types of infection. Pneumonia was the predominant infection (33.3%), followed by bacteremia (27.8%), urinary tract

TABLE 1. Demographic and clinical features of patients managed with intravenous colistin for infections caused by multidrug-resistant gram-negative bacteria ($n = 50$)

Characteristic of patients	Mean \pm SD (range) or n (%)
Demographic	
Age [mean \pm SD (range)]	59.2 \pm 17.7 (24–90)
Sex (male)	29 (58%)
APACHE II score on admission to ICU ^a	16.1 \pm 6.1 (2–32)
APACHE II score on first day of colistin treatment ^a	17.1 \pm 5.4 (7–28)
Comorbidity	
Malignancy	14 (28)
Heart dysfunction	27 (54)
Lung dysfunction	15 (30)
Diabetes mellitus ^b	15 (30)
Urogenital disorders	17 (34)
Chronic renal failure	5 (10)
Acute renal failure on admission	3 (6)
Hemodialysis	6 (12)
Liver failure	2 (4)
Hematological disorders	8 (16)
Neurological disorders	27 (54)
Prior hospitalization	32 (64)
Prior surgery ^c	36 (72)
Central nervous system	15 (30)
Intestinal	13 (26)
Cardiac/vascular	3 (6)
Orthopedic	3 (6)
Urinary	1 (2)
Plastic	1 (2)
Admission to the ICU	40 (80)
Catheters	
Urinary catheters	48 (96)
Cerebrospinal fluid drainage	10 (20)
Abdominal drainage	12 (24)
Mechanical ventilation support	35 (70)
Tracheostomy	26 (52)
Gastrostomy	3 (6)
Colostomy	2 (4)
Prior antibiotic use	50 (100)
Prior antifungal use	18 (36)
Antitumor treatment	6 (12)
Steroid treatment	20 (40)
Blood transfusion	38 (76)
Trauma	7 (14)
Prosthetic material ^d	24 (48)
Time to develop infection for which colistin was given (days) [mean \pm SD (range)]	18.3 \pm 28.1 (0–140)
Duration of ICU stay (days) [mean \pm SD (range)]	32.2 \pm 30.4 (1–131)
Duration of hospitalization (days) [mean \pm SD (range)]	74.7 \pm 62.1 (11–267)

^a APACHE II score refers only to the patients who were admitted to the ICU, i.e., 40 patients.

^b Two patients with diabetes mellitus were on oral medication treatment, and 13 patients were receiving insulin treatment.

^c Three patients underwent two different surgical operations during their hospitalization; one patient had intestinal and urinary tract surgeries, one patient had central nervous system and orthopedic surgeries, and one patient had central nervous system and cardiac/vascular surgeries.

^d Prosthetic material included ventriculo-peritoneal shunts, stents, heart valves, pacemakers, vascular grafts, orthopedic pins, wires, vena cava filters, and radiation clips.

infection (UTI) (11.1%), intra-abdominal infection (11.1%), meningitis (5.6%), central venous catheter-related infection (3.7%), surgical site infection (3.7%), and skin and subcutaneous tissue infection (1.9%). In one of the cases, the site of infection was not discovered. This patient received empirical

treatment with intravenous colistin in the ICU due to persistent fever unresponsive to broad-spectrum antibiotics, since no microorganism was isolated from repeated specimen cultures. Eight out of the 15 cases of bacteremia were not associated with any other identifiable infected site, while the remaining 7 were associated with other site infections, namely, pneumonia (2 cases), abdominal infections (2 cases), meningitis, UTI, and surgical site infection (1 case each). Eight cases out of the 54 (14.8%) were infections at two different sites at the same time, specifically, 3 cases of pneumonia and UTI, 3 cases of central venous catheter-related infection and pneumonia, 1 case of surgical site infection and pneumonia, and 1 case of abdominal infection and pneumonia.

Responsible pathogens. *Acinetobacter baumannii* was the causative pathogen in 28/54 episodes of infection (51.9%), *Pseudomonas aeruginosa* in 23/54 (42.6%), and *Klebsiella pneumoniae* in 2/54 (3.7%) (no pathogen was isolated from one patient). In 21 out of 54 episodes of infection (38.9%), a second strain was isolated from the same culture specimen(s). Specifically, 38.1% (8/21) of the isolated organisms in these cases were gram-negative bacilli (*Pseudomonas aeruginosa* [2 strains], *Klebsiella pneumoniae* [2], *Acinetobacter baumannii* [1], *Escherichia coli* [1], *Enterobacter aerogenes* [1], and *Proteus mirabilis* [1]); 42.9% (9/21) were gram-positive cocci (coagulase-negative staphylococci [4], *Enterococcus faecium* [3], *Enterococcus faecalis* [1], and *Streptococcus* sp. [1]); and 19% (4/21) were fungi (*Candida albicans* [3] and *Aspergillus niger* [1]).

Table 2 presents the in vitro susceptibilities of the main isolated pathogens for several antimicrobial agents from 52 episodes of infection (one patient received empirical treatment and for one patient the susceptibility test was not available). In 24 of 52 cases (44.5%), the isolated gram-negative microorganisms were sensitive only to colistin (colistin-only sensitive). Only 1 out of the 28 (3.6%) strains of *Acinetobacter baumannii* was found to be resistant to colistin; it was isolated from a patient who was referred to our hospital after a long-standing hospitalization in another institution for ventilator-associated pneumonia. No strain of *Pseudomonas aeruginosa* was found to be resistant to colistin.

Colistin administration. Patients received treatment with intravenous colistin at a median/mean (\pm standard deviation [SD]) daily dose of 3/4.5 (\pm 2.3) million IU (range, 1.5 to 9.0 million IU) for a median/mean (\pm SD) duration of 16.5/21.3 (\pm 16.0) days (range, 4 to 72 days). The mean (\pm SD) total cumulative dose was 95.3 (\pm 54.5) million IU (range, 15 to 308 million IU). Patients received the first dose of intravenous colistin after a mean (\pm SD) duration of hospitalization of 23.4 (\pm 27.7) days (range, 0 to 143 days; 25th/50th/75th percentiles, 9/15.5/31). In 3 out of 50 patients, colistin was administered by continuous intravenous infusion at daily doses from 2 to 6 million IU over 24 h.

In 6 of 50 patients, colistin was administered by an alternative way in addition to the intravenous infusion. Specifically, two patients also received intraventricular colistin (for both of them, the infection [meningitis] improved, although one subsequently died) and three patients received it in a nebulized form (for all of them, pneumonia was cured), and for one patient with surgical site infection, colistin was used as an

TABLE 2. Description of in vitro antimicrobial susceptibility of isolated pathogens (28 strains of *Acinetobacter baumannii*, 22 strains of *Pseudomonas aeruginosa*, and 2 strains of *Klebsiella pneumoniae*)^a

Antimicrobial agent	<i>Acinetobacter baumannii</i> ^b		<i>Pseudomonas aeruginosa</i>		<i>Klebsiella pneumoniae</i>	
	No. R/total (%)	No. R + I/total (%)	No. R/total (%)	No. R + I/total (%)	No. R/total (%)	No. R + I/total (%)
Piperacillin	25/27 (92.6)	25/27 (92.6)	11/21 (52.4)	14/21 (66.7)	2/2 (100)	2/2 (100)
Ticarcillin	26/27 (96.3)	26/27 (96.3)	19/20 (95.0)	19/20 (95.0)	1/1 (100)	1/1 (100)
Piperacillin-tazobactam	23/27 (85.2)	24/27 (88.9)	8/22 (36.4)	11/22 (50.0)	0/2 (0)	2/2 (100)
Ticarcillin-clavulanic acid	27/28 (96.4)	27/28 (96.4)	19/21 (90.5)	20/21 (95.2)	1/1 (100)	1/1 (100)
Ampicillin-sulbactam	1/11 (9.1)	5/11 (45.5)	Not done	Not done	Not done	Not done
Ceftazidime	27/28 (96.4)	27/28 (96.4)	15/22 (68.2)	21/22 (95.5)	2/2 (100)	2/2 (100)
Cefepime	25/28 (89.3)	27/28 (96.4)	16/22 (72.7)	21/22 (95.5)	0/2 (0)	2/2 (100)
Aztreonam	27/28 (96.4)	27/28 (96.4)	14/21 (66.7)	20/21 (95.2)	2/2 (100)	2/2 (100)
Imipenem ^c	17/28 (60.7)	21/28 (75.0)	9/21 (42.9)	20/21 (95.2)	0/1 (0)	0/1 (0)
Meropenem	1/28 (3.6)	20/28 (71.4)	11/22 (50.0)	20/22 (90.9)	0/2 (0)	0/2 (0)
Ciprofloxacin	27/28 (96.4)	27/28 (96.4)	21/22 (95.5)	21/22 (95.5)	1/2 (50)	1/2 (50)
Amikacin	25/28 (89.3)	25/28 (89.3)	18/22 (81.8)	20/22 (90.9)	0/2 (0)	1/2 (50)
Gentamicin	8/28 (28.6)	24/28 (85.7)	16/22 (72.7)	21/22 (95.5)	1/2 (50)	1/2 (50)
Tobramycin	10/28 (35.7)	26/28 (92.9)	19/22 (86.4)	20/22 (90.9)	1/2 (50)	1/2 (50)
Netilmicin	26/27 (96.3)	26/27 (96.3)	17/20 (85.0)	19/20 (95.0)	1/1 (100)	1/1 (100)
Colistin	1/28 (3.6)	1/28 (3.6)	0/21 (0.0)	0/21 (0.0)	0/2 (0)	0/2 (0)

^a The total number of isolates was 52 (one patient was treated empirically and one patient was referred from another hospital with diagnosed pneumonia due to a *Pseudomonas aeruginosa* strain, but the susceptibility test was not available). R, resistant; I, intermediate sensitive.

^b Not all of the *Acinetobacter baumannii* strains were tested for susceptibility to ampicillin-sulbactam.

^c Intermediate susceptibility of the microorganisms to imipenem was defined by a MIC of 8 mg/liter.

irrigation solution instilled directly to the wound to control sternotomy wound infection (this patient died).

Supplementary treatment. Nineteen of 50 patients were initially treated with intravenous colistin monotherapy. For 15 out of these 19 patients, additional antibiotics against gram-negative microorganisms were subsequently given during the course of colistin treatment (11 patients received one additional agent, while 4 patients received two additional agents). In 31 of 50 patients, one or two additional antimicrobial agents with spectrum against gram-negative bacilli were concurrently administered during the whole course of colistin administration. Specifically, 60% of patients received meropenem intravenously, 34% of patients received ampicillin-sulbactam, 22% received ciprofloxacin, 20% received piperacillin-clavulanic acid, 16% received imipenem, and 14% received amikacin and gentamicin. (The total number is more than 100%, since most of the patients received more than one antimicrobial agent.)

Mortality. The in-hospital mortality in this study of 50 patients was 24% (12/50). Five of the patients who died had bacteremia, three had pneumonia, one had a surgical site infection, one had meningitis, and one had an abdominal infection. In one additional patient who died, colistin was administered empirically. Only one of the 12 patients who died had responded to colistin treatment, but this patient died of another cause (the patient with meningitis reported above). Eight out of the 12 patients died while receiving intravenous colistin (on treatment days 4, 5, 10, 10, 11, 21, 25, and 72). There was no statistical difference in mortality rates between the patients who had infections due to colistin-only-sensitive microorganisms and those who had multidrug-resistant gram-negative isolates ($P > 0.05$). The mean (\pm SD) length of hospital stay was 74.7 (± 62.1) days (range, 11 to 267 days), and the mean (\pm SD) duration of ICU stay was 32.2 (± 30.4) days (range, 1 to 131 days).

Predictors of death. Table 3 shows the results of univariable analysis of factors possibly associated with mortality. Age, history of diabetes mellitus, the time until the infection for which colistin was given occurred, and temperature on admission to the hospital were significantly associated with death ($P < 0.05$). Variables that were significantly associated with mortality in the univariable analysis were included in a backward stepwise multiple logistic regression model. Multivariable analysis showed that age (odds ratio = 1.059; 95% confidence interval [CI] = 1.004 to 1.118) and temperature on admission to the hospital (odds ratio = 0.383; 95% CI = 0.148 to 0.991) were independent predictors of in-hospital mortality.

Clinical response of the infection. Clinical response of the infection (cure or improvement) was observed in 36 out of 54 episodes (66.7%) (cure in 53.7% [29/54 episodes] and improvement in 13% [7/54 episodes]). Four patients experienced a second episode of infection, which was fully treated with an additional course of intravenous colistin in three of them. Unresponsiveness was observed in 18 out of 54 episodes (33.3%) in 50 patients. Eleven out of 17 patients whose infections were unresponsive to colistin therapy died. Table 4 presents the clinical response associated with the site of the infection and the responsible pathogen.

Renal function during colistin treatment. Figure 1 summarizes the distribution of serum creatinine values at the initiation and the end of intravenous colistin treatment, as well as the distribution of peak values in this group of patients. No deterioration of renal function was observed at the end of colistin treatment compared to the baseline value in 46/50 patients (92%). Although baseline serum creatinine levels were increased by a mean of 0.3 (± 0.8) mg/dl during treatment with colistin in the study group, at the end of treatment serum creatinine levels were decreased by 0.2 (± 1.3) mg/dl on average compared to baseline values. The maximum value of cre-

TABLE 3. Univariable analysis of factors associated with death

Variable	Patients who died (n = 12) ^a	Patients who survived (n = 38) ^a	P value
Age (years)	68.9 ± 12.8	56.1 ± 18.1	0.03
Sex (male)	6 (50.0)	23 (60.5)	0.74
APACHE II score on admission	18.6 ± 3.9	15.0 ± 6.7	0.09
APACHE II score on first day of colistin treatment	19.2 ± 5.6	16.2 ± 5.3	0.17
Malignancy	6 (50.0)	8 (21.1)	0.07
Heart dysfunction	9 (75.0)	18 (47.4)	0.11
Lung dysfunction	6 (50.0)	9 (23.7)	0.15
Diabetes mellitus	7 (58.3)	8 (21.1)	0.03
Chronic renal failure	2 (16.7)	3 (7.9)	0.58
Acute renal failure on admission	0 (0)	3 (7.9)	1.00
Hemodialysis	2 (16.7)	4 (10.5)	0.62
Liver failure	1 (8.3)	1 (2.6)	0.43
Hematological disorders	3 (25.0)	5 (13.2)	0.38
Neurological disorders	7 (58.3)	20 (52.6)	1.00
Prior hospitalization	5 (41.7)	27 (71.1)	0.09
Prior surgery			0.88
Intestinal	2 (16.7)	11 (28.9)	
Central nervous system	4 (33.3)	11 (28.9)	
Other surgery	4 (33.3)	10 (26.3)	
No surgery	6 (15.8)	2 (16.7)	
Admission to the ICU	12 (100)	28 (73.7)	0.09
Mechanical ventilation support	10 (83.3)	25 (65.8)	0.30
Tracheostomy	6 (50.0)	20 (52.6)	1.00
Cerebrospinal fluid drainage	4 (33.3)	6 (15.8)	0.23
Abdominal drainage	3 (25.0)	9 (23.7)	1.00
Prior antibiotic use	12 (100)	37 (97.4)	1.00
Prior antifungal use	6 (50.0)	12 (31.6)	0.31
Antitumor treatment	2 (16.7)	4 (10.5)	0.62
Steroid treatment	6 (50.0)	14 (36.8)	0.51
Blood transfusion	10 (83.3)	28 (73.7)	0.71
Trauma	1 (8.3)	6 (15.8)	1.00
Prosthetic material	7 (58.3)	17 (44.7)	0.51
Time to develop infection for which colistin was given (days)	28.9 ± 37.9	15.2 ± 24.3	0.04
Site of infection			0.65
Bacteremia	5 (41.7)	10 (26.3)	
Pneumonia	3 (25.0)	14 (36.8)	
Other	4 (33.3)	14 (36.8)	
Pathogens			0.73
<i>Acinetobacter</i>	5/10 (50.0)	21/37 (56.8)	
<i>Pseudomonas</i>	5/10 (50.0)	16/37 (43.2)	
Number of isolates			0.27
One	8/10 (80.0)	20/36 (55.6)	
Two	2/10 (20.0)	16/36 (44.4)	
Admission temperature (°C)	36.8 ± 0.7	37.4 ± 0.9	0.05
White blood cells (cells/μl) ^b	11,469.2 ± 3,988.4	11,842.9 ± 6,148.8	0.90
Neutrophils (%) ^b	81.3 ± 8.3	77.1 ± 11.2	0.23
C-reactive protein (mg/dl) ^b	12.0 ± 9.6	9.9 ± 8.3	0.58
ESR (mm/first h) ^b	76.0 ± 51.6	69.6 ± 29.5	0.77
SGPT (U/liter) ^b	69.3 ± 45.5	89.5 ± 120.4	0.93
ALP (U/liter) ^b	119.9 ± 91.0	155.5 ± 214.0	0.42
Creatinine (mg/dl) ^b	1.2 ± 0.8	1.5 ± 1.9	0.71
Urea (mg/dl) ^b	75.5 ± 48.4	63.3 ± 63.0	0.22
Total bilirubin (mg/dl) ^b	2.5 ± 4.4	1.7 ± 2.4	0.99

^a The given values are either mean ± SD or n (percentage).

^b Values refer to the first day of intravenous colistin administration. SGPT, serum glutamic pyruvic transaminase; ESR, erythrocyte sedimentation rate; ALP, alkaline phosphatase.

atinine was observed at a mean of 6.7 (±10.7) days following colistin therapy (range, 0 to 53 days; 25th/50th/75th percentiles, 0/3.5/9.25 days).

Eleven out of 50 patients (22%) had abnormal baseline creatinine values at the onset of colistin treatment (>1.3 mg/dl), and 3 of them had acute renal failure requiring renal

TABLE 4. Clinical response associated with the type of the infection and the responsible pathogen (n = 54 episodes)

Type of infection or pathogen responsible	Outcome of the infection	
	No. with clinical response/total (%) ^a	No. unresponsive/total (%)
Type of infection		
Pneumonia	10/18 (55.6)	8/18 (44.4)
Bacteremia	9/15 (60)	6/15 (40)
Urinary tract infection	6/6 (100)	0/6 (0)
Abdominal infection	5/6 (83.3)	1/6 (16.7)
Meningitis	2/3 (66.7)	1/3 (33.3)
Surgical site infection	1/2 (50)	1/2 (50)
Catheter-related infection	2/2 (100)	0/2 (0)
Skin (subcutaneous tissue infection)	1/1 (100)	0/1 (0)
Not found	0/1 (0)	1/1 (100)
Total	36/54 (66.7)	18/54 (33.3)
Responsible pathogen		
<i>Acinetobacter baumannii</i>	19/28 (67.9)	9/28 (32.1)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	16/23 (69.6)	7/23 (30.4)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1/2 (50)	1/2 (50)
Not found	0/1 (0)	1/1 (100)
Total	36/54 (66.7)	18/54 (33.3)

^a Clinical response includes episodes defined as clinical cured or improved.

replacement therapy. Deterioration of renal function was observed in 4 out of 50 patients (8%), and only 2 of them required renal replacement therapy. Two out of the four patients who developed renal dysfunction during colistin treatment had normal baseline renal function, and two had abnormal baseline renal function. Death occurred in two out of the four patients with deterioration of renal function; one had a normal baseline creatinine value and the other had an abnormal value. Both of them had metastatic cancer of terminal stage and died from septic shock and multiple organ failure. Urea values showed a mean (± SD) decrease of 12.5 (±51.2) mg/dl (10th/25th/50th/75th/90th percentiles, -66/-20/-7/10/26 mg/dl).

Laboratory data. An improvement of the C-reactive protein values was observed during colistin treatment. At the initiation of colistin therapy, the mean (± SD) C-reactive protein value was 11.3 (±8.9) mg/dl (25th/50th/75th percentiles, 2.9/10.1/16.1 mg/dl); this value decreased at the end of therapy to 6.4 (±5.4) mg/dl (25th/50th/75th percentiles, 1.5/5.8/9.8 mg/dl). Normal values of C-reactive protein in our hospital are 0 to 0.5 mg/dl.

No significant elevation of liver function tests was noted during the administration of colistin. The difference between the values at the end of colistin treatment and baseline values of liver enzymes, cholestatic enzymes, and total bilirubin expressed as the mean (± SD) and 25th/50th/75th percentiles were as follows: for serum glutamic oxalacetic transaminase (aspartate aminotransferase), 2.2 (±50.4) U/liter and -19/-5/11 U/liter; for serum glutamic pyruvic transaminase (alanine aminotransferase), -3 (±59) U/liter and -27/-5/11 U/liter; for alkaline phosphatase, 34.4 (±194.9) U/liter and -31.8/4.5/32.5 U/liter; for gamma-glutamyl transpeptidase, -62.6 (±190.7) U/liter and -158.3/-25/51.3 U/liter; and for total bilirubin, 0.2 (±2.7) mg/dl and -1.1/-0.1/0.2 mg/dl.

Neurotoxicity. During treatment, all patients were closely monitored for possible neurological adverse episodes, includ-

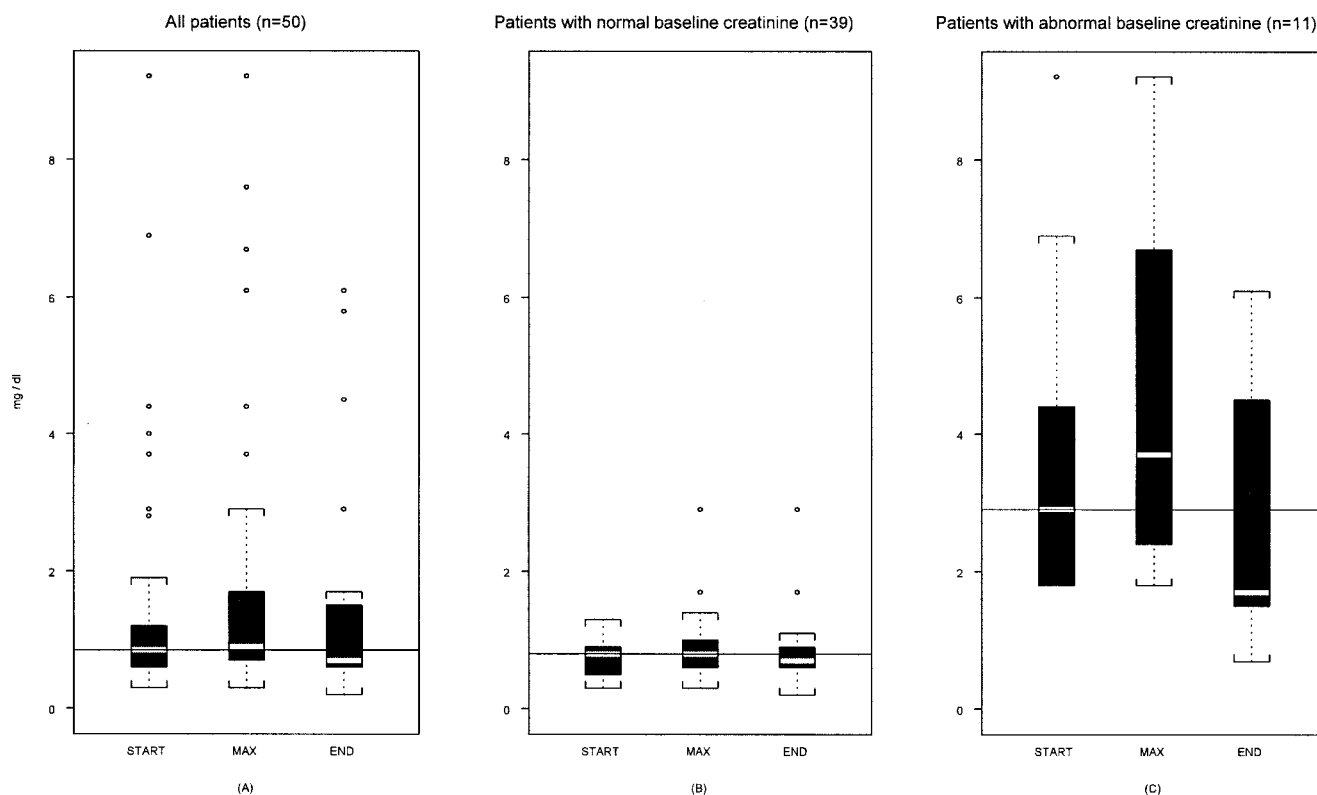


FIG. 1. The distribution of serum creatinine levels on the first day of colistin treatment (START), at the peak value (MAX), and at the end of colistin treatment (END) in all studied patients (A), in the group of patients with normal baseline creatinine values (B), and in the group of patients with abnormal baseline creatinine values (C). The horizontal lines within the boxes represent the median creatinine baseline value at the first day of colistin treatment.

ing dizziness, weakness, paresthesia, and ataxia, as well as neuromuscular blockade and apnea. Only one patient developed polyneuropathy; the symptoms appeared while she was on her 25th day of treatment with colistin. From then on, and although colistin was continued for 11 more days, the symptoms gradually subsided. No confirmatory electromyography testing was performed.

DISCUSSION

Our results show a satisfactory profile of effectiveness and safety of intravenous colistin in combination with other antibiotics for the treatment of infections due to multidrug-resistant gram-negative bacilli in patients without cystic fibrosis. Colistin was given as a salvage therapeutic regimen when treatment with other antimicrobial agents had failed or there was no alternative therapeutic option. In this population of 50 patients, 80% of whom were admitted to the ICU and who had a mean APACHE II score on admission to the ICU of 16.1, a positive clinical response was observed in 66.7% of cases. In addition, the observed mortality was 24%, which compares favorably to mortality reported in most other studies of patients with infections caused by multidrug-resistant gram-negative bacteria, such as *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii* (18, 33).

An interesting finding of the multivariable analysis of predictors of death in our study was that lower temperature on

admission to the hospital was associated with death. It is known that in patients with sepsis, hypothermia is associated with worse outcomes than high fever. Our analysis suggests that the temperature during admission to the hospital may have a prognostic value, a finding that may deserve further exploration.

In Table 5, we summarize the characteristics (number of patients, demographics, site[s] of infection, and pathogen[s]) and the treatment outcomes (mortality, outcome of infection, and nephrotoxicity) of all recently published studies of patients who received colistin in four different countries (10, 22, 24, 26, 32). It is interesting that the percentages of clinical cure of infection are relatively similar between the studies (57% to 73%). However, mortality and nephrotoxicity vary considerably. Specifically, mortality ranged from 20% in a study of 60 cases in Manhattan, New York, to 61.9% in another study from Seville, Spain. Comparison of the data presented in Table 5 shows that there are several explanations for the observed variability of mortality. For example, high mortality was observed in a study of solid organ transplant recipients, a population that frequently has associated comorbidities. An important additional observation is that the dosage and duration of colistin administration also vary in the presented studies (12.6 to 17 days).

Toxicity, specifically nephrotoxicity, is a major concern when colistin is administered, mainly because of some previous reports (during the period of 1960 to 1970) on the safety of

TABLE 5. Characteristics and treatment outcomes of all recently reported studies of patients who received intravenous colistin for infections due to multiresistant gram-negative bacteria^a

Reference or source	City, state, country	Setting	Number of patients	Demographics/ ^c APACHE II score	Duration/ ^d dosage of colistin	Site(s) of infection	Pathogen(s)	Mortality rate(s)	Clinical cure by infection type ^e	Definition of nephrotoxicity	Nephrotoxicity ^b
24 ^c	Pittsburgh, Pennsylvania	Abdominal organ transplantation (ICU)	23 pts (20 had received organ transplantation, 3 abdominal surgery)	Mean age, 52 years	Mean duration, 17 days (range, 7–36)	Pneumonia, 18 pts (43.9%) Bacteremia, 8 pts (19.5%) Wound, 3 pts (7.3%) Intra-abdominal, 6 pts (14.6%) Endocarditis, 1 patient (2.4%) Multiple types, 5 pts (12.2%)	<i>P. aeruginosa</i>	In-hospital mortality, 14 pts (61%)	Pneumonia, 10/15 pts Intra-abdominal, 5/6 pts Wound, 1/3 pts	RF was defined by a requirement either for intermittent hemodialysis or for continuous venous hemofiltration	1/2 pts developed RF requiring artificial kidney support (the other 21 pts were already receiving artificial kidney support)
26	Athens, Greece	ICU	24 critically ill patients with sepsis, 26 episodes of infection	Mean age, 44.3 years; Mean APACHE II, 20.6	Mean duration, 13.5 d (4–24d) Dosage, 3 MIU × 3	VAP, 15 cases (57.7%) Catheter-related sepsis, 3 cases (11.5%) Empyema thoracic, 1 case (3.8%) Posttraumatic meningitis, 1 case (3.8%) Sinusitis, 1 case (3.8%) UTI, 1 case (3.8%) Sepsis of unknown primary origin, 4 cases (15.4%)	20 cases <i>P. aeruginosa</i> (76.9%) 6 cases <i>A. baumannii</i> (23.1%)	30-day mortality, 42.3%	VAP, 11/15 cases Catheter-related sepsis, 2/3 cases Empyema thoracic, 0/1 case Posttraumatic meningitis, 1/1 case Sepsis of unknown primary origin, 3/4 cases	RF was defined as an increase in serum creatinine > 1 mg/dl during treatment	3 pts (14.3%); only 1 pt required continuous venous hemofiltration
22	Sao Paulo, Brazil	ICU, 52%; transplant unit 13%; surgical and medical wards, 35%	59 patients, 60 episodes of infection	Mean age, 42.1 years; Mean APACHE II, 13.1	Mean duration, 12.6 d (2–34) Mean daily dose, 152.8 mg (60–300 mg)	Pneumonia, 20 pts (33%) UTI, 12 pts (20%) Primary bloodstream infection, 9 pts (15%) CNS infection, 5 pts (8%) Surgical site, 5 pts (8%) Peritonitis, 4 pts (7%) Catheter-related infection, 4 pts (7%) Otitis media, 1 patient (2%)	39 <i>A. baumannii</i> (65%) 21 <i>P. aeruginosa</i> (35%)	22 cases (37%)	Pneumonia, 5/20 cases Primary bloodstream infection, 7/9 cases CNS infection, 4/5 cases Surgical site, 3/5 cases Peritonitis, 2/4 cases Catheter-related infection, 3/4 cases Otitis media, 1/1 case	No definition provided (information about creatinine values are provided)	22 pts (37%) [11/41 (27%) pts with normal baseline renal function had worsening during treatment (mean increase, 0.9 ± 0.6); 11/19 pts (58%) with abnormal baseline renal function had worsening during treatment (mean increase, 1.5 ± 1.4)]
32	New York, New York ^e	Tertiary-care hospital	60 receiving polymyxin B (parenterally)	Mean age, 61 years	Mean duration, 13.5 d (1–56d) Mean daily dose, 1.1 MIU (0.12–2.25 MIU)	Lung, 39 pts (65%) Blood, 5 pts (8%)	46 <i>A. baumannii</i> (77%) 2 <i>P. aeruginosa</i> (3%)	12/60 pts (20%)	Not provided	RF was defined as doubling of serum creatinine value of ≥2.0 mg/dl	7/50 evaluable pts (14%)

10	Seville, Spain ^d	ICU	21 in colistin (CO) group and 14 in imipenem (IM) group	Mean age: CO group, 56.9 years; IM group, 64.5 years	CO group: mean duration, 14.7d (10–21d); dose, 2.5–5 mg/kg/d	Abdomen, 3 pts (5%) Urine, 2 pts (3%) Bone, 2 pts (3%) CSF, Jackson Pratt drain pleural effusion 1 patient each (2%) Undetermined, 7 pts (12%) VAP	21 <i>A. baumannii</i> susceptible to colistin	In-hospital mortality, 13/21 pts (CO) (61.9%); 9/14 pts (IM) (64.2%)	CO group, 12/21 pts	In patients with normal renal function (cr. <1.2), RF was defined as cr. value >2 mg/dl, as a reduction of cr. clearance of 50% relative to antibiotic initiation, or as need for RRT. In patients with abnormal renal function, RF was defined as an increase of 50% of the baseline cr. level, as a reduction of cr. clearance of 50% relative to antibiotic initiation, or as a need for RRT.	5/21 pts (CO) (24%)
				Mean APACHE II: CO group, 19.6; IM group, 20.5			14 <i>A. baumannii</i> susceptible to imipenem	VAP-related mortality, 8/21 pts (CO) (38%); 5/14 pts (IM) (35.7%)	IM group, 8/14 pts		6/14 pts (IM) (42%)
				Mean SOFA: CO group, 10; IM group, 11.							

Continued on following page

TABLE 5—Continued

Reference or source	City, state, country	Setting	Number of patients	Demographics/ ^a APACHE II score	Duration/ ^b dosage of colistin	Site(s) of infection	Pathogen(s)	Mortality rate(s)	Clinical cure by infection type ^c	Definition of nephrotoxicity	Nephrotoxicity ^d
This study	Athens, Greece	ICU, 80%; medical, surgical wards, 20%	50 pts, 54 episodes	Mean age, 59.2 years	Mean duration, 21.5d (4-72 d)	Pneumonia, 18 episodes (33.3%)	28 <i>A. baumannii</i> (51.9%)	In-hospital mortality, 12/50 pts (24%)	Pneumonia, 10/18 episodes	RF was defined as an increase more than 50% of the baseline creatinine level to a value higher than 1.3 mg/dl or as a decline in renal function requiring renal replacement therapy.	4/50 pts (8%)
			Mean APACHE II: 16.1	Mean daily dose, 4.5 MIU (1.5-9 MIU)	Bacteremia, 15 episodes (27.8%)	23 <i>P. aeruginosa</i> (42.6%)	Bacteremia, 9/15 episodes				
					Urinary tract infection, 6 episodes (11.1%)	2 <i>K. pneumoniae</i> (3.7%)	Urinary tract infection, 6/6 episodes				
					Intra-abdominal infection, 6 episodes (11.1%)	1 Not found (1.9%)	Abdominal infection, 5/6 episodes				
					Meningitis, 3 episodes (5.6%)		Meningitis, 2/3 episodes				
					Catheter-related infection, 2 episodes (3.7%)		Surgical site infection, 1/2 episodes				
					Surgical site infection, 2 episodes (3.7%)		Catheter-related infection, 2/2 episodes				
					Skin and subcutaneous tissue infection, 1 episode (1.9%)		Skin (subcutaneous tissue infection), 1/1 episode				
					Not found, 1 episode (1.9%)		Not found, 0/1 episode				

^a Abbreviations: pts, patients; pt, patient; RRT, renal replacement therapy; cr, creatinine; RF, renal failure; MIU, million international units; CNS, central nervous system.

^b Nephrotoxicity and outcome of the infection are not uniformly defined in the five papers.

^c 61% of patients had septic shock. Univariate analysis of factors related to unfavorable response showed an association with *Pseudomonas* bacteremia.

^d In the colistin group, 47.6% of patients had septic shock, while in the imipenem group, 57.1% did.

^e In the New York study, all patients received polymyxin B.

medication which reported significant nephrotoxicity (1, 16, 20, 34). However, recent data, including results from our study, in which nephrotoxicity was 8%, suggest that colistin toxicity is less prominent than previously reported (1, 5). A possible explanation is that fluid supplementation, as well as supportive treatment of patients, has been improved. Furthermore, physicians are focused on these aspects in their clinical practices. In addition, the previous established opinion on the nephrotoxicity of colistin led to vigilance of the medical community, so that renal function and the factors that affect it were subsequently assiduously monitored. We cannot assume that deterioration of renal function developed exclusively due to colistin treatment, because other concomitantly administered medications or other factors, such as aminoglycosides, glycopeptides, and shock, may be associated with nephrotoxicity, too. It is notable that in our study we observed, on average, a decrease of serum creatinine at the end of colistin treatment compared to baseline levels. In 1962, Fekety et al. reported the same observation about serum urea nitrogen levels for 48 patients treated with colistin (9).

In our study, the majority of patients received other antimicrobial agents with spectrum against gram-negative bacteria concomitantly with colistin, namely, β -lactams, especially meropenem and ampicillin-sulbactam, aminoglycosides (amikacin and gentamicin), and/or quinolones, especially ciprofloxacin, despite reported resistance. The effect of the combination treatment is unclear, although the possibility of a beneficial effect cannot be excluded (35). Few experimental or clinical studies are found in the literature on the synergistic activity of colistin with other antimicrobial agents, such as β -lactams, rifampin, amikacin, trimethoprim-sulfamethoxazole, and ciprofloxacin, against multidrug-resistant gram-negative bacteria (12, 13, 14, 15, 37). One clinical trial on the effectiveness of colistin in pulmonary exacerbations of infections due to *Pseudomonas aeruginosa* strains in patients with cystic fibrosis showed that the combination of colistin with an antipseudomonal agent was more effective than colistin alone (4). As mentioned above, colistin acts by increasing the permeability of the cell membrane and thus could act synergistically with other antimicrobial agents by facilitating their entrance into the bacterial cell.

Despite the reported findings, our study has several limitations. First, it is a retrospective study with the inherent problems related to this study design. Second, we should acknowledge that this study did not individualize exposure for the organism, that is, pharmacodynamic properties of colistin were not taken into account. Third, there is no control group for the comparison of outcomes, including mortality, cure of infection, and nephrotoxicity. Fourth, a significant proportion of our patients received other antimicrobial agents with activity against gram-negative bacilli, including *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii*. Finally, a great proportion of the *Acinetobacter baumannii* isolates was not tested for susceptibility to ampicillin-sulbactam.

In conclusion, our study shows that intravenous colistin constitutes a relatively safe and effective therapeutic intervention in cases of severe nosocomial infections due to multidrug-resistant gram-negative bacteria. A restriction of its use to decrease the rate of the emergence of bacteria resistant to colistin should be implemented. In addition, randomized con-

trolled trials on the effectiveness and safety of monotherapy with colistin or a combination of colistin with other antimicrobial agents, such as carbapenems, for the treatment of multiresistant gram-negative bacteria are urgently needed.

ACKNOWLEDGMENT

There was no conflict of interest in this study.

REFERENCES

1. Bosso, J. A., C. A. Liptak, D. K. Seilheimer, and G. M. Harrison. 1991. Toxicity of colistin in cystic fibrosis patients. *DICP* 25:1168–1170.
2. Brown, J. M., D. C. Dorman, and L. P. Roy. 1970. Acute renal failure due to overdosage of colistin. *Med. J. Aust.* 2:923–924.
3. Carmeli, Y., N. Troillet, A. W. Karchmer, and M. H. Samore. 1999. Health and economic outcomes of antibiotic resistance in *Pseudomonas aeruginosa*. *Arch. Intern. Med.* 159:1127–1132.
4. Conway, S. P., M. N. Pond, A. Watson, C. Etherington, H. L. Robey, and M. H. Goldman. 1997. Intravenous colistin sulphomethate in acute respiratory exacerbations in adult patients with cystic fibrosis. *Thorax* 52:987–993.
5. Conway, S. P., C. Etherington, J. Munday, M. H. Goldman, J. J. Strong, and M. Wootton. 2000. Safety and tolerability of bolus intravenous colistin in acute respiratory exacerbations in adults with cystic fibrosis. *Ann. Pharmacother.* 34:1238–1242.
6. Damiano, A. M., M. Bergner, E. A. Draper, W. A. Knaus, and D. P. Wagner. 1992. Reliability of a measure of severity of illness: acute physiology of chronic health evaluation—II. *J. Clin. Epidemiol.* 45:93–101.
7. Evans, M. E., D. J. Feola, and R. P. Rapp. 1999. Polymyxin B sulfate and colistin: old antibiotics for emerging multiresistant gram-negative bacteria. *Ann. Pharmacother.* 33:960–967.
8. Falagas, M. E., and S. K. Kasiakou. 2005. Colistin: the revival of polymyxins for the management of multidrug-resistant gram-negative bacterial infections. *Clin. Infect. Dis.* 40:1333–1341.
9. Fekety, F. R., Jr., P. S. Norman, and L. E. Cluff. 1962. The treatment of gram-negative bacillary infections with colistin. The toxicity and efficacy of large doses in forty-eight patients. *Ann. Intern. Med.* 57:214–229.
10. Garnacho-Montero, J., C. Ortiz-Leyba, F. J. Jimenez-Jimenez, A. E. Barrero-Almodovar, J. L. Garcia-Garmendia, M. Bernabeu-Wittell, et al. 2003. Treatment of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* ventilator-associated pneumonia (VAP) with intravenous colistin: a comparison with imipenem-susceptible VAP. *Clin. Infect. Dis.* 36:1111–1118.
11. Gaynes, R. P., and T. C. Horan. 1996. Surveillance of nosocomial infections. Appendix A: CDC definitions of nosocomial infections, p. 1–14. *In* C. G. Mayhall (ed.), *Hospital epidemiology and infection control*. Williams & Wilkins, Baltimore, Md.
12. Giamarellos-Bourboulis, E. J., E. Xirouchaki, and H. Giamarellou. 2001. Interactions of colistin and rifampin on multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*. *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* 40:117–120.
13. Giamarellos-Bourboulis, E. J., L. Karnesis, and H. Giamarellou. 2002. Synergy of colistin with rifampin and trimethoprim/sulfamethoxazole on multidrug-resistant *Stenotrophomonas maltophilia*. *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* 44:259–263.
14. Giamarellos-Bourboulis, E. J., H. Sambatakou, I. Galani, and H. Giamarellou. 2003. In vitro interaction of colistin and rifampin on multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*. *J. Chemother.* 15:235–238.
15. Gunderson, B. W., K. H. Ibrahim, L. B. Hovde, T. L. Fromm, M. D. Reed, and J. C. Rotschafer. 2003. Synergistic activity of colistin and ceftazidime against multiantibiotic-resistant *Pseudomonas aeruginosa* in an in vitro pharmacodynamic model. *Antimicrob. Agents Chemother.* 47:905–909.
16. Holmes, K. K. 1964. Toxicity of colistin and polymyxin B. *N. Engl. J. Med.* 271:633–634.
17. Hsueh, P. R., L. J. Teng, C. Y. Chen, W. H. Chen, C. J. Yu, S. W. Ho, et al. 2002. Pandrug-resistant *Acinetobacter baumannii* causing nosocomial infections in a university hospital, Taiwan. *Emerg. Infect. Dis.* 8:827–832.
18. Kang, C. I., S. H. Kim, H. B. Kim, S. W. Park, Y. J. Choe, M. D. Oh, et al. 2003. *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia: risk factors for mortality and influence of delayed receipt of effective antimicrobial therapy on clinical outcome. *Clin. Infect. Dis.* 37:745–751.
19. Knaus, W. A., E. A. Draper, D. P. Wagner, and J. E. Zimmerman. 1985. APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit. Care Med.* 13:818–829.
20. Koch-Weser, J., V. W. Sidel, E. B. Federman, P. Kanarek, D. C. Finer, and A. E. Eaton. 1970. Adverse effects of sodium colistimethate. Manifestations and specific reaction rates during 317 courses of therapy. *Ann. Intern. Med.* 72:857–868.
21. Koyama, Y., A. Kurosasa, A. Tsuchiya, and K. Takakuta. 1950. A new antibiotic "colistin" produced by spore-forming soil bacteria. *J. Antibiot. (Tokyo)* 3:457–458.
22. Levin, A. S., A. A. Barone, J. Penco, M. V. Santos, I. S. Marinho, E. A. Arruda, et al. 1999. Intravenous colistin as therapy for nosocomial infections

- caused by multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii*. *Clin. Infect. Dis.* **28**:1008–1011.
23. **Li, J., R. L. Nation, R. W. Milne, J. D. Turnidge, and K. Coulthard.** 2005. Evaluation of colistin as an agent against multi-resistant Gram-negative bacteria. *Int. J. Antimicrob. Agents* **25**:11–25.
 24. **Linden, P. K., S. Kusne, K. Coley, P. Fontes, D. J. Kramer, and D. Paterson.** 2003. Use of parenteral colistin for the treatment of serious infection due to antimicrobial-resistant *Pseudomonas aeruginosa*. *Clin. Infect. Dis.* **37**:e154–e160.
 25. **Livermore, D. M.** 2002. Multiple mechanisms of antimicrobial resistance in *Pseudomonas aeruginosa*: our worst nightmare? *Clin. Infect. Dis.* **34**:634–640.
 26. **Markou, N., H. Apostolakis, C. Koumoudiou, M. Athanasiou, A. Koutsoukou, I. Alamanos, et al.** 2003. Intravenous colistin in the treatment of sepsis from multiresistant Gram-negative bacilli in critically ill patients. *Crit. Care* **7**:R78–R83.
 27. **Michalopoulos, A. S., S. Tsiodras, K. Rellos, S. Mentzelopoulos, and M. E. Falagas.** 2005. Colistin treatment in patients with ICU-acquired infections caused by multiresistant Gram-negative bacteria: the renaissance of an old antibiotic. *Clin. Microbiol. Infect.* **11**:115–121.
 28. **Nakajima, S.** 1965. Clinical use of colimycin F otic solution. *Jibiinkoka* **37**:693–697. (In Japanese.)
 29. **National Committee for Clinical Laboratory Standards.** 1981. Performance standards for antimicrobial disc susceptibility tests. Approved standard M2–A2 S2. National Committee for Clinical Laboratory Standards, Villanova, Pa.
 30. **National Committee for Clinical Laboratory Standards.** 2000. Methods for dilution antimicrobial susceptibility test for bacteria that grow aerobically. Approved standards document M7–A5, 5th ed. National Committee for Clinical Laboratory Standards, Wayne, Pa.
 31. **National Committee for Clinical Laboratory Standards.** 2000. Performance standard for antimicrobial susceptibility testing. Document M100–S10. National Committee for Clinical Laboratory Standards, Wayne, Pa.
 32. **Ouderkirk, J. P., J. A. Nord, G. S. Turett, and J. W. Kislak.** 2003. Polymyxin B nephrotoxicity and efficacy against nosocomial infections caused by multiresistant gram-negative bacteria. *Antimicrob. Agents Chemother.* **47**:2659–2662.
 33. **Rello, J., E. Quintana, V. Ausina, J. Castella, M. Luquin, A. Net, et al.** 1991. Incidence, etiology, and outcome of nosocomial pneumonia in mechanically ventilated patients. *Chest* **100**:439–444.
 34. **Ryan, K. J., L. I. Schainuck, R. O. Hickman, and G. E. Striker.** 1969. Colistimethate toxicity. Report of a fatal case in a previously healthy child. *JAMA* **207**:2099–2101.
 35. **Rynn, C., M. Wootton, K. E. Bowker, H. H. Alan, and D. S. Reeves.** 1999. In vitro assessment of colistin's antipseudomonal antimicrobial interactions with other antibiotics. *Clin. Microbiol. Infect.* **5**:32–36.
 36. **Takigami, T., S. Tani, and O. Kitamoto.** 1962. Clinical trials of colistin. Effect of the oral administration of the colistin on the intestinal bacterial flora. *Jpn. J. Exp. Med.* **32**:107–116.
 37. **Tascini, C., S. Ferranti, F. Messina, and F. Menichetti.** 2000. In vitro and in vivo synergistic activity of colistin, rifampin, and amikacin against a multiresistant *Pseudomonas aeruginosa* isolate. *Clin. Microbiol. Infect.* **6**:690–691.
 38. **Yow, E. M., E. Tan, L. Shane, S. Schonfeld, and H. Abu-Nassar.** 1961. Colistin (coly-mycin) in resistant bacterial infections. A clinical appraisal. *Arch. Intern. Med.* **108**:664–670.

Research article

Open Access

Toxicity after prolonged (more than four weeks) administration of intravenous colistin

Matthew E Falagas*^{1,2,3}, Michael Rizos⁴, Ioannis A Bliziotis³, Kostas Rellos⁴, Sofia K Kasiakou³ and Argyris Michalopoulos⁴

Address: ¹Alfa Institute of Biomedical Sciences, Athens, Greece, ²Tufts University School of Medicine, Boston, Massachusetts, USA, ³Alfa HealthCare, Athens, Greece and ⁴Intensive Care Unit, "Henry Dunant" Hospital, Athens, Greece

Email: Matthew E Falagas* - matthew.falagas@tufts.edu; Michael Rizos - alfa.healthcare@alfahc.gr; Ioannis A Bliziotis - i.bliziotis@alfahc.gr; Kostas Rellos - alfa.healthcare@alfahc.gr; Sofia K Kasiakou - s.kasiakou@alfahc.gr; Argyris Michalopoulos - amichalopoulos@dunant.gr

* Corresponding author

Published: 10 January 2005

Received: 27 September 2004

BMC Infectious Diseases 2005, **5**:1 doi:10.1186/1471-2334-5-1

Accepted: 10 January 2005

This article is available from: <http://www.biomedcentral.com/1471-2334/5/1>

© 2005 Falagas et al; licensee BioMed Central Ltd.

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (<http://creativecommons.org/licenses/by/2.0>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Abstract

Background: The intravenous use of polymyxins has been considered to be associated with considerable nephrotoxicity and neurotoxicity. For this reason, the systemic administration of polymyxins had been abandoned for about 20 years in most areas of the world. However, the problem of infections due to multidrug-resistant (MDR) Gram-negative bacteria such as *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii* has led to the re-use of polymyxins. Our objective was to study the toxicity of prolonged intravenous administration of colistin (polymyxin E).

Methods: An observational study of a retrospective cohort at "Henry Dunant" Hospital, a 450-bed tertiary care center in Athens, Greece, was undertaken.

Patients who received intravenous colistin for more than 4 weeks for the treatment of multidrug resistant Gram-negative infections were included in the study. Serum creatinine, blood urea, liver function tests, symptoms and signs of neurotoxicity were the main outcomes studied.

Results: We analyzed data for 19 courses of prolonged intravenous colistin [mean duration of administration (\pm SD) 43.4 (\pm 14.6) days, mean daily dosage (\pm SD) 4.4 (\pm 2.1) million IU, mean cumulative dosage (\pm SD) 190.4 (\pm 91.0) million IU] in 17 patients. The median creatinine value increased by 0.25 mg/dl during the treatment compared to the baseline ($p < 0.001$) but returned close to the baseline at the end of treatment (higher by 0.1 mg/dl, $p = 0.67$). No apnea or other evidence of neuromuscular blockade was noted in any of these patients who received prolonged treatment with colistin.

Conclusions: No serious toxicity was observed in this group of patients who received prolonged intravenous colistin. Colistin should be considered as a therapeutic option in patients with infections due to multidrug resistant Gram-negative bacteria.

Background

The worldwide spread of the problem of infections due to

Gram-negative bacteria such as *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii* resistant to most classes of

antimicrobial agents has made the medical community to rethink of colistin, an old, basically abandoned for the last two decades antibiotic. Intravenous colistin (polymyxin E) has been used in the industrialized countries during the last years mainly in patients with cystic fibrosis infected with *Pseudomonas aeruginosa* resistant to other available antimicrobial classes [1]. Excluding this population, the agent has been infrequently used during the last two decades because of major concerns about nephrotoxicity and neurotoxicity [2].

Several reports during the early years of use of the medication, mainly in the decade 1960 to 1969 left the medical community with the impression that the medication is very toxic [3,4]. However, the recent experience of several clinicians worldwide with the use of the medication has not verified the old reports about the serious or common toxicity of colistin [5-8]. We analysed data of a group of patients who received colistin for more than four weeks to investigate further the concerns about the toxicity of the medication.

Methods

Design of the study-patient selection

Patients who received intravenous colistin from 1/October/2000 to 31/January/2004 at "Henry Dunant" Hospital, a 450-bed tertiary care center in Athens, Greece, were identified by the pharmacy electronic databases. All patients who were found to have received intravenous colistin for more than four weeks continuously, or in two courses of colistin but with no more than seven days interruption between the courses were included in this study. Administration of intravenous colistin in two courses for more than four weeks in each course were studied as two different units in the analysis of toxicity, if there was more than one month colistin-free period between the two courses. One milligram of the colistin formulations used is approximately equal to 12.500 IU (Colomycin, Forest Laboratories®, Kent, UK or Colistin, Norma®, Athens, Greece). The study was approved by the Institutional Review Board (IRB) of the hospital.

Definitions of infections

Diagnosis of pneumonia required two or more serial chest radiographs with at least one of the following: new or progressive and persistent infiltrate, consolidation, cavitation, or pleural effusion. In addition, patients must have had fever $>38^{\circ}\text{C}$ with no other recognized cause, or abnormal white blood cell count [leukopenia (< 4000 WBC/ mm^3) or leukocytosis ($= 12.000$ WBC/ mm^3)], and at least two of the following: new onset of purulent sputum or change in character of sputum, increased respiratory secretions or increased suctioning requirements, new onset or worsening of cough or dyspnea or tachypnea,

rales or bronchial breath sounds, or worsening gas exchange [9].

Bacteremia required either growth of a recognized pathogen from one or more blood specimen cultures or at least one of the following signs or symptoms: fever ($>38^{\circ}\text{C}$), chills, or hypotension *and* at least one of the following: a) common skin contaminant (e.g., diphtheroids, *Bacillus* sp., *Propionibacterium* sp., coagulase-negative staphylococci, or micrococci) grown from two or more blood cultures drawn on separate occasions or b) common skin contaminant (e.g., diphtheroids, *Bacillus* sp., *Propionibacterium* sp., coagulase-negative staphylococci, or micrococci) grown from at least one blood culture from a patient with an intravascular line and physician-instituted antimicrobial therapy [9].

Infections at other body sites or fluids, such as urinary tract infections and surgical site infections were defined based on guidelines from the Centers for Disease Control and Prevention [9]. Clinical specimens of all body sites were considered when defining the etiologic microbiologic agent of the infection.

Data collection-entry

Data for several variables including demographic and clinical information as well as results of laboratory and imaging tests were collected and entered in a computer database. All available results of renal function tests (serum creatinine, urea, creatinine clearance, urinalysis), liver function tests (SGPT, SGOT, alkaline phosphatase, γ -GT, bilirubin), creatine phosphokinase (CPK) during the course of colistin treatment and at hospital discharge were collected.

Data analysis

Creatinine values at the beginning of colistin treatment were compared with the maximum value of creatinine during therapy as well as with the creatinine value at the end of treatment using a non-parametric test (Wilcoxon). The data analysis was performed using SPSS and S-plus software.

Results

Study population

During the period from 1/October/2000 to 31/January/2004, 152 patients received intravenous colistin. Data about the efficacy of the medication were analysed and reported elsewhere [5]. In this report, we present detailed data regarding the toxicity of colistin in a subgroup of 17 patients who received more than four weeks of intravenous colistin. Table 1 describes various characteristics of this group of patients including demographic and clinical data, such as comorbidity, site of infection, and responsible pathogens. Two patients received two prolonged

Table 1: Demographic and clinical features of patients managed with prolonged intravenous colistin for infections caused by multidrug-resistant Gram-negative bacteria.

Characteristics of patients	Median (range) n (%)
Demographic	
Age, years [median (range)]	51 (18 – 79)
Sex, male	12/17 (70%)
APACHE II score	
On admission to ICU [median (range)]	14 (7 – 35)
On 1 st day of colistin treatment [median (range)]	14 (6 – 22)
Comorbidity	
Malignancy	2/17 (11%)
Hemodialysis	2/17 (11%)
Urogenital disorders	3/17 (18%)
Heart dysfunction	5/17 (29%)
Diabetes mellitus	5/17 (29%)
Lung dysfunction	5/17 (29%)
Liver failure	1/17 (6%)
Hematological disorders	3/17 (18%)
Neurological disorders	8/17 (47%)
Neuropathy/myopathy	4/17 (23%)
Trauma	7/17 (41%)
Transfusion	15/17 (88%)
Prior hospitalization	12/17 (70%)
Prior surgery	14/17 (82%)
Elective	9/14 (64%)
Emergency	5/14 (36%)
Prosthetic material	11/17 (64%)
Catheters/Invasive devices	
Tracheostomy	14/17 (82%)
CSF drainage	5/17 (29%)
Prior medications	
Prior antibiotic use	17/17 (100%)
Prior antifungal use	8/17 (47%)
Anti-tumor treatment	0/17 (0%)
Cortisone treatment	9/17 (53%)
Duration of hospitalization (days) [median (range)]	152 (29 – 591)
Duration of stay in ICU (days) [median (range)]	70 (22 – 134)
Site of infection*	
Pneumonia	13/19 (68%)
Bacteremia	1/19 (5%)
Urinary tract infection	2/19 (11%)
Meningitis	2/19 (11%)
Surgical site infection	1/19 (5%)
Pathogens†	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	12/20 (60%)
<i>Acinetobacter baumannii</i>	5/20 (25%)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	2/20 (10%)
<i>Enterobacter cloacae</i>	1/20 (5%)
Mortality	7/17 (41%)

* The analysis of the site of infection was based on 19 episodes of infection in 17 patients.

† The analysis of the responsible pathogens was based on 20 isolates from 19 episodes of infection in 17 patients [two pathogens were isolated in one episode of pneumonia (*Klebsiella pneumoniae* + *Acinetobacter baumannii* mixed infection)].

courses of intravenous colistin each with more than one month colistin-free period between the courses. Subsequently, there were 19 courses of prolonged colistin for the analysis of toxicity. Among these 19 courses, the

administration of intravenous colistin was without interruption in 15 courses, while there was interruption of colistin administration in 2 courses for two days, interruption in 1 course for 3 days, and interruption in 1

course for 4 days. The cause for the interruption of colistin in these cases was the attending physicians' attempts to obtain cultures without the confounding influence of antimicrobial treatment in patients with puzzling continuing symptoms of infection. The mean duration of colistin administration (\pm SD), for each course of colistin therapy was 43,4 days (\pm 14,6 days). The mean daily dosage \pm SD for each course was 4.4 million IU (352 mg) \pm 2.1 million IU (168 mg) and the mean cumulative dosage of colistin \pm SD for each course was 190.4 million IU (15.232 mg) \pm 91.0 million IU (7.280 mg). The mean daily dosage for a patient with body weight of 70 kg was 62.857 IU/kg (5 mg/kg). For patients with impaired renal function, dosage adjustments were done mainly after consulting the ICU director or the Infectious Disease specialists of the hospital, based on the following protocol: if serum creatinine level was 1.3–1.5 mg/dl, 1.6–2.5 mg/dl or = 2.6 mg/dl, the dosage of colistin administered was 2 million IU (160 mg) every 12 hours, 24 hours, or 36 hours, respectively. Patients who were on dialysis treatment received 1 million IU (80 mg) of colistin after dialysis. Colistin was given for long duration in patients mainly in the ICU setting, because of persistence of infections due to Gram-negative bacteria sensitive only to colistin or bacteria sensitive also to antibiotics of other classes that were previously administered (based on in-vitro susceptibility test results) but failed. Subsequently, no other therapeutic strategy was considered better than the continuation of colistin (as combination therapy or monotherapy) because of failure of previous antibiotic regimens and the lack of other therapeutic options.

The analysis of the responsible pathogens was based on 20 isolates from 19 episodes of infection in 17 patients (two pathogens were isolated in one episode). In 2 episodes of infection, both caused by *Pseudomonas aeruginosa* strains, the minimum inhibitory concentrations (MICs) were not available. In the remaining 10 *Pseudomonas aeruginosa* isolates, the MICs to colistin ranged from = 0.5 mg/l to 2 mg/l. In vitro susceptibility testing for the 5 isolated *Acinetobacter baumannii* strains revealed MICs to colistin = 0.5 mg/l, for the 2 *Klebsiella pneumoniae* strains MICs were 0.5 mg/l and 2 mg/l, and for the *Enterobacter cloacae* strain MIC was 1 mg/l.

The all-cause in-hospital mortality was 41,2% (7 out of 17 patients). Clinical cure and improvement, defined as resolution and partial resolution, respectively, of presenting symptoms and signs of the infection by the end of colistin treatment was observed in 14 of the 19 episodes of infection (73.7%) [cure 10/19 episodes (52.6%), improvement 4/19 episodes (21.1%)]. Unresponsiveness, defined as persistence or worsening of presenting symptoms and/or signs of the infection during intravenous colistin

administration, was observed in 5 of the 19 episodes of infection (26.3%).

All patients had been admitted to the ICU at some time during their hospitalisation. In 12 courses out of the 19 analyzed the whole colistin therapy was administered in the ICU, in 1 course it was administered in a hospital ward, and in 6 courses it was given both in the ICU and a hospital ward.

Renal toxicity

Figure 1 depicts the box plots of serum creatinine and blood urea values of patients on the first day of colistin, the maximum values during the course of administration of colistin, and the values at the end of the treatment with colistin (one patient, who was on hemodialysis treatment prior to and during the colistin course, was removed from the analysis of the comparisons of the creatinine and urea values). The median value of baseline creatinine at the beginning of colistin therapy for the 18 prolonged courses of colistin was 0,6 mg/dl. Compared to this value, there was a slight increase of the median of values of creatinine at the end of the colistin course by 0,1 mg/dl, without statistical significance ($p = 0,67$). The median of the maximum values of creatinine observed was 0,85 mg/dl and was found to be statistically different from both the median of start ($p < 0,001$) and end of treatment values ($p < 0,001$). The maximum absolute increase of creatinine, compared to baseline, observed in an episode was 1,4 mg/dl. Only one patient had an increase of more than 50% of the baseline creatinine level to a value higher than 1.3 mg/dl at the end of colistin treatment. For the subgroup of 12 patients with 14 courses of prolonged colistin administration, with normal serum creatinine at the initiation of treatment, the median serum creatinine values at baseline and at the end of colistin treatment were 0,60 mg/dl and 0,55 mg/dl, respectively. In addition, the median maximum value of serum creatinine during the course of colistin treatment was 0,80 mg/dl among this group of patients.

At the initiation of colistin administration the median value of baseline blood urea for the 18 courses was 42 mg/dl. During the 18 prolonged courses of colistin administration there was a slight increase in blood urea values; the median maximum value was 60 mg/dl. However, at the completion of colistin therapy median blood urea value returned to 41 mg/dl.

During the 19 courses of colistin administration, other potentially nephrotoxic drugs were given. Specifically, aminoglycosides were co-administered in 12 courses [median duration of co-administration (\pm SD) in these 12 courses 12,5 (\pm 16,8) days], teicoplanin in 10 [median duration of co-administration 16,0 (\pm 9,0) days],

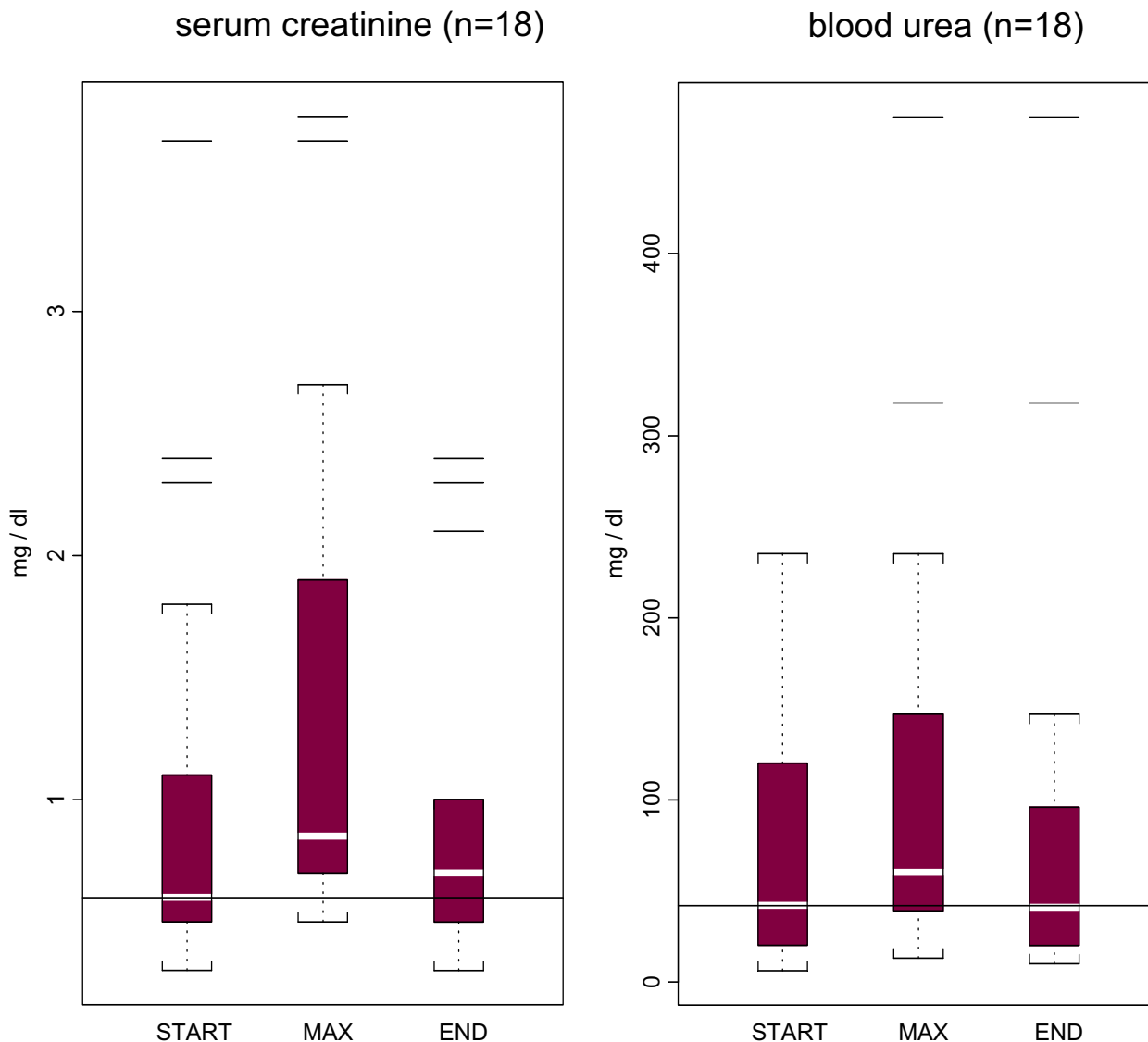


Figure 1
 The distribution of serum creatinine and blood urea levels on the 1st day of colistin treatment (start), at the peak value (max), and the end of colistin treatment (end) in all studied courses of prolonged treatment with colistin. (The horizontal line within the boxes represents the median creatinine or blood urea baseline value at the 1st day of colistin treatment. "Shaded" boxes in the figures represent the distribution of the laboratory values contained between the 25th and 75th percentiles (the interquartile range). Dotted lines (whisker lines) extend from the box, down and up, to the minimum and maximum values of the distributions that are not outliers (i.e. that are within 1.5 times the interquartile range); these values of the distribution are shown as "brackets". Any value, which is an outlier, is drawn as a "horizontal line").

vancomycin in 8 [median duration of co-administration 23,0 (± 11,2) days], amphotericin in 4 [median duration of co-administration 8,0 (± 9,0) days].

Four patients had history of chronic renal dysfunction, with only one of them receiving hemodialysis treatment prior to admission. This patient continued the

hemodialysis during his treatment with colistin and died due to sepsis. For the other 3 patients the baseline, the maximum, and the end-of-therapy creatinine values (mg/dl), were 1,8/2,1/2,1 for the first patient, 3,7/3,7/2,4 for the second patient and 2,4/3,8/2,3 for the third patient.

Only one patient had acute renal failure prior to colistin use, which was due to severe haemorrhage during surgery. This patient received 13 courses of hemodialysis. One day after the last course, colistin therapy had to be initiated for the management of *Acinetobacter baumannii* pneumonia, sensitive only to colistin and gentamicin. Apart from a slight elevation of serum creatinine (from 2,3 mg/dl to 2,7 mg/dl) on the 5th day of treatment no other sign of nephrotoxicity was observed during a 34-day administration of colistin (the 9th day creatinine returned to 0,7 mg/dl).

Neuromuscular toxicity

No apnea or other evidence of neuromuscular blockade was noted in any of these patients who received prolonged treatment with colistin. Four patients were clinically diagnosed to have polyneuropathy and/or myopathy before or during colistin treatment. In the first patient the polyneuropathy symptoms appeared while she was on her 25th day of colistin treatment and became worse on the 27th day. From then on, and although colistin was continued for 11 more days, the symptoms gradually subsided. No confirmatory electromyographic testing was performed. The second patient was transferred from another ICU where he was diagnosed as having myopathy due to sepsis. Fifteen days after his admission, and while his myopathy was improving, therapy with colistin was initiated; the treatment did not affect the gradual improvement. An electromyography performed on his 21st day in our ICU, showed mild axial sensory-motor polyneuropathy and myopathy. He received colistin for a total of 52 days and made full recovery from his neuropathy/myopathy during the course of colistin administration. The third patient developed ICU polyneuropathy one week prior to colistin administration and, again, recovered gradually from it while he was on colistin treatment. The fourth patient was transferred from another ICU, where he had developed ICU polyneuropathy. Only this patient had moderate worsening of the neuropathy while he was receiving colistin. Despite that, he received colistin for a total of 35 days for a respiratory infection with persisting *Pseudomonas aeruginosa* sensitive only to colistin. His neuropathy improved gradually after the end of colistin treatment. Thus, our assessment regarding these 4 patients who experienced polyneuropathy and/or myopathy is that colistin therapy was probably associated with the development of neurotoxicity only in one of the 4 patients.

Liver and biliary tree toxicity

Data for the possible hepatobiliary toxicity of colistin were collected. Both laboratory and clinical findings were taken into consideration. In subgroup analyses of patients for whom data were available, no substantial changes on liver function tests was found, as described in Figure 2 (data for SGPT, alkaline phosphatase, direct and indirect bilirubin are not shown). Three of our patients were found to have increased levels of hepatic and cholestatic enzymes during colistin administration. One of them was found to have acute cholecystitis, the second had severe inflammatory systemic reaction (SIRS), and the third had transient elevation of transaminases while he was receiving anti-epileptic medications together with colistin.

Conclusions

The main finding of the study is that no significant deterioration of renal function was found in patients with baseline normal serum creatinine value during prolonged administration of intravenous colistin. In addition, in the group of patients with pre-existing chronic renal dysfunction (not on hemodialysis) the administration of the medication for a long duration did not influence further their renal function. The observed slight increase in the serum creatinine values at the end of treatment (0,1 mg/dl increase in the median creatinine values from the start to end of colistin administration) cannot be attributed only to the prolonged colistin administration as other factors such as concomitantly administered potential nephrotoxic agents, and sepsis per se may have had an effect. In addition, apnea or other evidence of neuromuscular blockade was not observed in any of the 17 patients who received prolonged treatment with colistin.

Early experience with colistin revealed a high incidence of toxicity, mainly nephrotoxicity. In 1969, Ryan et al. reported the fatal case of a previously healthy 4-year-old child with persistent fever after appendectomy who died due to cardiac arrest [10]. The child had received colistin intramuscularly due to the growth of *Pseudomonas aeruginosa* and *E. coli* strains from the excised specimen. This patient developed acute tubular necrosis (confirmed by autopsy) and apnea requiring intubation and mechanical ventilation. However, in this case the dosage of colistin used was 30 mg/kg of body weight every six hours (120 mg/kg/day) whereas the recommended dose is 2,5 – 5 mg/kg/day. One year later, several reports showed high renal adverse reaction rates after colistin administration [2,4,11]. In many of them the dosage used was also higher compared to the recommended, i.e. 6,3 mg/kg/day in one report, and 26 mega units in another administered as 10 mega units by intramuscular injection, 10 mega units by intravenous injection and 6 mega units by inhalation (no details are provided in the report about the ratio of IU of colistin per mg). In addition, dosage adjustments in

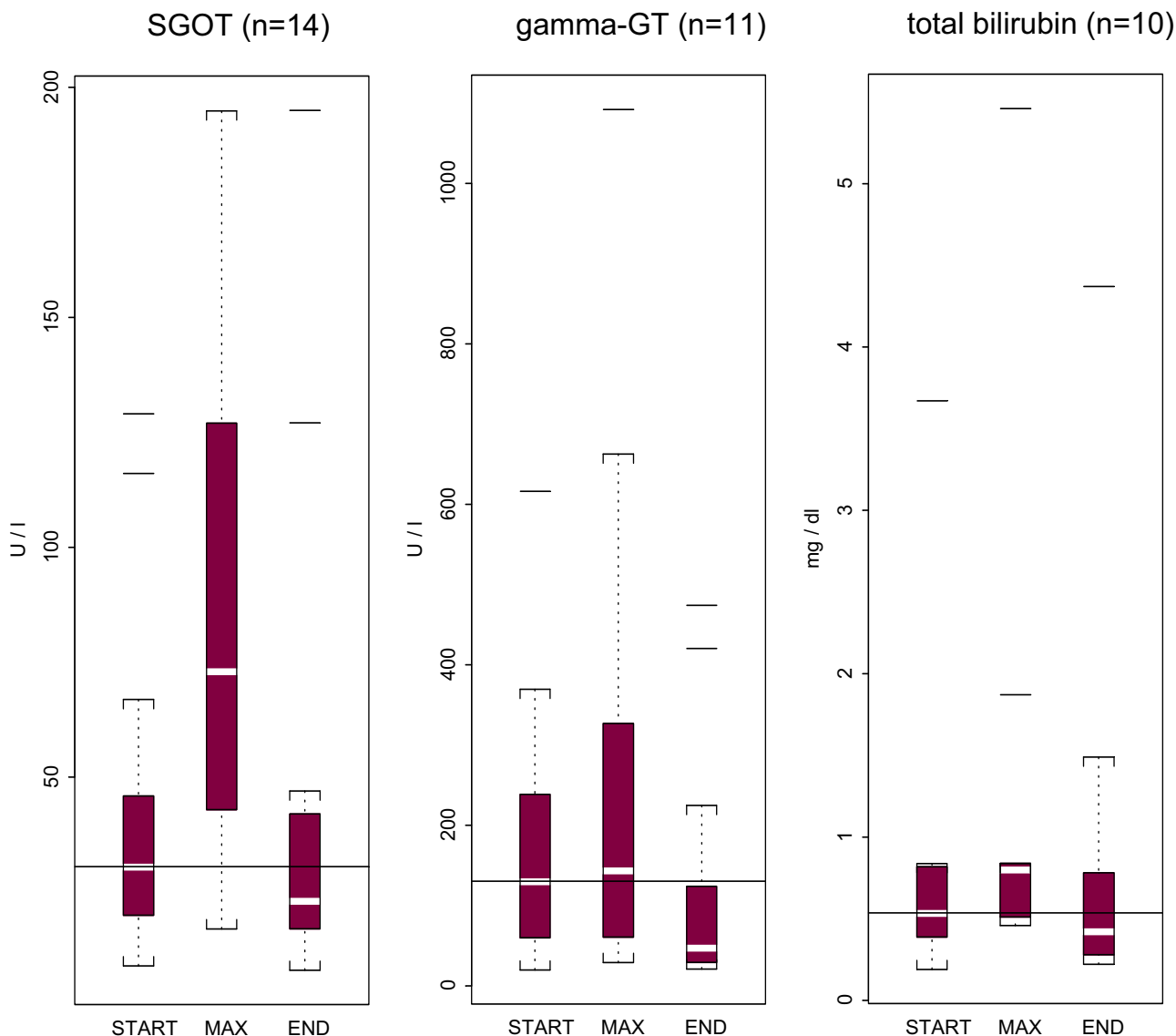


Figure 2

The distribution of liver function tests [SGOT (AST = aspartate aminotransferase), γ -GT, and total bilirubin] on the 1st day of colistin treatment (start), at the peak value (max), and at the end of colistin treatment (end) in studied courses of prolonged treatment with colistin. (The horizontal line within the boxes represents the median creatinine or blood urea baseline value at the 1st day of colistin treatment. "Shaded" boxes in the figures represent the distribution of the laboratory values contained between the 25th and 75th percentiles (the interquartile range). Dotted lines (whisker lines) extend from the box, down and up, to the minimum and maximum values of the distributions that are not outliers (i.e. that are within 1.5 times the interquartile range); these values of the distribution are shown as "brackets". Any value, which is an outlier, is drawn as "horizontal line").

patients with renal dysfunction were not always followed, as well as there were also other factors which perhaps contributed to toxicity, such as the co-administration of other medications with potential toxicity, including anesthetic drugs and muscle relaxants.

However, recent data from published reports do not corroborate this finding [14]. Notably, one study conducted in 35 patients with ventilator-associated pneumonia due to multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*, who received either intravenous colistin (21 patients) or imi-

penem (14 patients), showed an almost double increase in nephrotoxicity rates among the patients in the imipenem group compared to colistin group [12]. In addition, Stein et al. recently reported their experience from 3 patients with orthopedic infections who received colistin for 3 – 6 months without developing any adverse effect requiring discontinuation of the treatment [13].

The conclusion in the majority of the published studies during 1960 – 1970 was that colistin must be used in serious infections where other antimicrobial agents have failed, always with close monitor of renal function, and with precaution in the co-administration of other possible nephrotoxic or neutotoxic agents [2,4]. Subsequently, the considerable difference regarding reporting toxicity of colistin between old and recent studies deserves an explanation. First, the formulations of currently used colistin may be more purified compared with the old ones. The experience that was accumulated from the use of vancomycin may support this possibility. It is known that the concerns about serious and/or common nephrotoxicity of vancomycin overwhelmed the older literature. Second, fluid supplementation and supportive treatment of severely ill patients has been improved nowadays. Third, higher doses of colistin were administered to patients during the first years of its use.

Our study is not without limitations. It is a retrospective study with the inherited problems related to this study design, including difficulties in the determination of colistin associated sensory neurotoxicity. In addition, the number of studied patients is relatively small and there is no control group. However, our study offers insight related to interesting experience from a group of patients who received prolonged treatment with colistin for various infections, mainly as a salvage treatment of persisting and serious infections.

In conclusion, intravenous colistin seems to be a safe therapeutic intervention for serious infections due to multidrug-resistant Gram-negative bacteria even when it is administered for a prolonged duration (more than four weeks). More studies will be needed to further clarify the correct use of this old antibiotic in the 21st century.

Competing interests

The author(s) declare that they have no competing interests.

Authors' contribution

MEF and AM conceived the idea; MR, IAB, KR, and SKK collected the data; all authors contributed in the writing and preparation of the manuscript.

References

1. Conway SP, Etherington C, Munday J, Goldman MH, Strong JJ, Wootton M: **Safety and tolerability of bolus intravenous colistin in acute respiratory exacerbations in adults with cystic fibrosis.** *Ann Pharmacother* 2000, **34(11)**:1238-1242.
2. Koch-Weser J, Sidel VW, Federman EB, Kanarek P, Finer DC, Eaton AE: **Adverse effects of sodium colistimethate. Manifestations and specific reaction rates during 317 courses of therapy.** *Ann Intern Med* 1970, **72(6)**:857-868.
3. Flanagan AD: **Adverse effects of sodium colistimethate.** *Ann Intern Med* 1971, **74(1)**:143-144.
4. Randall RE, Bridi GS, Setter JG, Brackett NC: **Recovery from colistimethate nephrotoxicity.** *Ann Intern Med* 1970, **73(3)**:491-492.
5. Michalopoulos A, Tsiodras S, Rellos K, Melentzopoulos S, Falagas ME: **Colistin treatment in patients with ICU-acquired infections due to multiresistant Gram-negative bacteria: the renaissance of an old antibiotic.** *Clin Microbiol Infect* 2005 in press.
6. Levin AS, Barone AA, Penco J, Santos MV, Marinho IS, Arruda EA, et al.: **Intravenous colistin as therapy for nosocomial infections caused by multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii*.** *Clin Infect Dis* 1999, **28(5)**:1008-1011.
7. Linden PK, Kusne S, Coley K, Fontes P, Kramer DJ, Paterson D: **Use of parenteral colistin for the treatment of serious infection due to antimicrobial-resistant *Pseudomonas aeruginosa*.** *Clin Infect Dis* 2003, **37(11)**:e154-e160.
8. Markou N, Apostolakis H, Koumoudiou C, Athanasiou M, Koutsoukou A, Alamanos I, et al.: **Intravenous colistin in the treatment of sepsis from multiresistant Gram-negative bacilli in critically ill patients.** *Crit Care* 2003, **7(5)**:R78-R83.
9. Gaynes RP, Horan TC: **Surveillance of nosocomial infections. Appendix A: CDC definitions of nosocomial infections.** In *Hospital epidemiology and infection control* Edited by: Mayhall CG. Baltimore: Williams & Wilkins; 1996:1-14.
10. Ryan KJ, Schainuck LI, Hickman RO, Striker GE: **Colistimethate toxicity. Report of a fatal case in a previously healthy child.** *JAMA* 1969, **207(11)**:2099-2101.
11. Price DJ, Graham DI: **Effects of large doses of colistin sulphomethate sodium on renal function.** *Br Med J* 1970, **4(734)**:525-527.
12. Garnacho-Montero J, Ortiz-Leyba C, Jimenez-Jimenez FJ, Barrero-Almodovar AE, Garcia-Garmendia JL, Bernabeu-Wittell M, et al.: **Treatment of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* ventilator-associated pneumonia (VAP) with intravenous colistin: a comparison with imipenem-susceptible VAP.** *Clin Infect Dis* 2003, **36(9)**:1111-1118.
13. Stein A, Raoult D: **Colistin: an antimicrobial for the 21st century?** *Clin Infect Dis* 2002, **35(7)**:901-902.
14. Falagas ME, Kasiakou SK: **Colistin: the revival of polymixins for the management of multidrug-resistant gram-negative bacterial infections.** *Clin Infect Dis* 2005.

Pre-publication history

The pre-publication history for this paper can be accessed here:

<http://www.biomedcentral.com/1471-2334/5/1/prepub>

Publish with **BioMed Central** and every scientist can read your work free of charge

"BioMed Central will be the most significant development for disseminating the results of biomedical research in our lifetime."

Sir Paul Nurse, Cancer Research UK

Your research papers will be:

- available free of charge to the entire biomedical community
- peer reviewed and published immediately upon acceptance
- cited in PubMed and archived on PubMed Central
- yours — you keep the copyright

Submit your manuscript here:
http://www.biomedcentral.com/info/publishing_adv.asp



Nephrotoxicity of intravenous colistin: a prospective evaluation

Matthew E. Falagas^{a,b,c,*}, Konstantinos N. Fragoulis^{a,b}, Sofia K. Kasiakou^a,
George J. Sermaidis^a, Argyris Michalopoulos^{a,d}

^a Alfa Institute of Biomedical Sciences (AIBS), Athens, Greece

^b Department of Medicine, Tufts University School of Medicine, Boston, MA, USA

^c Department of Medicine, 'Henry Dunant' Hospital, Athens, Greece

^d Intensive Care Unit, 'Henry Dunant' Hospital, Athens, Greece

Received 15 August 2005; accepted 3 September 2005

Abstract

Twenty-one patients who received intravenous colistimethate sodium (CMS) for at least 7 days for the treatment of multidrug-resistant Gram-negative bacterial infections were included in a prospective cohort study at 'Henry Dunant' Hospital in Athens, Greece. The mean (\pm standard deviation) and median daily doses, cumulative doses and duration of treatment of intravenous CMS were, respectively, 5.5 (\pm 1.9) and 6 million IU, 90.2 (\pm 52.0) and 72 million IU, and 17.7 (\pm 11.7) and 15 days (range 7–54 days). Three patients (14.3%) developed nephrotoxicity during treatment with CMS. The cumulative dose of administered CMS was statistically correlated with the difference in values of serum creatinine between the end and start of CMS treatment ($r=0.6$, $P=0.004$ by Spearman's test).

© 2005 Elsevier B.V. and the International Society of Chemotherapy. All rights reserved.

Keywords: Colistin; Polymyxin E; Multidrug-resistant Gram-negative bacteria; Infections; Renal dysfunction; Acute renal failure; Acute tubular necrosis; Serum creatinine; Urine creatinine

1. Introduction

Colistimethate sodium (CMS) was re-introduced into clinical practice during the past 7 years as the last therapeutic option for critically ill patients with nosocomial infections due to Gram-negative bacteria, such as *Acinetobacter baumannii* and *Pseudomonas aeruginosa*, sensitive only to polymyxins [1]. Of note is that evidence from recently published studies, which in the majority of cases had a retrospective design or did not focus on toxicity, did not confirm the concerns of the older literature regarding the reported common and severe polymyxin-induced nephrotoxicity [2,3].

2. Methods

2.1. Study design: definitions

A prospective, observational, cohort study was initiated in May 2004 and concluded in May 2005 at 'Henry Dunant' Hospital, a 450-bed tertiary care centre in Athens, Greece. The study was approved by the Institutional Review Board of the hospital. Patients who were seen in consultation by our team and received intravenous CMS were included in the study. The subset of patients who received the antibiotic for at least 7 days was analysed further. Only the first course of intravenous CMS administration per patient was analysed. One milligram of the colistin formulation used is equal to 12 500 international units (IU) (Colomycin[®]; Forest Laboratories[®], Kent, UK). Definitions of infections, clinical outcomes of the infections, and nephrotoxicity were based on previously reported definitions [3].

* Corresponding author at: Alfa Institute of Biomedical Sciences (AIBS), 9 Neapoleos Street, Marousi 151 23, Greece. Tel.: +30 694 61 10 000; fax: +30 210 68 39 605.

E-mail address: matthew.falagas@tufts.edu (M.E. Falagas).

2.2. Laboratory measurements

All available results of renal function tests, including serum creatinine, urea and urinalysis, prior to, during and at the end of CMS treatment or at hospital discharge were recorded. The frequency of laboratory measurements varied among the evaluable patients based on the clinical necessity judged by the consulting physician. In addition, 24-h collections of urine were performed on the first day of CMS treatment (baseline evaluation) and then weekly until cessation of the medication to assess urine creatinine and sodium levels.

3. Results

3.1. Study population: setting

Twenty-six patients were initially included in this study. Five patients were excluded based on the study design, three of them because they died before receiving 7 days of CMS therapy and the other two were lost to follow-up. Thus, 21 patients were analysed further. The various demographic and clinical characteristics of the evaluable patients are summarised in Table 1. No patient had acute renal failure on admission to hospital. One patient had polycystic kidney disease and had undergone kidney transplantation 12 years prior to our evaluation. This patient received three sessions of haemodialysis prior to CMS treatment. He died of a heart attack after he had received 7 days of intravenous CMS therapy owing to mesenteric artery embolism for which he underwent an unsuccessful operation.

3.2. Colistin administration

The mean (\pm standard deviation (S.D.)) and median daily doses of CMS administered intravenously to the patients were 5.5 (\pm 1.9) and 6 million IU (range 3–9 million IU). The mean (\pm S.D.) and median cumulative doses of medication were 90.2 (\pm 52.0) and 72 million IU (range 21–231 million IU). The range of the duration of intravenous CSM treatment was 7–54 days; the mean (\pm S.D.) and median durations were 17.7 (\pm 11.7) and 15 days. In the subset of eight patients with a serum creatinine concentration above 1.2 mg/dL at the initiation of CMS treatment, the mean (\pm S.D.) and median daily doses of medication were 4.4 (\pm 2) and 3 million IU (range 3–9 million IU), and the mean (\pm S.D.) and median durations of administration were 16.5 (\pm 7.6) and 17.5 days (range 7–29 days).

3.3. Concomitant antimicrobial treatment

The majority of patients included in the study received an additional antibiotic with a spectrum against Gram-negative pathogens concomitantly with intravenous CMS. β -Lactams were the most commonly administered antibiotics. Specifically, meropenem was given to 17 patients,

Table 1

Demographic and clinical characteristics of patients evaluated for colistin-induced nephrotoxicity ($n=21$)

Characteristics of patients	Mean \pm S.D. (range) or n (%)
Demographics	
Age (years)	67 \pm 16 (30–91)
Sex (male)	12 (57%)
Co-morbidity	
Malignancy	4 (19%)
Heart dysfunction	15 (71%)
Lung disorder	6 (29%)
Diabetes mellitus	5 (24%)
Urogenital disorders	5 (24%)
Haemodialysis	1 (5%)
Hepatitis B or C	2 (10%)
AIDS	1 (5%)
Neurological disorders	8 (38%)
Previous hospitalisation	13 (62%)
Prior antibiotic use	20 (95%)
Steroid treatment	4 (19%)
Blood transfusion	11 (52%)
Radiation	1 (5%)
Prosthetic material	10 (48%)
Prior surgery ^a	14 (67%)
Orthopaedic	8/20 (40%)
Intestinal	5/20 (25%)
Cardiac/vascular	5/20 (25%)
Central nervous system	2/20 (10%)
Admission to the ICU	17 (81%)
APACHE II score on admission to ICU	19 \pm 5 (8–30)
APACHE II score on first day of CMS treatment	19 \pm 4 (12–14)
Mechanical ventilation support	15 (71%)
Duration of mechanical ventilation support (days)	14 \pm 8 (4–30)
Bronchoscopy	3 (14%)
Tracheostomy	12 (57%)
Rhinogastric tube	8 (38%)
Duration of ICU stay (days)	26 \pm 11 (8–42)
Duration of hospitalisation (days)	53 \pm 45 (18–189)

ICU, Intensive Care Unit; CMS, Colistimethate sodium.

^a 14 of the 21 eligible patients underwent 20 different surgical procedures.

piperacillin/tazobactam to 3 patients, cefepime to 2 patients and ampicillin/sulbactam to 1 patient (2 patients received two additional antibiotics with a spectrum against Gram-negative bacteria at different periods during CMS treatment).

3.4. Outcome of infections

Seventeen of the 21 (81%) evaluable patients had microbiologically documented infections. Overall, 23 different strains of multidrug-resistant Gram-negative microorganisms were isolated from the 17 patients with microbiologically documented infections. The predominant pathogens were *A. baumannii* (12 isolates) and *P. aeruginosa* (8 isolates). The most common types of infection were pneumonia (6), bacteraemia (4) and urinary tract infection (3). Clinical response of the infection (cure and improvement) was observed in 11 (52.4%) of the 21 patients (cure 6/21 patients (28.6%)

and improvement 5/21 patients (23.8%). The all-cause in-hospital mortality of the cohort was 47.6% (10/21 patients).

3.5. Nephrotoxicity

Measurements of serum creatinine before the initiation of intravenous CMS were available in a subset of 16 patients. The mean (\pm S.D.) and median serum creatinine levels observed in this group were 1.3 (\pm 0.8) and 1.0 mg/dL. The mean (\pm S.D.) and median serum creatinine concentrations observed in the entire group of patients on the first day of CMS administration were 1.1 (\pm 0.6) and 0.9 mg/dL (range 0.4–2.5 mg/dL). On average, a statistically non-significant increase of 0.2 mg/dL was observed at the end of treatment compared with baseline values. Specifically, the mean (\pm S.D.) and median creatinine levels at the end of treatment were 1.3 (\pm 1.0) and 1.0 mg/dL (range 0.5–3.8 mg/dL) in the studied population.

Nephrotoxicity (according to the study definition) was observed in 3 (14.3%) of the 21 patients. Serum creatinine levels at the initiation and end of CMS treatment, respectively, in this subgroup of three patients who had deterioration of renal function during CMS treatment were 0.7 and 3.5 mg/dL, 0.9 and 3.1 mg/dL, and 2.5 and 3.8 mg/dL. Two of these three patients died, one due to cardiogenic shock related to interventricular septal rupture secondary to a myocardial infarction, and the other due to multiple organ failure secondary to metastatic cancer disease. They had received CMS intravenously for 22 and 13 days for the management of *A. baumannii* pneumonia and central venous catheter-related infection, respectively. An increase, although statistically non-significant, in baseline blood urea levels was observed at the completion of antibiotic treatment with intravenous CMS in the evaluable patients (mean (\pm S.D.)/median (range), 74.3 (\pm 52.4)/52.0 (15–221) mg/dL versus 93.3 (\pm 88.9)/54.0 (17–326) mg/dL; $P=0.99$).

The administered cumulative dose of CMS was statistically correlated with the difference between serum creatinine levels at the end and start of CMS therapy ($r=0.6$, $P=0.004$ by Spearman's test). However, no correlation was found between the cumulative dose of CMS and the difference between blood urea levels at the end and start of CMS treatment. In addition, the mean daily dose of CMS was not correlated with the difference in serum creatinine or blood urea levels at the end and start of CMS treatment.

The mean 24-h urine creatinine and sodium values following 7 days of intravenous treatment with CMS were 0.8 (\pm 0.5) g/24 h (range 0.2–1.7 g/24 h) for creatinine and 297.7 (\pm 169.9) mmol/L (range 86–709 mmol/L) for sodium. Moreover, the results obtained from the first measurement (the seventh day of CMS treatment) of 24-h urine creatinine and sodium were not statistically significantly different between the subset of patients who developed nephrotoxicity compared with the remaining patients ($P=0.96$ for urine creatinine and $P=0.22$ for urine sodium), or between the subgroups of patients with serum creatinine ≤ 1.2 mg/dL and

>1.2 mg/dL ($P=0.07$ for urine creatinine and $P=0.45$ for urine sodium). The same result was also noted for the last measurement of 24-h urine creatinine and sodium during the CMS treatment ($P=0.26$ for urine creatinine and $P=0.98$ for urine sodium for the comparisons between the subgroups of patients with serum creatinine ≤ 1.2 mg/dL and >1.2 mg/dL).

A statistically significant decrease of mean serum sodium concentration was found between the start and end of CMS treatment in the studied population (mean (\pm S.D.)/median (range) serum sodium, 144.2 (\pm 6.9)/143 (132–157) mmol/L versus 142.1 (\pm 6.1)/141 (132–155) mmol/L; $P=0.04$). No difference was found in the serum potassium concentration between the baseline and end of treatment values (mean (\pm S.D.)/median (range) serum potassium, 4.0 (\pm 0.6)/3.9 (2.7–5) mmol/L versus 4.1 (\pm 0.5)/4.2 (3.2–5.2) mmol/L; $P=0.4$).

Evidence of neurotoxicity, including paresthesias, neuromuscular blockade and apnoea, was not observed. In addition, no patient experienced any hypersensitivity reaction during the intravenous administration of CMS.

4. Discussion

The incidence of nephrotoxicity observed in our study is consistent with the results reported in other recently published prospective studies that focused on the effectiveness but not the toxicity of colistin [4,5]. However, the observed correlation between the administered cumulative dose of CMS and the difference in values of serum creatinine between the end and start of treatment is an interesting finding of our study, which confirms old statements regarding the dose dependency of colistin-induced nephrotoxicity [6]. Moreover, based on our data, we may further assume that the duration of administration also plays a fundamental role in the development of nephrotoxicity.

The nephrotoxicity of colistin has been primarily associated with its chemical structure. The D-amino acid and fatty acid components of the colistin molecule possibly represent the parts responsible for toxicity [1]. The proposed mechanism by which colistin induces its nephrotoxic effects, including acute tubular necrosis, is closely related to its mechanism of action against Gram-negative bacteria. Specifically, colistin increases the tubular epithelial cell membrane permeability, resulting in an increased influx of cations, anions and water, leading to cell swelling and lysis [7].

Although our study had a prospective design, the relatively small number of studied patients and the absence of a control group are major limitations. In addition, the confounding effects of other potentially co-administered nephrotoxic agents and underlying medical conditions could have resulted in alterations of renal function. However, this would lead to an overestimation of the toxicity of CMS.

In conclusion, intravenous administration of CMS did not lead to nephrotoxicity in a large proportion of patients in this prospective study. However, our study clearly shows that

there is an association between the cumulative dose of colistin and an increase in serum creatinine concentration, suggesting the potential for adverse renal effects of the antibiotic. Thus, caution should be taken to avoid concomitant exposure to other potential nephrotoxic agents. In addition, close monitoring of renal function is recommended during treatment with polymyxins.

Acknowledgment

We thank Mrs Antigoni Nenti, RN, for help with data entry.

References

- [1] Falagas ME, Kasiakou SK. Colistin: the revival of polymyxins for the management of multidrug-resistant gram-negative bacterial infections. *Clin Infect Dis* 2005;40:1333–41.
- [2] Berlana D, Llop JM, Fort E, Badia MB, Jodar R. Use of colistin in the treatment of multiple-drug-resistant gram-negative infections. *Am J Health Syst Pharm* 2005;62:39–47.
- [3] Kasiakou SK, Michalopoulos A, Soteriades ES, Samonis G, Sermaides GJ, Falagas ME. Combination therapy with intravenous colistin for the management of infections due to multidrug-resistant Gram-negative bacteria in patients without cystic fibrosis. *Antimicrob Agents Chemother* 2005;49:3136–46.
- [4] Garnacho-Montero J, Ortiz-Leyba C, Jimenez-Jimenez FJ, Barrero-Almodovar AE, Garcia-Garmendia JL, Bernabeu-Wittel IM. Treatment of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* ventilator-associated pneumonia (VAP) with intravenous colistin: a comparison with imipenem-susceptible VAP. *Clin Infect Dis* 2003;36:1111–8.
- [5] Linden PK, Kusne S, Coley K, Fontes P, Kramer DJ, Paterson D. Use of parenteral colistin for the treatment of serious infection due to antimicrobial-resistant *Pseudomonas aeruginosa*. *Clin Infect Dis* 2003;37:e154–60.
- [6] Hoeprich PD. The polymyxins. *Med Clin North Am* 1970;54:1257–65.
- [7] Berg JR, Spilker CM, Lewis SA. Effects of polymyxin B on mammalian urinary bladder. *J Membr Biol* 1996;154:119–30.